

小核酸行业系列报告（二）：肝脏之外  
—— *Beyond the Liver:*  
*Knockin' on Extrahepatic Delivery's Door*

证券分析师：周豫

分析师登记编号：S1190523060002

证券分析师：戎晓婕

分析师登记编号：S1190525070001

## 摘要

### 核心观点

- **产业周期：小核酸跨越可成药里程碑，肝外递送开启新一轮价值跃迁。** GalNAc肝脏递送技术的成熟，以及英克西兰（PCSK9）等重磅慢病RNAi药物的全球销售放量，标志着小核酸迈入商业化扩张周期。随着肝脏靶向陷入同质化红海竞争，行业核心焦点从“小核酸能否成药”转化为“谁能率先攻克肝外高效递送”。
- **技术矩阵：三大肝外递送路线演进。** 当前临床阶段管线中，AOC（抗体-小核酸偶联）利用抗体或抗体片段结合TfR1等受体，通过受体介导内吞机制进入组织细胞，具有高特异性，肌肉罕见病领域的成药性已获注册临床验证；POC（多肽-小核酸偶联）依托细胞穿透肽或靶向肽提升细胞摄取与内体逃逸，具备结构轻量化、免疫原性低的优势，处于早期探索阶段；脂质-小核酸偶联通过C16/胆固醇等亲脂修饰，增强与血浆白蛋白/脂蛋白的相互作用，借助天然脂蛋白转运通路促进组织富集与细胞内化，处于概念验证阶段，在CNS、脂肪等领域展现应用潜力。
- **组织范式：靶向策略因“障”制宜，差异化递送格局初显。** 不同组织的独特生物学屏障催生了多元化递送范式，肌肉围绕TfR1及 $\alpha v \beta 6$ 介导的主动摄取，呈现AOC技术领先与POC效率提升的路线博弈；CNS围绕突破血脑屏障攻坚，形成鞘内注射侵入性给药与TfR1介导系统给药双轨并驱，拓展阿尔茨海默病等大适应症；肺部采取雾化吸入实现局部递送；脂肪与心脏等高潜力组织在慢病蓝海中探索早期技术边界。
- ★ **26H2进入密集的催化剂兑现期。** 1) Alnylam和Arrowhead迎来脂肪、CNS、肌肉、肝脏双靶点项目等数据的集中释放；2) Ionis三款重磅ASO药物步入上市监管审批窗口；3) AOC上市申报在即，POC早期数据迎来关键更新。
- ★ **未来，肝外递送的核心壁垒不仅在于效率提升，更在于能否搭建可复制、可横向扩展的组织特异性靶向递送体系。** 我们认为，递送平台承载技术复利，率先通关者有望主导下一代小核酸产业。

# 目录

- 跨越肝靶向：肝外递送驱动小核酸迈入慢病蓝海与价值跃迁
- 寻找下一个GalNAc：三大主流肝外递送技术解析
- 赛道深耕：核心肝外组织的临床布局和竞争图谱
- 平台铸就价值，26H2进入密集的催化剂兑现期
- 风险提示

## 肝外递送：小核酸从罕见病向慢病大药的核心跃迁

### 市场扩容

#### 切入庞大患者基数的慢病蓝海

- 小核酸慢病管理降维打击：一针维持半年，依从性远超传统疗法
- 降脂药英克西兰 2025 年销售 \$12 亿 (+57%)，26Q1 \$4.52 亿 (+69%)
- 受众指数级跃升：CNS (5700万+)、脂肪 (10亿+)

### 竞争突围

#### 绕开靶点红海与专利壁垒

- 肝脏靶点已拥堵 (PCSK9、LP(a)、APOC3等)，后来者差异化难度极高
- Alnylam GalNAc L96结构核心专利预计2028年到期
- 肝外递送 (AOC、C16、多肽偶联) 绕开 GalNAc 壁垒，建立独占 IP

### 产业机遇

#### 全球处于同一起跑线的窗口期

- 肝外面临血脑屏障、内体逃逸 <1% 等严苛挑战
- 全球均处早期探索阶段，尚无绝对垄断者，弯道超车窗口开启
- 近期国内外小核酸BD交易表明MNC/Pharma买平台而非买产品

### 估值跃升

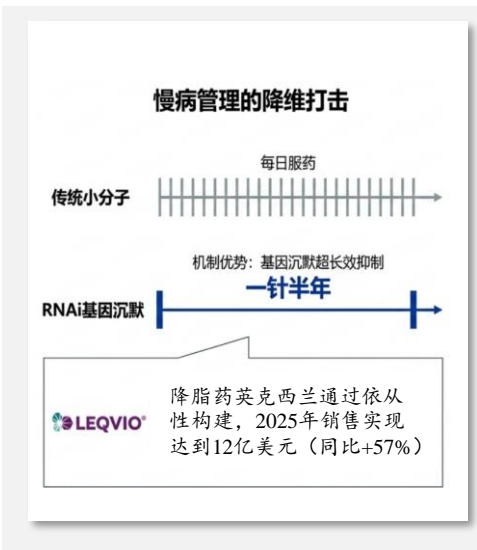
#### 递送平台的技术复利与高溢价

- 技术复利：平台一旦验证，可横向扩展至同一组织多个适应症，研发成本大幅摊薄
- 工业化属性：更短时间内完成先导筛选，管线成功率显著高于传统药物
- 肝外 POC 企业享极高技术溢价

参考资料：诺华官网，WHO，太平洋证券整理

## 市场扩容：突破肝脏局限，切入庞大患者基数的慢病蓝海

- **小核酸药物具有慢病管理的天然优势。**小核酸通过调控基因表达实现长效静默机制，可做到一针维持半年甚至更长时间的给药，能大幅提高患者依从性，在慢病治疗领域具有颠覆传统治疗模式的巨大潜力。以降血脂药物英克西兰（PCSK9 siRNA）为例，英克西兰2025年销售收入12亿美金（同比+57%），26Q1销售收入4.52亿美元（同比+69%），保持高速增长趋势。
- 早期小核酸药物的商业化主要聚焦于致病机制明确、缺乏有效治疗手段的罕见病（SMA、DMD等）。肝外递送一旦打通，可切入肥胖、阿尔茨海默病、心肌疾病、哮喘等庞大患者基数的大病种市场，受众基数的指数级跃升。

**图表1：小核酸具有慢病管理天然优势**

**图表2：小核酸药物肝外递送目标受众基数庞大**

组织/器官	递送难度	全球患病人数	未满足需求程度	优先级
 CNS (中枢神经系统)	★★★★★	5700万+ (阿尔茨海默病等)	★★★★★	最高
 肌肉	★★★★★	240万+ (DMD、DM1、FSHD等)	★★★★★	高
 脂肪	★★★★☆	10亿+ (肥胖/代谢综合征等)	★★★★★	高
 肺	★★★★☆	7亿+ (哮喘、COPD、囊性纤维化等)	★★★★☆	中高
 心脏	★★★★★	8800万+ (心肌病、心衰等)	★★★★☆	中高

参考资料：诺华官网，WHO，太平洋证券整理

## 竞争突围：绕开高度拥挤的肝靶向红海与GalNAc专利壁垒

- 肝脏靶点已聚集海量管线，Alnylam的GalNAc核心专利至2028年到期，后来者在肝靶向领域进行差异化竞争难度大，通过开发针对肝外的全新递送系统，企业可以绕开现有的GalNAc专利壁垒，建立属于自己的独占性IP。
  - 靶点：肝脏相关靶点如HBV、PCSK9、AGT、LP(a)等已聚集了大量的在研管线。
  - 专利：Ionis等海外先驱企业几乎垄断了底层的化学修饰专利（如PS骨架、LNA等）；递送载体专利方面，LNP布局较早且极为严密，较难绕开；Alnylam掌控着GalNAc核心递送结构（如L96三叉戟结构）的专利，以通式结构为主的US10131907B2预估到期日2028-08-24。Arrowhead是避开Alnylam专利的突破者代表，后续公司借鉴了Alnylam和Arrowhead公司的思路进行修改。

图表3：Alnylam、Arrowhead及Dicerna的GalNAc比较

公司	平台	特征	优点	缺点
Alnylam	ESC+ GalNAc	1. siRNA分子先连接至五元环linker，然后伸出一个三叉戟状的结构，每个分叉的末端各连接一个GalNAc分子 2. 五元环linker专利保护范围从五元环扩展到包含六元环 3. 三叉戟结构的专利限制为连接到同一个C原子	1. 专利保护范围较大； 2. 综合递送效果较优、成本最低	1. 三叉戟专利2028年到期 2. 五元环linker专利2024年到期
Arrowhead	TRiM	1. GalNAc直接连在了寡核苷酸5'端（NAG37） 2. 三叉戟GalNAc通过两个谷氨酸连接形成（NAG25）	1. 降低生产成本 2. 减少潜在毒性	1. 专利保护范围狭窄，容易模仿 2. 实际生产成本高于L96 3. NAG37化合物专利2037年到期
Dicerna	GalXC	1. 寡核苷酸通过4个核苷酸链接形成tetra-loop（单价GalNAc偶联的四环结构） 2. GalNAc通过4个核苷酸连接在寡核苷酸的中间	1. 增强稳定性并降低对免疫系统的诱导； 2. 四环区域可作为各种化学递送载体的附着点	分子多用了16个核苷酸，成本提高了36%

参考资料：Biologic CMC，药蛋，肽研社，IP知多少，专利漫谈，太平洋证券整理

## 行业机遇：全球同一起跑线，新玩家弯道超车窗口开启

■ 肝外组织递送存在严苛的组织屏障与3E (Entry, Escape, Efficacy) 生物学挑战，技术壁垒极高。但也因此，全球企业均处于早期探索阶段，尚无绝对垄断者，给了新进入者通过差异化突破实现弯道超车的机会。

- **Entry (靶向积累与细胞摄取难度大)**：肝外组织存在严密的生理屏障。例如，CNS受血脑屏障的严格保护，限制了绝大多数系统给药分子的进入；肺部具有厚实的黏液层和纤毛清除机制；肌肉组织缺乏类似肝脏那样的组织通透性。
- **Escape (内体逃逸效率不足1%)**：这是目前最大的生物学瓶颈。小核酸药物进入细胞后通常被困在内体中并面临被溶酶体降解的命运，由于肝外组织的药物蓄积量远低于肝脏，低下的逃逸率难以产生足够的药效。
- **Efficacy (体内药效与安全性的平衡)**：小核酸在体循环中不仅面临核酸酶的降解和肾脏的快速清除，还容易引起非特异性的免疫反应或脱靶毒性。要实现长效的基因沉默，需要在复杂的化学修饰和递送载体之间找到完美的平衡。

图表4：  
全球肝外  
靶向组织  
竞速矩阵

公司	肝脏	CNS	脂肪	骨骼肌	肺	心脏	肾脏
Alnylam	上市	Ph2 (ALN-APP)	Ph1	Pre	Pre	Pre	Pre
Arrowhead	上市	Ph1 (ARO-MAPT)	Ph1	Ph1	Ph2 (ARO-RAGE)	Pre	Pre
Ionis	上市	Pre		Pre		Ph1 (ION826)	Pre
Avidity				注册临床 (AOC-1044)			
Dyne				注册临床 (DNYE-251)			
中国企业	Ph3	Pre	Ph1	Pre	Pre	Pre	Pre

参考资料：各公司官网，PubMed，太平洋证券整理；附注：未考虑naked ASO

## 估值跃升：肝外平台享技术复利与高估值溢价

- **小核酸具备极强的管线横向延展与市场扩容能力：**递送平台一旦在某一组织打通，就能迅速实现“一靶多药”或“一组织多病”的管线扩展。例如，Avidity和Dyne等公司利用AOC肌肉递送系统，快速平行推进了针对杜氏肌营养不良（DMD）、1型强直性肌营养不良（DM1）和面肩肱型肌营养不良（FSHD）等多种肌肉罕见病的管线。
- **平台估值溢价：**率先在肝外实现概念验证的企业将掌握定价权，获得巨额溢价，例如，专注AOC肌肉递送的Avidity被诺华以120亿美元高溢价收购。

图表5：率先实现肝外递送的企业享有极高技术与平台溢价

### 肝脏靶向—性价比与速度

#### 技术特征：

GalNAc平台高度成熟，底层技术在国内已具备广泛验证基础。

#### 交易核心：

合作对价相对较低，Pharma更看重管线推进速度与末端商业化成本控制。

### 肝外靶向—概念验证与平台溢价

#### 技术特征：

处于早期探索阶段，跨组织递送构成极高的核心技术护城河。

#### 交易核心：

率先实现CNS/肌肉等肝外器组织突破的企业，享有极高平台溢价和交易对价。

参考资料：Avidity官网，太平洋证券整理

# 目录

- 跨越肝靶向：肝外递送驱动小核酸迈入慢病蓝海与价值跃迁
- 寻找下一个GalNAc：三大主流肝外递送技术解析
- 赛道深耕：核心肝外组织的临床布局和竞争图谱
- 平台铸就价值，26H2进入密集的催化剂兑现期
- 风险提示

