

## 小核酸时代终将到来，优质赛道如何掘金？

### 核心观点：

- **特异性调控基因表达，小核酸药物堪称优秀的魔法师**近年来，产业环境的巨变引领医药行业发展进入创新的新时代，从化学小分子到抗体，创新药研发的脚步从未停歇，创新技术亦不断革新。然而，小分子药物与抗体类药物靶点多为蛋白质，包括激酶、受体、抗原等，而人类疾病相关的致病蛋白约80%不能被目前常规的小分子药物与生物大分子制剂所靶向，属于不可成药蛋白。同时，人类基因组中，只有1.5%的基因序列编码蛋白质，和疾病相关的蛋白只占其中10-15%。因此全球医药研发趋势聚焦于未被满足的临床需求。小核酸药物使药物靶点扩大至蛋白质上游，能特异性上调或下调靶基因表达，在人类重大疾病的治疗中展现出巨大潜力。
- **宝剑锋从磨砺出，技术突破加速小核酸产业化进程**小核酸药物作为诺贝尔奖级理论的临床实践，堪称人类疾病治疗领域的革命性技术进步，但其发展并非一帆风顺。如何避免快速被降解并精准进入靶向细胞发挥治疗功能是小核酸产业化的瓶颈问题。化学修饰与递送系统的技术突破推动小核酸药物产业化进程。其中，化学修饰技术增强小核酸药物在血液中的稳定性并降低免疫原性，递送系统可提升小核酸药物胞吞效率。随着关键技术的不断突破，小核酸药物即将步入黄金时代。
- **小核酸有望成为小分子与单抗之后第三大类药物**（1）政策持续鼓励创新研发，小核酸药物列入重点发展领域。（2）小核酸优势明显，适应症范围广，应用潜力大。（3）资本追捧，加快小核酸产业化进程。
- **获批品种业绩出色，行业快速发展，预计2024年全球市场规模超过80亿美元**产品端来看，获批上市的小核酸药物取得了出色的销售业绩。具代表性的是由Ionis公司研发的用于治疗脊髓性肌萎缩症(SMA)的药物Nusinersen，上市后总共产生47亿美元的销售收入。行业步入快速发展期，2019年全球市场规模已达19.19亿美元。根据Evaluate Pharma和BCG分析，2024年全球小核酸市场规模将会达到86亿美元，预计2018年-2024年CAGR将达到35%。
- **投资建议**小核酸药物逐渐成为生物制药领域必争之地，国际巨头水平领先，国内企业迅速成长。国际方面，已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一体式公司，另一类是国际生物制药巨头通过自身雄厚的资金实力，通过兼并或者合作开发模式来打入小核酸制药领域。国内方面，目前致力于小核酸药物研发创新型企业有十余家，进度虽然与国际巨头存在差距，但近年来发展迅速。投资机会上，建议重点关注专注于小核酸制药研发的头部企业瑞博生物、积极赋能小核酸产业化进程的CDMO龙头药明康德、凯莱英以及PEG修饰龙头键凯科技。
- **风险提示**临床进度不及预期的风险，安全性不及预期的风险，新药审批进度不及预期的风险

## 医药行业

### 推荐（维持评级）

#### 分析师

孟令伟

☎: 010-80927652

✉: menglingwei\_yj@chinastock.com.cn

分析师登记编码: S0130520070001

刘晖

☎: 010-80927655

✉: liuhui\_yj@chinastock.com.cn

分析师登记编码: S0130520080003

特此鸣谢：田雨鑫

#### 行业数据

2021.03.03



资料来源：Wind，中国银河证券研究院整理

#### 相关研究

2020-12-16 【银河医药】2021年度投资策略\_医药\_后疫情“新”时代，把握大趋势下的结构性机会

## 目 录

前言.....	2
一、宝剑锋从磨砺出，技术突破引领新发展.....	2
（一）小核酸药物发展过程曲折，历经浮沉.....	2
（二）关键技术突破，小核酸产业化瓶颈问题终将解决.....	3
1. 化学修饰技术增强小核酸药物在血液中的稳定性并降低免疫原性.....	4
2. 递送系统可提升小核酸药物胞吞效率.....	5
二、特异性调控基因表达，小核酸药物堪称优秀的魔法师.....	9
（一）ASO 反义寡核苷酸类药物.....	9
（二）siRNA 小干扰核酸类药物.....	15
（三）APTAMER 核酸适配体类药物.....	19
（四）mRNA 信使核酸类药物.....	21
三、小核酸产业化步入新纪元，有望成为小分子与单抗之后第三大类药物.....	24
（一）政策持续鼓励创新研发，小核酸药物列入重点发展领域.....	24
（二）小核酸优势明显，适应症范围广，应用潜力大.....	24
（三）资本追捧，加快小核酸产业化进程.....	28
四、相关投资机会.....	30
（一）瑞博生物（A20728.SH）：国内专注于小核酸药物研发的领军企业.....	30
（二）药明康德（603259.SH）：寡核苷酸原料药公斤级生产车间正式投入运营.....	36
（三）凯莱英（002821.SZ）：积极赋能小核酸产业化进程.....	39
（四）键凯科技（688356.SH）：国内领先的聚乙二醇及其衍生物研发企业.....	41
五、风险提示.....	43
六、附录.....	44

## 前言

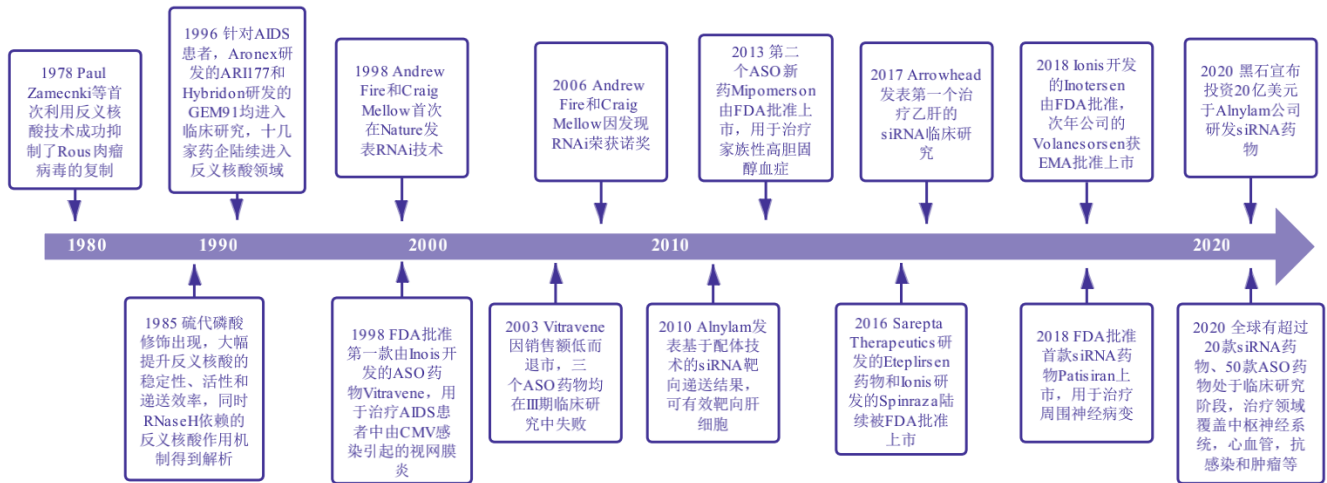
近年来，产业环境的巨变引领医药行业发展进入创新的新时代，从化学小分子到抗体，创新药研发的脚步从未停歇，创新技术亦不断革新。然而，小分子药物与抗体类药物靶点多为蛋白质，包括激酶、受体、抗原等，而人类疾病相关的致病蛋白约 80% 不能被目前常规的小分子药物与生物大分子制剂所靶向，属于不可成药蛋白。同时，人类基因组中，只有 1.5% 的基因序列编码蛋白质，和疾病相关的蛋白只占其中 10-15%。因此全球医药研发趋势聚焦未被满足的临床需求，小核酸药物应运而生。小核酸药物使药物靶点扩大至蛋白质上游，能特异性上调或下调靶基因表达，在人类重大疾病的治疗中展现出巨大潜力。而随着关键技术的不断突破，小核酸药物即将步入黄金时代。

## 一、宝剑锋从磨砺出，技术突破引领新发展

### （一）小核酸药物发展过程曲折，历经浮沉

小核酸药物作为诺贝尔奖级理论的临床实践，堪称人类疾病治疗领域的革命性技术进步，但其发展并非一帆风顺。我们认为，小核酸药物的发展历程可以概括为发现期、探索期、低谷期、发展期。（1）**发现期**：1978 年哈佛大学科学家 Zamecnik 等人首次提出反义核酸概念。1998 年，FDA 批准了全球首款 ASO 药物 Vitravene 上市，用于治疗艾滋病人的眼部 CMV 病毒感染。同年，Andrew Fire 和 Craig Mello 在线虫中首次揭示了 RNAi 现象，两人也因此荣获 2006 年诺贝尔生理学或医学奖。2001 年 Tuschl 等首次利用体外合成的 siRNA 实现了哺乳动物细胞中的基因表达调控，标志着 RNAi 拥有了从研究走向制药的潜力，同年，RNAi 技术被 Science 杂志评为 2001 年的十大科学进展之一。（2）**探索期**：2004 年，OPKO 公司用于湿性老年性黄斑变性病的第一个 siRNA 药物 Bevasiranib 进入临床试验，之后大型制药企业罗氏、默克、辉瑞、赛诺菲、雅培等纷纷进入这一领域，投入了数十亿美元资金，小核酸药物研发迎来快速探索期。（3）**低谷期**：然而，由于 siRNA 在体内不稳定、以及潜在的免疫原性等问题无法解决，小核酸药物的发展一度在 2009 年至 2013 年陷入低谷期，资本的离场让小核酸药物研发陷入寒冬。（4）**发展期**：不过，以 Alnylam 为代表的创新生物技术企业一直在潜心探索新技术，在 2013 年后，以 GalNAc 缀合技术和增强的稳定化学修饰技术为代表的新技术出现极大地促进和推动了小核酸制药的快速复苏。2016 年，Sarepta Therapeutics 和 Ionis 研发的 2 款 ASO 药物先后被 FDA 批准上市。2018 年，Ionis 和 Alnylam 的两款治疗由 hATTR 引起的多发性神经病的孤儿药陆续获批，其中 Patisiran 成为全球第一个获批的 siRNA 类药物。2020 年，黑石宣布投资 20 亿美元于 Alnylam 公司研发 siRNA 药物。目前，全球有超过 20 余款 siRNA 药物，50 余款 ASO 药物处于临床研究阶段，治疗领域覆盖中枢神经系统、心血管、抗感染和抗肿瘤等。

图 1: 小核酸药物的发展历程

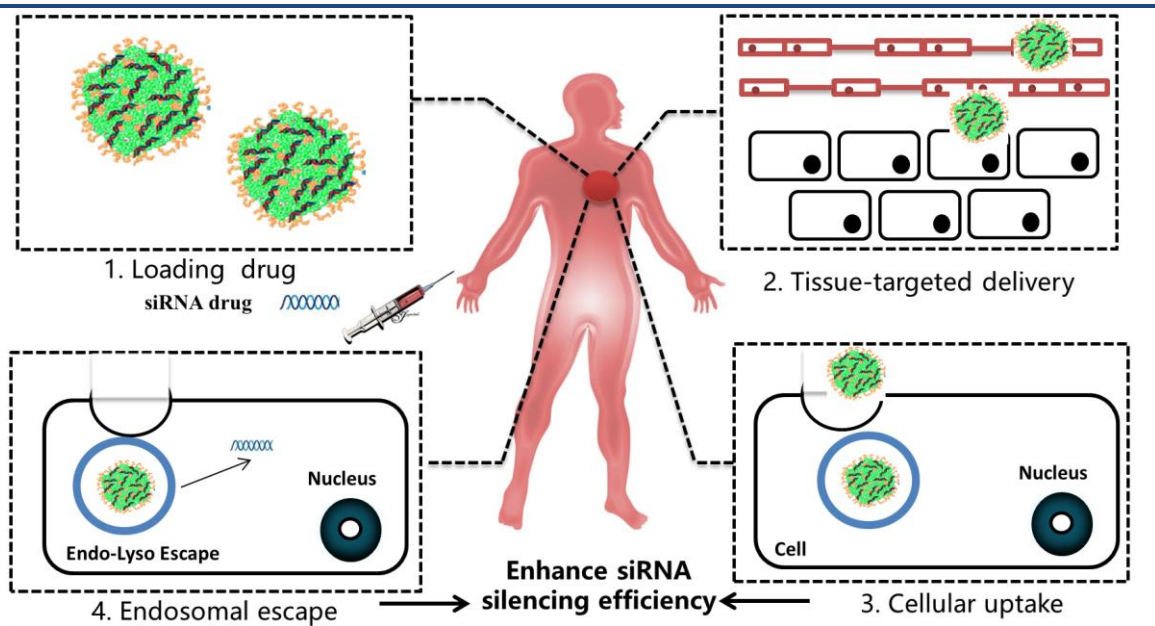


资料来源: 公开资料, 中国银河证券研究院整理

## (二) 关键技术突破, 小核酸产业化瓶颈问题终将解决

小核酸药物开发过程中最大的难题是避免快速被降解并精准进入靶向细胞发挥治疗功能。在药物设计与合成方面, 目前国内外均有相当成熟的技术, 随着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。在小核酸药物的开发过程中最大的难点是向病人注射小核酸药物后, 药物如何在体内存留足够长的时间、并精准进入靶向细胞发挥治疗功能, 同时最大程度的避免误伤正常细胞。

图 2: 小核酸药物开发过程中的难点



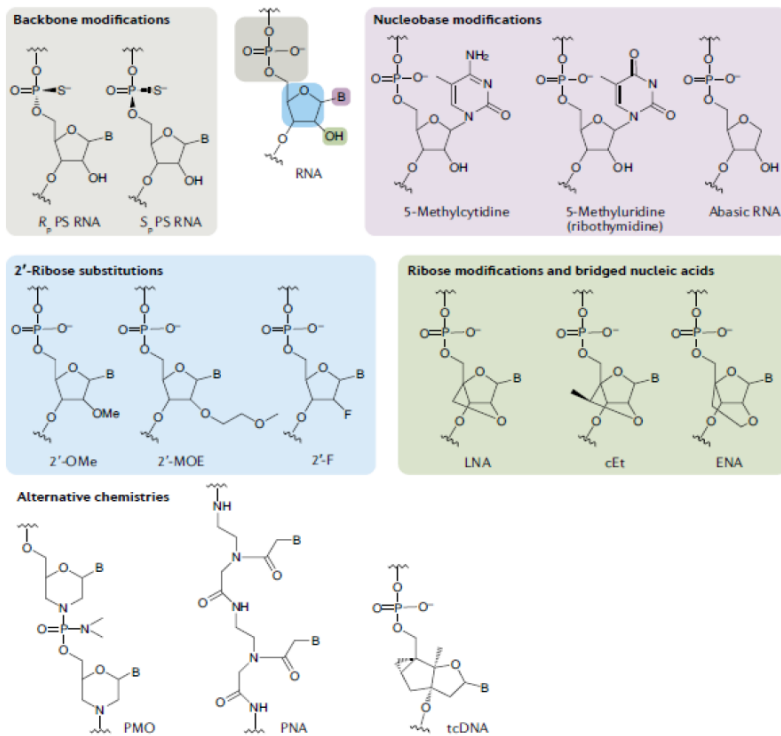
资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

**化学修饰与递送系统的技术突破推动小核酸药物产业化进程。**小核酸在血液中不稳定极易被降解，同时可能会触发人体免疫应答反应，并且不易穿过细胞膜进入细胞。因此，小核酸药物进入人体发挥治疗作用需要克服几个关键问题：（1）如何避免入血后被快速清除并延长半衰期；（2）如何避免被核酸酶降解；（3）如何提高组织渗透性，靶向目标细胞并提高细胞摄取效率；（4）如何有效地实现内涵体逃逸。随着技术突破，部分难题目前得到较好的解决办法，其中化学修饰可以避免核酸药物被核酸酶降解并延长半衰期，高效安全的递送系统可以使核酸药物精准的靶向目标细胞并提高细胞摄取效率，使核酸药物发挥治疗功能。

### 1. 化学修饰技术增强小核酸药物在血液中的稳定性并降低免疫原性

核酸在体内不稳定，进入血液之后极易被核酸酶降解，且容易通过肾脏清除，半衰期短，同时外源的核酸分子具有免疫原性，容易引起人体的免疫反应。化学修饰技术可以较好地解决上述问题，目前常用的核苷酸化学修饰技术包括磷酸骨架（硫代磷酸 PS）、核糖（对核糖结构中 2 位的羟基/氢进行改造，如 2' -OME, 2' -F）、核糖五元环改造（如 LNA、PNA、PMO 等）、碱基（胞嘧啶甲基化）、核苷酸末端改造（3' 端添加反式胸苷）。常见核酸药物化学修饰技术如下图所示。

