

# 前沿技术行业行业研究 买入（维持评级）

行业深度研究  
证券研究报告

医药组

分析师：赵海春（执业编号 S1130514100001）

zhaohc@gjzq.com.cn

## RNA 疗法前景广阔，核酸药物有望开启第三代药物浪潮

### 投资逻辑

疫情催化，RNA 疗法快速发展，兑现期将至。(1) RNA 疗法是基于 RNA 分子调节生物途径来治疗或者预防疾病。RNA 疗法相关药物从开发之初至今已有四十多年的历史，早期因为安全性、递送效率差等问题，研发进度受阻，后因化学修饰以及新型递送系统的出现，再次推动行业向前发展。根据贝恩咨询数据显示，RNA 疗法相关临床在 2019-2021 年迅速增加，且并购逐渐活跃，资本助力加速 RNA 疗法相关的成果转化，尤其是针对新冠疫情的 mRNA 疫苗的研制成功，让越来越多的投资者关注到 RNA 疗法的潜力，有望成为继小分子药、抗体药物后，第三大药物类型。(2) 小核酸药物具有以下优势：①靶点范围广，理论上可以转录过程中所涉及的 RNA 为靶点，较以蛋白质为靶点的药物的成药性大大提高。②相对安全，不会整合到自身的基因组。③设计灵活，可替换某些序列进行模块化开发。(3) 市场格局：现阶段全球一共有 13 种小核酸药物上市，销量最高的是来自 Ionis/Biogen 的 Nusinersen，2021 年销售额超 20 亿美金，也是中国唯一获批的小核酸药物。目前，尚无国产核酸药物上市。

核酸药物适应症范围正在逐渐从罕见病扩展至慢病，肿瘤领域潜力初现。已上市的小核酸药物类型主要是靶向核酸的 ASO（反义寡核苷酸）和 siRNA（小干扰 RNA），自 1998 年第一个小核酸药物获批以来，适应症多为像杜氏肌营养不良症、遗传性甲状腺素蛋白淀粉样变性的罕见病；2020 年，治疗高胆固醇血症的 Inclisiran 获批，将小核酸药物拉到更为广阔的慢病领域，市场潜力打开。除 Inclisiran 外，APO-APOC3、Olezarsen、Volanesorsen 已经进入三期临床阶段，临床研究显示其降脂效果不亚于单抗药物。乙肝“功能性治愈”是小核酸药物在慢病领域另一大热门且已有初步数据显示治疗潜力，核酸药物 Vir-2218 联用中和抗体 Vir-3434 显示出了较好的 HBsAg 降低。更长远维度，小核酸药物在肿瘤领域的探索不乏有失败案例，但从未停止过探索的脚步；Silenseed、Bio-path、圣诺医药的候选肿瘤药物的 II 期临床展现了初步疗效。我们认为，若在肿瘤领域有药品成功推出，将会是小核酸药物又一里程碑式跨越。

以 Ionis 和 Alnylam 为代表的核酸药物公司的发展路径已经展现出小核酸药物的治疗潜力。Ionis 和 Alnylam 分别是 ASO 和 siRNA 的代表龙头，Ionis 因其在小核酸领域的高度敏感性，多个靶点、适应症率先立项，后有大型 MNC 跟随；Alnylam 在 ATTR 领域深度布局，不断革新技术提高技术壁垒，2012-2022 年间市值已翻 30 倍，尤其是公司研制出的 GalNAc 递送技术克服了 siRNA 脱靶的问题，已成为众多递送系统研发的基石。

### 投资建议

我们认为，核酸药物历经四十多年的发展、研制上市十余款药物已证明其成药性，随着新型的化学修饰、递送系统的推出，核酸药物的开发成功率有望提升。核酸药物不再仅局限于罕见病领域，已成功进军慢病市场，肿瘤市场亦有突破可能，市场空间大大提升，血脂异常和乙肝“功能性治愈”是两大具备潜力的细分领域。我们建议关注，拥有自主研发的核酸递送技术平台，以慢病、传染病、肿瘤为重点布局领域的新兴 Biotech 公司圣诺医药、瑞博医药、腾盛博药、中美瑞康、海昶生物。

### 风险提示

新药研发失败的风险；技术迭代的风险；商业化不及预期的风险。

## 内容目录

RNA 疗法崭露头角，核酸药物研发火热	5
疫情催化，资本助力，RNA 疗法发展加速	5
小分子化药、抗体药后，核酸药物有望成为第三大类型药物	5
全球研发热情高，大型 MNC 纷纷布局	6
由罕见病到慢病到肿瘤，核酸药物开发潜力无限	8
核酸药物拥有更广阔的靶点选择，化学修饰和递送系统加速成药	8
各类 RNA 疗法大展身手，已上市药物集中于罕见病领域	15
与其他药物联用，小核酸药物试水“乙肝功能性治愈”	18
眼科聚焦干眼症、青光眼适应症开发，期待III期数据读出	19
探索不止，肿瘤领域尚且空白，早期数据给予希望	20
核酸药物领军企业 Ionis & Alnylam，新技术、新靶点探发展前路	21
Alnylam: RNAi 行业领先，GalNAc 技术为基，从罕见病向慢病全力冲刺	21
Ionis: ASO 领域领头羊，RNA 疗法拓荒者	24
中国小核酸领域 Biotech 崭露头角，国产核酸药物空白待填补	27
圣诺医药: RNAi 治疗癌症早期数据积极，自主递送平台构建技术壁垒	27
瑞博生物: 与 Ionis 合作引进资产，慢病开发进度居前	30
中美瑞康: saRNA 疗法领先，肝内、肝外靶向技术平台齐发展	32
海昶生物: mRNA 疫苗和小核酸药物同时布局，研发 QTsome 脂质纳米体递送平台	33
风险提示	34

## 图表目录

图表 1: RNA 疗法的并购热情在 2020-2021 年间快速上升	5
图表 2: 小分子、大分子、核酸药物对比	5
图表 3: RNA 疗法发展历程	6
图表 4: RNA 疗法相关公司在 一、二级融资情况	6
图表 5: 2006-2022 年中国 RNA 疗法投融资轮次分布	7
图表 6: 2006-2022 年海外 RNA 疗法投融资轮次分布	7
图表 7: RNA 疗法相关并购	7
图表 8: 中心法则示意图	8

图表 9: 不同种类的 RNA 发挥不同的作用.....	9
图表 10: RNA 疗法的分类.....	10
图表 11: siRNA、ASO、核酸适配体作用机制.....	10
图表 12: mRNA 疫苗原理.....	11
图表 13: 与蛋白质为靶点靶向, 以 RNA 为靶点拥有更广泛的选择.....	11
图表 14: 核酸药物研发步骤.....	12
图表 15: RNA 修饰位点.....	12
图表 16: 递送系统的分类及现状.....	13
图表 17: RNA 纳米颗粒.....	13
图表 18: 脂质体纳米递送策略.....	14
图表 19: GalNAc 递送 siRNA 和 ASO 可实现目标蛋白的表达降低.....	14
图表 20: 临床/临床前开发阶段的 GalNAc 结构.....	15
图表 21: 全球 RNA 疗法公司及其研发 RNA 类型以及疾病领域.....	15
图表 22: 各适应症中的临床开发阶段分布情况.....	16
图表 23: 全球已上市小核酸药物及销售额 (亿美元).....	16
图表 24: 脂代谢通路和降血脂靶点.....	17
图表 25: 全球血脂异常临床进展.....	17
图表 26: PCSK9 小核酸药物给药周期长, 患者依从性好.....	18
图表 27: PCSK9 药物中国竞争格局.....	18
图表 28: HBV 生命周期.....	19
图表 29: 小核酸药物治疗乙肝示意图.....	19
图表 30: 治疗乙肝的小核酸药物概览.....	19
图表 31: 眼科小核酸药物临床汇总.....	20
图表 32: 眼科领域小核酸药物开发适应症分布.....	20
图表 33: 癌症小核酸药物临床汇总.....	21
图表 34: 2016-2022Q3 营业收入 (亿美元) 及增速.....	21
图表 35: 2019-2022Q3 毛利率.....	21
图表 36: Alnylam 分产品营收 (百万美元).....	22
图表 37: 2018-2030 年 RNAi 市场规模及增速.....	22
图表 38: Alnylam 在 ATTR 领域深度布局.....	22
图表 39: IKARIA 平台技术特点.....	23
图表 40: Alnylam 在研管线.....	24
图表 41: Ionis 营业收入 (亿美元) 及增速.....	24
图表 42: Ionis 销售毛利率.....	24
图表 43: Ionis 药品销售额 (亿美元).....	25

图表 44: Ionis 在化学修饰上不断创新.....	25
图表 45: Ionis 在众多靶点率先立项.....	26
图表 46: Ionis 在研管线.....	27
图表 47: 圣诺医药研发管线.....	28
图表 48: PNP 递送系统作用机制.....	29
图表 49: GalAhead 递送平台原理图.....	29
图表 50: 小鼠模型中, GalAhead 产生超 80%的目标 RNA 击倒.....	29
图表 51: GalNAc-PdoV 递送平台原理.....	30
图表 52: 瑞博生物研发管线.....	31
图表 53: 接受 SR062 治疗后, HbA1c 表现出明显降低.....	32
图表 54: RNA 活化原理.....	32
图表 55: 中美瑞康产品管线.....	33
图表 56: SCAD 递送系统.....	33
图表 57: GOLD 递送技术.....	33
图表 58: 海昶生物核酸药物管线.....	34
图表 59: 纳米脂质体进入细胞及释放示意图.....	34
图表 60: PH7.4-5.5 QTsome 脂质体示意图.....	34

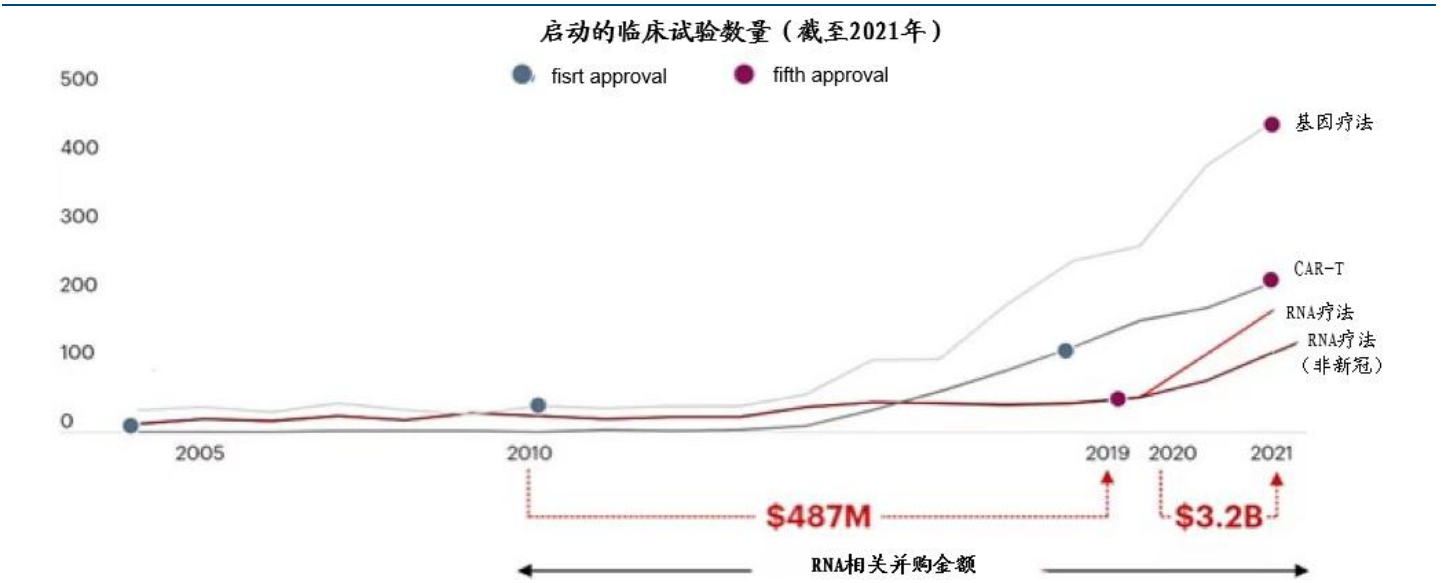
## RNA 疗法崭露头角，核酸药物研发火热

### 疫情催化，资本助力，RNA 疗法发展加速

RNA 疗法相关的药物开发历史可追溯到 1978 年，经过四十多年的发展，已经有十余个小核酸药物上市，数百个小核酸药物三期临床记录。在新冠大流行期间，新冠 mRNA 疫苗得到广泛应用，再次让针对 RNA 开发的药品进入人们的视线。核酸药物，理论上知道目标 RNA 的序列，根据碱基互补配对原则设计对应的核酸序列，即可以得到可以特异性靶向目标的药物。与小分子、大分子药相比，核酸药物的研发生产过程更加省时、便捷，近年来受到了越来越多的药厂青睐，随着核酸药物的研发集中进入到三期/注册性临床阶段，我们认为，核酸药物的拐点将至。我们特此梳理 RNA 疗法行业发展前景，在前期发布《技术及应用不断突破，mRNA 疫苗前景广阔》后，再次聚焦小核酸药物的投资机会。

根据贝恩咨询数据显示，与 RNA 相关的临床研究在新冠大流行期间快速发展，2010-2019 年与 RNA 相关的并购金额达到 4.87 亿美元，而在 2020-2021 年间这一数字飙升至 32 亿美元，大量的资金投入加速了 RNA 疗法的相关成果转化，尤其是以 BioNTech、Moderna 为代表公司成功研发出新冠 mRNA 疫苗，在这场新冠病毒全球肆虐的危机中为人类做出了不可磨灭的贡献，也提高了投资者对针对 RNA 疗法的关注。

图 1: RNA 疗法的并购热情在 2020-2021 年间快速上升



来源：贝恩咨询，国金证券研究所

### 小分子化药、抗体药后，核酸药物有望成为第三大类型药物

与小分子化药、抗体药物相比，小核酸药物拥有更加广泛的靶点选择范围，成药概率更高。传统小分子药物的主要局限性是它只针对某些特定的蛋白质，即使是特异性结合的单抗，也是靶向细胞表面受体。相较而言，siRNA 和 miRNA 理论上可以调控所有转录过程中涉及的 RNA，为疾病治疗开辟了一种全新的治疗方法。核酸药物的开发曾因核酸的不稳定性、生物利用度低、递送困难等因素导致发展缓慢，但现阶段新的化学修饰和新型递送系统大大改善了核酸性质的不稳定，可成药性大大提高，有望掀起继小分子化药、大分子抗体后的第三类开发药物浪潮。

图 2: 小分子、大分子、核酸药物对比

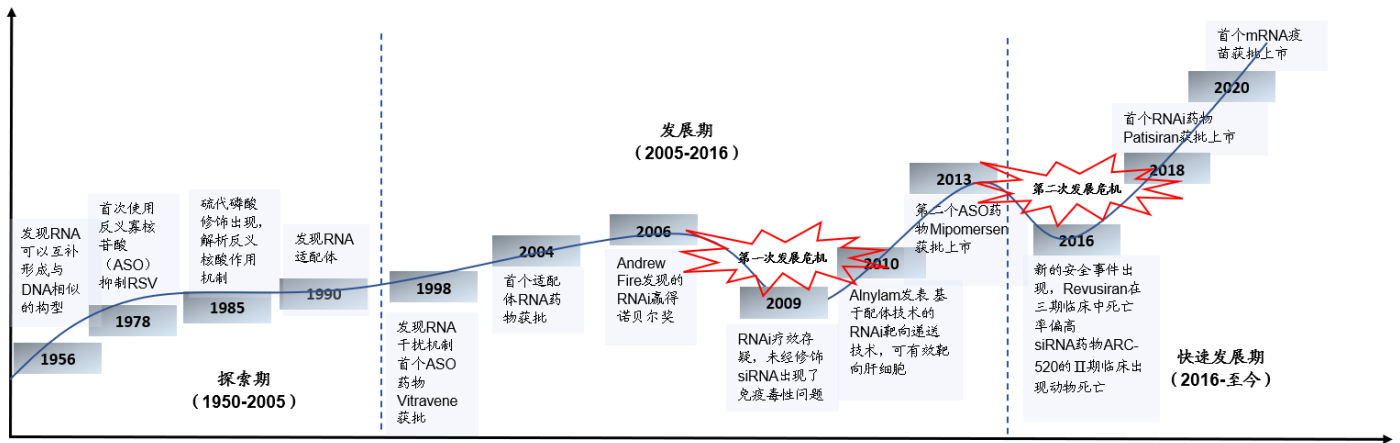
药物种类	小分子药物	抗体药物	核酸药物
给药途径	口服	静脉注射	静脉或者皮下注射
吸收情况	生物利用度差异大	生物利用度低、存在淋巴系统吸收情况	
体内分布	体内分布广泛	肾脏分布最多，其次是肝脏、脾脏	肝、肾脏高度分布，心、肺、中枢神经系统等几乎无分布
半衰期	以小时计算	数天或者数月	未经修饰的短，经过修饰的可长达数周甚至数月
特异性	取决于结合位点和配体特异性	具有高度特异性且高效	具有高度特异性且高效
稳定性	稳定	不稳定	不稳定
输送难度	简单	困难	困难
制造难度	简单	困难	简单

来源：Molecular Therapy，国金证券研究所

核酸药物的研发历经了 40 多年的发展，总体发展可大致分成 3 个阶段，期间有过 2 次危机，现已进入快速发展期。1956 年，科学家发现双链 RNA 在 RNA 沉默中扮演了重要的角色，由此拉开了基于 RNA 研发药物的序幕。1978 年，哈佛大学科学家设计了一段与 RSV 的 35S RNA 序列互补的核苷酸链，可以抑制病毒复制，这段序列就是 ASO，20 年后首

个 ASO 治疗药物 Fomivirsen (商品名: Vitravene) 在美国批准上市。1998 年 RNA 干扰机制被发现, 2002 年研究发现小鼠体内的 siRNA 可降低基因表达。2009 年, 在使用未经修饰的 siRNA 进行临床的过程中, 出现了严重的安全性事件, 后随着化学修饰技术的发展得以继续。核酸药物行业的第二次挑战出现在 2016 年前后, 核酸药物在临床中出现了新的安全事件, 患者死亡率偏高; 这一次, 新的递送系统的出现再次推动行业向前发展; 2014 年, Alnylam 发表了 GalNAc 相关技术的文献, 这也成为小核酸药物开发中最重要的递送技术之一。2018 年, 全球首个 RNAi 药物 Patisiran (商品名: Onpattro) 获得 FDA 批准上市, 该药物用于治疗遗传性甲状腺素介导的淀粉样变性的多发性神经病, 由 Alnylam 公司开发。

