# 关于小核酸药物
# 独立市场研究报告




***Frost & Sullivan***
***2020年12月***

© 2020 Frost & Sullivan. All rights reserved. This document contains highly confidential information and is the sole property of Frost & Sullivan.
No part of it may be circulated, quoted, copied or otherwise reproduced without the written approval of Frost & Sullivan.

# 目录


1 全球/中国医药市场分析

1.1 全球/中国医药市场概览

1.2 中国医药市场政策分析

1.3 全球/中国医药市场趋势分析

2 全球/中国小核酸药物市场分析

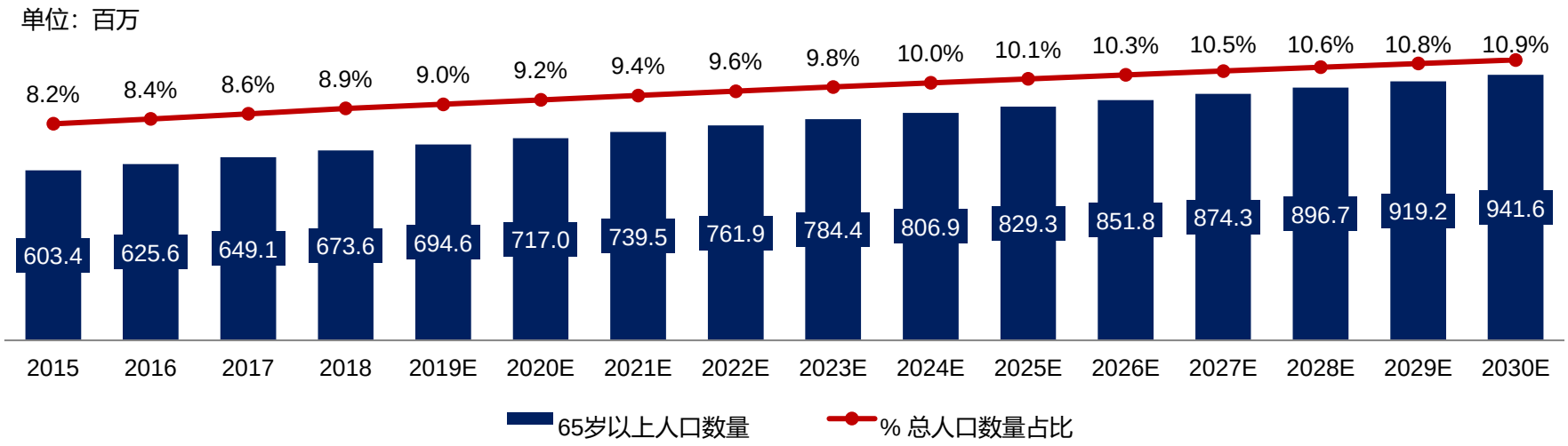
3 公司临床在研管线产品细分市场分析

# 全球人口老龄化趋势，2015-2030E

- 全球老龄化人口在数量和占比两个方面都在不断攀升。2019年，全球65岁以上的人口预计突破6.946亿，占全球人口总数的9.0%。在2015-2019年间，65岁以上人口的复合年增长率为3.6%。
- 生育率下降和预期寿命的延长是全球人口老龄化的主要驱动因素。根据预测，2024年全球65岁以上人口将达到8.069亿，占据全球人口总数的10%，复合年增长率为3.0%。全球人口老龄化的趋势将会持续发展，2030年预计达到9.416亿。

## 全球人口老龄化趋势, 2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019E | 3.6% |
| 2019E-2024E | 3.0% |
| 2024E-2030E | 2.6% |



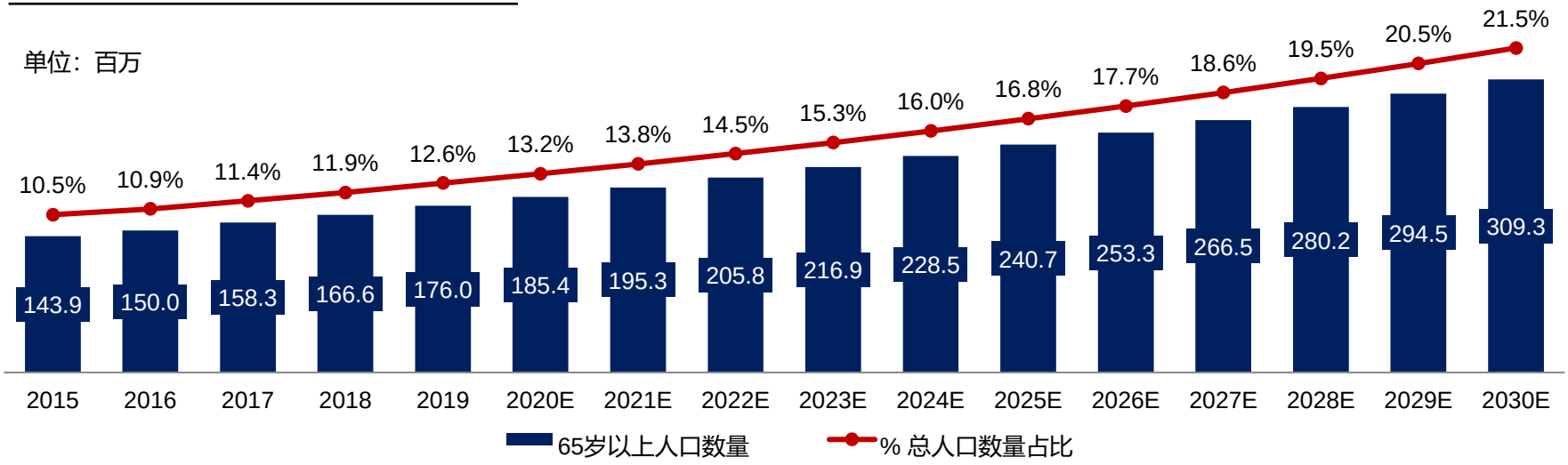

*来源： World Bank ， 弗若斯特沙利文分析*

# 中国人口老龄化趋势，2015-2030E

- 由于计划生育政策的实施与居民预期寿命的延长，中国已经进入老龄化社会。2015至2019年间，中国65岁以上人口快速增长，复合年增长率达到5.2%。根据中国国家统计局数据显示，2019年中国65岁以上人口达到1.76亿。中国65岁以上人口的增长速度预计将在未来持续增长。2019年至2024年，预计复合年增长率为5.4%，到2024年，老龄化人口预计数量达到2.285亿。
- 中国的人口结构变化给医疗健康市场提供了广大的发展机会，原因是总体而言老年人对于医疗和健康管理有更大的需求。

## 中国人口老龄化趋势, 2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 5.2% |
| 2019-2024E | 5.4% |
| 2024E-2030E | 5.2% |




*来源：国家统计局，弗若斯特沙利文分析*

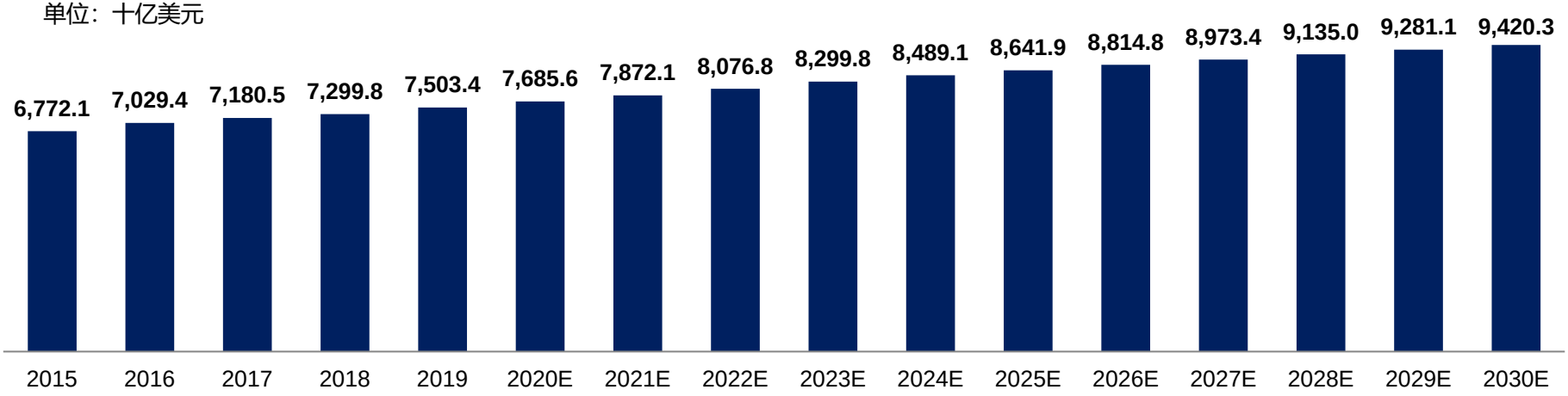
# 全球医疗卫生支出，2015-2030E

- 医疗卫生支出是实现社会公平和保护居民健康的重要途径。总体而言，全球医疗卫生支出持续增长。2015-2019年，全球医疗卫生支出复合年增长率预计为2.6%。
- 在人口老龄化的趋势下，全球医疗卫生支出不可避免地将会持续地扩增。2024-2030年，全球医疗卫生支出预计将突破4203亿美元，复合年增长率为1.7%。

## 全球医疗卫生支出, 2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 2.6% |
| 2019-2024E | 2.5% |
| 2024E-2030E | 1.7% |

单位：十亿美元



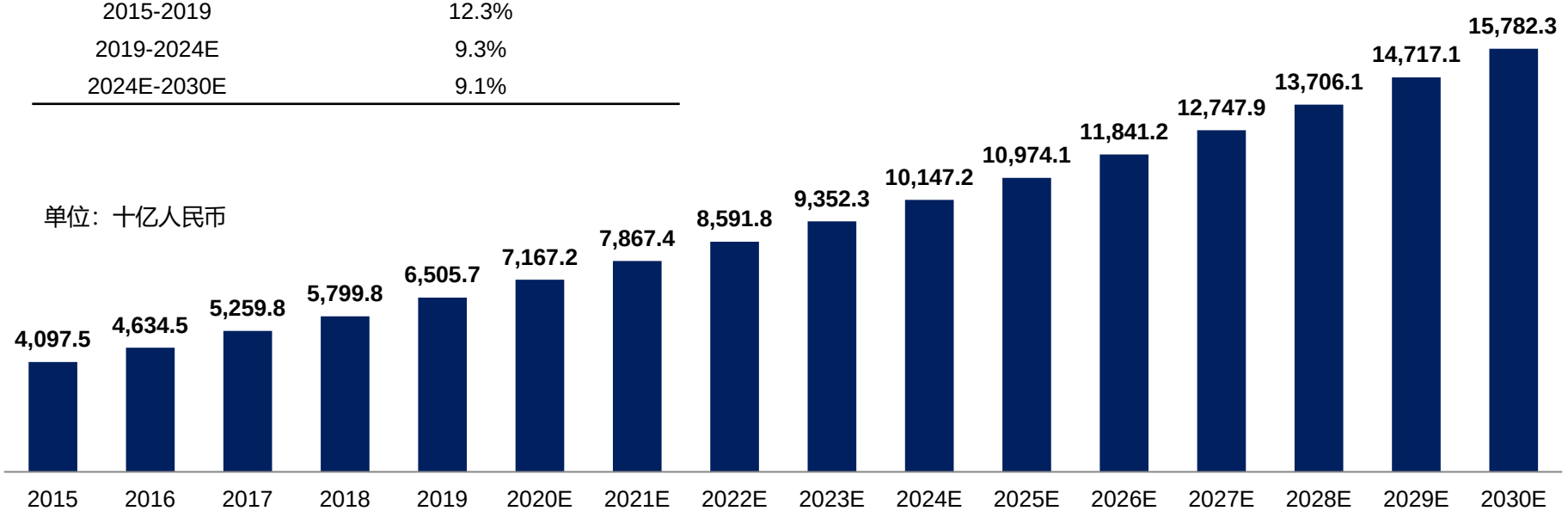

*来源：世界卫生组织，弗若斯特沙利文分析*

# 中国医疗卫生支出，2015-2030E

- 中国总体医疗卫生支出经历了持续的增长。从2015-2019年，总体的医疗卫生支出从40,975亿人民币增长至65,057亿人民币，复合年增长率为12.3%。快速增长的趋势将持续保持。按照预计，中国总体的医疗卫生支出将在2024年和2030年分别达到101,472亿人民币和157,823亿人民币。2019年至2024年的复合年增长率为9.3%，2024-2030年的复合年增长率为9.1%。

