



# 第三代核酸疫苗技术颠覆性创新，开拓千亿蓝海市场

医药行业 mRNA 产业链深度报告 | 2022.7.29

中信证券研究部

核心观点



**陈竹**  
医疗健康产业首席分析师  
S1010516100003



**韩世通**  
创新供应链行业首席分析师  
S1010522030002



**朱奕彰**  
医疗健康分析师  
S1010521090004

**mRNA 技术疫苗弯道超车，颠覆全球疫苗产业格局；Omicron 毒株或将引导新冠疫情泛流感化，mRNA 疫苗序贯接种加强针有效率保持领先；核酸序列修饰和递送载体构成 mRNA 疫苗核心研发壁垒，上游酶原料国产替代空间广阔。我们预测新冠 mRNA 疫苗 2022 年市场规模有望达到 460 亿美元，非新冠 mRNA 市场规模有望在 2025 年达到 281 亿美元，mRNA 产业链市场前景广阔；建议关注智飞生物（重组蛋白新冠疫苗 EUA，入股深信生物布局新一代 mRNA 疫苗技术）、康希诺（A/H）（单针腺病毒载体新冠疫苗获批放量，mRNA 疫苗研发已处于临床 II 期阶段）、沃森生物（与艾博合作研制 mRNA 路径新冠疫苗，目前正处于临床三期）、康泰生物（与嘉晨西海合作 mRNA 疫苗研发）。非上市公司中，建议关注艾博生物（新冠 mRNA 疫苗 ARCoV 曙光将至）、斯微生物（拥有独家 LPP 递送载体技术）、嘉晨西海（自复制 mRNA 肿瘤疫苗新锐）、瑞吉生物（全球首款冻干型 Omicron 新冠 mRNA 疫苗进入临床阶段）、蓝鹊生物（专注于 mRNA 药物早期创新研究）。同时建议关注 mRNA 疫苗产业链。**

**mRNA 技术疫苗弯道超车，颠覆全球疫苗产业格局。**mRNA 疫苗相比传统疫苗具备有效性高、生产成本低等优势。相比传统疫苗（减毒、灭活、重组亚单位等疫苗），mRNA 疫苗生产工艺简单、无需细胞培养或动物源基质、合成速度快、成本低。从作用机制上讲，跟传统灭活疫苗相比，传统疫苗是直接将抗原蛋白注射进入人体，引起免疫反应，因其成熟的技术和研发生产经验，不良反应率较低，简单说更安全；而 mRNA 是将编码病毒抗原的 mRNA 注入体内，由人体自身细胞产生对应的抗原，以此激活特异性免疫。灭活疫苗呈递抗原的过程是一次性的，此后不会有新增抗原。而 mRNA 疫苗抗原呈递的过程是短暂可持续的，保护效率相对更高。但相比同属核酸疫苗的 DNA 疫苗，mRNA 疫苗发挥作用无需进入细胞核，没有整合至宿主基因组的风险，且为一过性表达，半衰期可以通过修饰进行调整。

**Omicron 毒株或将引导新冠疫情泛流感化，mRNA 疫苗序贯接种加强针有效率保持领先。**目前研究数据显示临床效果较好的方案是混合接种，序贯接种激发的免疫反应明显高于同种疫苗接种，选择其他技术路线的疫苗进行加强免疫有可能打破灭活疫苗的保护性免疫反应瓶颈。所以进行 mRNA、腺病毒载体以及重组蛋白的加强接种有望进一步提高疫苗对人群的保护率。mRNA 疫苗凭借研发速度快、有效率高优势，在加强针市场有望继续保持领先地位。

**核酸序列修饰和递送载体构成 mRNA 疫苗核心研发壁垒，上游酶原料国产替代空间广阔。**mRNA 疫苗的生产过程主要包括 DNA 原液制备、mRNA 原液制备、mRNA 制剂组装三大环节；mRNA 疫苗研发企业的技术差异主要体现在核酸序列修饰设计和递送载体成分及组装，构成其核心技术壁垒。质粒生产环节工艺成熟外包化程度高，品牌+质量构建质粒生产商核心壁垒。酶原料占据上游原材料主要成本，加帽酶等关键酶供应仍由国外厂商主导，新冠疫情带来的本地供应链需求加速国产替代。mRNA 序列设计优化对数据库和算法要求高，“AI+高通量验证法”将成为研发平台基础设施，头部药企积极引入序列优化云计算平台，与 AI 科技公司合作构建数据和算法壁垒。LNP 载体是主流 mRNA 疫苗递送载体，阳离子脂质设计构成 LNP 核心技术，具有专利保护壁垒。mRNA 疫苗制剂生产设备技术壁垒高，国外厂商 KNAUER 和 Aquarius 等占据主导地位。

**他山之石——海外三大 mRNA 巨头经验借鉴：多联多价疫苗/疑难传染病种疫苗/肿瘤治疗疫苗等领域进展可期。**Moderna、BioNTech、CureVac 分别拥有 45、31、14 条 mRNA 疫苗研发管线，并分别有 26、19、4 款产品进入临床，

引领 mRNA 疫苗技术商业化进展。采用 mRNA 技术有望攻克传统疫苗技术难以解决的疑难传染病种，Moderna 的 RSV 疫苗 mRNA-1345、CMV 疫苗 mRNA-1647 已进入 III 期临床；BioNTech 拥有丰富的 mRNA 肿瘤疫苗管线，黑色素瘤 mRNA 疫苗 BNT111 于 2021 年 11 月被 FDA 授予快速通道资格，2022 年 6 月公布的 BNT122 I 期临床数据展现出良好的疗效和安全性；COVID-19+流感+RSV 等多联多价 mRNA 疫苗也是重要研发方向；CureVac 最早深耕 mRNA 领域，拥有丰富的 693 项专利和独家流动生产车间 The RNA Printer，覆盖 mRNA 研发生产全流程。

**mRNA 疫苗技术具备公共安全战略属性，国内企业积极布局 mRNA 技术研发平台。**mRNA 作为最新一代疫苗技术在新冠疫情中验证了其在传染病防控中的巨大潜力和对公共安全的战略意义，政策积极鼓励国产企业研发 mRNA 疫苗，自主掌握 mRNA 疫苗研发技术的平台符合政策导向，大量资本涌入支持国产 mRNA 疫苗企业发展；新冠 mRNA 疫苗研发成为国产 mRNA 技术平台的起点，并带动 mRNA 产业链的国产替代进程，将同步提高国产企业在 CGT 领域的技术积累和产业发展。沃森/艾博的新冠 mRNA 疫苗 ARCoV III 期临床已于 2022 年 2 月完成入组，等待揭盲。复星医药引入 BioNTech 的 mRNA 新冠疫苗 BNT162b2 于 2021 年 1 月在香港获批紧急使用，2021 年销售超 10 亿元，II 期临床数据显示接种 1 个月后中和抗体 GMT 提升约 60 倍，且安全性、耐受性良好。2022 年 1 月 28 日，沃森生物与蓝鹊生物签署“新冠变异株 mRNA 疫苗技术开发及商业化合作协议”，双方将共同开发新冠变异株单价或多价 mRNA 疫苗。2022 年 6 月 27 日，瑞吉生物全球首款冻干型新冠奥密克戎株 mRNA 疫苗进入临床阶段。

**新冠 mRNA 疫苗 2022 年市场规模约 460 亿美元，非新冠 mRNA 市场规模有望在 2025 年达到 281 亿美元。**mRNA 药物可分为 3 类，预防性疫苗、治疗性疫苗和治疗性药物，在传染病预防、癌症治疗和蛋白替代等领域空间广阔。目前处于临床阶段的 mRNA 治疗性疫苗及药物有望陆续进入市场，预计 2025 年市场规模将达到 281 亿美元。预防性疫苗仍为 mRNA 市场基石（大概 40% 的市场占比）。预计蛋白替代及补充治疗的贡献也将达到 40%，肿瘤疫苗贡献约 20% 的 mRNA 市场份额。随着 mRNA 其他疗法的陆续上市，包括过敏免疫治疗、再生医学疗法（基因编辑）、医美等，mRNA 市场规模有望持续扩容。

**风险因素：**国产新冠 mRNA 疫苗研发不及预期风险；mRNA 技术发展不确定性风险；新冠病毒变异株导致疫情形势变化不确定性风险；市场竞争加剧导致新冠疫苗销售不及预期风险。

**投资策略：**我们强烈看好疫苗板块的投资机会。按照目前的重症率推演，Omicron 大概率会成为泛流感化，参考流感疫苗市场，加强针疫苗的需求具备一定的永续性，估值有望得到重塑。此外，mRNA 技术疫苗弯道超车，颠覆全球疫苗产业格局。核酸序列修饰和递送载体构成 mRNA 疫苗核心研发壁垒，上游酶原料国产替代空间广阔。**新冠 mRNA 疫苗 2022 年市场规模有望达到 460 亿美元，非新冠疫苗 mRNA 市场规模有望在 2025 年达到 281 亿美元，市场空间广阔。**建议关注智飞生物（重组蛋白新冠疫苗 EUA，入股深信生物布局新一代 mRNA 疫苗技术）、康希诺（A/H）（单针腺病毒载体新冠疫苗获批放量，mRNA 疫苗研发已处于临床 II 期阶段）、沃森生物（与艾博合作研制 mRNA 路径新冠疫苗，目前正处于临床三期）、康泰生物（与嘉晨西海合作 mRNA 疫苗研发）。非上市公司中，建议关注艾博生物（新冠 mRNA 疫苗 ARCoV 曙光将至）、斯微生物（拥有独家 LPP 递送载体技术）、嘉晨西海（自复制 mRNA 肿瘤疫苗新锐）、瑞吉生物（全球首款冻干型 Omicron 新冠 mRNA 疫苗进入临床阶段）、蓝鹊生物（专注于 mRNA 药物早期创新研究）；同时建议关注 mRNA 疫苗产业链，上市公司中包括金斯瑞（mRNA 疫苗质粒生产商）、诺唯赞（供应 mRNA 疫苗酶原料）、键凯科技（LNP 原料/聚乙二醇衍生物生产商）、东富龙/楚天科技/森松国际（mRNA 疫苗生产设备一体化供应商），以及非上市公司中的兆维科技、近岸蛋白、恺佻生物等。

**重点公司盈利预测、估值及投资评级**

简称	代码	收盘价	EPS				PE				评级
			21	22E	23E	24E	21	22E	23E	24E	
智飞生物	300122.SZ	103.93	6.38	6.26	7.32	8.53	16	17	14	12	买入
康希诺	688185.SH	161.11	7.74	3.19	6.21	8.59	21	51	26	19	买入
沃森生物	300142.SZ	42.62	0.77	0.97	1.25		55	44	34		买入
键凯科技	688356.SH	241.00	2.93	4.05	5.60	7.67	82	60	43	31	买入
楚天科技	300358.SZ	16.44	0.98	1.18	1.41	1.76	17	14	12	9	买入

资料来源: Wind, 中信证券研究部预测

注: 股价为 2022 年 7 月 27 日收盘价 (元)

## 目录

<b>第三代疫苗时代来临，mRNA 技术大放异彩</b> .....	<b>8</b>
新冠疫情推动 mRNA 技术大露锋芒 .....	8
回顾 mRNA 疫苗的“明星”之路.....	10
mRNA 技术疫苗弯道超车，颠覆全球疫苗产业格局.....	12
<b>mRNA 上游生产过程及产业链龙头企业概览</b> .....	<b>14</b>
金斯瑞：全球领先的基因合成领域龙头企业 .....	21
诺唯赞：国内生物试剂领域领先企业 .....	24
键凯科技：国际化聚乙二醇衍生物研发生产龙头 .....	27
近岸蛋白：专注重组蛋白应用解决方案 .....	29
上海兆维：修饰核苷核心供应商 .....	31
<b>他山之石——海外三大 mRNA 巨头</b> .....	<b>32</b>
mRNA 三巨头之 Moderna.....	32
mRNA 三巨头之 BioNTech.....	36
mRNA 三巨头之 CureVac .....	40
mRNA 三巨头的发展路径不同，序列结构和递送系统是未来竞争重点.....	42
mRNA 疫苗为新兴技术，研发风险依然高企 .....	42
（一）CureVac 三期失败原因分析 .....	42
（二）Moderna 流感疫苗数据不如预期.....	43
<b>风起云涌——国内 mRNA 疫苗公司</b> .....	<b>44</b>
新冠疫情推动 mRNA 技术来到舞台中央.....	44
艾博生物：新冠 mRNA 疫苗 ARCoV 曙光将至.....	45
复星医药：引进 BioNTech 新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 .....	48
斯微生物：拥有独家 LPP 递送载体技术 .....	49
嘉晨西海：自复制 mRNA 肿瘤疫苗新锐.....	51
瑞吉生物：全球首款冻干型 Omicron 新冠 mRNA 疫苗进入临床阶段 .....	53
蓝鹊生物：专注于 mRNA 药物早期创新研究.....	54
<b>mRNA 技术未来发展的趋势及展望</b> .....	<b>55</b>
肿瘤疫苗契合治疗需求，龙头企业布局丰富 .....	58
蛋白替代及补充治疗应用领域广泛，市场空间广阔 .....	62
再生疗法等应用领域仍有待发掘，未来可期 .....	65
<b>风险因素</b> .....	<b>65</b>
<b>投资策略</b> .....	<b>65</b>

## 插图目录

图 1: 全球新冠疫苗接种情况.....	8
图 2: 疫苗技术的发展历程 .....	9
图 3: BNT162b2 Study C4591001 临床研究结果 .....	10
图 4: mRNA 疫苗的发展历史 .....	11
图 5: LNP 包封的 mRNA 疫苗示意图 .....	11
图 6: mRNA 疫苗工作原理示意图.....	12
图 7: 多款新冠疫苗三期临床分析数据详细对比.....	13
图 8: 2 剂病毒载体疫苗接种后继续接种同型疫苗与加强接种 mRNA 疫苗的效果对比..	13
图 9: mRNA 技术的潜在应用领域和策略.....	14
图 10: mRNA 疫苗生产过程、成本及产业链分析.....	15
图 11: 质粒构建及 DNA 模板体外转录 mRNA 示意图 .....	16
图 12: 加帽的一步法和两步法途径 .....	17
图 13: mRNA 疫苗的序列优化设计及其效果 .....	18
图 14: mRNA 序列设计优化概览 .....	18
图 15: LNP 作为递送载体的 mRNA 制剂结构示意图.....	20
图 16: LNP 递送系统专利格局.....	20
图 17: 金斯瑞发展历程 .....	21
图 18: 金斯瑞股价复盘（港元/股） .....	22
图 19: 金斯瑞蓬勃生物与沃森生物、艾博生物就 mRNA 项目达成战略合作 .....	22
图 20: 金斯瑞蓬勃生物 GCT CDMO 产能扩张规划 .....	23
图 21: 金斯瑞 2013-2021 年营收稳健增长 .....	23
图 22: 金斯瑞四大板块业务收入拆分占比 .....	24
图 23: 金斯瑞毛利率及三项费用率 .....	24
图 24: 金斯瑞 2013-2021 年地区收入拆分占比 .....	24
图 25: 诺唯赞发展历程 .....	25
图 26: 诺唯赞公司架构 .....	25
图 27: 诺唯赞 2017-2022Q1 营收及归母净利润.....	26
图 28: 诺唯赞 2017-2021 营收结构拆分 .....	27
图 29: 诺唯赞 2017-2022Q1 毛利率净利率及三项费用率 .....	27
图 30: 键凯科技研发部门架构.....	27
图 31: 聚乙二醇 PEG 的作用领域.....	28
图 32: 键凯科技 2017-2022Q1 营收及归母净利润 .....	28
图 33: 键凯科技 2017-2022Q1 毛利率净利率及三项费用率.....	29
图 34: 近岸蛋白 2018-2021H1 营收及归母净利润.....	29
图 35: 近岸蛋白 2018-2021H1 各业务收入拆分（百万元） .....	30
图 36: 近岸蛋白 2018-2021H1 各业务占比 .....	30
图 37: 近岸蛋白酶及试剂产品生产工艺流程.....	30
图 38: 上海兆维发展历程.....	31
图 39: 上海兆维核苷酸及修饰核苷产品线 .....	32
图 40: Moderna 发展历程 .....	33
图 41: Moderna 股价复盘（美元/股） .....	33
图 42: Moderna 2020-2022Q1 营收及净利润（人民币亿元） .....	34
图 43: Moderna 预防性疫苗研发管线.....	35

图 44: Moderna 其它研发管线.....	36
图 45: BioNTech 发展历程.....	37
图 46: BioNTech 历史股价走势 (美元每股).....	37
图 47: BioNTech 2020-2022Q1 营收及净利润 (人民币亿元).....	38
图 48: BioNTech 技术平台.....	38
图 49: BioNTech 肿瘤研发管线.....	39
图 50: BioNTech 传染病研发管线.....	39
图 51: CureVac 历史股价走势 (美元/每股).....	40
图 52: CureVac 2018-2022Q1 营收、净利润及研发支出 (人民币亿元).....	41
图 53: CureVac 研发管线.....	41
图 54: 艾博生物公司发展历程.....	45
图 55: 沃森生物股价走势图.....	48
图 56: 复星生物新冠 mRNA 疫苗引进过程.....	48
图 57: 复星医药股价走势图.....	49
图 58: 公司发展历程.....	50
图 59: 嘉晨西海发展历程.....	52
图 60: mRNA 市场规模估算.....	56
图 61: mRNA 技术临床试验项目.....	57
图 62: mRNA 应用领域.....	57
图 63: 各洲 2020 和 2024E 癌症新发病例 (百万).....	58
图 64: 全球 2005-2040E 老龄化趋势 (%).....	58
图 65: 2011-2025E 全球肿瘤治疗支出 (十亿美元).....	58
图 66: mRNA 临床试验阶段分布.....	59
图 67: 不同肿瘤抗原的示意图.....	60
图 68: 全球肿瘤疫苗市场规模.....	62
图 69: mRNA 蛋白替代及补充疗法原理.....	62
图 70: 肿瘤内免疫循环示意图.....	63
图 71: 蛋白替代市场规模预测.....	65

## 表格目录

表 1: mRNA 疫苗的优势.....	12
表 2: 新冠 mRNA 疫苗生产成本拆分.....	15
表 3: 新冠 mRNA 疫苗原材料成本拆分.....	16
表 4: Moderna 和 BioNTech 新冠疫苗的序列设计对比.....	19
表 5: 四种 RNA 产品 LNP 组分对比.....	21
表 6: 诺唯赞创始团队同出院校, 核心成员资历深厚.....	26
表 7: mRNA 三巨头疫苗研发路径对比.....	42
表 8: 海外三家龙头 mRNA 企业疫苗对比.....	43
表 9: 国内 mRNA 疫苗相关公司梳理.....	44
表 10: 公司高管团队经验丰富.....	45
表 11: 艾博生物历次融资情况.....	46
表 12: 艾博生物专利.....	46
表 13: 艾博生物产品管线.....	47
表 14: 国内新冠 mRNA 疫苗研发进展.....	49

表 15: 斯微生物历次融资情况.....	50
表 16: 斯微生物专利和软件著作权 .....	50
表 17: 斯微生物产品管线.....	51
表 18: 斯微生物肿瘤疫苗临床进度 .....	51
表 19: 嘉晨西海历次融资情况.....	52
表 20: 嘉晨西海专利一览.....	52
表 21: 嘉晨西海已与多家上市公司开展合作.....	53
表 22: 瑞吉生物历次融资情况.....	53
表 23: 瑞吉生物专利情况部分展示 .....	54
表 24: 蓝鹊生物历次融资情况.....	55
表 25: 公司核心研发管线.....	55
表 26: 肿瘤疫苗临床进展.....	60
表 27: 已公布的肿瘤疫苗临床结果 .....	61
表 28: 瘤内免疫治疗临床进展.....	64
表 29: 其他蛋白替代治疗临床进展 .....	64

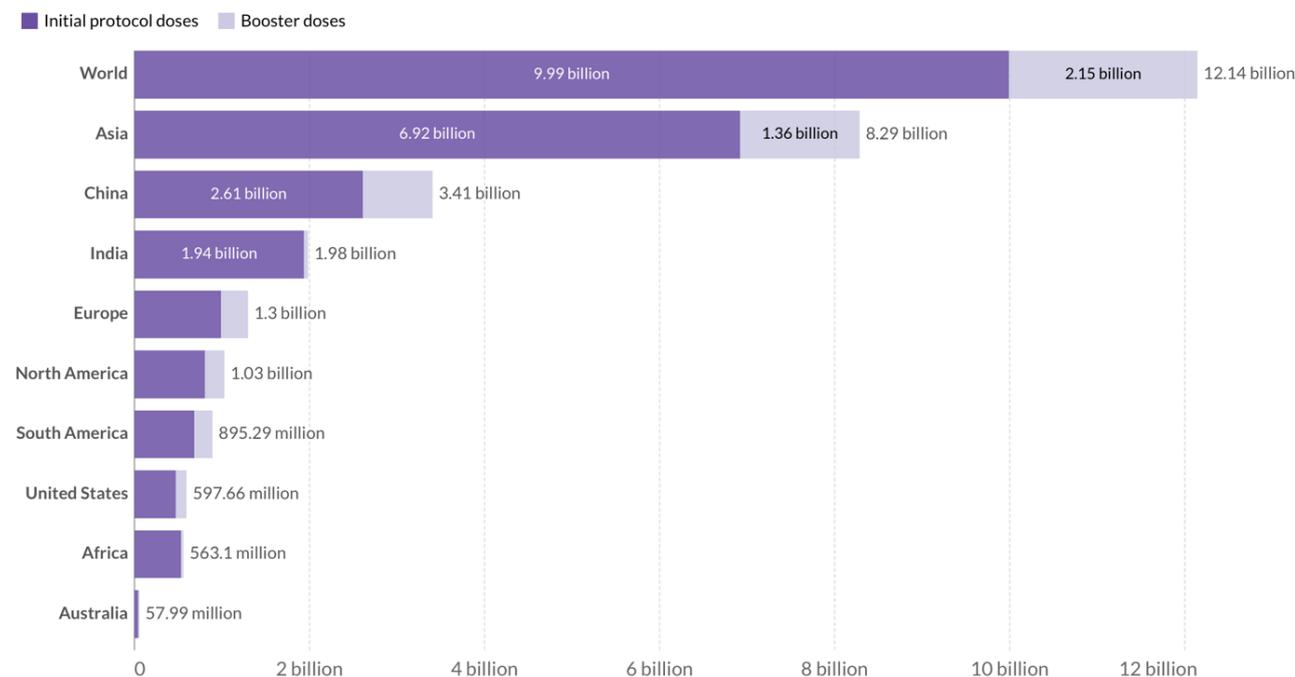
## ■ 第三代疫苗时代来临，mRNA 技术大放异彩

自新冠疫情出现以来，mRNA 疫苗一举走红成为全球欢迎的明星产品。2020 年，新冠肺炎在全球爆发，即使到 2022 年，Omicron 等各个突变体仍然在全球传播。在竞速开发疫苗的道路上，各种技术路线百花齐放。不到一年时间，mRNA 疫苗得到快速发展通过临床试验并于 2021 年获得美国 FDA 授权的紧急使用许可（EUA），并随后正式获批。根据各公司官网，BioNTech 与 Moderna 的 mRNA 疫苗针对新冠原始毒株保护率均超过 90%，为当时有效率最高的新冠疫苗，在全球疫情防控中起着重要作用。

### 新冠疫情推动 mRNA 技术大露锋芒

接种疫苗构建群体免疫，是应对疫情的必要防控方式。对于所有传染性疾病而言，注射疫苗进行预防是性价比最高的手段，具备非常强的卫生经济学属性。根据 Our World in Data 统计，截止 2022 年 7 月 9 日，全球累计新冠疫苗接种量已超过 121 亿剂，61.28% 的人口完成了全程基础免疫接种。根据国家卫健委公布数据，截至 2022 年 7 月 9 日，中国接种新冠疫苗超过 34 亿剂；接种总人数 12.9 亿人，其中完成全程接种人数 12.6 亿人，接种覆盖率和全程接种覆盖率分别达约 92%、89%；完成加强免疫接种 7.9 亿人，其中序贯加强免疫接种超 4000 万人；60 岁以上老年人接种覆盖人数和全程接种人数分别占约 88%、83%。中国新冠疫苗接种率在主要国家中位居前列。

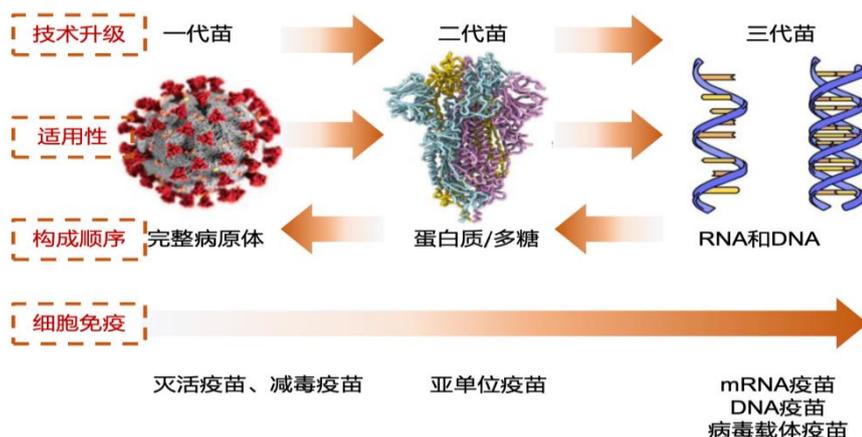
图 1：全球新冠疫苗接种情况



资料来源：Our World in Data. 数据截至 2022 年 7 月 9 日

**mRNA 疫苗为第三代疫苗技术，新冠 mRNA 疫苗首次验证该技术平台。**灭活疫苗是经典的第一代疫苗，灭活疫苗的生产和使用已经相当成熟，目前我国使用的大部分疫苗都属于灭活疫苗；第二代疫苗即亚单位基因工程疫苗，这种疫苗安全性大大提高，近些年也有产品陆续问世；而包括 mRNA 疫苗在内的核酸疫苗，属于第三代疫苗技术。目前，美国 FAD 已批准乙肝疫苗等 10 余种核酸疫苗进入临床试验，这预示核酸疫苗在 21 世纪或将成为人类和动物抵抗疾病的有利武器，而在 2020 年开始这场的新冠疫情中，mRNA 疫苗技术真正登上舞台。

图 2：疫苗技术的发展历程



资料来源: Tahamtan E. An Overview of History, Evolution, and Manufacturing of Various Generations of Vaccines. J Arch Mil Med. 2017;5(3):e12315. doi: 10.5812/jamm.12315

**mRNA 疫苗研发速度快，打破传统疫苗漫长研发周期。**新冠病毒基因序列于 2020 年 1 月 11 日公布，Moderna 公司于 1 月 13 日完成 mRNA 疫苗序列研究工作，2 月 7 日完成首批样品的制备，mRNA-1273 产品于当年 3 月 3 日进入 I 期临床，并于 3 月 16 日完成首例受试者接种。相比传统疫苗，mRNA 疫苗借助其平台化研发速度快的优势，在大型突发性传染病的防控中发挥重要作用，成为全球首个进入临床的新冠疫苗。2020 年 12 月 2 日，英国首先批准了 Pfizer/BioNTech 新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 紧急使用授权，随后 FDA 于 11 日和 18 日分别批准了 Pfizer/BioNTech 和 Moderna 的新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 和 mRNA-1273 的紧急使用授权。2021 年 8 月 23 日和 2022 年 1 月 31 日，基于新冠疫情形势和 mRNA 疫苗优异的临床数据，FDA 完全批准了 Comirnaty(BNT162b2) 和 Spikevax (mRNA-1273) 的上市使用。

图 3: BNT162b2 Study C4591001 临床研究结果

**Table 6. Final Analysis of Efficacy of BNT162b2 Against Confirmed COVID-19 From 7 Days After Dose 2 in Participants Without Evidence of Prior SARS-CoV-2 Infection, Evaluable Efficacy Population**

Pre-specified Age Group	BNT162b2 N <sup>a</sup> = 18198 Cases n1 <sup>b</sup> Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Placebo N <sup>a</sup> = 18325 Cases n1 <sup>b</sup> Surveillance Time <sup>c</sup> (n2 <sup>d</sup> )	Vaccine Efficacy % (95% CI)	Met Predefined Success Criterion*
All participants	8 2.214 (17411)	162 2.222 (17511)	95.0 (90.3, 97.6) <sup>e</sup>	Yes
16 to 55 years	5 1.234 (9897)	114 1.239 (9955)	95.6 (89.4, 98.6) <sup>f</sup>	NA
>55 years	3 0.980 (7500)	48 0.983 (7543)	93.7 (80.6, 98.8) <sup>f</sup>	NA

\*Success criterion: the posterior probability that true vaccine efficacy > 30% conditioning on the available data is >99.5% at the final analysis

<sup>a</sup> N = number of participants in the specified group.

<sup>b</sup> n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

<sup>e</sup> Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time.

<sup>f</sup> Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.

