

全球加速发展，国内“鸣枪起跑”

小核酸药物专题报告

2024 年 4 月 29 日

港股创新药行业

评级：跑赢大市(维持)

摘要

2023 年长效降脂药 Leqvio 获批，打破了小核酸药物的“罕见病”枷锁。2024 年初两起国产小核酸药物的重磅对外授权再度成为关注焦点。小核酸药物的研发周期短、效果持久、研发成功率高、治疗领域广等诸多优点再次受到市场关注，有望成为创新药领域下一个“风口”。我们建议关注：1) 已经构建了具备推动至临床阶段能力的技术平台公司，2) 目标肿瘤、慢病，并与热门乙肝、降脂领域差异化定位，3) 目标肝外递送突破，以及 4) 具备 BD 对外授权潜力的公司。

小核酸药物前景广阔。小核酸药物是指长度小于 30 个核苷酸(30nt)的寡核苷酸序列，通常包括小干扰核酸(siRNA)、反义核酸(ASO)、微小 RNA(miRNA)和核酸适配体(Aptamer)，一般以 RNA 为靶向，通过抑制相关疾病的基因表达，在转录层面以沉默或补偿缺陷和异常基因实现对疾病的治疗。因而小核酸药物有望在超过 80%的“难以成药”的致病蛋白领域取得突破，在疗效方面也有优势，市场前景广阔。

靶点确定、化学修饰、递送系统是小核酸药物开发的核心能力。药物靶点的确定，是小核酸药物开发的基础性工作，很大程度上决定了开发的成败。小核酸需要通过化学修饰来增加稳定性、提升亲和力和抗酶解能力，也依赖递送系统帮助小核酸分子进入目标细胞内部，降低脱靶效应，提升利用率，以提升有效性和安全性。

全球市场加速发展。随着递送系统的成熟，以及在非罕见病领域的突破，近年来小核酸药物发展加速，2023 年全球小核酸药物整体销售规模约 42 亿美元，2016-2023 年 CAGR 达 137.1%，但集中度较高，以 Ionis、Alnylam、Sarepta 三家为主。未来随着针对大适应症的临床管线推进，预计市场规模将快速增加。业内预计 2025 年全球小核酸药物销售额将突破 100 亿美元，

国内处于起跑阶段。国内企业部分集中在海外取得成功的热门适应症领域，尤其在乙肝、降血脂赛道，国内四家大药企入场乙肝 siRNA 赛道，5 款 PCSK9 降血脂管线齐头并进。而另一方面，在源头创新趋势下，部分企业目标 FIC 潜力平台技术和药物管线，期待取得突破。业内预计 2030 年我国小核酸药物市场将达到 100 亿元。

催化剂：小核酸临床管线推进；大额 BD 或高溢价并购再现；市场流动性改善；利好政策出台。

风险提示：管线研发进展不及预期；慢病销售放量不及预期；美联储降息延后，幅度不及预期；地缘政治风险，创新药出海遇阻；License-out 管线退回。

吴效宇 Shawn, CFA

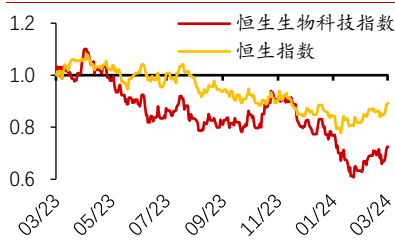
+852 2905-3907

shawn.wu@cncbinvestment.com

SFC: BDL577

相关图表

图表 1：一年恒生生物科技指数走势



资料来源：Bloomberg, CNCB Research

*数据截至 2024 年 4 月 26 日

相关报告

1. 《发改委全链条支持创新药方案征求意见稿》点评：利好政策有望加速出台，力度或大于预期 | 20240314
2. 创新药两会观察：创新药更受重视，期待政策红利 | 20240307
3. 2024 年中国创新药行业展望：走出低谷，孕育新十年 | 20240118

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

正文目录

1.	写在前面	4
2.	小核酸药物	4
2.1.	小核酸药物	4
2.2.	从“治标”走向“治本”，小核酸药物潜力无限	5
2.3.	小核酸药物的主要类型	6
2.4.	小核酸药物开发、生产流程	9
2.5.	化学修饰：增加稳定性、提升亲和力和抗酶解能力	10
2.6.	递送系统：小核酸药物开发的核心竞争力	11
3.	全球小核酸药物市场	13
3.1.	近年来小核酸药物发展加速	13
3.2.	当前市场高度集中，Ionis、Alnylam、Sarepta“三分天下”	14
3.3.	从罕见病走向常见病，小核酸药物未来“群雄逐鹿”	15
4.	海外重点小核酸公司简介	16
4.1.	Alnylam (ALNY.US)：专利储备深厚的 siRNA 龙头	16
4.2.	Ionis (IONS.US)：ASO 药物领头羊	17
4.3.	Sarepta (SRPT.US)：专注于罕见病，深耕 DMD	18
4.4.	Arrowhead (ARWR.US)：专注心脏代谢、肺、肝领域	19
5.	中国小核酸创新药“起跑”	20
5.1.	瑞博生物：引入+自研，打造中国领先的小核酸药物平台	21
5.2.	圣诺医药-B(02257.HK)：肿瘤小核酸疗法中国进度领先	22
5.3.	海昶生物：基于纳米脂质体技术的 mRNA 疫苗+小核酸创新药企	23
5.4.	中美瑞康：RNA 激活技术先驱	24
5.5.	圣因生物：立足肝靶向，目标突破肝外靶向	25
5.6.	舶望制药：早期管线丰富，治疗领域广泛	26
6.	展望与建议	27
	催化剂	27
	风险提示	27
	附表：估值对比	28

图表目录

图表 1: 一年恒生生物科技指数走势	1
图表 2: 各不同疗法针对的不同细胞生物过程	4
图表 3: 小核酸疗法的潜在治疗领域广阔	5
图表 4: ASO 的作用机制	6
图表 5: siRNA 疗法原理示意图	7
图表 6: 核酸适配体机制示意图	8
图表 7: 小核酸药物种类对比	8
图表 8: 小核酸药物种类对比	9
图表 9: RNA 一级结构与小核酸药物化学修饰	10
图表 10: LNP 结构示意图	11
图表 11: LNP 递送系统原理示意图 (细胞内吞, 释放)	11
图表 12: 典型的三触 GalNAc 结构与 1+1+1 三价 GalNAc 示意图	12
图表 13: GalNAc 递送原理示意图	12
图表 14: 2016-2023 年全球小核酸药物市场规模	13
图表 15: 近年获批的小核酸药物数量显著增加	13
图表 16: 2023 年小核酸药物收入构成, 按公司划分	14
图表 17: 2023 年 16 个已上市(不含已退市)小核酸药物管线数量构成, 按适应症分	14
图表 18: 截至 2023 年底, 全球已上市小核酸药物一览	14
图表 19: 全球 RNA 疗法管线按机制构成(截至 2023.11)	15
图表 20: 全球 RNA 疗法管线按适应症构成(截至 2023.11)	15
图表 21: Alnylam 三代 GalNAc-siRNA 平台(STC、ESC、ESC+)修饰示意图	16
图表 22: Alnylam 产品管线	16
图表 23: Ionis 产品管线	17
图表 24: Sarepta 产品管线	18
图表 25: Arrowhead 产品管线	19
图表 26: 瑞博生物产品管线	21
图表 27: 圣诺医药临床阶段产品管线	22
图表 28: 海昶生物核心递送技术	23
图表 29: 海昶生物核酸创新药产品管线	23
图表 30: 中美瑞康产品管线	24
图表 31: 圣因生物产品管线, 含临床前	25
图表 32: 舶望制药临床阶段产品管线	26
图表 33: 美股主要小核酸药物个股市场目标价、评级及估值一览	28
图表 34: 港股主要创新药个股市场目标价、评级及估值一览	28

1. 写在前面

2023 年, Alnylam 的 PCSK9 靶点 siRNA Leqvio 正式获批降血脂症, 打破了行业对小核酸药物难以突破罕见病领域的疑虑, 打开了小核酸管线销售峰值空间, 小核酸药物领域热度再次猛增。2024 年初, 船望制药和瑞博生物的两笔重磅管线交易再度成为关注焦点, 针对心血管和肝病(NASH/MASH)的小核酸药物管线分别对外授权给分别与全球药企巨头诺华、勃林格殷格翰(BI), 潜在总交易金额分别超过 40 亿、20 亿美元。小核酸药物通过靶向 mRNA, 可以作用于致病蛋白合成的上游路径, 达到“治本”的效果。与抗体药物相比, 小核酸药物具有研发周期短、效果持久、研发成功率高、治疗领域广等诸多优点。有望成为创新药领域下一个“风口”。我们梳理了全球以及国内小核酸药物研发现状, 帮助理清小核酸药物发展脉络, 判断未来方向, 发掘投资机遇。

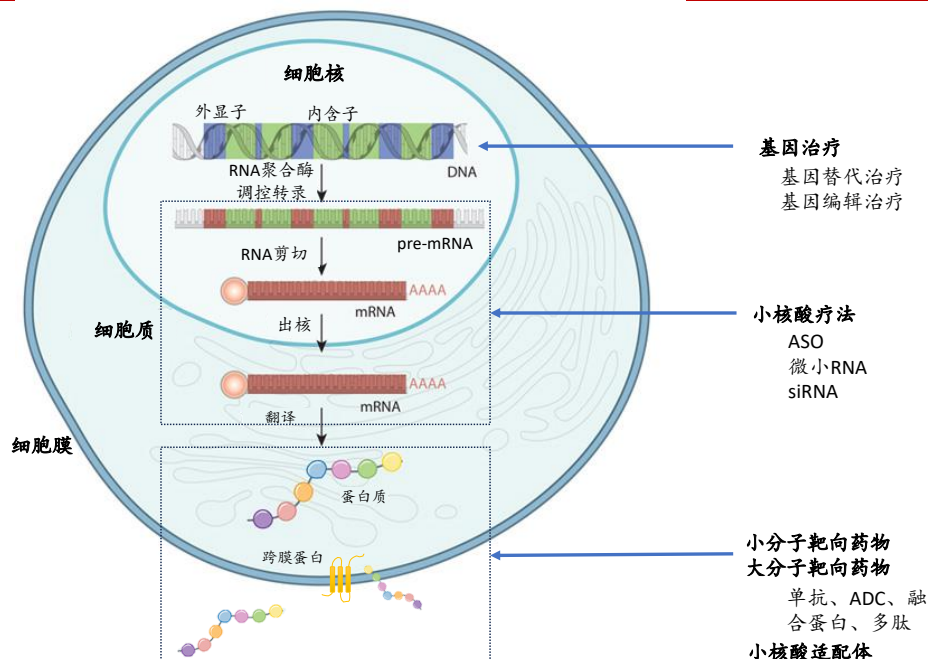
2. 小核酸药物

2.1. 小核酸药物

小核酸药物是指长度小于 30 个核苷酸(30nt)的寡核苷酸序列, 通常包括小干扰核酸(siRNA)、反义核酸(ASO)、微小 RNA(miRNA)和核酸适配体(Aptamer)。与靶向致病蛋白质的主流小分子、大分子药物(包括抗体、ADC、融合蛋白、多肽等)不同, 小核酸药物一般以 RNA 为靶向, 通过抑制相关疾病的基因表达, 在转录层面以沉默或补偿缺陷和异常基因实现对疾病的治疗。

下图显示从 DNA 转录到 RNA, 再剪切为 mRNA 并翻译为蛋白质的细胞内生物过程。DNA 突变或转录翻译的错误可能导致产生非正常功能的蛋白质, 从而引发疾病。不同疗法在这个过程的不同阶段发挥作用。