图 3：核酸化学修饰技术汇总



资料来源：Pubmed，中国银河证券研究院整理

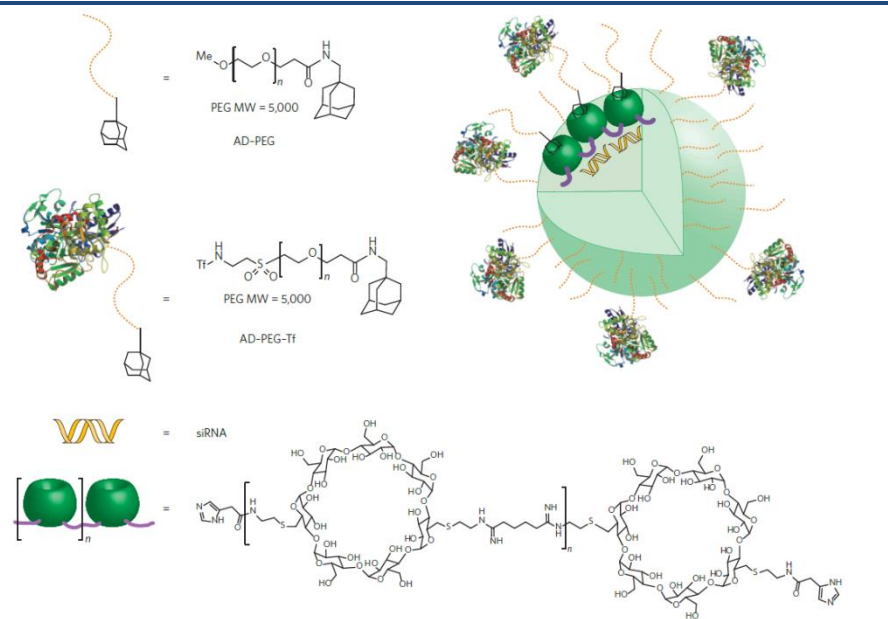
## 2. 递送系统可提升小核酸药物胞吞效率

小核酸药物从进入人体到发挥药物作用主要经历逃避核酸酶清除、靶向组织细胞、实现胞吞、内涵体逃逸。尽管化学修饰能够解决稳定性和免疫原性的问题，但如果不能进入细胞实现胞吞，小核酸药物依然不能发挥药物作用。这一瓶颈问题一度难以解决，阻滞小核酸药物产业化进程。随着技术的不断进步，递送系统成为解决这一瓶颈问题的关键办法。目前应用于小核酸药物研发的递送系统在尺寸、形状、结构、化学性质和作用机制上都不是完全相同的，这种多样性反应了研究者们对大部分递送过程背后机制的理解仍在不断发展，展现出了小核酸递送领域创新的巨大空间。我们主要从材料设计和递送方法方面总结具有应用前景的小核酸递送系统。

### 2.1 环糊精纳米聚合物 (Cyclodextrin Polymer Nanoparticles, CDP)

环糊精聚合物为阳离子低聚物 ( $n \approx 5$ )，是带二胺的环糊精单体和二甲基琥珀酰亚胺酯通过聚合反应合成产生的带有脒基能团的低聚物。这些脒基的强碱性使得核酸与 CDP 在氮/磷比例低至 3 时就可以进行高效负载。用咪唑官能团封端聚合物末端可以帮助内体逃逸，使得质粒 DNA 和 siRNA 的递送效率提高。目前的研究已经在几种与治疗相关的动物模型中评估了 CDP-siRNA 递送系统。在尤文肉瘤的异种移植模型中，siRNA 与 CDP 纳米颗粒结合，用以靶向致癌的 EWS-FLI1 融合基因。这些诱导基因被沉默，并产生了抗增殖效应，并且静脉内给药时没有产生先天性免疫反应。在小鼠皮下肿瘤模型中，靶向的 CDP 递送系统显示出针对核糖核苷酸还原酶亚基 2 的有效沉默。在食蟹猴中评估递送系统的临床可行性，证明其可以耐受的给药剂量高达 27mg/kg。最后，通过监测 siRNA 介导的 RRM2 mRNA 裂解，显示出 siRNA 可沉默人黑色素瘤患者 (I 期临床试验) 体内的靶基因，显示出 CDP-siRNA 递送系统的临床潜力。

图 4: 环糊精纳米聚合物 siRNA 递送系统

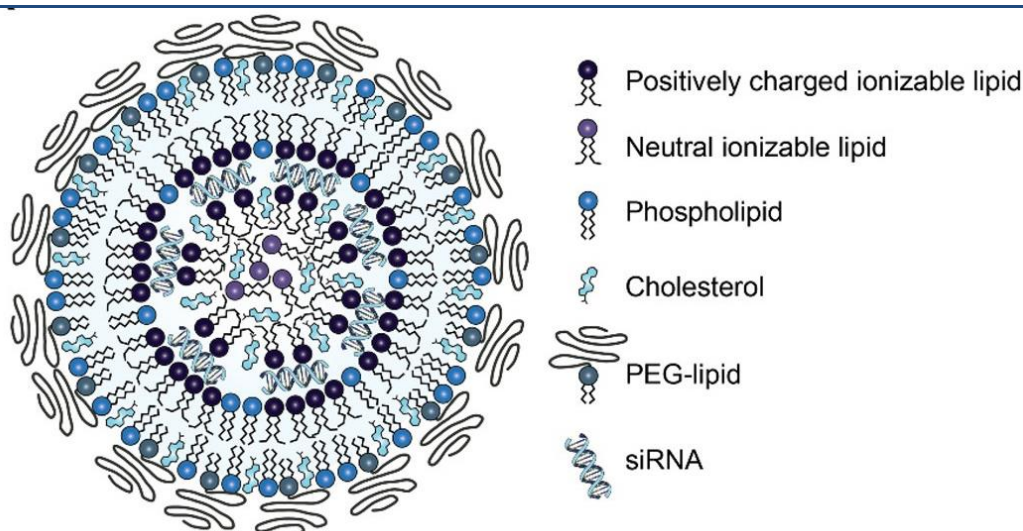


资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

## 2.2 脂质纳米颗粒 (Lipid Nanoparticles, LNP)

脂质体 siRNA 制剂的活性首次于 2016 年在非人灵长类体内被证实。自此，许多脂质纳米颗粒 (LNP) RNAi 药物已进入临床试验，包括针对高胆固醇血症，转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性和癌症的治疗。在用于 siRNA 之前，脂质体作为基于 DNA 的药物递送载体被研究数十年，因为它们既能保护包埋的寡核苷酸免受核酸酶降解和肾清除，又能帮助促进细胞摄取和内涵体逃逸。目前，全球的研究团队已经开发了许多不同的脂质和脂质样结构和制剂方法，产生了各种各样的 LNP。Patisiran 就是依托脂质纳米粒的一款小核酸药物，顺利通过临床 III 期试验，2018 年成为史上第一个被批准上市的 siRNA 药物。

图 5: 依托脂质纳米粒的小核酸药物 Patisiran



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

## 2.3 缀合物递送系统 (Conjugate Delivery Systems, CDS)

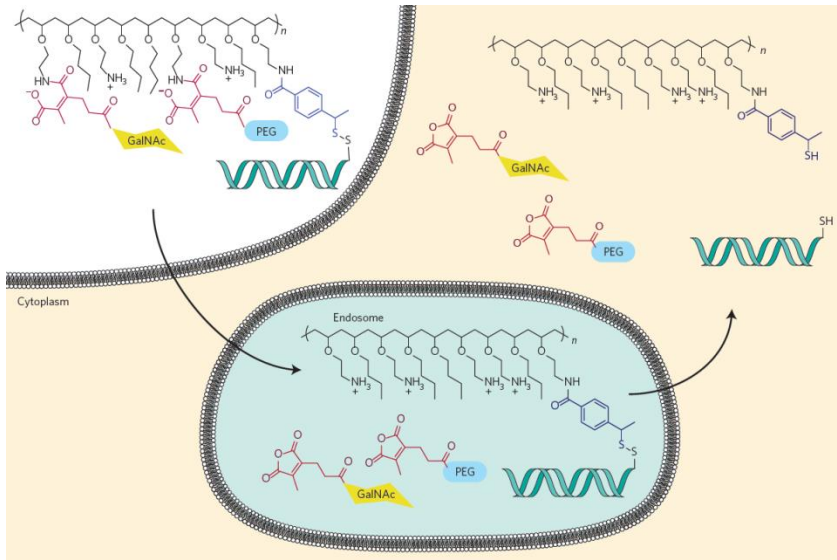
缀合物递送系统,即通过化学键共价连接将小核酸直接连接在具有靶向功能的递送载体上以实现递送目的,这种系统是明确的单组分系统,仅使用等摩尔量的递送材料和小核酸。第一个在体内生效的缀合物递送系统由缀合于胆固醇的 siRNA 和其他亲脂性分子组成。还有一些缀合物递送系统将 siRNA 连接至聚合物,肽,抗体,适体和小分子。全球研发进展处于前沿的 CDS 主要为 DPC 和 GalNAc 缀合物。

### (1) 动态多聚缀合物 (Dynamic PolyConjugates, DPC)

动态多聚缀合物于 2007 年首次得到报道,是用于响应细胞内环境的 siRNA-聚合缀合物递送系统的研究成果。这些缀合物包含几个部分,每个部分都在递送过程中发挥特定作用(如下图所示)。siRNA 通过可水解的二硫键连接到聚合物上;当递送系统处于血液循环中时,聚合物的活性被 PEG 侧链掩盖;通过受体介导的内吞作用诱导靶细胞摄取;PEG 在内涵体的酸性环境中脱落,暴露膜-活性聚合物并触发内涵体逃逸;二硫键在细胞溶胶的还原环境中被切割,从递送聚合物中释放 siRNA;并且 siRNA 本身受到化学修饰,以提高稳定性并减少蛋

白质效应。

图 6: 动态多聚缓合物 DPC 示意图



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

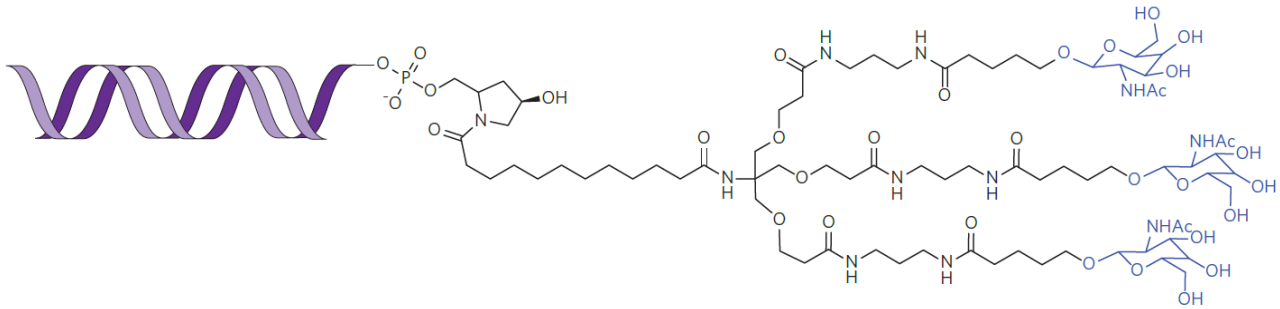
箭头公司 (Arrowhead) 正在开发新一代的 DPC。原始 PBAVE 聚合物通过不受控制的聚合反应合成, 导致尺寸和组成的不均匀性。新一代的 DPC 聚合物采用受控自由基聚合法合成, 包括原子转移自由基聚合和可逆加成-断裂链转移, 生成更优化更合适的均相聚合物。为了减少毒性, 可水解的键放在聚合物主链和侧链等不同位置。该公司还报告了通过使用膜活性聚合物和 PEG 屏蔽剂之间更稳定的键, 开发了具有更长体内循环的 DPCs。据报道, 最新一代的 DPCs 在非人灵长类动物体内使用 0.2mg/kg 剂量后, 可介导沉默 99% 的肝脏靶基因, 其药效可持续近 7 周。此外, 箭头公司开创性地发明共注射策略用于治疗乙型肝炎, 药物名称为 ARC-520。可惜的是, 该药物因毒性问题暂停于临床 II 期。

### (2) 三触角乙酰半乳糖胺-siRNA (Triantennary GalNAc-siRNA)

三触角乙酰半乳糖胺-siRNA 是由化学性质稳定的 siRNA 与三价靶向配体组成的肝靶向 siRNA 缀合物。在该递送系统中, siRNA 正义链的 3'末端通过三元间隔子与三个 GalNAc 分子连接。



图 7: Alnylam 研发的用于候选药物的三触角乙酰半乳糖胺-siRNA 结构示意图



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

Alnylam 制药公司正在研究缀合物 ALN-TTRsc, ALN-PCS 和 ALN-AT3, 分别用于治疗甲状腺素蛋白淀粉样变性, 高胆固醇血症和血友病。Alnylam 的 GalNAc 缀合物使用具有 20-Å 间距的三联体 GalNAc 配体, 其以高亲和力与 ASGPR 结合。通过将该缀合物皮下和静脉内注射相比较, 发现皮下注射会使 siRNA 在肝脏中积累更多, 并且沉默靶基因的效果更强因此基于这种缀合物的三种候选药物给药途径均为皮下注射。

ALN-TTRsc 用于沉默甲状腺素运载蛋白 (transthyretin, TTR), 从而治疗 TTR 介导的淀粉样变性, 是 Alnylam 研发的临床上最先进的 GalNAc 缀合物。在非人灵长类动物中, 以 2.5mg/kg 的给药剂量每日给药一周后, ALN-TTRsc 皮下注射使循环 TTR 蛋白减少 70%, 循环 TTR mRNA 水平伴随降低。通过每周给予相同剂量的药物可维持这种 TTR 表达水平, 在停止治疗后血清 TTR 逐渐恢复到给药前水平。在 300mg/kg 的给药剂量下没有观察到明显的细胞因子诱导, 补体活化或其他不良反应的迹象, 表明这种药物具有广泛的治疗窗口。已经通过组织学试验在小鼠中证实预期的治疗表型, 外周组织中 TTR 沉积物减少

其他两种药物也正在研究中, 其使用相同的 GalNAc 靶向配体将 siRNA 递送至肝脏细胞。通过改变 siRNA 序列, 缀合物已被用于沉默两种循环蛋白的表达: PCSK9, 作用于肝细胞对低密度脂蛋白的摄取; 抗凝血酶, 其调节凝血酶并在血液凝固中起作用。ALN-PCSsc 是一种靶向 PCSK9 的缀合物, 用于治疗高胆固醇血症, 在人源化小鼠中对靶基因的沉默效果表现出剂量依赖性, 半数最大有效浓度 (EC<sub>50</sub>) 为 0.3mg/kg。ALN-AT3 靶向抗凝血酶 (AT) 用于治疗血友病和罕见出血性疾病。以 1.0mg/kg 的给药剂量单次给药后, ALN-AT3 可以使非人灵长类动物的血清 AT 蛋白水平降低 50%, 并且每周剂量低至 0.5mg/kg 使血清 AT 水平稳定降低 75-80%。

目前全球小核酸制药企业, 包括 Ionis, Arrowhead, Dicerna, Silence, 以及国内小核酸领军企业瑞博均开发了各自的乙酰半乳糖胺系统。Patisiran 据称将是 Alnylam 最后一个基于脂质纳米粒的 siRNA 药物, 其余均已转向乙酰半乳糖胺递送系统。乙酰半乳糖胺递送系统最大的意义是展示了配体系统递送小核酸的巨大潜力。

## 二、特异性调控基因表达，小核酸药物堪称优秀的魔法师

狭义的小核酸是指小干扰 RNA (siRNA)，而广义的小核酸则包括小干扰 RNA (siRNA)、反义寡核苷酸 (ASO)、信使 RNA (mRNA)、核酸适配体 (Aptamer) 等。与小分子化学药和抗体药物不同，小核酸药物由核苷酸组成。目前全球范围内，主要的小核酸药物类别是 ASO、siRNA、mRNA 和 Aptamer。因此在本文中，我们着重对此四类小核酸药物进行分析。

表 1: 获批上市的小核酸药物汇总

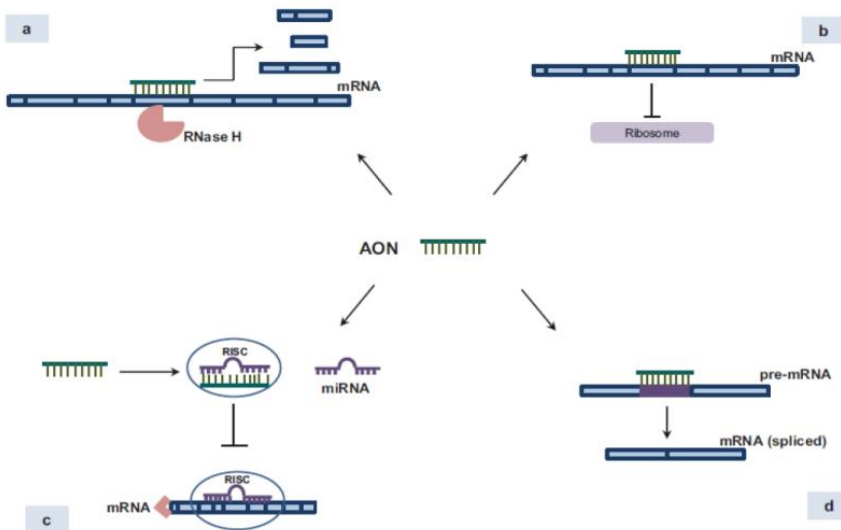
时间	药物	公司	简介
1998	Fomivirsen	Ionis/Novartis	FDA 批准上市的第一款 <b>ASO 药物</b> ，治疗 CMV 的二线药物（在欧洲和美国分别于 2002 年及 2006 年退市）
2004	Macugen	Eyetechn/Pfizer	化学合成 <b>核酸适配体药物</b> ，治疗新生血管性黄斑病变
2013	Kynamro	赛诺菲	硫代磷酸 <b>寡核苷酸药物</b> ，治疗纯合子型家族性高胆固醇血症（HOFH）
2016	Eteplirsen	Sarepta	磷酸二胺吗啉代 <b>寡核苷酸</b> ，治疗杜氏肌营养不良症
2016	Defitel	Gentium	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（ <b>ASO</b> ）
2018	Spinraza	百健/Ionis	治疗脊髓型肌萎缩症的 <b>ASO 药物</b>
2018	Tegsedi	Ionis	唯一靶向 RNA 的遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性（hATTR）治疗 <b>ASO 药物</b>
2018	Patisiran	Alnylam/Genzyme	首款 <b>siRNA 药物</b> ，治疗 hATTR
2019	Wayliv	Ionis/Akcea	首个治疗家族性乳糜微粒血症综合征 <b>ASO 药物</b>
2019	Givosiran	Alnylam	第二款 <b>siRNA 药物</b> ，治疗成人急性肝卟啉症
2020	Lumasiran	Alnylam	第三款 <b>siRNA 药物</b> ，治疗原发性高草酸尿症 I 型
2020	Inclisiran	Norvatis	第四款 siRNA 药物，目前唯一获批用于降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C） <b>siRNA 药物</b>
2021	Casimersen	Sarepta	<b>ASO 药物</b> ，治疗 45 外显子跳跃突变杜氏肌营养不良症（DMD）