资料来源: FDA, 中信证券研究部

**新冠 mRNA 疫苗有效率出色, BNT162b2 成为 2021 年度新晋药王。**2020 年 11 月 18 日,辉瑞发布了 BNT162b2 的 III 期临床试验结果,结果显示疫苗整体保护率高达 95%。2021 年 3 月 31 日, Moderna 发布了 mRNA-1273 的 III 期临床试验结果,结果显示疫苗整体保护率达到 94.1%。从临床数据来看, BioNtech 与 Moderna 的 mRNA 疫苗保护率为目前有效率最高的新冠疫苗,出色的保护效果使得该两款 mRNA 畅销全球。根据辉瑞 2021 年财报,其新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 全球范围内(除 BioNtech 负责的德国、土耳其和复星医药负责的大中华区外)的销售额为 367.81 亿美元,成为 2021 年度新晋药王。Moderna 的 mRNA-1273 2021 年度全球销售额达 176.75 亿美元。

## 回顾 mRNA 疫苗的“明星”之路

**mRNA 技术探索历经半世纪, 21 世纪初起步商业化探索。**1961 年,首次发现 mRNA 并使用鱼精蛋白作为 RNA 递送系统; 1978 年,脂质体被应用转染到人和小鼠细胞以表达相关蛋白; 1984 年,首次利用一种来自病毒的 RNA 合成酶成功合成了具有生物活性的 mRNA; 1990 年, Wolff 等人发现在小鼠肌肉组织中注射含有特定基因的质粒 DNA 或 mRNA,小鼠组织局部会产生该基因编码的蛋白产物; 1995 年, mRNAs 被用于肿瘤免疫治疗。随后在 2000 年, CureVac 创立; 2005 年, BioNTech 创立; 2010 年, Moderna 创立; 2016 年, 斯微生物成立; 2019 年, 艾博生物、珠海丽凡达生物相继成立; 2020 年, 新冠 mRNA 疫苗上市。

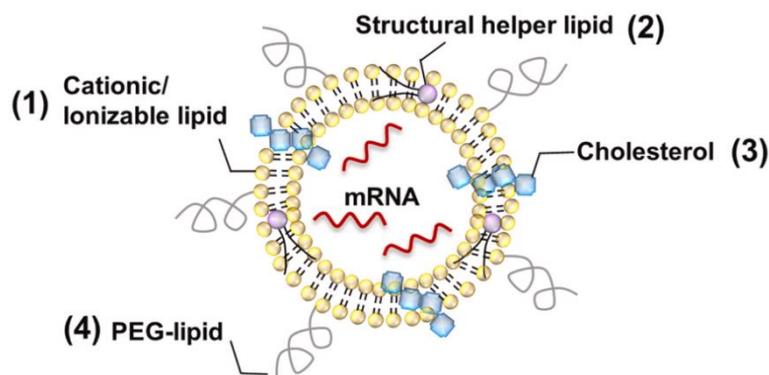
图 4: mRNA 疫苗的发展历史

	1960-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2020
mRNA	发现mRNA	-	mRNA实现实验室合成	在小鼠中进行mRNA治疗	发现修饰的RNA可逃脱自然免疫	首个mRNA疫苗临床试验（狂犬病感染）
基于脂质的输送系统	脂质体被首次生产出来	脂质体用于疫苗输送	-	-	四种组成的纳米脂质颗粒出现	首个脂质纳米颗粒的药物获批
mRNA与脂类	-	首次将脂质体包裹的mRNA输送到细胞中	首次将脂质体包裹的mRNA输送到小鼠体内	首个mRNA流感疫苗应用于小鼠	-	首个基于脂质纳米颗粒mRNA流感疫苗的临床试验启动

资料来源: Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines[J]. Nature, 597(7876):318-324, 中信证券研究部

**递送技术/核酸修饰技术等发展带动 mRNA 技术落地，并构成企业研发核心壁垒。**早期 mRNA 不稳定性问题和递送难题导致研究进展缓慢，脂质纳米颗粒 LNP 递送技术和假尿嘧啶替换技术奠定 mRNA 技术落地基础。递送载体对改善 mRNA 疫苗的稳定性和翻译效率有非常重要的作用，LNP 体系的成功应用极大地推动了 mRNA 的应用发展；LNP 技术最早出自 Pieter Cullis 实验室，该技术的最初目的是用于 siRNA 递送，目前已广泛用于递送 RNA 药物、疫苗或基因编辑等。此外 mRNA 在体内会被 TLR 识别，并被视作外源入侵物而清除，所以在动物试验中会引发严重的炎症反应；而在 2007 年，宾大 Katalin Karikó 和 Drew Weissman 创立的 RNARx 拿到了美国政府的基金并发现了用假尿嘧啶替换尿嘧啶逃脱天然免疫的攻击，解决了防止 mRNA 被视作外源入侵物而清除的问题。

图 5: LNP 封装的 mRNA 疫苗示意图

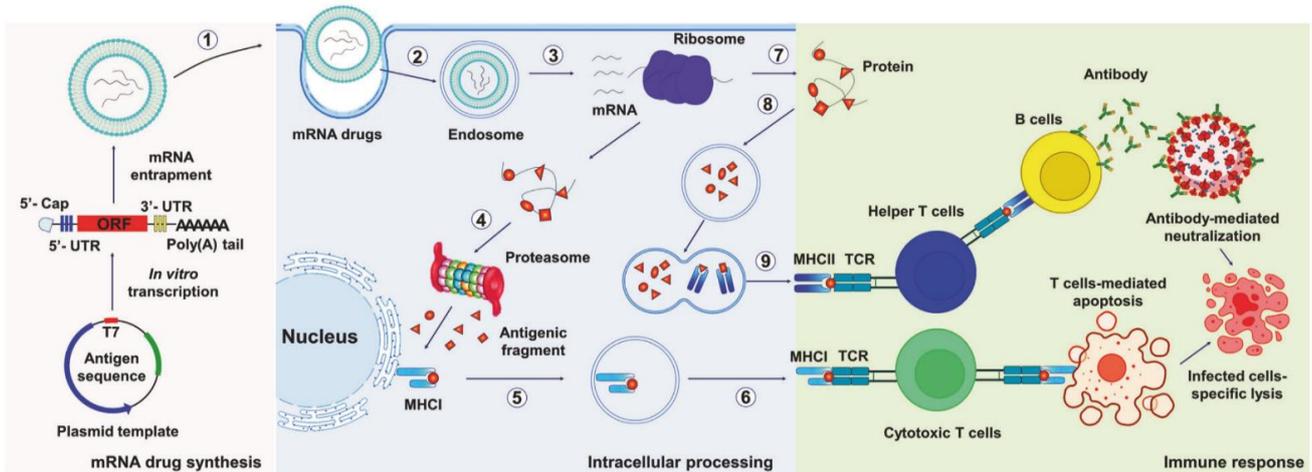


### Lipid Nanoparticle as Delivery Vehicle

资料来源: Granados-Riveron JT, Aquino-Jarquín G. Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2. Biomed Pharmacother. 2021 Oct;142:111953.

**mRNA 疫苗可激活体液免疫和细胞免疫，免疫原性强且有效性高。**进入 21 世纪后，mRNA 合成、修饰和递送技术的发展使得 mRNA 疫苗原有缺陷得以克服，mRNA 疫苗的研发重新得到重视。作为一种核酸疫苗，mRNA 疫苗的工作机理是：当体外合成的 mRNA 分子（含有编码特定抗原的 mRNA 序列）搭乘脂质纳米颗粒进入细胞后，宿主细胞摄取 mRNA 后进行翻译表达，核糖体会合成病毒蛋白（抗原蛋白），通过两种方式刺激机体免疫系统，产生体液免疫和细胞免疫应答，从而在没有病毒感染的情况下使机体产生对病毒的免疫力。

图 6: mRNA 疫苗工作原理示意图



资料来源：Qin S, et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. Signal Transduct Target Ther. 2022 May 21;7(1):166.

### mRNA 技术疫苗弯道超车，颠覆全球疫苗产业格局

**mRNA 疫苗相比传统疫苗具备有效性高、生产成本低等优势。**相比传统疫苗（减毒、灭活、重组亚单位等疫苗），mRNA 疫苗生产工艺简单、无需细胞培养或动物源基质、合成速度快、成本低。从作用机制上讲，跟传统灭活疫苗相比，传统疫苗是直接将抗原蛋白注射进入人体，引起免疫反应，因其成熟的技术和研发生产经验，不良反应率较低，简单说更安全；而 mRNA 是将编码病毒抗原的 mRNA 注入体内，由人体自身细胞产生对应的抗原，以此激活特异性免疫。灭活疫苗呈递抗原的过程是一次性的，此后不会有新增抗原。而 mRNA 疫苗抗原呈递的过程是可短暂持续的，保护效率相对更高。但相比同属核酸疫苗的 DNA 疫苗，mRNA 疫苗发挥作用无需进入细胞核，没有整合至宿主基因组的风险，且为一过性表达，半衰期可以通过修饰进行调整。

表 1: mRNA 疫苗的优势

mRNA 疫苗相较于传统疫苗的特点	
安全性高	无整合到宿主基因组风险，可通过正常生理过程代谢
有效性高	在人体内细胞内表达，可以同时刺激机体产生固有免疫和特异免疫反应，可表达多种抗原
生产成本低、速度快	mRNA 通过体外合成制备，无需细胞培养和动物源基质，生产线可复用
研发周期短	mRNA 疫苗基于平台技术研发，技术复用性强，缩短研发周期

资料来源：Barbier, A.J., Jiang, A.Y., Zhang, P. et al. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies, Nature Biotechnology. 中信证券研究部

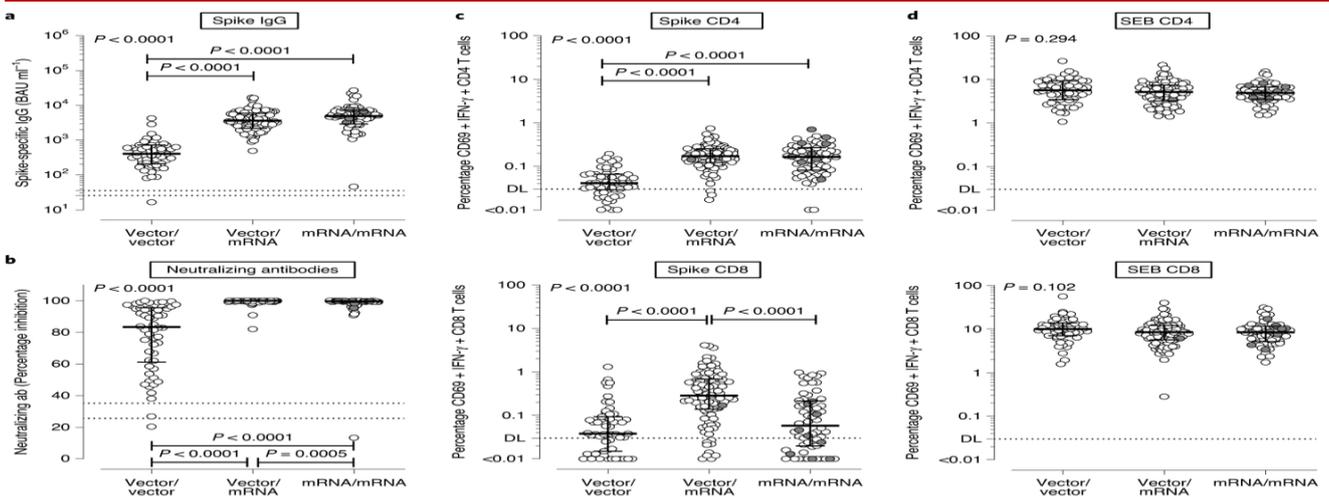
**Omicron 毒株或将引导新冠疫情泛流感化，mRNA 疫苗序贯接种加强针有效率保持领先。**目前研究数据显示临床效果较好的方案是混合接种，序贯接种激发的免疫反应明显高于同种疫苗接种，选择其他技术路线的疫苗进行加强免疫有可能打破灭活疫苗的保护性免疫反应瓶颈。所以进行 mRNA、腺病毒载体以及重组蛋白的加强接种有望进一步提高疫苗对人群的保护率。mRNA 疫苗凭借研发速度快、有效率高优势，在加强针市场有望继续保持领先地位。

图 7：多款新冠疫苗三期临床分析数据详细对比

项目	BioNTech/辉瑞	Moderna	Gamaleya	强生	康希诺	阿斯利康	Novavax	SCB-2019 /三叶草	智飞	科兴生物	国药集团
技术路线	mRNA	mRNA	病毒载体	病毒载体	病毒载体	病毒载体	重组蛋白	重组蛋白	重组蛋白	灭活	灭活
初步宣布时间	2020年11月18日	2020年11月30日	2020年12月15日	2021年1月29日	2021年02月08日	2020年7月22日	2021年01月28日	2020年1月28日	2021年8月27日	2021年2月5日	2020年12月30日
临床入组/万人	4.4	3	2.3	4.4	4.5	3.2449	1.5	/	2.85	1.2	3.1
分析感染人数 (疫苗组:安慰剂组)	170(8:162)	196(11:185)	78(16:62)	468	101	131	62(6:56)	/	221(34:187)	253(85:168) 41 (9:32)	未披露
有效率	81% (部分接种) 91% (完全接种)	94.10%	91.40%	66% (1针中重症)	65.70%	79.00%	90.40%	67.20%	81.76%	50.70% (巴西) 83.5% (土耳其)	79.34%
重症保护率	100.00%	100.00%	100.00%	85.00%	90.98%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
加强三针有效率	针对原始株、Beta 变异株、Delta 变异株的中和抗体滴度水平分别提升5-8倍，5-21倍，5倍 (18-55岁) /11倍 (65-85岁)	针对B.1.351和 P1, 中和抗体滴度提高 40倍	/	/	/	抗体水平提高6倍，对Alpha、Beta和Delta 变异株的中和活性增强	功能抗体滴度增加4.6倍 针对Delta变体的功能性ACE-2结合抑制抗体交叉反应提高6倍	/	(25ug-3针法)	中和抗体滴度增加3-5倍	/
针对英国变异株的有效性	93.00%	几乎没有减弱	/	/	/	66.00%	86.30%	/	92.93%	/	/
针对南非变异株的有效性	75.00%	降低8.4倍滴度	/	57% (中重症)	/	几乎无效	60.00%	/	/	/	/
针对巴西变异株的有效性	/	降低3.5倍滴度	/	/	/	/	/	91.80%	/	/	/
针对印度变异株的有效性	88.00%	降低2.1倍滴度	/	/	仍然有效	60.00%	仍然有效	78.70%	77.54%	仍然有效	仍然有效
老年组 ≥65岁	95.00%	86.40%	/	/	/	80.00%	/	/	/	/	/
疫苗组和安慰剂组重症数	1; 9	0; 30	0; 20	/	/	/	0; 1	6:36	/	0; 6	0; 未披露
安全性 ≥3级不良事件	疲劳 (3.8%) 头疼 (2%)	全身不良反应 (16.5%)， 局部不良反应 (9.1%)	未披露	局部不良反应 (0.7%)，全身不良反应 (1.8%)	/	免疫性血小板减少性紫癜 (0.01%) 严重不良事件率 0.7%	/	疲劳 (<1%)	/	分析3000人数据 1例轻微过敏	未具体披露，无疫苗相关严重不良反应事件
两剂注射间隔	21天	28天	21天	(1针)	(1针)	/	21天	/	30天	14天	21天
EUA/有条件上市批准时间	2020年12月11日	2020年12月18日	2020年8月11日	2021年2月27日	2021年2月25日	2020年12月30日	未上市	未上市	2021年3月10日	2021年2月5日	2020年12月31日
批准人群	12岁以上	12岁以上	18岁以上	18岁以上	18岁以上	12岁-64岁	/	/	/	3岁以上	3岁以上
2021年产能	30亿剂	5-10亿剂	5亿剂	10亿剂	4-7亿剂	7亿剂	12亿剂	预计10亿剂	5亿剂	6亿剂	10亿剂

资料来源：各公司官网，中信证券研究部

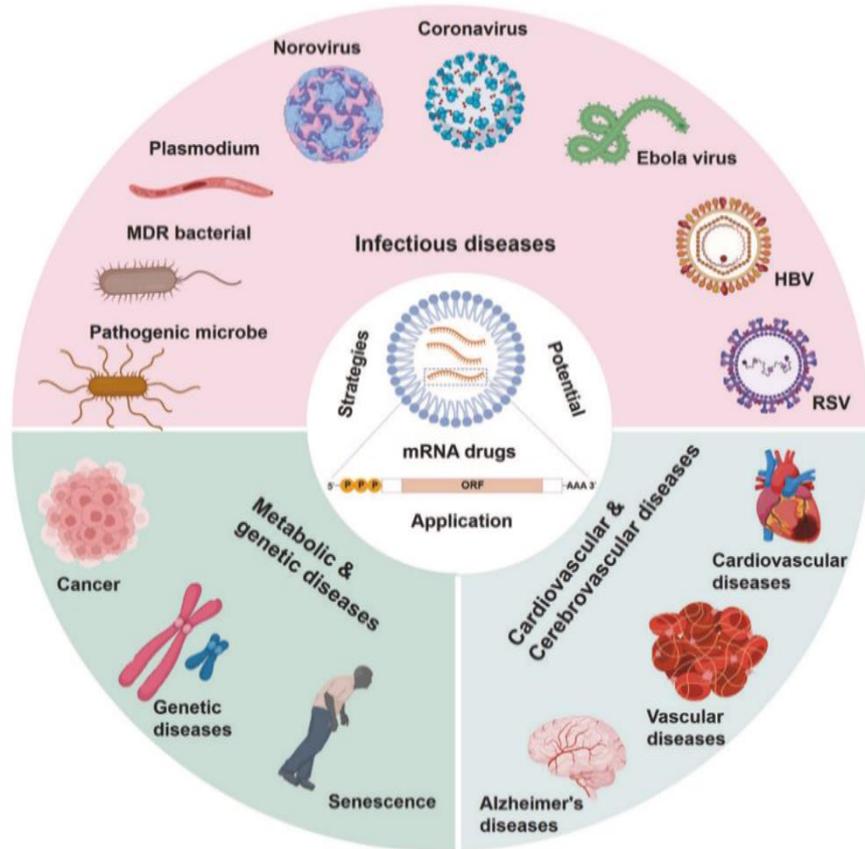
图 8：2 剂病毒载体疫苗接种后继续接种同型疫苗与加强接种 mRNA 疫苗的效果对比



资料来源：Schmidt, T., Klemis, V., Schüb, D. et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. Nat Med 27, 1530–1535 (2021).

mRNA 技术具备预防和治疗应用前景，传染病、癌症治疗和蛋白替代领域空间广阔。mRNA 药物可分为 3 类，预防性疫苗、治疗性疫苗和治疗性药物 (protein-encoding therapies)。随着新冠 mRNA 疫苗产品的上市和优异亮相，mRNA 技术在传染病预防疫苗领域的应用得到充分的验证。而 mRNA 技术平台在肿瘤个体治疗、蛋白替代等领域的巨大开发潜力也逐渐显现，吸引了众多药企纷纷布局，推动 mRNA 递送技术和修饰技术不断完善，加快 mRNA 技术的商业化落地。

图 9: mRNA 技术的潜在应用领域和策略

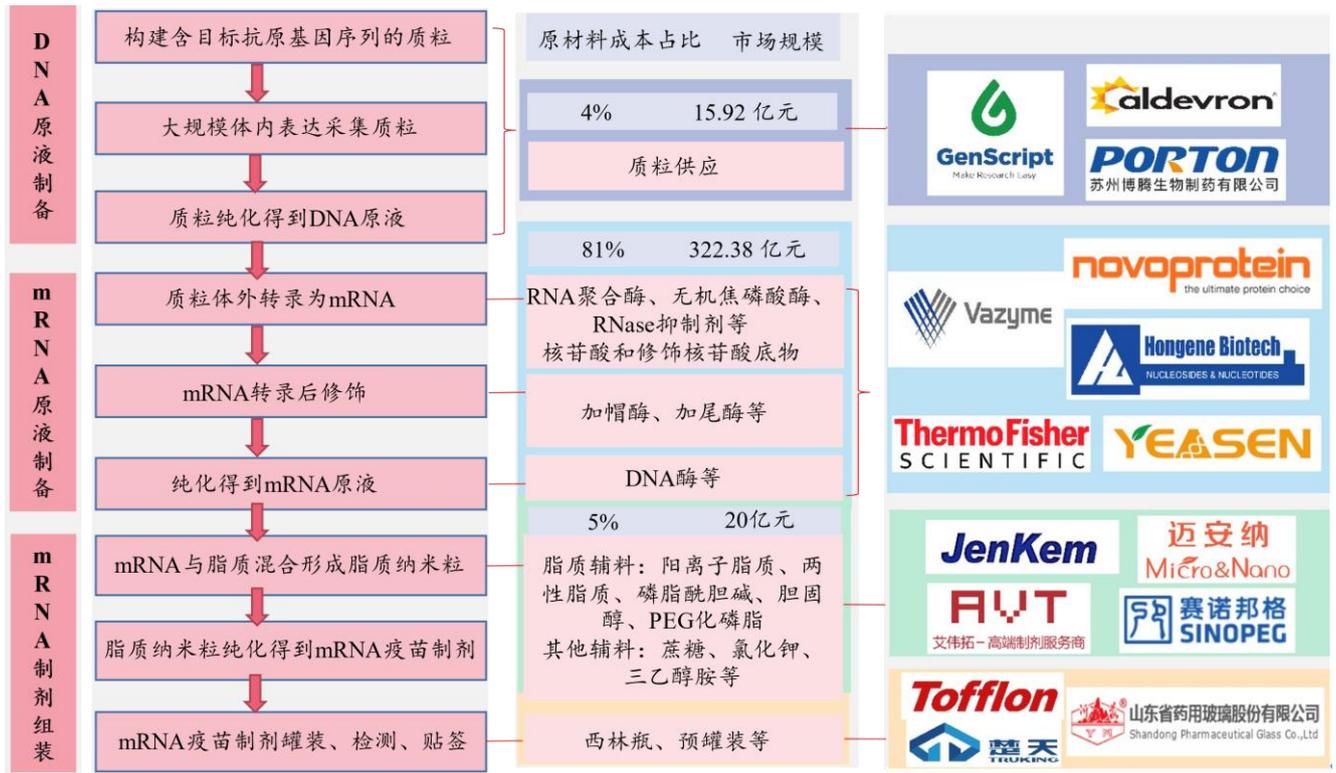


资料来源: Qin S et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat disease. Signal Transduct Target Ther. 2022 May 21;7(1):166.

## ■ mRNA 上游生产过程及产业链龙头企业概览

核酸序列修饰和递送载体技术构成研发核心壁垒，LNP 组装为生产工艺放大难点。mRNA 疫苗的生产过程主要包括 DNA 原液制备、mRNA 原液制备、mRNA 制剂组装三大环节，各环节生产加质控周期分别约为 17 天、16 天、30 天，总生产周期约为 2 个月，其中质控检测所需的时间接近一半。不同 mRNA 疫苗研发企业的产品差异性主要体现在 mRNA 的序列优化设计技术和递送载体 LNP 的合成技术，构成产品研发的主要技术壁垒。同时生产工艺过程具备诸多 know-how，关键难点在于 LNP 合成，是产业化的重要制约因素。上游提供生产所需的质粒、酶、核苷酸底物、脂质、反应试剂、罐装玻璃瓶、生产纯化设备等原材料和设备耗材；下游提供冷链运输和医药流通等服务。

图 10: mRNA 疫苗生产过程、成本及产业链分析



资料来源: Public Citizen, 中信证券研究部

2021 年新冠 mRNA 疫苗上游原材料市场规模约 400 亿元 (人民币)。以 Moderna 100µg/剂的新冠 mRNA 疫苗为例,根据 Moderna 2021 年报数据,其产品毛利率约为 82%, 1 剂 mRNA-1273 疫苗售价约为 20 美元,对应的生产成本约为 3.6 美元,按照 2021 年底汇率换算大约为 23 元人民币。根据 Public Citizen 数据,Moderna 和 BioNTech 的新冠 mRNA 疫苗原材料成本占比分别为 55.9%和 41.7%,考虑到其定价接近,按照 2021 年销售额 (mRNA-1273 和 BNT162b2 分别为 176.75 亿美元和 404 亿美元)进行加权平均后得到 mRNA 疫苗原材料成本占比约为 51%。按照 23 元的生产成本计算,每剂 mRNA 疫苗的原材料成本约为 11.7 元;根据 Moderna 和 BioNTech 2021 年报数据,其销售量分别为 8.07 亿剂、26 亿剂,合计约 34 亿剂,对应上游原材料市场规模约为 400 亿元 (人民币)。

表 2: 新冠 mRNA 疫苗生产成本拆分

	Moderna	BioNTech
原材料	55.9%	41.70%
设备/生产运营	13.5%	10.30%
耗材	18.20%	13.60%
人力	2.20%	1.60%
封装运输	9.20%	31.70%
其它	1.00%	1%

资料来源: Public Citizen, 中信证券研究部

酶和修饰底物占据主要原材料成本,国产替代空间广阔。在 mRNA 疫苗原材料成本中,根据 Public Citizen 数据,DNA 模板占比 4%,对应质粒市场规模约为 15.92 亿元;

Cap 类似物、T7 RNA 聚合酶、无机焦磷酸酶等 mRNA 合成所需酶产品占比 74%，对应市场规模 294.52 亿元；核苷酸及修饰核苷 NTP 占比 7%，对应市场规模 27.86 亿元；合成 LNP 所需阳离子脂质、胆固醇等占比 5%，对应市场规模 20 亿元。酶和修饰核苷占据最主要的原材料成本，国产产品和进口产品差距不断缩小，同时新冠疫情催生本土供应链需求，国产替代空间广阔。

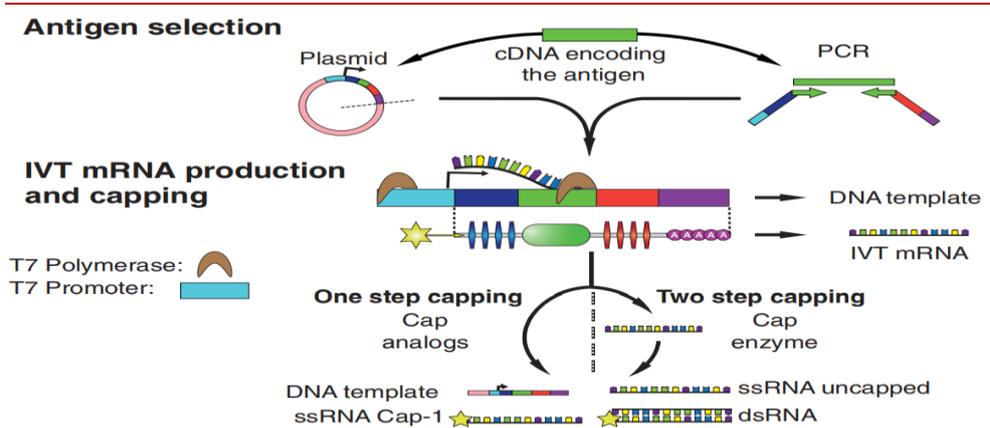
表 3：新冠 mRNA 疫苗原材料成本拆分

合成 mRNA	DNA 模板	4%
	NTP	7%
	Cap 类似物	46%
	T7 RNA 聚合酶	7%
	无机焦磷酸酶	13%
	RNase 抑制剂	8%
合成 LNP	阳离子脂质	4%
	胆固醇	1%
其他原料		10%

资料来源：Public Citizen，中信证券研究部

**质粒生产环节工艺成熟外包化程度高，品牌+质量构建核心壁垒。**在 DNA 原液制备环节，通过对目标病原体基因组测序，筛选靶点确定目标抗原，设计靶抗原的基因序列并插入到质粒，转染到大肠杆菌大规模体内表达，最后提取和纯化携带目的序列的质粒，即得到 DNA 转录模板。目前质粒的生产提取和纯化工艺成熟，进入壁垒较低，mRNA 疫苗研发企业中除辉瑞自建质粒生产工厂外，大部分 mRNA 企业将质粒生产环节外包。

图 11：质粒构建及 DNA 模板体外转录 mRNA 示意图



资料来源：Linares-Fernández S, Lacroix C, Exposito JY, Verrier B. Tailoring mRNA Vaccine to Balance Innate/Adaptive Immune Response. Trends Mol Med. 2020 Mar;26(3):311-323.

