

创新药盘点系列报告（17）

引领现代制药的第三波浪潮，小核酸药物带来全新治疗范式

行业研究 · 行业专题

医药生物

投资评级：超配（维持评级）

证券分析师：陈益凌
021-60933167
chenyiling@guosen.com.cn
S0980519010002

证券分析师：马千里
010-88005445
maqianli@guosen.com.cn
S0980521070001

■ 上期报告：《创新药盘点系列报告（16）：新冠治疗性药物百舸争流，小分子新药初现曙光》

我们系统性梳理了新冠治疗性药物的研发图景，包括靶点机理、适应症人群、临床终点等要素；针对中和性抗体、免疫调节剂、抗病毒药物三大领域，分类阐述其治疗COVID-19的作用机理和临床疗效。就市场重点关注的问题，尤其是抗病毒药物获批上市后对病毒突变、中和抗体、预防疫苗、疫情流行、防控措施等多方面的影响，我们给出了系统性的分析框架、判断依据、预测观点、投资建议。

■ 本期报告：《创新药盘点系列报告（17）：引领现代制药的第三波浪潮，小核酸药物带来全新治疗范式》

我们系统回顾了小核酸药物行业发展历程，并对化学修饰和递送系统等关键技术及围绕这些技术产生的专利壁垒进行了讨论；归纳和总结了小核酸药物布局的疾病领域、商业化产品推广及研发管线进展；对比分析了海内外小核酸企业从罕见病到常见病横向拓展疾病领域以及深耕单一靶点纵向形成产品梯队护城河的发展战略。我们认为，小核酸药物目前正处于商业化爆发的转折点，短期关注临床进展快、具备商业化前景的管线，长期看好具备源头创新能力的平台型企业。

■ 往期相关报告回顾：

《疫苗行业系列报告（2）：拓展全新药物形态，mRNA技术大有可为》

我们以综述的形式，回顾了mRNA药物行业发展历程，并对其中关键技术以及专利和工艺壁垒进行了详细讨论；梳理了mRNA药物治疗领域、管线布局和研发进度，并对远期市场空间进行了测算；对比分析了海内外mRNA企业竞争格局和发展战略。我们认为mRNA作为一类全新的药物形态，其应用前景光明，市场空间广阔。短期看，新冠mRNA疫苗商业加速，有望持续贡献现金流；中长期维度，技术是行业成长的核心驱动力，看好创新能力强、能够多管线快速推进的平台型企业。

■ 小核酸药物在RNA层面进行疾病干预，是一种全新的药物形态

根据分子生物学“中心法则”，遗传信息由DNA经RNA最终传递至蛋白质，传统小分子和抗体药物主要在蛋白质层面进行疾病干预，小核酸药物通过下调或调控目标mRNA剪切等方式在蛋白质上游的RNA层面进行疾病干预，是继小分子和抗体药物后的第三代药物形态，在可成药性、靶点特异性、安全性、依从性和临床开发成功率等方面具备优势，有望带来全新的治疗范式。

■ 应用领域广阔，制药巨头纷纷入场

小核酸靶点和可治疗疾病谱丰富，相关企业在行业发展早期主要从致病机理清晰、生物标志物明确并且缺乏有效疗法的单基因遗传性罕见病入手，以低风险策略推进早期临床管线，寻求快速的靶点验证和获批上市；在化学修饰和GalNAc递送系统成熟后，逐步向肝相关心血管及代谢疾病等常见病（高胆固醇、乙肝、糖尿病、NASH）过渡，并探索肝外组织/器官靶向，长期布局中枢神经和眼科等疾病领域。海外制药巨头普遍通过合作开发或并购方式切入小核酸赛道，扩展罕见病、心血管及代谢疾病领域版图。

■ 投资建议：关注创新驱动的平台型企业

小核酸药物关键技术突破并持续升级迭代，支撑产品和临床管线快速推进，治疗罕见病SMA产品Spinraza已突破20亿美元销售，长期看半年一次的降脂药Leqvio具备成为重磅品种潜力，海外制药巨头通过合作开发和并购等方式切入小核酸赛道，行业正处于商业化爆发的转折点。**短期关注临床进展快、具备商业化前景的管线，长期看好具备持续创新能力的平台型企业。**

■ **相关企业：**1) **圣诺医药：**自研多肽纳米颗粒/PNP和基于GalNAc的GalAhead/PDoV-GalNAc递送平台，差异化布局肿瘤、纤维化和医美减脂等适应症，核心管线STP705治疗非黑色素皮肤癌Ph2临床数据积极，医美减脂适应症启动Ph1临床；2) **腾盛博药：**外部引进siRNA（VIR-2218/BR11-835）、中和抗体（VIR-3434/BR11-877）、治疗性疫苗（VBI-2601/BR11-179）等三款产品，多技术路径布局乙肝功能性治愈。

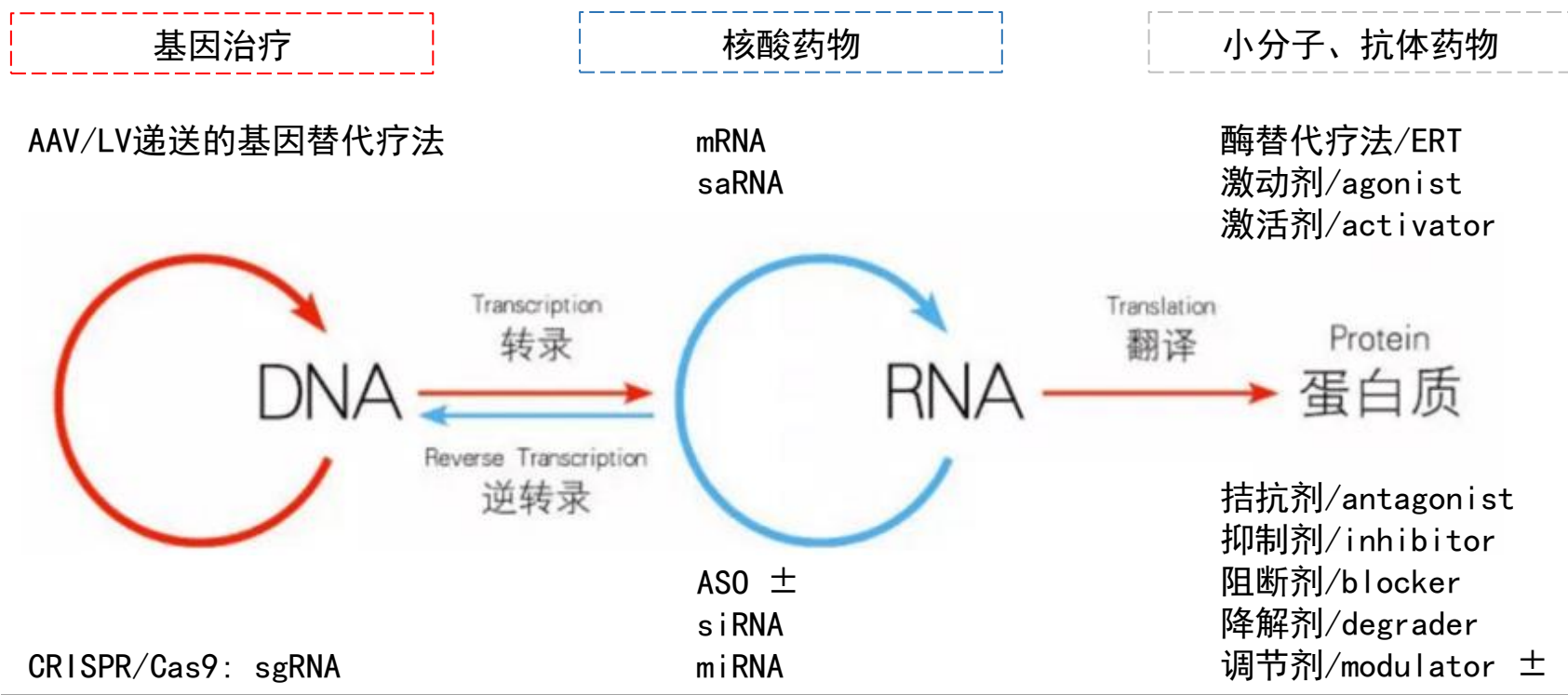
■ **风险提示：**市场竞争加剧、产品临床失败或有效性低于预期、产品商业化不达预期、技术升级迭代风险等。

- [01] 小核酸是一类全新的药物形态
- [02] 应用领域广阔，带来全新治疗范式
- [03] 海外龙头平台化布局，技术持续迭代
- [04] 国内优秀小核酸企业不断涌现
- [05] 投资建议和风险提示

RNA在遗传信息流中承上启下

- **蛋白质**：具有生物化学功能的活性物质，一级结构（20种氨基酸排列组合而成的一维序列）和高级结构共同决定功能，是小分子和抗体药物的主要靶点
- **DNA**：遗传信息的储存和读取，其功能主要依赖于一级结构（4种碱基排列组合而成的一维序列），二级结构（双螺旋）和高级结构（超螺旋/染色体结构）主要维持结构稳定，是基因编辑疗法（CRISPR/Cas9、AAV/LV递送的基因编辑等）的主要靶点
- **RNA**：连接遗传信息和功能蛋白的桥梁，兼具信息（携带遗传信息）和功能（编码RNA转录/非编码RNA调控）特征，核酸药物是一类全新的药物形态，可以通过获得功能/GOF（mRNA、saRNA）或失去功能/LOF（ASO、siRNA、miRNA）策略进行疾病干预

图：中心法则及对应药物/疗法示意图



资料来源：Moderna官网，国信证券经济研究所整理、绘制 注：GOF, gain of function; LOF, loss of function

ASO：单链寡核苷酸，多种机制上调或下调靶点RNA

■ 反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides, ASO）是18~30nt ssRNA/DNA分子，通过沃森-克里克碱基配对（Watson-Crick base-pairing）与特定mRNA片段结合，通过酶介导的RNA降解（Enzymatic RNA degradation）或占用机制（Occupancy-only mechanisms）调节互补mRNA片段功能。

■ ASO作用机理

• **RNase H1降解靶标：**类DNA的ASO（8~10个连续的DNA）通过招募RNase H1切断互补RNA片段，由于RNase H存在于细胞核内以及核外，因此ASO既可以调控mRNA也可以调控一些非编码（non-coding）RNA

• **RISC/AGO2降解靶标：**类RNA的ASO通过AGO2/RISC通路下调互补RNA表达量

• **剪切调控：**类DNA的ASO与pre-mRNA中的序列元件进行碱基配对以抑制或增强剪切位点的使用率，ASO可以设计成结合内含子/外显子连接点，可破坏剪接位点的稳定性，或置换或募集剪接因子，从而导致靶标外显子的跳读或内含

• **翻译调控：**靶向上游翻译起始密码子AUG或空间阻断RNA结合蛋白复合物（核糖体亚基）从而抑制或与uORF或其他翻译抑制元件TIE结合而激活翻译

• **竞争miRNA位点：**通过与miRNA的碱基配对来抑制miRNA的功能或通过与特定mRNA的miRNA结合位点进行碱基配对以消除特定miRNA的影响，miRNA的调节

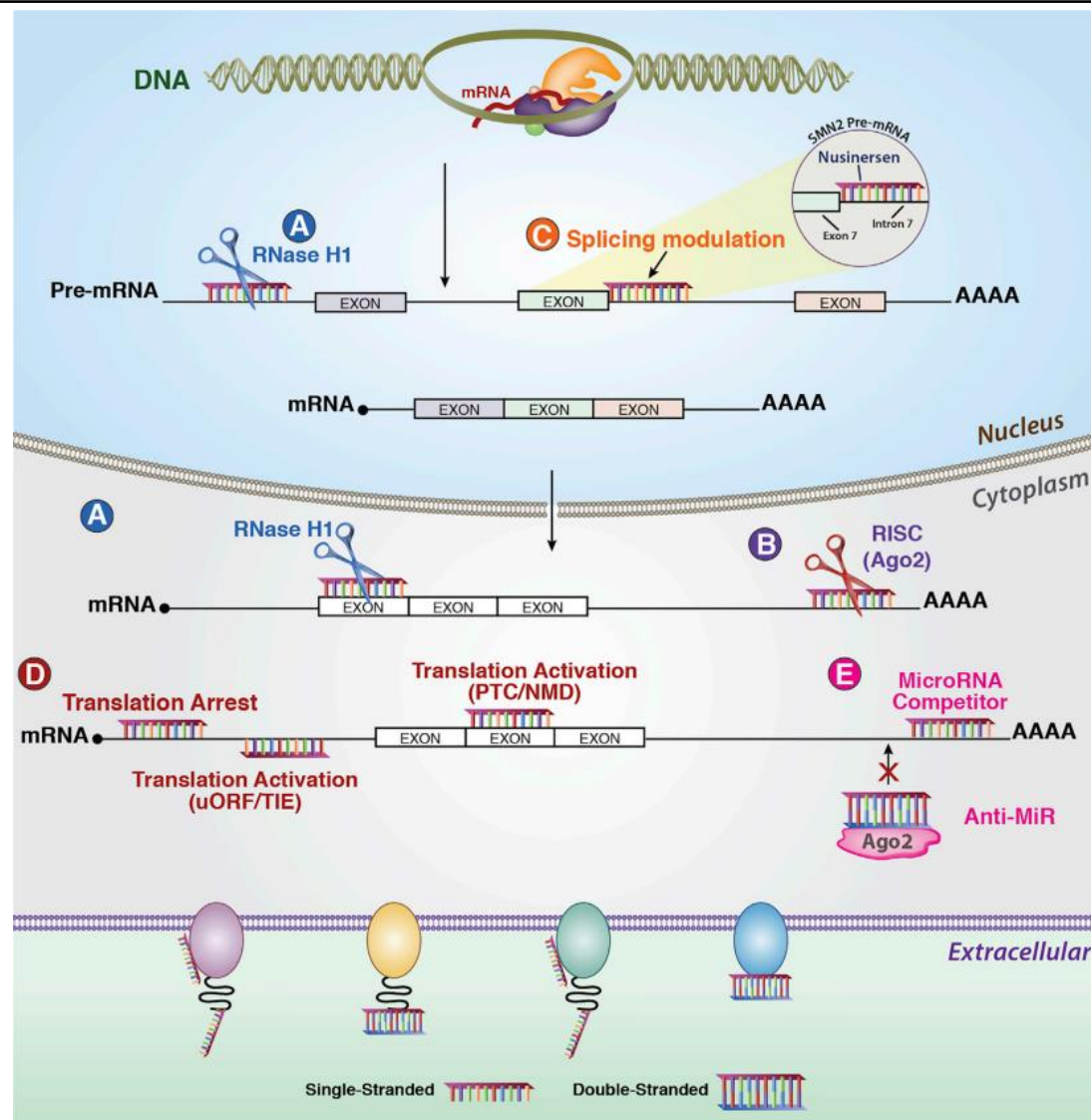
■ ASO药物特点

• 单链结构简单，亲水性弱，具备不借助配体/递送系统也直接进入细胞的能力，容易通过化学修饰提高稳定性，容易在组织间扩散

• 机制灵活，可以上调/下调靶标RNA表达

• 直接与RNA结合发挥作用，半衰期短于siRNA

图：ASO调控mRNA表达的作用机制



资料来源：Cell Metabolism, doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.004, 国信证券经济研究所整理

siRNA：双链寡核苷酸，下调靶点RNA为主

■ 小干扰核苷酸（small interfering RNA, siRNA）是具有磷酸化5'末端和2个突出核苷酸的羟基化3'末端20~24nt的dsRNA分子，可以由较长的dsRNA或shRNA在细胞内经RNase III（Dicer）切割而成或通过外源导入。

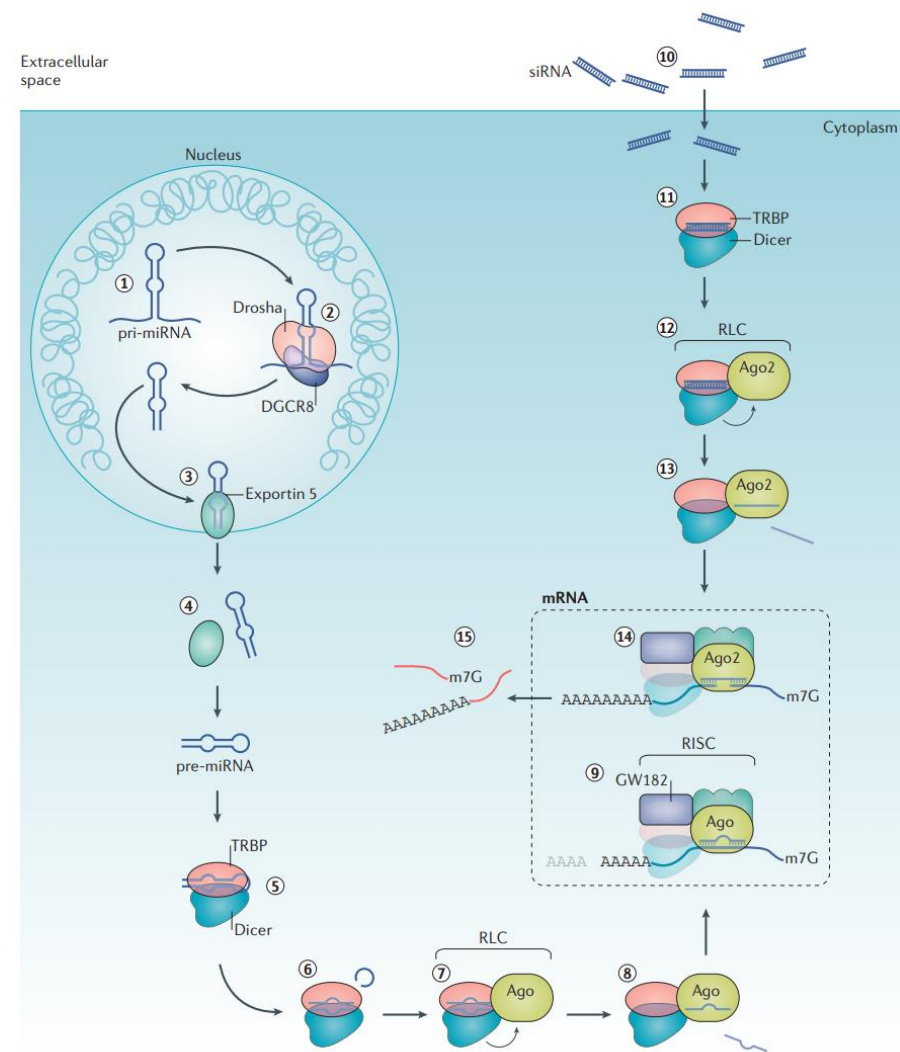
■ siRNA作用机理

- siRNA进入细胞后与一系列酶结合形成RNA诱导的沉默复合物（RNA-induced silencing complex, RISC），并解旋成两个互补的ssRNA。与向导链ssRNA特异性结合的内源mRNA会被RISC复合物切割为无法翻译的RNA碎片；而非特异性结合会使得RISC在内源mRNA上对核糖体形成空间位阻，也能够使得该基因片段沉默；
- siRNA自身也可以作为一种特殊的引物，在RNA依赖的RNA聚合酶（RdRp）的作用下，以靶向的内源mRNA为模板，合成新的dsRNA并被RISC切割为新的siRNA，不断循环形成随机降解的PCR扩增。

■ siRNA药物特点

- 双链RNA分子量大、带电荷及亲水性（双链结构将疏水基团隐藏在内部）更强，未经化学修饰和载体偶联的情况下，组织扩散和细胞吸收效率较低
- 脱靶效应：siRNA有时会产生类似于内源miRNA机制，通过向导链“种子序列”（2~8位核苷酸）与目标mRNA结合，可以通过对种子序列第2位核苷酸进行修饰来提升其特异性
- 基因沉默机理单一，特异性较ASO药物更好
- 可自行循环扩增，沉默效率更高

图：siRNA调控mRNA表达的作用机制

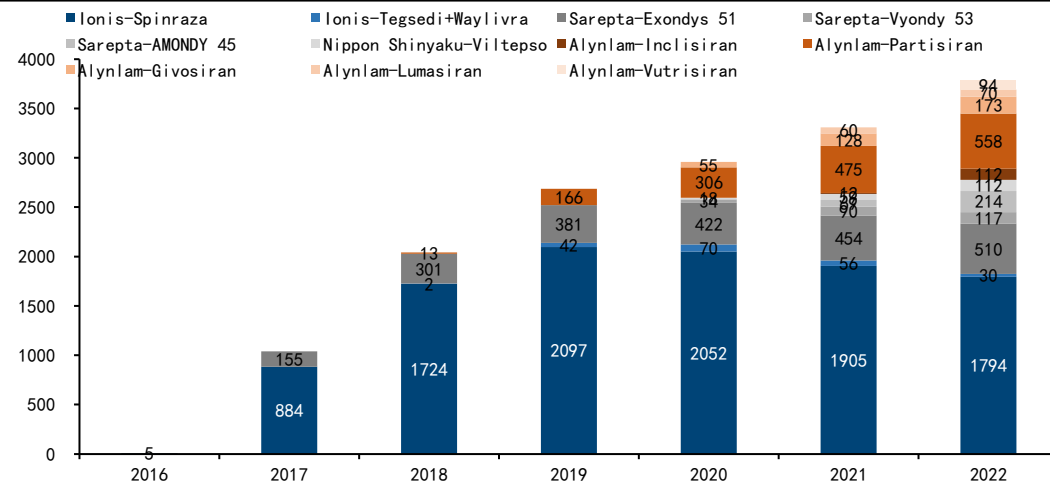


资料来源：Nature Review Drug Discovery, doi: 10.1038/s41573-019-0017-4, 国信证券经济研究所整理

多款产品获批上市，行业快速发展

■ 全球已有14款ASO/siRNA小核酸药物上市，除Fomivirsen和Mipomersen由于病例数减少和安全性问题退市外，其他12款在售产品均在2016年后集中上市；适应症布局方面，在售产品除Inclisiran外均针对罕见病，其中Alynlam围绕TTR、Sarepta围绕DMD形成迭代产品矩阵；2022年全球小核酸药物实现销售约38亿美元，过去五年CAGR约30%，未来随着ATTR-CM等大适应症获批以及Inclisiran等针对慢病产品放量，行业有望加速发展。

图：全球siRNA/ASO药物销售数据（单位：百万美元）



资料来源：各公司财报，国信证券经济研究所整理

表：全球已上市的siRNA和ASO药物

类别	企业	商品名	通用名	靶点	上市时间	地区	适应症
siRNA	Alynlam	Onpattro	Patisiran	TTR	2018	US/EU	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性伴多发性神经病 (hATTR-PN)
siRNA	Alynlam	Givlaari	Givosiran	ALAS1	2019	US	急性肝卟啉症 (AHP)
siRNA	Alynlam	OXLUMO	Lumasiran	HA01	2020	US/EU	原发性高草酸尿症1型 (PH1)
siRNA	Alynlam/Novartis	Leqvio	Inclisiran	PCSK9	2020	US/EU	杂合子家族性高胆固醇血症 (HeFH) 或临床动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD)
siRNA	Alynlam	Amvuttra	Vutrisiran	TTR	2022	US	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性伴多发性神经病 (hATTR-PN)
ASO	Ionis/Novartis	Vitravene	Fomivirsen	CMV UL123	1998	US	巨细胞病毒 (CMV) 性视网膜炎
ASO	Ionis/Sanofi	Kynamro	Mipomersen	ApoB-100	2013	US	纯合子型家族性高胆固醇血症 (HoFH)
ASO	Ionis	Tegsedi	Inotersen	TTR	2016	US	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性伴多发性神经病 (hATTR-PN)
ASO	Ionis/Biogen	Spinraza	Nusinersen	SMN2 exon7	2016	US	脊髓性肌萎缩症 (SMA)
ASO	Sarepta Therapeutics	Exondys 51	Eteplirsen	DMD exon51	2016	US	杜氏肌营养不良症 (DMD)
ASO	Ionis	Waylivra	Volanesorsen	ApoC-3	2019	EU	家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS)
ASO	Sarepta Therapeutics	Vyondy 53	Golodirsen	DMD exon53	2019	US	杜氏肌营养不良症 (DMD)
ASO	Nippon Shinyaku	Viltepso	Viltolarsen	DMD exon53	2020	US/JP	杜氏肌营养不良症 (DMD)
ASO	Sarepta Therapeutics	AMONDY 45	Casimersen	DMD exon45	2021	US	杜氏肌营养不良症 (DMD)

