2021 年 12 月 29 日

光大证券 EVERBRIGHT SECURITIES

行业研究

星火燎原，核酸药崛起的前夜

——创新药深度研究系列五

要点

跨越时代，核酸药物打破传统药物三大困境。传统的小分子和大分子药物在研发过程中常常受自身分子结构的制约而“难以成药”；受靶点本身无法靶向的制约而“不可成药”。RNA（核糖核酸）是连接基因与蛋白质的重要桥梁，因此核酸药物不仅不受自身结构制约，能够打破“难以成药性”；还能大幅度扩展靶点范围，打破“不可成药性”；此外，对比传统药物，其药效更加强劲持久，有望克服现有疗法“效力不足”等问题。目前 **mRNA 疫苗**、**小干扰 RNA（siRNA）**、**反义寡核苷酸（ASO）**为临床中核酸药开发的主要形式，随着基因测序、化学修饰及递送系统的革新，核酸药物即将迎来收获期，有望成为新一代的迭代式治疗方案。

星火燎原，广阔治疗场景打开国内千亿市场。全球核酸药物涉足的适应症纷繁复杂，我们着重从传染病和慢性病两个领域对市场进行系统、全景地梳理分析，测算出 2034 年国内的核酸药市场空间约为 **1009 亿元（除去 mRNA 新冠疫苗以及罕见病相关药品）**，其中传染病（慢性乙型肝炎）的市场空间约为 **540 亿元**，慢性病（心血管疾病、II 型糖尿病）的市场空间约为 **450 亿元**。

高城深池，突破成药技术即可构建护城河。目前，核酸药物研发面临的主要问题（药物的稳定性、靶向性和安全性）仍未完全解决，亟待发展新一代技术并快速推动其产业化进程。目前，技术突破的方向包括：1）**序列设计技术**→提高药物的稳定性与特异性；2）**结构修饰技术**→增强药物在血液中的稳定性并降低免疫原性；3）**递送系统技术**→保护药物靶向作用部位并提升细胞胞吞效率、确保充分发挥效力。

投资建议：核酸药物行业将进入快速成长期，国内千亿级药物市场即开启，看好掌握核心技术并具备商业化落地能力的企业。新冠疫情催化核酸药物行业加速发展，国内千亿级药物市场即开启。目前专注于核酸药物研发的企业羽翼未丰，仍以授权合作为主；而大药企则通过授权引进、共同开发等方式快速进入并布局。核酸药物属于迭代式的治疗方案，我们认为其将掀起新一代创新药的研发热潮，并看好真正掌握核心技术且有能力完成临床试验、推动商业化落地的企业，建议关注已布局核酸技术赛道的上市药企**沃森生物**、**复星医药(A+H)**，以及专注于核酸药物研发的未上市企业**瑞博生物**、**圣诺制药**、**艾博生物**、**斯微生物**等。

风险分析：新药研发相关风险；知识产权风险；核酸药物在国内市场接受度不及预期的风险。

重点公司盈利预测与估值表

证券代码	公司名称	股价（元/港币）	EPS（元）			PE（X）			投资评级
			20A	21E	22E	20A	21E	22E	
300142.SZ	沃森生物	58.88	0.65	0.61	0.91	91	96	65	买入
600196.SH	复星医药	50.15	1.43	1.72	2.05	35	29	24	买入
2196.HK	复星医药	27.68	1.43	1.72	2.05	19	16	13	买入

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2021-12-27；汇率：按 1HKD=0.81659CNY 换算

医药生物

增持（维持）

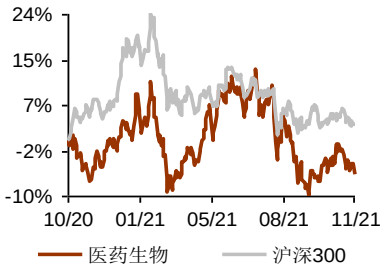
作者

分析师：林小伟
执业证书编号：S0930517110003
021-52523871
linxiaowei@ebscn.com

分析师：王明瑞
执业证书编号：S0930520080004
010-57378027
wangmingrui@ebscn.com

联系人：张瀚予
021-52523676
zhanghanyu@ebscn.com

行业与沪深 300 指数对比图



资料来源：Wind

相关研报

13 价肺炎疫苗强劲增长，创新研发持续推进——沃森生物（300142.SZ）2021 年半年报点评（2021-08-30）

13 价肺炎结合疫苗拉动增长，国际化与新技术拓展取得进展——沃森生物（300142.SZ）2021 年一季报点评（2021-04-29）

13 价肺炎结合疫苗批签发强劲增长，非经损益影响当期业绩——沃森生物（300142.SZ）2021 年一季报预告点评（2021-04-11）

投资聚焦

核酸药物发展历程跌宕起伏，历经 20 年积淀，随相关技术不断取得突破进展，逐渐走出低迷并迎来收获时代。在 2020 年新冠疫情的催化下，mRNA 疫苗登上历史舞台，并引发了全社会对于核酸药物的广泛关注。作为革命性、颠覆性技术，其具备广泛的可成药靶点、广阔的疾病应用空间、药效强劲持久且研发短、投产快等优势，在抗传染病、治疗慢性病、肿瘤免疫及根治罕见病等领域展现了极大的发展潜力。核心技术的发展（如递送系统）将推动核酸药物陆续获批上市，有望在国内打开千亿市场空间。作为制药行业的下一个突破口，核酸药物具有极高的投资价值。

2020 年新冠病毒的肆虐让全球认识到了核酸技术巨大的治疗潜力及广阔的商业前景。目前，国内许多小型核酸药企如雨后春笋般纷纷涌现；大型传统药企也开始加速布局、迅速切进高技术壁垒的新赛道，新、老药企齐齐发力将大幅度加速核酸药物产业化的进程。我们认为高速增长的核酸药产业将会带来较多的投资机会，因此：1）我们站在行业中观的角度对各类型核酸药物进行了全景透析，并测算了部分产品在传染病、慢性病、肿瘤等领域的国内市场空间；2）我们从微观角度总结了核酸药物研发企业胜出的核心要素，便于投资者筛选有价值的企业。

我们区别于市场的观点

1）目前，市场有观点认为核酸药物领域研发生产风险高、获批上市药品少、商业化推进难度大，整体仍处于未成熟的起步阶段。但我们认为疫情催使大量资金涌入赛道，加速产业成熟，且许多核酸药物成药的关键技术（如化学修饰、递送系统）正被逐一攻克。在资金和技术的加持下，新产品获批进程将会得到提速，预计核酸药物行业即将迈入产品收获期；

2）此外，市场有观点认为核酸药物获批上市药品有限，未来面临诸多不确定性，市场空间较难预测。我们从适应症出发，以单产品为例，立足于传染病、慢性病、肿瘤等疾病领域，对核酸药物市场空间进行了详尽地测算，客观地预测了核酸领域未来的商业价值。

3）最后，市场有观点认为专注于核酸药物研发的企业纷繁芜杂且均未上市，国内二级市场缺少直接投资标的，市场关注价值较低。但我们认为新冠疫情直接催化核酸药物产业链加速发展，相关产品及企业即将迎来收获期。目前，已有瑞博生物、圣诺制药等公司提交上市申请，未来相关上市公司数量有望持续提升。

投资观点

受新冠疫情影响，核酸药物行业将进入快速成长期，国内千亿级药物市场即开启。目前专注于核酸药物研发的 Biotech 企业羽翼未丰，仍以授权合作为主；大型药企则通过授权引进、共同开发等方式快速切入高壁垒赛道。核酸药物属于迭代式治疗技术，我们认为其将掀起新一代创新药的研发热潮，并看好真正掌握核心技术且能够将其推至临床阶段、最终商业化落地的企业，建议关注已布局核酸技术赛道的上市药企**沃森生物**、**复星医药(A+H)**，以及专注于核酸药物研发的未上市企业**瑞博生物**、**圣诺制药**、**艾博生物**、**斯微生物**等。

目录

引言：疫情推动产业加速成熟，千亿级核酸药物市场即将开启 8
1、 跨越时代，核酸药物打破传统药物三大困境 8
1.1、 何为核酸药：突破传统药物的“难以成药”、“不可成药”与“效力不足” 8
1.2、 mRNA 疫苗：以新冠疫苗为起点，打开抗击传染病与抗肿瘤的门扉 11
1.3、 小干扰 RNA：以基因罕见病为开端，突破不可成药靶点的桎梏 21
1.4、 反义核酸：以成熟研发体系为基石，开创核酸治疗药物的先河 26
2、 星火燎原，广阔治疗场景打开国内千亿市场 31
2.1、 传染病领域：全新作用机制，克服现有疗法的局限性 32
2.1.1、 慢性乙型肝炎 32
2.1.2、 新型冠状病毒 39
2.2、 慢性病领域：全新作用靶点，满足未被满足的医疗需求 45
2.2.1、 心血管疾病 45
2.2.2、 II 型糖尿病 49
2.3、 肿瘤领域：全新治疗手段，突破传统药物困境 54
2.3.1、 AR-V7 阳性转移性前列腺癌 55
2.3.2、 黑色素瘤 59
2.4、 罕见病：独特作用通路，持续扩容更多适应症 64
2.5、 立足传染病、慢性病与肿瘤，千亿市场未来可期 69
3、 海外先锋，开疆扩土掀起核酸药物研发热潮 70
3.1、 把握机遇，Big Pharma 积极转型布局核酸领域 71
3.1.1、 辉瑞：凭借 mRNA 新冠疫苗，重回制药板块全球第一 71
3.1.2、 Biogen：传统业务进入瓶颈，Spinraza 带来新的利润增长点 73
3.2、 迎接挑战，Biotech 凭借核酸技术后来居上 75
3.2.1、 Moderna：依托先进成熟的技术平台，以抗传染为主线的 mRNA 独角兽 75
3.2.2、 BioNTech：多条技术路径环环相扣，聚焦肿瘤管线的核酸药企 78
3.2.3、 Alnylam：技术完备研发实力雄厚，立足于遗传病的 siRNA 领域霸主 82
3.2.4、 Ionis：已搭建一体化药物开发体系，布局广泛的 ASO 龙头公司 85
4、 国内尖兵，砥砺前行紧跟前沿技术蓄势待发 89
4.1、 布局核酸赛道的已上市药企 91
4.1.1、 沃森生物：立足高景气大品种，全面布局核酸技术 91
4.1.2、 复星医药：携手全球顶尖公司，重金押注新兴赛道 93
4.2、 致力于核酸技术的创新药企业 95
4.2.1、 瑞博生物：布局广泛合作频繁，国内小核酸药物领域的先行者 95
4.2.2、 圣诺制药：底蕴深厚中美布局，国内 RNA 干扰领域的领军者 98
4.2.3、 艾博生物：掌握 LNP 核心技术，国内自主研发 mRNA 疫苗进展最快的企业 101
4.2.4、 斯微生物：自研 LPP 递送技术，差异化布局 mRNA 肿瘤疫苗赛道 102
4.2.5、 丽凡达生物：艾美疫苗控股，助力成为第一梯队的 mRNA 制药商 105
4.2.6、 深信生物：智飞入股深度合作，拥有独特 LNP 个性化定制平台的公司 107
5、 风险分析 108

图目录

图 1：遗传物质中心法则 8
图 2：大量蛋白靶点目前“无药可治” 9
图 3：mRNA 疫苗发展历程 11
图 4：mRNA 疫苗作用机理 12
图 5：非复制型和病毒衍生的自我扩增型 mRNA 疫苗 12
图 6：mRNA 序列的基本结构及其潜在的改造方式 15
图 7：脂质纳米颗粒（LNP）结构解析 18
图 8：目前 LNP 技术的专利格局 18
图 9：mRNA 新冠疫苗 BNT162b2 的生产过程 20
图 10：siRNA 药物发展历程 21
图 11：小干扰 RNA（siRNA）作用机理 22
图 12：siRNA 的结构修饰技术 24
图 13：siRNA 的递送系统 25
图 14：siRNA 原料药生产的工艺流程图 26
图 15：siRNA 制剂生产的工艺流程图 26
图 16：反义核酸（ASO）作用机理 27
图 17：中国确诊 HBV 的患者人数（2015 年~2034 年（估计）） 32
图 18：乙型肝炎发病数及发病率（2013 年~2020 年 Q1） 33
图 19：乙型肝炎死亡人数及死亡率（2013 年~2020 年 Q1） 33
图 20：慢性乙肝在研核酸药物介绍 37
图 21：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对慢性乙型肝炎） 38
图 22：冠状病毒结构示意图 39
图 23：病毒感染性疾病对比 40
图 24：各技术路线疫苗对新冠病毒变异亚型的保护率对比 44
图 25：不同技术路线疫苗的生产流程对比 44
图 26：传统疫苗、mRNA 和 DNA 疫苗的生产流程及工艺比较 45
图 27：2017 年中国农村居民和城市居民主要疾病死因构成比(%) 45
图 28：2002 年和 2015 年我国成年居民不同种类血脂水平比较 45
图 29：Pelacarsen 作用机制 46
图 30：Pelacarsen 临床 II 期试验数据 47
图 31：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对抑制脂蛋白 a 合成、降低心血管风险） 49
图 32：我国历年糖尿病患病率 49
图 33：中国糖尿病患者人数（2015 年~2030 年（估计）） 50
图 34：中国 II 型糖尿病防治指南（2020 版）药物治疗路径 50
图 35：SR062 作用机理示意图 51
图 36：SR062 II 期全球临床试验结果 52
图 37：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对 2 型糖尿病） 54
图 38：美国肿瘤药物的市场规模（2015 年~2030 年（估计）） 54
图 39：中国肿瘤药物的市场规模（2015 年~2030 年（估计）） 55

图 40：中国前列腺癌的发病人数（2015~2030 年（估计））.....56
图 41：前列腺癌现有治疗方案.....56
图 42：AR-V7 阳性患者的 PSA 中位无进展生存期比 AR-V7 阴性患者短.....57
图 43：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对 AR-V7 阳性转移性前列腺癌）.....59
图 44：mRNA 个体化肿瘤疫苗操作流程.....59
图 45：mRNA 个体化肿瘤疫苗 mRNA-4157 操作流程.....60
图 46：KEYNOTE-603 最新临床试验数据.....61
图 47：BioNTech 在研产品 BNT122 介绍.....62
图 48：BNT122（RO7198457）临床 I 期试验数据.....63
图 49：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对黑色素瘤）.....64
图 50：全球罕见病市场测算（2016 年~2024 年（估计））.....65
图 51：治疗罕见病的核酸药物临床效果显著.....68
图 52：2034 年国内核酸药物市场规模测算.....69
图 53：2020 年~2021 年 H1 辉瑞营业收入占比变化情况.....73
图 54：2020 年~2021 年 H1 辉瑞疫苗领域收入占比情况.....73
图 55：2016 年~2020 年 Biogen 营业收入拆分.....73
图 56：2017 年~2020 年 Biogen 营业收入占比变化情况.....73
图 57：Moderna 市值及股价变动情况（2018.12.07~2021.08.26）.....75
图 58：Moderna 融资历程.....76
图 59：Moderna 技术平台介绍.....78
图 60：Moderna 部分财务数据（2017 年~2021 年 H1）.....78
图 61：Moderna2021 年 H1 营业收入拆分.....78
图 62：BioNTech mRNA 肿瘤疫苗技术平台.....81
图 63：BioNTech 部分财务数据（2017 年~2021 年 H1）.....81
图 64：BioNTech2021 年 H1 营业收入拆分.....81
图 65：Alnylam 部分财务数据（2017 年~2020 年）.....84
图 66：Alnylam2020 年营业收入拆分.....84
图 67：Ionis 部分财务数据（2017 年~2020 年）.....88
图 68：Ionis 2020 年营业收入拆分.....88
图 69：瑞博生物技术平台介绍.....96
图 70：瑞博生物发展历史.....98
图 71：圣诺制药技术平台介绍.....99
图 72：斯微生物技术平台介绍.....104
图 73：丽凡达股权穿透图.....107
图 74：深信生物股权穿透图.....108

表目录

表 1：反义核酸、小干扰 RNA、mRNA 疫苗技术对比.....9
表 2：核酸药物与传统药物对比.....10
表 3：mRNA 疫苗分类.....13

表 4：全球 mRNA 疫苗研发管线 13
表 5：不同技术路线的疫苗安全性、有效性对比 14
表 6：mRNA 序列优化及结构修饰策略 16
表 7：mRNA 疫苗递送系统概览 16
表 8：全球范围内进入临床的 mRNA 疫苗项目及其递送技术概览 17
表 9：全球部分 LNP 技术专利交易情况 19
表 10：已上市的 siRNA 药物 22
表 11：全球部分 siRNA 在研产品概览 23
表 12：siRNA 药物的合成方法 25
表 13：已上市的反义核酸药物 26
表 14：反义核酸药物的药物设计策略 28
表 15：反义核酸药物的结构修饰技术 29
表 16：已上市反义核酸药物的不良反应 30
表 17：核酸药物在国内临床及上市情况 31
表 18：2017 年中国人十大死亡原因及死亡人数 33
表 19：用于治疗慢性乙肝的上市药品 34
表 20：治疗慢性乙肝的创新疗法（部分） 35
表 21：抗 HBV 核酸干扰药（siRNA）概览（部分） 36
表 22：全球已上市的新冠疫苗（截至 2021 年 10 月） 40
表 23：中国新冠疫苗临床及上市情况 41
表 24：已上市新冠疫苗的保护率比较 42
表 25：已上市新冠疫苗的安全性比较 42
表 26：已上市新冠疫苗对变异种的安全性比较 43
表 27：Pelacarsen 全球临床试验一览表 47
表 28：SR062 全球临床试验一览表 52
表 29：mRNA-4157 个体化肿瘤疫苗全球临床试验一览表 61
表 30：BNT122（RO7198457）个体化肿瘤疫苗全球临床试验一览表 62
表 31：中国药监局批准 PD-1 药物（用于治疗黑色素瘤）的年治疗费用对比 64
表 32：有关罕见病药物审评、审批政策汇总 65
表 33：我国已上市且被纳入医保目录的罕见病药物 66
表 34：治疗罕见病的已上市核酸药物汇总 68
表 35：针对核酸药物国外合作情况 70
表 36：2021 H1 全球畅销药 TOP 10 72
表 37：2021 年 H1 全球药企营收排名 72
表 38：2018 年市场表现最好的 15 个新药 74
表 39：SMA 治疗药物比较 74
表 40：Moderna 公司核心管理层介绍 76
表 41：Moderna 研发管线 77
表 42：BioNTech 公司核心管理层介绍 79
表 43：BioNTech 研发管线 79
表 44：BioNTech 技术平台介绍 80

表 45：Alnylam 的上市药物 82
表 46：Alnylam 公司核心团队介绍 82
表 47：Alnylam 研发管线 83
表 48：创新药企业临床转化成功率 83
表 49：Alnylam 技术平台介绍 83
表 50：Ionis 的上市药物 85
表 51：Ionis 公司核心团队介绍 85
表 52：Ionis 研发管线 86
表 53：Ionis 反义核酸化学修饰技术 87
表 54：国内核酸药企业介绍 89
表 55：国内有关核酸药物的合作情况 90
表 56：2020 年全球销售额前十大疫苗品种 92
表 57：沃森生物盈利预测与估值简表 92
表 58：复星医药与 BioNTech 合作公告情况 93
表 59：复星医药盈利预测与估值简表 95
表 60：瑞博生物研发管线 96
表 61：瑞博生物专利一览表（部分） 97
表 62：瑞博生物对核心产品 SR062、SR063、SR061、SR016 的 2030 年预计市场销售规模测算 97
表 63：圣诺制药研发管线 99
表 64：圣诺制药专利一览表（部分） 100
表 65：艾博生物核心管理层介绍 101
表 66：艾博生物专利一览表 101
表 67：艾博生物融资历程 102
表 68：斯微生物核心管理层介绍 103
表 69：斯微生物专利一览表 103
表 70：斯微生物研发管线 104
表 71：斯微生物融资历程 105
表 72：丽凡达专利一览表 106
表 73：丽凡达研发管线 106
表 74：深信生物专利一览表 107

引言：疫情推动产业加速成熟，千亿级核酸药物市场即将开启

2020 年新冠病毒肆虐让全球认识到了核酸技术巨大的治疗潜力及广阔的商业前景。作为第一个获批上市的 mRNA 新冠疫苗，辉瑞/BioNTech 的 BNT162b2，在 2021H1 的销售额高达 113 亿美元，成功登顶上半年全球畅销药排行榜。老牌制药巨头辉瑞因此受益，实现业绩高速增长，于 2021 年上半年重回全球制药板块营收第一；新生 Biotech 企业 BioNTech 亦借此市值大涨，一举超越英国 Big Pharma 葛兰素史克。

根据中心法则，RNA（核糖核酸）是连接基因与蛋白质的重要桥梁，因此核酸药物具备广泛的可成药靶点、广阔的疾病应用空间、药效强劲持久且研发短、投产快等优势。核酸药物（主要形式为 mRNA 疫苗、小干扰 RNA、反义核酸）立足传染病、慢性病、肿瘤及罕见病四大领域，随核心技术（序列设计技术、结构修饰技术及递送系统技术）的不断革新，将加速推动相关产品获批上市，有望在国内打开千亿市场空间。

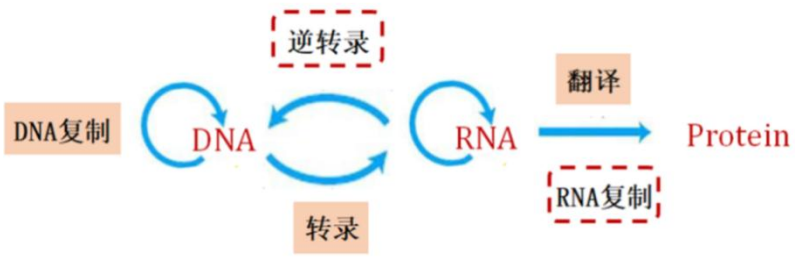
作为制药行业的下一个突破口，核酸药物具有极高的投资价值。目前专注于核酸药物研发的 Biotech 企业羽翼未丰，仍以授权合作为主；大型药企则通过授权引进、共同开发等方式快速切入高壁垒赛道。由于核酸产业进入难度大、研发风险高且获批产品少，因此“1）**目前制约核酸药物发展的瓶颈有哪些以及有何方案突破这些瓶颈？** 2）**核酸药物在国内存在多大空间的治疗市场？**3）**目前专注聚焦及转型布局于核酸技术的企业纷繁芜杂，如何判断真正具有投资价值的企业？**”等问题成为市场关注的焦点。本报告旨在回答以上三个问题，从而为投资者对核酸药行业的投资机会判断提供依据。

1、 跨越时代，核酸药物打破传统药物三大困境

1.1、 何为核酸药：突破传统药物的“难以成药”、“不可成药”与“效力不足”

核酸是 DNA 和 RNA 的总称，其中 DNA 是储存、复制和传递遗传信息的物质基础，RNA 则在蛋白质合成中起着重要作用，二者广泛存在于动植物细胞、微生物体内。通常，我们将以 DNA 为载体或操作对象的药物称为基因药物，以 RNA 为载体或靶向对象的药物称为核酸药物。核酸药物通常直接与致病靶 RNA 结合，在分子水平上治愈疾病。

图 1：遗传物质中心法则



资料来源：《分子遗传学》（赵兴波），光大证券研究所

目前，**mRNA 疫苗、小干扰 RNA**（siRNA, small interfering RNA）以及**反义核酸**（ASO,antisense oligodeoxyncleotides）为临床中核酸药开发的主要形式。

表 1：反义核酸、小干扰 RNA、mRNA 疫苗技术对比

对比项目	反义核酸(ASO)	小干扰 RNA (siRNA)	mRNA 疫苗
定义	能与致病基因结合的一段单链 DNA 或 RNA。在与致病基因结合后，能够阻止其转录或翻译，从而治愈疾病。	通常是含有 19-23 个碱基对的双链 RNA 片段，可通过与载体共价耦联，特异性地靶向发病组织发挥基因沉默作用。	将含有编码抗原蛋白的 mRNA 导入人体，跳过复制、转录等过程，直接进行翻译形成抗原，从而诱导机体产生首次免疫应答，达到预防免疫的作用。
目标	mRNA/ miRNA	mRNA	mRNA
作用部位	细胞内（细胞质/细胞核）	细胞内（细胞质）	细胞内（细胞质）
作用机制	降解 mRNA 和 miRNA，抑制剪接	mRNA 切割	互补序列结合
优势	1）靶向明确，特异性强； 2）相对在肝、肾等组织富集； 3）功能多样，可上调或下调基因表达、调节亚型表达等； 4）药代动力学稳定，有一定长效性，达 1~3 个月。	1）存在级联放大效应，基因沉默效率高，效力通常比 ASO 高（3~5 倍）； 2）靶向明确，特异性强； 3）药代动力学好，长效性优于 ASO。	1）研发、生产周期短； 2）容易实现质控及量产； 3）免疫效力高，能够同时诱导产生体液免疫和细胞免疫； 4）安全性好，免疫后能被快速降解。
局限性	1）与靶向序列的亲和性有时不足； 2）容易脱靶、引起毒性等安全问题； 3）靶向递送难度大。	1）通常仅能下调基因的表达 2）易发生由双链引起的潜在脱靶反应； 3）靶向递送难度大。	1）易发生过敏反应； 2）靶向递送难度大； 3）对贮存、运输条件苛刻。
代表公司	Ionis、Sarepta	Alnylam、Arrowhead、Quark	Moderna、BioNTech、CureVac

资料来源：《核酸药物的研究进展》（何军林），光大证券研究所

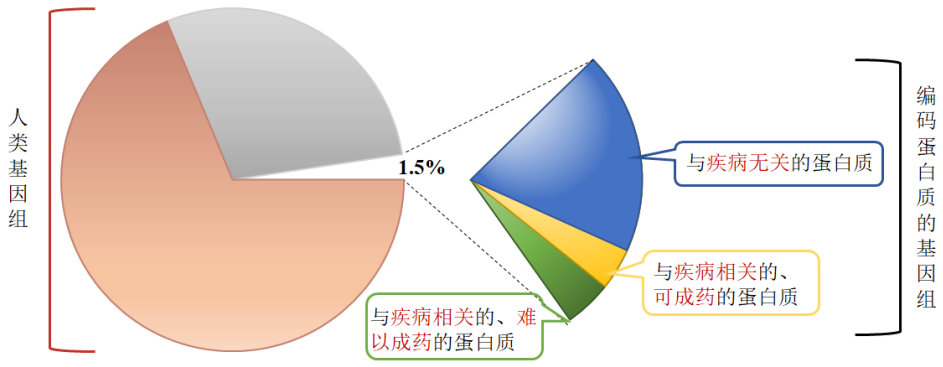
1）现有成药靶点大多属于蛋白质型，受自身结构制约难以成药

根据美国 FDA 批准的药物统计，截至 2017 年 1 月，目前所有成药的靶点中，蛋白型靶点共 856 个，占比 95%以上。蛋白型靶点之所以成为药物靶点的主要类型，是因为蛋白质的三维结构提供了药物的结合位点。然而这同时也制约了其进一步发展，因为开发极大程度依赖于对结构的深入研究且会受到蛋白自身的结构限制。

2）还余有大量靶点，因无法被传统药物靶向而不可成药

根据 Nature Reviews Drug Discovery 披露，迄今为止人类基因组中只有一小部分被成功地用于药物治疗，目前约 1.5%的基因组编码蛋白质，而和疾病相关的蛋白质只占其中的 10%~15%。同时，在人体疾病相关的致病蛋白中，超过 80%的蛋白质不能被目前常规的小分子药物以及生物大分子制剂所靶向，属于不可成药蛋白质靶点。

图 2：大量蛋白靶点目前“无药可治”



资料来源：《A comprehensive map of molecular drug targets》（Rita Santos 等），光大证券研究所

3）核酸药物打破传统药物的“难以成药性”和“不可成药性”

根据中心法则（DNA→RNA→蛋白质），RNA 是连接 DNA 与蛋白质的重要桥梁，如果以 RNA 或 DNA 为靶点，不仅能够大幅度扩大人类基因组中用于治疗疾病的靶点比例，还不会受自身空间结构制约（分子量小）。一方面，可以针对细胞内的 mRNA、siRNA 等，通过基因沉默抑制靶蛋白的表达从而实现治疗疾病的目的；另一方面，也可基于 mRNA 开发新一代疫苗及蛋白替代疗法。因此，核酸药物有望攻克现有靶点的成药局限性，具备治疗“不可靶向”、“不可成药”疾病的巨大潜力。

4）核酸药物药效更强、更持久，有望替代传统药物

对比传统药物，核酸药物在各项治疗指标上更有优势：

表 2：核酸药物与传统药物对比

对比项目	核酸药物	小分子药物	抗体	基因治疗
本质	RNA	小分子化合物	蛋白质	DNA
分子量	中（13~16 kDa）	小（<900 Da）	大（~150 kDa）	小（<900 Da）
药物靶点数量	++++	++	+	+++
靶点类型	靶向 mRNA，间接调控各类蛋白表达，包括分泌性、细胞内、细胞表面蛋白： 1）细胞内蛋白：dystrophin、Bcl-2等； 2）细胞表面蛋白：EGFR、GPCR2等； 3）分泌性蛋白：TTR、PCSK9、ApoC3。	细胞内及细胞表面蛋白为主，分泌性蛋白较少： 1）细胞内蛋白：KRAS、TKI 等； 2）细胞表面蛋白：GPC Rs、EGFR等。	分泌性蛋白和细胞表面蛋白： 1）分泌性蛋白：TNFα、AB、IL 等； 2）细胞表面蛋白：PD1、HER2 等。	靶向 DNA，间接调控各类蛋白表达，包括分泌性、细胞内、细胞表面蛋白。
特异性强度	++++	++	+++	+++
● 细胞外	√	√	√	√
● 细胞内	√	√	×	√
药物半衰期	最长（几月）	短（几小时或几天）	中等（几天至一周）	长（几周）
免疫原性	小	小	中等~大	小
成药难度	小	中等	高	小
基因插入风险	无	无	无	有
生产成本	低	低	高	少~中等
新药设计研发周期	数周	数月	数月	数周

资料来源：Sirnomics 公司官网，光大证券研究所

5）政策鼓励、多项技术革新助力小核酸药物进入黄金时代

政策鼓励 近年来，随着国家卫生体制改革的深入，制约医药行业创新型企业发展的政策瓶颈被逐渐解除，国家监管体制、法律法规和产业政策的变更鼓励医药行业尤其是创新药行业的发展。例如，《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》提出要构建生物医药新体系，加快开发具有重大临床需求的创新药物和生物制品，加快建设生物医药强国；《卫生事业发展“十二五”规划》、《医药工业发展规划指南》、《“十三五”生物产业发展规划》等政策相继出台，明确提出要大力开展生物技术药物创制和产业化，重点发展领域中包括核酸类药物。一系列国家政策的出台，为核酸药物行业的发展提供了有力的保障。

技术助力 随着新技术革新，实现核酸药物商业化的部分难题已得到了较好解决，其中基因测序、化学修饰以及递送技术的突破在核酸药物的发展中有至关重要的作用。

- 基因测序技术革新→核酸药物设计、合成变得程序化，有望加速核酸技术发展；测序成本降低，为后续商业化开发提供基础；
- 化学修饰技术革新→帮助药物在体内存留足够充裕的时间不被清除，直至到达靶细胞；并在保证达到治疗效果的同时，避免误伤正常细胞；
- 给药递送系统革新→药物更高效安全，真正实现靶向给药。

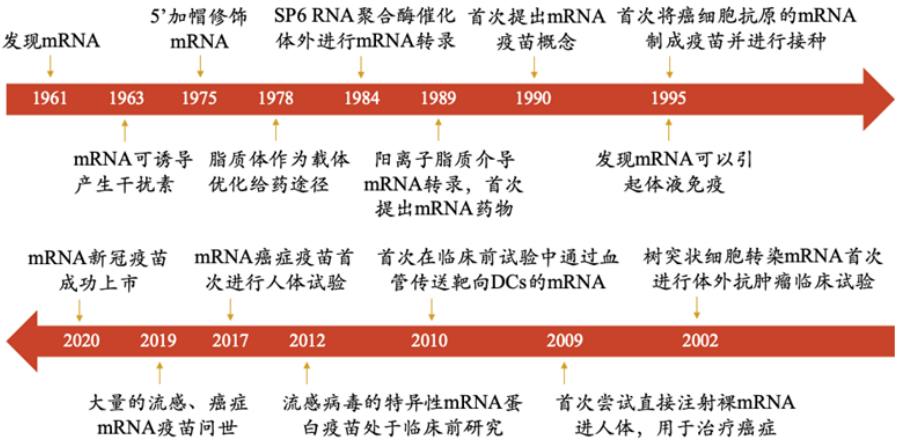
1.2、 mRNA 疫苗：以新冠疫苗为起点，打开抗击传染病与抗肿瘤的门扉

mRNA（信使 RNA）是由 DNA 的一条链作为模板转录而来的、携带遗传信息的、能指导蛋白合成的一类单链核糖核酸。mRNA 疫苗通过将含有编码抗原蛋白的 mRNA 导入人体，跳过复制、转录等过程，直接进行翻译形成抗原，从而诱导机体产生首次免疫应答，达到预防免疫的作用。

发展历程

1992 年，美国 Scripps 研究所的实验人员通过在大鼠脑内注射血管加压素的 mRNA，成功缓解了其尿崩的症状，初次展现了 mRNA 用于治疗疾病的潜力。但因易被降解、免疫原性不可控等问题，mRNA 早期并未得到药企和市场的认可。随着 siRNA 药物递送系统的突破——LNP、GalNAc 陆续出世，mRNA 沿用该技术从而快速发展，逐渐成为核酸药里占据主导地位的领域之一，在此次新冠疫情中大放异彩。

图 3：mRNA 疫苗发展历程



资料来源：医药魔方，光大证券研究所

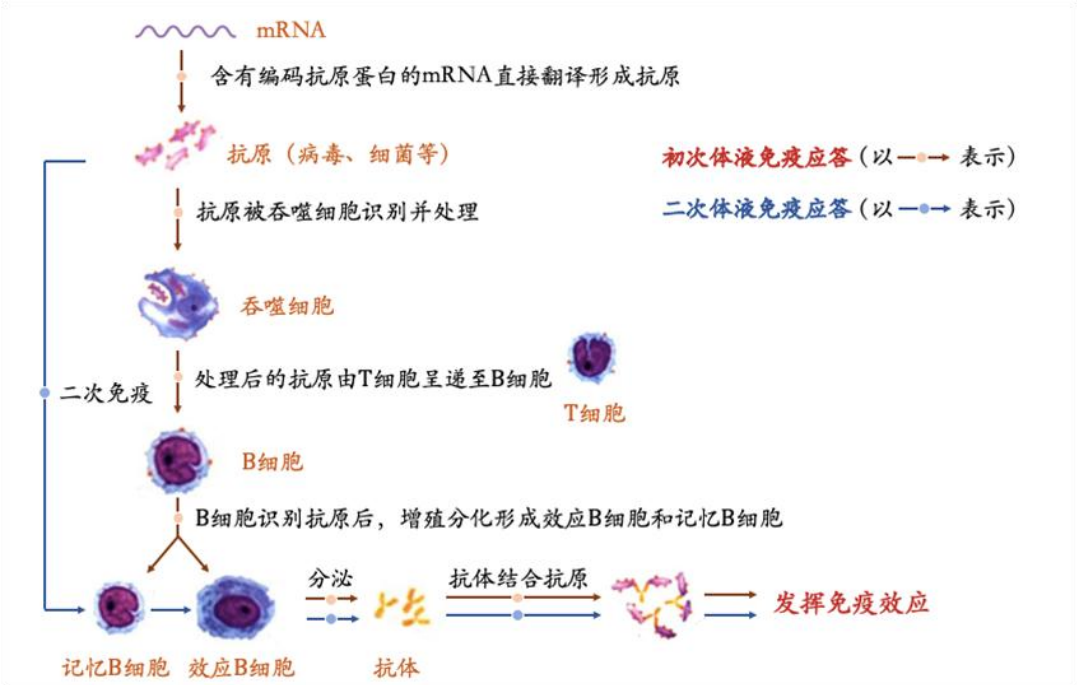
1.2.1、作用机理：利用人体体液免疫特性

人体第一次接触病原体时，需要经历较长的时间才能发生免疫应答、产生抗体。这些抗体往往量少且特异性不强，但在产生抗体的同时，人体还会生成记忆细胞。当再接触到同一病原体时，记忆细胞会立刻被激活，产生大量且特异性强的抗体。

mRNA 疫苗将多种病毒抗原整合进一条 mRNA，产生传统技术难以实现的复杂多抗原疫苗。在体内接种 mRNA 疫苗后，将诱导产生能够更精准、更迅速激活

人体免疫反应的抗体。在第二次接触时，人体的免疫系统就会根据原有的记忆，快速地产生更多抗体来抵御病原体的入侵，达到预防作用。

图 4：mRNA 疫苗作用机理



资料来源：《mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation》（Namit Chaudhary 等），光大证券研究所

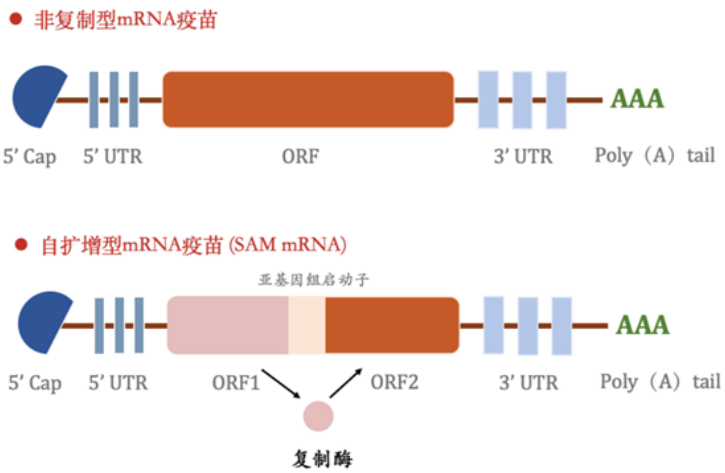
1.2.2、分类：非复制型 mRNA 疫苗、自扩增型 mRNA 疫苗

目前 mRNA 疫苗主要分为两种：

1） **非复制型 mRNA 疫苗** 在体外转录好的一段完整的 mRNA。优点是结构简单、序列简短、只编码目标抗原。缺点是在体内的半衰期短、抗原表达量较低，需要较高的剂量才能诱发有效的免疫应答。

2） **自扩增型 mRNA 疫苗（SAM mRNA）** 通过基因工程改造过的 mRNA。因为含有能够复制 RNA 的基因，因此可在体内实现自我扩增，较少的量就可以诱发有效的免疫应答。

图 5：非复制型和病毒衍生的自我扩增型 mRNA 疫苗



资料来源：《基于脂质体的 mRNA 疫苗递送系统研究进展》（黄慧媛等），光大证券研究所

表 3：mRNA 疫苗分类

疫苗类型	概念	结构	优点	缺点
非复制型 mRNA 疫苗	在体外转录好的一段完整的 mRNA	更接近宿主细胞的 mRNA。除了上游、下游分别包含 5'帽子结构、3'poly(A)尾外，仅含有编码目的抗原的基因。	1）序列短、结构简单，易于储存且开发、生产成本低；2）只编码目标抗原，不编码其他蛋白质，因此引起无关免疫应答或与宿主相互作用的可能性低。	1）体内半衰期短；2）抗原表达量低，需要较高的免疫剂量才能诱发有效的免疫应答。
自扩增型 mRNA 疫苗	通过基因工程改造过的 mRNA	1）结构蛋白序列被编码功能性蛋白的抗原序列所取代；2）非结构蛋白序列含有能够进行自我复制、扩增的基因。	1）由于缺乏结构病毒结构蛋白基因，具有良好的安全性；2）由于自我复制，低剂量就可产生大量抗原，并具有相当长的有效期，长达 2 个月。	1）可能会限制抗原编码序列的大小；2）影响诱导的炎症反应的准确性，甚至引起生物体针对错误的抗原进行免疫反应。

资料来源：《基于脂质体的 mRNA 疫苗递送系统研究进展》（黄慧媛等），光大证券研究所

1.2.3、优势：研发短、投产快、前景广的精准治疗方案

1） 快速流程化开发，更简单的制造，紧跟病毒变异速度的疫苗

● **快速流程化开发** 一旦获得编码抗原的序列，便可使用现有技术合成对应疫苗。相比其它技术路线，mRNA 疫苗的研发仅需在成熟的技术平台上更换抗原序列即可。

● **更简单的制造** mRNA 疫苗采用体外转录生产，相较于传统蛋白发酵方式，其独特的生产过程节省了细胞培养、抗原提取以及纯化等环节，缩短了疫苗的生产时间，更容易实现放量。

● **紧跟病毒变异速度的疫苗** 以上特点让 mRNA 疫苗在突发性传染病等领域具有巨大优势，甚至是唯一能紧跟病毒变异速度的疫苗。

2） 抗传染病与抗肿瘤并重，应用前景广阔的疫苗

mRNA 疫苗进入体内后，一方面可以表达功能性蛋白，治疗由基因缺陷或蛋白异常引发的肿瘤疾病；另一方面可以表达病毒或肿瘤抗原蛋白，作为疫苗应用于传染性疾病。

● **抗肿瘤 mRNA 疫苗** mRNA 疫苗注入体内后，能够利用人体自身的蛋白质合成系统合成出具有特异性的抗原蛋白，之后再诱导机体对抗原蛋白产生免疫应答，从而针对性地攻击肿瘤细胞。但与 PD-1、CAR-T 不同，mRNA 肿瘤疫苗可以利用患者的整个免疫系统，激发出更强、更具有针对性的免疫反应。

● **抗传染病 mRNA 疫苗** mRNA 疫苗目前被用于研发多种传染病的预防性疫苗中。如预防流感病毒必须针对其效应蛋白保守区，因此能编码流感病毒效应蛋白保守区的 mRNA 疫苗被认为是最有效方法。

表 4：全球 mRNA 疫苗研发管线

类型	公司	项目	适应症	进展
抗肿瘤疫苗	斯微生物	个性化肿瘤疫苗-PCV	-	临床申报
		KRAS 肿瘤疫苗	肺癌、结肠癌和胰腺癌	临床前研究
		EBV 疫苗	鼻咽癌，胃癌和淋巴癌	临床前研究
		AML 疫苗	急性髓细胞白血病	临床前研究
	Moderna	mRNA-4157（个性化肿瘤疫苗-PCV）	-	临床 II 期
		mRNA-5671（KRAS 肿瘤疫苗）	肺癌、结肠癌和胰腺癌	临床 I 期
	BioNTech	BNT111	晚期黑色素瘤	临床 I 期

		BNT112	前列腺癌	临床 I 期
		BNT113	宫颈癌 16+、头颈癌	临床 I 期
		BNT114	三阴型乳腺癌	临床 I 期
		BNT115	卵巢癌	临床 I 期
		BNT116	非小细胞肺癌	临床前研究
	Elicio	ELI-002	肺癌、结肠癌和胰腺癌	临床 I 期
		ELI-003	非小细胞肺癌	临床前研究
		ELI-001	头颈部鳞状细胞癌	临床前研究
	CureVac	CV8102	皮肤黑色素瘤、腺样囊性癌、血小板性垂体癌	临床 I 期
		CV9202	非小细胞肺癌	临床 I 期
	Genentech	个性化肿瘤疫苗-PCV	-	临床 I 期
抗传染病疫苗	Moderna	mRNA-1647/mRNA-1443	巨细胞病毒性肝炎	临床 I 期
		mRNA-1273	新冠肺炎	已上市
		VAL-506440	H10N8 流感	临床 I 期
		VAL-39851	H7N9 流感	临床 I 期
		mRNA-1653	人偏肺病毒感染	临床 I 期
		mRNA-1325	寨卡病毒感染	临床 I 期
		mRNA-1893	寨卡病毒感染	临床 I 期
	BioNTech	BNT162a1/BNT162b1/BNT162b2	新冠肺炎	已上市
	CureVac	CVnCoV	新冠肺炎	临床 I 期
		CV7201	狂犬病	临床 I 期
		CV7202	狂犬病	临床 I 期

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

3） 精准、个体化的治疗方案

mRNA 疫苗可以针对每位患者不同的肿瘤细胞量身定制适合的个体化肿瘤疫苗。将多种肿瘤细胞病原整合进一条 mRNA 分子中，从而生产出传统技术难以实现的复杂多病原疫苗。与其他治疗方案相比，mRNA 肿瘤疫苗能够帮助免疫系统更精准、更高效地识别并杀伤肿瘤细胞。

4） 与基因疗法（DNA）相比，安全性更好

mRNA 疫苗将 mRNA 转染至靶细胞后，通过翻译来表达抗原。由于抗原的翻译发生在细胞质中，不进入细胞核内，因此与基因疗法相比，mRNA 整合至基因组中的风险大大降低，安全性更好。

表 5：不同技术路线的疫苗安全性、有效性对比

技术路线	安全性	有效性	特点
mRNA 疫苗	1）不会造成基因插入突变； 2）在体内活性可控制，能够通过正常细胞途径代谢。	临床前研究显示，能够得到比其他疫苗更优的免疫效果	1）可迅速程序化地设计出相应药物； 2）上游原料的商业化使生产成本大幅度下降； 3）无需细胞培养，生产周期短； 4）可同时表达多种蛋白，据此可设计出更精准、个体化的治疗方案，为多价疫苗以及联合用药提供了独特的便利性。 5）应用场景广泛。
DNA 疫苗	1）有基因插入后突变的风险； 2）很难有效地通过正常途径代谢； 3）剂量过大会造成严重的细胞毒性。	递送需要通过两层屏障——细胞膜和细胞核膜，导致有效成分难以进入反应场所，免疫激活难度较大	1）相关技术十分成熟，生产周期短； 2）成本较低，可大规模制备。

病毒载体疫苗	安全性最差，预存免疫反应问题暂时无法克服	高效且具有诱导长效抗体反应的能力，但若接种者本身体内含有针对此病毒载体的抗体（如腺病毒、AAV、慢病毒，而非针对目标抗原的抗体），或在短时间内快速产生了抗体，病毒载体疫苗则无法将有效成分递送	需要进一步解决产量低以及纯度不高等问题。
灭活疫苗	目前最安全	免疫效果最差，虽然能够诱导产生包括中和抗体在内的免疫应答，但不能诱导 T 淋巴细胞反应	主要在鸡胚中培养生产，周期长、成本较低。
减毒活疫苗	1）具有毒性恢复的风险； 2）具有与循环毒株重组的风险； 3）容易污染生产环境。	具有较强的保护作用，对季节性流感有效	依赖于鸡胚或细胞培养生产，周期长、成本高。
亚单位疫苗	较安全、副作用小	自身免疫原性很弱，需要使用佐剂增强免疫效果	制备中需要不断分离纯化，生产程序复杂，生产效率依赖于转染细胞。