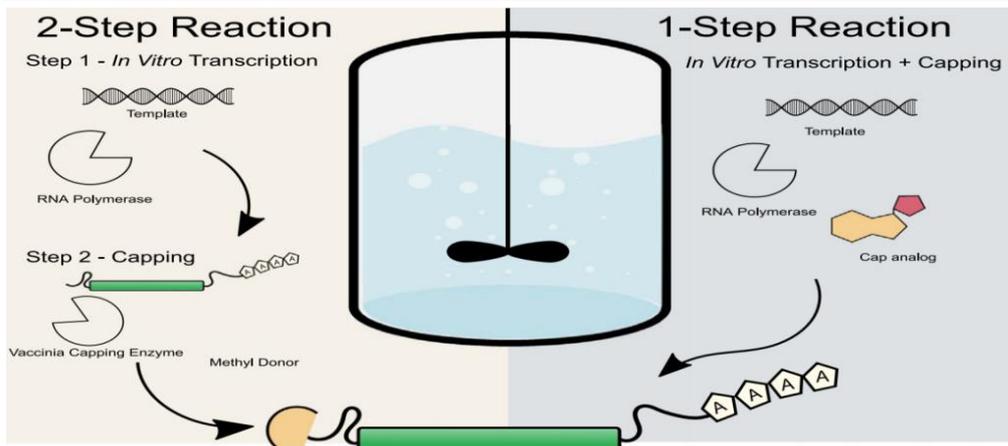
**酶原料占据上游原材料主要成本，本地供应链需求加速国产替代。**mRNA 原液制备环节中，从 DNA 模板体外转录得到 mRNA，再对 mRNA 进行体外修饰和纯化，需要一系列酶和底物的参与，包括 RNA 聚合酶、无机焦磷酸酶、RNase 抑制剂、加帽酶、加尾酶、DNA 酶等，占据产业链上游主要市场空间。

① RNA 聚合酶是 DNA 模板体外转录 mRNA 的关键酶；

- ② 无机焦磷酸酶可以催化水解 mRNA 疫苗生产过程中产生的大量无机焦磷酸盐，促进产物生成提高 mRNA 产量；
- ③ RNase 抑制剂可以减少 RNase 污染物，减少 mRNA 的降解；
- ④ 加帽酶可以在 mRNA 的 5' 端添加一个甲基化的鸟苷酸帽子，从而保护 mRNA 免遭核酸外切酶的攻击；
- ⑤ 加尾酶可以在 mRNA 的 3' 末端添加 Poly(A) 尾，从而增强 mRNA 的稳定性、提高翻译起始效率等；
- ⑥ DNA 酶可以消除残余的 DNA 模板。

加帽酶是最昂贵的酶，通过一步法途径在反应体系中加入 cap 类似物，可以节省加帽酶的使用和处理时间，但加帽效率相较加帽酶参与的两步法途径有所降低。mRNA 体外合成需要四种核苷酸底物的参与，常用到尿苷修饰的假尿嘧啶，从而增强 mRNA 稳定性和表达效率。

图 12：加帽的一步法和两步法途径



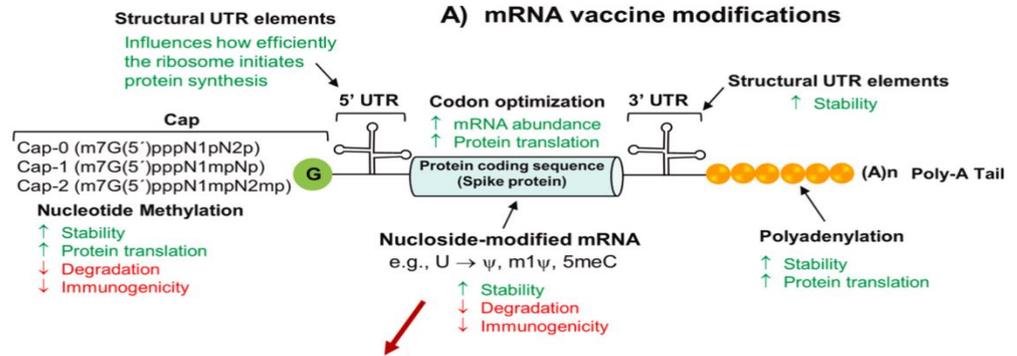
资料来源：Rosa SS et al. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. Vaccine. 2021 Apr 15;39(16):2190-2200.

**核酸序列优化设计是 mRNA 平台核心技术，“AI+高通量验证法”将成为研发平台基础设施。**通过对 mRNA 序列进行设计优化可以提高 mRNA 疫苗的稳定性和翻译效率，主要包括密码子优化和 mRNA 二级结构优化两个方向。密码子优化常用的手段包括 5' 帽子修饰，3' 尾巴修饰，假尿嘧啶替换，以及将低丰度的稀有密码子替换为高丰度的常见密码子，增加 CG 含量等，从而提高翻译效率和增强 mRNA 稳定性。

mRNA 在体内会形成不同的二级结构，二级结构越稳定，mRNA 在体内的半衰期越长，蛋白表达量越丰富，基于目标蛋白质的高级结构来优化氨基酸序列，使其能够高效折叠或形成特定构象，如在新冠 mRNA 疫苗中广泛使用的 S-2p Furin 酶切位点设计，利用 2 个脯氨酸突变达到稳定 S 蛋白融合前构象的效果，使其诱导的中和抗体水平更高、免疫原性更强。但随着氨基酸数量的增多，可供选择的 mRNA 序列数量指数级增加，如目前的新冠疫苗均以全长刺突蛋白为靶点，该蛋白有 1273 个氨基酸，可供选择的 mRNA 序列数量达到 10 的 632 次方。因此序列设计对算法的要求极高，目前通过 AI 技术结合高通量验证法，

是序列设计平台发展的新路径；在复杂庞大的序列数据库中进行搜索迭代，我们认为“AI+高通量验证法”也将成为 mRNA 研发平台的基础设施。

图 13: mRNA 疫苗的序列优化设计及其效果

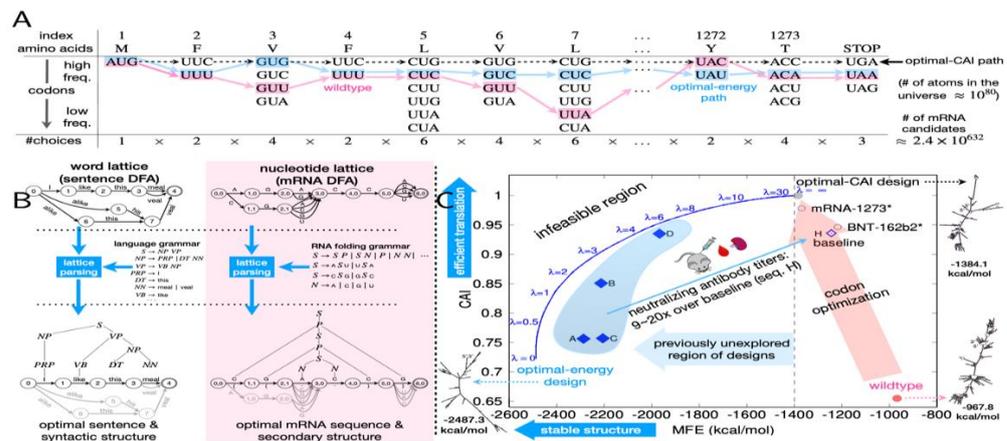


资料来源：Granados-Riveron JT, Aquino-Jarquín G. Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2. Biomed Pharmacother. 2021 Oct;142:111953.

头部药企积极引入序列优化云计算平台，与 AI 科技公司合作构建数据和算法壁垒。

由于序列设计对算法的要求极高，需要借助计算机软件设计对二级结构进行优化，帮助提高 mRNA 序列的结构紧密性、转录稳定性及翻译效率，最终提升疫苗诱导的免疫原性；对于 mRNA 研发企业来说，能够进行全面整合新的 AI 技术进入研发、并建立高通量的筛选平台是大趋势，也是其与传统医药研发企业区分开的重要标志。2020 年 4 月，百度推出全球首个 mRNA 疫苗基因序列设计算法 LinearDesign，专门用于优化 mRNA 序列设计；2021 年 10 月 11 日，百度与斯微生物等利用新算法 LinearDesign 优化新冠 mRNA 疫苗序列的研究结果发表在预印本期刊 arXiv 上；2021 年 11 月 22 日，赛诺菲与百度达成合作协议，将利用后者的 LinearDesign 技术帮助开发和优化新一代 mRNA 疗法或疫苗。

图 14: mRNA 序列设计优化概览



资料来源：LinearDesign: Efficient Algorithms for Optimized mRNA Sequence Design.

表 4: Moderna 和 BioNTech 新冠疫苗的序列设计对比

	mRNA-1273	BNT162b2
<b>序列长度 (核苷酸数量)</b>	4004	4284
<b>Cap</b>	Cap 1	Cap 1
<b>5'-UTR</b>	Kozak 序列上游具有一段富含 GC 的序列	并入来自高度表达的人类基因 $\alpha$ -珠蛋白 (HBA1) 的 5'-UTR 的 35-nt 片段
<b>Kozak 序列</b>	GCCACCAUG	GCCACCAUG
<b>编码区序列</b>	刺突蛋白基因中的 GAG 密码子取代了所有 GAA 密码子	14 个 GAA 密码子不变
<b>终止密码子</b>	使用了三种不同的终止密码子 ( $\psi$ GA $\psi$ AA $\psi$ AG)	使用两个连续的 UGA 终止密码子 ( $\psi$ GA $\psi$ GA)
<b>3'-UTR</b>	人类 $\beta$ -珠蛋白基因 (HBA1) 的 110-nt 3'-UTR 位于最后一个终止密码子和 Poly(A) 尾之间	3'-UTR 包含人类 AES/TLE5 基因片段 (136-nt), 插入到第二个终止密码子下游 6-nt, 以及人类线粒体 12S rRNA (mtRNR1) 片段 (139-nt), 位于第一个终止密码子下游
<b>Poly-A 尾</b>	—	A30(GCATATGACT)A70
<b>剂量</b>	100 $\mu$ g	30 $\mu$ g

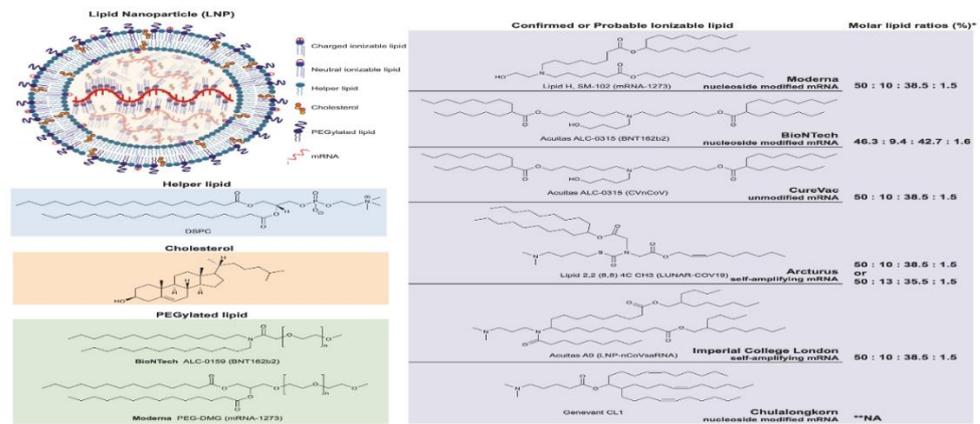
资料来源: Granados-Riveron JT. Engineering of the current nucleoside-modified mRNA-LNP vaccines against SARS-CoV-2. Biomed Pharmacother. 2021 Oct;142:111953. 中信证券研究部

**LNP 是主流 mRNA 疫苗递送载体, 为目前 mRNA 研发企业核心壁垒。**由于 mRNA 是一个含负电荷的大分子, 无法穿过由阴离子脂质构成的细胞膜, 并且在体内会被先天免疫系统的细胞吞噬, 或者被核酸酶降解, 因此需要合适的递送载体才能实现 mRNA 的胞内表达。递送载体包括病毒载体和非病毒载体两种, 非病毒载体具备安全性高和给药次数少的优势已经成为主流;

目前的非病毒递送载体主要包括以下几种类型: **阳离子脂质体复合物(lipoplex, LP)、脂质体聚合物(lipopolyplex, LPR)、脂质体纳米粒(lipid nanoparticle, LNP)、阳离子纳米乳(cationic nanoemulsion, CNE)等。**脂质纳米颗粒 LNP 是目前主流递送载体, 可以帮助 mRNA 进入细胞膜, 促进 mRNA 释放到细胞基质内完成抗原蛋白翻译。通常 LNP 包含四种成分, 可电离脂质、胆固醇、辅助磷脂和 PEG 修饰的脂质分子。

- ① 可电离脂质分子是 LNP 中最重要的成分, 其在酸性环境下携带正电荷, 可以与携带负电荷的 mRNA 结合; 在生理 pH 值时呈中性, 从而提高了安全性并且延长在血液循环中的滞留时间; 体内的酸性环境会让可电离脂质分子重新携带正电荷, 从而促进与内体细胞膜的融合, 将 mRNA 释放到细胞质中。
- ② 胆固醇提高纳米颗粒的稳定性, 并且帮助脂质体与内体细胞膜的融合。
- ③ 辅助脂质分子调节纳米颗粒的流动性, 并且辅助与内体的细胞膜融合。
- ④ PEG 修饰的脂质成分提高 LNP 的稳定性, 而且通过限制脂质融合调节纳米颗粒的大小, 并通过降低与巨噬细胞的非特异性相互作用来提高纳米颗粒的半衰期。

图 15: LNP 作为递送载体的 mRNA 制剂结构示意图

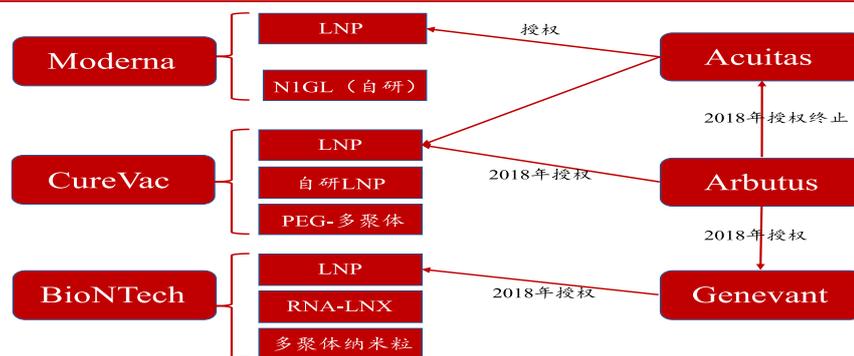


资料来源: Fang, E., Liu, X., Li, M. et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. Sig Transduct Target Ther 7, 94 (2022).

**阳离子脂质设计构成 LNP 核心技术，递送载体靶向性稳定性等仍有待提升。**目前 Arbutus 和 Genevant 合作拥有 LNP 递送系统专利, BioNTech 和 CureVac 通过与 Genevant 合作获得 LNP 递送系统, Moderna 在 2018 年 Arbutus 授权终止后自研了 LNP 递送系统。LNP 递送系统专利包括纳米颗粒制备专利 (069 专利) 和阳离子脂质 (MC3) 专利, 前者保护制备 LNP 的成分, 可以通过选择不同的成分绕过专利, 后者是专利壁垒的核心, 也是构成 BioNTech、Moderna、CureVac 三家新冠疫苗产品递送载体的主要差异。

**LNP 为主流的 mRNA 疫苗递送系统，但其微结构和各组分相互作用机理等尚不清晰，**是影响疫苗效果和安全性的重要因素, 各组分结构和比例设计对 LNP 稳定性、交付、效率、免疫反应和最终患者结果的影响需要进一步科学地验证探索, 递送技术有待进一步优化成熟; 此外, LNP 存在缺乏靶向性、体内不稳定等问题, 新型递送系统的开发或可提供差异化解决方案, 斯微生物等正在探索双层脂质多聚物纳米载体 LPP 等独家递送载体。

图 16: LNP 递送系统专利格局



资料来源: Nature Biotechnology, 中信证券研究部

**mRNA 疫苗制剂合成工艺壁垒高，国外厂商占据主导地位。**在 mRNA 制剂组装环节, 通过微流体泵精确地控制着 mRNA 原液和脂质的流速和配比, 混合的 LNP 和 mRNA 颗粒自组装形成 mRNA 制剂; 组装过程中需要控制 LNP 的组分比例、流体形态等参数, 从而完成结构复杂的纳米微粒组装。LNP 合成技术的差异会显著影响 mRNA 疫苗的安全性和

效果，Moderna 最初使用的不够成熟的 LNP 合成技术使得产品会激活机体强烈的炎症反应和肝毒性，也直接导致了其早期产品线的失败。而目前微流控等 LNP 合成工艺核心技术掌握在极少数企业手中，KNAUER 和 Aquarius 等提供的碰撞喷射混合器（IJM）、微流控纳米颗粒合成系统等技术壁垒高，是国产设备厂商需要重点攻关的方向。

表 5：四种 RNA 产品 LNP 组分对比

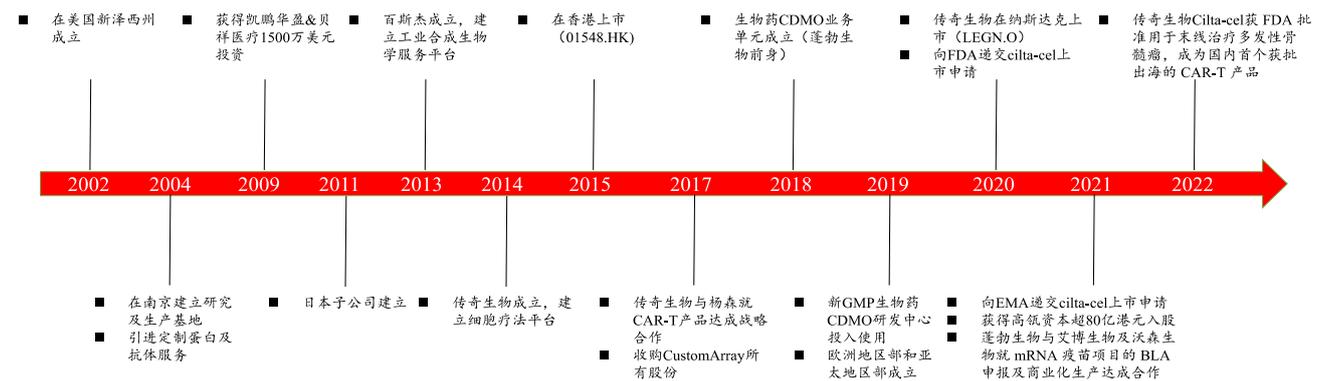
公司	Alnylam	Pfizer/BioNTech	Moderna	CureVac
技术路径	siRNA	mRNA	mRNA	mRNA
产品	Onpattro	BNT162b2	mRNA-1273	CVnCoV
剂量	0.3mg/kg	30µg	100µg	12µg
给药方式	静脉注射	肌肉注射	肌肉注射	肌肉注射
阳离子脂质	DLin-MC3-DMA	ALC-0315	SM-102	ALC-0315
组分比例 (阳离子脂质:辅助脂质:胆固醇:PEG 修饰脂质)	50:10:38.5:1.5	46.3:9.4:42.7:1.6	50:10:38.5:1.5	50:10:38.5:1.5
阳离子脂质/核苷酸摩尔比例	3	6	6	6

资料来源：Schoenmaker L et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability[J]. International Journal of Pharmaceutics 601 (2021) 120586.中信证券研究部

### 金斯瑞：全球领先的基因合成领域龙头企业

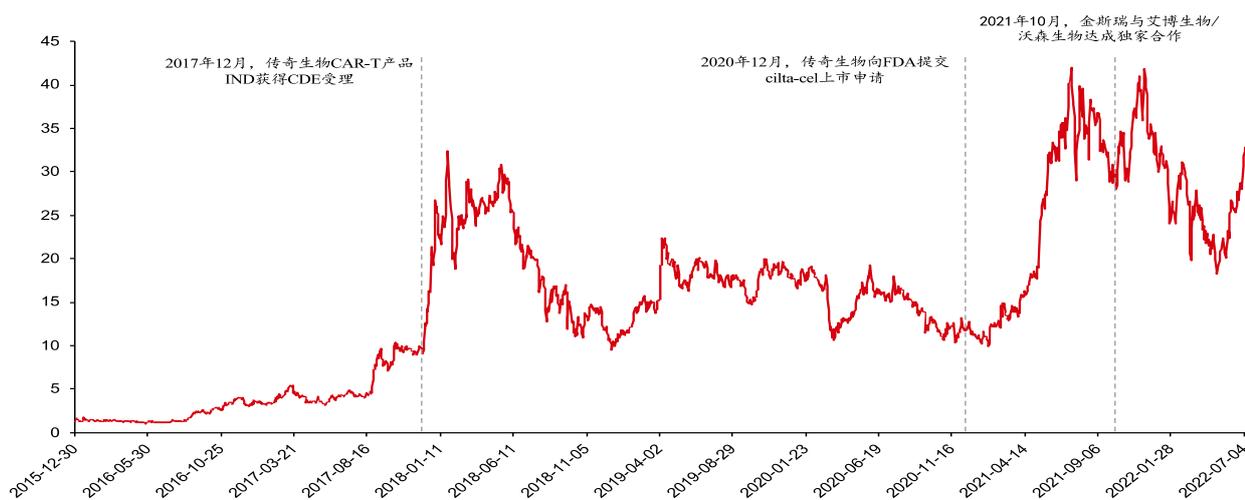
金斯瑞生物科技股份有限公司于 2002 年在美国新泽西州成立，2015 年在港股上市（01548.HK），现已成为覆盖生命科学服务、生物药 CDMO、工业合成生物学、细胞疗法四大业务板块的全球领先的基因合成领域龙头企业；拥有金斯瑞生物科学（生命科学服务及产品平台）、百斯杰（工业合成生物学平台）、金斯瑞蓬勃生物（生物药 CDMO 平台）、传奇生物（细胞疗法平台）四家子公司，在中国、美国、日本、欧洲等地区均建立了研发生产基地，具备全球化生产和销售能力。

图 17：金斯瑞发展历程



资料来源：金斯瑞公司官网，中信证券研究部

图 18: 金斯瑞股价复盘 (港元/股)



资料来源: Wind, 中信证券研究部。注: 截止至 2022 年 7 月 8 日

**金斯瑞为国内 GMP 质粒生产龙头，独家供应沃森/艾博 mRNA 疫苗项目质粒。**金斯瑞生命科学研究业务于 2000 年开始提供实验室级别质粒服务，积累了丰富的质粒生产经验，累计帮助客户获得 10 个 IND 批件，完成超过 50 个临床用 GMP 质粒生产批次，可信赖的生产经验和高质量的服务使得金斯瑞几乎包揽了国内所有头部 mRNA 疫苗研发公司的临床和临床前质粒的供应。2021 年 10 月 22 日，金斯瑞蓬勃生物、艾博生物与沃森生物宣布，三方就 mRNA 疫苗项目 ABO-028M 的 BLA 申报及商业化生产达成合作，由蓬勃生物为 ABO-028M 项目中质粒相关的商业化生产独家提供服务。

图 19: 金斯瑞蓬勃生物与沃森生物、艾博生物就 mRNA 项目达成战略合作



资料来源: 金斯瑞公司官网, 中信证券研究部

**金斯瑞提供临床前到商业化全阶段质粒供应，具备国内最大质粒商业化产能。**金斯瑞蓬勃生物生产的质粒，可用于生产病毒载体、mRNA 疫苗、DNA 疫苗等，根据客户需求可提供现货质粒、非注册临床质粒以及临床 GMP 质粒，多年积累形成了成熟稳健的质粒生产工艺。金斯瑞于 2018 年在镇江投产使用 1200 平米的 GMP 质粒车间，拥有两条独立生产线，可提供 5L-150L 不同规模的质粒生产；同时其位于镇江 6400 平米的厂房投产后将成为中国最大的质粒商业化 GMP 厂房，具备质粒的商业化大规模生产供应能力。

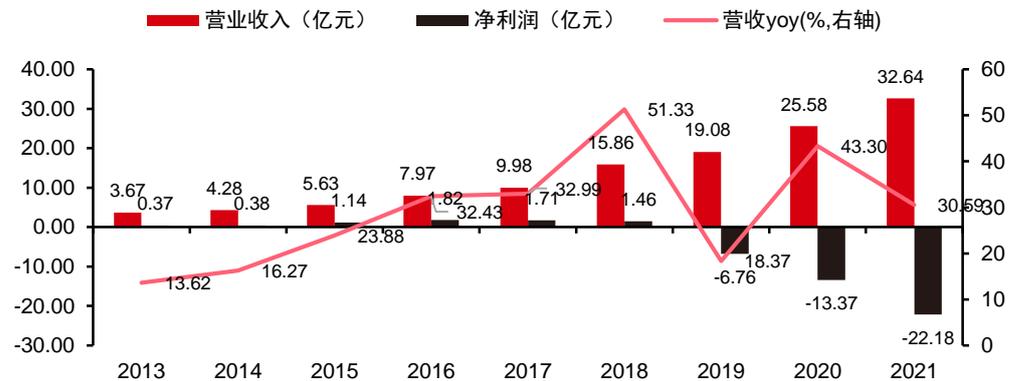
图 20: 金斯瑞蓬勃生物 GCT CDMO 产能扩张规划



资料来源: 金斯瑞公司公告, 中信证券研究部

**营收快速稳健增长, 收入结构逐步多元化。**2013 至 2021 年, 金斯瑞营收由 3.67 亿元提升至 32.64 亿元, CAGR+31.41%, 各板块业务均持续增长, 营收增速稳健。生命科学研究服务业务为公司基石业务, 2017-2021 年收入 CAGR+25%, 保持快速增长, 收入占比由 2017 年的 80% 降低至 2021 年的 60%。公司施行多元化经营战略, 生物制剂 CDMO、CGT 和工业合成生物产品板块加速放量, 收入占比持续提升, 构建生物大分子研发领域平台型公司。

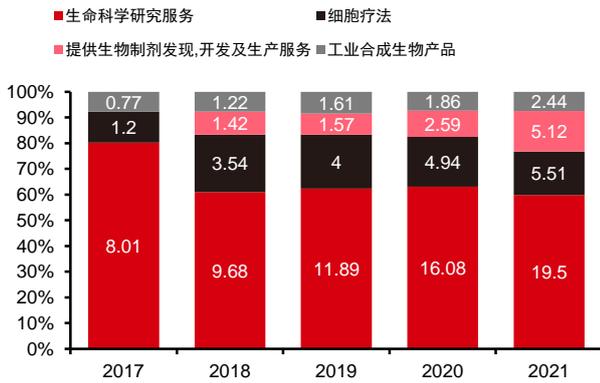
图 21: 金斯瑞 2013-2021 年营收稳健增长



资料来源: Wind, 中信证券研究部

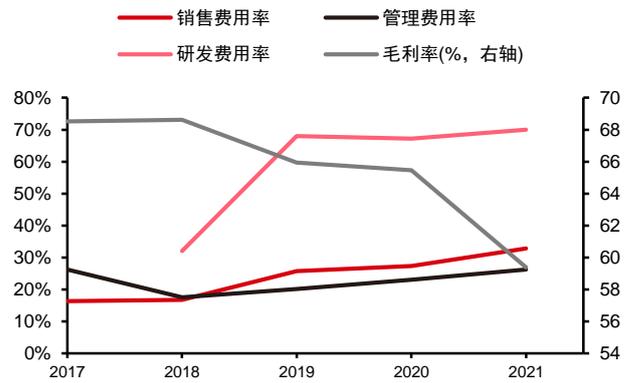
**公司处于快速扩张阶段, 期间费用率高, 业务国际化程度高。**公司各项业务处于快速扩张阶段, 2021 年研发费用率达 70%, 主要系子公司传奇生物核心 CAR-T 产品开展全球临床试验, 2022 年 2 月, 传奇生物 Cilta-cel 获 FDA 批准用于末线治疗多发性骨髓瘤, 成为国内首个获批出海的 CAR-T 产品。随着公司各项业务持续放量和 CAR-T 产品盈利, 并发挥平台协同效应, 各项费用率将持续降低。公司业务国际化程度高, 2021 年海外收入占比 72%, 核心业务生命科学服务的海外收入占比超 60%。

图 22: 金斯瑞四大板块业务收入拆分占比



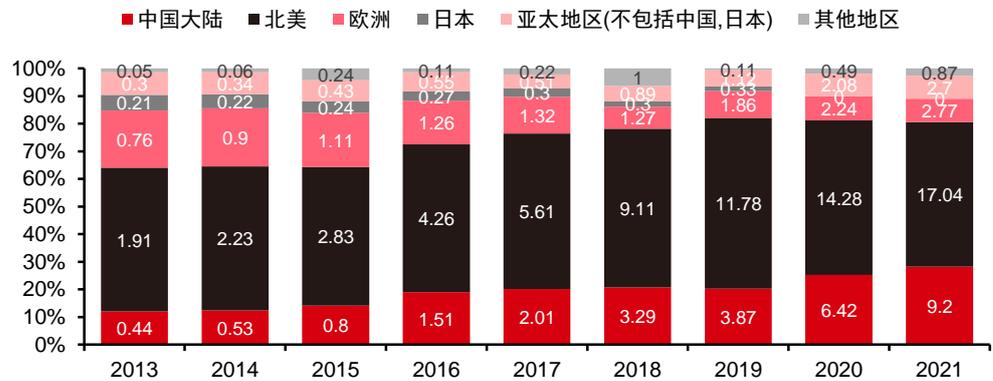
资料来源: Wind, 中信证券研究部

图 23: 金斯瑞毛利率及三项费用率



资料来源: Wind, 中信证券研究部

图 24: 金斯瑞 2013-2021 年地区收入拆分占比

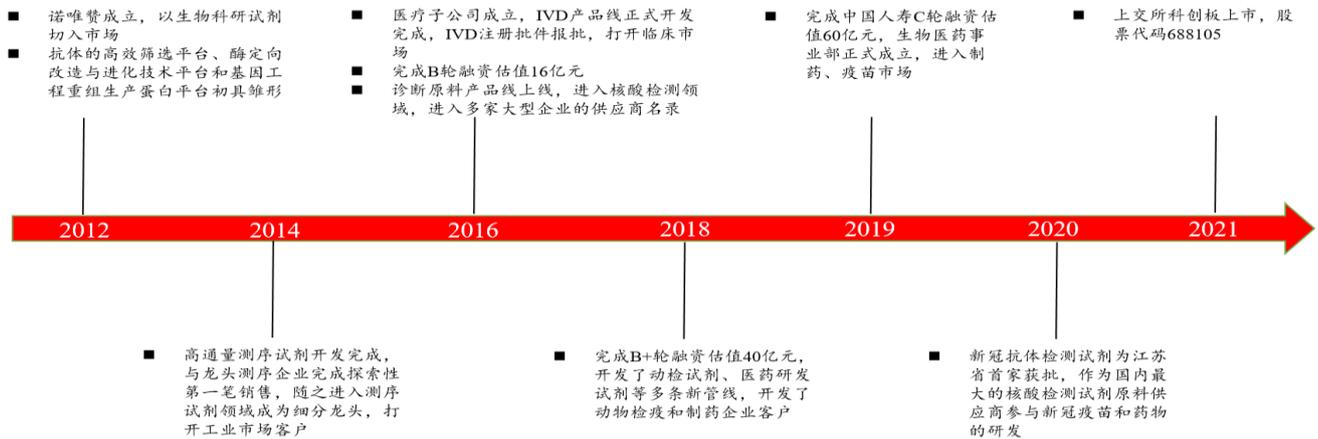


资料来源: Wind, 中信证券研究部

### 诺唯赞: 国内生物试剂领域领先企业

南京诺唯赞生物科技股份有限公司成立于 2012 年, 为国内生物试剂领域领先企业, 围绕酶、抗原、抗体等功能性蛋白及高分子有机材料进行技术研发和产品开发, 目前终端产品已涵盖多个领域, 现有 200 余种基因工程重组酶和 1000 余种高性能抗原和单克隆抗体等关键生物原料, 产品广泛应用于科学研究、体外诊断、药物研发等领域。公司依托自主研发的蛋白质定向改造与进化平台, 能够提供用于 mRNA 疫苗生产中从模板合成、转录、修饰到纯化的全套酶解决方案, 提供加帽酶、转录酶和加尾酶、修饰核苷酸等关键生物原料, 助力 mRNA 疫苗企业研发与生产。

