

痛风治疗现状及药物研发趋势

2018 年 4 月



OCEANPINE
海松医疗基金

法律声明

本报告为海松医疗基金负责整理、撰写完成，仅供内部交流使用，请勿用作商业用途。

【摘要】

- 1 目前我国痛风的患病率在 1%-3%，痛风患者至少为 1700 万人，年增速在 4.5%左右。预计 2022 年全国慢性痛风药物市场达到 34.07 亿。
- 2 痛风及高尿酸血症领域的新药研发不算活跃，目前我国所用的还是 60 年代研发出来的苯溴马隆、别嘌醇、秋水仙碱以及一些复方制剂。2000 年之后，全球范围内也只上市了 2 个新药。
- 3 慢性痛风领域的新药研发主要还是集中在以嘌呤代谢关键酶为靶点的降尿酸药物、以肾小管尿酸转运体为靶点的降尿酸药物以及尿酸氧化酶三个方向。

【海松医疗基金】

官方网站: www.oceanpinecap.com

邮箱: info@oceanpinecap.com

微信公众号: 海松健康投资

目 录

一 痛风概念.....	6
1 痛风.....	6
2 高尿酸血症.....	6
二 痛风的临床表现.....	7
1 无症状 HUA.....	7
2 急性痛风.....	7
3 间歇期痛风和慢性痛风石痛风.....	8
三 发病机制.....	8
1 尿酸的来源和排泄.....	8
2 发病机制.....	8
四 流行病学趋势.....	11
五 中美痛风管理指南的差异.....	14
1 我国痛风治疗原则.....	14
2 中美痛风管理指南的差异.....	16
六 药物治疗现状.....	17
1 治疗急性痛风药物.....	17
2 治疗慢性痛风药物.....	20
七 现有主要药物销售情况.....	27
八 主要药物研发方向.....	31
1 国内临床试验情况.....	31

2 FDA 正在进行的痛风药物临床试验.....	33
九 相关公司简介.....	37

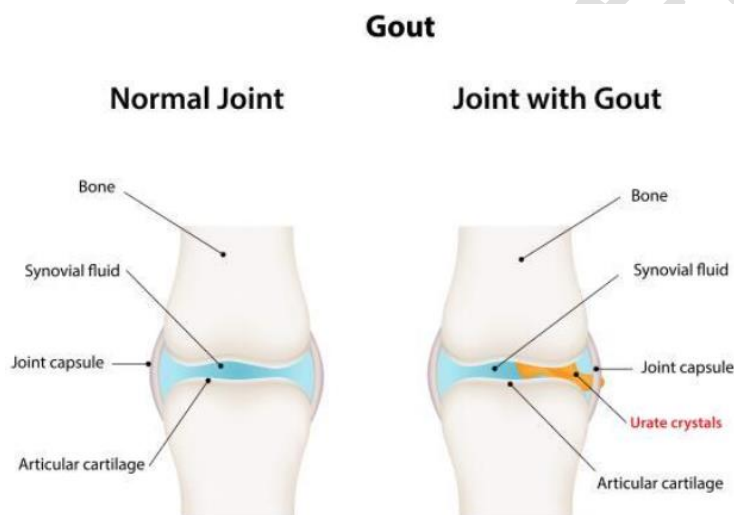
海松医疗基金

一 痛风概念

1 痛风

痛风是由于嘌呤类物质在体内长期代谢障碍及紊乱，导致血液中其代谢终产物尿酸浓度持续增高，超饱和后形成的小针尖状单钠尿酸盐结晶沉积在关节、肾脏、软骨等处，引起软组织损伤的一类严重代谢相关性疾病。因此，尿酸排泄减少或生成增多所致的高尿酸血症是痛风的主要病因。痛风除可累及骨关节、皮肤软组织系统外，还可累及泌尿系统、心脑血管、内分泌系统。

图 1：痛风示例



数据来源：丁香园

2 高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA)

国际上将高尿酸血症的定义为正常嘌呤饮食下，非同日两次空腹血尿酸水平男性 $>420\mu\text{mol/L}$ ，女性 $>360\mu\text{mol/L}$ 。然《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识，2017》认为，尿酸盐在血液中的饱和浓度为 $420\mu\text{mol/L}$ ，这个是不分性别的，超过这个值可引起尿酸盐结晶析出，在关节腔和其他组织中沉积。所以，该共识里将血尿酸水

平 $>420\mu\text{mol/L}$ (7mg/dl) 定义为 HUA。约有 5%-12% 的高尿酸血症最终发展为痛风。

图 2：高尿酸发病率逐渐增高



数据来源：雪球

二 痛风的临床表现

痛风关节炎 (GA) 是痛风首发表现，全过程分为 4 期：无症状性 HUA、急性 GA、间歇期痛风和慢性痛风石痛风。

1 无症状 HUA

如果患者血尿酸水平 $>7\text{mg/dl}$ ，但无关节炎、痛风石或尿酸盐结石等表现，临床上称为无症状性 HUA，其在成年男性中的发生率为 5%-7%，我国已达 16.8%-18.3%。然而，一旦无症状性 HUA 者出现关节炎、痛风石或尿酸盐结石之任一表现时，则标志着无症状性 HUA 的终止和痛风的开始。因此，无症状性 HUA 被分类为痛风关节炎的第一期。

2 急性痛风

急性 GA 的独特表现为急剧发病，多在清晨，90% 的患者首发于单个足关节，拇趾居多。局部红、肿、热和剧痛，行动受限，高峰期 1-3 天。血尿酸水平多不高，1 周左右可自行完全缓解，无后遗症，但有复发趋势。

3 间歇期痛风和慢性痛风石痛风

两次关节炎发作之间的无症状期称间歇期痛风。据统计 62%-89%的患者间隔 1-5 年才有第 2 次发作。因此，在间歇期不主张进行药物干预。随着时间推移，尿酸盐结晶缓慢聚集，关节炎发作频繁，最终由急发、短暂而逝的、无破坏的单关节炎，演变为缠绵不断的、四肢多关节、对称性、破坏性关节炎。同时伴发高血尿酸及痛风结节，被称为慢性痛风石痛风。

三 发病机制

痛风分为原发性痛风和继发性痛风。Hamajima 等研究发现，原发性痛风是由遗传因素和环境因素共同导致的，而继发性痛风则是由于其他疾病如糖尿病和慢性肾病患者尿酸排泄减少导致，或是由于药物因素(主要是利尿药的使用)使尿酸盐滤过减少，重吸收增多导致的高尿酸血症而引发痛风。

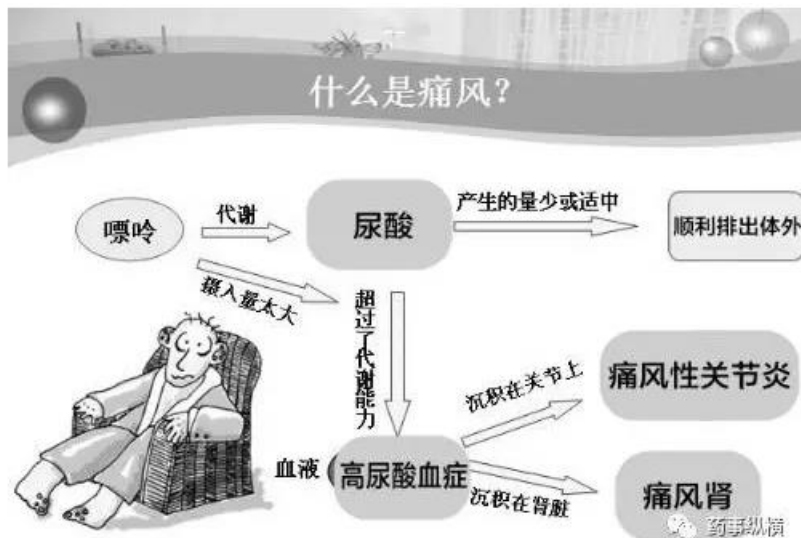
1 尿酸的来源和排泄

体内核酸代谢产生嘌呤类物质，嘌呤类物质代谢的终产物为尿酸。尿酸排泄减少或生成增多所致的高尿酸血症是痛风的主要病因。人体内尿酸的产生主要有内源性和外源性两种途径：内源性尿酸由自身的核酸氧化所产生，占人体内尿酸量的 80%；外源性的尿酸通过含有核蛋白的物质摄入产生，占 20%。人体内 70%的尿酸经肾排泄，剩余尿酸分解为小分子的物质如氨气和二氧化碳等。

