

URAT1：痛风最热，静待突破

——创新药靶点系列研究之二

行业评级：看好

2024年4月11日

分析师

孙建

邮箱

sunjian@stocke.com.cn

电话

13641894103

证书编号

S1230520080006

分析师

郭双喜

邮箱

guoshuangxi@stocke.com.cn

电话

19801116960

证书编号

S1230521110002

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

1、靶点：URAT1负责重吸收大部分尿酸盐，成痛风最火靶点

- **靶点功能：**URAT1是一种位于人肾近曲小管上皮细胞顶膜的阴离子膜转运蛋白，主要功能是控制肾脏中尿酸的重吸收。
- **痛风靶点：URAT1最火。**URAT1大约介导了90%的尿酸重吸收，且相较其他转运蛋白对尿酸具有更高的亲和力和运转效率，因此针对URAT1为抑制靶点来研发新型降尿酸药物是一种有效途径。根据Insight数据库，将已上市及在研的抗痛风药物按照靶点划分，URAT1是高尿酸血症/痛风的最火靶点。

2、流行病学：患者基数大，市场空间广

- **高尿酸血症/痛风是第二大代谢类疾病。**2020年全球高尿酸血症及痛风患病人数达9.3亿人，其中中国患病人数达到1.7亿人，患者人数相当庞大，已成为仅次于糖尿病的第二大代谢类疾病。根据Frost&Sullivan预测，2030年全球高尿酸血症及痛风患病人数将达到14.2亿人，中国的高尿酸血症及痛风患病人数将达到2.4亿人。
- **国内痛风药物市场规模有望超百亿。**根据Frost&Sullivan数据，2020年全球痛风药物市场规模为26亿美元，预计在2030年将达到77亿美元。2020年中国的痛风药物市场规模28亿元，预计在2030年将达到108亿元。

3、管线与格局：恒瑞国内领先，一品红海外领先

- **传统的URAT1抑制剂：**传统的URAT1抑制剂均存在安全性问题。丙磺舒选择性低，临床使用受限。苯溴马隆肝毒性强，FDA未批准上市，欧洲已经退市。磺吡酮肾毒性强，已从大部分国家撤市。
- **新型的URAT1抑制剂：**包括雷西纳德和多替诺雷，雷西纳德由于肾毒性强，2019年在美国停止销售。多替诺雷安全有效，2020年在日本上市，国内的上市申请已于2024年1月获受理。

➤ 在研的URAT1抑制剂:

①**恒瑞SHR4640国内研发进展领先**。恒瑞的SHR4640是首个进入III期临床试验的国产URAT1抑制剂，目前已经完成患者入组。根据II期临床试验结果，用药第五周时，10mg的SHR4640降尿酸效果优于苯溴马隆。并且表现出良好的耐受性及安全性。

②**一品红AR882全球研发进展领先**。AR882是一品红和Arthroci合作研发的一款URAT1抑制剂。根据全球IIb期临床试验结果，AR882展现出良好的有效性和安全性。目前已经启动美国III期临床试验，预计将于2026下半年递交的痛风适应症NDA。国内的II/III期临床试验已于今年4月委托给博济医药全面组织及实施。

4、全球Deal：一品红约3.8亿元引进AR882

- **一品红：约3.8亿元获得AR882中国权益**：2021年7月，一品红通过对Arthroci增资并成立合资公司瑞安博医药，并且后续将为瑞安博医药提供研发资金约1.69亿元，上述投资总额约3.8亿元。瑞安博医药将负责完成Arthroci研发的治疗痛风药物AR882在中国区域的研究及商业化。
- **阿斯利康：达成两项license out，交易总额约6亿美元**。2016年，阿斯利康就来司诺雷达成两项license out，将美国权益转让给Ironwood，交易总额为2.65亿美元，将欧盟及其他国家的权益转让给格兰泰，交易总额为2.3亿美元。不过，由于来司诺雷的销售不及预期，Ironwood在2018年终止了与阿斯利康的交易。

