

## 行業概覽

本節及本文件其他章節所載資料及統計數據摘錄自我們委託灼識諮詢編製的灼識諮詢報告以及多份政府官方刊物及其他公開可得刊物。我們委託灼識諮詢編製灼識諮詢報告，該報告是一份關於[編纂]的獨立行業報告。我們、獨家保薦人、[編纂]、其各自任何董事、僱員、代理或顧問，或參與[編纂]的任何其他人士或各方並無獨立核實來自政府官方來源的資料，亦無對其準確性、公平性和完整性發表任何聲明。有關我們行業相關風險的討論，請參閱本文件的「風險因素」。

### 全球和中國血液惡性腫瘤市場

#### 血液惡性腫瘤概述

血液惡性腫瘤(HM)是來源於造血組織(如骨髓或免疫系統細胞)的癌症，由造血干細胞(HSC)的異常分化引起，而造血干細胞負責通過髓系和淋巴系生成所有血細胞類型。

血液癌症領域包含三個具有不同的治療需求和增長軌跡的類型，即淋巴瘤、骨髓瘤及白血病。

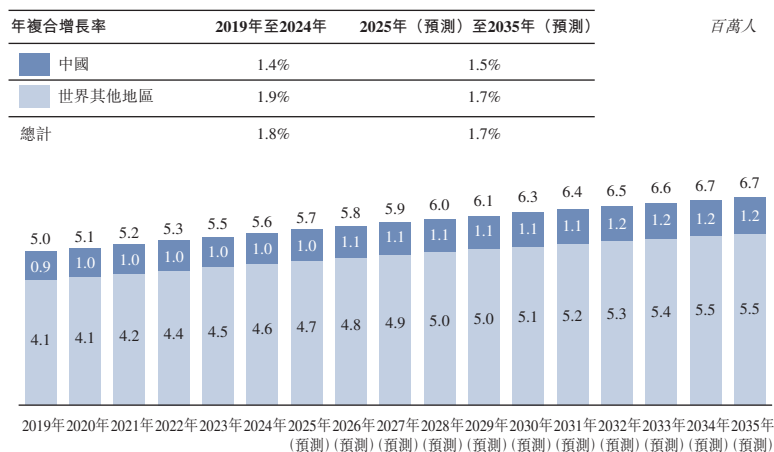
- 淋巴瘤是淋巴系統癌症，霍奇金淋巴瘤的特徵在於存在稀有的霍奇金和里德－斯特恩伯格(HRS)細胞，該等細胞來源於免疫球蛋白基因突變的Epstein-Barr病毒陽性B細胞。
- 多發性骨髓瘤是B細胞癌症，表現為突變漿細胞的失控增殖，由基因突變(如KRAS、NRAS、BRAF和FAM46C突變)引發，導致異常增生和骨髓損傷。
- 白血病是指未成熟血細胞急性快速生長的血癌，慢性白血病進展較緩慢，慢性髓系白血病(CML)影響干細胞向髓系細胞分化，而慢性淋巴細胞白血病(CLL)則影響B淋巴細胞或T淋巴細胞。

## 行業概覽

### HM病例

HM共同構成巨大且不斷增長的全球健康負擔。2024年，全球HM患病病例達到5.6百萬例，預計到2035年將增至6.7百萬例，年複合增長率為1.7%。在中國，2024年HM患病病例達到1.0百萬例，預計到2035年將穩步增至1.2百萬例。

血液惡性腫瘤全球流行率，2019年至2035年（預測）



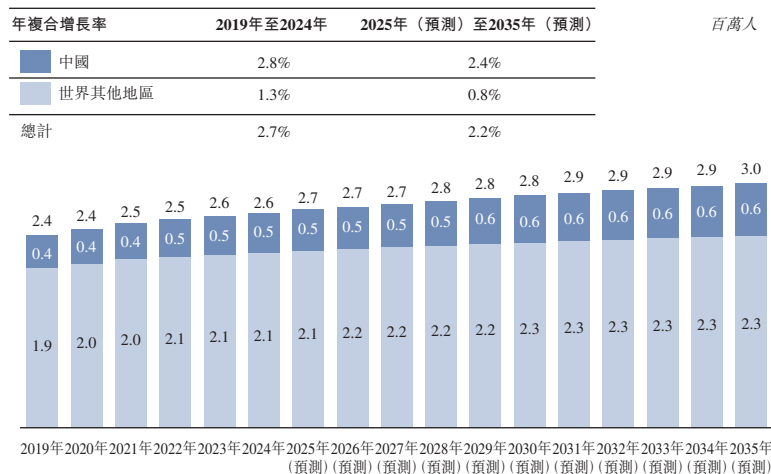
資料來源：Globocan、灼識諮詢

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是血液惡性腫瘤中最重要的一大類別，涵蓋了一組起源於淋巴細胞的異質性癌症，而淋巴細胞是免疫系統中至關重要的一類白細胞。NHL包含眾多亞型，可分別源自B細胞或T細胞的不同發育階段。這類異質性淋巴瘤可發生於全身各處的淋巴結，也可出現在胃腸道、骨髓、肝臟或中樞神經系統等結外部位。NHL的臨床表現和行為模式會因具體亞型而產生顯著差異，從可能僅需最低限度干預的惰性形式，到需要立即進行強化治療的侵襲性變種。作為一種主要的血液惡性腫瘤，NHL會侵襲人體免疫功能的核心淋巴系統，而其診療通常需要血液科、腫瘤科、病理科等多學科專家協作，根據每例病例特有的組織學和分子特徵制定最佳治療策略。

2024年，全球非霍奇金淋巴瘤患病病例由2019年的2.4百萬例增至2.6百萬例，預計到2035年將達到3.0百萬例。在中國，2024年非霍奇金淋巴瘤患病病例由2019年的0.4百萬例增至0.5百萬例，預計到2035年將達到0.6百萬例。

## 行業概覽

### 非霍奇金淋巴瘤的全球流行率，2019年至2035年（預測）



資料來源：NCCN、灼識諮詢

## HM療法

過去數十年間，血癌療法發生了革命性轉變，從一般化療轉變為專門靶向癌細胞的精準療法。該範式轉變代表了腫瘤治療領域最具前景的治療演進故事之一，在持續創新和患者生存率提升的驅動下，催生出具有持續增長潛力的快速擴張市場。

20世紀末，血癌療法主要依賴細胞毒性化療和造血干細胞移植(HSCT)。化療可快速殺死分裂細胞，使其對多數血癌有效，但其亦可導致嚴重副作用，因為化療也會影響健康細胞。HSCT有治癒部分患者的潛力，但其應用受限於嚴重的併發症，如移植物抗宿主病(GVHD)，供體細胞會攻擊患者身體，且並非所有患者都能達到其嚴格的資格標準。

近年來，研究人員對BCR信號通路和細胞凋亡調控的認識不斷進步，推動了靶向BTK和Bcl-2方面的重大進展。BTK抑制劑阻斷BCR信號通路以產生抗腫瘤效果，洛布替尼等新一代抑制劑通過結構優化提供更高的安全性和持續療效。該等靶向療法開創了血液惡性腫瘤精準醫療的新時代，其特點是分子分型驅動個性化療法、生存期大幅提高 — 證實晚期患者中位總生存期增加了兩至三倍 — 及安全性提高令老年和脆弱患者可以得到治療。

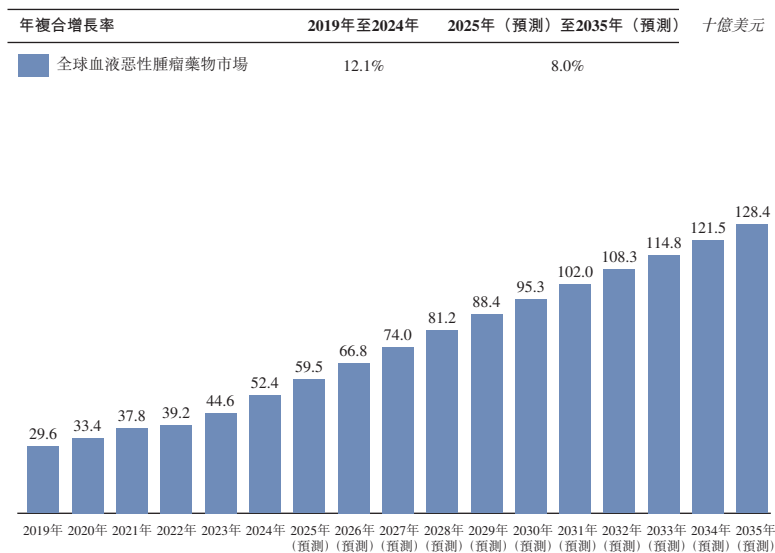
## 行業概覽

儘管取得進展，血液惡性腫瘤仍具有高度異質性，為不同亞型的精準治療帶來挑戰。侵襲性疾病亞群的高複發率、耐藥性和不良預後凸顯了長期未得到滿足的臨床需求。此外，新型療法帶來的巨大經濟負擔也使其可及性和長期納入標準治療變得更加複雜。歸根結底，雖然BTK抑制劑等靶向藥物標誌著血液病學邁入新時代，但持續創新仍是克服疾病複雜性、耐藥性和治療機會不平等的關鍵。

### HM藥物的市場規模

得益於HM治療範式的轉變，全球HM藥物市場呈現持續增長態勢，從2019年的296億美元增至2024年的524億美元，年複合增長率為12.1%。預計2025至2035年間市場將保持8.0%的年複合增長率，到2035年市場規模有望達到1,284億美元。下圖列示全球HM藥物市場的增長。