资料来源：《mRNA 疫苗及其作用机制的研究进展》（孟子延），光大证券研究所

1.2.4、核心壁垒：药物设计、递送系统、生产工艺

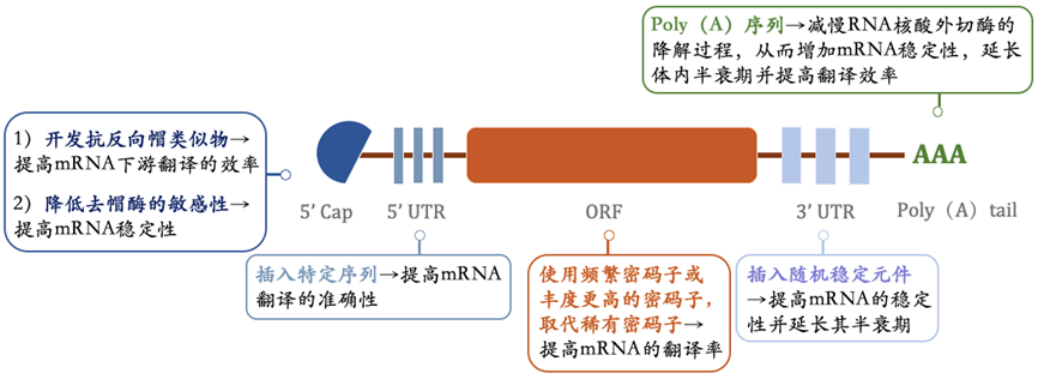
1） mRNA 序列优化及结构修饰 → 克服免疫原性、提高药物稳定性及表达效率

mRNA 疫苗进入人体后，会被免疫系统识别为外来物质，从而激发针对它们的免疫反应。这种免疫反应会导致疫苗还没开始发挥作用就被免疫系统销毁，因此只有克服免疫原性才能使疫苗发挥药效。

2010 年，BioNTech 高级副总裁 Katalin Karikó 博士发现在合成 mRNA 的原料中加入假尿苷，能够显著降低 mRNA 刺激免疫系统的能力，但该技术目前还未达到能够支持大剂量持续给药的目标。因此只有不断优化发展 mRNA 序列，才能在克服免疫原性的同时，维持 mRNA 结构的完整，使疫苗能够更稳定、更高效地在体内表达。

mRNA 序列由 5'端帽子、5'-及 3'-端的非编码区（UTR）、开放编码区（ORF）以及 Ploy（A）尾巴组成，针对不同的区域采取不同的优化策略能够显著改善 mRNA 疫苗的理化性质，其中最重要的是在药物稳定性与翻译效率之间进行权衡抉择。

图 6：mRNA 序列的基本结构及其潜在的改造方式



资料来源：《mRNA 疫苗及其作用机制的研究进展》（孟子延），光大证券研究所

表 6：mRNA 序列优化及结构修饰策略

主要策略	描述	目的
通过 mRNA 结构修饰来改善结构的稳定性和翻译水平：		
1) 对 5'端帽化学修饰	抗逆转帽类似物（ARCAs）	防止 mRNA 合成过程中错误地结合帽，提高翻译效率
	硫类似物	增强 mRNA 在体内外编码抗原的表达
	二硫类似物	提高未成熟的树突状细胞的整体翻译水平
2) 调节 Poly（A）尾部的核苷酸长度	将尾部核苷酸长度增加至 100 或 120 个	提高蛋白质表达水平
3) 在 5'-和 3'-UTR 引入稳定性元件	按头尾方向排列插入两个 β-珠蛋白 3’-UTR	增加稳定性，并提高翻译效率
4) 对蛋白编码区进行密码子优化	同义密码子替换	使蛋白翻译更加可控
5) 调节 mRNA 的二级结构	通过核苷酸修饰来稳定 mRNA 的空间结构	提高蛋白质表达水平
解决 mRNA 进入体内后引发的免疫原性：		
1) 核苷酸化学修饰策略	1) 将天然腺苷替换为 N1-甲基腺苷或 N6-甲基腺苷； 2) 将天然胞嘧啶核苷替换为 5-甲基胞嘧啶核苷； 3) 将天然尿苷替换为 5-甲基尿苷，2-硫尿苷，5-甲氧基尿苷或假尿苷	降低免疫原性的同时，不影响翻译特性
2) 增加聚 Poly（A）尾巴的长度并减少尿苷含量或将其隐藏在序列中	-	降低免疫原性
3) 优化富含 GC 的密码子并使 U 含量最小化	选择富含 GC 密码子设计了 EPO 的 mRNA 序列	
4) 优化纯化程序以去除不需要的双链 RNA 和转录本的片段	浓缩，沉淀，萃取和色谱法	

资料来源：《The challenge and prospect of mRNA therapeutics landscape》（Yuhua Weng 等），光大证券研究所

2） 递送系统 → 稳定性、靶向性

递送系统是 mRNA 疫苗能够靶向发挥稳定药效的保障，各公司基于不同的技术原理研发了 **LNP（脂质纳米颗粒)、LPX（阳离子脂质体）**和 **LPP（多聚物纳米载体脂质体）**等。

表 7：mRNA 疫苗递送系统概览

递送系统	材料	描述	缺点	代表公司（产品）
脂质纳米粒 Lipid nanoparticlesLNPs	1）PEG 修饰脂质； 2）中性脂质（DSPC）； 3）胆固醇； 4）阳离子脂质	LNPs 主要通过阳离子的磷脂材料与其他辅助磷脂完成颗粒的构建，通过 RNA 所带的负电与阳离子磷脂的正电相互吸附，可实现较高的包载效果，并且在体内由低密度脂蛋白介导的胞吞机制可使纳米粒子成功被细胞摄取，实现良好的细胞摄取效果。在胞内经由内含体途径将 mRNA 成功释放，转运到细胞质中进行表达，产生相应的蛋白表达。	1） 易氧化降解，依赖于冷链供应； 2） 存在过敏反应； 3） 制备重现率差； 4） 以 LNP 为载体制备的 mRNA 疫苗会在肝脏及脾脏聚集,难以靶向其他部位。	1）Moderna（mRNA-1273） 2）BioNTech（BNT162） 3）CureVac（CVnCoV） 4）艾博生物（新冠疫苗）
脂质多聚复合物 Lipopolyplex LPP	1）磷脂	与 LNP 相比，LPP 具有更好的包载、保护 mRNA 的效果，并能够随聚合物的降解逐步释放 mRNA 分子。LPP 平台优异的树突状细胞靶向性可以更好地通过抗原递呈激活 T 细胞的免疫反应，从而达到理想的免疫治疗效果。	暂未披露	1）斯微生物（新冠疫苗）
聚合物材料	1）聚乙烯亚胺（PEI）； 2）聚氨基酯（PBAE）； 3）壳聚糖	大多数用于 mRNA 递送的聚合物材料都需要进行脂肪酸链的修饰，以改善其安全性。	1）目前只停留在临床前研发阶段； 2）PEI 不易分解，聚合物可能累积并引起毒副作用。	-
细胞穿膜肽 Cell-penetrating peptides CPPs	1）多肽	采用包含两亲性序列精氨酸-丙氨酸-亮氨酸-丙氨酸的细胞穿膜肽来结合 mRNA 构建成一种 CPP-mRNA 复合纳米粒，其可以发挥 CPP 跨越细胞膜的能力，将 mRNA 传递至细胞内，并引发 T 细胞应答。	暂未披露	-

资料来源：《Optimization of a Degradable Polymer-Lipid Nanoparticle for Potent Systemic Delivery of mRNA to the Lung Endothelium and Immune Cells》（Kaczmarek 等），光大证券研究所

在众多技术中，LNP 是目前最主流的递送系统。据医药魔方统计，目前全球进入临床的 40 多个 mRNA 疫苗项目中，超 30 种采用 LNP 技术。且早在 2018 年，全球第一个获批上市的 siRNA 药物 Patisiran 就应用了该技术，在此次新冠疫情中，也再次被 Moderna、BioNTech 等众多公司看好并运用至新冠疫苗的开发。

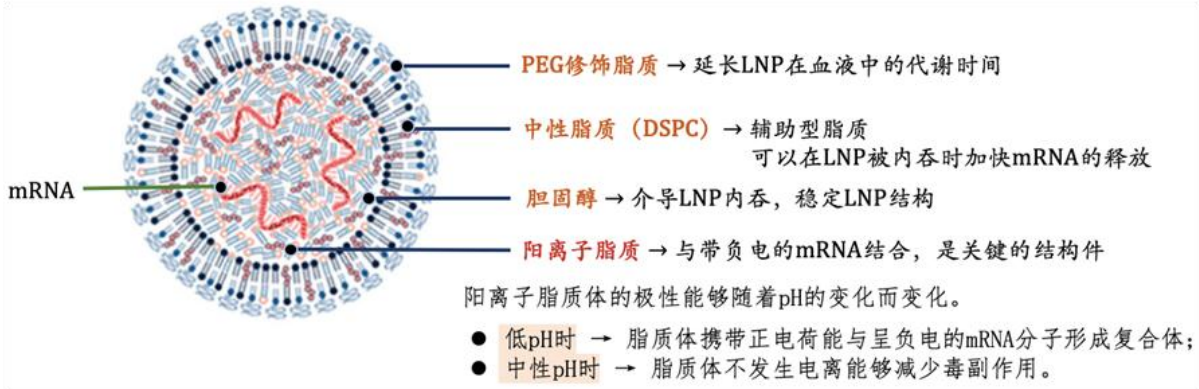
表 8：全球范围内进入临床的 mRNA 疫苗项目及其递送技术概览

在研产品名	适应症	公司	递送技术	进度
CVnCoV	COVID-19	CureVac	LNP	申请上市
ARCoVaX	COVID-19	艾博生物	LNP	III 期临床
mRNA-1273.211	COVID-19	Moderna	LNP	II/ III 期临床
BNT162b1	COVID-19	BioNTech	LNP	II/ III 期临床
mRNA-1647	COVID-19	Moderna	LNP	II 期临床
RG-6180	非小细胞肺癌	BioNTech	LNP	II 期临床
iHIVARNA-01	HIV	eTheRNA/远大医药	电穿孔	II 期临床
BNT162b2	COVID-19	BioNTech/复星医药	LNP	II 期临床
BNT162b2 (B.1.1.7)	COVID-19	BioNTech/复星医药	LNP	II 期临床
BNT113	头颈癌	BioNTech	RNA-LPX	II 期临床
mRNA-1893	寨卡病毒	Moderna	LNP	II 期临床
mRNA-4157	黑色素瘤	Moderna/Merck	LNP	II 期临床
mRNA-1325	寨卡病毒	Moderna	LNP	I/ II 期临床
mRNA-1010	流感	Moderna	LNP	I/ II 期临床
BNT112	去势抵抗前列腺癌	BioNTech	RNA-LPX	I/ II 期临床
BNT162b3	COVID-19	BioNTech	LNP	I/ II 期临床
MRT5500	COVID-19	Translate Bio	LNP	I/ II 期临床
DS- 5670	COVID-19	第一三共	-	I/ II 期临床
mRNA-1345	RSV	Moderna	LNP	I 期临床
mRNA-1653	人类偏肺病毒感染/副流感	Moderna	LNP	I 期临床
VAL-506440	甲型 H10N8 流感	Moderna	LNP	I 期临床
mRNA- 5671	胰腺癌/非小细胞肺癌	Moderna/Merck	LNP	I 期临床
mRNA-1777	RSV	Moderna/Merck	LNP	I 期临床
mRNA-1644	HIV	Moderna	LNP	I 期临床
BNT114	三阴性乳腺癌	BioNTech	RNA-LPX	I 期临床
BNT115	卵巢癌	BioNTech	RNA-LPX	I 期临床
CV7202	狂犬病	CureVac	LNP	I 期临床
VAL-339851	甲型 H7N9 流感	Moderna	LNP	I 期临床
mRNA- 1388	屈曲病毒	Moderna	LNP	I 期临床
mRNA 个性化肿瘤	实体瘤	斯微生物	LPP	I 期临床
PTX-101	卵巢癌	Providence	LNP	I 期临床
HDT-301	COVID-19	HDT Bio	LION	I 期临床
GSK3903133A	狂犬病	GSK	-	I 期临床
SP0273	流感	Sanofi	LNP	I 期临床
MRT5400	甲型流感	Translate Bio	LNP	I 期临床
LVRNA009	COVID-19	丽凡达生物	LNP	I 期临床
mRNA 新冠疫苗	COVID-19	斯微生物/西藏药业	LPP	I 期临床

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

LNP 的核心技术在于可电离的阳离子脂质体，该脂质体的极性能够随着 pH 的变化而变化。在低 pH 时，它自身携带正电荷与呈负电的 mRNA 分子形成复合体，保护其稳定存在、不被降解；在中性 pH 时，它能保护 LNP 结构的完整，减少毒副作用的发生。

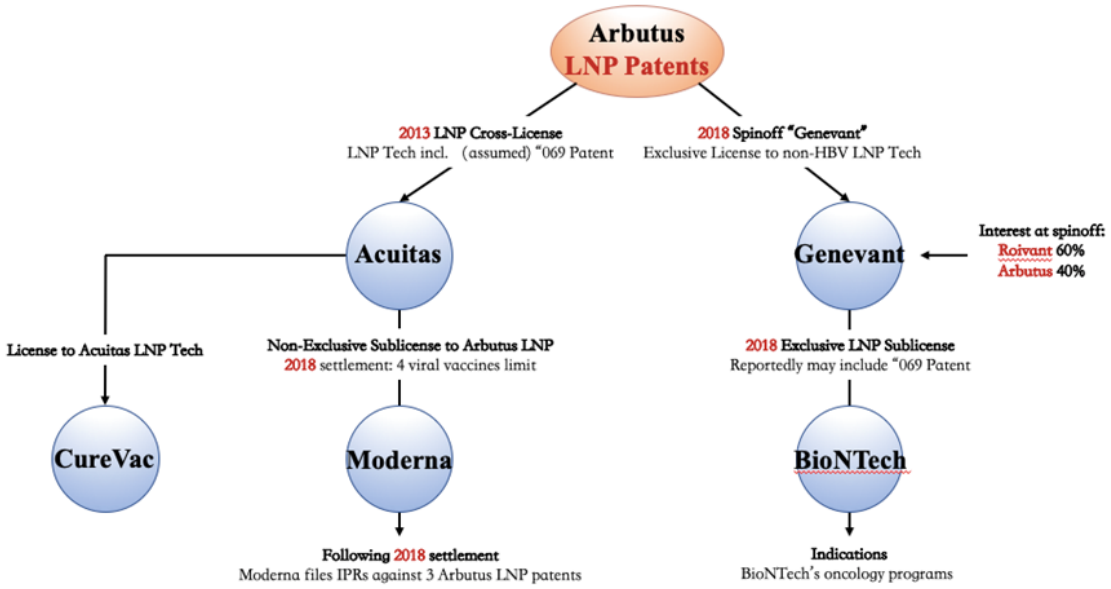
图 7：脂质纳米颗粒（LNP）结构解析



资料来源：《Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines》（Michael D. Buschmann 等），光大证券研究所

虽然已发展了多种载体，但 mRNA 的递送技术仍有巨大的提升空间。如 LNP 存在过敏反应、易氧化降解、制备重现率差等问题都亟待解决。不仅如此，载体技术背后的专利壁垒对于 mRNA 公司未来的发展也至关重要。

图 8：目前 LNP 技术的专利格局



资料来源：《mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks》（Sara Rosa 等），光大证券研究所

表 9：全球部分 LNP 技术专利交易情况

技术提供方	合作方	时间	合作内容	支付方式	已发生金额
Acuitas	CureVac	2016	开发传染性疾病疫苗、肿瘤疫苗等	开发和期权协议 1）前期费用（$500 万） 2）保留费&维护费（$110 万） 3）开发里程碑（$110 万~$290 万） 4）监督里程碑（$130 万~$260 万） 5）商业里程碑（$130 万~ $260 万） 6）（开发和商业许可化）期权行权费（$1 万~ $30 万/次） 7）其他可能发生的行权相关费用（如交换费$300 万/次） 分层特许权使用费 非专有许可协议 1）开发里程碑（$110 万~$160 万） 2）监管里程碑（$130 万~$180 万） 3）商业里程碑（$130 万~$180 万） 4）年费（$5000~ $10000 元/项） 5）特许权使用费	$520 万 （截至 2020 年 5 月 31 日）
Arcturus	CureVac	2018	开发传染性疾病疫苗、肿瘤疫苗等	1）预付款（$500 万） 2）行使选择权延长费（$100 万） 3）开发里程碑费用（最高$600 万） 4）监督里程碑费用（$900 万） 5）商业里程碑费用（$800 万） 6）开发和商业许可化（$500 万） 7）特许权使用费（不超过经销售额 10%）	$530 万 （截至 2020 年 5 月 31 日）
Arbutus	Alnylam	2012	开发 ONPATTRO	1）全球净销售额 1.00%～2.33%的分级特许权使用费（最高级别适用于年净销售额超过$5 亿的情况）	$2000 万（出售部分版税）
Genevant	BioNTech	2018	开发五种罕见病 mRNA 蛋白质替代疗法	1）全球净销售利润的 50%	未披露
Genevant	Sarepta	2021	开发肌肉靶向 LNP，用于四种神经肌肉适应症	1）估计$5000 万近期付款 2）里程碑和版税	未披露
Genevant	Gritstone	2021	开发 COVID-19 的 SAM 疫苗	1）估计$1.92 亿预付款&里程碑付款（或有） 2）版税 3）超出 COVID-19 计划部分的一定比例	未披露

资料来源：Curevac 招股说明书，BioNTech 2019 年报，公司官网，光大证券研究所

3）商业化生产及工艺 → 成本、速度

在新冠疫苗的催化下，mRNA 疫苗迅速走出实验室并迎来商业化。我们认为 mRNA 商业化生产的难点在于：

● **mRNA 疫苗载体多选择 LNP，其上游原材料供应商较少导致疫苗生产原料短缺。** 脂质纳米颗粒（LNP）是一种用于细胞基因疗法的小众化学物质，全球进行这种化学物质生产研发的企业并不多。受疫情影响，mRNA 疫苗需求量暴增，导致本就小众的脂质供应商供给更为短缺，尤其是阳离子脂质体。

● **目前大规模生产缺乏商业化设备，核心技术及现有设备掌握在极少数企业手中。** 以辉瑞的新冠疫苗为例，为了解决疫苗的大规模生产问题，其采用的是冲击式射流混合法，该方法能让 LNP 的各个组分充分地与 mRNA 分子混合。生产这种冲击式射流混合器的公司是德国 Knauer 公司，但该产品已在官网下架。具体的冲击式射流混合器结构和参数是各厂商绝对的商业机密，Moderna、BioNTech 等巨头和这些供应商基本都是排他性合作，其他公司想要突破这一瓶颈需一定时间。

1.2.5、生产过程（以辉瑞 BNT162b2 为例）

我们以辉瑞的 mRNA 新冠疫苗 BNT162b2 为例，介绍 mRNA 疫苗的生产制备过程，其主要分为三部分：提取病毒 DNA、获取病毒 mRNA 以及制备 mRNA 疫苗。

1） 提取病毒 DNA

技术人员从细胞库中提取病毒 DNA，即含有病毒 S 蛋白基因的质粒。之后将质粒导入大肠杆菌，质粒会随之进行复制、繁殖，这一过程称之为发酵。发酵长达四天，在此期间大肠杆菌每 20 分钟就会繁殖一次，并复制数以万亿个病毒 DNA 质粒。发酵结束后，技术人员会净化这些发酵物，最终仅留下 DNA 质粒。被提取出来的质粒随后会被检测，确认其基因序列并未出现变异，可用于生产疫苗。之后，技术人员会在合格的质粒中加入酶，从而切割开环状的质粒，将其变为线状的病毒 DNA。切割完成后，会再进行一次净化，最终得到纯度极高的病毒 DNA。

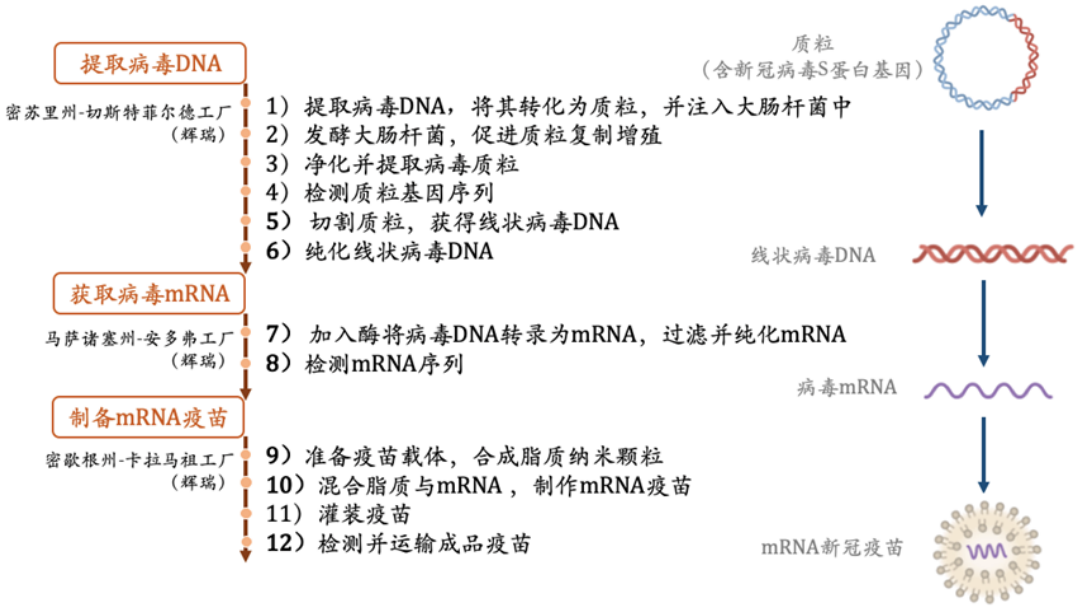
2） 获取病毒 mRNA

加入解旋酶、RNA 聚合酶等，病毒 DNA 将转录为病毒 mRNA。转录完成后，过滤除掉杂质，仅留下病毒 mRNA，之后会对这些 mRNA 进行反复检测以确保其高精度以及基因序列无误。

3） 制备 mRNA 疫苗

首先需要准备能保护 mRNA 进入人体不被破坏的脂质。之后运用冲击式射流混合器让 mRNA 溶液和脂质体溶液形成包裹 mRNA 的纳米脂质体，即 mRNA 疫苗。准备高温消毒的疫苗瓶，罐装疫苗。检测疫苗成品合格后，打包并将其运输至疫苗注射点。

图 9：mRNA 新冠疫苗 BNT162b2 的生产过程



资料来源：《How Pfizer makes its covid-19 vaccine》（纽约时报），光大证券研究所

1.3、 小干扰 RNA：以基因罕见病为开端，突破不可成药靶点的桎梏

小干扰 RNA（Small interfering RNA，**siRNA**）通常是含有 19-23 个碱基对的双链 RNA 片段，可通过与载体共价耦联，特异性地靶向发病组织发挥基因沉默作用。

发展历程

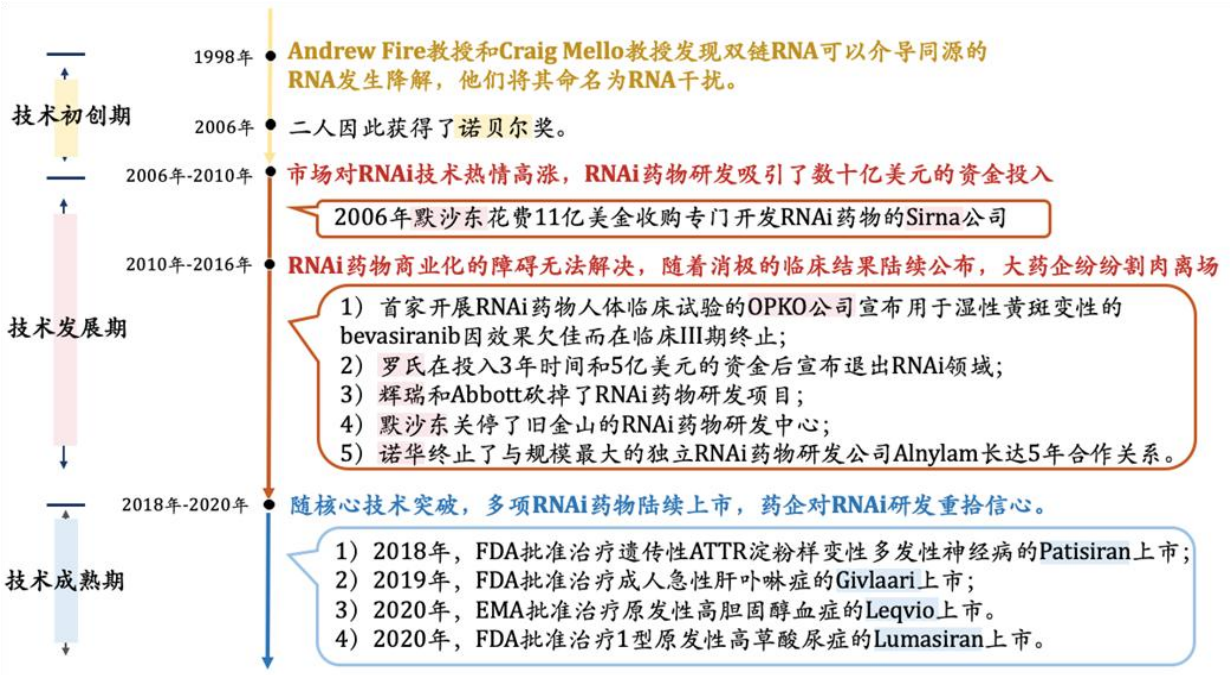
1）命途多舛，成药一波三折

1998 年 Andrew Fire 教授发现双链 RNA 可以介导同源的 RNA 发生降解，他将该现象命名为 RNA 干扰，siRNA 即是通过 RNA 干扰机制发挥作用，沉默致病基因的表达，阻断合成与疾病相关的蛋白质，从而达到预防、治疗疾病的目的。这样的设想为尚未找到适合疗法的疾病点明了方向，催生了众多研发 siRNA 药物的生物技术公司。然而尽管研发热情高涨，siRNA 的成药历程却是一波三折。其最大的障碍是载体系统给药效果差以及无法克服脱靶造成的严重副反应，一时间研发陷入巨大的困境，各大跨国药企知难而退，只有少数的几家公司仍继续坚守。

2）守得云开见月明，全球第一个 siRNA 药物成功上市

随着载体技术、核酸修饰技术的突破，2018 年 FDA 终于批准了 Alnylam 多年研究开发的 siRNA 药物 Patisiran，给进入研发或临床阶段的上百个核酸品种带来了巨大的鼓舞。截至 2021 年 10 月，全球已有 4 款 siRNA 药物获得 FDA、EMA 等监管机构的批准上市，近年来其获批节奏呈现明显的加速态势。

图 10：siRNA 药物发展历程



资料来源：《Therapeutic siRNA: state of the art》（Bo Hu 等），光大证券研究所

表 10：已上市的 siRNA 药物

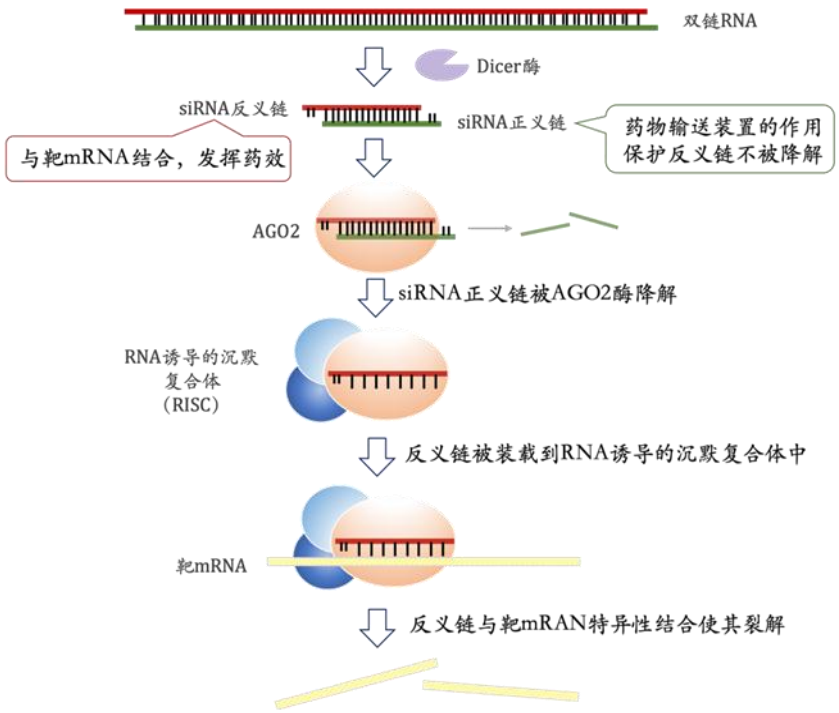
药品名	公司	适应症	FDA 上市时间	作用机制	优势	备注
Onpattro (Patisiran)	Alnylam	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性	2018	干扰异常形式 TTR 的 RNA 产生，通过靶向和沉默特定 mRNA，阻碍 TTR 蛋白生成，帮助减少周围神经中淀粉样沉积物的积累	1）突破性疗法；2）孤儿药。	全球第一个运用 RNA 干扰技术药物
Givlaari (Givosiran)	Alnylam	急性肝卟啉病	2019	显著降低诱导的肝脏 ALAS1 水平，从而将神经毒性血红素中间产物氨基酮戊酸和 PBG 降低到接近正常水平。	1）突破性疗法；2）孤儿药。	难以预测患者人群数量，定价高昂，每年 57.5 万美元
Oxlumo (Lumasiran)	Alnylam	高草酸尿症和反复尿路结石	2020	沉默 HAO1 和耗尽 GO 酶，进而抑制草酸的产生	1）突破性疗法；2）孤儿药。	-
Leqvio (Inclisiran)	诺华 Alnylam	原发性高胆固醇血症（杂合子家族性和非家族性）或混合型血脂异常	2021	抑制 PCSK9 基因的表达，提高肝细胞表面的 LDLR 数量，增加血液中 LDL-C 的清除，从而降低 LDL-C 水平。	1）克服传统药物每日给药的不便，一年仅给药 2 次；2）非常高效。	药物因少数非致命性性血栓不良事件，在美国的上市时间一再推迟

资料来源：医药魔方，Drugs@FDA，光大证券研究所

1.3.1、作用机理：诺奖级别的划时代发现

RNA 干扰机制的发现使得 Andrew Fire 教授获得了 2006 年的诺贝尔生理学奖。siRNA 则通过 RNA 干扰机制发挥作用：将双链 RNA（dsRNA）导入体内后，会被特定的核糖核酸酶（Dicer）切割成长度为 21~23 个碱基对的小片段，这些小片段称为小干扰 RNA（siRNA）。siRNA 进入细胞后，细胞质内的 Ago2 酶会将 siRNA 的正义链裂解，反义链则会被装载到 RNA 诱导的沉默复合体中（RISC），与靶 mRNA 特异性结合使其降解，从而抑制蛋白的表达。

图 11：小干扰 RNA（siRNA）作用机理



资料来源：《RNAi 药物研究进展》（黄新新），光大证券研究所

1.3.2、优势：广泛的可成药靶点、药效强劲持久

1） 广泛的可成药靶点

在小分子药物之后，以抗体药物为主的生物药开始涌现。虽然可作用的靶点变多，但其分子结构更复杂、生产成本也更高，且通常只能与细胞表面或细胞外的蛋白发生作用，因此其应用范围仍存在较大限制。

相较之下，siRNA 具有明显优势。siRNA 药物基于碱基互补配对的原理，能够对表达病原蛋白的基因进行调节，而非直接与其结合，因此可以避免传统小分子化药和抗体类药物面临的“难以成药”和“不可成药”问题。目前，多种靶向肝脏、肾脏和眼部适应症的候选药物正处于临床试验中，针对中枢神经系统和其他非肝组织的新药也预计将在未来几年内实现。

表 11：全球部分 siRNA 在研产品概览

公司	在研产品	递送系统	靶点	靶组织	适应症	临床阶段
Alnylam	Fitusiran/ALN-AT3	GalNAc	SERPINC 1	肝	甲型与乙型血友病	临床 II 期
	Lumasiran/ALN-GO1	GalNAc	HAO1	肝	I 型原发性高草酸尿症	临床 II 期
	Vutrisiran/ALN-TTRsc02	GalNAc	TTR	肝	遗传性淀粉样变性	临床 II 期
Quark	QPI-1002	-	TP53	肾	肾延迟移植功能 急性肾损伤	临床 III 期
Sylentis	Tivanisiran	-	TRPV1	眼睛	干眼综合症	临床 III 期
Arrowhead	ARO-AAT	TRiM - GalNAc	AAT	肝	α-1 抗胰蛋白酶缺乏症	临床 II 期
Silence	SLN124	GalNAc	TMPRSS6	肝	β 地中海贫血	临床 I 期
Dicerna	DCR-PHXC	GalXC	LDHA	肝	原发性高草酸尿症	临床 I 期

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

2）一旦与靶 mRNA 结合，药效强劲且持久，显著地延长给药时间

- **药效强劲 → 级联放大效应**

siRNA 在 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RdRP）的作用下，会自扩增产生更多的 siRNA 并作用于靶 mRNA。因此少量的 siRNA 就可以产生高效的基因沉默效果；

- **药效持久 → 反复回收利用**

siRNA 的反义链在与靶 mRNA 结合后可被回收重复利用，因此一个 siRNA 可以驱动多个靶 mRNA 被降解，从而产生持久的基因沉默效果，显著地延长给药时间。

1.3.3、核心壁垒：药物设计、结构修饰、递送系统

1） 序列设计方案 → 有效性

某些靶 mRNA 的识别位点因其二级结构高度折叠而被遮盖，致使 siRNA 难以识别结合，进而影响药效。为此必须设计出针对性强的序列方案，选择转录序列高度保守的同源序列作为靶点。

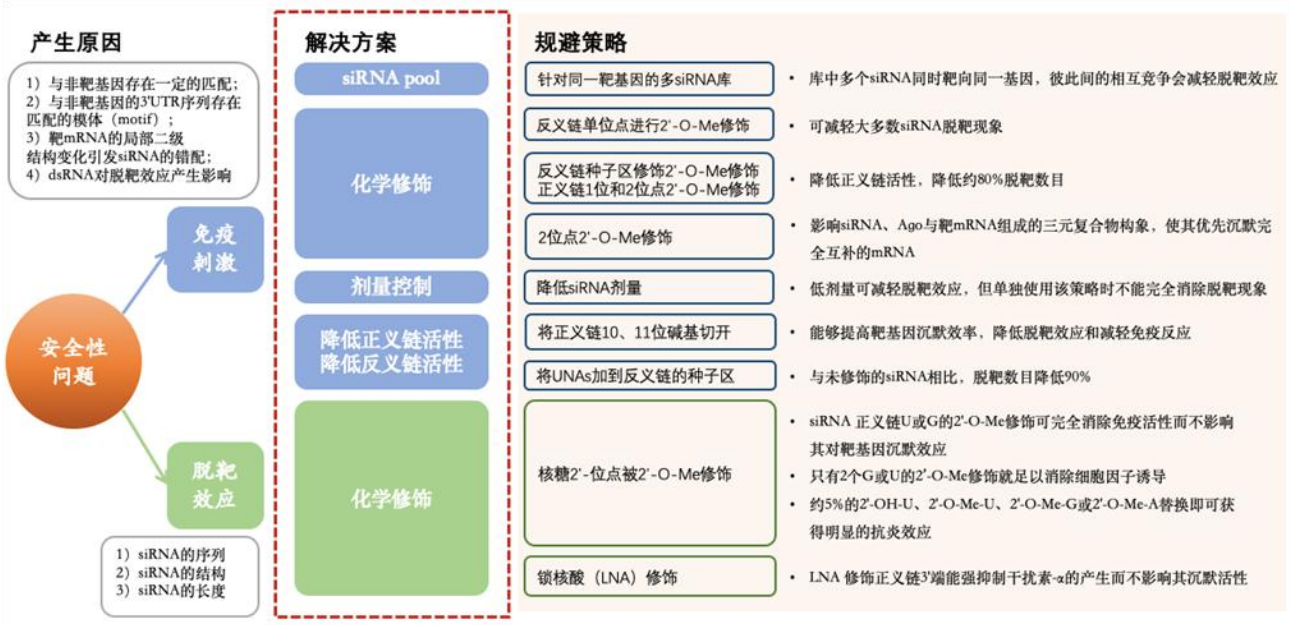
2） 结构修饰技术 → 安全性

- **脱靶效应** siRNA 可能会与靶基因之外的其它基因结合，从而阻断其他基因的表达，产生意料之外的效应。即 siRNA 对其不完全匹配的 mRNA 也具有抑制作用。这种非特异性基因沉默会造成 siRNA 药物存在很大的安全隐患以及毒副作用。

● **免疫刺激** siRNA 在体内会激活 TLR3 和 TLR8 生成促炎症细胞因子、激活 TLR7 生成干扰素-α，从而启动免疫应答并对患者的健康产生不利影响。临床表明，这种具有免疫刺激活性的 siRNA 会在小鼠体内产生毒性，明显提高其血清丙氨酸转氨酶和谷草转氨酶的水平，减少其淋巴细胞和血小板的数目。

通过对 siRNA 的结构进行化学修饰可抑制其脱靶效应，避免免疫刺激。

图 12：siRNA 的结构修饰技术



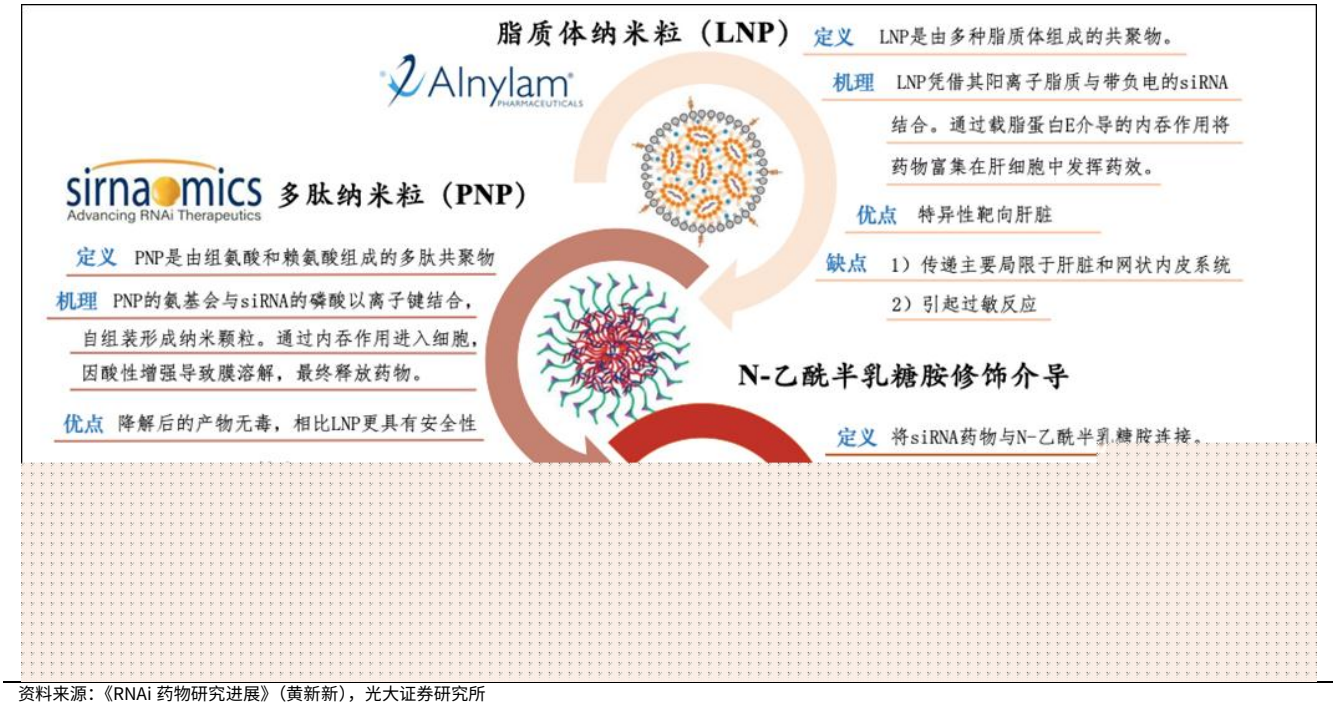
资料来源：《RNAi 药物研究进展》（黄新新），光大证券研究所

3） 递送系统搭建 → 稳定性、靶向性

● **稳定性** siRNA 本质上是一种带负电荷的水溶性大分子，通常难以通过带负电的细胞膜；即使通过内吞作用进入细胞，在进入后也往往会被溶酶体降解。因此 siRNA 在血液中的半衰期很短，极易被肾脏和肝脏过滤排出，急需发展合适的递送系统保护 siRNA 药物在达到靶点之前不被降解。

● **靶向性** 只有将药物精准地投送至靶器官、靶组织，才能保障药效有效发挥。目前，已发展了脂质纳米粒（LNP）、多肽纳米粒（PNP）以及 N-乙酰半乳糖胺（GalNAc）修饰介导等多种递送系统，解决了部分器官的递送问题。对于还未能实现靶向的一些组织器官，仍需继续努力探索。

图 13：siRNA 的递送系统



资料来源：《RNAi 药物研究进展》（黄新新），光大证券研究所

1.3.4、siRNA 的合成与生产

1） siRNA 药物的合成

制备 siRNA 的方法主要有化学合成法、体外转录法、酶消化法、体内转录法等。

表 12：siRNA 药物的合成方法

方法	描述	优势	劣势
化学合成法	以核苷酸为原料，通过化学方法合成两条互补的 RNA 单链，然后退火形成双链复合体	1）适用于已找到最有效 siRNA 时； 2）所获产物纯度高、沉默效率高； 3）合成简单	1）制备周期长； 2）价格昂贵
体外转录法	以两段互补的 DNA 为模板，在针对靶序列正、反义链的上游接上 T7 启动子，使用 T7RNA 聚合酶，各自在体外转录获得两条单链 RNA，退火后形成双链 RNA	1） 用于筛选有效的 siRNA	1） 不适用于长期研究
酶消化法	先在体外化学合成 dsRNA，再用细胞内形成的 Dicer 酶或 RNaseII 进行切割，即可得到各种不同的、但针对同一靶基因不同位点的 siRNA 混合物，然后将混合物转染至细胞内制得	1）抑制率高； 2）省时省力	1）体外转录长链 RNA 有困难； 2）Dicer 酶费用较高
体内转录法	将 siRNA 的质粒、病毒表达载体或带有 siRNA 表达盒的 PCR 产物转入细胞，由细胞表达产生 RNA 干扰作用	1）细胞特异性强； 2）适用于基因功能的长时间研究	1） PCR 产物转染细胞的难度大

资料来源：《RNAi 药物研究进展》（黄新新），光大证券研究所

2） siRNA 药物的生产

siRNA 药物的生产工艺流程主要包括原料药和液体制剂两部分。

● **原料药生产** 以瑞博生物为例，其小核酸原料药的生产采用的是化学合成法。通过寡核苷酸自动合成仪，利用固相载体和亚磷酰胺核苷单体以多步固相合成反应得到预定序列的单链寡核苷酸粗品，随后脱除保护基并从固相载体上切割，通过纯化、超滤和冻干得到单链中间体。经以上操作，分别获得碱基互补的正义链

和反义链核苷酸，之后按比例将二者进行退火处理，杂合成为双链，再冻干、包装得到 siRNA 原料药产品。

● **制剂生产** 根据 siRNA 分子的理化性质特点，通常将其开发为无菌注射液。无菌注射液的生产工艺主要包括：缓冲液和药液的配制、无菌过滤、灌装、轧盖、包装等环节。

图 14：siRNA 原料药生产的工艺流程图

资料来源：瑞博生物招股说明书，光大证券研究所

图 15：siRNA 制剂生产的工艺流程图

资料来源：瑞博生物招股说明书，光大证券研究所

1.4、 反义核酸：以成熟研发体系为基石，开创核酸治疗药物的先河

反义核酸（ASO）是能与致病基因结合的一段单链 DNA 或 RNA，在与致病基因结合后，能够阻止其转录、翻译，从而治愈疾病。

1）获批上市数量最多的核酸药物

截至 2021 年 10 月，全球已有 10 款反义核酸药物获批上市，超过 50 个正处于临床研究阶段。相较于 siRNA 只有 4 款药品上市、mRNA 只有新冠疫苗成功商业化，反义核酸是核酸药物中获批上市最多的品种。

2）发展最早的核酸药

反义核酸的应用历史可追溯至 1967 年，当时 Belikova 等科学家就认识到可以利用核酸杂交原理进行药物设计；1978 年，Zamecnik 人工合成能与 Rous 肉瘤病毒特异性结合的反义核酸，并且通过临床证明其确实能有效地抑制病毒的增殖。

表 13：已上市的反义核酸药物

药品名	公司	适应症	上市时间	作用机制	优势	备注
Vitravene (Fomivirsen)	Ionis Novartis	HIV 感染导致的巨细胞病毒视网膜炎	1998	与人巨细胞病毒的 mRNA 互补结合	1）疗效维持久 2）给药次数少 3）不良反应轻	1）由于高活性抗逆转录病毒疗法的发展，巨细胞病毒病例数量急剧下降。该药物在欧洲及美国分别于 2002 年及 2006 年退市
Kynamro (Mipomersen)	Ionis Sanofi	纯合子家族性高胆固醇血症	2013	与载脂蛋白 Apo B-100 蛋白的 mRNA 互补结合	1）代谢不影响其他药物，发生药物相互作用的可能性小	1）给药导致中度或重度肝功能损害