资料来源：各公司官网，中国银河证券研究院

### （一）ASO 反义寡核苷酸类药物

ASO (antisense oligonucleotides, 反义寡核苷酸) 是一种单链寡核苷酸分子，单链，通常包含 15-25 个核苷酸。ASO 进入细胞后在核糖核酸酶 H1 的作用下通过碱基互补配对原则与其互补的靶 mRNA 结合，抑制靶基因的表达。具体作用机制主要包括 (1) 与靶基因结合后，招募核糖核酸内切酶 RNase H，对靶基因进行降解；(2) 与 mRNA 的起始翻译位点结合，导致 mRNA 无法翻译，从而无法编码蛋白质；(3) 与 miRNA 结合抑制 miRNA 功能；(4) 与 pre-mRNA 结合，改变剪接体的剪接位置。

图 8: ASO 作用机制示意图



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

目前有八种反义核酸药物已获得监管机构的上市许可销售。

表 2: 已获批的 ASO 类药物

药物名称	治疗疾病	修饰方法	给药方式
Formiverson	巨细胞病毒视网膜炎	PS	玻璃体注射
Mipomersen	Ho-FH	PS 和 2'MOE	皮下注射
Inotersen	成人 hATTR	PS 和 2'MOE	髓鞘内注射
Eteplirsen	DMD	PMO	静脉注射
Nusinersen	SMA	PS 和 2'MOE	髓鞘内注射
Golodirsen	DMD	PMO	静脉注射
Volanesorsen	FCS	-	-
Casimersen	DMD	PMO	-

资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院

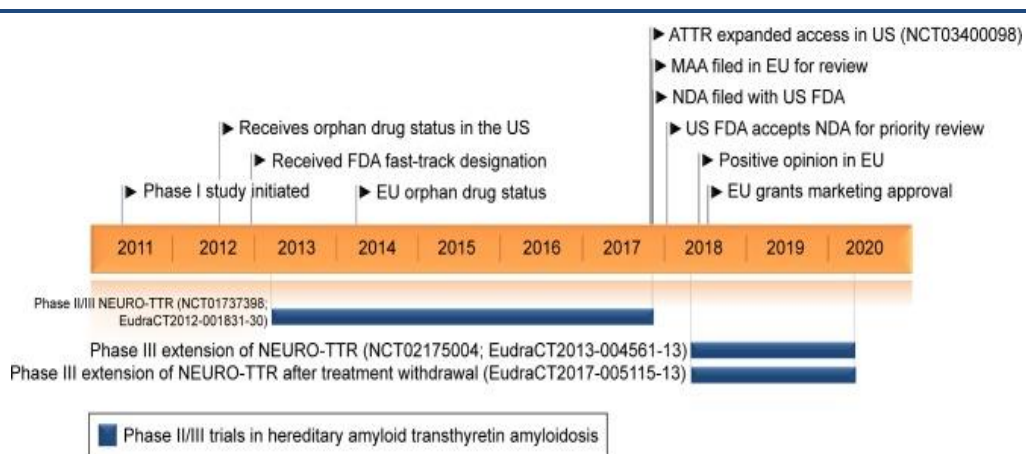
Fomivirsen 是由美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准销售的首个反义寡核苷酸药物, 由 Inoia 和诺华合作研发, 化学结构为具有硫代磷酸酯键的 21 位碱基的寡核苷酸 (在其 5'末端附近包含 CpG 基序)。其药效作用为与人巨细胞病毒 (CMV) 视网膜炎 IE 基因的 mRNA 互补, 抑制 IE-2 基因在 CMV 感染的细胞的表达, 这是病毒复制所必需的基因。该药物在细胞培养中显示出比筛选的其他多种硫代磷酸酯寡核苷酸更有效的抗 CMV 活性。随后, 由于高活性抗逆转录病毒疗法 (HAART) 的发展, CMV 病例数急剧减少。诺华从 2002 年开始在欧洲和 2006 年在美国停止销售该药物。

Mipomersen (又称为 Kynamro), 是治疗纯合子家族性高胆固醇血症 (HoFH) 的第二代

反义寡核苷酸药物，药理作用为抑制载脂蛋白 B (apoB) 的合成。给药方式为皮下注射，每周一次，注射 200 mg。Mipomersen 具有明显的血浆和组织末端消除半衰期，约为 30 天，每周一次给药约 4-6 个月后即可达到稳态组织浓度。且其药代动力学 (PK) 特性在所有研究的物种 (包括小鼠，大鼠，猴子和人类) 中通常保持一致。临床试验表明，Mipomersen 无论是作为单一药物还是在最大程度的降脂治疗中，所有测得的含 apoB 的动脉粥样硬化脂蛋白均呈剂量依赖性显著降低。

Inotersen 是 2018 年由 FDA 批准的第二代反义核酸药物，用于治疗遗传性甲状腺素介导的淀粉样变性 (hATTR)，药效为通过 RNase H1 依赖性机制阻止转甲状腺素蛋白 (TTR) 的产生。TTR 蛋白主要在肝脏中产生，形成与视网膜结合蛋白 4 (RBP4)-视网膜复合物结合的四聚体，防止其被肾脏清除，并用作几种甲状腺激素转运蛋白之一。运甲状腺素蛋白基因中的常染色体显性突变导致蛋白质的四聚体形式变得不稳定。单体形成聚集体，沉积在包括周围神经、心脏组织和肾脏在内的多个组织中。聚集体通常导致周围神经病变，严重的胃肠道功能障碍，在某些情况下还引起心肌病。遗传性 TTR (hTTR) 个体的平均预期寿命从症状发作开始通常为 3-15 年。实验表明：Inotersen 在培养的细胞和转基因小鼠中产生剂量依赖性的 TTR mRNA 和蛋白质减少。在转基因小鼠中，单剂量的 inotersen 产生的作用持续 2 至 3 周。施用 Inotersen 的食蟹猴也表现出肝脏中 TTR RNA 表达的减少 90% (循环 TTR 蛋白的主要来源)，循环 TTR 蛋白减少 80%。治疗耐受性良好，未观察到有害的肝肾功能。

图 9: Inotersen 研发时间线



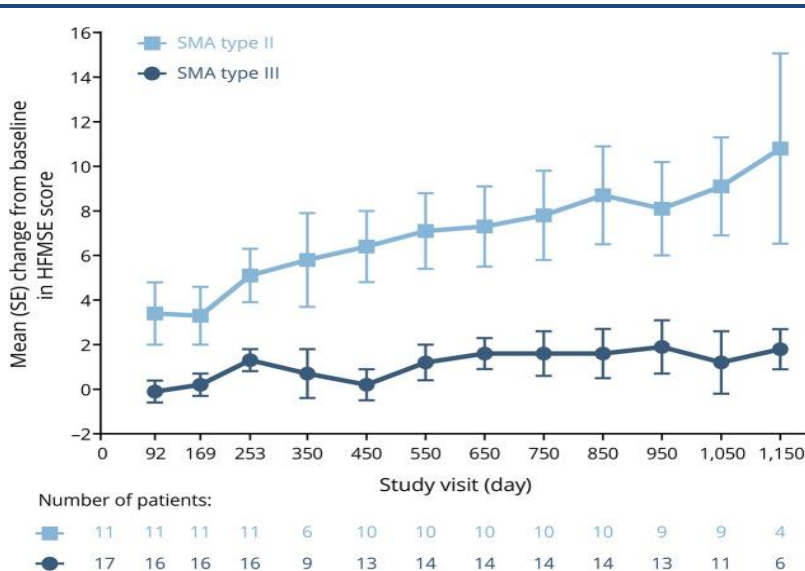
资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

Eteplirsen 是 2016 年经 FDA 加速审批通过的 ASO 药物，用于治疗肌营养不良 (DMD)，药理作用为旨在肌营养不良蛋白 pre-mRNA 的外显子 51 结合并促进外显子 51 的跳跃，而 DMD 患者在上游外显子中具有选择突变，略过外显子 51 会产生截短但部分活性的肌营养不良蛋白产物，从而恢复一定的健康水平。临床研究表明 Eteplirsen 通过肌肉内注射到短指伸肌短肌中后活检组织中的肌营养不良蛋白表达有所增加，高剂量组的样本中肌营养不良蛋白的表达高达正常肌营养不良蛋白表达的 32%。

Nusinersen 是用于治疗脊髓性肌萎缩 (SMA) 的 ASO 类药物，长度为 18 个核苷酸。由于反义核酸药物不能穿越完整的血脑屏障，因此该药物通过腰椎穿刺髓鞘内注射给药。药理

作用为和 SMN2 mRNA 的内含子 7 结合促进外显子 7 包涵体的剂量依赖性增加，临床实验中在表达人 SMN2 的转基因小鼠中增加了 SMN2 蛋白含量。Nusinersen 的初始临床研究针对 2 型和 3 型 SMA 受试者，这可以评估在医学上稳定的患者群体中髓鞘内注射药物的安全性和耐受性。结果显示：与自然情况相比，给药后观察到运动功能的改善和存活率的提高，以及药物作用机理的生化证明。上市后 2019 年销售额达 19 亿美元，在商业上取得了成功，证明了 ASO 药物的商业潜力。

图 10: Nusinersen 临床实验结果



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

Golodirsen 也是用于治疗肌营养不良 (DMD) 的一种 PMO 修饰的 ASO 药物，专门靶向肌营养不良蛋白 pre-mRNA 的外显子 53，从而将其从最终的 mRNA 产品中排除。在具有适当突变的 DMD 患者中，外显子 53 的跳过导致 mRNA 阅读框的恢复，并导致部分内部缺失的肌营养不良蛋白的 C 和 N 末端区域完整。大约 7.7% 的 DMD 患者具有突变，可以跳过第 53 外显子来恢复其阅读框架。研究表明，在接受 Golodirsen 治疗 48 周后，与 25 个 DMD 男孩的基线测量值相比，肌营养不良蛋白的含量有统计学上的显著增加，结果为相对于正常对照组肌营养不良蛋白的平均百分数为 1.019% (范围 0.09 - 4.30%)，并且平均荧光强度增加。通过免疫荧光定量的肌营养不良蛋白阳性肌纤维百分比也显示了正确的肌膜定位。

Volanesorsen 是 2019 年由 EMA 批准的第二代 2' -MOE 修饰反义核酸药物。用于治疗家族性高乳糜微粒血症 (FCS)。它选择性地结合在载脂蛋白 apoC3 mRNA 的 3'非翻译区域 (在 489-508 的碱基位置) 内。这种结合可防止 apoC3 mRNA 的翻译，并允许核糖核酸酶 H1 介导的 mRNA 降解，从而通过 LLP 依赖性途径促进甘油三酸酯清除并降低血浆甘油三酸酯水平。这些途径包括 apoC3 抑制由 LDLR 和 LRP1 介导的肝受体介导的途径。实验结果显示：Volanesorsen 在人肝癌细胞系和原代人肝细胞中以浓度依赖的方式选择性降低 apoC3 mRNA 含量。施用 Volanesorsen 与血浆中 apoC3 蛋白的剂量依赖性降低和甘油三酯 (TG) 水平的平行降低呈现统计学相关。

Casimersen (AMONDYS 45) 是 2021 年刚由 FDA 批准的治疗杜氏肌营养不良症 (DMD) 的 ASO 药物。该药利用 Sarepta 专有的磷酸二酰胺吗啉代寡聚体 (PMO) 化学和外显子跳过技术, 跳过 DMD 基因的第 45 号外显子, 允许产生一个内部截短的肌营养不良蛋白, 从而治疗 51 外显子跳跃突变 DMD 患者 (占 DMD 人群的 13%)。临床实验结果显示, 通过蛋白免疫印迹检测, Casimersen 组患者在接受治疗 48 周后, 平均抗肌萎缩蛋白水平由基线的 0.925% 上升至 1.736% ( $p < 0.001$ )。同时, AMONDYS 45 组患者的抗肌萎缩蛋白水平显著高于安慰剂组 ( $p = 0.009$ )。

目前还有诸多 ASO 产品处于临床研究阶段。

表 3: 在研 ASO 类药物

药物名称	治疗疾病	修饰方法	临床阶段
Alicaforsen	慢性结肠袋炎	2'H	III 期临床
Mongersen	克罗恩病	2'H	III 期临床
Tominersen	亨廷顿舞蹈病	2'MOE	III 期临床
Tofersen	家族性肌萎缩侧索硬化症	2'MOE	III 期临床
QR-110	雷柏氏先天性黑蒙	-	III 期临床
IONIS-FXIRx/BAY 2306001	凝血障碍	2'MOE	II 期临床
IONIS-PTP1BRx	II 型糖尿病	2'MOE	II 期临床
IONIS-GCCRRx	II 型糖尿病	2'MOE	II 期临床
IONIS-GCGRRx	II 型糖尿病	2'MOE	II 期临床
IONIS-FGFR4	肥胖	2'MOE	II 期临床
IONIS-DGAT2Rx	非酒精性脂肪肝	2'MOE	II 期临床
Apatorsen	癌症	2'MOE	II 期临床
ATL1102	多发性硬化症	2'MOE	II 期临床
Atesidorsen	肢端肥大症	2'MOE	II 期临床
IONIS-PKCRx	遗传性血管水肿	2'MOE	II 期临床
IONIS-HBVRx	乙肝 (慢性非典型性)	2'MOE	II 期临床
AZD9150/IONISSTAT3- 2.5Rx	癌症	cET	II 期临床
AZD5312/ IONISAR-2.5Rx	前列腺癌	cET	II 期临床
Miravirsen	丙肝	LNA	II 期临床
IONIS-APO(a)-LRx	心血管疾病	2'MOE, GalNAc	II 期临床
IONIS-ANGPTL3-LRx	血脂异常	2'MOE, GalNAc	II 期临床
IONIS-APOCIII-LRx	心血管疾病	2'MOE, GalNAc	II 期临床
GSK3389404/ IONIS-HBV-LRx	慢性乙肝	2'MOE, GalNAc	II 期临床
AZD4076/RG-125	糖尿病性非酒精性脂肪性 肝炎	-	II 期临床
RG-012	奥尔波特综合征	-	II 期临床
QR-421a	色素性视网膜炎	-	II 期临床

IONIS-C9Rx	肌萎缩侧索硬化症	-	II 期临床
IONIS-MAPTRx	阿尔茨海默病, 额颞叶痴呆	-	II 期临床
Eluforsen	囊性纤维化	2'MOE	I 期临床
Drisapersen	DMD	2'MOE	I 期临床
Drisapersen	前列腺癌, 非小细胞肺癌	2'MOE	I 期临床
Custirsen	心血管疾病	2'MOE	I 期临床
IONIS-APO(a)Rx	II 型糖尿病	2'MOE	I 期临床
ISIS 388626	家族性肌萎缩侧索硬化症	2'MOE	I 期临床
ISIS 333611	炎症性疾病	2'MOE	I 期临床
ISIS 104838	II 型糖尿病	2'MOE	I 期临床
ISIS 113715	I 型糖尿病	cET, 2'MOE	I 期临床
IONIS-DMPK2.5Rx	前列腺癌	LNA	I 期临床
EZN-4176	丙肝	-	I 期临床
RG-101			

资料来源: Clinicaltrials.gov, 中国银河证券研究院

Alicaforsen 是由 Atlantic Healthcare 开发的用于治疗慢性结肠袋炎的 ASO 药物, 处于 III 期临床实验。慢性结肠袋炎是在手术并发症或溃疡性结肠炎期间在结肠袋内层引起的炎症。炎症反应中 ICAM-1 (细胞表面受体细胞间粘附分子 1) 可将循环中的白细胞引导至炎症部位, 并增加结肠袋炎的炎症反应。而 Alicaforsen 可与 ICAM-1 mRNA 杂交并降低其水平。在临床试验中, Alicaforsen 治疗可减少炎症和大便次数, 从而改善生活质量。内窥镜检查也显示了下层组织的改善。

Tominersen (RG6042) 是由 Ionis Pharmaceuticals 开发的用于治疗亨廷顿病的 ASO 药物, 正处于临床 III 期研究。亨廷顿病 (HD) 是一种常染色体显性遗传的进行性神经退行性疾病, 病理表现为肌张力障碍, 认知功能障碍和行为障碍。致病机理为相关基因 CAG 三核苷酸重复扩增导致亨廷顿 (mHTT) 蛋白质具有延长的聚谷氨酰胺束, 相关 mHTT 在神经元中积累最终会影响其正常功能。Tominersen 可用于靶向 mHTT mRNA 以防止蛋白质产生。在 46 例早期 HD 患者中评估的 I 和 II 期临床试验中, 证明了 Tominersen 具有改变疾病的潜力。患者接受鞘内注射三个月的每月剂量的 Tominersen (10、30、60、90、120 mg) 或安慰剂。以 90 和 120 mg 的剂量在脑脊液中观察到 mHTT 蛋白平均降低 40%。该候选药物在患者中显示出良好的耐受性, 并且在高剂量下无不良反应。

