

中国重组人凝血酶行业 市场研究报告

2019年05月

弗若斯特沙利文咨询公司

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

目录

1	方法论.....	4
1.1	研究方法.....	4
2	重组人凝血酶概览.....	5
2.1	凝血酶的定义.....	5
2.2	凝血酶的作用机制.....	5
2.3	重组人凝血酶的定义.....	5
3	重组人凝血酶市场概览.....	6
3.1	外科手术局部止血药物市场.....	6
3.2	中国重组人凝血酶市场.....	12

图表目录

图 2-1 凝血酶作用机制	5
表 3-1 中国现有主要止血技术的分类及介绍	6
表 3-2 中国外科手术出血局部用药产品概览	8
图 3-3 中国外科手术台数，2014-2030E	9
图 3-4 中国外科手术局部止血药物市场规模，2014-2030E	10
图 3-5 中国外科手术局部用药市场份额，2018	11
表 3-6 中国已上市蛇毒血凝酶产品.....	12
表 3-7 中国已上市纤维蛋白粘合剂.....	12

1 方法论

1.1 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 2019 年 05 月完成。

2 重组人凝血酶概览

2.1 凝血酶的定义

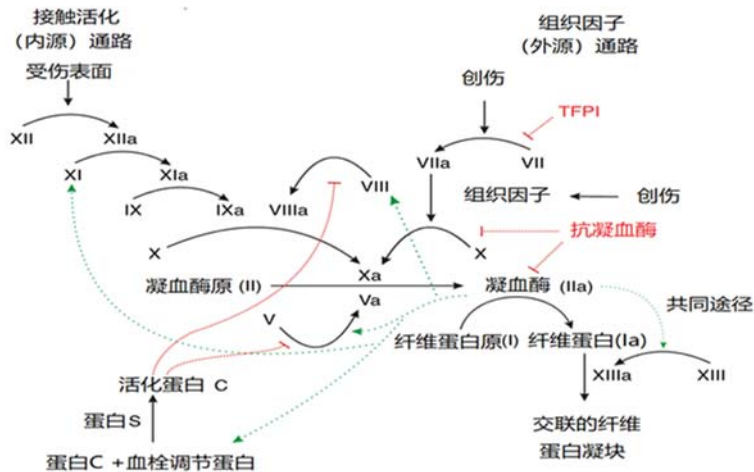
凝血酶 (Thrombin), 是人体内一种由 F2 基因编辑的丝氨酸蛋白酶, 其前体为凝血酶原。在凝血过程中, 凝血酶原会被酶解以形成凝血酶。

2.2 凝血酶的作用机制

在凝血酶原被酶解生成凝血酶后, 凝血酶作为一个丝氨酸蛋白酶会催化可溶性的纤维蛋白原转化为不可溶性的纤维蛋白, 同时也会催化凝血因子 XI 到 XIa, VIII 到 VIIIa, V 到 Va, XIII 到 XIIIa 的过程, 在这些凝血因子的共同作用下完成凝血反应。此外, 凝血酶还可以通过作用于血小板细胞膜上的蛋白酶激活受体来促进血小板的激活和聚集。

凝血酶结合血栓调节蛋白后会激活凝血反应的抑制剂——蛋白 C, 活化蛋白 C 会使凝血因子 Va 和 VIIIa 失活。在这个过程中蛋白 S 和蛋白 C 的结合会使其活性有所增加。通过抗凝血酶和蛋白 C 相关的负反馈途径, 凝血过程会被有效的终止。

图 2-1 凝血酶作用机制



来源: 文献检索

2.3 重组人凝血酶的定义

重组人凝血酶是通过重组蛋白技术制成的具有高度特异性的蛋白药物，主要用于各种外科手术和创伤的止血上。相较于国内常见的外源的牛或猪凝血酶，重组人凝血酶在特异性更高，疗效更好的同时，拥有更低的过敏和感染风险，成熟的重组蛋白工艺相较于直接从血浆中进行提取成本也更低。然而，重组人凝血酶的生产技术难度较高。