5、风险提示

- 国内药审政策的波动性风险；临床失败风险；竞争风险。

目录

C O N T E N T S

01

URAT1靶点介绍

URAT1功能：重吸收大部分尿酸盐

URAT1：高尿酸血症/痛风的Top1靶点

02

流行病学

高尿酸血症及痛风：第二大代谢类疾病

市场规模：国内有望超百亿

03

竞争格局

传统URAT1抑制剂：安全性均较差

新型URAT1抑制剂：多替诺雷解决安全性问题

在研URAT1抑制剂：恒瑞国内领先，一品红海外领先

04

URAT1靶向药物项目交易情况

一品红：投资约3.8亿元license in AR882

阿斯利康：来司诺雷达成两项license out，交易总额约6亿美元

05

风险提示

01

URAT1

靶点介绍

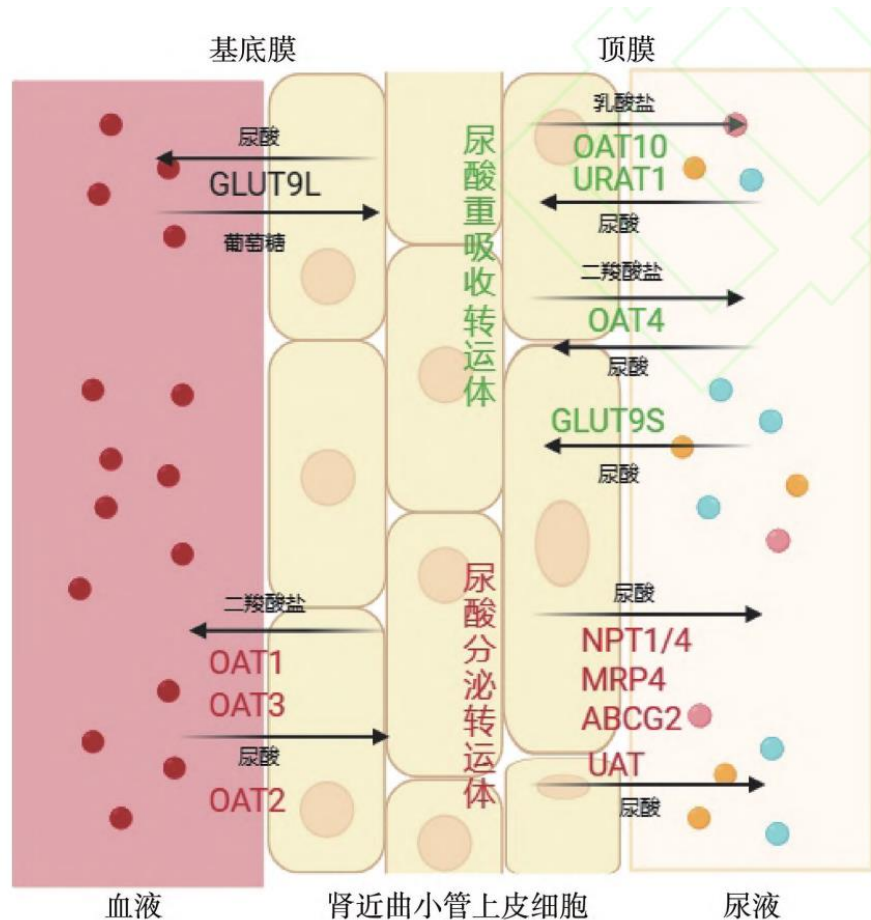
► URAT1的功能：负责重吸收大部分尿酸盐

URAT1（recombinanturate transporter1，尿酸盐阴离子转运体1）位于近曲小管的管腔膜上，负责将尿酸盐从小管液（尿液）中重吸收到近曲小管细胞。

简单来说，尿酸首先通过肾小球滤过和/或通过有机阴离子转运蛋白（OAT1/3）的主动摄取进入近端小管；接下来，近50%的尿酸通过尿酸盐通道从近端细胞中消除，然后另外部分的尿酸被URAT1从近端小管重新吸收到细胞中，再吸收的尿酸通过另一种转运蛋白GLUT9返回血液。

因此，URAT1抑制剂可以通过抑制尿酸盐的重吸收，从而促进尿酸从体内的排泄并降低血尿酸水平。并成为高尿酸血症/痛风的最火靶点。

图：URAT1的分布及生理功能



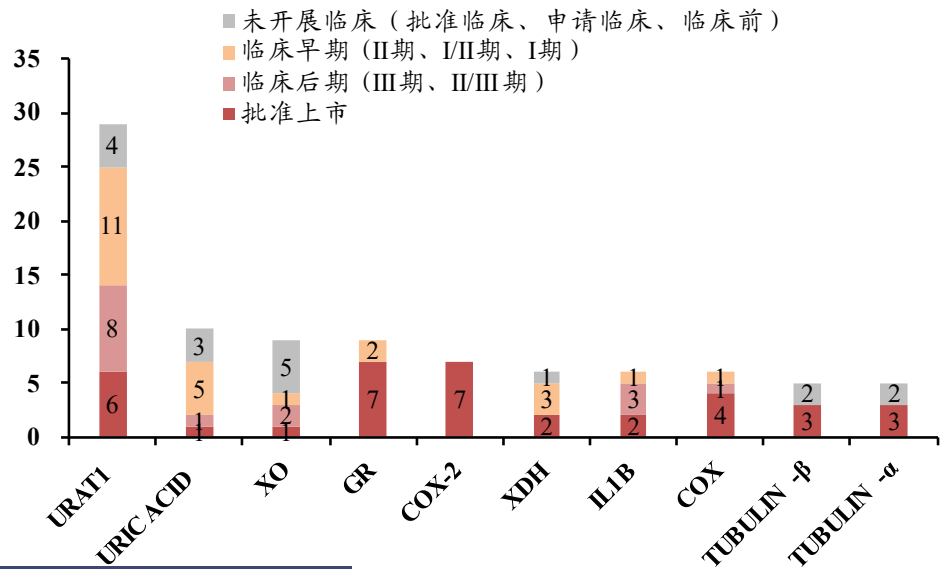
1.2 URAT1：高尿酸血症/痛风的最火靶点

- **疾病介绍：**高尿酸血症是嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合症。同日2次血尿酸水平超过 $420\mu\text{mol/L}$ 称之为高尿酸血症。血尿酸浓度超过饱和度可在关节局部形成尿酸钠晶体并沉积，诱发局部炎症反应和组织破坏，即痛风。
- **病因：**超九成患者病因是尿酸排泄不足。高尿酸血症的形成主要包括尿酸生成增多和尿酸排泄减少两个方面，其中超过90%的高尿酸血症患者由于尿酸排泄不足引起。
- **治疗现状：**可用药物少且使用受限。目前国内临床指南推荐用于降尿酸治疗的药物主要包括减少尿酸生成的黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇和非布司他，以及促进尿酸排泄的URAT1抑制剂苯溴马隆，但均因不良反应受限于临床应用。
- **痛风靶点：URAT1最火。**URAT1大约介导了90%的尿酸重吸收，且相较于其他转运蛋白对尿酸具有更高的亲和力和运转效率，因此针对URAT1为抑制靶点来研发新型降尿酸药物是一种有效途径。根据Insight数据库，将已上市及在研的抗痛风药物按照靶点划分，URAT1是高尿酸血症/痛风的最火靶点，有29个产品处于研发阶段或已批准上市，远高于其他靶点药物。

