

创新药专题

# 痛风千万患者大市场，有望诞生大单品

西南证券研究发展中心  
2023年12月

分析师：杜向阳  
执业证号：S1250520030002  
电话：021-68416017  
邮箱：duxy@swsc.com.cn

# 核心观点

## 痛风患病人数众多，全球抗痛风药市场超35亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元

- ◆ 从患者人数看：中国高尿酸血症患病人数从2015年的1.3亿增长到2019年的1.6亿，复合年增长率为5.4%。痛风患病人数从2015年的2390万增长到2019年的3200万，复合年增长率为7.5%。
- ◆ 从市场规模看：全球抗痛风药市场规模超35亿美元，中国抗痛风药市场规模受集采影响2021年缩小至约20亿元。

## 别嘌醇、非布司他、苯溴马隆等是目前痛风主要用药，现有药物存在安全性风险

- ◆ 指南推荐：中美指南推荐较为一致，急性期推荐抗炎症药物（NSAIDs、秋水仙碱），复发/慢性期推荐XO抑制剂（别嘌醇、非布司他）或URAT1抑制剂（苯溴马隆）等。
- ◆ 市场份额：2021年全球市场非布司他、培戈洛酶和别嘌醇是全球抗痛风药市场销售占比最高的三大品种，占比分别为33%，25%和17%。根据米内网数据，2021年非布司他片和苯溴马隆片是中国抗痛风药市场销售占比合计超过70%。

## URAT1、XO等靶点和新型抗炎症治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

- ◆ 研发进度：URAT1是研发热度最高的抗痛风药物靶点，恒瑞医药、瓊黎药业、信诺维、一品红、益方生物、海创药业、新元素医药、先声药业等处于第一梯队；信达生物新型XO抑制剂海外MRCT三期进行中。
- ◆ 临床数据：目前二期临床数据显示，一品红、新元素医药、益方生物降尿酸临床数据优异，且一品红具备溶解痛风石的潜力。信达生物新型XO抑制剂降尿酸效果也显著优于非布司他。安全性方面，二期试验上述产品均表现良好，关注更长时间、更大样本量的安全性数据。

**风险提示：**研发失败风险，商业化不及预期风险，竞争加剧风险。

# 目 录

---

**1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险**

2 全球抗痛风药市场超30亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元

3 URAT1、XO等靶点和新型抗炎症治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

4 风险提示

# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

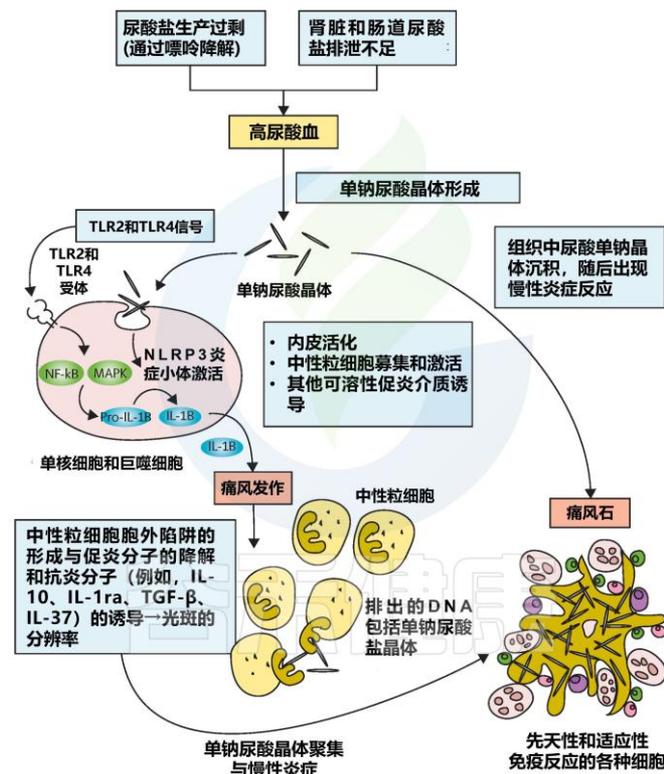
## 1.1 痛风的发病机制可分为四个阶段：高尿酸血症，尿酸单钠晶体沉积，急性炎症反应和晚期痛风

- 痛风的进展可分为四个病理生理阶段：高尿酸血症，尿酸单钠（MSU）晶体沉积，MSU晶体的急性炎症反应和晚期痛风。
- 在正常饮食状态下，非同日两次空腹血尿酸水平男性高于 $420\mu\text{mol/L}$ （ $7\text{mg/dL}$ ），女性高于 $360\mu\text{mol/L}$ （ $6\text{mg/dL}$ ），即称为高尿酸血症。
- 痛风是最常见的炎症性关节炎，常见发病部位是**第一跖趾关节**，但**足背、膝关节**也可能出现红肿、疼痛等症状。

### 发病机制：

- **高尿酸血症**：导致高尿酸血症的机制可分为两种：**生产过剩和排泄减少**。生产过剩，包括外源性食物摄入和内源性过度生产，占10%。排泄减少，包括肾脏和肠道排泄不足，占90%。
- **MSU晶体沉积**：大约**25%**的高尿酸血症患者有MSU晶体沉积。**尿酸盐浓度**增加是MSU结晶最重要的因素，在 $37^\circ\text{C}$ 和 $\text{pH}7.0$ 下，结晶发生在尿酸盐浓度 $> 0.41\text{ mmol/l}$ 。此外，**低温、钠离子浓度升高以及滑膜和软骨成分**都会促进晶体形成。
- **MSU晶体的急性炎症反应**：MSU晶体是一种损伤相关分子，可以**刺激先天免疫通路**。MSU晶体对巨噬细胞和单核细胞中的**NLRP3炎症体的激活**与痛风发作密切相关。
- **晚期痛风**：晚期痛风的特征是**痛风石、慢性痛风性滑膜炎和结构性关节损伤**。痛风石由3个主要区域组成：紧密堆积的尿酸单钠晶体核心、周围的细胞冠状区和外部纤维血管区。痛风石的存在与痛风患者的关节损伤密切相关。

### 痛风的发病机制示意图



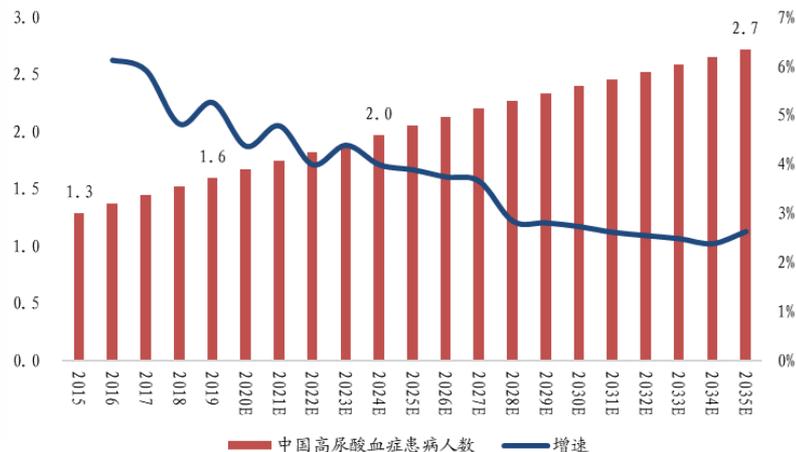


# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

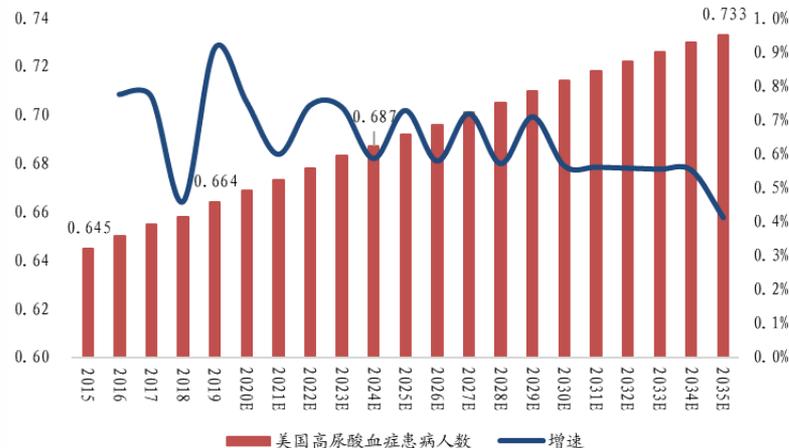
## 1.3 中国高尿酸血症和痛风患病人数庞大，约1/3的高尿酸血症患者可能发展为痛风

- 中国高尿酸血症患病人数从2015年的1.3亿增长到2019年的1.6亿，复合年增长率为5.4%。预期2024年将达到2亿，2035年达到2.7亿。
- 美国高尿酸血症患病人数从2015年的0.65亿增长到2019年的0.66亿，复合年增长率为0.7%。2024年预计达到0.69亿，2035年达到0.73亿。
- 随着经济发展，人民生活水平提高，摄入高糖、高脂肪食物以及高嘌呤食物明显增加，中国高尿酸血症、痛风患病人数呈增加趋势。根据2000年至2014年中国大陆高尿酸血症和痛风流行情况的系统评价和Meta分析，约1/3的高尿酸血症患者发展为痛风。

### 2015-2030E中国高尿酸血症患病人数（亿人）



### 2015-2030E美国高尿酸血症患病人数（亿人）



# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

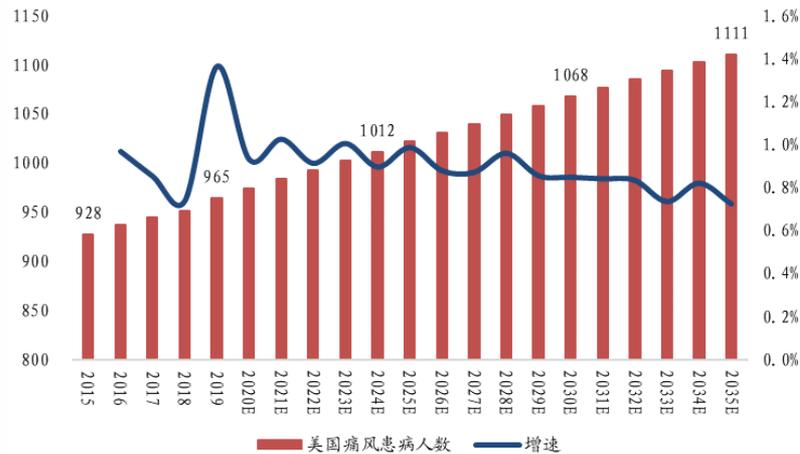
## 1.3 中国高尿酸血症和痛风患病人数庞大，约1/3的高尿酸血症患者可能发展为痛风