Exondys 51 (Eteplirsen)	Sarepta	杜氏肌营养不良	2016	跳过 mRNA 第 51 号外显子的表达	1）孤儿药	1）上市时只有 12 例临床报告，临床实验数据并不充分; 2) 只适用 13%的杜氏肌营养不良患者。
Defitelio (Defibrotide)	Jazz	经血液或骨髓造血干细胞移植后，肝小静脉闭塞病	2016	通过提高纤溶酶的酶活性，增加纤溶酶原激活物 t-PA 和血栓调节蛋白的表达	1）需求大，病人在化疗和 HSCT 后会有罕见但常致命的肝小静脉闭塞症	1）有严重的出血副反应; 2）该药物曾在意大利上市，但由于商业原因于 2009 年撤市。
Spinraza (Nusinersen)	Ionis Biogen	脊髓性肌萎缩症	2016	与 SMN2 前 mRNA 结合，产生功能类似 SMN1 的蛋白	1）脊椎内给药，安全性高 2）作用持久	1）脊髓性肌萎缩症的致死率极高，90%一型患者活不到 2 岁
Tegsedi (Inotersen)	Ionis	家族性淀粉样多发性神经病	2018	与编码 TTR 蛋白的 mRNA 结合	1）给药方便，患者可在家里自行注射给药	1）只能减缓疾病恶化的速度; 2）伴有血小板降低的副作用。
Waylivra (Volanesorsen)	Ionis	家族性乳糜微粒血症综合征	2019	-	1）药效显著，注射后能将甘油三酯的水平降低 77%	1）伴有血小板降低的副作用; 2) 2018 年 8 月被 FDA 拒绝上市; 3）2019 年 5 月在欧盟获得营销许可。
Vyondys 53 (Golodirsen)	Sarepta	杜氏肌营养不良	2019	与抗肌萎缩蛋白前体 mRNA 的第 53 号外显子相结合，促进生成抗肌萎缩蛋白	-	1）Sarepta 第二款获批上市的外显子跳跃疗法
Viltepso (Viltolarsen)	Nippon Shinyaku	杜氏肌营养不良	2020	与抗肌萎缩蛋白前体 mRNA 的第 53 号外显子相结合，促进生成抗肌萎缩蛋白	1）唯一一个被证实在年龄低至 4 岁的儿童中仍有效的第 53 号外显子跳过疗法	1）药品具有一定的肾毒性，服用患者应定期监测肾功能
Amondys 45 (Casimersen)	Sarepta	杜氏肌营养不良	2021	跳过 mRNA 第 45 号外显子的表达	-	1）Sarepta 第三款获批上市的外显子跳跃疗法

资料来源：医药魔方，Drugs@FDA，光大证券研究所

1.4.1、作用机理：三机制、多通路达到治疗目的

反义核酸可通过以下机制、通路达到治疗目的：

1） **促靶基因降解机制**：具有核酶的活性，直接断裂、降解致病基因；

2） **空间阻滞机制**：与致病基因结合，形成双链阻碍核糖体对其翻译、阻碍其向细胞质运输、占据结合酶的位点，中断基因表达；

3） **RNaseH 依赖机制**：与致病基因结合，使其容易被核酸内切酶 RNaseH 识别，利用 RNaseH 快速降解致病基因。

图 16：反义核酸（ASO）作用机理

资料来源：《核酸药物的研究进展》（何军林），光大证券研究所

1.4.2、优势：合成技术、工艺路线成熟，药效快速、持久且强劲

相较于传统药物，反义核酸具有以下优势：

1）合成技术、工艺路线成熟。 只要披露出相关疾病的靶基因，便可程序化地在短时间内设计、合成出对应的反义核酸；

2）更快、更持久的临床反应。 与常规药物靶向抑制蛋白质相比，抑制疾病 mRNA 的表达会产生更快、更持久的临床反应。在分子层面上阻止了疾病基因的转录和翻译，在源头上终止了疾病的发生。

3）药效强劲。 反义核酸药物与靶 mRNA 之间以氢键结合，而其他大部分药物是以范德华力与蛋白质靶点结合。由于氢键的力量远大于范德华力，因此反义核酸的药效更加强劲。

1.4.3、核心壁垒：药物设计、结构修饰、给药途径

1）药物设计策略 → 提高药物的特异性，改善脱靶效应

人们通常以疾病相关基因、病毒及细胞活性因子为靶点设计合成反义核酸药物，因此实现治愈的关键在于药物序列的设计。通过多种药物设计策略，如优化药物序列长度、改变靶位选择等，可以达到提高药物特异性、减少药物免疫原性以及改善脱靶效应、减少毒副反应的目的。

表 14：反义核酸药物的药物设计策略

设计策略	考虑因素	具体方法	目的
序列长度的确定	1）靶基因特异性； 2）靶位特异性； 3）与互补序列结合的稳定性； 4）易被 RNaseH 识别	1） 对于 DNA 分子：17~18 个碱基； 2） 对于 RNA 分子：至少 13 个碱基； 3） 目前大多数用于抑制癌症相关基因表达的反义核酸长度为 15~25 个碱基。	1）提高反义核酸药物的选择性、专一性，能够特异性地抑制疾病基因的表达； 2）提升被 RNaseH 识别的几率，提高药物药效
靶位的选择	1） 与疾病相关的基因上并非所有位置均可成为靶位； 2） 选准与疾病相关靶 mRNA 分子表面的“可接近部位"：由于 mRNA 分子在细胞内是以二级结构（如发卡结构）的形式存在，因此其与细胞内蛋白组成的复合物会遮蔽掉 mRNA 分子上许多位置,使反义核酸药物难以接近和识别靶基因、靶位。	1） 选择 mRNA 分子的 5'-UTR 的加帽区和起始密码 AUG 周围作为靶位；	干扰翻译起始阶段核糖体的结合，提高药物药效
		2） 基因行路（gene walks)方法：从 mRNA 分子的 5'-端开始，每间隔一定数量的碱基，就作为一个备选靶位；	确保筛选出最优的反义核酸药物序列
		3） 构建寡聚核苷酸库：将其与靶 mRNA 孵育,使靶 mRNA 分子表面的“可接近部位”与库中对应的寡聚核苷酸杂交结合,由此推测、测算出反义核酸药物的序列；	提高反义核酸药物的特异性，改善脱靶效应，减少药物的毒副作用
		4） 根据反义核酸与靶 mRNA 退火过程的变化，进行药物序列设计：根据退火过程动能的变化发现“可接近部位”，然后进行局部分析和活性检验，确定反义序列；	大幅度提高反义核酸药物序列设计的效率
选择恰当的对照，区分所设计反义核酸药物的反义作用和非反义作用	在大多数研究中常选用的对照序列: 1） 正义(sense)序列； 2） 碱基构成相同的随机(scrambled)序列； 3） 与靶位部分碱基错配(mismatched)序列	1） 对设计的反义药物和对照序列进行同源性分析，当设计的反义核酸药物序列与其它基因的同源性大于 70%时，应放弃；	避免对非靶基因的抑制，提高药物的特异性、专一性
		2） 避免自身互补的序列（回文结构）；	改善脱靶效应
		3） 避免核苷酸之间双链的形成，选择 AT/CG 碱基比例均衡的序列	减轻高 CG 碱基含量引起的毒性，以及降低与非特异性序列结合的可能性

资料来源：《反义药物设计方法研究进展》（袁守军），光大证券研究所

2） 结构修饰技术 → 提高药物的稳定性、改善溶解性

反义核酸药物进入体内后，能否有效地发挥作用很大程度上取决于其稳定性和溶解性。在体内生理条件下，反义核酸很容易被各种核酸酶所降解，难以发挥药效；此外反义核酸本身带负电，因此不易通过细胞膜进入细胞内，需要通过化学修饰引入亲脂性基团改变负电性才能发挥药效。

基于此，人们目前发展了多个对反义核酸结构进行化学修饰的策略，以增加其对核酸酶的抗性，提高药物的稳定性、溶解性，使其药效更加持久、强劲。这些修饰技术主要分为五类：核糖骨架修饰、2'端核糖替代、5'端核酸碱基修饰、2'端核糖修饰以及核苷酸桥连。

表 15：反义核酸药物的结构修饰技术

修饰策略	技术名	优点	缺点	使用频率
核糖骨架修饰策略	磷酸二酯键（PO 修饰）	1）成本低； 2）在体内能自然发生	1）易被核酶清除； 2）易被肾脏消除	–
	磷酰胺	1）高亲和性； 2）不易被核酶清除； 3）易激活 RNaseH	1）易被肾脏消除	+
	硫代磷酸（PS 修饰）	1）对核酶的抵抗力增强； 2）对血浆蛋白的亲和力增强，减少肾脏清除率，增加药物的体内循环时间，延长半衰期	1）高浓度时，易引起免疫反应及细胞毒性； 2）对靶序列的亲和性比磷酸二酯键（PO 修饰）弱； 3）PS 修饰后的核苷酸是含有外消旋体的混合物。分子的异质性可能会对临床开发有害； 4）PS 修饰会提升药物对细胞核酸酶的耐药性，导致药物组织滞留	+++++
2'端核糖替代策略	2'-OMe	1）与靶 mRNA 亲和力增强； 2）对核酶的抵抗力增强，提高药物稳定性； 3）降低免疫原性	-	++++
	2'-MOE	1）与靶 mRNA 亲和力增强； 2）对核酶的抵抗力增强，延长半衰期； 3）易激活 RNaseH，效力增强； 4）降低细胞毒性	-	++++
	2'-Fluoro	1）与靶 mRNA 亲和力增强； 2）易激活 RNaseH	1）易被核酶清除，不能提高药物的稳定性； 2）存在整合宿主基因的可能性，可导致部分核蛋白降解	+
5'端核酸碱基修饰策略	5'-甲基胞苷/尿苷修饰	1）提高药物与靶 mRNA 的结合能力； 2）降低免疫原性	1）仅用于杂环修饰	++++
2'端核糖修饰以及核苷酸桥连策略	cEt	1）亲和性增强； 2）对核酶的抵抗力增强	-	++
	LNA 锁核酸	1）强亲和性； 2）对核酶的抵抗力增强	1）在部分临床实验中，出现了肝毒性与肾毒性	+++
其他修饰策略	PMO 磷酸二酰胺吗啉	1）PMO 的电中性吗啉结构使其与靶 mRNA 亲和性强、稳定性高； 2）安全性	1）缺乏与白蛋白结合的能力，因此可以通过肾脏排泄迅速清除； 2）疗效较低，因此需加大药物剂量。	+++
	PNA 多肽核酸	1）无电负性； 2）特异性增强，高亲和力； 3）低毒性； 4）对核酶的抵抗力强；	1）不易进入细胞核； 2）药代动力学水平差	++

资料来源：《反义药物设计方法研究进展》（袁守军），光大证券研究所

3） 探索新给药途径 → 提高药物的有效性，改善毒副反应

反义核酸不易富集在靶部位，而是容易聚集在肝脏、肾脏等组织，因此会带来严重的毒副作用。目前，已上市的反义核酸药物 Defitelio、Tegsedi 和 Waylivra 都曾被报道过伴有血小板降低的副作用。如何应对其毒性等安全问题是发展反义核酸的难点之一。

2016 年 12 月，Spinraza 获 FDA 批准上市，该药用于治疗脊髓性肌萎缩症（SMA），其中鞘内注射是 Spinraza 大获成功的关键之一。通过局部给药（鞘内）的方法，药物直接注入脑脊液中，即刻就能达到较高的药物浓度，因此在给药时能够显著降低剂量，减轻毒副作用。同时，因血脑屏障的存在，药物无法扩散至外周，且脑脊液中核酶相对较少，药物能稳定地发挥作用。

开发局部给药，不仅能够规避肝脏的首通道代谢，减轻毒副作用；同时还能将反义核酸药物保留在局部区域内以延长药物的释放时间，进一步增强药效。

表 16：已上市反义核酸药物的不良反应

药品名	统计人数	不良反应
Kynamro (Mipomersen)	安慰剂组：93 人 药物治疗组：188 人	1） 肝脂肪变性：与安慰剂组的 8%相比，药物组约 62%的患者肝脂肪增加>5%；（官方将肝脂肪变性定义为脂肪含量增加>5%） 2） 血清转氨酶升高：药物组出现血清转氨酶升高的患者比例显著增加，12%的药物组患者 ALT＞3×ULN； 3） 注射部位反应：有 84%的药物组治疗患者发生不良反应，包括注射部位红斑、疼痛、血肿、瘙痒和变色； 4） 流感样症状：在 3 期临床试验中，30%的药物组治疗患者出现流感样症状，包括流感样疾病、发热、寒战、肌痛、关节痛。
Defitelio (Defibrotide)	历史对照组：32 人； 药物治疗组：529 人	1） 出血风险：药物治疗组的患者有 13.2%发生严重的出血反应（肺部 3.4%、胃肠道 2.6%、肺泡 2.1%）。
Spinraza (Nusinersen)	安慰剂组：82 人 药物治疗组：173 人	1） 出血风险：药物治疗组的血小板减少率为 11%； 2） 肾毒性：药物治疗组 33%的患者尿蛋白升高。
Tegsedi (Inotersen)	安慰剂组：60 人 药物治疗组：112 人	1） 血小板减少：药物治疗组的血小板减少率为 24%； 2） 注射部位反应：有 49%的药物组治疗患者发生不良反应，包括注射部位红斑、疼痛、血肿、瘙痒和变色； 3） 呕吐：有 31%的药物治疗组患者发生呕吐； 4） 头疼：有 26%的药物治疗组患者感到头疼。

资料来源：医药魔方，Drugs@FDA，光大证券研究所

	强生	30 亿剂	66%	共 1 针
	Gamaleya（卫星-V）	-	91.4%	共 2 针，间隔 3 周

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

表 23：中国新冠疫苗临床及上市情况

技术路线	生产企业	药物名称	临床最高状态	上市情况	保护率	最新年产能
灭活疫苗	武汉生物制品研究所有限责任公司	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)灭活疫苗(Vero 细胞)	临床 III 期	附条件上市 2021.02.25	72.8%	10 亿剂
	北京生物制品研究所有限责任公司	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)灭活疫苗(Vero 细胞)	临床 III 期	附条件上市 2020.12.30	78.1%	10 亿剂
	北京科兴中维生物技术有限公司	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞)	临床 III 期	附条件上市 2021.02.05	50.4%	20 亿剂
	深圳康泰生物制品股份有限公司	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞)	临床 III 期	紧急使用 2021.05.14	-	2 亿剂
	中国医学科学院医学生物学研究所	新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞)	临床 II 期	紧急使用 2021.06.09	-	5~10 亿剂
腺病毒载体疫苗	康希诺生物股份公司	重组新型冠状病毒疫苗(5 型腺病毒载体 Ad5-nCOV)	临床 III 期	附条件上市 2021.02.25	74.8 %	5 亿剂
重组疫苗	安徽智飞龙科马生物制药有限公司	重组亚单位新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)	临床 III 期	紧急使用 2021.03.18	-	3 亿剂
	四川大学华西医院	重组新型冠状病毒肺炎疫苗(Sf9 细胞)	临床 III 期	未上市	-	-
	三叶草生物制药有限公司	S-三聚体重组蛋白亚基新冠疫苗	临床 II/III 期	未上市	-	-
	珠海市丽珠单抗生物技术有限公司	重组新型冠状病毒融合蛋白疫苗 V-01	临床 II 期	未上市	-	-
基因工程疫苗	北京复星医药科技开发有限公司	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)mRNA 疫苗(BNT162b2)	临床 III 期	未上市	-	3.5 亿剂
	艾棣维欣(苏州)生物制药有限公司	新型冠状病毒肺炎预防性 DNA 疫苗 INO-4800	临床 II 期	未上市	-	-
	云南沃森生物技术股份有限公司	新型冠状病毒 mRNA 疫苗	临床 III 期	未上市	-	1.2 亿剂
减毒流感病毒载体疫苗	北京万泰生物药业股份有限公司	鼻喷流感病毒载体新冠肺炎(COVID 19)疫苗(DelNS1-2019- nCoV- RBD-OPT1)	临床 II 期	未上市	-	-

资料来源：医药魔方，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 10 月 7 日

1） 作用机理

mRNA 新冠疫苗进入人体后，可借助自身细胞将携带的 mRNA 片段翻译成新冠病毒表面的抗原蛋白（S 蛋白 RBD 序列三聚体结构）。虽然这个抗原蛋白是由自身细胞产生的，但由于其序列具有外源性，Toll 样受体并不能识别，因此仍会激发 B 细胞和 T 细胞产生特异性免疫应答，并建立记忆细胞。

2） 优势分析

- **保护率（药效）、安全性优于其他技术路径**

目前，全球共有 15 款 mRNA 疫苗在研，其中获批上市 2 款：辉瑞/BioNTech 联合研发的 **BNT162b2**，以及 Moderna 研发的 **mRNA-1273**。

保护率 BNT162b2 与 mRNA-1273 的 III 期临床试验结果显示，二者的整体保护率分别高达 **95.0%**和 **94.1%**，远超过其他技术路径的新冠疫苗。且除了免疫力较强的年轻人群体，在 65 岁及以上的老年群体中仍能高效地激发免疫反应（保护率分别为 94.7%、86.4%），维持较高的保护效力。

表 24：已上市新冠疫苗的保护率比较

技术路线	药物名称		实验人数/人（均未感染新冠病毒）			感染新冠人数/人（完成 2 剂接种 7 天后）			每年每千人新冠感染数/人			保护率		
			18~64 岁	≥65 岁	合计	16~64 岁	≥65 岁	合计	16~64 岁	≥65 岁	合计	16~64 岁	≥65 岁	合计
mRNA 疫苗	BNT162b2	疫苗组	13,549	3,848	17,397	7	1	8				95.1%	94.7%	**95.0%**
		安慰剂组	13,618	3,880	17,498	143	19	162						
	mRNA-1273	疫苗组	10,551	3,583	14,134	7	4	11	2.9	4.6	**3.3**	95.6%	86.4%	**94.1%**
		安慰剂组	10,521	3,552	14,073	156	29	185	64.6	33.7	**56.5**			
灭活疫苗	WIV04	疫苗组	12,530	213	12,743	26	0	26	12.2	0	**12.1**	72.8%	NA	**72.8%**
		安慰剂组	12,539	198	12,737	95	0	95	45	0	**44.6**			
	HB02	疫苗组	12,525	201	12,726	21	0	21	9.9	0	**9.8**	78.1%	NA	**78.1%**
		安慰剂组	12,539	198	12,737	95	0	95	45	0	**44.6**			
腺病毒载体疫苗	ChAdOx1 nCoV-19	疫苗组			5,807			30			**44.1**			**70.4%**
		安慰剂组			5,829			101			**149.2**			
重组亚单位疫苗	NVX-CoV2373	疫苗组	5,067	1,953	7,020	9	1	10				89.8%	88.9%	**89.7%**
		安慰剂组	5,062	1,957	7,019	87	9	96						

资料来源：Lancet，公司官网，Drugs@FDA，光大证券研究所

安全性 目前已有的技术路线里，灭活疫苗因其成熟的技术和研发生产经验，不良反应发生频率较低，安全性最好；而腺病毒载体疫苗因其免疫预存反应等问题，安全性最差。mRNA 疫苗因为是全新的技术，只得到了接种后短期内发生的不良反应数据，其是否会对人体造成长期的影响还需要时间验证。

根据 BNT162b2 与 mRNA-1273 的 II、III 期临床试验结果，第二次接种后出现不良反应的概率一般要高于第一次接种后，以及老龄（≥56 岁）人群接种疫苗后不良反应的发生频率并不突出，甚至略低于中年龄段（18-55 岁）发生的水平。

目前,报告最多的不良反应是头痛和疲惫，在 18-55 岁主要年龄层的研究中，第二次接种 BNT162b2 后头痛和疲惫出现的几率分别为 51.7%、59.4%（对应安慰剂组 24.1%、22.8%）。发热作为能够进行横向量化对比的不良反应之一，接种灭活疫苗后发热（38.0°C 以上）的比例平均为 2.2%，而 mRNA 疫苗平均为 17.1%。

表 25：已上市新冠疫苗的安全性比较

技术路线	药物名称	实验分组		发热	疲惫	头疼	感冒	呕吐	腹泻	肌肉痛	关节痛
mRNA 疫苗	BNT162b2	疫苗组	第一次接种/ 1127 人	10.1%	60.1%	55.3%	27.6%	2.8%	8.0%	24.1%	9.7%
		<18 岁	第二次接种/ 1097 人	**19.6%**	**66.2%**	**64.5%**	**41.5%**	**2.6%**	**5.9%**	**32.4%**	**15.8%**
		安慰剂组	第一次接种/ 1127 人	1.1%	40.6%	35.1%	9.7%	0.9%	7.3%	13.1%	6.8%
		<18 岁	第二次接种/ 1078 人	0.6%	24.5%	24.4%	6.8%	1.1%	4.0%	8.3%	4.7%
		疫苗组	第一次接种/2291 人	3.7%	47.4%	41.9%	14.0%	1.2%	11.1%	21.3%	11.0%
		18~55 岁	第二次接种/2098 人	**5.8%**	**59.4%**	**51.7%**	**35.1%**	**1.9%**	**10.4%**	**37.3%**	**21.9%**
		安慰剂组	第一次接种/2298 人	0.9%	33.4%	33.7%	6.4%	1.2%	11.7%	10.8%	6.0%
		18~55 岁	第二次接种/2103 人	0.5%	22.8%	24.1%	3.8%	1.2%	8.4%	8.2%	5.2%
		疫苗组	第一次接种/ 1802 人	1.4%	34.1%	25.2%	6.3%	0.5%	8.2%	13.9%	8.6%
		>55 岁	第二次接种/ 1660 人	**10.9%**	**50.5%**	**39.0%**	**22.7%**	**0.7%**	**8.3%**	**28.7%**	**18.9%**
		安慰剂组	第一次接种/ 1792 人	0.4%	22.6%	18.1%	3.2%	0.5%	6.6%	8.3%	6.1%
		>55 岁	第二次接种/ 1646 人	0.2%	16.8%	13.9%	2.8%	0.3%	6.0%	5.3%	3.7%
	mRNA-1273	疫苗组	第一次接种/ 11,406 人	0.9%	38.4%	35.3%	9.2%	9.4%		23.7%	16.6%
		18~64 岁	第二次接种/ 10,985 人	**17.4%**	**67.6%**	**62.8%**	**48.6%**	**21.4%**		**61.6%**	**45.5%**
		安慰剂组	第一次接种/ 11,407 人	0.3%	28.8%	29.0%	6.4%	8.0%		14.3%	11.6%

		18~64 岁	第二次接种/ 10,918 人	0.4%	24.6%	25.3%	6.0%	7.3%		12.9%	10.7%
		疫苗组	第一次接种/ 3,762 人	0.3%	33.3%	24.5%	5.4%	5.2%		19.7%	16.4%
		>64 岁	第二次接种/ 3,692 人	**10.0%**	**58.3%**	**46.2%**	**30.9%**	**11.8%**		**47.1%**	**35.0%**
		安慰剂组	第一次接种/ 3,748 人	0.2%	22.7%	19.3%	4.0%	4.4%		11.8%	12.2%
		>64 岁	第二次接种/ 3,648 人	0.1%	19.6%	17.8%	4.1%	3.6%		10.9%	10.9%
灭活疫苗	WIV04	疫苗组	13,464 人	**2.2%**	**3.9%**	**13.4%**		**0.6%**	**3.9%**	**5.5%**	**1.5%**
		安慰剂组	13,453 人	2.2%	4.1%	13.0%		0.7%	4.1%	5.7%	1.4%
	HB02	疫苗组	13,471 人	**2.2%**	**3.7%**	**13.5%**		**0.7%**	**3.7%**	**5.7%**	**1.4%**
		安慰剂组	13,453 人	2.2%	4.1%	13.0%		0.7%	4.1%	5.7%	1.4%

资料来源：Lancet，公司官网，Drugs@FDA，光大证券研究所

- **对比其他技术路线，变异亚型对 mRNA 疫苗保护率的不利影响小**

截至 2021 年 12 月 18 日，新冠病毒已出现德尔塔、拉姆达以及奥密克戎等多种变异型毒株。其中，奥密克戎毒株最早于 2021 年 11 月 9 日在南非首次检测到，截至 12 月 14 日已存在于 77 个国家和地区。这是一种更难追踪的隐形版新冠病毒毒株，传播力超过原毒株 5 倍以上。伴随着对病毒变异速度愈来愈快的担忧，现有疫苗能否防范变异新冠病毒已成为社会关心的热点之一。

7 月 21 日，由英国公共卫生部完成、刊登在顶级医学期刊 NEJM 的一项研究显示，接种完两剂 mRNA 疫苗 BNT162b2（BioNTech/辉瑞/复星医药）后，针对 Alpha、Delta 变种病毒的保护率分别高达 93.7%和 88.0%；而接种完两剂腺病毒载体疫苗 ChAdOx1 nCoV-19（阿斯利康/牛津大学）后，对于以上两种变异毒株的保护率分别下降为 74.5%和 67.0%。即面对变异的新冠病毒，mRNA 疫苗仍能维持较好的保护效果。

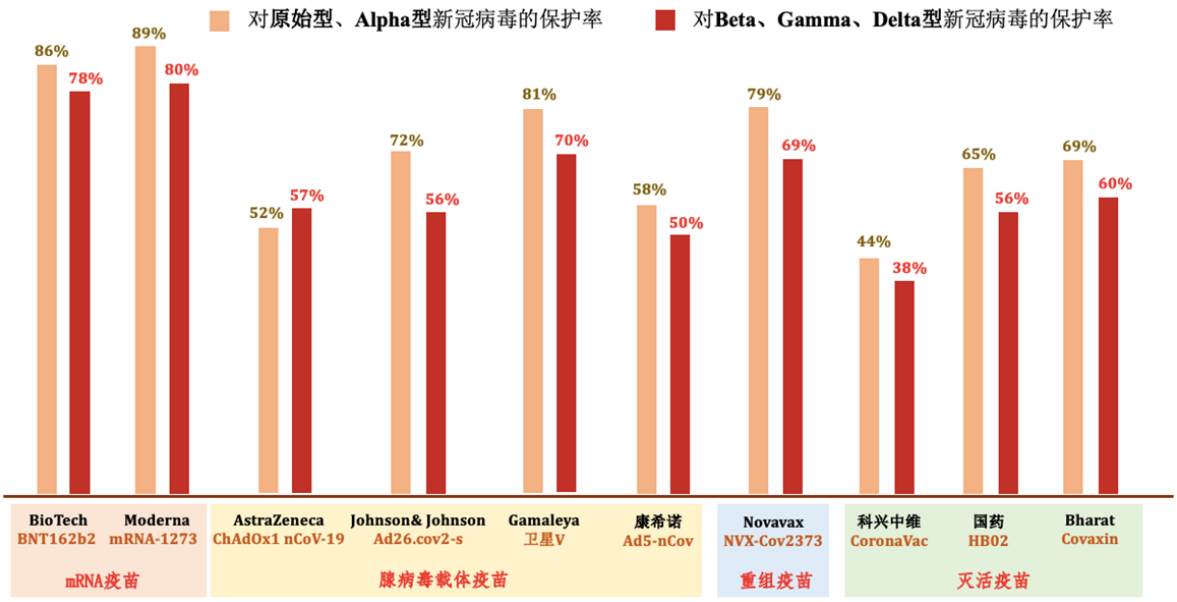
表 26：已上市新冠疫苗对变异种的安全性比较

技术路线	药物名称	实验分组	统计人数/人（均未感染新冠病毒）	感染 Alpha 变异种的人数/人	Alpha 保护率	感染 Delta 变异种的人数/人	Delta 保护率
未接种疫苗			96,371	7,313		4,043	
mRNA 疫苗	BNT162b2	第一次接种	8,641	450	47.5%	137	35.6%
		第二次接种	15,749	49	**93.7%**	122	**88.0%**
腺病毒载体疫苗	ChAdOx1 nCoV-19	第一次接种	42,829	1,776	48.7%	1,356	30.0%
		第二次接种	8,244	94	**74.5%**	218	**67.0%**

资料来源：《Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant》（Jamie Lopez Bernal 等），光大证券研究所

近日，卫生计量与评估研究所（IHME）针对目前主流的新冠疫苗对变异毒株的效果进行了分析。数据显示在所有的变异亚型中，mRNA 疫苗无论是预防疾病的发生还是病毒的感染，其保护率都是最好的。

图 24：各技术路线疫苗对新冠病毒变异亚型的保护率对比



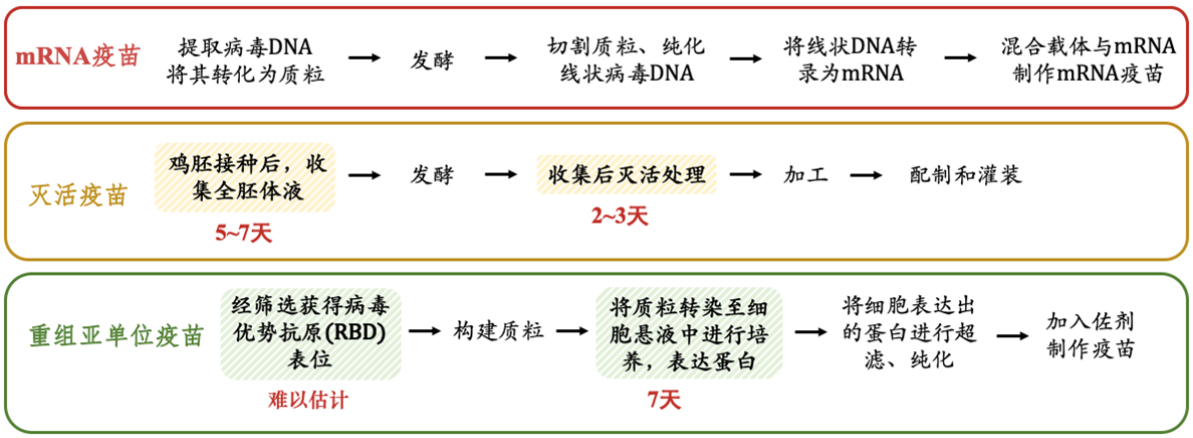
资料来源：IHME 披露数据，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 10 月 7 日

- **研发、生产速度全面领先其他技术路线，可迅速应对病毒变异**

研发快 mRNA 疫苗只需要知道病毒的 RNA 序列，即可立刻合成相应的 mRNA。假如新冠病毒持续变异，导致现有疫苗的保护率下降，那么 mRNA 疫苗厂商就可以立刻通过重新测序来确定变异后的 S 蛋白序列，且不需要对现在的生产流程进行变更，短时间内就能投放新疫苗缓解疫情。

生产快　对比其他技术路线，mRNA 疫苗由于不需要经历接种、灭活以及蛋白表达等步骤，因此生产速度极快，可以快速放量满足迫切的接种需求。

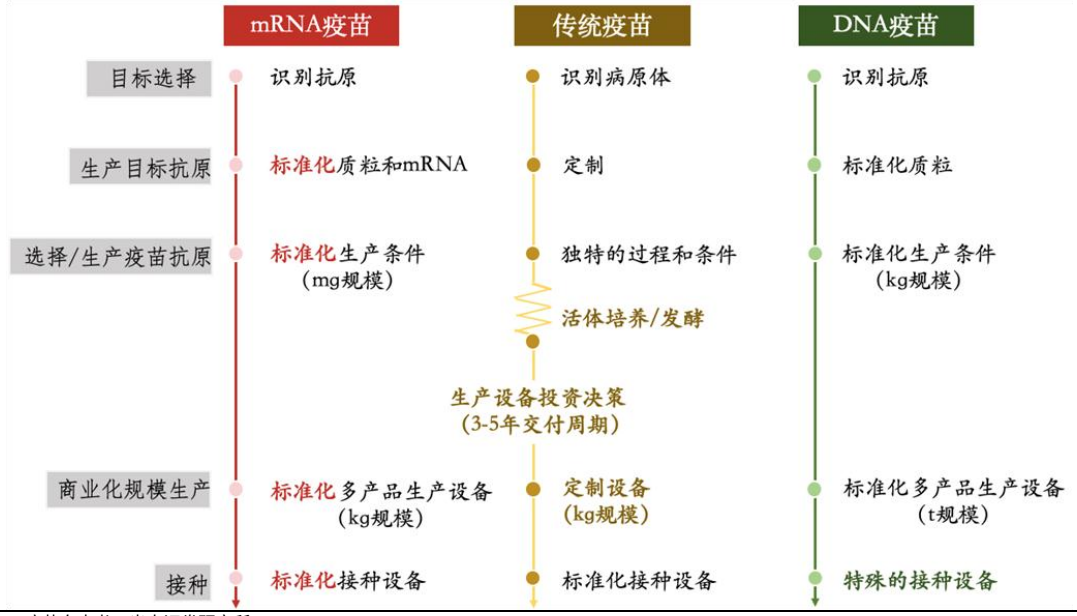
图 25：不同技术路线疫苗的生产流程对比



资料来源：《新型冠状病毒 COVID-19 疫苗、制备方法及其应用》（周育森），光大证券研究所

灵活且全能的药物生产管线　与传统疫苗的生产方式不同，mRNA 疫苗生产只需要 4 种脱氧核苷酸即可，因此在同一条生产流水线上，可以生产出具有不同核酸序列、用于不同治疗领域的疫苗。此外，不同的 mRNA 疫苗生产所需要的原材料、生产流程以及对应所需的生产设备具有一定的通用性，相同的生产线可以按照市场需求柔性生产不同药物，从而将生产能力扩展至最大。这种扩建的简单性是其他常规药物、疫苗生产所不具备的。

图 26：传统疫苗、mRNA 和 DNA 疫苗的生产流程及工艺比较



资料来源：Moderna 疫苗白皮书，光大证券研究所

2.2、 慢性病领域：全新作用靶点，满足未被满足的医疗需求

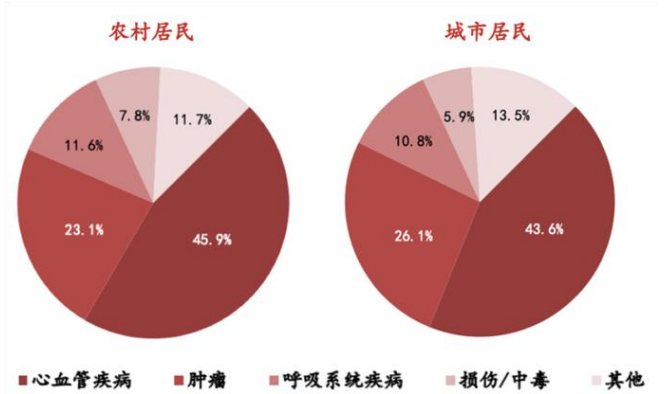
2.2.1、心血管疾病

脂蛋白 a

1） 心血管疾病患病率、死亡率居高不下，国民血脂水平逐年升高。

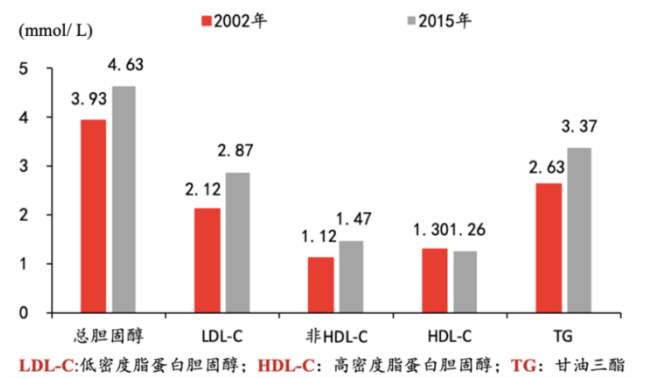
根据国家心血管病中心发布的《中国心血管健康与疾病报告（2019）》，国内心血管疾病患病率、死亡率始终处于持续上升阶段。该报告推算，2019 年心血管疾病患者约 3.3 亿人，其中脑卒中患者 1300 万人，冠心病患者 1100 万人。此外，国民血脂水平也在逐年升高。

图 27：2017 年中国农村居民和城市居民主要疾病死因构成比(%)



资料来源：《中国心血管健康与疾病报告（2019）》（国家心血管病中心），光大证券研究所

图 28：2002 年和 2015 年我国成年居民不同种类血脂水平比较



资料来源：《中国心血管健康与疾病报告（2019）》（国家心血管病中心），光大证券研究所

2） 脂蛋白 a 是引发心血管疾病的重要危险因素。

脂蛋白 a（Lp(a)）主要在肝脏合成，其水平通常由基因决定，不受饮食或运动的影响。脂蛋白 a 水平的持续升高被认为与心绞痛、心肌梗死、脑溢血密切相关，同时是脑卒中、冠心病以及动脉粥样硬化的独立危险因子。据统计，脂蛋白 a 水平较高的人群，其发生心血管事件的风险是正常人群的 2~3 倍。

3） 尚无靶向降低脂蛋白 a 的药物获批上市。

常用的降血脂他汀类药物可以有效降低 LDL-C（低密度脂蛋白胆固醇）的水平，但对脂蛋白 a 不仅束手无策，甚至反而会升高其水平；烟酸及 PCSK9 抑制剂可以在一定程度上降低脂蛋白 a，但降幅仅为 20-30%。由于脂蛋白 a 升高往往呈偏态分布，20-30%的降幅并不能使患者血脂达标，因此患者亟待一种能靶向降低脂蛋白 a 的药物来降低心血管疾病发生的风险。

在研核酸药物介绍：Pelacarsen（Ionis、诺华）

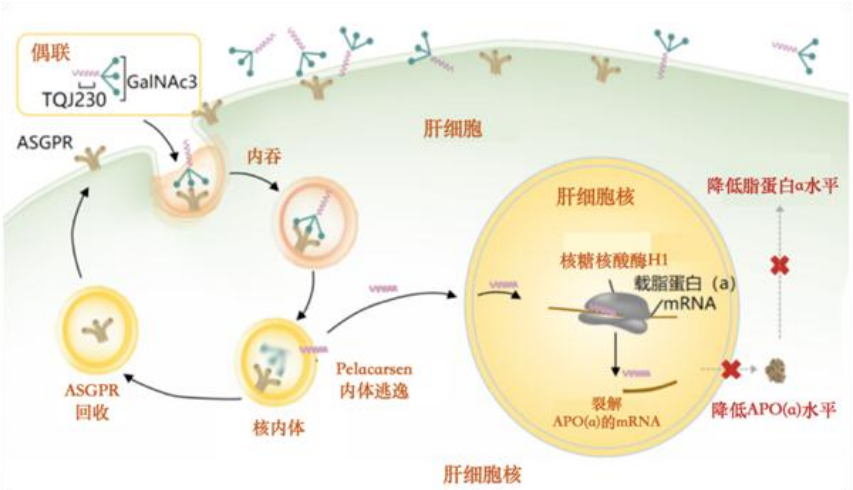
Pelacarsen 是 Ionis 与诺华共同开发的一款靶向载脂蛋白 a（Apo（a））的反义核酸药物。通过 GalNAc 递送系统，Pelacarsen 可以进入肝细胞，靶向抑制脂蛋白 a 在肝脏中的合成，从而降低其在血浆中的水平，减少心血管疾病发生的风险。

日前，诺华宣布 Pelacarsen 已获得药监局“突破性治疗药物”的认定，目前处于临床 III 期。迄今为止，尚无靶向降低脂蛋白 a 的药物获批上市，因此 Pelacarsen 极有希望成为首个靶向强效降低脂蛋白 a 并带来心血管获益的药物。

1） 作用机制：

Pelacarsen 与 GalNAc 以三价态的方式共价偶联靶向肝脏。当 Pelacarsen 注入体内后，会经血液循环与肝细胞膜上的 ASGPR 结合，以胞吞的方式进入肝细胞内。进入肝细胞后，会选择性地与肝细胞核中 Apo（a）的 mRNA 结合，并诱导 RNase H1 裂解该 mRNA。双重机制作用下，阻止肝脏 Apo（a）的合成，进而减少脂蛋白 a 的合成和分泌，达到降低心血管疾病风险的目的。

图 29：Pelacarsen 作用机制



资料来源：IONIS 公司官网，光大证券研究所

2） 临床试验情况：

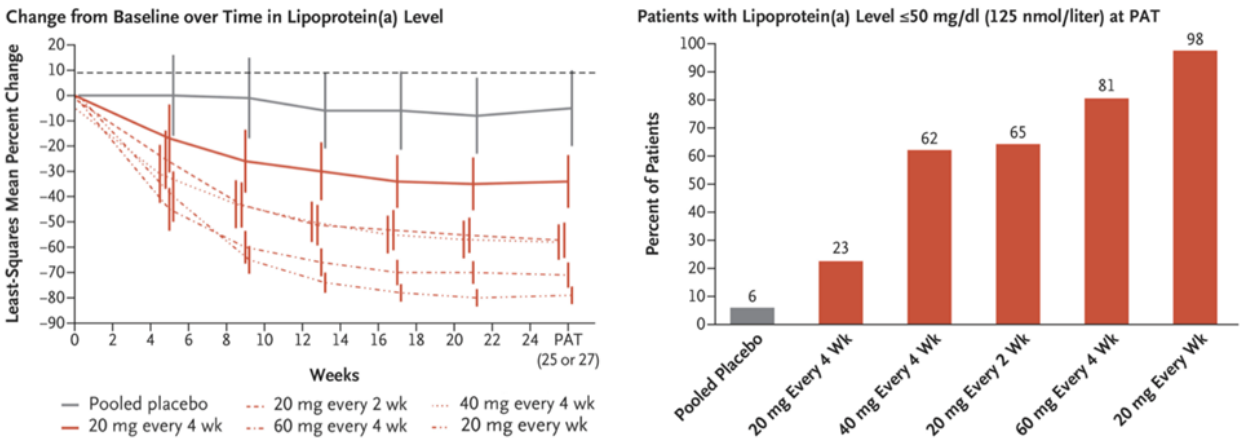
2020 年 1 月发表于《新英格兰医学杂志》上的 II 期临床研究显示，接受 Pelacarsen 治疗后，患者体内脂蛋白 a 的水平呈剂量依赖性降低。其中 20 mg 每周一次的皮下注射使患者在半年后脂蛋白 a 的水平下降达 80%（安慰剂组降幅仅为 6%）；且 97.7%的患者 Lp(a)水平降至 50 mg/dL 以下的适宜水平。

表 27：Pelacarsen 全球临床试验一览表

实验编号	登记时间	实验目的	适应症	国家/地区	申办者	合作者
NCT02414594 临床 I 期	2015/04/01	1）评估给予健康志愿者 IONIS APO(a)-LRx（ISIS 681257）的安全性、耐受性、药代动力学和药效学	降低脂蛋白 a	加拿大	Ionis	Akcea
NCT03070782 临床 II 期	2017/01/31	1）评估 ISIS 681257 的安全性、耐受性； 2）评估 ISIS 681257 不同剂量和给药方案对降低脂蛋白（a） [Lp(a)]水平的效果并对心血管疾病（CVD）的影响。	心血管疾病	加拿大、丹麦、德国、荷兰、美国	Akcea	Ionis
NCT03392051 临床 I 期	2018/01/02	1）评估多剂量 ISIS 681257 对多剂量氯吡格雷药代动力学的影响	心血管疾病	加拿大	Akcea	-
NCT03426033 临床 I 期	2018/01/03	1）评估多剂量 ISIS 681257 对单剂量华法林药代动力学的影响。	心血管疾病	加拿大	Akcea	-
NCT03506854 临床 I 期	2018/04/03	1）评估对肾功能正常和受损的受试者进行 ISIS 681257 皮下注射的药代动力学	心血管疾病	加拿大、美国	Akcea	Ionis
NCT04023552 临床 III 期	2019/07/16	1）旨在支持本品降低已确诊心血管疾病（CVD）和 Lp(a)升高患者的心血管风险的适应症	心血管疾病 降低脂蛋白 a	40 多个国家	诺华	-
CTR20200647 临床 III 期	2020/04/21	1）旨在支持本品降低已确诊心血管疾病（CVD）和 Lp(a)升高患者的心血管风险的适应症	心血管疾病 降低脂蛋白 a	中国	诺华	-

资料来源：医药魔方，公司官网，光大证券研究所

图 30：Pelacarsen 临床 II 期试验数据



资料来源：《Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease》（Tsimikas S.等），光大证券研究所

3） 优势分析：

- **唯一直接靶向降低脂蛋白 a 的药物。**

脂蛋白 a 的水平与多种心血管疾病的发生直接相关，且它由基因决定不受生活习惯影响，现有药物也无法直接抑制其合成。Pelacarsen 可以直接靶向脂蛋白 a 的合成，降低相关心血管疾病发生的风险。

- **药效强劲、作用持久，显著延长给药时间。**

不同于传统药物如他汀类，需要每日用药；Pelacarsen 只需进行每周一次皮下注射，便可使患者在半年后的脂蛋白 a 的水平下降 80%。

心血管领域核酸药的市场空间

根据目前药物研发进度及疾病市场情况，我们对未来用于心血管领域的核酸药物在中国的市场规模进行测算。

关键假设：

1） 目前用于抑制脂蛋白 a 合成的核酸药仅 Pelacarsen 一款，正处于临床 III 期并已被纳入突破性治疗性药物，有望加速上市。因此，我们预计首个用于降低心血管风险的核酸药物将于 **2024 年**正式获批上市。

2） 根据《中国心血管健康与疾病报告（2019）》发布的数据，2019 年中国的心血管疾病患者约 **3.3 亿人**，其年复合增长率为 2.3%（2015 年~2019 年）。大多数心血管疾病为年龄相关性疾病，在老年人群体中患病率增加。鉴于全球及中国老龄化人口的增长，预计未来心血管疾病的患病率将不断上升。基于此，我们预计未来心血管疾病的患者人数将以 **2.0%**的年复合增长率增长。

3） 在 3.3 亿心血管疾病患者（2019 年）中，大部分属于高血压患者（2.45 亿人）。其中，与脂蛋白 a 显著相关的疾病为脑卒中和冠心病，约占患者总人数的 5%。同时由于脂蛋白 a 的水平由基因决定，因此患者数量较稳定，我们选择以 **5%**的比例测算脂蛋白 a 异常的患者数量。

4） 据《中国心血管健康与疾病报告（2019）》发布的数据，患者对脂蛋白 a 的重视程度不足且仍有部分医院未把脂蛋白 a 纳入体检指标中，因此我们认为该疾病治疗率较低，预计为 **5%**。但随着体检制度、患者教育以及诊疗设备的完善，我们预计在 2029 年治疗率将提升至 **15%**，并稳定在这一水平。

