

核酸药物市场产业现状与未来发展报告

Current Perspective And Future Development on Nucleic Acid Drugs Market Report

二零二二年五月

报告提供的任何内容（包括但不限于数据、文字、图表、图像等）均系沙利文独有的高度机密性文件（在报告中另行标明出处者除外）。未经沙利文事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容，若有违反上述约定的行为发生，沙利文保留采取法律措施、追究相关人员责任的权利。沙利文开展的所有商业活动均使用“沙利文”的商号、商标，沙利文无任何前述名称之外的其他分支机构，也未授权或聘用其他任何第三方代表沙利文开展商业活动。

专家引言

核酸药物作为继小分子化药和抗体药物后的第三大类型药物，发展势头迅猛。无论是诺贝尔奖加持的siRNA药物，还是在全球新冠疫情中发挥核心作用的mRNA疫苗，都是生物医药投资的重点、医药企业研发的热点，也是大众关注的焦点，必将在未来的人类健康事业中继续起到应对重大疾病的重要作用。但各类专业人士或者公众的普遍关注，却未必能掌握这一领域最准确、最关键的信息。沙利文公开发布的《核酸药物市场产业现状与未来发展报告》，从权威的角度，准确分析了当前核酸药物的市场前景、产业化过程中的关键技术、在这一领域的从业企业及各自的优势等，为每一位关注核酸药物行业发展的人士，提供了解读这一行业的契机。

—— 圣诺医药创始人、CEO、董事会主席、董事长 陆阳博士

核酸类药物发展可以追溯到上世纪50年代，过去几十年，整个领域历经风雨，发展步步艰辛。2006年诺奖花落小核酸（siRNA），2018年全球首款siRNA药物获批，2020年底首款mRNA疫苗获批上市，过去两年为新冠疫情防控提供了最重要的武器，让世人看到核酸类药物的巨大潜力。核酸药物研发速度极快，靶向性高，有望突破传统药物无法解决的“不可成药”的靶点。与此同时，核酸药物的研发及工艺壁垒高，药物于免疫系统的作用机理尚未完全清晰，递送和专利修饰保护极其复杂。当前，核酸类药物领域进入空前蓬勃发展的历史时期，希望此篇报告能剥茧抽丝，深入浅出的为大家描述核酸药物的发展前景及面临的技术难题，成为科研工作领域和生物医药专业投资的重要参考资料。

—— 艾博生物创始人兼首席执行官 英博博士

随着生命科学及生物技术的不断创新与突破，生物医药产业迎来高速发展，成为拉动经济发展的强劲引擎。每一项新技术从发现到临床应用，需要经历10-20年甚至更长时间的试错、改进、发展及验证，才能最后获准上市销售。mRNA从1961年被发现到2021年首个mRNA疫苗获批上市经历了整整60年，RNAi从1998年被发现到2018年第一个siRNA药物批准上市经历了20年。现如今，核酸药物成为了继小分子化学药和抗体药物之后的新一代治疗药物，一个核酸药物的新时代已来临。分析了核酸药物行业发展现状、行业特点及治疗领域，深度解析了竞争态势、面临挑战及发展趋势，将有力推动中国核酸药物行业的发展。

—— 呼吸疾病国家重点实验室研究员、阿格纳生物制药有限公司董事长 张必良博士

经过三十余年的艰苦探索，以Inclisiran为代表的核酸药物终于在2018年以后进入收获期，并开始一代颠覆性药物攻城掠地的征程，而一场Covid-19疫情，却催生了mRNA疫苗类核酸品种更大规模的骤然兴起。这两个事件都展示了核酸药物相对于其他既有药物在开发、生产和治疗模式方面的巨大优势，昭示了核酸药物作为现代制药第三次浪潮的到来。从mRNA疫苗人们已经看到了核酸药物的爆发力，以siRNA为代表的小核酸药物在未来的发展势头和战略纵深更将远远超过RNA疫苗。可喜的是，核酸药物的发展，近来在中国也开始形成燎原之势。在这一前沿产业领域，中国有机会从与世界领先水平跟跑、到并跑、和局部领跑，成为中国创新药领域现代化和国际化的一个亮点。

—— 瑞博生物创始人、董事长 梁子才博士

新冠疫情使得mRNA疫苗受到全球密切关注，数亿剂mRNA新冠疫苗的接种验证了其效力，同时也使得整体核酸药物研发热度再度升高。核酸药物适用的靶点丰富、特异性强，能够从源头对疾病进行干预。目前全球已有数十款核酸药物上市，并取得了积极的市场反馈，核酸药物行业发展方兴未艾。《核酸药物市场产业现状与未来发展报告》梳理了核酸药物行业的发展历程、分析了上市药物及在研管线、着眼于核酸药物关键研发技术、洞察行业未来发展趋势，为有意布局核酸药物的企业和投资者提供思路上的参考。

—— 沙利文全球合伙人兼大中华区总裁 王昕博士

摘要

沙利文谨此发布《核酸药物产业发展报告》，本报告对核酸药物的技术突破、市场规模、临床进展和重点公司进行了梳理，旨在分析核酸药物行业发展现状、行业特点、治疗领域、驱动因素及发展趋势，并聚焦中国核酸药物行业市场竞争态势，反映该市场领袖梯队企业的差异化竞争优势。

■ 核酸药物具有独特优势，应用前景广阔

核酸药物是一种从基因转录后、蛋白质翻译前阶段进行调控的疗法，作用于蛋白质合成上游。与传统的小分子药物和抗体药物相比，核酸药物具有设计简便、研发周期短、靶向特异性强、治疗领域广泛和长效性等优点，目前在遗传疾病、肿瘤、病毒感染等疾病的治疗上应用广泛，有望成为继小分子药物和抗体药物后的第三大类药物。

■ 核酸药物重磅产品的上市，掀起研发浪潮

近年来，核酸药物迎来快速发展，上市药物数量逐年递增。目前，获批上市的核酸药物共 16 款，包括 14 款小核酸药物（其中 3 款已退市）和 2 款 mRNA 疫苗。小核酸药物和 mRNA 疫苗商业化的成功，推动核酸药物研发浪潮，全球及中国小核酸药物临床适应症主要包括肝病、代谢类疾病、遗传疾病及肿瘤等，全球 mRNA 药物临床应用于遗传病、肿瘤以及感染性疾病，而国内 mRNA 临床研发集中在新冠疫苗，未来适应症拓展空间较大。

■ 递送系统等关键技术的创新，推动行业发展

递送系统技术是保证核酸药物的有效性和安全性的关键，其在保护 RNA 结构、增强靶向能力、降低给药剂量和降低毒副作用等方面起重要作用。在进入临床阶段的管线中，GalNAc 共轭连接递送系统凭借其针对肝部优异的靶向性能，在小核酸药物中占据主导地位；脂质纳米颗粒（LNP）则是 mRNA 药物中最常见的递送系统。

■ 中国核酸药物行业未来可期

(1) 核酸药物可突破小分子药物和抗体药物靶点蛋白成药性的限制，具有独特优势；(2) 适应症领域不断拓展，小核酸药物从遗传病向慢性疾病领域拓展，mRNA 药物从预防性传染性疫苗向肿瘤治疗性疫苗、蛋白替代疗法拓展；(3) 核酸药物潜在适应症患者众多，存在巨大未满足临床需求；(4) 技术创新，政策利好以及资本活跃，助力中国核酸药物行业蓬勃发展。

目录

第一章 核酸药物概览及市场前景

◆ 核酸药物定义及分类	07
◆ 小核酸药物治疗原理	
• RNAi 药物及ASO 药物	08
• 核酸适配体及其他	09
◆ mRNA产品治疗原理	10
◆ 小核酸药物的应用前景	11
◆ mRNA疗法的应用前景	12
◆ 小核酸药物发展历程	13
◆ mRNA疗法发展历程	14
◆ 核酸药物近年重大交易案例	15

第二章 核酸药物行业发展现状

◆ 全球已上市核酸药物概览	17
◆ 全球已上市核酸药物分析	18
◆ 全球小核酸药物临床进展分析	19
◆ 中国小核酸药物临床进展分析	21
◆ 全球mRNA药物临床进展分析	22
◆ 中国mRNA药物临床进展分析	23
◆ 核酸药物市场规模	24

第三章 核酸药物关键研发技术与挑战

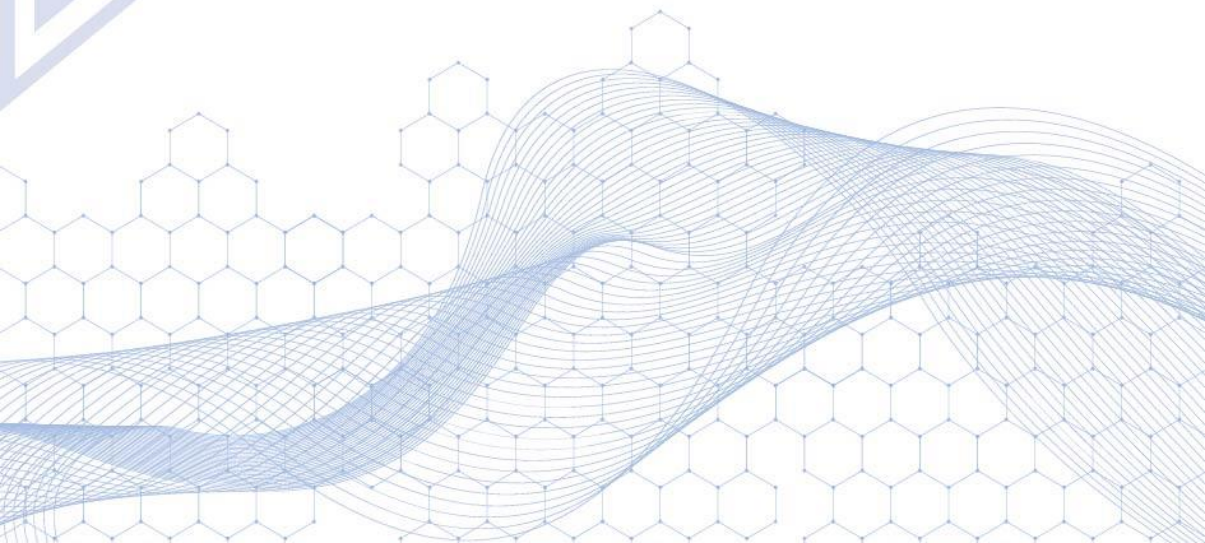
◆ 小核酸药物研发挑战	27
◆ mRNA研发挑战	28
◆ 小核酸药物研发技术	29
◆ mRNA研发技术	30

目录

◆ 核酸药物递送系统技术分析	-----	31
第四章 核酸药物产业链及发展趋势		
◆ 小核酸药物产业链	-----	35
◆ mRNA药物产业链	-----	36
◆ 核酸药物市场发展趋势	-----	37
◆ mRNA药物市场发展趋势	-----	38
第五章 国内外核酸药物公司介绍		
◆ 国外核酸药物公司介绍	-----	40
◆ 国内核酸药物公司介绍	-----	46
◆ 法律声明	-----	55
◆ 致谢	-----	56

01

核酸药物概览及市场前景

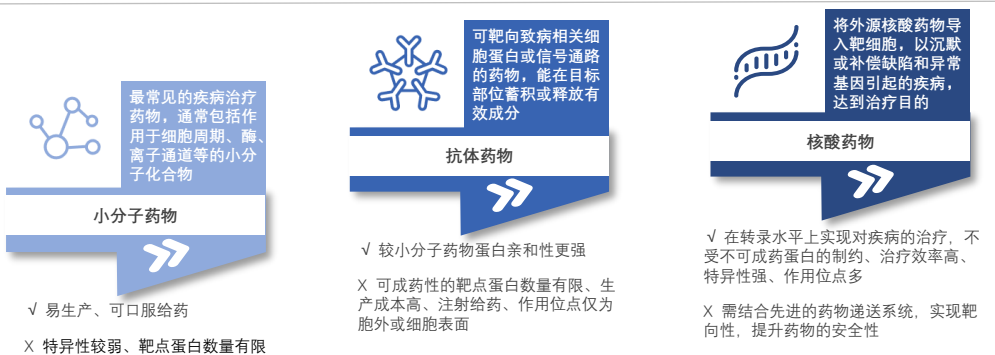


■ 核酸药物定义及分类

■ 核酸药物定义

核酸是所有生命体遗传信息的载体，包括脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）两大类。随着分子生物学的发展，人们发现除编码蛋白质的核酸序列外，还大量存在非编码序列对人体的生命活动发挥着重要的调控作用，如启动子、增强子、核酶、miRNA等。利用核酸分子的翻译或调控功能，作为干预疾病的药物，即为核酸药物。因此，与传统的小分子药物和抗体药物相比，核酸药物能够从源头进行干预，抑制疾病相关基因表达为病理性蛋白，或引入能够表达正常蛋白的基因弥补功能蛋白的不足，具有“治标治本”的特点。此外，核酸药物具有治疗效率高、药物毒性低、特异性强等优点，目前在治疗代谢性疾病、遗传疾病、癌症、预防感染性疾病等领域具有巨大潜力。

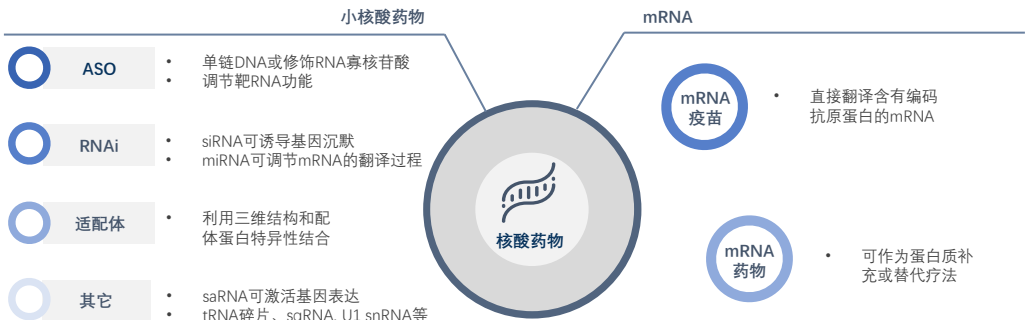
图 1：治疗药物的演变趋势



■ 核酸药物分类

核酸药物可主要分为小核酸药物和mRNA两大类。小核酸药物主要包括反义核酸（ASO）、小干扰核酸（siRNA）、微小RNA（miRNA）、核酸适配体（Aptamer）和转运RNA（tRNA）碎片。mRNA产品可分为mRNA疫苗和mRNA药物。

图 2：核酸药物分类



■ 小核酸药物治疗原理

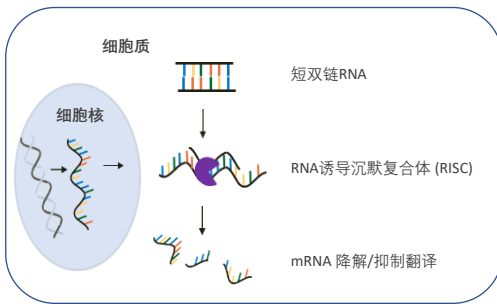
■ RNAi 药物与 ASO 药物

小核酸药物，即寡核苷酸药物，是由十几个到几十个核苷酸串联组成的短链核酸，目前小核酸药物主要包括 RNAi 药物和 ASO 药物，作用于 pre-mRNA 或 mRNA，通过干预靶基因表达实现疾病治疗目的。

RNAi 药物

体内源的 RNAi 的主要机制是长双链 RNA 被剪切为短双链 RNA 后，与蛋白质结合形成 siRNA 诱导干扰复合物 (RISC)，短链 RNA 的正义链降解后，RISC 再与特定 mRNA 结合，使 mRNA 降解，最终沉默相应基因的表达。目前已知具有 RNAi 作用的 RNA 主要包括：siRNA、miRNA 和 piRNA 等。

图3：RNAi 药物作用机理



ASO 药物

ASO 是指与靶基因 mRNA 互补的一段单链 DNA 或 RNA 序列，通常由十几到几十个碱基组成，通过化学合成的方式生产。对 ASO 进行某些特定的化学修饰后，ASO 药物通过一定方式进入细胞，能够特异性地调控靶基因的表达。

图4：ASO 药物作用机理

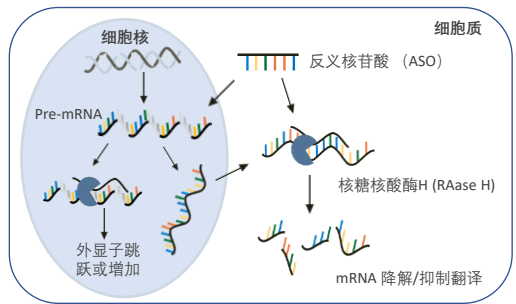


图5：主要小核酸药物对比

	siRNA	ASO
长度组成	18~25 个核苷酸，双链	15~30 个核苷酸，单链
作用机制	siRNA 在解旋酶作用下生成正义链和反义链。反义链与多蛋白组形成 RISC，RISC 中保留的反义链与靶基因的 mRNA 特异地完全互补，同时 RISC 具有核酸酶活性，能将靶基因的 mRNA 切割降解，抑制靶基因的表达。	与 mRNA 特异性的互补结合，抑制该 mRNA 的翻译或引起 mRNA 的降解，调控基因信息表达，调节蛋白的表达及细胞的生长、分化等，起到治疗疾病的作用。与 Pre-mRNA 等结合影响其剪切也是 ASO 的一种作用机制。
优势	<ul style="list-style-type: none"> 高特异性、高活性，一般比 ASO 活性高 3-5 倍 低免疫原性 合成方便 	<ul style="list-style-type: none"> 高特异性 合成方便 功能多样，调控基因表达，调节基因亚型表达 分子量相对 siRNA 小，递送相比 siRNA 容易
局限性	<ul style="list-style-type: none"> 脱靶效应 	<ul style="list-style-type: none"> 脱靶效应、药效一般比 siRNA 弱

