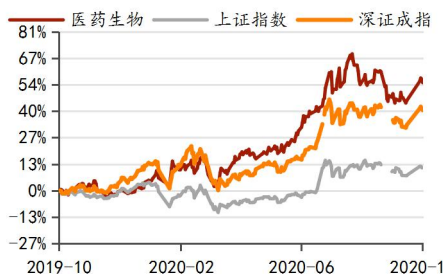


投资评级:增持(维持)

小核酸药物—引领未来,机遇已现

小核酸药物技术发展现状与趋势

最近一年行业指数走势



联系信息

张文录

分析师

SAC 证书编号: S0160517100001

zhangwenlu@ctsec.com

华挺

联系人

huating@ctsec.com

相关报告

- 1 《上篇-未来已来,基因治疗根基稳固:拥抱生物医药第三次革命(上)》 2020-10-13
- 2 《大市场、低渗透率迎来持续高增长:眼科植入医疗器械专题报告》 2020-09-23
- 3 《骨科手术机器人迎来发展大时代:医疗机器人行业专题报告》 2020-09-23

投资要点:

● 小核酸药物更容易产生平台化效应

不管是小分子化药,还是大分子单抗,它们结合靶点蛋白的分子都基于三维空间上构象的契合,这就会导致药物的筛选过程是高度非标准化的,有时候甚至会带有偶然的运气成分。小核酸药物的开发则完全不同,原则上只需要针对小核酸药物的基因开发合适的序列,就可以开发成为新的药物。这一设计过程避免了研发过程中的盲目性,一旦确定了小核酸药物的靶标序列后,其筛选流程相对较快,耗时明显更短,而且小核酸药物的生物特异性也是非常高的。

原则上,给定任何一条靶序列,都可以立即给出对应的小核酸序列,因此小核酸药物更具有可复制性。除此之外,由于核酸药物无论是化学修饰还是递送系统都具有平台性,在这两方面有技术优势的公司也更容易产生平台效应。这也是为何目前上市的小核酸药物主要集中在 Ionis、Alnylam、Sarepta 等具有递送和修饰技术平台的手中。拥有技术平台的公司更容易在这一赛道胜出。

● 小核酸药物已开始迈向更广阔适应症领域

如果调节低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的小核酸药物 Inclisiran 顺利获批,将标志着小核酸药物进入市场潜力巨大。但对安全性要求更高的慢病领域,这也预示着今后对于递送系统的安全性会有更高的要求,因为虽然通过结合化学修饰,可提高核酸抗核酸酶稳定性和避免免疫识别,其他问题仍有待解决,而载药系统可以极大程度地解决化学修饰所不能解决的问题,提升小核酸治疗的有效性和安全性,以及部分靶向性。并且,从目前的临床结果来看,小核酸药物与传统化药、单抗类药物的使用并不冲突,且联用往往会有更好的效果,这也有助于今后小核酸药物在慢病以及癌症等领域快速放量。

● 小核酸药物已开始展现其研发及投资确定性上的优势

以 Alnylam 为首的头部公司已经慢慢展露出小核酸药物独特的优势,其接近 60% 的从临床 1 期到 3 期的成功率表明,一旦克服毒副作用和递送手段方面的挑战,成功开发小核酸药物反而变得相对简单,届时,限制核酸疗法开发的因素将变为如何找到合适的靶点。这说明了基因治疗本身可以绕过很多小分子与单抗成药性的难题,其研发以及投资确定性上的优势将成为投资的极佳选择。

投资建议: 我们预计随着小核酸领域近年来不断有新产品快速获批,且小核酸药物开始进军市场潜力巨大的慢病市场,预计小核酸药物行业即将进入爆发期,在未来 30 年内如生物药一样,创造千亿美金级别的市场,给予行业“增持”评级,建议重点关注国内企业:苏州瑞博、海昶生物、圣诺制药、中美瑞康。

● 风险提示: 研发进度不达预期、临床失败及商业化不及预期的风险

内容目录

1、小核酸药物概述—引领生物医药变革	5
1.1 向阳花木易为春，小核酸药物优势显著.....	5
1.2 小核酸药物的发展现状.....	7
2、小核酸药物的作用机理与研发趋势	9
2.1 ASO 与 siRNA 药物作用机理.....	9
2.2 ASO 与 siRNA 的管线研发现状.....	10
2.3 小核酸药物化学修饰发展趋势.....	12
2.4 小核酸药物递送系统发展概况.....	14
2.4.1 阳离子脂质体(LNP)递送系统.....	15
2.4.2 GalNAc 技术.....	15
3、反义寡核苷酸 (ASO) 已上市及潜力药物分析	16
3.1 Fomivirsen—开创 ASO 药物之先河.....	16
3.2 Mipomersen—降脂领域第一款 ASO 药物.....	18
3.3 Eteplisen—争议中前行的 ASO 药物.....	20
3.4 Nusinersen—第一款重磅炸弹.....	22
3.5 Inotersen—商业化上落于下风.....	24
3.6 Volanesoren—静待继续开花结果.....	27
3.7 Golodirsen 与 Viltolarsen—后续值得关注.....	29
3.8 ASO 成功的关键因素.....	30
4、siRNA 药物—每一部分都匠心独具	31
4.1 Patisiran—基于脂质体 LNP, 实现 siRNA 药物零的突破.....	31
4.1.1 核酸的化学修饰.....	31
4.1.2 脂质体 LNP 递送系统.....	33
4.1.3 临床疗效.....	35
4.1.4 专利情况.....	36
4.1.5 Patisiran 商业化成功.....	37
4.2 Givosiran—GalNAc 大放光彩.....	37
4.2.1 GalNAc 递送系统.....	38
4.2.2 临床疗效.....	39
4.2.3 专利情况.....	40
4.3 Inclisiran——进军慢病领域.....	41
4.3.1 Inclisiran 作用机理.....	41
4.3.2 Inclisiran 临床疗效.....	42
4.3.3 Inclisiran 意义重大.....	43
4.4 siRNA 发展总结.....	43
5、他山之石——国外小核酸领域头部企业	43
5.1 Alnylam——行业坚守者.....	43
5.2 Ionis——小核酸行业的先驱.....	46
5.3 Sarepta——深耕 DMD 领域.....	47
5.4 Arrowhead—专注主动靶向递送.....	49
5.5 White Oak Group——肿瘤领域的新型脂质体递送系统.....	50
6、投资建议	51
6.1 苏州瑞博.....	51
6.2 海昶生物.....	52
6.3 圣诺制药.....	53
6.4 中美瑞康.....	54

7、风险提示..... 55

图表目录

图 1: 自然界的中心法则..... 5

图 2: 小核酸药物主要适应症..... 8

图 3: ASO 药物销售额 (单位: 百万美金) 8

图 4: 以 Patisiran 为例的 siRNA 药物销售情况..... 8

图 5: ASO 空间位阻作用..... 9

图 6: ASO 作用于 mRNA 或 pre-mRNA..... 9

图 7: siRNA 作用机制..... 10

图 8: ASO 药物研发现状..... 10

图 9: ASO 药物适应症情况..... 10

图 10: ASO 药物主要在研企业..... 11

图 11: siRNA 药物研发现状..... 11

图 12: siRNA 药物治疗领域..... 11

图 13: siRNA 药物主要在研企业..... 12

图 14: 小核酸药物化学修饰发展趋势..... 13

图 15: 小核酸化学修饰的三代技术..... 13

图 16: 脂质体 LNP 递送系统示意图..... 15

图 17: GalNac 递送技术..... 16

图 18: Fomivirsen 结构式..... 17

图 19: fomivirsen 疗效..... 17

图 20: Mipomersen 作用机制..... 18

图 21: Mipomersen 化学修饰..... 19

图 22: Mipomersen 对动脉粥样硬化血脂和 HDL-C 的影响..... 19

图 23: Eteplirsen 针对 51 号外显子治疗策略..... 20

图 24: Eteplirsen PMO 化学修饰..... 21

图 25: Eteplirsen 临床数据..... 21

图 26: Eteplirsen 销售情况..... 22

图 27: Nusinersen 化学修饰..... 23

图 28: Nusinersen 作用机制..... 23

图 29: Nusinersen 疗效显著..... 24

图 30: Nusinersen (Spinraza) 销售额..... 24

图 31: Inotersen 化学修饰..... 25

图 32: haTTR 致病机制..... 25

图 33: Inotersen 作用机制..... 26

图 34: Inotersen 临床结果..... 26

图 35: Inotersen 销售额 (单位: 百万美金) 27

图 36: Volanesorsen 化学修饰..... 27

图 37: Volanesorsen 作用机制..... 28

图 38: Volanesorsen 疗效..... 28

图 39: Golodirsen 化学修饰..... 29

图 40: Viltolarsen 化学修饰..... 29

图 41: 51 号与 53 号外显子突变..... 30

图 42: Pelacarsen 作用机理..... 31

图 43: Patisiran 核酸序列与修饰..... 32

图 44: STC 与 ESC..... 33

图 45: advanced ESC 与 ESC+..... 33

图 46: Patisiran 处方工艺..... 34

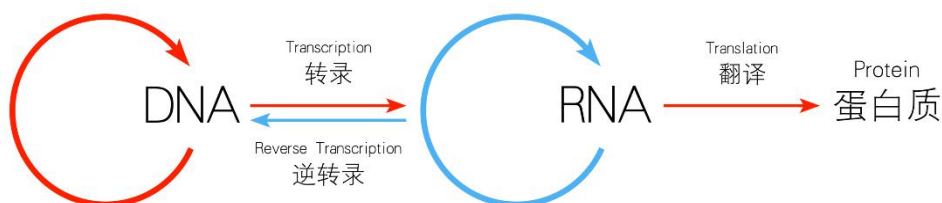
图 47: 阳离子脂质体递送图示.....	35
图 48: Patisiran 临床疗效.....	35
图 49: Patisiran 专利情况.....	36
图 50: Patisiran 销售额保持高速增长.....	37
图 51: Givosiran 化学修饰.....	38
图 52: GalNAc 肝靶向递送的作用机理.....	38
图 53: Givosiran 疗效.....	40
图 54: Givosiran 专利情况.....	40
图 55: Inclisiran 化学修饰.....	41
图 56: Inclisiran 作用机理.....	42
图 57: Inclisiran 2 期临床数据.....	42
图 58: Alnylam 研发方向与管线情况.....	44
图 59: Alnylam RNAi 平台技术.....	45
图 60: Alnylam 计划每年递交 2-4 个 IND.....	45
图 61: Alnylam 研发成功率高.....	46
图 62: Ionis 管线.....	46
图 63: Ionis 管线.....	46
图 64: Ionis LICA 技术平台.....	47
图 65: Sarepta 小核酸管线.....	48
图 66: PMO 结构.....	48
图 67: PPMO 示意.....	48
图 68: PPMO 动物数据.....	49
图 69: Arrowhead 管线.....	49
图 70: TRiM 系统.....	50
图 71: White Oak 新型脂质体递送系统.....	51
图 72: 苏州瑞博管线情况.....	52
图 73: 海昶生物小核酸药物管线情况.....	53
图 74: 圣诺制药管线情况.....	54
图 75: 中美瑞康管线.....	55
表 1: 核酸药物与传统药物比较.....	5
表 2: 小核酸药物的优势.....	6
表 3: 1998 年-至今已上市的 ASO 与 siRNA 药物.....	7
表 4: 三代小核酸化学修饰主要优缺点.....	14
表 5: Alnylam 核酸序列模板技术迭代过程.....	32
表 6: Patisiran LNP 载体中各组分作用.....	34
表 7: GalNAc 优劣势.....	39

1、小核酸药物概述—引领生物医药变革

1.1 向阳花木易为春，小核酸药物优势显著

讲到堪称生物医药第三次革命的核酸药物就不得不提到中心法则。中心法则是指遗传信息从 DNA 传递给 RNA，再从 RNA 传递给蛋白质的转录和翻译的过程，以及遗传信息从 DNA 传递给 DNA 的复制过程。这是所有有细胞结构的生物所遵循的法则。核酸药物就是有别于传统药物，直接作用在 DNA 或者 RNA 层面的药物，本报告重点分析在核酸药物中碱基较少（往往小于 30nt）的小核酸药物。

图 1：自然界的中心法则



数据来源：财通证券研究所

基于 RNA 和 DNA 的核酸药物较之传统药物更有优势。目前，小分子和蛋白质是生物制药主流的两大类药物。小分子药物通过竞争性结合抑制靶蛋白，而基于蛋白质的药物（例如抗体）可以与多个靶标高度特异性结合。相较于抗体药物，小核酸药物可选择靶点更为丰富，特别是针对一些蛋白药物难以成药的一些基因，而且短序列的一些核酸药物通常是可以进行化学合成，制备相对简单一些，更容易保证合成可得性和批次间稳定性。

表 1：核酸药物与传统药物比较

	小分子药物	抗体药物	核酸药物
分子量	小 <500Da	大 >100000Da	中 7000-14000Da
作用位点	胞内,胞外,膜上	胞外,膜上	胞内
靶点数量	较多	相对较少	较多 在传统药物不可成药靶点 有巨大应用潜力

作用类型	静电力吸附	蛋白相互作用	碱基互补配对
特异性	弱	强	强
半衰期	较短,以小时计	中等,以周计	较长,以月计
先导分子研发难度	<ul style="list-style-type: none"> 较大 结构选择相对盲目 高通量筛选+计算辅助优化 	<ul style="list-style-type: none"> 较小 靶蛋白特异性抗原表位 噬菌体展示+高通量测活平台 	<ul style="list-style-type: none"> 较小 测序得到病变基因,据此合成治疗基因 程序设计
给药方式	首选口服	首选静脉或皮下注射	静脉注射,皮下注射,鞘内注射,玻璃体内给药 口服仍在突破中

数据来源：财通证券研究所

作为核酸药物中的代表,小核酸药物展现了极大的潜力,包含反义寡核苷酸(ASO)、小发卡 RNA (shRNA)、小干扰 RNA (siRNA)。小核酸药物从基因水平开始治疗,相比蛋白药物有明显的优势。传统小分子化合物的发现过程中,先导化合物的发现存在比较大的偶然性,而小核酸药物的最大优势是,只需要针对小核酸药物的基因开发合适的序列,就可以开发成为新的药物,该途径避免了研发过程中的盲目性。确定了小核酸药物的靶标序列后,其流程较快,且耗时明显更短,而且小核酸药物的生物特异性也是非常高的。多年来,小核酸的化学修饰与递送系统改进不仅增强了特异性和功效,而且减少了副作用。近年来,小核酸药物因其独特的优势已成为治疗各种疾病的有前途的工具。

表 2: 小核酸药物的优势

优势	说明
特异性强	人类基因组中有 3×10^9 个碱基对。因此,从统计学上讲,任何 17 个碱基或更多的 DNA 序列都只会出现一次或根本不出现 (4^{17} 大于 10^{10})。以反义寡核苷酸(ASO)为例,如果用反义寡核苷酸靶向病毒蛋白的 mRNA 区域,则寡核苷酸应对病毒 mRNA 具有极强的特异性。
设计简便、研发周期短	小核酸药物临床前研发首先通过测定基因序列,针对疾病基因进行合理设计,使基因靶向沉默,所以能避免盲目开发,极大节省研发时间。
靶点丰富	小核酸药物从转录后水平进行治疗,能针对一些蛋白靶点难有疗效的特殊靶点进行突破,有望攻克尚无药物的遗传疾病。
转化基础深厚	RNA 干扰技术发展至今已经成熟,从实验室到临床转化相对容易。

数据来源：财通证券研究所

1.2 小核酸药物的发展现状

小核酸药物目前主要分为反义寡核苷酸药物 (ASO)、RNA 干扰药物 (siRNA, miRNA), 由于 miRNA 目前尚无获批药物, 故本报告将集中于 ASO 与 siRNA 这两类小核酸药物的分析。从获批情况来看, 自小核酸类第一个药物 Vitravene 上市以来, 小核酸行业已经历了 20 年的时间, 迄今为止一共有 10 个 RNA 的药物上市, 而且由于行业技术以及监管的逐步成熟, 近年来小核酸类药物的审批有了明显的加速。2015 年以前小核酸领域仅有 2 款药物上市, 在 2018 年至今, 已经先后有 6 款药物上市。

表 3: 1998 年-至今已上市的 ASO 与 siRNA 药物

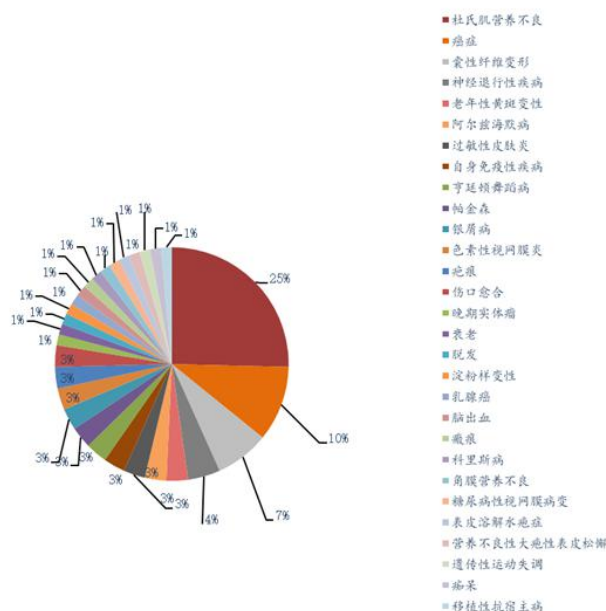
1998	Fomivirsen	Ionis/Novartis	FDA 批准上市的第一个 反义寡核苷酸 类药物, 是 CMV 视网膜炎的二线治疗药物
2013	Kynamro	赛诺菲	硫代磷酸寡核苷酸 药物, 用于治疗纯合子型家族性高胆固醇血症 (HOFH) 罕见病
2016	Exondys51	Sarepta Therapeutics	磷酸二胺吗琳代寡核苷酸 , 用于治疗杜氏肌营养不良症 (DMD) 罕见病
2016	Defitelio	Gentium	用于治疗肝静脉闭塞症伴随造血干细胞抑制后肾或肺功能障碍
2018	Spinraza	百健/Ionis	用于治疗脊髓型肌萎缩症 (SMA) (反义寡核苷酸) 罕见病
2018	Tegsedi	Ionis	唯一靶向 RNA 的 haTTA 治疗药物 (反义寡核苷酸) 罕见病
2018	Onpattro(Patisiran)	Alnylam/Genzyme	首款 (siRNA) 药物, 用于治疗由 hATTR (遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性) 引起的多发性神经疾病
2019	Waylivra(EMA, 有条件批准)	Ionis/Akcea/Therapeutics	首个用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS) (反义寡核苷酸) 罕见病
2019	Vyondys 53	Sarepta Therapeutics	FDA 批准的第二种针对 DMD 的 RNA 外显子跳跃疗法 (反义寡核苷酸)
2019	Givlaari	Alnylam	全球第二款 (siRNA) 药物, 用于治疗成人急性肝卟啉症 (AHP) 罕见病