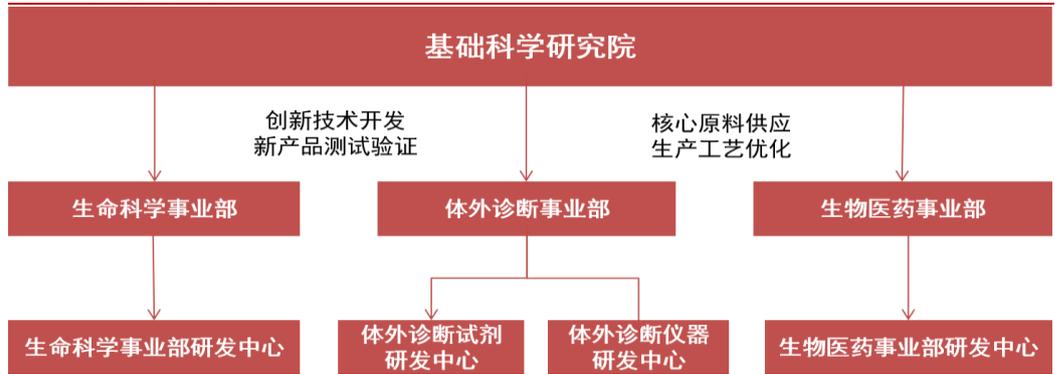
图 25: 诺唯赞发展历程



资料来源: 诺唯赞招股书, 中信证券研究部

**立足生命科学上游原料研发, 持续拓展下游终端产品线。**公司基础科学研究院负责底层技术开发和上游核心原料开发, 根据下游产品类型设立生命科学事业部、体外诊断事业部和生物医药事业部, 并在各事业部内部设立研发中心。公司创始人均具备实验室研究经历背景, 2012 年创立公司首先切入生物科研试剂市场, 2014 年进入测序试剂市场; 2016 年完成 IVD 产品研发, 成立医疗子公司进入临床市场, 同年扩充了核酸诊断原料的研发管线和产品线, 2018 年扩充动检试剂等产品线, 并于 2022 年开发了新冠抗原检测试剂; 2019 年成立生物医药事业部服务于制药企业, 并于 2020 年进入 CRO 领域, 提供研发试剂、抗体筛选、疫苗临床 CRO 评价、疫苗原料等产品及服务。

图 26: 诺唯赞公司架构



资料来源: 诺唯赞招股书, 中信证券研究部

**校友团队下海创业, 技术背景扎实知识储备丰富。**公司创始团队, 曹林博士、唐波博士、张力军博士和徐晓昱先生, 均毕业于南京大学生物医药国家重点实验室, 团队技术背景扎实分工明确, 核心团队稳固。创始人曹林博士拥有南京大学生物化学与分子生物学博士学位, 曾于南京农业大学生物工程系担任讲师、副教授, 任期超 10 年, 在蛋白质技术领域拥有深刻的技术和行业认知。公司拥有生物试剂、IVD 行业第一梯队的研发团队, 截至 2020 年 9 月 30 日, 公司共有研发人员 428 名, 其中博士 17 名, 硕士 198 名, 研发团队专业知识储备丰富。

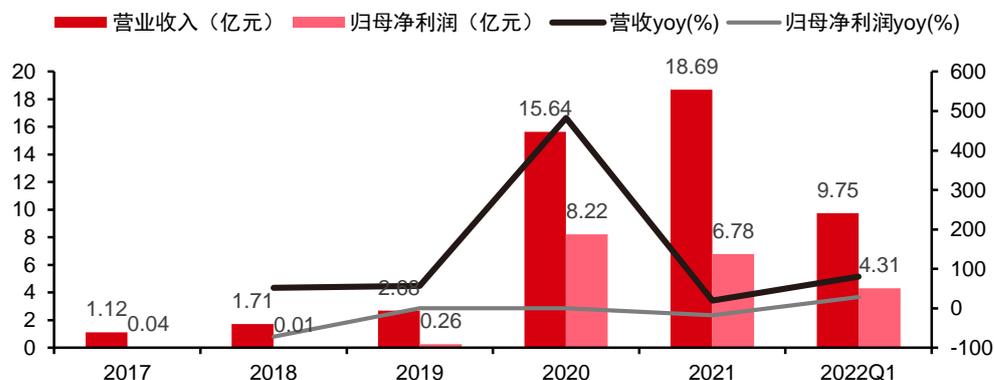
表 6：诺唯赞创始团队同出院校，核心成员资历深厚

姓名	职务	简介
曹林	董事长，总经理	南京大学生物化学与分子生物学博士，中欧国际工商管理学院高级 EMBA；曾任南京农业大学生物工程系讲师，副教授；IVD 行业经验约 10 年
胡小梅	董事，副总经理	澳门城市大学工商管理硕士；工商管理行业经验近 20 年
徐晓昱	副总经理	南京大学生物化学与分子生物学硕士；IVD 行业经验 12 年
张力军	董事，副总经理	南京大学生物学博士；IVD 行业经验 10 年
毕文新	财务总监	南京财经大学会计学专业学士；财务经验逾 20 年
黄金	董事会秘书	南京大学工业工程硕士；投资经验约 6 年
唐波	董事	南京大学生物化学与分子生物学博士；医药行业研发经验约 12 年

资料来源：Wind，中信证券研究部

**新冠产品带动营收大幅增长，常规业务持续高速增长。**新冠疫情相关业务带动 2020 年以来公司营收大幅增长，公司 2020、2021、2022Q1 新冠疫情相关业务分别实现营收 11.84 亿元、11.49 亿元、7.6 亿元，收入占比分别达 75.7%、61.5%、77.8%，新冠相关产品主要包括抗原/抗体/核酸检测试剂盒及其原料，2022Q1 公司新冠抗原自测试剂盒获批带动新冠产品占比提升。剔除新冠疫情影响后，常规业务保持高速增长态势，2017-2021 年公司常规业务收入由 1.12 亿元增长至 7.19 亿元，CAGR +59.2%。

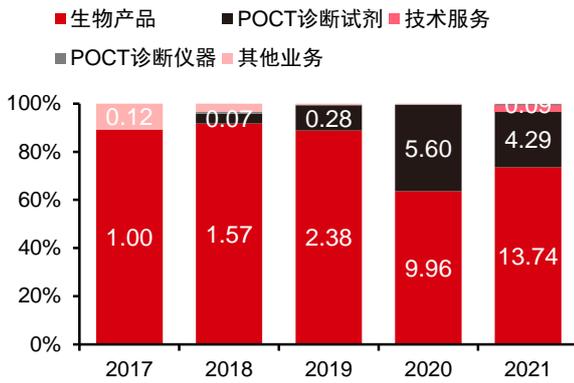
图 27：诺唯赞 2017-2022Q1 营收及归母净利润



资料来源：Wind，中信证券研究部

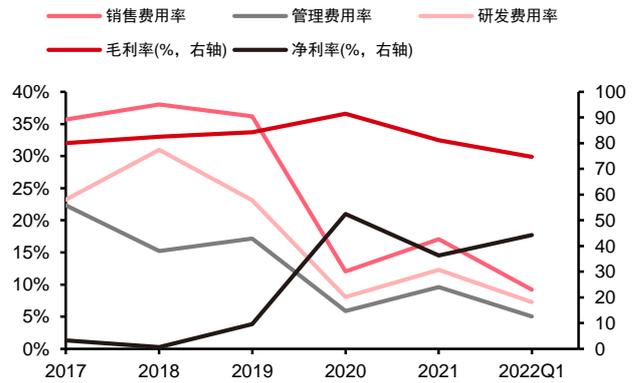
**国产替代成长空间广阔，业务延展放量利润率持续提升。**Thermo Fisher、Takara、QIAGEN 等进口企业占据生物试剂市场主要份额，具备质量及品牌优势，诺唯赞等国产企业通过价格及服务优势切入，持续提升平台技术实力，逐步打破进口垄断，新冠疫情的本地供应链需求加速国产替代进程，国产企业成长空间广阔。公司基于共性技术平台持续延展新业务领域，各业务板块快速放量，规模效应下期间费用率持续降低，2022Q1 净利率达 44.23%。

图 28: 诺唯赞 2017-2021 营收结构拆分



资料来源: Wind, 中信证券研究部

图 29: 诺唯赞 2017-2022Q1 毛利率净利率及三项费用率



资料来源: Wind, 中信证券研究部

### 键凯科技: 国际化聚乙二醇衍生物研发生产龙头

键凯科技于 2001 年 10 月成立, 2020 年 8 月在科创板上市, 是一家医用药用聚乙二醇 (Polyethylene Glycol, PEG) 及其活性衍生物材料的研发及生产企业, 是少数能进行 GMP 级聚乙二醇衍生物规模化生产的企业之一, 填补了国内长期缺乏规模化生产该类产品的空白, 也是全球市场的主要参与者。其药物修饰 PEG 产品得到诸多客户认可, 国内已批准上市的 7 款 PEG 修饰药物中, 键凯科技支持了其中 4 款的研发和生产, 在研药物中支持超过三分之二 PEG 修饰药物的临床试验。键凯科技可为 mRNA 疫苗研发企业提供各类 LNPs 递送系统辅料的实验室与 GMP 级别产品。

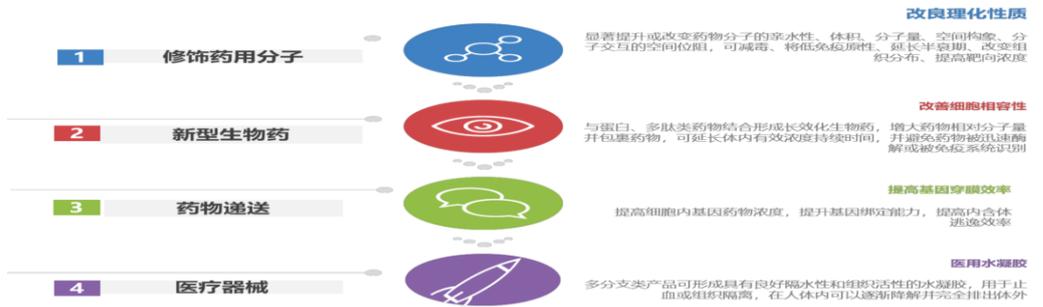
图 30: 键凯科技研发部门架构



资料来源: 键凯科技招股书, 中信证券研究部

构建覆盖 PEG 全产业链平台, 掌握 PEG 规模化生产工艺 know-how。键凯科技业务覆盖从环氧聚合衍生物生产到下游应用的全产业链, 形成了高纯度 PEG 原料研制技术平台、医用药用 PEG 材料平台、PEG 医药应用创新平台 3 大核心技术平台, 实现从 PEG 原料、PEG 衍生物到 PEG 修饰药物研制的全流程覆盖。公司具备高度自动化 PEG 生产线, 拥有 cGMP 独立厂房, 是全球少数可规模化生产 GMP 级 PEG 的企业之一, 积攒了一系列生产工艺 know-how。公司在天津开发区西区生物医药园建成占地 15000 多平方米的医用药用聚乙二醇衍生物的开发及产业化基地, 并在辽宁省盘锦市精细化工产业园建成了高纯度医用药用聚乙二醇材料的研发与全自动生产线。

图 31：聚乙二醇 PEG 的作用领域

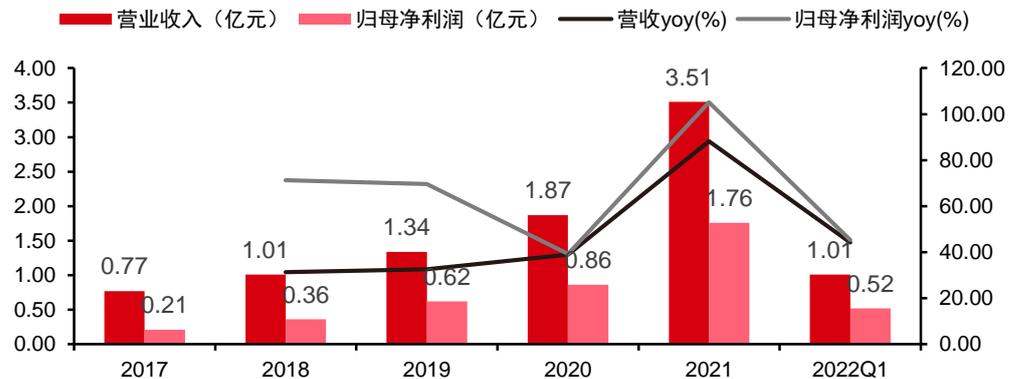


资料来源：键凯科技招股书

**LNP 递送系统辅料关键供应商，mRNA 疫苗企业新型 LNP 研发重要合作伙伴。**键凯科技是国内外少数可规模化生产 LNP 递送系统所需的 PEG 脂质和阳离子脂质的药用辅料供应商之一，在杂质含量、纯度、批间稳定性、分析能力、定制种类等多个方面处于行业领先地位。同时国内已有多家企业积极投入与 LNP 相关的新技术研究及专利保护建设，键凯科技是其重要合作伙伴。康希诺生物与键凯科技共同申请了 2 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。

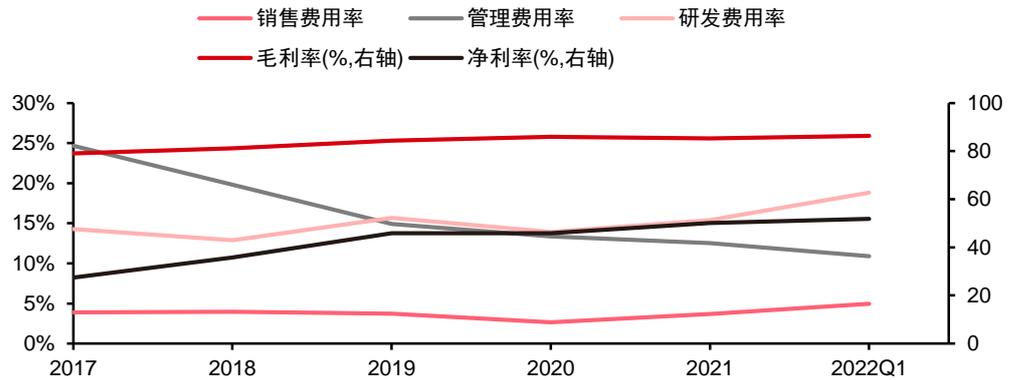
**营收净利润同步高速增长，规模效应带动利润率稳步提升。**公司 2017-2021 年营收由 0.77 亿元增长至 3.51 亿元，CAGR +46%，归母净利润由 0.21 亿元增长至 1.76 亿元，CAGR +70%。业务快速放量产生的规模效应带动利润率稳步提升，2022Q1 公司毛利率和净利率分别达 86.37%和 51.90%，同时公司加大研发投入，2022Q1 研发费用率为 18.81%。

图 32：键凯科技 2017-2022Q1 营收及归母净利润



资料来源：Wind，中信证券研究部

图 33: 键凯科技 2017-2022Q1 毛利率净利率及三项费用率

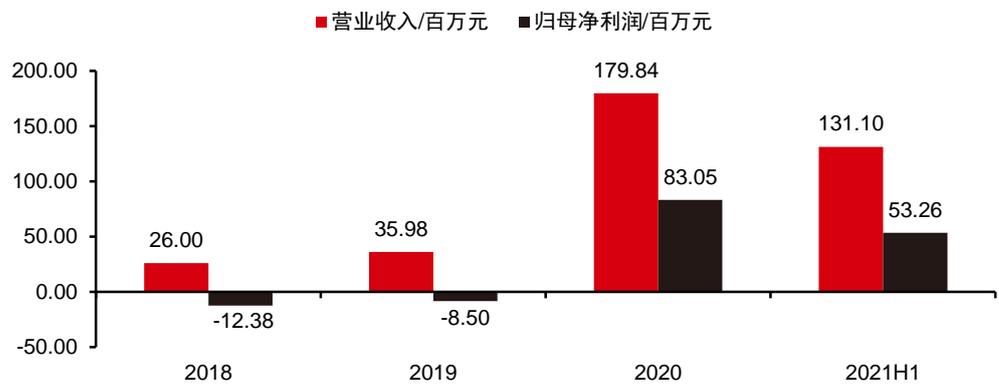


资料来源: Wind, 中信证券研究部

### 近岸蛋白: 专注重组蛋白应用解决方案

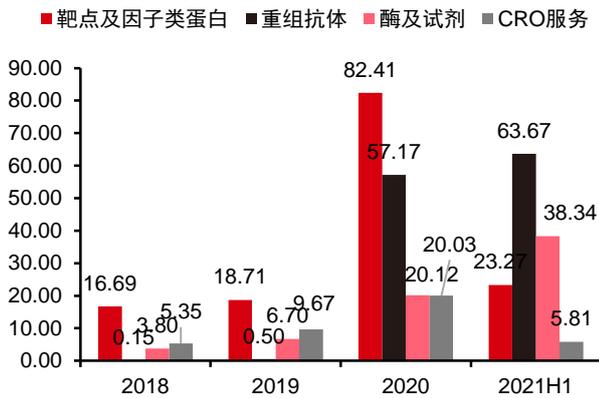
苏州近岸蛋白质科技于 2009 年成立, 专注于提供重组蛋白应用解决方案, 是生命科学领域上游原料供应商, 主营业务为靶点及细胞因子类蛋白、重组抗体、酶及试剂的研发、生产和销售, 并提供相关技术服务, 产品广泛应用于基因和细胞治疗、分子诊断、免疫诊断, 抗体药物研发, 细胞和类器官培养以及基础科学研究等领域。公司具备 50 亿人份 mRNA 疫苗原料酶生产能力, 可供应符合 GMP 规范, 无动物源等 mRNA 合成与修饰所需的高标准酶原料; 同时依据丰富的蛋白表达设计经验, 公司提供 mRNA 设计、优化与验证的整体 CRO 服务及原料。

图 34: 近岸蛋白 2018-2021H1 营收及归母净利润



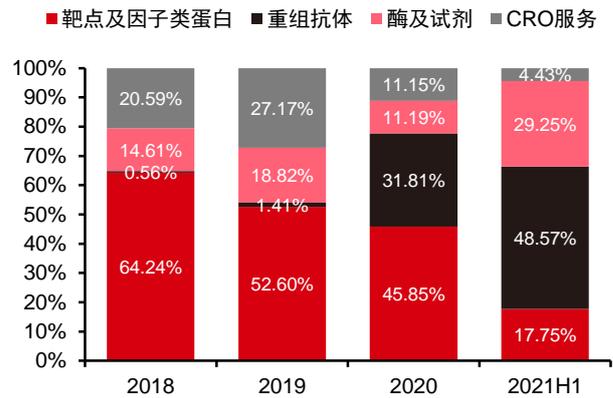
资料来源: 近岸蛋白招股书, 中信证券研究部

图 35: 近岸蛋白 2018-2021H1 各业务收入拆分 (百万元)



资料来源: Wind, 中信证券研究部

图 36: 近岸蛋白 2018-2021H1 各业务占比



资料来源: Wind, 中信证券研究部

**深耕重组蛋白领域, 具备规模化产能和优化设计平台。**公司深耕重组蛋白行业十余年, 建立了规模化生产平台, 突破了相关产品从实验室到大规模生产的瓶颈; 现有近 20,000 平方米左右的大规模生产基地, 设计规模达到年产 50 亿人份 mRNA 疫苗原料; 首期建设已完成 2 条 2,000L 规模发酵、纯化和制剂的规模化生产线, 部分品种单批次生产规模达千克级。公司规模化生产工厂和设备按照药品生产 GMP 质量管理规范建立, 厂房、设施、设备具有完备的用户需求说明(URS)、工厂验收测试(FAT)、现场验收测试(SAT)和安装, 运行和性能确认(3Q)认证。公司已经推出了超过 7,700 种产品及服务项目, 包括了 2,800 余种重组蛋白产品、30 余种重组抗体产品, 400 余种酶及试剂产品、成功交付了 4,500 余项 CRO 服务项目。公司基于 Legotein®蛋白工程平台、计算机辅助蛋白表达设计平台、蛋白分子进化平台获得高活性或具有其他性能优势的酶; 同时利用建立的蛋白质制剂配方筛选技术, 对试剂的保存/反应体系进行筛选和优化, 进一步提高其应用性能。

图 37: 近岸蛋白酶及试剂产品生产工艺流程



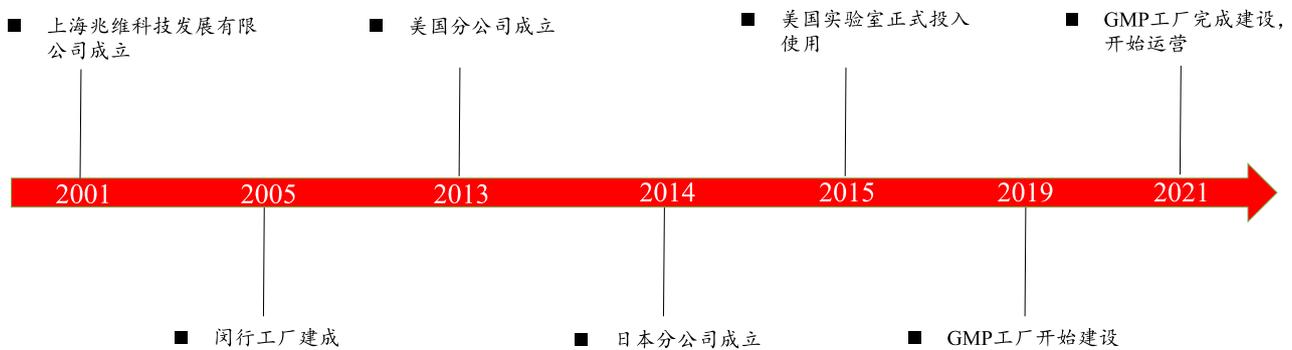
资料来源: 近岸蛋白招股书

**提前布局 mRNA 原料酶，与沃森生物达成战略合作。**公司于 2013 年布局 mRNA 原料酶领域，并根据国家政策要求，明确现阶段对 mRNA 疫苗研发技术的基本要求后，快速调整匹配客户的应用场景，设计并付诸表达各类定向用酶，成功研发出 T7 RNA 聚合酶、牛痘病毒加帽酶、mRNA Cap 2'-O-甲基转移酶等高质量标准的 mRNA 疫苗生产的关键原料并具备规模化生产能力，为下游疫苗生产企业提供高效的 mRNA 大规模生产用原料酶和相关技术支持。公司已通过沃森生物对公司进行的质量和生产品体系审计，并于 2021 年 10 月 8 日与沃森生物就 mRNA 疫苗项目生产用酶的供应签署《战略合作协议》，确保沃森生物未来 mRNA 生产所需原料的质量需求和供货需求。

### 上海兆维：修饰核苷核心供应商

上海兆维科技发展有限公司成立于 2001 年，立足于核苷及核苷酸产品领域，致力于生产和销售修饰性核苷、核苷酸、亚磷酰胺基因单体、靶向示踪剂和生物酶等各个系列产品。上海兆维是**国内最大的能够大规模生产高品质核苷酸及修饰核苷的公司**，包括 dNMP（脱氧单磷酸核苷）、dNTP（脱氧三磷酸核苷）、dUTP（脱氧三磷酸尿苷）、dITP（脱氧三磷酸肌苷）、NTP（三磷酸核苷）和 5-BrdU（5-溴-脱氧尿苷）等产品，并提供修饰性核苷、核苷酸、亚磷酰胺基因单体、荧光产品等多个领域内的客户定制服务，多年来凭借优质的产品、价格及服务与多家国内外药物公司、生物科技公司建立了长期合作关系。公司与中国科学院上海分院各有关研究所有着良好的技术合作平台，在核酸合成和原料供应领域占据绝对领先市场地位。

图 38：上海兆维发展历程



资料来源：上海兆维官网，中信证券研究部

**核酸合成原料领域龙头企业，修饰核苷核心供应商。**公司业务分为合成砌块、酶产品、mRNA 产品及服务三大块，为 mRNA 研发企业提供 RNA 聚合酶、加帽酶、帽类似物、核苷酸及修饰核苷、mRNA 成品等产品，以及 mRNA 合成服务、QC 服务等。公司是修饰核苷原料核心供应商，占据该领域主要市场份额。

图 39: 上海兆维核苷酸及修饰核苷产品线

R1331	ATP, 100mM Sodium Solution	★
R2331	GTP, 100mM Sodium Solution	★
R3331	CTP, 100mM Sodium Solution	★
R5331	UTP, 100mM Sodium Solution	★
R1-051	ATP, 200mM Tris Solution	★
R2-057	GTP, 200mM Tris Solution	★
R3-052	CTP, 200mM Tris Solution	★
R5-065	UTP, 200mM Tris Solution	★
R3-029	5-Me-CTP, 100mM Sodium Solution	★
R5-104	5-Me-UTP, 100mM Sodium Solution	★
R5-022	Pseudo UTP, 100mM Sodium Solution	★
R2-069	N <sup>7</sup> -Me-GTP, 100mM Sodium Solution	★
R5-046	5-OMe-UTP, 100mM Sodium Solution	★
R5-027	N <sup>1</sup> -Me- Pseudo UTP, 100mM Sodium Solution	★
R5-064	N <sup>1</sup> -Me- Pseudo UTP, 200mM Tris Solution	★
R5-066	5-OMe-UTP, 200mM Tris Solution	★

资料来源: 上海兆维官网

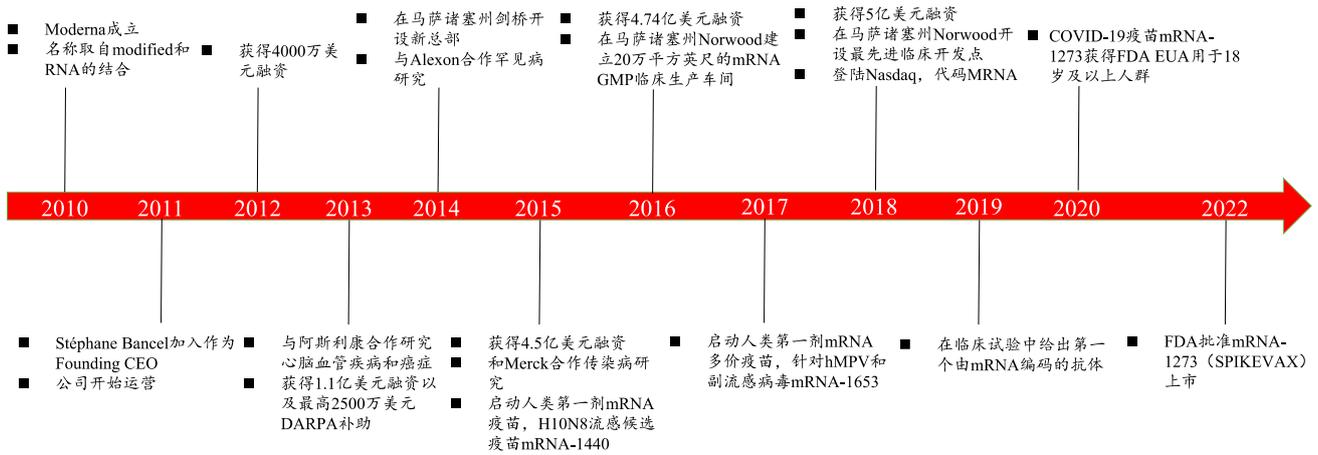
## ■ 他山之石——海外三大 mRNA 巨头

新冠疫情推动下, mRNA 疫苗成为全球最受关注的技术路线之一。目前全球范围内 mRNA 公司仍不多见, 海外三大 mRNA 巨头 (Moderna, BioNTech 和 Curevac) 的发展探索之路或能为国内相关企业提供一个参考的方向。

