

# 代谢疾病创新药物市场研究

2021 年 6 月

弗若斯特沙利文咨询公司

## 方法论

### 研究方法

沙利文于 1961 年在纽约成立，是一家独立的国际咨询公司，在全球设立 45 个办公室，拥有超过 2,000 名咨询顾问。通过丰富的行业经验和科学的研究方法，我们已经为全球 1,000 强公司、新兴崛起的公司和投资机构提供可靠的咨询服务。作为沙利文全球的重要一员，沙利文中国团队在战略管理咨询、融资行业顾问、市场行业研究等方面均奠定了良好的基础。

在市场行业研究方面，沙利文布局中国市场，深入研究 10 大行业，54 个垂直行业的市场变化，已经积累了近 50 万行业研究样本，完成近 10,000 多个独立的研究咨询项目。

- ✓ 沙利文依托中国活跃的经济环境，从大健康行业，信息科技行业，新能源行业等领域着手，研究内容覆盖整个行业的发展周期，伴随着行业中企业的创立，发展，扩张，到企业走向上市及上市后的成熟期，沙利文的各行业研究员探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业的视野解读行业的沿革。
- ✓ 沙利文融合传统与新型的研究方法，采用自主研发的算法，结合行业交叉的大数据，以多元化的调研方法，挖掘定量数据背后的逻辑，分析定性内容背后的观点，客观和真实地阐述行业的现状，前瞻性地预测行业未来的发展趋势，在沙利文的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ✓ 沙利文秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，从战略的角度分析行业，从执行的层面阅读行业，为每一个行业的报告阅读者提供值得品鉴的研究报告。
- ✓ 弗若斯特沙利文本次研究于 2021 年 6 月完成。

## 1. 代谢疾病医药市场分析

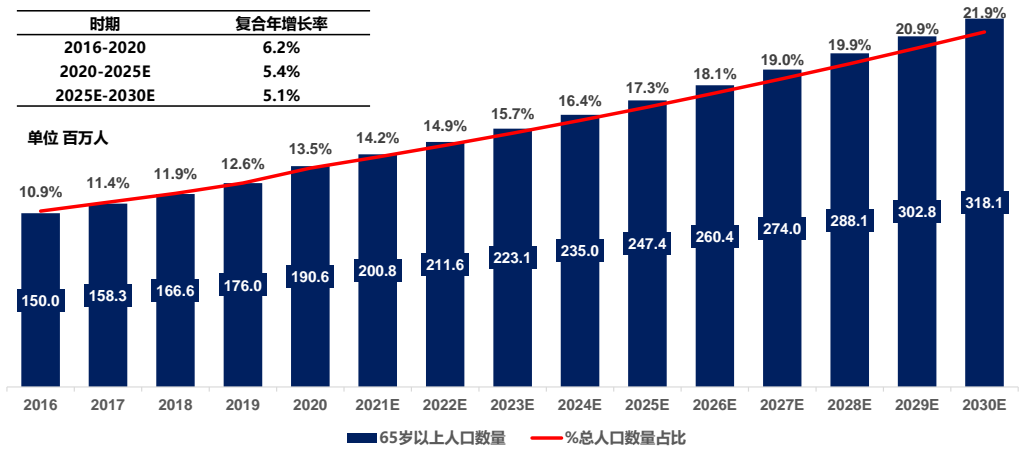
### 1.1 中国医药行业概况

#### 1.1.1 人口老龄化趋势

中国老龄化程度的加快、社会及个人医疗卫生支出的增长和医药行业技术发展的进步是驱动中国医药行业发展的关键性因素。其中人口老龄化是目前全球都面临的重要问题，老龄化人口的免疫及代谢系统减退，对药物的依赖和消费相应增高，导致社会医疗卫生支出持续增长。

在中国，“独生子女政策”的实施导致青年人口减少，与此同时随着预期人均寿命的提高，中国正加速步入老龄化社会。从 2016 年到 2020 年，中国人口老龄化逐步加剧，2020 年 65 岁以上的人口达到约 1.9 亿，年复合增长率为 6.2%。预计到 2025 年，这一数字将达到约 2.5 亿人，2020 年至 2025 年期间的年复合增长率为 5.4%。至 2030 年，中国老龄人口预计将超过 3.1 亿。

中国人口老龄化趋势，2016-2030E

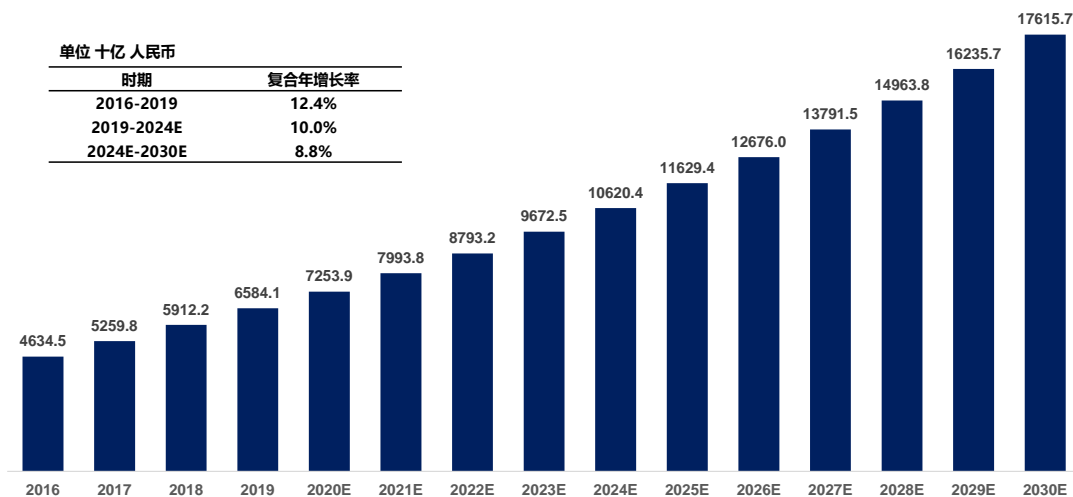


数据来源：国家统计局，弗若斯特沙利文分析

#### 1.1.2 医疗卫生总支出

医疗卫生支出是实现社会公平、保障居民健康的重要手段之一。总体而言，中国医疗卫生总支出正在稳步增长。从 2016 年到 2019 年，中国医疗卫生总支出从 46,345 亿人民币增加到 65,841 亿人民币，其复合年增长率为 12.4%。预计在未来，这种快速增长将会继续保持。预计到 2024 年中国医疗卫生总支出将达到 106,204 亿人民币，2019 年至 2024 年预期的复合年增长率为 10.0%，到 2030 年的医疗卫生支出总费用预计将达到 176,157 亿人民币，2024 年至 2030 年的年复合增长率预计为 8.8%。具体情况如下图：

### 中国医疗卫生支出总额，2016-2030E

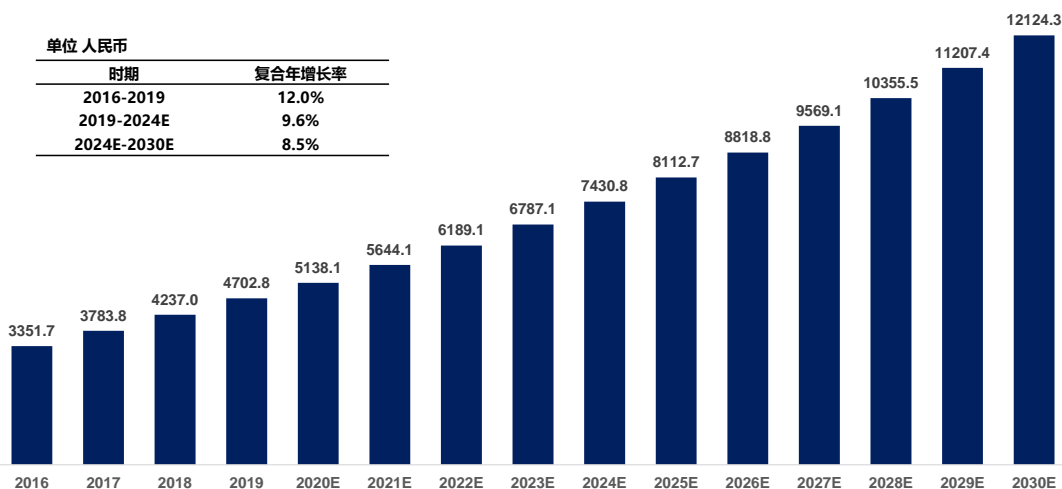


数据来源：国家统计局，弗若斯特沙利文分析

#### 1.1.3 医疗卫生人均支出

近年来，中国医疗卫生体制改革不断推进。医疗技术、医疗保障、人口结构等一系列社会、经济环境的变迁都会对国家医疗卫生保健支出产生影响。自 2009 年国家启动新一轮深化医疗卫生体制改革以来，中国医疗卫生保健支出开始呈现快速增长的态势。随着人口老龄化不断加深，社会对医疗卫生服务的需求不断增大，我国医疗保健总支出的规模将持续扩大。据国家统计局统计，从 2016 年至 2019 年，我国人均医疗卫生支出从 3,351.7 元增长到 4,702.8 元，年复合增长率为 12.0%。到 2024 年和 2030 年，人均医疗卫生支出预计分别达到 7,430.8 元和 12,124.3 元，2019 年至 2024 年的年均复合增长率为 9.6%，2024 年至 2030 年为 8.5%。具体情况如下图：

### 中国医疗卫生人均支出, 2016-2030E



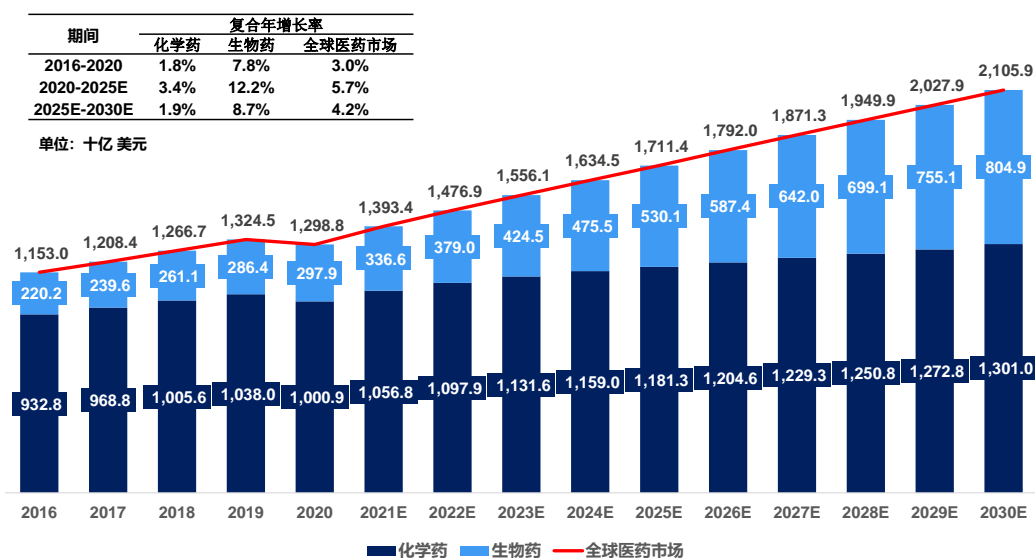
数据来源：国家统计局，弗若斯特沙利文分析

#### 1.1.4 全球医药整体市场概览

社会老龄化程度和大众健康意识的提高推动了整个生命健康行业的发展，随着一些主要药品的专利陆续到期，更多的仿制药得以进入全球医药市场，同时，发展中国家快速的经济增长带动了当地医疗保障制度的不断完善和地区医疗支出的稳步提升，上述因素使全球医药市场持续增长。从2016年到2020年，全球医药市场从11,530亿美元增加到12,988亿美元，其复合年增长率为3.0%。预计到2025年全球医药市场将达到17,114亿美元，2020年至2025年预期的复合年增长率为5.7%，到2030年的全球医药市场预计将达到21,059亿美元，2025年至2030年的年复合增长率预计为4.2%。

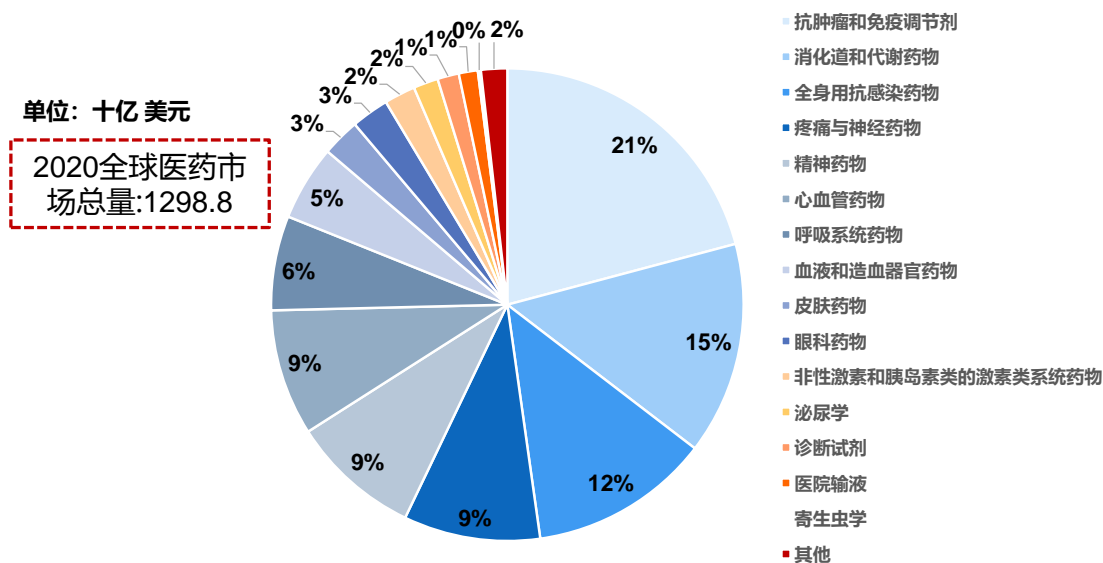
全球医药市场按治疗领域拆分主要包括抗肿瘤和免疫调节剂、消化道与代谢、全身用抗感染药、中枢神经系统、精神科、心血管系统、呼吸系统、血液和造血器官、护肤、眼科、非性激素和胰岛素类的激素类系统药物、泌尿科、诊断试剂、医院输液和寄生虫学等。2020年全球医药市场以抗肿瘤和免疫调节剂、消化道和代谢药物和全身用抗感染药物为前三大细分市场，占比分别为21%、15%、12%。具体情况如下图：

### 全球医药市场整体概览, 2016-2030E



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

### 2020 年全球医药市场细分



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

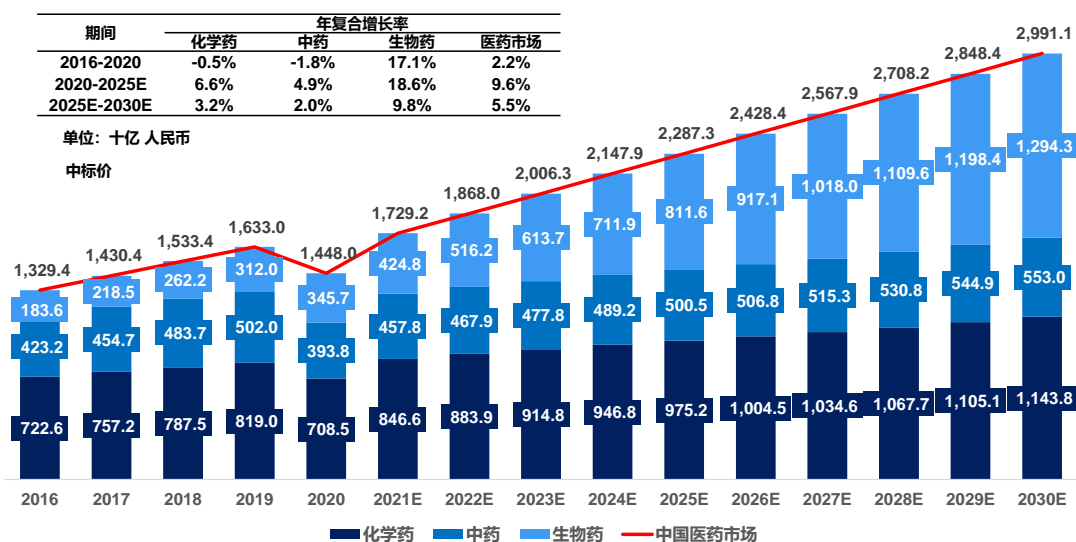
### 1.1.5 中国医药整体市场概览

不同于全球医药市场, 中国医药市场主要由化学药, 生物药以及中药三个板块构成。其中, 生物药在中国医药市场起步较晚, 但受益于产业政策支持、生物技术突破创新、居民保健意识增强及生物药疗效卓越等因素驱动, 中国生物药市场规模的增速远快于整体医药市场与其他细分市场。2016 年到 2020 年, 中国生物药市场规模从 1,836 亿元人民币增加到

3,457 亿元人民币。预计到 2025 年中国生物药市场规模将达到 8,116 亿元人民币，并于 2030 年达到 1.29 万亿元人民币。

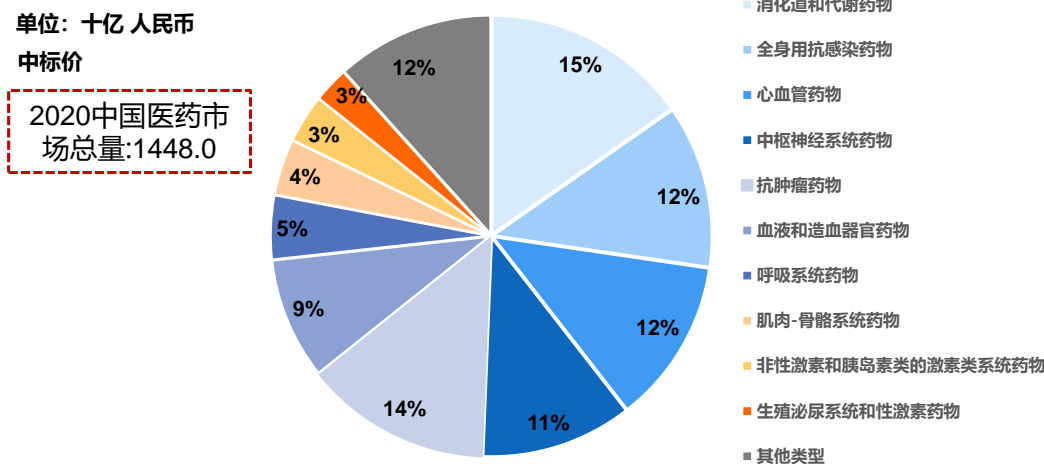
中国医药市场按治疗领域拆分主要包括生殖泌尿系统和性激素、激素类、肌肉骨骼系统、呼吸系统、血液和造血器官、肿瘤、中枢神经系统、心血管、全身抗感染药物、消化道和代谢等。2020 年中国医药市场以消化道和代谢药物、抗肿瘤药物、全身用抗感染药物及心血管药物为前四大细分市场，占比分别为 15%、14%、12%及 12%。具体情况如下图：

