

创新药研发专题系列

小核酸药物：从上游解决疾病

强于大市（维持）

行情走势图



- **小核酸药物相比现有疗法优势显著。**小核酸药物相比现有的小分子和抗体药物具有靶点筛选快、研发成功率高、不易产生耐药性、更广治疗领域和长效性等优点，具有较大发展潜力。从数据来看，目前小核酸药物已在临床中初步展现出治愈疾病、替代现有疗法和填补空白适应症的能力，相继出现 Leqvio 和 Spinraza 等重磅品种。未来伴随技术持续进步，小核酸药物有望成为继小分子和抗体之后具有颠覆性的新主流疗法。
- **市场潜力巨大，但发展仍处于早期阶段。**由于小核酸药物有望涵盖更丰富的适应症，因此其潜在市场规模十分广阔，预计到 2025 年全球小核酸药物销售额将突破 100 亿美元。截至目前，全球已有 14 款小核酸药物上市，此外还有 279 款药物在研，其中 60% 仍处于临床前阶段。而我国由于起步较晚，因此目前仅 16 款产品进入临床，与全球相比差距较大，其中由中国团队自主开发、进入 II 期的产品数更少。考虑到我国患者需求较大，因此随着研发推进，我国小核酸行业仍有较大发展空间。
- **技术难关有待进一步突破。**虽然在研小核酸数量较多，但多数药物的靶器官集中于肝脏或局部给药，主要是由于其他组织的特异性递送系统仍有待进一步开发。目前全球小核酸药物平均每年获批约 2 款，占 FDA 批准药物总数的 5% 左右，其处境类似 20 年前的抗体药物。与单抗类似，小核酸药物也属于技术驱动型行业，参考 Alynham 从 I 期到 III 期接近 60% 的成功率，我们认为，一旦技术难关被攻破，小核酸药物潜力将有望被全面激发，行业迎来快速发展期。
- **投资建议：**小核酸药物已在临床上展现显著治疗潜力，市场具有较大发展空间以及较高壁垒，在赛道中我们建议关注以下几类企业：**1）拥有自主技术平台的企业。**小核酸药物的设计仅需靶标 mRNA 序列，且不需要大规模药物筛选，因此早期药物序列设计壁垒相对较低，其核心壁垒在于化学修饰和递送系统的自主专利平台建设，保障公司的持续造血能力，形成先发优势，例如瑞博生物、圣诺生物、彭济凯丰等；**2）产品已进入临床后期的企业。**与其他成熟技术不同，全球小核酸药物目前多数仍处于早期临床阶段，因此虽然很多企业已初步形成自主平台，但其功能性尚未得到验证。鉴于我国小核酸行业还在早期技术积累和专利平台建立阶段，因此如果企业已有较强临床数据验证其平台能力，能够确保其行业领先地位，形成技术护城河。**3）具备原料药生产和研发服务能力的企业。**小核酸原料药生产需符合 GMP 要求，在工艺开发、放大和质量控制上存在较高壁垒，国内有能力生产原料药及提供开发生产服务的企业目前较为稀缺，而伴随国内小核酸药物研发进入快速发展期，上下游产业链有望迎来爆发，建议关注相关企业，包括凯莱英、上海兆维、广州锐博和吉玛基因等。
- **风险提示：**1）研发失败风险；2）被新技术取代风险；3）竞争加剧风险；4）政策风险。

正文目录

一、作用于蛋白质上游的创新机制药物	5
1.1 相比于靶向蛋白质的疗法具有先天优势	5
1.2 小核酸药物的发展历经机遇与挑战	7
二、小核酸行业整体具有较高景气度	10
2.1 小核酸药物的市场潜力较大	10
2.2 国内外小核酸研发进展差距较大	11
2.3 行业内领军者多为新兴企业	13
三、RNAi 是小核酸药物发挥作用的重要机制之一	14
3.1 siRNA 药物是当下最热门的研发方向	14
3.2 siRNA 药物有望能够取代现有疗法，甚至实现乙肝治愈	16
3.3 miRNA 具有较大潜力也 同样面临技术挑战	19
3.4 miRNA 可以作为药物或诊断工具	21
四、ASO 是目现阶段发展较为成熟的小核酸类型	22
4.1 ASO 可以上调或下调靶 mRNA 表达	22
4.2 ASO 药物已经出现重磅品种	23
五、核酸适配体是较为独特的一类小核酸药物	25
5.1 核酸适配体的作用机制与其他小核酸差别较大	25
5.2 核酸适配体目前的主要开发方向是药物载体	25
六、小核酸开发仍然面临有待突破的技术难点	26
6.1 化学修饰能够提高小核酸药物的稳定性和效果	27
6.2 递送系统能够使小核酸药物被完整运输到靶位点	29
七、小核酸药物主要技术平台和领军企业	36
7.1 Alnylam	36
7.2 Ionis	39
7.3 圣诺制药	40
7.4 瑞博生物	43

图表目录

图表 1	中心法则内容图解.....	5
图表 2	错误翻译的蛋白质将导致疾病.....	5
图表 3	治疗药物的演变趋势.....	6
图表 4	核酸药物（Alnylam 公司）的研发成功率显著高于医药行业整体研发成功率.....	7
图表 5	小核酸药物的发展历经波折.....	8
图表 6	小核酸药物可以类比 20 年前的抗体行业情况.....	8
图表 7	目前已上市的小核酸药物情况.....	9
图表 8	上市小核酸药物的销售情况（百万美元）.....	10
图表 9	全球 RNAi 药物的市场规模.....	10
图表 10	国内小核酸药物起步相比国外较晚.....	11
图表 11	siRNA 是小核酸领域中最热门的发展方向.....	11
图表 12	小核酸药物开发主要集中在肿瘤和遗传病领域.....	12
图表 13	小核酸药物多数处于研发早期阶段.....	12
图表 14	国内外小核酸药物的适应症布局具有差异性.....	13
图表 15	全球领先的小核酸企业并非大型跨国药企.....	13
图表 16	大药企在过去几年进行了多次小核酸管线的引进布局.....	14
图表 17	siRNA 主要通过形成 RISC 发挥作用.....	15
图表 18	AGO2 蛋白的作用机制.....	16
图表 19	hATTR 是由于错误折叠的 TTR 聚集成淀粉样原纤维导致.....	17
图表 20	Inclisiran 的 2 项 III 期试验.....	17
图表 21	JNJ-3989 展现较好的乙型肝炎病毒长效抑制效果.....	18
图表 22	AMD 是 siRNA 在临床中的首个适应症.....	19
图表 23	miRNA 的产生和作用机制.....	20
图表 24	miRNA 可以提高或降低目标基因表达水平.....	21
图表 25	ASO 可以通过多种途径调节蛋白表达水平.....	23
图表 26	Nusinersen 的作用机制主要是上调 SMN 蛋白水平.....	24
图表 27	适配体结构情况.....	25
图表 28	适配体具有成为药物载体的潜力.....	26
图表 29	核酸药物发挥作用的途径.....	27
图表 30	siRNA 常用的骨架修饰.....	27
图表 31	siRNA 常用的核糖修饰.....	28
图表 32	siRNA 常用的碱基修饰.....	29
图表 33	目前核酸药物使用相对较多的递送系统类型.....	30

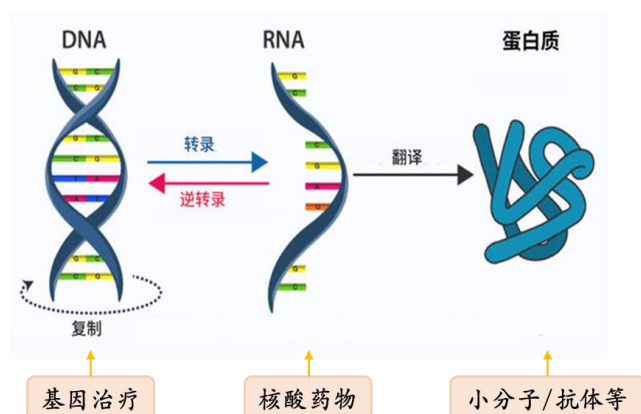
图表 34	LNP 递送系统的主要组成结构.....	30
图表 35	第二代 LNP 结构相比第一代介导效率更高	31
图表 36	LNP 技术专利溯源情况.....	32
图表 37	主要的偶联递送系统.....	33
图表 38	GalNac 的主要结构.....	33
图表 39	Alnylam 和 Dicerna 结构具有差异.....	33
图表 40	细胞外囊泡的形成与释放过程.....	35
图表 41	细胞外囊泡的载药方式.....	35
图表 42	不同递送系统比较	36
图表 43	Alnylam 持续更新迭代 GalNac 偶联技术平台	36
图表 44	ESC+相比 ESC 耐受性提升显著.....	37
图表 45	Alnylam 持续拓展靶向不同组织细胞的偶联技术平台	37
图表 46	Alnylam 持续开发新型核酸药物技术平台	38
图表 47	Alnylam 临床在研管线丰富.....	38
图表 48	Alnylam 布局丰富疾病领域.....	39
图表 49	Ionis 的研发平台的核心技术包括修饰和递送	39
图表 50	Ionis 拥有丰富在研 ASO 药物管线.....	40
图表 51	GalAhead 平台的结构示意图.....	41
图表 52	GalNac- PDoV 平台的结构示意图	42
图表 53	圣诺制药的在研管线较为丰富.....	42
图表 54	瑞博生物已布局小核酸药物全生命周期开发产业链.....	43
图表 55	瑞博生物在研管线布局.....	44

一、 作用于蛋白质上游的创新机制药物

1.1 相比于靶向蛋白质的疗法具有先天优势

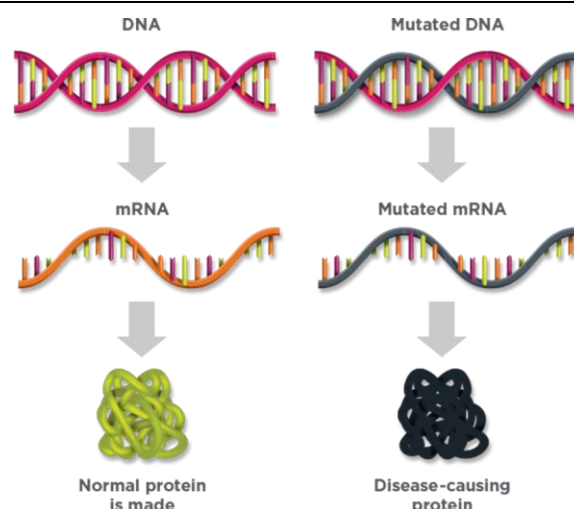
错误转录翻译的蛋白质是导致疾病的原因之一。中心法则是 Francis Crick 于 1957 年提出的，阐明了遗传信息在细胞内生物大分子间转移的基本法则：DNA 分子中的遗传信息转录到 RNA 分子中，再由 RNA 翻译成体内各种蛋白质，蛋白质的主要功能是作为生物体的结构成分和调节新陈代谢活动，从而维持机体正常功能。而 DNA 的突变或转录翻译的错误将产生非正常功能的蛋白质，从而可能导致疾病。

图表1 中心法则内容图解



资料来源: byjus, 平安证券研究所

图表2 错误翻译的蛋白质将导致疾病



资料来源: Ionis 官网, 平安证券研究所

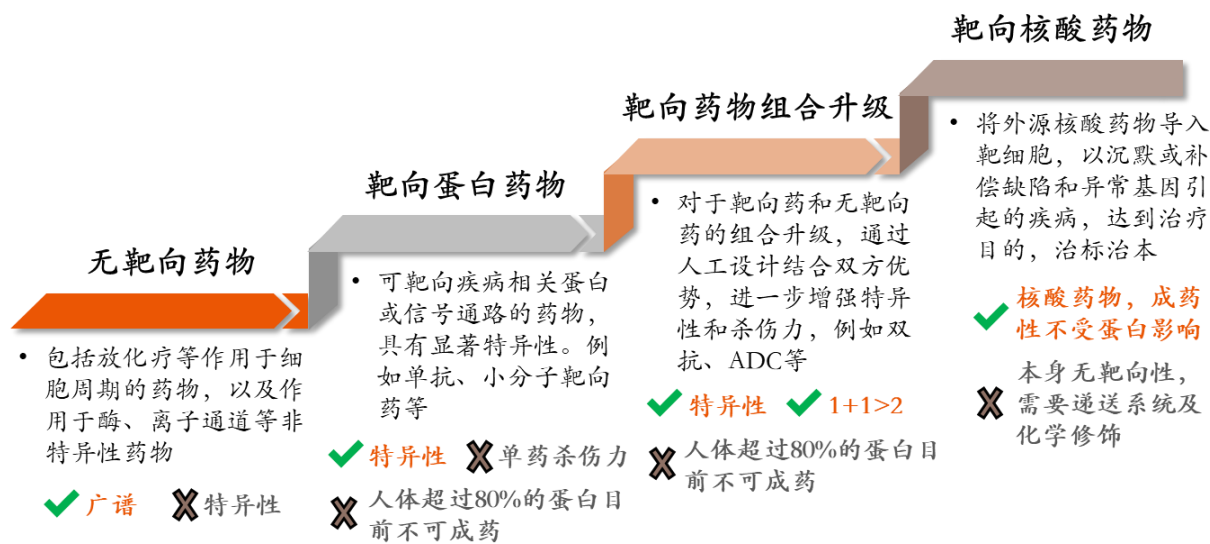
靶向蛋白质的药物存在显著局限性。具有由于非正常功能蛋白会通过错误信号传导或影响细胞代谢等方式导致疾病，因此目前主流的小分子和大分子药物均是通过靶向结合致病蛋白，调节其蛋白质功能，从而实现治疗疾病的目的，这类靶点蛋白包括激酶、受体、抗原等。尽管部分小分子和抗体药物已经在临床中获得较好疗效，并且具有易生产、给药方便、稳定、精准等优势，然而，这种靶向蛋白质的治疗方式存在局限性：

- **可成药的蛋白质靶点选择较少。**蛋白只占了基因组信息的极少部分，人类的基因组中，仅 1.5% 的序列编码了蛋白质，其中和疾病相关的蛋白只占 10-15%，而在这些疾病相关的致病蛋白中，超过 80% 的蛋白质不能被目前常规的小分子及大分子药物所靶向，属于不可成药蛋白，因此药物靶点的选择范围较窄；
- **多数靶点仍然处于尚未发现的状态。**目前全球已批准的药物仅可以与由 0.05% 的基因组所编码的约 700 种蛋白质相互作用，仍然存在较多难以开发和覆盖的靶点，需要多次试验反复验证，尚未满足临床需求；
- **需要考虑蛋白质三维结构，设计较复杂。**小分子药物主要通过靶向蛋白质结合口袋发挥作用，然而蛋白质并非静态结构，在体内发挥作用时可能会发生变构，进一步加大药物开发难度，因此早期药物开发和筛选过程复杂；
- **应用范围受到结合位点限制。**抗体药物的结合位点主要在于细胞膜表面蛋白质或细胞外，其应用受到一定限制；
- **需要反复用药甚至还会复发。**这类药物不直接调节蛋白浓度，主要调节蛋白质功能，例如抑制/促进信号传导及催化蛋白活性等，仅起到“治标”作用，存在需要长期高频用药或复发的风险。

基因层面疗法相比蛋白质靶向药物具有更大潜力。如果能直接上游对蛋白质表达直接进行调控，将有望能够避开以上问题，因此，实现个性化基因水平治疗的药物潜力将超过当前蛋白质靶向疗法，例如核酸药物。核酸药物是指人工合成的具有疾病

治疗功能的 DNA 或 RNA 片段，能够直接作用于致病靶基因或 RNA 片段，旨在改变宿主遗传信息的编辑，具有治愈疾病的潜力，成为“治标治本”的治疗选择。此外，由于核酸药物理论上可以调节任何基因表达，将药物靶点直接扩大到蛋白质上游，因此不会受限于蛋白质的成药性问题，有望打破不可成药性难题。

图表3 治疗药物的演变趋势

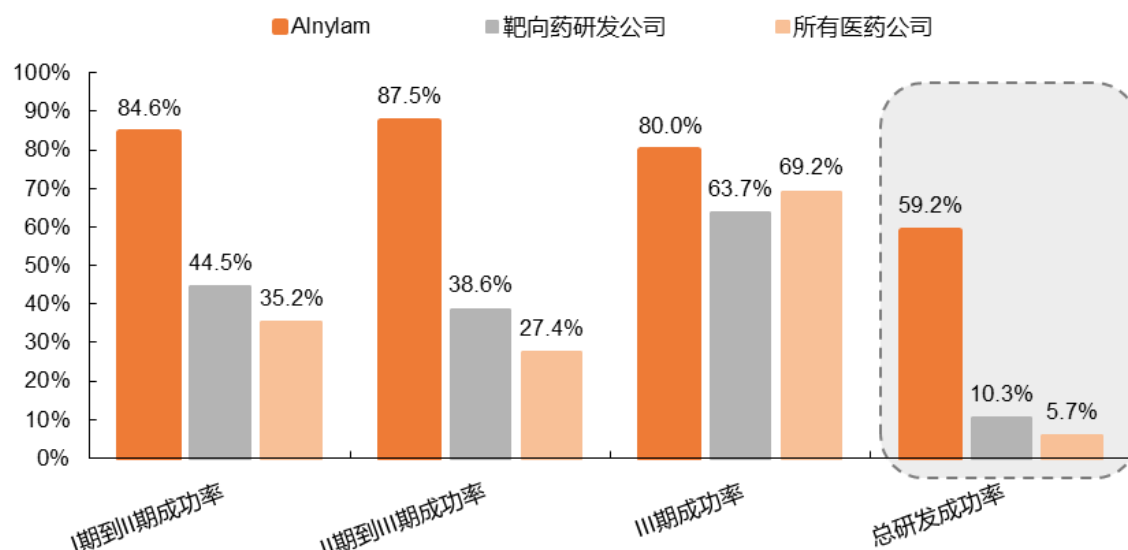


资料来源: Frost & Sullivan, 平安证券研究所

小核酸药物是目前发展最为成熟的基因疗法之一。其中，目前已有药品获批上市，并且治疗潜力得到验证的核酸药物类型主要是小核酸药物。广义的小核酸药物是指长度小于 30nt 的寡核苷酸序列，范围涵盖了小干扰核酸 (siRNA)、微小 RNA (miRNA)、反义核酸 (ASO) 和核酸适配体 (Aptamer) 等。相比抗体和小分子药物，小核酸药物具有先天优势：

- **研发周期短，药物靶点筛选快：**小分子和抗体药物需要识别某些蛋白质复杂的空间构象，因此需要大规模的药物筛选。而小核酸药物只需要锁定致病基因序列，并针对该基因序列进行设计及相应 RNA 片段的合成，因此其早期研发速度远快于其他种类药物；
- **不易产生耐药性：**由于抗体和小分子主要通过调节细胞信号通路和代谢等方式发挥治疗作用，因此可能会由于补偿通路上调或抗原表达下降等因素产生耐药性，而小核酸药物直接调节上游基因表达，因此相对不易产生耐药性；
- **治疗领域更广：**不受限于蛋白质的可成药性，理论上可以设计用于靶向任何感兴趣的基因，仅需要目标 mRNA 的序列信息，有望攻克尚无药物的遗传疾病和其他难治疾病；
- **效果持久：**通常来说，小分子药物的体内半衰期以小时计算，抗体药物的体内半衰期以天/周计算，而由于小核酸药物可以在体内被循环多次使用，因此能降低给药频次，在体内的半衰期可以按照月来计算，对很多疾病尤其是慢病的治疗具有巨大的临床价值；
- **研发成功率较高：**由于小核酸药物作用机制明确，通过与 mRNA 完成 Watson - Crick 碱基配对来实现其功能，无需契合蛋白质复杂结构，因此研发成功率相对较高。参考 Alnylam 公司的研发成功率，I 期到 III 期成功率达到 59.2%，相比靶向药和整体医药的研发成功率高 5 倍。

图表4 核酸药物（Alnylam 公司）的研发成功率显著高于医药行业整体研发成功率



资料来源：Alnylam 官网，平安证券研究所

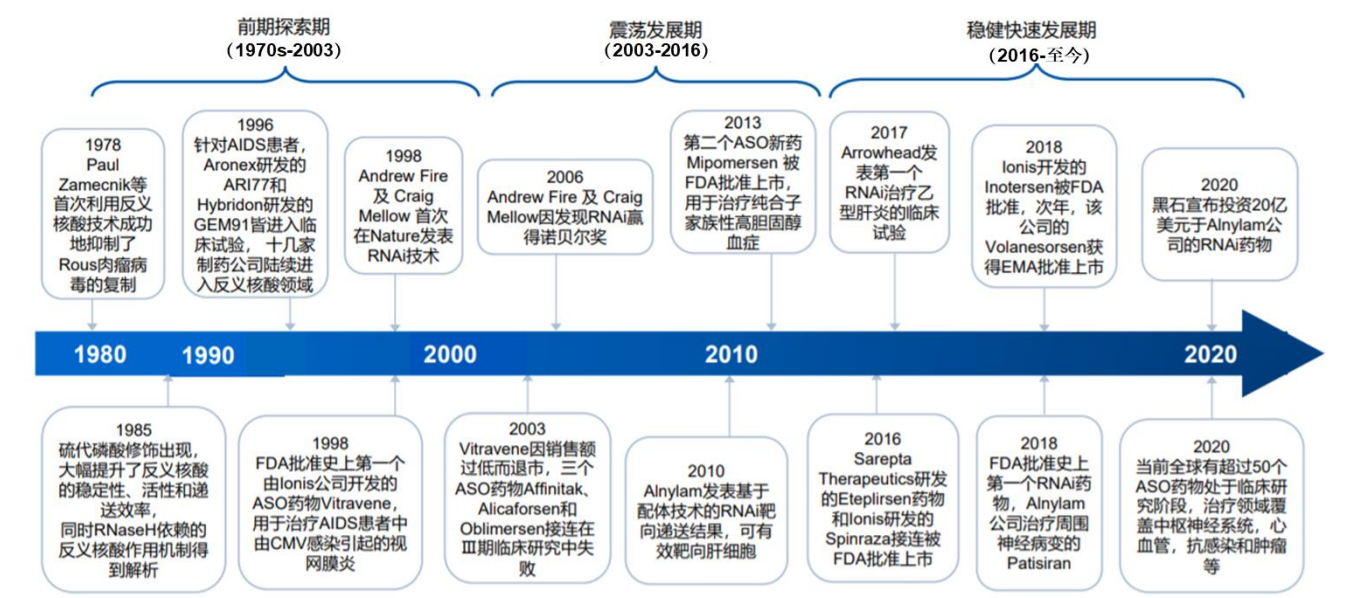
因此，小核酸药物的独特优势使其有望为现代生物医药产业开辟一个全新的开发方向，进一步填补现有疗法的治疗空白，并且具备治愈疾病的潜力。