- **中国痛风患病人数基数较大，增速较高于美国。**中国痛风患病人数从2015年的2390万增长到2019年的3200万，复合年增长率为7.5%。预计2024年中国痛风患病人数和 2035 年分别达到4330万、5620万。
- **美国痛风患病人数不断增长。**美国痛风患病人数从2015年的928万增长到2019年的965万，复合年增长率为1%。预计2024年和2035年美国痛风患病人数分别达到1012万、1111万。
- **中国痛风患者治疗率和治疗达标率较低。**根据国家风湿病数据中心中国痛风疾病数据显示，痛风患者治疗4周、12周和24周的随访率依次降低，分别为20.7%、10.8%和3.9%，反映了中国痛风患者的3个月以上治疗率极低，降尿酸治疗达标率在用药半年后也仅有38%。根据Arthritis Rheumatol期刊文章数据，美国痛风患者降尿酸治疗比例约为33%。

### 2015-2035E中国痛风患病人数（万人）



### 2015-2035E美国痛风患病人数（万人）



# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

## 1.4 指南推荐：关节穿刺液镜检发现MSU作为痛风诊断金标准

- **美国风湿病学会1977年制订的痛风分类标准、2015年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟共同制订的痛风分类标准，均将关节穿刺液镜检发现MSU作为诊断金标准。**基于此，对疑诊痛风的炎性关节炎患者，均推荐在关节液或可疑痛风石抽吸物中寻找MSU结晶。虽然高尿酸血症是痛风的基础，但并非高尿酸血症的患者均会出现痛风，无关节炎症状的单纯高尿酸血症并不能诊断痛风。此外，痛风发作期间血尿酸有可能正常，不能以此除外痛风的诊断。
- **2018年欧洲抗风湿病联盟推荐三步诊断痛风：**第一步，关节滑液或痛风石抽吸物中发现MSU晶体。如果第一步不可行，第二步通过临床诊断（建立在存在高尿酸血症和痛风相关临床特征的基础上），满足下列特征时考虑临床诊断（高度怀疑但非特异性表现）：足部（特别是第一跖趾关节）或踝关节单关节受累，之前类似的急性关节炎发作史，关节快速开始的剧烈疼痛和肿胀（24 h内达峰），皮肤发红，男性并存在相关的心血管疾病和高尿酸血症。第三步，当痛风的临床诊断不确定且不能证实MSU晶体时，建议寻找晶体沉积的影像学证据，特别是超声或双能CT。

# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

## 1.4 指南推荐：急性期——抗炎症药物，复发/慢性——XO抑制剂或URAT1抑制剂

- 急性期以抗炎症药物为一线治疗。如NSAIDs、秋水仙碱，被作为急性痛风期的首选药物。
- 复发/慢性痛风一线治疗应用降尿酸药物，主要有XO抑制剂、促肾脏尿酸排泄药物两大类。黄嘌呤氧化酶（XO）抑制剂，如别嘌醇、非布司他等；促肾脏尿酸排泄药物，如苯溴马隆、丙磺舒等；二线治疗推荐促进尿酸分解药物（普瑞凯希等）或IL-1拮抗剂。
- 现有的痛风药物存在安全性风险，患者急需长期用药安全性好的药物。别嘌醇可能存在有皮肤过敏反应及肝肾功能损伤，非布司他可能增加心脏猝死风险、严重肝损伤，苯溴马隆则有爆发性肝炎风险。

### 中华医学会内分泌学分会《中国高尿酸血症和痛风诊疗指南(2019)》

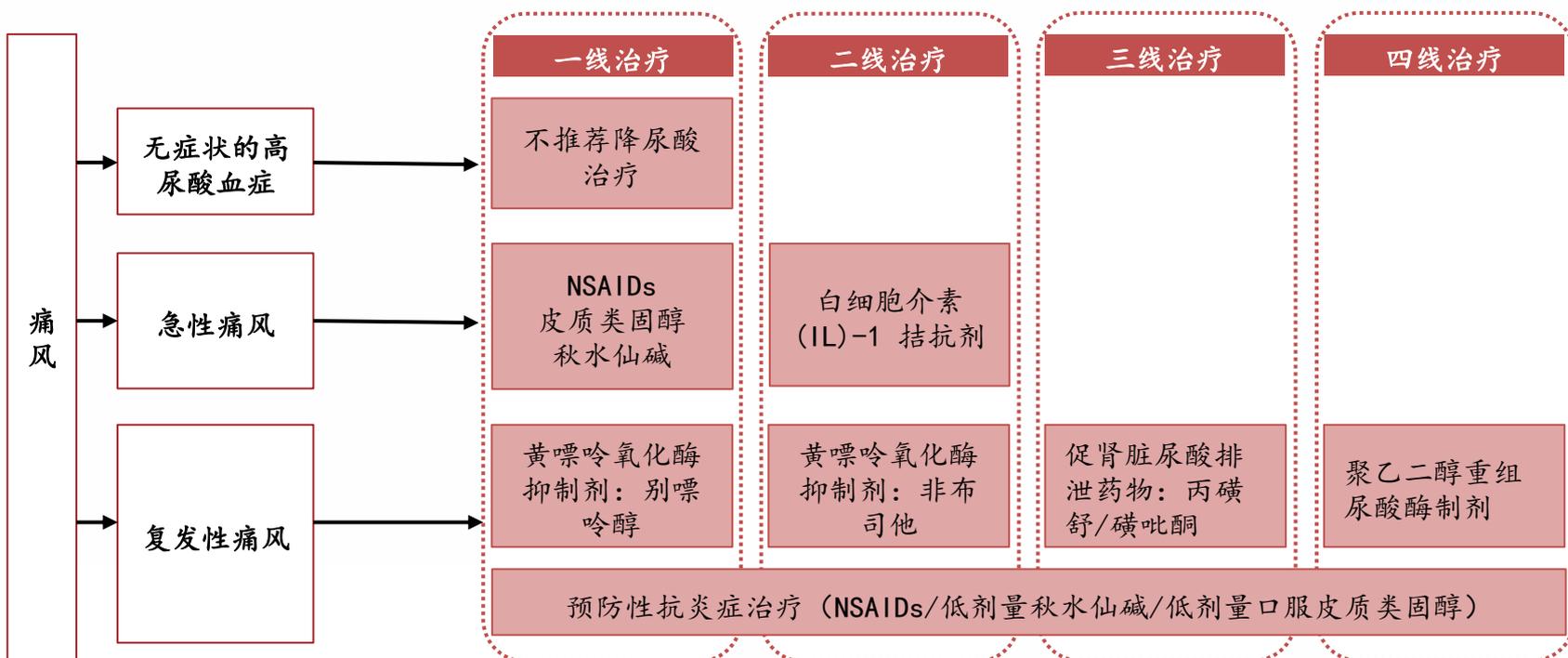
线数	急性痛风发作的患者	复发性急性/慢性痛风性关节炎和痛风石的患者
一线治疗	NSAIDs（非甾体抗炎药） 秋水仙碱	黄嘌呤氧化酶抑制剂：别嘌醇、非布司他 促肾脏尿酸排泄药物：苯溴马隆
二线治疗	糖皮质激素	聚乙二醇重组尿酸酶制剂：普瑞凯希 白细胞介素（IL）-1拮抗剂

# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

## 1.4 指南推荐：急性期——抗炎症药物，复发/慢性——XO抑制剂或URAT1抑制剂

- **ACR指南与中国诊疗指南较为一致。**对于痛风急性发作患者，建议使用非甾体抗炎药、皮质类固醇或秋水仙碱作为一线治疗药物。复发/慢性痛风主要为黄嘌呤氧化酶抑制剂、促肾脏尿酸排泄药物和聚乙二醇重组尿酸酶制剂三类降尿酸药物。

### 美国风湿病学会 (ACR) 痛风治疗指南 (2020年版)



# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

## 1.4 抗痛风药物：急性期——抗炎症药物、慢性期——降尿酸药物

- **抗痛风药物主要包括降尿酸药物和抗炎症药物两大类。**降尿酸药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂、促肾脏尿酸排泄药物和促进尿酸分解药物。抗炎症药物包括非甾体抗炎药、皮质类固醇和秋水仙碱。
- **非布司它具有心血管疾病风险，被FDA打上黑框。**
- **目前的URAT1抑制剂苯溴马隆由于肝毒性事件未获FDA批准。**Dotinurad疗效与苯溴马隆相当，安全性更佳，2020年1月成功在日本获批上市。Dotinurad的成功让URAT1抑制剂再次成为热点。

### 现有主流抗痛风药物机制及年费用

功能	类别	通用名	靶点	机制	美国	中国	价格(元)	规格	单位价格(元)	月费用(元)	美国价格(美元)	规格	美国单位价格(美元)	美国月费用(美元)
降尿酸药物	黄嘌呤氧化酶(XO)抑制剂	别嘌醇	XO	抑制尿酸的生成	1966年	2018年	29.3	250mg10粒	2.93	87.9	16.25	300mg30粒	0.5	16.3
		非布司他			2009年	2018年	14.48	40mg14片	1.03	30.9	86	40mg/30片	2.9	86
	促肾脏尿酸排泄药物	苯溴马隆	URAT1	抑制肾小管对尿酸重吸收	未上市	2019年	50.63	50mg28片	1.81/2.28	54.3	-	-	-	-
	促进尿酸分解药物	培戈洛酶	UOX	促进尿酸分解	2010年	未上市	-	-	-	-	-	-	-	-
抗炎症药物	非甾体抗炎药、皮质类固醇或秋水仙碱	=	MT	抑制炎症反应	2008年	2019年	12.3	0.5mg50片	0.25	7.5	23.7	0.6mg30片	0.79	23.7

