

FROST & SULLIVAN

沙利文

活性维生素D（骨化醇）

产业现状与未来发展报告

www.frostchina.com

版权所有

©2024弗若斯特沙利文



扫码了解详情

专家引言

活性维生素D已有近50年的使用历史，在全球各个国家已被广泛应用于骨科疾病、内分泌疾病、皮肤类疾病等治疗领域，并在国内外多项临床研究中展现出积极可靠的疗效以及安全性。近年来，活性维生素D所靶向的维生素D受体（VDR）相关研发热度不断，多项分子研究和动物实验已证实活性维生素D在肿瘤、罕见病、心血管疾病治疗等方面具有巨大的发展潜力。

然而，活性维生素D的分子结构较为特殊，存在一定的壁垒。其原料药的合成路径往往涉及多步反应，仅有部分企业具备供应活性维生素D原料药的能力。此外，由于活性维生素D的结构对于光、热、氧高度敏感，极易在制剂生产及存储过程中发生化学结构转变，在制剂时需要考虑到活性维生素D产品在货架期间的含量稳定性；其制剂工艺较为复杂，可选择的剂型种类也存在局限。

目前，以海融医药、中国生物制药为首的高新技术企业，不断研发和优化活性维生素D原料药合成工艺以及制剂工艺，激发中国活性维生素D市场的活力和多元化。未来，随着更多企业在活性维生素D产业链上下游的不断探索创新，预计更多活性维生素D产品在中国获批上市，中国活性维生素D市场极具发展前景。

沙利文公开发布的《活性维生素D（骨化醇）产业现状与未来发展报告》梳理了不同活性维生素D通用名品种间的差异、描述了国内外的市场现状及未来发展前景、洞察了产业化过程中的关键技术及壁垒、分析了行业内主要的企业以及各自优势等，为每一位正在使用或者可能需要使用活性维生素D的患者、临床专业人士、关注活性维生素D行业发展的投资者等群体，提供了重要的参考资料。

——中国药理学学会临床药理学专业委员会

摘要

沙利文谨此发布《活性维生素D（骨化醇）产业现状与未来发展报告》。本研究报告旨在对活性维生素D领域进行深入分析，从技术发展、应用领域、市场现状、临床进展、行业挑战、企业竞争格局和未来趋势等多维度进行系统阐述，追踪行业和技术发展脉络，挖掘行业增长潜力，揭示市场发展背后的驱动因素，展望活性维生素D的广阔市场前景。

■ 活性维生素D的临床应用场景丰富，临床证据充分

自20世纪80年代以来，全球已共有十款活性维生素D的通用名品种在日本、美国、欧洲等超过50个国家及地区获批上市，并在当地被积极应用于骨质疏松、佝偻病、继发性甲状旁腺功能亢进、银屑病等多种慢性病或相关常见并发症的治疗中，拥有庞大的患者群体基数。近50年来，多项相关的研究已证明活性维生素D在治疗上述疾病的有效性及其安全性。

■ 活性维生素D的发展前景广阔

随着对于维生素D受体（VDR）靶点研究的不断深入，活性维生素D系列产品在肿瘤、罕见病、心血管疾病等疾病领域展现出了令人瞩目的治疗前景，吸引了大批科学家及研发机构投入相关的研究中，为活性维生素D未来更广阔的临床应用开辟了新的可能。

■ 活性维生素D的中国市场潜力巨大

活性维生素D在中国的应用历史较晚。中国的活性维生素D通用名品种上市数量以及人均使用量均远不及日本等发达国家，体现了中国在活性维生素D的应用上仍存在巨大的市场空白有待填满。近十年间，帕立骨化醇以及艾地骨化醇这类相较于阿法骨化醇、骨化三醇有明显疗效及安全性优势的新型活性维生素D在中国陆续获批，打破了活性维生素D在我国的临床应用瓶颈，为中国市场注入了新鲜活力，带动了中国活性维生素D市场的进一步增长。未来，随着更多活性维生素D的通用名品种及制剂类型陆续在中国获批，以及活性维生素D产品的销售渠道随着零售药房行业的发展而逐渐更加灵活化、多元化，预计未来中国活性维生素D将迎来持续性增长。

目录

第一章 活性维生素D概览

| | |
|-----------------------|----|
| • 维生素D概览 | 07 |
| • 活性维生素D概览 | 08 |
| • 活性维生素D发展历史介绍 | 09 |
| • 天然活性维生素D产品及主要修饰方式介绍 | 10 |
| • 新型活性维生素D产品优势分析 | 11 |
| • 活性维生素D产品对比分析 | 12 |
| • 活性维生素D产品应用领域分析 | 13 |

第二章 活性维生素D市场发展现状与未来

| | |
|----------------------|----|
| • 全球活性维生素D市场分析 | 15 |
| • 日本活性维生素D市场分析 | 20 |
| • 中国活性维生素D市场概览 | 22 |
| • 中国活性维生素D上市产品分析 | 24 |
| • 中国活性维生素D市场现状 | 26 |
| • 中国靶向维生素D受体临床在研管线分析 | 29 |
| • 全球靶向维生素D受体临床试验分析 | 30 |
| • 中国活性维生素D未来发展趋势分析 | 31 |

第三章 活性维生素D临床使用场景分析

| | |
|-----------------------------|----|
| • 活性维生素D应用场景分析——佝偻病 | 33 |
| • 活性维生素D应用场景分析——骨质疏松症 | 35 |
| • 活性维生素D应用场景分析——继发性甲状旁腺功能亢进 | 39 |
| • 活性维生素D应用场景分析——银屑病 | 45 |

目录

第四章 活性维生素D行业壁垒分析

| | | |
|---------------------|-------|----|
| • 活性维生素D行业壁垒概述 | ----- | 49 |
| • 活性维生素D行业壁垒——原料药合成 | ----- | 50 |
| • 活性维生素D行业壁垒——制剂生产 | ----- | 52 |
| • 活性维生素D行业壁垒——质量控制 | ----- | 55 |

第五章 活性维生素D公司介绍

| | | |
|-----------------------------|-------|----|
| • 活性维生素D研发生产企业介绍——海融医药 | ----- | 57 |
| • 活性维生素D研发生产企业介绍——帝人制药、利奥制药 | ----- | 59 |
| • 活性维生素D研发生产企业介绍——罗氏制药、四川国为 | ----- | 60 |
| • 活性维生素D研发生产企业介绍——正大天晴、正大青岛 | ----- | 61 |
| • 法律声明 | ----- | 62 |
| • 联系我们 | ----- | 63 |

-
-
-
-
-
-

第一章

活性维生素D 概览



01

维生素D概览

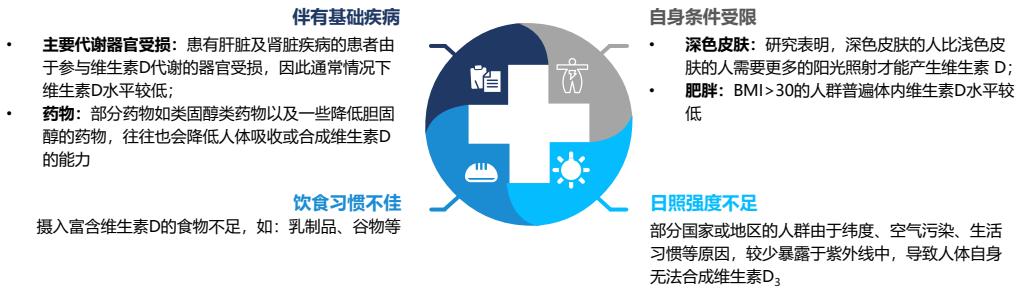
■ 维生素D对人体的重要性

维生素D是一种脂溶性的开环固醇类物质，主要由维生素D₃以及维生素D₂构成。其中，维生素D₃为人体能够经日照自然合成的自源性物质；而维生素D₂通常只能从食物或补充剂中获取。维生素D在人体中经代谢后不仅参与骨骼神经肌肉系统正常功能的维持；近年来的大量研究证实维生素D还具有骨骼外健康效应，参与组织细胞的分化、增殖和活性调节，对机体免疫功能具有调节作用，对人体各项机能的正常运转都起着至关重要的作用。

■ 维生素D不足的风险因素分析

由于维生素D合成及获取的渠道有限，许多因素都可能导致人体维生素D含量不足。其中，最为重要的便是饮食和日照。

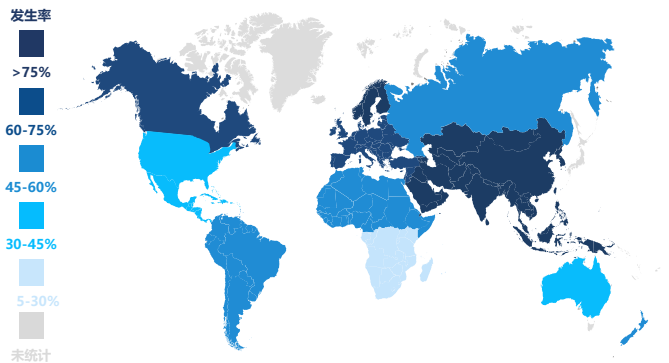
图1：引起维生素D不足的主要风险因素



■ 维生素D不足的流行病学分析

随着社会经济发展和生活方式变化，维生素D缺乏当前已成为全球性的公共健康问题。研究显示，全球维生素D不足的发生率为30%-50%，每年约有超过10亿人的血清25(OH)D水平低于人体所需用以维持骨骼和肌肉健康的水平。而放眼中国，根据《中国国民膳食指南科学研究报告（2021）》调查结果显示，中国6-17岁儿童青少年血清维生素D缺乏率为18.6%；2015年中国18岁以上成年人维生素D缺乏率为21.4%。一项流行病学调查显示，在上海的2,588名20至89岁的样本人群中，分别有84%的男性以及89%的女性患有维生素D不足，30%的男性以及46%的女性被诊断患有维生素D缺乏。

图2：全球维生素D缺乏人群分布情况



资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D概览

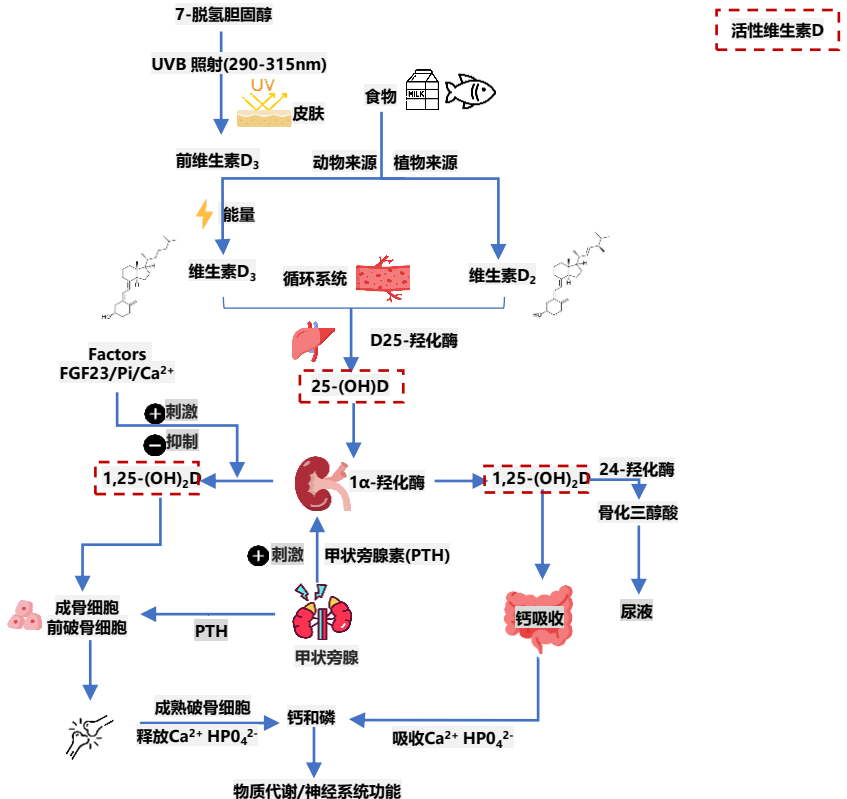
■ 活性维生素D概览

维生素D₃本身不具备生理活性，需要在人体先后经过肝脏由25-羟化酶羟化生成25(OH)D₃，即骨化二醇，再由肾脏中的1 α -羟化酶羟化生成1,25-(OH)₂D₃，即骨化三醇，才能发挥生理调节功能。因此，骨化二醇以及骨化三醇被称为维生素D的活性形式，即：活性维生素D。维生素D₂的代谢原理与此相同。

■ 活性维生素D的优势

口服普通维生素D需要经过肝脏和肾脏两次羟化反应才能在体内变成活性维生素D，其生物利用度不及直接服用活性维生素D，只是作为一种营养素。活性维生素D口服后在小肠内很快被吸收，部分可直接进入小肠壁细胞内起作用，因此促进肠钙吸收的作用较强且快，而进入血液循环的部分也可到达肠壁细胞或其他组织的细胞直接起作用。

图3：维生素D的代谢机制图



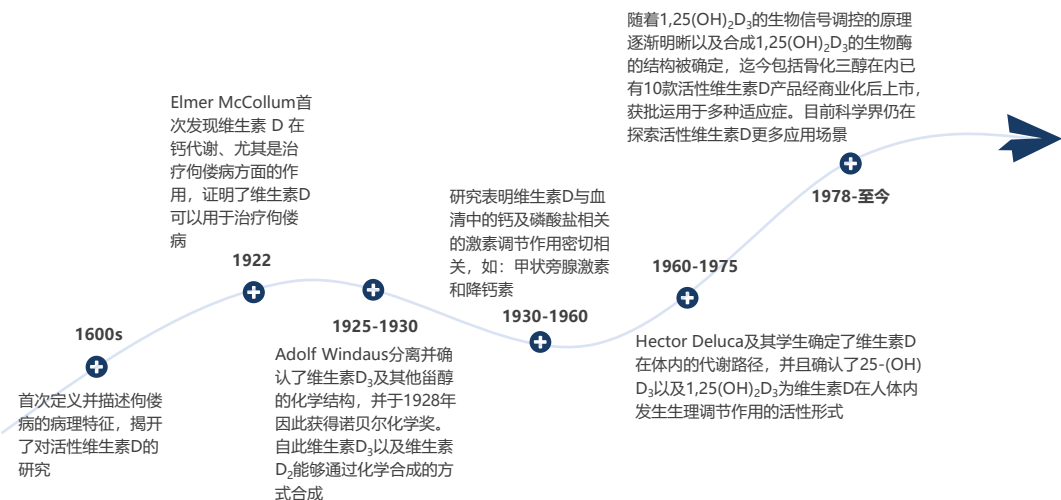
资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D发展历史介绍

■ 活性维生素D发展历程介绍

维生素D相关的生理活性研究开展得较早，迄今已有约350年的历史。维生素D最早于1922年被Elmer McCollum发现是鱼油中治疗佝偻病的主要活性成分。而后的近十年中，药物化学家们立志于探索维生素D的结构，最终于20世纪30年代由Adolf Windaus进一步阐明并确定了维生素D₃及其衍生物的化学结构，自此开始了科学界持续至今对于活性维生素D的研究。

图4：活性维生素D的发展里程碑



■ 活性维生素D产品类别介绍

目前全球共有约十款活性维生素D产品在不同国家或地区获批上市，主要被分为天然活性维生素D以及新型活性维生素D两类。其区别在于，天然活性维生素D为维生素D经人体代谢转化后能够天然生成的化学物质；而新型活性维生素D则为药物化学家通过对天然活性维生素D的化学结构进行修饰后所得的活性物质。



天然活性维生素D主要包括骨化三醇和骨化二醇，患者摄入后能够直接参与肠钙吸收以及下游调控，因此较容易引起高钙血症等不良反应的发生



新型活性维生素D是指通过对天然活性维生素D的化学结构进行修饰后的活性维生素D衍生物。相较于天然活性维生素D，新型活性维生素D的不良反应发生率较低，且在体内的代谢速度可控

资料来源：文献检索，沙利文分析

天然活性维生素D产品及主要修饰方式介绍

■ 新型活性维生素D修饰方式介绍

活性维生素D及其衍生物只有通过维生素D受体（VDR）结合后才能发挥其生理活性功能。自与活性维生素D结合的维生素D受体的配体结合域（VDR-LBD）的结构于21世纪初确定，科学界开始基于这两款天然活性维生素D的化学结构进行修饰以更好地填充VDR-LBD的空间结构。活性维生素D化学修饰所遵循的策略为：在不改变1,25(OH)₂D₃结构中的羟基位置的同时，通过形成额外的氢键网络或疏水接触以有效填充配体结合蛋白的结合域，以增加结合亲和力并调节分子的代谢稳定性。根据修饰位点的位置，新型活性维生素D的修饰方式主要可分为三种。

■ 维生素D受体的配体结合域介绍

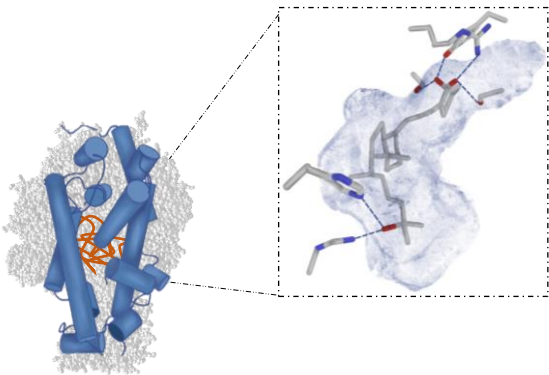


图6：新型活性维生素D的修饰方式介绍



环修饰

维生素D的环修饰主要在A环或者CD环上，已上市产品包括艾地骨化醇及帕立骨化醇。其中，帕立骨化醇较为特殊，其结构既有A环修饰也有侧链修饰。实验室研究表明，A环上的C-2处修饰可以提升维生素D衍生物与VDR的亲和力。另有实验室研究发现，CD环上取代的16-ene-20-环丙基类似物显示出比骨化三醇更强的抑制TNF的活性



侧链修饰

侧链修饰是目前已商业化的新型活性维生素D最常见的化学修饰方式，通过改变侧链的长度以及空间几何形状，活性维生素D衍生物能够取得不同的生物活性效果，如：提高代谢转化的抵抗力、针对癌细胞起到长期生物效应等。该修饰方式目前有多款成熟产品上市，包括阿法骨化醇、帕立骨化醇、度骨化醇等

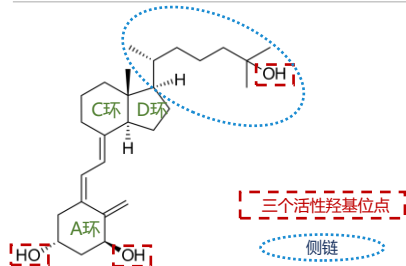


三烯系统修饰

三烯系统修饰这一化学修饰路径目前尚处于实验室研究阶段。由于侧链和三烯系统中旋转单键数量的高灵活性，这一修饰路径所合成的产物不易结晶。目前已开发出来的三烯系统修饰的衍生物为在位点具有支链侧链立体化学的维生素类似物，并经证明对HL-60细胞（人类白血病细胞系）具有中等的促分化作用

资料来源：文献检索，沙利文分析

图5：活性维生素D结构示意图



结合过程介绍

维生素D受体的配体结合域（如左图所示）的结构包含11-15个 α -螺旋，在结合域的下部有一个配体结合袋（LBP）。LBP结构中的三对极性氨基酸通过氢键分别与活性维生素D的三个羟基基团结合，从而诱导LBD构象转变，以诱导活性维生素D在体内发挥相应的生物学功能

新型活性维生素D产品优势分析



疗效及安全性更佳:

通过化学修饰, 新型活性维生素D能够更有针对性地设计分子以达到更好的疗效及安全性

鉴于当前VDR-LBD的晶体结构已被确定, 新型活性维生素D的化学分子设计能够更有针对性地进行设计, 从而达到调节化学分子对于VDR的亲力和的同时调节其代谢稳定性, 以适应不同疾病的体内信号调节通路机制的变化, 对疾病进行系统调控。大量研究已证实, 目前已商业化上市的新型活性维生素D产品在减少高钙血症的发生率方面皆较维生素D的活性代谢产物——骨化三醇更低, 具备更好的安全性。

此外, 针对不同的疾病适应症, 经过个性化设计的新活性维生素D产品的疗效也较骨化三醇有明显的优势。以艾地骨化醇为例, 由于在A环的2 β 位上引入了3-羟基丙氧基团, 使得艾地骨化醇在血液及细胞层级中更稳定, 与VDR的结合也更加稳定, 可以持久地作用于靶器官。研究显示, 艾地骨化醇在激活巨噬细胞/破骨细胞的有效性上是骨化三醇的100倍。



适用疾病更广:

随着科学界对于疾病机理了解的加深, 新型活性维生素D未来将适用于更多的疾病

新型活性维生素D与骨化三醇的作用机制相同, 都是通过基因组以及非基因组途径与核维生素D受体 (nVDR) 结合后发挥相应生物学作用。在基因组作用途径中, 分子通过与nVDR结合后同类维生素A-X-受体 (RXR) 形成异二聚体复合物, 当该复合物易位到细胞核中, 在细胞核中与维生素 D 反应元件 (VDRE) 结合并触发CDKN1A、C-MYC、CDH1 和 CYP24A1 等下游靶标的转录; 而在非基因组作用途径中, 分子的作用形式主要表现为信号分子的激活以及下游调控的调节。目前已有多项研究显示, 新型活性维生素D的体内作用机制与多个疾病的分子信号调控途径相关。此外, VDR分布于全身各个组织及细胞之中, 包括肿瘤细胞、免疫细胞等。自1940年首次关于维生素D抗癌作用的报道发出后, 屡有相关研究报道活性维生素D及其衍生物的抗癌效果, 目前亦有新型活性维生素D用于治疗肿瘤适应症的临床管线处于在研阶段。随着科学界对疾病机理了解的进一步加深, 新型活性维生素D适用的疾病预计将进一步扩展。

活性维生素D产品对比分析

■ 活性维生素D产品对比分析

根据分子结构的不同，不同活性维生素D产品的起效方式以及适用的疾病范围略有不同。

表1：新型活性维生素D的修饰方式介绍

| 分类 | 使用历史 | 起效方式 | 修饰方式 | 获批适应症 |
|-------|---|---------|---------|---|
| 骨化三醇 |  | 直接起效 | 无修饰 | 佝偻病，骨质疏松，继发性甲状旁腺功能亢进，肾衰竭，肾性骨病，维生素D依赖性佝偻病，低钙血症，银屑病，银屑病关节炎等 |
| 骨化二醇 |  | 经肾代谢后起效 | 无修饰 | 继发性甲状旁腺功能亢进 |
| 阿法骨化醇 |  | 经肝代谢后起效 | 侧链修饰 | 骨疾病，低钙血症，佝偻病，骨软化症，骨痛，骨质疏松，甲状旁腺功能减退症，肾衰竭 |
| 卡泊三醇 |  | 直接起效 | 侧链修饰 | 银屑病 |
| 他卡西醇 |  | 直接起效 | 侧链修饰 | 银屑病 |
| 帕立骨化醇 |  | 直接起效 | 侧链、A环修饰 | 继发性甲状旁腺功能亢进 |
| 度骨化醇 |  | 经肝代谢后起效 | 侧链修饰 | 继发性甲状旁腺功能亢进 |
| 马沙骨化醇 |  | 直接起效 | 侧链修饰 | 继发性甲状旁腺功能亢进，银屑病 |
| 氟骨化三醇 |  | 直接起效 | 侧链修饰 | 继发性甲状旁腺功能亢进、骨软化症、佝偻病 |
| 艾地骨化醇 |  | 直接起效 | 环修饰 | 骨质疏松 |

 低  高

注：使用历史的时间长短参考对应产品全球首次上市年份远近

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D产品应用领域分析

■ 活性维生素D当前应用场景



骨科疾病

佝偻病的治疗是活性维生素D最早应用的临床场景，其治疗机制也是活性维生素D在体内参与调控的最经典的通路——通过促进肠道钙吸收提升血钙浓度。此外，活性维生素D也已被广泛应用于除了佝偻病以外的骨科疾病的治疗中，如：骨质疏松等。



内分泌疾病

早在20世纪80年代左右，便已有相关研究证明活性维生素D用于降低甲状旁腺激素浓度的有效性。21世纪初，活性维生素D首次被列入《活性维生素D在慢性肾脏病继发性甲旁亢中合理应用的专家共识（修订版）》，迄今在该疾病的治疗中已有十分悠久的历史及丰富的临床证据。



皮肤类疾病

卡泊三醇和他卡西醇是用于治疗银屑病的经典药物，临床使用历史悠久。目前用于治疗银屑病的活性维生素D不仅可选药物品种多样，可选择的产品种类也十分丰富，除了常用的软膏、乳膏以及溶液等外用制剂外，还有喷雾剂、泡沫剂、复方制剂等多种创新剂型可供选择。

■ 活性维生素D潜在应用领域举例



肿瘤

早在20世纪末，便已有研究提出过活性维生素D可以通过转录激活葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性，消除活性氧诱导的细胞损伤，从而保护非恶性前列腺癌细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡。迄今已有大量研究证实活性维生素D能够通过抗炎、抗氧化、DNA损伤修复以及抑制细胞增殖并诱导分化等机制抑制肿瘤细胞的生长，同时调节肿瘤微环境中的免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞等细胞的活性，外加调控免疫因子以及血管生成相关因子发挥抑癌功能。

当前Hybrigenics公司的Inecalcitol产品已在法国开展针对慢性粒细胞白血病的II期临床试验。

罕见病

2021年，有研究发现维生素D能够增加frataxin（一种人体中由FXN基因编码的蛋白质）的产生从而治疗弗里德希共济失调。弗里德希共济失调是一种罕见的神经退行性疾病，主要由于人体中frataxin水平过低所引起，全世界大约每5万人中有1人患有该疾病，目前尚未能够治愈该疾病的药物。目前，相关临床试验正在英国及欧盟等地进行中。

心血管

多项研究发现，活性维生素D能够通过激活VDR信号传导，进而抑制NF-κB信号传导通路同时增加IL-10基因转录和表达。这一发现促使科学界开始进行活性维生素D及其衍生物在治疗心血管疾病领域的研究。最新研究显示，活性维生素D能够改善甚至逆转心肌梗死后小鼠的心脏功能，显著减缓心脏病理重塑和纤维化的进展，进而改善不良心脏重塑，同时显著恢复血管反应性。目前，相关研究仍处于实验室动物实验阶段。

资料来源：文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第二章

活性维生素D 市场发展现状与未来



全球活性维生素D市场分析

■ 全球活性维生素D市场概述

活性维生素D在全球的使用历史迄今已有将近50年，目前已在全球各国及地区广泛使用。

图7：全球活性维生素D产品商业化情况



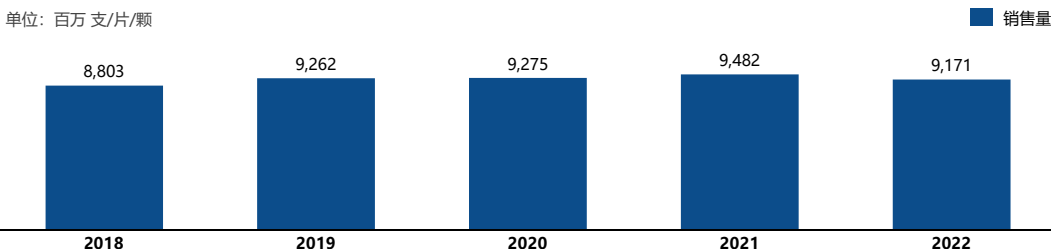
全球活性维生素D市场分析

■ 全球活性维生素D市场现状概述

以销售量的口径来看，虽然全球活性维生素D制剂的销量在近五年间受到COVID-19的影响略有波动，整体表现较为稳定，2018年至2022年间年复合增长率约1.03%。由于活性维生素D系列产品在全球市场上已有多年的使用历史，且近五年几乎没有新剂型或新通用名产品上市，因此医生在近五年间的临床处方习惯基本没有改变，所以全球活性维生素D制剂销售量的增长主要源于其在全球使用渗透率的提升，和患者使用人数稳定上升。

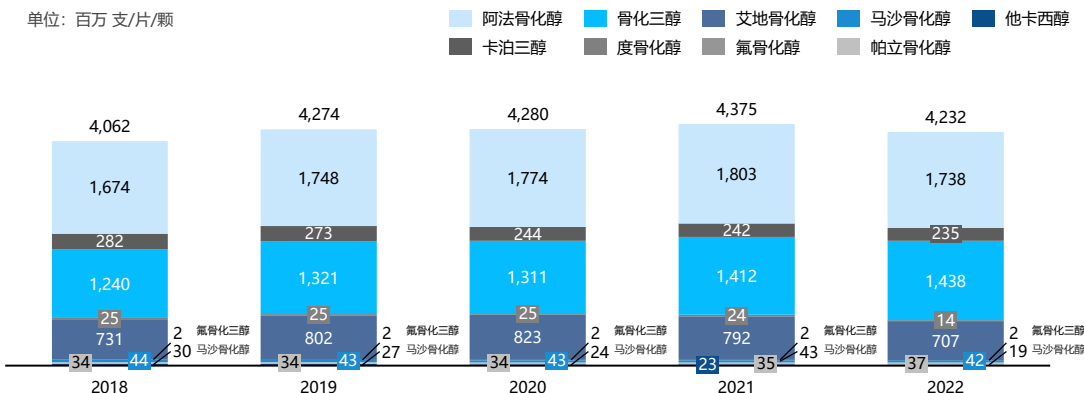
与之相对地，由于绝大部分活性维生素D制剂产品已过其原研专利保护期，市场上存在大量的仿制药产品通过低价竞争的策略来占据市场份额，因此折射到全球活性维生素D制剂的销售总金额上时，市场降幅显著。

图8：2018-2022年全球活性维生素D制剂市场销售情况



在全球所有在售的活性维生素D制剂产品（除骨化二醇）中，仅有阿法骨化醇、骨化三醇以及帕立骨化醇这三类制剂产品的销售量在近五年呈现正增长。其中，骨化三醇和帕立骨化醇增幅最为显著，2018至2022年间复合增长率分别为3.8%和2.4%。

图9：2018-2022年全球活性维生素D销售量增长情况



注：活性维生素D销售量及销售金额由沙利文根据IMS医药数据库中样本医院以及样本零售销量整理，经调研扩大后所得，其数据与实际销售量及销售金额可能有所出入

资料来源：IMS医药数据库，沙利文分析

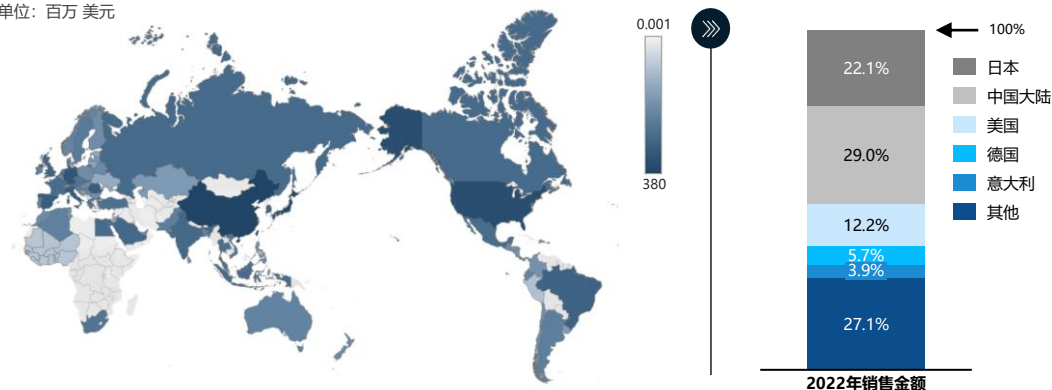
全球活性维生素D市场分析

■ 全球活性维生素D市场分布情况分析

以销售金额计，全球活性维生素D市场总体集中度较高。以2022年为例，欧洲和亚洲占据了全球约80%的活性维生素D制剂市场。其中，日本、中国大陆、德国及意大利贡献了绝大部分销量。此外，美国为活性维生素D在欧亚大陆外区域的主要市场。

图10：2022年全球活性维生素D制剂销售金额分布情况

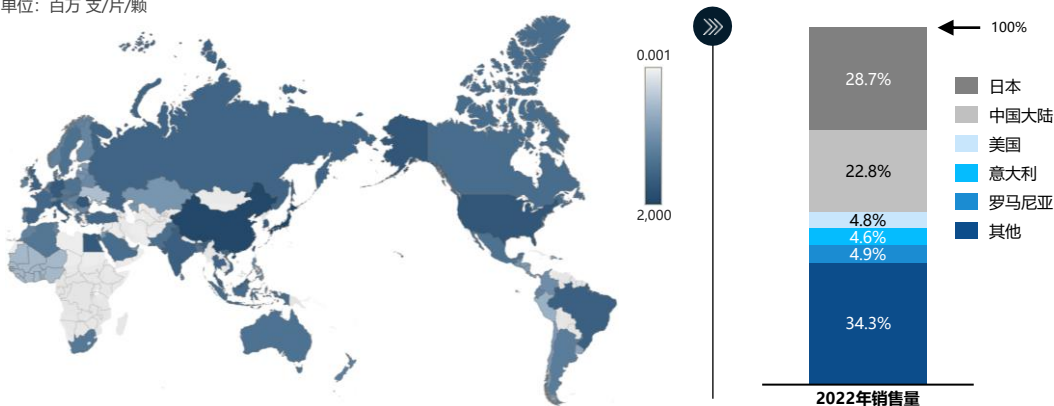
单位：百万 美元



以销售量计，2022年全球活性维生素D的销售仍集中在日本、中国以及美国市场，合计占据超过56%的市场份额。在全球其他国家中，活性维生素D制剂的销量分布较为分散。

图11：2022年全球活性维生素D制剂销量分布情况

单位：百万 支/片/颗



注：活性维生素D销售量及销售金额由沙利文根据IMS医药数据库中样本医院以及样本零售销量整理，经调研扩大后所得，其数据与实际销售量及销售金额可能有所出入

资料来源：IMS医药数据库，沙利文分析

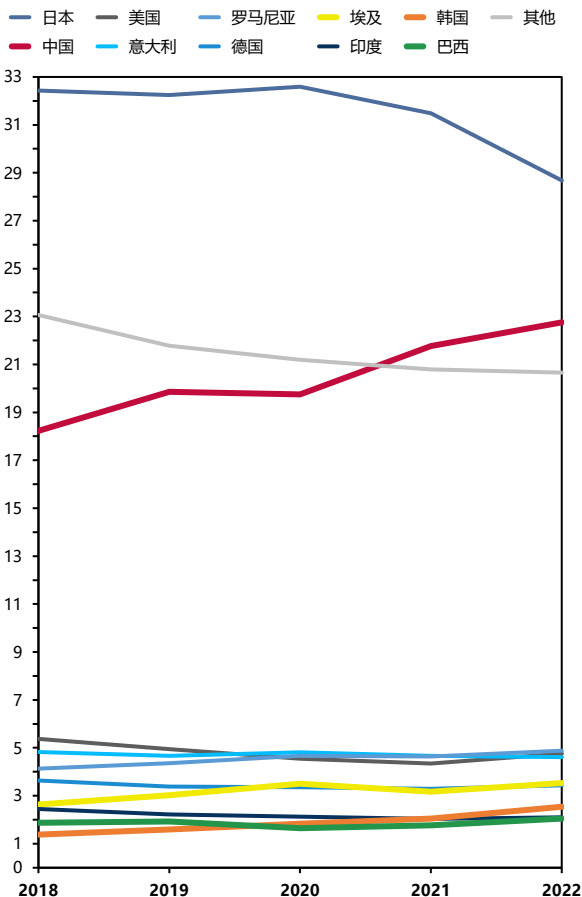
全球活性维生素D市场分析

■ 全球前十大活性维生素D市场占比变化情况分析

以国家口径统计，日本、中国、美国、意大利、罗马尼亚、德国、埃及、印度、韩国、巴西分别是全球活性维生素D销量排名前十的国家，其合计占比在全球销量中呈现上升趋势，该数字从2018年的约77%稳步爬升至2022年的近80%。在全球前十大国家中，中国、埃及、韩国以及巴西在近五年中占比提升速度最快，其中以韩国、中国为代表的东亚国家最为显著。

图12：2018-2022年全球活性维生素D销量分布情况

单位：%



中国大陆 活性维生素D销量占比在2018至2022年间从18.2%快速提升至22.8%，CAGR约为5.7%。该占比增长主要由新型活性维生素D通用名产品，如：帕立骨化醇、艾地骨化醇的上市所带动

韩国 活性维生素D销量占比在2018至2022年间从1.4%快速提升至2.5%，CAGR约为16.6%。该占比的快速提升主要由阿法骨化醇、帕立骨化醇、骨化三醇这三款药物的销量快速上涨所带动，2018至2022年的CAGR分别为20.7%、18.3%以及15.9%。

- 阿法骨化醇以及骨化三醇的仿制药产品皆在90年代末至20世纪初左右上市，目前已基本主导这两类通用名产品在韩国的市场表现
- 帕立骨化醇的仿制药自2020年起在韩国大量上市，其单价的整体降幅约18%~34%。虽然仿制药上市后凭借其低价迅速抢占市场，使原研产品销量的市占率迅速从100%跌至2022年的约30%，但是由于价格优势不显著外加COVID-19的影响，韩国药企的本土化行为在提升继发性甲状旁腺功能亢进患者中的帕立骨化醇渗透率方面，表现略显保守

注：活性维生素D销售量及销售金额由沙利文根据IMS医药数据库中样本医院以及样本零售销量整理，经调研扩大后所得，其数据与实际销售量及销售金额可能有所出入
资料来源：IMS医药数据库，KFDA，沙利文分析

全球活性维生素D市场分析

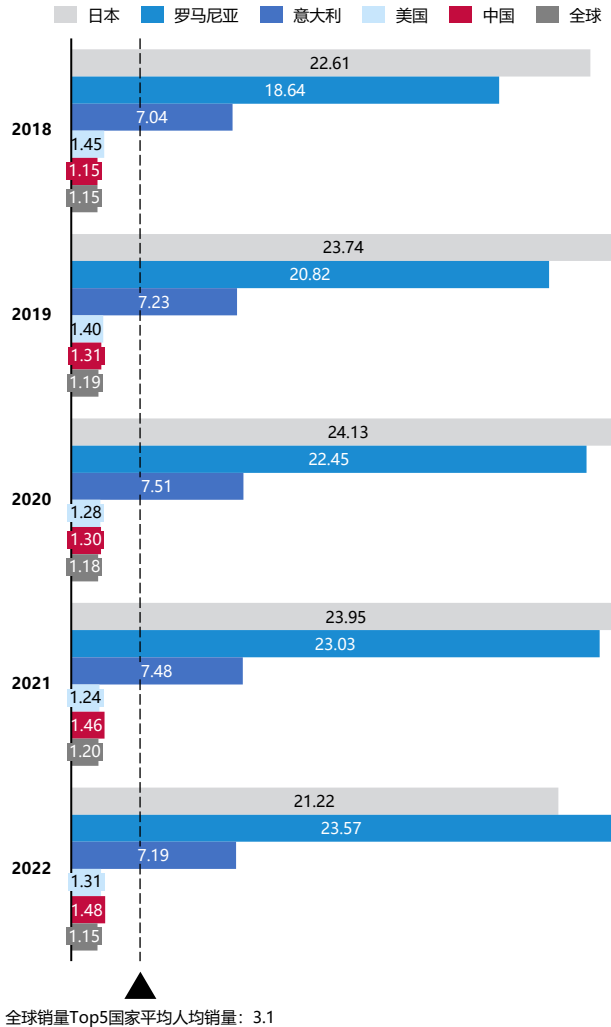
■ 全球人均活性维生素D使用情况分析

活性维生素D获批的使用场景众多，因此在临床上适用的人群范围也十分广泛。以全人口的人均销量（全人口人均销量=活性维生素D在当地的当年销售总量/当地全人口数）来看，日本、罗马尼亚以及意大利是活性维生素D渗透率最高的国家，其中罗马尼亚近五年的活性维生素D销量以5.3%的年复合增长率稳步增长。虽然中国是全球活性维生素D最大的市场之一，但是由于中国人口基数庞大，因此其活性维生素D的人均销量仅略高于全球的平均水平，离日本、罗马尼亚等国有着较大的差距。