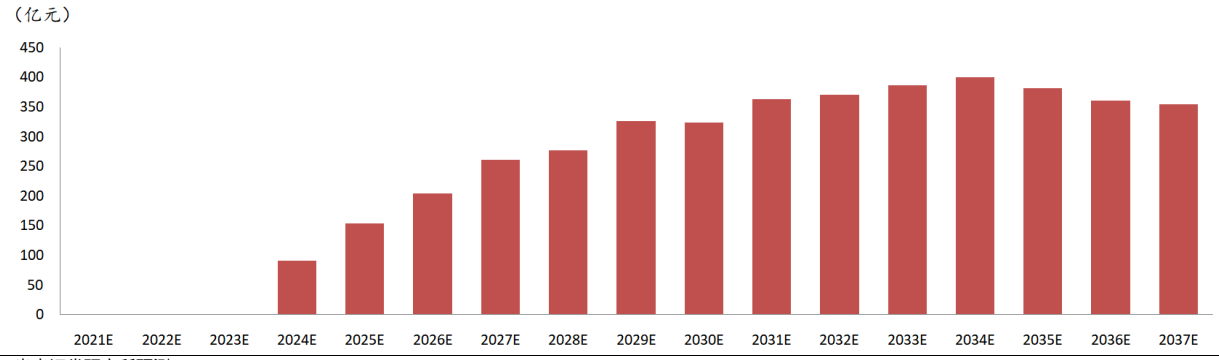
5） 鉴于“①目前市面上尚无靶向降低脂蛋白 a 的药物获批上市，Pelacarsen 作为首款药物能够满足这一空白市场；②Pelacarsen 药效显著，作用持久，能对患者的心血管情况带来显著改善；③药物的持有者为诺华，其作为心血管领域的佼佼者，拥有强大的药品推广和销售能力”，我们认为 Pelacarsen 上市后，将为公司带来巨大收益。

在吉利德的 Biktarvy 未获批上市前，抗 HIV 领域暂无有效的治疗手段，因此其一经上市遍填补了这一巨大的空白市场，这一点与 Pelacarsen 在降低脂蛋白 a 的治疗市场上相同；并且二者同样都具有非常出色的临床数据，能为患者病情带来显著改善。因此我们通过 Biktarvy 的市场表现来合理预测核酸药的市场规模。参考 2019 年 Biktarvy 享有将近 50%的市场占有率，我们认为 2034 年，核酸药物在心血管疾病市场的渗透率有望达到峰值 **40%，**此后将维持这一水平。

6） 对标目前国内使用的降脂药 PCSK9 抑制剂——依洛尤单抗（1,300 元/支，2 周/支）和阿西利尤单抗（1,000 元/支，2 周/支），结合 Pelacarsen 每周一次的给药疗程，我们假设其首年治疗费用为 **50,000 元**，并将在 2034 年下降至 **30,000 元**，在 2037 年下降至 25,000 元。

综合以上假设，我们测算用于心血管领域核酸药物的市场规模将在 2034 年达到峰值 **399.72 亿**元。

图 31：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对抑制脂蛋白 a 合成、降低心血管风险）



资料来源：光大证券研究所预测

2.2.2、II 型糖尿病

疾病介绍：21 世纪发展最迅猛的代谢疾病

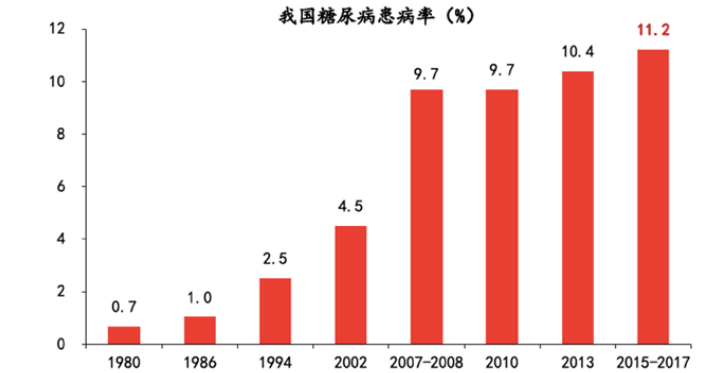
1） 胰岛素抵抗引发 II 型糖尿病

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的代谢性疾病，由胰岛素分泌缺陷或其生物功能受损、或两者兼有引起。糖尿病患者长期存在的高血糖会导致人体各种组织，尤其是眼、肾、神经、心脏、血管受到慢性损害，逐渐发生功能障碍，最终导致器官衰竭。根据 WHO 的糖尿病分类，糖尿病可以被分为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠期糖尿病以及特殊类型糖尿病。其中，II 型糖尿病主要病因是胰岛素调控葡萄糖代谢的能力下降（胰岛素抵抗），胰岛 β 细胞功能缺失导致胰岛素分泌减少，从而血糖增高。

2） 我国是全球糖尿病第一大国

根据 2015~2017 年进行的一项全国流行病学调查显示，我国成人糖尿病患病率由 1980 年的 0.67%上升至 11.2%，增长 16.7 倍。其中 II 型糖尿病是临床上最常见的类型，占总体糖尿病人群的 90%以上。根据 IDF（国际糖尿病联盟）及 Frost & Sullivan 的数据，2019 年中国糖尿病患者人数为 1.27 亿人，位列世界第一。随着人口老龄化加剧及生活方式的改变，II 型糖尿病患者群体将持续扩大，预计 2030 年达到 1.68 亿。

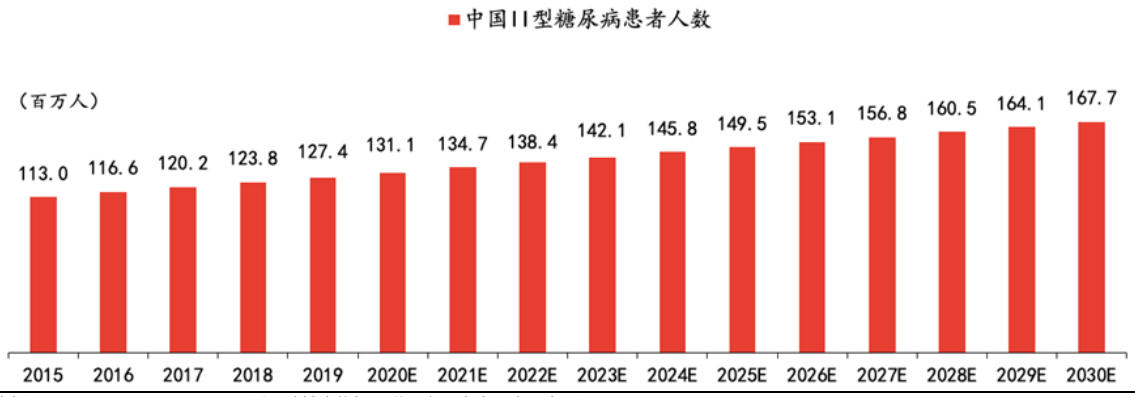
图 32：我国历年糖尿病患病率



诊断标准	兰州会议标准	WHO-1985	WHO-1985	WHO-1999	WHO-1999	WHO-1999	WHO-1999	WHO-1999
调查规模	30 万	10 万	21 万	10 万	4.6 万	10 万	17 万	7.6 万
年龄范围	全人群	25-64 岁	25-64 岁	≥18 岁	≥20 岁	≥18 岁	≥18 岁	≥18 岁

资料来源：IDF DIABETES ATLAS 9th 2019，中国 2 型糖尿病防治指南，光大证券研究所

图 33：中国糖尿病患者人数（2015 年~2030 年（估计））



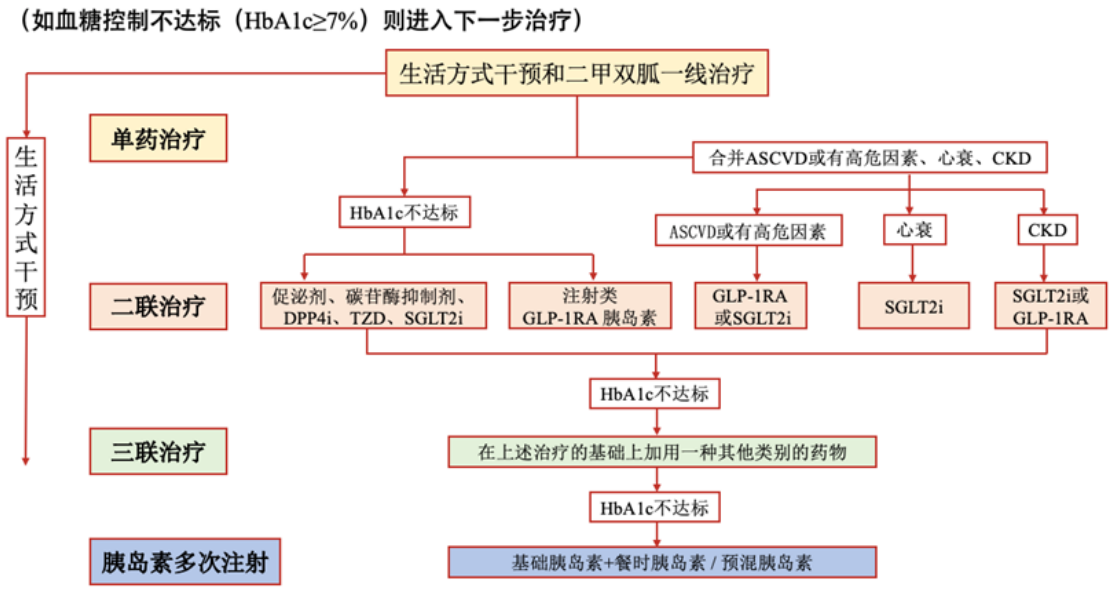
资料来源：IDF，Frost & Sullivan 预测，瑞博生物招股说明书，光大证券研究所

现有治疗方案

1） 现有治疗方案以二甲双胍为基石，疗效欠佳时可联用其他药物

根据《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》，生活方式干预是 II 型糖尿病的基础治疗措施，应贯穿于糖尿病治疗的始终。如果单纯的生活方式干预不能使血糖控制达标，应该开始进行单药治疗，2 型糖尿病药物治疗的首选是二甲双胍。若无禁忌证，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。不适合二甲双胍治疗者可选择 α-糖苷酶抑制剂或胰岛素促泌剂。如单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标，则可进行二联治疗、三联治疗，加用胰岛素促泌剂、α-糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、TZDs、SGLT2 抑制剂、胰岛素或 GLP-1 受体激动剂。如三联治疗控制血糖仍不达标，则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗（基础胰岛素加餐时胰岛素或每日多次预混胰岛素），采用多次胰岛素治疗时应停用胰岛素促分泌剂。

图 34：中国 II 型糖尿病防治指南（2020 版）药物治疗路径



资料来源：中国 II 型糖尿病防治指南（2020 版），光大证券研究所

2） 现有治疗方案的局限性

尽管近年来不断有治疗 II 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。

● **治疗效果不理想。** 2020 年《英国医学杂志》发表的调查研究显示，中国 II 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%；

● **给药频率过高，患者依从性低。** 现有治疗 II 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。

在研核酸药物介绍：SR062（Ionis、瑞博生物），国内首款双重降糖机制的反义核酸药物

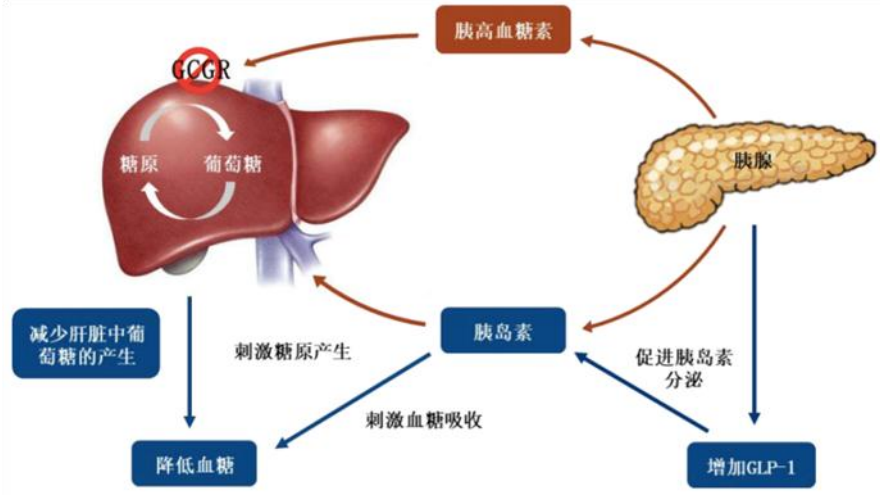
SR062 是一款反义核酸（ASO）新药，能够特异性地靶向作用于胰高血糖素受体（GCGR）的 mRNA。该产品由 Ionis 开发，并将其中国区（包括香港、澳门地区）权益授予给瑞博生物。目前国外的 II 期临床试验初步证明了该药物具有有效性和双重降糖机制，国内的临床 II 期试验也已经开展。

1） 作用机制：

● **阻止肝糖原转化**胰高血糖素/胰岛素比例失调导致胰高血糖素作用增强，促进肝糖原转化，导致血糖升高。SR062 通过降低患者中肝脏和脂肪组织胰高血糖素受体（GCGR）表达水平，阻断胰高血糖素的作用，从而实现对肝糖原转化的抑制，达到空腹血糖水平下降的治疗需求；

● **促进胰高血糖素样肽 1（GLP-1）水平升高** GLP-1 是一种激素，在体内血糖浓度升高后，会刺激胰腺加速分泌胰岛素来降低血糖。SR062 可促进 GLP-1 的水平升高，进而增加胰岛素的分泌，达到降血糖的目的。

图 35：SR062 作用机理示意图



资料来源：瑞博生物招股说明书，光大证券研究所

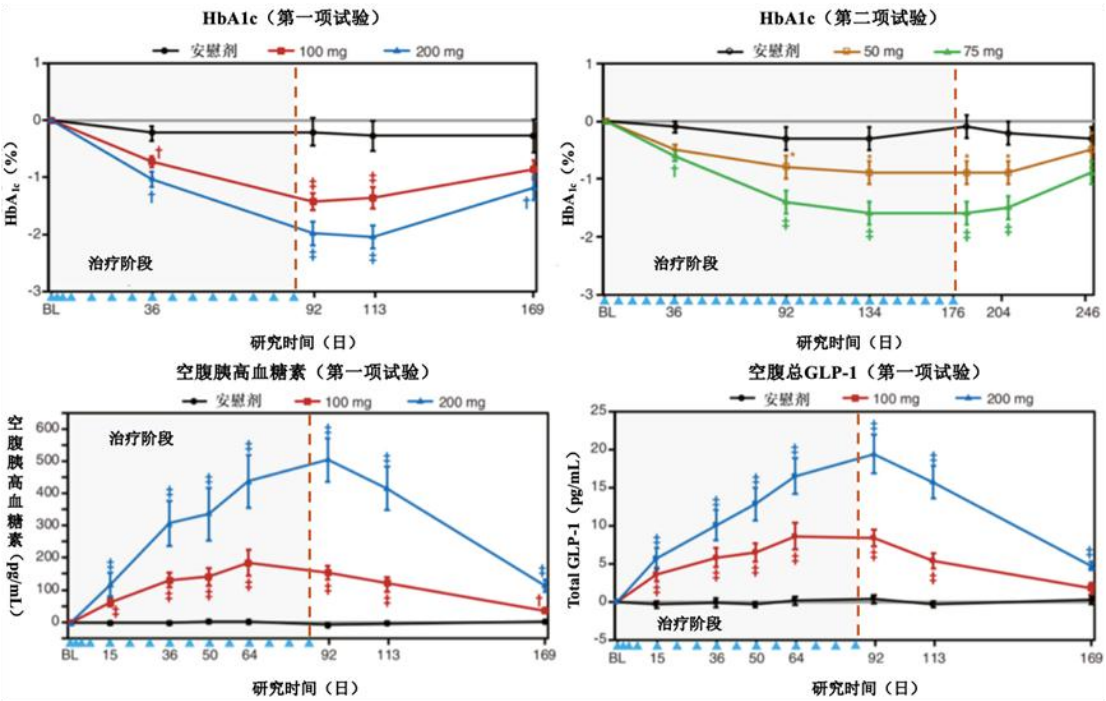
2） 临床试验情况：

表 28：SR062 全球临床试验一览表

实验编号	登记时间	实验概述	适应症	国家/地区	临床数据	申办者
NCT02583919 临床 II 期	2015/10/12	1）旨在二甲双胍治疗后血糖控制不佳的 II 型糖尿病患者中评估 SR062 的安全性、耐受性和疗效； 2）设置了 100mg/周、200mg/周 2 个给药治疗组和安慰剂对照组，61 名患者完成了试验。	2 型糖尿病	美国/南非	1）**显著降糖效果**：在第一项连续治疗 13 周的试验中，100mg/周和 200mg/周给药治疗组的 HbA1c 分别平均降低 1.35%和 1.98%；在第二项连续治疗 26 周的试验中，50mg/周和 75mg/周给药治疗组的 HbA1c 分别平均降低 0.9%和 1.6%； 2）**持续降糖效果**：第一项试验停药后 3 周仍观察到显著的血糖控制效果；第二项试验停药后 4 周仍观察到显著的血糖控制效果。 3）**研究结果支持双重降糖机制**：100mg/周和 200mg/周给药治疗组的空腹总 GLP-1 分别平均升高了 8.38 pmol/L、19.39 pmol/L，验证了双重降糖机制的特点； 4）**安全性良好**：在两项 II 期临床试验中治疗组患者均未发生症状性低血糖症。	Ionis
NCT02824003 临床 II 期	2016/06/15	1）旨在二甲双胍治疗后血糖控制不佳的 II 型糖尿病患者中评估 SR062 的安全性、耐受性和疗效； 2）设置了 50mg/周、75mg/周 2 个给药治疗组和安慰剂对照组，60 名患者完成了试验。	2 型糖尿病	澳大利亚		Ionis
CTR20191096 CTR20190151 临床 II 期	2019/06/11 2019/07/04	1）在二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者中评价 SR062 联合二甲双胍治疗的有效性和安全性； 2）比较 SR062 50mg、60mg 或 100mg 治疗组联合二甲双胍与安慰剂组联合二甲双胍经过每周或隔周一次皮下注射 16 周的双盲治疗后，糖化血红蛋白(HbA1c)与基线相比的变化以及安全性和耐受性。	2 型糖尿病	中国	暂无数据披露	苏州瑞博

资料来源：医药魔方、瑞博生物招股说明书

图 36：SR062 II 期全球临床试验结果



资料来源：《Antisense Inhibition of Glucagon Receptor by IONIS-GCGRRx Improves Type 2 Diabetes Without Increase in Hepatic Glycogen Content in Patients With Type 2 Diabetes onStable Metformin Therapy.》，光大证券研究所

3） SR062 优势分析：

SR062 是国内首款具有双重降糖机制、用于治疗 II 型糖尿病的小核酸药物，有望克服药效差、给药频率高等缺点。

● **药效持久**现有治疗 II 型糖尿病的药物多数给药频率较高，如胰岛素、二甲双胍等需要每天甚至每餐给药，长效 GLP-1 注射剂也要每周一次给药。SR062 在给药结束后 4 周甚至更长时间内仍能观察到良好的控制血糖效果，有望实现每两周一次甚至更长的给药周期，体现其不同于一般降糖药的持久药效。

● **具备双重降糖机制**与其他已上市的降糖药相比，SR062 具有独特的双重降糖机制。在非临床研究中，SR062 在其它药物治疗失败的情况下亦能减少胰岛素抵抗的肝糖输出，改善胰岛素分泌，显示 SR062 有望在多数药物治疗失败后仍发挥作用。

● **无低血糖风险**相比于胰岛素带来的低血糖风险，SR062 已完成的临床试验中均未发生症状性低血糖症，已有数据表明 SR062 不具有低血糖风险。

● **安全性好**临床数据显示，接受 SR062 治疗的患者不良事件较少，试验中常见的药物相关不良事件为局部注射部位反应。

II 型糖尿病的核酸药市场空间

根据目前药物研发进度及疾病市场情况，我们对治疗 II 型糖尿病的核酸药物在中国的市场规模进行测算。**关键假设：**

1） 目前，全球只有 SR062 一款用于治疗 II 型糖尿病的核酸药进入临床，因此我们将以对 SR062 单产品的销售估算作为治疗 II 型糖尿病核酸市场的预测。

2） 根据瑞博生物招股说明书披露，SR062 计划于 2022 年完成临床 II 期试验，因此我们预计首个用于治疗 II 型糖尿病的核酸药将于 **2025 年**正式获批上市。

3） 我们参考 Frost & Sullivan 对 2019-2030 年国内糖尿病患者的人数估计进行市场规模预测，并将其预测的 2030 年患者人数增长率 **2.2%**沿用至 2031-2037 年。

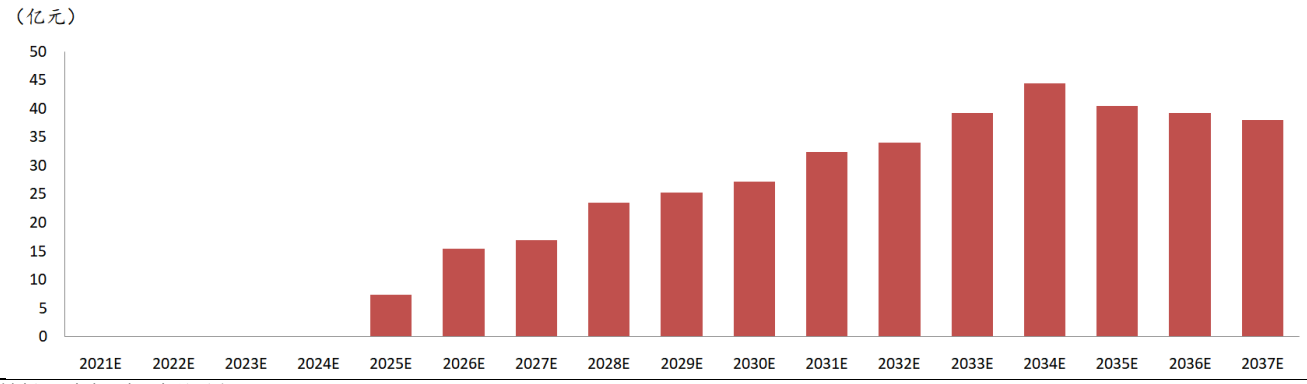
4） 据 2020 年《英国医学杂志》发表的调查研究披露，中国 II 型糖尿病 2019 年的治疗率为 **49%**，随着国家慢病管理体系的完善，各地已逐步推进家庭医生和慢病管理登记工作，我们预测在 2030 年治疗率将达到 **60%**。

5） 鉴于“①核酸药 SR062 的目标群体主要是接受二联治疗的 II 型糖尿病患者，而二联治疗的竞品十分丰富，包括 α-糖苷酶抑制剂、胰岛素促泌剂及 DPP4i 等，竞争非常激烈；②公司目前还没有获批上市的产品，因此其缺乏充足的产品推广以及市场销售经验，待 SR062 获批上市后，产品的销售情况存在一定的不确定性；③对比传统疗法，SR062 能够显著延长患者的给药时间，改变每日甚至每餐用药的现状，此外其控制血糖的药效更为强劲且不存在低血糖的风险，安全性佳。”，我们认为 SR062 获批上市后，会对市场现有的治疗方案造成一定的冲击，但影响力有限，预计 2034 年核酸药物在 II 型糖尿病领域的渗透率将达到峰值 **1%**，此后将维持这一水平。

6） 目前 II 型糖尿病的年治疗费用在 1000~5000 元，鉴于 SR062 药效持久，能显著延长给药时间，同时具有安全性，没有低血糖的风险。因此，我们假设其上市首年的治疗费用为 **10,000 元**，并随着产线的扩大、工艺的成熟，预计在 2034 年年治疗费用下降至 **4,500 元**，在 2037 年下降至 3,600 元。

综合以上假设，我们测算用于糖尿病核酸药物的市场规模将在 2034 年达到峰值 **44 亿元**。

图 37：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对 2 型糖尿病）

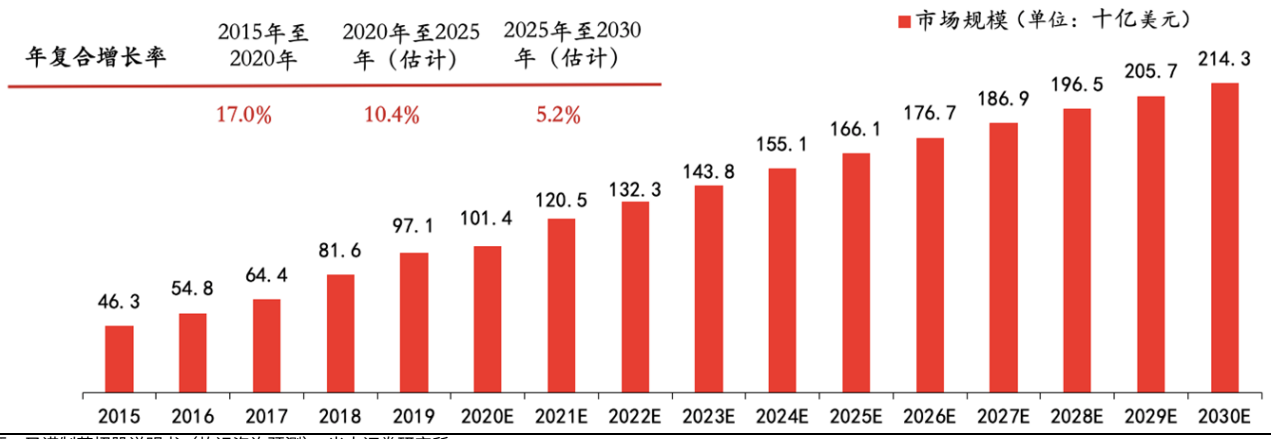


资料来源：光大证券研究所预测

2.3、 肿瘤领域：全新治疗手段，突破传统药物困境

根据灼识咨询的分析，2020 年美国肿瘤药物市场的市场规模达到 1,014 亿美元，自 2015 年至 2020 年的年复合增长率为 17.0%。受到市场推出更多数目的肿瘤药物的驱动，美国肿瘤药物的市场规模预计将快速增长，于 2030 年达到 **2,143 亿美元**。

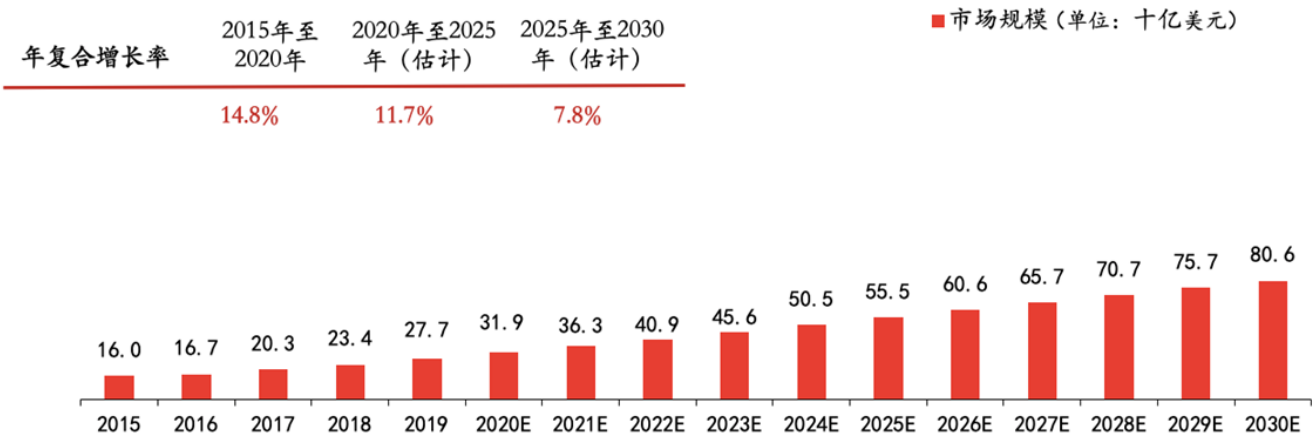
图 38：美国肿瘤药物的市场规模（2015 年~2030 年（估计））



资料来源：圣诺制药招股说明书（灼识咨询预测），光大证券研究所

同时，2020 年中国肿瘤药物市场的市场规模达到 319 亿美元，自 2015 年至 2020 年的年复合增长率为 14.8%。由于中国相对较晚推出分子靶向药物，因此仍有大量的、使用传统化疗药物效果不明显的癌症患者无法得到治疗，即中国肿瘤药物市场的需求还很大。这部分需求正在通过加强新药开发及相关扶持政策陆续解决，预计将推动中国肿瘤药物市场规模快速增长，有望于 2030 年达到 **806 亿美元**。

图 39：中国肿瘤药物的市场规模（2015 年~2030 年（估计））



资料来源：圣诺制药招股说明书（灼识咨询预测），光大证券研究所

目前，核酸药治疗肿瘤有三大优势：

1） **高效** 抑制多个基因的表达是治疗癌症最有效的方法，小核酸药物恰好能够同时靶向参与肿瘤的多个基因，其药效较传统药物具有明显的优势；

2） **持久** 小核酸药物药效持久、半衰期长，可以降低药物的使用频率从而克服传统药物常见的多重耐药性；

3） **简单** 不同于常规抗肿瘤药物会受到蛋白质靶点空间结构的限制，小核酸药物在基因层面上抑制表达，无须考虑靶点的蛋白结构。

据此，我们重点关注了国内核酸药研发企业在肿瘤领域的管线布局和临床进展，综合考虑其临床进度以及是否具有孤儿药、突破性治疗等认证，最终选择了治疗 AR-V7 阳性转移性去势抵抗性前列腺癌的 **SR063**（瑞博生物、处于临床 II 期）以及治疗黑色素瘤的 mRNA 个体化肿瘤疫苗 **mRNA-4157**（Moderna、处于临床 II 期）和 **BNT122/RO7198457**（BioNTech、处于临床 II 期）作为代表进行空间测算。

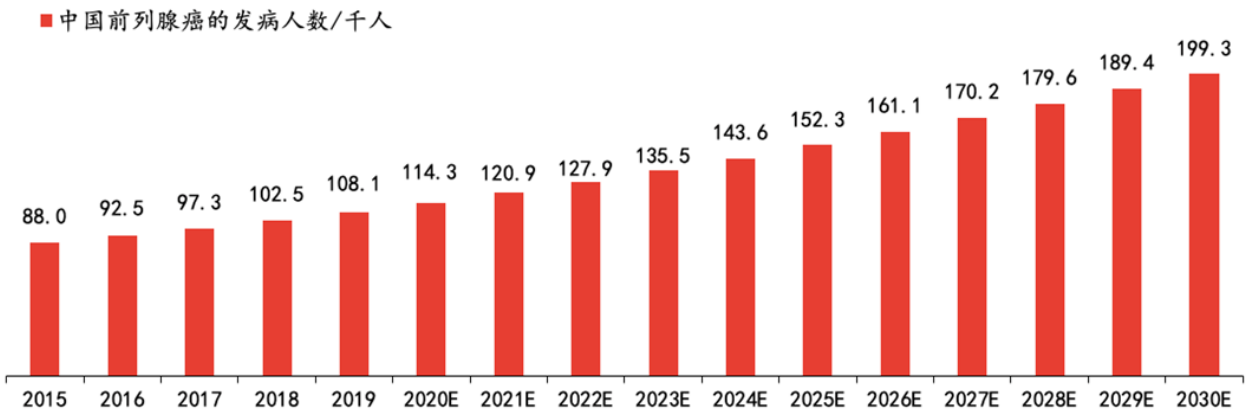
2.3.1、AR-V7 阳性转移性前列腺癌

疾病介绍：前列腺癌——隐匿性强、发病率高的男性疾病

前列腺癌（Prostate Cancer）出现于男性前列腺部位，是仅次于皮肤癌的第二大男性癌症，约占所有男性癌症病例的 15%。其病理进展缓慢，多数患者起病隐匿，在早期通常无症状，但一旦前列腺癌开始快速生长或扩散，病情则较为严重。

根据国家癌症中心的数据，前列腺癌自 2008 年起成为男性泌尿系统中发病率最高的肿瘤之一，2014 年的发病率达到 **9.8/10 万**，在男性恶性肿瘤发病率排名中排第 6 位；死亡率达到 **4.22/10 万**，在所有男性恶性肿瘤中排第 9 位。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**。

图 40：中国前列腺癌的发病人数（2015~2030 年（估计））



资料来源：国家癌症中心，Frost& Sullivan 预测，瑞博生物招股说明书，光大证券研究所

发展成转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）后，尚无完全治愈的疗法。

确诊为早期前列腺癌的患者通常是能够治愈的，但一旦发展至晚期转移性前列腺癌，就必须进行雄激素剥夺治疗（ADT）。经过 ADT 治疗一段时间后，无可避免地大部分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）。该病在临床上尚无有效的治疗方案，因此该领域存在着严重未获满足的医疗需求。

现有方案：只能治疗非 AR-V7 阳性患者

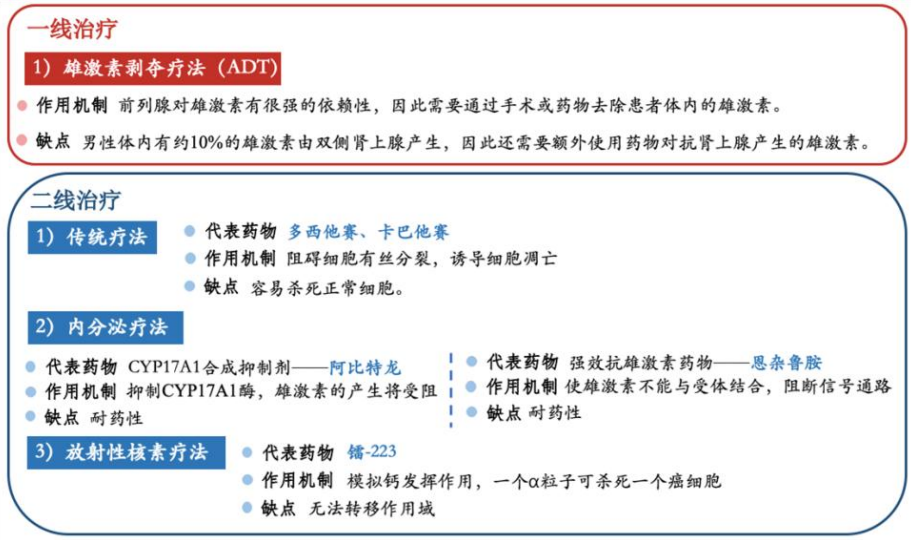
1）对于非 AR-V7 阳性患者：

- **一线治疗方案：雄激素剥夺疗法（ADT）**

由于前列腺对雄激素有很强的依赖性，因此雄激素剥夺疗法已成为晚期前列腺癌的主要治疗方法。在 ADT 治疗初期，血清前列腺癌特异性抗原（PSA）浓度降低显著，但几乎所有的患者都会在之后的治疗中产生抗性并发展为难治性的去势抵抗性前列腺癌（CRPC），此时需要二线治疗药物。

- **二线治疗方案：CYP17A1 抑制剂（阿比特龙）、强效抗雄激素药物（恩杂鲁胺）**

图 41：前列腺癌现有治疗方案

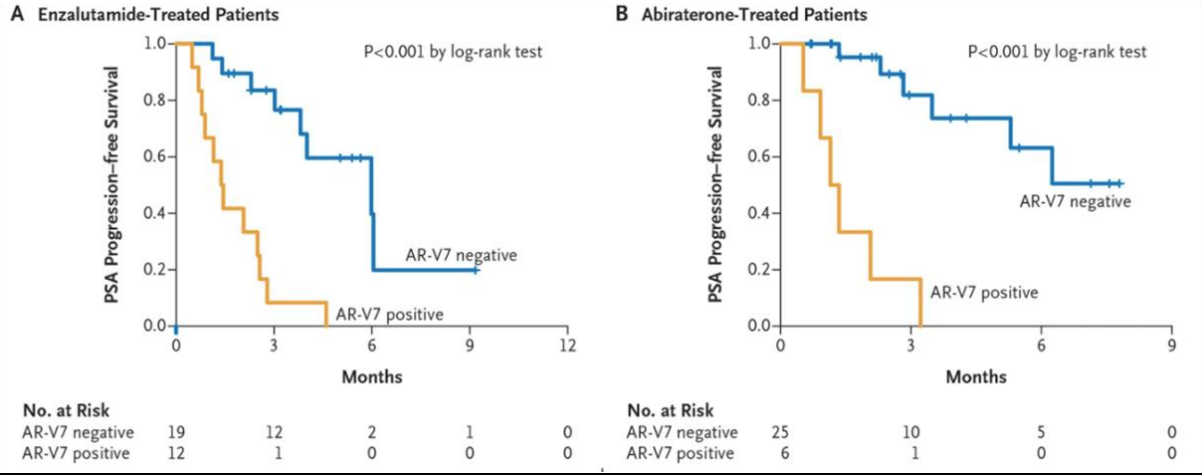


资料来源：医药魔方，光大证券研究所

2） 对于 AR 变异体—AR-V7 阳性患者：

在经过长时间二线治疗后，某些患者的雄激素受体会发生变异成为 AR-V7 阳性患者。变异使恩杂鲁胺无法与 AR 结合，导致患者对恩杂鲁胺耐药；且 AR-V7 可不依赖激素，直接激活雄激素受体，因此阿比特龙也无效。（临床数据显示，无论是恩杂鲁胺还是阿比特龙，AR-V7 阳性患者的 PSA 中位无进展生存期都比 AR-V7 阴性患者短，说明这两药对 AR-V7 阳性患者无效）

图 42：AR-V7 阳性患者的 PSA 中位无进展生存期比 AR-V7 阴性患者短



资料来源：《AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer》（Emmanuel S. Antonarakis 等），光大证券研究所

在研核酸药物介绍：SR063（Ionis、瑞博生物），国内首款靶向所有 AR 通路的反义核酸药物

SR063 是一款反义核酸药物，能够特异性地靶向雄激素受体，治疗 AR-V7 阳性以及对传统治疗方案耐药的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）。SR063 最初由 Ionis 开发，之后将其中国区（包括香港、澳门地区）权益授予给瑞博生物。

1） 临床实验情况

- **国外已完成的 I 期临床研究**：SR063 已由 Ionis 在国外完成 I 期临床试验。该试验确定了 900mg 为最大耐受剂量，并在良好的安全性下初步观察到其对治疗的有效性。

- **国外正在进行中的 II 期临床研究**：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 IIa 期临床研究**：SR063 已于 2020 年 8 月获得国家药监局的临床试验批准，将开展 IIa 期研究，以评价药物的安全性、疗效和药代动力学。

2） SR063 优势分析

- **全新作用机制，可靶向所有与 AR 通路相关的实体瘤。**

作为反义核酸药物，SR063 一方面会与 AR 前信使核糖核酸（pre-mRNA）的一个保守区域结合导致其降解；另一方面，可以激活核酸酶 RNaseH1 与 pre-mRNA 结合使其被清除。双重机制下，可以抑制各种来源的 AR 蛋白表达，因此该药理论上对所有与 AR 通路相关的前列腺癌都会产生持久且强劲的药效。

- **克服传统治疗方案的耐药问题**

阿比特龙和恩杂鲁胺是治疗 mCRPC 的二线药物，但服用时间过久后会产生原发性耐药和继发性耐药问题，这种耐药机制主要归咎于雄激素非依赖性 AR 通路。SR063 作用机制独特，能够抑制雄激素依赖性以及非依赖性 AR 通路，因此可以克服传统治疗方案的耐药问题。

- **弥补 mCRPC 现有临床治疗的不足**

目前，暂无治疗 AR-V7 阳性的 mCRPC 药物上市，也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。因此，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。

AR-V7 阳性转移性前列腺癌的市场空间

由于全球只有 SR063 一款用于治疗前列腺癌的核酸药物进入临床，因此我们将 SR063 单产品的销售预测作为对整个核酸药物（针对 AR-V7 阳性 mCRPC）市场空间的估算。

关键假设：

1） 目前用于治疗 AR-V7 阳性的 mCRPC 药物仅 SR063 一款，正处于临床 II 期。根据瑞博生物招股说明书中对研发进度的预测，我们预计 SR063 将于 **2025 年**正式获批上市。

2） 我们参考 Frost & Sullivan 对 2019-2030 年国内前列腺癌患者的人数估计进行市场规模预测，并将其预测的年复合增长率 **3%**沿用至 2031-2037 年。

3） 根据统计，AR-V7 阳性患者约占总患者人数的 18%，且比例稳定。因此我们选择以 **18%**的比例测算 AR-V7 阳性的 mCRPC 患者数量。

4） 根据第二军医大学校长孙颖教授在《健康报》中撰文描述，2013 年我国前列腺癌诊疗率已达到 **63%**。考虑前列腺癌严重危及患者生命健康，且伴随着体检制度、患者教育以及诊疗设备的完善，我们预计 2025 年开始，治疗率将提升并稳定在 **85%**。

5） 鉴于“①目前市面上尚无治疗 AR-V7 阳性的抗前列腺癌药物获批上市，SR063 是首款能够满足这一空白市场的核酸药；②除去 AR-V7 阳性的患者，SR063 对阴性患者同样有效，且能够克服传统药物带来的耐药性；③对比传统疗法，SR063 能够显著延长患者的给药时间，改变目前每日口服用药的现状”，我们认为 SR063 获批上市后，会对前列腺癌用药领域造成一定的冲击。

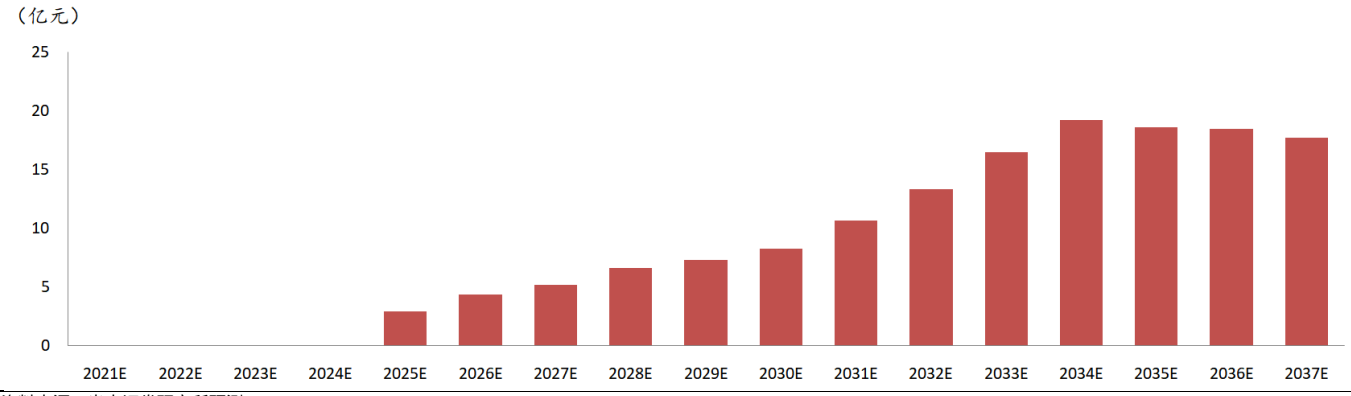
吉利德产品索非布韦（Sofosbuvir）在治疗慢性丙肝的表现与 SR063 具有可比性：①索非布韦对传统丙肝药物无法治愈的病人同样有效，这与 SR063 可治疗 AR-V7 阳性的前列腺癌患者相似；②二者都可以克服传统药物带来的耐药性；③二者都具有完全根治疾病的潜力。

因此，我们参考索非布韦的市场表现，其上市 3 年后享有将近 50%的市场占有率。我们据此保守估计 2034 年，核酸药物在 AR-V7 阳性转移性前列腺癌的渗透率有望达到 **35%**，此后将维持这一水平。

6） 国内常用的抗前列腺癌药物价格参差不齐，SR063 属于新型核酸药物，其药效强劲，能够显著延长给药时间并克服传统药物的耐药性。因此，我们对标目前治疗 mCRPC 药效较好的泽珂（醋酸阿比特龙片，年治疗费用约 200,000 元），假设 SR063 首年治疗费用为 250,000 元，并将在 2034 年下降至 **160,000 元**，在 2037 年下降至 140,000 元。

综合以上假设，我们测算用于 AR-V7 阳性转移性前列腺癌领域的核酸药物的市场规模将在 2034 年达到峰值 **19.22 亿元**。

图 43：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对 AR-V7 阳性转移性前列腺癌）



资料来源：光大证券研究所预测

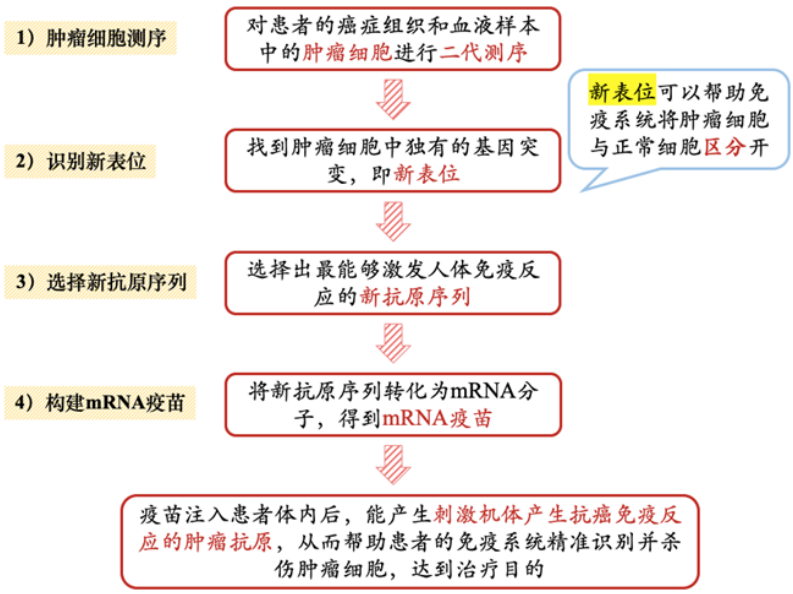
2.3.2、黑色素瘤

针对每位肿瘤患者量身定制的个体化肿瘤疫苗

肿瘤细胞常发生基因突变，因此会产生新表位，并且新表位通常只存在于肿瘤细胞中，正常细胞并没有，这些特性使其成为开发肿瘤疫苗的理想位点。

mRNA 肿瘤疫苗属于治疗性肿瘤疫苗，其本质是一段能够编码肿瘤细胞抗原蛋白的 mRNA。将其注入体内后，能够利用人体自身的合成系统合成出具有特异性的抗原蛋白，并诱导机体对抗原蛋白产生免疫应答，针对性地攻击肿瘤细胞。其中，个体化 mRNA 肿瘤疫苗在之前的基础上增加了新表位的概念，能够帮助免疫系统更精准、更高效地识别并杀伤肿瘤细胞，其操作流程为：