# 1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

## 1.5 现有药物难以清除痛风石

- 痛风石是痛风的晚期表现，临床表现：
  - ✓ 轻度痛风结石：痛风结石大小稳定，生长缓慢，累及单一关节；关节无异常分泌物；无侵袭性的团块或结缔组织破坏；无严重的慢性痛风石性的关节炎症；
  - ✓ 中度痛风结石：痛风结石大小稳定，生长缓慢，累及2-4各关节。
  - ✓ 重度痛风结石：痛风石累及的关节超过4个或是关节有异常分泌物；侵袭性团块或结缔组织破坏；感染风险较高；痛风结石不稳定，生长迅速；严重的慢性痛风结石性的关节炎症。
- 指南推荐治疗：经积极治疗，血尿酸降至300  $\mu\text{mol/L}$ 以下维持6个月以上，部分痛风石可逐渐溶解、缩小。对痛风石较大，压迫神经或皮肤表面破溃，久治不愈者可考虑手术治疗，但患者术后仍须接受规范化综合治疗。
- 传统药物治疗可控制痛风急性发作，但对于已沉积的痛风石则常常难以清除。手术切除痛风石相对有效，然而，对于广泛沉积的痛风石则难以在术中完全清除。

# 目 录

---

1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

**2 全球抗痛风药市场超30亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元**

3 URAT1、XO等靶点和新型抗炎症治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

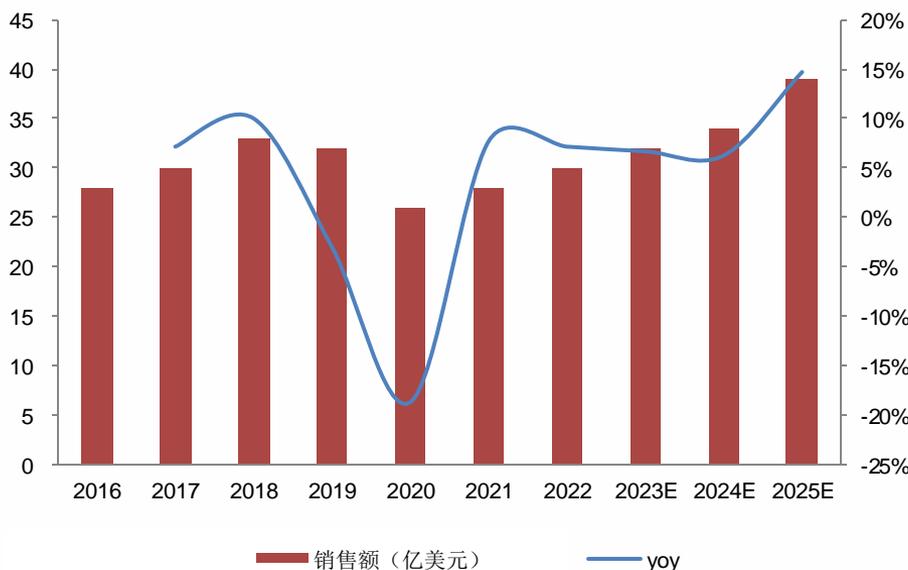
4 风险提示

## 2 全球抗痛风药市场超30亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元

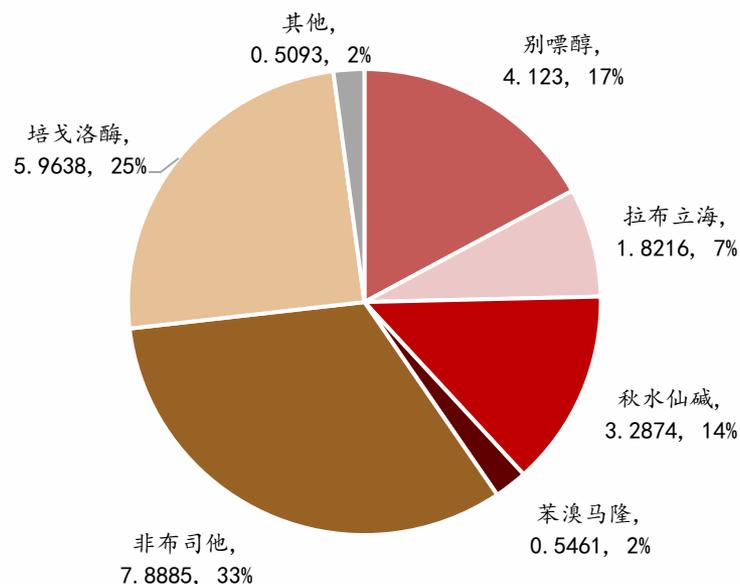
### 2.1 全球抗痛风药市场规模超30亿美元，中国抗痛风药市场规模受集采影响2021年约20亿元

- **全球抗痛风药市场规模超30亿美元。**根据弗若斯特沙利文数据显示，全球痛风药物市场规模从2016年的28亿美元增长至2019年的32亿美元。受疫情影响，2020年全球痛风药物市场规模减少至26亿美元，但之后稳步增长到2022年30亿美元，2017-2022年CAGR为1.2%。预计将在2025年增长至39亿美元，其中2023-2025年的年复合增长率估算为9.1%。
- **PDB数据显示，非布司他、培戈洛酶和别嘌醇是全球抗痛风药市场销售占比最高的三大品种，占比分别为33%、25%和17%。**

#### 全球痛风药物市场规模



#### 2021年全球痛风药物细分市场规模 (亿美元)

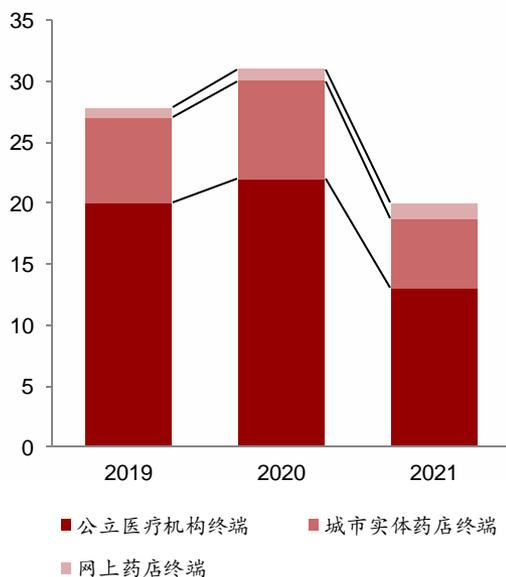


## 2 全球抗痛风药市场超30亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元

### 2.1 全球抗痛风药市场规模超30亿美元，中国抗痛风药市场规模受集采影响2021年约20亿元

- **中国抗痛风药市场规模受集采影响，2021年约20亿元。**米内网数据显示，2020年中国抗痛风药市场规模超过30亿元，然而受集采影响，2021年市场规模下滑至20亿元，其中公立医疗机构终端市场规模下降幅度最大，同比下降40%，而中国网上药店终端同比增长近30%。
- **非布司他片和苯溴马隆片是中国抗痛风药市场销售占比最高的两大品种。**根据米内网数据，2021年这两大品种销售额占比超过70%。
- **受到第三批集采影响，2021年非布司他片的销售额大幅下滑，**从2020年顶峰的20亿级别下滑至10亿级别。其中非布司他片的销售额在中国公立医疗机构终端下降幅度最大，超过60%。

中国抗痛风药市场规模（亿元）



2021年中国抗痛风药TOP5销售情况（亿元）

中国公立医疗机构终端			中国城市实体药店终端			中国网上药店终端		
产品名称	销售额	增长率	产品名称	销售额	增长率	产品名称	销售额	增长率
非布司他片	6+	-61.79%	非布司他片	3+	-33.36%	非布司他片	1+	25.07%
苯溴马隆片	3+	6.22%	苯溴马隆片	1+	-3.16%	苯溴马隆片	*	69.26%
别嘌醇缓释胶囊	1+	30.81%	秋水仙碱片	*	10.58%	别嘌醇片	*	36.9%
别嘌醇片	*	0.08%	别嘌醇片	*	-7.08%	别嘌醇缓释胶囊	*	-0.63%
秋水仙碱片	*	5.01%	别嘌醇缓释胶囊	*	0.1%	苯溴马隆胶囊	*	36.54%

注：销售额低于1亿元用\*表示

## 2 全球抗痛风药市场超30亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元

### 2.2 中国抗痛风药市场占比最高的三大品种分别是非布司他、苯溴马隆和别嘌醇

- 中国抗痛风药市场竞争格局集中。苯溴马隆Top 1公司Heumann市场份额占比超过75%，目前获批厂家有6家。别嘌醇Top 1公司澳利达奈德制药市场份额占比80%，目前获批厂家有10家。秋水仙碱和非布司他Top 3市场份额占比超过60%。

2022年样本医院抗痛风药物竞争格局

药物名称	2022年样本医院销售额	2022年样本医院市场份额	上市数量
别嘌醇	信谊万象(243万), 世贸天阶 (63.16万), 燕京药业(40.8万), 久联制药(40.05万), 彼迪药业(2.51万), 康和药业(82.75万), 青阳药业(12.36万), 普利制药(60.58万), 澳利达奈德制药(2,188.21万)	信谊万象(8.9%), 世贸天阶 (2.3%), 燕京药业(1.5%), 久联制药(1.5%), 彼迪药业(0.1%), 康和药业(3.0%), 青阳药业(0.5%), 普利制药(2.2%), 澳利达奈德制药(80.0%)	10
别嘌醇+苯溴马隆	世信药业(2.1万)	世信药业(100%)	1
拉布立海	Sanofi(164.42万)	Sanofi(100%)	1
秋水仙碱	昊邦制药(7.69万), 植物药业(66.43万), 嘉林药业(3.67万), 彼迪药业(76.13万), 昆药集团(56.71万), 红云制药(6.62万), 版纳药业(76.18万)	昊邦制药(2.6%), 植物药业(22.6%), 嘉林药业(1.3%), 彼迪药业(25.9%), 昆药集团(19.3%), 红云制药(2.3%), 版纳药业(26.0%)	7
苯溴马隆	Heumann(6,667.54万), 长江药业(1,103.01万), 康普药业(480.6万), 倍特药业(16.04万), 华神科技(127.95万), 龙灯瑞迪(434.88万)	Heumann(75.5%), 长江药业(12.5%), 康普药业(5.4%), 倍特药业(0.2%), 华神科技(1.4%), 龙灯瑞迪(4.9%)	6
非布司他	Teijin(28.35万), 朱养心药业(2,924.12万), 万邦生化(5,159.18万), 华世通生物(12.12万), 恒瑞医药(2,668.72万)	Teijin(0.3%), 朱养心药业(27.1%), 万邦生化(47.9%), 华世通生物(0.1%), 恒瑞医药(24.7%)	5