3 重组人凝血酶市场概览

3.1 外科手术局部止血药物市场

外科手术局部出血主要可以分为术中出血以及术后出血。手术出血会显著影响外科手术过程中以及手术后的发病率以及死亡率，通常需要采取不同的止血措施，以实施止血并尽可能减少病人出血。

现有的外科手术止血技术包括了以缝合、电凝、填塞等为主的机械性止血方法，以及以凝血酶和蛇毒凝血酶等为主的药物止血方法。2018 年底由中国卫建委印发的《关于做好辅助用药临床应用管理有关工作的通知》表明，未来将制定国家级以及省级辅助用药目录。随着对于辅助用药的进一步明确规定以及用药场景和范围的进一步限制，对于如外科手术止血等技术体系较为复杂，可用方法较多的医疗领域将产生一定的影响。随着对辅助药物应用的规范化，现有止血药物的应用场景或进一步缩小。同时，出于对医保控费的考量，医疗工作人员在可能的情况下，更加倾向于选择成本更低的止血方式。

表 3-1 中国现有主要止血技术的分类及介绍

机械性止血方法	结扎以及缝合	结扎以及缝合可用于明确的小动静脉出血，通常可立即止血，若出血的血管较粗则必须贯穿缝扎，但有损伤神经和周围组织的可能
	纱布填塞止血	纱布填塞止血常用于肝破裂、胰腺坏死出血、胰十二指肠手术、盆腔出血等，使用后可待病情稳定再行手术取出。

	电凝刀 以及超 声刀	此类方法具有热损伤小、闭合带可达到与缝线结扎相似的强度、没有或有极少粘连和焦痂形成，体内无异物存留等优点。
新型 局部 止血 材料	主动性 止血材 料	主动性止血材料其本身具有生物活性，可直接参与凝血过程，诱导出血部位的血块产生。主要包括凝血酶以及含有凝血酶的材料等，如人源/畜源凝血酶、蛇毒凝血酶以及重组人凝血酶。
	被动性 止血材 料	这类止血材料的作用机制均是通过提供一个让血小板聚集的物理结构，从而使血栓形成。主要包括胶原、纤维素和明胶等。
全身 止血 药物		除传统的全身性止血药物如巴曲酶、氨甲苯酸、维生素 K1 等外，近年来新型全身性止血药物也受到很多关注，如重组人活化凝血因子VII，其能够通过在内皮损伤部位与组织因子结合而活化，直接放大组织因子依赖的外源性凝血途径，并最终导致凝血酶形成纤维蛋白凝块。

来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析

随着 2015 年国务院办公厅颁布的《关于推进分级诊疗制度建设的指导意见》的落地与实施，医疗资源的合理配置得到进一步地推动。在三级医院逐步减少常见病、慢性病、多发病患者占比的同时，例如手术以及急诊等对于医疗资源配置要求较高的领域获得了更高的占比空间。同时，由于基层医疗机构因双向转诊等政策的要求，需要承接较以往更多的病患，恢复常规手术等医疗功能也成为其完善医疗服务的重要举措之一。在类似政策的推动下，中国外科手术台数在近年来呈逐步上升的趋势；且随着相关政策的进一步落实，预计在未来，可接受外科手术的患者日益增多，同时将推动外科手术局部出血药物市场的发展。

随着生物工程技术的发展，更多类型的止血药物将不断出现。例如由粘连蛋白、凝血酶和氯化钙作为主要成分纤维蛋白粘合剂，是一种具有生物相容性以及生物可降解性的组织粘接剂；以及通过重组蛋白技术制成的重组人凝血酶。重组人凝血酶是一种具有高度特异性的蛋白药物，主要用于各种外科手术和创伤的止血。相较于国内常见的外源的牛或猪凝血酶，重组人凝血酶在特异性更高、疗效更好的同时，拥有更低的过敏和感染风险，成熟的重组蛋

