

小核酸行业：MNC加大BD， 慢病 + 肝外领域潜力无限

证券分析师：朱国广
执业证书编号：S0600520070004
联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

证券分析师：刘若彤
执业证书编号：S0600525040006
联系邮箱：liurt@dwzq.com.cn

2025年9月24日

- **小核酸药物特性具备独特优势：**小核酸药物以RNA为靶点、通过促进或抑制翻译来调节蛋白质表达，包括ASO（反义寡核苷酸）、siRNA（小干扰RNA）等。小核酸药物主要具备靶标可及性广、靶向性/特异性强、研发效率高、给药间隔长等优势，在精准靶向给药的同时，显著提升慢病患者依从性，打开潜在临床需求。
- **小核酸药物技术突破与研发热潮，迎来绝佳投资机遇：**小核酸药物设计需要考虑3大方面，序列设计、化学修饰和递送方式，近年来针对这三点的技术突破，较好地攻克了小核酸的血管内降解及清除、先天免疫激活、跨膜困难、内涵体逃逸、脱靶效应等难题。多款小核酸药物成功获批上市，展现了针对多靶点良好成药性，具备优异的有效性安全性。其中，Nusinersen 24年销售额16亿美元，是全球首个脊髓性肌萎缩治疗药；Vutrisiran 24年销售额9.7亿美元（yoy+73%），2022年才获批上市；Inclisiran 24年销售额7.5亿美元（yoy+112%），25H1实现收入5.55亿美元（yoy+66%），一路保持高速增长。未来随着针对肝外递送、慢性疾病等领域拓展的技术突破，市场空间想象力还将成倍扩大，迎来小核酸领域绝佳的投资机遇。
- **多款小核酸新药获批，市场进入高速爆发期：**根据灼识咨询预测，RNAi疗法全球市场规模由2018年的1.2千万美元增加至2020年的3.62亿美元，CAGR为449.2%；预计2030年将达到250亿美元。到2030年，RNAi疗法在常见病及肿瘤领域的市场规模将占总市场规模的54%。而中国RNAi疗法的市场规模将由2022年的约4百万美元增至2025年的3亿美元以上，CAGR超300%，预计2030年将达到约30亿美元。
- **MNC纷纷下注小核酸领域，其中我国小核酸研发实力凸显：**全球范围内小核酸药物再起风云，进入BD高潮，诺华、AZ、渤健、礼来、辉瑞、罗氏、GSK、赛诺菲等纷纷下注小核酸领域。与我国药企相关的交易包括，靖因药业与CRISPR近9亿美金的共同开发项目，苏州瑞博与勃林格殷格翰总交易金额超20亿美元，赛诺菲以1.3亿美元预付款引进Arrowhead子公司维亚臻的一个管线的大中华区权益，船望制药与诺华合作金额超52亿美金等。
- **当前小核酸上市品种相对较少，中国企业有望抢占全球蓝海市场：**截至2025年中，全球共获批上市22款，包括13款ASO药物、7款siRNA药物、2款核酸适配体药物。其中遗传罕见病类目是获批最多的适应症类别，16款小核酸药物是针对遗传罕见病，3款针对眼科疾病，1款针对心血管疾病等。我们认为未来，小核酸药物将在更多领域展现其爆发潜力，例如在代谢和心血管等长效慢病用药，罕见病尤其是遗传性疾病的功能性治愈组合，以及肝外递送和神经系统疾病的突破性疗法。我国企业多款创新靶点已进入临床阶段，我们判断将持续向海外输出大额的合作交易。
- **建议关注具有自主技术平台、管线布局新颖、或具备出海预期的标的：**建议关注悦康药业、热景生物-尧景、石药集团、信立泰、圣诺医药、腾盛博药、成都先导、船望制药、瑞博生物等等。海外龙头企业包括Alnylam、Ionis、Arrowhead、Avidity等。
- **风险提示：**创新药疗效不及预期风险、新药研发及审批进展不及预期、竞争格局恶化风险、医保谈判价格不及预期风险、药品销售不及预期、政策的不确定性、全球业务相关风险等。

■ 一、小核酸药物简介及核心技术

■ 二、小核酸药物市场

■ 三、小核酸药物疾病领域

■ 四、海外小核酸前沿企业

■ 五、建议关注标的

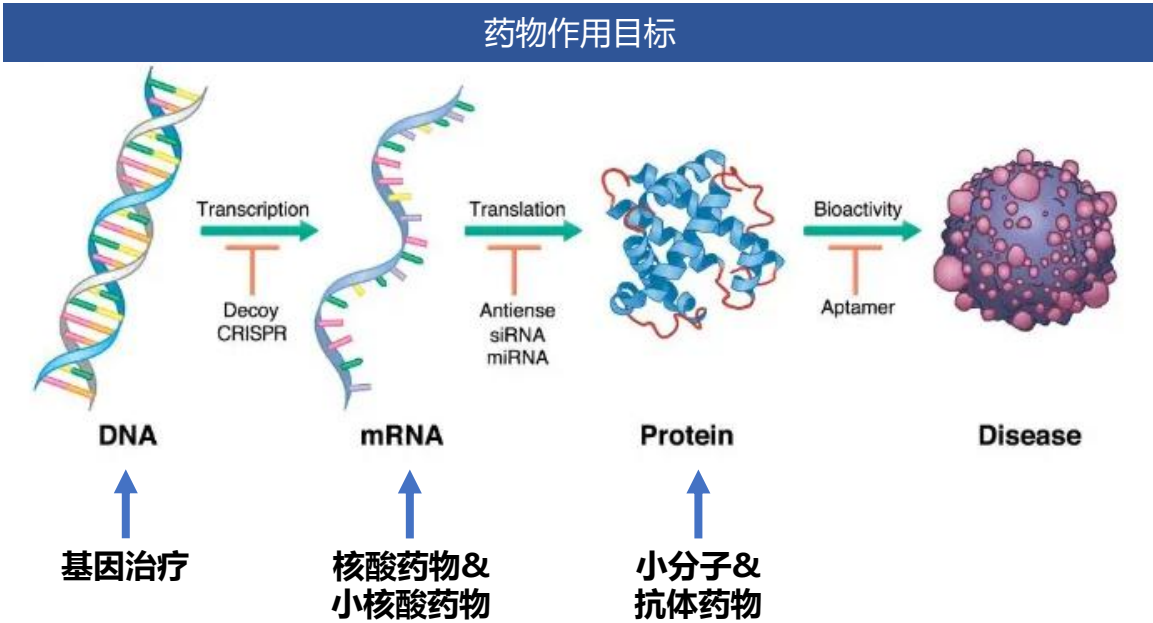
■ 六、风险提示

一、小核酸药物简介及核心技术

- 1.1、小核酸药物靶标丰富、药效持久、研发效率高
- 1.2、小核酸药物设计壁垒
 - 1.2.1、序列设计
 - 1.2.2、化学修饰
 - 1.2.3、递送系统
- 1.3、小核酸工艺开发壁垒
- 1.4、小核酸技术研发难点总结

1.1、小核酸药物靶标丰富、药效持久、研发效率高

- **小核酸药物定义：**小核酸药物是由几十个核苷酸串联而成的短链核酸，按作用机制可分为两类：
- ✓ 以RNA为靶点、通过促进或抑制翻译来调节蛋白质表达，包括ASO（反义寡核苷酸）、siRNA（小干扰 RNA）、miRNA（微小RNA）、saRNA（小激活RNA）等；
 - ✓ 以蛋白质为靶点的Aptamer（适配体），可特异性结合靶蛋白，起到类似抗体的功能。
- **作用机制：**RNA疗法的作用机制与传统的小分子或蛋白类药物非常不同，其作用靶点是RNA，作用方式是通过碱基互补配对与mRNA结合，并调控其表达和剪接，或者模拟内源的mRNA，翻译产生有功能的蛋白。



小核酸与其他类别药物对比				
对比项目	小核苷酸药物	小分子药物	抗体	基因治疗
本质	RNA	小分子化合物	蛋白质	DNA
分子量	中 (13~16kDa)	小 (<900Da)	大 (~150kDa)	小 (<900Da)
药物靶点数量	+++++	++	+	+++
特异性强度	+++++	++	+++	+++
● 细胞外	✓	✓	✓	✓
● 细胞内	✓	✓	×	✓
药物半衰期	最长(几月)	短(几小时或几天)	中等(几天至一周)	长(几周)
免疫原性	小	小	中等~大	小
脱靶效应	++	+++	+	+
成药难度	小	中等	高	小
基因插入风险	无	无	无	有
生产成本	低	低	高	少~中等
新药设计研发周期	数周	数月	数月	数周

1.1、小核酸药物靶标丰富、药效持久、研发效率高

➤ 小核酸药物分类:

1.

ASO (反义寡核苷酸) : 进入细胞后靶向mRNA, 通过阻断RNA的功能来调节基因表达。两种常用的作用模式: A) 核糖核酸酶 H1 (RNase H1) 介导的靶标 mRNA 降解; B) 靶标 mRNA 调节 (通过剪接转换/空间阻断) 。
2.

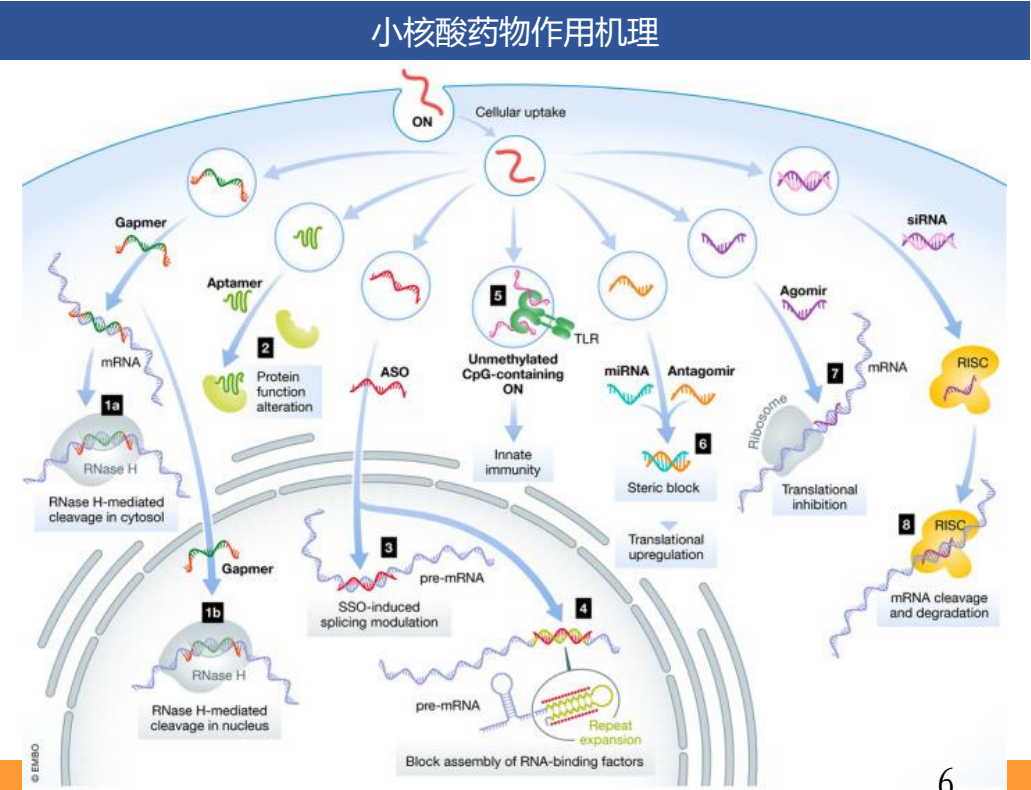
siRNA (小干扰 RNA) : 能够结合细胞内的Argonaute 2蛋白 (AGO2) , 与Dicer和TRBP组装成为RNA诱导沉默复合体 (RISC) , 与靶mRNA结合并切割断裂, 降解后导致靶基因下调。
3.

miRNA (微小RNA): 与siRNA相似, 初级pri-miRNA与Dicer和AGO形成miRISC复合体, 结合mRNA降解, 形成空间位阻抑制翻译。
4.

saRNA (小激活RNA) : 招募RNA诱导的转录激活复合体 (RITA complex, 包括AGO2、CTR9、RHA和RNAP II) 刺激靶基因转录的启动和延伸。
5.

RNA适配体 (Aptamer) : 有三维结构, 能够直接和蛋白质, 小分子等结合产生作用。

小核酸药物类别				
类别	ASO	siRNA	miRNA	Aptamer
长度组成	18~30个核苷酸, 单链	19~23个碱基对, 双链	约22个核苷酸, 双链 (前体为单链)	20~100个核苷酸, 单链
作用机制	RNase H介导的靶mRNA降解; 形成空间位阻, 阻碍蛋白翻译等	切割mRNA	抑制/裂解mRNA	抑制目标蛋白质的生物活性
优势	- 高特异性 - 合成方便 - 功能多样 - 递送容易	- 高特异性 - 高活性 - 低免疫原性 - 合成方便	与人体miRNA功能类似, 将其导入病理细胞, 可恢复其正常生理功能	- 高特异性 - 高亲和力 - 低免疫原性 - 低生产成本
局限性	- 脱靶效应 - 药效一般比抗体弱	脱靶效应	由于低互补性, miRNA常常与靶基因不完全配对, 可同时调控多个靶基因的表达	相比抗体药物, 疗效不占优势
首次获批	1998	2018	未上市	2004
商业化	获批药物数量最多, 13款获批上市, 是核酸药物的重要领域	7款siRNA药物上市, 是核酸药物的研究热点	尚未有药物获批, 但有多项进入临床试验	仅有2款获批, 商业化不成功

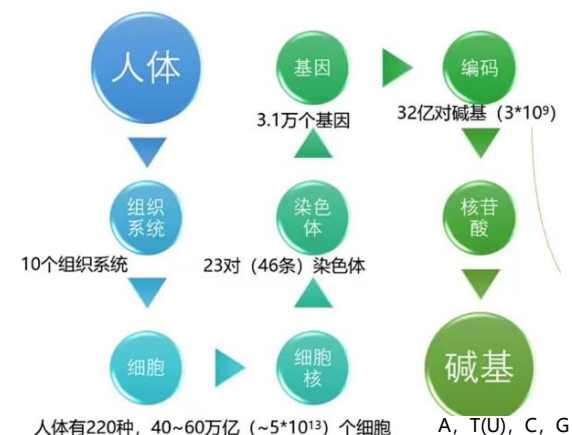


1.1、小核酸药物靶标丰富、药效持久、研发效率高

➤ **小核酸药物优势：**提供了更广泛的候选靶点，并且具有更短的开发周期、更好的靶向性和特异性、更持久的药效、更广泛的治疗领域应用等，有望成为继小分子、抗体药物后的第三大药物类型。

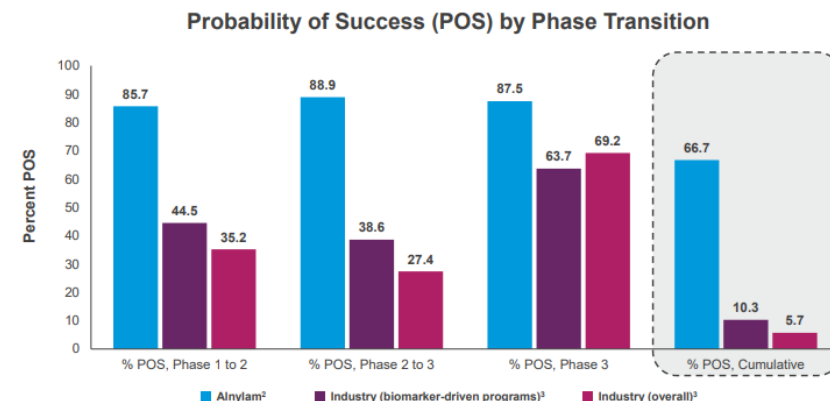
- 1. 靶标可及性广。**在人类基因组编码蛋白质中，只有约1.5%（对应约2万个蛋白质）能成药，其中只有约10%-15%与疾病相关（占比0.2%，对应约2000-3000个蛋白质）。当前，已获批药物仅能对不到700种人类基因组编码蛋白质产生治疗作用（占比0.05%）。理论上，RNA拥有靶向人类基因组中所有致病基因的潜力，其潜在靶点涵盖与未成药或难成药蛋白质相关的mRNA（占比0.15%）以及非编码RNA（占比70%）。
- 2. 靶向性/特异性强。**小核酸药物可高精度、特异性靶向致病基因的mRNA，从上游调控其表达并在单碱基水平实现序列特异性，最大限度减少非疾病相关基因或细胞过程的脱靶效应。而更强的靶向性和特异性恰恰是小核酸药物在疗效和安全性方面的核心优势，因此有望开发出选择性更高、疗效更佳、副作用更小的疗法。
- 3. 研发效率高。**由于需要与复杂的蛋白质结构相匹配，而蛋白质在体内可能发生构象变化，故小分子药物早期开发和筛选复杂，其先导化合物发现具备高度偶然性，且分子优化需要大量筛选工作。抗体药物筛选因为涉及动物免疫和人源化等步骤，制备周期较长、批次间差异大。
- 4. 给药间隔长。**小核酸药物一旦进入细胞内并结合靶mRNA，能够触发RNA降解或翻译阻断，在靶基因被沉默后，生物体需要时间合成新的mRNA或蛋白质恢复功能，这种细胞基因表达的自然周期使得小核酸药物的作用时间相对更长，其药效通常可以持续数月甚至1年，而长效疗法能显著提升慢病患者依从性，打开潜在临床需求。

小核酸药物靶标可及性广



小核酸药物研发效率高

High-Yield Productivity of Alnylam RNAi Therapeutics Platform
Comparison of Historical Industry Metrics to Alnylam Portfolio¹



1.2.1、小核酸药物设计壁垒 – 序列设计

小核酸药物开发难点与解决方案

核心：提高效率，降低剂量，减少毒性

小核酸药研发主要涉及：适应症选择、靶点筛选和序列设计、化学修饰、药物递送和扩大生产五个步骤。

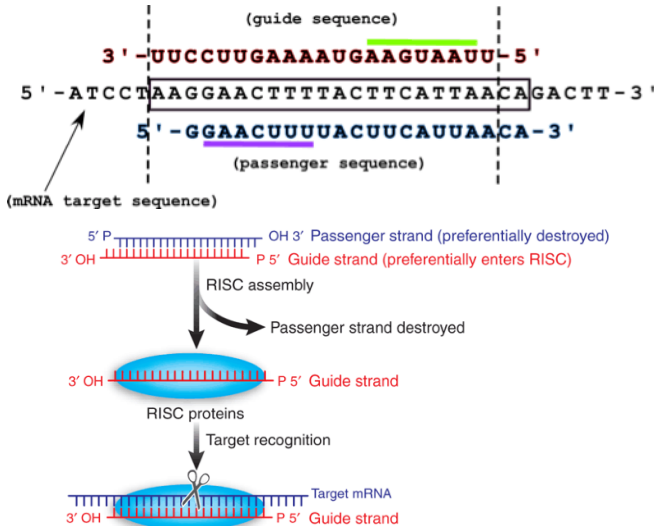


小核酸修饰类别

修饰递送	分类	说明	常见	优点	缺点
化学修饰	骨架	用其他类型集团取代磷酸基团的非桥接氧原子	PS P MO, PNA	提高抗酶碱能力，与血浆蛋白的结合能力，从而延长体内循环时间 提高核酸靶亲和力，抗核酸酶能力和药代动力学特性	诱发炎症反应和肝毒性 与血浆蛋白结合力弱，容易被肾脏清除
	核糖	改变 2'位或其他核糖位点基团	2'-F; 2'-MOE; 2'-Ome	大大提高核糖核酸酶耐受性，延长核酸半衰期，同时避免PS修饰引发炎症反应，具备更高的安全性和活性。	/
	碱基	取代基修饰或改成碱基替换	m5C; 5-FU ; m7G 等	大大提高核酸的稳定性和亲和力，降低免疫质性	/
递送系统	载体	脂质体、聚合物、病毒等	LNPs	克服稳定性差、靶向性弱等体内运输障碍	容易引发过敏等不良反应
	寡核苷酸-配体偶联	与各种功能性分子偶联	GalNAc	解决器官特异性和主动靶向难题	无法解决肝外靶向

小核酸药物序列选择

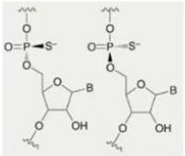
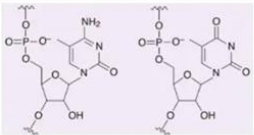
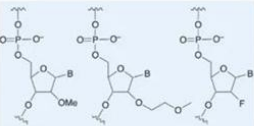
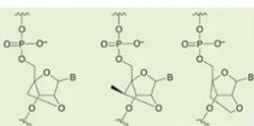
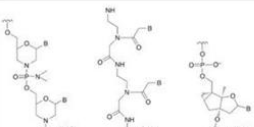
- **序列设计：**根据目标基因找到对应的mRNA和蛋白序列，与靶mRNA进行有效且特异性的互补配对。
- ✓ 注意：序列长度、GC含量、连续T/A、避免连续碱基和反向重复序列、双链的内在稳定性、正义链的碱基偏爱性等。



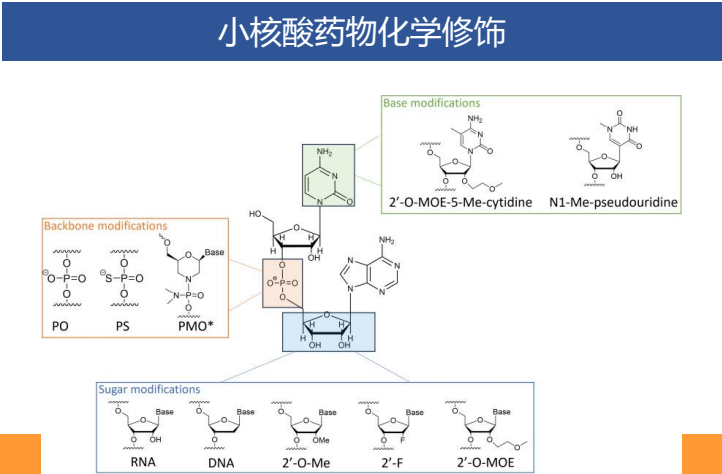
考量因素	设计参考
合适的序列长度	主流的合成序列长度区间在 15~25bp
核苷酸单体的含量	对于 CG 核苷酸，在进行序列设计的时候要保证核苷酸单体的含量适中，一般占总序列长度的 35~55%之间
碱基单体的序列	对于碱基单体 A 或 T，在进行序列设计的时候，一般遵循的原则是避免出现超过 4 个连续的 A 或 T

1.2.2、小核酸药物设计壁垒 – 化学修饰

- **化学修饰：**针对小核酸容易被吸收代谢，酶解，造成免疫应答，且难以通过细胞膜结构等，可以通过化学修饰提高小核酸药物的亲和力、稳定性、代谢性质等。常见的主要是骨架修饰的硫代磷酸酯（PS），2'位置的核糖环修饰，甲基，甲氧基乙基和-氟等。
- ASO作为单链核酸分子，分子量小，可以通过自递送细胞内吞进入细胞并直接与mRNA结合，经过结构修饰后在人体内不易被核酸内切酶等物质降解失效。因此主要依靠化学修饰而非递送系统，在多种器官中成药性较好。

小核酸药物化学修饰		
修饰位点	结构	备注
主链骨架		具有更强的亲脂性，提高细胞吸收，对核酸酶具有更强的抵抗性
碱基的修饰		具有更强的亲脂性，提高细胞吸收
2'-OH 核糖		具有更强的亲脂性，提高细胞吸收
核糖的修饰		具有更强的亲脂性，提高细胞吸收
替代化学物		对核酸酶具有更强的抵抗性,特异性极强

- ✓ **骨架修饰：**比如硫代磷酸酯（P-S替代 P-O），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。
- ✓ **核糖修饰：**比如对核苷酸戊糖2' -羟基（2' -OH）的修饰，引入甲基、氟、卤素、胺等取代基，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。
- ✓ **碱基修饰：**比如在尿嘧啶的5位点引入溴（Br）或碘（I），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。
- ✓ **末端修饰：**用于调整药代动力学特性，比如引入叶酸、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；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；附加荧光分子，可以研究其在体内的生物分布和摄取。



1.2.3、小核酸药物设计壁垒 – 递送系统

➤ **药物递送：**目前突破性技术主要为LNP（应用于mRNA）和GalNAc（肝靶向），其余肝外递送技术仍在开发中。

✓ **主要技术难点：**（1）RNA暴露在血液中容易被血浆和组织中的核酸酶降解，（2）带负电的RNA难以透过细胞膜进入胞内发挥作用，（3）非肝靶向技术有待突破。

➤ siRNA主要为双链，带有负电荷，主要依赖递送系统进入细胞。

LNP递送

- ✓ 封装效果、体内外表达效果好，体内安全性高
- ✓ 现多应用于 mRNA 疫苗领域

LNP



• 代表企业：

moderna

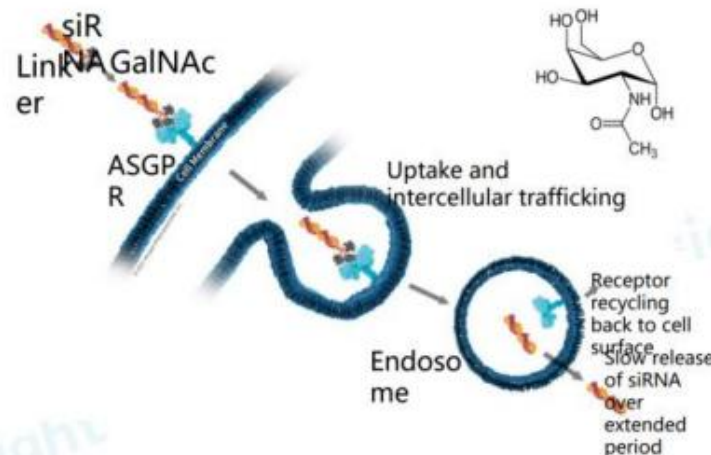
BIONTECH

• 国内企业：



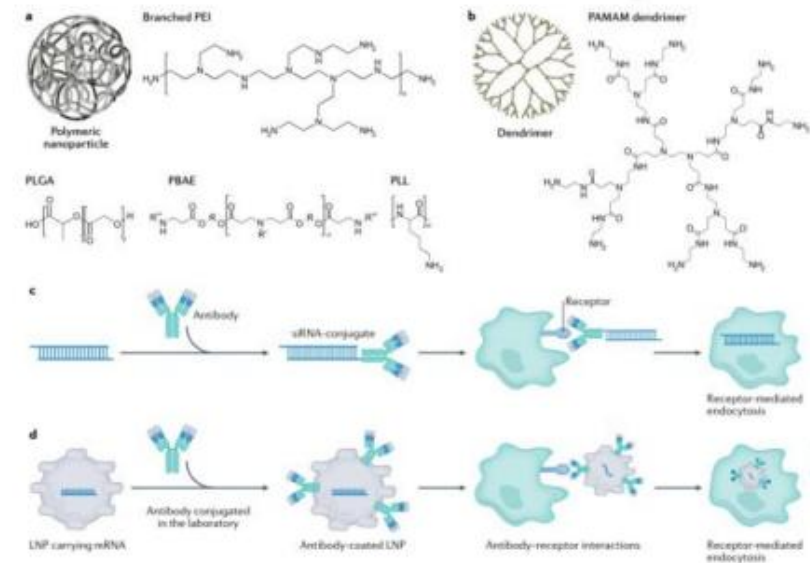
GalNAc递送

- ✓ 优势：偶联分子量小，皮下注射即可达到较好的体内分布；作用时间长；肝脏靶向性高效
- ✓ 局限性：仅能用于靶向肝脏细胞



其他递送

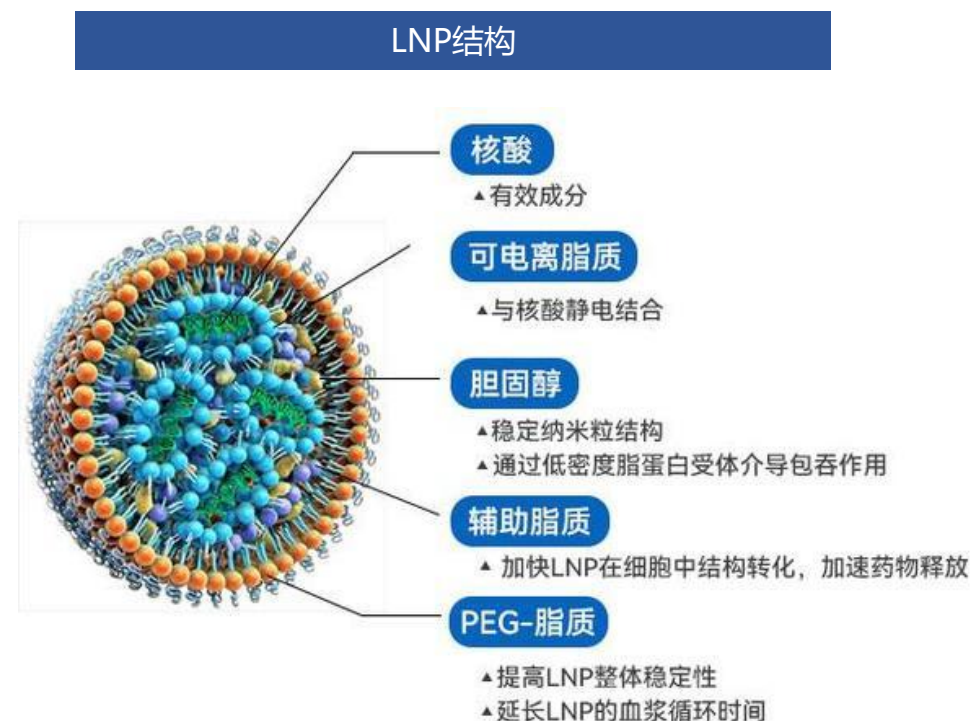
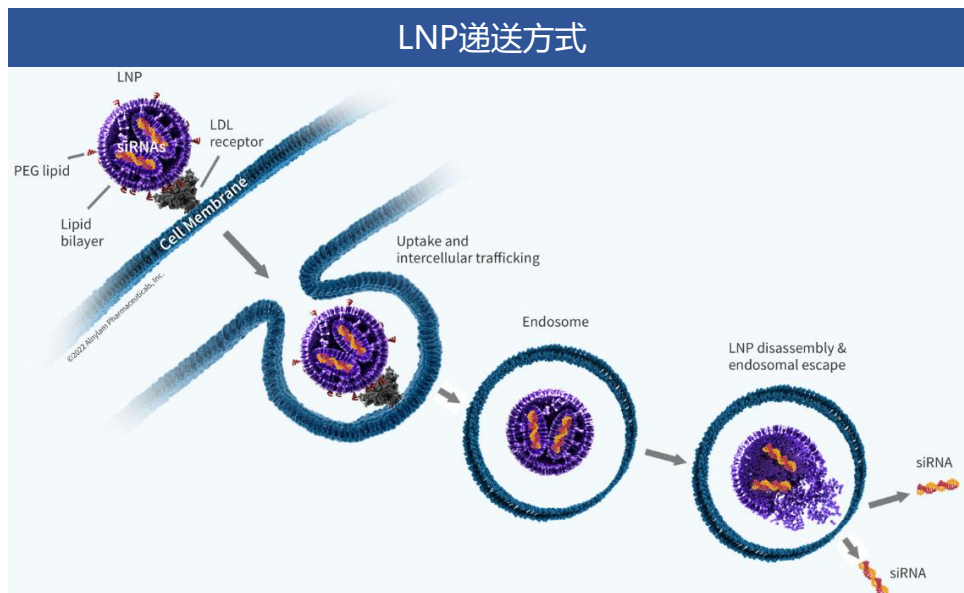
- ✓ 病毒载体：多用于 RNA 编辑、miRNA、shRNA
- ✓ 非病毒载体：多肽纳米粒 PNP、聚合物胶束
- ✓ 抗体偶联核酸：可实现主动靶向性



1.2.3、小核酸药物设计壁垒 – 递送系统 – LNP

➤ LNP（脂质纳米颗粒）递送

- ✓ **机理：**结构为磷脂双层组成的囊泡，将核酸药物装载到LNP中，可保护被包裹的核酸药物免受核酸酶降解和清除，并促进其跨细胞膜运输到目标靶位。
- ✓ **优势：**（1）组成成分可控、制备工艺相对简单易放大（微流控混合工艺已用于工业化生产）。（2）尺寸在几十纳米，可高效淋巴和细胞摄取。（3）兼容不同类型的核酸（siRNA、mRNA、miRNA等）。
- ✓ **局限性：**内体逃逸效率较低，倾向于在肝脏富集(ApoE-LDLR通路)，PEG修饰加速血液清除（ABC）效应及潜在免疫反应等。
- ✓ **应用：**最初的四脂类药物递送系统LNP的专利所有权属于加拿大的Arbutus BioPharma，专利主要针对阳离子脂质体结构和四脂组分比例的保护。



1.2.3、小核酸药物设计壁垒 – 递送系统 – GalNAc

➤ GalNAc (N-乙酰半乳糖胺) 递送系统

- ✓ **机理：**它与肝细胞表达的去唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）特异性结合，实现细胞快速胞吞。GalNAc是直接共价结合偶联在小核酸末端的生物缀合物递送，酸敏感的linker可使核酸偶联物在通过内吞体进入细胞后脱离。
- ✓ **优势：**
 - (1)高效的肝细胞靶向性：**在治疗肝脏相关疾病时，使将治疗药物准确地递送至肝细胞发挥作用，减少药物在其他非靶器官的分布，从而降低药物对正常组织可能产生的副作用。
 - (2)化学修饰灵活性：**GalNAc分子本身具有多个可以进行化学修饰的位点。可以通过化学键连接不同类型的药物分子。这种灵活性使得它能够适配多种治疗药物的递送需求。
 - (3)良好的体内稳定性：**当药物与 GalNAc形成递送复合物后，它能够保护药物分子免受血液中各种酶和蛋白质的降解，有助于药物在到达目标细胞之前能够维持其完整的化学结构和生物活性，确保后期药物有效地发挥其治疗作用。
 - (4)相对较低的免疫原性：**GalNAc是一种生物体内天然存在的糖类分子，与人体自身的成分具有一定的相似性。人体免疫系统对其识别为外来异物的概率相对较低，不容易引发强烈的免疫反应。
- ✓ **局限性：**对mRNA之类较大核酸无能为力，也只能靶向肝。
- ✓ **应用：**Alnylam对GalNAc专利覆盖较为全面，包括双链核酸结构、限定位点修饰、GalNAc靶头、连接臂、GalNAc-寡核苷酸偶联物等。基于GalNAc 的技术平台还有Dicerna的GalXC、Arrowhead的TRiM、Ionis的LICA等。