- 日本活性维生素D市场放眼全球而言最为成熟，且该国上市的活性维生素D种类数量也在全球位居首位。由于长时间没有新的活性维生素D通用名产品于日本上市销售带动新一轮的销售增长，因此当地活性维生素D的人均销量在近五年间较为稳定。
- 罗马尼亚的上市产品种类相对日本而言较少，近五年仅有阿法骨化醇、卡泊三醇、骨化三醇以及帕立骨化醇四款产品在售，其中卡泊三醇以及骨化三醇先后于2018以及2019年开始停止市场活动。其人均销量的迅速升高主要由当地阿法骨化醇销量的快速放量以及人口的明显下滑所致。
- 意大利的活性维生素D上市种类相对较为丰富，包括阿法骨化醇、卡泊三醇、骨化三醇、帕立骨化醇以及他卡西醇共五种，近五年的合计销量较为稳定，因此活性维生素D在当地的人均销量也较为稳定。

图13： 2018-2022年全球销量Top 5国家全人口人均活性维生素D制剂销量

单位：支/片/颗



注：活性维生素D销售量及销售金额由沙利文根据IMS医药数据库中样本医院以及样本零售销量整理，经调研扩大后所得，其数据与实际销售量及销售金额可能有所出入
资料来源：IMS医药数据库，沙利文分析

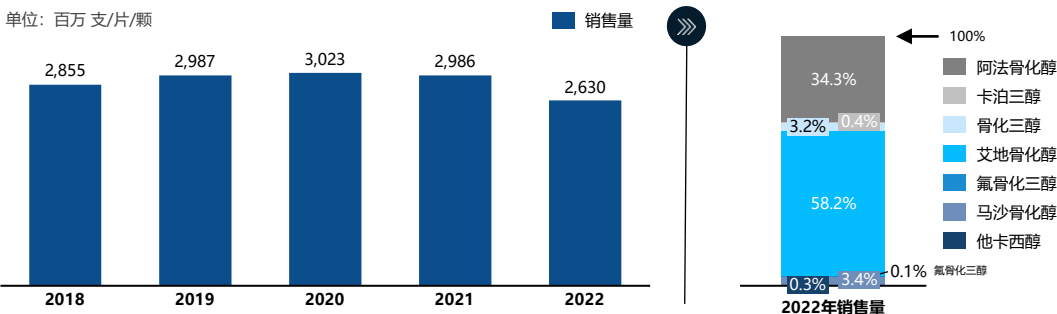
日本活性维生素D市场分析

■ 日本活性维生素D市场现状概述

放眼全球，日本是活性维生素D的使用最为成熟、人均使用量最大的国家。这一现象的产生主要与两大方面的因素有关：活性维生素D的历史沿革以及日本当地医药体系的影响。活性维生素D制剂的原研企业大多是日本企业。这些企业在日本当地做销售推广相比在其他国家而言，所需的成本以及患者、医生教育难度皆更低，因此医生对于活性维生素D的知晓度更高，在治疗时也较为倾向于使用该产品。近年来，日本每年的活性维生素D销售量基本稳定在30亿美元左右。

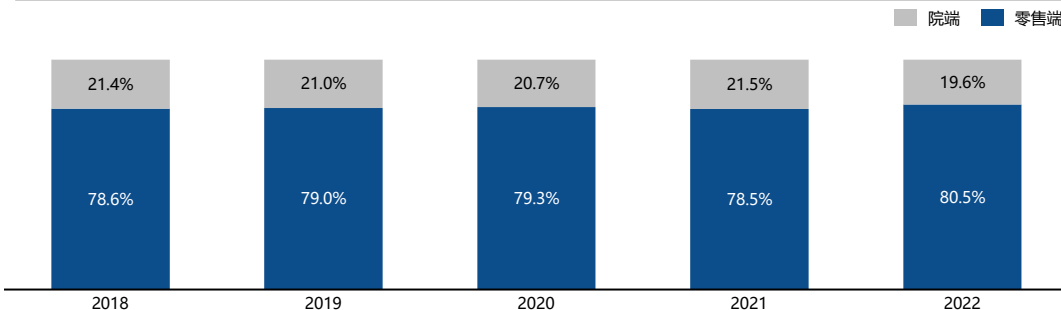
当前，艾地骨化醇是日本年销售量最多的活性维生素D品种。其原研厂商——中外制药每年销售艾地骨化醇制剂超百亿日元，巅峰时期年销售金额可达约329亿日元（约2.2亿美元）。

图14：2018-2022年日本活性维生素D制剂销售量



日本的药品销售体系较为特殊。相对于中国活性维生素D的制剂销售主要集中在院端，日本的活性维生素D制剂的销售主要集中在药房等零售渠道。以2022年为例，日本约80%的活性维生素D是通过零售渠道售出；而在中国，该比例则恰巧相反，近90%的活性维生素D由院端售出。该明显的比例差距主要是由日本和中国间的医药政策差异、零售药房覆盖度差异、药品零售行业发展速度差异等原因所致。

图15：2018-2022年日本活性维生素D制剂销售渠道拆分



注：活性维生素D销售量及销售金额由沙利文根据IMS医药数据库中样本医院以及样本零售销量整理所得，其数据与实际销售量及销售金额可能有所出入

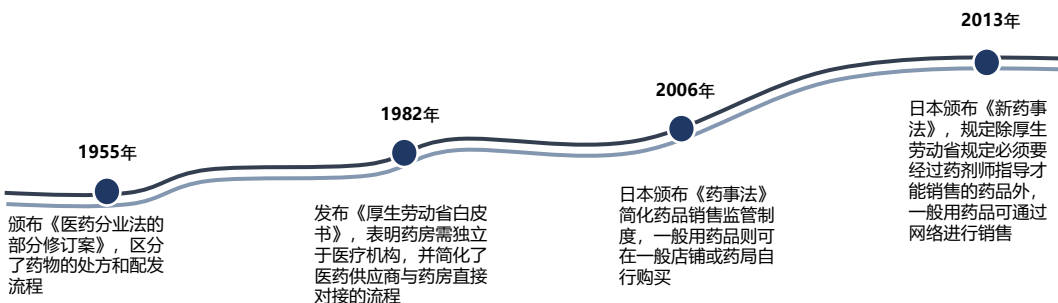
资料来源：IMS医药数据库，文献检索，公司年报，沙利文分析

日本活性维生素D市场分析

■ 中日药品零售政策差异分析

自上世纪80年代开始，日本开始执行医药分离政策。该政策的实施主要围绕着“医”和“药”这两条主线进行：在医疗方面，提高挂号费、诊疗费，减少药品收入占医疗机构和医生收入比例，同时设立处方调剂费，使医生有动力让处方外配；而在药物方面则是以医保支付为抓手，对药品出厂价格进行干预。日本的国民健康保险制度覆盖了绝大部分人口。该制度的设立促进了患者在零售药店购买处方药，增加了通过零售药店获得处方药的可能性。随着医药分离政策的不断进行，日本药品销售的重心逐渐从院端转移至零售端。根据《厚生劳动省医药行业概况（2022）》显示，1992年院端市场占总体药品销售量的约61.9%。到2019年该数字降至32.3%，且当年医药分离率高达74.9%，有近70%的药品处方由零售端开出。

图16：日本医药分离政策发展里程碑



活性维生素D制剂在中国的归类为“处方药”，且其所获批的适应症以慢性病为主，且在针对部分适应症是有患者年龄偏好等原因，其销售市场主要集中在院端，比如：活性维生素D更推荐使用在50岁以上的骨质疏松患者群体。此外，政策也是影响活性维生素D市场分布的重要影响因素之一。

中国在医药分离政策的推行上起步晚于日本，起先对于“处方药外流”事项始终保持审慎的态度，尤其是在2007年，卫生部颁布了《处方管理办法》，强化了对于医生处方权的管理，限制了处方药的流通。后来，随着医保政策改革的不断推进，中国政府陆续出台了多项医药分离相关的改革政策，希望能够借鉴日本的医药销售模式，减少患者就医时的药品加成，带动药品销售与客流向院外市场流转，比如2017年1月，国务院发布《“十三五”卫生与健康规划》提出将加快推动医院门诊患者凭处方到零售药店购药等。

2023年2月，国家医疗保障局发布了关于进一步做好定点零售药店纳入门诊统筹管理的通知，鼓励符合条件的定点零售药店自愿申请开通门诊统筹服务；同时完善了定点零售药店门诊统筹支付政策，明确参保人员凭定点医药机构处方在定点零售药店购买医保目录内药品发生的费用可由统筹基金按规定支付。随着未来中国不断更新推出医药分离的相关利好政策，并且药品零售产业链的不断完善，预计中国活性维生素D制剂的销售模式将出现新的变化。

资料来源：公开资料搜集，沙利文分析

中国活性维生素D市场概览

■ 中国性维生素D产品上市情况

目前中国处于销售状态的活性维生素D产品有骨化三醇、阿法骨化醇、卡泊三醇、他卡西醇、帕立骨化醇以及艾地骨化醇共6个品种。

表2：中国上市活性维生素D产品分析

| 分类 | 首次上市时间 | 商业状态 | 医保情况 | 集采情况 | 上市许可持有人 |
|-------|------------|------|------|------|--|
| 阿法骨化醇 | 1992.06.11 | 在售 | 乙类 | 是 |     |
| | | | | |      |
| 骨化三醇 | 1992.10.26 | 在售 | 乙类 | 是 |     |
| | | | | |    |
| 卡泊三醇 | 1995.06.16 | 在售 | 乙类 | 否 |    |
| | | | | |    |
| 他卡西醇 | 1997.07.11 | 在售 | 乙类 | 否 |   |
| | | | | |   |
| 骨化二醇 | 2002.02.11 | 已退市 | / | 否 |   |
| | | | | |   |
| 帕立骨化醇 | 2013.07.16 | 在售 | 乙类 | 是 |     |
| | | | | |     |
| 艾地骨化醇 | 2020.12.11 | 在售 | 乙类 | 否 |    |
| | | | | |    |

注：统计截至2023年12月31日，上市许可持有人排序按照首次上市时间由近至远排列

资料来源：NMPA，国家医疗保障局，沙利文分析

中国活性维生素D市场概览

■ 中国活性维生素D产品上市情况

目前我国参与活性维生素D药物研发及生产的厂商数量较多，但是整体研发趋势以仿制在国内已有悠久使用历史的原研产品为主，仅有少数集团开发原研产品尚未进入中国的产品，如：海融医药开发度骨化醇注射液（确证性临床）、中国生物制药开发度骨化醇注射液及胶囊剂等（已获批临床批件，但尚未启动临床试验）。

表3: TOP 10 国产活性维生素D产品生产研发企业

| 集团 | 下属研发生产企业 | 管线总数 | 上市产品数 | 在研产品数 | 在研管线 |
|---|--------------|------|-------|-------|--------------------------------|
|  海融医药 HERON PHARMA | 海融制药 | 8 | 5 | 3 | 骨化三醇注射液 阿法骨化醇软胶囊 度骨化醇注射液 |
|  中国生物制药 SINO BIOPHARMACEUTICAL | 正大青岛 正大天晴 | 5 | 4 | 1 | 艾地骨化醇（软）胶囊 |
|  国为医药 Gowell Pharma | 四川国为 成都国为 | 4 | 3 | 1 | 骨化三醇注射液 |
|  华邦制药 HUABANG PHARMA | 华邦胜凯 | 3 | 1 | 2 | 卡泊三醇倍他米松软膏 帕立骨化醇注射液 |
|  福瑞 | 江苏恒瑞 成都盛迪 | 2 | 1 | 1 | 帕立骨化醇软胶囊 |
|  泰丰 TAIFENG BIO | 郑州泰丰 河南泰丰 | 2 | 2 | 0 | / |
|  华润医药 CR PHARMA | 华润双鹤 | 2 | 1 | 1 | 帕立骨化醇注射液 |
|  科伦药业 KELUN PHARMACEUTICAL | 科伦药业 | 2 | 0 | 2 | 骨化三醇软胶囊 艾地骨化醇软胶囊 |
|  山东新时代 | 山东新时代 | 2 | 0 | 2 | 骨化三醇软胶囊 艾地骨化醇软胶囊 |
|  海鲸药业 HAIJING PHARMACEUTICAL | 艾格生物 南京海鲸 | 1 | 0 | 1 | 骨化三醇软胶囊 |

注：统计截至2023年12月31日，产品数量以剂型为统计单位，在研管线中不包含获批临床批件后三年内未开启临床的管线




资料来源：NMPA，CDE，沙利文分析

中国活性维生素D上市产品分析

■ 药物剂型分类概述

活性维生素D药物在给药后需要通过跨膜运输才能被吸收入循环系统，后经血液循环分布到全身各器官、组织中发挥生物学效应，同时通过代谢和排泄从体内消除。不同的剂型、用药部位及给药途径，可以影响一种药物在体内的吸收，分布、代谢及排泄过程，从而产生不同的吸收速度、起效时间、达峰时间和作用持续时间。临床医师在处方前一般会根据疾病的特性以及患者的基本情况处方不同的药物剂型。根据给药方式，已上市的活性维生素D药品主要可分为口服制剂、注射剂以及外用制剂三大类。

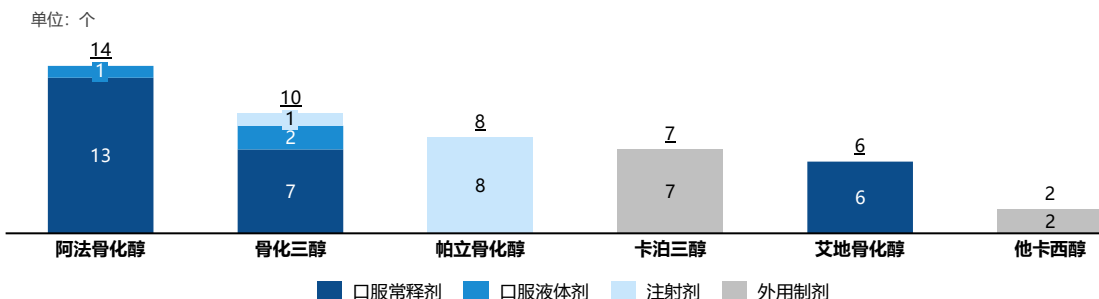
表4：已上市活性维生素D制剂的对比分析

| | |
|---|---|
|  口服制剂 | <p>在世界卫生组织提倡的用药原则——“能口服不注射”的指导下，目前口服制剂是临床上使用最为普遍的剂型之一。根据国家医保目录的分类标准，已上市的活性维生素D口服制剂主要包括口服常释剂型以及口服液体剂</p> <ul style="list-style-type: none">口服常释剂型：主要包括普通片剂、硬胶囊、软胶囊（胶丸）口服液体剂：主要包括口服溶液剂以及滴剂 |
|  注射剂 | <p>注射剂相较于口服制剂而言，药物起效速度更快且生物利用度更高，适用于吞咽困难的患者或继发性甲状旁腺功能亢进的患者合并透析给药，提高患者依从性</p> |
|  外用制剂 | <p>活性维生素D外用制剂主要用于银屑病的局部治疗，其治疗优势在于药物局部浓度高、制剂剂量低，且药物不易进入系统循环因而几乎不会引发高钙血症，安全性较高</p> <ul style="list-style-type: none">目前已上市的活性维生素D外用制剂主要包括软膏剂、搽剂以及复方制剂 |

■ 中国活性维生素D上市产品按剂型拆分

从获批产品的数量来看，目前口服常释剂是我国活性维生素D获批数量最多的剂型，主要用于骨质疏松症的治疗。

图17：中国活性维生素D上市产品按剂型拆分



注：统计截至2023年12月31日

资料来源：NMPA，文献检索，沙利文分析

中国活性维生素D上市产品分析

■ 仿制药一致性评价概述

仿制药质量和疗效一致性评价（简称：一致性评价）是指药品生产企业对仿制药品参考《仿制药参比制剂目录》选择参比制剂，以参比制剂为对照药品全面深入地开展对比研究，以验证仿制药与参比制剂的质量和疗效一致。仿制药一致性评价的标准主要包括：生物等效性研究（BE试验）、体外溶出度试验等。此外，对于部分为开展一致性评价而变更处方、工艺等已获批准事项的仿制药品，药品生产企业应参照《药品注册管理办法》对仿制药品的注册文号提交补充申请。目前除骨化二醇以外，全系列的活性维生素D产品皆已纳入《仿制药参比制剂目录》中。

图18：各类活性维生素D首次纳入参比制剂时间线

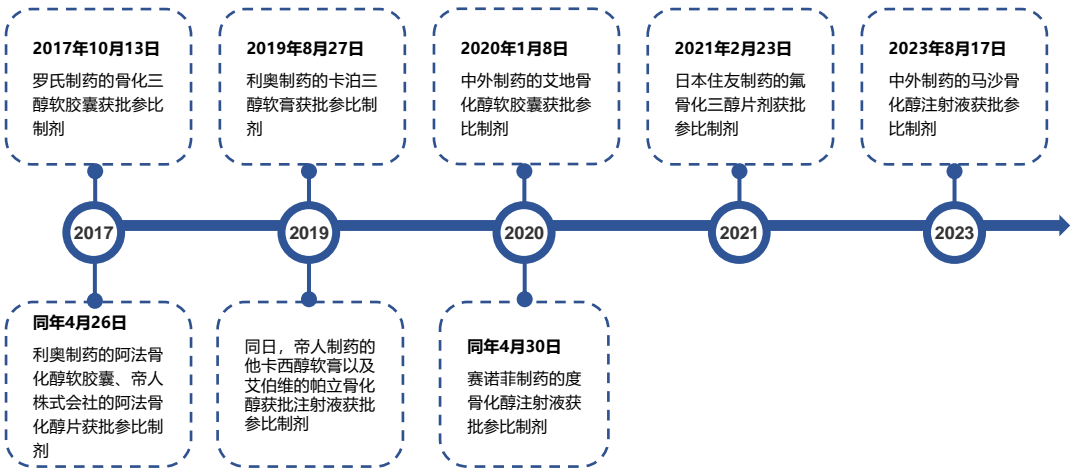


表5：中国活性维生素D仿制药过评一致性评价情况*

| 分类 | 一致性评价过评数量 | 相关企业 |
|-------|-----------|---------------------------------|
| 骨化三醇 | 10 | 特丰、澳美製藥、海融製藥、国为医药、正大制药青岛、海默尼 |
| 帕立骨化醇 | 8 | 海融製藥、Lansite、正大制药青岛、国为医药、威奇达、A1 |
| 阿法骨化醇 | 6 | 海融製藥、KPC、正大制药青岛、药友制药 |
| 艾地骨化醇 | 6 | 海融製藥、研研、正大制药青岛、国为医药 |
| 他卡西醇 | 1 | 海融製藥 |

