

证券研究报告

# 高尿酸血症和痛风行业全景图—— 国内千万痛风患者群体，亟待“疗效佳安全优”新药

医药行业强大于市（维持）

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号:S1060514100001 邮箱: YEYIN757@PINGAN.COM.CN

韩盟盟 投资咨询资格编号:S1060519060002 邮箱: HANMENG MENG005@PINGAN.COM.CN

2024年03月01日

请务必阅读正文后免责条款

平安证券

# 投资要点

- **国内高尿酸血症和痛风患者群体数量上亿级别，市场规模中长期有望达百亿元体量。**高尿酸血症是嘌呤代谢紊乱引起的代谢性疾病，已成为继糖尿病、高血压、高脂血症后的“第四高”。我国高尿酸血症总体患病率为13.3%，患病群体数达1.77亿人；痛风总体发病率为1.1%，每年新发患病人数约1466万，存量痛风患者人数超过8000万人。从市场规模来看，2021-2022年受集采及疫情影响，国内痛风药物规模有所下滑，2023年预计达20亿元左右。中长期看国内痛风患者群体千万级别，未来随着在研新药获批上市及医生患者教育推广工作强化，药物渗透率有望逐步提升，预计远期国内市场规模百亿元体量。
- **现有痛风治疗药物安全性不佳，存在较大未满足临床需求。**目前痛风用药主要的作用机理分为抑制尿酸生成、促进尿酸排泄和尿酸酶药物三大类，国内临床常用的痛风药物包括非布司他、苯溴马隆、别嘌醇等，然而这几款都面临安全性不佳问题，如别嘌醇用药产生严重超敏反应综合征；非布司他心血管安全性存在争议，FDA已对其给予黑框警告；苯溴马隆肝损害风险严重，FDA基于此一直未批准其上市；雷西纳德肾不良反应频繁发生，国内暂未获批。从样本医院占比来看，院内端非布司他销售占比居首，其作为国内最新一款痛风药是2013年在国内获批，近十年来尚未有治疗痛风新药获批，从安全性改善和疗效提升来看，痛风用药市场仍存在较大未满足的临床需求。
- **国内多家企业高尿酸血症和痛风新药在研，小分子以URAT1抑制剂为主，大分子靶向IL-1 $\beta$ 为主。**研究表明约90%的痛风是由于尿酸排泄减少，而其中URAT1转运蛋白负责肾脏约90%的重吸收，为调节尿酸水平的主要转运蛋白。截至2024年2月全球共计20多项小分子药物在研，以URAT1抑制剂居多，进度靠前的有恒瑞医药SHR4640（临床III期）、信诺维XNW3009（临床III期）、瓊黎药业YL-90148（临床III期）、新元素医药ABP671（临床IIb/III期）、一品红（已完成全球临床IIb期）。大分子生物制剂方面，靶向IL-1家族的药物有望成为治疗痛风性关节炎的新选择，目前国内进度靠前的有金赛药物IL-1 $\beta$ 金纳单抗（临床III期）和三生国健SSGJ-613（临床III期）。
- **投资建议：**国内高尿酸血症和痛风患者群体庞大，已获批上市药物均存在安全性欠佳问题，为解决当前临床需求痛点，国内已有多家企业布局新药在研，且多款药物已进入临床III期关键性注册临床阶段，未来随着在研项目陆续获批，企业端也将逐步加大市场推广工作，中长期国内痛风市场规模体量有望达百亿元。建议关注海内外管线进度靠前，临床疗效表现优异且安全性显著改善的标的：恒瑞医药、一品红、益方生物、海创药业、三生国健等。
- **风险提示：**行业政策变动风险；研发进展不及预期风险；竞争加剧风险；产品上市后商业化表现不及预期等。

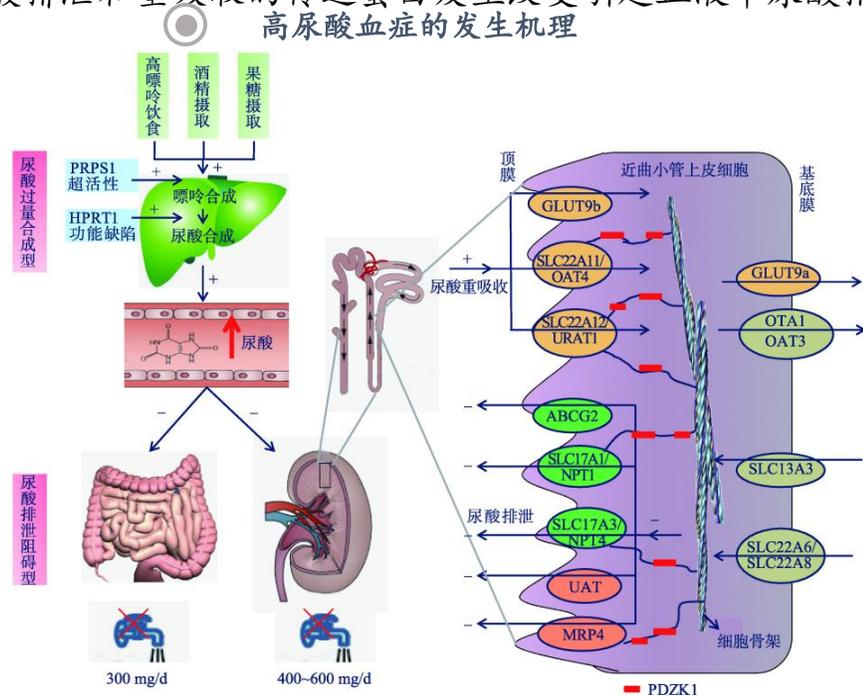


## 目录CONTENTS

- ① 1: 高尿酸血症和痛风疾病介绍
- ② 2: 高尿酸血症和痛风发病人群和市场规模
- ③ 3: 高尿酸血症和痛风在研小分子药物
- ④ 4: 高尿酸血症和痛风在研生物制剂
- ⑤ 5: 投资建议：关注“疗效佳安全优”管线及相关企业
- ⑥ 6: 风险提示

# 高尿酸血症是嘌呤代谢紊乱引起的代谢性疾病

- **高尿酸血症 (Hyperuricemia, HUA)** 是嘌呤代谢紊乱引起的代谢性疾病。尿酸是人体代谢产物之一，主要由膳食摄入和体内分解的嘌呤化合物经肝脏代谢产生，通过肾脏和消化道排泄。正常情况下体内尿酸产生和排泄保持平衡状态，当嘌呤代谢障碍是就会出现高尿酸血症。国际上将HUA诊断定义为：正常膳食状态下，非同日2次检测空腹血尿酸水平男性 $>420\mu\text{mol/L}$ ，女性高于 $360\mu\text{mol/L}$ ；国内诊断定义区别在于，无论男女性，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。
- (1) 尿酸过量合成型：主要由于磷酸核糖焦磷酸合成酶和次黄嘌呤/尿嘌呤磷酸核糖转移酶等单基因突变、高嘌呤饮食、酒精和果糖的摄取等直接或间接影响嘌呤合成代谢，导致尿酸生成过量；
- (2) 尿酸排泄阻碍型：由于参与尿酸排泄和重吸收的转运蛋白发生改变引起血液中尿酸排泄障碍。

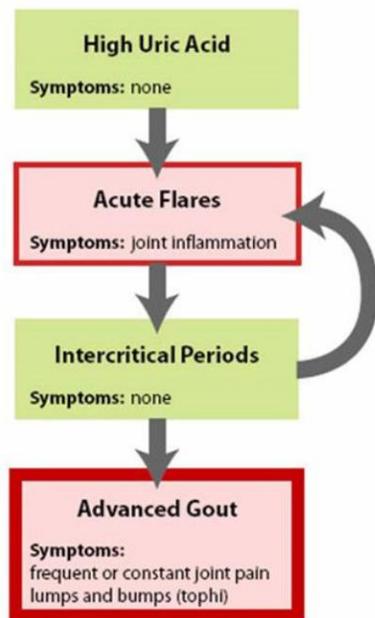


资料来源：《高尿酸血症和痛风的遗传学研究进展》，平安证券研究所

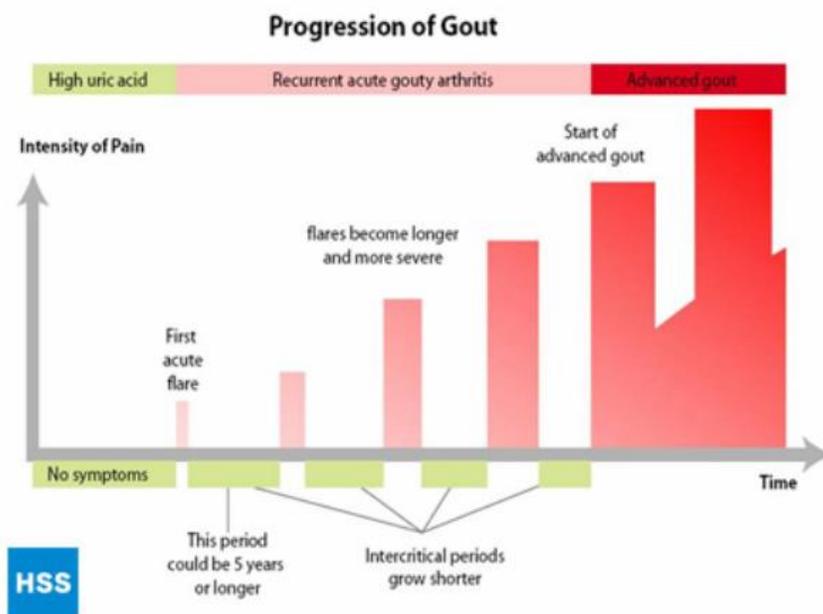
# 高尿酸血症是痛风发生的生化基础

- 高尿酸血症是痛风的生化基础，尿酸沉积是因，痛风发生是果。随着现代社会人们生活水平、饮食结构发生巨大变化，HUA发病率逐年上升，尿酸盐结晶在机体组织中沉积造成损害则会发展为痛风。痛风是一种因组织或关节尿酸积聚而引起的疾病，尿酸盐晶体沉积刺激机体启动防御机制，白细胞吞噬尿酸晶体，导致炎症化学物质释放，从而引起所有炎症症状包括发热、肿胀、疼痛等。痛风通常是遗传性的，其他导致痛风风险的因素包括高血压、糖尿病、肥胖、酒精等。痛风往往会攻击特定的关节，最常见于大脚趾，源于尿酸对温度变化敏感，在较低温度下尿酸会变成晶体，由于脚趾是身体中距离心脏最远的地方，最有可能成为痛风的目标，若不及时治疗至疾病晚期可能会累积全身多个关节。