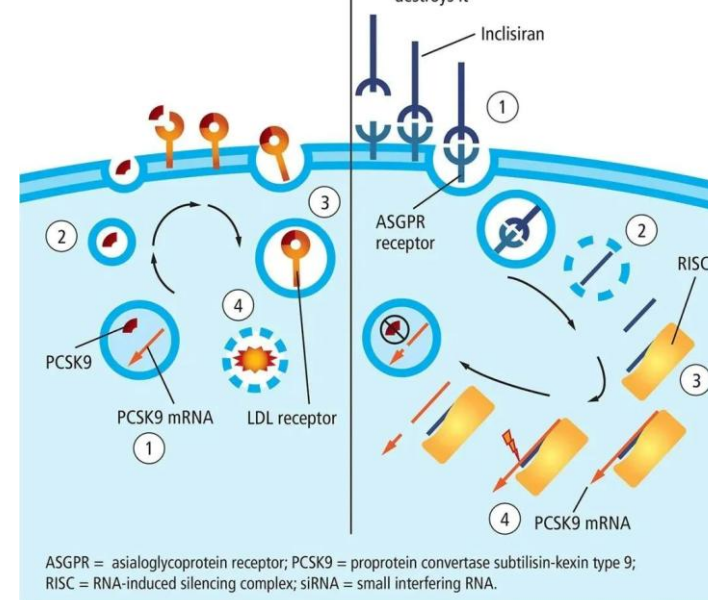
GalNAc递送机制

Action of PCSK9 protein

1. PCSK9 is produced using mRNA
2. PCSK9 is secreted
3. PCSK9 binds to LDL receptor
4. LDL receptor is degraded

Action of inclisiran

1. Inclisiran binds to ASGPR receptor and is endocytosed
2. Endosome is degraded releasing siRNA
3. siRNA loaded into RISC complex
4. Complex binds to PCSK9 mRNA and destroys it



1.2.3、小核酸药物设计壁垒 – 递送系统 – 肝外递送比如AOC

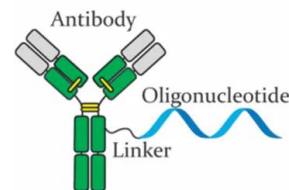
➤ 其他递送系统:

✓ AOC (抗体偶联寡核苷酸)

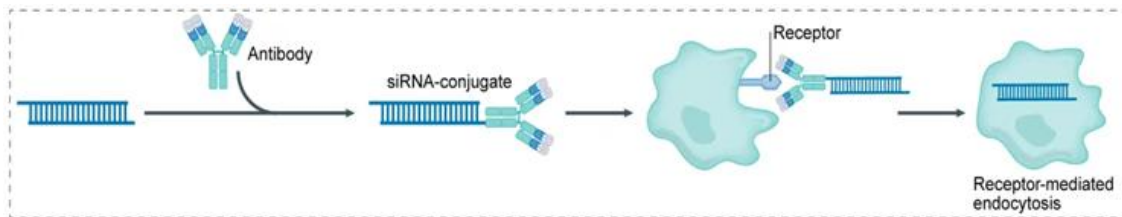
✓ **优势:** (1) 肝外靶向。(2) AOC药物偶联可选方式较多: 离子相互作用、基于亲和素/链霉亲和素、基于蛋白A/蛋白G偶联、核酸双链杂交结合等偶联技术等。

✓ **应用:** 主要有Avidity Biosciences、Dyne Therapeutics、Tallac Therapeutics、Denali Therapeutics等。

✓ 相较ADC制备差异: (1) 核酸分子量可大于10kDa, 而小分子通常小于2kDa, 分析和纯化方法或许不适用。(2) 核酸磷酸骨架带负电荷, 是水溶性, 传统ADC通常是中性的或具有少于两个电荷/药物连接剂。(3) 如何测定药物抗体比率OAR, DAR值依赖于药物连接剂的疏水性。



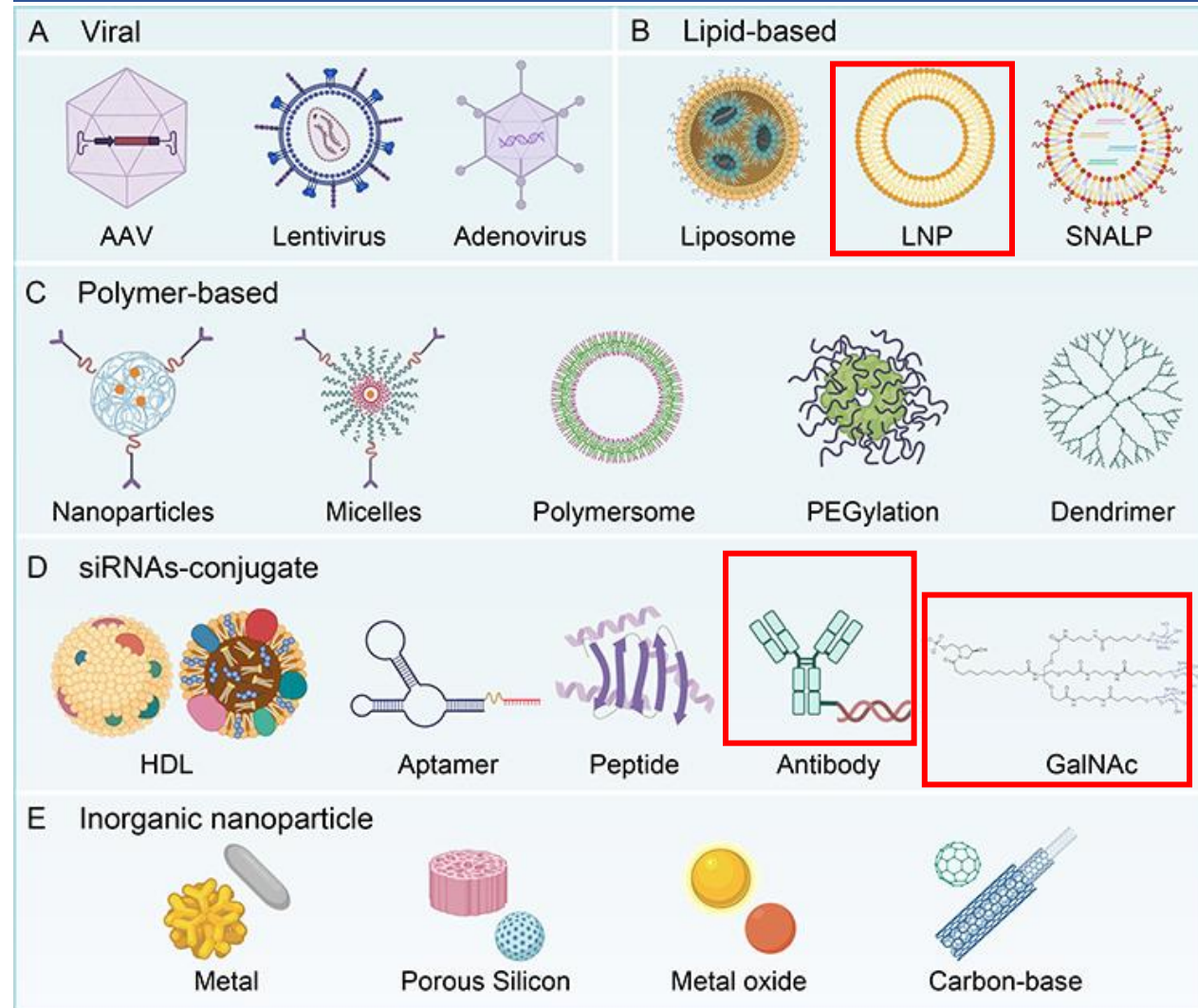
AOC递送结构



✓ 病毒转染、外泌体、鱼精蛋白、高分子聚合物、聚合物基质、金属纳米颗粒、细胞穿透肽(CPPs)等。

➤ 局部递送: 眼睛、肺部、脑脊液 (CSF) 注射至CNS、皮肤皮下注射等。

其他递送系统形式



1.3、小核酸工艺开发壁垒

- **小核酸合成：**目前主要采用成熟的固相合成技术，（1）自动化程度高。（2）反应流程简便高效且产物质量有保障，可达约50%的产率和90%的纯度。（3）该过程较为灵活，能够进行核酸衍生物规模产生，比如经修饰的单链和双链寡核苷酸、适体和偶联物。（4）规模可以很轻松地从克级扩大到数公斤级，以进行临床和商业化应用。
- ✓ **壁垒：**工艺开发、放大和质量控制存在高壁垒，难度高于一般小分子API。前期投入包括小核酸原料药固相合成设备，洁净环境，GMP要求等。
- ✓ **局限性：**固相载体树脂成本高昂，化学试剂昂贵（起始原料）消耗量较大（有机溶剂），以及放大生产难度较高。
- ✓ **未来发展：**随着液相合成新技术的发展（单批次产量可达数十公斤），液相合成有望成为未来大规模生产的主流选择。

小核酸药物生产流程

固相合成

裂解和脱保护

纯化

超滤&换液

制剂

核酸合成仪
(Cytiva独家垄断)

氨解系统

超滤系统

冻干机

脱保护

盖帽

偶联

氧化

DMT = 4,4'-dimethoxytrityl, BASE(pg) = nucleobase with appropriate protecting group
R = H (for 2'-deoxy nucleotides) or other modifications

一般合成获得的粗产物纯度约60-80%，取决于类型和长度。

阴离子交换层析

蛋白层析系统

反相层析

制备液相系统

HPMQ-15
(粒径: 15μm)

HPMQ-30
(粒径: 30μm)

PST-10
(粒径: 10μm)

PST-15
(粒径: 15μm)

小核酸药物合成方法

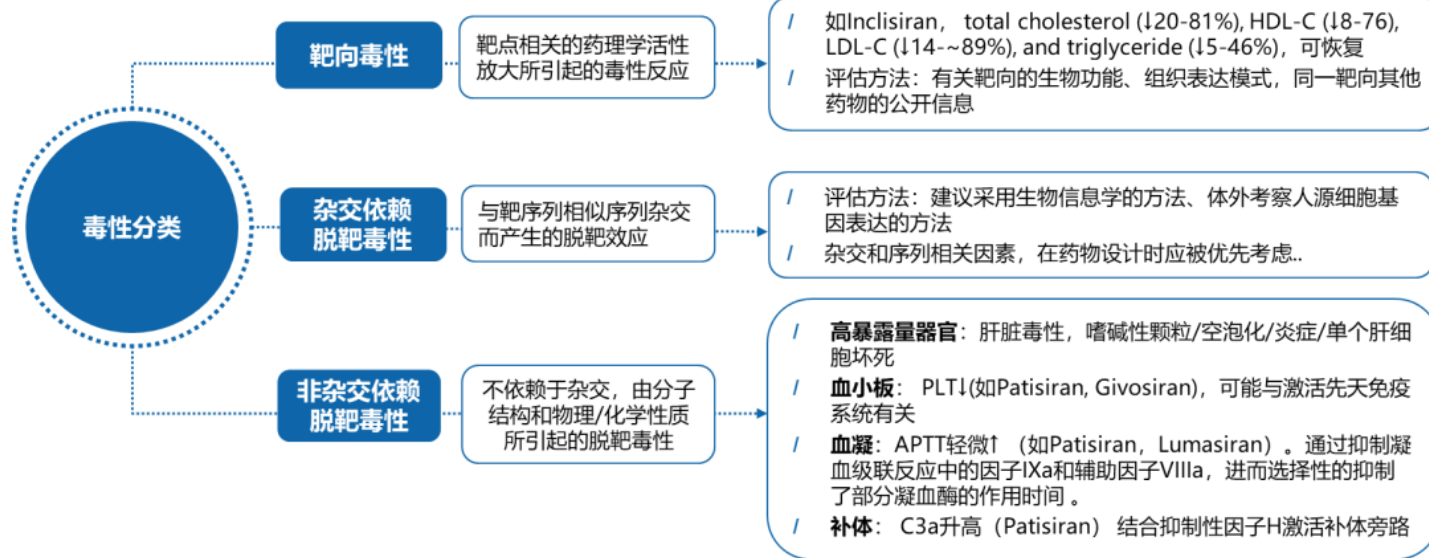
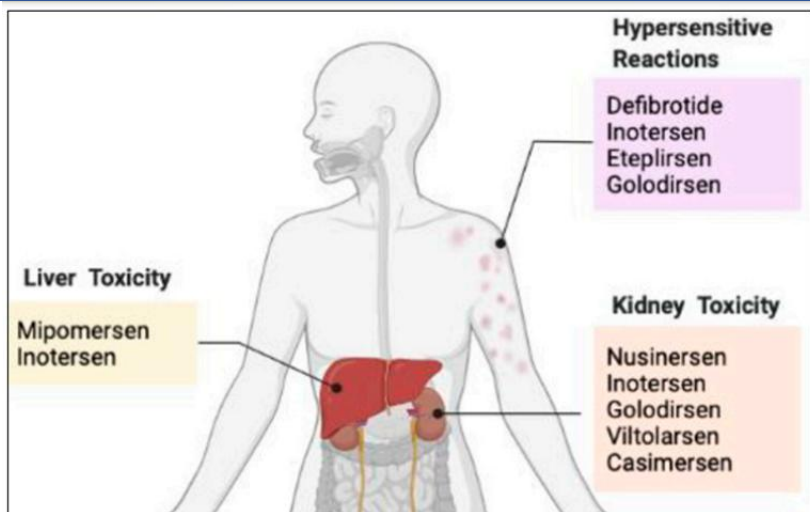
方法	固相合成法 (亚磷酸酰胺)	液相合成法 (磷酸三酯)	酶促合成法
原理	固相载体逐步偶联单体	液相中化学偶联	酶催化模板依赖合成
链长限制	50-100 nt (适合长链)	<15 nt (短链)	无严格限制 (长链更优)
修饰能力	高 (可引入多种化学修饰)	中	低 (依赖酶兼容性)
自动化程度	高 (全自动仪器)	低	中 (需模板设计)
成本	高 (试剂/载体)	低	中 (酶成本)
纯度要求	需严格纯化 (HPLC)	需多次纯化	需去除模板/酶
适用场景	实验室及工业化生产 (如 siRNA)	短链或特殊修饰	天然RNA/DNA长链合成

1.4、小核酸技术研发难点总结

➤ 小核酸的创新与科研转化依旧存在技术难点

- ✓ **稳定性问题**：如何进一步优化修饰策略，提高药物的稳定性和成药性，仍是当前研发的重点和难点。
- ✓ **内体逃逸瓶颈**：内体的脂质双层可以捕获并保留大约99%的RNA分子，导致药物无法到达目标RNA，从而降低治疗效果并增加毒性。
- ✓ **器官组织特异性**：目前主流的GalNAc递送系统只能实现肝脏精准靶向递，肝外递送策略仍在探索。
- ✓ **工艺开发壁垒**：扩大规模生产中，原材料和设备的质量、速度和成本等，生产技术的纯度、通量、自动化程度、速度、GMP生产等要求。
- ✓ **不良反应和毒性问题**：存在肝损伤、过敏等不良反应，与药物组织靶向性差、非靶标结合及递送成分毒性有关。

小核酸药物可产生毒性



二、小核酸药物市场

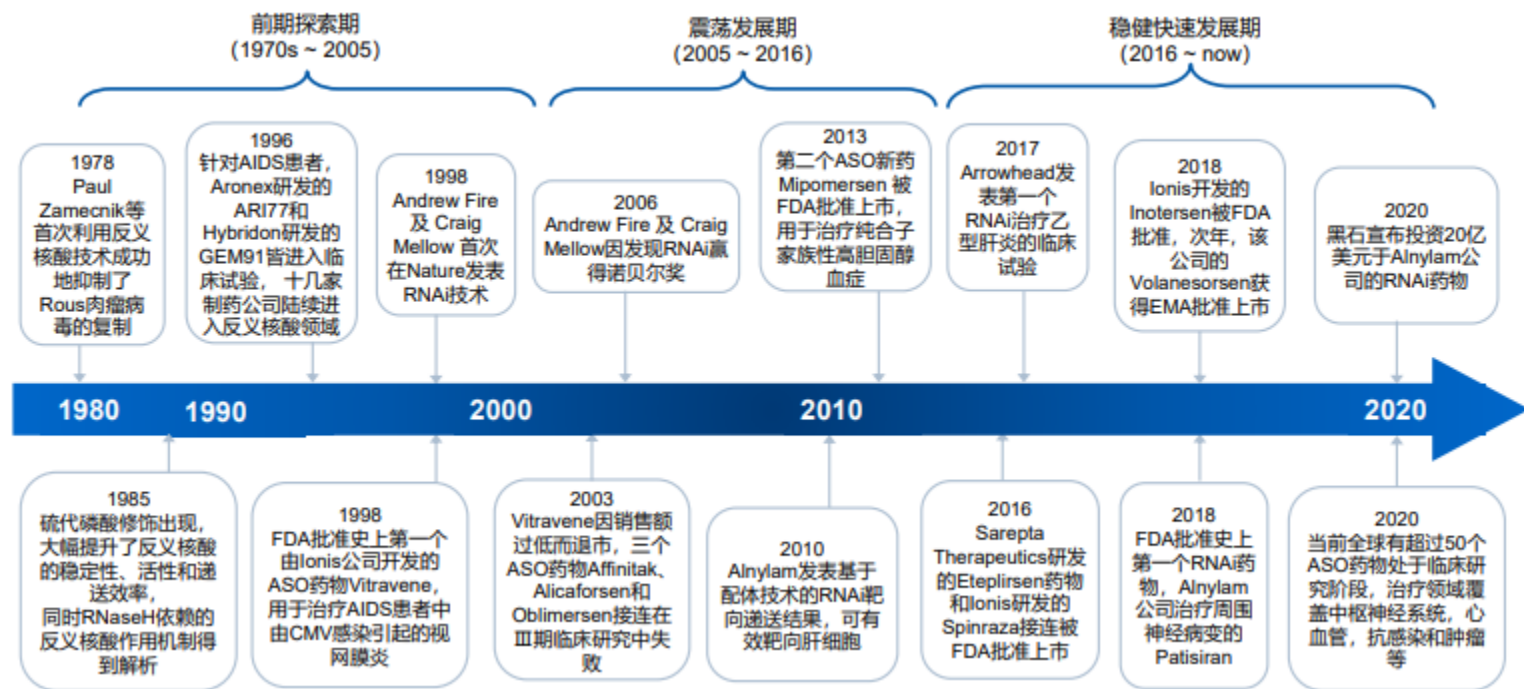
- 2.1、小核酸药物发展历程
- 2.2、小核酸药物市场规模
- 2.3、小核酸全球已上市产品
- 2.4、小核酸在研产品
- 2.5、小核酸BD

2.1、小核酸药物发展历程

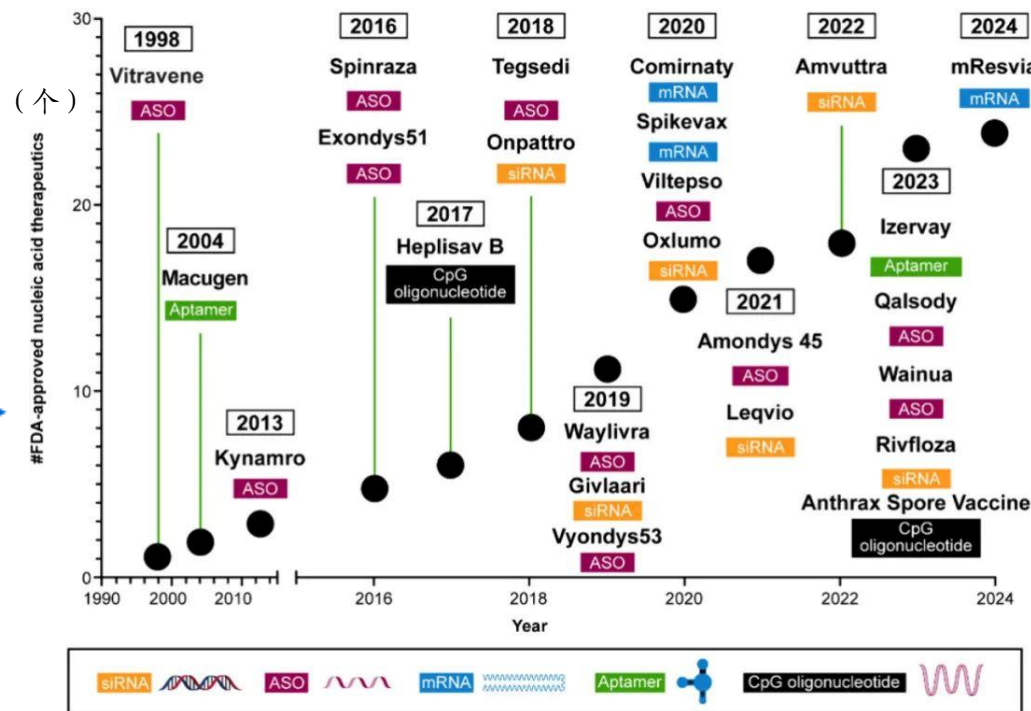
小核酸药物发展历程

- ✓ (1) **技术探索期**：90年代，以硫代磷酸为主的化学修饰；然而脱靶性较多，包括补体激活和序列特异性免疫激活；00年代Gapmer技术引入2'-O-烷基（以及其它修饰）结构，增加核酸酶降解的稳定性。(2) **震荡发展期**：06年RNAi疗法获得诺贝尔奖；然而药物特性掌握不全以及商业化问题导致小核酸领域进入了震荡发展的阶段。(3) **技术突破期**：16年以来多款核酸药物获批上市，18年首个siRNA获批，GalNAc递送技术促进各类靶点和疾病的研发，小核酸领域迈入新的快速发展阶段。(4) **快速发展期**：应用拓展，从罕见病向慢性病延伸，开发各类肝外递送技术。

小核酸药物发展历程



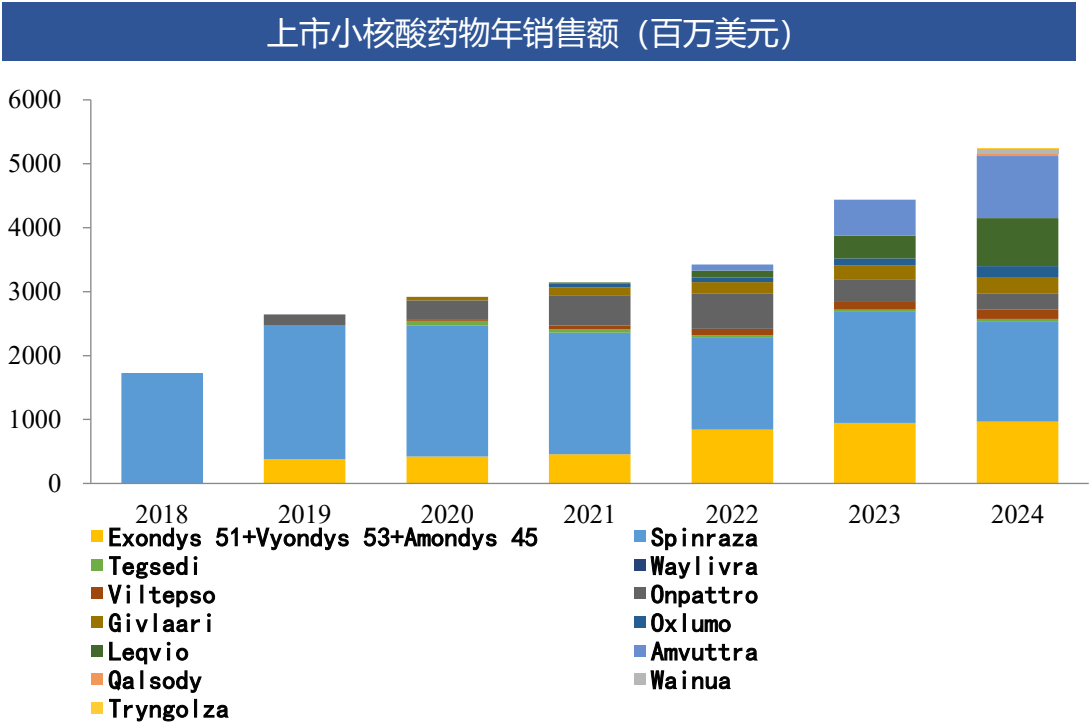
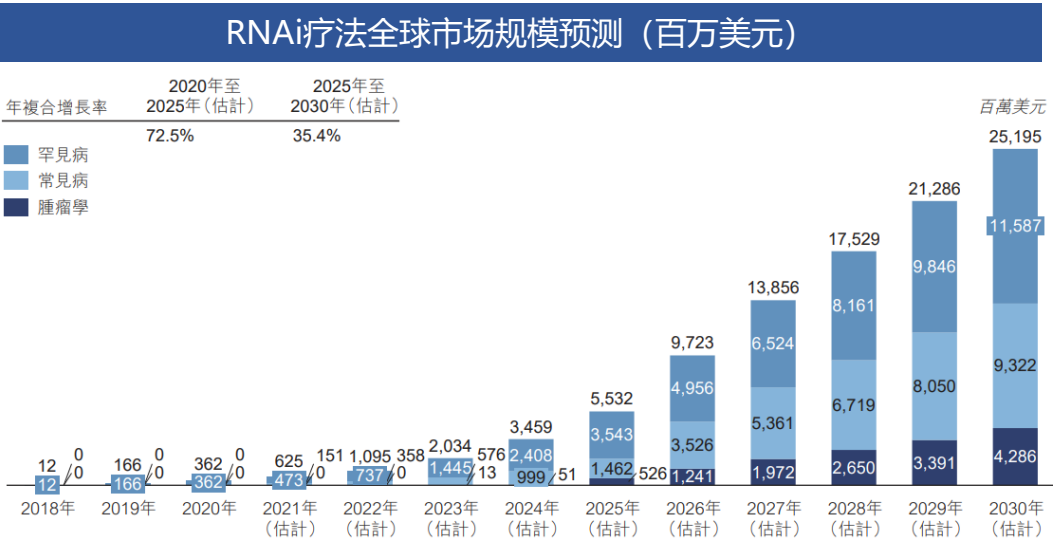
小核酸药物上市时间梳理



2.2、小核酸药物市场规模

小核酸药物市场规模

- ✓ 根据弗若斯特沙利文，RNAi 疗法全球市场规模由 2018 年的1.2千万美元增加至 2020 年的 3.62 亿美元，CAGR为 449.2%；预计 2030 年将达到 250 亿美元。到 2030 年，RNAi 疗法在常见病及肿瘤领域的市场规模将占总市场规模的 54%。
- ✓ 根据弗若斯特沙利文，中国RNAi疗法的市场规模将由2022年的约4百万美元增至2025年的3亿美元以上，CAGR超300%，预计2030年将达到约30亿美元。
“十三五”规划等多项国家政策促进开发生物治疗性疫苗、RNA 干扰药物等，以及《国务院关于促进医药产业健康发展的指导意见》推动广开靶点、精准及新型治疗药物。
- ✓ 2024年，全球小核酸药物市场规模达到52.47亿美元，同比增长18%。



2.3、小核酸全球已上市产品

➤ **全球已上市的小核酸药物：**截至2025年中，全球共获批上市22款，13款ASO药物、7款siRNA药物、2款核酸适配体药物。其中遗传罕见病类目是获批最多的适应症类别，16款小核酸药物是针对遗传罕见病，3款针对眼科疾病，1款针对心血管疾病，1款针对血液肿瘤并发症。



药物名	商品名	公司	药物类型	靶点	靶器官	适应症	上市时间	化学修饰	24年销售额 (百万美元)
Fomivirsen	Vitravene	IONIS NOVARTIS	ASO	CMV UL123	眼睛	巨细胞病毒(CMV)性视网膜炎	美国 1998.08 (已退市)	21mer PS DNA (first-generation gapmer ASO)	
Mipomersen	Kynamro	genzyme IONIS hastle therapeutics	ASO	APOB	肝脏	家族性高胆固醇血症 (HoFH)	美国 2013.01 (已退市) 肝毒性被EMA据批	20mer PS + 2'-MOE (gapmer ASO)	
Eteplirsen	Exondys 51	SAREPTA THERAPEUTICS	ASO	DMD exon 51	骨骼肌	杜氏肌营养不良 (DMD)	美国 2016.09	30mer PMO (steric-block ASO)	*总和967
Nusinersen	Spinraza	IONIS Biogen	ASO	SMN2 exon 7	脊髓	脊髓性肌萎缩症(SMA)	美国 2016.12 中国 2019.02	18mer PS + 全链2'-MOE (steric-block ASO)	1600
Inotersen	Tegsedi	IONIS	ASO	TTR	肝脏	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	欧洲 2018.07 美国 2018.10	20mer PS + 2'-MOE (gapmer ASO)	总和34
Volanesorsen	Waylivra	IONIS	ASO	APOC3	肝脏	家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS)	欧洲 2019.05 有条件 血小板减少FDA据批	20mer PS + 2'-MOE (gapmer ASO)	
Golodirsen	Vyondys 53	SAREPTA THERAPEUTICS	ASO	DMD exon 53	骨骼肌	杜氏肌营养不良症 (DMD)	美国 2019.12	25mer PMO (steric-block ASO)	*总和967
Viltolarsen	Viltepso	NIPPON SHINYAKU	ASO	DMD exon 53	骨骼肌	杜氏肌营养不良症 (DMD)	日本 2020.03 美国 2020.08	21mer PMO (steric-block ASO)	145
Casimersen	Amondys 45	SAREPTA THERAPEUTICS	ASO	DMD exon 53	骨骼肌	杜氏肌营养不良症 (DMD)	美国 2021.02	20mer PMO (steric-block ASO)	*总和967
Tofersen	Qalsody	IONIS Biogen	ASO	SOD1	中枢神经系统	1 型肌萎缩侧索硬化(SMA1)	美国 2023.04	20mer PS + 2'MOE (gapmer ASO)	32.4
Eplontersen	Wainua	IONIS AstraZeneca	ASO	TTR	肝脏	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病 (hATTR-PN)	美国 2023.12	20mer PS + 2 '-MOE + LICA (GalNAc gapmer ASO)	85
Olezarsen	Tryngolza	IONIS	ASO	APOC3	肝脏	家族性乳糜微粒血症 (FCS)	美国 2024.12	20mer PS + 2 '-MOE (GalNAc-conjugate ASO)	
Imetelstat	Rytelo	geron	ASO	hTR	心血管	骨髓增生异常综合征(MDS)	美国 2024.06	13mer PS + 2 '-MOE + 5'棕榈酸脂质缀合 (gapmer ASO)	

数据来源：弗若斯特沙利文、东吴证券研究所整理，注：表中*号为3款药物销售额总和

2.3、小核酸全球已上市产品

➤ **全球已上市的小核酸药物：**截至2025年中，全球共获批上市22款，13款ASO药物、7款siRNA药物、2款核酸适配体药物。其中遗传罕见病类目是获批最多的适应症类别，16款小核酸药物是针对遗传罕见病，3款针对眼科疾病，1款针对心血管疾病，1款针对血液肿瘤并发症。



药物名	商品名	公司	药物类型	靶点	靶器官	适应症	上市时间	化学修饰	24年销售额 (百万美元)
Patisiran	Onpattro	Alnylam	siRNA	TTR	肝脏	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	美国 2018.08 欧洲 2018.08	21/23mer PS + SS 2'-OMe + 2'-F AS 2'-OMe (LNP siRNA)	253
Givosiran	Givlaari	Alnylam	siRNA	ALAS1	肝脏	急性肝卟啉症 (AHP)	美国 2019.11	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F Dicer substrate siRNA (GalNAc)	256
Lumasiran	Oxlumo	Alnylam	siRNA	HAO1	肝脏	1型原发性高草酸尿症 (PH1)	美国 2020.11 欧洲 2020.11	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F siRNA (GalNAc conjugate)	167
Inclisiran	Leqvio	Alnylam NOVARTIS	siRNA	PCSK9	肝脏	高胆固醇血症	欧洲 2020.12 美国 2021.12	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F siRNA (GalNAc conjugate)	754
Vutrisiran	Amyvuttra	Alnylam	siRNA	TTR	肝脏	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	美国 2022.06	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F siRNA (ESC-GalNAc)	970
Nedosiran	Rivfloza	novo nordisk Dicerna	siRNA	LDHA	肝脏	原发性高草酸尿症 1 型 (PH1)	美国 2023.09 (≥9 岁, 2025.03扩展至≥2岁)	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F siRNA (GalNAc conjugate)	
Fitusiran	Qfitlia	Alnylam sanofi	siRNA	SERPINC1	肝脏	血友病 A/B (HA/HB)	美国 2025.03	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F siRNA (GalNAc conjugate)	

2.4、小核酸在研产品-全球

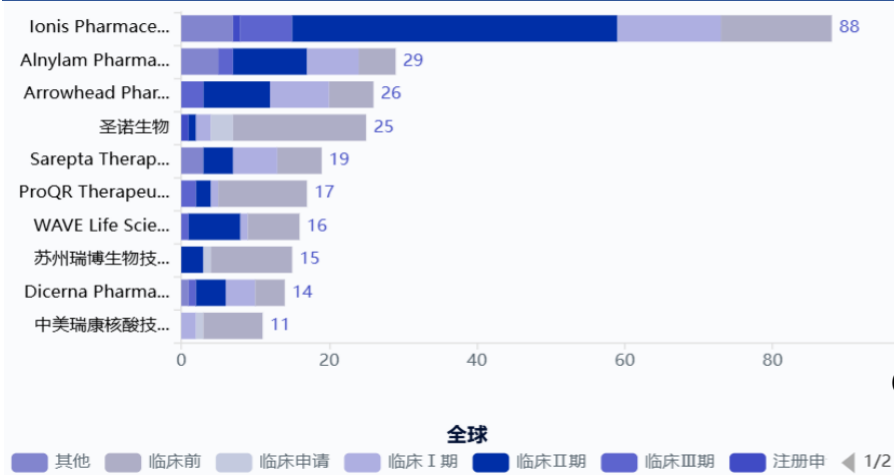
➤ 小核酸全球在研热度不断增长：

✓ 根据赛柏蓝2025年3月数据，全球在研小核酸管线786条。

截至2025年3月全球小核酸药物管线研发进度



截至2025年3月头部企业小核酸企业的管线研发进度



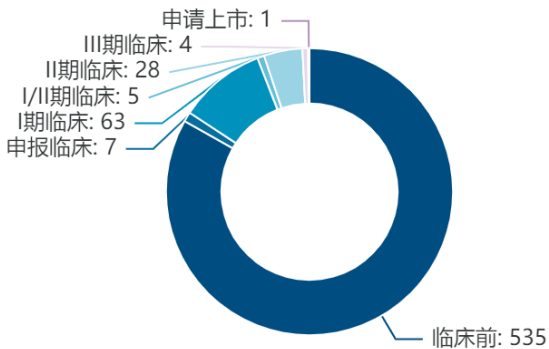
截至2025年中全球进入III期临床的小核酸管线

产品名称	靶点	适应症	研发单位	全球最高阶段
VSA-001	ApoC-III	维亚臻生物	脂蛋白脂肪酶缺乏症	注册申请(2024-11-18)
STP-702	M1 protein, PA protein	圣诺生物	流感病毒感染	注册申请(2021-12-31)
VSA-003	ANGPTL3	维亚臻生物	家族性高胆固醇血症	临床III期(2024-11-22)
塞迪司兰cemdisiran	ASGPR, Complement C5	Alnylam	阵发性睡眠性血红蛋白尿	临床III期(2024-06-14)
AOC-1001	CD71; DMPK	Avidity	强直性肌营养不良1型	临床III期(2024-05-08)
Lepodisiran Sodium	ASGPR;Lp(a)	Dicerna, 礼来制药	主要不良心血管事件	临床III期(2024-02-27)
奥帕司兰olpasiran	Lp(a)	Arrowhead, 安进	动脉粥样硬化性心血管疾病 心血管疾病	临床III期(2022-10-12)
ARO-AAT	ASGPR; SERPINA1	Arrowhead, 武田	α-1抗胰蛋白酶缺乏性肝病, α-1抗胰蛋白酶缺乏症	临床III期(2019-03-21)
替伐西兰tivanisiran	TRPV1	Sylentis SAU	干眼症	临床III期(2017-01-30)
特拉西兰teprasiran	TP53	Quark, 诺华	心脏手术后急性肾损伤, 肾 移植功能延迟恢复	临床III期(2015-11-18)
考多西兰cosdosiran	CASP2	Quark	视神经病变	临床III期(2015-01-13)
瑞夫西兰revusiran	ASGPR, TTR	Alnylam	转甲状腺素蛋白淀粉样变性 心肌病	临床III期(2014-10-17)
贝伐拉尼bevasiranib	VEGF-A	OPKO Health	湿性年龄相关性黄斑变性	临床III期(2007-08-01)
ARO-APOC3	ApoC-III	Arrowhead	高甘油三酯血症	临床III期