图表 2: 各不同疗法针对的不同细胞生物过程

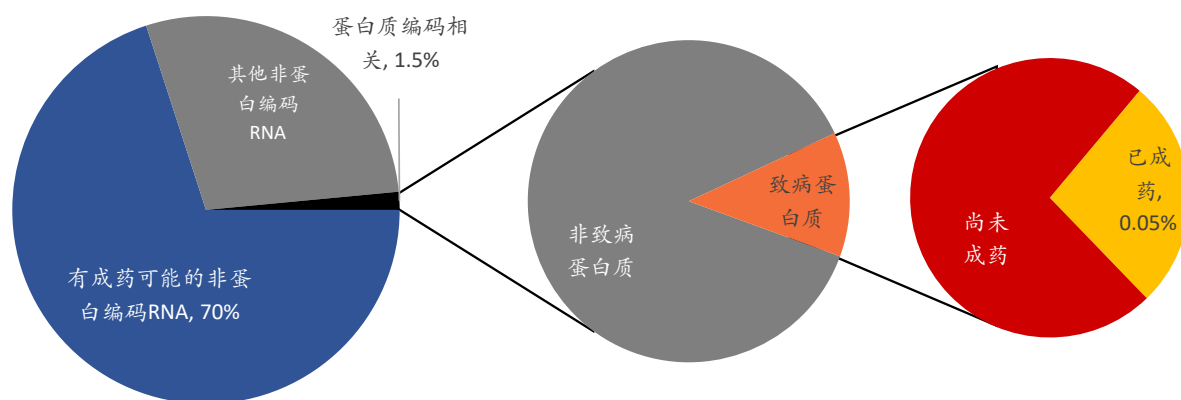


资料来源: Nature Education, CNCB Research

2.2. 从“治标”走向“治本”，小核酸药物潜力无限

小核酸药物治疗领域广阔。目前主流大小分子药物一般靶向致病蛋白，包括激酶、受体、抗原等，通过调节这些蛋白的功能实现治疗目的。据统计，目前全球已批准的药物仅可以于大约 700 种蛋白质相互作用，这些蛋白的编码基因组仅占整体的 0.05%。而人类基因组中 1.5% 的序列与蛋白质编码相关（其余为非编码 RNA），其中 10-15% 与疾病相关，超过 80% 的致病蛋白难以被当前小分子、大分子药物靶向，成为难以成药靶点。包括较高的靶点发现和验证难度、蛋白质三维结构、变构和结合位点限制，以及后续的复发、耐药风险，给靶向蛋白质的药物开发带来了巨大的挑战。而小核酸药物理论上能够调节任何基因的表达，有望直接从上游调控致病蛋白质的表达，从而源头上解决“致病”因素，并且无需面对蛋白质复杂结构带来的系列问题，不受蛋白质成药性难题限制。

图表 3: 小核酸疗法的潜在治疗领域广阔



资料来源：Warner KD, Hajdin CE, Nat Rev Drug Discov. 2018;17(8):547-558.. CNCB Research

与此同时，得益于小核酸药物的作用机制，相较于蛋白质靶向的疗法，具有研发周期短、药效持久、研发成功率高的优点：

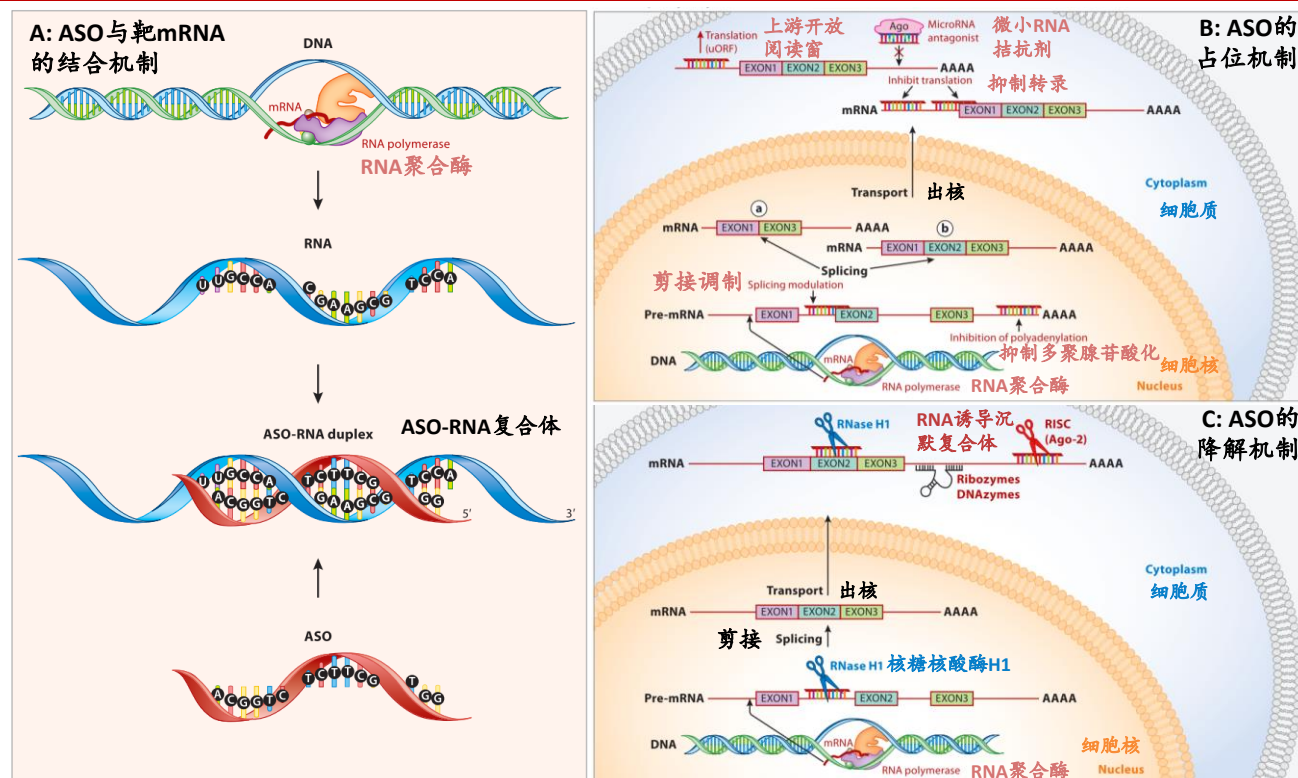
- ✓ **研发周期更短：**直接靶向致病基因序列，无需大规模药物筛选，避免药物开发的盲目性、随机性，早期开发速度远快于大小分子。
- ✓ **疗效更久，用药频次更低：**得益于其靶向蛋白质生成的上游，药物半衰期通常可以月计，而小分子仅数小时、大分子数天或星期；在患者服从性方面具备巨大的潜在优势。
- ✓ **研发成功率较高：**针对明确的致病基因，高特异性结合，沉默致病基因，药物机制明确，研发成功率较高。

2.3. 小核酸药物的主要类型

当前小核酸药物主要靶向编码 RNA，按作用机制划分，主流的小核酸药物包括 siRNA(或 RNAi)、反义核酸(ASO)和微小 RNA(miRNA)。一些容易突变的功能性的非编码 RNA 也成为小核酸药物研究新的关注点，而比较稳定的非编码 RNA 则不是常见的研究方向。

反义寡核苷酸(Antisense Oligonucleotide, ASO)是一种单链寡核苷酸分子，为靶 mRNA 序列的互补链，通常为 12-30 个核苷酸(nt)序列的短片段。ASO 的主要作用机制可分为占位机制和降解机制。其中，占位机制主要包括以下几种路径：1) 与靶 mRNA 结合，发挥空间位阻效应调控基因的转录；2) 与 pre-mRNA 结合，实现外显子跳跃或包含，调控 mRNA 剪接；3) 与 uORF 或 miRNA 结合，阻断其抑制作用，从而上调 mRNA 转录；4) 与多聚腺苷酸位点结合，抑制多聚腺苷酸化。而在降解机制中，1) ASO 在进入细胞(也可能是细胞核)后，在核糖核酸酶 H1(RNase H1)的作用下通过序列互补与靶 mRNA 结合，引起 mRNA 的降解，从而抑制蛋白的表达；2) 与具备剪切活性的 Ago2 蛋白组合形成 RNA 诱导沉默复合体(RISC)，引起靶 mRNA 的降解，从而抑制相关蛋白表达。

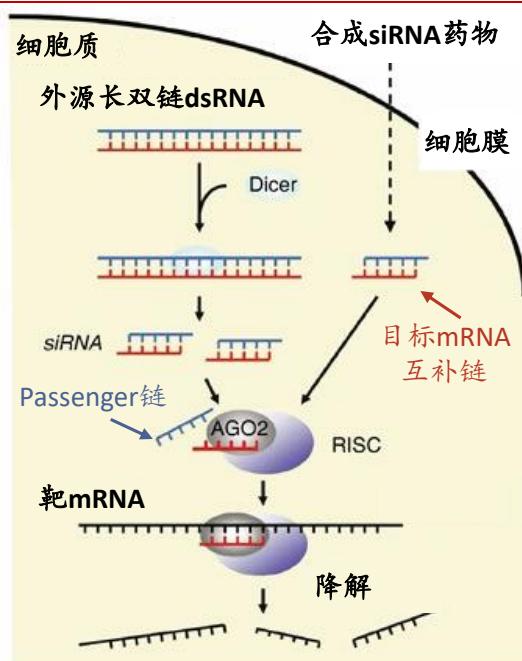
图表 4: ASO 的作用机制



资料来源: Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age, Bennett, C. Annu. Rev. Med., 2019, 70, 307, CNCB Research

小干扰核酸(siRNA): 又称为核酸干扰(RNA interference, RNAi), 是一类双链的短 RNA 分子, 通常为 19-25 个碱基对(bp), 由 Dicer(双链 RNA 特异性酶)加工而成, 其中一条链设计用于与目标 RNA 结合, 另一条正义链(Passenger 链)最终被降解。外源长双链 RNA(dsRNA)导入体内后, 会被特定的核糖核酸酶(Dicer)切割成 siRNA。siRNA 进入细胞后, Ago2 蛋白会将 siRNA 的正义链(Passenger 链)降解, 并将反义链(目标 RNA 互补链)组装成 RNA 诱导沉默复合体(RISC)。RISC 通过互补配对的方式与目标 mRNA 结合, 引起基因降解, 从而抑制相关蛋白表达。

图表 5: siRNA 疗法原理示意图



资料来源: Encyclopedia of Cancer, CNCB Research

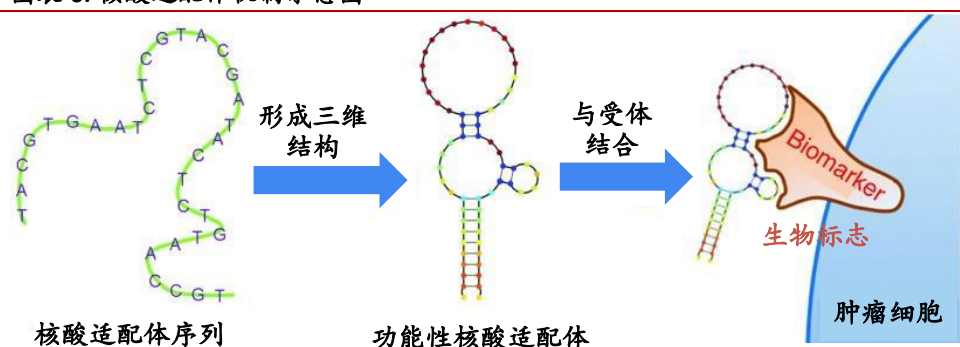
微小 RNA (microRNA 或 miRNA): miRNA 是一类短小的非编码 RNA 分子, 有 18-25 个核苷酸序列。miRNA 在生物体内广泛存在, 在细胞增殖、分化、凋亡、发育、代谢和信号通路控制等生理过程中发挥巨大的调控作用。在疾病中, miRNA 的异常表达与多种疾病的发生和发展有关, 包括癌症、心血管疾病和神经退行性疾病等。尤其是部分 miRNA 具有肿瘤抑制因子或原癌基因的功能, 在癌症等疾病诊疗中发挥重要的作用, 是热门的肿瘤疗法研究领域。miRNA 可以与 Ago 蛋白组成 RISC 复合体, 通过结合靶 mRNA, 导致靶 mRNA 降解。同样 miRNA 也可通过与 mRNA 结合阻止其翻译, 从而抑制相关蛋白。