图表3: RNA 疗法发展历程

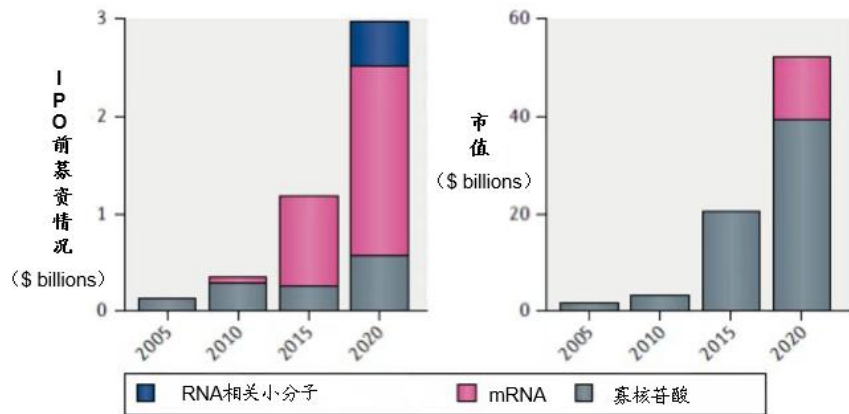


来源: Nature, 弗若斯特沙利文, 国金证券研究所

### 全球研发热情高, 大型 MNC 纷纷布局

RNA 疗法的发展潜力也越来越受到资本的关注, 根据《RNA therapeutics on the rise》数据可知, RNA 疗法相关公司, 不论是在一级市场的融资金额还是二级市场中的市值表现, 都在迅速增加; 研发寡核苷酸的上市公司市值自 2005 年到 2020 年增加了 94.2%。三家 mRNA 代表企业, Moderna、BioNTech、CureVac 自 2015 年以来共吸引了 28 亿美元的私人投资。从 2017 年开始, RNA 相关小分子开发公司融资金额开始变多。

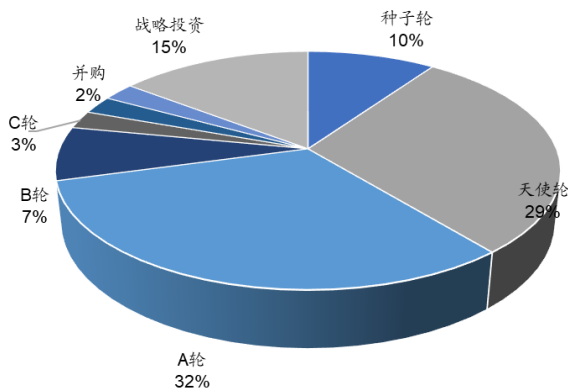
图表4: RNA 疗法相关公司在一、二级融资情况



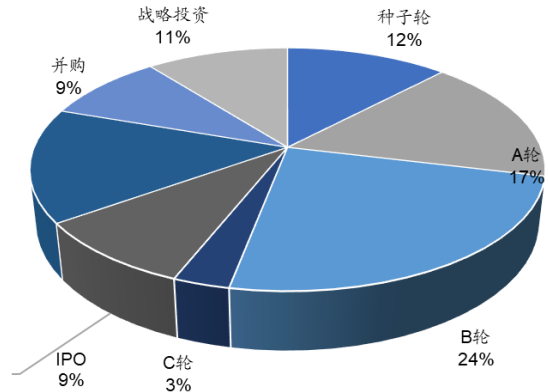
来源: 《RNA therapeutics on the rise》, 国金证券研究所

我们对 2006-2022 年医药魔方中 RNA 疗法相关投融资记录进行统计, 从融资轮次维度, 我们发现了国外企业在 IPO、并购、增发上更为活跃, 而中国企业的投融资会更多的集中在天使轮和 A 轮。

图表5: 2006-2022年中国RNA疗法投融资轮次分布



图表6: 2006-2022年海外RNA疗法投融资轮次分布



来源: 医药魔方, 国金证券研究所

来源: 医药魔方, 国金证券研究所

核酸领域收并购活跃, 大型MNC入局核酸药物赛道。起初, 核酸药物的研发由小型Biotech公司推动, 但从近年相关的交易中我们可以看出, 诺华、罗氏、礼来、强生、阿斯利康等MNC巨头通过收并购、引进的方式增加核酸药物的布局。

图表7: RNA疗法相关并购

收购方/合作方	被收购方/合作方	国家	交易类型	交易价格	交易时间	合作内容
Novo Nordisk	Dicerna Pharmaceuticals	美国	收购	24.8亿美金	2021/12/28	收购 Dicerna 的核糖核酸干扰 (RNAi) 平台
858 Therapeutics	Gotham Therapeutics Corp.	美国	收购	未公布	2021/9/21	未公开
Sanofi	Translate Bio, Inc.	美国	收购	32亿美金	2021/9/14	布局mRNA技术、加速开发当前赛诺菲许可的疫苗项目和探索其他治疗领域的潜力
uniQure	Corlieve Therapeutics	美国	收购	4630万欧元	2021/6/22	扩展了 uniQure 治疗神经系统疾病的创新基因疗法管道 加强 uniQure 在开发采用 miRNA 沉默技术的基因疗法 收购了主导项目 AMT-260用于治疗癫痫
艾美疫苗	丽凡达生物	中国	收购	未公布	2021/6/1	加快了艾美疫苗在mRNA新冠疫苗上的研发生产布局, 加速了丽凡达生物 mRNA 技术产业化
Sanofi	Tidal Therapeutics, Inc.	美国	收购	1.6亿美金预付款+3.1亿美金里程碑	2021/4/9	增加基于 mRNA 的创新研究平台, 在肿瘤学、免疫学和其他疾病领域有应用
Takeda	Arrowhead	美国	许可	3亿美金+7.4亿美金里程碑付款	2020/10/8	合作共同开发和商业化 ARO-AAT 治疗 α-1 抗胰蛋白酶相关肝病
Alnylam Pharmaceuticals	Taiba Group	海湾国家	许可	未公布	2020/7/8	就 ONPATTRO®和 GIVLAARI®达成了分销协议
Blackstone	Alnylam	美国	战略融资	20亿美金	2020/4/13	Blackstone购买了 inclisiran 全球百分之五十的销售权 同时20亿美金支持Alnylam加速 RNAi 疗法的发展
Alnylam	Dicerna	美国	合作	未公布	2020/4/6	就 α-1 抗胰蛋白酶缺乏症相关肝病开展 RNAi 治疗合作, 并完成原发性高草酸尿症项目的交叉许可协议
AstraZeneca	Silence	美国	许可	6000万美元	2020/3/25	用于研究针对心血管、肾脏、代谢和呼吸系统疾病目标的 siRNA 疗法
Novartis	The Medicines Company	美国	收购	97亿美金	2019/11/24	收购了 inclisiran 以及一流的 siRNA 生物学机制可实现每年两次的独特皮下给药方案等
Roche	Dicerna Pharmaceuticals	美国	许可	2 亿美元预付款+15亿美金里程碑	2019/10/31	购买 Dicerna 乙型肝炎 RNAi 药物的权力
REGENERON	ALNYLAM	美国	合作	8亿美金投资+2亿潜在里程碑付款	2019/4/8	合作眼科和中枢神经系统疾病的 RNAi 疗法
Lilly	Dicerna	美国	合作	对Dicerna1 亿美元的预付款和 1 亿美元的股权投资+ 3.5 亿潜在里程碑和特许使用费用	2018/10/29	合作开展针对心脏代谢、神经退化和疼痛靶点的 RNAi 研究 利用 Dicerna 专有的 GalXC™ RNAi 技术平台, 将新的药物靶点推向临床开发和商业化
Johnson & Johnson	Arrowhead	美国	许可	2.5亿美金预付款与股权投资+35亿美金里程碑	2018/10/4	达成独家全球许可协议开发和商业化 ARO-HBV, 用于治疗慢性乙型肝炎病毒感染
Synlogic	Mirna Therapeutics	美国	并购	未公开	2017/8/28	重点推进 Synlogic 用于开发 Synthetic Biotic™ 药物的平台, 该药物旨在利用合成生物学对益生菌进行基因重编程, 以治疗代谢性疾病、炎症性疾病和癌症

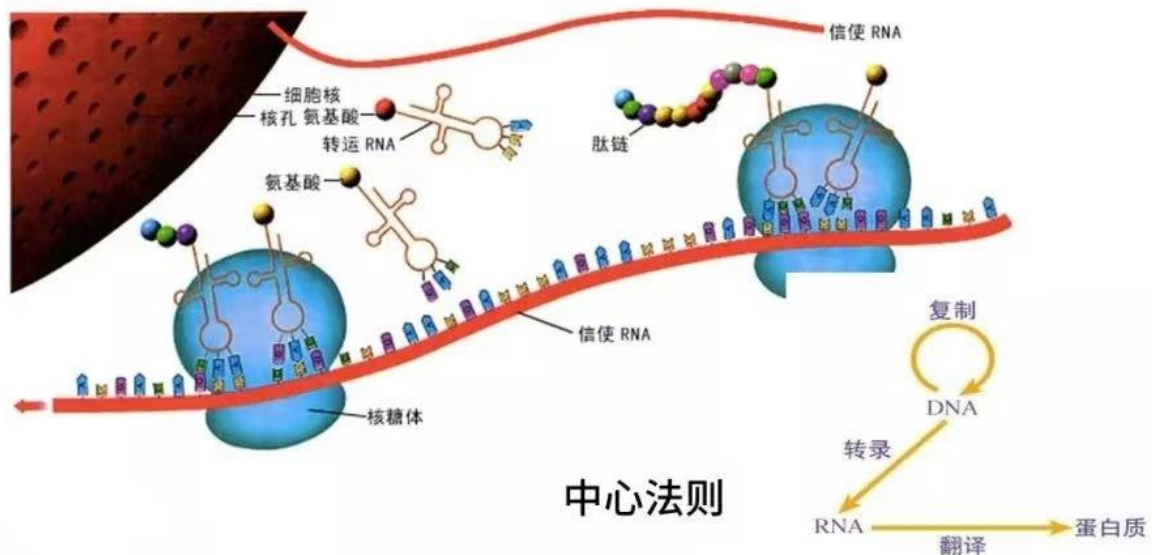
来源: 公司官网, 医药魔方, 国金证券研究所

## 由罕见病到慢病到肿瘤，核酸药物开发潜力无限

核酸药物拥有更广阔的靶点选择，化学修饰和递送系统加速成药

RNA（核糖核酸，Ribonucleic Acid）是由核糖核苷酸通过磷酸二酯键聚合形成的大分子，在遗传编码、转录、调控等环节发挥作用。根据弗朗西斯·克里克于1957年提出的中心法则可知，具有细胞结构的生物的遗传信息遵循从DNA（脱氧核糖核酸）转录给RNA，再由RNA翻译成蛋白质，生物体的性状通过蛋白质的表达来呈现（某些病毒中还存在RNA自我复制/以RNA为模板逆转录成DNA的过程）。

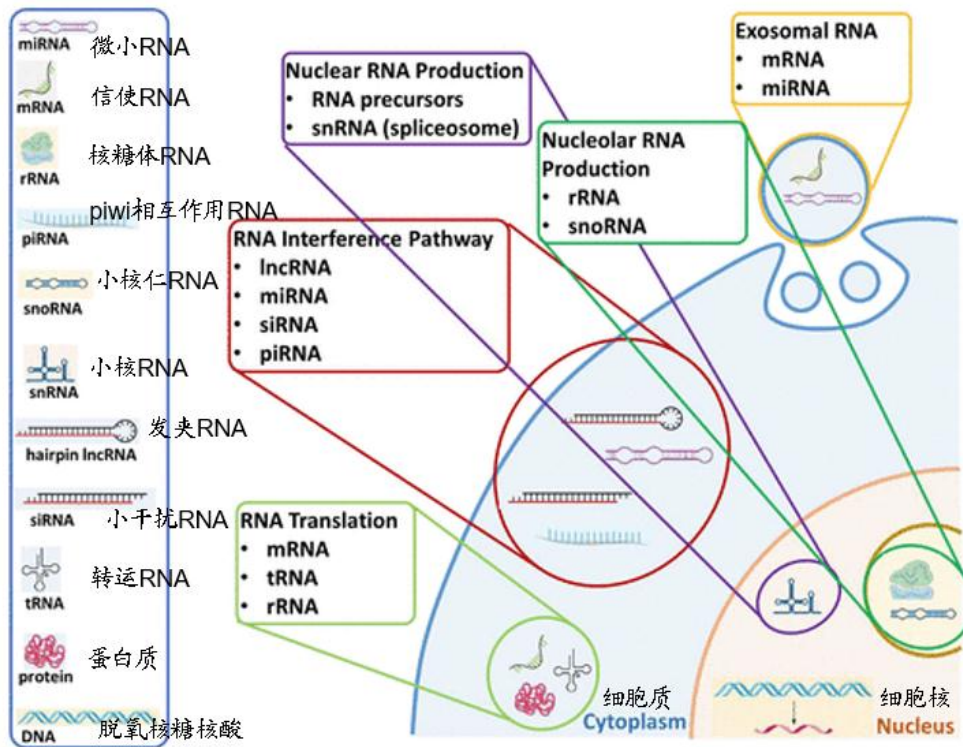
图表8：中心法则示意图



来源：金特达基因, 国金证券研究所

RNA作为一种功能性大分子，可以分为编码RNA(coding RNA) / 信使RNA(messenger RNA) 和非编码RNA(non-coding RNA)，非编码RNA种类很多，包括核糖体RNA(rRNA)，转运体RNA(tRNA)，小核RNA(snRNA)，小核仁RNA(snoRNA)，长链非编码(lncRNA)，发夹RNA(hairpin RNA)，小干扰RNA(siRNA)等。

图表9: 不同类型的RNA发挥不同的作用

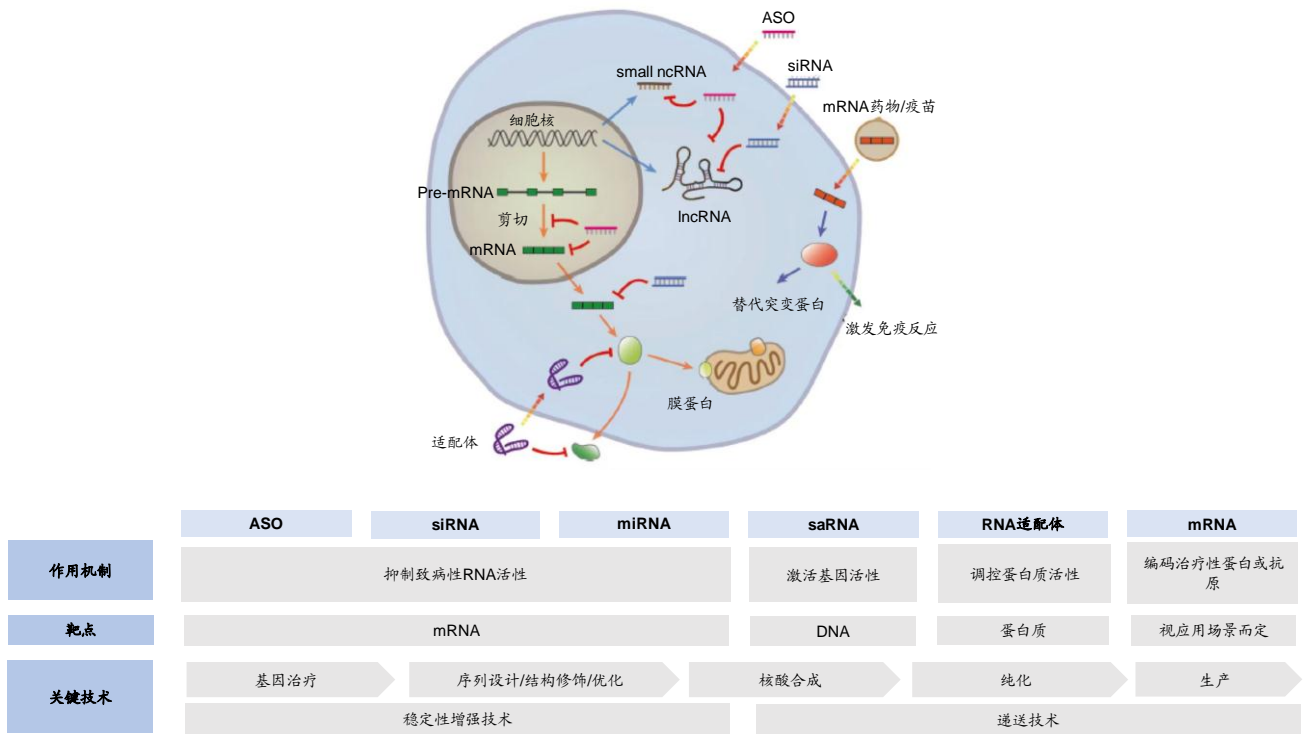


来源: SPRINGER NATURE, 国金证券研究所

RNA 疗法指的是基于对 RNA 的分子进行调节生物途径进而治疗/预防疾病的方法。一般来说, RNA 序列是调控目标分子表达或者活性的关键,但前提是需要建立稳定的化学修饰方法以及递送系统,让基于 RNA 设计的药物在靶标发挥作用。

按照作用机制划分, RNA 疗法可以分为①靶向核酸的小核酸疗法,例如 ASO (antisense oligonucleotide,反义寡核苷酸)、siRNA (small interfering RNA);②靶向蛋白质、调控蛋白质活性的 Aptamer 疗法;③靶向编码蛋白或者抗原的 mRNA 疗法。

图表10: RNA疗法的分类



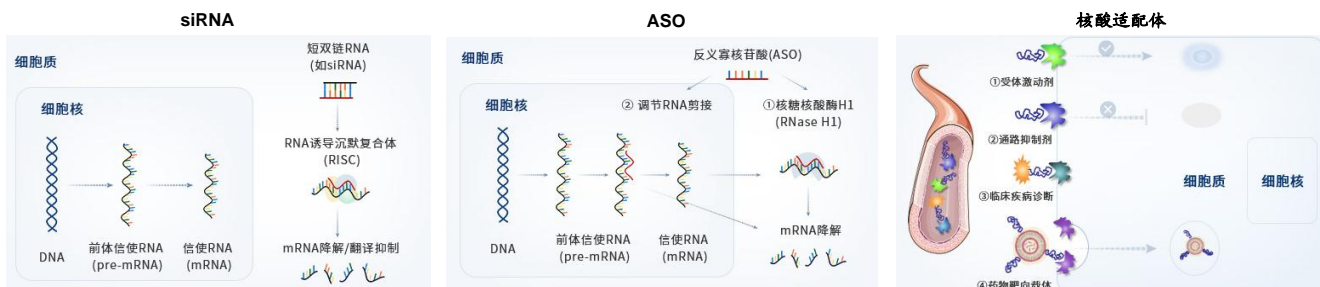
来源: SPRINGER NATURE, 中国生物工程杂志, 国金证券研究所

**siRNA:** 小干扰 RNA 是一段短双链 RNA, 与 AGO 蛋白 (argonaute proteins) 结合形成 RNA 诱导沉默复合体 (RISC), siRNA 的其中一条链作为向导链, 通过碱基互补配对原则特异性引导 AGO 分子识别靶分子并诱导切割或者抑制翻译, 进而被细胞降解。通过 siRNA 抑制蛋白表达的方式被称为核酸干扰。