# 目 录

---

1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

2 全球抗痛风药市场超30亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元

**3 URAT1、XO等靶点和新型抗炎症治疗研发如火如荼，安全性是核心考量**

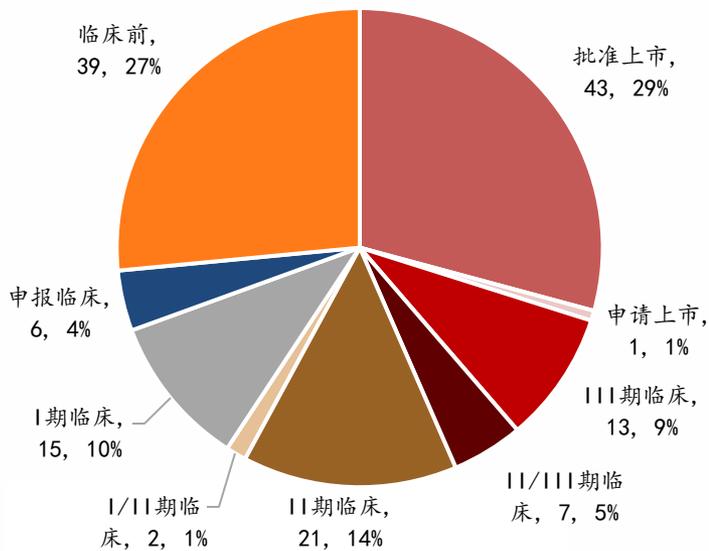
4 风险提示

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

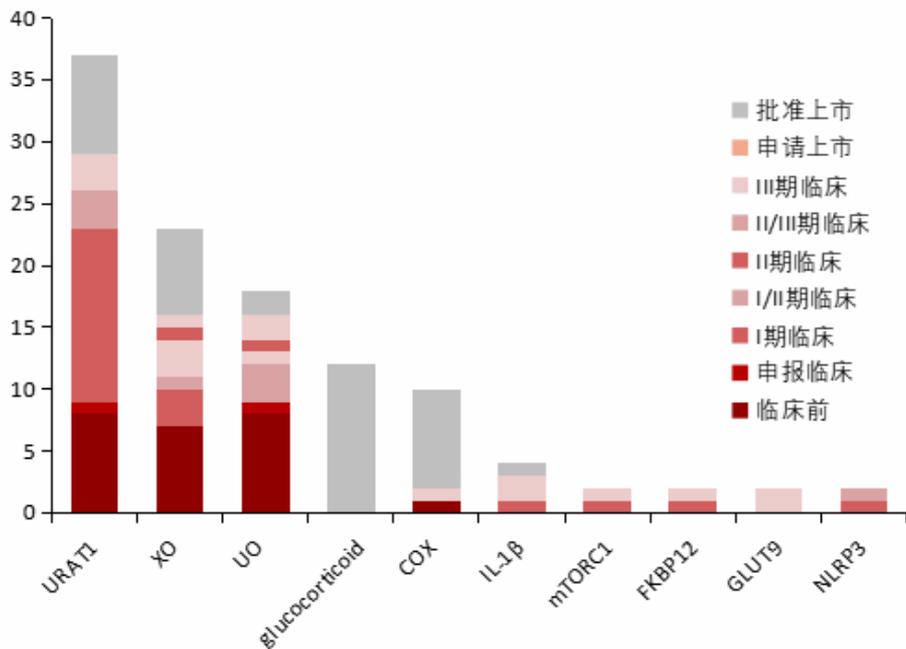
## 3.1 全球高尿酸血症已批准上市18款药物（包括4款复方），URAT1抑制剂研发数量占比最高

- 全球高尿酸血症已批准上市18款药物（包括4款复方）。**全球范围内临床阶段后的高尿酸血症及痛风性关节炎药物共有147个，已上市43个（其中18款适应症为高尿酸血症且其中4款为复方），申请上市1个，III期临床13个，II/III期临床7个，II期临床21个。
- URAT1是研发热度最高的抗痛风药物靶点。**全球37个URAT1靶点项目（包括复方等），国内已有2款URAT1抑制剂获批，3款处于III期临床。

全球研发阶段分布



全球抗痛风药物的研发数量TOP10靶点



# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.1 全球高尿酸血症已批准上市18款药物（包括4款复方），URAT1抑制剂研发数量占比最高

- 高尿酸血症全球有50款处于临床阶段在研药物（不包括已获批上市）。

临床阶段靶点明确的抗痛风药物研发格局（1）

药品名称	疾病	最高研发阶段(全球)	最高研发阶段(中国)	研发机构	靶点
利纳西普	高尿酸血症	申请上市		华东医药;Regeneron ;Kiniksa ;Novartis	IL-1R
卡那单抗	高尿酸血症	III期临床	III期临床	Medarex(BMS);Novartis	IL-1 $\beta$
HR091506	高尿酸血症	III期临床	III期临床	恒瑞医药	not available
SEL-212	高尿酸血症	III期临床	临床前	Selecta (Cartesian);Swedish Orphan Biovitrum;三生制药	mTORC1;FKBP1 2;mTOR;UO
SHR4640	高尿酸血症	III期临床	III期临床	恒瑞医药	URAT1
YL-90148	高尿酸血症	III期临床	III期临床	瓊黎药业	URAT1
epaminurad	高尿酸血症	III期临床	III期临床	C&C Research Labs.;先声药业;Chugai	URAT1
pegsiticase	高尿酸血症	III期临床	III期临床	Selecta(Cartesian );三生制药;EnzymeRx	UO
tigulixostat	高尿酸血症	III期临床	申报临床	信达生物;LG Life Sciences	XO
苯胺洛芬	高尿酸血症	III期临床	III期临床	中科药物;以岭药业	COX
金纳单抗	高尿酸血症	III期临床	III期临床	金赛药业	IL-1 $\beta$
ABP-671	高尿酸血症	II/III期临床	VI期临床	新元素医药	URAT1
XNW3009	高尿酸血症	II/III期临床	II/III期临床	信诺维	URAT1
dapansutrine	高尿酸血症	II/III期临床		Olatec Therapeutics	NLRP3
goflikicept	高尿酸血症	II期临床		R-Pharm;TR-Pharm	IL-1 $\beta$
阿卤芬酯	高尿酸血症	II期临床		Johnson & Johnson;Kowa;CymaBay	PPAR $\gamma$ ;URAT1
ALLN-346	高尿酸血症	II期临床		Allena Pharmaceuticals	UO
AR882	高尿酸血症	II期临床	III期临床	ArthroSi Therapeutics;一品红	URAT1

www.swsc.com.cn

数据来源：医药魔方，西南证券整理

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.1 全球高尿酸血症已批准上市18款药物（包括4款复方），URAT1抑制剂研发数量占比最高

- 高尿酸血症全球有50款处于临床阶段在研药物（不包括已获批上市）。

### 临床阶段靶点明确的抗痛风药物研发格局（2）

药品名称	疾病	最高研发阶段(全球)	最高研发阶段(中国)	研发机构	靶点
CNS-242	高尿酸血症	II期临床	临床前	Nissui	not available
D-0120	高尿酸血症	II期临床	II期临床	益方生物	URAT1
HKIIM-KU	高尿酸血症	II期临床	临床前	香港中文大学	not available
HP501	高尿酸血症	II期临床	II期临床	海创药业	URAT1
JTT-552	高尿酸血症	II期临床	临床前	Japan Tobacco	URAT1
KUX-1151	高尿酸血症	II期临床	临床前	Kissei;Pfizer	URAT1;XO
SAP-001	高尿酸血症	II期临床	I期临床	珊顿医药	URAT1
THDBH130	高尿酸血症	II期临床	II期临床	药明康德;通化东宝	URAT1
WXSH0493	高尿酸血症	II期临床	II期临床	康缘药业	URAT1
niraxostat	高尿酸血症	II期临床	临床前	Mitsubishi Tanabe Pharma	XO
verinurad	高尿酸血症	II期临床		Ardea Biosciences(AstraZeneca)	URAT1
乌地辛	高尿酸血症	II期临床		Roche;BioCryst ;Albert Einstein College	PNP
左托非素泮	高尿酸血症	II期临床	临床前	Pharmos	GABAAR
泰宁纳德	高尿酸血症	II期临床	II期临床	天津药物研究院	URAT1
DYV702	高尿酸血症	II期临床	临床前	Dyve Biosciences	gastric acid
SEL-110	高尿酸血症	II期临床	临床前	Selecta Biosciences(Cartesian)	mTORC1;FKBP12;mTOR
二甲双胍	高尿酸血症	I期临床	I期临床	Lipha(Merck KGaA);Bristol-Myers Squibb	PEN2
沙库巴曲+缬沙坦	高尿酸血症	I期临床	I期临床	Novartis	NEP;AT1R

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.1 全球高尿酸血症已批准上市18款药物（包括4款复方），URAT1抑制剂研发数量占比最高