## 中国卫生健康支出, 2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 12.3% |
| 2019-2024E | 9.3% |
| 2024E-2030E | 9.1% |



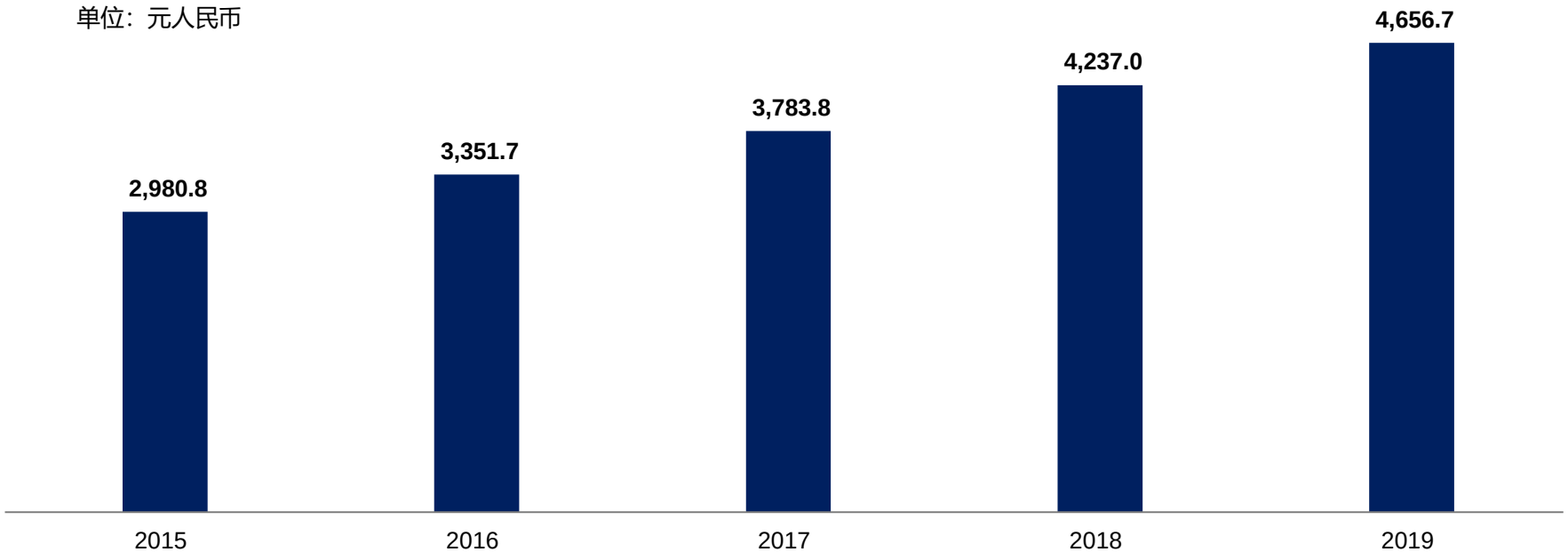

*来源：国家卫生健康委员会，弗若斯特沙利文分析*

# 中国医疗卫生人均支出，2015-2019

• 在中国，医疗卫生人均支出从2015年的2,980.8元人民币增长到2019年的4,656.7元人民币，复合年增长率为11.8%。

## 中国医疗卫生人均支出，2015-2019

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 11.8% |



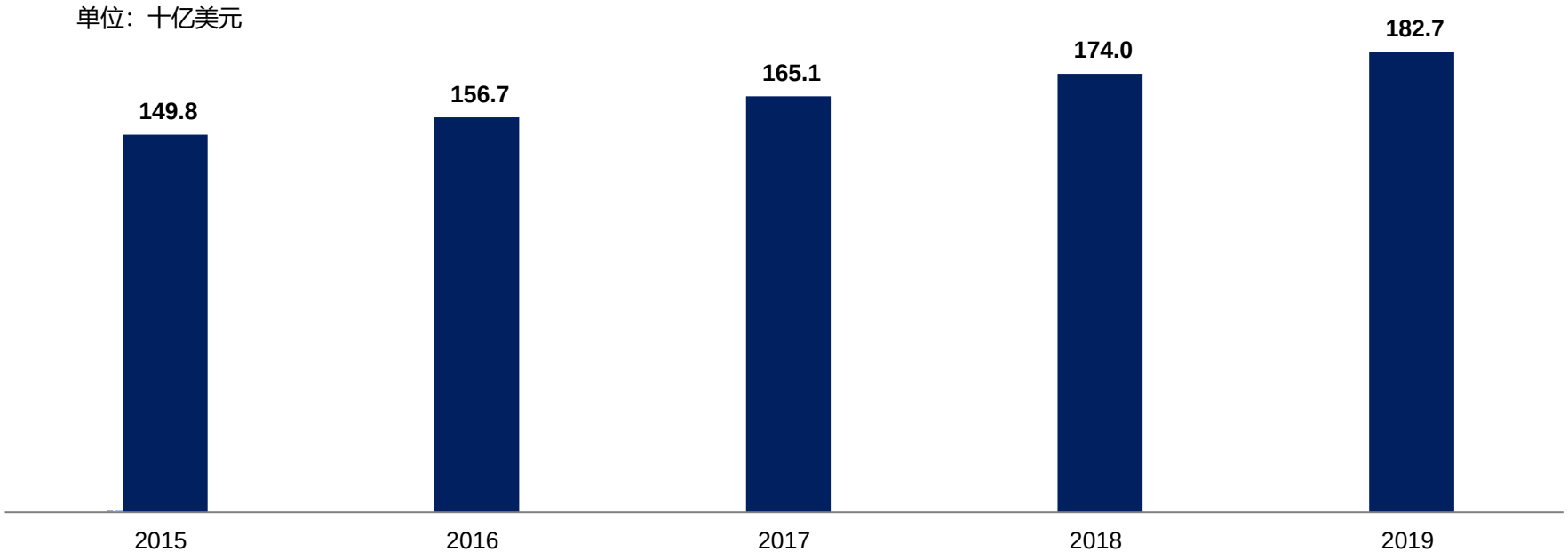

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 全球生物医药研发投入规模和增长，2015-2019

- 全球生物医药研发支出从2014年的1416亿美元增长至2019年的1429亿美元。
- 由于现在大部分国家都非常重视创新药物的研发，全球生物医药研发支出将持续增长。

## 全球生物医药研发投入, 2015-2019

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 5.1% |



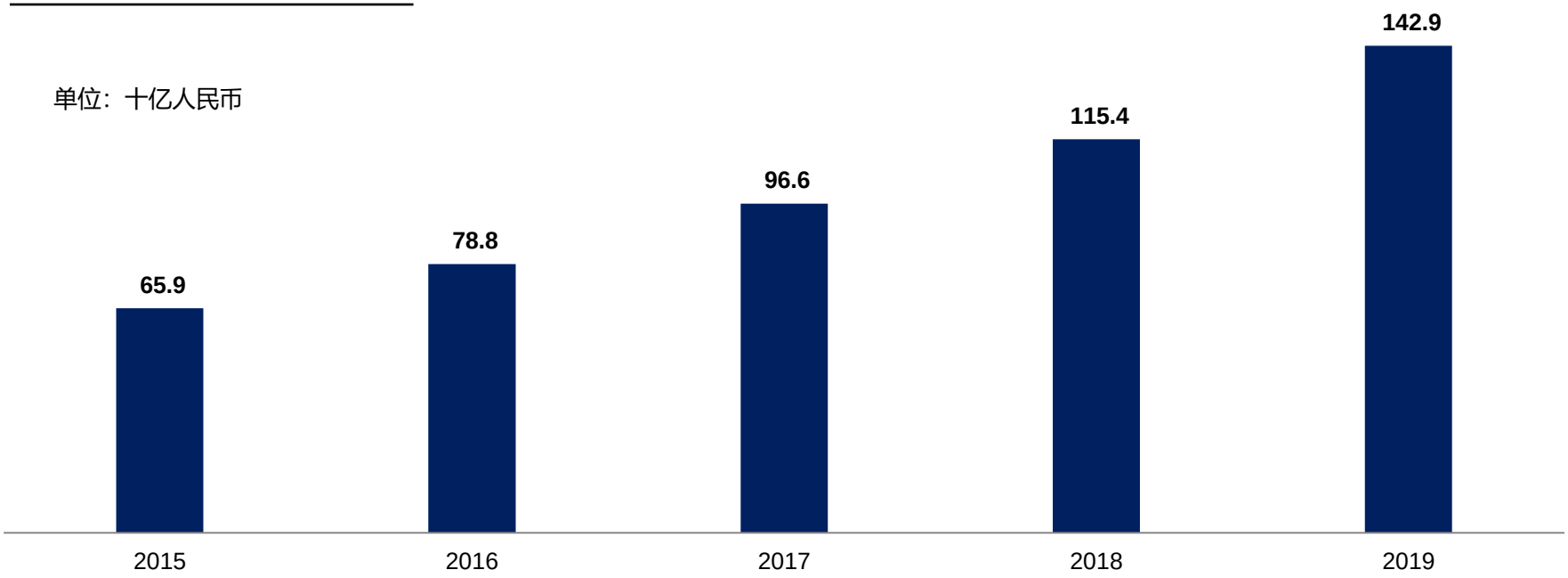

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 中国生物医药研发投入规模和增长，2015-2019

- 中国生物医药的研发投入从2015年的574亿人民币增长至2019年的1429亿人民币。
- 在国家对创新药政策利好的支持下，中国生物医药研发投入预计将持续增加。

## 中国生物医药研发投入, 2015-2019

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 21.3% |



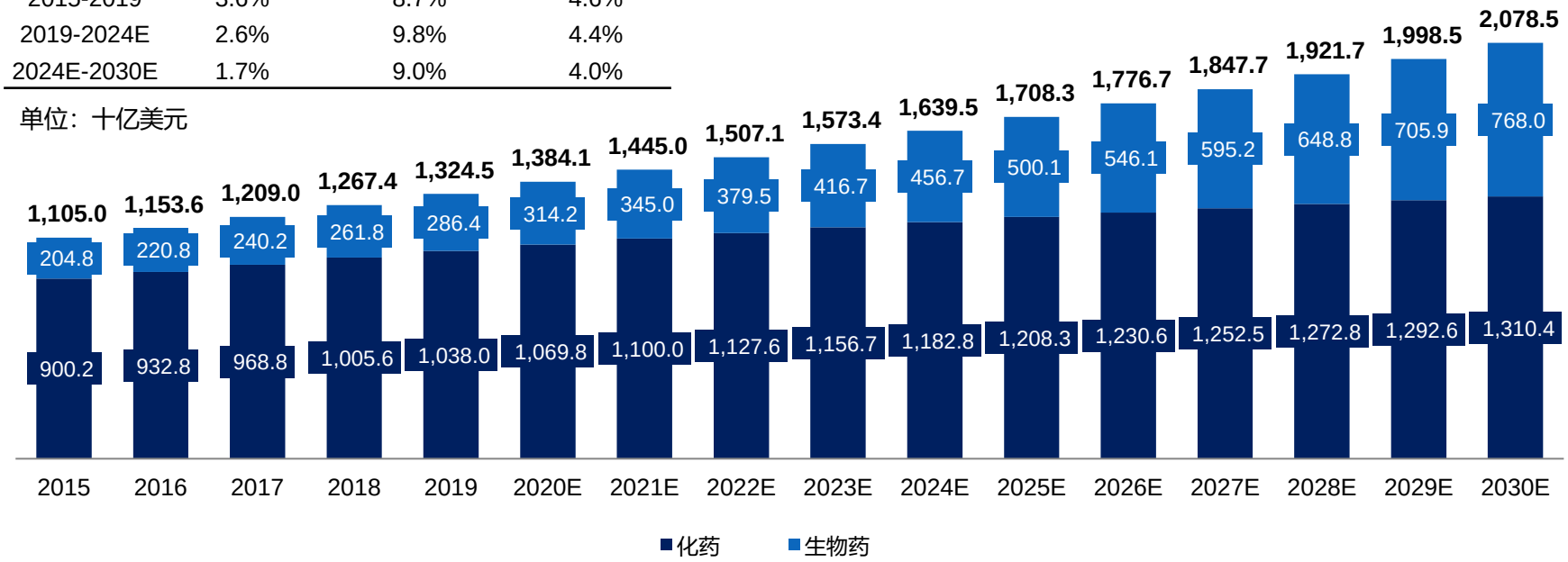

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 全球医药市场规模，2015-2030E

- 全球医药市场由化药和生物药两部分组成。2019年全球医药市场规模为13,245亿美元，预计在2024年和2030年分别达到16,395亿美元和20,785亿美元。2019年至2024年的复合年增长率为4.4%，2024年至2030年的复合年增长率为4.0%。
- 和化药相比，在过去的五年中生物药的增速更快，从2015年的2048亿美元增长至2019年的2,864亿美元，复合年增长率为8.7%。在持续增长的市场需求、技术进步以及新产品的销售额增长的驱动因素下，生物药市场有望在2024年和2030年分别实现4,567亿美元和7,680亿美元。2019年至2024年的复合年增长率为9.8%，2024年至2030年的复合年增长率为9.0%。

**全球医药市场规模，2015-2030E**

| 时期 | 复合年增长率 | | |
|---|---|---|---|
| | 化药 | 生物药 | 总体 |
| 2015-2019 | 3.6% | 8.7% | 4.6% |
| 2019-2024E | 2.6% | 9.8% | 4.4% |
| 2024E-2030E | 1.7% | 9.0% | 4.0% |



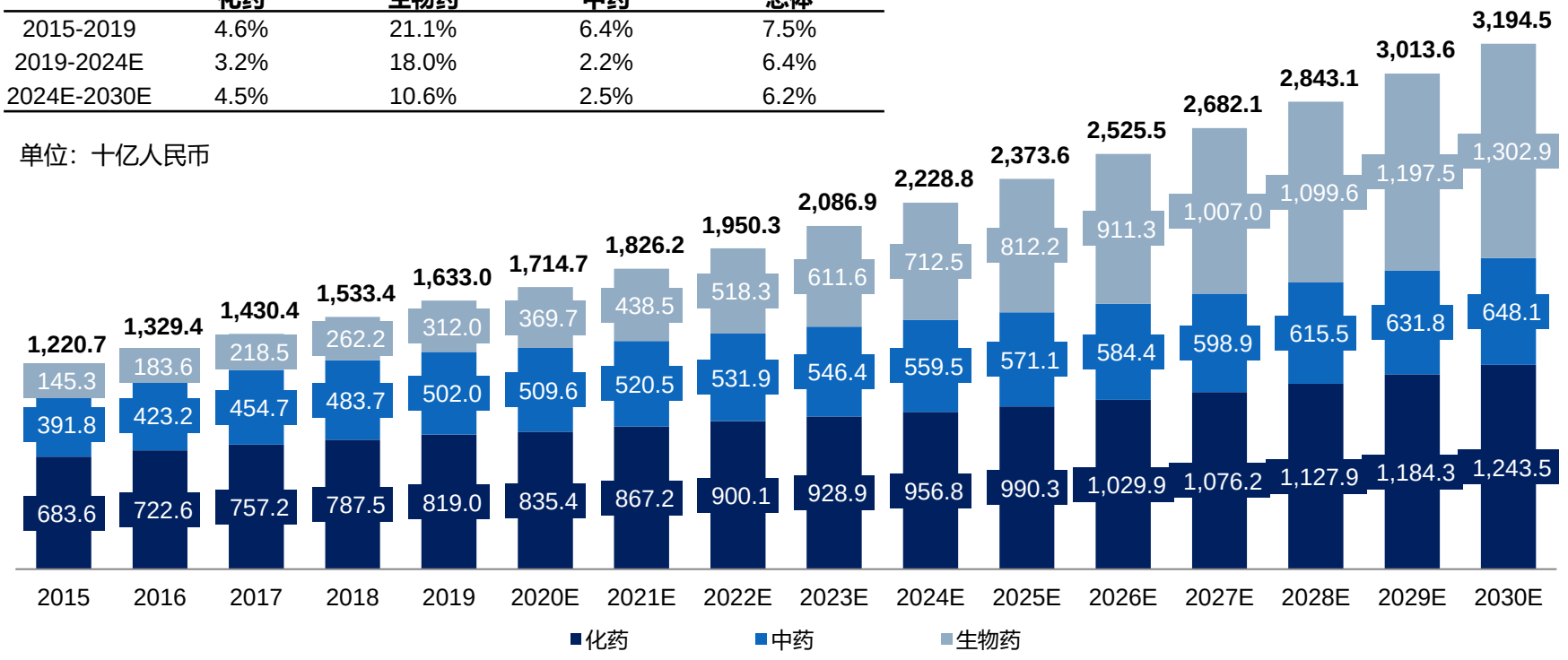

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 中国医药市场规模，2015-2030E

- 中国医药市场在经济增长和医疗卫生需求的驱动下，从2015年的12,207亿人民币增长至2019年的16,330亿人民币，复合年增长率为7.5%。中国医药市场预计将在2024年和2030年分别突破22,288亿人民币和31,945亿人民币。2019年至2024年的复合年增长率为6.4%，2024年至2030年的复合年增长率为6.2%。