2.4、小核酸在研产品-中国

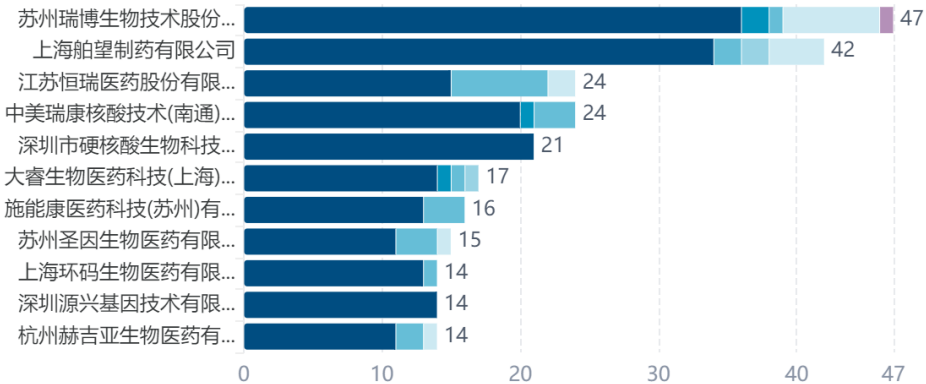
中国小核酸研发进度 (个)

最高研发阶段：● 全球 ○ 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
研发机构所在国家/地区：○ 全球 ● 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
● 临床前 ● 申报临床 ● I期临床 ● I/II期临床 ● II期临床 ● II/III期临床 ● III期临床 ● 申请上市
● 批准上市



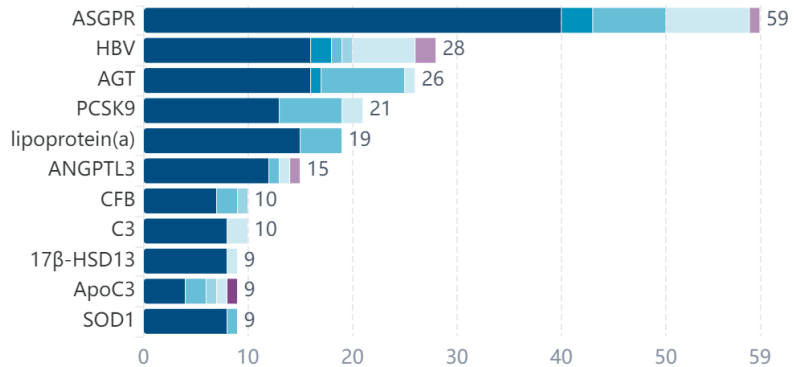
中国小核酸研发机构 (个)

最高研发阶段：● 全球 ○ 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
研发机构所在国家/地区：○ 全球 ● 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
● 临床前 ● 申报临床 ● I期临床 ● I/II期临床 ● II期临床 ● II/III期临床 ● III期临床 ● 申请上市
● 批准上市



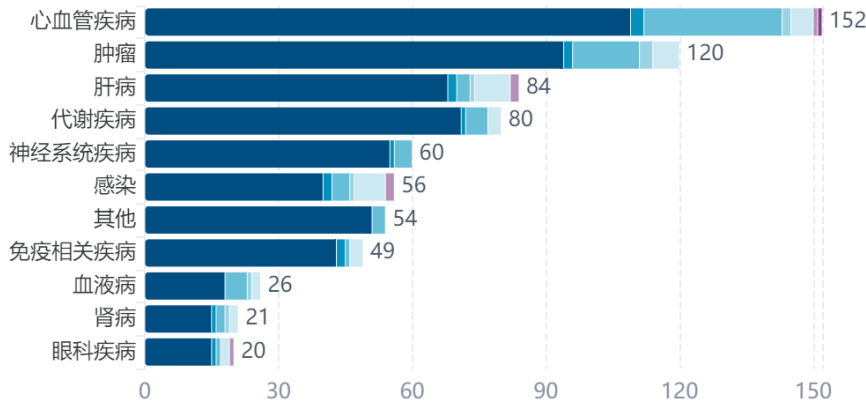
中国小核酸研发靶点 (个)

最高研发阶段：● 全球 ○ 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
研发机构所在国家/地区：○ 全球 ● 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
● 临床前 ● 申报临床 ● I期临床 ● I/II期临床 ● II期临床 ● II/III期临床 ● III期临床 ● 申请上市
● 批准上市



中国小核酸研发疾病 (个)

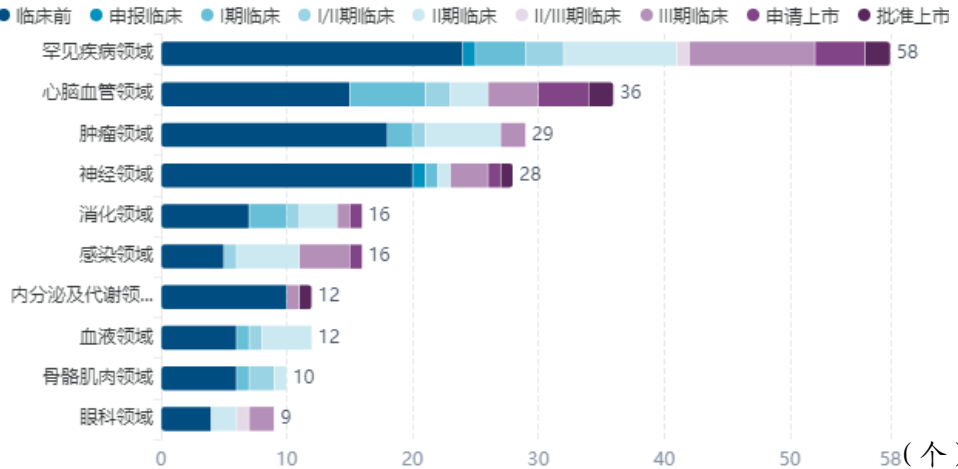
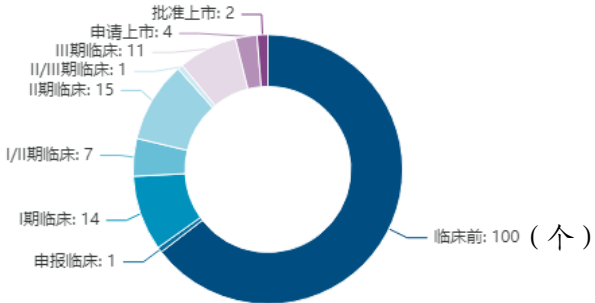
最高研发阶段：● 全球 ○ 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
研发机构所在国家/地区：○ 全球 ● 中国 ○ 美国 ○ 欧洲 ○ 日本
● 临床前 ● 申报临床 ● I期临床 ● I/II期临床 ● II期临床 ● II/III期临床 ● III期临床 ● 申请上市
● 批准上市



2.5、小核酸BD

- ✓ 全球范围内小核酸药物再起风云，进入BD高潮，诺华、AZ、渤健、礼来、辉瑞、罗氏、GSK、赛诺菲等纷纷下注小核酸领域。
- ✓ 与我国药企相关的交易包括，靖因药业与CRISPR近9亿美金共同开发，苏州瑞博与勃林格殷格翰总交易金额超20亿美元，赛诺菲以1.3亿美元预付款引进Arrowhead子公司维亚臻的一个管线的大中华区权益，舶望制药与诺华合作金额超52亿美金等。

2020-2025年8月小核酸药物交易的临床阶段&疾病领域 (个)



2023年至2025年9月初中国小核酸药物相关交易

转让方	受让方	交易时间	项目内容
舶望制药	诺华	2025年9月	siRNA 候选药物; BW-00112 (ANGPTL3) ; 两款早研阶段分子; 独家中国地区以外许可, 1.6 亿美元的预付款, 总里程碑52亿美元
维亚臻生物	赛诺菲	2025年8月	普乐司兰钠 (ApoC3) 大中华区权利; 1.3 亿美元的预付款
国为医药	信立泰	2025年5月	GW906 (AGT-siRNA) 独家许可; 最高1.8亿元的首付款及里程碑款
靖因药业	CRISPR	2025年5月	SRSD107 (凝血因子XI) ; 9500万美元现金及8亿美元里程碑 , 50%成本利润分摊开发, 未来独家引进最多2个siRNA的优先授权权利
安龙生物	阳光诺和	2025年3月	心脑血管慢病siRNA合作
佑嘉生物	阳光诺和	2025年3月	AOC平台合作
施能康	华东医药	2024年12月	SNK-2726 (AGT siRNA) 共同开发及大中华区独家选择权
佑嘉生物	步长制药	2024年5月	心血管RNAi
润佳医药	君实生物	2024年5月	RP910 (PCSK9 siRNA)
VBI Vaccines	腾盛博药	2024年2月	收购BR11-179 (VBI-2601) 的知识产权; 总金额3.05千万美元
U. Medical Centre Utrecht	中美瑞康	2024年1月	small activating RNA项目
舶望制药	诺华	2024年1月	BW-05; BW-02; BW-00163; 首付款1.85亿美元, 总价值41.65亿美金
瑞博生物	勃林格殷格翰	2024年1月	SR112; SR111; RIBO-GalSTAR platform; 总金额20亿美金
瑞博生物	齐鲁制药	2023年12月	SR043 (PCSK9 siRNA) 中国区权益
圣因生物	信达生物	2023年12月	SGB-3908 (AGT siRNA, IND)
中美瑞康	扬子江药业	2023年12月	小核酸药物递送技术 + 特定靶点的RNA开发
圣因生物	华东医药	2023年11月	慢性代谢病 siRNA (未披露靶点)
思合基因	浙江医药	2023年11月	降血脂ASO
纳肽得	亿腾医药	2023年9月	ANGPTL3 + Lp(a)-siRNA大中华和东南亚地区权益
圣诺医药	EDIRNA	2023年7月	RNA技术编辑平台
瑞典Lipigon	先衍生物	2023年6月	A24110He (ANGPTL4 ASO) 大中华区权益
大睿生物	康诺亚	2023年5月	慢性肾炎siRNA
德国Secarna	赛神医药	2023年3月	结合Secarna的LNAplus™平台开发ASO用于CNS
润佳医药	君实生物	2023年2月	JS401 (ANGPTL3 siRNA)
大睿生物	铁诺药业	2023年1月	利用大睿RAZOR™平台突破肝靶向MASH siRNA
Orbit Discovery	圣因生物	2023年1月	特异性递送的多肽靶向RNAi

2.5、小核酸BD

截至2025年8月全球TOP20的小核酸药物总交易金额

转让方	受让方	交易时间	项目汇总	总金额(百万美元)
Arrowhead	Sarepta	2024-11-26	up to six new targets; ARO-MMP7; ARO-ATXN3; ARO-DM1; ARO-DUX4; ARO-ATXN2; ARO-HTT; ARO-ATXN1	11375
舶望制药	诺华	2025-09-03	siRNA 候选药物; BW-00112; 两款早研阶段分子	5360
舶望制药	诺华	2024-01-07	BW-05; BW-02; BW-00163	4165
Arrowhead	强生	2018-10-04	ARO-JNJ1; JNJ-75220795; ARO-JNJ3; daplusiran+tomligisiran	3750
Ionis	阿斯利康	2023-07-28	eplontersen	3620
Ionis	阿斯利康	2021-12-07	eplontersen	3585
Alnylam	罗氏	2023-07-24	zilebesiran	2800
ABL Bio	GSK	2025-04-06	Grabody-B platform technology	2701
Nogra	Celgene	2014-04-24	mongersen	2575
Avidity	BMS	2023-11-28	up to five cardiovascular targets	2300
PeptiDream	Alnylam	2021-07-29	peptide discovery platform	2200
Arrowhead	诺华	2025-09-02	RNAi Molecule for additional collaboration targets; ARO-SNCA	2200
Silence	阿斯利康	2020-03-25	a further five targets; SLN-AZ-2; SLN-AZ-1	2080
Alnylam	Blackstone	2020-04-13	英克司兰; vutrisiran; zilebesiran	2000
瑞博生物	勃林格殷格翰	2024-01-03	SR112; SR111; RIBO-GalSTAR platform	2000
Akcea	诺华	2017-01-06	pelacarsen; olezarsen	1705
Dicerna	罗氏	2019-10-31	additional therapies targeting multiple additional gene targets implicated in chronic HBV; xalnesiran	1670
Ionis	GSK	2010-03-31	three programs; sefaxersen; ISIS-GSK4-LRx; inotersen	1655
Akcea	辉瑞	2019-10-07	vupanorsen	1550
Silence	翰森制药	2021-10-15	SLN-HAN-1; mRNAi GOLD™平台(另外两个未披露靶点的siRNA药物)	1316

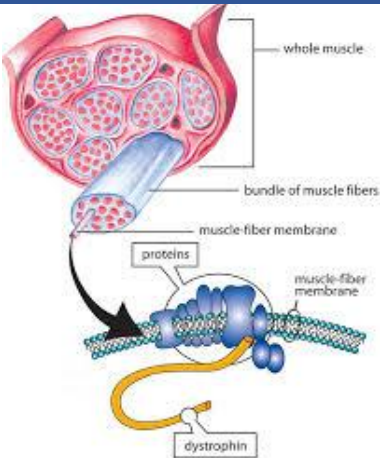
数据来源：医药魔方，东吴证券研究所整理

三、小核酸药物疾病领域

- 3.1、杜氏肌营养不良DMD
- 3.2、脊髓性肌萎缩症SMA
- 3.3、转甲状腺素蛋白淀粉样变性ATTR
- 3.4、高血脂 – PCSK9、ANGPTL3、APOC3、Lp(a)

3.1、杜氏肌营养不良DMD：外显子跳跃治疗持续研发中

肌萎缩蛋白示意图

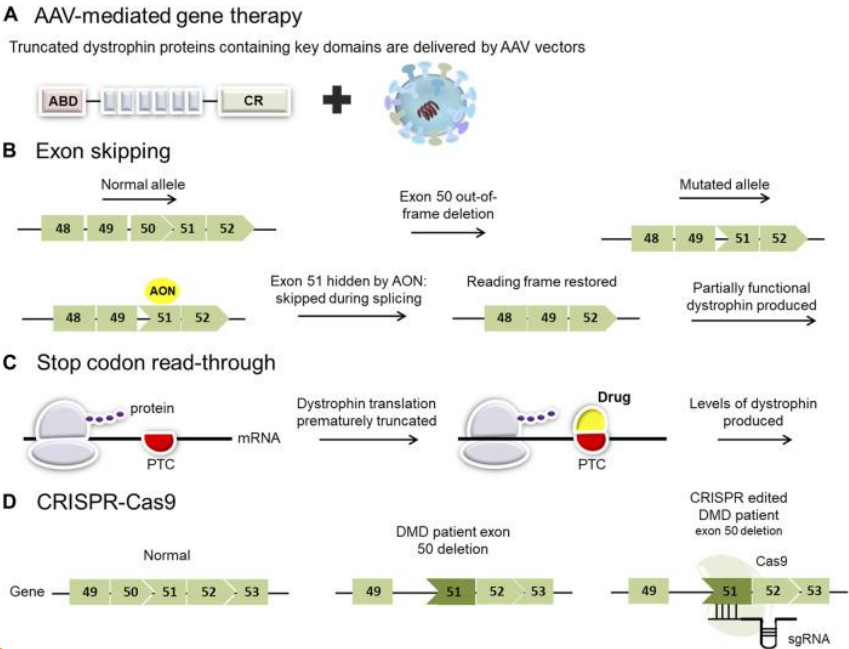


➤ **杜氏肌营养不良症 (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)** 是最常见且最严重的儿童期遗传性肌肉退行性疾病，主要影响男性，从幼儿期肌肉无力随病情进展逐渐丧失行走能力，最终可能累及呼吸肌和心肌。该病由DMD基因突变引起，造成抗肌萎缩蛋白(dystrophin)的缺乏或功能障碍，而抗肌萎缩蛋白是肌肉力量和保护的关键蛋白质。

✓ **市场：**全球发病率约4.8/10万人男性，1/3.5-5千人活产男婴，总存活患者约13.63万人；中国发病率约3.3/10万人，总人数约7-8万人。



DMD药物治疗机制



已上市的DMD治疗药物					
类别	机制	商品名(通用名)	靶向性/适用性	获批时间	目标患者群体
外显子跳跃治疗	类似于分子修补，使得DMD基因能够产生较短版本的肌营养不良蛋白，以帮助保护和维持肌纤维的强度	Amondys 45 (casimersen)	外显子45跳跃 (ASO)	美国 2021.02	I / II 期：48周dystrophin水平约8%的DMD患者 1.7% vs 0.8%，>90%药物通过尿液排泄，安全性高。正在ESSENCE III期 (NCT02500381)
		Exondys 51 (eteplirsen)	外显子51跳跃 (ASO)	美国加速批准 2016.09, EMA拒绝	III期：180周dystrophin水平约13%的DMD患者 0.93% vs 0%，96周6分钟步行距离-68.9m vs -133.8m (显著)
		Viltepso (viltolarsen)	外显子53跳跃 (ASO)	美国加速批准 2020.08	I / II 期：80mg/kg 49周肺功能FVC%p 8.3% vs 1.2%
		Vyondys 53 (golodirsen)	外显子53跳跃 (ASO)	美国加速批准 2019.12	I / II 期：48周dystrophin水平约8%的DMD患者 1.019% vs 0.095%，3年6分钟步行距离-99.0m vs -181.4m (p=.067)
基因治疗	将受影响基因的正常拷贝引入患者细胞或沉默缺陷基因来纠正遗传缺陷	Elevidys (delandistrogene moxeparvovec-rokl)	通用型，但禁用于外显子8/9缺失	美国 2023.06, 2026.06扩大	4岁及以上个体(行走和非行走能力)
HDAC抑制剂	通过阻断组蛋白去乙酰化酶将基因活性关闭的酶的活性	Duvyzat (givinostat)	通用型	美国 2024.03, EMA附条件批准 2025.04	6岁及以上承认和儿童 (行走能力，并用皮质类固醇)
糖皮质激素	通过降低肌肉炎症和减少免疫系统对肌肉组织的攻击来保护肌肉组织	Agamree (vamorolone)	通用型	美国 2023.10	2岁及以上DMD患者
		Emflaza (deflazacort)	通用型	美国 2017.02	2岁及以上儿童和成人

3.1、杜氏肌营养不良DMD：外显子跳跃治疗持续研发中

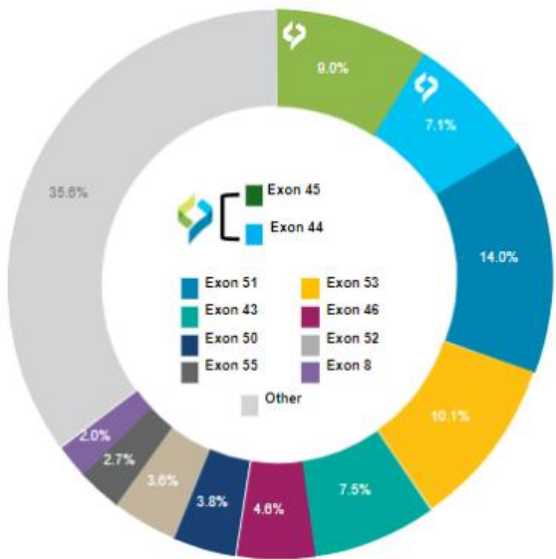
➤ DMD在研小核酸

- ✓  NIPPON SHINYAKU **Brogidirsen (NS-089/NCNP-02, DMD-44外显子)**：已获得美国FDA突破性疗法认定。2023年一项介入性、顺序分配、开放标签、多中心的II期 (NCT05996003) 在美国启动 (n=20)，预计将于2025年9月完成。
- ✓  NIPPON SHINYAKU **NS-050/NCNP-03 (DMD-50外显子)**：正在1/2期 (NCT06053814)。
- ✓  AVIDITY BIOSCIENCES **Del-zota/AOC-1044 (DMD-44外显子)**：2025Q1读出1/2期数据

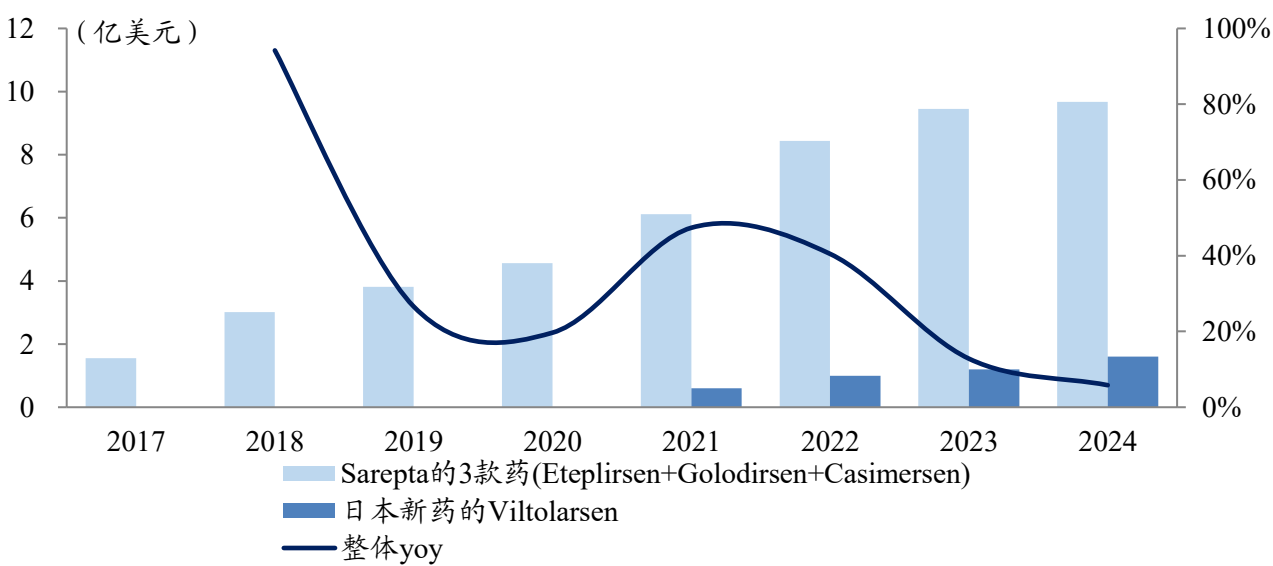
➤ DMD管线停止

- ✓  SAREPTA **Vesleteplirsen (SRP-5051, DMD-51外显子)**，24年11月公告停止开发，由于低血镁症风险。
- ✓  PepGen™ **PGN-EDO51 (DMD-51外显子)**，2025年6月公告II期结果没达到目标dystrophin水平，停止开发并逐步停止DMD相关研发。

DMD外显子跳跃比例



DMD领域小核酸药物24年销售额超11亿美元



3.2、脊髓性肌萎缩症SMA：ASO销量较为稳定

➤ **脊髓性肌萎缩症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA)**: 是 2 岁以下婴幼儿群体中的头号遗传病杀手，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，直至死亡。SMA是由运动神经元 (SMN1) 基因的纯合缺失或功能丧失突变引起的。

✓ **市场**: 全球新生儿中的患病率为 1/6-10千人，美国约有患儿2.5万人，中国约有患儿1.8-2万人。

➤ **Biogen Spinraza (nusinersen诺西那生钠)**: 首个获得FDA批准用于SMA治疗的药物，通过鞘内注射给药。

✓ 2016年12月美国上市，开始治疗于3个月内4次注射，之后维持治疗Q4M。每次注射12.5万美元，首年6次注射花费75万美元，后续每年37.5万美元，不包括住院费用。

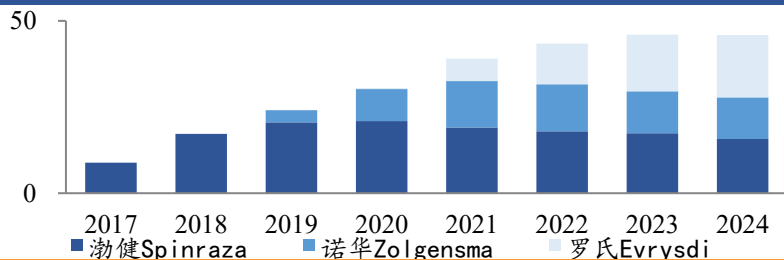
✓ 2019年2月我国上市。2021年纳入医保，价格从70万元降至3万元，按医保平均支付比例70%计算，Spinraza的自付标准为1万/针，年治疗支出降到10万元以下。

➤ **格局**: 三足鼎立，整体市场竞争有所加剧。

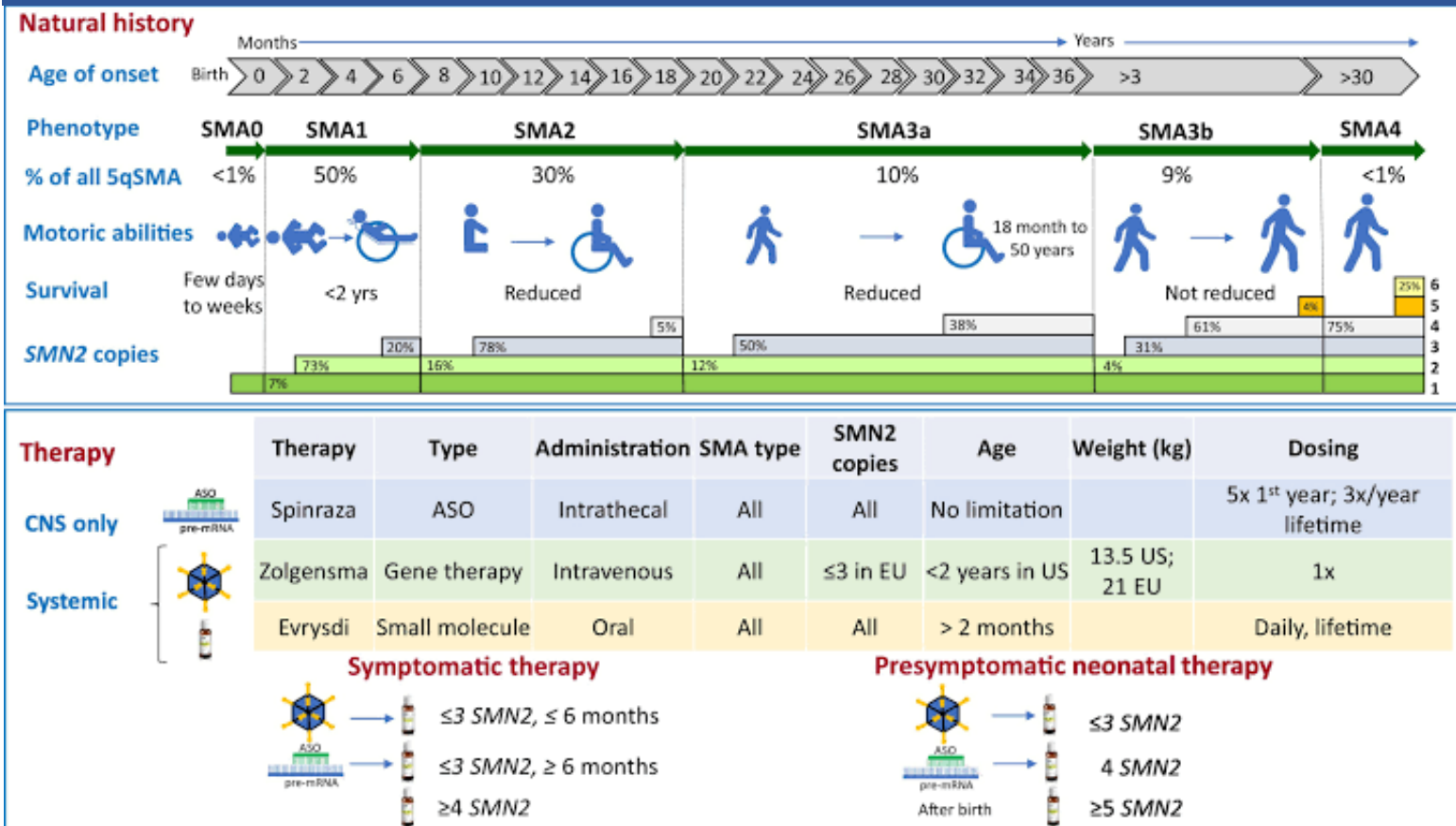
➤ 诺华的索伐瑞韦 (Zolgensma): 2019年5月上市，终身仅需一次注射，每年实际支出与Spinraza相当。

➤ 罗氏的利司扑兰 (Evrysdi): 成本较低、口服溶液剂型对儿童较为友好，是目前唯一的SMA患者可自行用药。

SMA药物年销售额 (亿美元)



SMA发病周期及治疗方案

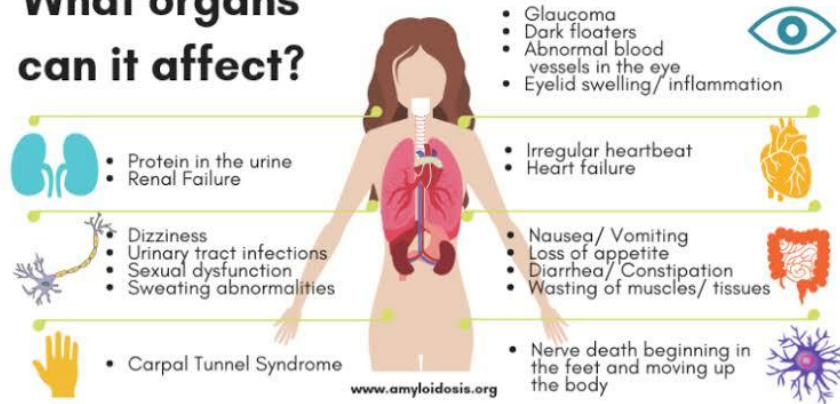


3.3、转甲状腺素蛋白淀粉样变性ATTR：空间较大且增速快，多款siRNA已上市并加强研发

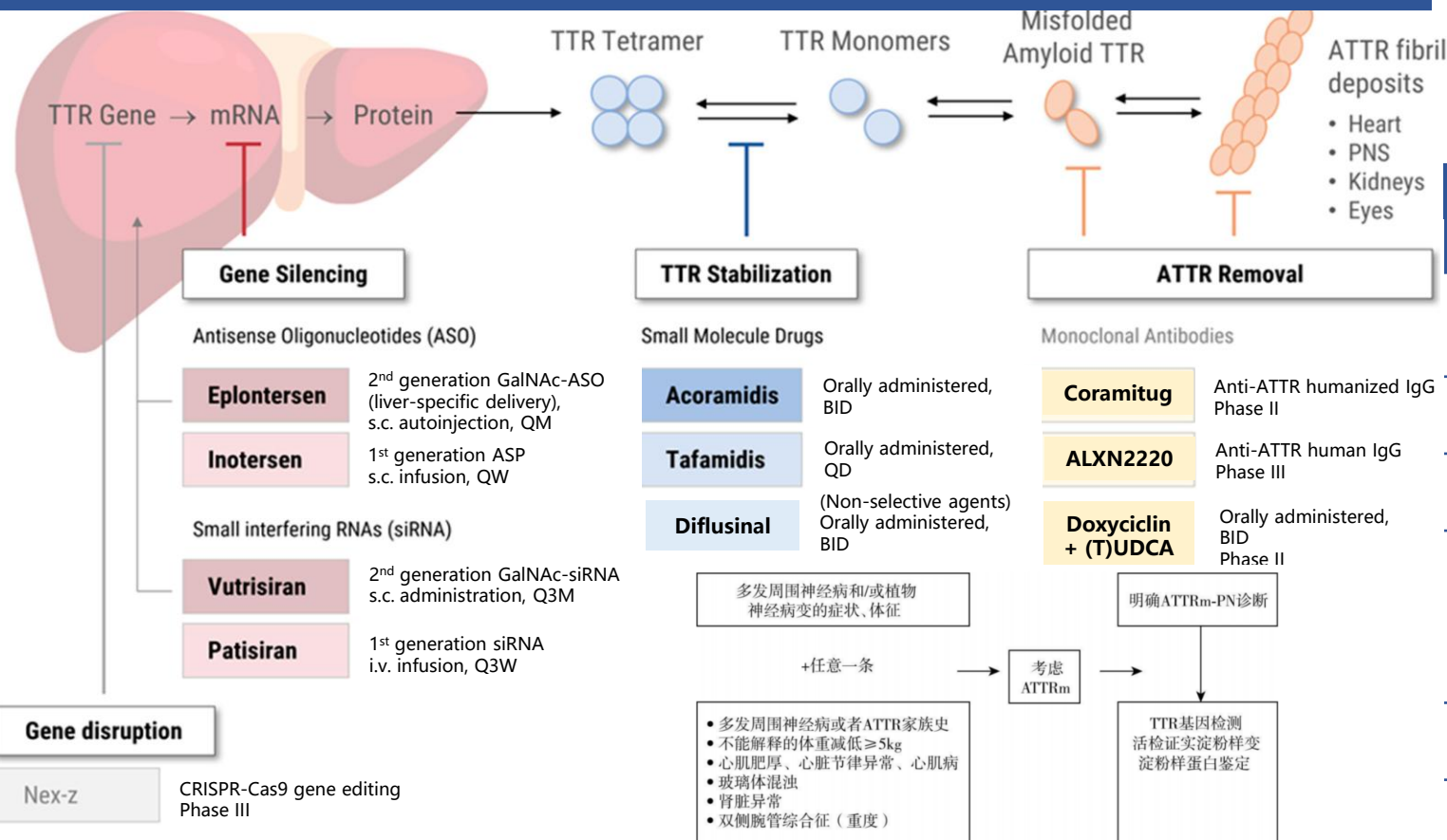
➢ **转甲状腺素蛋白淀粉样变性（ATTR）**：是由转甲状腺素蛋白（TTR）错误折叠，形成淀粉样纤维并沉积于组织器官中，引发系统性退行性疾病。淀粉样沉积可累及周围神经、心脏、肾脏、胃肠道等多个系统，导致器官功能进行性衰竭。可分为心脏受累（CM）、周围神经受累（PM）、以及混合型。

ATTR影响

What organs can it affect?