资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理

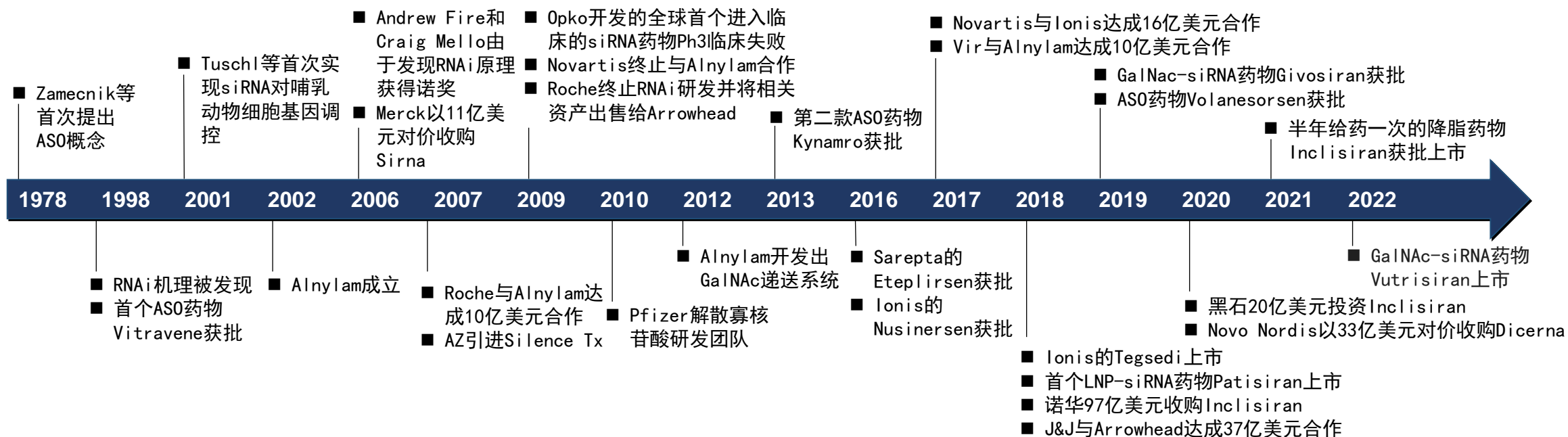
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

小核酸药物发展历程

RNA药物（siRNA、ASO、mRNA等）所共同面对的困难及应对方式

- 免疫原性：在细胞内外都会引起强烈的先天免疫反应——化学修饰降低免疫系统识别
- 负电荷：很难穿过细胞膜进入细胞质或进入细胞后内涵体逃逸发挥功能——LNP/GaINAc/PNP递送系统提升递送效率和靶向性
- 稳定性：RNA容易被血浆和组织中RNase酶降解，快速的肾脏清除——化学修饰提升稳定性
- 安全性：多次给药和脱靶效应——提升药效降低剂量、延长半衰期+GaINAc肝靶向递送

图：ASO和siRNA药物发展时间线



资料来源：各公司官网，国信证券经济研究所整理

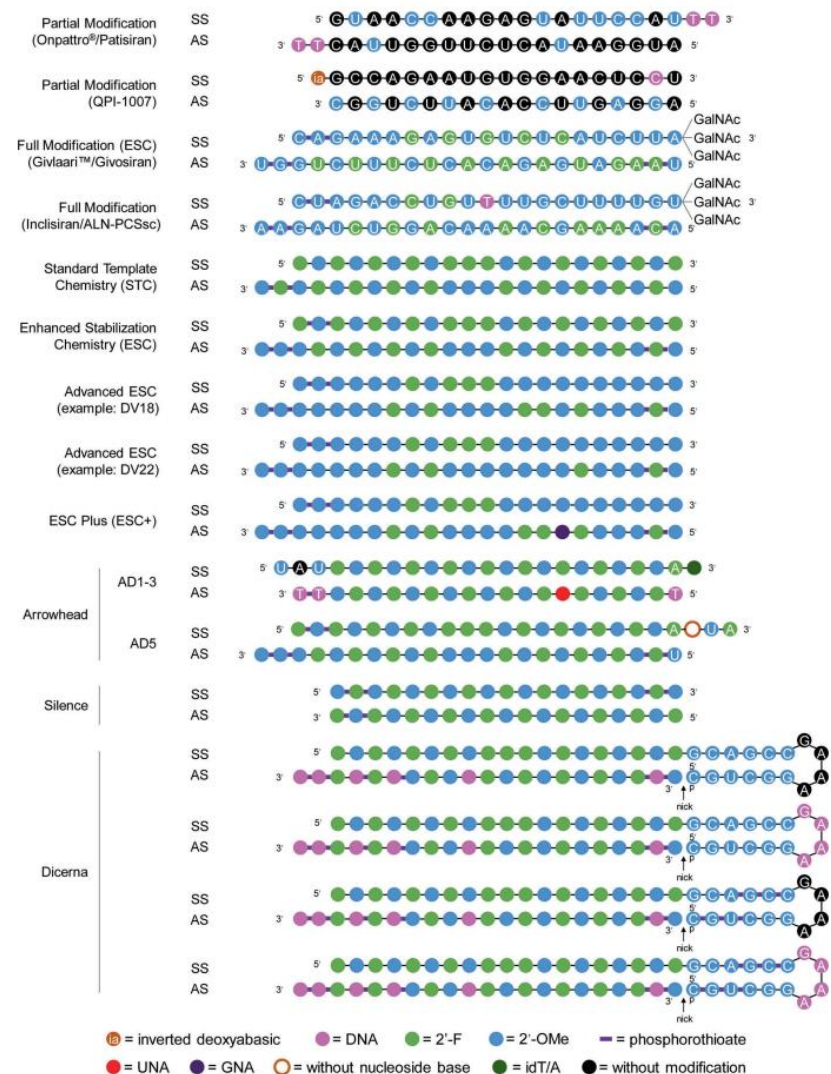
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

化学修饰：多位点修饰组合，攻克小核酸成药瓶颈

核酸分子由碱基、糖环和磷酸骨架三部分构成，进行化学修饰改造时需要综合考虑分子的稳定性、碱基配对亲和力、避开免疫系统但确保能够被功能酶识别等

- **磷酸骨架修饰**：体内未经修饰DNA或RNA寡核苷酸的磷酸二酯键极易被核酸酶降解，因此早期的研发重点是在不影响RNase H1情况下尽量减小核酸酶降解；硫代磷酸（Phosphonothioate, PS）用硫原子取代磷酸基的一个非桥接氧原子，提高核酸酶稳定性，增强与白蛋白结合以延长体内半衰期至1~3天
- **糖环修饰**：1) 糖环2位羟基（2'OH）的取代基修饰（与RNase H活性不兼容，主要用于siRNA和空间位阻ASO），包括2'-F（提高与靶向mRNA结合能力，但不改善稳定性和PK）、2'-OMe（甲氧基，提高稳定性和PK，降低免疫原性）、2'-MOE（甲氧基乙基，提高PK，清除半衰期延长至2~4周，降低细胞毒性）；2) 异构/桥接修饰，包括UNA（开环核苷，引入化学不对称性促进反义链与RISC结合）、LNA（2-4位氧原子桥接，将核糖锁定在优势C3'构象，提高靶向mRNA亲和力）、GNA（乙二醇核苷，特定位点修饰消除siRNA脱靶效应）
- **碱基修饰**：降低先天免疫识别和提升对核酸酶的稳定性，包括在mRNA药物中广泛应用的假尿苷，天然存在的m5C和m6A等碱基
- **结构序列**：核酸药物的化学修饰具有空间和数量特异性，即不同位置和不同数量的修饰会对药物整体功能造成影响，早期管线仅进行部分修饰，随着技术不断完善，各家企业百花齐放，形成了各具特色的化学修饰组合，例如Alnylam的化学修饰平台经历多次迭代，STC（2'-F/OMe）→ESC（增加OMe并引入PS）→Advanced ESC（进一步降低2'-F数量并优化位点）→ESC+（反义链种子序列引入GNA降低脱靶效应）

图：siRNA药物化学修饰示意图

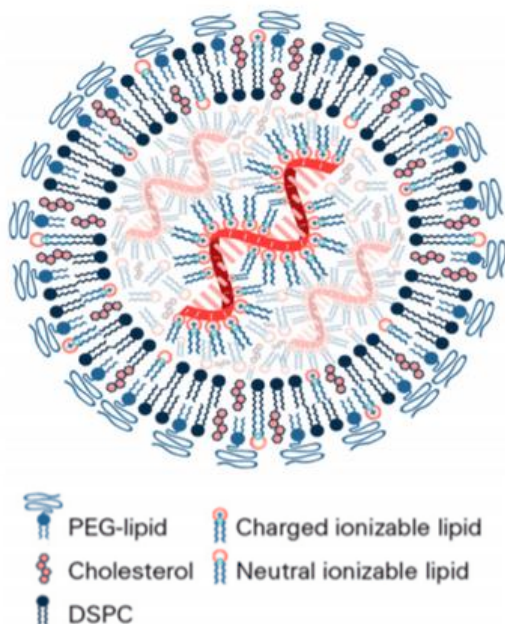


资料来源：Signal Transduction and Targeted Therapy, doi: 10.1038/s41392-020-0207-x, 国信证券经济研究所整理

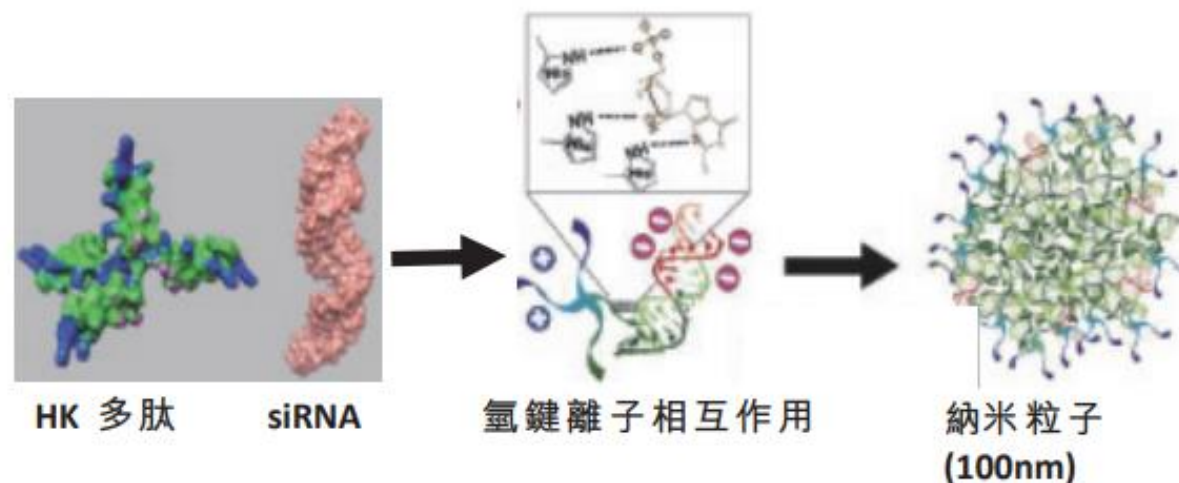
递送系统：脂/多肽进行物理包裹

- 小核酸药物需要进入细胞并完成内体逃逸进入细胞质/核后才能发挥作用，siRNA药物由于双链结构分子量大且亲水性强等原因无法直接进入细胞，ASO药物在一定化学修饰后虽然可以直接递送，但给药剂量也限制了其应用方式和安全性，因此需要高效的体内递送系统。
- **脂纳米颗粒：**LNP (lipid nanoparticle) 由可电离的阳离子脂质/胆固醇/辅助性脂类/PEG化的脂等构成，静脉给药后通过载脂蛋白（如ApoE）经LDLR递送至肝脏，首个LNP-siRNA药物Patisiran于2018年上市，但高剂量的LNP也会导致更多的副反应，部分患者在使用Patisiran时需要使用抗组胺类药物以消除过敏反应；
- **多肽纳米颗粒：**PNP (Polypeptide Nanoparticle) 由组氨酸/赖氨酸聚合物（HKP）组成，可聚集为纳米颗粒，封装并保护10k~100k siRNA通过NRP1受体递送至靶组织和细胞；进入细胞后，通过组氨酸介导的质子化提升内体逃逸效率，将siRNA有效载荷释放到细胞质中的作用位点。

图：LNP结构示意图



图：PNP结构示意图



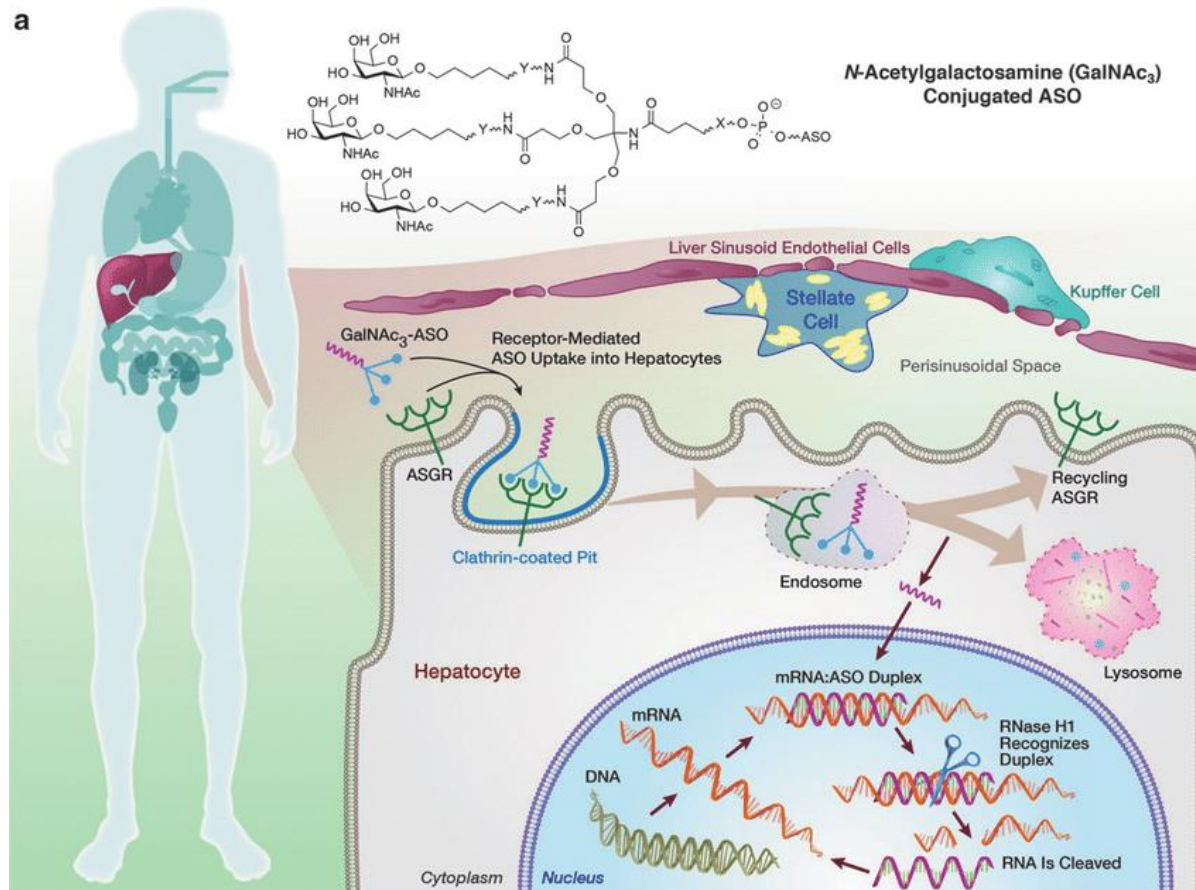
资料来源：Nature Nanotechnology, doi: 10.1038/s41565-021-00898-0, 国信证券经济研究所整理

资料来源：圣诺医药招股说明书，国信证券经济研究所整理

递送系统：GalNAc偶联，高效肝递送

- GalNAc（N-乙酰半乳糖胺）是去唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）的高亲和配体，通过酸敏感化学连接子与小核酸药物偶联，借助在肝实质细胞表面特异性表达的ASGPR内吞进入细胞，在内涵体酸性环境下与偶联物脱离；ASGPR高度表达（ 10^6 数量级）并且高效循环（15min）使得递送至细胞质的siRNA分子数远高于RNAi反应阈值；GalNAc偶联的siRNA/ASO药物通过皮下注射给药（静脉给药会被肾脏迅速清除），延长参与循环时间，可以做到数月甚至半年给药一次。

图：GalNAc递送系统示意图



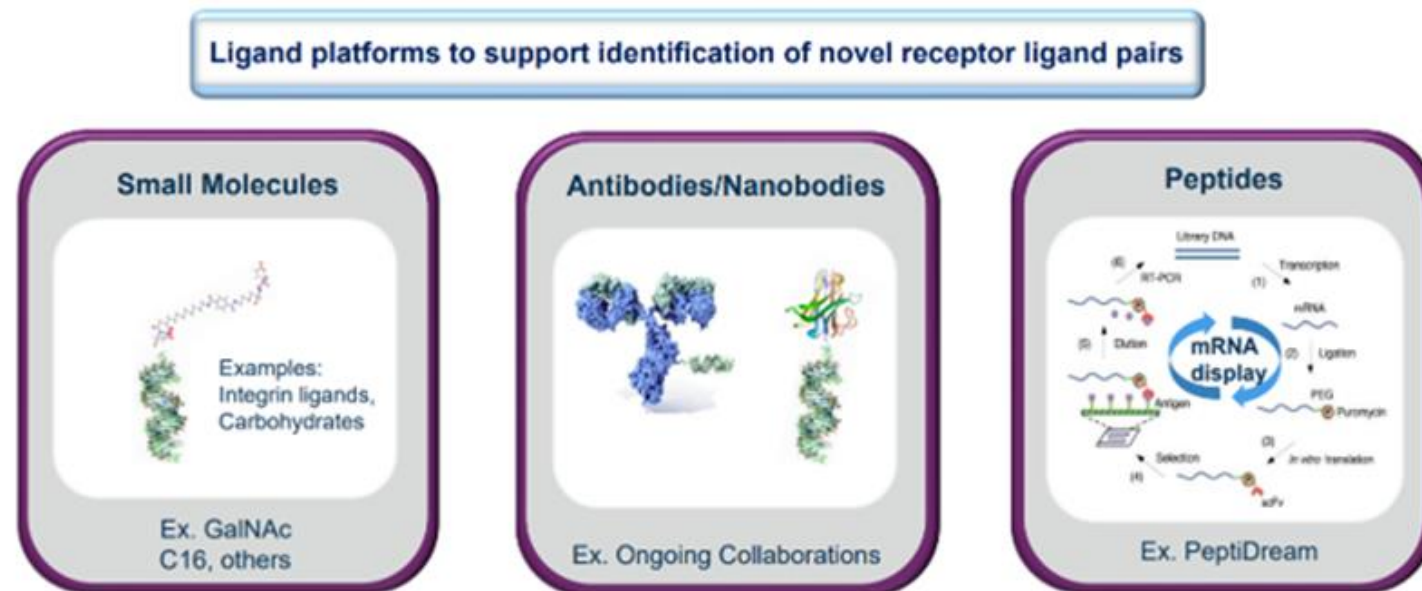
资料来源：Nucleic Acid Therapeutics, doi: 10.1089/nat.2018.0753, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

递送系统：未来探索靶向肝外器官/组织

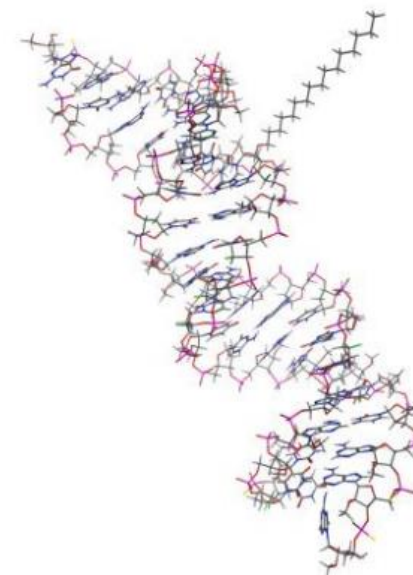
- GalNAc递送系统极大提升了小核酸药物的靶向性和细胞摄取效率，但也使得其应用领域局限于肝脏（肝实质细胞）相关疾病，考虑到siRNA/AGO2机制以及siRNA分子的PK/PD在不同组织/器官中高度保守，目前肝外递送策略主要围绕寻找类GalNAc配体（GalNAc-like ligand）和与之对应的组织特异性受体（tissue specific receptor）。
- Alnylam已建立肝外递送配体发现平台，布局小分子/脂类（C16进行CNS递送）、多肽（收购PeptiDream，针对特定受体筛选/优化/合成候选多肽序列）、抗体等配体。此外，Ionis的LICA（Ligand-Conjugated Antisense）、Arrowhead的TRiM（Targeted RNAi Molecule）等平台也通过连接能够特异性结合特定组织细胞表面受体的配体探索组织靶向性给药。

图：Alnylam肝外靶向偶联物发现平台



资料来源：Alnylam官网，国信证券经济研究所整理
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：Alnylam用于CNS递送的C16配体



资料来源：Alnylam官网，国信证券经济研究所整理

专利：海外先发企业已构筑较高壁垒

- 先发小核酸企业围绕基因序列、化学修饰和递送系统进行了充分的专利保护，如Alnylam在成立之初就对RNAi相关专利族通过独家授权（Tuschl I通过Max Plank研究所独家授权）或收购专利持有企业（Sirna通过UMass部分持有Tuschl I专利，后被Alnylam从Merck手中收购）的方式达成知识产权独占，或通过交叉授权方式（Alnylam是Ionis拥有或控制的上百项化学专利的独家被许可人）进行广泛布局。
- **基因序列：**或深入研究成熟靶点以发现其他有效序列，或从源头创新挑战全新靶点
- **化学修饰：**修饰方式/结构/位点/空间排布等方面进行创新
- **递送系统：**采用LNP/GaINAc以外的递送系统（如圣诺医药的PNP）或对结构进行创新（如Dicerna的偶联四环结构）

