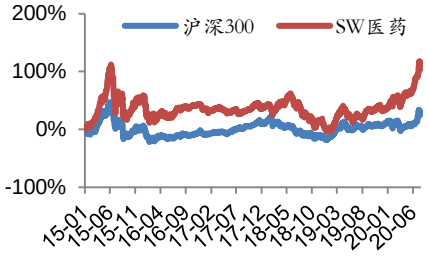
Ad5-nCov 临床 2 期及 ChAdOx1 nCoV-19 临床 1/2 期试验结果点评

----新冠疫苗研发系列报告 7

行业评级：增　持

报告日期：　　2020-07-23

生物医药（申万）与沪深 300 走势比较



分析师：邹坤
执业证书号：　S0010520040001
邮箱：zoukun@hazq.com

相关报告

1.《各技术平台在 COVID-19 疫苗研发中的应用及其进展》2020-5-11
2.《灭活疫苗技术在 COVID-19 疫苗研发中的应用及其进展》2020-5-19
3.《风口下的 Moderna，兼评新冠灭活及核酸疫苗项目进展》2020-05-20
4.《同一试验数据的不同解读，兼评康希诺股价大跌》2020-05-22
5.《重组腺病毒载体疫苗技术在 COVID-19 疫苗研发中的应用，及 Ad5-nCoV 中国一期临床结果点评》2020-05-26
6.《国产 COVID-19 灭活疫苗 I/Ⅱ期临床研究揭盲点评》2020-6-15

行业焦点：

事件回顾

7 月 20 日晚间，康希诺的 Ad5-nCov 和牛津大学 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗分别在《LANCET》发表临床二期试验结果，相关疫苗在受试者中产生了较好的免疫反应，诱导了针对疫苗的体液免疫和细胞免疫，试验中均无严重不良反应出现。基于 2 期试验结果，两款疫苗将推进其 3 期临床。

临床试验简介：

1、Ad5-nCov

实验设计：该试验为验证 Ad5-nCov 疫苗的免疫原性和安全性，实验地点在武汉，采用随机双盲对照的方式，针对 18 岁以上健康志愿者进行单剂量接种。基于单剂高剂量优于两剂低剂量的假设，设置了高剂量（1×10^{11} 个病毒颗粒/mL）、低剂量（5×10^{10} 个病毒颗粒/mL）和安慰剂组，且分受试者人数比例 2：1：1 三组的方案。试验终点为病毒受体结合区（RBD）抗体滴度和第 28 天的中和抗体反应，及接种后 14 天内安全性。抗体检测为 ELISA 法、活病毒中和试验和假病毒中和试验，细胞免疫检测为干扰素 γ 酶联免疫检测法。

实验结果：试验周期为 4 月 12 日-6 月 11 日。从 603 位志愿者中筛选 508 进入临床二期试验，平均年龄 39.7 岁。高、低和安慰剂组人数分别为 253 人、129 人、126 人，高、低剂量试验组血清阳转率 96%和 97%，其中中和抗体血清转阳率为 59%和 47%；第 28 天 RBD 抗体滴度峰值分别为 656.5 和 571.0，针对活病毒的中和抗体反应显著，其滴度的平均值分别为 19.5 和 18.3。干扰素试验显示两组细胞免疫反应率为 90%和 88%。接种 28 天后细胞免疫或体液免疫发生数量占比分别为 95%和 91%。高、低剂量组申报不良反应率为 72%、74%，3 级不良反应率 9%、1%，无严重不良反应发生。对于中和抗体反应和第 28 天的 T 细胞反应，两个试验计量组无显著统计差异，但低浓度安全性更好。

受试者中 52%存在较高 Ad5 载体的预存免疫。预存免疫与年龄增加两个因素抑制特异性免疫产生，尤其是体液免疫，但同时发热反应也减少。Ad5 预存免疫受试者中，88%的人产生阳性 T 细胞反应，S 蛋白特异性抗体与中和抗体水平为无预存免疫受试者的一半。对通过加强针及确定再次给药时间以提高预存免疫人群中抗病毒免疫反应的探索，将在之后的 2b 临床实验中进行。