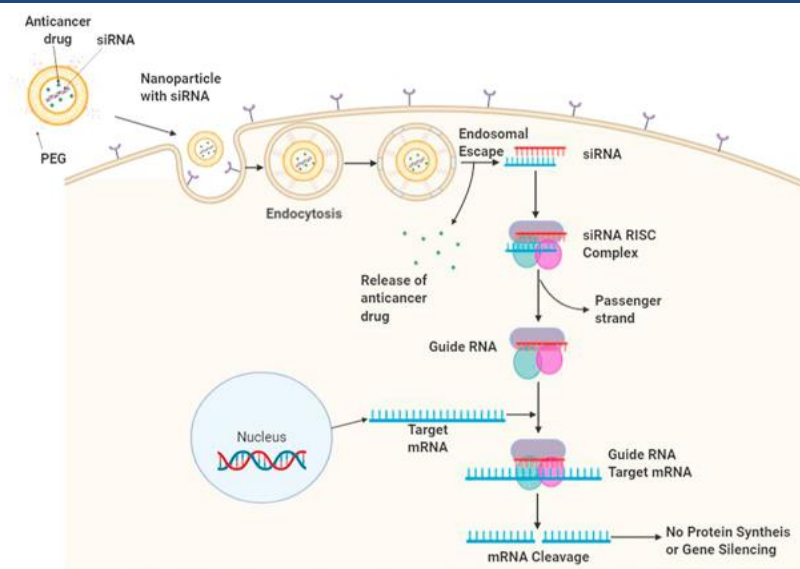
Tofersen 是一种用于治疗家族性肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 的在研 ASO 药物, 处于临床 III 期研究。超氧化物歧化酶 (SOD1) 酶在清除体内产生的自由基方面起着至关重要的作用。SOD1 基因的突变导致功能异常的 SOD1 的产生, 该 SOD1 以毒性蛋白的形式积累在细胞中, 并导致家族性肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)。而 Tofersen 可用于靶向突变的 SOD1 mRNA, 以防止蛋白质产生, 从而减慢 ALS 的进展。一项 I 和 II 期双盲, 随机, 安慰剂对照试验显示, Tofersen 治疗组的机能障碍性脑脊液 SOD1 浓度降低。与安慰剂对照相比, Tofersen 治疗还可以改善呼吸和肌肉功能。Tofersen 由 Biogen 开发, 目前正在进行 III 期试验, 以检查 Tofersen

在 SOD1-ALS 患者中的临床疗效。

## (二) siRNA 小干扰核酸类药物

siRNA 是一种长约 21-23 个碱基对的双链 RNA，在细胞核中转录后，双链 siRNA 以及相关的蛋白质便会穿过核孔，并在核孔中由 RNase III 核酸酶裂解形成单链 siRNA，导致在 3' 端的两个核苷酸突出和在 5' 端的单磷酸突出。如此形成的单链 siRNA 与 Ago 等蛋白质结合，降解双链 siRNA 的过客链（即有义链）并掺入引导链（即反义链），此链用于和互补 mRNA 的识别，并作为切割的模板，形成的蛋白复合物称为沉默效应复合物（RISC）。基因沉默时，引导链保持附着于 RISC，并将复合物引导至靶 mRNA。在正确识别与引导 RNA 互补的 mRNA 核苷酸序列后，切割过程通过在引导 RNA 的 5'-磷酸末端上游切割 10 至 11 个核苷酸的 mRNA 来实现。该过程借助酶 Ago2 催化，该酶是 RISC 的最重要组成部分之一。切割后的 mRNA 无法继续完成原有的生物学功能，从而完成沉默。

图 11: siRNA 作用机制示意图



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

目前有 4 种 siRNA 药物获批上市。

表 4: 获批 siRNA 类药物

药物名称	治疗疾病	修饰方法	递送系统
Patisiran	成人 hATTR	2'MOE	LNP
Givosiran	成人急性肝卟啉症	PS, 2'MOE 和 2'F	GalNAc
Inclisiran	抑制 PCSK9 蛋白的合成	PS, 2'MOE 和 2'F	GalNAc
Lumasiran	高草酸尿症	PS, 2'MOE 和 2'F	GalNAc

资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院



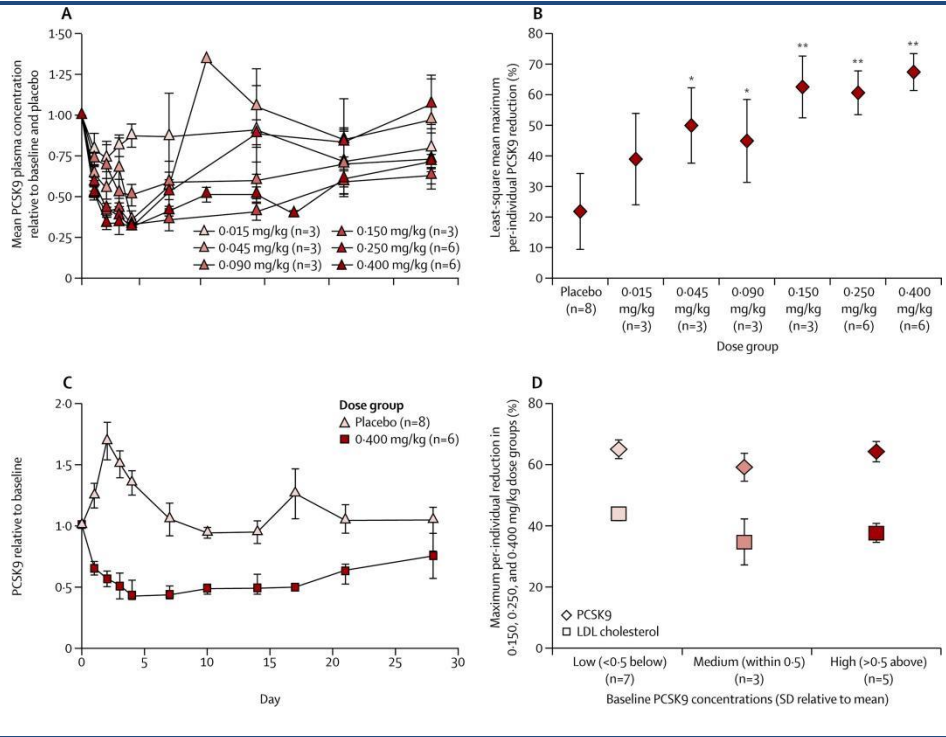
Patisiran 是第一种由 FDA 批准的 siRNA 药物。用于治疗遗传性 ATTR (hATTR) 淀粉样变性病, 经过 2' MOE 化学修饰, 以脂质纳米颗粒 (LNP) 靶向递送至肝细胞 TTR mRNA。临床 I 期研究显示, 在 0.15、0.3 和 0.5 mg/kg 剂量的 Patisiran 静脉内输下, 血浆 TTR 蛋白的浓度呈现剂量依赖性降低。输注后约 7 天出现最大程度的减少 (>80% 的几何平均值), 并且效果持续了一个多月。

Givosiran 是 2019 年 11 月 FDA 批准的第二种 siRNA 药物。由 Alnylam 研发 (开发 Patisiran 的同一家公司) 用于治疗成人急性肝卟啉症, 皮下给药且耐受性良好。与有义链结合的 GalNAc 促进了肝细胞的吸收。进入肝细胞后, 它与氨基乙酰丙酸合酶 1 (ALAS1) mRNA 结合并使其沉默。

Lumasiran 是一种皮下注射的 siRNA 药物, 由 Alnylam 公司开发, 用于治疗 1 型原发性高草酸尿症 (PH1)。草酸是与 PH1 临床表现直接相关的有毒代谢产物, Lumasiran 的药效原理为靶向羧酸氧化酶 1 基因 (HAO1; 编码乙醇酸氧化酶), 通过使编码乙醇酸氧化酶的基因沉默, 阻断乙醇酸氧化酶的合成, 从而抑制了草酸的合成。2020 年 11 月 19 日, Lumasiran 在欧盟获得了首个全球批准, 用于治疗所有年龄段的 PH1。2020 年 11 月 23 日, Lumasiran 在美国获准用于治疗患有 PH1 的成人和儿童。

Inclisiran 是针对 PCSK9 蛋白的长效皮下递送 siRNA 药物, 与 GalNAc 缀合递送。GalNAc 可与肝脏大量表达的去唾液酸糖蛋白受体结合, 导致药物特异性地被肝细胞摄取。Inclisiran 通过硫代磷酸酯 (PS), 2'-MOE 和 2'-F 组合修饰, 以提高分子稳定性。在涉及非人类灵长类动物的临床前研究中, 每公斤体重 3 mg 以上的剂量可使血浆 PCSK9 水平降低 80% 以上, 并使血清 LDL 胆固醇水平降低约 60%, 峰值作用持续超过 30 天后, 在给药后 90 到 120 天内非常缓慢地恢复到基线水平。这项 I 期研究评估了 LCL 胆固醇水平至少为 100 mg/dl (2.60 mmol/l) 的健康志愿者单次或多次皮下给予 Inclisiran 的安全性, 副作用和药效学作用少数参与者服用稳定剂量的他汀类药物联合疗法。

图 12: Inclisiran 临床实验结果



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

目前还有诸多 siRNA 产品处于临床研究阶段。

表 5: 在研 siRNA 类药物

药物名称	治疗疾病	递送系统	临床阶段
QPI-1002	移植肾功能延迟恢复	-	III 期临床
SYL1001	干眼症	-	III 期临床
ALN-AT3SC ( Fitusiran )	血友病	GalNAc	III 期临床
PF-04523655	年龄相关性黄斑变性	-	II 期临床
ALN-RSV01	感染呼吸道合胞体病毒的肺移植患者	-	II 期临床
QPI-1007	急性原发性闭角型青光眼	-	II 期临床
siG12D-LODER	胰腺癌	Miniature biodegradable polymeric matrix	II 期临床
Atu027	胰腺癌	Liposomal siRNA	II 期临床
SYL040012	开角型青光眼	-	II 期临床
ND-L02-s0201	特发性肺纤维化	LNP	II 期临床
BMT101	增生性瘢痕	cp-asiRNA	II 期临床
DCR-A1AT	$\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症	GalXC-siRNA	II 期临床
ARO-ENaC	囊胞性纤维症	-	II 期临床
AMG 890	血浆脂蛋白升高	GalXC-siRNA	II 期临床

STP-705	原位皮肤鳞状细胞癌	His - Lys copolymer peptide	II 期临床
RXI-109	增生性瘢痕	-	II 期临床
SYL 040012 (Bamosiran)	开角型青光眼	-	II 期临床
VIR-2218/ALN-HBV02	乙肝	GalNAc	II 期临床
TD101	先天性厚甲症	-	I 期临床
Drisapersen	实体瘤	siRNA-LNPb (2 siRNAs)	I 期临床
ALN-VSP02			
TKM-080301	神经内分泌肿瘤	SNALPs	I 期临床
ALN-PCS02	低密度脂蛋白胆固醇升高	siRNA - LNP	I 期临床
DOPC-encapsulated siRNA	晚期恶性实体瘤	Neutral liposome	I 期临床
DCR-PHXC-101	原发性高草酸尿症	GalNAc	I 期临床
ARO-HBV/JNJ-3989	乙肝	TRiM	I 期临床
ARO-AAT	$\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症	TRiM	I 期临床
ARC-520	乙肝	胆固醇-siRNA	I 期临床
DCR-HBVS (DCR-S219)	乙肝	GalNAc	I 期临床
ALN-AGT01	高血压	GalNAc	I 期临床

资料来源: Clinicaltrials.gov, 中国银河证券研究院

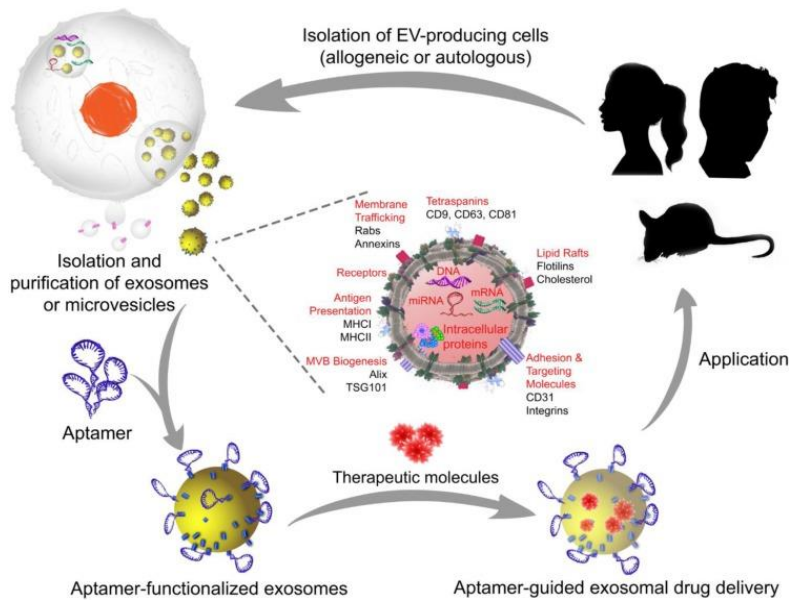
QPI-1002 是一种由 Quark Pharmaceuticals 研发的 siRNA 药物, 正处于 III 期临床实验, 可抑制促凋亡蛋白 p53 的表达, 主要用于预防初次心血管手术后的急性肾损伤 (AKI), 以及预防已故的供体肾移植后的延迟移植功能 (DGF)。AKI 是一种临床上压倒性疾病, 导致大约 5% 的住院人数, 并且据记录, 在 AKI 术后 30 天内, 死亡率超过 50%。DGF 也是肾移植后立即发生的最普遍的并发症之一, 影响了 25%–40% 的死者供肾移植患者。QPI-1002 已被美国食品和药物管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 授予在肾脏移植中预防 DGF 的孤儿药称号。在 2010 年 8 月, 夸克与诺华 (Novartis) 签署了该药物所有适应症的独家许可协议。

Fitusiran 是 Alnylam Pharmaceuticals 开发的用于治疗血友病的 siRNA 的药物, 处于 III 期临床实验阶段。血友病是由于凝血因子 VIII 或 IX 缺乏引起的 X 连锁出血性疾病。而 Fitusiran 的作用是抑制肝脏中的抗血栓 (AT) mRNA。在 II 期临床试验中, 每月对 25 名 A 和 B 型血友病患者给予 Fitusiran (50 mg)。实验显示, 81% 的 AT mRNA 敲低对应于出血频率降低 49-100%。用 Fitusiran 治疗 13 个月后, 患者的年化出血率 (ABR) 从 12 提高到 1.7。

### (三) Aptamer 核酸适配体类药物

核酸适配体 (Aptamer) 是折叠成独特的三维结构的短单链寡核苷酸。可利用其三维结构特异性结合较大范围的目标, 包括蛋白质, 小分子, 金属离子, 病毒, 细菌和全细胞, 其高特异性和结合亲和力可达到抗体水平。与抗体相比, 核酸适配体具有许多优势, 例如体外筛选快速, 可无细胞化学合成, 以及体积小, 具有较低免疫原性和较强组织穿透力。

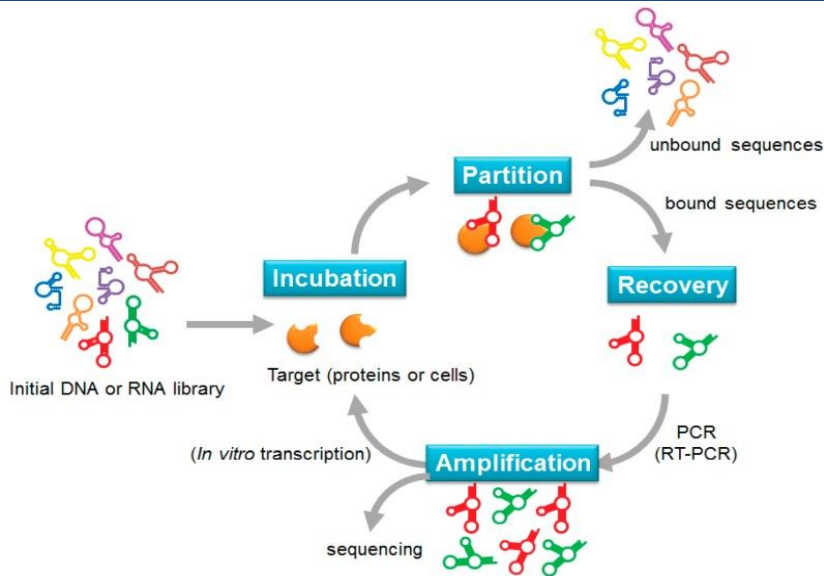
图 13: Aptamer 药物作用示意图



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

Aptamer 的制备通常采用指数富集的配体选择性进化 (SELEX) 技术。SELEX 通常分为四个步骤: 孵育, 分配, 回收和扩增。首先通过将初始 DNA 或 RNA 文库与目标靶标混合而开始。一个文库通常包含最多 20 - 60 个核苷酸的随机序列。孵育后, 靶标结合的序列通过各种分配策略与未结合的序列分离。回收结合靶标的序列后再扩增以产生用于随后选择循环的新文库。新的 DNA 文库可通过 PCR 直接扩增, 而回收的 RNA 序列必须在 PCR 扩增之前逆转录为 cDNA, 并在下一个周期转录成新的 RNA 文库。选择循环重复 2 至 15 次后, 可使用测序分析来鉴定已在文库中富集的特异序列。为了增强目标结合序列的富集, 还可以在选择周期内通过操纵文库与目标的比例来提高选择严格性。