**ASO:** 反义寡核苷酸是一个单链分子, 在 RNase H1 (核糖核苷酸酶 H1) 催化下, 通过碱基互补配对原则与靶 mRNA 结合, 进而诱导 mRNA 降解, 抑制蛋白的表达。

**Aptamer:** 适配体是一类可以形成特定三维结构、序列较短 (20-100 个核苷酸) 的单链寡聚核苷酸/寡聚脱氧核苷酸, 经体外人工合成的随机寡核苷酸序列库中筛选得到, 可以与金属离子、有机小分子化合物、核酸、蛋白质等特异性结合, 类似“抗原-抗体”结合。

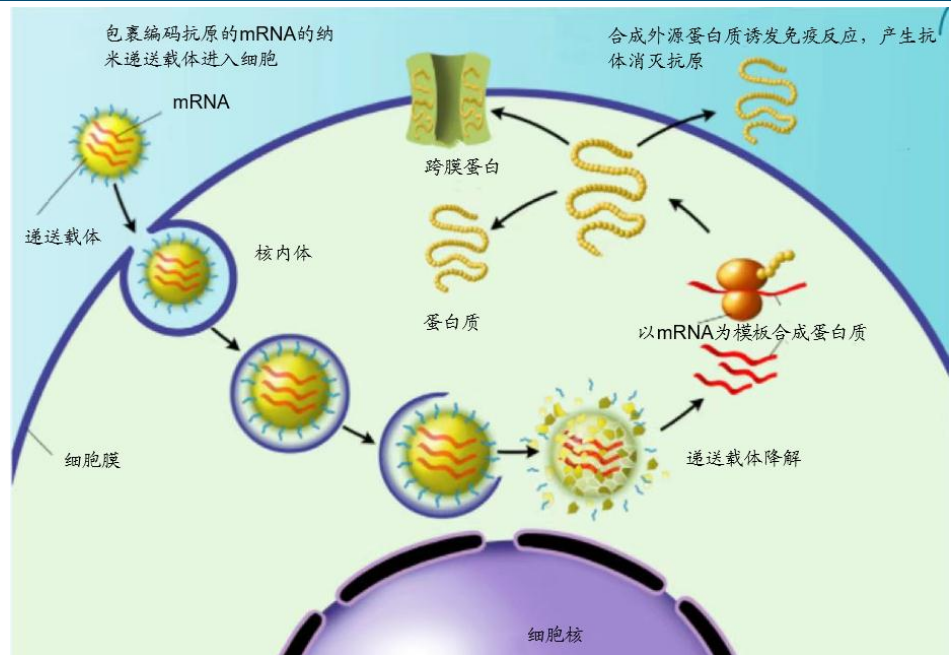
图表11: siRNA、ASO、核酸适配体作用机制



来源: 瑞博生物官网, 国金证券研究所

**mRNA 疫苗:** mRNA 疫苗将编码抗原 (通常为病原体/癌细胞) 的 mRNA 分子通过递送载体送到免疫细胞中, 免疫细胞基于 mRNA 为模板翻译出外来的蛋白质, 刺激机体产生免疫反应识别并消灭病原体或者癌细胞。

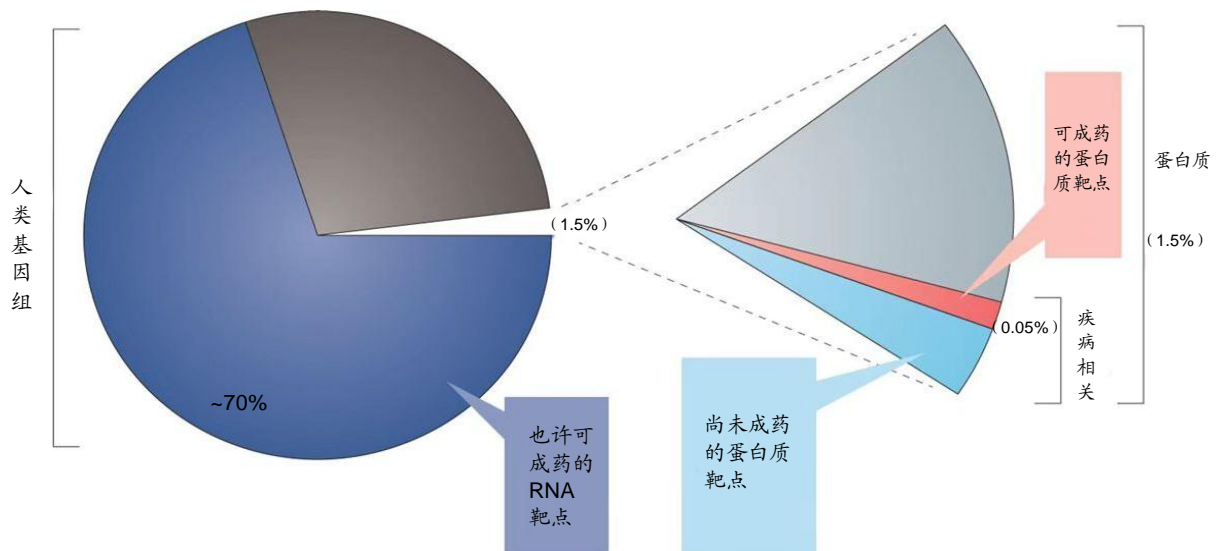
图表 12: mRNA 疫苗原理



来源: Translate Bio, 国金证券研究所

与蛋白药物、小分子药物相比, 基于 RNA 疗法开发的核酸药物具有以下优势: ①更广阔的靶点选择: 用于转录的 RNA 比翻译出来的蛋白质多的多, 不仅仅是编码 RNA, 非编码 RNA 也可以成为药物作用的靶点。人类基因组中, 编码 RNA 和非编码 RNA 的比例约为 3: 7, 仅有 1.5% 的编码 RNA 会被翻译成蛋白质, 仅有 0.05% 的蛋白质靶点开发出了药物。②相对安全: 由于针对的是转录的 RNA, 并不会改变原有基因组。③设计灵活: 可以替换某些 RNA 序列进行模块化开发, 缩短药物研发进程。然而, RNA 药物也存在针对靶向组织的递送有限、脱靶效应等需要新的技术手段来实现技术突破。

图表 13: 与蛋白质为靶点靶向, 以 RNA 为靶点拥有更广泛的选择



来源: Nature Drug Discovery, 国金证券研究所

核酸药物的研发步骤可以分为序列设计、化学修饰、递送、合成以及制剂 5 个步骤。核酸是一个结构不够稳定的大分子, 半衰期较短, 主动靶向性差, 药物脱靶会引发相应的免疫毒性问题, 如何将核酸药物稳定、精准的到达给药部位是核酸药物开发过程中的主要难点。近年, 由于递送系统、化学修饰技术的突破, 核酸药物的发展进入“快车道”。

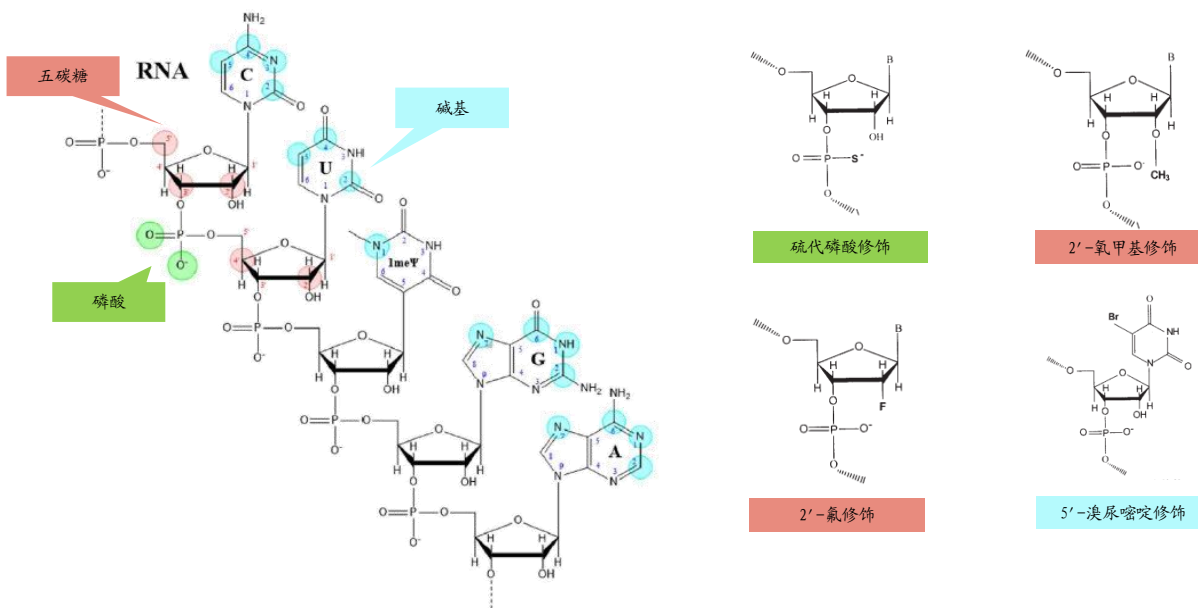
图表 14: 核酸药物研发步骤

	定义	核心技术挑战	目的
序列设计	基于目标疾病基因, 设计并筛选出相应的RNA分子序列	准确获取致病基因功能信息, 进行主动的、明确的、有针对性的小核酸药物序列设计	提高有效性 提高特异性
修饰	利用化学修饰小核酸药物结构, 改变和优化其体内特性的技术	磷酸骨架修饰、核糖修饰、核糖五元环改造、碱基修饰、末端改造	提升血清稳定性及胞内稳定性 降低特异或非特异药物毒性
递送	利用载体提高核酸药物生物学活性, 改善体内分布, 提高靶组织药物浓度和生物利用度	脂质类纳米递送系统、聚合物递送系统、核酸偶联递送系统、外泌体递送系统等 通过优化合成设计以解决递送系统自身毒性及易聚集和泄露等问题	提高细胞或组织靶向性 提高递送效率 降低递送系统介导的药物毒性
合成	将核苷酸逐个加到合成的寡核苷酸链上, 获得寡核苷酸	针对未来大品种商业化生产的液相合成技术研究 新的小核酸单体合成技术 小核酸发酵技术	保证符合质量要求的核苷单体的及时供应 实现小核酸药物产品开发和商业化
制剂	在制剂水平对小核酸药物进行优化, 开发单个或复合药物的技术	同时沉默多个信号通路的多靶点小核酸复合药物的开发	实现多靶点作用调控 提升小核酸药物作用效果

来源: 弗若斯特沙利文, 国金证券研究所

RNA 的化学修饰可以保护脆弱的糖-磷酸骨架免受核酸酶降解, 提高 RNA 的稳定性; 同时降低脱靶的风险, 提高其免疫原性。根据对 RNA 修饰位置的不同, 可以分为①对磷酸骨架上的位点进行修饰; ②对五碳糖上的位点进行修饰; ③对碱基上的位点进行修饰。

图表 15: RNA 修饰位点



来源: Medicinal Chemistry, 生命的化学, 国金证券研究所

**磷酸骨架修饰:** 硫代修饰是针对核酸骨架最常见的修饰方法之一, 标准的核酸骨架的各碱基之间通过磷酸二酯键相连, 硫代修饰通过将原有磷酸键中的一个非桥连的氧原子与硫原子进行置换, 用 P-S 键代替 P-O 键, 可以抵抗核酸酶的降解, 提高了寡核苷酸进入细胞之后的半衰期, 是寡义反核昔酸 (ASO) 常用的修饰方法。

**五碳糖修饰:** 2'-OH 是最常见的五碳糖上的修饰位点, 例如在 siRNA 戊糖的 2'位点引入烷基变为 2'-O-甲基或者引入氟原子变为 2'-氟。根据《siRNA 的化学修饰和临床应用》, 若 siRNA 链上的全部核苷酸都进行甲基化修饰 (2'-O-Me), siRNA 将会失去基因沉默活性, 一般仅对末端的核苷酸进行甲基化。引入氟原子是因为 2'-F 不易被 RNA 酶识别, 进而增加了 RNA 酶的稳定性; 血浆实验表明, 50%以上的 2'-OH siRNA 会在 1min 内降解, 4 小时后全部降解, 而 50%以上的经 2'-F 修饰的 siRNA 在 24 小时后仍保持完整。

**碱基修饰:** 对碱基进行修饰可以加强 siRNA 与 mRNA 之间的相互作用, 最常见的碱基修饰方式是在尿嘧啶 5 位点引入溴或者碘原子。5-溴-尿嘧啶、5-碘-尿嘧啶可以加强腺嘌呤-

尿嘧啶 (A-U) 之间的连接，提高碱基间的相互作用，增强对靶 mRNA 的效应。

其他修饰：siRNA 携带的是负电荷且具有亲水性，不易通过脂质双分子层构成的细胞膜进入细胞内与 mRNA 结合；可以通过引入亲脂性基团可以加强 siRNA 透过细胞膜的能力。

递送系统需要保护 RNA ①免受血清中核酸酶的影响 ②绕过免疫系统 ③避免被肾脏清除，不仅可以通过化学修饰完成，亦可以通过递送载体加强对 RNA 的保护。递送系统可以分成裸露 RNA 修饰递送系统、脂质体纳米递送系统、共轭连接递送系统和其他递送系统。

图表 16：递送系统的分类及现状

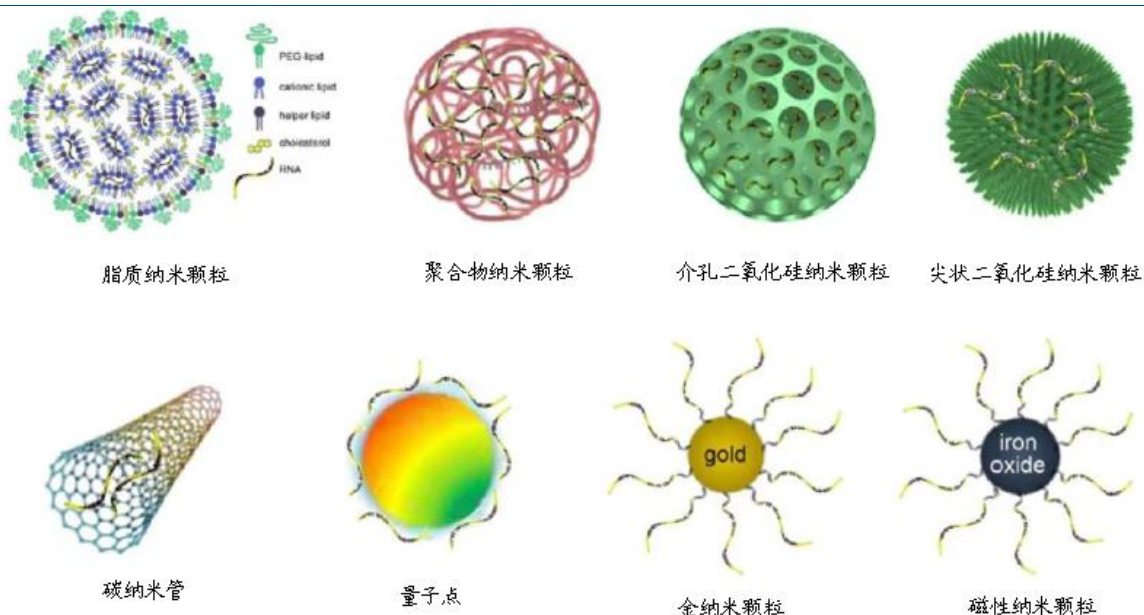
递送系统	原理	靶向组织	上市代表药物	研发状态
裸露 RNA 修饰	未通过递送平台装载，通过化学修饰提高小核酸结构的稳定性；通过局部注射非特异性吸收和肾脏吸收到达靶组织	眼、肾脏、肺部、肌肉、肝脏、胰腺、中枢神经系统等	Spinraza	ASO 药物主要的递送系统 siRNA 药物开发因为有效性和安全性问题，多数临床处于暂停状态
脂质体纳米颗粒	根据纳米结构表面的电性，通过尺寸效应实现肿瘤的被动靶向，或配体修饰的主动靶向。	肝脏、肿瘤、血液等	Onpatro	脂质体纳米颗粒运用肝部靶向的递送技术逐步被 GalNac 共轭偶联技术取代 研发可降解、低毒性的新型脂质体纳米颗粒。
共轭连接递送系统	将 RNA 连接在亲脂分子、聚合物、多肽、抗体、适配体和小分子上，借助偶联配体实现主动靶向。	肝脏、血管、肺、肿瘤等	Givaaari、Lumasiran、Inclisiran	在肝部靶向递送技术处于领先地位
其他	通过外泌体、聚合物基质、病毒转染等方式装载小核酸	肿瘤、中枢神经、皮肤		主要还处于临床研发阶段

来源：各公司官网，国金证券研究所

用于递送的脂质载体主要有脂质体复合物 (LP)、脂质体聚合物 (LPR)、脂质体纳米颗粒 (LNP)。脂质体用作递送系统的优点有：1) 脂质体作为球形囊泡可将 RNA 包裹在内，包封率较高，保护 RNA 免受酶降解；2) 脂质体类似于细胞膜，易与受体细胞融合，递送效率高；3) 脂质体可递送不同大小片段的 RNA；4) 脂质体作为递送载体不受宿主限制。缺点有：1) 不稳定，易水解；2) 在水解过程中易受 pH 值、温度、表面电荷、类脂组成等影响；3) 易发生自动氧化，导致膜的流动性降低、药物渗流，聚集沉淀后产生毒性；4) 此外，纳米脂质体易渗漏，渗漏的原因与脂质体粒径、所载药物性质和生物学稳定（如血清成分，MPS 的吞噬作用）有关，这在很大程度上限制其作为药物载体的应用。

