
行業概覽

本節及本招股章程其他章節所載資料及統計數據乃摘錄自不同的政府官方刊物、可供查閱的公開市場調查資料來源及其他獨立供應商的資料來源以及灼識諮詢編製的獨立行業報告。我們委聘灼識諮詢就全球發售編製獨立行業報告灼識諮詢報告。來自政府官方來源的資料並未經我們、獨家保薦人、聯席代表、聯席全球協調人、聯席賬簿管理人、任何包銷商、彼等各自的任何董事及顧問或參與全球發售的任何其他人士或各方獨立核實，且概無就有關資料的準確性發表任何聲明。因此，本節所載來自政府官方來源的資料未必準確，不應被過分依賴。

以RNA為基礎的療法包括迅速擴展的藥物種類，其可能改變多種疾病的標準護理並實現個性化醫療。根據生物工程和生物技術前沿所刊發的《RNA療法的無限未來》(The Limitless Future of RNA Therapeutics)該等藥物的生產具有成本效益，製造相對簡單，可針對過往不可成藥途徑。以RNA為基礎的療法可按活動機制進行分類為RNA干擾(RNAi)療法、信使核糖核酸(mRNA)療法、反義寡核苷酸(ASO)、小激活RNA(saRNA)療法、規律成簇的間隔短回文重複(CRISPR)療法及其他。以RNA為基礎的療法或會通過功能喪失(如基因沉默)或功能獲得(如引入外源蛋白或替換缺陷蛋白)發揮作用。我們的目標市場為全球，目前我們特別專注於美國及中國市場，我們在這兩個國家的研發設施及生產能力可為市場提供支持。我們主要專注於腫瘤、纖維化、抗病毒及肝臟靶向給藥產品等治療產品的研發。我們最初專注於腫瘤及纖維化產品以及抗病毒產品及肝臟靶向給藥產品。

資料來源及關鍵假設

我們委託灼識諮詢(「灼識諮詢」)對美國及中國RNAi療法及mRNA疫苗市場進行研究和分析，並編製有關報告。灼識諮詢為一家獨立投資諮詢公司，向各行業的諸多公司提供行業諮詢服務、商業盡職調查及戰略諮詢服務。我們已同意就編製及使用日期為2021年7月13日的有關美國及中國RNAi療法及mRNA疫苗市場的行業報告(「灼識諮詢報告」)支付費用總額100,000美元。本招股章程所提供以及來源於灼識諮詢或灼識諮詢報告的數字及統計數據均摘錄自灼識諮詢報告，且灼識諮詢同意刊發。

行業概覽

本節描述的市場預測乃基於以下關鍵假設：(1)預期全球及中國的整體社會、經濟及政治環境在預測期內維持穩定；(2)未來十年全球及中國經濟與工業發展很有可能維持穩定發展趨勢；(3)患病率逐漸升高，扶持性政府計劃與政策增多，研發支出不斷增加，患者的負擔能力不斷提高等；及(4)並無存在極端不可抗力或行業監管而可能對市場產生重大或根本性影響。

灼識諮詢動用各路資源進行一手及二手研究。一手研究涉及採訪主要行業專家及行業翹楚，而二手研究涉及分析來自多方公開數據來源的資料，包括美國食品藥品監督管理局、國立衛生研究院、美國國家醫學圖書館(U.S. National Library of Medicine)、國際貨幣基金組織、中國國家統計局、中華人民共和國國家衛生健康委員會、國家藥品監督管理局、公司報告、灼識諮詢內部數據庫等。

全部統計數據來源可靠且基於截至本報告日期的可用資料。其他資料來源(包括政府、行業協會或市場參與者)可能已提供分析或其數據所依據的部分資料。

1. 中美治療市場規模的計算方式：治療市場規模 = (目標患者數) * (治療率) * (每名患者的平均年度成本)
2. 中美醫藥市場規模的計算方式：醫藥市場規模 = (藥物治療的目標患者數) * (可用藥物的平均年度成本)

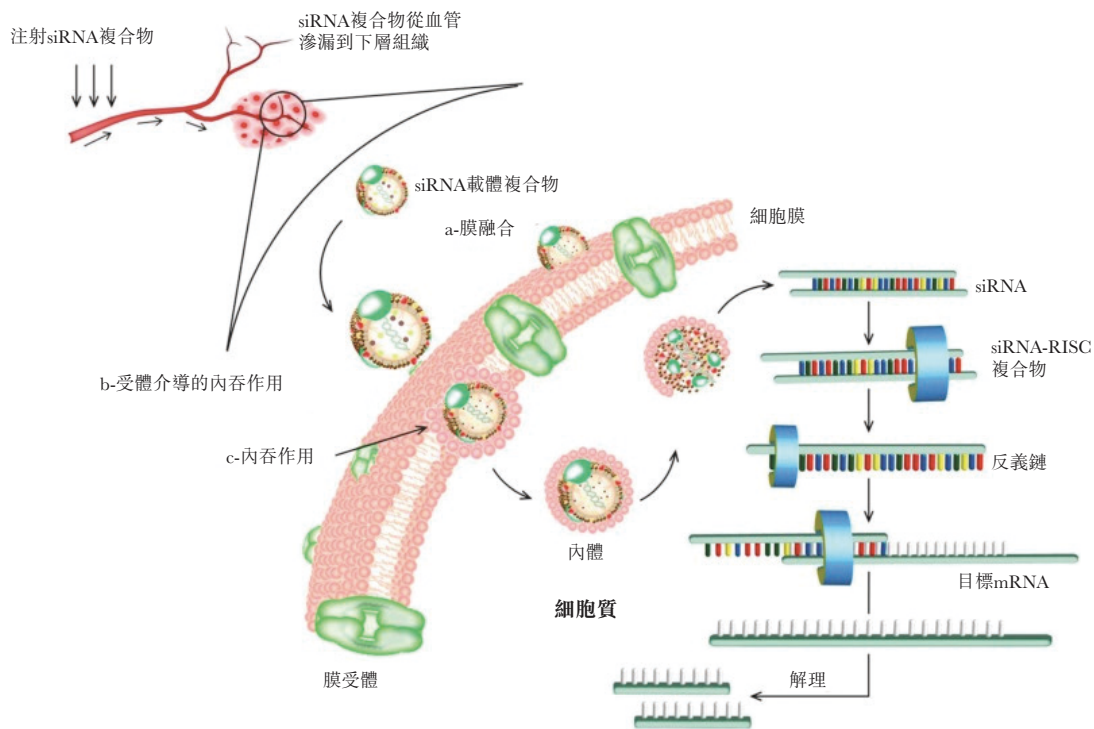
RNAi療法市場

新型藥物療法的開發非常耗時。RNAi技術基於兩位美國科學家於1998年發現的一種相對較新的作用機制，彼等其後因這一發現獲得2006年諾貝爾生理學及醫學獎。經過20年的開發努力及技術進步，美國FDA於2018年批准第一種基於RNAi的藥物(Alnylam生產的Patisiran)，與第一種獲批准的抗體藥物的時間線非常相似。相比之下，於過去三年，監管機構批准另外三種基於RNAi的藥物(美國FDA批准及Alnylam生產的Givosiran及Lumasiran、EMA批准及Novartis經Alnylam許可生產的Inclisiran)表明基於RNAi的藥物開發正在加速。我們可以期待於不久將來獲批准基於RNAi的藥物快速增長；事實上，目前有50多項正在進行的臨床研究，其中約三分之一處於開發後期階段。

行業概覽

RNA干擾(RNAi)是對雙鏈RNA (其介導對內源性寄生蟲和外源性致病核酸的抗性，並調節蛋白質編碼基因的表達)的一種保守生物反應。RNAi療法包括一類新的藥物分子，可用於使特定基因的表達沉默來治療疾病。RNAi分子通常細分為三類：小分子干擾核糖核酸(siRNA)、微小RNA(miRNA)及短髮夾RNA(shRNA)。siRNA是由人工合成、含有19–25個核苷酸長度的雙鏈RNA分子。siRNA可通過設計siRNA的序列被設計為抑制特定的致病蛋白質，實現與從編碼目標蛋白質的基因轉錄的mRNA的短區域互補。siRNA一旦被轉染到細胞中，即可被參與RNAi的細胞酶促機制所識別。siRNA裝載入RNA誘導沉默複合物(RISC)，「過客」鏈通過解鏈激活RISC。裝載入RISC中的剩餘單鏈「引導」RNA分子可通過完美互補與單個目標mRNA序列結合，對其進行切割和降解，從而引發基因沉默。其結果是抑制了mRNA編碼蛋白質的產生，從而治療了由蛋白質引起的疾病。siRNA靶向特異性高並且沉默作用強。miRNA及shRNA使用相同的途徑，惟於裝載入RISC之前首先被降解成短雙鏈RNA。

RNAi療法的機制



來源：Draz, M. et al. *Theranostics*, 2014 : 4(9), 872–892.

行業概覽

RNAi療法可潛在應用於在人體內具有較長活性持續時間的多種疾病，開發新療法完成所需時間更短。RNAi療法通過靶向先前被認為不可成藥的特定致病基因來控制疾病。

自2006年諾貝爾生理學及醫學獎分別授予安德魯•菲爾及克雷格•梅洛，以表彰他們發現了RNA干擾現象，基於RNA干擾現象的技術以及這些技術的應用取得了巨大的進步。以下總結主要進展：

- **2007年至2010年，研究激增：**研究者越來越熱衷於利用RNA干擾現象作為一種基礎科學及療法發展的技術。
- **2011年至2014年，RNAi藥物研發的障礙與挑戰：**療效低及嚴重副作用是開發基於RNAi的藥物的主要問題。其中一項達到III期臨床試驗的第一次治療是OPKO Health的黃斑變性RNAi療法，已於2009年停止進行。到2010年，醫藥公司開始摒棄這種技術，Roche、Pfizer及Merck等這樣的大型公司停止了他們的RNAi研究項目。
- **2015年至2017年，回彈期：**因開發遞送平台(LNP遞送平台及GalNAc遞送平台)進展，RNAi技術的發展開始回彈。Alnylam對LNP封裝的RNAi藥物開展了多項臨床試驗，這解決了裸露的siRNA的降解問題。另外，GalNAc-siRNA偶聯物在臨床試驗中亦顯示出療效及低毒性。其他遞送平台，如PNP遞送平台，亦以其高遞送效率及低毒性的明顯優勢顯示出巨大的潛力。
- **2018年，使用獲批的LNP遞送平台的第一種siRNA藥物(Patisiran)：**Alnylam首個治療ATTR的siRNA藥物Patisiran獲得了美國FDA的審批。
- **2019年，使用獲批的GalNAc遞送平台的第一種siRNA藥物(Givosiran)：**Alnylam首個治療急性肝嘔淋症的GalNAc-siRNA藥物Givosiran獲得了美國FDA的審批。
- **2020年，獲批的siRNA藥物不斷增加(Inclisiran、Lumasiran)：**Novartis使用GalNAc遞送平台的Inclisiran獲得了歐洲委員會的審批。

行業概覽

- **2021年，siRNA藥物開發迎接新熱潮：**截至最後實際可行日期，美國有50多項正在進行的siRNA療法的臨床試驗，中國有6項試驗。

影響RNAi療法的安全性及療效的主要問題為穩定性、細胞攝取、內涵體逃逸及藥代動力學。近年來，基於納米技術的 siRNA 遞送技術、化學修飾及其他技術進步顯著提高了RNAi 療法的療效並降低了脫靶效應。例如，就 LNP 遞送平台而言，根據 Lorenzer 等人士的說法，脂質結構及顆粒組成的演變提高了體外及體內功效。與其他療法(例如小分子及抗體)相比，RNAi療法具有以下優勢：

- **廣泛的可成藥靶點：**由於RNAi療法可通過直接靶向mRNA及細胞質中的其他靶向RNA並阻止疾病相關蛋白質的產生來調節細胞外及細胞內各種蛋白質的表達，因此RNAi療法有可能擴大「可成藥」靶點的範圍，從而提供前所未有的臨床轉譯機會。
- **精準及個性化的療法：**RNAi療法通過與mRNA靶向的鹼基配對發揮作用，促進靶向降解，具有高療效及特異性及低脫靶率，形成有效的靶向基因沉默。
- **安全性高：**RNAi療法利用自然生物過程進行基因沉默，隨著化學修飾及／或藥物製劑技術的改進，細胞毒性及免疫原性的風險顯著降低。對RNA進行化學修飾可增強核酸酶及siRNA的穩定性及效力、藥效學以及藥代動力學。因此，經過修飾的siRNA在低濃度下會更有效，從而降低毒性水平(高濃度及不穩定的siRNA通常會產生毒性)。免疫反應通常由天然核苷(例如A、C、G及U)引起，可被免疫系統識別。免疫系統可以更好地識別經過修飾的核苷，從而減少或消除對 siRNA療法的免疫反應。
- **效果持久：**改良RNAi療法通常將體內的療效半衰期延長數月，因此旨在通過長期的持久性來確定疾病的根本原因，使RNAi療法非常適合各種慢性適應症。
- **開發成功率更快更高且製造成本相對較低：**與傳統藥物相比，RNAi療法更有可能獲得批准及完成新產品設計所需時間更短且製造成本更低、為RNAi公司帶來更

高的毛利率。根據生物技術創新組織、PharmaIntelligence及Quantitative Life Science聯合發布的《2011年至2020年臨床開發率及促成因素》(Clinical Development Rates and Contributing Factors 2011-2020)，RNAi療法的I期臨床試驗獲得批准的可能性為13.5%，高於單克隆抗體及小分子藥物，表明從第一階段獲得批准的可能性分別為12.1%及7.5%。

RNAi療法在實現臨床成功方面的牽引力有限，乃由於技術上的不足之處，無法將siRNA分子遞送至靶組織及細胞中發揮治療作用。根據發表在MDPI的《克服siRNA療法的障礙：從長凳到床邊》(Overcoming Barriers for siRNA Therapeutics: From Bench to Bedside)儘管於1998年已發現生物學機制，許多因素阻礙了RNAi技術在臨床實踐中的廣泛應用，包括：

- **血管內降解及腎清除率：**注射RNA後首次出現的生物屏障是血漿中核酸酶的血管內降解。裸露的或未經改良的RNA在體循環中並不穩定，對普遍存在於細胞內外的A型核酸酶更為敏感。另外，腎臟的快速清除功能使siRNA的壽命減少至5到10分鐘如此之短。血漿及組織中的核酸酶降解未經改良的siRNA的時間從幾分鐘到一小時不等，這可能限制使用siRNA療法。僅改良siRNA並不一定不夠達到有效的治療活性。siRNA的物理封裝及RNA的化學改良均能增強siRNA的治療活性。
- **激活先天免疫系統：**先天免疫性功能旨在識別並消滅病原體，並產生適應性免疫。過去人們認為少於30種核苷酸的siRNA小到足以躲過免疫系統及干擾素反應的非特异性刺激。隨後對低合成siRNA進行的實驗(發表於Nature Biology《合成siRNA對哺乳動物先天免疫反應的序列依賴性刺激》(Sequence-Dependent Stimulation of the Mammalian Innate Immune Response by Synthetic siRNA))顯示，siRNA可激活免疫反應並能引起體內外細胞因子的生成。可通過siRNA或伴隨siRNA的載體(包括LNP遞送技術使用的陽離子脂質體)產生先天免疫反應。上述研究並未使用Sirnaomic的數據或結果。
- **蛋白結合：**正電荷載體分子在實現siRNA於細胞內有效濃度的細胞遞送中是必不可少的。血液補充蛋白質及細胞膜蛋白質在體循環中通常為負電荷，血液補充蛋白質通過靜電作用與正電荷siRNA載體結合。調理的載體(即帶有血液補充蛋白質的

siRNA載體)隨後進行網狀內皮系統(RES)過濾，而這些載體的細胞表面結合導致炎症。調理過程使siRNA載體更容易受到RES過濾，並致使腎臟進行快速清除。帶有siRNA的調理載體聚集在肝臟及脾臟內，可能會產生毒性作用。最終，調理過程會降低體內高效RNAi治療活性所需的siRNA治療濃度。

- **RES截留：**RES攝取核酸藥物是主要的問題。帶有siRNA的納米顆粒在進行調理過程很容易被RES的巨噬細胞消滅。siRNA療法進入到血液後須立即受到單核吞噬細胞系統(MPS)里吞噬細胞的保護。帶負電荷的表面較正電荷或中性電荷載體會更容易血液的清除。因此，siRNA載體的表面改良是繞過屏障的初步策略。
- **膜的不滲透性：**裸露的siRNA由於其帶負電荷而不能跨過細胞質膜。裸露的siRNA雖然體積小，但因其帶有負電荷並具有親水性而不能穿過生物膜。因此，高效遞送siRNA需要通過改良來克服這個屏障。此情況下就需要能夠高效遞送siRNA的載體。
- **內涵體逃逸：**siRNA內化後，主要的屏障仍是其不能躲過內涵體。因此，能夠破壞內吞體膜的載體或改良行為對siRNA高效的內涵體逃逸及基因沉默至關重要。
- **脫靶效應：**聚集在腫瘤的siRNA多於聚集在正常組織的約20%至40%。來自腫瘤中滲漏血管的增強滲透及滯留(EPR)效應可使腫瘤組織較正常組織容易吸收製劑，但並不足以依賴自身。因此，為克服這些脫靶效應，近期對siRNA製劑的表面配體改良用於更有針對性的物質遞送。