正常情况下，体内尿酸产生和排泄保持平衡，当尿酸生成过多和/或排泄减少就会导致 HUA。因此治疗药物的研究开发也是基于此思路

抑制尿酸生成和促进尿酸排泄。

图 3：痛风的发病原因



数据来源：药事纵横

2 发病机制

近年来，对于痛风的研究在分子与细胞水平上有所突破。最新研究表明，Toll 样受体、NALP₃ 炎性体及白细胞介素类细胞因子与 MSU 晶体介导的痛风炎症关系密切。

2.1 Toll 样受体

Toll 样受体 (TLRs) 为固有免疫一类重要的蛋白质分子家族，是固有免疫系统对病原体的一种重要感受器，属于模式识别受体 (Pattern recognition receptors, PRRs) 的一种，其作用是参与病原体相关分子模式 (PAMP) 的识别，同时也可感知内源性危险信号相关分子模式 (DAMP)。TLRs 在炎症因子产生、信号传递及固有免疫过程中发挥重要作用，是机体固有免疫与适应性免疫相互连接的桥梁。痛风是由单钠尿酸盐 (monosodium urate, MSU) 晶体沉积为特征的嘌呤代谢性

疾病，与固有免疫关系密切。MSU 可作为一种内源性 DAMP 被 TLRs 识别，经过一系列转化后，引发炎症因子，介导痛风炎症发生。所以，MSU 是 GA 发生发展的病理基础。研究表明，MSU 作为一种 DAMP 被 TLRs 识别，经过一系列转化，最终激活核转录因子 κ B (NF- κ B)，引起痛风性炎症发作。Liu-Bryan 等通过实验研究发现 MSU 在急性痛风性炎症反应过程中发挥重要作用。

2.2 NALP₃ 炎性体

NALP₃ 炎性体是由 NALPs, ASC 和 Caspase-1 形成的炎性复合体，属于细胞内模式识别受体的一种。同 Toll 样受体一样，是固有免疫系统对病原体的一种重要感受器，也参与 PAMP 的识别和 DAMP 的感知，产生相应的免疫应答。近期研究显示，NALP₃ 炎性体与痛风炎症关系密切。MSU 作为一个危险信号能被模式识别受体识别，经过一系列反应，最终导致 NALP₃ 炎性体形成，进而促进未成熟的 IL-1 β 转化为成熟的 IL-1 β ，引起痛风炎症反应。

2.3 白细胞介素类细胞因子

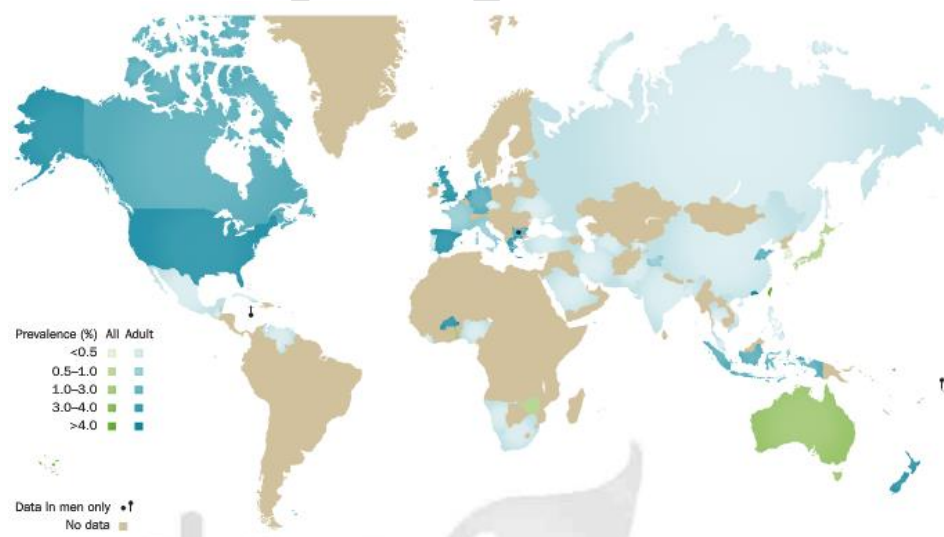
白细胞介素类细胞因子是一类重要的细胞因子家族，与自身免疫性疾病及炎症性疾病密切相关。痛风的发病与多种细胞因子相关，近年来的研究发现 IL-8、IL-10、IL-37 等白细胞介素类细胞因子在痛风性关节炎的发生发展过程中起重要作用。根据其对炎症的作用分为促炎细胞因子及抑炎细胞因子两类。促炎细胞因子能促进炎症介质的释放，或与 MSU 诱导的痛风炎症相关，在痛风炎症发生发展中发挥重要作用。相反，抑炎细胞因子能通过抑制炎症介质或通过其他途径等调节炎症

反应，在痛风引起的炎症反应中起到保护性作用。

四 流行病学趋势

发达国家痛风发病率高于发展中国家，而且患病率和发病率似乎越来越高。美国国民健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的数据显示，美国痛风患病率从1988—1994年的2.64%升至2007—2010年的3.76%。一项基于120万英国人的健康档案大数据显示，2012年英国痛风患病率约为2.49%。据《中国药物应用与监测》统计，目前国内高尿酸血症患者的发病率为10%，即约有1.3亿的潜在患者，痛风已成为我国第二大代谢类疾病。我国缺乏全国范围痛风流行病学调查资料，但根据不同时间、不同地区报告的痛风患病情况，目前我国痛风的患病率在1%-3%，痛风患者至少为1700万人，年增速在4.5%左右。

图 4：痛风在世界范围内的流行情况



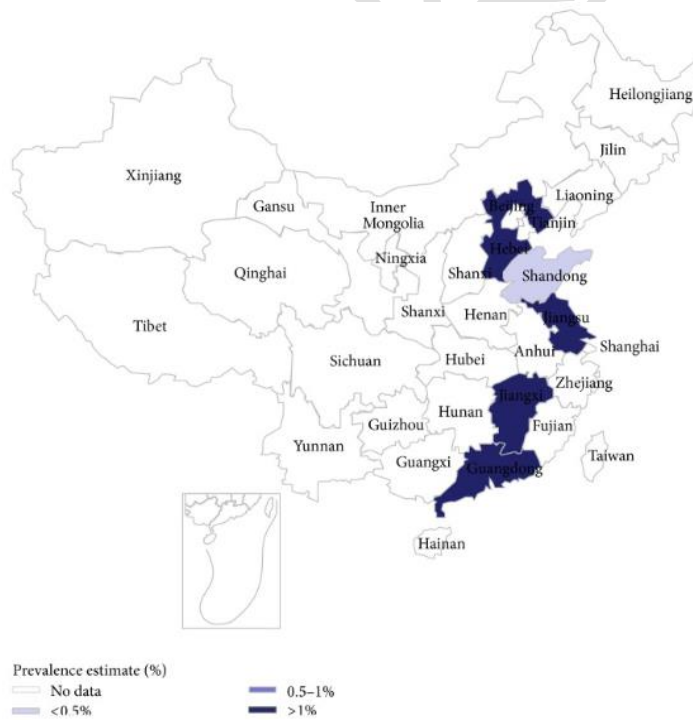
数据来源：医药大世界

表 5: 中国大陆痛风患病率统计

Subgroups	Prevalence (%) (95% CI)	Number of studies	Heterogeneity		Case/total
			I ² %	P value	
Area					
Urban	1.2 (0.7, 1.8)	4	0.0	0.830	280/21764
Rural	0.9 (0.2, 1.6)	2	14.0	0.313	49/7481
Coastal/inland					
Inland	1.4 (0.8, 1.9)	4	0.0	0.989	229/16470
Coastal	0.8 (0.2, 1.4)	2	0.4	0.316	100/12775
Study year					
2000–2005	0.9 (0.0, 1.8)	2	59.1	0.118	128/13150
2006–2010	1.1 (0.4, 1.8)	2	0.0	0.655	117/10191
2011–2014	1.4 (0.5, 2.2)	2	0.0	0.737	84/5904
Sex					
Male	1.5 (0.8, 2.1)	6	1.9	0.404	226/14060
Female	0.9 (0.0, 1)	6	0.0	0.924	78/15185
Total	1.1 (0.7, 1.5)	6	0.0	0.644	329/29245