图 14: SELEX 过程示意图



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

**Pegaptanib 是目前唯一获批的 Aptamer 药物。**它是一种具有 29 个核苷酸的 RNA 适配体, 5'末端包括一个 40kD 聚乙二醇部分, 可延长组织停留时间。药理作用为抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 165, 后者主要负责病理性眼部新血管形成和血管通透性, 同时保留了同工型 VEGF 121 的活性。经过十多年的发展和临床前研究, Pegaptanib 在临床试验中显示可有效治疗与年龄相关性黄斑变性相关的脉络膜新生血管。在接受长达三年的治疗的患者中也证实了其出色的眼部和全身安全性。对照良好的研究进一步表明, Pegaptanib 在人血浆中稳定超过 18h, 而在猴子中, 单次给药后 4 周在玻璃体内检测到 Pegaptanib 进入玻璃体。

目前还有诸多 Aptamer 产品处于临床研究阶段。

表 6: 在研 Aptamer 类药物

药物名称	治疗疾病	临床阶段
Zimura	年龄相关性黄斑变性	III 期临床
REG1	冠状动脉疾病	II 期临床
NOX-A12	干细胞移植	II 期临床
NOX-H94	慢性病贫血	II 期临床
NOX-E36	II 型糖尿病	II 期临床
ARC19499	血友病	I 期临床

资料来源: Clinicaltrials.gov, 中国银河证券研究院

Zimura (ARC-1905) 是聚乙二醇 (PEG) 修饰的单链寡核苷酸 Aptamer 药物, 可靶向并抑制补体因子 C5, 而补体级联反应中对 C5 的抑制可防止关键末端片段 (C5a 和 C5b-9)

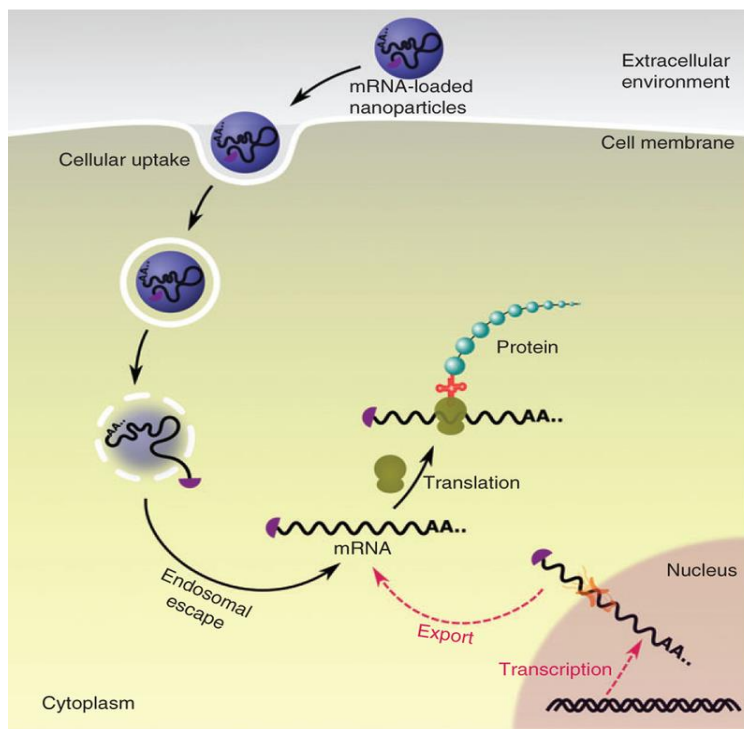
的形成。补体 C5b-9 参与 MAC 过程，通过细胞膜的破坏引起细胞死亡的形成。IIa 期临床试验中对 65 例先前未曾使用抗血管内皮因子 (VEGF) 药物的湿性 AMD 患者进行了玻璃体内联合 0.5 mg Ranibizumab 施用 Zimura 的安全性研究。与接受 Ranibizumab 单抗单药治疗的患者相比，接受 Ranibizumab 单抗-Zimura 联合治疗的患者视力得到改善的百分比更高。

REG1 是一种由 Regado Biosciences 开发的抗凝系统，目前处于 II 期临床试验中。包括 RB006，凝血因子 IXa 特异性适体及其寡核苷酸解毒剂 RB007。REG1 目前正在通过临床实验评估为可逆性抗凝剂，用于经皮冠状动脉介入治疗。RB007 是完全 2'-O-甲基取代的 17-mer 寡核苷酸，其与 RB006 的 5'-末端区域互补。而 RB007 则快速破坏 RB006 的结构并抑制其抗凝功能。临床实验显示并静脉内给药后体内抗凝作用迅速开始，然后在服用 RB007 解毒剂 78 后迅速恢复至基线水平。

#### (四) mRNA 信使核酸类药物

mRNA 是机体内指导蛋白质合成的基础性 RNA 分子，理论上外源 mRNA 可补充相关蛋白的含量，从而治疗特定的疾病。这种概念可以追溯到 1978 年，当时的第一个尝试是使用脂质体将兔珠蛋白 mRNA 递送至小鼠淋巴细胞并产生功能性蛋白质 (Dimitriadis, 1978)。然而，在接下来的十年中，由于不稳定性，细胞渗透性差，免疫原性以及生产成本高等诸多问题，mRNA 并未被用作治疗剂。自 1990 年代以来，随着核酸化学的研究的推进和 mRNA 生产成本的持续下降，mRNA 被用作潜在的免疫治疗剂。早期临床试验是用编码肿瘤特异性抗原的 mRNA 转染树突状细胞 (DC)，以刺激细胞毒性 T 淋巴细胞抵抗癌症，例如转移性前列腺肿瘤。在过去的十年中，由于基于 mRNA 的治疗方法具有以下优点，其应用已扩展到应对多种疾病和病症：(1) mRNA 不会修饰宿主的基因，从而避免了基因毒性。(2) 可以以相对受控的方式递送 mRNA 以调节转染效率和蛋白质表达的持续时间。(3) mRNA 的传递不需要核定位或转录。另外，mRNA 特别适合瞬时蛋白质表达，例如基因组编辑，以最大程度地减少脱靶效应。所有这些优点使得众多药企认为 mRNA 是一类潜在的新型治疗剂，可用于治疗遗传性疾病，癌症，传染病，心血管疾病等病症。**mRNA 疗法主要包括：(1) 通过外源导入 mRNA 来纠正基因表达缺陷或异常；(2) 将表达抗原蛋白的 mRNA 制成疫苗。**

图 15: 外源 mRNA 药物作用示意图



资料来源: Pubmed, 中国银河证券研究院整理

目前 mRNA 应用主要集中在疫苗领域，优势体现在其设计速度快，低蛋白水平就可激发人体免疫反应。且一条 mRNA 可以联合用药编码多个蛋白，成本较重组蛋白更低。

新冠肺炎疫情期间 mRNA 疫苗的研发与临床实验得到了全世界的关注，比较具有代表性的是 Moderna 公司的 mRNA-1273 疫苗。该疫苗是一种脂质纳米颗粒 (LNP) 包裹的，基于 mRNA 的疫苗，可编码引起 Covid-19 疫情的 SARS-CoV-2 病毒的预融合稳定全长刺突蛋白，注射入人体后可引起相应的免疫反应。临床实验表明，mRNA-1273 疫苗在预防 Covid-19 疾病 (包括严重疾病) 方面显示出 94.1% 的功效。除了短暂的局部和全身反应外，未发现安全隐患，药效优秀。

除了在疫苗领域的应用，还有一些外源 mRNA 补充蛋白疗法处于临床研究中。

表 7: 在研 mRNA 类药物

药物名称	治疗疾病	临床阶段
BNT111	晚期黑色素瘤	I 期临床
BNT112	前列腺癌	I 期临床
BNT131	实体瘤	I 期临床
CV8102	皮肤黑色素瘤	I 期临床
CV9202	非小细胞肺癌	I 期临床

资料来源: Clinicaltrials.gov, 中国银河证券研究院

BNT111 是由 BioNTech 公司开发的 mRNA 药物，处于 I 期临床实验，用于治疗转移性肿瘤患者的晚期黑色素瘤，并作为肿瘤切除后的辅助治疗。它旨在引发对四种黑素瘤相关抗原的免疫反应。首次人体剂量递增研究（MERIT 研究）评估了晚期黑色素瘤患者结内给药的安全性和耐受性，表明该药物经过优化可诱导针对恶性黑色素瘤靶抗原的抗原特异性 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞应答。

CV8102 是一种基于非编码单链 RNA 的 TLR7/8/RIG-1 激动剂，旨在调节肿瘤内注射后的肿瘤微环境，并诱导全身免疫反应，以控制注射和未注射的远处病变。目前正在对 CV8102 进行公开的 I 期临床剂量递增和扩大研究，其中包括晚期黑色素瘤，皮肤鳞状细胞癌，头颈部鳞状细胞癌或腺样囊性癌以及浅表可注射的肿瘤病变。



### 三、小核酸产业化步入新纪元，有望成为小分子与单抗之后第三大类药物

#### （一）政策持续鼓励创新研发，小核酸药物列入重点发展领域

**基因治疗与小核酸药物列为政策重点扶持领域。**国际层面，FDA 相继发布 6 大指南推进基因疗法开发，包括血友病、视网膜疾病和罕见病的人类基因治疗指南，以及 3 个基因疗法的指南更新。目前 FDA 已经审批通过 13 个小核酸药物上市，扶持力度可见一斑。国内层面，近年来我国大力鼓励创新研发，优先审评审批、药品上市许可人等重磅政策频出，基因治疗与小核酸药物被列入重点扶持领域。

表 8: 基因治疗与小核酸药物列为政策重点扶持领域

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、 <b>基因治疗</b> 、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”生物产业发展规划》	明确提出发展治疗性疫苗， <b>核糖核酸（RNA）干扰药物</b> ，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》	生产权和上市权分立（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 <b>临床价值的新药</b> 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、 <b>基因诊疗</b> 和生物信息平台化建设
2020.12	国务院	《关于制定国民经济和社会发展第十四个五年规划和 2035 年远景目标的建议》	加强基础研究、注重原始创新，优化学科布局和研发布局，推进学科交叉融合，完善共性基础技术供给体系。瞄准人工智能、量子信息、集成电路、 <b>生命健康</b> 、脑科学、生物育种、空天科技、深地深海等前沿领域，实施一批具有前瞻性、战略性的国家重大科技项目。

资料来源：政府官网，中国银河证券研究院

#### （二）小核酸优势明显，适应症范围广，应用潜力大

与小分子和单抗药物相比，小核酸药物具有明显优势。小核酸药物通过上/下调靶基因的表达，从而实现疾病治疗的目的，我们认为，小核酸药物具有如下几方面优势。（1）**候选靶点丰富**。小分子药物与抗体类药物靶点多为蛋白质，包括激酶、受体、抗原等，而人类疾病相关的致病蛋白约 80% 不能被目前常规的小分子药物与生物大分子制剂所靶向，属于不可成药蛋白。同时，人类基因组中，只有 1.5% 的基因序列编码蛋白质，和疾病相关的蛋白只占其中

10-15%。而小核酸药物作用于靶基因，因此能针对难以成药的蛋白靶点实现突破，极大地扩展靶点的作用范围。在小分子与抗体药物不可靶向、难以成药的疾病领域具有巨大的应用潜力。

**(2) 设计简便。**小核酸药物的数字化设计使其早期研发速度远远快于其他种类药物。不同于小分子药物开发需要大规模化合物筛选，小核酸药物只需要锁定致病基因序列，并针对该基因序列进行设计及相应 RNA 片段的合成，继而开展候选化合物筛选和验证。

**(3) 强特异性。**通过碱基互补配对以序列特异性的方式结合到靶基因 mRNA，使得小核酸药物具有精准、高效的效果。**(4) 药效持久。**经稳定化修饰的小核酸药物通过调控 mRNA 抑制相关蛋白的表达，疗效持久，可实现更少的给药频次。在部分适应症中，小核酸药物已可实现半年一次的给药频率，大幅提高患者依从性，这一特点对很多疾病尤其是慢病的治疗具有巨大的临床价值。

**(5) 临床开发成功率高。**小核酸药物通过测定基因序列锁定疾病基因，针对性设计避免了研发过程的盲目性，在研发成功率上达到了突破性的变革，以 Alnylam 为例，其研发项目从 I 期临床进展到 III 期临床开发成功率达到 59.2%，远高于制药行业平均 5.5% 的临床开发成功率。

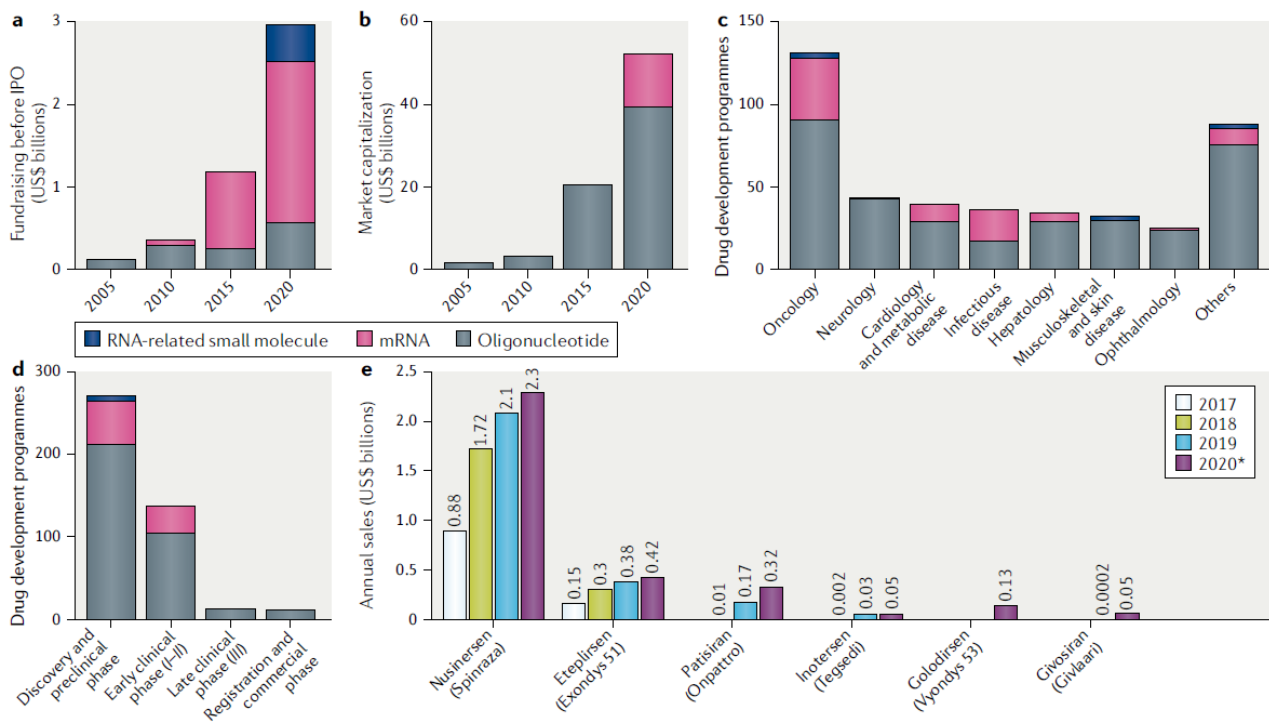
**表 9: 小核酸药物优势明显**

比较项目	蛋白水平		mRNA 水平
	小分子靶向药	单抗药物	RNAi 药物
作用机制	特异性阻断肿瘤生长、增殖过程所必须的信号转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，中国银河证券研究院整理

**候选靶点丰富，适应症范围广，应用潜力大。**小核酸药物从转录后水平治疗，候选靶点丰富，特别针对一些蛋白靶点难以成药的基因，未来适应症范围广，应用潜力大。根据《RNA therapeutics on the rise》(Nature Reviews Drug Discovery 19, 441-442, 2020)，分析全球 431 个小核酸药物在研项目，其中，63%处于 pre-IND 阶段，32%处于早期临床阶段(I 期或 II 期)，3%处于 III 期。研究项目覆盖多个疾病治疗领域，主要包括抗肿瘤、神经系统疾病、心脑血管、代谢疾病、传染病、眼科疾病等。值得一提的是，小核酸疗法在治疗罕见病，尤其是神经系统和肝脏疾病方面取得了巨大成功。在 21 种处于研发后期的小核酸药物中，18 种为罕见病用药。

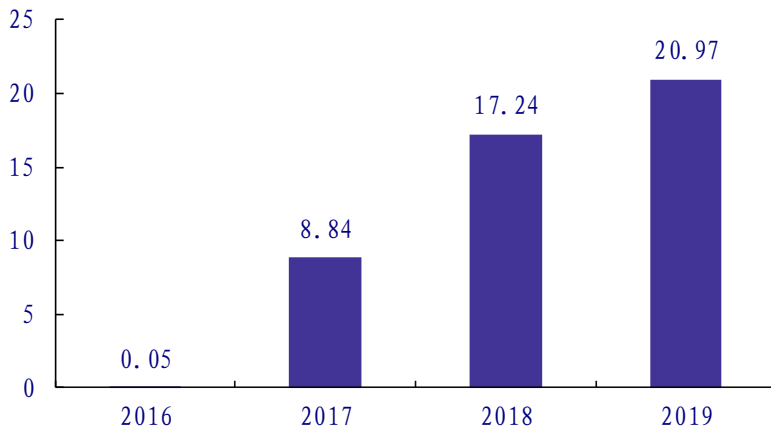
图 16: 小核酸商业化后的部分销售数据与研发管线情况



资料来源:《Nature Reviews Drug Discovery》, 中国银河证券研究院

**上市药品销售业绩出色。**产品端来看, 获批上市的小核酸药物取得了出色的销售业绩。具代表性的是由 Ionis 公司研发的用于治疗脊髓性肌萎缩症(SMA)的药物 Nusinersen, 上市后到 2020 年前该药物总共产生了 47 亿美元的销售收入。此外由 Alnylam 研发的用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性的药物 Patisiran 在上市后第一年 2019 年也取得了 1.5 亿美元的不错销售成绩, 预计 2020 年销售额将翻一番。