### 中国医药市场整体概览，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 2020 年中国医药市场细分



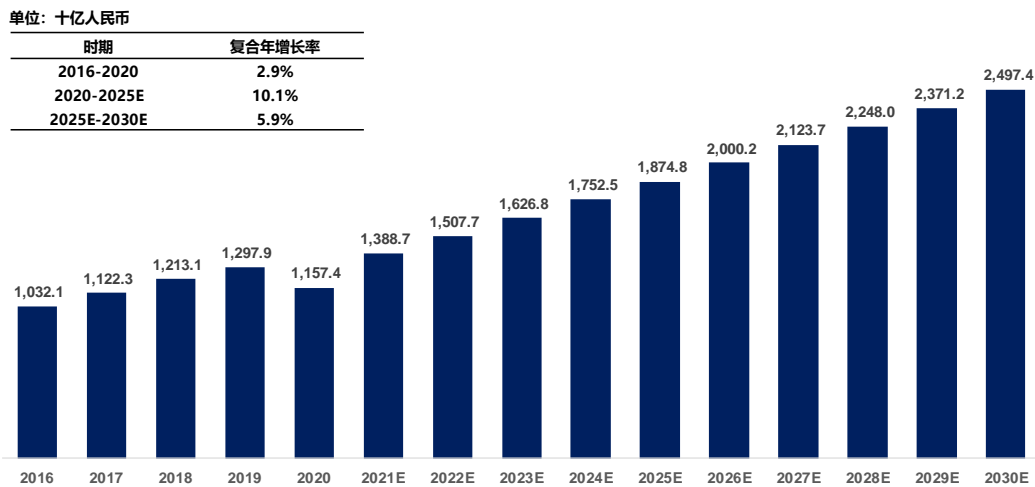
数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 1.1.6 慢性病市场分析

慢性病，广义上定义为持续一年或一年以上的疾病，需要持续的医疗护理或限制日常生活活动或两者兼而有之。慢性病的典型特征包括常见疾病、成因复杂、难以治愈以及“潜伏期”较长，在前期阶段难以发现，因此常常给患者造成沉重的经济负担。慢性病主要包括四大类：高血压、血脂异常、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病；肥胖、糖尿病等代谢性疾病；胃癌、肺癌、肝癌等恶性病质慢性病；慢阻肺、肺气肿等慢性呼吸系统疾病。全球每年都有大量的居民死于慢性病，给医疗行业带来了巨大的经济负担。慢性病是我国的主要死因，城乡前五位死因相同，占85%以上。近十年的数据表明，我国慢性病的患病率正在迅速上升，尤其是高血压和糖尿病的患病率是十年前的三倍多。

中国慢性病负担较重，慢性病药物市场在整体医药市场中的占比逐年提高。慢性病药物市场从2016年的10,321亿增长到2020年的11,574亿，复合年增长率为2.9%。由于人口老龄化以及慢性病患者的增加等因素，预计到2025年该市场规模将达到18,748亿，并且将持续增长至2030年24,974亿。

**中国慢性病药物整体概览，2016-2030E**



数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 1.1.7 代谢类疾病市场分析

代谢类疾病也称代谢病。代谢是指食物在人体消化系统中分解为更基本的成分蛋白质、碳水化合物（糖）和脂肪的过程。当这些生理机制出现问题的时候就会产生代谢疾病。代谢



病均可影响全身各组织、器官，甚至可影响智力、生长发育和精神状态。代谢病现在仍缺乏根治方法。

代谢疾病既可以是遗传的（遗传性代谢缺陷）也可以后天获得（获得性代谢疾病）。其中获得性代谢病是由于环境因素引起的，或者遗传因素和环境因素相互作用所引起的。不适当的饮食，药物，创伤，感染，器官疾病，精神疾病等是造成获得性代谢障碍的常见原因。

临床上代谢病可分为蛋白质代谢障碍、糖代谢障碍、脂类代谢的障碍、水电解质代谢紊乱、无机元素代谢障碍及其他代谢障碍六类。其中最常见包括糖尿病、高脂血症等。

代谢病的发病机制甚为复杂，其危险因素大多包括不良生活习惯、年龄、血糖、血压、肥胖、血脂、尿酸、环境污染物等方面的影响，因此患者可能伴有多种并发症或合并症，以 2 型糖尿（T2DM）患者为代表，常合并代谢综合征的一个或多个组分，如高血压、血脂异常、肥胖等，多种心血管代谢危险因素并存，使 T2DM 并发症的发生风险、进展速度及危害显著增加。因此，并发症和合并症是代谢病患者选择诊疗路径的重要依据，同时也是药物治疗和诊疗策略制定的难点所在。科学、合理的诊疗策略应该是综合性的。

## 1.2 糖尿病治疗药物市场分析

### 1.2.1 糖尿病基本情况

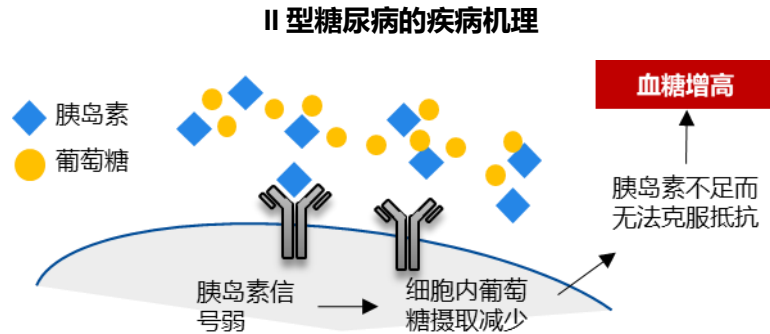
糖尿病是一种临床上以高血糖为主要特征的代谢性疾病，目前病因和发病机理尚未得到完全认识。从目前已知的发病机制上看，糖尿病主要由胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损，或两者兼有引起。糖尿病患者长期存在的高血糖会导致人体各种组织，尤其是眼、肾、神经、心脏、血管的慢性损害、功能障碍和器官衰竭。

目前，国际通用的糖尿病诊断标准和分类为世界卫生组织（1999）标准，根据该标准，糖尿病可分为 I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠期糖尿病及其他特殊类型糖尿病四类。

各类糖尿病的致病机理、占比及发病群体情况具体如下：

序号	类型	患病总人数占比	致病机理
1	II 型糖尿病	96%	胰岛β细胞功能缺陷导致胰岛素分泌相对减少，或胰岛素抵抗导致胰岛素对体内葡萄糖代谢能力下降，多发于肥胖，中老年群体。
2	I 型糖尿病	4%	胰岛β细胞数量减少和消失导致胰岛素分泌缺乏，受遗传因素影响，多发于儿童及青少年。
3	妊娠糖尿病		妊娠期间激素分泌过多或营养不良，引起胰岛素抵抗，一般妊娠结束后治愈。
4	其他糖尿病		胰岛β细胞遗传缺陷、胰腺疾病、内分泌疾病或其他疾病引起糖尿病。

II 型糖尿病是最主要的一种类型，它涉及多种因素造成的胰岛素抵抗和β细胞异常（胰岛素生成和分泌缺陷），从而导致糖代谢异常及相关代谢紊乱。其疾病机理如下图描绘：



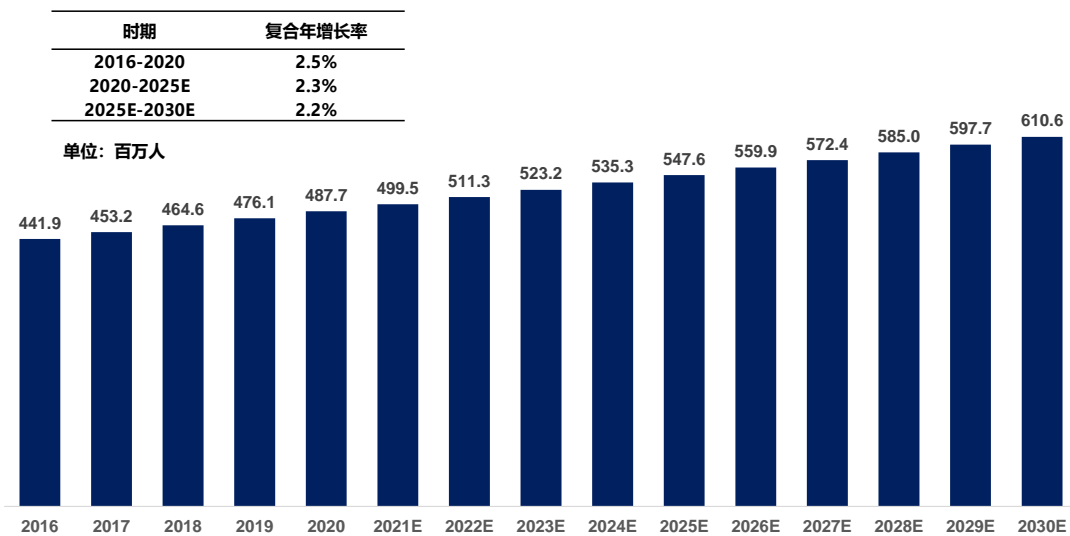
数据来源：弗若斯特沙利文分析

糖尿病是全世界最主要的代谢类疾病和慢性非传染性疾病之一，疾病及并发症消耗了大量的医疗资源，严重影响了人们的生活质量。2020 年，中国成年人糖尿病患病率已高达 11.9%，2016 年为 10.8%，近些年糖尿病患病率总体呈现不断上升的趋势。

### 1.2.2 糖尿病市场规模

全球糖尿病患者人数多年持续增长,全球糖尿病患者数量从 2016 年的 4.4 亿增长至 2020 年的约 4.9 亿，复合年增长率为 2.5%。受社会经济、人口、环境和遗传因素共同作用的结果，预计全球糖尿病患者人数将在 2025 年达到约 5.5 亿，并于 2030 年超过 6.1 亿。

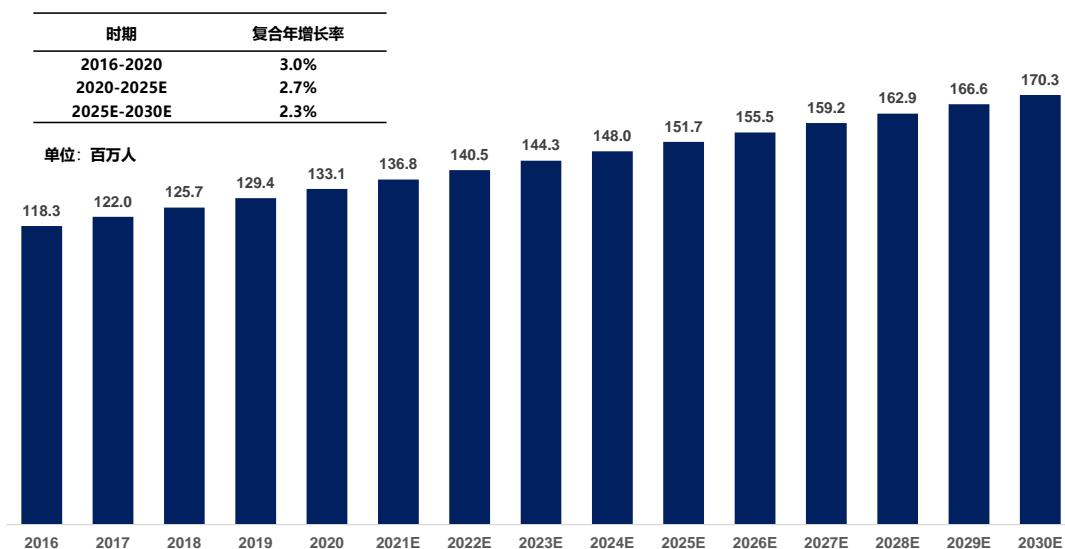
全球糖尿病患者人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国是糖尿病患者大国，中国糖尿病患者数量从 2016 年的 1.1 亿增长至 2020 年的 1.3 亿，复合年增长率为 3.0%。由于人口老龄化和不健康的生活方式的负面影响，预计我国糖尿病患者人数将在 2025 年达到 1.5 亿，并于 2030 年达到 1.7 亿。具体情况见下图：

**中国糖尿病患者人数，2016-2030E**



数据来源：弗若斯特沙利文分析

流行病学调查结果显示 1980-2013 年间，我国糖尿病患病率从 0.67% 增至 10.40%；处于糖尿病前期人群比例约为 35.7%，糖尿病前期的比率在年龄更大的人群、农村居民、超重和肥胖人群中更高。根据 IDF 研究，2019 年我国未诊断糖尿病比例达 56.0%，糖耐量受损人群约为 5,450 万人，均居世界第一位。糖耐量受损患者如不能及时治疗，转化成为 II 型糖尿病的风险较高，且医疗支出需求更高。

根据中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版），近年来，我国肥胖和超重人群中糖尿病患病率显著增加，成为糖尿病患病的重要成因。肥胖和超重人群糖尿病患病率显著增加。2010、2013、2015 至 2017 年的调查结果显示，体重指数 (BMI) <25 kg/m<sup>2</sup> 者糖尿病患病率分别为 6.9%、7.4% 和 8.8%，25 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI <30 kg/m<sup>2</sup> 者糖尿病患病率分别为 14.3%、14.7% 和 13.8%，BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 者糖尿病患病率分别为 19.6%、19.6% 和 20.1%。糖尿病是心血管疾病的独立危险因素，糖尿病患者常常合并高血压、血脂紊乱等心血管疾病的重要危险因素，糖尿病患者发生心血管疾病的风险增加 2~4 倍。心血管和脑血管疾病是 2 型糖尿病最常见的大血管并发症，也是 2 型糖尿病患者致死致残的主要原因。由糖尿病所致的慢性肾脏病被称为糖尿病肾病，是糖尿病病人最重要的合并症之一，我国约 20%~40% 的糖尿病患者合并糖尿病肾病，现已成为慢性肾脏病和终末期肾病的主要原因。

综上所述，我国糖尿病市场具有巨大的治疗需求潜力。

### 1.2.3 糖尿病治疗路径及治疗药物

根据中国 II 型糖尿病防治指南，生活方式干预是 II 型糖尿病的基础治疗措施，应贯穿于糖尿病治疗的始终。当糖尿病患者经过饮食和运动治疗后，血糖控制仍不能达标时，需使用药物进行控制。自 1920 年人类使用动物胰岛素治疗糖尿病以来，在 100 年的时间里，全球共发现、发明了约九大类主要的糖尿病治疗药物：磺脲类、双胍类、糖苷酶抑制剂类、胰岛素类、噻唑烷二酮类 (TZDs)、格列奈类、GLP-1 类、DPP-IV 抑制剂类、SGLT-2 抑制剂类。随着病程的进展，患者对外源性血糖控制手段的依赖会逐渐增大。根据患者的不同发病阶段（胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素的能力逐渐下降）、血糖控制情况、并发症风险状况等因素，临床上常需要口服药物间及口服药与注射降糖药物间（胰岛素、GLP-1 受体激动剂）的联合治疗。各类降糖药物的作用机制和典型药物如下：

**胰岛素类：**胰岛素及其类似物的分类主要由在人体中的作用时间决定。相比于人胰岛素，胰岛素类似物在皮下注射后的起效时间、作用峰值、作用持续时间更接近自身分泌的胰岛素，低血糖风险更低且用药依从性更好。

**GLP-1 受体激动剂：**表现出葡萄糖依赖性的 K-ATP 通道释放胰岛素，并通过激活 CAMP 依赖的 PKA 信号通路刺激胰岛素前体基因表达而合成胰岛素，另一方面抑制胰岛 $\alpha$ 细胞释放胰高糖素而降低血糖。代表药物为艾塞那肽、利拉鲁肽。

**双胍类药物：**抑制肝脏葡萄糖的产生，促进肌肉中葡萄糖的吸收，延缓葡萄糖经由胃肠道的吸收，增加胰岛素敏感性，增加周围组织葡萄糖的无氧酵解，以及抑制肝、肾过度的糖原异生。其中二甲双胍为双胍类典型药物。

**磺脲类药物：**属于胰岛素分泌剂，主要药理作用是通过与 $\beta$ 细胞表面受体相结合，刺激 $\beta$ 细胞释放胰岛素从而降低血糖。同时促进肝糖原合成，并减缓肝脏葡萄糖向血液中的释放速率。代表药物为格列齐特。

**TZDs：**通过激动过氧化物酶体 $\gamma$ -增殖体活化受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )，增加脂肪细胞、肝细胞及骨骼肌细胞对胰岛素的敏感性，促进胰岛素靶细胞对血糖的摄取、转运和氧化利用，同时降低血糖。代表药物为盐酸吡格列酮。

**格列奈类：**为非磺脲类胰岛素分泌剂，作用于胰岛 $\beta$ 细胞以促进胰岛素分泌。相比磺脲类药物吸收更迅速，服药后 1 小时左右即可达到峰值。其半衰期较短，能够模仿生理性胰岛素分泌。代表药物为瑞格列奈。

**$\alpha$ -糖苷酶抑制剂：**通过抑制肠黏膜上的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶，使淀粉分解为葡萄糖的速度减缓，减少和延缓小肠对葡萄糖的吸收以降低血糖，对餐后高血糖的作用比较明显。代表药物为阿卡波糖。

**DPP-4 抑制剂：**可抑制胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP)的灭活，提高内源性 GLP-1 和 GIP 的水平，促进胰岛 $\beta$ 细胞释放胰岛素，同时抑制胰岛 $\alpha$ 细胞分泌胰高血糖素，从而提高胰岛素水平，降低血糖。代表药物为沙格列汀。

**SGLT-2 抑制剂：**通过抑制肾脏肾小管中负责从尿液中重吸收葡萄糖的 SGLT-2 降低肾糖阈，促进尿葡萄糖排泄，从而达到降低血液循环中葡萄糖水平的作用。代表药物为卡格列净。

纵观目前多样化的糖尿病药物选择，GLP-1 受体激动剂代表了一种相对新颖的治疗手段，不仅能够有效降低糖化血红蛋白水平、降低体重，并且已被证明拥有良好的心血管结局和安全性，克服了传统治疗药物中的一些缺陷。各类可用于高血糖治疗药物的疗效作用总结如下表所示：