全球血液惡性腫瘤藥物市場規模，2019年至2035年（預測）

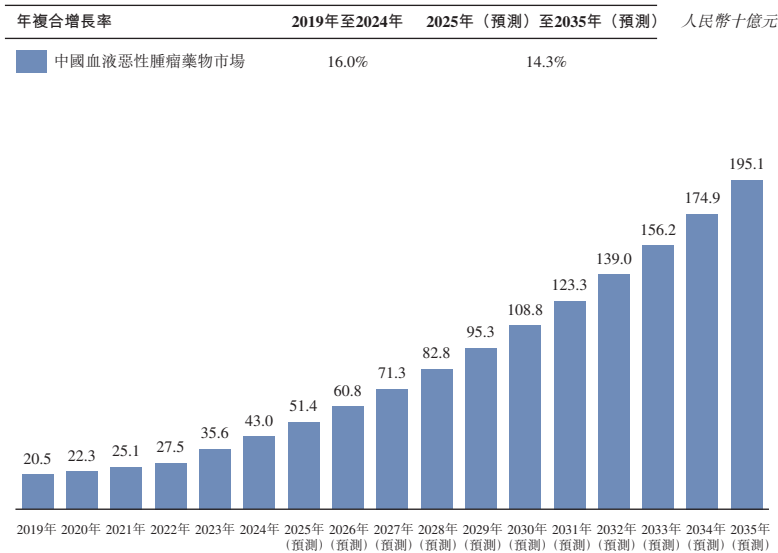


資料來源：Globocan、NCCN、年報、灼識諮詢

## 行業概覽

在中國，受靶向HM新穎療法的獲批及患者生存率提升所驅動，中國血液惡性腫瘤藥物市場經歷快速擴張，從2019年的人民幣205億元翻倍至2024年的人民幣430億元，年複合增長率為16.0%。預計這一強勁增長趨勢將持續，2025年至2035年的年複合增長率為14.3%，到2035年市場規模將達到人民幣1,951億元。下圖列示中國HM藥物市場的增長。

中國血液惡性腫瘤藥物市場規模，2019年至2035年（預測）



資料來源：全國腫瘤登記中心、CSCO、國家藥監局、國家醫保藥品目錄、年報、灼識諮詢

### HM藥物的市場驅動因素和未來趨勢

- **新一代靶向療法的發展。**針對新型分子靶點和治療平台的持續研究（包括小分子藥物設計的不斷迭代，以提高安全性和有效性）不斷取得臨床突破。新興模式在難治性病例中展現出良好療效，通過擴大治療選擇和改善治療指數推動市場增長。
- **聯合療法是市場增長的催化劑。**利用協同機制的合理藥物組合（特別是BTK抑制劑與Bcl-2抑制劑或免疫療法的聯合應用）已展現出增強的臨床反應、更廣泛的適應症覆蓋面及延緩耐藥發展的特性。該等優化治療方案正在確立新的護理標準，同時通過延長治療周期和擴大患者適用範圍創造巨大市場機遇。

## 行業概覽

- **不斷增長的治療需求和慢性病管理範式的轉變。**在人口老齡化和環境因素的推動下，血液惡性腫瘤發病率不斷上升，催生了大量未得到滿足的醫療需求。流行病學數據顯示，新發病例持續攀升。相當一部分患者還會出現難治性或復發性疾病。例如，約30-40%的DLBCL病例在一線治療後復發，40-50%的MCL患者在最近一次治療後復發，及約20%的CLL/SLL和MZL患者分別在1年和2年內復發或出現疾病進展。突破性靶向療法的問世顯著改善了臨床結果，使許多血液癌症轉變為慢性疾病。該治療方法的演變催生了長期生存者對有效靶向藥物的持續需求，他們既追求生存獲益，也期待生活質量改善。
- **藥物研發與商業化的政策支持。**監管方面的進步加快了新型血液腫瘤藥物的研發和商業化進程。簡化的市場准入路徑縮短了審批周期，而進步的報銷政策—包括通過國家醫保和商業保險計劃實施的創新支付模式—提升了藥物可及性並推動市場擴張。

### 全球和中國BTK抑制劑市場

#### BTK抑制劑簡介

布魯頓酪氨酸激酶(BTK)是非受體酪氨酸激酶Tec家族的細胞質成員，在B細胞和骨髓系細胞中表達，但在T細胞、漿細胞和自然殺傷細胞中不表達。它在三個獨立路徑中發揮核心作用：通過BCR信號傳導激活B細胞，通過Fc- $\gamma$ 受體信號傳導激活免疫複合物介導的單核細胞和巨噬細胞(驅動細胞因子的產生，如IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ )，以及通過破骨細胞的增殖促進成骨。從機制上講，抗原識別時BTK激活會啟動PLC- $\gamma$ 信號傳導，導致NF $\kappa$ B和MAPK路徑激活、轉錄重編程以及隨後的B細胞增殖和分化。因此，抑制BTK可阻礙B細胞生長，抑制炎症細胞因子釋放，並干擾IL-21介導的B細胞成熟。該等關鍵功能使BTK抑制成為治療血液惡性腫瘤和炎症性疾病的基石。

#### BTK抑制劑的發展

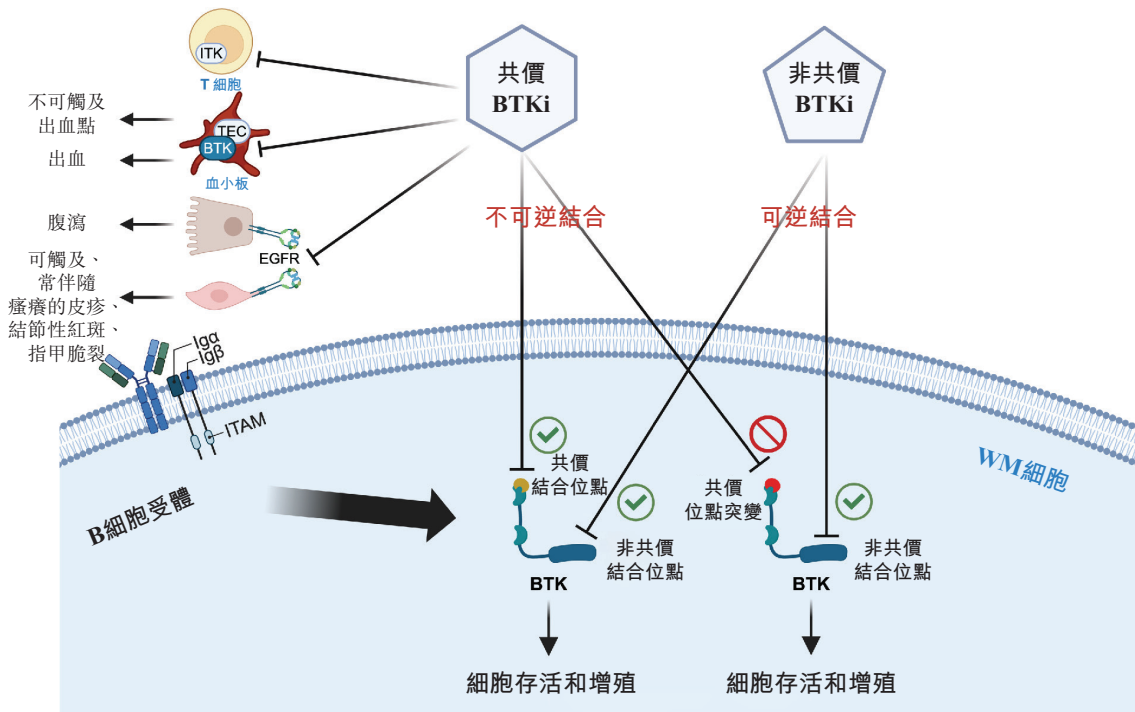
BTK抑制劑通常按結合機制分為共價(不可逆)或非共價(可逆)兩類，每種抑制劑具有不同的藥理特徵，可滿足治療B細胞惡性腫瘤的不同臨床需求。已獲批的伊布替尼、阿卡替尼和澤布替尼等共價BTK抑制劑，通過與BTK活性位點中的半胱氨酸481(C481)形成不可逆結合鍵，即使藥物從循環系統清除後仍能持續抑制靶點。該不可逆結合使每日一次給藥成為可能，並能在藥代動力學不佳的情況下維持療效。

## 行業概覽

然而，共價機制存在固有局限：對含同源半胱氨酸殘基的其他激酶（包括EGFR、ITK和TEC家族激酶）的脫靶結合導致群特異性不良反應，而結合位點出現C481S突變則使該等抑制劑對產生耐藥性的患者無效。

相比之下，非共價BTK抑制劑通過獨立於C481的可逆相互作用實現靶點抑制，利用ATP結合腔內的多個結合接觸點維持對野生型和C481S突變型BTK的效力。該可逆結合機制具有潛在優勢，包括因激酶選擇性提高而減少脫靶效應，對主要耐藥性突變保持活性，以及通過劑量調整優化藥物暴露的能力。非共價抑制劑的研發代表著BTK靶向治療的戰略演變，其不僅能夠滿足共價抑制劑治療失敗患者的關鍵未滿足需求，同時還可能改善耐受性，使其成為早期治療的首選藥物，從而擴大這一高價值治療領域的市場機會。

共價與非共價BTK抑制劑的特性如下圖所示。



資料來源：《Hemato》2023年第4卷第135-157頁、《臨床血液學與腫瘤學進展》2024年4月第22卷第3期、灼識諮詢、《血液學》、《臨床血液學與腫瘤學進展》、灼識諮詢