## 三大肝外递送技术：抗体偶联、脂质偶联、多肽偶联

图表6：小核酸肝外递送载体布局

对比维度	AOC（寡核苷酸偶联抗体）	脂质偶联（C16等）	POC（多肽偶联）
作用机制	mAb/Fab识别特异受体（如TfR1）介导内吞；偶联后克服小核酸高极性、负电荷导致的细胞渗透障碍，同时延长循环半衰期	2'-O-十六烷基（C16）/胆固醇等亲脂修饰，增强与血浆白蛋白/脂蛋白结合，借助天然脂蛋白转运通路实现组织富集与细胞摄取	依托细胞穿透肽或组织特异性靶向肽促进细胞摄取与内体逃逸增强内体逃逸效率
靶向组织	肌肉、CNS、心脏等	CNS、脂肪、眼睛、肺部等	肌肉、CNS、心脏等
给药途径	静脉注射（IV）、皮下给药（SC）	鞘内注射（IT）、皮下给药、玻璃体内注射	静脉注射、皮下给药
核心优势	受体介导的靶向特异性强，组织选择性高，肌肉罕见病领域的成药性已获概念验证。	CNS滞留性强，鞘内给药沉默效果持久；整体安全性较优；分子量小，结构简单；合成工艺成熟、成本可控。	分子量适中，免疫原性低于AOC；细胞穿透能力强，内体逃逸效率更高。
潜在风险	分子量大，结构复杂，生产成本较高；存在免疫原性风险。	靶向的特异性和效率相对较低，主要依赖组织分布的生物学特性；鞘内给药存在物理侵入性，患者依从性较差	初代阳离子多肽存在溶血、细胞膜毒性；体内易发生肾脏蓄积毒性；稳定性不足，血浆中易降解。
代表企业	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avidity（TfR1完整抗体）</li> <li>Dyne（TfR1 Fab片段）</li> <li>Arrowhead（TfR1 single-chain Fab）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alnylam（C16）</li> <li>Arrowhead（双脂质偶联）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serapta/Arrowhead（avb6整合素肽）</li> <li>Entrada（环状细胞穿透肽-EEV）</li> <li>PepGen（线性细胞穿透肽-CCP）</li> </ul>
临床代表性管线	<ul style="list-style-type: none"> <li>AOC-1044（DMD, Pre-BLA, IV）</li> <li>DYNE-251（DMD, BLA, IV）</li> <li>ARO-MAPT（AD, Ph1, SC）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALN-APP（AD, Ph1/2, IT）</li> <li>ARO-ALK（肥胖, Ph1/2, SC）</li> <li>ALN-2232（肥胖, Ph1/2, SC）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ENTR001（DMD, Ph1/2, IV）</li> <li>ARO-DUX4（FSHD, Ph1/2, IV）</li> <li>PGN-EDODM1（DM1, Ph2, IV）</li> </ul>

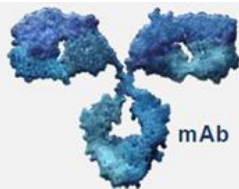
资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

## AOC：借助抗体靶向递送，领先产品步入上市申请阶段

- 寡核苷酸偶联抗体（AOC）将寡核苷酸（siRNA或ASO等）通过定点偶联或非定点偶联在特定靶向性抗体（及其各种形式）上，实现小核酸药物向肝外组织的靶向递送。AOC具有多项优势：
  - 特异性高，实现对肌肉、中枢神经系统等肝脏外组织/细胞的有效递送。
  - 灵活适配，可偶联不同类型的寡核苷酸，如siRNA适合沉默致病基因、PMO适合修复剪接异常。
  - 半衰期长，促进治疗持续性，降低给药频率，提升依从性。
  - 生产工艺稳定，易规模化。
- AOC龙头企业：1) Avidity被诺华以120亿美元收购，首发产品AOC-1044预计26Q2递交上市申请；2) Dyne的首发产品DYNE-251于2026年5月向FDA递交上市申请。

图表7：AOC的结构和主要优势

Combining the specificity of mAbs with the precision of oligonucleotide therapies

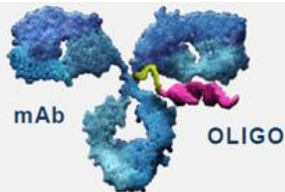


Monoclonal antibodies

+



Oligonucleotide therapies



Antibody oligonucleotide conjugates (AOC)

AOC platform advantages

Ability to target new tissue and cell types beyond the liver

Flexibility to select and deploy the most potent oligonucleotides (e.g. siRNAs, PMOs)

Maximizes therapeutic durability, enabling infrequent dosing

Readily reproducible and scalable

参考资料：诺华官网，太平洋证券整理

## POC: 多肽偶联, 处于早期临床探索阶段

- **POC (Peptide-Oligonucleotide Conjugate)** 由多肽与寡核苷酸偶联而成, 处于早期数据积累中。POC设计结合多肽在细胞穿透、受体介导内吞及组织靶向方面的优势, 以及寡核苷酸对致病基因的调控能力。与AOC相比, POC分子量更小, 免疫原性通常更低, 细胞穿透能力强, 有望实现更高的摄取效率和内体逃逸能力。POC目前包括:
- **穿膜肽 (Cell-Penetrating Peptide, CPP)** 由5到40个氨基酸残基组成, 通常为阳离子或两亲性的多肽片段。其核心优势是能够穿过细胞膜, 高效促进细胞内各种有效载荷的运输, 进而有效地将小核酸递送至目标部位。其分为线性CPP (如PepGen的EDO平台) 和环状CPP (如Entrada的EEV平台)。
  - **细胞靶向性肽 (CTP)**, 这类多肽能够特异性与某些组织上高度表达的受体 (如转铁蛋白1、avβ6) 结合。通过这些受体的高效内吞和溶酶体逃逸机制, CTP能够实现对特定器官的靶向递送。

图表8: 多肽递送小核酸技术平台

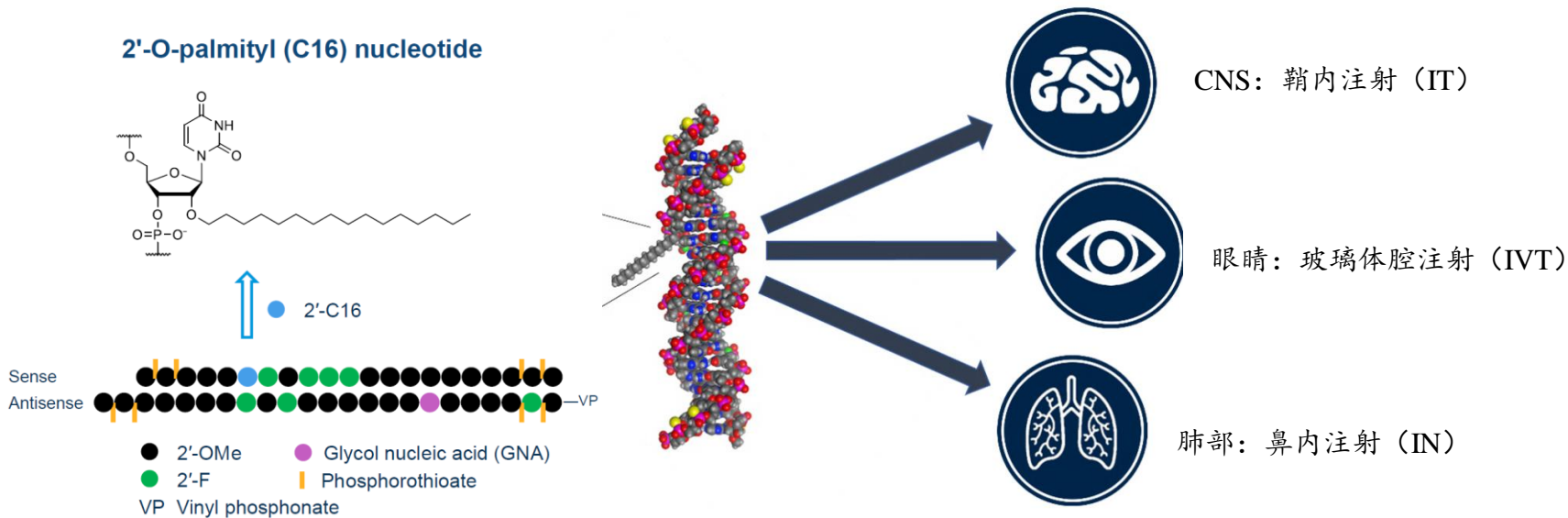
类型	技术平台	公司	合作方	靶点	靶组织	核心产品及适应症	临床阶段
CPP-环状细胞穿透肽	EEV	Entrada	Vertex	/	肌肉	VX-670 (DMPK) 1型强直性肌营养不良症	Ph1/2
CPP-线性细胞穿透肽	EDO	PepGen		/	肌肉	PGN-EDOMD1 (DMPK) 1型强直性肌营养不良症	Ph2
细胞靶向性肽	TRiM	Arrowhead	Sarepta	avβ6	肌肉	ARO-DUX4 1型面肩肱型肌营养不良症	Ph1
	双环肽	Bicycle	Ionis	TfR1	肌肉、CNS等	/	Pre
	环肽	Vet-hours	Ionis	LDLR	CNS等	/	Pre
	大环肽	PeptiDream	Alnylam	/	CNS等	/	Pre

参考资料: 各公司官网, 中晟全肽, 太平洋证券整理

## C16: 以脂为舟，将RNAi疗法扩展至肝外

- **2'-O-十六烷基 (C16)** 是Alnylam开发的脂质偶联递送技术，其核心设计是在siRNA分子连接一条脂肪酸链 (2'-O-十六烷基)，该修饰的疏水性显著增强了siRNA的亲脂性，从而改善其与细胞膜及相关膜蛋白的相互作用，提升了药物进入细胞的能力以及内体逃逸效率，实现针对CNS、眼睛及肺部靶标安全、有效且持久的沉默。
- 2022年Alnylam科学家发表文章详细说明C16-siRNA偶联技术 (siRNA分子核糖的2'位连接十六烷基脂质)。

图表9: Alnylam的C16偶联平台



参考资料: ALN-HTT02-2023, Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates, 太平洋证券整理

## 目录

- 跨越肝靶向：肝外递送驱动小核酸迈入慢病蓝海与价值跃迁
- 寻找下一个GalNAc：三大主流肝外递送技术解析
- 赛道深耕：核心肝外组织的临床布局和竞争图谱
- 平台铸就价值，26H2进入密集的催化剂兑现期
- 风险提示

## 肝外组织靶向策略因“障”制宜，差异化递送格局初显

图表10：小核酸药物肝外组织递送矩阵

目标器官/组织	核心屏障	核心递送逻辑	代表性技术平台与临床资产
<b>骨骼肌</b> (Muscle)	致密细胞外基质 (ECM) 限制扩散；大分子静脉给药易触发肝肾系统性清除。	<b>受体介导内吞</b> ：特异性结合目标组织表面的TfR1等受体实现高效内化。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AOC</b>: TfR1偶联 (Avidity Del-zota, Pre-BLA; Dyne DYNE-251, Pre-BLA)</li> <li>• <b>POC</b>: <math>\alpha v\beta 6</math>靶向肽 (Arrowhead ARO-DUX4, Ph1)</li> <li>• CPP穿透肽 (PepGen, Ph2)</li> </ul>
<b>中枢神经系统</b> (CNS)	血脑屏障 (BBB)：内皮细胞紧密连接物理阻断绝大多数大分子跨膜；鞘内给药脑实质渗透差。	<b>鞘内注射</b> ：利用亲脂性 (C16) 延长脑脊液半衰期，促进脑实质性渗透 <b>受体介导胞吞转运 (RMT)</b> ：利用TfR1受体介导跨胞转运突破 BBB。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 鞘内注射：<b>C16脂质偶联</b> (Alnylam ALN-APP, Ph2)；<b>Naked ASO</b> (Ionis/Biogen BIIB080, Ph2)</li> <li>• 系统给药：<b>TfR1靶向偶联</b> (Arrowhead ARO-MAPT, Ph1, SC)</li> </ul>
<b>脂肪</b> (Adipose)	脂肪组织血管内皮通透性有限，组织灌注较低，脂肪细胞内吞活性较弱。	利用脂质偶联物结合高/低密度脂蛋白 (HDL/LDL)，延长循环并实现组织重分布。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>脂质偶联</b>: Alnylam ALN-2232, Ph1, SC</li> <li>• <b>双脂质偶联</b>: Arrowhead ARO-ALK7, Ph1/2a, SC</li> </ul>
<b>肺部</b> (Lung)	黏液纤毛清除机制及表面活性液阻断渗透；肺泡巨噬细胞的快速清除。	局部雾化吸入/气管内给药	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>小分子配体</b>: <math>\alpha v\beta 6</math> 整合素配体 (Arrowhead ARO-RAGE, Ph2, 雾化吸入)</li> </ul>
<b>心脏</b> (Heart)	致密细胞外基质 (ECM)；组织暴露有限；心肌细胞内吞效率低。	TfR1介导内吞；依赖长循环策略提高组织暴露与细胞摄取。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AOC/POC</b>: TfR1偶联 (Avidity已向心肌拓展；Ionis ION826 Ph1 SC)</li> </ul>

参考资料：各公司官网，PubMed，太平洋证券整理

## 肌肉领域：AOC临床路径清晰，POC早期数据惊艳

- 小核酸药物在肌肉领域的探索，聚焦遗传性肌肉罕见病，主要为“抗体 vs 多肽”的技术路线博弈。
  - AOC，Avidity采取TfR1抗体，AOC-1044预计26Q2递交BLA；Dyne采取TfR1 Fab片段，DYNE-251已递交BLA。
  - POC，Sarepta/Arrowhead SRP-1001及SRP-1003采取avb6整合素肽偶联，临床1期SAD数据显示出优异的递送效率；穿透肽偶联尚需要更多临床数据验证。