1.2 小核酸药物的发展历经机遇与挑战

小核酸药物作为革新了当代药物开发理念的创新技术，其发展过程并非一帆风顺，中间历经波折，直到近年才逐步被验证认可，纵观其发展历史，大致可分为三个阶段：

- **前期探索：**1978年哈佛大学 Zamecnik 等人首次提出反义核酸概念，经过 20 年发展，1998 年首款 ASO 药物 Vitravene 获批上市。同年，Andrew Fire 和 Craig Mello 在线虫中首次揭示了 RNAi 作用机制，并因此获得诺贝尔奖。2001 年 Elbashir 等人首次利用体外合成的 siRNA 实现了哺乳动物细胞中的基因表达调控，标志着 RNAi 开始从研究走向临床应用。
- **震荡发展：**2004 年首款 siRNA 药物 Bevasiranib 进入临床，小核酸药物领域迎来蓬勃发展期，各大药企纷纷进入该领域。然而，由于小核酸的不稳定性以及递送效率低等缺点，多款药物在临床研究中失败，并宣布终止开发，随后多家大药企放弃并出售小核酸开发平台，行业发展一度陷入低谷期，小核酸的成药性被质疑。
- **快速发展：**在企业 and 科学家的持续研发下，GalNac 递送系统和化学修饰等技术的出现，初步解决了小核酸的递送及稳定性问题，行业又重新迎来研发热潮。2016-2021 年多款重磅小核酸产品陆续上市，在罕见病和慢性病等领域取得重大突破，进一步验证小核酸药物的治疗潜力。各大药企纷纷通过自研或合作引进等方式快速布局小核酸药物领域，同时，资本市场也进一步助力行业和相关公司发展。

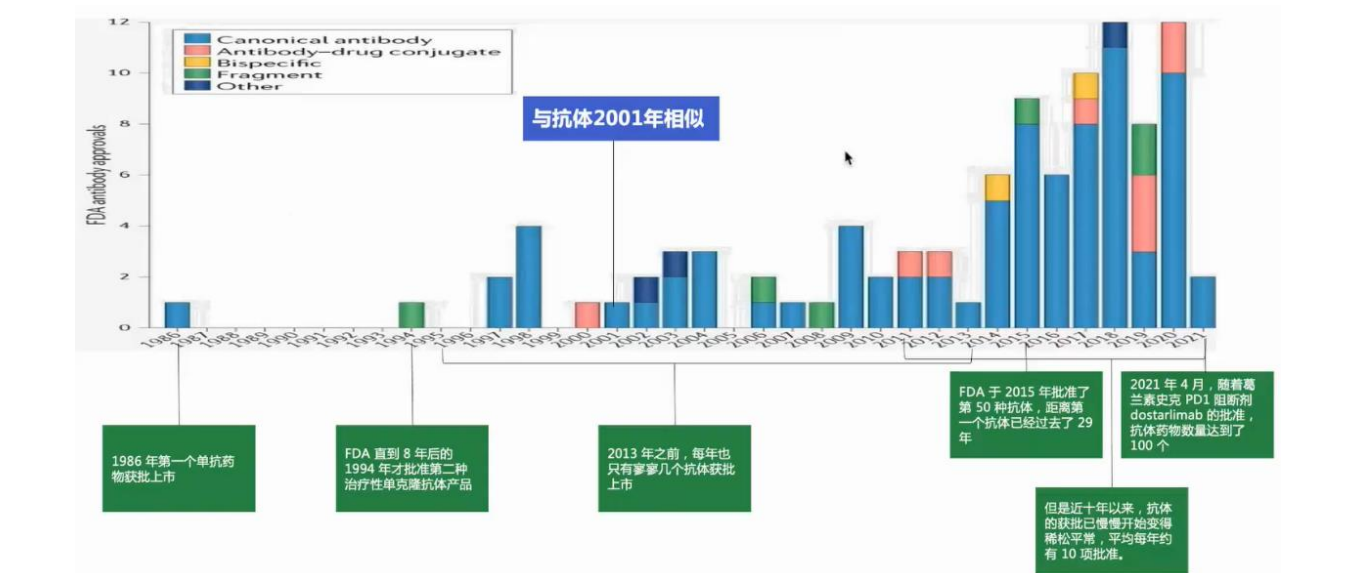
图表5 小核酸药物的发展历经波折



资料来源: Frost & Sullivan, 平安证券研究所

核酸药物处境可类比 20 年前的抗体行业。从 2016 年起，小核酸药物每年约有 2 款产品获批上市，占 FDA 每年批准药物总数的 5%左右，与 20 年前的抗体药物行业处境相似：在 1986 年首款抗体药物上市后，到 1994 年才有第二款单抗药物上市，随后又经历了几年空歇，才进入平均每年获批 2 款产品的阶段，直到 2014 年才进入快速发展期。小核酸药物和单抗类似，均属于技术驱动型行业，存在较高的开发壁垒，未来随着技术难关被逐个攻破，小核酸药物也有望进入全面发展阶段。

图表6 小核酸药物可以类比 20 年前的抗体行业情况



资料来源: 吉玛基因公司演示材料, 平安证券研究所

已有超过 10 款小核酸药物获批上市。截至目前,全球已获批上市的小核酸药物共有 14 款,包括 4 款 siRNA 药物和 9 款 ASO, 1 款核酸适配体,约 80% 的产品是 2015 年以后上市,其中最早上市的 3 款药物目前已经退市。从适应症布局来看,已上市小核酸药物大部分是针对遗传病,其中 11 款药物获得 FDA 或欧盟的孤儿药认证,同时也是该疾病领域的首个药物,一定程度上满足了尚无治疗手段的罕见患者的需求。各大企业均选择从罕见病入手的可能原因包括:1) 遗传罕见病靶标明确,设计上更快捷安全;2) 罕见病患者少,且缺乏治疗药物,临床开发速度短平快;3) 相比于需要长期用药的慢性病,罕见病对于安全性的要求相对较低,适合新技术。从靶向器官来看,均属于局部给药或肝脏递送给药。

图表7 目前已上市的小核酸药物情况

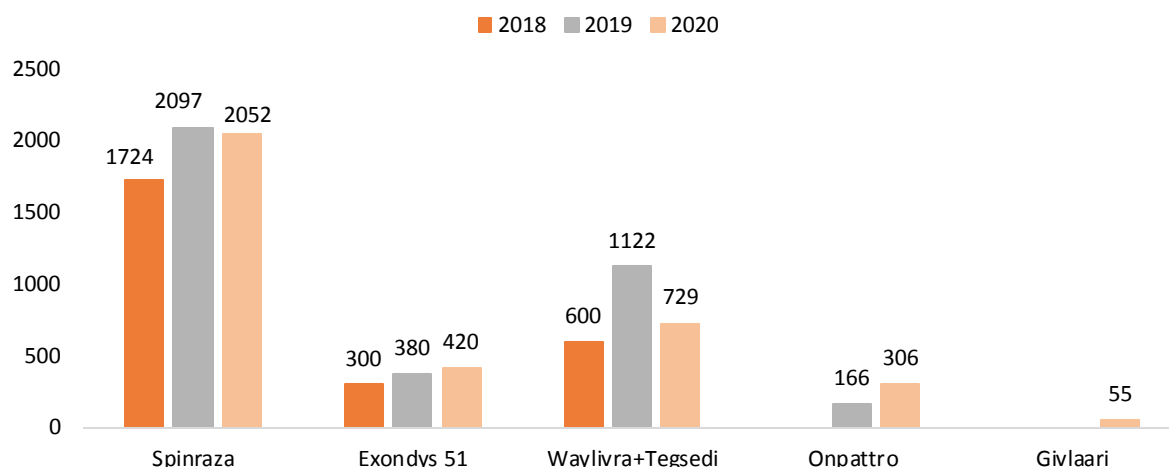
商品名	公司名	上市时间	靶点	适应症	细分类别	靶向器官
Vitravene	Novartis/Ionis	1998	CMV	巨细胞病毒性视网膜炎	ASO	眼部
Macugen	Pfizer/Eyetech	2004	VEGF	新生血管性年龄相关性黄斑变性	Aptamer	眼部
Kynamro	Sanofi/Ionis	2013	apo B100 (LDL 及其前体的载脂蛋白)	纯合子型家族性高胆固醇血症	ASO	肝脏
Exondys 51	Sarepta	2016	51 号外显子跳跃	杜氏肌营养不良症	ASO	骨骼肌
Spinraza	Biogen/Ionis	2016	SMN	脊髓性肌萎缩症	ASO	脊髓神经
Tegsedi	Ionis	2018	TTR	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	ASO	肝脏
Onpattro	Alnylam	2018	TTR	家族性淀粉样多发性神经病变	siRNA	肝脏
Waylivra	Ionis	2019	APO C3	家族性乳糜微粒血症综合征	ASO	肝脏
Vyondys 53	Sarepta	2019	53 号外显子跳跃	杜氏肌营养不良症	ASO	骨骼肌
GiMaari	Alnylam	2019	ALAS 1	急性肝卟啉症	siRNA	肝脏
Viltepso	Nippon Shinyaku	2020	53 号外显子跳跃	杜氏肌营养不良症	ASO	骨骼肌
Leqvio	Alnylam/Novartis	2020	PCSK 9	成人高胆固醇血症及混合血脂异常	siRNA	肝脏
Oxumo	Alnylam	2020	HAO 1	原发性高草酸尿症 I 型	siRNA	肝脏
Amondys 45	Sarepta	2021	45 号外显子跳跃	杜氏肌营养不良症	ASO	骨骼肌

资料来源:公司年报, FDA, 平安证券研究所

* Vitravene、Macugen、Kynamro 退市

上市小核酸药物中已出现重磅品种。2020 年全球小核酸药物销售额在 35 亿美元左右,其中销售最高的是 Ionis 和 Biogen 合作开发的 Spinraza,作为全球首款获批用于治疗脊髓性肌萎缩症的药物,其在 2020 年实现销售收入 20.52 亿美元。脊髓性肌萎缩症是一种罕见致命性遗传病,患者主要表现为全身肌肉萎缩无力,身体逐渐丧失各种运动功能,甚至是呼吸和吞咽。脊髓性肌萎缩症在新生儿中的患病率为 1:6000-1:10000,中国大约有患儿 3~5 万人,Spinraza 的上市为患者提供了更多治疗选择。小核酸药物虽然售价昂贵,但由于目前上市的产品主要集中在罕见病领域,针对的患者群体数量较为有限,因此小核酸药物的销售额还未出现爆发式增长,未来伴随研发的持续推进,有望出现更多重磅品种。

图表8 上市小核酸药物的销售情况（百万美元）



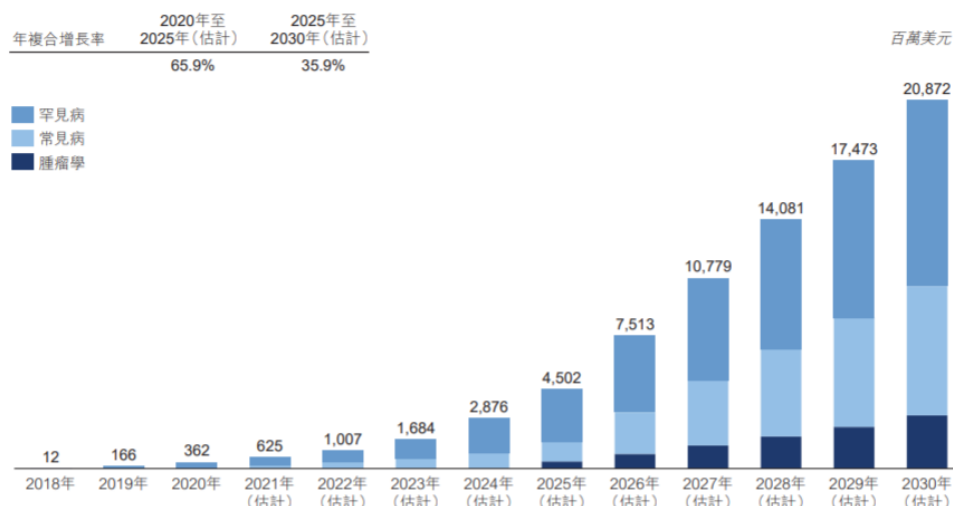
资料来源：各公司官网，平安证券研究所

二、小核酸行业整体具有较高景气度

2.1 小核酸药物的市场潜力较大

全球小核酸行业驶入发展快车道。考虑到小核酸药物的设计和开发不会受限于蛋白质的可成药性及靶点的发现，未来随着递送系统和修饰技术的持续进步，小核酸药物有望涵盖更广的适应症及取代部分现有疗法，潜在市场规模十分广阔。根据灼识咨询数据，预计到2025年全球小核酸药物销售额将突破100亿美元，其中RNAi疗法凭借其较为显著的效果有望能够实现快速增长，到2025年预计将达到45亿美元，复合增速达到66%。

图表9 全球RNAi药物的市场规模

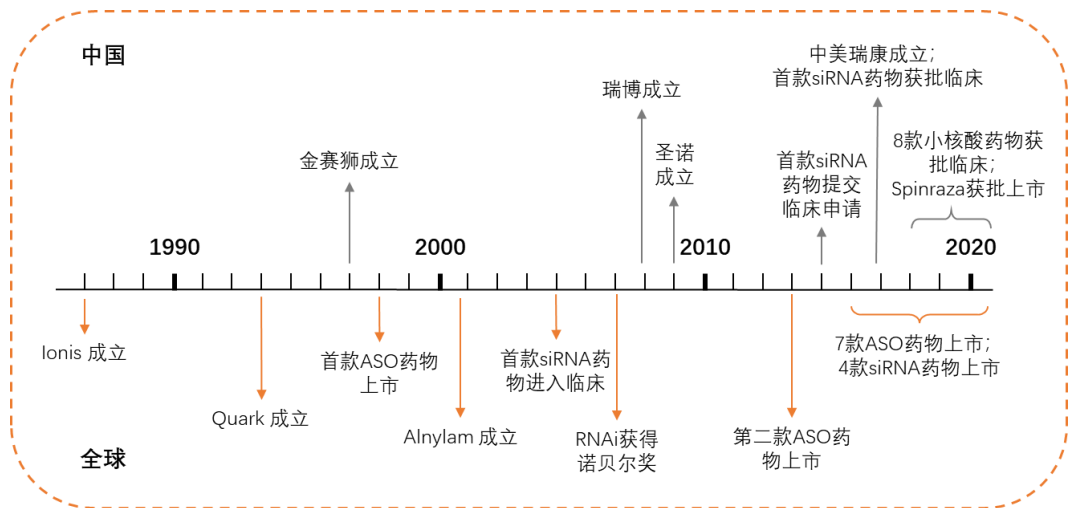


资料来源：灼识咨询，平安证券研究所

我国小核酸药物市场仍然处于发展初期。与全球相比，我国小核酸药物的开发起步较晚，第一家小核酸药物研发企业的成立时间相比Ionis晚10年，首款siRNA药物的临床获批时间相比全球晚了11年。因此目前国内的小核酸行业仍然处于发展初

期阶段，仅一款产品获批上市，为 Ionis 的 Spinraza。但由于国内患者群体基数较大、需求较多，因此未来伴随小核酸药物开发的持续推进，以及国内企业的技术逐步成熟，我国小核酸药物市场有望迎来快速发展。

图表10 国内小核酸药物起步相比国外较晚

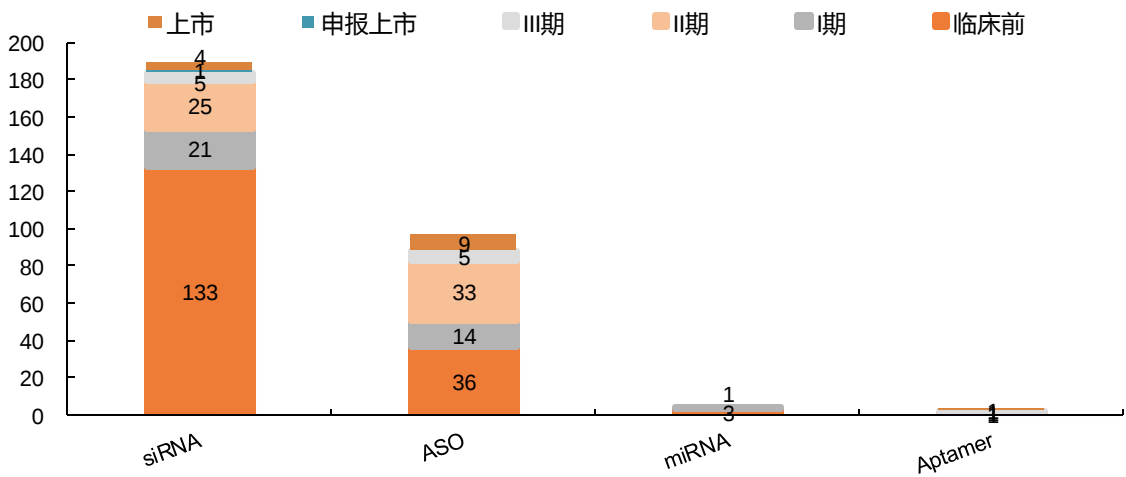


资料来源：瑞博生物公司演示材料，平安证券研究所

2.2 国内外小核酸研发进展差距较大

ASO 和 siRNA 目前是小核酸药物领域的热点赛道。根据药渡数据库的不完全统计，目前全球上市和在研的小核酸药物共有 293 款，其中 ASO 作为最早发展的药物类型，目前上市药物数量最多。siRNA 虽然起步相比 ASO 较晚，但凭借其更高的效率和长效性吸引了更多的企业，目前共有 185 款在研产品，占全部研发管线比例达到 65%，已成为主流 RNAi 药物，但多数仍处于临床前阶段。而 miRNA 和 Aptamer 的开发技术仍然有待进一步发展，目前在研药物数量较少。

图表11 siRNA 是小核酸领域中最热门的发展方向

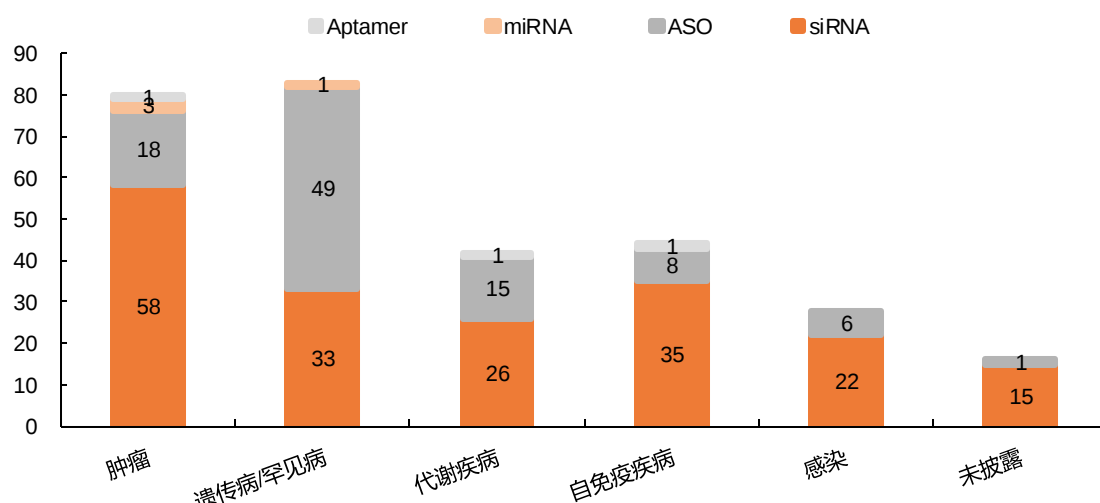


资料来源：药渡，平安证券研究所

遗传病和肿瘤是在研小核酸药物的主要适应症。小核酸药物的适应症涵盖范围较广，包括肿瘤、罕见病、代谢疾病、自身免疫疾病以及感染等，从管线数量来看，目前遗传病和肿瘤是最为热门的开发领域。其中，遗传病多数仍然没有成熟的治疗方案，因此整体竞争格局相对较好，有望为患者带来治疗希望。从不同药物类型来看，目前 siRNA 药物多数集中在肿瘤领域，而

ASO 药物多数集中在遗传病领域，这可能是由于 siRNA 仅能敲低基因表达因此在遗传病中作用受限所致。

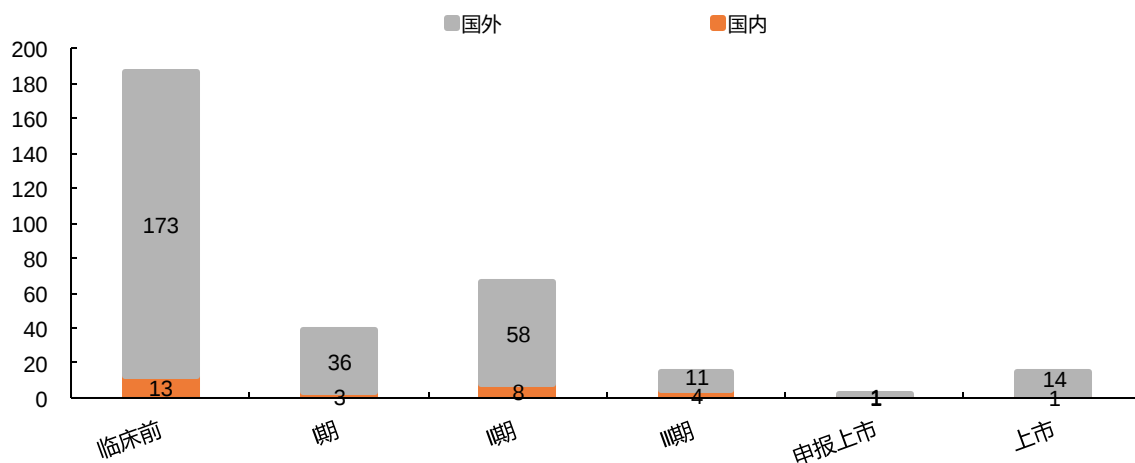
图表12 小核酸药物开发主要集中在肿瘤和遗传病领域



资料来源：药渡，平安证券研究所

我国小核酸药物行业发展和国外相比差距较大。由于我国小核酸药物开发起步较晚，因此目前获批进入临床试验的项目数量与全球相比差距较大，仅 16 款产品处于临床阶段，其中多数来自于国外企业，而由中国团队自主开发、进入 II 期的产品数目较少。此外，从产品类型和靶点来看，目前我国小核酸药物开发仍然处于跟随和模仿阶段，多数企业选择的是国外已上市药物的 me-too 类产品。未来伴随我国小核酸药物开发企业的研发能力提升，有望逐步进入差异化创新和突破型创新阶段。