注：统计截至2023年12月31日，相关企业排序按照上市许可持有人的首款维生素D制剂过评时间由近至远排列，产品数量以规格为统计单位

资料来源：NMPA，沙利文分析

中国活性维生素D市场现状

■ 活性维生素D的医保情况分析

根据2023年《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，所有在中国处于销售状态的六种活性维生素D品种皆已被纳入国家基本医疗保险药品目录中的乙类药品目录的常规目录。乙类药品是指基本医疗保险基金有能力部分支付费用的药物，使用这类药品产生的费用先由参保人员自付一定比例的费用后，再纳入基本医疗保险基金给付范围，并按基本医疗保险的规定支付费用。

表6：中国活性维生素D上市产品的医保政策分析

| 分类 | 医保类型 | 相关医保政策分析 |
|-------|------|--|
| 骨化三醇 | 乙类 | <ul style="list-style-type: none">骨化三醇口服常释剂型已被纳入常规目录中骨化三醇的口服液体剂型已纳入常规目录，支付标准为48.9元（10ml:10μg/瓶）和66.7元（15ml:15μg/瓶），协议有效期为2024年1月1日至2025年12月31日。协议到期后，将根据医保基金实际支出与预算对比结果降价续签。医保报销类型限绝经后骨质疏松、慢性肾功能衰竭、术后甲状旁腺功能低下、特发性甲状旁腺功能低下、假性甲状旁腺功能低下、维生素D依赖性佝偻病、低血磷性维生素D抵抗型佝偻病的患者 |
| 阿法骨化醇 | 乙类 | <ul style="list-style-type: none">阿法骨化醇全部上市产品皆已被纳入常规目录中，主要包括阿法骨化醇口服常释剂型以及口服液体剂型两类 |
| 卡泊三醇 | 乙类 | <ul style="list-style-type: none">卡泊三醇全部上市产品皆已被纳入常规目录中，主要包括卡泊三醇外用液体剂、卡泊三醇软膏剂、卡泊三醇倍他米松软膏剂以及卡泊三醇倍他米松凝胶剂四类 |
| 他卡西醇 | 乙类 | <ul style="list-style-type: none">他卡西醇已上市的剂型仅有软膏剂一种，并已被纳入常规目录中 |
| 帕立骨化醇 | 乙类 | <ul style="list-style-type: none">帕立骨化醇已上市的剂型仅有注射剂一种，并已被纳入常规目录中 |
| 艾地骨化醇 | 乙类 | <ul style="list-style-type: none">艾地骨化醇已上市的剂型仅有软胶囊一种，并已被纳入常规目录中，医保报销类型限绝经后女性骨质疏松症的患者 |

资料来源：国家医疗保障管理局

中国活性维生素D市场现状

■ 药品集采背景简述

药品集中采购（简称：药品集采）指的是由国家医保局等部门组织以及各省所组成的采购联盟，由政府遴选出采购的药品品种并明确采购数量后，根据药企针对具体的药品数量进行报价谈判，通过“量价挂钩、以量换价”的方式，在严格保证质量的前提下，达到降低药品虚高价格，让人民群众能用得上价格更低廉的药品。自2018年首次开展“4+7”试点为起始，而后大约每半年展开一次药品集中采购。截至到2023年12月，已完成共九轮药品集中采购。第九批集中采购已于2023年11月16日产生中选结果：共41种药品采购成功，拟中选药品平均降价58%。

■ 活性维生素D集采情况分析

2021年，阿法骨化醇首次被纳入第五批集采的品种里，该品种整体平均降价幅度约32.8%。此后，帕立骨化醇以及骨化三醇分别被纳入了第七批以及第八批国家集采目录中。帕立骨化醇的品种平均降幅约为86.8%；骨化三醇的品种平均降幅约为80.0%。

表7：集采中标厂商降价幅度对比

| 分类 | 集采批次 | 结果公示时间 | 剂型 | 中选企业 | 降价幅度* |
|-------|-------|---------|-----|---|--------|
| 阿法骨化醇 | 第五批集采 | 2021年6月 | 软胶囊 |  正大制药集团 OF PHARMACEUTICAL GROUP | -40.9% |
| | | | |  teva | -34.7% |
| | | | |  | -32.9% |
| 帕立骨化醇 | 第七批集采 | 2022年7月 | 注射剂 |  药发制药 | -22.8% |
| | | | |  | -88.1% |
| | | | |  | -88.3% |
| | | | |  | -85.6% |
| | | | |  | -85.1% |
| 骨化三醇 | 第八批集采 | 2023年4月 | 软胶囊 |  国为医药 Gowell Pharma | -89.3% |
| | | | |  | -82.3% |
| | | | |  | -70.6% |
| | | | |  | -77.9% |

注：降价幅度 = (最高公示价格 - 中标价格) / 最高公示价格 * 100%，最高公示价格以及中标价格皆指中标企业对应药品的最小单位价格

资料来源：上海市医药阳光采购网，沙利文分析

中国活性维生素D市场现状

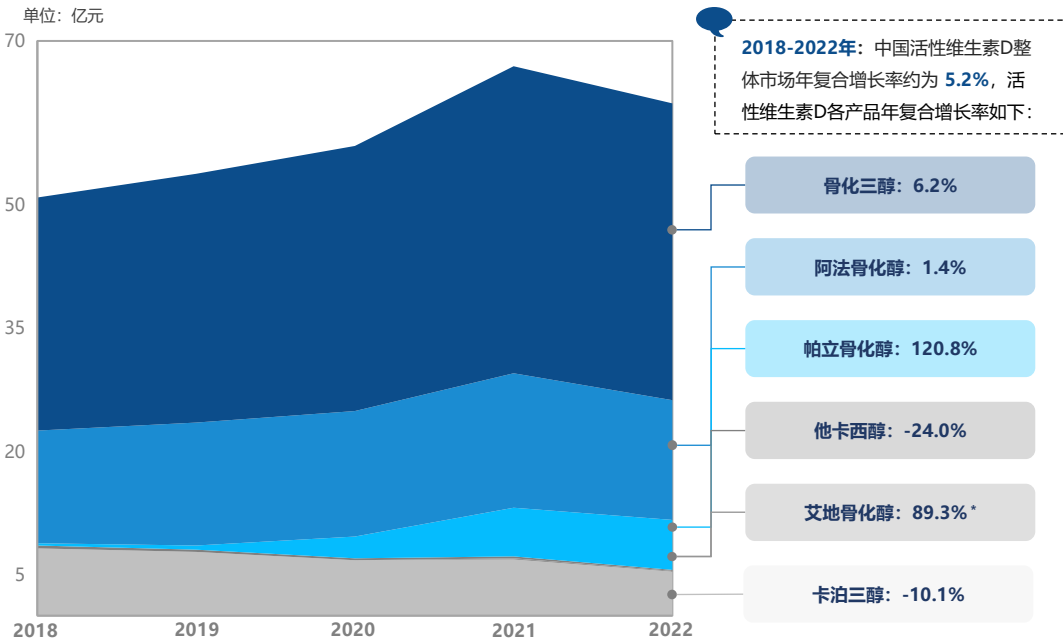
■ 中国活性维生素D市场现状分析

中国活性维生素D市场在2018年约为50.9亿元。2020年和2022年受到COVID-19的影响，活性维生素D市场在这两年略有波动，但总体中国活性维生素D市场在2018至2022年间呈现增长的趋势，2022年中国活性维生素D市场规模超过60亿元。

2021年10月起，各省份开始执行对阿法骨化醇的第五批国家集中采购，四家中选厂商占据了阿法骨化醇80%的市场。中选产品价格的下降为阿法骨化醇市场带来了一定的震荡：2022年阿法骨化醇市场较上年降低了约10.9%。此外，受到2022年上半年COVID-19封控的影响，患者较难前往医院接受注射剂的治疗，导致活性维生素D注射剂市场的增速较前几年的平均增速迅速下降：2018年至2021年间年复合增长率约为116.4%，而2022年当年的市场增长率仅约1.4%。我国活性维生素D注射剂仅有骨化三醇注射剂以及帕立骨化醇注射剂两款，虽然帕立骨化醇注射剂上市时间晚于骨化三醇，但是鉴于其优异的临床疗效以及较低的不良反应发生率，虽然其市场增长也受到了COVID-19的消极影响，但近五年间总体仍维持着一个超高速的市场增长水平，近五年间年复合增长率约近120.8%。

艾地骨化醇作为在中国活性维生素D市场中的新兴品种，于2020年首次获批上市，其销售仍处于快速爬坡阶段，2020年至2022年间年复合增长率约为89.3%。

图19：2018-2022年中国活性维生素D市场规模



注：所示为2020年至2022年艾地骨化醇的年复合增长率情况

资料来源：沙利文调研，沙利文分析

中国靶向维生素D受体临床在研管线分析

中国活性维生素D及其衍生物临床在研现状

截至2023年12月，中国共有35条活性维生素D及其衍生物的药物管线处于临床在研阶段。按照在研管线数量排序，前三大类别分别为：骨化三醇、艾地骨化醇以及卡泊三醇；而口服常释剂以及注射剂为最主要的两大剂型。

图20：中国活性维生素D及其衍生物在研管线按品种分类*

单位：条

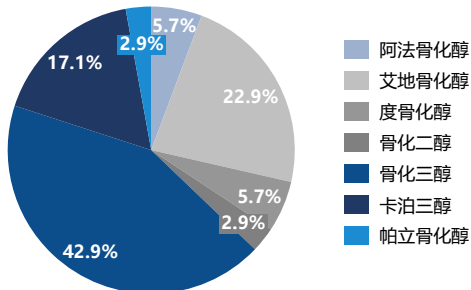
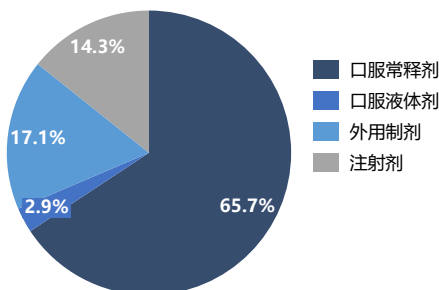


图21：中国活性维生素D及其衍生物在研管线按剂型分类*

单位：条

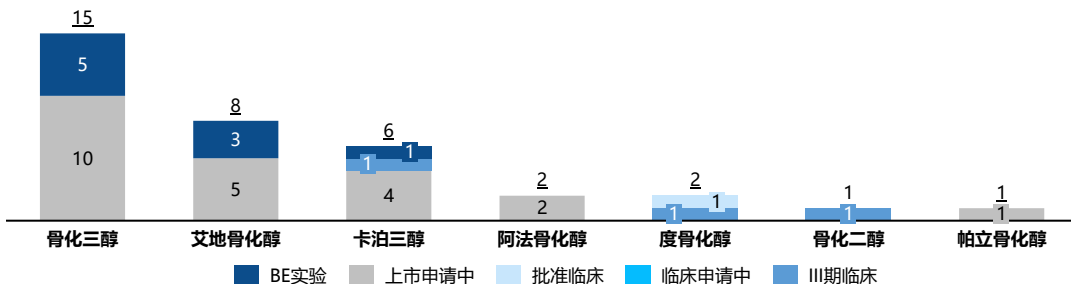


目前中国活性维生素D及其衍生物上市产品主要以国产的仿制药为主，自2016年国务院办公厅正式发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》起，明确规定了仿制药在上市前皆需要完成生物等效性试验（Bioequivalence, BE）以及体外“溶出度”测定试验。

除了国内已有上市药物的品种外，度骨化醇已有海融医药以及南京健友的注射液制剂进入了临床III期试验阶段，其治疗适应症为慢性肾脏疾病透析患者继发性甲状旁腺功能亢进。

图22：中国各活性维生素D及其衍生物临床在研管线分类*

单位：条



*注：统计截至2023年12月31日，所统计在研管线不包含获批临床批件后三年内未开启临床的管线以及上市申请被驳回的产品

资料来源：CDE，沙利文分析

全球靶向维生素D受体临床试验分析

根据Clinical Trials上的记录，目前全球共有近千条靶向维生素D受体（VDR）的临床试验登记在案。与中国的临床试验主要是由仿制药研发企业发起不同，海外靶向活性维生素D受体的临床试验主要以研究者发起的临床研究（IIT）为主，并且主要研究的方向为通过调控VDR相关信号通路以治疗各类疾病的应用前景。右图呈现了全球前十大活性维生素D的IIT试验所涉及的疾病类别：

1 内分泌、营养和代谢病

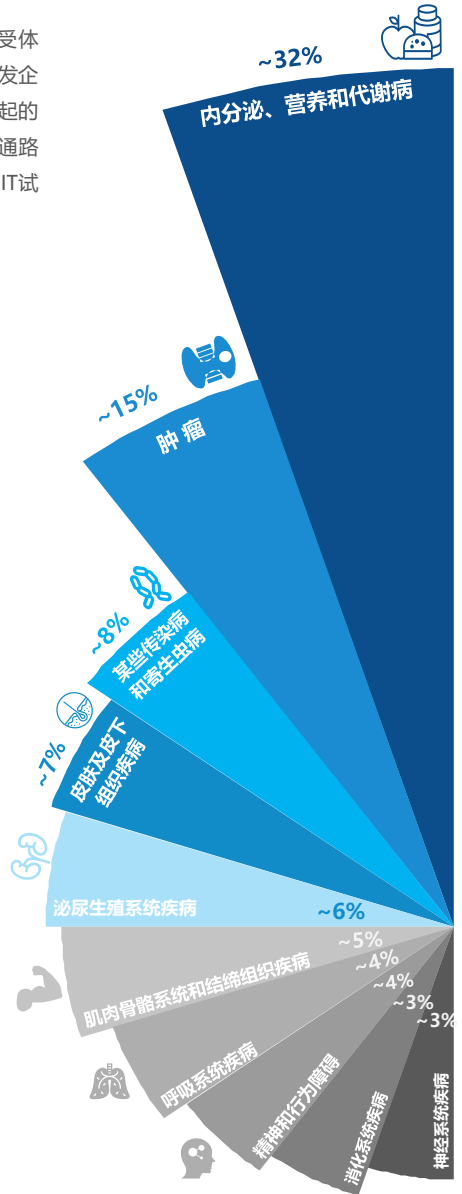
内分泌、营养和代谢病是VDR研究的重要疾病领域之一，也是已商业化的活性维生素D目前在临床最主要的应用板块。从频率来计，当前全球的研究者在该疾病类别中的研究主要集中在维生素D缺乏症（约占27%）、骨质疏松症（约占10%）、多囊卵巢综合征（约占9%）、以及II型糖尿病（约占8%）等领域。

2 肿瘤

全球的研究者在研究VDR与肿瘤的治疗基本都是围绕着实体瘤的预防和治疗在进行。从频率来看，研究者所研究的瘤种分布较为分散，以乳腺癌（约占15%）、前列腺癌（约占13%）、胰腺癌（约占9%）等瘤种为主。

3 某些传染病和寄生虫病

目前研究者在该领域的研究集中度较高，COVID-19是该疾病领域的研究热点之一，约占该领域的30%。此外，HIV感染（约占19%）、肺结核（约占16%）为研究者在该领域的另外两大主要研究方向。



注：统计截至2023年12月31日，且所统计临床试验不包含“暂停”及“终止”状态下的试验管线
资料来源：Clinical Trials, 沙利文分析

中国活性维生素D未来发展趋势分析

1 市场渗透率进一步上升

我国患者人口基数大，但是目前活性维生素D的渗透率相对发达国家而言较低。以艾地骨化醇为例，该药物在日本骨质疏松人群中的渗透率约为30%~50%；而在中国，整体活性维生素D在骨质疏松症的治疗渗透率仅有约4%~7%，与日本有明显的治疗差距。随着近两年陆续有艾地骨化醇的仿制药在国内上市，进一步降低患者的终端价格，未来包括艾地骨化醇在内的活性维生素D的市场渗透率将进一步上升。

2 药品品种更加多元化

从世界范围来看，共有十种活性维生素D已获批上市并被广泛使用，但是目前在中国仅有6种通用名产品上市，还有很多已在海外上市多年，已有大量数据验证其安全性及有效性的活性维生素D在中国仍处于临床试验阶段，如：马沙骨化醇、度骨化醇等。随着未来更多新型活性维生素D产品在中国陆续上市，不同患者可以针对自身情况选择不同的活性维生素D衍生物对症治疗，拥有更加多元化的活性维生素D选择。

3 给药途径多样化

目前国内新型活性维生素D的给药方式较为单一。以帕立骨化醇为例，当前该药物仅有注射剂在售，其口服常释剂型处于临床试验阶段。口服常释剂型相对注射剂而言，起效速度和生物利用度较为温和，适用于慢性肾脏病早期患者长期管理PTH水平或预防SHPT的发生。预计未来，随着各厂商的活性维生素D新药以及现有产品新剂型的不断开发及上市，骨化醇疗法的选择将逐渐走向多样化，适用于不同经济条件的患者。

4 更针对性地涉及分子结构

随着VDR-LBD复合物的X射线晶体结构的公开，科学家开始能够根据晶体结构设计更有效并更具有选择性的活性维生素D类似物。过往研究表明，虽然合成类的骨化醇同配体结合蛋白的接触点比天然骨化三醇多，但是配体依旧只占据LBP体积的55%-56%，还留下大量空间未填满，给相关研发留有充足的探索余地。

截至目前，蛋白质数据库中有100多种 VDR-LBD 及其配体的晶体结构，能够提供大量的结构信息，然而研究结果的利用度有限。随着未来科学界对晶体结构了解的加深，预计将会有更多针对性的活性维生素D类似物分子被设计并商业化出来。此外，未来类似物的设计也可能考虑辅助因子相互作用的特异性，以创建选择性 VDR 调制器。



资料来源：文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第三章

活性维生素D 临床使用场景分析



活性维生素D应用场景分析——佝偻病

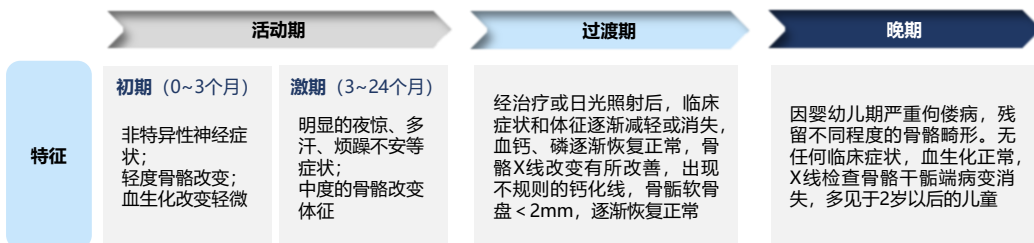
■ 维生素D缺乏性佝偻病简介

维生素D缺乏性佝偻病，又称：营养性佝偻病，是一种主要影响中低收入国家儿童的骨骼疾病。维生素D缺乏性佝偻病的形成主要由于患儿体内维生素D不足因而引起全身性钙、磷代谢失常，以致钙盐不能正常沉着在骨骼的生长部分，最终发生骨骼畸形。维生素D缺乏性佝偻病占有佝偻病的95%以上。

■ 维生素D缺乏性佝偻病临床表现

维生素D缺乏性佝偻病的常见临床特征包括由于干骺端增宽而导致手腕和脚踝增厚、生长障碍、骨痛、肌肉无力、蹒跚步态和腿部弯曲；受影响的婴儿通常表现出凶门延迟闭合、额叶隆起和颅骨改变。该疾病虽然很少直接危害生命，但因其发病缓慢而不被重视，一旦发现明显症状后，机体抵抗力已很低，容易出现肺炎、腹泻等并发症，对小儿健康危害较大，目前是我国婴幼儿重点防治的四种疾病之一。根据临床表现，维生素D缺乏性佝偻病在临床上主要被分为以下四期：