来源：文献检索，沙利文分析

■ 小核酸药物治疗原理

■ 核酸适配体

1990年，核酸适配体技术正式诞生，与ASO、RNAi技术共同作为20世纪末的小核酸领域的重要发现。核酸适配体(nucleic acid aptamer)是人工合成的短单链DNA或者RNA序列，其通过自身的三维构型与其靶标，如蛋白质、细胞、病毒等实现特异性结合。核酸适配体药物的作用主要基于三方面实现：作为抑制剂阻止疾病相关靶标的相关作用；作为激动剂激活目标受体；作为靶向分子载体递送其它药物至目标细胞或组织。核酸适配体药物的合成筛选主要围绕SELEX技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment)，主要包含了：结合、分离、重获、放大几个关键步骤。核酸适配体的合成与筛选可基于不同的层面进行：包括纯化蛋白、整个细胞以及活体。

图 6：核酸适配体的合成与筛选，基于纯化蛋白层面

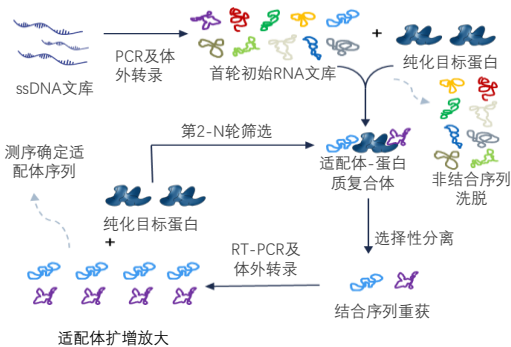
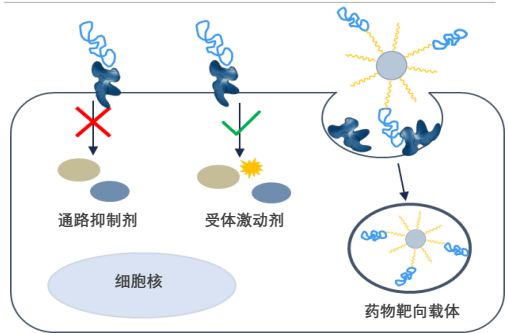


图 7：核酸适配体的作用机理



■ 其他

saRNA

小激活RNA (small activating RNA) 指一段可以激活基因表达的双链RNA，其结构与siRNA相似，但作用不同。它靶向作用于基因启动子/增强子区域，在转录水平上调基因表达。

1969年，Britten等发现基因组非编码区转录出的RNA能够激活一类基因的表达，并提出激活RNA的概念；2006年，saRNA才被李龙承等人正式发现并命名。

sgRNA

向导RNA (single guide RNA) 为单链RNA，约20个核苷酸的长度。是CRISPR基因编辑工具的核酸部分。CRISPR/Cas9是目前最热门的基因编辑工具之一，CRISPR/Cas9基因编辑系统包括sgRNA和Cas9核酸酶，sgRNA引导Cas9(或Cpf1)核酸酶对特定的基因位点进行双链切割，以实现引入点突变、基因插入或删除等对基因实现定点编辑，从而纠正致病基因或引入有益的基因，达到治疗疾病的目的。

tRNA碎片

转运RNA (tRNA) 是具有典型的“三叶草”结构的单链RNA，长度一般在73~93个核苷酸，参与蛋白质的翻译。

最近的研究表明，tRNA在某些应激条件下，会产生大量的小分子非编码RNA，它由pre-和成熟tRNA的特异性切割产生，这些tRNA被命名为tRNA衍生片段，即tRNA碎片。不同类型的tRNA衍生片段具有多种分子功能。

■ mRNA 产品治疗原理

■ mRNA疗法

信使RNA (mRNA) 是一种单链长核糖核酸，能够传递DNA中的遗传信息，经过翻译成蛋白质。mRNA进入体内后，可以由自体细胞表达出特定的蛋白质，避免了体外因素影响；可以通过内源表达功能蛋白调节人体免疫系统，并消除包括癌细胞在内的自体威胁。相比于传统治疗，mRNA疗法具有靶向性更强，合成更简单，适应范围更广，可替代蛋白质治疗等多种优势。

图 8：mRNA 的 5 个关键结构域

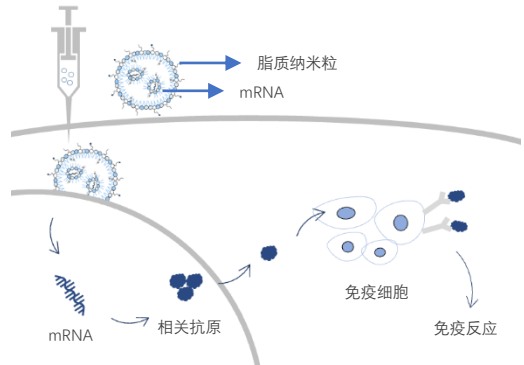
- 5'端帽子 (5' Cap)
- 5'端非翻译区 (UTR)
- 编码区
- 3'端非翻译区
- 多聚A序列 (Poly (A))



■ mRNA疫苗

编码抗原序列的mRNA疫苗通过脂质纳米载体等递送平台被引入细胞，然后由人体细胞通过翻译产生抗原，激活免疫反应。与传统疫苗相比，mRNA疫苗通过内源性表达抗原蛋白，可以诱导更为广泛有效的细胞免疫及体液免疫反应，产生更高的保护率。

图 9：mRNA疫苗的作用机理



■ mRNA药物

mRNA不仅可以作为疫苗发挥作用，mRNA药物替代疗法也是主要的mRNA治疗方式之一。通过体外合成mRNA序列，再由递送系统递送到细胞内，向患者注射mRNA可以在病人自己的细胞中启动药物的生产，补偿有缺陷的基因/蛋白质，可以mRNA平台形式转化各种蛋白质药物，如单克隆抗体、酶和细胞因子等，并用来治疗代谢疾病、心脏病和免疫肿瘤学等多种疾病。与重组蛋白或小分子相比，RNA疗法的开发和制造相对简单，成本效益更高。此外，可以轻松修改RNA序列，从而实现RNA治疗的个性化。

mRNA同时也可以应用到基因编辑领域，mRNA能够在细胞质中编码像Cas9这样的核酸酶，其优势是表达迅速，且没有基因整合风险。细胞疗法是mRNA的主要疗法之一。从细胞库中获得细胞后，用编码所需蛋白质的mRNA对它们进行离体治疗性修饰，然后将mRNA增强的细胞重新注入患者体内以治疗疾病。目前，有几种使用了mRNA的细胞疗法已进入临床试验。例如，基于 TriMix 的免疫疗法 (ECI-006)，自体细胞疗法CAR-T MCY-M11 (MaxCyte) 和笛卡尔疗法。

mRNA具备预防和治疗多种疾病的潜力，作为突破性的技术平台，有望部分替代传统药物和疫苗，开拓出新的治疗领域，带来新的疗法变革。

■ 小核酸药物的应用前景

小核酸药物有望成为继小分子药物和抗体药物之后的第三大类药物

■ 小核酸药物的优势

目前，获批上市的药物主要为两大类，小分子和抗体药物。尽管小分子化药有易生产、可口服给药、药代动力学性质更佳、易通过细胞膜等优势，但是其研发受到靶点成药性的限制。与小分子化药相比，抗体药物可作用的靶点蛋白种类更多，且可通过蛋白质工程技术提升其亲和力和降低毒性等。但是抗体类药物拥有分子结构更加复杂、生产成本更高、通常需通过注射给药等劣势，并且抗体药物通常只能与细胞膜表面或细胞外的蛋白质发挥作用，使得其应用受到一定限制。小分子化药和抗体药物均是通过与靶点蛋白结合发挥治疗作用，但成药的靶点蛋白数量有限。与这类传统药物相比，小核酸药物以mRNA或其它RNA为靶点，在mRNA水平上实现对疾病的治疗，具有多重的优势。

图 10：小核酸药物的主要优势



■ mRNA疗法的应用前景

■ mRNA疗法的应用

在传染病疫苗领域，mRNA疫苗具有很好的预防潜力，可快速修改序列以应对新变异株的出现，针对免疫逃逸病原体效果好，且不会整合进入基因组，具有安全性方面的优势。

在治疗性癌症疫苗和免疫肿瘤学疫苗领域，mRNA疫苗能够激活宿主的抗肿瘤免疫力，也能调节实体瘤的免疫抑制性肿瘤微环境，从而抑制肿瘤的生长，有望延长临床生存率，降低癌症复发率。

在蛋白质替代疗法领域，mRNA平台适用于大部分基于蛋白质的药物。相比于蛋白质疗法可以避免不必要的免疫反应，治疗范围更广泛，开发难度更低。



■ mRNA疗法的优势

mRNA于1961年被发现，由于其稳定性较低，当时未受较多关注。随着人们对mRNA的了解逐渐深入，现在它已经成为治疗许多疾病领域的理想平台，mRNA疗法相比于传统疗法拥有独特的优势，基于mRNA的治疗平台具有广阔市场前景，目前众多领先的制药公司正在积极布局与开发。

图 11：mRNA疗法的主要优势



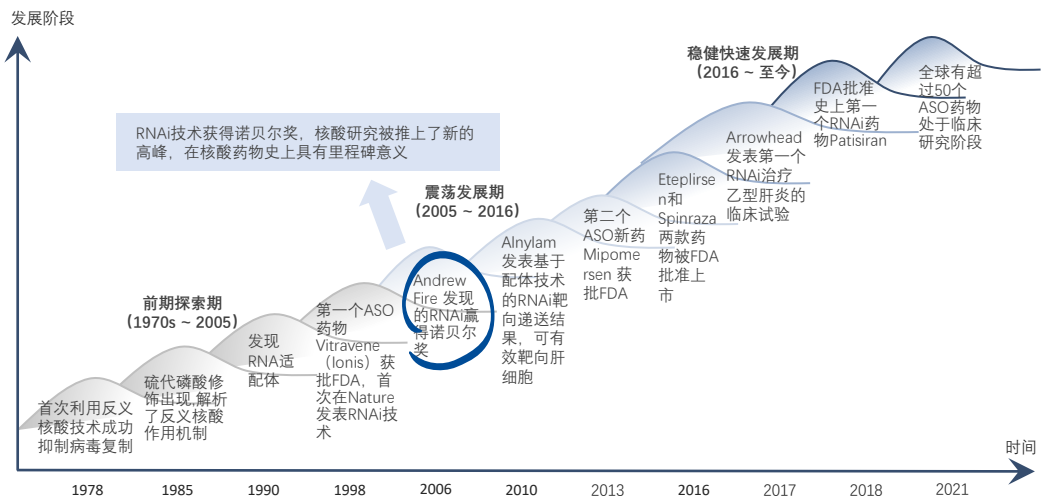
■ 小核酸药物发展历程

自二十世纪 70 年代以来，随着科学界对于机制的不断发现，小核酸药物开启早期的研发探索。1978年，哈佛大学科学家发现用一段互补的核苷酸链可以抑制 RSV 病毒的复制活动，首次提出反义核酸的概念（antisense oligonucleotide, ASO）。1990年，Science 和 Nature 分别报道了在体外筛选出可以与目标蛋白分子亲和力较强的 RNA 链，即 RNA 适配体（RNA aptamer）。1998年，FDA 批准了全球首款 ASO 药物 Vitravene 上市。同年，Andrew Fire 和 Craig Mello 在线虫中首次揭示了RNA干扰的作用机理（RNA interference, RNAi），两人因此于 2006 年获得诺贝尔奖。

随着RNAi机制获得诺奖，吸引了大量的科研力量、制药企业和资本聚焦于新领域，小核酸药物迎来了第一次快速发展。2006 年，默沙东以 11 亿美元收购了Sirna。2007 年，罗氏与Alnylam签订了一项价值高达 10 亿美元的协议，获得该公司RNAi技术。随后，多家大型制药企业纷纷布局，小核酸药物迎来了第一次商业化发展的高潮。在 2010 年左右，由于RNAi的不稳定性、潜在的免疫原性及递送系统的缺乏，研发迟迟未有突破，导致大型制药企业纷纷撤资，行业发展遭遇瓶颈。2014 年后，随着小核酸偶联递送系统GalNac的发展，极大地促进和推动了小核酸药物发展的快速复苏。

随着化学修饰和递送系统技术的成熟，小核酸药物迈入新的稳健快速发展时期。通过对核苷酸进行化学修饰可以提高核酸分子的稳定性并降低其免疫原性，递送系统技术的发展可以避免核酸药物被体内的核酸酶降解，提升药物进入细胞的效率。随着化学修饰技术的突破和GalNac递送系统的出现，初步解决了小核酸药物的不稳定性 and 缺乏有效递送系统的问题，行业再次迎来研发热潮。2016年后，多款重磅小核酸药物陆续上市，在遗传罕见病和慢性病等领域取得重大突破，进一步验证了小核酸药物的治疗潜力。各大药企纷纷通过自主研发或合作引进管线等方式布局小核酸药物领域，与此同时，资本市场也在助力相关公司发展。

图 12：核酸药物行业关键里程碑事件



来源：文献检索，沙利文分析

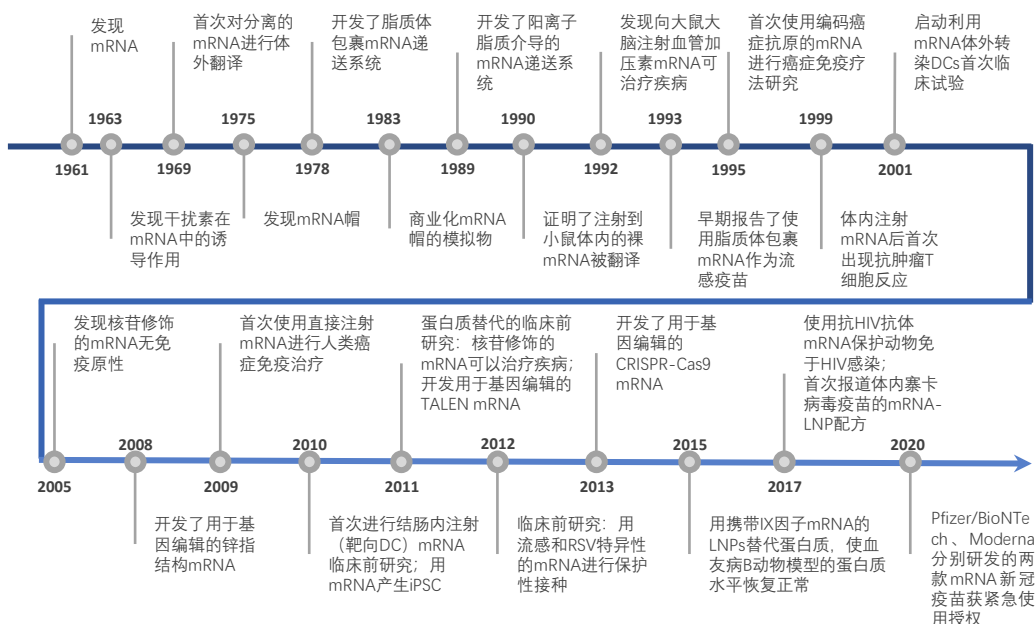
■ mRNA疗法发展历程

自 1961 年发现mRNA以来，mRNA的疾病治疗潜力不断被挖掘。早期科学家们主要研究mRNA的实验室合成技术，探索mRNA天然结构域。

1987 年，Robert Malone进行了一项具有里程碑意义的实验，他将mRNA与脂肪滴混合，并发现这种mRNA可以被青蛙胚胎细胞吸收，这一发现奠定了RNA可以被视为药物递送到人体中以表达各种蛋白质的基础。20世纪70年代以来，递送系统不断被优化和更新，人们越来越关注mRNA进入人体后的免疫反应。研究发现核苷修饰可以降低mRNA的免疫原性，能够被人体接纳以治疗疾病。

随着mRNA治疗疾病的能力被挖掘，不同的mRNA疗法方兴未艾，包括替代疗法、mRNA疫苗、免疫疗法、基因编辑疗法等，不同疗法已开展临床前期的人体试验，特异性针对不同疾病的mRNA疫苗和成熟的递送系统也被开发，未来可能被大规模发展用于疾病的预防和治疗。mRNA疗法突破传统疗法的多种限制，有可能成为替代传统治疗的新型治疗手段。

图 13：mRNA疗法的全球发展历史



注：DCs=衍生的树突状细胞；iPSC=诱导性多能干细胞

来源：文献检索，沙利文分析

■ 核酸药物近年重大交易案例

近年来，随着应用领域和技术领域不断突破创新，核酸药物逐渐发挥出了巨大的治疗潜力以及呈现出广阔的市场前景，核酸药物领域的并购交易以及产品授权引进的案例活跃进行。多家大型跨国药企通过与核酸领域生物科技公司合作，包括诺华、罗氏、杨森、礼来等，积极布局核酸药物领域，通过合作研发、权益引进等方式共同驱动核酸领域的发展。