数据来源：中国临床药理学与治疗学，2017

图 6: 中国大陆痛风患者地域分布



数据来源：中国临床药理学与治疗学，2017

表 7：中国美国患者数量差异

	美国	中国
发病率	3-4%	1.4%
痛风患者	1500 万	1700 万

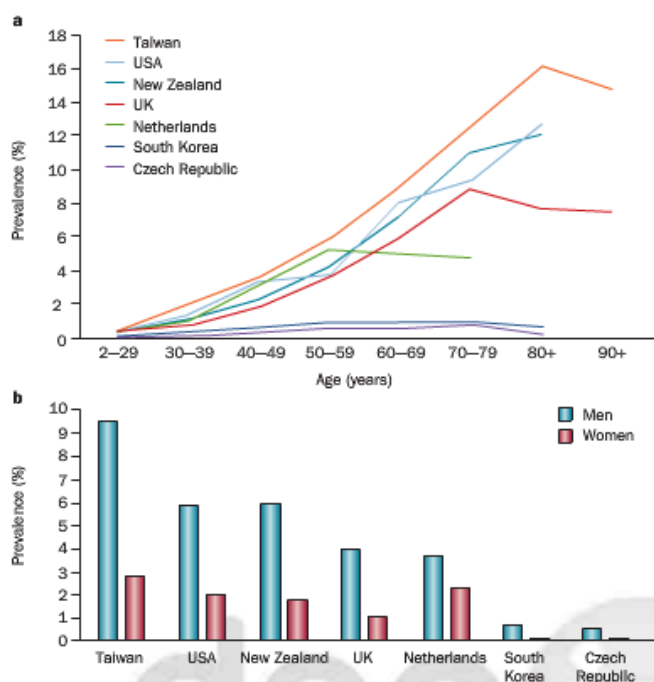
数据来源：风湿病数据中心

急性痛风性关节炎是 40 岁以上男性最常见的炎性关节疾病。

0.5%-2.8%的男性曾有该病的发作，但该病在女性中发生率较低。发生于绝经前期和有结石病史的患者占女性患者的 1/3。有流行病学资料表明痛风的发生率升高与多种因素相关，包括肥胖、并发症、药物引起的高尿酸血症（例如利尿剂的使用）、寿命的延长。有阳性家族史者痛风的发生率会明显增大，但确切的机制尚未明确。

我国风湿病数据中心(Chinese Rheumatism Data Center, CRDC)网络注册及随访研究的阶段数据显示，截至 2016 年 2 月，基于全国 27 个省、市、自治区 100 家医院的 6 814 例痛风患者有效病例发现，我国痛风患者平均年龄为 48.28 岁(男性 47.95 岁，女性 53.14 岁)，逐步趋年轻化，男：女为 15：1。超过 50%的痛风患者为超重或肥胖。首次痛风发作时的血尿酸水平，男性为 527 μ mol/L，女性为 516 μ mol/L。痛风患者最主要的就诊原因是关节痛(男性为 41.2%，女性为 29.8%)，其次为乏力和发热。男女发病诱因有很大差异，男性患者最主要为饮酒诱发(25.5%)，其次为高嘌呤饮食(22.9%)和剧烈运动(6.2%)；女性患者最主要为高嘌呤饮食诱发(17.0%)，其次为突然受冷(11.2%)和剧烈运动(9.6%)。

图 8：痛风在 7 个国家的流行情况（年龄和性别因素）



数据来源：风湿病数据中心

五 中美痛风管理指南的差异

截至 2015 年 12 月，全球共有 14 部痛风诊疗指南发布。为痛风的治疗和管理提供有效指导。原发性痛风目前无法根治，临床药物治疗的目的是：控制急性发作、纠正高尿酸血症、防止关节炎复发、预防尿酸盐沉积造成的关节破坏、肾脏损害及痛风石的形成。

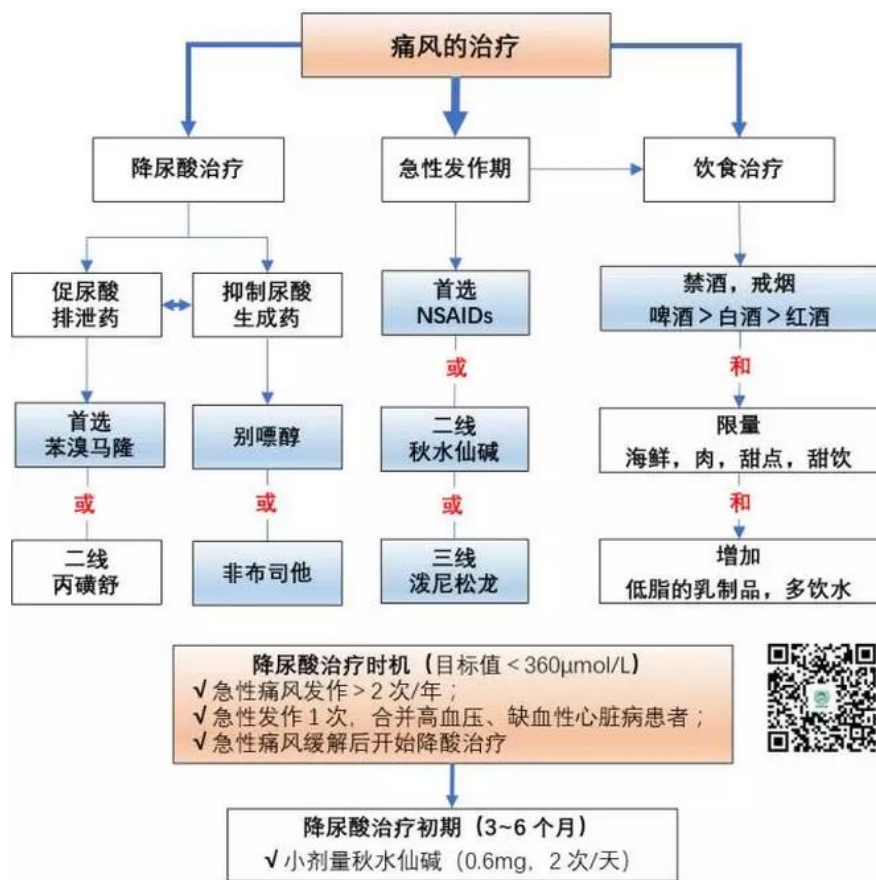
1 我国痛风治疗原则

- 急性发作期：NSAIDs 是首选药物；有 NSAIDs 禁忌症时，单用小剂量秋水仙碱；糖皮质激素，适用于 NSAIDs 和秋水仙碱不耐受或无效的患者。
- 缓解期：急性期症状缓解（约 2 周）后，再开始降尿酸治疗。血尿酸控制目标值 $< 360 \mu\text{mol/L}$ ，小于 $300 \mu\text{mol/L}$ 有利于痛风石的溶解。

- 降尿酸治疗初期（3-6个月）：建议使用小剂量秋水仙碱预防急性痛风发作。
- 降尿酸药联用：单药治疗（促尿酸排泄药，或抑制尿酸生成药的一种），不能使尿酸达标者，可联合使用促尿酸排泄药和抑制尿酸生成药。
- 痛风急性发作后 24 小时内，就应该给予药物治疗（NSAIDs、秋水仙碱和糖皮质激素的一种）。急性发作期已使用的降尿酸药可以继续使用。
- 饮食治疗：饮食控制仅可使血尿酸降低 $60\mu\text{mol/L}$ 。禁酒、戒烟、防止剧烈运动或突然受凉、限制甜味饮料、控制体重，远远比控制含嘌呤高的蔬菜更重要。

国内外有关痛风和高尿酸血症治疗指南和共识都一致指出：对正在进行降尿酸治疗的患者而言，应监测血尿酸水平，保持在 $360\mu\text{mol/L}$ 以下；而对于严重痛风（如痛风石、慢性痛风关节炎频繁发作）的患者，则目标值在 $300\mu\text{mol/L}$ ，直到所有晶体溶解和痛风完全缓解。并建议血尿酸达标后至少持续用药 6 个月以上，痛风患者至少坚持用药一年以上，以减少和预防痛风复发。

图 9：痛风的治疗



数据来源：药事纵横

2 中美痛风管理指南的差异

表 10：中美痛风管理差异

	中国	美国
痛风分类标准	主要参考美国分类标准，但因为有人种差异，需要更多研究支持。	2015 年 ACR 分类标准
辅助诊断	对临床表现不典型的痛风患者，可考虑使用超声辅助诊断	/
	对血尿酸正常的患者，可考虑使用双源 CT 辅助诊断	
急性痛风	推荐首先使用 NSAIDs 缓解症状；对 NSAIDs 有禁忌者，建议单独使用低剂量秋水仙碱。	可参考经济原则选择秋水仙碱、NSAIDs、糖皮质激素
	NSAIDs	布洛芬、萘普生、双氯芬酸、