数据来源: 财通证券研究所

目前, 从治疗领域来看, 小核酸药物研发的重点治疗领域包括杜氏肌营养不良、

肿瘤、囊性纤维化等各类疾病。由于小核酸药物兼具基因修饰和传统药物的双重特点，故未来将在多个领域大展身手，预计在基因遗传性疾病和病毒感染性疾病领域中将有不俗表现。

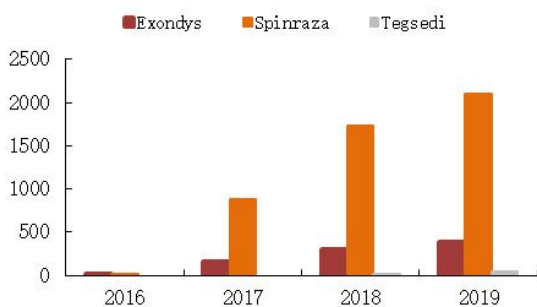
图 2：小核酸药物主要适应症



数据来源：财通证券研究所

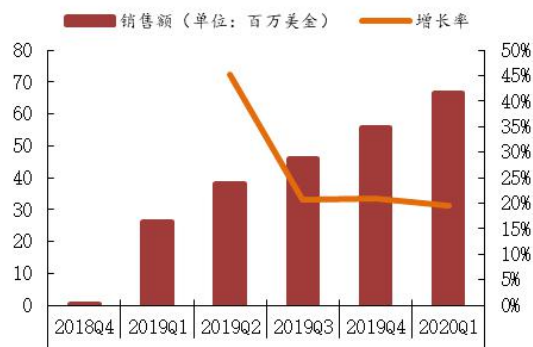
目前小核酸药物已有多款药物获批，并且在商业上取得了一定的成功。成功的代表药物是 ASO 药物 Nusinersen，用于治疗脊髓性肌萎缩症(SMA)，截至 2019 年底，其累计销售额为 47 亿美元；另外，目前批准的两种 siRNA 药物 Patisiran 和 Givosiran 也都取得了极好的销售额，Patisiran 在 2019 年上市的第一年销售额已超过 1.5 亿美元。

图 3：ASO 药物销售额（单位：百万美金）



数据来源：财通证券研究所

图 4：以 Patisiran 为例的 siRNA 药物销售情况



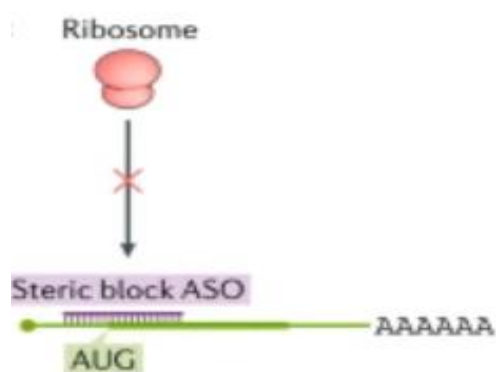
数据来源：财通证券研究所

2、小核酸药物的作用机理与研发趋势

2.1 ASO 与 siRNA 药物作用机理

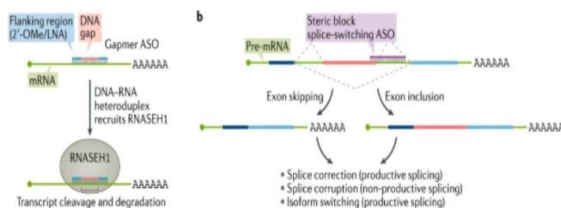
反义寡核苷酸（ASO）分子量较小（~18-30 个核苷酸），是合成的单链核酸聚合物，可用于通过多种机制调节基因表达。ASO 调控基因表达的途径有三种：第一种是，ASO 与 mRNA 结合后，形成空间位阻，使 mRNA 不能再进入核糖体进行蛋白质翻译，使得这种 mRNA 所携带的基因信息表达下调。第二种是 ASO 通过碱基互补配对，与靶标 mRNA 结合后，招募 RNA 酶 H 将 mRNA 降解，同样使得基因表达下调。第三种途径比较特殊，主要是针对 pre-mRNA 在形成 mRNA 的过程中，ASO 结合于 Pre-mRNA 的某个外显子区域，使得这段外显子被剪切掉，在最后生成的 mRNA 中不包含这段外显子，而剩下的部分仍能生成一种能够发挥原本功能的蛋白。

图 5：ASO 空间位阻作用



数据来源：Nature，财通证券研究所

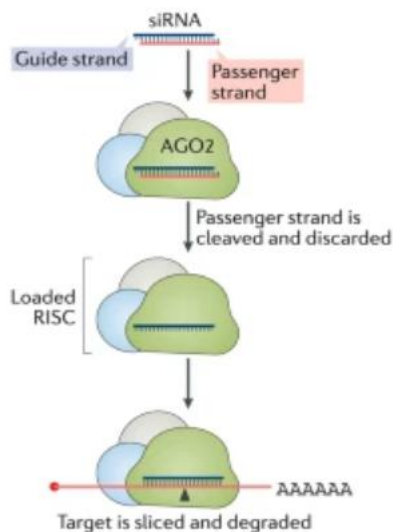
图 6：ASO 作用于 mRNA 或 pre-mRNA



数据来源：Nature，财通证券研究所

siRNA 是在体内由双链 RNA（dsRNA）在 Dicer 酶的剪切作用下形成的具有约 21 个碱基长度的小 RNA 分子。其发挥作用的主要过程是具有一定结构的 siRNA 在 Dicer 的帮助下（可以经过或不经过 Dicer 酶的剪切）与 AGO2 等结合，构成 siRNA 诱导沉默复合体（siRNA-induced silencing complex, siRISC），siRISC 中的 siRNA 经 AGO2 作用分解成两条单链，正义链被释放出去，反义链则留在 siRISC 中。仅含反义链的 siRISC 被激活，在反义链的引导下通过碱基互补配对原则与靶基因结合，进而诱导靶基因的沉默。沉默发生后，靶基因被释放，使得 siRISC 能与另一个靶基因结合，开始诱导新一轮的基因沉默。

图 7: siRNA 作用机制

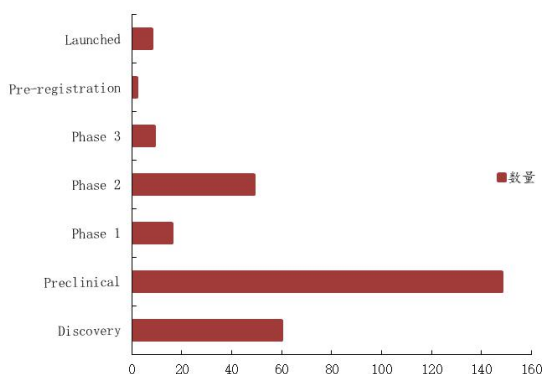


数据来源: nature, 财通证券研究所

2.2 ASO 与 siRNA 的管线研发现状

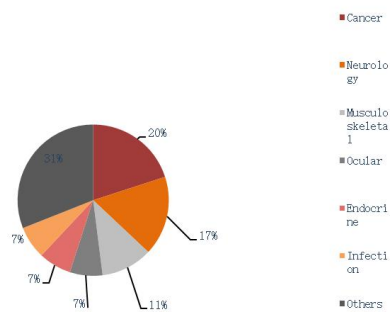
对于 ASO 药物, 目前 ASO 药物全球研发尚处行业发展期, 由于行业进入门槛较高, 全球实验室阶段后的项目不足 300 个, 其治疗领域主要集中于肿瘤、神经与肌肉疾病。就行业集中度而言, 头部公司 Ionis、Sarepta、WAVElife 等公司均有较长时间的积淀, 行业集中度相对较高。这主要是因为 ASO 药物体积相对较小、亲水性较低, 有一定的通过胞饮直接进入细胞的能力, 行业早期大多采用对 ASO 直接化学修饰 (降低递送效率以换取更简单的成药性) 的方式进行药物改造, 因而更容易使得早期进入行业的企业形成专利。但是, 近年来随着新型递送系统的出现以及单纯化学修饰的 ASO 递送效率仍难以让人满意, 一批以递送技术为切入点的生物医药企业正在进入 ASO 领域。

图 8: ASO 药物研发现状



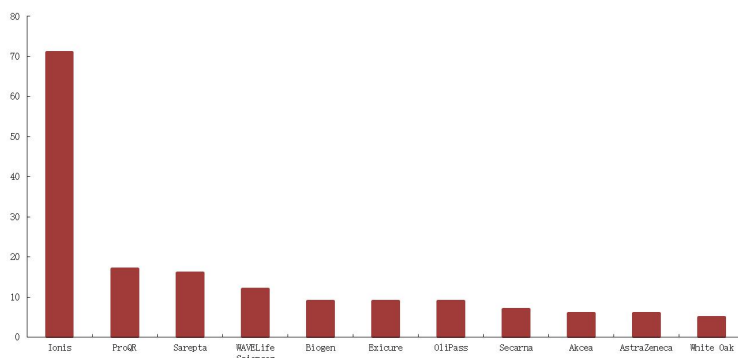
数据来源: Cortellis, 财通证券研究所

图 9: ASO 药物适应症情况



数据来源: Cortellis, 财通证券研究所

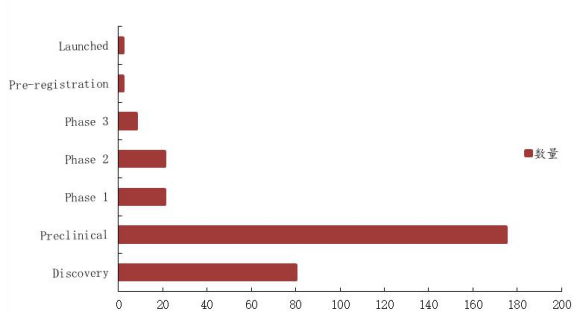
图 10: ASO 药物主要在研企业



数据来源: Cortellis, 财通证券研究所

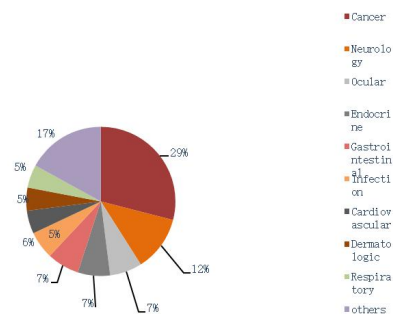
对于 siRNA 药物, 与 ASO 类似, 目前 siRNA 药物全球研发尚处行业发展期, 全球实验室阶段后的项目大约 300 个, 整体发展态势良好, 其治疗领域主要集中于肿瘤、神经与眼科。就行业集中度而言, 头部公司 Alnylam、Dicerna、Arrowhead 等公司均有较长时间的积淀, 行业集中度相对较高。由于 siRNA 分子量相较于 ASO 更大, 且电荷性更强, siRNA 更难依靠自身进入细胞, 所以 siRNA 药物对于载体的要求更高, 这也是为何 siRNA 药物获批相较于 ASO 药物更晚的一大原因。目前, siRNA 领域头部的企业都基于自身的技术特点, 有自己或者授权引进了递送平台, 递送技术是生物医药企业进入 siRNA 领域的一大切入点。

图 11: siRNA 药物研发现状



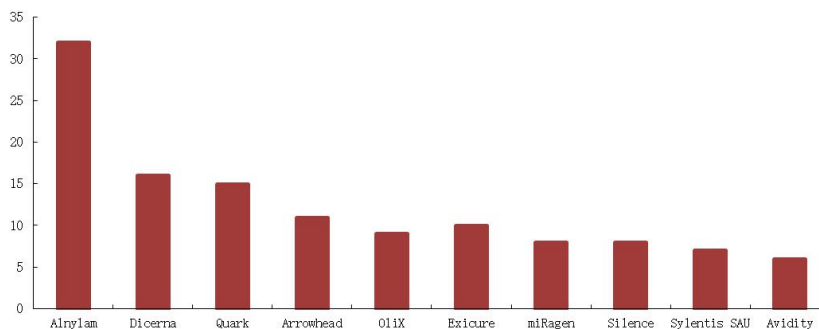
数据来源: Cortellis, 财通证券研究所

图 12: siRNA 药物治疗领域



数据来源: Cortellis, 财通证券研究所

图 13: siRNA 药物主要在研企业



数据来源: Cortellis, 财通证券研究所

2.3 小核酸药物化学修饰发展趋势

天然存在的小核酸具有较差的稳定性和非常低的特异性,并且在体内具有许多副作用。化学修饰是增强小核苷酸药物递送的有效方法之一。磷酸骨架,核糖部分和碱基本身的修饰已被广泛采用,以改善寡核苷酸药物的类药物性质,从而增强递送。

具体而言,利用修饰来改善寡核苷酸的药代动力学,药效学和生物分布。对于某些治疗方式的功能性,还需要特定的修饰方式。例如,2'-OMe 和硫代磷酸酯(PS)修饰的组合促进了与胆固醇结合的 siRNA 的全身给药,并在体内实现了有效的基因沉默,例如 2'-OMe 和 2'-F 的组合已用于 ONPATRO; 采用硫代磷酸酯(PS), 2'-OMe, 2'-F 和 2'-deoxy 修饰的 inclisiran (ALN-PCSSc) 亦被用于治疗高胆固醇血症。目前,Alnylam, Arrowhead, Silence, Dicerna 等头部企业在自身 ASO 与 siRNA 管线成药性设计时都采用了多种化学修饰并用的方法以增加其药物的成药性,并且随着对于核酸序列以及化学修饰认知的加深,对于核酸的化学修饰也经历了从最早的不修饰到部分修饰,再到现在的全修饰。

目前,对于核酸的化学修饰经过了数十年的发展,已经发展出了 3 代技术。最常用的化学修饰是第一代的硫代磷酸酯和第二代的甲基磷酸酯。磷酸甲酯不带电,因此比天然 DNA 或 RNA 更具亲脂性,并且可以更好地穿透细胞。但是,甲基磷酸酯的溶解度一直是个问题,常与膜结合,仅有较少修饰后小核酸能进入细胞质内。因此,后续又产生了第三代 PNA、LNA 等技术。但这些技术或多或少仍有潜在的肝毒性以及效率低下等问题,工业界与学界也意识到,化学修饰对于小核酸药物递送十分重要,但如靶向性等大量问题单纯依靠化学修饰还是难以解决,最终还是需要依靠递送系统。

表 4：三代小核酸化学修饰主要优缺点

代序	主要化学修饰	潜在问题
第一代化学修饰	<p>硫代磷酸酯 (PS) 寡脱氧核苷酸是第一代 DNA 类似物的主要代表，它们是最著名和使用最广泛的小核酸化学修饰。在这类小核苷酸中，磷二酯键中的一个非桥接氧原子被硫取代。</p> <p>将硫代磷酸酯键引入小核苷酸的主要目的是增强其核酸酶抗性。PS DNA 在体外人血清中的半衰期约为 9-10 小时，而未修饰的寡脱氧核苷酸则为 1 小时。除核酸酶抗性外，PS DNA 还形成常规的 Watson-Crick 碱基对，激活 RNase H，携带负电荷用于细胞递送并显示出良好的药代动力学特性。</p>	<p>PS 寡聚脱氧核苷酸的主要缺点是它们与某些蛋白的结合，特别是与聚阴离子相互作用的蛋白，例如肝素结合蛋白。这种非特异性相互作用的原因尚不完全清楚，但可能引起细胞毒性。</p>
第二代化学修饰	<p>第二代小核苷酸解决了部分与硫代磷酸酯寡聚脱氧核苷酸相关的问题，该寡核苷酸包含在核糖的 2' 位置具有烷基修饰的核苷酸。2'-O-methyl 和 2'-O-甲氧基-乙基 RNA 是此类中最重要的成员。由这些结构单元制成的 ASON 的毒性小于硫代磷酸酯 DNA 和对它们的互补 RNA 具有稍微增强的亲和力。</p>	<p>导靶 RNA 的 RNase H 裂解的效率低下是与第二代小核苷酸化学修饰的主要问题</p>
第三代化学修饰	<p>随着构象限制的概念已被广泛用于增强结合亲和力和生物稳定性，第三代小核酸化学修饰被开发出来用于改善如靶标亲和力、核酸酶抗性和药代动力学等性质。主要包括肽核酸 (PNAs)，N³P⁵ 氨基磷酸酯 (NPs)，2-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖核酸 (FANA)，和锁核酸 (LNA)。最常用的变异是锁核酸 (LNA)，2', 4' 约束的 2'-O-乙基 (约束乙基) BNA (cEt)，在较小程度上是 2'-O, 4'-C BNA 增强了核酸酶的稳定性和寡核苷酸对靶 RNA 的亲和力</p>	<p>潜在的肝毒性、递送效率低下</p>

数据来源：财通证券研究所

2.4 小核酸药物递送系统发展概况

小核酸药物要想发挥效果，需要先克服诸如核酸酶降解、较短的半衰期、血液循环中的免疫识别、靶组织中的积累、跨膜转运以及从内体和溶酶体逃逸等一系列挑战。虽然通过结合化学修饰，可大大降低了核酸酶稳定性和避免免疫识别，但是，其他问题仍有待解决，而载药系统可以极大程度地解决化学修饰所不能解决的问题，提升小核酸药物治疗的有效性和安全性，因此载体系统可谓是小核酸给

药的重中之重。

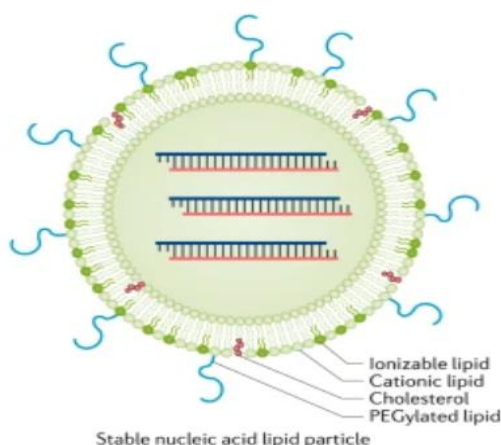
目前针对 RNAi 给药，好的递送系统是解决挑战的重中之重，目前领先公司 Alnylam 获批的药物一款采用脂质体 LNP、一款采用 Galnac 递送系统。

2.4.1 阳离子脂质体(LNP)递送系统

阳离子脂质体是一种自身带有正电荷的脂质囊泡，主要由阳离子脂质和中性辅助脂组成。阳离子脂质为整个脂质体提供正电荷，主要包括单电荷的阳离子脂质，如 DOTAP、DOTMA、DDAB、DC-Chol、DLinDMA 或 DLinDMA 等；以及多电荷的阳离子脂质，如 DOGS、DOSPA 等，可离子化的阳离子脂质如 DLinDMA 或 DLinDMA 的衍生物、DSPC、胆固醇(cholesterol)及 PEG 脂质。阳离子脂质利用静电相互作用，与带有负电荷的基因治疗药物相互作用，有效压缩基因治疗药物由伸展结构成为体积较小的粒子，形成负载基因治疗药物的阳离子脂质体转染复合物。

阳离子脂质体可以有效提高基因治疗药物的治疗效果。阳离子脂质体转染复合物表面带有正电荷，可离子化的阳离子脂质在低 pH 条件下（叔胺基团质子化）带有正电荷（在生理 pH 条件下，该阳离子脂质显示电中性或低的正电荷），通过静电相互作用吸附到带有负电荷的细胞表面，利用细胞内吞作用，形成内涵体进入细胞。在内涵体中，阳离子脂质与内涵体中带有负电荷的膜脂质发生静电相互作用，带有负电荷的膜脂质由内涵体的腔外翻转到腔内，与正电荷脂质形成中性离子对，基因治疗药物脱离阳离子脂质体后进入细胞内，进行转录、翻译、表达相应蛋白质。