ATTR治疗选择



ATTRm对比wtATTR

分类	遗传性/突变型ATTRm	野生型wtATTR
病因	TTR 基因突变 (>130种突变, 常见 Val30Met、Val122Ile、Asp38Ala等)	正常 TTR 随年龄增长、环境因素等自发错误折叠
流行病学	占比30-40%的ATTR-CM (心脏病)	占比60-70%的ATTR心脏病
发病人群	早发型30-50岁; 晚发型60-70岁; 男女相近	≥70 岁 (平均 79-82 岁), 男性占 80-90%
主要器官	混合型: 可同时累及心脏 + 周围神经 (例如 Asp38Ala 以神经为主, Val122Ile 以心脏为主), 心脏表型发病早、进展快; 非常见表型包括眼部、中枢神经、肾脏受累等	以心脏为主 (ATTR-CM), 心脏表型发病晚、进展慢; 神经受累较少, 偶见腕管综合征
预后	症状出现后 3-15 年死亡	中位生存3-6年 (>80 岁患者)
治疗策略	基因特异性药物 (如 patisiran、inotersen、vutrisiran)	以稳定剂 (tafamidis) 及对症心衰管理为主

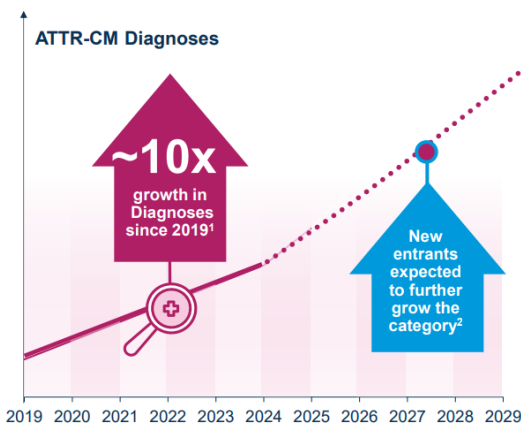
图 80-2 转甲状腺素蛋白淀粉样变性诊疗

3.3、转甲状腺素蛋白淀粉样变性ATTR：空间较大且增速快，多款siRNA已上市并加强研发

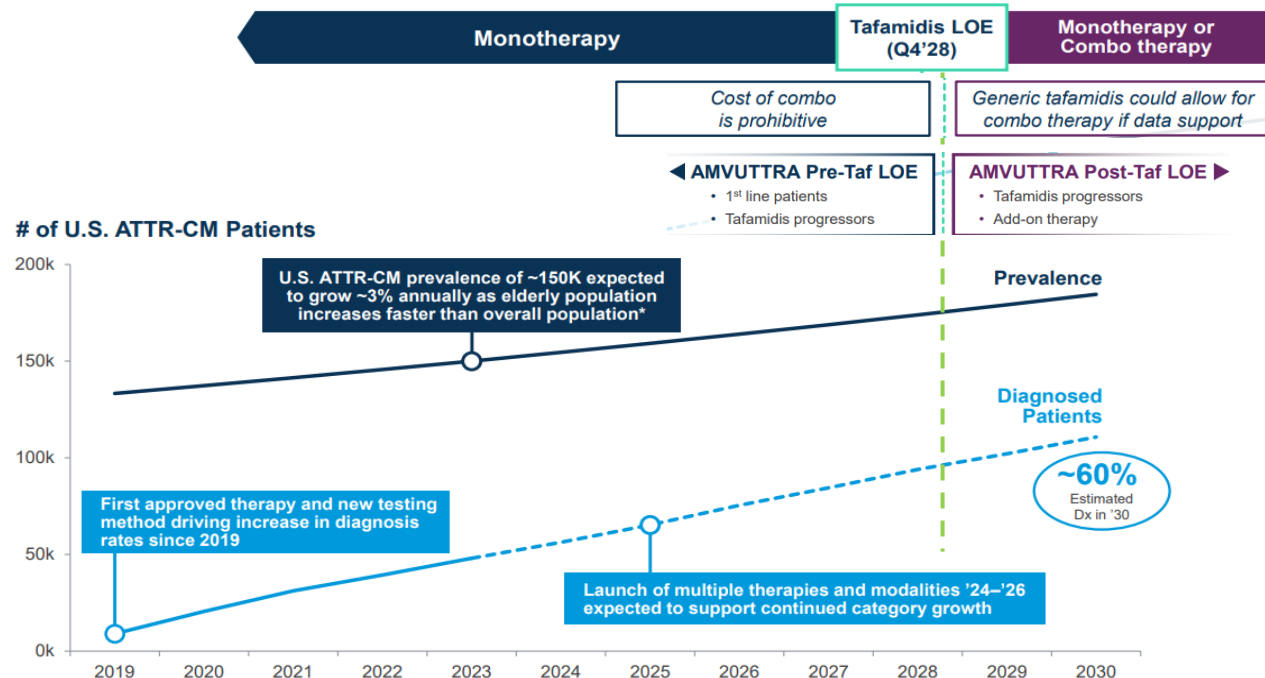
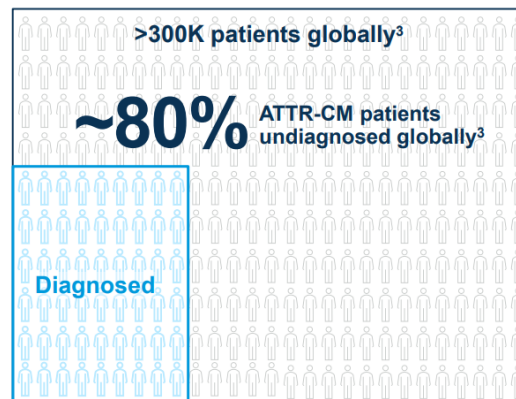
➤ **ATTR市场：**并不罕见，患病群体基数大于想象，市场空间超出预期。

- ✓ **流行病学：**全球约有5万名hATTR患者，20-30万名wtATTR患者。根据一项法国的全国范围流行病学数据，2011-2017年间，法国ATTR-CM患者发病率涨幅超6倍，从2011年的0.6/10万人每年增至2017年的3.6/10万人每年。
- ✓ **未满足的临床需求：**全球约有80%的ATTR-CM患者没有得到治疗，约有75%的患者对目前的标准治疗没有应答或者仅有部分应答。ATTR-CM患者生活质量差、生存率低，死亡原因多为心源性因素（猝死和心衰），wtATTR的PFS约43~57个月，ATTRm PFS取决于突变基因，其中Val122Ile PFS约31个月（美国V122I）。
- ✓ **市场规模：**根据Grand View Research，2022年ATTR药物销售额为51.1亿美元，预计2022-2030年CAGR为7.6%，届时将达到91.7亿美元。

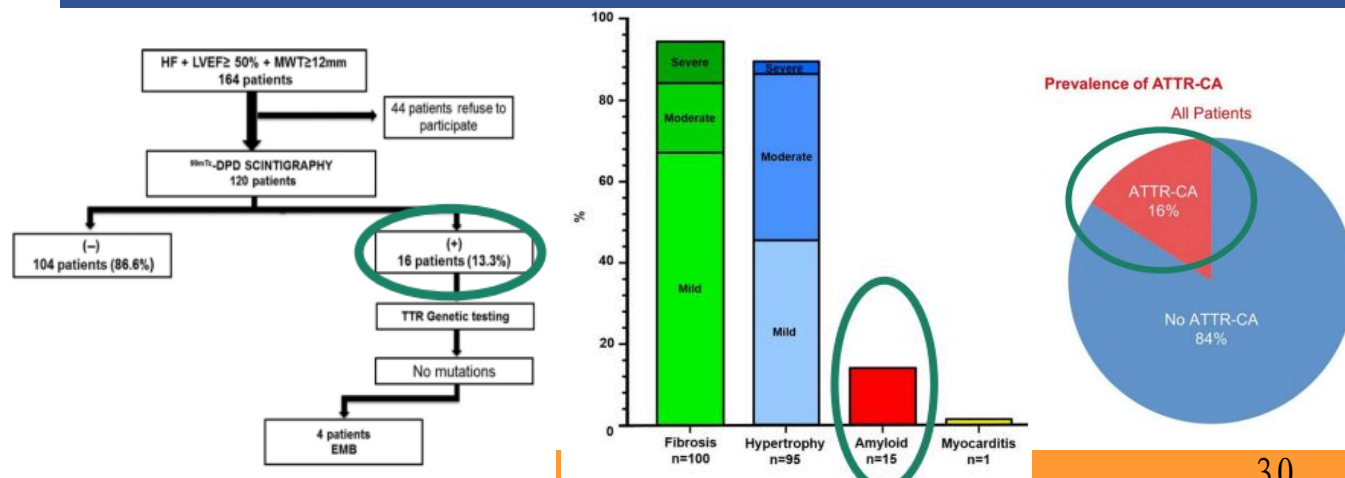
对ATTR诊断分类的快速提升



巨大的未开发潜力



ATTR常见于心力衰竭和主动脉狭窄



3.3、转甲状腺素蛋白淀粉样变性ATTR：空间较大且增速快，多款siRNA已上市并加强研发

➤ TTR小分子稳定剂：防止TTR蛋白解离为单体

- ✓ **Pfizer** **Tafamidis** 氯苯唑酸（维万心Vyndamax用于ATTR-CM，维达全Vyndaqel用于ATTR-PN）：与T4结合位点结合稳定TTR。针对ATTR-CM全球唯一上市的产品，在此之前这类疾病一般被当作心衰对症治疗。2023年销售额达到33亿美元，在辉瑞所有产品中排在第6位。美国定价为22.5万美元/年（每天一粒），这是历史最贵的口服制剂的心血管类创新药。中国分别于2021年2月和2020年8月上市。
- ✓ **AstraZeneca** **bridgebio** **Acoramidis (Attruby)**：通过氢键及与甲状腺素结合位点结合以稳定TTR。2024年12月获FDA成为全球第二款获批用于ATTR-CM，BID。
- ✓ **Diflunisal** 二氟尼酸：非甾体类抗炎药，与T4结合位点结合。肾功能恶化（21%）风险。

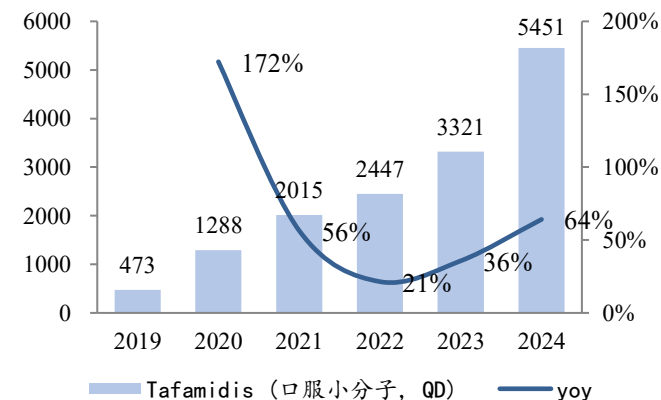
➤ 清除淀粉样纤维

- ✓ **AstraZeneca** **ALXN2220/NI006**：人源化单抗，介导巨噬细胞对TTR纤维的吞噬作用。2024年5月启动了国际多中心3期RCT临床。
- ✓ **novo nordisk** **Coramitug/PRX004**：正在2期临床。
- ✓ **Doxycyclin + (T)UDCA**（多西环素+牛黄熊去氧胆酸）：破坏ATTR纤维，促进组织巨噬细胞对淀粉样沉积物的再吸收。目前在ATTR-CM的3期RCT临床。

➤ 转甲状腺素蛋白基因编辑

- ✓ **Intellia** **REGENERON** **Nex-Z/NTLA-2001**：通过展示含有化脓性链球菌Cas9 mRNA和TTR特异性sgRNA的肝脏导向脂质纳米颗粒来治疗ATTR。正在3期临床。

辉瑞Tafamidis口服小分子销售额（百万美元）

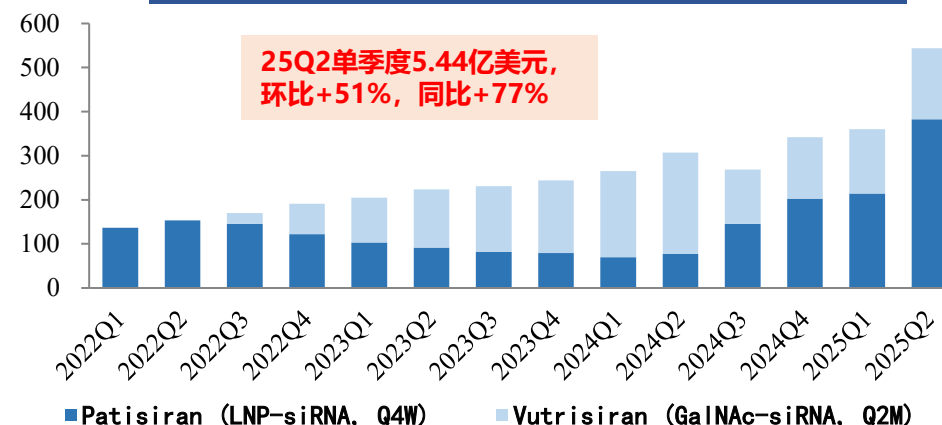


3.3、转甲状腺素蛋白淀粉样变性ATTR：空间较大且增速快，多款siRNA已上市并加强研发

➤ **TTR抑制剂**：通过基因沉默或基因编辑来降低TTR水平。

- ✓  **Patisiran (Onpattro, 第一代 LNP-siRNA)** : 2018年8月基于APOLLO-a试验上市，用于治疗轻中度ATTRm-PN，静脉输液Q3W，必须预先用药以减轻脂质纳米颗粒输送系统介导的输注反应。2022年8月APOLLO-B 3期试验达到了阳性顶线结果。
- ✓  **Vutrisiran (Amvuttra, 第二代 GalNAc-siRNA)** : 2022年6月获批用于ATTRm-PN；**2025年3月FDA批准Vutrisiran的补充新药申请，用于治疗野生型或遗传性ATTR-CM成人患者。**优势在于适应症更广，且皮下注射Q3M，不需要注射前用药。
- ✓  **Inotersen (Tegsedi, 第一代 ASO)** : 2018年10月基于NEURO-TTR试验阳性结果获批，用于治疗ATTRm-PN，皮下注射QW。治疗时需定期监测血小板和肾功能，说明书上黑框警告导致整体销售不及预期。随着第二代基因沉默疗法的出现，Inotersen很可能被淘汰，其生产也将停止。
- ✓  **Eplontersen (Wainua, 新型 GalNAc-ASO)** : 2023年12月获FDA批准上市，用于治疗ATTRm-PN，皮下注射QM。与Inotersen具有相同的碱基序列，但具有更强的肝脏摄取能力。**CARDIO-TTRansform**试验正在评估该药治疗ATTR-CM的有效性，是在ATTR-CM中进行的最大试验，招募了1400名患者，**预计将于2026年年中得出结果。**

Alnylam ATTR药物销售25Q2大超预期（百万美元）

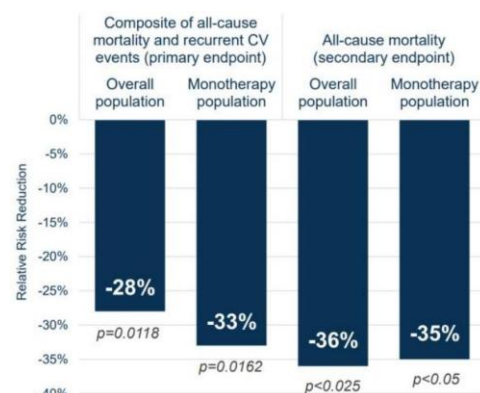


3.3、转甲状腺素蛋白淀粉样变性ATTR：空间较大且增速快，多款siRNA已上市并加强研发

➤ Alynlyam Patisiran验证平台技术价值；Vutrisiran拓展适应症，目标成为ATTR-CM一线用药。

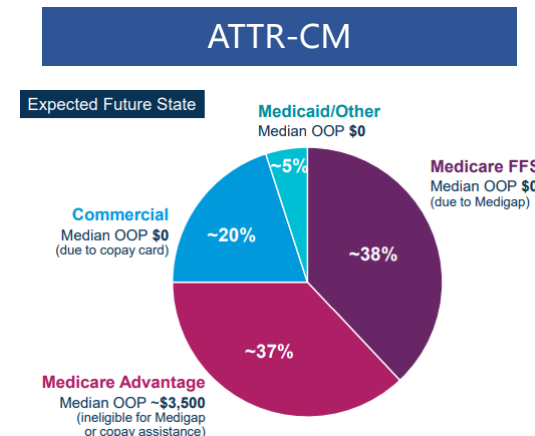
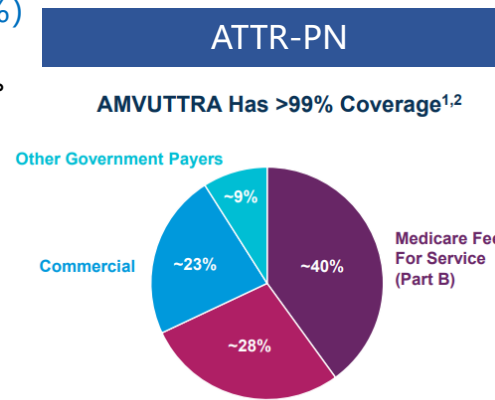
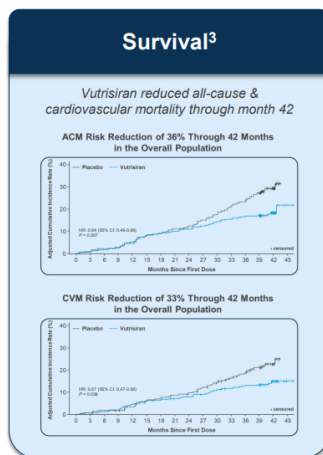
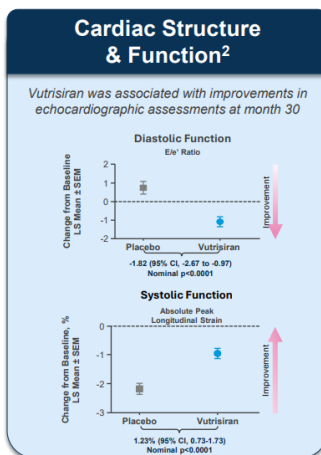
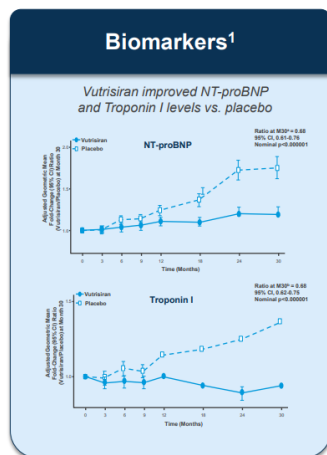
- ✓ 销售：24年12.23亿美元 (yoy+30.9%)，25年上调销售目标至22.25亿美元 (yoy+88.1%)
- ✓ 预期获批：日本25Q2、欧盟25Q3、英国25Q3、巴西25Q4、加拿大25Q4、其他26-27年。

Vutrisiran HELIOS B 3期临床数据

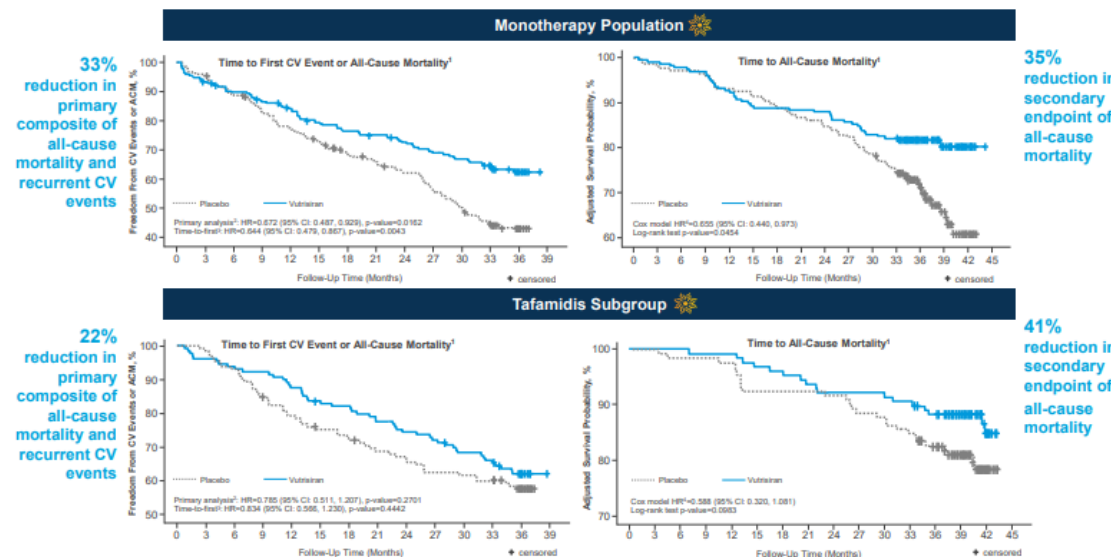


	Overall population (N=654)	Monotherapy population (N=395)
PRIMARY ENDPOINT		
Composite outcome of all-cause mortality and recurrent CV events up to 36 months	HR=0.718 p=0.0118	HR=0.672 p=0.0162
SECONDARY ENDPOINT		
6-minute walk test (6-MWT) (change from baseline at 30 months)	p<0.025	p<0.025
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (change from baseline at 30 months)	p<0.025	p<0.025
All-cause mortality (up to 42 months)	HR=0.645 p<0.025	HR=0.655 p<0.05
New York Heart Association (NYHA) Class (% stable or improved at 30 months)	p<0.025	p<0.025

Consistent effects on primary composite endpoint and all secondary endpoints observed across all key subgroups, including baseline tafamidis use, ATTR disease type, and measures of disease severity



Vutrisiran 与Tafamidis的疗效对比



3.3、转甲状腺素蛋白淀粉样变性ATTR：空间较大且增速快，多款siRNA已上市并加强研发

➤ ATTR在研小核酸

✓ Alnylam Nucesiran/ALN-TTRsc04（Q6M）：2024年11月公布I期数据（NCT05661916）。25Q1 R&D公开日发布ATTR-CM的3期项目TRITON-CM。

全球在研ATTR小核酸药物		
企业名称	产品名称	全球最高研发阶段
Ionis (Akcea);PTC	inotersen	2018.10 批准上市
Ionis (Akcea);阿斯利康	eplontersen	2023.12 批准上市
Alnylam;赛诺菲	patisiran	2018.08 批准上市
Alnylam;赛诺菲	vutrisiran	2022.06 批准上市
Alnylam;赛诺菲	revusiran	III期临床
Alnylam	nucesiran	III期临床
倍特药业	BPR-30221616	I期临床
安进	WO2024130142A2	临床前
舶望制药	TTR RNAi	临床前

Alnylam的ATTR管线

onpattro
(patisiran)

An Approved RNAi Therapeutic for Treatment of Polyneuropathy of hATTR Amyloidosis¹

- Based on APOLLO data, commercially available in >30 countries for hATTR amyloidosis with polyneuropathy
- Positive results from APOLLO-B³
- IV administration, 1x every 3 weeks

amvuttra
(vutrisiran)

An Approved RNAi Therapeutic for Treatment of Polyneuropathy of hATTR Amyloidosis²

- Based on HELIOS-A data, approved in US, EU, UK, JP, and BR
- Positive HELIOS-B data in ATTR amyloidosis with CM⁴
- Subcutaneous administration, once quarterly

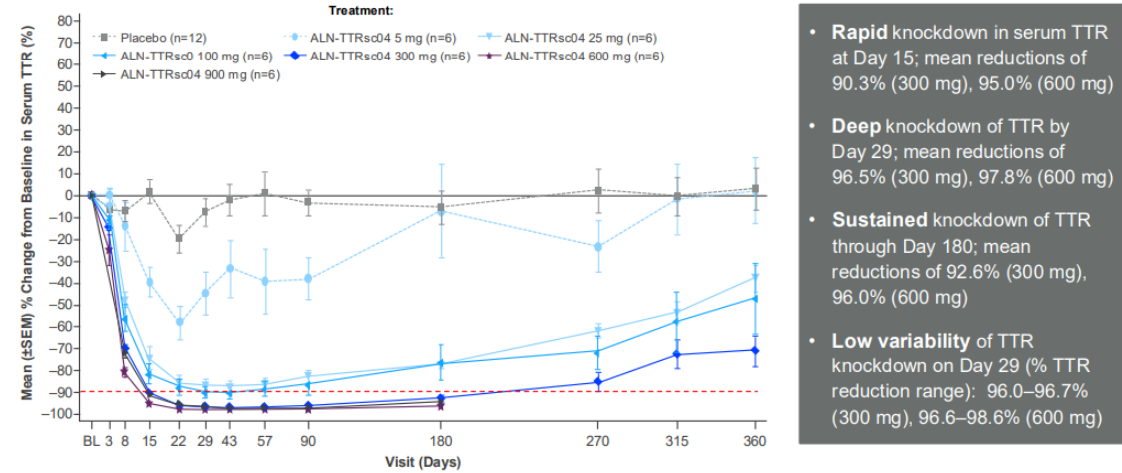
Nucesiran (ALN-TTRsc04)

An Investigational RNAi Therapeutic for Potential Treatment of ATTR Amyloidosis

- Phase 1 study ongoing
- Potential for >90% serum TTR reduction with biannual dosing
- No third-party royalties; exclusivity expected beyond 2040

Alnylam Nucesiran的3期临床数据

Deep and sustained TTR knockdown was observed for participants receiving ≥300 mg of ALN-TTRsc04



3.4、高血脂：小核酸超长效特质突破庞大人群的代谢慢病领域

- **血脂异常：**心血管疾病是全球范围内威胁人类健康的最主要的慢性非传染性疾病。以动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）为主的心血管疾病是中国城乡居民第1位死亡原因，占死因构成的40%以上。而低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C，通常被称为“坏胆固醇”）是ASCVD的重要致病因素。
- ✓ **市场：**2018 年全国调查结果显示，≥18岁成人血脂异常总患病率为35.6%，与2015年全国调查的血脂异常患病率相比依然有所上升。
 - ✓ **血脂指标：**血液中脂类物质的总称，包括甘油三酯、胆固醇、磷脂、游离脂肪酸（FFA）等。相关血脂检测项目包括总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）。其中，LDL-C是调脂治疗的首要干预靶点，LDL-C控制水平应参照ASCVD总体风险。
 - ✓ **按照病因分类：**1) 原发性（遗传性）血脂异常，与多种基因异常有关（比如HeFH杂合子/HoFH纯合型家族性高胆固醇血症，LDL-C表达过多），有明显的遗传倾向，我国发病率仅约0.13%；2) 继发性（获得性）血脂异常，受肥胖、代谢等因素影响，其中高胆固醇血症和混合型血脂异常的患病率约为 8.2%。

中国成人血脂水平参考标准				
分类	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
理想水平	-	<2.6	-	-
合适水平	<5.2	<3.4	-	<1.7
异常水平	≥5.2	≥3.4	<1.0	≥1.7

降脂靶点LDL-C的目标值	
ASCVD 风险等级	LDL-C 推荐目标值（mmol/L）
低危 ^a	<3.4 ^[5]
中、高危 ^a	<2.6 ^[6-7]
极高危	<1.8 且较基线降低幅度 >50% ^[8-10]
超高危	<1.4 且较基线降低幅度 >50% ^[8-10]

注：^a表示合并糖尿病的ASCVD低、中和高危患者血脂目标值见“特定人群的血脂管理”糖尿病患者部分。

中国成人血脂水平参考标准										
分类	密度 (g/ml)	直径 (nm)	主要脂质成分(%)				载脂蛋白		主要来源	功能
			TG	胆固醇酯	磷脂	胆固醇	主要	其他		
CM	< 0.950	80~100	90~95	2~4	2~6	1	B48	A1、A2、A4、A5	小肠合成	将食物中的TG和胆固醇从小肠转运至其他组织
VLDL	0.950~1.006	30~80	50~65	8~14	12~16	4~7	B100	A1、C2、C3、E、A5	肝脏合成	转运内源性TG至外周组织，经脂酶水解后释放游离脂肪酸
IDL	1.006~1.019	25~30	25~40	20~35	16~24	7~11	B100	C2、C3、E	VLDL中TG经脂酶水解后形成	属LDL前体，部分经肝脏代谢
LDL	1.019~1.063	20~25	4~6	34~35	22~26	6~15	B100	-	VLDL和IDL中TG经脂酶水解后形成	胆固醇的主要载体，经LDL受体介导而被外周组织摄取和利用
HDL	1.063~1.210	8~13	7	10~20	55	5	A1	A2、C3、E、M	主要是肝脏和小肠合成	促进胆固醇从外周组织移去，转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布
Lp(a)	1.055~1.085	25~30	4~8	35~46	17~24	6~9	Apo(a)	B100	在肝脏或肝外Apo(a)通过二硫键与LDL形成的复合物	功能尚不完全清楚

注：CM：乳糜微粒；VLDL：极低密度脂蛋白；IDL：中间密度脂蛋白；LDL：低密度脂蛋白；HDL：高密度脂蛋白；Lp(a)：脂蛋白(a)；Apo(a)：载脂蛋白(a)；TG：甘油三酯。-：无

3.4、高血脂-PCSK9

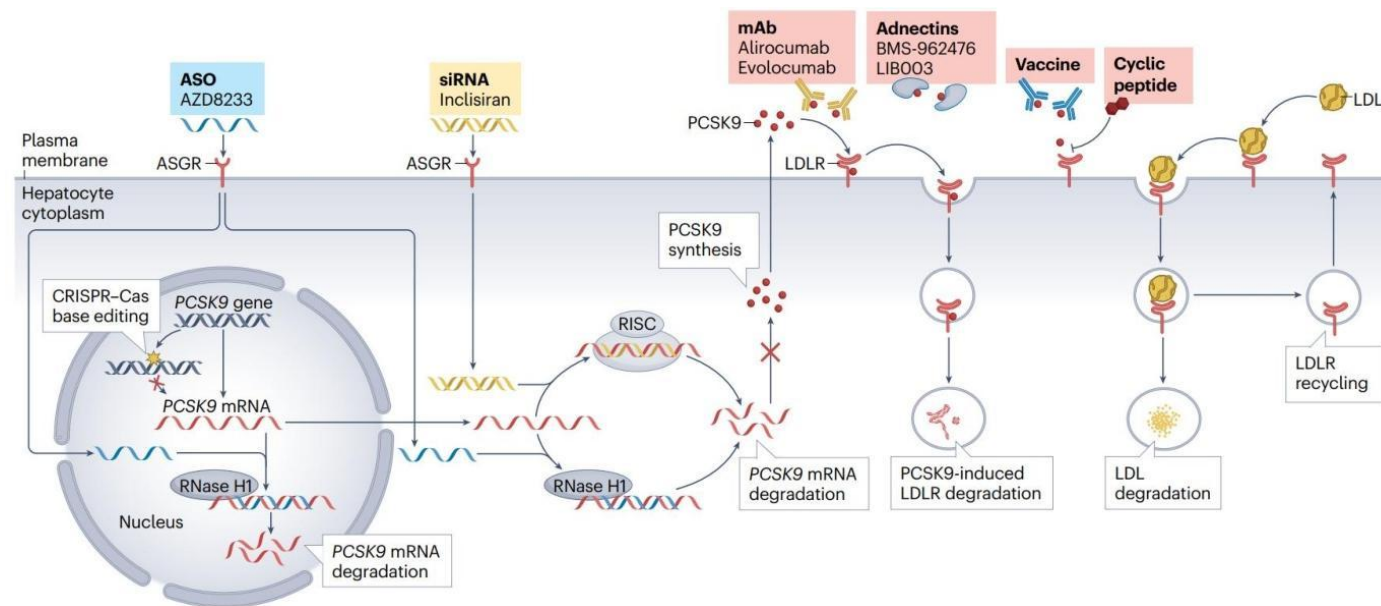
➤ **PCSK9 (丝氨酸蛋白酶)**：主要由肝脏产生，与肝细胞表面的LDL受体 (LDL-R)结合，降解LDL-R，提升血浆LDL-C水平。PCSK9抑制剂通过降低LDL-C水平实现治疗。

- ✓ **格局较为拥挤**：截至 2025 年 1 月，我国已有 7 款 PCSK9 抑制剂获批上市 (6 款单抗和 1 款 siRNA)。
- ✓ **单抗**：结合肝细胞/肝细胞外组织产生的PCSK9蛋白，阻止其与LDLR结合，减少LDLR分解代谢，从而降低循环LDL-C水平。
- ✓ **siRNA**：通过RNA干扰机制降解PCSK9 mRNA，减少肝脏中PCSK9产生。

PCSK9 靶向药物全球销售额 (亿美元)



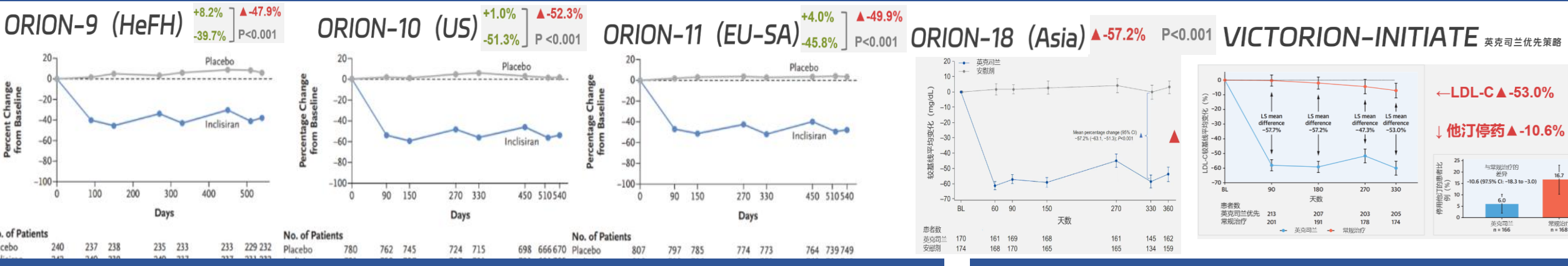
PCSK9作用机制



3.4、高血脂-PCSK9

- **PCSK9 siRNA**: 首次给药后三个月再次给药，之后每六个月给药一次，是全球首个超长效降脂药，大幅提高患者依从性。
- **NOVARTIS 英克西兰Inclisiran(Leqvio)**: 基于ORION-9 (HeFH杂合子)、ORION-10 (US)、ORION-11 (EU-SA) 上市，LDL-c平均降幅50%左右。

Inclisiran各项临床数据 (百分比为LDL-c降幅)