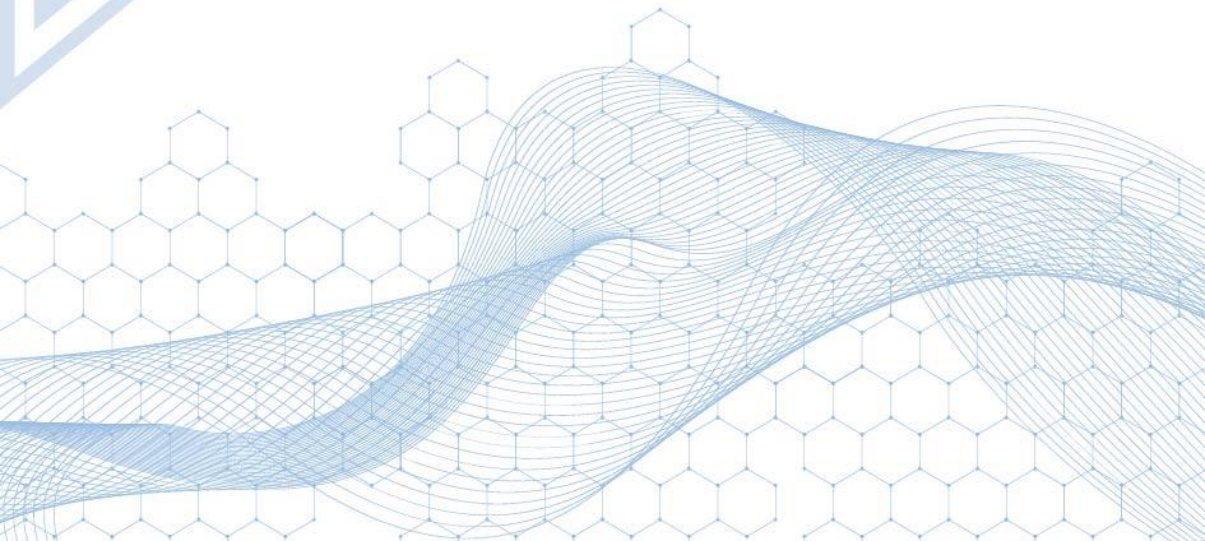
图 14：近年核酸药物交易案例

时间	购买方	出售方	类型	主要内容	药物及对应适应症
2021-11	 Novo Nordisk	 Dicerna	收购	诺和诺德33亿美金收购Dicerna，布局RNAi疗法	-
2020-10	 IONIS	 Aro	合作	利用Aro的CENTYRIN技术开发可针对特定组织ASO-Centyrin药物	-
2020-08	 IONIS	 AKCEA	收购	Ionis以5亿美元收购自己未持有的AKCA剩余股份，Akcea曾将Ionis研发的产品TEGSEDI成功商业化	-
2020-06	 Lilly	 GAOX	合作	礼来通过Evvox专有的 DeliverEXTM外泌体药物递送平台，与其共同开发用于治疗神经疾病的RNAi和ASO药物	-
2019-11	 NOVARTIS	 THE MEDICINES COMPANY	收购	Inclisiran是由Alnylam Pharmaceuticals开发的长效降脂药，The Medicines Company公司获得了Inclisiran的全球独家开发和商业授权，诺华以97亿美元收购了TMC	Inclisiran (成人原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常)
2019-10	 Pfizer	 AKCEA	合作	Ionis子公司Akcea与辉瑞达成AKCEA-ANGPTL3-LRx的全球独家专利许可协议，Akcea和Ionis将获得2.5亿美元的预付款，并有权获得最高可达13亿美元的研发、监管、销售里程碑付款	AKCEA-ANGPTL3-LRx (心血管和代谢性疾病)
2019-08	 gsk	 IONIS	合作	GSK获得Ionis两款在研疗法的研发和推广权益，Ionis将获得高达2.62亿美元的里程碑付款和相应的销售分成	IONIS-HBVRx和 IONISHBV-LRx (慢性乙肝)
2019-04	 Alnylam	 REGENERON	合作	Regeneron与Alnylam达成10亿美元研发协议建立研发合作，开发和商业化全新RNA干扰疗法在眼科、中枢神经系统（CNS）的应用以及各自肝病领域候选药物的组合疗法	-
2018-10	 Lilly	 Dicerna	合作	礼来与Dicerna开展研发合作，根据双方协议条款，Dicerna最高能获得37亿美元以上的资金收入	-
2018-05	 MSD	 moderna	合作	默沙东和Moderna达成合作，以1.25亿美元的优先股投资获得moderna的KRAS疫苗mRNA-5671的权益	KRAS疫苗 和mRNA-5671 (肿瘤)
2018-10	 Johnson & Johnson	 arrowhead pharmaceuticals	合作	强生与Arrowhead达成了授权合作协议，共同开发和推广乙肝RNAi疗法ARO-HBV，合作协议的总金额高达37亿美元	JNJ-3989 (乙肝)
2018-04	 Biogen	 IONIS	合作	Biogen公司与Ionis Pharmaceuticals达成十年10亿美元大合作，将为广泛的神经疾病开发新型反义寡核苷酸候选药物	-
2017-01	 NOVARTIS	 AKCEA	合作	诺华与Akcea达成16亿美元合作协议，共同研发两项AKCEA-APO (a) -LRx和AKCEA-APOCIII-LRx两款心血管药物，丰富其心血管产品线	AKCEA-APO(a) -LRx和 AKCEA-APOCIII-LRx (心血管疾病)

来源：公开信息，沙利文分析

02

核酸药物行业发展现状



■ 全球已上市核酸药物概览

■ 小核酸药物

截至目前，全球共有 14 款小核酸药物获批上市，重磅产品已出现，其中渤健与Ionis开发的Nusinersen是全球首个用于治疗脊髓性肌萎缩症的药物，2021 年Nusinersen全球销售额 19.51 亿美元，是目前销售额最高的小核酸药物；诺华与Alnylam开发的Inclisiran是一款长效降脂药，一年仅需注射两次，开启了小核酸药物应用于常见慢性病的新篇章。

图 15：全球已上市的小核酸药物

分类	通用名	商品名	公司	适应症	靶点	修饰/递送	获批年份
	Fomivirsen	Vitravene	IONIS	巨细胞病毒视网膜炎	CMV UL123	硫代	1998 (已退市)
	Mipomersen	Kynamro	IONIS	纯合子家族性高胆固醇血症	AP08	硫代/2'-MOE	2013 (已退市)
	Nusinersen	Spinraza	BiogenIONIS	脊髓性肌萎缩症	Exon 7 of SMN2	硫代/2'-MOE	2016
	Eteplirsen	Exondys 51	SAREPTA	杜氏肌营养不良症	Exon 51 of DMD	PMO	2016
ASO	Inotersen	Tegsedi	IONIS	家族性淀粉样多发性神经病变	TTR	硫代/2'-MOE	2018
	Volanesorsen	Waylivra	IONIS	家族性乳糜微粒血症	ApoC3	硫代/2'-MOE	2019
	Golodirsen	Vyondys 53	SAREPTA	杜氏肌营养不良症	Exon 53 of DMD	PMO	2019
	Viltolarsen	Viltepso	日本新薬	杜氏肌营养不良症	Exon 53 of DMD	PMO	2020
	Casimersen	Amondys 45	SAREPTA	杜氏肌营养不良症	Exon 45 of DMD	PMO	2021
	Patisiran	Onpattro	Alnylam	家族性淀粉样多发性神经病变	TTR	LNP	2018
siRNA	Givosiran	Givlaari	Alnylam	急性肝卟啉症	ALAS1	GalNAc	2019
	Lumasiran	Oxlumo	Alnylam	原发性高草酸尿症1型	HAO 1	GalNAc	2020
	Inclisiran	Leqvio	Alnylam NOVARTIS	高胆固醇血症	PCSK9	GalNAc	2020
适配体	Pegaptanib	Macugen	Vertex Pfizer	新生血管性年龄相关性光斑变性	VEGF-165	PEG修饰	2004 (已退市)

■ mRNA 产品

截至目前，全球共有 2 款 mRNA 产品上市。2020 年 12 月，FDA 先后批准了辉瑞与BioNTech 和 Moderna 的两款 mRNA 新冠疫苗紧急使用，并且这两款产品分别于 2021 年及 2022 年获得了正式批准。

图 16：全球已上市的mRNA产品

分类	通用名	商品名	公司	适应症	靶点	修饰/递送	获批年份
mRNA	Tozinameran	Comirnaty	Pfizer BIOWLECH	新型冠状病毒肺炎	SARS-CoV-2	LNP	2020
	Elasomeran	Spikevax	moderna	新型冠状病毒肺炎	SARS-CoV-2	LNP	2020

■ 全球已上市核酸药物分析

■ 已上市核酸药物分析

近年来，随着相关研究和技术的进步，核酸药物迎来快速的发展，全球上市的核酸药物数量逐年递增，尤其是 2020 年，获批数量达到了 5 款。截至目前，已有 16 款核酸药物获批上市，包括 14 款小核酸药物（9 款 ASO 药物、4 款 siRNA 药物和 1 款核酸适配体）及 2 款 mRNA 疫苗。遗传疾病是目前获批最多的适应症类别，已上市核酸药物中 10 款针对遗传疾病（纯合子家族性高胆固醇血症、脊髓型肌萎缩症、杜氏肌营养不良症、家族性淀粉样多发性神经病变、急性肝卟啉症），2 款针对传染性疾病（COVID-19），2 款针对眼科疾病（巨细胞病毒视网膜炎、新生血管性年龄相关性光斑变性），1 款针对心血管疾病（高胆固醇血症），1 款代谢性疾病（原发性高草酸尿症）。

图 18：已上市核酸药物的药物类型分布

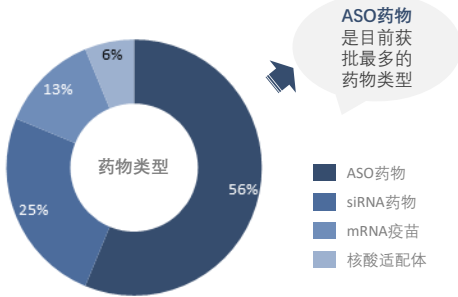


图 17：2016 – 2021 年全球获批核酸药物数量

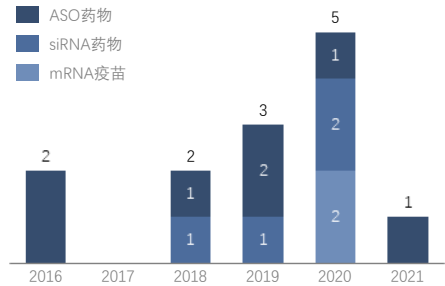
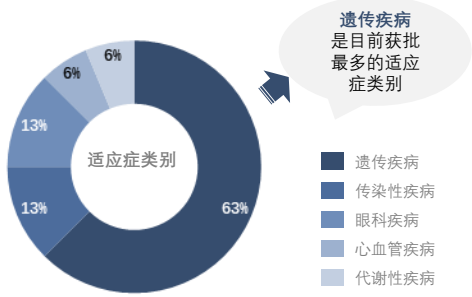


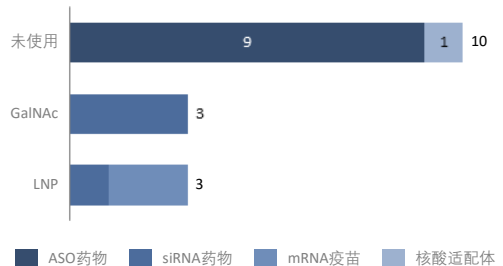
图 19：已上市核酸药物的适应症类别分布



■ 已上市核酸药物递送系统分析

已上市核酸药物中，10 款药物未使用递送系统，1 款药物是核酸适配体，剩余 9 款均为 ASO 药物，这主要是由于 ASO 分子量小，进入细胞的能力较强，特别是 ASO 药物经过鞘内注射，在不需要递送系统的情况下，可以进入中枢神经系统，因此目前有很多针对中枢神经系统疾病的 ASO 药物正在开发。在 6 个使用递送系统的核酸药物中，3 款药物使用 GalNAc 共轭连接递送系统，均为 siRNA 药物；3 款药物使用脂质纳米颗粒（LNP）递送系统，其中 1 款为 siRNA 药物，另外 2 款为 mRNA 疫苗。

图 20：已上市核酸药物递送系统分析

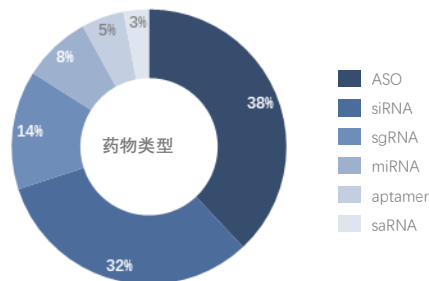


■ 全球小核酸药物临床进展分析

■ 全球临床在研的小核酸药物——类型分布

据统计，全球小核酸药物进入临床管线的共有近 108 个。包括ASO、siRNA、aptamer、sgRNA、miRNA、saRNA等。其中，ASO是当前临床研发数量最多的核酸药物，约占 38%，siRNA也是核酸药物领域的研究热点之一，约占32%。此外，aptamer、sgRNA、miRNA及saRNA的研发尚处于早期阶段，数量较少。由于ASO药物具有体积小、亲水性较低等特点，成药性相对较好，针对ASO的研究相对成熟与完善，且多款ASO药物取得商业化成功，因此ASO药物的研发正在如火如荼的进行。siRNA药物具有更高的沉默效率，被认为拥有非常好的前景，目前多家企业在进行siRNA药物的研发。此外，随着修饰与递送技术的不断发展，未来将会有更多企业布局aptamer、sgRNA、miRNA等药物的研发。

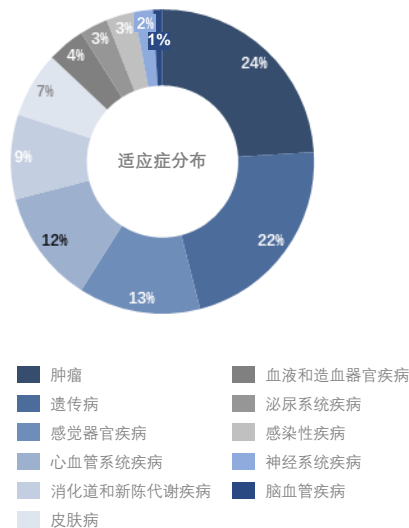
图 21：全球小核酸药物临床管线的类型分布



■ 全球临床在研的小核酸药物——适应症分布

理论上，任何由特定基因过表达引起的疾病都可以通过小核酸药物进行治疗，这为小核酸药物的研发提供了丰富的候选靶点。临床管线来看，全球小核酸药物适应症分布广泛，包含了肿瘤（24%），遗传病（22%），感觉器官疾病（13%），心血管系统疾病（12%），消化道和新陈代谢疾病（9%）等多个疾病领域。肿瘤和遗传病是临床管线的适应症中占比最多的。在治疗遗传病的临床管线中，大多为治疗罕见病的小核酸药物，例如ATTR/hAATR多发性神经病、亨廷顿病、先天性厚甲症等。小核酸药物适应症应用广泛，随着研发及生产技术的成熟，小核酸药物市场具有广阔的发展空间。

图 22：全球小核酸药物临床管线的适应症分布



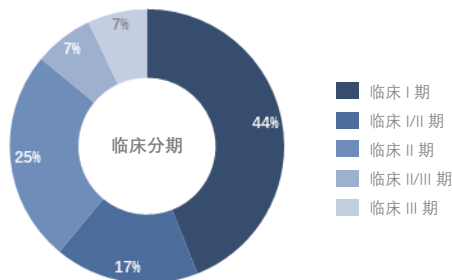
来源：ClinicalTrials（统计时间截至2022.03.31），沙利文分析

■ 全球小核酸药物临床进展分析

■ 全球临床在研的小核酸药物——临床进度分布

据统计，全球小核酸药物临床在研管线中约有 7% 进入了临床三期，大多数集中在临床一期和二期，临床一期的管线数量约占总数的44%。未来，核酸药物候选靶点丰富、研发周期短、药效持久、临床开发成功率高等优势将吸引更多企业投入小核酸药物的研发，随着相关技术的发展及创新，包括基因测序、化学修饰及递送系统等革新，预计未来将有更多的小核酸药物获批进入临床试验阶段。