除上述 ASO、siRNA 和 miRNA 以外, 一些功能性的非编码 RNA 也是主要的小核酸药物研究方向, 包括内源竞争 RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)、环形 RNA (circRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)等。其中 ceRNA 可以通过 miRNA 应答元件(miRNA response element, MREs)与 miRNA 结合, 从而抑制 miRNA 导致的基因沉默, 上调靶基因的表达水平。circRNA 是一种环形非编码 RNA, 包含 MREs, 可发挥 ceRNA 作用, 抑制 miRNA 导致的基因沉默, 上调靶基因的表达水平。lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸(nt)的非编码 RNA, 部分

lncRNA 的短开放阅读框 (sORF) 可编码具有生物活性的短于 100 个氨基酸的小肽，在钙离子稳态、胚胎发育等生命活动及恶性肿瘤的发生发展中发挥作用，是潜在的药物靶点和癌症生物标志物。

核酸适配体(Aptamer)也是常见的小核酸药物种类，核酸适配体是一种人工合成的长度为 20-100nt 的单链 DNA 或 RNA 分子，可以形成特定的三维结构，从而高选择性和特异性结合作用靶点。不同于上述 ASO、siRNA、miRNA 等靶向基因的小核酸药物机制，核酸适配体的机制与大分子抗体类药物类似，也被称为“核酸抗体”，能够抑制、激活目标受体，或作为靶向分子递送药物。但相比抗体药物，核酸适配体分子量小、免疫原性低、组织穿透力强、易于合成与修饰、生产成本低等优势。

图表 6: 核酸适配体机制示意图



资料来源: DOI:10.1038/mtna.2014.32, CNCB Research

图表 7: 小核酸药物种类对比

小核酸药物对比	ASO	siRNA	miRNA	Aptamer
长度	12-30nt, 单链	19-25bp, 双链	18-25nt, 单链	20-100nt, 单链
机制	抑制/降解靶mRNA、剪接调控、上调蛋白质翻译	通过RISC降解靶mRNA	通过RISC降解靶mRNA	与靶生物标志物结合
优点	高特异性 易于合成 多功能 递送方便	高特异性 易于合成 高活性 低免疫原性	低免疫原性 类似人体miRNA	高特异性 高亲和力 低免疫原性 低生产成本 高穿透性(较抗体)
限制	脱靶效应 药效弱于siRNA	脱靶效应	脱靶效应 低互补性(同时调控多个基因)	疗效无优势(较抗体)
研发进展	13款获批, 其中2款退市。 是当前最主要的小核酸药物领域。	6款siRNA上市	已有进入临床	2款获批, 其中1款已退市

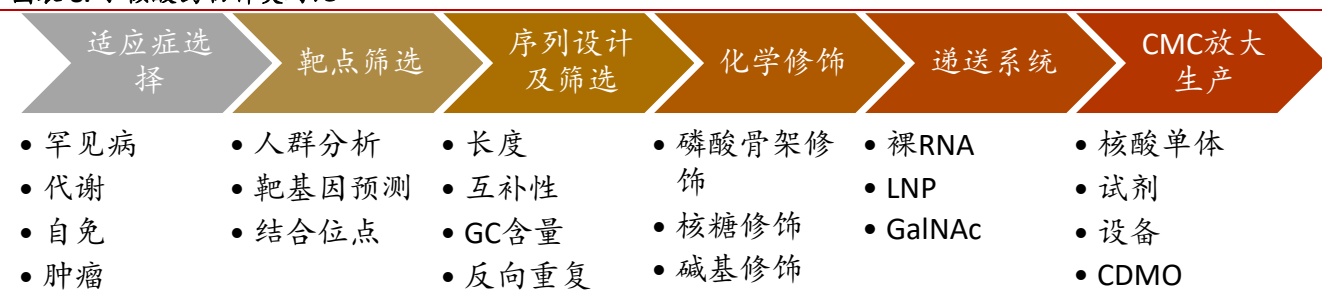
资料来源: CNCB Research

2.4. 小核酸药物开发、生产流程

与抗体类药物的研发流程类似，小核酸药物的研发要经过适应症的选择、靶点(靶基因)筛选、序列设计、化学修饰、药物递送、工艺放大等过程。

适应症选择面广，国内集中在慢病领域：得益于靶向基因的机制，小核酸药物适应症覆盖面广阔，包括肿瘤、代谢、自免、感染、遗传性疾病等。整体来看全球近 1/4 在研管线针对肿瘤，1/5 针对遗传疾病，1/5 针对心血管疾病。国内小核酸药物研发起步较晚，约七成为慢病领域，包括心血管(约占四成)和乙肝、NASH/MASH 等肝病领域(约占三成)。

图表 8: 小核酸药物种类对比



资料来源：CNCB Research

靶点筛选—小核酸药物开发的关键基础：药物靶点的确定，很大程度上决定了小核酸药物研发的成败，是小核酸药物开发的基础性工作。通过目标患者群组基因和对照组基因的分析比对，能够得到庞大的潜在靶基因群。通过筛选得到候选系列靶点，并进行多种下游生物学功能实验，以确认靶点是否产生对应的调节作用和生物活性，从而确定最优结合位点。

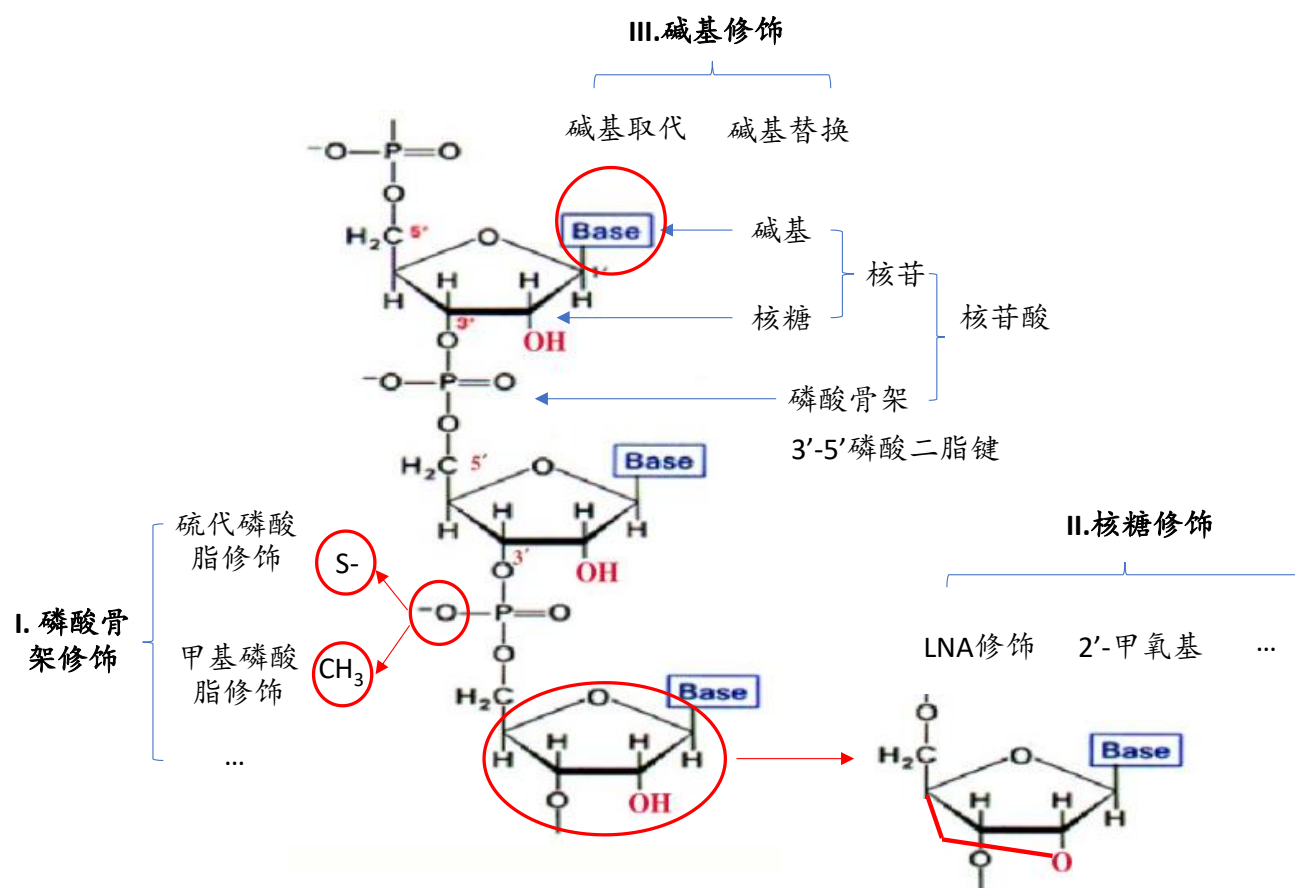
后续设计相对容易：靶点确定后，小核酸药物的设计相对较为容易，无需进行小分子药物、大分子抗体药物的高通量筛选。后续按步骤进行序列设计、化学修饰，并确定合适的递送方式。

商业化生产有难度，国内产业链逐渐跟上：小核酸药物生产较为复杂，从核苷单体的合成过程(目前以固相亚磷酸酰胺化学法为主)中会产生大量的副产物和杂质，需要通过工业化的液相色谱系统分离纯化，CMC 生产放大较为困难。此外，小核酸药物的生产环节还受到包括合成设备仪器、原材料等方面的限制。例如高载量合成仪主要由国外公司生产，交货周期长达几年。近年来，国内企业在合成、分析等仪器设备方面持续取得新进展，有望强化支撑国内小核酸药物产业快速发展的根基。国内 CDMO 公司，包括锐博生物、凯莱英和药明康德，也已布局寡核苷酸的工艺生产，将一同加速国内小核酸药物行业的快速发展。

2.5. 化学修饰：增加稳定性、提升亲和力和抗酶解能力

天然的小核酸稳定性较差，特异性较低，并且存在安全性问题。化学修饰可以用来改善小核酸药物分子的稳定性、特异性和安全性。小核酸结构上可以分为由核糖和磷酸形成的骨架，以及在骨架上的碱基。按修饰的位置不同，针对小核酸药物的化学修饰可分为磷酸骨架修饰、核糖修饰和碱基修饰。磷酸骨架修饰可以提高小核酸分子的抗酶解能力，与血浆蛋白的结合能力。核糖修饰能够增强药物与靶 mRNA 的结合性、抑制核酸酶水解、降低免疫原性。碱基修饰则可以提升碱基对的稳定性和与靶 mRNA 的亲和力。常用的化学修饰包括第一代的硫代磷酸酯(PS，用硫原子取代磷酸基团的一个非桥连氧原子得到硫代磷酸)和第二代的甲基磷酸酯，利用磷酸酯较天然 RNA 更高的亲脂性(因不带电)，可以提升穿透细胞膜的能力。但磷酸酯易在细胞膜中溶解，仅少量小核酸能进入细胞质。后续又发展了第三代更为复杂的 PNA、NP、FANA、LNA 等修饰技术，用来提升靶标亲和力、核酸酶抗性和 PK-PD 性质。尽管化学修饰后的小核酸药物性能得到大幅提升，但仍受肝毒性和低利用效率等问题困扰，最终仍需依赖递送系统。

图表 9: RNA 一级结构与小核酸药物化学修饰



资料来源：CNCB Research

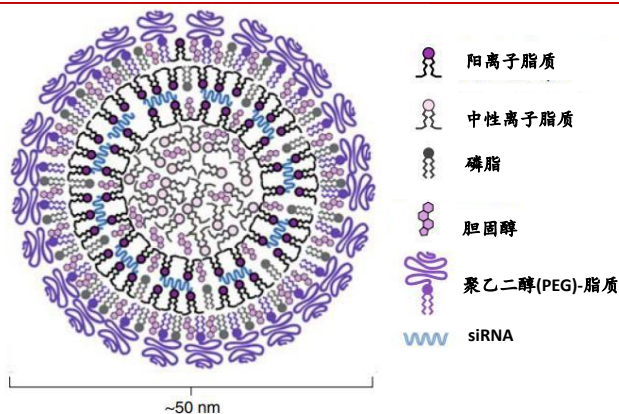
2.6. 递送系统：小核酸药物开发的核心竞争力

小核酸药物要发挥作用需要进入目标细胞内部，需要克服诸如核酸酶降解、免疫识别、靶组织中的积累、跨膜转运以及从内涵体和溶酶体逃逸等一系列挑战。递送系统在这一环节能够发挥重要作用，提升有效性和安全性。目前绝大多数 ASO 仍采用裸 RNA 方式递送，在安全性和有效性方面仍有极大提升空间。而 siRNA 和 miRNA 极易被降解或免疫清除，因而无法采用裸 RNA 递送方式，需要特殊的递送系统。当前主流的两大递送系统包括 LNP 和 GalNAc。