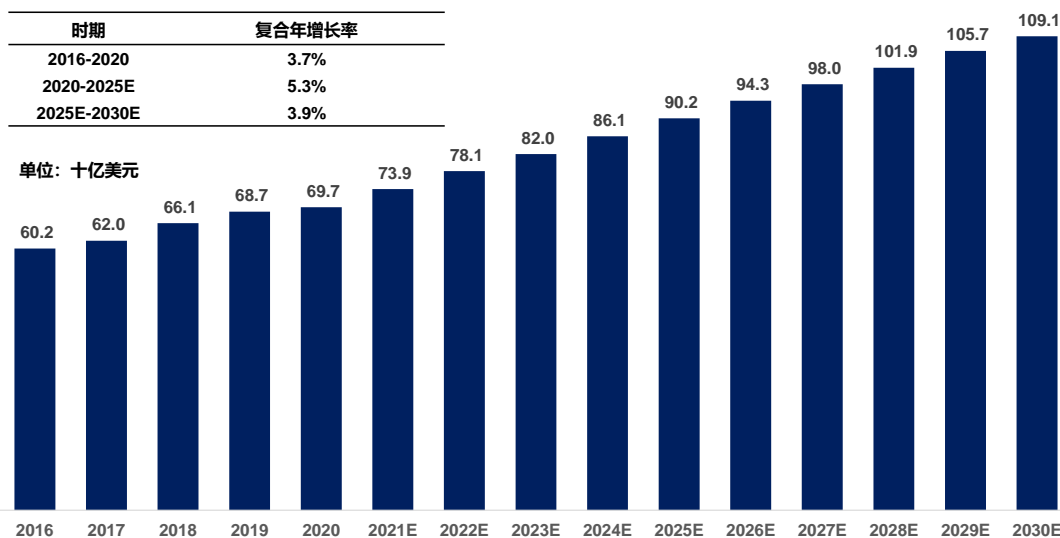
给药方式	种类	HbA <sub>1c</sub> 降低幅度	低血糖症状	体重变化	综合获益结局	不良反应
注射类药物	胰岛素	不详	√	增重		低血糖
	GLP-1 受体激动剂	不详	x	减重	具有心血管获益作用及安全性	胃肠道反应
口服类药物	二甲双胍	0.7%~1.0%	x	中性	与主要心血管事件的显著下降相关	胃肠道反应
	α-糖苷酶抑制剂	0.50%	x	减重	阿卡波糖可减少 IGT 向糖尿病转变的风险	胃肠道反应
	磺酰脲类药物	1.0%~1.5%	√	增重	与糖尿病微血管病变和大血管病变发生的风险下降相关	低血糖
	格列奈类	0.5%~1.5%	√	增重		低血糖
	TZDs	0.7%~1.0%	x	增重	与骨折和心力衰竭风险增加相关	水肿
	DPP-4 抑制剂	0.4%~0.9%	x	中性	不增加心血管病变发生风险	无
	SGLT2 抑制剂	0.5%~1.0%	x	减重	使主要心血管不良事件、心衰住院率和肾脏事件复合终点发生发展的风险显著下降	泌尿系统和生殖系统感染及与血容量不足相关的不良反应

数据来源：《中国 2 型糖尿病防治指南》，弗若斯特沙利文分析

### 1.2.4 糖尿病药物市场规模情况

在全球范围内，仅在糖尿病药物方面，患者每年便会花费超过 600 亿美元，2020 年，全球糖尿病药物市场达到 697 亿美元。预计全球的糖尿病药物市场将会在 2025 年增长到 902 亿美元，在 2030 年增长到 1,091 亿美元。全球糖尿病市场药物规模的预测情况如下图：

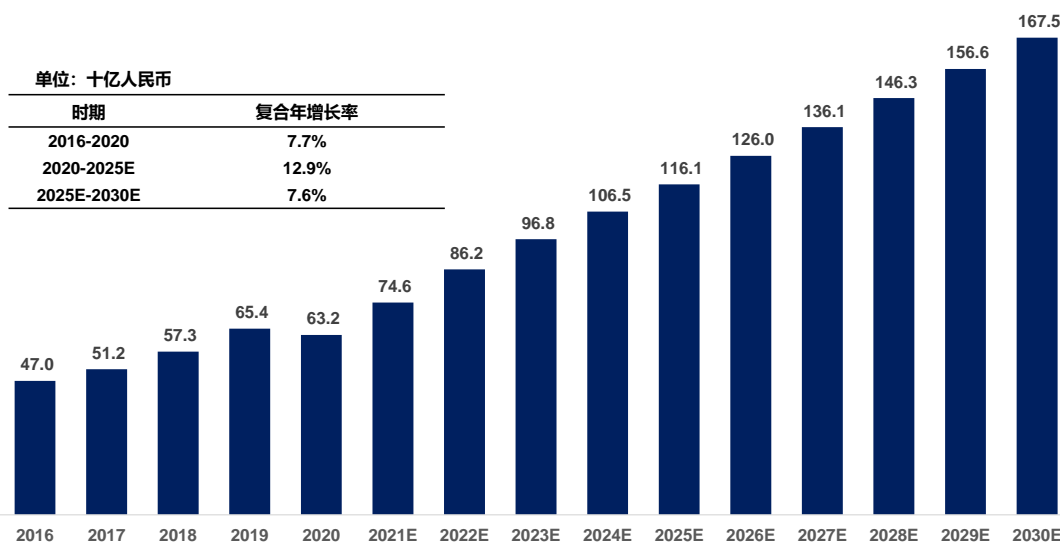
**全球糖尿病药物市场规模及预测，2016-2030E**



数据来源：弗若斯特沙利文分析

目前，中国糖尿病患病人数已位居世界第一，是名副其实的糖尿病第一大国。在中国市场中，抗糖尿病的药物主要为传统药，且例如 DPP-4，GLP-1，和 SGLT-2 类的新型药物销售额和全球相比仍然很低。目前，抗糖尿病市场在 2020 年到达了人民币 632 亿元。随着中国糖尿病患者的支付能力的增加、中国医保制度的完善和糖尿病创新药物的不断发展，预计中国的抗糖尿病市场将会在 2025 年增长到人民币 1,161 亿元，在 2030 年增长到 1,675 亿元。中国糖尿病市场药物规模的预测情况如下图：

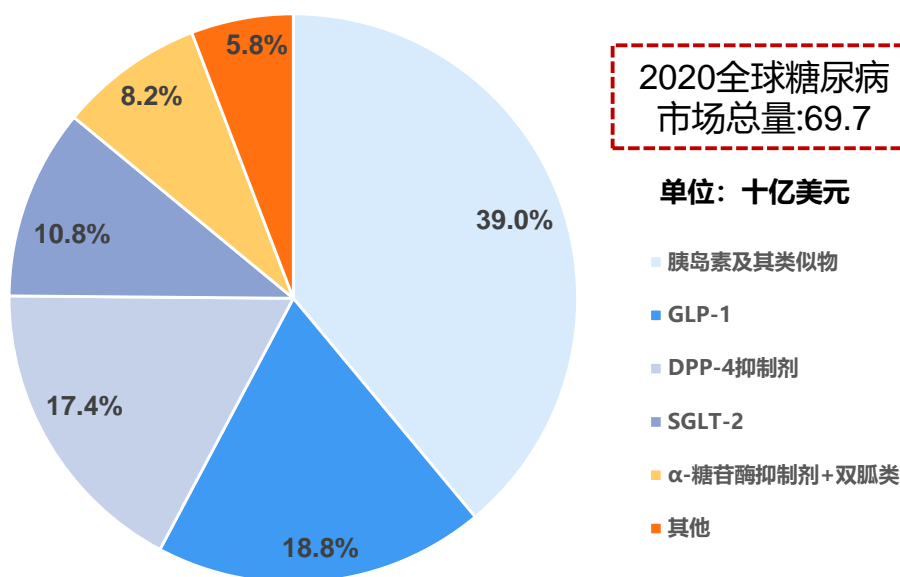
### 中国糖尿病药物市场规模及预测, 2016-2030E



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

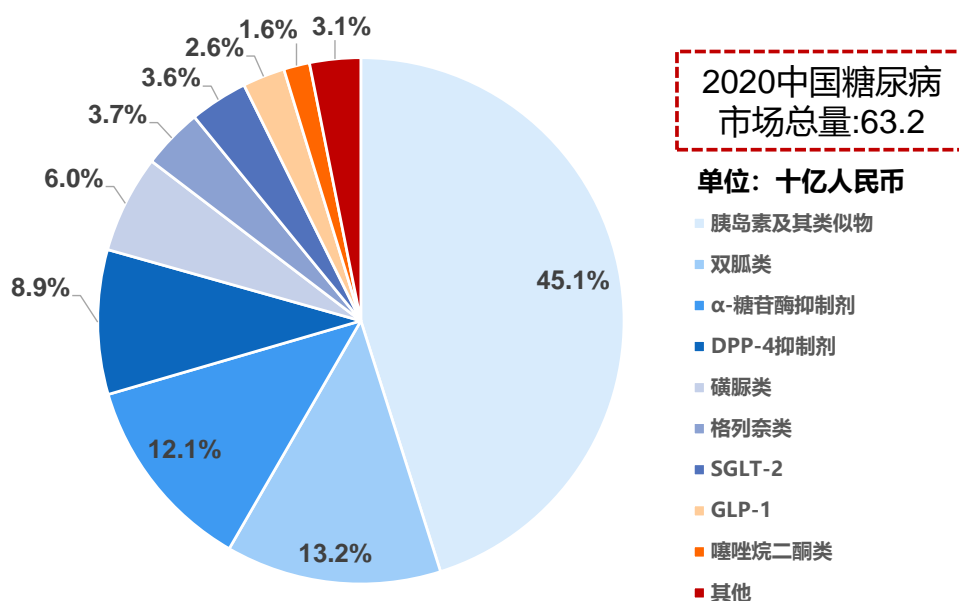
从糖尿病药物销售情况来看, 中国糖尿病药物市场和全球市场的销售结构存在明显差异。目前双胍类、磺脲类和 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂类等已上市几十年的传统口服药物在中国仍为主流, 而在全球范围内其市场占比已少于以 DPP-4、GLP-1 和 SGLT-2 为代表的新型药物, 这些新型药物由于进入中国市场的时间较晚, 带来的销售收入比例远不及全球其他发达国家, 尚处于萌芽阶段, 有较大的提升空间。2020 年, 全球及中国糖尿病药物市场按药物类型拆分的占比情况如下图:

### 全球糖尿病药物市场细分, 2020



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国糖尿病药物市场细分，2020



数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 1.2.5 GLP-1 市场规模情况

GLP-1 受体 (GLP-1R) 是近年来 II 型糖尿病治疗领域中的一个重要靶点，GLP-1 可作用于胰岛β细胞,促进胰岛素的合成和分泌，同时 GLP-1 还可作用于胰岛α细胞,抑制胰高血糖素的释放。除此之外，GLP-1 还具有延迟胃排空，抑制食欲，保护胰岛β细胞的功能来阻止糖尿病进一步发展的其他作用。

GLP-1 类药物主要通过与其 GLP-1 受体结合，模拟生理 GLP-1 而发挥作用。相比 2-3 分钟被降解的天然人 GLP-1，许多合成的 GLP-1 受体激动剂，有更长的半衰期。同时由于 GLP-1 类药物能够有效降低血糖且无低血糖风险、有显著降低体重的效果及更广的作用范围，其临床治疗地位日益提升。

根据药代动力学特性，GLP-1 受体激动剂可分为短效和长效制剂两大类，其中短效 GLP-1 的半衰期较短，长效 GLP-1 的半衰期较长。目前全球已上市的长效 GLP-1 类药物分类情况如下图所示：

全球已上市长效 GLP-1 药物比较

产品	通用名	公司	FDA 批准日期	NMPA 批准日期
百达扬®	艾塞那肽微球	阿斯利康	2012/01/27	2017/12/28
Tanzeum®	阿必鲁肽	葛兰素史克	2014/04/15	-
度易达®	度拉糖肽	礼来	2014/09/18	2019/02/22



Ozempic®/诺和泰	司美格鲁肽	诺和诺德	2017/12/05	2021/04/27
孚来美®	聚乙二醇洛塞那肽	豪森药业	-	2019/05/05

数据来源: NMPA, FDA, 弗若斯特沙利文分析

受到 GLP-1 药物在中国市场较晚的上市时间(2009)和相对高昂的年均治疗费用影响, 目前中国 GLP-1 药物的市场表现仍比全球其他地区滞后许多。目前中国已上市长效 GLP-1 药物情况如下图所示:

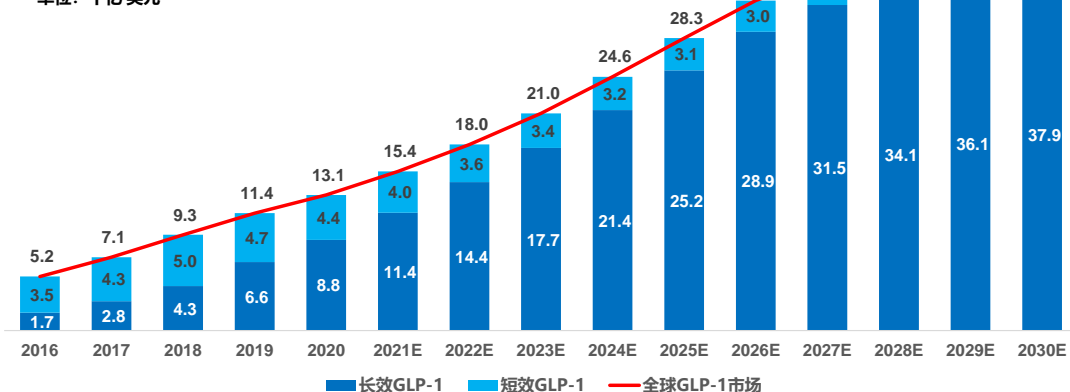
商品名称	度易达	百达扬	孚来美	诺和泰
注射笔使用	是	否	是	是
生产厂家	礼来	阿斯利康	豪森	诺和诺德
NMPA 批准时间	2019 年	2017 年	2019 年	2021 年
作用时间	长效	长效	长效	长效
用量和用药频率	推荐起始剂量为 0.75mg 每周一次。为进一步改善血糖控制, 剂量可增加至 1.5mg 每周一次。最大推荐剂量为 1.5mg 每周一次。	注射用艾塞那肽微球 (2mg) 应每 7 天 (每周) 皮下注射一次。可在一天中的任意时间注射, 空腹或进食后均可。	单药治疗: 对于饮食控制和运动基础上血糖控制不佳的患者, 本品推荐起始剂量为 0.1mg, 每周 (7 天) 一次腹部皮下注射, 如血糖控制效果不满意, 可增加到 0.2mg, 每周一次。联合治疗: 对于二甲双胍基础用药血糖控制不佳的患者, 本品推荐剂量为 0.1mg, 每周一次。	每周服用一次, 每次 0.25 毫克。4 周后, 每周一次增加剂量至 0.5mg。如果在至少 4 周后需要额外的血糖控制, 每周增加 1 毫克。在一天中的任何时间服用一次, 无论是否进食。如果错过剂量, 在错过剂量的 5 天内服用。在腹部、大腿或上臂皮下注射。

全球共有十款 GLP-1 药物上市, 2020 年全球 GLP-1 药物市场达到 131 亿美元。在细分领域, 未来长效 GLP-1 药物市场规模将快速扩增, 预计全球的 GLP-1 药物市场将会在 2025 年增长到 283 亿美元, 在 2030 年增长到 407 亿美元。

全球 GLP-1 药物市场规模及预测, 2016-2030E

时期	复合年增长率		
	长效GLP-1	短效GLP-1	合计
2016-2020	50.1%	5.6%	25.9%
2020-2025E	23.5%	-6.4%	16.6%
2025E-2030E	8.5%	-2.4%	7.5%

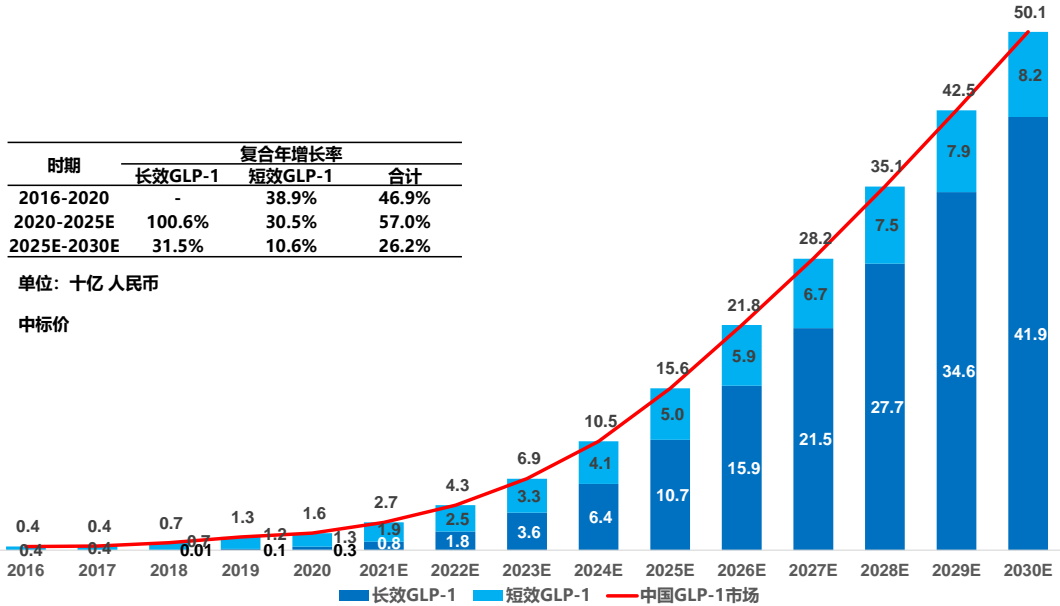
单位: 十亿美元



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

2017年, GLP-1 药物首次进入国家医保目录, 导致 GLP-1 药物的年均治疗费用大幅度下降, 同时渗透率显著提升。因此, 在 2016-2020 年间, 中国 GLP-1 药物的销售收入从 4 亿人民币快速增长至 16 亿人民币, 复合年增长率达到 46.9%。首个长效 GLP-1 药物于 2018 年在中国上市, 另三种长效 GLP-1 药物紧随其后上市。由于随之大幅改善的患者治疗依从性, 中国长效 GLP-1 药物市场规模将快速扩增, 同时推动整体 GLP-1 药物市场的发展。预计整体 GLP-1 药物市场将以 57.0% 的复合年增长率增长, 于 2025 年达到 156 亿人民币。其中长效 GLP-1 药物细分市场在 2020-2025 年间将以 100.6% 的速度激增, 于 2025 年达到 107 亿元。在此之后, 整体 GLP-1 药物市场将保持 26.2% 的复合年增长率, 并在 2030 年达到 501 亿元。

