



【小核酸药物专题报告】“沉默”是金，RNAi 药物黎明破晓正当时

2018.09.27

赵巧敏(分析师)

胡家嘉(研究助理)

电话: 020-88836110

邮箱: zhaoqm@gzgzhs.com.cn

hu.jiajia@gzgzhs.com.cn

执业编号: A1310514080001

A1310117100002

报告摘要:

● 特异性沉默疾病基因，小核酸药物优势明显

RNAi 是指与靶基因 mRNA 互补的短双链 RNA 诱导的序列特异性的转录后基因沉默现象。狭义的小核酸是指介导 RNAi 的短双链 RNA 片段 (siRNA)，本文探讨的小核酸范围与寡核苷酸 (oligonucleotide) 相近，涵盖了 siRNA、miRNA 和反义核酸等。小核酸药物，能特异性地静默疾病基因的表达，具有高特异性、高效性、长效性优势。

● 以史为镜，剖析 RNAi 药物发展趋势

RNAi 药物的发展历程大致可分为四个时期：1) 萌芽期 (1983~2005)：RNAi 机制被发现并被阐明；2) 起步期 (2005~2009)：资本催生众多小型生物技术公司，但副作用成最大障碍，RNAi 药物的发展遭遇瓶颈；3) 探索期 (2010~2015)：RNAi 药物的研发艰难前行，技术逐渐取得进展；4) 发展期 (2016~至今)：伴随着药物递送系统的突破，新产品的获批，行业重拾信心，RNAi 药物终见曙光。

对标单抗行业，探索 RNAi 药物成长路径：我们通过分析，认为单抗和 RNAi 药物都具有突破性，而且都是典型的技术驱动型行业，所以有一定的可比性，而目前 RNAi 药物发展的时间节点可对标 21 世纪初的单抗药物，可以预测 RNAi 药物在未来 10 年将迎来快速发展。

● 小核酸药物黄金时代已至，2025 年全球市场规模将远超 100 亿美元

1) 技术端：药物递送系统肝细胞靶向性取得重大突破，药效增强数十倍，安全性提升，脱靶效应减少；2) 资本端：资本热捧，将大大加快小核酸药物行业成长步伐；3) 政策端：政策鼓励前沿创新生物医药发展，RNAi 药物列入重点发展领域，昆山小核酸产业基地，为小核酸药物发展提供支持。三大利好因素协同作用，小核酸药物适应症空间广阔，罕见病和肿瘤为小核酸应用最广的两个领域，根据目前临床试验的进展，预计 2025 年全球市场规模将远超 100 亿美元。

● 全球 Ionis、Alnylam 引领发展，国内瑞博、圣诺技术领先

全球：RNAi 技术已成为生物制药公司的兵家必争之地，制药巨头与小核酸研发企业共谋发展，Ionis、Alnylam 引领发展；国内：目前致力于小核酸技术的研发企业有十多家，通过自主研发和合作引进，迅速成长，苏州瑞博、圣诺制药处于领先水平。

● 建议关注企业：1) 拥有完善系统的小核酸药物研发平台，siRNA 递送系统技术领先——苏州瑞博；2) 多肽纳米导入技术不断突破，抗纤维化和抗肿瘤（孤儿药）药物已分别进入临床 II 期和 I 期——圣诺制药；3) 国内最大 siRNA 相关产品生产商——吉玛基因 (430601.OC)；4) 国内首个 cGMP 寡核苷酸生产基地——锐博生物。

● 风险提示：临床试验进展不达预期；药物疗效不及预期；行业竞争加剧。

相关报告

1. 【溶瘤病毒专题报告】联合免疫东风已至，溶瘤病毒爆发在即-20180806
2. 【2 类新药专题报告】2 类新药初露尖角，千亿市场静待花开-20180629
3. 【2018 创新药中期策略】多领域“零”突破，技术引领创新药迈入新征程-20180615

广证恒生

做中国新三板研究极客





目录

目录	2
图表目录	3
1. 特异性沉默疾病基因，小核酸药物优势明显	4
1.1 RNAi 技术可使特定疾病基因沉默，达到治疗目的	4
1.2 小核酸药物三大成员，siRNA 药物正当时	5
1.3 从转录后水平治疗，小核酸药物高特异性、高效性、长效性突出	5
2. 以史为镜，剖析 RNAi 药物发展趋势	6
2.1 20 年曲折发展之路，RNAi 药物终见曙光	6
2.1.1 萌芽期——RNAi 机制被发现并阐明	7
2.1.2 起步期——资本催生众多公司，副作用成最大障碍	7
2.1.3 探索期——研发艰难前行，技术逐渐取得进展	8
2.1.4 发展期——全球首个 siRNA 药物获批，开启 RNAi 药物发展的新元年	8
2.2 对标单抗行业，探索 RNAi 药物成长路径	10
2.2.1 共为突破性、技术驱动型行业，单抗具有参考价值	10
2.2.2 观单抗成长之路，判 RNAi 药物发展之势	11
3. 小核酸黄金时代已至，2025 年全球市场规模将远超 100 亿美元	12
3.1 药物递送系统取得突破性进展	12
3.1.1 靶向性差、脱靶效应严重、稳定性差曾是 RNAi 药物发展的三大痛点	12
3.1.2 国内外药物递送系统技术的研发如火如荼，肝靶向性取得重大突破	13
3.2 资本热捧，加快小核酸行业成长步伐	14
3.3 国家+地方政府双管齐下，RNAi 药物迎来发展机遇	15
3.3.1 政策鼓励前沿生物医药发展，RNAi 药物列入重点发展领域	15
3.3.2 昆山小核酸产业基地，为小核酸药物发展提供支持	16
3.4 适应症空间广阔，2025 年全球市场规模将远超 100 亿美元	16
3.4.1 小核酸孤儿药：遗传治病基因杀手，共享罕见病政策红利	16
3.4.2 抗肿瘤：抑制肿瘤多条通路的多种基因，潜力巨大	17
3.4.3 预计小核酸药物 2025 年规模将远超 100 亿美元	18
4. 全球 Ionis、Alnylam 引领发展，国内瑞博、圣诺技术领先	19
4.1 制药巨头与小核酸研发企业共谋发展，Ionis、Alnylam 引领发展	19
4.2 自主开发+合作引进，瑞博、圣诺技术领先	21
5. 建议关注企业	22
5.1 苏州瑞博——拥有完善系统的小核酸药物研发平台，siRNA 递送系统技术领先	22
5.2 圣诺制药——多肽纳米导入技术不断突破，抗纤维化和抗肿瘤（孤儿药）药物已分别进入临床 II 期和 I 期	24
5.3 吉玛基因（430601.OC）——国内最大 siRNA 相关产品生产商	25
5.4 锐博生物——国内首个 cGMP 寡核酸生产基地	26
6. 风险提示	26



图表目录

图表 1.	RNAi 的作用机制.....	4
图表 2.	小核酸的三类 RNA 对比.....	5
图表 3.	RNAi 药物曲折发展之路.....	6
图表 4.	RNAi 机制被发现并阐明历程.....	7
图表 5.	RNAi 领域吸引了数十亿美元的资金投入.....	7
图表 6.	多个药物成功上市，资本纷纷回归 RNAi 领域.....	9
图表 7.	目前已上市的 8 款小核酸药物.....	9
图表 8.	单抗药物和 RNAi 药物相比原有药物的突破性.....	10
图表 9.	全球单抗药物市场销售额呈爆发式增长.....	11
图表 10.	单抗药物发展历史.....	11
图表 11.	GalNac 共轭连接技术的原理与作用过程.....	13
图表 12.	LNP 给药系统机制及特点.....	13
图表 13.	资本大量进入小核酸药物领域.....	14
图表 14.	我国近几年政策大力鼓励创新药、RNAi 药物列入重点发展领域.....	15
图表 15.	已获批的小核酸孤儿药.....	16
图表 16.	已进入临床 III 期或申报阶段的小核酸孤儿药.....	17
图表 17.	目前处于临床阶段的抗肿瘤小核酸药物.....	17
图表 18.	全球制药巨头与小核酸技术研发公司共同布局小核酸药物领域.....	19
图表 19.	Ionis 进入临床后期的代表性药物.....	20
图表 20.	Alnylam 进入临床阶段的药物一览表.....	20
图表 21.	RNAi 研发型企业.....	21
图表 22.	RNAi 技术服务型企业.....	21
图表 23.	瑞博拥有完善系统的小核酸药物研发平台.....	22
图表 24.	苏州瑞博小核酸药物在研管线.....	23
图表 25.	圣诺制药的多肽纳米导入系统.....	24
图表 26.	圣诺制药 RNAi 药物研发管线.....	24
图表 27.	吉玛基因 RNAi 产品与服务.....	25

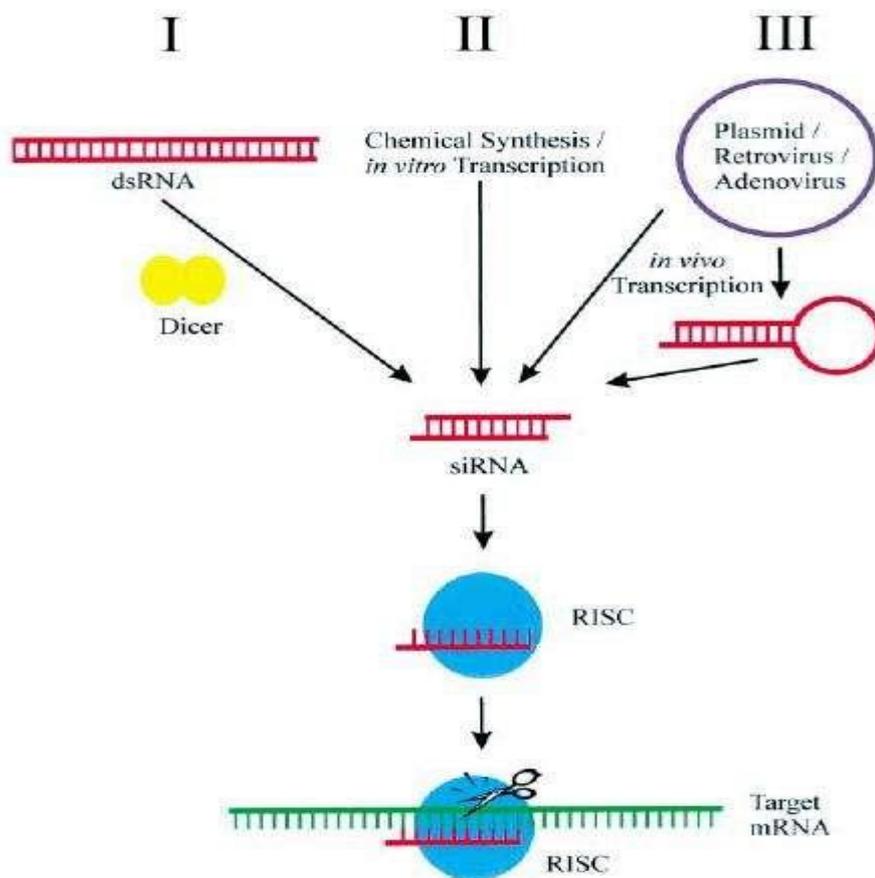
1. 特异性沉默疾病基因，小核酸药物优势明显

1.1 RNAi 技术可使特定疾病基因沉默，达到治疗目的

RNAi (RNA interference) 技术是指在进化过程中高度保守的、由双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 诱发的、同源 mRNA 高效特异性降解的现象。由于使用 RNAi 技术可以特异性静默特定基因的表达，已被广泛应用于探索基因功能，病毒性疾病、恶性肿瘤的基因治疗领域。