LNP：脂质纳米粒递送系统

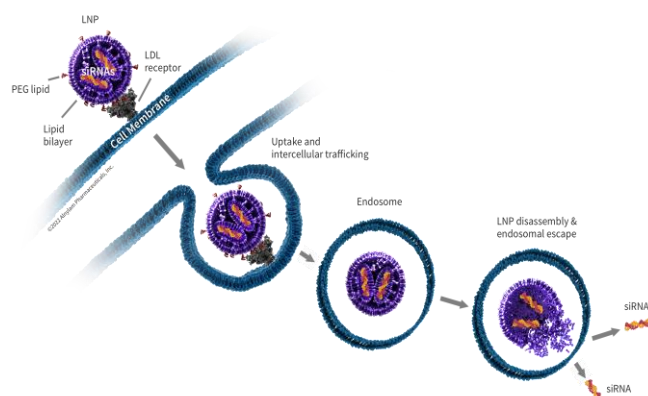
LNP 是一种阳离子纳米脂质体，能与带负电的 RNA 结合，将 RNA 包裹在脂质囊泡内。可通过同为脂质组成的细胞膜，将封包的 RNA 释放到细胞内部。LNP 递送系统具备在包封效果、体内外表达效果、体内安全性等多方面优势，是目前研究最广的纳米药物输送系统。LNP 技术能够封装较大分子量的 mRNA，在 Moderna 及 BioNTech 的 mRNA 疫苗中广泛应用。在小核酸药物领域，Alnylam 的 Onpatro (patisiran) 是首个获批上市的 LNP-siRNA 药物。与此同时，LNP 结构较为复杂，在制备上难度较大和成本较高，在免疫原性、靶向性方面也存在不足，可能会导致输液反应、过敏等副作用，也无法递送到除肝脏(静脉注射)和免疫细胞外(肌肉注射)的大部分器官组织中。

图表 10: LNP 结构示意图



资料来源：DOI: 10.1038/s41565-021-00898-0.. CNCB Research

图表 11: LNP 递送系统原理示意图 (细胞内含，释放)



资料来源：Alnylam. CNCB Research

GalNAc：靶向肝脏的高效、成熟递送系统

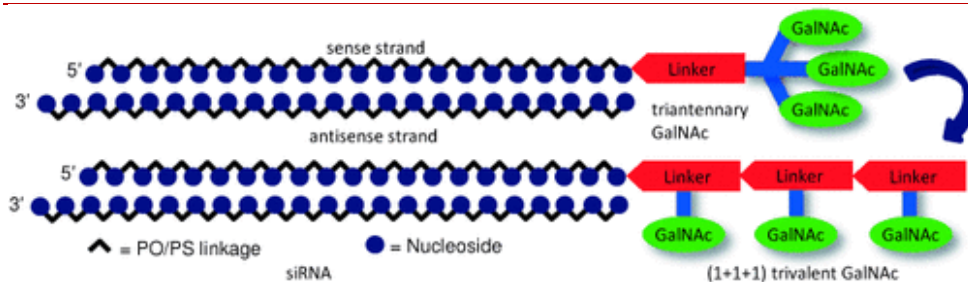
肝脏是人体蛋白质合成和代谢的重要器官。除了合成其本身的结构蛋白质外，肝脏合成了几乎所有的血浆蛋白质，包括全部的白蛋白、部分球蛋白、凝血因子、纤维蛋白原、多种结合蛋白质等。因而对于靶向蛋白质合成上游调控基因的小核酸药物而言，靶向肝脏而不在体液或其他组织中分解的能力尤为重要。

N-乙酰化的半乳糖胺(GalNAc)缀合递送系统偶联修饰是当前最常用的小核酸药物递送系统，能够高特异性的靶向肝脏(通过与肝细胞表面

的 ASGPR 结合), 因而体内药物利用梯度高, 所需剂量小, 副作用低。此外, GalNAc 还具备分子量小, 可通过皮下注射方式渗透进入血液, 达到较好的药物分布。相较于 LNP, GalNAc 结构也更为简单, 成本较低, 量产更为方便。但同时, GalNAc 无法靶向肝脏以外的器官, 且只能偶联较低分子量的 siRNA、ASO 等, 无法连接 mRNA 之类较大的核酸。

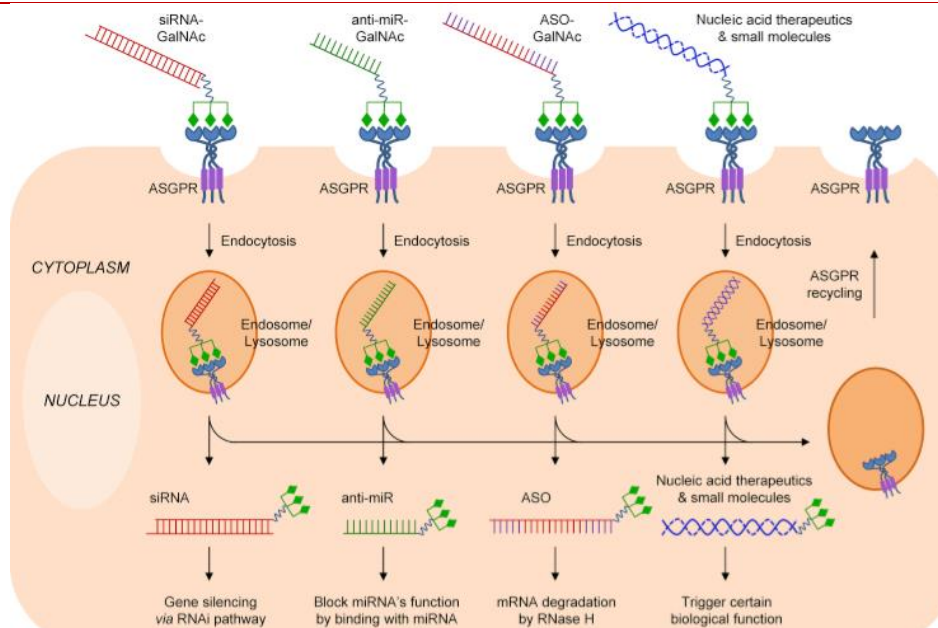
1993 年, Berkel 课题组发现三触半乳糖(Gal)偶联物可用来向肝脏递送药物, 该专利于 2013 年到期。在此基础上 Alnylam 公司开发了 GalNAc 递送技术, 并形成了深厚的专利积累(574 专利家族)。GalNAc 通过三价态方式偶联至核酸末端的 3', 可以高亲和力的与肝细胞表面高度特异性表达的唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)结合, 在网格蛋白介导下被细胞内吞并在细胞内释放。Alnylam 主攻 GalNAc-siRNA 领域, 并通过对外授权, 带动行业发展 GalNAc 递送系统。典型的包括 Ionis 开发的 GalNAc-ASO(被成为 LICA)递送系统, 基于该技术的 Wainua 已于 2023 年获批, 是首个获批的 GalNAc-ASO 药物。

图表 12: 典型的三触 GalNAc 结构与 1+1+1 三价 GalNAc 示意图



资料来源: DOI:org/10.1002/cbic.201500023, Alnylam. CNCB Research

图表 13: GalNAc 递送原理示意图



资料来源: DOI: 10.1016/j.omtn.2016.12.003. CNCB Research

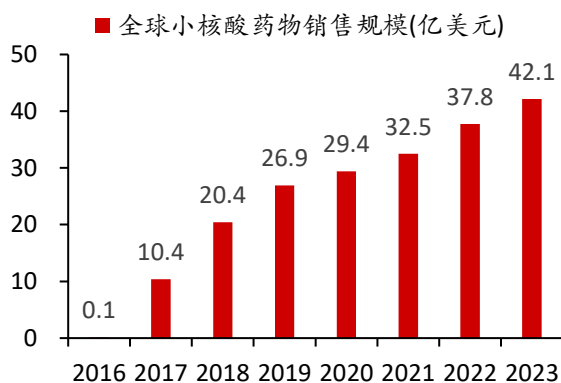
在肝外递送系统方面, 全球尚无成熟有效的系统, 国外领先企业也尚在早期开发阶段。全球企业处于同一起跑线, 有较大的突破空间。

3. 全球小核酸药物市场

3.1. 近年来小核酸药物发展加速

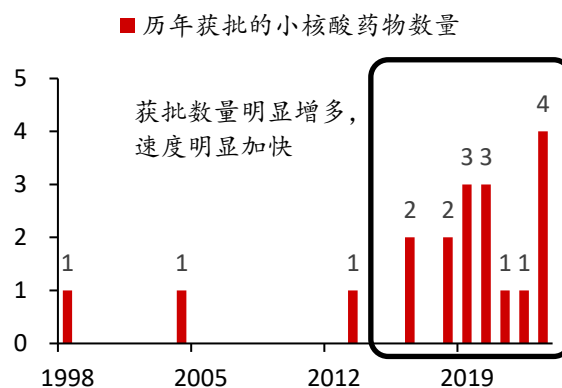
回顾小核酸药物的发展历程，在 1998 年首款小核酸药物获批后的十多年中，小核酸药物发展缓慢，直至 2015 年仍仅有 3 款获批，且均表现惨淡，分别受累于市场变化、更有效的药物替代、以及安全性问题，目前均已退市。2016 年两款重量级 ASO 药物上市，打破了小核酸药物市场的沉寂。近年来，随着递送技术的进步，获批管线数量显著增加。2023 年诺华的英克司兰钠(Incrasiran)更是突破小核酸药物的罕见病“枷锁”，成为心血管适应症领域的长效 PCSK9 降血脂新宠，打开了成长空间(诺华预计销售峰值达 30 亿美元)，燃起了全球小核酸药物研发热情。仅 2023 年一年共有 4 款新的小核酸药物获批。截至 2023 年，全球共有 19 款小核酸药物获批，其中 16 款在售。2023 年全球小核酸药物整体销售规模约 42 亿美元，同比增加 11.6%，2016-2023 年 CAGR 达 137.1%。

图表 14: 2016-2023 年全球小核酸药物市场规模



资料来源：公开资料, CNCB Research

图表 15: 近年获批的小核酸药物数量显著增加

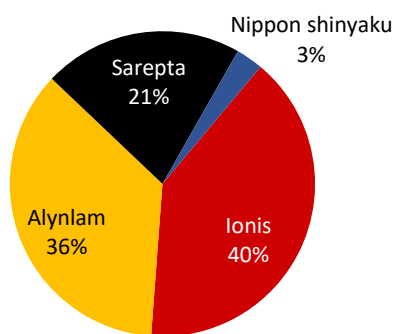


资料来源：公开资料, CNCB Research

3.2. 当前市场高度集中，Ionis、Alynlam、Sarepta “三分天下”

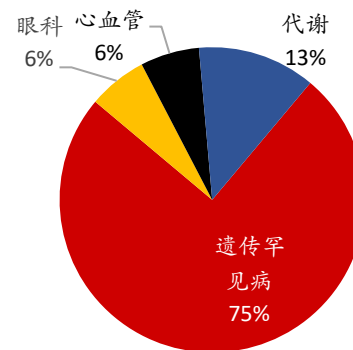
当前小核酸市场份额高度集中，主要由 Sarepta 和 Ionis 瓜分 ASO 市场，而 Alynlam 几乎独占 siRNA 市场。诺华(Novartis)、渤健(Biogen)、阿斯利康(AstraZeneca)则通过与 Ionis 和 Alynlam 的合作布局小核酸领域。除诺华的 incrasiran 外，小核酸药物治疗领域主要集中在罕见病领域。