BTK抑制劑已歷經四代演進，每一代均突破前代藥物的局限性，同時擴大治療潛力和市場機會。下表載列四代BTK抑制劑的主要特點。

## 行業概覽

### BTK抑制劑世代對比

參數	第一代	第二代	第三代	新一代
代表藥物	伊布替尼	阿卡替尼、澤布替尼	匹妥布替尼	洛布替尼(LP-168)
結合模式	共價	共價	非共價	共價 非共價
口服生物利用度	低	中等	高	高
半衰期	短	短	長	長
靶點選擇性	差	中等	中等	優秀
毒性 (TRAE停藥率)	非常高	中等	中等	低 (0.7%)
主要耐藥機制		C481x, L528W	、 等	未報告
狀態	已獲批	已獲批	已獲批	已提交NDA

資料來源：CSCO、RESONATE(2)試驗、ASCEND試驗、BRUIN試驗、灼識諮詢

- 以伊布替尼為代表的第一代BTK抑制劑確立了BTK靶向概念驗證，在CLL和MCL中療效顯著。然而，伊布替尼對EGFR、ITK和TEC家族激酶存在顯著的脫靶活性，導致激酶選擇性有限，引發限制治療的不良反應，包括房顫、出血和腹瀉，最終導致患者停藥。
- 第二代共價抑制劑－阿卡替尼和澤布替尼，其的設計提高了選擇性，在保持C481共價結合機制的同時，減少了對脫靶激酶的抑制。該等藥物的療效相當或更優，耐受性更好，因此在一線治療和複發治療領域佔據日益增長的市場份額。
- 第三代BTK抑制劑（如匹妥布替尼）通過非共價、可逆的結合機制克服C481S介導的耐藥性，代表了治療範式的轉變。匹妥布替尼等藥物和其他在研可逆抑制劑對野生型和C481S突變型BTK均有抑制作用，有望進一步提升選擇性。該代際演變表明BTK抑制劑類藥物具有持續創新潛力，每一次迭代都有望擴大可治療的患者人群。
- 以LP-168為代表的新一代BTK抑制劑採用創新工程設計方法，在單一分子中結合共價兼非共價結合機制，既能實現不可逆抑制劑的持續靶點佔位，又能通過可逆結合作用維持對C481S突變的活性。與早期如匹妥布替尼等僅依賴單一機制的共價或非共價結合的BTK抑制劑不同，LP-168可在不同

---

## 行業概覽

---

結合位點與BTK作用，實現雙位點調控，這可能進一步增強抑制效力並擴大對耐藥性的覆蓋範圍。該雙機制設計旨在通過提供多種BTK結合模式，突破前幾代藥物的二元限制，從而有可能防止或延緩耐藥性的產生，同時保持良好的選擇性特徵，使該等藥物成為潛在的同類最佳療法，在初治和耐藥患者群體中佔據重要的市場份額。

### BTK抑制劑適應症及治療路徑

BTK在B細胞調控中發揮關鍵作用，使其成為多種炎症性疾病（包括類風濕性關節炎）中靶向抑制B細胞的有力候選藥物。除在血液惡性腫瘤中的公認療效外，BTK在B細胞受體信號傳導、Fc受體激活及炎症細胞因子生成中的關鍵作用，使BTK抑制劑成為治療腫瘤、自身免疫性疾病和炎症等多種疾病的極具前景的藥物。在腫瘤學領域，BTK抑制劑已獲批用於多種B細胞惡性腫瘤，包括MCL、CLL/SLL、DLBCL和MZL等。

#### *MCL*

套細胞淋巴瘤(MCL)是一種侵襲性B細胞淋巴瘤，需要根據患者的健康狀況和疾病分期進行針對性治療。該疾病對BCR介導的生存信號的依賴性使其對BTK抑制劑的反應異常敏感。中國MCL的發病率已由2019年的約24.6千人增至2024年的30.6千人，且預計到2035年將達到41.6千人，患者中位總生存期約為六年。受長期治療管理需求的驅動，這意味著BTK抑制劑存在一個穩定且具持續性的可治療患者群體。

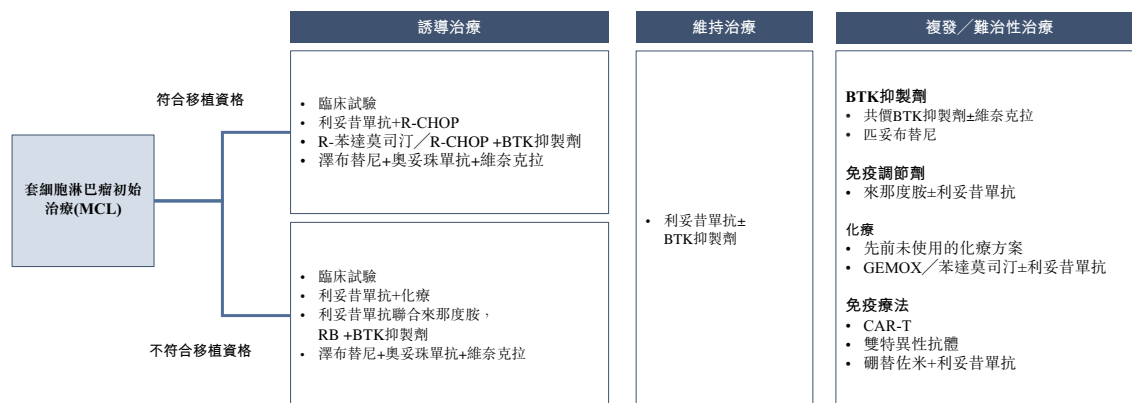
#### *MCL的治療路徑*

MCL的治療格局已演變為風險分層方法，其中BTK抑制劑已成為治療決策的核心，尤其在複發／難治性(R/R)患者群體中。對於新診斷的MCL，治療選擇取決於患者體質和移植條件，體質較好的年輕患者接受強化誘導方案(R-CHOP/R-DHAP交替方案或Nordic方案)，然後進行自體干細胞移植，老年或不適合移植的患者則接受苯達莫司汀－利妥昔單抗(BR)或改良R-CHOP方案。將BTK抑制劑納入一線治療標誌著治療範式的轉變，近期試驗表明，含伊布替尼的治療方案優於標準化療免疫療法，因此NCCN建議澤布替尼聯合利妥昔單抗作為老年患者的首選一線治療方案。誘導治療後使用利妥昔單抗進行維持治療已成為標準做法，新出現的數據支持在積極誘導治療後使用BTK抑制劑進行維持治療，尤其是對於TP53突變或複雜核型的高危患者。

## 行業概覽

在複發或難治性病例中，BTK抑制劑從根本上改變了治療算法，其中共價BTK抑制劑(伊布替尼、阿卡替尼、澤布替尼)已成為目前多數患者的首選治療標準。NCCN和CSCO指南將BTK抑制劑作為二線治療的主要推薦藥物，而藥物的選擇越來越受到耐受性和患者合併症的影響。對於接受共價BTK抑制劑治療後病情進展的患者，治療選擇包括非共價BTK抑制劑(如匹妥布替尼)、CAR-T細胞療法或替代靶向藥物(包括來那度胺+利妥昔單抗或基於維奈克拉的聯合療法)。共價BTK抑制劑耐藥性(主要通過C481S突變或替代路徑激活產生)的出現，催生了序貫治療策略的迫切需求，其中異基因干細胞移植仍是符合條件患者的唯一潛在治療方案。該不斷發展的治療範式將BTK抑制劑定位為MCL多線治療的支柱，當前臨床試驗正在探索最佳聯合方案(BTK抑制劑加維奈托克、BTK抑制劑加CAR-T鞏固治療)和序貫策略，以進一步改善此類歷史性侵襲性淋巴瘤的預後。

### MCL的治療路徑，CSCO



資料來源：CSCO 2025、灼識諮詢

### CLL/SLL

CLL/SLL是發病率最高的成人白血病之一，也是BTK抑制劑的基礎適應症，其發病機制是B細胞受體信號傳導異常，促進惡性B細胞在淋巴組織中存活和增殖。中國CLL/SLL的發病率已由2019年的約28.7千人增至2024年的35.8千人，且預計到2035年將達到49.0千人，患者中位總生存期長達十年。受長期治療管理需求的驅動，這意味著BTK抑制劑存在一個穩定且具持續性的可治療患者群體。

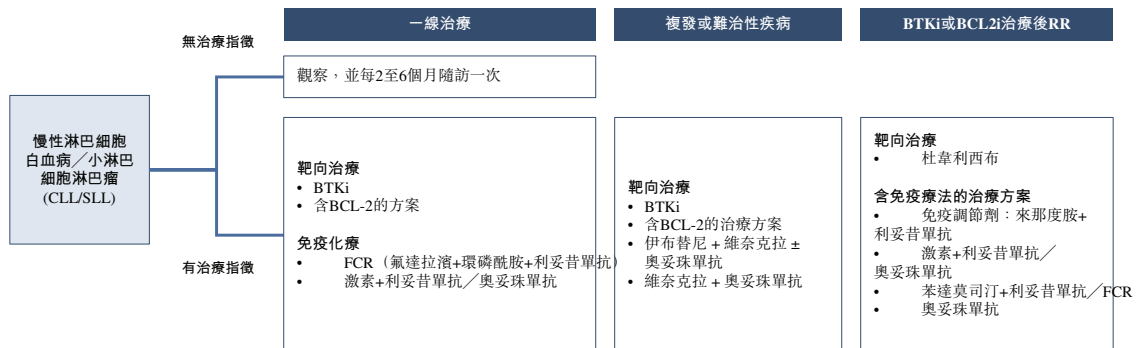
## 行業概覽

### CLL/SLL的治療路徑

CLL/SLL的治療格局發生了根本性轉變，BTK抑制劑在所有治療方案中佔據主導地位，有效取代化療免疫療法成為治療標準。在一線治療場景中，NCCN和CSCO指南均將基於共價BTK抑制劑的治療方案列為所有患者的首選方案（無論年齡或體能狀態），尤其強烈推薦給攜帶del(17p)/TP53突變的患者，因為該類藥物的療效優於傳統化療。