**中国医药市场规模, 2015-2030E**

| 时期 | 复合年增长率 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 化药 | 生物药 | 中药 | 总体 |
| 2015-2019 | 4.6% | 21.1% | 6.4% | 7.5% |
| 2019-2024E | 3.2% | 18.0% | 2.2% | 6.4% |
| 2024E-2030E | 4.5% | 10.6% | 2.5% | 6.2% |




*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 目录


1 全球/中国医药市场分析

1.1 全球/中国医药市场概览

1.2 中国医药市场政策分析

1.3 全球/中国医药市场趋势分析

2 全球/中国小核酸药物市场分析

3 公司临床在研管线产品细分市场分析

# 全球医药市场未来发展趋势

| | |
|---|---|
| **新兴市场的重要性持续凸显** | • 城市化的快速进程和收入水平的提升给医药治疗和服务的增长持续赋能。在庞大的人口基数以及未满足的临床需求等因素的推动下，新兴市场在医药市场中有巨大的发展潜力，并且在新兴市场中的医疗卫生支出有不断增长的趋势。<br>• 新兴市场将在医药市场的增长中扮演越来越重要的角色并且有可能重塑医药市场的格局。 |
| **源自生物科技公司研发的创新药增多** | • 大型跨国医药公司在医药行业历史上扮演着重要的角色，但是小型的生物科技公司在过去几十年的时间里重要性逐渐凸显出来。生物科技公司通常是由科学家创立的，同时得到风险投资机构的资本加持，致力于生物制药研发。<br>• 在强大的研发能力和充足的资本助力的条件下，生物科技公司在创新上投入了更多的精力，从而得以研发出有效的创新药以满足临床需求，为患者提供更多的治疗方案和选择。 |
| **多样化的研发模式** | • 创新药物的研发有着不可替代的重要性，但是研发的成本非常高昂。大型制药公司的研发模式逐渐由内部研发转变为多样化的研发模式。如：内部研发、合作研发、专利转让和外部研发服务等等。<br>• 多样化的研发模式使得研发资源的使用更加高效。 |
| **生物药市场强劲增长** | • 免疫治疗在全球已经步入了快速增长期，在2018年实现了超过10亿美元的销售收入。在全球销售收入最高的十个药物中，生物药占据九席，象征着生物药发展的巨大潜力。<br>• 更多的创新生物药，诸如溶瘤病毒、CAR-T治疗等预计会成为未来医药市场新的增长动力。 |
| **针对未被满足的临床需求涌现创新疗法** | • 很多疾病由于患者出现了抗药而导致疾病不断进展，使得最终治疗失败。此外，诸如神经退行性疾病仍然缺乏行之有效的治疗方法。以上两点均产生了巨大的未被满足的临床需求。<br>• 对于疾病更深的了解以及对于药物研发持续的投入有助于研发更多的创新药物以应对实际临床需求。 |

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 中国医药市场未来发展趋势

| | |
|---|---|
| **创新药市场持续扩张** | • 随着仿制药集中采购试点和创新药物纳入新医保，中国医药市场正在向创新驱动市场转变。同时，政府还出台了一系列鼓励研发的政策，如加快药品审批、专利保护、减税等。<br>• 在政策鼓励下，创新药物的开发将持续增温并将驱动未来创新药物市场的扩张。 |
| **更多的生物科技公司加入市场** | • 由于政府的大力支持、资金投入和人才储备，生物科技公司的创新药物有望在不久的将来在医药市场上发挥更重要的作用。例如，截至2020年02月29日，中国市场已经推出了8款PD-1/PD-L1药物，短短几个月的销售收入就达到了数千万，这些成果显示出创新药物在中国医药市场的巨大潜力并将吸引更多的生物技术公司参与进来。 |
| **与现行国际医药标准接轨** | • 近几年中国已经作为第八位成员加入ICH，标志着中国医药行业的实践标准开始与国际标准接轨，也标志着中国正在努力实现药品申请注册过程向更高、更统一的标准逐步转变，同时药品审批制度也将逐步完善。 |
| **创新疗法的患者可及性加速** | • 历史上，由于审批流程的效率低下，新疗法在中国和其它主要市场之间的审批时间通常会间隔几年。通过改进审批流程并与ICH标准保持协同，这一间隔的差距正在缩小。这一流程将通过落实优先审批制度、将临床急需药品列入审批名单等举措进一步加快速度，将使更多的创新药物及时地进入中国市场。通过这种方式，有效的创新疗法将更快地使患者获益。 |

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 目录


1 全球/中国医药市场分析

2 全球/中国小核酸药物市场分析

3 公司临床在研管线产品细分市场分析

# 小核酸药物概览

- 小核酸药物是指药物构成为核苷酸序列，药物机制为作用于mRNA，通过干预靶标基因表达实现疾病治疗目的的药物，目前小核酸药物主要包括RNAi药物和ASO药物。

## 小核酸药物的主要类别

### RNAi药物

- RNAi技术是指在进化过程中高度保守的、由双链RNA诱发的、同源mRNA高效特异性降解的现象，是一种降解mRNA的后转录基因沉默（PTGS）。
- RNAi的主要机制是长链双RNA被剪切为短链RNA后，与蛋白质结合形成siRNA诱导干扰复合体（RISC），短链RNA的正义链降解后，RISC再与特定mRNA结合，使mRNA降解，最终沉默特定基因的表达。
- 目前已知具有RNAi作用的RNA主要包括：siRNA、miRNA和piRNA。

### ASO药物

- ASO是指与靶基因mRNA互补的一段单链DNA或RNA序列，通常由十几到几十个碱基组成，通过化学合成的方式生产。
- 对ASO进行某些特定的化学修饰后，ASO药物通过一定方式进入细胞，能够特异性地调控靶基因的表达。
- 第一款ASO药物Vitravene®（Fomivirsen）于1998被FDA批准上市。

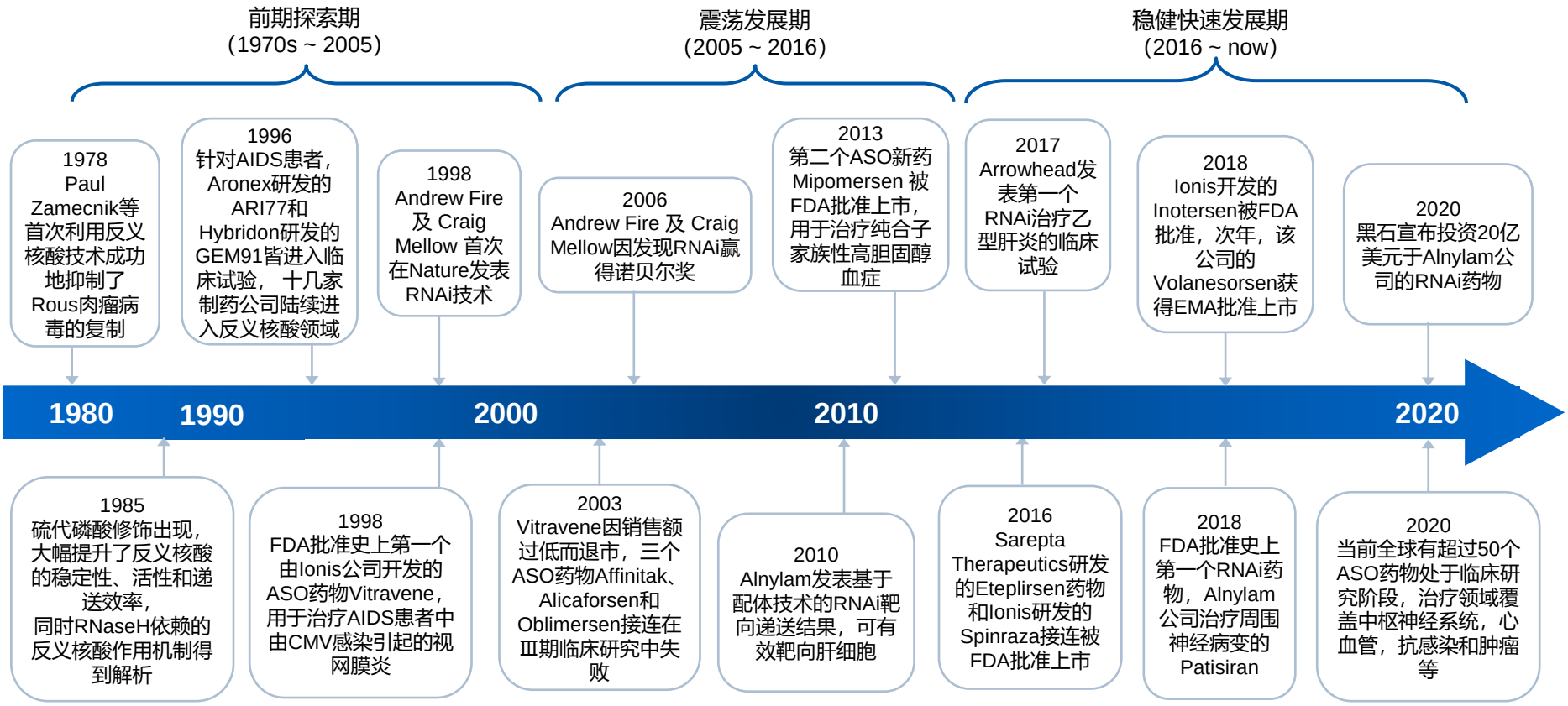
## 主要小核酸药物的比较

| | siRNA | ASO |
|---|---|---|
| 作用机理 | • siRNA在解旋酶作用下生成正义链和反义链。反义链与多蛋白组分形成RISC，RISC中保留的反义链与靶基因的mRNA特异地互补，同时RISC具有核酸酶活性，能将靶基因的mRNA切割降解，抑制靶基因的表达。 | • 与mRNA特异性的互补结合，抑制该mRNA的翻译或引起mRNA的降解，调节蛋白的表达及细胞的生长、分化等，起到治疗疾病的作用。与Pre-mRNA等结合影响其剪切也是ASO的一种作用机制。 |
| 长度组成 | • 20~25个核苷酸，双链 | • 15~30个核苷酸，单链 |
| 特点 | • 高特异性、高效性、长效性<br>• 低免疫原性<br>• 合成方便<br>• 转录水平后调控 | • 高特异性<br>• 合成方便 |

*来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析*

# 小核酸药物研发及产业概览（ASO/RNAi药物）

- ASO技术和RNAi技术先后于二十世纪70年代和90年代出现，大量科研力量聚焦于新领域，同时获得了制药工业界广泛的关注，小核酸药物领域由此进入了早期的研发探索时期，这一阶段直至2006年，RNAi技术获得诺贝尔奖。
- 2005年到2016年的约十年间，由于小核酸技术领域的技术瓶颈迟迟没有获得突破，药物本身的特性以及商业化进程中的种种问题导致该领域进入了一段震荡发展的时期。
- 从2016年至今，由于小核酸领域药物递送技术等等关键难题的突破以及重磅药物的接连获批，加之资本信心的重建，小核酸领域迈入新的稳健快速发展时期。

