

(报告出品方/作者：华安证券，谭国超、任雯萱)

1 十年锤炼，成熟研发团队打造先进佐剂平台及丰富在研管线

1.1 十余年研发建成三大技术平台，孵化高价值在研疫苗

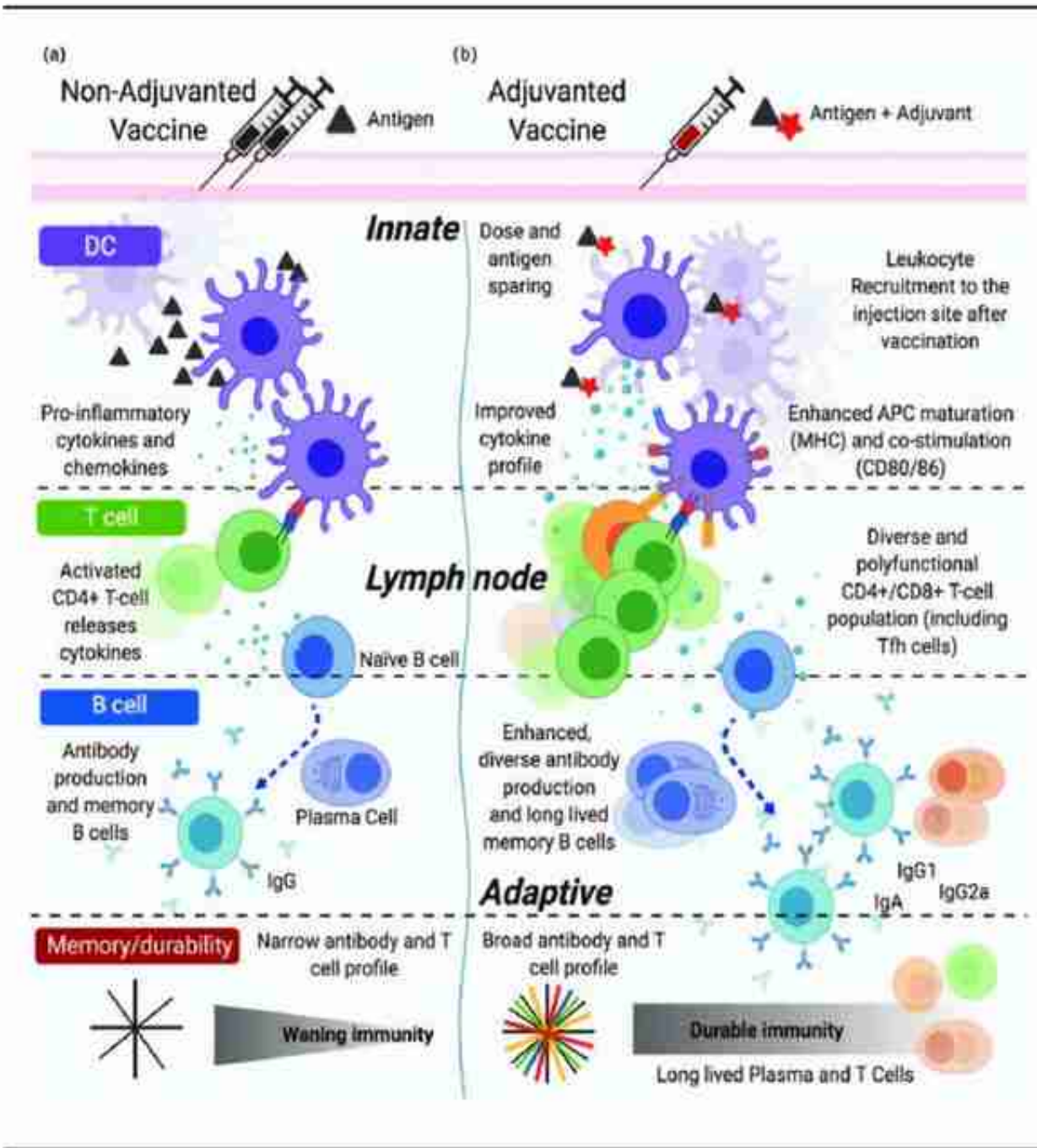
江苏瑞科生物技术股份有限公司是一家创新型疫苗公司。公司自主开发了新型佐剂、蛋白工程及免疫评价三大技术平台。通过三大技术平台，公司建立起由 12 款在研疫苗组成的疫苗组合，覆盖范围包含 WHO 于 2019 年发布的《全球疾病负担》中负担最重的 10 大疾病中的 5 种，以及 2020 年全球最畅销的 5 种疫苗产品中的 3 种所覆盖的疾病领域。其中，重组新冠疫苗已进入临床 II/III 期，预计 2022 年申报 EUA。