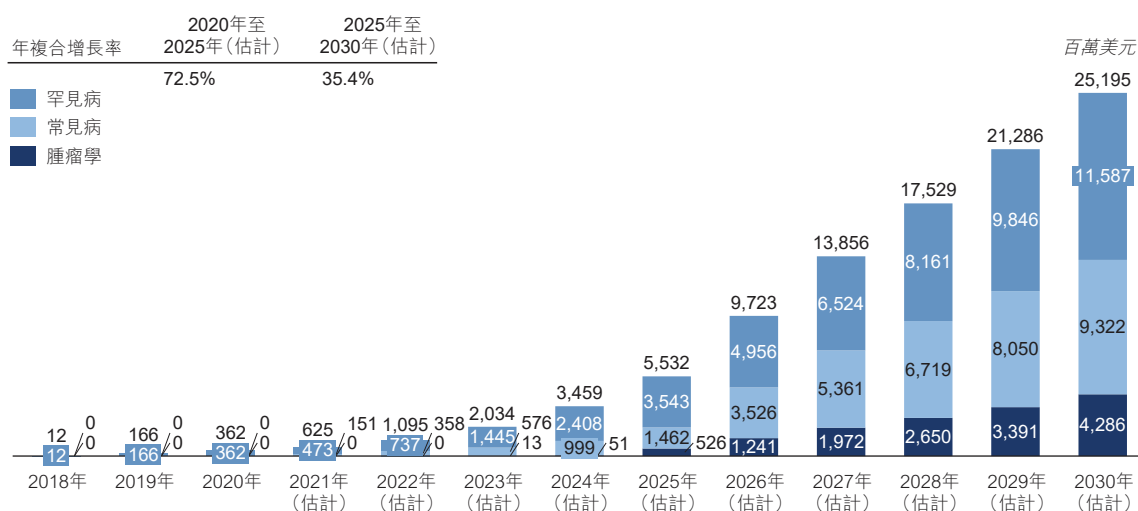
遞送系統不僅解決了遞送裸露的RNAi觸發器所涉及的挑戰，包括其化學不穩定特徵、細胞外及細胞內屏障以及先天免疫刺激，亦可提供「智能」靶向遞送。於過往十年，一直在付出巨大努力開發克服該等障礙的RNAi遞送平台。

行業概覽

根據Signal Transduction and Target Therapies刊發的Therapeutic siRNA: state of the art，RNAi療法利用不同的方法將RNAi觸發器遞送至靶組織，例如脂質納米粒(LNP)、N-乙醯半乳糖胺(GalNAc)偶聯物、多肽納米顆粒(PNP)和其他偶聯物。必須設計遞送平台以提供血清穩定性、提供高結構及功能穩定性、減輕與非靶細胞的相互作用、增強細胞進入和內涵體逃逸、抵抗腎清除並產生低毒性和免疫原性。

- **LNP**：LNP是化學合成的多成分脂質體制劑(直徑<100納米)，封裝siRNA，用於遞送至靶組織。在前往目的地的途中，封裝在LNP中的siRNA受到保護，不會被無處不在的核酸酶降解。LNP受限於複雜的製造工藝，並且在某些情況下由於使用高含量的陽離子脂質而導致免疫原性問題。
- **GalNAc偶聯物**：GalNAc或N-乙醯半乳糖胺是一種糖分子，可識別並結合細胞表面蛋白，即脫唾液酸糖蛋白受體(ASGPR)，該蛋白在肝細胞上大量表達，產生快速內吞作用。GalNAc偶聯物是一項成熟的技術，對肝臟遞送具有高度特異性。
- **PNP**：PNP由支化組氨酸賴氨酸聚合物(HKP)組成，其可控聚集成納米顆粒，封裝並保護10k-100k siRNA以促進通過NRP1受體遞送至靶組織和細胞(例如活化血管內皮細胞)中。組氨酸介導的質子化可通過提升內涵體逃逸效率進一步促進siRNA有效載荷釋放到細胞質中的細胞作用位點。由於多肽及RNA的生物降解性，PNP具有很高的安全性，並且有可能靶向更多組織及器官。此外，PNP具有遞送siRNA、mRNA及其他核酸的巨大潛力。

RNAi療法的全球市場規模，2018年至2030年(估計)



行業概覽

附註：行業概覽所述的罕見病、常見病及腫瘤學互不包含。

資料來源：灼識諮詢報告

整體目標市場包括全部可用及潛在RNAi療法候選產品，其分為常見病、罕見病及腫瘤三大相互排斥類別。STP705與STP707均納入腫瘤學及常見病類別。來自STP705針對NMSC及肝癌的市場收入對腫瘤學市場領域作出了貢獻，而來自STP705針對HTS及癩痕疙瘩市場的收入對常見病市場領域作出了貢獻。同樣，來自STP707針對NMSC、肝癌及NSCLC的收入反映腫瘤學市場領域，而來自纖維變性的收入反映常見病市場領域。

用於全部適應症的RNAi療法的全球市場規模由2018年的12百萬美元增加至2020年的362百萬美元，年複合增長率為449.2%，估計於2030年將達到250億美元。截至2030年，RNAi療法應用於常見病及腫瘤學的市場規模將佔總市場規模的54%。中國RNAi療法的市場規模將由2022年的約4百萬美元增至2025年的300百萬美元以上，年複合增長率超過300%，估計於2030年將達到約30億美元。「十三五規劃」等眾多有關生物產業發展的優惠政策促進了開發治療性疫苗、RNA干擾藥物等，以及《國務院辦公廳關於促進醫藥產業健康發展的指導意見》促進了開發靶向、精選及新型治療藥物。

RNAi療法的全球市場主要由以下因素驅動：

- **日益增加的投資及合作關係加速了RNAi療法開發：**領先的製藥公司對RNAi療法的累計投資由2017年85億美元增加至2020年的350億美元，三年增加300%。
- **技術突破拓寬了RNAi臨床應用的範圍：**遞送技術領域的技術突破增加了RNAi療法的適應症數目，包括尚有巨大臨床需求的腫瘤學及常見病。改良的RNAi遞送系統是用於配製RNAi試劑的強效、高效且無毒或免疫原性最低的載體。根據MDPI刊發的基於 siRNA 的納米療法治療癌症的臨床進展，科學家專注於開發及完善基因傳遞系統。近年來，納米顆粒因其作為一種可靠的基因載體，具有良好的生物相容性和生物降解性，已被廣泛接受。納米顆粒特性的操作使基因載體能夠提高 siRNA

行業概覽

在循環系統中的半衰期。共軛納米顆粒的較小尺寸進一步允許定位和分佈到細胞內的分子靶點中，從而通過增強滲透性和滯留效應增加腫瘤停留時間。

- **不斷擴大範圍的臨床目標支撐RNAi療法的未來增長：**科學合理地識別眾多靶基因及基因突變可憑藉開發具有效力及特異性的療法。RNAi療法廣泛應用於常見病及腫瘤學將支撐RNAi療法市場的未來增長。
- **多項成功的臨床試驗驗證：**於2018年Patisiran(全球首個RNAi療法)獲得批准後，FDA／歐盟批准了另外三種siRNA療法，(FDA批准及Alnylam生產的Givosiran及Lumasiran、歐盟批准及Novartis經Alnylam許可生產的Inclisiran)。多項成功的RNAi療法的臨床試驗已經驗證了RNAi療法治療罕見病及常見病(例如高膽固醇)的安全性及有效性。

在不久的將來，預計RNAi療法市場將呈現以下趨勢：

- **遞送及靶選擇的突破：**高效安全的遞送系統是關鍵，我們預計將於不久的將來取得解決主要遞送困難方面的重大突破，例如肽或聚合物顆粒、抗體-藥物偶聯物。識別具有更高特異性及效力的靶標是靶選擇的關鍵，諸多項目旨在實現兩個目標，其中主要示例為腫瘤學。
- **臨床應用範圍更廣：**除了以肝臟為重點的治療之外，亦存在巨大的未開發市場潛力。根據國際癌症研究機構的研究，2020年肝癌和所有癌症的五年流行病例分別約為994,000例及50,550,000例，表明倘有可能以與標準治療方案相比具有競爭力的方式治療其他腫瘤類型，則可觸及的患者最多可達50倍。Novartis首先應用siRNA治療心臟代謝疾病為常見病的治療鋪平了道路以及產生了顯著的改進。
- **個性化治療：**基於基因組的個性化療法，例如RNAi療法，治療罕見病及癌症可能是未來的趨勢，乃由於基因測序已成為一項成熟的技術。

正在進行的RNAi臨床試驗的數量從由2013年的14項增加至2021年7月的超過50項。RNAi臨床試驗管線分佈於開發的不同階段。更多與腫瘤學相關的試驗處於早期開發階段。有關

行業概覽

治療常見病及罕見病的多項批准已獲授予。目前，肝臟相關疾病為其他類型疾病中最有針對性的疾病，可歸因於當前的遞送技術、以 LNP 為基礎及以 GalNAc 為基礎的 siRNA 製劑、靶肝細胞，顯示主要在肝組織中的有效吸收，其中幾乎所有納米顆粒和脂質體遞送系統都顯示出最高的積累。當全身給藥時，與其他器官相比，siRNA 遞送系統總是傾向於肝臟。新的遞送平台，例如基於 PNP 的遞送平台，越過肝臟到肺及其他腫瘤組織後均優先靶向肝細胞。

RNAi 療法的主要全球參與者包括 Sirnaomics、Alnylam、Arrowhead、Dicerna、Silence Therapeutics、Quark、Sylentis 及 Brie Biosciences。

截至2021年9月RNAi療法市場的競爭格局

主要參與者	主要藥物	適應症	治療領域	靶點/ 器官	臨床階段	開始日期 (地點)	試驗編號
<i>Sirnaomics</i>	STP 705	非黑色素瘤 SCC	腫瘤學	皮膚	II 期	2019年5月(美國)	NCT04293679
		非黑色素瘤 BCC	腫瘤學	皮膚	II 期	2020年12月(美國)	NCT04669808
		增生性癍痕消退	纖維化	皮膚	II 期	2017年1月(美國)	NCT02956317
		癍痕瘤無疤癒合	纖維化	皮膚	II 期	2021年4月(美國)	NCT04844840
		肝癌(藍式)	腫瘤學	肝臟	I 期	2021年3月(美國)	NCT04676633
	STP 707 ⁽¹⁾	實體瘤	腫瘤學	肝臟	I 期	2021年11月(美國)	NCT05037149
<i>Alnylam</i>	ONPATTRO (Patisiran)	TTR (遺傳性轉甲狀腺素 蛋白澱粉樣變性多發性 神經病)	遺傳病	肝臟	商業化；FDA 批准的首類 RNAi 藥物	2018年8月(FDA) 2018年8月(歐盟)	NCT01960348
	GIVLAARI (Givosiran)	ALAS1 (急性肝卟啉症)	遺傳病	肝臟	商業化；FDA 批准的第二 類RNAi藥物	2019年11月(FDA) 2020年3月(歐盟)	NCT03338816
	OXLUMO (lumasiran)	原發性高草酸尿症1型	遺傳病	肝臟	商業化；FDA 批准的第三 類RNAi藥物	2020年12月(FDA) 2020年11月(歐盟)	NCT04152200
	Inclisiran ⁽²⁾ (ALN-PCSsc)	高膽固醇血症、混合型血 脂異常	代謝疾病	肝臟	向FDA提交 NDA (已於歐 盟獲 批准)	2021年7月(FDA) 2020年12月(歐盟)	NCT03397121
	Vutrisiran (ALN-TTRsc02)	遺傳性澱粉樣變性	遺傳病	肝臟	向FDA提交 NDA	2021年4月(全球 (不包括中國))	NCT03759379
Fitusiran ⁽³⁾ (ALN-AT3)	甲乙型血友病	遺傳病	肝臟	III 期	2018年2月(全球)	NCT03417102	

行業概覽

主要參與者	主要藥物	適應症	治療領域	靶點/ 器官	臨床階段	開始日期 (地點)	試驗編號
	Lumasiran (ALN-G01)	嚴重原發性高草酸尿症1 型(PH1)	遺傳病	肝臟	III期	2018年11月(全球， 但不包括中國)	NCT03681184
	Patisiran	ATTR澱粉樣變性標籤擴 展	遺傳病	肝臟	III期	2019年3月(全球， 但不包括中國)	NCT03862807
	Cemdisiran/ Pozelimab Combo	補體介導的疾病	代謝疾病	肝臟	III期	2021年9月(不適 用)	NCT05070858
	Cemdisiran (ALN-CC5)	補體介導的疾病	遺傳病	肝臟	II期	2015年1月(全球， 但不包括美國及 中國)	NCT02352493
	ALN-HBV02 (VIR-2218)	慢性乙肝病毒感染	病毒性疾病	肝臟	II期	2020年8月(全球)	NCT04507269
	ALN-AGT01	高血壓	病毒性疾病	肝臟	II期	2021年7月(美國)	NCT04936035
	ALN-HSD	NASH	代謝疾病	肝臟	I期	2020年10月(全球， 不包括中國)	NCT04565717
Arrowhead	ARO-APOC3	家族性乳糜微粒血症	遺傳病	肝臟	III期	2021年11月(美國)	NCT05089084
	ARO-AAT	α 1-抗胰蛋白酶缺乏症	遺傳病	肝臟	II期	2019年8月(全球， 但不包括中國)	NCT03945292
	AMG 890	心血管疾病	遺傳病	肝臟	II期	2020年7月(全球， 不包括中國)	NCT04270760
	ARO-ANG3	混合型血脂異常	遺傳病	肝臟	II期	2021年6月(全球， 不包括中國)	NCT04832971
	JNJ-3989	乙型肝炎	病毒性疾病	肝臟	II期	2020年9月(全球)	NCT04535544
	ARO-ENaC	囊性纖維化	纖維化	肺臟	I/II期	2020年8月(全球， 但不包括中國及 美國)	NCT04375514
	ARO-HSD	NASH	肝病	肝臟	I期	2020年3月(全球， 但不包括中國及 美國)	NCT04202354
	ARO-HIF2	腎細胞癌	腫瘤學	腫瘤	I期	2020年8月(美國)	NCT04169711
	JNJ-75220795 ⁽⁴⁾	脂肪肝	代謝疾病	肝臟	I期	2021年11月(日本)	NCT05039710

行業概覽

主要參與者	主要藥物	適應症	治療領域	靶點/ 器官	臨床階段	開始日期 (地點)	試驗編號
Dicerna	Nedosiran ⁽⁵⁾ (DCR-PHXC)	原發性高草酸尿症	遺傳病	肝臟	III期	2019年7月(全球， 但不包括中國)	NCT04042402
	DCR-HBVS ⁽⁶⁾ (RG6346)	慢性乙型肝炎病毒	病毒性疾病	肝臟	II期	2020年7月(全球)	NCT04225715
	Belcesiran (DCR-A1AT)	Alpha 1-抗胰蛋白酶缺乏症	遺傳病	肝臟	II期	2021年2月(全球， 但不包括中國及美國)	NCT04764448
	LY3561774	心血管代謝	遺傳病	肝臟	I期	2020年11月(美國)	NCT04644809
	LY3819469	心血管代謝	心血管代謝	肝臟	I期	2021年6月(全球， 但不包括中國)	NCT04914546
	DCR-AUD	酒精使用障礙	遺傳病	肝臟	I期	2021年9月(美國)	NCT05021640
	Silence Therapeutics	SLN 360	高Lp(a)心血管疾病	遺傳病	肝臟	I期	2020年11月(全 球，但不包括中國)
SLN 124		骨髓增生異常綜合症	腫瘤學	肝臟	I期	2021年4月(全球， 但不包括中國及美國)	NCT04718844
Brii Bioscience	Brii 835	乙型肝炎	病毒性疾病	肝臟	II期	2021年4月(全球， 但不包括美國)	NCT04749368
Quark	Teprasiran ⁽⁷⁾	延遲移植功能	遺傳病	不適用	III期	2016年3月(全球， 但不包括中國)	NCT02610296
Sylentis	Tivanisiran	乾眼症	遺傳病	眼部	III期	2017年5月(全球， 但不包括中國及 美國)	NCT03108664

資料來源：美國國家醫學圖書館；灼識諮詢報告

附註：該表僅包括RNAi療法的主要參與者。僅有Inclisiran、Fitusiran及Brii 835受FDA及國家藥監局監管，其他僅受FDA監管。

1. STP 707於11月開始I期臨床試驗
2. Alnylam向Novartis授出Inclisiran的許可
3. Alnylam向Sanofi授出Fitusiran的許可
4. Arrowhead向Janssen授出JNJ-75220795許可
5. Dicerna向Alnylam授出Nedosiran的許可
6. Dicerna向Roche授出DCR-HBVS的許可
7. Quark向Novartis授出Teprasiran的許可

行業概覽

表中列明適應症及治療領域以及靶點／器官，用於說明獲批藥物及正在開展的試驗。正在進行的臨床試驗涵蓋各個階段的臨床試驗，而截至2021年11月，僅有三種RNAi藥物獲得FDA批准。大多數核心產品及管線主要面向肝臟，而治療領域主要專注於遺傳疾病及肝臟疾病。

資料來源：灼識諮詢報告、臨床試驗、年報

附註：數據截至2021年9月

2020年經批准的RNAi療法

通用名 (產品名稱)	Leqvio (Inclisiran)	Oxlumo (Lumasiran)	Givlaari (Givosiran)	Onpattro (Patisiran)
首次獲批日期	2020/12/11 (CE)	2020/12/03	2019/11/20	2018/08/10
適應症	低密度脂蛋白 膽固醇(LDL-C)	原發性高草 酸尿症1型	急性肝卟啉症 (AHP)	遺傳性轉甲狀腺 素蛋白介導的 澱粉樣變性 多發性神經病
年度成本(千美元)	150	493	575	564
全球收益(百萬美元)	~0.8	~0.3	~55.1	~306.1
市場份額	~0.2%	~0.1%	~15.2%	~84.5%