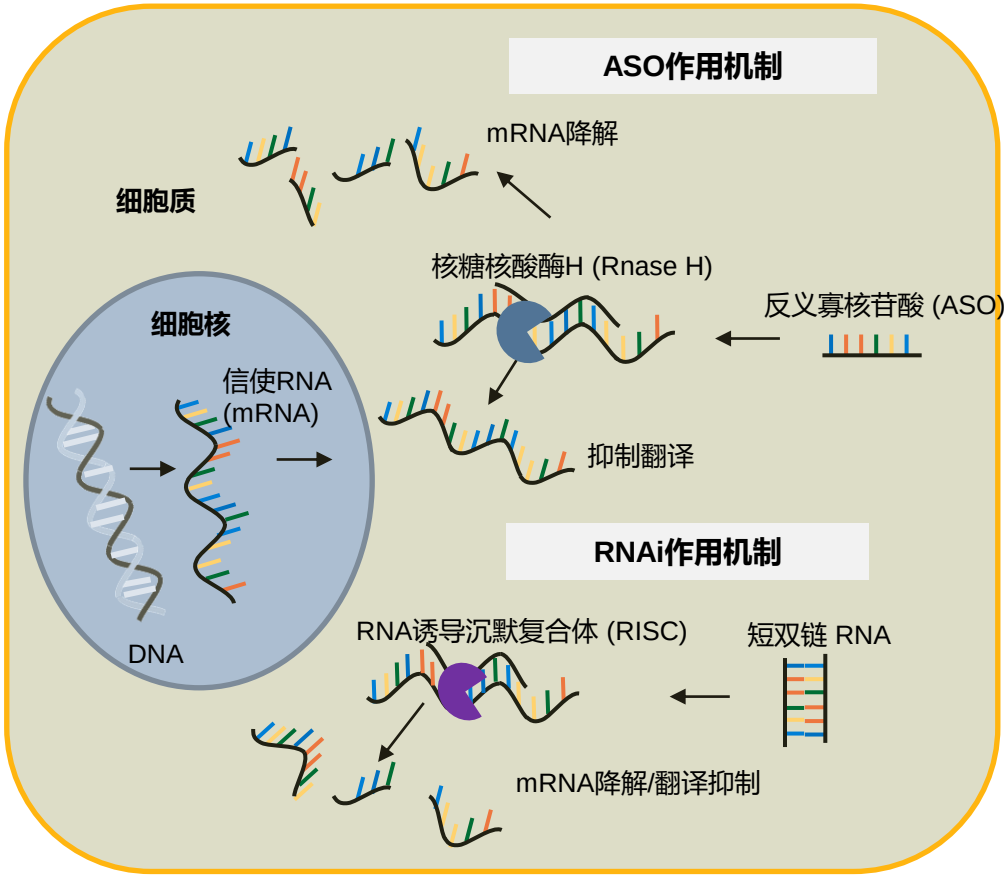



*来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析*

# 小核酸药物的主要作用机理

## ASO与RNAi

- 小核酸药物主要包括反义寡核苷酸 (ASO) 和RNA干扰 (RNAi) 药物两大类，用于在基因层面治疗罕见或难治性传染病，癌症及遗传疾病等。ASO和RNAi治疗原理类似，皆旨在通过序列互补靶标mRNA，使其降解或抑制，从而实现相关基因的表达沉默。




### ASO作用机理

- 反义寡核苷酸 (ASO) 通常指通过化学合成生产的短链DNA或RNA (15-30nt)，碱基顺序排列与特定靶标RNA序列互补。
- ASO进入细胞后通过序列互补与靶标mRNA结合，抑制该mRNA的翻译或引起mRNA的降解，调节蛋白的表达及细胞的生长、分化等，起到治疗疾病的作用。

### RNAi作用机理

- RNA干扰 (RNAi)是外源或内源性双链RNA触发同源mRNA的特异性降解，从而使该基因表达沉默的现象。
- 短双链RNA解旋后正义链被降解。
- 反义链与多蛋白组分形成RISC，RISC中保留的反义链与靶基因的mRNA特异地互补，同时RISC具有核酸酶活性，能将靶基因的mRNA切割降解，抑制靶基因的表达，导致目标基因功能丧失。如不完全互补，则导致mRNA翻译抑制。

*来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析*

# 小核酸药物的特性与整体优势

- 小核酸药物的出现，使得主动设计药物序列用于靶向沉默疾病基因成为可能。这类药物以mRNA为靶点，与传统药物相比，具有多重技术优势，包括：（1）靶向特异性强；（2）高效性；（3）药物作用长效；（4）药物设计简便，研发周期短；（5）候选靶点丰富，适应症分布广等等，具体分析如下。

- **靶向特异性强。**
- 小核酸药物从转录后水平实现基因的表达调控，能够特异性地作用于致病基因转录的mRNA，从疾病的上游调控致病基因的表达，并且可以达到单碱基水平上的序列特异性，具有“有的放矢”并且“治标治本”的特点和优势。

- **药物作用长效。**
- 小核酸药物的作用对象为mRNA，以siRNA药物为例，当靶标mRNA被降解后，RNA诱导的沉默复合体（RISC）可以循环工作，参与下一轮靶标mRNA的降解。因此，小核酸药物得以实现在细胞内较长时间地作用，使小核酸药物的给药周期延长，可实现数周乃至数月一次的给药频率，大大提高患者治疗的依从性。

- **药物设计简便，研发周期短。**
- 由于DNA测序技术的发展和成熟，疾病基因序列能够给小核酸药物的设计提供最重要的信息。
- 小核酸药物的设计摆脱了传统药物的大规模筛选周期，使药物设计得以主动进行，大大地缩短了药物开发的周期，加快了小核酸药物的商业化进程和造福患者的速度。

- **高效性**
- 小核酸药物通过静脉注射和皮下注射的方式给药，当小核酸药物通过高效和安全的药物递送系统到达靶组织后，能够进入细胞并开启特定基因的沉默过程。
- 这一药物作用过程具有很高的效率，使小核酸药物能够以较低的剂量达到治疗疾病的效果。




- **候选靶点丰富，适应症分布广。**
- 理论上，任何由特定基因过表达引起的疾病都可以通过小核酸药物进行治疗，这为小核酸药物的研发提供了丰富的候选靶点，包括很多传统药物无法成药的靶点。
- 目前小核酸药物研发设计的适应症非常广泛，包括：肿瘤、抗感染、自免、代谢、眼科、各种罕见病等。

*来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析*

# 全球已上市的小核酸药物概览

- 截至目前，全球共有14款广义范围内的小核酸药物获批上市。其中包括8款ASO药物（其中两款已退市），4款siRNA药物，1款核酸适配体药物（已退市）和1款寡核苷酸药物（去纤维脱氧核苷酸）。
- 如果按照ASO药物、siRNA药物、适配体药物的范围界定统计，共有13款药物获批。

| 公司 | 通用名 | 商品名 | 药物类型 | 靶点 | 适应症 | 获批时间 | 2019年全球销售(百万美元) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IONIS | Fomivirsen | Vitravene® | ASO | HCMV | 巨细胞病毒视网膜炎 | 1998（美国） | **已退市** |
| IONIS | Mipomersen | Kynamro® | ASO | APOB | 纯合子家族性高胆固醇血症 | 2013（美国） | **已退市** |
| IONIS | Nusinersen | Spinraza® | ASO | SMN2 | 脊髓性肌萎缩症 | 2016/12/23（美国）<br>**2019/2/22（中国）** | 2,097.0 |
| SAREPTA THERAPEUTICS | Eteplirsen | Exondys 51® | ASO | DMD (exon 51) | 杜氏肌营养不良 | 2016/9/09（美国） | 380.7 |
| IONIS | Inotersen | Tegsedi® | ASO | hATTR | 遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病变 | 2018/10/05（美国） | 42.3<br>(Tegsedi®+Waylivra®) |
| IONIS | Volanesorsen | Waylivra® | ASO | APOC3 | 家族性乳糜微粒血症综合征 | 2019/2/19（欧洲） | 42.3<br>(Tegsedi®+Waylivra®) |
| SAREPTA THERAPEUTICS | Golodirsen | Vyondys 53® | ASO | DMD (exon 53) | 杜氏肌营养不良 | 2019/12/12（美国） | 0.13 |

注释：统计数据截至2020年12月19日

*来源：公司官网，弗若斯特沙利文分析*

# 全球已上市的小核酸药物概览

| 公司 | 通用名 | 商品名 | 药物类型 | 靶点 | 适应症 | 获批时间 | 2019年全球销售(百万美元) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NIPPON SHINYAKU | Viltolarsen | Viltepso | ASO | DMD（exon 53） | 杜氏肌营养不良 | 2020/03/25（日本）<br>2020/08/12（美国） | NA |
| Alnylam | Patisiran | Onpattro® | siRNA | hATTR | 遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病变 | 2018/8/10（美国）<br>2018/8/27（欧洲） | 166.4 |
| Alnylam | Givosiran | GIVLAARI® | siRNA | ALAS1 | 急性肝卟啉症 | 2019/11/20 (美国) | 0.15 |
| Alnylam | lumasiran | Oxlumo® | siRNA | HAO1 | 1型原发性高草酸尿症（PH1） | 2020/11/24 (美国)<br>2020/11/19（欧洲） | NA |
| Alnylam NOVARTIS | Inclisiran | Leqvio® | siRNA | PCSK9 | 高胆固醇血症及混合性血脂异常 | 2020/12/11（欧洲） | NA |
| eyetech Pharmaceuticals Pfizer | Pegaptanib | Macugen® | 核酸适配体 | VEGF | w-AMD湿性年龄相关黄斑变性 | 2004/12/17（美国） | 已退市 |
| Jazz Pharmaceuticals | Defibrotide | Defitelio® | 寡核苷酸药物 | NA | HSCT后肝静脉闭塞伴肾肺异常 | 2016/03/30（美国） | 47.8 |

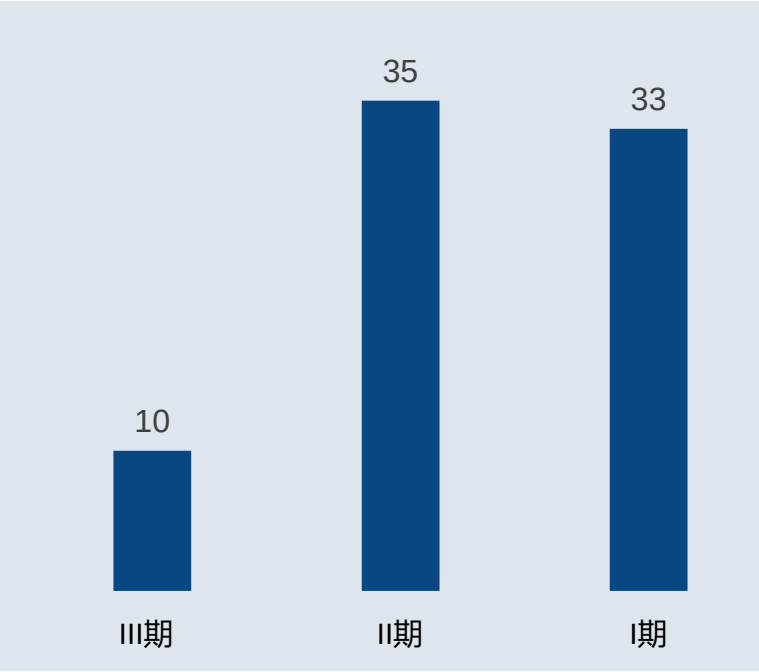
*来源：公司官网，弗若斯特沙利文分析*

# 全球临床在研的小核酸药物

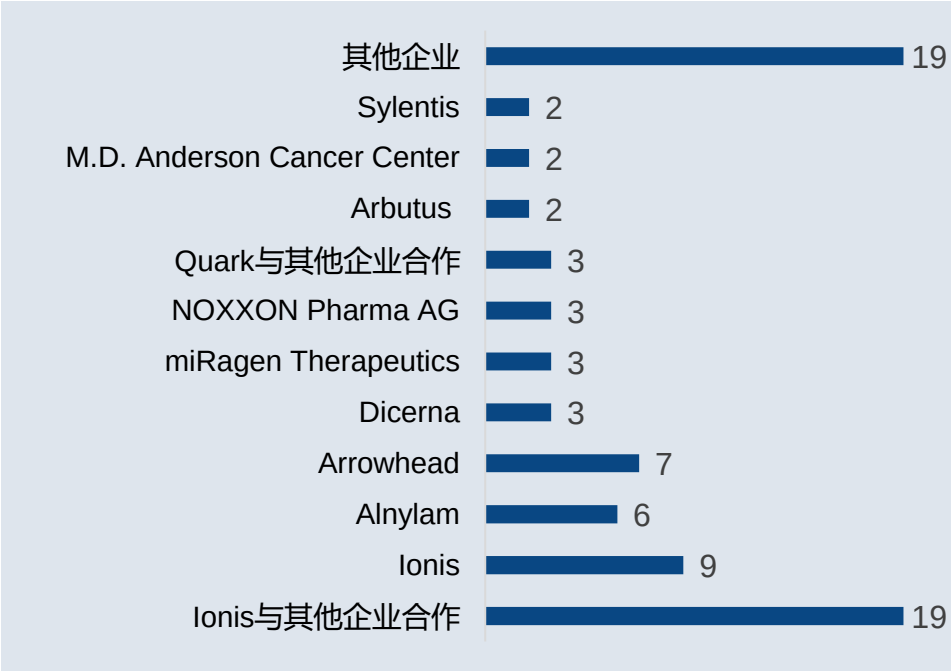
## 临床进度及企业分布

- 据统计，全球小核酸药物进入临床管线的共有近80个，其中，10个进入了临床三期，大多数集中在临床一期和二期，预计未来将有更多的小核酸药物进入临床试验阶段。
- 小核酸药物技术在企业分布上形成了两类具有代表性的企业，一类是专注小核酸技术研发和创新技术的公司，例如Ionis、Alnylam、Arrowhead等；另一类是生物医药巨头公司通过合作开发布局小核酸药物领域，例如罗氏、阿斯利康、诺华等，其中，生物医药公司与Ionis合作的临床管线高达19个。

### 全球小核酸药物的临床管线分布




### 全球小核酸药物临床管线的相关企业分布




*来源：clinicaltrials.gov、CDE、弗若斯特沙利文分析*

# 全球小核酸药物市场发展趋势

| | |
|---|---|
| **技术领域突破创新** | • 技术的更新与迭代将有助于解决目前小核酸药物发展过程中存在的痛点，即药物递送技术难题与脱靶效应控制，在未来，小核酸药物研发将对其有效性与安全性有更大把握，应对毒副作用，减少副反应事件的发生频率，同时进一步提升药物疗效。 |
| **市场需求与规模扩大** | • 小核酸药物的适应症涵盖范围广，包括肿瘤、罕见病（肌萎缩性脊髓侧索硬化、杜氏肌营养不良、脊髓性肌萎缩）、病毒性疾病、肾脏疾病、心血管疾病（凝血功能不足、血脂异常等）、炎症类疾病（哮喘、关节炎、结肠炎）、代谢类疾病（糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎）等。因此，小核酸药物潜在适应人群基数大，随着技术的发展和生产的成熟，小核酸药物市场在未来将有更加广阔的发展空间。 |
| **深入影响罕见病治疗** | • 罕见病由于发病率极低，患病人群均少于20 万，近年来政府加大罕见病研发的鼓励措施，包括各种临床开发激励措施，如临床试验费用相关的税收抵免、FDA用户费减免、临床试验设计中FDA的协助，以及药物获批上市后为期 7 年的市场独占期，使得目前罕见病用药研发热度高。<br>• RNAi技术能够针对已知的罕见病基因发挥作用，克服了某些靶点蛋白难以成药的缺点，能较快取得突破。 |
| **积极促进肿瘤治疗** | • 小核酸药物可以特异性抑制肿瘤相关基因，利于降低耐药性，随着给药体系的不断完善，未来在肿瘤治疗领域潜力巨大。使用RNAi技术沉默癌症蛋白，可潜在有效抑制晚期肿瘤的生长，特异性高，目前已有多个抗肿瘤小核酸药物进入临床试验，未来小核酸药物将会持续对肿瘤治疗产生积极影响。 |