1.2 实控人及机构持股，助力公司稳健经营

公司董事长刘勇博士为公司最大股东以及实际控制人，股权较为集中，有助于公司长期稳健经营。刘勇先生为泰州元工、泰州百倍、泰州古泉及连云港瑞百泰四价员工持股平台的普通合伙人，并于该四家实体持有的合共 9668.29 万股内资股中拥有权益，总共持股 20.24%。公司有多家知名机构投资者持股：联想控股旗下的君联资本、知名投资公司东方富海、招商银行，以及众多投资机构和投资人持有公司股份。

子公司专注新型疫苗研发。北京安百胜与公司于 2012 年 6 月订立合作协议，共同开发 HPV 疫苗（重组汉逊酵母）。根据合作协议，研发来源来自北京安百胜，江苏瑞科生物主要负责疫苗的工艺放大及产业化。HPV 疫苗（重组汉逊酵母）的 IND 批准两家公司各享有 50% 权益。后于 2019 年 1 月，公司收购北京安百胜的全部股权。2021 年 8 月，公司与深圳瑞吉及武汉艾维格共同于武汉成立武汉瑞科吉，以进行 mRNA 疫苗的研发及商业化。各合作方同意专注于 SARS-CoV2、带状疱疹及流感应用 mRNA 技术。

图表 5 佐剂增强免疫效果的作用原理图解



除传统佐剂铝盐外，FDA 批准的疫苗中应用的新型佐剂只有五种，目前仅有极少数国外疫苗企业具备商业化生产能力。FDA 将人用佐剂按其作用机理分为 3 类：第一类，能增强抗原向抗原呈递细胞或淋巴结的传递的佐剂，如铝盐、MF59、AS03 等；第二类，含有免疫刺激剂或免疫增强剂，可以利用受体介导的信号通路来调节免疫反应的佐剂，如单磷酸脂质 A(MPL)、QS21、CpG1018 等；第

三类，由前两类佐剂组合而成的复合佐剂，称为佐剂系统，如 AS04 和 AS01。未掌握佐剂技术的企业只能向为数不多的供应商大量采购。当前获得 FDA 批准的人用疫苗佐剂中有 3 款来自 GSK，另外两款来自诺华和 Dynavax。当前，大多数疫苗公司由于不具备新型佐剂商业化生产能力，亦无法外包给 CDMO 公司，只能与 GSK 等企业合作来获得佐剂。GSK2021 年报披露，Sanofi 和 Medicago 去年共向 GSK 采购了货值高达 4.73 亿欧元的 AS03 佐剂。

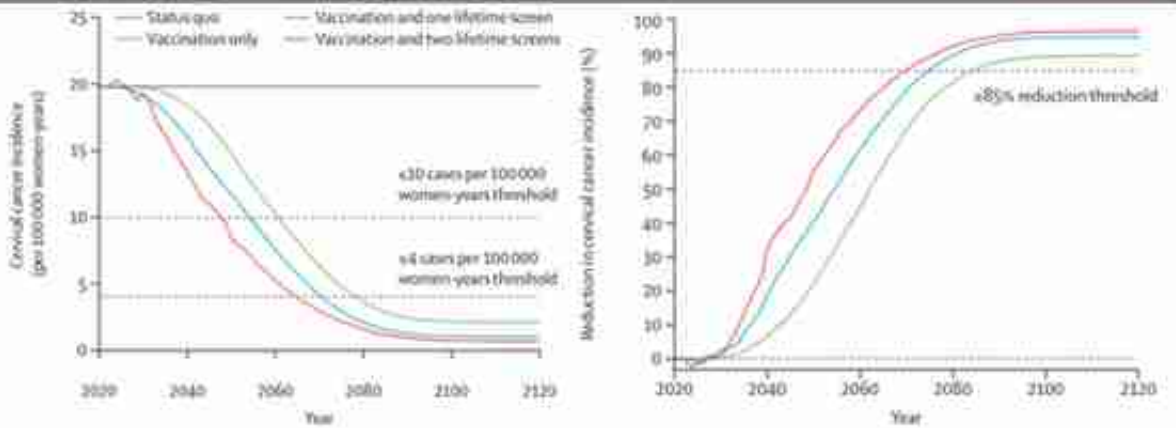
新佐剂平台为“铁三角”之首，借助佐剂平台优势，现有五种新型佐剂公司都已开发出对标的产品。公司拥有目前国内唯一的独立佐剂平台，是重要的战略资源。公司 2016 年启动了佐剂平台的建立，此后 5 年时间里，公司新型佐剂平台密切关注免疫学研究的最新技术突破，利用公司在生物医学、化学及材料方面的专有技术及经验开发新型佐剂并优化批量生产的生产工艺。经过 5 年深耕，公司新佐剂平台成功建立，目前公司新型佐剂平台配备了制备罐、纯化系统、旋转蒸发仪、均质机、气相色谱仪、液相色谱仪及纳米粒度分析仪等先进的研发机器及设备。公司有 26 名员工在该平台下开展工作，其中 14 名具有硕士或以上学历。