图 16：脂质体 LNP 递送系统示意图



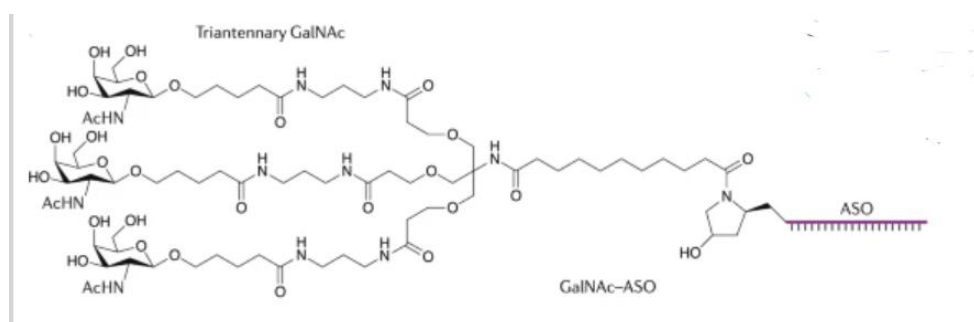
数据来源：Nature，财通证券研究所

2.4.2 GalNac 技术

尽管基于脂质体 LNP 的 RNAi 药物 patisiran 进入了商业应用，但 GalNac-siRNA 偶联物的递送平台因其针对肝靶向性肝素递送的效力和安全性受到了各大药企

的追捧。GalNAc 是去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 的配体, 去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 是一种内吞性受体, 在肝细胞的膜表面上高度特异性地表达 (约 500,000/细胞), 而在其他细胞中几乎不表达。ASGPR 和网格蛋白介导的内吞作用可以有效地将半乳糖衍生的配体从细胞表面转运至细胞质。在此过程中, ASPGR 在 15 分钟内出现在细胞表面。四价和三价配体比单价和二价 ASGPR 表现出更高的亲和力。因此, 三价或四价 GalNAc 部分与具有专有接头结构的 siRNA 共价缀合。

图 17: GalNAc 递送技术



数据来源: Nature, 财通证券研究所

为了在小核酸领域长足发展, 全球各大核酸领域公司的研发重点都聚焦于规避开现有专利, 开发出更有效、更安全的载体系统, 各类平台如新型阳离子脂质体 (LNP)、Galnac、exsome、DPC 等都孕育而生。

3、反义寡核苷酸 (ASO) 已上市及潜力药物分析

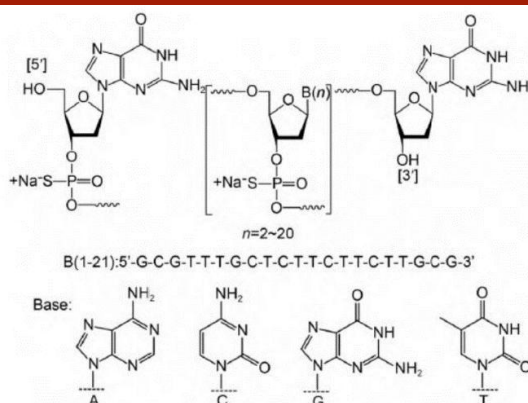
目前全球上市的 ASO 药物一共有 8 个, 这 8 个药物的作用机制也不完全一样。

3.1 Fomivirsen—开创 ASO 药物之先河

Fomivirsen 是 Ionis 和诺华联合开发, 第一个批准上市的反义核酸药物和寡核苷酸药物。Fomivirsen 是一种 21 核苷酸的硫代磷酸酯寡核苷酸, 可通过反义机制抑制 CMV 复制。它的修饰方法是全 PS 修饰骨架, 修饰后有比较好的药代动力学特征。它的寡核苷酸序列 (5'-GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG-3') 与 Fomivirsen 与巨细胞病毒的 IE2 蛋白的 mRNA 转录物中的序列特异性互补, 该序列编码负责病毒基因表达的几种蛋白质对生产感染性病毒颗粒至关重要, 然后结合复合物招募 RNase H 识别并降解靶 mRNA, 最终导致 CMV 复制所必需的蛋白质 IE2 合成受阻, 从而抑制 CMV 的增殖并达到治疗效果。

Fomivirsen 使用硫代磷酸酯键,其中磷酸二酯中的一个氧原子被硫原子取代。硫的疏水性更高,这使得这些寡核苷酸更可能与 RNA 以外的分子连接。在血液中使用硫代磷酸酯时,会导致其分子中超过 85% 的分子与白蛋白等蛋白质结合。这种蛋白质相互作用可以帮助阻止药物排泄太快,但也可能会产生不良副作用。硫的存在也会产生毒性相互作用,这取决于寡核苷酸序列,可能减慢凝血,同时促进炎症和免疫反应,因此 Fomivirsen 采用了直接注入眼睛并避免血液流入的注射方式。

图 18: Fomivirsen 结构式



数据来源: 中国新药杂志, 财通证券研究所

Fomivirsen 被 FDA 批准作为 AIDS 病人并发的 CMV 视网膜炎的二线治疗药物,1998 年获得美国批准上市,并于 1999 年获得 EMA 批准,适用于对其他治疗措施不能耐受或没有效果或有禁忌的病人。推荐治疗方案为第 1 个月每 15 天玻璃体内注射福米韦生 330 μg,以后每月给药 1 次。Fomivirsen 禁用于 2~4 周内使用 Cidofovir 治疗的病人,以免增加发生眼内炎的危险性。据报道,局部接受 fomivirsen 治疗的巨细胞病毒性视网膜炎患者具有显著的治疗益处。

图 19: fomivirsen 疗效

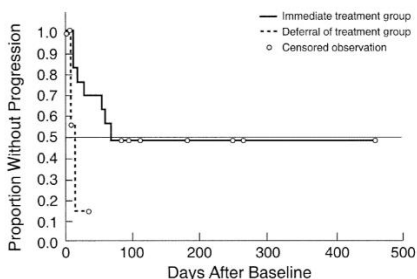


FIGURE 1. Kaplan-Meier plot showing the effect of fomivirsen (165 μg) on time to first progression of cytomegalovirus (CMV) retinitis, as determined by the primary fundus photograph reading center.

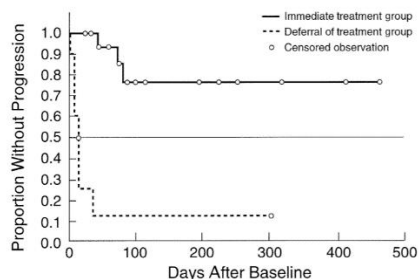


FIGURE 2. Kaplan-Meier plot showing the effect of fomivirsen (165 μg) on time to first progression of cytomegalovirus (CMV) retinitis, as determined by clinical observation.

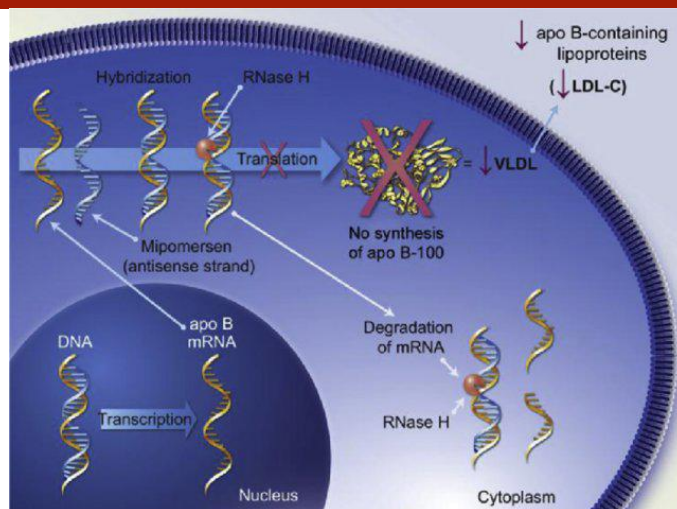
数据来源: American Journal of Ophthalmology, 财通证券研究所

作为第一款上市的小核酸药物，fomivirsen 并未能取得商业上的成功。主要原因是上市初期，市场对于抗巨细胞病毒药物的需求甚为迫切，但后来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。最终 Fomivirsen 在欧洲及美国分别于 2002 年及 2006 年退市。

3.2 Mipomersen—降脂领域第一款 ASO 药物

2013 年 1 月 29 日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 和健赞公司共同宣布，已批准将 Mipomersen 用于纯合子型家族性高胆固醇血症 (HoFH) 患者，作为降脂药物和饮食的辅助药物，以降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 B (Apo B)、总胆固醇 (TC) 和非高密度脂蛋白胆固醇 (非 HDL-C)。Mipomersen 是一种以人类 apo B-100 信使核糖核酸为靶点的反义寡核苷酸，而 apo B-100 是人的低密度脂蛋白 (LDL) 及其代谢前体极低密度脂蛋白的主要载脂蛋白。

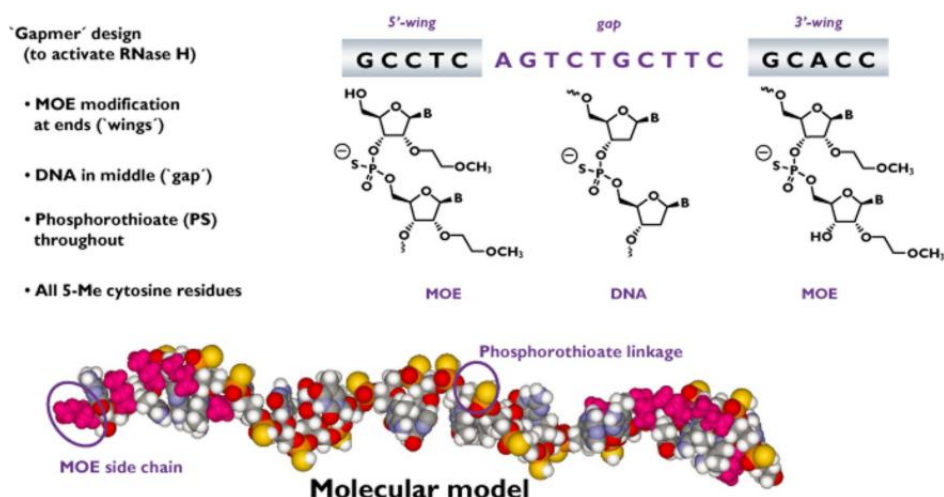
图 20: Mipomersen 作用机制



数据来源: Journal of Clinical Lipidology, 财通证券研究所

Mipomersen 的修饰方法是使用两端为甲氧基乙基取代的核苷酸，中间保留了一段天然的 DNA 序列，成为 gapmer 结构，这种结构修饰的好处是两端 10 个甲氧基乙基核苷酸的添加导致亲和力成倍增加，2' 甲氧基乙基取代还导致明显的附加核酸酶抗性，导致药物通常在所有物种中具有 2-4 周的消除半衰期，中间的 DNA 序列可以保持 RNase H 对于 DNA-mRNA 杂交结构中 mRNA 片段的降解能力，使其酶动员能力也得以保持，主要通过核酸酶代谢和肾脏排泄清除。Mipomersen 皮下给药后迅速而广泛地被吸收，药物的半衰期约为 30 天。

图 21: Mipomersen 化学修饰



数据来源: British Journal of Clinical Pharmacology, 财通证券研究所

临床试验表明, Mipomersen 可降低致动脉粥样硬化脂蛋白的含量, 并具有统计学上的显著性和统计学意义, Mipomersen 能够降低所有致动脉粥样硬化颗粒(包括 LDL, apoB100 和 Lp(a)), 而对 HDL 无有害影响(所有研究中均略有增加)。在 Mipomersen 治疗患者中, 导致中断治疗且发生率高于安慰剂组的最常见不良反应为注射部位反应、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平升高、流感样症状和肝功能检查结果异常。

图 22: Mipomersen 对动脉粥样硬化血脂和 HDL-C 的影响

(n)	Mipomersen treated group only		% change from baseline				
	Patient population	Baseline LDL-C (mg dl ⁻¹)	LDL-C [*]	Apo B [*]	Lp(a) [*]	TG [†]	HDL-C [‡]
51	HoFH	439	-25%	-27%	-32%	n.a.	+15%
58	Severe HC	276	-36%	n.a.	-39%	n.a.	+6%
124	HeFH with CAD	153	-28%	-26%	-21%	-14%	+3%
158	HC at high risk for CAD	123	-37%	-38%	-24%	-26%	+2%

数据来源: British Journal of Clinical Pharmacology, 财通证券研究所

Mipomersen 由于肝毒性和流感的症状没有在欧洲获批, 美国市场也由于后来受到小分子药物的冲击而逐渐退出市场, 商业上也不是很成功。

3.3 Eteplisen—争议中前行的 ASO 药物

Eteplisen 由 AVI BioPharma(后改名为 Sarepta Therapeutics) 研发, 于 2016 年 9 月 19 日获得美国 FDA 加速批准上市, 商品名为 Exondys 51, 成为首个获批治疗杜氏肌营养不良症 (DMD) 的药物。

Eteplisen 采用了一种新颖的磷酸二胺吗啉代寡核苷酸 (PMO) 和外显子跳跃技术, 目的是修复 mRNA 的阅读框来部分纠正遗传缺陷。DMD 是第 51 位上的突变导致生成的蛋白质不稳定而容易降解掉, 这个药物可以与 51 位 RNA 的前体 Pri-mRNA 牢固的结合, 干扰了 pri-mRNA 的剪切, 最终得到 RNA 是不含 51 位外显子的结构, 这种 mRNA 翻译出来的蛋白质比正常的抗萎缩蛋白的短一些, 以帮助患者合成一些有一定功能形式的抗肌萎缩蛋白。于是, 这个较短形式的功能型抗肌萎缩蛋白可以延缓 DMD 病人行走和运动能力的退化。

图 23: Eteplisen 针对 51 号外显子治疗策略

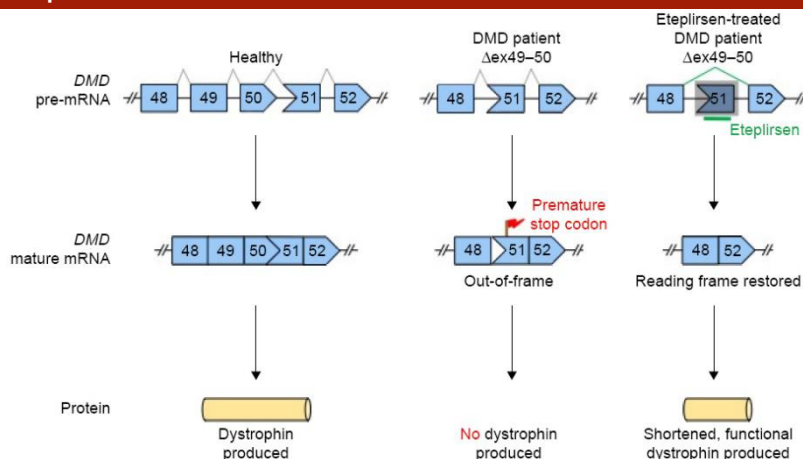


Figure 1 Eteplisen is an exon-skipping therapeutic.

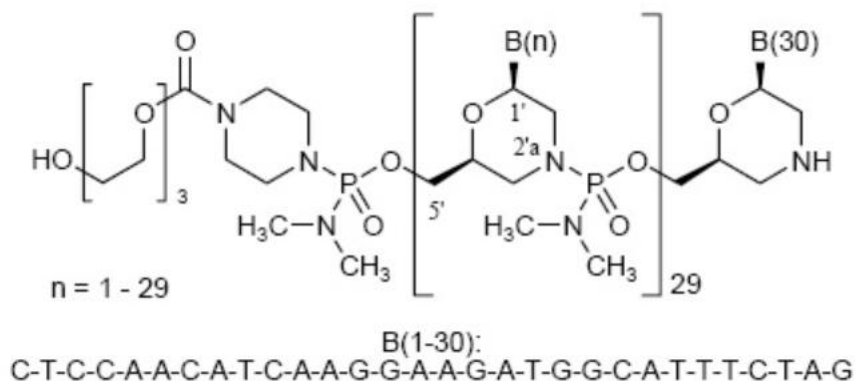
Notes: Eteplisen (green bar) specifically recognizes exon 51 of the DMD gene. Upon binding, it influences the splicing machinery to skip exon 51 from the mature mRNA transcript. This restores the reading frame of DMD, allowing for successful translation of a shortened but functional dystrophin protein. Shown above is a case where eteplisen is used to treat a DMD patient with a deletion spanning exons 49 and 50. This creates an out-of-frame frameshift that introduces a premature stop codon and results in nonproduction of dystrophin.

Abbreviations: DMD, Duchenne muscular dystrophy; mRNA, messenger RNA.

数据来源: Journal of New England Medicine, 财通证券研究所

Eteplisen 是含有 30 个核苷酸, 序列为 CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCT, 并且经过 PMO 修饰。与常规 RNA 或 DNA 相比, PMO 碱基与吗啉部分相连, 并且亚基通过磷酸二氨基酯键连接, 该键在生理上呈中性电荷 pH 值。PMO 的骨架保留了对目标 RNA 的强结合力, 以及序列的特异性, 并且不容易被核酸酶降解, 但是药物比较长的核苷酸链导致跨膜比 PS 骨架更困难, 但是结合 DMD 患者的特点, 这种结构反而增强了 DMD 患者的选择性。因为 DMD 患者的肌细胞有不稳定的细胞膜结构, 核酸药物可以通过空隙进入细胞。而正常的细胞很难进去, 从而使得 PMO 核酸进入杜氏肌细胞的药物量是其他细胞的 10 倍以上。

图 24: Eteplirsen PMO 化学修饰



数据来源: 财通证券研究所

对于 Eteplirsen 疗效评估的数据来自四个试验: NCT00844597, NCT01396239, NCT01540409 和 NCT02255552。在这些研究中, Eteplirsen 并没有展现出足够的疗效, 其疗效的评估是通过治疗产生的肌营养不良蛋白量 (替代终点) 和对患者走动的治疗效果 (临床终点) 进行评估。来自免疫组织化学 (IHC) 和蛋白质印迹 (WB) 的数据被用来确定抗肌萎缩蛋白的蛋白质定位和抗 DMD 区域抗体的水平在患者肌肉中, 作为替代终点的结局指标。其获批主要是由于当时美国市场 DMD 没有可用药物, 迫于舆论和患者家属压力 FDA 最后选择用次要终点为主要获批依据。

图 25: Eteplirsen 临床数据

Table 3 Key efficacy data from NCT01396239/NCT01540409

Assay	Parameter measured	Dose ^a	Sample size (N)	Results
Immunostaining on muscle biopsies	% dystrophin-positive fibers	30 mg/kg weekly	4	+22.9% from BL at week 24 ($P \leq 0.002$); +51.7% from BL at week 48 ($P \leq 0.001$)
		50 mg/kg weekly	4	Not tested at week 24; +42.9% from BL at week 48 ($P \leq 0.008$)
Western blot	% dystrophin protein of normal levels	Combined	11	17.4% at week 180;* range 1.42%–33%
		Combined	11	0.93% at week 180;* range 0%–2.47%
6-minute walk test	Independent walking distance in 6 minutes	30 mg/kg weekly	4	No significant difference from placebo/delayed cohort at week 48
		50 mg/kg weekly	4	87.4 m difference in distance decline from placebo/delayed cohort at week 48 ($P \leq 0.001$)
		Combined	4	67.3 m difference in distance decline from placebo/delayed cohort at week 48 ($P \leq 0.001$)
			12	151 m difference in distance decline from matched historical controls at year 3 ($P < 0.01$)
Pulmonary function tests	% pMIP	Combined	12	-2.2% from BL at year 3**
	% pMEP	Combined	12	-5% from BL at year 3**
	% pFVC	Combined	12	-9.4% from BL at year 3**

Notes: ^aFor the "combined" dose, data from the 30 mg/kg, 50 mg/kg, and placebo/delayed cohorts were compiled for analysis; ^bBL comparison not suitable; ^c**comparison to matched historical controls not possible, significance not determined either. Information obtained from clinical trial results and from the US Food and Drug Administration summary review of eteplirsen.^{23,27,29} Results provided are average values unless otherwise stated.