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 中国小核酸药物市场发展趋势

| | |
|---|---|
| **多方联动发展** | • 在未来，中国小核酸制药产业发展模式将有可能应势更新，形成多主体共同参与的链式发展的产业联盟模式，将高校研发机构与医药企业联合起来，在联盟模式的基础上进行技术研发和合作，实现产业的技术共享和合作创新，发挥国内各个企业的技术研发优势，提高国内专利技术的产业化利用率。 |
| **完备的研发体系** | • 目前国内小核酸技术研发者的专利技术分布在某一个或几个不同的技术环节上，尚未形成完整成熟的技术体系，与国外制药企业在各技术环节广泛布局，同时又在递送技术环节进行技术储备的策略相比存在差距。<br>• 在未来，中国小核酸产业的主要需求是掌握较为先进的小核酸药物开发技术，搭建从小核酸药物设计、合成、筛选、递送、评估、生产、质控等完备的研发体系。致力于技术的高效率、无风险实施，同时规避产业发展中潜在的专利风险。 |
| **大型制药企业加入布局，加速赋能** | • 小核酸药物作用于遗传物质，这种基因水平的调控有望为疾病治疗带来革命性的改变，革新的过程中机遇与风险并存，目前中国小核酸药物市场仍处于由小型生物科技公司主导的早期研发阶段，未来随着小核酸药物临床效果的逐渐证实，风险偏好较低的大型制药企业将有望通过授权引进、共同开发或共享商业化权益等多种合作模式与前期耕耘的生物科技公司合作，以期快速进入小核酸领域，大型药企的加入将共同推动市场加速发展。 |
| **研发生产基地化** | • 我国siRNA的研发始于20世纪80年代，许多归国人才携技术和资源创业，逐渐在江浙一带形成小核酸药物生产研究集群，如昆山小核酸基地。受益于资本的聚拢支持，技术和学术资源的共享，这些集群逐渐壮大，促进基地中的企业蓬勃发展。预计在未来，受到现有发展模式的启发，在更多地方将出现小核酸基地，带动相关企业集中、共同发展。 |

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 目录


1 全球/中国医药市场分析

2 全球/中国小核酸药物市场分析

3 公司临床在研管线产品细分市场分析

- 3.1 SR061细分市场分析
- 3.2 SR062细分市场分析
- 3.3 SR063细分市场分析
- 3.4 SR016细分市场分析
- 3.5 SR060细分市场分析

# 缺血性视神经病变概览

## 分类及风险因素

- 缺血性视神经病变主要分为常见的(90%)前部缺血性视神经病变(AION)和罕见的(10%)后部缺血性视神经病变(PION)，其中AION又细分为非动脉炎性(NAION)和动脉炎性(A-AION)。
- 前部，后部缺血性神经病变特点皆是急性，无痛性视力下降，但前部缺血性视神经病变通常是单眼并立即表现视盘水肿。

### 缺血性视神经病变分类

#### *前部缺血性视神经病变(AION)*

- 非动脉炎性前部缺血性视神经病变(NAION)占比90%-95%，主要由通常表现为供血不足或微循环障碍导致视神经乳头灌注减少引起。特点是急性，单眼，无痛性视力下降，视盘水肿。多发于高于50岁的男性。

- 动脉炎性前部缺血性视神经病变(A-AION)占比5%-10%，主要由巨细胞性颞动脉炎(GCA)或暂时性颞动脉炎引起。多发于高于60岁的女性。

#### *后部缺血性视神经病变(PION)*

- 后部缺血性视神经病变(PION)细分为巨细胞动脉炎性，非动脉炎性，和手术相关性。常见于脊髓手术后立即发病，届时视盘无水肿。多发于男性。

### 缺血性视神经病变风险因素



高血压



糖尿病



动脉粥样硬化，动脉炎



眼压过高或过低



年龄高于50岁

- 高血压，糖尿病，动脉炎，眼压过高或过低等使视盘供血不足的全身或局部性疾病皆可引起缺血性视神经病变。
- 高领患者为敏感人群。
- 少数缺血性视神经病变可通过手术引起，通常为脊髓手术和胸腔手术及眼科手术。

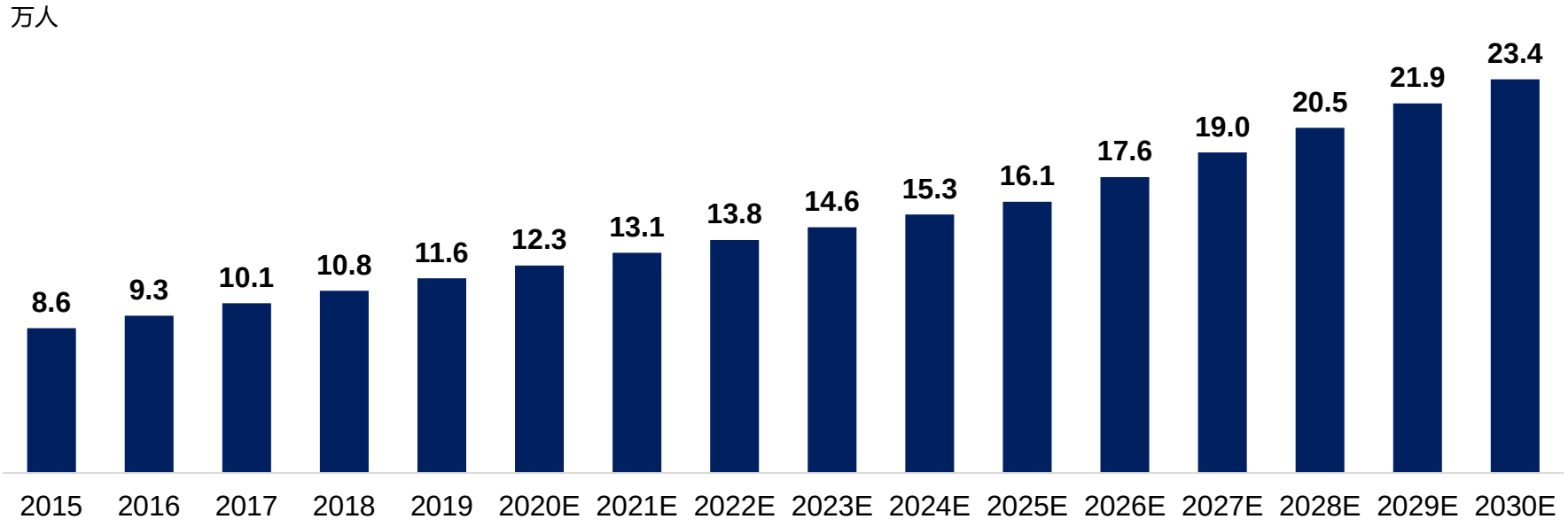
*来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析*

# 中国NAION发病人数，2015-2030E

- 在中国，NAION的发病人数呈现不断上升的趋势，总体发病人数从2015年的8.6万人增长到2019年的11.6万人，期间复合年增长率为7.7%。预计于2024年，中国NAION发病人数将增长至15.3万人，并于2030年进一步增长至23.4万人。

## 中国NAION发病人数，2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 7.7% |
| 2019-2024E | 5.8% |
| 2024E-2030E | 8.7% |




*来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析*

# 当前非动脉炎性前部缺血性视神经病变诊疗路径

- 目前非动脉炎性前部缺血性视神经病变并没有特效药物，治疗方案围绕于增加血管循环并营养神经，最终的目的是在理想情况下维持现有视力。
- 患者多用糖皮质激素治疗以及其他辅助型治疗，并密切防控其他危险因素防止疾病恶化。
- 当前试验性疗法包括多为玻璃腔内注射，但不被专家提倡。

**非动脉炎性前部缺血性视神经病**

***NAION专家共识推荐的治疗方案***

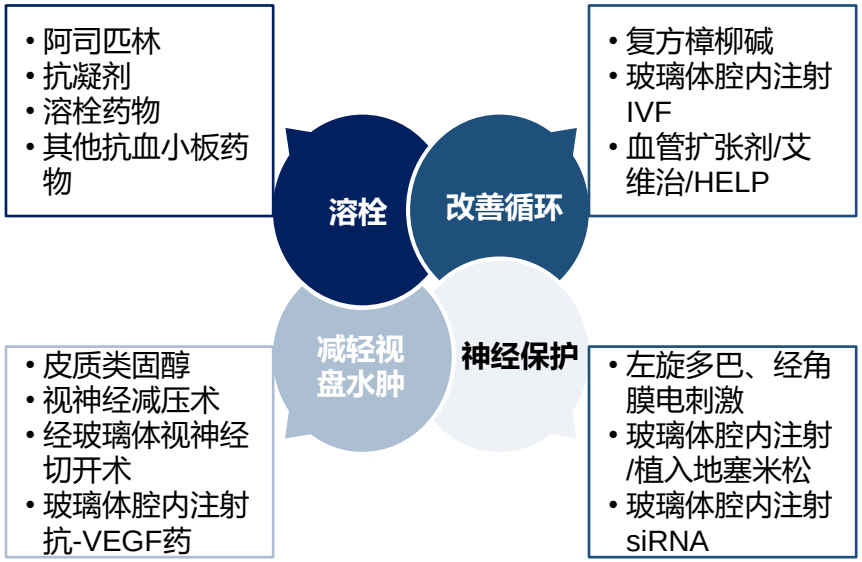
**1. 糖皮质激素治疗**
- (病程2周内)全身使用糖皮质激素治疗 (口服)

**2. 控制全身疾病及其他危险因素**
- 防控夜间低血压的发生，特别是易医源低血压的高血压患者

**3. 其他辅助治疗**
- 改善微循环药物 (e.g.樟柳碱)
- 降低毛细血管通透性或促进血管吸收的药物
- 营养神经药物 (e.g. B族维生素)

***NAION 治疗临床探索***

目前还没有公认的NAION治疗方案。迄今NAION的临床探索主要针对4个方面：溶栓、改善循环、减轻视盘水肿及神经保护，其中一些已有临床数据支持的治疗方案被专家共识推荐，其他方案仍需临床证据证实。




*来源：文献检索，诊疗指南（2015），弗若斯特沙利文分析*

# 目录


1 全球/中国医药市场分析

2 全球/中国小核酸药物市场分析

3 公司临床在研管线产品细分市场分析

- 3.1 SR061细分市场分析
- 3.2 SR062细分市场分析
- 3.3 SR063细分市场分析
- 3.4 SR016细分市场分析
- 3.5 SR060细分市场分析

# 糖尿病概览

- 糖尿病是一组以高血糖为主要特征的代谢性疾病，由胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损，或两者兼有引起。糖尿病时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。根据WHO的糖尿病分类，糖尿病可以被分为I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠期糖尿病和其他类型。其中II型糖尿病占主导，在全球范围内II型糖尿病占比超过了95%。

**I型糖尿病**

胰岛β细胞数量显著减少和消失所导致的胰岛素分泌显著下降或缺失

**II型糖尿病**

胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降（胰岛素抵抗）伴随胰岛β细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少

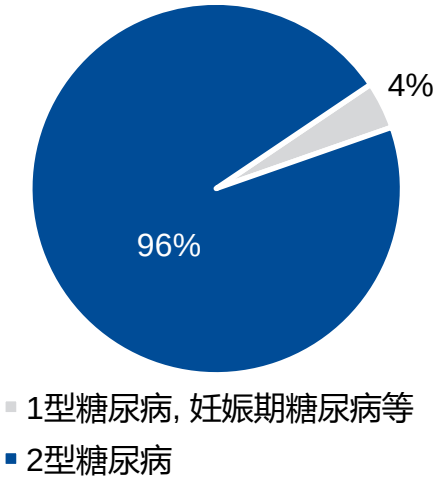
**妊娠期糖尿病**

妊娠前无糖尿病，妊娠中、晚期首次发现的不同程度的糖代谢异常

**其他类型**

由其他因素导致的特殊类型糖尿病，包括单基因糖尿病（新生儿糖尿病、青少年的成人起病型糖尿病）、胰腺外分泌疾病（胰腺囊性纤维化）、药物或化学品所导致的糖尿病 （喷他脒）和其他与糖尿病相关的遗传综合症