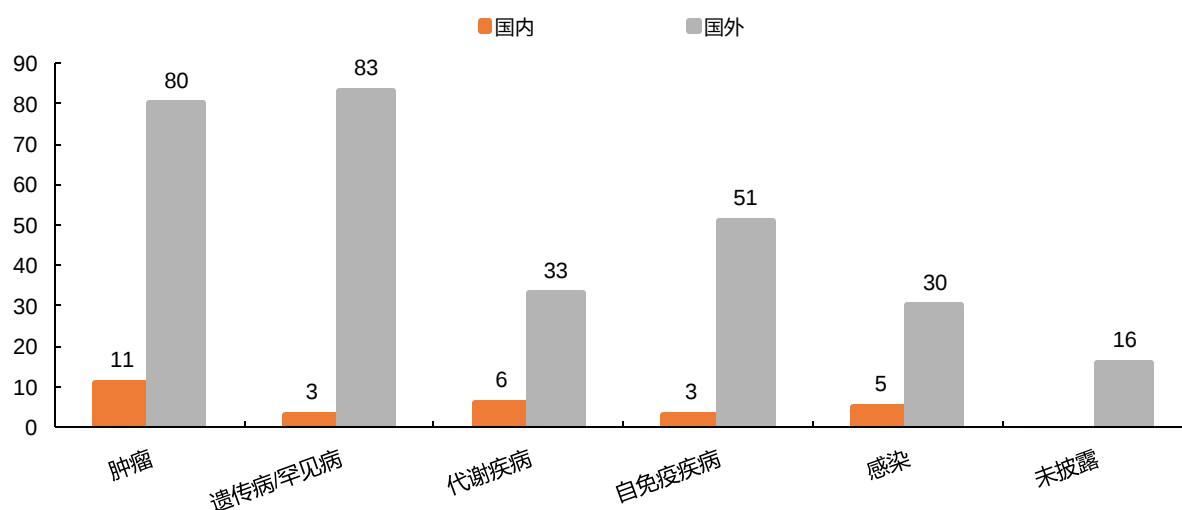
图表13 小核酸药物多数处于研发早期阶段



资料来源：药渡，平安证券研究所

我国小核酸药物的适应症布局和国外具有差异性。从适应症布局情况来看，国外在研产品数量最多的适应症为遗传病、肿瘤和自免，而我国在研小核酸药物主要集中在国内的大疾病赛道，包括感染、肿瘤和代谢疾病等。

图表14 国内外小核酸药物的适应症布局具有差异性

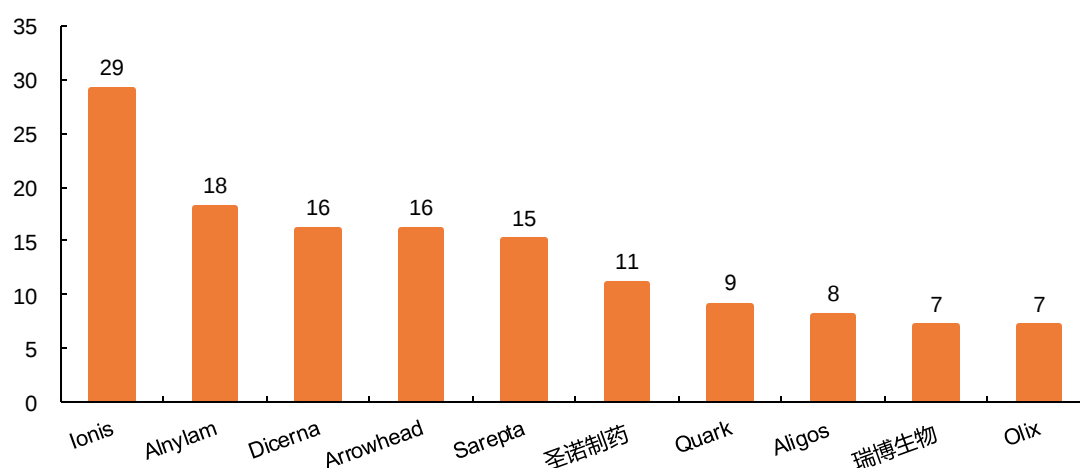


资料来源：药渡，平安证券研究所

2.3 行业内领军者多为新兴企业

全球领先的少数小核酸厂家均为中小型 Biotech 公司。由于 ASO 和 siRNA 的开发技术区别较大，因此小核酸药物开发企业主要分为两类：1) 专注于 ASO 药物技术的企业，例如 Ionis 和 Sarepta。其中 Ionis 是最早进入小核酸领域的企业，目前研发管线数量也最多，而 Sarepta 主攻杜氏肌营养不良症，已经形成了丰富的产品梯队；2) 专注于 siRNA 的企业，例如 Alnylam 和 Arrowhead 等。其中 Alnylam 于自 2018 年迎来密集收获期，成为首家实现商业化的 siRNA 领军企业，目前已有 4 款上市药物。而根据药渡数据库，目前瑞博生物和圣诺制药是国内拥有小核酸药物管线最多的企业。

图表15 全球领先的小核酸企业并非大型跨国药企



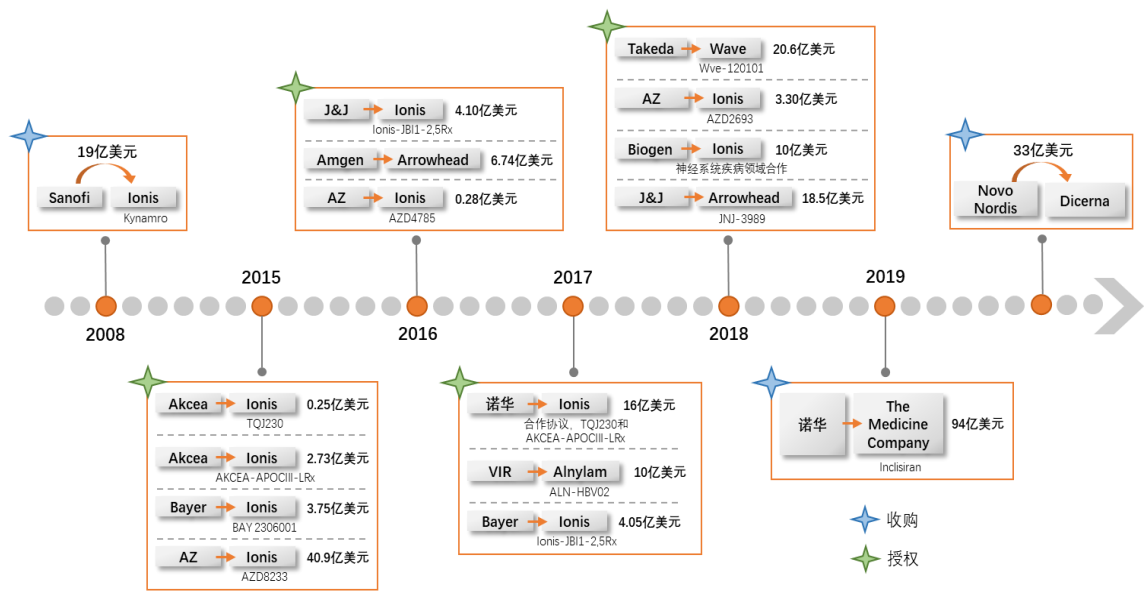
资料来源：药渡，BCG，平安证券研究所

*Dicerna 于 2021 年 11 月 19 日宣布将被 Novo Nordisk 收购

大药企目前主要通过收购或引进等方式布局小核酸领域。回顾小核酸药物发展历史，由于行业一度陷入过低谷期，彼时多家大药企纷纷出售或终止小核酸管线，因此小核酸药物技术进步主要是由这些中小型 Biotech 公司推动，从而形成了目前的企业竞争格局。而在技术难关被逐步攻破后，为重新进入小核酸赛道，加快管线布局，很多大型药企在过去 5 年纷纷与这类

Biotech公司达成引进和合作开发协议，例如 Roche、AZ、J&J和诺华等，行业整体景气度较高。此外，近日诺和诺德宣布将以 33 亿美元的收购 Dicerna 公司，未来小核酸行业也将逐步迎来大药企的并购期。

图表16 大药企在过去几年进行了多次小核酸管线的引进布局



资料来源: BCG, 公司官网, 平安证券研究所

因此，目前小核酸药物行业整体具有较高景气度、良好竞争格局、较大潜在市场规模的特性，行业具有较多机会：1) 理论上可以靶向任何基因，伴随技术持续进步，具有涵盖所有疾病领域的潜力；2) 相比现有的小分子和抗体药物具有长效、高效和设计简单等优势，有望能够取代现有疗法，实现治标治本；3) 具有较高技术和专利壁垒，因此行业竞争格局较好，玩家相对较少，且具有先发优势。

三、 RNAi 是小核酸药物发挥作用的重要机制之一

RNAi 相比 ASO 作用效率更高。从目前小核酸药物管线来看，基本上可以分为 ASO 和 siRNA 两大药物类型，这两类药物的作用机制具有较大差别，其中 siRNA 药物主要通过 RNAi 机制对靶基因进行调控。RNAi (RNA interfering, RNA 干扰) 是一种细胞内源性调控机制，可以导致序列特异性基因沉默。与 ASO 相比，RNAi 的优点在于可以反复多次引导靶 mRNA 切割，具有更高的效率。目前已知具有 RNAi 作用的 RNA 主要分为三类：siRNA (small interfering RNA, 小干扰 RNA)，micro RNA (miRNA)，PMWI-interacting RNA (pi RNA)。其中，siRNA 药物由于疗效较好且技术取得突破，现已成为最受关注的一类技术。

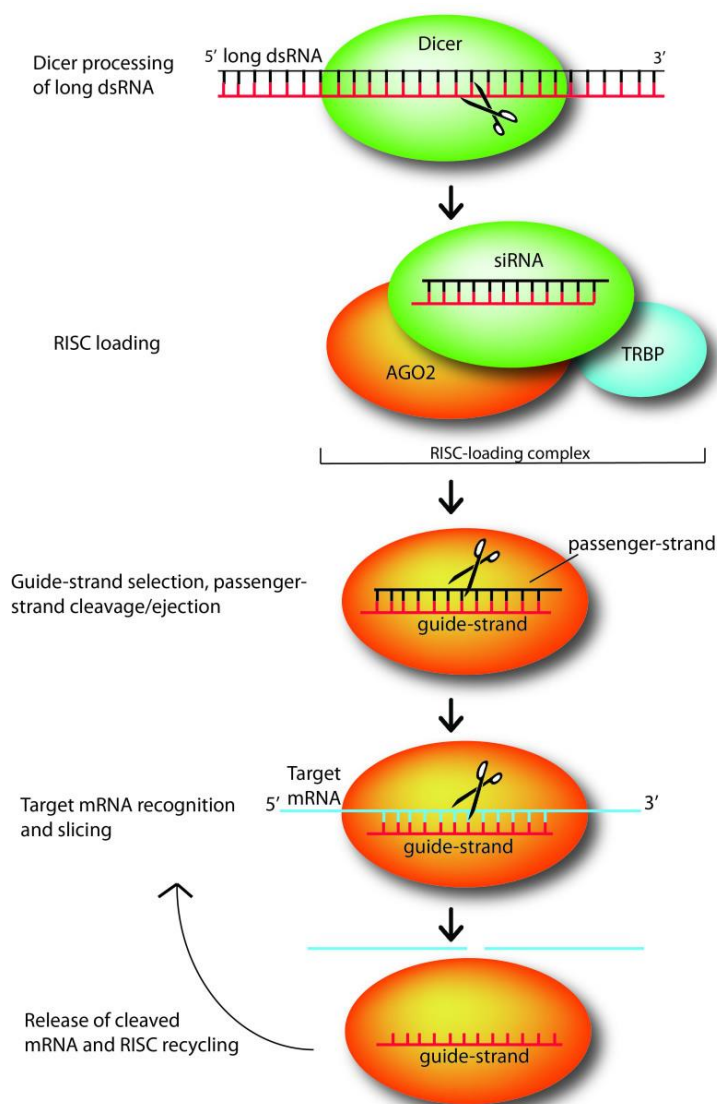
3.1 siRNA 药物是当下最热门的研发方向

siRNA 可以在体内多次介导靶 mRNA 沉默作用。siRNA 是与靶基因互补的长度为 21-25 nt 的小片段双链 RNA，于 1999 年由英国科学家 Hamilton 在植物中首先发现，到 2001 年，Elbashir 等科学家已成功合成 siRNA，并发现将其转入 HELA 细胞后能够引发特异性沉默。经过研究发现，siRNA 是一种降解 mRNA 的后转录基因沉默 (PTGS)，通过特异性诱导靶 mRNA 降解从而导致细胞基因靶向性沉默的现象，作用机制主要分为几个阶段：

- 首先，外源性或内源性双链 RNA (dsRNA) 被 RNase III (例如 Dicer) 切割成约 21-25 nt 具有活性的 siRNA 结构。

- 随后，Dicer 将在 RNA 结合蛋白 TRBP 的帮助下将双链 siRNA 加载到 Argonaute (AGO2) 蛋白，形成复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC)。然后，siRNA 将解开双链，其反义链与靶 mRNA 结合后，AGO2 将特异性降解靶 mRNA，从而抑制其翻译。
- 最后，被切除的靶 mRNA 被释放，RISC 被回收，使用相同的加载引导链再进行几轮切片。此外，siRNA 可以在 RNA 聚合酶的作用下再次形成 dsRNA，从而重新参与以上过程。

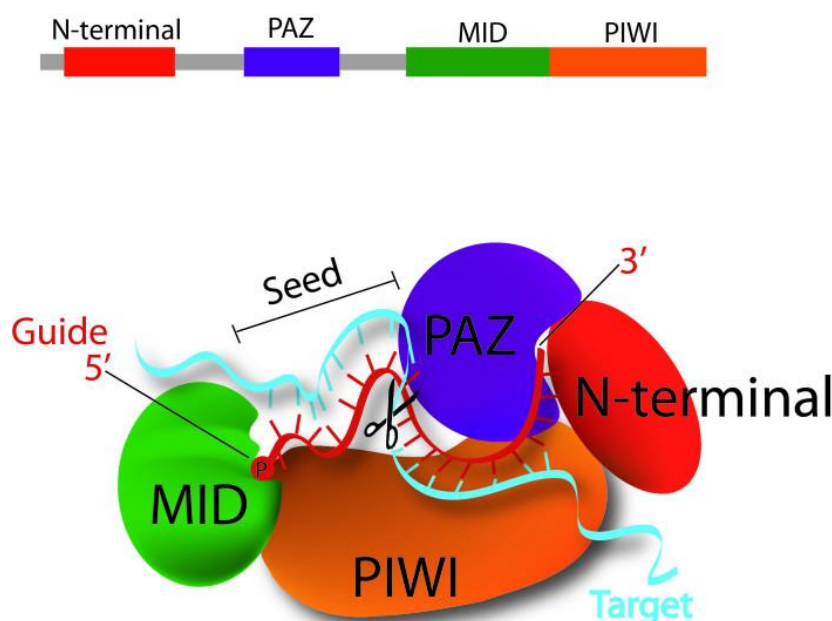
图表17 siRNA 主要通过形成 RISC 发挥作用



资料来源: Yale J Biol Med, 平安证券研究所

RISC 中发挥沉默靶基因作用的主要部分是 Argonaute 蛋白 (AGO2)。为了实现 siRNA 介导的沉默, AGO2 需要连接 siRNA 反义链, 切掉随从链, 随后在保持与反义链结合的情况下, 经历多个靶 mRNA 识别、切割和释放循环。AGO2 具有三个功能域, PAZ、MID 和 PIWI, 其中 PIWI 结构域具有 RNaseH 样的折叠情况, 是赋予其切割活性的功能域。PAZ 结构域具有 RNA 结合作用, 能够识别单链 RNA 的 3'端, 起到了锚定向导链的 3'端的作用, 5'端则插入 MID 和 PIWI 结构域之间, 从而便于 PIWI 结构域实现切割功能。

图表18 AGO2 蛋白的作用机制



资料来源: Yale J Biol Med, 平安证券研究所

siRNA 具有独特的成药优势。基于 RNAi 的沉默技术可用于为多种疾病设计治疗方式,主要是由一个或几个基因引起的疾病,例如遗传缺陷、病毒性疾病、自身免疫性疾病和癌症。鉴于其独特的作用机制优势, siRNA 具有较大发展潜力,是目前最为热门的小核酸开发领域之一:

- **高特异性。**siRNA 与其靶标的结合具有高度选择性,通过使用大约 mRNA 全长来识别靶序列并介导其切割。可以区分仅相差一个核苷酸的序列,这种高度结合特异性使 siRNA 成为适合用于疾病治疗的工具;
- **靶点选择不受限制。**siRNA 可以沉默基因组中几乎任何基因的表达,具有广泛的治疗潜力,有望能够靶向现有治疗方式中“无法成药”的靶点;
- **治疗效率高。**由于单个 siRNA 引导链可以在多轮 mRNA 切割中循环使用,因此在正确的触发条件下,可以实现较高治疗效率。

3.2 siRNA 药物有望能够取代现有疗法, 甚至实现乙肝治愈

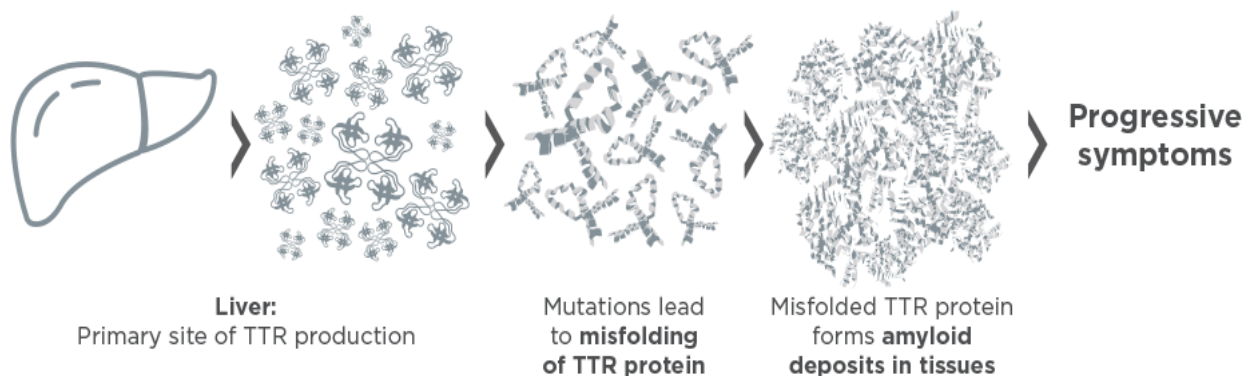
应用方面,使用玻璃体内注射治疗年龄相关性黄斑变性 (AMD) 和糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的视力丧失是 siRNA 的首批临床应用之一,因为这些药物可以直接递送至眼组织以靶向良好。从现有的临床数据来看, siRNA 药物已经初步展现其治疗潜力: 1) 相比现有疗法具有长效性优势,患者依从性更好; 2) 具有治愈部分疾病的潜力,达到治标治本。但由于技术仍然处于发展阶段,因此也存在较多失败案例,部分开发难点有待进一步突破。

➤ Onpattro 填补空白适应症

由 Alnylam 开发的 Onpattro 于 2018 年上市,是首个获得美国 FDA 和欧盟批准的 siRNA 药物,用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白介导淀粉样变性(hATTR)。hATTR 是由于 TTR 基因突变引起,正常情况下, TTR 蛋白主要在肝脏中产生,是维生素 A 的载体。而 TTR 基因突变会导致其蛋白发生错误折叠,并且聚集成淀粉样原纤维,积聚在多个器官中,从而导致器官和组织损伤,具体症状包括多发性神经病和心肌病,该疾病诊断后的中位生存时间平均为 4.7 年。此前较为常用的治疗方式包括

肝移植、非甾体抗炎药（Difusinal）和小分子药（Tafamidis）。然而，这些药物只作用于稳定 TTR 蛋白，对于 hATTR 仅有延长生存时间的效果，因此，科学家试图直接抑制 TTR 的基因表达。

图表19 hATTR 是由于错误折叠的 TTR 聚集成淀粉样原纤维导致



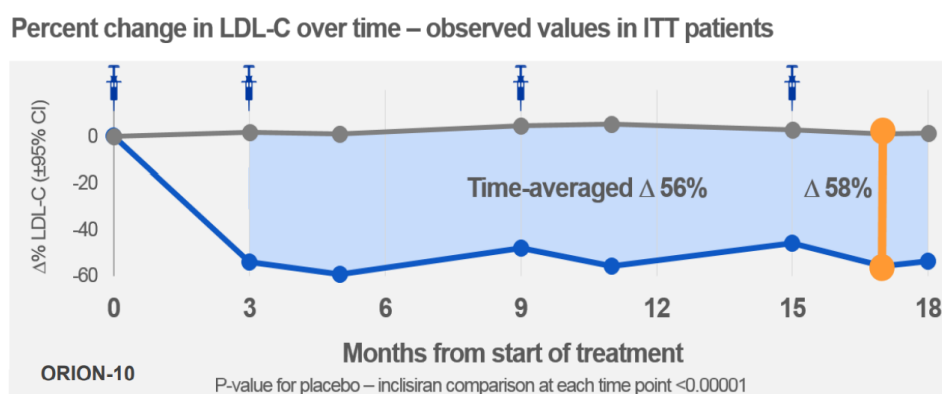
资料来源：公司官网，平安证券研究所

Onpattro 是一种脂质纳米颗粒制剂，将 siRNA 包裹在脂质纳米颗粒（LNP）中，并通过静脉注射直接递送至肝脏细胞，从而沉默 hATTR mRNA 的表达，减少产生 TTR 蛋白，逐渐减少周围神经中淀粉样沉积物（hATTR）的积累，最终达到治疗疾病的目的。数据显示，Onpattro 显著改善了患者的生活质量和临床结果，56% 的患者在治疗 18 个月后表现出改善，而安慰剂治疗后仅有 4% 的患者表现出改善，同时具备较好安全性，为患者带来了更多治疗选择。