- 高尿酸血症全球有50款处于临床阶段在研药物（不包括已获批上市）。

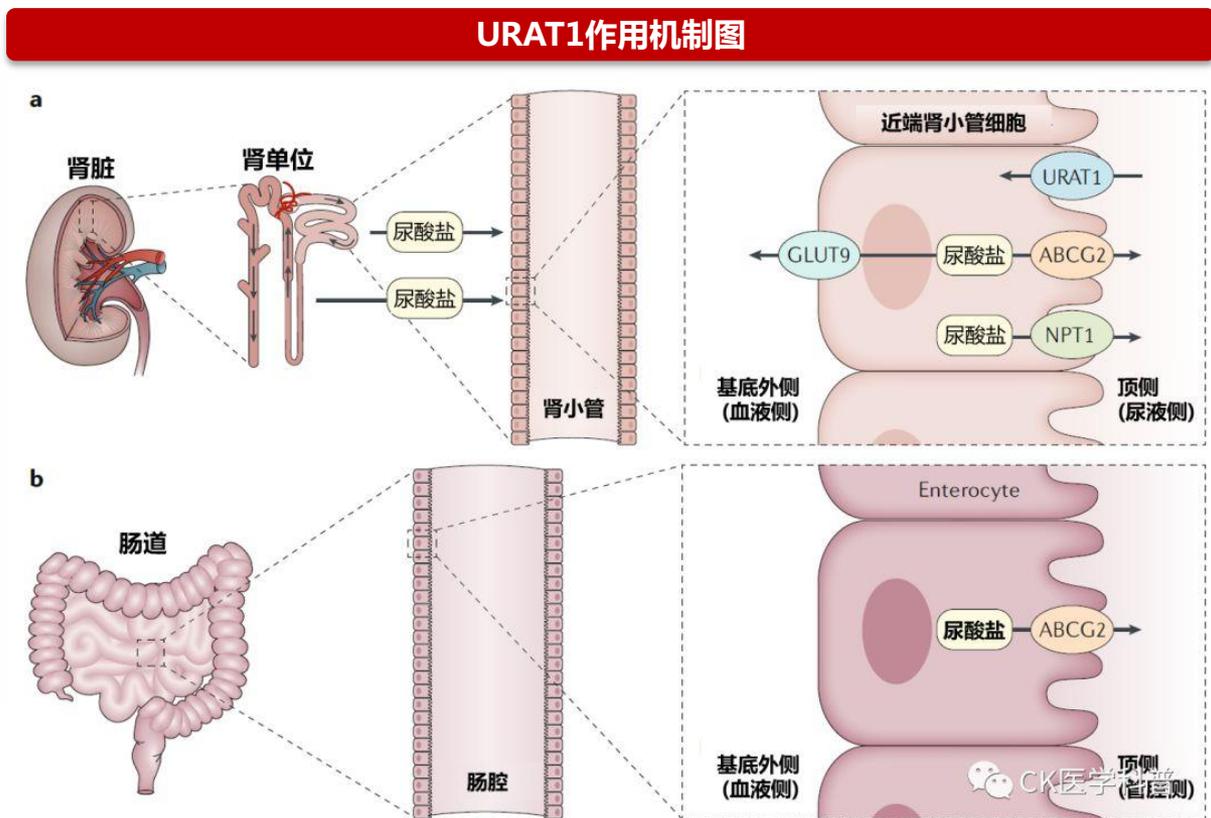
### 临床阶段靶点明确的抗痛风药物研发格局（3）

药品名称	疾病	最高研发阶段(全球)	最高研发阶段(中国)	研发机构	靶点
羟嘌呤醇	高尿酸血症	三期临床		Correvio Pharma(Advanz Pharma)	XO
美巴龙	高尿酸血症	三期临床		Relburn	Top II;URAT1;XO
ARO-XDH	高尿酸血症	三期临床	临床前	Horizon (Amgen);Arrowhead	XO
FCN-207	高尿酸血症	三期临床	三期临床	复创医药	URAT1
FCN-342	高尿酸血症	三期临床	三期临床	复创医药	URAT1
HEC93077	高尿酸血症	三期临床	三期临床	东阳光药	not available
JS103	高尿酸血症	三期临床	三期临床	君实生物	UO
NC-2500	高尿酸血症	三期临床	临床前	Nippon Chemiphar	XO
PRX-115	高尿酸血症	三期临床	临床前	Protalix BioTherapeutics	UO
THDBH151	高尿酸血症	三期临床	三期临床	通化东宝	URAT1;XO
WTX221	高尿酸血症	三期临床	临床前	西湖生物医药	UO
多夸司特	高尿酸血症	三期临床		Boehringer Ingelheim	not available
AX-IBU-03	高尿酸血症	三期临床	临床前	inpellis	not available
BTP0717	高尿酸血症	三期临床	三期临床	阳光诺和;新华制药	not available

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.2 URAT1抑制剂是痛风药物研发热点，已获批产品存在安全性问题

- 尿酸盐在肠道和肾脏的转运改变，在高尿酸血症和痛风的发病机制中起着核心作用。血清尿酸水平主要受GLUT9, URAT1, NPT1和ABCG2这四种转运蛋白在肾转运中的活性和ABCG2在肠道转运中的活性调节。
- URAT1在近端肾小管的顶膜对尿酸盐的重吸收中起主要作用。这种转运蛋白也受到排尿酸药物的抑制，如丙磺舒、苯溴马隆和雷西那德。



# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.2 URAT1抑制剂是痛风药物研发热点，已获批产品存在安全性问题

- 痛风适应症全球获批上市的URAT1靶点药物有5款，包括苯溴马隆、雷西纳德等。目前中国在售的URAT1药物只有苯溴马隆。Dotinurad在中国处于III期临床阶段。
- **已获批URAT1抑制剂存在安全性问题。**苯溴马隆于1976年在法国等欧洲国家获批上市，由于肝毒性原因，2003年起从法国等欧洲国家陆续撤市。雷西纳德2015年在美国获批联用XO抑制剂治疗痛风，由于肾毒性问题，2019年在美国停售。丙磺舒是一种苯甲酸衍生物，其URAT1抑制活性较弱，除药效低外，还会产生如皮疹、发热、胃肠道反应等不良反应，并且长期使用会产生耐药性导致其应用受限。苯磺唑酮促尿酸排泄的作用强于丙磺舒，然而磺吡酮对造血功能有抑制作用，此外，该药有增强抗凝血作用，与抗凝药合用应注意调整后者的剂量。

已获批上市的URAT1靶点药物

药品名称	疾病	制剂销售额 (百万美元)	最高研发阶段 (全球)	撤市时间	最高研发阶段 (中国)	研发机构	靶点
dotinurad	高尿酸血症	-	批准上市 (2020, 日本)	-	III期临床	Fuji Yakuhin;Mochida Pharmaceutical;Fortress Biotech;Eisai	URAT1
丙磺舒	高尿酸血症	20.8	批准上市 (1951, 美国)	-	批准上市	Merck & Co.	URAT1
别嘌醇+雷西纳德	高尿酸血症	-	批准上市 (2017, 美国)	2018(美国)	无申报	Ironwood Pharmaceuticals;Ardea Biosciences	URAT1;XO
雷西纳德	高尿酸血症	0.01	批准上市 (2015, 美国)	2019(美国)	申报临床	Ironwood Pharmaceuticals;Ardea Biosciences	URAT1
秋水仙碱+丙磺舒	高尿酸血症	-	批准上市 (1982, 美国)	-	无申报	Merck & Co.	URAT1;microtubule
苯溴马隆	高尿酸血症	54.61	批准上市 (1976, 法国)	2003(法国)	批准上市(2001)	Labaz	URAT1;XO
苯溴马隆+别嘌醇	高尿酸血症	-	批准上市 (1981, 法国)	-	无申报	--	URAT1;XO
苯磺唑酮	高尿酸血症	2.25	批准上市 (2005, 英国)	-	无申报	Novartis	URAT1

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.2 URAT1抑制剂是痛风药物研发热点，已获批产品存在安全性问题

- 高尿酸血症全球处于临床及之后阶段的URAT1靶点药物有26款，国产厂家恒瑞医药、瓊黎药业、信诺维进入III期临床。

URAT1靶点药物全球创新药研发格局

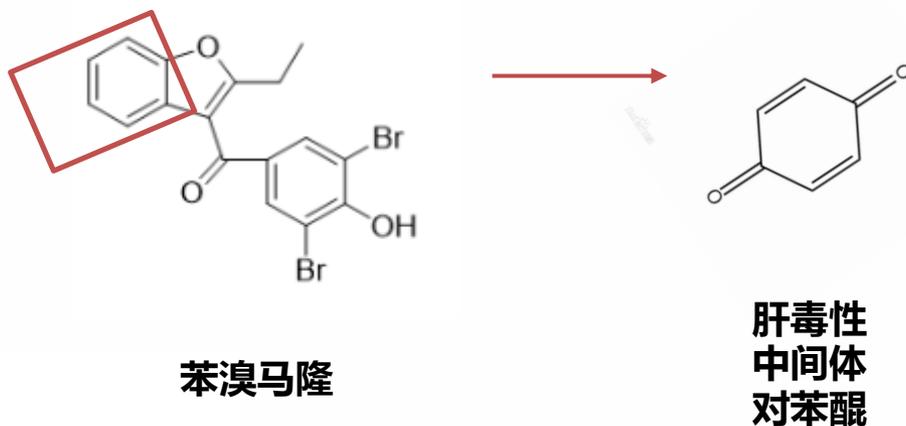
药品名称	疾病	最高研发阶段(全球)	最高研发阶段(中国)	研发机构	靶点
dotinurad	高尿酸血症	批准上市	III期临床	Fuji Yakuhin;Mochida;Fortress Biotech;Eisai	URAT1
丙磺舒	高尿酸血症	批准上市		Merck & Co.	URAT1
别嘌醇+来辛奴拉	高尿酸血症	批准上市	临床前	Ardea Biosciences(AstraZeneca);Ironwood	URAT1;XO
来辛奴拉	高尿酸血症	批准上市	申报临床	Ardea Biosciences(AstraZeneca);Ironwood	URAT1
秋水仙碱+丙磺舒	高尿酸血症	批准上市	临床前	Merck & Co.	URAT1;microtubule
苯溴马隆	高尿酸血症	批准上市	批准上市	Labaz(Sanofi)	URAT1;XO
苯溴马隆+别嘌醇	高尿酸血症	批准上市	批准上市	--	URAT1;XO
苯磺唑酮	高尿酸血症	批准上市	临床前	Novartis	URAT1
SHR4640	高尿酸血症	III期临床	III期临床	恒瑞医药	URAT1
YL-90148	高尿酸血症	III期临床	III期临床	瓊黎药业	URAT1
epaminurad	高尿酸血症	III期临床	I期临床	C&C Research Labs.;先声药业;Chugai Pharmaceutical	URAT1
ABP-671	高尿酸血症	II/III期临床	I/II期临床	新元素医药	URAT1
XNW3009	高尿酸血症	II/III期临床	II/III期临床	信诺维	URAT1
AR882	高尿酸血症	II期临床	I期临床	Arthrosi Therapeutics;一品红	URAT1
D-0120	高尿酸血症	II期临床	II期临床	益方生物	URAT1
HP501	高尿酸血症	II期临床	II期临床	海创药业	URAT1
JTT-552	高尿酸血症	II期临床	临床前	Japan Tobacco	URAT1
KUX-1151	高尿酸血症	II期临床	临床前	Kissei;Pfizer	URAT1;XO
SAP-001	高尿酸血症	II期临床	I期临床	珊顿医药	URAT1
THDBH130	高尿酸血症	II期临床	II期临床	药明康德;通化东宝	URAT1
WXSH0493	高尿酸血症	II期临床	II期临床	康缘药业	URAT1
verinurad	高尿酸血症	II期临床		Ardea Biosciences(AstraZeneca)	URAT1
泰宁纳德	高尿酸血症	II期临床	II期临床	天津药物研究院	URAT1
FCN-207、FCN-342	高尿酸血症	I期临床	I期临床	复创医药	URAT1
THDBH151	高尿酸血症	I期临床	I期临床	通化东宝	URAT1;XO