資料來源：FDA；歐盟；年報；灼識諮詢報告

截至最後實際可行日期，約10種siRNA正在進行或已經完成III期臨床試驗。除癌症之外，許多垂直領域正在開發RNAi療法，包括心血管疾病、腎病、泌尿疾病、遺傳病及血液病，以及澱粉樣變性、原發性高草酸尿症及血友病等罕見疾病。

截至2021年9月正在進行／已完成III期臨床試驗的siRNA藥物

藥物名稱	公司	適應症	狀態	開始日期	試驗編號
Vutrisiran (ALN-TTRsc02)	Alnylam	• 遺傳性澱粉樣變性	向FDA提交NDA	2021年4月 (全球(中國 除外))	NCT03759379
Inclisiran (ALN-PCSc)	Alnylam Novartis	• 高膽固醇血症、混 合型血脂異常	向FDA提交NDA (已獲歐盟批准)	2021年7月 (FDA) 2020年12月 (歐盟)	NCT03397121
Nedosiran (DCR-PHXC)	Dicerna Alnylam	• 原發性高草酸尿症	III期	2019年7月 (全球(中國 除外))	NCT04042402

行業概覽

藥物名稱	公司	適應症	狀態	開始日期	試驗編號
Fitusiran (ALN-AT3)	Alnylam Sanofi Genzyme	• 甲乙型血友病	III期	2018年2月 (全球)	NCT03417102
Teprasiran (QPI-1002)	Quark Novartis	• 延遲移植功能	III期	2016年3月 (全球(中國 除外))	NCT02610296
Tivanisiran (SYL 1001)	Sylentis	• 乾眼症	III期	2017年5月 (全球(美國 除外))	NCT03108664
Lumasiran (ALN-G01)	Alnylam	• 嚴重原發性高草酸 尿症1型(PH1)	III期	2018年11月 (全球(中國 除外))	NCT03681184
Patisiran	Alnylam	• ATTR澱粉樣變性標 籤擴展	III期	2019年3月 (全球(中國 除外))	NCT03862807
Cemdisiran (ALN-CC5)	Alnylam	• 補體介導的疾病	III期	2021年9月 (不適用)	NCT05070858
ARO-APOC3	Arrowhead	• 家族性乳糜微粒血 症	III期	2021年11月 (美國)	NCT05089084

資料來源：美國國家醫學圖書館；FDA；NCBI；灼識諮詢報告

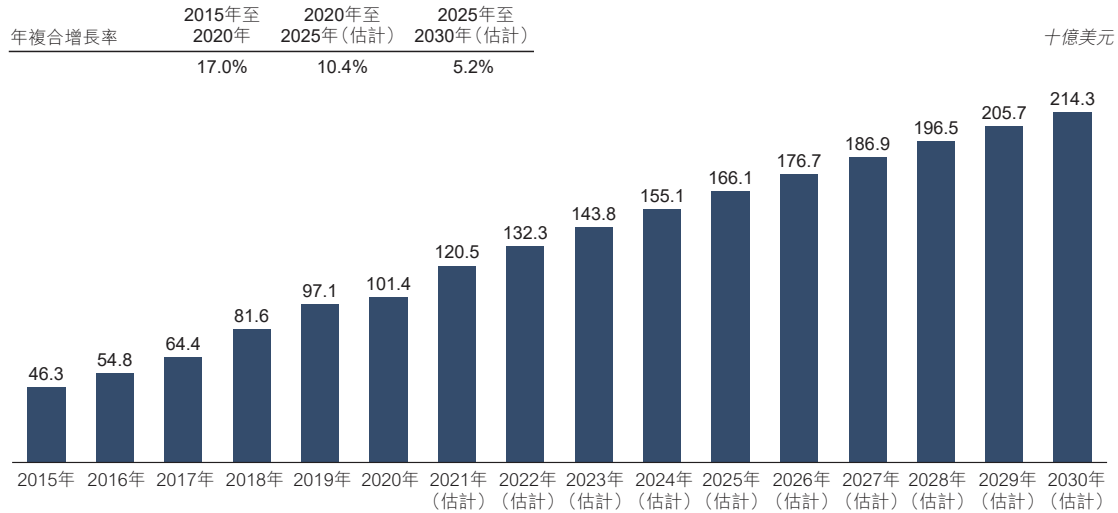
美國及中國的腫瘤藥物市場

於2020年，美國腫瘤藥物市場的市場規模達到1,014億美元，自2015年至2020年的年複合增長率為17.0%。受到市場推出更多數目的腫瘤藥物的驅動，美國腫瘤藥物的市場規模預計將快速增長，於2030年達到2,143億美元。目前，並無RNAi藥物被批准用於腫瘤領域。於未來幾年將適應症擴展到腫瘤領域後，RNAi療法有望迅速增長。截至2030年，美國及中國用於腫瘤學的RNAi藥物預計將分別達到約20億美元及4億美元。儘管RNAi療法將快速增長，但到2030年仍處於腫瘤市場的相對早期階段，佔美國及中國腫瘤藥物市場的約1%。

在美國，開發RNAi療法的製藥公司，例如Alnylam，已組建內部團隊向醫生傳授有關疾病及RNAi療法治療信息。此外，該等製藥公司向醫療保健社區提供贈款並與之訂立了合作計劃，以支持教育計劃和倡議，開展有關治療領域的社區教育。在中國，開發RNAi療法的製藥公司亦將使用類似的方法向醫療保健社區及患者普及有關RNAi療法的知識。

行業概覽

美國腫瘤藥物的市場規模，2015年至2030年(估計)

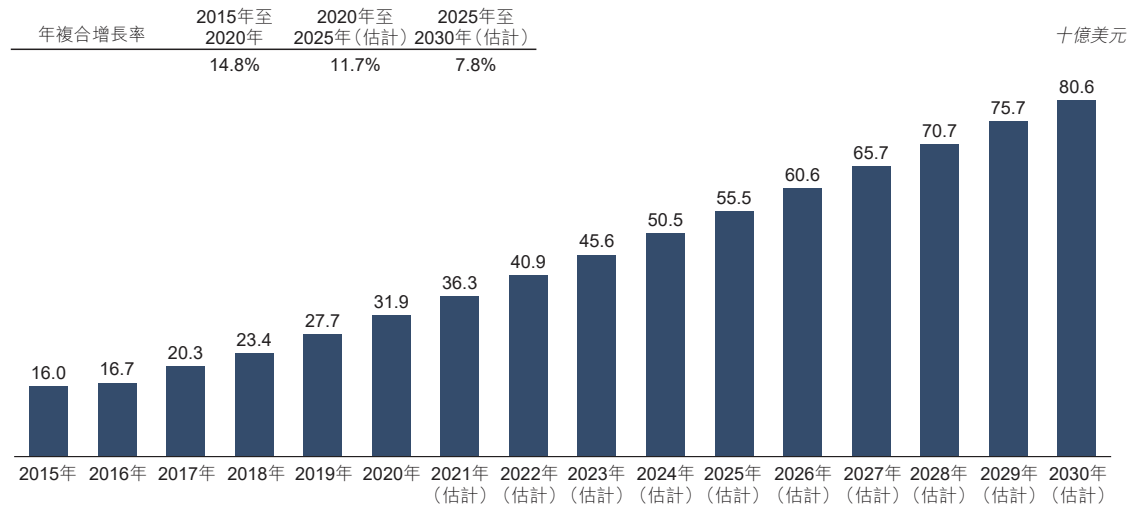


資料來源：灼識諮詢報告

於2020年，中國腫瘤藥物市場的市場規模達到319億美元，自2015年至2020年的年複合增長率為14.8%。由於中國相對較晚推出分子靶向藥物及生物製劑，大量癌症患者無法通過使用傳統化療藥物得到充分治療，導致對新型優良治療的需求不斷增長。儘管如此，該需求正在通過提高新藥開發及批准的負擔能力及支持政策得到解決，預計將推動中國腫瘤藥物市場加快增長。例如，《國務院辦公廳關於促進醫藥產業健康發展的指導意見》於2016年刊發，促進靶向、高選擇性及新型治療藥物的開發。同樣地，「十三五」生物產業發展規劃（“13th Five-Year Plan” for the Development of the Biological Industry）於2016年刊發，促進治療疫苗、RNA 干擾藥物、適合的亞藥及生物治療產品的開發。腫瘤藥物市場規模預計將於未來數年經歷快速增長期，於2030年達到806億美元。

行業概覽

中國腫瘤藥物的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

中國及美國腫瘤市場的持續增長乃主要受到以下因素的驅動：

- **新創藥及聯合療法：**持續及重大的研發投資促進新療法的發展，例如創新RNAi療法、細胞療法及基因療法，為新適應症帶來更好療效及安全性。此外，發展聯合療法有望擴大對未經批准的適應症的治療。
- **擴大使用及長期維持使用：**藥物使用擴大至癌症治療的不同階段，包括新輔助及輔助治療。此外，具有優良安全性及便利性的配方可使腫瘤患者長期維持使用。
- **癌症發病率增加導致不斷增長的臨床需求：**老齡化趨勢預計在未來數十年會繼續。癌症及其關聯的後遺症對老年人造成較大影響。因此，人口老齡化導致人口中的癌症發病率提高。

RNAi療法治療腫瘤

腫瘤學的RNAi療法仍處於早期階段，目前並無RNAi療法獲批用於治療任何癌症。RNAi療法治療腫瘤的主要特徵為高效、高特異性、低副作用、在生長後期誘導沉默、並且與其他基因治療方法相比成本更低。根據NCBI刊發的《基於RNA干擾的治療及其遞送系統》(RNA Interference-Based Therapy and Its Delivery Systems)，RNAi療法在癌症治療中的優勢是有效抑制晚期腫瘤的生長、成本相對較低及特異性高。當多個不同的siRNA同時遞送時，RNAi療法

行業概覽

可以同時抑制各種途徑的多個基因，可能有利於降低耐藥性。例如，Guan等人士發現使用siRNA抑制SH3GL1可以通過EGFR/ERK/AP-1途徑降低P-糖蛋白表達逆轉MDR。隨著開發更有效的遞送系統，RNAi亦可用於為特定患者開發定制藥物，作為化療的輔助劑。根據Springer發表的基於納米的RNAi遞送用於癌症治療，RNAi療法是一種經濟療法。基於文章《洞察RNAi治療癌症的前景》(Insight Into the Prospects for RNAi Therapy of Cancer)，siRNA及新的納米遞送系統有望實現低不良反應，乃由於其對分子靶點及遞送策略具有高度特異性。RNAi療法治療腫瘤有兩大優勢。首先，部分RNAi療法能夠靶向參與腫瘤進展的不同細胞途徑的多個基因。同時抑制多個基因是治療癌症的有效方法，並且可以降低因持續使用化學藥物而導致多重耐藥性的可能性。其次，RNAi療法能夠專門抑制任何一大組癌症相關基因，而無需考慮其蛋白質產物的成藥性。

siRNA面臨生理及生物障礙，當作為腫瘤療法全身給藥時，該等障礙會阻止其遞送至活性部位。因此，遞送系統可改善siRNA的穩定性及癌細胞特異性，優化用於癌症的遞送系統至關重要。需要遞送配方以及siRNA的化學修飾來克服該等挑戰並促進siRNA到達其靶細胞。

截至2021年9月全球以siRNA為基礎的腫瘤藥物的現狀

公司	藥物	靶點	遞送平台	適應症	臨床試驗階段	開始日期(地點)	試驗編號
Sirnaomics	STP705	TGF-β1、COX-2	PNP	NMSC (isSCC)	II期	2021年5月(美國)	NCT04844983
				NMSC (BCC)	II期	2020年12月(美國)	NCT04669808
				肝癌	I期	2021年3月(美國)	NCT04676633
	STP707 ⁽¹⁾	TGF-β1、COX-2	PNP	實體瘤	I期	2021年11月(美國)	NCT05037149
Silenseed	siG12D LODER	KRAS、G12D	LODER聚合物基體	胰腺腫瘤	IIb期	2018年3月(全球(中國除外))	NCT01676259
Arrowhead	ARO-HIF2	HIF-2α	TRiM平台	腎細胞癌	I期	2020年8月(美國)	NCT04169711
Nanocarrier	NC-6100 (PRDM14 siRNA)	PRDM14	PEG-聚陽離子	乳腺癌	I期	不適用	不適用
Nitto	NBF-006	穀胱甘肽S-轉移酶P	LNP	NSCLC、胰腺癌、結直腸癌	I期	2019年3月(美國)	NCT03819387

行業概覽

資料來源：美國國家醫學圖書館；FDA；灼識諮詢報告

附註：除NC-6100受日本厚生省監管之外，其他均受FDA監管

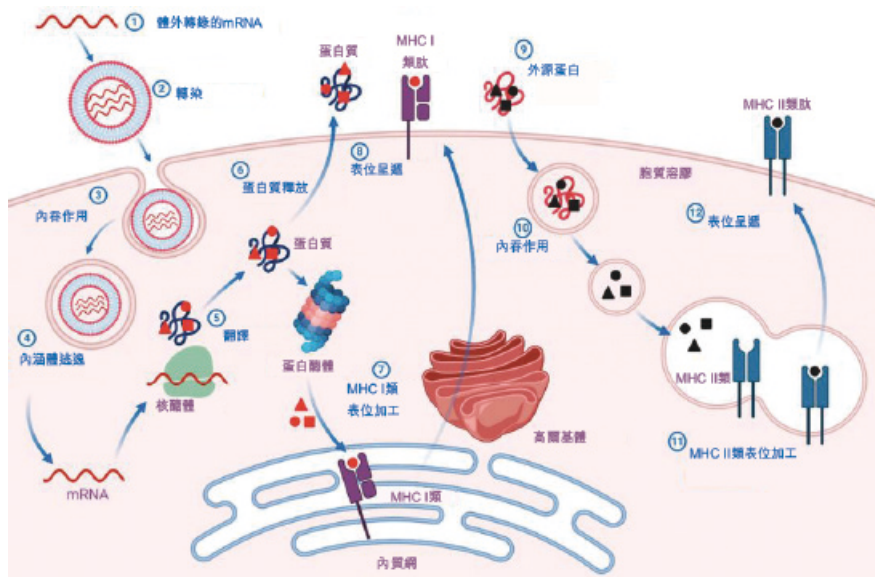
1. STP 707於11月開始I期臨床試驗

mRNA疫苗市場

信使核糖核酸是一大類RNA分子，其與DNA分子互補，並從DNA傳遞遺傳信息，由核糖體翻譯成蛋白質。與DNA類似，mRNA是一種包含特定核苷酸序列的核酸。從DNA中的相應基因轉錄mRNA後，mRNA核苷酸被核糖體翻譯，以組裝氨基酸聚合物，即蛋白質。mRNA在分子生物學的「中心法則」中起著關鍵作用，其處理從DNA到RNA再到蛋白質的轉移序列信息。大多數細胞中的正常信息傳遞是從DNA到RNA（轉錄）、從DNA複製到DNA（複製）以及導致蛋白質合成（翻譯或蛋白質合成）的mRNA。

儘管自21世紀初以來mRNA疫苗的概念在科學上廣為盛行，惟直至Moderna及BioNTech/Pfizer新冠病毒疫苗推出後，其方獲大規模應用及接種。過往疫苗平台通過使受試者接觸病原體或病原體的特定方面（例如糖或衣殼蛋白）來利用類似的疫苗接種機制。mRNA疫苗通過以mRNA形式提供病原體相關抗原的遺傳密碼，為提供病原體免疫提供了一種新的替代方法。其後，該信使核糖核酸被宿主細胞翻譯成相關病原體產生的相應蛋白質。因此，疫苗為細胞提供了構建蛋白質的藍圖。該過程允許宿主對構建的外源蛋白產生免疫反應。

mRNA疫苗的作用機制



資料來源：灼識諮詢報告；Wadhwa, et al. *Pharmaceutics* 2020, 12(2), 102.