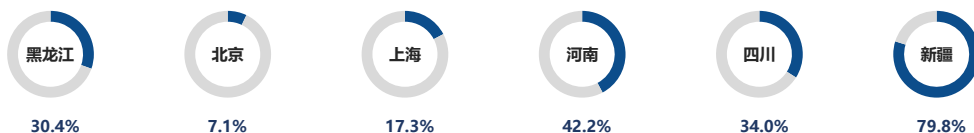
图23：维生素D缺乏性佝偻病的临床分期



■ 维生素D缺乏性佝偻病流行病学分析

维生素D缺乏性佝偻病的病因主要有日照不足，维生素D或钙摄入不足，生长过快，疾病和药物带来的影响，因此该疾病的发生与季节、气候、喂养方式、出生情况、生活习惯、环境卫生等因素有关。维生素D缺乏性佝偻病常发于冬春两季，3岁以内，尤以6~12月婴儿发病率较高，人工喂养的婴儿发病率高于母乳喂养者，北方地区发病率高于南方地区。

图24：2005-2012年中国维生素D缺乏性佝偻病患病率



中国流行病学调研显示，1977-1983年普查3岁以下小儿佝偻病的患病率为40.3%；1990-1996年全国儿童健康状况调查时城乡婴幼儿佝偻病患病率为26.7%；2005-2012年筛查结果显示中国佝偻病的患病率为20.3%，近30年来我国佝偻病的患病率呈现逐年下降的趋势。

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——佝偻病

■ 维生素D治疗维生素D缺乏性佝偻病的发展历史

维生素D缺乏性佝偻病的治疗目的主要在于提高血清中维生素D的水平以控制病情，防止骨骼变形。1922年，生物化学家 Elmer McCollum和儿科医生John Howland合作，首次发现维生素D可以用于治疗佝偻病。1925年，研究人员观察到紫外线对于治疗佝偻病的作用，得到了 Alfred Hess 和 Lester Unger的证实，促使了对于维生素D的商业开发。英国在第二次世界大战期间，通过在多种食品中添加维生素D，使得儿童佝偻病患病人数迅速减少；美国于20世纪30年代，在牛奶中添加维生素D几乎根除了维生素D缺乏性佝偻病；中欧的儿童通过间歇性服用高剂量维生素D以预防佝偻病。近几年，一些大型国际流行病学研究发现，维生素D缺乏性佝偻病在欧美等发达国家及地区呈现出复发的趋势。

■ 维生素D缺乏性佝偻病治疗方式

根据《营养性佝偻病预防和管理的全局共识建议》，维生素D缺乏性佝偻病的主要治疗方案包括以下三种，其中口服活性维生素D是目前最常用的治疗手段及治疗基础：

图25： 维生素D缺乏性佝偻病的治疗方案



■ 活性维生素D治疗优势分析

活性维生素D在治疗假性维生素D缺乏性佝偻病-I型（PDDR-I）以及维生素D依赖性佝偻病-II型（VDDR-II）方面较普通维生素D补充剂有显著的优势差异。在活性维生素D及其衍生物上市前，这两种疾病分型通常采用每天摄入2~10万IU的普通维生素D治疗。此种治疗方式效果不好且容易导致大量维生素D蓄积。在活性维生素D及其衍生物上市之后，目前这两种疾病分型采用每天摄入0.5~1.5μg的阿法骨化醇或0.5~1.0μg的骨化三醇，同时补充钙剂进行治疗。

研究表明，活性维生素D能使PDDR-I型佝偻病痊愈，患儿的生长速度趋于正常；而VDDR-II型患者，由于体内维生素D受体抵抗，需要更大剂量的阿法骨化醇或骨化三醇，甚至需要静脉补充钙剂来维持血钙稳定。

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——骨质疏松症

■ 骨质疏松症简介

骨质疏松症是一种随着患者骨骼中含有的钙和无机物的流失，致使骨组织显微结构破坏或骨强度下降所导致骨脆性增加的慢性代谢性疾病。骨质疏松症发生的初期大部分没有症状，但是随着患者钙和无机物的不断流失，容易引发骨折并导致骨骼疼痛，手腕骨、脊椎、髋关节等部位发生概率相对较高。

骨质疏松症的病因有很多，先天因素包括种族、性别、年龄及家族史，后天因素包括药物、疾病、营养及生活方式等，都可能导致骨质疏松症的发生。

■ 骨质疏松症分类

根据骨质疏松的病因，骨质疏松症主要分为原发性骨质疏松以及继发性骨质疏松两大类。原发性骨质疏松主要是由于衰老或更年期相关的骨质流失所导致，相关危险因素较为复杂；继发性骨质疏松的病因则相对较为明确，常因内分泌代谢类疾病引起，也可因药物作用影响到骨代谢而引发。

图26：骨质疏松症分类

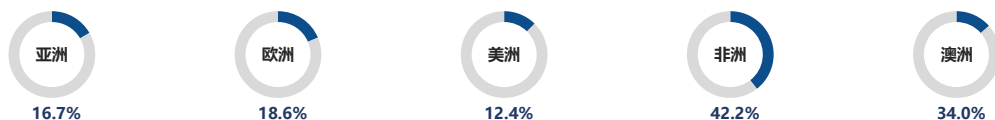


■ 骨质疏松症流行病学分析

骨质疏松症患者人数较多，最新数据表明，全球骨质疏松症患者人数已达2亿人，患病率高达18.3%。其中，女性患病率为23.1%，男性患病率为11.7%，且男性中患病率最高的地区为亚洲地区，女性患病率最高的地区为非洲地区。

2018年国家卫生健康委员会发布了首个《中国骨质疏松症流行病学调查报告》，调查显示：骨质疏松症已成为我国中老年人群的重要健康问题，50岁以上人群骨质疏松症患病率为19.2%，中老年女性骨质疏松问题尤甚，50岁以上女性患病率达32.1%，远高于同龄男性患病率的6%，而65岁以上女性骨质疏松症患病率更是达到了51.6%。女性患病率水平显著高于欧美国家，与日韩等亚洲国家相近。

图27：全球各洲骨质疏松症的患病率



资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——骨质疏松症

■ 全球骨质疏松症的疾病负担分析

脆性骨折是骨质疏松最主要且最严重的并发症，骨折会导致死亡率、残疾和医疗费用增加，给全世界的医疗保健系统和社会带来了巨大、不断增长的经济负担。此外，骨折也会给患者带来严重的心理负担，并加重患者家属的生活负担。

表8：骨质疏松疾病负担分析

| | |
|---|---|
|  生理负担 | 骨质疏松所引发的骨折还可能导致患者残疾乃至死亡，给患者的家人带来较大的生活及经济负担。据报道，髌部骨折后第一年的死亡率高达 20-24%；而幸存者则可能会严重丧失功能和独立性，33% 的人在髌部骨折后的一年内完全依赖他人照料或住在疗养院 |
|  经济负担 | 据报道，仅在加拿大、欧洲和美国这三个国家，每年骨质疏松所导致的骨折的治疗费用就在50,000至65,000亿美元之间，给当地的医保系统带来极大的负担 <ul style="list-style-type: none">• 据统计，美国商业医保和国民医保的参保者报销用于治疗髌部骨折的治疗所需的费用每人平均在33,975至38,699美元左右，其他部位的骨折所需的费用则在每人约18,000至19,000美元。另有更新研究显示，骨折患者后续相关的费用仍在不断增加，根据支付者和骨折部位的不同，平均每人每年大约需要支出14,100美元至47,351美元不等 |
|  心理负担 | 骨质疏松的并发症往往会导致患者的行动受限，引起急慢性疼痛，导致患者的日常生活困难，因此使得患者对他人的依赖性增大并且被迫改变社交习惯，而这些改变也往往会导致患者的心情不佳，长此以往甚至可能引发患者的抑郁情绪 <ul style="list-style-type: none">• 一项来自英国皇家骨质疏松协会2021年的调研显示，51%的骨质疏松患者减少或停止了他们的兴趣爱好活动，甚至47%的患者减少或停止了他们的社交活动。因为无法继续自己的兴趣爱好和社交，33%的患者表示他们感觉自己在生活中被社交孤立了• 另一项伊朗的横截面研究显示，近87%的骨质疏松患者患有轻度至中度的抑郁症，而同样参与研究的正常对照组中只有近15%的人被诊断有抑郁的倾向 |

■ 案例分析——中国

在骨质疏松所导致的伤残调整年（DALY）以及骨质疏松相关死亡人数上，中国已成为全球仅次于印度的国家，占全球骨质疏松相关骨折总负担的8.35%。根据国家卫生服务调查显示，我国骨质疏松性骨折所导致的住院人数占总体因骨折住院人数的67%以上，且我国居民的骨折住院率呈长期上涨趋势：1993年为1.03%；2013年增长至3.5%。

随着住院率的提升，我国每年因骨质疏松所带来的经济负担也在持续加重。据统计，我国髌部骨折患者每年人均直接医疗费用是32,776元人民币，购买力平价换算后约为124,876.56美元*，明显高于美国的相应支出。

注：根据国际货币基金组织，1人民币可以同等地在美国购买3.81美元的商品

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——骨质疏松症

■ 骨质疏松治疗方式分析

我国第一份骨质疏松症临床诊疗指南发布于2006年。尽管随后几十年临床技术不断进步，新的治疗方案和药物在骨质疏松症治疗中得到广泛应用，且治疗指南持续更新，但骨质疏松症的临床管理依然主要集中在治疗方面。这主要包括基础治疗、药物治疗和物理康复治疗三种方法。其中，药物治疗被认为是对抗骨质疏松症最为积极且有效的手段，且已有多篇指南和文献推荐患者在治疗时首选活性维生素D联用基础用药来进行治疗，例如降钙素等。

■ 骨质疏松药物治疗分析

根据临床作用机理，骨质疏松症的药物治疗主要分为促进骨形成药、抑制骨吸收药以及兼具上述两种疗效的双重作用药物：

表9：骨质疏松治疗药物对比分析

| | |
|--|---|
|  <p>促进骨形成药</p> | <p>促进骨形成药物主要包括钙剂、普通维生素D、部分活性维生素D及其衍生物、辛伐他汀以及甲状旁腺类似物，其中维生素D是治疗骨质疏松症的基础药物，在治疗的过程中需要全程贯穿使用。促进骨形成药主要通过刺激骨重建及一定程度的骨重塑，促使骨代谢正平衡。但是长期单一使用可能会对皮质骨产生一定不良影响，包括增加孔隙度、降低皮质骨密度等。</p> <ul style="list-style-type: none">➢ 骨化三醇及阿法骨化醇均属于促进骨形成药。不同于普通维生素D，骨化三醇不需要在体内经过二次代谢就能转化为活性形式，因此起效较快，且对患者的肝、肾功能没有较高的要求 |
|  <p>抑制骨吸收药</p> | <p>抑制骨吸收药物主要包括双膦酸盐、降钙素、单克隆抗体药物以及雌激素类药物。不同的抗骨吸收药物的作用机制各不相同，主要是通过以下两方面改善骨微环境：</p> <ul style="list-style-type: none">➢ 抑制骨吸收，防止骨小梁体积、数目及连接性的进一步损失➢ 抑制骨重建，给骨重建单元提供更多的时间来提高骨矿化程度 <p>虽然使用抑制骨吸收药物能够带来骨微结构的改善，但是也存在单一长期应用后过度抑制骨重建，造成微损伤积累的问题</p> |
|  <p>双重作用药物</p> | <p>双重作用药物则是指刺激骨形成的同时抑制骨吸收的药物，目前临床上可选择的主要药物包括安进/优时比开发的抗硬骨素蛋白单抗新药——Romosozumab (Evenity®) 以及活性维生素D衍生物——艾地骨化醇。相较于Evenity®，使用艾地骨化醇能够减轻患者的经济负担且药物副作用较小，适合长期使用：</p> <ul style="list-style-type: none">➢ 经济负担：Evenity®在美国的年治疗费用约为2.19万美元；与之相比，艾地骨化醇目前已被纳入乙类医保中，患者年治疗花费远远低于Evenity®，患者长期使用艾地骨化醇治疗的经济负担较轻➢ 副作用：Evenity®可能引发心肌梗死（发生率约0.8%）、中风（发生率约为0.2%）、心因性死亡（发生率约0.5%）、超敏反应（发生率约为6.5%）以及低钙血症（发生率约0.2%）等严重反应；而艾地骨化醇的严重不良反应仅包括高钙血症（发生率约1.5%）、急性肾衰竭（频率不明）以及尿路结石（发生率约0.9%） |

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——骨质疏松症

■ 骨质疏松症治疗所用活性维生素D药物分析

骨质疏松是活性维生素D最经典的适应症之一，自20世纪由Edward Mellanby等人早期研究发现其对骨骼健康起到的积极作用之后，在随后的几十年间，活性维生素D系列药物在维持骨骼健康方面的作用越来越受到重视。

目前全球共有三种能够用于治疗骨质疏松症的活性维生素D产品上市，包括：骨化三醇、阿法骨化醇以及艾地骨化醇。这三种产品的原研药目前皆已进入中国，且已有对应仿制药上市并销售。在这三类活性维生素D中，骨化三醇以及阿法骨化醇已在中国有了悠长的使用历史；尽管艾地骨化醇于10余年前就在日本上市，但并没有在全球（尤其是欧美）广泛上市，中国是第二个上市应用的国家。艾地骨化醇是一种新型活性维生素D类似物，其用于骨质疏松症具有良好的疗效和安全性，有重要临床应用价值。在我国开展的III期临床数据显示，在不补充维生素D和钙剂的情况下，以阿法骨化醇组作为对照组时，使用艾地骨化醇对骨质疏松患者治疗12个月后，患者的腰椎、全髋和股骨颈骨密度分别增加了2.51%、1.50%和1.95%，而阿法骨化醇组未见显著变化。更为重要的是，在骨转换生化标志物（BTMs）方面，患者接受艾地骨化醇治疗12个月后，代表骨吸收的血清型胶原交联C-末端肽（CTX）降低了38.5%，骨特异性碱性磷酸酶（BALP）降低了16%。

基于中国临床III期实验结果的优越性，以及国内外充足的循证医学证据，艾地骨化醇已被纳入到临床指南并推荐应用：在日本，艾地骨化醇适用于椎体和非椎体骨折高风险人群，具有增加骨密度和减少椎体骨折、非椎体骨折发生的作用；在中国，艾地骨化醇于2022年7月被写入《原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）》推荐用于绝经后骨质疏松症患者。

2023年10月，中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会专家组成员牵头制定了《艾地骨化醇治疗绝经后骨质疏松症中国专家建议》（下文简称《建议》）。《建议》特别指出，由于活性维生素D血药浓度平稳、整体安全性良好，且具有促进肠钙吸收的作用，对部分老年性骨质疏松、肾功能减退或 α -羟化酶缺乏的患者，尤其建议使用活性维生素D。

表10：不同活性维生素D治疗骨质疏松症的对比

| 分类 | 药代动力学特点 | 使用剂量 | 适应人群 | 终端价格 |
|-------|---|--|--|-----------------------------------|
| 骨化三醇 | <ul style="list-style-type: none">口服2-6小时达到血药峰浓度半衰期约3~6小时 | <ul style="list-style-type: none">0.5 $\mu\text{g}/\text{天}$ | <ul style="list-style-type: none">适用于骨质疏松患者 | 0.23~ 4.9 元 / 0.25 μg |
| 阿法骨化醇 | <ul style="list-style-type: none">口服8~12小时达到血药峰浓度半衰期约35小时代谢与骨化三醇相似 | <ul style="list-style-type: none">0.5 $\mu\text{g}/\text{天}$ | <ul style="list-style-type: none">适用于肝功能正常的骨质疏松患者 | 0.68 ~ 2.0 元 / 0.25 μg |
| 艾地骨化醇 | <ul style="list-style-type: none">口服3.4 ± 1.2小时达到血药峰浓度半衰期约48.7 ± 4.9小时 | <ul style="list-style-type: none">0.75 $\mu\text{g}/\text{天}$ | <ul style="list-style-type: none">适用于绝经后女性骨质疏松症有益于肾功能不全患者 | 4.3 元 / 0.25 μg |

注：终端价格指的是该药物在2023年的最小制剂单位于中国中标或挂网价格

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——继发性甲状旁腺功能亢进

■ 慢性肾脏病简介

肾脏的主要生理功能为过滤血液中的废物、毒素以及多余液体，最终转化成尿液排出体外。肾单位为承担肾脏主要生理功能的最小单元，每个肾单位都由一个肾小球及一个肾小管组成，其中肾小球负责过滤血液，肾小管负责清除废物并将人体所需的物质返回到体内。而慢性肾脏病是指在多种原因作用下所引起的慢性肾脏功能障碍和结构异常，是一种缓慢、进行性发展的肾脏疾病。该疾病的病死率高，且难以治愈。

■ 慢性肾脏病病因分析

慢性肾脏疾病的病因主要包括两种：疾病因素以及其他危险因素。随着城市化的快速进程，糖尿病、高血压和血脂异常等慢性非传染性疾病逐渐取代肾炎成为中国慢性肾脏病的首要致病因素。最新流行病学研究显示，城市慢性肾脏病的患病率明显高于农村。

图28：慢性肾脏病病因分析

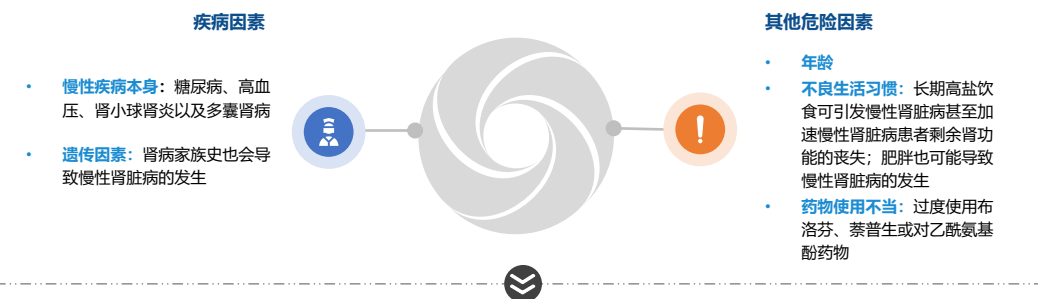


图29：主要致病因素诱发慢性肾脏病的概率分析

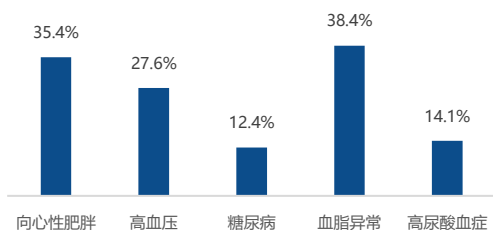
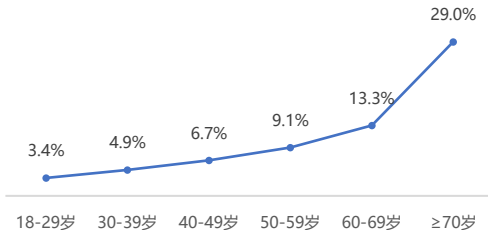


图30：年龄对于慢性肾脏病患病率影响分析



■ 慢性肾脏病的诊断

慢性肾脏病在临床上主要通过血液检查及尿液检查来确诊。血液检查是指，医生通过测量患者血液中过滤标志物的含量（如：血清肌酐或胱抑素C），并结合患者的年龄、体型、性别和种族来计算患者的肾脏一分钟过滤废物的含量，该计算结果称为肾小球滤过率（eGFR），是临床上诊断慢性肾脏病以及临床分期的金标准。

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——继发性甲状旁腺功能亢进

慢性肾脏病的流行病学分析

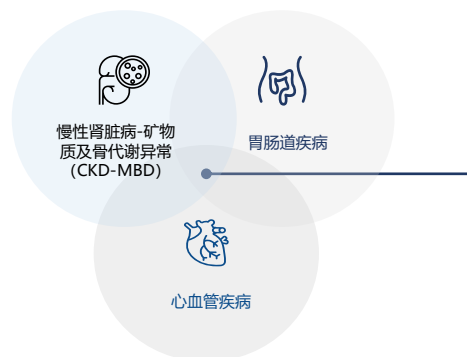
根据全球疾病负担 (GBD) 研究显示, 2017年全球慢性肾脏病的患病率约为9.1%, 全球共有超过8亿人患有慢性肾脏病。其中, 中国和印度是慢性肾脏病患者最多的两个国家, 加起来占全球慢性肾脏病患者人数的约1/3。