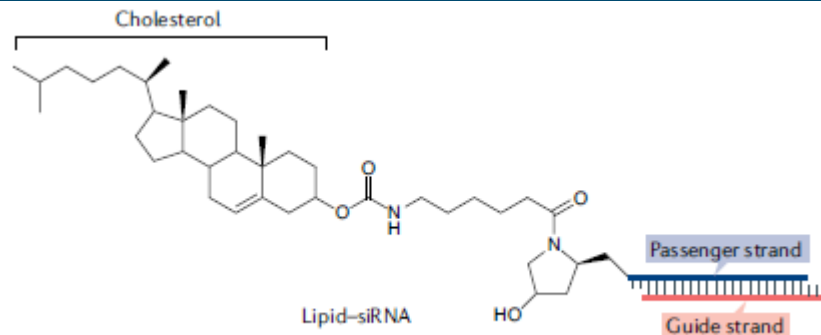
脂质纳米颗粒 (LNP) 是其中主流的脂质递送系统，尤其是在 mRNA 的递送中。LNPs 通常由可电离的阳离子脂质、聚乙二醇 (PEG)、胆固醇和磷脂四种成分组成，其中可电离的阳离子脂质具有较高的专利壁垒。除了保护 mRNA 外，LNPs 还可以促进细胞摄取、提高内体逃逸，保护 mRNA 分子不被 TLRs 识别，避免先天免疫系统的过度激活的作用。

图表 17：RNA 纳米颗粒



来源：Medical Chemistry，国金证券研究所

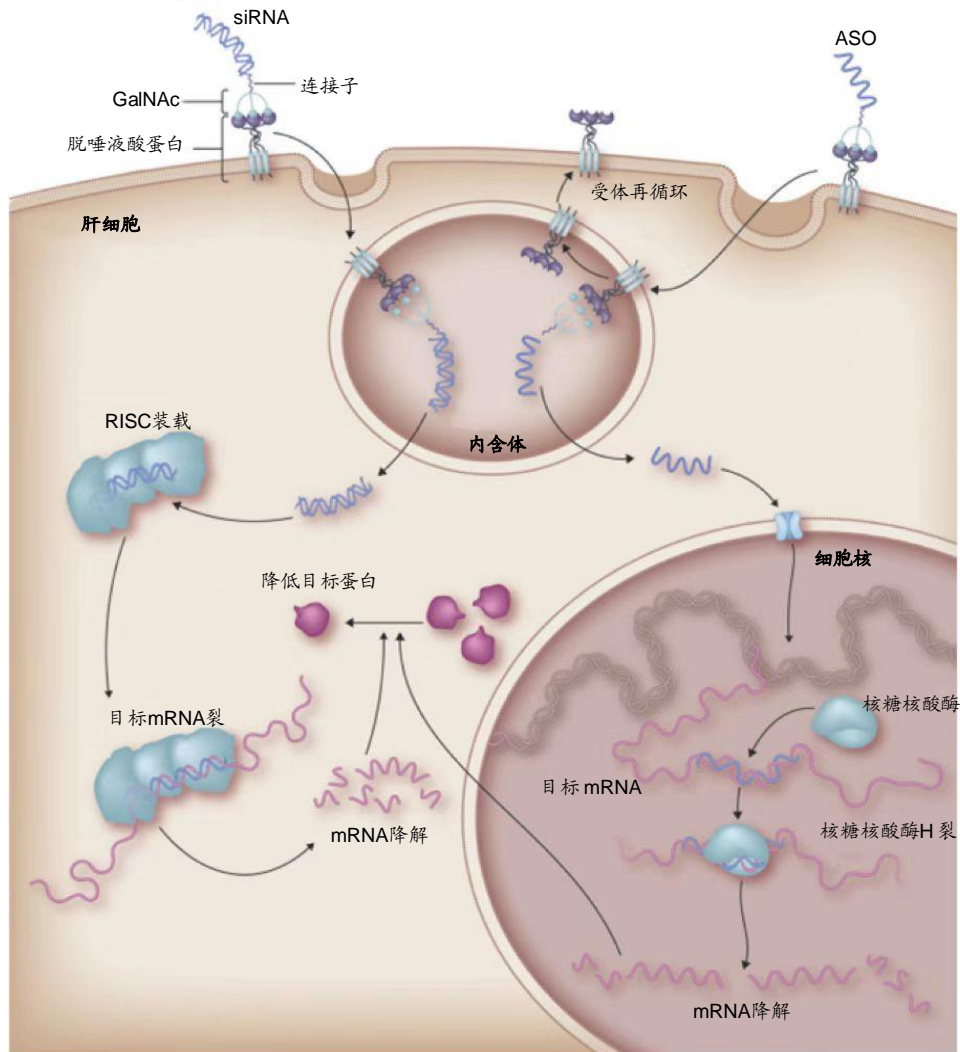
图表 18: 脂质体纳米递送策略



来源: Medicinal Chemistry, 国金证券研究所

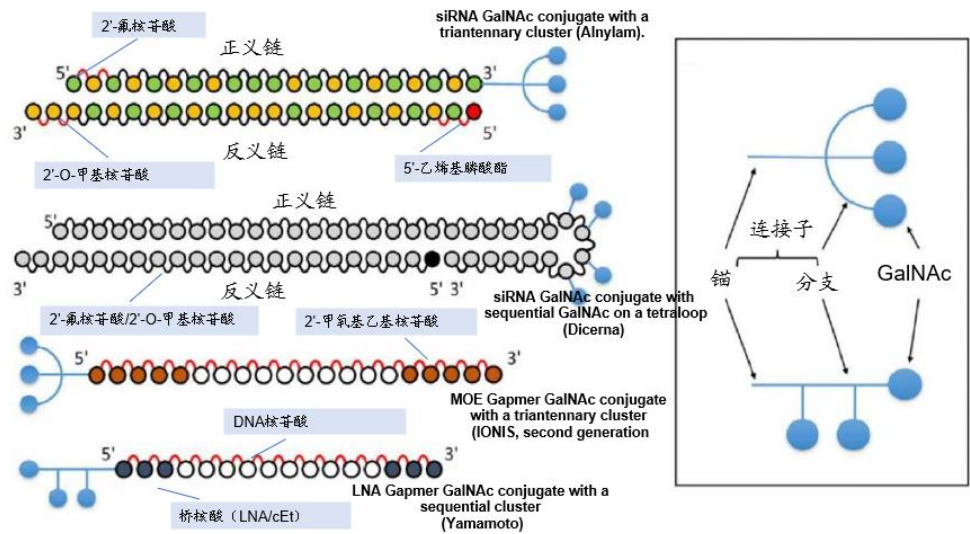
共轭链接递送系统中应用最为成熟的是 GaINAc 共轭连接递送系统, GaINAc (N-乙酰半乳糖胺) 可以识别并结合细胞表面蛋白脱唾液酸蛋白受体 (ASGPR), 通过内吞将 GaINAc 从细胞表面运送到细胞质。ASGPR 是一种在肝细胞特异性表达的内吞性受体, 在其他细胞中几乎不表达, 因此在递送范围上存在局限性, 仅对于肝靶向有比较好的效果。

图表 19: GaINAc 递送 siRNA 和 ASO 可实现目标蛋白的表达降低



来源: Molecular Therapy Review, 国金证券研究所

图表20: 临床/临床前开发阶段的 GaINAc 结构

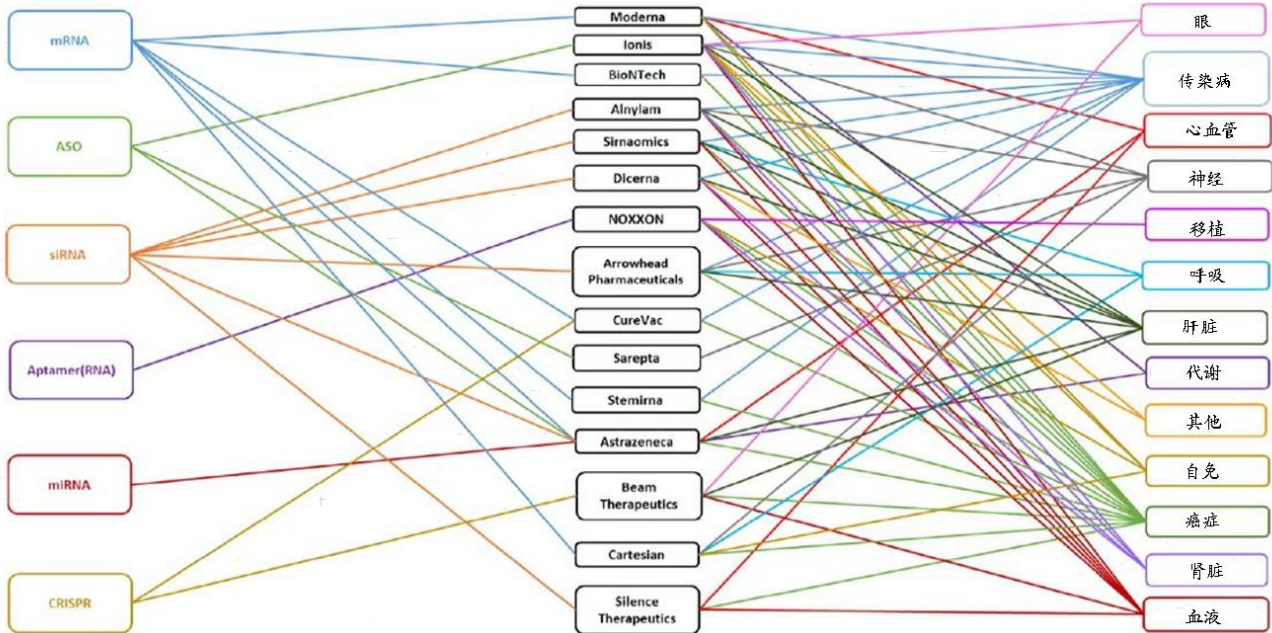


来源: Molecular Therapy Review, 国金证券研究所

各类 RNA 疗法大展身手，已上市药物集中于罕见病领域

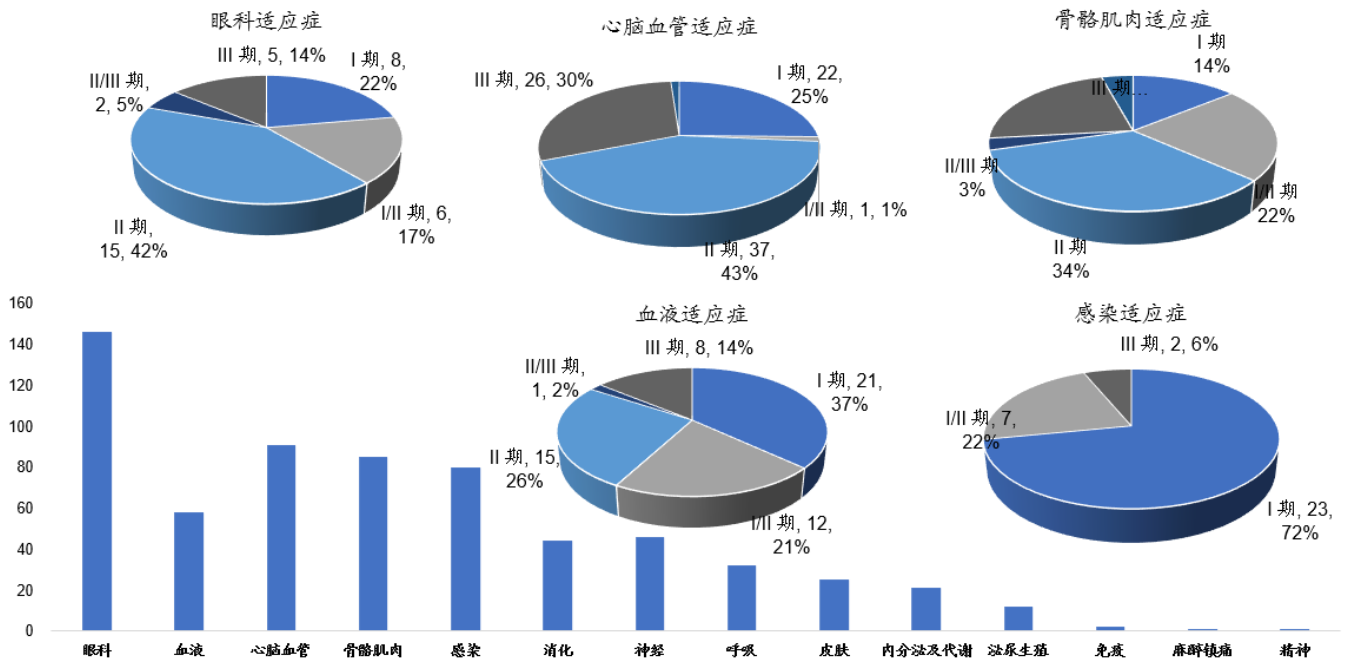
自 1998 年首个 ASO RNA 治疗药物获批以来，与 RNA 治疗相关的应用开发迅速增加。根据 CAS Content Collection 对与 RNA 疗法相关的学术文章和专利的统计数据可知，RNA 疗法的应用主要集中在肝、心血管、癌症等治疗领域。在全球排名前 15 的 RNA 疗法相关公司中，各家的开发策略是着重于一种 RNA 类型进行开发，mRNA、siRNA、ASO 是最常用的，其次是 CRISPR 和适配体。

图表21: 全球 RNA 疗法公司及其研发 RNA 类型以及疾病领域



来源: Journal of Medicinal Chemistry, 国金证券研究所

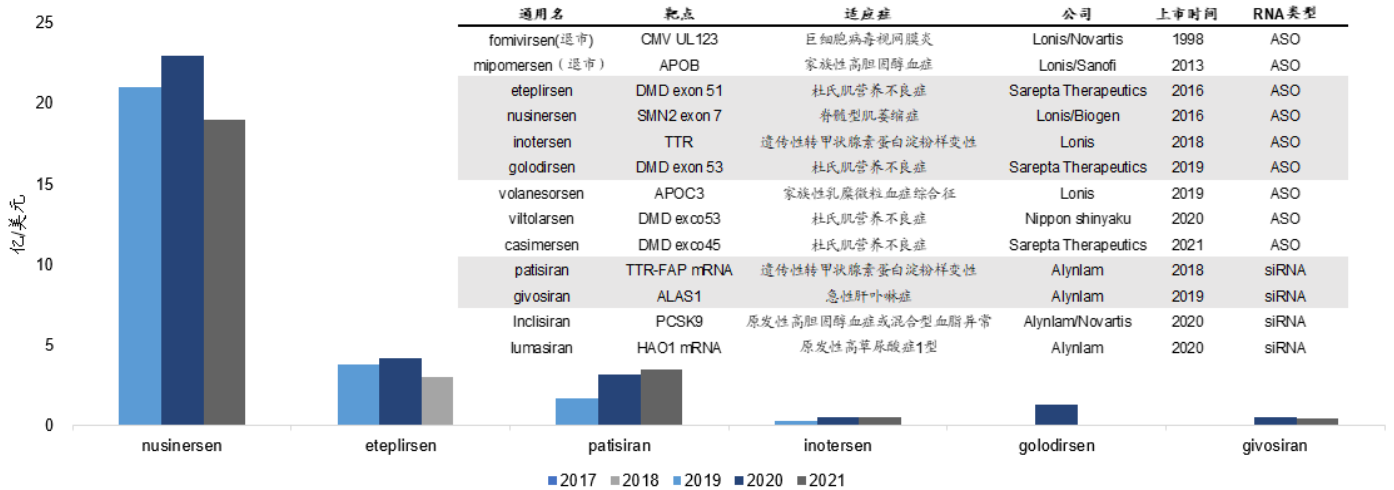
图表22：各适应症中的临床开发阶段分布情况



来源：医药魔方，国金证券研究所

截至目前，全球共有 13 种小核酸药物上市，包括 9 个 ASO 药物和 4 个 siRNA 药物，主要集中于罕见病治疗。获批药物中，最畅销的是来自 Lonis/Biogen 的 Nusinersen (诺西那生钠)，用于治疗脊髓型肌萎缩症，年销售额可达 20 亿美元。就中国市场而言，目前尚无国产核酸药物上市，Nusinersen 因作为“临床急需新药”在中国取得临床豁免，成为现阶段中国唯一获批的小核酸药物。

图表23：全球已上市小核酸药物及销售额（亿美元）



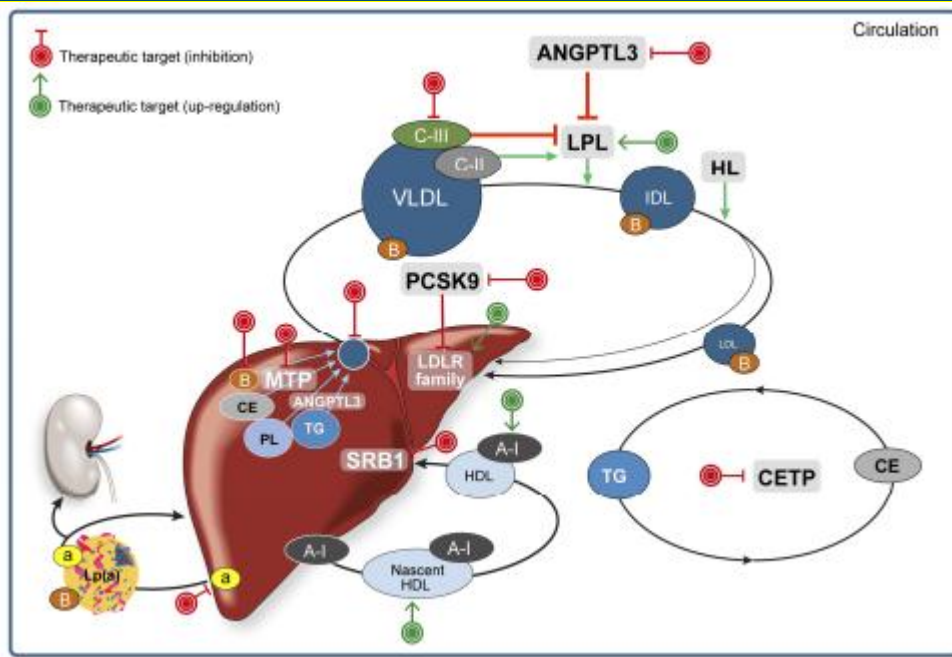
来源：RNA therapeutics on the rise, 公司官网, Drug Bank, 国金证券研究所

### 进军慢病，高胆固醇血症疗效佳，Inclisiran 振奋人心

随着人口老龄化进程加速、人们生活方式变化，心血管疾病的发病率持续走高，对人们的健康产生了愈发显著的影响。高血脂是导致心脑血管疾病的元凶之一，其患病率在逐年攀升。根据卫健委的数据显示，在中国成人血脂异常患病率约 18.6%，其中高胆固醇血症约 2.9%，高甘油三酯血症约 11.9%，低高密度脂蛋白血症约 7.4%。

现阶段有多款针对血脂异常的小核酸药物在研，且已有药品上市。肝脏是脂代谢的重要路径之一，转运内源性甘油三酯和胆固醇的脂蛋白在肝脏合作，刺激肝脏脂蛋白合成因子会导致血浆内胆固醇水平的升高；基于此，擅长肝靶向的小核酸药物在降血脂方面展现出良好的治疗前景。