行業概覽

開發及製造mRNA用作療法及疫苗相對簡單且迅速。mRNA疫苗的大規模GMP生產已由多項早期臨床評估證明為可行，mRNA疫苗具有良好的安全性。與其他類型的核酸疫苗相比較，mRNA疫苗具有優勢，其於安全性、有效性、B細胞及T細胞介導的應答以及特異性方面已經顯示出優於傳統疫苗的顯著優勢。

mRNA疫苗優於其他平台的多項優勢如下。

- **快速流程開發。**mRNA疫苗的核心原理為遞送編碼目標抗原或免疫原的轉錄物。一旦獲得編碼免疫原的序列，即可使用現有技術進行RNA合成，並且該過程可以輕鬆擴展且無細胞，於mRNA配製及製造過程中僅需極少平台更改。
- **更簡單的製造。**獨特的生產過程節省了細胞培養、抗原提取及純化等過程，縮短生產時間。相對容易實現量產，提高了疫苗的產能。
- **簡化生產過程中的質量控制。**mRNA疫苗乃通過酶促體外轉錄過程合成，並不依賴於細胞的擴增，因此於整體生產過程中可輕鬆實現監控及質量控制。
- **高效免疫反應。**mRNA疫苗可同時誘導體液免疫和細胞免疫，通過多種機制保護機體。
- **良好的安全性。**與基於DNA的疫苗相較，mRNA疫苗具有更高的安全性。mRNA疫苗於將mRNA轉染至靶細胞後，通過從mRNA快速翻譯來表達靶蛋白(抗原)。mRNA疫苗比基於DNA的疫苗具有更高的生物安全性，乃由於抗原的翻譯發生在細胞質中而mRNA並不進入細胞核中，因此與基於DNA的疫苗相較，mRNA整合到基因組中的風險大大降低。mRNA亦為比DNA更加安全的載體，乃由於mRNA主要攜帶待翻譯的短序列，是宿主細胞中快速降解的瞬態分子，不與宿主基因組相互作用。

應用mRNA疫苗須解決mRNA穩定性差、易於降解及細胞遞送困難的問題。脂質納米粒(LNP)為體內RNA遞送最為常用的系統，保護mRNA不被降解，並介導內吞作用及內涵體逃

行業概覽

逸。帶正電荷的脂質納米粒有助於將mRNA帶到帶負電荷的細胞膜上，並促進隨後的細胞質內吞作用。可電離的氨基脂質為影響LNP-mRNA療法的療效和耐受性的主要LNP成分。然而，該脂質於機體中具有較長的半衰期，於臨床試驗中會導致輕度至中度的不良反應，因此對於重複給藥應用而言屬次優。因此，已開發若干mRNA的新遞送平台，例如多肽-脂質納米粒子(PLNP)平台，可能會提高遞送效率及安全性。

倘將mRNA疫苗用於新冠病毒，mRNA將為SARS-CoV-2刺突蛋白提供遺傳藍圖，該病毒導致產生新冠病毒疾病。具體而言，該疫苗是脂質納米粒包裹的mRNA疫苗，可編碼融合前穩定的全長刺突蛋白。脂質納米粒，其為體內RNA遞送最為常用的載體，保護mRNA不被降解，並介導內吞作用及內涵體逃逸。帶正電荷的脂質納米粒有助於將mRNA帶到帶負電荷的細胞膜，促進隨後的細胞質內吞作用。就將予轉錄的mRNA而言，其須同時逃離脂質納米粒及內涵體。一旦刺突蛋白被轉錄，免疫細胞將會在其表面顯示刺突蛋白，而mRNA在細胞中被正常細胞過程降解。免疫系統將刺突蛋白識別為外來物，並導致產生針對刺突蛋白的抗體，其將能夠識別SARS-CoV-2病毒。該機制為免疫系統提供了防止隨後感染SARS-CoV-2病毒的保護，同時避免了將實際病毒病原體(無論是活的或是減毒的)注入體內的相關風險。

於2020年12月，Moderna及Pfizer-BioNTech分別收到緊急使用彼等的新冠病毒疫苗(Spikevax及Comirnaty)的批准。於2021年8月23日，Pfizer-BioNTech收到Comirnaty的全面批准。截至2021年9月30日止九個月，Spikevax的銷售額為113億美元，而Comirnaty於同期產生243億美元的全球收益。全球可尋址的新冠病毒mRNA疫苗市場規模預計將於2021年達到約1,000億美元。

全球mRNA新冠病毒疫苗，2021年第一季度至第三季度

公司名稱	產品名稱	緊急使用 授權日期/ 全面批准	靶點	2021年第一季 度至第三季 全球收益
Pfizer-BioNTech	Comirnaty	2020/12/02/ 2021/08/23	SARS-CoV-2刺突蛋白	243億美元
Moderna	Spikevax	2020/12/18	SARS-CoV-2刺突蛋白	113億美元

資料來源：Pfizer及Moderna季報、灼識諮詢報告

行業概覽

中國批准了七種新冠病毒疫苗，包括有條件批准及緊急使用批准，其中五種均含有滅活病毒，一種乃通過重組病毒載體製成，一種乃通過重組新型病毒製成。中國開發的大多數疫苗為重組疫苗；僅有三種mRNA疫苗進入臨床階段。

截至2021年9月中國市場現有產品

產品名稱	途徑	製造商	國家藥監局 批准時間	價格範圍
Covilo眾愛可維	滅活	北京生物製品 研究所	2020年12月 (有條件批准)	~人民幣200元
CoronVac克爾來福	滅活	科興控股生物 技術	2021年2月 (有條件批准)	~人民幣200元
Convidecia克威莎	重組病毒載體	康希諾生物	2021年2月 (有條件批准)	~人民幣200元
Covilo眾康可維	滅活	武漢生物製品 研究所	2021年2月 (有條件批准)	~人民幣200元
CHO cells智克威得	重組新冠病毒疫苗	安徽智飛龍科馬 生物製藥	2021年3月 (緊急使用批准)	~人民幣200元
Kconvac可維克	滅活	康泰生物	2021年5月 (緊急使用批准)	~人民幣200元
Kweifu科維福	滅活	中國醫學科學院 醫學生物學研究所	2021年6月 (緊急使用批准)	~人民幣200元

資料來源：世界衛生組織；公共資源交易平台管理；官方網站；灼識諮詢報告

截至2021年9月中國新冠病毒mRNA疫苗管線

公司	產品名稱	階段	開發者 類別	開始日期 ⁽¹⁾
Suzhou Abogen Bioscience / 沃森 / 軍事科學院	SARS-CoV-2 Mrna疫苗	III期	國內	2021年7月

行業概覽

公司	產品名稱	階段	開發者類別	開始日期 ⁽¹⁾
BioNTech SE	Comirnaty (BNT162b)	II期	國際	2021年11月
Liverna	LVRNA009	I期	國內	2021年3月
Stemirna	新冠病毒mRNA疫苗	I期	國內	2021年3月
RNAimmune (Sirnaomics)	RIM 730 (SARS-CoV-2 mRNA疫苗)	IND 準備	不適用	不適用

資料來源：ChiCTR；灼識諮詢報告

附註：1. 對於獲批的疫苗，開始日期為批准日期。對於未獲批的疫苗，開始日期為中國臨床試驗註冊中心網站發佈的相應臨床試驗的「研究執行時間」。

mRNA疫苗為前景良好的癌症免疫治療平台。接種疫苗後，mRNA疫苗有效地引起抗原呈遞細胞(APC)中腫瘤抗原的表達，促進APC活化，從而刺激針對腫瘤抗原的先天／適應性免疫。mRNA疫苗能夠誘導抗體／B細胞介導的體液應答及CD4受體+T/CD8受體+細胞毒性T細胞反應，有利於有效清除惡性細胞。由於高效力、安全管理、快速開發潛力和具有成本效益的製造，mRNA癌症疫苗有可能超越其他傳統疫苗平台。癌症免疫療法旨在激活宿主抗腫瘤免疫，改變抑制性腫瘤微環境，最終導致腫瘤縮小並提高患者的整體存活率。癌症疫苗為一種具有吸引力的替代免疫治療選擇，兼具預防及治療潛力。

mRNA療法不僅適用於傳染病及腫瘤疫苗，亦適用於蛋白質替代療法及基因編輯。由於目前有數十種基於mRNA的候選疫苗處於臨床前和臨床開發階段，顯而易見，基於mRNA的技術是前景良好的工具，可開發針對傳染病的新型治療及預防疫苗。

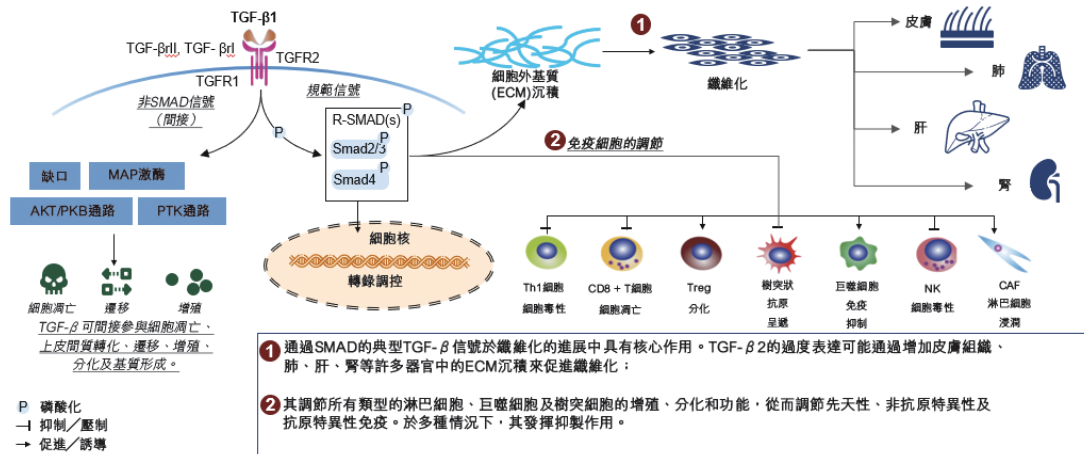
TGF-β 1及COX-2

轉化生長因子β 1 (TGF-β 1)家族是一個強大的多功能細胞因子家族，可調節於胚胎發生過程中以及成熟組織中的多種細胞活動，包括細胞增殖、識別、分化、凋亡及發育命運的規範。於正常情況下，TGF-β 信號通過調節細胞增殖維持組織穩態。TGF-β 改變其功能以加速異常情況下的癌症及纖維化等疾病的進展及發展。TGF-β 一直為腫瘤學的創新熱點，

行業概覽

大多數試驗集中於黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌及結直腸癌。除腫瘤學外，正在進行積極試驗以開發TGF-β療法治療肌肉骨骼、血液及呼吸系統疾病。

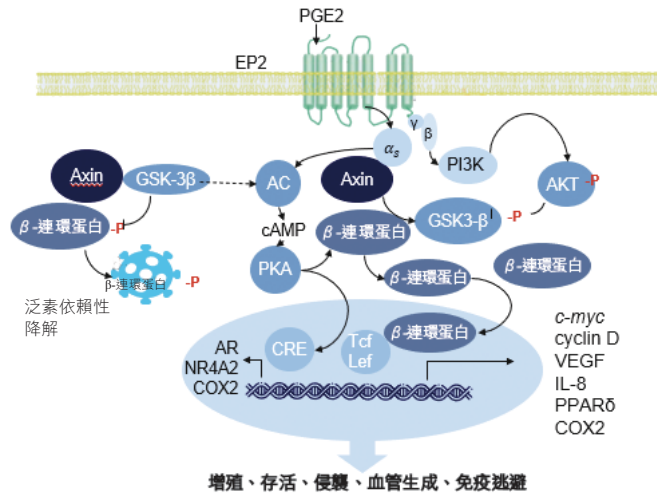
TGF-β作用機制



資料來源：Onco Targets and Therapy 2019：12 Bai et al., Yun, S., Kim, S. and Kim, E. (2019)、灼識諮詢報告

環氧合酶(COX)是前列腺素合成的限速酶。COX有3種異構體：COX-1、COX-2及COX-3。COX-2是一種膜結合、短壽命及限速酶，長期以來一直被認為是緩解疼痛和治療炎症的靶點。已於各種慢性炎症性疾病及惡性疾病中觀察到COX-2的過度表達，例如結腸癌及胰腺癌。PGE2是COX-2酶活性的主要代謝產物，已被證明可上調大鼠的金屬蛋白酶2的組織抑制劑並導致基質積累。COX-2的表達與PGE2平行，推測PGE2的缺乏與肺纖維化等疾病的發病機制有關。COX-2一直是肌肉骨骼疾病、免疫紊亂、皮膚及結締組織疾病、腫瘤及其他疾病的創新熱點。

COX-2作用機制



資料來源：Nasser Hashemi Goradel et al. (2018)、灼識諮詢報告

抑制TGF-β 1及COX-2可協同誘導成纖維細胞凋亡，從而產生顯著的抗纖維化活性。TGF-β 1及COX-2表達的下調亦顯示出有效的抗腫瘤活性，抑制腫瘤微環境中的炎症以抑制促腫瘤發生作用及侵襲性，通過下調抗凋亡因子及上調促凋亡因子來消除癌細胞對凋亡的抵抗，抑制轉移。下調TGF-β 1及COX-2來調節TGF-β 信號通路以抑制細胞外基質合成，其乃纖維化的核心。抑制腫瘤微環境中的 TGF-β 1及 COX-2 促進 T 細胞浸潤到腫瘤中。

其他藥物靶點

VEGFR2：血管內皮生長因子(VEGF)家族是正常生理和病理性(例如癌症)新血管生成中的主要調節劑。VEGF通過與受體結合作用於其內皮細胞靶標。VEGF與VEGFR2結合後，觸發一系列信號轉導通路，刺激內皮細胞增殖、增加血管通透性、內皮細胞遷移及新血管形成。VEGF過度表達可於大多數癌症中發現，導致腫瘤及周圍組織內異常的新血管生成，以滿足腫瘤不受控制的增殖的營養需求。對VEGF功能的研究引致專門針對VEGF/VEGFR信號通路的治療策略，包括單克隆抗體Avastin (Bevacizumab)及Cyramza (ramucirumab)以及小分子藥物(例如Sutent (sunitinib)、Nexavar (sorafenib)及Fotivda (tivozanib))，已被廣泛應用於許多不同的癌症療法。臨床前研究一致表明，VEGF抑制劑與細胞毒劑的組合具有相加或協同效益。

因子XI：因子XI是一種血漿糖蛋白，主要於肝臟中合成，是凝血級聯的一部分，在凝塊穩定和擴張中發揮作用。高水平因子XI將增加血栓形成的風險，血栓是一種血管內異常凝塊，可導致心臟病發作和中風。缺乏因子XI的個體將血栓形成相關事件的風險降低，惟出血幾乎沒有增加。因子XI是開發治療方法的一個有吸引力的目標，以限制出血副作用風險防止血栓形成。目前臨床開發中針對因子XI的候選產品包括來源於Ionis Pharmaceuticals及Bayer的基於反義的候選產品以及來源於Exithera Pharmaceuticals的小分子。

PCSK9：前蛋白轉化酶枯草溶菌素9，或PCSK9，在肝臟中表達，參與調節血液中的LDL-C。PCSK9與肝細胞表面的LDL受體結合，阻止LDLR與LDL-C結合以從循環中去除LDL-C，從而在肝細胞中分解。FDA批准的兩種單克隆抗體Repatha (evolocumab)及Praluent (alirocumab)，以及siRNA療法Leqvio (inclisiran)在歐洲獲得批准，靶向PCSK9。正在開發靶向PCSK9的其他產品包括來自Dogma Therapeutics / 阿斯利康及Serometrix LLC/Esperion Therapeutics, Inc.小分子PCSK9抑制劑以及來自Precision BioSciences及Verve Therapeutics的PCSK9基因療法。

非黑色素瘤皮膚癌、肝癌及非小細胞肺癌藥物市場

非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)

非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)是人類腫瘤最常見的形式。NMSC是指皮膚產生的所有類型的非黑色素瘤癌症，包括鱗狀細胞癌(SCC)、基底細胞癌(BCC)、乳房外佩吉特病(EMPD)、默克爾細胞癌(MCC)及皮膚附件癌。其中，BCC及SCC佔NMSC的大部分，估計美國每年產生的新診斷病例超過五百萬例。大多數NMSC與暴露於太陽紫外線輻射有關；其他常見的風險因素包括淺色皮膚、年齡較大、男性及既往皮膚癌病史。

BCC及SCC通常不會擴展至身體的其他部位，因此，絕大多數NMSC為轉移前的。發生轉移的NMSC相對罕見。一旦發生轉移，NMSC的預後將變得極差。BCC的估計轉移率介乎0.0029%至0.55%，常見的轉移部位為區域淋巴結、肺、骨骼、皮膚及肝臟。SCC的生物學可能更具侵襲性，局部擴展及／或轉移的幾率更高。據報導，cSCC(皮膚SCC)的轉移風險約為2%至5%。NCCN指南將低風險NMSC定義為位於軀幹及四肢的原發腫瘤，大小小於2厘米，邊界清晰。鱗狀細胞原位癌(isSCC)，亦稱為鮑溫病，為鱗狀細胞癌(SCC)的最早形式。

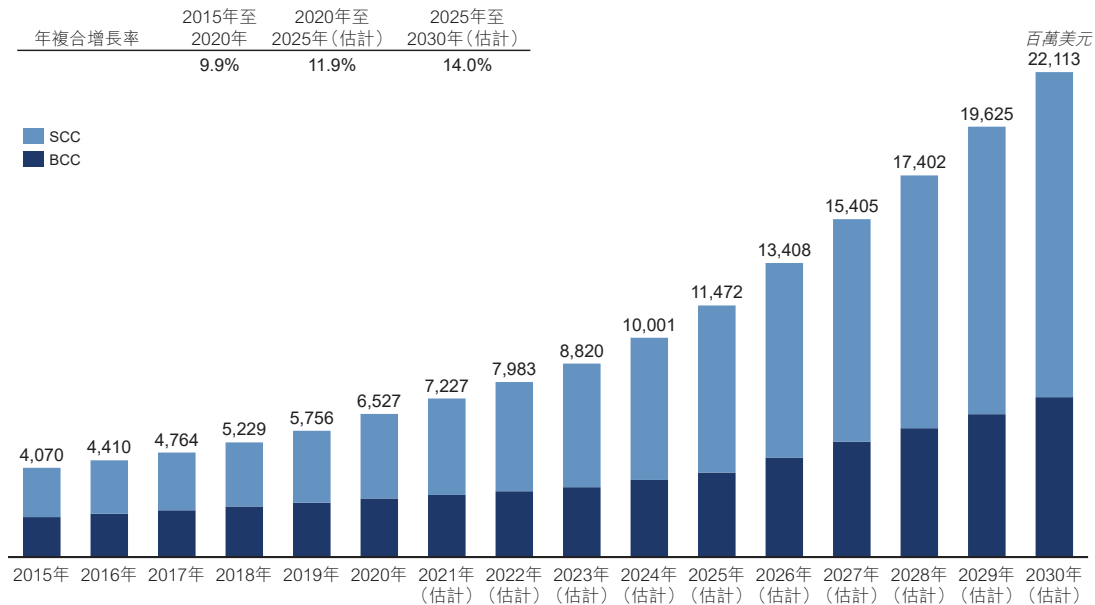
行業概覽

與基底細胞癌一樣，SCC是NMSC的兩個主要亞型之一。isSCC有3%至5%的風險發展為侵襲性SCC。因此，儘管isSCC及低風險NMSC在定義上有所不同，但大多數isSCC可以歸類為低風險NMSC。