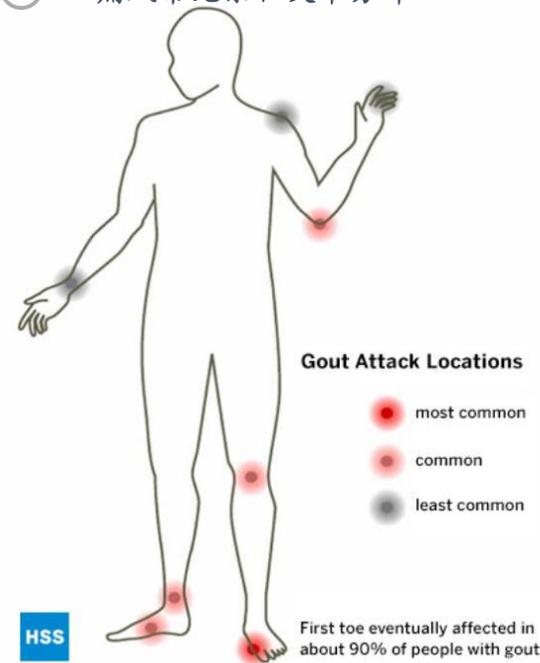
## 痛风几大阶段



## 痛风疾病进展概况



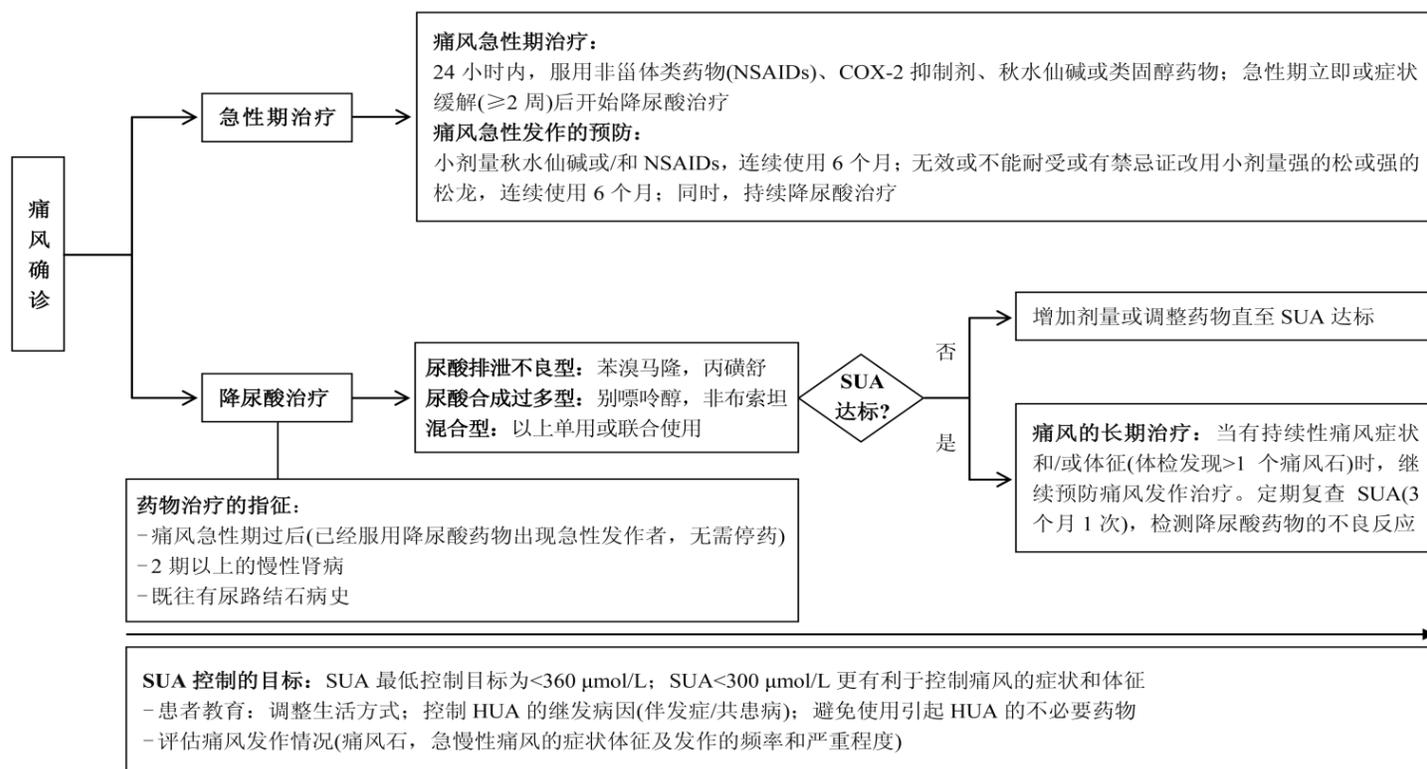
## 痛风常见累积关节分布



# 早期降尿酸治疗是痛风预防和治疗的关键部分

- ▶ 近年来国内外多项痛风诊疗指南均强调早期降尿酸治疗 (urate-lowering therapy, ULT) 的重要性, 其中《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》提出ULT的达标治疗 (treat-to-target, T2T): 旨在将血尿酸长期降至 $360\mu\text{mol/L}$ , 痛风石患者降至 $300\mu\text{mol/L}$ , 可使痛风不再发作, 已沉积的尿酸盐晶体 (MSU) 及痛风石溶解不再沉积。

## 痛风的诊疗路径

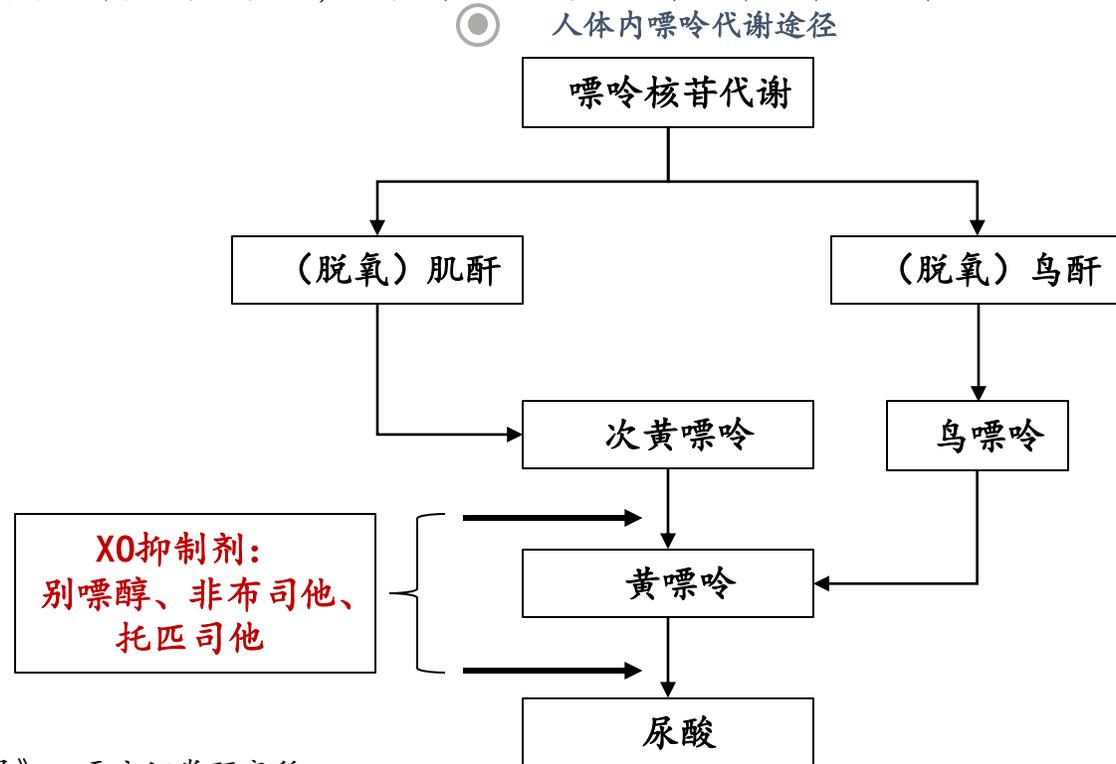


资料来源: 《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》, 平安证券研究所

# HUA和痛风患者治疗药物分类：（1）抑制尿酸生成机理

➤ 目前市场上用于降尿酸治疗的药物机制主要分为三类：（1）抑制尿酸生成：黄嘌呤氧化酶抑制剂；（2）促进尿酸排泄药物；（3）尿酸酶类药物。

- 抑制尿酸生成药物主要以黄嘌呤氧化酶为靶点：尿酸代谢通路中最重要的酶是黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase, XOD），在该酶作用下嘌呤代谢的中间产物次黄嘌呤生成黄嘌呤、黄嘌呤生成尿酸，经由肠道（约1/3）、肾脏（2/3）排出体外。黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）以黄嘌呤氧化酶为靶点，减少尿酸生成从而有效降低尿酸水平。

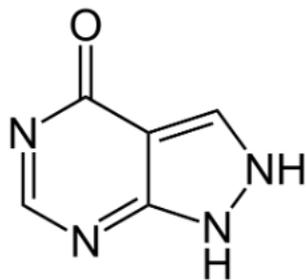


## HUA和痛风患者治疗药物分类：（1）抑制尿酸生成：代表性药物

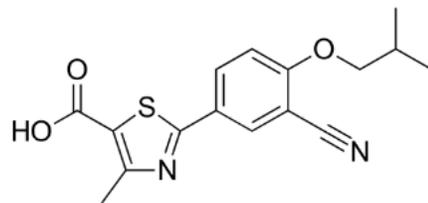
- **别嘌醇 (Allopurinol)**：别嘌醇基本药理作用是竞争性抑制黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD)，阻断次黄嘌呤和黄嘌呤转化为尿酸，发挥降低血尿酸浓度的作用。作为最传统的黄嘌呤氧化酶抑制剂 (xanthine oxidase inhibitor, XOI) 因治疗过程中致死性皮炎等不良反应产生，药物的临床使用率逐年下降。
- **非布司他 (Febuxostat)**：非布司他是一种新型的非嘌呤类选择性XOI，2008年4月欧盟批准上市，2009年2月FDA批准上市，2013年国内获批上市。与非布司他相比，非布司他可明显降低血尿酸水平，长达4年或更长期的治疗使急性痛风发作接近零发生率，目前我国痛风患者最长使用的降尿酸药物之一；海外由于非布司他的心血管风险，被FDA打上了黑框警告。
- **托匹司他 (Tepoxostat)**：日本富士药品株式会社研发的一款新型选择性XOI，2013年6月日本上市，与非布司他化学抑制XOD不同，托匹司他对氧化型和还原型黄嘌呤氧化酶均有显著抑制作用，但是不影响嘌呤及吡啶代谢其他酶的活性。托匹司他几乎100%经过肝代谢和胆汁排泄，不会经过肾排泄，相比非布司他更适合肾功能不全的痛风患者。

# HUA和痛风患者治疗药物分类：（1）抑制尿酸生成：代表性药物

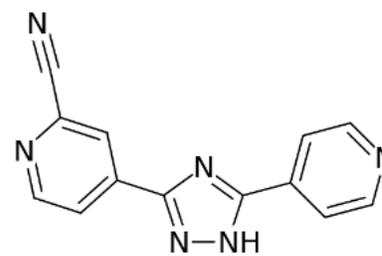
◎ 别嘌醇结构



◎ 非布司他结构



◎ 托匹司他结构



◎ 别嘌醇、非布司他、托匹司他对比

药物名称	原研公司	靶点	全球上市时间	使用说明	单片规格	备注
别嘌醇	Sebela Ireland	XOI	1966年，美国； 1973年，日本； 2002年，中国； 2009年，欧洲	成人常用初次剂量50mg/次（半片），每日1-2次口服，每周可递增50-100mg（半片-1片），至每天200-300mg，分2-3次服。每2周测血和尿酸水平，如已达正常则不再增量，如仍高可再递增，但每日最大量不得大于600mg（6片）。	100mg	对黄嘌呤氧化酶没有选择性，使用剂量大、副作用严重，严重超敏反应综合征是影响别嘌醇用药的主要原因
非布司他	帝人/武田制药	XOI	2008年，欧洲； 2009年，美国； 2011年，日本； 2013年，中国； 2017年纳入国家医保目录， 2020年底进入国内第三批集采目录	在降尿酸药物治疗初期可能导致血尿酸值急速降低诱发痛风发作，推荐初始剂量为20mg/次，每天一次，且可在给药开始4周后根据sUA值逐渐增加剂量，每次增量20mg，每日最大剂量为80mg。sUA达标（<6mg/dL）后，维持最低有效剂量	20mg；40mg	心血管安全性存在争议， FDA给予黑框警告
托匹司他	富士药业	XOI	2013年，日本； 国内临床I期，尚未上市	成人常用起始剂量是20mg托匹司他，每天早晚两次口服。之后根据需要逐渐增加剂量，同时检查sUA水平，维持剂量通常为60mg，每天两次，可根据患者病情酌情增减，但最大剂量为80mg，每天2次	20mg	每天早晚两次剂量服用， 国内尚未上市

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

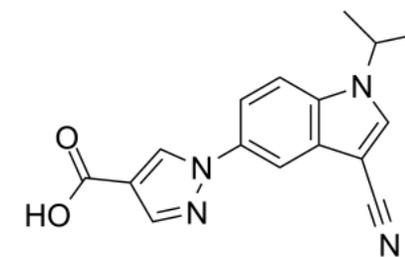
# HUA和痛风患者治疗药物分类：（1）抑制尿酸生成：在研管线Tigulixostat

- 2022年底信达生物斥资9550万美元引进LG化学Tigulixostat，目前该款药物国际处于临床III期，国内处于临床I期中。Tigulixostat是一种新型、每日一次、非嘌呤选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂，可减少尿酸盐的产生。在健康人群中药物每日10-800mg的剂量组在长达7天的给药均具有良好的耐药性，并且sUA水平以剂量依赖性方式从基线水平显著降低。目前Tigulixostat在海外已经完成临床II期，2022年Q4启动了全球多中心临床III期临床。国内进展上，2022年底信达生物斥资9550万美元（约6.6亿元）引进该款药物（信达生物研发代号IBI-128），信达获得其在中国的独家开发和商业化权利，LG化学获得1000万美元首付款，不超过8550万美元潜在里程碑付款，以及中国地区年度净销售额的梯度特许使用费，目前国内处于临床I期阶段。

## ● Tigulixostat海外临床III期试验

药物	临床阶段	首次公开时间	入组人数	试验设计	观察时长	主要终点
Tigulixostat	临床III期，美国	2022年10月	350人	实验组：100mg、200mg、300mg（100mg+200mg），每天一次，持续长达6个月； 安慰剂，每天一次，持续长达6个月	6个月	第4、5和6个月sUA水平<6mg/dL的受试者比例
	临床III期，美国	2022年10月	2542人	实验组：100mg、200mg、300mg（100mg+200mg），每天一次，持续长达6个月； 对照组：别嘌醇100-800mg，每天3次，持续长达12个月，别嘌醇逐步增加剂量从100mg增至80mg	12个月	第4、5和6个月sUA水平<6mg/dL的受试者比例