图表24：脂代谢通路和降血脂靶点



来源：Canadian Journal of Cardiology, 国金证券研究所

全球目前有1款治疗血脂异常的小核酸药物上市销售，是来自Alnylam的Inclisiran；此外，还有多个小核酸药物的三期临床数据读出，都显示出了良好的降血脂效果。Inclisiran由Alnylam/诺华开发，于2020年12月获得EMA批准在欧洲上市，于2021年12月获得FDA批准在美国上市；是FDA批准的第一款用于降低LDL-C的siRNA药物，在接受初始剂量和第三个月给药治疗后，之后可每两年给药一次。根据EvaluatePharma预测，Inclisiran会在2033年达到销售峰值26亿美元。Mipomersen曾在2013年被FDA批准用于治疗血脂异常，但因为副作用的问题，已于2018年停产退市。我们认为，随着越来越多的降血脂小核酸药物的数据读出，在降血脂领域的治疗潜力已经得到验证；随着更多的小核酸药物申报上市，将在降血脂赛道中占据一定的市场份额。

图表25：全球血脂异常临床进展

药品	靶点	公司	研发阶段	适应症	临床结果
Inclisiran	ASGPR/PCSK9	诺华/Alnylam	已上市	高胆固醇血症	患者治疗17个月后，与安慰剂组相比，LDL-C（低密度胆固醇）水平降低了52%
mipomersen	ApoB	Kastle/Ionis	退市	高甘油三酯血症；家族性高乳糜微粒血症	患者治疗26周后，患者平均LDL-C水平降低了36%。
ARO-APOC3	ApoC3	Arrowhead	III期	家族性高乳糜微粒血症	健康志愿者中，重复剂量给药后，TG减少75%，LDL-C减少25%，HDL-C增加75%。
Olezarsen	ApoC3; ASGPR	Ionis	III期	高甘油三酯血症；家族性高乳糜微粒血症	患者给药后，每4周50mg剂量组TG降低62%。
Volanesorsen	ApoC3	Akcea/Ionis	III期	脂蛋白脂酶缺乏症；高甘油三酯血症；家族性高乳糜微粒血症	患者治疗后，TG较基线下降77%
AZD8233	PCSK9	Parexel; AstraZeneca	II b期	血脂异常	患者治疗12周后，15mg/90mg剂量组的LCL-C较基线降低39%/79%
CIV1007	PCSK9	Civi Biopharma	II期	高胆固醇血症	-
LY3561774	ANGPTL3	Dicerna/礼来	II期	血脂异常；脂质代谢紊乱	-
LY3819469	apo(a)	Dicerna/礼来	II期	脂蛋白脂酶缺乏症	-
ARO-ANG3	ANGPTL3	Arrowhead	I/II期	高甘油三酯血症；家族性高胆固醇血症	健康志愿者中，重复剂量给药后，LDL-C减少50%，TG减少71%，HDL-C减少47%。
SPC4955	ApoB	Santaris	I期	高胆固醇血症	-
CIV1007	ANGPTL3; ASGPR	Akcea/Ionis	I期	高胆固醇血症	-

来源：医药魔方，公司官网，国金证券研究所 注：LDL-C 低密度胆固醇，HDL-C 高密度胆固醇，TG 甘油三酯

他汀类药物是现阶段使用最为广泛的降血脂药，通过抑制3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶来降低胆固醇。第一个推向市场的他汀类药物是默克的洛伐他汀，于1987年上市；最畅销的是派德药厂的阿托伐他汀（立普妥），巅峰销售额高达130亿美元，辉瑞曾以1100亿美元收购派德药厂。然而，并不是所有患者都能从他汀类药物中获益，可能还会导致患者出现2型糖尿病、肝脏损伤等副作用。因此，继他汀类药物之后，新型的降血脂药物也在研发中，其中以PCSK9为靶点的创新药物进展较快。

上文提及的首个siRNA降血脂药物Inclisiran即为以PCSK9为靶点的药物；除此之外，PCSK9抑制剂也可实现血脂降低，阿利西尤单抗和伊洛尤单抗是2个成功商业化的PCSK9抑制剂。从疗效角度，同靶点的抑制剂和小核酸药物都显示出相似的降血脂效果。值得注意的是，在给药周期方面，PCSK9单抗需要每两周给药，而PCSK9小核酸药物可实现

每半年给药。从患者依从性角度，小核酸药物的长效特点展现出更佳的优势。

图表26: PCSK9 小核酸药物给药周期长，患者依从性好

通用名	依洛尤单抗	阿利西尤单抗	Inclisiran
商品名	Repatha	Praluent	Leqvio
类型	单抗抑制剂	单抗抑制剂	小核酸
公司	安进	再生元/赛诺菲	诺华/Anlylam
上市时间	2015	2015	2020
剂型	注射剂	注射剂	注射剂
适应症	原发性高胆固醇血症（杂合子家族性和非家族性）和混合型高脂血症	杂合子家族性高胆固醇血症	高胆固醇血症及混合性血脂异常
疗效	LAPLACE-2结果显示，与安慰剂组相比，LDL-C水平显著降低55-75%	ODYSSEY-II结果显示，给药150mg 9-12周后，与安慰剂组相比LDL-C降低55.5%	ORION-9、-10、-11汇总数据显示，给药后患者LDL-C降低约51%
安全性	常见的副作用包括：流鼻涕、喉咙痛、普通感冒、流感或流感样症状、背痛、糖尿病以及注射部位发红、疼痛或瘀伤；部分患者存在过敏反应	常见的副作用包括瘙痒、肿胀、疼痛、注射部位挫伤、鼻咽炎及流感；部分患者存在过敏反应	耐受性良好，安全性与安慰剂相当；注射部位不良反应多为轻微
给药周期	皮下注射，140mg，1次/2周或420mg，1次/月	皮下注射，推荐起始剂量是75mg，1次/2周	皮下注射，0、3月各给药一次，后每6个月给药一次
2021年销售额（万美元）	11.17	2.54	0.12

来源：医药魔方，公司官网，国金证券研究所

在中国，伊洛由单抗和阿利西尤单抗已经批准上市，暂无上市的同靶点小核酸药物，Inclisiran 已经提交上市申请；此外，信达生物的 PCSK9 单抗也已经提交上市申请；还有 13 个处于临床阶段的 PCSK9 药物在研，其中瑞博生物的 PBD7022 是唯一一个由中国药企开发的小核酸药物，IND 已经取得批准。

图表27: PCSK9 药物中国竞争格局

产品名	剂型	公司	作用机制	适应症	中国研发进度
阿利西尤单抗	注射剂(皮下)	再生元/赛诺菲	单抗	高胆固醇血症，混合型高脂血症	已上市
依洛尤单抗	注射剂(皮下)	Amgen	单抗	动脉粥样硬化，心血管风险，血脂异常，卒中，高胆固醇血症，杂合子型家族性高胆固醇血症，心肌梗塞，纯合子型家族性高胆固醇血症，偏头痛，心血管疾病，混合型高脂血症，糖尿病	已上市
Asaqa	注射剂	信达生物	单抗	血脂异常，杂合子型家族性高胆固醇血症，高胆固醇血症，家族性高胆固醇血症，纯合子型家族性高胆固醇血症，混合型高脂血症	申请上市
Inclisiran	注射剂	诺华/anlylam	RNAi疗法	高胆固醇血症，杂合子型家族性高胆固醇血症，纯合子型家族性高胆固醇血症	申请上市
SHR1209	注射剂(冻干)	恒瑞医药	单抗	血脂异常，高胆固醇血症，纯合子型家族性高胆固醇血症，混合型高脂血症	Phase III
昂戈瑞西单抗	注射剂	君实生物	单抗	高胆固醇血症，杂合子型家族性高胆固醇血症，纯合子型家族性高胆固醇血症，混合型高脂血症	Phase III
ebronucimab	注射剂	康方生物	单抗	血脂异常，高胆固醇血症，杂合子型家族性高胆固醇血症，纯合子型家族性高胆固醇血症，混合型高脂血症	Phase III
CVI-LM001	片剂	西威埃医药	下调剂	血脂异常，高胆固醇血症	Phase II
MIL86	注射剂	天广实	单抗	心血管风险，原发性高脂血症，杂合子型家族性高胆固醇血症，纯合子型家族性高胆固醇血症	Phase II
B1655	注射剂	天士力生物	单抗	高胆固醇血症	Phase I
DC371739	片剂	嘉越医药	抑制剂	高胆固醇血症，家族性高胆固醇血症，混合型高脂血症	Phase I
GM-0023	注射剂	信立泰	单抗	血脂异常，高胆固醇血症，混合型高脂血症	Phase I
AZD8233	注射剂	阿斯利康	反义疗法	高胆固醇血症	Phase I(Inactive)
JX7002	注射剂	京新药业	其他	高胆固醇血症，混合型高脂血症	批准临床
MK-0616	胶囊剂	默沙东	抑制剂	动脉粥样硬化，高胆固醇血症	批准临床
NNC0385-0434	片剂	诺和诺德	抑制剂	杂合子型家族性高胆固醇血症	批准临床
RBD7022	注射剂(大容量)	瑞博生物	RNAi疗法	高胆固醇血症，混合型高脂血症	批准临床

来源：医药魔方，国金证券研究所

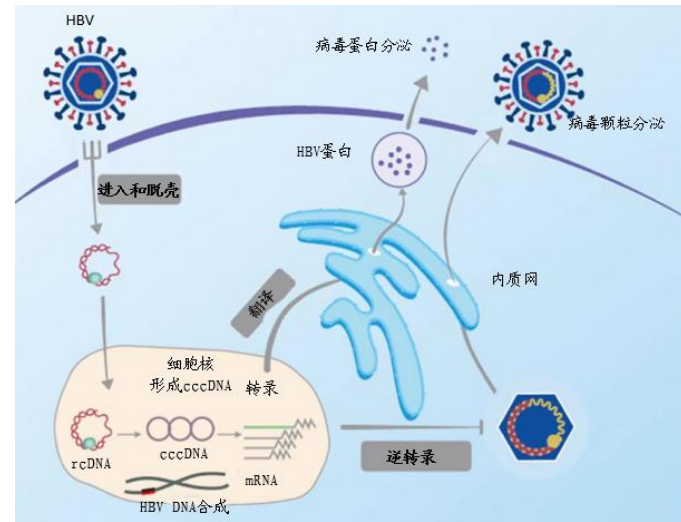
### 与其他药物联用，小核酸药物试水“乙肝功能性治愈”

HBV 是由乙肝病毒引起的传染病，慢性 HBV 感染可能会导致肝硬化、肝功能衰竭、肝癌，且很少可以实现功能性治愈

(患者停止治疗后保持乙肝表面抗原阴性(伴或不伴有乙肝表面抗体出现)、HBV DNA 检测不到、肝功能指标正常的状态),患者基本需要终身服用药物。中国是乙肝大国,根据弗若斯特沙利文预计,2022年在中国约有1800万乙肝患者,由HBV感染引起的原发性肝癌和肝硬化患者比例高达80%和60%,乙肝功能性治愈存在非常大的临床未满足需求。

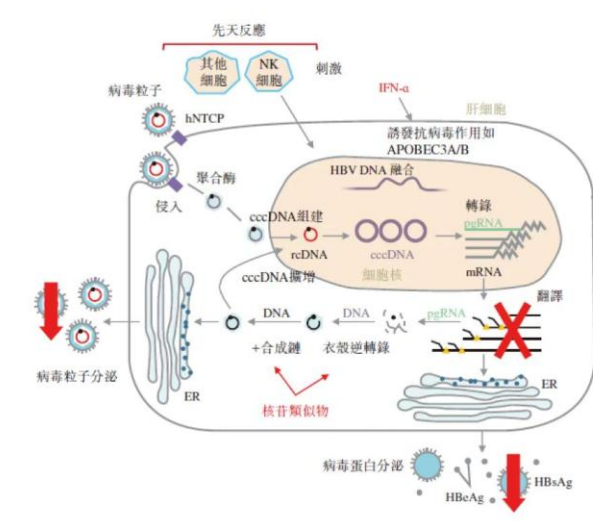
小核酸药物为乙肝功能性治愈带来希望。HBV是由部分松弛环状双链DNA基因组组成,可以转录成不同长度的RNA;DR1和DR2是HBV中高度保守的两个片段,针对其设计小核酸药物,可以诱导mRNA的降解。

图表28: HBV 生命周期



来源: 腾盛博药招股书, 国金证券研究所

图表29: 小核酸药物治疗乙肝示意图



来源: 腾盛博药招股书, 国金证券研究所

主流的乙肝治疗药物是核苷酸/核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)和干扰素。NRTI可以抑制病毒载量到无法检测的水平,但如果停药,患者会出现反弹;因此,乙肝患者往往需要终身服药来抑制病毒复制。然而,部分接受NRTI治疗的乙肝患者会出现肾毒性和骨毒性的情况。干扰素也可以有效的清除病毒,但普通的干扰素半衰期短,需要隔天注射;因此,需要长效干扰素来提高患者的依从性。利用干扰素治疗也存在无法耐受的问题,治疗价格较NRTI也更高。

现有临床数据已经验证小核酸药物对降低HBsAg有效,联合疗法效果更佳。目前,走在全球前列的小核酸药物已经有二期临床数据读出,比如强生的JNJ-3989、GSK的epirovirsen、Vir的VIR-2218、Arbutus的AB-729。从中,我们可以看出,乙肝患者在接受小核酸药物治疗后体内HBsAg会出现显著下降,但单药对于“功能性治愈”存在一定的挑战性;联合疗法的治疗效果更优,例如VIR利用小核酸药物VIR-2218联用中和抗体VIR-3434的二期临床显示绝大多数患者在治疗结束时HBsAg的绝对值不超过10 IU/mL。在中国,VIR-2218和VIR-3434的权益属于腾盛博药,VIR-2218(BRI-835)正在开展与BRII-179的联用临床,现处于临床二期阶段。

图表30: 治疗乙肝的小核酸药物概览

药品	类型	公司	开发阶段	临床结果
JNJ-3989	RNAi	强生	II b	主要临床终点为结束治疗后24周/48周,不重新使用NA达到HBsAg血清学清除,未有患者达到该终点
Bepirovirsen	ASO	GSK/Ionis	II b	主要临床终点为在治疗结束24周后,在无需额外抗病毒治疗的情况下,达到HBsAg<LLOQ且HBV DNA<LLOQ的患者比例。 在接受核苷类似物治疗患者中,连续300mg Bepirovirsen治疗24周的患者中,9%的患者达到主要终点。
VIR-2218 (BRI-835)	RNAi	Vir/Alnylam (腾盛博药)	II	联用中和抗体VIR-3434,治疗组HBsAg较基线降幅在-2.5 log10 IU/mL以上,绝大多数患者在治疗结束时HBsAg绝对值不超过10 IU/mL
AB-729	RNAi	Arbutus	II	联用Nrti,在第48周HBsAg降幅大约在-2 log10 IU/mL,没有患者实现HBsAg血清学清除
RO7445482	RNAi	罗氏	II	-
STSG-0002	RNAi	舒泰神	I	-

来源: 医药魔方, 各公司官网, 国金证券研究所

### 眼科聚焦干眼症、青光眼适应症开发,期待III期数据读出

眼科领域也是小核酸药物研发的另一大热门。从目前披露出的临床数据来看,全球有近50个与眼科相关的小核酸临床进行中,其中走在前列的是Sylentis的Tivanisiran和ProQR的Pivotal,都在进行三期临床试验。Tivanisiran用于治疗干眼症,2期临床结果显示受试者的结膜充血得到了改善;Pivotal用于治疗先天性视网膜色素变性综合

征、非综合征性视网膜色素变性，1/2 期临床显示出了在视力、视野、光学相关断层扫描视网膜成像有所改善。

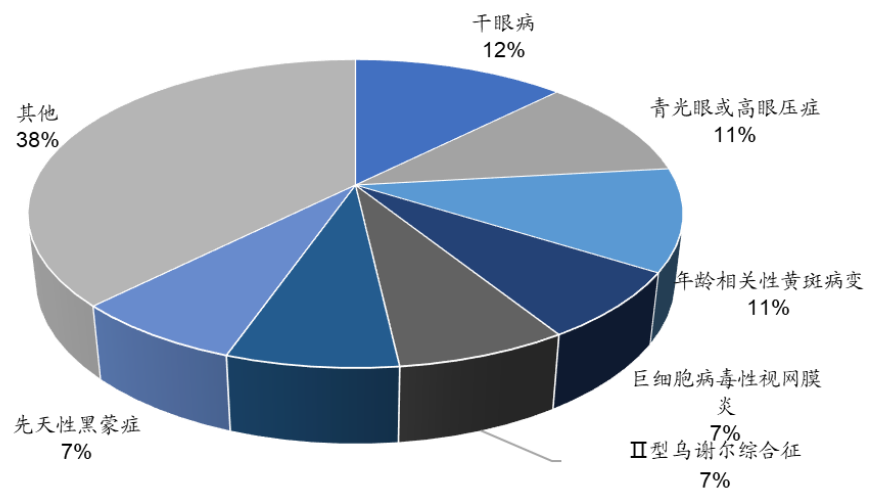
图表31：眼科小核酸药物临床汇总

药品	适应症	类型	公司	开发阶段	临床结果
Tivanisiran	干眼症	siRNA	sylentis	III 期	2期临床显示，1.125%剂量组中，50%的患者结膜充血改善；安慰剂组的患者比例是20%
Pivotal	先天性聋视网膜色素变性综合征、非综合征性视网膜色素变性	ASO	ProQR	II/III 期	1/2期临床显示，QR-421a在单次剂量给药后在视力、视野、光学相关断层扫描视网膜成像上有所改善
Sepofarsen	先天性黑蒙10型	ASO	ProQR	II/III 期	临床失败，未达到主要临床终点
Cosdosiran	青光眼	siRNA	Quark	II/III 期	临床关闭
Bevasiranib	年龄性黄斑病变	siRNA	Opko Health	III 期	临床关闭

来源：医药魔方，各公司官网，国金证券研究所

从适应症角度，主要集中在干眼症、青光眼或高血压症、年龄相关性黄斑病变的适应症上进行开发。

图表32：眼科领域小核酸药物开发适应症分布



来源：医药魔方，国金证券研究所

### 探索不止，肿瘤领域尚且空白，早期数据给予希望

虽然现阶段还没有治疗癌症的小核酸药物获批，也不乏有研发失败的案例出现，但在该领域的研发从未停止。理论上，小核酸可以抑制任何一大组癌症相关基因，而无需考虑蛋白质产物的成药性。在早期的尝试中，礼来的 Aprinocarsen、Genta 的奥利默森、Achieve 的 Apatorsen 都曾将小核酸药物在肿瘤领域的治疗推进到三期临床中，但都以失败告终。现阶段，走在前列的是来自 Silenseed 用于治疗胰腺癌的 siG12D LODER、Bio-path 用于治疗白血病的 Prexigebersen、圣诺医药用于治疗原位鳞状细胞癌的 STP705，在目前公布的临床数据中展现出了初步治疗癌症的潜力，但都还处于二期阶段。我们认为，若在癌症领域有药物成功商业化，将是小核酸药物行业跨里程碑式的突破，但我们还需要等待更多的三期数据来证明小核酸药物治疗肿瘤的可行性。