通过佐剂平台，公司能获得并保持强竞争优势：①作为目前国内唯一拥有自己佐剂平台的公司，通过该平台，公司能够开发对标所有获 FDA 批准的佐剂；②公司无需依赖任何特定佐剂供应商；③公司可以根据不同疫苗的免疫机理，适配最合适的佐剂，从而使产品获得差异化临床优势，并推动产品研发迭代。公司第二代四价、九价 HPV 候选疫苗（即 REC604a 和 REC604b），以及新冠疫苗 ReCOV 均采用了公司自研的新型佐剂。并且 ReCOV 获得的中和抗体滴度能取得世界领先，很大程度上也要归功于其自主研发的水包油型新型佐剂 BFA03。正是搭载了这一佐剂，使 ReCOV 对包括 Omicron 等在内的主流变异毒株，也具有广泛的交叉中和保护作用。

2.2 蛋白工程为创新型疫苗开发提供抗原优化解决方案

亚单位疫苗是含有编码该疾病的遗传指令的创新型疫苗。一般而言，疫苗可分为全病原体疫苗及亚单位疫苗。全病原体疫苗是传统疫苗，由病毒颗粒、细菌或其他病原体组成，该等病原体在培养基中生长，以减毒形式或者被灭活以破坏其致病能力。亚单位疫苗主要包括重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗及核酸疫苗等。在所有亚单位疫苗中，重组蛋白疫苗在有效性、安全性以及性价比等方面都具有明显优势。其利用基因工程技术产生病原体的特定部分。目前，已被用于数个疾病领域，例如乙型肝炎、宫颈癌及带状疱疹。然而，该免疫应答水平可能低于灭活疫苗、减毒活疫苗或类毒素疫苗，因此经常需要加入佐剂以诱导强大的保护性免疫应答。

图表 12 HPV 疫苗接种和宫颈筛查后宫颈癌发病人数 (左) 及发病率下降比例 (右) 的动态变化预测



HPV 疫苗在国内供不应求

国内市场上，三种进口 HPV 疫苗以及万泰和沃森生产的两种二价 HPV 疫苗同时在售。除了覆盖的 HPV 基因型有区别外，这几种疫苗还在其他方面存在差异：适用年龄方面，二价 HPV 疫苗的年龄适用范围最广，为 9~45 岁女性，四价 HPV 疫苗的年龄适用范围是 9~45 岁女性，九价 HPV 疫苗的年龄适用范围是 16~26 岁女性。佐剂类型方面，默沙东的四价与九价 HPV 疫苗使用的佐剂为非晶形羟基磷酸硫酸铝 (AAHS)，GSK 的二价 HPV 疫苗使用的佐剂为 AS04 专利佐剂，通过激活抗原递呈细胞上的 TLR4，诱导机体产生更强的免疫应答。价格方面，二价 HPV 疫苗之间作比较，万泰以及沃森的国产疫苗价格明显低于 GSK 的进口疫苗，沃森在政府采购端的价格更是降至仅 246 元。