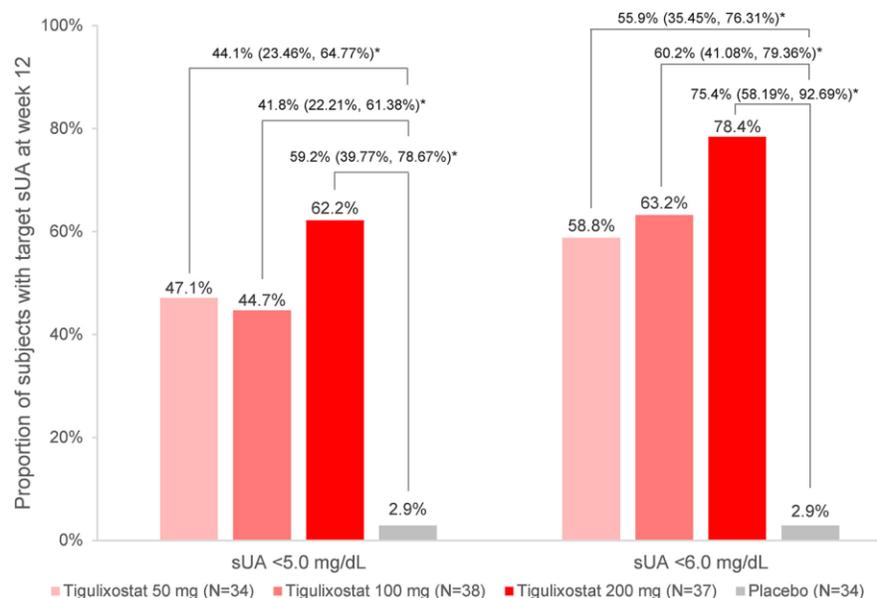
## ● Tigulixostat结构



# HUA和痛风患者治疗药物分类：（1）抑制尿酸生成：在研管线Tigulixostat

➤ **Tigulixostat**海外临床II期临床已完成。临床II期于2019年10月-2021年5月在美国42个研究中心进行：随机双盲安慰剂对照研究，患者随机分配至每日口服50mg、100mg、200mg Tigulixostat或安慰剂，持续12周。主要重点是第12周sUA<5mg/dL的比例。结果表明共有143名患者随机接受药物50mg (n=34)、100mg (n=38)、200mg (n=37) 或安慰剂 (n=34)。第12周sUA<5mg/dL的比例分别为47.1%、44.7%、62.2%和2.9%。在所有时间点，给药组sUA水平相比基线平均百分比变化(-38.8%至-61.8%) 同样显著大于安慰剂组。Tigulixostat和安慰剂组需要抢救治疗的痛风发作率分别为9.4%、13.2%。所有组不良事件发生率为50%至56.8%，其严重程度为轻度或中度，最常报告的不良反应为痛风发作，50mg/100mg/200mg/安慰剂组痛风发作率分别为26.5%/15.8%/27%/17.6%。

● Tigulixostat临床II期疗效数据



● Tigulixostat临床II期安全性数据

	Tigulixostat 50 mg (n = 34)	Tigulixostat 100 mg (n = 38)	Tigulixostat 200 mg (n = 37)	Placebo (n = 34)	Febuxostat (n = 13)†
Any TEAEs	17 (50.0)	19 (50.0)	21 (56.8)	17 (50.0)	6 (46.2)
Mild	10 (29.4)	7 (18.4)	10 (27.0)	8 (23.5)	3 (23.1)
Moderate	5 (14.7)	11 (28.9)	11 (29.7)	9 (26.5)	3 (23.1)
Severe	2 (5.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very common TEAEs‡					
Gout flare§	9 (26.5)	6 (15.8)	10 (27.0)	6 (17.6)	1 (7.7)
Blood creatine kinase increased	1 (2.9)	2 (5.3)	6 (16.2)	1 (2.9)	1 (7.7)
Any TEAEs related to study drug administration	2 (5.9)	4 (10.5)	7 (18.9)	7 (20.6)	1 (7.7)
Common TEAEs related to study drug administration¶					
Diarrhea	1 (2.9)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatine kinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transaminases increased#	1 (2.9)	1 (2.6)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any serious TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any TEAEs leading to study drug discontinuation	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transaminases increased#	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gout flare§	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

资料来源：《Serum Urate - Lowering Efficacy and Safety of Tigulixostat in Gout Patients With Hyperuricemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Trial》，平安证券研究所

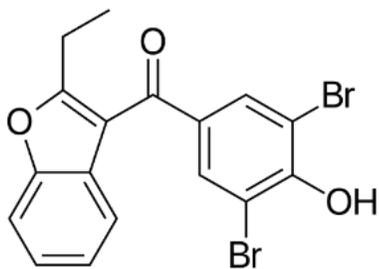


## HUA和痛风患者治疗药物分类：（2）促进尿酸排泄：代表性药物

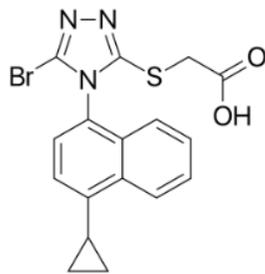
- **苯溴马隆 (Benzbromarone)**：1971年作为首款URAT1抑制剂在德国获批上市，由法国Labaz公司原创研发（赛诺菲前身之一），1994年荷兰率先公布苯溴马隆肝毒性相关事件，2000年日本相继报道三篇由苯溴马隆引起的肝衰竭事件，由于引起爆发性肝坏死的毒性，一直未被FDA批准，且于2003年法国宣布退市，2006年EULAR（欧洲抗风湿联盟）通报苯溴马隆肝损害风险，药品在欧洲多国陆续撤市；国内于2000年上市。
- **雷西纳德 (Lesinurad)**：2015年12月获FDA批准上市，是FDA首个批准的URAT1抑制剂，2015年2月欧盟批准其上市，由于急性肾衰竭风险升高被FDA黑框警告，2019年美国停止销售，至今未在国内上市。雷西纳德III期临床试验发现，400mg/天剂量组具有显著的肾毒性，200mg/天的剂量相对安全但药效非常一般，FDA批准上市的是200mg/天的雷西纳德，并且进行黑框警告（2012年6月，阿斯利康12.6亿美元收购雷西纳德原研公司Ardea Biosciences）。
- **多替诺雷 (Dotinurad)**：2020年在日本获批上市，日本开展的一项III期研究结果显示，多替诺雷4mg治疗伴或不伴痛风德高尿酸血症患者，58周sUA $\leq$ 6mg/dL患者比例为100%，长期使用对肾功能无明显影响，对肝功能无临床相关影响。2024年1月卫材多替诺雷上市申请获CDE受理。

# HUA和痛风患者治疗药物分类： 2) 促进尿酸排泄：代表性药物

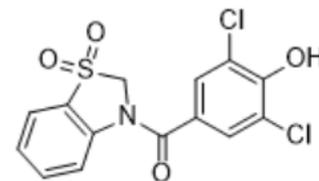
● 苯溴马隆结构



● 雷西纳德结构



● 多替诺雷结构



● 部分URAT1抑制剂对比

药物名称	靶点	原研公司	全球上市时间	使用说明	单片规格	备注
苯溴马隆	URAT1	赛诺菲	1983年，日本； 1971年，德国上市；2003年 从原研公司所在法国撤市 2003年，中国； 美国FDA因其严重肝毒性副作 用从未批准其上市	成人每次口服50mg（1片），每日一次，早餐后 服用，用药1-3周检查sUA浓度，在后续治疗中， 成人和14岁以上年轻人每日50-100mg（1-2片） 或遵医嘱	50mg	肝损害风险严重。FDA一直未批准 其在美上市
雷西纳德	URAT1	AZ	2015年，美国； 2016年，欧洲； 国内：申报临床	雷西纳德建议不应用于单药治疗，被推荐在 200mg每天1次与一种黄嘌呤氧化酶抑制剂联用， 最大每天剂量是200mg	200mg雷西纳德	肾脏尿酸排泄增加，可能导致肾 脏相关不良反应。研究表明400mg 雷西纳德作为单一疗法或与黄嘌 呤氧化酶抑制剂组相比，肾不良 反应频繁发生。200mg/天德剂量 相对安全但药效非常一般，FDA给 予黑框警告
雷西纳德（200mg）+ 别嘌醇（300mg） 组合剂	URAT1+XO	AZ	2017年，美国； 2018年，欧洲			
多替诺雷	URAT1	Fuji; 卫材; Mochida Pharmaceutical; Fortress Biotech	2020年，日本； 2024年1月，国内上市获CDE 受理	成人通常剂量为每日剂量0.5mg，每天1次，之后 根据需要逐渐增加剂量，同时检查sUA水平。维 持剂量通常为每天2mg，可根据患者病情进行调 整，但最大剂量应为4mg	0.5mg; 1mg; 2mg	基于苯溴马隆的结构改造，降低 了肝毒性。安全性上0.5mg多替诺 雷的不良反应发生率为60%且未出 现严重不良反应

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

## HUA和痛风患者治疗药物分类：（3）尿酸酶类药物

➤ 目前市场上用于降尿酸治疗的药物机制主要分为三类：（1）抑制尿酸生成；（2）促进尿酸排泄药物；（3）尿酸酶类药物。

- **尿酸酶类药物原理在于补充人体缺失的尿酸氧化酶，降低尿酸水平：**在动物体内尿酸通过尿酸氧化酶氧化成易溶于水的尿囊素，尿囊素是一种容易排出的代谢物，人体在进化过程中缺失这种尿酸氧化酶，通过认为补充该类酶也是促尿酸排泄、降低尿酸水平的治疗策略之一。

### 全球已获批上市重组UO药物

药品名	机制	获批时点	适应症	企业	2020年/亿美元	2021年/亿美元	2022年/亿美元
Rasburicase	重组UO	2001年2月欧洲获批； 2002年7月美国获批； 2009年10月日本获批； 2018年10月中国获批	高尿酸血症； 肿瘤溶解综合征	赛诺菲	1.687	1.772	1.863
Peglopticas	重组UO	2010年9月美国获批； 2013年1月欧洲获批； 国内：临床I期	高尿酸血症	Savient Pharmaceuticals (Amgen)	4.059	5.655	7.162