表：降尿酸药物的治疗现状

药品名称	治疗优势	使用限制
别嘌醇	首选的降尿酸药物具有价低效显优势	有致死率高达20%~25%的严重不良反应剥脱性皮炎
非布司他	比别嘌醇具有更强的降尿酸功效	由于不良心血管事件的发生，2019年被FDA黑框警告
托匹司他	疗效好，不良反应少	国内尚未上市
丙磺舒、苯溴马隆	可有效促进尿酸排泄	由于胃肠道反应和肝肾毒性，在临床应用受到一定限制
拉布立酶	促进尿酸分解成更易溶于水的尿酸素，多用于化疗伴随的高尿酸血症	增加过敏反应的发生，且国内尚未上市
普瑞凯希	具有强效降尿酸作用，用于治疗难治性痛风	给药途径只限于静脉给药，价格昂贵并且具有一定用药风险，且国内尚未上市

图：痛风治疗药物靶点管线对比

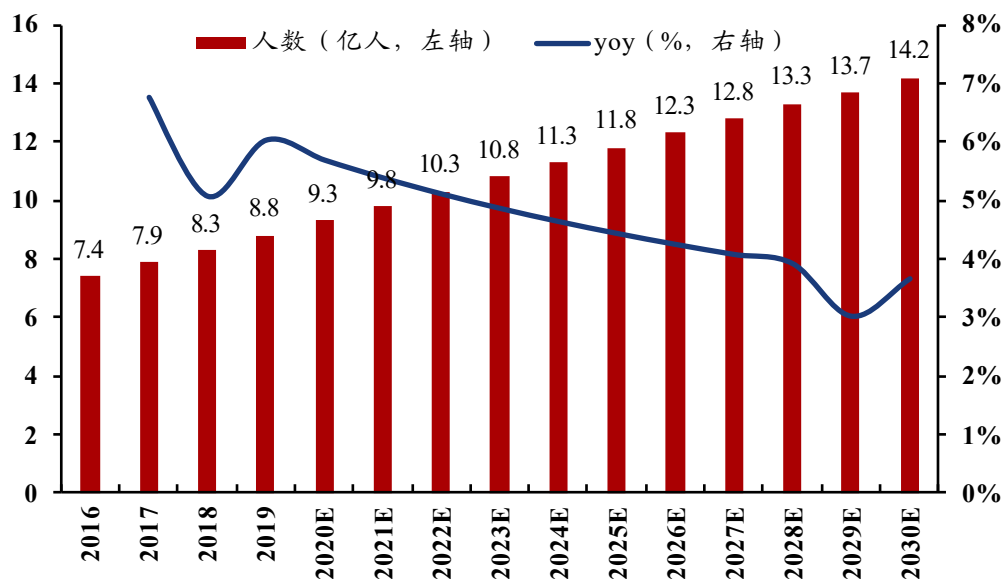


02

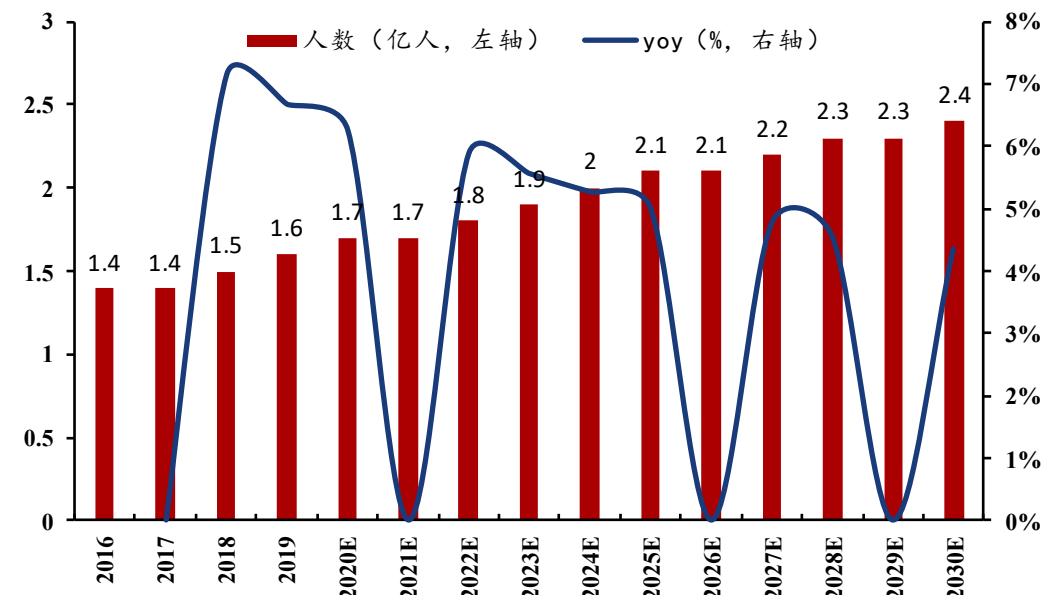
流行病学

- 从发病率看，呈现增长趋势。根据NHANES的数据，2015-2016年，美国男性和女性的高尿酸血症患病率分别为20.2%及20.0%，痛风患病率为3.9%。2018-2019年中国慢性病及危险因素监测数据表明，我国成人高尿酸血症的患病率为14.0%。并且，痛风的患病率随着年龄的增长而增加。