美國2015年至2020年BCC及SCC新病例數增加33%，於2020年分別有2.4百萬及3.2百萬新患者。於中國，新病例數量相對較少，確診76,000名BCC患者及確診28,000名SCC患者。該等增加與多項因素有關，包括提高對NMSC的認識、改進登記、人口老齡化以及暴露於紫外線輻射的增加。過去，許多原位SCCs可能被誤診為光化性角化病變，現在對isSCCs的「診斷缺失」可能導致SCC發病率增加。因此，SCC預計在未來會以較快速度增長。

於2020年，美國SCC及BCC治療以患者角度的零售價計算的市場規模為65億美元（其中isSCC的市場領域為15億美元，或佔比超20%），預計將於2025年及2030年分別達致115億美元及221億美元，2020年至2025年的年複合增長率為11.94%，2025年至2030年的年複合增長率為14.03%。於2020年，中國SCC及BCC治療以患者角度的零售價計算的市場規模為38百萬美元（其中isSCC的市場領域為4.3百萬美元，或佔比約為11%），預計將於2025年及2030年分別達致64百萬美元及149百萬美元，2020年至2025年的年複合增長率為10.87%，2025年至2030年的年複合增長率為18.55%。

美國NMSC治療的市場規模，2015年至2030年（估計）

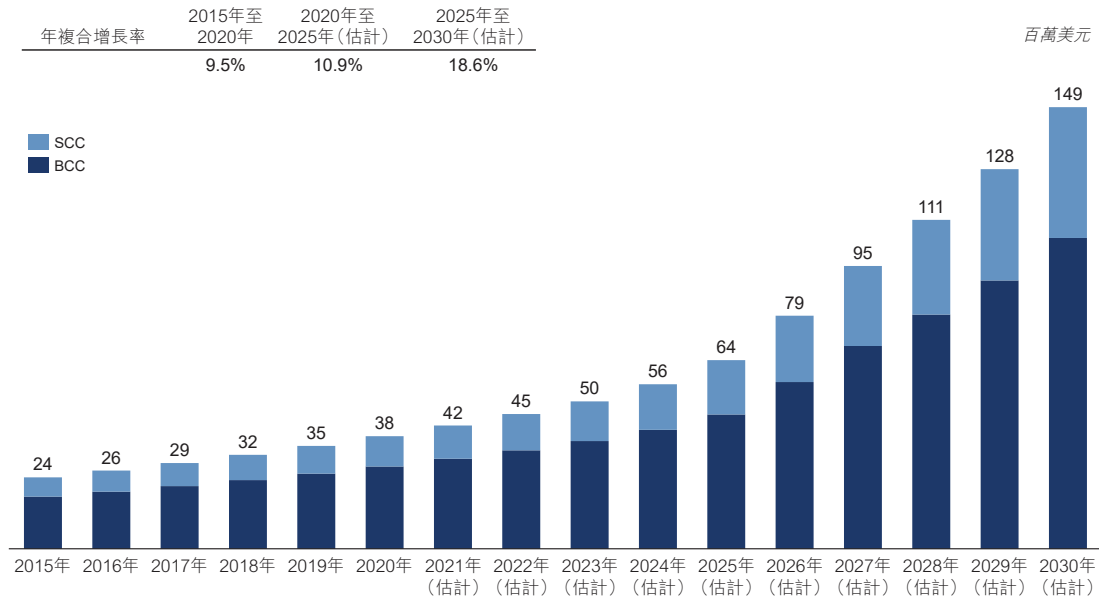


附註：NMSC市場規模僅包括SCC及BCC治療的市場規模

資料來源：灼識諮詢報告

行業概覽

中國NMSC治療的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

美國市場

對於美國市場，isSCC的市場規模 = 目標患者數 * isSCC治療率 * 可用治療選擇年均開支。根據《2012年美國人口非黑色素瘤皮膚癌(角化細胞癌)的估計發病率》的資料，2020年美國isSCC的確診病例數為1.3百萬，預計到2030年將增加到3.4百萬例。根據《癌症研究與治療》發佈的《基底細胞癌和皮膚鱗狀細胞癌的發病率和趨勢：2000年至2010年奧姆斯特德縣明尼蘇達州的一項人口研究》，患者主要分為四類，比例如下表所示。

isSCC患者分佈	比例
適用於頭頸部腫瘤手術的患者	56%
適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	41%
不適用於頭部腫瘤手術的患者	1%
不適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	1%

根據《2002年至2006年及2007年至2011年美國皮膚癌的患病率及治療費用》的資料，isSCC的治療率大約為97%。根據《2002年至2006年及2007年至2011年美國皮膚癌的患病率及治療費用》，2020年可用治療選擇年均開支介乎1,100美元及2,500美元之間。於預期推出年份2023年，僅就isSCC而言，核心產品STP705在美國的估計需求預計約為43百萬美元。

BCC的市場規模 = 目標患者數 * BCC治療率 * 可用治療選擇年均開支

行業概覽

在美國，根據《2012年美國人口非黑色素瘤皮膚癌(角化細胞癌)的估計發病率》的資料，2020年BCC的確診病例數為2.4百萬，預計到2030年將增加到4.2百萬例。根據《癌症研究與治療》發佈的《基底細胞癌和皮膚鱗狀細胞癌的發病率和趨勢：2000年至2010年奧姆斯特德縣明尼蘇達州的一項人口研究》，患者主要分為四類，比例如下表所示。

BCC患者分佈	比例
適用於頭頸部腫瘤手術的患者	61%
適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	33%
不適用於頭部腫瘤手術的患者	1%
不適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	1%

根據《2002年至2006年及2007年至2011年美國皮膚癌的患病率及治療費用》的資料，BCC的治療率大約為97%。根據《2002年至2006年及2007年至2011年美國皮膚癌的患病率及治療費用》的資料，2020年可用治療選擇年均開支介乎1,100美元及2,500美元之間。

中國市場

對於中國市場，isSCC的市場規模 = 目標患者數 * isSCC治療率 * 可用治療選擇年均開支

根據中國臨床腫瘤學會，中國2020年isSCC的確診病例數為11,000，而預計於2030年上升至26,000。根據《韓國1999年至2014年黑色素瘤和非黑色素瘤皮膚癌的全國發病率趨勢》的資料，患者主要分為四類，比例如下表所示。

isSCC患者分佈	比例
適用於頭頸部腫瘤手術的患者	68%
適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	28%
不適用於頭部腫瘤手術的患者	1%
不適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	1%

根據《2002年至2006年及2007年至2011年美國皮膚癌的患病率及治療費用》的資料，isSCC的治療率大約為95%。根據醫生的訪談紀錄，2020年可用治療選擇年均開支介乎350美元及700美元之間。於預期推出年份2024年，就包括isSCC、BCC、HTS及癩痕瘤等多種適應症而言，核心產品STP705在中國的估計需求預計約為68百萬美元。

BCC的市場規模 = 目標患者數 * BCC治療率 * 可用治療選擇年均開支

行業概覽

根據《香港華人非黑色素瘤皮膚癌患者的特徵：十年回顧性研究》的資料：中國2020年BCC確診病例數為76,000，預計於2030年上升至178,000。根據醫生的訪談紀錄，患者主要分為四類，比例如下表所示。

BCC患者分佈	比例
適用於頭頸部腫瘤手術的患者	88%
適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	8%
不適用於頭部腫瘤手術的患者	2%
不適用於軀幹或肢體腫瘤手術的患者	1%

根據《2002年至2006年及2007年至2011年美國皮膚癌的患病率及治療費用》的資料及醫生的訪談紀錄，BCC的治療率大約為95%。根據醫生的訪談紀錄，2020年可用治療選擇年均開支介乎350美元及700美元之間。

NMSC治療市場受到以下因素的驅動：

- **發病率增加：**由於生活方式的改變及戶外活動的增加，人們暴露於紫外線輻射的時間更長。由於人口老齡化，光化性角化病、痣及雀斑等癌前皮膚病的發病率可能會增加。對疾病的遺傳易感性，例如基底細胞痣綜合症，亦會導致發病率增加。
- **治療及診斷興起：**自2008年以來，全國範圍的皮膚癌篩查在美國啟動，並在擁有健康保險的35歲以上居民中變得更加普遍，導致診斷率提高。同時，更多治療NMSC的治療方案為患者提供更多選擇，從而提高治療率。
- **臨床需求：**美容外觀仍然是NMSC治療中的關鍵需求之一，對患者的偏好有很大影響，尤其是對於頭部或頸部有病變的患者，而目前的治療無法滿足此項特殊需求。

雖尚未建立治療發生轉移的NMSC的標準管理策略，於過去數十年，我們對NMSC分子生物學理解的進步及藥物發現技術的改進已促進新治療策略的建立。儘管近年來FDA批准了多種治療晚期NMSC的靶向療法，包括分子靶向藥物及免疫檢查點抑制劑，惟該等療法僅限於轉移性疾病。

行業概覽

BCC及isSCC的傳統及標準治療方法(2021年11月)

適應症	治療方法
BCC及isSCC	標準手術切除 莫氏顯微手術
	5'-氟尿嘧啶 咪喹莫特
	冷凍手術 激光治療 電乾燥 放射治療

資料來源：灼識諮詢報告；基底細胞癌治療專家共識(2021)；Bittner et al. Mohs micrographic surgery : a review of indications, technique, outcomes, and considerations. *An Bras Dermatol.* 2021 May-Jun ;96(3) :263–277; Lin, M. Innovations in Geriatrics : Nonmelanoma Skin Cancer Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Today's Geriatric Medicine.* 2017 ; 10 : 30.

目前，轉移前BCC及SCC的治療方案包括手術治療及非手術治療。手術治療包括莫氏顯微手術及手術切除。莫氏顯微手術為標準護理，報告治愈率最高，並且能夠在術中分析幾乎所有的切除邊緣。莫氏顯微手術的一個重要替代方案是進行手術切除。然而，手術治療的美容外觀通常會因侵入性手術而導致明顯的疤痕。儘管相較於手術治療，該等非手術治療認為效果遜色，但非手術治療包括刮宮及電乾燥、外用藥膏、放射、光動力療法及冷凍療法。5'-氟尿嘧啶及咪喹莫特為發生轉移前的BCC患者經美國FDA批准的兩種藥物，均可用在適應症以外發生轉移前的SCC患者。有關藥物均為局部用藥，且會對部分患者產生皮膚反應。

行業概覽

截至2021年9月獲批准用於轉移前BCC的原藥品療效及副作用

公司名稱	藥物名稱	通用名稱	獲批市場	適應症	療效	副作用	批准日期	價格 ⁽¹⁾
Teva Parenteral Medicines	Adrucil	5'-氟尿嘧啶	美國	BCC	對於單獨的、易於接觸的基底細胞癌，使用氟尿嘧啶乳膏及溶液的成功率約為93%	灼傷、結痂、過敏性接觸性皮炎	2000年2月(FDA)	~15美元
iNova	艾達樂	咪喹莫特	美國	BCC	淺表性BCC咪喹莫特相比對照組清除率為75%比2%	頭痛、背痛、灼傷	2004年7月(FDA)	~8美元

資料來源：FDA；美國FDA藥品數據庫；美國國家醫學圖書館；灼識諮詢報告

附註：1. 每單位零售價

肝癌

肝癌為起源於肝臟的癌症。肝癌的主要致因為乙型肝炎、丙型肝炎或過量飲酒導致的肝硬化。肝癌的體徵及症狀取決於所存在的癌症類型。常見症狀包括腹痛、黃疸及體重下降。最常見的類型有肝細胞癌(HCC) (佔80%的病例) 以及膽管癌(CCA)。

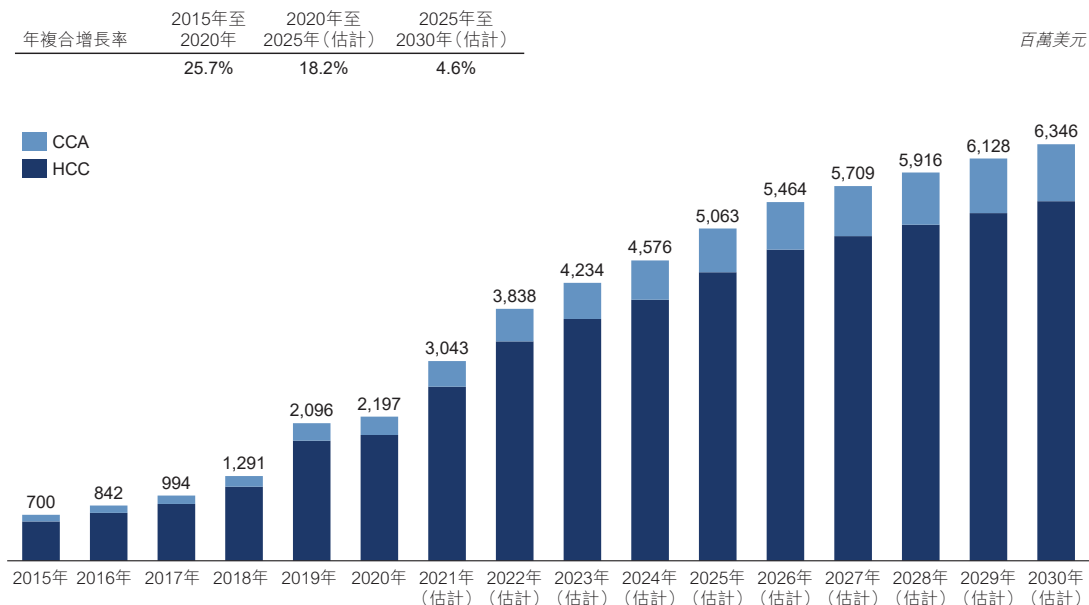
於2020年，中國肝癌新病例數量為509,600例，預計將於2025年及2030年分別增加至570,300例及630,300例，2020年至2025年的年複合增長率為2.3%，2025年至2030年的年複合增長率為2.1%。於2020年，美國肝癌新病例數量為41,700例，預計將於2025年及2030年分別增加至45,200例及48,500例，2020年至2025年的年複合增長率為1.6%，2025年至2030年的年複合增長率為1.4%。

美國HCC藥物市場的規模由2020年的19億美元增長至44億美元並進一步增長至2030年的55億美元，2020年至2025年的年複合增長率為18.1%，2025年至2030年的年複合增長率為4.5%。CCA藥物市場的規模預計將於2030年超過9億美元，佔肝癌藥物市場整體的約13.7%。同時，中國HCC藥物市場的規模預計將由2020年的12億美元增長至2025年的52億美元並進一步增長至2030年的70億美元，2020年至2025年的年複合增長率為33.9%，2025年至2030年的年複合增長率為6.2%。中國CCA藥物市場預計將由2020年的3億美元增長至2025年的12億美

行業概覽

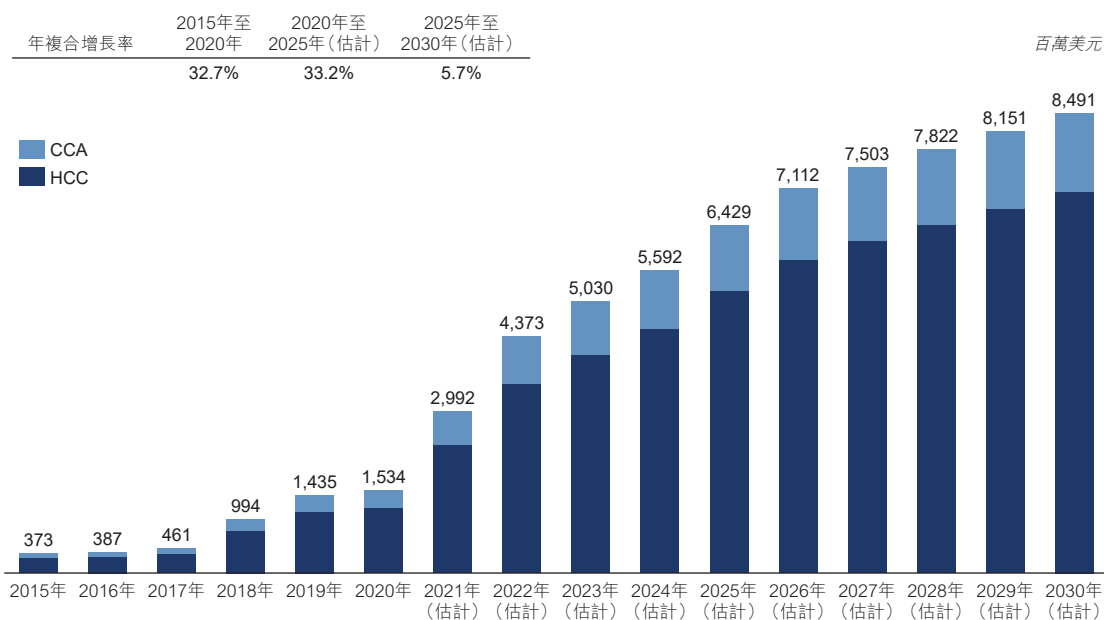
元並進一步增長至2030年的15億美元，2020年至2025年的年複合增長率為30.5%，2025年至2030年的年複合增長率為3.6%。