**全球各类型糖尿病占比**



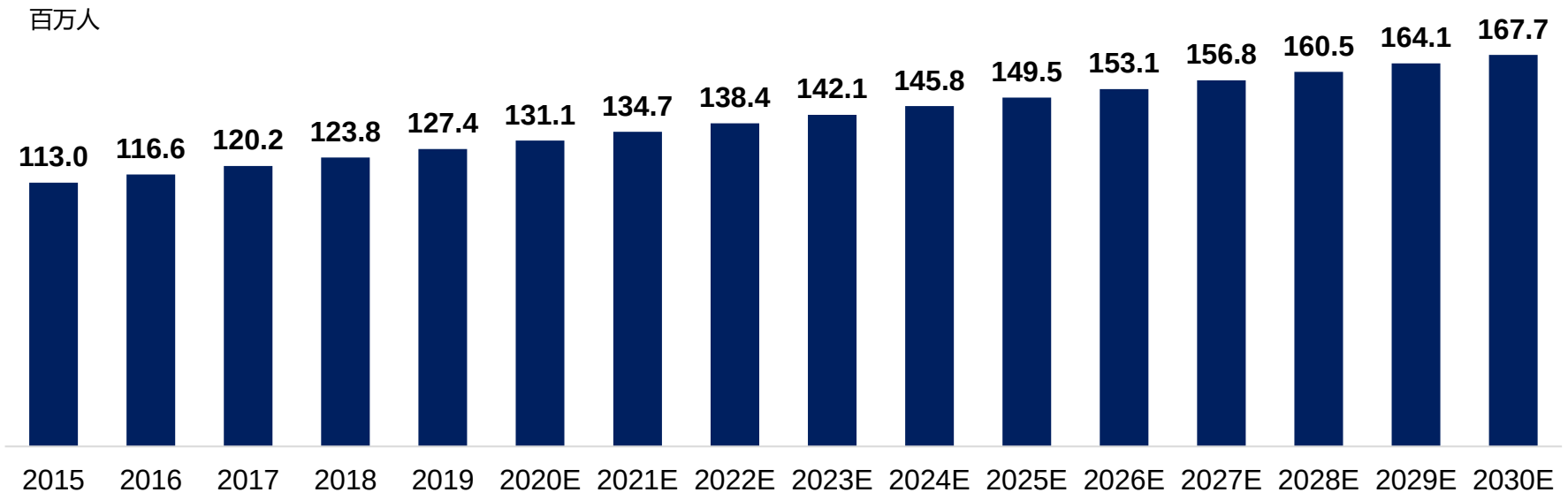

*来源：IDF，ADA，弗若斯特沙利文分析*

# 中国II型糖尿病患病人数，2015-2030E

- 在中国，II型糖尿病人数占糖尿病总人数的95%，并于2015年的1.13亿人增长到2019年的1.27亿人，复合年增长率为3.1%。随着人口老龄化加剧以及不健康生活方式的普遍出现，病人群体持续扩大，并预计分别于2024年和2030年达到1.46亿人和1.68亿人，期间复合年增长率分别为2.7%和2.4%。

## 中国II型糖尿病患病人数，2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 3.1% |
| 2019-2024E | 2.7% |
| 2024E-2030E | 2.4% |




*来源：弗若斯特沙利文分析*

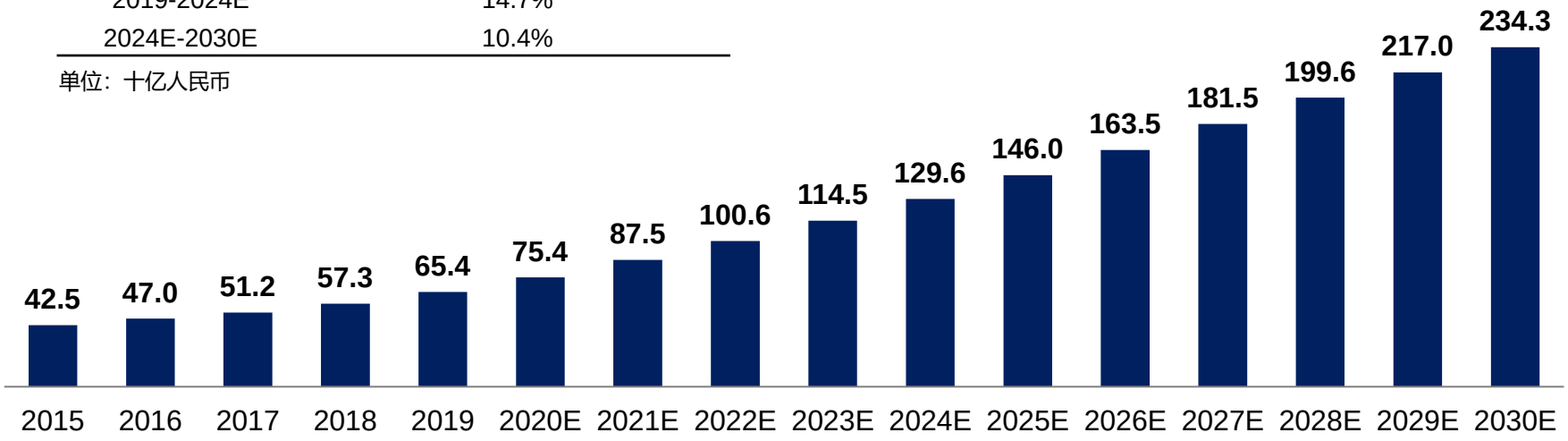
# 中国糖尿病药物市场，2015-2030E

- 中国市场在全球拥有最大的糖尿病患者池，并其还会由于中国普遍的亚健康生活方式而不断扩大。在中国市场周，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。抗糖尿病市场在2019年到达了人民币654亿元。
- 随着糖尿病药物更易负担，国家医保扩大，和创新抗糖尿病药物研发，中国的抗糖尿病市场将会在2024年增长到人民币1,296亿元，在2030年增长到2,343亿元。

## 中国糖尿病药物市场, 2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 11.4% |
| 2019-2024E | 14.7% |
| 2024E-2030E | 10.4% |

单位：十亿人民币




*来源：弗若斯特沙利文分析*

# II型糖尿病的治疗

- 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。单纯生活方式不能使血糖控制达标时，应开始药物治疗。II型糖尿病药物治疗的首选是二甲双胍。若无禁忌证，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。

## 糖尿病的治疗

**I型糖尿病：**I型糖尿病是由于体内胰岛素绝对不足引起的，因此主要治疗方式为终身注射胰岛素，从而控制血糖。

**II型糖尿病：**II型糖尿病体内产生胰岛素能力未完全丧失；但作为一种进展性疾病，其中后期病程不可逆。随着病程进展，血糖有逐渐升高的趋势，控制高血糖的治疗强度也应随之加强，常需多种手段联合治疗。根据中国II型糖尿病防治指南，胰岛素为II型患者后期的必选药物。



## II型糖尿病的治疗路径

**如果血糖控制不达标（$HbA_{1c}$ ≥7.0%），则进入下一步治疗**

**单药治疗** ①

二甲双胍/胰岛素促泌剂/α-糖苷酶抑制剂

**二联治疗** ②

二甲双胍 +

| 口服类 | | 注射类 |
|---|---|---|
| 胰岛素促泌剂/ α-糖苷酶抑制剂/ DPP-4抑制剂/TZDs/SGLT-2抑制剂 | 或 | GLP-1受体激动剂/ 胰岛素 (1-2次/天) |

**三联治疗** ③

二甲双胍+

- 上述不同作用机制的两种药物

**胰岛素多次注射** ④

二甲双胍 +

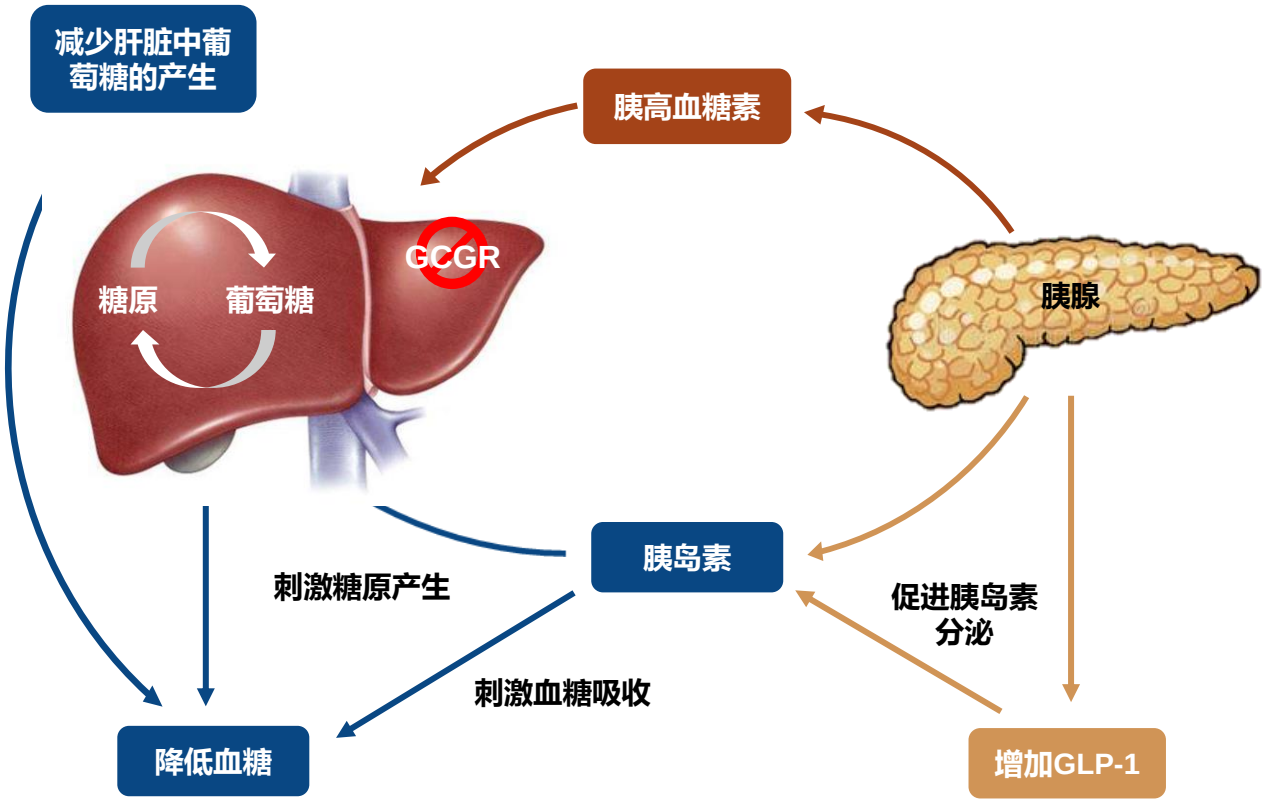
- 基础胰岛素+餐时胰岛素/每日多次预混胰岛素

*二甲双胍作为糖尿病单药治疗的首选，胰岛素促泌剂或α-糖苷酶抑制剂应在二甲双胍不耐受的情况下使用

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# GCGR靶点与II型糖尿病的治疗机理补充介绍

## GCGR靶点抑制与降糖机理示意图




*来源：文献检索、弗若斯特沙利文分析*

# 目录


1 全球/中国医药市场分析

2 全球/中国小核酸药物市场分析

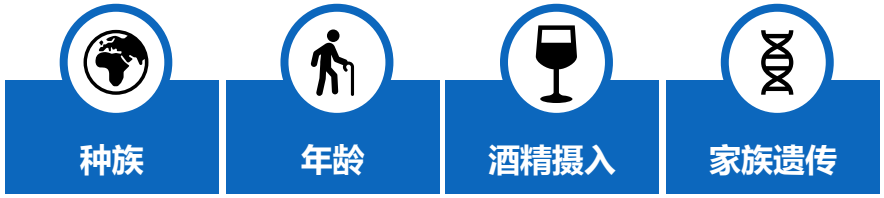
3 公司临床在研管线产品细分市场分析

- 3.1 SR061细分市场分析
- 3.2 SR062细分市场分析
- 3.3 SR063细分市场分析
- 3.4 SR016细分市场分析
- 3.5 SR060细分市场分析

# 前列腺癌概览

- 前列腺癌是发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤，是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤，多发于65岁以上老人。
- 前列腺癌进展非常缓慢，在疾病早期通常无症状。一旦前列腺癌开始快速生长或扩散到前列腺外，病情则较为严重，为患者生活带来很大不便。

## 前列腺癌风险因素




- 前列腺癌多发于欧美国家，高峰发病年龄为65-80岁
- 若2位及以上直系亲属患前列腺癌，发病风险会增加5-11倍

## 临床病理分级




- 前列腺癌最常用的病理分级方法为国际认可的Gleason评分系统，根据病理评分及疾病危险程度分为5个级别。通常用来判断肿瘤生长和扩散速度。

## *发病机制*

- 前列腺癌的发病机制尚未完全阐明，目前解释主要与种族、遗传、性激素、食物、环境有关。
- 前列腺癌目前研究的潜在发病机制包括：
  - 16号染色体长臂23.2区域的等位基因不平衡
  - 上皮细胞雄激素受体对雄激素反应过强
  - 17号染色体短臂的高甲基化失活

## *症状*

- 在前列腺癌早期，由于肿瘤起病较为隐匿、生长较为缓慢，所以大多数前列腺癌患者无明显症状。
- 一旦肿瘤导致前列腺肿胀，或一旦癌症扩散到前列腺以外，可能会出现：

| | |
|---|---|
| 排尿困难、尿频 | 无法站立时排尿 |
| 笑或咳嗽时漏尿 | 直肠有压迫感或疼痛 |
| 血尿或血精 | 勃起功能障碍 |

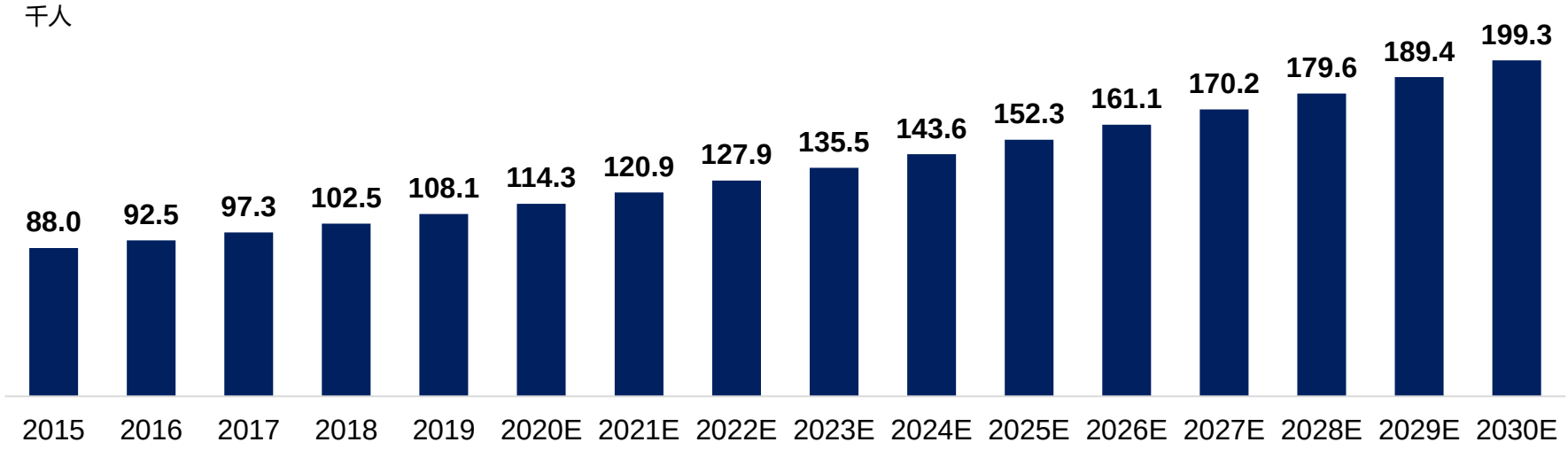
*来源：诊疗规范（2018），弗若斯特沙利文分析*

# 中国前列腺癌发病人数，2015-2030E

- 在中国，前列腺癌的发病人数从2015年的88.0千人增长到2019年的108.1千人，复合年增长率为5.3%。预计到2024年，发病人数将达到143.6千人，并于2030年到达199.3千人，其中2019年到2024年复合年增长率为5.8%，2024年到2030年复合年增长率为5.6%。