➤ Leqvio 具有长效降脂效果，有望取代现有疗法并解决耐药问题

Leqvio 是一款由 Alnylam 公司开发的用于高脂血症的创新 siRNA 疗法，通过将靶向 PCSK9 的双链 siRNA 与 GalNAc 偶联，使其特异性进入肝脏组织，从源头上关闭 PCSK9 的表达，从而降低 LDL-C 的水平，实现降脂的治疗目的，并有助于改善动脉粥样硬化患者的预后心血管疾病（ASCVD）。根据 2 项关键 III 期临床研究 ORION-10（研究高脂血症）和 ORION-11（研究 ASCVD）的汇总数据显示，在随访超过 17 个月后，超过 2300 名患者的 LDL-C 水平较基线降低了 52%，其中包括了他汀不耐受患者，且安全性良好，有望能够解决耐药问题。

图表20 Inclisiran 的 2 项 III 期试验



资料来源：公司官网，平安证券研究所

此外，Leqvio 相比现有疗法大幅降低了用药频次，初始用药每 3 个月一次，此后每 6 个月一次（而 PCSK9 抗体需要每 2

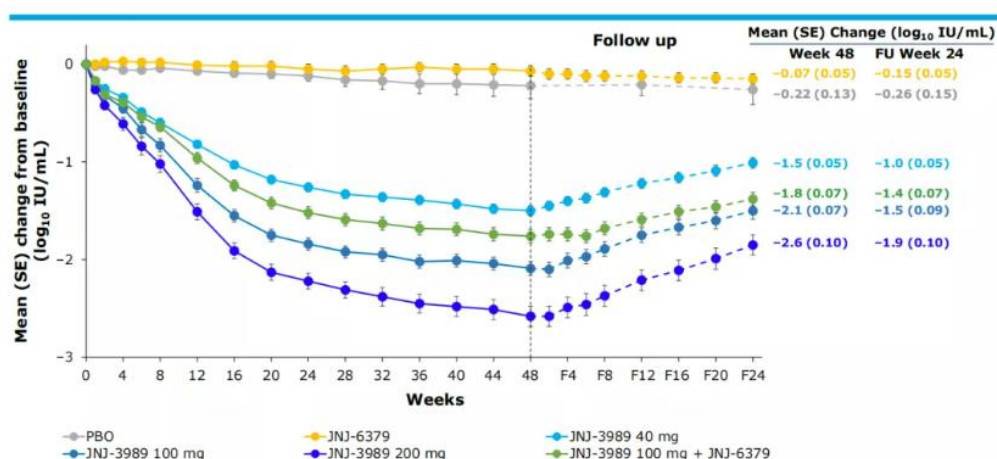
周或每月注射一次)，并且仅需皮下注射方式给药。每年注射两次即可有效地降低血液循环中 LDL-C 的水平，达到降低血脂的效果，操作起来更加简单，因此 Leqvio 相比现有疗法在患者依从性方面有着独一无二的治疗优势，有望能够进一步取代现有疗法。

➤ VIR-2218 和 JNJ-3989 有望实现乙肝功能性治愈

VIR-2218 是一款由 Vir Biotechnology 开发的 siRNA 药物，其采用了 Alynlym 的 ESC+ 和 GalNAc 的递送技术。VIR-2218 通过靶向 HBV X 基因的一段保守序列，可以沉默所有 10 种 HBV 基因型的所有 HBV 转录本，包括 cccDNA 和整合 DNA，有望实现乙肝功能性治愈。在 2021 年欧洲肝脏大会上，公司宣布了 VIR-2218 的临床数据，结果显示，患者在间隔 4 周注射 2 次药物后可以在 24 周内持续性的降低患者体内的 HbsAg 的水平。该产品与 PEG-IFN- α 或 VIR-3434（一款 HBV 中和抗体）的联用方案已进入 II 期临床。

此外，由 J&J 和 Arrowhead 共同开发的 siRNA-GalNAc 疗法 JNJ-3989 也展现类似治疗潜力。结果显示，患者在间隔 4 周注射 3 次药物后，39% 的患者在最后一剂给药后的 48 周内展现出持久 HbsAg 水平下降，并具备较好耐药性。相比现在已有的乙肝药物只能抑制病毒复制，而不能清除病毒，siRNA 药物能够从源头沉默所有 HBV 基因产物，有望革新乙肝治疗方案。

图表 21 JNJ-3989 展现较好的乙肝病毒长效抑制效果

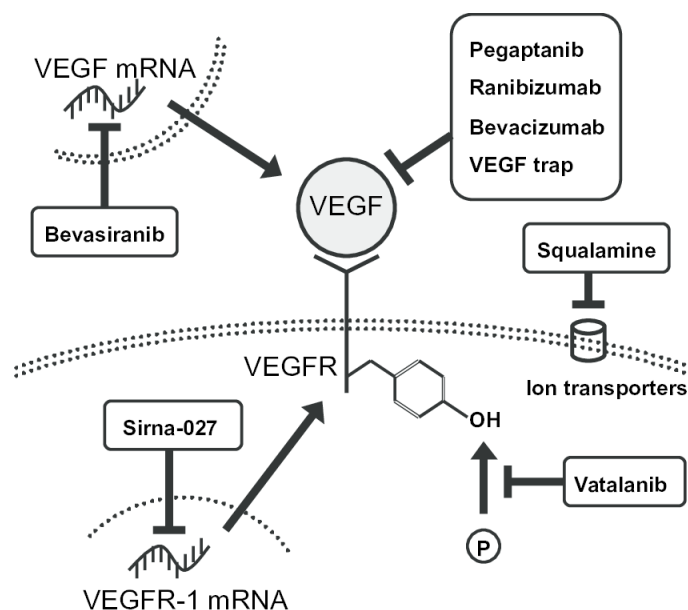


资料来源：公司官网，平安证券研究所

➤ Bevasiranib 和 Sirna-027 止步于技术难点

Bevasiranib 是全球首个进入临床试验的 siRNA 药物，由 Opko Health 开发，是一种 21 聚体 siRNA，用于治疗 AMD。AMD 的主要发病机制是 VEGF 介导的脉络膜新血管形成（CNV），因此目前 AMD 的主要治疗方式是抑制 VEGF 的血管生成，包括靶向 VEGF 或其受体，以及抑制 VEGF 下游功能。Bevasiranib 则是通过下调 VEGF-A 的 mRNA，直接抑制 VEGF 的表达。而 Allergan 开发的 siRNA 药物 AGN-745（Sirna-027）则是针对 VEGF 受体。两款药物均是玻璃体内注射。

图表22 AMD 是 siRNA 在临床中的首个适应症



资料来源: Clinical ophthalmology, 平安证券研究所

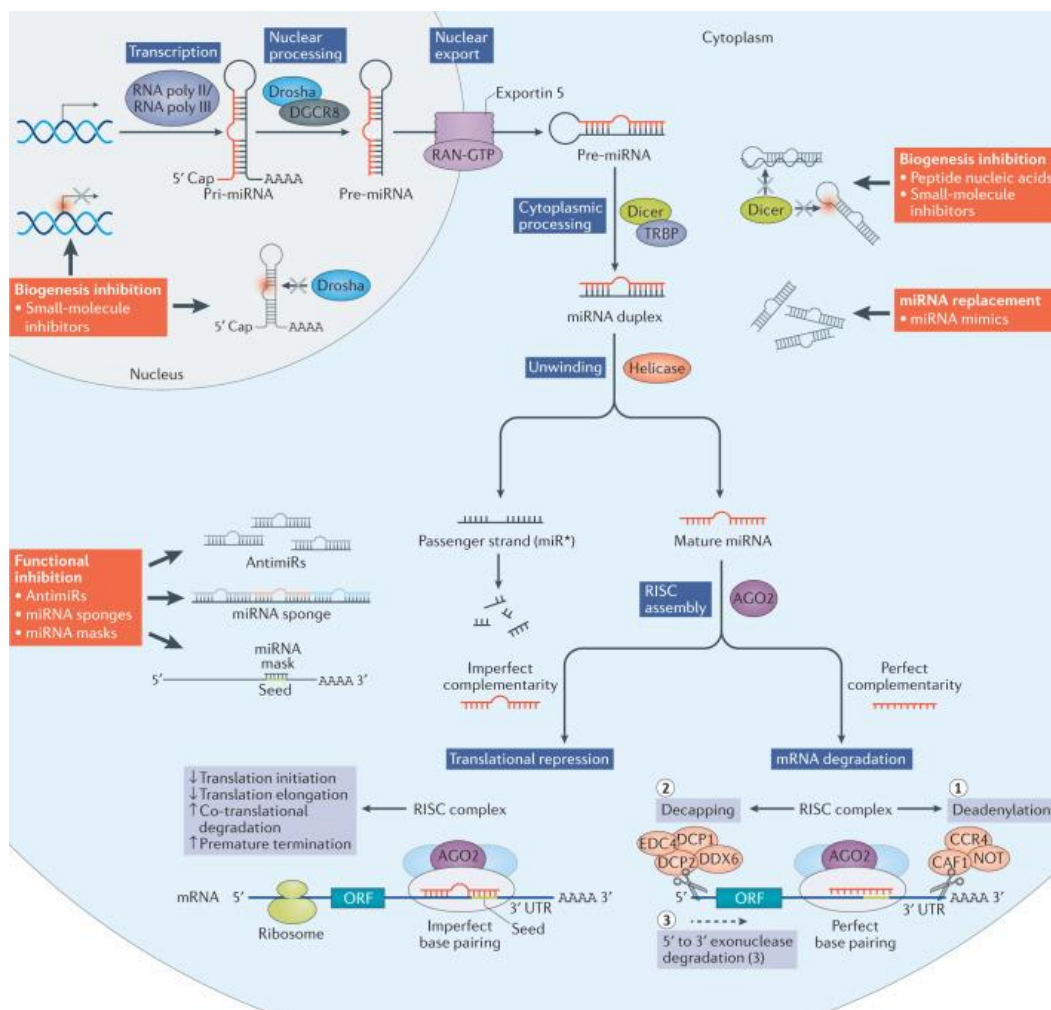
然而，这两款药物的临床均以失败告终。Bevasiranib 虽然在 I 期和 II 期临床中展现出生物活性，但其 III 期临床试验由于降低视力丧失的效果不佳而终止。同样，在完成 I/II 期试验后，针对 VEGF 受体的 AGN-745 在 II 期试验中由于脱靶效应而停止使用。因此，siRNA 的首个治疗尝试由于给药障碍以及脱靶造成的毒副作用而终止。伴随递送系统和修饰的持续进步，目前部分 siRNA 的脱靶问题已经得到初步解决。

3.3 miRNA 具有较大潜力也同样面临技术挑战

miRNA 是内源性的短单链 RNA 分子，属于非编码 RNA(直接作为 RNA 发挥作用)，与 siRNA 类似，miRNA 也是通过 RNAi 机制发挥作用：

- 编码 miRNA 的基因首先在细胞核内转录生成初级 miRNA (pri-miRNA)；
- 随后，pri-miRNA 将被 RNase III 家族酶 Drosha 和细胞核蛋白 DGCR8 的复合物切割，形成长度大约 70-100nt、具有发夹结构的前体 miRNA 分子 (pre-miRNA)；
- pre-miRNA 在核输出蛋白 exportin-5 的作用下被转运到细胞质，然后被另一个 RNase III 家族酶 Dicer 和 TRBP 的复合物进一步切割，形成长度约 19-23nt 的成熟 miRNA；
- miRNA 具有和 siRNA 相同特征的末端，随后其引导链将被加载到 Argonaute 蛋白上以形成 RISC 复合体，并介导靶 mRNA 降解，抑制其翻译。

图表23 miRNA 的产生和作用机制

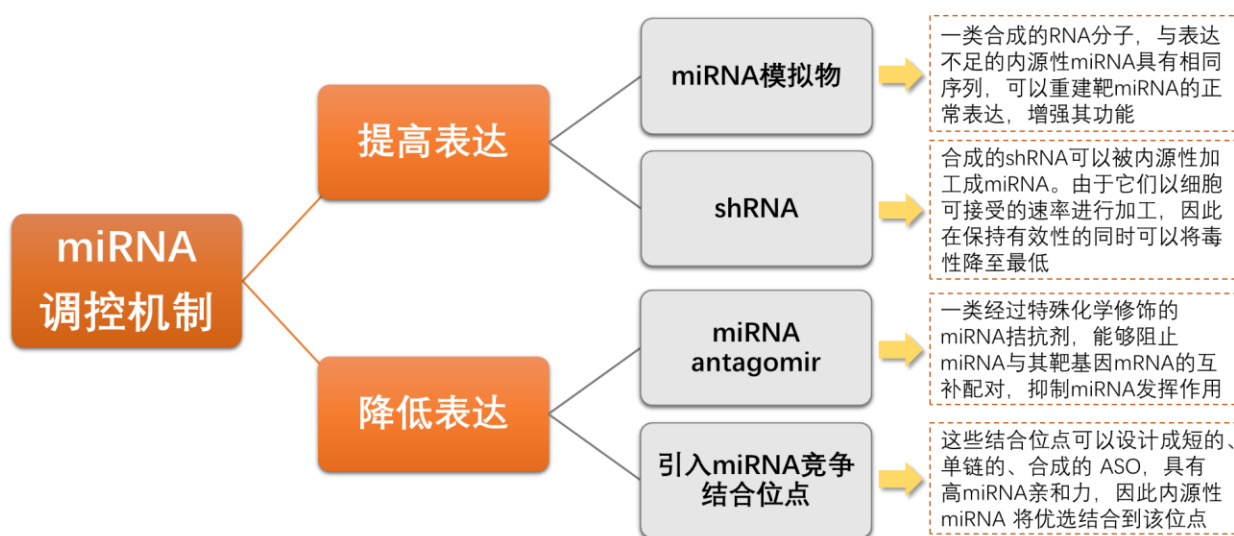


资料来源: Protein cell, 平安证券研究所

miRNA 和 siRNA 虽然机制相同但存在差异性。虽然也是形成 RISC 复合体,但与 siRNA 需要结合靶 mRNA 的 3'和 5'端 21 个核苷酸不同,miRNA 仅与靶 mRNA 的 5' 端的 2-8 位核苷酸结合就能发挥作用。此外,与 siRNA 通过 AGO2 发挥作用不同,miRNA 通过所有 4 种 AGO 蛋白调节其靶标。虽然它们有时会像 siRNA 一样导致 mRNA 裂解和降解,但 miRNA 的 RISC 主要通过抑制靶 mRNA 翻译和去腺苷酸化降解靶 mRNA 来实现基因沉默。使用 miRNA 作为治疗具有一定优势:

- **miRNA 是人类细胞中天然存在的分子。**与合成的化合物和 ASO 不同,miRNA 具有处理和沉默下游靶标的机制,人类基因组中有超过 70%的部分被转录成非编码 RNA,选择广泛。
- **miRNA 可以同时靶向多个基因。**miRNA 不需要以 100%的互补性与其靶标完美结合,因此可以结合并抑制多种靶 mRNA,从而形成一个庞大而复杂的调控网络。与仅影响单个靶基因的 siRNA 或 ASO 相比,miRNA 可能会提高治疗效果,有利于解决疾病的异质性。然而,这种多基因靶向识别模式也同时增加了 miRNA 的脱靶概率。
- **miRNA 作用机制具有多样性。**与 siRNA 只能敲低基因表达不同,miRNA 治疗可以上调或下调靶 miRNA 表达水平,调节方式更加多样化。

图表24 miRNA 可以提高或降低目标基因表达水平



资料来源: Nature, 平安证券研究所

3.4 miRNA 可以作为药物或诊断工具

miRNA 的开发仍然面临较大挑战，因此在研管线较少。miRNA 调控网络非常复杂，其与靶 mRNA 的相互作用存在较多可能性，需要更准确的生物信息学预测方法，然而目前这种预测的准确率很低，仅为 26%。因此，在体外和体内验证 miRNA 靶标，同时评估它们作为药物的适用性至关重要。体外验证目前已经开发了许多高通量技术，然而体内动物模型仍存在局限性，如何验证 miRNA 作为治疗的适用性仍然是主要挑战。

➤ Remlarsen (MRG-201) 能够上调 miR-29b 预防纤维化

Remlarsen 是由 miRagen Therapeutics 公司开发，是一种皮下注射的 miRNA 模拟药物，旨在模拟 miR-29b。miR-29b 是一种细胞外基质沉积的负调节剂，可以负向调节纤维化，会在多个纤维化器官和组织中下调。临床数据表明，单次和多次给药 Remlarsen，可以抑制受试者皮肤伤口中纤维增生的发展，因此 Remlarsen 具有预防纤维化瘢痕（肥厚性瘢痕或瘢痕疙瘩）形成或预防皮肤纤维化（如硬皮病）的潜力。

➤ Cobomarsen (MRG-106) 初步展现出肿瘤治疗潜力

Cobomarsen 是由 miRagen Therapeutics 公司开发，是一种靶向 miR-155 的 LNA antagomiR，静脉注射。miRNA-155 主要调节血液和淋巴细胞的分化和增殖，是一类在多种血液癌细胞中高度表达的致癌 miRNA，特别是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中，它被认为是潜在的诊断和预后生物标志物。因此，抑制 miR-155 是治疗血液肿瘤的重要治疗策略。目前 Cobomarsen 在动物实验中已经体现能够缩小肿瘤体积的治疗潜力，临床试验仍在进行当中。

➤ TTX-MC138 有望能够降低肿瘤转移风险

TTX-MC138 是由 TransCode Therapeutics 公司开发的、抑制 MicoRNA-10b 表达，miR-10b 被认为直接参与癌细胞迁移、侵袭、定植、肿瘤干细胞和上皮间质转化（EMT）。目前，肿瘤转移被认为是导致疾病恶化死亡的主要原因之一，因此，TTX-MC138 通过靶向抑制 miR-10b，有望能够直接抑制癌细胞的迁移和侵袭以及肿瘤转移，从而降低患者的肿瘤恶化和死亡风险。TTX-MC138 动物试验中展现了能够显著抑制多种癌症转移的潜力，目前正在开展临床试验。

➤ MRX-34 开发因脱靶毒性被终止

MRX-34 是全球首个进入临床试验的 miRNA 模拟物，由 Mirna Therapeutics 公司开发的脂质体纳米颗粒制剂，用于模拟 miR-34。miR-34 是第一个被证明受抑癌基因 p53 直接调控的 miRNA，其作为肿瘤抑制因子，在多种癌症中检测到被下调，因此提高其表达水平是一种重要治疗策略。虽然 MRX-34 在针对不同癌症（包括肾细胞癌和肝细胞癌）的多项临床前研究中

显示出前景，然而在临床试验中却出现多起与免疫相关的严重不良事件，甚至出现死亡案例，因此该药物的开发被停止。

不良事件具有免疫学特征这一事实进一步突出了 RNA 修饰对临床应用的重要性，因为此类修饰仍然是逃避 RNA 药物免疫检测的最重要手段之一。然而，由于 miRNA 诱导的基因调控的复杂性质，尤其是 miRNA 模拟物的化学修饰可能具有挑战性。

➤ miRNA 作为诊断生物标志物的适用性

除了具备治疗潜力外，由于 miRNA 还是一种理想的诊断工具：1) **获取方便**。miRNA 无处不在表达，可以轻松从体液中提取分离，并且可以通过下一代测序和逆转录定量 PCR 等技术特异性量化；2) **miRNA 具有特异性**。其表达的变化可以指示疾病发展、进展和疾病起源组织的机制，因此量化患者 miRNA 变化有望可以提供更精确的诊断和治疗方案定制。

例如，Quanterix 和 DestiNA 将共同开发一种用于直接检测和量化肝毒性生物标志物 microRNA-122 的核酸检测方法。miR-122 通常会在对乙酰氨基酚过量并发生肝损伤的患者的血清中被测量到，是一种新兴的肝病生物标志物，可提供相比现有方式更灵敏、更特异的药物诱导肝毒性检测。

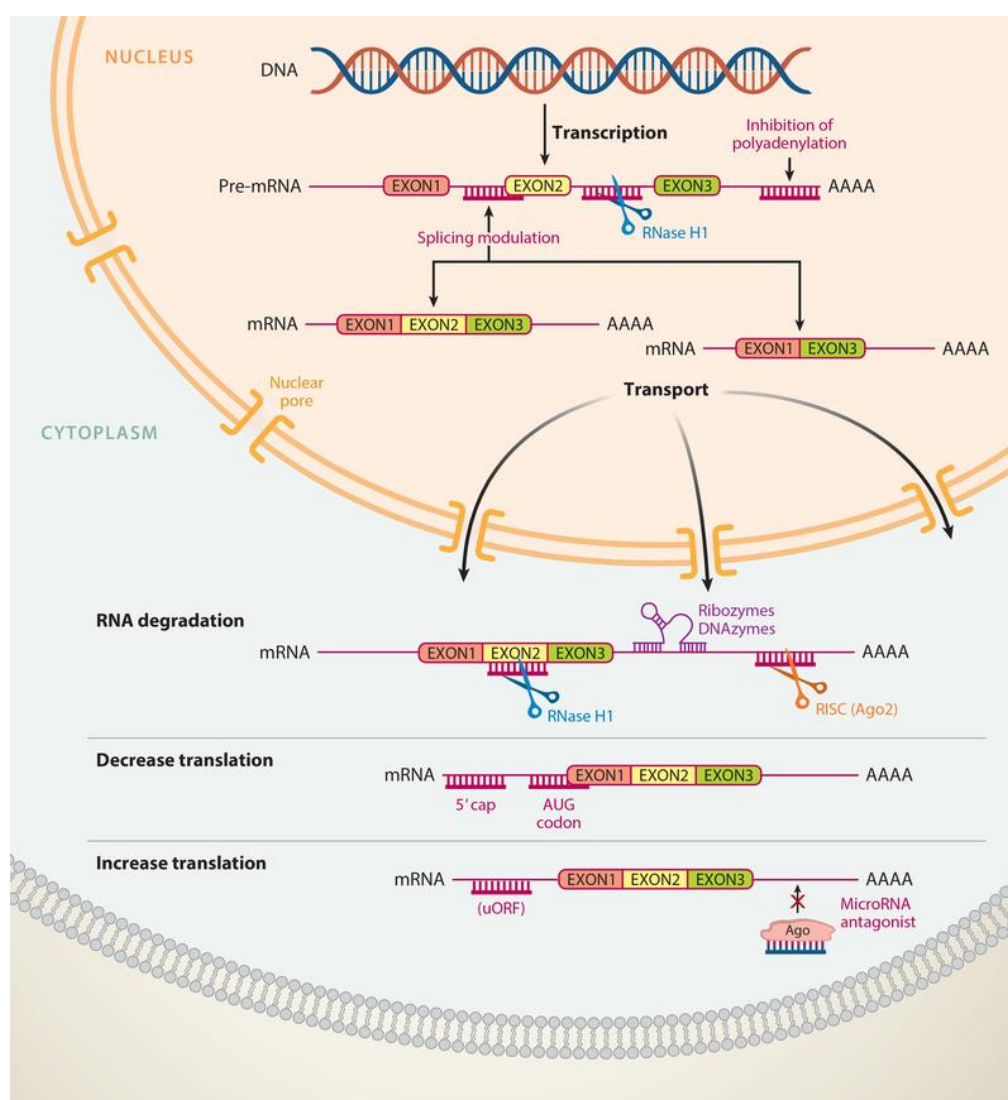
四、ASO 是目前阶段发展较为成熟的小核酸类型

4.1 ASO 可以上调或下调靶 mRNA 表达

ASO 的调节方式较为丰富。反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 是合成的、与靶 mRNA 互补的单链寡核苷酸或寡核苷酸类似物，长度通常为 12-30nt。在结合靶 mRNA 后，ASO 药物可以通过几种不同的方式调节其功能，包括上调和下调：