Abbreviations: BL, baseline; pMIP, predicted maximum inspiratory pressure; pMEP, predicted maximum expiratory pressure; pFVC, predicted forced vital capacity.

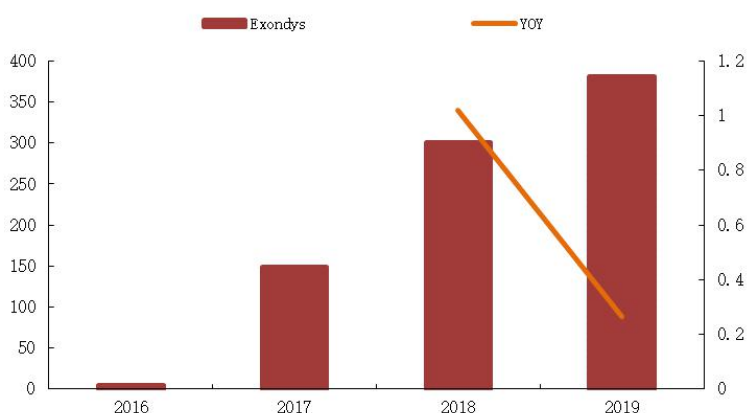
数据来源: Sarepta 官网, 财通证券研究所

Eteplirsen 在证明其作为 DMD 治疗剂的功效方面面临两个主要问题。一个是缺乏明显的功效, 另一个相关的问题是临床试验设计, 使用 PMO 进行治疗的主要挑

战是增加目标组织的吸收，因为 PMO 由于其中性而显示出快速清除的效果。在不改变其化学性质的情况下，可以通过增加其剂量或给药频率来改善 Eteplirsen 的吸收，但其临床数据结果为综合数据，无法明确确定剂量的效果；在任何临床试验中均未研究给药频率。

尽管 Eteplirsen 仍有诸多问题，但由于 Eteplirsen 对在第 50 外显子处终止并在第 52 外显子处开始缺失的 DMD 患者是有益的，这部分患者约占所有 DMD 患者的 14%，Eteplirsen 的获批极大地满足了这部分患者的临床需求，因此在商业上 Eteplirsen 仍取得了一定的成功，每年销售额保持较大增长。

图 26: Eteplirsen 销售情况



数据来源：财通证券研究所

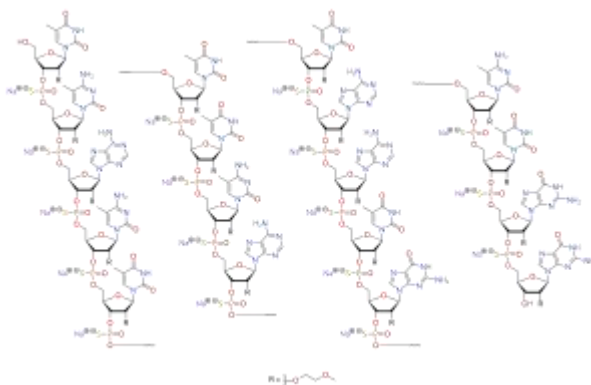
3.4 Nusinersen—第一款重磅炸弹

Nusinersen 是治疗脊髓性肌萎缩症儿童和成人的首个药物，于 2016 年 12 月 23 日获得美国 FDA 批准上市，2017 年 6 月 1 日获得欧洲 EMA 批准，商品名为 Spinraza。

Nusinersen 的 18 个核苷酸结构被修饰为 gapmer 型，两端为 2'-MOE，所有胞嘧啶碱基的 5' 引入了甲基，以消减免疫刺激副作用。

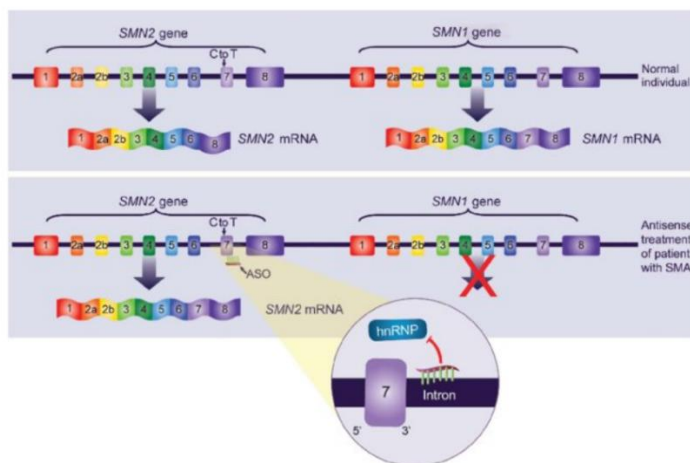
脊髓性肌萎缩症(SMA)是一种常见的遗传性神经肌肉病，为常染色体隐性遗传，以进行性、对称性肢体近端和躯干肌肉无力、萎缩为主要表现，患者最终死于呼吸衰竭和严重的肺部感染，是一种致死性疾病。脊髓性肌肉萎缩症由 SMN1 基因发生突变导致的没有 SMN1 蛋白的生成，但人体还有一个序列极其相近的 SMN2 基因。但 SMN2 的通路存在问题，其外显子 7 在剪切的时候会被剪切掉，生成的蛋白质不是很稳定，只能起大概 10% 的作用，Nusinersen 和 SMN2 pre-mRNA 结合，干扰了 pre-mRNA 的剪切，剪切以后的 mRNA7 号外显子会被包含进去，这样会生成相对稳定且具有功能的 SMN2 蛋白，起到治疗疾病的作用。

图 27: Nusinersen 化学修饰



数据来源: 财通证券研究所

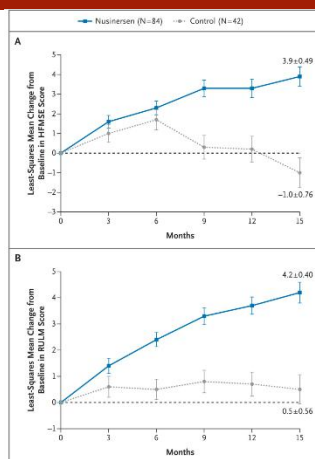
图 28: Nusinersen 作用机制



数据来源: Nature, 财通证券研究所

Nusinersen 在临床上展现了其良好的疗效。根据其 FDA 获批时依据的临床数据，在 121 名受试者中有 82 名的数据可供分析。与未接受治疗的患者相比，接受 Nusinersen 治疗的患儿在运动能力（包括全头部控制力、翻身的能力以及独立坐与站的能力）显著改善（40% Vs. 0%， $p < 0.0001$ ）。这对于患者来说可谓是生与死的区别。

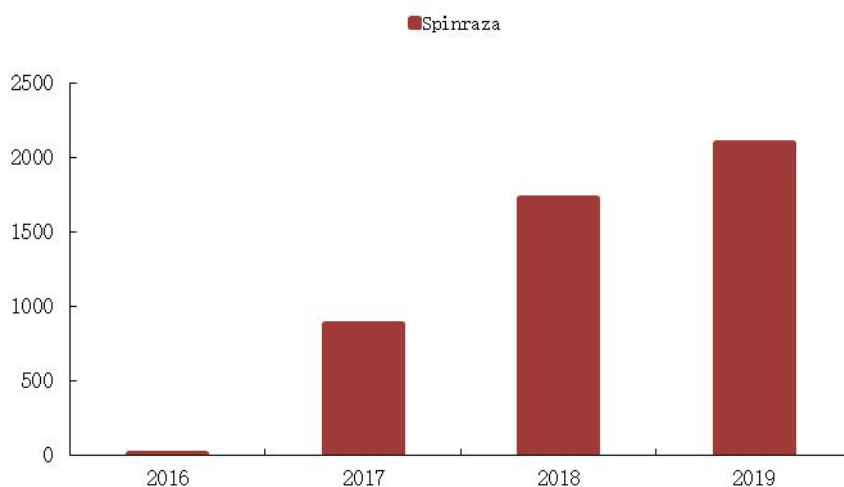
图 29: Nusinersen 疗效显著



数据来源: Journal of New England Medicine, 财通证券研究所

也正是因为其良好的疗效, Nusinersen 自上市也来, 销售连年爆炸式增长, 已经成为突破 10 亿美金以上的重磅炸弹级药物。

图 30: Nusinersen (Spinraza) 销售额

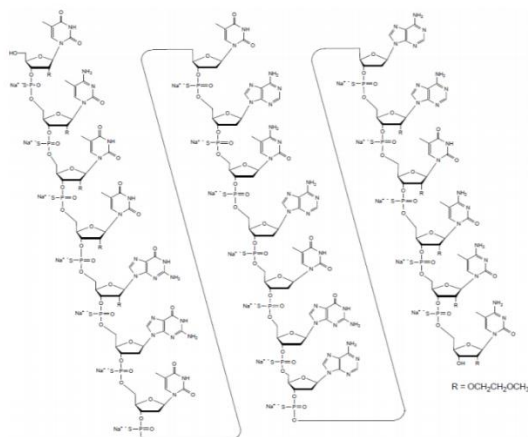


数据来源: 财通证券研究所

3.5 Inotersen—商业化上落于下风

2018 年 10 月, 美国 FDA 批准 Ionis 旗下 Inotersen 上市, 用于遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR) 成人患者。更早些时候, 欧盟 EMA 也已经批准 Inotersen 上市。Inotersen 是使用了 20 个全修饰核苷酸的 ASO 药物, 其结构被设计为 gapmer 型, 两端各有 5 个核酸核苷酸 2'-MOE 修饰。

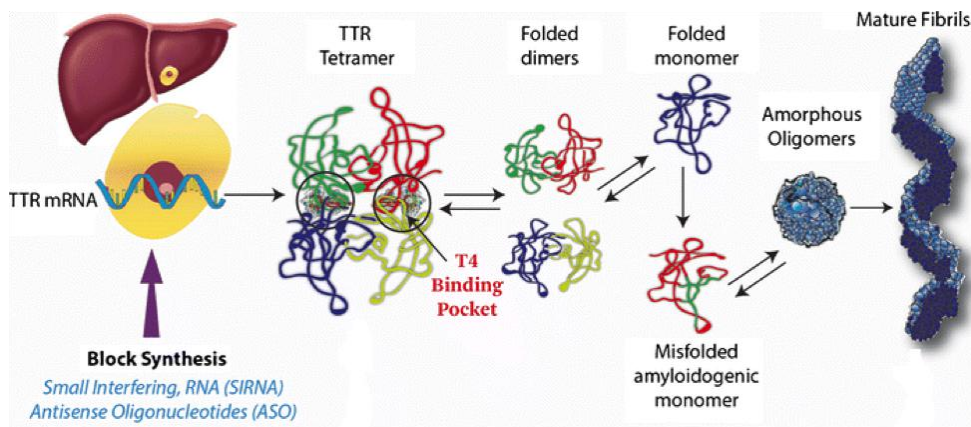
图 31: Inotersen 化学修饰



数据来源：财通证券研究所

hATTR 是一种罕见的进展性、系统性、致死性遗传性神经疾病，是由于 TTR 淀粉样蛋白异常形成和聚集并沉积在全身多个器官和组织，包括周围神经、心脏、肠道、眼睛、肾脏、中枢神经系统、甲状腺和骨髓。haTTR 正常的时候人体内转甲状腺素蛋白 TTR 是四聚体结构，患者基因发生突变，导致单体结构发生变化，不容易形成四聚体，更容易解聚成单体，单体在体内容易发生错误的折叠，容易形成淀粉样蛋白，沉积在各个组织和器官中，导致各种功能障碍。

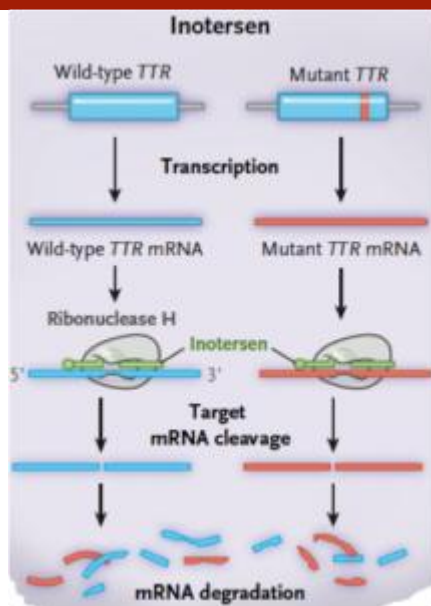
图 32: haTTR 致病机制



数据来源：springer，财通证券研究所

Inotersen 通过靶向编码蛋白，与编码 TTR 的 mRNA 结合，能够导致 mRNA 的降解，从而降低 TTR 蛋白的水平，人体内转甲状腺素的蛋白还有两种，所以不会影响人正常功能，但因为 TTR 蛋白有转运视黄醇的功能，所以患者需要补充维生素 A。

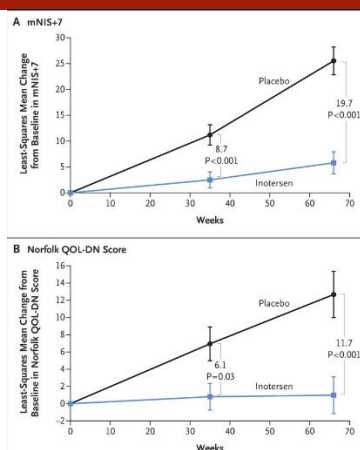
图 33: Inotersen 作用机制



数据来源: Journal of New England Medicine, 财通证券研究所

来自 NEURO-TTR 研究的结果表明, 与安慰剂组相比, Inotersen 治疗组在共同主要终点方面获得了显著的治疗受益: 诺福克生活质量-糖尿病神经病变 (Norfolk QOL-DN) 问卷评估的患者生活质量, 以及改良神经病变损伤评分 (mNIS+7) 系统评估的神经病理性疾病进展。此外, Inotersen 治疗组转甲状腺素蛋白 (TTR) 水平显著降低。在研究期间, 识别到了血小板减少和肾小球肾炎风险, 最常见的不良事件为注射部位反应。

图 34: Inotersen 临床结果

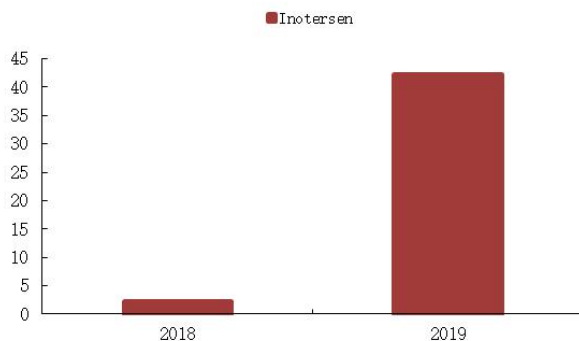


数据来源: Journal of New England Medicine, 财通证券研究所

由于受到同样治疗 haTTR 的药物 Patisiran 的竞争。Inotersen 只是减缓疾病恶

化速度而 Patisiran 可以逆转疾病进程，同时 Inotersen 的血小板降低副作用也令人担心，所以业界普遍认为 Patisiran 疗效、安全性上占优，Inotersen 仅在注射方式上略占优势。因而 Inotersen 销售仍处于较低水平，在与 Patisiran 的竞争中落于下风。

图 35: Inotersen 销售额 (单位: 百万美金)

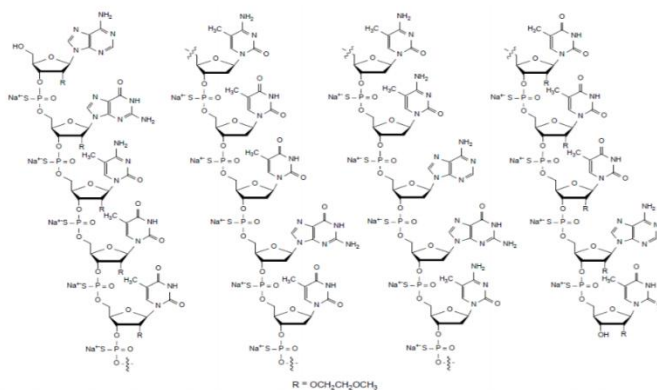


数据来源: 财通证券研究所

3.6 Volanesoren—静待继续开花结果

2019 年 5 月，Ionis 宣布 Volanesorsen 已获得欧盟委员会的有条件上市许可，作为一种辅助疗法，结合饮食控制，用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS) 患者。Volanesoren 的 20 个核苷酸结构被设计为 gapmer 型，所有磷酸骨架都经过了 PS 修饰，全部胞嘧啶都经过了 5' 甲基化修饰。

图 36: Volanesorsen 化学修饰

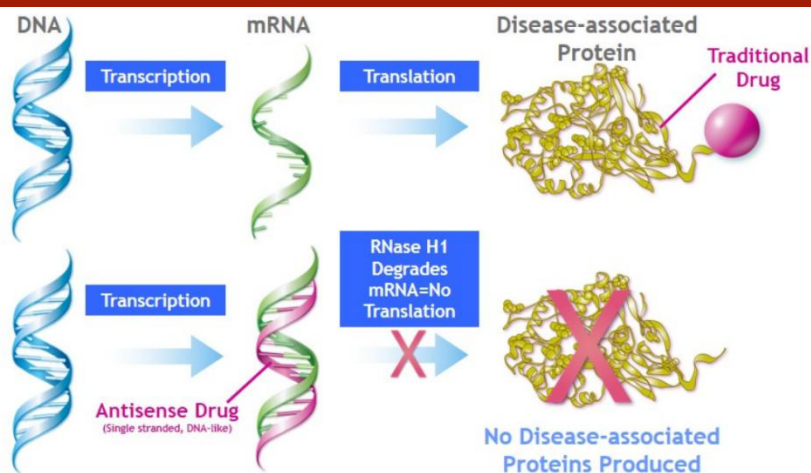


数据来源: 财通证券研究所

APOC3 是载脂蛋白 C 家族中含量最丰富的一类，是一种含有两个双亲螺旋的小蛋

白（79 个氨基酸残基），主要在肝脏中合成，是血清 TG 的关键调节因子。它是一种可交换的载脂蛋白，存在于循环脂蛋白中，包括高密度脂蛋白（HDL）、低密度脂蛋白（LDL）和富含甘油三酯的脂蛋白（TRL），如乳糜微粒（CM）和极低密度脂蛋白（VLDL）。APOC3 能够抑制 LPL，调节血浆 TG 水平，抑制肝脏脂肪酶活性，最后促进 VLDL 的肝内组装和分泌。HTG 与血浆 APOC3 水平密切相关，APOC3 能够调节血浆 TG，Volanesorsen 主要靶向 apoC3 的 mRNA，使其降解，从而降低 apoC3 的表达。

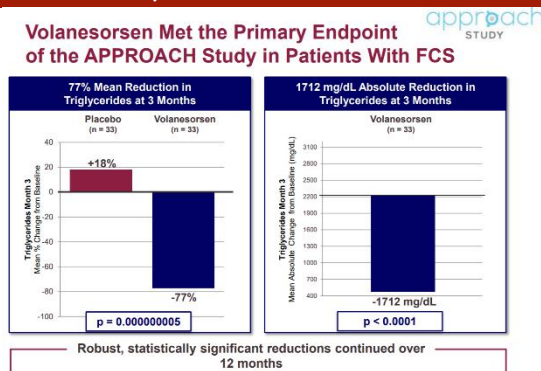
图 37: Volanesorsen 作用机制



数据来源：财通证券研究所

根据针对 FCS 病人的 APPROACH 试验显示，Volanesorsen 能将患者甘油三酯（TG）水平降低 76.5%，安慰剂仅为 17.6%，可有效地降低血脂水平，临床收益显著。COMPASS（NCT02300233）试验 Volanesorsen 同样能够显著降低患者 TG 水平。使用 Volanesorsen 常见不良反应：主要是会引起血小板减少，出血和注射部位的反应，如疼痛，肿胀，瘙痒或瘀伤等。