RNAi 的机制是长链双 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 被剪切为 siRNA 后，与蛋白质结合形成 siRNA 诱导干扰复合物 (siRNA induced interference complex, RISC)，RISC 再与特定 mRNA 结合，使 mRNA 降解，最终静默特定基因表达。病毒核糖核酸由 A、G、C、T 四种基本元素构成，RNAi 技术的核心点就是针对这样的一条核糖核酸，复制一小段跟它正好互补的小核酸链，从而让病毒基因沉默。

图表1. RNAi 的作用机制



资料来源：文献资料、广证恒生

1.2 小核酸药物三大成员，siRNA 药物正当时

目前狭义的小核酸是指指导 RNAi 的短双链 RNA 片段 (siRNA)，本文探讨的小核酸范围与寡核苷酸 (Oligonucleotide) 相近，涵盖了 siRNA、miRNA 和反义核酸等。由于 siRNA 药物疗效较好，技术取得突破，成为当前最受关注的一类技术。1) 反义核酸发现最早，获批的药物最多，发展较成熟；2) 但反义核酸药物不及 siRNA 药物高效，siRNA 药物在组织细胞递送上尚有一定的瓶颈，2018 年上市的首个 siRNA 药物已经可以有效递送到器官和组织，随着药物递送系统的进一步突破，siRNA 药物将逐渐替代反义核酸药物，成为主流 RNAi 药物；3) 而 miRNA 与 siRNA 通过 21 个核苷酸完全配对的作用机理不同，它只需要 2-8 位核苷酸的配对就能起作用，因此 miRNA 通常是作用于一个面，而非一个点，作用一个协同的网络而非单条通路，相关技术还待进一步突破。

图表2. 小核酸的三类 RNA 对比

RNA 类别	长度及组成	作用机制	特点
反义核酸	15~30nt 单链	与 mRNA 或其它 RNA 互补的 DNA 或 RNA 分子。可以与 mRNA 特异性的互补结合,抑制该 mRNA 的翻译或引起 mRNA 的降解,调节蛋白的表达及细胞的生长、分化等,起到治疗疾病的作用。与 Pre-mRNA 等结合影响其剪切也是反义核酸的一种作用机制。	1、高特异性 2、作用机制可分为 3 类: a、直接抑制翻译,或与靶 mRNA 结合形成双链 RNA,从而易被 RNA 酶 III 降解。b、与 mRNA 的非编码区结合,引起构象变化,抑制翻译。c、直接抑制靶 mRNA 的转录。 3、合成方便
siRNA	16 ~ 27nt 双链	双链 RNA 或发卡结构 RNA 经核酸内切酶 Dicer 剪切后形成特定长度和结构的 siRNA,在解旋酶作用下生成正义链和反义链,反义链与多蛋白组分形成 RNA 诱导沉默复合体 RISC, RISC 中保留的反义链与靶基因的 mRNA 特异地互补,同时 RISC 具有核酸酶活性,能将靶基因的 mRNA 切割降解,抑制靶基因的表达。	1、高特异性且沉默效应较强。 2、无免疫原性。 3、设计合成便利。 4、从蛋白表达层面进行调控。
miRNA	20 ~ 24nt 单链	前体 miRNA 被转运到细胞质中,Dicer 将其剪切成约为 20-24 个核苷酸长度的 miRNA 双链。随后被载入诱导沉默复合体 RISC 中,一条单链 miRNA 被降解,另一条成熟的单链 miRNA 分子与靶 mRNA 序列互补配对,调节基因的表达。	1、除具有调控作用外,还是很多疾病的标记物。 2、稳定性更强,不易被降解。 3、与反义 RNA 一样,有三种作用机制。 4、从基因转录后水平进行调控。

资料来源：文献资料整理，广证恒生

1.3 从转录后水平治疗，小核酸药物高特异性、高效性、长效性突出

小核酸药物从转录后水平进行治疗，相比其他蛋白水平发挥作用的药物具有明显优势：

1) **临床前研发周期短，候选靶点丰富**：小核酸药物的临床前研发是通过测定基因序列，锁定疾病基因、再针对疾病基因合理设计、精确制导，从而使疾病基因沉默，避免了研发过程中的盲目性，大大节省了研发时间。小核酸药物从转录后水平进行治疗，候选靶点更丰富，特别是针对一些蛋白靶点难以成药的治病基因，此方法有望突破上千种尚无药物的遗传性疾病。

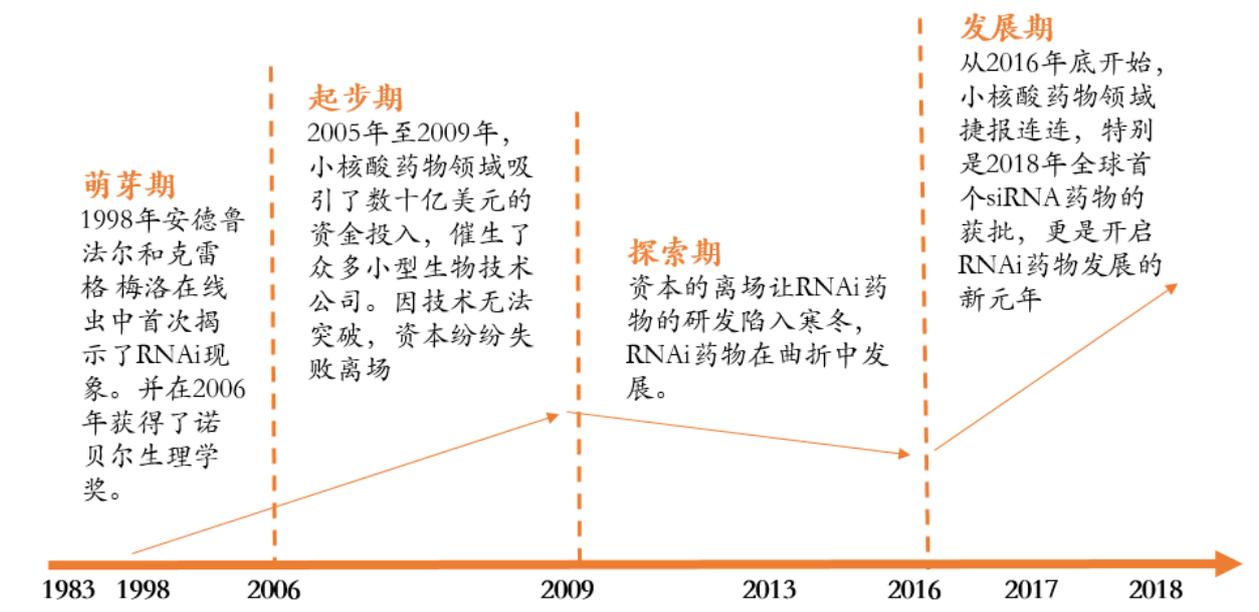
2) **高特异性、高效性、长效性**：小核酸药物通过碱基互补的方式结合而发挥作用，具有高度的特异性。siRNA 引导 RISC 切割同源单链 mRNA，最终将靶基因的 mRNA 完全降解。Holen 等证实 1~100 nmol/L 的双链 RNA 浓度对基因沉默的效果是一致的，这说明双链 RNA 介导的基因沉默效率是相当高的。另外，小核酸药物的药代动力学非常有优势，可以使目标蛋白一直处于稳定低表达水平，用药间隔甚至可至 2 次/年或每年一次，具有长效性，大大提高了患者的顺应性。

2. 以史为镜，剖析 RNAi 药物发展趋势

2.1 20 年曲折发展之路，RNAi 药物终见曙光

从 1998 年，RNAi 技术的首次阐明，到 2018 年首个 siRNA 药物的获批，RNAi 药物经历了萌芽期，起步期、探索期和发展期，中间盛衰沉浮，几经波折。

图表3. RNAi 药物曲折发展之路

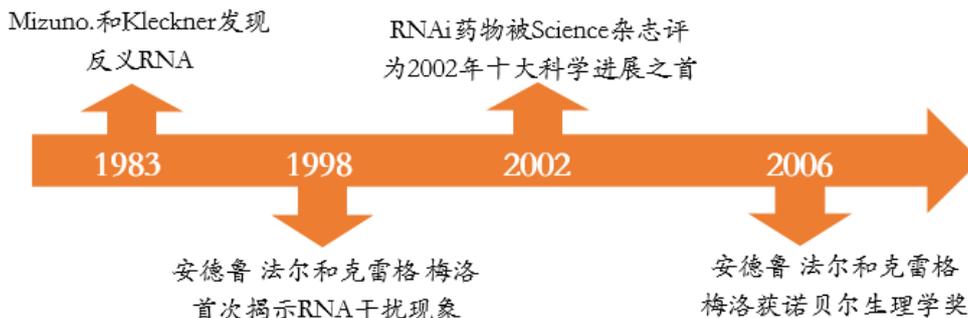


资料来源：药渡网、广证恒生

2.1.1 萌芽期——RNAi 机制被发现并阐明

获诺贝尔奖的划时代基因技术。1983 年, Mizuno 和 Kleckner 在大肠杆菌的产肠杆菌素 Col E1 质粒中发现反义 RNA。1998 年安德鲁 法尔和克雷格 梅洛在线虫中首次揭示了 RNAi 现象。2002 年, 用于 HIV 研究的 RNAi 药物被 Science 杂志评为 2002 年十大科学进展之首。2006 年, 安德鲁 法尔和克雷格 梅洛因发现 RNAi 机制获得了诺贝尔生理学奖。