2、ChAdOx1 nCoV-19

实验设计：该试验为验证 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗的免疫原性和安全性的临床 1/2 期临床试验，采用单盲随机对照方式，在英国 5 个试验点进行。针对 18-55 岁健康志愿者，1 期临床 88 人，按约 1：1 比例接种单剂固定计量试验疫苗（5×10^{10} 个病毒颗粒/ mL）和对照疫苗脑炎 ACYW 疫苗，进一步的 2 期临床继续入组至试验设计人数。两个实验组中约 10.3%和 10.5%的人群接种疫苗前服用解热镇痛药，还有一组为 10 个非随机非盲法接种两剂 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗（28 天接种加强苗）。有效性终点为病毒学症状，安全性终点为接种后 28 天严重不良反应率。抗体检测为 ELISA 法和活病毒中和试验（包括斑块减少中和试验（$PRNT_{50}$）、微中和试验（MNA_{50}，MNA_{80} 和 MNA_{90}））和假病毒中和试验三种方法，细胞免疫检测为干扰素γ酶联免疫检测法。

实验结果：试验周期为 4 月 23 日-5 月 21 日，受试者合计 1077 人，年龄中位数 35 岁，其中试验组人数 543 人，对照组 534 人。另有 10 人为非随机疫苗加强组。实验组诸如发热、头疼等局部和全身反应更普遍，可通过扑热息痛预防。无严重不良反应发生。针对 ChAdOx1 nCoV-19，所有受试者都产生 T 细胞免疫，接种后 14 天达峰值，抗体反应接种后 28 天达峰值，接种第二剂疫苗后抗体浓度增加。MNA_{80} 中和抗体检测阳性率 91%，$PRNT_{50}$ 中和抗体检测阳性率 100%。加强接种后，所有受试者都产生中和抗体，且都显示出较好的细胞免疫和体液免疫效果。

事件点评：

1、Ad5-nCov 2 期临床试验

临床 2 期试验基于之前一期的结果，优化试验计量并扩大人群规模后进行，仍然采用单剂肌肉注射。由于疫苗接种剂量与产生不良反应的风险正相关，且一期高剂量组出现严重发热、疲劳和肌肉疼案例，故二期临床采用一期临床的中、低剂量组，进行安全性和进一步有效性评价。

本次试验结果显示 Ad5-nCov 疫苗安全性较好，所产生的不良反应与一期相当，没有非预期严重不良反应发生；有效性上，体液免疫和 T 细胞免疫的时间曲线与一期相同。一期临床结果显示抗体浓度与接种疫苗浓度正相关，本次着重评价了 S 蛋白结合抗体与中和抗体血清转阳率情况。Ad5 载体的预存免疫降低了疫苗特异性免疫的产生，这点不足将期待在 2b 期试验中调整接种剂次得到弥补。此前，该疫苗也已获批在中国军队内部使用。

2、ChAdOx1 nCoV-19 1/2 期临床试验

该疫苗接种恒河猴后的病毒对抗性临床前试验中，显示疫苗并不能完全杀灭病毒、保护恒河猴免受感染，从而引起市场对其前景的担忧。但试验中疫苗对恒河猴减轻肺部炎症和其他病毒学症状起到的保护作用，在疫苗短缺的情况下仍然使其具有进行临床试验的价值。

本次 1/2 期临床试验，验证了该疫苗试验计量下在人体内的安全性好，并且所有受试者都产生了体液免疫和细胞免疫，尤其是加强免疫后，中和抗体浓度与康复者及感染者血浆抗体浓度相近，进一步侧面验证了疫苗的有效性。