图表11：小核酸药物靶向肌肉临床管线

药物名	公司	合作方	靶点	技术平台	递送载体	给药方式	适应症	临床阶段	备注
Del-zota (AOC-1044)	Avidity	诺华 (收购)	Exon 44	AOC	TfR1抗体	IV	杜氏肌营养不良症 (DMD44)	注册临床	26Q2递交加速上市申请，同时推进三期确认临床
Del-desiran (AOC-1001)			DMPK			IV	1型强直性肌营养不良 (DM1)	Ph3 HARBOR	2026H2数据读出，2027年递交上市申请
Del-brax (AOC-1020)			DU4			IV	面肩肱型肌营养不良症 (FSHD)	Ph3 FROTITUDE	
DYNE-101	Dyne Therapeutics		DMPK	FORCE	TfR1 Fab片段	IV	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	注册临床	2026H2完成患者招募
DYNE-251			EXON 51			IV	杜氏肌营养不良症 (DMD51)	注册临床	2026年5月递交上市申请
ARO-DUX4	Arrowhead	Sarepta	DUX4	TRiM	avb6整合素肽	IV	1型面肩肱型肌营养不良症 (FSHD1)	Ph1	1期SAD超预期，MAD 26H2数据更新
ARO-DM1			DMPK			IV	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	Ph1	
VX-670	Entrada	Vertex	DMPK	EEV	环状细胞穿透肽	IV	EEV	Ph1/2	
ENTR-601-44			EXON 44	EEV	环状细胞穿透肽	IV	EEV	Ph1/2	Ph1临床数据不及预期
FREEDOM-DM1	PepGen		DMPK	EDO	线性细胞穿透肽	IV	EDO	Ph2	

参考资料：各公司官网，太平洋证券整理

## Avidity (AOC-1044) : DMD44疗效优异, 预计26Q2递交上市申请

- 杜氏肌营养不良是 (DMD) 一种X染色体隐性遗传疾病, 以神经肌肉退行性变为特征, 在美国约有12,000名患者, 在欧盟约有16,000名患者。该病通常由抗肌萎缩蛋白基因突变引起, 该基因位于染色体Xp21.2上, 包含79个外显子和78个内含子, 目前暂无针对外显子44跳跃的杜氏肌营养不良症 (DMD44) 疗法获批上市。
- AOC-1044是由TfR1单抗、Linker以及靶向Exon-44的PMO组成, 旨在将PMO递送至骨骼肌, 通过特异性跃过外显子44, 促使患有DMD44病人产生部分功能性抗肌萎缩蛋白。
  - 注册临床EXPLORE44数据积极: 用药组显著提升Exon-44跳跃效率, 抗肌萎缩蛋白表达显著增加了25%, 抗肌萎缩蛋白水平恢复至正常水平的58%, 同时肌酸激酶 (CK) 水平显著下降, 且安全性良好。
  - AOC-1044治疗DMD44适应症已获得FDA孤儿药、快速审评以及突破性疗法认定, 预计26Q2向FDA递交上市申请。

图表12: AOC-1044的Ph1/2临床显示良好的安全性和有效性

### Efficacy and safety overview

#### Met efficacy endpoints

~40% increase in exon skipping across dose cohorts

~25% increase in dystrophin production, with up to 58% normal dystrophin recovered

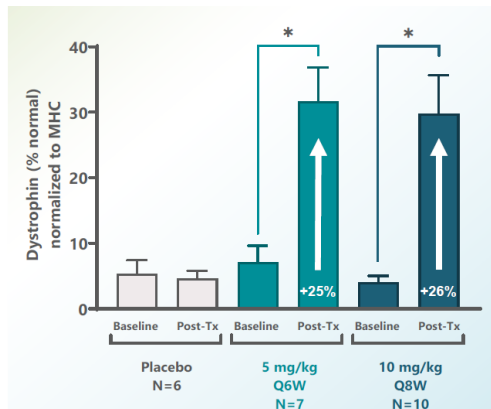
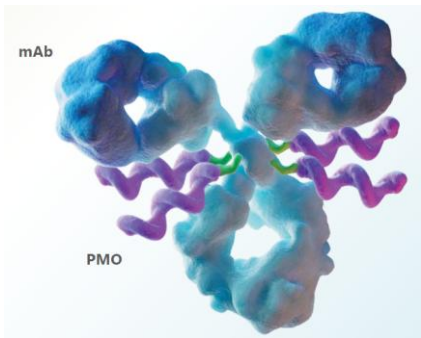
>80% reduction in CK levels, a key marker of muscle damage

Consistent, clinically meaningful improvements across functional endpoints at ~1 year

#### Favorable safety and tolerability

Most TEAEs were mild or moderate

3 participants discontinued due to hypersensitivity

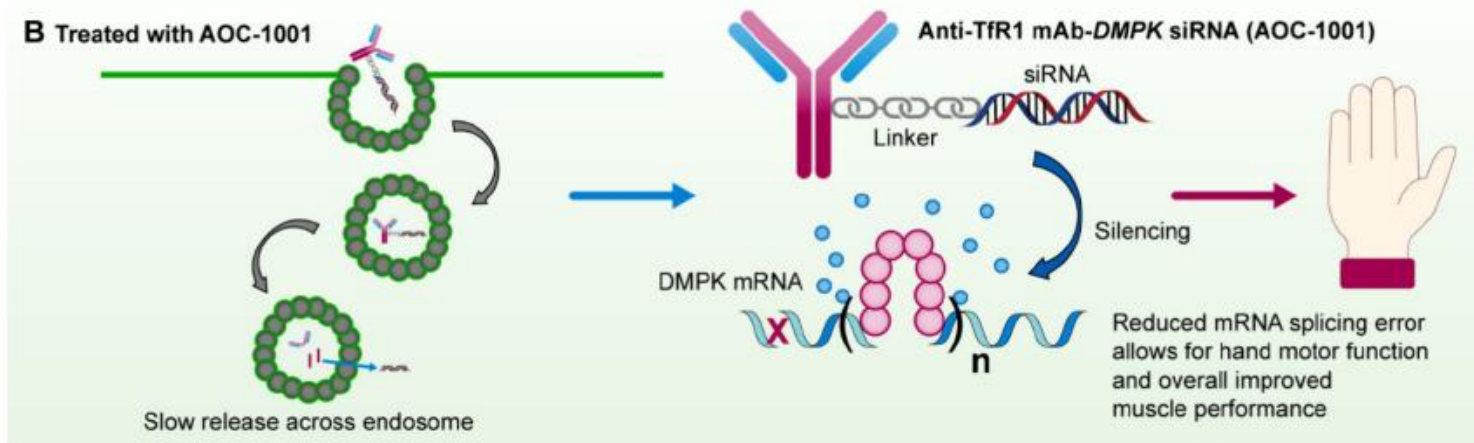


参考资料: 诺华官网, 太平洋证券整理

## Avidity (AOC-1001) : DM1进度领先, 26H2读出3期数据

- 强直性肌营养不良症1型人群 (DM1) 是一种罕见的多系统受累的遗传疾病, 肌强直是该病的典型表现之一, 其特征是手部张合困难。在DM1患者中, DMPK mRNA形成有毒的 (CUG)  $n$ 重复序列, 从而导致剪接异常, 目前暂无获批根治疗法。
- AOC-1001由TfR1单抗、Linker及DMPK siRNA组成。静脉注射给药后, AOC-1001与骨骼肌上表达的TfR1结合, 药物被内吞进入内体, siRNA释放, DMPK沉默, 进而恢复正常的剪接机制。
  - AOC-1001在1/2期临床中显示出对DM1患者良好的安全性和耐受性, 且患者肌肉中siRNA含量呈剂量依赖性增加, 促使DMPK mRNA显著。有研究推测, AOC-1001可在细胞核内发挥作用。
  - AOC-1001治疗DM1适应症已获得FDA孤儿药、快速审评以及突破性疗法认定, 3期临床HARBOR研究已完成全部159名患者入组, 预计2026H2数据读出, 2027年递交上市申请, 有望成为首个获批治疗DM1的药物。

图表13: AOC-1001的作用机制



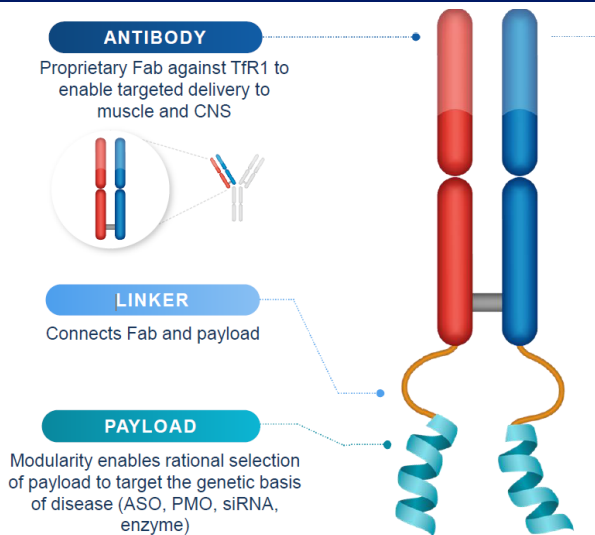
参考资料: Metabolic Stability and Targeted Delivery of Oligonucleotides: Advancing RNA Therapeutics Beyond The Liver, 太平洋证券整理

## Dyne (DYNE-251) : Fab偶联PMO, DMD51适应症申报上市

■ Dyne的FORCE平台由三部分组成：靶向TfR1的抗原结合片段（Fab）、连接子、有效载荷（寡核酸等），核心产品为：

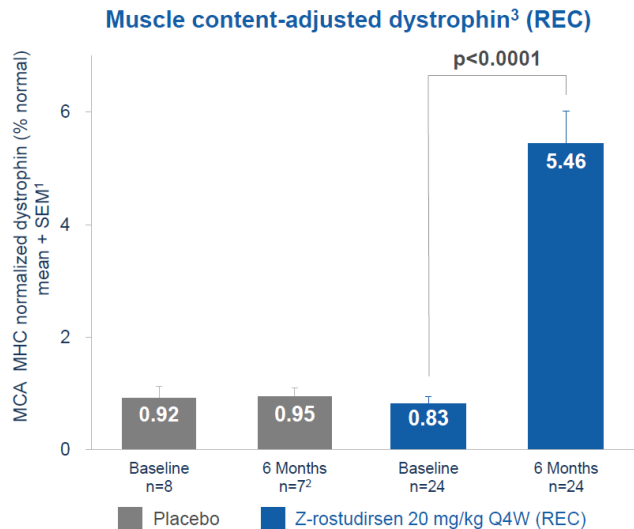
- **DYNE-101**正在进行注册临床ACHIEVE研究，适应症为1型强直性肌营养不良症（DM1）。
- **DYNE-251**正在进行注册临床DELIVER研究，适应症为DMD51，已获得FDA孤儿药、快速审评以及突破性疗法认定。
  - 2025年12月，DELIVER读出顶线数据：注册扩展队列（REC）达到主要终点，在六个月时，肌肉含量校正后的肌营养不良蛋白表达量较基线有显著变化（ $p < 0.0001$ ），其肌营养不良蛋白平均绝对表达量达到正常值的5.46%（已根据肌肉含量进行校正）。常见TEAE为发热和头痛。
  - 公司于2026年5月向FDA递交上市申请。此次申报上市是通过加速批准路径以及优先审评，如果获批，审评周期将缩短到6个月，有望于2027Q1获批上市。

图表14：FORCE平台设计



参考资料：Dyne官网，DMD51：外显子51跳跃的杜氏肌营养不良，太平洋证券整理

图表15：DYNE-251组肌营养不良蛋白显著增加至5.46%



## Sarepta (SRP-1001&1003) : 来自Arrowhead的 $\alpha v\beta 6$ 靶向肽技术

- 2024年11月，Sarepta以首付款8.25亿美金，总金额114亿美金的对价从Arrowhead获得多款产品，包括治疗FSHD的SRP-1001 (ARO-DU4)，以及治疗DM1的SRP-1003 (ARO-DM1)。
- 这两款产品基于Arrowhead的肌肉靶向技术开发，基本结构为：①靶向 $\alpha v\beta 6$ 整合素受体的多肽配体（连接于正义链的5'端）；②连接子，提高RISC装载效率；③包含一个脂质部分PK/PD调节剂（连接于正义链的3'端），该可促进递送和细胞摄取；④特异性序列。

图表16: Arrowhead的肌肉靶向递送设计



**ARO-DUX4 and ARO-DM1** leverage a unique skeletal muscle targeting platform optimized for delivery, stability, and target knockdown

ARO-DUX4/DM1 Components	Select Characteristics/Impact
<b>Targeting Ligand</b>	Peptide ligand targeting $\alpha v\beta 6$ integrin receptor; ligand is stable in plasma, improves delivery to targeted tissue and cell
<b>Linkers</b>	Improve RISC loading efficiency
<b>PK/PD modulator</b>	Improve delivery and cellular uptake
<b>RNAi Trigger</b>	Sequence specific and optimized to yield deep on-target knockdown with long duration