對於複發或難治性患者，治療選擇主要取決於既往治療暴露情況和耐藥機制，對於未曾使用過BTK抑制劑的患者，BTK抑制劑仍是首選方案。對於接受共價BTK抑制劑治療後病情進展的患者，治療方法需根據耐藥機制調整：攜帶BTK C481S突變的患者可能獲益於非共價BTK抑制劑（如匹妥布替尼），而BTK獨立性耐藥患者通常轉為以維奈托克為基礎的治療方案或使用PI3K抑制劑進行替代路徑抑制。該不斷演變的範式將BTK抑制劑定位為疾病連續病程中的治療支柱，並通過正在進行的臨床試驗不斷完善最佳序貫策略和聯合用藥方法，以實現更深層次的應答並防止耐藥性的出現。

### CLL/SLL的治療路徑，CSCO



資料來源：CSCO 2025、灼識諮詢

### DLBCL

彌漫大B細胞淋巴瘤(DLBCL)作為最常見的侵襲性非霍奇金淋巴瘤（佔NHL的40-50%），已成為BTK抑制劑不斷拓展的前沿領域，尤其是在慢性BCR信號傳導驅動淋巴瘤發生的非生發中心B細胞（非GCB）亞型中，BTK抑制劑在複發／難治性病例中顯示出良好活性。中國DLBCL的發病率已由2019年的約151.8千人增至2024年的191.7千人，且預計到2035年將達到269.5千人，患者中位總生存期長達八年。受長期治療管理需求的驅動，這意味著BTK抑制劑存在一個穩定且具持續性的可治療患者群體。

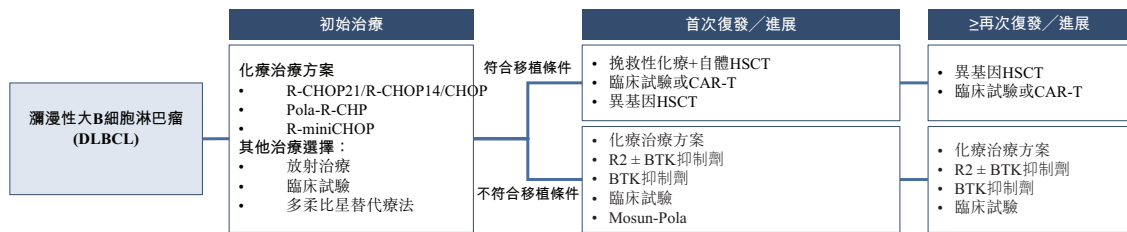
## 行業概覽

### DLBCL的治療路徑

彌漫大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的治療路徑涉及RCHOP治療方案的初始治療療程，根據疾病分期和腫瘤大小進行針對性治療。早期、非大體積病灶通常需要3個療程，而大體積或晚期則需要增加療程且可能須加入放射治療。根據療效評估的指導進行進一步治療，且隨訪包括常規臨床及影像學診斷，以監控患者狀態及檢測任何複發情況。

複發／難治性DLBCL治療場景是BTK抑制劑應用的主要機遇，這些藥物正逐漸被認可為有價值的治療選擇，尤其適用於老年患者或不適合移植的患者。根據NCCN指南，伊布替尼被明確列為複發／難治性非GCB DLBCL的治療選擇，既可作為單藥治療，也可聯合來那度胺和利妥昔單抗，這體現了慢性BCR信號傳導在此分子亞型中的重要作用。對於不適合接受CAR T細胞療法或既往治療失敗的患者，基於BTK抑制劑的治療方案提供了口服給藥且耐受性良好的單藥治療選擇，並且聯合其他療法能夠實現更高療效。儘管挽救性化療後進行自體干細胞移植和CAR T細胞治療仍是符合條件的患者的首選方案，但BTK抑制劑正在日益增長的無法耐受強化療法的老年或體弱患者中確立其治療地位。

### DLBCL的治療路徑，CSCO



資料來源：CSCO 2025、灼識諮詢

### MZL

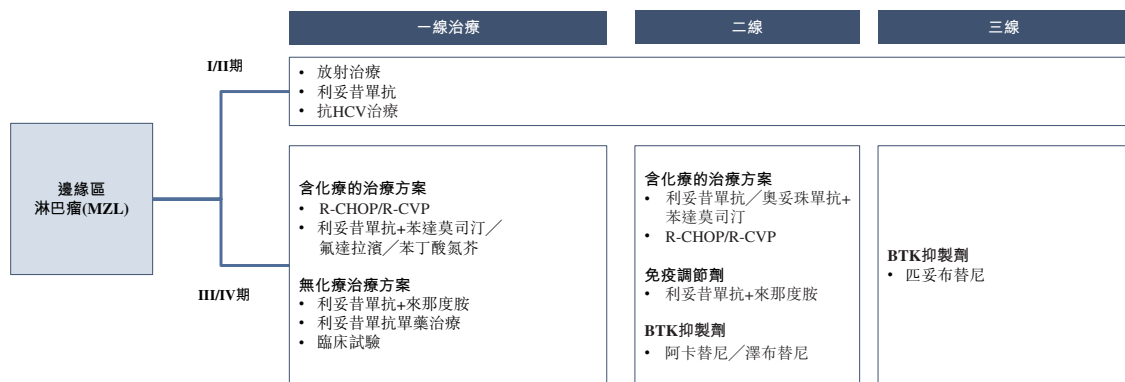
MZL已成為重要的BTK抑制劑應答適應症，伊布替尼、澤布替尼和匹妥布替尼已獲得FDA批准用於複發／難治性疾病的治療，其總應答率高達50%至80%，中位無進展生存期超過2年，BTK抑制劑已成為首選口服治療藥物，使患者免於化療，同時在這類通常進展緩慢但無法治癒的B細胞惡性腫瘤(BCR信號傳導在其中發揮著核心的致病作用)中提供持久的疾病控制。中國MZL的發病率已由2019年的約32.8千人增至2024年的41.3千人，且預計到2035年將達到56.8千人，患者中位總生存期超過五年。受長期治療管理需求的驅動，這意味著BTK抑制劑存在一個穩定且具持續性的可治療患者群體。

## 行業概覽

### MZL的治療路徑

邊緣區淋巴瘤(MZL)的治療路徑包含多種治療方案，具體取決於疾病特徵和患者需求。MZL的治療路徑整合多種治療方式，其中化療採用苯達莫司汀、苯丁酸氮芥、氯磷酰胺、多柔比星、長春新碱等藥物，可單獨使用或組成CVP等聯合方案；化學免疫療法通過化療聯合利妥昔單抗(即R-CHOP方案)提升療效；免疫治療可選的藥物包括利妥昔單抗和奧妥珠單抗；來那度胺可作為免疫調節劑使用，而BTK抑制劑(如阿卡替尼、伊布替尼、澤布替尼)靶向治療可提供有效的治療效果，尤其適用於複發或化療耐受性較差的患者。上述路徑可根據患者個體情況和疾病特徵，提供靈活、個體化的治療方案。

I/II期邊緣區淋巴瘤(MZL)的CSCO治療路徑根據病變部位(結外型、結節型或脾型)及特定風險因素決定，其中結外MZL的治療根據幽門螺旋桿菌感染狀態選擇(陽性患者進行根除治療，陰性患者採用放療)；結節型MZL主要採用放療，後續可聯用利妥昔單抗；脾型MZL的治療根據HCV感染狀態選擇(陽性患者進行抗HCV治療，陰性患者採用利妥昔單抗或脾切除術)。對於有症狀的III/IV期患者，一線治療包括以利妥昔單抗為基礎的治療方案或R-CHOP方案，二線治療可選澤布替尼、利妥昔單抗+來那度胺或者阿卡替尼。對於難治性疾病，三線治療可使用匹妥布替尼。



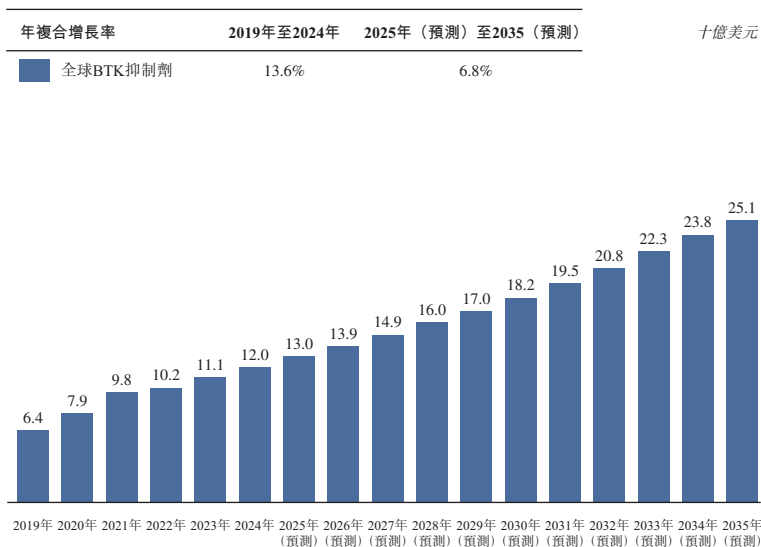
資料來源：CSCO 2025、灼識諮詢

## 行業概覽

### BTK抑制劑藥物市場規模

隨著BTK抑制劑越來越多地納入全球治療指南，NCCN和CSCO建議將澤布替尼、阿卡替尼和匹妥布替尼等藥物用於多線治療，全球BTK抑制劑藥物市場呈現穩步增長勢頭。自2019年至2024年，該市場年複合增長率為13.6%，從64億美元增至120億美元。預計這一增長軌跡將自2025年至2035年持續，年複合增長率為6.8%，到2035年市場規模預計將達到251億美元。下圖列示全球BTK抑制劑藥物市場的增長態勢。