		吲哚美辛、COX-2 抑制剂、依托考昔、依托度酸、罗非昔布； 没有推荐剂量	咪美辛、COX-2 抑制剂；明确写出了剂量和药物费用
	糖皮质激素	泼尼松龙、泼尼松、曲安奈德； 没有推荐剂量	强的松龙、甲基强的松龙；明确写出了剂量和费用
	其他	/	动物源性促肾上腺皮质激素、秋水仙素、秋水仙碱；明确写出了剂量和费用
	短期单用糖皮质激素，其疗效和安全性与 NSAIDs 类似。		糖皮质激素与 NSAIDs 疗效和安全性一致
慢性痛风治疗初期，预防急性痛风关节炎复发	秋水仙碱		秋水仙碱和 NSAIDs
慢性痛风	抑制尿酸生成	别嘌醇、非布司他	别嘌醇、别嘌醇、非布司他
	促进尿酸排泄	苯溴马隆	丙磺舒/丙磺舒与秋水仙碱联合用药
药物基因组	没有明确提到		HLA-B*5801 单倍体的人群使用别嘌醇，出现严重不良反应的风险增加，这类人群在亚洲人中比较多见。

数据来源：医脉通

六 药物治疗现状

痛风患者需要长期甚至终生服用降尿酸药物。痛风及高尿酸血症领域的新药研发不算活跃，目前我国所用的还是 60 年代研发出来的苯溴马隆、别嘌醇、秋水仙碱以及一些复方制剂。2000 年之后，痛风及高尿酸血症领域在全球范围内也只上市了 2 个新药，分别是日本帝人制药所研发的非布司他（Febuxostat）以及阿斯利康所开发的

Lesinurad。

1 治疗急性痛风药物

急性 GA 患者最迫切的要求是迅速解除关节疼痛和肿胀。首选药物是具有抗炎和止痛作用的非类固醇类抗炎药 (NSAIDs) 如双氯芬酸、布洛芬、萘普生、依托考昔等，或秋水仙碱。对上述药物无效或不能耐受者可接受糖皮质激素局部或全身治疗。通常 1 周左右，患者症状缓解即可停止治疗。

● NSAIDs

中国指南推荐首选 NSAIDs 作为急性痛风的治疗药物。但在 ACR 指南中不推荐 NSAIDs 作为首选用药。NSAID 的副作用主要为胃肠道毒性，如消化道溃疡、胃肠道穿孔和上消化道出血等，有胃肠道禁忌或不能耐受 NSAID 的患者可选用 COX-2 抑制剂，COX-2 抑制剂的胃肠道不良反应发生率较低。

● 秋水仙碱

最近研究表明，秋水仙碱可以通过抑制巨噬细胞吞噬尿酸钠晶体、NALP3 炎性体装配及活化，从而抑制 IL-1 β 的生成及释放。秋水仙碱是治疗急性痛风性关节炎的特效药物，在其使用过程中，不良反应的发生一直是临床所面临的巨大问题。《2016 中国痛风诊疗指南》推荐对 NSAIDs 有禁忌的患者，建议单独使用低剂量秋水仙碱(2B)。

● 糖皮质激素

中国指南推荐仅当患者不能耐受 NSAID 或秋水仙碱时才考虑使用糖皮质激素。有学者发现无论在休息还是运动中，糖皮质激素和吲哚美

辛的止痛效果是相当的，两者均无发生严重的副作用。在应激阶段，吲哚美辛组（19%）患者出现少量不良反应的人数多于泼尼松龙组（6%）。因此糖皮质激素可作为安全、有效的药物用于治疗急性痛风。

- IL-1R 拮抗剂

- 1 Kineret(anakinra)

由美国 Amgen 公司开发的人重组 IL-1 R 拮抗剂，药物靶点是 Interleukin-1 receptor type 1，能竞争性地抑制 IL-1 β 、IL-1 α 与 IL-1R 结合，阻断 IL-1 的信号转导从而抑制 IL-1 的促炎效应。2001 年，FDA 批准 Kineret 用于治疗类风湿样关节炎(RA)。Anakinra 能够有效缓解痛风急性期的炎症反应，短期应用耐受性良好，适用于传统治疗方案无效或禁忌的痛风治疗。

- 2 利纳西普(rilonacept)

2008 年 FDA 批准 Regenero 公司的 Rilonacept 用于治疗冷吡啉相关周期性综合征（cryopyrin-associated periodic syndromes CAPS），这种疾病由基因突变引起，导致患者体内产生过多的白介素-1 β （interleukin-1 β ），从而引发持续性炎症。Regenero 公司的白介素-1（IL-1）受体阻滞剂洛纳塞冻干粉针是 FDA 批准的第一个治疗成人及 12 岁以上儿童的 FCAS 和 MWS 的药物。2009 年 6 月 18 日，诺华公司的卡那单抗（canakinumab 商品名：Ilaris），成为 FDA 批准的第二个治疗 CAPS 的药物，且适应人群扩大到 ≥ 4 岁的患者。利纳西普是可溶性的 IL-1R 与人免疫球蛋白 Fc 的融合蛋白，通过与 IL-1 β 、IL-1 α 结合，

阻断其生物活性。利纳西普能有效地控制炎症，降低疼痛和炎症对关节的损害，且不良反应轻微。还能有效地降低痛风的复发率。

3 卡那奴单抗 (canakinumab)

是一种人源化抗 IL-1 β 类生物制剂，2013 年 FDA 批准用于痛风性关节炎治疗。该药已被 EMA 批准用于对 NSAIDs 和秋水仙碱有禁忌症，不能耐受或不足以缓解的痛风患者，以及反复用激素仍不能有效控制症状的痛风患者。

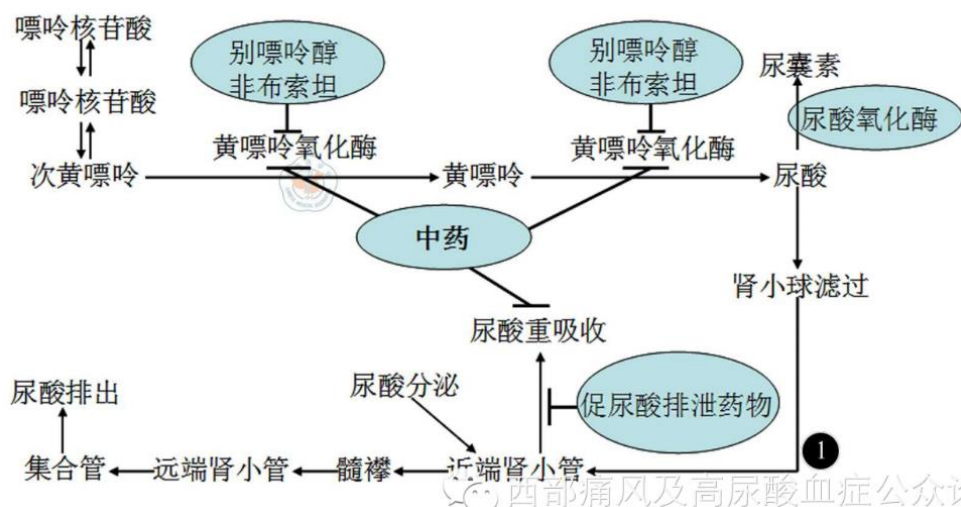
2 治疗慢性痛风药物

急性痛风发作持续数天缓解后进入间歇期，大多患者于 1 年内重复发作，之后变得频繁，受累关节增多，持续时间延长。但也有少数患者无间歇期，首次发病后就表现为慢性关节炎。痛风慢性期的症状为皮下痛风石和慢性痛风石性关节炎。此阶段治疗的目的是使尿酸持续达到标准水平，预防急性发作。

降尿酸药物可分为促尿酸排泄药物（如丙磺舒、苯溴马龙）、抑制尿酸合成药物（如别嘌醇、非布索坦）及促尿酸分解药物（如拉不立酶、聚乙二醇尿酸酶）³ 大类。约有 90% 的高尿酸血症由尿酸排泄不足引起，因此治疗痛风和高尿酸血症的重要途径是促尿酸排泄。