表：小核酸药物相关专利

类型	专利名称	专利号	到期时间	主要内容
结构序列	Carneigie专利	PCT/US1998/027233	2018	dsRNA诱导RNAi，主要包括>25nt的RNA分子
	Tuschl I专利	PCT/US2001/010188	2021	化学合成的具有3'突出端的21~22nt RNA，
	Tuschl II专利	PCT/US2001/013968	2021	特定长度（19~25nt）的siRNA分子，包括短的3'突出端（1~5nt）或其他化学修饰位点（糖环的2'-OH）
	Kreutzer-Limmer专利组合	PCT/DE2000/000244等	2020~2025	主要涉及dsRNA结构特征，包括长度、末端修饰、反义链的错配或靶向肿瘤的dsRNA寡核苷酸的2'核糖修饰，包括卤素（2'-F）、叠氨基或烷氧基（2'-OMe）等取代，并且包含2个以上的不同修饰
化学修饰	Cook专利	US6531584B1等	2010	涵盖使用经修饰的寡核苷酸（包括ASO和siRNA）以获得酶介导的靶标mRNA裂解
	Crooke专利	PCT/US1997/009963	2017	LNA结构通式、合成方法及在RNAi复合物中的应用
	LNA专利	PCT/DK2003/000305	2017	一个或多个2'-3'开环核苷单位的单/双链的寡核苷酸，限定了UNA的具体结构，但未限制数量和位置等特征
	UNA专利	PCT/US2008/064417	2028	涵盖cET单体、不同形式cET修饰的寡核苷酸及cET的制备方法
	cET-BNA专利	PCT/US2007/061183	2027	一种核酸-脂质颗粒，包含核酸、阳离子脂质（50~65mol%）、磷脂（3~15mol%）、胆固醇（30~40%）和抑制颗粒聚集的缀合脂质（0.5~2mol%）
递送系统	LNP专利	PCT/CA2009/000496等	2029	具有一定结构特征的GaINAc-siRNA偶联物，包括2/3触和“1+1+1”构型、linker、靶点和修饰位点
	GaINAc专利	PCT/US2008/085574等	2028	

资料来源：USPTO，国信证券经济研究所整理

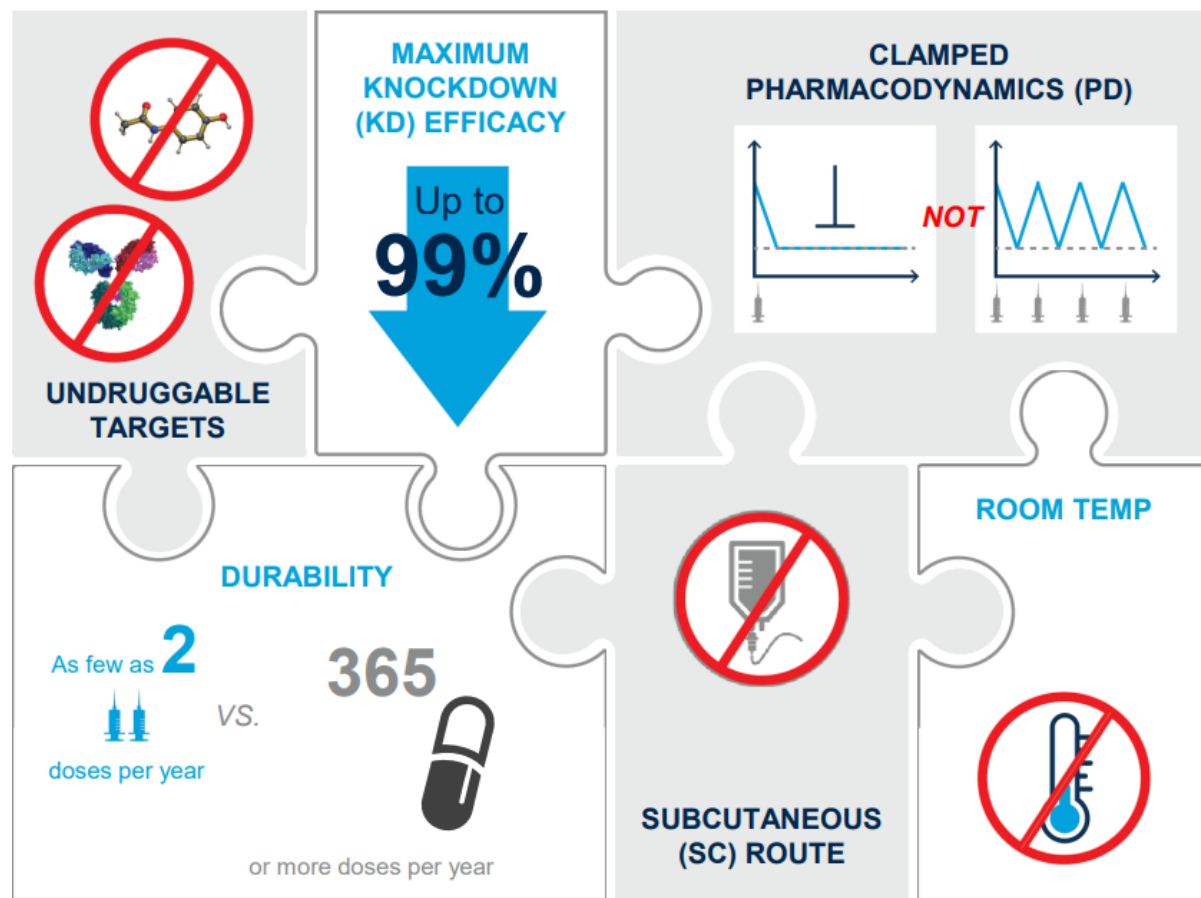
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

- [01] 小核酸是一类全新的药物形态
- [02] 应用领域广阔，带来全新治疗范式
- [03] 海外龙头平台化布局，技术持续迭代
- [04] 国内优秀小核酸企业不断涌现
- [05] 投资建议和风险提示

小核酸药物带来全新的治疗范式

- **可成药性**：小分子和抗体药物通过直接与靶点蛋白质结合从而发挥治疗作用，其开发受到靶蛋白结构限制较多，据统计人类基因组编码的2万个蛋白中超过80%属于不可成药靶点；小核酸依靠碱基配对直接靶向RNA，理论上任何基因片段都可以在体外合成对应的小核酸分子，突破传统小分子/抗体药物发现的瓶颈，有望攻克尚无药物的遗传疾病和其他难治疾病
- **靶点特异性**：小核酸药物对靶基因识别/结合通过碱基配对实现，具有高度序列特异性，多代化学修饰升级后增强亲和力并最大程度减少脱靶效应，对靶点mRNA进行高水平的下调，具有个性化医疗的潜力
- **安全性**：小核酸药物给药剂量小、频率低，是天然存在的生物过程，可被生物降解，细胞毒性和免疫原性低，在mRNA层面进行干预，对基因组无影响
- **依从性**：化学修饰和GalNAc为代表的递送系统大幅提升小核酸药物稳定性和递送/入胞效率，给药方式、频次和剂量不断优化，如Inclisiran已实现一年2次皮下注射给药，相较每日口服或每月静脉注射大幅提升患者依从性
- **临床开发成功率高**：小核酸药物作用机制明确，对于致病机理清晰的靶点基因，在找到合适生物标记物情况下，临床开发成功率较高，以Alnylam为例，其RNAi平台从Ph1到Ph3综合成功率达到~60%，而制药行业平均成功率仅为5~10%

图：小核酸药物优势



资料来源：Alnylam官网，国信证券经济研究所整理

小核酸药物可以应用于多种疾病领域

- 适应症领域：单基因遗传性罕见病 → 慢病和肿瘤等常见病
- 给药方式/频率：每周/月一次局部/静脉给药 → 半年一次皮下给药
- 靶向组织/器官：肝脏为主 → 中枢神经系统/眼部/肺部/...

表：小核酸药物应用领域

患者人数	发病率	适应症	靶点	代表药物	剂量	给药方式/频次	上市时间/临床进度
5~10K	万分之一（新生儿）	脊髓性肌萎缩症（SMA）	SMN2 exon 7	Nusinersen	12mg	IT W0/2/4/9, 随后q4M	2016
	1/3600（男婴）	杜氏肌营养不良症（DMD）	DMD exon51	eteplirsen	30mg/kg	iv qW	2016
	百万分之一	急性肝卟啉症（AHP）	ALAS1	Givosiran	2.5mg/kg	sc qM	2019
	百万分之一	家族性乳糜微粒血症综合征（FCS）	APOC-3	Volanesorsen	285mg	sc qW持续3个月, 随后q2W	2019
	百万分之一	原发性高草酸尿症1型（PH1）	HA01	Lumasiran	3~6mg/kg	sc qM连续3个月, 随后q3M	2020
~40K	1/20万	hATTR-PN	ATTR	Patisiran	0.3mg/kg	iv q3W	2018
				Vutrisiran	25mg	sc q3M (q6M临床中)	2022
300~500K	1/2万	ATTR-CM		ALN-TTRsc04		sc q12M (临床中)	Ph1
5~10M		高胆固醇他汀后线/ASCVD	PCSK9	Inclisiran	300mg	sc M0/3, 随后q6M	2020
		高血脂/SHTG	APOC-3	Olezarsen	10~50mg	sc q4W	Ph2
		NMSCs (SCC&BCC)	TGF-β /COX-2	STP705	30/180 μg	IT qW连续6次	Ph2
60~70M		HBV	HBx	Bepirovirsen	300mg	sc qW	Ph3
				VIR-2218	<200mg	sc q4W	Ph2
70~200M		高血压	AGT	Zilebesiran	200~800mg	sc q3M或q6M	Ph2

资料来源：ClinicalTrials, 各公司官网, 国信证券经济研究所整理

■ AHP (Acute Hepatic Porphyrins, 急性肝卟啉症)

- **疾病背景：**AHP是一种极罕见病（US+EU确诊患者~3000人），患者以女性为主，由于肝内卟啉代谢紊乱所引起的间歇发作急性腹痛、呕吐及神经精神症状等一系列症候群，长期发病最终导致慢性肾病、抑郁、焦虑、高血压、不可逆的神经病变（有时可导致四肢瘫痪）和肝病等
- **药物机理：**GIVLAARI (Givosiran) 靶向氨基乙酰丙酸合成酶1 (ALAS1) mRNA，从而将神经毒性血红素中间产物氨基乙酰丙酸 (ALA) 和胆色素原 (PBG) 降低至正常水平，通过减少中间产物积累，预防或减少严重和危及生命的急性AHP发作生，同时控制慢性症状并减轻疾病负担
- **商业化：**截至2022Q4有超过520名患者用药，单季度销售额超过4700万美元，2022年全球销售收入达到1.73亿美元

■ PH1 (Primary Hyperoxaluria Type 1, 原发性高草酸尿症1型)

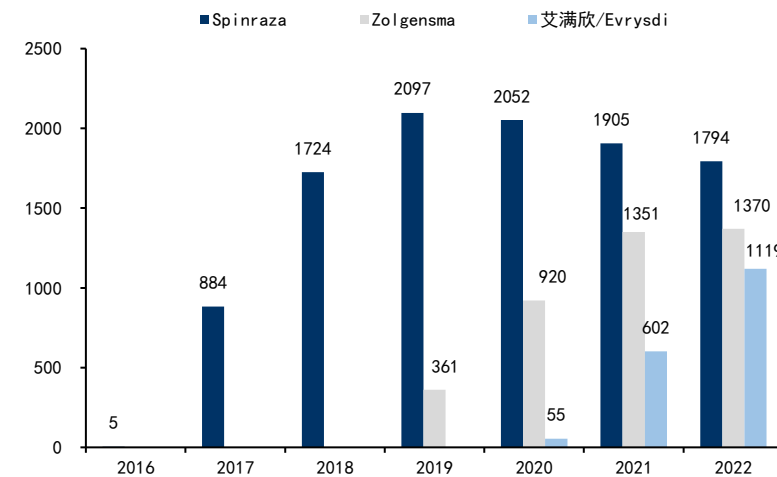
- **疾病背景：**PH1是一种极罕见病（发病率约1~3/百万人），患者以儿童为主，也可影响所有年龄段人群，其特点是草酸 (Oxalate) 生成过多，可导致终末期肾病 (ESKD) 和其他全身并发症。
- **药物机理：**OXLUMO (Lumasiran) 靶向羟基酸氧化酶1 (HAO1) 的mRNA，HAO1参与编码乙醇酸氧化酶 (GO)，而GO是一种可导致PH1缺陷的上游酶；OXLUMO通过降解HAO1 mRNA，减少GO的合成，从而抑制草酸合成。
- **商业化：**OXLUMO是首个获批用于治疗PH1的药物（此前一线疗法为肝脏移植），也是唯一可以显著降低草酸水平的疗法（用药6个月后84%的受试者24h草酸水平 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ）；截至2022Q4有超过280名患者用药，单季度销售额超过2400万美元，2022年全球销售收入达到7000万美元

SMA：从拯救生命到提升机能

■ 疾病背景：脊髓性肌肉萎缩症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）是由位于5号染色体上的运动神经元存活（Survival Motor Neuron, SMN1）基因缺失/异常引起，导致运动神经元逐步死亡、对肌肉细胞丧失支配。SMN1属于常染色体隐性遗传病，失活突变在正常人群的携带率为0.5-1%，只有父母双方均为致病基因携带者才会致病，新生儿患病率约为万分之一。人类基因组中存在SMN2基因，与SMN1几乎相同，唯一的区别在于SMN2基因外显子7的调控序列被异质核糖蛋白（hnRNP）结合，在翻译时缺少外显子7，产生无功能且不稳定的蛋白产物（SMN2 Δ7）。根据剩余的SMN2基因拷贝数量（1-4个），SMA可分为SMA1/2/3/4型

- SMA1（婴儿型）：出生后6个月内发病，2岁内几乎必然死亡或永久呼吸机支持（占SMA患者50+%）
- SMA2（儿童型）：出生后2年内发病，6岁内几乎必然死亡或永久呼吸机支持
- SMA3（少年型）：通常在青春期前发病，可存活至成年，但肌肉力量和生活质量有明显下降
- SMA4（成人型）：通常在35岁后发病，病情发展非常缓慢，但运动功能可能受限

图：已上市SMA治疗药物销售额（单位：百万美元、百万瑞士法郎）



资料来源：各公司财报，国信证券经济研究所整理

表：已上市SMA治疗药物对比

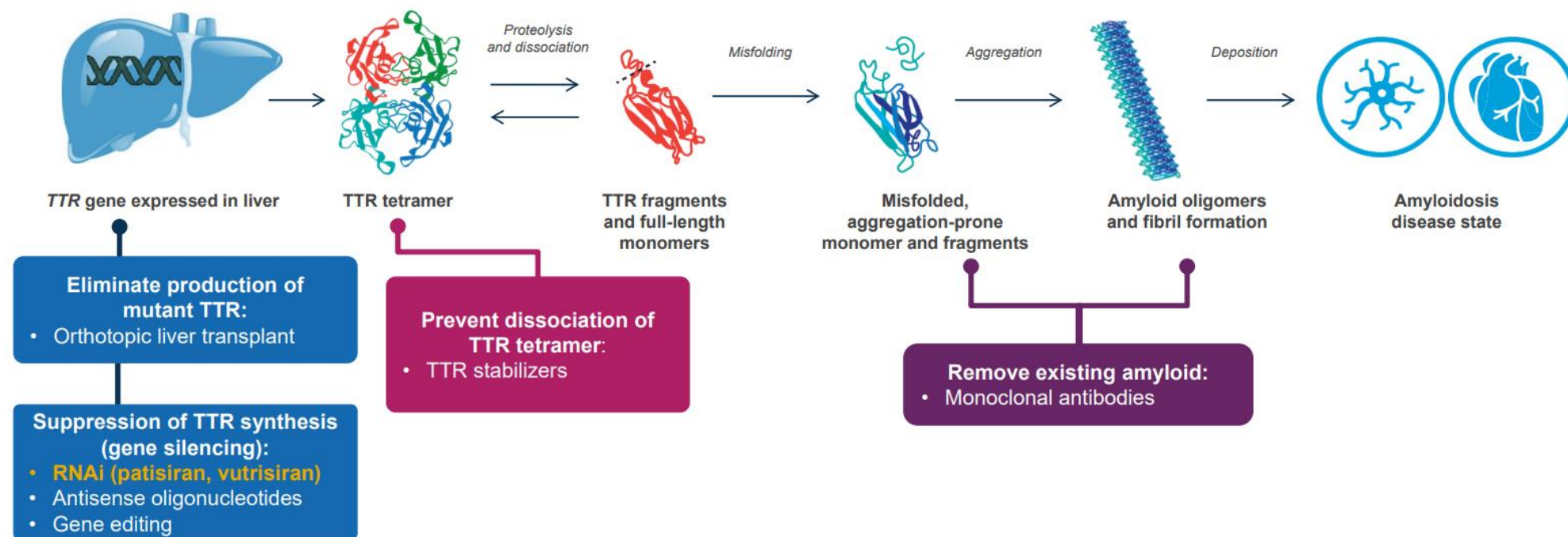
公司	Ionis/Biogen	Novartis/AveXis	Roche/PTC
商品名	Spinraza	Zolgensma	艾满欣/Evrysdi
通用名	Nusinersen	onasemnogene abeparvovec-xioi	Risdiplam
技术路径	ASO	AAV9	splicing modifier
获批时间	2016 (US/EU)、2019 (CN)	2019 (US)、2020 (EU)	2020 (US)、2021 (CN)
靶点	SMN2 exon 7	SMN2 exon 7	SMN2 exon 7 skipping
适应症	SMA (Infantile/Later-Onset)	SMA (Infantile-Onset)	SMA (Infantile/Later-Onset)
用法用量	12mg IT W0/2/4/9, 随后q4M	1.1x10 ¹⁴ vp/kg iv 单次给药	<5mg po qd
有效性	Infantile-Onset HINE2: 51% vs 0%; EFS: 61% vs 32% Later-Onset 15个月HFMSSE较基线: 3.9 vs -1.0	Infantile-Onset 独立坐起>10s: 44% vs 0%; EFS: 97% vs 26%	Infantile-Onset 独立坐起>5s: 29%; HINE2: 78%; EFS: 85% Later-Onset MFM32较基线: 1.36 vs -0.19
价格	美国定价12.5万美元/针 (首年75万美元、随后37.5万美元) 国内定价3.3万元/针 (首年20万元、随后10万元/年)	美国定价212.5万美元/针, 按疗效付费、5年分期付款	美国定价1.17万美元/60mg、国内定价6.38万元/60mg

资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理 注：IT, Intrathecal, 鞘内注射；EFS, Event-free Survival, 死亡或需要永久使用呼吸机；HINE, 婴幼儿脑功能评估

ATTR: 从改善症状到逆转疾病，多维度提升疗效、安全性和依从性

- **疾病背景：**转甲状腺素蛋白淀粉样变性（transthyretin amyloidosis, ATTR）疾病是由转甲状腺素蛋白（transthyretin, TTR）错误折叠导致其在组织中异常沉积引起的疾病。TTR主要由肝细胞产生，正常生理条件下以同源四聚体形式存在于外周血中，转运甲状腺素和视黄醇/维生素A。编码TTR的基因突变（hATTR）或随年龄增长（wtATTR）可导致TTR蛋白四聚体结构不稳定，其单体在外周神经系统、心脏、眼等组织中病理聚集，形成不溶性淀粉样沉积。
- **疾病负担：**估计全球分别有~5万hATTR和30~40万wtATTR患者，主要导致多发性神经病（polyneuropathy, PN）、心肌病（Cardiomyopathy, CM）、Stargardt Diseases（维生素A代谢产物在视网膜堆积造成的中央区域视力衰退/致盲）等
- **药物开发策略：**阻断剂（siRNA/ASO/基因编辑）、稳定剂（tafamidis、非甾体抗炎药）、淀粉样沉积清除

图：ATTR治病原理及对应的主要药物开发策略



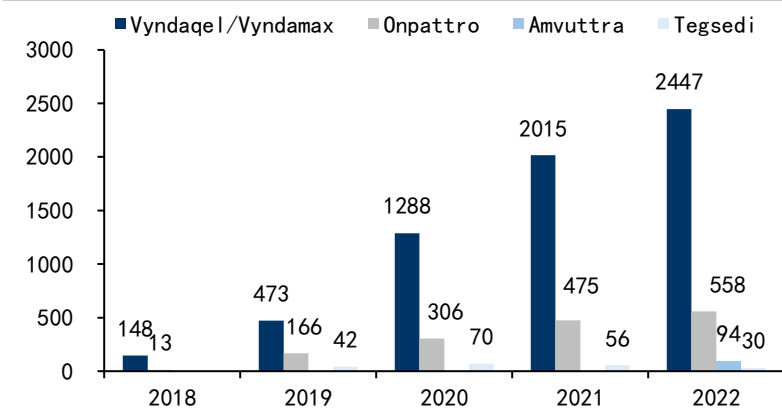
资料来源：Alnylam官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

ATTR: 从改善症状到逆转疾病, 多维度提升疗效、安全性和依从性 (续)

- Tafamidis由Pfizer/FoldRx开发, 2019年获得FDA批准上市, 用于治疗ATTR-PN&CM患者; 临床研究表明与安慰剂相比可降低死亡风险, 但无法停止/逆转疾病进展, 且副反应比例较高(70%+SAE);
- Tegsedi是Ionis开发的化学修饰ASO药物, 在临床研究中针对hATTR-PN患者展现出良好的神经功能和生活质量收益, 2018年作为FIC药物获批, 但由于血小板减少和肾小球肾炎等严重不良反应获得黑框, 商业化表现不佳;
- Patisiran是Alynlam的第一代LNP-siRNA产品, 适应症为hATTR-PN, 采用静脉注射每3周给药一次, 2022年销售额达到5.58亿美元; APOLLO-B研究12个月6-MWT: -8.15 vs -21.35, ATTR-CM适应症sNDA获受理(ATTR-CM患者数量数倍于ATTR-PN, Onpattro有望成为小核酸药物领域的下一个重磅炸弹);
- Vutrisiran是第二代GalNAc递送+增强化学修饰升级产品, 2022年获批上市, hATTR-PN适应症较Patisiran优效, 每3/6个月皮下注射给药大幅提升依从度, 安全性较Patisiran更好。

图: 已上市ATTR药物销售额 (单位: 百万美元)



资料来源: 各公司财报, 国信证券经济研究所整理

表: 部分已上市及临床阶段ATTR药物对比

公司	Alynlam	Ionis	Ionis/AZ	Pfizer/FoldRx	Intellia/Regeneron
商品名	Onpattro	Amvuttra	/	Tegsedi	/
通用名	Patisiran	Vutrisiran	ALN-TTRsc04	Inotersen	Eplontersen
技术路径	LNP-siRNA	GalNAc-siRNA ESC	GalNAc-siRNA ESC+	ASO	ASO
进度	2018 (US/EU)	2022 (US)	Ph1	2018 (US/EU)	Ph3
适应症	hATTR-PN	hATTR-PN	ATTR-CM&PN	hATTR-PN	ATTR-CM&PN
用法用量	0.3mg/kg iv q3W	25mg sc q3M (q6M临床中)	sc q12M (临床中)	284mg sc qW	80mg/61mg po qd
有效性	18个月mINS+7: -6.0 vs +28.0 18个月QOL-DN: -6.7 vs +14.4 12个月6MWT: -8.15 vs -21.35 12个月KCCQ-OS: +0.3 vs -3.4	与Patisiran相比 9个月mINS+7: -2.24 vs -1.41 9个月QOL-DN: -3.3 vs 0.1	一年一次给药, 预计血清TTR下降>90%	15个月mINS+7较基线: -19.7 15个月QOL-DN较基线: -11.7	与基线相比, 第35周血清TTR蛋白浓度下降达82.1%; 与安慰剂组相比, mNIS+7评分显著改善
价格	45万美元/年	45万美元/年	/	35万美元/年	/
				22.5万美元/年、30万人民币/年	/
				30个月生存率: 70.5% vs 57.1% 30个月6MWT: -55 vs -131 30个月KCCQ-OS: -7 vs -21	血清TTR水平平均下降87%, 在第28天TTR降低幅度最大可达96%