图 38: Volanesorsen 疗效



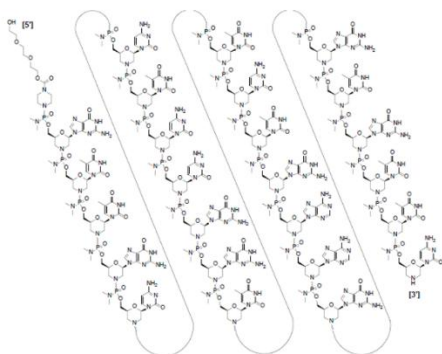
数据来源：IONIS 官网，财通证券研究所

就疗效而言，volanesorsen 能够有效地降低血脂水平，临床收益显著。但其上市请求遭到 FDA 拒绝，可能与其会导致血小板减少风险有关。

3.7 Golodirsen 与 Viltolarsen—后续值得关注

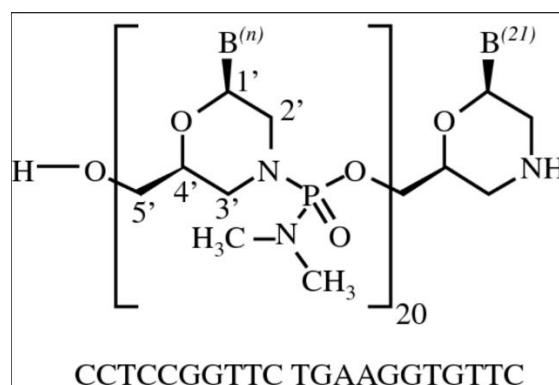
2019 年 FDA 批准了 Sarepta 的 Golodirsen 上市用于治疗确诊为 53 外显子跳跃基因突变的 DMD 患者，2020 年 8 月，日本新药（Nippon Shinyaku）开发的 Viltolarsen 同样获批治疗 53 外显子跳跃基因突变的 DMD 患者。其中 Golodirsen 包含 25 个核苷酸，采用了 Sarepta 公司常用的 PMO 技术进行小核酸的修饰，其中天然 DNA 和 RNA 中的五元核糖基环被六元吗啉代环取代。每个吗啉代环通过不带电的二氨基磷酸酯部分连接。Viltolarsen 同样采用了 PMO 的技术，与 Golodirsen 类似，但两者采用了不同的核酸序列，Golodirsen 采用的从 5' 端至 3' 端的碱基序列为 GTTGCTCCGGTTCTGAAGGTGTTTC，Viltolarsen 采用了更少的序列，为 CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTTC。

图 39: Golodirsen 化学修饰



数据来源：财通证券研究所

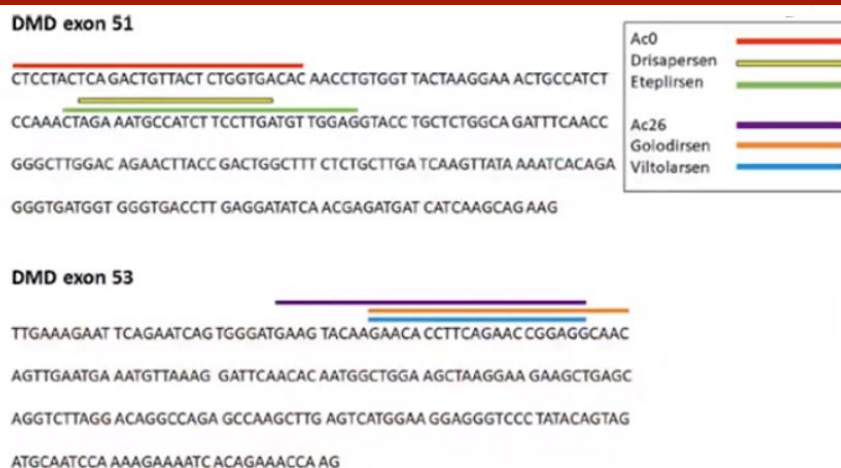
图 40: Viltolarsen 化学修饰



数据来源：财通证券研究所

作用机理上，Golodirsen 与 Viltolarsen 的作用机理与针对 51 号外显子突变的 Eteplirsen 类似，小核酸与 DMD pre-mRNA 外显子 53 中的特定区域结合，并在翻译前阻止其包含在成熟 mRNA 中，在此就不赘述。与 51 号外显子突变患者群体相比，患有 53 号外显子突变患者人数略少，约占 DMD 人群的 9%。

图 41: 51 号与 53 号外显子突变



数据来源：财通证券研究所

3.8 ASO 成功的关键因素

总体来看，ASO 药物的商业化成功与否主要建立在两方面：1、对于疾病致病病理的研究；2、本身的临床疗效。

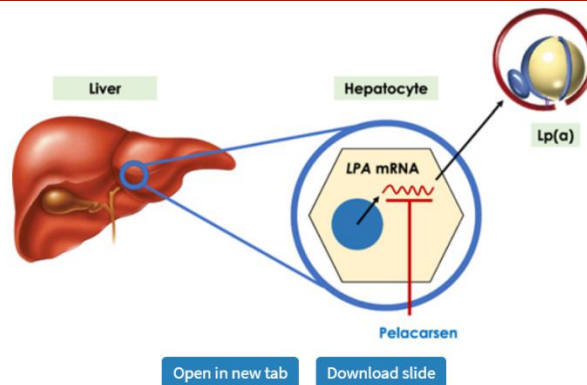
在疾病致病病理的研究上，无论是 DMD51 号外显子还是 53 号外显子药物的出现，还是针对 SMA 药物的出现，这些精妙的设计都是建立在对于疾病致病机理深入的认知上，因此，未来 ASO 药物的蓬勃发展必然是伴随着疾病 Biology 的研究不断深化，而近年来精准医学的发展正不断使得 Biology 研究加速。

从临床疗效出发，ASO 药品首先要能够满足患者为的疾病需求，主要是针对传统药物难以治疗或者难以成药的疾病，比如 DMD、SMA 等疾病，其次是要尽可能地做到减毒增效。通过化学修饰的方法可大大降低了核酸酶稳定性和避免免疫识别，但仍不可避免地有毒性以及缺乏靶向性、效率低下等问题，导致了目前 ASO 药物一些常见的副作用，而载药系统可以极大程度地解决化学修饰所不能解决的问题，提升 RNAi 治疗的有效性和安全性。在化学修饰 ASO 药物的基础上增加递送系统已经成为 ASO 药物发展的一大趋势，如 Ionis 将化学修饰的 ASO 与 GalNAc 递送系统进行结合，这其中最著名的就属诺华 2019 年 2 月获得的由 Ionis 开发的针对载脂蛋白 a (APOa) 的药物 Pelacarsen。

脂蛋白 a (Lp (a)) 是一种高度致动脉粥样硬化、类似 LDL 的脂蛋白，通过二硫键连接到载脂蛋白 a (Apo (a))，Apo (a) 由 LP (a) 基因编码。Lp (a) 具有促炎、促动脉粥样硬化和血栓形成特性，并已通过流行病学研究证实与心肌梗塞、中风和外周动脉疾病相关。LP (a) 的水平在出生的时候就已经确定了，和后天生活方式无关，目前已有的降低胆固醇的药物也没法控制，目前全球约有 800-1000 万人群 LP (a) 表达异常。

Pelacarsen 是用 GALnac 偶联的 ASO 药物，采用全 PS 骨架及 2'-MOE 修饰用来抑制 Apo(a) 的 mRNA，从而 LP (a) 的水平。

图 42: Pelacarsen 作用机理



Mechanisms of action of pelacarsen, also known as AKCEA-APO(a)-LRx and TQJ230, among other names. Pelacarsen is a hepatocyte-directed antisense oligonucleotide targeting the mRNA transcribed from the *LPA* gene, resulting in decreased Apo(a) availability and lower Lp(a) levels.

数据来源: Clinical Kidney Journal, 财通证券研究所

4、 siRNA 药物—每一部分都匠心独具

目前获批上市的 siRNA 药物有两款，分别为 Alnylam 治疗 haTTR 的 Patisiran 和治疗急性肝卟啉症 (AHP) 的 Givosiran。由于与 ASO 药物相比，siRNA 药物由于体积更大，且亲水性更强，较难直接通过细胞膜摄取，并且 siRNA 暴露血液会有稳定性问题并造成免疫原性，因而无递送系统 siRNA 药物基本无法达到理想递送水平。目前上市的两款 siRNA 药物主要采用的递送系统均为较成熟的递送技术脂质体 (LNP) 与 GalNAc。

4.1 Patisiran—基于脂质体 LNP, 实现 siRNA 药物零的突破

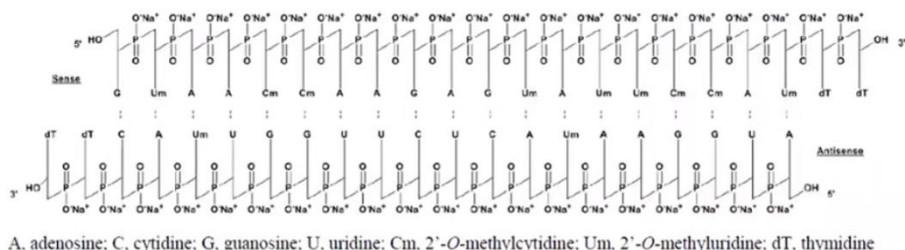
LNP 递送 siRNA 第一个成功上市的药物是 Alnylam 的 Patisiran。2018 年 8 月 FDA 批准了 Alnylam 的 RNAi 药物 Onpattro (通用名 patisiran)，用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (haTTR) 引起的神经损伤。由于 haTTR 疾病分析已在先前 Inotersen 介绍部分中进行了分析，在此就不赘述。作为第一个上市的 siRNA 药物，无论是核酸的修饰技术，还是递送系统的设计上，Patisiran 都可谓是反映了 Alnylam 数十年技术的演进，每一个部分均可谓是匠心独具。

4.1.1 核酸的化学修饰

Patisiran 是化学合成的双链寡核苷酸。正义链和反义链各包含 21 个核苷酸。有义链的 19 个核苷酸与反义链的互补 19 个核苷酸杂交，从而形成 19 个核苷酸碱基对，并在每条链上留下两个 3'-末端核苷酸作为未杂交的突出端，在修饰上 Patisiran 同时应用了 2'-O-M 和 2'-O-Me 修饰。并且 siRNA 的化学修饰相较 ASO

也更为复杂，核酸修饰的顺序以及各类修饰所占比例也会影响最终药物的稳定性与疗效。

图 43: Patisiran 核酸序列与修饰



数据来源：财通证券研究所

Patisiran 作为较早开发的 siRNA 药物，采用的是部分核酸修饰的方式，尚未采用 STC 与 ESC 修饰模板。从 Patisiran 到后续的药物如 revusiran（采用 STC）和 Givosiran（采用 ESC）在 siRNA 的核酸修饰上，可以看到 Alnylam 多年来经验积累与技术提升的过程。

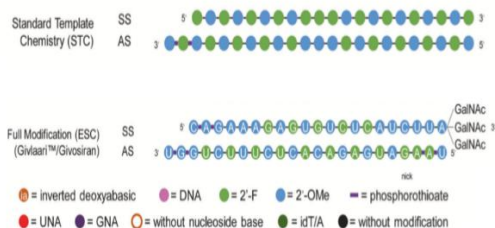
表 5: Alnylam 核酸序列模板技术迭代过程

代次	修饰平台名	修饰技术	优势
1	标准模板化学 (STC)	当正义和反义 siRNA 的长度分别为 21 和 23 nt 时，两个 PS 键位于反义链的 3' 末端，在 5' 端有义链的 9、10 和 11 位进行连续的 2'-F 部分，在 5' 端反义链的 11、12 和 13 位进行连续的 2'-OMe 修饰。之后，在两条链中的其他位置处均互补使用的 2'-OMe 和 2'-F 修饰。	在正义链的中间放置三个连续的 2'F 部分而不是较大的基团旨在促进 RISC 中有义链的切割和去除，因为正义链的释放是 RISC 激活的前提。位于末端的 PS 键和 OMe 用于增强 siRNA 抵抗降解酶攻击的能力。STC 设计可显著提高 siRNA 的稳定性和亲和力，而不会损害固有的 RNAi 活性。
2	增强稳定化学 (ESC)	该设计在反义链的 5' 端和正义链的 3' 端包括另外四个 PS 键。另一个重要的变化是 2'-F 取代的减少，这可能是由于大量使用 2'-F 可能会放大毒性。	与 STC 设计固有的变化相比，这些变化显著增强了 siRNA 的效力和持续时间。这一进步使 Alnylam 能够以更低的剂量获得所需的药效，显著降低了给药频率。
2.5	advanced ESC	该策略在 3' 末端保持了六个 PS 链接。但是，这种修饰方案显著降低了 2'-F 部分的比例。	以进一步增强稳定性而又不损害固有的 RNAi 活性。该设计可实现显著更高的肝脏暴露和 RISC 装载量以及更有效和持久的基因沉默。
3	ESC+	在不改变 2'-OMe, 2'-F 或 PS 含量或将	使种子区域的核苷酸杂乱无章可显著

GNA 置于 siRNA 反义链第 7 位的情况下,与 advanced ESC 设计相比,在 siRNA 种子区中使用 GNA 是 ESC +设计的主要技术特征 减轻脱靶效应并减轻肝毒性,因为这些修饰以种子区特异性方式影响 siRNA 与不需要的靶 mRNA 的结合。

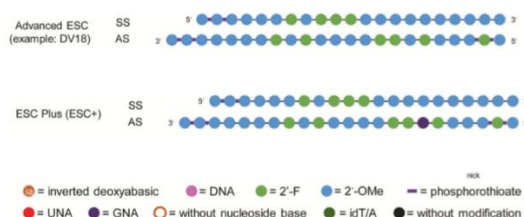
数据来源: 财通证券研究所

图 44: STC 与 ESC



数据来源: Nature, 财通证券研究所

图 45: advanced ESC 与 ESC+



数据来源: Nature, 财通证券研究所

从核酸修饰的演进过程上看,即使 Patisiran 没有采用最新的核酸修饰平台技术,仍保证了较好的疗效,主要原因在于核酸的修饰本身可改进的空间并不大,主要还是集中在提高稳定性、减毒增效上,与化学修饰相比,可能递送系统的提升更为关键。

4.1.2 脂质体 LNP 递送系统

Patisiran 是在脂质体中配制的经过化学修饰的抗运甲状腺素蛋白 (TTR) siRNA。在克服基因传递障碍中 Alynlam 的给出的脂质纳米粒 (LNP) 方案中一项关键技术就是在 LNP-siRNA 系统中掺入了一种经过优化的可电离阳离子脂质 (DLIN-MC3-DMA 或 MC3)。在 LNP-siRNA 系统中掺入 MC3 可带来高效的基因沉默效果, Patisiran 的脂质成分包括 DLin-MC3-DMA, DSPC, 胆固醇和 PEG-DMG, 摩尔比为 50/10/38.5/1.5。

图 46: Patisiran 处方工艺

组 分	剂 量
Patisiran (特异性沉默 hATTR mRNA 的 siRNA)	2 mg
cholesterol USP	6.2mg
(6Z,9Z,28Z,31Z)- heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate (DLin-MC3-DMA), 简称 MC3	13.0 mg
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)	3.3 mg
α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene (PEG 2000 - C-DMG)	1.6 mg
potassium phosphate monobasic anhydrous NF	0.2 mg
sodium chloride USP	8.8 mg
sodium phosphate dibasic heptahydrate USP	2.3 mg
Water for Injection USP	适量
pH	~7.0

数据来源: 财通证券研究所

表 6: Patisiran LNP 载体中各组分作用

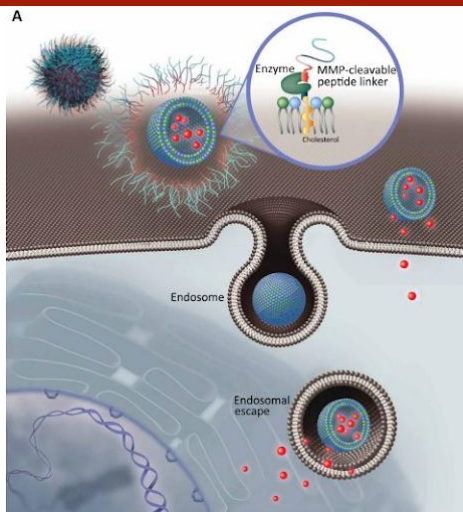
组分	作用
DLin-MC3-DMA	可离子化的氨基脂质 DLin-MC3-DMA 具有独特的理化特性, 可调节颗粒形成, siRNA 封装, 细胞摄取, 融合性 (与内涵体膜融合的能力) 和内体释放 siRNA。经过对相关阳离子脂质的深入研究后, 才选择了该特定脂质。已经证明, 与电荷更快地从血液中清除出来的高电荷粒子相比, 中性纳米粒子显示出更长的循环寿命, 从而可能导致更宽的生物分布范围。
PEG2000-C-DMG	PEG-脂质通过形成保护疏水性脂质颗粒的亲水性保护层来稳定颗粒。此外, 通过屏蔽颗粒的表面电荷, 聚乙二醇化脂质可防止与血清蛋白缔合, 并在静脉内施用颗粒时阻止网状内皮系统迅速摄取。已经发现调节 PEG-脂质锚的烷基链长度控制了 PEG-脂质从颗粒中解离的速率, 从而影响了被包囊的 siRNA 的药代动力学和药效学。
DSPC	DSPC 是 LNP 的结构脂质, 其结合可优化稳定性和封装性。DSPC 是天然存在的磷脂。该脂质在中性 pH 下为两性离子的磷脂酰胆碱头基。DSPC 已用于批准的药品中, 并在当前的 FDA 非活性成分指南中列出。
Cholesterol	胆固醇也是 LNP 的结构脂质。它主要是疏水性的, 带有极性头基。从功能的角度看, 其结构是平面的并且构象上不灵活。胆固醇具有填补脂质系统渗透性的能力, 可以通过填充其他脂质种类的不完全填充而形成的间隙来填充胆固醇。它已用于多种批准的药品中。

数据来源: 财通证券研究所

阳离子脂质体可以有效提高基因治疗药物的治疗效果。阳离子脂质体转染复合物表面带有正电荷, 可离子化的阳离子脂质在低 pH 条件下 (叔胺基团质子化) 带有正电荷 (在生理 pH 条件下, 该阳离子脂质显示电中性或低的正电荷), 通过静电相互作用吸附到带有负电荷的细胞表面, 利用细胞内吞作用, 进入内涵体, 内涵体中的 PH 降低, 会导致内涵体中的可离子化的阳离子脂质逐渐被质子化, 开始

带正电荷，人体的磷脂双分子层使用的是阴离子脂质，会与阳离子脂质在体内形成锥形结构，从而破坏磷脂双分子层的稳定结构，把核酸药物释放到细胞质中。基因治疗药物脱离阳离子脂质体后进入细胞内，进行转录、翻译、表达相应蛋白质。