全球BTK抑制劑市場規模，2019年至2035年（預測）

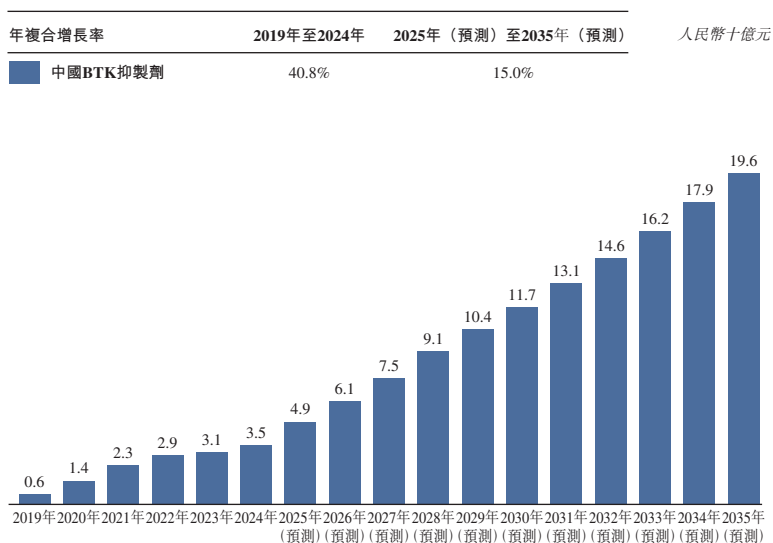


資料來源：Globocan、NCCN、年報、灼識諮詢

## 行業概覽

中國BTK抑制劑市場呈現出巨大增長潛力。自2019年至2024年，該市場展現40.8%的強勁年複合增長率，自人民幣6億元增至人民幣35億元。展望未來，市場規模預計繼續大幅擴大，預計到2035年將達到人民幣196億元，年複合增長率為15.0%。下圖列示中國BTK抑制劑藥物市場的增長態勢。

中國BTK抑制劑市場規模，2019年至2035年（預測）



資料來源：全國腫瘤登記中心、CSCO、國家藥監局、國家醫保藥品目錄、年報、灼識諮詢

### 競爭格局

截至最後實際可行日期，全球和中國共有五種獲批以及一種已提交NDA的BTK抑制劑藥物。LP-168是目前唯一一款採用共價及非共價雙重作用機制的BTK抑制劑。

截至最後實際可行日期全球主要已獲批或已提交NDA申請的BTK抑制劑

商品名	INN	結合方式	公司	首次獲批日期/地區	適應症	給藥途徑	國家醫保藥品目錄 (NRDL)
IMBRUVICA® 億珂®	伊布替尼	共價	楊森	2013年11月FDA 2018年1月國家藥監局	CLL/SLL±17p缺失、 MCL、WM、cGVHD	口服	乙類
CALQUENCE® 康可期®	阿卡替尼	共價	阿斯利康	2017年10月FDA 2023年3月國家藥監局	CLL/SLL、MCL	口服	乙類
BRUKINSA® 百悅澤®	澤布替尼	共價	百濟神州	2019年11月FDA 2020年6月國家藥監局	CLL/SLL、MCL、 WM、FL、MZL	口服	乙類
宜諾凱®	奧布替尼	共價	諾誠健華	2020年12月 國家藥監局	CLL/SLL、MZL、MCL	口服	乙類
JAYPIRCA® 捷帕力®	匹妥布替尼	非共價	禮來	2023年1月FDA 2024年10月國家藥監局	CLL/SLL、MCL	口服	未納入
LP-168	洛布替尼	共價+非共價	麓騰	2025年5月向國家 藥監局提交NDA申請	MCL <sup>1</sup> 、DLBCL、 MZL、CLL/SLL <sup>1</sup> 、 以及自身免疫性疾病	口服	不適用

## 行業概覽

附註：

1 2025年5月國家藥監局收到r/r MCL的NDA

資料來源：FDA、國家藥監局、ClinicalTrials.gov、藥品審評中心、灼識諮詢

### 全球及中國Bcl-2抑制劑市場

#### 概述

細胞凋亡是一種高度受調控的細胞過程，通過清除異常細胞來維持組織穩態，對機體至關重要。細胞凋亡功能受損會導致腫瘤發生和耐藥性。細胞凋亡主要通過兩條路徑發生，即外源性死亡受體路徑和內源性線粒體路徑。其中內源性路徑受Bcl-2蛋白家族調控，該家族包含促進細胞存活的抗凋亡成員（如Bcl-2）和促進細胞死亡的促凋亡成員。這些蛋白通過相互作用精細調控細胞命運決策，使Bcl-2家族成為細胞凋亡的關鍵調控因子，也是腫瘤治療干預的重要靶點。

Bcl-2家族根據結構及在細胞凋亡中的作用，分為三類功能各異的蛋白：抗凋亡蛋白（包括Bcl-2、Bcl-XL和MCL-1）、促凋亡效應蛋白（BAX和BAK），以及作為細胞應激傳感器的促凋亡BH3單體蛋白。Bcl-2本身是一種重要的抗凋亡蛋白，它駐留在線粒體外膜上，通過疏水性BH3結合槽介導的蛋白間相互作用，隔離促凋亡蛋白。這種隔離阻止了BAX和BAK寡聚化並在線粒體膜上形成孔道，從而阻斷了促凋亡因子的釋放，即使在通常會觸發死亡的應激條件下也能維持細胞存活。

促凋亡和抗凋亡Bcl-2家族成員之間的平衡決定了細胞的命運，癌細胞通常通過Bcl-2的過度表達來打破這種平衡，從而逃避凋亡。在正常細胞應激狀態下，BH3單體蛋白被激活並結合Bcl-2的疏水槽，從而取代被隔離的促凋亡蛋白，並中和Bcl-2的抗凋亡功能。這種釋放作用使BAX和BAK得以寡聚化並穿透線粒體外膜，釋放細胞色素c和SMAC，以啟動細胞凋亡蛋白酶級聯反應。小分子Bcl-2抑制劑模仿BH3單體蛋白利用這一機制，選擇性地與Bcl-2的BH3結合槽高親和力結合，阻斷其抗凋亡活性，並恢復正常的凋亡信號傳導。這種靶向方法已被證明在Bcl-2依賴性惡性腫瘤中非常有效，如維奈托克等抑制劑可以突破凋亡閾值，誘導腫瘤細胞快速死亡，從而驗證了Bcl-2抑制作為精準治療策略的有效性。

## 行業概覽

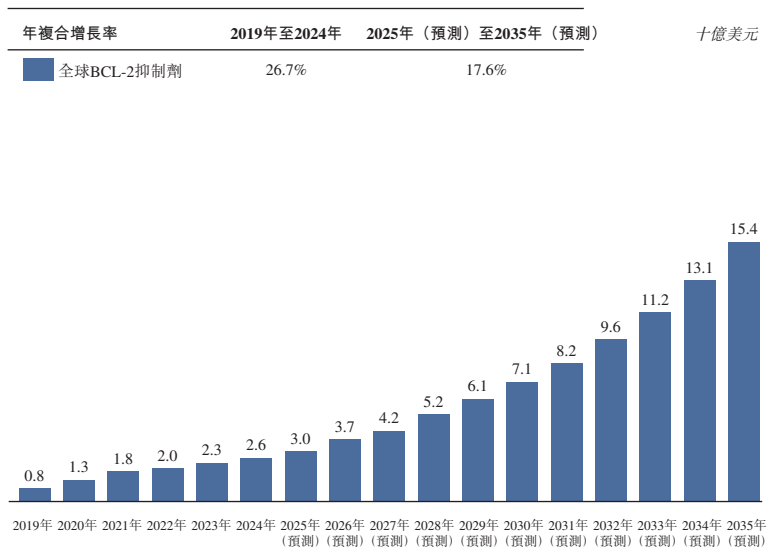
### Bcl-2抑制劑藥物的適應症

Bcl-2抑制劑已成為血液腫瘤學領域的變革性靶向療法，其中維奈克拉已在多種以Bcl-2依賴性和凋亡失調為特徵的血液癌症中建立概念驗證。Bcl-2抑制劑已在多種HM中展現出顯著的臨床效用，CLL/SLL是該類藥物表現出卓越療效的主要適應症，該類藥物憑借深入而持久的應答，確立了穩定的市場需求並改變了治療範式。Bcl-2抑制劑正擴展至具有挑戰性的疾病領域，包括R/R MDS，尤其是既往未接受過BTK抑制劑治療的患者。其治療潛力還延伸至MF，這是一種治療選擇有限的骨髓增生性腫瘤，Bcl-2抑制劑可解決導致疾病發病機制的根本性凋亡失調問題。此外，Bcl-2抑制劑聯合其他藥物的治療策略在R/R AML和MDS中展現出廣闊的前景，目前，研究人員正在探索基於維奈托克的治療方案，以克服耐藥機制，改善該等難治性患者群體的預後。

### 市場規模

全球Bcl-2抑制劑市場呈現持續增長態勢，由2019年的8億美元增至2024年的26億美元，年複合增長率高達26.7%，預計2025年將達到154億美元，自2025年以來複合增長率為17.6%。下圖列示全球Bcl-2抑制劑藥物市場的增長態勢。