白工艺相较于直接从血浆中进行提取成本也更低。

表 3-2 中国外科手术出血局部用药产品概览

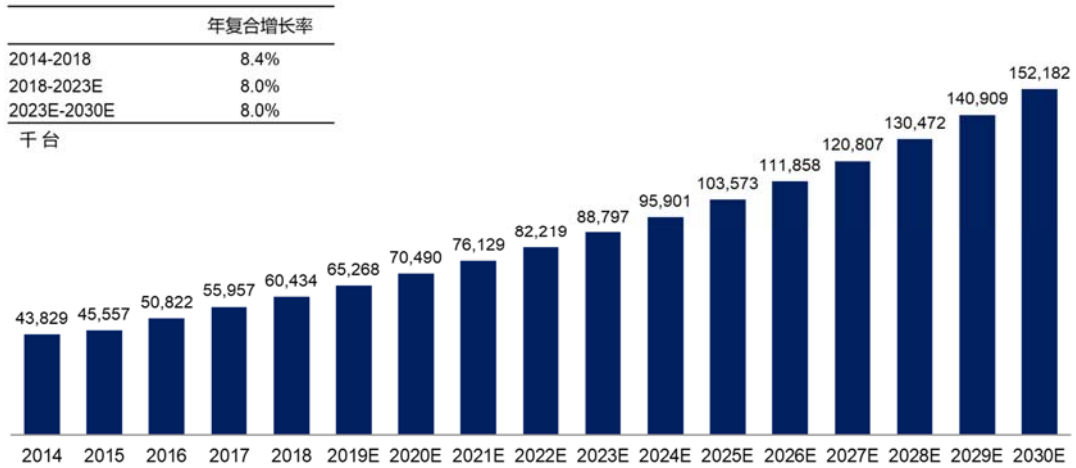
	简介	优势	缺点
人源/畜源凝血酶	人源/畜源凝血酶在止血和凝血、组织修复和创伤愈合等方面有重要作用。人源/畜源凝血酶是通过柠檬酸化人或畜血浆提取的凝血酶原复合物浓缩液制备，并于纯化体系中完全活化。得到的凝血酶再使用离子交换色谱纯化和稳定。畜源凝血酶多由牛血中提取。	生产过程简单、且生产耗时短 成本相对较低	血源性凝血酶，特别是牛源性凝血酶可能引起人体的异源性免疫反应 存在病毒传播风险
蛇毒凝血酶	蛇毒凝血酶是从巴西矛头蝮蛇的毒液中分离、精制而得的一种酶类止血剂，不含神经毒素及其他毒素。蛇毒凝血酶具有类凝血酶样作用，能促进血管破损部位的血小板聚集，并释放一系列凝血因子及血小板因子 3 (PF3)，使凝血因子 I 降解生成纤维蛋白 I 单体，进而交联聚合成难溶性纤维蛋白，促使出血部位的血栓形成和止血。	不受血浆凝血酶抑制剂影响 可用于静脉注射	可能导致过敏反应
重组凝血酶	重组人凝血酶是通过重组蛋白技术制成的具有高度特异性的蛋白药物。与血源性凝血酶相比，虽来源不同，却具有相同的生物学功能。主要适用于各种外科手术和局部创伤的止血上。	与的人源/畜源凝血酶相比，重组人凝血酶的特异性更高 过敏和感染风险低 成熟的重组蛋白工艺相较于直接从血浆中进行提取成本更低	中国目前掌握重组凝血酶生产技术的企业较少 价格较高

纤维蛋白粘合剂	纤维蛋白粘合剂是由多种血浆蛋白成分组成的一种复合制剂，模拟凝血过程的最后阶段反应，凝血酶激活纤维蛋白原形成的半刚性纤维蛋白凝块粘合于创口。起防水作用、是组织或材料保持所需的形状，并止血和促进创口愈合。	拥有良好的生物相容性 组织亲合性较好，尤其适用于深度伤口止血	由于其在湿润条件下粘合强度低，目前只能与传统的缝合法并用以提高其粘结强度
----------------	--	-----------------------------------	--------------------------------------