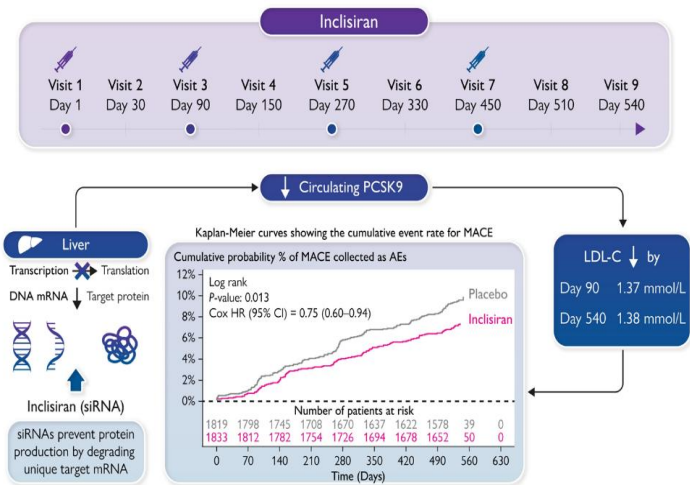


ORION-9、10、11的联合分析

Inclisiran重点临床项目

Adverse Reactions	Placebo (N = 1822) %	LEQVIO (N = 1833) %
Injection site reaction†	1.8	8.2
Arthralgia	4.0	5.0
Urinary tract infection	3.6	4.4
Diarrhea	3.5	3.9
Bronchitis	2.7	4.3
Pain in extremity	2.6	3.3
Dyspnea	2.6	3.2

†includes related terms such as: injection site pain, erythema and rash



项目名称	针对人群	人数 (人)	催化
ORION-4	LDL-C ≥ 100mg/dL	16124	2026年读出
VICTORION-2P	患有CVD人群，心血管一级预防效果	16970	2027读出
ORION-16	青少年HeFH	141	2025读出
ORION-13	青少年HoFH	13	2025读出
VICTORION-1P	高危人群，推动心血管疾病一级预防	14000	2029读出

3.4、高血脂-PCSK9

- **在研PCSK9 siRNA：**追求更高效的递送系统、更长效的降脂作用。
 - ✓ **2期：**石药、齐鲁/瑞博、AZ/Ionis、罗氏/Civi。
 - ✓ **1期：**悦康、君实、靖因、大瑞、圣因、诺华/Alnylam、罗氏、BMS/Ionis。
 - ✓ **临床前：**悦康、舶望、信达、君实、海昶、祥根生物、复宏汉霖、智翔金泰、诺和诺德/Dicerna、赛默飞、Arrowhead等等。
- **小分子类：**全球进展最快的为阿斯利康 AZD-0780 和默克 MK-0616，有望成为无法单靠他汀类药物控制的血脂异常的主要疗法。
 - ✓ AZD-0780 基于瑞舒伐他汀再用药，LDL-C 水平下降 52%（联用下降 78%）。
 - ✓ MK-0616 可阻断 PCSK9 蛋白和 LDLR 的结合，IIb 期临床研究30mg组降低LDL-C水平60.9%。
- **PCSK9疫苗：**通过激活机体免疫系统生成抗体，从而持久性抑制 PCSK9 功能。Affiris的AT04A（前沿生物）和AT06A正在I期，患者在0、4或8周时进行首次免疫接种，随后的第60周接受加强针免疫。动物实验显示，靶向 PCSK9 的疫苗可使其水平降低约 60%，并在初次免疫后持续至少 16 周。
- **PCSK9基因编辑：**通过CRISPR-Cas基因编辑实现PCSK9的永久抑制。在食蟹猴模型中，已成功通过CRISPR-Cas碱基编辑技术引入PCSK9功能缺失突变。2024年8月,尧唐生物与信立泰对PCSK9靶点的碱基编辑药物YOLT-101达成战略合作，总交易金额近10.35亿人民币。

截至2025年8月全球进入2期的PCSK9靶点药物				
企业名称	产品名称	药物类型	全球最高研发阶段	给药方式
Lib / 海森生物	莱达西贝普	融合蛋白	申请上市	QM
信立泰	GM-0023	抗体	III期临床	QM
阿斯利康 / Dogma	Laroprovstat	小分子	III期临床	口服QD
默沙东	Enlicitide	多肽	III期临床	口服QD 8周
石药集团	SYH2053	核酸	II期临床	Q6M
天广实	MIL86	抗体	II期临床	QM
齐鲁制药 / 瑞博生物	SR043	核酸	II期临床	Q3M
西威埃医药	CVI-LM001	小分子	II期临床	口服QD 12周
阿斯利康 / Ionis	AZD8233	ASO	II期临床	QM
诺和诺德	NN6434	多肽	II期临床	口服QD 10天
礼来	Frovocimab	抗体	II期临床	QM
罗氏 / Civi	Civi007	核酸	II期临床	QM
阿斯利康	MEDI4166	抗体:融合蛋白	II期临床	QM
罗氏	RG7652	抗体	II期临床	QM

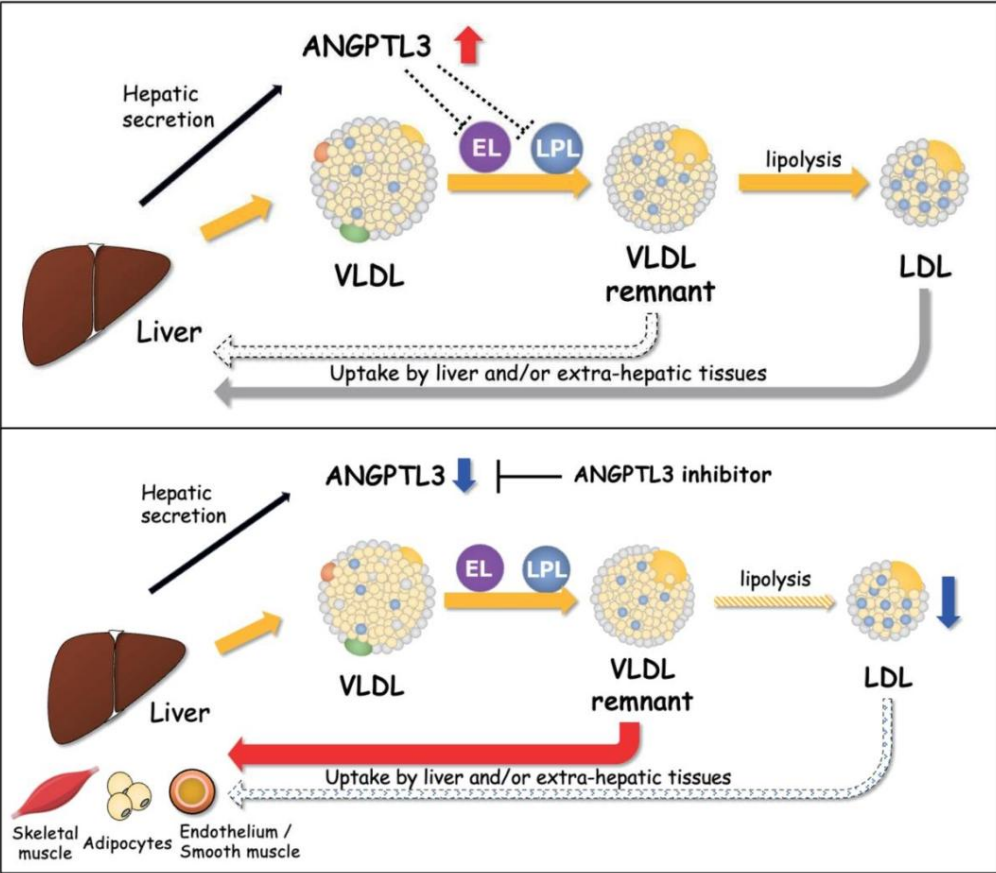
3.4、高血脂-ANGPTL3

- **ANGPTL3（血管紧张素样蛋白3）**：主要在肝脏中产生的蛋白，能够抑制脂蛋白脂肪酶（LPL）和内皮脂肪酶（EL），这两种酶负责分解富含甘油三酯的脂蛋白颗粒。当ANGPTL3水平升高时，它会抑制这些酶的活性，导致甘油三酯和胆固醇（包括LDL-C）在血液中堆积。
- **格局**：该靶点仅有1款抗体药物上市（再生元的Evinacumab依维库单抗，Q4M）；小核酸药物中，全球有2款进入3期临床，3个2期，3个1期，多个临床前（靖因、大睿生物、纳肽得/亿腾医药、瑞博、福元、东阳光药、圣诺、信立泰等）。

截至2025年8月全球进入1期临床的ANGPTL3靶点药物

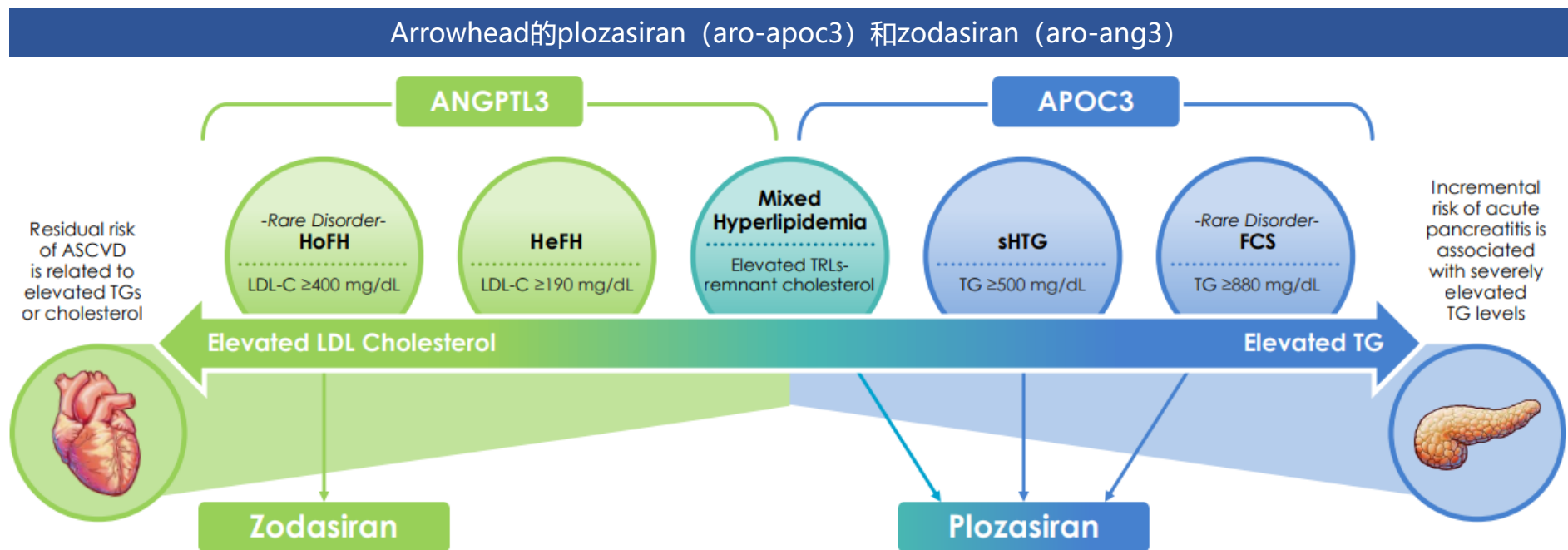
企业名称	产品名称	药物类型	全球最高研发阶段
再生元;Ultragenyx	evinacumab	抗体	批准上市
Arrowhead	zodasiran	核酸	III期临床
维亚臻生物	VSA003	核酸	III期临床
恒瑞医药	SHR-1918	抗体	III期临床
舶望制药	BW-00112	核酸	II期临床
礼来;Dicerna	solbinsiran	核酸	II期临床
Ionis (Akcea)	vupanorsen	核酸	II期临床
诺华	LNA043	其他	II期临床
诺和诺德	NNC0491-6075	抗体	I期临床
阿斯利康	AZD1705	小分子	I期临床
礼来;Cambridge	LY3475766	抗体（ANGPTL3;ANGPTL8）	I期临床
CRISPR	CTX310	基因疗法	I期临床
润佳医药;君实生物	JS401	核酸	I期临床
上海药物研究所;嘉越医药	DC371739	小分子（ANGPTL3;PCSK9）	I期临床
礼来;Verve	VERVE-201	基因疗法	I期临床
再生元;Alnylam	ALN-ANG3	核酸	I期临床
Ionis (Akcea)	IONIS-ANGPTL3Rx	核酸	I期临床

ANGPTL3作用机制



3.4、高血脂-ANGPTL3

-  **Zodasiran (纯合子家族性高胆固醇血症HoFH, Q3M)**：25Q2启动III期临床 (YOSEMITE)，预计25-26年读出中期数据，有望于27年上市。
 - ✓ HoFH II期 (Gateway研究)：LDL-C平均降低了41%，第15个月，致动脉粥样硬化的LDL-C平均水平降低了62%；同时降低了其他致动脉粥样硬化的脂质和脂蛋白，包括ApoB、非HDL-C和甘油三酯 (TGs)、Lp(a)。
- **维亚臻生物 VSA003 (HoFH, Q6M)**：已纳入 CDE 突破性疗法，2025年8月完成3期临床46例患者入组 (CTR20244397)，预计26Q1完成研究。
 - ✓ II期临床：VSA003在标准降脂治疗的基础上，通过两次皮下注射，第24周有效降低ANGPTL3的平均水平38-80.1%，150-600mg平均降低了甘油三酯34%-50%，LDL-C降低了6%-28%，和残余C降低了32%-75%。特殊关注不良事件，包括注射部位反应和肝功能异常，没有引起安全性问题。
- **舶望制药 BW-00112**：已授予诺华优先谈判权，目前在美国和中国处于 II 期临床试验阶段，后续将由舶望制药主导开展联合用药的临床试验。

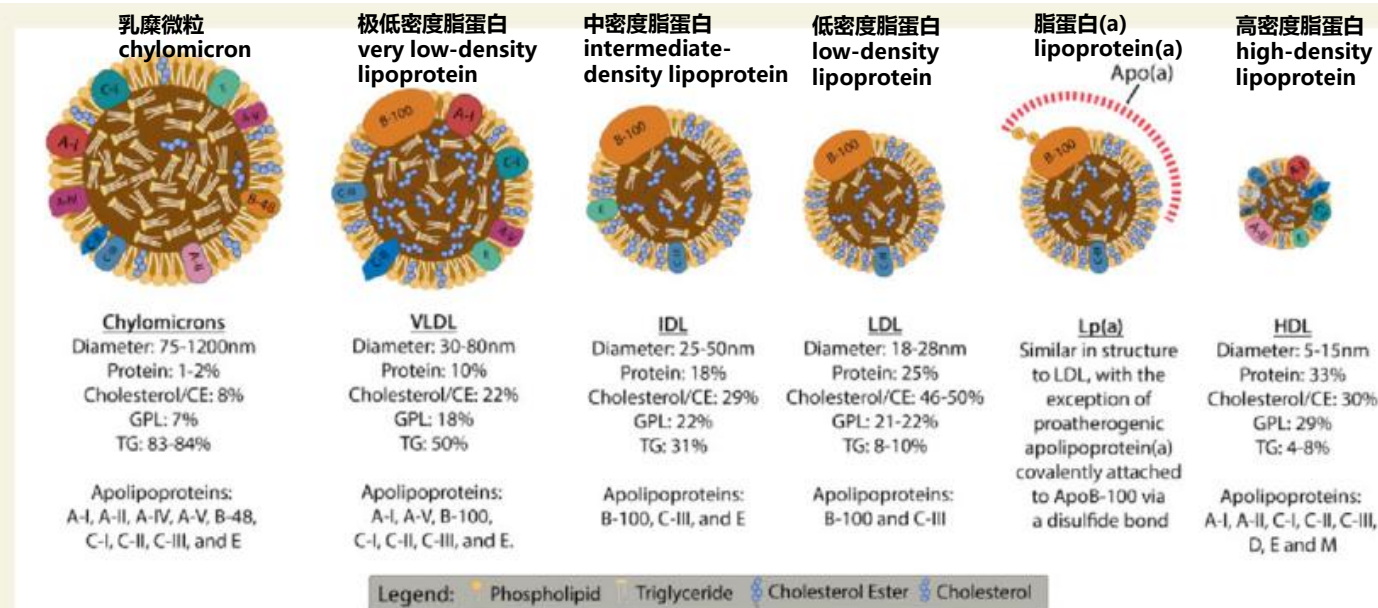
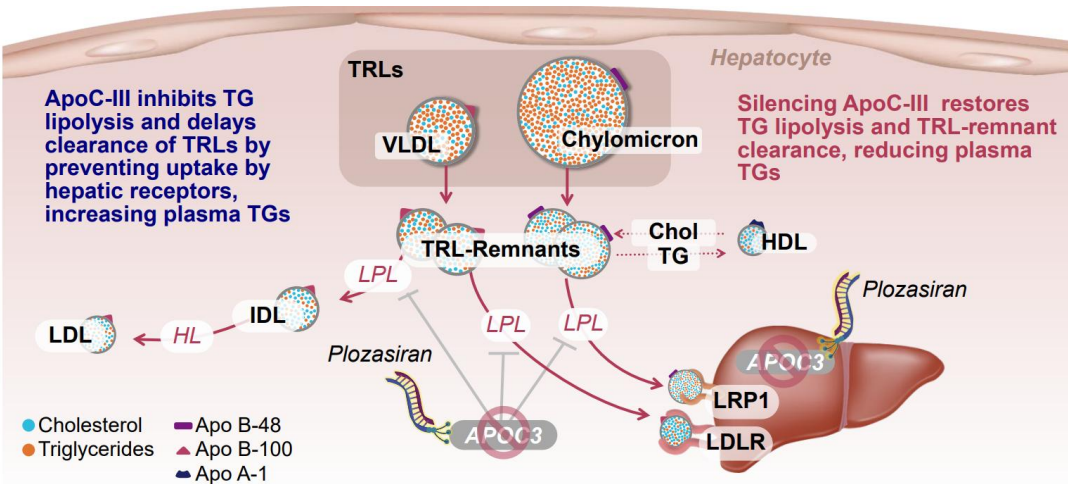


3.4、高血脂-APOC3

- **APOC3 (载脂蛋白C-III)**：一种主要由肝细胞表达的糖蛋白；在血液循环中，APOC3与富含甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TRLs) 和HDL结合，并有少量APOC3与LDL结合。TRLs是由来自肠道的CM和来自肝脏的VLDL组成。APOC3通过抑制脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活性以及干扰LDL-R和过低密度脂蛋白受体相关蛋白1 (LDL receptor-related protein 1, LRP1)，实现抑制对TRLs及其残余物的清除，从而增加甘油三酯TG和胆固醇TC水平。TRLs清除率的降低与血浆APOC3水平的升高密切相关，APOC3可作为降低血脂异常和CVD风险的新兴治疗靶点。
- **家族性乳糜微粒血症综合征CFS**：是一种严重的罕见遗传疾病，通常由多种单基因（例如LPL、GPIHBP1、APOC2、APOA5或LMF1）的功能缺失突变引起。体内无法有效清除乳糜微粒，引发空腹TG水平急剧升高 (>880 mg/dL)，进而导致多种临床疾病及严重并发症，如急性胰腺炎、动脉粥样硬化、2型糖尿病、肥胖、肝脂肪变性和慢性肾病等。
 - ✓ 乳糜微粒：人体消化脂肪后由肠道生成的一种大颗粒脂蛋白，负责将食物中的脂肪运输到全身各处。正常情况下，这些脂蛋白会在LPL的作用下被迅速代谢清除。
 - ✓ 市场：CFS发病率约为 1/10万人至1/100万人；多因素乳糜微粒血症综合征MFS发病率约为1/500至1/600人，占有乳糜微粒血症综合征的约95%。

APOC3作用机制

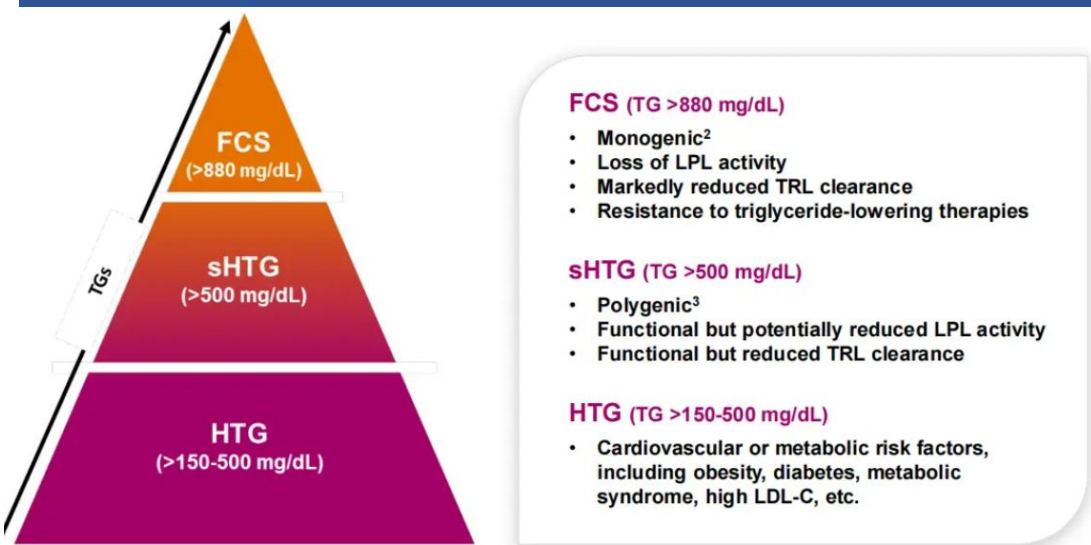
脂蛋白类别



3.4、高血脂-APOC3

➤ 目前靶向APOC3相关药物的主要适应症为乳糜微粒血症综合征、高甘油三酯血症等代谢类疾病。目前已有2个药物获批上市，1个申报NDA，1个临床2期，6个临床阶段，以及多个临床前（舶望、靖因等）。

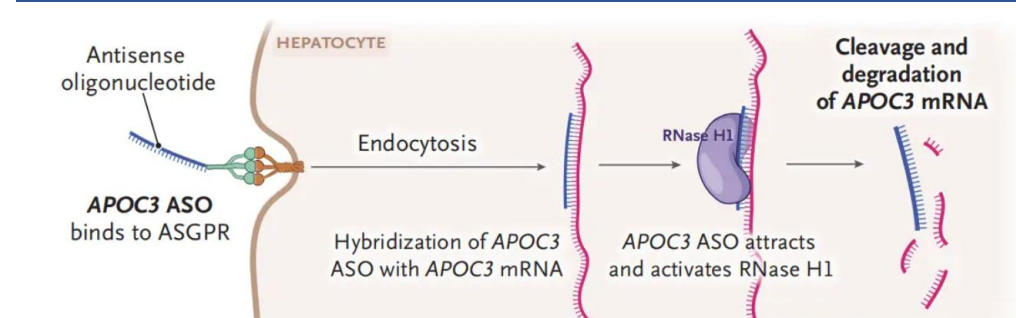
APOC3主要代谢类适应症



截至2025年8月全球进入临床阶段的ApoC3靶点药物

企业名称	产品名称	全球最高研发阶段	备注
Ionis (Akcea)	volanesorsen	批准上市	全球阶段：已上市（欧盟/加拿大，FCS）；美国仅通过特许用药计划；中国2025-05 启动III期桥接试验，目标2026年申报
Ionis (Akcea)	olezarsen	批准上市	2024年12月FDA FCS获批上市；预计25Q3读出sHTG的关键性3期，并于2026年申报
Arrowhead;赛诺菲;维亚臻	普乐司兰Plozasiran	申请上市	2025年1月FDA受理NDA，预计25Q4获批；中国同步受理NDA
瑞博生物	SR044	II期临床	
再生元	ALN-APOC3	I/II期临床	
大睿生物	RN0361	I/II期临床	
甘宝利	Kylo-12	I期临床	
Argenx;Staten;诺和诺德	ARGX-116（抗体药物）	I期临床	
恒瑞医药	APOC3 siRNA	I期临床	
礼来	LY3875383	I期临床	

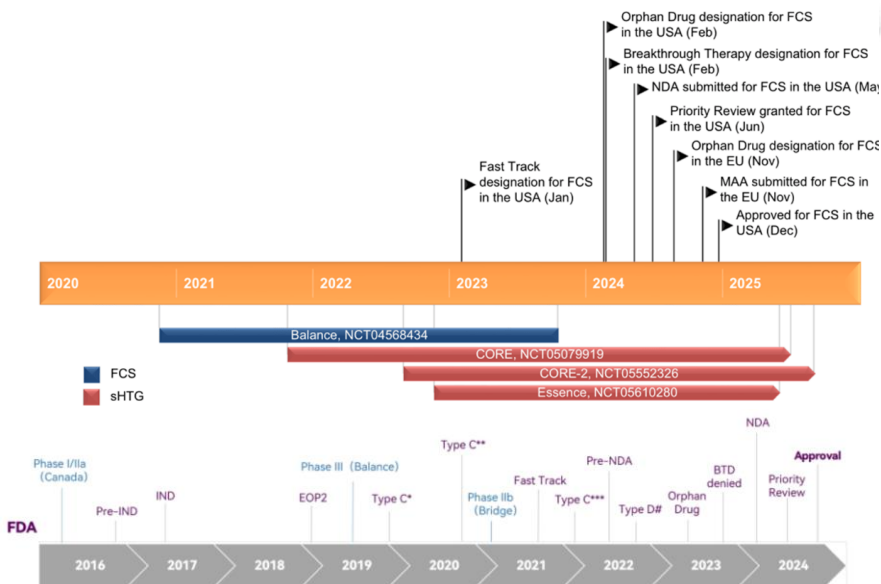
APOC3 ASO作用机制



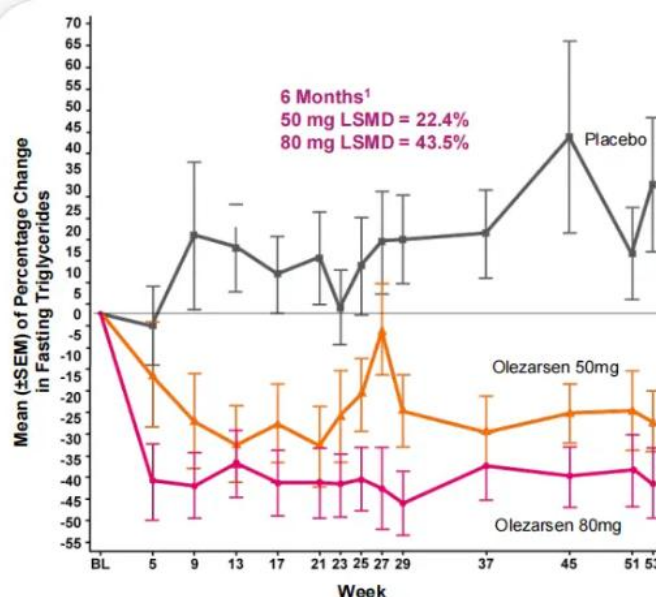
3.4、高血脂-APOC3

- **IONIS Volanesorsen (Waylivra, gapmer ASO, QW)**：首款FCS小核酸药物，2019年5月在欧盟被批准辅助饮食控制，用于治疗对饮食控制和降TG疗法一直控制不佳、存在胰腺炎高风险的成人FCS。3期临床APPROACH (NCT02211209) 显示，与安慰剂相比，volanesorsen能显著降低FCS患者的TG水平 (76.5% vs 17.6%)；但存在血小板减少和出血相关的安全性风险。
- **IONIS Olezarsen (Tryngolza, GalNAc ASO, QM)**：2024年6月，申报FDA NDA并获优先审评资格，2024年12月FCS获批上市。
 - ✓ 上市基于2023年9月的Balance临床3期 (FCS 66例)，6个月时，50mg和80mg Olezarsen组的TG水平较安慰剂组分别降低了43.5% ($p<0.001$) 和22.4% ($p=0.078$)；12个月时持续改善，降幅59.4%和43.8%；12个月期间，急性胰腺炎事件减少了100% (0例 vs 11例)，apoC-III也减少75%以上。
 - ✓ 2025年5月读出3期临床Essence (HTG且确诊或存在ASCVD风险，1478例) 达到顶线结果，6个月时，80mg和50mg剂量组分别实现了与安慰剂相比61%和58%的TG水平降低 ($p<0.0001$)；更多数据在ESC大会上披露。
 - ✓ 预计25Q3读出严重高甘油三酯血症 (sHTG) 的关键性3期CORE和CORE2研究结果，2026年申报NDA。

Olezarsen临床开发路径



Olezarsen的Balance临床3期TG降低数据



Olezarsen的未来重要临床节点

Severe Hypertriglyceridemia (sHTG)

CORE

- Pivotal study in patients w/ TG ≥ 500 mg/dL (sHTG)
- Registrational study
- >600 patients
- Enrollment complete

CORE₂

- Pivotal study in patients w/ TG ≥ 500 mg/dL (sHTG)
- Confirmatory registrational study
- >400 patients
- Enrollment complete

Essence

- Reported positive topline efficacy and safety data
- Supportive Ph3 safety study in patients w/ TG ≥ 150 mg/dL (HTG)²
- Placebo-adjusted mean reductions in triglyceride levels of 61% and 58% at six months with the 80 and 50 mg monthly doses, respectively
- Results to be used to support olezarsen exposure database
- Nearly 1,500 patients

Largest Pivotal Program Ever Conducted in sHTG

On Track for Data from CORE + CORE2 Studies in September¹

3.4、高血脂-APOC3

➤ **arrowhead pharmaceuticals** **Plozasiran/ARO-APOC3 (siRNA, Q3M)**：2025年1月FDA受理NDA，获得FDA突破性疗法认定、孤儿药认定和快速通道认定，**预计25Q4获批**；也在中国获得NMPA受理，已经取得突破性疗法认定和优先审评资格。

- ✓ 基于3期临床PALISADE (75例)：10个月，25mg和50mg剂量组的TG中位数分别降低了80%和78%，而安慰剂组的降低率为17%。同时达到关键次要终点，APOC3显著降低，25mg/50mg/安慰剂组的Apoc3中位数降低了93% vs 96% vs -1% ($p < 0.001$)；治疗组胰腺炎发生率降至4% vs 20%。
- ✓ **sanofi** 2025年8月，赛诺菲与Arrowhead中国区子公司维亚臻 (Visirna) 签署资产购买协议，获得大中华区权益，支付**1.3亿美元预付款 + 2.65亿美元里程碑付款** + Arrowhead获得一定比例的净利润分成。
- ✓ 更多相关研究：SUMMIT项目，包括针对FCS的III期临床试验PALISADE、针对SHTG的II期和III期临床试验SHASTA以及针对混合性高脂血症的 II期和III期临床试验MUIR。

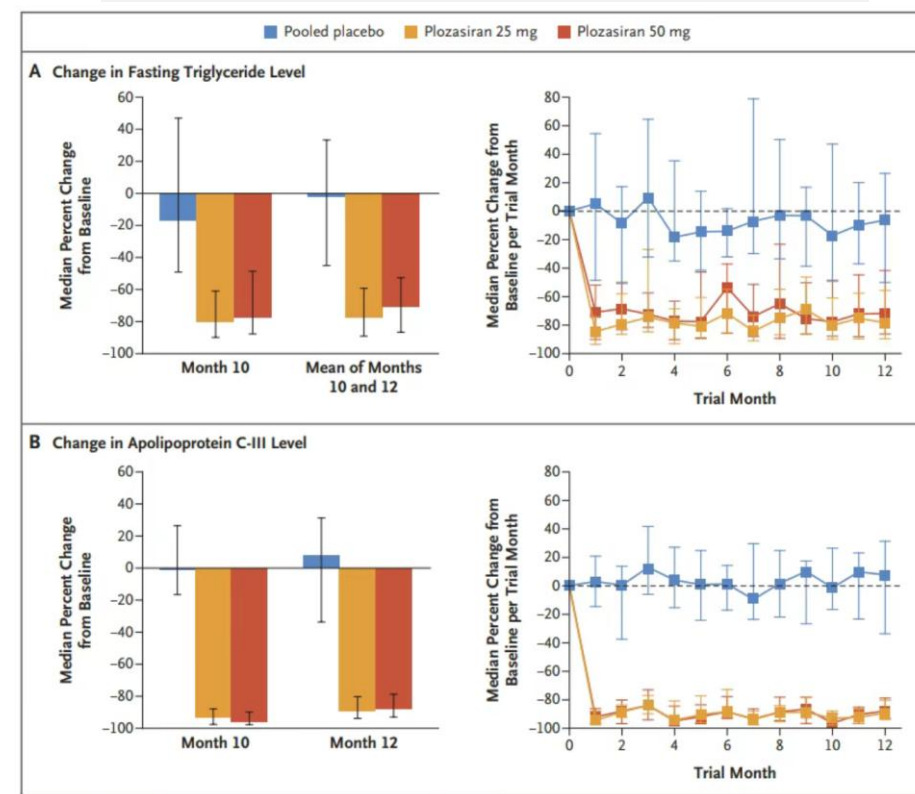
Plozasiran相关适应症管线布局



Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	PALISADE	In adults with FCS and TG ≥ 880 mg/dL (N=75), the primary endpoint was to evaluate change in TG levels at Month 10*	Study Completed	Phase 3
	SHASTA-2	In adults with TG ≥ 500 mg/dL (N=226), the primary endpoint was to evaluate change in TG levels at Month 6*	Study Completed	Phase 2
	SHASTA-3	In adults with TG ≥ 500 mg/dL (N=405), the primary endpoint is to evaluate change in TG levels at Month 12*	Currently Enrolling	Phase 3
	SHASTA-4	In adults with TG ≥ 500 mg/dL (N=300), the primary endpoint is to evaluate change in TG levels at Month 12*	Currently Enrolling	Phase 3
	SHASTA-5	In adults with TG > 880 mg/dL and a history of > 2 acute pancreatitis events (N=140), the primary endpoint will be to evaluate the time to first occurrence of positively adjudicated acute pancreatitis event*	Coming Soon	Phase 3
Severe Hypertriglyceridemia (SHTG)	MUIR	In adults with TG 150-499 mg/dL and non-HDL-C ≥ 100 mg/dL or LDL-C ≥ 70 mg/dL (N=353), the primary endpoint was to evaluate change in TG levels at Month 6*	Study Completed	Phase 2
	MUIR-3	In adults with TG 150-499 mg/dL (N=1328), the primary endpoint is to evaluate change in TG levels at Month 12	Currently Enrolling	Phase 3
	CAPITAN	In adults with elevated levels of TRLs and residual risk of primary or secondary ASCVD events, the primary endpoint will be to evaluate the time to first occurrence of any component of clinical composite endpoint of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revascularization, and major adverse limb events	Coming Soon	Phase 3
Mixed Hyperlipidemia				

Plozasiran的PALISADE临床3期数据

75% of patients reached triglycerides < 880 mg/dL and 50% reached < 500 mg/dL at 10 months