- **降解靶 mRNA**。ASO 可以设计为内源性核酸酶 (例如 RNase H1 或 Ago2) 的识别剪切位点，从而引导靶 mRNA 降解。其中，通过 RNase H1 起作用的 ASO 通常具有 8-10 个连续的 DNA 核苷酸，以支持 RNase H1 的结合和切割；而通过 Ago2 起作用的 ASO 通常以双链 RNA 等形式传递到细胞中，进入细胞后，其双链分子会与 RISC 相互作用，然后一条链与 Ago2 选择性结合，对靶 mRNA 进行降解。
- **抑制翻译**。ASO 还可以设计靶向上游翻译起始密码子 AUG，阻断 RNA 结合蛋白复合物 (如核糖体亚基) 的结合，从而抑制靶 mRNA 的翻译。
- **剪切调控**。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。
- **增加蛋白翻译**。ASO 可以设计为结合上游开放阅读框 (uORF)，从而增加下游 ORF 翻译的蛋白量。

图表25 ASO 可以通过多种途径调节蛋白表达水平



资料来源: Annu Rev Neurosci, 平安证券研究所

与 siRNA 相比，ASO 具有其独特的优势和短板：

- **可以上调表达。**与 siRNA 仅能发挥沉默作用不同，ASO 药物还可以上调蛋白翻译，从而治疗因蛋白表达缺少而造成的疾病，例如脊髓性肌萎缩症（SMA）。
- **在体内的扩散效果更好。**ASO 作为单链 RNA，相比双链的 siRNA 其亲水性更弱，因此能够更好的在组织和细胞中扩散吸收。
- **长效性相对较弱。**然而，由于 ASO 是通过直接结合 mRNA 发挥作用，而 RNAi 是形成复合体在细胞内循环降解 RNA，因此相比 RNAi，ASO 的半衰期更短，并且不具备持续性。

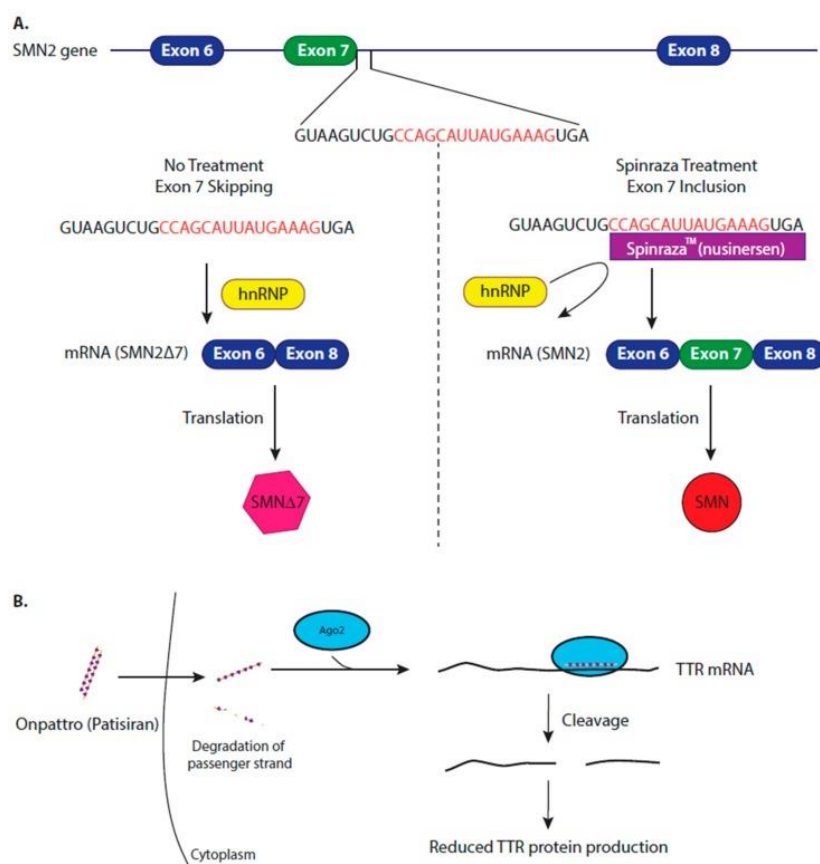
4.2 ASO 药物已经出现重磅品种

ASO 作为小核酸药物领域最早发展的类型之一，目前已经有 9 款上市产品，占全部上市小核酸药物数量比例达到 64%。

- **Spinraza 凭借较好疗效成为重磅品种**

目前上市的 ASO 药物中，由 Ionis 和 Biogen 开发的 Spinraza 是一款明星产品，用于治疗罕见病脊髓性肌萎缩症（SMA）。SMA 的发生是由于运动神经元存活（SMN）蛋白水平低，这是由 SMN1 基因内的缺失或失活突变引起的。SMA 是婴儿死亡的最常见原因之一，携带率为 1:50，发病率为万分之一。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）的结合所掩盖，因此在翻译时相比 SMN1 缺少外显子 7，会产生一种无功能且不稳定的蛋白质（SMN Δ 7）。Spinraza 作为 ASO 药物，能够与 SMN2 外显子 7 的调控序列结合，取代 hnRNP，从而在翻译时能够形成全长的 SMN 蛋白，从而增加了功能性 SMN 蛋白的水平，改善患者的运动神经元功能并减缓疾病进展。

图表26 Nusinersen 的作用机制主要是上调 SMN 蛋白水平



资料来源: Annu Rev Neurosci, 平安证券研究所

Spinraza 是美国和欧洲唯一批准的 SMA 治疗，因为患者的运动功能得到改善、疾病进展减缓且副作用很少。作为罕见病用药，Spinraza 定价昂贵，其一年治疗费用达到 75 万美元。但由于其较好的疗效以及稀缺性，目前 Spinraza 已在全球 50 多个国家和地区上市，2020 年销量达到 21 亿美元。

➤ Vitravene 是首款上市的小核酸药物

ASO 药物是第一种广泛用于临床的 RNA 药物。而首款 ASO 药物 Vitravene 由 Inoio 和诺华合作研发，于 1998 年获 FDA 批准上市，治疗巨细胞病毒视网膜炎（CMV），是第一个获批上市的反义寡核苷酸药物。该药物由 21 个硫代脱氧核苷酸组成，旨在与巨细胞病毒的主要立早基因的 mRNA 互补，从而特异性抑制巨细胞病毒关键蛋白的产生。临床数据显示，在玻璃体注射 Vitravene 后，病毒复制被抑制。然而，Vitravene 在市场方面并未获得成功。伴随抗逆转录病毒疗法（HAART）的发展，CMV 病例数急剧减少，因此，诺华分别于 2002 年和 2006 年，在欧洲和美国停止销售该药。

➤ Kynamro 为遗传病患者带来治疗选择

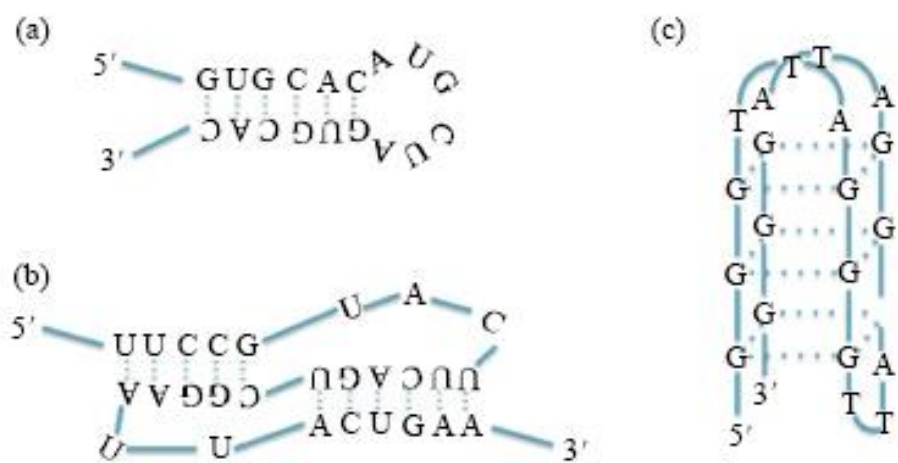
在 Vitravene 退市后，直到 2013 年，ASO 领域才迎来第二款上市药物 Kynamro。该款药物由 Genzyme 和 Isis 两家公司开发，用于治疗纯合性家族性高胆固醇血症。家族性高胆固醇血症（FH）是最常见和最严重的单基因高胆固醇血症，其中纯合子 FH 最为严重，患者早在儿童时期就有动脉粥样硬化先天性心脏病，若未经治疗，通常在 30 岁之前死亡。Kynamro 被设计成与人类载脂蛋白（apo）B-100 特异性互补，apoB-100 是一种由肝脏合成的大蛋白质，在人类脂蛋白代谢中起重要作用，是致动脉粥样硬化脂蛋白的主要结构蛋白。Kynamro 主要分布于肝脏，通过和 apoB-100 形双链体从而导致其被 RNase H 降解，从而降低血浆 LDL-胆固醇和 apoB-100 浓度。III 期临床数据显示，患者在皮下注射 26 周 Kynamro 后，他们体内的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平降低了 25%，而安慰剂对照组中仅有 3% 的人达到这一效果。

五、 核酸适配体是较为独特的一类小核酸药物

5.1 核酸适配体的作用机制与其他小核酸差别较大

核酸适配体通过空间结构结合靶标。核酸适配体是合成的单链寡核苷酸，与其他 RNA 药物通过碱基配对发挥作用不同，当靶标存在时，核酸适配体可经过自身卷曲、折叠形成特定的三维构型，如发夹、凸环、四角环等，并通过范德华力、氢键、静电作用、碱基堆积力等，利用其空间结构与靶标高亲和性、高特异性地结合，这一过程类似抗体-抗原的结合，因此核酸适配体又被称为“化学抗体”。

图表27 适配体结构情况



资料来源：生物化学和生物物理进展，平安证券研究所

核酸适配体的选择通常需要通过多轮体外筛选来确定其功能，这一过程通常被成为指数富集的配体系统进化（SELEX）技术，通过 SELEX 可以从文库中选择 20-100nt 的适配体，以调节类似于抗体的蛋白质功能。适配体相比其他寡核苷酸和抗体药物具有独特优势：

- ASO 或 siRNA 药物的靶标需要存在于细胞内，而适配体可以靶向细胞内、细胞外或细胞表面。
- 虽然核酸适配体对其目标配体的亲和力和特异性可与抗体的特性相媲美，但适配体相比抗体具备成本和渗透性优势。适配体是使用 SELEX 在体外进化和鉴定的，可以被重复且经济地大规模合成用于临床应用。此外，适配体的小尺寸使其组织渗透性更好。

5.2 核酸适配体目前的主要开发方向是药物载体

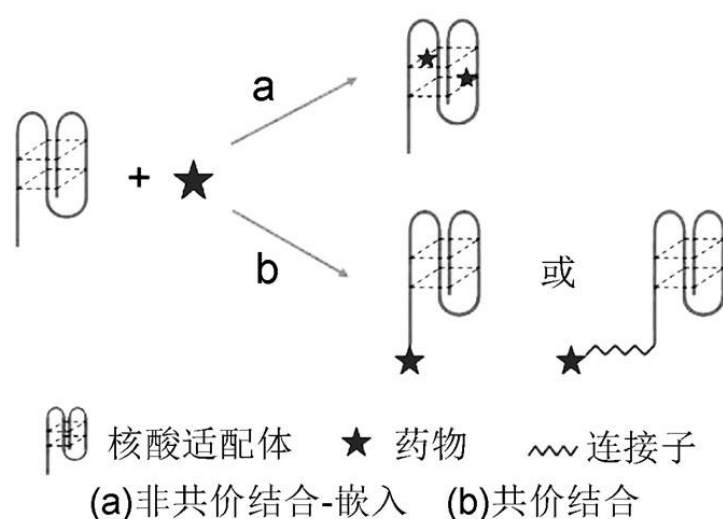
- 适配体作为药物的开发热度逐步消退

Macugen是全球首款核酸适配体药物，由 NeXstar 公司研发，用于治疗老年黄斑病变（AMD）。Macugen 是一个 28 聚体的 RNA 适配体，靶向血管内皮生长因子（VEGF）-165，VEGF-165 是主要负责病理性眼部新血管形成和血管通透性，Macugen 能够防止 VEGF-165 与 VEGFR 结合，从而阻止血管生成以及防止 VEGF-165 诱导的血管通透性增加。但伴随雷珠单抗上市，Macugen 因为疗效不突出，销售出现下滑。随后阿柏西普等药物的上市，使得市场竞争更激烈，这款 RNA 适配体药物出局，目前已经退市。而在之后的两款适配体药物 Fovista（抗 PDGF 适配体）和 Reg1（抗 FIXa 适配体）相继失败后，核酸适配体作为药物的开发热度逐渐消退。

➤ 适配体作为载体是目前的主要研究方向

由于适配体具有良好的靶向性能，并且其三维结构有望携带药物，因此其具有成为药物载体的潜力。例如，将阿霉素（Dox）直接结合到适配体，有望能够进一步提高细胞毒药物的靶向特性，降低其副作用。核酸适配体与药物结合的方式有两种：非共价结合（嵌入）和共价结合。

图表28 适配体具有成为药物载体的潜力



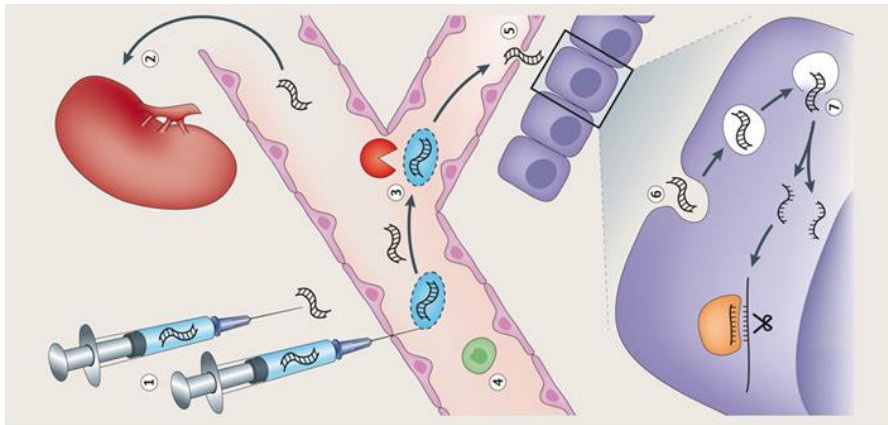
资料来源：生物化学和生物物理进展，平安证券研究所

六、小核酸开发仍然面临有待突破的技术难点

小核酸在体内发挥作用需要层层突破重围。小核酸药物作为新兴药物，在面对机遇的同时也面临着挑战。小核酸从给药到递送至细胞内靶位点并发挥作用的整个途径中面临多重障碍：

- **首先需要通过血液循环到达目标组织。**在细胞外，核酸药物容易被血清和组织中的酶降解，此外，由于分子量较小，核酸药物还容易被肝脏和肾脏快速清除，血清中裸核酸药物的半衰期从几分钟到一个小时不等。同时，核酸药物还容易被免疫系统识别并引发免疫反应。
- **其次需要顺利到达靶细胞内。**核酸药物在通过循环达到目标组织后，需要具备血管外渗能力并被靶细胞摄取，然而裸核酸药物的负电荷以及分子量（~12kDa）导致其不能自由通过生物膜。因此，需要解决小核酸药物在组织和细胞中的扩散问题。
- **进入细胞后需要能达到靶位点。**即使核酸药物被细胞通过内吞作用摄取后，也容易被困在内吞体中，并被降解，无法顺利释放到细胞质发挥作用。体外试验显示，仅 1% 左右的核酸药物能够进入细胞质中，而在体内试验则不足 0.1%。因此，核酸药物如何在靶位点积累到能够治疗的水平是一项重大挑战。

图表29 核酸药物发挥作用的途径



资料来源: Nat Rev Genet, 平安证券研究所

因此，为了提高药物递送效率，加强治疗效果，需要发明具有高效、特异性的传递方式，目前主要通过开发药物载体以及对核酸药物进行化学修饰。

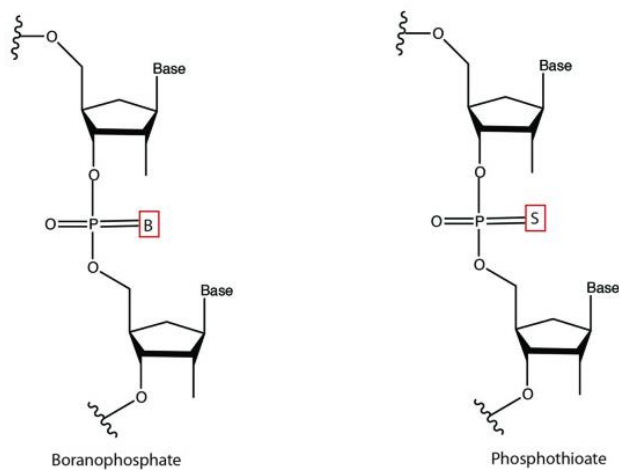
6.1 化学修饰能够提高小核酸药物的稳定性和效果

化学修饰有利于改善小核酸药物的缺点。未经修饰的寡核苷酸药物成药性并不理想，具有较多缺点，比如稳定性差易被降解、很难进入细胞、对靶标 mRNA 的结合亲和力不佳。为了提高治疗效果，寡核苷酸药物必须经过化学修饰，目前修饰主要包括糖、碱基或骨架的变化。

6.1.1 骨架修饰

骨架修饰是最基本的化学修饰。连接 RNA 磷酸骨架的磷酸二酯键是核酸酶作用的化学键，而磷原子是核酸酶攻击的中心，对该原子稍加改变即会大大影响酶的降解作用，因此最早被使用的就是针对骨架磷原子的化学修饰。其中使用较多的骨架修饰为硫代磷酸，即用一个硫原子取代磷酸二酯键的非桥氧原子（P-S 替代 P-O），可以减少寡核苷酸的亲水性、增加了对核酸酶降解的抵抗力以及增加了其与血浆蛋白结合，进一步增加药物稳定性和半衰期。然而，这类化学修饰在高浓度的情况下可能会导致寡核苷酸和靶标的亲和力下降，从而导致脱靶毒性和炎症反应。因此，也可以选择硼酸磷酸盐（P-B 替代），可以将裸核酸药物的酶抗性提高 10 倍以上，同时不会造成细胞毒性。

图表30 siRNA 常用的骨架修饰

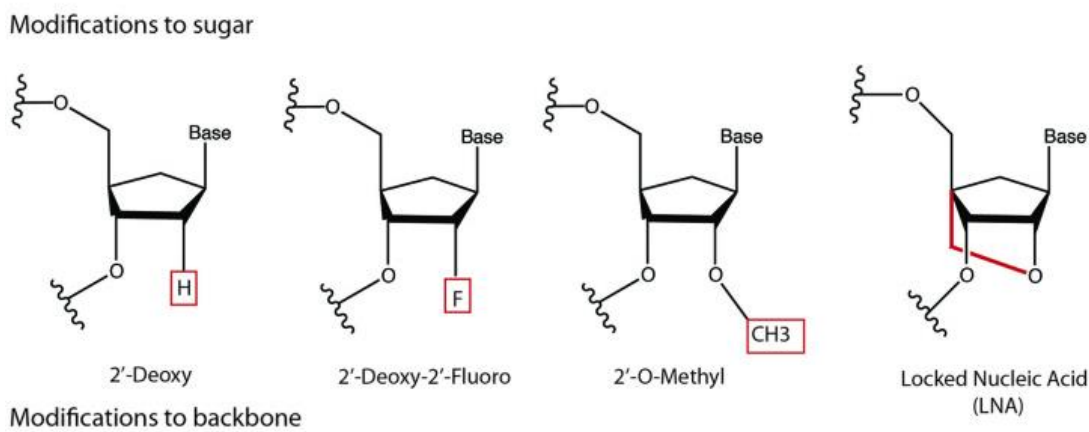


资料来源: Annu Rev Neurosci, 平安证券研究所

6.1.2 核糖修饰

核糖是核酸药物最经常被修饰的部分。在一代药物对于骨架修饰的基础上，90 年代出现了具有糖基修饰的二代寡核苷酸药物。核糖修饰具有进一步增加靶标结合亲和力、抵抗核酸酶降解、减少促炎症反应的作用，其中最重要的是对核苷酸戊糖 2'-羟基（2'-OH）的修饰。2'-OH 是 RNA 与 DNA 的主要区别，也是最先被酶催化并导致 RNA 水解的部分。因此，在该位置引入取代基后，例如甲基、氟、卤素、胺等，能够使 siRNA 具有更强的抵抗核酸酶水解的性能，增加 siRNA 在血清中的稳定性。但全链修饰将导致 siRNA 失去沉默活性，因此一般仅对双链末端 1-4 个核苷酸进行修饰。此外，对正义链的修饰较少影响 siRNA 的活性，而反义链的修饰对 siRNA 基因沉默的活性影响较大。