### mRNA 三巨头之 Moderna

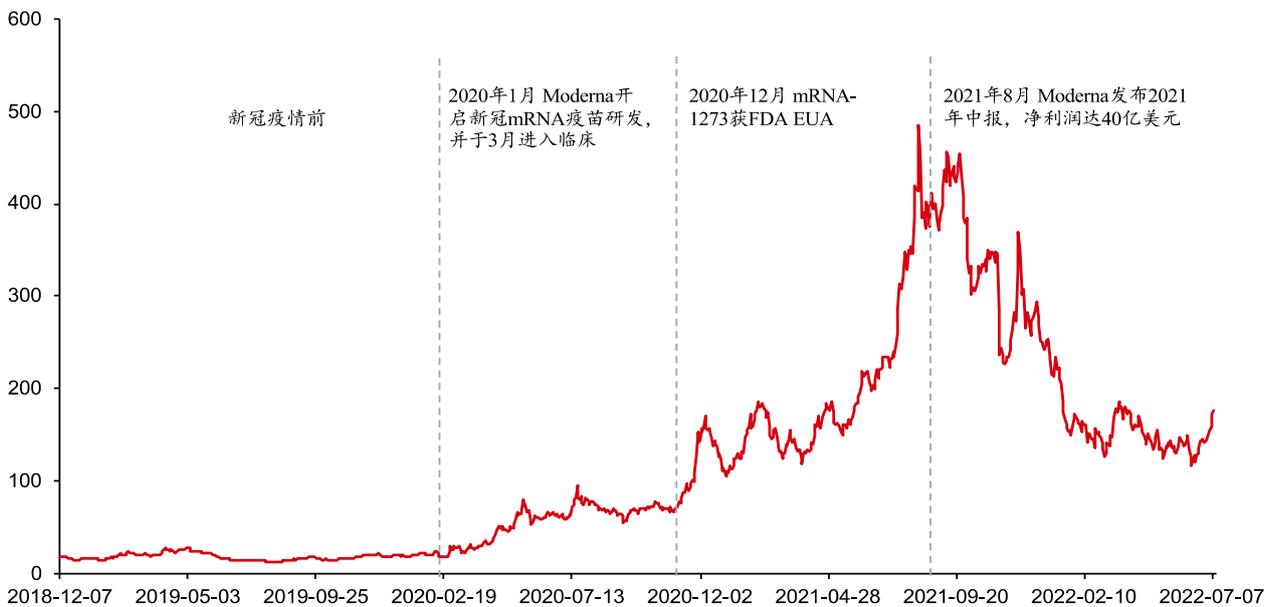
Moderna 由 Robert Langer 和 Derrick Rossi 成立于 2010 年, 总部位于美国马萨诸塞州剑桥市, 2018 年登陆纳斯达克。公司致力于利用 mRNA 技术为患者创造新一代变革药物。凭借成功商业化新冠 mRNA 疫苗, Moderna 已经成为一家拥有充足现金流、丰富研发管线、引领 mRNA 传染病联苗领域的新兴 BioPharma。

图 40: Moderna 发展历程



资料来源: Moderna 官网, 中信证券研究部。

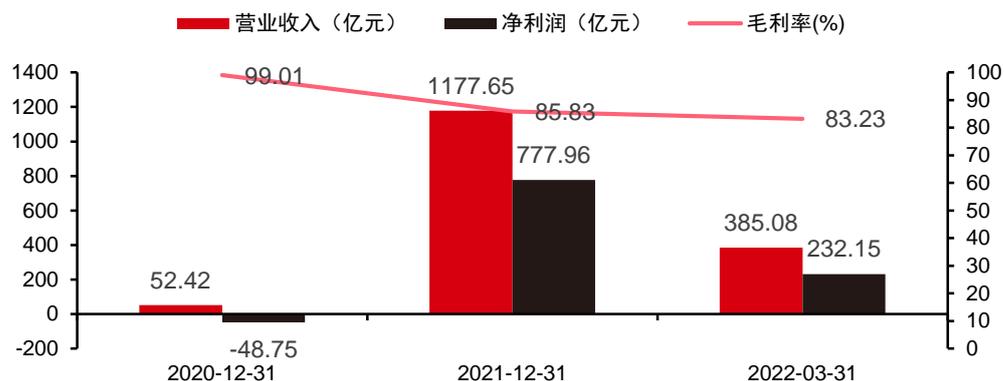
图 41: Moderna 股价复盘 (美元/股)



资料来源: Wind, 中信证券研究部; 截至 2022 年 7 月 8 日

**mRNA-1273 放量带动营收净利润大幅增长。**Moderna 于 2020 年 12 月开始逐步获得多国 EUA 授权及被纳入 WHO EUL, 逐步在全球范围内进行销售。按照 2021 年度期末汇率换算, Moderna 2021 年营收和净利润分别为 1177.65 亿元、777.96 亿元; 2022Q1 营收和净利润为 385.08 亿元、232.15 亿元。

图 42: Moderna 2020-2022Q1 营收及净利润 (人民币亿元)



资料来源: Wind, 中信证券研究部; 按照 2021 年度期末汇率换算

**具备从研究发达到早期开发完整技术平台, mRNA-1273 验证平台技术。**在研发方面, SOFTWAREOF LIFE™ 可以快速推进科研想法至开发阶段, 包括能够快速大量提供 mRNA 的设备以供大量实验。mRNA DesignStudio™ 利用算法提升 mRNA 的序列设计速度, 能够通过靶向蛋白反向模拟 mRNA 序列, 并通过生物信息算法进行自动优化。在生产方面, Moderna 目前在马萨诸塞州有一家 cGMP 临床中心, 每年能进行超过 100 批次 cGMP, 能够进行 GLP 毒理研究、临床 I 期及 II 期。同时, 公司也配备了其他生产所需的环节, 包括原材料和活性药物成分的生产、灌装等能力, 实现一体化生产。

**重点布局传染病预防 mRNA 疫苗, 研发项目数量及进度全球领先。**Moderna 重点布局预防性 mRNA 疫苗, 拥有 31 个研发项目, 其中新冠相关疫苗 12 个, 其它包括流感疫苗、RSV 疫苗、HIV 疫苗、Zika 疫苗等。Moderna 在抗病毒疫苗方面布局全面, 拥有几乎行业规模最大的潜在 First-in-class 疫苗开发管线, 研发数量及进度全球领先。同时公司积极开发多联 mRNA 疫苗, 首个研发了新冠-流感-RSV mRNA 联苗。

图 43: Moderna 预防性疫苗研发管线



资料来源: Moderna Third Annual Vaccines Day

肿瘤疫苗研发进度领先, 布局众多 mRNA 治疗药物管线。Moderna 布局了细胞疗法、肿瘤免疫、再生疗法以及基因治疗等领域, 目前已有 2 款产品进入临床 II 期, 分别是针对癌症的个性化 PCV 疫苗和针对心肌缺血的再生疗法。PCV 疫苗 mRNA-4157 可以编码多达 34 种新生抗原, 目前已推进到临床 II 期, 对恶性肿瘤的疾病控制率 (DCR) 高达 90%, 超过多款已上市的靶向和免疫治疗药物。

图 44: Moderna 其它研发管线

Modality	Program	ID #	Preclinical development	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Commercial	Moderna rights
Systemic secreted & cell surface therapeutics	IL-2 Autoimmune disorders	mRNA-6231						Worldwide
	Relaxin Heart failure	mRNA-0184						Worldwide
	PD-L1 Autoimmune hepatitis	mRNA-6981						Worldwide
Cancer vaccines	Personalized cancer vaccine (PCV)	mRNA-4157						50-50 global profit sharing with Merck
	KRAS vaccine	mRNA-5671						50-50 global profit sharing with Merck
Intratumoral immunology	OX40L/IL-23/IL-36v (Triplet) Solid tumors/lymphoma	mRNA-2752						Worldwide
	IL-12 Solid tumors	MEDI1191						50-50 U.S. profit sharing; AZ to pay royalties on ex-U.S. sales
Localized Regenerative Therapeutics	VEGF-A Myocardial ischemia	AZD8601						AZ to pay milestones and royalties
	Propionic acidemia (PA)	mRNA-3927						Worldwide
	Methylmalonic acidemia (MMA)	mRNA-3705						Worldwide
Systemic Intracellular Therapeutics	Glycogen storage disease type 1a (GSD1a)	mRNA-3745	Open IND					Worldwide
	Phenylketonuria (PKU)	mRNA-3283						Worldwide
	Crigler-Najjar syndrome type 1 (CN-1)	mRNA-3351						Provided to ILCM free of charge
Inhaled Pulmonary Therapeutics	Cystic fibrosis (CF)	VXc-522						Vertex to pay milestones and royalties

资料来源: Moderna Third Annual Vaccines Day

**管理团队技术及产业背景深厚，新冠疫苗补齐商业化短板。** Moderna 创始人及管理团队具备深厚的 mRNA 领域学术积累和生命科学产业及资本背景，同时新冠疫苗的商业化帮助公司补齐商业化短板，2021 年度 mRNA-1273 销售额达 176.75 亿美元；该结果一方面依靠美国政府的大力资助，同时也体现了 Moderna 管理层的过硬执行力。公司通过分拆自己现有的 mRNA 技术进行合作共赢。2021 年 11 月 2 日，Moderna 宣布和 Metagenomi 达成战略合作，专注于推进新的基因编辑系统在人体内的应用。该合作将结合 Metagenomi 的新型 CRISPR 基因编辑工具，并利用 Moderna 先进的 mRNA 平台与脂质纳米颗粒(LNP)递送技术，以开发针对严重疾病患者的治愈性疗法。

### mRNA 三巨头之 BioNTech

BioNTech 成立于 2008 年，位于德国美因茨。公司致力于研发个性化的免疫治疗方案，产品涵盖了 mRNA、细胞治疗、抗体、小分子免疫调节剂等。公司目前共有 31 个项目在研，13 项进入临床阶段。BioNTech 开发基于信使核糖核酸 (mRNA) 的候选药物，用作个性化癌症免疫疗法、传染病疫苗和罕见疾病的蛋白质替代疗法，以及工程细胞疗法、新型抗体和小分子免疫调节剂作为癌症的治疗选择。BioNTech 还与辉瑞、罗氏、赛诺菲、拜耳、礼来等 MNC 药企签订了合作协议。

图 45: BioNTech 发展历程



资料来源：BioNTech 官网，中信证券研究部。

**BioNTech 2019 年登陆纳斯达克，新冠疫情推高市值至 1112 亿美元顶峰。** BioNTech 于 2019 年 10 月 10 日上市，发行价为 15 美元，2020 年初新冠疫情持续发酵，公司研发的新冠 mRNA 疫苗备受关注；2020 年 12 月，BNT162b2 先后获得英国和美国药品监管机构紧急使用授权，公司市值一度达到 1112 亿美元顶峰。

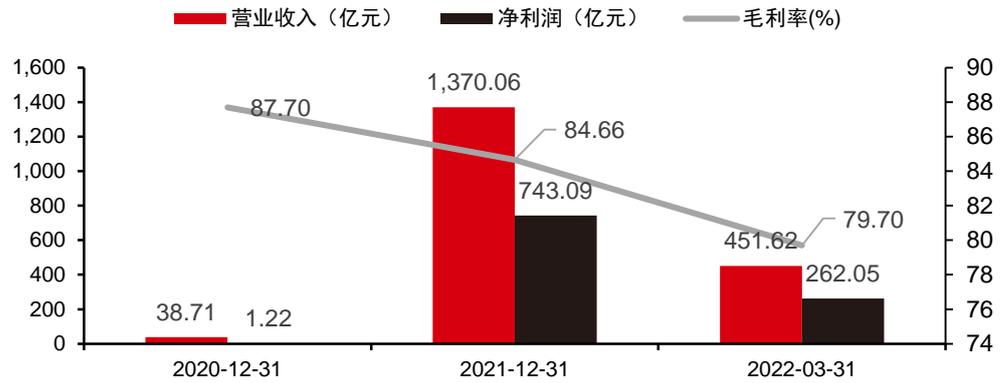
图 46: BioNTech 历史股价走势（美元每股）



资料来源：Wind，中信证券研究部；截止至 2022 年 7 月 8 日

**辉瑞合作打通商业化渠道，新冠疫苗持续放量。** BioNTech 新冠疫苗 BNT162b2 在全球范围内获得多国 EUA 授权及被纳入 WHO EUL，配合辉瑞销售系统在全球范围内进行广泛销售。按照 2021 年度期末汇率换算，2021 年度，公司营业收入和净利润分别达 1370 亿元、743 亿元；2022Q1，公司营收和净利润为 451 亿元、262 亿元。

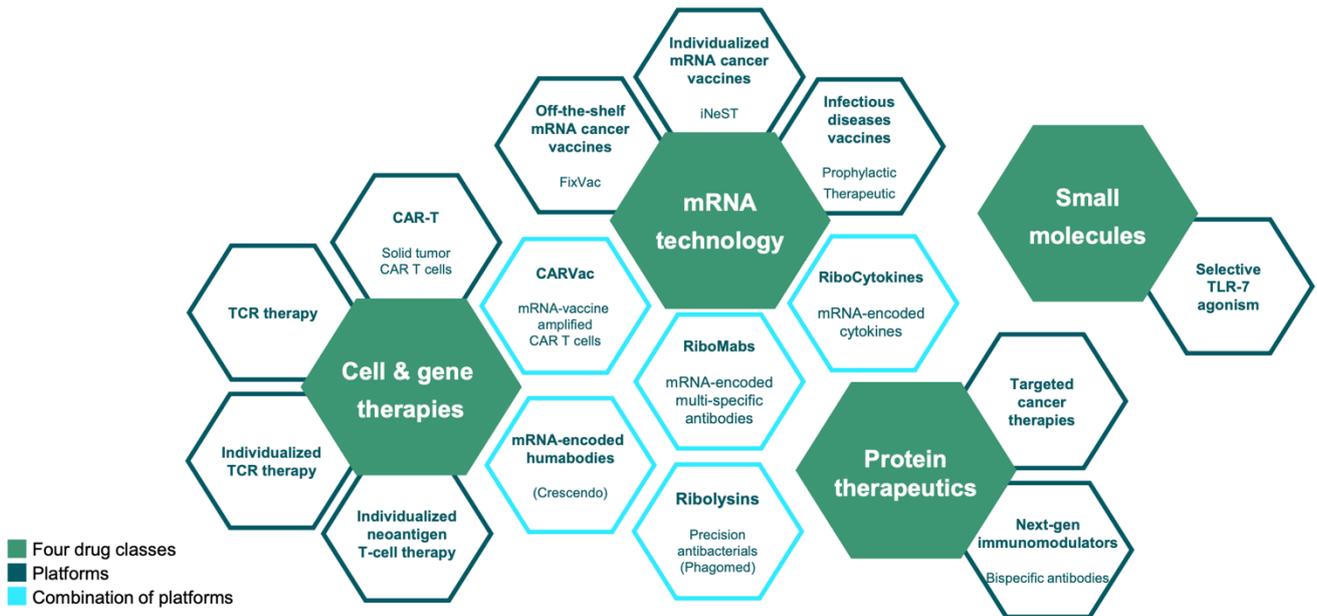
图 47: BioNTech 2020-2022Q1 营收及净利润 (人民币亿元)



资料来源: Wind, 中信证券研究部; 按照 2021 年度期末汇率换算

**立足两大肿瘤疫苗研发平台, 技术实力全面雄厚。**公司拥有 FixVac 和 iNeST 两大 mRNA 技术平台, 其中 FixVac 主要靶向在肿瘤中普遍表达的抗原, 优化 mRNA 序列以及 RNA 与递送系统的结合; iNeST 是针对患者个体的研发平台, 通过采集的患者样本确定肿瘤突变序列并预测 RNA 靶点, 最终提供完全个性化的免疫治疗方案。

图 48: BioNTech 技术平台



资料来源: BioNTech 官网

**重点布局肿瘤疫苗研发管线, 数量进度引领全球。**BioNTech 目前共有 26 项在研项目, 其中 16 项已经进入临床。除去新冠疫苗, BioNTech 进展最快的是 mRNA 抗肿瘤产品 BNT122, 罗氏和 BioNTech 在 2020 年的 AACR 大会上公布了评估局部晚期或转移性实体瘤患者接受 BNT122 联合抗 PD-L1 抗体 Tecentriq 的首次人体 Ib 期临床研究数据, 在 108 例接受至少一次肿瘤评估的患者中, 9 例有反应 (客观缓解率为 8%, 包括 1 例完全缓解), 53 例有病情稳定。

图 49: BioNTech 肿瘤研发管线

Drug Class	Platform	Product Candidate	Indication (Targets)	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Rights/Collaborator
mRNA	FixVac (fixed combination of shared cancer antigens)	BNT111	Advanced melanoma (Adjuvant & Metastatic)	█	█	█		Fully-owned
		BNT112	Prostate cancer	█	█			
		BNT113	HPV16+ head and neck cancer	█	█	█		
		BNT115	Ovarian cancer <sup>3</sup>	█	█			
		BNT116	NSCLC	█				
	iNeST (patient specific cancer antigen therapy)	autogene cevumeran (BNT122)	1L melanoma	█	█	█		Genentech (global 50:50 profit/loss share)
			Adjuvant colorectal cancer	█	█	█		
	Intratumoral Immunotherapy	SAR441000 (BNT131)	Solid tumors (IL-12sc, IL-15sushi, GM-CSF, IFNα)	█	█			Sanofi (global profit/loss share)
				█	█			
	RiboMabs (mRNA-encoded antibodies)	BNT141	Multiple solid tumors (CLDN18.2)	█	█			Fully-owned
BNT142		Multiple solid tumors (CD3+CLDN6)	█					
RiboCytokines (mRNA-encoded cytokines)	BNT151	Multiple solid tumors (Optimized IL-2)	█	█			Fully-owned	
	BNT152, BNT153	Multiple solid tumors (IL-7, IL-2)	█	█				
Cell Therapies	CAR-T Cells	BNT211	Multiple solid tumors (CLDN6)	█	█			Fully-owned
		BNT212	Pancreatic, other cancers (CLDN18.2)	█				
	Neoantigen-based T cell therapy	BNT221 (NEO-PTC-01)	Multiple solid tumors	█	█			Fully-owned
	TCRs	To be selected	All tumors	█				Fully-owned
Antibodies	Next-Gen CP Immunomodulators	GEN1046 (BNT311)	Metastatic NSCLC (PD-L1×4-1BB)	█	█	█		Genmab (global 50:50 profit/loss share)
		GEN1046 (BNT311)	Multiple solid tumors (PD-L1×4-1BB)	█	█	█		
		GEN1042 (BNT312)	Multiple solid tumors (CD40×4-1BB)	█	█	█		
Targeted Cancer Antibodies	BNT321 (MVT-5873)	Pancreatic cancer (sLea)	█	█			Fully-owned	
SMIM	Toll-Like Receptor Binding	BNT411	Solid tumors (TLR7)	█	█			Fully-owned

资料来源: BioNTech 官网

图 50: BioNTech 传染病研发管线

Drug Class	Product Candidate	Indication (Targets)	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Commercial	Rights/Collaborator
mRNA	BNT162b2	COVID-19	█	█	█	█	█	Fosun Pharma (China), Pfizer (Global, excl. China)
	BNT161	Influenza (mod mRNA)	█	█				Pfizer
	Un-named program	Influenza (sa mRNA)	█					Pfizer
	Un-named program	Shingles	█					Pfizer
	Un-named program	Malaria	█					Fully-owned
	BNT164	Tuberculosis <sup>1</sup>	█					Bill & Melinda Gates Foundation
	Un-named program	HSV 2	█					Fully-owned
	Un-named program	HIV <sup>1</sup>	█					Bill & Melinda Gates Foundation
	Undisclosed programs	Additional mRNA vaccine programs <sup>2</sup>	█					Fully-owned
	Undisclosed programs	Precision antibacterials	█					Fully-owned

资料来源: BioNTech 官网

**前瞻布局 CAR-T 领域，探索 mRNA 联合疗法。**2020 年 5 月，BioNTech 以 6700 万美元收购了肿瘤免疫疗法公司 Neon Therapeutics，获得了 T 细胞疗法和新抗原技术。BioNTech 选用表达 Claudin 6 的 mRNA 疫苗与靶向 Claudin 6 的 CAR-T 联用，从而促进 CAR-T 细胞在体内扩增，并保持其功能持久性和有效性，从而能够克服这些障碍。2021 年 7 月，BioNTech 继续收购 Kite 的 TCR 研发技术。Kite 的研发平台能够筛选特定抗原特异性的单克隆 TCR 与此前收购的 Neon 的技术相结合，可以进行联合疗法的开发。

BioNTech 在公告中称 Kite 的设施将用于支持公司不断扩大的新型细胞疗法管道的开发，包括 CARVac 和 NEOSTIM 平台的癌症后选产品，以及新收购的 TCR 平台。

**四大 mRNA 技术平台，剑指 mRNA 肿瘤治疗。**公司拥有 mRNA 技术治疗癌症的药物研发平台，包括针对癌症免疫疗法的 FixVac 平台，个性化新抗原特异性免疫疗法 iNeST 平台，针对 mRNA 体内产生抗体以代替重组抗体疗法的 RiboMabs 以及针对细胞因子替代治疗的 RiboCytokines。除了核心的 mRNA 个性化抗肿瘤疗法和 T 细胞疗法外，BioNTech 的研发管线还包括新型检查点免疫调节剂、靶向的肿瘤抗体和小分子药物等。

### mRNA 三巨头之 CureVac

CureVac 成立于 2000 年，是全球第一家成功得到医用 mRNA 的公司，位于德国图宾根，2020 年登陆纳斯达克。CureVac 同时布局了预防型、治疗型疫苗以及蛋白治疗，专利储备为业内第一。公司目前共有 13 个项目在研，5 项进入临床阶段。该公司致力于开发传染病疫苗和治疗癌症和罕见疾病的药物。受新冠疫苗潜力预期提振，2020 年公司市值一度达到 284 亿美元，而在 2021 年 6 月公司宣布新冠疫苗 III 期临床结果有效率仅为 47% 后市值接近腰斩并持续低迷。

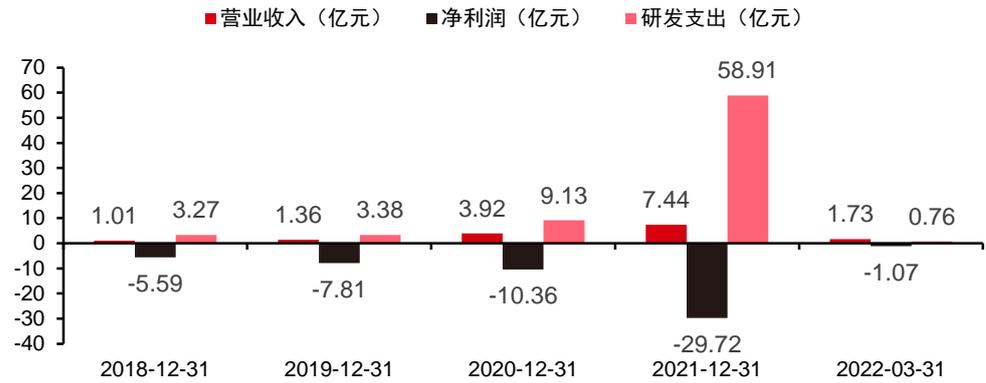
图 51: CureVac 历史股价走势 (美元/每股)



资料来源: Wind, 中信证券研究部。截止至 2022 年 7 月 8 日

**CureVac 暂无产品上市，研发支出高企。**2018-2021 年 CureVac 营收逐年增长，按照 2021 年度期末汇率换算，分别为 1.01 亿元、1.36 亿元、3.92 亿元、7.44 亿元。公司高额投入研发支出，2021 年由于新冠疫苗临床项目费用剧增，研发支出达到 58.91 亿元。2022Q1，公司收入和净利润分别为 1.73 亿元、-1.07 亿元，研发支出为 0.76 亿元。

图 52: CureVac 2018-2022Q1 营收、净利润及研发支出 (人民币亿元)



资料来源: Wind, 中信证券研究部; 按照 2021 年度期末汇率换算

**CureVac 拥有 mRNA 疫苗技术最多专利, 打通药物发现至生产全流程。**CureVac 拥有 693 项专利, 为 mRNA 疫苗研发企业中最高; 公司拥有一家位于德国的 GMP 工厂, 同时研发了流动生产车间 The RNA Printer®, 可快速应对疫情爆发, 能够紧急提供个性化 mRNA 药物, 打通了从药物发现至产品生产的全流程能力。

图 53: CureVac 研发管线

AREA	PROGRAM	CANDIDATE	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
PROPHYLACTIC VACCINES	1 <sup>st</sup> -Gen COVID-19 Program	1 <sup>st</sup> -Gen candidate: CVnCoV <sup>1)</sup>	█	█	█	█
	2 <sup>nd</sup> -Gen COVID-19 Program	2 <sup>nd</sup> -Gen candidate: <b>CV2CoV</b>	█	█		
		Further 2 <sup>nd</sup> -Gen candidates	█			
	Infectious Disease Program	Influenza: <b>CVSQIV</b>	█	█		
		Four additional targets	█			
	Rabies	CV7202	█	█		
	Diverse Projects	Rota, malaria, universal influenza	█			
ONCOLOGY	Solid tumors <sup>2)</sup>	CV8102	█	█		
	Shared neo-antigen	-	█			
	Tumor Associated Antigens	-	█			
MOLECULAR THERAPY	Cas9 gene-editing	CRISPR Therapeutics collaboration	█			
	Liver Diseases	REBIRTH-Research Center collaboration	█			
	Ocular Diseases	Schepens Eye Research Institute collaboration	█			
	Lung Diseases	Yale collaboration	█			
	Therapeutic Antibodies	Genmab collaboration	█			

资料来源: CureVac 官网

**CureVac 管线项目较少进展较慢, 与 GSK 合作开发第二代新冠 mRNA 疫苗。**CureVac 目前有 5 个在研产品处于临床阶段, 其中第一代新冠疫苗确认研发失败, 2021 年 6 月 17 日, CureVac 表示其 mRNA 新冠疫苗的抗感染有效率为 47%, 远低于 BioNTech 和 Moderna 的首代 mRNA 新冠疫苗, 并达不到 WHO 对疫苗有效率 50% 的要求。CureVac 的 mRNA 研发管线项目为三家最少, 同时进展多处于临床前或 I 期; 目前进展较快的是与 GSK 合作开发的第二代新冠 mRNA 疫苗。

## mRNA 三巨头的发展路径不同，序列结构和递送系统是未来竞争重点

**Moderna 传染病布局协同拓展，BioNTech 专注引领肿瘤领域。** Moderna 目前在研管线达 45 条，临床管线达 26 条，其中 18 条为传染病疫苗管线，mRNA 管线数量引领全球，并在传染病疫苗领域协同拓展，布局新冠+流感+RSV、RSV+hMPV、hMPV+PIV3 等多联多价疫苗。BioNTech 自成立之初起专注 mRNA 肿瘤疫苗研发，目前在研管线 31 条，临床管线 19 条，其中 18 条为肿瘤疫苗管线，引领 mRNA 肿瘤疫苗技术发展。CureVac 成立最早但管线相对较少，目前在研管线 14 条（不含失败的第一代新冠疫苗管线），临床管线 4 条，但凭借丰富的专利储备，合作发展空间广阔。

表 7: mRNA 三巨头疫苗研发路径对比

公司	BioNTech	Moderna	CureVac
成立时间	2008 年	2010 年	2000 年
上市时间	2019 年	2018 年	2020 年
疾病类型	传染病、肿瘤、罕见病等	传染病、罕见病、肿瘤等	传染病、罕见病、肿瘤等
产品管线	共 31 条，其中 19 条处于临床	共 45 条，其中 26 条处于临床	共 14 条，其中 4 条处于临床
序列修饰	修饰和/或未修饰 mRNA	修饰 mRNA	未修饰 mRNA
递送系统	脂质纳米球 (License-in)	脂质纳米球 (自主研发，存专利争议)	脂质纳米球 (License-in)

资料来源：各公司公告，中信证券研究部

**LNP 专利壁垒高，纠纷尚未消解。** 目前 BioNTech 及 Moderna 所使用的 LNP 专利都来源于 Arbutus 公司，且 Arbutus 将其部分 LNP 专利租借给另外两家公司 Acuitas 和 Genevant。Moderna 和 CureVac 的 LNP 专利来源为 Acuitas，BioNTech 的 LNP 专利来源为 Genevant。但 Moderna 的 LNP 存在专利争议，2018 年的诉讼结果是 Acuitas 转让给 Moderna 的 4 项非排他性疫苗授权是仅有的可以继续留存的合法授权，且此 4 项授权只能用于特定的病毒靶点。然而，Moderna 并不满意此次判决，选择继续诉讼。CureVac 在 2016 年也从 Acuitas 获得了 LNP 相关授权，目前暂未显示 CureVac 被卷入相关的诉讼中。根据 ipwatchdog 的报道，2020 年 7 月 CureVac 的 SEC F-1 登记表中表明此授权协议仍旧有效。

## mRNA 疫苗为新兴技术，研发风险依然高企

mRNA 技术在新冠疫苗的亮眼表现收获广泛关注，然而 mRNA 疫苗作为新兴生物技术，研发风险依然高企。传染性疫苗领域，面对复杂的蛋白结构，序列设计和修饰仍是难点；肿瘤疫苗领域，递送载体的靶向性难题；治疗性疫苗领域的免疫原性难题，多联多价疫苗的有效性等问题等，仍需不断探索和持续验证。