图表 16: 2023 年小核酸药物收入构成，按公司划分



资料来源：公开资料, CNCB Research

图表 17: 2023 年 16 个已上市(不含已退市)小核酸药物管线数量构成，按适应症分



资料来源：公开资料, CNCB Research

图表 18: 截至 2023 年底，全球已上市小核酸药物一览

序号	RNA类型	上市年份	商品名	通用名	靶点	适应症	递送系统	公司	2023收入(亿美元)	同比(%)
1	ASO	1998	Vitravene	fomivirsen	CMV UL123	巨细胞病毒视网膜炎(CMV)	Naked	Ionis/Novartis	-	-
2	ASO	2013	Kynamro	mipomersen	APOB	家族性高胆固醇血症(FH)	Naked	Ionis/Novartis	-	-
3	ASO	2016	Exondys 51	eteplirsen	DMD exon 51	杜氏肌营养不良症(DMD)	Naked	Sarepta	5.40	5.9%
4	ASO	2016	Spinraza	nusinersen	SMN2 exon 7	脊髓型肌萎缩症(SMA)	Naked	Ionis/Biogen	17.41	-2.9%
5	ASO	2018	Tegsedi	inotersen	TTR	遗传性甲状腺素蛋白粉样变性(hATTR)	Naked	Ionis	0.35	5.9%
6	ASO	2019	Waylivra	volanesorsen	APOC3	家族性高乳糜微粒血症综合征(FCS)	Naked			
7	ASO	2019	Vyondys 53	golodirsen	DMD exon 53	杜氏肌营养不良症(DMD)	Naked	Sarepta	1.30	8.3%
8	ASO	2020	Viltepso	viltolarsen	DMD exon 53	杜氏肌营养不良症(DMD)	Naked	Nippon shinyaku	1.28	20.7%
9	ASO	2021	Amondys 45	casimersen	DMD exon 45	杜氏肌营养不良症(DMD)	Naked	Sarepta	2.70	28.6%
10	ASO	2023	Qalsody	tofersen	SOD1 mRNA	肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)	Naked	Ionis/Biogen	0.06	-
11	ASO	2023	Wainua	eplontersen	TTR	遗传性转甲状腺素蛋白家族性淀粉样多发性神经病(hATTR-PN)	Naked	AstraZeneca/Ionis	-	-
12	siRNA	2018	Onpatro	patisiran	TTR-FAP mRNA	遗传性甲状腺素蛋白粉样变性(hATTR)	LNP	Alynlam	3.55	-36.4%
13	siRNA	2019	Givlaari	givosiran	ALAS1	急性肝卟啉症(AHP)	GalNac	Alynlam	2.19	26.6%
14	siRNA	2020	Leqvio	inclisiran	PCSK9	原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常	GalNac	Alynlam/Novartis	3.55	217.0%
15	siRNA	2020	Oxlumo	lumasiran	HAO1 mRNA	原发性高草尿酸症1型(PH1)	GalNac	Alynlam	1.10	57.4%
16	siRNA	2022	Amvuttra	vutrisiran	TTR	转甲状腺素蛋白家族性淀粉样多发性神经病(ATTR-PN)	GalNac	Alynlam	5.58	494.9%
17	siRNA	2023	Rivfloza	nedosiran	LDH	原发性高草尿酸症1型(PH1)	GalNac	Novo Nordisk	-	-
18	Aptamer	2004	Macugen	pegaptanib	VEGF-165	新生血管性湿性老年黄斑变性(AMD)	PEG	EyeTech/Pfizer	-	-
19	Aptamer	2023	Izervay	avacincaptad	C5	地理萎缩(GA)阶段的干性老年黄斑变性(AMD)	PEG	Astellas	-	-
小计									44.47	17.8%

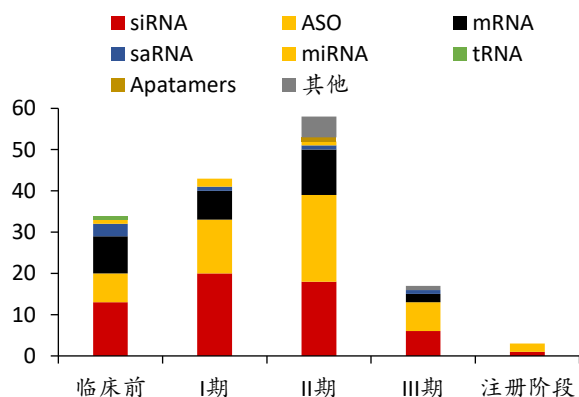
资料来源：公开资料, CNCB Research

3.3. 从罕见病走向常见病，小核酸药物未来“群雄逐鹿”

小核酸药物愈发受到重视。随着去年靶向 PCSK9 的 Leqvio 获批降血脂适应症，小核酸药物诸多优势日益受到资本和大药企的重视，尤其是在慢病领域长效带来的低给药频率优势(半年甚至一年一针)。小核酸药物的发展进入“快车道”。根据医药魔方数据，2023 年全球小核酸领域共发生 31 起 BD 交易，总披露金额约 85 亿美元，同比+371%，MNC 大药企频频现身，包括罗氏(28 亿美元引入 Alnylam 的降压药物 zilebesiran)、GSK(10 亿美元从强生引入 Arrowhead 的乙肝 siRNA 药物 JNJ-3989 的全球权益)、诺和诺德、武田制药等七家。在投融资领域，公开数据显示，2023 年全球共发生近 80 起核酸药物领域的融资，总额超 20 亿美元，其中超过半数早期融资(A 轮及以前)，融资金额超 10 亿美元，同比+24%。

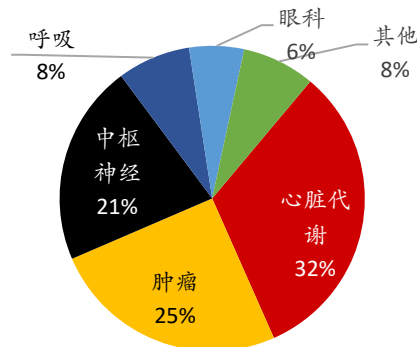
在研管线丰富，适应症广阔。根据 IQVIA 截至 2023 年 11 月的统计，全球共有 155 个临床阶段的 RNA 疗法管线(不含预防性疫苗)，其中 3 个处于注册阶段、17 个处于 III 期临床，58 个处于 II 期临床。从分子机制角度，最成熟的 siRNA、ASO、mRNA 分子最多。从适应症角度，32%为心脏代谢(siRNA、ASO 为主)，25%为肿瘤(mRNA、ASO 为主)，21%为中枢神经系统(ASO 为主，主要集中在临床 II 期)。仅 19%的管线为孤儿药，表明小核酸药物未来的患者群体将更为广阔。

图表 19: 全球 RNA 疗法管线按机制构成(截至 2023.11)



资料来源: IQVIA, CNCB Research

图表 20: 全球 RNA 疗法管线按适应症构成(截至 2023.11)



资料来源: IQVIA, CNCB Research

预计市场规模将快速增加。未来随着临床阶段小核酸药物的不断上市，尤其是针对患者群体较大的适应症药物，如乙型肝炎的潜在治愈性药物，将进一步驱动市场快速发展。根据 Evaluate Pharma 和 BCG 分析，2024 年全球小核酸市场规模将会达到 86 亿美元。业内普遍预计 2025 年全球小核酸药物销售额将突破 100 亿美元，2030 年我国小核酸药物市场也将达到 100 亿元。

4. 海外重点小核酸公司简介

4.1. Alnylam (ALNY.US): 专利储备深厚的 siRNA 龙头

Alnylam 是 siRNA 领域的龙头企业，成立于 2002 年，是一家基于 RNAi 技术的生物制药公司。公司开发了多个递送平台，包括主流的 LNP 和 GalNAc 平台，以及一个基于 C16 短脂质链的递送平台。其中在 GalNAc 递送技术公司积累深厚，专利丰富。公司开发了三代平台，包括 STC(Standard Template Chemistry)、ESC(Enhanced Stability Chemistry)和 ESC Plus (ESC+)，通过不断迭代的化学修饰提升 siRNA 药物的药效。Alnylam 拥有最多 siRNA 在研产品管线，产品聚焦于遗传病、心脏代谢、传染病、中枢神经系统及眼科领域，目前已有 5 款 siRNA 新药成功获批上市。

图表 21: Alnylam 三代 GalNAc-siRNA 平台(STC、ESC、ESC+)修饰示意图



F: 2'-脱氧-2'-氟; OMe: 2'-O-甲基; PS: 硫代磷酸酯; GNA: 乙二醇核酸

资料来源: nature, CNCB Research

图表 22: Alnylam 产品管线

PRODUCT	DISEASE	PIPELINE	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	COMMERCIAL	PRODUCT	DISEASE	PIPELINE	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
ONPATRO® (galsiran)	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (PN)						ALN-HSD	NASH**				
AMVUTTRA® (vutrisiran)	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (PN)						Elebsiran (ALN-HBV02/VIR-2218)	Hepatitis B Virus Infection [†]				
GIVLAARI® (givosiran)	Acute Hepatic Porphyria (AHP)						Elebsiran (ALN-HBV02/VIR-2218)	Hepatitis D Virus Infection [†]				
OXLUMO® (lumeciran)	Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1)						Belcesiran	Alpha-1 Liver Disease**				
Leqvio® (incisiran)	Hypercholesterolemia**						ALN-APP	Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)*				
Vutrisiran	ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy (CM)						ALN-TTRsc04	ATTR Amyloidosis				
Fitusiran	Hemophilia**						ALN-APP	Alzheimer's Disease*				
Cemdisiran (+/+ Patisiran)	Myasthenia Gravis**						ALN-KHK	Type 2 Diabetes Mellitus				
Cemdisiran (+/+ Patisiran)	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria**						ALN-BCAT	Hepatocellular Carcinoma				
Zilebesiran (ALN-A0T)	Hypertension*						ALN-PNP	NASH [†]				

资料来源: 公司资料, CNCB Research

4.2. Ionis (IONS.US): ASO 药物领头羊

Ionis 公司(2015 年改名, 原称 Isis)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是配体共轭反义技术(Ligand Conjugated Antisense, LICA), 原理是将 GalNAc 连接至 ASO, 基于该技术的 Wainua 是全球首个获批上市的 GalNAc-ASO。除了 LICA 技术外, 公司还有 2 个核心修饰技术, 第 2 代和 2.5 代化学修饰, 共同推动新一代 ASO 药物开发。Ionis 和阿斯利康、GSK、诺华等诸多大药企达成了一系列合作, 共同推进小核酸药物发展, 临床管线的适应症领域广泛覆盖了包括心血管、神经、呼吸系统、肿瘤、抗感染等。

图表 23: Ionis 产品管线

Neurological					Cardiovascular				
	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3		Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Ulefnersen (FUS) Amyotrophic Lateral Sclerosis	Ionis-Owned				Epilontersen (TTR) Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	AstraZeneca*			
Tofersen (SOD1) Amyotrophic Lateral Sclerosis	Biogen				Olezarsen (ApoC-III) FCS	Ionis-Owned			
Zilganersen (GFAP) Alexander Disease	Ionis-Owned				Olezarsen (ApoC-III) Severe Hypertriglyceridemia	Ionis-Owned			
ION717* (PRNP) Prion Disease	Ionis-Owned				Pelacarsen (Apo(a)) CVD	Novartis			
IONIS-MAPT_{Rx} (TAU) Alzheimer's Disease	Biogen				Fesomersen (Factor XI) Thrombotic Disorders	Ionis-Owned			
ION859* (LRRK2) Parkinson's Disease	Biogen				ION904 (Angiotensinogen) Treatment-Resistant Hypertension	Ionis-Owned			
ION464* (SNCA) Multiple System Atrophy & Parkinson's Disease	Biogen				Other Medicines				
ION541* (ATXN2) Amyotrophic Lateral Sclerosis	Biogen					Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
ION582* (UBE3A-ATS) Angelman Syndrome	Biogen				Bepirovirsen (Hepatitis B Virus) Hepatitis B Virus Infection	GSK			
Tominersen (HTT) Huntington's Disease	Roche				IONIS-FB-L_{Rx} (Complement Factor B) IgA Nephropathy	Roche			
ION306 (SMN2) Spinal Muscular Atrophy	Biogen				IONIS-FB-L_{Rx} (Complement Factor B) Geographic Atrophy/AMD	Roche			
Specialty Rare					ION224 (DGAT2) Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis	Ionis-Owned			
	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3	ION839 (PNPLA3) Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis	AstraZeneca			
Donidalorsen (PKK) Hereditary Angioedema	Ionis-Owned				ION455 (HSD17B13) Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis	AstraZeneca			
Sapablursen (TMPRSS6) Polycythemia Vera	Ionis-Owned				ION532 (APOL1) Chronic Kidney Disease	AstraZeneca			