2012年, 首个由科技部组织的, 涉及全国13个省、市、自治区的全国性多中心横断面研究发布, 结果显示我国成年人慢性肾脏病的患病率为10.8%; 2023年上半年, 最新发布的流行病学调研结果显示, 2018-2019年间中国成年人的慢性肾脏病的患病率约为8.2%。

慢性肾脏病主要并发症分析

慢性肾脏病往往伴随着多个系统疾病的发生, 如慢性肾脏病矿物质及骨代谢异常、心血管并发症、神经、肌肉、胃肠道等组织功能异常及贫血。同时, 这些疾病也会反过来加重患者慢性肾脏病的疾病进展。慢性肾脏病-矿物质及骨代谢异常 (CKD-MBD) 是所有并发症中最为常见的一种, 且可能加重其他并发症的病程。

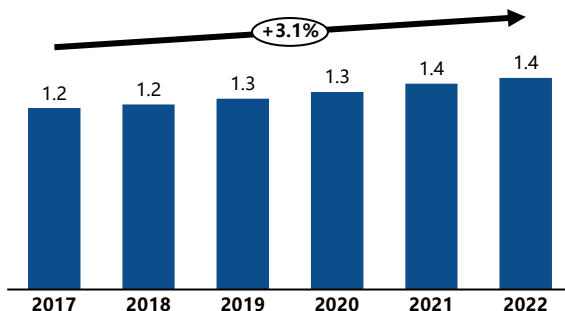
图32: 慢性肾脏病常见并发症举例分析



资料来源: 文献检索, 沙利文分析

图31: 2017-2022年中国慢性肾脏病患者人数

单位: 亿人



慢性肾脏病-矿物质及骨代谢异常 (CKD-MBD) 是慢性肾脏病的常见并发症, 同时也是导致心血管疾病的主要原因之一; 此外, 由于患者代谢异常, 在肠道系统中可表现为结肠通透性改变、肠道失调、体内脱水和电解质失衡等。CKD-MBD主要涵盖三个生理情况的改变: 钙、磷、甲状旁腺激素 (PTH) 及维生素D失调; 骨代谢紊乱; 以及血管钙化或其他软组织钙化。

- 在慢性肾脏病早期阶段, 磷酸盐、钙、PTH仍在正常范围内, 随着疾病的进展, 磷酸盐滞留增加并与钙结合沉积于软组织使血清钙降低, 抑制活性维生素D的产生, 刺激PTH分泌, 而增加的PTH水平会导致骨的转化率和吸收率增加进而削弱骨骼强度, 增加血钙和磷酸盐水平, 促进血管钙化的发生
- 慢性肾脏病晚期患者往往会引发继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT)

活性维生素D应用场景分析——继发性甲状旁腺功能亢进

慢性肾脏病的临床分期及对应治疗方案

慢性肾脏病根据肾小球滤过率（eGFR）的数值被分为五个阶段。我国慢性肾脏病患者中80%以上处于慢性肾脏病的I期至II期，即肾功能相对正常的早期阶段。然而，由于慢性疾病患者常规就诊于社区卫生服务机构，而早期慢性肾脏病患者往往缺乏临床表现，临床上经常出现漏诊和误诊的情况，从而延误了患者的治疗，导致慢性肾脏病的患者往往进展到中晚期才接受治疗。一项我国最新的流行病学调查显示，仅有10%的慢性肾脏病患者知晓自己患有该疾病。

图33：2018-2019年中国慢性肾脏病各期占比情况

单位：%

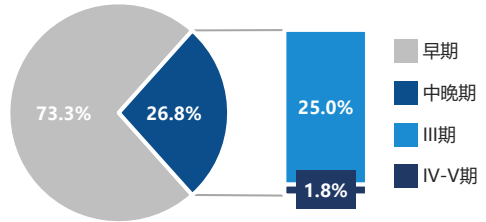
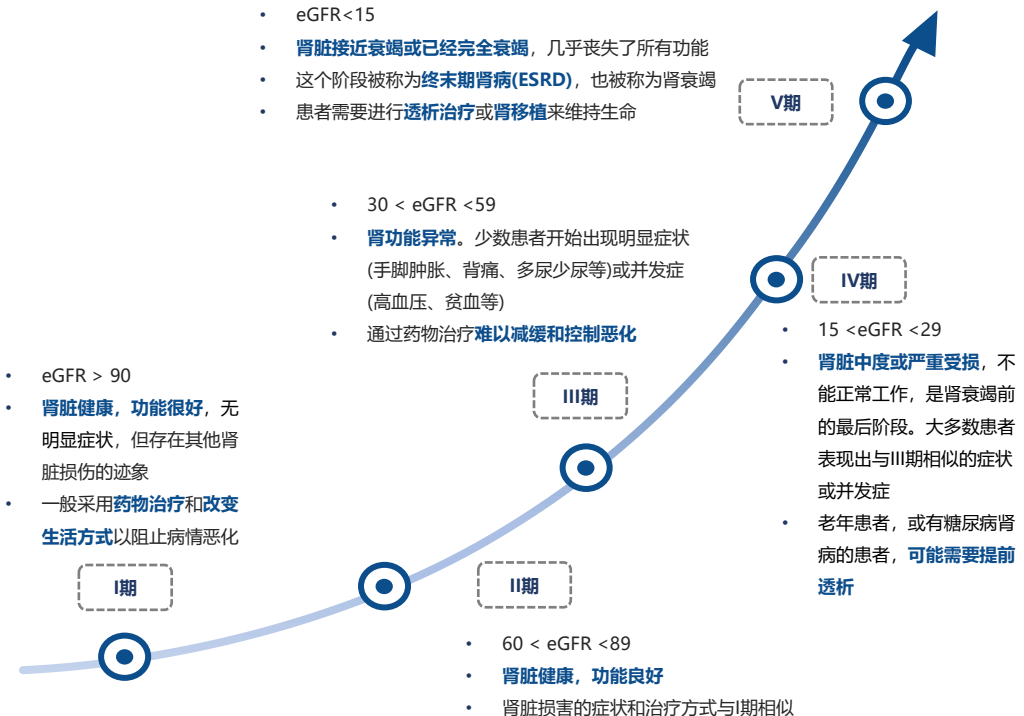


图34：慢性肾脏病的临床分期及相应治疗方案



资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——继发性甲状旁腺功能亢进

■ 继发性甲状旁腺功能亢进简介

继发性甲状旁腺功能亢进症（SHPT）是指慢性肾脏病患者在各种因素引起的高血磷或低血钙长期刺激下，甲状旁腺细胞分泌过多的甲状旁腺激素（PTH）所引起的疾病，可出现钙磷代谢紊乱、骨代谢障碍以及血管或其他软组织异位钙化等生理表现，亦可导致骨痛、纤维性骨病、病理性骨折等严重骨骼损害的临床症状。此外，由于继发性甲状旁腺功能亢进患者并发症较多，营养状况较差，一旦发生心脑血管意外、脓毒症等不良事件时，预后较差。

■ 继发性甲状旁腺功能亢进流行病学分析

继发性甲状旁腺功能亢进是中晚期慢性肾脏病患者常见的并发症，最常发生于终末期慢性肾脏病患者（CKD-V期）中，超过85%的终末期慢性肾脏病患者患有该疾病。

图35：继发性甲状旁腺功能亢进的发生率

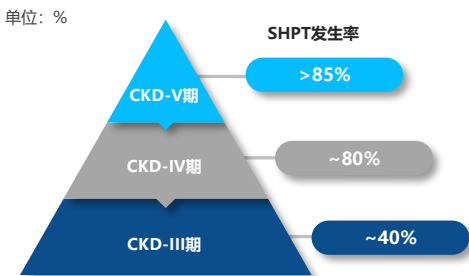
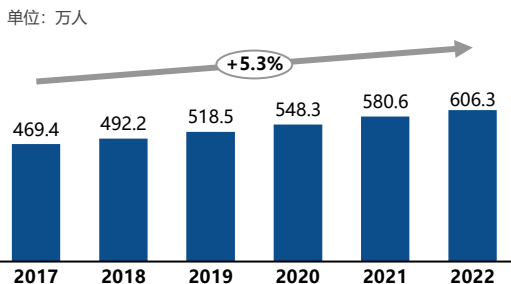


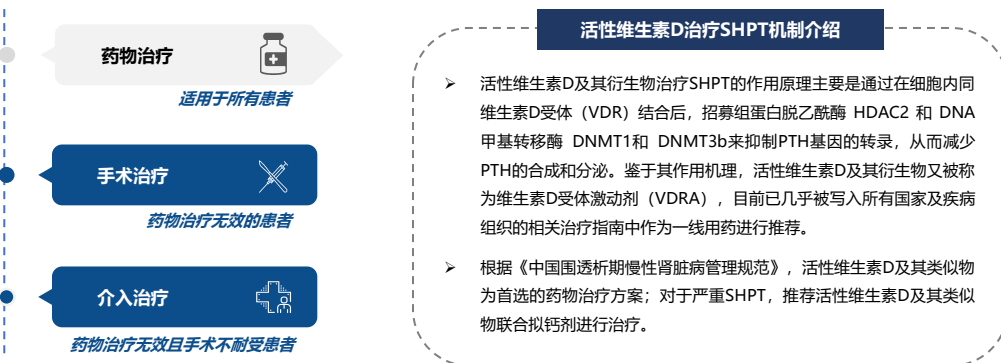
图36：2017-2022年中国继发性甲状旁腺功能亢进患病人数



■ 继发性甲状旁腺功能亢进治疗方案

药物治疗是继发性甲状旁腺功能亢进患者首选的治疗方案，只有当药物治疗无效的患者才会进而选择手术治疗或介入治疗。

图37：继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗方案介绍





资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——继发性甲状旁腺功能亢进

■ 继发性甲状旁腺功能亢进的治疗原则介绍

根据全球肾脏预后组织（KDIGO）指南的建议，SHPT的治疗应综合评估血钙、血磷和血清PTH的水平，对于慢性肾脏病III期至V期的患者，药物治疗的目标为将血磷降至正常水平，血钙维持在正常范围内，同时饮食方面限制磷摄入；对于接受血液透析的患者，KDIGO指南建议将PTH水平控制在正常值（15.0-68.3 pg/mL）上限的2-9倍。

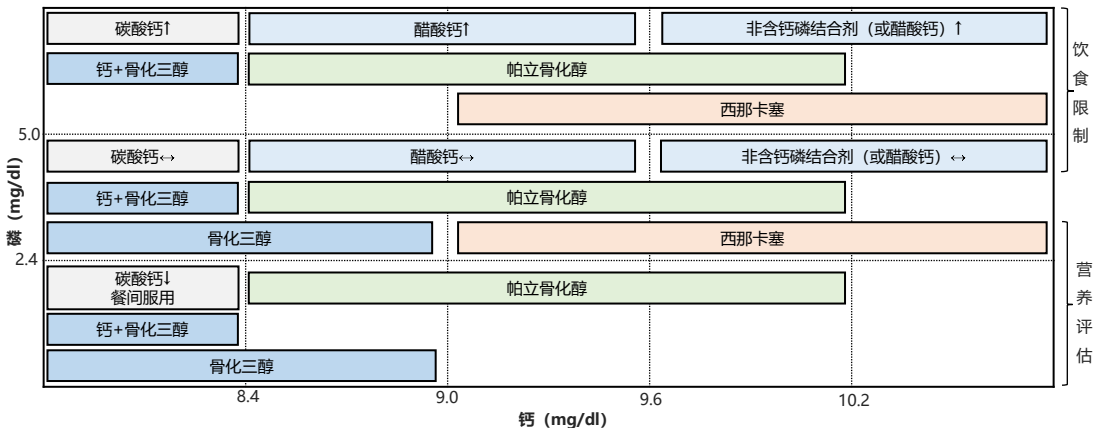
表11： 中国及KDIGO的继发性甲状旁腺功能亢进治疗指南举例

| | |
|---|--|
|  <p>KDIGO 2017年指南</p> | <ul style="list-style-type: none"> 不建议成年未经透析治疗的CKD-IIIa期至V期的患者接受活性维生素D及其衍生物作为常规治疗； 建议CKD-IV期至V期并伴有严重且进行性的SHPT患者接受活性维生素D及其衍生物的治疗； 儿童患者建议将活性维生素D及其衍生物作为维持血钙浓度的药物治疗； 推荐肾移植12个月内，eGFR > 30，并伴有低骨密度的患者建议使用骨化三醇或阿法骨化醇 |
|  <p>中国 2019年指南</p> | <ul style="list-style-type: none"> 不同于2013年版指南，2019年版CKD-MBD指南不再将含钙磷结合剂作为优先考虑的药物来控制钙、磷水平； 建议对于透析患者，iPTH的目标值控制在正常值上限的2-9倍； 对于在目标范围内 iPTH 进行性、持续性上升的患者，则需要进行干预； 强调了SHPT 的早期药物管理，可将活性维生素D及其类似物与拟钙剂联合使用，提高 iPTH 管理达标率并减少药物不良反应 |

■ 韩国CKD-MBD治疗指南分析

韩国的CKD-MBD治疗指南是所有国家和组织中唯一一个明确区分了在不同血钙、磷浓度下骨化三醇和帕立骨化醇使用场景的指南，相对于骨化三醇而言，帕立骨化醇更适用于血钙浓度较高的SHPT患者。

图38： 韩国活性维生素D使用场景分析



资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——继发性甲状旁腺功能亢进

■ 继发性甲状旁腺功能亢进治疗所用活性维生素D药物分析

目前全球共有七款适应症获批用于治疗继发性甲状旁腺功能亢进的活性维生素D及其衍生物的药物，其中仅有骨化三醇、阿法骨化醇以及帕立骨化醇这三种药物在中国上市，其余在中国皆处于临床试验阶段或临床前阶段。骨化三醇是最经典的用于治疗SHPT的药物。此外，由于新型活性维生素D药物的安全性更高，在国内外都有着广泛的患者使用群体。

表12：不同活性维生素D治疗继发性甲状旁腺功能亢进的对比

| 分类 | 剂型 | 药代动力学特点 | 使用剂量 | 终端价格 |
|-------|---------------|---|--|----------------------------|
| 骨化三醇 | 口服常释剂型 注射剂 | <ul style="list-style-type: none"> 口服2-6小时达到血药峰浓度 半衰期约3~5天 | <ul style="list-style-type: none"> 常规治疗：0.25~0.5 μg/天 大剂量冲击治疗：1 μg/次，每周3次 | 0.23~ 4.9 元 / 0.25μg |
| 骨化二醇 | 缓释胶囊 | <ul style="list-style-type: none"> 健康受试者给药平均半衰期约11天 CKD-III期以及CKD-IV患者给药后半衰期约为25天 | <ul style="list-style-type: none"> 每天睡前服用 30 μg | NA |
| 阿法骨化醇 | 口服常释剂型 注射剂 | <ul style="list-style-type: none"> 口服8~12小时达到血药峰浓度 半衰期约35小时 代谢与骨化三醇相似 | <ul style="list-style-type: none"> 常规治疗：0.25~0.5 μg/天 大剂量冲击治疗：2 μg/次，每周3次 | 0.68 ~2.0 元 / 0.25 μg |
| 帕立骨化醇 | 口服常释剂型 注射剂 | <ul style="list-style-type: none"> 静脉推注0.04-0.24μg/kg后两个小时内浓度迅速下降 半衰期约15小时 | <ul style="list-style-type: none"> 常规治疗：1 μg/天 大剂量冲击治疗：2-4 μg/次，每周3次 | 14.73 ~176 元 / 1mL: 5μg |
| 度骨化醇 | 口服常释剂型 注射剂 | <ul style="list-style-type: none"> 口服11-12小时达到血药峰浓度；注射8小时达到血药峰浓度 半衰期约32-37小时 | <ul style="list-style-type: none"> CKD 3/4期：1~3.5 μg/天 CKD透析患者： <ul style="list-style-type: none"> 口服：初始剂量为每日3次，10 μg/次，每周累计不超过 60 μg上限 注射：初始剂量为每周三次，4 μg/次，每周累计不超过 18 μg上限 | NA |
| 氟骨化三醇 | 口服常释剂型 | <ul style="list-style-type: none"> 口服2-6小时达到血药峰浓度 半衰期约52.7小时 | <ul style="list-style-type: none"> 透析下SHPT的维持使用： <ul style="list-style-type: none"> 成人常用剂量为 0.3 μg 氟骨化三醇，每天一次 甲状旁腺功能减退症：成人每天一次，每次0.3 -0.9 μg | NA |
| 马沙骨化醇 | 注射剂 | <ul style="list-style-type: none"> 半衰期约2~2.5小时 | <ul style="list-style-type: none"> 2.5-10 μg/次，每周3次 | NA |

注：终端价格指的是该药物在2023年的最小制剂单位于中国中标或挂网价格，NA代表该产品目前在中国不处于在售状态

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——银屑病

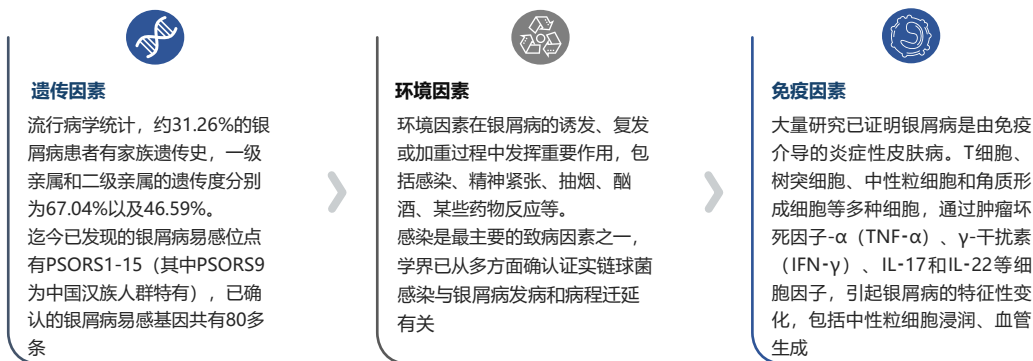
■ 银屑病简介

银屑病，俗称“牛皮癣”，是一种慢性炎症性皮肤病，会导致皮肤出现片状斑块并形成鳞屑，最常见于膝盖、肘部、躯干和头皮，多在冬季加重。银屑病的病程较长，且有易复发的倾向，有的病例几乎终生不愈。该病发病以青壮年为主，对患者的身体健康和精神状况影响较大。

■ 银屑病致病因素分析

银屑病是一种不具备传染性的皮肤病。当前医学界对于银屑病的发病机理尚不明确，普遍公认该疾病的发生为多方致病因素的共同影响，主要包括遗传、免疫以及环境因素。其中，遗传因素是银屑病最主要的致病因素。

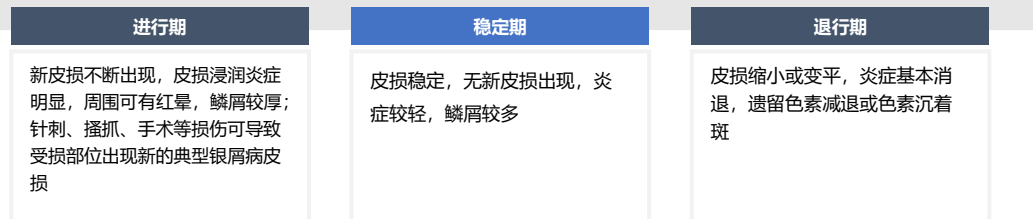
图39：银屑病主要致病因素分析



■ 银屑病分类及介绍

银屑病包括寻常型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病以及关节病型银屑病。其中，寻常型银屑病占总体银屑病的95%以上，该型还可继续分为斑块状及点滴状银屑病两个亚型。寻常型银屑病的病程很长，可持续数年乃至数十年之久，期间可反复发作。根据病情的进展，寻常型银屑病可分为进行期、稳定期和退行期三个阶段。