图表31 siRNA 常用的核糖修饰



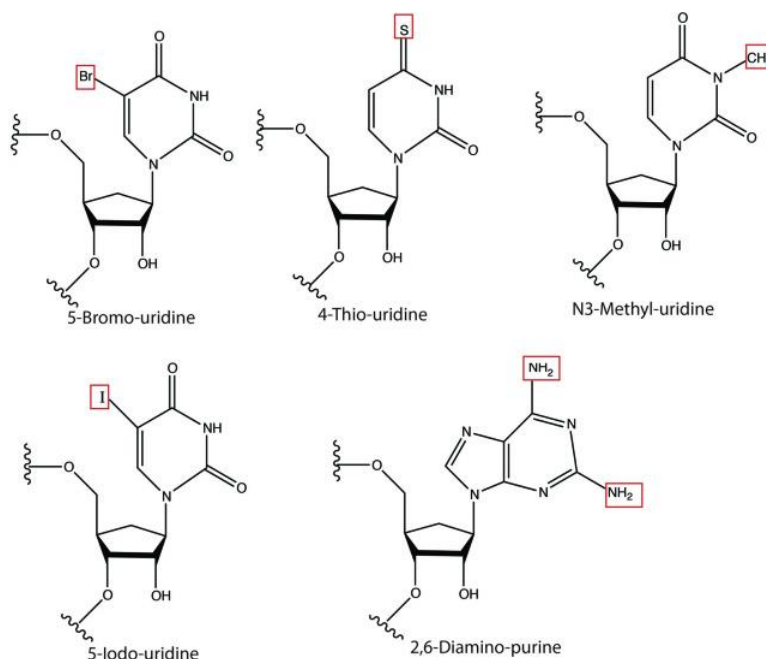
资料来源：Annu Rev Neurosci，平安证券研究所

LNA 是核糖修饰中最有效的一类。虽然二代寡核苷酸相比一代具有更强的亲和力，但是其诱导 RNase H 切割靶标 mRNA 的效率较低，因此需要进一步提高其沉默效率。其中，目前相对有效的方式是 LNA 修饰。LNAs 核苷酸是一类核酸类似物，其中核糖环被连接 2'-O 原子和 4'-C 原子的亚甲基桥“锁定”，显示出增加的热力学稳定性和增强的核酸识别的作用。

6.1.3 碱基修饰

碱基修饰能够提高小核酸药物的沉默效果。小核酸药物主要通过与 mRNA 碱基互补形成氢键，从而发挥 RNAi 的作用，因此通过对碱基的修饰，可以进一步加强碱基之间的相互作用。在尿嘧啶的 5 位点引入溴或碘是常使用的碱基修饰方法，如 5-溴-尿嘧啶、5-碘-尿嘧啶，可加强腺嘌呤-尿嘧啶（A-U）之间的连接，提高碱基的相互作用，从而增强对靶 mRNA 的效应。

图表32 siRNA 常用的碱基修饰



资料来源: Annu Rev Neurosci, 平安证券研究所

6.1.4 末端修饰

末端修饰能够为小核酸药物带来更多功能。除了修饰寡核苷酸药物的自身结构，在其末端加上修饰可以用于调整药代动力学特性，以及赋予 siRNA 双链体新功能：

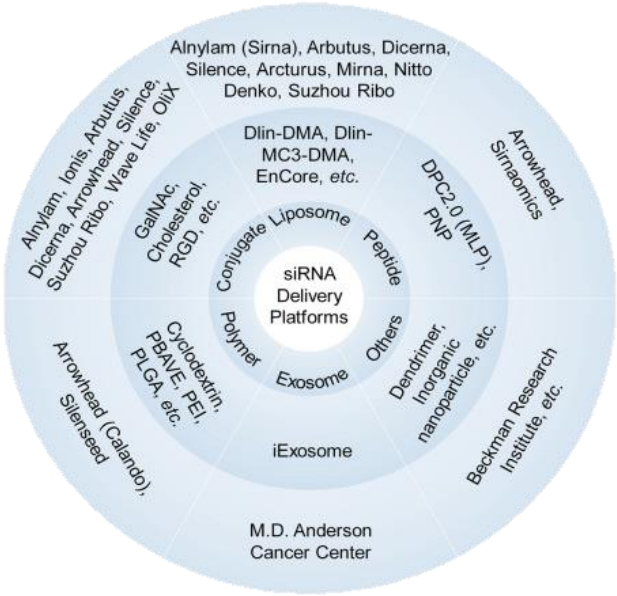
- **定点靶向细胞。**通过在 siRNA 末端引入叶酸、肽和适体可以协助其跨细胞屏障转运，并特异性导向部分细胞类型；
- **增加细胞膜穿透能力。**由于 siRNA 带负电荷并且具有较强亲水性，因此不易与带同样电荷的靶细胞接触，更不易透过由脂质双分子层构成的细胞膜进入细胞内发挥作用。通过引入亲脂性基团，如胆固醇，能加强 siRNA 的亲脂性，增加其透过细胞膜的能力；
- **研究 siRNA 体内分布。**通过在 siRNA 末端附加荧光分子，可以研究其在体内的生物分布和摄取，为小核酸药物的开发奠定更坚实的基础。

6.2 递送系统能够使小核酸药物被完整运输到靶位点

小核酸药物特性使其较难以裸 RNA 形式给药。尽管化学修饰可以增强小核酸药物的稳定性和半衰期，同时解决免疫原性的问题，但如果不能进入细胞实现胞吞，小核酸药物依然不能发挥药物作用。然而，作为外源性药物，这些基于 RNA 的药物会被核酸酶降解，并且由于其分子量较大以及负电荷的特性，导致其难以穿过细胞膜发挥作用。因此，如何克服生物学障碍，实现高效跨膜和有效体内运输以达到相应药效一直是核酸药物开发亟待解决的瓶颈问题，目前，递送系统成为提高转送效率的关键办法之一。

载体主要可以分为病毒载体和非病毒载体：1) 病毒载体效率较低且进入人体后会引发免疫反应，现在使用较少；2) 非病毒载体中较为常用的主要分为纳米颗粒和缀合物，目前被广泛使用。

图表33 目前核酸药物使用相对较多的递送系统类型



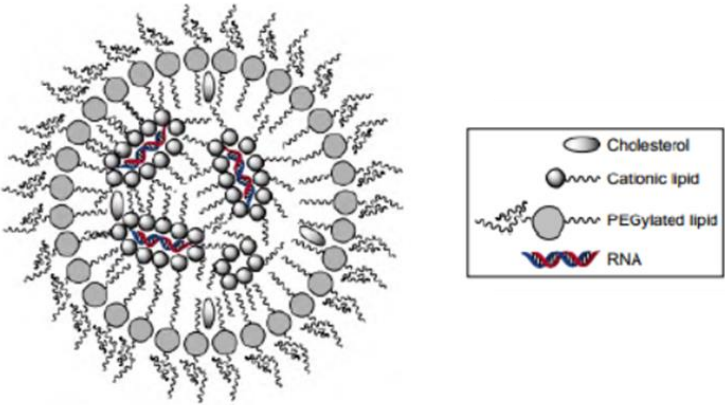
资料来源: Nature, 平安证券研究所

6.2.1 脂质纳米粒递送系统

LNP 是应用最早的递送系统。脂质纳米粒 (Lipid Nanoparticle, LNP) 是使用脂质形成纳米微粒, 结构为由磷脂双层组成的囊泡。通过将核酸药物装载到 LNP 中, 可保护被包裹的核酸药物免于降解和清除, 并促进其跨细胞膜运输到目标靶位。由于成分的生物相容性和复合物的容易组装, LNP 是一种有吸引力的递送方法, 只需要混合和孵育成分, 因此目前在药物开发中使用较多。构建 LNP 递送系统需要 3 种物质:

- 1) 阳离子脂质, 通过静电作用包裹着核酸药物, 从而形成 LNPs/siRNA 复合物;
- 2) 辅助脂质即促融合磷脂, 破坏细胞膜脂质双层结构, 增加 LNPs 的转染活性;
- 3) 聚乙二醇 (PEG), 通过增加胶体稳定性和保护 LNPs 免受巨噬细胞的侵袭而降低免疫反应, 而过多的 PEG 脂质会阻碍 LNPs 的细胞内化。

图表34 LNP 递送系统的主要组成结构

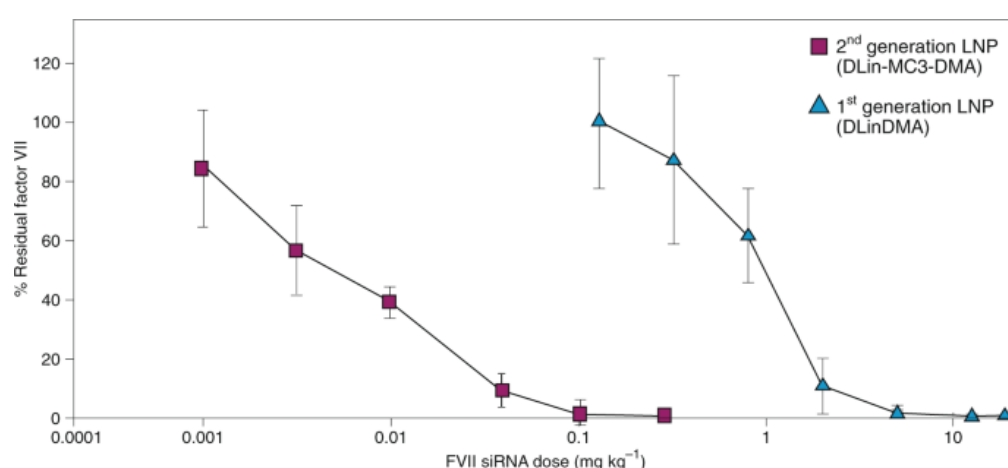


资料来源: Nature, 平安证券研究所

目前使用较多的亚型是可离子化 LNP。最早被发现和使用的类型是阳离子 LNP，然而，早期的阳离子 LNP 由于容易被巨噬细胞清除和产生有害的 ROS 等缺点，其体内应用受到很大限制。而可离子化 LNP 能在体内保持中性，避免被清除并降低副作用，而当进入强酸性环境如内吞体，即可以质子化形成阳离子从而与内源的阴离子脂质结合，提高跨膜效率。在 Arbutus 和 Alnylam 等公司的开发下，离子化脂质递送系统目前已经经历三次迭代，主要代表类型为 DLin-DMA、DLin-MC3-DMA 和 L319，中位有效剂量（ED₅₀s）为 1、0.005 和<0.01mg/kg。

- 第一代是 1,2-二亚油基-3-二甲基氨基丙烷（DLinDMA），用于开发了 TKM-080301、ALN-VSP 和 ALN-TTR0 等药物。
- 第二代包括 DLIN-MC3-DMA，是在第一代的基础上进一步优化，并开发了 Patisiran 和 ALN-PCS 等药物。相比第一代，DLin-MC3-DMA 具有独特的 pH 依赖性电荷可变特性：酸性条件下呈正电性，而生理 pH 条件下呈电中性。其会在内体或溶酶体的酸性环境中质子化，导致 H⁺和 Cl⁻离子以及水进入内体，进使得渗透肿胀破裂内体，于是 siRNA 可以逃离内体/溶酶体，发挥沉默作用。数据显示，在小鼠模型中，第二代相比第一代介导基因沉默的剂量显著降低。

图表35 第二代 LNP 结构相比第一代介导效率更高

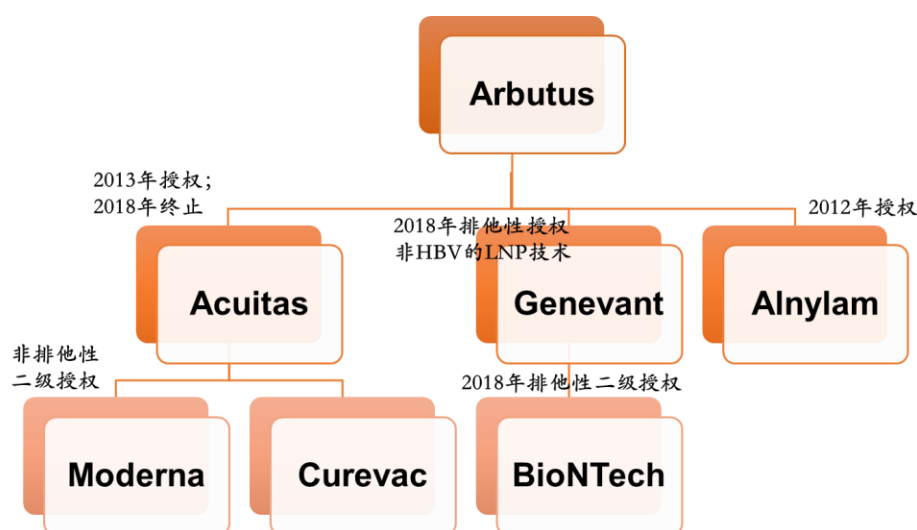


资料来源：Nature，平安证券研究所

- 由于 siRNA 产品需要对慢性疾病重复给药，而二代 MC3 中二醇烷基尾的缓慢降解会导致重复给药的累积和潜在毒性。为进一步提高安全性，第三代脂质主要是增强其水解速度。例如 L319 采用了一种在体内容易被酯酶降解的伯酯取代烷基链中的两个双键之一，其代谢物为 β 氧化途径中脂肪酸的潜在基质，具有较好的安全性，并且能够迅速通过肝脏被排泄，在肝脏中的半衰期不到一小时，因此相比第二代具有更好的耐受性和安全性，目前在 BioNTech 和 CureVac 产品中被使用。此外，通过使用其他可离子化脂类取代 MC3 也可以提高安全性和效价，例如 Moderna 开发了一类新的可电离脂质 SM-102 来替代 MC3，提高效率。

LNP 递送系统的构建拥有较高壁垒，目前全球发展靠前的几家企业其技术溯源也都是依靠专利授权。

图表36 LNP 技术专利溯源情况



资料来源：公司公告，平安证券研究所

此外，LNP 虽然大大促进了核酸药物的发展，但仍然有缺点，限制其使用范围：

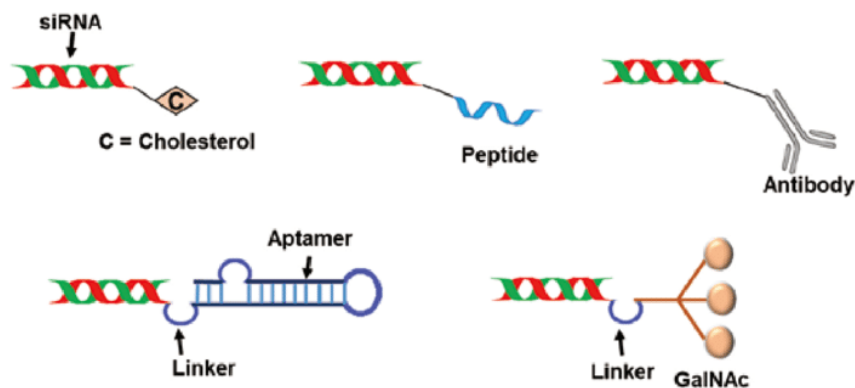
- **LNP 的过敏反应较为严重。**在注射使用 LNP 递送系统的药物之前，患者需要使用抗组胺和激素药物控制，因此只适用于罕见病和癌症等严重疾病，对于慢性病使用限制较大。
- **主要靶向肝脏。**离子化 LNPs 在低 PH 值的环境下会和载脂蛋白 E (ApoE3) 相互作用，通过其介导的内吞作用富集在肝细胞中，因此由其包裹的核酸药物也主要作用于肝脏，而对于其他器官缺乏明确的靶向性，使用范围较为有限。

为解决靶向性问题，目前可以通过将靶向部分直接缀合到脂质分子上增加其对特定细胞的靶向性，使得小核酸药物在特定组织积累，从而发挥作用。这类靶向部分可以选择抗体或蛋白质（例如转移素）、肽（例如，RGD 或八氯丁二酯）、适配体或小分子（如透明质酸或叶酸），对目标组织具有高度特异性，并且在循环和组织蛋白酶中保持稳定。但这种方式会使得小核酸药物 CMC 难度加大。

6.2.2 偶联递送系统

偶联递送系统已经逐步取代 LNP。由于脂质分子的递送系统仍然存在缺陷，因此各研发机构和药企仍然持续开发新的递送系统，近年偶联技术在小核酸药物中得到广泛使用。这种缀合物偶联的方式主要通过直接共价结合不同成分来增强小核酸药物的靶向特异性，并降低循环中的药物清除，这些成分主要包括脂质、肽、适配体、抗体和糖（如 N-乙酰半乳糖胺，GalNAc），其中最先尝试的是脂质偶联，而目前使用较多的主要是 GalNAc 偶联。相比脂质分子，偶联递送系统的分子量相对更小，并且通过设计对酸敏感的连接子可以加强药物的内含体逃逸效率。

图表37 主要的偶联递送系统



资料来源: *Reviews in Agricultural Science*, 平安证券研究所

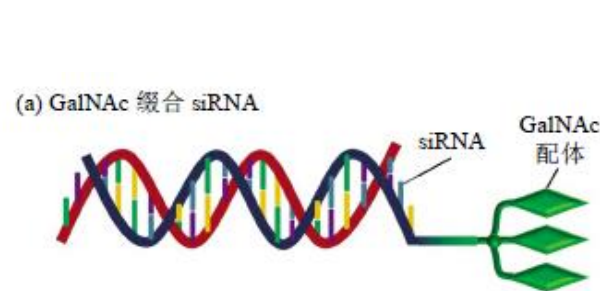
➤ 脂质偶联

脂质偶联存在内含体逃逸问题。脂质偶联的 RNA 能够形成类似于低密度脂蛋白 (LDL) 的聚合物, 不但能延长循环时间, 并且能与 LDL 受体或者其他受体结合, 通过内吞进入细胞, 提高递送效率, 其中较常见的是与胆固醇偶联。由于 LDL 受体在肝脏中高表达, 脂质偶联药物系统给药也主要是靶向肝脏, 但通过局部注射, 也能进入皮肤, 眼睛和大脑等组织。然而, 最初使用偶联递送系统的 RNA 药物在进入细胞后经常没有功能, 主要是因为 RNA 分子会被“卡”在内含体内, 只有约 0.01% 的分子能够逃逸进入细胞质发挥功能。因此, 内含体逃逸成为偶联给药的限速步骤。

➤ GalNAc 偶联

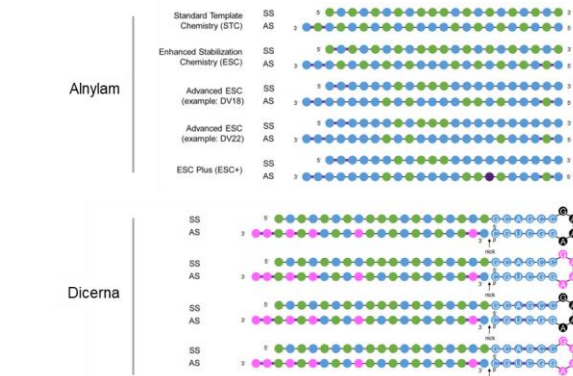
GalNAc 已经取代 LNP。GalNAc 是目前最常使用的偶联递送系统之一, 已有 3 款基于 GalNAc 偶联递送系统的药物获批上市。GalNAc 作为亚洛曲蛋白受体 (ASGPR) 的配体, 是一种特异性高表达于肝细胞膜表面的内分泌受体, 几乎没有由其他细胞表达, 因此也主要用于肝脏给药。虽然使用范围和脂质分子一样仅限于肝脏, 但是其优势显著: 1) 安全性较好, 无需类固醇预处理; 2) 可以进行皮下给药, 患者依从性更好; 3) 递送效率较高, 只需 2-5mg/kg 剂量即可发挥作用。由于其较为显著的药效和安全性, Alnylam 停止了基于 LNP 递送系统的管线开发, 转而使用 GalNAc。目前, Alnylam 对 GalNAc 的专利覆盖较为全面, 涵盖 GalNAc-siRNA, 包括双链核酸结构、限定了一些位点修饰等。Dicerna 主要是通过构建单链结构和末尾成环等方式避开专利。

图表38 GalNAc 的主要结构



资料来源: *生物化学与生物物理进展*, 平安证券研究所

图表39 Alnylam 和 Dicerna 结构具有差异



资料来源: *Signal Transduct Target Ther*, 平安证券研究所

虽然 Galnac 特异性较强, 但是其研发也并非一蹴而就。Alnylam 的第一个 GalNAc-siRNA 药物是 Revusiran, 靶向 hTT 基因, 用于治疗退行性疾病 ATTR。虽然, Revusiran 的 II 期临床显示, 患者在用药 12 个月后血浆 TTR 水平降低 90%, 但患

者死亡率的增加却导致试验中止。其原因可能为该款药物的稳定性不够，需要大剂量给药，因此带来毒性。随后，Alnylam 推出了更加稳定的 ESC 化学骨架修饰，解决了这个问题。基于 ESC 修饰的第二代 anti-TTR 一年只需使用 100mg，相比而 Revusiran 的 28g 用量，其剂量降低了 280 倍，疗效和安全性大为改善。除 Alnylam 外，近年基于 GalNAc 的技术平台层出不穷，包括 Dicerna 的 GalXC、Arrowhead 的 TriM 等，驶入发展快车道。

6.2.3 多聚体纳米粒递送系统

多聚体载体与 LNP 的递送机制相似。多聚体载体技术在临床上的应用并没有脂质体类载体广泛，但是作为核酸药物的载体也表现了优异特性。鉴于其高度的化学灵活性，聚合物也是用于基于纳米颗粒的递送的常用材料。聚合物纳米粒子是很有前景的基因传递系统，因为它们具有稳定性和控释性，能够封装大量遗传物质，允许共同传递，并且可以很容易地进行表面修饰以增强稳定性、运输特性、靶向性或摄取。目前壳聚糖、聚乳酸-乙醇酸共聚物 (PLGA)、树枝状大分子等纳米粒子已广泛用于递送系统。

➤ 聚乳酸-乙醇酸共聚物 (PLGA)