图 44：mRNA 个体化肿瘤疫苗操作流程



资料来源：Moderna 公司官网，光大证券研究所

在研核酸药物

免疫检查点是免疫系统中起保护作用的分子，细胞可以通过免疫检查点向 T 细胞传达信息，防止其过度激活导致机体损伤。而肿瘤细胞正是利用了免疫检查点

的特性，来抑制人体正常的免疫反应，从而逃脱免疫细胞的监视与杀伤。当 mRNA 个体化肿瘤疫苗与 PD-1/L1（免疫检查点抑制剂）联用时，可以：

- **增强免疫细胞的监视能力，高效识别肿瘤细胞；**
- **增强免疫细胞的杀伤能力，高效清除肿瘤细胞。**

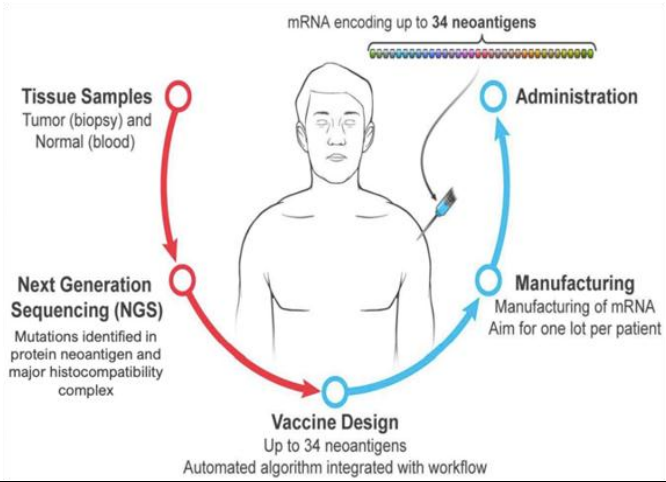
1） mRNA-4157（Moderna）

目前全球临床进展较快的 mRNA 个体化肿瘤疫苗是 Moderna 的用于治疗黑色素瘤的 mRNA-4157，处于临床 II 期。其优势在于它的算法能够基于体外测定的数据，高准确度地预测和筛选具有 TIL 高反应性的新生抗原，因此能提前设计高反应性的 mRNA 序列，极大地缩短个体化肿瘤疫苗的研发周期，并减少生产成本。

- 流程

①对患者肿瘤和血液样本中全外显子组的 DNA 和 RNA 进行测序，根据每位患者不同的 HLA 类型和肿瘤突变，使用恰当的算法选择新生抗原；②利用药物序列设计器，定制从 5'-UTR 到编码区再到 3'-UTR 的整个 mRNA 序列，再通过生信算法进一步优化该序列；③不到两小时即可生成完整的 mRNA 序列，每个个体化肿瘤疫苗包含 34 个新生抗原，由信息系统将其直接发送至生产部门进行生产，最终通过肌肉注射进入患者体内。

图 45：mRNA 个体化肿瘤疫苗 mRNA-4157 操作流程



资料来源：Moderna 公司官网，光大证券研究所

- **单药治疗适用已切除原发肿瘤的患者，联药治疗对抗转移性未切除实体瘤**

在 Moderna 披露的 I 期临床数据中：

mRNA-4157 单药治疗：主要适用于已切除实体瘤的患者，在单药治疗 8 个月后的中位随访中，有 11 例患者保持无病（共 13 例实体瘤患者参与临床）；

mRNA-4157 联合治疗：主要适用于转移性未切除的实体瘤，其联合 PD-1/L1（Keytruda）的治疗方案已在多种实体瘤的治疗中显示出巨大的抗癌潜力。

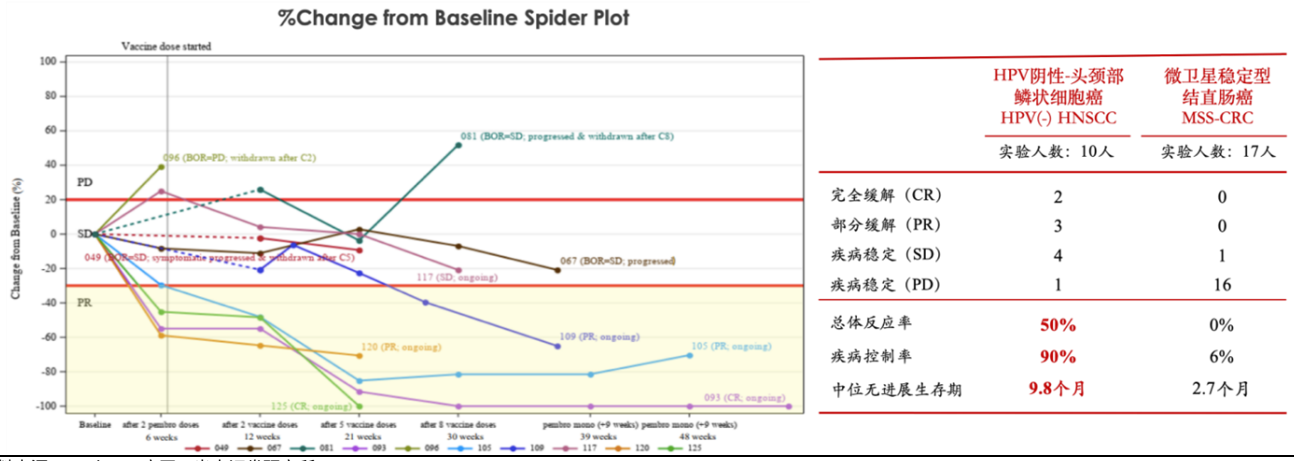
2020 年 11 月 11 日，Moderna 公布了代号为 KEYNOTE-603 的最新临床试验数据，再次证实 mRNA-4157 联合 Keytruda 确能缩小多种晚期实体肿瘤病灶，且与单独使用 PD-1 抑制剂相比，联合疗法具有明显的优势（联合治疗中位无进展生存期为 9.8 个月 vs K 药单药治疗 4.9 个月）。

表 29：mRNA-4157 个体化肿瘤疫苗全球临床试验一览表

实验代号	开始时间	实验目的	适应症	实验分组	临床实验数据	申办者	合作者
Keynote-063 临床 I 期	2017/10/13	1) 评估 mRNA-4157 单独用于切除实体瘤患者的安全性、耐受性和免疫原性； 2) 评估 mRNA-4157 与 Keytruda 联合用于不可切除实体瘤患者的安全性、耐受性和免疫原性。	实体瘤	1）单药治疗组：13 例实体瘤（包括：黑色素瘤、结肠癌和肺癌）患者在切除原发肿瘤后接受 mRNA-4157 单药治疗； 2）联药治疗组：20 例转移性未切除的实体瘤（黑色素瘤、膀胱癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌、头颈癌和子宫内膜癌）患者接受至少一剂 mRNA-4157 与 Keytruda 联合治疗。	在 8 个月后的中位随访中，结果显示： 1）单药治疗组：11 例患者保持无病； 2）联药治疗组：6 例患者对该组合有临床反应（1 例完全缓解，5 例部分缓解）；6 例患者病情稳定；8 名病情恶化。 3）不良反应与安全性：所有与治疗相关的不良事件都是可逆且轻微的；没有观察到与治疗有关的≥3 级不良事件。	Moderna	默沙东
Keynote-603 临床 I 期	-	1）评估 mRNA-4157 与 Keytruda 联合用于 HPV(-)-头颈部鳞状细胞癌患者（HPV(-) HNSCC）的安全性、耐受性和免疫原性； 2）评估 mRNA-4157 与 Keytruda 联合用于微卫星稳定型结直肠癌患者(MSS-CRC)的安全性、耐受性和免疫原性。	1)HPV(-)-头颈部鳞状细胞癌； 2)结直肠癌	1) HPV(-) HNSCC 组：10 例； 2）MSS-CRC：17 例	1) HPV(-) HNSCC 组：总缓解率为 50%，其中 2 例完全缓解、3 例部分缓解、4 例病情稳定，疾病控制率（DCR）高达 90%。与单独使用 PD-1 抑制剂相比，其中位无进展生存期(mPFS)为 9.8 个月(vs 6.4 个月)； 2）MSS-CRC：总缓解率为 0%，疾病控制率为 6%。中位无进展生存期为 2.7 个月。	Moderna	默沙东
Keynote-942 临床 II 期	2019/03/29	1)评估在完全切除皮肤黑色素瘤且复发风险高的患者中，与单独使用 Keytruda 相比，术后使用 mRNA-4157 与 Keytruda 联药治疗能否提高无复发生存率（RFS）。	黑色素瘤	暂无数据披露	暂无数据披露	Moderna	默沙东

资料来源：医药魔方，公司官网，光大证券研究所

图 46：KEYNOTE-603 最新临床试验数据



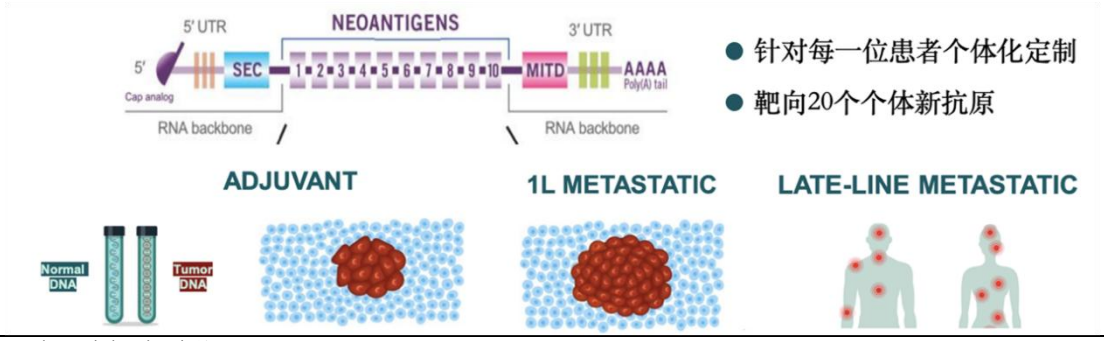
	HPV阴性-头颈部鳞状细胞癌 HPV(-) HNSCC	微卫星稳定型结直肠癌 MSS-CRC
	实验人数：10人	实验人数：17人
完全缓解（CR）	2	0
部分缓解（PR）	3	0
疾病稳定（SD）	4	1
疾病稳定（PD）	1	16
总体反应率	**50%**	0%
疾病控制率	**90%**	6%
中位无进展生存期	**9.8个月**	2.7个月

资料来源：Moderna 官网，光大证券研究所

2） BNT122/RO7198457（BioNTech）

BioNTech 的个体化定制肿瘤疫苗 BNT122 目前处于临床 II 期，已开展针对胰腺癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌以及膀胱癌等多项肿瘤在内的多项临床试验。

图 47：BioNTech 在研产品 BNT122 介绍



资料来源：BioNTech 官网，光大证券研究所

- **单药治疗：总体缓解率低，肿瘤特异性免疫反应难以转化为实质的肿瘤缩小**

从理论上，mRNA 个体化肿瘤疫苗的构想似乎可行，但其临床效果却不容乐观。2020 年 6 月 22 日，罗氏和 BioNTech 公布了 mRNA 个体化肿瘤疫苗 BNT122 的 1b 期临床结果。在 108 名患者中，尽管能诱导产生针对肿瘤抗原的特异性免疫反应，但其总体缓解率（ORR，肿瘤体积缩减 30%以上）仅为 **8%**，**1** 例完全缓解（CR），**53** 例病情稳定（SD）。

虽然 mRNA 个体化肿瘤疫苗能够诱导机体发生肿瘤特异性免疫反应，但这种免疫反应很难真正地转化为实质性的肿瘤缩小，因此单药治疗的设想被 BioNTech 放弃，转而探索其联药治疗的可能性。

- **联药治疗：疾病控制率高，有望成为未来肿瘤治疗新模式**

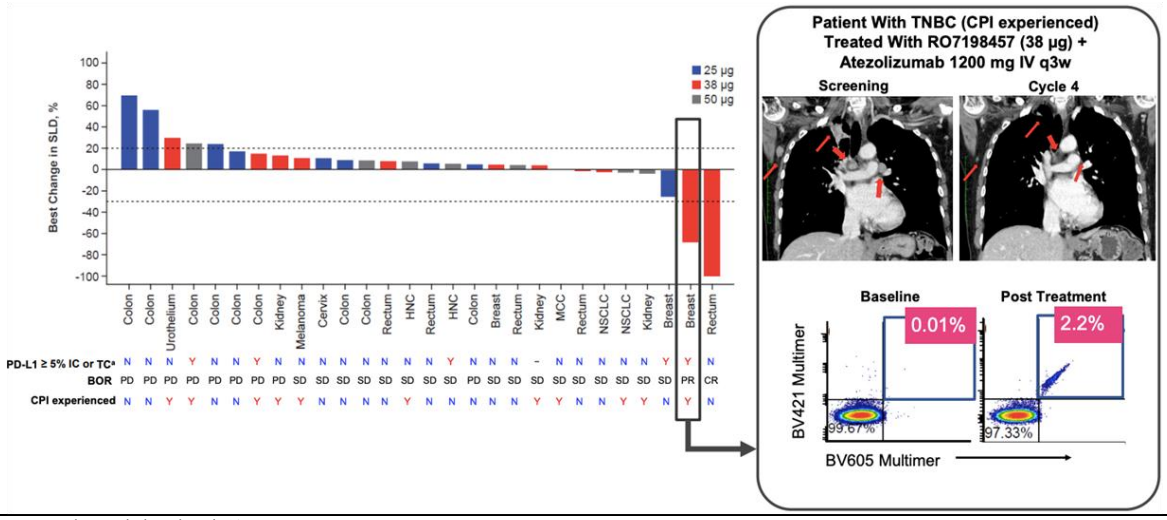
在 BNT122 临床 1b 期试验中，研究人员评估了其与 Tecentriq（阿特珠单抗）联合治疗局部晚期或转移性肿瘤的安全性和有效性。结果显示，患者均具有良好的耐受性，且其中一位三阴乳腺癌患者出现完全缓解，在接受疫苗后体内新抗原特异性 T 细胞的数量提升至 2.2%，证明使用 BNT122 结合 PD-L1 能够产生良好的肿瘤特异性免疫反应。目前罗氏基因泰克与 BioNTech 启动了 BNT122 联合 Keytruda（帕博利珠单抗）用于治疗一线黑色素瘤的 II 期试验。

表 30：BNT122（RO7198457）个体化肿瘤疫苗全球临床试验一览表

NCT 号	登记时间	实验概述	适应症	临床实验数据	申办者	合作者
NCT03289962 临床 Ia 期	2017/09/19	1）评估 RO7198457 单药治疗局部晚期或转移性肿瘤患者的安全性和药代动力学； 2）共纳入 31 名患者，剂量范围为 25-100ug；最常见的肿瘤类型为 HR+/HER2+乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌；大多数入选患者肿瘤中 PD-L1 表达水平较低。	1）黑色素瘤；2）非小细胞肺癌；3）膀胱癌；4）结直肠癌；5）三阴性乳腺癌；6）肾癌；7）头颈癌；8）其他实体癌	1）在 86%患者的外周血中观察到新抗原特异性 T 细胞反应； 2）在经过肿瘤评估的 26 名患者中，1 例完全缓解（CR），12 例病情稳定（SD）。	基因泰克	BioNTech
NCT03289962 临床 Ib 期	2017/09/19	1）评估 RO7198457 与 Tecentriq 联合治疗局部晚期或转移性肿瘤患者的安全性和药代动力学； 2）共纳入 132 名患者，剂量范围为 15-50μg，大多数入选患者肿瘤中 PD-L1 表达水平较低。	1）黑色素瘤；2）非小细胞肺癌；3）膀胱癌；4）结直肠癌；5）三阴性乳腺癌；6）肾癌；7）头颈癌；8）其他实体癌	1）在经过肿瘤评估的 108 名患者中，1 例完全缓解（CR，0.9%），8 例部分缓解（PR，7.4%）53 例病情稳定（SD，49.1%）	基因泰克	BioNTech
NCT03815058 临床 II 期	2019/01/07	1）与单独使用 Keytruda 相比，评估 RO7198457 联合 Keytruda 治疗先前未经治疗的晚期黑色素瘤患者的疗效、安全性以及药代动力学。	黑色素瘤	暂无数据披露	基因泰克	BioNTech

资料来源：医药魔方，公司官网，光大证券研究所

图 48：BNT122（RO7198457）临床 I 期试验数据



资料来源：BioNTech 官网，光大证券研究所

个体化肿瘤疫苗针对黑色素瘤的市场空间

大量临床数据表明，个体化肿瘤疫苗与免疫检查点抑制剂之间具有一定的协同作用，此外 mRNA 肿瘤疫苗单药治疗的效果并不理想，因此 Moderna 和 BioNTech 纷纷选择将个体化肿瘤疫苗结合 PD-1 抑制剂以联药策略开展 II 期临床试验，以期早日攻克黑色素瘤。

根据目前药物研发进度及疾病市场情况，我们对未来治疗黑色素瘤的核酸药物在中国的市场规模进行测算。

关键假设：

1） 目前两款针对黑色素瘤的核酸药均处于临床 II 期，其中 BNT122（RO7198457）计划于 2022 年进入临床 III 期、mRNA-4157 于 2024 年完成 II 期实验。因此，我们预计首个用于治疗黑色素瘤的核酸药物将于 **2025 年**正式获批上市。

2） 《中国黑色素瘤患者行为现状调研白皮书》（中国临床肿瘤学会）于 2021 年 9 月在中国临床肿瘤学会年会上正式发布。数据显示，因黑色素瘤患者对疾病的认知程度不足，导致其新发病患者数增长率维持在 3%~5%。由于黑色素瘤为黑色素细胞恶变而来的一种高度恶性肿瘤，因此一经确诊，我们预计约 **75%**的患者会立刻进行治疗，随着患者教育、精准诊断、规范治疗的提升，我们预测在 2034 年治疗率将达到 **84%**，并选择以 **3%**的年增长率来保守估计患者数量。

3） 由于治疗黑色素瘤的核酸疗法是 mRNA 个体化肿瘤疫苗与 PD-1 抑制剂的联合策略，且两款临床进度最快的核酸疫苗均与罗氏的 Keytruda 联用，因此，①借助 Keytruda 在中国市场已有的知名度和患者人群；②罗氏强大的市场推广能力；③联药治疗方案出色的疗效，随着上市时间的延长，将对现有的治疗手段造成巨大冲击。

参考 Keytruda 在 2018 年的销售额 71.7 亿美元，占全球 PD-1/ PD-L1 单抗市场份额的 44%，我们保守预计 2034 年 mRNA 个体化肿瘤疫苗的渗透率有望达到峰值 **30%**，此后将维持这一水平。

4） 目前治疗黑色素瘤的一线药品大多是 PD-1 抑制剂，其中年治疗费用最高的是 Keytruda（援助方案后，年均治疗费用 32.25 万元）、最低的是拓益（援助方案后，年均治疗费用 10.08 万元）。鉴于 mRNA 个体化肿瘤疫苗属于联药策略且联用药物 Keytruda 本身费用较高，我们假设其上市首年的年治疗费用为 **150,000 元**，并将在 2034 年下降至 **90,000 元**，在 2037 年下降至 60,000 元。

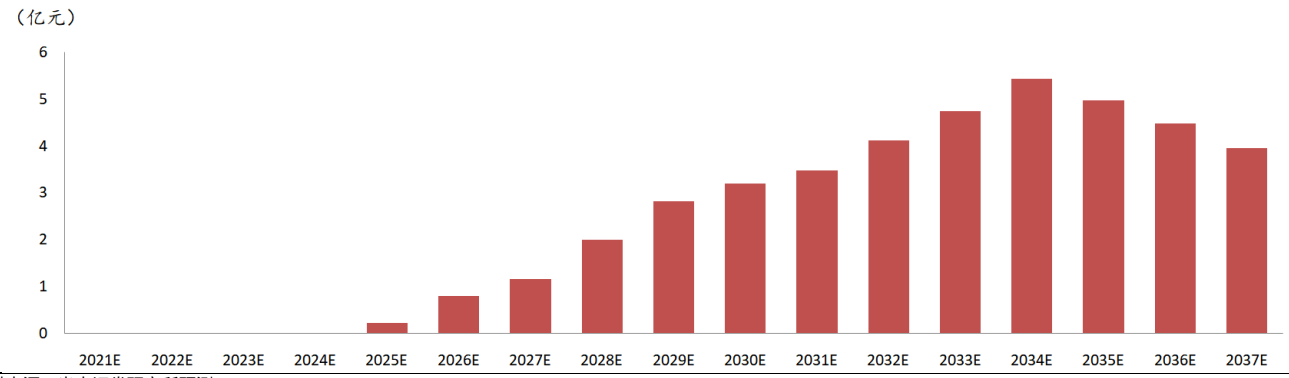
表 31：中国药监局批准 PD-1 药物（用于治疗黑色素瘤）的年治疗费用对比

药品名	公司	获批时间	中国零售价	用法用量	援助方案(PAP 方案)	PAP 后，首年治疗费用/元
欧狄沃/纳武利尤单抗	百时美施贵宝	2018/06	100mg：9,260 元 40mg：4,591 元	3mg/kg 2 周/次 静脉注射	1）低收入患者（买 6 赠 7）：在连续接受 6 次欧狄沃®治疗后（单次使用剂量为 3mg/kg，每两周一次，需在 3 个月完成），可获得后续最多 7 次治疗的免费药品援助； 2）低保患者：可获得最多两年的药品援助。	222,240
可瑞达/帕博利珠单抗	默沙东	2018/07	100mg：17,918 元	2mg/kg 3 周/次 静脉注射	1）低收入患者（买 3 赠 3）：每自行使用 3 个疗程的可瑞达®治疗，可援助其 3 个疗程，赠药最多不超过 24 个月； 2）低保患者可获得最多不超过 24 个月用量的可瑞达。	322,524
拓益/特瑞普利单抗	君实生物	2018/12	240mg：7,200 元	3mg/kg 2 周/次 静脉注射	1）低收入患者（买 4 赠 4）：每首次自行使用四个周期（4 支）的拓益®治疗，可在定点项目药房领取四个周期的援助。受助患者可以多次申请援助。	100,800

资料来源：君实生物招股说明书，光大证券研究所　　注：截至 2020 年 1 月 31 日

综合以上假设，我们测算治疗黑色素瘤核酸药物的市场规模将在 2034 年达到峰值 **5.43 亿元**。

图 49：核酸药 2021-2037 年销售额预测（针对黑色素瘤）



资料来源：光大证券研究所预测

2.4、 罕见病：独特作用通路，持续扩容更多适应症

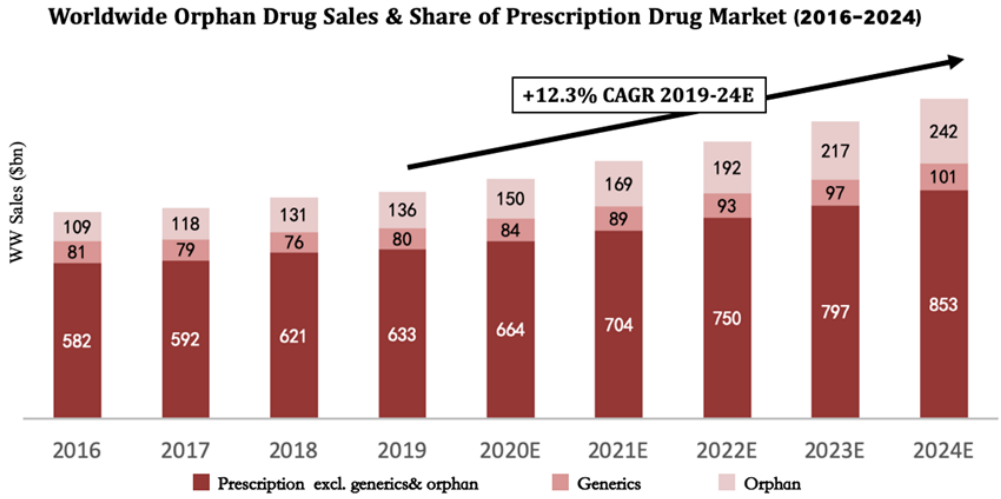
孤儿药（Ophan Drug）是指用于预防、治疗、诊断罕见病的药品，而罕见病是一类发病率极低的疾病的总称，又称“孤儿病”。根据世界卫生组织的定义，患病人数占总人口 0.65‰～1‰的疾病即可被定义为罕见病。

1） 罕见病市场潜力巨大，利好政策陆续出台将加速释放国内空间

2019 年，医药市场调研机构 Evaluate Pharma 于《Orphan DrugReport 2019》中指出，2018 年全球罕见病市场为 1310 亿美元，并且在未来 6 年（2019E ~

2024E）将以 12.3%的年复合增长率快速增长，其增速是同时期非罕见病市场增速（6%）的 2 倍，于 2024 年将达到 **2420 亿美元**，市场空间巨大。

图 50：全球罕见病市场测算（2016 年~2024 年（估计））



资料来源：《Orphan DrugReport 2019》，Evaluate Pharma 预测，光大证券研究所

国内人口基数庞大滋生了巨大的罕见病患者群体，2018 年 5 月国家卫健委公布了第一批罕见病目录，其一共收录 121 种罕见病。根据《北京日报》报道，这 121 种罕见病影响了约 300 万名中国患者，市场存在大量未被满足的需求。近几年来国家陆续推出多项政策，助力解决罕见病患者的切实用药需求，加速释放孤儿药市场空间。

表 32：有关罕见病药物审评、审批政策汇总

时间	发文单位	文件名	内容
2013 年	国家食品药品监督管理局	《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见》	一、进一步加快创新药物审评 (一)鼓励以临床价值为导向的药物创新。创新药物研发和审评应以临床价值为导向，既关注物质基础的新颖性和原创性，更应重视临床价值的评判。对重大疾病、**罕见病**、老年人和儿童疾病具有更好治疗作用、具有自主知识产权和列入国家科技计划重大专项的创新药物注册申请等，给予加快审评。 二、实行部分仿制药优先审评 (四)确立仿制药优先审评领域。针对仿制药注册申请，属于临床供应不足、市场竞争不充分、影响公众用药可及性和可负担性的药品，儿童用药、**罕见病**用药等特殊人群用药，以及其他经上市价值评估确认为临床急需的药品，实行优先审评。
2015 年	国务院	《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》	(八)加快创新药审评审批。加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、**罕见病**等疾病的创新药。
2015 年	国家食品药品监督管理局	《国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告》	七、加快临床急需等药品的审批 符合下列条件之一的，实行单独排队，加快审评审批。 (一)防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病和**罕见病**等疾病的创新药注册申请
2016 年	国家食品药品监督管理局	《医疗器械优先审批程序》	第二条国家食品药品监督管理总局对符合下列条件之一的境内第三类和进口第二类、第三类医疗器械注册申请实施优先审批： (一)符合下列情形之一的医疗器械： 1.诊断或者治疗**罕见病** 第三条对于本程序第二条第(一)、(二)项情形，需要按照本程序优先审批的，申请人应当向国家食品药品监督管理总局提出优先审批申请。 第四条对于符合本程序第二条第(一)、(二) 项情形的，申请入应当在提交医疗器械注册申请时一并提交医疗器械优先审批申请表(见附 1) 。 第六条对于本程序第二条第(一)项情形的医疗器械优先审批申请以及其他应当优先审批的医疗器械，器审中心每月集中组织专家论证审核，出具审核意见。经专家论证需要优先审批的，拟定予以优先审批。

2017 年	国务院	《“十三五”国家药品安全规划》	(二)深化药品医疗器械审评审批制度改革；对防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、**罕见病**等疾病的临床急需药品，实行优先审评审批。
2017 年	中共中央办公厅、国务院办公厅	《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》	(十)支持**罕见病**治疗药品医疗器械研发。国家卫生计生委或由其委托有关行业协(学)会公布罕见病目录，建立罕见病患者登记制度。罕见病治疗药品医疗器械注册申请人可提出减免临床试验的申请。对境外已批准上市的罕见病治疗药品医疗器械，可附带条件批准上市。
2017 年	国家食品药品监督管理局	《总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》	二、优先审评审批的程序(三)审评。1.新药临床试验申请。对于**罕见病**或其他特殊病种，可以在申报临床试验时提出减少临床试验病例数或者免做临床试验的申请。
2017 年	国家食品药品监督管理局	《临床急需药品有条件批准上市的技术指南(征求意见稿》	对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的,可以附条件批准。包括：境外已批准上市的**罕见病**治疗药品。
2018 年	国家卫生健康委员会等	《第一批罕见病》	该目录根据我国人口疾病罹患情况、医疗技术水平、疾病负担和保障水平等，参考国际经验，由不同领域权威专家按照一定工作程序遴选产生。共涉及 121 种疾病。
2018 年	国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会	《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》	一、进一步落实药品优先审评审批工作机制，对防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及**罕见病**药品，国家食品药品监督管理总局药品审评中心(以下简称药审中心)建立与申请人之间的沟通交流机制，加强对药品研发的指导,对纳入优先审评审批范围的注册申请,审评、检查、审批等各环节优先配置资源，加快审评审批。 二、对于境外已上市的防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及**罕见病**药品，进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的，可以提交境外取得的临床试验数据直接申报药品上市注册申请。对于本公告发布前已受理并提出减免临床试验的上述进口药品临床试验申请，符合《药品注册管理办法》及相关文件要求的，可以直接批准进口。
2019 年	第十三届全国人大常委会	新修订《药品管理法》	第 16 条国家支持以临床价值为导向、对人的疾病具有明确或者特殊疗效的药物创新，鼓励具有新的治疗机理、治疗严重危及生命的疾病或者罕见病、对人体具有多靶向系统性调节干预功能等的新药研制，推动药品技术进步。 第 96 条国家鼓励短缺药品的研制和生产，对临床急需的短缺药品、防治重大传染病和**罕见病**等疾病的新药予以优先审评审批。
2019 年	国家市场监督管理总局	《药品注册管理办法(征求意见稿》	第四章药品加快上市注册/第三节优先审评审批程序 第七十三条(优先范围) 药品上市注册申请时，以下具有明显临床价值的药品，可申请进入优先审评审批程序：(三) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和**罕见病**等疾病的创新药和改良型新药；第七十五条(支持政策) 对纳入优先审评审批程序的药品上市注册申请,给予以下政策支持：(二) 临床急需的境外已上市的罕见病药品审评时限 60 个工作日； 第八章工作时限/第一百零四条(审评) 药品注册审评时限，按照以下规定执行：(二)药品上市注册申请审评时限为 200 个工作日，其中获准进入优先审评程序的审评时限为 120 个工作日,临床急需境外已上市**罕见病**用药获准进入优先审评程序的审评时限为 60 个工作日。
2019 年	国家药品监督管理局药品审评中心	《临床急需药品附条件批准上市技术指导原则(征求意见稿)》	二、附条件批准上市的基本条件 (一)符合以下情形的临床急需药物，可申请附条件批准: 2.治疗**罕见病**的临床急需药品，境外已批准上市或境内已有临床数据显示其疗效并能预测其临床获益的。

资料来源：医药魔方，中国政府网，光大证券研究所

2） 有效治疗方案稀缺，亟待开发的医疗产业新蓝海

目前，国际确认的罕见病有 7000 余种，约占人类疾病数的 10%，但与其相关的治疗药物只有 400 余种成功获批上市。此外，在国内上市的孤儿药仅 60 种，共覆盖 26 种罕见病适应症，因此国内罕见病领域存在巨大的未被满足的需求，属于医疗产业中亟待开发的蓝海领域。

表 33：我国已上市且被纳入医保目录的罕见病药物

适应症	药品名	国家医保目录纳入状态
21 -羟化酶缺乏症	醋酸氢化可的松	甲类
肌姜缩侧索硬化	利鲁唑片	乙类
先天性肾上腺发育不良	醋酸氢化可的松	甲类

全身型重症肌无力	溴吡斯的明片	甲类
血友病	醋酸去氨加压素注射液	甲类
	人凝血酶原复合物	乙类
	人凝血因子 VIII	甲类
	重组人凝血因子 VIII	乙类
	注射用重组人凝血因子 IX	
	注射用重组入凝血因子 VIIa	2017 年谈判纳入乙类
肝豆状核变性	青霉胺片	甲类
遗传性血管性水肿	达那唑胶囊	乙类
纯合子家族性高胆固醇血症	瑞舒伐他汀钙片	乙类
	依折麦布片	
特发性低促性腺激素性性腺功能减退症	注射用戈那瑞林	乙类
	注射用绒促性素	甲类
特发性肺纤维化	吡非尼酮胶囊	乙类
卡尔曼综合征	注射用戈那瑞林	乙类
	注射用绒促性素	甲类
多发性硬化	巴氯芬片	乙类
	重组人干扰素 β-1b	2017 年谈判纳入乙类目录，2019 年续约失败
	特立氟胺片	2019 年谈判纳入乙类
新生儿糖尿病	甘精胰岛素	乙类
	德谷胰岛素	乙类，2019 年新增
	地特胰岛素	乙类
	格列本脲片	甲类
帕金森病(青年型、早发型)	左旋多巴/卡比多巴控释片	乙类
	复方卡比多巴片	
	屈昔多巴胶囊	
	盐酸金刚烷胺片	甲类
	盐酸罗匹尼罗缓释片	乙类
	盐酸罗匹尼罗片	
	盐酸普拉克索缓释片	
	盐酸普拉克索片	
	盐酸司来吉兰片	
	左旋多巴片	甲类
	甲磺酸雷沙吉兰片	乙类，2019 年新增
	恩他卡朋双多巴片	
原发性联合免疫缺陷	静注人免疫球蛋白(pH4)	乙类
谷固醇血症	依折麦布片	乙类
结节性硬化症	依维莫司片	2017 年谈判纳入乙类
X-连锁无丙种球蛋白血症	静注人免疫球蛋白(pH4)	乙类
视网膜母细胞瘤	替尼泊苷注射液	乙类
菜伦氏综合征	重组人生长激素	乙类
原发性肉碱缺乏症	左卡尼汀口服液	乙类，2019 年新增剂型
肢端肥大症	注射用醋酸奥曲肽微球	乙类，2019 年新增
全身型幼年特发性关节炎	托珠单抗注射液	乙类 2019 年新增
肺动脉高压	司来帕格片	2019 年谈判纳入乙类目录
	波生坦片	
	利奥西呱片	

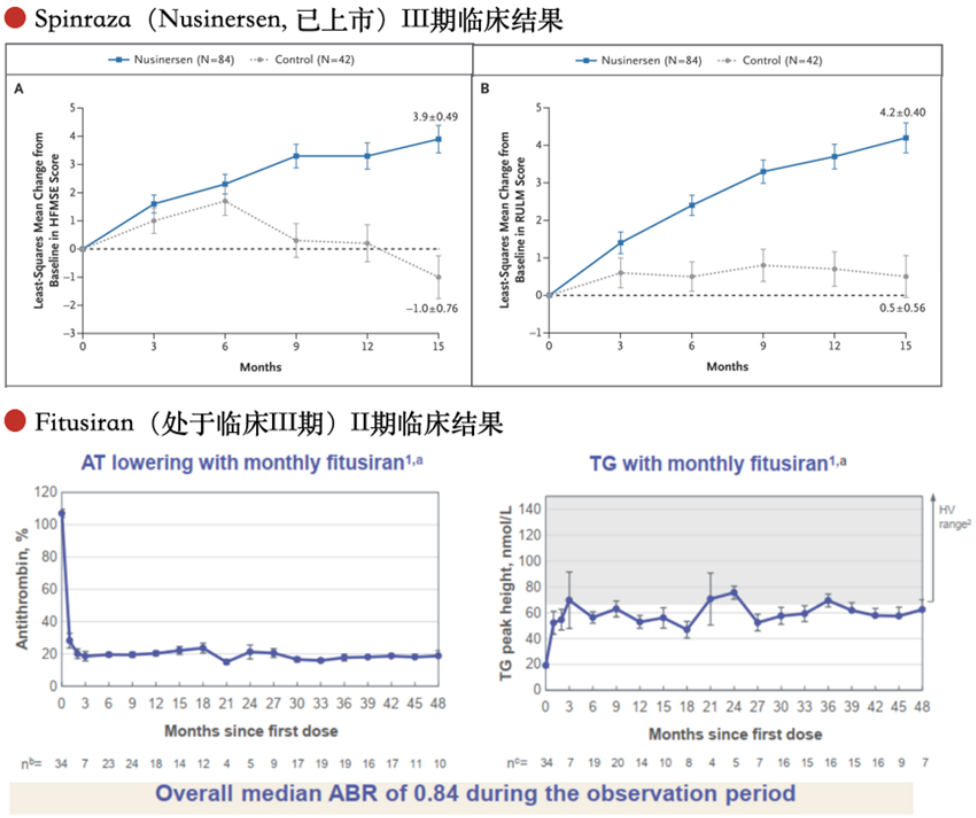
	马昔腾坦片	
C 型尼曼匹克病	麦格司他胶囊	2019 年谈判纳入乙类
因需要长期输血而引致铁质积聚的患者	地拉罗司分散片	2019 年谈判纳入乙类

资料来源：医药魔方，中国政府网，光大证券研究所

3） 核酸药物对基因罕见病拥有极大的应用潜能，未来将持续拓展更多适应症

在众多类型的治疗方案中，核酸药物因其能在 mRNA 水平上调控基因表达，具有特异性强、设计简便、靶点丰富以及药效持久等特点，尤其适合治疗与基因相关的罕见病。例如，RNA 干扰可以通过利用特定的递送技术将一段 21 个碱基对左右的双链小核酸分子导入靶细胞，在 mRNA 水平上关闭靶基因（致病基因）的表达，致使该基因沉默，从而实现对病人的基因治疗。

图 51：治疗罕见病的核酸药物临床效果显著



资料来源：《Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy》（Eugenio Mercuri, M.D.等），光大证券研究所

从已上市核酸药物的适应症占比来看，其治疗领域绝大部分都是罕见病，如脊髓性肌萎缩症、杜氏肌营养不良以及高胆固醇血症等。随着基因测序以及化学修饰技术的成熟、递送技术的革新，未来核酸药物将持续拓展更多的适应症，深入影响罕见病的治疗。

表 34：治疗罕见病的已上市核酸药物汇总

公司	通用名	商品名	药物类型	适应症	获批时间
Ionis	Fomivirsen	Vitravene	ASO	巨细胞病毒视网膜炎	1998（美国）
Ionis	Mipomersen	Kynamro	ASO	纯合子家族性高胆固醇血症	2013（美国）
Ionis	Nusinersen	Spinraza	ASO	脊髓性肌萎缩症	2016/12/23（美国） 2019/02/22（中国）
Ionis	Inotersen	Tegsedi	ASO	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病变	2018/10/05（美国）
Ionis	Volanesorsen	Waylivra	ASO	家族性乳糜微粒血症综合征	2019/02/19（欧洲）

Sarepta	Eteplirsen	Exondys 51	ASO	杜氏肌营养不良	2016/09/09（美国）
Sarepta	Golodirsen	Vyondys 53	ASO	杜氏肌营养不良	2019/12/12（美国）
Sarepta	Viltolarsen	Viltepso	ASO	杜氏肌营养不良	2020/08/12（美国）
Alnylam	Patisiran	Onpattro	siRNA	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病变	2018/08/10（美国） 2018/08/27（欧洲）
Alnylam	Givosiran	Givlaari	siRNA	急性肝卟啉症	2019/11/20（美国）
Alnylam	Lumasiran	Oxlumo	siRNA	I 型原发性高草酸尿症（PH1）	2020/11/24（美国） 2020/11/19（欧洲）
Alnylam	Inclisiran	Leqvio	siRNA	高胆固醇血症及混合性血脂异常	2020/12/11（欧洲）

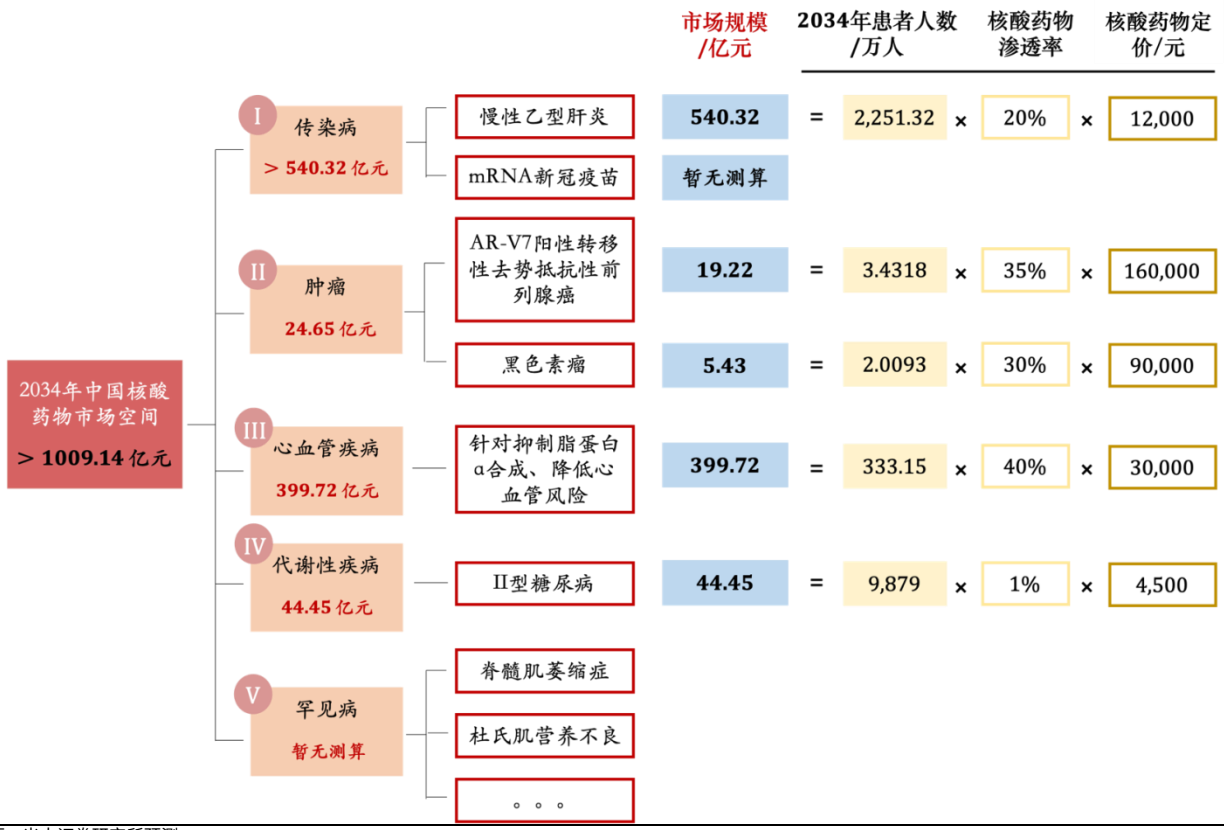
资料来源：医药魔方，光大证券研究所

由于我国各罕见病适应症人数模糊，报销支付机制尚不完善，因此目前难以对国内罕见病的核酸药物市场空间进行测算。但鉴于我国庞大的人口基数以及罕见病领域存在未被满足的巨大需求，随着相关鼓励政策的落地、罕见病用药保障机制的完善，核酸药物的市场空间有望持续扩容。

2.5、 立足传染病、慢性病与肿瘤，千亿市场未来可期

综合传染病、慢性病、肿瘤三大领域，累计共 5 种适应症的测算，除去 mRNA 新冠疫苗以及罕见病核酸药物，我们认为 **2034 年**国内核酸药物的市场规模约为 **1009 亿元**。

图 52：2034 年国内核酸药物市场规模测算



资料来源：光大证券研究所预测

3、 海外先锋，开疆扩土掀起核酸药物研发热潮

随新冠疫情走进视野，制药巨头正积极布局核酸药领域。

在疫情防控需求的拉动下，本处于实验室研究阶段的核酸药物被快速提上商业化的日程，最终成功缓解了新冠病毒带来的巨大生存压力，并一举改写了制药巨头们现有的竞争格局。目前，风险偏好较低的跨国药企陆续通过授权引进、共同开发以及共享商业化权益等多种合作方式与前期耕耘的生物科技公司进行合作，以期快速进入核酸药物领域，把握机遇，同时大药企的加入也将共同推动核酸药物市场的加速发展。

表 35：针对核酸药物国外合作情况

药物类型	公布时间	核酸药企	合作企业	合作内容	支付情况
反义核酸 ASO	2016/01	Ionis	Biogen	**Tofersen**：介导超氧化物歧化酶 1 (SOD1) mRNA 的降解，从而减少 SOD1 蛋白的合成，治疗 SOD1 突变所致的肌萎缩侧索硬化 (ALS)； IONIS-C9Rx*：靶向 TDP-43，治疗 C9ORF72 相关 ALS 成年患者	未披露
	2017/01	Ionis	诺华	**Pelacarsen**：靶向载脂蛋白 A（ApoA），可减少脂蛋白 a 的表达，从而降低心血管疾病的风险	未披露
	2018/03	Ionis	罗氏	**Tominersen**：抑制 HTT 的 mRNA，从而降低突变亨廷顿蛋白的浓度，治疗亨廷顿舞蹈症	未披露
	2018/10	Ionis	罗氏	**IONIS-FB-LRx**：治疗补体介导的疾病，首个适应症将针对罹患地理萎缩的患者，这是干性年龄相关性黄斑变性的晚期阶段	1）7500 万美元预付款； 2）6.84 亿美元开发、监管和推广里程碑付款和许可费用；
	2019/02	Ionis	辉瑞	**Vupanorsen**：靶向肝脏血管生成素样蛋白 3（ANGPTL3），用于降低心血管疾病风险和严重高甘油三酯血症	1）2.5 亿美元预付款； 2）13 亿美元的里程碑付款。
	2019/08	Ionis	GSK	**IONIS-HBVRx**：降低跟乙肝病毒感染和复制相关的病毒蛋白，包括乙肝表面抗原（HBsAg），治疗慢性乙型肝炎	1）2500 万美元许可费 2）2.37 亿美元里程碑付款
	2019/12	Ionis	Biogen	**IONIS-MAPTRx***：减少中枢神经系统中微管相关蛋白 tau 的产生，用于治疗阿尔茨海默氏症	1）4500 万美元预付款； 2）1.55 亿美元的里程碑付款。
	2020/11	Ionis	阿斯利康	**ION449**：靶向 PCSK9，在 1 期临床试验中显著降低患者的 PCSK9 水平和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平； **ION839**：抑制含 Patatin 样磷脂酶域蛋白 3（PNPLA3）生成，用于治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）	1）3000 万美元许可费用； 2）3 亿美元的里程碑付款和净销售额的特许权使用费。
RNA 干扰 siRNA	2017/10	Alnylam	Vir Biotechnology	**ALN-HBV（VIR-2218）**：用于慢性 HBV 感染的治疗	1）10 亿美元里程碑付款
	2018/10	Arrowhead	杨森	**ARO-HBV**：第三代针对乙肝病毒的皮下注射用 siRNA 药物	1）1.75 亿美元预付款； 2）16 亿美元里程碑付款。
	2019/03	Alnylam	诺华	**Inclisiran（商品名 Leqvio）**：关闭 PCSK9 的生成，从而降低 LDL-C（低密度脂蛋白胆固醇）水平，并有助于改善动脉粥样硬化患者的预后心血管疾病（ASCVD）	未披露
	2019/04	Alnylam	再生元	**Cemdisiran**：靶向补体途径的 C5 组分,用于治疗补体介导的疾病	1）4 亿美元现金，同时以每股 90 美元收购 4 亿美元 ALNY 股票； 2）2 亿美元里程碑付款。
	2019/12	Alnylam	赛诺菲	**Fitusiran**：靶向编码抗凝血酶的 mRNA，降低 AT 的产生，从而改变患者体内抗凝血和凝血因子之间的平衡，恢复止血和预防出血事件的发生	未披露
	2020/08	Alnylam	再生元	**ALN-HSD**：针对 HSD17B13，用于治疗非酒精性脂肪性肝炎	未披露