- 从患者数量看，是仅次于糖尿病的第二大代谢类疾病。全球范围内，高尿酸血症及痛风的患病人数呈逐年上升趋势。2020年全球高尿酸血症及痛风患病人数达9.3亿人，其中中国患病人数达到1.7亿人，患者人数相当庞大，已成为仅次于糖尿病的第二大代谢类疾病。根据Frost&Sullivan预测，2030年全球高尿酸血症及痛风患病人数将达到14.2亿人，中国的高尿酸血症及痛风患病人数将达到2.4亿人。

图：2016-2030年全球高尿酸血症及痛风患病人数



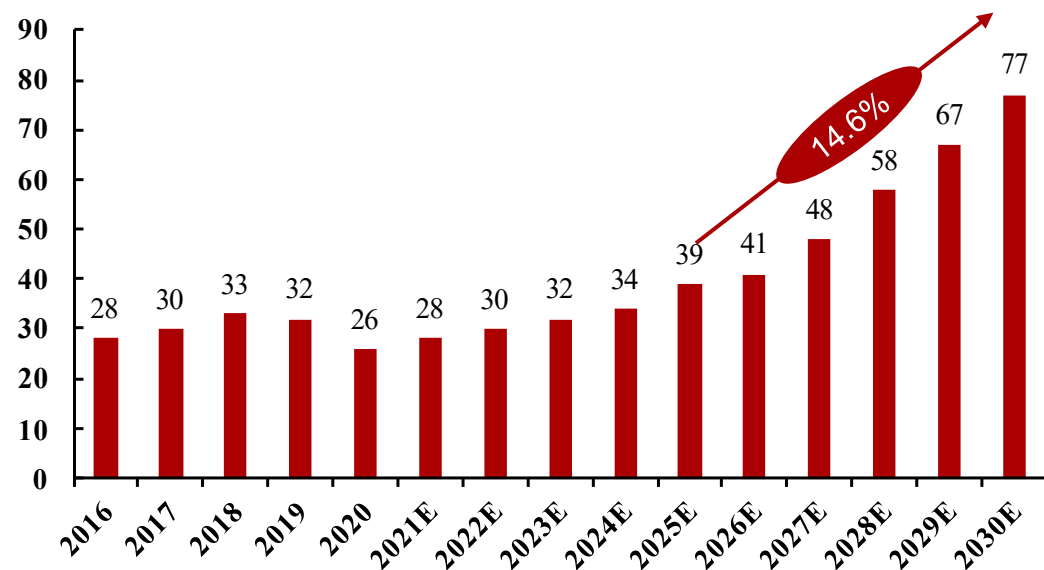
图：2016-2030年中国高尿酸血症及痛风患病人数



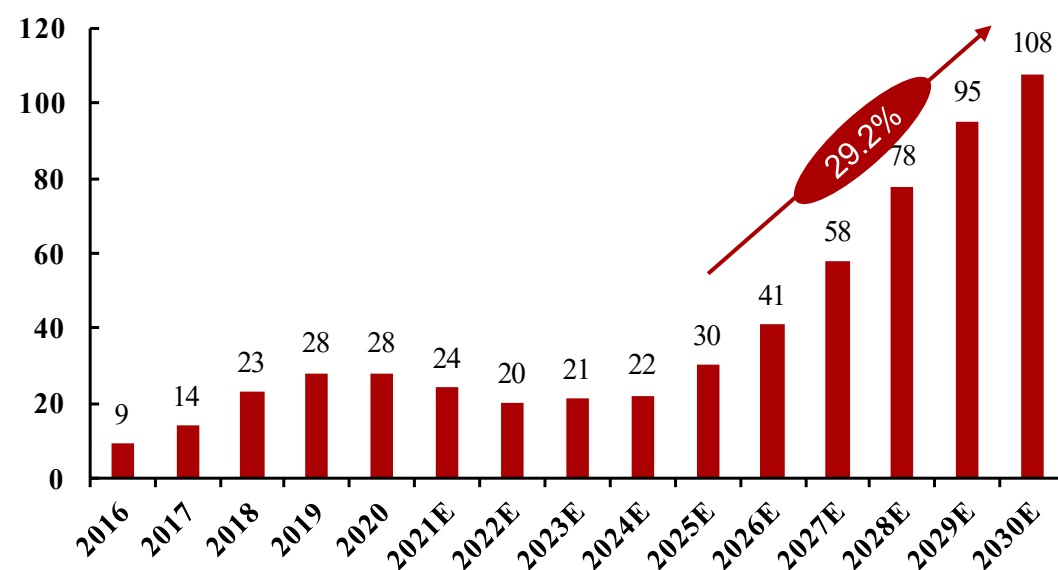
2.2 市场规模：中国市场有望超百亿

- **2030年国内市场有望超百亿。**随着痛风在全球的患病率和患病人数逐年上升，全球痛风药物市场规模整体呈上升趋势。根据Frost&Sullivan数据，2020年全球的痛风药物市场规模为26亿美元，预计在2030年将达到77亿美元。2020年中国的痛风药物市场规模28亿元，预计在2030年将达到108亿元。