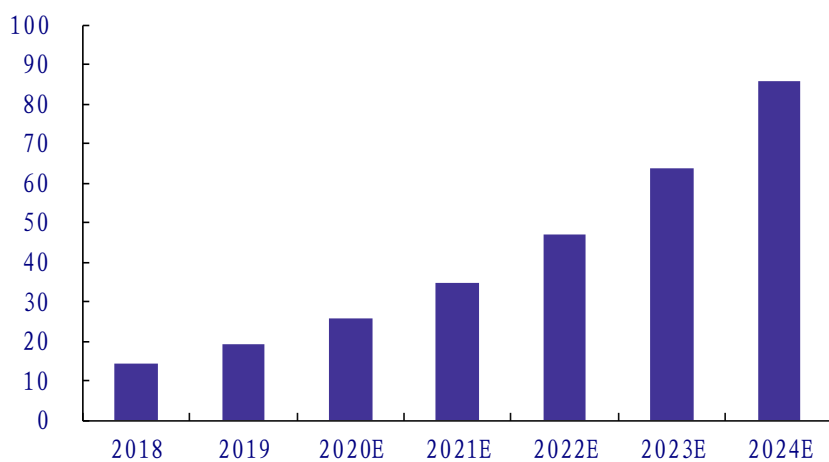
图 17: Nusinersen 上市销售额 (亿美元)



资料来源: Bloomberg, 中国银河证券研究院

小核酸药物逐渐步入快速发展期, 预计 2024 年全球市场规模超过 80 亿美元。随着化学修饰与递送技术不断突破, 小核酸产业化瓶颈问题逐渐得以解决, 行业步入快速发展期, 2019 年全球市场规模已达 19.19 亿美元。根据 Evaluate Pharma 和 BCG 分析, 2024 年全球小核酸市场规模将会达到 86 亿美元, 预计 2018 年-2024 年 CAGR 将达到 35%。

图 18: 2018-2024E 小核酸药物市场规模 (亿美元)



资料来源: Evaluate Pharma, BCG, 中国银河证券研究院

### (三) 资本追捧，加快小核酸产业化进程

技术突破与新产品获批为小核酸产业化注入极大信心，资本追捧加快小核酸产业化进程。随着核酸修饰和递送技术的突破，曾经因技术瓶颈选择退出的资本重拾信心入场。2019年，制药巨头罗氏斥资共16.7亿美元获得了治疗慢性乙肝的药物 Dicerna 的权益，该药尚处 I 期临床研究；辉瑞则以 15.5 亿美元获得了治疗心血管和代谢性疾病的药物 Akcea 的权益。2020年4月16日，mRNA 药物巨头 Moderna 与美国生物学高级研究与开发局 (BARDA) 达成协议，将获得最高 4.83 亿美元的资金支持，拟用于测试和生产 mRNA-1273 疫苗；其曾以 6.04 亿美元的募资创下了生物科技公司规模最大的 IPO 纪录。资本巨头黑石更是于 20 年 4 月斥巨资 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。

表 10: 小核酸药物部分授权合作情况汇总

时间	购买方	产品	治疗疾病	成交价 (美元)
2020.10	Ionis	centyrin 技术平台	-	14 亿及销售分成
2020.8	Ionis	Akcea	-	5.36 亿
2020.4	黑石 Blackstone			20 亿
2020.4	BARDA	mRNA-1273	疫苗	4.83 亿
2019.11	诺华	The Medicines Company	-	97 亿
2019.11	罗氏	DCR-HBVS	慢性乙肝	16.7 亿及销售分成
2019.10	辉瑞	AKCEA-ANGPTL3-LRx	心血管与代谢疾病	15.5 亿及销售分成
2019.8	葛兰素史克	IONIS-HBVRx, IONIS-HBV-LRx	慢性乙肝	2.62 亿及销售分成
2019.7	Mallinckrodt	SLN500	补体系统相关疾病	6.93 亿及销售分成
2018.10	Eli Lilly	GalXC 技术平台授权	-	2 亿+每款药物 3.5 亿
2018.4	J&J	JNJ-3989	乙肝	18.5 亿
2018.2	Biogen	最多 10 款药物的开发与销售权	神经系统疾病	10 亿

资料来源：公开资料，中国银河证券研究院整理

国内小核酸制药领域经过不断发展亦逐渐受到资本青睐。2020 年国内小核酸制药领军企业瑞博生物获得了 4.7 亿元人民币的 C2 轮融资支持，由中国国有资本风险投资基金领投，中金启德基金、高瓴创投联合领投，恒旭资本、朗玛峰创投、上海自贸区基金和弘陶资本等知名投资机构共同跟投。本轮募集的资金拟用于支持瑞博生物在研品种的研发，促进其研发管线末端产品早日落地产生销售收入。在此之前，公司先后获得 1.25 亿元的 A 轮融资、2.7 亿元的 B 轮融资和 2.03 亿元的 C1 轮融资。目前，公司正在筹备科创板上市。

表 11: 瑞博生物融资历程

时间	轮次	募集金额(元)	领投方
2020.4	C2	4.7 亿	中国国有资本风险投资基金, 中金启德基金, 高瓴资本
2019.12	C1	2.03 亿	磐霖资本和三一创新投资
2017.3	B	2.7 亿	国投创新管理先进制造产业投资基金
2015.9	A	1.25 亿	君联资本

资料来源: 招股说明书, 中国银河证券研究院整理

## 四、相关投资机会

**小核酸药物逐渐成为生物制药领域必争之地，国际巨头水平领先，国内企业迅速成长。**

国际方面，已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一体式公司，如 Ionis、Alnylam、Arrowhead、Dicerma、Sirnaomics、Quark。另一类是国际生物制药巨头通过自身雄厚的资金实力，通过兼并或者合作开发模式来打入小核酸制药领域，如罗氏、赛诺菲、阿斯利康等。国内方面，目前致力于小核酸药物研发创新型企业有十余家，进度虽然与国际巨头存在差距，但近年来发展迅速。投资机会上，建议重点关注专注于小核酸制药研发的头部企业瑞博生物、积极赋能小核酸产业化进程的 CDMO 龙头药明康德、凯莱英以及 PEG 修饰龙头键凯科技。

### **（一）瑞博生物（A20728.SH）：国内专注于小核酸药物研发的领军企业**

瑞博生物是国内专注于小核酸药物研发的领军企业。瑞博生物于 2007 年 1 月注册成立，总部位于江苏省昆山市高新区，专注于小核酸药物研发，是国内小核酸技术与小核酸制药的主要开拓者和领军企业。公司对标全球小核酸技术的创新前沿，针对小核酸药物开发特点建立了全技术链整合的小核酸药物研发平台。公司采用自主研发和合作研发相结合的产品研发模式，围绕中国人群的重大临床需求，形成了包括抗神经损伤、降血糖、抗前列腺癌、抗乙肝、抗高血脂等多个小核酸药物在内的在研产品管线。其中 SR061 用于治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION），处于 II/III 期临床研究阶段，SR062 用于治疗 2 型糖尿病，处于 II 期临床研究阶段，SR063 用于治疗 AR-V7 阳性的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC），处于 IIa 期临床研究阶段，SR016 用于治疗慢性乙肝，处于 IND 申请阶段。公司于 2020 年 12 月 29 日申报科创板上市。

图 19: 瑞博生物研发管线概览

在研项目	治疗疾病	技术来源	权益地区	临床前研究	I 期临床	II 期临床	III 期临床	后续计划
SR062	II 型糖尿病 (单药)	合作研发	中国 (包括港澳)					2020 年底完成临床 II 期试验
	II 型糖尿病 (二甲双胍联用)							2022 年完成临床 II 期试验
	II 型糖尿病 (二甲双胍, 西格列汀/卡格列净联用)							2022 年根据单药和二联研究情况评估临床 II 期试验启动时点
SR063	AR-V7 阳性 mCRPC	合作研发	中国 (包括港澳)					2021 年启动临床 IIa 期试验患者入组
SR061	NAION	合作研发	中国及部分亚洲地区					2021 年完成国际多中心临床 II/III 期研究数据分析, 2022 年提交中国确证性临床 III 期试验申请
	青光眼							2023 年提交国内临床 II 期试验申请
SR016	慢性乙肝	自主研发	全球					2021 年启动在澳大利亚的临床 Ia 期试验; 2021 年启动在香港的临床 Ib 期试验; 基于临床 I 期试验结果, 启动中国临床试验
SR060	动脉血栓性疾病	合作研发	中国 (包括港澳台)					2022 年提交临床 I/II 期试验申请
SR043	高脂血症	自主研发	全球					2022 年提交临床 I 期试验申请
SR044	高脂血症	自主研发	全球					2022 年提交临床 I 期试验申请
SR059	深静脉血栓	自主研发	全球					2023 年提交临床 I 期试验申请
SR045	高脂血症	自主研发	全球					2023 年提交临床 I 期试验申请
SR065	淋巴瘤	合作研发	中国 (包括港澳)					-

资料来源: 公司公开资料, 中国银河证券研究院

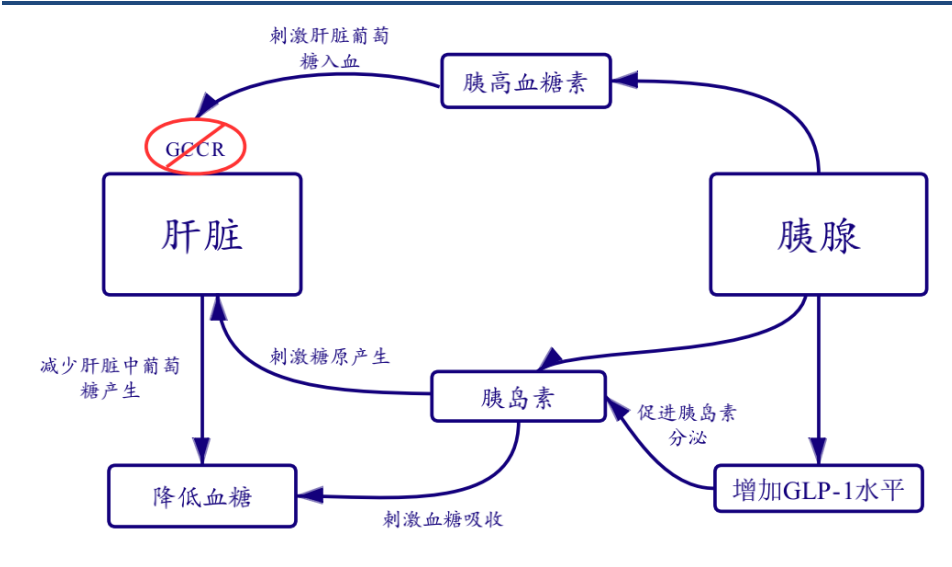
### (1) SR062—全新双重作用机制、长效降糖的小核酸药物

SR062 是国内首款治疗 2 型糖尿病的小核酸类药物, 具备全新的双重降糖机制, 且药效持久, 有望弥补现有治疗手段不能满足的临床需求, 更好地控制血糖, 提高患者的生活质量。SR062 是一款反义寡核苷酸 (ASO) 新药, 特异性地靶向作用于胰高血糖素受体 (GCGR) 的 mRNA, 通过阻止肝糖原转化和促进 GLP-1 水平升高的双重作用机制发挥降糖作用, 用于治疗 2 型糖尿病。SR062 由 Ionis 开发, 并将其中国区 (包括香港、澳门) 权益授予给公司。

**作用机制与优势:** SR062 通过 RNA 层面抑制胰高血糖素受体的表达水平, 可以实现同时降低肝糖输出和促进 GLP-1 水平升高的双重降血糖效果, 有望为传统药物控糖不佳的患者提供获益。同时, SR062 药效持久, 有望实现每两周给药一次, 大幅降低了给药频次, 对于糖尿病这类慢病的治疗具有重要的临床意义。



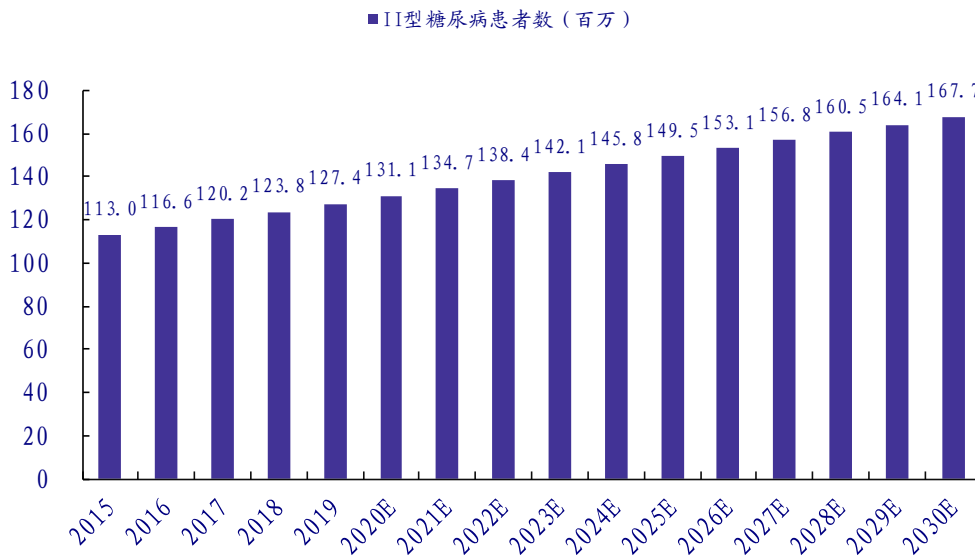
图 20: SR062 双重降糖作用机制示意图



资料来源：公司公开资料，中国银河证券研究院

**市场空间与竞争格局：**根据 IDF 及 Frost & Sullivan 的数据，2019 年中国 2 型糖尿病患者人数为 1.27 亿，随着人口老龄化加剧及生活方式的改变，2 型糖尿病患者群体持续扩大，预计 2030 年达到 1.68 亿。尽管近年来不断有治疗 2 型糖尿病药物上市，但临床血糖控制以及患者依从性仍不理想。2020 年《英国医学杂志》发表的调查研究显示，中国 2 型糖尿病的治疗率为 49%，而其中糖化血红蛋白（HbA1c）达标的患者比例仅为 49.4%；同时，现有治疗 2 型糖尿病药物给药频率较高，多数需要每天甚至每餐用药，患者的依从性有待提高。目前，除 SR062 外，国内尚无其他具备双重降糖机制的药物上市或进入临床研究；同时，国内尚未有治疗 2 型糖尿病的小核酸药物上市或进入临床研究阶段。**SR062 有望成为国内首款双重降糖机制的小核酸药物，为国内 2 型糖尿病患者提供新的治疗手段。**

图 21: 我国 II 型糖尿病患者数量 (百万人)



资料来源: Frost & Sullivan, 中国银河证券研究院

**临床试验进展:** SR062 已由 Ionis 在美国等国家完成了 1 项 I 期健康受试者试验和 3 项在 2 型糖尿病患者中的 II 期临床试验; 由公司开展的 2 项国内 II 期临床试验正在进行中, 包括 SR062 单药以及 SR062 联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的研究。

**后续开发计划:** II 期研究中, SR062 单药治疗研究即将完成入组, 计划于 2021 年底完成临床研究报告; SR062 联合二甲双胍治疗研究计划于 2021 年第二季度完成入组, 2022 年 Q2 完成临床研究报告; 2022 年公司将根据单药和二联研究情况评估三联用药的临床 II 期研究启动时点。基于临床 II 期研究结果, 公司将确定适应症人群并开展确证性 III 期临床研究, 以期获得批准, 完成产品上市。

## (2) SR063—国内首款治疗 AR-V7 阳性前列腺癌患者药物

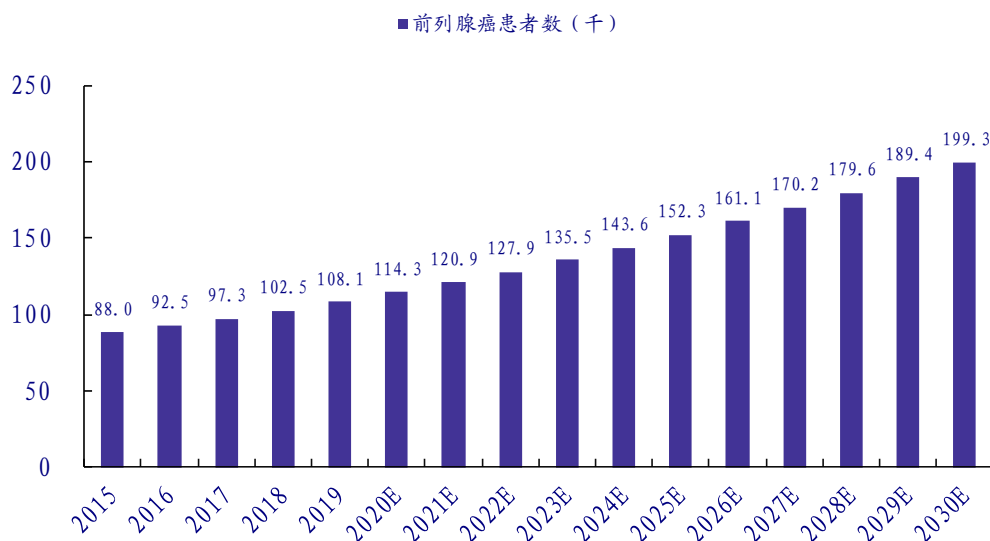
**SR063 是首款治疗 AR-V7 阳性前列腺癌患者药物。** SR063 是反义寡核苷酸新药, 用于治疗雄激素受体剪接变体 7 (AR-V7) 阳性的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者。SR063 由 Ionis 开发, 公司获得中国区 (包括香港、澳门) 权益。