	2020/10	Arrowhead	武田制药	**ARO-AAT**：减少突变 α-1 抗胰蛋白酶蛋白的产生，治疗 α-1 抗胰蛋白酶相关肝病（AATLD）	1）3 亿美元预付款； 2）7.4 亿美元潜在开发、监管和商业里程碑付款。
	2021/06	Arrowhead	Horizon Therapeutics	**ARO-XDH**：通过降低黄嘌呤脱氢酶的水平，降低痛风患者中尿酸的产生，治疗对当前疗法没有应答，症状失控的痛风患者	1）4000 万美元预付款； 2）6.6 亿美元潜在开发、监管和商业里程碑付款。
mRNA 疫苗	2013/03	Moderna	阿斯利康	布局心脏代谢疾病、癌症 mRNA 肿瘤免疫疗法	1）24 亿美元预付款； 2）18 亿美元里程碑付款。
	2015/01	Moderna	默沙东	传染病 mRNA 疫苗	1）5000 万美元预付款； 2）5000 万美元股权投资换取 5 种候选产品的商业化权力。
	2016/06	Moderna	默沙东	个体化 mRNA 肿瘤疫苗	1）2 亿美元预付款。
	2016/07	Moderna	Vertex	纠正功能失调的囊性纤维化跨膜转导调节蛋白(CFTR),根治肺囊性纤维化	1）0 4 亿美元预付款； 2）2.75 亿美元里程碑付款。
	2017/05	BioNTech	礼来	开发新型肿瘤靶标及其对应的 TCR(T 细胞受体)	1）3000 万美元签署费； 2）3000 万美元的投资和后续每条管线最多 3 亿美元的里程碑付款。
	2017/11	BioNTech	赛诺菲	发现和开发五种潜在的 mRNA 肿瘤免疫疗法	1）6000 万美元前期和早期里程碑付款； 2）为每种产品的开发支付最多 3 亿美元的里程碑付款。
	2018/05	BioNTech	拜耳	开发针对动物健康的新一代 mRNA 疫苗和药物	未披露
	2018/09	BioNTech	基因泰克	开发特异性新表位的个体化 mRNA 肿瘤疫苗	1）预先支付 3.1 亿美元
	2020/08	BioNTech	辉瑞	共同开发新冠病毒候选疫苗	1）1.85 亿美元预付款； 2）5.63 亿美元阶段性付款。

资料来源：公司官网，医药魔方，光大证券研究所　　截至 2021 年 12 月 10 日

3.1、 把握机遇，Big Pharma 积极转型布局核酸领域

新冠疫情发生后，老牌制药巨头辉瑞凭借与 BioNTech 合作的新冠疫苗 BNT162b2 实现业绩高速增长，扭转前期劣势重回龙头地位，同时，BNT162b2 也成为了辉瑞历史上销售额最高、增长最快的产品。新技术带来新挑战，更催生了新市场，目前 Big Pharma 们开始积极转型布局核酸药物领域，并更加倚仗前沿技术和创新药物为业绩带来新的、更强劲的驱动力。

3.1.1、辉瑞：凭借 mRNA 新冠疫苗，重回制药板块全球第一

2020 年 12 月首款 mRNA 疫苗 BNT162b2（新冠疫苗）紧急获批上市，该产品一经问世便改写了整个疫苗领域的竞争格局。辉瑞也因 mRNA 新冠疫苗拥有了新的利润增长点，2021 年上半年成功重回全球制药板块营收第一。

1） 两款 mRNA 新冠疫苗跻身 2021H1 全球畅销药 top5

辉瑞/BioNTech 的新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 今年上半年销售额达 113 亿美元，登顶上半年全球畅销药排行榜，超越 Humira 成为史上销售额最高的药物已无悬念。另一款来自 Moderna 的 mRNA 疫苗 mRNA-1273 同样挤进榜内，以 59 亿美元的销售额位列第五。

表 36：2021 H1 全球畅销药 TOP 10

排名	药品名	企业名	适应症	2020 年销售额/亿美元	2021 年 H1 销售额/亿美元
1	**BNT162b2**	**辉瑞/BioNTech**	**新冠肺炎**	**1.8**	**113.0**
2	Humira	艾伯维/卫材	类风湿性关节炎	198.3	99.4
3	Keytruda	默沙东	癌症	143.8	80.8
4	Revlimid	百时美施贵宝	多发性骨髓瘤	121.1	61.5
5	**mRNA-1273**	**Moderna**	**新冠肺炎**	**0.0**	**59.3**
6	Eliquis	百时美施贵宝/辉瑞	抗凝血	91.7	56.8
7	Imbruvica	强生/艾伯维	癌症	84.3	48.9
8	Stelara	强生/田边三菱	银屑病/溃疡性结肠炎	79.5	44.2
9	Opdivo	百时美施贵宝/小野	癌症	78	41.3
10	Biktarvy	吉利德	HIV	72.6	38.2

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

2） 得益于 BNT162b2 的销售增长，辉瑞以 2021H1 的 335 亿美元营收重回制药板块全球第一

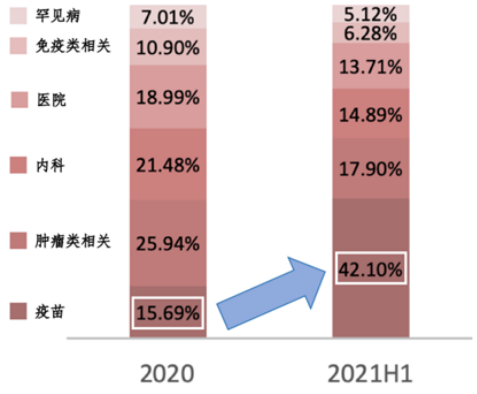
辉瑞 2021 H1 总收入为 **335 亿美元**（**+68%**），其中疫苗板块收入为 **141 亿美元**，比葛兰素史克 2020 年全年的疫苗营收高出近 50 亿美元。目前，辉瑞总营收位居全球药企**第三**，制药板块收入为全球**第一**。受新冠疫苗大量需求的拉动，辉瑞疫苗业务收入占比从 15.69%（2020 年）增长至 **42.10%**（2021H1）。其中，BNT162b2 向辉瑞贡献了约 **71%**的疫苗业务收入，超越 13 价肺炎球菌结合疫苗 Prevanar 13，成为辉瑞最热门产品。可见新冠 mRNA 疫苗的问世改写了辉瑞的业务结构，同时也彻底改变了全球疫苗行业的竞争格局，助力辉瑞跃居全球疫苗领域第一。

表 37：2021 年 H1 全球药企营收排名

排名	公司	2021 年 H1 营收/亿美元	同比增长	2021 年 H1 制药板块营收/亿美元	销售额增幅较快的产品
1	强生	456.3	16.9%	248.0	Darzalex、Tremfya、Erleada
2	罗氏	338.5	8.0%	239.2	Ocrevus、Tecentriq、Hemlibra
3	**辉瑞**	**335.0**	**68.0%**	**335.0**	**BNT162b2、Vyndamax、Inlyta**
4	拜耳	274.3	1.2%	104.8	Eylea、Mirena、Kyleena
5	艾伯维	269.7	12.0%	269.7	Verzenio、Tyvyt、Emgality
6	诺华	253.7	7.0%	253.7	Zolgensma、Entresto、Kisqali
7	百时美施贵宝	227.8	9.0%	227.8	Eliquis、Yervoy、Inrebic
8	默沙东	220.3	12.0%	192.2	Lynparza、Bridion、Prevymis
9	葛兰素史克	219.9	15.0%	112.6	Trelegy Ellipta、Bexsero、Menveo
10	赛诺菲	205.7	0.9%	156.9	Sarclisa、Libtayo、Menactra
11	武田	157.0	9.3%	157.0	Alofisel、Amitiza、Takecab
12	阿斯利康	155.4	23.1%	155.4	Calquence、Enhertu、Farxiga
13	礼来	135.5	19.0%	135.5	Emgality、Tyvyt、Verzenio
14	吉利德	126.4	18.2%	126.4	Veklury、Yescarta、Trodelvy
15	安进	124.3	0.5%	124.3	阿达木单抗

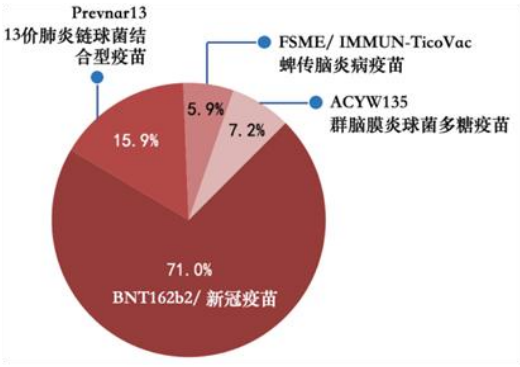
资料来源：各公司财报，光大证券研究所

图 53：2020 年~2021 年 H1 辉瑞营业收入占比变化情况



资料来源：辉瑞财报，光大证券研究所

图 54：2020 年~2021 年 H1 辉瑞疫苗领域收入占比情况



资料来源：辉瑞财报，光大证券研究所

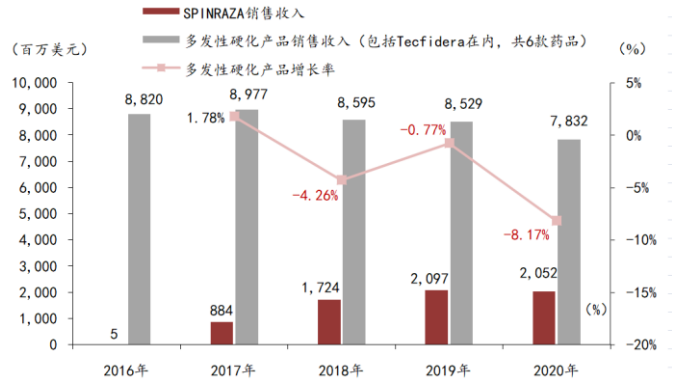
3.1.2、Biogen：传统业务进入瓶颈，Spinraza 带来新的利润增长点

Spinraza 是由 Ionis 研发、Biogen 生产销售的一款反义核酸（ASO），于 2016 年获批上市，曾是治疗脊髓性肌萎缩症（SMA）的唯一药物。相关统计数据显示，目前全球大约有 60000 例 SMA 患者，Spinraza 覆盖的人群大约占 1/6。截至 2021 年 Q1，Spinraza 已为 Biogen 累计带来了 72.82 亿美元的销售收入。

1）传统业务进入瓶颈后，Spinraza 为 Biogen 带来新的利润增长点

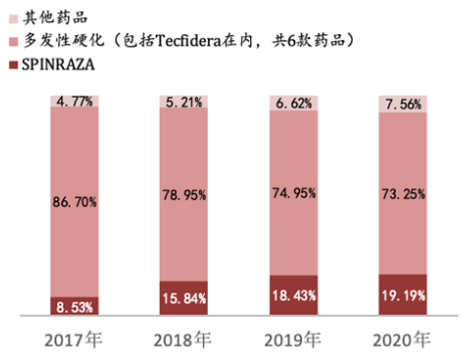
Biogen 目前拥有种类最齐全的多发性硬化症药物，同时也是公司最大的业务板块，营收占比曾高达 86.70%（2017 年）。但随着诺华、新基、赛诺菲等在多发性硬化症领域的开发加大，过于依赖单适应症的 Biogen 经营风险倍增，其多发性硬化症药物的整体增速不够理想（-4.26%/-0.77%/-8.17%，2018/19/20）。Biogen2018、19、20 年的业绩主要靠 Spinraza 的拉动，Spinraza 自 2016 年获 FDA 批准上市以来，已在包括中国在内的 50 多个国家中获批，累计覆盖患者达到 10000 例，销售额由此快速攀升，营收占比也从 8.53%（2017 年）提高至 **19.19%**（2020 年）。2018 年，Spinraza 以 **17.24 亿美元**的销售额进入全球市场表现最好的药物榜单，位列 **14**。

图 55：2016 年~2020 年 Biogen 营业收入拆分



资料来源：Biogen 年报，光大证券研究所

图 56：2017 年~2020 年 Biogen 营业收入占比变化情况



资料来源：Biogen 年报，光大证券研究所

表 38：2018 年市场表现最好的 15 个新药

排名	药品	公司	获批时间	靶点/机制	销售额/亿美元
1	Eliquis（阿哌沙班）	BMS/辉瑞	2012.12.08	Fxa	98.72
2	Keytruda (帕博利珠单抗)	默沙东	2014.09.04	PD-1	71.71
3	Opdivo (纳武利尤单抗)	BMS	2014.12.22	PD-1	67.35
4	Imbruvica (依布替尼)	艾伯维/强生	2013.11.13	BTK	62.05
5	Ibrance (palbociclib)	辉瑞	2015.02.03	CDK4/6	41.18
6	Mavyret (glecaprevir/pibrentasvir)	艾伯维	2017.08.03	-	34.38
7	Trulicity (度拉糖肽)	礼来	2014.09.18	GLP-1R	31.99
8	Gardasil/ Gardasil 9	默沙东	2014.12.10	疫苗	31.51
9	Cosentyx (secukinumab)	诺华	2015.01.21	IL-17A	28.37
10	Opsumit (马西替坦)	强生	2013.10.18	ETB	25.73
11	Ocrevus (ocrelizumab)	罗氏	2017.03.28	CD20	23.53
12	Darzalex (达雷木单抗)	强生	2015.11.16	CD38	20.25
13	Tagrisso(奥希替尼)	阿斯利康	2015.11.13	T790M	18.60
14	**Spinraza (nusinersen)**	**Biogen**	**2016.12.23**	**SMN2**	**17.24**
15	Biktarvy (bictegravir/恩曲他滨/TAF)	吉利德	2018.02.07	-	11.84

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

2）竞品出现，Spinraza 仍具有不可替代性，将持续创造收益

同样用于治疗 SMA 的竞品，基因药物 Zolgensma 和小分子药物 Evrysdi 虽然先后于 2019 年、2020 年获批上市，但对 Spinraza 的影响有限，难以完成替代。

对于 SMA 这类多在婴幼儿时期发病的疾病来说，药物的介入时间越早越好，在发病前介入将在治疗效果上起到关键性作用，显著延长患儿生命并使其行动能力恢复到接近正常水平。因此，考虑到药物的介入时间，这三种药物的治疗效果相当，难以直观比较。但它们的治疗范围、给药方式、使用频率以及价格都存在很大的差异，因此 Spinraza 仍具有不可替代性，将持续为 Biogen 创造收益。

表 39：SMA 治疗药物比较

		Spinraza/ Nusinersen	Zolgensma	Evrysdi/ Risdiplam
上市时间		2016 年	2019 年	2020 年
公司		Ionis/Biogen	诺华	罗氏/基因泰克
药物类型		反义核酸	基因治疗	靶向 RNA 的小分子
给药方式		鞘内注射	静脉注射	口服
给药频率		第一年 6 次 之后每 4 个月 1 次	一次 有望持续终身有效	每日一次
患者人群		所有类型的儿童和成人患者	2 岁以下的 1 型 SMA 患者	2-25 岁的 2 型或 3 型 SMA 患者
治疗费用（中国）		10 万元/每年 （根据最新医保目录）	目前尚未在中国获批上市 在美国售价约 200 万美元（折合人民币约 1400 万元）	根据体重来定 30~100 万元/每年
销售额/亿美元	2021Q1	5.20	3.19	0.80
	2020	20.52	9.20	-
	2019	20.97	3.61	-
	2018	17.24	-	-
	2017	8.84	-	-
	2016	0.05	-	-
	合计	**72.82**	16.00	0.80

资料来源：医药魔方，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 12 月 10 日

3.2、 迎接挑战，Biotech 凭借核酸技术后来居上

专注于核酸药物开发的企业羽翼未丰，仍以授权合作为主。

目前，全球有关核酸药物的市场仍处于由中小型生物科技公司为主导的早期研发阶段，其商业模式大多是将候选药物以授权合作（License-In/Out）的方式出售给有雄厚经济、研发实力的制药巨头，让其推进产品后续的研发和商业化生产。公司的营业收入也往往由授权预付款、里程碑付款及销售特许权使用费构成，如 Ionis 将 Spinraza 授权给 Biogen、BioNTech 将 mRNA 新冠疫苗授权给辉瑞和复星医药等。

随着核酸技术及相应的递送系统不断突破，核酸行业将日渐成熟。疫情发生后，部分 Biotech 公司成功证明了新技术的可行性并缓解了全球健康危机，在实现财务盈利的同时，市值也大幅上涨，甚至赶超老牌药企，成为真正的科技独角兽。

3.2.1、Moderna：依托先进成熟的技术平台，以抗传染为主线的 mRNA 独角兽

成立于 2010 年，Moderna 是一家专注于 mRNA 药物研发的生物科技公司，自创立起就受到各界广泛关注。早在 2018 年 12 月于纳斯达克上市时，就以每股 23 美元的价格募资超过 6 亿美元，刷新了 Biotech 公司 IPO 募资的新纪录。2020 年新冠肺炎肆虐，Moderna 率先利用 mRNA 技术开发出新冠疫苗，成功缓解了疫情的恶化。

1） 疫情带来关注，受益于 mRNA 技术，Moderna 市值突破千亿美元大关，超越葛兰素史克

凭借新冠疫苗 mRNA-1273 的上市，Moderna 终于在 2021 年 H1 首次实现盈利，总营收为 **62.91 亿美元**（同比**+6532.3%**），其中来自新冠疫苗的销售收入为 **59.30 亿美元**，占比 **94.3%**。

2021 年 7 月 15 日，凭借成熟的 mRNA 技术平台及丰富的研发管线，Moderna 市值成功突破 1000 亿美元，超过全球四大疫苗巨头之一、英国老牌药企葛兰素史克。随后 8 月 9 日，Moderna 股价再创历史新高，市值飙升至 **1955 亿美元**，一度超过了拥有 130 年历史的老牌制药巨头默沙东。

图 57：Moderna 市值及股价变动情况（2018.12.07~2021.08.26）

资料来源：Wind，光大证券研究所

2） 团队背景：人才、资金充裕，助推企业高质量发展

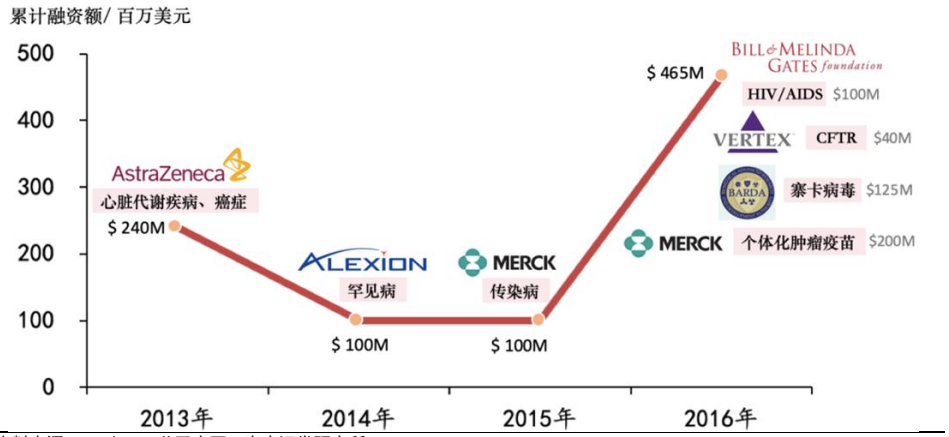
公司高级管理层均来自诺华、礼来以及强生等制药巨头，拥有非常丰富的行业经验及理论知识，能够加速推进产品的研发、上市；同时，跨国药企及巨型私募的注资使公司拥有充裕的资金能够铺展多条管线、开展多项实验。

表 40：Moderna 公司核心管理层介绍

姓名	职务	介绍
Stéphane Bancel	首席执行官	巴黎中央理工学院工程硕士，明尼苏达大学化学工程硕士，哈佛商学院 MBA； Flagship Pioneering 的风险合伙人，2011 年加入公司；2011 年~2006 年，在法国诊断公司 bioMérieux SA 担任首席执行官；2006 年~2000 年，在礼来公司担任全球制造战略及供应链执行董事。
Stephen Hoge	总裁	加州大学旧金山分校博士、阿默斯特学院神经科学学士； 主要负责公司所有的研发工作。曾是麦肯锡医疗保健领域的合伙人。
Juan Andres	首席技术运营和质量官	马德里阿尔卡拉德埃纳雷斯大学药学硕士； 主要负责公司临床前实验、临床开发计划以及 CMC 后期开发和未来商业化的活动。曾担任诺华技术运营（制造和供应链）全球主管。
Paul Burton	首席医疗官	伦敦大学医学博士，皇家外科医学院成员，伦敦帝国理工学院心血管分子和细胞生物学博士，美国心脏病学会院士； 主要负责监督公司的临床开发。曾担任 Janssen 副总裁兼心血管和代谢医学事务官。

资料来源：Moderna 公司官网，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 10 月 7 日

图 58：Moderna 融资历程



资料来源：Moderna 公司官网，光大证券研究所

3） 管线布局：以预防性疫苗为主线，打造 mRNA 多领域治疗管线梯队

作为研发投入最大的 mRNA 生物科技公司（2020 年研发支出为 **13.7 亿美元**），Moderna 拥有非常丰富的研发管线，近 30 个候选药物，涵盖了感染性疾病、肿瘤、罕见病、心血管疾病和自身免疫病等领域，其中针对感染性疾病研发的预防性疫苗是最主要的投入模块。

2020 年末，公司成功商业化的第一款产品 mRNA 新冠疫苗（mRNA-1273）获 FDA 批准紧急使用，仅半年就售出近 3.02 亿剂、创造高达 59.3 亿美元的收入。此外，个体化肿瘤疫苗 mRNA-4157 也成功进入 II 期临床，将与 Keytruda 继续联用辅助治疗手术后仍具有高复发风险的黑色素瘤患者，有望为公司带来新的营收增长点。

表 41：Moderna 研发管线

类别	项目名	描述	临床前研究	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	商业化	权益
预防性疫苗	mRNA-1273	新型冠状病毒疫苗						全球权益
	mRNA-1647	巨细胞病毒疫苗						全球权益
	mRNA-1653	人偏肺病毒和副流感病毒（hMPV/PIV3）疫苗						全球权益
	mRNA-1893	寨卡病毒疫苗						全球权益
	mRNA-1345	呼吸道合胞病毒疫苗						全球权益
	mRNA-1189	EB 病毒疫苗						全球权益
	mRNA-1010/ 20/ 30	流感疫苗						全球权益
	mRNA-1644/ 1574	HIV 疫苗						全球权益
	mRNA-1215	尼帕疫苗						全球权益
	mRNA-1851	H7N9 流感疫苗						全球权益
全身分泌及细胞表面疗法	mRNA-1944	基孔肯雅病毒抗体						全球权益
	mRNA-0184	松弛素						全球权益
	mRNA-6981	PD-L1 自身免疫性肝炎						全球权益
	mRNA-6231	IL-2 自身免疫性疾病						全球权益
肿瘤疫苗	mRNA-4157	个性化肿瘤疫苗-PCV						默克（50：50）
	mRNA-5671	KRAS 肿瘤疫苗						默克（50：50）
瘤内肿瘤免疫	mRNA-2752	实体瘤、淋巴瘤						全球权益
	MEDI1191	IL-12 实体瘤						阿斯利康（50：50）
局部再生疗法	AZD8601	VEGF-A 心肌缺血症						阿斯利康
全身细胞内疗法	mRNA-3927	PCCA/ PCCB 丙酸血症						全球权益
	mRNA-3705	MUT 甲基丙二酸血症						全球权益
	mRNA-3283	PAH 苯丙酮尿症						全球权益
	mRNA-3745	G6 酶糖原贮积症						全球权益

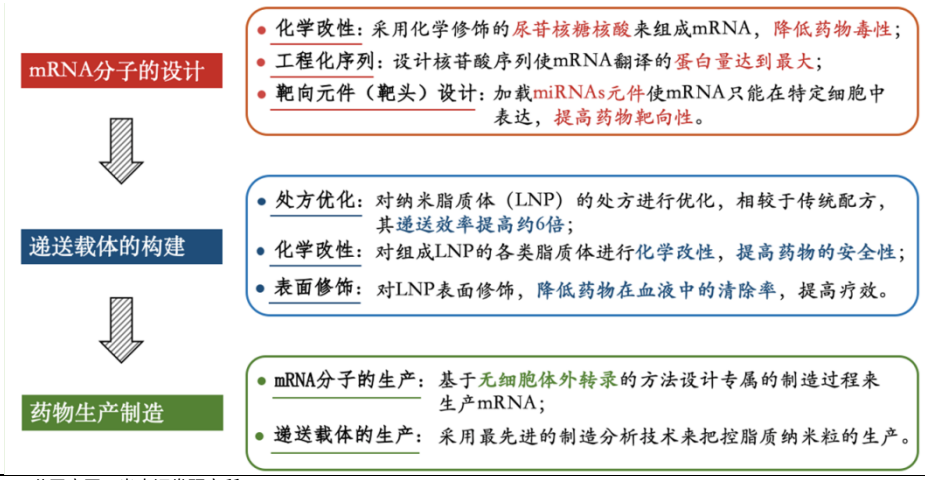
资料来源：Moderna 公司官网，光大证券研究所

4） 技术平台：实验保密性强、专利布局完备，已建立先进成熟的 mRNA 技术平台

通常，生物制药公司会选择在顶级期刊发表学术论文来向外界展示自己的科研实力，但 Moderna 很少公开自己的临床数据，实验保密程度非常高。公司目前唯一发表的论文是关于在小鼠中制作 VEGF（血管内皮生长因子）的成果，但在文中也并未披露太多细节，例如具体靶向何种疾病等。

截至 2021 年 10 月，Moderna 目前已在美国、欧洲、日本等地区共获得 **275** 项专利，另有数百项未决的专利申请，这些专利构成公司研发的基础，并形成独有的结合 mRNA 分子设计、递送载体构建以及药物生产制造的一体化技术平台。

图 59：Moderna 技术平台介绍

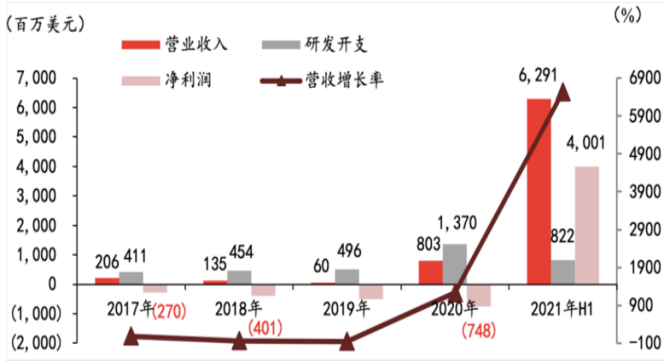


资料来源：Moderna 公司官网，光大证券研究所

5） 财务数据

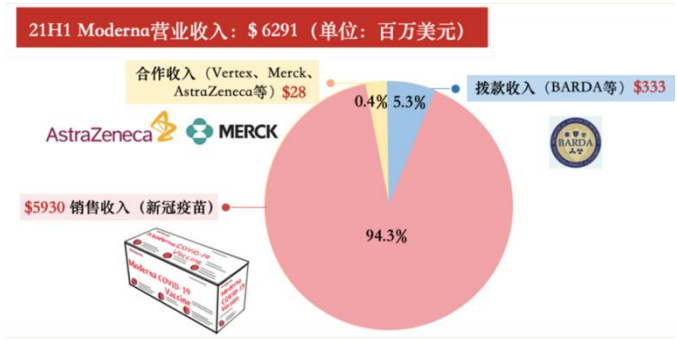
公司于 2018 年在美国纳斯达克交易所上市，凭借重磅产品新冠疫苗的全球销售，公司在 21H1 首次实现盈利，总营收为 **62.91 亿美元**（同比**+6532.3%**），其中来自新冠疫苗的销售收入为 **59.30 亿**美元，占比 **94.3%**；拨款收入为 **3.33 亿美元**，占比 **5.3%**，净利润为 **40.01 亿美元**。

图 60：Moderna 部分财务数据（2017 年~2021 年 H1）



资料来源：Moderna 年报，光大证券研究所

图 61：Moderna2021 年 H1 营业收入拆分



资料来源：Moderna 年报，光大证券研究所

3.2.2、BioNTech：多条技术路径环环相扣，聚焦肿瘤管线的核酸药企

成立于 2008 年，BioNTech 一直致力于研发治疗肿瘤的新型药物，并不断拓展与之相关的研发平台。2020 年末，公司与辉瑞合作生产的新冠疫苗成功获批上市，这是全球第一款针对新型冠状病毒的预防性疫苗，同时也是第一款 mRNA 疫苗，意义非常重大。新冠 mRNA 疫苗在缓解疫情的同时，还让人们看到了 mRNA 疗法在临床应用上的无限可能性。目前，BioNTech 已成为欧洲市值最大的生物科技独角兽企业，同时也是全球 mRNA 技术领域的三巨头之一（另两家为 Moderna、CureVac）。

1） 创始人及团队研发实力雄厚、经验丰富

公司的创始人是来自德国的科学家夫妇 Ugur Sahin 博士和 Özlem Türeci 博士，两人都是癌症免疫疗法领域的专家，目前分别担任公司的首席执行官和首席医疗官。此外，公司其余高层均有着相关领域的多年从业经验以及理论知识，如首席战略官 Ryan Richardson 曾是摩根大通全球医疗保健投资银行的执行董事。

表 42：BioNTech 公司核心管理层介绍

姓名	职务	介绍
Ugur Sahin	首席执行官	德国约翰内斯古腾堡大学转化肿瘤学、免疫学教授，亥姆霍兹转化肿瘤学研究所科学管理委员会主席；著有 500 多项发明创造专利，并获得德国可持续发展奖、穆斯塔法奖和德国癌症奖等荣誉。
Özlem Türeci	首席医疗官	德国癌症免疫治疗协会主席，曾任 Ganymed Pharmaceuticals AG 的首席执行官兼首席医疗官；主要负责癌症抗原的发现、mRNA 肿瘤疫苗以及其他类型免疫疗法的开发。
Sierk Poetting	首席运营官	亚利桑那大学光学硕士、博士，路德维希-马克西米利安大学物理学博士；曾任诺华北美 Sandoz 分部的副总裁兼首席财务官，麦肯锡顾问。
Ryan Richardson	首席战略官	芝加哥大学布斯商学院，曾任摩根大通全球医疗保健投资银行的执行董事。

资料来源：BioNTech 公司官网，光大证券研究所

2） 管线布局聚焦于肿瘤治疗

与 Moderna 广泛布局预防性疫苗和抗肿瘤疫苗不同，BioNTech 的研发管线集中在肿瘤治疗上，其广泛的肿瘤候选产品不仅包括基于 mRNA 技术的治疗药物，还包括了创新的嵌合抗原受体 T 细胞、双特异性检查点的免疫调节剂以及靶向肿瘤的抗体和小分子药物。目前已有 20 余个候选药物，其中热度最高的是与 Genentech 联合开发的用于治疗转移性黑色素瘤的 BNT122（目前处于临床 2 期）以及将与赛诺菲单抗 Cemiplimab 进行联用的、用于治疗实体瘤的候选药物 BNT131。

表 43：BioNTech 研发管线

药物类别	技术平台	项目名	适应症	临床前研究	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	权益
mRNA	FixVac	BNT111	晚期黑色素瘤					全球
		BNT112	前列腺癌					全球
		BNT113	HPV16 阳性头颈癌					全球
		BNT114	三阴型乳腺癌					全球
		BNT115	卵巢癌					全球
		BNT116	非小细胞肺癌					全球
	INeST	BNT122	黑色素瘤					Genentech
		BNT122	局部晚期或转移性实体瘤					Genentech
	ITIT	BNT131	实体瘤					赛诺菲
	RiboMabs	BNT141	多发性实体瘤					全球
		BNT142	多发性实体瘤					全球
	RiboCytokines	BNT151/52/53	多发性实体瘤					全球
	INF	BNT161	流感					辉瑞
	INF 2	BNT162	新型冠状病毒					辉瑞、复星
	RD	BNT171	未披露					Genevant
工程细胞疗法（ECT）	CAR-T	BNT211	多发性实体瘤					全球
		BNT212	胰腺癌及其他癌症					全球
	TCR	未披露	实体瘤					礼来
抗体	NGIM	BNT311	多发性实体瘤					Genmab
		BNT312	多发性实体瘤					Genmab
	tCaAb	BNT321	胰腺癌					全球
SMIM	TLR	BNT411	实体瘤					全球

资料来源：BioNTech 公司官网，光大证券研究所

3）联合开发，最大限度地发挥公司平台和管道的潜力

BioNTech 热衷于与跨国大药企建立合作关系，从而最大限度地发挥其平台和管道的潜力，并拓展 mRNA 药物在癌症以外的其他治疗领域里的广泛适用性。目前，公司的产品和治疗方法已得到礼来、赛诺菲、拜耳、基因泰克和辉瑞等顶级企业级合作伙伴的高度认可。

4）不局限于 mRNA 技术，围绕肿瘤治疗已搭建多个药物研发平台

有别于 Moderna 只集中于 mRNA 技术的发展，BioNTech 真正的优势在于结合 mRNA 技术的药物研发平台，包括针对癌症免疫疗法的 FixVac 平台、个体化新抗原特异性免疫疗法的 iNeST 平台、针对 mRNA 体内产生抗体以代替重组抗体疗法的 RiboMabs 平台以及针对细胞因子替代治疗的 RiboCytokines 平台。

表 44：BioNTech 技术平台介绍

技术平台	概念	权益	候选药物
FixVac	针对共享抗原的癌症免疫疗法。确定部分抗原在特定癌症类型的患者中经常表达，即为共享抗原。之后通过优化肿瘤抗原的 mRNA，产生强烈的免疫原性。	全球权益	BNT111/112/113/114/115/116
iNeST	针对个体化的癌症免疫疗法。对不同患者的新抗原进行识别，并针对其免疫原性进行选择。之后通过优化肿瘤抗原的 mRNA，产生强烈的免疫原性。	Genentech	BNT122
ITIT 肿瘤内免疫疗法	将编码免疫调节剂的 mRNA 直接注射到肿瘤中，以避免脱靶毒性。将核苷修饰的 mRNA 设计为具有最小免疫原性的片段，以避免体内免疫系统的检测。	SANOFI	BNT131 单用或与 Cemiplimab 联用
RiboMabs	将 mRNA 编码并在患者体内产生的抗体作为重组抗体的替代品。	全球权益	BNT141/142
RiboCytokines	将 mRNA 编码并在患者体内产生的细胞因子作为重组细胞因子的替代品。	全球权益	BNT151/152/153
CAR-T 细胞平台	利用 mRNA 编码 CAR-T 细胞靶向的抗原，这种 mRNA 疫苗能够有选择性地导致淋巴结中的抗原呈递细胞表达 CAR-T 细胞靶向的抗原，从而激发 CAR-T 细胞的扩增。	全球权益	BNT211/212
免疫检查点调节剂	用于具有双重免疫调节功能的双特异性抗体，可以增强免疫细胞增殖和激活。	Genmab	BNT311/312
mRNA 抗传染病疫苗	针对传染病病原体的 mRNA 疫苗。自扩增型 mRNA 疫苗能以少量的 mRNA 提供高特异性的、长效的免疫原性。	Pfizer	BNT161/162

资料来源：BioNTech 公司官网，光大证券研究所

目前，BioNTech 在 mRNA 肿瘤疫苗的开发上主要有两个策略：

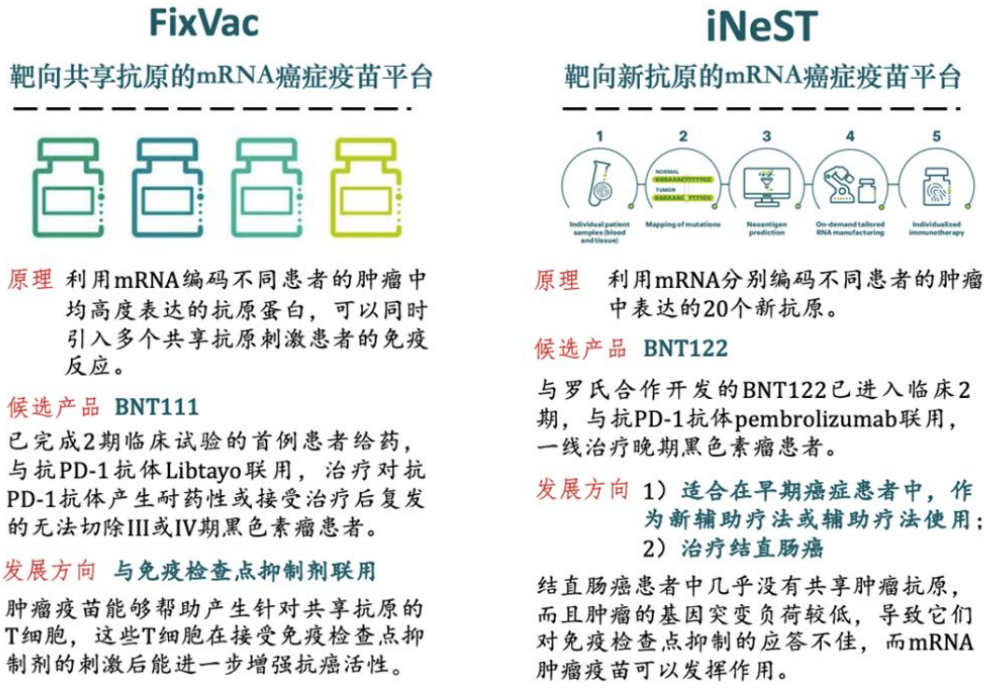
- **靶向癌症患者的肿瘤共享抗原——FixVac**

利用 mRNA 编码不同患者的肿瘤中均高度表达的抗原蛋白，可以同时引入多个共享抗原刺激患者的免疫反应。

- **靶向每位癌症患者的独有新抗原(neoantigen)——iNeST**

利用 mRNA 分别编码不同患者的肿瘤中表达的 20 个新抗原。

图 62：BioNTech mRNA 肿瘤疫苗技术平台



资料来源：BioNTech 公司官网，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 10 月 7 日

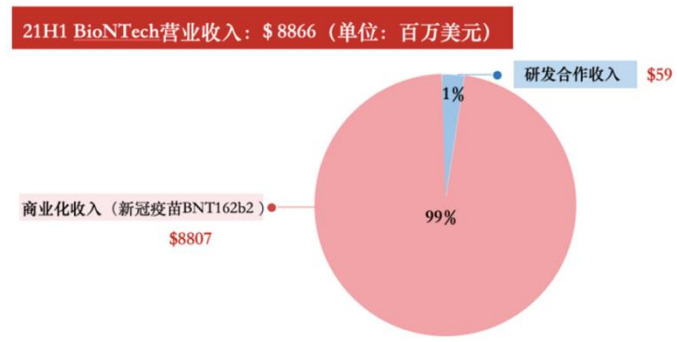
5）财务数据

公司于 2019 年 10 月在美国纳斯达克交易所上市，2020 年 12 月，随新冠疫苗 BNT162b2 的成功上市，其销售收入为公司迎来了首次盈利，2021 年 H1 总营收为 **88.66 亿美元**（同比**+10496.9%**），其中来自新冠疫苗的销售收入为 **88.07 亿美元**，占比 **99%**；研发合作收入为 **0.59 亿美元**，占比 **1%**，净利润为 **47.19 亿美元**。

图 63：BioNTech 部分财务数据（2017 年~2021 年 H1）

资料来源：BioNTech 年报，光大证券研究所

图 64：BioNTech2021 年 H1 营业收入拆分



资料来源：BioNTech 年报，光大证券研究所

3.2.3、Alnylam：技术完备研发实力雄厚，立足于遗传病的 siRNA 领域霸主

成立于 2002 年，凭借着多年对 RNA 干扰药物研发的坚持，Alnylam 牢牢掌握了多项实现 siRNA 药物商业化的技术，目前已是该领域的龙头企业。与其他专注于核酸药领域的生物科技公司不同，Alnylam 鲜少将自己的候选药物以授权合作的方式出售给制药巨头生产、销售，而是自己全权负责。目前全球仅上市的 4 款 RNA 干扰药物全部都出自 Alnylam，研发实力超群。

表 45：Alnylam 的上市药物

药品名	适应症	上市时间	作用机制	优势	备注
Onpattro (Patisiran)	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性	2018	干扰异常形式 TTR 的 RNA 产生，通过靶向和沉默特定 mRNA，阻碍 TTR 蛋白生成，帮助减少周围神经中淀粉样沉积物的积累	1）突破性疗法 2）孤儿药	全球第一个 siRNA 生物技术药物
Givlaari (Givosiran)	急性肝卟啉病	2019	显著降低诱导的肝脏 ALAS1 水平，从而将神经毒性血红素中间产物氨基酮戊酸和 PBG 降低到接近正常水平。	1）突破性疗法 2）孤儿药	难以预测患者人群数量，定价高昂，每年 57.5 万美元
Leqvio (Inclisiran)	原发性高胆固醇血症（杂合子家族性和非家族性）或混合型血脂异常	-	抑制 PCSK9 基因的表达，提高肝细胞表面的 LDLR 数量，增加血液中 LDL-C 的清除，从而降低 LDL-C 水平。	1）克服传统药物每日给药的不便，一年仅给药 2 次 2）非常高效	药物因少数非致命性性血栓不良事件，在美国的上市时间一再推迟
Oxlumo (Lumasiran)	高草酸尿症和反复尿路结石	2020	沉默 HAO1 和耗尽 GO 酶，进而抑制草酸的产生	1）突破性疗法 2）孤儿药	-

资料来源：Drugs@FDA，光大证券研究所

1） 诺奖级科学家入驻，研发背景雄厚

Alnylam 首席执行官 John Maraganore 自成立起就已加入公司，在此之前曾是 Biogen 的分子生物学总监和市场业务发展总监，拥有非常丰富的临床研发以及药品推广经验。公司的科学顾问委员会均由 RNA 干扰领域首屈一指的科学家组成，如诺贝尔获奖者 Phillip A. Sharp，研发实力非常雄厚。

表 46：Alnylam 公司核心团队介绍

姓名	职务	介绍
John Maraganore	首席执行官	芝加哥大学生物化学和分子生物学硕士、博士； 自 2002 年成立起，就已加入了公司，曾是 Biogen 的分子生物学总监和市场与业务发展总监，负责 ANGIOMAX®（比伐卢定）的开发工作。
Yvonne Greenstreet	首席运营官	法国欧洲工商管理学院工商管理硕士，英国利兹大学医学学位； 1993 年~2010 年，在葛兰素史克担任高级副总裁兼研发战略主管；2011 年~2013 年，担任辉瑞的高级副总裁兼药物开发主管。
Phillip A. Sharp	科学顾问委员会	诺贝尔获奖者、Biogen 和 Alnylam 的创始人、麻省理工学院科赫综合癌症研究所教授、麦戈文脑科学研究所前所长。
Dennis A. Ausiello		马萨诸塞州总医院评估技术和持续健康中心主任医师、荣誉退休医师；哈佛医学院杰克逊杰出临床医学教授；辉瑞公司董事。
Olivier Brandicourt		BlackStone 高级顾问、赛诺菲前首席执行官兼董事、拜耳医疗集团前首席执行官兼董事长、辉瑞公司领导团队成员。

资料来源：Alnylam 公司官网，光大证券研究所

2） 聚焦基因遗传病，进展迅猛，大部分项目已进入临床 II 期

目前，Alnylam 覆盖的疾病领域包括基因遗传病、传染性疾病以及心-肾类疾病三类，其中重点聚焦在基因遗传病上，共有 7 款在研药物，且大部分都已进入临床II期。公司曾披露其研发项目从I期临床进展到III期临床的成功率高达 54.6%，

远超行业平均水平。临床转化率如此高，一方面得益于 Alnylam 的高研发水准；另一方面则得益于目前所有的研发项目都是已验证过的旧靶点，因此公司能够在突破了药物毒副作用以及给药问题后，程序性地将 siRNA 药物快速地进行商业化。但随着已知靶点被陆续探索完毕，如何克服肝外递送的问题又将成为新的挑战。

表 47：Alnylam 研发管线

领域	项目名	适应症	药物发现	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
基因遗传病	Patisiran	ATTR Amyloidosis Label Expansion					
	Vutrisiran	ATTR Amyloidosis					
	Fitusiran	Hemophiliaand Rare Bleeding Disorders					
	Lumasiran	Severe PH1 Recurrent Renal Stones					
	Cemdisiran	Complement-Mediated Disease					
	Cemdisiran/ Pozelimab	Complement-Mediated Disease					
	ALN-AAT02 (DCR-A1AT)	α-1 Liver Disease					
传染性疾病	ALN-HBV02 (VIR-2218)	Hepatitis B Virus Infection					
	ALN-COV (VIR-2703)	COVID-19					
心-肾类疾病	ALN-AGT	高血压					
	ALN-HSD	非酒精性脂肪性肝炎（NASH）					

资料来源：Alnylam 公司官网，光大证券研究所

表 48：创新药企业临床转化成功率

	转化率/临床 I 期至 II 期（统计量）	转化率/临床 II 期至 III 期（统计量）	转化率/临床 III 期结束（统计量）	整体转化率
行业整体	35.2%（N=21,255）	27.4%（N=15,099）	59%（N=7,552）	5.5%
含生物标记行业	44.5%（N=1,213）	38.6%（N=840）	60.2%（N=123）	10%
Alnylam	**83.3%（N=12）**	**87.5%（N=8）**	**75%（N=4）**	**54.6%**

资料来源：Alnylam 公司官网，光大证券研究所

3） 技术平台：技术最全面、最成熟的 siRNA 药物研发企业

为了提高 siRNA 药物的靶向性、安全性以及特异性，Alnylam 历经数十年，发展了多项与药物递送、化学修饰有关的核心技术。

- **开发药物递送系统**主要包括脂质体纳米颗粒(LNP)递送系统与 GalNAc 偶联物给药系统；
- **发展化学修饰技术**主要包括 ESC 和 ESC+化学修饰技术。