## 目录CONTENTS

① 1: 高尿酸血症和痛风疾病介绍

② 2: 高尿酸血症和痛风发病人群和市场规模

③ 3: 高尿酸血症和痛风在研小分子药物

④ 4: 高尿酸血症和痛风在研生物制剂

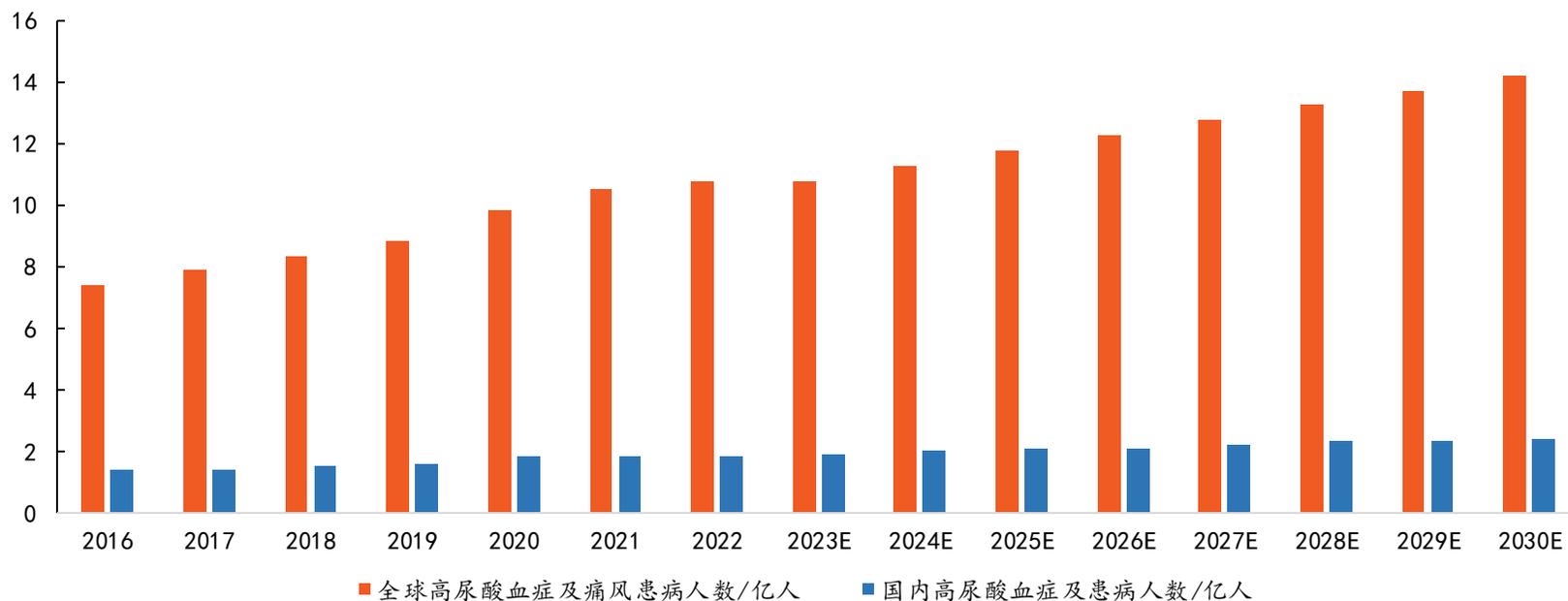
⑤ 5: 投资建议：关注“疗效佳安全优”管线及相关企业

⑥ 6: 风险提示

# 国内高尿酸血症及痛风患者亿级别群体数量

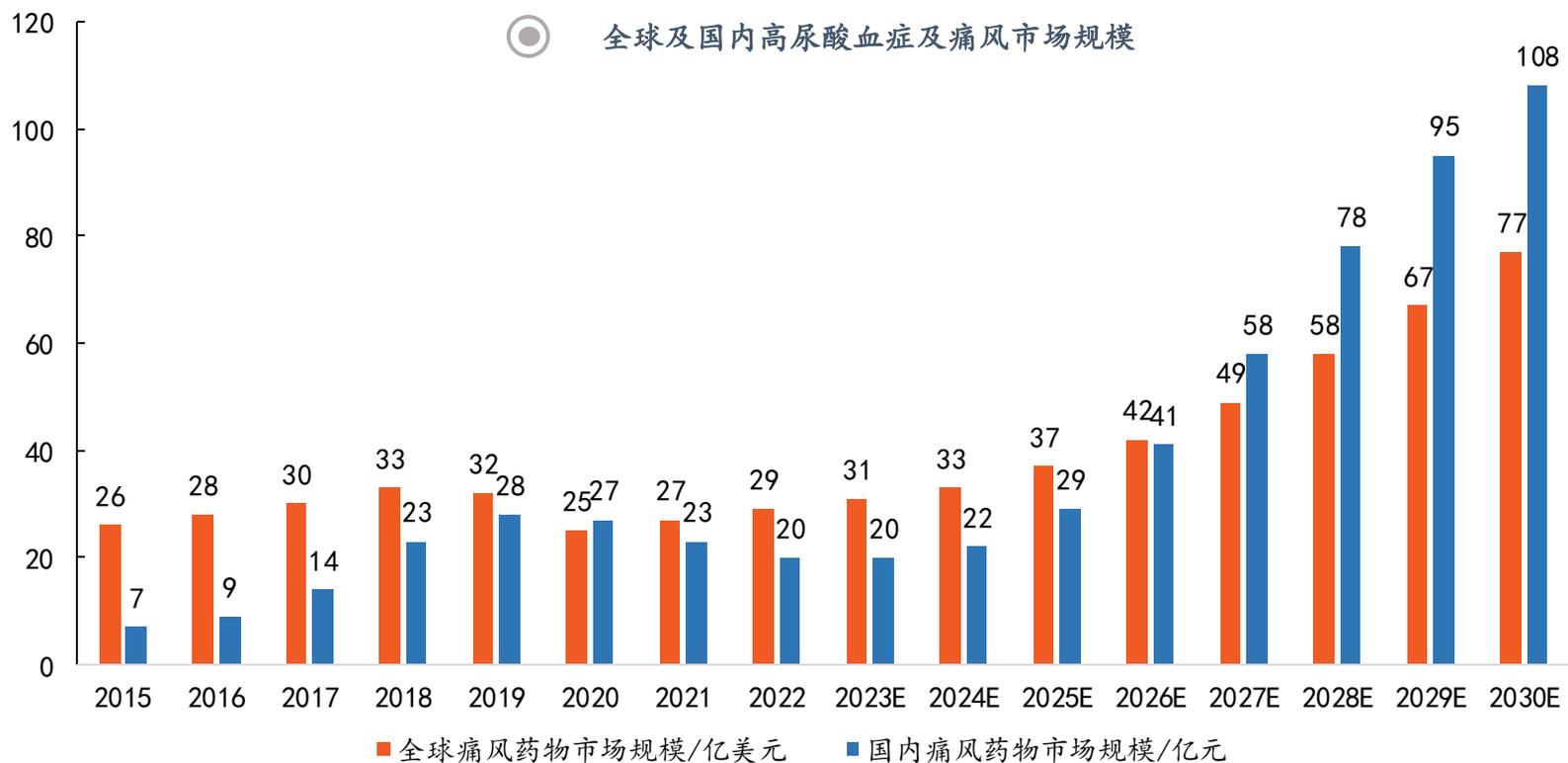
- **高尿酸血症及痛风患者人数呈上升趋势。**根据沙利文数据显示，2020年全球高尿酸血症及痛风患者人数为9.8亿人，预计2030年全球高尿酸血症及痛风患者群体将达到14.2亿人；国内来看，2020年中国高尿酸血症及痛风患病人数为1.8亿人，预计2030年将达到2.4亿人。我国流行病学统计数据显示，中国高尿酸血症的总体患病率约为13.3%，痛风总体发病率1.1%，国内痛风患者人数约1500万左右。此外高尿酸血症及痛风的患病率随年龄增长而增高，且男性高于女性，城市高于农村，沿海高于内陆。随着饮食结构的改变，痛风患病率呈逐年上升趋势，发病年龄趋于年轻化。

全球及国内高尿酸血症及痛风患者人数/亿人



# 高尿酸血症及痛风国内市场规模百亿元体量

- 随着全球患者数不断增长，全球痛风药物市场规模从2015年26亿美元增至2019年32亿美元，预计将在2024年增至33亿美元。国内近2年受集采政策和疫情影响，痛风药物市场有所下降，2023年预计国内痛风药物市场规模约20亿元左右，中长期看国内痛风患者群体千万级别，随着在研新药获批上市及医生患者教育推广工作强化，药物渗透率有望逐步提升，预计远期国内市场规模百亿元体量。



# 国内高尿酸血症和痛风患者治疗药物现有市场规模

国内痛风药物市场约20-30亿元，临床常用的痛风制剂主要包括非布司他、苯溴马隆、别嘌醇、秋水仙碱。国内用药市场以非布司他为主，2020年底非布司他纳入第三批药品集采，进入集采目录的生产厂商一共有三家：江苏万邦40mg 16片装（中标价16.48元）、江苏恒瑞40mg 10片装（中标价15.16元）、杭州朱养心药业40mg 12片装（中标价19.79元）。价格从集采前单片（40mg）10元左右降至1元左右，从非布司他样本医院销售额来看，2020年非布司他样本医院销售额约4亿元，2021年下降至1.07亿元，集采对院端销售影响较大。

非布司他样本医院市场规模/万元

非布司他/万元	2020	2021	2022	2023Q1-Q3
Teijin	77	25	28	25
江苏恒瑞	22424	2831	2669	1967
复星医药	17057	7842	8095	6249
广东一力				41
中国通用技术集团				6
东阳光				0.7
海瑞实业				0.3
圣华曦药业				0.1
合计	39558	10698	10792	8289

别嘌醇样本医院市场规模/万元

别嘌醇/万元	2020	2021	2022	2023Q1-Q3
海南普利制药	6	61	61	100
燕京药业	14	29	41	1
锦前程药业	23	18	40	6
上海医药	97	163	405	290
澳利达奈德制药	2587	2431	2188	1461
合计	2727	2702	2734	1857

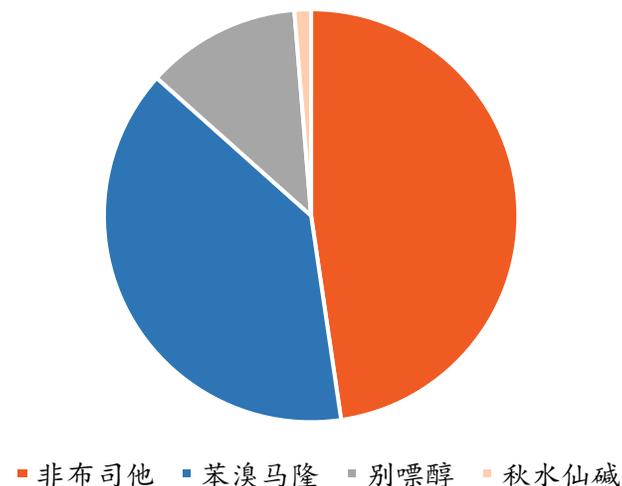
苯溴马隆样本医院市场规模/万元

苯溴马隆/万元	2020	2021	2022	2023Q1-Q3
东阳光	939	907	2146	580
Torrent pharmaceuticals	6918	7032	6668	4214
海瑞实业			16	334
合计	7857	7939	8814	4795

秋水仙碱样本医院市场规模/万元

秋水仙碱/万元	2020	2021	2022	2023Q1-Q3
贵州百灵	109	56	66	60
华立集团	115	231	227	182
合计	223	286	293	242

2022年非布司他/苯溴马隆/别嘌醇/秋水仙碱四大药物国内样本医院占比情况



资料来源：PDB数据库，平安证券研究所



## 目录CONTENTS

- ① 1: 高尿酸血症和痛风疾病介绍
- ② 2: 高尿酸血症和痛风发病人群和市场规模
- ③ 3: 高尿酸血症和痛风在研小分子药物
- ④ 4: 高尿酸血症和痛风在研生物制剂
- ⑤ 5: 投资建议: 关注“疗效佳安全优”管线及相关企业
- ⑥ 6: 风险提示

# 全球治疗高尿酸血症及痛风小分子在研，以URAT1抑制剂居多

➤ 截至2024年2月全球共计21项治疗高尿酸血症小分子药物在研，以URAT1抑制剂居多，国内URAT1抑制剂进度靠前的企业分别为恒瑞医药SHR4640（国内III期）、瓊黎药业YL-90148（国内III期）、信诺维XNW3009（国内临床III期）、新元素医药ABP-671（国内临床II b/III期）。

## 高尿酸血症小分子在研项目

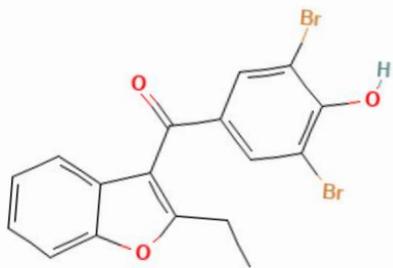
药品名称	作用机制	企业	适应症	全球阶段	中国阶段
HR091506	NA	恒瑞医药	高尿酸血症	III期临床	III期临床
SHR4640	URAT1抑制剂	恒瑞医药	高尿酸血症	III期临床	III期临床
XNW3009	URAT1抑制剂	信诺维	高尿酸血症	III期临床	II/III期临床
YL-90148	URAT1抑制剂	瓊黎药业	高尿酸血症	III期临床	III期临床
epaminurad	URAT1抑制剂	C&C Research Labs.;先声药业;Chugai Pharmaceutical	高尿酸血症	III期临床	I期临床
苯胺洛芬	非甾体抗炎药;COX抑制剂	中科药物;以岭药业	高尿酸血症	III期临床	III期临床
ABP-671	URAT1抑制剂	新元素医药	高尿酸血症	II/III期临床	II/III期临床
AC-201	IL-1 $\beta$ 调节剂;URAT1抑制剂	TwI Biotechnology	高尿酸血症	II期临床	II期临床
AR882	URAT1抑制剂	Arthrosi Therapeutics;一品红	高尿酸血症;痛风性关节炎	II期临床	II期临床
D-0120	URAT1抑制剂	益方生物	高尿酸血症	II期临床	II期临床
HP501	URAT1抑制剂	海创药业	高尿酸血症	II期临床	II期临床
SAP-001	URAT1抑制剂	珊顿医药	高尿酸血症;痛风性关节炎	II期临床	I期临床
THDBH130	URAT1抑制剂	药明康德;通化东宝	高尿酸血症	II期临床	II期临床
WXSH0493	URAT1抑制剂	康缘药业	高尿酸血症	II期临床	II期临床
泰宁纳德	URAT1抑制剂	天津药物研究院	高尿酸血症	II期临床	II期临床
FCN-207	URAT1抑制剂	复创医药	高尿酸血症	I期临床	I期临床
FCN-342	URAT1抑制剂	复创医药	高尿酸血症	I期临床	I期临床
HEC93077	NA	东阳光药	高尿酸血症	I期临床	I期临床
QJ-19-0002	URAT1抑制剂	正大清江	高尿酸血症	I期临床	I期临床
THDBH151	XO抑制剂;URAT1抑制剂	通化东宝	高尿酸血症	I期临床	I期临床
乌莫司他	uPA抑制剂	悦康药业;Redhill Biopharma;领晟医疗;Heidelberg Pharma	高尿酸血症	申报临床	申报临床