## 中国前列腺发病人数，2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 5.3% |
| 2019-2024E | 5.8% |
| 2024E-2030E | 5.6% |




*来源：弗若斯特沙利文分析*

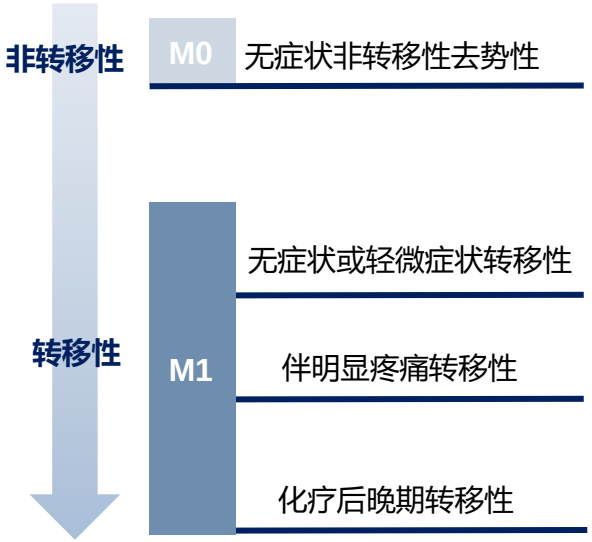
# 去势抵抗性前列腺癌概览

- 随着前列腺癌疾病进展，对手术及药物内分泌去势治疗耐受的前列腺癌进展为去势抵抗性前列腺癌。此阶段疾病进程快，容易转移，中位生存期短，治疗手段有限。
- 目前去势抵抗性前列腺癌尚无治愈手段，只能通过治疗延长生存期。

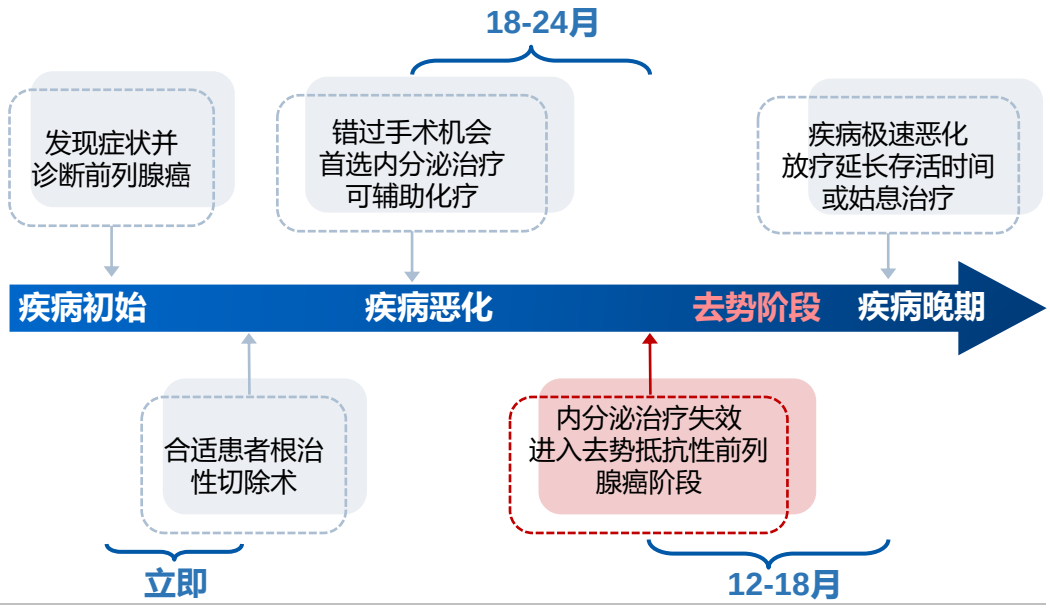
## 定义

去势抵抗性前列腺癌，又称激素难治性前列腺癌，定义为持续雄激素剥夺治疗后疾病依然进展的前列腺癌。通常前列腺癌在失去手术机会之后，绝大多数的标准治疗为内分泌治疗，尤其是药物的化学去势及手术去势。此类内分泌治疗有效期基本上在1.5年到2年，患者就会进入去势抵抗性前列腺癌的阶段内，常规的内分泌治疗已经失去了效果。在此阶段，如不采取有效的治疗手段，自然病程的中位生存时间为12-18月，疾病进展愈发加快，晚期治疗困难，预后较差。

## 疾病分期



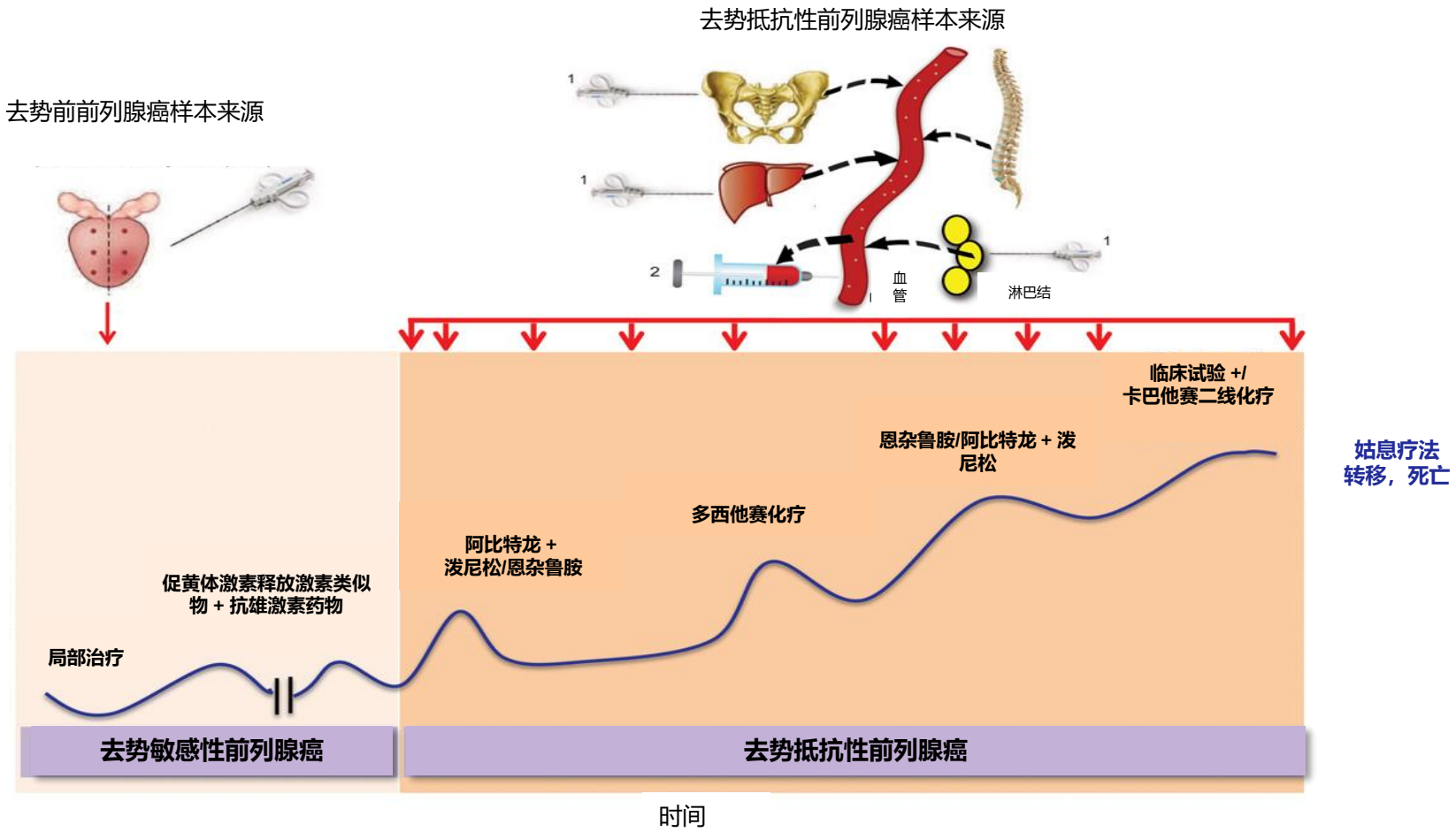

## 前列腺癌疾病进程




*来源：专家共识（2016），弗若斯特沙利文分析*

# 去势敏感性与去势抵抗性前列腺癌治疗手段概览

- 前列腺癌随着疾病进程从初期去势敏感性前列腺癌进展为去势抵抗性前列腺癌，并最终转移。在去势敏感性阶段主要以控制雄激素为主，而进入抵抗性阶段主要使用内分泌疗法及化疗。




*来源：文献检索，弗若斯特沙利文分析*

# 中国去势抵抗性前列腺癌（CRPC）诊疗路径

- 去势抵抗性前列腺癌需通过血清睾酮及生化进展或影像学进展诊断。
- 疾病进展至去势抵抗阶段，传统的内分泌治疗药物已经失效，无法继续有效控制前列腺肿瘤。研究表明CRPC一线内分泌治疗带来短期PSA下降，但均无明确证据表明可以给患者带来生存期延长。

## 诊断标准

诊断去势抵抗性前列腺癌应同时具备以下2个条件：

① 血清睾酮达到去势水平 (<1.7 nmol/L)

② 生化进展：间隔1周或以上，连续3次测量前列腺特异抗原(PSA)上升，连续2次较最低值升高50%医生，且PSA>2μg/L；或影像学进展：骨扫描发现2个或2个以上的新病灶，符合实体瘤反映评价标准的软组织病灶增大。

目前认为仅有症状进展不足以诊断。

## 治疗手段

### 新型内分泌治疗药物

1. 醋酸阿比特龙 (CYP17酶抑制剂)
2. 恩杂鲁胺 (雄激素受体信号转导抑制剂)

### 细胞毒性药物

1. 多西他赛 (抑制微管解聚)
2. 卡巴他赛 (紫衫烷类药物)
3. 米托蒽醌 (拓扑异构酶II抑制剂)
4. 雌莫司汀 (抑制微管解聚)

### 免疫治疗药物

1. Sipuleucel-T (自体源性细胞免疫疗法)

### 骨转移治疗相关药物

1. 唑来膦酸 (抑制破骨细胞的活化和功能)
2. $_{233}$Ra (高能α射线促使肿瘤细胞DNA断裂)
3. 地诺单抗 (抑制骨细胞RANKL活性)

### *治疗方案*

**无症状非转移性(M0)**

雄激素剥夺治疗+阿帕鲁胺/恩杂鲁胺
阿比特龙+泼尼松

↓

**未化疗转移性**

阿比特龙 + 泼尼松/恩杂鲁胺/多西他赛
抗雄药物， 酮康唑联合类固醇

↓

**化疗转移性**

阿比特龙+泼尼松/卡西他赛/恩杂鲁胺
酮康唑联合类固醇

↓

**转移晚期**

姑息放疗
新药临床试验

*来源：专家共识（2016），弗若斯特沙利文分析*

# 目录


1 全球/中国医药市场分析

2 全球/中国小核酸药物市场分析

3 公司临床在研管线产品细分市场分析

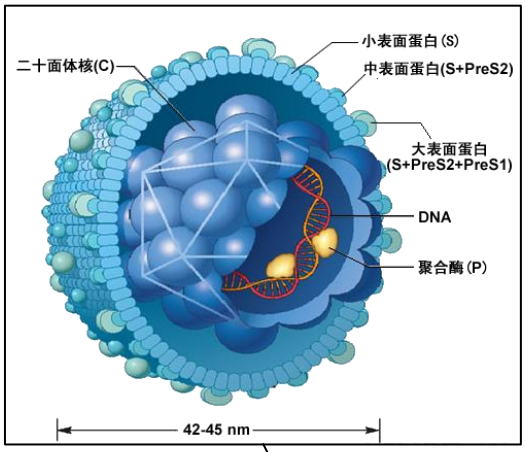
3.1 SR061细分市场分析

3.2 SR062细分市场分析

3.3 SR063细分市场分析

3.4 SR016细分市场分析

# 乙型病毒性肝炎




**疾病介绍**

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒（HBV）引起的，以肝脏炎症为主要表现的传染病，临床表现有食欲不振，肝痛，乏力等。成年人感染乙肝病毒多数可以自愈；幼儿感染则易发展为慢性乙肝。慢性乙型肝炎会导致肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌。HBV感染的自然史主要取决于病毒和宿主相互作用， 其中HBV感染时的年龄是影响慢性化的主要因素之一。 新生儿及 1 岁以下婴幼儿的HBV感染慢性化风险为90%，中国HBV感染者多为围生期或婴幼儿时期感染。