目前我国 HPV 疫苗的接种率较低，市场前景广阔。我国国家卫生计生委 2018 年发布《子宫颈癌综合防控指南》，将 13~15 岁的女孩作为 HPV 疫苗的重点接种对象。而目前我所青少年女性并没有得到 HPV 疫苗的有效覆盖：根据批签发量计算，2020 年，在各疫苗对应的适龄人群中，GSK 二价 HPV 疫苗的渗透率为 0.22%，万泰沧海二价 HPV 疫苗的渗透率为 0.78%，默沙东 4 价 HPV 疫苗的渗透率为 2.89%，默沙东 9 价 HPV 疫苗的渗透率最高，为 6.54%。与此相比，美国 18~26 岁女性的平均接种率在 50% 以上。分析中美 HPV 疫苗接种率差异的原因，主要包括以下几点：① HPV 疫苗整体供应不足。目前默沙东生产的 HPV 疫苗为四、九价 HPV 疫苗的唯一货源；稀缺的货源对比国内 HPV 疫苗旺盛的接种需求，存在巨大的供应缺口。② 二、四、九价 HPV 疫苗供求存在结构性失衡。目前公众普遍认为，九价 HPV 疫苗预防宫颈癌的效果优于四价和二价。由于供货限制，九价 HPV

疫苗在国内存在严

重的供不应求状况，部分地区排队接种可能会导致一些人错过最佳接种年龄。③对 HPV 疫苗的认知度依旧有待改善。2018 年的调查显示，我国中学生及家长对 HPV 疫苗的认知度与接种意愿依旧较低。仅 18.9%的初中生听说过 HPV 疫苗，仅 26.7%~36.7%的家长愿意孩子接种 HPV 疫苗。即使在 HPV 疫苗接种率较高的欧洲，青少年对 HPV 和疫苗的认知仍然不足（45.1%）。

图表 16 目前国内主要的 HPV 疫苗研发企业（进入临床试验阶段）

HPV 疫苗	疫苗名称	公司名称	研发进度
九价	重组九价人乳头瘤病毒疫苗(汉逊酵母)	江苏瑞科	III期临床试验进行中
		上海博唯	III期临床试验进行中
	重组九价人乳头瘤病毒疫苗(大肠埃希菌)	北京康乐卫士	III期临床试验进行中
		厦门万泰沧海	III期临床试验进行中
	重组九价人乳头瘤病毒样颗粒疫苗(毕赤酵母)	沃森生物	I期临床试验已完成
四价	四价重组人乳头瘤病毒疫苗(汉逊酵母)	上海博唯	III期临床试验进行中
		成都所	III期临床试验进行中
	重组四价人乳头瘤病毒样颗粒疫苗(毕赤酵母)	上海所	II期临床试验已完成
双价	重组人乳头瘤病毒双价疫苗(汉逊酵母) (6/11 型及 16/18 型)	瑞科生物	I期临床试验进行中
其他	重组十四价人乳头瘤病毒疫苗(昆虫细胞)	北京诺宁/神州细胞	II期临床试验进行中
	11 价重组人乳头瘤病毒疫苗(汉逊酵母)	国药中生/北京所/成都所	II期临床试验进行中
	重组三价人乳头瘤病毒疫苗(大肠杆菌)	北京康乐卫士	III期临床试验进行中

公司围绕 HPV 疫苗赛道布局了两代共五款疫苗

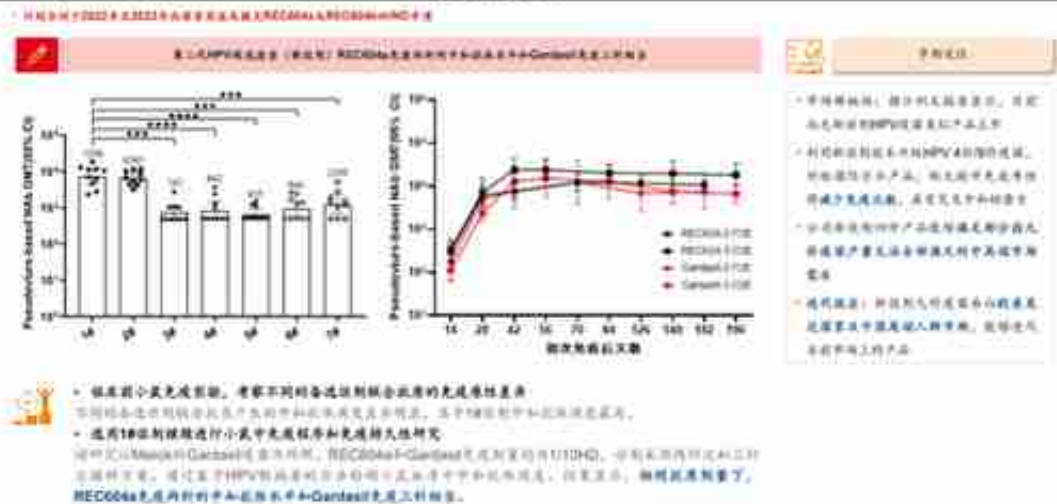
公司的核心产品 REC603 是一款重组 HPV 九价候选疫苗，已进入临床 III 期试验阶段。除 REC603 外，公司还开发了两款重组 HPV 二价候选疫苗，即分别针对 HPV16/18 型及 HPV6/11 型的 REC601 及 REC602，两款疫苗正在国内进行 I 期临床试验。这三款疫苗有望于 2025 年申报上市。此外，公司还在开发 REC604a 及 REC604b，分别是一款重组 HPV 四价疫苗和一款重组 HPV 九价疫苗，采用公司自主开发的对标 AS04 的新型佐剂，有可能采用两针给药方案。