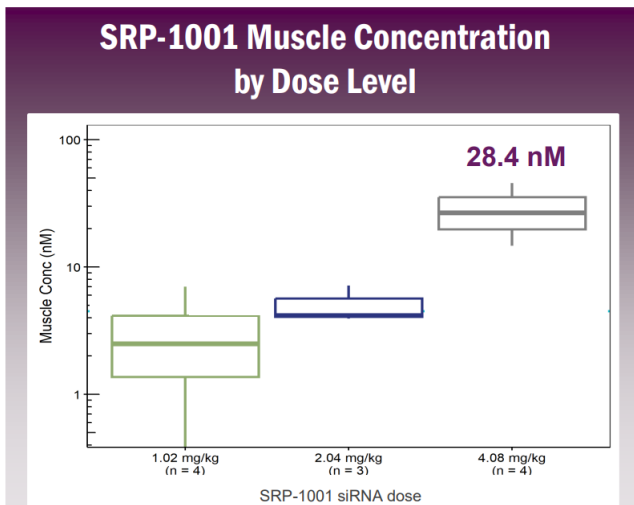
参考资料：Arrowhead官网，太平洋证券整理

## Sarepta (SRP-1001&1003) : 1期SAD数据展现优异递送效率

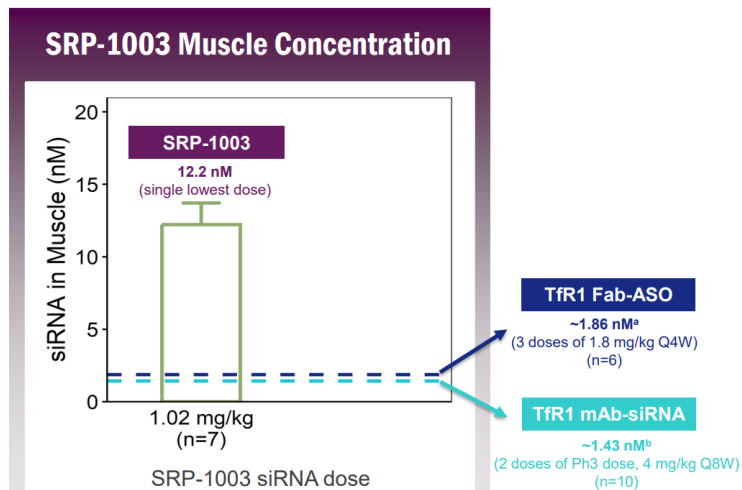
■ 2026年3月，SRP-1001 (DU4) 和SRP-1003 (DM1) 1期SAD临床数据积极，显示出优于AOC的递送效率，26H2读出MAD数据。

- SRP-1001单次给药后，肌肉中siRNA浓度是TfR1靶向产品多次给药的6倍以上：SRP-1001给药42天后肌肉siRNA浓度达28.4 nM，且无剂量限制性毒性（支持继续剂量爬坡），而TfR1-siRNA肌肉中siRNA浓度中位数仅4.5 nM。
- SRP-1003单药最低剂量给药后，肌肉siRNA浓度达12.3 nM，优于Avidity的AOC-1001 (~1.43 nM)，以及Dyne的DYNE-101 (~1.86 nM)。

图表17: SRP-1001单次给药后肌肉具有高siRNA浓度



图表18: SRP-1003 单次给药后肌肉具有高siRNA浓度



参考资料: Sarepta官网, 太平洋证券整理

## CNS赛道：聚焦阿尔兹海默症热门靶点

- CNS核心适应症为阿尔兹海默症：1) A $\beta$ 靶点：Alnylam的ALN-APP已进入临床2期阶段；2) TAU靶点：①Ionis和Biogen合作开发的Diranersen II期 CELIA 研究虽未能达到评估剂量反应的主要终点，但是基于生物标志物和疗效数据的可靠性，计划推进注册临床；②Arrowhead的ARO-MAPT通过TfR1靶向偶联实现皮下给药，26Q3末Q4初早期数据读出。③ALN-5288由Alnylam开发，目前临床由再生元主导。

图表19：小核酸药物CNS布局管线

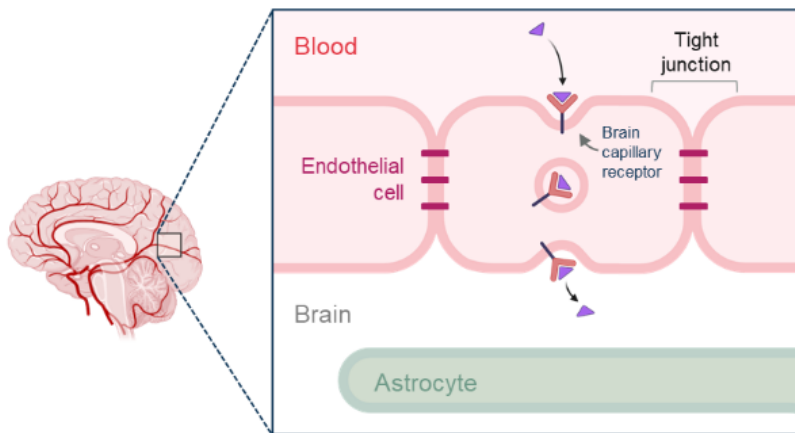
药物名	公司	合作方	靶点	递送载体	给药方式	适应症	临床阶段	备注
Salanersen	IONIS	Biogen	SMN2	Naked ASO	鞘内注射	脊髓性肌萎缩症	Ph2	
Diranersen			TAU		鞘内注射	阿尔兹海默病	Ph2	计划推进注册临床，7月读出完整数据
Tominersen		Roche	HTT		鞘内注射	亨廷顿舞蹈症	Ph2	2026 2期数据读出
RG6496			HTT SNP		鞘内注射	亨廷顿舞蹈症	Ph1	
ALN-APP	Alnylam	Owned	APP	C16-siRNA	鞘内注射	脑淀粉样血管病 (CAA)	Ph2	26H1完成患者招募
ALN-APP			APP		鞘内注射	早期阿尔兹海默病	Ph2	
ALN-HTT02		再生元	HTT		鞘内注射	亨廷顿舞蹈症	Ph1	26H2披露1期数据
ALN-5288			MAPT (Tau)		鞘内注射	阿尔兹海默病	Ph1	
ALN-SOD			SOD		鞘内注射	SOD1 型肌萎缩侧索硬化症	Ph1	
ALN-SNCA			SNCA		鞘内注射	帕金森疾病	Ph1	
ARO-MAPT	Arrowhead	Owned	MAPT (Tau)	TfR1 single-chain Fab	SC	早期阿尔兹海默病	Ph1	26Q3末Q4初数据读出
ARO-ATXN2		Sarepta	ATXN2		SC	脊髓小脑性共济失调 2	Ph1	
DNL628	Denali	Owned	MAPT	TfR1靶向	IV		Ph1	NCT0732845

参考资料：各公司官网，太平洋证券整理

## BBB是CNS核心瓶颈，物理绕过与生物跨越双路径并驱

- 中枢神经系统（CNS）治疗药物研发的最大挑战在于如何克服血脑屏障（Blood-Brain Barrier, BBB）。
- BBB严格限制物质的进出维持中枢神经系统的稳态，约98%小分子药物和几乎所有大分子药物不能进入大脑。
- 目前CNS递送路径主要包括：1) 侵入给药（鞘内、脑室、脑实质等），直接绕过BBB，诸如naked ASO, C16-siRNA；2) 生物跨越（皮下/静脉系统给药），利用内源性受体（如TfR1）诱导胞吞跨越BBB，诸如AOC、POC等。

图表20：血脑屏障（BBB）限制药物直接进入脑细胞



图表21：目前CNS主要递送路径

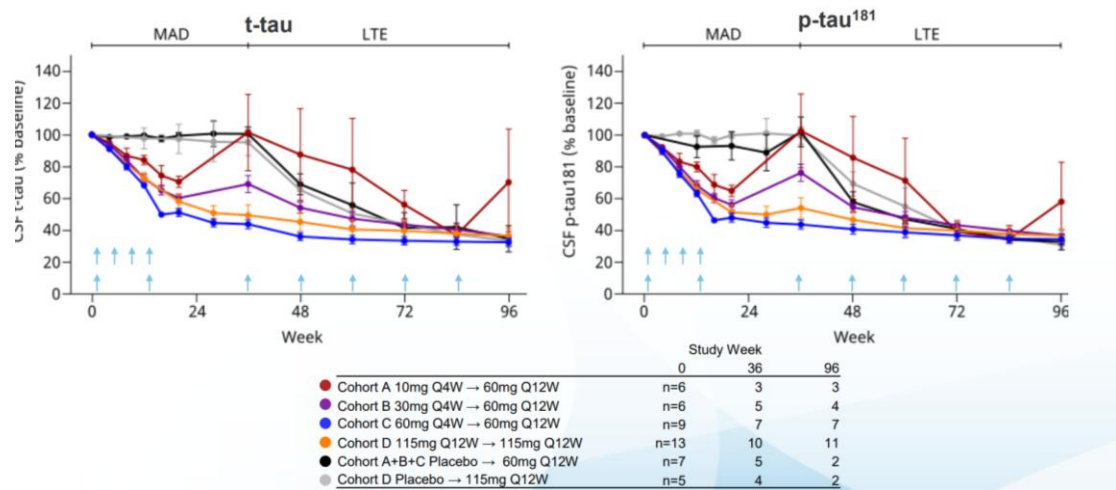
项目	物理直接绕过 (Physical Bypass)	生物跨越 (Receptor-Mediated Transcytosis)
给药方式	鞘内注射 (IT)、脑室内注射 (ICV)、脑实质植入	静脉 (IV)、皮下 (SC) 系统给药
原理	物理绕过BBB直接注入脑脊液或脑实质	利用内源性受体 (如 TfR1) 诱导胞吞跨越 BBB
典型分子	Naked ASO C16-siRNA	AOC (抗体-寡核苷酸偶联)、 POC (多肽-寡核苷酸偶联)
分布优势	脑内局部浓度高, 适用于脑部局部病变	理论上可通过血液循环实现全脑分布
主要挑战	有创操作、患者依从性、脑实质渗透深度受限	偶联物稳定性、抗体免疫原性、受体内源功能干扰
研发阶段	临床路径成熟	行业前沿, 临床数据积累中
代表产品	BIIB080、ALN-APP	ARO-MAPT

参考资料：Alnylam 2025 R&D Day, 太平洋证券整理

## IT给药：BIIB080 AD 2期结果积极，为TAU靶点研发注入信心

- **Diranersen (BIIB080)** 是Biogen于2019年从Ionis获得的一款靶向TAU蛋白的Naked ASO药物，采取鞘内给药方式。2023年公布1b期临床显示，脑脊液总tau (t-tau) 和磷酸化tau (p-tau<sup>181</sup>) 水平呈强效、剂量依赖性且持续下降趋势。
- 近期，Biogen公布了BIIB080用于治疗早期AD的II期CELIA研究重磅顶线数据。该项随机对照II期临床试验首次证实，TAU靶向治疗药物可在早期阿尔茨海默病患者体内实现强效生物标志物改善，同时带来明确认知层面临床获益。虽然研究未达到主要终点，即第76周时，临床痴呆评定量表总分 (CDR-SB) 较基线的变化，未能显示出明确的剂量反关系。但基于生物标志物和疗效数据的强劲表现，Biogen计划推进至注册开发阶段，具体临床数据将于7月12-15日的AAIC大会公布。

图表22：BIIB080 1b期临床显示，患者t-tau和p-tau<sup>181</sup>水平呈强效、剂量依赖性且持续下降

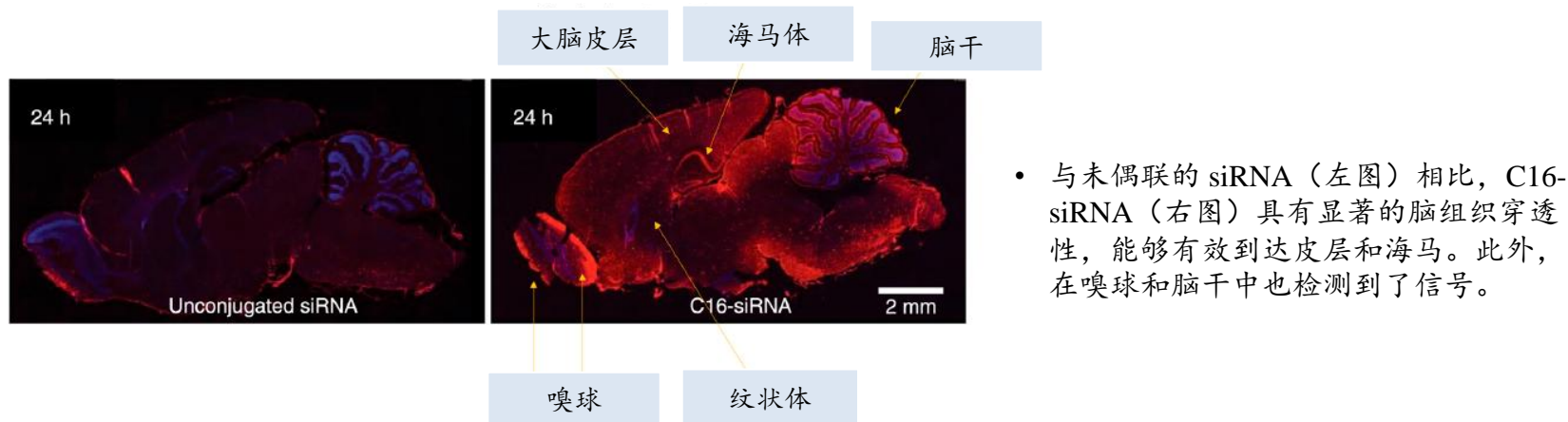


参考资料：Biogen官网，太平洋证券整理

## IT给药：C16-siRNA利用亲脂性促进脑组织渗透

- 鞘内注射（IT）虽在物理上成功绕过了血脑屏障，将药物直接注入脑脊液（CSF）中，但并未解决药物在致密组织中的扩散难题。裸露的siRNA分子注入CSF后会面临两个瓶颈：①**快速清除**：亲水性分子在脑脊液中极易随CSF的循环被快速清除，半衰期极短。②**渗透与分布不均**：由于存在时间极短且缺乏穿透细胞外基质的驱动力，药物仅能在CSF暴露量高的浅层脑区（如皮层、脊髓）实现局部蓄积，而在深层脑实质（如脑干、海马体）中的渗透与摄取水平较低。
- C16（2'-O-十六烷基）是连接于siRNA分子核糖2'位的一条亲脂性烷基链，由于采用高代谢稳定性的醚键连接，C16有望实现siRNA在整个CNS（包括深层脑区）内的广泛、均匀分布，达成长达数月的安全、强效靶基因静默。
  - **延长CSF半衰期**：C16等亲脂性基团显著增加siRNA的疏水性，使得药物更容易与脑脊液中的内源性脂质或蛋白质结合，从而降低其在CSF中的自然清除率，延长滞留时间，促进分子缓慢向深层脑实质扩散渗透。
  - **增强细胞膜亲和力**：神经元与胶质细胞的细胞膜由脂质双分子层构成，强亲脂性的C16链能够改善siRNA与细胞膜及相关膜蛋白的相互作用。这种亲和力的提升促进了细胞的主动摄取，同时亲脂链的物理特性亦有助于破坏内体囊泡，提升内体逃逸效率。