图表4. RNAi 机制被发现并阐明历程

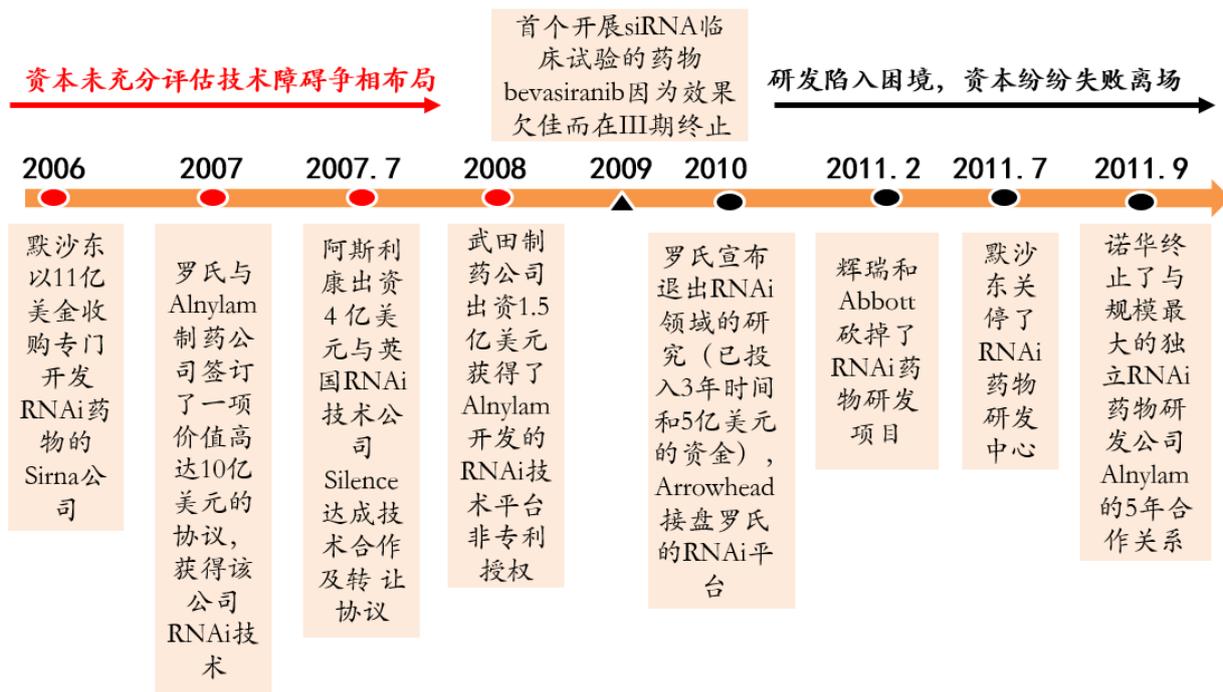


资料来源: 公开资料、广证恒生

2.1.2 起步期——资本催生众多公司，副作用成最大障碍

2005 年至 2009 年, RNAi 领域吸引了数十亿美元的资金投入, 催生了众多小型生物技术公司, 但行业发展遭遇瓶颈。2006 年默沙东以 11 亿美金收购专门开发 RNAi 药物的 Sirna 公司; 2007 年, 罗氏与 Alnylam 制药公司签订了一项价值高达 10 亿美元的协议, 获得该公司 RNAi 技术。但 RNAi 药物治疗的效果远不及预期, 系统给药效果差和脱靶造成的严重副作用成为最大障碍, 药物严重的副反应始终无法克服, 研发陷入了困境, 各大药企纷纷失败离场。第一轮资本的进入虽然没有取得预期的回报, 但却在一定程度上推动了行业的发展, 使得 Alnylam、Quark 和 Arrowhead 等公司成长起来。

图表5. RNAi 领域吸引了数十亿美元的资金投入



资料来源：医药魔方、广证恒生

2.1.3 探索期——研发艰难前行，技术逐渐取得进展

小核酸药物研发的消息时好时坏，在曲折中发展。资本的离场让小核酸药物的研发陷入寒冬，小核酸领域几年的艰难探索，一方面基因测序技术的发展，测序成本降低，为小核酸药物产业化提供了可能；另一方面 RNA 修饰技术使得 RNA 在血液中的稳定性增加，给药系统突破使得药物更高效安全。2013 年—2016 年，陆续有反义核酸药物获批上市，小核酸领域开始回温，2014 年 Sanofi 以 7 亿美元收购了 Alnylam 12% 股份，但研发也是困难重重，Arrowhead 公司功能性治愈乙肝的 RNAi 药物 ARC-520 因动物实验发生动物死亡而停止 II 期研发；2016 年，Alnylam 的 RNAi 药物 Revusiran 在三期临床上最终失败，造成 18 名患者死亡，使得其当时股价被腰斩，遭受重挫。

2.1.4 发展期——全球首个 siRNA 药物获批，开启 RNAi 药物发展的新元年

首个 siRNA 药物的获批，标志着 RNAi 药物领域的重大突破，小核酸药物终见曙光。从 2016 年底开始，百健/Ionis 治疗脊髓性肌萎缩症（SMA）的反义寡核苷酸 Nusinersen 被 FDA 批准上市，2017 年即取得 8.82 亿美元销售，业内普遍给出销售峰值达 20 亿美元的预估。2017 年，Patisiran 临床三期结果超出预期，标志核酸干扰药物的重大突破，行业重拾信心。2018 年，Ionis 和 Alnylam 的治疗由 hATTR 引起的多发性神经病的两款孤儿药陆续获批，其中 Patisiran



成为全球第一个获批的 siRNA 类的小核酸药物，对整个领域有巨大的振奋作用。与此同时，资本纷纷回归 RNAi 领域，掀起了第二次的投资热潮。

图表6. 多个药物成功上市，资本纷纷回归 RNAi 领域



资料来源：各公司官网、FDA、广证恒生

截至目前，已经有 8 款小核酸药物获批上市。其中有 5 个药物为孤儿药，同时也是该疾病领域的首个药物，一定程度上满足了此前尚无治疗手段的罕见病人的需求。

图表7. 目前已上市的 8 款小核酸药物

年份	药物	公司	简介
1998	Fomivirsen	Ionis	FDA 批准的首个反义核酸类药物，是 AIDS 病人并发的 CMV 视网膜炎的二线治疗药物。上市初期，市场对于抗巨细胞病毒药物的需求甚为迫切，随后由于高活性抗逆转录病毒疗法的发展，巨细胞病毒病例数量急剧下降。该药物在美国于 2006 年退市。
2004	Macugen	Eyetechnology/Pfizer	治疗年龄相关性新生血管性黄斑病变。为一种化学合成的寡核苷酸序列，对血管内皮生长因子 VEGF 具有高度的亲和力，能阻止血管生长，抑制新生血管形成。
2013	Kynamro	赛诺菲	靶向 ApoB-100 蛋白的硫代磷酸寡核苷酸药物，用于纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)。
2016	Exondys 51	Sarepta Therapeutics	首个治疗杜氏肌营养不良症(DMD)的药物。采用了一种新颖的磷酸二胺吗啉代寡核苷酸和外显子跳跃技术，修复 mRNA 的阅读框来部分纠正遗传缺陷。
2016	Defitelio	Gentium	用于治疗肝小静脉闭塞症伴随造血干细胞移植后肾或肺功能障碍。提高纤溶酶水解纤维蛋白凝块的酶活性，增加组织纤溶酶原激活物 t-PA 和血栓调节蛋白表达。
2016	Spinraza	百健/Ionis	首个治疗脊髓性肌萎缩症(SMA)儿童和成人的药物。与 SMN2 前 mRNA 结合，促进 7 号外显子编入 mRNA 中，可产生功能类似 SMN1 的蛋白。
2018.7	Tegsedi	Ionis	首个也是唯一一个靶向 RNA 的 hATTR 治疗药物
2018.8	Onpattro (Patisiran)	Alnylam	首款 siRNA 药物，也是 FDA 批准的首款治疗由 hATTR 引起的多发性神经病患者的疗法。

资料来源：FDA、各公司官网、广证恒生

2.2 对标单抗行业，探索 RNAi 药物成长路径

单克隆抗体是指由单一 B 细胞克隆产生的高度均一、仅识别某一特定抗原表位的抗体。从 1975 年的杂交瘤技术到现在的全人源单抗，从 1997 年 3 亿美元的全球销售额到 2017 年的 1060 亿美元，单抗可以说是新一代药物的标杆。目前小核酸药物还处在比较初级的阶段，对于未来的发展方向，仍然还在探索中，我们通过分析两个行业的相同点，认为它们有一定的可比性，我们也可以通过对标单抗行业来判断 RNAi 药物未来的发展趋势。

2.2.1 共为突破性、技术驱动型行业，单抗具有参考价值

1、单抗药物的杂交瘤技术与小核酸药物的 RNA 干扰技术都是获得诺贝尔奖的划时代技术，具有突破性特点：1) 单抗类大分子生物药相比原有小分子靶向药物研发难度降低，特异性更强：化学新药前期研发较为盲目，而单抗类药物的前期临床开发风险较低，锁定病变细胞的特异性抗原表位。2) RNAi 药物相比目前蛋白质水平发挥作用的药物，从 mRNA 层面进行治疗，效率更高：目前发现的绝大多数致病基因还没有药物，而小核酸药物针对不能成药靶点基因的 mRNA 直接作用，靶点数量较为丰富，效率也大大提高。同时 RNAi 药物通过碱基配对结合，特异性高。

图表8. 单抗药物和 RNAi 药物相比原有药物的突破性

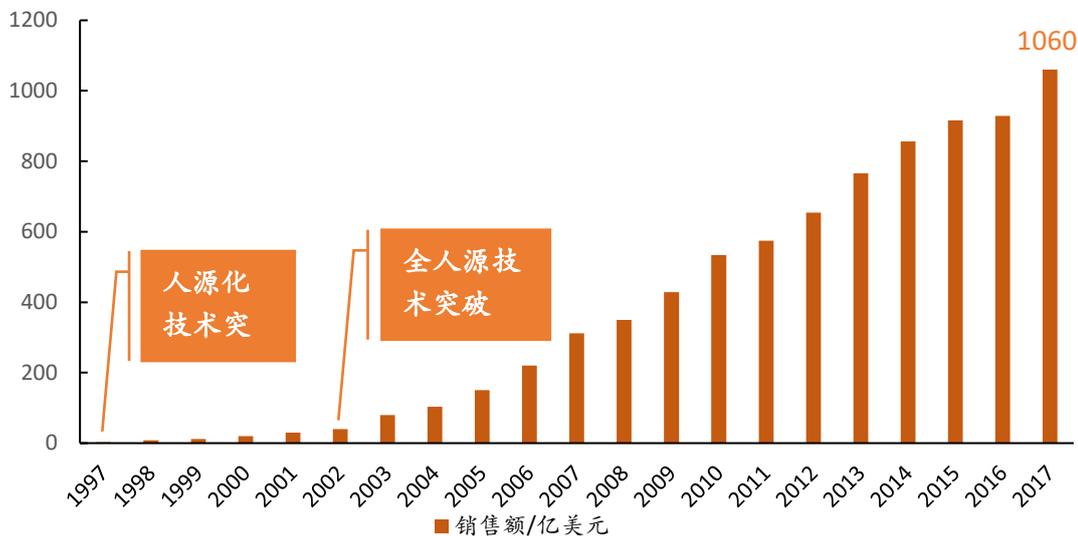
比较项目	蛋白质水平发挥作用		mRNA 水平进行调控
	小分子靶向药	单抗药物	RNAi 药物
作用机制	特异性地阻断肿瘤生长、增殖过程中所必须的信号传导通路而达到治疗目的。	由单一 B 细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体	利用 siRNA 等核酸小分子与特定信使 RNA 结合，从而使致病基因沉默
研发难度	较大	较小，锁定病变细胞的特异性抗原表位	较小，基因测序直接找出病变基因
分子量	小	大	较小
靶点数量	较多	相对较少	比较丰富，在传统药物不可行的疾病或靶点上仍具有巨大的应用潜力
反应类型	静电力吸附	蛋白间相互作用	碱基配对结合
特异性	弱	强	强
反应位置	胞外、细胞膜和细胞内	胞外、细胞膜表面	细胞内