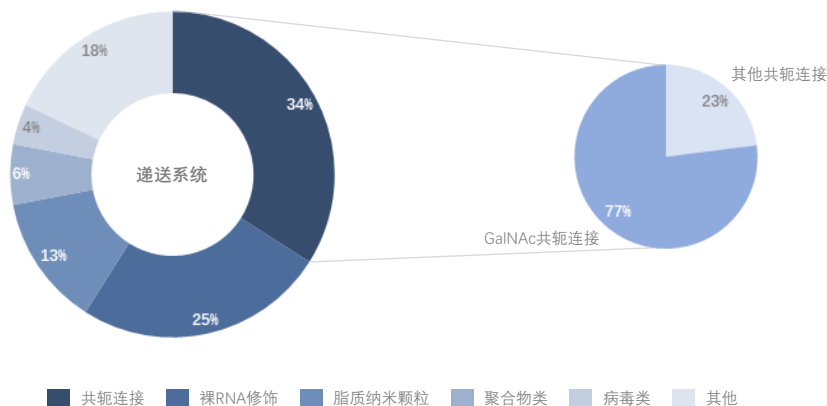
图 23：全球小核酸药物临床管线的临床分期分布



■ 全球临床在研的小核酸药物——递送系统分布

小核酸药物的递送系统发展历史伴随着ASO药物和siRNA药物的发展进程。全球最新的临床管线中，递送系统集中在共轭连接递送系统（34%），尤其是GalNAc共轭连接递送系统，由于其具有针对肝部优异的靶向性能，已成为小核酸药物递送系统中最先进和主流的递送技术。裸露的siRNA只适用于局限的应用场景，更加需要借助递送系统，所以基于siRNA递送出现了种类丰富的递送技术，比如脂质纳米颗粒递送系统和共轭连接技术递送平台。此外，病毒类、聚合物类、裸RNA修饰递送系统也被应用于目前在研的小核酸药物。

图 24：全球小核酸药物临床管线的递送系统分布



来源：ClinicalTrials（统计时间截至2022.03.31），沙利文分析

中国小核酸药物临床进展分析

中国临床在研的小核酸药物

目前国内有 14 小核酸药物研发进入临床研究阶段。其中 6 款药物为 ASO 药物，7 款为基于 RNAi 的 siRNA 小核酸药物，1 款为基于 CRISPR/Cas9 的 sgRNA 药物。涉及的疾病领域包括：肿瘤、神经系统疾病、抗病毒疾病、遗传病、代谢性疾病和心血管疾病等。有 3 款处于三期临床阶段，多数处于早期临床研究阶段。在递送系统方面，多采用 GalNAc 共轭偶联递送系统。这些在研药物多数来自于国外企业，目前国内的小核酸行业仍然处于发展初期阶段，但由于国内患者群体基数较大、市场发展空间大，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性创新阶段，我国小核酸药物市场有望迎来快速发展。

图 25：中国小核酸药物临床管线的类型分布

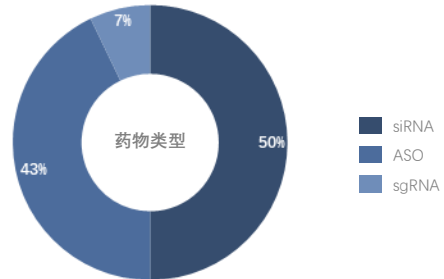


图 26：中国小核酸药物临床在研管线

分类	药品名称	公司	适应症	靶点	修饰/递送	临床进展
ASO	SR063	Ribo 瑞博	前列腺癌	AR	-	II 期
	SR062	Ribo 瑞博	2型糖尿病	GCGR	-	II 期
	注射用CT102	TLONG 天龙集团	肝细胞癌	IGF1R	全硫代修饰	I 期
	TQJ230	NOVARTIS	降低心血管风险	LPA	GalNAc	III 期
	GSK3389404	gsk	乙型肝炎	病毒基因组	GalNAc	II 期
	RO7062931	Roche	乙型肝炎	病毒基因组	GalNAc	I 期
	Fitusiran	SANOVI	A 型或 B 型血友病患者中预防出血或减少出血频率的常规预防治疗	抗凝血酶	-	III 期
	Inclisiran	NOVARTIS	高胆固醇血症	PCSK9	GalNAc	I 期
	JNJ-73763989	诺华/Arrowhead	乙型肝炎	病毒基因组	GalNAc	II 期
	siRNA	VIR-2218	VIR Brif Biosciences	乙型肝炎	病毒基因组	GalNAc
STSG-0002		Staidson 舒泰神	乙型肝炎	病毒基因组	重组腺相关病毒	I 期
SR061		Ribo 瑞博	急性非动脉炎性前部缺血性视神经病变	Caspase 2	-	III 期
SR016		Ribo 瑞博	乙肝	HBV-X	GalNAc	I 期
sgRNA	CRISPR/Cas9基因修饰BCL11A红系增强子的自体CD34+造血干细胞注射液	EDIGENE 博雅基因	输血依赖型β地中海贫血	BCL11A基因的红系增强子	-	I 期

来源：CDE（统计时间截至2022.03.31），沙利文分析

■ 全球mRNA药物临床进展分析

■ 全球临床在研mRNA药物——类型及临床分期分布

目前正在开发的mRNA药物按用途和药物类型主要可分为三大类：预防性疫苗、治疗性疫苗和治疗性药物，据统计，全球mRNA药物进入临床管线的共有 56 个，研发主要集中在疫苗领域，约占84%，而治疗性药物占比约为16%。除mRNA新冠疫苗紧急上市外，其他大多处于早期阶段，mRNA研发主要处于临床I期阶段，约占总数量的40%。

图 27：全球mRNA药物临床管线的类型分布

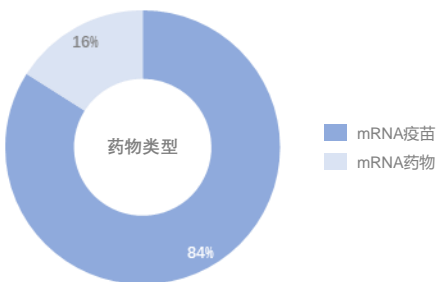
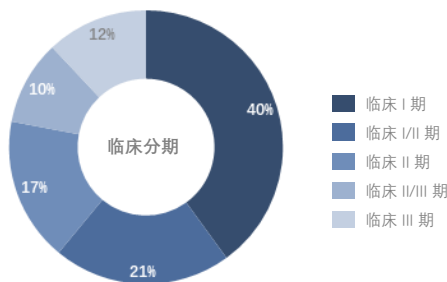


图 28：全球mRNA药物临床管线的临床分期分布



■ 全球临床在研mRNA药物——适应症及递送系统分布

mRNA 的应用范围极广，目前 mRNA 的主要应用范围包括三个大方向：免疫疗法、蛋白质替代疗法以及再生医学疗法。其中免疫疗法中的肿瘤免疫治疗和感染性疫苗的应用是最多也是最为成熟的，在研的mRNA管线主要针对传染病、肿瘤疾病及罕见病等遗传病。对于递送系统，目前mRNA常用的载体包括病毒类递送系统、鱼精蛋白、脂质纳米颗粒等，其中脂质纳米颗粒递送系统是最常用的载体，约占 81%。mRNA 药物开发的主要技术门槛在于稳定性和递送，递送系统对于mRNA的作用效果至关重要，递送技术的发展将促进mRNA药物在蛋白质补充或替代疗法中的应用，进一步扩宽其适应症领域。mRNA类药物的快速反应能力、通用适应性和快速生产能力使其在诸多疾病中极具应用潜力。

图 29：全球mRNA药物临床管线的适应症分布

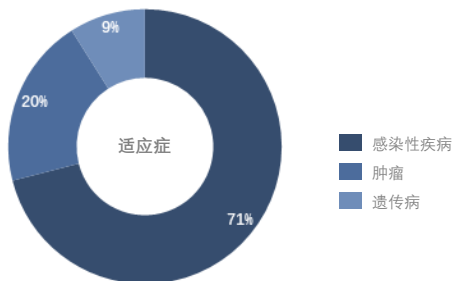
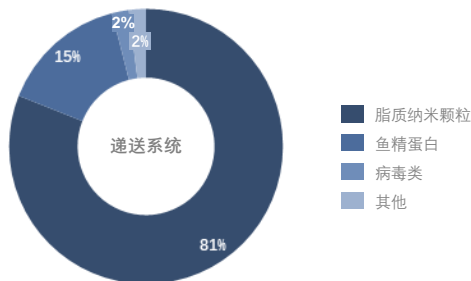


图 30：全球mRNA药物临床管线的递送系统分布



来源：ClinicalTrials（统计时间截至2022.03.31），沙利文分析

中国mRNA药物临床进展分析

中国临床在研的 mRNA 药物

新冠疫情爆发以来，国内上市制药企业掀起与mRNA公司合作开发疫苗的热潮。新冠疫苗方面，国内沃森/艾博/中科院ARCoV处于临床III期，复星医药与BioNTech合作的BNT162b2处于临床II期，斯微生物和珠海丽凡达处于临床I期，国内疫苗行业有望与海外市场同台竞争；其他适应症领域大都处于临床前/早期阶段。目前，国内mRNA研究领域以新冠疫苗为主，而全球mRNA药物适应症在遗传病、新冠以外其它感染性疾病也有分布，相对而言，国内mRNA药物未来适应症拓展空间较大。

图 31：中国mRNA药物临床管线的适应症分布

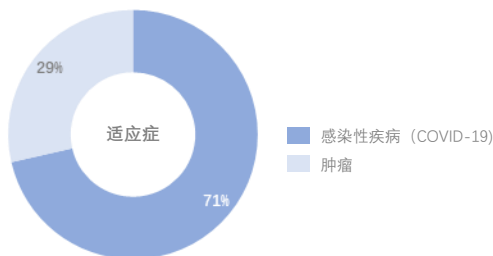


图 32：国内mRNA药物临床在研管线

药品名称	公司	适应症	临床进展	登记年份
新型冠状病毒mRNA疫苗ARCoV	WALVAX 沃森生物 ABOGEN	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)	IIIb 期	2021
新型冠状病毒mRNA疫苗	RIBUBIO 锐博生物 argorna 网络纳	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)	II 期	2022
新型冠状病毒mRNA疫苗(LVRNA009)	丽凡达生物 LIVERNA	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)	II 期	2021
SARS-CoV-2mRNA疫苗 (BNT162b2)	FOSUNPHARMA 复星医药 BIONTECH	新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)	II 期	2020
编码新生抗原的mRNA个性化肿瘤疫苗 /特瑞普利单抗注射液	StemiRNA 斯微生物	晚期非小细胞肺癌	I 期	2021
mRNA新型冠状病毒肺炎(COVID-19) 疫苗SW0123	StemiRNA 斯微生物	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)	I 期	2021
编码新生抗原的mRNA个性化肿瘤疫苗	StemiRNA 斯微生物	晚期恶性实体瘤	I 期	2019

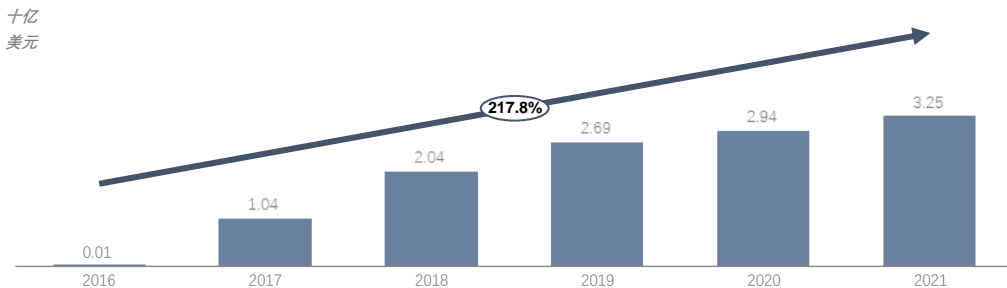
来源：CDE（统计时间截至2022.03.31），沙利文分析

■ 核酸药物市场规模

■ 小核酸药物全球市场规模

随着 2016 年两款ASO药物的上市，打破了多年药物市场的沉寂。小核酸药物全球市场规模从 2016 年 0.1 亿美元已增长至 2021 年 32.5 亿美元，年复合增长率高达 217.8%。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。

图 33：小核酸药物全球市场规模



■ 2021 年全球小核酸药物市场拆分

目前上市的小核酸药物中，按照药物类型，ASO 药物上市早，商业化发展更为成熟，在整体小核酸药物中的份额较高，达到近 80%。按照适应症，其中脊髓性肌萎缩是目前商业化最为成功的适应症，2021 年该适应症仅有一款药物，却贡献了近 20 亿美元的销售。总体来看，目前上市产品均聚焦在罕见病适应症领域，商业化成功的同时也践行了解决临床需求和痛点的初衷，但也从侧面揭露出目前小核酸药物市场缺乏患者群体较大的适应症的现状。值得注意的是，凭借小核酸独特的作用机制，其在众多适应症拥有更大的开发潜力和临床价值，临床在研管线中不乏针对肿瘤、糖尿病、乙肝等大病种的临床试验，将极大地弥补商业化重磅品种乏力的现状，支持小核酸药物市场未来的发展。

图 34：2021 年全球小核酸药物市场按照药物类型拆分

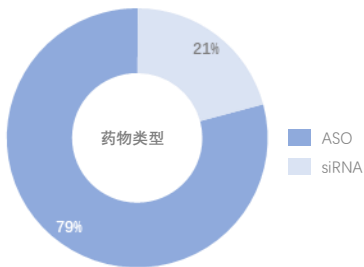
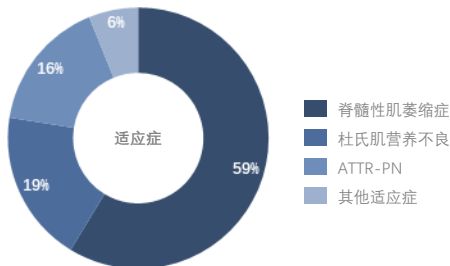


图 35：2021 年全球小核酸药物市场按适应症拆分



注：ATTR-PN (遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病变)

来源：公司年报，沙利文分析

■ 核酸药物市场规模

■ mRNA产品市场规模

2020年是mRNA突破性的一年，由Pfizer和BioNTech、Moderna分别研发的两款mRNA新冠疫苗获紧急使用授权。2021年，两款mRNA新冠疫苗全球销售收入高达587亿美元，并且均远超其他新冠疫苗的销售额。

图 36：两款mRNA疫苗销售总额（2020 - 2021）

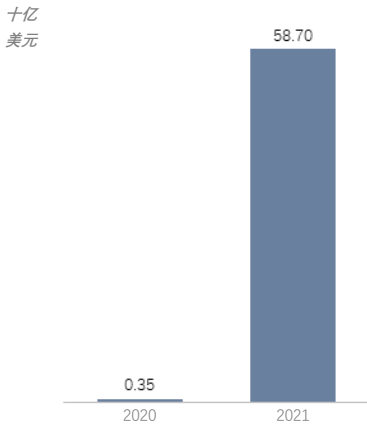
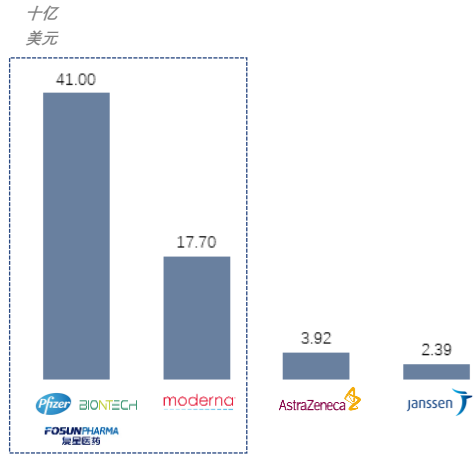


图 37：全球已上市COVID-19疫苗收入（2021年）



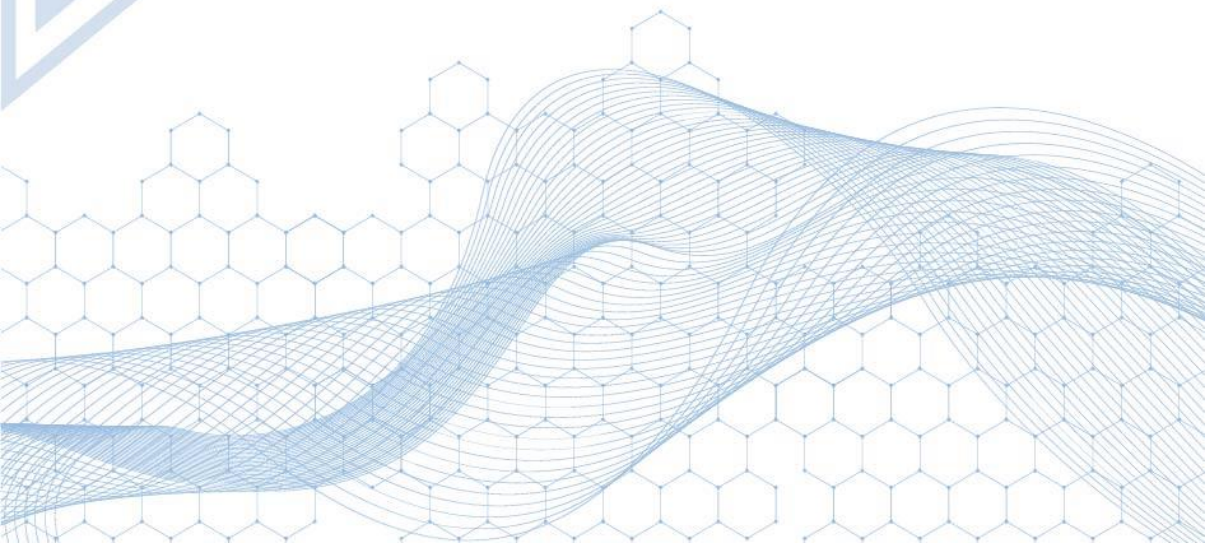
来源：公司年报，沙利文分析

■ mRNA产品未来市场预测

mRNA疫苗的广泛应用成功验证了mRNA技术的效力。mRNA技术可主要应用疫苗、免疫疗法和蛋白替代疗法。就新冠疫苗而言，mRNA疫苗在研发效率和保护率方面更具优势。预计未来15年，预防性疫苗将主要占据mRNA产品市场，短期而言，预防性疫苗市场主要源于新冠产品，中长期而言，凭借mRNA疫苗在靶点数量、疗效、安全性和生产工艺的优势，会拓展到更多感染性疾病的预防中，如流感病毒疫苗、流感呼吸道合胞病毒疫苗、疟疾疫苗等领域。除预防性疫苗外，免疫疗法治疗肿瘤也是目前mRNA技术的研究热点，传统的免疫疗法需注射抗原到体内，蛋白质给药存在诸多困难，合成困难且价格昂贵，而注射人工合成的mRNA到体内，指导人体合成对应的抗原蛋白，是有效且经济的方式。在肿瘤治疗领域，存在大量的患者数量及临床未满足需求，未来肿瘤治疗性疫苗市场规模会持续攀升。总体而言，在递送技术和稳定性方面取得改善和进步以后，mRNA具有非常强的竞争优势，有潜力成为跨应用领域的产品。