公司核心产品 REC603 各方面竞争优势明显，有较大的市场潜力。REC603 是目前中国四款处于 III 期临床试验的 HPV 九价候选疫苗之一，目前已基本完成三针给药的免疫程序接种，2025 年申报上市，有望成为首批获批的国产 HPV 九价疫苗，且具有显著的差异化优势，有助学术推广的进行：①REC603 有广泛的年龄适用性，Gardasil 9 当前在中国仅被批准用于 16 至 26 岁的女性。2021 年，REC603 已开始 III 期临床试验，年龄上适用于 9-45 岁女性，较当前获批准疫苗有更广泛的适用范围；②与酿酒酵母相比，汉逊酵母拥有能产出高产、稳定的 HPV 病毒样颗粒的特点，其甲醇利用途径启动子强劲可控、分泌量高、糖基化水平低；

③凭借研发团队关键工艺参数，REC603 可轻松扩展生产规模，以满足国内及全球市场需求。若顺利获批上市，公司有望凭借定价策略及拓展适用人群进一步扩大差异化优势：公司预期 REC603 的最终定价将低于竞品。此外，公司正评估在男性人口中开展临床试验使用公司核心产品的机会，可能在合适的情况下考虑在中国开展有关临床试验。

2021 年 6 月起，公司开始于中国就 REC603 进 III 期临床试验，包括与 Gardasil 9 进行头对头比较。III 期临床试验的主要研究目的是评价 REC603 在 9 至 45 岁健康女性受试者中对 HPV 感染引起的宫颈癌的保护作用。目前已基本完成 12,500 名受试者三针给药的免疫程序接种，于 2025 年根据给药后最多 36 个月取得的中间结果向国家药监局提交 REC603 的 BLA 申请。