表 49：Alnylam 技术平台介绍

技术平台	描述	代表产品
解决药物递送问题：		
Lipid Nanoparticles（LNPs）技术	1） LNPs 包裹 siRNA 药物后，能够防止药物被核酸酶降解； 2） LNPs 会因对载脂蛋白 E 更具有亲和力，而优先分布于肝脏。	onpattro (patisiran)
GalNAc conjugates 技术	1） 糖（GalNAc）可以识别并结合 ASGP 受体，该受体又会在肝细胞上大量表达的原理； 2） 将药物与 GalNAc 结合并注射后，GalNAc 会识别并结合 ASGP 受体，进而将携带的 siRNA 药物传递至肝脏。	OXLUMO (lumasiran) GIVLAARI (givosiran)
解决药物脱靶问题、优化药物安全性、增强稳定化学修饰技术：		

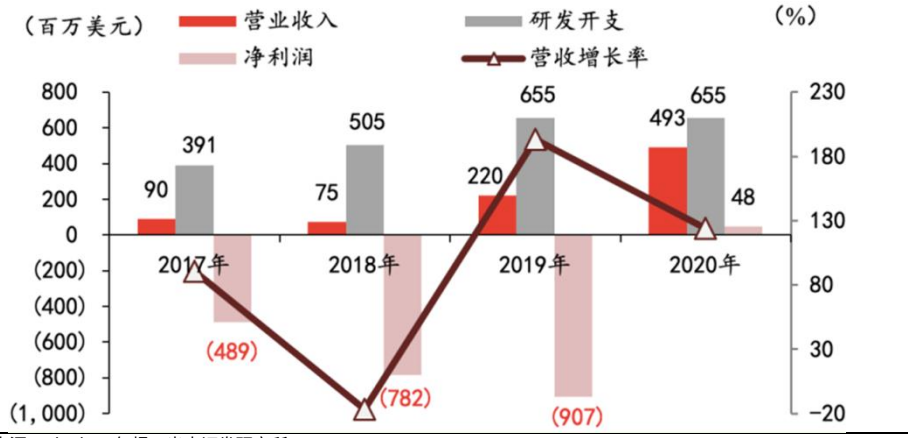
Enhanced Stabilization Chemistry（ESC/ESC+）技术	1） 添加一个无法与任何碱基配对的乙二醇核酸（GNA），大幅度地降低了 siRNA 序列中部分片断与靶点 mRNA3’端 UTR 结合的可能性，达到提高药物安全性的目的； 2） 将反义链扩展至 23 nt，并在反义链的两个 5'末端碱基上添加 PS 骨干修饰，使药物的给药剂量下降了两个量级，同时提高了 siRNA 的活性并降低细胞毒性，大大提升药物的治疗窗口。	Onpattro、OxlumoGivlaari、Leqvio
拓展药物作用靶点、扩大适用疾病范围：		
CNS/Ocular-targeted siRNA conjugates 技术	1）通过鞘内注射靶向编码淀粉样前体蛋白（APP）mRNA 的 siRNA 药物，能将中枢神经系统中 APP mRNA 水平降低 50%-75%，有望治疗阿尔茨海默病； 2）在玻璃体内注射靶向 TTR 基因的 siRNA，有望治愈玻璃体淀粉样变性。	-
提高药物特异性：		
Bis-siRNA 技术	1）设计药物使其能够同时靶向两种不同的 mRNA	-
Reversir 技术	1）能够迅速并特异性逆转 siRNA 的基因沉默效果	-

资料来源：Alnylam 公司官网，光大证券研究所

4）财务数据

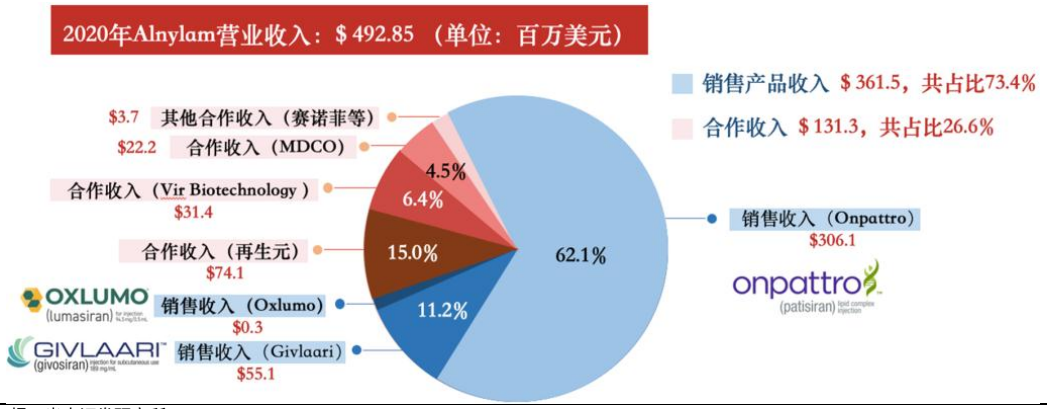
公司于 2004 年在美国纳斯达克交易所上市，2020 年公司营业收入为 **4.93 亿美元**（同比**+124.3%**），其中产品收入为 **3.62 亿美元**，占比 **73.4%**；合作收入为 **1.31 亿美元**，占比 **26.6%**，首次实现盈利，净利润为 **0.48 亿美元**。

图 65：Alnylam 部分财务数据（2017 年~2020 年）



资料来源：Alnylam 年报，光大证券研究所

图 66：Alnylam2020 年营业收入拆分



资料来源：Alnylam 年报，光大证券研究所

3.2.4、Ionis：已搭建一体化药物开发体系，布局广泛的 ASO 龙头公司

成立于 1989 年，Ionis 目前是全球反义核酸药物开发的龙头公司。依托于独家反义核酸修饰技术——MOE、cEt 和 LICA 等，Ionis 成功上市了 Spinraza、Tegsedi 和 Waylivra 等众多药品，并建立了非常丰富的研发管线，超三十种在研药品，适应症覆盖心血管、代谢、神经、呼吸等领域。

表 50：Ionis 的上市药物

药品名	合作公司	适应症	上市时间	作用机制	优势	备注
Vitravene (Fomivirsen)	Novartis	HIV 感染导致的巨细胞病毒视网膜炎	1998	与人巨细胞病毒的 mRNA 互补结合	1）疗效维持久 2）给药次数少 3）不良反应轻	由于高活性抗逆转录病毒疗法的发展，巨细胞病毒病例数量急剧下降。该药物在欧洲及美国分别于 2002 年及 2006 年退市
Kynamro (Mipomersen)	Sanofi	纯合子家族性高胆固醇血症	2013	与载脂蛋白 Apo B-100 蛋白的 mRNA 互补结合	1）代谢不影响其他药物，发生药物相互作用的可能性小	给药导致中度或重度肝功能损害
Spinraza (Nusinersen)	Biogen	脊髓性肌萎缩症	2016	与 SMN2 前 mRNA 结合，产生功能类似 SMN1 的蛋白	1）脊椎内给药，安全性高 2）作用持久	脊髓性肌萎缩症的致死率极高，90%一型患者活不到 2 岁
Tegsedi (Inotersen)	Ionis	家族性淀粉样多发性神经病	2018	与编码 TTR 蛋白的 mRNA 结合	1）给药方便，患者可在家里自行注射给药	只能减缓疾病恶化的速度，且伴有血小板降低的副作用
Waylivra (Volanesorsen)	Ionis	家族性乳糜微粒血症综合征	2019	-	1）药效显著，注射后，能将甘油三酯的水平降低 77%。	伴有血小板降低的副作用 2018 年 8 月底被 FDA 拒绝上市 2019 年 5 月在欧盟获得营销许可

资料来源：Drugs@FDA，光大证券研究所

1） 核心管理层学术背景深厚，深耕反义核酸领域近 40 年。

公司首席执行官 Monia 博士在反义核酸领域已扎根近 40 年，发表超 200 篇学术论文，并著有 100 多项发明专利；首席科学官 Bennett 博士曾因在 Spinraza 发现和开发方面的贡献，获得 2019 年生命科学突破奖，目前在公司负责反义核酸药物的递送、药代动力学和药物化学。

表 51：Ionis 公司核心团队介绍

姓名	职务	介绍
Brett P. Monia	首席执行官	宾夕法尼亚大学药理学博士，斯托克顿州立大学分子生物学和分析化学学士； 已发表超 200 篇学术论文，并著有 100 多项发明专利； 曾任寡核苷酸治疗学会（OTS）主席，目前是圣地亚哥州立大学的生物学兼职教授。
Elizabeth L. Hougen	首席财务官 执行副总裁	圣地亚哥大学工商管理硕士，富兰克林马歇尔学院学士； 于 2000 年 5 月加入公司，担任财务副总裁，2007 年 1 月成为首席会计官，2013 年 1 月成为首席财务官； 曾任 Molecular Biosystems，Inc.的首席财务官。
C. Frank Bennett	首席科学官 执行副总裁	贝勒医学院药理学博士，新墨西哥大学药学学士； 主要负责继续发展反义核酸技术（反义核酸递送、药代动力学、药物化学）和扩大电离药物发现平台、神经系统项目的特许经营负责人； 在反义核酸研究和开发领域发表了 230 多篇高水平学术论文，并著有 175 项发明专利，曾因在 Spinraza 发现和开发方面的贡献而获得 2019 年生命科学突破奖。
Onaiza Cadoret-Manier	首席企业发展和商务官 执行副总裁	芝加哥大学工商管理硕士，皇后学院经济学学士； 在生命科学领域拥有超过 25 年的行业经验，主要负责公司战略、业务发展和商业领导。

资料来源：Ionis 公司官网，光大证券研究所

2） 研发管线丰富，超三十种在研产品，涵盖 9 大疾病领域

依托于强大的一体化反义核酸药物开发体系，Ionis 建立了多条研发管线，涵盖心-肾类、代谢类、神经类和肿瘤等 9 大疾病领域。其中，进入临床 III 期的产品有 7 项、临床 II 期的产品有 23 项、临床 I 期的产品有 9 项。

表 52：Ionis 研发管线

领域	项目名	适应症	靶点	合作伙伴	药物发现	临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
心-肾类疾病	Pelacarsen	心血管疾病	APO(a)	诺华					
	IONIS-TTR-LRx	淀粉样病	TTR	-					
	Vupanorsen	心血管疾病	ANGPTL3	辉瑞					
	IONIS-APOCIII-LRx	心血管疾病	ApoCIII	-					
	IONIS-FB-LRx	IgA 肾病	补体因子 B	罗氏					
	IONIS-AGT-LRx	难治性高血压	血管紧张素原	-					
	IONIS-FXI-LRx	凝血障碍	凝血因子 XI	拜耳					
	ION449	心血管疾病	PCSK9	阿斯利康					
	ION532	慢性肾病	APOL1	阿斯利康					
	ION904	难治性高血压	血管紧张素原	-					
代谢病	IONIS-APOCIII-LRx	家族性乳糜微粒血症	ApoCIII	-					
	IONIS-GHR-LRx	肢端肥大症	GHr	-					
	IONIS-GCGRRx	糖尿病	GCGR	苏州瑞博					
	ION839	非酒精性脂肪性肝炎	PNPLA3	阿斯利康					
	ION224	非酒精性脂肪性肝炎	DGAT2	-					
神经疾病	Tofersen	脊髓侧索硬化症	SOD1	Biogen					
	Tominersen	亨廷顿病	HTT	罗氏					
	IONIS-TTR-LRx	多发性神经病	TTR	-					
	ION363	脊髓侧索硬化症	FUS	-					
	IONIS-C9Rx*	脊髓侧索硬化症	C9ORF72	Biogen					
	IONIS-MAPTRx*	额颞部变性	TAU	Biogen					
	ION859	帕金森病	LRRK2	Biogen					
	IONIS-DNM2-2.5Rx*	中枢性肌病	DNM2	Dynacure					
	ION464	帕金森病	SNCA	Biogen					
	ION541*	脊髓侧索硬化症	ATXN2	Biogen					
	ION373*	亚历山大病	GFAP	-					
肿瘤	IONIS-AR-2.5Rx	前列腺癌	AR	苏州瑞博					
	Danvatirsen	实体瘤	STAT3	-					
	ION736*	实体瘤	FOXP3	阿斯利康					
	ION251	多发性骨髓瘤	IRF4	-					
	ION537	实体瘤	YAP1	MD Anderson					
眼部疾病	IONIS-FB-LRx	老年湿性黄斑变性	补体因子 B	罗氏					
	ION357*	常染色体显性遗传性视网膜色素变性	RHO	ProQR					
传染性疾病	IONIS-HBVRx	乙肝病毒感染	乙肝病毒	GSK					
肺病	IONIS-ENAC-2.5Rx	囊性纤维病	ENaC	-					
	IONIS-ENAC-2.5Rx	阻塞性肺病伴慢性支气管炎	ENaC	-					
	IONIS-PKK-LRx	遗传性血管水肿	PKK	-					
血液疾病	IONIS-TMPRSS6-LRx	β-地中海贫血病	TMPRSS6	-					
其它	ION253*	免疫介导的胃肠道疾病	未披露	杨森					

资料来源：Ionis 公司官网，光大证券研究所

3） 注重知识产权保护，已形成完整、成熟的一体化反义核酸药物开发体系

Ionis 非常重视知识产权的保护，其专利分布在反义核酸化学修饰、配体共轭等不同环节上，目前已形成完整、成熟的一体化药物开发体系。

- **反义核酸化学修饰技术**

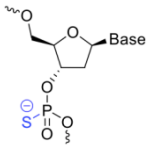
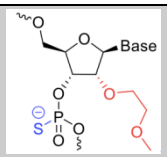
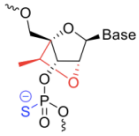
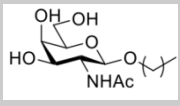
公司获批上市产品 Inotersen 为 2'-MOE 修饰的 Gapmer 反义核酸药物，2'-MOEGapmer 为公司第二代化学修饰技术，可以提高药物的药代动力学和效力；第三代技术 cEt 效力更高，能够作用于更广泛的组织靶标，如肺、肌肉、脂肪和肾上腺等；第四代技术 GalNAc 能够增强药物对肝的靶向性，是针对肝病领域的特效技术。

- **靶向配体技术**

LICA (Ligand Conjugated Antisense)是公司开发的反义核酸与配体结合的技术平台。由于配体可以强特异性地与细胞表面的受体结合，因此能够提高特定组织中药物吸收的效率，提升反义核酸药物的靶向性和生物利用度，使药物具有给药频率少、剂量小、靶向性好的优点。

来自 LICA 技术的许多 I 期、II 期数据表明，与非 LICA 药物相比，其剂量低达 30 倍，因此具有非常良好的安全性和耐受性。

表 53：Ionis 反义核酸化学修饰技术

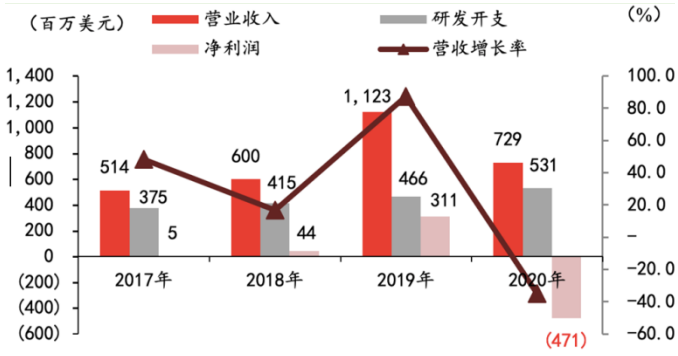
技术名	具体结构	优点	缺点	效价强度	给药途径
第一代 Phosphorothioate 用硫代替磷酸酯键的氧原子		1） 能抵抗核酶的清除； 2） 易激活 RNaseH	1） 对靶序列的亲和性低； 2） 特异性差	1200 ~ 3500 mg/周	1） 静脉注射； 2） 灌肠； 3） 脊椎内注射
第二代 MOE Gapmer 用甲基修饰核糖 2 位		1） 比起 1 代，更具有安全性，毒副作用减轻； 2） 对靶序列的亲和性增强	1） 诱导 RNaseH 切割靶序列的效率略低	100 ~ 400 mg/周	1） 皮下注射； 2） 静脉注射； 3） 局部鞘内注射
第三代 cEt Containing Gapmer		1） 热稳定性	1） 诱导 RNaseH 切割靶序列的效率降低； 2） 溶解度降低，递送难度增大	5 ~ 40 mg/周	1） 口服
第四代 GalNAc ASOs Conjugates		1） 增强药物针对肝脏的靶向性； 2） 降低药物的递送难度； 3） 减少给药频率、降低给药剂量	1） 适用范围窄	5 ~ 40 mg/周	1） 口服

资料来源：Ionis 公司官网，光大证券研究所；注：效价强度指，引起等效反应的相对浓度或剂量。

4） 财务数据

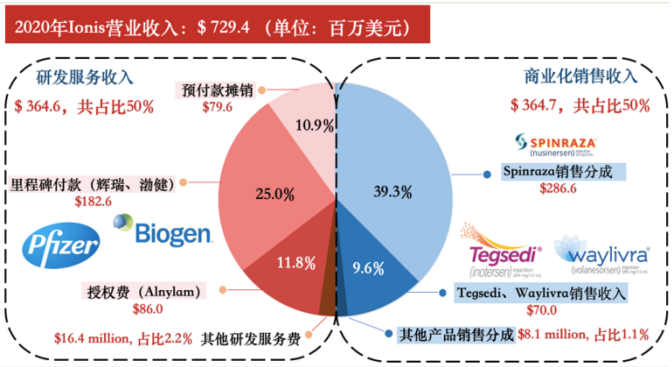
公司于 1991 年在美国纳斯达克交易所上市，2020 年公司营业收入为 **7.29 亿美元**（同比**-35.04%**），其中商业化销售收入与研发服务收入均为 **3.65 亿美元**，各占比 **50%**；全年**净亏损 4.71 亿美元**，主要由收购 Akcea 公司以及重组欧洲业务所产生的成本以及所得税费用导致。

图 67：Ionis 部分财务数据（2017 年~2020 年）



资料来源：公司年报，光大证券研究所

图 68：Ionis 2020 年营业收入拆分



资料来源：公司年报，光大证券研究所

4、 国内尖兵，砥砺前行紧跟前沿技术蓄势待发

新冠病毒的肆虐让全球意识到了核酸技术巨大的治疗潜力及商业价值，同时也急速推动了相关产品的商业化进程，催化了整个核酸市场的成熟。目前，致力于该技术的创新药企业仍处于早期阶段，均未上市；而国内传统的疫苗企业则通过合作引进等方式积极布局该赛道，以期真正转型为高技术壁垒的科技公司。

1） 致力于核酸技术的创新药开发企业处于早期阶段，均未上市

在疫情催化下，资本逐渐聚拢核酸行业，国内核酸药企开始进入加速发展期，大批归国人才携技术和资源创业，已在江浙一带形成独特的小核酸产业集群。但整体来看，国内的核酸技术尚处在早期阶段，除去新冠疫苗这一产品迅速推至临床 III 期外，其他管线距上市仍有相当漫长的道路。目前，国内聚焦核酸药物研发的创新企业主要有瑞博生物、圣诺制药、艾博生物、斯微生物、丽凡达以及深信生物等。其中，进度最快的圣诺制药已于 2021 年 7 月 15 日向港交所递表拟在香港主板上市，其余公司均处于未上市阶段。

表 54：国内核酸药企业介绍

企业名	成立时间	研发领域	核心产品（适应症/状态）	技术平台	融资进展
瑞博生物	2007.01	siRNA ASO	1）SR061（非动脉炎性前部缺血性视神经病变/临床 III 期） 2）SR062（II 型糖尿病/ 临床 II 期） 3）SR063（AR-V7 阳性前列腺癌/临床 II 期） 4）SR016（慢性乙肝/ IND 申报）	1）GalNAc 肝靶向递送技术（自主研发）； 2）LNP 递送技术（与 LTC 合作研发）	2021 年 5 月 21 日宣告撤回科创板上市申请
圣诺生物	2008.03	siRNA mRNA	1）STP705（皮肤原位鳞状细胞癌/ 临床 II 期） 2）STP705（增生性瘢痕/ 临床 II 期） 3）STP707（多发实体瘤/ 临床 I 期）	1）GalNAc 肝靶向递送技术（自主研发）； 2）PNP 多肽纳米递送技术（自主研发）	2021 年 7 月 15 日，向港交所递表拟香港主板上市
艾博生物	2019.01	mRNA	1）新冠 mRNA 疫苗（预防新冠病毒感染/ 临床 III 期）	1）LNP 递送技术（自主研发）	已完成 C+轮融资，融资总额超 72 亿元
斯微生物	2016.05	mRNA	1）新冠 mRNA 疫苗 （预防新冠病毒感染/ 临床 I 期） 2）个性化定制肿瘤疫苗（肿瘤/ 临床申报）	1）LPP 脂质多聚物纳米载体递送技术（自主研发）	已完成 B 轮融资，融资总额超 16 亿元
丽凡达	2019.06	mRNA	1）新冠 mRNA 疫苗 （预防新冠病毒感染/ 临床 I 期） 2）LVRNA001（预防狂犬病（人用/兽用）/ 临床申报）	1）LNP 递送技术（自主研发）	2021 年 5 月 31 日艾美疫苗完成收购丽凡达，控股 50.15%
深信生物	2019 .11	mRNA	1）传染病疫苗（细节未披露） 2）肿瘤治疗性疫苗 3）罕见病基因治疗	1）LNP 递送技术（自主研发）	已完成 A 轮融资，金额达 5 亿元
蓝鹊生物	2019.04	mRNA	1）新冠 mRNA 疫苗 （预防新冠病毒感染/ 临床前研究） 2）肿瘤疫苗（临床前研究）	未披露	已完成 A 轮融资，金额未披露
厚存纳米	2018.11	mRNA	1）传染病疫苗（细节未披露） 2）肿瘤疫苗	1）LLLRNA 纳米递送技术	未披露
中美瑞康	2016.09	saRNA	1）RAG-01（膀胱癌/ 临床前研究）	1）RNA 激活技术	已完成价值 1.2 亿元的 A 轮融资
海昶生物	2013.10	ASO siRNA	1）RX-0201（肝细胞癌/ 临床 IIa 期） 2）RX-0047（非小细胞肺癌/ 临床前研究）	1）QTsome 技术平台（定向传递到肝癌细胞）	未披露

瑞吉生物	2019.09	mRNA	1）传染病 mRNA 疫苗（细节未披露） 2）mRNA 个体化肿瘤疫苗 3）蛋白质替代疗法	未披露	未披露

资料来源：医药魔方，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 12 月 10 日

2）传统医药企业通过合作引进积极布局核酸赛道，蓄力转型

核酸技术随着新冠疫情正式走进历史舞台，其发展广受关注，已成为各大制药公司积极布局的重要赛道。目前，国内多家传统药企选择以合作引进的方式逐步布局核酸赛道，例如：沃森生物与艾博生物的合作、复星医药与 BioNTech 设立合资公司等。通过与 Biotech 合作的方式，传统企业有望逐步打破新技术高壁垒的现状，逐渐掌握实现药物商业化的核心技术，如递送系统、修饰技术等，为之后独立发展一体化平台奠定基础，最终具备自主研发核酸药物的能力，成功转型为高技术含量的科技型公司。

表 55：国内有关核酸药物的合作情况

药物类型	公布时间	核酸药企	合作企业	合作内容	支付情况
ASO 反义核酸	2017/04	Ionis	瑞博生物	1）IONIS-GCGRRx：靶向 GCGR 的 mRNA，拟用于糖尿病的治疗； 2）IONIS-AR-2.5Rx：靶向雄激素受体剪接变异体 7（AR-V7）的 pre-mRNA，用于该标志物阳性的转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗	未披露
siRNA RNA 干扰	2021/04	圣诺生物	沃森生物	针对通用流感病毒的 siRNA 药物	1）沃森生物全资子公司上海沃嘉参股投资 Sirnaomics,Ltd 并持有 5.77%股权
	2021/10	OliX 制药	翰森制药	利用 OliX 的 GalNAc-asiRNA 平台以及翰森制药在中国的研发、生产及商业化能力，针对多个靶向肝细胞的产品进行开发，涉及领域包括心血管、代谢及其他适应症。	1）650 万美元首付款； 2）最高超过 4.5 亿美元基于重要里程碑的特许权许可分成。
	2021/10	Silence Therapeutics	翰森制药	基于 Silence 独有的 mRNAi GOLD 平台合作开发针对三个未披露靶点的 siRNA 药物。	1）1600 万美元首付款； 2）包含研发、注册及商业化里程碑在内最高超过 13 亿美元潜在里程碑付款； 3）基于产品净销售额 10%到 15%的特许权使用费。
mRNA 疫苗	2020/03	BioNTech	复星医药	在中国独家开发和商业化基于其专有的 mRNA 技术平台研发的针对 COVID-19 的疫苗产品	1）8500 万美元许可费； 2）在约定期间内按该产品年度毛利的 35%支付销售提成； 3）5000 万美元认购 BioNTech 股权。
	2020/05	艾博生物	沃森生物	共同合作开展新冠病毒 mRNA 疫苗、带状疱疹 mRNA 疫苗的临床前研究、临床研究并实施商业化生产	1）支付新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发费用，以及产品上市后的销售提成； 2）支付带状疱疹 mRNA 疫苗的研发及临床里程碑费用共计 1.1 亿元。
	2020/05	eTheRNA	远大医药	mRNA 生产技术在相关领域进行独立的研发、生产及商业化活动，及其大中华区的独家开发及商业化权利等	1）远大医药以 900 万欧元获得 eTheRNA 约 13%的 B 类优先股、一个董事席位及特定股利和资产分配权
	2020/05	Precision NanoSystems	康希诺生物	开发基于 mRNA 脂质納米颗粒(mRNA-LNP)技术的疫苗，有权在亚洲(日本除外)将该疫苗产品商业化	未披露

2020/06	斯微生物	西藏药业	新冠疫苗、结核疫苗及流感疫苗全球独家开发、注册、生产、使用及商业化权利	1) 西藏药业分阶段向斯微生物支付 3.51 亿元
2020/12	深信生物	智飞生物	合作搭建 mRNA 疫苗技术平台	1) 智飞生物拟以自有资金 3500 万元认购深信生物 10.189%的股权
2021/06	丽凡达	艾美疫苗	加速丽凡达包括新冠疫苗在内的基于 mRNA 技术的系列产品的研发、生产并上市	1) 艾美疫苗宣布完成对丽凡达控股 50.1546%的收购。
2021/07	嘉晨西海	康泰生物	就使用 mRNA 平台技术在人用传染病疫苗项目领域开展合作，共同研发、申报、生产 mRNA 平台技术在人用传染病疫苗方向的产品。	未披露
2021/09	Providence Therapeutics	云顶新耀	1) 获得 Providence mRNA 新冠疫苗在大中华区、东南亚、巴基斯坦等市场的授权许可权益； 2) 基于 Providence 的 mRNA 平台在全球开发两款 mRNA 合作产品。	1) 1 亿美元预付款； 2) 4 亿美元里程碑款项。

资料来源：医药魔方，光大证券研究所　　截至 2021 年 12 月 10 日

4.1、 布局核酸赛道的已上市药企

4.1.1、沃森生物：立足高景气大品种，全面布局核酸技术

1） 短期看，拥有临床进度最快的国产 mRNA 新冠疫苗，上市后将带来较大收入利润增加的可能

2020 年 6 月，沃森生物联合艾博生物、军事科学院共同研制的新冠疫苗（ARCoV）正式通过药监局的临床试验批准，成为国内首个获批开展临床试验的 mRNA 疫苗，目前该疫苗已进入临床 IIIb 期。相较于其他新冠疫苗，ARCoV 具有以下优势：1）在技术上，疫苗抗原靶标选择更精确，能诱导产生特异性更高、安全性更好的中和抗体；2）在商业化生产上，核心原料及设备已全部实现国产化，投产后产能能迅速放大；3）在工艺上，采用单人份预充针剂型，可在室温保存一周或 4°C长期保存，冷链成本低，容易实现人群大规模地接种。

一旦获批上市，我们认为 ARCoV 的利润将主要来自产品的出海以及加强针的覆盖。

- **出海**

随着接种人群覆盖率的稳步提高，国内新冠疫苗市场趋于饱和，但海外市场仍呈现供不应求的状态，出海将成为新的主旋律。2021 年 9 月 15 日，公司宣布产品 mRNA 新冠疫苗已获得墨西哥、印度尼西亚以及尼泊尔三个国家的临床批件，已于 9 月中下旬陆续启动 III 期临床试验入组工作。此外，还有望扩张至其他的海外市场。

- **加强针**

目前，全球发现最新“奥密克戎”毒株的国家不断增多，从国际形势上看，全球已进入新一轮的感染高峰，不少国家开始批准接种新冠疫苗第三针加强针。根据国药中生和北京科兴两家企业研究结果，接种加强针以后，受种者的抗体水平将大幅提升。加强免疫 14 天后，抗体水平相当于原来 10-30 倍；6 个月后，能维持在较高水平，且对变异株也会产生更好的保护作用。

2021 年 11 月 23 日，复旦大学张文宏团队在《Cell Research》上发表研究，实验表明免疫反应异源接种疫苗强于同源接种疫苗，即选择与原接种疫苗不同技术路线的加强针更有助于我们抵抗新冠病毒变异种，该研究结果为制定针对新冠病毒的全球异源接种策略提供了重要依据。目前，我国国民大部分接种的是来自国

药中生以及北京科兴的灭活病毒疫苗，异源接种策略将会为沃森来自 mRNA 技术路线的加强针提供广阔的市场空间。

2） 长期看，依托核酸技术将打造丰富且高壁垒的产品管线

- **丰富的产品管线**

据公告披露，沃森与艾博生物将以合作研发的形式，布局 mRNA 新冠疫苗和 mRNA 带状疱疹疫苗；与蓝鹊生物签署合作协议，引进呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗和流感病毒 mRNA 疫苗。

这四款产品加上公司已有的 13 价肺炎结合疫苗（已上市）、23 价肺炎疫苗（已上市）以及 HPV 疫苗（二价即将上市、九价临床 III 期），共 7 款产品。这 7 款产品占据了 2020 年全球销售额前十大疫苗品种中的 5 项，核酸技术进一步丰富、加强了沃森的疫苗产线。

表 56：2020 年全球销售额前十大疫苗品种

排名	疫苗	对应沃森生物产品及研发状态	企业	销售额/亿美元
1	13 价肺炎球菌多糖结合疫苗	13 价肺炎球菌多糖结合疫苗，已上市	辉瑞	58.5
2	重组人乳头瘤病毒疫苗	九价 HPV 疫苗，临床 III 期 二价 HPV 疫苗，即将上市	默沙东	39.4
3	流感疫苗	流感病毒 mRNA 疫苗，与蓝鹊生物合作，临床前研究	赛诺菲	30.4
4	DTaP-Hib-IPV 五联疫苗	-	赛诺菲	25.9
5	重组带状疱疹疫苗	mRNA 带状疱疹疫苗，与艾博生物合作，临床前研究	GSK	25.7
6	麻腮风/麻腮风-水痘疫苗	-	默沙东	18.8
7	23 价肺炎球菌多糖疫苗	23 价肺炎球菌多糖疫苗，已上市	默沙东	10.9
8	流感疫苗	流感病毒 mRNA 疫苗，与蓝鹊生物合作，临床前研究	GSK	9.5
9	B 群脑膜炎球菌疫苗	-	GSK	8.4
10	婴幼儿联合疫苗	-	GSK	8.1

资料来源：医药魔方，光大证券研究所

- **高壁垒的产品管线**

不同于传统疫苗研发周期长、技术含量低，mRNA 技术作为 2021 年全球十大突破性技术之一，拥有高保护率、易于研发且生产周期短等优势，其出现必然会改变现有疫苗企业的竞争格局。

由于沃森与艾博生物、蓝鹊生物以及圣诺制药的合作内容中含有技术转移的条例，因此我们看好沃森最终将具备独立发展 mRNA 技术平台的能力，成功地从传统的疫苗企业转型为高技术壁垒的创新药公司。

盈利预测、估值与评级：由于公司 2021Q1~3 的业绩低于我们此前预期，并且新冠疫苗的大量接种可能在较长时间内对常规疫苗的接种产生影响，暂不考虑 mRNA 新冠疫苗未来可能的贡献，下调 2021-2023 年公司归母净利润预测为 9.77/14.42/21.05 亿元（原预测为 13.51/18.70/23.74 亿元，分别下调 27%/23%/11%），同比-2.65%/+47.67%/+45.92%，按照最新股本测算对应 EPS 分别为 0.61/0.91/1.32 元，现价对应 PE 分别为 96/65/45 倍。考虑到公司在 mRNA 领域的前瞻布局具有巨大的潜力，维持“买入”评级。

风险提示：新品种获批进度或销售低于预期；行业监管政策调整的风险。

表 57：沃森生物盈利预测与估值简表

指标	2019	2020	2021E	2022E	2023E
营业收入（百万元）	1,121	2,939	4,143	6,057	7,941

营业收入增长率	27.55%	162.13%	40.95%	46.22%	31.10%
净利润（百万元）	142	1,003	977	1,442	2,105
净利润增长率	-86.43%	606.60%	-2.65%	47.67%	45.92%
EPS（元）	0.09	0.65	0.61	0.91	1.32
ROE（归属母公司）（摊薄）	2.92%	15.33%	11.20%	14.25%	17.31%
P/E	638	91	96	65	45
P/B	18.6	13.9	10.7	9.3	7.7

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2021-12-27（注：2019.12.31 总股本为 1,537,436,984 股，2020 年因期权行权总股本变更为 1,546,237,084 股，2021 年因期权行权总股本变更为 1,591,158,474 股）

4.1.2、复星医药：携手全球顶尖公司，重金押注新兴赛道

1）携手全球顶尖核酸药企 BioNTech， 深度合作布局 mRNA 技术

- 2020 年 3 月 13 日，复星医药控股子公司复星医药产业与 BioNTech 签订《许可协议》，获得 BioNTech 授权在中国大陆及港澳台地区内独家开发、商业化基于其专有的 mRNA 技术平台研发的、针对 COVID-19 的疫苗产品。根据约定，复星医药产业将向 BioNTech 支付至多 8,500 万美元的许可费，并在约定的销售提成期间内按该产品年度毛利的 35%支付销售提成。

  同日，复星医药控股子公司复星实业与 BioNTech 签订《约束性条款书》，复星实业拟以 31.63 美元/股的价格认购 BioNTech 新增发行的 1,580,777 股普通股，认购金额约为 5,000 万美元。

- 2020 年 12 月 15 日，复星医药与 BioNTech 在之前的合作基础上，签订《许可协议修正案一》以及《供货协议》，针对 mRNA 新冠疫苗于中国大陆市场的销售供货、提成分享等事项达成进一步约定。一旦 BNT162b2 疫苗获批上市，BioNTech 将于 2021 年向中国大陆市场供应至少 1 亿剂 mRNA 疫苗。首批疫苗将由 BioNTech 在德国的生产工厂供应。

- 2021 年 5 月 10 日，复星医药发布公告称，控股子公司复星医药产业拟与 BioNTech 投资设立合资公司，以实现 mRNA 新冠疫苗产品的本地化生产及商业化。

  公告中披露，双方将分别认缴合资公司注册资本的 50%，其中复星医药产业拟以现金及/或有形或无形资产（包括厂房及生产设施等）作价出资合计不超过 10000 万美元；BioNTech 拟以其相关生产技术和专有技术许可等无形资产作价出资合计不超过 10000 万美元。

表 58：复星医药与 BioNTech 合作公告情况

时间	交易协议主要内容
2020/03/13（美国东部时间）	**（一）《许可协议》** **1、许可事项** 复星医药控股子公司**复星医药产业**获 BioNTech 许可在中国大陆及港澳台地区内使用其技术独家开发、商业化基于其 mRNA 技术平台研发的针对 COVID-19 的疫苗产品。 根据约定，复星医药产业将负责推进该产品于区域内的临床试验、上市申请、市场销售，并承担相应的成本和费用；BioNTech 将负责提供区域内临床试验申请所需的技术材料和临床前研究数据、配合区域内临床试验，并供应该等临床试验及市场销售所需的产品。 后续，双方亦可就该产品的供货方式、区域内投资建立生产设施等事宜进行进一步协商；并于《许可协议》生效后的 6 个月内，就将合作范围扩大到本次合作以外的可能性进行讨论。 **2、许可费（包括首付款、临床开发注册及销售里程碑款项）** 复星医药产业应根据约定向 BioNTech 支付至多 8,500 万美元的许可费： 1）首付款 100 万美元； 2）临床开发注册里程碑付款合计不超过 1,400 万美元： ①该产品在区域内获得临床试验批准，支付 200 万美元； ②该产品在区域内 II 期临床试验中实现首次给药，支付 300 万美元； ③该产品在区域内 III 期临床试验中实现首次给药，支付 300 万美元；

	④该产品在区域内提交上市注册申请，支付 300 万美元； ⑤该产品在区域内上市销售，支付 300 万美元。 3）销售里程碑付款 ①该产品在区域内年净销售额首次超过 2 亿美元，支付 2,000 万美元； ②该产品在区域内年净销售额首次超过 5 亿美元，支付 5,000 万美元。 **3、销售提成** 复星医药产业应按年度毛利的 35%支付销售提成。 **（二）《约束性条款书》** **1、内容** 复星医药控股子公司**复星实业**以 31.63 美元/股的价格认购 BioNTech 新增发行的 1,580,777 股的普通股，认购金额约为 5,000 万美元。 **2、锁定期** 于目标股份交割后 180 日内，未经 BioNTech 书面同意，复星实业不得以任何方式直接或间接转让或处置目标股份，或公开披露上述意图。
2020/12/15	**（一）《许可协议修正案一》** 1、为保障中国市场 mRNA 新冠疫苗供应，在经监管机构批准的前提下，双方同意根据市场需求情况，按成品进口、大包装制剂进口于中国大陆分装、中国大陆本地化生产等阶段分步推进中国销售供货。 2、《许可协议》约定的销售提成期间内，就 mRNA 新冠疫苗于中国大陆、香港、澳门的销售提成的调整如下： 1）BioNTech 以成品供货：复星医药产业、BioNTech 按 65%、35%的比例分享年度销售毛利； 2）BioNTech 以大包装制剂供货：复星医药产业、BioNTech 按 60%、40%的比例分享年度销售毛利。 **（二）《供货协议》** 1、在 mRNA 新冠疫苗获得中国大陆上市批准且复星医药产业下达相应订单的情况下，BioNTech 承诺于 2021 年向中国大陆供应不少于 10,000 万剂的 mRNA 新冠疫苗。 2、中国大陆首批 5,000 万剂 mRNA 新冠疫苗订单的付款安排： 1）首期首付款 12,500 万欧元：复星医药产业应于 2020 年 12 月 30 日前支付。 2）剩余首付款 12,500 万欧元：复星医药产业应于 mRNA 新冠疫苗于中国大陆获批上市后支付。
2021/05/10	为进一步落实《许可协议修正案一》中有关 mRNA 新冠疫苗本地化生产的安排，复星医药控股子公司**复星医药产业**与 BioNTech 签订《条款书》，拟与 BioNTech 投资设立合资公司。 **（一）《条款书》** 1、合资公司的期限、注册地：合资公司的期限自成立之日起 15 年，初始设立地为中国上海。 2、注册资本及各方股东出资额、出资比例、出资方式：合资公司成立时，注册资本应为不超过 20,000 万美元，其中： 1）复星医药产业以现金及/或有形或无形资产（包括厂房及生产设施等）作价出资合计不超过 10,000 万美元，占合资公司注册资本的 50%； 2）BioNTech 以其生产技术和专有技术许可等无形资产出资，占合资公司注册资本的 50%。 3、治理结构 1）合资公司董事会由 6 名董事组成，由复星医药产业及 BioNTech 分别提名 3 名。合资公司的董事长由 BioNTech 提名的董事担任，经合资公司董事会选举产生。 2）合资公司应建立经董事会批准的管理结构，负责合资公司的日常运营。管理团队由 1 名总经理、1 名副总经理（负责生产制造）、1 名财务副总、1 名合规副总和其他高管组成。总经理和财务副总由复星医药产业提名、副总经理和合规副总由 BioNTech 提名，经董事会任免。 4、生产设施：复星医药产业应提供年产能可达 10 亿剂 mRNA 新冠疫苗的生产设施，并将该设施作为出资的一部分注入合资公司。 5、技术转移及支持：BioNTech 应完成技术转移，提供生产 mRNA 新冠疫苗所需的技术支持，并确保有足够能力的人员实施该等技术转移和技术支持。因此产生的合理费用将由合资公司承担。 6、营运资本：合资公司可以向境内外金融机构借入资金，用作合资公司的营运资本。 复星医药产业应尽合理努力来满足合资公司对初始营运资本的需求，包括： 1）向合资公司提供不超过 15,000 万欧元的股东贷款， 2）为合资公司提供银行融资支持。

资料来源：公司公告，光大证券研究所

2） 短期看，复必泰（mRNA 新冠疫苗）有望持续增厚公司业绩

2021 年 1 月，复必泰获得中国香港紧急使用认可；2 月获中国澳门特别许可进口批准；7 月与台积电、鸿海、永龄基金会以及慈济基金会签订共计 1,500 万剂 mRNA 新冠疫苗的销售协议，向台湾同胞提供优质疫苗。截至 2021 年 10 月 24 日，该疫苗已于港澳台地区累计接种超过 970 万剂。此外， BNT162b2 于中国大陆地区的 II 期临床试验等工作亦在有序推进中，随其在国内临床进程的加速推进，一旦获批上市将可能为公司带来较大的收入及利润增长。

2021 年公司前三季度营业收入为 270.48 亿元，同比+22.38%；归母净利润 35.65 亿元，同比+43.80%；扣非归母净利润 24.75 亿元，同比+20.19%；经营性净现金流 30.16 亿元，同比+22.94%；EPS 1.39 元。业绩符合市场预期。

3）长期看，押注 mRNA 赛道为公司业绩增长带来新的驱动力

公司通过与全球 mRNA 治疗领域龙头公司 BioNTech 建立合作关系，有望快速搭建公司在创新疫苗研发领域的技术平台；参与认购 BioNTech 股份也为后续开展进一步合作提供空间。在顶尖核酸药企 BioNTech 的助力下，看好公司未来在 mRNA 疫苗领域的发展前景。

盈利预测、估值与评级：维持公司 2021-2023 年 EPS 预测为 1.72/2.05/2.45 元，同比增长 20.23%/19.42%/19.26%，A 股现价对应 PE 分别为 29/24/20 倍，维持“买入”评级；H 股现价对应 PE 分别为 16/13/11 倍，维持“买入”评级。

风险提示：药品降价超预期；研发进度不达预期；投资收益低于预期。

表 59：复星医药盈利预测与估值简表

指标	2019	2020	2021E	2022E	2023E
营业收入（百万元）	28,585	30,307	36,033	42,076	48,341
营业收入增长率	14.72%	6.02%	18.89%	16.77%	14.89%
净利润（百万元）	3,322	3,663	4,404	5,259	6,272
净利润增长率	22.66%	10.27%	20.23%	19.42%	19.26%
EPS（元）	1.30	1.43	1.72	2.05	2.45
ROE（归属母公司）（摊薄）	10.42%	9.90%	10.93%	11.89%	12.82%
P/E	39	35	29	24	20
P/E（H 股）	21	19	16	13	11

资料来源：Wind，光大证券研究所预测，股价时间为 2021-12-27；汇率：按 1HKD=0.81659CNY 换算

4.2、 致力于核酸技术的创新药企业

4.2.1、瑞博生物：布局广泛合作频繁，国内小核酸药物领域的先行者

瑞博生物成立于 2007 年，是国内最早专注于研发小核酸药物的企业，目前已搭建了包括小核酸序列设计及高通量筛选、小核酸药物递送技术和小核酸稳定修饰技术在内的全技术链整合的药物研发平台，支持小核酸药物从早期研发到产业化的全生命周期，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。

图 69：瑞博生物技术平台介绍

资料来源：瑞博生物招股说明书，光大证券研究所

表 60：瑞博生物研发管线

项目名	靶基因	适应症	技术来源	优势	进度	后续计划
SR062	GCGR	2 型糖尿病（运动和饮食控制不佳者，单药治疗）	合作研发 Ionis	1）药效持久，市面上的药物多需要每天甚至每餐给药，SR062 有望实现每两周一次甚至更长的给药周期； 2）具备双重降糖机制，有望在药物治疗失败后仍发挥作用； 3）安全性好，无低血糖风险。	临床 II 期	2021 年底完成临床 II 期试验
		2 型糖尿病（二甲双胍控制不佳者，二甲双胍联用）			临床 II 期	2022 年完成临床 II 期试验
		2 型糖尿病（联合二甲双胍、西格列汀或卡格列净控制不佳者，三联治疗）			临床 I 期	2022 年启动临床 II 期试验
SR063	AR	AR-V7 阳性前列腺癌	合作研发 Ionis	1）全新的作用机制，可靶向所有 AR 通路相关的实体瘤； 2）弥补现有临床治疗的不足。阿比特龙和恩杂鲁胺作为前列腺癌的一线药物，容易产生耐药性。SR063 可以克服耐药性问题。	临床 II 期	2021 年启动临床 IIa 期试验患者入组
SR061	Caspase-2	非动脉炎性前部缺血性视神经病变 NAION	合作研发 RiboQuark	1）针对 NAION 的孤儿药，产品上市后将弥补未被满足的临床需求； 2）全新靶点、作用机制，SR061 靶向促凋亡蛋白 Caspases 2 的 mRNA，通过 RNA 干扰方式抑制 Caspases 2 基因的表达，保护视神经细胞。 3）疗效持久，有望实现两个月或更长给药周期； 4）局部给药副作用小，安全性高，通过玻璃体腔内注射药物，只在眼部发挥作用。	临床 III 期	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			临床 II 期	2023 年提交国内临床 II 期试验申请
SR016	HBV-X	慢性乙肝	自主研发	1）目前治疗慢性乙肝的临床一线药物不能根除病毒，导致患者需要长期服药。SR016 可以沉默有关基因，重建机体对乙肝病毒的免疫应答，有望完全治愈慢性乙肝； 2）疗效持久，现有药物需每天服药，而 SR016 只需每 8 周给药一次，皮下单次给药的药效可持续近 6 个月； 3）安全性高。	IND 申报	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	vWF	动脉血栓性疾病	合作研发 Band	1）在血栓形成的初期就能实现抗血栓作用； 2）靶向 vWF，产生出血的风险小； 3）特异性强，药物半衰期长，有望实现每周一次或更长的给药间隔。	临床前研究	2022 年提交临床 I/II 期试验申请