在传统的降尿酸药物中，别嘌醇因过敏反应其使用受到限制，且该过敏反应多发生于携带 HLA-B*58:01 的亚洲人群，非布司他有潜在的心血管事件风险且价格昂贵，丙磺舒和苯溴马龙均会促进肾结石生成且不能应用于中重度肾功能不全患者，聚乙二醇尿酸酶也是价格昂贵，因此目前降尿酸药物并不能满足临床需要。

图 11: 痛风的药物机理



数据来源：西部痛风及高尿酸血症公众号

● 已上市的抑制尿酸生成药物

1 别嘌呤醇(allopurinol)

别嘌呤醇对黄嘌呤氧化酶有很强的抑制作用，在临床上降尿酸效果显著。1966 年被美国 FDA 批准，商品名“ZYLOPRIM”。国产药品别嘌呤醇有十几家片剂生产企业，缓释片剂、缓释胶囊以及与苯溴马隆组成的复方制剂各 1 家生产企业，无进口药品。

别嘌呤醇虽是经典老药，但由于自身结构缺陷，使用剂量大、副作用严重。由于临床缺乏优质新药上市，尽管在治疗上并不尽如人意，别嘌呤醇近年在痛风市场的销量仍然稳步攀升。

别嘌呤醇不良反应的发生率较高，严重超敏反应综合征(AHS)是影响别嘌呤醇用药的主要原因，发生率为 0.7%，其死亡率达 20%-25%。目前认为别嘌呤醇所致的重症药疹有基因易感性，已发现 HLA-B*1502、HLA-B*3101 以及 LA-B*5801 与其有关，但这种基因易感性在人种之间的差别以及基因定位的灵敏性和特异性仍有待进一步研究。由于

HLA-B*5801 基因阳性患者发生严重 AHS 的风险明显增高，指南建议在别嘌醇开始治疗之前，对高危人群(亚洲)进行筛查 HLA-B*5801 基因。对于肾功能正常的患者，将别嘌醇推荐作为一线降尿酸药物，以小剂量开始服用(100mg/d)。

别嘌醇复方制剂受宠。广东世信药业 2009 年获批上市的独家产品别嘌醇+苯溴马隆复方片剂呈现快速增长趋势。2013 年，国内 22 个重点城市样本医院别嘌醇+苯溴马隆复方片剂用药金额比上一年增长 70%。复方片剂为 100mg 别嘌醇+20mg 苯溴马隆，比单药苯溴马隆 50mg 剂量小、副作用低是推动市场增长的重要因素。

2 非布司他(febuxostat)

是日本帝人制药(Teijin)所开发，为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂，常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶，通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度。与别嘌醇相比，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，与大多数治疗相关的不良反应是轻度至中度。

该品于 2008 年获得欧盟上市批准。2009 年 2 月获得美国 FDA 批准，商品名 Uloric。这是近 40 年来 FDA 批准的第一个用于治疗高尿酸症的痛风药物。非布司他上市后保持较快增长势头，2012 年全球销售金额达到 3.9 亿美元，较 2011 年增长 63%。日本帝人公司预测，非布司他全球巅峰销售额将达 12.9-20.6 亿美元。2012 年，被《美国高尿酸血症痛风诊疗指南》推荐为一线用药。2008 年恒瑞的非布司他片最早在国内获批上市。

3 托匹司他(topiroxosta)

托匹司他由日本富士制药研发，为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂，和非布司他的分子结构明显不同，对氧化型和还原型的黄嘌呤氧化酶均有显著的抑制作用，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，所以本品比非布司他更加适合肾功能不全的痛风患者。

该药 2013 年 6 月 28 日在日本批准上市用于痛风及高尿酸血症，商品名“TOPILORIC”。美国和欧盟未上市。目前在我国没有该产品上市，但是据检索，目前原料和片剂注册申请共计 80 条记录，多家企业已经开始进行该药的仿制。

● 已上市的促进尿酸排泄药物

1 苯溴马隆

苯溴马隆作用机理为阻断肾小管内 URAT-1 和 GLUT-9 等阴离子转运通道，抑制了尿酸在肾小管重吸收，达到促进尿酸排泄的效果。从机理上而言更适用于广泛的高尿酸血症和痛风人群，更针对病因治疗。中国台湾地区 71% 痛风患者选择使用苯溴马隆治疗，达到很好的临床疗效。苯溴马隆在欧洲、亚洲和非洲等应用四十多年，在中国已经应用二十多年，从降尿酸疗效和安全性方面已经得到认可。目前，苯溴马隆得到了多国指南包括中国痛风诊疗指南和心血管、内分泌及多学科高尿酸血症防治共识的用药推荐，适用于合并轻中度肾功能不全的痛风和高尿酸血症患者。

国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布的不良反应监测信息提示，苯

溴马隆严重不良反应中肝损害问题比较突出，可导致肝功能异常及谷草转氨酶、谷丙转氨酶及碱性磷酸酶升高，从而给苯溴马隆使用蒙上了一层阴影。但全面评估显示，苯溴马隆在我国治疗痛风或高尿酸血症的获益仍大于风险，关键是合理处方用药、用药期间对于体征的监测及减少痛风人群自我用药的随意性，提高用药安全性。

2 丙磺舒 (Probenecid)

丙磺舒抑制尿酸盐在近曲肾小管的主动再吸收，增加尿酸盐的排泄而降低血中尿酸盐的浓度。可缓解或防止尿酸盐结节的生成，减少关节的损伤，亦可促进已形成的尿酸盐溶解。丙磺舒有导致尿路结石引发肾脏疾病的风险，此外还有引起暴发性肝炎的危险。

3 lesinurad (雷西那德)

Lesinurad 是阿斯利康于 2012 年收购 ArdeaBiosciences 所获得的一个 3 期临床产品，2015 年分别获得 FDA、EMA 批准在美国和欧盟上市，是全球首个尿酸盐重吸收转运因子抑制剂。lesinurad 通过抑制 URAT1 受体和有机阴离子转运体 OAT4 的活性从而阻断近端肾小管对尿酸的重吸收，与传统的促尿酸排泄剂相比，lesinurad 并不影响外侧的基底转运蛋白，药物相互作用的风险较低。lesinurad 联合别嘌醇或非布司他能有效提高尿酸达标率，且具有较高的安全性。阿斯利康在国内于 2016 年 9 月获批临床试验。

● 尿酸酶

尿酸酶类药物主要有重组黄曲霉氧化酶(rasburicase)和聚乙二醇化重组氧化酶(pegloticase)，两药均有快速、强力降血尿酸作用，主要用

于重度高尿酸血症、难治性痛风，特别是肿瘤溶解综合征，但易诱发痛风急性发作。此外，这类药物具抗原性，易引起超敏反应和耐药。

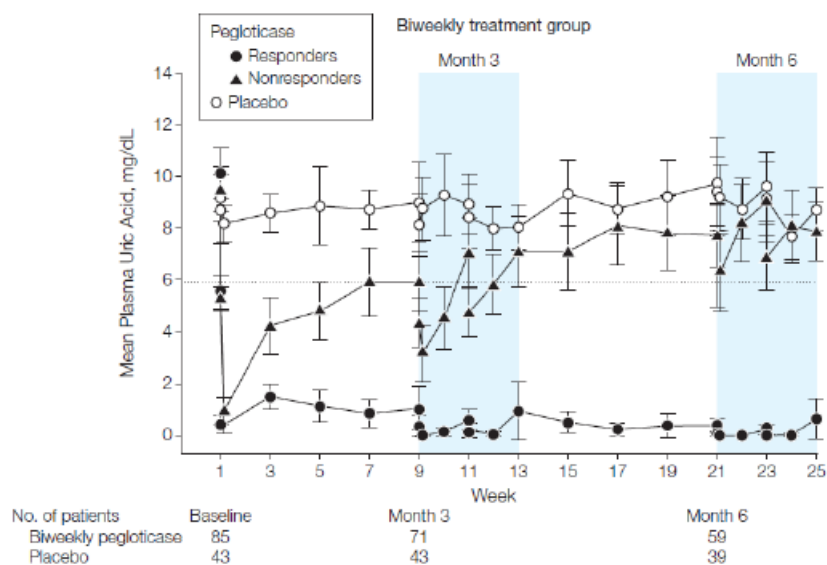
1 拉布立酶(Rasburicase)

该药用于治疗高尿酸血症，降低血尿酸水平。该药由 SANOFI SYNTHELABO 生产，2002 年在美国上市。Trifilio 等对 287 例高尿酸血症患者进行治疗，一次性分别给予每人 3mg 的 rasburicase，24h 后检测血清尿酸水平。结果显示，所有患者血清尿酸水平均明显降低，其中 72% 患者血清尿酸水平降到正常水平。