LODER 是一种由 Silenseed 公司开发的可生物降解的聚合物基质，源自聚(乳酸-共甘油)酸 (PLGA)，直径为 1 纳米，长度为 5 纳米。根据 Silenseed 描述，LODER 可以直接将 RNAi 药物输送到实体肿瘤中，并且使其缓慢而稳定地释放。基于 LODER 技术，Silenseed 开发了 si-PT-LODER224 和 si-GBMT-LODER，用于治疗前列腺癌和脑癌，分别处于临床前和研究阶段。Silenseed 的 siG12D LODER，它封装的 siRNA 针对 KRAS 在可植入和可降解的聚合物基质癌蛋白靶向胰腺癌

➤ 壳聚糖

壳聚糖是一种从甲壳类动物外骨骼中收获的天然阳离子多糖。由于其生物相容性、粘膜粘附特性、免疫原性低和核酸酶抗性等特点，它是一种被广泛研究的生物材料。在两项独立的研究中，优化的壳聚糖-siRNA 纳米颗粒已成功地鼻内给药以沉默小鼠肺中的 GAPDH 和 EGFP。

➤ 树枝状大分子

树枝状聚合物是高度支化的聚合物分子，可以设计成模块化、纳米尺寸的球形结构，用于 siRNA 递送。主要通过两种方式包裹核酸药物：1) 给核心带正电同时消除表面负电荷；2) 通过二硫键将小核酸药物连接在树枝状聚合物。这些结构可以通过加入 PEG 进一步稳定。树枝状聚合物的模块化允许进一步设计和调节载体的功能，提高药物的靶向特异性和递送效率。

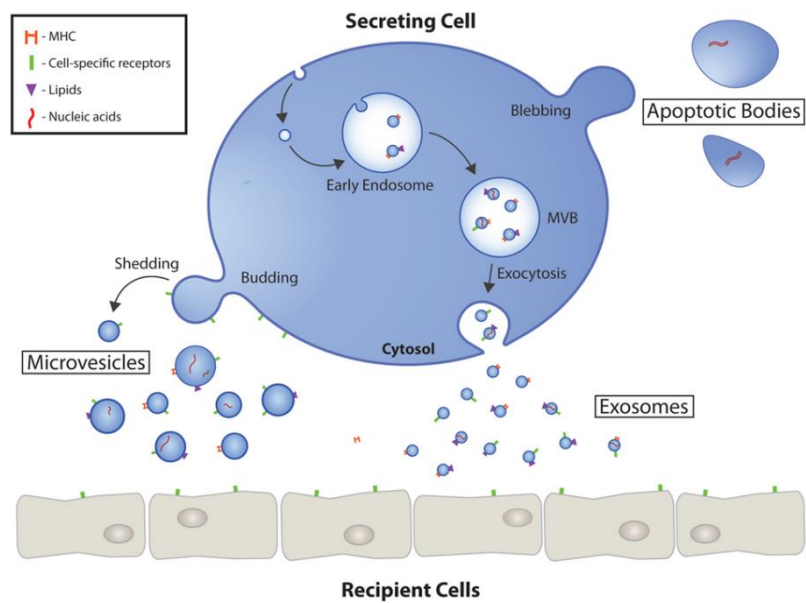
➤ 多肽

圣诺制药的多肽纳米颗粒 (PNP) 技术。PNP 是由人工设计和合成的组氨酸和赖氨酸的多肽共聚物。在水溶液，共聚物分子中的赖氨酸的氨基与核酸分子中的磷酸基团通过离子键相互作用而结合，自组装形成一定大小的纳米颗粒。药物纳米颗粒通过细胞的内吞作用进入细胞。在体内，由于酸性增强，促使弱碱性的组氨酸开始质子化，进而导致内含体膜溶解，释放内含的小干扰核酸分子。

6.2.4 细胞外囊泡递送系统

细胞外囊泡是未来最具潜力的递送系统之一。细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 作为一种天然药物递送体系在近年来持续受到科研人员的关注。EVs 是由细胞释放的各种具有膜结构的囊泡的统称，作为细胞本身重要的通讯手段，EVs 通过在邻近细胞间运送核酸及蛋白质来协助完成细胞间的交流活动，因此与现有的载药体系相比，细胞外囊泡天然具有能够逃避吞噬作用、延长药剂体内半衰期以及降低免疫原性的属性。根据起源细胞不同、大小和组成异质性，EVs 主要分为外泌体 (Exosomes)、微囊泡 (Microvesicles)、凋亡小体 (Apoptotic body) 和肿瘤小泡 (Large oncosomes)，其中，适合作为药物递送载体的主要是外泌体和微囊泡。

图表40 细胞外囊泡的形成与释放过程

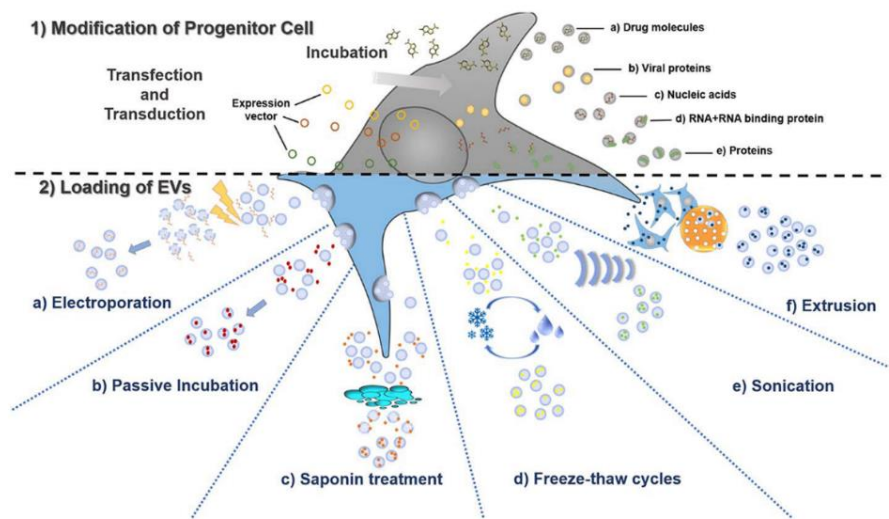


资料来源: Frontiers in cardiovascular medicine, 平安证券研究所

目前实现细胞外囊泡载药的方法可以大致分间接载药和直接载药:

- 间接载药是通过处理细胞外囊泡母细胞来实现细胞外囊泡载药的, 载药效率较低;
- 直接载药是将待载药物直接装入细胞外囊泡中, 载药效率更高。

图表41 细胞外囊泡的载药方式



资料来源: Journal of Controlled Release, 平安证券研究所

EVs 的挑战主要在于工艺开发方面。但由于 EVs 属于生物制剂, 因此其活性物质较为复杂, 面临着一定程度的内在生物变异, 可能导致不同批次间产品的异质性, 对于开发工艺的挑战难度较大。此外, EVs 目前生产和发挥作用的机制也尚未明确, 因此对其成药性和体内分布仍然有待进一步研究, 目前仍然处于探索阶段。未来如果技术难关被解决, EVs 将有望为小核酸药物领域带来突破。

4.2.5 递送系统比较

目前仅 LNP 与 GalNAc 两种载体已有药物获批上市，因此在工艺成熟度和成药性上相比其他载体技术平台更为成熟，目前其他平台仍然处于验证阶段，存在失败的可能性。

图表42 不同递送系统比较

递送系统		可包裹 RNA 类型	优点	缺点
裸 RNA		siRNA、mRNA、ASO	不需要额外材料及合成	容易降解、有免疫原性、难以进入细胞、半衰期差
纳米粒子	脂质	siRNA、mRNA、ASO	半衰期延长、核酸酶抗性加强、有助于提高内吞效率、助力内含体逃逸	需要使用类固醇等预处理
	多聚体			需要引入赋形剂，可能导致毒性
	细胞外囊泡			目前仍然处于探索阶段
偶联		siRNA、ASO	化学结构明确、能够靶向特定受体、缺乏赋形剂材料，毒性有限	目前主要靶向肝脏组织，作用范围较为受限

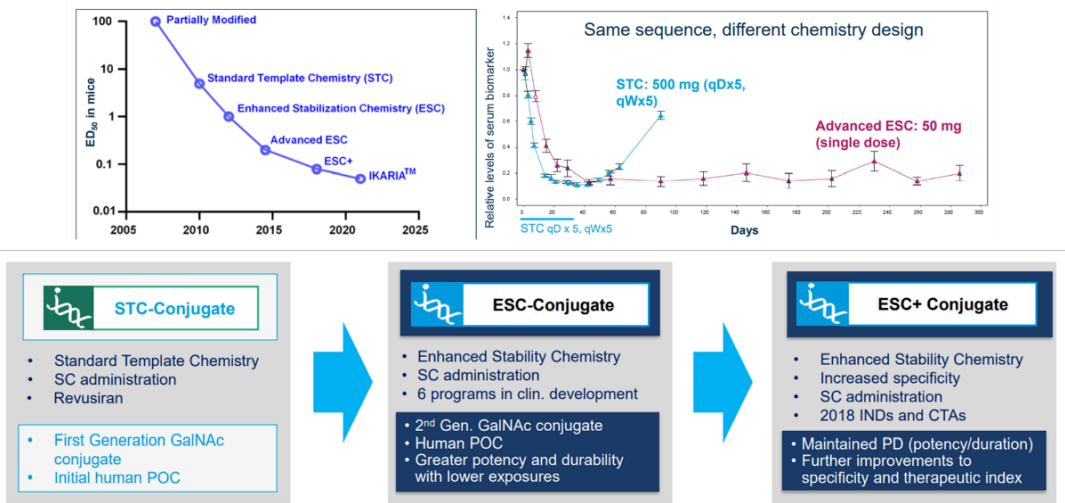
资料来源：Nautre，平安证券研究所

七、小核酸药物主要技术平台和领军企业

7.1 Alnylam

Alnylam 是 siRNA 领域的龙头企业。公司成立于 2002 年，2004 年纳斯达克上市，目前市值 160 亿美元。公司上市以来市值已上涨超 20 倍。公司一直深耕 RNAi 治疗领域，相继开发了多个递送平台，包括第二代脂质纳米粒子递送平台（DLin-MC3-DMA）和 GalNAc 递送平台，均是 RNAi 药物递送领域的突破性技术。由于 GalNAc 相比 LNP 递送系统具有显著优势，因此除了已获批的 Patisiran 使用了 LNP，目前公司在研产品基本均使用 GalNAc 偶联递送系统。为了进一步提高递送效率和安全性，公司也在持续更新迭代 GalNAc 平台，从 STC 到 ESC 再到 ESC+，不断完善小核酸药物开发技术。

图表43 Alnylam 持续更新迭代 GalNAc 偶联技术平台



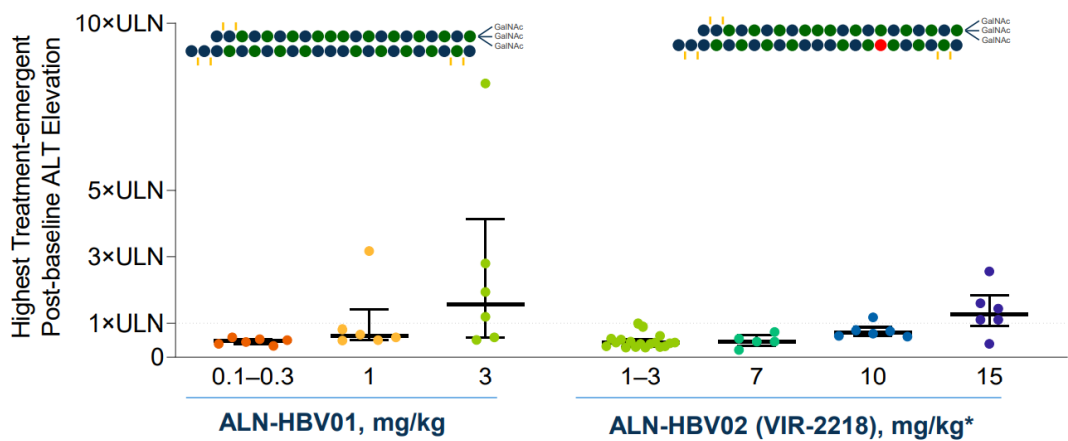
资料来源：公司官网，平安证券研究所

- 1) STC (Standard Template Chemistry)：第一代 GalNAc 技术平台，用于开发了 Revusiran。
- 2) ESC (Enhanced Stability Chemistry)：通过对 siRNA 片段进行化学修饰增强了药物的稳定性以及肝脏的靶向性，其效力较第一代相比提高了 10 倍以上。但仍有可能在肝脏沉默其它非靶点基因，从而导致肝脏毒性。

3) **ESC+**: Alnylam 的研发人员发现, RNAi 脱靶效应的一个主要原因是与靶 mRNA 结合的 siRNA 种子区域部分序列可能具有类似 miRNA 的功能, 可以与其它 mRNA 的 3'非转录区结合, 从而导致脱靶。在 ESC+平台中, 研究人员在 siRNA 片段中添加了乙二醇核酸 (GNA)。GNA 具有热不稳定性, 因此若只结合种子区域中的部分序列无法发挥沉默作用, 降低脱靶概率, 进一步提高了 RNAi 疗法的特异性和安全性。目前已开发出多款在研疗法中已经得到应用并且获得概念验证。

4) **IKARIA**: 超高效, 可以做到>90%的沉默, 同时一年只需要注射一次, 有望能生产具有长效、可逆作用的小核酸药物。目前已开发出药物 ALN-TTRsc04, 但仍然处于临床前阶段。

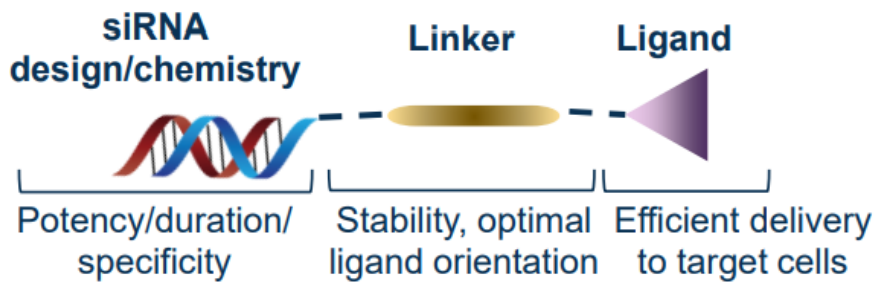
图表44 ESC+相比 ESC耐受性提升显著



资料来源: 公司官网, 平安证券研究所

公司致力于开发出靶向其他组织的偶联递送系统。受益于丰富的研发经验, 公司在其他基于偶联的 siRNA 递送技术上也取得了持续的进展, 将 siRNA 通过一个稳定、特异性的连接子与靶向不同组织或细胞的配体偶联在一起, 有望能够提高 RNAi 疗法在治疗肝脏之外组织时的疗效和稳定性。为进一步拓展 RNAi 疗法的应用范围, Alnylam 还与 PeptiDream 就肽-siRNA 偶联药物开发达成合作, 将共同选择和优化肽, 通过与靶细胞上表达的受体的特异性相互作用, 将小干扰 RNA (siRNA) 分子定向输送到多种类型细胞和组织。

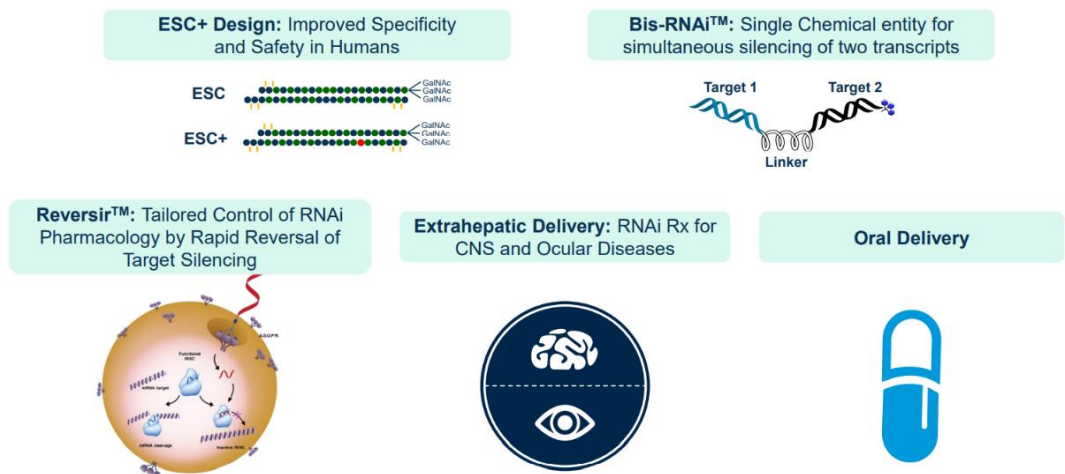
图表45 Alnylam 持续拓展靶向不同组织细胞的偶联技术平台



资料来源: 公司官网, 平安证券研究所

公司通过开发新型技术加宽护城河。还在开发多款新型小核酸药物技术, 包括双靶点小核酸、可逆核酸药物、核酸药物口服剂型等。其中, 双靶点小核酸药物是将两个 siRNA 通过可裂解 linker 连接在一起, 并使用 GalNAc 等偶联技术靶向目标组织, 从而可以持久稳定的同时沉默两个目标基因, 有望能够进一步解决肿瘤异质性难题以及感染类疾病的耐药性问题。

图表46 Alnylam 持续开发新型核酸药物技术平台



资料来源：公司官网，平安证券研究所

公司具有丰富研发管线。公司目前已有 4 款 RNAi 药物完成上市，分别为 Onpatro（2018 上市，用于治疗遗传性甲状腺素介导的淀粉样变性的多发性神经病）、Givlaari（2019 上市，用于治疗急性肝卟啉症）、Oxlumo（2020 上市，用于治疗原发性高草酸尿 1 型）和 Leqvio（2020 上市，用于降低低密度脂蛋白胆固醇）。此外，还有 4 款产品已进入临床后期阶段，将在未来 5 年内陆续完成上市，有望持续增厚公司业绩表现。但从适应症来看，公司现阶段的产品多是基于 GalNac 平台开发，因此主要集中在肝脏相关疾病领域。

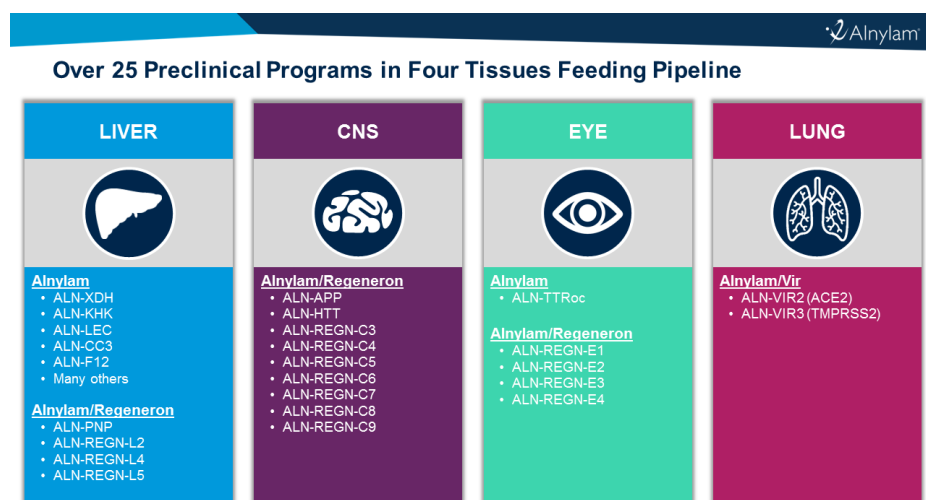
图表47 Alnylam 临床在研管线丰富

Focused in 4 Strategic Therapeutic Areas (STARs):		EARLY/MID-STAGE (IND/CTA Filed-Phase 2)	LATE STAGE (Phase 2-Phase 3)	REGISTRATION/ COMMERCIAL! (OLE/Phase 4/III/Registries)	COMMERCIAL RIGHTS
Genetic Medicines	Cardio-Metabolic Diseases				
Infectious Diseases	CNS/Ocular Diseases				
onpatro [®]	hATTR Amyloidosis-PN ¹			●	Global
GIVLAARI [®]	Acute Hepatic Porphyria ²			●	Global
OXLUMO [®]	Primary Hyperoxaluria Type 1 ⁴			●	Global
Leqvio [®] (Inclisiran)	Hypercholesterolemia			●	Milestones & up to 20% Royalties ⁵
Vutrisiran [*]	hATTR Amyloidosis-PN			●	Global
Patisiran	ATTR Amyloidosis		●		Global
Vutrisiran [*]	ATTR Amyloidosis		●		Global
Fitusiran [*]	Hemophilia		●		15-30% Royalties
Lumasiran	Severe PH1 Recurrent Renal Stones	●	●		Global
Cemdisiran [*]	Complement-Mediated Diseases	●			50-50
Cemdisiran/Pozelimab Combo ⁶	Complement-Mediated Diseases	●			Milestone/Royalty
Belcesiran ⁷	Alpha-1 Liver Disease	●			Ex-U.S. option post-Phase 3
ALN-HBV02 (VIR-2218) ⁸	Hepatitis B Virus Infection	●			50-50 option post-Phase 2
Zilebesiran (ALN-AGT) [*]	Hypertension	●			Global
ALN-HSD [*]	NASH	●			50-50

资料来源：公司官网，平安证券研究所

伴随公司持续开发新的递送系统，公司临床前研发管线中已布局脑部、眼部和肺部领域疾病，持续巩固公司的行业领军地位，丰富产品管线布局。

图表48 Alnylam 布局丰富疾病领域



资料来源：公司官网，平安证券研究所

7.2 Ionis

Ionis是 ASO领域的领军企业。公司创立于 1989 年，是 ASO 药物研究和开发的领头羊。公司的核心技术平台为配体共轭反义技术 (Ligand Conjugated Antisense, LICA)，其原理是将配体与细胞表面受体特异性偶联，从而将药物递送至目标细胞和组织，例如将 GalNac 偶联至 ASO 药物。除了 LICA 技术外，公司还有 2 个核心修饰技术，共同推动新一代 ASO 药物开发：