SR043	PCSK	高脂血症	自主研发	1）克服临床一线降脂药存在的高剂量不良反应、患者不耐受等问题	临床前研究	2022 年提交临床 I 期试验申请
SR044	APOC3	高脂血症	自主研发	1）肝靶向特异性强、药效持久。	临床前研究	2022 年提交临床 I 期试验申请
SR059	FXI	深静脉血栓	自主研发	1）出血风险小。	临床前研究	2023 年提交临床 I 期试验申请
SR045	ANGPTL3	高脂血症	自主研发	1）相比现有降血脂药物的单一疗效，SR045 有望同时降低 CHO、TG 及 LDL-C，满足市场对混合型高脂血症药物的需求。	临床前研究	2023 年提交临床 I 期试验申请
SR065	EZH2	淋巴瘤	合作研发 Ionis	暂未披露	临床前研究	-

资料来源：瑞博生物招股说明书，光大证券研究所

表 61：瑞博生物专利一览表（部分）

专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
一种小干扰核酸和药物组合物及其用途	发明专利	CN113652431A	发明专利申请公布	2021/11/16
核酸、药物组合物与缀合物及制备方法和用途	发明专利	CN113614230A	国际专利申请公布	2021/11/05
一种小干扰核酸和药物组合物及其用途	发明专利	CN108220293B	发明专利权授予	2021/09/24
一种核酸、含有该核酸的组合物与缀合物及制备方法和用途	发明专利	CN113330117A	实质审查的生效	2021/08/31
核酸、药物组合物与缀合物及制备方法和用途	发明专利	CN113286888A	实质审查的生效	2021/08/20
核酸、药物组合物与缀合物及制备方法和用途	发明专利	CN113227376A	实质审查的生效	2021/08/06
肝靶向化合物及缀合物	发明专利	CN112876534A	公布	2021/06/01
一种小干扰核酸和药物组合物及其用途	发明专利	CN108239644B	著录事项变更	2021/05/28
一种小干扰核酸和药物组合物及其用途	发明专利	CN108265052B	著录事项变更	2021/05/28
肝靶向化合物及缀合物	发明专利	CN112759620A	公布	2021/05/08

资料来源：Wind，光大证券研究所

优势分析

1） 药物研发速度领先、产品丰富

公司产品 SR061 即将进入临床三期，此外还有 5 款产品已进入临床阶段，多个品种即将申报 IND，是目前国内进展最快、项目最多的核酸药研发公司；

2） 已布局的相关适应症对应患者群体庞大，收益可观

公司开展了多款小核酸药物研究，其中 **SR062** 为国内首款治疗 II 型糖尿病的 siRNA 药物，相比传统药物，其药效更为持久，能够明显缩短给药时间；**SR063** 为首款治疗 AR-V7 阳性前列腺癌患者的药物，可填补临床治疗市场空白；**SR061** 作为首款治疗视神经损伤类疾病药物，有望改善非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION）患者无药可治的局面；**SR016** 作为国内首款自主研发、基于 GalNAc 肝靶向递送技术的抗乙肝 siRNA 药物能高效、长效地抑制乙肝表面抗原，有望实现慢性乙肝的功能性治愈。

根据公司的研发计划并综合考虑医保降价及市场推广的情况，瑞博对 2030 年以上四款核心产品的市场空间分别进行了预测，认为其在已布局的相关适应症上预计可实现的销售规模在 **46.63–88.64 亿元**之间，前景非常广阔。

表 62：瑞博生物对核心产品 SR062、SR063、SR061、SR016 的 2030 年预计市场销售规模测算

产品	目标患者人群	核心产品预计市场销售规模（亿元）			
		被纳入医保，市场渗透率乐观	被纳入医保，市场渗透率中性	被纳入医保，市场渗透率保守	未被纳入医保
SR062	接受非胰岛素单药治疗患者	1.22	1.11	1.00	0.66
	接受非胰岛素双联治疗患者	19.59	17.81	16.03	10.51

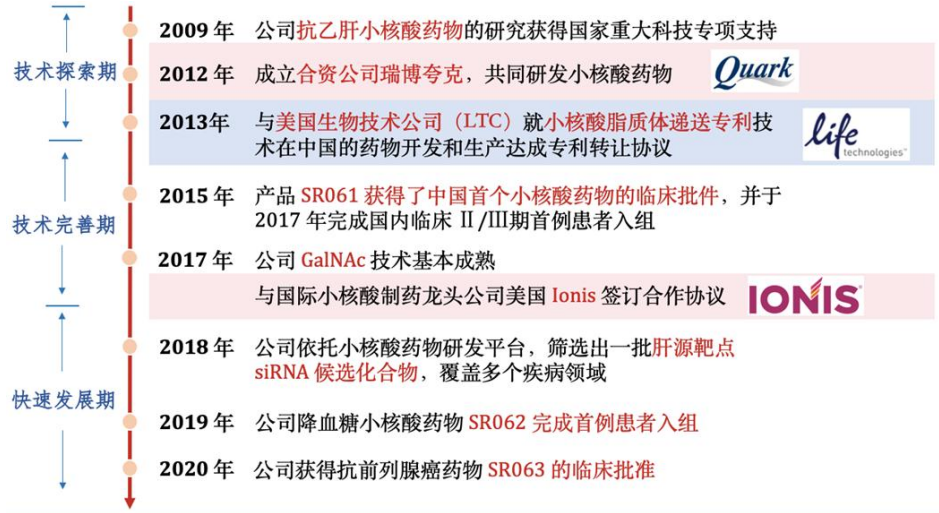
	接受非胰岛素三联治疗患者	5.03	4.58	4.12	2.70
	合计	25.85	23.50	21.15	13.87
SR063	接受治疗的 AR-V7 阳性 mCRPC 患者	18.16	16.51	14.86	9.55
SR061	接受治疗的 NAION 新发患者	19.59	17.81	16.03	10.30
SR016	接受核苷类药物治疗的慢性乙肝患者（联用）	25.04	22.76	20.49	12.90
	合计	**88.64**	**80.58**	**72.52**	**46.63**

资料来源：公司公告，光大证券研究所

3） 与国外多家知名药企进行跨国合作，占领市场、技术高地的另一砝码

公司始终坚持通过开放合作的方式提高自身创新的效率和质量，通过一系列国际化战略合作打通小核酸制药的各个技术通道，进一步丰富研发管线，提高产品的竞争力。2012 年，与夸克公司共同成立合资企业 RiboQuark，共同研发 siRNA 药物 SR061 用于治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变；2013 年，与美国生物技术公司（LTC）就新一代小核酸递送专利技术达成转让协议，瑞博获得该专利技术在中国的研发和生产独家许可权，为产品向临床推进提供了有力支撑；2017 年，与全球核酸制药龙头 Ionis 展开全面合作，获得了三个用于治疗代谢疾病和癌症的反义核酸药物。

图 70：瑞博生物发展历史



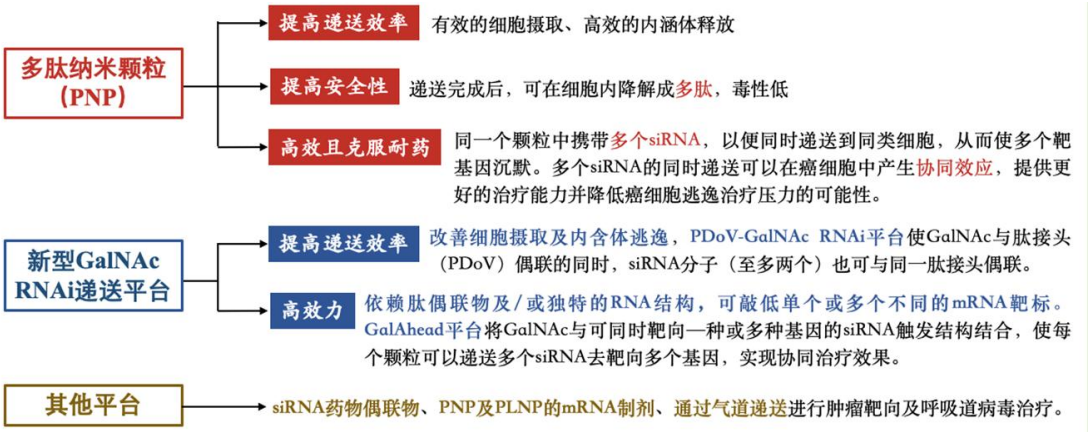
资料来源：瑞博生物官方网站，光大证券研究所

4.2.2、圣诺制药：底蕴深厚中美布局，国内 RNA 干扰领域的领军者

苏州圣诺制药于 2008 年 3 月在国内注册成立，是一家专注于 RNA 干扰以及 mRNA 疗法的生物制药公司，同时也是美国 Sirnaomics 公司在中国的研发与运营主体。公司创始人陆阳博士是最早投身于 RNA 干扰领域的科学家之一。

圣诺目前布局了多肽纳米颗粒（PNP）、新型 GalNAc siRNA 以及气道递送等多个技术平台，用于开发广泛的肿瘤和纤维化疾病药物。目前，公司共有 16 款在研候选药物，核心产品 STP705 是一种双重 TGF-β1/ COX-2 抑制剂，其针对非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）的管线目前处于美国临床 IIb 期；针对增生性瘢痕（HTS）的管线已在美国启动 IIa 期研究并获批于中国进行 I 期临床试验。

图 71：圣诺制药技术平台介绍



资料来源：圣诺制药招股说明书，光大证券研究所

表 63：圣诺制药研发管线

疾病领域	候选药物	靶基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I 期	II 期	III 期
肿瘤	STP705	TGF-β1 COX-2	皮肤原位鳞状细胞癌 (isSCC)	PNP-IT						美国 / 中国
			基底细胞癌(BCC)							
			肝癌（篮氏）							
			肝癌，与抗 PD-(L)1 联合							
	STP707	TGF-β1 COX-2	多发实体瘤	PNP-IV						
			转移性皮肤鳞状细胞癌(cSCC)							
			非小细胞肺癌(NSCLC)							
			肝癌/cSCC/NSCLC，与抗 PD-(L)1 联合							
	STP355	TGF-β1 VEGFR2	泛癌	PNP-IT						
	STP369	BCL-xL MCL-1	头颈癌(BC)	PNP-IT/IV						
	STP779	TGF-β1 SULF-2	肝癌/肺癌/胰腺癌	PNP-IV						
	STP302	mir-150	大肠癌	PNP-IT/IV						
	STP902	RAF-1	乳腺癌	PNP-IT/IV						
纤维化	STP705	TGF-β1 COX-2	瘢痕疙瘩无疤愈合	PNP-IT						
			增生性瘢痕(HTS)							
	STP707	TGF-β1 COX-2	肝纤维化(PSC)	PNP-IV						
			肺纤维化							
抗病毒	STP702	M1/PA	流感	呼吸道/ PNP-IV						
	STP908	ORF1Ab	新冠病毒							
	RIM730	SRAS-Cov-2	新冠病毒疫苗	PLNP 肌肉注射						
	STP909	VP16/18	HPV/宫颈癌	PNP-IV						
其他	STP122G	因子 XI	抗凝物	GalAhead						

STP133G	未披露	心脏代谢	皮下	
STP144G	未披露	补体介导的疾病		
STP135G	PCSK9	高胆固醇血症	PDov-GalNAc	
STP155G	HBV 序列	乙肝病毒		

资料来源：圣诺制药招股说明书，光大证券研究所

表 64：圣诺制药专利一览表（部分）

专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
用于癌症治疗的吉西他滨衍生物	发明专利	CN110573166A	实质审查的生效	2019/12/13
用于激活人成纤维细胞和肌成纤维细胞凋亡的药物组合物及方法	发明专利	CN110191712A	专利申请权、专利权的转移	2019/08/30
应用双靶标拮抗寡核酸抑制新血管增生疾病的药物	发明专利	CN103623425B	专利权人的姓名或名称、地址的变更	2016/12/21
一种药物组合物及其应用	发明专利	CN105363042A	实质审查的生效	2016/03/02
可抑制埃博拉病毒基因复制的活性分子及其使用方法	发明专利	CN105063044A	发明专利申请公布后的驳回	2015/11/18
双靶标/多靶标小核酸治疗眼部疾病的组合物及应用	发明专利	CN103007291B	专利权人的姓名或名称、地址的变更	2015/04/29
用于皮肤伤口无疤痕愈合的多靶标 RNAi 治疗	发明专利	CN103007291B	专利权人的姓名或名称、地址的变更	2014/06/25
促进皮肤伤口无疤痕愈合的 siRNA 及应用	发明专利	CN102031260A	发明专利申请公布后的驳回	2011/04/27
治疗癌症的 siRNA 药物组合物	发明专利	CN101897982A	发明专利申请公布后的视为撤回	2010/12/01

资料来源：Wind，光大证券研究所

优势分析

1） 并行布局，整合中美两地资源优势

得益于中美两地的并行布局，公司一方面能够抓住全球最大的市场（美国） 以及全球增长最快的市场（中国），另一方面能够利用美国 FDA 与中国药监局互补的监管体系加速开发产品、积攒市场优势。

- **在美国得到孤儿药认证的候选药物及适应症，可使中国药监局加快审查**

候选药物在美国得到孤儿药认证后，即使该适应症在中国不符合孤儿药要求，其在中国的审查期都能从 1-2 年缩短至 6-12 个月，避免了繁冗的问答过程；

- **FDA 批准的药物可在中国药监局批准前，提前在定点医院给药，加快药物的注册流程。**

2） 技术革新，凭借多肽纳米颗粒（PNP）及新型 GalNAc 递送平台决胜市场

现有的递送平台存在着许多不足，亟待优化，例如 LNP 递送系统制造工艺复杂、还伴随着致敏、毒性等问题；传统的 GalNAc 耦联技术只能靶向肝脏等，因此只有发展出更优、更安全的递送平台才能占领市场。公司独创的 PNP、新型 GalNAc 递送平台旨在克服传统递送平台的瓶颈，进一步扩大 RNA 干扰技术的治疗范围。其区别于传统给药系统的优势在于：

- **安全性好**

PNP 递送平台允许通过局部或静脉内给药，在体内降解后的产物天然无毒，与 LNP 相比安全性更好；

- **药效显著**

能够同时敲低多个不同靶基因的表达以产生协同效应，从而克服传统药物的耐药性，提高对抗疾病的治疗潜力。

3） 国内首家运用 RNA 干扰技术在肿瘤领域取得积极 IIa 期临床结果的企业

实践是检验真理的唯一标准，公司核心产品 STP705 针对非黑色素瘤皮肤癌的临床积极结果成功验证了 PNP 递送平台的有效性，这同时也代表了圣诺是目前国内运用 RNA 干扰技术在肿瘤领域研发进度最快的企业。

4.2.3、艾博生物：掌握 LNP 核心技术，国内自主研发 mRNA 疫苗进展最快的企业

艾博生物成立于 2019 年，是一家专注于 mRNA 药物研发的创新型生物医药公司，其在 mRNA 分子设计、化学修饰以及药物靶向递送系统方面拥有领先国内的核心技术，治疗领域涵盖肿瘤免疫、传染病防治以及各种由于蛋白表达或功能缺失引起的疾病。

优势分析：

1） 创始团队由拥有丰富 mRNA 药物研发经验的资深科学家组成

公司创始人兼 CEO 英博博士深耕核酸技术多年，起初在 Dicerna 进行 siRNA 相关研究，后任职于 Moderna，作为高级科学家及项目负责人，负责 mRNA 肿瘤免疫团队的搭建，有丰富的临床开发及管理经验。公司药理学与毒理学高级副总裁贺全仁博士拥有近 20 年的全球非临床新药研发经验，他的加入将进一步提升公司的新药研发能力，加速新药的上市进程。

表 65：艾博生物核心管理层介绍

姓名	职务	介绍
英博	创始人 首席执行官	波士顿东北大学药剂学博士、复旦大学神经生物学硕士、及生命科学学士； 曾任职于 Dicerna 负责 siRNA 相关的研究；后任职于 Moderna，作为高级科学家及项目负责人主导 mRNA 肿瘤免疫团队的搭建；曾是 Trucode Gene Repair 的创始成员，负责公司制剂的开发，CMC 及 GMP 生产。
张妍	首席财务官	加州大学伯克利分校 Haas 商学院 MBA，清华大学生物科学与技术专业学士； 曾是和玉资本医疗行业的投资合伙人；后任职平安创投合伙人，关注医药医疗行业早期和成长期投资；曾担任高盛中国投资银行部执行董事，专注于大中华区医疗健康行业的融资并购业务。
贺全仁	药理学与毒理学高级副总裁	佐治亚大学毒理学博士，湖南医科大学医学硕士和学士； 曾任复宏汉霖研发项目管理与毒理学部副总经理，负责支持新药临床试验和新药上市申请的非临床研究和项目管理；曾任天境生物临床前研究副总裁；昭衍新药研究中心机构副主任和国际毒理部主任；苏州药明康德新药开发有限公司毒理学高级主任和项目负责人。

资料来源：艾博生物官方网站，光大证券研究所

2） 自主研发掌握 mRNA 成药的核心技术及工艺，是国内唯一具有 mRNA 药物产业化生产经验的团队

公司自主研发的 LNP 递送系统递送效率高，保护率好，且比 Moderna、BioNTech 的递送系统更具有长期稳定性。ARCov 疫苗（沃森-艾博新冠疫苗）可以在 2-8 ℃的环境下保存超过 5 个月，对运输和储藏的温度要求远远低于 mRNA1273（Moderna 新冠疫苗，贮存温度-20 ℃）、BNT162b2（辉瑞-BioNTech 新冠疫苗，贮存温度-70 ℃）。此外，公司特有的工艺可生产高纯度的 mRNA，同时领先的加帽工艺保证了 mRNA 分子的稳定性及安全性，动态精准混合技术确保了 LNP 的均一性，克服 mRNA 疫苗工业化生产的难题。2021 年 7 月 1 日，公司宣布建成了中国首个符合 GMP 标准的 mRNA 疫苗生产基地，预计年产能将达到 4000 万人份单剂。

表 66：艾博生物专利一览表

专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
阳离子脂质化合物、包含其的组合物及应用	发明专利	CN113018449B	授权	2021/09/07
一种阳离子脂质化合物、包含其的组合物及应用	发明专利	CN112979483B	授权	2021/08/06

一种药品微生物鉴定方法	发明专利	CN108220128B	授权	2021/07/20

资料来源：Wind，光大证券研究所

3） 领跑行业，中国首个自主研发 mRNA 新冠疫苗并进入 IIIb 期临床的公司

2020 年 6 月，艾博生物联合军事科学院、沃森生物共同研制的新冠疫苗（ARCoV）正式通过药监局的临床试验批准，成为国内首个获批开展临床试验的 mRNA 疫苗，实现了 mRNA 疫苗在中国从零到一的突破。目前该疫苗在国内已进入 IIIb 期临床，领跑国内新冠 mRNA 疫苗的开发。

从临床数据来看，其保护率不亚于国外的 mRNA 疫苗，且对新冠病毒的变异亚型同样有效。此外，ARCoV 疫苗还获得了墨西哥、印度尼西亚药监部门颁发的 III期临床试验批件，其他管线如带状疱疹 mRNA 疫苗也即将进入 IND 阶段，公司将迎来在研药物收获期。

4） 已完成 5 轮融资，C 轮募集总额超 7 亿美元，刷新中国生物医药企业 IPO 前单笔融资纪录

艾博生物至今已完成 5 轮融资，其中，C 轮融资的 **7 亿美元**于今年 8 月完成，刷新了中国生物医药企业 IPO 前单笔融资纪录，成为国内生物医药领域最大的一笔投融资事件。此后仅过 3 个月，又开展了高达 3 亿美元的 C+轮融资。借助本此 C+轮融资，艾博生物将进一步完善技术平台和研发中心建设，快速推进在研产品的临床进展以及持续扩充 mRNA 研发管线。

表 67：艾博生物融资历程

融资轮数	融资金额	投资方	披露时间	描述
C+轮	30,000 万美元	Chimera Abu Dhabi、富海成长基金、IMO Ventures、五源资本、浙江未来资产管理有限公司、软银愿景基金、新风天域、金镒资本、DNE 资本	2021/11/30	融资用于： 1） 支持艾博生物加速新冠 mRNA 疫苗产品的临床开发和国际化步伐，结合人工智能等跨界技术，进一步提升 mRNA 平台的研发竞争力；快速扩充临床管线，扩大产能，全面提速商业化布局。
C 轮	70,000 万美元	优山资本、凯撒风投、礼来亚洲基金、博裕投资、盈科资本、瑞华资本、、弘晖资本、人保资本、正心谷资本、ORIENTAL SPRING、和玉资本、君联资本、启明创投、泰欣资本、AIHC、Capital Management Limited、CTS Capital、八方资本、云锋基金、晨壹投资、INVESCO、淡马锡、博远资本、高榕资本、五源资本、高瓴创投、雅惠投资	2021/08/19	融资用于： 1）进一步提升艾博生物在中国 mRNA 领域的领先地位； 2）加速新冠疫苗系列产品的临床开发，扩充其他疫苗产品的管线，丰富现有的肿瘤治疗领域管线，并扩展到其他更多治疗领域； 3）完善中国领先的 mRNA 制剂研发及大规模生产的平台。
B 轮	60,000 万人民币	云锋基金、高瓴创投、人保资本、泰福资本、济峰资本、国投创业、聚明创投、弘晖资本	2021/04/08	融资用于： 1）加速新冠疫苗研发； 2）建设疫苗产业基地并进一步扩充产品管线。
A 轮	15,000 万人民币	高瓴创投、国投创业、成都康华生物	2020/11/05	融资用于： 1）帮助开展更大规模的新冠疫苗临床试验。
Pre-A 轮	-	宁波迅烨达、聚明创投	2020/07/10	-

资料来源：Wind，光大证券研究所

4.2.4、斯微生物：自研 LPP 递送技术，差异化布局 mRNA 肿瘤疫苗赛道

成立于 2016 年，斯微生物是我国发展最早的 mRNA 制药公司之一。凭借独特的脂质多聚物纳米载体技术(LPP) ，公司拥有多个在研产品，专注于肿瘤免疫和传染病预防两大治疗领域。

优势分析：

1） 完备的 mRNA 药物开发团队，汇集肿瘤疫苗、mRNA 开发、递送系统三大领域的顶尖人才

创始人兼 CEO 李航文先生是美国安德森癌症中心肿瘤生物学博士，拥有近 20 年生物治疗和免疫治疗的研发经验，目前是罗斯维尔癌症中心和同济大学附属东方医院的助理教授。创始人之一的唐定国教授是肿瘤干细胞及 mRNA 领域的翘楚、沈海法教授则是药物递送领域内的顶级专家。三位海归创始人结合各自在肿瘤疫苗、mRNA 药物开发和递送系统领域的丰富经验，搭建起完整的一体化 mRNA 药物开发平台。

表 68：斯微生物核心管理层介绍

姓名	职务	介绍
李航文	创始人 首席执行官	美国德州大学安德森癌症中心博士； 在 RNA 治疗、癌症治疗和免疫治疗领域拥有近 20 年的研究经历，曾两次获得美国国防部颁发的奖项，现担任美国罗斯维尔癌症中心和上海同济大学附属东方医院的助理教授。
唐定国	联合创始人	美国著名癌干细胞及 miRNA 癌症治疗专家。现为美国罗斯维尔帕克癌症中心药理及临床治疗系主任、同济大学附属东方医院转化医学中心癌症干细胞研究所所长，曾在世界著名 MD 安德森癌症中心担任终身教授十余年。迄今在 Science、Cell、Nature Medicine、Cell Stem Cell 等顶尖杂志发表论文 140 余篇。
沈海法	联合创始人	浙江大学药学院药学学士，休斯顿德克萨斯大学博士，美国国家癌症研究中心博士后； 现为美国康奈尔大学威尔康奈尔医学院细胞与发育生物学系教授，休斯顿卫理公会研究所纳米医学系研究员； 世界级著名的癌症纳米医学专家，致力于将纳米技术应用于肿瘤治疗学的发展，在 Nature, Nature Biotechnology, Nature Genetics, Blood, Leukemia, PNAS 等顶级国际期刊上发表论文 90 余篇。

资料来源：斯微生物官方网站，光大证券研究所

2） 区别于市场，采用具有自主知识产权的 LPP 递送平台

与绝大多数 mRNA 制药企业使用 LNP 作为载体不同，斯微生物采用的是联合创始人沈海法博士研发的、具有自主知识产权的脂质多聚物纳米载体（LPP）技术平台。

LPP 递送技术介绍

传统的递送系统通常直接使用脂质体包裹 mRNA 分子形成单层结构，而公司研发的 LPP (lipopolyplex)递送平台是一种以聚合物包载 mRNA 为内核、磷脂包裹为外壳的双层结构，其优势主要体现在 3 个方面：

- **显著增强 mRNA 分子的稳定性**里层的 mRNA 分子被包裹得更为严密，药物结构更加结实，有效避免药物在未达到靶点前的崩解；
- **额外的缓释效果**双层结构有电荷调节，因此药物的解离过程较为缓慢，可以达成缓释的效果；
- **规避专利纠纷**纳米脂质体递送领域的竞争非常激烈，传统的递送颗粒均为单层结构，而 FDA 辅料单上可用的脂质体材料固定为几种，所以存在许多的专利纠纷。LPP 作为新一代递送系统，可以对此进行规避。

LPP 递送技术专利说明

2017 年 7 月，公司经过与联合创始人沈海法教授所在的康奈尔大学休斯顿卫理公会医院协商，正式获得沈海法教授发明的 mRNA 递送技术相关专利的全球独家授权。

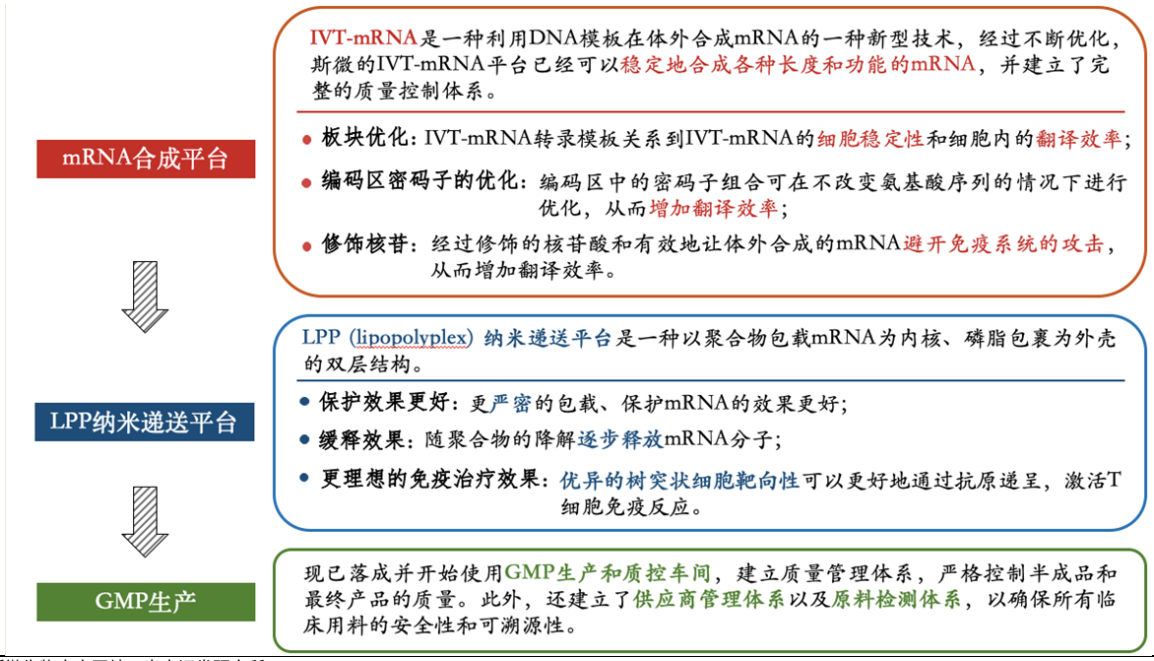
表 69：斯微生物专利一览表

专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
一种用于粒子生成的混合器	发明专利	CN113663573A	-	2021/11/19
治疗或者预防冠状病毒病的疫苗试剂	发明专利	CN113186203A	实质审查的生效	2021/07/30

复合磷脂脂质体中 DOPE 和 M5 两种磷脂含量的检测方法	发明专利	CN112129871B	授权	2021/06/15
一种改性核苷及其合成方法	发明专利	CN112805292A	-	2021/05/14
一种用于治疗癌症的配方和方法	发明专利	CN112423748A	实质审查的生效	2021/02/26
一种改性核苷及其合成方法	发明专利	CN112390838A	公布	2021/02/23
一种快速的无菌检查方法	发明专利	CN112080547A	实质审查的生效	2020/12/25
一种冻干粉、溶媒及其应用	发明专利	CN110237022A	著录事项变更	2021/09/17

资料来源：Wind，光大证券研究所

图 72：斯微生物技术平台介绍



资料来源：斯微生物官方网站，光大证券研究所

3） 领跑国内 mRNA 肿瘤疫苗赛道，冲刺首个个性化肿瘤疫苗的 IND 申报

在 mRNA 疫苗众多开发方向中，斯微生物选择以个性化肿瘤疫苗为切入点，其首个在研产品 **SM-Neo-Vac-1** 是一款针对晚期消化系统肿瘤患者的新抗原个体化 mRNA 疫苗，即将进入 IND 申报阶段。该产品通过全外显子测序及转录组测序，预测出患者的新抗原序列，从而个性化地定制、生产肿瘤疫苗。

受 Moderna 在研产品 mRNA 个性化肿瘤疫苗（mRNA-4157）与 Keytruda 联用的启发，公司积极地考虑与 PD-1/L1 抑制剂、CTLA4 抑制剂及溶瘤病毒等药物进行联用。目前，君实生物宣布出资 **1000 万元**，参与公司 A+轮融资并获得 2.86%的股权，未来君实生物将与公司广泛开展关于研发创新药物和创新联合疗法的合作。

除了广泛布局肿瘤疫苗外，公司还与同济大学附属东方医院转化医学平台和西藏药业合作，快速推动新型冠状病毒 mRNA 疫苗研发，现已结束临床 I 期实验，即将开展 II 期。

表 70：斯微生物研发管线

疾病领域	研发产品	描述	概念验证	临床申报	I 期临床
传染病预防	新冠病毒疫苗	-			2020 年
	结核疫苗	-			2021 年
	流感疫苗	流感病毒极易发生重组突变，在传统流感疫苗中，目标病原体或抗原必须在专门的细胞培养或发酵产生，研发与生产周期长，无法实现预防目的。mRNA 流感疫苗能			2022 年

		够快速生产和测试抗原，可以极大地缩短疫苗研发和生产周期，有望攻克流感疫苗行业难题。	
肿瘤免疫学	个性化肿瘤疫苗	斯微正在创建基于 mRNA 的个性化肿瘤疫苗，为每一名患者提供量身定制的肿瘤疫苗。通过测序，确定了患者肿瘤细胞独有突变，也就是新肿瘤新抗原，新抗原可以帮助免疫系统区分肿瘤细胞和正常细胞。利用公司内部生物信息学团队开发的算法，预测出能够引起强免疫应答的多条新生抗原，然后将其装载到一条 mRNA 分子上。mRNA 疫苗能够在患者的 DC 细胞中表达所需的新生抗原，并被 MHC 分子递呈，进而激活抗原特异性的 T 细胞，对肿瘤细胞进行特异性杀伤。	2020 年
	瘤内注射 mRNA 药物	目前的免疫检查点抑制剂对“冷”肿瘤效果差。斯微通过 mRNA 技术编码免疫激活分子，结合检查点抑制剂，激活肿瘤免疫微环境，对 “冷”肿瘤发挥治疗作用。工作重点是增强特异的抗肿瘤 T 细胞反应，将免疫抑制微环境的“冷”肿瘤转化为免疫“热”肿瘤，从而产生高效的抗癌免疫反应。	2021 年
	急性髓系白血病 AML 疫苗	斯微与瑞金医院开展长期合作，针对中国急性髓细胞白血病患者的常见突变，设计与开发了编码 AML 突变抗原的 mRNA 疫苗。旨在提高 AML 患者生存周期，改善预后。	2022 年
	KRAS 肿瘤疫苗	KRAS 参与多种致死性肿瘤，如肺癌、结肠癌和胰腺癌等。我们通过将多种 KRAS 突变抗原装载到一条 mRNA 上，设计合成具有一定通适性的治疗疫苗，针对 KRAS 突变的多种肿瘤。	2023 年
	EBV 疫苗	EB 病毒感染能够引起鼻咽癌，胃癌，淋巴癌等。针对 EB 病毒我们设计开发 mRNA 疫苗，激活人体免疫系统，预防 EB 病毒感染，从而降低相关肿瘤发生。	2023 年
	HPV 疫苗	-	2023 年

资料来源：斯微生物官方网站，光大证券研究所

4） 现已完成 B 轮融资，融资总额超 16 亿元

目前，斯微生物已完成 B 轮融资，募集金额超 **12 亿元**，累计融资总额超 **16 亿元**。B 轮融资由招商局创投、红杉资本中国基金、景林投资、药明康德共同领投，奥博资本、招银国际、光远资本等多家专业的医疗健康投资机构跟投。

表 71：斯微生物融资历程

融资轮数	融资金额	投资方	披露时间	描述
B 轮	120,000 万人民币	招商局创投、红杉资本中国基金、景林投资、药明康德、奥博资本、招银国际、光远资本、清松资本、中信证券等	2021/06/03	融资用于： 1）加快新冠疫苗临床研究； 2）加快 GMP 生产车间的建设； 3）扩充研发管线。
战略融资	35,100 万人民币	西藏药业	2020/06/16	西藏药业通过向斯微支付新冠疫苗产品、结核疫苗及流感疫苗产品合作对价，获得上述产品全球独家开发、注册、生产、使用及商业化权利。
A+轮	3,000 万人民币	嘉兴领峰股权投资合伙企业（有限合伙） 君实生物	2020/02/21	君实生物出资 1,000 万元人民币参与斯微生物 A+轮融资并获得其 2.86%的股权，未来将合作开展创新药物和创新联合疗法的开发。
A 轮	10,000 万人民币	芳华投资、久友资本、伊泰久友 张江火炬创投、隆门资本、龙磐投资	2019/08/12	融资用于： 1）mRNA 药物 GMP 生产中心建设； 2）开展在三家医院的临床试验及个性化肿瘤疫苗项目 IND 申报工作。
Pre-A 轮	-	朴弘资本、龙磐投资	2018/06/11	-
天使轮	-	北京华瑞健生科技有限公司	2017/04/09	-

资料来源：Wind，光大证券研究所

4.2.5、丽凡达生物：艾美疫苗控股，助力成为第一梯队的 mRNA 制药商

丽凡达生物成立于 2019 年，是一家专注于 mRNA 技术研发的生物制药公司。

优势分析：

1) 公司 CEO 彭育才博士是业界顶尖的生物制药科学家，经验丰富

公司 CEO 彭育才博士先后在武汉大学、北京大学、纽约医学院和麦吉尔大学等高等院校求学并从事学术研究多年。2001 年开始进入生物制药行业，曾在 Biogen 担任高级科学家，负责抗体药物的研发和质量控制；2017 年涉足 mRNA 药物开发并创立了公司；目前为艾美疫苗研发专家委员会首席科学家。

2) 我国第一梯队 mRNA 新冠疫苗制造商

丽凡达目前拥有自主 mRNA 生产和药物递送平台，在药物设计、生产和制剂递送方面已申请多项发明专利。公司前期积累了不少有关疫苗的开发经验，产品管线包括传染病疫苗、肿瘤疫苗及其他蛋白缺陷类疾病等，目前研发进展最快的 mRNA 狂犬疫苗项目处于临床前研究阶段。2021 年 3 月 16 日，公司研制的新型冠状病毒肺炎 mRNA 疫苗已获得国家药监局核准签发的《药物临床试验批件》，成为继艾博生物、斯微生物之后，进入临床阶段的国产第三款 mRNA 新冠疫苗。

表 72：丽凡达专利一览表

公开公告号	专利名称	公开公告日	法律状态
CN110452951B	监测 mRNA Poly(A)尾长度的方法及应用	2021-04-13	授权
CN112521437A	mRNA 体外转录过程中抗-反向帽类似物的回收方法、抗-反向帽类似物及应用	2021-03-19	实质审查的生效
CN110714015B	一种 mRNA 狂犬病疫苗	2021-03-16	授权
CN110974954B	一种用于增强核酸疫苗免疫效果的脂质纳米颗粒及其制备方法	2021-03-16	授权
CN111218458B	编码 SARS-CoV-2 病毒抗原的 mRNA 和疫苗及疫苗的制备方法	2020-11-20	授权
CN110812366A	一种可用于激素补充的 mRNA 药物及其制备方法	2020-02-21	实质审查的生效
CN110638759A	一种用于体外转染和体内递送 mRNA 的制剂	2020-01-03	实质审查的生效

资料来源：Wind，光大证券研究所

表 73：丽凡达研发管线

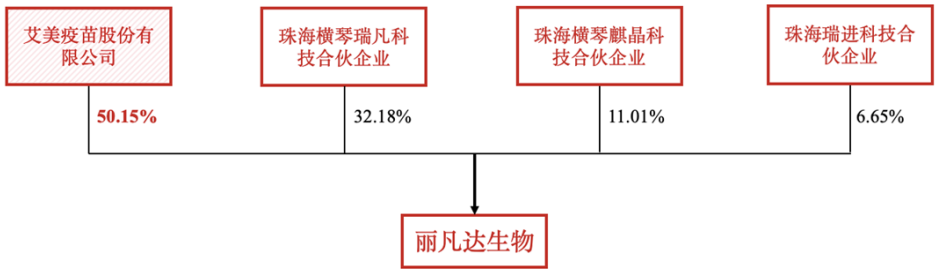
疾病领域	候选药物	适应症	Discovery	POC	临床前研究	IND 申报	I 期
疫苗	LVRNA001	预防狂犬病（兽用）					
	LVRNA002	预防狂犬病（人用）					
	LVRNA007	预防手足口病					
	LVRNA009	预防新冠病毒感染					
肿瘤	LVRNA006	难治性实体瘤					
蛋白补充	LVRNA003	辅助生殖及罕见病					
	LVRNA004	辅助生殖					
	LVRNA008	法布雷病					

资料来源：2020 年生物制品年会公开资料，光大证券研究所

3) 艾美疫苗获得控股权，将加速公司 mRNA 技术产业化发展

2021 年 5 月 31 日，艾美疫苗完成收购丽凡达生物公司，控股 50.15%。此举是生产企业与研发公司的完美结合，在加快了艾美疫苗于 mRNA 疫苗板块生产布局的同时，也加速了丽凡达生物 mRNA 技术产业化的发展，对国内 mRNA 新冠疫苗投产上市有着重要的推动作用。

图 73：丽凡达股权穿透图



资料来源：Wind，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 5 月 31 日

4.2.6、深信生物：智飞入股深度合作，拥有独特 LNP 个性化定制平台的公司

深信生物成立于 2019 年 11 月，公司主要基于 mRNA 及相关递送技术，从事预防性和治疗性 mRNA 疫苗及药物的开发。

优势分析：

1） 师从 Moderna 创始人，公司 CEO 为 LNP 领域内全球顶尖的科学家

目前，全球掌握 LNP 递送技术并应用于 mRNA 药物领域的团队非常稀少，公司创始人兼 CEO 李林鲜博士正是这一领域内全球顶尖的科学家。李林鲜博士师从 Moderna 技术创始人 Robert Langer 教授，掌握了脂质设计的底层技术以及 mRNA 合成和制剂合成的核心技术，同时在核酸药物给药系统领域有 10 年以上的开发经验。凭借李博士在 mRNA 和递送系统方面的深刻认知以及团队的快速执行能力，看好公司能够整合多方资源快速推进项目、实现在研药品成功商业化落地。

2） 核心技术平台为管线快速筛选出 best-in-class 的 LNP 结构

公司的 LNP 技术平台能够设计并构建出成千上万种可离子化类磷脂库（LNP 库），并结合高通量技术筛选出适用于不同治疗场景的 LNP 载体，从而让适合特定需求的 LNP 来完成 mRNA 药物的递送，此外特有的 AI 技术平台能够在原有的 LNP 结构上继续进行分析和优化，从中找到 best-in-class 的 LNP 结构，为后续 mRNA 产品管线的持续研发创造条件。

凭借着领先的 LNP 递送技术平台，深信生物在传染病疫苗、罕见病、肿瘤治疗性疫苗、肿瘤免疫治疗增强剂等四大方向构建了研发管线，目前多项试验在同步进行中，部分已进入临床前研究。

表 74：深信生物专利一览表

专利名称	专利类型	公开公告号	法律状态	公开公告日
一种氨基脂质化合物及其制备方法和用途	发明专利	CN112961091A	公布	2021/06/15
一种 mRNA 递送载体及其制备方法和用途	发明专利	CN112891560A	实质审查的生效	2021/06/04

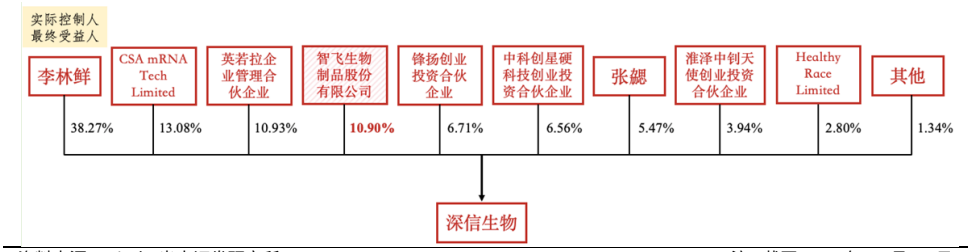
资料来源：Wind，光大证券研究所

3） 国内疫苗龙头企业智飞生物入股，成公司第四大股东

2020 年 12 月，国内疫苗企业龙头智飞生物以 3500 万元认购深信生物 10.19%的股权，布局 mRNA 技术平台。随新冠疫情的出现，mRNA 疫苗进入历史舞台，该技术因其独特的优越性，未来将会是疫苗研发的主要方向之一。因此，传统的

疫苗制造企业需要与 mRNA 科技公司进行合作，进一步完善技术平台的布局，从而达到强化公司核心竞争力的目的，为长期稳健地可持续发展产生积极影响。

图 74：深信生物股权穿透图



资料来源：Wind，光大证券研究所　　注：截至 2021 年 10 月 31 日

5、 风险分析

新药研发相关风险

核酸药物候选靶点丰富，无法保证针对每一个项目的靶基因都能从设计出的核酸序列中成功筛选出安全有效的候选化合物。此外，在研产品的临床前研究及早期临床试验结果良好，未必能保证后期临床试验的成功。如果在研产品最终的临床试验结果不如预期，将造成不利影响。

知识产权风险

核酸产业涉及到大量的核心技术，主要通过申请专利和技术秘密保护措施保来保障自身商业利益。由于发明专利申请程序耗时长且复杂、各国家（地区）专利审核政策不同、审查实践存在差异。如果正在申请的发明专利无法获得授权或无法按期获得授权，就可能因技术秘密泄露，而对企业的研发和经营造成不利影响。

核酸药物在国内市场接受度不及预期的风险

核酸行业发展历史较短，除 Spinraza 作为孤儿药在中国获批上市外，尚无其他品类在国内获批上市，因此核酸药物在国内市场存在接受度不及预期的风险。

行业及公司评级体系

	评级	说明
行业及公司评级	买入	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上
	增持	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
	中性	未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
	减持	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；
	卖出	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
	无评级	因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。
基准指数说明：		A 股主板基准为沪深 300 指数；中小盘基准为中小板指；创业板基准为创业板指；新三板基准为新三板指数；港股基准指数为恒生指数。

分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。负责准备以及撰写本报告的所有研究人员在此保证，本研究报告中任何关于发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。研究人员获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户反馈、竞争性因素以及光大证券股份有限公司的整体收益。所有研究人员保证他们报酬的任何一部分不曾与，不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

法律主体声明

本报告由光大证券股份有限公司制作，光大证券股份有限公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格，负责本报告在中华人民共和国境内（仅为本报告目的，不包括港澳台）的分销。本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格编号已披露在报告首页。

光大新鸿基有限公司和 Everbright Sun Hung Kai (UK) Company Limited 是光大证券股份有限公司的关联机构。

特别声明

光大证券股份有限公司（以下简称“本公司”）创建于 1996 年，系由中国光大（集团）总公司投资控股的全国性综合类股份制证券公司，是中国证监会批准的首批三家创新试点公司之一。根据中国证监会核发的经营证券期货业务许可，本公司的经营范围包括证券投资咨询业务。

本公司经营范围：证券经纪；证券投资咨询；与证券交易、证券投资活动有关的财务顾问；证券承销与保荐；证券自营；为期货公司提供中间介绍业务；证券投资基金代销；融资融券业务；中国证监会批准的其他业务。此外，本公司还通过全资或控股子公司开展资产管理、直接投资、期货、基金管理以及香港证券业务。

本报告由光大证券股份有限公司研究所（以下简称“光大证券研究所”）编写，以合法获得的我们相信为可靠、准确、完整的信息为基础，但不保证我们所获得的原始信息以及报告所载信息之准确性和完整性。光大证券研究所可能将不时补充、修订或更新有关信息，但不保证及时发布该等更新。

本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次发布时光大证券研究所的判断，可能需随时进行调整且不予通知。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本报告中的信息或所表述的意见并未考虑到个别投资者的具体投资目的、财务状况以及特定需求。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及作者均不承担任何法律责任。

不同时期，本公司可能会撰写并发布与本报告所载信息、建议及预测不一致的报告。本公司的销售人员、交易人员和其他专业人员可能会向客户提供与本报告中观点不同的口头或书面评论或交易策略。本公司的资产管理子公司、自营部门以及其他投资业务板块可能会独立做出与本报告的意见或建议不相一致的投资决策。本公司提醒投资者注意并理解投资证券及投资产品存在的风险，在做出投资决策前，建议投资者务必向专业人士咨询并谨慎抉择。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。投资者应当充分考虑本公司及本公司附属机构就报告内容可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一信赖依据。

本报告根据中华人民共和国法律在中华人民共和国境内分发，仅向特定客户传送。本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、复制、转载、刊登、发表、篡改或引用。如因侵权行为给本公司造成任何直接或间接的损失，本公司保留追究一切法律责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

光大证券股份有限公司版权所有。保留一切权利。

光大证券研究所

上海
静安区南京西路 1266 号
恒隆广场 1 期办公楼 48 层

北京
西城区武定侯街 2 号
泰康国际大厦 7 层

深圳
福田区深南大道 6011 号
NEO 绿景纪元大厦 A 座 17 楼

光大证券股份有限公司关联机构

香港
光大新鸿基有限公司
香港铜锣湾希慎道 33 号利园一期 28 楼

英国
Everbright Sun Hung Kai (UK) Company Limited
64 Cannon Street，London，United Kingdom EC4N 6AE