全球BCL-2抑制劑市場規模，2019年至2035年（預測）

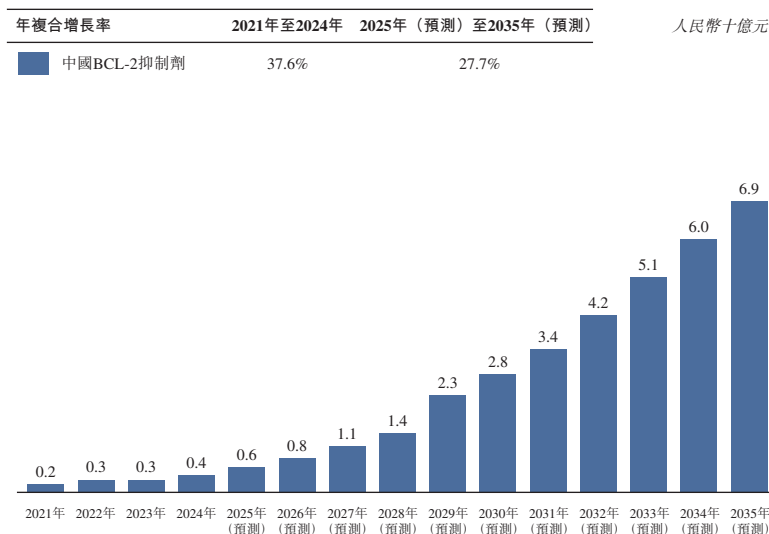


資料來源：Globocan、NCCN、年報、灼識諮詢

## 行業概覽

中國Bcl-2抑制劑市場呈現出強勁的增長勢頭，由2021年的人民幣2億元增至2024年的人民幣4億元。展望未來，預計2035年市場規模將達到人民幣69億元，2025年至2035年的年複合增長率為27.7%。下圖列示中國Bcl-2抑制劑藥物市場的增長態勢。

中國BCL-2抑制劑市場規模，2021年至2035年（預測）



資料來源：全國腫瘤登記中心、CSCO、國家藥監局、國家醫保藥品目錄、年報、灼識諮詢

### 競爭格局

截至最後實際可行日期，全球共有兩款獲批的Bcl-2抑制劑藥物。艾伯維研發的維奈托克是唯一獲得FDA批准的Bcl-2抑制劑。下表列示全球獲批的Bcl-2抑制劑藥物。

全球獲批的BCL-2抑制劑

商品名	INN	公司	首次獲批日期/地區	適應症	給藥途徑	國家醫保藥品目錄 (NRDL)
VENCLEXTA® 唯可來®	維奈托克	艾伯維	2016年4月 FDA 2020年12月 國家藥監局	CLL/SLL、 新診斷AML	口服	乙類
利生妥®	利沙托克拉	亞盛醫藥	2025年7月 國家藥監局	CLL/SLL (BTKi後)	口服	未納入

資料來源：FDA、國家藥監局、灼識諮詢

## 行業概覽

截至最後實際可行日期，中國共有六款Bcl-2抑制劑藥物已在藥品審評中心登記開展臨床試驗，其中包括我們正在中國進行關鍵I/II期臨床試驗的LP-108。

### 全球及中國Bcl-2/Bcl-xL抑制劑藥物市場

#### 概述

在Bcl-2家族中，Bcl-xL是關鍵的抗凋亡蛋白之一，其定位於線粒體，通過阻止線粒体外膜通透化及後續細胞凋亡蛋白酶活化來促進細胞存活。

Bcl-2/Bcl-xL雙靶點抑制劑通過同時抑制Bcl-2和Bcl-xL發揮療效，相較單靶點抑制劑具有顯著優勢：可克服癌症治療中的耐藥性，拓寬治療窗口。它們以癌細胞賴以生存的關鍵抗凋亡蛋白為靶標，從而發揮作用。Bcl-2家族蛋白（尤其是Bcl-2和Bcl-xL）定位於線粒體，通過阻斷促凋亡因子釋放防止細胞死亡。該等抑制劑作為BH3模擬物，與Bcl-2/Bcl-xL蛋白的BH3結合槽結合，破壞其隔離BAX和BAK等促凋亡蛋白的能力。這種破壞會釋放促凋亡蛋白，使其在線粒體膜上寡聚形成孔道，釋放細胞色素c和其他因子，最終觸發細胞凋亡蛋白酶級聯反應和程序性細胞死亡。

#### ***Bcl-2/Bcl-xL抑制劑藥物的適應症***

Bcl-2/Bcl-xL抑制劑藥物旨在同時靶向Bcl-2和Bcl-xL兩種蛋白，與僅抑制Bcl-2的藥物相比，其治療範圍更廣。Bcl-2選擇性抑制劑主要獲批用於治療B細胞惡性腫瘤（如慢性淋巴細胞白血病和某些非霍奇金淋巴瘤），而Bcl-2/Bcl-xL雙靶點抑制劑則將適應症擴展到由Bcl-xL驅動存活或耐藥的腫瘤，例如部分實體瘤、骨髓瘤以及具有高Bcl-xL表達的急性白血病。通過同時阻斷兩個關鍵的抗凋亡保護機制，這類雙靶點抑制劑能夠克服僅靶向Bcl-2的藥物面臨的代償性存活路徑對療效的限制，從而對依賴這兩種蛋白存活的癌症產生更強的凋亡誘導作用。

#### ***Bcl-2/Bcl-xL抑制劑藥物的競爭格局***

截至最後實際可行日期，全球共有四款Bcl-2/Bcl-xL雙靶點抑制劑候選藥物處於臨床試驗階段，其中包括我們的LP-118。在這些候選藥物中，LP-118是唯一一款採用BeyondX口服藥物化學平台設計的口服Bcl-2/Bcl-xL雙靶點抑制劑。它在強效抗腫瘤作用與降低血小板毒性之間實現精細平衡，解決了Bcl-xL抑制普遍面臨的治療窗口狹窄的難題。這一特性使LP-118成為一款有前景的候選藥物，以治療對現有Bcl-2抑制劑耐藥的癌症，同時能最大限度減少副作用。

## 行業概覽

下表列示全球處於臨床試驗階段的Bcl-2/Bcl-xL雙靶點抑制劑候選藥物的競爭格局。

### 全球腫瘤領域Bcl-2/Bcl-xL抑制劑管線

研發代碼	INN	公司	研發階段	適應症	給藥途徑	首次公示日期	試驗地點
LP-118	-	龍騰	I期	晚期實體瘤、R/R NHL	口服	2021年7月	中國、美國
ABT-263	納維托克	艾伯維	III期	MF+、實體瘤、淋巴瘤、白血病	口服	2020年7月	美國、其他
APG-1252	佩西托克拉	亞盛醫藥	I/II期	RR NHL+、NSCLC	靜脈注射	2022年1月	中國

資料來源：ClinicalTrials.gov、藥品審評中心、灼識諮詢

下表概述Bcl-2/Bcl-xL候選藥物的發展歷史。

### 全球BCL-2/BCL-xL抑制劑發展概覽

化合物	ABT-263 / 納維托克	APG-1252 / 佩西托克拉	AZD-0466	LP-118
發起人	艾伯維	亞盛醫藥	阿斯利康	龍騰製藥
方式及路徑	小分子 口服	小分子 靜脈注射	納米粒子偶聯物 靜脈注射	小分子 口服
最高開發階段	III期	I/II期	I期（已終止）	I期
關鍵設計特徵	• /	• 控制血小板效應的同時保持抗腫瘤活性的給藥/靜脈注射策略	• 基於樹枝狀大分子的納米粒子遞送系統，用於實現可控的全身釋放	• 通過優化BCL-XL的抑制活性，實現優先抑制BCL-2，以降低對血小板的毒性
安全風險緩解	• /	• 通過前體藥物設計及給藥方案來實現	• 調節峰值暴露可能會減輕靶向血小板毒性	• 通過優化藥物設計來實現
評估	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血小板減少症與血小板中的BCL-XL抑制相關</li> <li>• BCL-2突變導致耐藥性</li> <li>• 專利將於2026年到期，這可能會限制商業前景</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 已報告肝毒性及血小板計數下降</li> <li>• 尚未報告對突變型BCL-2蛋白的效力</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 由於早期試驗中療效信號有限且出現劑量限制性毒性，臨床開發已終止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 超強效野生型BCL-2抑制</li> <li>• 對抗BCL-2突變的抗腫瘤活性</li> <li>• 平衡的BCL-XL抑制，以控制安全風險</li> </ul>

資料來源：NIH、臨床癌症研究、Blood、ClinicalTrials.gov、灼識諮詢

---

## 行業概覽

---

### SCLC藥物市場

#### 概述

小細胞肺癌(SCLC)是一種侵襲性神經內分泌癌，主要影響當前或既往吸煙者，以生長迅速、早期轉移為特徵。該侵襲性惡性腫瘤與煙草暴露密切相關，近98%的病例發生於當前或既往吸煙者。

#### SCLC發病率

SCLC在全球和中國的發病率不斷上升，主要歸因於不健康的生活方式、煙草消費增加以及空氣污染和氬的暴露等因素。全球SCLC患者數量從2019年的267.7千人增至2024年的320.3千人，年複合增長率為3.7%，預計2035年將達443.2千人，2025年至2035年的年複合增長率為2.9%。中國SCLC患者數量從2019年的140.6千人增長至2024年的171.7千人，年複合增長率為4.1%，預計2035年將達240.6千人，2025年至2035年的年複合增長率為3.1%。

#### SCLC的治療路徑

SCLC的治療需根據分期及是否存在症狀而定。對於局限期患者，主要採用全身化療（順鉑+依托泊苷或卡鉑+依托泊苷），通常還會結合縱隔放療。若已屬廣泛期，但無局部症狀灶或腦轉移，則給予聯合全身化療（如卡鉑+依托泊苷+阿替利珠單抗／度伐利尤單抗、卡鉑+依托泊苷／伊立替康或順鉑+伊立替康），並輔以支持性治療。出現局部症狀灶時，先使用類固醇進行治療，之後再進行全身化療和放療。一旦合併腦轉移，在啟動腦部放療的同時繼續全身化療。二線及後續治療按「無化療間隔時間(CTFI)是否≥6個月」分層，可選藥物包括魯比卡丁、拓撲替康、含鉑雙藥、納武利尤單抗或帕博利珠單抗、紫杉醇、替莫唑胺、環磷酰胺／多柔比星／長春新碱、多西他賽、吉西他濱及口服依托泊苷等。必要時，可輔以姑息對症處理。