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.2 URAT1抑制剂是痛风药物研发热点，已获批产品存在安全性问题

- **苯溴马隆具有肝毒性。**1978年对3899例门诊患者的随访未观察到肝毒性，1994年荷兰率先公布苯溴马隆肝毒性相关事件，2000年，日本也报道了苯溴马隆可引起肝衰竭。因为肝毒性问题，苯溴马隆一直未获得FDA批准，之后在2003年于欧洲宣布退市。
- **苯溴马隆的肝毒性是因为苯并咪唑环相邻碳上的芳基氧化产生的对苯醌导致。**对苯醌化学性质活泼，可通过与蛋白质或多肽的半胱氨酸残基上的巯基共轭加成，使蛋白质变性失活，从而导致肝毒性。所以，避免对苯醌的产生是苯溴马隆改构的核心要点。

### 苯溴马隆的结构及活性代谢产物

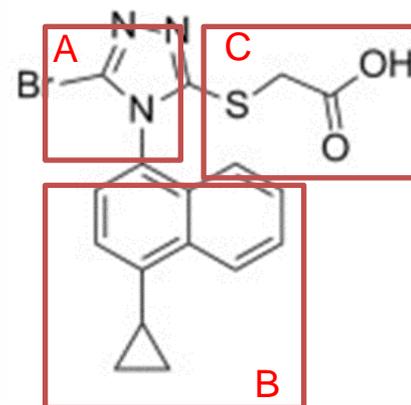


# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.2 URAT1抑制剂是痛风药物研发热点，已获批产品存在安全性问题

- 雷西纳德肾毒性机制尚不明确，可能与结构和代谢产物相关。首先：药效持续时间非常短，病人血尿酸的波动很大，对肾脏功能造成负面影响。其次，雷西纳德结构及其代谢产物本身也可能导致肾毒性，需进一步研究。
- 雷西纳德由三个结构区域组成：（1）A区域为刚性三氮唑核心母核片段，可设计一些稠杂环以取代三氮唑；（2）B区域为疏水作用区，可用一些取代的-Br、-CN和-NO<sub>2</sub>芳香环取代萘环或修饰；（3）C区域为阴离子片段。

雷西纳德结构



药物中常见的肾毒性警惕结构

结构类型	警惕结构	代谢酶系	活性代谢物	毒性
N 原子相关警惕结构	 R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> =H, alkyl, phenyl acyl, acyloxy, sulfonyl	过氧化物酶 CYP450		肝、肾毒性
	 R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> =H, alkyl	单胺氧化酶 CYP450		肝、肾毒性
	 R <sub>1</sub> = phenyl, aryl, heterocyclic	CYP450		肝、肾毒性
0 原子相关警惕结构		CYP450		肝、肾毒性

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.3.1 雷西纳德有效性和安全性数据

雷西纳德有效性数据

随机对照试验	入组患者特征	联用XO抑制剂	剂量 (mg/天)	入组患者数	持续时间 (月)	年龄 (岁)	尿酸纳入标准 (mg/dL)	基线尿酸 (mg/dL)	ECC <60 毫升/分钟 (%)	6个月时血清尿酸达标率(安慰剂/200mg/400mg)
Study 303	痛风、XO抑制剂不耐受	无	400	214	6	54±12	≥6.5	9.33±1.51	27	2%/-/30%
CLEAR 1	痛风 <sup>a</sup>	别嘌醇 <sup>a</sup>	200-400	603	12	52±11	≥6.5	6.94±1.27	29	28%/54%/59%
CLEAR 2	痛风	别嘌醇	200-400	610	12	51±11	≥6.5	6.90±1.19	20	23%/55%/66%
CRYSTAL	痛风 <sup>b</sup>	非布索坦 <sup>b</sup>	200-400	324	12	54±11	≥6.0	5.27±1.63	29	47%/57%/76%

a 使用别嘌醇 ≥300 mg/天（中度肾功能损害 ECC<60 mL/min的≥200 mg/天），需要在之前12个月内出现两次或两次以上痛风发作；

b使用非布索坦 80 mg/天，出现痛风石。

雷西纳德部分安全性数据

	安慰剂加非布索坦 (n=109)	LESU 200mg 加非布索坦 (n=106)	LESU 400mg 加非布索坦 (n=109)	LESU 400mg (n=107)	LESU 400mg (n=143)
任何严重的 TEAE	10 (9.2%)	6 (5.7%)	9 (8.3%)	9 (8.4%)	15 (10.5%)
任何致命的 TEAE	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)
严重的肾脏相关 AE	1 (0.9%)	0 (0)	2 (1.8%)	5 (4.7%)	2 (1.4%)
肾结石	4 (3.7%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	/	/
sCr 升高 ≥1.5倍基线	3 (2.8%)	5 (4.7%)	11 (10.1%)	26 (24.3%)	44 (30.8%)
sCr 升高 ≥2.0倍基线	0 (0)	3 (2.8%)	6 (5.5%)	9 (8.4%)	9 (6.3%)

www.swsc.com.cn

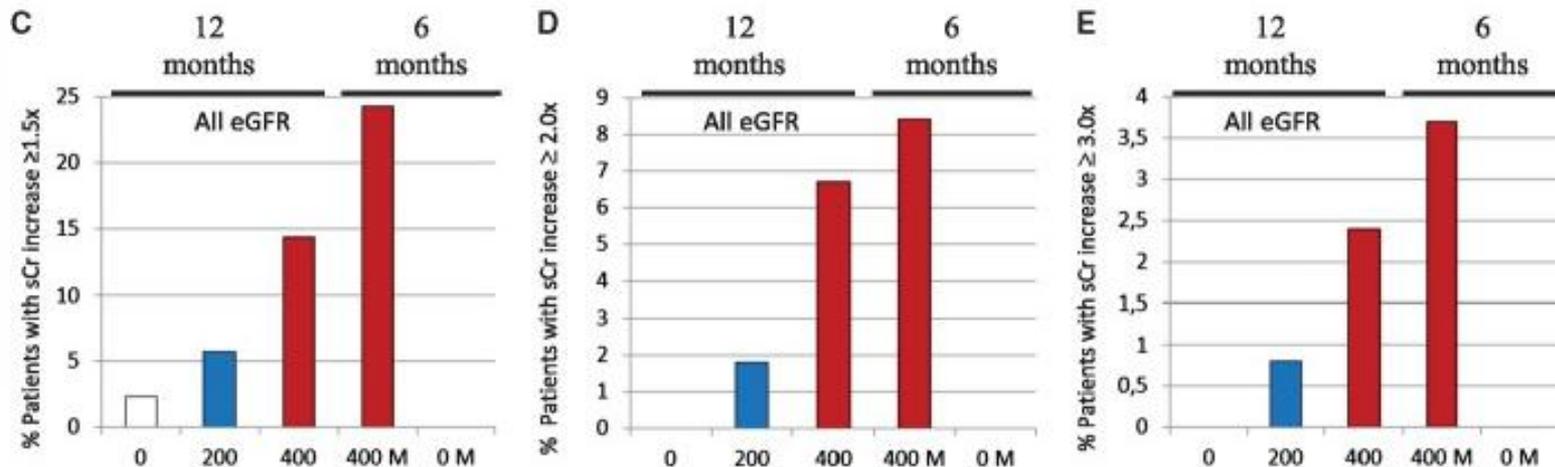
数据来源：医药魔方，西南证券整理

## 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

### 3.3.1 雷西纳德有效性和安全性数据

- **雷西纳德2015年在FDA获批，后因肾毒性风险退市。**雷西纳德于2015年12月FDA获批，2016年02月EMA获批，适应症为与黄嘌呤氧化酶（XO）抑制剂联用治疗单独使用XO抑制剂未达到目标血清尿酸水平的成年痛风患者。2019年在美国停止销售，原因是雷西纳德具有急性肾功能损伤的风险，且如果单独使用雷西纳德，急性肾衰竭的风险会增加。
- **雷西纳德的主要不良反应是肾毒性，其具有剂量依赖性。**因此，只有200mg剂量获得了监管部门的批准，并且仅与XO抑制剂联合使用，400mg/天的剂量存在更高的肾毒性风险。血清肌酐（sCr）较基线增加 $\geq 1.5$ 倍可被视为急性肾损伤（AKI）。与基线值相比，任何雷西纳德剂量的患者sCr增加 $\geq 1.5$ 倍、 $\geq 2.0$ 倍和 $\geq 3.0$ 倍的风险均高于安慰剂组，并呈现剂量依赖性，400 mg/天雷西纳德单药治疗的患者风险高于与XO抑制剂联用。

雷西纳德急性肾损伤不良反应发生率

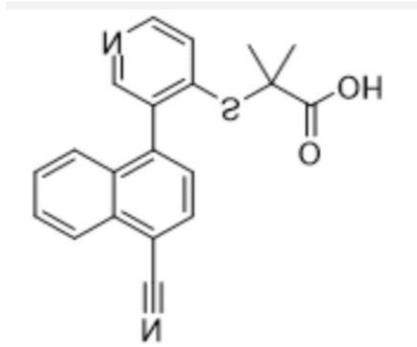


# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.3.2 Verinurad安全性数据

- 新一代 URAT1 抑制剂 Verinurad 的临床设计剂量为雷西纳德的 1/20 到 1/10，具有更强的药效和更加优异的 URAT1 选择性。

### verinurad结构



### Verinurad二期临床安全性数据

Adverse event category	Study 1 (N=171)		Study 2 (N=204)		ALLO (n=41) n (%)
	Placebo (n=42) n (%)	Verinurad pooled (n=129) n (%)	Placebo (N=40) n (%)	Verinurad pooled (n=123) n (%)	
Any TEAE	27 (64.3)	85 (65.9)	24 (60.0)	75 (61.0)	23 (56.1)
Severe or life-threatening TEAEs	2 (4.8)	7 (5.4)	1 (2.5)	6 (4.9)	1 (2.4)
Any TEAE at least possibly related to randomized study medication	6 (14.3)	26 (20.2)	1 (2.5)	9 (7.3)	1 (2.4)
Any serious TEAE	1 (2.4)	5 (3.9)	1 (2.5)	2 (1.6)	1 (2.4)
Any fatal TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (2.4)
Any TEAE leading to randomized study medication discontinuation	0 (0.0)	4 (3.1)	1 (2.5)	4 (3.3)	1 (2.4)
Any TEAE leading to study withdrawal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	5 (4.1)	1 (2.4)

ALLO: allopurinol; TEAE: treatment emergent adverse event.