03

核酸药物关键研发技术与挑战



■ 小核酸药物研发挑战

■ 小核酸药物研发的关键问题与挑战

小核酸药物由于不稳定且分子结构较大，带有负电荷的原因，容易被核酶降解，且较难穿透细胞膜，曾在 2009 至 2013 年因为安全问题和递送系统问题陷入低谷期。药物递送在保护RNA结构、增加靶向能力，降低给药剂量和降低毒副作用等方面起重要作用。随着关键的递送系统的技术突破，小核酸药物产业迎来蓬勃的发展。



药效学

组织靶向递送差，递送效率低 —— 靶向不足导致靶部位的小核酸药物浓度低，迫使给药剂量增高。

脱靶毒性 —— 小核酸药物与非靶RNA结合引发的毒性或者在非靶器官或组织的富集引发的潜在毒性。

免疫介导的毒性 —— 免疫反应介导的毒性来源于PKR、TLR3、TLR7等受体对于外源性小核酸的识别。

递送系统介导的毒性 —— 纳米递送成分本身或降解后的成分都可能引发潜在的毒性作用。



药代动力学

血清稳定性 —— 裸露的RNA容易被血浆和组织中的核酸酶降解，或被肾脏快速过滤清除排出体外使得小核酸药物在体内循环的时间很短。

组织和细胞穿透性低 —— 裸露的RNA由于表面有多负电荷导致无法自由穿过细胞膜，入胞困难。

细胞内转运与核内体逃逸 —— 进入细胞以后，小核酸药物容易困在核内体中无法被释放到细胞质中发挥作用，且小核酸药物释放只持续在入胞后相对较短的时间窗内。



CMC相关

RNA 化学修饰方法要求严格 —— 小核酸药物与胞内蛋白质的结合遵循严格的机制，对于RNA的修饰需要保持其原有的功能特性。

药物规模性生产难度大 —— 小核酸药物的生产过程中，用到的各种原材料和设备都需要具备大规模的生产能力才能实现产品的商业化。在扩大生产的过程中需考虑产品的生产质量、生产速度和成本等多方面，限制强。

■ mRNA研发挑战

■ mRNA 产品研发的关键问题与挑战

根据中心法则，理论上来说mRNA有通过核糖体表达为任意一种蛋白质的潜能，因此可用于治疗的疾病领域非常广泛，且mRNA的生产成本较重组蛋白药物相比更低。然而，mRNA技术仍需解决的痛点在于其本身的免疫原性、体内表达蛋白质的效率以及最终的规模化生产，因此关键研发技术的革新，比如序列设计、LNP 递送系统合成设计以及生产工艺的优化，可以促进mRNA药物的发展。



mRNA设计

序列优化 —— 编码序列和非编码序列都可以被优化。通过优化编码序列可以提高mRNA的翻译效率。优化非编码序列也可以增加翻译效率和mRNA的稳定性。但序列优化的过程需要特定的技术和经验。

核苷修饰 —— 免疫系统可以识别未经修饰的单链RNA，引起蛋白表达下降及反应原性的产生，可通过引入修饰核苷酸提高翻译效率，最常用的修饰核苷——N1-甲基假尿苷，需要经过专利许可。



递送系统

mRNA的递送难度 —— 由于mRNA是携带负电荷的生物大分子，很难通过细胞膜的表面带负电荷的脂质双分子膜层。此外，mRNA容易被免疫系统细胞所吞噬以及被核酸酶降解，以及存在胞内释放等难题。因此，高效安全的递送系统对mRNA药物至关重要。

LNP递送系统的合成设计 —— LNP是目前临床上最先进的mRNA传递载体，具有较高的可行性和可申请专利性。但需要通过优化合成设计以解决其自身毒性及容易聚集和泄露等问题。



CMC相关

mRNA的纯度 —— mRNA的纯度对疗效和安全性有很大影响，生产过程中需要开发高效纯化方法以提高mRNA纯度，去除双链RNA、截断的mRNA和DNA等杂质残留。

颗粒大小的一致性 —— mRNA粒径的一致性可以提升递送系统LNP的稳定性。

包封效率 —— 在大规模生产中，特定的封装技术可以提升包封效率，确保质量稳定并节省生产成本。

■ 小核酸药物研发技术

■ 小核酸药物研发核心技术

小核酸药物研发过程中的不同问题需要相应的技术加以解决。按照小核酸药物研发流程的顺序，核心技术分为RNA设计、化学修饰、递送、合成及制剂技术。最关键的核心技术是小核酸药物递送技术。药物递送在保护RNA结构、增强靶向能力、降低给药剂量和降低毒副作用等方面起重要作用。

图 38：小核酸药物核心研发技术挑战

	定义	核心技术挑战	目的
 设计技术	<p>基于目标疾病基因，设计并筛选出相应的RNA药物分子序列</p>	<ul style="list-style-type: none"> 准确获取致病基因功能信息，进行主动的、明确的、有针对性的小核酸药物序列设计 	<ul style="list-style-type: none"> 提高有效性 提高特异性
 修饰技术	<p>利用化学方法修饰小核酸药物结构，改变和优化其体内特性的技术</p>	<ul style="list-style-type: none"> 磷酸骨架修饰 核糖修饰 核糖五元环改造 碱基修饰 末端改造 	<ul style="list-style-type: none"> 提升血清稳定性及胞内稳定性 降低特异或非特异药物毒性
 递送技术	<p>利用载体提高核酸药物生物学活性，改善体内分布，提高靶组织药物浓度和生物利用度的技术</p>	<ul style="list-style-type: none"> 脂质类纳米递送系统、聚合物递送系统、核酸偶联递送系统、外泌体递送系统等 通过优化合成设计以解决递送系统自身毒性及易聚集和泄露等问题 	<ul style="list-style-type: none"> 提高细胞或组织靶向性 提高递送效率 降低递送系统介导的药物毒性
 合成技术	<p>将核苷酸逐个加到合成的寡核苷酸链上，获得寡核苷酸，脱去碱基和磷酸基团上的保护基团，进行纯化和定量</p>	<ul style="list-style-type: none"> 针对未来大品种商业化生产的液相合成技术研究 新的小核酸单体合成技术 小核酸发酵技术 	<ul style="list-style-type: none"> 保证符合质量要求的核苷单体的及时供应 实现小核酸药物产品开发和商业化
 制剂技术	<p>在制剂水平对小核酸药物进行优化，开发单个或复合药物的技术</p>	<ul style="list-style-type: none"> 同时沉默多个信号通路的多靶点小核酸复合药物的开发 	<ul style="list-style-type: none"> 实现多靶点作用调控 提升小核酸药物作用效果

■ mRNA研发技术

■ mRNA药物研发核心技术

mRNA技术需解决的痛点在于降低其本身的免疫原性、体内表达蛋白质的效率以及最终的规模化生产，由此产生的核心技术挑战为：**1) 设计合成**：掌握平台化的计算能力是核心竞争力，5'端加帽以及UTR区域核苷酸修饰是关键。**2) 修饰技术**：进行化学修饰以提高药物稳定性并降低毒性。**3) 递送系统合成设计**：其中脂质纳米颗粒mRNA-LNP的合成技术是mRNA领域研发的重点。mRNA疫苗或药物的放大生产具有较强的可复制性，核心是成功的序列修饰和递送系统组装。放大生产的上下游产业链也尤为重要，仅以原料为例，就涉及酶、核苷酸、脂质体等数百种，存在原材料量产难度大，生产设备壁垒较高等许多技术挑战。

图 39：mRNA药物核心研发技术挑战

定义	核心技术挑战	目的
 设计合成	<p>针对目标适应症，进行测序分析，设计合成并筛选出对应的mRNA序列</p> <ul style="list-style-type: none"> 生物合成的关键步骤和关键工具酶的开发（加帽、化学修饰等） 化学合成的探索以及与生物合成的结合 开发专有的mRNA序列设计方案以提高表达量及成药性 	<ul style="list-style-type: none"> 提升靶点结合特异性 降低脱靶毒性
 化学修饰	<p>利用化学方法对mRNA药物进行结构优化，改变和优化其体内特性的技术</p> <ul style="list-style-type: none"> 磷酸酯修饰 糖基修饰 碱基修饰 	<ul style="list-style-type: none"> 提升稳定性 降低非特异毒性
 递送系统	<p>在低毒性的前提下，利用载体以高效率的方式将mRNA封装并转运到其作用位置，提高靶组织药物浓度和生物利用度的技术</p> <ul style="list-style-type: none"> 裸修饰RNA递送系统、纳米脂质体递送系统、聚合物递送系统、靶向分子共轭连接递送系统、多肽及外泌体递送系统等 通过优化合成设计以解决递送系统自身毒性及易聚集和泄露等问题 	<ul style="list-style-type: none"> 保护RNA稳定性 提升药物靶向性、降低脱靶毒性 提升组织和细胞穿透性 降低药物剂量 实现灵活的给药方式 降低递送系统介导的药物毒性
 放大生产	<p>利用相关技术和工艺策略，设计质粒，放大培养，收获并纯化mRNA，进行载体封装，以满足生产的需求</p> <ul style="list-style-type: none"> 原材料中帽结构类似物、修饰核苷酸及可电离脂质的量产难度大 生产设备中用于mRNA-LNP合成的微流体设备壁垒高 	<ul style="list-style-type: none"> 保证高效性及可扩大化 最大限度提高产量、回收率和杂质去除率 实现mRNA药物产品开发和商业化

核酸药物递送系统技术分析

小核酸药物递送系统的分类

小核酸药物在体内的稳定性、安全性和药效的实现依赖于化学修饰的保护和有效的递送系统，同时，靶向递送系统是降低给药剂量从而减少脱靶效应和毒副作用的关键所在。按照不同递送技术分类，小核酸药物递送平台可分为裸露 RNA 修饰递送系统、脂质体纳米递送系统、共轭连接递送系统（小分子配体、抗体及其它分子）和其它递送系统（无机纳米颗粒、外泌体、聚合物基质、病毒转染等）。



图 40：小核酸药物递送系统具体分类及应用

递送系统	机制与特性	靶向组织	代表药物举例		研发状态
裸RNA	通过化学修饰保持小核酸结构稳定。借助局部注射非特异性吸收和肾脏过滤到达靶组织。	眼、肾脏、肺部、肌肉、肝脏、胰腺、血液、中枢神经系统等	Spinraza®	已上市	<ul style="list-style-type: none"> 已上市ASO药物均采用此方法。 多数siRNA药物临床试验由于有效性及安全性因素处于临床试验暂停状态。
			QPI1002	临床III期	
			QPI1007	临床III期	
脂质体纳米颗粒	PEG降低非特异性蛋白吸附、EPR被动靶向、受体介导的主动靶向和内吞作用、pH介导的核内体逃逸。	肝脏、肿瘤、血液等	Onpattro®	已上市	<ul style="list-style-type: none"> 脂质体纳米颗粒运用于肝部靶向的递送技术已逐步被GalNAc共轭偶联技术取代。 可降解、低毒性的新型脂质体纳米颗粒是未来的研发方向。
小分子配体偶联	将GalNAc等小分子偶联至RNA，可经皮下或静脉注射系统给药，靶向能力强，可借助固有的受体介导内吞入胞。	肝脏、血管、肺部、肿瘤等	siRNA-EphA2-DOPC	临床I期	
			Givlaari®	已上市	<ul style="list-style-type: none"> 在肝部靶向递送技术中处于领先和主导地位。 全球头部小核酸企业递送技术研发核心。
			Lumasiran®	已上市	
抗体及抗体片段偶联	通过抗体连接实现主动靶向，更高效的核内体逃逸。	肿瘤、肺部等	THIOMAB-siRNA	临床前	<ul style="list-style-type: none"> 药物目前主要处于临床前研究阶段。
			聚合物基质或水凝胶	借助聚合物基质或偶联保护RNA结构，可以实现实体瘤内药物递送，核内体逃逸效率高。	
外泌体	利用细胞组分的装载体系递送小核酸药物。借助CD47的表达实现更长的血液循环时间和半衰期。受体介导的内吞入胞。	中枢神经系统、肿瘤等			Mesenchymal Stromal Cells-derived Exosomes with KRAS G12D siRNA, 临床I期
其它	利用无机纳米颗粒，病毒转染。	肿瘤、皮肤、肌肉等	NU-0129	临床I期	<ul style="list-style-type: none"> 占据递送系统少数部分，大多处于研发早期阶段。

核酸药物递送系统技术分析

GalNAc 共轭连接递送系统介绍

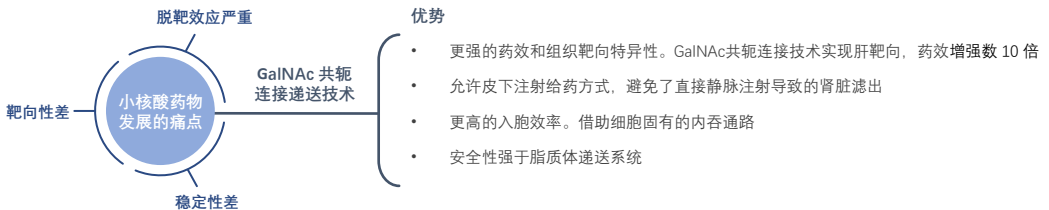
GalNAc 共轭连接递送系统的实现是小核酸药物发展历程中的重大突破。GalNAc是去唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）的配体，ASGPR是一种内吞性受体，在肝细胞的膜表面上高度特异性地表达（~500,000/细胞），而在其他细胞中几乎不表达。ASGPR 和网格蛋白介导的内吞作用可以有效地将 GalNAc 从细胞表面转运至细胞质。GalNAc 共轭偶联技术在ASO药物和siRNA药物中均可应用，是目前为止最有效的小核酸药物递送系统，但也存在一定的局限性，仅能靶向肝脏细胞。

图 41：GalNAc-siRNA 肝靶向递送技术原理



GalNAc 共轭连接递送技术优势

GalNAc 共轭连接递送技术解决了小核酸药物发展的三大痛点：靶向性差、脱靶效应严重、稳定性差。已成为最先进的siRNA递送技术。全球研发管线中约三分之一的药物基于此技术。目前国际上已上市的应用 GalNAc共轭连接递送系统的核酸药物有 3 个，疾病领域覆盖遗传性代谢类疾病和心血管系统类疾病。



拥有 GalNAc 共轭连接递送系统技术的企业

图 42：已上市应用 GalNAc共轭连接递送系统的核酸药物

疾病领域	药物名称	类型	靶点	生产商
遗传性代谢类疾病	Givosiran	siRNA	ALAS1	Alnylam
遗传性代谢类疾病	Lumasiran	siRNA	HAO 1	Alnylam
心血管系统类疾病	Inclisiran	siRNA	PCSK9	Alnylam, NOVARTIS

来源：公开信息，沙利文分析

核酸药物递送系统技术分析

mRNA 递送系统的发展历程

鱼精蛋白：1961年发现该递送系统，鱼精蛋白是一种天然的阳离子蛋白，可把带负电的mRNA分子络合成纳米级别的核酸颗粒，从而保护mRNA不被血清中的RNA酶降解，然而，由于鱼精蛋白与mRNA结合过于紧密，而使蛋白的表达效率降低。

高分子聚合物：阳离子聚合物可中和核酸药物的负电荷以提升进入细胞的效率。聚乙烯亚胺（polyethylenimine, PEI）是用于基因递送常见的聚合物，但由于PEI的高分子量，带来了高的细胞毒性，使得其成功用于疫苗的的动物研究数量有限，对PEI的化学修饰等在持续探索阶段。

脂质类：1978年起脂质体开始作为载体优化的给药途径，1989年首次提出用阳离子脂质介导mRNA转录，直到2020年mRNA新冠疫苗成功上市。脂质类是目前核酸药物中应用最广泛的一类递送系统，包括脂质体（liposome），脂质纳米颗粒（LNP, lipid nanoparticle）等，目前研究中用的较多的为含有可离子化脂质的LNP。在 Arbutus和 Alnylam 等公司的开发下，离子化脂质递送系统共经历三次迭代，主要代表类型为 DLin-DMA、DLin-MC3-DMA和 L319。第一代是 1,2- 二亚油基-3- 二甲氨基丙烷（DLinDMA），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依赖性电荷可变化特性：酸性条件下呈正电性，而生理pH条件下呈电中性。其会在体内或溶酶体的酸性环境中质子化，促进LNP与内吞体的膜融合，使mRNA 逃离内体/溶酶体发挥作用。