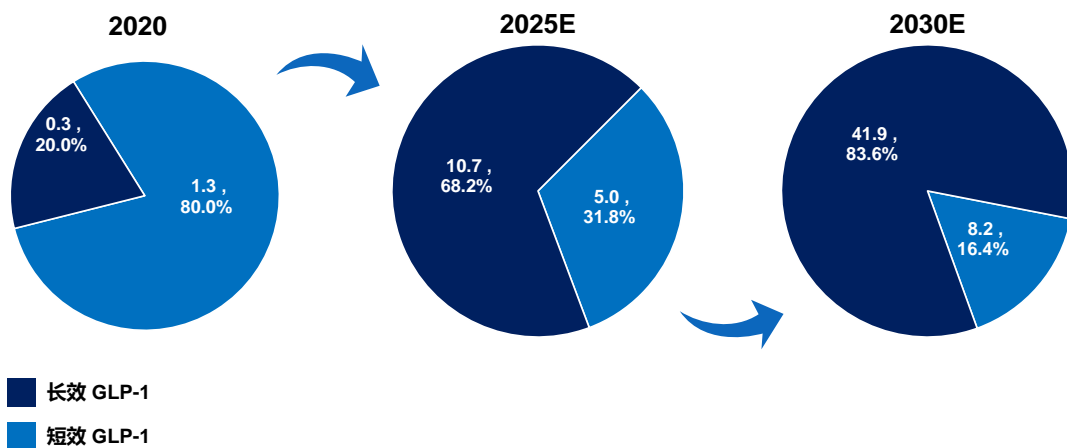
中国 GLP-1 药物市场规模及预测, 2016-2030E



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

随着 2018 年长效 GLP-1 药物的上市, 更好的药效和患者依从性势必将在未来几年助力长效 GLP-1 药物市场的迅猛发展。与此同时, 该类药物进入国家医保目录的可能性可以将市场份额从 2020 年的 20.0% 拉升至 2025 年的 68.2%, 并于 2030 年达到 83.6%。

中国 GLP-1 发展展望



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

全球 GLP-1 药物目前有多款在研管线, 以长效型为主。中国 GLP-1 药物的在研情况方面, 中国目前有 11 款在研长效 GLP-1 药物, 具体情况如下图所示:

全球创新 GLP-1 药物糖尿病适应症临床管线

药物名称	靶点信息	药物类型	申请人名称	试验分期	首次公示信息日期
Efpeglenatide	GLP1R	长效	韩美	III 期	2017/11/27
Tirzepatide	GLP1R/GIPR	长效	礼来药业	III 期	2018/11/5
PB-119	GLP1R	长效	派格生物	III 期	2020/8/7
BI 456906	GLP1R/GCGR	长效	勃林格殷格翰	II 期	2019/11/6
IBI362	GLP1R/GCGR	长效	信达生物	I/II 期	2020/7/10
HS-20004	GLP1R	长效	豪森药业	II 期	2019/2/21
LY3437943	GLP1R/GIPR/GCGR	长效	礼来药业	II 期	2021/4/30
XW003	GLP1R	长效	先为达生物	I 期	2020/3/15

数据来源: Clinicaltrials.gov 弗若斯特沙利文分析

中国创新 GLP-1 药物糖尿病适应症临床管线

药物类型	药物名称	靶点信息	申请人名称	试验分期	首次公示信息日期
长效 GLP-1	PB-119	GLP1R	派格生物	III 期	2020/7/15
	CJC-1134-PC	GLP1R	常山生化	III 期	2021/1/11
	苏帕鲁肽	GLP1R	银诺医药	III 期	2021/6/25
	JY09	GLP1R	东方百泰	II 期	2019/10/31
	E2HSA	GLP1R	华阳药业	II 期	2020/4/30
	艾塞那肽缓释微球	GLP1R	绿叶制药	I 期	2018/3/28
	艾塞那肽微球	GLP1R	齐鲁制药	I 期	2018/12/14
	格鲁塔珠单抗	GLP1R	鸿运华宁	I 期	2018/12/17
	TG103	GLP1R	天视珍生物	I 期	2019/6/18
	MW04	GLP1R	泰康生物	I 期	2019/10/14

数据来源: CDE, 弗若斯特沙利文分析

1.2.6 糖尿病创新靶点药物市场概况

目前的糖尿病治疗方法经常会出现低血糖的副作用。具有新的作用机制的抗糖尿病药物会开创一个提高生活质量的新时代, 并可能使未来的个性化治疗计划成为可能。

葡萄糖激酶 (GK) 参与了肝脏和胰腺中葡萄糖依赖的血糖调节, 而葡萄糖激酶激动剂 (GKA) 可放大这一过程。糖激酶在血糖水平很高时触发胰岛β细胞分泌, 而胰岛β细胞中的活性 GK 可以产生 6-磷酸葡萄糖, 从而打开 ATP 敏感的钾通道, 并使细胞膜去极化, 从而引发葡萄糖刺激的胰岛素释放。同时肝脏中的活性 GK 也参与了葡萄糖转移至肝糖原并从而降低血糖水平的过程。因此, 当血糖过高时, GKA 可以控制血糖。由于 GKA 激活 GK 的过程受血糖水平的调节, 血糖降低时该过程不会继续将葡萄糖转化为肝糖原, 因此 GKA 几乎不会引发低血糖症。目前全球及中国针对 GKA 靶点的研究药物如下图所示:

## 全球 GKA 靶点糖尿病适应症临床管线

药物名称	申请人名称	适应症	试验分期	首次公示信息日期
多扎格列艾汀片	华领医药	II 型糖尿病	III 期	2017/5/17
PB-201	Pegbio	II 型糖尿病	I 期	2019/06/04

数据来源：Clinicaltrials.gov，弗若斯特沙利文分析

## 中国 GKA 靶点糖尿病适应症临床管线

药物名称	申请人名称	适应症	试验分期	首次公示信息日期
多扎格列艾汀片	华领医药	II 型糖尿病	III 期	2017/5/17
盐酸亚格拉汀胶囊	亚宝药业	II 型糖尿病	II 期	2019/11/21

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

## 1.2.7 糖尿病药物发展趋势

早期降糖药物开发以达到更高的降糖水平为主要目的,力求通过用药把糖尿病患者的血糖控制在合理范围内;随着新型降糖药比如 GLP-1 受体激动剂, DPP-4 抑制剂和 SGLT-2 抑制剂的开发和商业化,这些药物与传统药物的联合治疗成为可能。联合用药可提升降糖幅度,使糖尿病人血糖得到更有效的控制,但早期开发的注射制剂如利那鲁肽(短效 GLP-1 受体激动剂)药效时间有限,且并发症难以控制,患者依从性有待提高。抗糖病药物时效上的局限随着长效注射制剂的开发逐渐被改善,在未来,抗糖药将持续现在的发展趋势,持续向长效制剂发展。

加强对临床多重获益的关注,由于糖尿病患者群体常合并高血压、血脂异常、肥胖等疾病,科学合理的治疗策略应不仅仅局限于单纯降低血糖,而是在降糖的基础上进行综合管理,为病人创造多重临床获益。包括 GLP-1 激动剂和 SGLT-2 抑制剂在内的新型降糖药具有胰腺和胰腺外的多重药理作用,不仅在降糖效果上具有优势,不导致低血糖,还有额外的减重效果和心血管获益结局。具有综合管理作用的药物极大地拓宽了目前降糖治疗的思路,也将成为未来糖尿病治疗的优先选择。

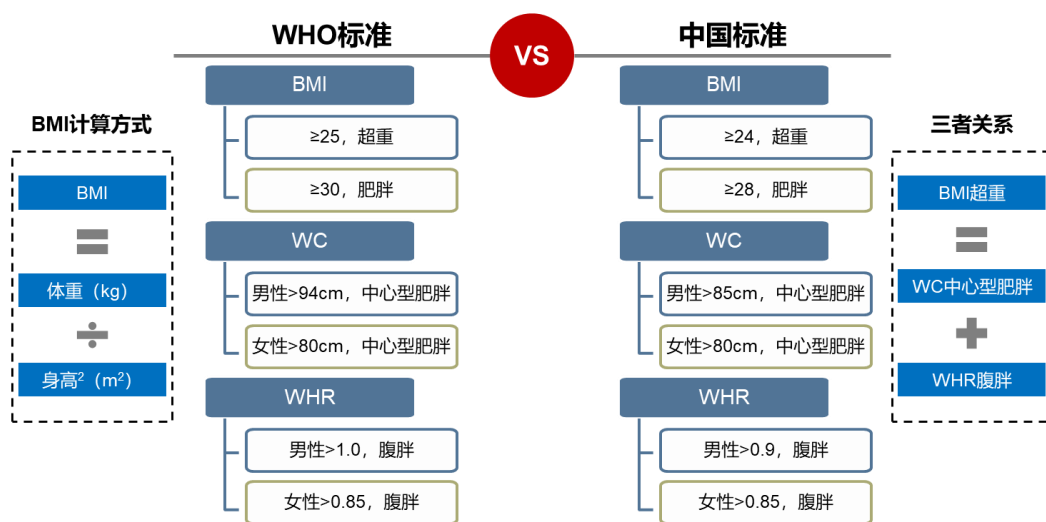
## 1.3 肥胖症治疗药物市场分析

## 1.3.1 肥胖症基本情况

肥胖症是一种由多种因素引起的慢性代谢性疾病,以体内脂肪细胞的体积和细胞数增加,体脂占体重的百分比异常增高,并在某些局部过多沉积脂肪为特点。早在 1948 年肥胖症就被 WHO 列入疾病分类名单(ICD 编码 E66)。当人体进食热量多于消耗热量时,多余热量以脂肪形式储存于体内,其量超过正常生理需要量,且达一定值时遂演变为肥胖症。肥胖

是由遗传因素、环境、个人饮食和运动选择共同作用的结果；而现代生活方式改变、高热量饮食、运动缺乏是造成肥胖人群急速增长的最重要因素。

目前衡量肥胖常用的体重指数 BMI 是国际公认的一种评定肥胖程度的分级方法，具体计算方法为  $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )。WHO 及美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 分别于 1995 年和 1998 年开始采用根据 BMI 对体重进行分级的方法，目前将  $BMI \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$  定义为超重， $BMI \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$  定义为肥胖。在我国由卫生部疾控司发布的中国肥胖问题工作组编写的《中国成人超重和肥胖症预防控制指南（试行）》2003 版中提出了中国人肥胖诊断的 BMI 界值， $24\text{kg}/\text{m}^2 \leq BMI < 28\text{kg}/\text{m}^2$  为超重， $BMI \geq 28\text{kg}/\text{m}^2$  为肥胖。由于人种原因，中国与美国的标准略有不同，导致中国人更容易成为符合医学定义的肥胖症患者，二者具体差异如下：



数据来源: WHO, 《中国成人超重和肥胖症预防控制指南 (2006)》

注: WC 指腰围长度; WHR 指腰臀比, 是腰围和臀围的比值

肥胖既是一个独立疾病，也是心脑血管疾病、癌症、糖尿病等慢性病的重要诱因，被世界卫生组织列为威胁人类健康的十大疾病之一。在肥胖人群中，患病危险程度也略有不同，相对而言，肥胖患者发生糖尿病、胆囊疾病以及血脂异常的危险程度显著增高。肥胖者发生肥胖相关疾病或症状及其相对危险度总结如下：

危险性显著增高 (相对危险度 > 3)	危险性中等增高 (相对危险度 2-3)	危险性稍增高 (相对危险度 1-2)
2 型糖尿病	冠心病	女性绝经后乳腺癌, 子宫内膜癌
胆囊疾病	高血压	男性前列腺癌, 结肠直肠癌
血脂异常	骨关节病	男性前列腺癌, 结肠直肠癌
胰岛素抵抗	高尿酸血症和痛风	多囊卵巢综合征
气喘	脂肪肝	生育功能受损

睡眠中阻塞性呼吸暂停	背下部疼痛	麻醉并发症
------------	-------	-------

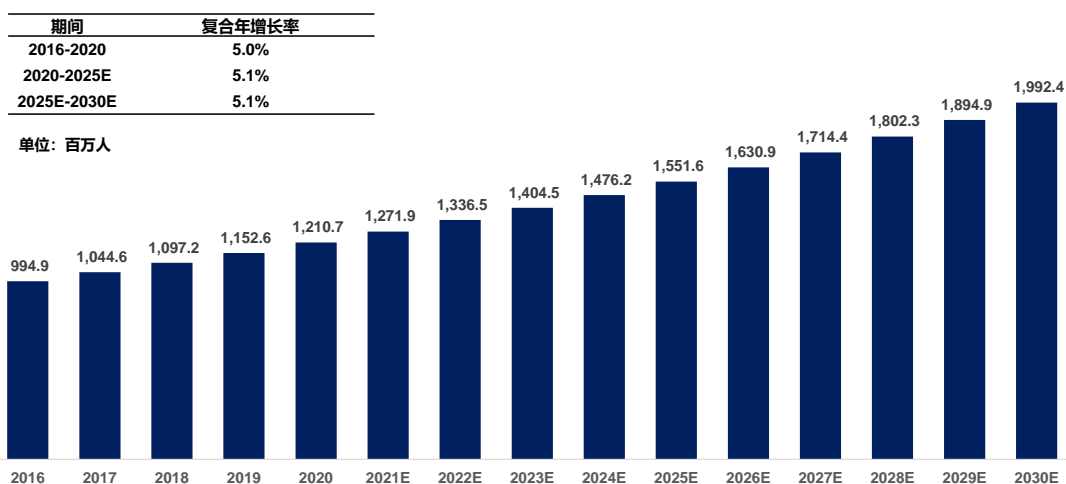
数据来源：《中国成人超重和肥胖症预防控制指南（2006）》

注：相对危险是指肥胖者发生上述肥胖相关疾病的患病率是正常体重者对该病患病率的倍数

### 1.3.2 肥胖症市场规模

近几十年来，超重/肥胖已成为世界范围内严重威胁人类健康的流行疾病，其发病率呈不断增长趋势。全球肥胖人数从 2016 年的 9.9 亿人增至 2020 年的 12.1 亿人，复合年增长率为 5.0%。预计到 2025 年全球肥胖人数将达到 15.5 亿人，并于 2030 年达到 19.9 亿人，期间复合年增长率均为 5.1%。

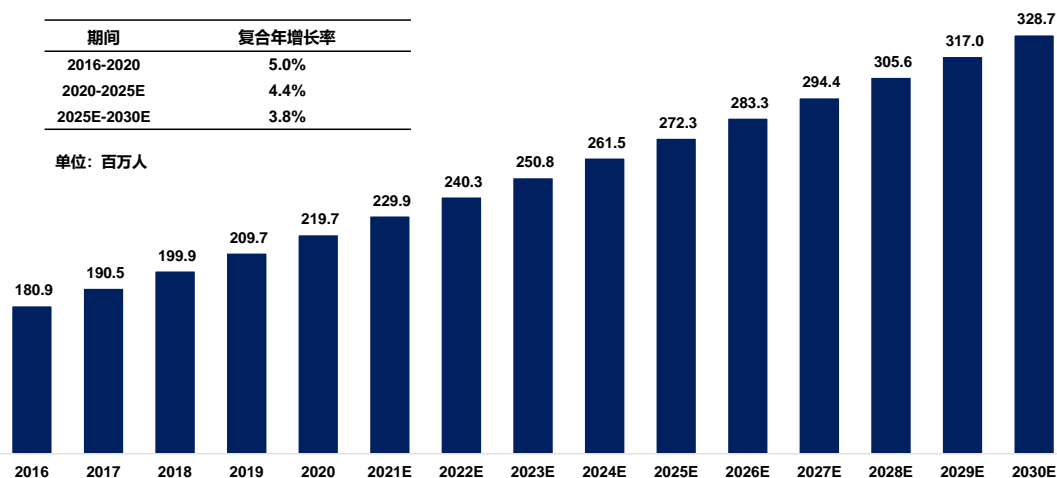
全球肥胖症患者人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

由于生活条件改善以及运动缺乏等因素，导致近年中国肥胖人口迅速增长。我国肥胖人数从 2016 年的 1.8 亿人增至 2020 年的 2.2 亿人，复合年增长率为 5.0%。为了控制肥胖人口，国家发布了“健康中国行动规划（2019-2030 年）”，提出了减缓肥胖增长率，未来的肥胖增长会有所减缓，预计到 2025 年中国肥胖人数将达到 2.7 亿人，并于 2030 年达到近 3.3 亿人，期间复合年增长率分别为 4.4%和 3.8%。未来，随着肥胖人群的增加、居民体重管理和健康意识的增强，减肥需求市场将持续增加。

### 中国肥胖症患者人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

#### 1.3.3 肥胖症治疗方法及治疗药物

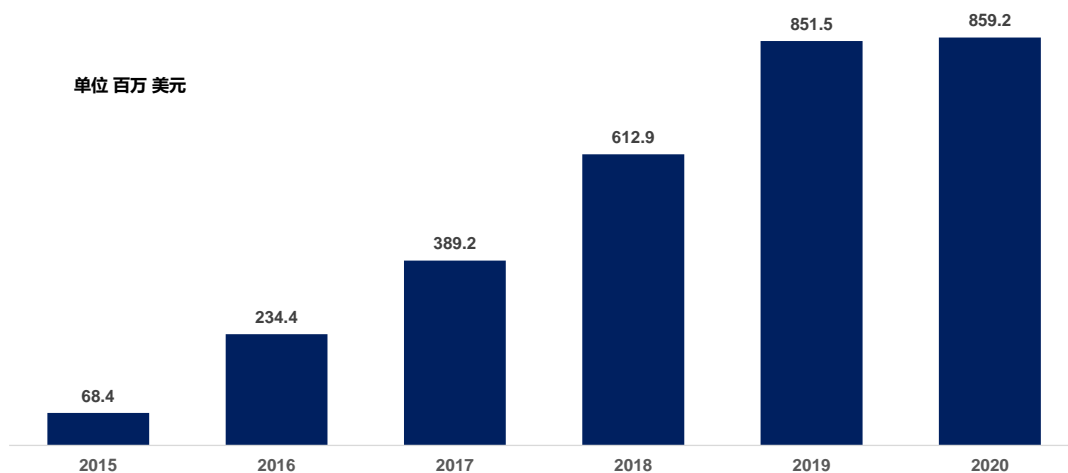
目前，肥胖治疗主要包括减轻和维持体重的措施和对伴发疾病及并发症的治疗。根据肥胖及超重的程度不同，医学上通常采用阶梯疗法，即在超重且不合并其他与肥胖相关的异常情况时，通过生活方式干预进行体重控制。当体重进展到肥胖范围时，则根据需求增加药物治疗。手术一般作为最后选择，仅在极度肥胖的患者群体中，推荐进行手术治疗。

药物治疗是生活方式干预效果不佳时或伴有血脂异常等其他并发症者的常用选择。目前，治疗肥胖的药物大多是通过抑制食欲、代谢率和能量吸收发挥抗肥胖作用。

尽管历史上出现过不少肥胖症药物，但由于各种严重的副作用（包括但不限于严重成瘾性、对心脑血管、中枢神经等产生不可逆的伤害），已经撤市，如安非他命、西布曲明等。利莫那班和西布曲明因为由于增加精神和血管疾病风险而被全球撤市。安非拉酮作为口服厌食药被 FDA 批准应用于肥胖症短期治疗，但已不被指南推荐。目前为止，美国在肥胖症药物的应用上走在前列，FDA 先后批准了 7 款肥胖症长期治疗药物，其中 Belviq 于 2020 年退出市场，Saxenda 是诺和诺德利用糖尿病药物利拉鲁肽开发而成的首款减肥药物，自 2014 年 FDA 批准以来，2020 年销售额已达 8.59 亿美元，上市以来其销售表现如下图所示：