图表23：大鼠鞘内注射 C16-siRNA 后，其在各脑区的生物分布情况



参考资料：2023-Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates，太平洋证券整理

## Alnylam领跑C16-siRNA，5款CNS产品进入临床阶段

- 基于C16偶联技术，Alnylam已有5款CNS治疗的产品进入临床阶段。其中Alnylam重点推进Mivelsiran（ALN-APP）和ALN-HTT02（HTT），再生元主导ALN-SOD、ALN-5288、ALN-SNCA这三款产品。

图表24：Alnylam主要CNS管线（C16-siRNA）

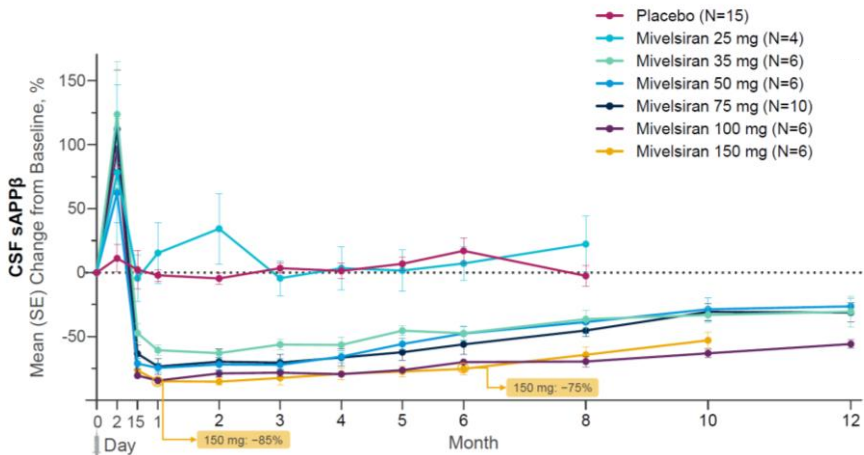
产品	临床	适应症	临床阶段	临床设计	主要终点	入组人数	首例患者入组	备注
ALN-APP	NCT06393712	脑淀粉样血管病	PHASE2	ALN-APP vs 安慰剂	新发脑叶脑微出血（CMBs）的年化发生率	200	2024/5/17	
	NCT05231785	早发性阿尔茨海默病	PHASE1	ALN-APP vs 安慰剂	安全性	60	2022/2/4	
ALN-HTT02	NCT06585449	亨廷顿病	PHASE1	ALN-HTT02 vs 安慰剂	安全性	54	2024/10/14	26H2披露1期数据
ALN-SOD	NCT06351592	SOD1基因突变肌萎缩侧索硬化症	PHASE1	ALN-SOD vs 安慰剂	安全性	42	2024/8/28	再生元主导
ALN-5288 (MAPT)	NCT07214727	阿尔茨海默病	PHASE1	ALN-5288 vs 安慰剂	安全性	50	2025/10/15	再生元主导
ALN-SNCA	NCT07216066	帕金森症	PHASE1	ALN-SNCA vs 安慰剂	安全性	46	2025/12/5	再生元主导

参考资料：Alnylam 2025 R&D Day, Clinical Trials, 太平洋证券整理

## ALN-APP: 早期临床安全性良好, 未发生ARIA-E (水肿/渗出) 事件

- 治疗AD的上市A $\beta$ 单抗药物具有高比例的ARIA-E (Edema/Effusion, 水肿/渗出) 和ARIA-H (Hemorrhage, 出血)。
- ALN-APP靶向淀粉样前体蛋白 (APP) 的mRNA, 在通过RNAi机制减少中枢神经系统内APP蛋白及其所有下游A $\beta$ 片段的产生, 以治疗早发AD和脑淀粉样血管病 (CAA)。ALN-APP在一项1期研究中展现出良好的疗效及安全性。
  - 单次注射 Mivelsiran (ALN-APP) 后, 可强效、持久地降低脑脊液中的sAPP $\beta$ 水平。
  - 接受治疗的89例患者, 没有ARIA-E事件, 以及低比例的ARIA-H。
  - 7例ARIA-H患者中, 3例本身存在ARIA-H, 4例为接受药物治疗后发生ARIA-H (2例为APOE4 纯合子携带者)。

图表25: 单次注射ALM-APP, 可强效降低脑脊液中的 sAPP $\beta$  水平



参考资料: Alnylam官网, 太平洋证券整理

图表26: ALN-APP的Ph1临床展现了良好的安全性

### No ARIA-E and low rates of ARIA-H observed

#### ARIA Rates by Treatment Group<sup>a</sup>

ARIA Measure	Part A: double-blind SAD		Part B: open-label MAD
	Placebo N=15	Mivelsiran N=38	Mivelsiran Q6M N=51
New, post-baseline ARIA-H, n (%)	1 (6.7) <sup>b</sup>	1 (2.6)	2 (3.9)
Site investigator-reported ARIA-H AE, n (%) <sup>c</sup>	1 (6.7)	2 (5.3) <sup>d</sup>	1 (2.0)

- No patients with ARIA-E
- In total, seven patients with ARIA-H
  - Three patients with stable ARIA-H, present at baseline
  - Four patients with new post-baseline ARIA-H (including two who are homozygous for APOE4)<sup>b</sup>

SAD #1: Placebo<sup>b</sup> (microhemorrhage) – Baseline ARIA missing, assumed new post baseline  
 #2: Mivelsiran 75 mg (microhemorrhage)  
 MAD #3: Mivelsiran 75 mg (superficial siderosis)  
 #4: Mivelsiran 75 mg (microhemorrhage)

- No post-baseline ARIA developed in dose cohorts above 75 mg to date

#### ARIA as Reported AEs<sup>c</sup>

- No ARIA-E AEs observed. ARIA-H AEs reported in four patients, totaling six events
- All ARIA-H AEs reported as mild or moderate in severity, and asymptomatic, and none were deemed related to treatment by investigators

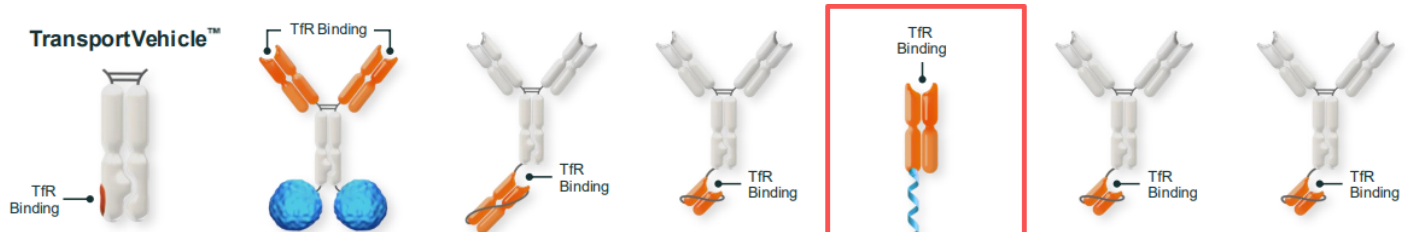
## 突破BBB新机制：TfR1受体介导的胞吞系统成为研发焦点

■ 维持大脑功能所需的外周物质依赖主动转运机制进入脑内，其中一种生理性通路即受体介导的胞吞转运（RMT）。在这一过程中，配体与构成血脑屏障的内皮细胞管腔膜上表达的特异性受体结合，促使受体-配体复合物内化进入胞内囊泡，随后经多个胞内区室转运，最终与基侧膜融合，将所载物质释放至脑实质中。靶向此类RMT受体是一种新兴策略，可以看作是生物“特洛伊木马”，用于将药物穿过BBB并进入大脑。目前多数研究聚焦于TfR1。

- 转铁蛋白受体1（TfR1）是一种II型跨膜糖蛋白，主要与细胞铁的摄取有关，由两个90kd的亚单位通过二硫键连接而成，每个亚单位可以结合一个转铁蛋白（Tf）分子。TfR1与Tf结合后，通过网格蛋白介导的内吞作用进入细胞。在酸性内体中，铁被释放，脱铁Tf-TfR1复合物循环至细胞表面，进行下一轮的转运。
- TfR1在脑微血管内皮细胞和神经元细胞表面均高度表达。研究证明，结合TfR1的抗体能够以与Tf类似的转运过程被受体内吞转运，而且抗体可以从TfR1解离而释放到脑实质。

■ 科学家开发了多种靶向TfR1的药物递送策略，包括双特异性抗体、抗体片段、多肽偶联和纳米颗粒载体。

图表27：  
TfR1靶向  
递送策略



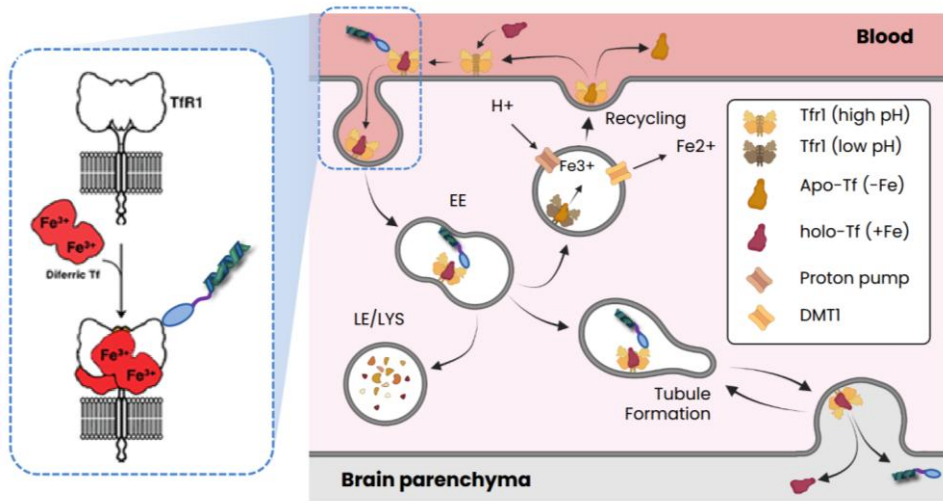
	DENALI	JCR Pharma	Roche	Aliada/Abbvie	Arrowhead	BioArctic	Alector
TfR Binding Format	Engineered into Fc	High affinity antibody fusion	Fab fusion	Single-chain variable fragment fusion	High affinity single-chain Fab	Single-chain variable fragment fusion	Single-chain variable fragment fusion
TfR Binding Domain	Apical	Apical	Apical	Protease-like	Apical	Protease-like	Apical

参考资料：PubMed，Denali官网，太平洋证券整理

## Arrowhead TRiM BBB: TfR1靶向配体偶联实现CNS皮下给药

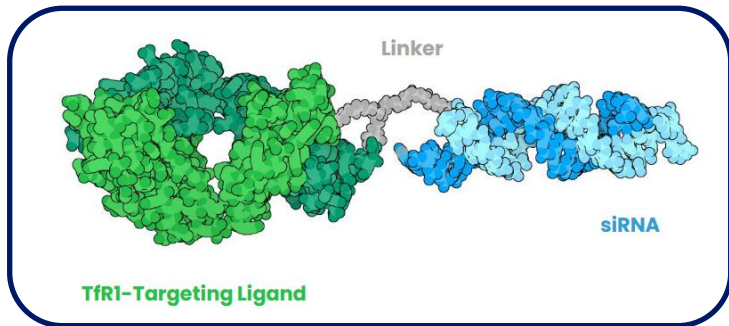
- Arrowhead 基于专有TRiM (Targeted RNAi Molecule) 平台, 开发了针对CNS的TRiM BBB递送系统, 能够将siRNA通过稳定不可逆共价键与TfR1靶向配体偶联, 依托TfR1的天然转运通路, 为CNS提供非侵入性、高效且持久的RNAi治疗方案, 可实现皮下给药方式。

图表28: TRiM BBB系统依托TfR1的天然转运通路



- TfR1在血脑屏障内皮细胞中高度富集
- Tf-TfR1复合物具备快速的内吞与循环动力学特征
- 该递送系统实现了转胞吞与内吞作用的平衡

图表29: TRiM BBB平台设计 (系统性给药)



- ☆ 皮下给药 (SC) 实现血脑屏障 (BBB) 穿透
- ☆ siRNA通过稳定的不可逆共价键与转铁蛋白受体 (TfR1) 靶向配体偶联
- ☆ 在体内循环中保持稳定