LNP递送系统的优势

- 与病毒载体相比，使用LNP能够去除感染的风险，致癌风险以及免疫原性风险。
- LNP能够通过装饰细胞表面的配体导入到目标细胞。
- LNP能够防止mRNA降解，且能帮助其内吞作用和内吞体逃逸，从而增强抗原表达以及mRNA疫苗作用的效率
- LNP中可添加辅助物，协助免疫激活和潜在的免疫应答。

图 43：LNP递送系统示意图

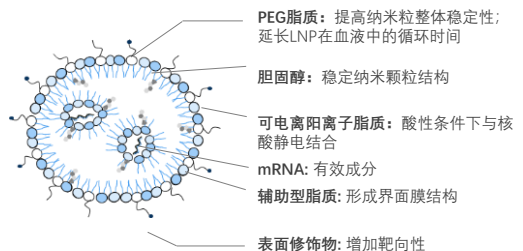


图 44：国内外mRNA-LNP产品的情况

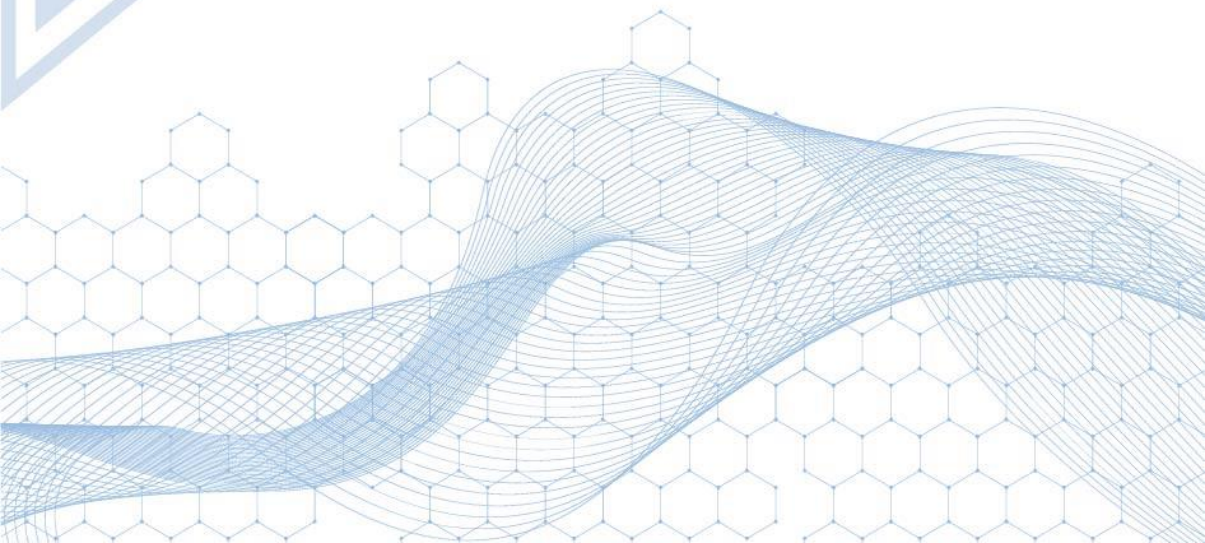
公司名称	技术来源	药物适应症	产品	进度
	Genevant授权	COVID-19	BNT162b2 (Tozinameran)	已上市
	Acuitas授权	COVID-19	mRNA-1273 (Elasomeran)	已上市
	Genevant授权	COVID-19	BNT162b1	II / III期临床
	自研	COVID-19	ARCoV	IIIb期临床
	Acuitas授权	COVID-19	mRNA-1647	III期临床
	Acuitas授权	Zika病毒	mRNA-1893	II期临床
	自研	COVID-19	RBMRNA-176	II期临床

来源：FDA，ClinicalTrials，公司官网，沙利文分析



04

核酸药物产业链及发展趋势

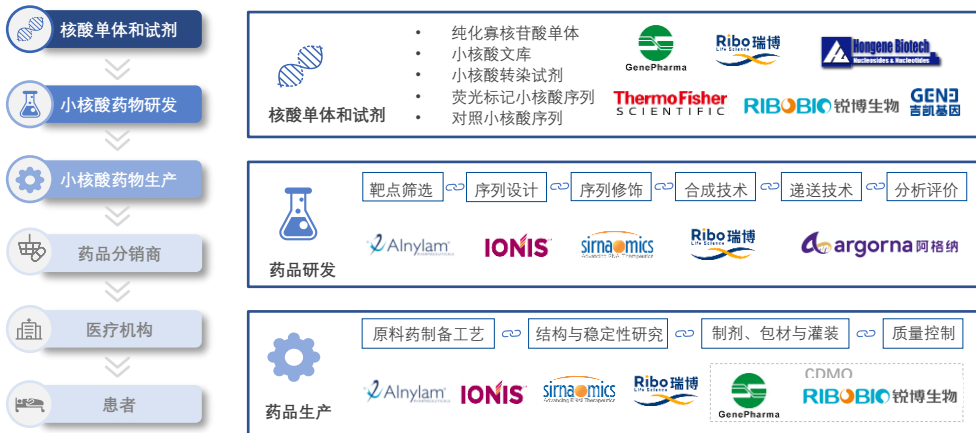


■ 小核酸药物产业链

■ 小核酸药物产业链

小核酸药物产业链涵盖了上游核酸单体和试剂生产、中游新药研发及药品生产到下游产品商业化服务患者的全部环节。

图 45：小核酸药物产业链及代表企业



■ 小核酸生产壁垒

小核酸单体是小核酸药物研发上游的重要原材料之一，往往在合成后需要进行化学修饰才能进行后续使用，化学修饰将直接影响小核酸药物的稳定性等各项性能指标。试验阶段的小核酸药物研发无需大规模的单体量产，进入商业化阶段后，生产规模将极大地影响研发进度和商品生产进度及生产成本。随着小核酸领域的蓬勃兴起，小核酸单体的市场需求同样进入快速发展。

图 46：小核酸单体生产行业壁垒



mRNA药物产业链

mRNA药物产业链

mRNA药物产业链涵盖了上游原料的制备，中游包括生物制药公司的研发和生产，下游包括产品商业化服务患者的全部环节。

图 47: mRNA药物产业链及主要企业



mRNA技术难点

mRNA技术主要在序列优化与合成、递送系统及大规模制剂与储存面临挑战。技术的不断优化，将不断推动mRNA市场快速扩增。在mRNA合成和序列优化方面，由于mRNA的半衰期相对较短，其序列优化需要提高其稳定性和表达效率，而且mRNA可诱导内在免疫原性，因此需要进一步序列改进以控制免疫原性。mRNA 优化方向包括：5'加帽 (5'cap)，5'非翻译区 (5'UTR)，开放阅读框 (ORF) 区，3'非翻译区 (3'UTR) 和poly (A) 尾部结构。在递送系统方面，脂质体纳米颗粒是目前首选的mRNA递送系统，其对大多数细胞几乎没有毒性，但在某些情况下仍然会对肝脏产生副作用，未来递送系统有待进一步优化。在大规模制备与储存方面，虽然mRNA生产工艺并不复杂，但在该领域发展较早期，尚未形成稳定可控的大规模生产供应链。对于有超低温运输和储存要求的mRNA产品，其储存方法的突破将推动其快速发展。



■ 小核酸药物市场发展趋势

近年来由于小核酸药物特异性强、设计简便、研发周期短、靶点丰富、转化基础丰厚等优点，是当前生物医药领域研究的重点。小核酸药物已有多款药物实现商业化发展，未来小核酸药物市场会呈现以下几点发展趋势。

技术领域突破创新

- 技术的更新与迭代将有助于解决目前小核酸药物发展过程中存在的痛点，即药物递送技术难题与脱靶效应控制，在未来，小核酸药物研发将对其有效性与安全性有更大把握，应对毒副作用，减少副反应事件的发生频率，同时进一步提升药物疗效。递送技术的创新突破有助于促进核酸药物给药途径的发展。持续研究和开发的核酸药物递送平台，包括偶联递送系统、siRNA/化学药物偶联物的不同组合、肽载体肿瘤靶向、纳米颗粒载体系统的高度优化组合以及通过呼吸道给药进行治疗等，将推动递送技术和多种给药途径包括皮下注射、静脉注射、雾化吸入、瘤内注射等共同发展。

市场需求与规模扩大

- 小核酸药物的适应症涵盖范围广，包括肿瘤、罕见病（肌萎缩性脊髓侧索硬化、杜氏肌营养不良、脊髓性肌萎缩）、病毒性疾病、肾脏疾病、心血管疾病（凝血功能不足、血脂异常等）、炎症类疾病（哮喘、关节炎、结肠炎）、代谢类疾病（糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎）等。因此，小核酸药物潜在适应人群基数大，随着技术的发展和生产工艺的成熟，小核酸药物市场在未来将有更加广阔的发展空间。

多方联动发展

- 在未来，中国小核酸制药产业发展模式应势更新，可能形成多主体共同参与的链式发展的产业联盟模式，将高校研发机构与医药企业联合起来，在联盟模式的基础上进行技术研发和合作，实现产业的技术共享和合作创新，发挥国内各个企业的技术研发优势，提高国内专利技术的产业化利用率。此外，目前中国小核酸药物市场仍处于由小型生物科技公司主导的早期研发阶段，未来随着小核酸药物临床效果的逐渐证实，风险偏好较低的大型制药企业有望通过授权引进、共同开发或共享商业化权益等多种合作模式与前期耕耘的生物科技公司合作，以期快速进入小核酸领域，大型药企的加入将共同推动市场加速发展。

研发生产基地化

- 我国siRNA的研发近十几年来逐渐发展起来，许多归国人才携技术和资源创业，逐渐在江浙一带形成小核酸药物生产研究集群，如昆山小核酸基地。受益于资本的聚拢支持，技术和学术资源的共享，这些集群逐渐壮大，促进基地中的企业蓬勃发展。预计在未来，受到现有发展模式的启发，在更多地方将出现小核酸基地，带动相关企业集中、共同发展。

完备的研发体系

- 目前小核酸技术研发者的专利技术分布在某一个或几个不同的技术环节上，尚未形成完整成熟的技术体系。国外大型制药企业在各技术环节广泛布局，国内小核酸研发企业在递送技术和储备策略上存在差距。在未来，中国小核酸产业向掌握较为先进的小核酸药物开发技术，搭建从小核酸药物设计、合成、筛选、递送、评估、生产、质控等完备的研发体系方向逐步发展，致力于技术的高效率、无风险实施，同时规避产业发展中潜在的专利风险。

■ mRNA药物市场发展趋势

近年来随着mRNA体外合成与递送技术的不断成熟，mRNA药物的稳定性和翻译效率大幅提高，mRNA技术得以快速发展。同时大量生物技术公司的涌现、资本市场投融资热潮等因素推动下，未来mRNA药物市场会呈现以下几点发展趋势：

治疗领域扩增

- mRNA是一个革命性的平台，利用细胞生产抗原或药物，适用于大多数疫苗产品。有成熟的mRNA疫苗平台，生产商只需改变mRNA序列就可以应用到其他疾病。因此，基于mRNA的疗法能够迅速扩展应用到其他多种疾病。mRNA疗法也是未来许多基于蛋白质的药物（如细胞因子甚至抗体）的潜在替代品，基于mRNA的治疗有可能进一步扩展到许多其他疾病治疗。此外，mRNA药物开发还可针对部分现在难以成药的靶点，进一步扩大了治疗领域。

产业链上下游快速发展

- 2020年新冠疫情的爆发，加速了mRNA技术的普及和商业化，各国加大对于mRNA技术的投入，也催生了mRNA生物技术公司的诞生，促进了mRNA及药物技术平台的搭建与完善，同时带来了mRNA产业链上下游的爆发机会，推动了包括上游原材料、中游研发和生产制造环节以及下游的流通运输的快速发展。

疗效和安全性提高

- 与传统疫苗相比，mRNA疫苗的疗效更高，但副作用也相对较大。mRNA药物的有效性和安全性控制对临床实践也至关重要。随着mRNA研究的深入和AIs等新技术的发展，更好的mRNA密码子优化、修饰碱基使用以及递送系统的改进能够以更低的剂量产生更高的免疫应答。采用新的mRNA平台技术，如自我扩增mRNA，也是一种潜在的方法，以减少剂量，确保临床效果，同时减少副作用。

研发体系逐步完备

- 目前，mRNA制药企业纷纷组建完备的mRNA疫苗团队，优化mRNA高通量合成平台，完善专利体系，丰富mRNA管线和先进的工艺，研发领先的mRNA递送技术，逐步放大量产技术。在未来，mRNA产业将在药物开发技术取得突破，在产品线、制剂技术、专利布局和生产工艺等各方面逐步完善。

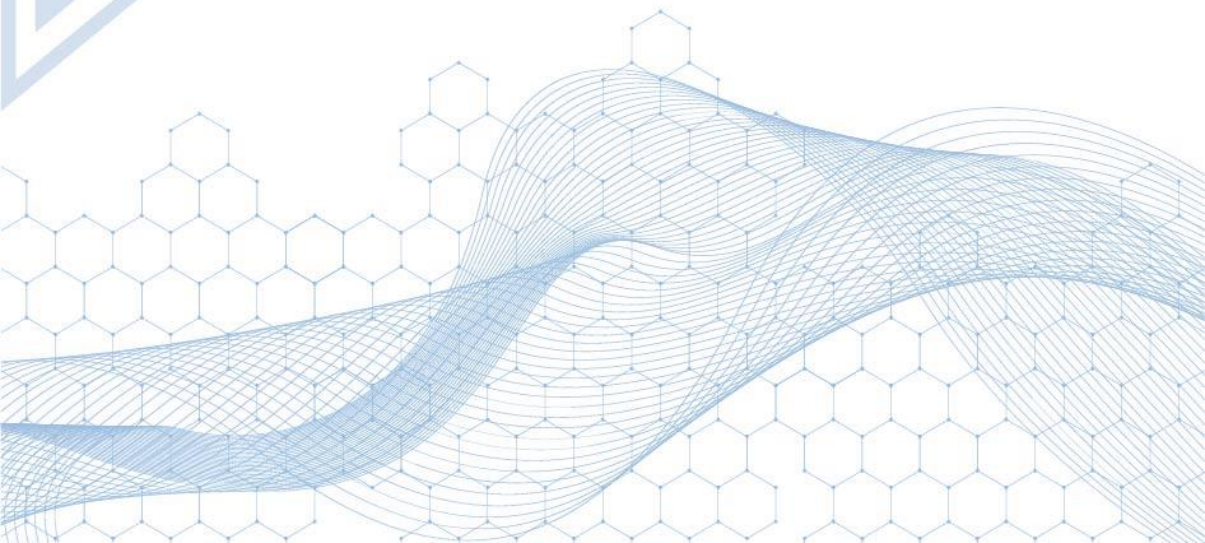
合作商业化

- 在疫情开始后，各国多家新冠疫苗企业快速响应，并开始新冠疫苗的快速研发，积极引进领先产品与相关企业达成合作，获得mRNA疫苗的商业化权益。同时各国企业在mRNA化学修饰、核酸药物靶向递送制剂、疫苗注册、临床研究、产业化和市场营销方面、经验和核心能力不同，促使企业间达成多方合作。

05

国内外核酸药物公司介绍

注：按简称首字母顺序及笔画数顺序介绍，排名不分先后



■ 5.1——国外核酸药物公司介绍

■ Alnylam



Alnylam成立于2002年，于2004年上市，是一家研发基于RNA或RNAi干涉为新型治疗手段的生物制药公司，是RNAi治疗领域的龙头企业。公司通过持续的研发率先拥有4种获批的RNAi治疗产品，相继开发出两种siRNA递送平台——脂质纳米粒子递送平台和GalNAc递送平台。公司通过基础、化学、交付和目标专利和专利申请保护其知识产权(IP)，包括RNAi疗法的设计、开发和商业化，以及各种商标、版权等。目前正在积极布局基于RNAi创新药物的四大治疗领域管线：遗传性疾病、心脏代谢性疾病、传染病、中枢神经系统(CNS)及眼部疾病。

图 48：Alnylam业务收入（2016年至2020年）

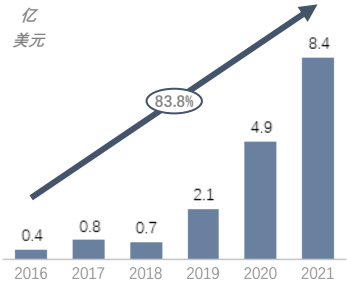
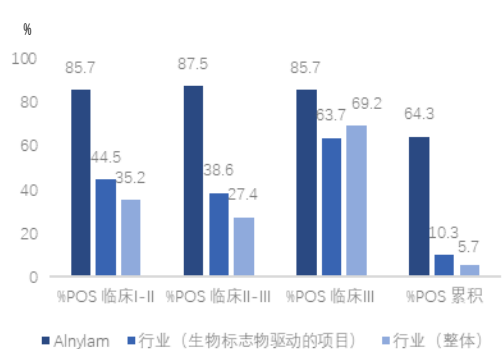