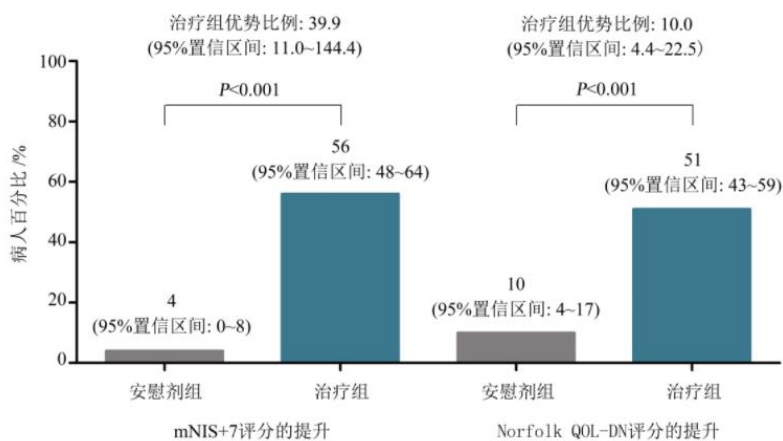
图 47：阳离子脂质体递送图示



数据来源：药学进展，财通证券研究所

4.1.3 临床疗效

图 48：Patisiran 临床疗效



数据来源：药学学报，财通证券研究所

Patisiran的获批是基于名为 APOLLO 的 III 期临床试验结果做出。该随机、双盲的研究共包括 225 例淀粉样变性患者，其中安慰剂组 77 例，Patisiran 治疗组 148 例。该研究的主要临床终点采用神经病变损伤评分 (mNIS+7) 系统对患者的

神经损伤程度进行评估，次要临床终点采用诺福克生活质量-糖尿病神经病变 (Norfolk quality of life-diabetic neuropathy, Norfolk QOL-DN) 调查方式进行评估。结果显示，与安慰剂组相比，Patisiran 的治疗能够有效阻止神经损伤，并一定程度上改善 mNIS+7 评分，而安慰剂组患者的神经损伤则进一步加剧（图 1）；同时，Patisiran 治疗组患者在运动强度、残疾程度、步行速度、营养状态和自主神经症状等方面均优于安慰剂组。此外，Patisiran 的不良反应和严重不良反应发生率与安慰剂组相当，表明 Patisiran 的总体安全性良好。

4.1.4 专利情况

脂质体递送系统的专利问题一直是 Alnylam 使用这一递送系统最大的痛点，由于缺乏在脂质体上足够的专利壁垒，Alnylam 始终不敢集中精力投入脂质体递送系统的研发。对 Patisiran 的专利进行分析，除了核酸序列的设计之外，阳离子脂质的设计、LNP 的组成主要都来源于 Arbutus，都不是 Alnylam 自主的知识产权，而且在欧洲上市还遭到了 silence 公司的专利侵权诉讼，专利问题也是 Alnylam 后续管线放弃使用脂质体的一大主要原因。

图 49: Patisiran 专利情况

NO.	公告号	到期日	保护内容	申请人
1	US9943538	11/04/2023	核酸化学修饰类型	IONIS PHARMACEUTICALS ((US))
2	US9943539	11/04/2023	核酸化学修饰类型	
3	US8334373	05/27/2025	核酸化学修饰类型	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ((US))
4	US8058069	04/15/2029	LNP组成	ARBUTUS BIOPHARMA ((CA))
5	US8492359	04/15/2029	LNP组成	
6	US8822668	04/15/2029	LNP组成	
7	US9364435	04/15/2029	LNP组成	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ((US))
8	US8168775	10/20/2029	核酸序列	
9	US8741866	10/20/2029	核酸序列	
10	US9234196	10/20/2029	核酸序列	ARBUTUS BIOPHARMA ((CA))
11	US8158601	11/10/2030	阳离子脂质	
12	US8802644	10/21/2030	LNP组成	
13	US8642076	10/03/2027	阳离子脂质	MAX PLANCK MIT - MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY ((US)) WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH ((US)) UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS ((US))
14	US8362231	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	
15	US8372968	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	
16	US8552171	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	
17	US8778902	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	
18	US8895718	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	
19	US8895721	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	
20	US9193753	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	
21	US9567582	03/30/2021	siRNA通用结构及用途	

数据来源：财通证券研究所

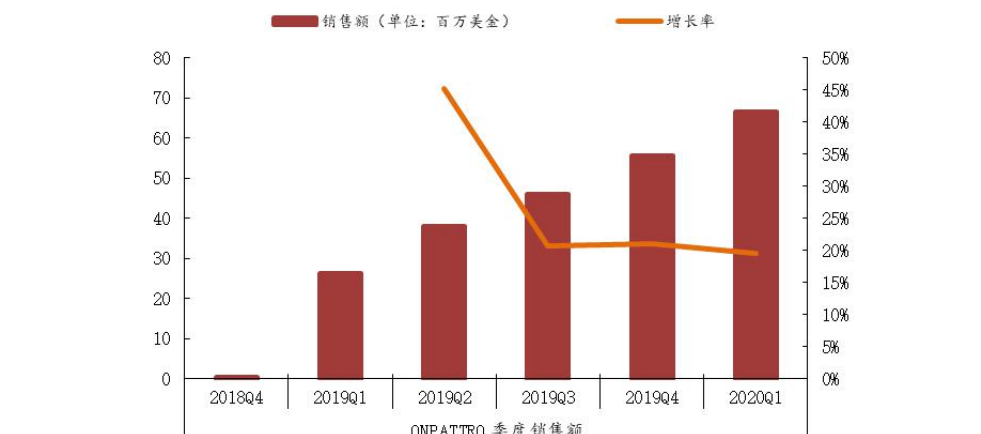
在阳离子 LNP 的专利上，一般小核酸领域的企业的专利布局结构一般都为：由母案保护重要的脂质制剂活性成分，分案保护脂质制剂和治疗性 siRNA 的组合，同时由于美国专利申请存在专利期限调整的制度，大厂会利用多重专利申请在一定程度上获取不同的延长期限以延长专利对于产品的保护期。因此，在 Arbutus 前身 Tekmira 对于 MC3 脂质体专利进行了详尽保护的前提下，除非对于阳离子脂质设计进行极大变革，很难突破阳离子脂质体专利壁垒。因此，Alnylam 选择另辟

蹊径，在后续小核酸管线研发上选择了自身有深厚专利积累的 GaINAc 领域。

4.1.5 Patisiran 商业化成功

良好的疗效使得 Patisiran 获得了商业上的成功。尽管 Patisiran 定价高昂，年化的费用达到了 450,000 美金，但其成熟 LNP 工艺及序列选择、修饰技术带来了确切的疗效，极大的满足了患者为需求，使得该产品在 2018 年 Q4 上市后就取得了巨大的成功，在每季度保持了销售额的高速增长。

图 50: Patisiran 销售额保持高速增长

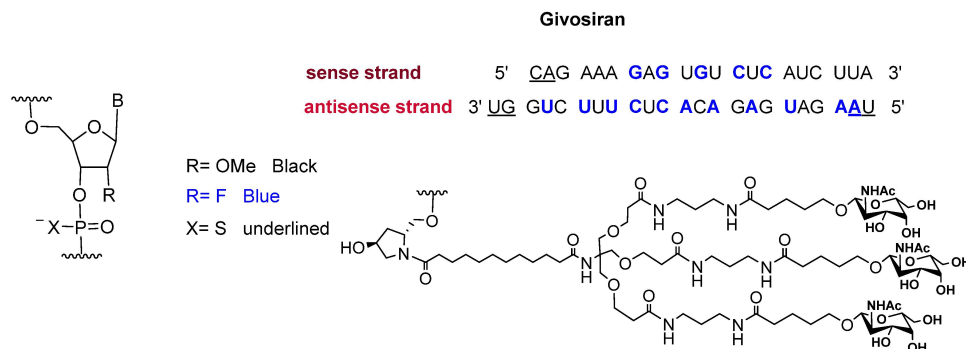


数据来源: 财通证券研究所

4.2 Givosiran—GaINAc 大放光彩

2019 年 11 月, Alnylam 公司的 Givosiran 获批上市, 成为全球第二款 RNAi 药物, 也是第一个治疗成人急性肝卟啉症 (AHP) 的药物, 也是第一个用 GaINAc 偶联技术上市的 siRNA 药物。此外, Givosiran 使用了增强的稳定化学 (ESC)-GaINAc-siRNA 共轭技术, 通过 ESC 修饰方式增强了双链对核酸酶的稳定性。另外, 附着于有义链的 3' 末端的靶向肝细胞的配体具有 3 个 GaINAc 分资, 其他三个末端 (正义链的 5' 和反义链的 3', 5') 在每侧的最后两个亚基中具有硫代磷酸酯键。这种结合 (ESC-GaINAc-siRNA) 在 siRNA 皮下给药后具有增强的稳定性, 并且与标准模板化学 (STC) 相比, 该药物的效力提高了 10 倍。

图 51: Givosiran 化学修饰

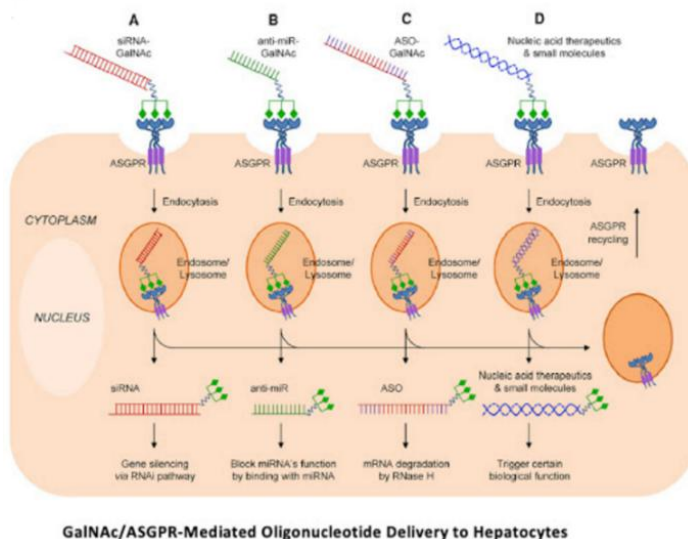


数据来源: 财通证券研究所

4.2.1 GaINAc 递送系统

GaINAc 是去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 的配体, 去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 是一种内吞性受体, 在肝细胞的膜表面上高度特异性地表达 (~500,000/细胞), 而在其他细胞中几乎不表达。ASGPR 和网格蛋白介导的内吞作用可以有效地将半乳糖衍生的配体从细胞表面转运至细胞质。在此过程中, ASGPR 在 15 分钟内出现在细胞表面。四价和三价配体比单价和二价 ASGPR 表现出更高的亲和力。因此, 三价或四价 GaINAc 部分与具有专有接头结构的 siRNA 共价缀合。目前, 三价 GaINAc 常被用作共轭部分。

图 52: GaINAc 肝靶向递送的作用机理



数据来源: Science, 财通证券研究所

可以皮下长循环给药是 GalNAc 的一个巨大优势。皮下注射的 GalNAc-siRNA 比静脉注射的 GalNAc-siRNA 具有更好的性能。主要原因是皮下使用的 siRNA 需要穿过结缔组织以及毛细血管和淋巴内皮细胞才能在循环中积累。这个过程改变了 GalNAc-siRNA 的药代动力学特性。静脉内注射的 siRNA 会从循环系统迅速排至肾脏，而与静脉注射可实现更高的肝内聚集。更重要的是，通过增强的稳定修饰化学（例如 ESC 或 ESCplus）时，GalNAc-siRNA 结合物显示出非常长的作用时间，支持这些 RNAi 药物甚至可以做到仅需半年给一次药。但是 GalNAc 也存在着诸多不足。唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）的配体在赋予 GalNAc 高肝靶向性的同时，也限制了其应用的领域，并且在肝癌中 GalNAc 往往并非最佳选择。

表 7：GalNAc 优劣势

序号	优势
1	只需 2-5mg/kg 剂量
2	可做成皮下给药
3	一次给药持续 6 个月以上
4	制剂简单稳定性好，辅料简单，无需缓冲液和渗透压调节剂
劣势	
1	仅靶向肝脏，限定了应用器官
2	肝癌中，ASGR 在肝脏的非实质细胞中不表达，高度去分化的 HCC 肿瘤细胞中 ASGR 的水平往往会降低

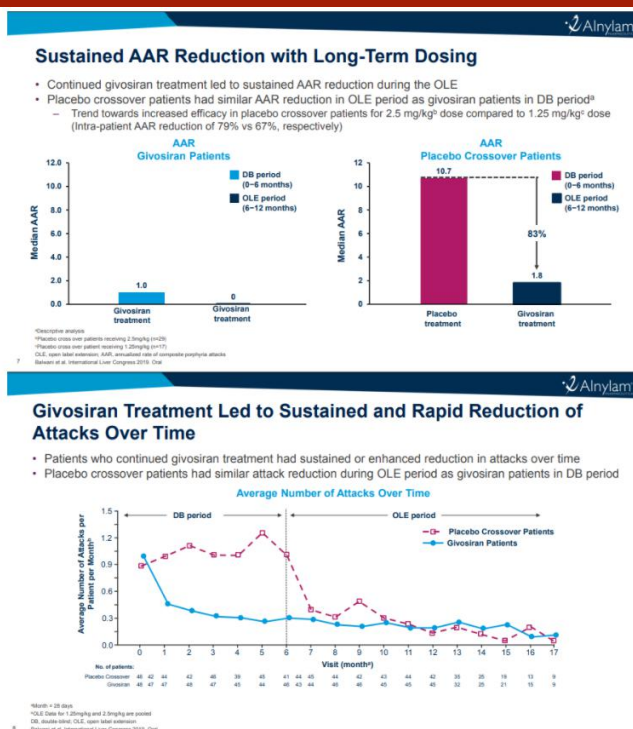
数据来源：财通证券研究所

4.2.2 临床疗效

在 Givosiran 批准时，一些观察人士对该药临床试验用药时间短以及可疑的安全性问题表达了关注。但在 2020 年 6 月，Alnylam 公布了长期、开放标签扩展数据，消除了对于药物长期使用安全性方面的疑虑。

根据 6 月 30 日公布的 III 期 ENVISION 研究的开放标签扩展数据，为期一年的治疗期间，Givlaari 在减少 AHP 患者的发作次数方面显示出持续的疗效，并有证据表明，随着时间推移，疗效有所提高：与安慰剂相比，Givosiran 将复合卟啉发作（需要住院治疗、紧急就诊或在家静脉给药血红素治疗的卟啉发作）年化率（AAR）降低了 74%、中位 AAR 为 1.0 次。研究期间，Givosiran 显示出可接受的安全性和耐受性；12 个月结果显示：在开放标签扩展期，继续接受 Givlaari 治疗的患者，AAR 持续降低、中位 AAR 为 0.0。

图 53: Givosiran 疗效



数据来源: Alynlyam 官网, 财通证券研究所

4.2.3 专利情况

GaINAc 偶联在几家制药公司的药物开发管线中占有重要地位, 其中最著名的是 Alynlyam, 主要原因除了 GaINAc 本身良好的特性外, 还因为 Alynlyam 在 GaINAc 领域有着深厚的专利积累。可以看到在 Alynlyam 的 Givosiran 专利组中, 除了核酸化学修饰专利来自 Ionis 授权外, 几乎剩余所有专利都为 Alynlyam 自己所有。许多其他制药公司, 例如 Dicerna、Silent 和 Arrowhead 也正在开发 GaINAc 共轭的小核酸产品。

图 54: Givosiran 专利情况

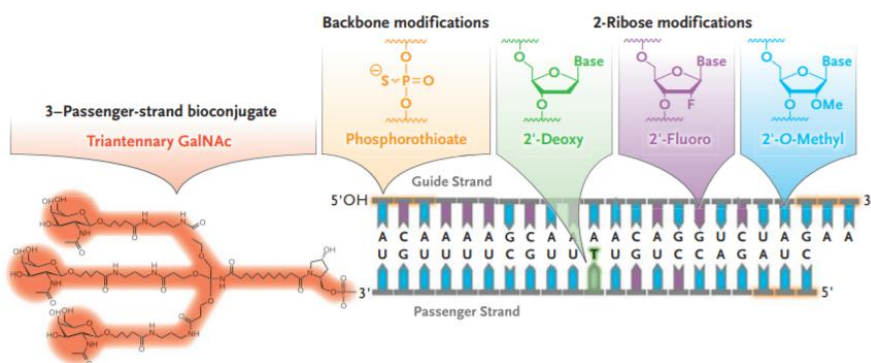
公告号	到期日	保护内容	专利权人
US9150605	2025/8/28	核酸化学修饰类型	IONIS PHARMACEUTICALS ([US])
US8106022	2029/12/12	GalNAC 缀合物结构	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US8546143	2022/1/9	dsRNA 结构	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US8828956	2028/12/4	GalNAC 缀合物结构	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US9133461	2033/5/14	核酸序列	ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US9631193	2033/3/15	核酸序列	ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US10131907	2028/8/24	GalNAC 缀合物结构	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US10119143	2034/10/3	核酸序列	ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US10125364	2033/3/15	核酸序列	ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US9708610	2024/1/1	核酸化学修饰类型	IONIS PHARMACEUTICALS ([US])
US9708615	2024/3/8	核酸化学修饰类型	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])
US10273477	2024/3/8	核酸化学修饰类型	ALNYLAM PHARMACEUTICALS ([US])

数据来源: 财通证券研究所

4.3 Inclisiran——进军慢病领域

Inclisiran 是降低胆固醇的在研 RNAi 疗法,2019 年底诺华以 97 亿美元收购 The Medicines Company 将 inclisiran 收入麾下。本次是该药首次在中国获批临床。Inclisiran 是一种完全化学稳定的双链 RNA, 靶向 PCSK9 mRNA 的 3'UTR。基于天然 RNA 的五种类型的修饰用于制备此化合物: 硫代磷酸酯, 2'-deoxy, 2'-F, 2'-甲氧基, 和三价 GalNAc。

图 55: Inclisiran 化学修饰



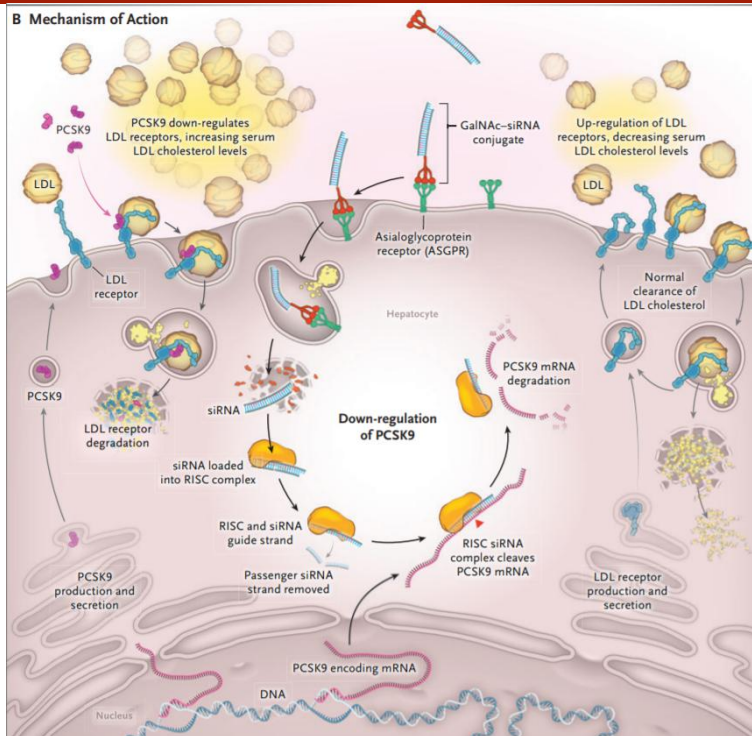
数据来源: Oligonucleotide Therapeutics, 财通证券研究所