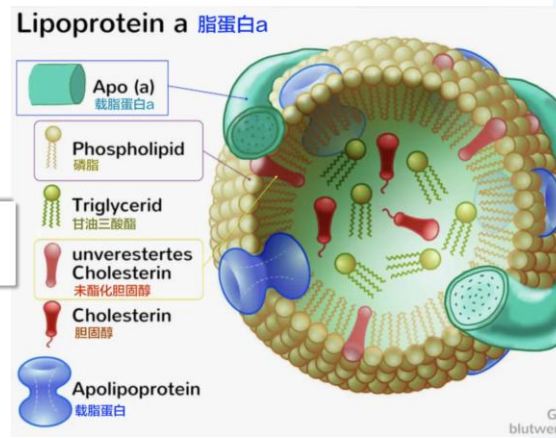
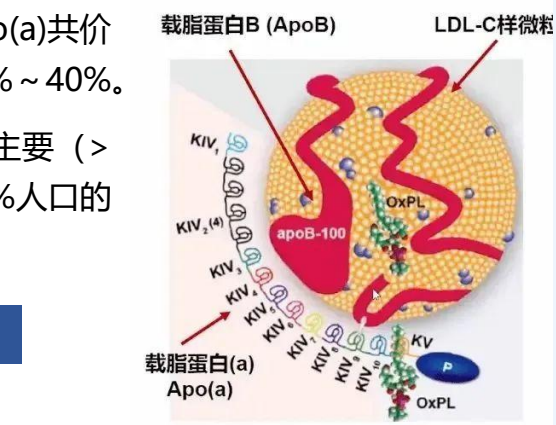
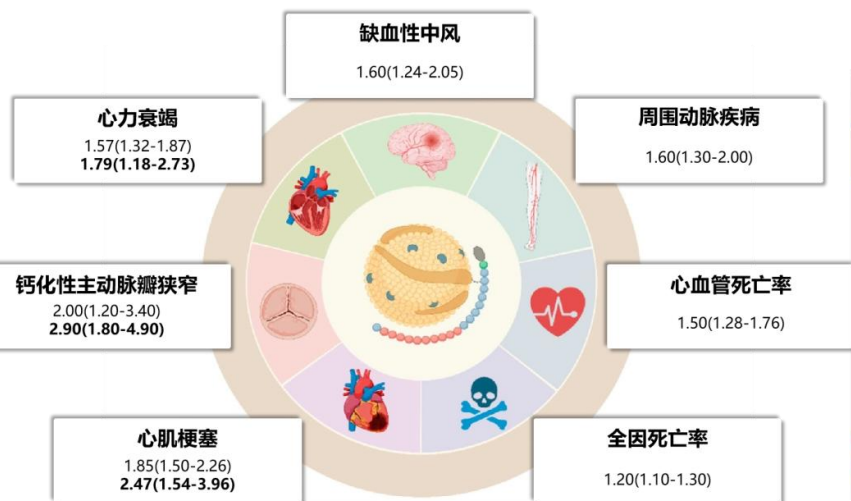
3.4、高血脂-Lp(a)

- **脂蛋白(a) Lp(a)**: 是一种类低密度脂蛋白 (LDL) 颗粒, 主要在肝脏中产生, 携带氧化磷脂 (OxPL), 具有促炎和促动脉粥样硬化的特性。较高的Lp(a)水平 ($\geq 50\text{mg/dL}$) 与显著升高的动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 风险 (可能具有比 LDL-C 更强的致 ASCVD 特性)、慢性肾脏病、全因死亡率等相关。

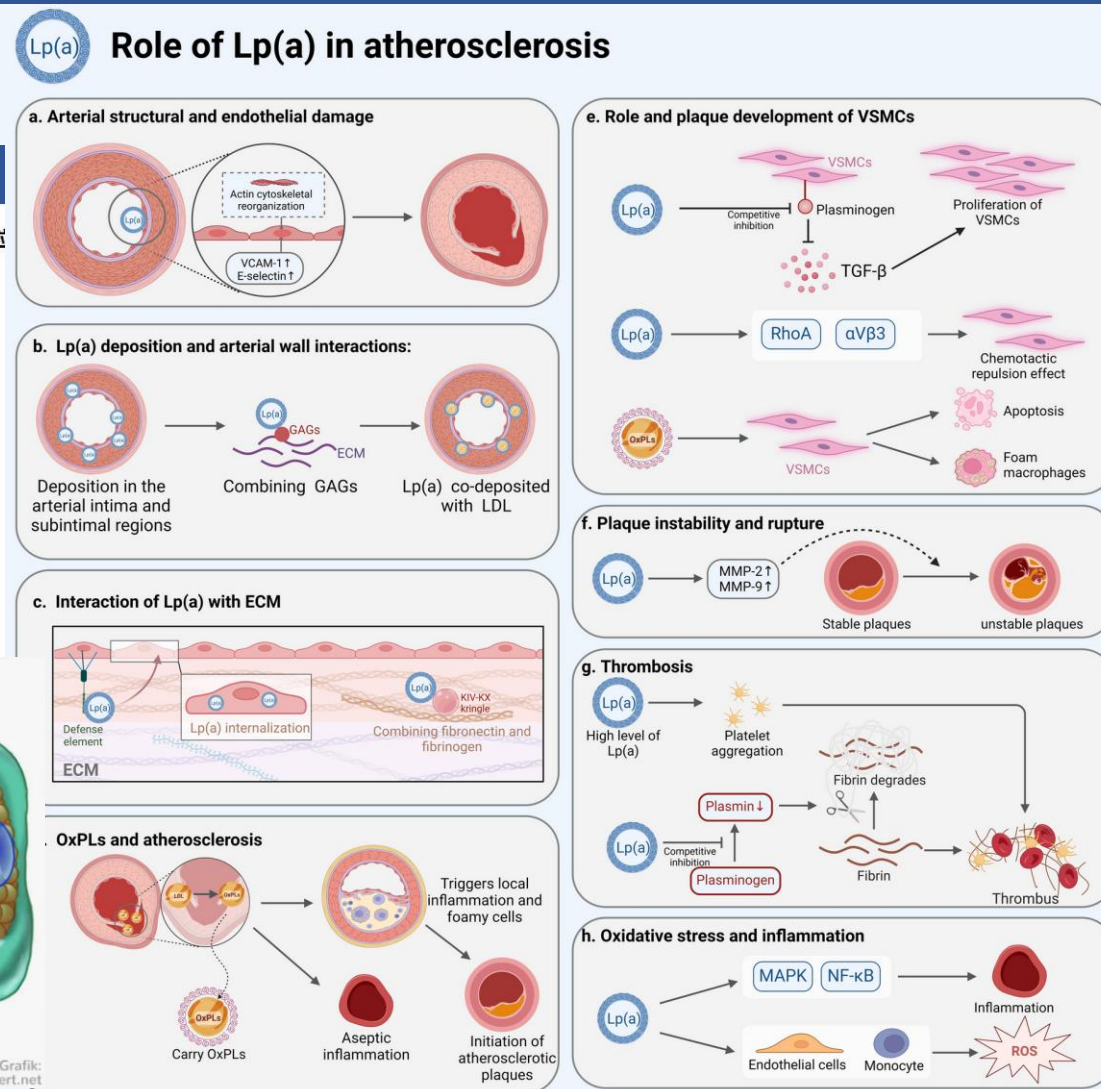
脂蛋白a示意图

- ✓ **与Apo(a)关系**: 通过二硫键与单个载脂蛋白A Apo(a)共价连接。Apo(a)由LPA基因编码, 占Lp(a)总量的25%~40%。
- ✓ **人群**: 个体血浆Lp(a)水平主要由遗传基因决定, 主要 (>90%) 由 LPA 位点的遗传变异性决定, 全球约20%人口的 Lp(a) > 50 mg/dL。

Lp(a)和心血管疾病的相关风险 (相关系数)



脂蛋白a的作用影响



3.4、高血脂-Lp(a)

- **在研Lp(a)靶点药物：**主要通过限制 Apo(a)的合成，限制 Lp(a)的组装，以及持续降低 Lp(a)合成。全球范围内尚无Lp(a)靶向药物获批上市，目前进展最快的有3个III期临床，4个II期临床，8个I期临床，多个临床前（核酸药物包括悦康、圣因、京新、东阳光药、润佳、加科思等）。
- **NOVARTIS IONIS Pelacarsen (ASO, QM, ASVCD)：**2017年Ionis与诺华签订了Pelacarsen的合作协议，诺华支付7.5千万美元预付款 + 8.25亿美元里程碑 + 15-25%左右的销售分成。2019年进入3期临床HORIZON，8300例，主要终点为首次主要不良心血管事件MACE，**预计26H1读出数据，26H2递交NDA**，有望成为首款获批的Lp(a)降脂药。

✓ II期临床显示：5个剂量组将Lp(a)降低了35-80%，其中60mg QM/20mg QW剂量组降低了72%/80%，且安全性良好。

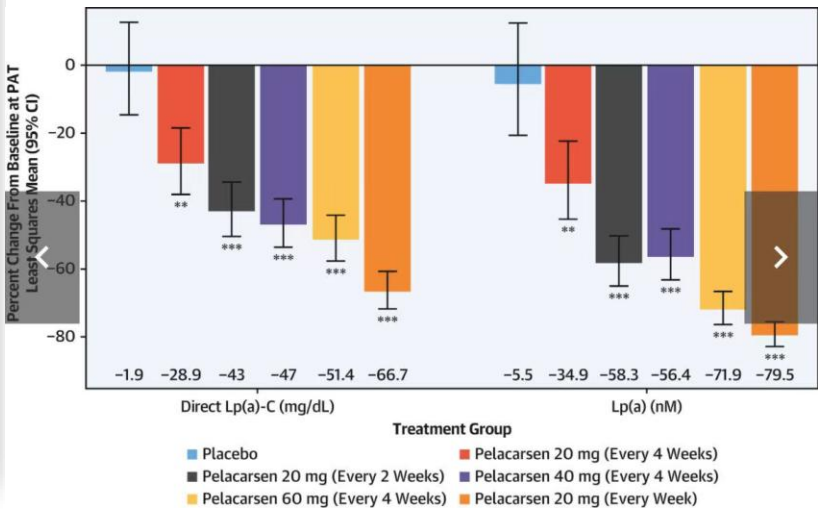
Pelacarsen的3期临床节点

Phase 3 Lp(a) HORIZON Study

- >8,000 patients with high Lp(a) and established CVD
- Study enrolled high-risk, high Lp(a) population with significant CV risk despite stable lipid-lowering treatment³
- Baseline demographics support potential for robust data³
- Data expected H1:2026; regulatory filing H2:2026⁴



Pelacarsen的2期临床Lp(a)降低数据



截至2025年8月全球进入临床阶段的Lp(a)靶点药物

企业名称	产品名称	药物类型	全球最高研发阶段
Ionis (Akcea);诺华	pelacarsen	核酸	2019年7月 III期临床
安进;Arrowhead	olpasiran	核酸	2022年10月 III期临床
礼来;诺和诺德(Dicerna)	lepodisiran	核酸	2024年3月 III期临床
Silence	zerlasiran	核酸	2022年9月 II期临床
礼来	muvalaplin	小分子	2022年10月 II期临床
默克;恒瑞医药	HRS-5346	小分子	2025年2月 II期临床
甘宝利	Kylo-11	核酸	I期临床
靖因药业	SRSD216	核酸	I期临床
京新药业	JX2201	小分子	I期临床
石药集团	SYH2068	核酸	I期临床
GC Biopharma	MG1102	其他	I期临床
阿斯利康	AZD4954	小分子	I期临床
柏望制药	BW-20829	核酸	I期临床
CRISPR	CTX320	基因疗法	I期临床

3.4、高血脂-Lp(a)

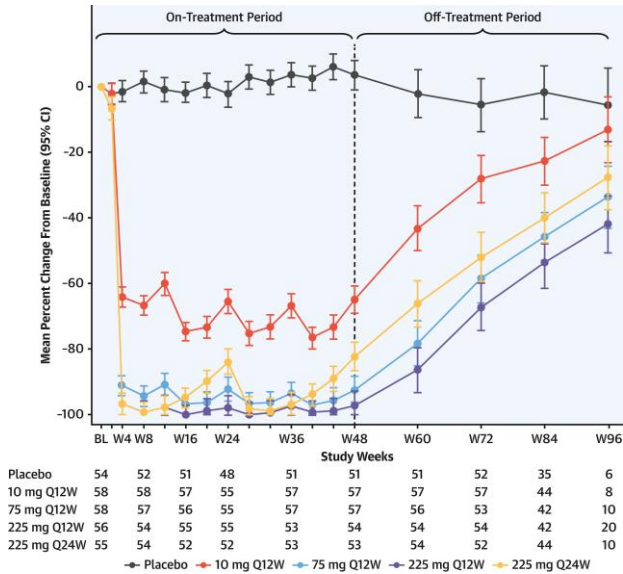
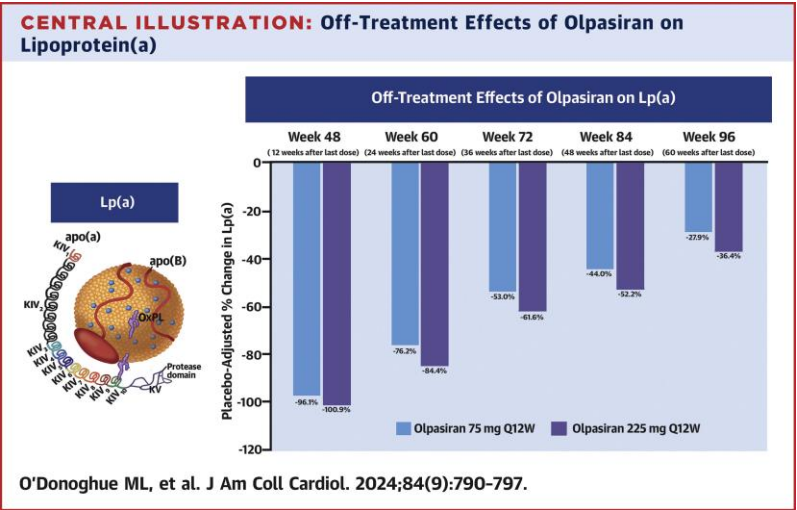
Olpasiran的2期临床数据

➤ **AMGEN** **arrowhead** **Olpasiran/ARO-APOC3 (siRNA , Q3M)** : 2016年9月安进从Arrowhead引进, 包含3500万美元首付款 + 2150万美元股权投资+最高6.17亿美元的后续里程碑和选择权款项。预计2026年底完成ASVCD的3期临床; 25H2-26H1将启动心血管事件高风险患者的3期临床。

- ✓ 2023年完成的II期临床OCEAN(a)-DOSE中, 48周时4个剂量组将Lp(a)降低了65-101%, 其中225mg Q3M剂量组在48周时将Lp(a)降低了101.9%, 至96周时维持36.4%的降幅。

➤ **Lilly** **Lepodisiran (siRNA, Q6M)** : 2018年10月礼来与Dicerna (现已被诺和诺德以33亿美元收购) 达成战略合作, 以5.5 亿美元的总交易额引进了 Lepodisiran 在内的 7 款在研siRNA 疗法。预计2029年完成3期临床。

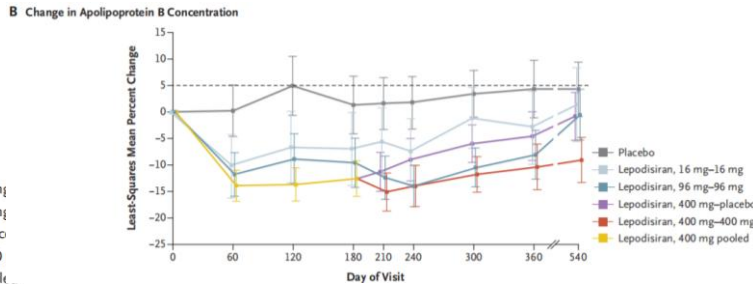
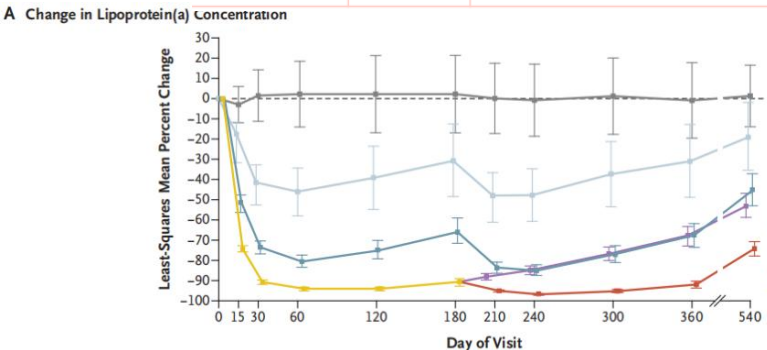
- ✓ II期临床ALPACA显示中, 60天-180天内平均降低了Lp(a)水平93.9%, 达到主要终点, 其中16mg/96mg剂量组同期Lp(a)水平分别降低40.8%和75.2%; 单次或两次给药后均能降低Lp(a)水平。



Lepodisiran的2期临床数据

Source: clinicaltrials.gov, July 28, 2025

Study	Indication*	Title	Phase	Patients	Primary Outcome**	Primary Completion	Completion
NCT06292013	Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) ¹	A Study to Investigate the Effect of Lepodisiran on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults With Elevated Lipoprotein(a) - ACCLAIM-Lp(a)	3	16700	Time to First Occurrence of Any Component of the Major Adverse Cardiac Event (MACE)-4 Composite Endpoint	Mar 2029	Mar 2029



四、海外小核酸前沿企业

- 包括Alnylam、Ionis、Arrowhead、Avidity等

4.1、Alnylam siRNA龙头已具备商业化能力，管线丰富

➤ siRNA药物龙头，具有商业化能力的RNA疗法药企，从罕见病发展至慢病管理，不断升级修饰技术，大力拓展肝外递送

✓ **业绩：**24年实现营收16.5亿美元（yoy+32.6%）。2025Q2业绩超预期，包括Vutrisiran ATTR产品增速89%。公司预期25年实现营收，从20.5-22.5亿美元（yoy+26%-39%），上调至26.5-28.0亿美元（yoy+59%-68%）。

✓ **商业化：**目前产品组合包括4款针对罕见病的siRNA产品，以及一款和Novartis合作针对降血脂的PCSK9的小核酸产品。

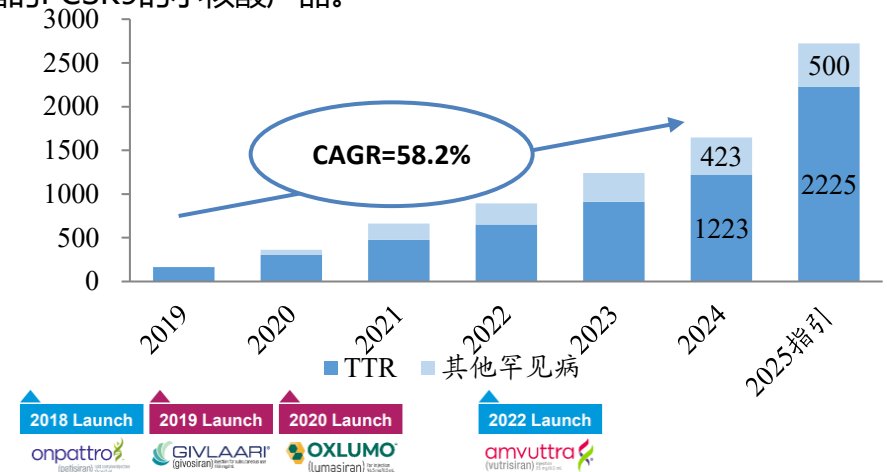
Alnylam 2025年指引

Item	Prior FY 2025 Guidance	Updated FY 2025 Guidance
Total Net Product Revenues ¹	\$2,050 to \$2,250 million	\$2,650 to \$2,800 million
• Total Rare Net Product Revenues (GIVLAARI, OXLUMO)	\$450 to \$525 million	\$475 to \$525 million
• Total TTR Net Product Revenues (PN & CM) (AMVUTTRA, ONPATTRO)	\$1,600 to \$1,725 million	\$2,175 to \$2,275 million
Net Product Revenues Growth vs. 2024 at Reported FX Rates ¹	25% to 37%	61% to 70%
Net Product Revenues Growth vs. 2024 at constant exchange rates (i.e., operational growth) ²	26% to 39%	59% to 68%
Net Revenues from Collaborations & Royalties	\$650 to \$750 million	Reiterate FY Guidance
Non-GAAP Combined R&D and SG&A Expenses ³	\$2,100 to \$2,200 million	Reiterate FY Guidance
Non-GAAP Operating Income ³	Achieve profitability	Reiterate FY Guidance

Alnylam 远期目标

PATIENTS: Over 0.5 million on Alnylam RNAi therapeutics globally
PRODUCTS: 6+ marketed products in rare and prevalent diseases
PIPELINE: Over 20 clinical programs; 10+ in late stages; 4+ INDs per year
PERFORMANCE: ≥40% revenue CAGR through YE 2025
PROFITABILITY: Achieve sustainable non-GAAP profitability within period

Alnylam产品销售额（百万美元）



Alnylam 2025年目标

NUCRESIRAN* (ALN-TTRsc04)	ATTR Amyloidosis	Initiate Phase 3 Study in ATTR-CM	H1	✓
		Initiate Phase 3 Study in hATTR-PN	H2	
ZILEBESIRAN*	Hypertension	KARDIA-3 Phase 2 Results	H2	
		Initiate Phase 3 CVOT	H2	
MIVELSIRAN*	Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease	Interim Phase 1 Part B Data in EOAD	H2	✓
		Initiate Phase 2 Study in AD	H2	
ALN-6400*	Bleeding Disorders	Initiate Phase 2 Study	H2	
ADDITIONAL PROGRAMS		File ≥4 New INDs	2025	
KEY PARTNER-LED PROGRAM MILESTONES				
FITUSIRAN (Sanofi)	Hemophilia	U.S. FDA Approval	March 28, 2025	✓
ELEBSIRAN* (Vir)	Chronic HBV/HDV	Initiate Phase 3 study in HDV	H1	✓
		Phase 2 HBV Functional Cure Results	Q2	✓
CEMDISIRAN* (Regeneron)	Complement-Mediated Diseases	Phase 3 MG Results	H2	

4.1、Alnylam[®] siRNA龙头已具备商业化能力，管线丰富

➤ 从罕见病发展至慢病管理

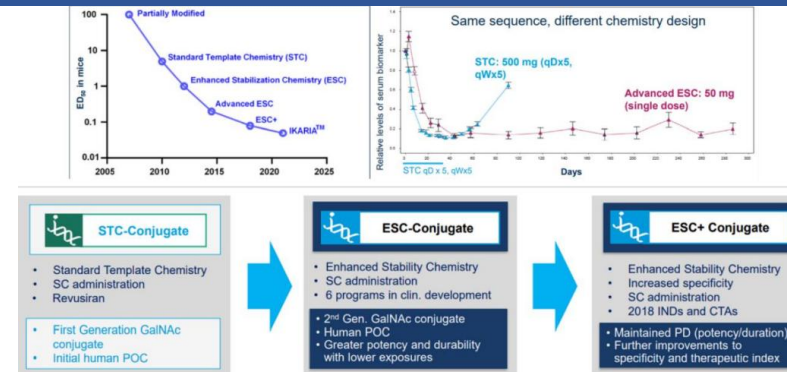
截至2025年8月Alnylam 管线

		PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	APPROVED
TTR	ONPATTRO [®] (patisiran)	hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy			
	AMVUTTRA [®] (vutrisiran)	ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy and hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy			
	Nucresiran (ALN-TTRsc04)	ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy			
RARE	GIVLAARI [®] (givosiran)	Acute Hepatic Porphyria			
	OXLUMO [®] (lumasiran)	Primary Hyperoxaluria Type 1			
	Qfitlia [™] (fitusiran) ¹	Hemophilia A or B			
	Cemdisiran ¹	Myasthenia Gravis			
	Cemdisiran ¹	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria			
	ALN-6400	Bleeding Disorders			
	AG-236 (ALN-TMP) ¹	Polycythemia Vera			
CARDIOVASCULAR	Leqvio [®] (inclisiran) ¹	Hypercholesterolemia			
	Zilebesiran ²	Hypertension			
	Zilebesiran + REVERSIR ²	Hypertension			
METABOLIC	Rapirosiran (ALN-HSD) ¹	Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH)			
	ALN-4324	Type 2 Diabetes Mellitus			
	ALN-PNP ³	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)			
	ALN-APOC3 ¹	Dyslipidemia			
	ALN-CIDEB ¹	MASH			
NEUROLOGIC	Mivelsiran ⁴	Cerebral Amyloid Angiopathy			
	Mivelsiran ⁴	Alzheimer's Disease			
	ALN-HTT02 ⁵	Huntington's Disease			
	ALN-SOD ³	SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis			
OTHER	Cemdisiran ¹	Geographic Atrophy			
	Elebsiran ¹	Hepatitis D Virus Infection			
	Elebsiran ¹	Hepatitis B Virus Infection			
	ALN-BCAT	Hepatocellular Carcinoma			
	ALN-ANG3 ¹	Healthy Volunteers			
	ALN-F1202 ¹	Healthy Volunteers			

➤ 不断升级修饰技术

- ✓ **部分修饰**：Alnylam 的第一代 siRNA 修饰，应用于 Patisiran (Onpattro, ATTR)。
- ✓ **STC修饰**：初代GalNAc的通用性化学修饰方案，增强 siRNA 的稳定性和对 mRNA 的亲合性。然而Revusiran未能达到临床预设结局，该技术依旧存在着代谢不稳定，耐受性差等局限性，随后被淘汰。
- ✓ **ESC修饰**：STC后的新一代GalNAc，提高了siRNA的有效性及半衰期，具有更优的PK/PD，并降低药物使用剂量，应用于Givosiran (Givlaari, AHP)。
- ✓ **高级ESC修饰**：在不影响siRNA有效性的基础上进一步提高了稳定性，应用于Inclisiran (Leqvio, 高胆固醇血症)。
- ✓ **ESC+修饰**：主要解决siRNA类似于miRNA的脱靶效应及肝毒性问题。应用于多种在研的 siRNA 药物，例如 ALN-AATP2，ALN-HBV02，ALN-AGT等。
- ✓ **C16/IKARIA修饰**：2021年推出，肝外靶向递送（肺部、肌肉、脂肪、CNS）。超高效，可以做到>90%的基因沉默，同时一年只需注射一次，有望能生产具有长效、可逆作用的小核酸药物。应用于在研药物Nucresiran (ALN-TTRsc04)，25年开启三期临床。
- ✓ **GEMINI修饰**：双靶点 siRNA 单体设计，目前处于临床前/早期临床阶段。

Alnylam 技术平台迭代



Alnylam 技术平台对比

修饰技术	技术特征	优势
STC standard template chemistry	第一代 GalNAc 技术平台，通过将 2'OH 全部替换为 2'-F 和 2'-OMe	显著降低免疫反应、增加稳定性和半衰期
ESC enhanced stability chemistry	提高了 2'-OMe 含量，减少了 2'-F 修饰在 Passenger 的 5' 端增加了 2 个硫代磷酸酯 (PS)	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
Advanced ESC	进一步减少 2'-F 修饰，并且优化 2'-F 及 2'-OMe 的配比及修饰位点	提高 siRNA 的稳定性
ESC+	在 siRNA 片段中添加了乙二醇核酸 (GNA)	凭借 GNA 的热不稳定性降低脱靶概率，进一步提高了 RNAi 疗法的特异性和安全性
C16 递送配体 脂质链-细胞膜相互作用	2'-O-十六烷基 (C16) 是一种连接到 siRNA 的短脂质链，其亲脂性得以与细胞膜或膜蛋白相互作用	(1) 被多种细胞吸收，包括中枢神经系统 (CNS)、肺和眼睛细胞。(2) 基于此平台研发的 ALN-APP 针对淀粉样蛋白前体蛋白，用于治疗阿尔兹海默症 (AD) 和脑淀粉样血管病 (CAA)，鞘内给药 (注射到脊髓中)
IKARIA 肝外靶向	旨在针对肺部、肌肉和脂肪组织的 siRNA 递送方法进行改进	(1) 超高效，可以做到 > 90% 的沉默，同时一年只需要注射一次；(2) 目前已开发出药物 ALN - TTRsc04，处于临床前阶段
GEMINI 双靶点	通过一个连接子将两个 siRNA 分子连接在一起，同时有效抑制两个不同靶点的表达	(1) 延长给药时间；(2) 双靶点抑制

4.1、Alnylam siRNA龙头已具备商业化能力，管线丰富

➤ 大力拓展肝外递送

➤ 心血管领域

- ✓ **Zilebesiran (AGT, 高血压)**：与罗氏共同开发，Q3M/Q6M，2期临床KARDIA显示单次注射即可维持 ≥6 个月降压效果，**25年8月 ESC Hot-Line公布数据**。全球3期心血管结局试验CVOT（约1.1万例）公司计划 25Q4开始给药，公司预计 2028-2029 年递交 BLA。

➤ CNS领域

- ✓ **Mivelsiran: 早期AD** 25年7月公布1期数据，25H2启动2期；**脑淀粉样血管病**25H2启动2期。
- ✓ **ALN-HTT02 (亨廷顿, c16-GalNAc)**：公司预计26年大会上读出终点。
- ✓ **ALN-APP (AD)**：APP是上游调控Aβ42和Aβ40，临床1期数据较好。

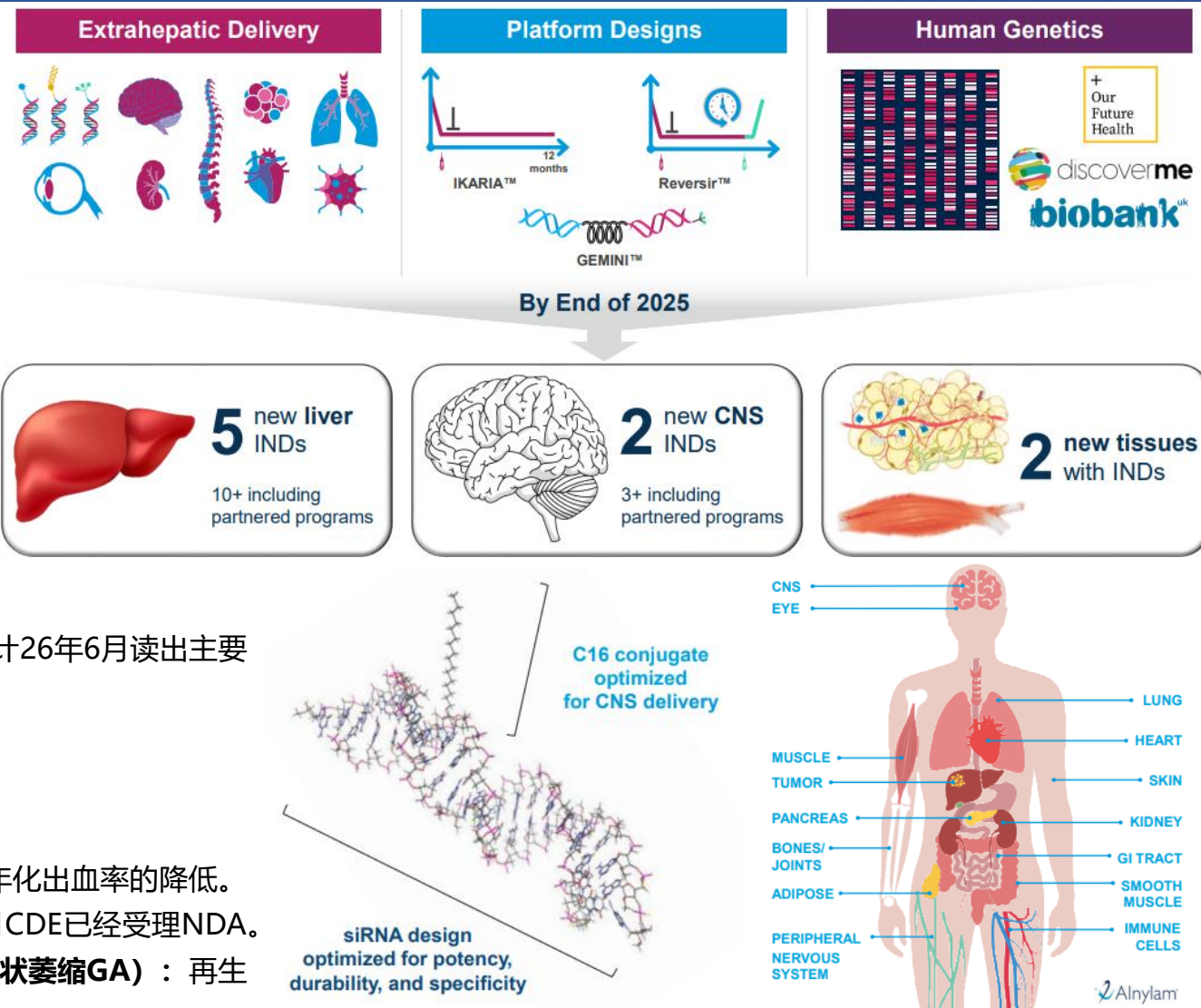
➤ 代谢领域

- ✓ **ELEBSIRAN (乙肝丁肝)**：2期临床，Fast Track。
- ✓ **ALN-4324 (T2DM, MUSH)**：25年3月完成1期首例给药，公司预计26年6月读出主要终点。
- ✓ **ALN-HSD (NASH 伴纤维化)**：完成1期，准备启动2期。
- ✓ **ALN-PNP (痛风)**：公司预计25年递交IND。

➤ 其他领域

- ✓ **Fitusiran (血友病, Q1-2M)**：赛诺菲合作，多个3期研究中证明了年化出血率的降低。25年5月美国获批上市（≥12岁），公司预计25Q3欧盟获批，24年5月CDE已经受理NDA。
- ✓ **Cemdisiran C5补体抑制剂+Pozelimab C5单抗 (PNH, MG, 地图状萎缩GA)**：再生元合作，25H2启动3期试验SIENNA。

Alnylam的肝外靶向规划



4.2、IONIS™ ASO龙头多款上市产品，从合作转向独立商业化

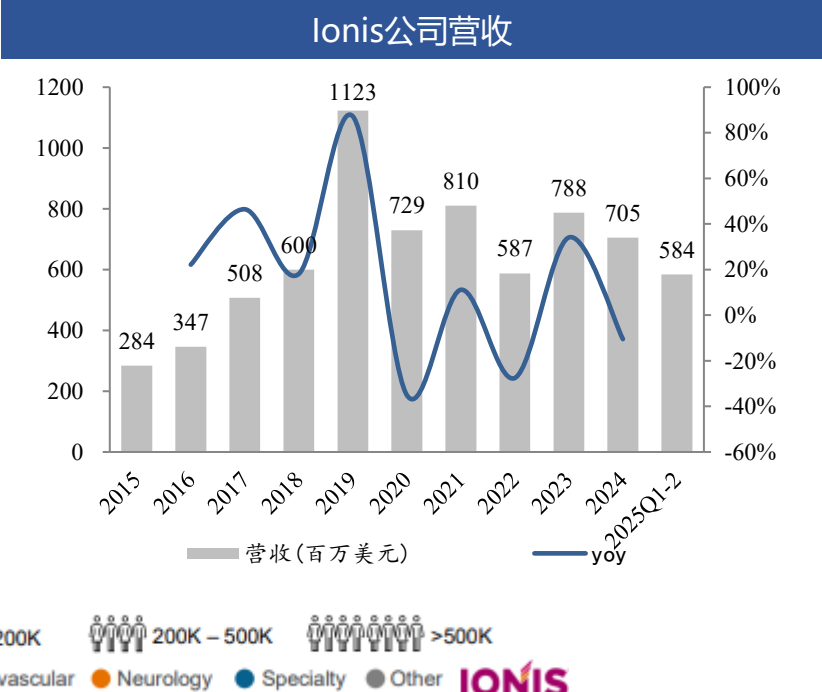
ASO药物龙头，自营+合作转让授权费，聚焦心脑血管、CNS领域

- ✓ 业绩正从依赖合作转向独立商业化：24年实现营收7.05亿美元（yoy+32.6%），主要来自合作药物的特许权使用费。2025Q2 Tryngolza业绩超预期，公司预期25年实现营收，从7.25-7.5亿美元（yoy+2.8%-6.4%），上调至8.25-8.5亿美元（yoy+17%-21%），现金20亿美金。
- ✓ 5款商业化上市产品：
 - ✓ Olezarsen (Tryngolza, FCS)：首个自营销产品，单25Q2销售1.9千万美金，25H1 2.6千万美元，25Q2超预期推动全年指引上修；
 - ✓ Eplontersen (Wainua, ATTR)：和AZ合作，2024年销售额8.5千万美元，贡献2千万美元的特许权使用费收入，25H1实现销售8.4千万美元；
 - ✓ Tofersen (Qalsody, SOD1-ALS)：与渤健合作，2024 年全球销售额3.2千万美元；
 - ✓ Inotersen (Tegsedi, ATTR) 和Volanesorsen (Waylivra, FCS)：欧洲由子公司Akcea销售，2024年合计营收3.4千万美元；
 - ✓ Nusinersen (Spinraza, SMA)：授权给渤健，2024年全球销售额16亿美元，为Ionis贡献2.16亿美元特许权使用费，25H1 8.17亿美元，贡献1.02亿美元。