美國HCC及CCA藥物的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

中國HCC及CCA市場的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

肝癌藥物市場受到以下因素的驅動：

- **發病率增加**：中國85%的肝癌病例可歸因於HBV感染，其仍然為一種不治之症。其他風險因素，如糖尿病、NASH及過度飲酒，致使患病率繼續增加。

行業概覽

- **診斷及治療興起：**肝癌早期篩查及診斷的改進、治療方法的可及性增加以及國家醫保計劃覆蓋更多的肝癌藥物促進了更高的診治率。
- **臨床需求：**肝癌患者的預後通常較為嚴峻。先進的HCC一線治療方案均療效有限，導致一線及二線治療無效的患者的需求。同樣，針對CCA的靶向藥物十分有限，導致晚期CCA的全身治療需求。

肝癌的傳統及標準治療方法(2021年11月)

適應症	治療方法
肝癌	手術切除 肝移植 消融療法 栓塞療法 靶向治療 免疫療法 放射療法

資料來源：灼識諮詢報告；Guidelines for Diagnosis and Treatment of Primary Liver, 2020, CSCO；Guidelines for Diagnosis and Treatment of Liver Cancer/Hepatobiliary Cancers, 2021, NCCN

早期及晚期HCC及CCA有以下兩種不同的治療途徑：

早期HCC一般通過手術治療，例如射頻消融(RFA)或微波消融(MWA)，而晚期HCC通常採用化療栓塞及放射栓塞、靶向療法及免疫療法。早期CCA的基石治療包括手術及放射治療，晚期CCA一般採用化療、靶向療法及免疫療法。

行業概覽

截至2021年9月獲批准用於HCC及CCA的藥品療效及副作用

公司名稱	藥物名稱	通用名稱	獲批市場	適應症	療效(實驗隊列、安慰劑或其他隊列)	副作用(對照:估所有級別的百分比、估3-4級的百分比;安慰劑:估所有級別的百分比、估3-4級的百分比)	價格	批准日期	試驗編號
羅氏	泰聖奇	阿特珠單抗	美國、中國	HCC	中位OS(NE, 13.2; 風險率, 0.58) 中位PFS(泰聖奇聯合伐珠單抗: 6.8、4.3; 風險率, 0.59)	高血壓(泰聖奇聯合伐珠單抗: 30%、15%; 索拉非尼: 24%、12%) 疲勞/虛弱(泰聖奇聯合伐珠單抗: 26%、2%; 索拉非尼: 32%、6%) 蛋白尿(泰聖奇聯合伐珠單抗: 20%、3%; 索拉非尼: 7%、0.6%)	~500美元/單位(美國) ~人民幣5,800元/5毫克(中國)	2020年5月(美國) 2020年10月(中國)	NCT03434379
羅氏	安維汀	貝伐珠單抗	美國、中國	HCC	中位OS(安維汀聯合阿特珠單抗: NE, 索拉非尼: 13.2; 風險率, 0.58) 中位PFS(安維汀聯合阿特珠單抗: 6.8, 索拉非尼: 4.3; 風險率, 0.59)	高血壓(安維汀聯合阿特珠單抗: 30%、15%; 索拉非尼: 24%、12%) 疲勞/虛弱(安維汀聯合阿特珠單抗: 26%、2%; 索拉非尼: 32%、6%) 蛋白尿(安維汀聯合阿特珠單抗: 20%、3%; 索拉非尼: 7%、0.6%)	~840美元/4毫升(美國) ~人民幣2,500元/100毫克(中國)	2020年5月(美國) 2020年10月(中國)	NCT03434379
Exelixis	Cabometyx	蘋果酸卡博替尼	美國	HCC	中位OS(10.2、8.0; 風險率, 0.76)	腹瀉(54%、10%; 19%、2%) 疲勞(45%、10%; 30%、4%) 食慾下降(48%、6%; 18%、<1%)	~23,000美元/30片	2019年1月(美國)	NCT01908426
默克	可瑞達	派姆單抗	美國	HCC	單臂, ORR 17%	疲勞、皮疹、白斑、關節痛、腹水(3-4級: 8%), 免疫介導的肝炎(2.9%)	~13,000美元/100毫克	2018年11月(美國)	NCT02702414
衛材及默克	樂衛瑪	甲磺酸侖伐替尼	美國、中國	HCC	中位OS(樂衛瑪: 13.6, 索拉非尼: 12.3; 風險率: 0.92)	SAE總計(樂衛瑪: 43.07%, 索拉非尼: 30.32%) 高血壓(45%、24%) 心臟功能障礙(不適用、3%) 動脈血栓栓塞(2%、不適用)	~21,000美元/30片(美國) ~人民幣20,000元/30片(中國)	2018年8月(美國) 2018年9月(中國)	NCT01761266

行業概覽

公司名稱	藥物名稱	通用名稱	獲批市場	適應症	療效(實驗隊列、安慰劑或其他隊列)	副作用(對照: 佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比; 安慰劑: 佔所有級別的百分比、佔3-4級的百分比)	價格	批准日期	試驗編號
百時美施貴寶	歐狄沃 ⁽¹⁾	納武單抗	美國	HCC	隊列4(聯合易普利瑪瑪), ORR 33%	隊列4(聯合易普利瑪瑪): 皮疹(53%、8%); 瘙癢(53%、4%);	~300美元/1毫升	2017年9月(美國)	NCT01658878
因塞特	Pemazyre	培米替尼	美國	膽管癌	單臂, ORR 36%	肌肉骨骼疼痛(41%、2%) 高磷血症(60%、0%) 脫髮(49%、0) 腹瀉(47%、2.7)	~18,000美元/4.5毫克	2020年4月(美國)	NCT02924376
禮來	Cyamza	雷莫盧單抗	美國	HCC	中位OS(8.5、7.3; 風險率0.71) PFS(2.8、1.6; 風險率0.45)	疲勞(36%、5%; 20%、3%) 外周水腫(25%、2%; 14%、0%), 食慾下降(23%、2%; 20%、1%)	~1,300美元/10毫升	2019年5月(美國)	NCT02435433
拜耳	Stivarga	瑞戈非尼	美國、中國	HCC	中位OS(10.6、7.8; 風險率0.63) PFS(3.4、1.5, 風險率0.43)	皮膚和皮下組織疾病(51%、12%; 7%、<1%) 疼痛(55%、9%; 44%、8%) 虛弱/疲勞(20%、0%; 7%、0%)	~20,000美元/40毫克(美國) ~人民幣10,000元/40毫克(中國)	2017年4月(美國) 2017年12月(中國)	NCT01774344
拜耳及Onyx製藥	多吉美	甲苯磺酸索拉非尼	美國、中國	HCC	中位OS(10.7、7.9; 風險率0.69)	胃腸道(98%、45%; 96%、32%), 疲勞(46%、10%; 45%、13%), 腹瀉(55%、<11%; 25%、2%)	~22,000美元/200毫克(美國) ~人民幣12,000元/200毫克(中國)	2007年11月(美國) 2017年12月(中國)	NCT00105443
BridgeBio Pharma	Truseltiq	磷酸鹽英菲格拉替尼	美國	膽管癌	單臂, ORR 23%	指甲毒性(57%、2%), 口腔炎(56%、15%), 乾眼症(44%、0)	~23,000美元/42粒	2021年5月(美國)	NCT02150967

資料來源: 美國國家醫學圖書館; 灼識諮詢報告

附註: 1. 於2017年9月22日, FDA加速批准了使用納武單抗(歐狄沃、百時美施貴寶公司)為先前一直使用索拉非尼進行治療的患者治療肝細胞癌(HCC)。但歐狄沃的加速批准已於2021年移除。

肝癌市場管線具有高度創新性及多樣性。市場因需求為開發突破性的一流療法提供了巨大的機會。近年來, 溶瘤病毒及RNA干擾(RNAi)技術等創新治療方法在市場上獲得了極大的吸引力, 但均未形成商業化療法。

非小細胞肺癌(NSCLC)

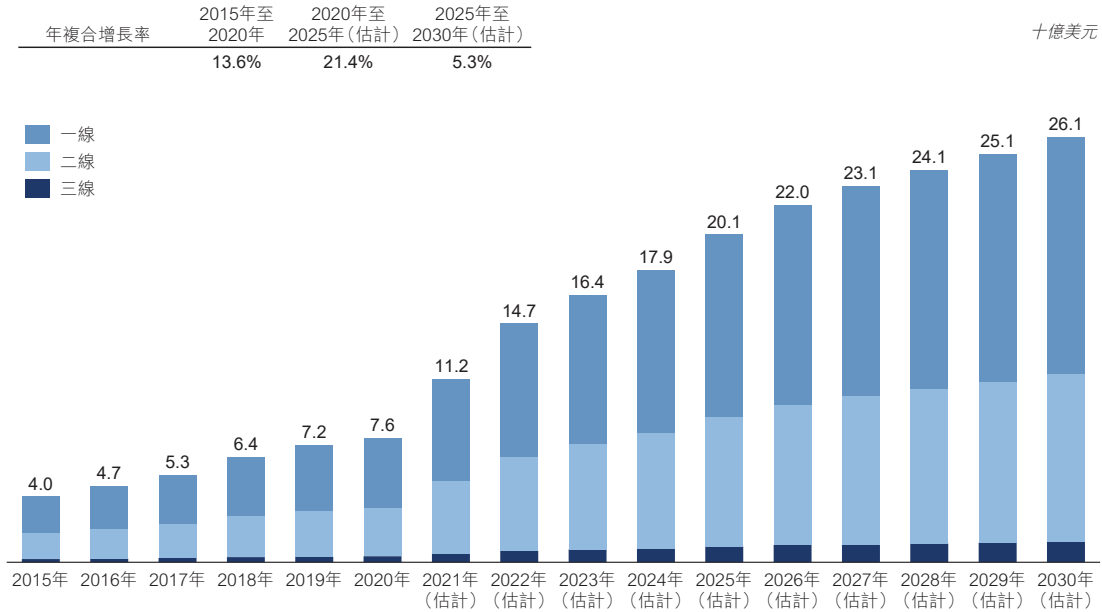
NSCLC是最常見類型的肺癌, 佔肺癌病例總數的大多數。NSCLC被定義為除SCLC之外的任何類型的上皮性肺癌, 包括腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌及NSCLC-NOS(未另外指明)/

行業概覽

未分化的NSCLC。於2020年，美國有176,000例病例，中國有757,000例病例。此外，截至2020年，美國每年約有110,000人死於NSCLC，而在中國的最新數據已增至360,000人。

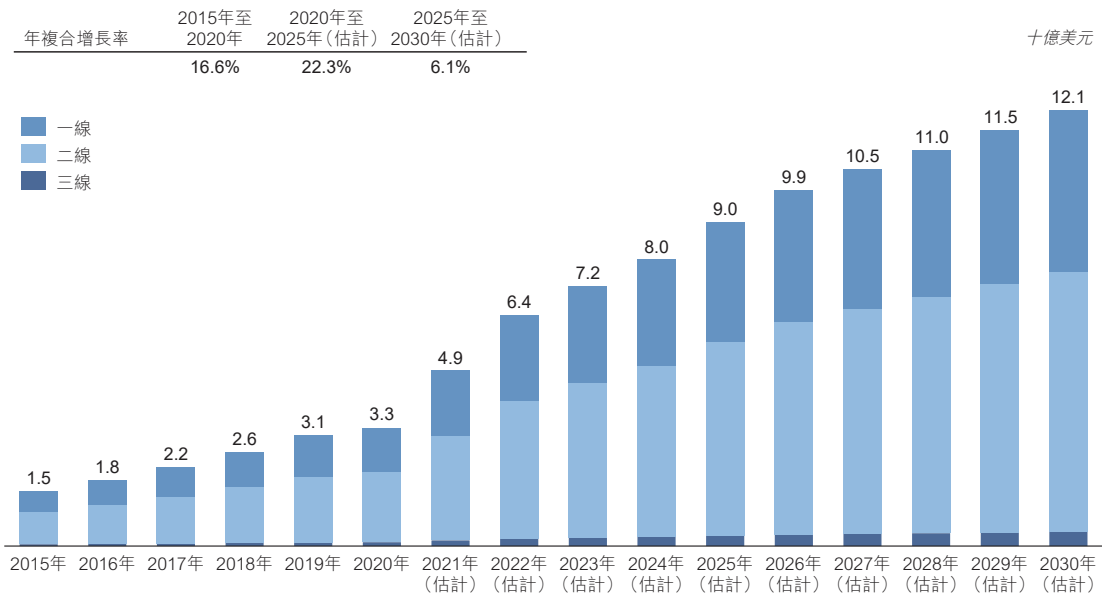
美國NSCLC藥物的市場規模預計將於未來數年緩慢增長，自2020年的76億美元增長至2030年的261億美元，年複合增長率為13.1%。同時，中國NSCLC藥物的市場規模預計將自2020年的33億美元增長至2030年的121億美元，年複合增長率為13.9%。

美國NSCLC藥物的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

中國NSCLC藥物的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

行業概覽

NSCLC藥物市場受到以下因素的驅動：

- **發病率增加**：美國及中國NSCLC發病率增加將推動增長。
- **新興療法**：越來越多地將高價免疫檢查點抑制劑免疫療法納入NSCLC治療算法(尤其是於一線設置中)將為主要驅動因素之一。靶向療法及RNAi療法預計亦將促進NSCLC市場的增長。
- **臨床需求**：一旦患者對免疫檢查點抑制劑產生耐藥性，二線靶向治療方案將嚴重缺乏。除ICI後的有效治療方案之外，個性化療法須進一步完善，用於治療攜帶可操作突變的患者。NSCLC患者的五年生存率仍然較低，其意味著迫切需要改善治療方案及患者結果。此外，在晚期患者中治癒的可能性很小。

現有針對不同階段NSCLC的治療途徑相對明確。I期及II期患者通常於放療前先接受手術及化療。III期患者通常採用免疫療法、放射療法及化療的聯合。IV期及轉移患者通常採用化療、靶向療法或免疫療法的全身治療。

目前有兩種靶向TGF-β1並用於NSCLC抗癌治療的藥物進入臨床試驗後期，其顯示TGF-β1靶向治療NSCLC的可行性。體外及離體證據證明siRNA治療NSCLC的價值。

截至2021年9月全球治療NSCLC的以RNA為基礎的藥物管線

公司	藥物名	階段	模態	適應症	靶點	開始日期
Dynavax	DV-281	Ib	Oligonucleotide	晚期NSCLC	TLR9	2017年9月
Nitto Biopharma Inc	NBF-006	I	siRNA	NSCLC PC結直腸癌	GSTP1	2019年3月

資料來源：灼識諮詢報告、臨床試驗

纖維化藥物市場

受損組織的修復為一個基本生物過程，允許於炎症反應期間有序替換死亡或受傷的細胞，其乃一種對生存至關重要的機制。修復過程涉及兩個不同階段：再生階段，受損細胞

行業概覽

被相同類型的細胞替代；以及纖維增生或纖維化，結締組織替代正常的實質組織。倘繼續不加控制，愈合過程可能會致病，導致大量組織重塑及形成永久性疤痕組織。於某些情況下，可能最終導致器官衰竭及死亡。纖維化疤痕通常被描述為傷口愈合反應問題。

纖維化疾病包括主要器官纖維化、纖維增生性疾病及創傷相關疤痕。主要器官纖維化包括間質性肺病(ILD)、肝硬化、腎病、未經治療的高血壓疾病、心臟病、眼部疾病。纖維增生性疾病包括全身及局部硬皮病、癩痕疙瘩及HTS以及動脈粥樣硬化及再狹窄。創傷相關疤痕包括手術並發症、化療藥物誘導的纖維化、放射誘導的纖維化、意外傷害及燒傷。

研究及臨床數據表明，RNAi療法作為纖維化疾病的新療法屬有效，siRNA持續釋放及生物相容性良好。對於若干纖維化疾病的治療及預防，多項研究及臨床數據表明，應用以siRNA為基礎的療法屬有效，乃由於攻克了siRNA的安全性、穩定性及有效遞送至(包括)肝臟的問題。此外，RNAi療法為前景良好的給藥方式，由於其方便局部氣道給藥和極小的全身毒性，特別適用於呼吸系統疾病。