4.3.1 Inclisiran 作用机理

PCSK9 是由 PCSK9 基因编码的丝氨酸蛋白酶, 主要由肝脏产生, PCSK9 与肝细胞表面的 LDL 受体 (LDL-R) 结合而使 LDL-R 降解, 进而使肝细胞对 LDL-C 颗粒清除能力下降, 则导致血液中 LDL 水平升高。研究发现, PCSK9 功能丧失性突变可以降低 LDL-C 水平, 也显著降低了心血管事件的风险。相反, PCSK9 的功能获得性突变升高了 LDL-C 水平和心血管事件的风险。因此, 抑制 PCSK9 是降低 LDL 胆固醇治疗的合理靶点, 抗 PCSK9 药物迅速成为降脂治疗研究的热点, 制药公司纷纷开始抗 PCSK9 药物的研究。目前用于降低 LDL-C 的汀类药物, 对于严重高胆固醇血症 (如家族性高胆固醇血症) 患者及他汀不耐受患者均得不到控制, 而针对 PCSK9 的抗体类药物面临着极高的成本或频繁给药问题。因此, 采用创新的疗法来替代他汀类治疗或抗体联合治疗成为解决这一大众化心血管疾病的迫切需求。

Inclisiran 是首款降低 LDL-C 的 RNAi 疗法, 它能与编码 PCSK9 蛋白的 mRNA 直接结合, 通过 RNA 干扰作用降低 mRNA 的水平, 从而防止肝脏生成 PCSK9 蛋白——研究发现, PCSK9 蛋白在血脂调控方面发挥着重要作用, 降低它的水平可以让更多 LDL 受体回到肝细胞表面, 与更多 LDL 结合, 从而将它们从血液中清除。

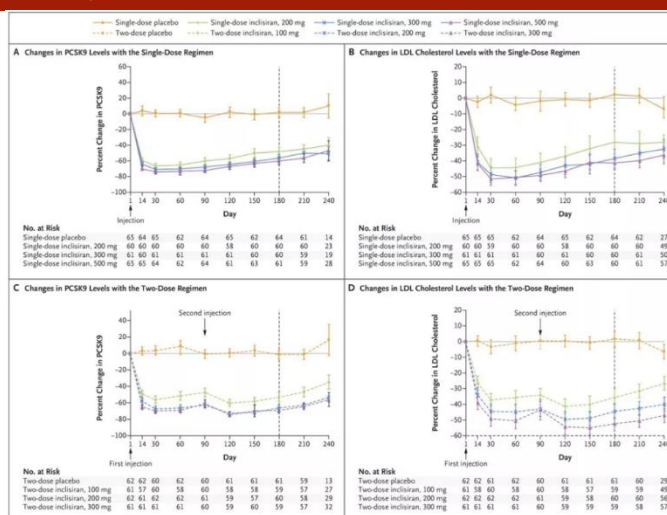
图 56: Inclisiran 作用机理



数据来源: Oligonucleotide Therapeutics, 财通证券研究所

4.3.2 Inclisiran 临床疗效

图 57: Inclisiran 2 期临床数据



数据来源: 财通证券研究所

针对 Inclisiran 临床疗效与安全性的研究名为 ORION-11, 在降低低密度脂蛋白胆固醇的关键性 3 期临床试验中, Inclisiran 达到试验的所有主要和次要终点, 并表现

出良好的安全性和耐受性。半年之后受试者的低密度胆固醇水平与基线相比还低 47%。除此之外其它致动脉粥样脂的水平也明显下降，其中包括脂蛋白下降 77%、总胆固醇浓度下降 55%、载脂蛋白 B 下降 72%。这一临床试验的成功展现了 RNAi 疗法在治疗患者人数众多的大众疾病类型方面的潜力。

4.3.3 Inclisiran 意义重大

Inclisiran 如果顺利获批，将又是 RNAi 以及小核酸疗法的一个里程碑事件，它将预示着这一全新的治疗模式在治疗患者人数众多的慢性疾病中的强大潜力，并且由于慢病用药对于长期安全性的要求更高，小核酸药物的安全性也将又一次得到验证。

4.4 siRNA 发展总结

与 ASO 相比，siRNA 由于自身性质因素，更为注重载体技术。虽然通过结合化学修饰，可大大降低核酸酶稳定性和避免免疫识别，但是，其他问题仍有待解决，而载药系统可以极大程度地解决化学修饰所不能解决的问题，提升 siRNA 治疗的有效性和安全性，以及部分靶向性。因而，虽然近些年 ASO 公司也开始关注 ASO 与载体的结合，但相比 ASO，siRNA 平台技术公司仍然更看重载体技术平台的支撑，一个好的载体技术将决定 siRNA 药物的成败。同时，如果 Inclisiran 顺利获批，标志着 siRNA 将进入市场潜力巨大，但对安全性要求更高的慢病领域，也预示着今后对于递送系统的安全性会有更高的要求，而这也将成为区分企业的一大看点。最后，从目前的临床结果来看，siRNA 药物与传统化药、单抗类药物的使用并不冲突，且联用往往会有更好的效果，这也有助于今后 siRNA 药物在慢病以及癌症等领域快速放量。

5、他山之石——国外小核酸领域头部企业

小核酸药物有明显的平台化倾向：不管是小分子化药，还是大分子单抗，它们结合靶点蛋白的分子都基于三维空间上构想的契合，这就会导致药物的筛选过程是高度非标准化的，有时候会带有偶然的运气成分；但 RNA 药物序列的筛选，是基本不涉及三维结构，而是在更为简单的 DNA 或 RNA 序列上进行；原则上，给定任何一条靶序列，都可以立即给出对应的小核酸序列，因此小核酸药物更具有可复制性，并且由于核酸药物无论是化学修饰还是递送系统都具有平台性，在这两方面有技术优势的公司也更容易产生平台效应。因此，相比小分子药物和单抗药物，小核酸药物领域更容易使得有技术优势的平台性公司跑出来，真正有核心技术组合的企业值得关注。

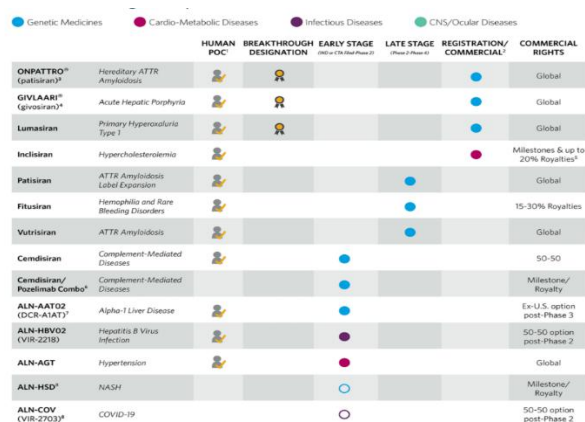
5.1 Alnylam——行业坚守者

2020 年 4 月 13 日，纳斯达克上市公司 Alnylam (Nasdaq: ALNY) 发布公告，与黑石 Blackstone 达成战略投资合作协议，黑石投资 20 亿美元支持 Alnylam 的 RNAi

项目，成为 biotech 行业领域最大的单笔私有投资案例。

Alnylam 成立于 2002 年，公司主要专注于遗传性疾病、肝脏传染疾病、心脏代谢疾病和中枢神经/眼科疾病 4 个治疗领域。近 20 年来，公司也经历过风风雨雨，经历了一系列战略调整，特别是 2012 年行业整体资金退潮时，公司一度无法支撑，实施了战略重组，裁员约 33%。经过多年的发展，目前公司有 2 个已上市产品 (Onpattro、Givlaari)，预计在 2021 年 Q1 前将再获得两款 FDA 批准的新 RNAi 疗法，并有 6 项晚期临床项目，并且在 4 大战略治疗领域 (Strategic Therapeutic Areas, STArS) 拥有 14 项临床开发项目。

图 58: Alnylam 研发方向与管线情况

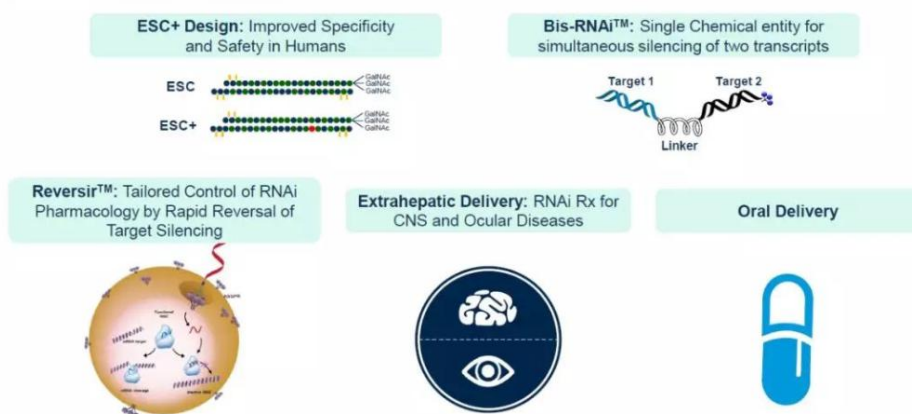


数据来源：财通证券研究所

经过近 20 年的坚守与积累，公司在小核酸的化学修饰、核酸序列设计以及给药系统上都有了深厚的积累，先后开发了两种 RNAi 给药技术，即脂质纳米粒子递送平台 (LNP) 和 GalNAc-siRNA 皮下给药递送平台，多种核酸修饰技术以及多代 siRNA 序列模板设计技术。由于在前文已有介绍，在此就不赘述。公司还在开发其它创新 RNAi 技术，其中包括同时靶向两种不同 mRNA 的 Bis-RNAi 技术，和能够迅速并且特异性逆转 RNAi 的基因沉默效果的 Reversir 技术。这些技术的开发将为 RNAi 技术平台提供更多可能性。

图 59: Alnylam RNAi 平台技术

RNAi Platform Advances



数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

Alnylam 在小核酸药物的研发上的高效且有极高成功率。在研发上, Alnylam 预计, 从现在到 2025 年, 该公司的研发管线中每年将有 2-4 个研发项目可以递交 IND 申请。Alnylam 公司的研发项目从 1 期临床进展到 3 期临床试验结果积极的成功率达到 54.6%, 远远高于新药开发的行业平均值。这是因为所有的研发项目都基于人类遗传学验证过的靶点, 而且生物标志物的使用是所有研究项目的一部分。一旦克服毒副作用和递送手段方面的挑战, 成功开发 RNAi 疗法反而变得相对简单。这时, 限制 RNAi 疗法开发的因素将变为如何找到合适的靶点。

图 60: Alnylam 计划每年递交 2-4 个 IND



数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

图 61: Alnylam 研发成功率高



Potential of RNAi Therapeutic Platform

Comparison of Industry Trial Metrics to Alnylam Portfolio

Probability of Success (POS) by Phase Transition

	% POS Phase 1 to 2 (N)	% POS Phase 2 to 3 (N)	% POS Phase 3 (N)	% POS Cumulative
Industry overall*	35.2 (21,255)	27.4 (15,099)	59 (7,552)	5.5
Industry biomarker-driven programs*	44.5 (1,213)	38.6 (840)	60.2 (123)	10.0
Alnylam**	83.3 (12)	87.5 (8)	75 (4)	54.6

Factors likely contributing to higher rates of Alnylam success

- All programs start against genetically validated target (vs. historical industry rate of 2%)*
- Biomarkers integral to all programs (vs. historical industry rate of 7%)*
- Phase 1 data on target engagement and appropriate dose/regimen for further development

* Wong et al., Biostatistics (2019) 20, 2, pp. 273-286
** Alnylam programs biomarker-driven at all stages of development (100%)

数据来源: Alnylam 官网, 财通证券研究所

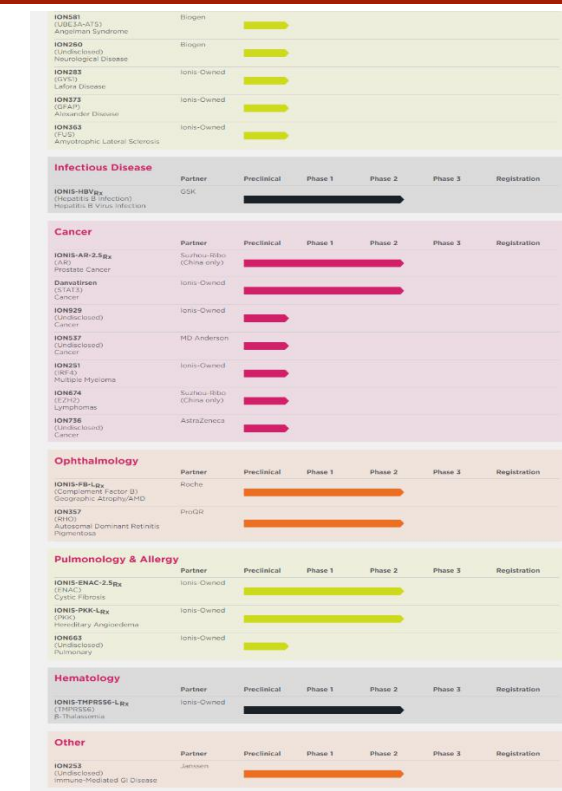
5.2 Ionis——小核酸行业的先驱

图 62: Ionis 管线



数据来源: Ionis 官网, 财通证券研究所

图 63: Ionis 管线



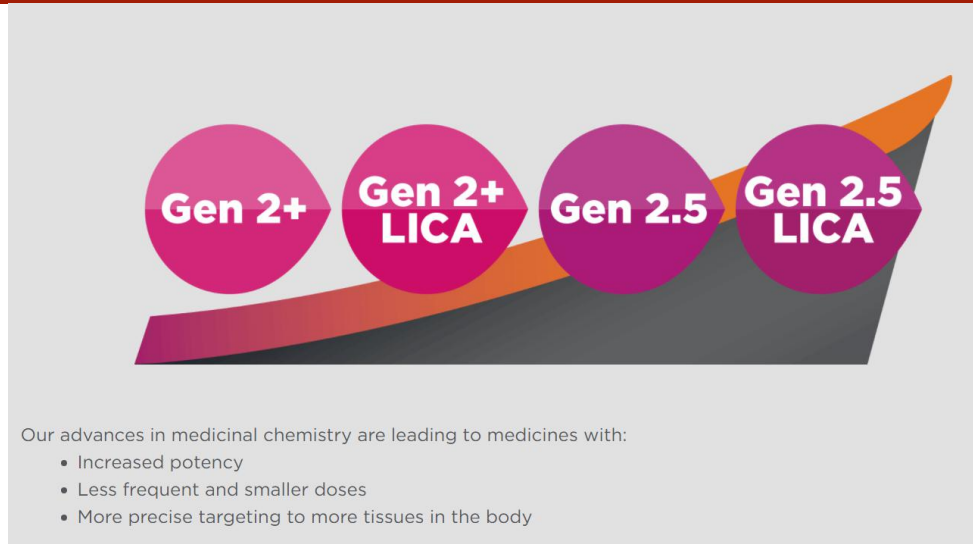
数据来源: Ionis 官网, 财通证券研究所

Ionis 和它的子公司 Akcea 在研发 ASO 疗法领域可以说是领头羊之一。公司已利

用其专有的反义 RNA 技术，创建了一个庞大的首创或同类最佳的药物管线，在研药物超过 40 种，并与多个行业巨头达成了战略合作。公司的 Spinraza 在治疗 SMA 患者方面疗效非常显著，而治疗 haTTR 的 Tegesedi 也获得了 FDA 的批准。如今，该公司与百健 (Biogen)、罗氏 (Roche)、阿斯利康 (AstraZeneca)、诺华 (Novartis)、杨森 (Janssen) 和葛兰素史克 (GSK) 等多年大型医药公司都有合作项目。公司研发的 ASO 疗法靶向的疾病领域包括神经疾病，罕见病，心血管与肾脏疾病和癌症等领域。

除了致力于在 ASO 药物本身核酸的化学修饰改进外，近年来 Ionis 也在不断发展将递送系统与 ASO 结合的技术 (LICA)，以将更大剂量的 ASO 递送到所需的组织和细胞。最经典的案例当属 Ionis 与 Alnylam 合作，将 GalNAc 与 ASO 结合，使第二代 ASO 对肝靶的效价提高了约 30 倍。当与第 2.5 代 ASO 结合时，其效力是第 2 代药物的约 10 倍。基于这一成功，公司又与 Astra-Zeneca 合作，通过将 GLP-1 肽与 ASO 结合，胰腺 β 细胞中达到了治疗性 ASO 浓度。

图 64: Ionis LICA 技术平台



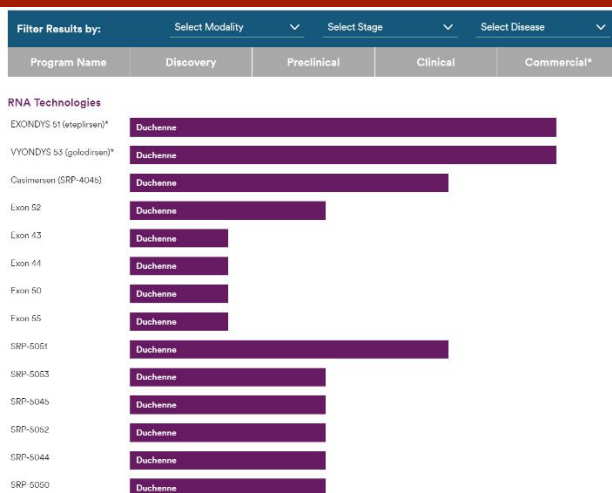
数据来源: Ionis 官网, 财通证券研究所

5.3 Sarepta——深耕 DMD 领域

Sarepta 公司专注于治疗杜兴氏肌营养不良症患者 (DMD) 与基因治疗，目前已有多款药物获批。该公司的技术平台使用二氨基磷酸酯吗啉代寡聚物 (PMOs) 与外显子条约技术，让 pre-mRNA 在翻译时跳过发生突变的外显子，从而产生能够缓解 DMD 患者功能缺陷的抗肌萎缩蛋白。该公司的 PMO 技术平台使用吗啉 (morpholine) 代替 RNA 中的核糖 (ribose)，这一置换在保持 PMO 能够与特定 RNA 序列正常结合的同时，提高了 PMO 的稳定性。目前，该公司有多项治疗 DMD 的 PMO 疗法在 3 期临床试验中接受检验，用于治疗在编码肌萎缩蛋白的 DMD 基因

不同外显子上发生变异的患者。

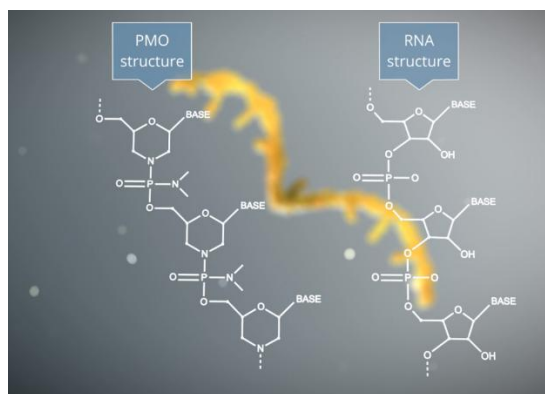
图 65: Sarepta 小核酸管线



数据来源: Sarepta 官网, 财通证券研究所

Peptide phosphorodiamidate morpholino oligomers (PPMO) 是 Sarepta 专有的下一代基于 PMO 的疗法, 正在开发中, 专门设计用于与提高组织渗透性。通过 PMO 与穿膜肽连接, 可以靶向递送至骨骼肌, 心脏和平滑肌细胞, 可以提高递送功效和减少剂量。在动物实验中, PPMO 显示了良好的效果。