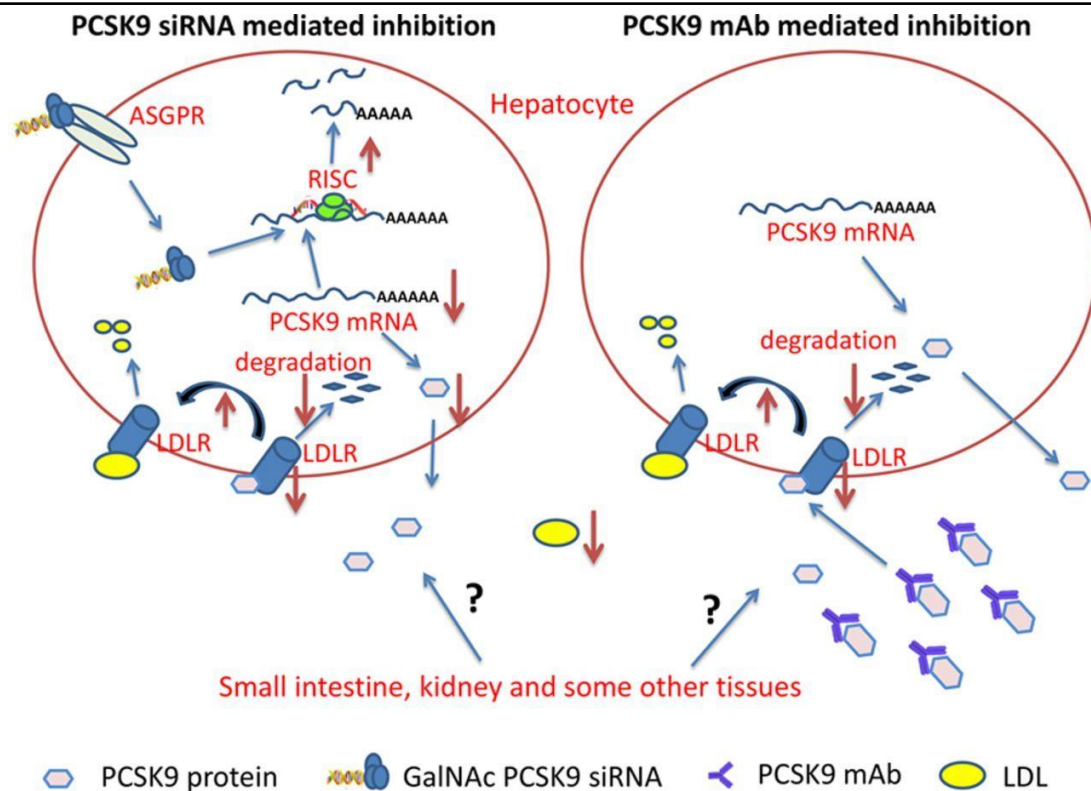
资料来源: 各公司官网, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

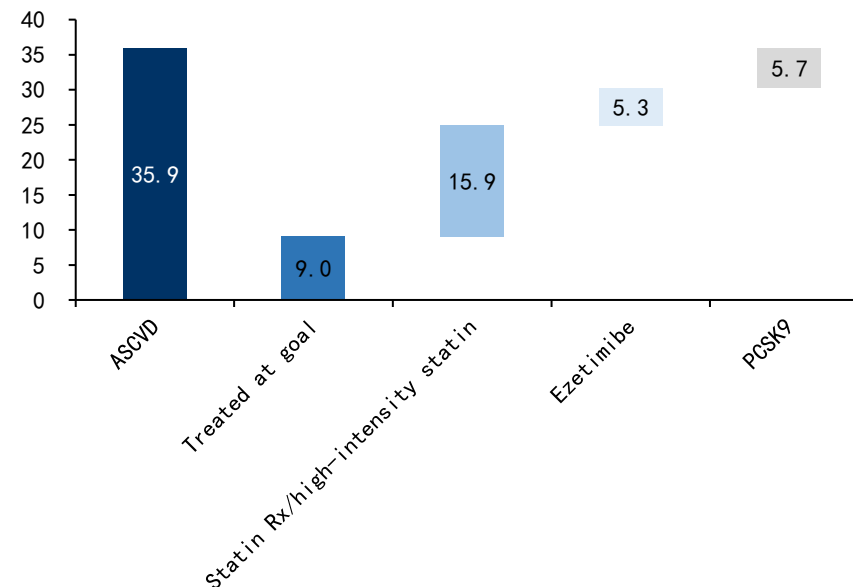
PCSK9：疗效一致，便利性明显提升

- 疾病背景：前蛋白转化酶枯草溶菌素9型PCSK9（Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9）是参与调控LDL-C的重要靶点之一，通过与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体（Low density lipoprotein receptor, LDLR）特异性结合并内化，降低细胞表面LDLR从而导致游离的LDL-C无法降低，从而导致动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）
- 适用人群：对于基线胆固醇水平较高、合并家族性高胆固醇血症，或者动脉粥样硬化事件反复发生的极高危急性冠脉综合征（ACS）患者，若应用最大耐受剂量/高强度他汀±依折麦布后LDL-C仍无法达到治疗目标的人群

图：siRNA和单抗PCSK9药物调控LDL-C机理对比



图：美国ASCVD患者适用不同疗法人群数量（单位：百万人）



资料来源：Amgen官网，国信证券经济研究所整理

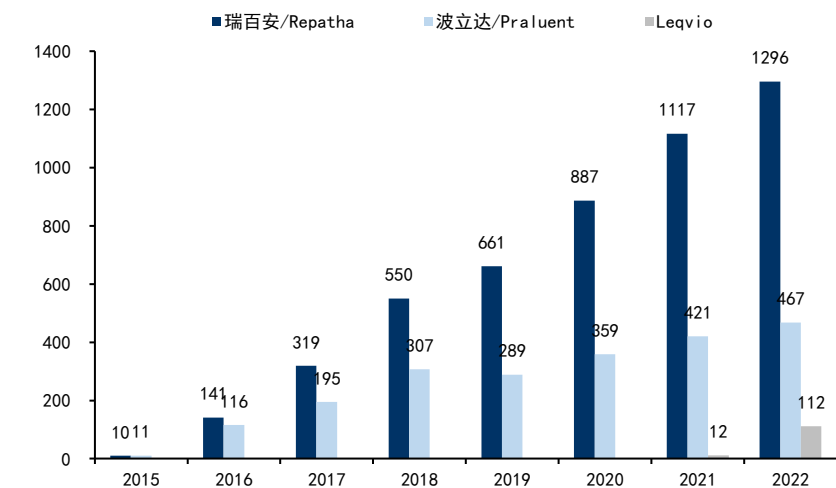
资料来源：Circulation Research, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310610, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

PCSK9：疗效一致，便利性明显提升（续）

- **小分子**：阻断PCSK9与LDL-R结合，Merck的MK-0616由环多肽（cyclic peptide）平台开发，**每天一次口服使用**，可以降低40%~60% LDL-C；
- **抗体**：阻断PCSK9与LDL-R结合，Amgen的依洛尤单抗/evolocumab（瑞百安/Repatha）和Sanofi/Regeneron的阿利西尤单抗/aliromab（波立达/Praluent）两款产品上市，主要适应症均为高脂血症他汀后线和心血管事件预防，可降低~60% LDL-C患者可采用自动注射器在家自行使用，**每2周给药一次（15秒完成）或每1个月给药一次（5分钟完成）**；
- **siRNA**：降解PCSK9 mRNA从而下调其蛋白水平，Novartis/TMC/Anylam的Inclisiran（Leqvio）上市，**半年一次皮下注射给药**，也可降低80% PCSK9、50-60% LDL-C；
- **CRISPR**：Verve Therapeutics的VERVE-101，通过单碱基编辑失活，非人灵长类动物试验表明，单次给药可在6个月内持续降低~89% PCSK9和~60% LDL-C。

图：已上市PCSK9产品全球销售额（单位：百万美元）



资料来源：各公司财报，国信证券经济研究所整理

表：部分已上市及临床阶段PCSK9药物对比

公司	Anylam/Novartis	Amgen/Astellas	Regeneron/Sanofi	Ionis/AZ	Merck
商品名	Leqvio	瑞百安/Repatha	波立达/Praluent	/	/
通用名	Inclisiran	依洛尤单抗/evolocumab	阿利西尤单抗/aliromab	AZD8233	MK-0616
技术路径	GalNAc-siRNA	单抗	单抗	ASO (LICA)	小分子
获批时间	2020 (EU)、2021 (US)	2015 (EU/US)、2016 (JP)、2018 (CN)	2015 (EU/US)、2016 (JP)、2019 (CN)	Ph3 (终止)	Ph2b
靶点	PCSK9 mRNA	PCSK9	PCSK9	PCSK9 mRNA	PCSK9
适应症	HeFH、ASCVD	HoFH、高脂血症他汀后线、心血管事件预防	HeFH、高脂血症他汀后线、心血管事件预防	HC	高脂血症他汀后线、心血管事件预防
用法用量	300mg sc M0/3, 随后q6M	140mg sc q2w、420mg sc q4w	75mg sc q2w、150mg sc q4w	60mg sc qM	6/12/18/30mg po qd
有效性	17个月LDL-C: -52%	12周LDL-C: -63% 72周LDL-C: -57%	24周LDL-C: -58%	7个月LDL-C: -62.3%	8周LDL-C: -41.2~-60.9%
价格	首年9750美元, 后续6500美元/年~6000美元/年		~6000美元/年	/	/

资料来源：各公司官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

高血压：从上游靶点高效/长效控制血压

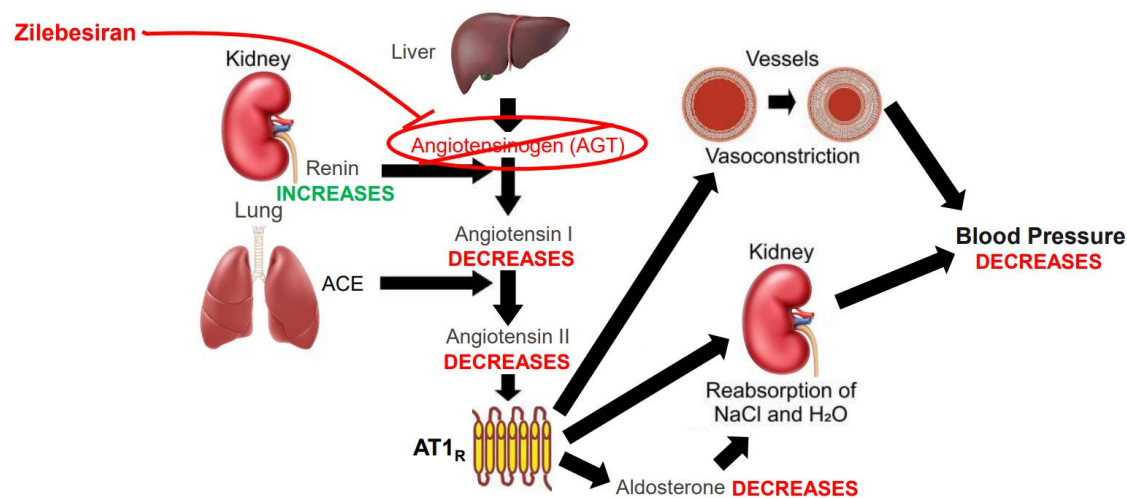
- 高血压是一种常见慢性病，也是心血管疾病的主要危险因素，以体循环动脉血压（收缩压SBP/舒张压DBP）增高为主要特征，目前诊断标准为在两个不同日期测量SBP读数 $\geq 130\text{mmHg}$ 和/或DBP读数 $\geq 80\text{mmHg}$ 。根据WHO发布的《全球高血压流行趋势综合分析报告》，全球有12.8亿30-79岁的成年人患有高血压，其中超过一半患者未获得诊断/对病情不知情，仅20%~30%患者血压得到有效控制。
- 肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）是一条激素通路，是人体维持血压、血容量和水盐平衡的内分泌系统，常见的普利类（血管紧张素转换酶抑制剂/ACEi）、沙坦类（血管紧张素II受体阻断剂/ARB）主要应用于RAAS下游靶点，每日口服用药。
- AGT（Angiotensinogen, 血管紧张素原）位于RAAS通路最上游，由肝脏合成，抑制后具有良好的改善高血压作用。目前Alnylam和Ionis针对AGT均有所布局，其中Zilebesiran是ESC+修饰的GalNAc递送小核酸药物，单次给药（ $\geq 200\text{mg}$ 剂量组）后第8周开始观察到SBP平均降幅 $\geq 10\text{mmHg}$ ，并在6个月内维持具有临床意义的血压降低；接受单次800mg给药后第6个月仍可观察到SBP平均降幅 $\geq 20\text{mmHg}$ ；与厄贝沙坦联用可进一步降低血压，且无肾毒性信号，总体耐受性良好。

表：在研高血压siRNA/ASO药物

公司	Alnylam	Ionis
产品名称	Zilebesiran	IONIS-AGT-LRx
技术路径	GalNAc-siRNA ESC+	Gen2+ LICA-ASO
临床进展	Ph2	Ph2
靶点	AGT	AGT
适应症	HTN	HTN
用法用量	<800mg sc q3M	80mg sc qM
有效性	SBP CFB>10mmHg (单次注射剂量 $\geq 200\text{mg}$)	SBP CFB: -8 vs -2 mmHg DBP CFB: -1 vs 4 mmHg

资料来源：各公司官网, ClinicalTrials, 国信证券经济研究所整理

图：Zilebesiran通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）调控血压



资料来源：Alnylam官网, 国信证券经济研究所整理

HBV：以小核酸为基石多药联用，冲刺功能性治愈

■ 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染人体肝脏可引起急性或慢性肝病，当人体免疫系统不能消灭HBV，导致其在血液和肝脏中持续存在，则形成慢性HBV感染，表现为慢性乙型肝炎。

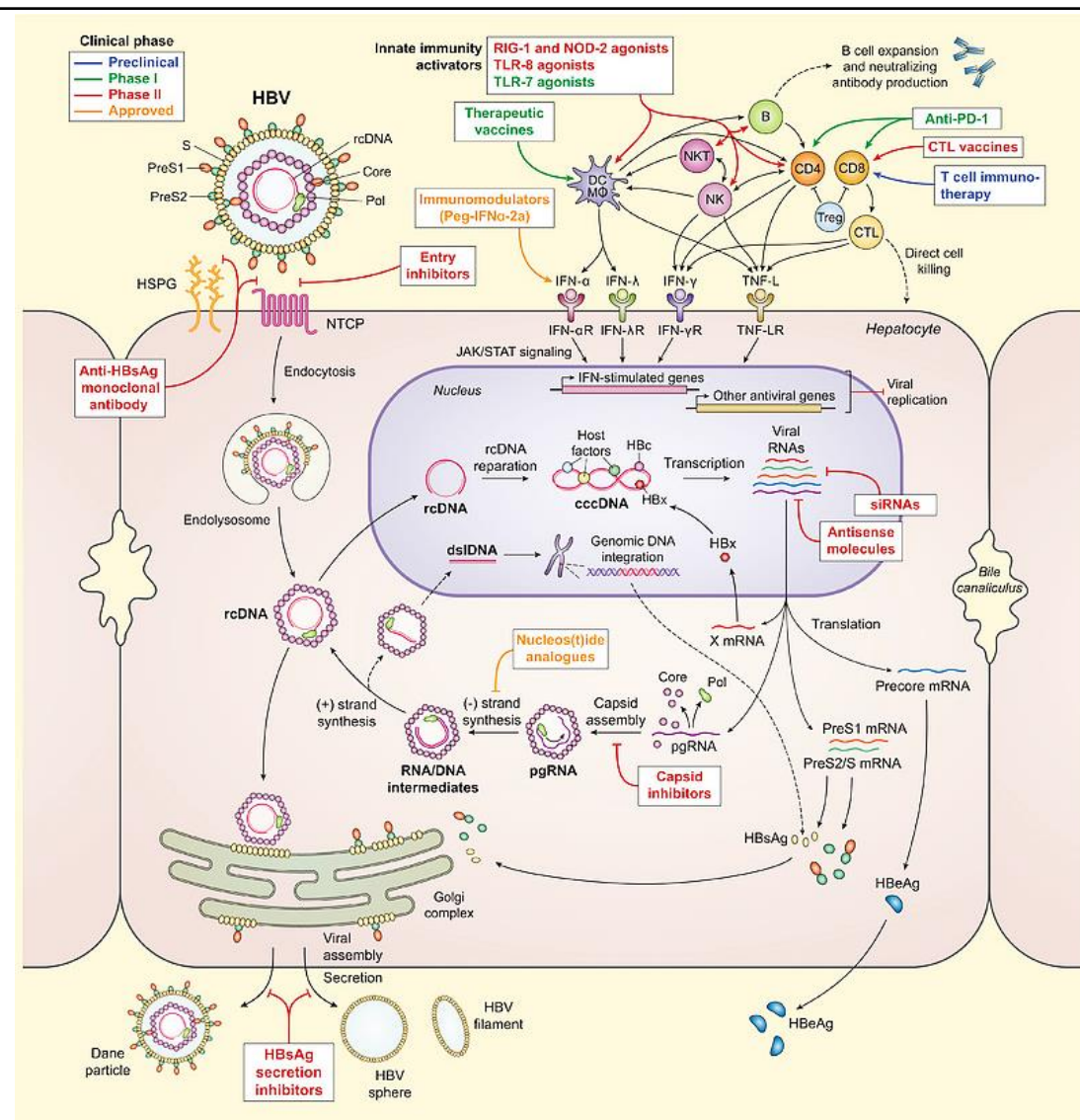
■ 根据WHO发布的全球肝炎报告数据，全球约有2.57亿慢性HBV感染者，当年新确诊感染者达到2200万人，但其中仅有约170万（8%）得到治疗；全球每年近90万人死于慢性HBV感染进展导致的肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌等疾病。

■ 根据中国肝炎防治基金会估算，2020年我国乙肝病毒感染者约7000万人，其中至少2000万人需要接受治疗，但其中能够接受规范治疗的只有~11%。在中国肝癌的死亡顺位由1990年的第11位上升到2017年的第7位，肝癌患者中86%感染了乙肝病毒，6.7%为乙肝/丙肝病毒合并感染。

■ 目前已上市及在研乙肝药物开发策略主要包括

- 靶向HBV生命周期：进入抑制剂（竞争性结合NTCP，阻止HBV和HDV进入细胞，从而防止肝细胞感染）、siRNA/ASO、核苷类似物（抑制HBV复制）、衣壳抑制剂（诱导形成异常/空核衣壳）、HBsAg抑制剂（降低血清HBV DNA尤其是HBsAg水平）
- 靶向宿主免疫系统：干扰素、TLR激动剂、治疗性疫苗

图：乙肝病毒生命周期及对应治疗药物



资料来源：J Hepatol, doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.015, 国信证券经济研究所整理

HBV：以小核酸为基石多药联用，冲刺功能性治愈（续）

- 功能性治愈是目前临床慢乙肝治疗的短期目标，但已获批上市的核苷(酸)类似物（能够有效降低血清HBV DNA拷贝，但对HBsAg和HBeAg抑制效果不佳）及干扰素（直接抗病毒和免疫调节作用，但需要注射给药，持续应答率低，副作用多，患者长期/终生用药依从性差）治疗效果有限。
- **完全治愈（病毒学治愈）**：血清HBsAg检测不到，肝内和血清HBV DNA清除(包括肝内cccDNA和整合HBV DNA)，血清抗-HBc持续阳性，伴或不伴抗-HBs出现
- **临床治愈（功能性/免疫学治愈）**：血清HBsAg和HBV DNA持续检测不到，HBeAg阴转，伴或不伴HBsAg血清学转换(指HBsAg转阴且抗-HBs转阳)，残留cccDNA可持续存在，肝脏炎症缓解和肝组织病理学改善，终末期肝病发生率显著降低
- 目前主流治疗策略为降低HBsAg水平同时激活自身免疫系统抗病毒反应，RNAi疗法比NAs在更上游阻断HBV复制，并且在临床试验中显著降低HBsAg水平，具备作为基石疗法冲刺乙肝功能性治愈的潜力。

表：在研siRNA/ASO乙肝药物管线梳理

公司	Ionis/GSK	Alnylam/VIR/腾盛博药	Arrowhead/J&J	Dicerna/Roche	Arbutus/齐鲁制药
产品名称/代号	Bepirovirsen/GSK836	VIR-2218	JNJ-3989	RG6346/DCR-HBVS	AB-729
技术路径	ASO	GalNAc-siRNA ESC+	GalNAc-siRNA	GalNAc-siRNA	GalNAc-siRNA
临床进展	Ph3	Ph2	Ph2b	Ph2	Ph2
靶点	HBx保守基因序列	HBx保守基因序列	HBx保守基因序列	HBx保守基因序列	HBx保守基因序列
适应症	HBV	HBV	HBV	HBV	HBV
用法用量	300mg sc qW	<200mg sc q4W + (PEG-IFN- α 180 μ g \leq 44W) + (VIR-3434 18 or 75 mg)	<200mg sc qW	1.5/3/5 mg/ml q4W连续4个月	60mg q4/8W, 90mg q8/12W, 连续24周, 若HBsAg下降>0.5 log ₁₀ 则改为60/90mg q9/12W
临床数据	给药第24周病毒学响应率：28% (w/NA)、29% (w/o NA) 停药后24周HBV DNA转阴比例降至~10%	VIR-2218+PEG-IFN α 48周病毒学响应率：31% VIR-2218+VIR-3434结束给药HBsAg较基线下降 \geq 2 log ₁₀	给药第48周病毒学相应率：19.1% (200mg + NA)	HBsAg降幅达到1.6~1.9log ₁₀	HBsAg降幅达到1.9~2.2log ₁₀

资料来源：各公司官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

HBV：全球在研小核酸相关管线

表：以小核酸药物为基石的乙肝功能性治愈疗法梳理

分类	研发企业	产品名/代号	组合疗法	联用	FIH时间	进度
siRNA/ASO单药	Ionis/GSK	Bepirovirsen/GSK836			2016.12	Ph3
	Arrowhead/J&J	JNJ3989/ARO-HBV			2017.12	Ph2b
	Alnylam/VIR/腾盛博药	VIR-2218/ALN-HBV02			2018.09	Ph2
	Dicerna/Roche	RG6346/DCR-HBVS			2018.12	Ph2
	Arbutus/齐鲁制药	AB-729			2019.07	Ph2
	舒泰神	STSG-0002			2019.12	Ph2
	瑞博生物	RBD1016			2020.12	Ph1
	Aligos	ALG-125755			2022.09	Ph1
	苏州星曜坤泽	HT-101			2022.11	Ph1
siRNA/ASO+核苷	Ionis/GSK	Bepirovirsen/GSK836	ASO+核苷	+NA	2020.06	Ph2
	Dicerna/Roche	RG6346/DCR-HBVS	siRNA+核苷	+NA	2020.07	Ph2
siRNA/ASO+核苷+免疫疗法	Dicerna/Roche	RG6346/DCR-HBVS	siRNA+核苷+TLR激动剂	+NA+R00531	2020.07	Ph2
			siRNA+核苷+PD-L1 LNA	+NA+R01863		
	Arrowhead/J&J	JNJ3989/ARO-HBV	siRNA+核苷+治疗性疫苗	+NA+JNJ-0535	2021.11	Ph1
		siRNA+核苷+PD-1	+NA+PD-1	2022.03	Ph2	
siRNA/ASO+干扰素	Alnylam/VIR/腾盛博药	VIR-2218	siRNA+干扰素	+PEG IFN α	2020.05	Ph2
	Arbutus/齐鲁制药	AB-729	siRNA+干扰素	+PEG IFN α	2021.07	Ph2
siRNA/ASO+干扰素+核苷	Dicerna/Roche	RG6346/DCR-HBVS	siRNA+干扰素+核苷	+PEG INF α +NA	2020.07	Ph2
	Ionis/GSK	Bepirovirsen/GSK836	ASO+干扰素+核苷	+PEG INF α +NA	2020.12	Ph2
	Arrowhead/J&J	JNJ3989/ARO-HBV	siRNA+干扰素+核苷	+PEG INF α +NA	2021.08	Ph2
siRNA/ASO+干扰素+其他	Alnylam/VIR/腾盛博药	VIR-2218	siRNA+干扰素+治疗性疫苗	+PEG IFN α +VBI-2601	2021.02	Ph2
			siRNA+干扰素+抗体	+PEG IFN α +VIR-3434	2021.04	Ph2
siRNA/ASO+衣壳抑制/变构剂	Arrowhead/J&J	JNJ3989/ARO-HBV	siRNA+衣壳抑制剂+核苷	+JNJ-6379+NA	2019.11	Ph2
			siRNA+衣壳抑制剂+核苷+干扰素	+JNJ-6379+NA+PEG INF α	2020.05	Ph2
	Dicerna/Roche	RG6346/DCR-HBVS	siRNA+衣壳装配调节剂+核苷	+R09389+NA	2020.07	Ph2
			siRNA+衣壳装配调节剂+TLR激动剂	+R09389+R00531		
siRNA/ASO+免疫疗法	Alnylam/VIR/腾盛博药	VIR-2218	siRNA+TLR-8激动剂+PD-1	+GS9688+nivolumab	2021.05	Ph2
	Ionis/GSK	Bepirovirsen/GSK836	ASO+治疗性疫苗（病毒载体+佐剂蛋白疫苗）	+GSK869A	2022.02	Ph2