### （一）CureVac 三期失败原因分析

**CureVac 新冠疫苗研发失败的第一个可能原因与初始剂量设置以及变异病毒有关。** 2021 年 6 月 16 日，CureVac 公布 mRNA 新冠疫苗的 IIb/III 期临床结果，保护率仅为 47%，低于最低 50% 的要求。CureVac 的 mRNA 疫苗用量最少，仅为 12 μg，与其他两家 mRNA 疫苗的剂量差距达到 2.5-8.3 倍。因此，该疫苗不达标的可能原因之一就是初始用量设置不合理，需进一步提高 mRNA 疫苗剂量。CureVac 在 6 月 17 日的分析认为造成第一代新冠疫苗 CVnCoV 保护率不理想的主要原因是病毒变异。公司对感染者所感染的新冠病毒进

行了基因分析，发现其中有 29 种不同亚型的新冠病毒存在。在开展临床试验的 10 个国家中，欧洲地区病例 91%属于 Alpha 型变异株，而拉丁美洲地区有多种变异株流行，而公司用作靶点的新冠病毒原型（野生型）仅有不足 1%。

表 8：海外三家龙头 mRNA 企业疫苗对比

公司	BioNTech	Moderna	CureVac
有效率	95.0%	94.1%	47%
剂量	100 μg	30 μg	12 μg
产能	2021 年 30 亿	2021 年 5-10 亿	2021 年 3 亿
储存条件	-80℃六个月，2-8℃一个月	-20℃一个月，2-8℃七天	2-8℃三个月
价格	19.5 美元/剂	25-27 美元/剂	-

资料来源：各公司公告，中信证券研究部

CureVac 新冠疫苗失利的第二个可能原因是其不具备疫苗成功商业化的经历。单纯掌握 mRNA 技术并不能保证 mRNA 疫苗的成功开发。mRNA 疫苗的成功开发与商业化需要研发公司具备可靠的 mRNA 疫苗研发能力、生产工艺能力、商业化经验等，专业壁垒较高。例如，BioNTech 与辉瑞合作，艾博与沃森合作，都选取了 mRNA 技术公司和传统疫苗公司合作的模式。而没有疫苗商业化经验的公司推进疫苗研发进度明显迟于与传统疫苗公司合作的企业。

**CureVac 新冠疫苗失败第三个可能原因或与临床试验推进过于激进有关。**CureVac 的 I/IIa 期临床数据比较一般，BioNTech 和 Moderna 的中和抗体滴度是康复患者血清水平的 3-4 倍左右，而 Curevac 仅和康复患者血清水平相当。在这样不具优势的情况下，CureVac 选择直接推动了大规模的 IIb/III 期临床，较为冒进。这种直接开展 II/III 期试验的研究风险明显高于逐期研究。对比来看，国内的沃森选择非常谨慎，I 期临床分为 Ia 和 Ib 两个阶段，此后才进入 II 期，完成 II 期临床后，沃森才准备大举投入做 III 期临床。

## （二）Moderna 流感疫苗数据不如预期

**Moderna 的 I 期流感数据相对现有流感疫苗并无改善。**2021 年 12 月，Moderna 公布其 mRNA 流感疫苗 mRNA-1010 的 I 期临床中期分析结果，结果表明其不能更好地改善市场上已有的流感疫苗。在 I 期分析数据中，Moderna 在年轻成人（18-49 岁）和老年人（50 岁以上）队列中以三种剂量（50μg、100μg 和 200μg）对 mRNA-1010 疫苗进行了评估。当前的流感疫苗 GMT 范围从低至 100(SNY-Fluzone)到高达 400-700。mRNA-1010 至少与某些流感疫苗相当，并且在最低剂量(50μg)时优于某些流感疫苗(Fluzone-SNY，赛诺菲)。现有数据表明了 mRNA 疫苗的安全性，但是仍无法得出其更优于现有疫苗且不良反应比现有疫苗更加严重。

**现有流感疫苗数据虽属一般，但 mRNA 技术在流感疫苗领域具备优势。**目前流感疫苗技术以灭活疫苗为主，但是由于每年变异，每年都需要在春天提前预测当年会流行的毒株，再进行鸡胚毒株培养、灭活并在秋天之前生产完毕，成本大，风险高。mRNA 技术在毒株更新方面具有较大的优势，并不需要每年培养毒株。基于 mRNA 技术，现有领先 mRNA 公司有望快速地开发多疾病的联合疫苗，以应用突变明显的流感疫苗。2021 年 12 月，Moderna 宣布正在研究新的流感疫苗候选者 mRNA-1011 和 mRNA-1012，并将附带额外的血凝素（HA）抗原。

## 风起云涌——国内 mRNA 疫苗公司

### 新冠疫情推动 mRNA 技术来到舞台中央

mRNA 作为最新一代疫苗技术在新冠疫情中验证了其在传染病防控中的巨大潜力和对公共安全的战略意义，政策积极鼓励国产企业研发 mRNA 疫苗，自主掌握 mRNA 疫苗研发技术的平台符合政策导向，大量资本涌入支持国产 mRNA 疫苗企业发展；新冠 mRNA 疫苗研发成为国产 mRNA 技术平台的起点和试兵场，并带动 mRNA 产业链的国产替代进程，将同步提高国产企业在 CGT 领域的技术积累和产业发展。

伴随 mRNA 新冠疫苗在海外的大放异彩，国内一批 mRNA 技术高新企业也在政策、资本助推下来到舞台中央。从进展最快的新冠 mRNA 疫苗项目来看，沃森/艾博的新冠 mRNA 疫苗 ARCoV III 期临床已于 2022 年 2 月完成入组，等待揭盲；复星医药引入 BioNTech 的 mRNA 新冠疫苗 BNT162b2 于 2021 年 1 月在香港获批紧急使用，2021 年销售超 10 亿元，II 期临床数据显示接种 1 个月后中和抗体 GMT 提升约 60 倍，且安全性、耐受性良好。

表 9：国内 mRNA 疫苗相关公司梳理

公司	成立时间	技术平台	布局领域	研发进展
艾博生物	2019 年	LNP 递送技术平台	肿瘤免疫、传染病防治、各种由于蛋白表达或功能缺失引起的疾病、通用型及个性化肿瘤疫苗	新冠疫苗 III 期
复星医药	1994 年		制药、医学服务、医学诊断	新冠疫苗 NDA
斯微生物	2016 年	LPP 纳米递送平台	mRNA 个体化癌症疫苗、mRNA 传染病疫苗、蛋白缺陷类疾病 mRNA 药物和遗传病 mRNA 药物	新冠疫苗 II 期 个性化肿瘤疫苗 I 期
嘉晨西海	2019 年	LNP 递送技术平台、自复制 mRNA 技术	肿瘤免疫治疗、传染病疫苗、罕见病和医学美容	
瑞吉生物	2019 年	只通过配体介导的 mRNA 非载体递送平台	传染病、肿瘤	
蓝鹊生物	2019 年		新陈代谢、肿瘤、疫苗、罕见病等领域	
厚存纳米	2018 年	LLL RNA 递送技术	新型 mRNA 药物及纳米递送载体材料	
本导基因	2018 年	VLP 递送平台	眼科疾病、地中海贫血、病毒性疾病	
丽凡达生物	2019 年	自主 mRNA 生产和药物递送平台	传染病疫苗、肿瘤、肝脏疾病、罕见病	新冠疫苗 I 期
深信生物	2019 年	LNP 递送技术平台	传染病疫苗、罕见病、肿瘤治疗性疫苗、肿瘤免疫治疗增强剂	
近邻生物	2020 年	新型复合脂质纳米颗粒载体	传染性疾病、肿瘤和蛋白质增强	
美诺恒康	2013 年		从肿瘤相关抗原 (TAA) 寻找靶点，开发通用治疗型疫苗	
华大吉诺因	2017 年		个性化肿瘤疫苗	靶向新生抗原自体免疫 T 细胞注射液 (Neo-T 注射液) 治疗实体瘤 I 期
新合生物	2017 年	NeoCura™ AI	个性化肿瘤新抗原疫苗免疫治疗，胃癌、食管癌、	个性化新抗原肿瘤疫

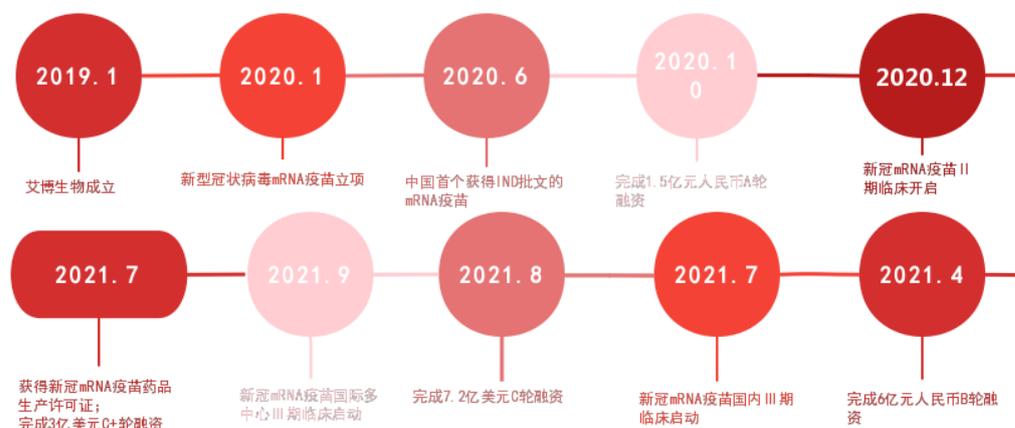
公司	成立时间	技术平台	布局领域	研发进展
		ALPINE 肿瘤新抗原预测系统	肺癌、肝癌等高发癌症类型的公共新抗原肿瘤疫苗	苗 I 期

资料来源：各公司官网，中国临床试验注册中心。中信证券研究部

## 艾博生物：新冠 mRNA 疫苗 ARCoV 曙光将至

艾博生物成立于 2019 年 1 月，是一家专注于信使核糖核酸（mRNA）药物研发的临床期创新型生物医药公司，拥有业界领先并具有自主知识产权的 mRNA 和纳米递送技术平台，已建立了丰富的产品管线，涵盖传染病防治和肿瘤免疫等领域。根据公司官网，公司新冠 mRNA 疫苗项目于 2020 年 1 月立项，并于当年 6 月获得首个 IND 批文，2020-2021 年间完成 4 轮超 10 亿美元融资，临床进展快速推进并于 2021 年 9 月启动国际多中心 III 期临床，目前正在等待揭盲，有望于 2022 年底申报上市。

图 54：艾博生物公司发展历程



资料来源：艾博生物公司官网，中信证券研究部

**核心团队技术及产业背景扎实，带领公司研发进展遥遥领先。**创始人英博博士在核酸药物领域拥有十多年行业经验，精通 RNA 药物设计和纳米制剂产业化；创立艾博生物之前曾任 Dicerna 公司高级科学家、Moderna 公司团队负责人，曾负责带领团队开展小核酸（siRNA）、mRNA 肿瘤免疫及疫苗产品、基因编辑产品的开发以及大规模工业化生产流程设计等。公司首席医学官郑洪霞博士拥有 20 余年医药开发临床研究经验，就全球新药开发、法规注册及临床策略制定总体战略方案并作为医学带头人曾负责 10 多个肿瘤药物从临床 I 期到临床 III 期和上市后工作。在疫苗、抗肿瘤药物等领域均有丰富经验的核心高管团队为公司向肿瘤疫苗、传染病疫苗方向发展护航。

表 10：公司高管团队经验丰富

姓名	职位	既往工作经验	加入时间
英博	首席执行官	曾在美国任 Dicerna 公司高级科学家、Moderna 公司团队负责人，并曾是 Trucode Gene Repair 公司创始团队成员并任制剂及产品研发总监	2019.1
郑洪霞	首席医学官	曾任上海药明巨诺生物科技有限公司临床研发高级副总裁、Bayer 公司肿瘤临床开发部全球临床负责人、EMD Serono, Inc. (Merck KGaA 在美国的公司) 全球肿瘤医学高级总监、Amgen 公司医学总监和 Daiichi Sankyo 公司资深临床科学家	2021.8
宋海峰	临床前疫苗研发负责人，副总裁	曾在 GSK 担任临床前科学负责人，为疫苗开发制定从探索性到临床前研究再到临床 I 期、II 期的开发策略；在 Novavax 担任 Senior Manager，负责疫苗前临床研发及疫苗、佐剂免疫机制	2021.12

姓名	职位	既往工作经验	加入时间
		研究；在 NIH/NIAID/IRF 任免疫室主任及科学顾问，从事痘病毒、埃博拉等病毒免疫致病机理的研究；在 VaxDesign/Sanofi 担任科学家，负责建立体外人类免疫系统研究。	
张妍	首席财务官	曾是和玉资本的医疗行业投资合伙人；曾任职平安创投合伙人，关注医药医疗行业的早期和成长期投资和并购项目，以及海外投资；曾担任高盛中国投资银行部执行董事，专注于大中华区医疗健康行业的融资并购业务；曾在美国西海岸专注于医疗健康行业投行业务多年，参与过大量欧美生物医药和诊断类的并购融资及上市项目	2021.7
贺全仁	药理学与毒理学高级副总裁	曾任复宏汉霖研发项目管理与毒理学部副总经理，负责支持新药临床试验和新药上市申请的非临床研究和项目管理。曾任天境生物临床前研究副总裁；昭衍新药研究中心机构副主任和国际毒理部主任；苏州药明康德新药开发有限公司毒理学高级主任和项目负责人	2021.7

资料来源：艾博生物官网，中信证券研究部

**一级市场明星项目，投后估值过百亿。**公司新冠 mRNA 疫苗项目获得 IND 后，迅速成为一级市场明星项目，获得众多资本青睐，到 2021 年 11 月已完成 C+轮融资，包括淡马锡、礼来亚洲、高瓴创投、人保资本等海内外知名投资基金均在不同轮次投资艾博生物，总融资额超 10 亿美元，投后估值接近 190 亿人民币。

表 11：艾博生物历次融资情况

融资轮次	年份	投资者	金额
天使轮	2019 年	泰福资本 TF Capital	/
Pre-A 轮	2020 年	聚明创投、泰福资本 TF Capital	/
A 轮	2020 年	国投创业、成都康华生物、高瓴创投	1.5 亿元人民币
B 轮	2021 年	人保资本、云锋基金、国投创业、济峰资本、弘晖资本、聚明创投、泰福资本 TF Capital、高瓴创投	6 亿元人民币
C 轮	2021 年	礼来亚洲基金、高瓴创投、淡马锡 Temasek、云锋基金、博裕资本、INVESCO 景顺投资、正心谷资本、五源资本、君联资本、高榕资本、启明创投、博远资本、人保资本、和玉资本、弘晖资本、雅惠精准医疗基金、晨壹基金、Kaiser、优山资本、AIHC 瓴健、光大瑞华、Octagon Capital、盈科资本、泰欣资本	7.2 亿美元
C+轮	2021 年	五源资本、软银愿景基金、金镓资本、Mirae Asset Venture Investment、IMO Ventures、阿布扎比投资局 ADIA、富海资本、新风天域	3 亿美元

资料来源：爱企查，艾博生物官网，中信证券研究部

**拥有 LNP 专利技术，与多家公司达成战略合作。**公司于 2021 年获得了自主研发的 LNP 专利授权，迈出 mRNA 疫苗研发关键一步。公司与沃森生物、恺佻生物、金斯瑞等达成战略合作。恺佻生物向艾博生物长期提供高品质和高性价比的 GMP 级蛋白酶原料，更好地满足艾博生物从前期研发、工艺开发、到临床用药物生产以及大规模商品化生产的全方位需求；艾博生物将协助恺佻生物加速研发新一代超高活性加帽酶和降低 dsRNA 副产品的耐高温 T7 转录酶。

表 12：艾博生物专利

序号	专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
1	阳离子脂质化合物、包含其的组合物及应用	发明专利	CN113018449B	授权	2021-09-07
2	一种阳离子脂质化合物、包含其的组合物及应用	发明专利	CN112979483B	授权	2021-08-06
3	一种药品微生物鉴定方法	发明专利	CN108220128B	授权	2021-07-20

资料来源：Wind，中信证券研究部

**布局 mRNA 传染病及肿瘤治疗管线，ARCoV 将验证平台能力。**公司与沃森生物、军事医学科学院合作开发的 ARCoV，目前已经进入海外 III 期临床试验，是国内进展最快的新冠 mRNA 疫苗。公司也在传染病防治和肿瘤免疫等领域布局多条管线，其中流感 mRNA 疫苗和 ABO-HCC（细胞因子靶向治疗肝癌）进入临床 I 期。ARCoV 有望成为公司 mRNA 疫苗平台的首个落地产品，将对公司 mRNA 疫苗研发能力进行验证。

表 13：艾博生物产品管线

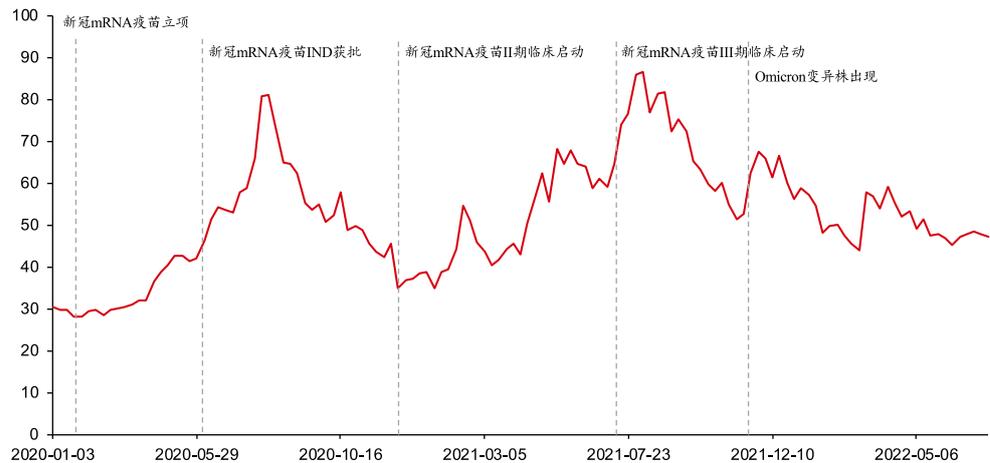
研发产品	适应症	发现	临床前研究	临床 I 期
ABO-HCC(细胞因子靶向治疗)	肝癌			
ABO-OVA	卵巢癌			
ABO-HIP（联合疗法）	肝癌			
ABO-004	实体肿瘤			
ABO-005	肝癌			
ABO-006	肝癌			
ABO-007（双特异性抗体）	霍奇金氏淋巴瘤			
ABO-008（双特异性抗体）	黑色素瘤			
ARCoV	新型冠状病毒			
ABO-FLU	流感病毒			
ABO-RBS	狂犬病毒			
ABO-RSV	呼吸道合胞病毒 (RSV)			
ABO-104	疱疹病毒(HSV)			
ABO-105	寨卡病毒(Zika)			
ABO-106	人乳头瘤状病毒 (HPV)			
ABO-Enz	酶替代			
ABO-PCV	实体肿瘤			

资料来源：艾博生物官网，中信证券研究部

**生产模块化厂房已建设完毕，设计年产能 2 亿剂。**根据艾博生物与沃森生物的合作协议，艾博生物主要负责新型冠状病毒 mRNA 疫苗的临床前研究，包括 mRNA 疫苗分子设计、化学修饰以及制剂工艺开发，开展疫苗药效、毒理实验等；负责进行临床申报样品、临床一期、临床二期样品的制备；负责向沃森生物进行技术转移。沃森生物主要负责新型冠状病毒 mRNA 疫苗 QA、QC、IND、临床研究以及 NDA 及商业化生产。目前沃森生物已建成模块化厂房，并与金斯瑞生物科技、近岸蛋白质等公司签订战略合作协议，确保了规模化生产环节的质粒、原料酶等原料供应。

**新冠 mRNA 疫苗曙光将至，事件催化剂即将落地。**沃森生物新冠 mRNA 疫苗于 2020 年 1 月立项。2021 年 11 月 Omicron 突变株来袭，冬季后各地疫情散发不断，疫情常态化下新冠疫苗永续性价值确定性增强。作为国产新冠 mRNA 疫苗领头羊，沃森/艾博新冠 mRNA 疫苗目前 III 期临床入组和检测已经完成，进入锁库和数据分析阶段，即将迎来曙光。

图 55：沃森生物股价走势图



资料来源：Wind，中信证券研究部

### 复星医药：引进 BioNTech 新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2

复星医药于 2020 年 3 月与 BioNTech 启动新冠疫苗战略合作，共同开发的 mRNA 新冠疫苗 BNT162b2（商品名“復必泰”）是全球首款获美国 FDA 完全批准的 mRNA 新冠疫苗，并已获美国 FDA 批准紧急使用授权作为加强针用于 18 岁及以上成年人。BNT162b2 于 2021 年 1 月在香港获批紧急使用，2021 年销售超 10 亿元，II 期临床数据显示接种 1 个月后中和抗体 GMT 提升约 60 倍，且安全性、耐受性良好。

图 56：复星生物新冠 mRNA 疫苗引进过程



资料来源：复星医药官网，中信证券研究部

**复必泰在香港澳门进行大规模接种，安全性良好。**目前国内有四款新冠 mRNA 疫苗在研，复星医药为 BioNTech 公司授权，其余三款为自主研发，其中进度最快的为艾博生物与沃森生物合作研发的 ARCoV。但目前只有复星医药的 mRNA 疫苗已进行大规模接种。截至 2021 年 11 月 27 日，港澳台地区已经接种了超过 1350 万剂 mRNA 新冠疫苗 BNT162b2；其中，香港特别行政区和澳门特别行政区已有超过 69000 人接种第三剂 mRNA 新冠疫苗 BNT162b2。大规模接种下暂无不良事件报道，具有较高的安全性。

表 14：国内新冠 mRNA 疫苗研发进展

公司	产品名称	自主创新	临床阶段	时间
沃森生物/艾博生物	ARCoV	是	全球多中心临床 III 期 国内加强针临床 III 期	2021-09 陆续开展 2021-11-24
斯微生物	DF104B1	是	临床 I 期	2021-05-01
丽凡达生物	LVRNA009	是	临床 I 期	2021-07-31
复星医药	BNT162b2	否	NDA	2021-07

资料来源：各公司公告，中国临床试验注册中心

图 57：复星医药股价走势图



资料来源：Wind，中信证券研究部

### 斯微生物：拥有独家 LPP 递送载体技术

斯微生物于 2016 年在上海张江成立，由美国 MD Anderson 肿瘤中心的博士团队归国创立，是国内较早开展 mRNA 药物研发生产的企业。公司董事长为李航文博士，创始人团队包括唐定国、李航文、沈海法，唐定国教授深耕于肿瘤干细胞及 miRNA 领域；李航文博士多年从事肿瘤免疫研究；而沈海法教授有 8 年工业界的经验，并且是世界药物递送领域内的顶级专家。2017 年 7 月，经过与康奈尔大学休斯顿卫理公会医院（Houston Methodist Hospital）协商，斯微生物正式获得沈海法教授发明的 mRNA 递送技术相关专利的全球独家授权

**图 58：公司发展历程**


资料来源：斯微生物公司官网，中信证券研究部

**搭乘 mRNA 技术快车，资本助力快速发展。**随着一级市场 mRNA 技术赛道的火热，作为第一梯队企业，斯微生物完成多轮融资，包括招商健康、红杉资本、景林投资等海内外知名投资基金均在不同轮次投资斯微生物。

**表 15：斯微生物历次融资情况**

融资轮次	年份	投资者	金额
天使轮	2017 年	龙磐投资、京工弘元	2000 万
A 轮	2019 年	张江火炬创投、珠海隆门叁号、久友智慧、伊泰久友、芳华投资	近亿元
A+轮	2020 年	君实生物、嘉兴领承股权投资、领承创投	4000 万元
B 轮	2021 年	招商健康、红杉资本中国基金、景林投资、药明康德共同领投，奥博资本、尚城投资、国新国同、招银国际、凯利易方资本、光远资本、青松资本等机构跟投	2 亿美元

资料来源：动脉网，爱企查，斯微生物官网，中信证券研究部

**拥有独家 LPP 递送载体技术，规避 LNP 专利纠纷风险。**斯微生物拥有 mRNA 合成平台和脂质多聚物纳米载体技术平台（LPP/mRNA），并应用于新冠 mRNA 疫苗项目，帮助公司规避 LNP 的专利纠纷风险，同时有望带来差异化疗效。公司还拥有 GMP mRNA 生产及合成体系，并申请多项专利和软件著作权，可以自行生产合成 mRNA 和高端纳米制剂。

**表 16：斯微生物专利和软件著作权**

序号	专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
1	一种用于粒子生成的混合器	发明专利	CN113663573A	发明专利申请公布	2021-11-19
2	治疗或者预防冠状病毒病毒的疫苗试剂	发明专利	CN113186203A	实质审查的生效	2021-07-30
3	复合磷脂脂质体中 DOPE 和 M5 两种磷脂含量的检测方法	发明专利	CN112129871B	授权	2021-06-15
4	一种改性核苷及其合成方法	发明专利	CN112805292A	实质审查的生效	2021-05-14
5	一种用于治疗癌症的配方和方法	发明专利	CN112423748A	实质审查的生效	2021-02-26
6	一种改性核苷及其合成方法	发明专利	CN112390838A	等待实审请求	2021-02-23
7	一种快速的无菌检查方法	发明专利	CN112080547A	实质审查的生效	2020-12-15
8	底托	外观设计专利	CN305644166S	授权	2020-03-17
9	一种冻干粉、溶媒及其应用	发明专利	CN110237022A	著录事项变更	2019-09-17
10	一种基因工程用核酸酶水解样品搅拌装置	发明专利	CN106566771B	专利申请权、专利权的转移	2018-12-07

序号	专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
序号	名称	版本号	登记号	分类号	登记批准日期
1	一种预测核酸包裹效果的系统	V1.0	2019SR0683636	30000-0000	2019-07-03
2	一种预测药物效果的系统	V1.0	2019SR0683649	30000-0000	2019-07-03
3	一种自动控制冷冻干燥的系统	V1.0	2019SR0683661	30000-0000	2019-07-03
4	一种预测用于包裹核酸的包膜功能的系统	V1.0	2019SR0683720	30000-0000	

资料来源: Wind, 中信证券研究部

**新冠疫苗进入 II 期临床, 个性化肿瘤疫苗前景可期。**公司目前拥有 9 个自主开发的 mRNA 新药研发项目, 布局 mRNA 个体化癌症疫苗、mRNA 传染病疫苗、蛋白缺陷类疾病 mRNA 药物和遗传病 mRNA 药物等。新冠疫苗已经进入 II 期临床, 个性化肿瘤疫苗处于 I 期临床, 处于国内第一梯队, 未来前景可期。

表 17: 斯微生物产品管线

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

资料来源: 斯微生物官网, 中信证券研究部

**SM-Neo-Vac-1 完成首例患者给药, 联合 PD-1 治疗非小细胞肺癌。**个性化肿瘤疫苗 SM-Neo-Vac-1 为公司管线第一个产品, 是一款针对晚期消化系统肿瘤患者的新抗原个体化 mRNA 疫苗。该产品通过全外显子测序及转录组测序, 预测出患者的新抗原情况, 根据每个患者的具体情况制作肿瘤疫苗。公司的个性化肿瘤疫苗生产周期可以缩短到 6 周, Moderna、BioNTech 的周期为 4-6 周。同时 SM-Neo-Vac-1 联合 PD-1 特瑞普利单抗治疗非小细胞肺癌也已进入临床 I 期。

表 18: 斯微生物肿瘤疫苗临床进度

注册号	注册题目	注册时间	临床阶段
ChiCTR2100052283	编码新生抗原的 mRNA 个性化肿瘤疫苗联合特瑞普利单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究	2021-10-24	I 期
ChiCTR2100050688	编码新生抗原的 mRNA 个性化肿瘤疫苗治疗晚期恶性实体瘤	2019/5/6	I 期

资料来源: 中国临床试验注册中心, 中信证券研究部

## 嘉晨西海: 自复制 mRNA 肿瘤疫苗新锐

嘉晨西海(杭州/上海)生物技术有限公司成立于 2019 年, 是专注于自复制和常规 mRNA 新药和疫苗开发的创新药研发新锐。董事长兼 CEO 王子豪在霍普金斯大学博士就读期间主攻生物信息和信号传导; 毕业后就职于国外大型药企达 11 年, 期间直接参与过

四价流感、艾滋病、狂犬、呼吸道合胞病毒、人巨细胞病毒等疫苗的 CMC 开发。

图 59: 嘉晨西海发展历程



资料来源: 嘉晨西海官网, 中信证券研究部

嘉晨西海目前已完成 A+ 轮 1 亿美元融资, 获得高瓴创投、君实生物、华创资本、浙商创投等海内外知名投资基金青睐。

表 19: 嘉晨西海历次融资情况

融资轮次	年份	投资者	金额
天使轮	2019 年	雅惠投资、凯风创投	/
A 轮	2020 年	华创资本、浙商创投、凯风创投	1 亿元人民币
A+ 轮	2021 年	国调基金、高瓴创投、君实生物、建发新兴投资、凯风创投、华创资本、浙商创投	1 亿美元

资料来源: 嘉晨西海官网, 企查查, 中信证券研究部

**专注自复制 mRNA 肿瘤疫苗, 拥有自研 LNP 专利技术。**公司目前已经建立了一整套适合商业化生产的 mRNA 合成、纯化、分析质控工艺, 并研发了表达效力更高的通用 mRNA 模板 (包括自复制和非自复制 mRNA)。借助于其高效的筛选平台, 公司开发了包括聚合物和纳米脂质体颗粒在内的一整套 mRNA 递送系统。公司拥有多个自主知识产权的分别适用于肌肉、静脉、组织靶向给药的阳离子脂复合体。公司管线涵盖肿瘤免疫治疗、传染病疫苗、罕见病和医学美容; 肿瘤免疫和传染病疫苗项目正快速进入临床试验阶段, 自复制 mRNA 肿瘤疫苗项目 JCXH-211 和 JCXH-212 分别在美国和中国进行 I/II 期临床试验。