图表33：癌症小核酸药物临床汇总

药品	适应症	类型	公司	开发阶段	临床结果
siG12D LODER	胰腺癌	siRNA	Silenseed	II b期	1/2a期临床显示，在70% (7/10) 的患者中观察到肿瘤标志物 CA19-9 的减少。中位总生存期为 15.12 个月；18 个月的生存率为 38.5%。
Prexigebersen	急性髓性白血病	ASO	Bio-Path	II 期	II 期中期分析显示，65% (11/17) 的可评估患者有反应，其中 5 名 (29%) 达到 CR 和一个形态学无白血病状态 (MLFS)。
STP705	原位鳞状细胞癌isSCC	siRNA	圣诺医药	II b期	II b期临床中期数据显示，在32名使用 STP705 疗法的患者中，78% 患者到达了主要终点 (肿瘤细胞完全组织学清除)。
STP707	实体瘤	siRNA	圣诺医药	I 期	I 期临床中期数据显示，所有给药组别中，有8名受试者的反应时间等于或超过两个治疗周期或56天。多种肿瘤类型，包括肝癌、胰腺癌、结肠癌和葡萄膜黑色素瘤，在治疗 100 天后疾病呈现稳定
ARO-HIF2	肾细胞癌	siRNA	Arrowhead	I 期	在可评估的9例患者中，有7例患者的肿瘤中 HIF2 $\alpha$ 蛋白水平降低了9%到82%，平均值为 48%。此外，在接受较高剂量 ARO-HIF2 治疗的10名患者中，1名患者达到部分缓解，肿瘤缩小约65%；5名患者疾病稳定。
NC-6100	乳腺癌	siRNA	Nanocarrier	I 期	-
NBF-006	USCLC、胰腺癌、结直肠癌	siRNA	Nitto	I 期	-

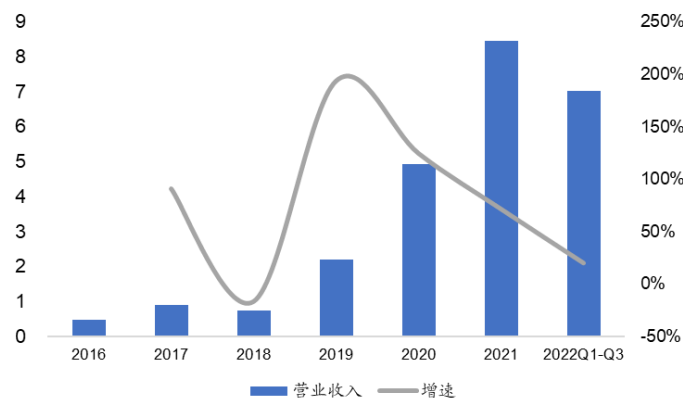
来源：医药魔方，各公司官网，国金证券研究所

## 核酸药物领军企业 Ionis & Alnylam，新技术、新靶点探发展前路

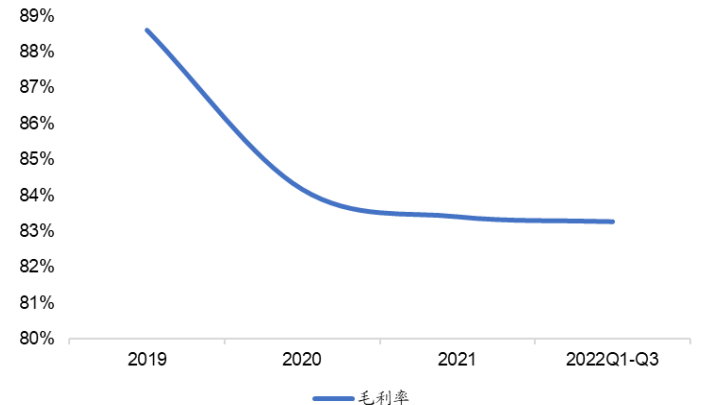
### Alnylam：RNAi 行业领先，GalNac 技术为基，从罕见病向慢病全力冲刺

Alnylam 成立于 2002 年，是一家聚焦 RNAi 疗法的生物技术公司，成功研发了世界上首个 RNAi 疗法药物 Patisiran。截至目前，公司一共有 4 款 RNAi 药物上市，分别是 Patisiran、Givosiran、Lumasiran、Vutrisiran。Alnylam 攻克了核酸药物开发过程中的递送问题，核心技术壁垒 GalNac 偶联递送系统的发明克服了 siRNA 的脱靶问题，为 Alnylam 在 RNAi 领域的领先地位奠定了基础。Alnylam 的营收一直保持高速增长，2021 年实现收入 8.44 亿美元，同比增长 71.31%；产品保持高毛利率水平，维持在 80% 以上。

图表34：2016-2022Q3 营业收入（亿美元）及增速



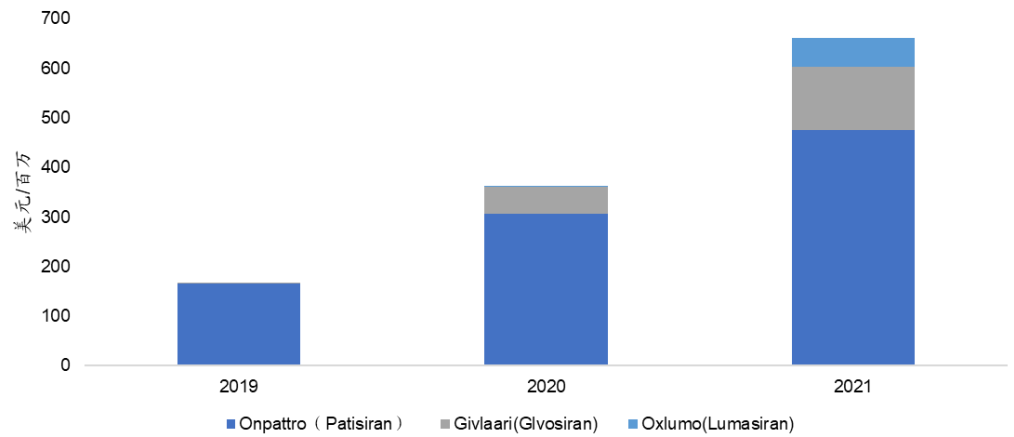
图表35：2019-2022Q3 毛利率



来源：公司财报，国金证券研究所

来源：公司财报，国金证券研究所

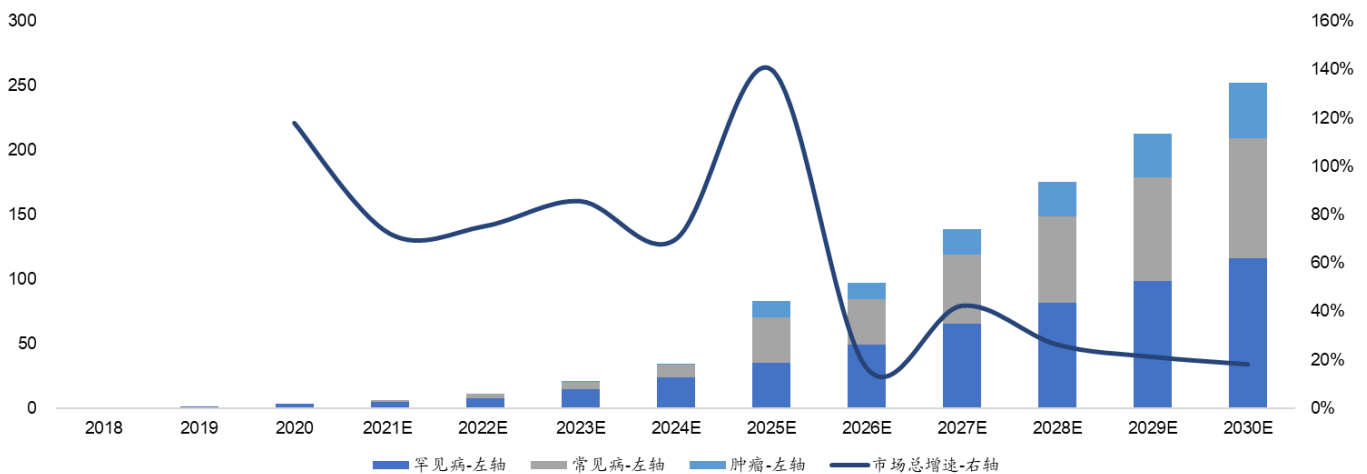
图表36: A Inylam 分产品营收 (百万美元)



来源: 公司财报, 国金证券研究所

现阶段 RNAi 主要用于罕见病的治疗, 但在慢病、肿瘤领域都有研发中的候选药物; 预计未来 RNAi 行业会因为扩展到慢病、肿瘤领域而迅速扩容。整个 RNAi 的市场可以分成罕见病、常见病 (包括慢病)、肿瘤三大领域, 根据弗若斯特沙利文预测显示, 2020 年全球 RNAi 市场规模为 3.62 亿美元, 预计 2030 年该市场有望达到 250 亿美元。中国 RNAi 市场在 2022 年预计为 400 万美元, 2025 年有望达到 3 亿美元, 年复合增长率超 300%。

图表37: 2018-2030 年 RNAi 市场规模及增速



来源: 弗若斯特沙利文, 国金证券研究所

三代 ATTR (转甲状腺素蛋白淀粉样变性) 药物技术更迭, 技术护城河高筑。公司的研发重心围绕肝脏中表达的目标基因, ATTR 是一种由于肝脏中表达的蛋白 TTR 发生错误折叠、形成难以分解的原纤维的疾病, 淀粉样蛋白原纤维在身体的积累会加重肝脏的损伤。公司围绕 TTR 布局了 3 个药物, 包括已经上市的 Onpatro (Patisiran)、Acuttra (Vutrisiran) 以及在研的 ALN-TTRsc04。

图表38: A Inylam 在 ATTR 领域深度布局

药物名称	应用技术	适应症	开发阶段
Patisiran	LNP: 将核酸药物装到LNP中, 减少核酸药物的降解和清除	转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病 (ATTR-PN) 转甲状腺素介导的淀粉样变性心肌病 (ATTR-CM)	上市 提交上市申请
Vutrisiran	GalNac:改善Patisiran的过敏反应、易氧化降解、制备重现率差的问题, 安全性和成药性提高。	转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病 (ATTR-PN)	上市
ALN-TTRsc04	Ikaria:延长给药周期, 可能实现每年一针	黄斑变性疾病 遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	临床三期 准备提交IND

来源: 公司官网, 国金证券研究所

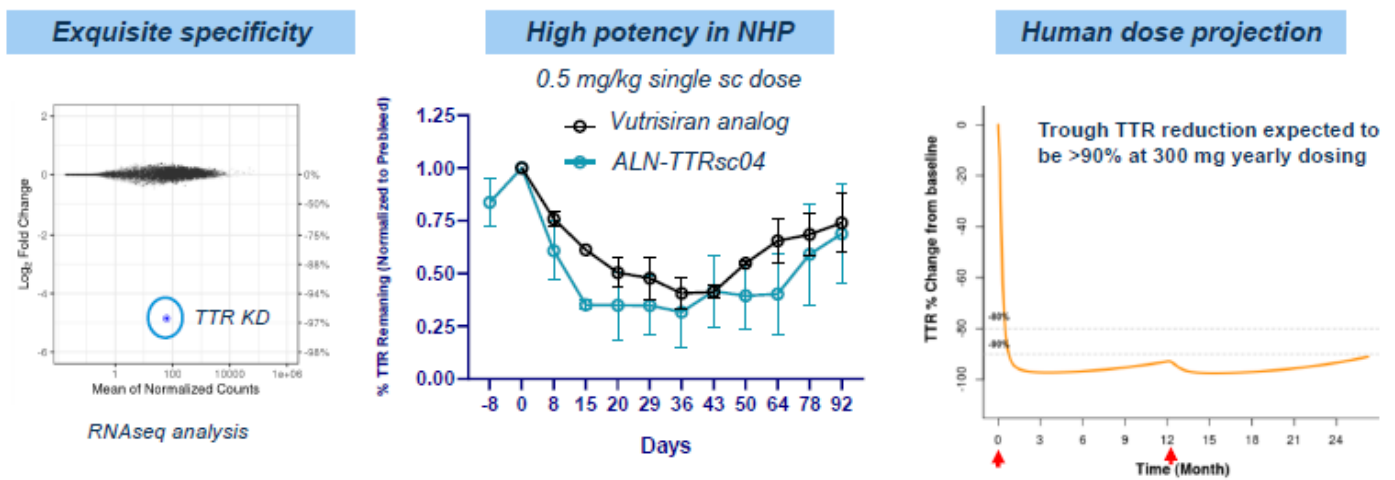
Patisiran 是公司第一个上市的 RNAi 产品, 2021 年销售 4.75 亿美元, 获批适应症为 ATTR 淀粉样变性多发性神经病 (ATTR-PN); 截至 2021 年底, 全球接受 Patisiran 治疗的患者超过 2050 人。Patisiran 的第二个适应症 ATTR 淀粉样变性伴心肌病 (ATTR-CM) 已经向 FDA 提交了补充新药申请。根据公司公布的 APOLLO-B 三期临床显示达到了主要研究终点,

接受 Patisiran 治疗的患者在 6-minute walk test 中与安慰剂组相比产生了统计学显著改善。ATTR-CM 的患者人数约是 ATTR-PN 的 5 倍,在全球约超过 30 万患者;参考同为 ATTR-CM 治疗药物辉瑞的氯苯唑酸胶囊在 2021 年的销售额超过 20 亿美元,我们认为,若新适应症获批, Patisiran 的销售还有数倍的增长潜力。

Vutrisiran 是运用 GalNAc 偶联技术的第二代 RNAi 药物,具有更强的肝靶向能力;于 2022 年 6 月获得 FDA 批准用于治疗 ATTR-PN。临床研究表明, Vutrisiran 显著改善了多发性神经病的症状,有超过 50% 的患者出现症状改善或逆转。此外,与 Patisiran 需要每三周给药相比, Vutrisiran 实现每个季度给药。

ALN-TTRsc04 是公司依托创新技术平台 IKARIA 开发的药物,目前还处于研发早期阶段。在临床前研究中, IKARIA 平台显示出了长效潜力和高特异性,或许可以实现每年给药一次。

图表 39: IKARIA 平台技术特点



来源: 公司官网, 国金证券研究所

适应症成功拓展至慢病领域。除开在 ATTR 领域的全面布局, Alnylam 在研管线还涉及心脏代谢疾病、传染病和神经系统。RNAi 疗法的发展将始于罕见病,但逐渐朝着常见疾病发力。RNAi 疗法更大的应用前景在常见病中,而 Alnylam 在常见病领域布局多年,治疗高胆固醇血症的 Inclisiran 已经成功上市;在研管线中,还有涉及高血压、乙肝、非酒精性脂肪肝炎、阿尔兹海默症的候选药物临床推进中。

图表40: AInylam 在研管线

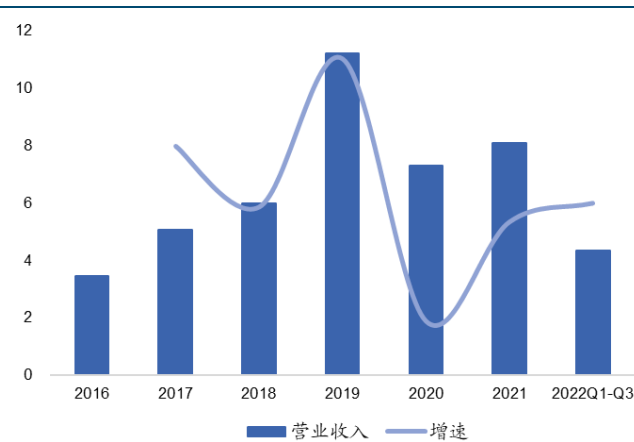
候选药品	治疗领域	适应症	研发阶段			
			人体概念验证	早期研发 (IND-临床II期)	后期研发 (临床II~III期)	商业化
ONPATTRO (Patisiran)	基因药物	转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病	✓	█	█	█
GIVLAARI (Givosiran)	基因药物	急性肝卟啉病	✓	█	█	█
OXLUMO (lumasiran)	基因药物	1型原发性高尿酸症	✓	█	█	█
Leqvio (Inclisiran)	心血管	高胆固醇血症	✓	█	█	█
AMVUTTRA (vutrisiran)	基因药物	转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病	✓	█	█	█
Patisiran	基因药物	转甲状腺素介导的淀粉样变性心肌病	✓	█	█	█
Vutrisiran	基因药物	转甲状腺素介导的淀粉样变性心肌病	✓	█	█	█
ALN-TTRsc04	基因药物	转甲状腺素介导的淀粉样变性	✓	█	█	█
Fitusiran	基因药物	血友病	✓	█	█	█
Cemdisiran	基因药物	补体介导疾病	✓	█	█	█
Belcesiran	基因药物	α1抗胰蛋白酶缺乏性肝病	✓	█	█	█
ALN-HBV02	感染	乙肝	✓	█	█	█
Zilebesiran	心血管	高血压	✓	█	█	█
ALN-HSD	心血管	NASH	✓	█	█	█
ALN-APP	神经	阿尔兹海默症	✓	█	█	█
ALN-PNP	心血管	NASH	✓	█	█	█
ALN-KHK	心血管	2型糖尿病	✓	█	█	█