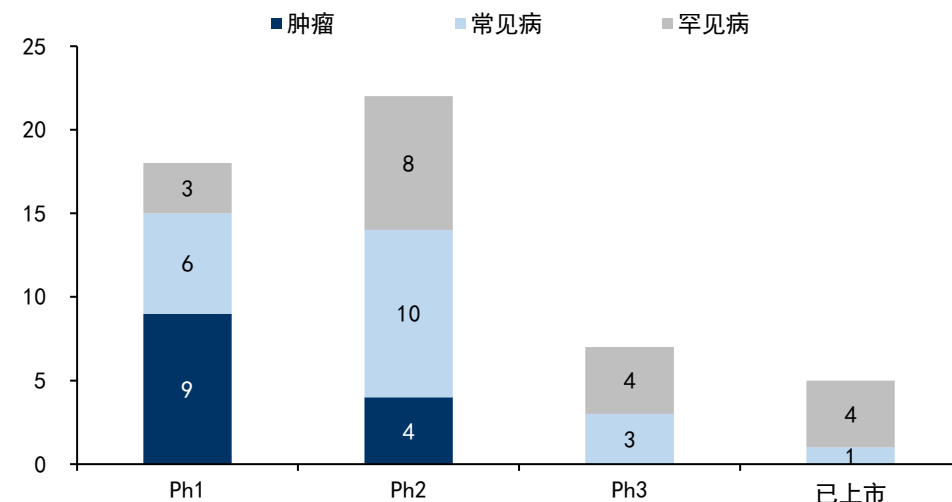
资料来源：各公司官网, ClinicalTrials, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

肿瘤：治疗机理丰富，与现有疗法形成协同效应

- RNAi疗法可特异性靶向多个基因干涉肿瘤细胞的增殖、血管生成、转移、化疗抗性影响肿瘤微环境等从而治疗肿瘤，治疗机理丰富，可与现有疗法形成良好的协同效应。
- 行业发展早期阶段，众多海外小核酸企业均有布局肿瘤适应症，但当时的化学修饰和递送系统发展尚不成熟，药物进入体内后难以到达病灶，靶点/适应症选择不理想，单一靶点由于肿瘤异质性无法对肿瘤细胞完全清除，导致临床效果不佳。因此，海外小核酸企业大多将研发重点转向发病机理清晰的单基因遗传性罕见病，目前处于临床阶段的肿瘤RNAi疗法数量较少，主要集中在临床早期阶段，并且有多个管线处在终止/暂停状态。

图：不同治疗领域RNAi疗法不同阶段管线数量



资料来源：ClinicalTrials, 国信证券经济研究所整理

表：部分肿瘤相关RNAi疗法

产品	公司	形态	靶点	FIH启动	适应症	进度
ALN-VSP02	Alnylam	siRNA-LNP	KSP/VEGF	2009.04	实体瘤	Ph2
Atu027	Silence	siRNA-LNP	PKN3	2009.07	实体瘤	Ph2
siG12D-LODER	Silenseed	ASO-LODER (Local Drug EluteR)	KRAS	2010.08	胰腺癌	Ph2 (暂停)
TKM-080301	Arbutus	siRNA-LNP	PLK1	2010.12	神经内分泌癌	Ph1/2 (终止)
DCR-MYC	Dicerna	siRNA-LNP	MYC	2014.04	实体瘤、骨髓瘤、淋巴癌	Ph1/2 (终止)
SR063	Ionis/瑞博生物	ASO	ARv7	2014.05	mCRPC	Ph2
STP705	圣诺医药	siRNA-PNP	TGF-β 1/COX-2	2017.01	非黑色素皮肤瘤/实体瘤	Ph2
STP707	圣诺医药	siRNA-PNP	TGF-β 1/COX-2	2021.11	实体瘤	Ph1
ARO-HIF2	Arrowhead	siRNA	HIF-2α	2019.11	肾细胞癌	Ph1
CT102	悦康药业	ASO	IGF1R	2021.03	肝细胞癌	Ph2

资料来源：各公司官网, ClinicalTrials, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

■ 治疗领域广阔，从罕见病拓展至常见病

- 小核酸从上游干预疾病，靶点和可治疗疾病谱丰富，相关企业在行业发展早期主要从致病机理清晰、生物标志物明确并且缺乏有效疗法的单基因遗传性罕见病入手，以低风险策略推进早期临床管线，寻求快速的靶点验证和获批上市；在化学修饰和GalNAc递送系统成熟后，逐步向肝相关心血管及代谢疾病等常见病（高胆固醇、乙肝、糖尿病、NASH）过渡，并探索肝外组织/器官靶向，长期布局中枢神经和眼科等疾病领域。

■ 带来全新治疗范式

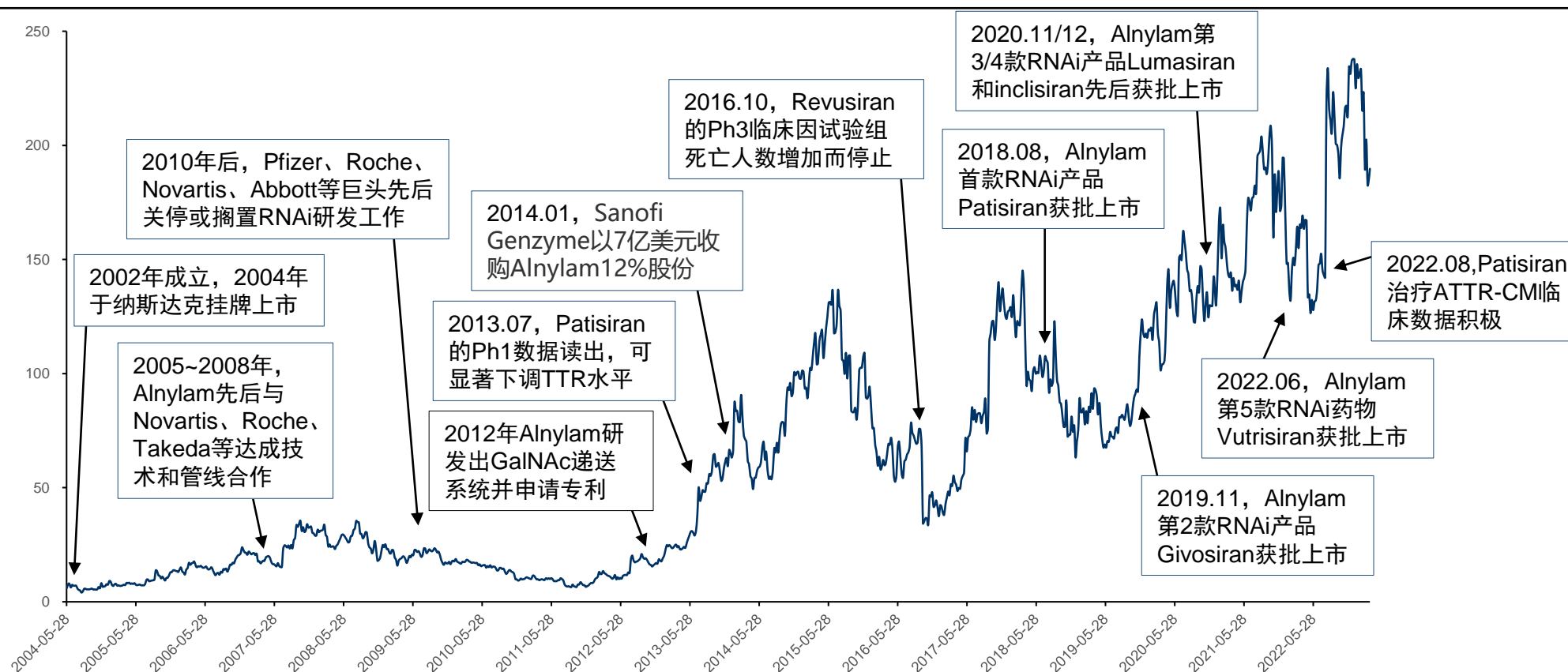
- 不可成药靶点：对于PH/AHP为代表的代谢疾病和SMA/DMD为代表的遗传性疾病，解决“0→1”的问题，患者从无药可治到临床显著获益
- 已成药靶点：对于TTR、PCSK9为代表的机理充分验证并且已成药的靶点，解决“1→10”的问题，小核酸药物能够在小分子和抗体药物能够进一步提升疗效、安全性和依从性
- 与现有疗法联用：小核酸药物靶向RNA并且安全性良好，可与现有疗法协同，目前已在HBV（以小核酸为基石多药联用）、肿瘤（与IO疗法协同）等领域展现出潜力

- [01] 小核酸是一类全新的药物形态
- [02] 应用领域广阔，带来全新治疗范式
- [03] 海外龙头平台化布局，技术持续迭代
- [04] 国内优秀小核酸企业不断涌现
- [05] 投资建议和风险提示

Alnylam: siRNA领域龙头

- Alnylam成立于2002年，总部位于美国马萨诸塞州剑桥，公司名取自“Alnilam”即猎户座腰带中央恒星，创始团队包括诺贝尔生理学及医学奖获得者Phillip Sharp（发现RNA剪切机制），Scripps 研究所生物物理化学家Paul Schimmel，Whitehead研究所分子生物学家David Bartel、Max Plank研究所生物化学家Thomas Tuschl和UMass大学分子生物学家Phillip Zamore（siRNA在哺乳动物通过基于序列机制介导靶向基因沉默现象共同发现者）。

图：Alnylam历史股价和发展历程（单位：美元）

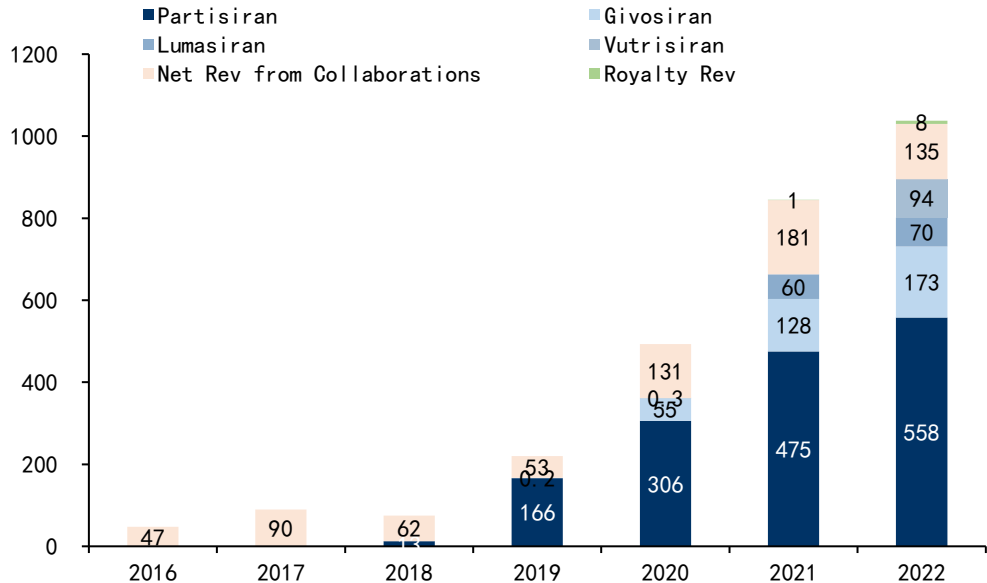


资料来源：Bloomberg，Alnylam财报，国信证券经济研究所整理、绘制

Alnylam: 商业化逐步提速

- 公司专注于RNAi疗法，广泛布局心血管代谢、抗感染、中枢神经系统/眼部疾病等领域，目前已有Onpattro (patisiran)、Givlaari (givosiran)、OXLUMO (lumasiran)、Leqvio (inclisiran) 和Amvuttra (vutrisiran) 等5款产品上市，2022年实现销售收入8.94亿元 (+35%)，2023年销售收入指引为12~12.85亿美元 (+34~44%)。
- 公司于2021年提出“Alnylam P5x25”战略，计划在2025年底前成为市值前五的Biotech公司，并实现全球患者超过50万人、上市产品超过6个、临床项目超过20个、业绩复合增速超过40%、实现可持续的non-GAAP盈利等目标。

图：Alnylam商业化销售收入和R&D收入（单位：百万美元）



资料来源：Alnylam财报，国信证券经济研究所整理

图：Alnylam公司的2025愿景



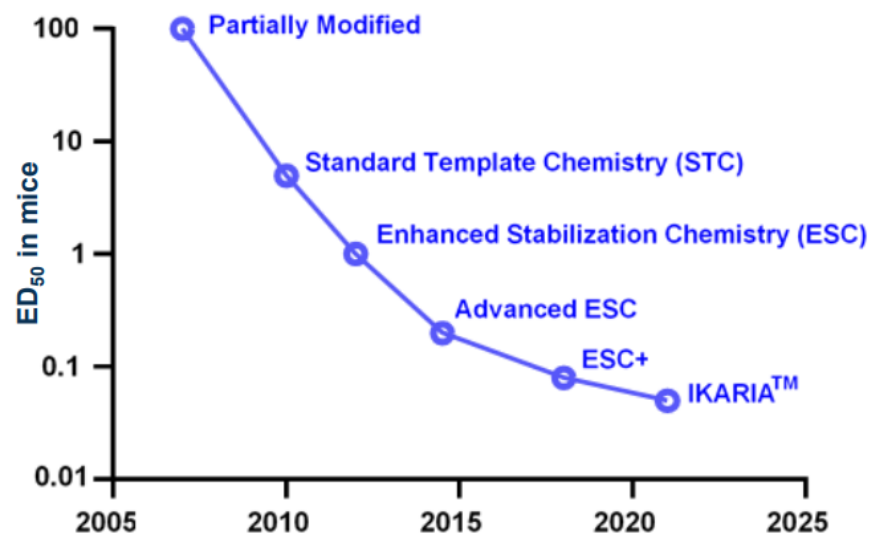
- Patients:** Over 0.5 million on Alnylam RNAi therapeutics globally
- Products:** 6+ marketed products in rare and prevalent diseases
- Pipeline:** Over 20 clinical programs, with 10+ in late stages and 4+ INDs per year
- Performance:** ≥40% revenue CAGR through YE 2025
- Profitability:** Achieve sustainable non-GAAP profitability within period

资料来源：Alnylam官网，国信证券经济研究所整理

Alnylam: 化学修饰平台持续迭代

- Partially modified: 早期的siRNA使用部分或少量的2'-F、2'-OMe或PS修饰, 对分子整体的化学性质影响有限
- STC (Standard template chemistry): 将2'OH全部替换为2'-F或2'-OMe, 反义链3'末端2个磷酸二酯键替换为PS, 在不影响siRNA内在功能情况下, 显著降低免疫反应、增加稳定性和半衰期
- ESC (Enhanced template chemistry): 在STC基础上提高2'-OMe比例, 在正义和反义链的5'端各增加2个PS, 显著增强药效 (大幅降低所需剂量, STC修饰的Revusiran 500mg连续给药5天后qW, 年用药28g → ESC修饰的Vutrisiran 25mg q3M, 年用药100mg) 并进一步降低副反应
- Advanced ESC: 维持与ESC相同的PS修饰, 进一步降低2'-F比例
- ESC+: 进一步降低2'-F比例, 在反义链seed区域 (第2~8个核苷酸) 增加一个无法与任何碱基配对的乙二醇核酸 (Glycol Nucleic Acid, GNA), 降低siRNA通过miRNA机制调节其他非靶向mRNA转录 (与3'-UTR相结合, 抑制mRNA的转译和稳定性) 从而引起脱靶效应的可能性, 进一步提升RNAi疗法安全性
- IKARIA: 一年注射一次并做到>90%目标基因下调

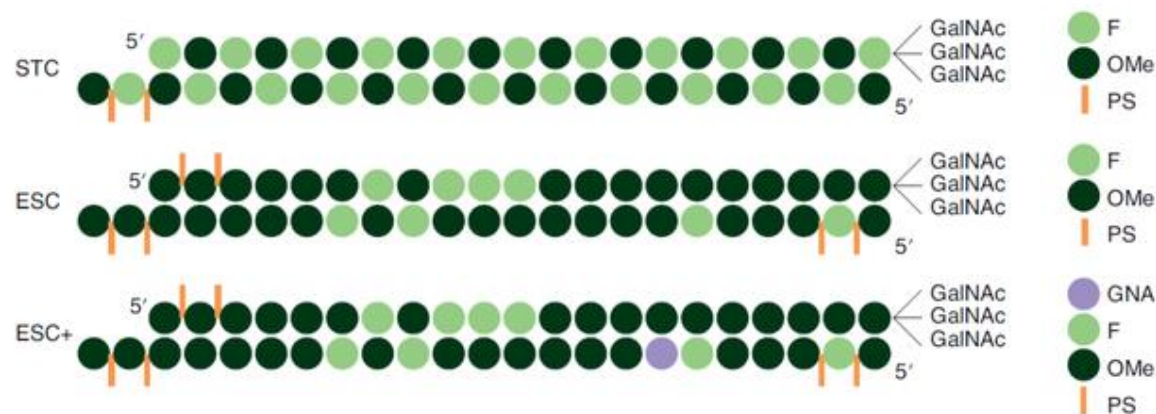
图: 化学修饰迭代不断提升siRNA药物的药效



资料来源: Alnylam官网, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图: 不同化学修饰位点及组合示意图

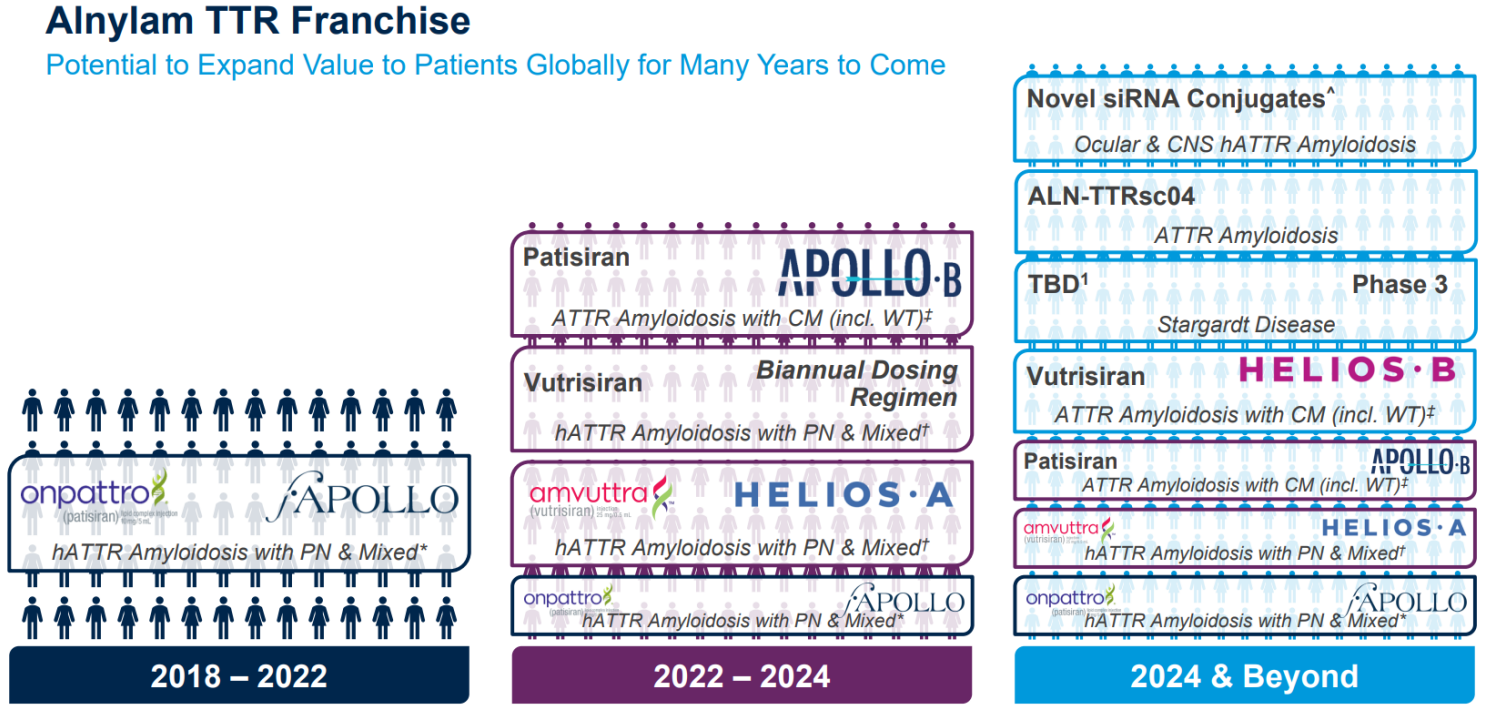


资料来源: Alnylam官网, 国信证券经济研究所整理

Alnylam: 围绕TTR靶点, 纵向形成产品梯队

- ATTR疾病是由TTR蛋白错误折叠导致其在组织中异常沉积引起的疾病, TTR主要由肝细胞产生, 正常生理条件下以同源四聚体形式存在于外周血中, 转运甲状腺素和视黄醇/维生素A。编码TTR的基因突变 (hATTR) 或随年龄增长 (wtATTR) 可导致TTR蛋白四聚体结构不稳定, 其单体在外周神经系统、心脏、眼等组织中病理聚集, 形成不溶性淀粉样沉积。
- **产品:** Onpattro (LNP递送, 0.3mpk iv q3W) → Amvuttra (ESC-GalNAc, 25mg sc q3M, q6M临床进行) → ALN-TTRsc04 (IKARIA-GalNAc, 一年给药一次) → 全新配体偶联的siRNA (靶向眼部/中枢神经系统)
- **患者人群:** hATTR-PN (30~40K患者, 3~15年生存期) → wtATTR-CM (300~400K患者, 2~5年生存期)