截至2025年8月Ionis 管线

		Indication	Prevalence ²	Next Events ³
TRYNGOLZA (olezarsen)	IONIS ^{4,5}	FCS		U.S. launch progress (2025) EU approval (2025)
		sHTG		Ph3 data (2025) ⁶
Donidalorsen	IONIS ^{4,7}	HAE		U.S. approval & launch (2025) ⁸
Zilganersen	IONIS	Alexander disease		Ph3 data (2025) ⁹
ION582	IONIS	Angelman Syndrome		Ph3 complete enrollment (2026)
WAINUA (eplontersen)	IONIS ⁴ AstraZeneca ⁵	ATTR-CM		Ph3 data (2026) ¹⁰
Pelacarsen	 NOVARTIS	Lp(a) CVD		Ph3 data (2026) ¹¹
Bepirovirsen		HBV		Ph3 data (2026)
Sefaxersen		IgA nephropathy		Ph3 data (2026)
Ulefnersen		FUS-ALS		Ph3 data (2026)
Tofersen		Presymptomatic SOD1-ALS		Ph3 data (2028)



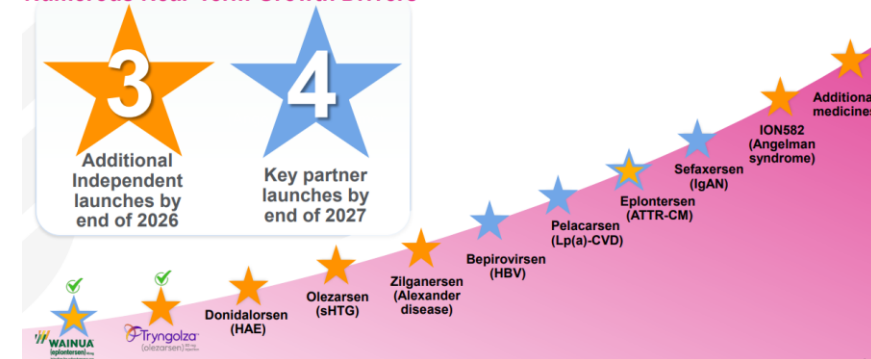
数据来源：Ionis公告，生物药大时代，东吴证券研究所整理

4.2、IONIS™ ASO龙头多款上市产品，从合作转向独立商业化

➤ 自营+合作转让授权费；在研管线：

- ✓ Donidalorsen (遗传性血管性水肿)：2025年8月21日获得美国FDA批准上市，年内启动商业化。
- ✓ Zilganersen (亚历山大病)：公司预计25H2读出3期数据。
- ✓ ION582 (天使综合征)：已启动III期REVEAL研究并完成首例患者入组，公司预计26年完成入组。
- ✓ Pelacarsen (Lp(a)降脂药)：诺华预计26H1读出3期HORIZON数据，26H2递交。
- ✓ Salanersen/ION306/BIIB115 (SMA)：渤健正在开发下一代Nusinersen的3期临床。
- ✓ Opemalirsen/ION532/AZD2373 (APOL1慢性肾病)：AZ启动IIb期研究并触发了3千万美元里程碑付款。

Numerous Near-Term Growth Drivers^{1,2}



截至2025年中公司自有管线

Neurology

	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Zilganersen (GFAP)	Alexander Disease	Ionis Owned			
ION582 (UBE3A-ATS)	Angelman Syndrome	Ionis Owned			
ION269 (APP)	Alzheimer's Disease	Ionis Owned			
ION717 (PRNP)	Prion Disease	Ionis Owned			
ION356 (PLP1)	Pelizaeus-Merzbacher Disease	Ionis Owned			
ION859 (LRRK2)	Parkinson's Disease	Ionis Owned			
ION464 (SNCA)	Multiple System Atrophy & Parkinson's Disease	Ionis Owned			
ION440 (MECP2)	MECP2 Duplication Syndrome	Ionis Owned			

Cardiology

Olezarsen (ApoC-III)	Severe Hypertriglyceridemia	Ionis Owned	
----------------------	-----------------------------	-------------	--

Other Medicines

Donidalorsen (PKK)	Hereditary Angioedema	Ionis Owned	
--------------------	-----------------------	-------------	--

Neurology

	Indication	Partner	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Ulefnersen (FUS)	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Otsuka			
Tofersen (SOD1)	Amyotrophic Lateral Sclerosis (Presymptomatic SOD1)	Biogen			
IONIS-MAPT _{Rx} (TAU)	Alzheimer's Disease	Biogen			
Tominersen (HTT)	Huntington's Disease	Roche			
Salanersen (SMN2)	Spinal Muscular Atrophy	Biogen			

Cardiology

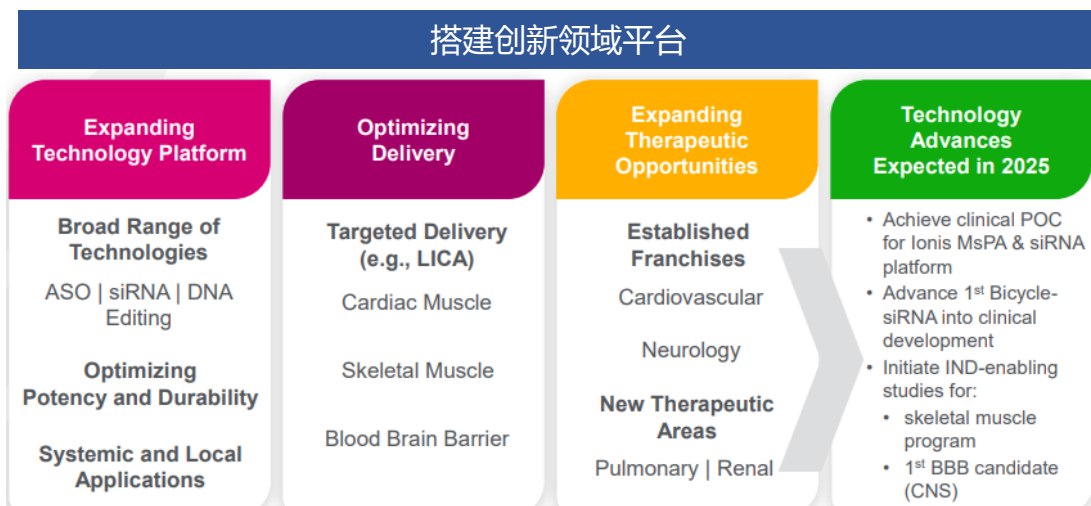
Eplonersen (TTR)	Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy	AstraZeneca	
Pelacarsen (Apo(a))	Cardiovascular Disease	Novartis	
Tonlamarsen (Angiotensinogen)	Treatment-Resistant Hypertension	Kardigan	

Other Medicines

Bepirovirsen (Hepatitis B Virus)	Hepatitis B Virus Infection	GSK	
Sefaxersen Complement Factor B	IgA Nephropathy	Roche	
Sapablursen (TMPRSS6)	Polycythemia Vera	Ono	
ION839 (PNPLA3)	Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis	AstraZeneca	
Opemalirsen (APOL1)	Chronic Kidney Disease	AstraZeneca	

4.2、IONIS™ ASO龙头多款上市产品，从合作转向独立商业化

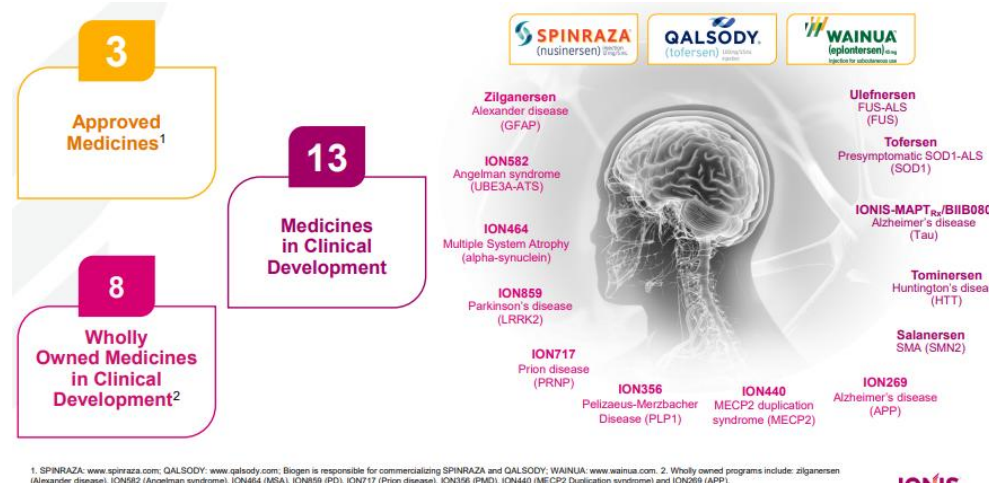
➤ 聚焦心脑血管、CNS领域；拓展骨骼肌、眼部等领域



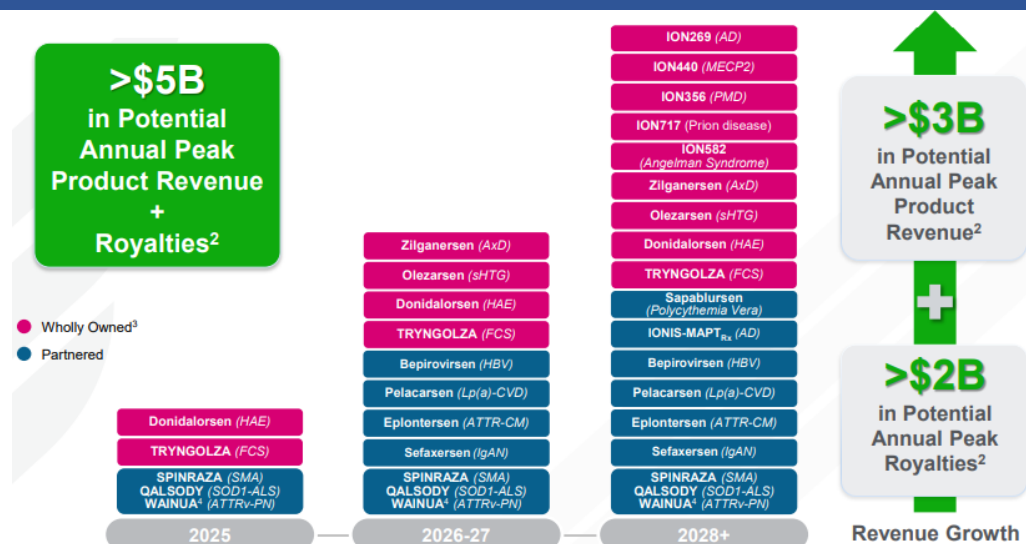
合作项目具备较大市场潜力（美元）

	Total Milestones and Other Payments	Total Remaining Payments	Royalties	Partner Estimated Annual Peak Sales ¹
WAINUA ATTRv-PN ATTR-CM	\$3.6B	\$3.3B	US: mid-20% OUS: Tiered up to high teens	\$5B+
Pelacarsen ² Lp(a)-CVD	>\$1.5B ³	\$1.3B	Tiered, mid-teens to low 20%	Multi-Billion
Bepirovirsen HBV	~\$260M ⁴	~\$200M	Tiered, up to low teens	>\$2.5B
Sefaxersen IgAN	\$430M	>\$390M	Tiered, high-teens to 20%	\$0.5-\$1B
Sapablursen ⁵ PV	\$940M	\$660M	Mid-teens	>\$1B ⁶
Salanersen SMA	>\$600M	>\$550M	Tiered, mid-teens to mid-20%	Undisclosed

作为CNS领域头部企业的药品布局全面



药物上市贡献利润及现金流的节奏（美元）



4.2、IONIS™ ASO龙头多款上市产品，从合作转向独立商业化

➤ 持续开发新一代ASO，并拓展siRNA、DNA基因编辑、肝外靶向递送等方向

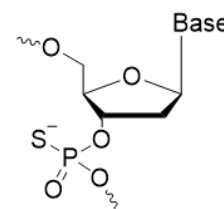
- ✓ **磷代硫酸酯 (PS) 修饰**：第一代ASO技术，将其中一个未参与磷酸二酯键的氧原子被硫原子替换。这一修饰不会显著改变核酸的三维结构，因此不会影响其与靶mRNA的杂交能力，但却能显著提高其抗降解能力。应用于首款ASO药物Fomivirsen，但在核酸酶稳定性存在局限性，尤其是PS修饰的对映异构体可能增加其易降解性。半衰期短而且只能局部用药，已被取代。
- ✓ **Gen2.0/2.0+ ASO技术 MOE修饰&gapmer设计**：IONIS在1992年申请了2' -MOE (2' -O-甲氧基乙基) 修饰技术相关专利US7101993B1，提高了寡核苷酸的抗核酸酶降解能力，应用于Mipomersen和Nusinersen。Gapmer通常包含14-16个核苷酸，其中中央区域是一段未修饰的DNA单体聚合（称为“gap”），两侧则是经过改良的核苷酸（如MOE修饰）区。除了Nusinersen采用了全MOE修饰，后续多款均基于第二代Gapmer ASO，包括Inotersen（2018年）、Volanesorsen（2019年）和 Tofersen（2023年）等。
- ✓ **Gen2.5-ASO技术 cEt修饰&gapmer设计**：使用桥接核酸技术（化合物专利CN 101410406 B，2027年01月到期）取代了GEN 2.0中的（2' -MOE），相比于2' -MOE修饰的Gapmer ASO的效力提高了约10倍，使用cEt技术能够作用于更广泛的组织靶标。GEN 2.5在研且进入II期及以上的产品不少于9种，足见GEN 2.5具有较大的成药潜力。
- ✓ **LICA (ligand-conjugated antisense) -ASOs递送**：用于靶向各种组织，Eplontersen（2023年）是首个获批上市的GalNAc-ASO，ASO进入“递送系统”时代。大多数上市的ASO药物，均未使用特殊的递送载体，尽管通过结构修饰，ASO药物可以一定程度上解决直接递送的问题，但是给药剂量往往较大，比如GEN2.0给药剂量为100~400mg/周，而LICA技术应用后，只需要5~40mg/周。IONIS 2014年申请了递送化合物的通式专利（CN108064162B，US9127276，专利到期时间2034年5月），使用该递送结构去接寡核苷酸，会涉及侵权风险。

- ✓ **开发：甲酰基氨基磷 (MsPA) 主链、双环肽等。**

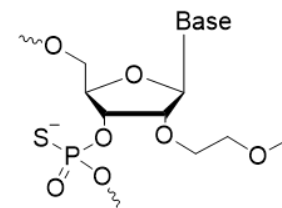
Ionis技术平台迭代



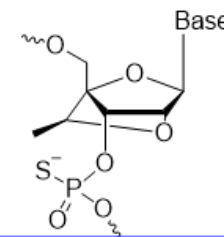
磷代硫酸酯 (PS) 修饰



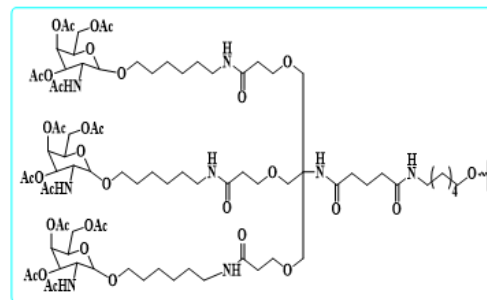
MOE修饰



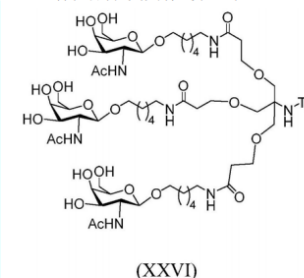
cEt修饰



LICA递送具体结构及专利结构



1. 一种化合物，其具有式 (XXVI)：



其中：

T_n为包含核苷、核苷酸、单体亚基、反应性酯、接头、可裂解部分或低聚合物的基团。

4.3、arrowhead pharmaceuticals 准商业化siRNA，通过BD或充沛现金

公司2025年财务预测（百万美金）

Financial Terms
\$500 million upfront payment
\$325 million in stock at \$27.25/share
\$250 million paid in \$50m annual installments over 5 years
\$300 million in near-term payments, associated with ARO-DM1 enrollment (potential in 2025)
\$110-410m Development milestones per program
\$500-700m Sales milestones per program
>\$11bn Total potential value
Tiered royalties to low double-digits

聚焦心血管代谢、肺部疾病

- ✓ **NOVARTIS** 2025年9月就核酸药物ARO-SNCA项目达成了全球独家许可及战略合作协议，2亿美元预付款 + 最高20亿美元里程碑付款 + 分级销售分成。
- ✓ **sanofi** **Plozasiran (ARO-APOC3, FCS)** 公司预计PDUFA 25年11月获批，计划2025年进入商业化。2025年8月中国子公司Visirna维亚臻与赛诺菲达成大中华区授权，包括1.3亿美元首付款 + 2.65亿美元里程碑 + 销售分成，已递交NDA并于2025年1月获得NMPA的突破性疗法认定和优先审评资格。
- ✓ **SAREPTA THERAPEUTICS** 2024年11月与Sarepta合作，覆盖5款临床阶段和2款临床前管线的7个药物，包括ARO-DUX4（面肩肱型肌肉营养不良症）、ARO-DM1（DMD）、ARO-MMP7（特发性肺纤维化）、ARO-ATXN2（脊髓小脑共济失调2的神经退行性疾病）、3款CNS（亨廷顿病和2款脊髓小脑共济失调），给予5亿美元预付款 + 3.25亿美元股权投资 + 未来5年2.5亿美元额外付款+3亿美元近期临床入组里程碑 + 额外103亿美元里程碑金额（每个项目17.2亿美元） + 销售分成。

2025年催化剂梳理

在研管线

- ✓ **Plozasiran (ARO-APOC3, SHTG)**：公司预计3期临床25H2完成入组，26Q4递交NDA，峰值20-30亿美金；
- ✓ **Zodasiran/ARO-ANG3 (HoFH)**：25Q2启动III期临床，公司预计25-26年读出中期数据，有望于27年上市；
- ✓ **APOC3-PCSK9 (双靶点高脂血)**：25年递交欧盟CTA；
- ✓ **ARO-INHBE (肥胖 T2DM)**：25Q4 1/2a期读出数据；
- ✓ **ARO-ALK7 (肥胖 T2DM)**：25Q2 1/2a期开始给药；
- ✓ **ARO-C3和ARO-CFB (补体介导肾病)**：25H2读出I/II期数据；
- ✓ **ARO-MAPT (tau AD) 和ARO-HTT (亨廷顿病)**进入临床，ARO-SCN将于26Q1进临床；
- ✓ **ARO-RAGE (哮喘 COPD) 和ARO-PNPLA3 (MASH)** 准备2期。

	Q1	Q2	Q3	Q4
Plozasiran HSTG		SHASTA-5 start (acute AP study)	SHASTA-3/4 and MUIR-3 full enrollment	FCS launch (pending review/approval)
FCS		Addl reg submissions and publications		
Zodasiran HoFH		HoFH Phase 3 start		
ARO-INHBE 肥胖 T2DM				Phase 1/2 Part 1 data
ARO-ALK7 肥胖 T2DM		Phase 1/2 start		
Fazirsiran AAT抗胰蛋白酶缺乏相关肝病		Phase 3 REDWOOD full enrollment		
ARO-DUX4 面肩肱型肌肉营养不良症				Possible data
ARO-DM1 杜氏肌营养不良症DMD				Achieve SRPT milestones Possible data
ARO-MMP7 特发性肺纤维化IPF				Phase 1/2 data
ARO-CFB and ARO-C3 补体介导肾病			Data in 2H	
CNS				ARO-MAPT CTA ARO-HTT CTA

4.3、arrowhead pharmaceuticals 准商业化siRNA，通过BD或充沛现金

截至2025年8月Arrowhead管线

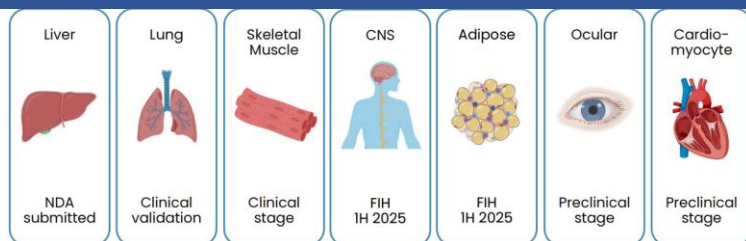
Therapeutic Area		Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Product Rights
Cardiometabolic	Plozasiran FCS/SHTG/ASCVD					
	Zodasiran Dyslipidemia					
	Olpasiran ASCVD					AMGEN
	GSK4532990 MASH					
	ARO-PNPLA3 MASH					
	ARO-INHBE Obesity					
	ARO-ALK7 Obesity					
Pulmonary	ARO-RAGE Inflammatory Lung Diseases					
	ARO-MMP7 Idiopathic Pulmonary Fibrosis					
Liver	Fazirsiran Alpha-1 Liver Disease					 
	Daplasiran/Tomligisiran Hepatitis B Virus					
Neuromuscular	ARO-DUX4 FSHD					
	ARO-DM1 Myotonic Dystrophy Type 1					
	ARO-ATXN2 Spinocerebellar Ataxia 2					
Other	ARO-C3 Complement Mediated Disease					
	ARO-CFB Complement Mediated Disease					

4.3、arrowhead pharmaceuticals 准商业化siRNA，通过BD或充沛现金

➤ TRiM™ (Targeted RNAi Molecule) 递送平台

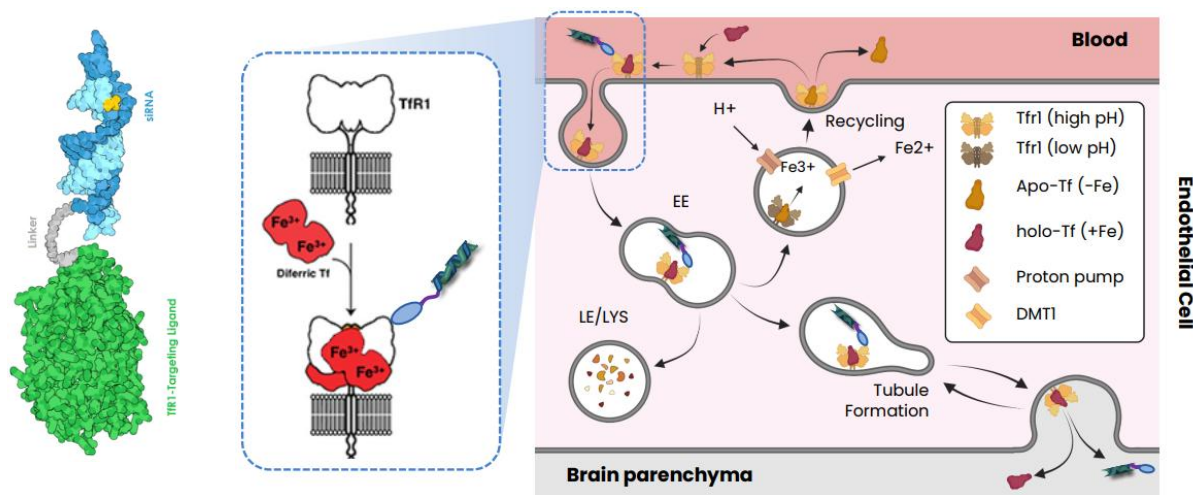
- ✓ **优化靶向化合物，实现组织特异性靶向：**基于对RNAi分子形成过程中每一步的深入研究，包含一个高效的RNA trigger，根据需要，针对不同的候选药物优化以下组件：高亲和力靶向配体、连接子、稳定的候选RNA药物、增强药代动力学的结构。从而对RNAi疗法的稳定性，药代动力学特性，以及靶向递送能力进行优化。通过改变与RNAi分子偶联的靶向化合物，该平台能够将RNAi疗法有特异性地递送到不同的组织中。

Arrowhead肝外目标



- ✓ **TRiM BBB 平台siRNA CNS递送：**转铁蛋白受体1 (TfR1) 蛋白递送，sc给药

Arrowhead的TfR1递送方式



Arrowhead TRiM™递送平台优势

Activity

Characterized by depth & duration of effect

- Ability to unlock previously undruggable targets

Specificity

To maximize activity and innate stability with the potential for reduced off-target effects

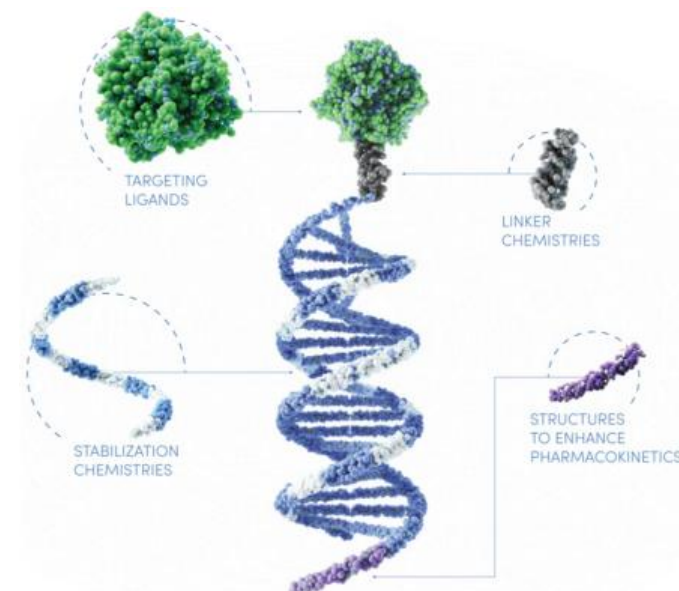
Versatility

In structure and design offers multiple routes of administration and access to multiple tissues

- Facilitates rapid drug development and speed to patients

Simplicity

In design translates to relatively lower costs, and production at scale



➤ 聚焦AOC寡核酸抗体偶联，从神经肌肉罕见病拓展至心脏病精准治疗，AOC™平台实现肝外递送

- ✓ 3种罕见肌肉疾病的临床开发项目中处于领先地位，即将进入商业化：

✓ Del-zota（杜氏肌营养不良症DMD）：25Q4递交BLA；

✓ Del-desiran（强直性肌营养不良DM1）：欧美8万患者；25年7月完成3期HARBOR临床入组，26Q2读出主要终点，26H2递交上市；

✓ Del-brax（DUX4 面肩胛肱型肌营养不良症FSHD）：欧美4.5-8.7万患者；25Q2读出TORTITUDE临床数据，启动FORWARD全球3期临床，26Q3读出3期数据，26H2递交BLA。
-  2019年4月全球许可和研究合作，获得2千万美元预付款 + 1.5千万美元投资 + 每个目标高达约4.05亿美元里程碑 + 中个位数至低双位数的销售分成。

➤  Bristol Myers Squibb 2023年11月达成合作，获得1亿美元预付款（6000万美元现金+4000万美元股权投资）+ 13.5亿美元研发里程碑 + 8.25亿美元商业里程碑 + 最高低双位数的销售分成，总金额高达22.75亿美元。

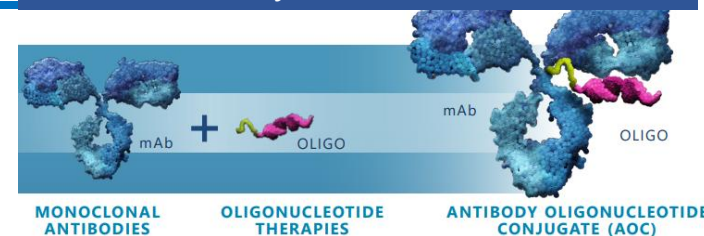
2025-2026年催化剂梳理

Program	Functional Improvement	Agreed Regulatory Path	Registrational Program Ongoing	Catalyst	2025		2026		
					Q3	Q4	Q1	Q2	H2
Del-zota (DMD44)	Q4 2025	☒	☒	EXPLORE44-OLE™ topline and functional data		●			
				BLA submission for del-zota accelerated approval		●			
Del-desiran (DM1)	☒	☒	☒	Publication of data analyses from the completed Phase 1/2 MARINA® trial	2025				
				MARINA-OLE™ trial update including long-term 4 mg/kg and safety data		●			
				Topline data readout from HARBOR™ study				●	
				Marketing application submissions for del-desiran including in U.S., EU and Japan anticipated to start					●
Del-brax (FSHD)	☒	☒	☒	Topline data readout from FORTITUDE™ biomarker cohort				●	
				BLA submission for del-brax accelerated approval					●

➤ 从神经肌肉罕见病，拓展至心脏病精准治疗

- ✓ AOC 1086 (PLN心肌病)：R14del
- ✓ AOC 1072 (PRKAG2心脏综合征)：AMP活化蛋白激酶增多

Avidity AOC结构示意图



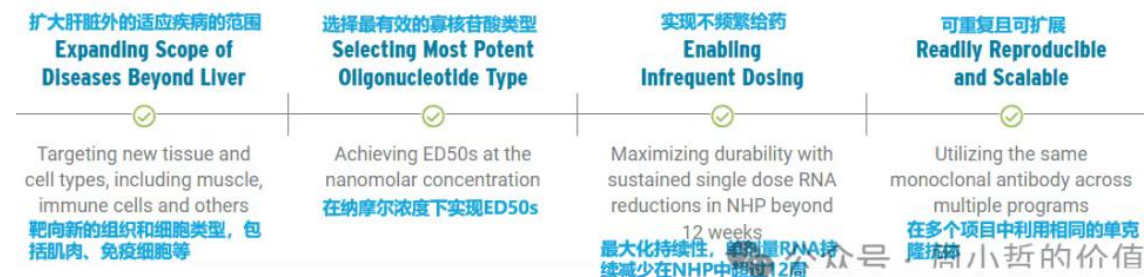
截至2025年中Avidity管线

PROGRAM / INDICATION	TARGET	PRECLINICAL	PHASE 1/2	REGISTRATIONAL	COMMERCIAL
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	Exon 44	Del-zota™			
Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1)	DMPK	Del-desiran™			
Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD)	DUX4	Del-brax™			
DMD Exon 45	Exon 45	AOC 1045			
Additional DMD Programs	Undisclosed				
Rare Neuromuscular	Undisclosed				
PLN Cardiomyopathy	PLN	AOC 1086	~2,000-4,000 PEOPLE LIVING WITH PLN CARDIOMYOPATHY (US and CANADA)	0 APPROVED DISEASE-MODIFYING THERAPIES	
PRKAG2 Syndrome	PRKAG2	AOC 1072	~1,000-2,000 PEOPLE LIVING WITH PRKAG2 SYNDROME (US and CANADA)	0 APPROVED DISEASE-MODIFYING THERAPIES	

➤ AOCs™平台：首次成功实现了RNA向肌肉的靶向递送

- ✓ 整合了寡核苷酸疗法、RNA过程调节、抗体工程和偶联以及先进的药物递送技术。灵活部署各类寡核苷酸，包括小干扰RNA (siRNA) 和磷酸胺吗啉代寡聚物 (PMO) 等。

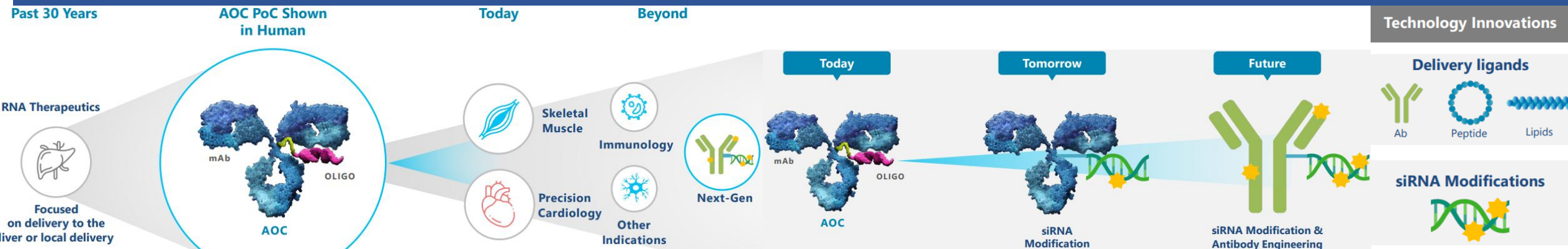
AOCs平台优势



AOCs组件设计

AOC Components	AOC组件	Data-Driven Component Characteristics 数据驱动的组件特征	Our Engineering Impact 工程影响
Monoclonal 单克隆		Approved mAbs offer: - Well-established safety profiles - High specificity and affinity - Long half-lives	- Designed through engineering to be effector function null - Epitope selection designed for optimal activity - 通过工程设计，效应器功能无效 - 优化表位选择以获得最佳活性
Linker 连接体		- Known linker - Applicable to multiple oligo modalities - 已知连接体 - 适用于多种寡核苷酸模式	- Enhanced for durability - Engineered sites of conjugation - Optimized ratio of oligonucleotides to antibodies - 增强耐用性 - 工程化的偶联位点
siRNA		获批的siRNA药物已显示: - Attractive safety profiles – no known thrombocytopenia, liver or renal toxicity - Potency in the nanomolar range - Sustained activity in the cytoplasm and nucleus - 吸引人的安全性 – 无已知的小血小板减少症、肝脏或肾脏毒性 - 在细胞质和细胞核中的持续活性	- Selected and modified to diminish off-target effects - 经过工程化处理以抵抗溶酶体酶 - 经选择和修改以减少脱靶效应
PMO		获批的PMO药物已显示: - Attractive safety profile - Potency in the nanomolar range - Sustained activity - 吸引人的安全性 - 纳摩尔范围内的效力 - 持续活性	Engineered for efficient delivery to muscle – increased drug to antibody ratio

AOCs平台创新趋势



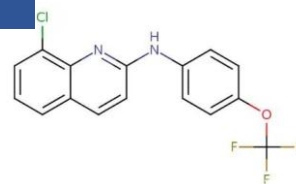
4.5、ABIVAX miRNA用于IBD

➤ 运用microRNA聚焦炎症性肠病IBD

- ✓ **Obefazimod (活动性溃疡性结肠炎)**：3期临床ABTECT中8周诱导期治疗取得积极结果，ABTECT-1的临床缓解率为19.3%，ABTECT-2的临床缓解率为13.4%；公司预计26Q2读出保持期数据。克罗恩病2期中，预计26H2读出主要终点。