来源：公司官网，国金证券研究所

Ionis: ASO 领域领头羊, RNA 疗法拓荒者

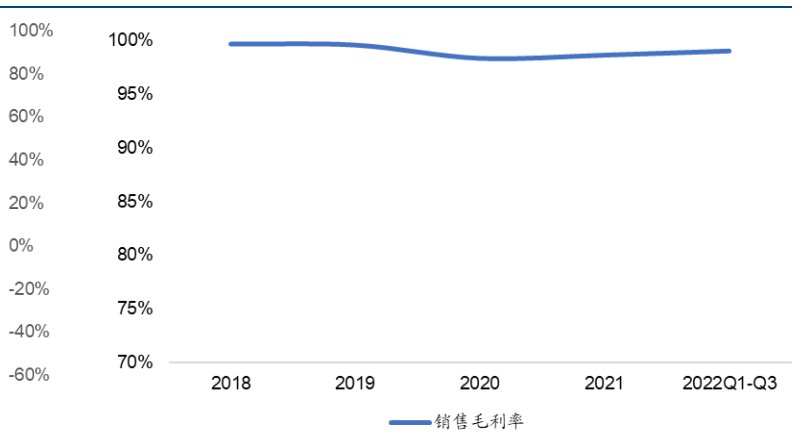
Ionis 的前身为 Isis Pharmaceuticals, 在 2015 年更名为 Ionis, 是聚焦 ASO (反义寡核苷酸) 药物研发的生物科技公司。Ionis 已经成功将 4 种 ASO 药品推向市场, 分别是治疗高胆固醇血症的 Mipomersen (已退市)、治疗脊髓型肌萎缩症的 Nusinersen、治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性的 Inotersen、治疗家族性乳糜微粒血症综合征的 Volanesorsen。此外, 公司还有四十多个在研管线, 涉及心脏、代谢、神经、传染病、眼科、血液病等领域。2021 年 Ionis 实现营收 8.1 亿美元, 同比增长 11.13%; 销售毛利率维持在 98% 以上; 药品收入主要来自于 SPINRAZA 的特许权使用费, 2021 年收入 2.68 亿美元。

图表41: Ionis 营业收入 (亿美元) 及增速



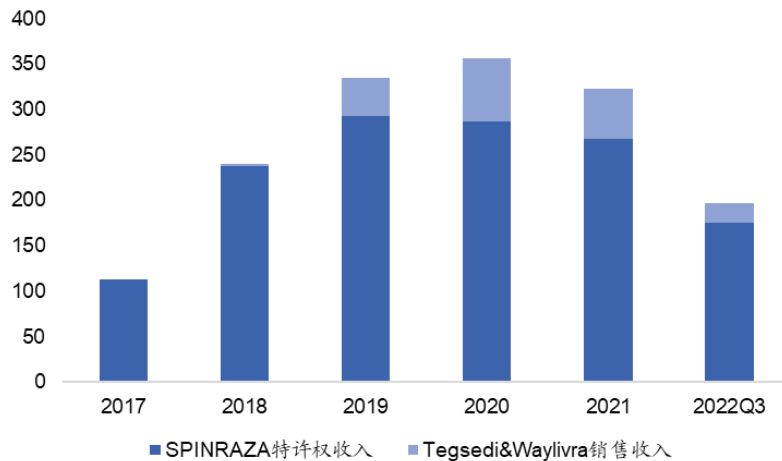
来源：公司财报，国金证券研究所

图表42: Ionis 销售毛利率



来源：公司财报，国金证券研究所

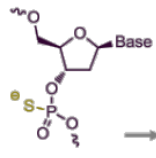
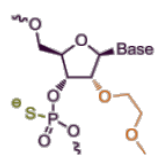

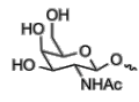
图表43: Ionis 药品销售额 (亿美元)



来源: 公司财报, 国金证券研究所

公司在药物化学上经过 4 代更新, 第一代 Gen1 是硫代磷酸酯 (phosphorothioate) 修饰, 改善了稳定性和组织分布, 每次给药剂量为 1200-3500mg; 第二代 Gen2.0 甲氧乙基 (MOE Gampier) 修饰, 提高稳定性的同时减少了毒性, 单次用药剂量减少至 100-400mg; 第三代 Gen2.5 是约束乙基 (cEt (constrained ethyl) Gampier) 修饰, 是一种双环核苷结构, 相较第二代效能明显提高, 单次给药剂量为 20-100mg; 第四代为 LICA (ligand-conjugated antisense), 类似 GalNAc, 拥有更强的靶向性和效能, 单次给药剂量减少至 5-40mg。

图表44: Ionis 在化学修饰上不断创新

	1st Generation 硫代磷酸酯	2.0 Generation MOE Gampier	2.5 Generation cEt Gampier Design	LICA ASOs ASO Conjugates
				
化学属性	增加稳定性 增强组织间分布	增加效能 增加稳定性 减少脱靶毒性	增加效能和安全窗口 扩大靶点和组织范围	增加效能和安全窗口 高度特异性
效能	1200-3500mg/周	100-400mg/周	20-100mg/周	5-40mg/周
给药频次	每日给药~每周三次	每周~每两周给药	每周~每两周给药	每周/每月/每季度给药

来源: 公司官网, 国金证券研究所

潜力靶点率先立项, RNA 疗法行业探路者。公司在 ASO 领域不断提高自己的研发壁垒; 在 TTR、SMN、AGT、HBV 领域, Ionis 都是率先立项进入临床的公司。

图表45: Ionis 在众多靶点率先立项

靶点	药物	公司	平台	首次发布时间	获批时间	2021年销售额 (百万美元)	开发阶段	适应症	疗效	安全性
TTR	Inotersen	Ionis	ASO	2012	2018	NA	已上市	转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	与安慰剂相比, inotersen 治疗的患者在改良神经病变损伤评分 +7 (mNIS+7) 和诺福克生活质量问卷-糖尿病神经病变 (Norfolk QoL-DN) 方面取得了统计学上显著的益处	
	Patisiran	Alnylam	RNAi(GalNAc)	2013	2018	350	已上市	转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	治疗12个月后, Patisiran治疗组实现 86.8%的TTR降低	patisiran组和安慰剂组不良事件发生率相似 (AEs: 96.6% vs 97.4%)、严重不良事件发生率也相似 (SAEs: 36.5% vs 40.3%)
	Vutrisiran	Alnylam	RNAi(GalNAc)	2019	2022	NA	三期临床	转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	在12个月时, 与安慰剂相比在6-MWTT中产生统计学显著改善 (P=0.0162)	Patisiran对比安慰剂在全因死亡率、心血管事件发生率和6-MWTT较基线变化等次要复合终点未见显著性差异。
PCSK9	Inclisiran	Alnylam/Novartis	RNAi(GalNAc)	2014	2021	12	已上市	动脉粥样硬化性心血管疾病	患者治疗17个月, 与安慰剂组相比, LDL-C (低密度胆固醇) 水平降低了52%	
	AZD8233	Ionis/AZ	ASO(LICA)	2018	NA	NA	终止开发	高胆固醇血症		
	BMS844421	Ionis/BMS	ASO	2010	NA	NA	终止开发	高胆固醇血症		
ANG3	Vupanorsen	Ionis	ASO(GalNAc)	2017	NA	NA	终止开发	高甘油三酯血症		
	ARO-ANG3	Arrowhead	RNAi(GalNAc)		NA	NA	二期临床	高甘油三酯血症		
SMN	Nusinersen	Ionis/Biogen	ASO	2011	2016	1905	已上市	脊髓性肌萎缩症	与未接受治疗的患者相比, 接受Spinraza治疗的婴幼儿患者在运动机能方面表现出统计学意义的显著改善 (51% vs. 0%, P<0.001), 包括头颈部控制力、翻身的能力以及独立坐与站的能力。	具有良好的安全性。
	Zolgensma	Novartis	AAV	2014	2019	1351	已上市	脊髓性肌萎缩症	具有3个 SMN2 基因拷贝并在出现症状前接受治疗的儿童, 达到了符合年龄的运动里程碑, 包括站立和行走, 不需要通气或钢管支持	无严重、治疗相关不良事件
	Risdiplam	PTC/Roche		2015	2020	500+	已上市	脊髓性肌萎缩症	与安慰剂相比, 在2-25岁的2型或非移动3型脊髓性肌萎缩症患者使用Risdiplam后运动功能显著改善	
ApoC3	Volanesorsen	Ionis	ASO	2012	2019	NA	已上市	家族性乳糜微粒血症综合征	患者治疗后, TG较基线下降77%	不良反应少, 以血小板减少症和注射部位出现反应为主
	Olezarsen	Ionis	Aso(LICA)	2020	NA	NA	三期临床	甘油三酯血症		
	ARO-APOC3	Arrowhead	RNAi(GalNAc)	2018	NA	NA	三期临床	家族性乳糜微粒血症综合征		
AGT	IONIS-AGT-LRx	Ionis	ASO(LICA)	2017	NA	NA	二期临床	高血压		
	Zilebesiran	Alnylam	RNAi(GalNAc)	2019	NA	NA	二期临床	高血压		
PKK	Donidalsorsen	Ionis	ASO	2017	NA	NA	三期临床	遗传性血管性水肿	与安慰剂相比, 接受每月80 mg剂量水平donidalsorsen治疗的HAE患者表现出血管性水肿发作降低了90%	表现出良好的安全性与耐受性特征
	NTLA-2002	Intellia	CRISPR	2021	NA	NA	二期临床	遗传性血管性水肿	所有不同剂量 (25mg、50mg、75mg) 治疗的患者的致病性的激肽释放酶均显著下降, 分别于第32周、第22天、第16周时下降64%、81%、92%。	耐受性普遍良好, 大多数不良事件是轻微的。
	Bepirovirsen	Ionis/GSK	ASO	2017	NA	NA	二期临床	乙肝		
HBV	VIR-2218	Alnylam/VIR	RNAi(GalNAc)	2018	NA	NA	二期临床	乙肝	联用中和抗体VIR-3434, 治疗组HBsAg较基线降幅在-2.5 log10 IU/mL以上, 绝大多数患者在治疗结束时HBsAg绝对值不超过10 IU/mL	
	JNJ-3989	Arrowhead/J&J	RNAi(GalNAc)	2019	NA	NA	二期临床	乙肝		

来源: 各公司官网, ClinicalTrials, 国金证券研究所

图表46: Ionis 在研管线

候选药品	治疗领域	适应症	合作开发伙伴	开发阶段		
				临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
Pelacarsen	心血管	心血管疾病 (CVD) 且伴有水平升高的脂蛋白(a)	诺华	■	■	■
Eplontersen	心血管	转甲状腺素介导的淀粉样变性	阿斯利康	■	■	■
Olezarsen	心血管	高甘油三酯血症	无	■	■	■
IONIS-FB-Lrx	心血管	IgA 肾病	罗氏	■	■	■
IONIS-AGT-Lrx	心血管	高血压	自有	■	■	■
Fesomersen	心血管	血栓	拜尔	■	■	■
ION449	心血管	高脂血症	阿斯利康	■	■	■
IONIS-AGT-Lrx	心血管	慢性心力衰竭	自有	■	■	■
ION904	心血管	高血压	自有	■	■	■
ION532	心血管	慢性肾脏病	阿斯利康	■	■	■
ION547	心血管	血栓	自有	■	■	■
Olezarsen	代谢	家族性乳糜微粒血症综合征	自有	■	■	■
Cimdelirsen	代谢	肢端肥大症	自有	■	■	■
ION224	代谢	非酒精性脂肪性肝病	自有	■	■	■
ION839	代谢	非酒精性脂肪性肝病	阿斯利康	■	■	■
ION455	代谢	非酒精性脂肪性肝炎	阿斯利康	■	■	■
Tofersen	神经	肌萎缩侧索硬化症	百健	■	■	■
Tominersen	神经	亨廷顿病	罗氏	■	■	■
Eplontersen	神经	转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病	阿斯利康	■	■	■
ION363	神经	肌萎缩侧索硬化症	自有	■	■	■
IONIS-MAPTxx	神经	阿尔茨海默病	百健	■	■	■
ION859	神经	帕金森病	百健	■	■	■
ION464	神经	帕金森病	百健	■	■	■
ION541	神经	肌萎缩侧索硬化症	百健	■	■	■
Zilganersen	神经	亚历山大病	自有	■	■	■
ION582	神经	天使综合症	百健	■	■	■
ION260	神经	脊髓小脑性共济失调 3 型 (SCA3)	百健	■	■	■
Bepirovirsen	感染	乙肝	GSK	■	■	■
ION-FB-Lrx	眼科	年龄相关性黄斑变性	罗氏	■	■	■
Donidalorsen	过敏	遗传性血管性水肿	自有	■	■	■
Sapablursen	血液	β-地中海贫血	自有	■	■	■
Sapablursen	血液	真性红细胞增多症	自有	■	■	■

来源: Ionis 官网, 国金证券研究所

## 中国小核酸领域 Biotech 崭露头角，国产核酸药物空白待填补

### 圣诺医药: RNAi 治疗癌症早期数据积极，自主递送平台构建技术壁垒

圣诺医药围绕 RNAi 疗法和 mRNA 两大技术展开深度研发，技术平台涉及 RNAi 疗法局部/全身给药并靶向肝脏以外细胞的多肽纳米颗粒 (PNP) 递送平台、用于全身给药/肝靶向的 GalNAc 平台以及用于 mRNA 疫苗的脂质纳米颗粒 (LNP) 平台，治疗领域涉及肿瘤、纤维化、抗病毒、医美等。公司在研管线中，进度靠前的是 TGF-β 1/COX-2 双重抑制剂 STP505，目前正在美国进行针对原位鳞状细胞癌 (isSCC) 和基底细胞癌 (BCC) 的二期临床；此外，STP505 也在进行针对肝癌的一期临床。

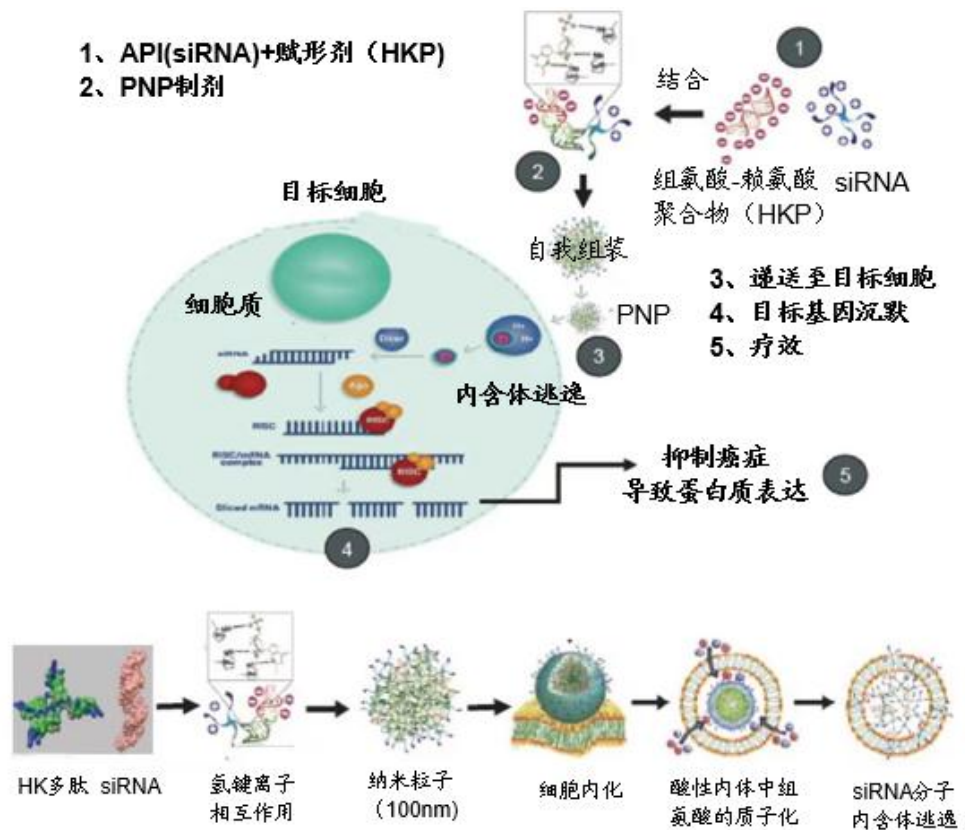
图表47: 圣诺医药研发管线

领域	候选药品	靶点	适应症	研发阶段					权益范围
				临床前	IND准备	IND	临床I期	临床II期	
肿瘤	STP705	TGF-β1/COX-2	isSCC	[Progress bar]					全球
			面部isSCC	[Progress bar]					全球
			BCC	[Progress bar]					全球
			肝癌(蓝氏)	[Progress bar]					全球
			肝癌(与PD-(L)1联用)	[Progress bar]					全球
	STP707	TGF-β1/COX-2	多发性实体瘤	[Progress bar]					全球
			cSCC	[Progress bar]					全球
			NSCLC	[Progress bar]					全球
			肝癌、cSCC、NSCLC与抗PD-(L)1联用	[Progress bar]					全球
			泛癌	[Progress bar]					全球
STP355	TGF-β1/VEGFR2	泛癌	[Progress bar]					全球	
STP369	BCL-xL/MCL-1	头颈癌/膀胱癌	[Progress bar]					全球	
STP779	TGF-β1/SULF-2	肝癌/肺癌/胰腺癌	[Progress bar]					全球	
纤维化	STP705	TGF-β1/COX-2	瘢痕疙瘩无疤愈合	[Progress bar]					全球
			增生性瘢痕	[Progress bar]					全球
	STP707	TGF-β1/COX-2	肝纤维化	[Progress bar]					全球
			肺纤维化	[Progress bar]					全球
医学美容	STP705	TGF-β1/COX-2	脂肪塑性	[Progress bar]					全球
抗病毒物质	STP702	M1/PA	流行性感冒	[Progress bar]					OL CHINA
	RIM730	SARS-CoV-2	新冠病毒	[Progress bar]					全球

来源: 公司官网, 国金证券研究所 注: 蓝色为在美国开展的临床, 黄色为在中国开展的临床

**PNP 递送平台:** PNP 由支链氨基酸赖氨酸多肽 (HKP) 构成。HKP 会包裹在 siRNA 周围, 通过静电和氢键相互作用, 自我组装成 PNP。每个 PNP 中可以封装多个不同的 siRNA, 单个 100 纳米的 PNP 中可以包裹数千个 siRNA。在血液中, PNP 包裹着 siRNA 可以免受核酸酶降解以及免疫系统激活。PNP 通过内含体途径借助受体介导或者非特异性的内吞作用进入目标细胞。进入目标细胞后, 组氨酸将 siRNA 有效载荷质子化, 并释放到 siRNA 可以引发基因沉默的细胞质中, siRNA 在细胞质中进一步诱导基因沉默。