图: Alnylam公司TTR适应症产品矩阵



资料来源: Alnylam官网, 国信证券经济研究所整理
 请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Alnylam: 从罕见病到常见病, 横向拓展布局领域

- Alnylam从致病机理清晰、生物标志物明确并且缺乏有效疗法的单基因遗传性罕见病入手, 以低风险策略推进早期临床管线, 寻求快速的靶点验证和获批上市; 在化学修饰和GalNAc递送系统成熟后, 逐步向肝相关心血管及代谢疾病等常见病(高胆固醇、乙肝、糖尿病、NASH)过渡, 并探索肝外组织/器官靶向, 长期布局中枢神经和眼科(与Regeneron广泛合作)等疾病领域。

表: Alnylam已上市产品和在研管线

商品名	通用名	化学修饰	递送系统	靶点	适应症	合作方	进度
ONPATTRO	Patisiran	2'-OMe, 2'-F	LNP (DLin-MC3-DMA)	TTR	hATTR-PN ATTR-CM		上市 Ph3
GIVLAARI	Givosiran	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	ALAS1	AHP		上市
OXLUMO	Lumasiran	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	HAO1	PH1		上市
Leqvio	Inclisiran	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	PCSK9	ASCVD	Novartis	上市
Amvuttra	Vutrisiran	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	TTR	hATTR-PN ATTR-CM		上市 Ph3
	Fitusiran	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	SERPINC1	HemoPhilia	Sanofi Genzyme	Ph3
	Cemdisiran	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	C5	IgA肾病		Ph3
	ALN-HBV02 (VIR-2218)	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	HBV gene	慢性乙肝	Vir	Ph2
	Zilebesiran (ALN-AGT01)	PS, 2'-OMe, 2'-F, GNA	GalNAc - siRNA	AGT	高血压		Ph2
	Belcesiran		GalNAc - siRNA	AAT	AlPha-1 Liver Disease		Ph2
	ALN-AAT02	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	SERPINA1	AlPha-1 Liver Disease		Ph1/2
	ALN-XDH		GalNAc - siRNA	XDH	痛风		Ph1/2
	ALN-TTRsc04		GalNAc - siRNA	ATTR	ATTR-PN&CM		Ph1
	ALN-HSD	PS, 2'-OMe, 2'-F	GalNAc - siRNA	HSD17B13	NASH	Regeneron	Ph1
	ALN-APP	C16 conjugate	GalNAc - siRNA	APP	阿尔兹海默症(AD)、大脑淀粉样血管病(CAA)	Regeneron	Ph1
	ALN-PNP		GalNAc - siRNA	PNPLA3	NASH		Ph1
	ALN-KHK		GalNAc - siRNA	Ketohexokinase	T2D		IND

资料来源: 公司官网, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Arrowhead: 配体偶联的多器官/组织主动递送

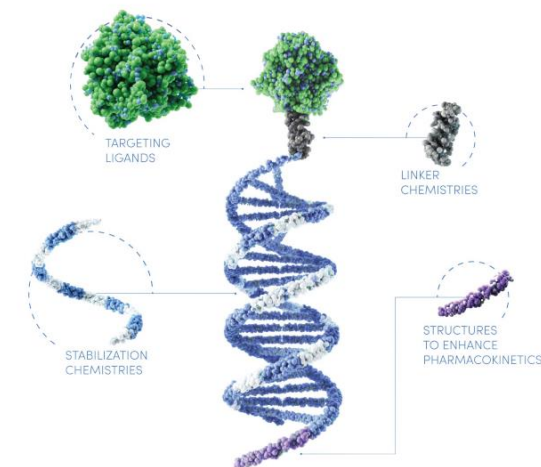
- Arrowhead成立于1989年，2004年纳斯达克上市，2011年收购Roche的RNAi资产，获得研发团队和设施、DPC（Dynamic PolyConjugates）递送平台、Tekmira的SNALP RNAi递送系统授权、Alnylam RNAi IP和阳离子siRNA结构授权等；2015年以1000万美元+2500万美元股票对价收购Novartis的RNAi研发资产，获得RNAi-trigger设计和修饰相关的多个专利、新型胞内靶向配体、Alnylam RNAi IP（不包括递送系统，涵盖30个基因靶点和3个候选药物）。在此基础上Arrowhead开发出两代DPC递送平台（GalNAc修饰的PBAVE聚合物，安全性不理想）和TRiM递送平台，基于TRiM平台Arrowhead广泛布局肝脏、肺、心血管等疾病领域。
- TRiM（Targeted RNAi Molecule）平台：高亲和力靶向配体 + 各种接头和化学物质 + 增强药代动力学结构 + 具有序列特异性稳定化学的高效RNAi触发器等四部分组成，有助于简化制造并降低成本、实现多种给药途径、提高药物安全性。

表：Arrowhead在研管线

疾病领域	通用名	靶点	器官/组织	适应症	合作方	进度
心血管和代谢	ARO-APOC3	APOC3	肝脏	FCS、sHTG、CVD		Ph3
	ARO-ANG3	ANGPTL3	肝脏	FH (HeFH and HoFH)		Ph2
	Olpasiran	Lp(a)	肝脏	CVD	Amgen	Ph3
肺部疾病	ARO-RAGE	晚期糖基化终产物受体 (RAGE)	肺部	炎症疾病		Ph1
	ARO-MUC5AC	粘蛋白 5AC	肺部	黏液阻塞性肺病		Ph1
	ARO-MMP7	基质金属蛋白酶 7 (MMP7)	肺部	特发性肺纤维化 (IPF)		Ph1
肝脏疾病	ARO-HSD	HSD17B13	肝脏	NASH	GSK	Ph2
	Fazirsiran	alpha-1 antitrypsin	肝脏	AATD	Takeda	Ph2
	JNJ-3989	HBx	肝脏	HBV	J&J	Ph2
	HZN-457	xanthine dehydrogenase	肝脏	痛风	Horizon	Ph1
	ARO-C3	complement component 3	肝脏	PNH、IgAN、C3G		Ph1
	ARO-PNPLA3	PNPLA3	肝脏	NASH		Ph1

资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理

图：TRiM平台示意图



资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理

Dicerna: 诺和诺德创新药版图重要组成

- Dicerna成立于2007年，核心技术为基于Dicer酶调控的RNAi和GalXC递送平台，2017年后先后与勃林格殷格翰、礼来、Alexion、Roche等企业在心脏代谢、补体相关疾病、乙肝等领域开展合作；2021年11月，诺和诺德以每股38.25美元（总股本价值33亿美元，较前一交易日收盘价溢价约80%）价格现金收购Dicerna全部已发行普通股，获得RNAi药物发现和细胞内递送平台，以扩大现有管线及糖尿病、肥胖症、心血管疾病和NASH等慢性病以及内分泌紊乱和出血性疾病等罕见病领域版图。
- 肝靶向GalXC分子通过Dicerna专有的四环结构与GalNAc偶联，可以实现皮下、低频、高效给药；肝外靶向的GalXC-Plus通过专有的新型配体实现CNS、肌肉和脂肪组织的药物递送。

图：Dicerna在研管线

TARGET INDICATION	COMPOUND (GENE TARGET)	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	DICERNA PRODUCT RIGHTS	PARTNER	
Primary Hyperoxaluria	Nedosiran (LDHA)						100% global	
Chronic Hepatitis B	RG6346 (HBV)						U.S. opt-in	
AAT Liver Disease	Belcesiran (SERPINA1)						100% U.S. (Alnylam ex-U.S. opt-in)	
Alcohol Use Disorder	DCR-AUD (ALDH2)						100% global	
Cardiometabolic	LY3561774 (ANGPTL3)						Milestone/royalty	
Cardiometabolic	LY3819469 (LPA)						Milestone/royalty	
Cardiometabolic	DCR-CM4						Milestone/royalty	
Cardiometabolic	DCR-CM3						Milestone/royalty	
Cardiometabolic	DCR-LLY10						Milestone/royalty	
Neurodegeneration	DCR-LLY11 (MAPT)						Milestone/royalty	
Neurodegeneration/Pain	DCR-LLY12						Milestone/royalty	
Complement-mediated	DCR-COMP1 (C3)						Milestone/royalty	
Complement-mediated	DCR-COMP2 (CFB)						Milestone/royalty	
Cardiometabolic	DCR-NOVO1						Opt-in to co-dev. and co-comm.	
Cardiometabolic	DCR-NOVO2						Opt-in to co-dev. and co-comm.	
Nonalcoholic Steatohepatitis	DCR-LIV2						Milestone/royalty	
Undisclosed GalXC-Plus							100% global	
Undisclosed GalXC-Plus							100% global	

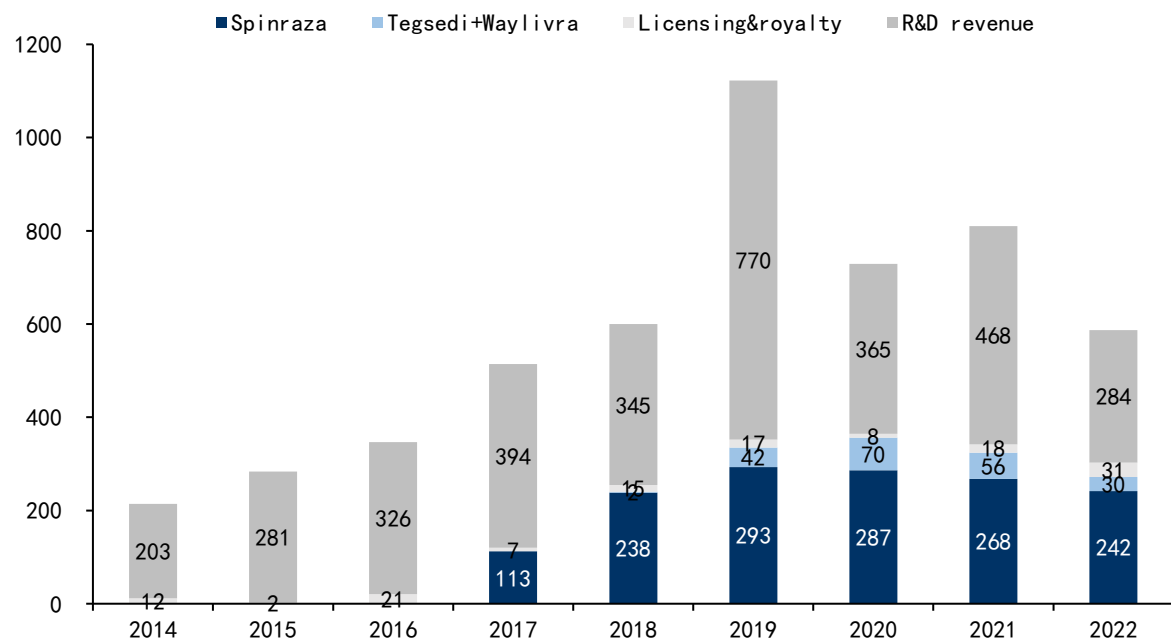
资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理 注：深色为肝脏靶点

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Ionis: ASO药物领头羊

- Ionis成立于1989年，曾用名Iis Pharmaceuticals，1997年在纳斯达克上市，2015年更名为Ionis，公司专注于ASO药物领域，广泛布局心脏、代谢、神经、传染病、眼科、血液病等领域，已上市Vitravene (Fomivirsen)、Kynamro (Mipomersen)、TEGSEDI (inotersen)、WAYLIVRA (Volanesorsen)、Spinraza (Nusinersen) 等五款产品，其中前2款早期产品由于患者人数过少而退市
- 2022年Ionis实现营收5.87亿元（-28%），其中商业化收入主要来自Spinraza销售分成（2.42亿美元，同比-10%），TEGSEDI+WAYLIVRA合计贡献约3000万美元。

图：Ionis产品商业化销售分成和R&D收入（单位：百万美元）



资料来源：公司财报，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Ionis: 2.5代化学修饰+配体偶联递送, 实现低频高效给药

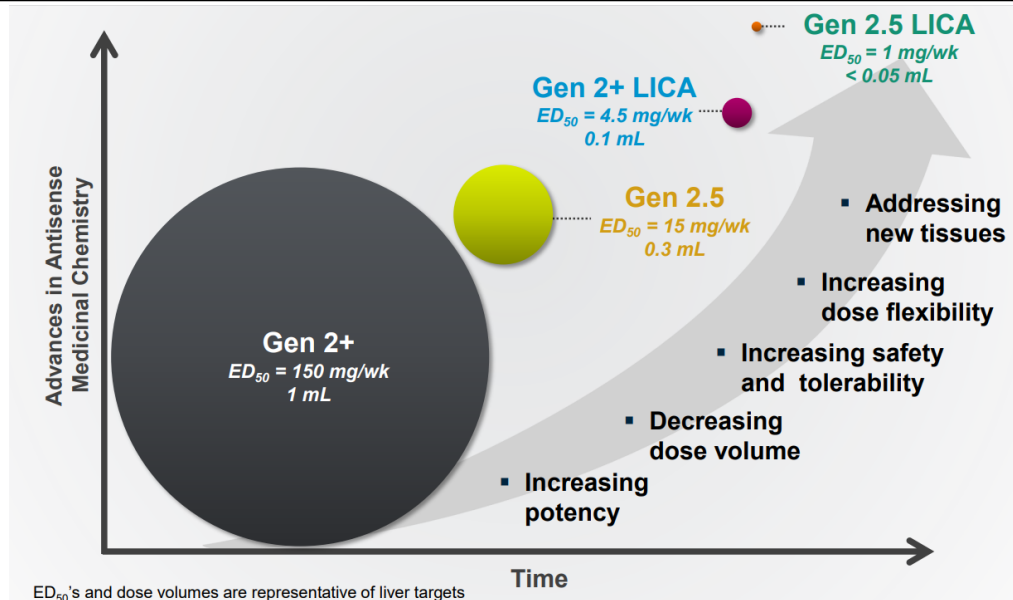
■ 化学修饰

- Gen 1.0: PS (硫代磷酸酯) 分子骨架修饰为主, 增强对核酸酶的抗性和组织分布 (外周组织广泛分布, 肝/肾浓度最高), 给药方案为2~3次/周, 周度给药总剂量为1200~3500mg; Gen 1.0药物副反应主要来自免疫反应及所带负电荷
- Gen 2.0: 在一代磷酸骨架修饰基础上增加了核糖2'位修饰, 2'MOE gapmer是常见形式; 二代化学修饰进一步增强核酸酶抗性, 提高与靶RNA亲和力和诱导RNaseH参与降解能力, 给药方案为1~2次/周, 周度给药总剂量为100~400mg
- Gen 2.5: 在二代基础上衍生出cEt ((S)-constrained ethyl) gapmer, 药效相对MOE gapmer进一步提升, 给药方案为1~2次/周, 周度给药总剂量为20~100mg

■ 递送系统

- LICA (ligand conjugated antisense, 配体偶联反义): 将ASO分子与糖/多肽/抗体/Fab片段等偶联, 通过ASGR/GLP1R/TfR1等细胞表面受体递送至肝/胰/肌肉等组织和器官; GaINAc-ASO通过提升肝细胞递送效率增强药效20~30x, 实现数月给药一次

图: Ionis化学修饰和递送系统对药效和给药频次影响



资料来源: 公司官网, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Ionis: 心血管、代谢和神经系统等疾病领域广泛布局

表: Ionis在研管线

商品名	通用名	化学修饰	递送系统	靶点	适应症	合作方	进度
心血管/肾病	Pelacarsen	Gen 2+	LICA	Lp(a)	CVD	Novartis	Ph3
	Eplontersen	Gen 2+	LICA	TTR	hATTR-CM	AZ	Ph3
	Olezarsen	Gen 2+	LICA	ApoC-3	严重高脂血症 (SHTG)		Ph3
	IONIS-FB-LRx	Gen 2+	LICA	补体B	IgA肾病 (IgAN)、AMD	Roche	Ph2
	IONIS-AGT-LRx	Gen 2+	LICA	AGT	难治性高血压 (TRH)		Ph2
	Fesomersen	Gen 2+	LICA	Factor XI	血栓性疾病		Ph2
	ION449	Gen 2.5	LICA	PCSK9	CVD	AZ	Ph2
	ION904	Gen 2.5	LICA	Angiotensinogen	难治性高血压 (TRH)		Ph2
	ION532	Gen 2.5	LICA	APOL1	慢性肾病 (CKD)	AZ	Ph1
	ION547	Gen 2.5	LICA	FXII	血栓性疾病		Ph1
代谢	Olezarsen	Gen 2+	LICA	ApoC-3	FCS		Ph3
	Cimdelirsen	Gen 2+	LICA	GHr	肢端肥大症 (Acromegaly)		Ph2
	ION224	Gen 2+	LICA	DGAT2	NASH		Ph2
	ION839	Gen 2.5	LICA	PNPLA3	NASH	AZ	Ph1
	ION455	Gen 2.5	LICA	undisclosed	NASH	AZ	Ph1
神经系统	Tofersen	Gen 2+		SOD1	SOD1相关的肌萎缩性侧索硬化症 (SOD1-ALS)	Biogen	NDA
	Eplontersen	Gen 2+	LICA	TTR	hATTR-PN	AZ	Ph3
	ION363	Gen 2+		FUS	FUS-ALS		Ph3
	Tominersen	Gen 2+		HTT	亨廷顿病 (HD)	Roche	Ph2
	IONIS-MAPTRx	Gen 2+		TAU	AD、PSP	Biogen	Ph2
	ION859	Gen 2+		LRRK2	帕金森综合征 (PD)	Biogen	Ph2
	ION464	Gen 2+		SNCA	MSA、PD	Biogen	Ph2
	ION541	Gen 2+		ATXN2	ALS	Biogen	Ph2
	Zilganersen	Gen 2+		GFAP	亚历山大病 (AxD)		Ph2
	ION582	Gen 2+		UBE3A-ATS	安格曼综合征 (AS)	Biogen	Ph2
ION260	Gen 2+		ATXN3	脊髓小脑性共济失调3型	Biogen	Ph1	
传染病	Bepirovirsen	Gen 2+		HBx	慢性乙肝	GSK	Ph3
肺部/过敏	Donidalorsen	Gen 2+	LICA	PKK	遗传性血管性水肿 (HAE)		Ph3
肝病	Sapablursen	Gen 2+	LICA	TMPRSS6	β地中海贫血、真性红细胞增多症		Ph2

资料来源: 公司官网, 国信证券经济研究所整理

Sarepta: 深耕DMD治疗领域

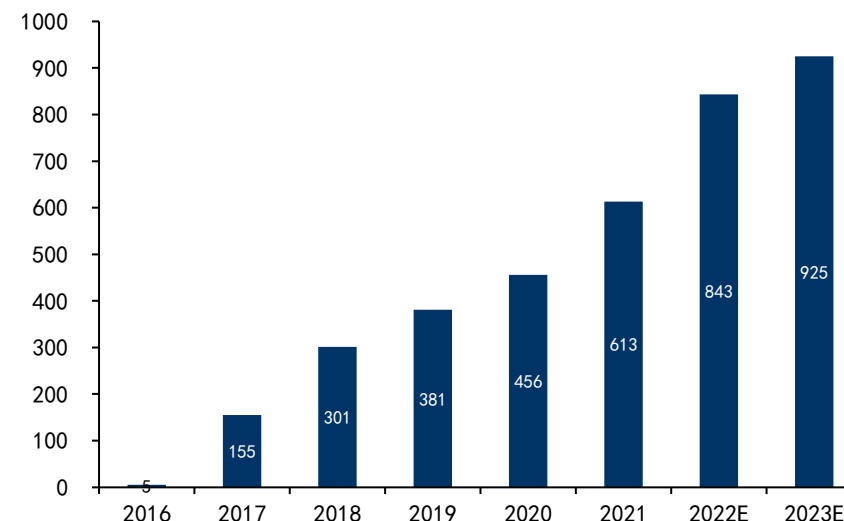
- Sarepta Therapeutics成立于1980年，总部位于美国马萨诸塞州Cambridge，致力于发现和开发基于RNA、基因疗法和其他遗传医学方法，用于治疗杜氏肌营养不良（DMD）、肢带型肌营养不良（LGMD）和遗传性运动感觉周围神经病（CMT）等神经肌肉罕见病。
- 公司核心平台为基于PMOs（phosphorodiamidate morpholine oligomer，磷酸二胺酸吗啉寡聚物）修饰的外显子跳跃（Exon-Skipping）技术，PMOs是人工合成的核苷类似物，以六元吗啉环（morpholine）取代五元呋喃糖基环（ribose）并形成电中性的磷酸二氨基键取代带负电的磷酸二酯键，使得PMOs可以与靶向RNA形成序列特异性双链复合物且对降解高度稳定。依托于PMOs平台公司已上市EXONDYS 51、VYONDYS 53和AMONDYS 45三款产品（外显子51/53/45分别对应12%/8%/8%患者）。此外，Serapta正在开发第二代PPMOs（Peptide phosphorodiamidate morpholino oligomers，多肽磷酸二胺酸吗啉寡聚物）平台，在PMOs基础上增加具有靶向功能的多肽，从而增强药物的组织渗透性，目前基于PPMOs开发的SRP-5051处于Ph2临床阶段，与上一代每周给药一次的EXONDYS51相比，接受每月一次剂量为30mpk的SRP-5051治疗的患者体内能够产生更高水平的抗肌萎缩蛋白（dystrophin）。

表：Serapta上市产品和在研管线

商品名	通用名	化学修饰	靶点	适应症	进度
Exondys 51	Eteplirsen	PMO	DMD外显子51	杜氏肌营养不良症（DMD）	上市
Vyondy 53	Golodirsen	PMO	DMD外显子53	杜氏肌营养不良症（DMD）	上市
AMONDY 45	Casimersen	PMO	DMD外显子45	杜氏肌营养不良症（DMD）	上市
	SRP-5051	PPMO	DMD外显子51	杜氏肌营养不良症（DMD）	Ph2a

资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理

图：Serapta三款治疗DMD的ASO产品销售额（单位：百万美元）



资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理
注：2022年数据未经审计，2023年数据为公司销售指引

海外制药巨头通过技术/管线合作切入小核酸赛道

■ 海外制药企业对小核酸领域的首次集中布局始于2006年RNAi获得诺奖，通过合作开发（Novartis、Roche与Alnylam）、并购（Merck收购Sirna）或自建内部团队（Pfizer、Abbott）等方式切入小核酸赛道，终于Bevasiranib临床失败及全球金融危机后企业战略收缩（Merck于2008年11亿美元收购Sirna，2014年以1.75亿美元对价出售给Alnylam）；2014年后，随着化学修饰迭代及GalNAc递送系统的发现和优化，小核酸药物研发走上正轨，多个罕见病靶点成药充分验证技术平台可行性，**海外制药巨头再次入场，以丰富其罕见病、肝相关代谢疾病等领域布局（Novo Nordisk 33亿美元收购Dicerna，GSK先后与三家小核酸企业达成管线合作等）。**