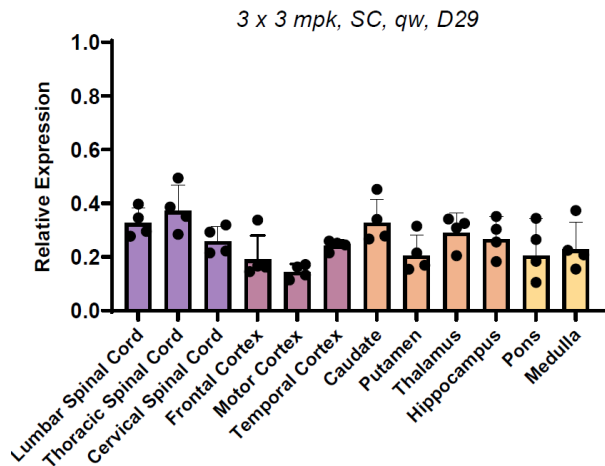
参考资料: Arrowhead官网, 太平洋证券整理

## Arrowhead (ARO-MAPT) : AD项目迎来首次临床数据释放

■ 基于TRiM BBB 递送系统, Arrowhead有两款产品进入临床开发阶段。

- **ARO-MAPT (TAU)** 是皮下给药的TfR1-siRNA。临床前研究显示, 皮下给药后, ARO-MAPT可在多个脑区敲低MAPT mRNA, 部分皮层区域MAPT mRNA敲低幅度最高可达85%, 且敲低效果可维持3个月及以上。目前, ARO-MAPT进行早期AD适应症的Ph1/2临床(安慰剂对照), 预计26Q3末Q4初读出早期Ph1/2临床数据。
- **ARO-ATXN2 (SCA2)** 进行脊髓小脑性共济失调2的Ph1临床, 该产品和Sarepta达成合作。

图表30: 非人灵长类 (NHP) 临床前研究显示, ARO-MAPT可在多个脑区敲低MAPT mRNA



参考资料: Arrowhead官网, 太平洋证券整理

图表31: ARO-MAPT治疗早期AD的Ph1/2a研究设计

### Primary Endpoint

**Safety and tolerability** of ARO-MAPT-SC

### Secondary Endpoints

**PK profile** of ARO-MAPT-SC  
  
**CSF cell count, glucose, and protein (safety)**

### Key Exploratory Endpoints

- CSF t-tau, p-tau217, p-tau 181, MTBR tau
- Plasma p-tau 217
- **Functional Testing**
  - CDR Global Score
  - ADAS-cog 13
- **Imaging**
  - Tau PET SUVR changes
  - MRI Brain volumetry

## 脂肪/肺部/心脏：高潜力组织，26H2两款肥胖产品披露早期数据

■ 脂肪、肺部、心脏三大高潜力靶组织，技术路径呈现多元化，目前多数管线处于早期临床阶段，其中两款脂肪靶向产品ALN-2232和ARO-ALK7将于26H2读出早期临床数据。

- Alnylam采用AdipoLigand1脂肪靶向技术开发的ALN-2232（肥胖，Ph1）；
- Arrowhead依托TRiM平台布局ARO-ALK7（肥胖，Ph1）；
- ARO-RAGE（炎症性肺病/哮喘，Ph2）及ARO-MMP7（特发性肺纤维化，Ph1）；
- Ionis/阿斯利康基于TfR1受体靶向技术开发ION826（扩张型心肌病，Ph1）。

图表32：小核酸药物在脂肪/肺部/心脏等领域布局

药物名	公司	合作方	靶点	靶组织	技术平台	递送载体	给药方式	适应症	临床阶段	催化剂
ALN-2232	Alnylam	Owned	ACVR1C (ALK7)	脂肪	/	AdipoLigand 1	SC	肥胖&体重管理	Ph1	26H2数据读出
ARO-ALK7	Arrowhead	Owned	ALK7	脂肪	TRiM	双脂质偶联物	SC	肥胖	Ph1	26H2数据更新
ARO-RAGE	Arrowhead	Owned	RAGE	肺部	TRiM	$\alpha$ v $\beta$ 6整合素小分子配体	雾化吸入	炎症性肺病；过敏原诱发的轻度哮喘	Ph2	
ARO-MMP7	Arrowhead	Sarepta	MMP7	肺部	TRiM	$\alpha$ v $\beta$ 6整合素小分子	雾化吸入	特发性肺纤维化	Ph1	
ION826	IONIS	AstraZeneca	PLN	心脏	LICA	TfR1 Targeting	SC	PLN R14del突变导致的扩张型心肌病	Ph1	2027数据读出

参考资料：各公司官网，太平洋证券整理

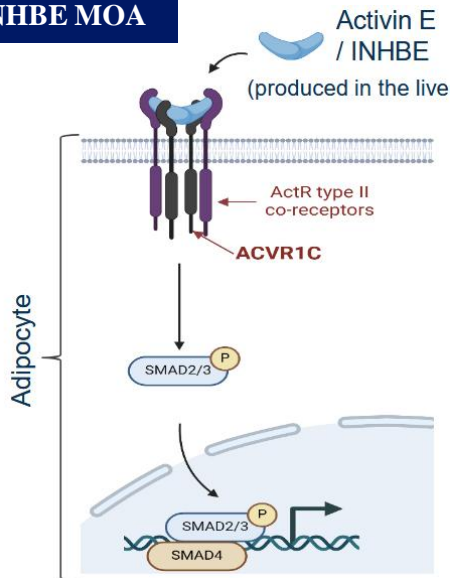
## Alnylam (ALN-2232) : 协同GLP-1的增肌减脂潜力

■ 针对脂肪组织递送，Alnylam开发了偶联物AdipoLigand 1，可实现皮下注射给药。首款产品ALN-2232 (ACVR1C) 已进入临床1期，预计2026H2披露1期临床数据。



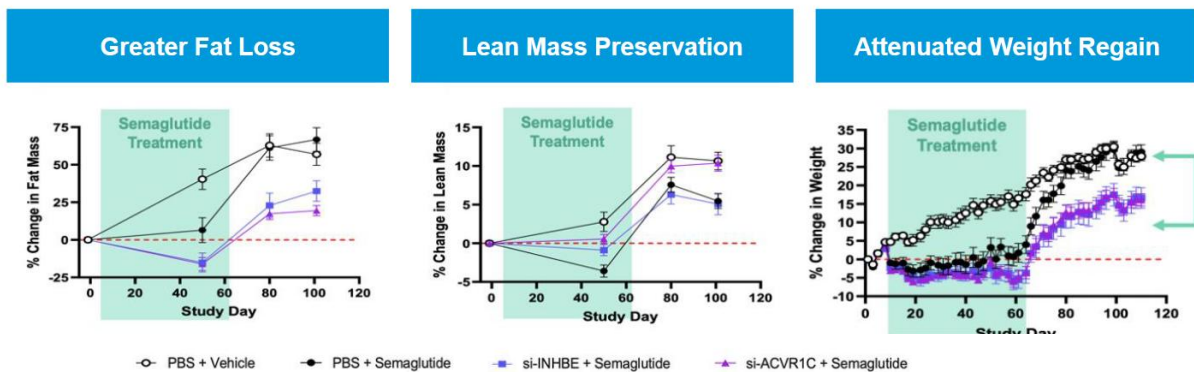
- ▶ 肝脏合成并分泌Activin E (由INHBE基因编码)，Activin E作为配体，与脂肪细胞膜上的ACVR1C (ALK7, 激活素受体样激酶7) 受体结合，激活下游SMAD2/3信号通路，进而促进脂肪堆积。
- ▶ 小鼠模型显示，无论INHBE siRNA (肝脏内)，还是ACVR1C siRNA (脂肪细胞)，与低剂量司美格鲁肽联合使用时，均能够实现更高比例的脂肪减少和瘦体重的保留。

图表33: Activin E/INHBE MOA



图表34: 小鼠模型显示，长效siRNA与低剂量司美格鲁肽联用可实现高质量减重

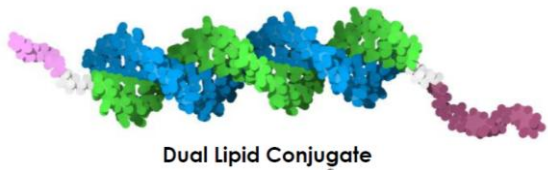
### Combining Long-acting siRNAs with Low Dose Semaglutide Gives Greater Fat Loss, Lean Mass Preservation and Attenuated Weight Regain



参考资料: Alnylam 2025 R&D Day, N=9/group HFD Mice, 太平洋证券整理

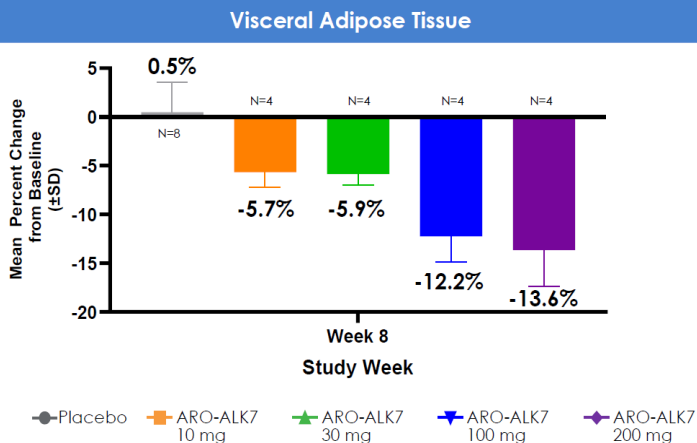
## Arrowhead (ARO-ALK7)：双脂质偶联，展现内脏减脂优势

■ ARO-ALK7是Arrowhead首款进入临床阶段的脂肪靶向产品，采取双脂质偶联技术，其中脂质连接到正义链的3'端和5'端。

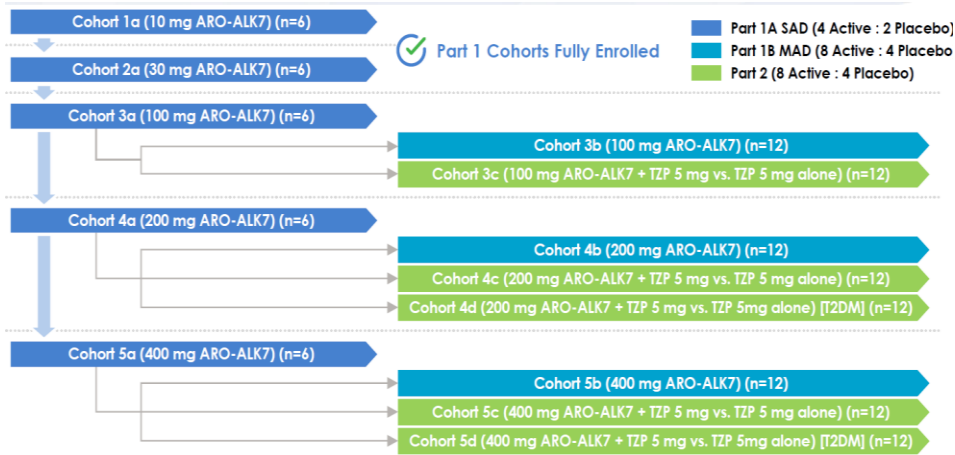


- 1期临床研究显示：1) ARO-ALK7对ALK7 mRNA沉默显示出剂量依赖性特征；2) ARO-ALK7单次给药后，受试者内脏脂肪可快速呈剂量依赖性减少，经安慰剂校正后的最大降幅可达14.1%。
- ARO-ALK7正在进行肥胖患者的I/IIa期临床试验，2026年有望持续数据读出。此外，Arrowhead另一款针对肥胖适应症的产品ARO-INHBE也在积极推进临床，ARO-INHBE是GalNAc-siRNA，沉默肝脏中靶基因同时，也影响脂肪组织中的脂肪储存。

图表35：ARO-ALK7的1期临床早期结果积极



图表36：ARO-ALK7的Ph1/2a临床AROALK7-1001研究设计



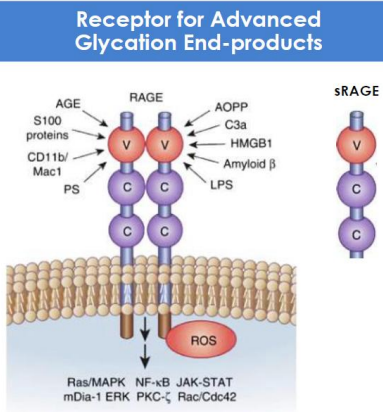
MAD = Multiple Ascending Dose; SAD = Single Ascending Dose; T2DM = Type 2 Diabetes Mellitus; TZP = Tirzepatide

参考资料：Arrowhead 2024 Summer Series, 2026-ARO-INHBE and ARO-ALK7 Interim Phase 1/2a Clinical Data, 太平洋证券整理