图：全球痛风药物市场规模（亿美元）



图：中国痛风药物市场规模（亿元）



03

竞争格局

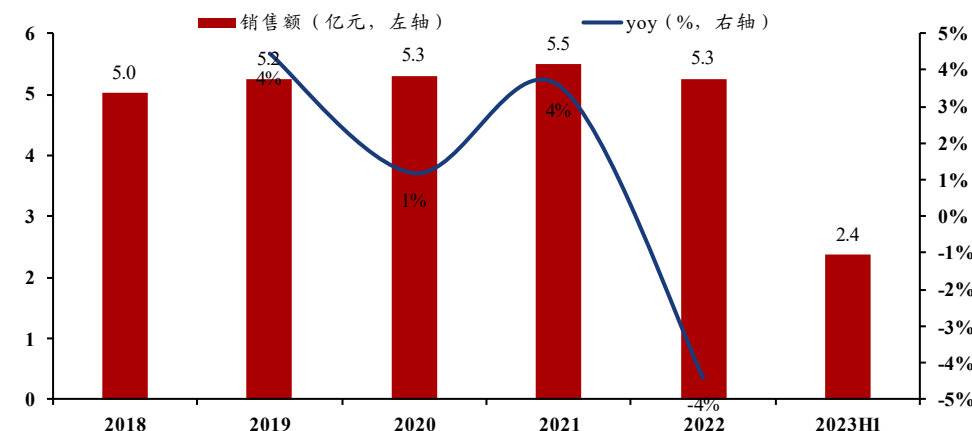
传统的URAT1抑制剂均存在安全性问题：

- **丙磺舒**：选择性低，临床使用较少。丙磺舒应用于临床较早，通过抑制肾小管URAT1及GLUT9，减少肾小管尿酸重吸收，增加尿酸排泄，从而降低血尿酸水平，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，但无抗炎、镇痛作用。由于丙磺舒的选择性低，可导致药物之间相互作用，因此临床应用受到限制。
- **苯溴马隆**：2022年国内销售额约5.3亿元，肝毒性较强。苯溴马隆1971年在德国成功上市，是首个用于治疗高尿酸血症及痛风的药物。主要通过对URAT1和GLUT9的双重抑制来减少尿酸的重吸收，降尿酸作用强于丙磺舒，亦可促进尿酸结晶的溶解，是目前我国临床上较为常用的降尿酸药物。由于肝毒性，苯溴马隆未获FDA批准，且于2003年在欧洲退市。
- **磺吡酮**：毒性强，已从大部分国家撤市。曾被作为一种较弱的URAT1抑制剂用于高尿酸血症及痛风的治疗。由于其较高的肾毒性、较弱的排尿酸作用以及较多的不良反应等一系列局限性，目前已从大多数国家撤出，逐渐淡出人们的视野。

表：全球已上市URAT1抑制剂药物

药物名称	原研公司	靶点	上市时间	是否中国上市
丙磺舒	默克	CYP2C9, URAT1, GLUT9	1951	是
苯溴马隆	赛诺菲-安万特	URAT1, GLUT9, CYP2C9	1971	是
磺吡酮	诺华	URAT1, GLUT9	1982	是
雷西纳德	阿斯利康	URAT1, OAT4	2015	否
多替诺雷	富士药业	URAT1	2020	否