图40：寻常型银屑病临床分期



资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——银屑病

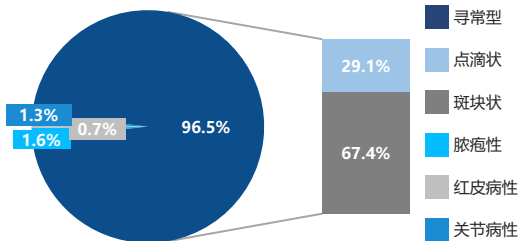
■ 银屑病流行病学分析

银屑病是皮肤科常见的一种慢性炎症性皮肤病。根据全球疾病负担（GBD）研究显示，全球银屑病年龄标化的患病率约为每10万人503.6人，发病率约为每10万人57.8例。目前全球已有超过1.25亿人正受扰于银屑病。不同地区的银屑病患病率不尽相同，在高纬度地区以及白色人种中，银屑病具有较高的患病率。丹麦为全球银屑病患病率最高的国家，患病率约为0.9%~3.61%；东亚国家及地区的患病率较低，约为0.14%。

我国曾先后进行过两次全国大范围银屑病流行病学调查：1984年开展的全国银屑病流行病学调查，年龄标化的患病率约为0.12%；后于2010年，这一疾病的年龄标化患病率更新至0.47%。由于银屑病的发生受遗传因素影响较多，受环境影响较小，后期陆续以地区为主的银屑病患病率报道皆显示其患病率稳定在0.86%~3.29%之间。

图41：中国银屑病各分型占比

单位：%



■ 银屑病治疗路径分析

银屑病尚无治愈方法，患者往往需终生治疗，所以治疗方案的选择要求要有效控制疾病、降低药物不良反应和提高患者依从性，针对个体定制基于各种治疗药物或手段的序贯、联合或替换疗法。局部外用药物治疗是目前超过90%的银屑病患者首选的一线治疗方式，目前主流的药物治疗策略包括单独使用活性维生素D衍生物外用制剂或与激素类外用制剂联用。

图43：激素类药物与活性维生素D外用制剂对比分析

激素类药物起效速度快，但是使用不当会存在较强的副作用，患者接受度也有限，限制了激素类药物在临床上的使用，激素类药物的缺点主要包括：

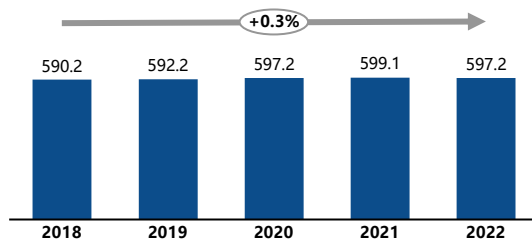
⚠️ 用药部位刺激性强，不适用于如面部等敏感部位

⚠️ 长期外用激素药物会造成皮肤萎缩、局部紫癜等

⚠️ 会快速建立耐受，不利于长期治疗的进行

图42：2018-2022年中国寻常型银屑病患者人数

单位：万人



“联合使用活性维生素D衍生物疗效更好”

——《国际分子科学杂志》



疗效好

研究显示，局部应用活性维生素D相比单用皮质类固醇有类似的功效，可能优于联用一种强效类固醇



安全性高

活性维生素D衍生物外用制剂能够作为患者皮肤改善后的维持治疗药物长期使用，降低患者激素类药物的使用量，减轻患者的副作用



适用范围广

骨化醇对于治疗类固醇难以治疗的区域具有优势，例如对类固醇引起的萎缩敏感的面部或腹股沟区域

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D应用场景分析——银屑病

■ 活性维生素D治疗银屑病临床前景分析

活性维生素D最早于1985年被Mac Laughlin等人在实验室发现对导致银屑病的成纤维细胞有抗增殖作用，另一项临床观察显示一名骨质疏松的患者在口服活性维生素D之后，其银屑病的病情得以缓解。在随后的几年里，大量相关研究报道了活性维生素D及其衍生物在局部治疗银屑病时有着较好的疗效以及较高的安全性。虽然目前治疗的机理尚不明确，研究主要发现在局部应用活性维生素D及其衍生物制剂后能够促进表皮的增殖或分化。

现在全球主要获批用于治疗银屑病的活性维生素D衍生物包括他卡西醇、卡泊三醇以及马沙骨化醇三款。

表13：不同活性维生素D治疗银屑病的对比

| 分类 | 适用剂量 | 药代动力学 | 主要不良反应发生率 | 禁忌症 | 终端价格 |
|-------|--------------------------------|--|--|--|-----------------------|
| 他卡西醇 | 每日两次 | 单次经皮给药20-80 µg或经皮连续7天每日给药40-80 µg后，大多数受试者血清他卡西醇均在检出界限以下 | <ul style="list-style-type: none"> • 瘙痒 (0.8%) • 发红 (0.5%) • 刺激 (0.5%) • 微痛感 (0.4%) | <ul style="list-style-type: none"> • 对患者年龄无限制 • >16周的孕妇使用无限制；<16周的孕妇需根据涂抹面积大小慎用 | 37~73 元 / 10g:20µg |
| 卡泊三醇 | 每日两次，不超过100 克/周 | 外用吸收率低，经皮吸收为给药剂量的1%-5% | <ul style="list-style-type: none"> • 皮肤刺激 (10-15%) • 皮疹、瘙痒、皮炎或银屑病恶化 (1%-10%) | <ul style="list-style-type: none"> • 禁用于卡泊三醇过敏 • 禁用于钙代谢失调者 • 不可以使用在患者头、面部 • 儿童慎用 | 27 元 / 1g:50µg |
| 马沙骨化醇 | 每日两次，每日最多剂量为10 克 (250µg的马沙骨化醇) | 外用吸收率较低，仅有约16%的患者在连续适量给药26周在血液中发现马沙骨化醇检出 (50.4~744.0pg/mL) | <ul style="list-style-type: none"> • 瘙痒、皮肤刺激、红斑、皮肤脱皮 (>1%) • 其他不良反应如皮疹、湿疹、接触性皮炎、水疱、肿胀、疼痛、毛囊炎、色素沉着、糜烂、水肿、热感 (0.1-1%) | <ul style="list-style-type: none"> • 皮损患者慎用 | NA |

除了活性维生素D单方制剂以外，目前临床上另有“活性维生素D-激素类药物”的复方制剂正被广泛使用。此外，临床上联合使用活性维生素D以及生物制剂用于治疗银屑病也是一大临床应用前景。根据《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》推荐，生物制剂可以联合外用糖皮质激素或维生素D₃衍生物，以提高疗效，缩短生物制剂应答时间（推荐强度A）。因此，未来在银屑病的治疗中，活性维生素D仍将发挥至关重要的临床作用。

注：终端价格指的是该药物在2023年的最小制剂单位于中国中标或挂网价格，NA代表该产品目前在中国不处于在售状态，仅陈列骨化醇单方乳/软膏的价格

资料来源：文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第四章

活性维生素D 行业壁垒分析



活性维生素D行业壁垒概述

■ 活性维生素D行业壁垒概述

虽然活性维生素D已在中国使用多年，但是由于其原料药合成难度大、使用剂量低以及化学结构不稳定，给原料药的生产、制剂以及质量控制方面皆带来诸多挑战，因此国内少有公司能够同时自主生产活性维生素D的原料药及制剂，且口服制剂以软胶囊和胶丸这类较为容易实现大规模生产的剂型为主。目前活性维生素D行业中，能够实现自研、自产活性维生素D原料药及其相关制剂的厂商主要包括：海融制药、正大制药青岛（中国生物制药）以及国为医药等。

表14：中国已上市剂型中原料药为自主生产的活性维生素D研发厂商

| 分类 | 已上市剂型中原料药为自主生产的厂商* | | | | |
|-------|---|---|---|--|--|
| 骨化三醇 |  |  |  |  | |
| 阿法骨化醇 |  |  |  | |  |
| 艾地骨化醇 |  |  |  |  | |
| 他卡西醇 |  | | | | |
| 帕立骨化醇 |  |  | |  | |
| 卡泊三醇 |  | | | | |

原料药在NMPA的登记状态主要分为两个：“A状态”与“I状态”。“A状态”表示含有该原料药的药品已通过审批；而造成原料药处于“I状态”的可能性则比较多，主要包括三种情况：1) 原料药单独审评未通过；2) 未与制剂注册进行关联；3) 与上市制剂的关联审评未通过。目前，国内一共有30款活性维生素D原料药在NMPA登记为“A状态”。另有30款原料药产品，由于各种原因，目前处于“I状态”。

图44：“A状态”原料药公司数量TOP 5

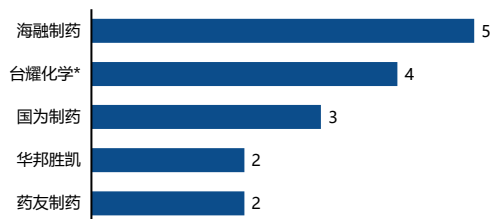


图45：“I状态”原料药公司数量TOP 5



*注：统计数据截止至2023年12月31日，产品数量以剂型为统计单位，企业排序以产品获批时间由近至远排列；台耀化学的原料药在国内皆由安信医药代理销售

资料来源：NMPA，沙利文分析

活性维生素D行业壁垒——原料药合成

■ 活性维生素D原料药制备壁垒概述

由于活性维生素D及其衍生物的甾醇骨架中含有共轭双烯结构，该结构在光、热、氧条件下结构不稳定，容易发生化学变化生成杂质，给提纯带来难度，因此在工业生产活性维生素D的上游合成以及下游纯化分离环节皆有较大的难度。

■ 活性维生素D原料药上游合成壁垒概述

活性维生素D原料药上游合成的壁垒主要在于合成工艺以及对于合成条件的控制。活性维生素D原料药的合成工艺主要可以分为全合成工艺及半合成工艺两种，其主要区别在于从中间体的合成到最终原料药的生产全过程中是否有微生物转化法的加入。相较于全化学合成工艺而言，半化学合成工艺能够显著减少合成所需的步骤，从而降低活性维生素D原料药生产的成本，但是同样也会产生新的杂质，给下游纯化分离带来挑战。

表15：活性维生素D的合成工艺对比

| | |
|---|---|
|  <p>化学合成法</p> | <p>化学合成法制备活性维生素D是指完全采用化学反应的方式，通过进行多步的基团保护和脱保护，经光照反应，开环和异构化等反应而得。</p> <ul style="list-style-type: none">➢ 优势：我国在精细化工领域有着良好的产业基础以及充足的人才储备，因此对于国内大多数企业而言，采用化学合成法制备活性维生素D较为简单。➢ 难点：化学合成法制备活性维生素D的合成步骤繁琐，部分步骤还需要高风险试剂，并且反应过程中会产生异构体，分离难度大，产物收率低；此外，化学合成法制备活性维生素D所需的反应环境也较为苛刻，且随着反应的进行会产生大量废气和废液，对环境污染较大。 |
|  <p>微生物转化法</p> | <p>微生物转化法制备活性维生素D是指以VD₂或VD₃或两者的类似物为底物，利用菌株中的维生素D羟化酶——细胞色素P450酶对底物的C-1位或C-25位特异性催化相应位点羟基化。</p> <ul style="list-style-type: none">➢ 优势：相较于化学合成法，微生物转化法具有较强的区域选择性和立体选择性，能够完成一些化学合成难以进行的反应；此外，微生物转化法在温和均一的条件下更容易实现自动化和反应的重现性，且成本较低，对环境的污染较小。➢ 难点：虽然目前已有多项研究已成功筛选出具有VD羟化能力的野生菌，但野生菌转化体系中存在酶活低、选择性差等缺点，导致反应周期长，底物浓度及转化率较低。此外，VD底物在转化体系中的溶解度、菌株的培养皆限制了微生物转化法转化率的提高。 |

资料来源：文献检索，专利检索，沙利文分析

活性维生素D行业壁垒——原料药合成

■ 活性维生素D原料药下游纯化分离难点概述

活性维生素D的性质不稳定，对光、热、氧敏感，且含有多个手性中心，在分离时实现难度较高。传统光化学合成的路线较长，在合成过程中不可避免地会产生一些异构体杂质以及其他有关物质，难以分离纯化。以骨化三醇为例，欧洲药典（EP 11.0）以及前美国药典（USP-NF2023）中规定了骨化三醇的杂质包括：骨化三醇前体、反体三唑啉加合物等。目前业内主流的下游处理方式是通过DAC动态轴向制备色谱对杂质进行分离纯化。

微生物转化法虽然能够有效减少合成反应步骤并降低生产成本，但也会引入新的杂质。通过专利检索可得（CN115108955A），通过微生物转化法制备骨化三醇时会发现两个含量极高的杂质——PZA和PZB，这两种杂质的极位点与骨化三醇相近，采用柱层析、DAC动态轴向制备色谱等纯化方式皆难以去除。部分专利引入了一种新型的纯化分离方式——SFC超临界流体色谱。

■ SFC超临界流体色谱概述

SFC超临界流体色谱是一种基于超临界流体技术的分离纯化技术。与所有的色谱技术一样，SFC超临界流体色谱也是基于分析物在固定相（色谱柱）和流动相（溶剂）之间的分配来分离各组分，但是该技术主要采用亚临界（液态）和超临界CO₂作为流动相的主要溶剂，通常还需搭配有机溶剂使用。

图46：SFC超临界流体色谱优势分析

可拓展性强



由于SFC超临界流体色谱使用CO₂作为流动相的主要成分，其密度低、黏度低、扩散快的特点使得色谱柱对于压强的要求更低，因此在纯化分离时候可以使用柱更长的色谱柱，在实际操作中可拓展性更强：可以通过增加柱长提高复杂样品的分离度或增加样品处理量；在某些样品中，可以使用不同类型的两支色谱柱串联，实现特殊的分离目的。

分离效率高



由于SFC超临界流体色谱与有机溶剂提取液体体系完全兼容，在分离活性维生素D这类脂溶性化合物时，其分离效果完全可以替代正相色谱，并获得更佳的分​​离效果。同时，SFC超临界流体色谱的分离效率通常是传统制备色谱的3至5倍，可以加快分离克级到公斤级化合物的能力，以满足各个级别的制备量的需求。

工艺放大便捷



SFC技术十分适合分离各种手性异构体、位置异构体、顺反异构体等结构类似物，同时由于SFC是一个可以从分析型放大到制备型的超临界流体色谱，突破气相色谱不能制备的瓶颈。

环境污染小



由于采用CO₂替代了大部分流动相，流动相中的CO₂通过降压即可除去，只剩下少量助溶剂，因此所得馏分中的产物浓度也更高，缩短了去除溶剂和产物分离所需的时间，并且大幅降低纯化分离时所需有机溶剂的使用量，避免了有毒溶剂的使用。同时，CO₂的价格较为低廉，且可以循环使用，大幅降低了纯化成本。




资料来源：文献检索，专利检索，沙利文分析

活性维生素D行业壁垒——制剂生产

■ 活性维生素D制剂难点概述

目前活性维生素D已上市的剂型覆盖较广：口服固体制剂、注射剂和半固体外用制剂等剂型均有相应产品上市。然而，这些制剂在生产工艺上都有相应的难点及挑战：





表16：不同活性维生素D剂型类别的工艺难点分析

| | |
|--|--|
|  口服制剂 | 由于口服制剂中单片/粒的活性维生素D含量极低，因此在制剂时保证药用辅料中活性维生素D分散的均一性是生产口服制剂的核心难点。此外，鉴于活性维生素D的光、热、氧敏感性，在制剂研发时需要考虑成品上市后在货架期内需要维持活性维生素D含量的稳定，因此市面上主要的口服制剂为软胶囊剂以及胶丸剂，能够通过囊壳隔绝空气以及光线以保证产品的稳定性。 |
|  注射剂 | 由于活性维生素D及其生物物的脂溶性较大，因此在制剂研发时对于溶剂选择的要求会比较严格。此外，由于注射剂给药后不会经过生物屏障，直接进入血液循环系统，因此在生产过程中对于纯度、无菌以及内毒素含量的要求十分严苛。 |
|  半固体外用制剂 | 这类制剂的组成成分较为复杂，除了原料药以外还可能包含水相、乳化剂、油相以及透皮吸收促进剂等组分。多种因素都会影响半固体外用制剂的物理性质乃至其药效，如：粒径、各相间的界面张力、药物在各相之间的分配系数、产品流变性等。因此其处方研究、工艺开发与放大生产、质量控制与分析方法建立比常规制剂难度更高。目前由于缺少专业的实验室积累以及相关的研究工具和手段，我国对于半固体外用制剂的研发相对还不够活跃，市场大部分的半固体外用制剂的配方都较为传统。 |

■ 低剂量口服固体制剂制备难点概述

由于活性维生素D容易引发高钙血症等副反应，因此单剂量产品中活性维生素D的含量通常不超过1mg或载药量 < 0.01% (w/w)，属于低剂量制剂。相对于常规口服剂型而言，低剂量制剂往往会由于原料药与药用辅料混合不均匀导致低效力以及稳定性不佳等问题，同时也给产品质量控制带来较大的挑战。

图47：低剂量制剂研发挑战

| | | | |
|--|--|--|---|
|  均匀度问题 |  稳定性问题 |  低效力问题 |  崩解和体外溶解问题 |
| 低剂量会导致混合不足、分层、颗粒物质粒径过大而凝聚的问题，进而引发均匀度问题，使药品的效力存在高度变异性和异常值，可能导致疗效下降或副作用升高等问题 | 在低剂量制剂药物中因API低而含有高占比的赋形剂，其微量杂质对药物稳定性可能产生关键影响 | 低剂量制剂的药物成分微粉化使其具有静电性、粘附性、松散性、密度低的特点。因此药物损失出现在多个环节。而因其低载药量，少量的药物损失就会导致药效出现显著下降 | 低剂量制剂由于需要将聚合物材料包衣崩解并将大的崩解颗粒重新分散成细颗粒，因此药物的溶解速率低 |

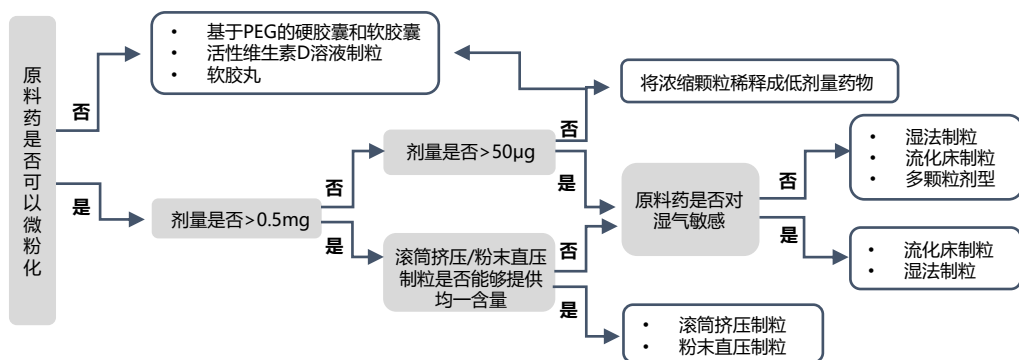
资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D行业壁垒——制剂生产

■ 低剂量活性维生素D口服固体制剂工艺分析

低剂量口服制剂生产工艺的选择涉及到多环节的决策。对于活性维生素D而言，因其化学结构对光、热、氧敏感，因此在微粉化环节通常有三种制剂工艺的思路：制备成胶丸或胶囊剂以密封保存活性维生素D；先将活性维生素D分散在油相中再制粒；将活性维生素D均匀地分散在固相中再制粒。其中，第一种制备工艺相对最为简单（WO2005074943），所以中外制药的艾地骨化醇最初在制备片剂失败后选用了该策略生产软胶囊并销售。而后分别于2016年以及2018年，中外制药分别申请了两项国际专利对艾地骨化醇的固体分散体和油分散体进行了专利保护，并于2022年底于日本推出艾地骨化醇片剂。