图 66: PMO 结构



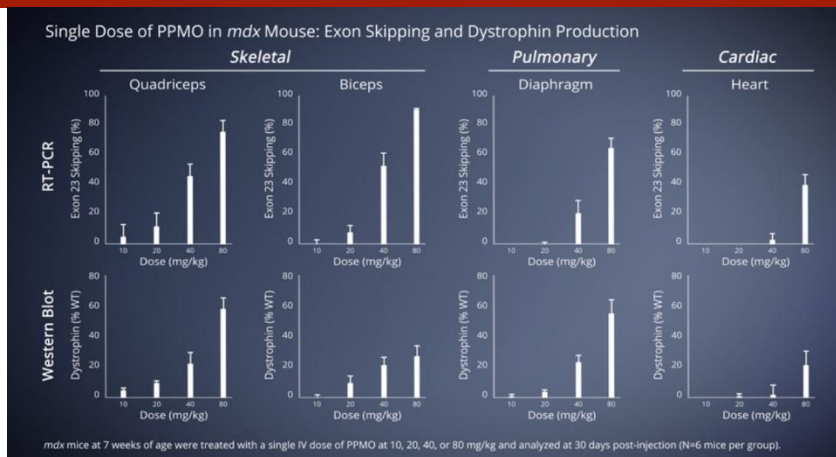
数据来源: Sarepta 官网, 财通证券研究所

图 67: PPMO 示意



数据来源: 财通证券研究所

图 68: PPMO 动物数据

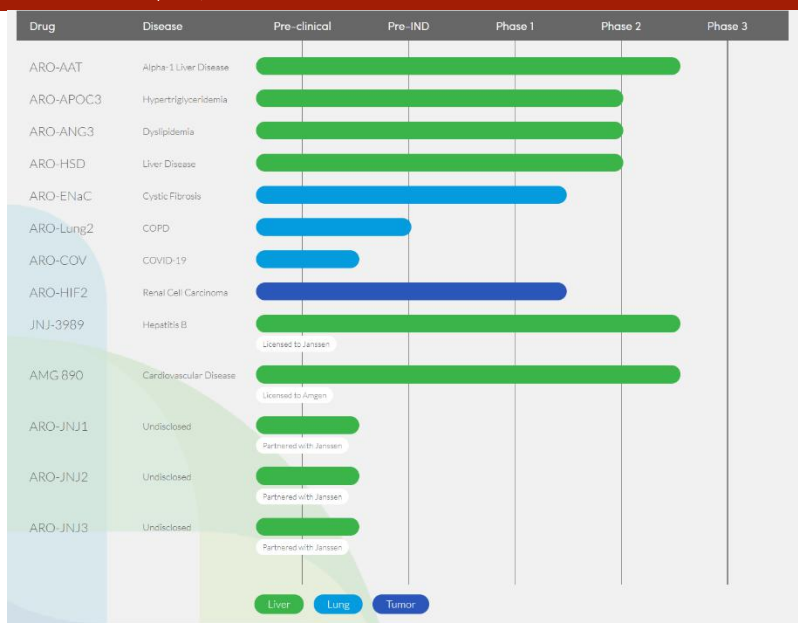


数据来源: 财通证券研究所

5.4 Arrowhead-专注主动靶向递送

Arrowhead 致力于通过沉默致病基因来开发难治性疾病的疗法。利用其广泛的 RNA 化学技术组合和有效的递送模式, 导致对靶点基因的快速、深入和持久的敲低, 从而影响其编码的蛋白质的产生。公司 RNAi 的技术专利是于 2015 年 3 月 5 日获得, 授权来源于诺华。当时诺华经过了多个临床试验失败后, 基本已失去信心, 授权价格非常低。公司在拿到专利后, 对技术进行了更新, 才出现了现在的管线及进展。

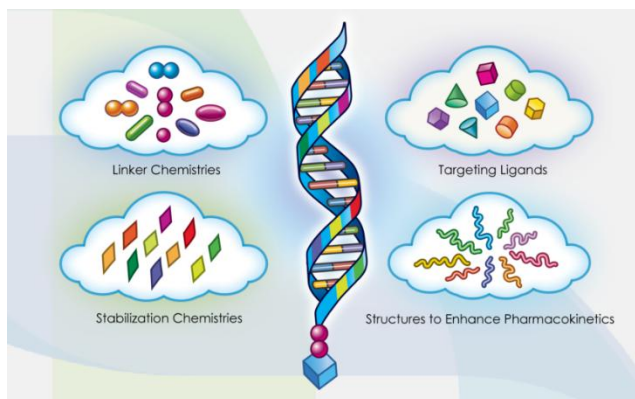
图 69: Arrowhead 管线



数据来源: Arrowhead 官网, 财通证券研究所

Arrowhead 独有靶向 RNAi 分子技术 TRiM 平台利用配体介导的递送, TRiM 系统主要高亲和力靶向配体、各种接头和化学物质以及具有序列特异性的经过化学修饰的核酸序列, 可以实现组织特异性的靶向给药, 同时保持 siRNA 分子的结构。靶向递送是 Arrowhead 发展理念的核心, 而 TRiM 平台是公司十多年的靶向药物载体研究的积极结果。

图 70: TRiM 系统

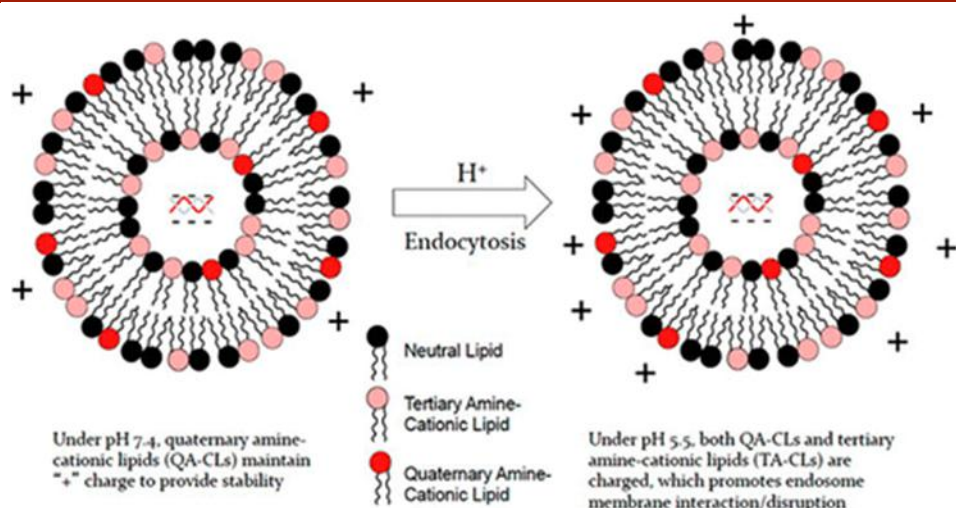


数据来源: Arrowhead 官网, 财通证券研究所

5.5 White Oak Group——肿瘤领域的新型脂质体递送系统

The WhiteOak Group, Inc. 是位于美国马里兰州洛克维尔市的一个新兴生物技术公司, 公司专注于核酸药物等脂质纳米粒给药技术的研究。该公司由长期研究于核酸药物领域的 DJ Kim 博士和 Robert J Lee 博士等行业专家领衔创新性研究, 对肿瘤领域的给药技术方面有了多年的积累。其创新性技术平台包括核酸给药的 QTsome™、长循环脂质体 PEGsome 及皮下给药的 Deposome 等 3 个平台。其中, QTsome 已用于 AKT-1、HIF-1a、miR21 等肿瘤相关靶点的核酸药物开发, PEGsome 已用于多款药物的开发, DepoSome 已用于术后镇痛等领域的缓释给药开发。其中尤其值得一提的是该公司的 QTsome 技术巧妙地利用了碱基缓冲配对技术建立了独特的知识产权保护, 在拥挤的 LNP 领域独树一帜拥有了多项全球授权专栏, 并在原发性肝癌、小细胞肺癌等领域进行了多项临床及临床前验证。根据公开文献, 其给药系统安全性相对较高, 核酸药物包封率高, 并且相关的工艺及辅料已经实现了 cGMP 相关验证要求, 为 II/III 期临床样品供应、商业化生产打下了扎实基础。2020 年, 该生物技术公司已完成和浙江海昶生物医药有限公司的重组, 并获得了 Rexahn 和 MicrolinBio 等 Nasdaq 上市公司的优质资产, 有望成为在为数不多的同时拥有核酸设计和修饰、脂质体给药技术等自主知识产权的临床阶段管线专业公司。

图 71: White Oak 新型脂质体递送系统



数据来源：财通证券研究所

6、投资建议

小核酸药物有明显的平台化倾向：不管是小分子化药，还是大分子单抗，它们结合靶点蛋白的分子都基于三维空间上构想的契合，这就会导致药物的筛选过程是高度非标准化的，有时候会带有偶然的运气成分；但 RNA 药物序列的筛选，是基本不涉及三维结构，而是在更为简单的 DNA 或 RNA 序列上进行；原则上，给定任何一条靶序列，都可以立即给出对应的小核酸序列，因此小核酸药物更具有可复制性，并且由于核酸药物无论是化学修饰还是递送系统都具有平台性，在这两方面有技术优势的公司也更容易产生平台效应。

同时，随着行业近 20 年的积累，以 Alnylam 为首的头部公司已经慢慢展露出小核酸药物独特的优势，其接近 60% 的从临床 1 期到 3 期的成功率表明，一旦克服毒副作用和递送手段方面的挑战，成功开发小核酸药物反而变得相对简单，届时，限制核酸疗法开发的因素将变为如何找到合适的靶点。这说明了基因治疗本身可以绕过很多小分子与单抗成药性的难题，其研发以及投资确定性上的优势将成为投资的极佳选择。

我们预计随着小核酸领域近年来不断有新产品快速获批，且小核酸药物开始进军市场潜力巨大的慢病市场，预计小核酸药物行业即将进入爆发期，在未来 30 年内如生物药一样，创造千亿美金级别的市场，给予行业“增持”评级，建议重点关注国内企业：苏州瑞博、海昶生物、圣诺制药、中美瑞康。

6.1 苏州瑞博

瑞博生物成立于 2007 年，致力于小核酸药物研究和开发。自成立以来，该公司已经建立了专注于 RNA 干扰 (RNAi) 技术平台、药物发现及其他相关方面知识的

专业化研发团队,进而建立起一条丰富的小核酸药物产品管线,适应症涵盖感染、肿瘤、代谢、心脑血管和神经等多个疾病领域,包括针对乙型肝炎、高血脂症等适应症的 siRNA 疗法。目前该公司已有 3 个品种进入临床试验阶段,其中 2 个产品进入全球临床开发阶段,另有多品种即将申报 IND。成立至今,瑞博开发出核酸制药每个环节的关键技术,如 siRNA 候选序列的设计、活性筛选、核酸化学修饰、脱靶效应及免疫刺激反应评价、核酸化学以及生物分析方法、核酸制备工艺、中间体及药品质量研究、核酸给药技术及载体制备等,形成了较为完整的小核酸制药技术链和药物研发支撑体系,建立了包括核酸单体、原料药、药物递送载体和药物产品的工业生产能力,组建了核酸制药专业的技术和管理团队。

瑞博比较吸引眼球的是其与国外核酸药物领军企业进行的跨国合作。早在 2012 年,瑞博生物就与夸克制药合作建立了合资公司 RiboQuark (昆山瑞博夸克医药科技有限公司)。2013 年,瑞博与美国 Life Technologies Corporation 就新一代小核酸递送技术达成专利转让协议,瑞博获得该技术在中国的研发和生产的独占许可权利。此外,瑞博生物通过与全球核酸制药领先企业美国 Ionis Pharmaceutical 的合作,获得了后者三个用于治疗代谢疾病和癌症的反义核酸药物品种。

瑞博生物已经申请 70 余项专利,其中 30 余项获得授权,涉及针对多种致病基因的 siRNA 及相关制剂、治疗应用、给药载体、核苷酸及寡聚核酸分子的工业化制备方法等。

2020 年 4 月 3 日,瑞博获得 4.7 亿元人民币的 C2 轮融资支持,截止此次融资,瑞博生物已获超 10 亿元融资支持。

图 72: 苏州瑞博管线情况

适应症	发现	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
NAION(SR061)	→	→	→	→	→
II 型糖尿病(SR062)	→	→	→	→	→
前列腺癌(SR063)	→	→	→	→	→
青光眼(SR061)	→	→	→	→	→
乙型肝炎(SR016)	→	→	→	→	→
抗血小板(SR060)	→	→	→	→	→
淋巴瘤(SR065)	→	→	→	→	→
脱发(SR064)	→	→	→	→	→
高血脂(SR044/045)	→	→	→	→	→
血栓(SR059)	→	→	→	→	→
肝癌(SR052)	→	→	→	→	→
肝纤维化(SR040/041/042)	→	→	→	→	→
类风湿关节炎(SR047)	→	→	→	→	→
乳腺癌(SR036/SR056)	→	→	→	→	→

数据来源: 苏州瑞博官网, 财通证券研究所

6.2 海昶生物

杭州海昶生物是核酸药物赛道的一匹黑马，由致力于创新核酸药物开发的美国白橡树医药股份和专注于脂质纳米粒开发的浙江海昶生物医药技术有限公司重组而成。自成立以来，该公司通过具有自主知识产权的 QTsomes 纳米级基因传递平台，专注在肿瘤领域建立了一条丰富的小核酸药物产品管线，作用于 AKT-1, HIF-1a, miR21 等靶点，主要针对于原发性肝癌 (HCC)，原发性肾癌 (RCC)，小细胞肺癌 (SCLC)，及非小细胞肺癌 (NSCLC) 等适应症进行了多个品种的开发。目前该公司已有 1 个品种进入美国临床试验 II 期阶段，并有多品种进行 FDA 的 IND 申报阶段。公司目前已经和全球领先的国际制药企业 DRL (印度前五)、Alvogen、Rexahn 等制药公司进行了管线合作，深度布局在肿瘤治疗及术后镇痛等领域。

值得注意的是，QTsome 是由四价 (Quaternary) - 三价 (Tertiary) 脂质共存的脂质纳米粒子 (LNP)，具有 pH 值敏感的特性。QTsome 通过引入带正电的脂质与在特定条件可电离的脂质的结合，利用脂质体对外环境 pH 的敏感性，以最大化药物负载并促进药物在细胞内递送。该给药系统相比于 Alnylam 的 LNP 具有肿瘤细胞靶向及胞内释放的优势，pH4 条件下胞内释放特性使其可用于基因治疗的药物制剂中 (例如：反义寡核苷酸，siRNA, miR, 抗 miR 和 mRNA)，增加给药稳定性，并提供智能给药的效率。QTsome 已被证明在包括 HepG2 在内的多种癌症模型中可以作为药物传递的有效载体，很大程度上增强了抗癌药物的药效和安全性，并减少毒性，并趋向于机体炎症部位和实体瘤，适合抗肿瘤药物，具备高包封率、均一性等特性，适合大规模工业化生产。

图 73：海昶生物小核酸药物管线情况

产品	商品名	作用靶点	适应症	实验室研发	临床前研究	IND 申报	一期临床	二期临床	三期临床
WGI-0201	Archexin®	Akt-1	肾细胞癌 (RCC)	█	█	█	█	█	█
WGI-0301	Mychexin™	AKT-1	肝细胞癌 (HCC)	█	█	█	█	█	█
WGI-0047	MyHif™	HIF-1	小细胞肺癌 (SCLC)	█	█	█	█	█	█
WGI-2101	MyMir™	Anti-miR-21	非小细胞肺癌 (NSCLC)	█	█	█	█	█	█
WGI-0401	Myzomib™	Proteasome	M 多发性骨髓瘤 (MM)	█	█	█	█	█	█

数据来源：财通证券研究所

6.3 圣诺制药

圣诺制药使用独创的组氨酸-赖氨酸共聚多肽纳米颗粒导入技术 (PNP) 来保护和运送 siRNA。PNP 由分支的组氨酸赖氨酸聚合物 (HKP) 组成，通过将 siRNA 闭合

包裹在多肽纳米颗粒内，保证 siRNA 不被肾脏过滤清除，然后在血液循环逐渐地被靶细胞所摄取。进入靶细胞后，组氨酸基因发生质子化并允许有效负载释放到细胞质中。

自成立以来，圣诺制药已构建了丰富的核酸干扰创新药物产品线，治疗领域覆盖多项肿瘤和纤维化疾病。其中，与广州香雪制药共同开发的领先候选药物 STP705 利用双靶标核酸抑制剂和多肽聚合物类纳米导入制剂治愈增生性疤痕的临床试验申请于 2016 年 11 月和 2017 年 4 月先后获得了美国 FDA 和中国药监局的许可。其后，STP705 治疗胆管癌（CCA）和非黑素瘤皮肤癌（NMSC）又在美国 FDA 获得了临床许可。

图 74：圣诺制药管线情况



数据来源：财通证券研究所

6.4 中美瑞康

中美瑞康是一家初创型新药研发企业，成立于 2016 年，公司致力于研发以“RNA 激活”技术为核心的创新型药与疾病治疗方法。RNA 激活（RNAa）技术是目前唯一能够实现内源性基因激活并已进入临床验证的颠覆性技术，它通过重新开启内源性基因的表达、恢复蛋白质的天然功能来治疗疾病，有望填补现有靶向治疗药物只能抑制靶基因靶蛋白表达的巨大空白。中美瑞康由 RNA 激活领域的开拓者李龙承教授在中国江苏创立，公司正在开发针对多个疾病领域的候选药物，尤其是罕见病领域，以解决高度未满足的临床需求。

“RNA 激活”（RNAactivation，简称 RNAa）是一种新的生物学现象和基因调控机制，该机制能够利用小分子 RNA（也称小激活 RNA，saRNA）实现对体内基因的特异性和长效激活，是生命健康领域应用前景十分广阔并已进入临床验证的前沿性和颠覆性技术，将为无数疾病包括很多目前尚缺乏治疗方法的疾病带来新的希望。

图 75：中美瑞康管线



数据来源：中美瑞康官网，财通证券研究所

7、风险提示

研发进度不达预期的风险、临床失败的风险、商业化不及预期的风险

信息披露**分析师承诺**

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，并注册为证券分析师，具备专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解。本报告清晰地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，作者也不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

资质声明

财通证券股份有限公司具备中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。

公司评级

买入：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅在15%以上；
增持：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于5%与15%之间；
中性：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与5%之间；
减持：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；
卖出：我们预计未来6个月内，个股相对大盘涨幅低于-15%。

行业评级

增持：我们预计未来6个月内，行业整体回报高于市场整体水平5%以上；
中性：我们预计未来6个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与5%之间；
减持：我们预计未来6个月内，行业整体回报低于市场整体水平-5%以下。

免责声明

本报告仅供财通证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司不保证该等信息的准确性、完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的邀请或向他人作出邀请。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本公司通过信息隔离墙对可能存在利益冲突的业务部门或关联机构之间的信息流动进行控制。因此，客户应注意，在法律许可的情况下，本公司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或期权并进行证券或期权交易，也可能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。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告仅作为客户作出投资决策和公司投资顾问为客户提供投资建议的参考。客户应当独立作出投资决策，而基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前应咨询所在证券机构投资顾问和服务人员的意见；

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用，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。