资料来源：公开资料、广证恒生

2、单抗和小核酸药物都属于典型的技术驱动型行业，而随着这些高壁垒技术的逐个攻破，行业发展的障碍被扫清，将呈现快速增长的态势：1) 单抗行业的发展有赖于杂交瘤技术、重

组 DNA 技术、噬菌体展示文库技术和转基因小鼠技术这些关键技术的突破，随着这些高壁垒技术的逐个攻破，行业呈现出快速增长的态势，可以看到，单抗药物全球销售额从 2002 年的 40 亿美元，到 2017 年已经达到 1060 亿美元，2017 年全球药物市场销售额 top10，单抗类药物占半壁江山。

图表9. 全球单抗药物市场销售额呈爆发式增长



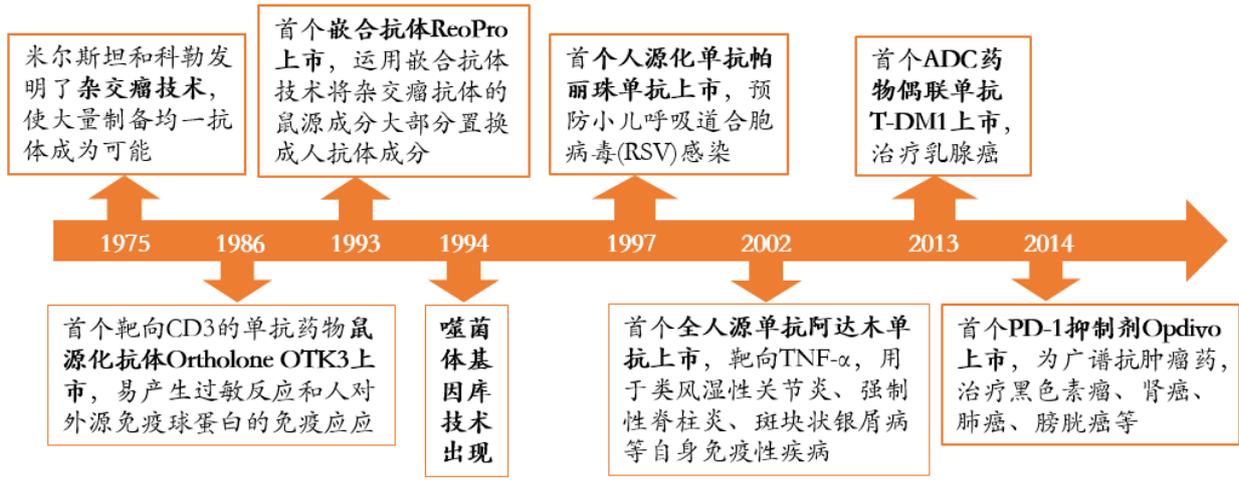
资料来源：EvaluatePharma、广证恒生

2) RNAi 药物的发展有赖于 siRNA 药物递送系统技术、RNA 修饰技术、RNA 合成技术的突破，尤其 GalNac 共轭连接技术已经可实现肝靶向作用，药效增强了数十倍。此技术在 Alnylam 公司率先突破后，Ionis、瑞博、Arrowhead、Dicerna、Wave、Arbutus 等国际主要小核酸药物公司迅速跟进，开发各自的 GalNac 共轭连接技术，形成了支撑整个行业的共识技术。

2.2.2 观单抗成长之路，判 RNAi 药物发展之势

单抗属于技术壁垒比较高的行业，从发现到突破，时间长达 30 年，而从突破到大规模广泛应用不到 10 年：1) 早期鼠源化抗体由于人抗鼠抗体反应，不仅使治疗性单抗半衰期变短，疗效减弱，有时还会引起严重的不良反应，单克隆抗体药物的发展在 1988 年到 1993 年间陷入低谷。随着重组 DNA 技术的发展，各种抗体人源化技术迅速发展，单克隆抗体药物经历了人鼠嵌合单抗、人源化单抗阶段。随后出现的噬菌体展示文库技术和转基因小鼠技术，使全人源单抗的产生成为可能，2002 年第一个全人源抗体阿达木单抗上市，这个过程长达 27 年。而从 2002 年到 2012 年，单抗药物全球销售额年复合增长率为 32%，实现快速飞速发展。

图表10. 单抗药物发展历史



资料来源：FDA、广证恒生

2002年，首个全人源单抗获批；2018年，首个siRNA药物获批，所以目前RNAi药物发展的时间节点可对标21世纪初的单抗药物，可以预测RNAi药物在未来10年将迎来快速发展：RNAi现象在1998年正式阐明，经历了2005年至2009年的资本热潮，2009年到2013年的发展低谷，到2018年全球首个siRNA药物Onpatro获批上市，已经过去了20年。

3. 小核酸黄金时代已至，2025年全球市场规模将远超100亿美元

3.1 药物递送系统取得突破性进展

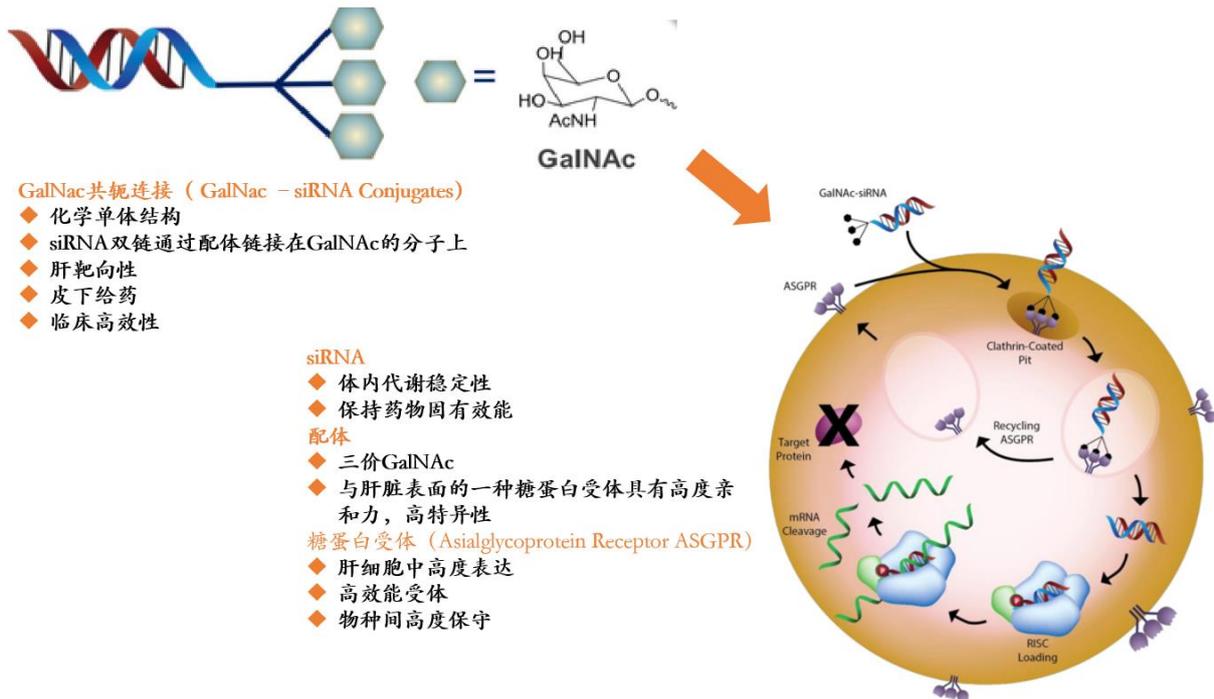
3.1.1 靶向性差、脱靶效应严重、稳定性差曾是RNAi药物发展的三大痛点

2009年，首个开展siRNA临床试验的药物Bevasiranib，因为效果欠佳而在III期终止。靶向性差，脱靶效应及稳定性问题是影响其疗效的最主要因素。1) 靶向性差：siRNA是带负电荷的生物活性大分子，不具备对组织或细胞的靶向能力，穿透细胞膜的能力极差。2) 脱靶效应严重：除了siRNA分子的反义链（引导链）能够介导同源基因的表达沉默外，反义链能通过miRNA通路引起一些非同源基因的抑制，正义链（过客链）能介导其同源基因的表达沉默，引起由正义链介导的脱靶效应。在基因功能研究中，由siRNA分子的正义链引起的脱靶效应会导致对抑制活性的错误解读；同时未修饰的双链RNA也会引起一些先天免疫机制的激活。而在小核酸制药中，这些都会产生药物的毒副作用，严重地影响了RNAi技术的应用。3) 稳定性差：RNA在人体循环系统中容易被血液核酸酶降解，稳定性较差。

3.1.2 国内外药物递送系统技术的研发如火如荼，肝靶向性取得重大突破

1、GalNAc 平台可实现肝靶向作用，使 RNAi 药物安全性提升，脱靶效应减少，药效增强数十倍。GalNAc 共轭连接技术，通过在 siRNA 上链接三价的 GalNAc 分子，可实现药物与肝细胞上高度表达的糖蛋白受体（Asialoglycoprotein Receptor ASGPR）特异性结合。

图表11. GalNAc 共轭连接技术的原理与作用过程



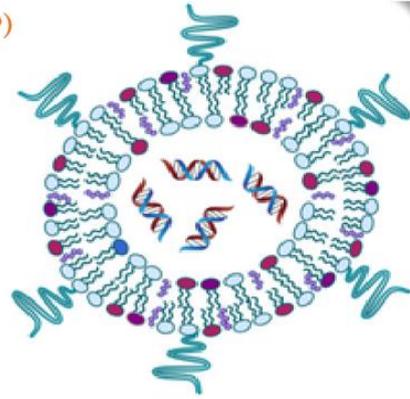
资料来源：Anylam 公司官网、文献资料，广证恒生整理

2、脂质纳米粒(Lipidnanoparticles, LNP)、多肽纳米颗粒 (PNP) 导入技术同时克服了药物的靶向性和稳定性问题，目前已经较为成熟：将 RNAi 药物闭合包裹在脂质体或多肽微粒小球内，能保证 RNA 不被肾脏过滤清除，在血液循环的过程中，逐渐地被靶细胞所摄取。2018 年上市的首款 siRNA 药物 Patisiran 就是采用的 LNP 给药系统。

图表12. LNP 给药系统机制及特点

纳米颗粒脂质体 (Lipid Nanoparticles LNP)