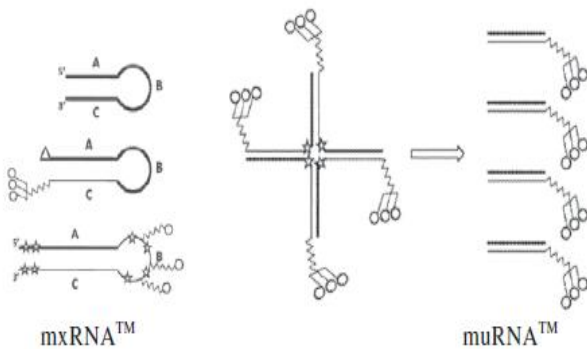
图表48: PNP 递送系统作用机制



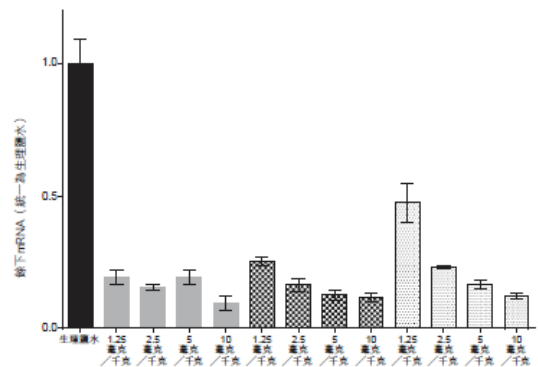
来源：圣诺医药招股说明书，国金证券研究所

**GaINAc 递送平台：**公司拥有 GaIHead 和 PDoV-GaINAc 两项递送技术。公司拥有自主知识产权的 GaIHead 递送平台，可以下调单类基因的 mxRNA(小型化 RNAi 触发器)和 muRNA(多单位 RNAi 触发器)。mxRNA 和 muRNA 都表现出与传统 GaINAc-siRNA 相当或更好的体内活性。PDoV-GaINAc 是由组氨酸-赖氨酸序列组成的肽对接载体 (PDoV) 递送平台，一端用 GaINAc 或其他靶向配体修饰，一端用 1-2 个 siRNA 序列通过正义链与肽的骨架偶联。

图表49: GaIHead 递送平台原理图



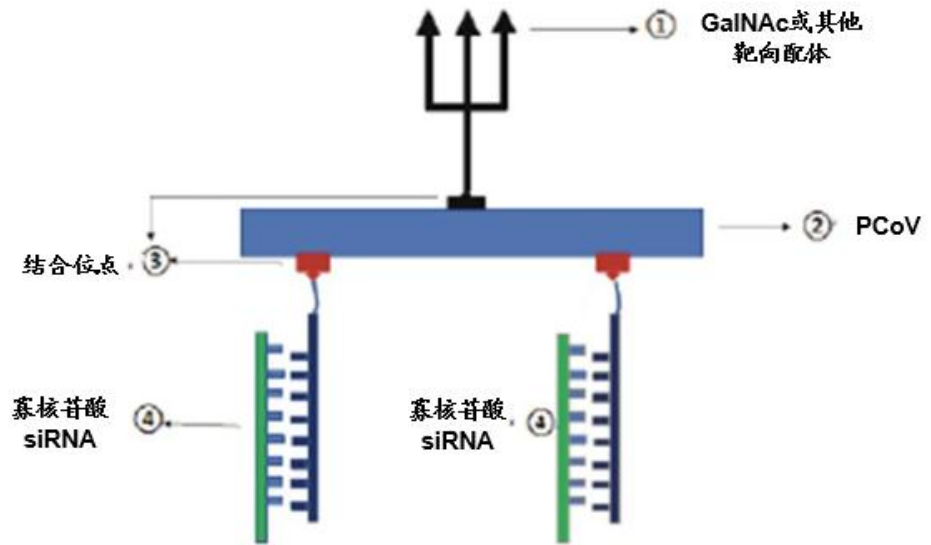
图表50: 小鼠模型中, GaIHead 产生超 80%的目标 RNA 击倒



来源：圣诺医药招股说明书，国金证券研究所

来源：圣诺医药招股说明书，国金证券研究所

图表 51: GaINAc-PdoV 递送平台原理



来源：圣诺医药招股说明书，国金证券研究所

### 瑞博生物：与 Ionis 合作引进资产，慢病开发进度居前

瑞博生物是成立于 2007 年的聚焦小核酸创新研发的 Biotech 公司，拥有小核酸序列设计及高通量筛选、小核酸药物递送技术、小核酸稳定化修饰技术、小核酸药物生物分析、小核酸药学研发、小核酸单体研发等在内的自主可控、全技术链整合的小核酸药物研发平台，支持小核酸药物从早期研发到产业化的全生命周期。技术平台上，瑞博生物拥有自研的高效长效 RIBO-GalSTAR 肝靶向递送技术，在此基础上布局了感染、代谢、血液等领域的药物研发。

产品管线中，进展最快的是针对 Caspase2 的 RBD1007，用于 NAION（非动脉炎性前部缺血性视神经病变）的治疗，目前已处于临床三期阶段；此外，针对 2 型糖尿病的 RBD4988、针对乙肝的 RBD1016 处于临床二期阶段。

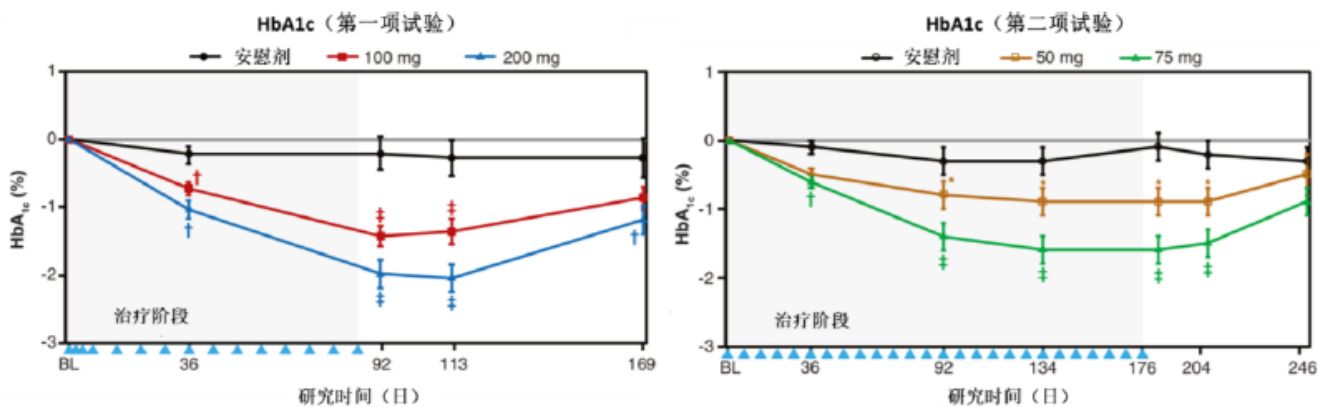
图表52: 瑞博生物研发管线

领域	候选药品	适应症	靶点	研发阶段					权益范围
				临床前	IND	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	
心血管和代谢性疾病	RBD4988	2型糖尿病	GCGR						大中华区
	RBD7022	高脂血症	PCSK9						全球
	RBD5044	高脂血症	APOC3						全球
	RBD2018	血友病A	vWF						大中华区
	RBD4059	血栓性疾病	FXI						全球
	RBD3045	高脂血症	ANGPTL3						全球
	RBD9079	高血压	未披露						全球
	RBD8070	糖尿病	未披露						全球
	RBD3075	脂代谢	未披露						全球
	RBD4094	高脂血症	未披露						全球
	RBD0066	痛风	未披露						全球
	RBD1016	乙肝	HBV-X						全球
	肝病	RBD2092	甲肝	未披露					
RBD5089		丁肝	HDV						全球
RBD1073		NASH (非酒精性脂肪性肝炎)	未披露						全球
RBD5083		NASH (非酒精性脂肪性肝炎)	未披露						全球
RBD7007		补体相关疾病	未披露						全球
罕见病及其他	RBD7143	补体相关疾病	未披露						全球
	RBD8076	HAE	未披露						全球
	RBD6096	血栓性疾病	未披露						全球
	RBD4086	炎症性疾病	未披露						全球
	RBD1087	炎症性疾病	未披露						全球
眼科	RBD4084	遗传性疾病	未披露						全球
	RBD1007	非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION)	Caspase2						大部分亚洲地区
	RBD1007	青光眼	Caspase2						大部分亚洲地区
	RBD5078	AMD	VEGF-Ang2						大中华区

来源: 公司官网, 国金证券研究所

RBD4988 是瑞博医药从 Ionis 引进, 拥有在中国 (包括中国香港、中国澳门) 的开发和商业权益。在此前 Ionis 公布的 2 期临床结果显示, 经 RBD4988 治疗 26 周后, 患者的血红蛋白 A1c (HbA1c) 和其他葡萄糖控制测量指标都显示出了改善, 50mg/周和 75mg/周给药组的 HbA1c 分别降低 0.9% 和 1.6%。

图表53: 接受 SR062 治疗后, HbA1c 表现出明显降低



来源: 瑞博生物招股说明书, 国金证券研究所

### 中美瑞康: saRNA 疗法领先, 肝内、肝外靶向技术平台齐发展

中美瑞康成立于 2017 年, 专注于研发上调疾病细胞中治疗性基因表达的相关药物, 主要是利用小激活 RNA (saRNA) 靶向并“启动”内源性基因的转录, 恢复内源性蛋白质的天然功能; 全球尚无 saRNA 药物上市。递送平台方面, 公司拥有 SCAD (智能化学辅助递送) 和具有自主知识产权的 GOLD 肝脏靶向递送技术。

图表54: RNA 活化原理

#### 1、输入: saRNA 靶向非编码调控序列

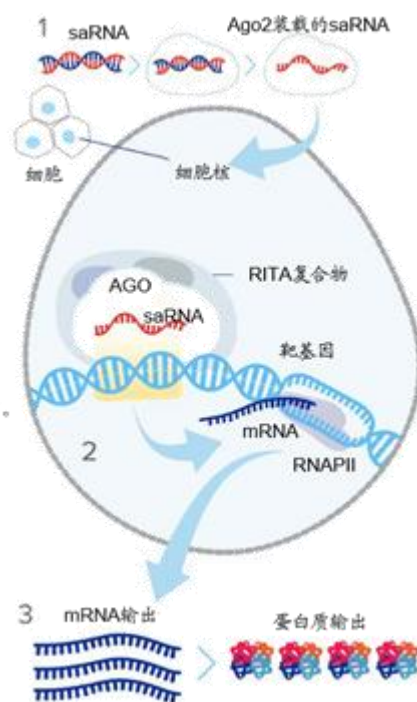
saRNA 被装载到 AGO2 蛋白并加工形成单链

#### 2、系统

AGO-saRNA 复合物进入细胞核, 识别嵌入在靶基因附近的染色质中的非编码调控序列, 并募集其他蛋白质形成 RITA 复合物

#### 3、输出: 上调靶基因蛋白水平

形成 RITA 复合物后, 通过 RNAPII 富集/磷酸化引起染色质活性修饰, 加速转录起始和延伸, 增加靶基因转录, 提高 mRNA 输出, 从而增加蛋白质表达。



来源: 公司官网, 国金证券研究所

产品管线涉及中枢神经、肿瘤、肝脏、眼科领域, 所有产品都尚处于临床前阶段, 进展最快的是用于非肌层浸润性膀胱癌的候选产品 RAG-01。

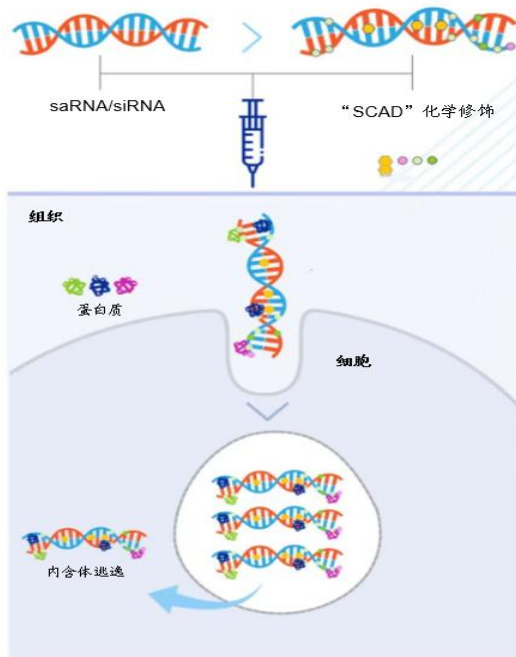
图表55：中美瑞康产品管线

领域	候选药品	适应症	研发阶段			
			药物发现	先导药开发	IND申请	IND
中枢神经	RAG-06	脊髓性肌萎缩症	[Progress bar from Drug Discovery to Lead Development]			
肿瘤	RAG-01	非肌层浸润性膀胱癌	[Progress bar from Drug Discovery to IND Application]			
	RAG-03	持续性血小板减少症	[Progress bar from Drug Discovery to Lead Development]			
肝脏	RAG-05	急性间歇性卟啉症	[Progress bar from Drug Discovery to Lead Development]			
	RAG-12	遗传性血管性水肿	[Progress bar from Drug Discovery to Lead Development]			
眼科	RAG-1C	增殖性玻璃体视网膜病	[Progress bar from Drug Discovery to Lead Development]			

来源：公司官网，国金证券研究所

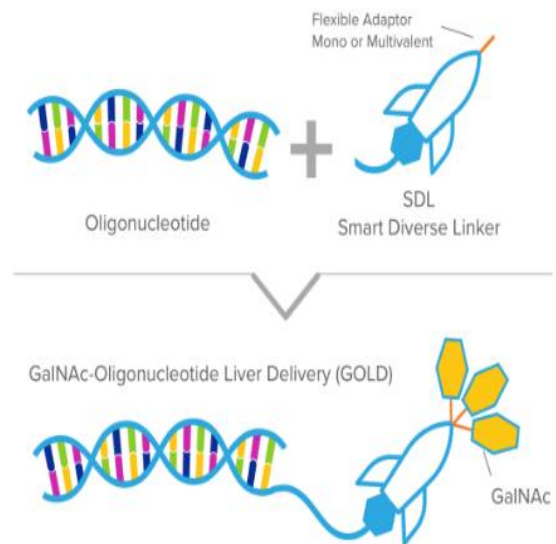
SCAD 递送平台通过组合特定的化学修饰，高效递送双链 RNA，可用于肝外靶向。GOLD 递送技术是基于公司自研的 SDL (Smart Diverse Linker) 技术，用创新的化学方法将靶向分子与寡核苷酸偶联，与 GalNAc 偶联即为 GOLD 技术。

图表56：SCAD 递送系统



来源：公司官网，国金证券研究所

图表57：GOLD 递送技术



来源：公司官网，国金证券研究所

海昶生物：mRNA 疫苗和小核酸药物同时布局，研发 QTsome 脂质纳米体递送平台

海昶生物成立于 2013 年，主要从事 mRNA 疫苗、小核酸药物的创新研发，管线覆盖传染病、肿瘤、抗肿瘤、镇痛等领域。目前，公司拥有 7 个核酸相关药物在研，进展最快的是针对原发性肾癌的 HCO201；公司研发的新冠 mRNA 疫苗在美国的临床已经取得批准。

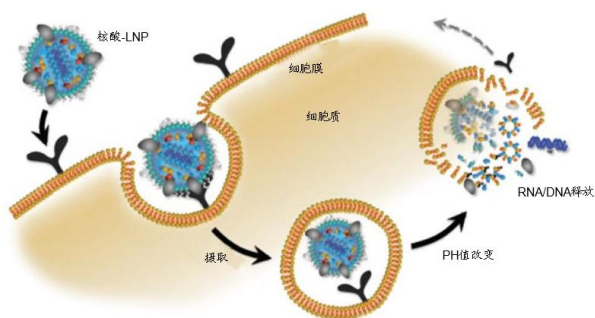
图表58：海昶生物核酸药物管线

候选药品	适应症	靶点	研发阶段					
			临床前研究	IND申报	IND	临床I期	临床II期	临床III期
HC0201	原发性肾癌	AKT-1	[Progress bar from Clinical Pre to Phase II]					
HC0301	原发性肝癌	AKT-1	[Progress bar from Clinical Pre to Phase I]					
HC2101	非小细胞癌	Anti-miR-21	[Progress bar from Clinical Pre to Phase I]					
HC009	新冠疫苗	加强针	[Progress bar from Clinical Pre to Phase II]					
HC010	变异株	新冠多价疫苗	[Progress bar from Clinical Pre to Phase I]					
HC011	抗肿瘤	肿瘤新生抗原	[Progress bar from Clinical Pre to Phase I]					

来源：公司官网，国金证券研究所

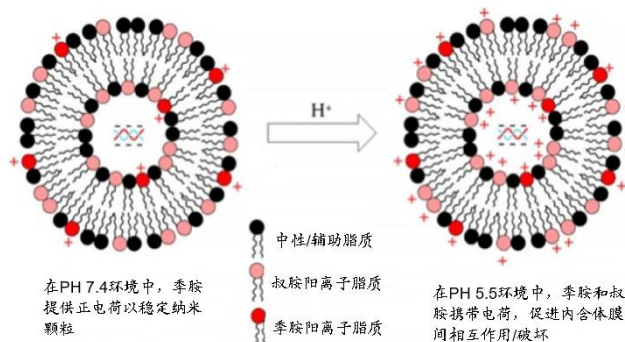
QTsome 同时采用四价和三价的阳离子磷脂，正电荷的脂质与可电离的脂质结合，可电离脂质有助于促进核酸药物包封在纳米粒内核中。脂质纳米粒在人体血液循环系统中不带有明显的正电荷，不易被系统清除，改善了药物的药代动力学；而在内含体/溶酶体等酸性环境中，脂质纳米体可实现内含体逃逸，加速核酸药物的释放。

图表59：纳米脂质体进入细胞及释放示意图



来源：海昶生物公众号，国金证券研究所

图表60：PH7.4-5.5 QTsome 脂质体示意图



来源：海昶生物公众号，国金证券研究所

## 风险提示

新药研发失败的风险。中国尚无国产小核酸药物上市，均处于研发阶段，且目前仅有早期的数据读出，至成功获批上市仍具有一定的不确定性。

技术迭代的风险。小核酸药物的递送系统研发多为在 GaINAc 的基础上进行改造，提高效能；但 GaINAc 递送在肝外靶向的有效性不佳。若日后有新的技术可以实现高效肝外递送，则存在技术迭代的风险。

商业化不及预期的风险。中国聚焦核酸研发的 Biotech 药企基本无上市药品，药品都处于研发阶段，公司本身商业化能力未能验证。倘若日后小核酸药物成功上市，药品存在销售不及预期的风险。

**行业投资评级的说明：**

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；  
增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；  
中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；  
减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。

## 特别声明：

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何方式对本报告的任何部分制作任何形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级（含 C3 级）的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海	北京	深圳
电话：021-60753903	电话：010-66216979	电话：0755-83831378
传真：021-61038200	传真：010-66216793	传真：0755-83830558
邮箱：researchsh@gjzq.com.cn	邮箱：researchbj@gjzq.com.cn	邮箱：researchsz@gjzq.com.cn
邮编：201204	邮编：100053	邮编：518000
地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号 紫竹国际大厦 7 楼	地址：中国北京西城区长椿街 3 号 4 层	地址：中国深圳市福田区中心四路 1-1 号 嘉里建设广场 T3-2402