2 Krystexxa(pegloticase)

KRYSTEXXA(pegloticase)是一种聚乙二醇化尿酸特异性酶适用于对常规治疗难治的成年患者慢性痛风的治疗。使用的重要限制为不推荐 KRYSTEXXA 对无症状高尿酸血症的治疗。该药受到 FDA 的黑框警告，需注意治疗过程中的过敏反应和输注反应。由 CREALTA PHARMS LLC 研发，目前已在美国上市。Pegloticase 为静脉内注射药物，推荐治疗方案为每 2 周静脉注射 8mg，最常见的不良反应为输液反应，可能与用药者出现药物相关抗体有关。据文献报道，约 42% 的慢性痛风患者对该药物有反应。有研究表明 4.5mg 固定剂量的 pegloticase 可有效控制肿瘤溶解综合症相关的高尿酸血症。目前，没有相关药物在国内开展临床。

图 12: KRYSTEXXA 与安慰剂比较结果



数据来源: ACR, 2015

表 13: 临床主要药物的药效和安全性分析

疾病分期	药物		药效	安全性
急性关节炎期	非甾体消炎药 (NSAIDs)	传统药物 吲哚美辛 萘普生	短期内缓解疼痛	胃肠道等不良反应
		新药 塞来昔布		胃肠不良反应减少、心血管不良反应显著
	秋水仙素	秋水仙碱	为 NSAIDs 不耐受的急性痛风发作所选药	不良反应大、胃肠道不适
	糖皮质激素		对秋水仙碱和 NSAIDs 不能耐受患者所选药物, 全身给药效果良好	不良反应较大、停药反跳
	白细胞介素 1 (IL-1) 拮抗剂	阿那白滞素	对于痛风频繁发作或其他急性期治疗药物有禁忌证的患者	不良反应较轻
康奈单抗				
利纳西普				
	别嘌醇		一线药物	严重超敏反应综合征、

间歇期和慢性关节炎期	抑制尿酸生成药			肝肾损伤等
	生成药	非布司他	应用前景良好	心血管不良反应
		托匹司他	降尿酸优于别嘌醇	安全性较好
	促尿酸排泄	丙磺舒	抑制了尿酸在肾小管重吸收，促进尿酸排泄	尿路结石、暴发性肝炎
		苯溴马隆		
		雷西纳得	与黄嘌呤氧化酶抑制剂类药物合用	急性肾损伤
		尿酸酶	拉布立酶 聚乙二醇-尿酸酶	用于常规治疗效果不好或不耐受的患者

数据来源：医脉通

七 现有主要药物销售情况

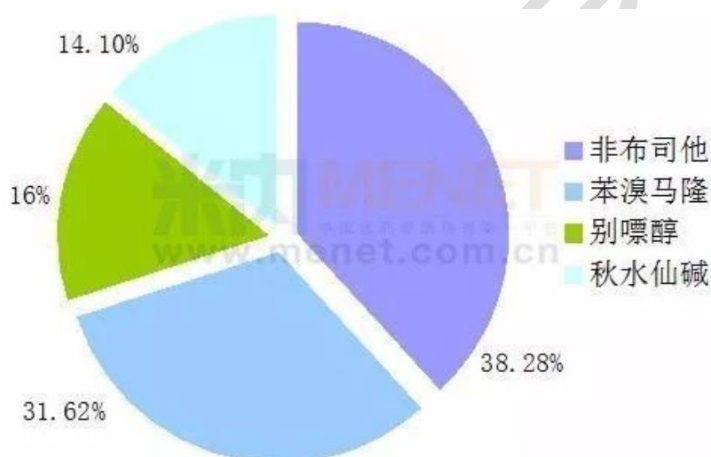
2017《医保药品目录》收录的抗痛风药物共有5个品种，分别是非布司他、苯溴马隆、别嘌醇、秋水仙碱和丙磺舒。据米内网数据显示，2016年国内针对性的抗痛风用药市场销售额为7.29亿元。其中，重点城市公立医院高尿酸血症和痛风治疗用药为1.29亿元，同比上年增长了52.88%，是一个高增长率的类别，分别由非布司他、苯溴马隆、别嘌醇和秋水仙碱四个药物垄断市场。其中非布司他占38.28%、苯溴马隆占31.62%、别嘌醇占16%、秋水仙碱占14.10%的份额。预测2017年国内市场针对性的抗痛风用药市场销售额可达10亿元的规模。

图 14：重点城市公立医院痛风药物市场规模（万元）和增长率



数据来源：米内网

图 15：2016 国内重点城市公立医院痛风药物市场格局（万元）



数据来源：米内网

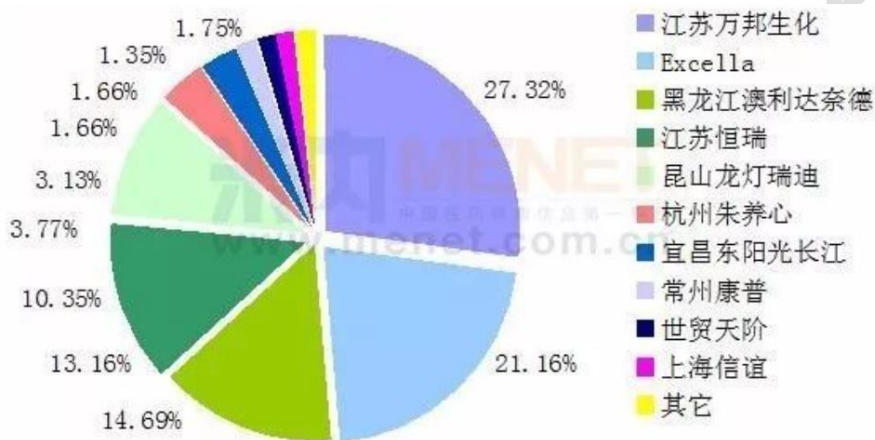
图 16：国内重点城市公立医院痛风药物增长趋势



数据来源：米内网

国内涉足抗痛风药物的厂家较多，进入重点城市公立医院的有 25 家，TOP5 厂商占据 86.68% 的份额。江苏万邦居于第一位，占据了 27.32% 的份额；第二位是 Excella 公司，占据 21.16% 的份额；第三位是黑龙江澳利达奈德，占据 14.69%。

图 17：2016 国内重点城市医院痛风药物厂商竞争格局



数据来源：米内网

● 别嘌醇

别嘌醇是治疗慢性痛风的首选药物，也是临床上有效减少尿酸生成、降低血尿酸水平治疗原发性痛风的主要药物。别嘌醇是获得美国 FDA 批准上市使用多年的一个药物，迄今国内有 17 家企业生产别嘌醇口服片剂。2016 年国内重点城市公立医院别嘌醇用药金额为 2393 万元，同比上一年增长了 14.28%。TOP5 是黑龙江澳利达奈德占 79.33%，世贸天阶占 8.94%，上海信谊占 7.29%，重庆青阳占据 3.83%，广州康和占 0.25%。

● 苯溴马隆

苯溴马隆是当前国内痛风市场中的主要品种。CFDA 于 2014 年 12 月 31 日发布信息，提示苯溴马隆严重不良反应中肝损害问题比较突出，药物导致了肝功能异常及谷草转氨酶、谷丙转氨酶及碱性磷酸酶升高，从而给苯溴马隆的市场前景蒙上了一层阴影。

2000 年苯溴马隆在我国上市，目前市场上的进口药物是德国 Sano Arzneimittelfabrik GmbH 公司的苯溴马隆片剂立加利仙(Narcaricin Mite)。国产苯溴马隆口服制剂有常州康普药业、昆山龙灯瑞迪制药、成都华神集团股份和宜昌东阳光长江药业生产。

2016 年国内重点城市公立医院苯溴马隆用药金额为 4724 万元，同比上一年增长了 17.05%。其中进口药物占据了 57.90%;国产药占据了 42.10%。其中昆明龙灯瑞迪的步利仙占据了 28.31%，宜昌东阳光长江药业的尔同舒占据了 8.56%，常州康普药业的尤诺占据了 4.54%，成都泰和健康华神的迈珑占 0.68%。

● 秋水仙碱

秋水仙碱是治疗急性痛风的高效药物，可有效缓解痛风发作的疼痛，尤其对急性痛风性关节炎有特异性作用，发挥抗炎治疗能有效预防痛风的再次急性发作。但是 50%~80%服用秋水仙碱的患者在痛风发作得以缓解前已出现胃肠道不良反应，从而影响了秋水仙碱市场的增长，另一方面秋水仙碱原料药除印度进口之外，国内仅昆药集团和西双版纳药业生产。