Saxenda 历年销售额



数据来源: 公司年报

最新批准的是由诺和诺德生产的司美格鲁肽, 2021 年 6 月 FDA 同意用于慢性体重管理, 适用于伴有至少一种体重相关合并症的肥胖/超重成人。各类减肥药比较如下:

商品名	药物成分	作用原理
Qsymia	芬特明/托吡酯	由拟交感神经兴奋性胺类食欲抑制剂芬特明和抗癫痫药托吡酯组成的新型复方减肥药
Contrave	安非他酮/纳曲酮	安非他酮是一种抗抑郁药, 也可以降低食欲。纳曲酮通常用于阻断阿片类药物或酒精对有成瘾问题的人的影响。纳曲酮还可以抑制饥饿和对食物的渴望。
Xenical	奥利司他	通过抑制胃肠道的脂肪酶, 阻止三酰甘油水解为游离脂肪酸和单酰基甘油酯, 减少肠腔黏膜对膳食中脂肪(三酰甘油)的吸收, 促使脂肪排除体外。
Alli		
Saxenda	利拉鲁肽	一种 GLP-1 受体激动剂, 促进胰岛素分泌的作用, 可延迟餐后胃排空, 并作用于脑部摄食中枢抑制食欲从而减少体重。
Imcivree	setmelanotide	通过恢复受损 MC4R 通路的功能, 重新建立罕见肥胖遗传性疾病患者的能量消耗和食欲控制, 减少饥饿感、降低体重
Wegovy	司美格鲁肽	GLP-1 受体激动剂降糖药物, 促进胰岛素分泌的作用, 可延迟餐后胃排空, 并作用于脑部摄食中枢抑制食欲, 减少饥饿感, 增加饱腹感

不同于国外市场，中国市场仅有奥利司他获 NMPA 批准用于肥胖治疗，并仅适用于成人。奥利司他主要通过减少肠道脂肪吸收发挥减重作用，对高碳水化合物摄入或低脂肪摄入型肥胖患者无良好效果，在过去几年其市场表现平稳。除了奥利司他外，兼有减重效果的降糖药也会被用于体重管理，如二甲双胍，利拉鲁肽等。

肥胖/超重在国内的临床治疗中一直缺乏安全有效的治疗手段，尤其在药物治疗方面，存在未被满足的巨大市场需求。目前，中国内有多款肥胖症药物进入临床试验阶段，具体情况如下：

### 中国肥胖症在研管线

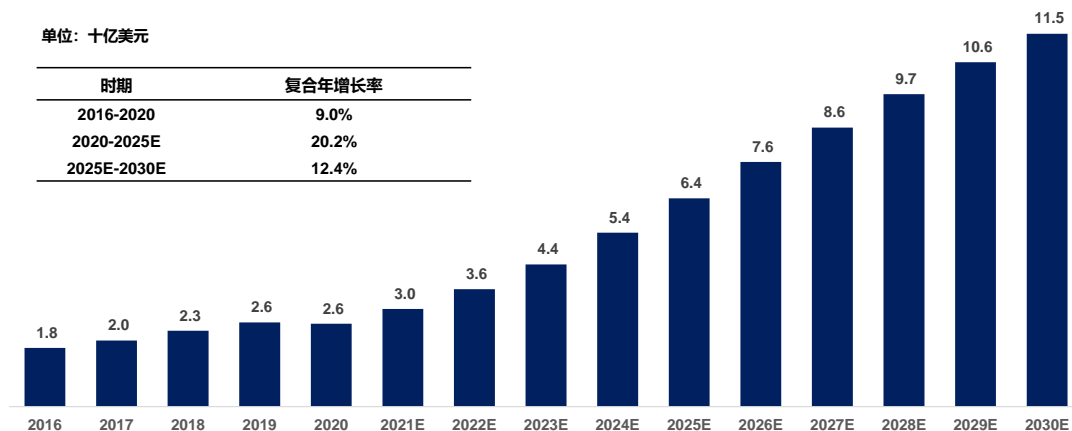
药物名称	靶点信息	申请人名称	适应症	试验分期	首次公示信息日期
贝那鲁肽	GLP-1R	仁会生物	超重/肥胖	III 期	2019/4/1
Tirzepatide	GLP-1R	礼来	超重/肥胖	III 期	2020/4/27
利拉鲁肽	GLP-1R	九源基因	超重/肥胖	III 期	2020/6/30
利拉鲁肽	GLP-1R	万邦生化	超重/肥胖	III 期	2020/8/10
Semaglutide 注射液	GLP-1R	诺和诺德	超重/肥胖	III 期	2020/10/28
BI 456906	GLP-1R/GCCR	勃林格殷格翰	肥胖或超重患者	II 期	2021/4/7
IBI362	GLP-1R/GCCR	信达生物	超重/肥胖	II 期	2021/6/7
诺利糖肽	GLP-1R	恒瑞医药	肥胖	II 期	2021/3/8
格鲁塔珠单抗	GLP-1R	鸿运华宁	超重/肥胖	I 期	2020/8/17
奥利司他咀嚼片	脂肪酶	植恩药业	用于肥胖或体重超重患者（体重指数≥24）的治疗	生物等效性试验	2018/12/14
盐酸氯卡色林片	5-HT2C	瑞阳制药	超重/肥胖	生物等效性试验	2019/3/14
盐酸氯卡色林片	5-HT2C	华威医药	超重/肥胖	生物等效性试验	2019/10/12

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

#### 1.3.4 肥胖症药物市场规模

从 2016 年的 18 亿美元增长到 2020 年的 26 亿美元，复合年增长率为 9.0%。2021 年 6 月诺和诺德宣布 FDA 批准司美格鲁肽用于慢性体重管理，预期未来会有更多新的减肥药上市，到 2025 年其市场规模将达到 64 亿元，并将保持高速增长至 2030 年的人民币 115 亿元，期间复合年增长率为 20.2%和 12.4%。

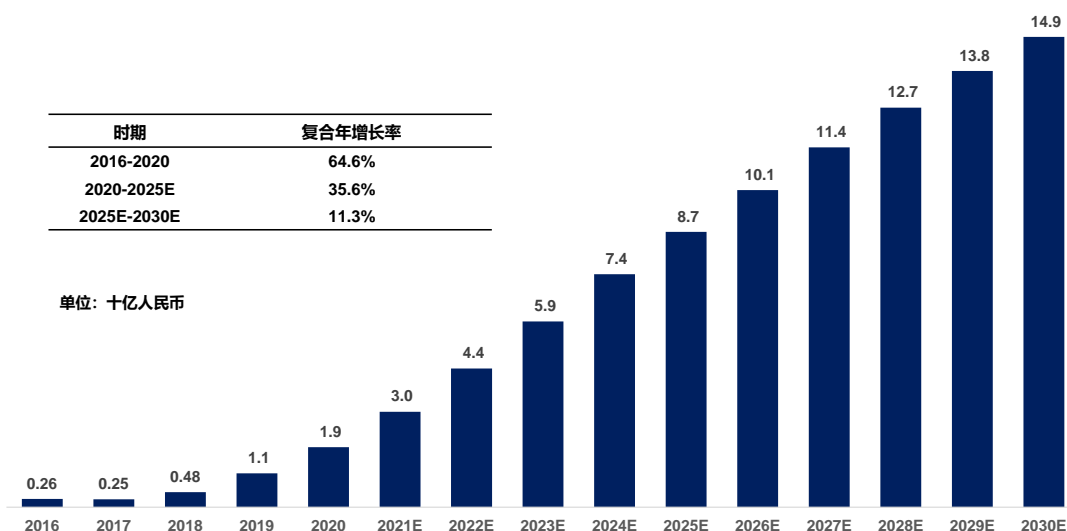
### 全球减肥药物市场规模及预测, 2016-2030E



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

与国外市场相比, 国内市场目前只有奥利司他通过 NMPA 批准的减肥药物, 过去几年其市场表现平稳, 从 2016 年不到 3 亿元人民币增长到 2020 年的人民币 19 亿元, 复合年增长率为 64.6%。同时, 电商平台渠道的减肥药物销售激增, 线上消费成为新的购买途径, 以及随着肥胖人群增加, 体重管理意识增强, 新的减肥药上市等因素驱动, 预计到 2025 年, 其市场规模将达到 87 亿元, 并将保持高速增长至 2030 年的人民币 149 亿元, 期间复合年增长率为 35.6%和 11.3%。

### 中国减肥药物市场规模及预测, 2016-2030E



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

### 1.3.5 减肥药物发展趋势

肥胖已经被医学界认为是一种慢性疾病，需要长期管理。由于在停药后非常容易反弹，同时滥用的可能性和常见的不良反应（例如中枢神经兴奋、血压升高、心率加速等），使得短期药物在临床使用中有很大的局限性。短期药物在欧洲已被集体撤市，目前中国在研药物品种也都是长期治疗药物，因此，长期治疗药物的研发将会是未来重要的发展方向，

肥胖症药物的安全性是限制其广泛应用的主要原因。之前在我国使用较多的中枢性减重药西布曲明，因其导致心脑血管疾病的发生率较高已于 2010 年在我国停止生产，另外，芬特明和安非拉酮也因神经系统副作用在我国纷纷撤市。这些药物曾带来的严重后果促进了对更合理、安全的治疗的研究，例如 GLP-1 在与其他减重药对比试验中显示了更轻微的不良反应，并且可随着治疗时间延长减轻，使其成为减重药物领域的新突破。对安全性的考量也将持续成为未来减重药物研究的重点。

面对我国数量持续上升的超重和肥胖患者，用药需求显然未被满足，尤其是对严重肥胖症患者，单一用药已经很难达到令人满意的临床效果。因此，不同机理的减肥药物联合使用，增加疗效并减少各自的副作用，也是未来的发展方向之一。比如目前的热点研究将 GLP-1 受体激动剂和 SGLT-2 抑制剂联合使用，两者结合有望减少由 SGLT-2 抑制剂单独使用带来的肝葡萄糖生成，并达到更好的减重效果。

## 1.4 NAFLD/NASH 治疗药物市场分析

### 1.4.1 NAFLD/NASH 基本情况

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）指的是在未过度饮酒的情况下产生的肝内脂肪沉积，严重的情况下会衍生非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis, NASH）。NASH 是指脂肪在肝脏沉积后引起炎症和细胞凋亡，严重者可导致肝纤维化和肝硬化。NASH 是 NAFLD 的严重类型，大约有 10-30% 的 NAFLD 可被诊断为 NASH。

NAFLD 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤。虽然大部分 NAFLD 和 NASH 初期没有明显症状，但如果持续恶化，则可能会按阶段发生肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌，并威胁患者生命。

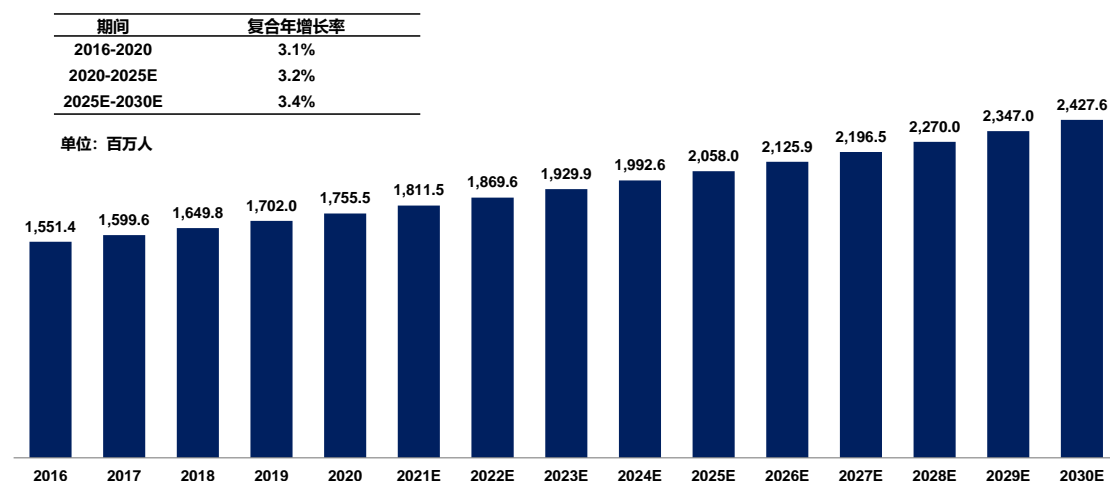
NAFLD/NASH 的具体发病原因和机理还没有被理解，但被发现与代谢综合征（MetS）、II 型糖尿病（T2DM）、动脉硬化性心血管疾病及直肠肿瘤等疾病密切相关。NAFLD 与 MetS、T2DM 互为因果，共同促进肝硬化、HCC、冠心病、慢性肾病和结直肠肿瘤等肝外恶性肿瘤的高发。指南建议疑似 NAFLD 患者需要全面评估人体学指标和血清糖脂代谢指标及其变化。鉴于心血管事件是影响 NAFLD 患者预后的主要因素，所有 NAFLD 患者都应进行心血管事件风险评估。

NAFLD 一般无明显病因,且进展缓慢, NASH 患者肝硬化程度平均 7-10 年进展一个等级;肝硬化等级分为 F0-F4, F0 为正常肝脏, F4 为肝硬化, 根据相关研究, NAFLD 患者随访 10-20 年肝硬化发生的概率仅为 0.6%-3%, 而 NASH 患者 10-15 年内发生肝硬化的概率高达 15%-25%, 因此对于 NAFLD/NASH 的早期治疗格外重要。

#### 1.4.2 NAFLD/NASH 市场规模

全球的 NAFLD 患病人数呈上升趋势, 从 2016 年的 15.5 亿人上升到 2020 年的 17.6 亿, 复合年增长率为 3.1%。全球的 NASH 患病人数会在 2020-2030 期间以稳定的速度持续增长, 预计将在 2025 年达到 20.6 亿人, 在 2030 年达到 24.3 亿人。

**全球 NAFLD 患病人数, 2016-2030E**

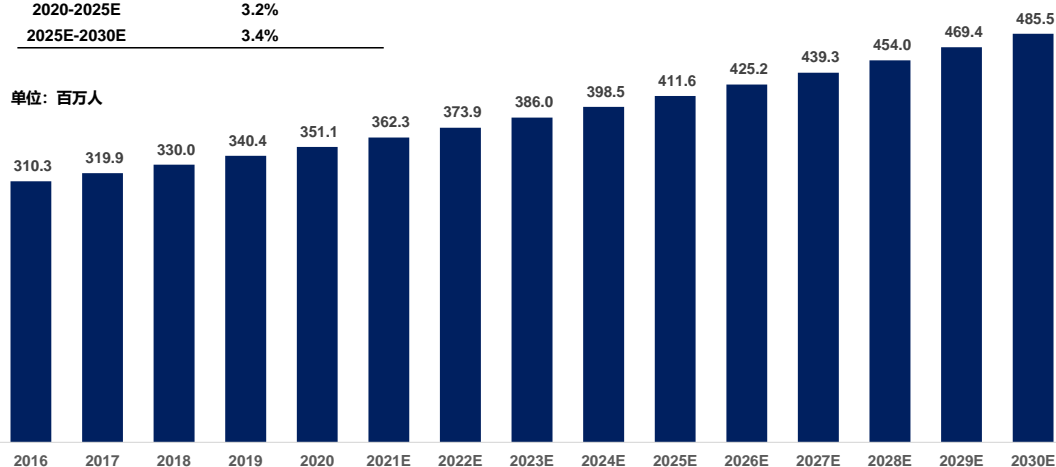


数据来源: 弗若斯特沙利文分析

流行病学调查显示, 全球的 NASH 患病人数呈上升趋势, 从 2016 年的 3.1 亿人上升到 2020 年的 3.5 亿, 复合年增长率为 3.1%。全球的 NASH 患病人数将以稳定的速度持续增长, 预计将在 2025 年达到 4.1 亿人, 在 2030 年达到 4.8 亿人。

### 全球 NASH 患病人数, 2016-2030E

期间	复合年增长率
2016-2020	3.1%
2020-2025E	3.2%
2025E-2030E	3.4%

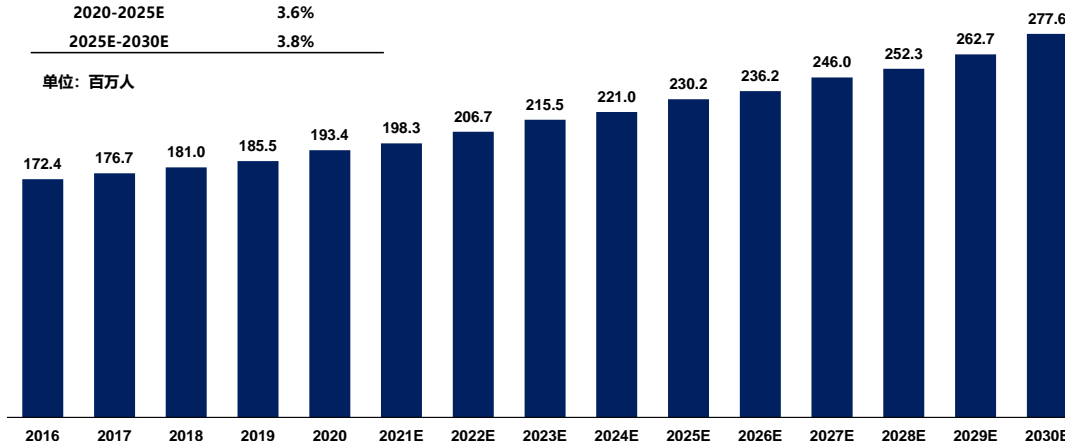


数据来源: 弗若斯特沙利文分析

根据流行病学统计, 中国的 NAFLD 患病人数呈上升趋势, 从 2016 年的 1.72 亿人上升到 2020 年的 1.93 亿人, 复合年增长率为 2.9%。考虑到近年来中国国民的肥胖率和糖尿病患病率上升趋势, 中国的 NASH 患病率会在 2020-2030 期间以更快的速度增长, 预计将在 2025 年达到 2.30 亿人, 在 2030 年达到 2.78 亿人。