图 49：Alnylam的主要临床后期代表药物

药物	适应症	临床阶段
Vutrisiran	转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病	III期
Fitusiran	血友病	III期
Lumasiran	I型原发性高草酸尿症	III期
Cemdisiran	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	III期
Belcesiran	α -1抗胰蛋白酶缺乏症	II期
ALN-HBB02	乙型病毒性肝炎	II期
Zilebesiran	高血压	II期

图 50：Alnylam RNAi治疗平台的临床转化成功率（POS）



来源：公司官网，沙利文分析

■ 5.1——国外核酸药物公司介绍

■ BioNTech



BioNTech 创立于 2008 年，拥有世界领先的生产基因和细胞药物及 mRNA 治疗、检测产品的 cGMP 生产基地，是 mRNA 疗法的主要探路者之一。公司拥有多个技术平台，除 mRNA 药物/疫苗外，公司还有细胞治疗、抗体药物、小分子免疫调节剂等药物研发平台。公司产品技术包括个性化 mRNA 的候选药物、创新的嵌合抗原受体 (CAR)、基于 T 细胞受体 (TCR) 的化合物、新型检查点免疫调节剂、小分子药物和伴随诊断相关产品等。主要业务为开发和生产针对特定患者的治疗严重疾病的有效免疫疗法。2020 年 12 月，FDA 批准了 BioNTech 的 BNT162b2 mRNA 新冠疫苗的紧急使用授权。

图 51: Biontech 与 Pfizer COVID-19 疫苗销售收入

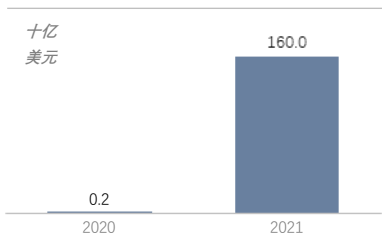


图 52: BioNTech 主要治疗领域及优势

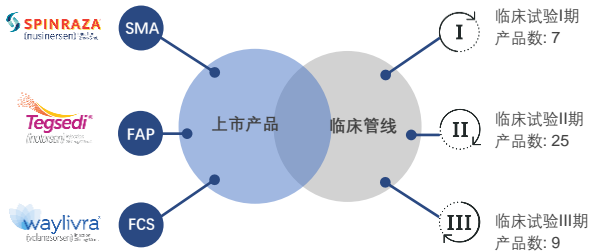


■ 5.1——国外核酸药物公司介绍

■ IONIS

IONIS成立于1989年，是ASO药物研究和开发的领头羊，Akcea是Ionis的全资子公司。公司拥有核心技术平台配体共轭反义技术（LICA），已成为药物发现的跳板，具有安全、特异性强、适应性强等优势，可以通过多种给药途径进行治疗，几乎可以到达身体的任何部位。公司具有广泛、多样化的产品线，已有3款在市的ASO药物，40多条临床管线，旨在治疗心血管和代谢性疾病、癌症、罕见病等疾病。

IONIS®



注：SMA(脊髓性肌萎缩症); FAP(家族性淀粉样多发性神经病变); FCS(家族性高乳酸微粒血症)

图 53：IONIS业务收入（2016年至2020年）

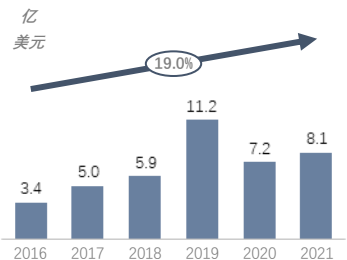


图 54：IONIS的主要临床管线及代表药物

药物	合作公司	临床阶段
Pelacarsen	NOVARTIS	III期
Eplontersen	AstraZeneca	III期
Olezarsen	IONIS	III期
Vupanorsen	Pfizer	II期

药物	合作公司	临床阶段
Olezarsen	IONIS	III期
Cimdelirsen	IONIS	II期
ION224	IONIS	II期

药物	合作公司	临床阶段
Tofersen	Biogen	III期
Tominersen	Roche	III期
ION363	IONIS	III期
IONIS-C9 _{Rx}	Biogen	II期

药物	合作公司	临床阶段
IONIS-AR-2.5 _{Rx}	Flamingo Ribo	II期
Danvatirsen	Flamingo	II期

药物	合作公司	临床阶段
Sapablursen	Biogen	II期

药物	合作公司	临床阶段
Donidalorsen	IONIS	III期

药物	合作公司	临床阶段
Bepirovirsen	gsk	II期

■ 5.1——国外核酸药物公司介绍

■ Moderna

Moderna成立于2010年，致力于设计信使RNA，以指导细胞合成可以作为药物或疫苗的蛋白质。公司拥有行业内领先的mRNA技术平台，研发疫苗包括白细胞病毒疫苗、流感病毒疫苗、寨卡病毒疫苗等病毒疫苗以及个性化肿瘤mRNA疫苗等。公司开发的脂质纳米颗粒（LNP）是临床上最先进的非病毒基因递送系统，同时具有先进的制造工艺。公司研发管线中拥有34款在研疗法，涉及的治疗领域包括传染病、肿瘤学、心血管疾病、罕见病和自身免疫性疾病。2020年12月，FDA批准了Moderna的mRNA-1273新冠疫苗的紧急使用授权。

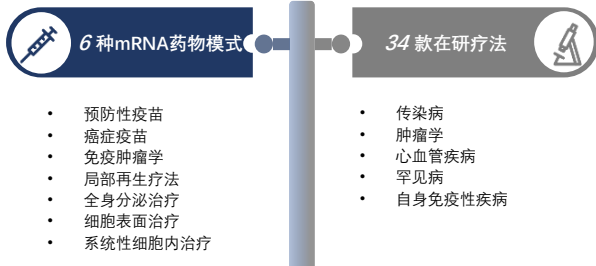


图 55：Moderna COVID-19 疫苗销售收入

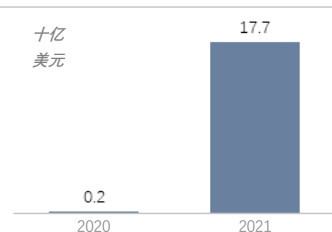


图 56：Moderna的主要临床管线及代表药物

呼吸道疾病



药物	适应症	临床阶段
mRNA-1273/Spikevax®	成人COVID-19	已上市
mRNA-1010	成人流感	III期
mRNA-1345	老年人呼吸道合胞病毒	III期
mRNA-1273	青少年和儿童COVID-19	III期

潜伏疫苗和公共卫生疫苗



药物	适应症	临床阶段
mRNA-1647	巨细胞病毒	III期
mRNA-1644	HIV	I期
mRNA-1893	Zika	II期
mRNA-1215	Nipah	临床前

肿瘤学



药物	适应症	临床阶段
mRNA-4157	个体化肿瘤	II期
mRNA-5671	KRAS	II期
mRNA-4359	检查点	临床前
MEDI1191	IL-12实体瘤	I期

全身细胞疗法



药物	适应症	临床阶段
mRNA-3927	丙酸血症	I期
mRNA-3705	甲基丙二酸血症	I期
mRNA-3745	G6Pase糖原储存病1a型	I期

系统分泌和细胞表面疗法



药物	适应症	临床阶段
mRNA-6231	IL-2自身免疫性疾病	I期
mRNA-0184	耻骨松弛激素	临床前
mRNA-4359	PD-L1自身免疫性肝炎	临床前

来源：公司官网，沙利文分析

5.1——国外核酸药物公司介绍

Sirnaomics

Sirnaomics（圣诺医药）成立于2007年，总部位于美国马里兰州盖瑟斯堡，目前在中国苏州有研发中心，并已在中国广州建成生产基地，是在中美同时推动小核酸新药进入临床研究的领先企业，亦是港股首家专注于应用RNA技术进行新药研发创制的生物技术公司。公司具有全球独有的多肽纳米颗粒（PNP）递送平台，并利用其开发创新的生物制药药物，用于多种疾病适应症，包括肿瘤学、纤维化疾病及病症、病毒感染及代谢疾病。目前核心产品STP705为首个在肿瘤学领域取得积极IIa期临床结果的候选药物。



临床与开发

- 2014
向CFDA提交中国首个治疗增生性瘢痕STP705的IND申请
- 2021
 - 进行临床前研究的至少有16种其他产品
 - 向CDE提交治疗原位鳞状细胞癌的STP705的IND申请，该等研究将作为isSCC的IIb期临床试验的全球多中心临床试验的一部分
 - 在美国先后启动了STP705应用于原位鳞状细胞皮肤的IIb期临床试验、皮肤基底细胞癌IIa期临床研究、治疗与预防瘢痕疙瘩的II期临床试验及肝癌（蓝式）的I期临床试验
- 2022
 - 在美国启动STP707治疗实体瘤和原发性硬化性胆管炎肝纤维化的I期临床试验



公司发展历程

- 2015
苏州圣诺和广州圣诺承担多项“十三五”重大新药创制“课题
- 2017
广州圣诺获得国家高新技术企业认证
- 2020
 - 子公司RNAimmune开始运作，次年与Codex DNA建立合作关系
 - 广州圣诺再次获得国家高新技术企业认证
- 2021
 - 在香港联合交易所主板挂牌
 - 在广州建成符合GMP规范的生产设施，用于支持目前计划的临床试验；
 - 与沃森生物建立合作开发伙伴关系
 - 被美国著名Genetic Engineering and Biotechnology News评其为“十大RNA生物制药公司”之一

核心技术——独家且具有变革型的递送平台

Sirnaomics专有的PNP递送平台旨在解决脂质纳米颗粒(LNP)及传统GalNAc RNAi递送平台的瓶颈，其独特之处在于PNP非常适合在同一纳米制剂中同时装载两个（甚至多个）针对不同靶基因的siRNA，从而可以同时击倒两个不同的靶基因以产生协同效应，从而提升对抗疾病的治疗潜力。Sirnaomics将其用于公司的STP705及STP707候选产品，将有可能扩大RNAi技术的范围。除PNP及新型GalNAc RNAi递送平台外，Sirnaomics目前正在开发的许多高度创新递送平台使其获得显著的增长潜力，包括先进的siRNA药物偶联物、PNP及新型PLNP的mRNA制剂以及通过气道递送进行肿瘤靶向及呼吸道病毒治疗。

PNP 递送平台



PNP递送平台允许通过局部或全身给药将siRNA和mRNA递送至患病细胞，有别于LNP递送平台会受限复杂的制造工艺，并且在某些情况下会因使用高含量的阳离子脂质而导致免疫原性问题，PNP递送平台能在更低毒性、更易于制造且能够到达许多目标器官和某些细胞类型。

新型GalNAc RNAi 递送平台



平台GalAhead™和PDov-GalNAc能够特异性递送至肝细胞，具有增强的内体逃逸特性和双siRNA靶标设计，从而产生高效能。传统的GalNAc RNAi平台的递送仅限于递送至肝细胞，而Sirnaomics的新型GalNAc RNAi递送平台能够实现对于肝细胞的高效能特定递送。

■ 国外核酸药物公司介绍



■ Sirnaomics 核心产品

Sirnaomics产品线具有多个候选核心产品，公司战略性地将产品开发工作重点放在具有不断增长需求及加速开发市场机会的适应症上，涉及肿瘤、罕见病等一系列适应症。目前正在进行临床前研究的至少16种产品。Sirnaomics利用变革性的专有递送平台，局部或静脉内给药，以毒性低、易制造及有效靶向靶器官等显著优点将siRNA及mRNA递送至患病细胞，达到治疗效果。其中，核心产品STP705已在美国成功完成用于治疗原位鳞状细胞癌(isSCC)的IIa期临床研究，于2021年启动STP705治疗与预防瘢痕疙瘩的II期研究，亦于美国启动治疗增生性瘢痕(HTS)的IIa期研究。此外STP705用于治疗肝癌细胞癌(HCC)及胆管癌(CCA)，已进入开发I期临床研究。公司在2022年也启动通过系统给药治疗实体瘤和原发性胆管炎肝纤维化的RNAi疗法STP707的I期临床试验。

图 57: Sirnaomics 核心产品介绍

STP705	<ul style="list-style-type: none"> STP705, 一种双重TGF-β1/COX-2 mRNA抑制剂, 配制成纳米颗粒使用PNP递送平台进行局部肿瘤内递送, 以协同促进肿瘤抑制及下调参与纤维化作用的基因 STP705可满足非手术治疗NMSC及皮肤纤维化适应症的医疗需求, 并为肝癌提供有效治疗, 其用于治疗原发性胆管炎、胆管癌及肝细胞癌已获美国FDA孤儿药认定 Sirnaomics拥有在美国、中国及其他市场与STP705相关的专利和专利申请及其在全球开发及商业化的权利
STP707	<ul style="list-style-type: none"> STP707, 一种双重TGF-β1/COX-2抑制剂, 通过改良的PNP制剂设计用于全身给药 STP707可用于通过静脉给药治疗肝癌、多发性实体瘤及肝纤维化以及治疗肺癌及肺纤维化 Sirnaomics拥有其全球开发及商业化权利
STP122G	<ul style="list-style-type: none"> STP122G, 使用公司的GalAhead™平台及靶向因子XI配制, 正就抗凝治疗开发靶向因子XI用于需要抗血栓治疗 Sirnaomics拥有其全球开发及商业化权利
RIM730	<ul style="list-style-type: none"> RIM730, 由子公司RNAimmune开发作为预防性mRNA候选疫苗, 应用脂质纳米颗粒(LNP)递送技术, 针对SARS-CoV-2德尔塔变体的全长刺突蛋白的mRNA以预防新冠病毒 目前, RIM730拥有三项待批美国专利申请(包括两项美国临时专利申请)及一项专利合作条约下的专利申请

除关键产品外, Sirnaomics亦拥有丰富的产品线, 涵盖广泛的治疗适应症, 包括治疗流感、乙型肝炎、HPV和新冠病毒感染; 心血管代谢、血液和补体介导疾病; 以及胰腺癌、结肠癌和其他癌症治疗。子公司RNAimmune也在快速推进针对肆虐全球的Omicron变种毒株的疫苗研发。

图 58: Sirnaomics 美国主要临床管线

药物	适应症	IND	I 期	II 期	III 期	药物	适应症	IND	I 期	II 期	III 期
STP705	鳞状细胞原位癌 (isSCC)	■	■	■	■	STP707	多发实体瘤	■	■	■	■
	基底细胞癌 (BCC)	■	■	■	■		转移性皮肤鳞状细胞癌 (cSCC)	■	■	■	■
	肝癌 (篮式) ¹	■	■	■	■		NSCLC	■	■	■	■
	肝癌, 与抗PD-(L)1联用	■	■	■	■		肝癌, cSCC, NSCLC, 与抗PD-(L)1联用	■	■	■	■
	瘢痕疙瘩	■	■	■	■		原发性硬化性胆管炎 (PSC)	■	■	■	■
STP122G	脂肪塑形	■	■	■	■	RIM730	肺纤维化	■	■	■	■
	血栓性疾病	■	■	■	■		新冠疫苗	■	■	■	■

注¹: 肝癌(篮式)包括胆管癌、肝细胞癌、肝转移癌等

来源: 公司官网, 沙利文分析

■ 5.2——国内核酸药物公司介绍

■ 艾博生物

艾博生物成立于2019年，是一家专注于信使核糖核酸（mRNA）药物研发的创新型生物医药公司。公司拥有业界领先并具有自主知识产权的mRNA平台技术，包括用于mRNA药物高效递送的纳米脂球递送技术，保证mRNA分子稳定性、安全性和有效性的mRNA设计、合成及修饰技术，以及实现递送系统工业化生产的动态精准混合技术。目前公司管线涵盖传染病防治和肿瘤免疫等领域，其中针对COVID-19研发的mRNA疫苗，现已进入国际多中心三期临床研究，并获得药品生产许可证。



图 59：艾博生物主要发展历程



技术平台



艾博生物拥有国际领先的 mRNA 治疗平台，可广泛用于传染病疫苗、抗体及肿瘤免疫等

产品管线



艾博生物的产品管线涵盖了传染病疫苗、肿瘤免疫、蛋白替换等多项疾病领域

临床进度



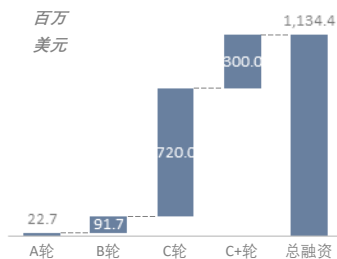
艾博生物获得了国内首家 mRNA 新冠疫苗临床批件，2021 年 7 月进入 III 期临床试验

研发实力



艾博生物约 50% 的研发人员拥有博士和硕士学位，研发实力雄厚

图 60：艾博生物融资情况



来源：公司官网，沙利文分析

■ 5.2——国内核酸药物公司介绍

图 61：艾博生物主要管线

药物	适应症	临床前	一期	二期	三期
ARCoV	新冠病毒-野生型	—————▶			
SARS-CoV-2 mRNA Vaccine	新冠病毒-突变株	————▶			