**作用机制:** SR063 通过碱基配对与 AR 前信使核糖核酸 (pre-mRNA) 的一个区域高特异性结合, 通过核酸酶 RNaseH1 选择性结合靶 mRNA 前体, 可以特异性地降解全长 AR 和剪接变体如 AR-V7 mRNA, 继而导致相应的蛋白质水平的下调, 从而为对传统抗激素治疗原发或继发耐药的前列腺癌患者尤其 AR-V7 阳性 mCRPC 患者提供获益。

**市场空间与竞争格局:** 根据国家癌症中心和 Frost&Sullivan 的数据, 中国前列腺癌的发病人数从 2015 年的 8.8 万人增长到 2019 年的 10.8 万人, 预计到 2030 年, 发病人数将达到 19.9

万人。多数前列腺癌患者起病较为隐匿，早期症状不明显，患者就诊时已经发生转移。对于晚期转移性前列腺癌患者，目前临床上最有效的治疗方式是雄激素剥夺治疗（ADT），但晚期转移性前列腺癌患者经过 ADT 治疗后，几乎所有患者均会进展为预后极差的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）。除 SR063 外，目前尚未有治疗 AR-V7 阳性 mCRPC 的药物上市，亦未有其他治疗前列腺癌的小核酸药物上市或进入临床研究。**SR063 有望成为首款治疗 AR-V7 阳性 mCRPC 患者的药物，为患者提供新的治疗手段。**

图 22: 我国前列腺癌发病情况（千人）



资料来源：国家癌症中心，Frost & Sullivan，中国银河证券研究院

**临床试验进展：**国外已完成 I 期临床，目前正在进行 II 期临床研究，用于评价 SR063 和恩杂鲁胺联合用药在 mCRPC 患者中的有效性、安全性和耐受性。国内目前正在开展 II a 期临床研究，以评价 SR063 的安全性、疗效和药代动力学（PK）。

**后续开发计划：**国内 II a 期临床计划于 21 年 Q1 完成首例患者入组。公司在国内 IIa 期临床研究获得安全性、疗效和药代动力学支持数据后，将启动多中心、开放、单臂 IIb 期临床研究，在相同患者人群中确认该药的有效性和安全性，争取获得有条件批准上市。

### （3）SR061—填补视神经损伤类疾病治疗市场空白

SR061 为 siRNA 新药，属于一种视神经保护药物，靶向半胱天冬酶 2（Caspase2），其首个开发的临床适应症为非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION），同时适用于包括青光眼在内诸多视神经损伤相关的眼科适应症。

SR061 初期由夸克公司开发。2012 年公司和夸克公司成立合资公司瑞博夸克，合作推动该产品在中国、新加坡、越南等部分亚洲地区的研发和商业化。SR061 是我国首款获批临床

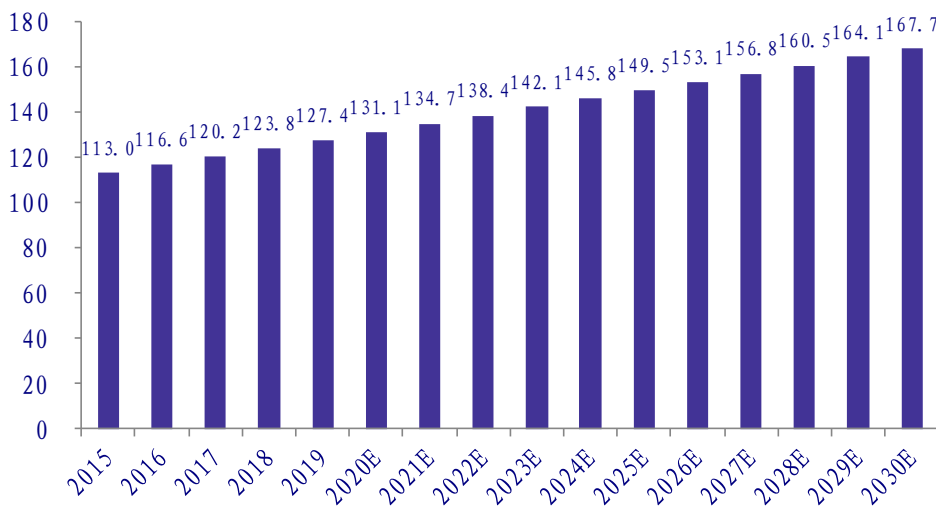
试验的小核酸药物。2020 年 11 月，公司将瑞博夸克收购为控股子公司并更名为瑞博居尔，SR061 在许可地区的后续研发工作由公司主导承担。

**针对 NAION 适应症**，在中国、新加坡、美国、以色列、德国、澳大利亚等多个国家 89 个临床中心开展了一项随机、双盲、国际多中心、II/III 期关键性临床研究，其中，瑞博夸克作为合作方参与了中国 5 个临床中心的临床研究工作。2019 年 6 月，基于对该项临床试验的中期数据分析，数据监查委员会（DMC）判定主要终点的疗效数据不足以支持继续入组，该项临床试验受试者的入组和访视已终止。后续初步数据分析显示，在入组时视力较差的患者中，药物治疗组对视野和视力的保护作用显著优于对照组，且安全性良好。公司计划完成该 II/III 期临床数据的分析，将基于分析结果设计临床方案并申请启动国内 III 期确证性临床试验。SR061 已被美国 FDA 认定为前部缺血性视神经病变（包括 NAION）

**针对青光眼**，公司计划确定临床研究方案后于 2023 年提交国内临床 II 期研究申请。根据 Frost & Sullivan 报告，2019 年中国青光眼患者达到近 2000 万，该药针对青光眼适应症的研发如获成功，将具有较大的市场潜力。

**市场空间与竞争格局**：NAION 的典型发病年龄在 45~65 岁之间。根据 Frost & Sullivan 的预测，到 2024 年，我国老龄化人口预计数量达到 2.285 亿人。随着我国进入老龄化社会，NAION 发病率也在不断增加。我国 NAION 发病人数从 2015 年的 8.6 万人增长到 2019 年的 11.6 万人，期间复合年增长率为 7.7%。预计于 2024 年，40 岁以上 NAION 发病人数将增长至 15.3 万人。针对 NAION 尚无确证有效的治疗药物，患者面临着无药可用的困境。《我国非动脉炎性前部缺血性视神经病变诊断和治疗专家共识》推荐的治疗方案包括糖皮质激素治疗、控制全身疾病及其他危险因素以及其他辅助治疗。**SR061 是首款通过抑制 Caspase 2 提供视神经保护的药物，有望成为首款治疗 NAION、青光眼等视神经损伤疾病的药物，填补临床治疗市场空白。**国外已完成的临床 I 期研究已展现出 SR061 良好的视力改善效果。

图 23: 我国 NAION 发病情况 (万人)



资料来源：Frost & Sullivan，中国银河证券研究院

**临床试验进展:** 针对 NAION 适应症, SR061 目前正在进行 II/III 期临床数据的分析。针对青光眼适应症, 目前国外已完成 IIa 期临床研究。

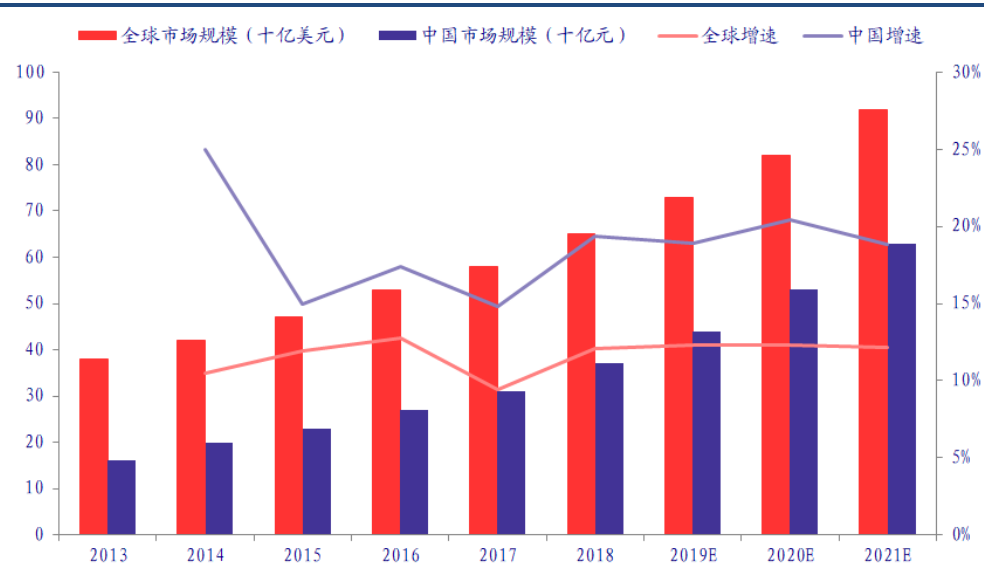
**后续开发计划:** 针对 NAION 适应症, 公司将根据该国际多中心 II/III 期临床数据分析结果, 确定适合本产品的适应人群并申请、启动和完成国内确证性 III 期研究, 以期获得国家药监局批准, 完成该产品上市。针对青光眼适应症, 公司计划在启动 NAION 适应症的国内 III 期临床研究后提交国内临床研究申请。

SR061 作为我国首款获批临床试验的小核酸药物, 其在中国的临床研究是我国小核酸制药产业的一个重要里程碑, 实现了我国小核酸药物临床研究零的突破, 对于推进中国在此领域的研发起到了积极作用。

## (二) 药明康德 (603259.SH): 寡核苷酸原料药公斤级生产车间正式投入运营

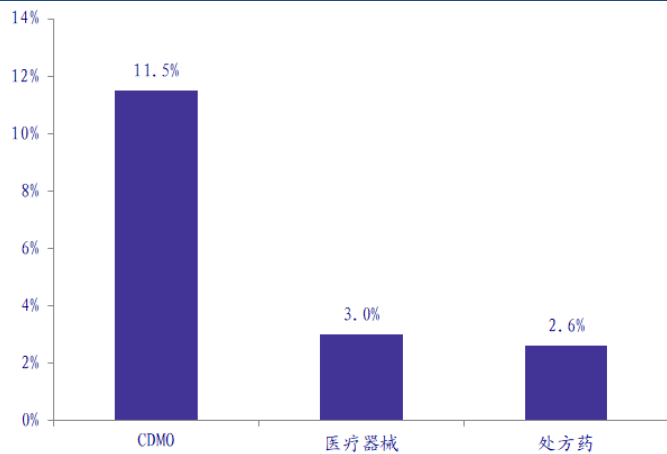
**CDMO 行业景气度高。**根据 Frost & Sullivan 数据, 2018 年全球 CDMO 市场规模约为 650 亿美元, 13-18 年 CAGR 约为 11.5%, 增速显著高于医疗器械和处方药市场增速。2018 年中国 CDMO 市场规模约为 370 亿元, 13-18 年 CAGR 约为 18.3%, 预计 19-21 年有望维持 20% 左右的复合增速高速发展。我们认为, 投资 CXO 是分享创新药红利最好的方式, 高景气度长期持续。

图 24: CDMO 市场规模与增速情况



资料来源: Frost & Sullivan, 中国银河证券研究院

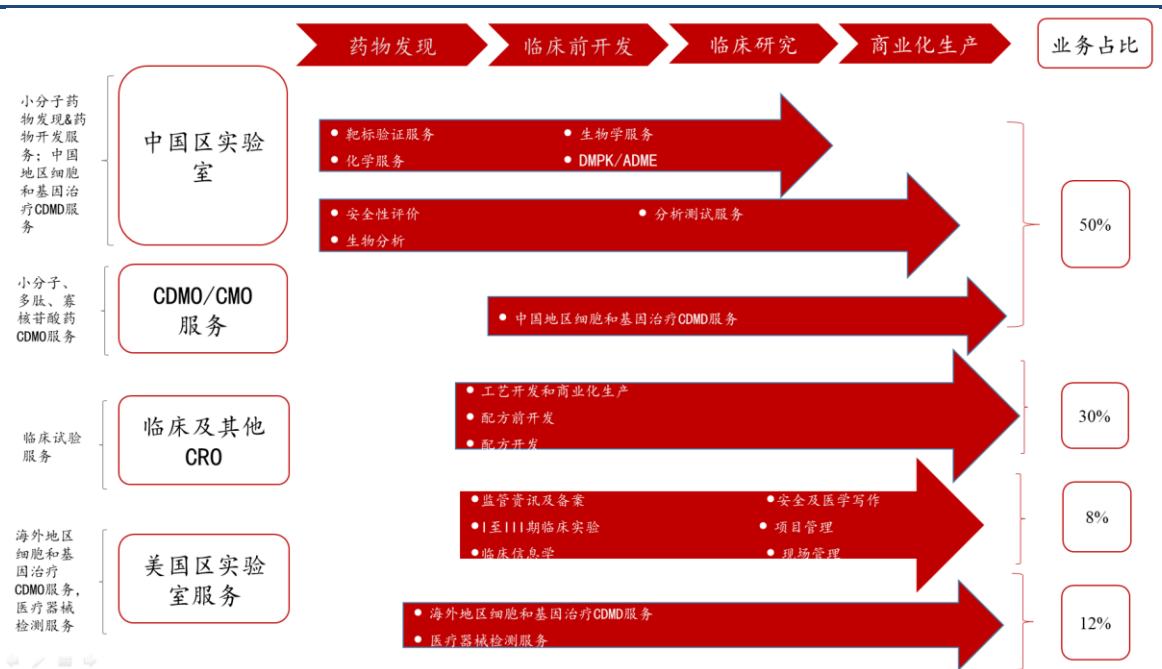
图 25: CDMO 市场规模增速与其他版块对比情况



资料来源: Evaluate MedTech, Evaluate Pharma, 中国银河证券研究院

公司是国内医药外包龙头企业,拥有国际领先的开放式、全方位、一体化新药研发服务平台。公司是行业中极少数在新药研发全产业链均具备服务能力的开放式新药研发服务平台,“一体化、端到端”的新药研发服务平台,无论是在服务的技术深度还是覆盖广度方面都能满足客户提出的多元化需求。公司的全产业链平台提供从药物发现到商业化生产全流程服务,有效实现上下游服务部门之间的客户转化,既提高了客户粘性,又提升了业务收入。

图 26: 药明康德拥有国际领先的开放式、全方位、一体化新药研发服务平台



资料来源: 公司公告, 中国银河证券研究院

**公司拥有庞大、忠诚且不断扩大的客户群，构建医药健康领域良性循环生态圈。**2020年上半年，公司新增客户近600家，合计为来自全球30多个国家的超过4000家客户提供服务，覆盖所有全球前20大制药企业。报告期内，全球前20大制药企业占公司整体收入比重约31.9%。公司客户粘性强，2015至2020年6月30日，公司前十大客户保留率100%。随着公司赋能平台服务数量及类型的不断增强，公司新老客户数量稳步增长。公司的赋能平台，帮助降低新药研发门槛，提高研发效率，助力合作伙伴取得成功，并吸引更多的参与者加入新药研发行业。

**积极介入前沿领域，寡核苷酸原料药公斤级生产车间正式投入运营。**公司的服务能力和规模在行业处于领先地位，建立了竞争对手难以复制的护城河，有助于让公司更好的预测行业未来的科技发展及新兴研发趋势，抓住新的发展机遇。公司积极介入前沿领域，包括细胞治疗、基因治疗，在小核酸药物上也有布局，子公司合全药业位于常州市的寡核苷酸原料药公斤级生产车间正式投入运营。这一重要里程碑标志着合全药业能够为全球客户提供寡核苷酸原料药从临床前到商业化的一站式工艺开发及生产服务。

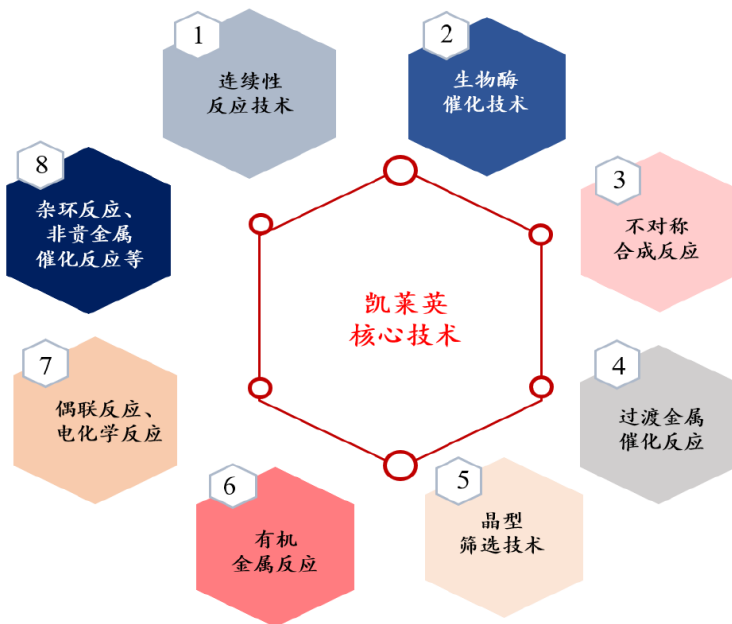
**盈利预测：**公司是国内医药外包龙头企业，拥有国际领先的开放式、全方位、一体化新药研发服务平台。公司积极介入前沿领域，寡核苷酸原料药公斤级生产车间正式投入运营，能为全球客户提供寡核苷酸原料药从临床前到商业化的一站式工艺开发及生产服务。我们看好公司未来发展前景，预测2020-2022年归母净利润为29.1/37.3/48.0亿元，对应EPS为1.19/1.52/1.96元，对应PE为123/96/74倍。