### 中国 NAFLD 患病人数, 2016-2030E

时期	复合年增长率
2016-2020	2.9%
2020-2025E	3.6%
2025E-2030E	3.8%

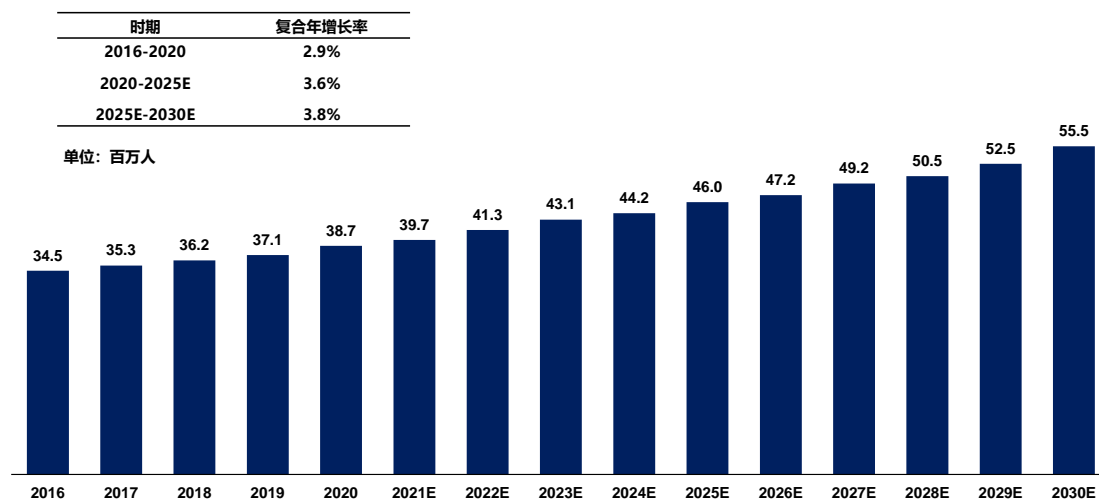


数据来源: 文献检索, 弗若斯特沙利文分析

中国的 NASH 患病人数呈上升趋势, 从 2016 年的 3,450 万人上升到 2020 年的 3,870 万人, 复合年增长率为 2.9%。考虑到近年来中国国民的肥胖率和糖尿病患病率上升趋势,

中国的 NASH 患病率将以更快的速度增长，预计将在 2025 年达到 4,600 万人，在 2030 年达到 5,550 万人。

中国 NASH 患病人数，2016-2030E

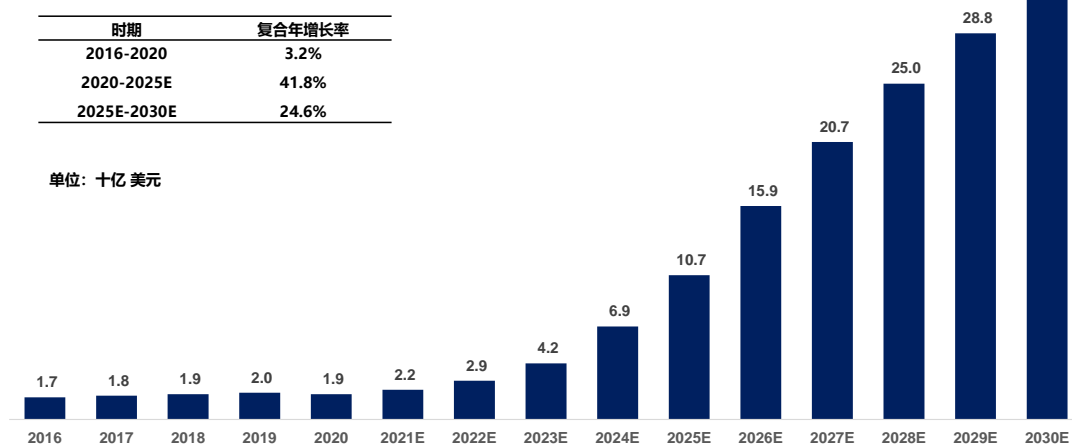


数据来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析

### 1.4.3 NAFLD/NASH 药物市场规模

全球目前没有药物可直接治疗 NAFLD/NASH，许多公司已加速布局这一领域，全球 NASH 市场从 2016 年的 17 亿美元增至 2020 年的 19 亿美元，复合年增长率为 3.2%。预计未来会呈现快速增长的趋势，到 2025 年将达到 107 亿美元，并于 2030 年达到 322 亿美元，期间复合年增长率为 41.8%和 24.6%。

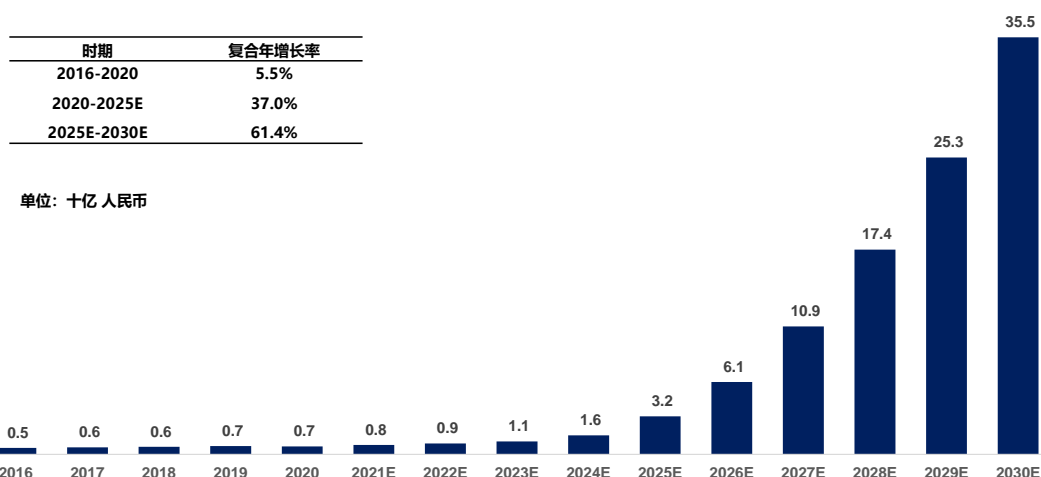
全球 NASH 药物市场规模及预测，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

肥胖率和糖尿病患病率与 NASH 密切相关，近年来中国国民中肥胖人数和糖尿病人数呈现持续上升的趋势，非酒精性脂肪性肝病防治指南指出中国 NAFLD 患病率甚至已经赶超欧美等发达国家，对 NASH 药物的需求量也随之增长。NASH 药物市场从 2016 年的 5 亿人民币增至 2020 年的 7 亿人民币，复合年增长率为 5.5%。未来随着创新药走向大众化，会呈现明显的增长，到 2025 年预计将达到 32 亿人民币，并于 2030 年达到 355 亿人民币，期间复合年增长率为 37.0%和 61.4%。

### 中国 NASH 药物市场规模及预测，2016-2030E



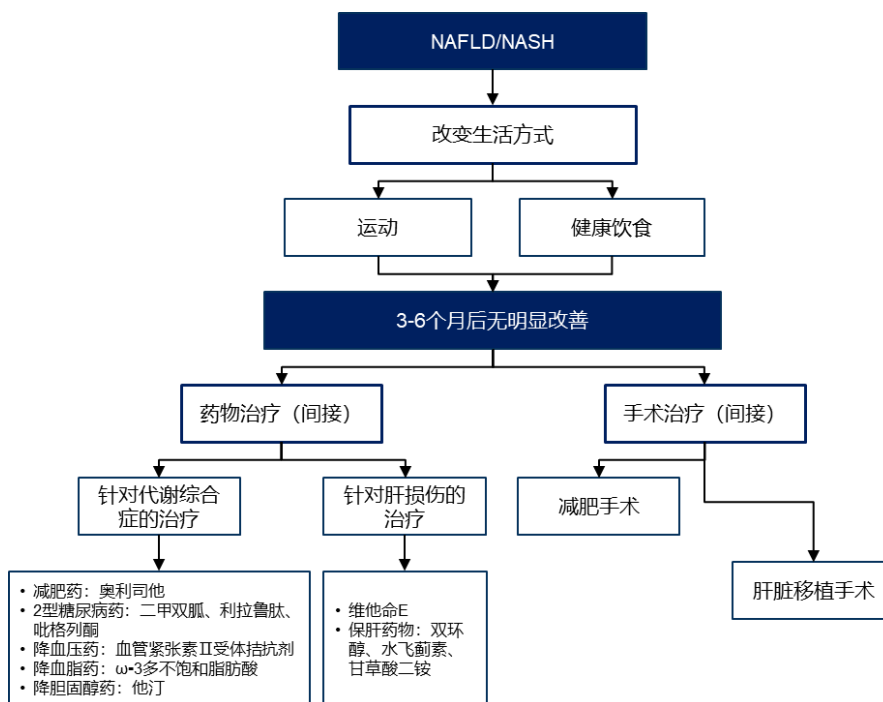
数据来源：弗若斯特沙利文分析

#### 1.4.4 NAFLD/NASH 治疗路径

目前，并没有药物可直接治疗或缓解 NAFLD/NASH，最好的康复途径是通过结合健康饮食和体育锻炼来减重。减重可减少与 NAFLD/NASH 相关的风险因素，一般减重 10%可达到明显效果；如果 3-6 个月后，依旧没有明显改善，则可以考虑药物和手术的间接治疗。减肥药物和减肥手术可以减轻肝脏的病理并降低心血管疾病风险，但没有证据表明其可以直接治疗 NAFLD/NASH。NASH 患者肝脏移植的长期效果与其他病因肝移植相似，但肥胖和代谢性疾病会影响预后，移植后复发率高达 50%，并且有较高的心血管并发症发病风险。因为 NAFLD/NASH 和代谢综合症高度相关，用于治疗代谢综合症相关的疾病的药物都用于尝试治疗 NAFLD/NASH，但大部分药物都带有不同程度的副作用，因此需谨慎使用。保肝药物具有改善肝脏功能和促进干细胞再生的作用，可用于 NAFLD/NASH 的辅助治疗。



### NAFLD/NASH 治疗路径



数据来源: 《非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版) 》, 弗若斯特沙利文分析

#### 1.4.5 NAFLD/NASH 在研药物情况

目前, 全球范围内尚未有针对 NAFLD/NASH 的药物获批, 临床所使用的药物均为间接药物, 对 NAFLD/NASH 并没有直接的治疗效果。因此全球患者急需可针对性治疗 NAFLD/NASH 的药物。目前中国有众多 NAFLD/NASH 在研管线, 然而目前还未有成功获批的药物。具体情况如下:

#### NAFLD/NASH 全球在研管线

药物名称	靶点信息	申请人名称	适应症	试验分期	首次公示信息日期
MSDC-0602K	mTOR	Cirius Therapeutics, Inc.	NASH, NAFLD	III 期	2019/5/31
Aramchol	脂肪酸-胆汁酸结合物	Galmed Research and Development, Ltd.	NASH, NAFLD	III 期	2019/9/26
GS-4997	ASK-1	吉利德科学	NASH	III 期	2017/2/14
MGL-3196	THRB(NR1A2)	Madrigal Pharmaceuticals, Inc.	NASH, NAFLD	III 期	2019/4/3
BMS-986036	FGF, FGF21	百时美施贵宝	NASH, 肝纤维化	II 期	2015/4/9
NGM282	FGF19	NGM Biopharmaceuticals, Inc	NASH	II 期	2015/5/13

GS-9674	FXR	吉利德科学	NASH,NAFLD	II 期	2016/5/24
Tropifexor	BAR(FXR)	诺华	NASH,NAFLD	II 期	2016/8/4
GS-0976	ACCcase	吉利德科学	NASH,NAFLD	II 期	2016/8/5
VK2809	THRB(NR1A2)	Viking Therapeutics, Inc.	NASH,NAFLD	II 期	2016/10/6
CF102	ADORA3, NS5A	Can-Fite BioPharma	NASH	II 期	2016/10/7
IVA337	PPAR 激动剂	Inventiva Pharma	NASH,NAFLD	II 期	2017/1/2
Saroglitazar Magnesium	PPAR 激动剂	Zydus Discovery DMCC	NASH,NAFLD	II 期	2017/2/23
BI 1467335	SSAO	勃林格殷格翰	NAFLD	II 期	2017/5/25
LIK066	SGLT-2, SGLT-1	诺华	NASH	II 期	2017/7/2
PF-05221304	ACCcase	辉瑞	NASH,NAFLD	II 期	2017/8/14
EDP-305	BAR(FXR)	Enanta Pharmaceuticals, ICON Clinical Research, Triangle Biostatistics	NASH	II 期	2018/1/9
SNP-610	不详	Sinew Pharma Inc.	NASH	II 期	2018/3/16
Seladelpar	PPAR 激动剂	CymaBay Therapeutics, Inc.	NASH	II 期	2018/6/11
HTD1801	BAR(FXR)	HighTide Biopharma Pty Ltd	脂肪肝,NASH,NAFLD	II 期	2018/9/4
PF-06865571	DGAT2	辉瑞	NASH,NAFLD	II 期	2018/12/14
EYP001a	BAR(FXR)	Enyo Pharma	NASH	II 期	2019/1/22
Miricorilant	NR3C2, GR	Corcept Therapeutics	NASH	II 期	2019/1/30
TVB 2640	FAS	Sagimet Biosciences Inc.	NAFLD,NASH	II 期	2019/5/6
Efruxifermin	FGF21	Akero Therapeutics, Inc	NASH	II 期	2019/6/6
MEDI0382	GLP-1R, GCCR	MedImmune LLC	NASH,NAFLD	II 期	2019/7/15
CC-90001	MAPK	Celgene	NASH,NAFLD	II 期	2019/8/7
LPCN 1144	不详	Lipocine Inc.	NASH	II 期	2019/10/21

Tirzepatide	GLP-1R, GIPR	礼来制药	NASH	II 期	2019/11/18
BFKB8488 A	FGFR1, KLB	Genentech, Inc.	NASH,NAFLD	II 期	2019/11/21
JKB-122	TLR-4	景凯生技	NASH,肝纤维 化	II 期	2020/2/5
PXL065	PPAR 激动剂	Poxel SA	NASH	II 期	2020/3/25
TERN-101	BAR(FXR)	Terns, Inc.	NASH	II 期	2020/3/31
ALS-L1023	不详	AngioLab, Inc.	NASH	II 期	2020/4/13
CRV431	Peptidylprolyl isomerase	Hepion Pharmaceuticals, Inc.	NASH,NAFLD	II 期	2020/7/21
HM15211	GIPR, GCCR, GLP-1R	韩美制药	NASH,NAFLD	II 期	2020/8/10
Leronlimab	CCR5(CD19 5)	CytoDyn, Inc., Amarex Clinical Research	NASH	II 期	2020/8/20
MK-3655	FGFR1/KLB	默克制药	NASH	II 期	2020/10/12
FM101	IL-6	Future Medicine	NASH,NAFLD	II 期	2021/1/14
BI 456906	GLP-1R	勃林格殷格翰	NASH	II 期	2021/2/25
MET642	NR1H4 抗体	Metacrine, Inc.	NASH	II 期	2021/2/26
HU6	不详	Rivus Pharmaceuticals, Inc.	NASH	II 期	2021/5/5
BIO89-100	FGF21	89bio Ltd., ProSciento, Inc.	NASH	II 期	2021/6/18
ZSP1601	PDE	众生药业	NASH	I/II 期	2019/10/25
GB1211	GAL-3	Galecto Biotech AB	NASH	I/II 期	2020/10/29
AZD2693	PNPLA3	阿斯利康	NASH	I 期	2019/10/29
ARO-HSD	HSD17B13	Arrowhead Pharmaceuticals	NASH	I 期	2019/12/17
HPN-01	IKK-A/IKK- B/IKBKE	赫普化医药	NASH	I 期	2020/7/22
ALN-HSD	HSD17B13	Alynham Pharmaceuticals	NASH	I 期	2020/9/25

数据来源: Clinicaltrials.gov, 弗若斯特沙利文分析

值得注意的是, 由于尚无疗效确切的针对 NAFLD 患者肝脏炎症损伤和纤维化的药物, 大家把目光投向了胰岛素增敏剂等降血糖药物, GLP-1RA 类药物已经显示出有效的降血糖和减肥疗效, 在多项研究中还证明有心血管获益功效。司美格鲁肽作为单药疗法, 在治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的 2 期临床试验中获得积极结果, 与安慰剂相比, 在不加剧肝脏纤维化的情况下, 显著消除患者的 NASH 组织学症状。在改善患者肝纤维化方面, 司美格鲁肽也表现出为患者提供临床获益的趋势, 与安慰剂相比, 更少

的 NASH 患者肝纤维化出现进展。此外，司美格鲁肽在肝脏硬度等次要终点上也显著出积极效果。

#### 1.4.6 NAFLD/NASH 药物开发趋势

大量未满足的临床需求：NASH 发病机理复杂，且至今还没有一个标准化的治疗方案，主要的治疗措施是对一些合并症的处理，而针对 NAFLD 的治疗，推荐减重、饮食控制和运动等基础治疗。但是，患者依从性差，以及这些方法对 NASH 和肝纤维化的治疗效果并不理想，因此临床迫切需要研发 NASH 治疗药物。

### 1.5 痛风治疗药物市场分析

#### 1.5.1 痛风基本情况

高尿酸血症是嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征，根据 2019 版《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》的标准，无论男性还是女性，非同日 2 次血尿酸水平超过  $420\mu\text{mol/L}$ ，称之为高尿酸血症。高尿酸血症的患病危险因素包括高嘌呤食物食用过多导致血尿酸水平升高、心血管和代谢疾病并发导致患病以及长期使用可能造成尿酸升高的治疗伴发病药物。临床上分为原发性和继发性两大类，原发性高尿酸血症多由先天性嘌呤代谢异常所致，继发性则由某些药物或者系统性疾病引起，包括抗结核药物、肿瘤溶解综合征等。血液中尿酸过量是痛风性关节炎、肾病、高血压、糖尿病、代谢类疾病等疾病的潜在风险因素。因此，高尿酸血症的诊治，对多种疾病的改善和预防至关重要。无症状的高尿酸血症可以通过饮食调节，有症状的高尿酸血症则可以选择用黄嘌呤氧化酶抑制剂 (xanthine oxidoreductase inhibitor, XOI)、尿酸盐阴离子转运体 1 (urate transporter 1, URAT1) 抑制剂或聚乙二醇尿酸酶 (PEGylated uricase) 进行药物治疗。

高尿酸血症是痛风发生的最重要生化基础和最直接病因，血尿酸的浓度超过其在血液或组织液中的饱和度而在关节局部形成尿酸钠晶体并沉积，诱发局部炎症反应和组织破坏，即为痛风；尿酸钠晶体可在肾脏沉积引发急性肾病、慢性间质性肾炎或肾结石，称之为尿酸性肾病。血尿酸水平升高是高尿酸血症和痛风及其相关合并症发生、发展的根本原因。