资料来源: 公司资料, CNCB Research

4.3. Sarepta (SRPT.US): 专注于罕见病，深耕 DMD

Sarepta 成立于 1980 年，专注于罕见病领域，的 RNA 疗法和基因治疗，是杜氏肌营养不良症(DMD)领域领导者，目前有三款针对 DMD 的药物上市，均为采用裸 RNA 递送的 ASO 机制，此外还拥有一款获批上市的基因疗法药物 Elevidys，同样针对 DMD 患者。Sarepta 的核心平台为基于 PMOs(磷酸二胺酸吗啉寡聚物)修饰的外显子跳跃技术，原理是让 pre-mRNA 在翻译时跳过发生突变的外显子，从而产生抗肌萎缩蛋白，从而缓解 DMD 症状和疾病进展。此外，Serapta 正在开发第二代 PPMOs 平台。

图表 24:Sarepta 产品管线

Program Name	Discovery/Preclinical	Clinical	Commercial
RNA Targeted Therapies PPMO ¹			
 EXONDYS 51 (eteplirsén) Injection	Duchenne		
 VYONDYS 53 (golodirsén) Injection	Duchenne		
 AMONDYS 45 (casimersén) Injection	Duchenne		
SRP-5051 (vesleteplirsén)	Duchenne		
Other Exon Targets ²	Duchenne		
Gene Therapy			
GNT 0004 - Genethon	Duchenne		
SRP-9003 (bidridistrogene xeboparvovec)	LGMD2E/R4 β -sarcoglycan		
SRP-9004 (patidistrogene bexoparvovec)	LGMD2D/R3 α -sarcoglycan		
SRP-6004	LGMD2B/R2 Dysferlin		
Other LGMD Targets ³	LGMD		
Other Targets	Multiple		
Gene Editing			
CRISPR/CAS9 - Duke University	Duchenne		
CRISPR/CAS9 - Harvard University	Duchenne		

资料来源：公司资料, CNCB Research

4.4. Arrowhead(ARWR.US): 专注心脏代谢、肺、肝领域

Arrowhead 是一家 RNAi 生物制药公司，成立于 2004 年，专注于心脏代谢、肺、肝病(包括乙肝、NASH)领域。基于两代 DPC 递送平台(DPC polymer+targeted siRNA)开发的失败经验，公司构建了全新的递送平台 TRiM™(Targeted RNAi Molecule)，该平台基于提升稳定性和 PK 的化学修饰，通过 Linker 将 RNAi 分子偶联至靶向化合物。通过改变靶向化合物，TRiM 能够将 RNAi 疗法有特异地递送到不同的组织中，从而提高治疗不同类型疾病的效率。同时，TRiM 去除了有问题的活性内体逃逸剂(PBAVE、MLP)，有利于靶向配体与目标受体的直接结合，提升 PK-PD 表现。Arrowhead 已开发了十几款产品，涉及肝脏、肺、肌肉和肿瘤等组织，尚无产品获批上市，进展最快的 plogasiran (ARO-APOC3)处于临床 III 期，能够特异性抑制肝脏中的 APOC3 基因表达，从而减少循环血液中的 APOC3 和 TG，治疗动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)。公司与安进、GSK、武田制药均有管线合作，均处于临床 II、III 期。

图表 25: Arrowhead 产品管线



资料来源: 公司资料, CNCB Research

5. 中国小核酸创新药“起跑”

国内小核酸药物还处在起步阶段。国内研发团队一部分集中在海外证明成功的肝靶向技术平台，以及心脏代谢、中枢神经等被临床数据证实有效的热门适应症领域，在这方面存在一定的同质化竞争。另一方面，在国内转向源头化创新的趋势下，一部分研发团队目标自研具备 FIC 潜力的肝外递送平台技术和药物，期待突破肝外递送壁垒，填补全球肝外领域空白。

国内大药企齐聚乙肝 siRNA 赛道。国内乙肝 siRNA 赛道拥挤，复星医药、齐鲁医药、恒瑞医药、正大天晴悉数入场，进度均处于临床 I 期，加上腾盛博药(02137.HK, 1 款引入 siRNA elebsiran, 临床 II 期)、星曜坤泽(1 款引入 siRNA, 临床 I 期)的引入管线，不完全统计已有 6 家布局乙肝 siRNA，未来竞争将极为激烈。高血脂症是另一个比较拥挤的赛道，但大药企参与度较低，不完全统计 5 款 PCSK9 管线(均为临床 I 期)中仅石药集团(01093.HK)一款来自大药企，另外君实生物(01877.HK)开发了一款针对 ANGPTL3 靶点的创新管线。此外，信达生物(01801.HK)则引入了圣因生物的一款 AGT 靶向的管线。而康诺亚(02162.HK)也已经构建了小核酸开发平台，计划将以每年 2 个左右分子申报 IND 的速度开始推进，适应症方面将采取差异化战略，避开相对拥挤的乙肝和降血脂赛道。

国内聚焦在小核酸药物领域的创新药企包括瑞博生物、圣诺医药-B(02257.HK)、海昶生物、中美瑞康、圣因生物、舶望制药、百奥迈科、昂拓生物、先衍生物(成都先导 688222.SH 参股子公司, 7 个早期小核酸项目)、大睿生物等。下文将简单梳理国内主要的聚焦小核酸药物 Biotech 企业。

5.1. 瑞博生物：引入+自研，打造中国领先的小核酸药物平台

瑞博生物于 2007 年在苏州成立。2012 年从 Quark 引进了 RBD1007/QPI-1007。2013 年从 Life Technologies 引进小核酸递送技术，并在此基础上开发了基于 GalNAc 技术的 RIBO-GalSTAR 肝靶向递送平台。此外，瑞博生物还自主研发了小核酸肿瘤靶向递送平台技术 RIBO-OncoSTAR，以及 RSC2.0 核酸修饰平台。2017 年从 Ionis 引入了三款 ASO 管线。通过国际合作+自主创新，瑞博生物打造了丰富的小核酸药物研发管线，覆盖了心血管和代谢、肝病、眼科疾病、罕见病和其他适应症等多个疾病治疗领域。2024 年一月，瑞博生物与勃林格殷格翰 (BI) 达成了超 20 亿美元的多靶点合作，旨在打造 NASH/MASH siRNA 药物。

图表 26:瑞博生物产品管线

治疗领域	化合物	靶点	技术平台	适应症	权益	临床前	IND Enabling	IND	临床I期	临床II期	临床III期
心血管和代谢性疾病	RBD4988	GCGR	ASO	2型糖尿病	大中华区						
	RBD4059	FXI	RIBO-GalSTAR™	血栓性疾病	全球						
	RBD7022	PCSK9	RIBO-GalSTAR™	高脂血症	全球** (除中国地区)						
	RBD5044	APOC3	RIBO-GalSTAR™	高脂血症	全球						
	RBD3045	未披露	RIBO-GalSTAR™	高脂血症	全球						
	RBD9079	未披露	RIBO-GalSTAR™	高血压	全球						
	RBD1055	未披露	RIBO-GalSTAR™	高脂血症	全球						
	RBD4094	未披露	RIBO-GalSTAR™	高脂血症	全球						
肝病	RBD0066	未披露	RIBO-GalSTAR™	痛风	全球						
	RBD1016	HBV-X	RIBO-GalSTAR™	乙肝	全球						
	RBD1073	未披露	RIBO-GalSTAR™	丁肝	全球						
罕见病	RBD5083	未披露	RIBO-GalSTAR™	NASH*	全球						
	RBD7007	未披露	RIBO-GalSTAR™	补体相关疾病	全球						
	RBD2080	未披露	RIBO-GalSTAR™	补体相关疾病	全球						
	RBD8088	未披露	RIBO-OncoSTAR™	脑胶质瘤	全球						
	RBD2021	未披露	RIBO-OncoSTAR™	胰腺癌	全球						
	RBD1101	未披露	RIBO-OncoSTAR™	脑胶质瘤	全球						
	RBD8076	未披露	RIBO-GalSTAR™	HAE*	全球						
	RBD6096	未披露	RIBO-GalSTAR™	血栓性疾病	全球						
	RBD4086	未披露	RIBO-GalSTAR™	炎症性疾病	全球						
	RBD1087	未披露	RIBO-GalSTAR™	炎症性疾病	全球						
眼科疾病	RBD4084	未披露	RIBO-GalSTAR™	遗传性疾病	全球						
	RBD1007	Caspase 2	siRNA	NAION*	全球						
				青光眼	全球						

*NAION: 非动脉炎性前部缺血性视神经病变; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; HAE: 遗传性血管性水肿;

**RBD7022的中国大陆及港澳权益已授权齐鲁制药。

● 肝外递送系统

资料来源：公司资料, CNCB Research

5.2. 圣诺医药-B(02257.HK): 肿瘤小核酸疗法中国进度领先

圣诺医药(02257.HK)于 2007 年成立于美国, 2021 年于港股上市。公司开发了 PNP(多肽纳米颗粒)、GalAhead™递送平台技术。其中 GalAhead™ 递送平台将 GalNAc 靶向分子与独特的 RNAi 触发器结构结合, 可以同时靶向一个 (mxRNA™) 或多个 (muRNA™) 基因的 mRNA 分子。基于这些平台, 圣诺医药自主开发多款小核酸药物, 治疗领域包括肿瘤、纤维化、医美、代谢和心血管疾病等。进度最快的 STP705/707 是基于 PNP 递送平台的 TGF-β1/COX2 siRNA 药物, 用于肿瘤和医美领域, 处于临床 II 期。

图表 27: 圣诺医药临床阶段产品管线

肿瘤学

候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
STP705	TGF-β1/COX-2	isSCC	PNP-IT	美国						全球
		BCC	PNP-IT	美国						全球
STP707	TGF-β1/COX-2	多发性实体瘤	PNP-IV	美国						全球

医学美容

候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
STP705	TGF-β1/COX-2	脂肪重塑	PNP-ID	美国						全球

抗病毒物质

候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
RV-1730	SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	LNP 肌肉注射	美国						全球

GalAhead™

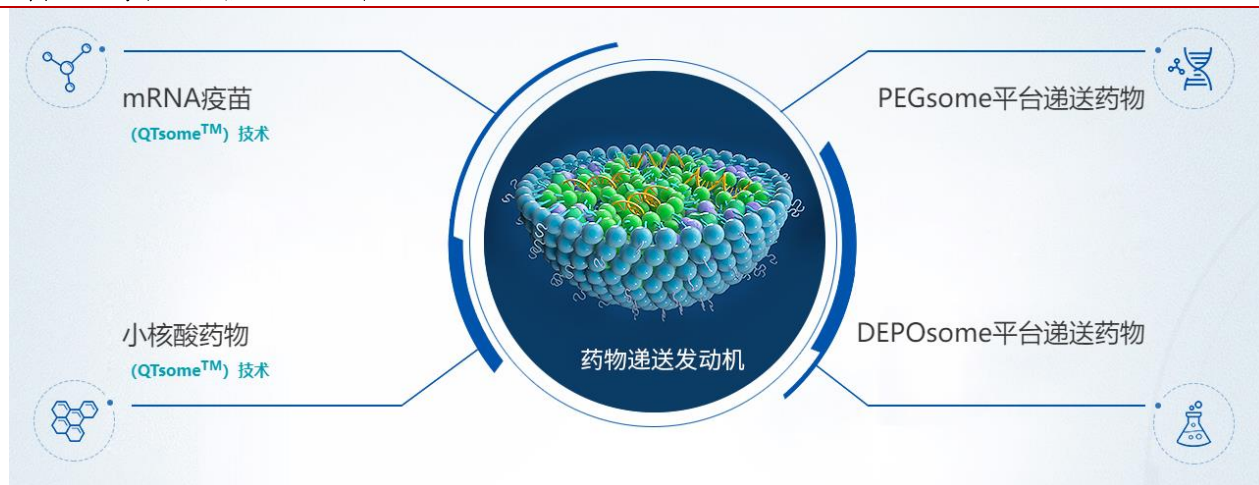
候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权
STP122G	因子XI	抗凝剂/血栓性疾病	GalAhead™ 皮下	美国						全球
STP125G	APOC3	高胆固醇血症	GalAhead™ 皮下	美国						全球
STP144G	补体因子B	补体介导相关疾病	GalAhead™ 皮下	美国						全球