**主要风险：**核心技术人员流失风险；客户产品降价或销售低于预期风险。

### (三) 凯莱英 (002821.SZ)：积极赋能小核酸产业化进程

公司是国内 CDMO 龙头，凭借强大的技术创新和出色的质量管理能力保持业内领先地位。公司通过加大研发投入推动核心技术创新与价值输出，以技术优势巩固行业竞争壁垒。目前核心技术包括连续性反应、生物酶催化技术、偶联反应、过渡金属催化反应、不对称合成反应、有机金属反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等，在世界主流制药工艺和手段上已达到行业先进水平，尤其是其连续性反应和生物酶催化技术等，已达到世界领先水平，成为鲜有的步入工业化级别应用的厂家，相关技术已实现在抗感染药物、神经系统药物、代谢类疾病药物、抗肿瘤药物、抗丙肝病毒药物、心血管疾病药物等多个创新药品中的应用。同时，公司质量管理能力出色，多次顺利通过 FDA 审查。凭借在技术创新和质量管理体系的优势，公司项目储备不断增加，梯队丰富且合理，业务结构持续优化，有利于业绩长期可持续增长。

图 27：凯莱英核心工艺技术汇总



资料来源：公司公告，中国银河证券研究院

凭借国内政策红利及创新药研发生产服务全产业链布局，订单储备充足，持续赋能商业化订单，订单数量与收入规模实现双升。公司已构建国内创新药 CMC 服务、MAH 业务、制剂研发生产、仿制药一致性评价、临床试验服务、生物样本检测以及药品注册申报等的全方位服务体系，为国内药企提供一站式服务。凭借全球领先的技术工艺及国际标准的质量管理体系，公司在国内外市场获得订单的能力持续增强。2019 年，公司完成商业化阶段、临床阶段、技术开发服务项目数量分别为 30 个、191 个、328 个，20 年上半年分别完成 24 个、100 个、179 个，与往年同期相比，订单数量增加明显，体现优秀的获客能力。2019 年，公司商业化阶段、临床阶段、技术开发服务阶段项目平均收入分别为 4076 万元、524 万元和 72 万元。



其中商业化阶段项目和临床阶段项目单价相比 2018 年均有明显提升，一定程度反映公司承接的订单质量及规模不断提升。

**创新药研发生产一站式服务平台布局加速落地。**公司加速构建新药（化药+生物药）研发生产（CRO+CDMO）一站式综合服务平台。公司战略布局清晰，在原有小分子 CDMO 基础上不断开拓新的增长点：1) 化学大分子业务：主要涉及多肽、多糖、核酸等化学大分子订单，我们推测 19 年收入约 1000 万美元，20 年收入有望达 2000 美元；2) 生物大分子业务：目前金山基地已启动运营，陆续接受订单贡献收入；3) CRO 业务：通过与 Covance 和昭衍新药的战略合作切入临床 CRO 领域，收购冠勤医药进一步夯实竞争力。我们认为这些布局一方面有利于公司打造“药物研发与生产服务一体化生态圈”，建立全方位服务体系；另一方面有利于公司通过多渠道拓展客户、提高客户黏性，确保业绩的可持续高增长。

**赋能新赛道业务全面推进，凯莱英借鉴 BOT 创新服务模式，率先为小核酸产业提速。**公司与瑞博生物共同投资小核酸原料药公斤级商业化生产基地项目，在天津经济技术开发区西区投建小核酸原料药公斤级商业化生产基地，公司将开展为客户提供包括设计，建设，管理和运营在内的全面服务。在寡核苷酸领域，研发服务平台初步建立，公司具备研发阶段寡核苷酸合成以及单体工艺研发和公斤级生产能力。寡核苷酸药物研发平台拥有包括 20 名资深寡核苷酸研发和分析人员的团队，其中硕博占比超过 80%。团队在寡核苷酸/修饰寡核苷酸大规模固相合成、超长寡核苷酸链规模合成、寡核苷酸大规模液相合成、纯化色谱连用提高产品品质、寡核苷酸结构表征方法开发与验证等方面拥有独特的技术优势。

**表 12: 凯莱英化学法分子领域技术优势与服务范围**

	多肽	寡核苷酸
团队人数	100 名	20 名
硕博占比	60%	80%
技术优势	固相/液相合成、色谱分离、膜浓缩/纯化、冻干和喷雾干燥等多肽技术平台、连续反应和生物转化	寡糖核酸/修饰寡糖核酸大规模固相合成、超长寡核苷酸链规模合成、寡核苷酸大规模液相合成、纯化色谱连用提高产品品质、寡核苷酸结构表征/方法开发与验证等
服务范围	5~40 个氨基酸链状多肽、环状多肽、天然多肽修饰、含二硫键线状/链状多肽、环状肽/硫醚肽等从毒理批到 DNA 验证生产的研发分析和克级到十公斤级生产服务	反义寡核苷酸、RNAi、RNAa、吗啡喃寡核苷酸、索寡核苷酸、多肽-核苷酸偶联药物、纳米自组装 RNA 药物等

资料来源：公司官网，中国银河证券研究院整理

**盈利预测：**公司是国内 CDMO 龙头，具备强大的技术创新能力和出色的质量管理能力。公司一体化战略布局持续推进，积极赋能小核酸产业化进程，我们看好公司未来业绩保持高速增长，预测 2020-2022 年归母净利润为 7.44/9.98/12.99 亿元，对应 EPS 为 3.07/4.11/5.35 元，对应 PE 为 88/66/51 倍。

**主要风险：**客户流失风险；核心技术人员流失风险；客户产品降价或销售低于预期风险。

#### (四) 键凯科技 (688356.SH)：国内领先的聚乙二醇及其衍生物研发企业

公司是国内领先的聚乙二醇及其衍生物研发企业。公司主要从事医用聚乙二醇及其活性衍生物的研发生产，同时向下游客户提供聚乙二醇医药应用创新技术服务，并自主开发创新的聚乙二醇化药物和第三类医疗器械。公司在聚乙二醇及其活性衍生物研发生产领域处于国内领先地位，是国内外为数不多能进行高纯度和低分散度的医用药用聚乙二醇及其活性衍生物工业化生产的公司之一，填补了国内长期缺乏规模化生产高质量医用药用聚乙二醇及其衍生物这一空白，是全球市场的主要参与者。

图 28：键凯科技是国内领先的聚乙二醇及其衍生物研发企业



资料来源：公司公告，中国银河证券研究院

聚乙二醇衍生物在国内外医药领域应用潜力大，行业成长空间广阔。聚乙二醇化技术应用广泛，除与蛋白/多肽类药物偶联以外，还可以与小分子药物、核苷酸等偶联形成相应药物。此外，聚乙二醇衍生物还可以用于血管密封、组织隔离等领域。目前，全球聚乙二醇修饰药物已上市品种近 20 个，市场规模超过 100 亿美元。我国聚乙二醇修饰药物发展尚处于起步探索阶段，但增长迅速。目前，我国共批准 6 款相关药物上市销售，另有近 30 家医药企业已就聚乙二醇修饰药物申报临床试验。我们认为，在国内一致性评价以及控费降价的大环境下，普通仿制药的盈利水平很难恢复到先前水平，越来越多的企业正在向创新药的方向转变。真正意义上的创新药产品需要较高的投入，且研发难度大，而通过聚乙二醇修饰使药物达到长效或高效的创新剂型途径，有望逐渐成为企业实现快速转型的途径之一，医用药用聚乙二醇衍生物未来发展空间广阔。

国内方面，公司处于聚乙二醇衍生物医药应用领域领先地位。公司已支持 4 个聚乙二醇修饰药物在国内上市，占国内全部上市产品的三分之二。其中，包括长春金赛的 PEG 化重组人生长激素、恒瑞医药的 19K、豪森药业的 PEG 洛塞那肽注射液以及特宝生物的聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 注射液。该产品为国内首个具有自主知识产权的长效干扰素产品，用于慢性乙肝的抗病毒治疗。同时，公司共有 19 家客户的聚乙二醇修饰药物在国内申报临床试验，占国内全部已申报临床试验聚乙二醇修饰药物研发企业的约三分之二。此外，公司向下游拓展，自主开发了多项全球创新的聚乙二醇修饰药物及第三类医疗器械等产品。其中，抗肿瘤 1 类新药聚乙二醇伊立替康推进至 I 期临床试验，JK-1214R、JK-1208R 等 1 类新药处于临床前研究阶段。

**表 13: 我国已批准上市销售的聚乙二醇修饰药物**

产品名称	药品类型	生产厂家	批准年份	适应症	2018 销售额 (亿元)	增长率 (%)
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液 (津优力)	生物制品 1 类	石药集团百克 (山东) 生物制药有限公司	2011	非髓性恶性肿瘤	8.20	83.04
聚乙二醇化重组人生长激素 (金赛增)	生物制品 9 类	长春金赛	2014	内源生长激素缺乏性儿童生长缓慢	4.36	62.08
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液 (新瑞白)	生物制品 7 类	齐鲁制药有限公司	2015	非髓性恶性肿瘤	10.44	115.77
聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 注射液 (派格宾)	生物制品 1 类	特宝生物	2016	病毒性肝炎	2.17	110.68
硫培非格司亭注射液 (艾多)	生物制品 9 类	恒瑞医药	2018	非髓性恶性肿瘤	0.07	-
聚乙二醇洛塞那肽注射液 (孚来美)	化药 1 类	江苏豪森	2019	成人 II 型糖尿病	-	-

资料来源: 公司公告, 中国银河证券研究院整理

国际方面, 公司深度参与国际主流市场竞争。公司支持 Covidien、波士顿科学、Cardinal Health 等国际医疗器械领先企业的产品在美国上市, 并支持近 10 个境外医疗器械临床试验品种。此外, 公司亦参与了超过 5 家生物类似药企业以及 10 余家创新药公司在聚乙二醇化多肽、蛋白、寡核苷酸等药物领域的研发。

已有研究表明, 公司产品在小核酸领域拥有良好的药效与应用前景。日本 GeneDesign 公司和全药工业株式会在《Nucleic Acid Therapeutics》期刊发表的研究结果表明, 键凯科技生产的 Y 形分支聚乙二醇活性衍生物经特殊方法修饰于小核酸适配体之后, 具有长达 22.5 小时的血浆循环半衰期, 是对照组的 2-6 倍, 拥有良好的药用效果和应用前景。

公司逐渐步入快速发展阶段, 长期发展空间大。公司 2019 年营收和净利润分别为 1.34 亿元和 0.62 亿元, 同比增速分别为 +32.64% 和 +69.71%, 实现快速增长。同时, 随着公司规模提升, 期间费用率逐年下降, 未来净利率有望持续提升。一方面, 公司现有订单产品, 如恒瑞 19K、金赛的长效生长激素等都处于快速放量期, 保证公司业绩快速增长; 另一方面, 目前国内正在申报的聚乙二醇修饰药物中, 三分之二为公司客户, 进一步确保公司业绩可持续增长。此外, 公司还自主研发 1.1 类新药聚乙二醇多西他赛, 目前已经完成 I 期临床。长期来看, 公司处于优质赛道, 且行业相对蓝海, 未来成长空间和确定性高。

**盈利预测:** 公司是国内领先的聚乙二醇及其衍生物研发企业, 具备核心技术专利护城河, 看好未来成长性。预测 2020-2022 年归母净利润为 0.87/1.03/1.36 亿元, 对应 EPS 为 1.44/1.71/2.27 元, 对应 PE 为 72/61/46 倍。

**主要风险:** 订单不及预期的风险; 客户合作进展不及预期的风险; 新品研发不及预期的风险。

## 五、风险提示

临床进度不及预期的风险，安全性不及预期的风险，新药审批进度不及预期的风险

## 六、附录

### 插图目录

图 1: 小核酸药物的发展历程.....	3
图 2: 小核酸药物开发过程中的难点.....	3
图 3: 核酸化学修饰技术汇总.....	4
图 4: 环糊精纳米聚合物 siRNA 递送系统.....	5
图 5: 依托脂质纳米粒的小核酸药物 Patisiran.....	6
图 6: 动态多聚缀合物 DPC 示意图.....	7
图 7: Alnylam 研发的用于候选药物的三触角乙酰半乳糖胺-siRNA 结构示意图.....	8
图 8: ASO 作用机制示意图.....	10
图 9: Inotersen 研发时间线.....	11
图 10: Nusinersen 临床实验结果.....	12
图 11: siRNA 作用机制示意图.....	15
图 12: Inclisiran 临床实验结果.....	17
图 13: Aptamer 药物作用示意图.....	19
图 14: SELEX 过程示意图.....	20
图 15: 外源 mRNA 药物作用示意图.....	22
图 16: 小核酸商业化后的部分销售数据与研发管线情况.....	26
图 17: Nusinersen 上市销售额 (亿美元).....	27
图 18: 2018-2024E 小核酸药物市场规模 (亿美元).....	27
图 19: 瑞博生物研发管线概览.....	31
图 20: SR062 双重降糖作用机制示意图.....	32
图 21: 我国 II 型糖尿病患者数量 (百万人).....	33
图 22: 我国前列腺癌发病情况 (千人).....	34
图 23: 我国 NAION 发病情况 (万人).....	35
图 24: CDMO 市场规模与增速情况.....	36
图 25: CDMO 市场规模增速与其他版块对比情况.....	37
图 26: 药明康德拥有国际领先的开放式、全方位、一体化新药研发服务平台.....	37
图 27: 凯莱英核心工艺技术汇总.....	39
图 28: 键凯科技是国内领先的聚乙二醇及其衍生物研发企业.....	41

## 表格目录

表 1: 获批上市的小核酸药物汇总.....	9
表 2: 已获批的 ASO 类药物.....	10
表 3: 在研 ASO 类药物.....	13
表 4: 获批 siRNA 类药物.....	15
表 5: 在研 siRNA 类药物.....	17
表 6: 在研 Aptamer 类药物.....	20
表 7: 在研 mRNA 类药物.....	22
表 8: 基因治疗与小核酸药物列为政策重点扶持领域.....	24
表 9: 小核酸药物优势明显.....	25
表 10: 小核酸药物部分授权合作情况汇总.....	28
表 11: 瑞博生物融资历程.....	29
表 12: 凯莱英化学法分子领域技术优势与服务范围.....	40
表 13: 我国已批准上市销售的聚乙二醇修饰药物.....	42

### 分析师承诺及简介

本人承诺，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告，本报告清晰准确地反映本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告的具体推荐或观点直接或间接相关。

孟令伟：北京大学生物医药专业博士。专业能力突出，博士期间从事创新药研发工作，深度参与创新药临床前研究与临床申报，熟悉创新药研发与创新服务产业链，对医药行业景气度及产业链变化理解深入。

刘晖：北京大学汇丰商学院西方经济学硕士，生命科学学院学士。

### 评级标准

#### 行业评级体系

未来 6-12 个月，行业指数（或分析师团队所覆盖公司组成的行业指数）相对于基准指数（交易所指数或市场中主要的指数）

推荐：行业指数超越基准指数平均回报 20% 及以上。

谨慎推荐：行业指数超越基准指数平均回报。

中性：行业指数与基准指数平均回报相当。

回避：行业指数低于基准指数平均回报 10% 及以上。

#### 公司评级体系

推荐：指未来 6-12 个月，公司股价超越分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报 20% 及以上。

谨慎推荐：指未来 6-12 个月，公司股价超越分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报 10% - 20%。

中性：指未来 6-12 个月，公司股价与分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报相当。

回避：指未来 6-12 个月，公司股价低于分析师（或分析师团队）所覆盖股票平均回报 10% 及以上。

### 免责声明

本报告由中国银河证券股份有限公司（以下简称银河证券）向其机构客户和认定为专业投资者的个人客户（以下简称客户）提供，无意针对或打算违反任何地区、国家、城市或其它法律管辖区域内的法律法规。

本报告所载的全部内容只提供给客户做参考之用，并不构成对客户投资咨询建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。客户不应单纯依靠本报告而取代自我独立判断。银河证券认为本报告所载内容及观点客观公正，但不担保其内容的准确性或完整性。本报告所载内容反映的是银河证券在最初发表本报告日期当日的判断，银河证券可发出其它与本报告所载内容不一致或有不同结论的报告，但银河证券没有义务和责任去及时更新本报告涉及的内容并通知客户。银河证券不对因客户使用本报告而导致的损失负任何责任。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的银河证券网站以外的地址或超级链接，银河证券不对其内容负责。链接网站的内容不构成本报告的任何部份，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

银河证券在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或进行证券交易，或向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务在内的服务或业务支持。银河证券可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

银河证券无需因接收人收到本报告而视其为客户。若您并非银河证券客户中的机构专业投资者，为保证服务质量、控制投资风险、应首先联系银河证券机构销售部门或客户经理，完成投资者适当性匹配，并充分了解该项服务的性质、特点、使用的注意事项以及若不当使用可能带来的风险或损失，在此之前，请勿接收或使用本报告中的任何信息。

银河证券已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格。除非另有说明，所有本报告的版权属于银河证券。未经银河证券书面授权许可，任何机构或个人不得以任何形式转发、转载、翻版或传播本报告。特提醒公众投资者慎重使用未经授权刊载或者转发的本公司证券研究报告。

银河证券版权所有并保留一切权利。

### 联系

#### 中国银河证券股份有限公司 研究院

深圳市福田区金田路 3088 号中洲大厦 20 层

上海市浦东新区富城路 99 号震旦大厦 31 层

北京丰台区西营街 8 号院 1 号楼青海金融大厦 15 层

公司网址：www.chinastock.com.cn

#### 机构请致电：

深广地区：崔香兰 0755-83471963 cuixianglan@chinastock.com.cn

上海地区：何婷婷 021-20252612 hetingting@chinastock.com.cn

北京地区：耿尤繇 010-66568479 gengyouyou@ChinaStock.com.cn