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

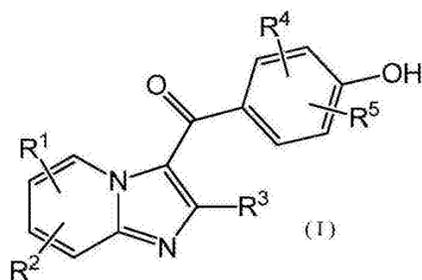
## 部分URAT1抑制剂结构示意图：以苯溴马隆为基础，进行的结构改造

- **苯溴马隆肝毒性产生原因及其结构优化：**苯溴马隆肝毒性主要是由人体肝脏代谢所引起，该药物易被肝脏的CYP2C9氧化代谢成6-羟基苯溴马隆，再进一步被P450s酶系代谢成两种邻苯双醌类产品，此类物质化学性质活泼，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。苯溴马隆还有其他一些副作用如腹泻、胃部不适、恶心等消化系统症状；斑疹、潮红、瘙痒等皮肤过敏症。因此避免对苯醌的产生是苯溴马隆改造的核心要点。如AR882是在苯溴马隆基础上进行结构改造得到的，通过提前修饰1'-OH并将苯并呋喃结构的苯环上氢原子全部氟化，改变苯溴马隆代谢路径和代谢产物，从而在作用机制上避免了可能发生的肝毒性。

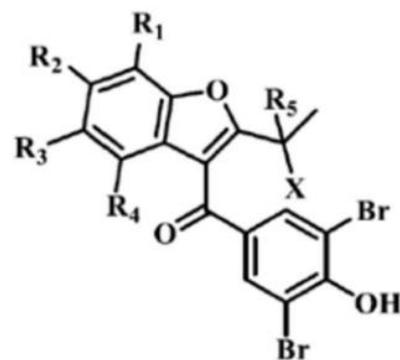
### ● 苯溴马隆结构及其优化衍生物



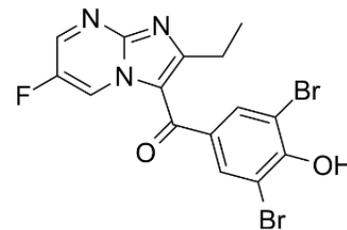
苯溴马隆结构



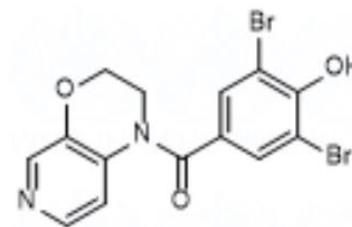
新元素ABP671



一品红AR882



信诺维XNM3009

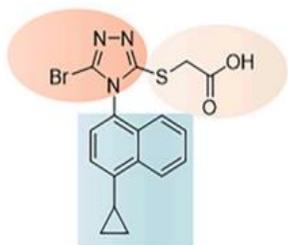


先声药业URC102

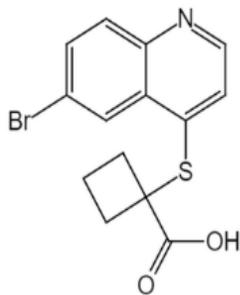
# 在研URAT1抑制剂结构示意图：以雷西纳德为基础，进行的结构改造

- **雷西纳德肾脏毒性不良反应大及其结构改造：**雷西纳德是FDA于2015年批准的新型URAT1和OAT4抑制剂，单药剂量为200-600mg，III期研究表明该药有严重的肾脏毒性，最终以200mg与黄嘌呤氧化酶抑制剂联合使用治疗高尿酸血症伴痛风。该药肾脏毒性机制暂不详，推测可能源于雷西纳德降尿酸时间迅速，患者血尿酸波动幅度较大，继而对肾脏产生损伤。为解决雷西纳德的肾毒性问题，国内在研的URAT1抑制剂入恒瑞医药SHR4640、瓊黎药业YL-90148、益方生物D-0120、海创药业HP501基于雷西纳德结构进行优化改造，临床进展已进入临床III期或II期阶段。

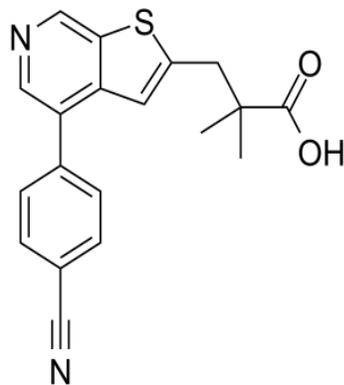
## 雷西纳德结构及其优化



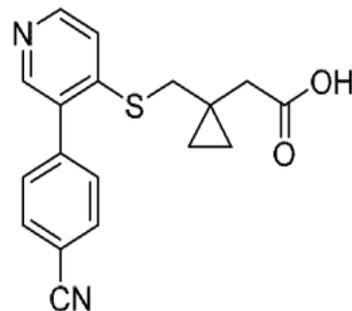
雷西纳德结构



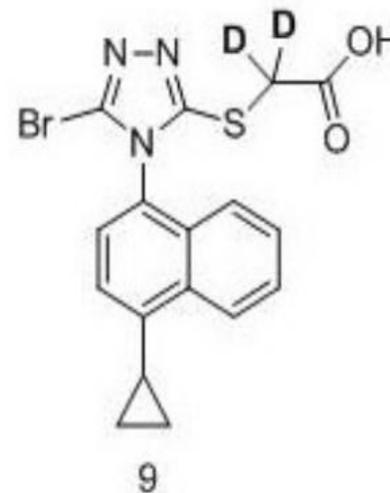
恒瑞医药SHR4640



瓊黎药业YL-90148



益方生物D-0120



海创药业HP501

# 在研URAT1抑制剂关键性临床注册III期设计

- 国内多家企业URAT1抑制剂进入关键注册性临床。目前国内多家企业已开展URAT1抑制剂关键注册性临床试验，国内临床III期入组人数规模在700人以上，主要临床终点为治疗后血清尿酸（sUA）水平降至360 $\mu\text{mol/L}$ 的比例。从进度上来看，2021年7月恒瑞医药首次公示III期临床试验；2022年10月信诺维首次公示并在当月完成首例患者入组；2022年12月瓊黎药业首次公示临床，2023年3月首例患者入组；2023年12月新元素医药（国内）首次公示，并于12月底首例患者入组；一品红AR882全球临床IIb期已完成，预计2024年推进临床III期（全球），目前具体试验方案暂未公布。

## 在研URAT1抑制剂关键性临床III期设计

药品	公司	临床进展	首次公示日期	目标入组人数	试验方案	观察时长	主要终点
SHR4640	恒瑞医药	临床III期，中国	2021年7月	780人	实验组：SHR4640每天一次：1mg（7天）；2.5mg（7天）；5mg（14天）；10mg（84天）；10mg（336天）。 对照组：安慰剂组和别嘌醇	16周	sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例
XNW3009	信诺维	临床III期，中国	2022年10月	850人	实验组：0.25mg XNW3009, QD; 0.5mg XNW3009, QD 对照组：20mg 非布司他 QD		(1) 各次访视sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例; (2) 治疗18周sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例
YL-90148	瓊黎药业	临床III期，中国	2022年12月	714人	实验组：低剂量组和高剂量组YL-90148片； 对照组：别嘌醇	治疗16、20、24时	sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例
Epaminurad	JW Pharmaceutical	临床III期，韩国	2023年4月	588人	实验组：6mg、9mg Epaminurad，每天一片； 对照组：40mg、80mg非布司他，每天一片	24周	sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例
ABP671	新元素医药	临床IIb/III期，中国	2023年12月	875人	实验组：2mg 4mg 6mg每日一次，每次一片 对照组：非布司他 20mg 40mg每日一次，每次一片	16/28周	sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例
		临床IIb/III期，全球多中心	2023年4月	580人	实验组：低中高剂量ABP671； 对照组：别嘌醇、安慰剂组	28周	sUA<360 $\mu\text{mol/L}$ 比例
AR882	一品红	全球临床IIb期已完成，预计2024年推进全球临床III期					

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

# 在研URAT1抑制剂临床II期数据对比

- 从国内URAT1抑制剂已披露II期数据（非头对头）来看，其中恒瑞医药和信诺维已完成国内完整临床II期，主要终点均为sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的受试者比例，结果表明恒瑞医药10mg SHR 4640与苯溴马隆组在第5周sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L比例分别为72.5%、61.5%，信诺维0.25mg XNW3009与苯溴马隆组在第10周sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L比例分别为72%和51.9%，信诺维临床II期数据读出观察时长更长且剂量更低、疗效上表现更佳。新元素医药临床IIa期（澳大利亚）临床终点选定与恒瑞医药和信诺维不同，设计为在不同剂量组sUA平均百分比变化，结果表明2mg、4mg和8mg ABP671 sUA水平相比基线降低36%、51%和59%，对应安慰剂组分别为7%、1%和13%。一品红AR882已完成全球多中心临床IIb期，分别开展了“与别嘌醇对照治疗痛风石患者”和“与安慰剂对照治疗高尿酸血症”的试验，治疗高尿酸血症疗效终点是sUA $<$ 6、 $<$ 5、 $<$ 4和 $<$ 3mg/dL的患者百分比，结果表明AR882 50mg和75mg剂量组显著的降尿酸效果均呈现组内一致性，安慰剂组未显示出疗效。

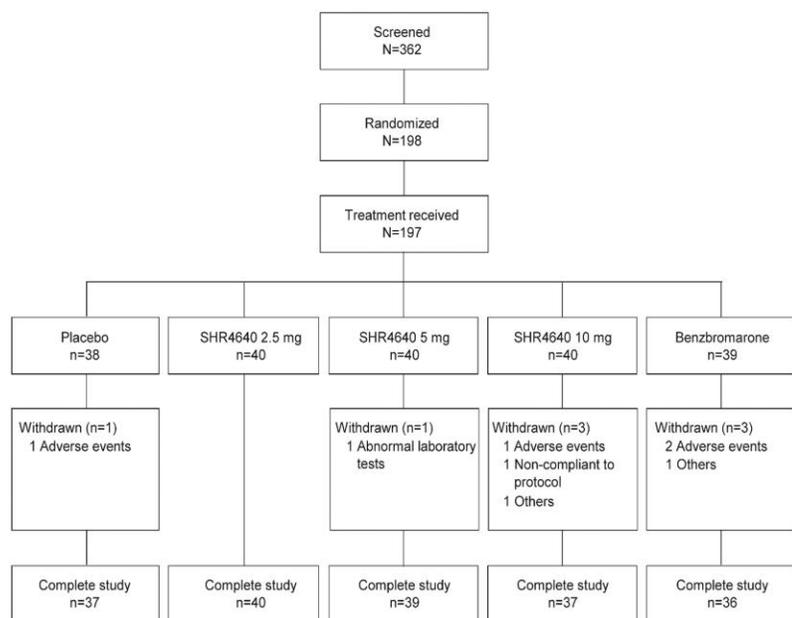
在研URAT1抑制剂临床II期数据对比

药品	公司	临床数据阶段	入组人数	实验组与对照组	观察时长	主要终点	实验结果
SHR4640	恒瑞医药	临床II期 中国	198人	受试者随机1:1:1:1:1分别接受每日一次2.5mg 5mg 10mg SHR4640、50mg苯溴马隆或安慰剂	5周	sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L (6mg/dL) 受试者百分比	5mg SHR4640, 10mg SHR 4640, 苯溴马隆组, 安慰剂组第5周sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L比例分别为32.5%/72.5%/61.5%/0
ABP671	新元素医药	临床IIa期 (澳大利亚)	60人	Group1 (2mg QD或1mg BID); Group2 (4mg QD或2mg BID); Group3 (8mg QD或4mg BID) 的ABP-671 安慰剂组	4周	sUA水平的平均百分比变化	4周评估时, 2mg、4mg和8mg组sUA水平相比基线平均降低36%、51%和59%, 而安慰剂组分别为7%、1%和13%
XNW3009	信诺维	临床II期 中国	150人	实验组: 0.25mg XNW3009, QD; 对照组: 50mg 苯溴马隆, QD	10周	sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L (6mg/dL) 受试者百分比	实验组与对照组sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L比例分别为72% vs 51.9%
AR882	一品红 &Arthrosi	临床IIb期 (别嘌醇对照, 治疗痛风石患者) 美国、新西兰患者	42人	AR882 75mg、AR882 50mg联合别嘌醇、别嘌醇	24周	第3个月sUA水平 $<$ 5mg/dL	第3个月, AR882 75mg: AR882 50mg+别嘌醇组: 别嘌醇组平均sUA降低率为49.6%/49.9%/34.9%; 在75mg AR882组, 分别有86%和64%的患者达到sUA $<$ 6mg/dL和 $<$ 5mg/dL的水平
		临床IIb期 (安慰剂对照, 治疗高尿酸血症) 美国、中国台湾、澳大利亚患者	140人	实验组: AR882 50mg; AR882 75mg; 安慰剂组对照	12周	给药6周sUA水平 $<$ 6mg/dL	在第12周: (1) 75mg组中分别有89%、82%、63%和29%的患者达到 $<$ 6、 $<$ 5、 $<$ 4和 $<$ 3mg/dL; (2) 在50mg组中分别有78%、50%、8%的患者达到 $<$ 6、 $<$ 5和 $<$ 4mg/dL。 (3) 安慰剂组没有变化