2016 年国内重点城市公立医院秋水仙碱用药金额为 90 万元，同比上一年增长了 33.98%。TOP5 是昆明制药占 49.01%、云南植物药业占

21.47%、西双版纳药业占 9.58%、景德制药(台湾)占 7.21%、广东彼迪占 5.56%，其它公司占据 7.17%。

● 非布司他

据 CFDA 官网数据，国内已批准杭州朱养心药业、江苏万邦生化医药股份和江苏恒瑞医药股份有限公司 3 家非布司他制剂上市。2016 年国内重点城市公立医院非布司他用药为 5719 万元，同比上年增长了 153.28%。江苏万邦生化医药的优立通占据 61.74%，江苏恒瑞的瑞扬占据 29.74%，杭州朱养心药业的风定宁占据了 8.52%。形成国产药鼎足之势。

八 主要药物研发方向

痛风领域的新药研发主要还是集中在以嘌呤代谢关键酶为靶点的降尿酸药物、以肾小管尿酸转运体为靶点的降尿酸药物以及尿酸氧化酶这三个方向。

1 国内临床试验情况

目前，在 CFDA 进行临床试验的急性痛风药物有 6 种化药。化药中有 5 种为 NSAIDs，另外一种为 NSAIDs 和糖皮质激素联用。没有新药。正在进行临床的慢性痛风药物有 3 种化药。化药包括 1 家苯溴马隆 28 家非布司他，和恒瑞的新药 SHR4640 片。

● SHR4640 片

SHR4640 片按照化药 1.1 类注册，片剂，有 1mg 和 2mg 两种剂量。属于促进尿酸排泄类药物，临床试验题目是《SHR4640 在高尿酸血症（痛风或无症状）受试者中的剂量探索 and 安全性研究（多中心、随机、

双盲、安慰剂对照)》，江苏恒瑞医药股份有限公司。目前处于 2 期招募中。

SHR4640 是一个理想的 URAT1 选择性抑制剂，拟用于高尿酸血症和痛风的治疗。SHR4640 为公司自主创新的 1.1 类抗痛风药物，其阳性对照药为阿斯利康旗下子公司 Ardea Biosciences Inc 开发的 Lesinurad (雷西纳德)。

Lesinurad 于 2015 年 12 月 22 日获得美国 FDA 批准，商品名为 Zurampic®，用于与黄嘌呤氧化酶抑制剂联用治疗黄嘌呤氧化酶抑制剂单药治疗后未实现目标血清尿酸水平的与痛风关联的高尿酸血症，剂型为片剂，规格为 200mg。2016 年 2 月 18 日，Lesinurad 获得欧盟批准，适应症、剂型和规格与 FDA 批准的相同。2016 年 Lesinurad 片美国市场销售额约为 15.7 万美元。经查询，目前国内暂无 Lesinurad 制剂或原料获批。Ardea Biosciences Inc 于 2015 年 10 月在中国提交一项 Lesinurad 片的进口临床注册申请。CFDA 于 2016 年 9 月批准其开展临床试验。预计恒瑞的 SHR4640 片和 Ardea Biosciences Inc 的 Lesinurad 在国内的临床试验进度比较接近。

表 18：CFDA 痛风相关临床试验情况

适应症	药理	药物名称	试验状态及分期	申办单位数目	申办单位名称
急性痛风	NSAIDs+糖皮质激素	强的松、依托考昔及吲哚美辛	尚未开始	1	南方医科大学南方医院
	NSAIDs	双氯芬酸二甲胺	尚未开始	1	中国中医科学院西苑医院
		双氯芬酸钠	已完成/尚未开始/1期完成	3	先锋医药股份有限公司/国药集团致君(深圳)坪山制药有限公司

					/依格斯（北京）医疗 科技有限公司
		苯胺洛芬	1 期已完 成	1	石家庄以岭药业股份 有限公司
		依托考昔片	招募完成/ 完成/1 期 完成	3	印度太阳药业有限公 司上海代表处/齐鲁制 药有限公司/成都苑东 生物制药股份有限公 司
		奥沙普秦	已完成	1	西安大唐制药集团有 限公司
慢性痛风	促尿酸 排泄	SHR4640 片	2 期尚未 招募	1	江苏恒瑞医药股份有 限公司
		苯溴马隆	招募完成	1	宜昌东阳光长江药业 股份有限公司
	抑制尿 酸生成 药	非布司他	3 家招募 /10 家 1 期 /5 家 2 期 /3 家 3 期 /5 家完成	28	北京双鹤药业股份有 限公司/北京福瑞康正 医药技术研究所/山东 鲁抗辰欣药业有限公 司等

数据来源：CFDA

2 FDA 正在进行的痛风药物临床试验

● Arhalofenate

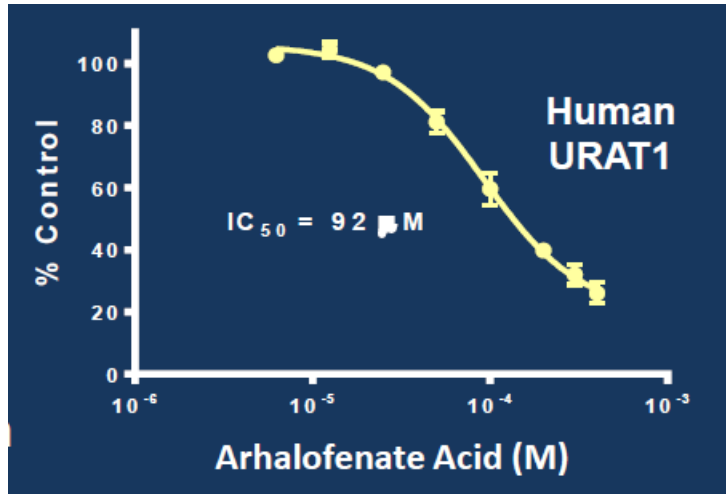
药物靶点 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma。

Arhalofenate 是一个口服、一天一次的促进尿酸排泄的降尿酸药物，该药物具有降低血清尿酸及减少急性痛风耀斑的双重作用机制。

CymaBay Therapeutics 已完成了该药物在超过 1100 名患者中进行的共 17 项临床 1 期及 2 期研究。在研究该药物联用黄嘌呤氧化酶抑制剂 febuxostat（非布索坦）的临床 2 期试验中，Arhalofenate 血尿酸 (SUA) 水平的抑制活性与 febuxostat 的作用形成互补和协同作用。在 3 个关键性临床 2 期试验中，arhalofenate 组表现出对血清尿酸极大的抑制活性，同时肾脏等整体安全性良好。

该药也曾做过临床三期实验，用于治疗Ⅱ型糖尿病，然而后期研发终止。该化合物现在由 CymaBay Therapeutics 公司开发。

图 19: Arhalofenate 降低尿酸效果



数据来源：ARC, 2015

- D-0120

由益方生物科技（上海）有限公司申请 1 期临床试验，预计完成时间 2018-08-01。按照 1 类化药申请。关于该药物的信息非常少。

- FYU-981

促进尿酸排泄类药物，由 Mochida Pharmaceutical Company 与 Fuji Yakuhin Co., Ltd 合作开发，目前进行到 3 期。试验设计与苯溴马隆对比。预计完成时间 2019-06-01。

- SEL-212

属于尿酸酶类药物。Selecta Biosciences, Inc 的 sel-212 正在进行 2 期临床试验。旨在解决慢性重症痛风急性症状，明显降低血清尿酸水平，有利于快速溶解痛风石；避免通常与尿酸酶治疗相关的免疫原性，减少痛风发作治疗后的复发。

● RDEA-3170(RDEA-684)(Verinurad)

Ardea Biosciences 在 lesinurad 的基础上进一步进行结构优化得到了新一代的 URAT1

抑制剂 RDEA-3170，后者相比前者具有更强的药效和更加优异的 URAT1 选择性。临床前研究显示，RDEA-3170 对 URAT-1 的作用比 lesinurad 高 170 多倍。I 期临床研究结果显示，RDEA-371040mg 能使健康志愿者血尿酸平均下降超过 60%，可持续 36h。目前正在进行与别嘌醇和非布司他联用的 II 期临床试验 (NCT02498652 和 NCT02246673)。针对疾病 Hyperuricemia、Albuminuria、Type 2 Diabetes。预计 2018 年 7 月完成 2 期临床。