## 行業概覽

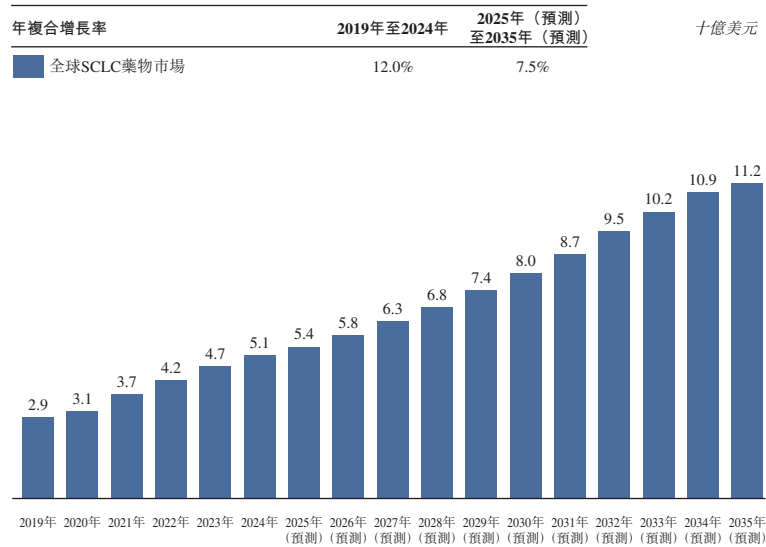
### Bcl-2和Bcl-xL在SCLC治療中的作用機制

Bcl-2和Bcl-xL作為抗凋亡蛋白，在SCLC的存活和進展中發揮關鍵作用。通過抑制細胞的程序性死亡，該等蛋白使癌細胞能夠逃避凋亡，從而導致腫瘤生長和對常規療法產生抗藥性。Bcl-2和Bcl-xL在SCLC中過度表達的情況很常見，這與預後不良和治療耐藥性相關。通過特異性抑制劑靶向該等蛋白可恢復凋亡信號傳達，從而增強癌細胞死亡。該治療方法有望克服藥物耐藥性，改善SCLC患者的臨床預後。同時靶向Bcl-2和Bcl-xL的新興雙重抑制劑和降解劑技術展現出強效的抗腫瘤功效，為研發針對該侵襲性惡性腫瘤的創新療法提供了有力支持。

### 市場規模

全球SCLC藥物市場規模從2019年的29億美元增至2024年的51億美元，年複合增長率為12.0%，主要受獲批的SCLC藥物數量增加所推動。未來，2025年至2035年市場規模預計將以7.5%的年複合增長率繼續增長至2035年的112億美元。

全球SCLC藥物市場規模，2019年至2035年（預測）

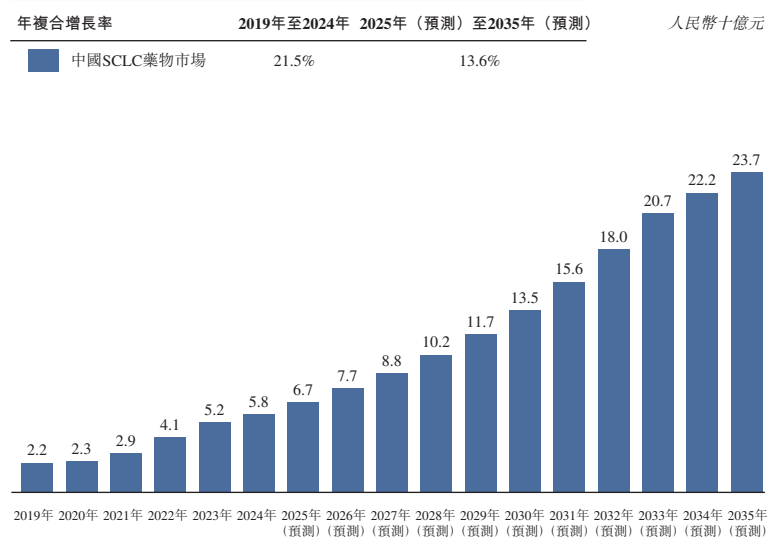


資料來源：Globocan、NCCN、年報、灼識諮詢

## 行業概覽

中國SCLC藥物市場規模從2019年的人民幣22億元增至2024年的人民幣58億元，年複合增長率為21.5%，預計2025年至2035年將以13.6%的年複合增長率增至2035年的人民幣237億元。下圖列示中國SCLC藥物市場的增長態勢。

中國SCLC藥物市場規模，2019年至2035年（預測）



資料來源：全國腫瘤登記中心、CSCO、國家藥監局、國家醫保藥品目錄、年報、灼識諮詢

## 全球和中國自身免疫性疾病市場

### 自身免疫性疾病概述及發病率

自身免疫性疾病是指免疫系統錯誤攻擊人體自身健康組織和器官的病症。該類疾病涵蓋多種影響不同系統的病症，如多發性硬化症(MS)、慢性自發性蕁麻疹、免疫性血小板減少症(ITP)、多發性肌炎(PM)等。該等疾病的症狀和嚴重程度差異顯著，有的僅影響特定器官，有的則波及多個身體系統。以下是自身免疫性疾病的主要分類：

- MS是一種慢性自身免疫性疾病，會損害大腦和脊髓中的神經，導致從輕度功能障礙到嚴重殘疾的各種症狀。中國MS患者數量從2019年的32.5千人增至2024年的33.9千人。預計中國MS患者數量將從2025年的34.1千人增至2035年的35.5千人。

---

## 行業概覽

---

- CSU是慢性蕁麻疹中最常見的類型，會導致反覆發作的蕁麻疹，有時還會引起血管性水腫，持續時間超過6週，對生活質量造成很大影響。中國CSU患者數量從2019年的9.5百萬人增至2024年的10.5百萬人，年複合增長率為2.2%。受城市化進程加快、環境污染、生活方式改變以及人們意識提高和診斷能力增強等因素影響，中國CSU患者數量預計將從2025年的10.8百萬人增至2035年的13.8百萬人，年複合增長率為2.4%。
- ITP是一種自身免疫性疾病，以血小板計數降低為特徵，可引發出血症狀，輕則皮膚瘀傷，重則大出血危及生命。中國ITP患者數量從2019年的122.7千人增至2024年的130.4千人，年複合增長率為1.2%。預計中國ITP患者數量將從2025年的131.5千人增至2035年的146.1千人，年複合增長率為1.1%。
- PMN是一種自身免疫性腎臟疾病，是成人腎病綜合症的主要病因，常伴有抗PLA2R抗體和蛋白尿。中國PMN患者數量從2019年的1.9百萬人增至2024年的2.2百萬人，年複合增長率為2.9%。預計中國PMN患者數量將從2025年的2.3百萬人增至2035年的3.0百萬人，年複合增長率為2.5%。

### **BTK在自身免疫性疾病中的作用機制**

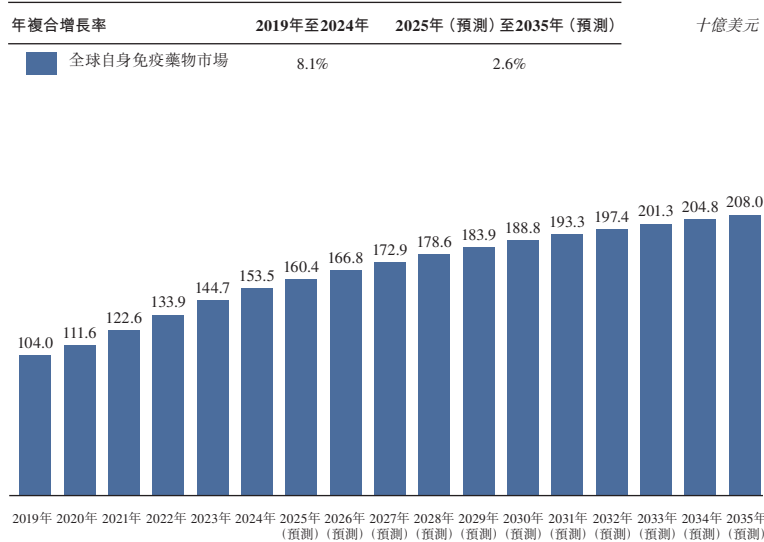
BTK作為B細胞信號傳導的關鍵激酶，在自身免疫性疾病發展中起核心作用，成為重要的治療靶點。B細胞受體信號傳導路徑是血液惡性腫瘤和自身免疫性疾病的基礎，凸顯了疾病進展的共同機制。通過抑制BTK，可以對異常B細胞活化進行微調，從而為自身免疫療法提供理論優勢。與廣譜免疫抑制劑不同，BTK抑制劑能精確調控B細胞功能，在控制自身免疫反應的同時，最大限度降低因過度免疫抑制而引發感染的風險。

## 行業概覽

### 市場規模

鑒於自身免疫性疾病治療的複雜性，預計自身免疫性疾病藥物將呈現顯著增長潛力，新型自身免疫療法尤為突出。全球自身免疫藥物市場規模從2019年的1,040億美元增至2024年的1,535億美元，年複合增長率為8.1%，預計到2035年，市場規模將達到2,080億美元，2025年至2035年的年複合增長率為2.6%。下圖列示全球自身免疫藥物市場的增長態勢。