表 20: 嘉晨西海专利一览

序号	专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
1	基于 mRNA 的针对冠状病毒的疫苗及其制备方法	发明专利	CN113754781A		2021-12-07
2	一种基于 mRNA 的表达白介素 12 针对肿瘤的药物及其制备方法	发明专利	CN113509542A	实质审查的生效	2021-10-19
3	一种可电离脂质分子及其制备方法及其在制备脂质纳米颗粒的应用	发明专利	CN112961065A	实质审查的生效	2021-06-15
4	编码 SARS-CoV-2 病毒刺突蛋白的核酸及其的应用	发明专利	CN112226445B	专利权维持	2021-05-11
5	基于 mRNA 的针对冠状病毒和流感病毒的联合疫苗及其制备方法	发明专利	CN112546211A	实质审查的生效	2021-03-26
6	一种脂质体载 mRNA 的方法	发明专利	CN111440825A	实质审查的生效	2020-07-24
7	基于重组减毒李斯特菌的 KRAS 高表达癌症疫苗及其制备方法及其应用方法	发明专利	CN111388658A	实质审查的生效	2020-07-10

资料来源：Wind，中国及多国专利审查信息查询网，中信证券研究部

**差异化 mRNA 平台获得多方认可，研发管线迅速拓展。**公司凭借独特的自复制 mRNA 技术平台和在肿瘤疫苗领域的技术积累，已与多家上市公司开展合作，包括创新药企业君实生物、天境生物，和传染病疫苗企业康泰生物、欧林生物，合作领域涉及人用传染病疫苗和抗肿瘤药物开发，使得公司研发管线迅速拓展。

表 21：嘉晨西海已与多家上市公司开展合作

时间	合作方	合作内容
2020 年	欧林生物	基于 mRNA 技术合作研发新型冠状病毒疫苗
2021 年 7 月	天境生物	通过颠覆性技术平台研发新一代创新大分子药物，进一步加强公司创新药管线的全球竞争力。根据合作协议，天境生物将利用嘉晨西海全球领先的自复制 mRNA 技术，开发体内合成型（in vivo）抗肿瘤抗体药物
2021 年 7 月	康泰生物	与康泰生物公司全资子公司民海生物签署了《战略合作协议》，双方就使用 mRNA 平台技术在人用传染病疫苗项目领域开展合作，共同研发、申报、生产 mRNA 平台技术在人用传染病疫苗方向的产品
2021 年 7 月	君实生物	将共同设立合资公司，在全球范围内合作开发和商业化基于 mRNA 技术平台和其他技术平台进行的肿瘤、传染病、罕见病等疾病领域的新药项目。

资料来源：嘉晨西海官网，中信证券研究部

## 瑞吉生物：全球首款冻干型 Omicron 新冠 mRNA 疫苗进入临床阶段

瑞吉生物成立于 2019 年，是国内少数拥有 mRNA 合成技术和 mRNA 药物递送系统相关自主知识产权的新药研发公司，研究范围覆盖癌症、传染病和罕见病药物等治疗领域。目前瑞吉生物正在开发 9 种预防性 mRNA 疫苗，进行 7 项 I 期研究。公司全资子公司依诺生物科技主营 mRNA 的 CRO 相关技术服务，服务范围包括 GMP 级别的 mRNA 合成、mRNA 技术服务、mRNA 相关试剂、mRNA 药物研发。

**与瑞科生物成立合资企业，获得新型佐剂技术加成。**公司与瑞科生物共同出资设立子公司瑞科吉生物，瑞科生物已建立新型佐剂、蛋白工程和免疫评价三大技术平台，是全球少数几家能够开发对标 FDA 批准的人用新型佐剂(AS01、AS03、AS04、CpG 及 MF59) 的公司之一。合资企业瑞科吉生物将利用 mRNA 技术和新型佐剂技术开发新一代新冠疫苗，并计划逐步拓展至其他重大传染病疫苗和肿瘤治疗性疫苗。

表 22：瑞吉生物历次融资情况

融资轮次	年份	投资者	金额
天使轮	2021 年	红杉中国、沃盈投资	/
A 轮	2021 年	红杉资本中国	/

资料来源：爱企查，中信证券研究部

**专利技术储备丰富，覆盖 mRNA 修饰合成递送全流程。**公司目前已有 42 项专利已获批或在审，其中 31 项为“一种 Cap2 结构 5' 帽子类似物及其制备方法和应用”；专利涉及范围包括 mRNA 设计、mRNA 合成、mRNA 修饰、递送系统等，覆盖 mRNA 技术各关键难点。

6 月 27 日，深圳市瑞吉生物科技有限公司（以下简称“瑞吉生物”）宣布，其研发的冻干新型冠状病毒奥密克戎株 mRNA 疫苗 RH109 由下设合资公司（武汉瑞科吉生物科技有限公司）分别在新西兰和菲律宾获得临床批件。**本次获批，标志着全球首款冻干型新冠奥密克戎株 mRNA 疫苗进入临床阶段。**

表 23：瑞吉生物专利情况部分展示

序号	专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
1	一种 mRNA 剂型的骨关节炎药物制剂及其制备方法和应用	发明专利	CN113244413B	专利权维持	2021-10-26
2	一种基于 mRNA 剂型的治疗高尿酸血症或痛风的药物及其制备方法	发明专利	CN113244412B	专利权维持	2021-10-26
3	一种新冠病毒三聚体重组蛋白、DNA、mRNA 及应用和 mRNA 疫苗	发明专利	CN113527522A	实质审查的生效	2021-10-22
4	一种 mRNA 剂型的骨关节炎药物制剂及其制备方法和应用	发明专利	CN113425855A	实质审查的生效	2021-09-24
5	一种使目的基因沉默的 CasRx 制剂及其应用	发明专利	CN112430597A	等待实审提案	2021-03-02
6	一种编码 CAR 基因的 mRNA、组合 mRNA、构建方法、CAR-T 细胞和应用	发明专利	CN112481284A	等待实审提案	2021-03-12
7	一种 Cap2 结构 5' 帽子类似物及其制备方法和应用	发明专利	CN111944864B	专利权维持	2021-06-22
8	基于甘露糖的 mRNA 靶向递送系统及其应用	发明专利	CN111744019A	等待合议组成立	2020-10-09
9	mRNA 疫苗及其合成方法、试剂盒	发明专利	CN111821433B	专利权维持	2021-06-08
10	规模化合成链 RNA 的方法及其定点修饰的方法	发明专利	CN111235198B	专利权维持	2021-06-15
11	mRNA-GalNAc 靶向分子的制备方法及体内递送系统和应用	发明专利	CN112111524A	中通回案实审	2020-12-22
12	基于结合 N-乙酰半乳糖胺多肽的 mRNA 靶向分子及其制备方法	发明专利	CN111041025B	专利权维持	2021-06-18

资料来源：Wind，中国及多国专利审查信息查询网，中信证券研究部，注：还有 30 项“一种 Cap2 结构 5' 帽子类似物及其制备方法和应用”处于等待实质提案阶段

## 蓝鹊生物：专注于 mRNA 药物早期创新研究

上海蓝鹊生物医药有限公司成立于 2019 年 4 月，是一家专注于 mRNA 药物早期创新研究的公司。公司的一步式自动 mRNA 药物开发平台 RNApeutics 平台在生产规模扩大和 GMP 生产方面具备独特优势。公司创始人俞航，毕业于浙江大学竺可桢学院，佛罗里达大学人工智能硕士，2012 年于休斯顿创立生物试剂公司 Apexbio Technology，任董事长至今，并于 2019 年创立蓝鹊生物。联合创始人&首席科学家为林金钟、徐颖洁；林金钟致力于核糖体翻译 mRNA 的机制与调控的研究，于耶鲁大学师从 2009 年诺贝尔得主 Thomas A. Steitz，擅长 mRNA 分子结构的设计与优化，同时也是复旦大学生命科学学院教授、复旦大学附属中山医院研究员；徐颖洁是哈佛医学院博士后，拥有多项 mRNA 相关应用专利，为上海交通大学医学院研究员和博士生导师。



非新冠疫苗 mRNA 市场规模有望在 2025 年达到 281 亿美元。目前处于临床阶段的新冠疫苗外 mRNA 疫苗及药物有望陆续进入市场，预计 mRNA 市场规模 2025 年将达到 281 亿美元。其中，mRNA 预防性疫苗为 mRNA 市场基石，有望在 2025 年 503 亿美元预防性疫苗市场中达到 20% 渗透率，对应市场规模 101 亿美元；mRNA 肿瘤疫苗有望在 2025 年达到 0.5% 渗透率，按照 2050 万癌症患者基数，个性化治疗肿瘤疫苗全疗程 10 万美元/人价格计算，对应市场规模 105 亿美元；mRNA 蛋白补充疗法有望取代部分蛋白药物市场，按照 2025 年蛋白药物市场规模 2200 亿美元计算，假设 mRNA 蛋白补充疗法替代率达到 3%，对应市场规模为 66 亿美元；此外 mRNA 其他领域应用产品也将陆续上市，包括过敏免疫治疗、再生医学疗法（基因编辑）、医美等领域，按照基因编辑再生医学疗法 179 亿美元的市场规模计算，假设 mRNA 疗法渗透率为 5%，对应市场规模 9 亿美元。

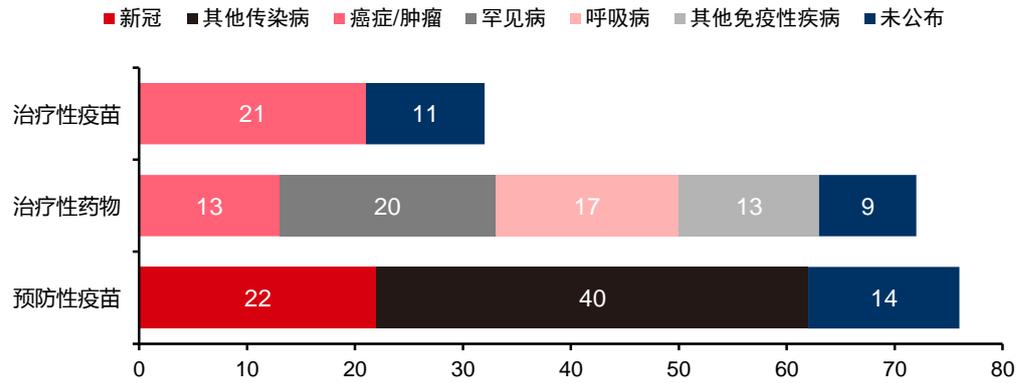
图 60: mRNA 市场规模估算



资料来源: Wen Xie et al. Evolution of the market for mRNA technology. Nature Reviews Drug Discovery 20, 735-736 (2021). 中信证券研究部预测

mRNA 技术应用场景广阔，可分为预防性疫苗/治疗性疫苗/治疗性药物三大类。至今利用 mRNA 技术来解决不同疾病的临床试验已经超过 180 多项，分别来自 31 家不同的 mRNA 企业。癌症领域和预防性疾病领域的试验数最多。治疗性疫苗共 32 款，其中 21 款主要针对癌症/肿瘤；治疗性药物共 72 款，主要针对肿瘤、罕见病及呼吸病；预防性疫苗共 76 款，其中 14 款尚未公布具体适应症。

图 61: mRNA 技术临床试验项目

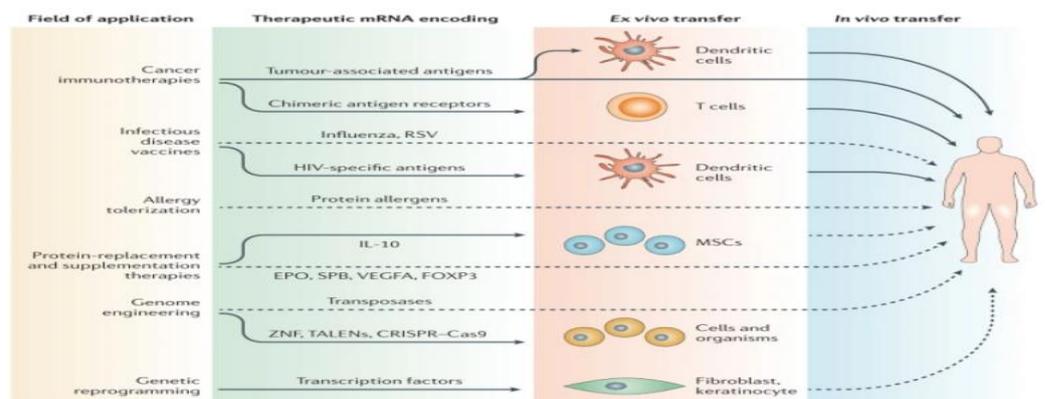


资料来源: Wen Xie et al. Evolution of the market for mRNA technology. Nature Reviews Drug Discovery 20, 735-736 (2021). 中信证券研究部

**mRNA 预防性疫苗进展最快，市场规模可达 101 亿美元。**多款针对非新冠感染性疾病的 mRNA 疫苗已经进入临床阶段，包括 BioNTech 的流感疫苗和 CureVac 两款狂犬病疫苗在 I 期临床。Moderna 的儿童 RSV 疫苗、儿童 hMPV/PIV3 疫苗在 I 期临床，Zika 病毒疫苗在 II 期临床，成人 RSV 疫苗、一款流感疫苗、CMV 疫苗进入 III 期临床等。根据 Market Watch 的研究显示，全球预防性疫苗市场规模预计将从 2019 年的 408 亿美元增长至 2025 年的 503 亿美元（不包括新冠疫苗带来的收益）。预计采用 mRNA 技术路线的疫苗占比 20%，则 mRNA 疫苗（不含新冠疫苗）到 2025 年可达 101 亿美元的市场规模。

**mRNA 有望在多个治疗领域带来新解决方案。**mRNA 疫苗的运用场景不仅限于传染病预防，在治疗肿瘤、免疫疾病、罕见病等领域具有令人期待的发展空间。国际 mRNA 巨头在这些治疗领域部署了丰富的研发管线，包括针对个体的个性化肿瘤疫苗以及通用的肿瘤疫苗。理论上 mRNA 拥有合成任意一种蛋白的潜能，所以 mRNA 也可作为蛋白质补充或替代疗法治疗其他多种疾病。总体而言，我们相信 mRNA 技术有潜力成为一种帮助跨广泛应用领域的竞争方式，特别是在 mRNA 及时递送和稳定性方面取得进一步进展后。

图 62: mRNA 应用领域

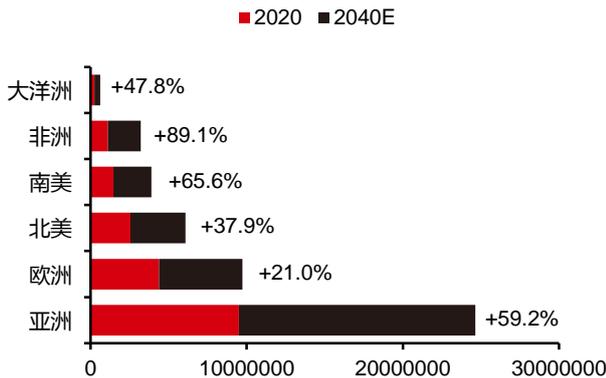


资料来源: Sahin, U., Karikó, K. and Türeci, Ö., 2014. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. Nature Reviews Drug Discovery volume 13, pages 759–780 (2014).

## 肿瘤疫苗契合治疗需求，龙头企业布局丰富

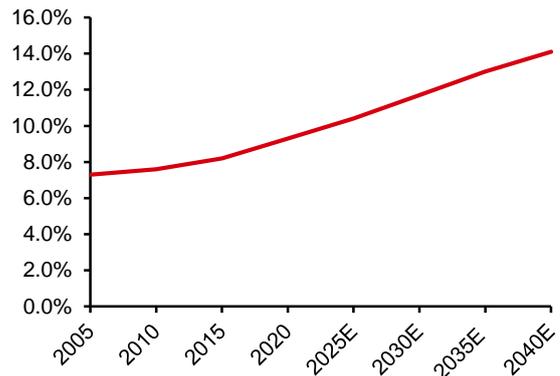
**mRNA 疫苗属性契合肿瘤免疫治疗需求。**伴随着老龄化的加深，居民生活环境与生活习惯的改变，全球癌症发病人数逐年增加，导致对肿瘤治疗需求迫切。肿瘤以及免疫疾病一直是人类健康面对的重大挑战，科学家不断地寻找能够减缓乃至根治肿瘤的治疗方法。在治疗后，如何预防控制此类疾病的复发也是其中的重点课题之一。mRNA 疫苗有可能给这个悬而未决的问题带来新解法。

图 63：各洲 2020 和 2024E 癌症新发病例（百万）



资料来源：WHO（含预测），中信证券研究部

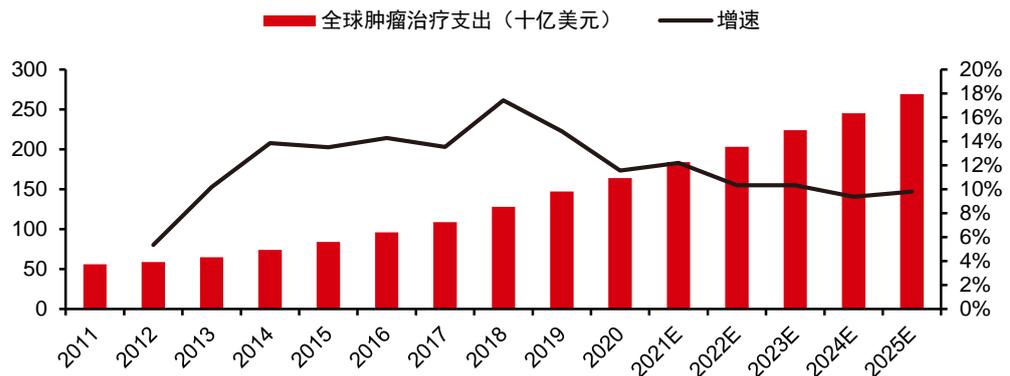
图 64：全球 2005-2040E 老龄化趋势 (%)



资料来源：United Nation（含预测），中信证券研究部

**全球肿瘤治疗支出增长迅速，肿瘤免疫治疗需求高。**近年来，创新治疗的激增，伴随着整个卫生系统对增加早期诊断和扩大病人获得治疗的强烈关注。根据 IQVIA 的预测，全球肿瘤药物的支出在 2020 年达到 1640 亿美元，预计在 2025 年将增长至 2690 亿美元。

图 65：2011-2025E 全球肿瘤治疗支出（十亿美元）

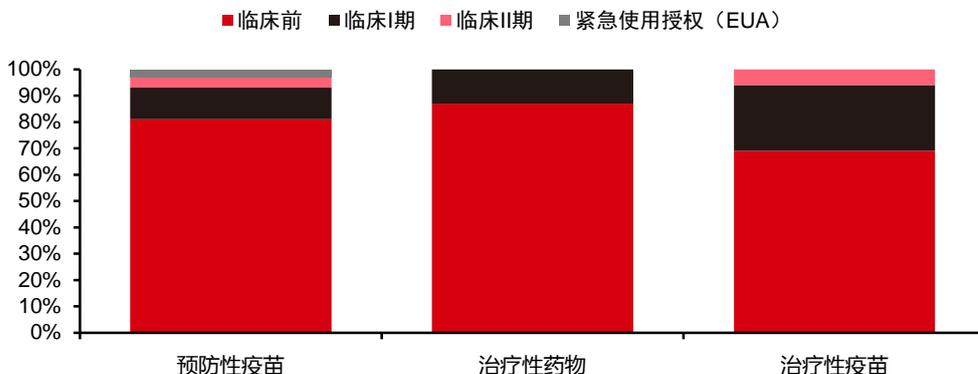


资料来源：IQVIA《Global Oncology Trends 2021》（含预测），中信证券研究部

**肿瘤疫苗在除预防性疫苗 mRNA 技术中临床进展最快。**根据发表于 Nature 的论文 (Xie, W., Chen, B. and Wong, J., 2021. Evolution of the market for mRNA technology. Nature Reviews Drug Discovery, 20(10), pp.735-736)，进入临床试验阶段的治疗性疫苗居多，且均为肿瘤疫苗。我们统计了全球三大 mRNA 企业 Moderna、BioNTech 和 CureVac 的已上市产品和已经进入临床阶段的在研管线，其中肿瘤疫苗共 7 个项目，同时进入临床

II 期以上的项目共 4 个，其他应用领域合计只有 10 个进入临床。从疾病类型上看，癌症领域中黑色素瘤的试验占比最大。相对来说成熟的品种仍然较少，行业正处在快速发展的阶段，有望借疫情契机加速临床进度。

图 66: mRNA 临床试验阶段分布

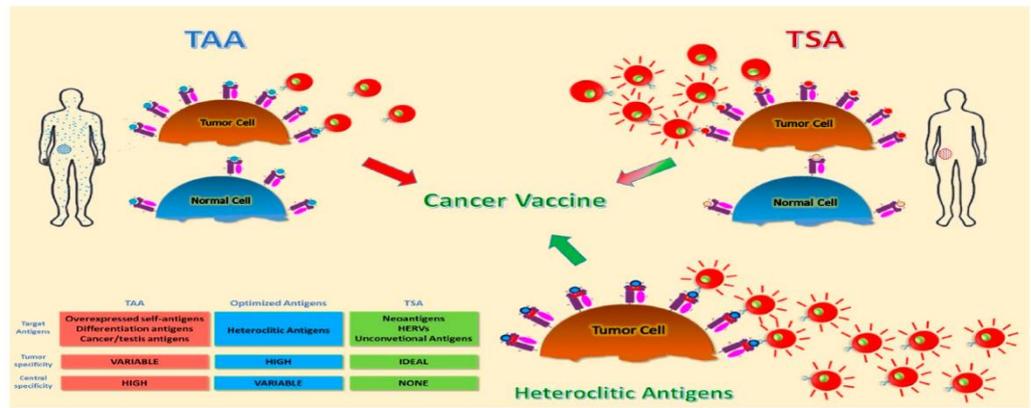


资料来源: Xie, W., Chen, B. and Wong, J., 2021. Evolution of the market for mRNA technology. Nature Reviews Drug Discovery, 20(10), pp.735-736., 中信证券研究部

**mRNA 肿瘤疫苗能够更精准地靶向特异免疫目标。**肿瘤会分泌独有的特定的抗原标识物——肿瘤相关抗原 (TAA) 和肿瘤特异性抗原 (TSA)，将病人身上分离的装载编码抗体的树突状细胞 (DC) 再次以 mRNA 形式注射；或筛选出此类抗原进行测序、分析，将无毒害部分逆转译为对应的 mRNA 序列，直接注射。如果编辑的抗原为肿瘤通用型抗原，则为通用型 mRNA 肿瘤疫苗，如果编辑的抗原为患者个性化抗原，则为个性化 mRNA 肿瘤疫苗。将此 mRNA 制成疫苗，使自身细胞生产出抗原标识物，并以此激发对应的特异性免疫。由于 mRNA 疫苗中的编码可以进行编辑，可以准确地控制产生的抗原蛋白种类和序列，选择仅仅在肿瘤细胞中才会分泌的抗原蛋白标志物作为靶点，避免误伤其他正常细胞，使特异免疫精准地靶向肿瘤。

**全球肿瘤免疫治疗走向精准医疗时代。**大量实体瘤表达肿瘤新生抗原，如黑色素瘤、肉瘤、肺癌、胃癌、食管癌、子宫癌、头颈癌等。肿瘤新生抗原具有极强的异质性，极少数人会共享肿瘤新生抗原，这就要求肿瘤新生抗原的药物的研发达到个性化医疗的要求。单抗原疫苗为靶向难以治疗的药物靶点提供了途径，从而真正实现精准医疗。

图 67：不同肿瘤抗原的示意图



资料来源：Buonaguro, L. and Tagliamonte, M., 2020. Selecting Target Antigens for Cancer Vaccine Development. Vaccines, 8(4), p.615.

**肿瘤疫苗将成为 mRNA 产品的一个利基空间。**巨大的商业潜力主要取决于患者群体的规模以及在其他针对多种肿瘤相关抗原的治疗方法中有明显优势。mRNA 肿瘤疫苗可以在细胞内部表达蛋白质，省去了抗原摄取步骤，可能有利于免疫系统的激活；mRNA 肿瘤疫苗非常容易实现个性化治疗，Moderna 可以在 60 天内实现从设计到临床使用的个性化肿瘤疫苗。

**mRNA 肿瘤疫苗临床结果良好。**目前，已进入临床的 mRNA 肿瘤疫苗多为通用肿瘤疫苗，其中 Moderna/Merck & Co. 开发的用于 KRAS 突变癌症的 mRNA-5671 包含了 4 种 KRAS 突变蛋白，多位点蛋白的设计增强了诱导 T 细胞抗肿瘤反应的概率，目前进入临床 I 期。BioNTech 开发的用于 HPV-16+ 癌症的 BNT113 和晚期黑色素瘤的 BNT111 两者均进入 II 期临床，其中 BNT111 临床 II 期包括单一疗法和与西米普利单抗联合治疗，I 期临床表现出良好的有效性及安全性。

表 26：肿瘤疫苗临床进展

	公司	疫苗名称	适应症	临床进展
通用肿瘤疫苗	Moderna/Merck	KRAS 疫苗 (mRNA-5671)	NSCLC	I 期临床
	BioNTech	BNT111	晚期黑色素瘤	II 期临床
		BNT112	前列腺癌	I 期临床
		BNT113	HPV16+ HNSCC	II 期临床
		BNT115	卵巢癌	I 期临床
个性化肿瘤疫苗	Moderna/Merck	PCV (mRNA-4157)	黑色素瘤、膀胱癌、 HPV、NSCLC、SCLC	II 期临床
	BioNTech/Genentech	Autogene cevumeran (BNT122)	1L 黑色素瘤、结直肠癌、 实体瘤	II 期临床

资料来源：各公司官网，中信证券研究部

个性化癌症疫苗 (PCVs) 已经提供了初步的良好安全性和有效性数据，如 Moderna 的 mRNA-4157 产品中包含了多达 34 种肿瘤抗原，作为单一疗法和与 pembrolizumab 联合使用，并显示出可接受的安全性以及显著的新抗原特异性 T 细胞反应。BioNTech 的 BNT122 也已进入临床 II 期，2019 年 1 月，联合帕博利珠单抗用于晚期黑色素瘤一线治

疗的 II 期临床试验启动；2020 年又先后开展了治疗 2-3 期 NSCLC 以及针对大肠癌患者的 II 期临床试验。

表 27：已公布的肿瘤疫苗临床结果

	临床设计	入组人数	安全性	有效性
mRNA-4157	单一疗法及与帕博利珠单抗联用	共 79 例患者, 16 例单一疗法, 63 例联合疗法	只有低级别和可逆的治疗相关不良反应被报告。	HPV(-)HNSCC 组 10 名患者的总体反应率 (ORR) 为 50%，其中两名患者获得完全反应，没有检测到疾病，三名患者获得部分反应；包括四名病情稳定的患者，疾病控制率 (DCR) 为 90%。中位无进展生存期 (mPFS) 为 9.8 个月，与已公布的 Keytruda 单药治疗的 ORR 和 mPFS (分别为 14.6%和 2.0 个月) 相比更有优势。
BNT111	静脉注射重复剂量 7.2μg 到 400μg	89 例晚期黑色素瘤患者	治疗的耐受性良好，没有剂量限制性毒性。最常见的不良事件均为 1-2 级的流感症状，如发热和寒战；大多是早发的，短暂的，用退烧药可以控制，并在 24 小时内解决的。	在 42 名服用过检查点抑制剂 (CPI) 的黑色素瘤患者中：单药治疗组的 25 名患者中，有 3 名患者出现了部分反应，7 名患者显示病情稳定，1 名患者转移性灶完全缓解。在接受 BNT111 与抗 PD-1 联合治疗的 17 名患者中，6 名患者出现了部分反应。用 BNT111 治疗导致了具有记忆功能的循环肿瘤抗原特异性 T 细胞的扩增和激活，对肿瘤细胞表现出强大的细胞毒性活性。
BNT122	单一疗法及与阿替利珠单抗联用	126 例实体瘤患者，108 例接受单抗联用	联合用药具有良好的耐受性。大多数的不良反应为 1/2 级，包括输液相关反应、疲劳、细胞因子释放综合征、流感样疾病和腹泻。	108 名联用患者中，9 名患者出现了反应，包括一名完全缓解 (8%ORR)；单一疗法的患者 ORR 为 4%。37/49 名 (77%) 患者的外周血样本有新抗原特异性 T 细胞反应，该分析表明 BNT122 能可靠地引起特异性免疫反应。