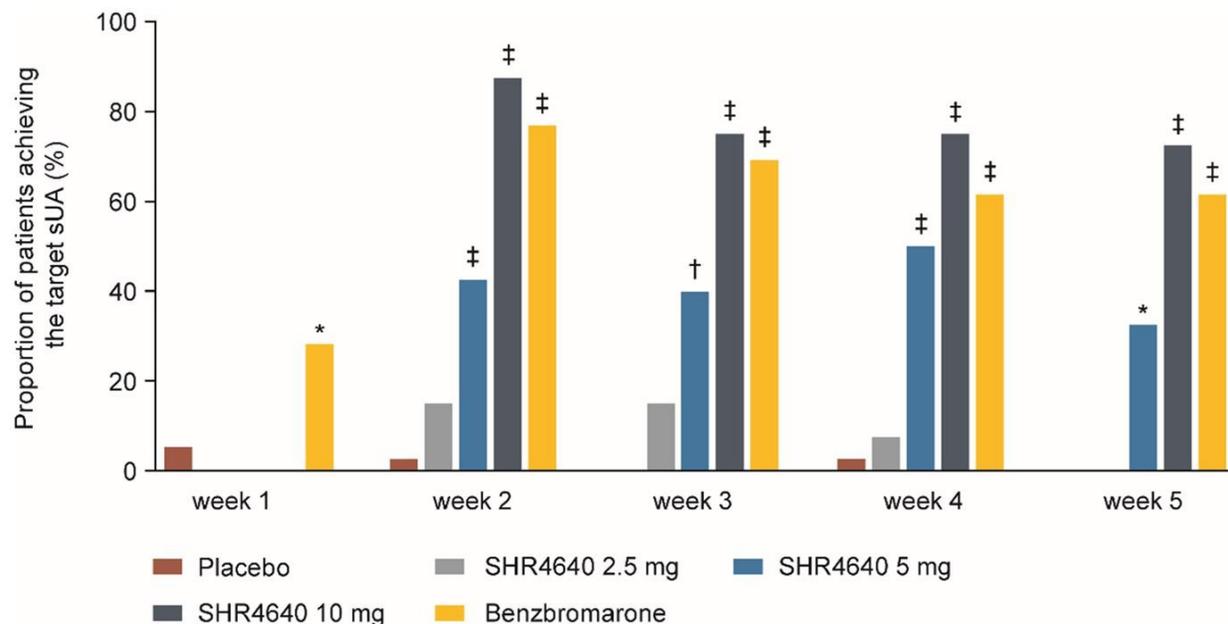
# 恒瑞医药SHR4640结构与雷西纳德相似，国内临床III期中

- 恒瑞医药SHR4640与雷西纳德结构类似，2019年SHR4640即进入了3期，暂未公布其临床结果；2022年SHR4640开展了与非布司他联用的III临床，推测旨在通过联合疗法解决安全性问题。
- FOCUS是恒瑞SHR4640开展的国内多中心随机双盲对照II期试验，旨在评估药物在患有或不患有痛风的HUA受试者的疗效和安全性，主要终点是第5周sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L受试者比例。临床数据显示：第5周时达到sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的受试者比例在5mgSHR4640组中为32.5%，在10mgSHR4640组中为72.5%，在苯溴马隆组中为61.5%。与安慰剂组相比，5mg和10mgSHR4640组中第5周达到sUA $\leq$ 360 $\mu$ mol/L的受试者显著增多；与苯溴马隆组相比，10mgSHR4640组达到目标sUA水平的受试者比例较高（72.5% vs 61.5%）。

## SHR4640国内临床II期试验设计



## SHR4640国内临床II期主要终点数据



资料来源：《Efficacy and safety of a selective URAT1 inhibitor SHR4640 in Chinese subjects with hyperuricaemia: a randomized controlled phase II study》，平安证券研究所

## 信诺维XNW3009结构与多替诺雷相似，目前处于临床III期

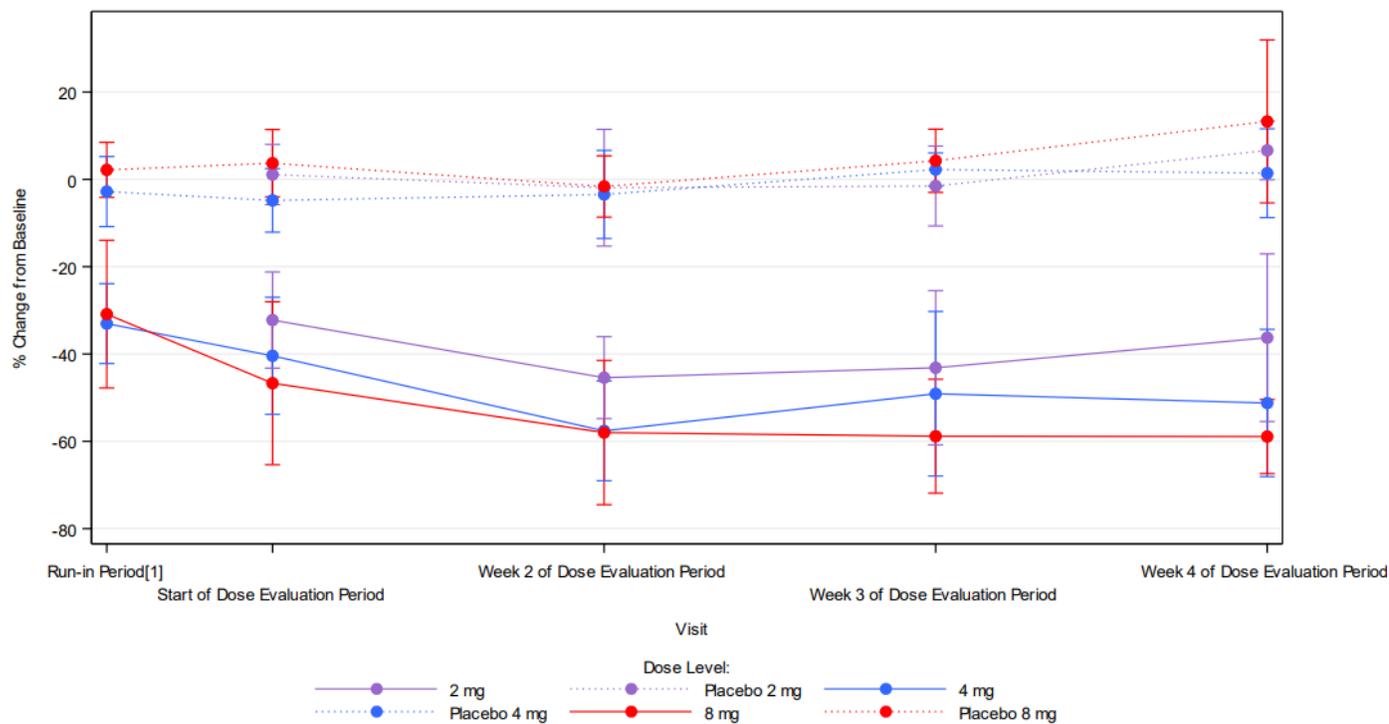
- 信诺维XNW3009结构与多替诺雷相似。2024年2月，XNW3009成功完成临床III期首例患者入组，对照组是非布司他，主要终点为（1）各次访视sUA<360umol/L比例；（2）治疗18周sUA<360umol/L比例。
- XNW3009片具有独特的药化设计。一方面，XNW3009具有较好的肝细胞代谢稳定性，没有苯溴马隆导致肝脏毒性的代谢产物生成，体外肝细胞毒性试验也显示XNW3009的肝细胞毒性显著低于苯溴马隆；其次，XNW3009相较于同类上市药物展现了更高的安全窗口，有效的克服或极大程度降低了已上市同靶点药物存在的肝、肾毒性风险；第三，XNW3009具有良好的药代动力学特征，个体变异小、无食物影响、无CYP酶诱导作用，临床推荐剂量血药浓度远低于CYP酶/转运体抑制浓度。
- XNW3009在低剂量即可实现较佳的降尿酸效果。II期临床数据显示，0.5mg剂量组每次给药即可实现超过72%的受试者血清尿酸浓度 $\leq 360\text{umol/L}$ ，对照组苯溴马隆50mg剂量组的有51.9%的受试者血清尿酸浓度 $\leq 360\text{umol/L}$ 。与苯溴马隆相比XNW3009片剂量组展现了优异的降尿酸疗效。且安全耐受性良好，不良事件多为1~2级的轻度不良事件，未见明显的肝、肾毒副作用，同时在临床药理学方面也展现了良好的药代和药效动力学特征。IC50低于同类URAT1抑制剂苯溴马隆、雷西纳德的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。

# 新元素医药ABP-671临床 II a期已完成，目前处于临床 II b/III 期

- ABP-671通过抑制URAT1降低sUA水平，从而使尿酸正常排泄到尿液中，其在澳大利亚和国内临床 II a期数据中均表现出良好的疗效、安全性和耐受性。
  - 澳大利亚临床 II a期数据：60名患者被随机分配至三个治疗组之一，分别接受Group1（2mg QD或1mg BID）、Group2（4mg QD或2mg BID）、Group3（8mg QD或4mg BID）的ABP-671或安慰剂。入组时试验中所有患者的平均sUA水平均大于8 mg/dL。结果表明所有三个ABP-671剂量组的平均sUA水平均达到低于6mg/dL的主要终点。此外更高剂量的ABP-671可以更大程度地降低sUA水平。在4周评估时6个不同ABP-671剂量组的平均sUA水平为3.1至5.3mg/dL，而联合安慰剂组为9.1mg/dL。每天接受ABP-671的所有研究参与者，无论给药频率（每天一次或两次）如何，都达到了主要疗效终点。4周评估时，2mg、4mg和8mg组sUA水平相比基线平均降低36%、51%和59%，而安慰剂组分别为7%、1%和13%（均 $p < 0.0001$ ）。
  - 中国区 II a期数据：随机双盲安慰剂对照研究，中国人群试验共纳入了54例患者，分为6组，每组7例接受ABP-671治疗，另2例服用安慰剂。该中国临床试验成功达到治疗终点，1mg组即有超过86%的痛风或高尿酸血症受试者的sUA水平达到主要治疗终点（ $< 6$  mg/dL），其余剂量组受试者的血尿酸均100%达到 $< 6$  mg/dL的主要治疗终点。在6mg和12mg组中，100%的受试者达到sUA水平 $< 5$  mg/dL（ $300 \mu\text{mol/L}$ ）；且该两组受试者分别达到sUA水平 $< 4$  mg/dL（ $240 \mu\text{mol/L}$ ）的比例为57%和100%。

# 新元素医药ABP-671临床 II a期已完成，目前处于临床 II b/III 期

新元素医药ABP-671澳大利亚临床 II a期数据



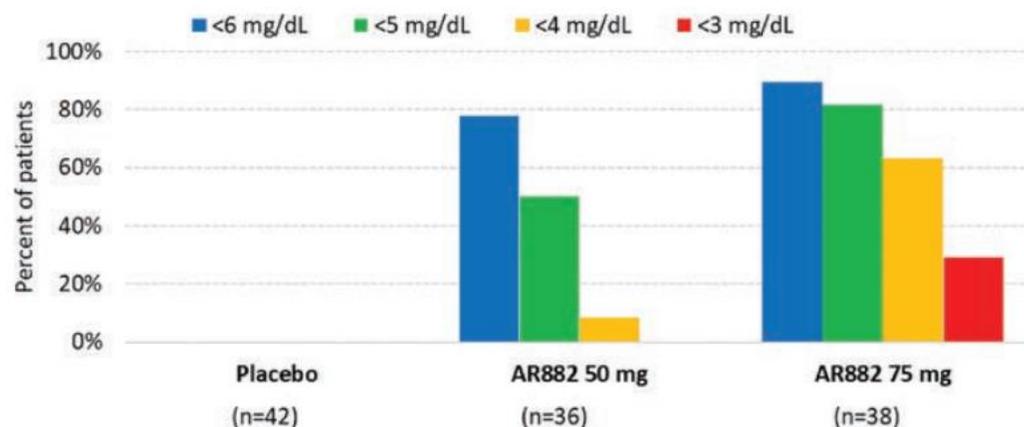
Serum uric acid (sUA) Level at Week 4	ABP-671 1 mg BID (N=8)	ABP-671 2 mg QD (N=8)	ABP-671 2 mg BID (N=7)	ABP-671 4 mg QD (N=8)	ABP-671 4 mg BID (N=7)	ABP-671 8 mg QD (N=8)	Placebo (N=12)
sUA < 6 mg/dL	6 (75.0%)	5 (62.5%)	7 (100.0%)	7 (87.5%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	0
sUA < 5 mg/dL	3 (37.5%)	3 (37.5%)	7 (100.0%)	5 (62.5%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	0
sUA < 4 mg/dL	1 (12.5%)	0	6 (85.7%)	1 (12.5%)	6 (85.7%)	7 (87.5%)	0

Abbreviations: BID = Twice daily; CI = Confidence interval; mITT = Modified intent-to-treat; N = Number of participants; QD = Once daily.