3、2 期临床数据显示 ChAdOx1 nCoV-19 相比 Ad5-nCov 有更好的效益

从数据上看，由于几乎不存在对非人灵长类腺病毒载体的预存免疫，

接种 ChAdOx1 nCoV-19 受试者产生细胞免疫和体液免疫人数占比高于 Ad5-nCov；ChAdOx1 nCoV-19 的 2 期试验部分提前对接种疫苗带来的发热和疼痛预处理，相关不良反应发生率也减少。10 例非随机非盲法的受试组在加强针后都产生细胞免疫和体液免疫，显示该疫苗较好的效果，同时提示 Ad5-nCov 或可通过类似做法提高其免疫效果。

需要指出的是，因为 Ad5-nCov 受试者是 Ad5 预存免疫较高的中国人群（约 60%），对试验结果影响较大；而 ChAdOx1 载体预存免疫较小，试验结果较理想。美国人对 Ad5 预存免疫较小（少于 30%），因此 Ad5-nCov 疫苗或在欧美人群中取得较好的试验结果。

投资建议

目前各技术路线的 COVID-19 疫苗前期都产生了较好的免疫反应，未有严重不良反应事件暴露，正在推进其临床试验。国内外进展较快的产品还包括中国的三款灭活疫苗、智飞生物的重组蛋白疫苗、Moderna 的 mRNA 疫苗、与复星医药合作德国 BioNTech 的 RNA 疫苗、Inovio/艾棣维欣的 DNA 疫苗等。腺病毒载体疫苗处于 3 期临床中，是进展最快的技术路线产品之一，相比而言，腺病毒载体疫苗以其相对成熟的技术和独特的免疫机制，将在众多疫苗产品中有一席之地。

随着临床数据的披露，各路线 COVID-19 疫苗优势通过试验结果体现出来，且在快速推进争取早日上市。疫苗板块和医药领域也获得市场持续关注。

经过近几年法律和政策法规对行业的规范，我国疫苗产业逐渐步入良性发展轨道。生命科学领域大量海归人才和国家经济发展后对相关硬件的大幅投入，先进生物研发和生产技术逐渐推广，叠加前期投入带来的仿制类产品（如 HPV 疫苗、13 价肺炎多糖疫苗等）步入上市期，我国疫苗产业前景良好。建议关注国内上市疫苗公司，重点关注研发实力较强、新冠疫苗研发进度靠前和重磅疫苗产品布局良好的公司，如康希诺、智飞生物、沃森生物、康泰生物等。

公司盈利预测：

公 司	EPS（元）			PE		
	2020E	2021E	2022E	2020E	2021E	2022E
康泰生物	1.25	2.10	3.31	164.76	98.55	62.40
智飞生物	2.09	2.75	3.43	70.32	53.54	42.79
华兰生物	0.91	1.07	1.24	60.53	51.68	44.34
沃森生物	0.62	0.97	1.29	103.3	65.84	49.87
复星医药	1.39	1.66	2.01	31.02	26.03	21.48
康希诺生物—B	-0.03	2.83	6.43	-	71.36	31.47

资料来源：wind 一致性预期，华安证券研究所

风险提示

1）研发失败的风险：COVID-19 为新疫苗，基础研究不充分，且当前疫情紧急，临床推进较快，后期仍可能失败；

2）候选疫苗面临患者不足的风险：SARS 和 MERS 疫苗后期因疫情消失，候选疫苗无法开展临床，COVID-19 后期可能面临类似风险；

3）市场波动风险：疫苗研发前景不明，疫情带来的生产停顿等导致市场波动。

分析师与研究助理简介

分析师：邹坤，北京大学统计学硕士，现任华安证券研究所高级分析师

重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证，据此投资，责任自负。本报告不构成个人投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。华安证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起 6 个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深 300 指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

增持—未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 5%以上；

中性—未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-5%至 5%；

减持—未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 5%以上；

公司评级体系

买入—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上；

增持—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；

中性—未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；

减持—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；

卖出—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；

无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。 市场基准指数为沪深 300 指数。