表：海外药企与小核酸企业合作情况

药企	RNA企业	时间	方式	产品/管线	靶点	内容
Novartis	Alnylam	2005.09	技术合作			认购Alnylam新发行普通股方式支付5850万美元首付款，双方将建立长期联盟，专注于发现基于RNAi的创新疗法，并组成一个科学战略和咨询小组，审查合作的相关科学和临床应用的总体战略
	Alnylam	2006.02	管线合作	流感药物		在2005年9月宣布的合作联盟基础上，共同推进针对流感的RNAi疗法
	Ionis/AKCEA	2017.01	管线合作	AKCEA-APO(a)-LRx和AKCEA-APOCIII-LRx	APO(a)和ApoC-3	总价16亿美元合作，共同研发AKCEA-APO(a)-LRx和AKCEA-APOCIII-LRx两款心血管药物
	Alnylam/TMC	2019.11	并购	Inclisiran	PCSK9	以97亿美元收购The Medicines Company，获得inclisiran的全球独家开发和商业权益
	Alnylam	2022.01	管线合作			恢复终末期肝病（ESLD）患者功能性肝细胞再生的创新疗法，为肝衰竭患者提供肝脏移植的替代方法
GSK	Ionis	2019.08	管线合作	IONIS-HBVRx	HBV	不超过2.62亿美元里程碑付款和销售分成，共同开发慢性乙肝治疗药物IONIS-HBVRx
	Arrowhead	2021.11	管线合作	ARO-HSD	HSD17β13	1.2亿首付款和不超过9.1亿美元里程碑付款，共同开发治疗NASH的RNAi疗法ARO-HSD
	Wave	2022.12	技术合作			不超过33亿美元的开发、监管和商业里程碑付款，GSK获得Wave的PRISM寡核苷酸平台推进8个临床前项目，Wave将针对GSK确定的靶点额外推进3个临床前项目
Biogen	Ionis	2017	管线合作		SMN2	2500万美元首付款和不超过12亿美元里程碑付款，共同开发针对SMA的反义核酸药物
	Ionis	2018.02	管线合作	CNS疾病药物		3.75亿美元首付款、6.25亿美元的股权投资、每款产品最高2.7亿美元的里程碑付款、分级特许权使用费等，共同开发10款针对多种神经系统疾病的反义核酸药物
Eli Lilly	Dicerna	2018.10	技术合作			1亿美元首付款+1亿美元股权投资+3.5亿美元里程碑付款+销售分成，获得GalXC RNAi技术平台授权
	evox	2020.06	技术合作	CNS疾病药物		Eli Lilly通过evox专有的DeliverEXTM外泌体药物递送平台，共同开发神经系统RNAi和ASO药物
AZ	Dicerna	2018.10	技术合作	补体相关疾病药物		2200万美元首付款和1500万美元的股权投资，不超过1.05亿美元的研发和监管里程碑付费及销售分成，获得GalXC RNAi技术平台授权，共同开发补体相关疾病的RNAi药物
	Silence	2020.03	管线合作			20亿美元合作开发肝脏、心血管、肾脏、代谢和呼吸系统疾病等RNAi疗法
Pfizer	Ionis	2019.10	管线合作	AKCEA-ANGPTL3-LRx	ANGPTL3	2.5亿美元首付款和不超过13亿美元销售里程碑付款，获得AKCEA-ANGPTL3-LRx商业化权益

资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

海外制药巨头通过技术/管线合作切入小核酸赛道（续）

表：海外药企与小核酸企业合作情况（续）

药企	RNA企业	时间	方式	产品/管线	靶点	内容
Novo Nordisk	Dicerna	2019.11	技术合作			以1.75亿美元首付款、额外7500万美元付款、每个靶点药物不超过3.575亿美元的里程碑付款，获得GalXC RNAi技术平台授权，共同开发用于治疗肝脏相关心脏代谢疾病的RNAi疗法
	Dicerna	2021.11	并购			以33亿美元对价收购Dicerna普通股，布局RNAi疗法
Roche	Alnylam	2007.07	技术合作			Roche以现金和股权投资方式向Alnylam支付3.31亿美元首付款，获得Alnylam公司技术平台的非独家许可经营权，双方合作将主要集中在肿瘤学、呼吸道疾病、代谢性疾病和某些肝脏疾病；此外，Roche还将获得Alnylam公司设在德国Kulmbach的欧洲研发基地，该基地将成为Roche的RNAi治疗产品研发中心
	Ionis	2018.10	管线合作			7500万美元首付款和不超过6.84亿美元的里程碑付款，共同开发用于治疗补体介导疾病的反义核酸药物
	Dicerna	2019.10	技术合作	RG6346	HBV	以2亿美元首付款和不超过14.7亿美元的里程碑付款，获得GalXC RNAi技术平台研究合作和许可协议，并开发和商业化基于该平台的候选产品RG6346 (DCR-HBVS)
Takeda	Alnylam	2008	管线合作			1.5亿美元的首付款和短期技术转让付款和不超过10亿美元的里程碑付款，布局多个癌症和代谢性疾病
	Wave	2018.02	管线合作			2.3亿美元合作开发多种神经疾病
	Arrowhead	2020.10	管线合作	RO-AAT	AAT1	3亿美元的首付款和7.4亿美元里程碑付款，共同开发治疗与AATD（ α -1抗胰蛋白酶缺乏症）相关的肝病药物ARO-AAT
Sanofi	Gezyme Alnylam	2014.01	管线合作			以7亿美元对价收购Alnylam12%的股份，并共同开发Patisiran、Vutrisiran和Fitusiran等临床管线，以扩大Sanofi在罕见遗传性疾病领域版图
Vir Biotechnology	Alnylam	2017	管线合作	ALN-HBV02	HBV	以1000万美元和111万股Vir普通股首付款及不超过10亿美元的里程碑付款和销售分成对价，共同开发用于包括ALN-HBV02在内的多款慢乙肝治疗的RNAi药物，Alnylam保留在启动Ph3临床前达成利润分成协议的权利
Boehringer Ingelheim	Dicerna	2017.11	技术合作			以不超过2.01亿美元首付款和基于研发、商业化成功的阶段性付款，利用GalXC平台发现NASH相关的RNAi药物
Amgen	Arrowhead	2018.01	技术合作	ARO-HBV	HBV	5650万美元预付款及股权投资和不超过35亿美元里程碑付款，获得TRiM RNAi技术平台授权，并共同开发慢乙肝药物ARO-HBV
J&J/Jassen	Arrowhead	2018.10	管线合作	JNJ-3989	HBV	1.75亿美元首付款、7500万美元股权投资及不超过16亿美元里程碑付款/销售分成，获得慢乙肝药物JNJ-3989 (ARO-HBV) 开发和商业化权益
Regeneron	Alnylam	2019.04	管线合作	眼科和CNS疾病药物		总价10亿美元，共同开发和商业化眼部和中枢神经系统疾病的RNAi药物，各自肝病领域候选药物的组合疗法等

资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

- 【 01 】 小核酸是一类全新的药物形态
- 【 02 】 应用领域广阔，带来全新治疗范式
- 【 03 】 海外龙头平台化布局，技术持续迭代
- 【 04 】 国内优秀小核酸企业不断涌现
- 【 05 】 投资建议和风险提示

圣诺医药：自研递送系统、差异化布局肿瘤领域

■ 圣诺医药/Sirnaomics于2007年成立于美国马里兰州盖瑟斯堡，目前在中美均设有总部。公司创始人陆阳博士曾任职于诺华Genetic Therapy，在生物医药领域具有近30年研发经验。公司专注于RNA疗法，依托多肽纳米颗粒PNP、GalAhead和PDoV-GalNAc等递送平台，已自主开发多款小核酸药物，治疗领域广泛覆盖肿瘤、纤维化、医学美容、代谢和心血管疾病等。

图：圣诺医药研发管线进展

	候选药物	基因靶向	适应症	递送平台	临床前研究	IND准备	IND	I期	II期	III期	商业化权益
肿瘤学	STP705*	TGF-β1/COX-2	isSCC	PNP-IT	美国						全球
			BCC		中国 (MRCT) ²						全球
			肝癌 ¹ (篮式)**		美国						全球
			肝癌, 与抗PD-(L)1 ⁵ 联用		中国 (MRCT) ³						全球
	STP707	TGF-β1/COX-2	多发性实体瘤	PNP-IV	美国						全球
			cSCC		中国 (MRCT) ⁴						全球
			NSCLC		美国						全球
STP355	TGF-β1/VEGFR2	泛癌	PNP-IT	美国						全球	
STP369	BCL-xL/MCL-1	头颈癌 / 膀胱癌		美国						全球	
STP779	TGF-β1/Sulf-2	肝癌 / 肺癌 / 胰腺癌		美国						全球	
纤维化	STP705*	TGF-β1/COX-2	瘢痕疙瘩无疤愈合	PNP-ID	美国						全球
			增生性瘢痕		中国 (MRCT)						全球
	STP707	TGF-β1/COX-2	肝纤维化 (PSC)	PNP-IV	美国						全球
			肺纤维化		中国 (MRCT)						全球
医学美容	STP705*	TGF-β1/COX-2	脂肪塑形	PNP-ID	美国						全球
抗病毒	STP702	M1/PA	流行性感冒	呼吸道 / PNP-IV	美国						仅中国
	RIM730 ⁶	SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	LNP 肌肉注射	美国						全球
GalAhead™	STP122G	因子 XI	抗凝剂/血栓性疾病	GalAhead™ 皮下注射	美国						全球
	STP125G	ApoC3	高甘油三酯血症		美国						全球
	STP144G	补体 因子 B	补体介导相关疾病		美国						全球
	STP145G	补体 C5	补体介导相关疾病		美国						全球
	STP146G	补体 C3	补体介导相关疾病		美国						全球
	STP247G	补体 CFB/C5	补体介导相关疾病		美国						全球
	STP251G	ApoC3/TMPRSS6	血素沉着症及高甘油三酯血症		美国						全球
	STP152G	未披露	罕见病		美国						全球
	STP136G	未披露	高血压		美国						全球
	STP237G	未披露	高血压及高甘油三酯血症		美国						全球
PDoV-GalNAc	STP135G	未披露	高甘油三酯血症	PDoV-GalNAc 皮下注射	美国						全球
	STP155G	HBV 序列	乙型肝炎病毒 (HBV)		美国						全球

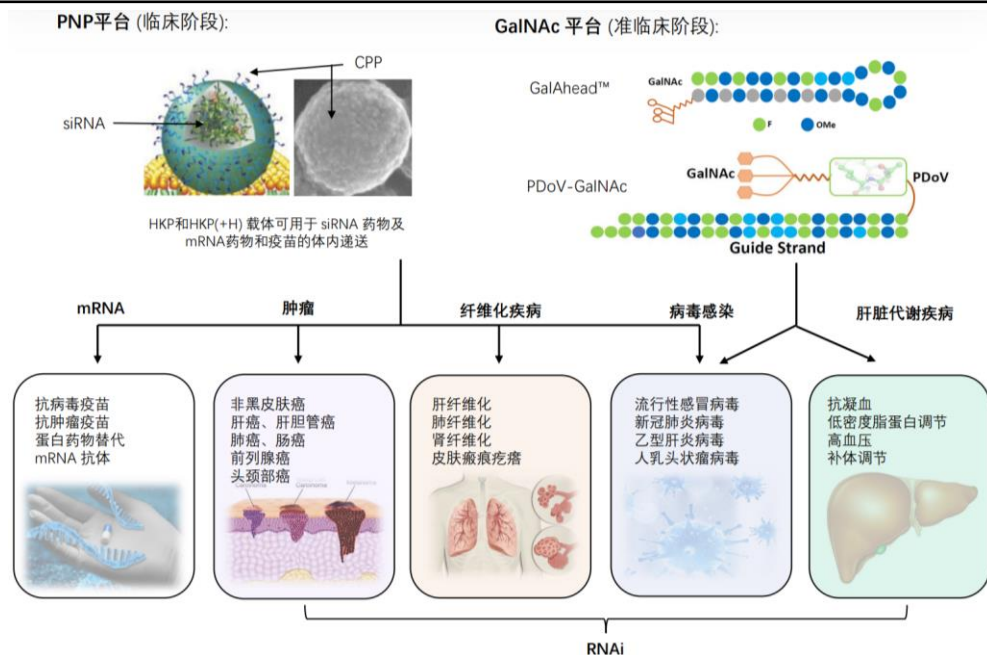
资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

圣诺医药：自研递送系统、差异化布局肿瘤领域（续）

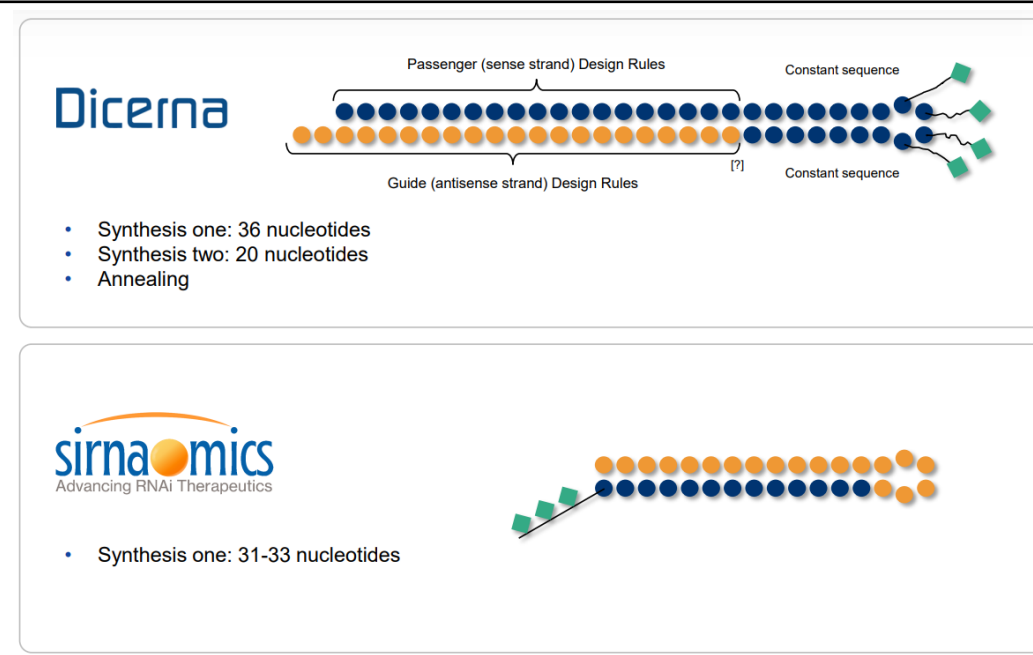
- PNP (Polypeptide Nanoparticle, 多肽纳米颗粒)**：由组氨酸/赖氨酸聚合物 (HKP) 组成，可聚集为纳米颗粒，封装并保护10k~100k siRNA通过NRP1受体递送至靶组织和细胞；进入细胞后，通过组氨酸介导的质子化提升内涵体逃逸效率，将siRNA有效载荷释放到细胞质中的作用位点。由于多肽及RNA的生物降解性，PNP具有较高的安全性。此外，PNP可一次封装多个RNA分子，用于开发多靶点药物，并且有能力靶向多种组织和器官。
- GalAhead**：在传统GalNAc RNAi递送平台上进行改进，形成了能够下调单基因 (mxRNA) 或多基因 (muRNA) 的两项技术。mxRNA为32mer单链寡核苷酸，可形成小发夹结构，GalNAc部分共价连接在寡核苷酸的单个或多个位置；muRNA由多个mxRNA构成，带有共价连接的GalNAc单糖，当混合时寡核苷酸自组装为多重结构，暴露于细胞内后可控分解为多个单独的RNAi触发器，从而允许同时靶向多个目标。
- GalNAc-PDoV**：PDoV是由组氨酸/赖氨酸肽序列组成的肽对接载体平台，其中一端使用GalNAc或其他靶向配体修饰，在另一端将1~2个siRNA分子通过其正义链与肽骨架偶联，因此GalNAc-PDoV可以同时递送两种siRNA；另外，与PNP递送系统类似，PDoV中的组氨酸在内涵体酸性环境中质子化，通过质子介导的内涵体排斥增强siRNA的逃逸效率。

图：圣诺医药递送平台和布局疾病领域



资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：圣诺医药mxRNA递送系统和Dicerna公司GalXC递送系统对比

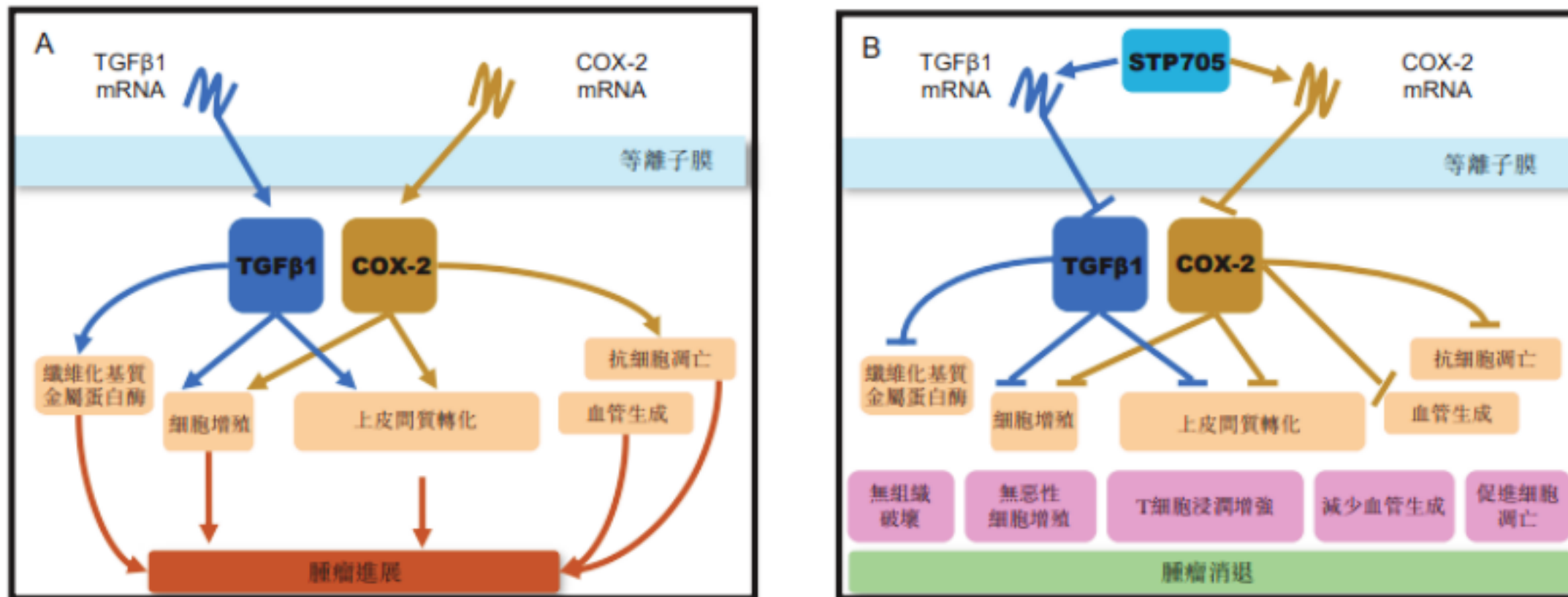


资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理

圣诺医药：核心临床资产围绕TGF-β /COX-2双靶点

- 公司目前的核心候选产品STP705/707是由PNP递送的TGF-β 1/COX2 siRNA药物组合，TGF-β 1和COX-2在诸多文献中被认为是肿瘤学和纤维化疾病开发的守门人靶点，TGF-β 1能够调节细胞增殖、分化、凋亡、细胞外基质产生、血管生成、炎症及免疫反应等，而COX-2为促炎及增殖介质。同时抑制TGF-β 1和COX-2可协同诱导成纤维细胞凋亡，从而产生显著的抗纤维化活性；抑制肿瘤微环境中的炎症以抑制促肿瘤发生作用及侵袭性，通过下调抗凋亡因子和上调促凋亡因子来消除癌细胞对凋亡的抵抗，抑制转移；抑制细胞外基质合成等。STP705（局部/瘤内给药、皮内/皮下给药）和STP707（静脉/全身给药）目前广泛覆盖肿瘤、纤维化以及医学美容等治疗领域。

图：STP705作用机制及TGF-β /COX-2信号通路示意图



资料来源：公司招股说明书，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

圣诺医药：STP705治疗isSCC中期数据积极，NMSCI临床开发有望提速

STP705（局部给药）

■ 非黑色素瘤皮肤癌（NMSCs）

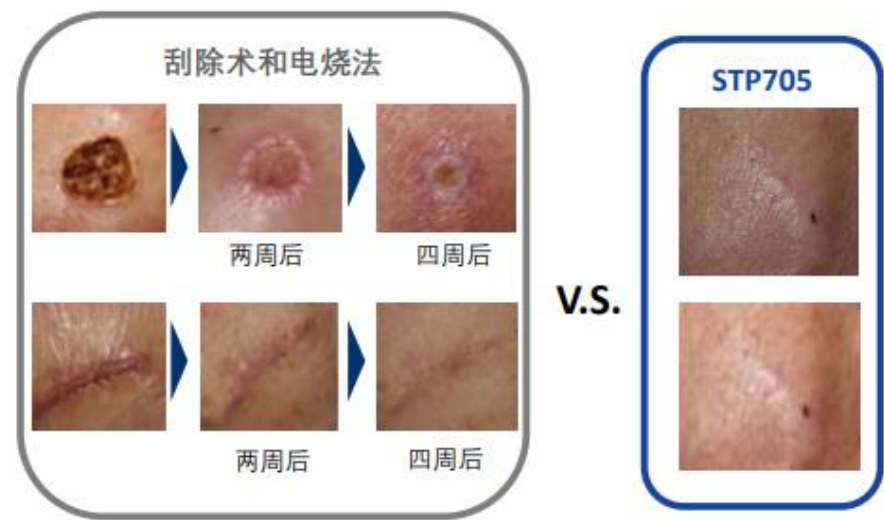
- 皮肤原位鳞状细胞癌（isSCC）：2022.12公布Ph2b第一阶段中期数据，在所有30/60/90 $\mu\text{g/ml}$ 剂量组共计32名受试者中，78%受试者（N=25/32）达到了主要终点（肿瘤细胞完全组织学清除），**最优剂量组89%受试者达到组织学清除**；安全性方面，无明显的皮肤反应，没有出现与治疗相关的AE或SAE，4/5的治疗组皮肤反应数值都有改善，受试者中没有发现剂量限制性毒性。
- 面部皮肤原位鳞状细胞癌（Facial isSCC）：2022.08完成首例受试者给药
- 基底细胞癌（BCC）：2022.08公布Ph2临床数据，30/60/90/120/180 μg 剂量，**最优剂量180 μg 组实现100%组织学清除**（N=5/5），并显示出稳定或更优的美容效果；安全性良好且无明显的皮肤不良反应

■ 脂肪塑形（皮下注射）

- 临床设计：2022.05启动Ph1临床，2022.11完成首例受试者给药，采用120/240/320 $\mu\text{g/ml}$ 剂量组，计划招募最多10名正在接受腹部去脂手术的患者

图：STP705治疗isSCC Ph2b临床中期数据

	组织学清除率
治疗组A：30 $\mu\text{g/ml}$ N= 9	89%
治疗组B：60 $\mu\text{g/ml}$ N= 12	75%
治疗组C：90 $\mu\text{g/ml}$ N= 11	73%
治疗组D：安慰剂组 N= 12	58%
整体结果	78%