图48：低剂量口服固体制剂工艺的挑战及策略



相对于软胶囊或胶丸而言，片剂能够有效减少患者对于明胶、增塑剂等赋形剂的摄入，减少患者的代谢负担。但是由于艾地骨化醇原研的片剂尚未纳入《参比制剂目录》，临床成本高；以及由于活性维生素D类化合物与其前维生素D存在互变异构问题，在制备成片剂后由于均一性差导致存储过程中较难维持艾地骨化醇及其前体杂质的动态平衡等技术难题，目前国内尚未有艾地骨化醇的片剂上市。但目前已有多家公司针对艾地骨化醇的片剂的制备进行了相关工艺开发并申请了专利保护，其中绝大多数艾地骨化醇的片剂生产工艺都采用的是传统的湿法制粒生产工艺，仅海融制药的专利采用的双螺杆湿法制剂工艺进行片剂的生产。

表17：中国有效状态艾地骨化醇片剂制剂工艺专利列表

| 公开(公告)号 | 申请(专利)人 | 专利状态 | 公开(公告)日 | 制剂加工工艺 |
|--------------|----------------|-----------|------------|---------|
| CN116889553A | 甘肃皓天科技股份有限公司 | 发明专利-实质审查 | 2023/10/17 | 传统湿法制粒 |
| CN115531329A | 南京海融制药有限公司 | 发明专利-实质审查 | 2022/12/30 | 双螺杆湿法制粒 |
| CN111000810B | 北京华氏开元医药科技有限公司 | 发明授权-授权 | 2022/7/26 | 传统湿法制粒 |
| CN111000810A | 北京华氏开元医药科技有限公司 | 发明专利-授权 | 2020/4/14 | 传统湿法制粒 |

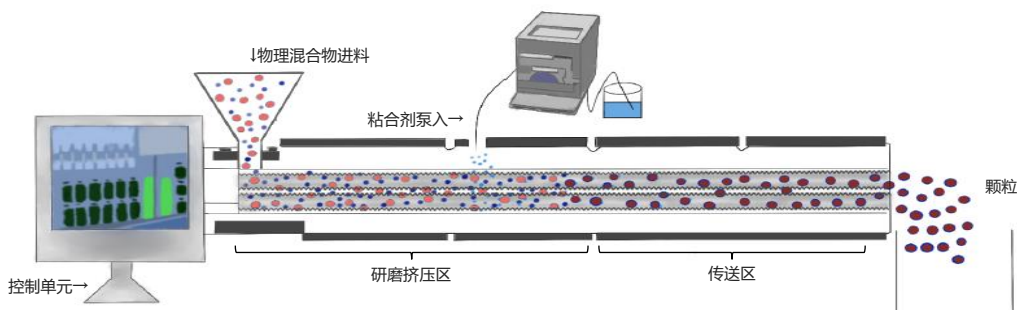
资料来源：文献检索，专利检索，沙利文分析

活性维生素D行业壁垒——制剂生产

■ 双螺杆湿法制粒工艺的优势

目前口服固体制剂的生产模式正逐渐由批制造转向连续制造。2023年3月，国家药监局颁布了《化药口服固体制剂连续制造技术指导原则（试行）》方案，定义了连续制造工艺的同时，要求药企在生产研发的时候，参考ICH Q13的基本原则进行药品连续化生产。双螺杆湿法制粒技术是一种经典的连续化生产工艺。早在20世纪70年代起，在制药以外的行业便开始采用双螺杆挤出机实现湿法和熔融制粒从批次化生产向连续化工艺的转变。随着制药科学家们对双螺杆制粒越来越熟悉，近期双螺杆湿法制粒技术开始逐渐在制药行业中被用作连续化生产。

图49：双螺杆湿法制粒过程



双螺杆湿法制粒的粘合剂主要通过加液口注入到挤出机中，其湿法制粒的机理与批次化的高剪切湿法制粒机类似，都是粉末混合物在机筒内通过预湿、成核形成大块的、不均一的团聚物后，经过剪切、断裂和挤压，进行进一步的固化和凝聚从而制备成颗粒。相比起批次型制粒机中，粉末经过高剪切区的机会是随机的，可能因此导致不均一的混合动力学；而双螺杆湿法制粒技术整体采用饥饿喂料的方式，即物料在机筒内的填充度维持在30%-70%，物料在加工过程中被强制依次通过部分填充的输送螺纹和完全填满的混合螺纹，通过一致的混合操作，投入的混合物料遵循在既定的停留时间分布范围内先进先出的原则，可以保证系统对工艺处于可控状态，确保了制得颗粒质量的一致性。

图50：双螺杆湿法制粒优势分析



均一性优

通过双螺杆湿法制粒，原料药和粘合剂在药物辅料中的分布会更加均匀，且达到预期的颗粒所需要使用的粘合剂用量更小



效率高

相比起批次生产的制粒时间通常为数分钟，双螺杆制粒的工艺时间仅十秒钟，同时该方法制粒的物料损耗更低，能够有效缩短生产周期并减低生产成本



灵活性好

双螺杆湿法制粒的模块化允许更加方便灵活的工艺段组合，同时该方法的工艺优化和工艺放大相对较为简便，能够给生产厂商在设计生产路线时提供更好的灵活性



便于工艺过程监控

一台双螺杆制粒机包括驱动部分（电机和齿轮箱），工艺部分（机筒和螺杆），以及电控柜和控制面板，使得在线和监控产品质量成为可能，而非批次化生产所采用的批后检测

资料来源：文献检索，沙利文分析

活性维生素D行业壁垒——质量控制

■ 活性维生素D制剂质量控制难点概述

对于活性维生素D制剂而言，鉴于其低剂量药物制剂属性，因此除了其处方研究、工艺开发及放大生产以外，其制剂的质量控制与分析方法的建立也较常规制剂相比难度更高，也更具有挑战性。对于活性维生素D制剂而言，最主要的质量控制检查项目包括反映其均匀性的含量均匀度、表征其稳定性的有关物质（杂质）和含量、反映其晶型等可能变化的溶出度试验等，这些关键质量属性皆会直接影响药物的安全性、有效性和质量可控性。

图51：活性维生素D制剂质量控制难点分析



含量均匀度问题

由于活性维生素D在其制剂中含量极低，因此其制剂中的药用辅料用量远远高于活性成分。以口服固体制剂为例，由于在生产过程中原料药和药用辅料以粉末的形式混合，为了实现药物在各个制剂单位中的均匀分布，原料药分散单元则必须足够小，即粒径必须足够小。但与之相对地，小粒径固体吸附性强，极易发生团聚，影响混合均匀，进而造成整个生产批次中可能出现含量超限，甚至含量极高的制剂样品。

在整个批次的样品中，高含量制剂占比往往非常小，因此取样检测过程中被取到的概率也极小。另一方面，这些极高含量的样品仅仅会造成其他样品含量轻微下降，基本上不存在与这些高含量样品对应的极低含量样品。因此，在制剂开发的实践中，除非大规模检测样品，否则用常规方法检测出高含量样品较为困难。并且即使在大规模成品检测中发现个别制剂单位含量限度极高的情况，也难以判定该情况是由于样品污染还是样品本身的问题所造成的，给确证生产工艺的可行性带来很大的难度。



溶出度问题

由于生产工艺需要微粉化或其他操作，极易引起固体制剂的晶型变化，而低剂量药物制剂中晶型的物理检测法不易进行，溶出度方法是合适的检测方法之一。同时由于辅料量大，较易包裹主药，也可能影响活性成分的溶出，进而影响药品的有效性。



有关杂质问题

活性维生素D由于具有多个手性中心，其杂质包括多种手性异构体。此外，活性维生素D结构中存在甾体母核结构，降解机率大。已知的降解杂质包括反式维生素D、速甾醇、光甾醇、异速甾醇等，主要为光、热降解产物，给质量控制过程中杂质的分离、归属和计算方面都带来极大的挑战。因此仍需在杂质谱分析的基础上，开发适宜的分析方法对杂质进行控制。此外，由于活性维生素D制剂中存在有效成分及其前体杂质间的动态平衡，如何预防活性维生素D在存储过程中转化或其前体杂质从而降低活性成分在制剂中的含量，成为了前期在制剂研发时作为质量控制环节需要考虑的一大问题。

资料来源：文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第五章

活性维生素D 公司介绍



活性维生素D研发生产企业介绍——海融医药

■ 公司简介

海融医药（NQ: 870070），是一家坚持创新驱动和研发产品差异化竞争的制药企业，最早于2013年成立。公司拥有全球领先的活性维生素D衍生物类药物研发技术，并基于该技术已开发多条活性维生素D制剂产品管线，覆盖艾地骨化醇、度骨化醇等新型及天然活性维生素D，是目前我国覆盖活性维生素D最广的生产厂商。截至最新，海融医药在活性维生素D领域已申请专利24项；授权14件，其中发明专利10件，实用新型专利2件，外观设计专利2件。海融医药在活性维生素D产业做到上、下游全链条覆盖，是目前国内唯一一家开展全系列活性维生素D衍生物类原料药及制剂的医药企业。



图52：海融医药发展历程



■ 海融医药的核心业务板块介绍——原料药

活性维生素D的化合物结构复杂，含有多个手性中心，对光、热、氧及酸碱均不稳定，产业化合成此类化合物具有极高的技术门槛。海融医药从解决共性技术入手，通过3条主合成路线，借助公司开发的绿色生产工艺技术平台以及纯化工艺技术平台，目前已成功完成全系12个（含维生素D2和D3）维生素D类药物原料药的产业化工艺研究。

图53：海融医药的原料药业务优势介绍

工艺优势



公司通过特殊光敏剂改良的光化学反应技术、手性催化还原技术、微生物酶催化及基因工程改造技术，创造性地开发出成本低、收率高、绿色环保的该系列原料药工艺路线，且合成路线质量可控，符合工业化要求

产业优势



目前公司共有7款原料药完成了国内的申报流程。阿法骨化醇等原料药在欧洲和日本注册中，帕立骨化醇及卡泊三醇已备案DMF。此外，公司生产的原料药均配有制剂业务，实现内部协同，有效抵抗活性维生素D制剂集采的风险

资料来源：公司官网，沙利文分析

活性维生素D研发生产企业介绍——海融医药

■ 海融医药的核心业务板块介绍——活性维生素D类制剂

自海融医药成立以来，公司便布局了活性维生素D药物全系列仿制药制剂的研发，在研项目涵盖已上市活性维生素D药物注射剂、外用制剂、片剂和软胶囊所有剂型。活性维生素D系列产品制剂API为微克级，开发门槛高。公司创造性地将双螺杆湿法制粒技术应用于活性维生素D系列药物的口服固体制剂工艺中，完美的解决了极低剂量口服制剂的均匀性问题，目前应用该技术的首个产品——阿法骨化醇片已于2023年5月上市。

图54：海融医药的活性维生素D制剂业务亮点介绍



海融医药目前已有2条在研管线以及1款新规格的骨化三醇软胶囊产品进入上市申请阶段、1条在研管线正在临床阶段，公司制剂产品也将瞄准国际市场，后续计划陆续启动国际注册，阿法骨化醇软胶囊、帕立骨化醇软胶囊/注射液正在进行国际注册。

表18：海融医药在研管线介绍

| 候选产品 | 剂型 | 临床前 | 临床申报/备案 | 验证性临床/BE | 上市申请 |
|-------|--------------|------------|------------|------------|------------|
| 阿法骨化醇 | 软胶囊 | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| 骨化三醇 | 注射剂 | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | 软胶囊 (新规格) | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| 度骨化醇 | 注射剂 | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

注：在研产品的临床阶段统计截至2023年12月31日

资料来源：NMPA, CDE, 沙利文分析

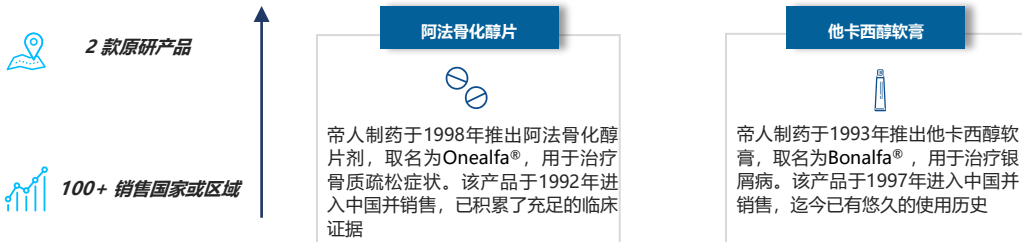
活性维生素D研发生产企业介绍——帝人制药、利奥制药

■ 公司简介

帝人制药株式会社（简称：帝人制药，英文名：Teijin Pharma）于1970年代由帝人集团（TSE: 3401）的高分子化学业务发展而来，是帝人集团的核心子公司之一。此后经过半个世纪持续培育研究开发能力，融合了集团的材料、IT业务不同的技术能力，不断深化预防/增进健康、治疗、康复/护理，为整个医疗服务周期做出贡献的综合性健康医疗解决方案，利用自身擅长的丰富的产品和服务为从个人健康到地域医疗的各种场景做出贡献。

TEIJIN

■ 公司活性维生素D相关业务介绍



■ 公司介绍

利奥制药（英文名：LEO Pharma）是一家成立于1908年，总部坐落于丹麦的全球首屈一指的制药公司，产品销售覆盖全球100多个国家。2009年，LEO Pharma于中国设立唯一独资机构——利奥中国，目前已成为LEO Pharma在全球的第四大分支机构。利奥中国在中国专攻皮肤领域疾病，目前已拥有银屑病、特异性皮炎和痤疮等治疗领域的共7个外用药物产品组。2017年，利奥制药在上海建立研发中心，致力于为中国患者提供专业研发药物和创新治疗方案。



■ 公司活性维生素D相关业务介绍



资料来源：公司官网，沙利文分析

活性维生素D研发生产企业介绍——罗氏制药、四川国为

■ 公司简介

罗氏集团（英文名：Roche）成立于1896年，总部位于瑞士巴塞尔，拥有125年的历史，是全球领先的生物技术、体外诊断公司和工业化生产原研药的企业之一。旗下罗氏制药致力于将科学成果转化为创新药品，凝聚了来自罗氏、基因泰克、中外制药和全球250多个合作伙伴的全产业链成果，覆盖临床开发、制造和商业运营等。目前，罗氏制药在华共计25款产品，覆盖抗感染、抗肿瘤、血友病、风湿免疫、移植、骨质疏松、神经科学和贫血8大治疗领域。



■ 公司活性维生素D相关业务介绍

时代的开拓者



罗氏集团及其联盟企业分别推出了骨化三醇软胶囊、艾地骨化醇软胶囊以及艾地骨化醇片剂。罗氏集团凭借其骨化三醇软胶囊成为了世界历史上活性维生素D行业的开拓者之一，产品于后世也被各大仿制药企业争相模仿

全球市场遍地开花



罗氏集团的活性维生素D产品已被积极销售至全球大多数国家和地区，其骨化三醇软胶囊以及艾地骨化醇软胶囊皆已进入中国市场，帮助中国的骨质疏松及继发性甲状旁腺功能亢进患者获得更高质量的生活

■ 公司介绍

成都国为生物医药有限公司（简称：国为医药）成立于2005年，总部位于成都高新区，是一家集研发、生产、销售于一体的综合性医药企业。公司产品主要集中在心脑血管、消化系统、抗感染、泌尿系统等领域，已获得28个药品生产批件，3个保健品生产批件，拥有授权专利41项，注册商标176项。国为医药旗下有两家国家高新技术企业，并获评四川省首批瞪羚企业、四川省行业小巨人企业等多项荣誉称号。



■ 公司活性维生素D相关业务介绍

产品管线



国为医药目前拥有包括艾地骨化醇软胶囊、骨化三醇软胶囊以及帕立骨化醇注射液这三款产品分别于2023年、2021年及2020年由NMPA获批上市，且公司的骨化三醇软胶囊已获得国家集采中标

公司另有一款骨化三醇注射液目前处于上市申请阶段，以及帕立骨化醇软胶囊处于临床获批阶段

原料药协同



目前公司的三款上市产品的原料药都是采用的自主生产的模式。根据公司官网信息，其原料药也能够对外进行销售。

资料来源：公司官网，公开资料整理，沙利文分析

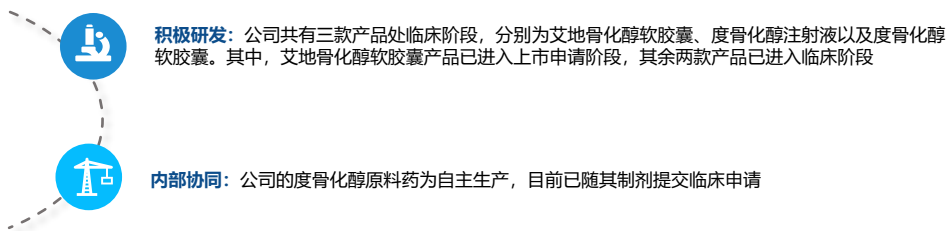
活性维生素D研发生产企业介绍——正大天晴、正大青岛

■ 公司简介

正大天晴药业集团股份有限公司（简称：正大天晴）是一家从事医药创新和高品质药品的研发、生产与销售创新型医药集团，为中国生物制药（01177.HK）的核心子公司之一，致力于为患者提供更佳的健康解决方案和优质可负担的医药资源，是国内知名的抗肿瘤、肝病药物研发和生产基地。目前，公司在研项目179项，其中创新药96项，累计申请发明专利2,500多项，拥有授权专利900多项。



■ 公司活性维生素D相关业务介绍

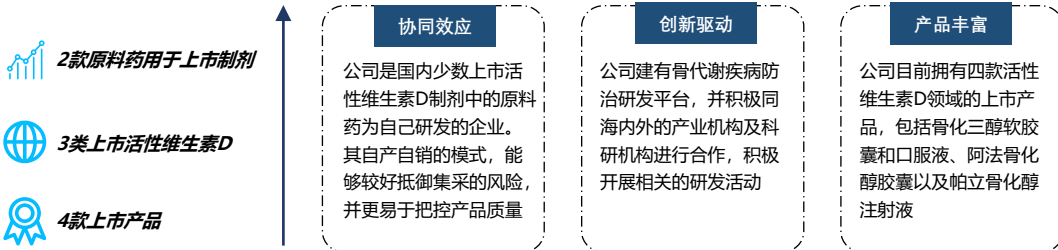


■ 公司介绍

正大制药（青岛）有限公司（简称：正大青岛）是由正大制药集团投资设立的外商独资新型高新技术制药企业。公司产品分为海洋药物、中药、化学药和保健食品四大门类，涉及心脑血管、消化系统、骨质疏松、糖尿病和营养保健多个领域。公司自主研发上市的国家级新药——盖三醇（骨化三醇软胶囊）填补了国内空白，获山东省轻工业科技进步一等奖。公司的骨代谢疾病防治药物研发平台拥有64项授权发明专利、3项国际领先技术成果、5项国际先进技术成果，同时2项成果已被列入国家科技重大专项。



■ 公司活性维生素D相关业务介绍



资料来源：公司官网，沙利文分析

法律声明

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

联系我们

毛化 Fred Mao

弗若斯特沙利文大中华区医疗业务合伙人兼董事总经理



联系邮箱:

fred.mao@frostchina.com

知识中心 Knowledge Center

弗若斯特沙利文大中华区生命科学事业部知识中心



联系邮箱:

hcknowledgecenter@frostchina.com

FROST & SULLIVAN

沙利文



<http://www.frostchina.com>



上海市静安区南京西路1717号会德丰国际广场2504



活性维生素D（骨化醇）产业现状与未来发展报告

Market Report on Current Perspective and Future Development of Active Vitamin D

FROST & SULLIVAN

沙利文



FROST & SULLIVAN

沙利文