资料来源: 公司资料, CNCB Research

5.3. 海昶生物：基于纳米脂质体技术的 mRNA 疫苗+小核酸创新药企

海昶生物(Haichang Biotech)2013 年成立，总部位于杭州，专注于小核酸药物、mRNA 疫苗等核酸创新药及高端复杂注射剂的开发。产品管线覆盖抗肿瘤、镇痛和抗感染领域。公司开发了基于纳米脂质体的 QTsome™ 递送平台，可以用来递送 mRNA 疫苗以及小核酸药物。此外也开发了 PEGsome、DEPOsome 递送平台。共有 7 款临床阶段管线，其中 2 款为小核酸药物 HC0201 和 HC0301，均为基于 QTsome™ 技术靶向 AKT-1 的 ASO，分别用于治疗肾癌、肝癌，目前均处于临床 II 期。

图表 28: 海昶生物核心递送技术



资料来源：公司资料, CNCB Research

图表 29: 海昶生物核酸创新药产品管线

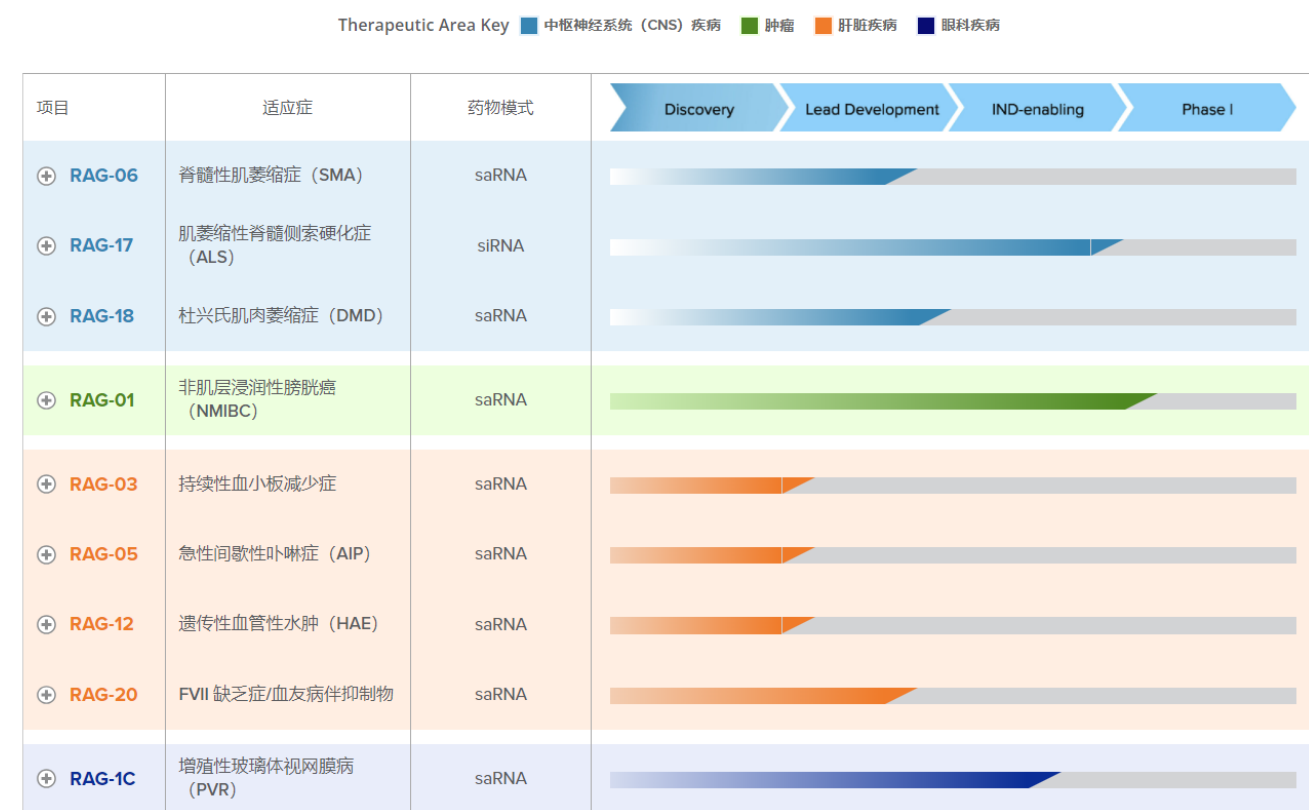
项目代码	靶点	适应症	临床前研究	IND申报	临床I期	临床II期	临床III期
HC0201	AKT-1	原发性肾癌					
HC0301	AKT-1	原发性肝癌					
HC009	加强针	新冠疫苗					
HC016	TLR9	抗肿瘤					

资料来源：公司资料, CNCB Research

5.4. 中美瑞康：RNA 激活技术先驱

中美瑞康(Ractigen Therapeutics)成立于 2016 年，总部位于南通，是 RNA 激活(RNAa)技术的先驱。RNAa 通过小激活 RNA(saRNA)可以有针对性地激活内源性基因表达，可以通过上调疾病细胞中治疗性基因的表达治疗许多以前无法治愈的疾病和遗传性疾病，是极少数进入临床验证的能够激活内源靶基因的技术之一。公司构建 SCAD™ (linker-ACO)、LiCO™(SDL Linker-脂质)和 GLORY™(SDL Linker-GalNAc)递送平台。公司布局了多样化的管线项目，涵盖中枢神经系统 (CNS)、神经肌肉、眼科、肝脏和肿瘤等疾病治疗领域。项目多处于早期阶段，进度最快的处于临床 I 期。

图表 30: 中美瑞康产品管线

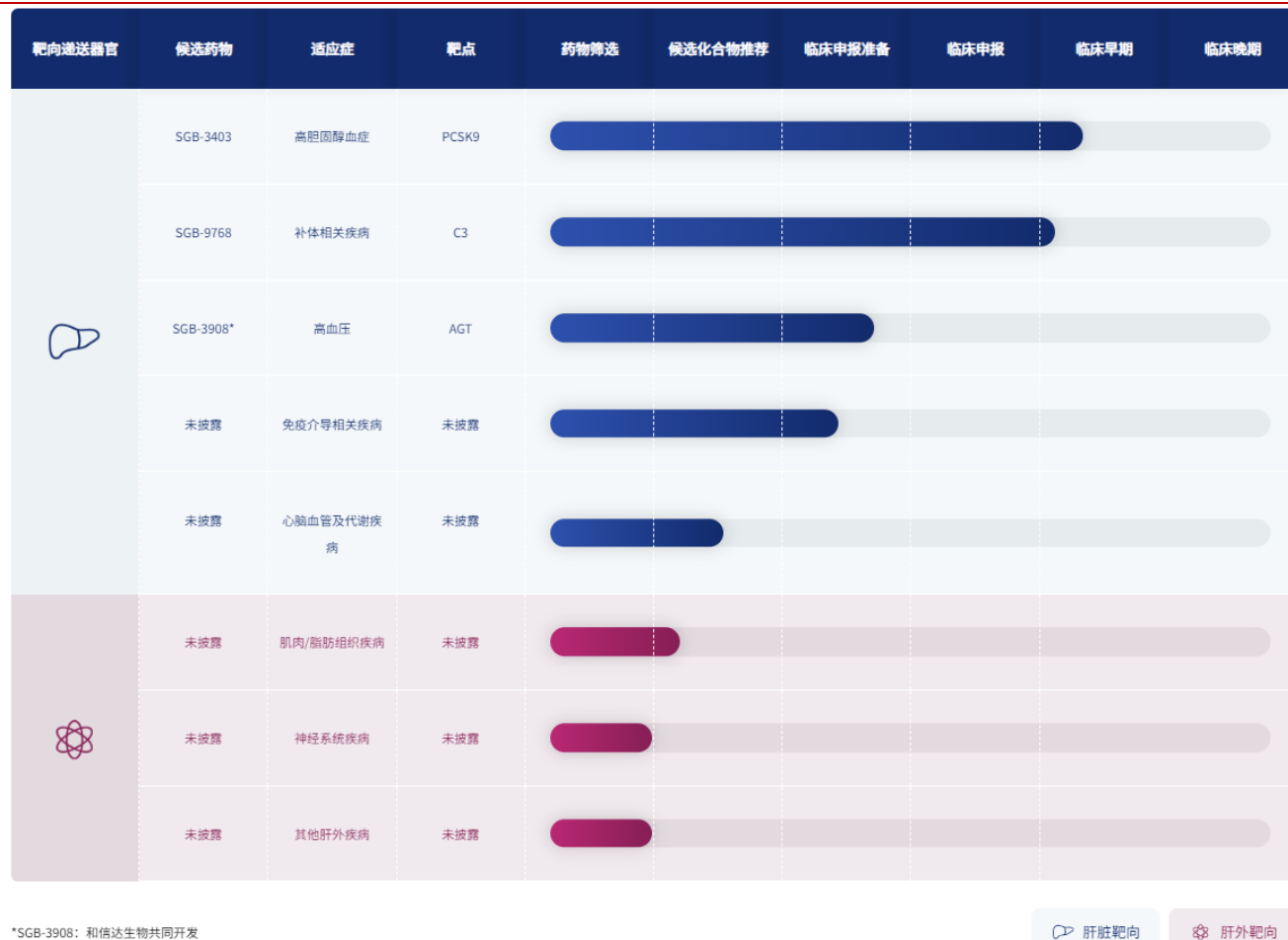


资料来源：公司资料, CNCB Research

5.5. 圣因生物：立足肝靶向，目标突破肝外靶向

圣因生物成立于 2021 年，中美双总部。公司已成功建立具有自主知识产权的核酸药物化学修饰和肝内肝外递送技术平台 LEAD™。公司两款产品进入临床阶段，分别靶向 PCSK9 和 C3，用于治疗高胆固醇血症和补体相关疾病。另一款用于治疗高血压的靶向血管紧张素原 AGT 的 SGB-3908 在 2023 年授权给信达生物(01801.HK)。

图表 31: 圣因生物产品管线，含临床前



资料来源：公司资料, CNCB Research

5.6. 舶望制药：早期管线丰富，治疗领域广泛

舶望制药(Argo Biopharma)成立于 2021 年，专注于 siRNA 药物的开发，打造了 RADS(RNA molecules with superior Activity, Durability and Safety)技术平台，在某些适应症上可以实现临床上一年的预期效果。基于 RADS 平台，公司打造了 28 个的临床阶段和临床前产品管线，治疗领域覆盖：心血管疾病、罕见病、神经系统疾病、病毒性肝炎、代谢疾病等，其中 5 项进入临床阶段，进度最快的 BW-01 进入临床 II 期。今年 1 月，公司将心血管疾病领域的 BW-02 的大中华以外的独家许可、BW-05 的全球独家许可，以及 BW-15、BW-23 的潜在许可选择授予诺华，潜在总价值高达 41.65 亿美元。