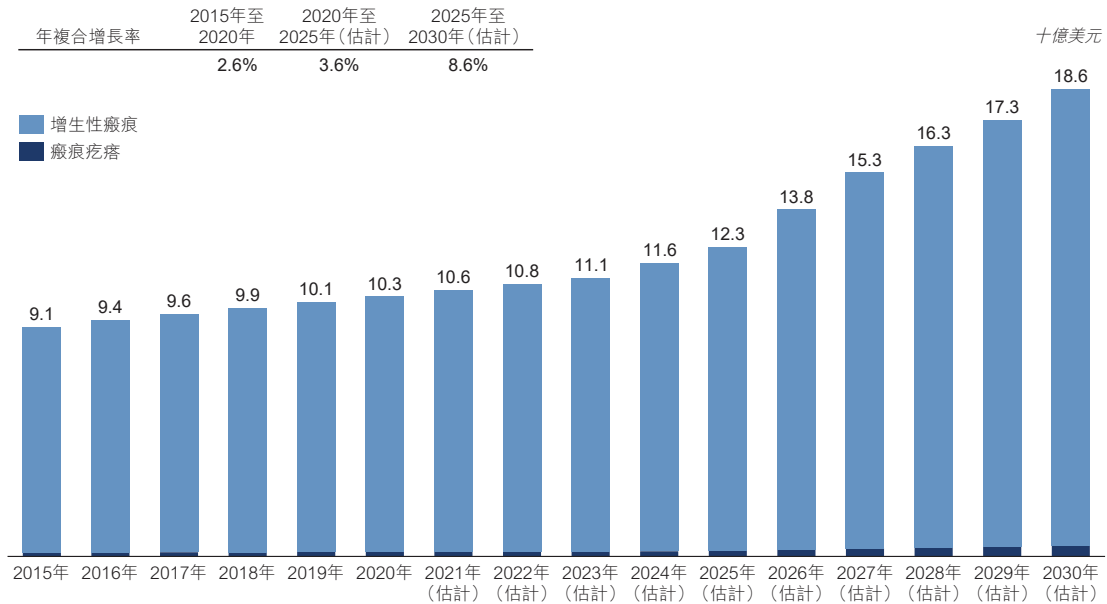
增生性疤痕(HTS)及癩痕疙瘩

HTS指疤痕腫脹、浮腫及變紅，使疤痕從周圍皮膚中凸起，通常由燒傷、外傷及外科手術引起。癩痕疙瘩指當疤痕組織不規則生長或比傷口愈合更快時形成的凸起膠原蛋白塊。癩痕疙瘩通常由痤瘡、燒傷、外傷及外科手術引起。

HTS及癩痕疙瘩為每年影響美國及中國超過16百萬患者的常見皮膚病，可導致永久性功能喪失和毀容的心結。美國HTS及癩痕疙瘩治療的綜合市場規模預計在未來數年增長加快，自2020年的103億美元增長至2025年的123億美元並進一步增長至2030年的186億美元，2020年至2025年的年複合增長率為3.6%，2025年至2030年的年複合增長率為8.6%。預計中國HTS及癩痕疙瘩治療的市場規模亦將加快增長，自2020年的29億美元增長至2025年的36億美元並進一步增長2030年的59億美元，2020年至2025年的年複合增長率為4.4%，2025年至2030年的年複合增長率為10.8%。

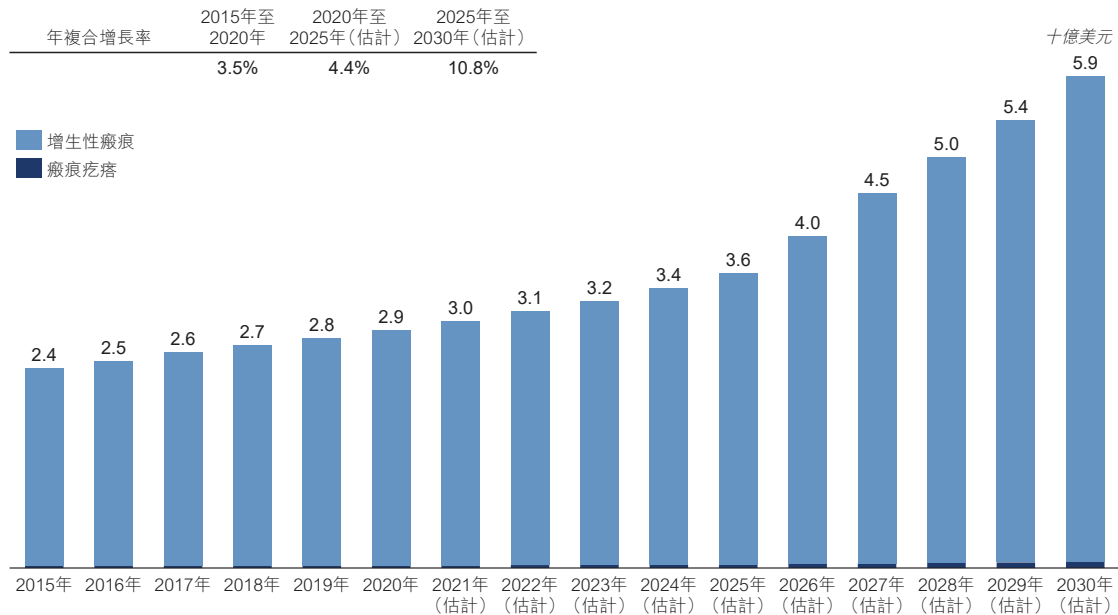
行業概覽

美國HTS及癍痕疙瘩治療的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

中國HTS及癍痕疙瘩治療的市場規模，2015年至2030年(估計)



資料來源：灼識諮詢報告

美國市場

在美國，HTS和癍痕疙瘩的市場規模 = 目標患者數*HTS和癍痕疙瘩治療率*可用治療選擇年均開支

在美國，根據*Formation of Hypertrophic Scars: Evolution and Susceptibility*及*Estimate of Keloid Formation Incidence Based on Race in the U.S.*，2020年新增HTS和癍痕疙瘩病例

行業概覽

840萬例，預計到2030年將增至1,010萬例。根據*A Prospective Study of Time to Healing and Hypertrophic Scarring in Paediatric Burns: Every Day Counts, and Formation of Hypertrophic Scars: Evolution and Susceptibility*，有五類HTS患者及一類癍痕疙瘩患者，比例列於下表。

HTS和癍痕疙瘩患者分佈	比例	治療率
HTS — 燒傷	1%	50%
HTS — 整容手術	7%	80%
HTS — 重建程序	22%	80%
HTS — 皮膚腫瘤去除程序	0.4%	50%
HTS — 其他手術程序	68%	50%
癍痕疙瘩	2%	50%

根據*Insights into Patient and Clinician Concerns About Scar Appearance: Semiquantitative Structured Surveys*，治療率於上表顯示。根據*Medicare Unit Cost Increases Reported as of April 2020*，2020年可用治療選擇年均開支介乎1,100美元及2,500美元之間。

中國市場

在中國，HTS和癍痕疙瘩的市場規模 = 目標患者數*HTS和癍痕疙瘩的治療率*可用治療選擇年均開支

在中國，根據*Formation of Hypertrophic Scars: Evolution and Susceptibility, and Keloid Incidence in Asian People and its Comorbidity with other Fibrosis-related Diseases: a Nationwide Population-based Study*，2020年新增HTS和癍痕疙瘩病例740萬例，預計到2030年將增至1,060萬例。根據《中國西南地區大型燒傷中心9,779名燒傷患者的流行病學分析：八年的回顧性研究》及醫生訪談，有四類HTS患者，一類癍痕疙瘩患者，比例列於下表。

HTS和癍痕疙瘩患者分佈	比例	治療率
HTS — 燒傷	34%	100%
HTS — 整容手術	2%	80%
HTS — 皮膚腫瘤去除程序	0.01%	80%
HTS — 其他手術程序	63%	50%
癍痕疙瘩	1%	50%

根據*Insights into Patient and Clinician Concerns About Scar Appearance: Semiquantitative Structured Surveys*，治療率於上表顯示。年度治療開支：基於對醫生的訪談紀錄，2020年可用治療選擇年均開支介乎350美元及700美元之間。

行業概覽

HTS及癍痕疙瘩治療市場受到以下因素的驅動：

- **發病率增加**：由於手術後形成HTS的發病率較高，因此各種手術次數的增加會導致HTS及癍痕疙瘩的發病率增加。
- **更多治療方案的可用性**：已描述癍痕疙瘩治療的各種治療方式。然而，概無單一有效的治療方案被譽為金標準，其乃主要由於癍痕疙瘩的高復發率及評估可用治療方法的廣泛研究的缺乏。近期，研究人員設計多種前景良好的抗癍痕疙瘩療法，包括抗高血壓藥、鈣調神經磷酸酶抑制劑、電刺激、間充質乾細胞療法、微針物理接觸及以核糖核酸為基礎的療法。新興療法將可能推動治療市場。
- **臨床需求**：女性及男性對外表意識不斷提高，導致對減少HTS及癍痕疙瘩無癍痕治療的需求增加。隨著患者對術後傷口管理意識的提高，患者不僅越來越關注恢復速度，而且越來越關注美容效果，其亦導致需求增加。此外，隨著人們積累財務資源，彼等按比例增加開支以實現成功的美容效果。

HTS及癍痕疙瘩並無標準治療方法；可用的治療選擇為病灶內注射、冷凍療法、博萊黴素、激光療法及手術切除。

HTS和癍痕疙瘩的傳統及標準治療方法(2021年11月)

適應症	治療
HTS和癍痕疙瘩	病灶內注射 冷凍療法 博萊黴素 激光治療 手術切除

資料來源：灼識諮詢報告；Lee et al. *Minimal-Invasive Technologies for Treatment of HTS and Keloids : Corticosteroids. Textbook on Scar Management. 2020 : 243–250*；Gupta et al. *Standard guidelines of care : Keloids and hypertrophic scars. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011 ; 77(1) : 94–100.*

RNAi療法於HTS及癍痕疙瘩治療方面備受關注，由Sirnaomics引領市場。

行業概覽

截至2021年9月全球增生性癍痕及癍痕疙瘩的基於RNA藥物管線

公司	管線產品	適應症	目前階段	開始日期	主管機關	試驗編號
Sirnaomics	STP705	增生性癍痕、 癍痕疙瘩	II期	2017年1月	FDA	NCT02956317
miRagen Therapeutics	Remlarsen	癍痕疙瘩	II期	2018年6月	FDA	NCT03601052
Lemonex	LEM-S401	增生性癍痕、 癍痕疙瘩	I期	2022年2月(估計)	FDA	NCT04707131

資料來源：美國國家醫學圖書館；FDA；灼識諮詢報告

原發性硬化性膽管炎(PSC)

原發性硬化性膽管炎(PSC)是一種長期進行性肝臟纖維化疾病，進展非常緩慢。其特徵為膽管發炎及疤痕，通常使膽汁從膽囊中排出，隨著時間的推移會導致肝硬化、反覆感染並最終導致肝功能衰竭。PSC患者患膽管癌及結直腸癌的風險較高。2020年美國PSC病例數量有45,000例，而2020年中國PSC病例數量有194,000例。

目前並無治療PSC的有效醫療方案。儘管並無證據表明熊去氧膽酸可改變長期結果，惟熊去氧膽酸仍被用作治療PSC的標示外藥物，是目前主要的藥物治療方法。於過往20年，已經進行多項臨床試驗研究治療PSC的藥物療法；然而，概無於硬臨床終點方面顯示出真正的改進。

迄今，尚未證明任何PSC的藥物療法對臨床結果有顯著影響，大多數患者最終需進行肝移植。由於並發症及合併症，儘管很少見，PSC對患者及專業衛生服務而言為沉重負擔。關鍵需求包括缺乏有效的藥物治療及早期檢測工具。然而，近年來對PSC發病機制及膽道生理學理解的進展導致針對各種機制區室的臨床試驗激增，包括小分子化療及其他新療法，如抗體和細胞療法，目前有望為患者管理帶來近期改變。越來越多的臨床試驗及對新藥開發的研發投資預計將推動PSC治療市場的發展。國際指南推薦每年通過肝膽成像及全回結腸鏡篩查PSC。新興的治療及診斷途徑將推動PSC治療市場。

其他治療領域

使用以RNAi為基礎或以mRNA為基礎的療法及疫苗的治療方案範圍正在不斷擴大。適用於RNAi或mRNA療法及疫苗的其他治療領域的例子包括：

心血管代謝疾病

心血管代謝疾病(CMDs)為全球主要的死亡原因。CMDs描述了一系列從胰島素抵抗開始、發展為代謝綜合症、前驅糖尿病的情況，最終發展為更嚴重的情況，包括心血管疾病(CVD)以及2型糖尿病(T2DM)。有關情況為「心血管代謝疾病」的統稱，原因是彼等相關或有共同的風險因素，例如身體質量指數(BMI)增加及肥胖、血脂異常以及高血壓。

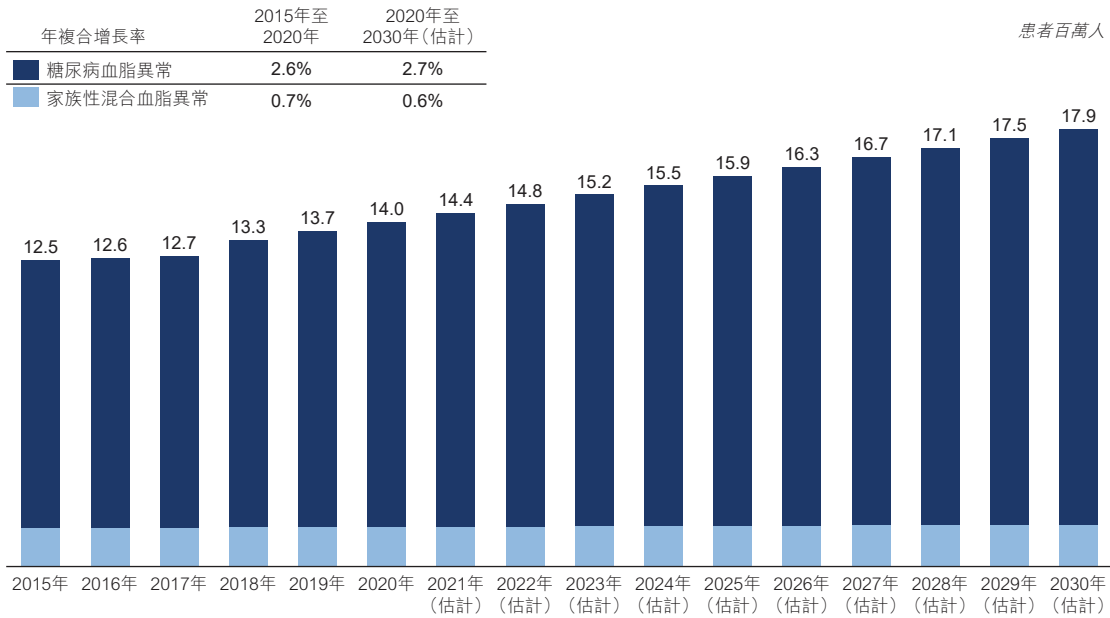
血脂異常的定義是下列一種或以上的血濃度異常：總膽固醇、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇(HDL)以及甘油三酯。血脂異常的分類將脂質水平定義為高膽固醇血症、血高甘油三酯升高或混合型高血脂症(MHL)。血脂異常可由基因確定(原發性或家族性血脂異常)或繼發於其他情況，例如糖尿病、肥胖或不健康的生活習慣。血脂異常為全球CVD及致命的主要原因。血脂異常(尤其是升高血漿低密度脂蛋白膽固醇水平)是心血管疾病的主要風險因素，但若干形式(高三酸甘油酯血症)與其他器官系統的嚴重疾病有關，包括非酒精脂肪肝以及胰腺炎。

- **糖尿病血脂異常。**血脂異常是糖尿病常見的代謝異常。糖尿病血脂異常以甘油三酯水平提高、降低高濃度脂蛋白膽固醇水平以及小而密低密度脂蛋白顆粒為特徵一組的脂蛋白異常。胰島素抵抗被認為糖尿病血脂異常的主要誘因。於2020年，診斷為糖尿病血脂異常的患者佔龐大的患者人口，美國12.4百萬人及中國89.6百萬人。生活方式及藥物介入為糖尿病血脂異常最重要的治療策略。糖尿病患者按一般策略開處方作為一線治療，控制其血脂異常。儘管有積極顯示數據，由於受限高成本二線治療，運用二線治療已大幅受限於他汀不耐受患者。
- **家族性混合血脂異常。**家族性混合高血脂(FCH)是一種常見的代謝失調，其特徵同一家庭至少兩名成員的膽醇血症增加及／或三酸甘油酯，個體內或家族內脂質表型的變異性及增加過早冠心病的風險。於2020年，確診為FCH的患者包括美國及中

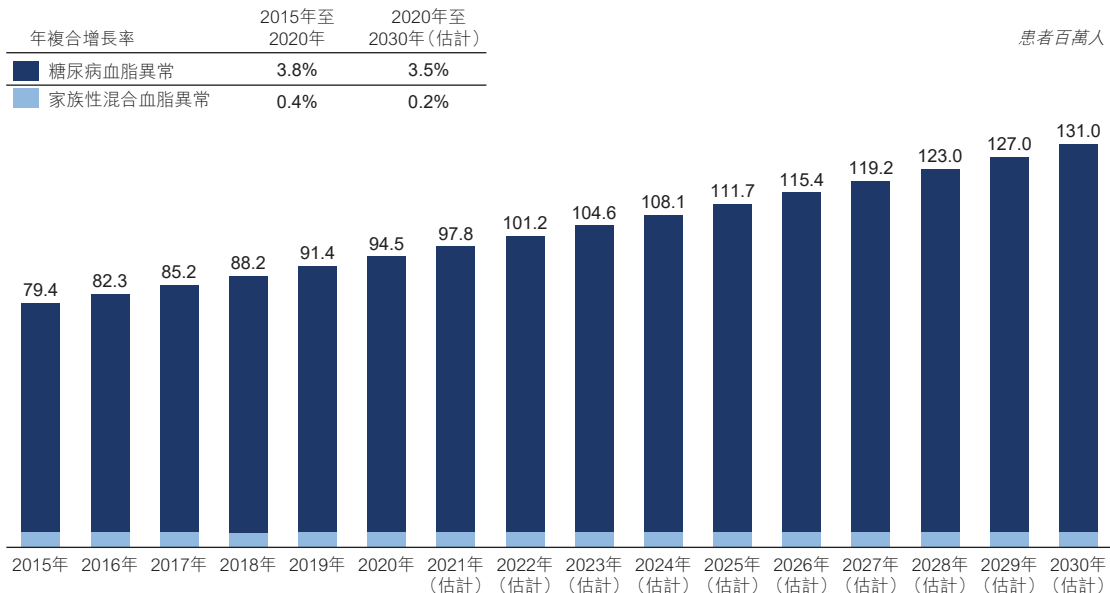
行業概覽

國6.6百萬人。確診為FCH的患者對其他非他汀療法具有巨大需求，例如PCSK9抑制劑。目前經美國FDA批准的治療，例如omega-3脂肪酸藥物，以及目前進行臨床試驗將繼續推動二線治療。