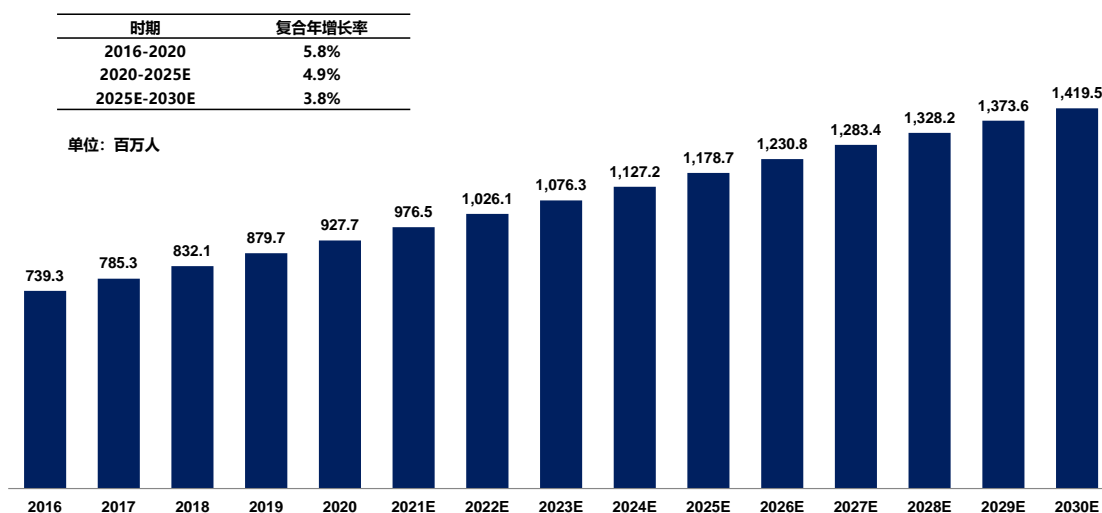
痛风的常见症状是受累关节（例如大脚趾）肿胀、疼痛，从脚部开始，再到手指关节或手腕等部位，随着病情加重，疼痛可遍布全身。当症状出现并引起痛风发作时，会发展为急性痛风，如果发作频率和持续时间随时间增加，则可能进一步加剧慢性痛风。痛风是一个连续、慢性的病理生理过程，其临床表现具有显著的异质性。因此，对痛风疾病的管理也应是一个连续的过程，需要长期的病情检测和管理。

同时调查研究显示在 1997-2017 年间，在所有风险因素中，高 BMI 和肾功能受损对痛风的影响最大。痛风负担增加的最大归因危险因素就是高 BMI。

### 1.5.2 高尿酸血症/痛风市场规模

全球高尿酸血症患病人数从 2016 年的 7.39 亿人增长到 2020 年的 9.28 亿人，期间的复合年增长率为 5.8%。预期未来全球高尿酸血症患病人数会持续增加，在 2025 年将达到 11.79 亿人，2020 至 2025 年的复合年增长率为 4.9%。预计 2030 年全球高尿酸血症患病人数将达到 14.19 亿人。

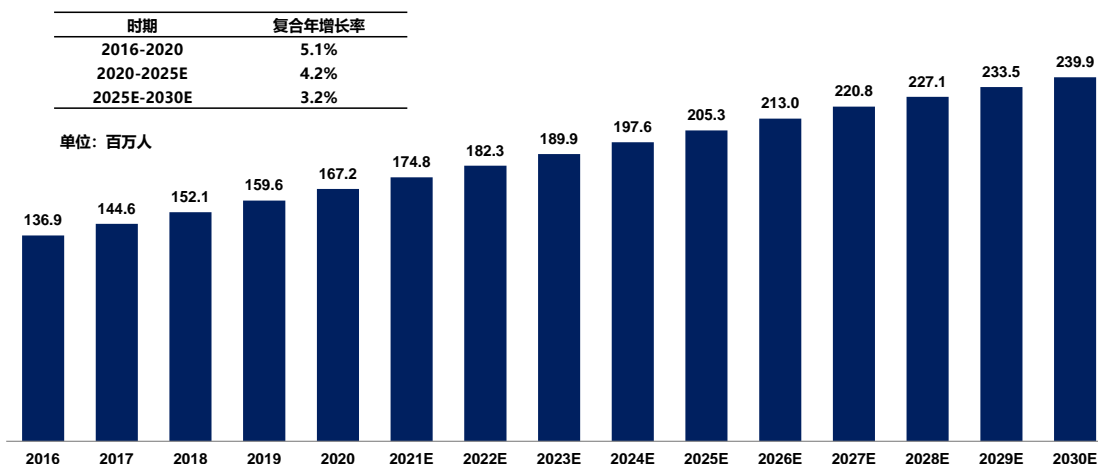
全球高尿酸血症患病人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国高尿酸血症患病人数从 2016 年的 1.37 亿人增长到 2020 年的 1.67 亿人，期间的复合年增长率为 5.1%。预期未来中国高尿酸血症患病人数会持续增加，在 2025 年将达到 2.05 亿人，2020 至 2025 年的复合年增长率为 4.2%。预计 2030 年中国高尿酸血症患病人数将达到 2.39 亿人。

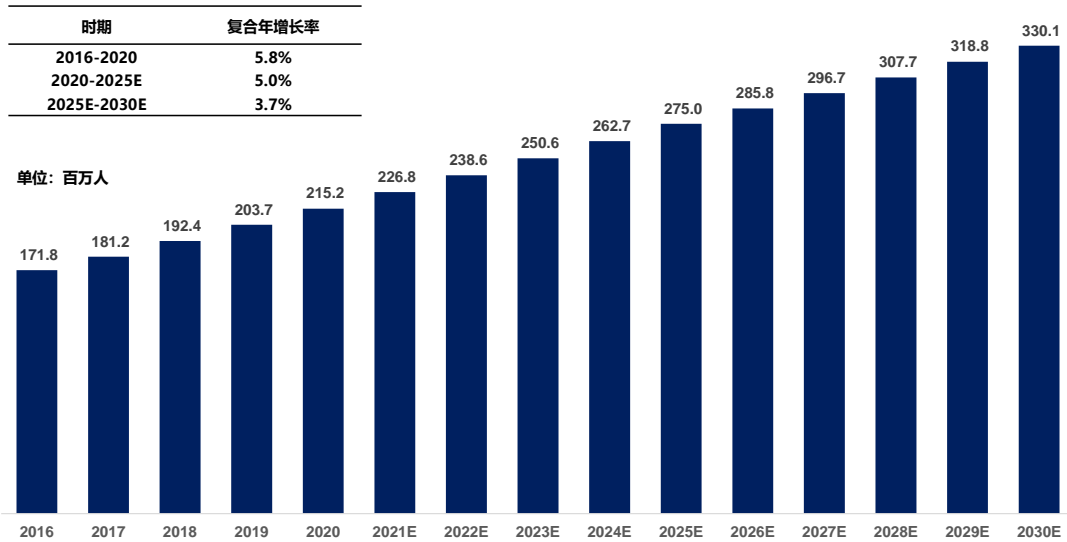
中国高尿酸血症患病人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

痛风为全球常见疾病，据流行病学统计，全球痛风患病人数从 2016 年的 1.7 亿人增至 2020 年的 2.1 亿人，复合年增长率为 5.8%。预计到 2025 年全球痛风人数将达到 2.7 亿人，并于 2030 年达到 3.3 亿人，期间复合年增长率分别为 5.0%和 3.7%。

**全球痛风患病人数，2016-2030E**



数据来源：弗若斯特沙利文分析

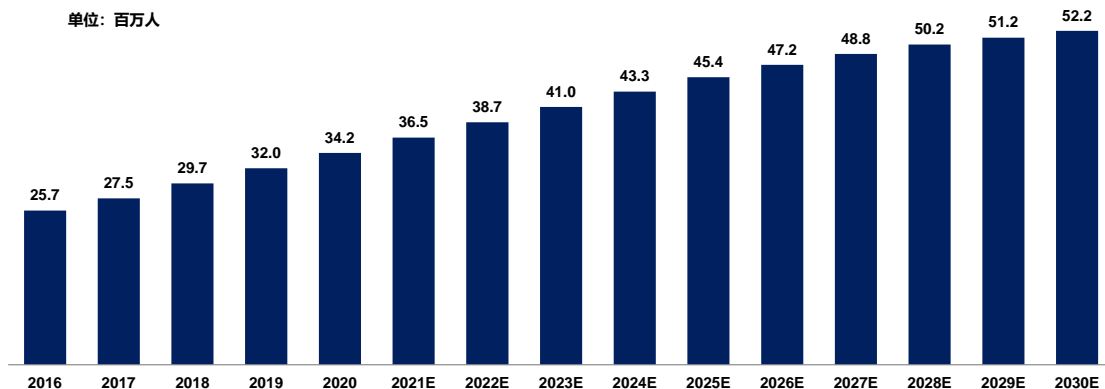
根据流行病学荟萃研究结果，在 2000-2014 年间，中国的平均痛风患病率为 1.10%，其中 2000-2005 年的平均患病率为 0.90%，2006-2010 年的平均患病率为 1.10%，2011-2014 年的平均患病率为 1.40%，呈明显上升趋势；其上升趋势与国民日常饮食中肉类的增多有关。同时在该研究期间（2000-2014 年），中国男性的痛风患病率为 1.70%，女性的痛风患病率为 0.50%；而男性的痛风患病率显著高于女性的原因是性激素会直接影响尿酸水平。

考虑到中国未来的人口增长趋势和痛风患病率的升高，预计中国的痛风患病人数会在 2025 年达到 4,540 万人，在 2030 年达到 5,220 万人。

## 中国痛风患病人数，2016-2030E

时期	复合年增长率
2016-2020	7.4%
2020-2025E	5.8%
2025E-2030E	2.8%

单位：百万人



数据来源：弗若斯特沙利文分析

## 1.5.3 痛风治疗路径及治疗药物

慢性痛风的主要两种手段为抑制尿酸的生成和促进尿酸排泄。别嘌醇 (allopurinol) 和非布司他 (febuxostat) 均为一类名为黄嘌呤氧化酶抑制剂 (xanthine oxidase inhibitor) 的一线治疗药物，通过抑制黄嘌呤氧化酶来减少尿酸的产生。非布司他尤其适用于肾功能不全患者，但因其潜在的心血管风险，欧美指南多推荐仅在别嘌醇不耐受或疗效不佳时使用非布司他。另一个一线治疗药物苯溴马隆 (benzbromarone) 是一种 URAT1 抑制剂，通过抑制肾小管尿酸重吸收来促进尿酸排泄。尽管苯溴马隆在欧美因其有引起爆发性肝坏死的案例而被停用或作为二线药物使用，但在亚裔人群中罕有类似情况，因此中国专家仍然推荐其作为慢性痛风的一线用药，建议在使用过程中密切检测肝功能。

对于难治性痛风，治疗原则主要包括两点：降低血尿酸水平和改善临床症状。根据痛风发生的生化机理，尿酸酶应是治疗该病的理想药物，尿酸酶类药物主要有重组黄曲霉氧化酶和聚乙二醇化重组氧化酶，两药均有快速、强力降血尿酸作用，主要用于重度高尿酸血症、难治性痛风，特别是肿瘤溶解综合征。尿酸酶能催化尿酸氧化为尿囊素和过氧化氢。尿囊素在体内具有良好的溶解性，不发生积累而直接排出体外。但是作为一种外源性的蛋白质，存在着易被体内酶水解，稳定性低、血浆半衰期短等蛋白质药物的共同缺点，更严重的是它还存在着抗原性较强，易产生过敏反应或耐受期很短的问题，因此临床使用受到了一定程度上的限制。普瑞凯希 (pegloticase) 是一种聚乙二醇重组尿酸酶，通过氧化尿酸以促进其通过肾脏排出；该药目前尚未在中国获批上市。

#### 1.5.4 痛风药物发展趋势

在四大痛风常用药中，别嘌醇、非布司他和苯溴马隆都属于降尿酸药物，但值得关注的是，目前已上市降尿酸药物在疗效和安全性上均存在一定的局限性。苯溴马隆疗效虽好，但存在一定的肝损伤，合并慢性肝病的痛风或高尿酸血症患者必须慎用，且无法应用于痛风发作期，不仅不能控制痛风的急性疼痛症状，反而可能加重或者造成症状反复；非布司他为新一代黄嘌呤氧化酶（XO）抑制剂，对其他嘌呤、嘧啶代谢的酶无明显活性，不会产生与别嘌醇类似的毒副作用，安全性较高，但是临床中表现出增加不良心血管 CV 事件风险。因此，中国痛风患者对高效安全的降尿酸药物仍然有迫切的需求，寻找精准的生物诊断标志物、探究发病机制和挖掘靶点开发新药已经成为当下痛风研究中的重点。痛风类疾病发病机制复杂，涉及的环节和通路多样，结合包括基因组学、代谢组学、蛋白质组学等在内的多组学技术通过高通量分析不同层次分子(核酸、蛋白、代谢物等)的变化，可以更加系统全面地挖掘它们之间的相互作用和探究机体的整体功能变化，为疾病机制阐释、靶点发现和药物开发提供了新的方向和思路。除此以外，痛风与其他代谢综合征等共患疾病之间的因果关系和相互影响也有待进一步研究。

## 2. 其他创新药物市场分析

### 2.1 阿片类药物相关性便秘治疗药物市场分析

#### 2.1.1 阿片类药物相关性便秘基本情况

阿片类镇痛药相关性便秘（opioid-induced constipation, OIC），是最受关注的阿片类药物引起的胃肠道不良反应，也是癌症患者长期使用阿片类药物治疗的最常见的不良反应。便秘可出现于阿片类药物应用的初期，持续存在于其镇痛治疗的全过程。

在疾病负担方面，OIC 可使患者应用阿片类止痛药的依从性下降，影响癌痛的治疗，使得治疗中断或延长患者住院时间，影响患者的生存质量。同时经常便秘会使患者排便艰难，坠胀难忍，坐卧不安，情绪受到很大的影响，从而减少或丧失对治疗的信心。

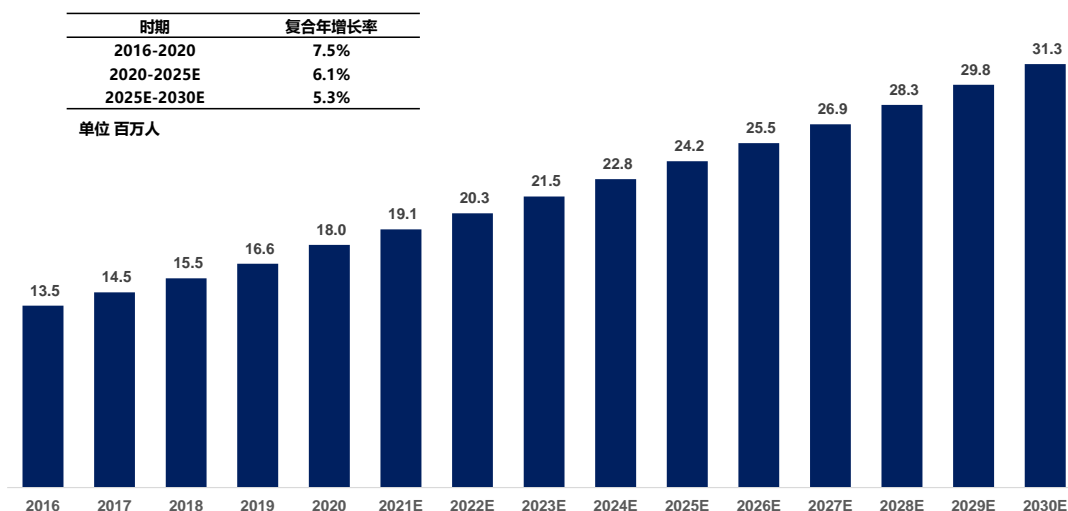
在发病机制方面，最近研究显示，OIC 与小肠 $\mu_2$  阿片受体激活有关。

#### 2.1.2 阿片类药物相关性便秘市场规模

阿片类药物作为主要的慢性疼痛药物，广泛应用于慢性癌痛和各种慢性非癌疼痛的管理当中，全球 OIC 发病人数从 2016 年的 1,350 万人增长至 2020 年达到了 1,800 万人，并将持续增长至 2030 年的 3,130 万人。



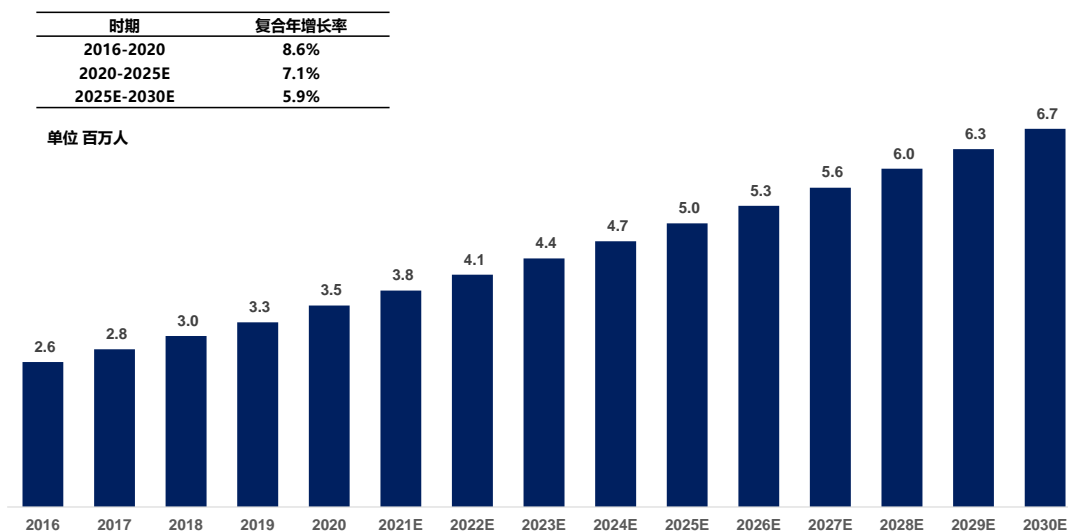
### 全球阿片类药物相关性便秘患病人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

受政策制度、文化心理和宣传教育等多方面的原因影响，我国的阿片类药物使用仍然不足，癌痛在国内尚未受到重视，根据诊疗规范，在中重度癌痛患者中需要阿片类处方药物进行镇痛，同时阿片药物相关性便秘在使用阿片镇痛的癌症患者中的比例高达 90%。据此预测，中国 OIC 发病人数于 2020 年达到了 350 万人，并将持续增长至 2030 年的 670 万人。具体情况如下：

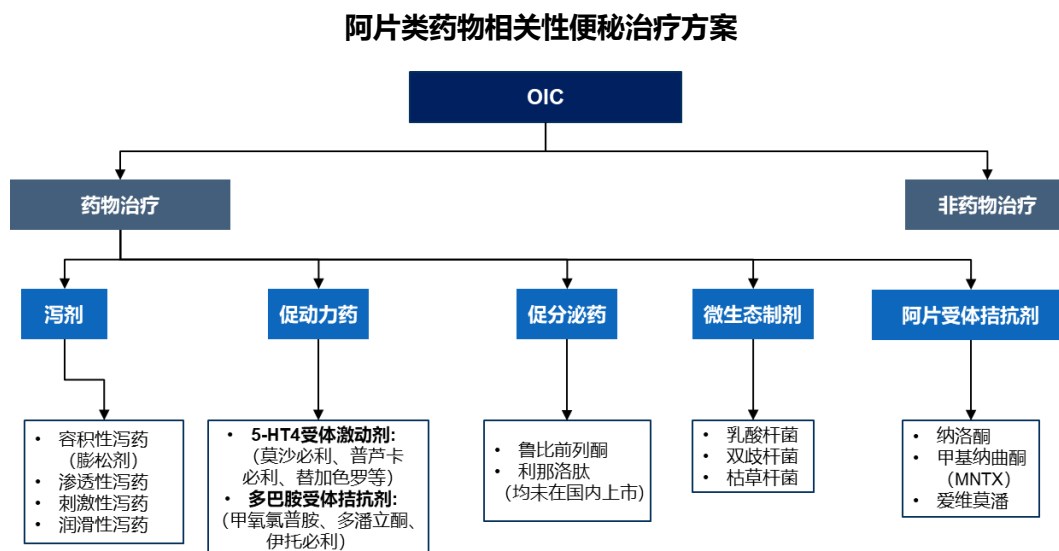
### 中国阿片类药物相关性便秘患病人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 2.1.3 阿片类药物相关性便秘治疗路径及治疗药物