2025-2026年目标和催化

- ✓ Q2 '25 Completion of ABTECT enrollment
- ✓ Q3 '25 Phase 3 UC Induction Topline Data
- Q2 '26 Phase 3 UC Topline Maintenance Data
- 2H '26 Phase 2b CD Topline Data



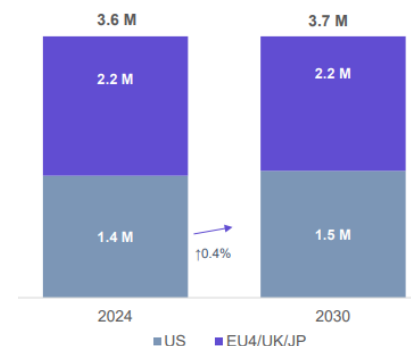
2025			2026			
Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
★ Last patient randomized in ABTECT Ph 3	★ Positive Ph 3 topline induction data readout			★ Ph 3 topline maintenance data readout	★ ★ Ph 2b topline CD data readout 2H 2026	

截至2025年中的公司管线

Drug Candidate	Regimen	Indication	Research	Nonclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Achieved & Anticipated Milestones
Obefazimod	Monotherapy	Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC)	Pivotal Phase 3 Program (ABTECT)					- Enrollment completed April 2025 - Induction trial topline data readout on July 22, 2025 - Maintenance trial topline data readout in Q2 2026
	Monotherapy	Crohn's Disease (CD)	Phase 2b					- IND filed Q4 2023 - First patient enrolled Phase 2b trial in October in 2024 - Phase 2b induction topline results expected in 2H 2026
	Combination Therapy	Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC)						- Encouraging preclinical combination data generated - Decision on combination agent expected in 2025¹
miR-124 Follow On	Monotherapy	To be disclosed						Selection of follow-on compound in 2025

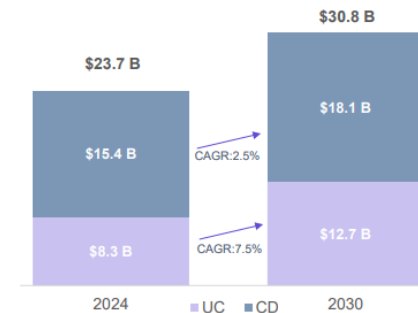
IBD人数预测 (百万人) 及销售额预测 (十亿美元)

G7 2024 IBD Prevalence¹
Steady Growth in US



IBD prevalence expecting modest 4% growth over the next 6 years in the US

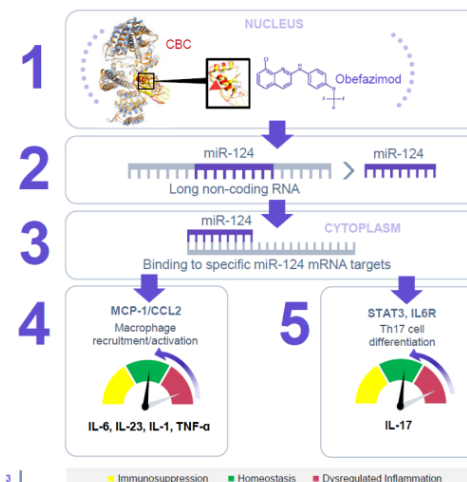
Worldwide IBD Sales (\$B)¹
~70% of Sales from US



UC market growth driven by patients stepping up to advanced therapies earlier

Obefazimod机制和作用

Obefazimod Enhances the Expression of miR-124, Resulting in Stabilization of the Dysregulated Inflammatory Response Present in UC



*Cryo-electron microscopy is a technique to determine protein structure
1. Vermeire S, et al. J Crohns Collis. 2023;gad567. Data on file. Abivax

五、建议关注标的

- 建议关注悦康药业、石药集团、信立泰、圣诺医药、腾盛博药、成都先导、前沿生物、福元医药等，以及未上市的舶望制药和瑞博生物等

- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|------------------------------------|--------|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|----|--------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|------|
| <h1>FDA DMF备案</h1> | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES | | | | | | | | | | | | | | |
| | Food and Drug Administration
Silver Spring, MD 20993 | | | | | | | | | | | | | | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div>DMF 038665</div><div>DMF ACKNOWLEDGEMENT</div></div> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD.
ATTN: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
NO. 6, HONGDA MIDDLE ROAD
ECONOMIC AND TECHNOLOGICAL AREA
BEIJING-100000, CHINA</p> <p>XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX</p> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>The Food and Drug Administration acknowledges receipt of the following Drug Master File (DMF) submission:</p> <table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 35%;"><u>DMF NUMBER ASSIGNED:</u></td><td>038665</td></tr><tr><td><u>DATE OF SUBMISSION:</u></td><td>AUGUST 17, 2023</td></tr><tr><td><u>DMF TYPE:</u></td><td>IV</td></tr><tr><td><u>SUBJECT (TITLE):</u></td><td>YKYY016(YK-009)</td></tr><tr><td><u>HOLDER:</u></td><td>YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD.</td></tr><tr><td><u>SUBMITTED BY:</u></td><td>YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD.</td></tr><tr><td><u>AGENT:</u></td><td>NONE</td></tr></table> | | <u>DMF NUMBER ASSIGNED:</u> | 038665 | <u>DATE OF SUBMISSION:</u> | AUGUST 17, 2023 | <u>DMF TYPE:</u> | IV | <u>SUBJECT (TITLE):</u> | YKYY016(YK-009) | <u>HOLDER:</u> | YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD. | <u>SUBMITTED BY:</u> | YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD. | <u>AGENT:</u> | NONE |
| <u>DMF NUMBER ASSIGNED:</u> | 038665 | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>DATE OF SUBMISSION:</u> | AUGUST 17, 2023 | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>DMF TYPE:</u> | IV | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>SUBJECT (TITLE):</u> | YKYY016(YK-009) | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>HOLDER:</u> | YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD. | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>SUBMITTED BY:</u> | YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD. | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>AGENT:</u> | NONE | | | | | | | | | | | | | | |





- **YKYY015 (PCSK9 siRNA, 降血脂)**：通过GalNac递送，正在我国开展临床I期，2024年8月获批FDA IND；
- **YKYY029 (AGT siRNA, 降血压)**：2025年7月获批I期IND；
- **CT102 (IGF-1R ASO, 原发性肝癌)**：正在开展临床IIa期；
- **YKYY013 (HBV siRNA, 乙肝功能性治愈) 与YKYY032 (Lp(a) siRNA, 抗动脉硬化风险)** 等处于临床前。

截至2025年中的公司管线

项目分类	项目代码	适应症	靶点	注册分类	新药发现	临床前	IND	临床I期	临床II期	临床III期
小核酸药物	CT102	原发性肝癌	IGF-1R	化药1类	ASO, 临床II期					
	YKYY013	乙型病毒性肝炎	乙肝病毒基因	化药1类	siRNA, 药学、非临床研究进行中					
	YKYY015	高胆固醇血症	PCSK9	化药1类	中国临床I期, 美国已获批临床					
	YKYY029	高血压	AGT	化药1类	siRNA, 中国已获批临床、美国IND审评中					
	YKYY032	抗动脉粥样硬化	Lp(a)	化药1类	siRNA, 药学、非临床研究进行中					
	YKYY033	抗凝血	FXI	化药1类	siRNA, 药学、非临床研究进行中					
	YKYY036	减肥	***	化药1类	siRNA, 基础序列确认					
mRNA疫苗	YKYY025	RSV	RSV pre-F蛋白	生物药1类	美国已获批临床、中国IND审评中					
	YKYY026	VZV	VZV gE蛋白	生物药1类	美国已获批临床、中国IND审评中					
	YKYY031	实体瘤	肿瘤新抗原	生物药1类	药学、非临床研究进行中					
多肽药物	YKYY017	预防和治疗广谱冠状病毒感染	冠状病毒HR1区	化药1类	中国临床III期 美/澳 已获批临床					
	YKYY018	治疗RSV感染	RSV融合蛋白	化药1类	药学、非临床研究进行中					
	YKYY019	治疗流感	流感病毒膜融合蛋白	化药1类	序列筛选					

- 主营业务为基于DEL、FBDD/SBDD等平台的小分子及核酸新药的发现与优化，年营业额15亿元。
- 成都先导孵化的子公司成都先衍生物，截至2025年中持有23.20%股权。

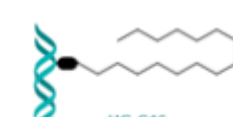
✓ **LDR2402 (AGT siRNA, 高血压)**：24年11月获批IND，25Q4完成1期临床；

✓ **Lipisense (ANGPTL4 ASO, 高血脂/高血糖)**：2023年6月从Lipigon引进拥有大中华区权益，欧洲正在开展患者中的IIa期临床；目前国内I期已完成，公司**预计25年进入PCC，26Q2进入IND**；

✓ **LDR005 (INHBE, 减肥)**：GalNAc，**国内最快，25Q4拿IND**。
- 技术平台：多种核酸递送系统，如GalNAc，C16等，具有自主知识产权，用于潜在的肝靶向及肝外系统靶向等

截至2025年中公司管线									
类别	产品	适应症	靶点	分子类型	早期研发	PCC确认	IND申报	临床1期	临床2期
核心管线	LDR2402	高血压	AGT	siRNA	潜在同类最优				2025Q4
	Lipisense	高血脂/高血糖	ANGPTL4*	ASO	潜在同类唯一				
	LDR005	超重	INHBE	siRNA	潜在同类最佳		2025Q4		
	LDR303	高血脂/高血糖	ANGPTL4	siRNA	潜在同类唯一		2026Q2		
	LDR012	代谢/心脑血管	PCSK9 + Ip(a)	DIRECT			2026Q2		
	LDR207	超重	ALK7	siRNA					
储备项目		血脂异常							
		CNS							2025Q4 产生2-4个PCC
		IgA肾病							

公司c16补体递送方式效果

HG-GalNAc vs. L96
 ✓ 体内递送效果相当

自研HG-C16 vs. 已报道头部公司C16
 ✓ 体内外实验结果CNS显示递送效果相当

靶向器官	对标体系	本平台体系	验证体系
肝脏	L96	等效	体内外双验
CNS	Alnylam C16	略优	体内外双验
定制开发	根据客户需求，提供定制化的方案，以里程碑方式服务。		

- 核心产品为抗艾药，2023-2024年总收入1-2亿元。
- 优先推进IgA肾病，潜在临床应用还包括单药或联用的系统性红斑狼疮SLE、狼疮肾炎LN、湿性AMD等。
 - ✓ **FB7013 (LP或AP)**：IND-enabling阶段，进入1期临床，公司**预计26年完成2期入组**。
 - ✓ **FB7011 (LP+AP双靶点, 预计25H2 IND)** 和**FB7014 (LP或AP)** 处于临床前研究。
- 后续探索适应症拓展潜力 + 肝外递送平台技术

截至2025年中公司管线

产品名称	适应症	临床研究阶段					上市
		临床前研究	I期	II期	III期		
补体	FB7011 (双靶点)	IgA肾病 系统性红斑狼疮 (SLE) 狼疮 肾炎 (LN) 湿性AMD	██████████				FIC
	FB7013 (单靶点)		██████████				FIC
	FB7014 (单靶点)		██████████				BIC
心血管	FB7021	血脂异常	██████████				BIC
	FB7022	血脂异常	██████████				BIC
代谢疾病	FB7041	肿瘤	██████				FIC
	FB7012	高尿酸血症及痛风	██████				FIC
	其他项目	MASH	██████████				BIC

IgA肾病患者基数及市场 (亿美元)

我国IgA肾病患者基数大，药物市场规模将持续增长



IgA肾病小核酸药物研发格局

多数 IgAN siRNA 药物尚处于早期阶段

临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
Dicerna DCR-COMP-2	Arrowhead ARO-CFB		Ionis & 罗氏 IONIS-FB-LRx
圣诺医药 STP-247G STP-144G		\	
舶望制药 CFB RNAi (siRNA)			

- 25年4月港股IPO受理
- **递送技术**：RiboGalSTAR肝靶向，RiboOncoSTAR多种肿瘤组织靶向性，RiboPepSTAR肝外靶向，包括肾靶、CNS、脂肪、肌肉等。
- **修饰技术**：RSC (Ribo Stabilization Chemistry) 化学修饰平台，应用于RBD4059等；多靶点药物开发平台；模型驱动的药物研发平台 (MIDD)；siRNA序列设计及筛选平台。
- **专利**：截至2025年4月，在全球共有458项专利及专利申请，包括229项已授权专利和229项申请中专利，涉及siRNA序列、化学修饰、递送技术、分子结构、联合疗法和临床应用等。
-  2024年1月，共同开发NASH/MASH，总金额或超20亿美元；25年1月达到首个里程碑。
-  2023年12月，RBD7022 (PCSK9 siRNA, GalNAc) 在大中华区权益，获得首付款+里程碑+最高两位数的特许权使用费率，总计超过7亿元人民币。
-   2025年5月，Pheiron合作的前2里程碑已经达到，运用AI大模型辅助siRNA药物开发。

公司核酸平台搭建方向



- **RBD4988/SR062 (GCGR ASO, T2DM)**：17年从Ionis引进大中华区权益，单药+联合二甲双胍+三联的3个2期临床。
- **RBD1006/SR063 (AR-V7, 前列腺癌)**：从Ionis引进大中华区权益，20年8月获批中国2a期。
- **RBD4059 (FXI, 抗血栓)**：First-In-Modality，澳大利亚完成1期，2a期已获欧盟批准，25年4月完成入组。
- **RBD5044 (APOC3, 高血脂)**：全球Top2，澳大利亚完成1期，24年10月2a期已获欧盟批准。
- **RBD7022 (PCSK9, 降血脂)**：大中华区授权给齐鲁，已完成中国1期，2期临床进行中，25年5月完成全部204例高脂血患者入组。
- **RBD7007 (c5, 补体介导的肾病或自免)**：取得欧盟IND。
- **RBD2080 (补体介导的肾病或自免)**：25年2月取得澳洲IND。
- **RBD1016 (CHB/CHD)**：CHB澳洲临床Ia期和中国香港Ib期均已完成，国际多中心II期正在瑞典和香港进行中。CHD的IIa期临床在欧盟已完成所有受试者入组。
- **RBD1007 (Caspase 2, 非动脉炎性前部缺血性视神经病变NAION)**：从夸克引进亚洲区权益，FDA孤儿药，参与国际多中心2/3期在中国的临床，已经启动国内验证性3期。

截至2025年中公司管线

产品	靶点	适应症	商业权益	临床前	临床申报试验	I期	II期	III期	产品	靶点	适应症	商业权益	临床前	临床申报试验	I期	II期	III期
RBD4059 (RiboGalSTAR™)	FXI	血栓性疾病	全球						RBD1016 (RiboGalSTAR™)	HBV-X	CHD	全球					
RBD5044 (RiboGalSTAR™)	APOC3	高甘油三酯血症	全球						RBD1016 (RiboGalSTAR™)	HBV-X	CHB	全球					
RBD7022 (RiboGalSTAR™)	PCSK9	高胆固醇血症	全球 (除中国地区) *						RBD1099 (RiboGalSTAR™)	未披露	其他肝病	全球					
RBD7007 (RiboGalSTAR™)	C5	肾病	全球						RBD1073/ RBD9090 (RiboGalSTAR™)	未披露	MASH *	全球					
RBD2080 (RiboGalSTAR™)	未披露	肾病	全球						SR111 (RiboGalSTAR™)	未披露	MASH *	与勃林格殷格翰的全球合作					
RBD1119 (RiboGalSTAR™)	未披露	血栓性疾病	全球						SR112 (RiboGalSTAR™)	未披露	MASH *	与勃林格殷格翰的全球合作					
RBD6096 (RiboGalSTAR™)	未披露	血栓性疾病	全球						RBD1007 siRNA	Caspase 2	NAION *	全球					
RBD4094 (RiboGalSTAR™)	未披露	血脂异常	全球						RBD8088 (RiboOncoSTAR™)	未披露	脑胶质瘤	全球					
SR122 (RiboGalSTAR™)	双靶点	血脂异常	全球						RBD8076 (RiboGalSTAR™)	未披露	HAE *	全球					
RBD3103 (RiboRepSTAR™)	未披露	肾病	全球						RBD4086/ RBD1100 (RiboGalSTAR™)	未披露	炎症性疾病	全球					

- **siRNA平台技术RADS**：具有更强活性、持久性和安全性的RNA分子，药物在某些适应症上可以实现临床上一年的预期效果。
- **管线**：产品线涵盖广泛，包括心血管、代谢紊乱、血液、中枢神经系统、肝炎和补体介导的疾病。
 - ✓ **BW-01（心血管）**：2023年中美澳三地获批临床；2024年1月中国、澳洲1期临床，24H1启动2期临床。
 - ✓ **BW-20507（慢性乙肝）**：2025年5月，I/IIa期临床亮相于欧洲肝脏研究学会年会（EASL）。已获NMPA突破性疗法认定。
 - ✓ **BW-40202（补体介导的罕见病）**：临床1期。
 - ✓ **BW-20805**：中美奥同步申报IND。
 - ✓ 其他覆盖LPA、PKK、C3等多个靶点。
-  **NOVARTIS** 2024年1月，授予一项I期临床的心血管siRNA项目 + 选择最多两个心血管靶点项目的优先权；舶望获得1.85亿美元的预付款 + 里程碑 + 商业分成，总价值超过40亿美元。
 - ✓ **BW-00163（AGT，高血压）**：2025年6月，进入II期临床并获得里程碑付款。
-  **NOVARTIS** 2025年9月深化合作，授予2个早研分子（sHTG + 混合型血脂异常）中国外权益 + 以及就**BW-00112（ANGPTL3，II期）** 优先谈判权；舶望获得1.6亿美元的预付款 + 里程碑和期权付款 + 商业分成，总价值超过52亿美元。诺华已初步意向参与舶望下轮融资。

截至2025年中公司管线

心血管疾病							
产品	适应症	早期发现	IND申请准备	临床I期	临床II期	临床III期	合作方
BW-01	心血管疾病						
BW-02	心血管疾病						 NOVARTIS 大中华以外权益
BW-05	心血管疾病						 NOVARTIS 全球
BW-07	心血管疾病						
BW-15	心血管疾病						

罕见病							
产品	适应症	早期发现	IND申请准备	临床I期	临床II期	临床III期	合作方
PKK	遗传性血管水肿						
CFB	补体介导疾病						
C3	补体介导疾病						
TTR	转甲状腺素蛋白淀粉样心肌病，转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病，斯特格氏病						

病毒感染							
产品	适应症	早期发现	IND申请准备	临床I期	临床II期	临床III期	合作方
HBV	乙肝						

技术平台:

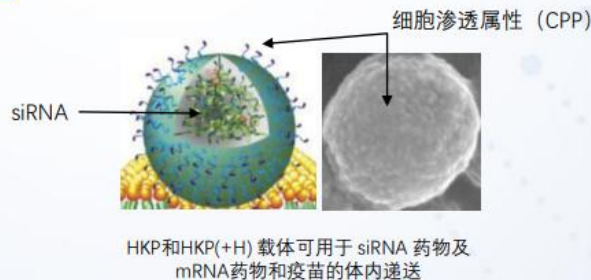
- ✓ **多肽纳米颗粒(PNP)递送**: 基于天然可降解的多肽分子, 支化组氨酸赖氨酸聚合物 (HKP)。在进入细胞后, 组氨酸介导的质子化会导致内含体裂解, 从而提升内含体逃逸效率, 促进 siRNA 释 放到细胞质中的细胞作用位点。
- ✓ **GalAhead (GalNAc 2.0)**: 可以下调单类基因 (mxRNA, 小型化 RNAi触发器) 以及多类基因 (muRNA, 多单位 RNAi 触发器)。
- ✓ **PDoV-GalNAc肽对接载体**: PDoV 是一种由组氨酸-赖氨酸肽序列组成的递送平台, 在一个位 置用 GalNAc 或其他靶向配体修饰, 在其他位置用 1-2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。GalNAc-PDoV 平台也可以同时递送两个siRNA, 发挥协同作用。

➤ 25年7月与睿智医药达成合作。

➤ 25年9月8日公告, 已与4名认购人订立协议, 按每股12港元认购1,735万股股份。首要认购人为华熙生物旗下专注于透明质酸产业化的Bloomage Biotechnology(HongKong) Limited, 认购金额约1.38亿港元, 配售完成后将持有圣诺医药约9.44%的总股本。

公司小核酸技术平台

1 Polypeptide Nanoparticle (PNP) 多肽纳米递送平台



2 GalNAc 乙酰半乳糖胺肝靶向递送平台



mxRNA™: 单靶点RNAi触发器



muRNA™: 双靶点RNAi触发器



截至2025年中报公司管线

- ✓ STP705（TGFβ1/COX2局部给药，鳞状细胞原位癌isSCC、基底细胞癌BCC）：25年将优先推进isSCC适应症进入IIb/III期关键性试验。
 - ✓ 美国开展了用于局部减脂的I期临床研究。公司中报称数据积极，支持推进至II期开发阶段。
 - ✓ 2024年9月论文显示，STP705在DIO小鼠中，表现出对注射脂肪组织的精确定位，给药后14天内保持显著的基因沉默和siRNA的可检测水平；小型猪的数据显示，给药后56天内皮下脂肪组织厚度显著减少。
- ✓ STP707（TGFβ1/COX2全身给药，实体瘤）
- ✓ 凝血11的刚上临床

	候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	R&D	IND	I期	II期	III期	商业化权益
肿瘤学	STP705	TGF-β1/COX-2	原位皮肤鳞癌	PNP-IT						全球
			皮肤基底细胞癌							全球
	STP707	TGF-β1/COX-2	多发性实体瘤	PNP-IV						全球
	STP355	TGF-β1/VEGFR2	多发性实体瘤	PNP-IV						全球
医学美容	STP369	BCLXL/MCL1	头颈癌	PNP-IV/IT						全球
	STP705	TGF-β1/COX-2	脂肪塑型	PNP 皮下注射						全球
抗病毒	RV-1730	SARS-CoV-2	COVID-19 疫苗	LNP 肌肉注射						全球
	RV-1770	RSV	RSV 疫苗	LNP 肌肉注射						全球
肝脏代谢性疾病 (GalNAc)	STP122G	十一因子	抗凝剂/血栓性疾病	mxRNA 皮下注射						全球
	STP125G	ApoC3	高胆固醇血症							全球
	STP144G	补体因子B	补体介导相关疾病							全球
	STP145G	补体因子C5	补体介导相关疾病							全球
	STP146G	补体因子C3	补体介导相关疾病							全球
	STP152G	TTR	ATTR 类淀粉沉积症							全球
	STP136G	AGT	高血压							全球
	STP247G	CFB/C5	补体介导相关疾病							全球
	STP251G	APOC3/TMPRSS6	血素沉着症及高胆固醇血症							全球
	STP237G	AGT/ApoC3	高血压及高胆固醇血症							全球

数据来源：圣诺医药公告，医药魔方，东吴证券研究所整理

➤ 聚焦感染性疾病

BRII-179的临床设计及进度

ENSURE
Elebsiran + PEG-IFNα 与 PEG-IFNα 对照

头对头对照试验以**确保**清晰划分 BRII-179和elebsiran 在功能性治愈的角色:

siRNA & PEG-IFNα 对照 PEG-IFNα

-&-

BRII-179 未经治 vs BRII-179 经治

ENRICH
BRII-179→ Elebsiran + PEG-IFNα

一项针对BRII-179应答患者的序贯联合疗法研究,旨在**富集**具有内在获得性免疫的患者来进行治愈性治疗。

ENHANCE
BRII-179/Elebsiran/PEG-IFNα 联合给药

一项三联给药的联合疗法研究,以**增强**患者的HBV特异性免疫应答,从而在易感者人群中达到可持续的治愈效果。

2a期Elebsiran/BRII-179对照Elebsiran研究

- Elebsiran单药可有效降低HBsAg水平,但未能诱导显著的免疫应答。
- 联合BRII-179不仅能有效降低HBsAg水平,还可诱导强烈的B细胞和T细胞免疫应答。

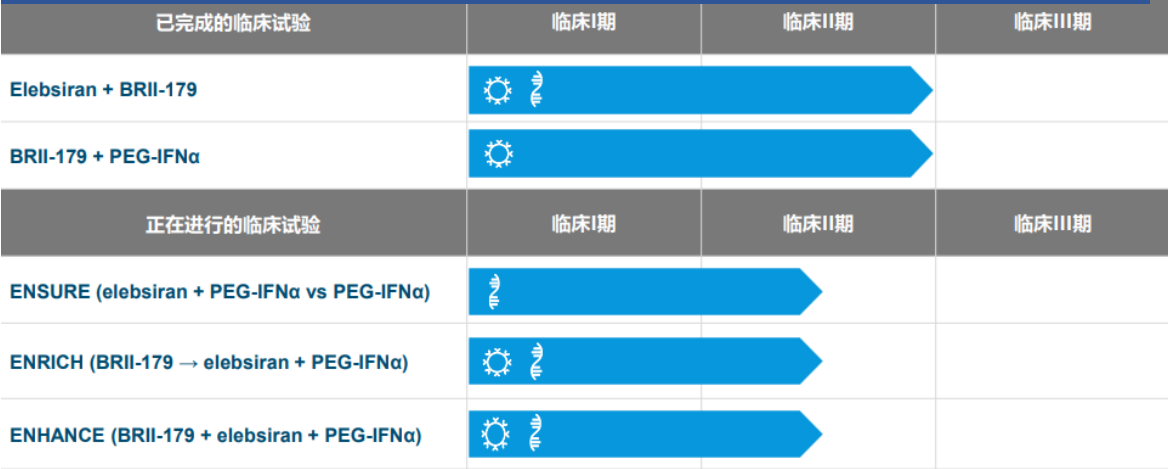
2a期BRII-179/PEG-IFNα对照PEG-IFNα研究

- 与PEG-IFNα单药治疗相比, BRII-179联合PEG-IFNα治疗组表现出更为显著的HBsAg清除率
- 联合BRII-179治疗显著提高了HBsAg血清转换率,提升了抗-HBs抗体滴度,并实现了持久的HBsAg清除。

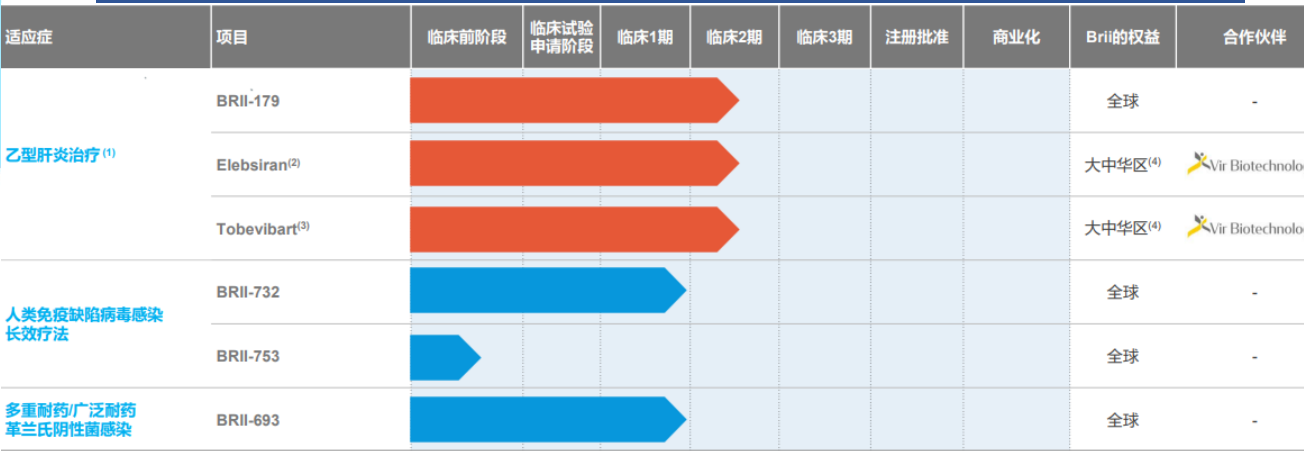
2b期ENHANCE研究: BRII-179/Elebsiran/PEG-IFNα联合对照PEG-IFNα

- 这项在中国开展的多中心、随机双盲2b期研究旨在评估三联疗法 (BRII-179/Elebsiran/PEG-IFNα) 以期获得最佳临床治愈效果。
- ENHANCE研究的患者入组已于2025年1月完成。

BRII-179的临床管线



截至2025年公司管线



- **构建先进平台：**自主开发国内第一套全自动高通量核酸药物筛选平台；全国唯一——一个获工信部支持的小核酸产业化项目
- **突破全球专利：**多个底层技术平台申请全球专利
- **产品进度领先：**截至25年中报，在研项目10项，管线数量和进度国内领先；3项产品已进入临床阶段，产品覆盖血脂、血压等重大慢性病
- **技术升级探索：**实现眼、肺、脂肪、肌肉靶向递送，解锁更广阔适应症

截至2025年中报公司小核酸药物管线



热景重要参股公司尧景基因致力于新一代小核酸创新药的开发

- **搭建技术平台：**已分别建立了包括靶向肌肉、脂肪、心脏、肾脏和神经系统的专有递送技术平台
- **获得专利授权：**
 - 2025年5月获得“抑制MSTN基因表达的 siRNA及其缀合物和应用”专利授权，该专利为MSTN基因相关的肥胖等疾病提供新的治疗方式
 - 已获得“抑制APP基因表达的 siRNA及其缀合物和应用”专利授权，该专利是一项针对阿尔茨海默病治疗的小核酸药物专利
- **布局AI研发：**小核酸药物AI设计平台自主开发的siRNA设计平台，包含SuperS核酸药物活性预测集成系统与脱靶风险评估系统，提供药物序列及修饰方式的自动化设计

截至2025年中报尧景生物药物管线						
Target Organ	Indication	Drug Modality	PCC Screening	PCC Nomination	IND-Enabling	Phase I /II/III
Liver	Hypertension	siRNA				
	Hyperlipidemia	siRNA				
	Lipid Disorders	Divalent siRNA				
	NASH	siRNA				
	Diabetes	siRNA				
	IgAN	siRNA				
	Thrombotic Disease	siRNA				
Adipocyte	Obesity	AOC				
Heart	Heart Failure	AOC				
Brain	Alzheimer's Disease	Divalent siRNA				
Skin	Photoaging	siRNA				
	Alopecia	siRNA				

- **建立合作关系：**信立泰与安龙生物基于ANOG 小核酸药物技术平台合作开发高血压领域的小核酸药物，截至2025年中报处于临床前研发阶段
- **引进药物：**GW906（AGT-siRNA）：信立泰通过独家许可从国为医药引进的靶向血管紧张素原（AGT）的 siRNA 药物（1.8亿元首付款及研发里程碑+3.7亿元销售里程碑+净销售额分成）。
- GW906是成都国为生物自主研发的肝靶向配体偶联siRNA药物，通过特异性沉默肝脏血管紧张素原（AGT） mRNA，抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）最上游前体蛋白的合成，从而阻断血管紧张素II的生成路径，实现长效降压效应。该候选药物以原发性高血压为靶向适应症，目前正处于临床1期研究阶段。

截至2025年中报AGT siRNA竞争格局

药品名称	研发机构	中国最高研发阶段	美国最高研发阶段	中国最高研发阶段开始日期	美国最高研发阶段开始日期
BW-00163	Novartis; 帕望制药(原研)	I期临床	II期临床	2023-11-01	2025-03-05
zilebesiran	Roche; Alnylam Pharmaceuticals(原研)	临床前	II期临床		2021-06-23
SNK-2726	施能康(原研); 华东医药	I期临床	申报临床	2025-04-30	2025-02-28
YKYY029	悦康药业(原研)	I期临床	申报临床	2025-07-23	2025-07-23
GW906	国为医药(原研); 信立泰	I期临床	临床前	2025-03-26	
SYH2062	石药集团(原研)	I期临床	临床前	2025-01-24	
HRS-9563	恒瑞医药(原研)	I期临床	临床前	2024-12-03	
SGB-3908	信达生物; 圣因生物(原研)	I期临床	临床前	2024-07-15	

六、风险提示

- 创新药疗效不及预期风险：创新药物的研发是一个复杂且充满不确定性的过程，尽管经过了严格的临床试验，但市场上的新药仍有可能出现疗效不及预期的情况，这将直接影响药品的市场接受度和销售业绩。
- 新药研发及审批进展不及预期：新药的研发和审批是一个漫长且成本高昂的过程，涉及到多个阶段的临床试验和监管审批。任何阶段的延误都可能导致新药上市时间推迟，影响企业的盈利预期和市场竞争力。
- 竞争格局恶化风险：医药行业竞争激烈，新药上市后可能面临来自同类产品或替代疗法的激烈竞争。如果竞争格局恶化，可能会导致药品价格下降，市场份额减少，从而影响企业的盈利能力。
- 医保谈判价格不及预期风险：在许多国家和地区，新药是否纳入医保以及医保支付价格的谈判对药品的销售有着重要影响。如果谈判结果不及预期，可能会导致药品的可及性降低，进而影响销量和收入。
- 药品销售不及预期：即使新药成功上市，其市场销售也可能受到多种因素的影响，如市场需求、营销策略、分销渠道等。销售不及预期会直接影响企业的财务表现和市场地位。
- 政策的不确定性：医药行业受到严格的政策监管，政策的变动可能对企业的运营产生重大影响。政策的不确定性，如药品定价政策、市场准入政策、医保政策等，都可能给企业带来风险。
- 全球业务相关风险：对于在全球范围内开展业务的医药公司来说，全球经济形势、汇率波动、国际贸易政策等因素都可能带来风险。此外，不同国家和地区的法规和市场环境差异也可能导致业务运营的复杂性和不确定性。

东吴证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司及作者不对任何人因使用本报告中的内容所导致的任何后果负任何责任。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明出处为东吴证券研究所，并注明本报告发布人和发布日期，提示使用本报告的风险，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。 未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

东吴证券投资评级标准

投资评级基于分析师对报告发布日后6至12个月内行业或公司回报潜力相对基准表现的预期（A 股市场基准为沪深 300 指数，香港市场基准为恒生指数，美国市场基准为标普 500 指数，新三板基准指数为三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的），北交所基准指数为北证50指数），具体如下：

- 公司投资评级：
- 买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对基准在15%以上；
 - 增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对基准介于5%与15%之间；
 - 中性：预期未来 6个月个股涨跌幅相对基准介于-5%与5%之间；
 - 减持：预期未来 6个月个股涨跌幅相对基准介于-15%与-5%之间；
 - 卖出：预期未来 6个月个股涨跌幅相对基准在-15%以下。
- 行业投资评级：
- 增持： 预期未来6个月内，行业指数相对强于基准5%以上；
 - 中性： 预期未来6个月内，行业指数相对基准-5%与5%；
 - 减持： 预期未来6个月内，行业指数相对弱于基准5%以上。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议。投资者买入或者卖出证券的决定应当充分考虑自身特定状况，如具体投资目的、财务状况以及特定需求等，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街5号
邮政编码：215021
传真：（0512）62938527
公司网址： <http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券财富家园