● URC-102

URC-102 是一种 URAT-1 抑制剂，为口服片剂。由韩国公司 JW Pharmaceutical Corporation 和 Japan's Chugai Company 联合研发，这可能与东亚人种别嘌醇超敏反应基因的高携带率有关。体内体外研究显示，URC-102 的痛风降酸作用强于苯溴马隆，最大效应分别为 46%、23%。和苯溴马隆相比，URC-102 的暴发性肝炎风险更低。目前 URC-102 已完成 2 期研究，但相关的痛风临床结果报道较少。主要是在韩国人群中进行随机的双盲研究，评估 URC-102 的安全性，药动学和药效学。

表 20: FDA 正在进行临床试验的痛风药物

适应症	中药/化药/生物制品	药理	药物名称	试验状态及分期	申办单位数目	申办单位名称
		糖皮质激素	Colchicine 秋	1 期	2	Jiangsu HengRui Medicine Co.,

急性痛风	化药	素+抑制尿酸生成和排泄	水 仙 碱 /Febuxostat 非 布 索 坦 /SHR4640			Ltd 等 2 家
		NSAIDs	双氯芬酸钠	2期完成	1	Beijing University of Chinese Medicine
	生物药	IL-1 R 拮抗剂	Anakinra 白介素受体阻滞药	2期或3期	2	Southend University Hospital Foundation NHS Trust 等 2 家
慢性痛风	生物药	尿酸酶	Pegloticase	2期	1	Ampel BioSolutions, LLC 等 2 家
			SEL-212 (pegsiticas)	1期完成	1	Selecta Biosciences, Inc
	抑制尿酸生成	抑制尿酸生成	Allopurinol 别嘌呤醇	2期或4期	4	Maisonneuve-Rosemont Hospital 等 4 家
			Febuxostat 非布索坦	1期或4期	3	Medical Practice Prof D. Ivanov 等 3 家
			Febuxostat/A C-201	2期完成	1	TWi Biotechnology, Inc.
	化药	促尿酸排泄	lesinurad 雷西纳德	1期或4期	2	Ardea Biosciences, Inc 等 2 家
			Arhalofenate	2期完成	1	CymaBay Therapeutics, Inc
			FYU-981	1期或3期	2	Fuji Yakuhin Co., Ltd 等 2 家
			Verinurad	2期进行	1	AstraZeneca
			URC-102	2期完成	1	JW Pharmaceutical
/	/	D-0120	1期完成	1	InventisBio Inc	

数据来源：FDA

九 相关公司简介

● AstraZeneca

Pipeline 中目前有 138 个在研药物，包括肿瘤、心血管和代谢疾病、呼吸系统疾病等。在 FDA 临床试验网站上，有 3000 多条与 AstraZeneca 相关的临床试验。与痛风相关的有 6 条，相关药物包括 lesinurad、AZD6140、RDEA3170。

图 21: AstraZeneca 关注的疾病领域

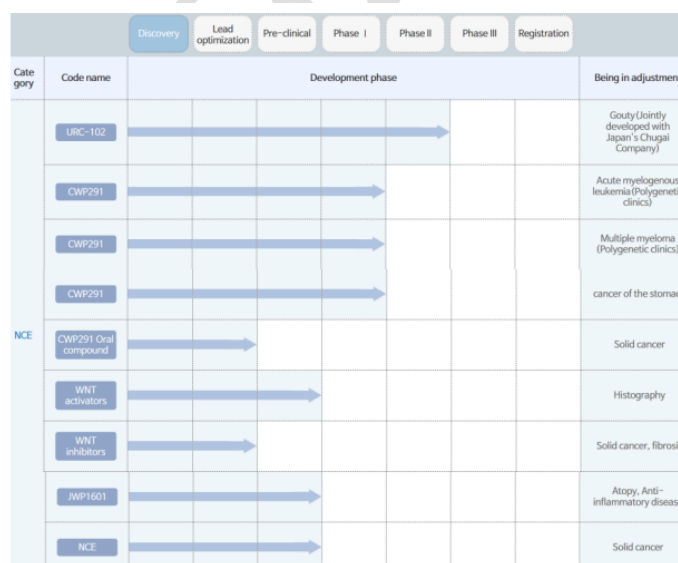


数据来源: AstraZeneca 官网

● JW Pharmaceutical

是一家韩国制药公司，目前 Pipeline 中有 9 个在研产品，与痛风相关的 UR-1102 是进展最快的产品。产品涉及保健品、滴眼液等领域。

图 22: JW Pharmaceutical 的 Pipeline



数据来源: 公司官网

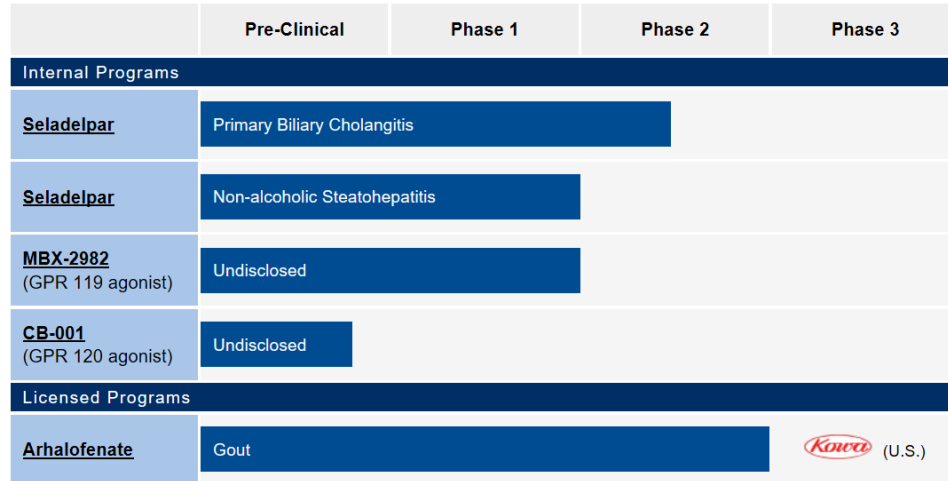
- Fuji Yakuhin Co., Ltd

富士胶片进行的向制药产业和化妆品产业的多元化经营，其医疗保健业务包括制药、化妆品及医疗设备业务。

- CymaBay Therapeutics, Inc

公司产品线包括 5 种药物，分别涉及痛风、非酒精性脂肪性肝炎、原发性胆汁性胆管炎等。

图 23: Pipeline

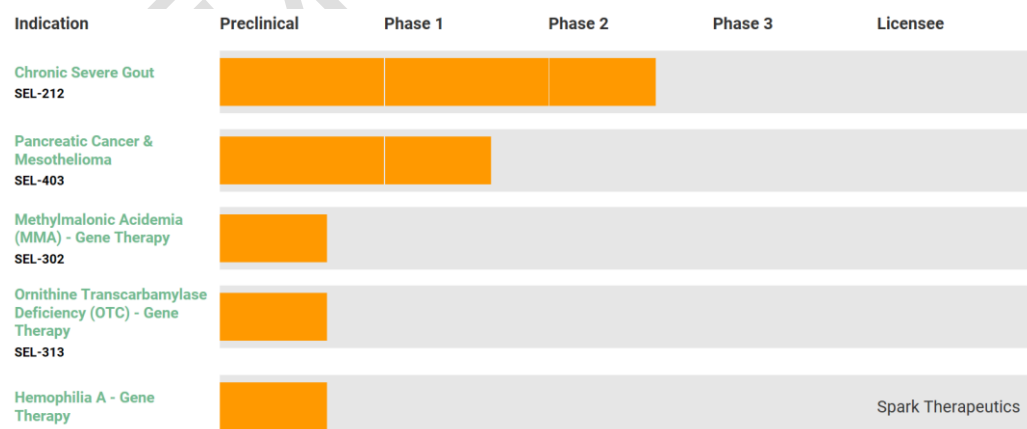


数据来源：公司官网

- Selecta Biosciences, Inc

公司 Pipeline 包括 5 种药物，分别涉及痛风、肿瘤、基因治疗等领域。

图 24: Pipeline



数据来源：公司官网

- 江苏恒瑞

市值超千亿元,是国内知名的抗肿瘤药、手术用药和造影剂的供应商,也是国家抗肿瘤药技术创新产学研联盟牵头单位。治疗领域包括肿瘤、心脑血管疾病、神经系统疾病、感染性疾病、内分泌和代谢疾病、精神障碍、皮肤病。

海松医疗基金