由于常用镇痛剂量的阿片类药物即可引起便秘症状,故通过减少阿片类药物剂量的方法治疗或缓解 OIC 效果并不好。传统的治疗 OIC 的方案有非药物治疗、阿片类药物转换和泻药等。新兴的治疗 OIC 的方案包括促分泌药、羟考酮/纳洛酮缓释剂、外周  $\mu$  阿片受体拮抗剂等。中国阿片类药物相关性便秘治疗方案如下图:



数据来源:《阿片类药物相关性便秘的诊疗》,弗若斯特沙利文分析

泻剂是治疗 OIC 最常用的药物。其常见的作用机制是改变胃肠道渗透环境、刺激胃肠运动以及物理润滑等。阿片类药物对胃肠道作用的特点是抑制小肠运动,由于泻药并不直接作用于引起 OIC 的机制,且有多数患者对传统泻药治疗反应欠佳,因此比较适用于轻、中度便秘患者。此外,传统泻药还有过度使用的风险,许多患者可出现对一种甚至多种泻药产生耐受,并引起脱水、腹胀和皮炎等不良反应。促动力药包括 5-HT4 受体激动剂和多巴胺受体拮抗剂等。但可能出现腹泻、腹痛、恶心和头痛等不良反应,这类药物和微生态制剂都常与泻药共用,辅助排便。

由于 OIC 是阿片类药物所加重的症状,除应用常规药物治疗外,许多研究显示拮抗胃肠道内的  $\mu$  受体可逆转 OIC。利用阿片受体拮抗剂治疗 OIC,以缓解阿片类药物引起的肠功能紊乱且不影响止痛作用。但此类药物在临床应用有限,需要进一步观察

理想的治疗 OIC 的药物应该是既可以抑制外周阿片受体的作用同时又不影响阿片类药物的中枢效应,即拮抗外周胃肠道阿片受体的作用同时避免影响中枢阿片类药物镇痛作用。其中,已有些报道利用阿片受体拮抗剂治疗 OIC,取得了明显效果治疗,包括纳洛酮、甲基纳曲酮 (MNTX) 和爱维莫潘等。目前,中国对 OIC 药物的研发多集中在仿制甲基纳曲酮阶段,而在全球范围内暂无新药进入临床阶段, OIC 国内研发管线如下:

药物名称	靶点信息	申请人名称	适应症	试验分期	首次公示信息日期
溴甲纳曲酮注射液	MOR,OPRM1,OPRK2	军事医学科学院毒物药物研究所/北京摩力克科技有限公司	晚期肿瘤患者使用阿片类药物所致的便秘	III期	2018/10/18
溴甲纳曲酮注射液	MOR,OPRM1,OPRK5	沈阳亿灵医药科技有限公司	治疗阿片类药物所致的便秘	I期	2018/7/2
M-02 胶囊	不详	上海瀚迈生物医药科技有限公司	用于慢性非癌性疼痛成人患者因使用阿片类药物而引起的便秘	I期	2021/4/2
溴甲纳曲酮注射液	MOR,OPRM1,OPRK4	水石伟业(武汉)科技有限公司	用于治疗阿片类药物引起的便秘而使用缓泻药无效的情况	其它	2018/7/11
鲁比前列酮胶囊	CLCN2	苏州朗科生物技术有限公司	成人慢性特发性便秘; 成人慢性非癌性疼痛患者因使用阿片类药物引起的便秘。	其它	2018/12/20

#### 2.1.4 OIC 药物发展趋势

OIC 是长期使用阿片类药物治疗疼痛的患者中最常见的不良反应，OIC 增加了患者的额外痛苦，明显降低患者的生活质量、影响患者治疗的依从性。主流的药物治疗方式依靠泻药和依赖于泻药的辅助性通便，不适用于重症或老年患者的长期使用，未来，可缓解阿片类药物引起的肠功能紊乱且不影响止痛效果的阿片受体拮抗剂将是可能的方向，包括纳洛酮、甲基纳曲酮（MNTX）和爱维莫潘等均有望成为治疗 OIC 的药物。

## 2.2 先天性高胰岛素血症治疗药物市场分析

### 2.2.1 先天性高胰岛素血症基本情况

先天性高胰岛素血症（CHI）是一种与胰岛素分泌失调相关的临床、遗传和形态上的异质性疾病组，主要致病原因为基因突变，共分为三种类型，即弥散型（影响胰腺中所有胰岛）、局灶型（影响胰腺部分功能）和非典型。

在致病基因方面，当前已知 11 种基因突变可导致 CHI，分别为 ABCC8、KCNJ11、GLUD1、GCK、HADH1、UCP2、HNF4A、HNF1A、SLC16A1、HK1、PGM1。其中 ABCC8 和 KCNJ11 的占比远高于其它。

2018年5月11日，该疾病被列入中国国家卫生健康委员会等5部门联合制定的《第一批罕见病目录》。

### 2.2.2 先天性高胰岛素血症治疗路径及治疗药物

CHI 的治疗以药物治疗为主，主要治疗药物包括二氮嗪和奥曲肽，其中二氮嗪是先天性高胰岛素血症治疗的首选药物。二氮嗪是一种 ATP 敏感的 K<sup>+</sup> 通道开放剂，与磺酰脲类受体 1 亚基结合后，可促使细胞膜电位复极化，抑制 KATP 关闭，从而减少胰岛β细胞分泌胰岛素。二氮嗪对 KATP 正常的 CHI 患儿通常有效，而对于基因突变所致 KATP 异常患儿则无效，同时易导致多种不良反应发生，如体液潴留、肺动脉高压、多毛症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、胃肠道反应、高尿酸血症及眩晕等。奥曲肽一种生长抑素，是胰岛素释放的潜在抑制剂，可以长程或短程治疗高胰岛素血症性低血糖。一般是在对二氮嗪治疗效果不佳的患者使用。如果剂量使用过大会因为同时抑制胰高血糖素和生长激素而导致更为严重的低血糖。长期使用奥曲肽可产生耐药现象。奥曲肽由于价格较高，在长期使用方面也受到了一定的限制。

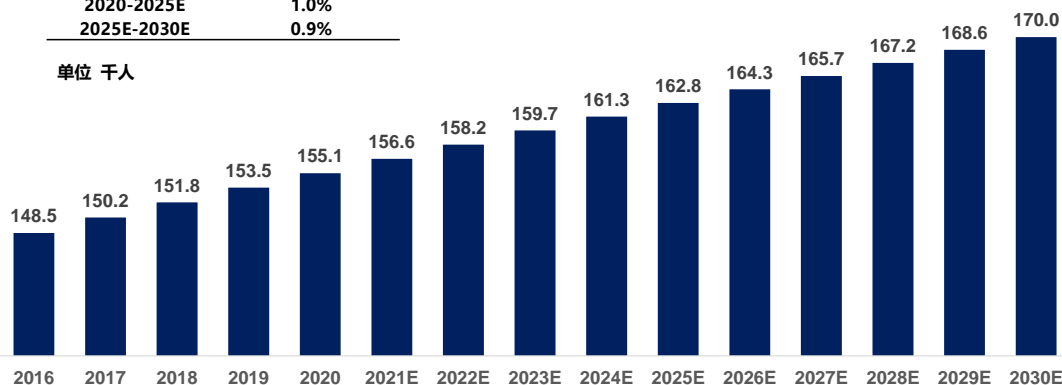
### 2.2.3 CHI 流行病学研究

CHI 从出生到成年早期均可发病，其中新生儿起病最为常见。大约 60% 的新生儿在出生后的第一个月内即发生低血糖症，还有 30% 将在出生后一年内确诊。全球 CHI 发病人数从 2016 年的 14.85 万人增长至 2020 年达到了 15.51 万人，并将稳定增长至 2030 年的 17 万人。

全球先天性高胰岛素血症流行病学研究，2016-2030E

时期	复合年增长率
2016-2020	1.1%
2020-2025E	1.0%
2025E-2030E	0.9%

单位：千人

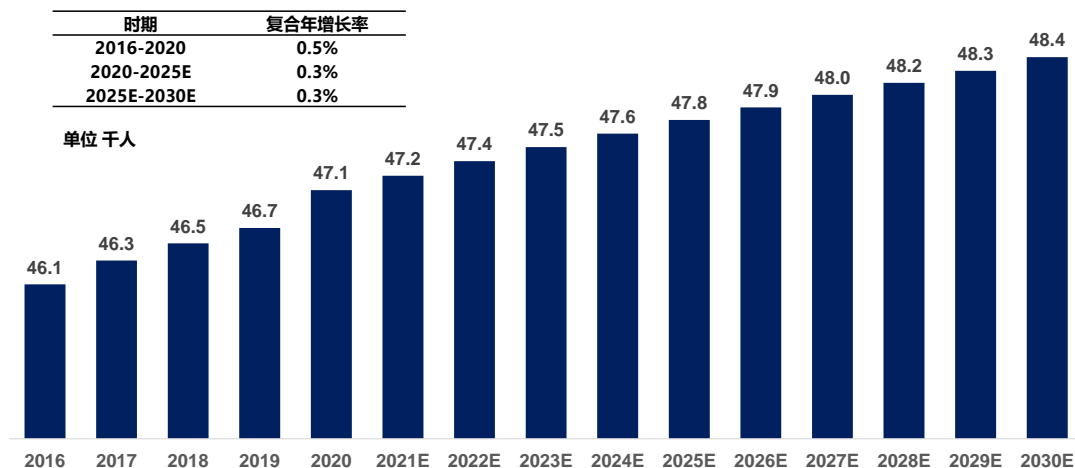


数据来源：弗若斯特沙利文分析

近几年，中国新生儿人数持续下降。同时由于 CHI 临床表现具有明显的异质性，中国对于 CHI 尚无统一的诊断标准，这对 CHI 疾病的发现造成了一定的阻碍。根据罕见病诊疗

指南的研究，中国 CHI 患者数量 2020 年可达到了 4.71 万人，预计到 2025 年将有 4.78 万人，2030 年将有 4.84 万人，期间的复合年增长率为 0.3%。

### 中国先天性高胰岛素血症流行病学研究，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

#### 2.2.4 CHI 药物发展趋势

先天性高胰岛素血症的治疗主要为药物治疗和手术治疗，但现有的药物治疗不能令人满意，由于目前尚未建立大样本、可信度高的疗效研究调查，故进一步的合作研究和建立该病国际数据库可以更好地帮助和理解该病，并建立该病的诊疗共识。

### 2.3 阿尔茨海默病药物市场分析

#### 2.3.1 阿尔兹海默病概览

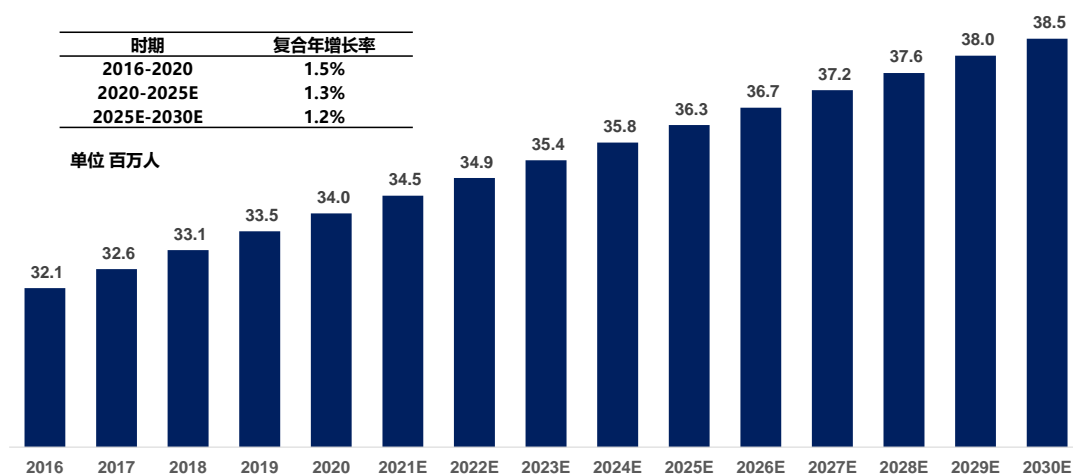
自 2000 年起，中国人口老龄化的程度持续加深。到 2021 年左右，中国 65 岁以上人口将破 2 亿关口，达到总人口的 14%，使中国逐渐进入老龄社会。随着人口老龄化的加深，老年疾病成为危害世界健康的重要医学和社会问题，其中痴呆尤为突出，阿尔茨海默型痴呆占 60%~80%，是老年人失能和死亡的主要原因。据世界卫生组织报告，目前全球约有 5000 万人患有痴呆症，超过 3000 万人患有阿尔茨海默症。其中中国阿尔茨海默患者数居世界第一，占世界 AD 患者总人口的 1/4。

阿尔茨海默病是一种神经变性病，以进行性记忆力减退和获得性知识丧失，直至日常生活活动能力完全丧失为特征，给社会和家庭带来沉重负担，成为严重的社会和医疗卫生问题。阿尔茨海默病可能的危险因素包括：高龄、低教育水平、吸烟、中年高血压与肥胖、听力损害、脑外伤、缺乏锻炼、糖尿病及抑郁障碍等。

### 2.3.2 阿尔兹海默病流行病学研究

阿尔兹海默病是全球疾病卫生组织公认的公共卫生重点问题，2020 年全球已有超过 3400 万阿尔兹海默病患者，预计 2025 年将达到 3630 万，2030 年将超过 3850 万。

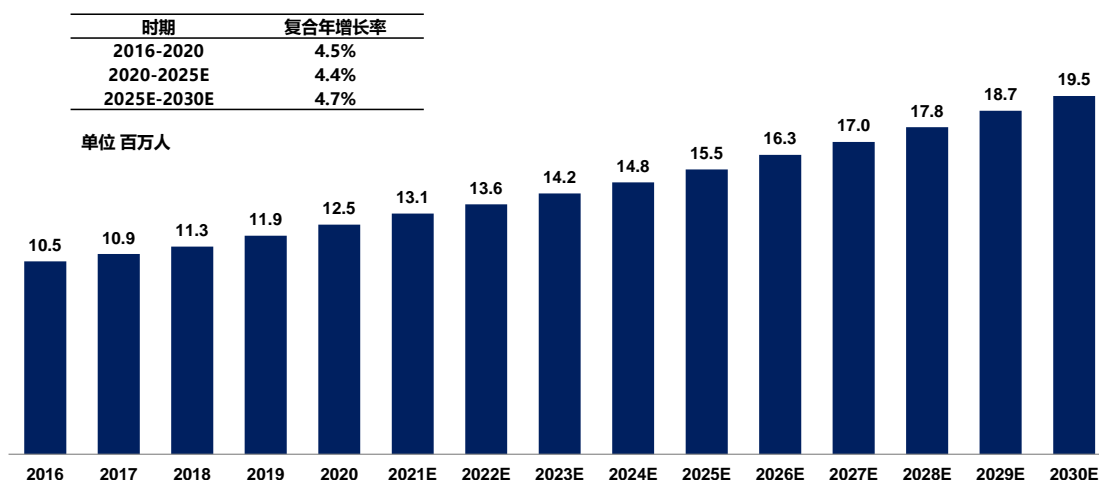
#### 全球阿尔兹海默病流行病学分析，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国老龄化的速度高于世界平均水平。随着中国人口构成比例逐渐向老年化发展，中国的阿尔兹海默病患者的数量持续增加。2016 年至 2020 年，中国的阿尔兹海默患者数量从 1050 万增加到 1250 万，复合年增长率为 4.5%，预计 2025 年将达到 1550 万，2030 年将进一步增加到 1950 万。

#### 中国阿尔兹海默病流行病学分析，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

### 2.3.3 阿尔茨海默病治疗路径及治疗药物

多年来只有 5 种药物获批用于治疗阿尔茨海默症，分别是他克林、Aricept、卡巴拉汀、加兰他敏、盐酸美金刚、美金刚/多奈哌齐复方制剂。2021 年 6 月 7 日，FDA 批准由渤健与卫材联合开发的 Aduhelm，尽管临床效果备受质疑，但由于阿尔茨海默症造成的严重疾病负担等多重因素，Aduhelm 仍然获得批准，这也是近 20 年来，首个 FDA 批准的延缓阿尔茨海默临床症状衰退的疗法。

目前应用于临床治疗阿尔茨海默病的药物如多奈哌齐、美金刚等均是改善临床症状为主，缺乏能延缓或终止疾病进展的药物。因此，各大医药企业在治疗阿尔茨海默病药物的研发上投入了巨大的成本。根据阿尔茨海默病的诊疗规范（2020 年版），针对改善认知，目前临床应用最多的是胆碱酯酶抑制剂（AChEIs）和谷氨酸受体拮抗剂。2019 年获批上市的甘露特钠胶囊是首个靶向脑—肠轴的阿尔茨海默症治疗新药。

近年来发现 2 型糖尿病与阿尔茨海默病有着一定的关系，T2DM 是阿尔茨海默病的一个危险因素，存在发展为阿尔茨海默病的可能。T2DM 的典型特征是胰岛素抵抗，而脑组织是胰岛素重要的靶器官，由于与认知功能有关的海马、内嗅区大脑皮质等都存在高密度胰岛素受体，所以糖尿病患者可能出现认知功能障碍。在阿尔茨海默病患者脑内也发现类似胰岛素抵抗的情况，并伴随葡萄糖摄入和代谢减弱，中枢胰岛素信号传导通路障碍，提示胰岛素信号损害可能是引起或加速神经变性的原因。2020 年 12 月，诺和诺德宣布将开展口服司美格鲁肽治疗阿尔茨海默病的 III 期研究。其临床前动物模型研究数据提示 GLP-1 在阿尔茨海默症治疗中发挥了关键作用，包括改善记忆功能和减少磷酸化 Tau 蛋白的积累。

### 2.3.4 阿尔茨海默病治疗药物发展趋势

针对目前阿尔茨海默病药物研发困难的现状进行多方面的分析，首先是尚不清晰的发病机制，由于对其发病因素以及作用机制没有完整的认识，当前的假说只可以解释部分疾病过程，导致药物可能靶向了错误的病理生理学机制或者靶向微小影响因素，因此需要从基因组学、分子生物学、生物化学等多方面研究阿尔茨海默病理全过程。