- ◆ 多组分的脂质体配方 (小于100nm)
- ◆ 包裹siRNA, 高稳定性
- ◆ 对肝脏具有高靶向性
- ◆ 静脉注射给药
- ◆ 临床高效性

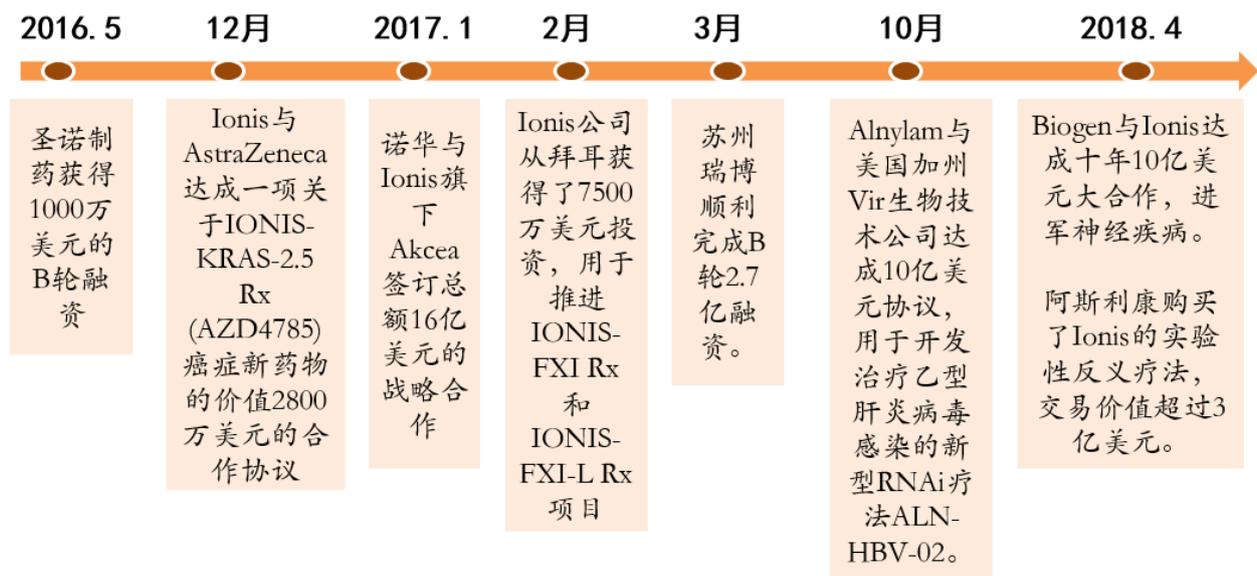


资料来源：文献资料、广证恒生

3.2 资本热捧，加快小核酸行业成长步伐

2016 年底，技术的突破，新产品的获批掀起了新一轮的投资合作热潮，这将大大促进小核酸药物的发展。2016 年 5 月，圣诺制药公司获得 1000 万美元的 B 轮融资。12 月，Ionis 与 AstraZeneca 达成一项关于 IONIS-KRAS-2.5 Rx (AZD4785) 癌症新药物的价值 2800 万美元的合作协议。2017 年 1 月，诺华与 Ionis 旗下 Akcea 签订总额 16 亿美元的战略合作，宣布回归 RNAi 药物阵地。2 月，Ionis 公司从拜耳获得了 7500 万美元投资，用于推进 IONIS-FXI Rx 和 IONIS-FXI-L Rx 项目。3 月，苏州瑞博顺利完成 B 轮 2.7 亿融资。10 月，Alnylam 与美国加州 Vir 生物技术公司达成 10 亿美元协议，用于开发治疗乙型肝炎病毒感染的新型 RNAi 疗法 ALN-HBV-02。2018 年 4 月，Biogen 与 Ionis 达成十年 10 亿美元大合作，进军神经疾病。4 月，阿斯利康购买了 Ionis 的实验性反义疗法，交易价值超过 3 亿美元。

图表13. 资本大量进入小核酸药物领域



资料来源：各公司官网、米内网新闻、广证恒生

3.3 国家+地方政府双管齐下，RNAi 药物迎来发展机遇

3.3.1 政策鼓励前沿生物医药发展，RNAi 药物列入重点发展领域

FDA 发布 6 大新指南，全力推进基因疗法：从 FDA 批准的 8 个小核酸药物来看，FDA 非常支持小核酸药物的发展，而且就在 2018 年 7 月，FDA 还发布了 6 大新指南，继续大力推进基因疗法的开发，包括血友病、视网膜疾病和罕见疾病的人类基因治疗指南以及 3 个基因疗法制造的指南更新。

CFDA 大力鼓励创新药，RNAi 药物列入重点发展领域：近些年我国政策大力鼓励创新药，优先审评、上市许可人制度等重磅政策频出，极大地促进了我国创新药行业的发展。作为创新药前沿领域的生物医药更是上升到国家战略层面，《“十三五”生物产业发展规划》将核糖核酸（RNA）干扰药物列入重点发展领域。

图表14. 我国近几年政策大力鼓励创新药、RNAi 药物列入重点发展领域

时间	发布机构	政策文件	主要内容
2016.7	国务院	《“十三五”国家科技创新规划》	发展先进高效生物技术，包括新型生物医药技术。开展重大疫苗、抗体研制、免疫治疗、 基因治疗 、细胞治疗等关键技术研究，研发一批创新医药生物制品，构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系。
2017.1	国家发改委	《“十三五”生物产业规划》	明确提出发展治疗性疫苗， 核糖核酸（RNA）干扰药物 ，适配子药物，以及干细胞、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T）等生物治疗产品。
2017.8	CFDA	《关于推进药品上市许可持有人制度试点有关工作的通知》	生产权和上市权分离（批件持有人和生产企业分离），有利于药品研发机构和科研人员积极创制新药和产业结构调整以及资源优化配置，促进专业分工，提高产业集中度，避免重复投资和建设，对于 鼓励药品创新 、提升药品质量。
2017.12	CFDA	《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》	加快具有 临床价值 的新药和临床急需仿制药的研发上市，解决药品注册申请积压的矛盾
2018.5	科技部	《“十三五”生物技术创新专项规划》	重点强调新型疫苗、抗体制备、免疫治疗、 基因诊疗 和生物信息平台化建设。

资料来源：政府官网、CFDA、广证恒生

3.3.2 昆山小核酸产业基地，为小核酸药物发展提供支持

昆山小核酸产业基地，中国小核酸产业创新板块。2008年，清华科技园、昆山工业技术研究院、昆山高新区合作建设国际上第一个以小核酸技术为主题的科技园：中国·昆山小核酸产业基地。该基地以小核酸所为龙头，聚集了一批围绕小核酸制药产业链的企业，苏州瑞博等多家生物医药企业和科研项目入驻，形成了以昆山地区为核心的中国小核酸产业创新板块。

政府多方参与，建立小核酸药物发展的支持系统。经过数年发展，昆山小核酸基地逐步形成了“部、省、市”多方参与的支持系统。为加快推动小核酸产业发展，昆山市成立了以市长为组长的小核酸产业发展协调工作领导小组。在昆山市政府的大力支持下，推动国家食品药品监督管理局等中央部门以小核酸领域为试点进行新药临床试验审批制度的改革。

3.4 适应症空间广阔，2025年全球市场规模将远超100亿美元

小核酸药物的适应症涵盖范围广，包括肿瘤、罕见病（肌萎缩性脊髓侧索硬化、杜氏肌营养不良、脊髓性肌萎缩）、病毒性疾病、肾脏疾病、心血管疾病（凝血功能不足、血脂异常等）、炎症类疾病（哮喘、关节炎、结肠炎）、代谢类疾病（糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎）等，由于我国人口基数大，潜在使用人群十分广阔。罕见病和肿瘤是小核酸药物应用最广的领域，我们下面主要分析小核酸药物在罕见病和肿瘤的适应症空间：

3.4.1 小核酸孤儿药：遗传治病基因杀手，共享罕见病政策红利

目前获批的8个小核酸药物有5个为孤儿药，且都为该疾病领域首个药物，一定程度上满足了罕见病患者的迫切的医疗需求。罕见病由于发病率极低，患病人群均少于20万，近年来政府加大罕见病研发的鼓励措施，包括各种临床开发激励措施，如临床试验费用相关的税收抵免、FDA用户费减免、临床试验设计中FDA的协助，以及药物获批上市后为期7年的市场独占期，使得罕见病研发热情高涨。生命科学商业资讯机构EvaluatePharma (EP) 在世界罕见病日发布的一份报告 (EvaluatePharma Orphan Drug 2017 Report) 表明：2016年罕见病药的总销售额为1140亿美元，占全球非仿制药市场的16.4%。至2022年，这一数字将上升为2090亿美元，罕见病药销售将占整个市场的21.4%。RNAi技术能够针对已知的罕见病基因发挥作用，克服了某些靶点蛋白难以成药的缺点，能较快取得突破。

图表15. 已获批的小核酸孤儿药

时间	药物	公司	适应症	适应症空间	定价
----	----	----	-----	-------	----

2016	Exondys 51	Sarepta Therapeutics	杜氏肌营养不良症 (DMD)	发病率为 1/3500, 目前全世界约有 25 万例患者。	30 万美元/年
2016	Defitelio	Gentium	血液或骨髓造血干细胞移植(HSCT)后肝静脉闭塞(VOD)并伴有肾或肺异常	-	4.7 万美元/年, 2016 年前三季度就达到 8000 万美元
2016	Spinraza	百健 / Ionis	脊髓性肌萎缩症	发病率为 1/6000-1/10000	成本定为 75 万美元, 随后每年的用药成本为 37.5 万美元。
2018.7	Tegsedi	Ionis	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR) 成人患者	美国病患只有 3000 人, 全球 2-5 万人。	-
2018.8	Onpattro	Alnylam	hATTR	同上	定价 34.5 万美元

资料来源: FDA、EvaluatePharma、广证恒生

图16. 已进入临床 III 期或申报阶段的小核酸孤儿药

药物	公司	适应症	时间	适应症空间
Waylivratm	Ionis	家族性乳糜微粒血症 (FSC)	2018.5 最后审查阶段	全球患者人数为 3000~5000
Givosiran	Alnylam	急性肝卟啉症 (罕见病)	2018.4 临床 III 期	发病率约为 5/10 万人
QPI-1002	Quark	急性肾损伤	2018.7 临床 III 期	-
QPI-1007	Quark/瑞博	非动脉炎性前部缺血性视神经病变	2015.12 国际多中心 II/III 临床试验	发病率达 0.23/万 ~1.02/万

资料来源: 各公司官网、EvaluatePharma、广证恒生

3.4.2 抗肿瘤: 抑制肿瘤多条通路的多种基因, 潜力巨大

小核酸药物可以同时抑制多条通路的多种基因, 利于降低耐药性, 随着给药体系的不断完善, 未来潜力巨大。IMS 数据显示, 2017 年, 全球抗肿瘤药物花费总额达到 1330 亿美元, 预计 2022 年全球抗肿瘤药物市场总额将超过 2000 亿美元。使用 RNAi 技术沉默癌症相关蛋白, 能够有效抑制晚期肿瘤的生长, 特异性高, 如 G 蛋白偶联受体 Lgr5 是胃癌的标志物, 沉默 Lgr5 可以抑制肿瘤血管生成; 又如利用 siRNA 沉默(HIF)-1 α 因子可以抑制骨肉瘤的血管生成。目前已有多个药物进入临床 I/II 期临床试验, 预计最快能够在 2022 年上市。

图17. 目前处于临床阶段的抗肿瘤小核酸药物

药物	靶点	适应症	临床进度
CALAA-01	RRM2	实体瘤	I 期
ALN-VSP02	KSP, VEGF	实体瘤	I 期
ATU027	PKN3	晚期实体瘤	I 期