图表 32: 舶望制药临床阶段产品管线

治疗领域	靶点	适应症	早期发现	候选化合物	IND 申请准备	临床I期	临床II期	临床III期	合作方
心血管疾病	BW-01	心血管疾病							
	BW-02	心血管疾病							诺华 大中华以外权益
	BW-05	心血管疾病							诺华
罕见病	PKK	遗传性血管水肿							
病毒感染	HBV	乙肝							

资料来源：公司资料, CNCB Research

6. 展望与建议

我们认为小核酸药物赛道已经突破瓶颈，进入了新的高速发展阶段。尽管当前仍局限在肝靶向，但在成功构建高效、成熟的研发平台后，小核酸药物从靶点到成药的开发周期将大为缩短，候选药物的产生速度将大幅加快，尤其是在慢病领域，将迎来新的变革。未来，小核酸药物在肝外领域的突破最值得关注，若取得成功将再度引发行业变革，比如在肿瘤、自免领域。

我们当前更为关注小核酸药物平台价值，包括在化学修饰和递送系统方面的能力，而非单个管线的潜在价值。我们预计小核酸领域未来一年仍将延续密集 BD 交易，同时也有并购交易的可能。对于备受关注的慢病管线，我们认为未被满足的临床需求仍是立项和 BD 估值的关键，这决定了相较标准疗法(SOC)，小核酸药物长效特性带来的用药便利性能否支撑更高的年费用从而带来更高的估值。

我们判断国内小核酸创新药企处于起跑阶段，各家企业差距不远，考虑到较短的研发周期，后来者也有“后发先至”的可能，尤其是在备受关注的肝外靶向领域，国内药企仍有机遇追赶乃至反超海外领先企业。我们建议关注：1) 已经构建了具备推动至临床阶段能力的技术平台公司，2) 目标肿瘤、慢病，并与热门乙肝、降脂领域差异化定位，3) 目标肝外递送突破，以及 4) 具备 BD 对外授权潜力的公司。

催化剂

小核酸临床管线推进；大额 BD 或高溢价并购再现；市场流动性改善；利好政策出台。

风险提示

管线研发进展不及预期；慢病销售放量不及预期；美联储降息延后，幅度不及预期；地缘政治风险，创新药出海遇阻；License-out 管线退回。

附表：估值对比

图表 33: 美股主要小核酸药物个股市场目标价、评级及估值一览

		市值	收市价	彭博平均	52周股价	彭博买入/	共识收入增长预测			市销率			市研率	现金/研发
				目标价	区间	持有/卖出	FY24	FY25	FY26	FY24	FY25	FY26	TTM	TTM
名称	代码	(USDm)	(USD)	(USD)	(示意图)	评级	(%)	(%)	(%)	(倍)	(倍)	(倍)	(倍)	(倍)
ALNYLAM	ALNY US	18,100	143.71	217.62		21/9/0	0.9	25.4	33.4	9.8	7.8	5.9	20.5	2.8
IONIS	IONS US	6,098	41.84	57.48		17/6/3	-21.3	25.4	41.1	9.8	7.8	5.6	7.3	2.8
SAREPTA	SRPT US	12,039	127.39	167.33		17/4/0	48.3	59.3	13.9	6.5	4.1	3.6	13.7	1.9
ARROWHEAD	ARWR US	2,710	21.870	55.154	·	10/4/0	-41.5	NA	35.4	NA	13.8	10.2	9.1	1.4
简单平均							-3.4	36.7	30.9	8.7	8.4	6.3	12.7	2.2
市值加权							13.4	39.2	27.1	8.5	6.8	5.2	15.5	2.4
中位数							-10.2	25.4	34.4	9.8	7.8	5.7	11.4	2.3

资料来源：Bloomberg, CNCB Research

图表 34: 港股主要创新药个股市场目标价、评级及估值一览

		市值	收市价	彭博平均	52周股价	彭博买入/	共识收入增长预测			市销率			市研率	现金/研发 倍数
				目标价	区间	持有/卖出	FY24	FY25	FY26	FY24	FY25	FY26	TTM	TTM
名称	代码	(HKDm)	(HKD)	(HKD)	(示意图)	评级	(%)	(%)	(%)	(倍)	(倍)	(倍)	(倍)	(倍)
百济神州	6160 HK	130,683	91.95	163.30	·· ······	18/2/0	24.9	27.2	22.8	5.4	4.3	3.5	10.2	1.9
信达生物	1801 HK	63,528	39.15	56.20	····· ····	37/1/0	18.3	32.7	32.5	7.8	5.9	4.5	19.0	3.6
康方生物	9926 HK	42,167	48.70	61.75	······ ····	26/1/0	-42.1	55.6	45.4	14.6	9.4	6.4	27.4	1.7
科伦博泰-B	6990 HK	36,825	168.00	196.54	········ ·	14/0/0	-24.6	21.7	71.8	27.8	22.8	13.3	37.4	2.9
荣昌生物	9995 HK	27,420	30.50	40.58	····· ····	20/2/0	51.5	53.9	35.1	15.1	9.8	7.3	24.0	0.7
君实生物	1877 HK	24,942	10.74	16.75	· ······	6/2/1	NA	29.1	35.0	9.9	7.7	5.7	9.0	1.5
和黄医药	13 HK	26,443	30.35	38.68	······· ··	20/2/0	-18.5	24.0	22.7	4.9	4.0	3.3	8.7	2.3
再鼎医药	9688 HK	12,520	12.62	38.91	· ······	8/1/0	38.8	61.2	58.7	4.3	2.7	1.7	5.6	2.8
诺诚健华	9969 HK	9,045	4.45	6.65	· ······	11/1/0	21.1	38.7	30.7	9.2	6.6	5.1	12.2	12.2
艾美疫苗	6660 HK	9,991	8.25	NA	· ······	1/0/0	177.6	37.2	NA	2.7	2.0	NA	17.2	1.1
康诺亚-B	2162 HK	9,763	34.90	59.68	·· ······	16/0/0	-61.3	294.6	130.0	64.5	16.3	7.1	16.5	5.1
康希诺	6185 HK	8,610	18.82	26.44	·· ······	7/0/0	142.5	44.7	35.7	9.0	6.2	4.6	9.5	5.0
复宏汉霖	2696 HK	8,968	16.50	19.47	········	7/1/0	8.5	10.6	16.5	1.4	1.3	1.1	5.5	0.6
云顶新耀-B	1952 HK	7,991	24.65	26.27	······· ··	4/3/0	424.6	120.9	49.5	11.0	5.0	3.3	8.5	0.6
亚盛医药-B	6855 HK	5,114	17.62	23.00	·· ······	7/0/0	116.5	64.3	-27.1	9.6	5.9	8.0	3.0	0.7
乐普生物-B	2157 HK	8,364	5.04	3.70	······· ··	1/1/0	-14.8	41.5	NA	39.7	28.1	NA	13.7	0.9
宜明昂科-B	1541 HK	5,650	15.10	21.50	· ······	0/2/0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.5	1.9
康宁杰瑞-B	9966 HK	4,506	4.67	5.28	· ······	1/2/2	27.7	42.7	40.4	14.6	10.2	7.3	8.3	2.8
绿竹生物-B	2480 HK	5,729	28.30	30.00	······· ··	2/0/0	NA	NA	210.5	NA	53.0	17.1	53.8	6.3
圣诺医药-B	2257 HK	552	6.30	NA	······	1/0/0	NA	NA	132.6	38.5	1.0	0.4	1.0	0.4
简单平均							55.7	58.9	55.5	16.1	10.6	5.9	15.5	2.8
市值加权							23.6	52.7	57.6	18.2	13.5	7.8	22.3	2.7
中位数							23.0	41.5	35.7	9.8	6.2	5.1	11.2	2.1

资料来源：Bloomberg, CNCB Research

*数据截至 2024 年 4 月 26 日港股收市

免责声明

Important Disclaimer & Disclosure Information

本报告之收取者透过接受本报告（包括任何有关的附件），表示及保证其根据下述的条件下有权获得本报告，且同意受此中包含的限制条件所约束。任何没有遵循这些限制的情况可能构成法律之违反。

本报告是由从事证券及期货条例（香港法例第571章）中第一类（证券交易）、第四类（就证券提供意见）、第六类（就机构融资提供意见）及第九类（提供资产管理）受规管活动之持牌法团－信银（香港）资本有限公司（统称“信银资本”）利用集团信息及其他公开信息编制而成。所有资料均搜集自被认为是可靠的来源，但并不保证数据之准确性、可信性及完整性，亦不会因资料引致的任何损失承担任何责任。报告中的资料来源除非另有说明，否则信息均来自本集团。本报告的内容涉及到保密数据，所以仅供阁下为其自身利益而使用。除了阁下以及受聘向阁下提供咨询意见的人士（其同意将本材料保密并受本免责声明中所述限制约束）之外，本报告分发给任何人均属未经授权的行为。

任何人不得将本报告内任何信息用于其他目的。本报告仅是为提供信息而准备的，不得被解释为是一项关于购买或者出售任何证券或相关金融工具的要约邀请或者要约。阁下不应将本报告内容解释为法律、税务、会计或投资事项的专业意见或为任何推荐，阁下应当就本报告所述的任何交易涉及的法律及相关事项咨询其自己的法律顾问和财务顾问的意见。本报告内的信息及意见乃于文件注明日期作出，日后可作修改而不另通知，亦不一定会更新以反映文件日期之后发生的进展。本报告并未包含公司可能要求的所有信息，阁下不应仅仅依据本报告中的信息而作出投资、撤资或其他财务方面的任何决策或行动。除关于历史数据的陈述外，本报告可能包含前瞻性的陈述，牵涉多种风险和不确定性，该等前瞻性陈述可基于一些假设，受限于重大风险和不确定性。

本报告之观点、推荐、建议和意见均不一定反映信银资本的立场。信银（香港）投资有限公司及其联属公司、关联公司（统称“信银投资”）及/或其董事及/或雇员，可能持有在本报告内所述或有关公司之证券、并可能不时进行买卖。信银投资或其任何董事及/或雇员对投资者因使用本报告或依赖其所载信息而引起的一切可能损失，概不承担任何法律责任。

信银资本建议投资者应独立地评估本报告内的资料，考虑其本身的特定投资目标、财务状况及需要，在参与有关报告中所述公司之证券的交易前，委任其认为必须的法律、商业、财务、税务或其它方面的专业顾问。惟报告内所述的公司之证券未必能在所有司法管辖区或国家或供所有类别的投资者买卖。对部分的司法管辖区或国家而言，分发、发行或使用本报告会抵触当地法律、法则、规定、或其它注册或发牌的规例。本报告不是旨在向该等司法管辖区或国家的任何人或实体分发或由其使用。

美国

信银投资不是美国注册经纪商和美国金融业监管局（FINRA）的注册会员。信银资本的分析师不具有美国金融监管局（FINRA）分析师的注册资格。因此，信银资本不受美国就有关研究报告准备和分析师独立性规则的约束。

本报告仅提供给美国1934年证券交易法规则15a-6定义的“主要机构投资者”，不得提供给其他任何个人。接收本报告之行为即表明同意接受协议不得将本报告分发或提供给任何其他人士。接收本报告的美国收件人如想根据本报告中提供的信息进行任何买卖证券交易，都应仅通过美国注册的经纪交易商来进行交易。

英国

本报告并非由英国2000年金融服务与市场法（经修订）（「FSMA」）第21条所界定之认可人士发布，而本报告亦未经其批准。因此，本报告不会向英国公众人士派发，亦不得向公众人士传递。本报告仅提供给合格投资者（按照金融服务及市场法的涵义），即（i）按照2000年金融服务及市场法2005年（金融推广）命令（「命令」）第19(5)条定义在投资方面拥有专业经验之投资专业人士或（ii）属于命令第49(2)(a)至(d)条范围之高净值实体或（iii）其他可能合法与之沟通的人士（所有该等人士统称为「有关人士」）。不属于有关人士的任何机构和个人不得遵照或倚赖本报告或其任何内容行事。

本报告的版权仅为信银资本所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式转发、翻版、复制、刊登、发表或引用，信银资本对任何第三方的该等行为保留追述权利，并且对第三方未经授权行为不承担任何责任。