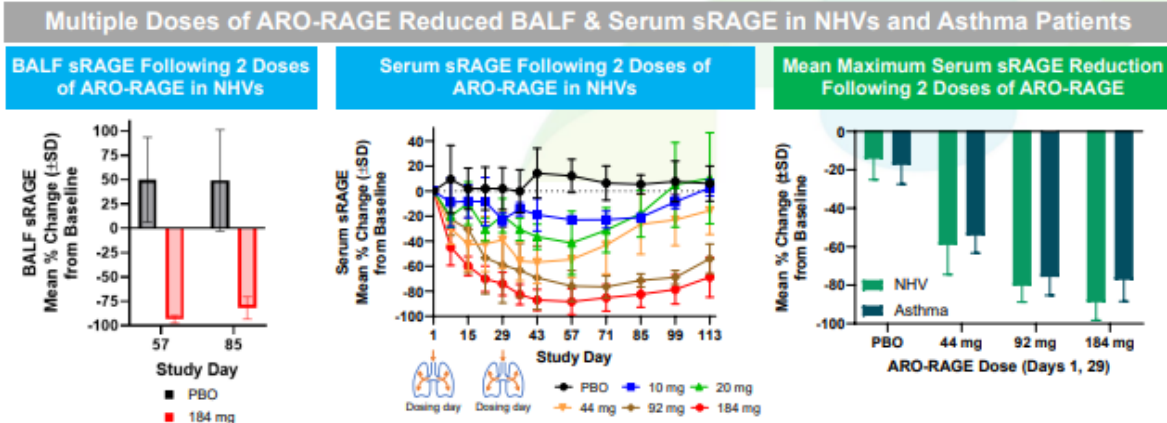
## 肺部靶向探索：ARO-RAGE雾化吸入递送，哮喘 Ph2推进

- Arrowhead利用TRiM平台将siRNA递送至肺上皮细胞：①领先产品ARO-RAGE正在进行过敏原诱发的轻度哮喘的2期临床（NCT07241546）；②ARO-MMP7正在进行特发性肺纤维化的1期临床，并且与SAREPTA达成合作。
- ARO-RAGE由siRNA（特异性靶向RAGE mRNA）和小分子（特异性靶向肺上皮细胞表达的整合素 $\alpha\beta6$ ）偶联。
  - RAGE（receptor for advanced glycation end products）处于2型炎症通路的上游，参与哮喘和多种炎症性疾病的发病机制，在肺上皮细胞中大量表达。ARO-RAGE旨在沉默RAGE基因，减少肺上皮细胞上RAGE蛋白的表达量，通过影响RAGE依赖性炎症通路，改善哮喘患者的病情。
  - 2024年5月，Arrowhead披露的Ph1/2临床数据显示，在健康志愿者和轻度至中度哮喘患者中，ARO-RAGE可实现深度且持续的基因敲低，疗效持续时间长，支持每两个月给药一次，并且具有良好的安全性和耐受性。

图表37: RAGE通路的作用机制



图表38: Ph1/2显示，在健康志愿者（NHV）和轻中度哮喘患者中，ARO-RAGE可剂量依赖性地降低支气管肺泡灌洗液（BALF）和血清中可溶性RAGE（sRAGE）的浓度



Data cut 05 Apr 2024 from an ongoing study.

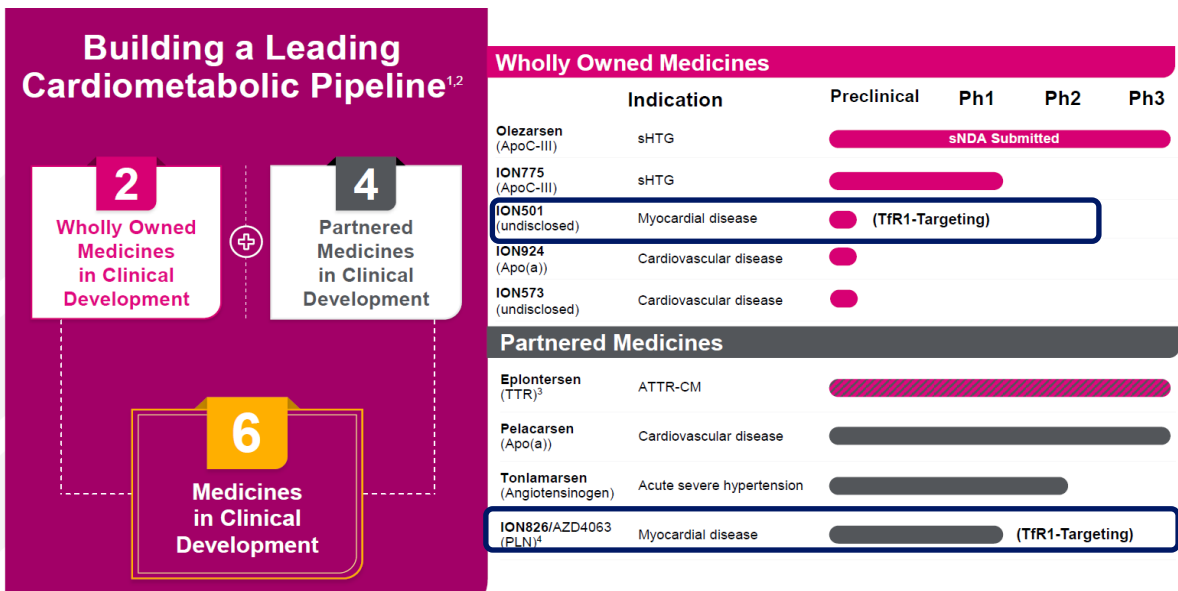
参考资料：2024-A First-in-Human Study of ARO-RAGE, a Novel Inhaled RNA-Interference Therapy for Asthma, 太平洋证券整理

## 心脏靶向起步：ION826（PLN siRNA）攻坚遗传性扩张型心肌病

■ 针对心脏，Ionis重点推进两款TfR1偶联产品，分别为ION826（PLN siRNA）和ION501。

- ION826/AZD4063由Ionis和阿斯利康共同开发，目前已经入临床1期研阶段，评估 AZD4063在单次和多次皮下给药后对患有磷蛋白（PLN）R14del 扩张型心肌病的受试者的安全性、耐受性和药代动力学。该研究计划入组31例患者，主要临床终点为安全性，2025年12月首例患者入组，预计2027年数据读出。
- ION501预计2026年进入临床阶段。

图表39：Ionis重点推进两款TfR1靶向产品探索心脏靶向



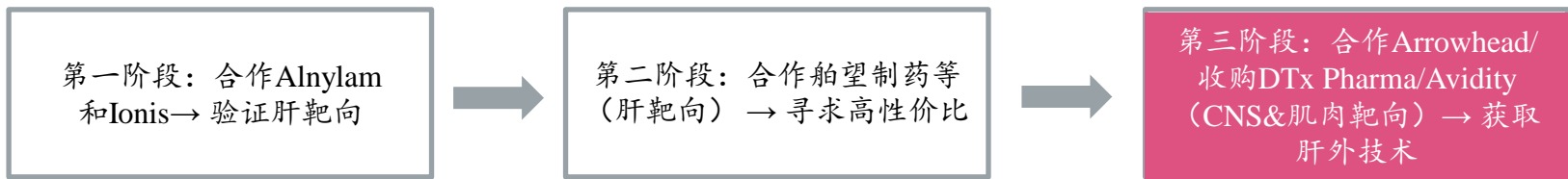
参考资料：Ionis 2025 R&D Day，太平洋证券整理

## 目录

- 跨越肝靶向：肝外递送驱动小核酸迈入慢病蓝海与价值跃迁
- 寻找下一个GalNAc：三大主流肝外递送技术解析
- 赛道深耕：核心肝外组织的临床布局和竞争图谱
- 平台铸就价值，26H2进入密集的催化剂兑现期
- 风险提示

## 定价权博弈：率先实现概念验证，获取高技术溢价与MA&BD机会

- 在肝脏靶向领域已成竞争红海（主要拼临床推进速度）的背景下，肝外靶向的策略在于率先实现概念验证，率先在CNS（中枢神经系统）、肌肉等肝外组织实现突破的企业，将享受到极高的技术溢价。
- 企业通常通过被跨国大型药企高溢价收购或进行BD合作来兑现商业价值。例如，诺华斥资120亿美元收购了肌肉靶向AOC领域的领先企业Avidity；Arrowhead的CNS管线同样享受了显著的技术溢价。



交易时间	转让方	类型	药物/靶点	机制	靶向组织	首付款 (亿美元)	总金额 (亿美元)
2025/10/26	Avidity	MA	Del-desiran (DMPK), Del-brax (DUX4), Del-zota (Exon44) 等	AOC	肌肉	\$120亿收购, 溢价46%	
2025/9/2	Arrowhead	BD	ARO-SNCA ( $\alpha$ -synuclein)	TfR1-siRNA	CNS	2.00	22.00
2023/7/17	DTx Pharma	MA	DTx-1252 (PMP22) 等	脂肪酸-siRNA	CNS	\$10亿收购	
2025/9/3	船望制药	BD	BW-00112 (ANGPTL3) 等	GalNAc-siRNA	肝脏	1.60	53.60
2024/1/7	船望制药	BD	BW-02/05/00163 (AGT)	GalNAc-siRNA	肝脏	1.85	41.65
2019/11/24	The Medicines	MA	英克西兰 (PCSK9)	GalNAc-siRNA	肝脏	\$97亿收购, 溢价24%	
2017/1/6	Ionis	BD	Olezarsen (APOC3), Pelacarsen (Lp(a))	GalNAc-ASO	肝脏	1.75	17.05

参考资料：医药魔方，诺华官网，太平洋证券整理

# 重金买平台

**图表40：小核酸肝外递送相关交易**

交易时间	交易类型	买方/受让方	卖方/转让方	首付款	交易总额	核心技术平台/合作项目	靶向组织
2026/5/6	BD	GSK	时安生物	未披露	10.05亿美元	SA030 (ALK7 靶向 siRNA)	腹部脂肪 (减重、代谢与血管风险)
2026/2/2	BD	罗氏	圣因生物	2亿美元	15亿美元	LEAD (组织选择性配体与增强子辅助递送)	脂肪组织、骨骼肌、巨噬细胞
2026/1/13	MA	中国生物制药	赫吉亚生物	/	12亿元人民币	MVIP肝内平台&肝外多组织精准递送平台	CNS、脂肪组织、心脑血管、肝脏
2026/1/1	BD	拜耳	Soufflé	未披露	未披露	细胞选择性心脏靶向siRNA递送平台	心肌细胞 (心脏)
2025/11/8	BD	礼来	圣因生物	未披露	12亿美元	LEAD平台 (开发代谢性疾病 RNAi 疗法)	脂肪组织、骨骼肌、巨噬细胞
2025/10/26	MA	诺华	Avidity	/	120亿美元	AOC (抗体-寡核苷酸偶联) 平台	骨骼肌、心肌、CNS
2025/9/2	BD	诺华	Arrowhead	2亿美元	22亿美元	TRiM平台 (ARO-SNCA)	CNS
2025/4/6	BD	GSK	ABL Bio	7710万美元	21.5亿美元	Grabody-B平台 (穿透血脑屏障递送平台)	CNS
2025/1/7	BD	赛诺菲	Alloy	2750万美元	4.27亿美元	AntiClastic 反义核酸递送平台	CNS /跨越血脑屏障 (BBB)
2024/11/26	BD	Sarepta	Arrowhead	8.25亿美元	113.75亿美元	TRiM (ARO-DM1等7款siRNA)	CNS、肌肉
2024/9/1	BD	诺和诺德	NanoVation	未披露	6亿美元	长循环脂质纳米颗粒 (LNP) 递送技术	心脏代谢组织及其他肝外器官
2023/11/28	BD	BMS	Avidity	1亿美元	23亿美元	AOC平台 (多达5个心血管靶点)	心肌细胞 (心脏)
2023/7/17	MA	诺华	DTx Pharma	/	10亿美元	FALCON脂肪酸偶联递送平台	CNS、肌肉
2022/1/10	BD	Acadia	Stoke	0.6亿美元	9.67亿美元	TANGO平台 (治疗MECP2、SYNGAP1)	CNS
2021/7/29	BD	Alnylam	PeptiDream	未披露	22亿美元	大环肽	多组织 (肝外)

参考资料：医药魔方，太平洋证券整理

## 2026催化剂（一）：密切关注领先递送平台关键数据读出

- Alnylam关注TTR业务线销售放量、CNS靶向ALN-HTT02及脂肪靶向ALN-2232的数据读出；Arrowhead在26H2迎来肝脏、脂肪、CNS以及双靶点技术验证，5项核心资产数据读出；Sarepta两款肌肉靶向产品26H2披露MAD数据。

图表41：2026主要催化剂（一）

公司	药物名	合作方	靶点	适应症	临床阶段	催化剂
Alnylam	Vutrisiran	/	TTR	hATTR-PN & ATTR-CM	上市	2026年TTR业务线44-47亿美金指引
	ALN-2232	/	ACVR1C (ALK7)	肥胖&体重管理	Ph1	26H2 披露1期数据
	ALN-HTT02	再生元	HTT	亨廷顿舞蹈症	Ph1	26H2 披露1期数据
	ALN-6400	/	PLG	遗传性出血性毛细血管网扩张症	Ph2	26H2 数据读出
Arrowhead	Plozasiran	赛诺菲	APOC3	家族性乳糜微粒血症综合征	上市	2026销售放量
				重度高甘油三酯血症	Ph3	26Q3 数据读出
	ARO-DIMER-PA	/	PCSK9 /APOC3	混合型血脂异常	Ph1	26Q3 数据读出
	ARO-INHBE	/	INHBE	肥胖	Ph1	26H2 数据更新
	ARO-ALK7	/	ALK7	肥胖	Ph1	26H2 数据更新
ARO-MAPT	/	MAPT (Tau)	早期阿尔茨海默病	Ph1	26Q3末Q4初早期数据读出	
SAREPTA	SRP-1001	Arrowhead	DUX4	1型面肩胛肌营养不良症	Ph1/2	26H2披露MAD队列数据
	SRP-1003		DMPK	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	Ph1/2	26H2披露MAD队列数据
再生元	Cemdisiran	Alnylam	C5	全身型重症肌无力 (gMG)	NDA	26Q4预计上市
				阵发性睡眠性血红蛋白尿症	Ph3	26Q4读出3期临床研究结果
				地图状萎缩 (GA)	Ph3	26Q4读出3期中期数据
阿斯利康	ALXN2030	Alexion	C3	肾移植后抗体介导的排斥反应	Ph2	26H2数据读出并重点推进