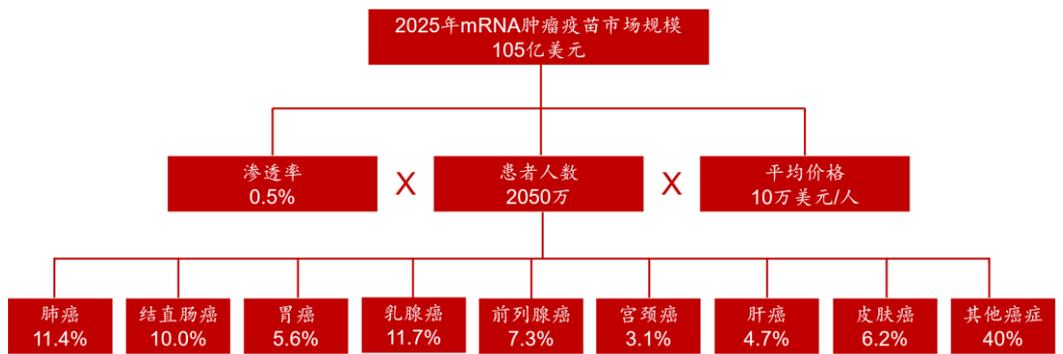
资料来源：各公司官网，中信证券研究部

**mRNA 肿瘤疫苗在研究及生产方面面临多个挑战。**首先，针对患者的早期治疗线，与另一种抗肿瘤制剂联合使用，可能需要较长的随访时间和涉及与单药治疗组直接比较的关键性试验；这两项要求都代表着高的临床和监管风险。第二，为了释放 PCV 的市场潜力，需要解决实现优化生产和商业途径的挑战。PCVs 需要很长的制造周期（通常为 4 周至 3 个月），这将比 CAR-T 细胞疗法（通常为 2 周）更长。一个解决方案是提前确定具有类似肿瘤相关抗原的患者群体，以实现规模生产。

**未来肿瘤疫苗市场规模可观。**从目前临床结果来看，mRNA 肿瘤疫苗更适合与免疫检查点抑制剂 (CPI)、酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 联用，作为辅助治疗。因此我们预测 2025 年肿瘤疫苗市场规模可达 105 亿美元。此预测建立于以下关键假设：

1. 根据 WHO 国际癌症研究机构预测，2025 年癌症病发率约为 2050 万（各病种病发率有所不同）；
2. 因其个性化的编辑过程，一例患者治疗费用约为 10 万美元；
3. 因其联用效果更加明显，我们按照保守的 0.5% 的渗透率计算。

图 68：全球肿瘤疫苗市场规模

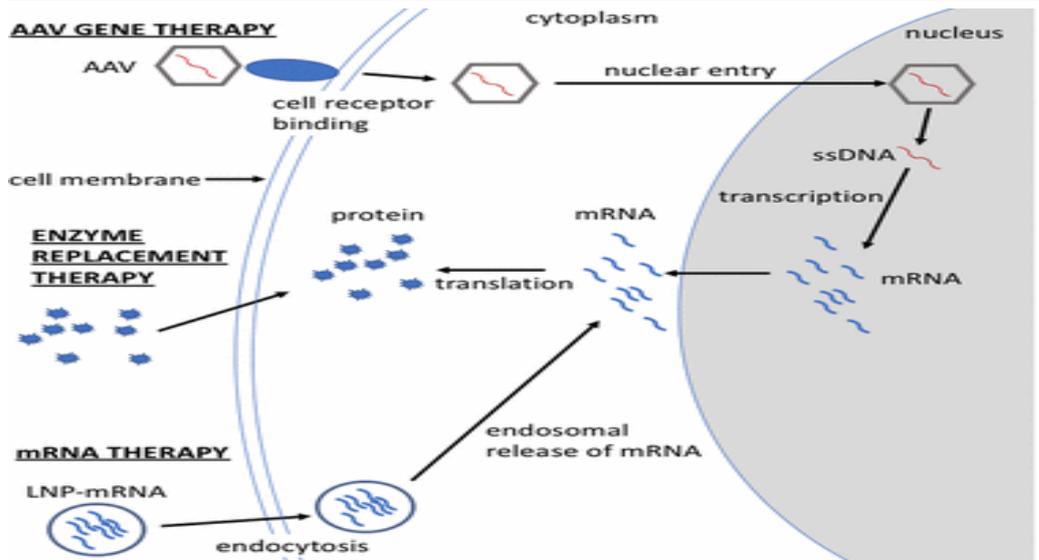


资料来源：Wen Xie et al. Evolution of the market for mRNA technology. Nature Reviews Drug Discovery 20, 735-736 (2021). 中信证券研究部预测

### 蛋白替代及补充治疗应用领域广泛，市场空间广阔

mRNA 最普遍的应用之一为治疗性抗体和功能性蛋白。目前大部分研究仍处于临床早期阶段，利用 mRNA 表达特定功能蛋白，起到弥补缺失蛋白的作用，以及替代激活或抑制细胞途径的外来蛋白质（如治疗性抗体）。mRNA 替代疗法的主要优势体现于：1. 在重复给药的情况下，通过瞬时表达治疗性蛋白，可以治疗许多病理缺陷。2. 将编码蛋白质药物的遗传信息直接递送，用个体细胞作为反应器进行原位表达可以加速成药流程。我们预测对于具有广泛的治疗窗口且已经在人类中建立了药代动力学和药效学认识的蛋白质，在容易获得的器官中表达的蛋白质，以及那些在相应的病人群体中完全没有活性的蛋白质来说，开发的障碍较小。所以最有望被替代的药物主要为单抗、细胞因子、造血因子、干扰素、白介素、重组酶等重组蛋白药物。

图 69：mRNA 蛋白替代及补充疗法原理

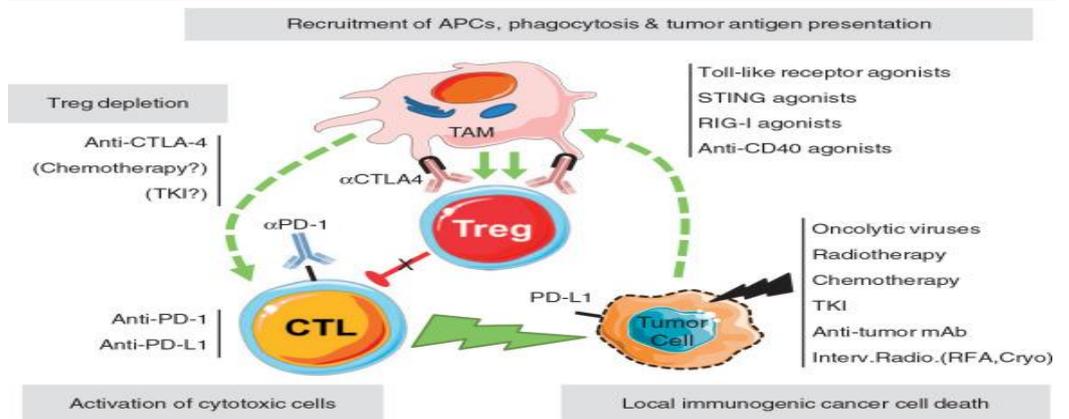


资料来源：Chandler, R., 2019. Messenger RNA therapy as an option for treating metabolic disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences, 116(42), pp.20804-20806.

**mRNA 替代蛋白还面临着许多技术挑战。**mRNA 翻译的蛋白质通过一系列过程可以转化为治疗性蛋白质，包括折叠，翻译后修饰，聚集成分泌颗粒，并转运到细胞外部。在这些过程中多种因素可能会影响蛋白质的最终生理作用，例如信号肽分泌强度差异、细胞或组织特异性递送差异。除此之外，与长期基因治疗相比，mRNA 递送导致蛋白质表达的持续时间较短，可能是 mRNA 治疗的局限性。

**瘤内免疫治疗通过瘤内注射表达特定抗原或者细胞因子。**mRNA 结合检查点抑制剂，对肿瘤微环境进行干预，激活肿瘤组织内的免疫反应，起到对肿瘤的杀伤作用。局部给药或瘤内免疫介导的疗法，提供编码强效免疫刺激蛋白的 mRNA，可在注射肿瘤的部位发挥作用，减少全身毒性，并可能产生 "潜伏效应"，使远端肿瘤部位也受到影响。这些可能与检查点抑制剂相结合，以提高反应。在这种方式中使用的所有 mRNA 都被设计为通过纳入 microRNA 结合位点来减少肝细胞中可能产生的蛋白质数量，从而有可能减少脱靶效应并导致更好的耐受性。

图 70：肿瘤内免疫循环示意图



资料来源：Marabelle, A., Tselikas, L., de Baere, T. and Houot, R., 2017. Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy. *Annals of Oncology*, 28, pp.xii33-xii43.

**三家领先 mRNA 企业均在瘤内免疫治疗设有研发管线。**Moderna 在该领域设置了 2 条产品管线，OX40L/IL-23/IL-36 $\gamma$  (mRNA-2752) 同时表达三种蛋白，从 T 细胞共刺激分子和促炎因子两个方面着手用于改善肿瘤微环境，目前该产品已经在晚期实体瘤患者体内进行 I 期临床试验。第二条管线为 IL-12 (MEDI1191)，为阿斯利康联合开发产品，阿斯利康主导该品开展了单一和联合治疗的 I 期临床试验。CureVac 也在该领域布局多款产品：其中基于 RNA 的单链非编码 TLR-7/8 和 RIG-1 激动剂的 CV8102 也已进入临床 I 期，已公布数据显示出一定的疗效及良好的安全性，单独使用 CV-8102 或与 PD-1 药物联用安全且耐受性良好。

**表 28：瘤内免疫治疗临床进展**

公司	疫苗名称	编码蛋白	适应症	临床进展
Moderna	mRNA-2752	OX40L/IL-23/IL-36 $\gamma$ (Triplet)	实体瘤、淋巴瘤	I 期临床
Moderna/AZ	MEDI1191	IL-12	实体瘤	I 期临床
BioNTech/Sanofi	BNT131	IL-12sc, IL-15sushi, GM-CSF, IFN $\alpha$	实体瘤	I 期临床
CureVac	CV8102	TLR7/8/RIG-1	黑色素瘤、腺样囊性癌、皮肤/头颈部鳞状细胞癌	I 期临床

资料来源：各公司官网，中信证券研究部

**BioNTech 针对实体瘤的体内编码治疗性蛋白产品，对行业的发展有较好的指向意义。**其中 RiboCytokines 系列均进入临床 I 期，BNT151 和 BNT153 编码细胞因子均为 IL-2，BNT152 编码的细胞因子为 IL-7。此系列的细胞因子设计以改善免疫学特性和耐受性，或许能提高 mRNA 肿瘤疫苗的活性。BNT141/BNT142 是该系列的产品，适应症为实体瘤，可以在体内编码分泌型的 IgG 抗体或设计编码双特异性抗体。预计在 2022 年进入临床试验，未来有望取代一部分单抗市场。

**其他 mRNA 治疗领域主要集中在罕见病及免疫性疾病。**Moderna 在和阿斯利康联合开发一款产品 AZD8601，表达 VEGF-A 蛋白，适应症为心肌缺血，通过前臂皮下给药。该产品临床前数据表明该生长因子在缺血性心脏中的表达可增加血流量并部分恢复心脏功能；临床 I 期试验结果显示，药物的安全性以及药效（蛋白表达量和对血流的影响）都达到了预期终点。Moderna 在罕见病领域的布局主要包括甲基丙二酸血症、丙酸血症、苯丙酮尿症、庞贝氏症，其中针对丙酸血症的 mRNA-3927 和针对基丙二酸血症的 mRNA-3705 已进入临床 I 期；且两个剂型均已经获得 FDA 和欧盟的孤儿药认证。BioNTech 和 CureVac 针对罕见病编码抗体的 mRNA，仍处于细胞筛选阶段。

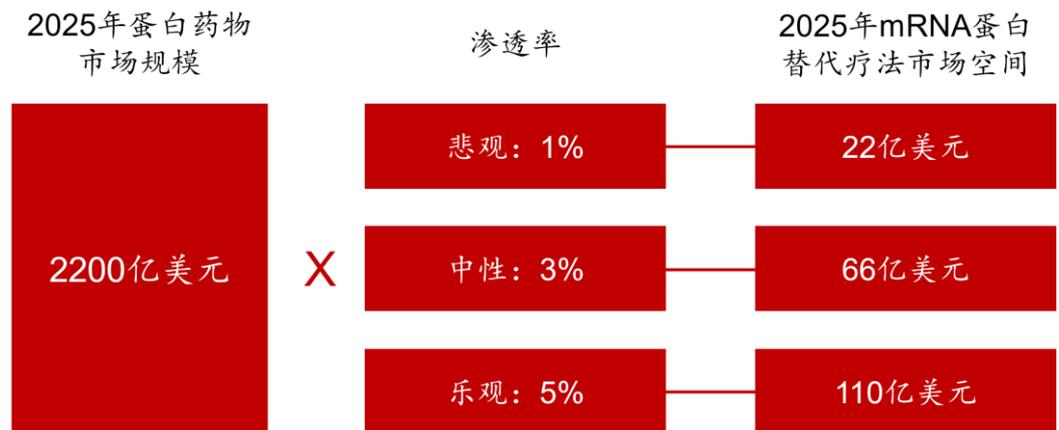
**表 29：其他蛋白替代治疗临床进展**

公司	疫苗名称	编码蛋白	适应症	临床进展
Moderna	mRNA-6231	IL-2	自身免疫性疾病	I 期临床
	mRNA-3927	PCCA/PCCB	丙酸血症	I 期临床
	mRNA-3705	MUT	甲基丙二酸血症	I 期临床
Moderna/AZ	AZD8601	VEGF-A	心肌缺血	II 期临床
BioNTech	BNT151	IL-2	实体瘤	I 期临床
	BNT152/153	IL-7, IL-2	实体瘤	I 期临床

资料来源：各公司官网，中信证券研究部

**mRNA 疗法有望取代部分蛋白药物市场。**根据 Research And Markets 数据显示，2017 年全球蛋白药物市场达 930 亿美元，预计 2025 年市场规模扩大至 2200 亿美元，复合年增长率 11.2%。其中单克隆抗体为最大类别。2020 年全球单抗市场达 1069 亿美元，预计到 2025 年市场规模可增长至 1796 亿美元，复合年增长率为 11.9%。其他主要包括细胞因子、造血因子、干扰素、白介素、重组酶等重组蛋白药物。mRNA 具有自身独特的优势，有望部分取代蛋白药物市场，我们按照悲观（1%）、中性（3%）、乐观（5%）的替代率去假设，则预计 2025 年 mRNA 抗体替代疗法市场规模分别为 22、66、110 亿美元。

图 71：蛋白替代市场规模预测



资料来源：Wen Xie et al. Evolution of the market for mRNA technology. Nature Reviews Drug Discovery 20, 735-736 (2021), 中信证券研究部预测

## 再生疗法等应用领域仍有待发掘，未来可期

mRNA 技术在其他领域的应用有待探索，包括过敏免疫治疗、再生医学疗法（基因编辑+调节细胞命运）、医美等。在过去的十年中，基因组编辑已经成为基因治疗的潜在替代方案。使用工程化的 mRNA 精确敲入或敲除缺陷基因使得基因编辑技术在治疗遗传性疾病方面前景广阔。BioNTech 和 Moderna 尚未布局其他领域，但 CureVac 与 CRISPR Therapeutics 已合作开发 Cas9 基因编辑系统，目前处于临床前研究阶段。根据 markets and markets 的数据，预计到 2025 年再生疗法将实现 179 亿美元的市场规模，我们保守估计 mRNA 技术在此领域的占比为 5%，则 mRNA 再生疗法市场规模为 9 亿美元。

## 风险因素

国产新冠 mRNA 疫苗研发不及预期风险；mRNA 技术发展不确定性风险；新冠病毒变异株导致疫情形势变化不确定性风险；市场竞争加剧导致新冠疫苗销售不及预期风险。

## 投资策略

我们强烈看好疫苗板块的投资机会。按照目前的重症率推演，Omicron 大概率会成为泛流感化，参考流感疫苗市场，加强针疫苗的需求具备一定的永续性，估值有望得到重塑。此外，mRNA 技术疫苗弯道超车，颠覆全球疫苗产业格局。核酸序列修饰和递送载体构成 mRNA 疫苗核心研发壁垒，上游酶原料国产替代空间广阔。我们预测新冠 mRNA 疫苗 2022 年市场规模有望达到 460 亿美元，非新冠疫苗 mRNA 市场规模有望在 2025 年达到 281 亿美元，市场空间广阔。

建议关注智飞生物（重组蛋白新冠疫苗 EUA，入股深信生物布局新一代 mRNA 疫苗技术）、康希诺（A/H）（单针腺病毒载体新冠疫苗获批放量，mRNA 疫苗研发已处于临床 II 期阶段）、沃森生物（与艾博合作研制 mRNA 路径新冠疫苗，目前正处于临床三期）、康

泰生物(与嘉晨西海合作 mRNA 疫苗研发)。非上市公司中建议关注艾博生物(新冠 mRNA 疫苗 ARCoV 曙光将至)、斯微生物(拥有独家 LPP 递送载体技术)、嘉晨西海(自复制 mRNA 肿瘤疫苗新锐)、瑞吉生物(全球首款冻干型 Omicron 新冠 mRNA 疫苗进入临床阶段)、蓝鹊生物(专注于 mRNA 药物早期创新研究)。

同时建议关注 mRNA 疫苗产业链,上市公司中包括金斯瑞(mRNA 疫苗质粒生产商)、诺唯赞(供应 mRNA 疫苗酶原料)、键凯科技(LNP 原料/聚乙二醇衍生物生产商)、东富龙/楚天科技/森松国际(mRNA 疫苗生产设备一体化供应商),以及非上市公司中的兆维科技、近岸蛋白、恺佶生物等。

## ■ 相关研究

- 医药行业生物疫苗行业跟踪报告—全球猴痘疫情持续发酵，建议关注相关检测及疫苗板块  
(2022-07-27)
- 医药行业基金中报持仓分析—医药持仓比例位于历史低点，关注产业的刚性需求属性，期待复苏到来  
(2022-07-27)
- 医药行业电生理跟踪报告—电生理集采：在于引导高价耗材降价，内资有望快速发展  
(2022-07-25)
- 医药行业每周医览药闻（2022.7.25-2022.7.31）—医疗服务价格和院外零售市场改革步入新阶段，差异化发展空间可期  
(2022-07-24)
- 医药行业重大事项点评—医疗服务价格改革步入新阶段，差异化发展空间可期  
(2022-07-22)
- 医药行业每周医览药闻（2022.7.11-7.17）—第七批带量采购拟中选结果公布，创新是药企发展核心要素  
(2022-07-17)
- 医药行业重大事项点评—第七批集采价格平均降幅温和，创新药支付环境向好  
(2022-07-14)
- 医药行业每周医览药闻（2022.7.11-2022.7.17）—BA4/BA5 疫情持续发酵，建议关注疫苗板块  
(2022-07-10)
- 医药零售行业分析展望—院外医药零售新格局：政策与产业共振，景气度持续提升  
(2022-07-07)
- 医药行业连锁药店子行业跟踪报告之六—政策与产业共振，院外零售景气度持续提升  
(2022-07-06)
- 医药行业每周医览药闻—全球猴痘疫情持续发酵，建议关注相关检测及疫苗板块  
(2022-07-03)
- 医药行业每周医览药闻（2022.6.27-2022.7.3）—疫情影响上半年板块业绩分化，下半年料将开启强势复苏  
(2022-06-26)
- 医药行业重大事项点评—第七批带量采购目录发布，新增备选规则保障药品供应  
(2022-06-22)
- 医药产业 2022 年下半年投资策略—新机制再平衡下寻找成长确定性，提前布局行业隐形冠军  
(2022-06-20)
- 医药行业重大事项点评—新一轮医保目录调整工作启动，首次披露多项谈判细则  
(2022-06-15)
- 医疗健康产业专题研究之生物制药上游产业链行业报告—新分子加速迭代，催化国产制药上游产业投资新机遇（PPT）  
(2022-06-14)
- 医疗健康产业专题研究之生物制药行业上游产业链报告（一）—新分子加速迭代，催化国产制药上游产业投资新机遇  
(2022-06-13)
- 医疗器械行业跟踪报告—新机制下再平衡，高景气下有分化  
(2022-06-06)
- 【中信证券医药】巨子生物招股书概览—中国重组胶原蛋白领军者  
(2022-05-11)
- 医药行业重大事项点评—药品管理法再修订，鼓励儿童药及罕见病药品创新  
(2022-05-11)

新冠小分子药物研究进展更新 20220505—持续关注国产药物临床进展	(2022-05-05)
【中信证券医药】—新冠小分子药物追踪一页通 20220413	(2022-04-14)
新冠小分子药物研究进展更新—持续关注国产药物临床进展	(2022-04-11)
【中信证券医药】—重点品种样本医院销售额统计 2021Q4	(2022-04-08)
医药行业 mRNA 行业点评—国产 mRNA 新冠疫苗临床相继获批, 推荐上游供应链国产化潜在获益标的	(2022-04-06)
新冠小分子药物追踪一页通 20220402—新冠小分子药物研发进展	(2022-04-02)
医药行业中药大健康子板块投资策略—论中医药板块行情的可持续性	(2022-03-31)
医药行业中医药行业子板块重大事项点评—“十四五”中医药发展规划出台, 大力支持中医药产业传承创新发展	(2022-03-31)
医药行业新冠主题报告—内地抗原检测催生千亿产业链, 短期看检测, 长期看疫苗	(2022-03-13)
医药行业疫苗行业点评报告—序贯加强针全面推进, 建议关注疫苗板块	(2022-02-22)
医药行业重大事项点评—第七批带量采购正式启动, 集采进入提速扩面新阶段	(2022-02-18)
医药行业跟踪点评—信迪利单抗 ODAC 会议受挫, 关注国产创新药出海新标准	(2022-02-13)

## 分析师声明

主要负责撰写本研究报告全部或部分内容的分析师在此声明：(i) 本研究报告所表述的任何观点均精准地反映了上述每位分析师个人对标的证券和发行人的看法；(ii) 该分析师所得报酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来均不会直接或间接地与研究报告所表述的具体建议或观点相联系。

## 一般性声明

本研究报告由中信证券股份有限公司或其附属机构制作。中信证券股份有限公司及其全球的附属机构、分支机构及联营机构（仅就本研究报告免责条款而言，不含 CLSA group of companies），统称为“中信证券”。

本研究报告对于收件人而言属高度机密，只有收件人才能使用。本研究报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。本研究报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。中信证券并不因收件人收到本报告而视其为中信证券的客户。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，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断并自行承担投资风险。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但中信证券不保证其准确性或完整性。中信证券并不对使用本报告或其所包含的内容产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他损失承担任何责任。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可跌可升。过往的业绩并不能代表未来的表现。

本报告所载的资料、观点及预测均反映了中信证券在最初发布该报告日期当日分析师的判断，可以在不发出通知的情况下做出更改，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与中信证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。中信证券并不承担提示本报告的收件人注意该等材料的责任。中信证券通过信息隔离墙控制中信证券内部一个或多个领域的信息向中信证券其他领域、单位、集团及其他附属机构的流动。负责撰写本报告的分析师的薪酬由研究部门管理层和中信证券高级管理层全权决定。分析师的薪酬不是基于中信证券投资银行收入而定，但是，分析师的薪酬可能与投行整体收入有关，其中包括投资银行、销售与交易业务。

若中信证券以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构为此发送行为承担全部责任。该机构的客户应联系该机构以交易本报告中提及的证券或要求获悉更详细信息。本报告不构成中信证券向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议，中信证券以及中信证券的各个高级职员、董事和员工亦不为（前述金融机构之客户）因使用本报告或报告载明的内容产生的直接或间接损失承担任何责任。

## 评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后 6 到 12 个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的 6 到 12 个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A 股市场以沪深 300 指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普 500 指数为基准；韩国市场以科斯达克指数或韩国综合股价指数为基准。	股票评级	买入	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅 20%以上
		增持	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 5%~20%之间
		持有	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 -10%~5%之间
		卖出	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅 10%以上
	行业评级	强于大市	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅 10%以上
		中性	相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于 -10%~10%之间
		弱于大市	相对同期相关证券市场代表性指数跌幅 10%以上

## 特别声明

在法律许可的情况下，中信证券可能（1）与本研究报告所提到的公司建立或保持顾问、投资银行或证券服务关系，（2）参与或投资本报告所提到的公司的金融交易，及/或持有其证券或其衍生品或进行证券或其衍生品交易。本研究报告涉及具体公司的披露信息，请访问 <https://research.citicsinfo.com/disclosure>。

## 法律主体声明

本研究报告在中华人民共和国（香港、澳门、台湾除外）由中信证券股份有限公司（受中国证券监督管理委员会监管，经营证券业务许可证编号：Z20374000）分发。本研究报告由下列机构代表中信证券在相应地区分发：在中国香港由 CLSA Limited（于中国香港注册成立的有限公司）分发；在中国台湾由 CL Securities Taiwan Co., Ltd. 分发；在澳大利亚由 CLSA Australia Pty Ltd.（商业编号：53 139 992 331/金融服务牌照编号：350159）分发；在美国由 CLSA（CLSA Americas, LLC 除外）分发；在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.（公司注册编号：198703750W）分发；在欧洲经济区由 CLSA Europe BV 分发；在英国由 CLSA（UK）分发；在印度由 CLSA India Private Limited 分发（地址：8/F, Dalalal House, Nariman Point, Mumbai 400021；电话：+91-22-66505050；传真：+91-22-22840271；公司识别号：U67120MH1994PLC083118）；在印度尼西亚由 PT CLSA Sekuritas Indonesia 分发；在日本由 CLSA Securities Japan Co., Ltd. 分发；在韩国由 CLSA Securities Korea Ltd. 分发；在马来西亚由 CLSA Securities Malaysia Sdn Bhd 分发；在菲律宾由 CLSA Philippines Inc.（菲律宾证券交易所及证券投资者保护基金会会员）分发；在泰国由 CLSA Securities (Thailand) Limited 分发。

## 针对不同司法管辖区的声明

**中国大陆：**根据中国证券监督管理委员会核发的经营证券业务许可，中信证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务。

**中国香港：**本研究报告由 CLSA Limited 分发。本研究报告在香港仅分发给专业投资者（《证券及期货条例》（香港法例第 571 章）及其下颁布的任何规则界定的），不得分发给零售投资者。就分析或报告引起的或与分析或报告有关的任何事宜，CLSA 客户应联系 CLSA Limited 的罗鼎，电话：+852 2600 7233。

**美国：**本研究报告由中信证券制作。本研究报告在美国由 CLSA（CLSA Americas, LLC 除外）仅向符合美国《1934 年证券交易法》下 15a-6 规则界定且 CLSA Americas, LLC 提供服务的“主要美国机构投资者”分发。对身在美国的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所持任何观点的背书。任何从中信证券与 CLSA 获得本研究报告的接收者如果希望在美国交易本报告中提及的任何证券应当联系 CLSA Americas, LLC（在美国证券交易委员会注册的经纪交易商），以及 CLSA 的附属公司。

**新加坡：**本研究报告在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.，仅向（新加坡《财务顾问规例》界定的）“机构投资者、认可投资者及专业投资者”分发。就分析或报告引起的或与分析或报告有关的任何事宜，新加坡的报告收件人应联系 CLSA Singapore Pte Ltd.，地址：80 Raffles Place, #18-01, UOB Plaza 1, Singapore 048624，电话：+65 6416 7888。因您作为机构投资者、认可投资者或专业投资者的身份，就 CLSA Singapore Pte Ltd. 可能向您提供的任何财务顾问服务，CLSA Singapore Pte Ltd 豁免遵守《财务顾问法》（第 110 章）、《财务顾问规例》以及其下的相关通知和指引（CLSA 业务条款的新加坡附件中证券交易服务 C 部分所披露）的某些要求。MCI (P) 085/11/2021。

**加拿大：**本研究报告由中信证券制作。对身在加拿大的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所持任何观点的背书。

**英国：**本研究报告归属于营销文件，其不是按照旨在提升研究报告独立性的法律要件而撰写，亦不受任何禁止在投资研究报告发布前进行交易的限制。本研究报告在英国由 CLSA（UK）分发，且针对由相应本地监管规定所界定的在投资方面具有专业经验的人士。涉及到的任何投资活动仅针对此类人士。若您不具备投资的专业经验，请勿依赖本研究报告。

**欧洲经济区：**本研究报告由荷兰金融市场管理局授权并管理的 CLSA Europe BV 分发。

**澳大利亚：**CLSA Australia Pty Ltd（“CAPL”）（商业编号：53 139 992 331/金融服务牌照编号：350159）受澳大利亚证券与投资委员会监管，且为澳大利亚证券交易所及 CHI-X 的市场参与主体。本研究报告在澳大利亚由 CAPL 仅向“批发客户”发布及分发。本研究报告未考虑收件人的具体投资目标、财务状况或特定需求。未经 CAPL 事先书面同意，本研究报告的收件人不得将其分发给任何第三方。本段所称的“批发客户”适用于《公司法（2001）》第 761G 条的规定。CAPL 研究覆盖范围包括研究部门管理层不时认为与投资者相关的 ASX All Ordinaries 指数成分股、离岸市场上市证券、未上市发行人及投资产品。CAPL 寻求覆盖各个行业中与其国内及国际投资者相关的公司。

**印度：**CLSA India Private Limited，成立于 1994 年 11 月，为全球机构投资者、养老基金和企业提供股票经纪服务（印度证券交易委员会注册编号：INZ00001735）、研究服务（印度证券交易委员会注册编号：INH000001113）和商人银行服务（印度证券交易委员会注册编号：INM000010619）。CLSA 及其关联方可能持有标的公司的债务。此外，CLSA 及其关联方在过去 12 个月内可能已从标的公司收取了非投资银行服务和/或非证券相关服务的报酬。如需了解 CLSA India “关联方”的更多详情，请联系 Compliance-India@clsa.com。

未经中信证券事先书面授权，任何人不得以任何目的复制、发送或销售本报告。

中信证券 2022 版权所有。保留一切权利。