来源：公开信息整理



艾博生物技术优势有效攻克mRNA药物三大壁垒




RNA合成

领先的合成工艺保证了mRNA分子稳定性、表达效率及纯度



LNP递送

脂质纳米球系统体内递送效率高



制剂工艺

独有的动态精准混合技术一步生成高度均一的纳米颗粒（包封率大于90%），工艺可以线性放大

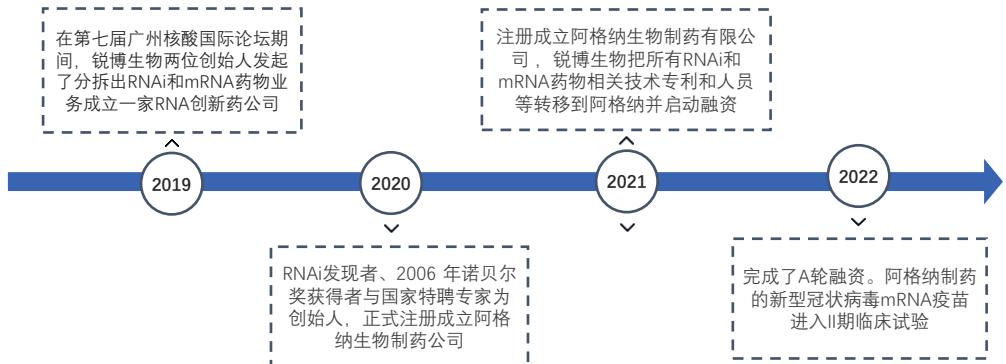
来源：公司官网，沙利文分析

■ 5.2——国内核酸药物公司介绍

■ 阿格纳生物

阿格纳生物成立于 2020 年，是一家由 RNAi 发现者、2006 年诺贝尔奖获得者和国家特聘专家共同创办的 RNA 创新药公司，拥有经验丰富的 RNA 药物研发团队、先进的 RNA 药物研发平台和大规模的 mRNA 疫苗生产线，拥有 RNA 领域的发明专利 20 多项。公司拥有自主知识产权的 GalPET 肝靶向 RNAi 和脂质纳米颗粒 (LNP) 递送核心平台技术。2021 年 11 月，由阿格纳生物和锐博生物申报的新型冠状病毒 mRNA 疫苗获得国家药监局批准开展临床试验。2022 年 3 月，该疫苗开展了 II 期临床试验。

图 62：阿格纳生物发展历程



来源：公司官网，沙利文分析

■ 5.2——国内核酸药物公司介绍

■ 阿格纳生物的优势



RNAi诺贝尔奖创始人

RNAi发明人、诺贝尔奖获得者和国家特聘专家共同创办的阿格纳制药公司，拥有 25 年RNA研究经验。



丰富核酸药物研发经验

研发团队拥有 10 年以上RNAi药物递送技术和siRNA药物设计、筛选、化学修饰、药学及药理等研发经验，拥有mRNA序列优化设计和mRNA疫苗成功开发经验。



RNAi和mRNA双技术平台

拥有自主知识产权的RNAi肝靶向技术和mRNA的LNP递送技术，针对全球急需和无药可治的疾病开发一系列的RNA药物。

■ 阿格纳管线

图 63：阿格纳制药主要管线

药物	适应症	种类	临床前	IND	一期	二期	三期
RBOA	骨关节炎	RNAi	██████████				
RBP9	高血脂症	RNAi	██████████				
ARHBV	乙肝	RNAi	██████████				
ARUA	高尿酸血症	RNAi	██████████				
RBMRNA-176	新冠病毒	mRNA	██████████	██████████	██████████	██████████	
RBMRNA-Delta	新冠病毒	mRNA	██████████	██████████	██████████		
RBMRNA-405	新冠病毒	mRNA	██████████	██████████	██████████		
ARMRNA-Flu	流感病毒	mRNA	██████████				
ARMRNA-xx	罕见病	mRNA	██████████				

来源：公司官网，沙利文分析

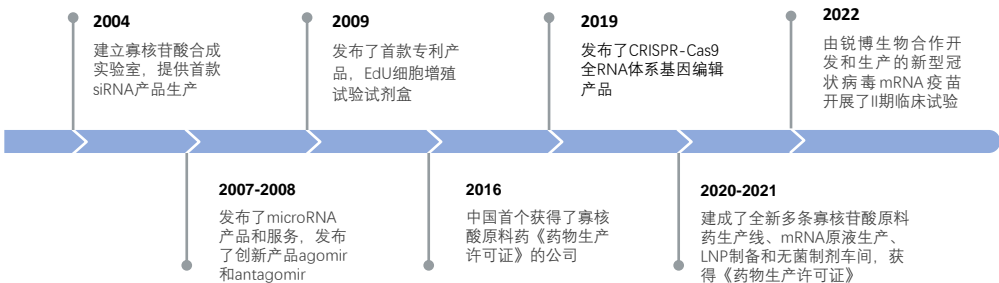
■ 5.2——国内核酸药物公司介绍

RIBOBIO
锐博生物

■ 锐博生物

锐博生物成立于 2004 年，是一家以核酸技术为核心，以核酸药物生产服务和核酸科研产品为主导的集研发、生产、销售和科研服务为一体的高新技术企业。锐博是国内首家获得NMPA药品生产许可证的cGMP寡核苷酸生产企业。公司通过寡核苷酸生产、工艺开发和分析方法研究为企业提供核酸药物产品生产和CMC药学服务。通过毫克级到数千克级别的不同单批产能，能够满足科研、新药筛选、临床研究和上市等不同阶段的客户需求。公司目前拥有寡核苷酸药物生产、分析检测、高通量测序、核酸新药研发等多个平台，能够提供近百种产品和服务。锐博生物不仅拥有各种化学修饰寡核苷酸药物生产能力和大规模生产基地，还可提供从质粒制造、原辅料和酶生产、到mRNA生产和LNP制备及灌装的全产业链生产和开发服务。2021 年 11 月，由锐博生物和阿格纳生物申请的新型冠状病毒mRNA疫苗获得国家药监局批准开展临床试验。

图 64：锐博生物发展历程



技术平台



- 高通量合成平台
- 高通量高内涵筛选平台
- 高通量测序中心
- 细胞生物学实验室
- 分子生物学与生化分析实验室
- 有机合成实验室

解决方案



- 寡核苷酸和 mRNA 工艺开发
- 分析方法与稳定性研究
- 临床寡核苷酸和 mRNA 药物生产
- 上市寡核苷酸药物和 mRNA 生产
- 制剂与无菌灌装或冻干

拥有全球领先的开放式核酸药物和疫苗
CMO/CDMO 服务



规划超 **20,000** 平方米的 GMP 寡核苷酸原料药生产线、酶和质粒制造车间和 mRNA 生产车间。



寡核苷酸成规模达到 **1.8 Mole**



cGMP 级生产设施



纯化系统流速达到 **4,000 L/h**



已为全球客户提供 **100** 项 CMO/CDMO 服务

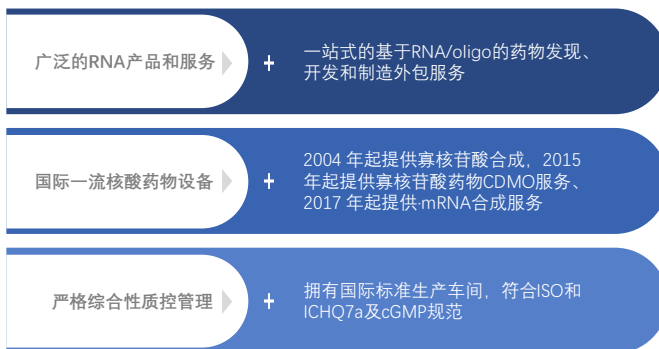


单批次的冻干粉生产量达到 **20 Kg**

来源：公司官网，沙利文分析

■ 5.2——国内核酸药物公司介绍

■ 锐博生物的优势



■ 锐博生物的产品和服务

图 65：锐博生物主要产品/服务

产品/服务名称	主要产品成分/服务内容	主要应用
siRNA and miRNA Libraries	siRNA、miRNA	用于基因功能研究、药物靶点验证和药物发现
miRNA and mRNA qRT-PCR detection	RNA检测	信使RNA (mRNA)和非编码RNA的定量分析和检测
ncRNA Smart Silencer	siRNA、ASO	lncRNA、circRNA的功能和机制研究
Cell-Light EdU Apollo567 In Vitro Kit	细胞实验	细胞活力、增殖和凋亡检测
riboFECT Transfection Kit	细胞转染	siRNA、miRNA和反义寡核苷酸的细胞转染
RiboEDIT CRISPR-CAS9 全RNA体系	基因编辑	基因功能研究、动物模型以及药物发现
转录组和RNA测序服务	RNA测序	各种RNA测序: small RNA、tsRNA、circRNA、lncRNA
Oligonucleotide 合成服务	寡核苷酸	RNA和基因功能研究, 以及药物发现
mRNA合成服务	mRNA	基因功能研究, 以及药物或疫苗开发
CDMO (工艺开发、质量研究、CMC)	小核酸药物和mRNA	ASO、siRNA、mRNA、miRNA、CpG和Aptamer等

来源：公司官网，沙利文分析

■ 5.2——国内核酸药物公司介绍

■ 瑞博生物

瑞博生物成立于2007年，是一家致力于创新小核酸药物研发的企业，是中国小核酸技术和小核酸制药的主要开拓者。瑞博生物围绕小核酸药物特点建立了全技术链整合的小核酸创新技术体系和涵盖小核酸药物从早期发现到产业化整个生命周期的的小核酸药物研发平台，基于公司自主研发的GalNac递送技术的管线品种已推进到临床阶段，公司已有四款产品处于临床研究阶段。依据未被满足的临床需求，围绕肝病、心血管、代谢、眼科和罕见病等多个疾病领域形成在研产品管线。2022年建立欧洲研发中心启动了公司国际化布局。

图 66：瑞博生物 发展历程

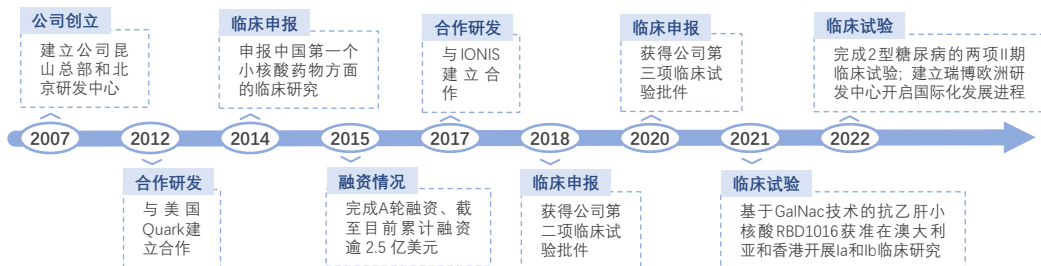


图 67：瑞博生物 技术优势

深耕小核酸药物修饰与递送技术



在小核酸药物修饰提高稳定性和特异性方面积淀深厚，基于独立自主研发的GalNac递送平台的重大品种已经进入临床阶段、并展示突出的技术优势和平台优势，同时公司在小核酸的肝外递送技术取得良好进展。

打造小核酸药物CMC研发和生产平台技术



拥有完善的小核酸药物CMC研发和中试生产平台，2022年将完成100公斤级首条原料药生产线建设；在国际率先研发和突破小核酸液相合成技术。

形成全技术链整合优势



瑞博生物自主创新技术平台、研发设施和知识产权涵盖小核酸制药整个研发周期，保证了技术与品种研发的无缝衔接。

图 68：瑞博生物 研发技术平台

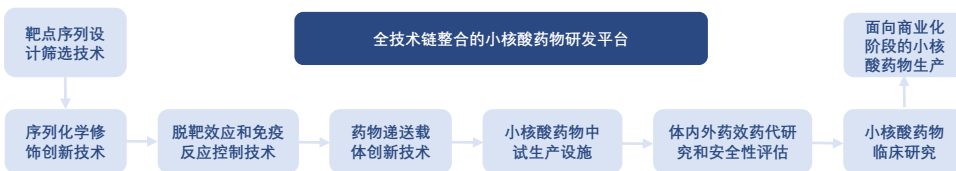


图 69：瑞博生物主要临床管线

疾病领域	药物	适应症	靶点	技术平台	临床前	IND	一期	二期	三期
心血管和代谢性 疾病	SR043	高血脂症	PCSK9	GalNAc-siRNA	██████████				
	SR044	高血脂症	APOC3	GalNAc-siRNA	██████████				
	SR059	终末期肾病	FXI	GalNAc-siRNA	██████████				
	SR060	血友病A	vWF	Aptamer	██████████				
	SR062	2型糖尿病	GCGR	ASO	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
肝病	SR016	乙肝	HBV-X	GalNAc-siRNA	██████████	██████████	██████████		
眼科病	SR061	NAION	Caspase 2	siRNA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	SR081	青光眼			██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	SR078	AMD等	VEGF-Ang2	Aptamer	██████████				
罕见病及 其他	SR063	前列腺癌	AR	ASO	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

注：NAION（急性非动脉炎性前部缺血性视神经病变）

图 70：瑞博生物关键产品

SR016	<p>药物类型：GalNAc-siRNA</p> <p>作用机制：通过同时沉默HBV的四个主要mRNA，长效高效降低患者的乙肝表面抗原水平，诱导表面抗体产生，伴有HBV DNA和HBeAg的降低，有望单药治疗或联合治疗达到乙肝的功能性治愈。</p> <p>临床试验情况：已完成在健康受试者临床Ia期研究；在乙肝患者的Ib期临床研究正在进行中</p>
SR061	<p>药物类型：siRNA</p> <p>作用机制：通过RNAi抑制靶基因Caspase 2的表达，阻止视网膜神经节细胞（RGC）凋亡和继发的神经轴突退化，从而防止视力和视野进一步恶化，达到保护视力的治疗效果。</p> <p>临床试验情况：已完成1个临床I期研究和1个II/III期国际多中心临床研究（其中包括34例中国受试者）</p>
SR062	<p>药物类型：ASO</p> <p>作用机制：通过抑制胰高血糖素受体（GCGR）mRNA的表达减少肝糖原转化和肝糖输出，同时增加胰高血糖素样肽-1（GLP-1）水平的双重作用机制达到降低血糖水平，治疗糖尿病的目的。</p> <p>临床试验情况：已完成1个临床I期研究和3个II期研究，在中国展开针对2型糖尿病的两项II期临床试验已于近期完成</p>
SR043	<p>药物类型：GalNAc-siRNA</p> <p>作用机制：通过沉默PCSK9 mRNA，降低PCSK9蛋白水平进而降低血液胆固醇水平。</p> <p>临床试验情况：临床试验申报中。</p>

■ 5.2——国内核酸药物公司介绍



■ 浙江海昶生物

浙江海昶生物医药技术有限公司位于杭州医药港，是由前FDA高级审评专家赵孝斌博士创立的一家以药物递送系统开发和产业化为核心，具有自主创新能力和全球知识产权的国家高新技术企业。公司专注于mRNA疫苗、小核酸药物等核酸创新药及高端复杂注射剂的开发。产品管线覆盖传染病疫苗、肿瘤疫苗、抗肿瘤、抗感染、镇痛和罕见病等领域。公司新成立的核酸创新研究院（NAMIC），专注于mRNA、ASO、siRNA和miRNA等核酸药物的研发和临床转化。

图 72：海昶生物 发展历程

阶段 1（2013-2017）：聚焦505b（2）改良型新药研发和产业化 QTsome™核酸制剂平台研发



阶段 2（2018-至今）：聚焦QTsome™平台，核酸创新药的开发，化药脂质体制剂产业化及商业化

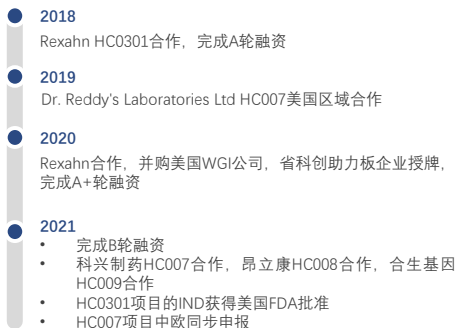


图 72：海昶生物主要产品进展

产品	靶点	适应症	临床前研究	IND申报	一期	二期	三期
HC0201	AKT-1	原发性肝癌					
HC0301	AKT-1	原发性肝癌					
HC2101	Anti-miR-21	非小细胞癌					
HC009	加强针	新冠疫苗					
HC010	变异株	新冠疫苗					
HC011	肿瘤新生抗原	抗肿瘤					

来源：公司官网，沙利文分析

法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。本报告数据和信息均来源于公开信息渠道，沙利文拥有对报告的最最终解释权。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

致谢

Acknowledgement

核酸药物是未来生物制药最具临床潜力的前沿领域之一，经多年发展，重磅产品已出现，在治疗代谢性疾病和预防传染性疾病等方面展现出前所未有的应用价值。新冠疫情使核酸药物获得了大众的广泛关注，并带来了核酸药物的迅速发展，其也逐渐成为生物医药投资的重点以及医药企业研发的热点。我们希望更多人通过此篇报告了解核酸药物面临的机遇和挑战。

本研究报告得到以下伙伴的支持（按简称首字母顺序及笔画数顺序，排名不分先后）：Sirnaomics Ltd.，艾博生物，阿格纳生物，锐博生物，瑞博生物，在此我们由衷地表示感谢！

联系我们

毛化 Fred Mao

弗若斯特沙利文大中华区医疗业务合伙人兼董事总经理



• 电话: +86 5407 5780 x 8608



• 手机: +86 159 2139 6033



• 邮箱: fred.mao@frostchina.com

FROST & SULLIVAN

沙利文



<http://www.frostchina.com>



上海市静安区南京西路1717号会德丰国际广场2504