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

## 2026催化剂（二）：AOC上市申报在即，POC期待更多数据更新

- AOC领域，AOC-1044预计26Q2递交BLA，DYNE-251已递交BLA；领先企业26H2持续更新临床数据。
- POC领域，PepGen和Entrada罕见肌肉疾病有数据读出。

图表42：2026主要催化剂（二）

公司	药物名	合作方	靶点	适应症	临床阶段	催化剂
Avidity	Del-desiran (AOC-1001)	诺华 (收购)	DMPK	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	Ph3	26H2披露3期研究数据
	Del-zota (AOC-1044)	诺华 (收购)	Exon 44	杜氏肌营养不良症 (DMD)	Ph3	2026H1向FDA递交上市申请
	Del-brax (AOC-1020)	诺华 (收购)	DUX4	面肩胛型肌营养不良症 (FSHD)	Ph3	2026Q2读出biomarker队列数据
Dyne	DYNE-251	/	EXON 51	杜氏肌营养不良症 (DMD)	注册临床	2026年5月递交上市申请， 2027Q1预期上市
	DYNE-101	/	DMPK	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	注册临床	2026H2完成患者招募
PepGen	PGN-EDODM1	/	DMPK	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	Ph2	26H2报告FREEDOM2 10 mg/kg 队列临床数据
Entrada	VX-670	Vertex	DMPK	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	Ph1/2	26H2读出Ph1/2期MAD临床研究
	ENTR-601-44		EXON 44	杜氏肌营养不良症 (DMD)	Ph1/2	2026年底前数据读出
Silence	Zerlasiran		LP(a)	Lp(a)升高合并ASCVD患者	Ph2	2026数据读出
	SLN312	阿斯利康	ANGPTL3	血脂异常	Ph1	2026在EAS上披露1期临床数据

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

## 2026催化剂（三）：多款重磅ASO药物步入上市监管审批窗口

- Ionis三款产品有望获批上市，治疗严重高甘油三酯症Olezarsen（APOC3）、治疗亚历山大病Zilganersen，HBV药物Bepirovirsen。
- Ionis与诺华合作的LP(a)-ASO药物Pelacarsen的Ph3临床HORIZON研究预计26H2数据读出。

图表43：2026主要催化剂（三）

公司	药物名	合作方	靶点	适应症	临床阶段	催化剂
IONIS	Olezarsen	/	APOC3	严重高甘油三酯血症	NDA	PDUFA 2026.06.30
	Zilganersen	/	GFAP	Alexander Disease亚历山大病	BLA	PDUFA 2026.09.22
	Bepirovirsen	GSK	乙肝病毒	HBV	NDA	PDUFA 2026.10.26
	Eplontersen	阿斯利康	TTR	转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病	Ph3	2026 3期数据读出并递交上市申请
	Pelacarsen	诺华	LP(a)	Lp(a)升高合并ASCVD患者	Ph3	26H2 3期数据读出并递交上市申请
	Ulefnersen	Otsuka	FUS	FUS基因突变引起的ALS	Ph3	2026 3期数据读出
	Sefaxersen	罗氏	补体Factor B	IgAN	Ph3	2026 3期数据读出
	Diranersen	Biogen	TAU	阿尔茨海默病	Ph2	7月学术大会读出2期完整数据，推进3期临床
	Tominersen	罗氏	HTT	亨廷顿舞蹈症	Ph2	2026 2期数据读出
诺华	NIO752	/	TAU	早期AD&进行性核上性麻痹	Ph1/2	2026启动3期临床研究

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

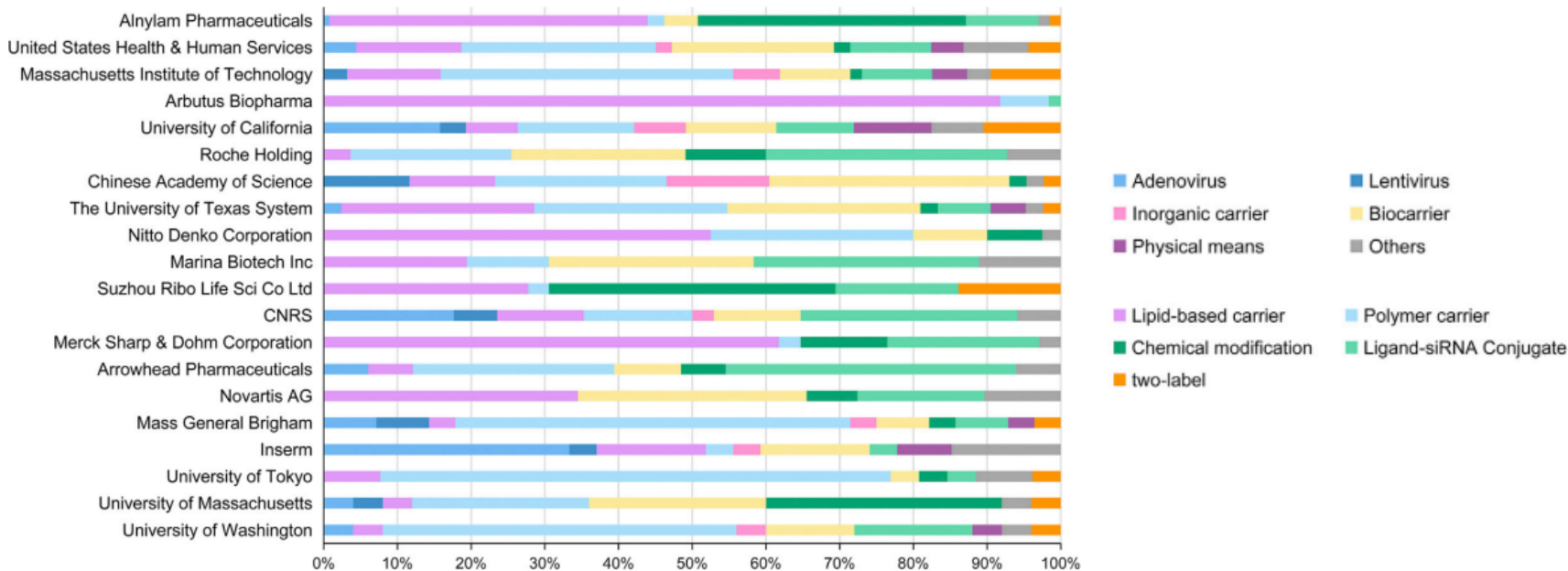
## 风险提示

- **研发进展不及预期风险：**小核酸药物研发技术复杂，存在临床试验结果不及预期、研发进度延迟或无法获得监管批准的风险。同时，小核酸药物在递送效率、长期安全性及疗效等方面仍存在不确定性，相关技术平台若未能持续优化，可能对产品研发及商业化产生不利影响。
- **行业竞争与技术迭代风险：**小核酸药物领域竞争激烈，技术迭代迅速。若相关企业在技术路线选择、新型递送平台开发、靶点序列布局或专利保护策略上落后于行业领先者，可能对其长期竞争力产生不利影响。
- **政策与宏观环境风险：**医药行业受监管政策影响较大，若审评审批、医保支付或国际政治经济环境发生变化，均可能对小核酸药物的研发周期、上市路径及商业化预期带来不确定性。

## 附录（一）：当前小核酸专利主要由海外公司及研发机构掌握

- 《Delivery of therapeutic small interfering RNA: The current patent-based landscape》统计了2000/01/01-2020/12/31间发表的与siRNA递送技术相关的发明专利，拥有专利族数量最多的公司为Alnylam、Arbutus、罗氏。
- 技术分布方面，Arbutus专注于LNP（92%专利与此相关），配体-siRNA偶联物方面，Arrowhead、Roche和Marina相关布局占比均超过30%，Alnylam、瑞博生物和麻省大学的专利中广泛包括了化学修饰技术。

图43：拥有siRNA递送专利族数量排名前20位的专利权人及技术分布



参考资料：Molecular Therapy: Nucleic Acids Vol. 29 September 2022，太平洋证券整理

## 附录（二）：化学修饰专利主要由Ionis掌握

- 小核酸领域的化学修饰技术大多数源自ASO，化学修饰专利主要掌握在Ionis手中。
- Ionis曾经诉讼Alnylam侵犯其某些化学修饰专利，后两家公司达成和解及合作——Alnylam获得Ionis化学修饰相关专利，并且与Ionis交换专利许可（诸如GalNAc专利），双方互利互惠。

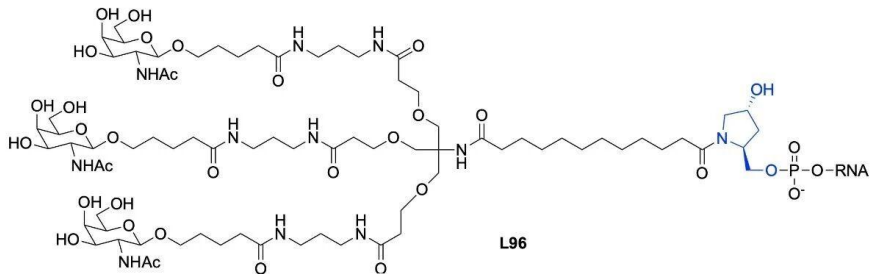
图44：小核酸化学修饰专利

修饰类型	代表技术	核心专利权人	保护范围	预计到期时间
磷酸酯修饰	硫代磷酸酯 (PS)	Ionis	PS修饰本身风险小，风险在于siRNA上特定的修饰位置、数量和手性组合，即结构基序	早期基础专利已过期
	5'-(E)-乙烯基膦酸酯	Ionis	涵盖5'修饰核苷的结构通式，范围宽泛	2031年
核糖修饰	2'-F, 2'-OMe等早期修饰	Ionis	包含至少两种不同2'-修饰（如2'-F和2'-OMe）的寡核苷酸	多数已过期（基础专利申请于1990年代）
	LNA	Ionis	LNA单体结构、合成方法及其在寡核苷酸（如siRNA）中的应用	2027年
	(S)-cEt-BNA	Ionis	(S)-cEt单体本身、由其修饰的寡核苷酸及其制备方法	2027年
碱基修饰	假尿苷(P)等天然衍生修饰	Alnylam等	风险主要不在于修饰分子本身，而在于其在RNA上的特定应用方式，如包含特定非天然碱基的双链寡核苷酸	/

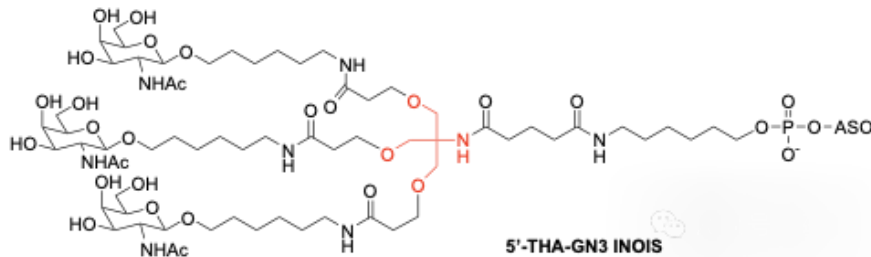
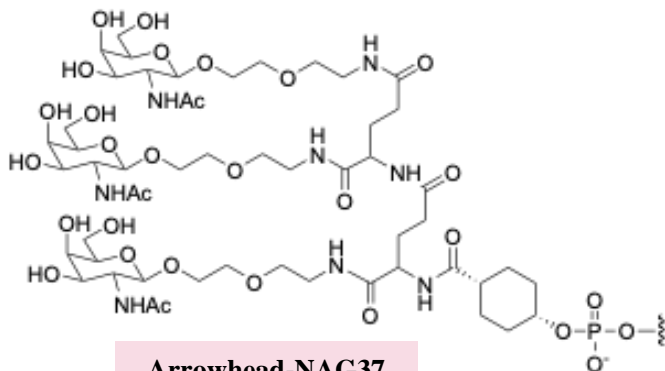
参考资料：TipLap，智慧芽，IP知多少，太平洋证券整理

## 附录（三）：主要GalNAc结构

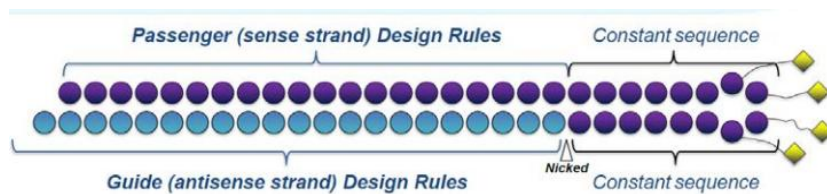
图45：主要GalNAc结构



Alnylam-L96



Ionis-5'THA-GN3



Dicerna-GalXC

参考资料：Biologic CMC，药蛋，肽研社，IP知多少，专利漫谈，Arrowhead官网，太平洋证券整理

## 投资评级说明

### 1、行业评级

看好：预计未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上；

中性：预计未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间；

看淡：预计未来6个月内，行业整体回报低于沪深300指数5%以下。

### 2、公司评级

买入：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在15%以上；

增持：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于5%与15%之间；

持有：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-5%与5%之间；

减持：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅低于-15%以下。

## 太平洋证券股份有限公司

云南省昆明市盘龙区北京路926号同德广场写字楼31楼



投诉电话：95397

投诉邮箱：kefu@tpyzq.com

## 免责声明

太平洋证券股份有限公司（以下简称“我公司”或“太平洋证券”）具备中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本报告仅向与太平洋证券签署服务协议的签约客户发布，为太平洋证券签约客户的专属研究产品，若您并非太平洋证券签约客户，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息；太平洋证券不会因接收人收到、阅读或关注媒体推送本报告中的内容而视其为太平洋证券的客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何机构和个人的投资建议，投资者应自主作出投资决策并自行承担投资风险，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。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。