# 一品红&Arthro si AR882全球临床 II b期治疗高尿酸血症已完成

- 临床 II b期数据（安慰剂对照研究）：该项全球2b期试验是一项为期12周的随机双盲安慰剂对照，共有140名患者纳入研究，旨在评估AR882与安慰剂相比对痛风患者的安全性、耐受性和有效性。患者痛风发作预防10天后，每天接受一次AR882 50mg、AR882 75mg或安慰剂治疗，持续12周。每2周采集一次血样用于实验室测试、sUA和药代动力学测量。疗效终点是sUA低于6、5、4和3mg/dL的患者百分比。
- 疗效数据：治疗12周后，中位sUA水平从基线8.6mg/dL降至75mg组的3.5mg/dL和50mg组的5.0mg/dL，安慰剂组没有观察到变化。在第12周，75mg组中分别有89%、82%、63%和29%的患者达到<6、<5、<4和<3mg/dL。在50mg组中分别有78%、50%、8%的患者达到<6、<5和<4mg/dL。第8周至第12周期间连续三次测量的sUA降低效果相似。
- 安全性数据：AR882治疗的患者没有出现严重不良事件，研究中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。在12周的治疗期间，总共观察到65起痛风突发事件，并且均匀分布在各组中。

临床 II b期平均sUA降低水平和达标率数据



# 一品红&Arthro si AR882全球临床 II b期治疗痛风石已完成

- 临床 II b期数据（别嘌醇对照研究）：公司在2023美国风湿病学会（ACR）公布其合作研发的全球创新痛风药AR882最新临床 II 期数据，该试验是为期6个月的1：1：1随机、全球别嘌醇对照研究，纳入了42名患有痛风和皮下痛风石的患者，入组患者平均基线sUA在9.1-9.6mg/dL，患者被随机分配接受每日一次AR882 75mg、AR882 50mg+别嘌醇、别嘌醇（最多300mg）。使用卡尺每4周进行一次痛风石测量，持续6个月，并在基线和6个月时使用双能量计算机断层扫描（DECT）对患者进行成像。试验主要终点是3个月血清尿酸（sUA）的变化。
  - 平均sUA降低水平和达标率：第3个月，AR882 75mg：AR882 50mg+别嘌醇组：别嘌醇组平均sUA降低率为49.6%/49.9%/34.9%，在75mg AR882组，分别有86%和64%的患者达到sUA<6mg/dL和<5mg/dL的水平
  - DECT测量尿酸盐晶体体积变化：通过DECT成像，对比基线与第6个月的DECT测量结果，比起联合用药组（-0.9cm<sup>3</sup>）或别嘌醇组（-1.2cm<sup>3</sup>）的测量结果，AR882 75mg组尿酸盐晶体体积减少的总量更大（-8.3cm<sup>3</sup>）。

● 临床 II b期平均sUA降低水平和达标率数据

治疗组	基线	第三个月时的血尿酸水平		第3个月时的血尿酸 (mg/dL) 达标率, %			
	血尿酸 mg/dL	血尿酸 mg/dL	变化率/%	<6	<5	<4	<3
AR882 75 mg	9.1	4.5	-49.6	86	64	43	7
AR882 50 mg + 别嘌醇	9.6	4.7	-49.9	77	69	23	8
别嘌醇	9.5	6.1	-34.9	46	23	15	8

● 第6个月时痛风石被完全溶解的患者占比和DECT测量尿酸盐晶体体积变化的平均值

治疗组	至少一个痛风结石完全溶解的受试者占比率	访视点	尿酸盐晶体体积/cm <sup>3</sup>	变化值/cm <sup>3</sup>
AR882 75 mg	29%	基线	15.6	-8.3
		6个月	8.7	
AR882 50 mg + 别嘌醇	8%	基线	4.7	-0.9
		6个月	3.2	
别嘌醇	8%	基线	11.5	-1.2
		6个月	10.3	

# 益方生物D-0120，中美两地临床II期进行中

- D-0120国内启动临床IIb期，在美开启与别嘌醇联合用药临床II期。D-0120在临床设计时，公司采用单剂量和多剂量快速评估策略，避免了可能重复的药代药效临床研究，缩短了临床I期时间；采用适应性设计，将I期和II期试验有效结合，高效完成多个队列的安全性和有效性评估。临床IIa期试验结果显示，D-0120在目标剂量下患者的血尿酸达标率80%，且大多数与研究药物相关的不良事件为1、2级，显示出良好安全性/耐受性。国内临床IIb单药临床试验已启动，患者连续给药3个月，入组进行中。2023年4月D-0120在美国启动了与别嘌醇联合用药临床II期试验。

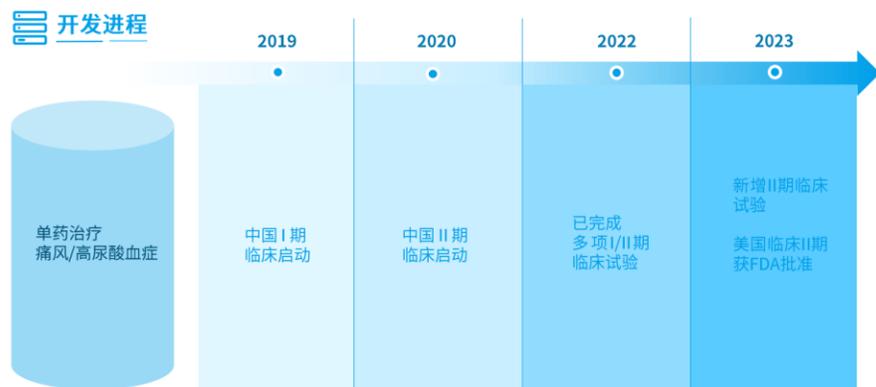
## ● D-0120中美临床II期试验概况

药品	公司	临床进展	首次公示日期	入组人数	试验方案设计	观察时长	主要终点
D-0120	益方生物	临床IIb期（国内）	2022年8月	121人	实验组： （1）1mg D-0120，每日2次，连续12周； （2）用法用量A部分：第1、2周，1mg D-0120每天2次；第3-12周，2mg每天2次； 用量用法B部分：第1、2周，1mg D-0120每天2次；第3周调整为2mg每天2次；第5周开始调整为新剂量 对照组：苯溴马隆 50mg，每天1次，连续12周	12周	sUA<360umol/L比例
		临床II期（美国）	2022年12月	80人	队列A：第一周，低剂量D-0120与别嘌醇组合；第2-12周，D-0120增加剂量与别嘌醇组合； 队列B：第一周，低剂量D-0120与别嘌醇组合；第2周，D-0120增加剂量与别嘌醇组合；第3-12周，高剂量D-0120与别嘌醇组合	12周	sUA<360umol/L比例

# 海创药业HP501缓释片设计，安全性良好，国内临床II期中

- HP501是海创药业自主研发的URAT1小分子抑制剂，中国专利到期2037年。在HP501项目前期开发策略中，公司引入候选化合物对肝肾功能的毒性评价，在临床前毒理研究中，选择了类人的食蟹猴作为安全性评价模型，并通过制剂开发进一步降低了潜在的毒副作用。HP501为缓释片剂，药物在体内持续释放，不仅保证药物在体内能长时间维持有效血药浓度，药物作用持久，而且避免药物峰浓度（C<sub>max</sub>）所致的肾损害的不良反应发生风险。其给药频率为每天一次，提高患者依从性。
- 2018年HP501启动国内临床I期，已完成多项I/II期临床试验，目前国内正在开展III期临床试验相关准备工作；海外方面，2023年12月美国临床II期研究申请获FDA批准。

## HP501开发历程



## HP501临床前安全性测试结果

### HP501肝细胞毒性及线粒体功能测试

MMP 线粒体膜电位assay	@10 μM ~ 20% MMP inhibition
BSEP 转运体assay	IC <sub>50</sub> =62.5 μM
线粒体解偶联assay	UC <sub>50</sub> =327 nM/mg (>100 nM/mg为无活性)
线粒体功能抑制assay	IC <sub>50</sub> =213 nM/mg (>100 nM/mg为无活性)
肝细胞毒性assay	IC <sub>50</sub> =306 μM

### 食蟹猴HP501 150 mg QD重复给药39周GLP毒性试验结果

血生化	ALB、TG、CHOL、GGT、Urea、Crea、GLU、UA、AMY-P、LIPC、Ca、P、K <sup>+</sup> 、Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 等血生化指标未见明显异常
尿液检查	尿液颜色、透明度、葡萄糖、胆红素、比重、酸碱值、蛋白、酮体、潜血、尿胆原、亚硝酸盐、白细胞、尿沉渣、尿量、总蛋白、尿糖、肌酐、尿素、尿酸、钠离子、钾离子、氯离子、钙、无机磷等均未见明显异常
脏器重量及系数	肾脏脏器重量及系数未见明显异常
大体解剖观察	肾脏未见明显异常
组织病理学检查	肾脏组织病理学检查未发现可能与HP501相关改变

# 通化东宝URAT1抑制剂THDBH130，国内临床II a期已完成

- 2021年6月通化东宝全资子公司东宝紫星与上海药明康德签署《THDB130/THDB131一类新药研发项目技术转让合同书》及《THDB150/THDB151一类新药研发项目技术转让合同书》，届时两个项目均处于临床前阶段。技术转让合同约定：（1）两个一类新药项目的专利转让费用以及IND开发阶段技术转让费7000万；（2）两个项目临床开发和注册里程碑付款1.305亿元；（3）两个一类新药项目净销售收入分成，药明康德按照技术转让合同约定的分段累进方式和比例（不高于6.5%）及数额分别获得相应的销售提成及销售里程碑金。
- 临床I期数据显示THDBH130片具有良好的安全性及耐受性：药物单次服药后即可剂量依赖性降低血尿酸水平，连续服药后降尿酸效应较单次服药更显著。PK/PD研究证实，本品通过尿液中活性药物成分发挥药理学作用，属于胞外起效的URAT1抑制剂，具有低系统暴露、高药理学活性、餐后给药更优的降尿酸效应特点，预期降低尿酸水平的同时，可以改善或降低药物副作用。
- 国内临床II a期已完成：有效性数据上THDBH130片可剂量依赖性地降低痛风患者的血尿酸水平，目标剂量下与阳性对照药物苯溴马隆相比，血尿酸6mg/dl的达标率相当，但4、5mg/dl的达标率有一定的优势。安全性方面具有良好的安全性及耐受性，所有药物相关性不良事件均为轻度，没有3级或3级以上的不良事件发生。目标剂量下不良事件发生率与苯溴马隆相似或更低，且给药期急性痛风发生率显著降低。

## 通化东宝THDBH130国内临床II a期已完成

药品	公司	规格	临床试验进度	试验目的	入组人数
THDBH130	通化东宝	2.5mg 20mg	临床I期已完成	健康成人受试者单次和多次给药安全性、耐受性、药代/药效动力学	78人
		2.5mg 20mg	临床II a期已完成	随机双盲、安慰剂和苯溴马隆对照II a期临床研究，用药时程4周，5-20mg/天	150人

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

# 先声药业引进Epaminurad (URC-102)，国内临床 I 期中

- URC-102是由韩国JW Pharmaceutical Corp和日本中外制药株式会社合资的C&C研究实验室研发，结构与Dotinurad相似。其体内体外研究显示，URC-102的降尿酸作用强于苯溴马隆，最大效应Emax分别为46% vs 23% (URC-102 vs 苯溴马隆)。药物半数有效率ED50分别为3.2、4.5mg/kg。此外从安全性上，URC-102相比苯溴马隆，爆发性肝炎风险更低。
- 2019年9月先声与JW Pharmaceutical签署合作协议，根据合作条款，先声将负责URC-102在中国区的临床研究、注册和商业化，JWP将获得首付、里程碑付款及在中国的销售分成。目前URC-102在韩国开展关键注册性临床，国内由先声药业主导处于临床 I 期阶段。