来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析

近年来，随着医疗机构数量的进一步增加，分级诊疗制度的实施，以及外科手术相关器械的发展和医技的进步，中国外科手术台数呈逐年上升趋势。根据卫健委的统计，在过去五年中，中国外科手术台数经历了较快的增长，由 2014 年的 4,383 万台增长到 2018 年的 6,043 万台，期间年复合增长率为 8.4%。预计在未来，这一数字将保持平稳增长，以 8.0% 的年复合增长率于 2023 年以及 2030 年分别达到 8,880 万台以及 15,218 万台。虽然外科手术台数增加迅速，但外科手术中使用局部止血药物的渗透率一直在下降，由 2014 年的 58.5% 下降到了 2018 年的 52.5%。这样的下降是由辅药用药限制的增加以及微创技术的进步导致的。根据弗若斯特沙利文的预测，到 2030 年，外科手术局部止血药物的渗透率将会下降至 39.3%。但由于总体外科手术台数更加迅速的增长，使用止血药物的外科手术台数依然呈增长趋势。

图 3-3 中国外科手术台数，2014-2030E

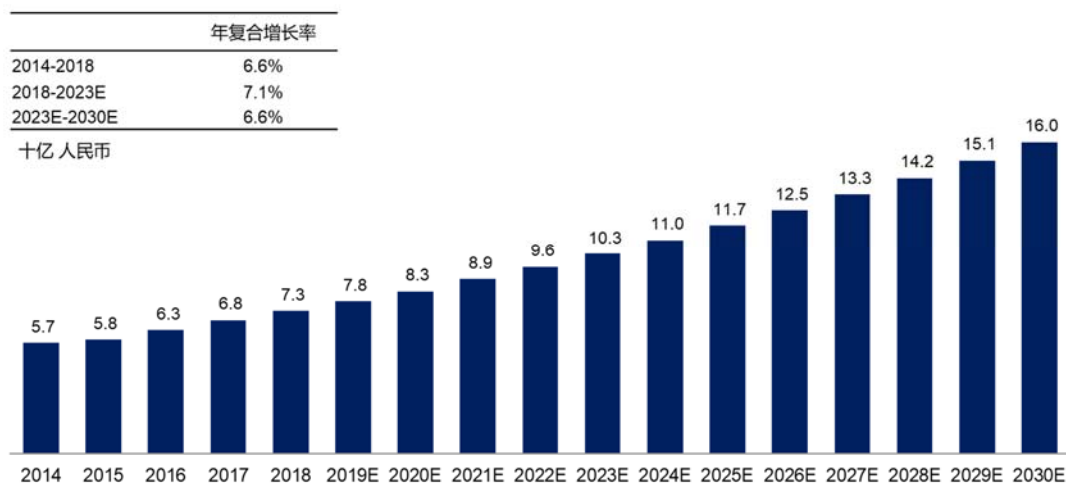


数据来源：中国卫生和计划生育统计年鉴，弗若斯特沙利文分析

中国现有的外科手术局部止血药物主要为人源/畜源凝血酶、蛇毒凝血酶以及纤维蛋白粘合剂；此类产品已进入医保目录，且均有多个产品上市。此外，随着重组蛋白工艺的发展，重组人凝血酶由于其快速止血的特点和安全性上的优势，预计在未来也会成为外科手术局部止血药物中的重要产品。

中国外科手术出血局部用药市场规模由 2014 年的 57 亿人民币增长到了 2018 年的 73 亿人民币。在手术台数增加，新一代局部止血药物的技术替代等多种驱动因素下，外科手术局部止血市场将会由 2018 年的 73 亿人民币增长至 2023 年的 103 亿，年复合增长率为 7.1%。