KTM-080301	PLK1	原发性或继发性肝癌	I 期
		神经内分泌瘤	I/II 期
		晚期肝细胞瘤	I/II 期
MRX34	Mir-34	原发性肝癌、其他实体瘤或恶性血液病	I 期
DCR-MYC	MYC	肝细胞瘤	I/II 期
		实体瘤、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、胰腺神经内分泌肿瘤	I 期
APN401	E3 ublqultin ligase Cbl-b	复发性黑素瘤、胰腺瘤、肾细胞瘤、其他转移性实体瘤	I 期
		转移性胰腺癌、结直肠癌、其他实体瘤或复发癌症	I 期
SNS01	eIF5A	多发性骨髓瘤	I/II 期
siRNA-EphA2-DOPC	EphA2	晚期实体肿瘤	I 期
MiHA-loaded	PD-L1/PD-L2	恶性血液病	I/II 期
SiG12D-LODER	KRAS	导管腺癌或胰腺癌	I 期
		胰腺导管癌或胰腺癌	II 期

资料来源：各公司官网、ClinicalTrials、广证恒生

3.4.3 预计小核酸药物 2025 年规模将远超 100 亿美元

假设：1) 目前处在 III 期临床的 4 个小核酸孤儿药成功上市的概率为 60% (Pharmapremia 分析近一万项临床数据得出的数据)；

2) 结合 Seth Robey and Frank S. David 模型，医药市场特点，预计药物上市 6 年达到峰值；

3) 每个药物的适应症总人数根据世界卫生组织公布罕见病发病率资料查得，参考 Seth Robey、Frank S. David 模型，预计达到峰值时的渗透率为 10%~20%；

4) 根据目前已经上市的小核酸药物定价，我们预估平均价格为 27 万美元/人年；

则：1) 预计 2025 年小核酸药物在罕见病的全球市场规模将达到 90~120 亿美元；

同时目前有 6 个抗癌小核酸药物处于 II 期临床试验，全球有 50 多个小核酸药物进入各期临床研究阶段，可以预见未来 6 年，一批小核酸药物将完成临床研究并成功上市。随着给药体系的不断完善，小核酸药物的潜力会进一步释放，保守估计小核酸药物 2025 年全球的市场空间将远超 100 亿美元。

4.全球 Ionis、Alnylam 引领发展，国内瑞博、圣诺技术领先

4.1 制药巨头与小核酸研发企业共谋发展，Ionis、Alnylam 引领发展

小核酸技术已成为生物制药公司的兵家必争之地，目前基本形成两类具有代表性的企业。一类是专注于小核酸技术与品种研发的纵向一体式公司，如 Ionis、Alnylam、Arrowhead、Quark 等，其中 Ionis、Alnylam 进度比较靠前。另一类是国际生物医药巨头如罗氏、赛诺菲、阿斯利康等通过自身雄厚的资金实力，通过兼并或者合作开发模式来布局小核酸药物领域。

图表18. 全球制药巨头与小核酸技术研发公司共同布局小核酸药物领域

公司	主要布局或代表性产品	
小核酸技术研发公司	Ionis	反义 RNA 龙头企业，也布局了 miRNA，目前有 4 种已上市药物，25 种进入临床阶段的药物。
	Alnylam	已有一款药物获批上市，7 个进入临床开发的项目。
	Arrowhead	有 3 项药物已进入临床阶段，主要疾病研究方向有肝炎、糖尿病、心血管疾病、血栓、上皮癌等。
	Quark	一家从基因发现到新疗法的垂直整合公司，目前有 6 款药物已进入临床阶段，在研管线多达 18 项。
国际制药巨头	罗氏	2013 年和 Ionis 达成一项 3.92 亿美元的 RNAi 药物交易；2014 年以 4.5 亿美元收购丹麦 RNAi 专业研究公司 Santaris。
	默沙东	2006 年以 11 亿美金收购专门开发 RNAi 药物的 Sirna 公司，2014 年转让给 Alnylam。
	诺华	2017 年 1 月，与 Ionis 旗下 Akcea 签订 16 亿美元的战略合作。
	阿斯利康	2007 年，出资 4 亿美元与英国 RNAi 技术公司 Silence 达成技术合作及转让协议；2012 年与 Ionis 联合研制用于晚期淋巴瘤的反义 RNA 药物。
	GSK	与 Ionis 合作研发的治疗 HBV 的产品 IONIS-HBVRx 已经处于 II 临床。
	赛诺菲	Mipomersen 2013 年获批上市；以 7 亿美元收购小核酸企业 Alnylam 12% 股份。
	武田制药	2008 年出资 1.5 亿美元获得了 Alnylam 开发的 RNAi 技术平台非专利授权。
	强生	2015 年，与 Ionis 签订了 8.35 亿美元的合作协议，共同开发用于治疗肠道自身免疫疾病的 RNA 药物。
Biogen	2013 年与 Ionis 达成了一项 1 亿美元的神经疾病研究合作协议。	

资料来源：各公司官网、公司公告、广证恒生

1、Ionis Pharmaceuticals

Ionis 是一家顶级的小核酸药物研发公司。公司专注于反义核酸方向，建立了一个高效且广泛使用的药物开发平台，已经成功开发了 4 款革命性的药物：Fomivirsen、Kynamro、Spinraza、Tegsedi，目前有 25 种药物已进入临床阶段，覆盖神经疾病、重大疾病和罕见病、心血管代谢疾病、癌症等领域。

图表19. Ionis 进入临床后期的代表性药物

疾病领域	药物	靶点	合作者	适应症	P2	R
神经疾病	IONIS-HTTRx (RG6042)	HTT	罗氏	亨丁顿舞蹈症 (罕见病)	→	
	IONIS-SOD1Rx (BIIB067)	SOD1	Biogen	肌萎缩性脊髓 侧索硬症	→	
	IONIS-MAPTRx (BIIB080)	TAU	Biogen	阿尔茨海默病	→	
	IONIS-MAPTRx (BIIB080)	TAU	Biogen	额颞痴呆 (FTD)	→	
重大疾病 和罕见病	WAYLIVRATM(volanesors en)	ApoCIII	Akcea	家族性乳糜微 粒血症 (FSC)	→	
	AKCEA-ANGPTL3-LRx	ANGPTL3	Akcea	罕见的高脂血 症	→	
心血管代 谢疾病	AKCEA-ANGPTL3-LRx	ANGPTL3	Akcea	非酒精性脂肪 肝/代谢并发 症	→	
	AKCEA-APO(a)-LRx	Apo(a)	Akcea/ 诺华	心血管疾病	→	
癌症	IONIS-AR-2.5Rx	AR	-	前列腺癌	→	
	Danvatirsen(IONIS- STAT3-2.5Rx)	STAT3	阿斯利 康	肿瘤	→	
病毒性	IONIS-HBVRx	HBV	GSK	丙肝	→	
其他	IONIS-FB-LRx	补体因子 B	-	补体介导的疾 病	→	

资料来源：Ionis 官网、广证恒生

P2: Clinical Phase 2; R: Registration

2、Alnylam Pharmaceuticals

Alnylam 是 RNAi 药物研发的领头羊，成立于 2002 年，创始人之一 Phillip Sharp 教授因发现断裂基因而获得 1993 年诺贝尔生理学奖。公司的 GalNac 共轭连接技术可通过皮下注射给药实现肝靶向输送，主要研究方向为基因药物、有氧代谢疾病和肝传染病。目前首款 siRNA 药物已获批上市，7 个进入临床开发的项目。

图表20. Alnylam 进入临床阶段的药物一览表

药物	适应症	临床进度
Onpattro (Patisiran)	hATTR 引起的多发性神经病	2018.8 获批上市
Givosiran	急性肝卟啉症 (罕见病)	临床 III 期
Inclisiran	高胆固醇血症	临床 I 期
Lumasiran	原发性高草酸尿症	临床 I/II 期
Cemdisiran	非典型溶血性尿毒症	临床 II 期

资料来源：Alnylam 官网、广证恒生

4.2 自主开发+合作引进，瑞博、圣诺技术领先

目前国内致力于 RNAi 技术创业型企业有十多家，通过自主研发和合作引进，迅速成长。苏州瑞博、圣诺制药 siRNA 研发技术雄厚，产品管线丰富，为国内 RNAi 制药产业的头部企业。国内从事 RNAi 药物研发的企业包括苏州瑞博、圣诺制药、百奥迈科、歌礼生物、彭济凯丰等；从事 RNAi 技术服务型企业有吉玛基因、锐博生物、吉凯基因等；上市公司有香雪制药、舒泰神等。

图表21. RNAi 研发型企业

公司	创始人	合作公司	研发管线进度
苏州瑞博	梁子才博士	QUARK、Ionis	2015年12月，治疗NAION(非动脉炎性前部缺血性视神经病变)的QPI-1007国际多中心II/III期关键性临床试验获批，成为 中国第一个获批国际多中心临床研究小核酸药物 。目前有四个产品已进入临床研究。
圣诺制药(广州纳泰)	陆阳博士	香雪制药	与香雪制药合作开发的抗组织纤维化的小干扰核酸创新1.1类新药科特拉尼(STP705)在美国获批临床IIa期，国内I期临床试验。另外STP705L(适应症为晚期肝胆管细胞癌)也已在美国进入I期临床试验。
百奥迈科	朱远源博士	Benitec、Zetiq	2012年推出全球首例基于RNAi机制的美白祛斑产品；2015年推出首款基于RNA的护肤品科滋雅，用于治疗痤疮。拥有肝炎、肝癌、老年黄斑变性、皮肤高色素病、鼻咽癌、膀胱癌、子宫颈癌等 8个品系的小核酸药物在研 。
歌礼生物	吴劲梓博士	Alnylam	通过战略合作获得Alnylam公司ALN-VSP在中国(包括香港、澳门和台湾)的独家开发和商品化权益。ALN-VSP目前在美国处于临床II期阶段。ASC06:肝癌，已完成I期及I期扩展临床试验，预计于 2020年在中国启动ASC06II期临床试验 。
彭济凯丰	彭长庚博士	-	拥有 miRNA的药物设计和筛选技术平台 。研究方向为糖尿病肾病和代谢类疾病、癌症(主要是肝癌和肺癌)和慢性神经性疼痛这三类由多基因影响的疾病，目前处于临床前阶段。

资料来源：各公司官网和公开资料、广证恒生

图表22. RNAi 技术服务型企业

公司	创始人	公司优势
吉玛基因	张佩琢博士	涵盖了siRNA领域完整的产业链，包括上游RNA合成单体、中游siRNA及相关基因产品、下游新药研发等，是 国内最大的siRNA相关产品生产商 ，已有2款RNAi药物进入动物试验阶段。
广州锐博	张必良博士/诺贝尔生理/医学奖获得者克雷格·梅洛	中国首家且唯一获得CFDA药品生产许可证的cGMP寡核酸生产基地， 国内第一家做寡核酸药物的CMO/CRO公司 。