资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

圣诺医药：STP707全身给药安全性初步验证

STP707（系统给药）

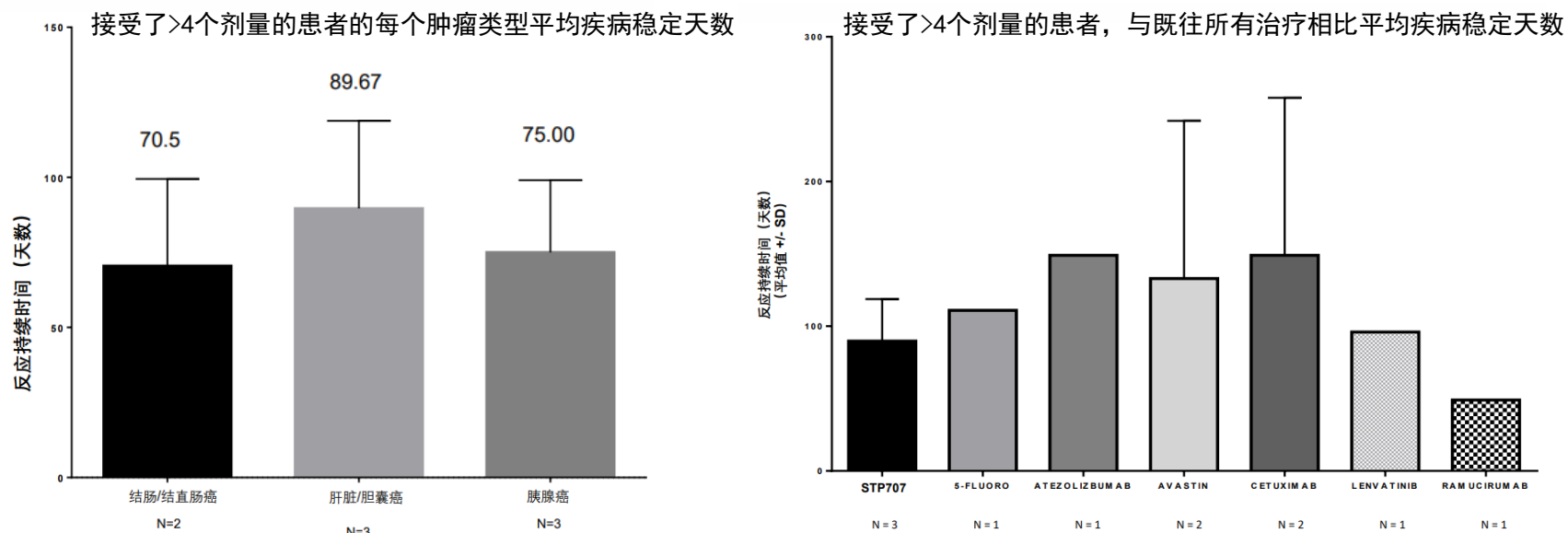
■ 实体瘤

- 临床设计：静脉全身给药，3/6/12/24/48mg剂量爬坡，28天为一周期（第1/8/15/22天给药），入组受试者均为患有晚期实体瘤且对标准疗法无反应
- Ph1中期数据：3/6/12mg剂量组通过了安全性要求，在所有给药组别共计20名受试者中，有8名受试者的反应时间大于等于两个治疗周期/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。计划于2023Q1启动24mg剂量组临床研究。
- 临床前数据：在肿瘤微环境中同时敲低TGF-β1和COX-2的表达，会增强T细胞的浸润效果；在小鼠原位肝癌模型中，STP707和PD-L1抗体联用，具有协同的抗肿瘤活性

■ 纤维化

- 原发性硬化性胆管炎（PSC）：2022.04在美国启动Ph1临床，静脉全身给药，3/6/12/24mg剂量爬坡，共计招募50名受试者

图：STP707治疗实体瘤Ph1临床中期数据



资料来源：公司官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

腾盛博药：多技术路径布局乙肝功能性治愈

- 腾盛博药成立于2018年，2021年于香港联交所挂牌上市，创始人洪志博士曾任葛兰素史克感染性疾病治疗领域的高级副总裁和部门负责人，公司专注于传染性疾病和中枢神经系统疾病，针对乙肝、HIV、新冠、革兰氏阴性菌和抑郁症等多种药物在研。

图：腾盛博药研发管线

Indication	Program	Preclinical	IND	Phase 1	Phase 2	Phase 3	NDA/BLA	Brii Rights	Partners	
Infectious Disease Programs										
Hepatitis B	BR11-179 (VBI-2601)/BR11-835 (VIR-2218) Combination	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]							Greater China*	YBI VIR
	BR11-179 (VBI-2601)/PEG-IFN-α Combination	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]							Greater China*	YBI
	BR11-877 (VIR-3434) ⁽¹⁾	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]							Greater China*	VIR
COVID-19	Amubarvimab/Romlusevimab Combination	China BLA approved and commercially launched							Global	[Logos]
		Under US EUA review								
HIV	BR11-732	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]							Global	Internally discovered
MDR/XDR Gram-negative Bacterial Infections	BR11-672 (ORAvance) ⁽²⁾	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]							Greater China*	[Logo]
	BR11-693 (QPX9003) ⁽²⁾	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]							Greater China*	[Logo]
	BR11-636 (OMNivance) ⁽²⁾	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]							Greater China*	[Logo]
NTM Lung Disease	BR11-658 (Epetraborole) ⁽³⁾	[Progress bar: Preclinical to Phase 2]							Greater China*	AN2Therapeutics
Central Nervous System Disease Programs										
PPD Treatment	BR11-296	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]							Global	Internally discovered
PPD Prevention	BR11-296	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]							Global	Internally discovered
Anxiety & Depressive Disorders	BR11-297	[Progress bar: Preclinical to Phase 1]							Global	Internally discovered

资料来源：腾盛博药官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

腾盛博药：多技术路径布局乙肝功能性治愈（2）

■ BRII-835 (VIR-2218)

由Vir和Alnylam共同开发的一款GalNAc递送的siRNA药物，靶向乙型肝炎病毒（HBV）保守的x区域，能够沉默包括cccDNA在内的所有10种HBV基因型的全部转录本，VIR-2218采用ESC+（增强型稳定化学+）技术，可增强稳定性并最大程度地降低脱靶效应，从而可提升治疗效力。腾盛博药于2020年从VIR获得在大中华地区开发和商业化VIR-2218的专有权。

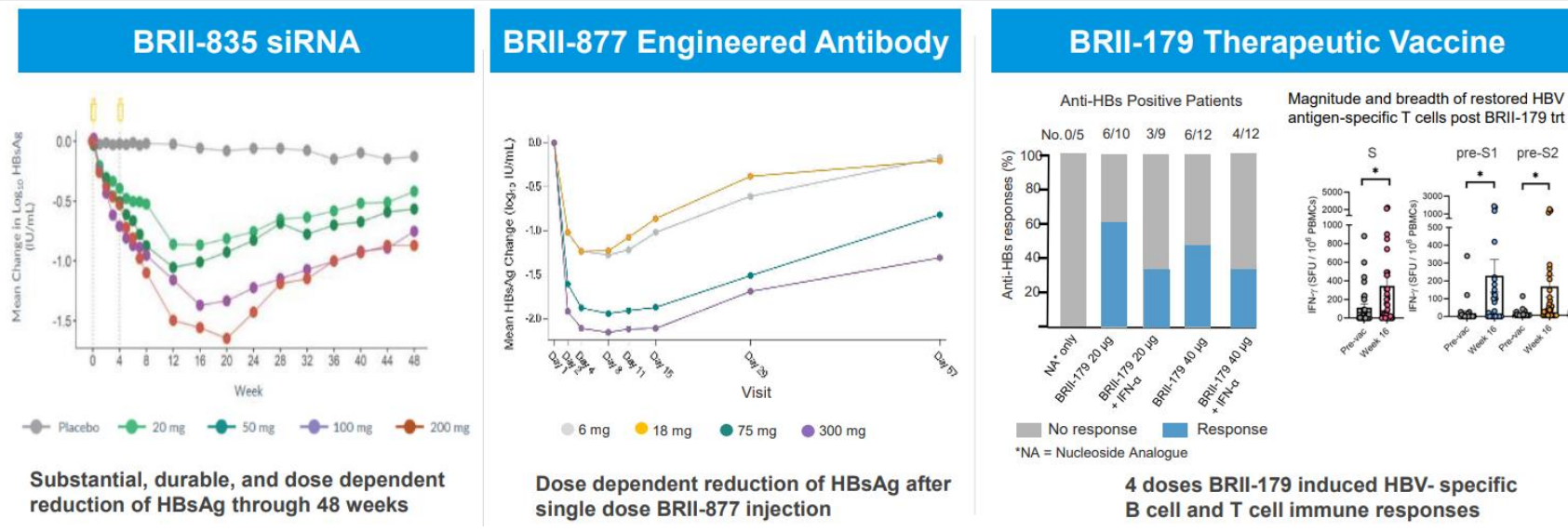
■ BRII-877 (VIR-3434)

由Vir开发的一款皮下注射的HBV中和抗体，具有三种不同的作用模式：1）通过中和阻断所有10种基因型的HBV进入肝细胞；2）降低血液中HBsAg颗粒水平（病毒/亚病毒）；3）通过Fc工程改造成为针对HBV的治疗性T细胞疫苗并延长半衰期。腾盛博药于2022年7月从VIR获得在大中华区开发和商业化VIR-3434的专有权。

■ BRII-179 (VBI-2601)

由VBI开发的一款基于病毒样颗粒的治疗性乙肝疫苗，由三种HBV包膜蛋白(Pre-S1、Pre-S2和S)组成，能够通过多种作用机制同时激活B细胞与T细胞。腾盛博药于2018年获得VBI-2601在大中华区授权。

图：腾盛博药HBV产品矩阵部分临床研究数据



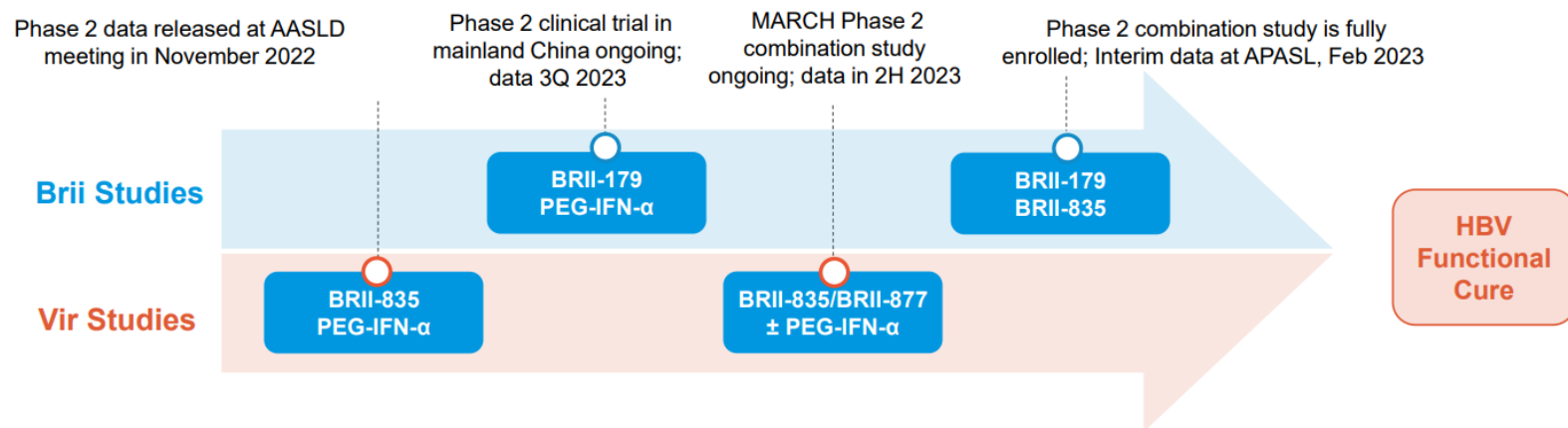
资料来源：腾盛博药官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

腾盛博药：多技术路径布局乙肝功能性治愈（3）

- **BR11-835 (VIR-2218) + PEG-IFN-α 联合用药** (2022.11 AASLD公布Ph2中期数据)
 - 用法剂量：BR11-835 200mgx13 (q4W, 共计48周) + PEG-IFN-α 180 μg ≤44周 (连续两次检测HBsAg < LLOQ 并且 anti-HBs > 10 mIU/mL 则停药)
 - 有效性：用药48周后30.8% (N=4/13) 患者实现HBsAg血清清除伴随抗HBs血清转换 (N=4/4)；HBsAg最大平均降幅达到-2.9 log₁₀ IU/mL
- **BR11-835 (VIR-2218) + BR11-877 (VIR-3434) : MARCH研究Part A**
 - 用法剂量：VIR-2218 200mg q4W + VIR-3434 18/75mg qW
 - 有效性：全部剂量组相对基线均实现了至少2.5 log₁₀ IU/mL的HBsAg血清清除，大部分患者的绝对HBsAg水平低于10 IU/mL
 - 后续规划：MARCH研究Part B, BR11-835 (VIR-2218) + BR11-877 (VIR-3434) ± PEG-IFN-α 进行中，预计2023H2获得初步数据，确定剂量和治疗持续时间
- **BR11-179 (VBI-2601) + PEG-IFN-α + NrtI (核苷(酸)类逆转录酶抑制剂)**
 - 临床进展：2022.12 Ph2临床启动入组，计划在中国招募600位受试者 (Ph2a部分120人, Ph2b部分480人)，预计2023Q3取得top-line数据
 - 有效性：Ph1b临床显示，在使用NrtI治疗下实现病毒抑制的非肝硬化慢性乙肝 (CHB) 患者，使用4剂次20/40mg后，在所有治疗组中BR11-179可以诱导超过30%的患者产生抗HBs抗体应答，并且对于大部分患者BR11-179能够恢复或增强针对S、Pre-S1或Pre-S2特异性IFN-γ的T细胞，但对于HBsAg水平影响有限。

图：腾盛博药和VIR在研乙肝管线临床进展和规划



资料来源：腾盛博药官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

瑞博生物：外部引进和自主创新相结合

- 瑞博生物2007年成立于苏州，专注于小核酸药物研究和开发，已建立了包括小核酸序列设计及高通量筛选、递送、稳定化学修饰等技术平台，在研管线覆盖眼科、传染病、肿瘤、代谢、心脑血管和神经等多个疾病领域。
- 2013年，瑞博从美国Life Technologies Corporation引进新一代小核酸递送技术，并在此基础上优化升级基于GalNAc的RIBO-GalSTAR肝靶向递送平台；公司早期阶段管线主要为引进项目，其中RBD1007/QPI-1007于2012年通过合资公司方式从Quark公司引进，2017年与Ionis公司开展合作，引进三款用于治疗代谢疾病和癌症的ASO药物管线，通过自主创新和国际合作打造了丰富的小核酸药物研发品种管线。

表：瑞博生物在研管线进展

治疗领域	化合物	技术平台	靶点	适应症	临床进展	权益
心血管和代谢疾病	RBD4988	ASO	GCGR	2型糖尿病	Ph2	大中华区
	RBD7022	RIBO-GalSTAR	PCSK9	高脂血症	Ph1	全球
	RBD5044	RIBO-GalSTAR	APOC3	高脂血症	Ph1	全球
	RBD4059	RIBO-GalSTAR	FXI	血栓性疾病	IND	全球
	RBD2018	Aptamer	vWF	血友病A	IND	大中华区
肝病	RBD1016	RIBO-GalSTAR	HBV-X	乙肝	Ph1	全球
眼科疾病	RBD1007	siRNA	Caspase2	NAION	Ph3	大部分亚洲地区
				青光眼	Ph2	大部分亚洲地区

资料来源：瑞博生物官网，国信证券经济研究所整理

注：NAION，非动脉炎性前部缺血性视神经病变

■ RBD1007:

由Quark开发的siRNA药物，靶向促凋亡蛋白半胱天冬酶 2（Caspase 2），阻止视网膜神经节细胞（RGC）凋亡和继发的轴突退化，从细胞凋亡通路上游进行调控，抵抗细胞凋亡，保护视神经细胞。其首个开发的临床适应症为非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION），同时适用于包括青光眼在内诸多视神经损伤相关的眼科适应症。2012年瑞博生物和Quark成立合资公司瑞博夸克，合作推动该产品在中国、新加坡、越南等部分亚洲地区的研发和商业化；2020年瑞博生物将瑞博夸克收购为控股子公司并主导该产品后续研发工作。

■ RBD1016:

瑞博生物自主研发的首款GalNAc-siRNA药物，靶向乙型肝炎病毒（HBV）保守的x区域，临床前研究中能抑制HBVDNA复制并高效长效地降低HBsAg；2022.01完成首次人体临床试验（FIH），研究入组四个剂量组的全部32例健康受试者中无严重不良事件（SAE）发生和无特殊关注不良事件（AESI）发生，所有与药物相关的不良事件均为1/2级。

■ RBD4988:

由Ionis开发的第二代2'-O-(2-甲氧基乙基) (2'-MOE) ASO药物，靶向作用于胰高血糖素受体（GCGR）mRNA，通过双重作用机制发挥降糖作用，即在降低肝葡萄糖生成量的同时，又可升高GLP-1产生胰腺保护功能。瑞博生物于2017年获得大中华区开发和商业化权益，2022.02在国内启动首个治疗2型糖尿病临床研究。

■ RBD5044:

由RIBO-GalSTAR肝靶向技术平台开发，靶向肝细胞APOC3（载脂蛋白C3）mRNA，通过调节脂蛋白脂肪酶和肝脂酶的活性，促进富甘油三酯脂蛋白（TRL）的清除，最终达到降低血液中甘油三酯（TG）的目的，主要适应症为高甘油三酯血症（HTG）和家族性乳糜微粒血症（FCS），2022.11于澳大利亚启动FIH临床。

■ RBD7022:

由RIBO-GalSTAR肝靶向技术平台开发的第二款药物，靶向肝细胞表达的PCSK9 mRNA，通过RNAi（RNA干扰）机制抑制PCSK9的表达，进而增加肝细胞表面LDL-R数量，提高LDL-C的清除能力，从而达到降低血脂的目的。2022.09国内首次人体临床试验申请获批。

■ 君实生物

JS401是由君实生物和润佳上海共同开发的一款GalNAc递送的siRNA药物，靶向血管生成素样蛋白3（ANGPTL3）mRNA，拟主要用于高脂血症等适应症。ANGPTL3是由肝脏表达的血管生成素样蛋白家族的成员，通过抑制脂蛋白脂肪酶（LPL）和内皮脂肪酶（EL）发挥调节脂质代谢的作用。ANGPTL3功能丧失或抑制可显著降低甘油三酯及其他致动脉粥样硬化性脂蛋白的水平。2022.02.01君实生物JS401临床试验申请获受理。

■ 悦康药业

CT102是由悦康药业全资子公司天龙药业（2021年悦康药业以自有资金2100万元收购天龙药业100%股权）开发的一款ASO药物（20mer硫代脱氧寡核苷酸钠盐），靶向并抑制胰岛素样生长因子1受体（IGF1R），抑制肝癌细胞增殖，发挥抗肿瘤作用，从而达到靶向精准治疗原发性肝细胞癌的目的。Ph1临床表明，CT102未发生导致药物停用或受试者退出的不良反应或AE，未发生致命的不良反应或AE，表现出良好的安全性和耐受性；2022年3月悦康药业启动CT102的Ph2a临床研究。

■ 舒泰神

STSG-0002是携带靶向HBV基因组P区和X区的shRNA序列表达框的肝嗜性复制缺陷重组腺相关病毒，由重组腺相关病毒（rAAV）作为递送载体，将目的基因序列导入细胞转录生成shRNA，shRNA在细胞质中剪切为单链siRNA，随后通过RNAi机制，特异性地沉默HBV复制相关的pgRNA和HBV蛋白表达相关的sRNA，阻断HBV病毒复制，降低HBsAg、HBeAg和HBc蛋白的合成和分泌。STSG-0002具有明显嗜肝性，单次静脉给药可在肝细胞内长期表达siRNA。临床前研究显示，小核酸基因药物STSG-0002注射液无明显全身毒性、生殖毒性、局部刺激性、免疫毒性、过敏性和溶血性风险，主要毒性靶器官为肝脏，表现为可逆性的轻微至轻度肝细胞坏死、胆管增生、炎细胞浸润。2019年9月STSG-0002治疗慢性乙肝临床试验获批。

- [01] 小核酸是一类全新的药物形态
- [02] 应用领域广阔，带来全新治疗范式
- [03] 海外龙头平台化布局，技术持续迭代
- [04] 国内优秀小核酸企业不断涌现
- [05] **投资建议和风险提示**

■ 小核酸药物在RNA层面进行疾病干预，是一种全新的药物形态

根据分子生物学“中心法则”，遗传信息由DNA经RNA最终传递至蛋白质，传统小分子和抗体药物主要在蛋白质层面进行疾病干预，小核酸药物通过下调或调控目标mRNA剪切等方式在蛋白质上游的RNA层面进行疾病干预，是继小分子和抗体药物后的第三代药物形态，在可成药性、靶点特异性、安全性、依从性和临床开发成功率等方面具备优势，有望带来全新的治疗范式。

■ 应用领域广阔，制药巨头纷纷入场

小核酸靶点和可治疗疾病谱丰富，相关企业在行业发展早期主要从致病机理清晰、生物标志物明确并且缺乏有效疗法的单基因遗传性罕见病入手，以低风险策略推进早期临床管线，寻求快速的靶点验证和获批上市；在化学修饰和GalNAc递送系统成熟后，逐步向肝相关心血管及代谢疾病等常见病（高胆固醇、乙肝、糖尿病、NASH）过渡，并探索肝外组织/器官靶向，长期布局中枢神经和眼科等疾病领域。海外制药巨头普遍通过合作开发或并购方式切入小核酸赛道，扩展罕见病、心血管及代谢疾病领域版图。

■ 投资建议：关注创新驱动的平台型企业

小核酸药物关键技术突破并持续升级迭代，支撑产品和临床管线快速推进，治疗罕见病SMA产品Spinraza已突破20亿美元销售，长期看半年一次的降脂药Leqvio具备成为重磅品种潜力，海外制药巨头通过合作开发和并购等方式切入小核酸赛道，行业正处于商业化爆发的转折点。**短期关注临床进展快、具备商业化前景的管线，长期看好具备持续创新能力的平台型企业。**

■ **相关企业：**1) **圣诺医药：**自研多肽纳米颗粒/PNP和基于GalNAc的GalAhead/PDoV-GalNAc递送平台，差异化布局肿瘤、纤维化和医美减脂等适应症，核心管线STP705治疗非黑色素皮肤癌Ph2临床数据积极，医美减脂适应症启动Ph1临床；2) **腾盛博药：**外部引进siRNA（VIR-2218/BR11-835）、中和抗体（VIR-3434/BR11-877）、治疗性疫苗（VBI-2601/BR11-179）等三款产品，多技术路径布局乙肝功能性治愈。

■ **风险提示：**市场竞争加剧、产品临床失败或有效性低于预期、产品商业化不达预期、技术升级迭代风险等。

- 市场竞争加剧的风险
- 产品临床失败或有效性低于预期的风险
- 产品商业化不达预期的风险
- 技术升级迭代风险

国信证券投资评级		
类别	级别	定义
股票投资评级	买入	预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上
行业投资评级	超配	预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道；分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求独立、客观、公正，结论不受任何第三方的授意或影响；作者在过去、现在或未来未就其研究报告所提供的具体建议或所表述的意见直接或间接收取任何报酬，特此声明。

重要声明

本报告由国信证券股份有限公司（已具备中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）制作；报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有。本报告仅供我公司客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司可能随时补充、更新和修订有关信息及资料，投资者应当自行关注相关更新和修订内容。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。本公司的资产管理部、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告意见或建议不一致的投资决策。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询，是指从事证券投资咨询业务的机构及其投资咨询人员以下列形式为证券投资人或者客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或者间接有偿咨询服务的活动：接受投资人或者客户委托，提供证券投资咨询服务；举办有关证券投资咨询的讲座、报告会、分析会等；在报刊上发表证券投资咨询的文章、评论、报告，以及通过电台、电视台等公众传播媒体提供证券投资咨询服务；通过电话、传真、电脑网络等电信设备系统，提供证券投资咨询服务；中国证监会认定的其他形式。

发布证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券

GUOSEN SECURITIES

国信证券经济研究所

深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046 总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032