图 3-4 中国外科手术局部止血药物市场规模，2014-2030E



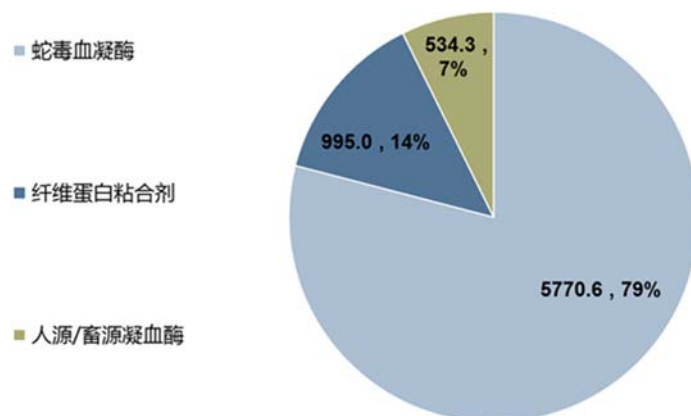
数据来源：同行业公司年报，弗若斯特沙利文分析

蛇毒凝血酶既可以用于局部止血，也可以用于静脉给药，加之其在小血管止血当中的优秀表现，一直以来都是外科手术止血用药市场的最主要参与者。2018年，中国蛇毒凝血酶销售额共计 57.7 亿人民币，市场份额 79.1%。蛇毒凝血酶的平均每台手术用药花费为 200 元左右。

人源/畜源凝血酶也是较为成熟的外科手术止血用药，主要应用场景在不适用敷料的局部出血以及内窥镜手术的止血等。2018年，人源/畜源凝血酶销售额共计 5.3 亿人民币，市场份额 7.3%。人源/畜源凝血酶的平均每台手术用药花费为 250 元左右。

纤维蛋白粘合剂也被叫做凝血胶产品，是止血市场的新兴产品类型。2018年，凝血胶产品的销售额共计 10.0 亿人民币，市场份额 13.6%。纤维蛋白粘合剂的平均每台手术用药花费为 1300 元左右。

图 3-5 中国外科手术局部用药市场份额，2018



数据来源：同行业公司年报，弗若斯特沙利文分析

3.2 中国重组人凝血酶市场

中国重组人凝血酶产品的主要竞品为人源/畜源凝血酶、蛇毒血凝酶、以及纤维蛋白粘合剂。其中，人源/畜源凝血酶在中国上市时间较早，市场较为饱和，现有竞品达 20 个以上。

其它两种产品竞争稍小，但都已有数个上市较早的产品。

表 3-6 中国已上市蛇毒血凝酶产品

产品名称	产品剂型	生产厂家	首次上市日期
蛇毒血凝酶注射液	注射剂	兆科药业	2006-05-29
注射用白眉蛇毒血凝酶	注射剂	锦州奥鸿药业	2008-06-27
注射用矛头蝮蛇血凝酶	注射剂	诺康药业	2005-09-15
注射用尖吻蝮蛇血凝酶	注射剂	康辰药业	2008-09-22

数据来源：国家药品监督管理局，弗若斯特沙利文分析

表 3-7 中国已上市纤维蛋白粘合剂

产品名称	产品剂型	生产厂家	首次上市日期
猪源纤维蛋白粘合剂	粘合剂	瀚邦医疗	2015-07-27

猪源纤维蛋白粘合剂	外用冻干制剂	普济医药	2012-02-10
人纤维蛋白粘合剂	外用冻干制剂	新兴医药	2003-12-31
外用冻干人纤维蛋白粘合剂	外用冻干制剂	莱士	2003-08-15
人纤维蛋白粘合剂	外用冻干制剂	华兰生物	2002-08-29
猪源纤维蛋白粘合剂	外用冻干制剂	倍绣生物	2010-05-21

数据来源：国家药品监督管理局，弗若斯特沙利文分析分析