美國糖尿病血脂異常及家族性聯合血脂異常的患病率，2015年至2030年(估計)



中國糖尿病血脂異常及家族性聯合血脂異常的患病率，2015年至2030年(估計)



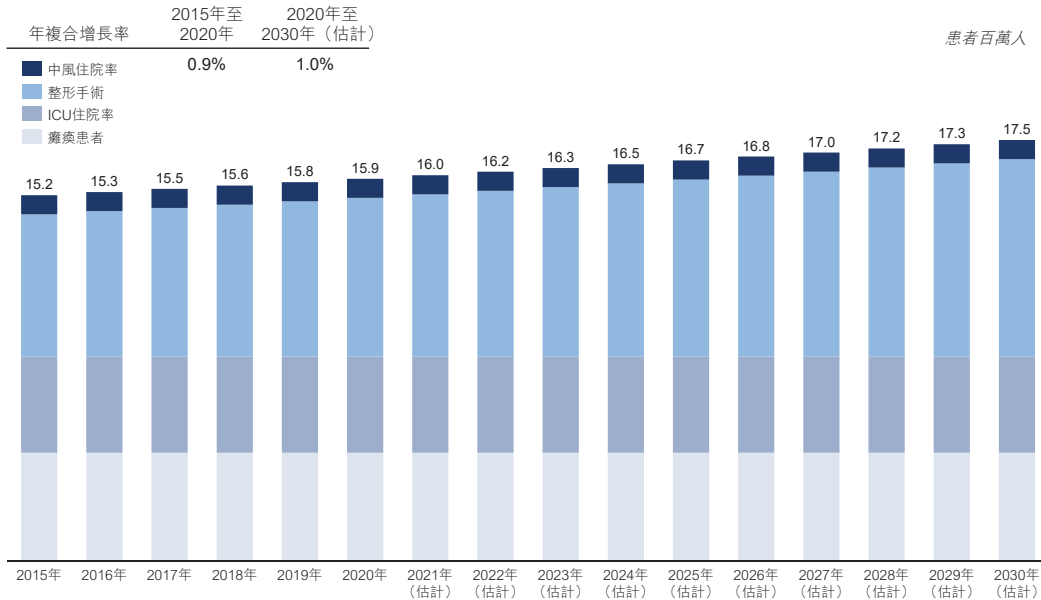
資料來源：灼識諮詢報告

行業概覽

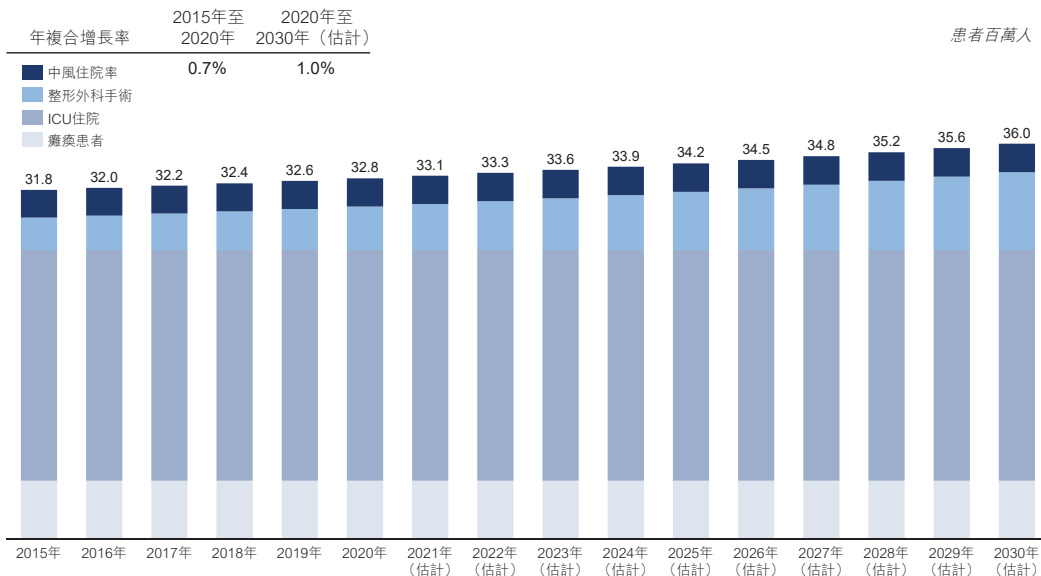
抗凝治療

存在大量需要抗凝治療的患者，包括深靜脈血栓形成(DVT)及肺栓塞(PE)。抗凝血療法能防止已提前治療及已進行手術的DVT及PE患者，亦已降低非瓣膜心房顫動(AF)的中風風險及全身性栓塞。抗凝血療法靶向患者人口的龐大的群體，包括中風患者、整形外科手術患者、ICU住院率及癱瘓患者，而預測於2030年中國及美國達到約53.5百萬人患者。

美國抗凝治療目標患者人數，2015年至2030年(估計)



中國抗凝治療目標患者人數，2015年至2030年(估計)



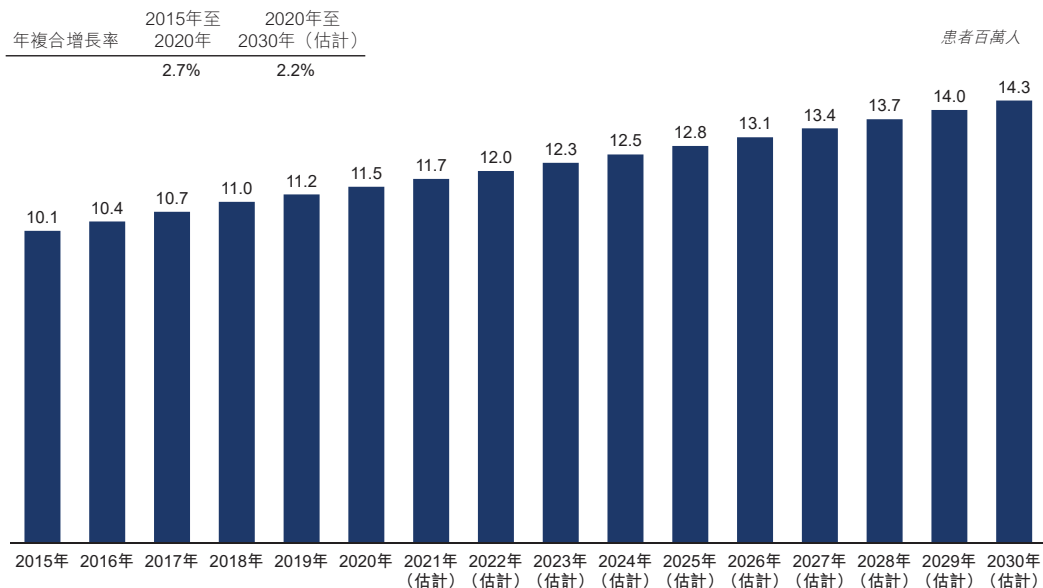
資料來源：灼識諮詢報告

補體介導的疾病

補體系統之所以如此命名，乃由於其補充(或增強)身體對抗疾病的能力。彼如同免疫系統的放大器，有助於清除任何外來微生物或受損細胞。然而，補體系統的激活亦涉及多種疾病的發病機制，例如癌症、風濕性疾病、阿爾茨海默病、自身免疫性疾病、年齡相關性黃斑變性(AMD)及精神分裂症。許多補體介導的疾病對人們的生命產生破壞性影響，甚至可能致命；然而，對於這種複雜疾病，治療選擇有限。

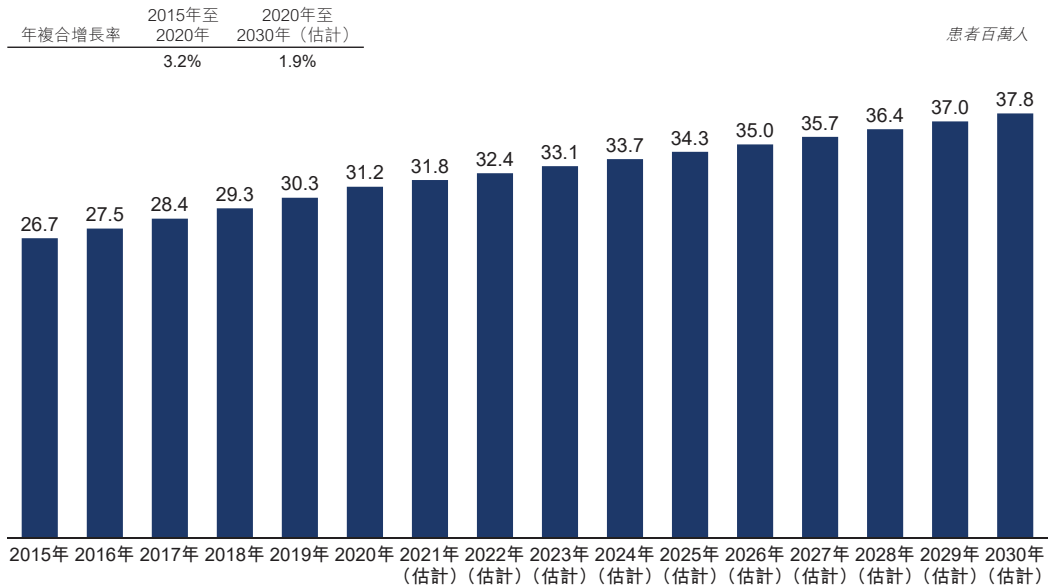
- **年齡相關性黃斑變性(AMD)**。AMD是一種補體介導的疾病，由視網膜色素上皮細胞變性及黃斑功能下降引起，是老年人視力喪失的主要原因。除與年齡有很強的相關性之外，亦可能與基因及環境等多種因素有關。有兩種類型的AMD：乾性AMD，通常在幾年內變化非常緩慢，而濕性AMD是一種不太常見的AMD，通常會導致更快的視力喪失。濕性AMD有可得治療選擇，例如通過眼部注射給藥的常規抗VEGF抑制劑藥物及稱為光動力療法(PDT)的光治療，但並無晚期乾性AMD的治療方法。考慮到世界人口迅速老齡化，AMD導致的發病率變得越來越高，而乾性AMD仍有巨大臨床需求。目前美國和中國約有11.5百萬和31.2百萬名AMD患者，預計到2030年美國和中國分別有14.3百萬和37.8百萬名患者。

美國AMD患病率，2015年至2030年(估計)



行業概覽

中國AMD患病率，2015年至2030年（估計）



資料來源：灼識諮詢報告

病毒疾病

病毒疾病為人類健康的主要威脅之一。常見人類病毒感染包括流感、艾滋病、呼吸道病毒感染、肝炎、皰疹、水痘和宮頸癌。病毒疾病導致的該等疾病在世界上有不同程度流行趨勢。儘管病毒感染導致的若干疾病為溫和的，在短時間內可以自我痊愈，嚴重感染會導致永久疾病，甚至影響身體的其他系統，導致機會性感染及腫瘤。不幸的是，若干常見病毒疾病仍缺乏有效疫苗或抗病毒藥。

- **新冠病毒**。新冠病毒是由SARS-CoV-2病毒引起的一種高度傳染性的呼吸道疾病。冠狀病毒有數百種，但已知感染人類的只有7種。四種人類冠狀病毒只導致輕度感冒或類似流感的症狀。另外三種冠狀病毒構成更嚴重的風險。感染動物的冠狀病毒可以進化到感染人類並導致疾病，從而成為一種新的人類冠狀病毒。最近的三個例子是SARS-CoV-2、SARS-CoV和MERS-CoV。呼吸道飛沫和密切接觸傳播是新型冠狀病毒的主要傳播途徑，但接觸被病毒污染的物品也可能導致感染。新冠病毒有多種治療選擇，如抗病毒藥物瑞德西韋、抗凝藥物、地塞米松，能夠加快恢

復時間。然而，安全有效的疫苗對於終結新冠病毒大流行至關重要。預計中國接種新冠病毒疫苗的人數將從2021年的1,150百萬增至2025年的1,300百萬，並於2026年至2030年穩定在每年約14億，自2021年至2030年，每年將創造數千億的市場。由於需要接種疫苗的人口眾多，預計未來對新冠病毒疫苗的需求將遠遠超過供應。此外，由於全球市場的新冠病毒疫苗供應有限及獲取機會不均，全球疫苗短缺日益嚴重，給中國疫苗製造商帶來重大機遇。

- **乙型肝炎病毒(HBV)**。乙型肝炎是一種攻擊肝臟的病毒感染，可導致急性和慢性疾病。該病毒通常在分娩期間由母親傳播給嬰兒，以及通過接觸血液或其他體液。HBV是一種快速進化的DNA病毒，有四種普通的亞型，通過HBsAg的抗原性來區分。慢性乙型肝炎可以用藥物治療，包括口服抗病毒藥物，如替諾福韋和恩替卡韋。治療可以抑制乙型肝炎病毒，減緩肝硬化的進展，減少肝癌的發病率，提高長期生存。然而，乙型肝炎不能完全治愈，大多數HBV患者需要長期的藥物治療。目前中國約有3,110萬HBV患者，美國約有80萬HBV患者。HBV患者數量龐大，臨床需求使其成為一個嚴重的公共衛生問題。此外，目前的治療非常昂貴，這進一步促進了HBV治療市場。
- **人乳頭瘤病毒(HPV)**。人乳頭瘤病毒(HPV)為常見DNA病毒。HPV是一種有100多種型別的大群多樣化病毒。HPV可分類為高風險及低風險HPV類型。16型及HPV 18一般與癌症發展相關，連同佔入侵性宮頸癌的大多數。HPV感染的適用醫療及手術治療方案，例如咪喹莫特，提高免疫系統以對抗HPV以及液氮的冷凍療法的能力，但是該等選擇未能提供病毒完整治療手段，因此，彼等於同一地方或其他地方重新出現。儘管HPV疫苗在預防宮頸癌、生殖器疣及其他影響女性及男性的癌症方面安全有效，但美國及中國的青少年及年輕人的疫苗接種率依然極低。HPV感染存在需求，且仍是藥物開發的重點領域。2020年美國及中國感染HPV的人數分別為39.6百萬及257.8百萬。
- **流感**，亦稱流行性感冒，是上呼吸道或下呼吸道的急性病毒感染，其特徵是發燒、發冷、全身肌肉無力和疼痛，以及不同程度的頭部和腹部酸痛。流感病毒有甲乙丙丁四種類型。最常見的人流感A及B病毒類型幾乎每年冬天都會引起季節性流行病。甲型流感病毒是已知會引起流感大流行，即流感疾病全球流行的唯一流感病

行業概覽

毒。當一種新的、非常不同的甲型流感病毒出現時，就會發生大流行，這種病毒既能感染人又能在人與人之間有效傳播。乙型流感病毒在其遺傳和抗原特性方面的變化通常較甲型流感病毒慢。抗病毒藥物用於流感治療。該等藥物包括奧司他韋(Tamiflu)、扎那米韋(Relenza)、帕拉米韋(Rapivab)或巴洛沙韋(Xofluza)，可將病程縮短一天左右，並有助於預防嚴重併發症。自2010年以來，流感在美國每年導致九百萬至45百萬人患病，中國每100,000人中約有81.6人感染流感病毒。目前，整體流感疫苗接種率極低，流感疫苗市場存在巨大的需求和巨大潛力。

頰下脂肪治療

頰下脂肪被定義為下巴下方的脂肪肉褶皺，會使患者顯得超重或年齡較大。因此，患者尋求治療處理令人不快的頰下脂肪。根據Journal of Dermatology & Cosmetology發表的*Addressing the Double Chin : Trends in Submental Countouring*，一項調查顯示，77%的患者向皮膚科醫生或整形外科醫生提出頰下脂肪問題，61%的患者希望減少頰下脂肪。頰下脂肪的治療僅限於侵入性外科手術，例如吸脂或脂肪切除，甚至是完整的頸部重建。由於手術伴有麻醉、感染、出血、瘀傷及疤痕的風險，以及效果不佳、不適及患者「停工期」延長的可能性，因此對非手術替代途徑的需求很大。Kybella及CoolSculpting是FDA批准的兩種頰下脂肪非手術治療方法。減脂是通過Kybella的自然代謝機制進行的，而CoolSculpting使用冷卻通過結晶來破壞脂肪細胞，而不會影響周圍組織。頰下脂肪市場的藥品銷售潛力巨大。例如，Kybella的銷售額從2015年的3百萬美元增加至2019年的31百萬美元，年複合增長率為76.0%。然而，這兩種治療方法都存在組織壞死風險、Kybella過敏反應風險、可尋址患者範圍狹窄及CoolSculpting的療效較慢等局限性。考慮到局限性及龐大的目標人群，臨床效果較好的創新藥擁有頰下脂肪治療的潛在巨大市場。