- **第 2 代修饰：**由于天然 ASO 在体内会被酶降解并且半衰期较短，因此公司开发了第 2 代 ASO 修饰，即 MOE gapmer，采用了骨架 PS 修饰以及其呋喃核糖基环上的 2'-氧-2-甲氧乙基 (2'-MOE) 取代修饰。通过二代修饰的药物通常是一种 gapmer 设计 (5-10-5 gapmer)：在寡核苷酸的 5'端和 3'端有 5 个 2'-MOE 修饰的核苷酸，中间有 10 个 DNA 核苷酸，以支持 RNase H 作用，例如首个靶向 RNA 的 hATTR 治疗药物 Tegsedi (Inotersen)。
- **第 2.5 代修饰：**是一种核苷酸桥接修饰，通过使用 cEt 糖基取代，使核苷酸的第 2 和第 4 个碳原子之间桥连，从而形成双环核苷结构，进一步增强稳定性。这种取代相比于第 2 代修饰其效能提高了约 10 倍。cEt 技术是公司目前最先进的反义技术之一，用于生产下一代 ASO 药物。

图表49 Ionis 的研发平台的核心技术包括修饰和递送



资料来源：公司官网，平安证券研究所

公司拥有小核酸领域的首个爆款产品，研发管线丰富。基于研发平台，公司建立了丰富的研发管线，目前已有三款 ASO 药物获批上市，分别为 Tegsedi (2018 年上市，用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性患者的多发性神经病)、Spinraza (2019 年上市，用于治疗脊髓性肌萎缩症)、waylivra(2019 年上市，用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征)，其中，Spinraza

在 2019 年的收入已经超过 20 亿美元，成为 RNAi 治疗重磅药物。此外，公司还有超过三十多个在研品种，适应症覆盖心血管、代谢、神经、呼吸系统、眼科、癌症、传染病等领域。

图表50 Ionis 拥有丰富在研 ASO 药物管线

IONIS CLINICAL PIPELINE						
	MEDICINES	INDICATION	PARTNER	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
NEUROLOGICAL						
	Tofersen	SOD1-ALS	Biogen			
	Tominersen	Huntington's disease	Roche			
	IONIS-TTR-L _{Rx}	hATTR polyneuropathy	Ionis			
	IONIS-C9 _{Rx}	C9-ALS	Biogen			
	IONIS-MAPT _{Rx}	Alzheimer's disease	Biogen			
	ION859	Parkinson's disease	Biogen			
	IONIS-DNM2-2.5 _{Rx}	Centronuclear myopathy	Dynacure			
	ION464	Multiple system atrophy & Parkinson's disease	Biogen			
	ION541	ALS	Biogen			
CARDIOMETABOLIC						
	Pelacarsen	Lp(a) CVD ¹	Novartis			
	IONIS-TTR-L _{Rx}	ATTR cardiomyopathy	Ionis			
	IONIS-APOCIII-L _{Rx}	FCS	Ionis			
	IONIS-APOCIII-L _{Rx}	TG-driven diseases ²	Ionis			
	Vupanorsen	sHTG ³ /CVD ⁴	Pfizer			
	IONIS-FB-L _{Rx}	Nephropathy	Roche			
	IONIS-AGT-L _{Rx}	Treatment-resistant hypertension	Ionis			
	IONIS-FXI-L _{Rx}	Clotting disorders	Bayer			
	ION449	CVD	AstraZeneca			
	IONIS-GHR-L _{Rx}	Acromegaly	Ionis			
	IONIS-GCGR _{Rx}	Diabetes	Suzhou-Ribo			
	ION532	Kidney disease	AstraZeneca			
	ION839	NASH	AstraZeneca			
	ION224	NASH	Ionis			
OTHER						
INFECTIOUS						
	IONIS-HBV _{Rx}	Hepatitis B virus infection	GSK			
CANCER						
	IONIS-AR-2.5 _{Rx}	Prostate cancer	Suzhou-Ribo			
	Danvatirsen	Cancer	Ionis			
	ION736	Cancer	AstraZeneca			
	ION537	Cancer	MD Anderson			
	ION251	Multiple Myeloma	Ionis			
OPHTHALMOLOGY						
	IONIS-FB-L _{Rx}	AMD	Roche			
	ION357	Retinitis pigmentosa	ProQR			
PULMONOLOGY & ALLERGY						
	IONIS-ENAC-2.5 _{Rx}	Cystic fibrosis	Ionis			
	IONIS-ENAC-2.5 _{Rx}	COPD	Ionis			
	IONIS-PKK-L _{Rx}	Hereditary angioedema	Ionis			
HEMATOLOGY						
	IONIS-TMPRSS6-L _{Rx}	β-thalassemia	Ionis			
OTHER						
	ION253	GI Autoimmune disease	Janssen			

资料来源：公司官网，平安证券研究所

7.3 圣诺制药

圣诺制药是目前国内发展较为靠前的小核酸企业。公司成立于 2007 年，专注于以核酸干扰(RNAi)技术为核心的新药开发，凭借丰富的经验和较强的研发能力，公司开发了多个递送平台，包括 PNP、GalAhead 和 GalNAc-PDov 平台等，并且均可以携带单个或多个 siRNA，从而使多个靶基因沉默，进一步提高疗效：

➤ PNP 递送系统

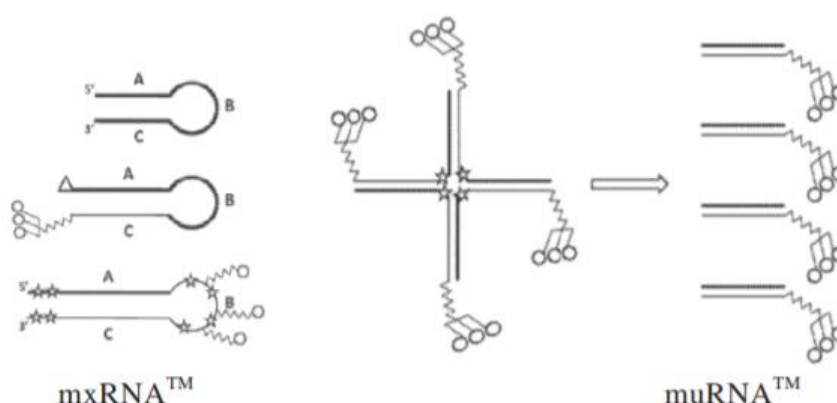
是基于一种天然可降解的多肽分子，由支化组氨酸赖氨酸聚合物（HKP）组成，当将 HKP 以适当比例和 RNA 混合时，会自动组合成包裹 RNA 的纳米颗粒，包封率高达 97%。注射到体内后，药物可以通过非网格蛋白的内吞作用或 NRP1 受体传递至靶组织和细胞中。在进入细胞后，组氨酸介导的质子化会导致内含体裂解，从而提升内含体逃逸效率，促进 siRNA 释放到细胞质中的细胞作用位点。由于多肽及 RNA 的生物降解性，PNP 具有很高的安全性。此外，PNP 纳米粒子可以一次捕获并封装多个 RNA 分子，可以用于开发多靶点核酸药物，同时沉默具有协同效应的两个不同靶基因，增强药物效果。

➤ GalAhead

公司的 GalAhead 递送平台是强化版 GalNac 技术，可以用于下调单类基因（mxRNA，小型化 RNAi 触发器），以及用于下调多类基因（muRNA，多单位 RNAi 触发器）。

- 1) mxRNA：是最小的 RNAi 触发器之一，由长度为 32 个核苷酸的单链寡核苷酸组成，形成小发卡结构。GalNac 部分可以共价结合在寡核苷酸的一个或多个位置，由于 mxRNA 技术每个 RNAi 触发器只需合成一个寡核苷酸，而传统 GalNac 偶联药物需要合成两种寡核苷酸，因此 mxRNA 制造相对更加方便
- 2) muRNA：由多条长度约 32 个核苷酸的单链寡核苷酸组成，带有共价连接的 GalNac 单糖。当混合时，寡核苷酸自组装成多重结构，在进入细胞后，寡核苷酸颗粒可控地分解，产生多个单独的 RNAi 触发器，从而允许同时敲低多个目标，提高治疗效率。

图表51 GalAhead 平台的结构示意图

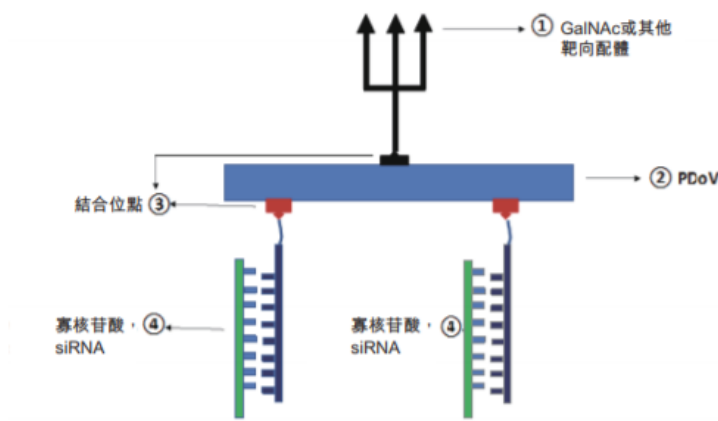


资料来源：公司招股书，平安证券研究所

➤ GalNac 肽对接载体（PDoV）递送平台

除了 GalAhead，公司还开发了 GalNac-PDoV 升级平台。PDoV 是一种由组氨酸-赖氨酸肽序列组成的递送平台，在一个位置用 GalNac 或其他靶向配体修饰，在其他位置用 1-2 个 siRNA 序列通过其正义链的骨架偶联。在进入细胞后，与 PNP 递送系统相似，PDoV 部分中的组氨酸会在酸性环境中质子化，从而增强 siRNA 的内含体逃逸效率，因此与传统 GalNac 技术相比其递送效率更高。此外，GalNac-PDoV 平台也可以同时递送两个 siRNA，发挥协同作用。

图表52 GalNAc- PDoV 平台的结构示意图



资料来源：公司招股书，平安证券研究所

基于丰富的递送平台技术，公司目前已经自主开发了十余款核酸药物，治疗领域覆盖肿瘤、纤维化、抗病毒、代谢、心血管疾病、肝、肺疾病。

图表53 圣诺制药的在研管线较为丰富

候选药物	基因靶向	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业版
肿瘤学	STP705* TGF-β1/COX-2	isSCC	PNP-IT					美国		全球
		BCC						中国 (MRCT) ²		全球
		肝癌 (蓝氏) **						美国		全球
		肝癌，与抗PD-(L)1联合						美国		全球
		多發實體瘤						美国		全球
	STP707 TGF-β1/COX-2	cSCC	PNP-IV					中国 (MRCT) ⁴		全球
		NSCLC						美国		全球
		肝癌、CSCC、NSCLC與抗PD-(L)1聯合						美国		全球
	STP355 TGF-β1/VEGFR2	泛癌	PNP-IT					美国		全球
	STP369 BCL-xL/MCL-1	頭頸癌/BC	PNP-IT / IV					美国		全球
纖維化	STP779 TGF-β1/SULF-2	肝癌/肺癌/胰腺癌	PNP-IV					美国		全球
	STP302 mir-150	大腸癌	PNP-IT / IV							全球
	STP902 RAF-1	乳腺癌	PNP-IT / IV							全球
	STP705* TGF-β1/COX-2	瘢痕疙瘩無疤癒合**	PNP-IT					美国		全球
		HTS						美国		全球
								中国 (MRCT) ³		全球
	STP707 TGF-β1/COX-2	肝纖維化(PSC)	PNP-IV					美国		全球
		肺纖維化						中国 (MRCT)		全球
								美国		全球
抗病毒藥物	STP702 M1/PA	流感	呼吸道 / PNP-IV					美国		OL China
	STP908 ORF1Ab / N蛋白	新冠病毒								全球
	RIM730 SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	PLNP 肌肉注射							全球
	STP909 VP16/18-E7	HPV/宫颈癌	PNP-IV / 局部							全球
	STP122G 因子XI	抗凝物								全球
GalNAc-cRNAi 递送器	STP133G 未披露	心臟代謝	GalAhead™ 皮下							全球
	STP144G 未披露	補體介導的疾病								全球
	STP135G PCSK9	高膽固醇血症	PDoV-GalNAc 皮下							全球
	STP155G HBV序列	乙型肝炎								全球

资料来源：公司招股书，平安证券研究所

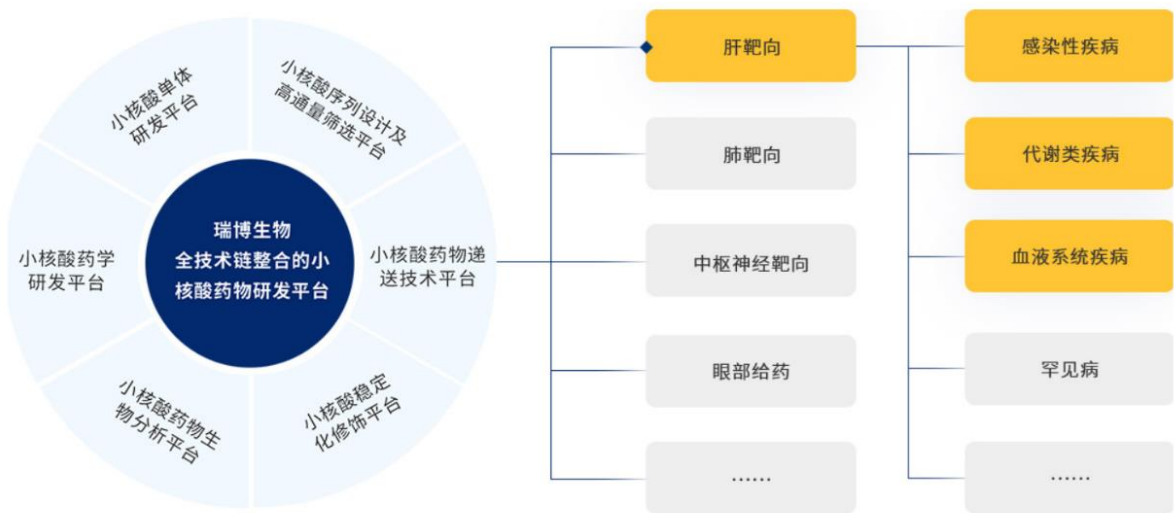
进展最快的 STP705 已经获得积极 II 期数据。STP705 是公司通过 PNP 将两种靶向 TGF-β 1 和 COX-2 mRNA 的 siRNA 组

合而成，有望协同促进肿瘤抑制并下调参与纤维化作用的基因表达。STP705 目前已开展多项临床试验，包括胆管癌、肝细胞癌、非黑色素瘤皮肤癌和增生瘢痕治疗等，其中，用于治疗胆管癌、肝细胞癌和原发性胆汁性胆管炎的临床适应症已经获得了美国 FDA 的“孤儿药”认证。STP705 在成年患者中治疗鳞状细胞皮肤癌(isSCC)的 2a 期研究显示了积极的疗效和安全性结果，患者中有 76%(19/25)在治疗后病灶内肿瘤细胞组织学彻底清除。两个最佳剂量组中达到了 90% (9/10) 的患者到达肿瘤细胞的组织学彻底清除。该研究没有出现任何重大或严重的不良事件，包括没有明显的皮肤反应，公司得以在后阶段研究中提前明确治疗窗口。

7.4 瑞博生物

瑞博生物逐步完善小核酸药物全产业链布局。公司成立于 2007 年，是国内最早成立的小核酸制药企业之一，拥有丰富的核酸药物行业经验和技术知识，建立了包括小核酸序列设计及高通量筛选、小核酸药物递送技术、小核酸稳定化修饰、小核酸药物生物分析、小核酸药学研究、小核酸单体研发等在内的自主可控、全技术链整合的六大核心技术平台，可支持小核酸药物从早期研发到产业化的全生命周期。

图表54 瑞博生物已布局小核酸药物全生命周期开发产业链



资料来源：公司官网，平安证券研究所

公司的技术平台主要包括 GalNAc 和脂质体。公司使用了 GalNAc 肝靶向递送技术，并围绕肝源靶点开发了针对感染性疾病、代谢类疾病、血液系统疾病和罕见病等领域的诸多产品。同时，公司积极开发肺靶向、中枢神经靶向、局部给药等递送系统，以期实现其他器官组织的递送突破，开展相关适应症的品种开发。此外，公司通过与 LTC 公司合作，掌握了基于脂质体的小核酸递送技术，形成了在递送技术上的技术储备。凭借技术平台，公司目前已开展了十余款产品的研究，主要围绕糖尿病、肿瘤、眼科疾病、乙肝、高血脂等疾病领域开展，其中研发进度靠前的管线主要是通过合作引进的产品。

图表55 瑞博生物在研管线布局

序号	药品代号	项目名称	靶基因	临床适应症	技术来源	权益地区	目前阶段					后续计划
							临床前研究	IND	临床研究			
									I期	II期	III期	
1	RBD4988	SR062	GCGR	2型糖尿病（运动和饮食控制不佳者，单药治疗）	合作研发	中国（包括港、澳）						2021年底完成临床II期试验
				2型糖尿病（二甲双胍控制不佳者，二甲双胍联用）							2022年完成临床II期试验	
				2型糖尿病（联合二甲双胍、西格列汀或卡格列净控制不佳者，三联治疗）							2022年根据单药和二联研究情况评估临床II期试验启动时点	
2	RBD1006	SR063	AR	AR-V7阳性mCRPC	合作研发	中国（包括港、澳）						2021年启动临床IIa期试验患者入组
3	RBD1007	SR061 ^①	Caspase-2	NAION	合作研发	中国及部分亚洲地区						2021年完成国际多中心临床II/III期研究数据分析 ^② ，2022年提交中国确证性临床III期试验申请
				青光眼							2023年提交国内临床II期试验申请	
4	RBD1016	SR016	HBV-X	慢性乙肝	自主研发	全球						2021年启动在澳大利亚的临床Ia期试验；2021年启动在香港的临床Ib期试验；基于临床I期试验结果，启动中国临床III期试验
5	RBD2018	SR060 ^③	vWF	动脉血栓性疾病	合作研发	中国（包括港、澳、台）						2022年提交临床III期试验申请
6	RBD7022	SR043	PCSK9	高脂血症	自主研发	全球						2022年提交临床I期试验申请
7	RBD5044	SR044	APOC3	高脂血症	自主研发	全球						2022年提交临床I期试验申请
8	RBD4059	SR059	FXI	深静脉血栓	自主研发	全球						2023年提交临床I期试验申请
9	RBD3045	SR045	ANGPTL3	高脂血症	自主研发	全球						2023年提交临床I期试验申请
10	RBD6365	SR065	EZH2	淋巴瘤	合作研发	中国（包括港、澳）						/
11-15	早期研发项目		N/A	N/A	自主研发	/						/

资料来源：公司招股书，平安证券研究所

目前公司进度最快的产品是引进的 **SR061**。该款药物是公司从夸克合作引进的 siRNA 药物，靶向半胱天冬酶 2（Caspase 2），其首个开发的临床适应症为非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION），同时适用于包括青光眼在内诸多视神经损伤相关的眼科适应症。SR061 是我国首款获批临床试验的小核酸药物。NAION 尚无确证有效的治疗药物，患者面临着无药可用的困境。SR061 作为全新机制的视神经保护剂，有望弥补未被满足的临床需求。

八、 投资建议

小核酸药物行业静待花开。小核酸药物相比现有小分子和抗体药物具有药物靶点筛选快、研发成功率高、不易产生耐药性、更广治疗领域和长效性等优点，并且有望从“源头”解决疾病，具有较大发展潜力。从目前已有的药物临床数据来看，小核酸药物已经初步展现出治愈疾病、替代现有疗法和填补空白适应症的潜力。目前小核酸药物处境类似 10 年前的抗体药物，仍然存在部分技术难关有待突破，包括肝脏以外组织的特异性递送难题以及早期脱靶发现问题。参考 Alynlym 从 I 期到 III 期接近 60%的成功率，一旦技术问题实现突破，小核酸药物有望迎来行业快速发展阶段，成为继小分子和抗体药物之后的第三代主流药物，全面革新现有疗法。

技术平台是企业的护城河。从药物的设计来看，相比抗体和小分子药需要识别某些蛋白质复杂的空间构象，小核酸药物的设计仅需靶标 mRNA 序列，因此早期候选药物设计较为快速，且不需要大规模药物筛选，目前来看药物序列设计壁垒相对较低。而主要的技术专利壁垒在于化学修饰和递送系统，这也是小核酸药物开发的核心。从目前行业内领军企业的特点来看，这两个关键技术具有平台，可用于开发不同靶点的小核酸药物，形成丰富的产品梯队。因此，技术平台是小核酸药物开发企业的护城河，有望保障公司的持续造血能力，形成先发优势，建议关注具有自主技术平台的企业。

我国企业仍然有待实现专利创新突破。从全球小核酸药物行业发展情况来看，我国起步相对国外较晚，目前 LNP 和 GalNAc-siRNA 缀合物技术的核心专利仍然掌握在国外企业手中，国内企业需要获得相关授权或从零起步开发自主技术平台，因此技术处于早期积累和认知阶段。国内少数企业已经逐步开发出具有自主知识产权的递送技术平台，包括圣诺制药和苏州瑞博等，成为国内小核酸药物领域的开拓者。未来伴随国内企业技术能力的进一步提升，我国小核酸行业将有望驶入发展快车道。

小核酸原料药生产能力以及配套研发服务也是行业发展的关键。小核酸原料药生产使用固相合成技术，其合成配套设备、洁

净环境等前期投入非常大，同时生产需符合 GMP 要求，因此在工艺开发、工艺放大和质量控制上存在较高壁垒，国内有能力生产小核酸原料药的企业目前较为稀缺。随着市场需求的增加，未来小核酸药物原料的及时供应成为产品开发和商业化成功的重要挑战。其中，核苷单体是小核酸原料药的关键物料，目前全球仅有为数不多的合格供应商。伴随国内小核酸药物进入研发爆发期，行业需求提升将驱动原料药市场规模扩大，此外，具备相应研发生产能力 CXO 企业也将受益于行业发展，建议关注具有相关能力的企业，包括上海兆维、广州锐博、凯莱英、药明康德和吉玛基因等。

九、风险提示

9.1 研发失败风险

小核酸药物目前多数仍然研发阶段，新药研发受到资金、政策、技术等多因素影响，存在进度不及预期甚至失败的可能，此外，由于小核酸药物开发仍然存在较多技术难关，未来如果无法突破可能会出现行业再次进入低谷期的情况。

9.2 被新技术取代风险

小核酸药物是作用于 RNA 的药物，虽然相比蛋白药物具有更显著的优势，但伴随基因编辑等 DNA 技术的快速发展，有可能未来会出现被取代的情况。

9.3 竞争加剧风险

未来可能会有更多企业布局小核酸领域，导致竞争局面恶化。

9.4 政策风险

作为新兴技术，行业监管政策存在发生变动的风险。