全球自身免疫藥物市場規模，2019年至2035年（預測）

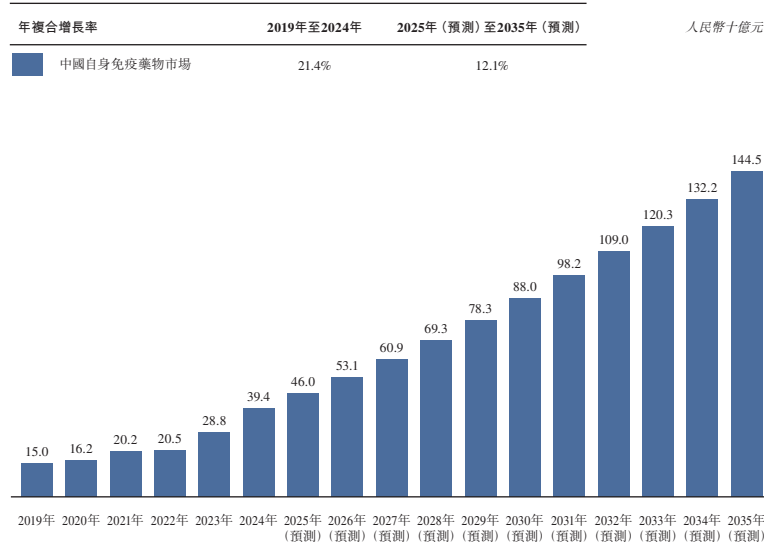


資料來源：世衛組織、《柳葉刀》、Global Psoriasis Atlas、Global Atopic Dermatitis Atlas、AAD、GINA、灼識諮詢

## 行業概覽

自身免疫性疾病藥物市場規模從2019年的人民幣150億元增至2024年的人民幣394億元，年複合增長率為21.4%，預計2035年將達到人民幣1,445億元，年複合增長率為12.1%。下圖列示中國自身免疫藥物市場的增長態勢。

中國自身免疫藥物市場規模，2019年至2035年（預測）



資料來源：《中華皮膚科雜誌》、《中華結核和呼吸雜誌》、國家藥監局、國家醫保藥品目錄、灼識諮詢

## 行業概覽

### 自身免疫性疾病領域BTK抑制劑的競爭格局

截至最後實際可行日期，用於治療自身免疫性疾病的兩款BTK抑制劑——Wayrilz (瑞紮布魯替尼) 與Rhapsido (瑞米布替尼) 已在全球獲批上市。同期有七個用於治療自身免疫性疾病的BTK抑制劑候選藥物正處於臨床開發階段。下表列示截至最後實際可行日期，用於治療自身免疫性疾病的BTK抑制劑候選藥物的競爭格局。

#### 用於治療自身免疫性疾病的全球BTK抑制劑管線

開發編碼	藥品國際非專利名稱	結合方式	公司	階段	適應症	試驗地點
LP-168 <sup>1</sup>	洛布替尼	共價+非共價	龍騰/韓松	I/II期	CSU*, ITP*, pMN*, MS, NMOSD, gMG	中國
SAR442168	托勒布替尼	共價	賽諾菲	III期	MS	中國、美國、其他
-	非尼布替尼	非共價	羅氏	III期	MS	中國、美國、其他
ICP-022	奧布替尼	共價	諾誠健華	III期	ITP*, MS*, SLE, NMOSD	中國
-	Edralbrutinib	共價	瑞石	II期	NMOSD*, PMN, RA	中國
HWH486	-	共價	人福	IIa期	CSU	中國
TQB3702	-	共價	正大天晴	II期	SLE	中國

附註：所示階段、首次公示日期、試驗狀態僅代表最晚期適應症，標示(\*)。對於同時處於最高階段的多重適應症，以最早日期為準。

1. LP-168非腫瘤適應症由瀚森製藥在中國開發、註冊、生產及商業化。

資料來源：ClinicalTrials.gov、藥品審評中心、灼識諮詢

### 現代藥物或生物可利用小分子藥物研發概述

利平斯基五規則是口服小分子藥物開發中廣泛應用的經驗準則。該準則由輝瑞科學家Christopher A. Lipinski博士於1997年提出，提供了一套簡單的規則來評估小分子化合物的「類藥性」—本質上是評估其成為口服活性藥物的潛力。該準則因每個標準都圍繞著數字5或其倍數，因此又名為「五規則」。其核心是設定分子大小、極性及親脂性等性質的閾值，以預測化合物在人體內的吸收和利用程度。符合五規則的化合物通常表現出良好的藥代動力學特性和高口服吸收率，因此更有可能成為有效的口服藥物。具體而言，五規則包括(但不限於)以下標準：

- 分子量≤500道爾頓(Da)：避免選擇分子過大、以確保其能輕易穿透細胞膜。

## 行業概覽

- 氫鍵供體(HBD) $\leq 5$ ：例如， $-OH$ 或 $-NH$ 等官能團。限制氫鍵供體可以防止出現過多極性基團，這會使分子過於親水，並降低其穿透細胞膜的能力。
- 氫鍵受體(HBA) $\leq 10$ ：例如氧原子或氮原子。這同樣能控制分子的極性；過多的氫鍵受體可能會影響化合物的膜滲透性。
- 辛醇-水分配係數(log P)  $\leq 5$ ：確保化合物具有適中的親脂性（既不過於親脂也不過於親水），這有助於維持良好的體內吸收及分佈特性。

儘管五規則在小分子藥物開發中被廣泛應用，但它存在顯著的內在局限性——實際上，相當多的已上市藥物並不完全符合五規則。五規則主要針對傳統口服小分子藥物而制定，僅涵蓋了「化學空間」的一小部分。現實中，化學結構具有極其豐富的多樣性；許多化合物雖然不符合五規則的標準，卻仍能展現良好的療效和安全性。例如，某些新型合成化合物、一些天然產物或結構獨特的藥物，通常不在五規則的參數範圍內，但它們在臨床應用上持續扮演重要角色。這顯示了五規則的局限性，特別是對於超出其傳統參數範圍（即「超越五規則」化學空間的化合物）的更大、更複雜的分子，五規則並未提供有效的指導。

業界日益認識到，藥物發現不應局限於五規則的範疇。嚴格遵循五規則可能會導致忽略一些有潛力的候選藥物分子。事實上，通過合理的藥物設計，即使某些化合物的指標超出了五規則的限制，也仍然有可能發展成為有效的口服藥物。因此，擴大探索的化學空間和制定全新的、顛覆性的口服藥物設計原則是創新藥物發現的關鍵。與嚴格遵循五規則的傳統小分子藥物相比，突破五規則限制的口服藥物通常採用全新的生物作用機制，或者能夠作用於此前被認為「不可成藥」的靶點。

- 在共價兼非共價設計中，單個bRo5分子可以根據腫瘤的基因突變情況改變其作用機制。它能夠與正常（野生型）靶蛋白進行共價結合，從而產生持久的抑制效果；而對於關鍵半胱氨酸殘基的突變，則會切換為高效的非共價抑制機制。因此，無論癌細胞的靶蛋白是否發生突變，這種「雙機制」藥物都能通過其中一種機制將其有效抑制。

## 行業概覽

- bRo5口服複合物亦能靶向某些此前被認為「不可成藥」的複雜疾病相關蛋白。許多與疾病相關的蛋白質通過較大的接觸面相互作用——例如，Bcl-2蛋白和Bak蛋白之間的結合界面——這使得傳統的藥物發現「五規則」指南很難有效干擾其功能。然而，bRo5分子體積較大，能夠有效結合這些較大的結合界面，從而使口服藥物能夠干預此前無法通過小分子藥物治療的疾病。
- PROTAC（蛋白水解靶向嵌合體）是一種新型的雙功能小分子藥物，體現了bRo5策略的優勢。它通過將靶蛋白的配體與E3泛素連接酶的配體連接起來，使靶蛋白與泛素連接酶靠近。這會促使靶蛋白被泛素標記，最終由細胞的蛋白酶體（細胞的蛋白質降解系統）將其降解。PROTAC的分子量通常較大，結構也更複雜——遠遠超出了五規則的限制——但許多PROTAC分子被設計成具有口服活性，能夠靶向此前難以作用的疾病靶點。

由於「bRo5」類小分子通常分子量較大且結構複雜，因此如何提高CMC一直是行業面臨的挑戰。為了克服這些挑戰，CMC研發團隊需要具備多方面的專業知識。例如，關鍵的專業領域包括：(1)設計複雜的合成路線；(2)優化生產工藝；(3)保持嚴格的質量控制；(4)篩選及優化配方；及(5)應用先進的增溶技術。該等全面的專業知識使他們能夠為bRo5化合物開發有效的CMC策略。一些成熟的增溶技術，例如熔融擠出(HME)及噴霧乾燥——在開發bRo5小分子的口服製劑方面亦發揮著至關重要的作用。

### 灼識諮詢委託報告

為配合[編纂]，我們已委聘CIC對候選藥物定位的主要市場進行深度分析並編製行業報告。CIC為一家於2013年成立，總部設於上海的獨立全球市場研究及諮詢公司。我們已同意就CIC報告的編製向CIC支付總計約人民幣680,000元的費用，並且我們認為該等費用與市價一致。該費用並非以我們是否成功[編纂]或CIC報告出具的結果為條件予以支付。除CIC報告外，我們未委託編製任何其他與[編纂]相關的行業報告。

CIC報告中的市場預測乃基於以下關鍵假設：(i)預測期內全球及中國整體社會、經濟和政治環境有望保持穩定；(ii)未來十年全球及中國經濟與產業發展將保持穩定增長態勢；(iii)相關關鍵行業驅動因素在預測期內將繼續推動市場增長；及(iv)不存在可能對市場造成重大或根本性影響的極端不可抗力或行業監管事件。上述關鍵假設的準確性可能會影響CIC報告的可靠性。