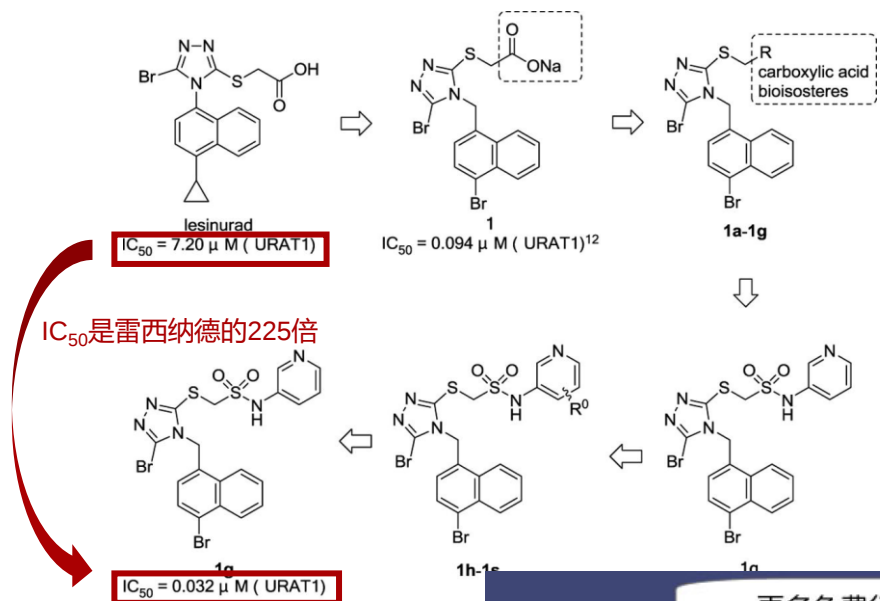
图：2018-2023H1中国苯溴马隆销售额及增速（样本医院放大后数据）



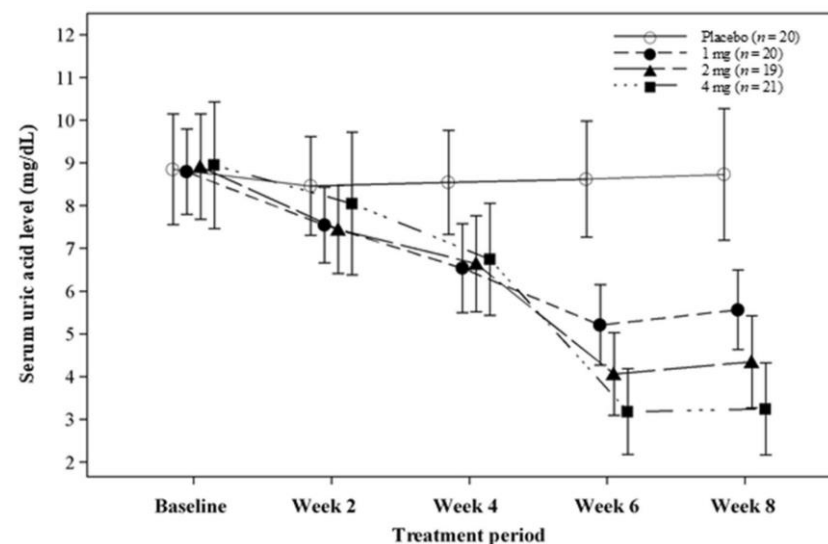
3.2 新型的URAT1抑制剂：多替诺雷解决安全性问题

- **雷西纳德**：安全性低，逐渐淡出市场，但结构修饰后成药潜力大。由阿斯利康研发的首个新型选择性URAT1抑制剂，2015年获FDA批准上市。有效性方面，活性较低，因此需要和别嘌醇联用。安全性方面，因急性肾衰竭风险被FDA黑框警告，2019年在美国停止销售。但其分子结构为基础所衍生的新化合物仍是当前领域的研究热点，被认为是一种较理想的支架化合物。
- **多替诺雷**：安全有效。由富士药业研发的一款URAT1抑制剂，于2020年在日本上市（国内已申报上市）。有效性方面，临床研究显示，1、2、4和0mg的剂量治疗80例高尿酸血症患者，平均尿酸水平分别降低了37.03%、50.91%、64.37%和0.85%。横向对比其他药物，其降尿酸水平不逊于非布司他和苯溴马隆。安全性方面，不良事件都较为轻微，药物对URAT1的选择性强，对其他尿酸盐转运蛋白的抑制作用较弱。

图：雷西纳德经结构修饰后，对URT1的抑制作用显著增强



图：不同剂量多替诺雷对的血尿酸水平的影响

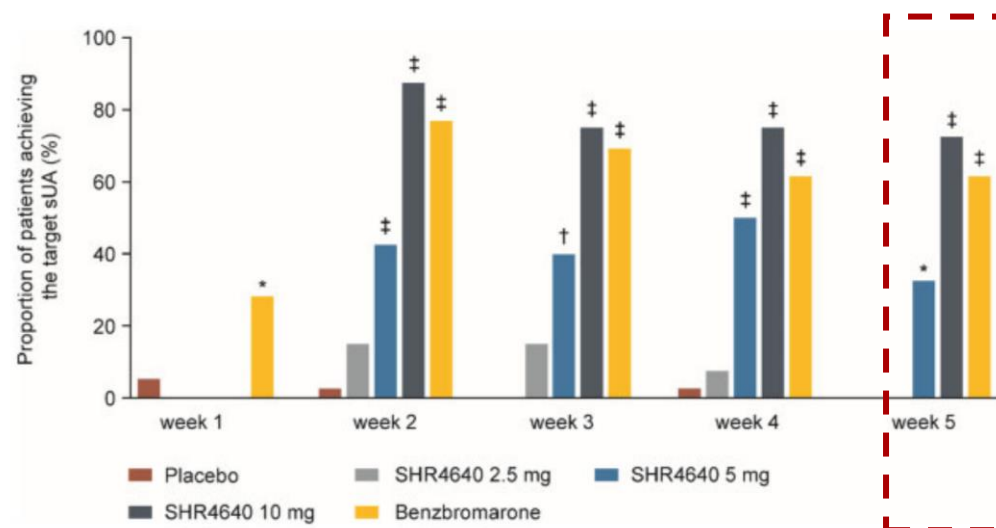


➤ 国内：恒瑞SHR4640研发进展领先。根据Insight数据，多替诺雷的上市申请于2024年1月获NMPA受理。在研管线中，恒瑞的SHR4640是首个进入III期临床试验的国产URAT1抑制剂，目前已经完成患者入组。根据II期临床试验结果，有效性方面，5mg、10mgSHR4640组和苯溴马隆组在第5周达到目标血尿酸水平的受试者比例分别为32.5%、72.5%和61.5%，显著高于安慰剂组。安全性方面，SHR4640组没有发生严重的不良事件，表现出良好的耐受性及安全性。