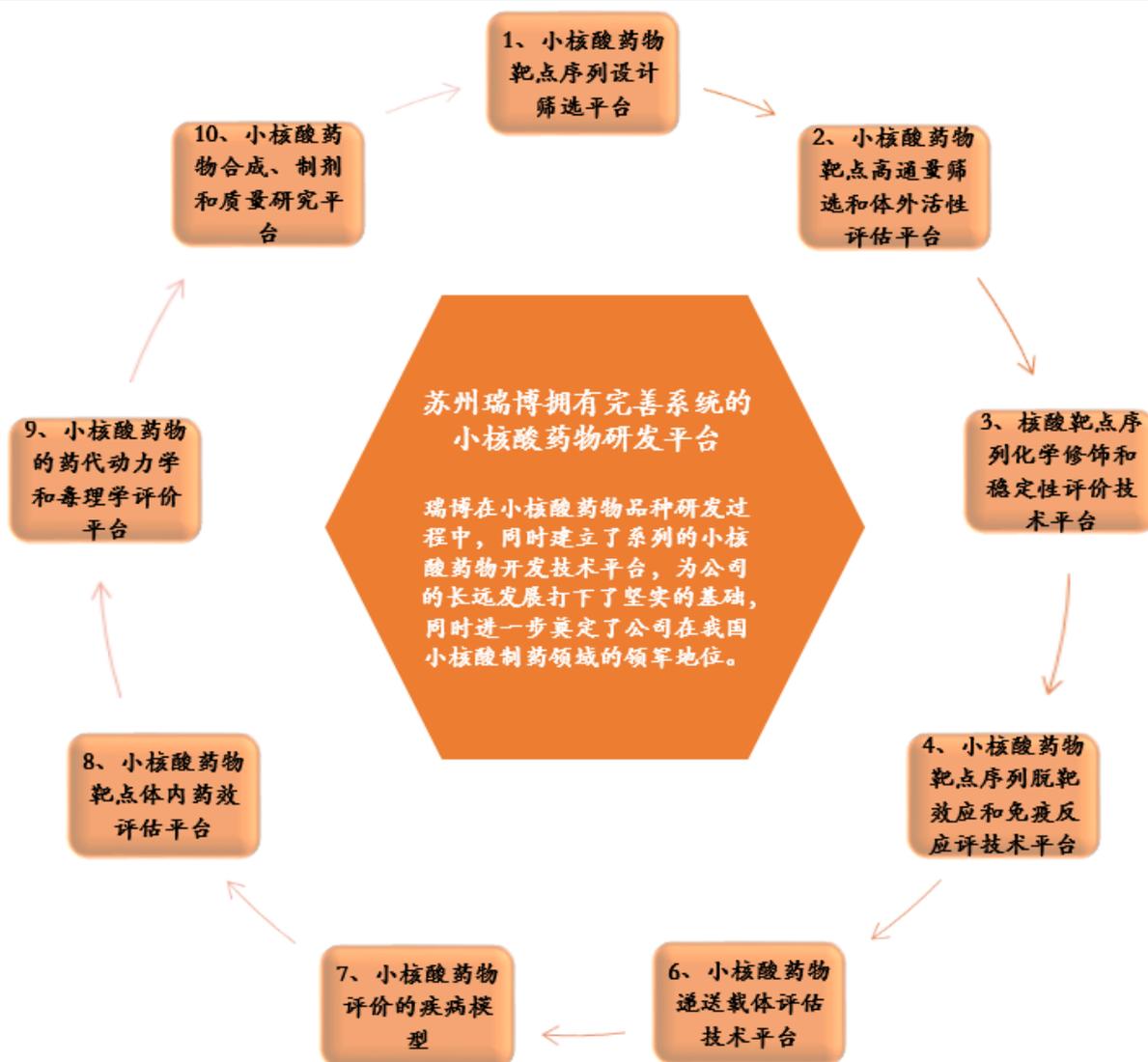
资料来源：各公司官网和公开资料、广证恒生

5. 建议关注企业

5.1 苏州瑞博——拥有完善系统的小核酸药物研发平台，siRNA 递送系统技术领先

公司成立于 2007 年，致力于开发 RNAi 技术的创新型药物研发企业，是中国 RNAi 技术和 RNAi 制药的主要开拓者。1) 公司拥有完善系统的小核酸药物研发平台，覆盖核酸制药全产业链：从上游的靶点序列筛选、化学修饰与稳定性评价，再到中游的药物递送系统，药效评估以及下游的药物合成、制剂和质量评估、以及小核酸药物的临床报批和临床研究，为公司的长远发展奠定了坚实的基础。

图表23. 瑞博拥有完善系统的小核酸药物研发平台



资料来源：公司官网、广证恒生



2) siRNA 递送系统技术领先：公司的第一代递送系统为肝靶向脂质体 RBP131 平台，生物活性评估表明其具有高效的递送能力和优越的体内持续作用能力，且在动物模型试验中，不会引起体内免疫应答反应，对肝肾功能无明显的影响。第二代平台是完全自主开发的 GalNAc 缀合载体技术，为目前领先的递送系统，主要应用于开发针对肝脏疾病的产品。3) siRNA 液相合成技术实现技术突破，相较于现有的固相合成技术，大大提高了产能。4) 公司国际合作经验丰富，2012 年与 QUARK 结为战略合作伙伴，并成立“昆山瑞博夸克医药科技有限公司”，共同推进以 RNAi 药物为主的临床研究。2017 年与 Ionis 达成合作，获得了 Ionis 三个分别用于治疗代谢疾病和癌症的药物品种在中国的全部研发和商业化权利。除三个药物品种外，瑞博生物还将获得使用 Ionis 的 ssRNAi 技术平台进行研究和新药开发的权利。5) 同时也取得了资本的有力支持，A、B 轮融资总额达 3.95 亿元。

公司产品管线丰富，包括非动脉炎性前部缺血性视神经病变、糖尿病、前列腺癌、青光眼等适应症的 siRNA 药物，共有四个产品进入临床试验阶段，其中进度最快的是治疗 NAION(非动脉炎性前部缺血性视神经病变)的 QPI-1007，于 2015 年 12 月获批国际多中心 II/III 期关键性临床试验，也是国内首个获批国际多中心临床试验的小核酸药物。SR062 和 SR063 都是瑞博与 Ionis 合作的产品，目前均处于 II 期临床，SR061 获批的另一适应症青光眼，目前也处于临床 I 期。

图表24. 苏州瑞博小核酸药物在研管线

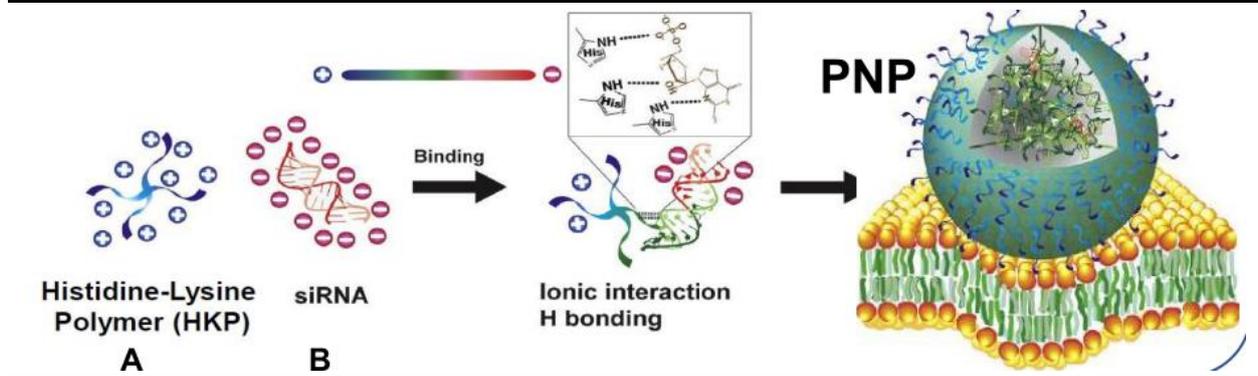
适应症	发现	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
NAION(SR061)	[Progress bar from Discovery to Clinical III]				
II 型糖尿病(SR062)	[Progress bar from Discovery to Clinical II]				
前列腺癌(SR063)	[Progress bar from Discovery to Clinical II]				
青光眼(SR061)	[Progress bar from Discovery to Clinical I]				
乙型肝炎(SR016)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
抗脑卒中(SR060)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
淋巴瘤(SR065)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
脱发(SR064)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
高脂血症(SRO44/045)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
血栓(SR059)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
肝癌(SR052)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
肝纤维化(SR040/041/042)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
类风湿关节炎(SR047)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				
乳腺癌(SR036/SR056)	[Progress bar from Discovery to Pre-clinical]				

资料来源：公司公开资料、广证恒生

5.2 圣诺制药——多肽纳米导入技术不断突破，抗纤维化和抗肿瘤（孤儿药）药物已分别进入临床 II 期和 I 期

公司成立于 2007 年，由一批来自美国顶尖制药公司的优秀科学家和企业家组成。从 2008 年开始，由陆阳博士带领的海归创新创业团队，在中国苏州创建了苏州圣诺生物医药技术有限公司，并在 2012 年在广州创建了广州纳泰生物医药技术有限公司。1) 公司的多肽纳米 (PNP) 导入技术拥有全球独家知识产权，并不断突破：多肽纳米导入技术只利用人体必需氨基酸为原料，保证人体长期使用的安全性，同时也保证了 siRNA 在进入体内后的稳定性和生物利用度（缓释作用），达到安全有效地抑制靶基因表达作用。第二代为 TT-PNP 技术，是在纳米颗粒的基础上，加上靶向的基因，包括肝靶向和肿瘤靶向基因，解决组织和细胞特异性的需求；第三代为 PNP-DC 技术，是用红外线实现定时定点激活药物，目前也已经初具雏形。