**传播渠道**

乙型肝炎病毒主要通过血液、母婴和性接触等肠道外途径传播，不经呼吸道和消化道传播，HBV感染在全世界都有流行，但西方国家较少，亚洲和非洲流行较严重。

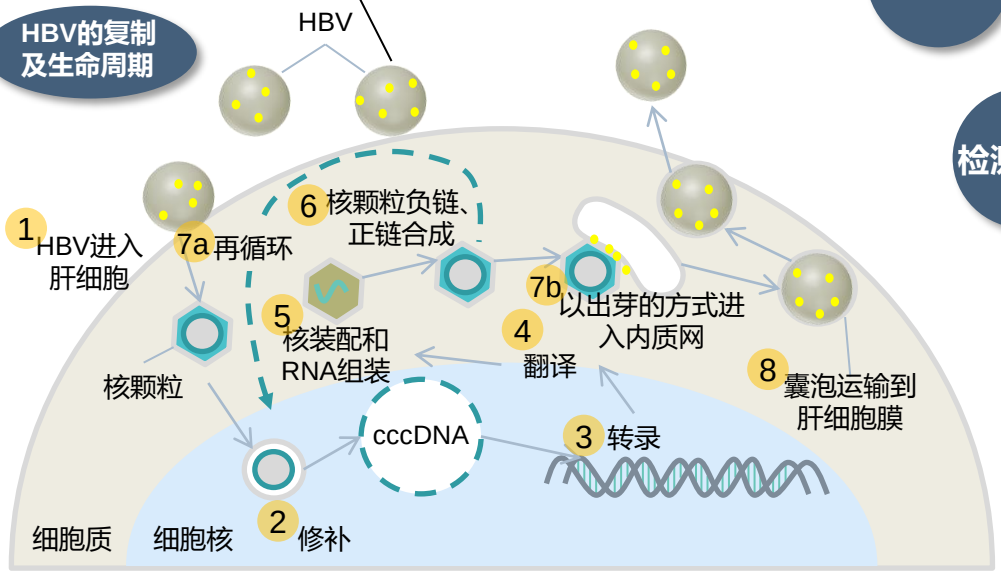
**检测指标**

乙型肝炎血清学标志物是诊断乙型肝炎病毒感染的必要检测指标，HBV脱氧核糖核酸（HBV DNA）检测反映病毒复制情况或水平。

**发病机制**

慢性HBV感染的发病机制较为复杂，迄今尚未完全阐明。 HBV不直接杀伤肝细胞， 病毒引起的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症坏死的主要机制，而炎症坏死持续存在或反复出现是慢性HBV感染者进展为肝硬化、肝癌的重要因素。

**HBV的复制及生命周期**



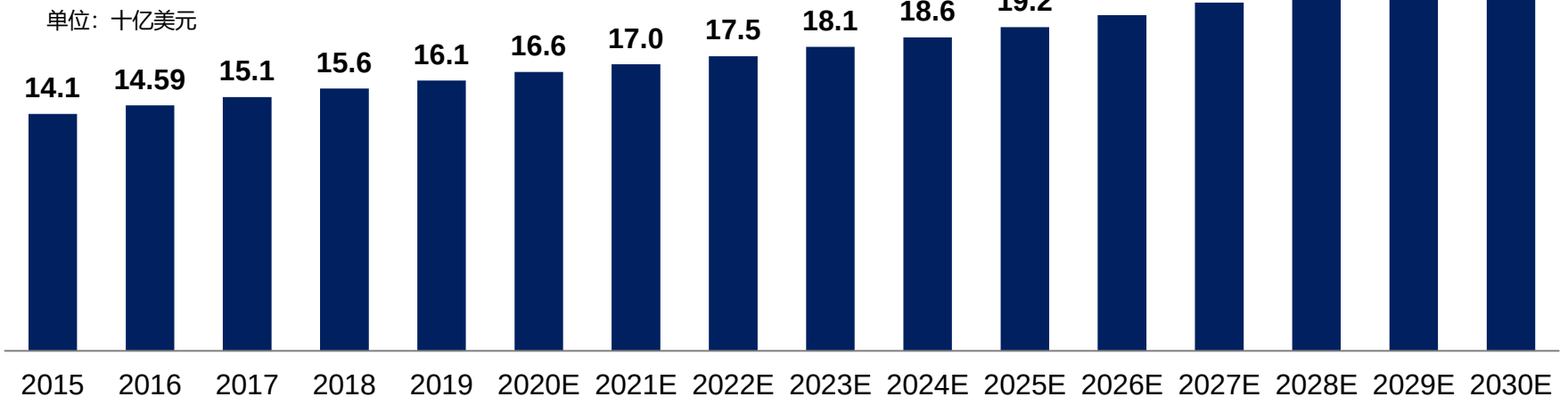

*来源：NEJM，2019乙肝防治指南，弗若斯特沙利文分析*

# 全球乙肝药物市场，2015-2030E

- 全球乙肝药物市场主要有干扰素和核苷类药物组成，这两类药物在近年来主要以复方制剂的研发为主，较少有革命性疗法的产品出现，市场整体发展较为平稳。
- 全球乙肝药物市场于2019年为161亿美元，未来继续以3.0%的复合年均增长率发展，于2024年达到186亿美元，2030年有望达到232亿美元。

## 全球乙肝药物市场, 2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 3.4% |
| 2019-2024E | 3.0% |
| 2024E-2030E | 3.7% |



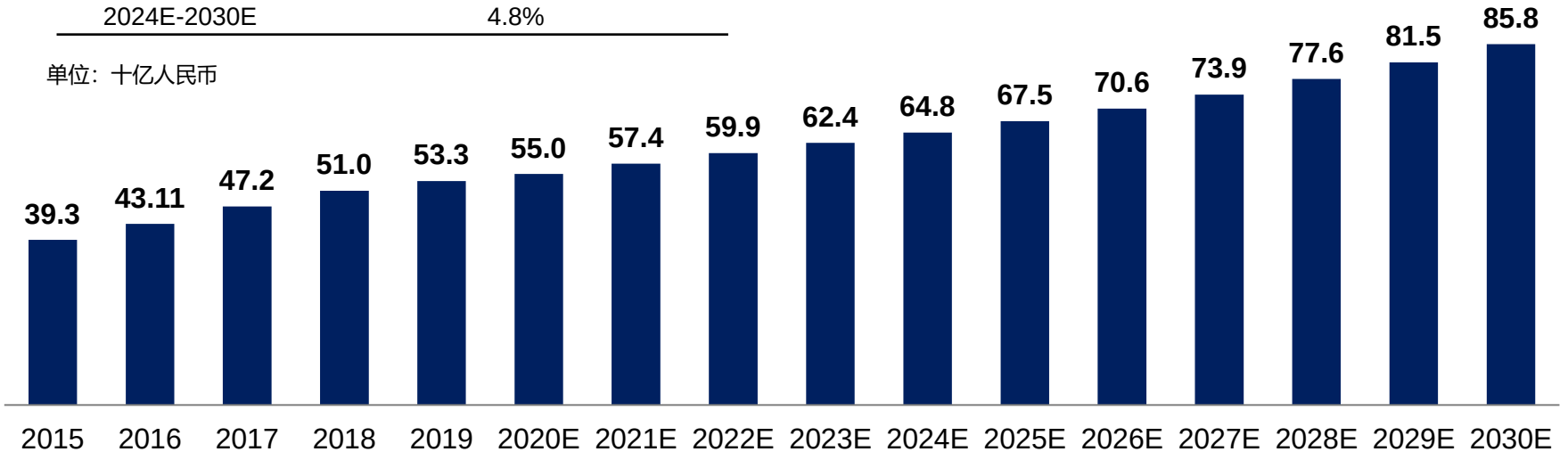

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 中国乙肝药物市场，2015-2030E

- 中国乙肝药物市场的主要药物品种均有丰富的仿制药上市，并于集中采购实施后，陆续进行了大幅度的降价，增加了药物的可负担性及可及性。中国乙肝药物市场有望分别在2024年和2030年达到648亿人民币和858亿人民币，未来将维持在4%左右的增速。

## 中国乙肝药物市场, 2015-2030E

| 时期 | 复合年增长率 |
|---|---|
| 2015-2019 | 7.9% |
| 2019-2024E | 4.0% |
| 2024E-2030E | 4.8% |



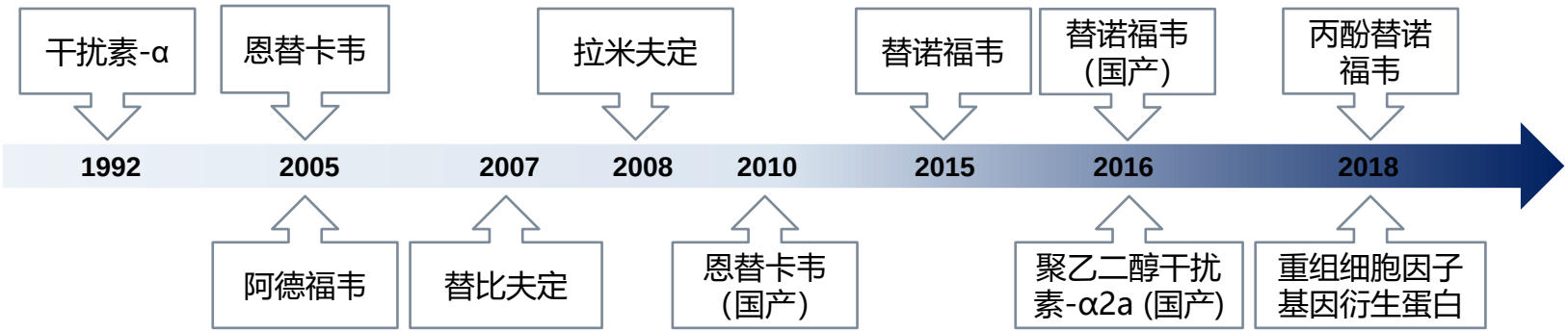

*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 中国HBV感染的抗病毒疗法

- HBV的治疗是通过限制DNA聚合酶或逆转录酶的方法抑制病毒复制。
- 为了控制中国的HBV感染，政府已提议撰写相关治疗指南来指导临床治疗。干扰素和核苷类似物已被批准用于治疗HBV。
- 尽管已有干扰素和核苷酸类似物疗法，目前HBV还不能被治愈。

| 分类 | 药物 | 作用机制 | 推荐疗法 |
|---|---|---|---|
| 干扰素 | 干扰素-α<br>聚乙二醇干扰素-α | 激活若干免疫调节和抗病毒蛋白 | 干扰素-α：每周三次，6-12个月<br>聚乙二醇干扰素-α：每周一次，1年 |
| 核苷类似物 | 恩替卡韦（ETV）<br>替诺福韦（TDF）<br>阿德福韦（ADV）<br>拉米夫定（LAM）<br>替比夫定（LDF） | DNA聚合酶/逆转录酶抑制剂 | 初始治疗<br>ETV/TDF<br>(0.5mg/300mg每天)<br>↓<br>监控：HBV DNA/ALT<br>↓<br>超过一年的持续治疗<br><br>曾使用<br>LAM/ADV/LDT治疗<br>↓<br>治疗24周<br>↓<br>监控HBV DNA<br>以优化治疗方案 |

## 中国HBV抗病毒药物批准历史




*来源：弗若斯特沙利文分析*

# 全球在研乙肝小核酸药物竞争格局分析

- 目前中国和国际市场上均暂无用于治疗乙型肝炎病毒感染相关疾病的小核酸药物获批上市。
- 全球范围内，已有多个小核酸治疗乙肝感染相关疾病的药物进入临床研究阶段。参与的主要企业包括Arrowhead、 Janssen、Arbutus、Alnylam、VIR、Dicerna、Ionis、GSK和Roche。目前已有五款药物进入临床II期。在中国，有三款基于RNAi技术的药物和两款ASO药物进入临床试验，最快的药物已进入临床II期。具体竞争格局如下表格所示。

| 范围 | 药物名称 | 药物类型 | 递送系统 | 给药频率 | 临床阶段 | 公司名称 | 首次公示日期 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国际 | **ARB-001467** | RNAi | 脂质体纳米 | 1次/月 | 临床II期 | Arbutus | 2015-12-15 |
| | **IONIS-HBVRx** | ASO | GalNAc | 1次/月 | 临床II期 | Ionis/GSK | 2016-12-05 |
| | **IONIS-HBVLRx (GSK3389404)** | ASO | GalNAc | 1次/周或1次/两周 | 临床II期 | Ionis/GSK | 2017-01-13 |
| | **ALN-HBV02 (VIR-2218)** | RNAi | GalNAc | 1次/月 | 临床II期 | Alnylam/VIR | 2018-09-14 |
| | **JNJ-3989 (ARO-HBV)** | RNAi | GalNAc | 1次/月 | 临床II期 | Arrowhead/杨森制药 | 2019-10-17 |
| | **DCR-HBVS (RG6346)** | RNAi | GalNAc | 1次/月 | 临床I期 | Dicerna/Roche | 2018-12-11 |
| | **RO7062931 (RG6004, HBV LNA)** | ASO | GalNAc | 未披露 | 临床I期 | Roche | 2017-01-31 |
| | **AB-729 / AB-729-001** | RNAi | GalNAc | NA | 临床I期 | Arbutus | 2019-08-27 (澳大利亚新西兰注册登记) |
| 中国 | **GSK3389404** | ASO | GalNAc | 1次/周或1次/两周 | 临床II期 | GSK | 2018-05-30 |
| | **JNJ-73763989** | RNAi | GalNAc | 1次/月 | 临床II期 | 西安杨森 | 2020-02-04 |
| | **VIR-2218** | RNAi | GalNAc | 1次/月 | 临床II期 | VIR/腾盛博药 | 2020-06-28 |
| | **RO7062931 (RG6004, HBV LNA)** | ASO | GalNAc | 未披露 | 临床I期 | Roche | 2018-05-21 |
| | **STSG-0002** | RNAi | 病毒载体 | 每月1次 | 临床I期 | 舒泰神 | 2019-12-23 |
| | **SR016(RBD1016)** | RNAi | GalNAc | 1次/月或更长 | IND | 苏州瑞博 | NA |

*来源：clinicaltrials.gov，CDE，弗若斯特沙利文分析*