表：在研URAT1抑制剂研发进度（标红为重点在研管线）

公司名称	药品成分	中国内地最高状态	境外最高状态
富士药品	多替诺雷	申请上市	批准上市
恒瑞医药	SHR4640	临床III期	临床I期
瓊黎药业有限公司	YL-90148	临床III期	-
新元素医药	ABP-671	临床II/III期	临床II/III期
海创药业	HP501	临床II/III期	批准临床
信诺维医药	XNW3009	临床II/III期	临床I期
通化东宝	THDBH130	临床II期	-
天津药物研究院	泰宁纳德	临床II期	-
益方生物	D-0120	临床II期	临床II期
康缘药业	WXSH0493	临床II期	-
正大清江	QJ-19-0002	临床I期	-
ArthroSi, 一品红	AR882	临床II/III期	临床III期
江泰制药, 先声药业	Epaminurad	临床I期	临床III期
通化东宝	THDBH151	临床I期	-
复创医药	FCN-342	临床I期	-
复创医药	FCN-207	临床I期	-
珊顿医药	SAP-001	临床I期	临床II期
AcquistTherapeutics	ACQT1001	-	临床前
NipponChemiphar	NC-2700	-	-

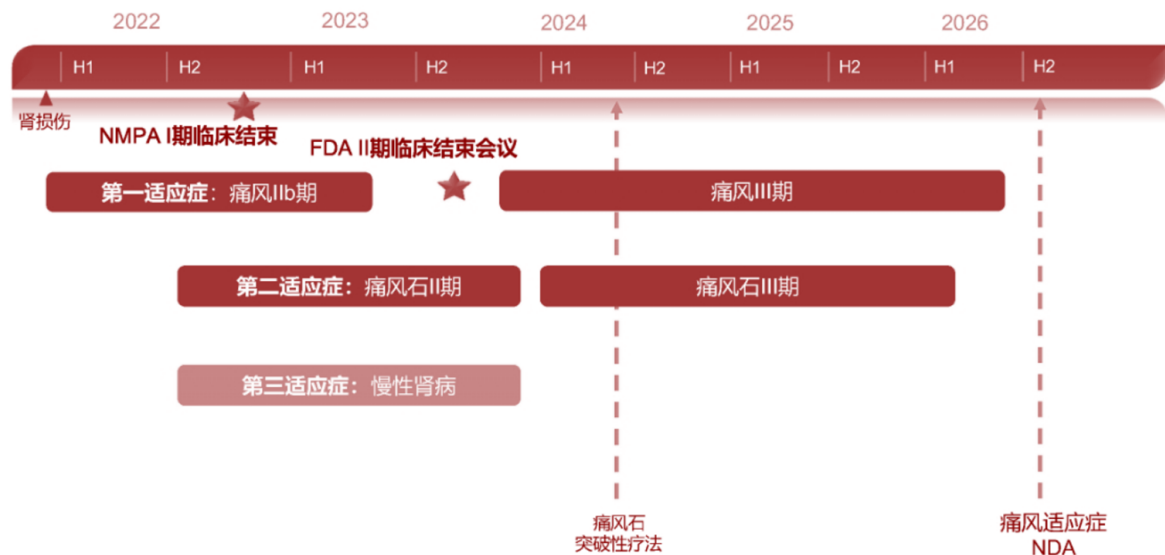
图：SHR4640临床试验有效性结果（用药后达到目标血尿酸水平的受试者比例）



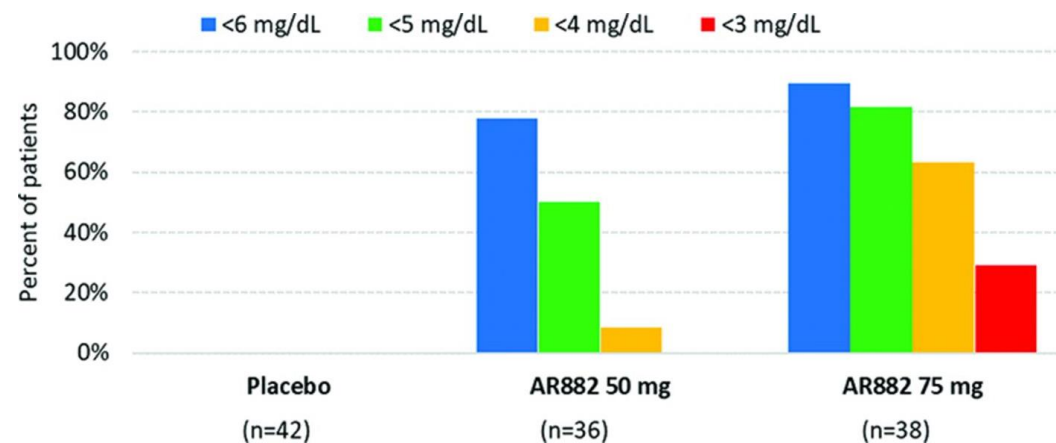
用药第五周时，
10mg 的 SHR4640
降尿酸效果优于
苯溴马隆。

- **一品红AR882：IIb试验证明安全有效，美国III期推进中。** AR882是一品红和Arthroci合作研发的一款URAT1抑制剂。从疗效数据看，根据全球IIb期临床试验结果，患者入组血尿酸平均基线为8.6mg/dL，12周治疗完成后，75mg剂量组中位血尿酸降低至3.5mg/dL，50mg剂量组中位血尿酸降低至5.0mg/dL，展现出良好的有效性和安全性。研发进展方面，根据一品红2023半年报，AR882已于2023年8月启动美国III期临床试验。根据公司官网披露的研发计划，预计AR882将于2026年下半年递交的痛风适应症NDA。国内的II/III期临床试验已于今年4月委托给博济医药全面组织及实施。

图：AR882研发进度



图：AR882临床试验有效性结果（用药后达到目标血尿酸水平的受试者比例）



04

URAT1项目 交易情况

- **一品红：约3.8亿元获得AR882中国权益。**2021年7月，一品红宣布，子公司瑞腾生物出资约1.63亿元对ArthroSi进行增资，同时，另一家子公司瑞奥生物将出资5128万元与ArthroSi成立合资公司瑞安博医药，并且瑞奥生物后续将为合资公司提供项目研发资金约1.69亿元。上述3项投资的总金额约人民币3.83亿元。ArthroSi的核心在研管线为治疗痛风的创新药物AR882和抗肿瘤创新药物AR035。瑞安博医药将负责完成AR882、AR035项目在中国区域的研发并取得上述药品的上市许可和在中国区域生产、销售等全部商业事宜。
- **阿斯利康：来司诺雷达成两项license out，交易总额约6亿美元。**2016年，阿斯利康就来司诺雷达成两项license out，将美国权益转让给Ironwood，交易总额为2.65亿美元，将欧盟及其他国家的权益转让给格兰泰，交易总额为2.3亿美元。不过，由于来司诺雷的销售不及预期，Ironwood在2018年终止了与阿斯利康的交易。

表：URAT1靶向药物交易情况概览

交易新药项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	交易金额	权益地区
多替诺雷	2022-12-14	富士药品	Urica Therapeutics	授权/许可		中东、北非
AR882, AR035	2021-07-27	ArthroSi, 瑞奥生物	瑞安博医药（一品红合资子公司）	授权/许可	交易总额：382.5百万元(60.55百万美元)	中国内地，中国香港，中国澳门，中国台湾
多替诺雷	2021-05-10	富士药品	Fortress	授权/许可		美国，欧洲，其他
多替诺雷	2020-02-25	富士药品	卫材药业	授权/许可		中国内地，中国香港，中国澳门，中国台湾
Epaminurad	2019-09-27	江泰制药	先声药业	授权/许可		中国内地，中国香港，中国澳门
多替诺雷	2019-07-01	持田制药	富士药品	合作		
来司诺雷，别嘌醇+来司诺雷	2018-08-07	阿斯利康	Ironwood	终止许可		美国
阿洛芬酯	2017-01-03	CymaBay	Kowa	授权/许可	首付款：15百万美元，里程碑付款：190百万美元	美国
Verinurad	2016-06-03	Ardea Biosciences	Ironwood	期权		美国
来司诺雷	2016-06-02	阿斯利康	格兰泰	授权/许可	交易总额：230百万美元	欧洲，其他
来司诺雷，别嘌醇+来司诺雷	2016-04-26	阿斯利康	Ironwood	授权/许可	交易总额：265百万美元	美国
KUX-1151	2013-12-24	橘生药品	辉瑞	授权/许可		全球
阿洛芬酯，MBX2044	2006-06-26	CymaBay	Ortho-McNeil	合作	其他交易额：40百万美元，里程碑付款：508百万美元	全球

05

风险提示

- 1、国内药审政策的波动性风险：**国内药品监管机构对药物批准和上市许可的规定和标准可能发生变化和调整。这种政策变化可能涉及审批流程的变更、监管要求的加强或放松、药物评价标准的提高等。这些变化可能会导致药品研发和上市的时间延长，增加审批失败的风险，或者对已上市药品的市场准入产生负面影响。
- 2、临床失败风险：**创新药研发存在较大失败风险，包括可能因为临床开发经验不足导致临床试验失败，或者临床数据不及预期导致放弃某些适应症临床开发的风险。即使临床试验获得成功也可能面临监管要求不断变化而导致无法商业化。
- 3、竞争风险：**药品上市后会面临来自其他公司同类产品的竞争，竞争可能会导致产品定价的压力，市场份额的减少，可能对公司的盈利能力产生不利影响。

行业的投资评级

以报告日后的6个月内，行业指数相对于沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

- 1、看好：行业指数相对于沪深300指数表现 + 10%以上；
- 2、中性：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10% ~ + 10%以上；
- 3、看淡：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10%以下。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重。

建议：投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者不应仅仅依靠投资评级来推断结论

法律声明及风险提示

本报告由浙商证券股份有限公司（已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，经营许可证编号为：Z39833000）制作。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但浙商证券股份有限公司及其关联机构（以下统称“本公司”）对这些信息的真实性、准确性及完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不发生任何变更。本公司没有将变更的信息和建议向报告所有接收者进行更新的义务。

本公司的客户作参考之用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告仅反映报告作者的出具日的观点和判断，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本公司的交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理公司、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告版权均归本公司所有，未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、发布、传播本报告的全部或部分内容。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明本报告发布人和发布日期，并提示使用本报告的风险。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

浙商证券研究所

上海总部地址：杨高南路729号陆家嘴世纪金融广场1号楼25层

北京地址：北京市东城区朝阳门北大街8号富华大厦E座4层

深圳地址：广东省深圳市福田区广电金融中心33层

邮政编码：200127

电话：(8621)80108518

传真：(8621)80106010

浙商证券研究所：<http://research.stocke.com.cn>