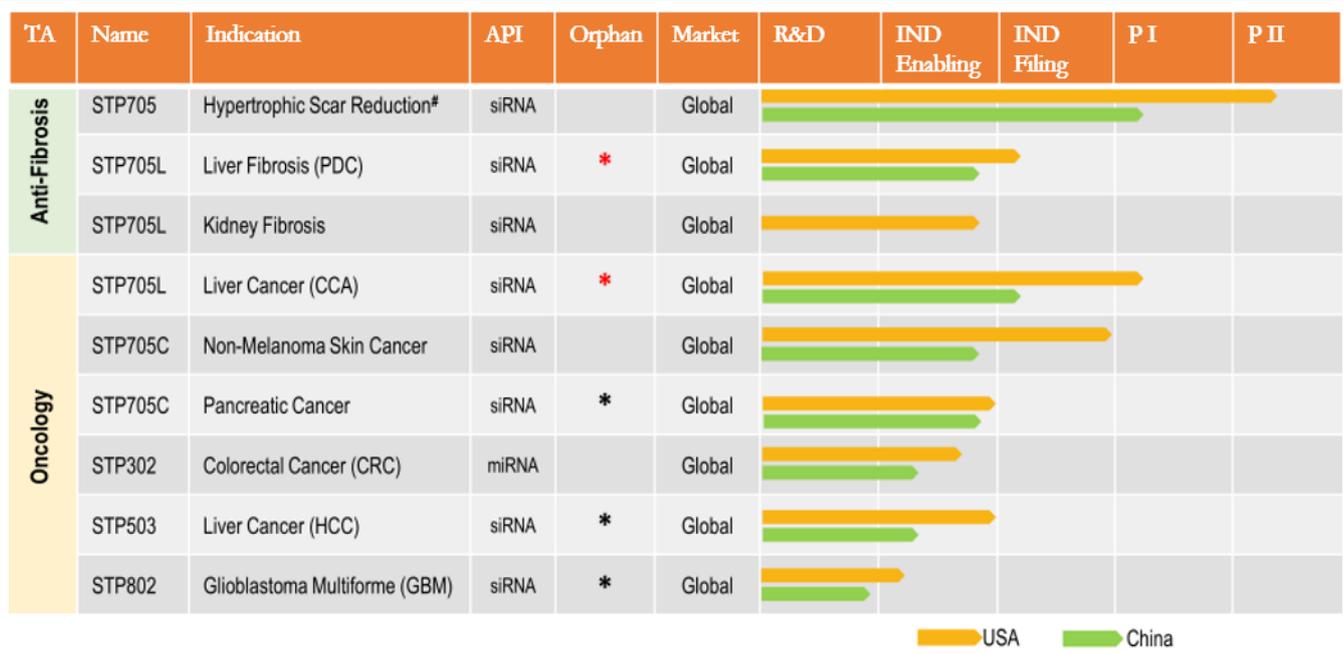
图表25. 圣诺制药的多肽纳米导入系统



资料来源：公司公开资料、广证恒生

2) 公司创新能力强，进入临床产品均为“全球新”自主创新药，目前的研发管线主要集中在系统性的抗纤维化疾病和肿瘤学上。进度最快的是与香雪制药合作开发的 siRNA 创新 1.1 类新药科特拉尼 (STP705)（香雪制药出资 1500 万元，获得了科特拉尼在中国市场 68.18% 的权益。），抗纤维化适应症目前在美国进行临床 IIa 期试验，在中国开展 I 期临床试验，抗肿瘤适应症在美国获孤儿药认证并进入临床 I 期。该药通过双靶点 (TGF- β 1 和 COX-2) 小干扰核酸和专有的 PNP 导入系统来增强肝细胞和肿瘤细胞靶向性。

图表26. 圣诺制药 RNAi 药物研发管线



资料来源：公司公开资料、广证恒生

5.3 吉玛基因（430601.OC）——国内最大 siRNA 相关产品生产商

公司由国家千人计划特聘专家张佩琢博士领衔的海归创业团队 2003 年在上海张江高科技园区创立，2014 年 1 月成功挂牌新三板。1) 目前公司拥有国际领先的 siRNA 化学合成的全部核心技术，致力于 RNAi 产品生产、科研服务，涵盖了 RNAi 领域完整的产业链，包括上游 RNA 合成单体、中游小核酸及相关基因产品、下游新药研发等。同时公司还提供 RNAi 药物的 CRO 服务，拥有从药物发现到毒理、药代 CRO 的经验。

图表27. 吉玛基因 RNAi 产品与服务

业务领域	产品与服务	技术特点
siRNA 产品	荧光标记的 siRNA、siRNA 转染试剂、定制 siRNA、siRNA 套餐、化学修饰 siRNA	利用软件分析、计算机辅助设计并用全自动固相合成仪高通量生产各种普通和修饰的 siRNA oligo，是世界上仅有的十几家能够商业化生产 RNA oligo 产品的公司之一。
RNAi 药物外包服务	RNAi CRO 服务	建立了核酸提取与合成、载体构建、基因自组装、细胞转染、WB 检测、荧光定量 PCR 检测、二代基因测序等多个技术平台，并将其有机地整合起来，为药厂、医院和科研工作者提供服务，拥有从药物发现到毒理、药代 CRO 的经验。
RNAi 相关基因产品	全基因合成、自组装基因、RNAi 基因载体	独特的生产技术和纯化新工艺，使 RNAi 相关基因产品从实验室制备到流程作业，都是规模化生产，做到了高质量、低成本。

资料来源：公司官网、广证恒生



2) 产能及规模优势：公司是国内最大 siRNA 相关产品生产商，拥有年产 15 万条 siRNA 的生产能力和 150kg 关键原料 RNA 单体的合成能力，基础设施达到了年产 500kg 的能力，并出口欧美、日本、台湾、新加坡、韩国等国家和地区，同时为跨国试剂公司提供 OEM 生产。3) 公司目前已有 2 款 RNAi 药物进入动物试验阶段。

5.4 锐博生物——国内首个 cGMP 寡核酸生产基地

公司由国家千人计划特聘专家张必良教授和诺贝尔生理/医学奖获得者克雷格·梅洛领衔于 2004 年成立，是一家以世界领先的核酸技术为核心，以核酸科研产品和核酸药物生产服务为主导，集研发、生产、销售与科研外包服务于一体的国家火炬计划重点高新技术企业，2013 年被评为国家火炬计划重点高新技术企业，2016 年被评为广东省核酸医药工程技术研究中心。

公司拥有国内首家获得 CFDA 药品生产许可证的 cGMP 寡核酸生产基地，下设寡核酸生产车间和分析测试中心，为核酸药物研发提供优质的产品生产和临床药学服务。其生产车间可单批完成从微克到数百克级的各类核酸产品生产，满足科研开发、新药筛选和临床药物生产等不同阶段的需求。公司目前拥有核酸药物生产、核酸分析检测平台、高通量测序、核酸新药研发等八大平台，提供包括 RNAi、miRNA、lncRNA、细胞组织分析、生物芯片、高内涵筛选、生物信息学等十大类、40 多种产品及 50 多种服务。同时，公司还一直保持着每年开发新产品和服务 3 项以上。锐博生物每年还承办广州核酸国际论坛，为生物领域的研究人员提供交流合作的平台。

公司与 GE 医疗签署核酸药物研发生产战略合作协议，随着此次战略合作的达成，凭借 GE 医疗最先进的高内涵细胞成像分析系统 IN Cell Analyzer 6500 和 OligoProcess (1800 mmol) 核酸合成生产系统，公司硬件实力进一步提升。

6. 风险提示

- (1) 临床试验进展不达预期；
- (2) 药物疗效不及预期；
- (3) 行业竞争加剧。

数据支持：宋丹



新三板团队介绍：

在财富管理和创新创业的两大时代背景下，广证恒生新三板构建“研究极客+BANKER”双重属性的投研团队，以研究力为基础，为企业量身打造资本运营计划，对接资本市场，提供跨行业、跨地域、上下游延伸等一系列的金融全产业链研究服务，发挥桥梁和杠杆作用，为中小微、成长企业及金融机构提供闭环式持续金融服务。

团队成员：

袁季（广证恒生总经理兼首席研究官）：长期从事证券研究，曾获“世界金融实验室年度大奖—最具声望的 100 位证券分析师”称号、2015 及 2016 年度广州市高层次金融人才、中国证券业协会课题研究奖项一等奖和广州市金融业重要研究成果奖，携研究团队获得 2013 年中国证券报“金牛分析师”六项大奖。2014 年组建业内首个新三板研究团队，创建知名研究品牌“新三板研究极客”。

赵巧敏（新三板研究总监、副首席分析师）：英国南安普顿大学国际金融市场硕士，8 年证券研究经验。具有跨行业及海外研究复合背景，曾获 08 及 09 年证券业协会课题二等奖。具有多年 A 股及新三板研究经验，熟悉一二级市场运作，专注机器人、无人机等领域研究，担任广州市开发区服务机器人政策咨询顾问。

温朝会（新三板副团队长）：南京大学硕士，理工科和经管类复合专业背景，七年运营商工作经验，四年市场分析经验，擅长通信、互联网、信息化等相关方面研究。

黄莞（新三板副团队长）：英国杜伦大学金融硕士，具有跨行业及海外研究复合背景，负责教育领域研究，擅长数据挖掘和案例分析。

陆彬彬（新三板主题策略分析师）：美国约翰霍普金斯大学金融硕士，负责新三板市场政策、私募机构、投后管理等领域研究，擅长数据挖掘和政策分析。

魏也娜（新三板 TMT 行业高级研究员）：金融硕士，中山大学遥感与地理信息系统学士，3 年软件行业从业经验，擅长云计算、信息安全等领域的研究。

刘锐（新三板医药行业高级研究员）：中国科学技术大学有机化学硕士，具有丰富的国内医疗器械龙头企业产品开发与管理经验，对医疗器械行业的现状与发展方向有深刻的认识，重点关注新三板医疗器械、医药的流通及服务行业。

胡家嘉（新三板医药行业研究员）：香港中文大学生物医学工程硕士，华中科技大学生物信息技术学士，拥有海外知名实业工作经历，对产业发展有独到理解。重点研究中药、生物药、化药等细分领域。

田鹏（新三板教育行业研究员）：新加坡国立大学应用经济学硕士，曾于国家级重点经济期刊发表多篇论文，具备海外投资机构及国内券商新财富团队丰富研究经历，目前重点关注教育领域。

于栋（新三板高端装备行业高级研究员）：华南理工大学物理学硕士，厦门大学材料学学士，具有丰富的一二级市场研究经验，重点关注电力设备及新能源、新材料方向。

史玲林（新三板大消费行业研究员）：史暨南大学资产评估硕士、经济学学士，重点关注素质教育、早幼教、母婴、玩具等消费领域。

李嘉文（新三板主题策略研究员）：暨南大学金融学硕士，具有金融学与软件工程复合背景，目前重点关注新三板投资策略，企业资本规划两大方向。

联系我们：

邮箱：lubinbin@gzgzhs.com.cn

电话：020-88832292



广证恒生：

地址：广州市天河区珠江西路5号广州国际金融中心4楼

电话：020-88836132，020-88836133

邮编：510623

股票评级标准：

强烈推荐：6个月内相对强于市场表现15%以上；

谨慎推荐：6个月内相对强于市场表现5%—15%；

中性：6个月内相对市场表现在-5%—5%之间波动；

回避：6个月内相对弱于市场表现5%以上。

分析师承诺：

本报告作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰、准确地反映了作者的研究观点。在作者所知情的范围内，公司与所评价或推荐的证券不存在利害关系。

重要声明及风险提示：

我公司具备证券投资咨询业务资格。本报告仅供广州广证恒生证券研究所有限公司的客户使用。本报告中的信息均来源于已公开的资料，我公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，不保证该信息未经任何更新，也不保证我公司做出的任何建议不会发生任何变更。在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或询价。在任何情况下，我公司不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的担保。我公司已根据法律法规要求与控股股东（广州证券股份有限公司）各部门及分支机构之间建立合理必要的信息隔离墙制度，有效隔离内幕信息和敏感信息。在此前提下，投资者阅读本报告时，我公司及其关联机构可能已经持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，或者可能正在为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。法律法规政策许可的情况下，我公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。我公司的关联机构或个人可能在本报告公开前已经通过其他渠道独立使用或了解其中的信息。本报告版权归广州广证恒生证券研究所有限公司所有。未获得广州广证恒生证券研究所有限公司事先书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“广州广证恒生证券研究所有限公司”，且不得对本报告进行有悖原意的删节和修改。

市场有风险，投资需谨慎。