### Verinurad二期肾脏不良反应

Renal adverse events.

	Study 1 (N=171)		Study 2 (N=204)		
	Verinurad pooled (n=129)	Placebo (n=42)	Verinurad pooled (n=123)	Placebo (n=40)	Allopurinol (n=41)
Patients [n (%)] with sCr Above Baseline by Laboratory Testing <sup>a</sup>					
sCr ≥1.5x baseline	11 (8.5)	1 (2.4)	21 (17.1)	0	0
sCr ≥2.0x baseline	4 (3.1)	0	5 (4.1)	0	0
Patients [n (%)] with Events in the MedDRA SMQ: Acute Renal Failure <sup>b</sup>					
	6 (4.6)	1 (2.4)	4 (3.1)	0	0
Patients [n (%)] with Preferred Terms Mapping to the Acute Renal Failure MedDRA SMQ <sup>b</sup>					
Increased blood creatinine	3 (2.3)	1 (2.4)	3 (2.3)	0	0
Renal failure	3 (2.3)	0	0	0	0
Renal impairment	0	0	1 (0.8)	0	0

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.4.1 国产URAT1抑制剂有效性数据

- SHR4640是恒瑞自主研发的高选择性的强效URAT1抑制剂，能够高度选择性、高活性地抑制URAT1，促进尿酸排泄。
- XNW3009 IC50低于苯溴马隆、雷西纳德40倍以上，具有极低剂量即可实现更好的降尿酸效果的潜在优势。
- ABP-671是新元素医药研发的一款URAT1抑制剂，在治疗痛风和高尿酸血症患者的中国IIa期临床试验中取得积极结果。

头部URAT1抑制剂产品的 I / II期临床数据（有效性）对比

药物	公司	基线	试验组	对照组	sUA达标评价时间	sUA达标率 ( <360 μmol/L or <6 mg/dL )				入组人数
						5mg	10mg	50mg 苯溴马隆	安慰剂	
SHR4640	恒瑞医药	sUA≥480 μmol/L	5mg/10mg SHR4640	50mg 苯溴马隆 /安慰剂	5周	5mg	10mg	50mg 苯溴马隆	安慰剂	197
						32.5%	72.5%	61.5%	0	
ABP-671	新元素医药	sUA≥480 μmol/L	1mg/6mg/12mg ABP-671	安慰剂	/	1mg	6mg	12mg	安慰剂	54
						86%	100%	100%	0	
XNW3009	信诺维	sUA≥480 μmol/L	0.5mg XNW3009	50mg 苯溴马隆	10周	0.5mg		50mg 苯溴马隆		150
						72%		51.9%		
D-0120	益方生物	sUA≥480 μmol/L	4mg D-0120	安慰剂	≤42天	80%				52
HP501	海创药业	sUA≥480 μmol/L	40mg/50mg HP501	安慰剂	≤4周	40mg	50mg	联合非布司他		120
						32%	43%	85%		
AR882	一品红	Average sUA=8.6 mg/dL ( 512μmol/L )	50mg/75mg AR882	安慰剂	12周	50mg	75mg	安慰剂		140
						78%	89%	0		

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.4.1 AR882 二期临床数据优异，AR882全球三期临床已获FDA同意开展

- AR882是一品红与美国Arthrosci公司合作研发的1类创新药，是一种高效URAT1抑制剂，旨在通过抑制URAT1使尿液尿酸盐排泄正常化，从而降低血清尿酸（sUA）水平。临床结果显示，其药效长达24小时。而且，全天候的阻断尿酸重吸收不会加重肾负荷，可以避免肾毒性，并有效清除体内尿酸，达到溶解痛风石的目的。
- 2023年8月，Arthrosci就AR882与FDA EOP2会议沟通完毕，FDA书面反馈支持Arthrosci在研药物AR882按计划推进全球三期临床试验。

### AR882国内外临床试验

	临床试验登记号	试验分组	入组人数	受试者年龄	试验地区	平均基线血清尿酸 (sUA)	主要终点	主要终点					中位sUA降低效果	试验开始时间	预期完成时间
								<6 mg/dL的比例	<5 mg/dL的比例	<4 mg/dL的比例	<3 mg/dL的比例				
II 期临床	NCT05119686	50m g AR882	140	18-75岁	;中国台湾;澳大	8.6 m g/dL	给药 12 周后评估 sUA <6, <5, <4, and <3 m g/dL 的比例	89%	82%	69%	29%	59%	2021/11/16	2022/11/17	
		75m g AR882						78%	50%	8%	42%				
		安慰剂						0	0	0	0	0			
	NCT04155918	AR882 50m g+ 别嘌醇300 m g	30	18-65岁	新西兰	sUA > 7 m g/dL	给药22天后sUA <6, <5, <4, and <3 m g/dL 的比例	100%	100%	100%	44%	66%	2020/2/3	2020/9/3	
		AR882 50m g+ 非布司他40 m g						/	/	/	/	71%			
		AR882 50m g						/	/	/	/	53%			
		别嘌醇 300 m g						/	/	/	/	39%			
	NCT05253833	非布司他40 m g	42	18-75岁	美国;新西兰	sUA > 7 m g/dL	给药 12 周后评估sUA 水平 <5 m g/dL 的比例	/	/	/	/	/	2022/8/12	2024/2/28	
		别嘌醇						/	/	/	/	/			
AR882		/						/	/	/	/				
I 期临床	CTR20230351	AR882 25m g	36	18-55岁	中国	健康人	给药120小时后的Cm ax; AUC0-∞; 相对生物利用度等	/	/	/	/	/	2023/2/16	/	
	CTR20230736	AR882 25m g	16	18-55岁	中国	健康人	给药120小时后的Cm ax; AUC0-∞; 半衰期等	/	/	/	/	/	2023/3/13	/	
	CTR20220422	AR882 25m g	36	18-55岁	中国	健康人	安全性和耐受性, 血浆药代动力学	/	/	/	/	/	2022/2/28	2023/8/30	
	NCT04646889	AR882	46	18-75岁	美国;新西兰	≥ 4.0 m g/dL	给药6天后的AUC、Tm ax、Cm ax等	/	/	/	/	/	2021/1/14	2022/7/18	
	NCT04314986	AR882/安慰剂	30	18-55岁	澳大利亚	≥ 4.0 m g/dL	给药22天后的安全性、AUC、Cm ax等	/	/	/	/	/	2019/6/28	2020/3/17	
	NCT04508426	AR882	6	18-55岁	美国	健康人	给药7天后的AUC、Tm ax、Cm ax等	/	/	/	/	/	2020/8/11	2020/8/14	

# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.4.2 国产URAT1抑制剂的安全性数据

- XNW3009具有较好的肝细胞代谢稳定性，体外肝细胞毒性试验显示XNW3009的肝细胞毒性显著低于苯溴马隆。
- AR882药效长达24小时，全天候地阻断尿酸重吸收不会加重肾负荷，可以避免肾毒性。

头部URAT1抑制剂产品的 I / II期临床数据（安全性）对比

药物	公司	基线	试验组	对照组	严重TEAE				TEAEs	入组人数
					5mg	10mg	50mg 苯溴马隆	安慰剂		
SHR4640	恒瑞	sUA≥480 μmol/L	5mg/10mg SHR4640	50mg 苯溴马隆/ 安慰剂	5mg 0	10mg 0	50mg 苯溴马隆 0	安慰剂 0	大多数TEAE为轻度或中度，未观察到严重的TEAE或死亡	197
			SHR4640+非布司他	/	10+80 0	10+40 3.1%	5+20 0	TOTAL 1.1%	SHR4640 10 mg 加非布司他 40 mg 组中有 1 名患者 (3.1%) 发生严重 TEAE (急性肾损伤)	93
ABP-671	新元素医药	sUA≥480 μmol/L	1mg/6mg/12 mg ABP-671	安慰剂					所有剂量下患者均耐受良好未观察到严重的TEAE或死亡	54
XNW3009	信诺维	sUA≥480 μmol/L	0.5mg XNW3009	50mg 苯溴马隆	-				TEAE多为1~2级的轻度不良事件，未见明显的肝、肾毒副作用；无CYP酶诱导作用	150
D-0120	益方	sUA≥480 μmol/L	4mg D-0120	安慰剂	-				大多数与研究药物相关的TEAE为1、2级，没有因不良反应导致的停药或死亡	-
HP501	海创	sUA≥480 μmol/L	40mg/50mg HP501	安慰剂	安慰剂组和治疗组中各有1例次转氨酶轻度升高 试验组中（低剂量）有1例轻度血肌酐升高				未发现与药物相关的严重不良反应，不良事件发生率无剂量依赖性，与安慰剂组无显著差异，尚未发现肝肾毒副作用	120
AR882	一品红	Average sUA=8.6 mg/dL (512μmol/L)	50mg/75mg AR882	安慰剂	AR882组无严重不良事件发生，有观察到轻度或中度不良事件，包括腹泻、头痛和上呼吸道感染等				不良反应均为轻度或中度，无任何重度不良反应发生	140