图表 20 二代 HPV 疫苗 REC604a 及 REC604b 相关信息展示



公司 HPV 疫苗产品市场空间估算

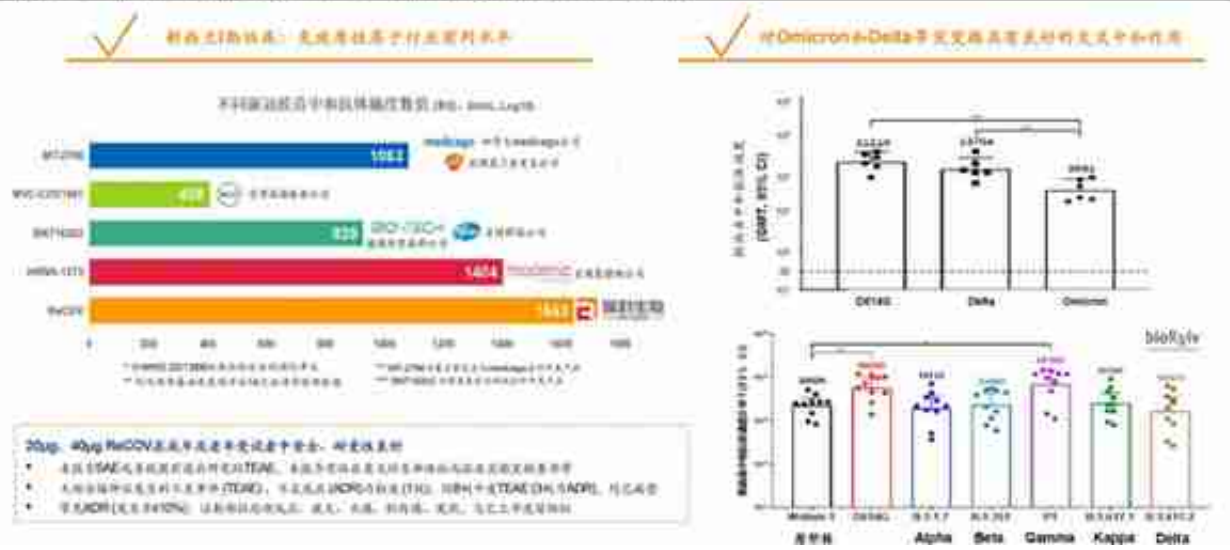
公司有 1 款 9 价 HPV 疫苗以及两款 2 价 HPV 疫苗有望于 2025 年左右申报上市，预计于 2026 年开始产生收入。公司一期 500 万剂 HPV 九价疫苗生产基地的建设预计将于 2022 年底完成，同时将发行上市的筹资中约 47.3% 的资金用于继续优化、开发及商业化公司的 HPV 疫苗管线，规划建成峰值产能 1000 万剂 HPV 九价疫苗/ 2000 万剂 HPV 四价疫苗/ 6000 万剂 HPV 双价疫苗产线。但考虑到公司 HPV 疫苗上市时竞争已经较为激烈，因此产销率可能无法达到 100%。故而从整体市场规模以及公司产品市占率的角度自上而下进行销售额的预测。此外，考虑到公司 9 价 HPV 疫苗处于临床 III 期，给予 80% 的上市成功率估计。两种 2 价 HPV 疫苗处于临床 I 期，给予 35% 的上市成功率估计。4 价疫苗处于临床前，给予 5% 的上市成功率估计。据此，预计公司 HPV 疫苗管线在 2026~2030 年产生的总销售收入为 6.58 / 10.30 / 14.15 / 18.75 / 24.96 亿元。

3.2 新冠疫苗研发进展较快，重组新冠疫苗进入临床 II/III 期

新冠疫苗疫苗的接种仍在不断推进中

新冠病毒自被发现至今已近两年半，全球疫情仍未得到彻底控制，且毒株在不断变异。2019 年底起，全球各国陆续出现新冠病毒感染病例。为控制疫情蔓延，各国进行了不同程度的封锁、停工停产。同时，新冠致病病毒在多地出现变异情况，变异毒株的传播再次推动了各国疫情传播。新冠疫情造成的疾病负担十分沉重。截至 2022 年 5 月，全球确诊病例总数达 5.17 亿例，累计死亡病例达 625 万例。根据亚洲开发银行及联合国开发计划署的数据，全球经济预期将因为新冠疫情蒙受 5.8 万亿美元至 8.8 万亿美元的损失，相当于 2020 年全球生产总值（GDP）的 6.4%至 9.7%。由于病毒高度的变异风险，人类可能与新冠病毒长期共存。因此，WHO 鼓励各国积极进行疫情防控，全球新冠肺炎疫苗接种有序进行，国内推动加强针接种的同时逐步向老年人开放新冠疫苗的接种。截至 2022 年 5 月，全球平均全程接种率约 59%，加强针接种率约 18.6%；中国全程接种率约为 87%。根据钟南山博士于 2021 年 5 月在第 20 届亚洲科学理事会大会上发表的演讲，全球至少 89.2%的人口接种具有 70%效力的疫苗才可达到群体免疫，结合加强针接种需求，新冠肺炎疫苗的接种工作远未结束。

图表 26 新位剂新冠肺炎疫苗 ReCOV 临床数据表现出高度差异化



公司两类创新型新冠疫苗在研：2) 新冠肺炎疫苗 mRNA 疫苗 (R520A)

在政策的鼓励下，mRNA 疫苗有望加速获批。2021 年 9 月，公司与深圳瑞吉和武汉艾维格合作建立子公司武汉瑞科吉，开展 mRNA 疫苗研发。各方同意专注于 SARS-CoV-2、带状疱疹及流感应用 mRNA 技术。武汉瑞科吉股权由公司拥有 55%、深圳瑞吉拥有 40%及武汉艾维格拥有

5%。作为该合作的第一步，三家公司正在开发一款临床前阶段 mRNA 新冠肺炎候选疫苗 R520A，该疫苗专门针对奥密克戎变种病毒。目前正在进行 R520A 临床前研发活动，并计划于 2022 年向国家药监局或其他海外主管机关提交 IND 申请。

公司研发的 mRNA 疫苗可在常规冷链条件下贮存与运输，极大地提高了可及性。mRNA 疫苗具有严格的超冷链物流及储存要求，因此其全球使用受到其不稳定性及短半衰期的限制。而瑞科吉生物的冻干剂型 mRNA-LNP 新冠肺炎疫苗采用 LNP 递送系统，应用自主开发的冷冻干燥技术实现了 4°C 和 25°C 条件下的制剂稳定性。冻干处理后的 mRNA 疫苗在不同温度下稳定性试验研究成果已在 bioRxiv 在线发布。文章显示，冻干后，干燥的 LNPs 可以轻松快速地溶于水(<10 秒)。重组后的溶液均匀且半透明，与新制备的 LNP 溶液相同。LNPs 的尺寸、多分散性指数 (PDI) 变化不大，说明优化后的冻干工艺并没有改变其基本物理性质。mRNA 的完整性也得到了很好的维护(>90%)，说明冻干过程没有对 mRNA 结构造成损伤。论文还提到，Delta 株冻干剂型 mRNA-LNP 新冠肺炎疫苗在小鼠中诱导了针对原型株和当前的全球主要流行株 Omicron 的高水平中和抗体。在 hACE2 转基因小鼠攻毒试验中，间隔 14 天两剂免疫提供了针对 Delta 毒株攻击的完全保护。

3.3 五条临床前在研管线布局多种传染病预防领域

除 HPV 疫苗和新冠肺炎疫苗外，公司还部署了带状疱疹、成人结核病、流感、手足口病四种常见疾病候选疫苗管线。目前 5 款疫苗均处于临床前研究阶段，预计分别于 2022、2023 年申报临床。

带状疱疹候选疫苗 REC610 由带状疱疹病毒糖蛋白 E(gE) 及基于脂质体的佐剂系统组成。在感染带状疱疹病毒的细胞表面发现大量 gE，其乃病毒复制的必要条件。一种新型佐剂用于刺激并诱导更高的 gE 特异性细胞介导的免疫应答。佐剂通过两种免疫激活剂诱导先天免疫系统的局部及短暂激活：MPL 及 QS-21。需要同时定位 MPL 及 QS-21，以诱导 gE 特异性细胞因子产生 CD4+T 细胞的最大频率以及 gE 特异性抗体的最高滴度。公司于 C57BL/6N 小鼠中进行了临床前动物研究，以评估 REC610 的免疫原性。在研究过程中，REC610 在 ELISPOT 试验中显示出更高水准的 IFN- γ 细胞因数，与 Shingrix 相比，其 IFN- γ 及 IL-2/IFN- γ 水准更高，表明其在免疫原性方面不逊于 Shingrix。

图表 31 HPV 产业化基地：1 期工程主体建筑已封顶

4 发行上市为公司长期发展提供充足资金

4.1 基石配售引入成熟投资者

基石配售的概念：公司已与下列基石投资者签订基石投资协议，据此，基石投资者已同意，在符合若干条件的情况下，以发售价认购若干数量的发售股份（向下约整至最接近每手完整买卖单位 500 股 H 股），其可按总金额 53.0 百万美元（或约 414.65 百万港元）（按 1.00 美元兑换 7.82367 港元的汇率计算）购买。基石投资者按发售价 24.80 港元认购的发售股份总数将为 16,718,500 股发售股份，占根据全球发售的发售股份的约 54.18%、于全球发售完成后已发行 H 股的约 18.62%及紧随全球发售完成后已发行股本总额的约 3.49%（假设超额配股权未获行使）。公司认为，凭借基石投资者的投资经验，尤其是在医疗保健行业的投资经验，基石配售将有助于提升公司的形象，并表明该等投资者对业务及前景充满信心。（报告来源：未来智库）

4.2 发售所得款项精确分配，助力公司持续研发

公司自全球发售收取款项净额约 672.4 百万港元。公司目前拟将该等所得款项净额用于下列用途。可能随不断演变的业务需求及变化的市场状况而变动：