## ● URC-102韩国注册性临床及国内临床 I 期试验概况

药物	负责主体	临床阶段	入组人数	首次公示时间	试验设计	观察周期	主要终点
Epaminurad	JW Pharmaceutical	临床 III 期，韩国	588人	2023年4月	实验组：6mg、9mg Epaminurad，每天一片； 对照组：40mg、80mg非布司他，每天一片	24周	sUA<360umol/L比例
	先声药业	临床 I 期，中国	48人	2021年2月	评估SIM1909-13片和URC102片在健康受试者相对生物利用度试验，药品规格6mg，口服一次一片	—	—



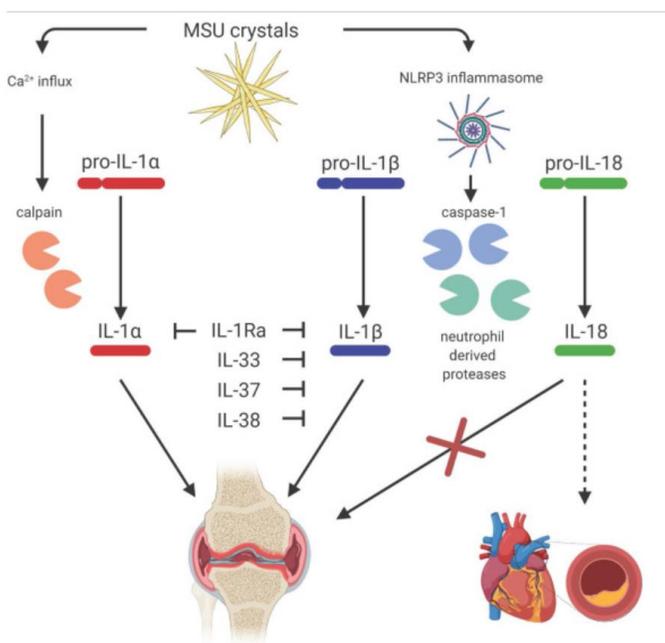
## 目录CONTENTS

- ① 1: 高尿酸血症和痛风疾病介绍
- ② 2: 高尿酸血症和痛风发病人群和市场规模
- ③ 3: 高尿酸血症和痛风在研小分子药物
- ④ 4: 高尿酸血症和痛风在研生物制剂
- ⑤ 5: 投资建议：关注“疗效佳安全优”管线及相关企业
- ⑥ 6: 风险提示

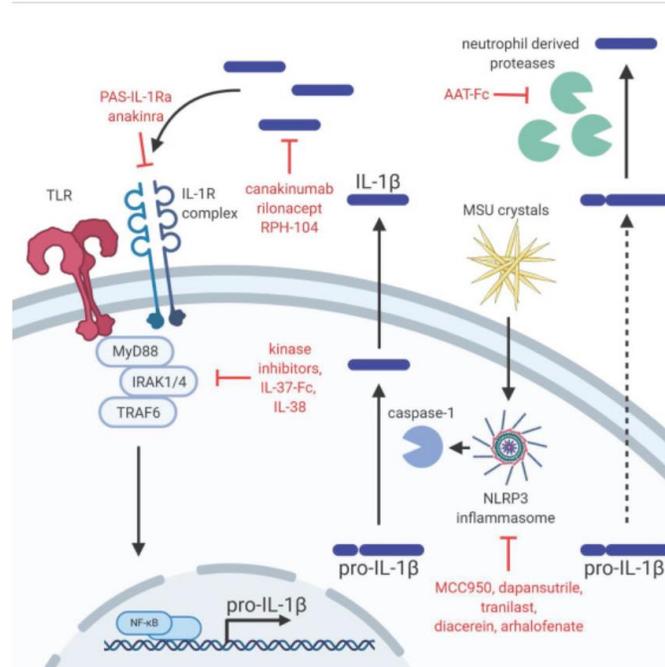
# 靶向IL-1家族有望成为治疗痛风性关节炎的新选择

- 靶向IL-1家族有望成为治疗痛风性关节炎的新选择。痛风的急性症状主要来自于尿酸结晶经由活化NLRP3炎症体导致炎症反应，产生大量的炎症细胞因子包括IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等，其中以IL-1 $\beta$ 作为最重要的痛风炎症反应媒介。IL-1 $\beta$ 属于IL-1家族成员，是急性痛风性关节炎过程中重要的细胞因子，与炎症的产生及炎症因子的级联放大反应有关。目前临床上常用来治疗痛风急性发作的一线药物包括秋水仙碱、抗炎止痛药等，但部分患者对这些药物有使用禁忌症，效果不佳或使用降尿酸药物控制中仍反复发作，靶向抗IL-1家族治疗有望成为治疗痛风性关节炎的新选择。

## IL-1家族成员在痛风发病过程中的作用



## 抑制IL-1 $\beta$ 治疗痛风的作用机理



资料来源：《The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout》，平安证券研究所

# 全球治疗高尿酸血症及痛风生物制剂在研

药品名称	作用机制	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段
SSGJ-613	anti-IL-1 $\beta$ 单抗	三生国健	痛风性关节炎	III期临床	III期临床
		三生国健	高尿酸血症	I/II期临床	I/II期临床
pegsitricase	重组UO	Selecta Biosciences (Cartesian Therapeutics); 三生制药;EnzymeRx	高尿酸血症	III期临床	I期临床
金纳单抗	anti-IL-1 $\beta$ 单抗	金赛药业	痛风性关节炎、高尿酸血症	III期临床	III期临床
普那利单抗	anti-GM-CSF 单抗	天境生物	痛风性关节炎	申报临床	申报临床
GR007	重组IL-1RA	祐森健恒	痛风性关节炎	II期临床	II期临床
		祐森健恒	高尿酸血症	申报临床	申报临床
PJ003	重组UO	派金生物;杭州远大生物	高尿酸血症	I/II期临床	I/II期临床
JS103	重组UO	君实生物	高尿酸血症	I期临床	I期临床

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

# 金赛药业IL-1β金纳单抗，痛风性关节炎国内临床III期入组完成

- 金赛药业研发的IL-1β单抗金纳单抗，正在推进多项适应症，其中进度最快的是治疗急性痛风性关节炎，已经处于临床III期阶段。金纳单抗治疗痛风性关节炎的随机、双盲双模拟、阳性对照、多中心III期临床试验于2023年1月首例患者入组，目标入组人数302人，实际已入组313人，主要终点之一为治疗12周首次急性痛风复发的时间。

## ● 金纳单抗适应症开展情况

适应症	首次公示时间	临床阶段	目标入组人数	主要终点	试验设计
痛风性关节炎	2022年12月	临床III期	302人（实际入组313人）	(1) 治疗后3天靶关节的疼痛VAS评分较基线的变化； (2) 治疗12周内首次急性痛风复发的时间	实验组：金纳单抗皮下注射200mg（150mg/瓶），给药1次；金纳单抗空白辅料200mg sc 对照组：复方倍他米松注射液；氯化钠注射液；
高尿酸血症	2023年8月	临床III期	302人	(1) 治疗后3天靶关节的疼痛VAS评分较基线的变化； (2) 治疗12周内首次第一次耀斑的时间	实验组：金纳单抗皮下注射200mg； 对照组：复方倍他米松注射液
幼年特发性关节炎	2023年6月	临床II期	30人	第24周糖皮质激素减量成功的受试者比例	皮下注射剂量 (1) 0.5mg/kg； (2) 1.5mg/kg； (3) 4mg/kg。每4周一次，用药4次
间质性肺病	2023年11月	临床II期	30人	安全性评价指标	第一阶段患者接受金纳单抗治疗；第二阶段患者随机双盲治疗，给药6次；随机双盲治疗期后进入开放标签治疗期，所有患者接受金纳单抗300mg 每4周一次治疗。所有患者接受给药直至研究结束或出现不可耐受毒性或疗效不佳

# 三生国健IL-1 $\beta$ (SSGJ-613) 于2024年1月急性痛风性关节炎III期首例入组

- SSGJ-613急性痛风性关节炎临床1b/2期已完成，达到主要研究终点。该试验分为1b和2期两个阶段，评价了不同剂量SSGJ-613单次皮下注射给药治疗急性痛风性关节炎受试者的有效性和安全性。上述两个研究总共纳入120例受试者，基于Ib和II期共89例使用SSGJ-613和31例使用得宝松激素阳性对照药物的受试者数据，证实了SSGJ-613在急性痛风性关节炎疼痛缓解和预防复发方面疗效确切。在II期研究阶段，SSGJ-613目标关节疼痛完全缓解方面优于得宝松阳性对照组（关节缓解中位时间为8天 vs 15天），且在疼痛VAS评分较基线的改善上，与强效的长效激素对照组达到非劣；除此之外，SSGJ-613在预防复发方面显著优于对照组，即在12周新的痛风急性发作的受试比例为仅14.3%，显著低于阳性激素对照组51.6%，且中位复发时间也明显优于阳性对照组。目前SSGJ-613国内治疗急性痛风性关节炎已进入临床III期，2024年1月首例患者入组。

## SSGJ-613国内临床试验开展情况

适应症	首次公示时间	临床阶段	目标入组人数	主要终点	试验设计
痛风性关节炎	2023年12月	临床III期	500人	(1) 治疗后3天靶关节的疼痛VAS评分较基线的变化； (2) 治疗12周内首次急性痛风复发的时间	实验组：双盲治疗期及开放治疗期，200mg单次皮下给药； 对照组：复方倍他米松注射液
高尿酸血症	2022年10月	临床Ib/II期 (已完成)	120人	临床1b期：治疗24周安全性指标； 临床2期：治疗后3天靶关节的疼痛VAS评分较基线的变化	临床Ib期：多中心、开放标签、剂量递增研究，3个剂量组（100mg 200mg和300mg），每组10名受试者； 临床II期：剂量范围、多中心、随机双盲、双模拟主动对照平行组研究，2个剂量方案（200mg 300mg与复方倍他米松注射液对照
幼年特发性关节炎、 周期性发热综合征	2021年8月	临床I期（已完成）	34人	安全性、耐受性、PK指标等	—

资料来源：医药魔方，平安证券研究所



## 目录CONTENTS

- ① 1: 高尿酸血症和痛风疾病介绍
- ② 2: 高尿酸血症和痛风发病人群和市场规模
- ③ 3: 高尿酸血症和痛风在研小分子药物
- ④ 4: 高尿酸血症和痛风在研生物制剂
- ⑤ 5: 投资建议：关注“疗效佳安全优”管线及相关企业
- ⑥ 6: 风险提示

## 投资建议：关注“疗效佳安全优”管线及相关企业

- 国内高尿酸血症和痛风患者群体庞大，已获批上市药物均存在安全性欠佳问题，为解决当前临床需求痛点，国内已有多家企业布局新药在研，且多款药物已进入临床III期关键性注册临床阶段，未来随着在研项目陆续获批，企业端也将逐步加大市场推广工作，中长期国内痛风市场规模体量有望达百亿元。
- 建议关注海内外管线进度靠前，临床疗效表现优异且安全性显著改善的管线及相关标的：恒瑞医药、一品红、益方生物、海创药业、三生国健等。



## 目录CONTENTS

- ① 1: 高尿酸血症和痛风疾病介绍
- ② 2: 高尿酸血症和痛风发病人群和市场规模
- ③ 3: 高尿酸血症和痛风在研小分子药物
- ④ 4: 高尿酸血症和痛风在研生物制剂
- ⑤ 5: 投资建议：关注“疗效佳安全优”管线及相关企业
- ⑥ 6: 风险提示

## 风险提示

- **行业政策变动风险：**医药行业受到国家及各级地方药品监督管理部门和卫生部门等监管部门的严格监管。随着国家医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业政策环境可能面临重大变化。
- **研发进展不及预期风险：**新药研发包括药物的新药发现、临床前研究和开发、新药临床试验申请、临床 I-III 期试验开发、新药上市申请及上市后研究等多个环节，创新药研发难度大，存在研发进展不及预期风险。
- **竞争加剧风险：**新药的研发和商业化领域竞争激烈，未来随着更多企业高尿酸血症和痛风药物产品陆续获批上市，市场竞争格局加剧，进而对行业规模产生不利影响等。
- **产品上市后商业化表现不及预期：**新药研发成功获批后，还需要经历市场拓展与学术推广，才能够更广泛地被医生和患者所接受，在新药市场教育初期阶段，医生或患者不了解产品特点，导致产品销售不达预期等。

## 股票投资评级：

强烈推荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现20%以上）

推 荐（预计6个月内，股价表现强于市场表现10%至20%之间）

中 性（预计6个月内，股价表现相对市场表现±10%之间）

回 避（预计6个月内，股价表现弱于市场表现10%以上）

## 行业投资评级：

强于大市（预计6个月内，行业指数表现强于市场表现5%以上）

中 性（预计6个月内，行业指数表现相对市场表现在±5%之间）

弱于大市（预计6个月内，行业指数表现弱于市场表现5%以上）

## 公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师（一人或多人）就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。

市场有风险，投资需谨慎。

## 免责声明：

此报告旨在发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司2024版权所有。保留一切权利。