## 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

### 3.4.3 目前全球有5款URAT1靶点药物处于III期临床试验阶段

- SHR4640目前处于III期临床阶段，主要终点是16周 sUA $\leq$ 360  $\mu$ mol/L的比例，预计于2024年7月完成。
- YL-90148III期临床入组人数714人，2023年2月首例受试者入组。
- XNW3009 IIb/III期临床于2022年10月完成首例受试者入组，目前还在入组中。
- Epaminurad III期临床试验于2023年2月登记，预计于2025年8月完成。
- AR882全球III期临床试验2023年8月已获得FDA书面反馈支持。

URAT1靶点药物三期临床试验

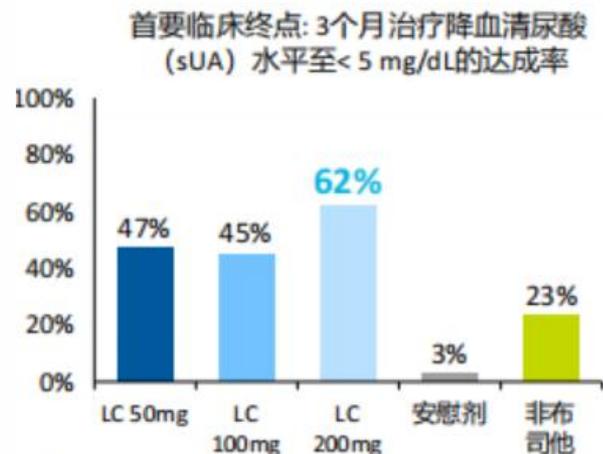
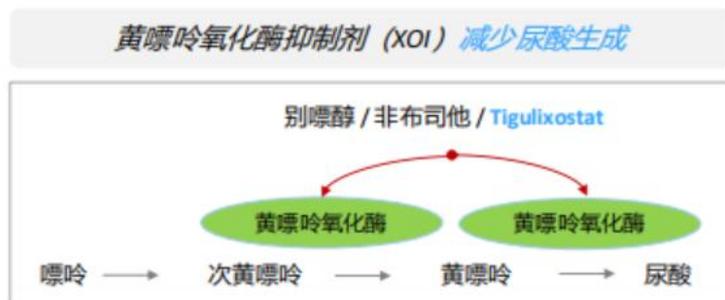
药物	公司	基线	试验组	对照组	主要终点	次要终点	计划入组人数
SHR4640	恒瑞	sUA $\geq$ 480 $\mu$ mol/L	SHR4640	300mg别嘌醇	16周 sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的比例	16周每次就诊时sUA与基线的百分比变化	708
YL-90148	瓊黎药业	sUA $\geq$ 480 $\mu$ mol/L	1mg/2mg/4mg/6mg YL-90148	100mg/200mg/300mg 别嘌醇	16周/20周/24周 sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的比例	16周/20周/24周 sUA $\leq$ 300 $\mu$ mol/L的比例	714
XNW3009 (IIb/III)	信诺维	sUA $\geq$ 420 $\mu$ mol/L	0.25/0.5mg XNW3009片	20mg 非布司他	18周 sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的比例	每次访视时，sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的比例	850
epaminurad	JW Pharmaceutical	sUA $\geq$ 480 $\mu$ mol/L	6mg/9mg epaminurad	40mg/80mg 非布司他	24周 sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的比例	24周每次就诊时sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的比例	588

# 3 URAT1靶点和新型抗炎症治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.5 新型XO抑制剂：Tigulixostat在2期研究中展现出潜在同类最佳特征

- 起效快：起始治疗两周内Tigulixostat即显示出显著的降血清尿酸效力；
- 优异疗效维持：在降血清尿酸（sUA）水平至< 5 mg/dL的达成率上显著优于非布司他；
- 安全性和耐受性特征良好：无严重的治疗相关不良反应（TEAEs）发生；三例重度TEAEs得到解决，且判定与Tigulixostat无关；相较URAT1类药物，无肾脏方面安全性顾虑；
- 两项III期MRCT启动：信达生物的合作伙伴LG化学于2022年第四季度启动两项国际多中心3期临床研究（海外）；信达生物负责中国的临床开发，计划将与Tigulixostat的国际临床开发和注册进度保持同步。

### Tigulixostat在2期研究中展现出潜在同类最佳特征，海外MRCT 3期进行中



# 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

## 3.6 PPAR- $\gamma$ /URAT1双靶点：阿卤芬酯具有抗炎和降尿酸双重作用，可预防痛风急性发作

- 阿卤芬酯是PPAR- $\gamma$ 的激动剂，抑制炎症反应，同时也抑制URAT1，促进尿酸排泄。
- 阿卤芬酯具有抗炎作用，与300 mg 别嘌醇相比，800 mg 阿卤芬酯显著减少痛风急性发作。
- 阿卤芬酯具有降尿酸作用，600mg阿卤芬酯sUA达标率 (<360  $\mu\text{mol/L}$ ) 13.2%，。阿卤芬酯与降尿酸药物非布司他联用，将是阿卤芬酯三期临床试验的目标。
- 安全性方面，大多数TEAE为轻度或中度。

双靶点URAT1 抑制剂产品阿卤芬酯二期临床数据

药物	公司	基线	试验组	对照组	主要终点：痛风急性发作率					入组人数
					600mg	800mg	300mg别嘌醇	300 mg 别嘌醇+0.6 mg 秋水仙碱	安慰剂	
阿卤芬酯	CymaBay Therapeutics	sUA $\geq$ 480 $\mu\text{mol/L}$	600 mg/800 mg 阿卤芬酯	300 mg 别嘌醇/ 300 mg 别嘌醇+0.6 mg 秋水仙碱/安慰剂	1.04	0.66	1.24	0.4	1.13	248

药物	公司	基线	试验组	对照组	次要终点：sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例					入组人数
					600mg	800mg	300mg别嘌醇	300 mg 别嘌醇+0.6 mg 秋水仙碱	安慰剂	
阿卤芬酯	CymaBay Therapeutics	sUA $\geq$ 480 $\mu\text{mol/L}$	600 mg/800 mg 阿卤芬酯	300 mg 别嘌醇/ 300 mg 别嘌醇+0.6 mg 秋水仙碱/安慰剂	13.2%	11.8%	34.0%	48.1%	0	248

## 3 URAT1靶点和新型抗炎治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

### 3.7 IL-1 $\beta$ , mTORC1, FKBP12, NLRP3等新兴靶点可能成为未来治疗急性痛风发作的关键靶点

- SEL-212起源于Pegsiticase（一种可代谢尿酸的重组酶），2014年三生制药授权Selecta利用该公司的ImmTOR®免疫耐受平台将Pegsiticase开发成SEL-212。重组尿酸酶在人体内具有高度免疫原性，SEL-212具备减轻抗药物抗体形成的潜力，方便每月给药一次，提高尿酸酶的疗效和耐受性。

降尿酸药物SEL-212临床数据

药物	公司	临床阶段	基线	靶点	机制	试验组	对照组	sUA达标率 ( $<360 \mu\text{mol/L}$ or $<6\text{mg/dL}$ )			TEAEs	入组人数
								0.15mg SEL-212	0.1mg SEL-212	安慰剂		
SEL-212	Selecta Biosciences	III期	sUA $\geq 480 \mu\text{mol/L}$	mTORC1; FKBP12; mTOR; UO	促进尿酸分解	0.15mg/0.1mg SEL-212	安慰剂	56%	48%	4%	有良好的安全性和耐受性，TEAEs是预期内的	265

- SSGJ-613关节疼痛完全缓解中位时间短于得宝松，并且，SSGJ-613在预防痛风复发方面显著优于得宝松。
- Dapansutrole具有良好的减轻靶关节疼痛的疗效及安全性，需要进一步研究来证实Dapansutrole的临床潜力。

抗炎药物SSGJ-613和Dapansutrole临床数据

药物	公司	临床阶段	基线	靶点	机制	试验组	对照组	关节疼痛完全缓解中位时间		TEAEs	入组人数
								SSGJ-613	得宝松激素		
SSGJ-613	三生国健	II期	VAS $\geq 50$	IL-1 $\beta$	抑制炎症反应	SSGJ-613	得宝松激素	8天	15天	大部分TEAEs为1-2级，无导致受试者退出和死亡的不良事件	120

药物	公司	临床阶段	基线	靶点	机制	试验组	对照组	第3天疼痛减轻50%或以上的患者百分比				TEAEs	入组人数
								100mg	300mg	1000mg	2000mg		
Dapansutrole	Olatec Therapeutics	II期	VAS $\geq 50$	NLRP3	抑制炎症反应	100mg/300mg/1000mg/2000mg dapansutrole	-	50%	71%	67%	75%	没有观察到严重不良事件	29

# 目 录

---

1 痛风患病人数众多，现有痛风药物存在安全性风险

2 全球抗痛风药市场超30亿美元，中国市场规模受集采影响约20亿元

3 URAT1、XO等靶点和新型抗炎症治疗研发如火如荼，安全性是核心考量

**4 风险提示**

## 4 风险提示

---

- 研发失败风险；
- 商业化不及预期风险；
- 竞争加剧风险。

## 西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司  
评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上  
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间  
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间  
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间  
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

行业  
评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上  
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间  
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

## 分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

## 重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



# 西南证券研究发展中心

## 西南证券研究发展中心

### 上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴21世纪大厦10楼

邮编：200120

### 北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

### 深圳

地址：深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦22楼

邮编：518038

### 重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼21楼

邮编：400025

## 西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jssf@swsc.com.cn	李煜	销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	clw@swsc.com.cn	卞黎昶	销售经理	13262983309	bly@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	tsz@swsc.com.cn	龙思宇	销售经理	18062608256	lsyu@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	xsy@swsc.com.cn	田婧雯	销售经理	18817337408	tjw@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	cyryf@swsc.com.cn	阚钰	销售经理	17275202601	kyu@swsc.com.cn
	汪艺	销售经理	13127920536	wyyf@swsc.com.cn	魏晓阳	销售经理	15026480118	wxyang@swsc.com.cn
	张玉梅	销售经理	18957157330	zmyf@swsc.com.cn				
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	胡青璇	销售经理	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	张鑫	销售经理	15981953220	zhxin@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	王宇飞	销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtyf@swsc.com.cn
	姚航	销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	马冰竹	销售经理	13126590325	mbz@swsc.com.cn
广深	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	张文锋	销售经理	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	gongzh@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn				