

公司代码：**688373**

公司简称：**盟科药业**

**上海盟科药业股份有限公司**  
**2023 年年度报告摘要**

## 第一节 重要提示

1 本年度报告摘要来自年度报告全文，为全面了解本公司的经营成果、财务状况及未来发展规划，投资者应当到 [www.sse.com.cn](http://www.sse.com.cn) 网站仔细阅读年度报告全文。

### 2 重大风险提示

公司已在本报告中详细阐述在经营过程中可能面临的各种风险因素，具体请查阅本报告“第三节 管理层讨论与分析”之“四、风险因素”，公司请投资者特别关注如下风险：

2023 年度，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损，主要原因是公司自设立以来即从事药物研发活动，该类项目研发周期长、资金投入大。公司持续投入大量研发费用导致公司累计未弥补亏损不断增加。因此，公司未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配，对股东的投资收益造成一定程度的不利影响。报告期内，公司的主营业务、核心竞争力未发生重大不利变化。

3 本公司董事会、监事会及董事、监事、高级管理人员保证年度报告内容的真实性、准确性、完整性，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并承担个别和连带的法律责任。

4 公司全体董事出席董事会会议。

5 普华永道中天会计师事务所(特殊普通合伙)为本公司出具了标准无保留意见的审计报告。

### 6 公司上市时未盈利且尚未实现盈利

是 否

公司是一家专注于治疗感染性疾病为核心的创新药企业，采用第五套标准上市。公司自设立以来即从事药物研发活动，该类项目研发周期长、资金投入大，正处于研发投入期。本报告期，公司已有核心产品康替唑胺片上市销售，其他多个在研产品的临床试验在国内、国际推进中；同时公司持续扩充研发团队以及学术推广团队。由于营业收入尚不能覆盖相关研发投入及其他开支，公司 2023 年度归属于母公司所有者的扣除非经常性损益的净利润为负，尚未实现盈利。

### 7 董事会决议通过的本报告期利润分配预案或公积金转增股本预案

公司2023年度利润分配预案为：不派发现金红利，不送股，不以资本公积金转增股本。以上利润分配预案已经公司第二届董事会第二次会议审议通过，尚需公司2023年年度股东大会审议通过。

### 8 是否存在公司治理特殊安排等重要事项

适用 不适用

## 第二节 公司基本情况

### 1 公司简介

#### 公司股票简况

√适用 □不适用

公司股票简况				
股票种类	股票上市交易所及板块	股票简称	股票代码	变更前股票简称
A股	上海证券交易所科创板	盟科药业	688373	不适用

#### 公司存托凭证简况

□适用 √不适用

#### 联系人和联系方式

联系人和联系方式	董事会秘书（信息披露境内代表）	证券事务代表
姓名	李峙乐	聂安娜
办公地址	中国（上海）自由贸易试验区爱迪生路53号1幢1-4层101、2幢	中国（上海）自由贸易试验区爱迪生路53号1幢1-4层101、2幢
电话	021-5090 0550	021-5090 0550
电子信箱	688373@micurxchina.com	688373@micurxchina.com

### 2 报告期公司主要业务简介

#### (一) 主要业务、主要产品或服务情况

公司是一家以小分子化药研发为核心，以治疗感染性疾病为重点领域，拥有全球自主知识产权和国际竞争力的创新药企业，致力于发现、开发和商业化未满足临床需求的创新药物。

##### (1) MRX-1 康替唑胺片

公司首个商业化产品康替唑胺片是公司自主设计和开发的新一代噁唑烷酮类抗菌药，可用于治疗复杂性皮肤和软组织感染等。截至2023年12月31日，累计450余家医院开具康替唑胺片处方。公司已与国药控股、华润医药、上海医药等多家医药商业公司开展合作实现全国药品配送的网络覆盖。

根据《抗菌药物临床应用管理办法》相关规定，康替唑胺片目前纳入各省分级管理目录情况如下：

限制使用级：北京市、四川省、黑龙江省

特殊使用级：广东省、陕西省、福建省、新疆维吾尔自治区、海南省、广西壮族自治区

**2023 年度康替唑胺上市后研究者发起的临床研究项目进展：**

中国临床试验注册号：ChiCTR2100053968

**项目名称：**康替唑胺片对初治敏感肺结核和耐多药肺结核患者早期杀菌活性、安全性和耐受性的临床研究

**研究实施负责（组长）单位：**上海市肺科医院

**研究目的：**1. 康替唑胺片对照利奈唑胺片在初治敏感肺结核患者中的早期杀菌活性、安全性和耐受性； 2. 康替唑胺片对照利奈唑胺片在耐多药肺结核患者中的早期杀菌活性、安全性和有效性。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，初治敏感肺结核研究部分已完成全部 10 例患者入组与随访；耐多药肺结核患者研究部分，已入组 28 例患者。

**预期进度：**预计 2024 年上半年完成研究入组与随访。

中国临床试验注册号：ChiCTR2100054786

**项目名称：**康替唑胺抗结核早期杀菌作用的研究

**研究实施负责（组长）单位：**首都医科大学附属北京胸科医院

**研究目的：**评价在人体内的早期杀灭结核分枝杆菌的作用，为康替唑胺应用于耐药结核病的治疗提供依据，主要目的：评估康替唑胺对初治肺结核患者早期杀菌活性。次要目的：评估康替唑胺对初治肺结核患者的安全性、耐受性。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究已完成样本检测与数据分析，研究已投稿 ECCMID 2024。

**预期进度：**预计在 2024 年 ECCMID 进行数据报告。

中国临床试验注册号：ChiCTR2200066186

**项目名称：**康替唑胺片治疗粒缺发热患者革兰阳性菌血流感染的临床研究

**研究实施负责（组长）单位：**中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）

**研究目的：**主要研究目的：评价康替唑胺片治疗粒细胞缺乏伴发热患者革兰阳性菌血流感染的有效性。次要研究目的：评估康替唑胺片治疗粒细胞缺乏伴发热患者革兰阳性菌血流感染的安全性。探索康替唑胺片在粒细胞缺乏伴发热患者革兰阳性菌血流感染人群药代动力学特征。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究已完成 17 例患者入组与随访。

**预期进度：**预计 2024 年完成研究入组。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300067397

**项目名称：**口服康替唑胺片单药/联合用药治疗临床成人肺炎受试者的疗效、安全性及组织穿透性的前瞻性、多中心、单臂研究

**研究实施负责（组长）单位：**复旦大学附属中山医院

**研究目的：**观察在确诊或拟诊革兰阳性菌感染的成人肺炎受试者中口服康替唑胺片治疗后的临床疗效。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究入组 7 例患者。

**预期进度：**预计 2024 年上半年完成研究入组与随访。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300067584

**项目名称：**口服康替唑胺片在人工髌、膝关节置换术中预防感染的有效性、安全性、骨组织及体液穿透性的前瞻性、单中心、单臂研究

**研究实施负责（组长）单位：**上海市东方医院

**研究目的：**

1) 研究主要目的： a. 观察连续口服康替唑胺片在成人人工髌、膝关节置换术中预防感染的有效性。 b. 测定连续给药后人工髌、膝关节置换术成人受试者的骨组织及体液中康替唑胺浓度，评估康替唑胺进入骨组织及体液的穿透性。

2) 研究次要目的观察康替唑胺片在人工髌、膝关节置换术中预防感染的安全性。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究已完成生物样品检测，数据统计分析中。

**预期进度：**预计 2024 年完成研究发表。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300071006

**项目名称：**康替唑胺在急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的患者中的药代动力学研究

**研究实施负责（组长）单位：**浙江大学医学院附属邵逸夫医院

**研究目的：**1、探索康替唑胺片在急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的患者中的药代动力学特征； 2、评价康替唑胺片治疗急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的有效性； 3、评估康替唑胺片治疗急性胰腺炎并发革兰阳性菌感染的安全性。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究入组 3 例患者。

**预期进度：**预计 2024 年完成研究入组。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300071961

**项目名称：**含康替唑胺片治疗方案在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中的安全性和有效性的随机开放平行对照临床研究

**研究实施负责（组长）单位：**上海市肺科医院

**研究目的：** 主要目的： 1. 以利奈唑胺作对照，评估连续给予康替唑胺片治疗六个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中临床安全性；次要目的： 1. 以利奈唑胺作对照，评估连续给予康替唑胺片治疗六个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中临床疗效。 2. 以利奈唑胺作对照，评估连续给予康替唑胺片治疗六个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中微生物学疗效。 3. 以利奈唑胺作对照，评估连续给予康替唑胺片治疗一个月后在脓肿分枝杆菌肺部感染成人患者中早期临床应答率。

**项目进展：** 截至 2023 年 12 月 31 日，该研究提交科学委员会审查中。

**预期进度：** 预计 2024 年完成 60%研究入组。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300071995

**项目名称：** 康替唑胺片在确诊或拟诊中枢神经系统感染的神经外科术后受试者的脑脊液穿透性及药代动力学研究

**研究实施负责（组长）单位：** 首都医科大学附属北京天坛医院

**研究目的：** 1) 研究主要目的： 考察在确诊或拟诊中枢神经系统感染的神经外科术后受试者中连续胃管给予康替唑胺片后的稳态血浆和脑脊液浓度，评估脑组织穿透性。 2) 研究次要目的： 观察连续胃管给予康替唑胺片在术后确诊或拟诊中枢神经感染的成人神经外科术后受试者中的安全性。

**项目进展：** 截至 2023 年 12 月 31 日，研究患者招募中。

**预期进度：** 预计 2024 年完成研究入组与随访。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300074234

**项目名称：** 基于康替唑胺在利福平耐药肺结核患者中的药代动力学研究

**研究实施负责（组长）单位：** 首都医科大学附属北京胸科医院

**研究目的：** 耐多药和广泛耐药结核分枝杆菌的出现严重阻碍了全球结核病感染的控制。利奈唑胺是第一种用于治疗结核病的噁唑烷酮，被观察到在体外和体内对结核分枝杆菌有很好的杀菌作用。自 2018 年利奈唑胺已被 WHO 列为治疗耐药结核病的核心药物；然而，由于毒性问题，包括骨髓抑制和周围及视神经病变，它使用受到了限制。康替唑胺是新一代新型噁唑烷酮，与利奈唑胺相比，其毒性降低。康替唑胺可能会显著改善耐药结核病患者的耐受性。在结核病动物模型中，显示康替唑胺的体外抗结核菌活性与利奈唑胺相似。本研究拟评价含康替唑胺的治疗方案对治疗利福平耐药肺结核患者的安全性及有效性。

**项目进展：** 截至 2023 年 12 月 31 日，该研究已完成患者招募与 2 个月随访。

**预期进度：** 预计 2024 年完成研究。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300074581

**项目名称：** 基于康替唑胺在利福平耐药肺结核患者中的药代动力学研究

**研究实施负责（组长）单位：**深圳市第三人民医院

**研究目的：**初步评价含康替唑胺抗结核方案中的早期杀菌作用 and 安全性，探索康替唑胺治疗耐药肺结核病的适宜使用剂量；明确康替唑胺在耐药结核患者的药代动力学特点。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，已入组 2 例患者并完成随访。

**预期进度：**预计 2024 年完成入组与随访。

中国临床试验注册号：ChiCTR2300074581

**项目名称：**康替唑胺片治疗中枢神经系统结核病成人患者的药代动力学、安全性及早期临床疗效评估的探索研究

**研究实施负责（组长）单位：**复旦大学附属华山医院

**研究目的：**① 评价中枢神经系统结核病成人患者连续给予康替唑胺片后的药代动力学及脑脊液穿透率；② 与利奈唑胺作对照，观察连续给予康替唑胺片治疗中枢神经系统结核病成人患者的安全性。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究 9 家中心完成伦理审查，6 家中心完成合同签署。

**预期进度：**预计 2024 年上半年研究中心启动，下半年完成研究入组。

Clinicaltrials.gov 注册号：NCT06081361

**项目名称：**耐药结核病超短程治疗新方案的随机、对照、多中心的临床研究（INSPIRE-CODA）

**研究实施负责（组长）单位：**首都医科大学附属北京胸科医院

**研究目的：**在利福平耐药肺结核患者人群比较 6 个月贝达喹啉、德拉马尼、康替唑胺、左氧氟沙星（莫西沙星）或氟法齐明超短程治疗方案和标准 18 个月长程方案的疗效。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究已完成合同签署、研究启动会与 40 家中心启动患者招募。

**预期进度：**预计 2024 年完成研究入组。

医学研究备案信息系统：MR-33-23-010563

**项目名称：**康替唑胺在肺结核患者中群体药动/药效学的临床研究

**研究实施负责（组长）单位：**杭州市红十字会医院

**研究目的：**建立一个群体药代动力学-药效学（PPK-PD）模型来表征 MRX-I 的药动、药效学特征，并评估可能影响肺结核患者单次或多次口服 MRX-I 后 PK-PD 谱的因素，为后续临床个体化剂量调整提供依据。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，该研究已完成合同签署，启动患者招募。

**预期进度：**预计 2024 年完成研究入组。

医学研究备案信息系统：MR-11-23-004108

**项目名称：**康替唑胺片在 MRSA 感染患者的群体药代动力学和药效学研究

**研究实施负责（组长）单位：**首都医科大学附属北京同仁医院

**研究目的：**分析康替唑胺片在重症医学科 MRSA 感染患者中的药代动力学特征。探讨重症医学科 MRSA 感染患者康替唑胺的适宜给药方案，以提高抗菌治疗的疗效，降低不良反应发生率。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，研究入组患者 1 例。

**预期进度：**预计 2024 年完成研究入组。

医学研究备案信息系统：MR-11-23-014019

**项目名称：**一项在 HIV 感染伴革兰阳性菌感染患者中评价康替唑胺片药代动力学特征的开放性研究

**研究实施负责（组长）单位：**首都医科大学附属北京佑安医院

**研究目的：**评价康替唑胺片在 HIV 感染伴革兰阳性菌感染患者的药代动力学特征。评估康替唑胺片治疗 HIV 感染伴革兰阳性菌感染患者的安全性。

**项目进展：**截至 2023 年 12 月 31 日，研究已入组 3 例患者。

**预期进度：**预计 2024 年完成研究入组。

### **2023 年度医学循证积累及学术建设成果：**

- 复旦大学附属华山医院团队在国际期刊《Journal of Antimicrobial Chemotherapy》上发表了一项研究报告《Setting of the tentative epidemiological cut-off values of contezolid for Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae and Streptococcus agalactiae》：根据 MIC 和区域直径分布，针对选定的革兰阳性细菌，初步设定了康替唑胺的暂定流行病学界值。
- 中国人民解放军总医院第二医学中心团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了一篇病例报告《Sequential Therapy of Linezolid and Conteazolid to Treat Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Pneumonia in a Centenarian Patient: Case Report》：报告了成功应用利奈唑胺和康替唑治疗 1 例腺病毒感染后并发肺空洞的院内 VREfm 肺炎百岁老人病例。
- 美国 Hackensack Meridian Health 发现和创新中心团队在国际期刊《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》上发表了一项研究报告《Side-by-Side Profiling of Oxazolidinones to Estimate the Therapeutic Window against Mycobacterial Infections》：研究人员对已获批准的和新型的噁唑烷酮类药物的线粒体蛋白合成抑制和对临床相关的分枝杆菌病原体的活性进行了并列测量，发现了很大范围的选择性指数。在已上市的噁唑烷酮类药物中，



康替唑胺表现出最大的 SI，可能比利奈唑胺治疗结核病更有利。

- 复旦大学附属华山医院团队在国际期刊《Frontiers in Pharmacology》上发表了一项康替唑胺 I 期临床研究报告《Dose adjustment not required for contezolid in patients with moderate hepatic impairment based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis》：该研究数据表明，中度肝功能损害患者无需调整康替唑胺的剂量。
- 中国人民解放军总医院团队在国际期刊《Frontiers in Pharmacology》上发表了一篇病例报告《Contezolid, a novel oxazolidinone antibiotic, may improve drug-related thrombocytopenia in clinical antibacterial treatment》：报告了三个典型的临床案例，即使用利奈唑胺后出现药物诱导的血小板减少的患者。这些不同患者的血小板水平在开始康替唑胺治疗后都有不同程度的明显改善。他们发现，根据他们的观察性临床研究结果，康替唑胺可能具有更好的安全性，骨髓抑制的可能性明显降低。
- 中国人民解放军总医院团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了一篇病例报告《Severe Community-Acquired Pneumonia Caused by Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Successfully Treated with Contezolid – A Case Report and Literature Review》：关于金黄色葡萄球菌感染的严重社区获得性肺炎患者使用康替唑胺联合其他抗生素和康复锻炼成功治疗的报道。
- 中国科学院-广州生物医药与健康研究院呼吸疾病国家重点实验室团队在国际期刊《Medicine in Omics》上发表了一篇综述《Molecular diagnostics and potential therapeutic options for mycobacterium tuberculosis: Where we stand.》：康替唑胺对单胺氧化酶（MAO）的抑制作用和在外对对人类骨髓的细胞毒性的减弱和大幅减少，耐药结核病患者可以从康替唑胺中获益。
- 浙江大学附属第一医院感染科团队在国际期刊《International Journal of Antimicrobial Agents》上发表了一篇病例报告《The concentration of contezolid in cerebrospinal fluid and serum in a patient with tuberculous meningoencephalitis: A case report》：报告了一位接受康替唑胺作为结核性脑膜脑炎多药治疗方案一部分的患者的血清和脑脊液中的康替唑胺的稳态浓度，表明非结合的康替唑胺能很好地渗入脑脊液。
- 江苏省人民医院心脏大血管外科重症监护团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了一篇病例报告《Use of Contezolid for the Treatment of Refractory Infective Endocarditis in a Patient with Chronic Renal Failure: Case Report》：研究者成功地使用康替唑胺治疗了一例 41 岁男性患者由 MRSA 引起的难治性 IE。
- 锡林郭勒盟中心医院药学部团队在中文核心期刊《中国临床药理学杂志》上发表了一篇病例报告《术后继发肝脓肿患者抗感染治疗的病例分析》：探讨此类患者抗感染药物的合理应用及临床药师在治疗过程中起到的积极作用，以期为肝脓肿患者使用康替唑胺治疗提供参考。
- 《中华临床感染病杂志》非结核分枝杆菌专栏登载了《大力推进我国非结核分枝杆菌肺病高质量的治疗性研究》和《重视鸟-胞内分枝杆菌复合群病的临床诊治》2 篇康替唑胺在非结核分枝杆菌领域治疗相关综述，康替唑胺是噁唑烷酮类抗生素，也在研究中显示出对 MAC 和其他分枝杆菌的感染治疗具有价值。
- 北京结核病胸腔肿瘤研究所团队在国际期刊《Frontiers in Cellular and Infection Microbiology》上发表了一项研究报告《Antibacterial activity of the novel oxazolidinone

contezolid (MRX-I) against *Mycobacterium abscessus*》: 该研究评价康替唑胺对脓肿分枝杆菌的体内外抗菌活性, 并评估其治疗能否延长感染斑马鱼的存活时间。结果显示, 康替唑胺能有效抑制脓肿分枝杆菌的生长并延长斑马鱼的存活时间。

- 首都医科大学附属北京胸科医院团队在中文核心期刊《中华传染病学杂志》上发表了一篇病例报告《包含康替唑胺的全新口服化学治疗方案治疗广泛耐药肺结核 1 例》: 该病例既往经过长期、复杂的二线药物治疗均失败, 且因不良反应发生较多无法选择常规耐药方案, 探索性使用了包含康替唑胺的全新口服方案(贝达喹啉、德拉马尼、康替唑胺)应对该患者耐药治疗, 未发生包括骨髓抑制、周围神经病变和视神经病变等在内的利奈唑胺常见不良反应。患者治疗 9 个月停药, 停药 3 个月复查痰菌持续阴性, 胸部计算机断层成像检查示病灶稳定未复发。
- 首都医科大学附属北京胸科医院团队在国际期刊《Infection and Drug Resistance》上发表了首篇康替唑胺在结核治疗领域的回顾性研究报告《Clinical Utility of Contezolid-Containing Regimens in 25 Cases of Linezolid-Intolerable Tuberculosis Patients》: 对 2022 年 1 月 1 日到 2023 年 1 月 31 日期间在北京胸科医院先后用过利奈唑胺和康替唑胺治疗的 25 例结核病患者进行了一项回顾性研究。所有患者都是先用含利奈唑胺的抗结核方案治疗, 因为不能耐受利奈唑胺相关的不良事件而换用含康替唑胺的抗结核方案治疗。多数 (68%, 17/25) 患者诊断为利福平耐药结核病或耐多药结核。这些患者共报告 30 例次不良事件。约 26.7% (8/30) 不良事件属于 3 级 (重度)。换用含康替唑胺的方案治疗至少 1 个月, 90% 患者的利奈唑胺相关不良事件消退或好转。换用含康替唑胺的方案治疗后, 所有患者临床病情均得到改善, 84% 患者的痰菌涂片和/或培养结果阴性。
- 中国人民解放军总医院第八医学中心团队在国际期刊《Microbiology spectrum》上发表了一项研究报告《In vitro activities of contezolid (MRX-I) against drug-sensitive and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*》: 药敏试验表明, MRX-I 对药物敏感和耐药的结核分枝杆菌分离株都具有抗结核杆菌活性, 对耐药分离株更具优势。
- 《抗感染药学期刊》噁唑烷酮类药物专题登载了《新型抗结核化学药物的研究进展》、《康替唑胺在抗结核治疗中的应用前景》和《噁唑烷酮类抗结核药物的应用开发现状与展望》3 篇康替唑胺在结核领域治疗相关综述, 就康替唑胺的药学特点与其在抗结核方面的实验研究和临床探索进行了回顾, 认为康替唑胺可能是一种新型的、有发展前景的抗结核药物。
- 广州市胸科医院团队在国际期刊《Frontiers in Cellular and Infection Microbiology》上发表了一篇病例报告《Rare Tuberculosis in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Successfully treated with Contezolid-A Typical Case Report and Literature Review》: 首例成功使用含康替唑胺抗结核方案, 治疗造血干细胞移植后肺结核患者的病例, 并显示出显著疗效和良好安全性。
- 哈尔滨市胸科医院团队在国际期刊《Frontiers in Medicine》上发表了一篇病例报告《Case report: Successful treatment with contezolid in a patient with tuberculous meningitis who was intolerant to linezolid》: 首次报道了一例对利奈唑胺抗结核治疗不耐受的结核性脑膜炎患者, 在同情使用康替唑胺后取得了良好的疗效和安全性。
- 黑龙江省卫生健康管理服务评价中心团队在中文核心期刊《山东医药》上发表了一项研究报告《康替唑胺、利奈唑胺对革兰阳性菌的体外抗菌活性及生物被膜抑制机制》: 该研究探讨了康替唑胺、利奈唑胺对常见革兰阳性菌金黄色葡萄球菌、粪肠球菌的体外抗

菌活性，初步分析其抑制生物被膜的相关机制。结果显示康替唑胺及利奈唑胺对革兰阳性菌表现出广谱抗菌活性及生物被膜抑制效果，两种药物可能通过抑制群体感应系统、初级代谢及生物被膜形成相关基因来抑制革兰阳性菌生物被膜形成。

- 复旦大学附属华山医院团队在国际期刊《Antimicrobial Agents And Chemotherapy》上发表了一项研究报告《A phase I study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of contezolid acefosamil after intravenous and oral administration in healthy Chinese subjects》：对中国健康受试者进行了单次递增剂量（SAD）和多次剂量安慰剂对照的 I 期研究，以评估静脉注射（IV）和口服给药康替唑胺磷酸盐后的安全性、耐受性和药代动力学（PK）。
- 首都医科大学附属北京天坛医院药学部团队联合盟科药业在国际期刊《Analytical Letters》上发表了一项研究报告《Simultaneous Determination of ConteZolid and Its Metabolite M2 in Human Plasma and Cerebrospinal Fluid by Ultra-High-Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry (UHPLC-MS/MS)》：建立了一种简单、快速、灵敏的超高效液相色谱-串联质谱（UHPLC-MS/MS）方法，用来同时定量检测人血浆和脑脊液中的康替唑胺及其主要代谢物 M2，使其成为监测中枢神经系统（CNS）药物疗效的重要工具。
- 约翰霍普金斯大学结核病研究中心团队联合盟科药业在国际期刊《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》上发表了一项研究报告《Contezolid can replace linezolid in a novel combination with bedaquiline and pretomanid in a murine model of tuberculosis》：在已建立的 BALB/c 小鼠结核病模型中，评估了康替唑胺单独使用或与贝达喹啉和普托马尼联合使用的剂量活性范围，并将其与等同剂量的利奈唑胺进行了比较，结果表明，在含有贝达喹啉和普托马尼的方案以及可能的其他方案中，康替唑胺有取代利奈唑胺的潜力。
- 首都医科大学附属北京胸科医院团队在《Frontiers in Medicine》上发表了一篇病例报告《Tuberculosis patients with special clinical conditions treated with contezolid: three case reports and a literature review》：报道了 3 例使用康替唑胺成功治疗结核病的特殊患者。病例 1 为结核病合并骨髓抑制综合征。病例 2 为耐药结核病合并肝硬化、贫血。病例 3 为耐药结核病合并肝移植，利奈唑胺治疗后出现严重贫血。

## （2）MRX-4

MRX-4 为康替唑胺片的水溶性前药，在体内转化为康替唑胺发挥疗效。依据国家卫生健康委 2015 年颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》，静脉给药可迅速达到高药物浓度，对于感染严重、病情进展迅速需给予紧急治疗的患者，如重症肺炎、感染性心内膜炎、血流感染患者等，临床使用抗菌药时需首选静脉给药。指南同时亦指出，对于接受注射用药的感染患者经初始注射治疗病情好转并能口服时，应及早转为口服给药。注射用 MRX-4/康替唑胺给药为静脉序贯口服给药，符合临床应用所需。

为了推动 MRX-4 和康替唑胺片在中国大陆以外区域的上市，公司开展了以利奈唑胺静脉和口服给药为对照，评估静脉给予 MRX-4 和口服康替唑胺片治疗中度或重度糖尿病足感染成人患者的安全性和有效性的多中心、随机、双盲 III 期研究。中国作为国际多中心临床试验的一部分，也参与了全球多中心临床研究。截至报告期末，注射用 MRX-4 序贯康替唑胺片治疗糖尿病足感染的 III 期临床试验已获准在中国、美国、法国、西班牙、巴西、阿根廷等十余个国家开展，共入组 119 例患者。后续公司还会适时启动评估静脉给予 MRX-4 和口服康替唑胺片治疗急性细菌性皮肤和皮

肤结构感染的全球多中心 III 期临床研究。

基于康替唑胺片已在中国获批复杂性皮肤和软组织感染适应症，为了更快推进注射用 MRX-4 在中国获批上市，公司开展了以利奈唑胺静脉输注转口服给药为对照，评估静脉输注 MRX-4 转口服康替唑胺片治疗复杂性皮肤和软组织感染成人患者的有效性和安全性的多中心、随机、双盲双模拟 III 期临床试验。截止 2023 年 12 月 31 日，共计 51 家中心完成了立项与伦理审批，46 家中心启动，88 例受试者完成入组。

### (3) MRX-8

MRX-8，作为一种新型多黏菌素类似物，主要针对的是多重耐药革兰阴性细菌，这类细菌在全球范围内导致的感染日益成为公共卫生的重大挑战。这些细菌包括知名的超级细菌，比如碳青霉烯酶产生的肠杆菌科细菌。对于这些细菌，现有的抗生素治疗选择非常有限，且效果不佳。MRX-8 的开发反映了对于新抗生素的迫切需求，特别是那些能够有效对付多重耐药细菌的药物。传统多黏菌素类药物在具有出色抗菌疗效的同时，由于具有亲水和亲酯的两性结构，容易在肾脏蓄积，进而造成肾脏细胞的损伤。MRX-8 通过一个独特的机制来降低其毒性，这一机制涉及到在给药后通过酯键切断产生极性代谢产物，加快药物的清除，从而减少肾脏的蓄积，降低药物毒性。

2022 年 MRX-8 已完成美国 I 期临床试验。在预计临床治疗剂量 1mg/kg、一天两次给药后，试验获得了 MRX-8 在人体内的药物暴露量数据，根据上述研究预计该暴露量可望对大肠杆菌、绿脓杆菌和鲍曼不动杆菌等各类耐药阴性菌引起的感染达到理想的疗效。2023 年 MRX-8 完成中国 I 期入组，2024 年会完成研究报告总结。

除全身给药的方式外，公司还计划探索开发 MRX-8 吸入剂型，发掘其针对性治疗慢性肺部感染的临床和商业价值。

### (4) MRX-5

MRX-5 是新型的苯唑硼酸类抗生素，用于非结核分枝杆菌（Non-Tuberculous Mycobacteria, NTM）导致的感染。

近年来，随着医学技术的不断进步和对疾病的更深入了解加之人口的老齡化，免疫系统功能下降的老年人群的增加，NTM 感染患者呈现快速增多趋势，已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题之一。全球至少有 250,000 人正在接受 NTM 感染的治疗，而这种感染的发病率在全球范围内呈上升趋势。特别在发达国家，NTM 感染患者人数的增长趋势更加显著。

NTM 是一大类细菌的总称，主要的致病菌包括鸟分枝杆菌（MAC）和脓肿分枝杆菌（MAB）。这其中 MAC 大概占整体感染类型的 60%-80%之间，MAB 大概占整体感染的 30%左右。NTM 可以引起慢性肺部感染，导致肺部损伤和高死亡率。

NTM 肺部感染的主要临床症状包括持续性咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛、乏力和体重减轻等。

引起非结核分枝杆菌感染的因素主要包括：

- 环境暴露：NTM 存在于自然环境中，如土壤、水源、湿地等，人类通过呼吸、食物或皮肤创伤等途径暴露于 NTM，易感染该细菌。
- 空气传播：NTM 可以通过空气传播，尤其是在局部环境受到污染或有较高的浓度时，人们吸入受感染的空气会导致感染。
- 医疗设备和环境：NTM 感染还可能源自医疗设备、水源、洗浴设施等环境中，尤其是在医院、养老院等医疗机构或人口密集场所。
- 免疫系统受损：免疫系统功能低下的个体，如艾滋病患者、器官移植受者、化疗患者等，更容易感染 NTM。
- 慢性呼吸道疾病：患有慢性肺部疾病，如支气管扩张、囊性纤维化、COPD 等，也增加了感染 NTM 的风险。
- 先天免疫缺陷：一些先天性免疫缺陷疾病，如先天性免疫缺陷综合征等，也会增加感染 NTM 的可能性。

目前 NTM 感染的治疗方案主要采用多种抗生素的多药联合治疗，需要 12 至 24 个月的抗生素治疗，多次每天服药，传统药物存在普遍的药物耐药、疗效不佳、不良反应多等问题。特别针对 MAB 感染的患者，更是由于感染的顽固性及目前药物对 MAB 感染的抑菌效果有限，临床治疗中还没有标准有效的治疗手段。因此，开发具有更高效率、更少不良事件和更好患者依从性的新型抗生素迫在眉睫。

欧美市场非常关注 NTM 感染问题。FDA 就这种临床迫切需求的罕见感染治疗给予了各类的政策倾斜，从孤儿药认定，到 FDA 快速审批流程以及上市后市场定价都提供了优厚的条件。2018 年，阿米卡星吸入剂（传统抗生素剂型改变）成为美国针对 NTM 感染上市的第一款新产品，患者年治疗费用超过 10 万美金，2023 年此产品更是达到了超过 3 个亿美金的销售额。面对这个快速增长的市场，多家制药公司也瞄准了这个市场机会，目前美国有多家创新药企业投入了针对 NTM 感染的新药临床研究。

根据临床前数据，MRX-5 对大多数常见的 NTM 致病菌都具有良好的抗菌活性，且在动物试验中显示了非常好的安全性。同时，药物相互作用少、不易耐药、可口服的特点也适合慢性感染的治疗。MRX-5 有望为 NTM 病患者提供一种全新的治疗选择。

MRX-5 的 I 期临床试验已于 2023 年在澳大利亚启动，这是该药物首次在人体内进行的临床试验，主要评估 MRX-5 在健康受试者中的安全性、耐受性、药动学特性及食物效应。截止 2023 年 12 月 31 日，MRX-5 已经入组 16 人。2024 年公司将启动 MRX-5 在美国的 IND 申报准备工作。

除上述四个已进入临床阶段或商业化阶段的核心产品外，公司还有多项处于临床前阶段的抗耐药菌、抗病毒新药，以及针对肾病和肿瘤的新药。其他药物偶联技术是公司的重点研发方向，主要包括多肽药物偶联物和抗体药物偶联物两大类。

公司利用新的多肽药物偶联技术，自主设计开发了肾脏靶向新药 MRX-15 和 MRX-17，分别针对肾癌和肾炎。公司自主设计的肾病靶向开发平台对已上市肾癌和肾炎治疗药物进行结构改造，通过可降解链与具有肾靶向的功能团结合，使药物选择性富集至肾脏，并在肾脏的生理环境下解离释放出活性药物，进而发挥治疗作用。通过这种设计，肾癌和肾炎治疗药物可靶向分布至肾脏，减少全身暴露，达到降低全身毒副作用的目标，并且可提高活性药物在肾脏的局部暴露量，增强疗效。因此，该特异性肾病靶向治疗手段有望为肾病患者提供一种高效低毒的用药选择。

公司自主设计开发的抗体药物偶联物将专注于实体肿瘤的新药开发，通过新型的抗体设计和针对性的有效载荷改造，构建具有差异化的新一代抗体药物偶联物。新型的抗体设计目标在新的肿瘤类型或者细分患者人群中达到更好的肿瘤识别和药物递送，同时基于公司在小分子领域构建的药物设计和发现的核心技术，开展有效载荷的结构改造，从小分子端来实现药物治疗窗的扩大，最终实现抗体药物偶联物更好的疗效和安全性。

## (二) 主要经营模式

公司拥有独立完整的研发、采购体系，并已组建了商业化团队。公司主要经营模式如下：

### 1. 研发模式

公司的新药研发工作采用以内部研发为驱动、以外包服务为保障的模式。目前公司的研发部门已经覆盖了新药研发的全流程，包括药物发现、临床前研究及临床试验申请、临床研究、新药上市申请、上市后研究等阶段。公司核心在研产品均为自主研发获得，出于资源调配、监管要求等因素考虑，在具体实施时，公司进行体系化的 CRO 分类管理，将不同阶段的非核心技术研究工作外包给不同的第三方 CRO 服务公司，包括药物发现阶段的部分化合物合成工作，临床前研究阶段的药理（药效及安全药理）、药代及毒理试验，临床试验阶段的 CRO、生物样本检测、数据管理、统计分析及 SMO 服务等。对于药品的试制和生产，公司目前采用了 MAH 模式，委托拥有 GMP 生产资质的生产商合作完成新药的处方/工艺研究、样品试制（包括临床样品生产）、工艺验证和商业化生产等。

### 2. 采购模式

公司采购内容主要为临床前试验服务、临床试验服务等。公司建立了完善的供应商评估和准入制度，并建有合格供应商清单，确保公司采购服务的质量符合公司要求。在进行采购时，由公司申购部门申请人填写《采购申请单》，经部门经理、分管领导等负责人签字后实施采购，公司原则上采取招标、询比价等方式对多家供应商进行比较，在综合考虑服务/产品质量、报价、服务方案等因素后，公司选择合适的供应商进行采购。公司委托外包服务机构进行服务时，均会签署相应的服务协议及保密协议，约定研发外包机构在临床前和临床试验研究服务过程中形成的所有数据、信息、成果、资料等所有权和知识产权，以及在临床试验过程中获取的相关数据、资料均属于公司所有，研发外包机构不拥有与该在研药品及其研究结果相关的任何权利。若研发外包机构在学术会议或刊物上交流临床研究成果，需事先获得公司的书面同意。

### 3. 生产模式

公司采用 MAH 模式委托有资质的原料药和制剂企业进行生产。根据《中华人民共和国药品管理法》等相关法律法规的规定，公司作为康替唑胺片原料药和制剂的上市许可持有人，委托第三方进行原料药和制剂的生产，并与其签订合作（委托）协议。受托生产方进行康替唑胺片原料药和制剂的技术转移、临床试验样品生产、工艺验证、接受注册生产现场核查及相关技术服务，并向公司提供商业化生产服务。

#### 4. 销售模式

鉴于中国市场发展的巨大潜力和专业商业化推广的必要性，公司在国内建立了约 100 人的自营商业化团队并运营三年余。目前公司专业商业化团队包括学术推广团队（全国三个大区）、市场、医学、商务、运营效率、政府事务等多个职能部门。自营团队具备丰富的行业经验、专业的学术推广能力和敏锐的市场洞察能力，聚焦于核心市场及医院，主要从四个方面来推动商业化进程：

- （1） 通过推进关键临床专家多项研究者发起的临床研究，积累严谨有力的循证证据，为专家共识和临床指南更新奠定基础。
- （2） 通过与学会等权威第三方机构合作，开展专业医学教育工作，促进我国感染性疾病尤其是革兰阳性菌感染的规范化诊疗。
- （3） 通过推进优秀案例的发表和真实世界应用案例分享，强化产品差异化优势，促进产品合理规范化应用，并提供专业的产品支持服务。
- （4） 通过积极参与国家医保谈判及续约工作和推进医院准入工作，促进产品可及性，满足广大患者临床应用需求。

同时，公司已在多个区域开展 CSO 模式。该商业化模式结合了自营销团队和外部 CSO 的优势，一方面，借助外部 CSO 丰富的销售经验和广泛的市场网络，实现了市场渗透率的快速提升及产品价值更快更高效的传递；另一方面，经过持续的摸索和总结，已经形成了一套针对高端抗生素临床教育和推广的可复制的系统经验，并在外部 CSO 团队实现快速复制，加快医院的准入和提升产品在更广阔市场的品牌影响力，通过提供专业化解决方案，不断打造公司的核心商业化竞争力。

截止到报告期末，公司已经在各个省市搭建了完善的配送渠道，保障产品可及性。

### (三) 所处行业情况

#### 1. 行业的发展阶段、基本特点、主要技术门槛

##### 公司所处行业前景、行业特点

##### （1）抗菌药概览

致病微生物如细菌、病毒、寄生虫或真菌可引起感染性疾病，严重威胁人们的生命健康。中国工程院院士、全国人大常委会委员从斌在生物安全方面也强调致病性病原体对人类的攻击需要引起重视。除此之外，他还强调需要关注微生物的耐药情况，滥用抗菌药物导致耐药菌的菌种迅速增长，对人类健康造成严重的威胁。因此，关注病原体的致病机制和微生物耐药情况，快速控制相关危害的发生发展，成为医药行业的重点研究领域之一。

细菌感染为最常见的感染类型，其可通过空气、液滴、载体等方式进行传播，对人类健康构成了重大影响。抗菌药的发现、生产和使用是人类医学史上巨大的进步，挽救了大量的患者。自青霉素在 1928 年被发现以来，曾有 3 次诺贝尔医学或生理学奖颁给了发现抗菌药的科学家。经过多年的发展与技术突破，抗菌药已发展出多种类型，并且成为临床场景中最常见的抗感染药物。

## （2）全球耐药情况

抗菌药物的发现、生产和使用是人类医学史上巨大的进步，挽救了大量的患者。除临床使用外，1950年，FDA还首次批准抗菌药物可作为饲料添加剂，抗菌药物因此被全面推广应用于动物养殖业，在预防和治疗动物传染性疾病，促进动物生长及提高饲料转化率等方面发挥了重要作用。大约在20世纪40年代第一代青霉素开始使用之时，就出现了细菌对其的耐药性，抗菌药物的耐药性问题慢慢受到重视。

抗菌药物耐药性是微生物的一种自然进化过程。目前在人类致病菌、动物致病菌、动物肠道传染病原体及人与动物共生菌中都出现了抗菌药物耐药性，并且由单一耐药性发展到多重耐药性，构成了严重的公共卫生威胁。抗菌药物耐药性如今变成了全球性的问题。抗菌药物耐药菌以多种形式跨越国际边界，在各大洲之间进行传播，世界卫生组织领导人将耐药性微生物描述为“噩梦细菌”，它们对世界各国的人们造成“灾难性的威胁”。

随着细菌产生对抗菌药的耐药性问题越发严重，WHO指出，抗菌药物耐药性是对目前全球卫生、食品安全和发展的最大威胁之一。据估计，到2030年，对常用抗菌药的耐药率在某些国家可能超过40-60%，如不采取行动，到2050年抗菌药耐药性将造成1000万人死亡，甚至超过癌症在2050年造成820万的死亡人数。与此同时，对全球经济也会造成巨大的影响，抗菌药耐药性将在2050年造成全球2%-3.5%的GDP下降，将损失高达100万亿美元，相当于损失了大约一年的全球总产量，给人类造成了巨大的损失和痛苦。因此，2015年5月第六十八届世界卫生大会通过了一份全球行动计划，该计划的目标是控制及优化抗菌药物的使用，同时增加对新药、诊断工具、疫苗和其他干预措施的投资，研发新型有效抗菌药物来对抗全球耐药性的重要性不言而喻。

## （3）抗感染药物发展情况（包括抗细菌药物、抗病毒药物、抗真菌药物等）

全身用抗感染药物是指具有杀灭或抑制各种病原微生物的作用，通过口服、肌肉注射、静脉注射等方式全身应用的各种药物。抗感染药物是基础性用药，在细菌感染、真菌感染、病毒感染等各类感染性病症以及其他疾病带来的感染性并发症治疗中均有广泛的应用。抗感染药物包括抗细菌药物、抗病毒药物、抗真菌药物等。

细菌感染对人类健康有很严重的影响。疾病可以发生在身体的任何部位，也可以由机体本身或机体对其存在的反应引起。细菌通过空气、水、食物等传播给人类。细菌感染的主要传播方式有接触、空气传播、液滴传播、载体传播等。抗细菌药物为最大的抗感染药物类别，依据其化学结构及抑菌机理的不同，抗细菌药物可分为 $\beta$ -内酰胺类、四环素类、喹诺酮类、酰胺醇（氯霉素）类、氨基糖苷类、大环内酯类、糖肽类、噁唑烷酮类抗细菌药物等大类。

病毒性疾病是人类健康的另一个主要杀手。常见的肝炎、流感、艾滋病、新型冠状病毒肺炎都是由病毒引起的传染性疾病，抗病毒药物在治疗病毒感染起到了非常重要的作用。抗病毒药物通过直接抑制或杀灭病毒、干扰病毒吸附、阻止病毒穿入细胞、抑制病毒生物合成、抑制病毒释放或增强宿主抗病毒能实现抗病毒感染。

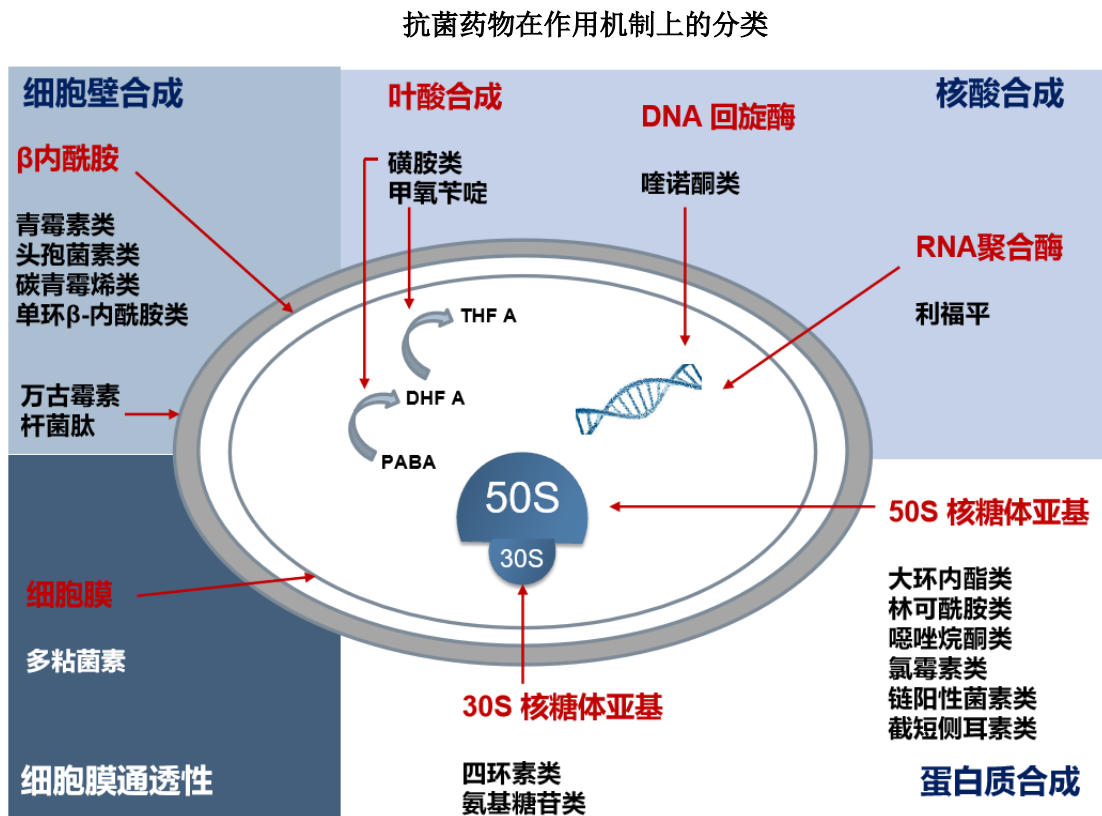
真菌感染也可严重威胁人类的生命安全。真菌病可分为浅表性真菌病、皮肤真菌病与系统性真菌病三大类，其中最严重的真菌病为深部系统性真菌感染。常用的抗真菌药物包括氮唑类、多烯类以及棘白菌素等。



其他类型的病原体，如衣原体、支原体、蠕虫或立克次体等，这些病原体也会引发感染。

#### (4) 抗菌药物分析（作用机制、分类、抗菌谱、代表药物）

现有的抗菌药物治疗各类严重的细菌感染性疾病方面已经取得了较好的临床疗效，一定程度上减少了各种严重细菌感染性传染病引发的死亡事件，从而引发了企业投入研发抗菌药物以及临床大规模使用抗菌药物的现状。现有的抗菌药物在作用机制上主要分为四种：蛋白质合成抑制剂、细胞壁合成抑制剂和核酸合成抑制剂和干扰细胞膜通透性。



数据来源：文献研究，弗若斯特沙利文分析

除了按照抗菌作用机制分类外，还可以按照抗菌药物的化学结构和性质来分类。根据抗菌药物的化学结构和化学性质，可以分为以下几个大类： $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、多粘菌素类、噁唑烷酮类、糖肽类、四环素类、氯霉素类、磺胺类、喹诺酮类等。 $\beta$ -内酰胺类又可以细分为青霉素类、糖肽类、头孢菌素类、单环 $\beta$ -内酰胺类、碳青霉烯类等。 $\beta$ -内酰胺抗菌药抗菌机制之一是与细胞膜上的青霉素结合蛋白（penicillin-binding proteins, PBPs）共价结合，该蛋白质是青霉素作用的主要靶点，当PBPs与青霉素结合后，抑制转肽酶活性，使细菌的细胞壁形成受阻，细菌一旦失去细胞壁的保护作用，在相对低渗环境中会变形、裂解而死亡； $\beta$ -内酰胺抗菌药抗菌机制之二是增加细菌细胞壁自溶酶活性，产生自溶或胞壁质水解。多粘菌素类药物呈两性，亲水端与细胞膜蛋白质部分结合，亲脂端与细胞膜内磷脂结合，导致细菌胞膜裂开，胞内成分外漏，细菌死亡。氨基糖苷类、四环素类、噁唑烷酮类、大环内酯类等抗菌药是通过抑制细菌蛋白质的合成起到杀菌的作用，四环素类和氨基糖苷类通过对30S核糖体亚基抑制起

到作用，噁唑烷酮类、大环内酯类等通过对 50S 核糖体亚基抑制起到作用。喹诺酮类、利福平以及磺胺类抗菌药物则是通过抑制核酸合成达到抗菌作用。

### 抗细菌药物介绍

机制	分类	介绍	靶向菌种	药物
细胞壁合成抑制	青霉素	青霉素用于治疗革兰氏阳性球菌感染，如溶血性链球菌、肺炎链球菌，也可用于治疗草绿色链球菌和肠球菌心内膜炎。	G+ G+/G-	阿莫西林 甲氧西林 哌拉西林
	头孢菌素类	1. 第一代头孢菌素主要适用于治疗甲氧西林敏感葡萄球菌、A 组溶血性链球菌和肺炎链球菌等所致上、下呼吸道感染，尿路感染，血流感染，心内膜炎，骨、关节感染及皮肤及软组织感染等；亦可用于流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、大肠埃希菌敏感株所致的尿路感染以及肺炎等。 2. 第二代头孢菌素主要适用于治疗甲氧西林敏感葡萄球菌、链球菌属、肺炎链球菌等革兰阳性球菌，以及流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌等中的敏感株所致的呼吸道感染、尿路感染、皮肤及软组织感染等。 3. 第三代头孢菌素主要适用于治疗敏感肠杆菌科细菌等革兰阴性杆菌所致严重感染，也可用于 A 组溶血性链球菌、草绿色链球菌、甲氧西林敏感葡萄球菌所致的各种感染。 4. 第四代头孢菌素的抗菌谱和临床适应症与第三代头孢菌素相似，可用于对第三代头孢菌素耐药而对其敏感的产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、沙雷菌属等细菌所致感染，亦可用于中性粒细胞缺乏伴发热患者的经验治疗。	G+ G+/G-	头孢唑啉 头孢唑辛 头孢他啶 头孢吡酮
	碳青霉烯类	碳青霉烯类药物适用于治疗多重耐药但对本类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染，包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、柠檬酸菌属、粘质沙雷菌等肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属等。	G+/G-	亚胺培南 西司他丁 美罗培南 厄他培南
	多肽类	肽类有几个亚类，包括糖肽、脂肽、脂糖肽等。所有的糖肽类抗菌药物对革兰阳性菌有活性，包括甲氧西林耐药葡萄球菌属、JK 棒状杆菌、肠球菌属、李斯特菌属、链球菌属、梭状芽胞杆菌等。达托霉素为环脂肽类抗菌药物，通过与细菌细胞膜结合、引起细胞膜电位的快速去极化，最终导致细菌细胞死亡。特拉万星等脂糖肽类是万古霉素的半合成衍生物，含有额外的亲脂性和亲水性侧链，其作用机制除糖肽介导的活性外，还涉及细胞膜去极化导致膜通透性增加，杀菌更快更有效。	G+/G-	万古霉素 达巴万星 奥利万星 特拉万星 达托霉素
	单环β-内酰胺类	单环β-内酰胺类对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等需氧革兰阴性菌具有良好抗菌活性，对需氧革兰阳性菌和厌氧菌无抗菌活性。	G-	为氨曲南
干扰细胞膜通透性	多粘菌素类	多粘菌素可与敏感细菌浆膜中脂蛋白的游离磷酸盐相结合，减弱胞浆膜的表面张力，增加其通透性，导致胞浆膜失去屏障作用而使细胞内的嘌呤、嘧啶、核苷酸等外流，使细菌细胞死亡。多粘菌素对大部分革兰阴性菌敏感，包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌属、肠杆菌属等。	G-	多粘菌素B 黏菌素
蛋白合成抑制	大环内酯类	大环内酯类抗菌药物通过与核糖体50S亚单位结合，抑制细菌蛋白质的合成。该类抗菌药物对革兰阳性菌、厌氧菌、支原体及衣原体等具抗菌活性。	G+	红霉素 阿奇霉素
	林可酰胺类	林可酰胺类抗菌药物能与核糖体的50S核糖体亚基结合，阻止原核翻译，从而杀死细菌。这些药物对革兰氏阳性菌和厌氧菌有良好的抗菌活性。目前，肺炎链球菌对林可酰胺类抗菌药物具有很高的耐药性。	G+	克林霉素 林可霉素
	噁唑烷酮类	噁唑烷酮类抗菌药物对需氧革兰氏阳性菌有很强的抗菌活性。噁唑烷酮可以通过阻断核糖体中mRNA翻译为蛋白质来阻止细菌的生长和繁殖。它似乎在蛋白质合成的第一步，即起始阶段起到抑制作用，不像大多数其他的蛋白质合成抑制剂那样抑制肽链延伸。噁唑烷酮类抗菌药物口服制剂生物利用度高，几乎没有耐药性，被认为是治疗严重革兰氏阳性病原体，尤其是MRSA和VRE的有效药物。	G+	利奈唑胺 特地唑胺
	四环素类	四环素类抗菌药物通过与细菌胞内核糖体30S亚基形成可逆结合体，抑制蛋白质合成，起到抗菌效果。四环素类抗菌药物广泛应用于革兰阳性和阴性细菌、细胞内支原体、衣原体和立克次氏体引起的感染。	G+/G-	米诺环素 替加环素 多西环素
	链阳性菌素类	链阳性菌素通过连接在细菌核糖体50S亚基上，并在链延伸阶段抑制mRNA的转译。对大多数革兰阳性菌包括对耐甲氧西林金葡球菌(MRSA)、万古霉素敏感肠球菌(VSE)、多重耐药菌(MDR)和部分革兰阴性菌具有较强的杀菌活性。	G+/G-	奎双普丁-达福普汀 普那霉素
	氨基糖苷类	氨基糖苷类适用于治疗中、重度肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等细菌感染。氨基糖苷类通常作为联合用药之一用于治疗严重葡萄球菌属、肠球菌属或鲍曼不动杆菌感染（非首选）。	G-	链霉素 卡那霉素 奈替米星
	氯霉素类	一种细菌性广谱抗生素，可在肽链转移酶催化形成肽键的过程中抑制50S核糖体上mRNA的翻译，从而抑制革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌的生长。此外氯霉素还具有立克次体属微生物抗性以及鹦鹉热-淋巴肉芽肿类衣原体抗性等，因此氯霉素可用于细菌筛选。	G+/G-	氯霉素
	截短侧耳素	截短侧耳素结合在细菌核糖体50S亚基的23S rRNA上，通过其三核苷酸定位在核糖体50S亚基的肽基转移酶(peptidyl transferase center, PTC)中心，在A位点形成一个紧密的口袋，同时其侧链部分覆盖了tRNA结合的P位点，由此直接抑制肽键的形成，从而阻止了细菌蛋白质的合成。截短侧耳素能够有效抑制革兰阳性菌，尤其以葡萄球菌、链球菌最为明显，同时对于支原体感染也有治疗作用。	G+	来法莫林
核酸合成抑制	喹诺酮类	喹诺酮类药物可用于肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌等所致的尿路感染；细菌性前列腺炎和非淋菌性尿道炎以及宫颈炎，其中左氧氟沙星、莫西沙星对肺炎链球菌、A 组溶血性链球菌等革兰阳性球菌、衣原体属、支原体属、军团菌等细胞内病原体或厌氧菌的作用强。	G-	左氧氟沙星 莫西沙星
	磺胺类	本类药物属广谱抗菌药，对革兰阳性菌和革兰阴性菌均具抗菌作用，但目前细菌对该类药物的耐药现象普遍存在。磺胺类药物体外对下列病原微生物亦具活性：星形诺卡菌、恶性疟原虫和鼠弓形虫。甲氧苄啶属磺胺增效药，甲氧苄啶对多数革兰阳性菌和阴性菌有抗菌活性，常与磺胺甲噁唑或磺胺嘧啶联用。	G+/G-	磺胺甲噁唑 复方磺胺甲噁唑
	利福霉素类	利福平作用于结核杆菌 DNA 依赖性 RNA 聚合酶β亚单位 (rpoB)，抑制mRNA的转录。利福平的抗菌谱广泛，对分枝杆菌属、革兰阳性菌、革兰阴性菌和不典型病原体有效。	G+/G-	利福平

数据来源：文献研究，弗若斯特沙利文分析

虽然现在已有多类抗菌药物可用于治疗细菌感染性疾病，细菌对抗菌药耐药性的进化及交叉

耐药性的产生逐渐成为严重威胁人类健康的问题。由于抗菌药作用机理的不同，细菌对不同抗菌药产生的耐药情况也不同。现有的细菌耐药的主要机制包括钝化酶的产生、抗菌药靶位点的改变、代谢途径改变以及膜通透性改变和膜外排泵作用等。

### 1) $\beta$ -内酰胺类

临床检测出的革兰阴性菌及少数革兰阳性菌的耐药菌种，约 80%与  $\beta$ -内酰胺酶的产生有关。 $\beta$ -内酰胺酶是  $\beta$ -内酰胺类抗菌药最常见的耐药因素。细菌通过表达  $\beta$ -内酰胺酶消减了  $\beta$ -内酰胺类抗菌药的杀菌作用，从而对此类抗菌药物产生耐药性。 $\beta$ -内酰胺酶分为青霉素酶、超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBLs)、头孢菌素酶 (AmpC 酶)、金属  $\beta$ -内酰胺酶和碳青霉烯酶等。青霉素酶可以水解青霉素中的酰胺环，使其失去抗菌活性，ESBLs 和 AmpC 酶主要水解青霉素类和头孢菌素类抗菌药，碳青霉烯酶能够水解碳青霉烯类抗菌药。细菌对部分  $\beta$ -内酰胺类抗菌药已产生了极高的耐药率。例如葡萄球菌对青霉素的耐药率超过 90%，阴沟肠杆菌对头孢唑啉的耐药率达 100%。

### 2) 喹诺酮类

喹诺酮类抗菌药的耐药机制主要通过抑制 DNA 解旋酶和拓扑异构酶，从而干扰细菌 DNA 复制和转录的过程，包括基因突变和质粒介导的耐药基因的获得。基因突变可能会改变喹诺酮类药物与喹诺酮抗性决定区的结合，从而降低细菌对喹诺酮类药物的敏感性。质粒介导的耐药机制包括保护 DNA 免受喹诺酮结合的蛋白，修饰某些乙酰转移酶以及主动外排泵蛋白的产生。常见病原菌对喹诺酮类药物环丙沙星的耐药率已达 50%左右。

### 3) 氨基糖苷类

氨基糖苷类抗菌药对大多数革兰阳性菌和革兰阴性菌引起的疾病都有很好的疗效。在国内，引起氨基糖苷类耐药的主要机制是修饰酶对抗菌药的修饰作用，与  $\beta$ -内酰胺类耐药机制类似。少量氨基糖苷类耐药性由质粒介导。外源性 16SrRNA 甲基化酶通过甲基化细菌 16SrRNA 中 A 位点的特定核苷酸，使氨基糖苷类药物不能与之结合，从而产生耐药。肠球菌对高浓度庆大霉素的耐药率已经达到 40%左右。

### 4) 大环内酯类

细菌产生大环内酯类抗菌药的耐药性主要通过靶位改变和产生灭活酶来实现的。靶位改变：在大环内酯抗菌药的诱导下，位于染色体或质粒上的甲基化酶结构基因能被活化并形成甲基化酶，使细菌核糖体 50S 亚基上的 23S 核糖体 RNA 的腺嘌呤甲基化成为另一种腺嘌呤，在一定程度上降低 50S 亚基和药物之间的亲和力因此产生耐药；产生灭活酶：细菌产生灭活酶主要包括糖苷酶、酯酶及磷酸化酶。肠杆菌科细胞能产生大环内酯 2'-磷酸转移酶及红霉素酯酶，破坏 14 元环（如红霉素、罗红霉素、克拉霉素等）大环内酯类抗菌药的内酯环，但不能破坏 16 元环（如螺旋霉素、麦迪霉素、吉他霉素等）大环内酯类抗菌药的结构。肠球菌对红霉素的耐药率已经高达 80%左右，MRSA 和 MRCNS 对红霉素的耐药率高达 80%和 90%。

### 5) 四环素类

四环素与细菌的核糖体结合，从而干扰细菌蛋白质的翻译来发挥抗菌药的作用，其外排泵蛋白和降解酶的出现使得细菌对四环素类抗菌药产生耐药性。且四环素耐药基因通过质粒传播，因而分布非常广泛。四环素耐药基因又可以分为四环素外排基因、核糖体保护蛋白基因和使四环素失去活性的氧化还原酶基因。其中前两种机制为主要因素。目前细菌对新型四环素类药物如替加环素的耐药率较低，是通过在米诺环素 9 位分子上添加叔丁基甘氨酸基团而衍生的一种新型抗菌药物，克服了主动外排以及获得性的核糖体保护 2 个主要的耐药机制。MRSA、VRE 和 MRCNS 等多重耐药菌对替加环素的耐药率依旧接近 0%，克雷伯菌、肠杆菌等革兰阴性菌对替加环素的耐药率低于 5%。

## 6) 多粘菌素类

多粘菌素类药物多用于多重耐药性革兰阴性菌引起的重症感染，它的作用机理主要有以下几个方面：1) 通过其分子中的聚阳离子环与革兰阴性杆菌细胞膜上的磷酸基结合，致细胞膜通透性增加，细胞内的嘌呤、嘧啶等小分子物质外漏，细菌膨胀、溶解死亡；2) 多粘菌素类药物还可经囊泡接触途径，使细胞内外膜之间的成分交叉，引起渗透不平衡，导致细菌膨胀、溶解；3) 多粘菌素类药物通过氧化应激反应导致羟自由基的积累，破坏细菌的 DNA；4) 多粘菌素类药物还具有中和内毒素作用。尽管多粘菌素体外对大多数革兰阴性细菌具有显著的抗菌活性，但临床上分离的病原菌对多粘菌素开始出现耐药率，可能的原因是全世界范围内多粘菌素的广泛使用及不合理应用。近年来发现由质粒介导的耐药基因 *mcr-1* 可导致低水平的黏菌素耐药。克雷伯菌、肠杆菌属细菌、肠杆菌目细菌对黏菌素的耐药率约为 4-5%，不动杆菌属和铜绿假单胞菌对黏菌素的耐药率低于 0.5%。

## 7) 噁唑烷酮类

噁唑烷酮类抗菌药是一类独特的全合成抗微生物制剂。由于它们不是天然产物，因此在革兰阳性菌中不存在天然的特异性抗性基因。噁唑烷酮类药物是细菌核糖体-体细胞蛋白合成的抑制剂，但与其他靶向核糖体的抗微生物药物不同，噁唑烷酮阻止细菌核糖体组装的第一步。他们通过将 50S 核糖体亚基与 30S 亚基界面附近的区域结合，阻止 70S 启动子（包括 tRNA、mRNA 和两个核糖体亚基）的形成，从而阻止 RNA 聚合酶被激活，转录无法进行，于是细菌蛋白质合成受到抑制。没有其他已知的抗菌剂抑制这一过程；因此，不存在交叉耐药性。同时，由于噁唑烷酮类药物并不直接抑制细菌肽链的形成，其靶点并不占用引起金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和其他生物耐药的位点（核糖体 50S 亚基 23S 核糖体第五结构域），因此对多重耐药革兰阳性菌都具有很好的活性。如肠球菌对利奈唑胺的耐药率仅有 3%左右，MRSA 和 MRCNS 对利奈唑胺的耐药率接近 0%。

## 2. 康替唑胺片及 MRX-4 细分市场——多重耐药革兰阳性菌抗菌药市场

### (1) 市场概览

革兰阳性菌的多重耐药性（Multi-drug resistant, MDR）问题日益严重，寻找对革兰阳性菌的有效治疗药物是当今抗感染药物研究的热点之一。主要的 MDR 细菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、耐万古霉素肠球菌（VRE）和耐甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）。

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 是临床上重要的致病性革兰阳性菌，可引起心内膜炎、脑膜炎、脓毒血症等重症感染，也可导致创面、呼吸道及尿路等常见感染。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) 对某些用于治疗金黄色葡萄球菌感染的抗菌药已产生抗药性的金黄色葡萄球菌。MRSA 感染的流行是一个严重的临床医学及公共卫生问题。MRSA 的耐药机制复杂，主要包括以下几种：1)  $\beta$ -内酰胺类耐药机制：一是 MRSA 携带 *mecA* 基因在 MRSA 耐药中起决定性作用，它编码的 PBP2a 与  $\beta$ -内酰胺类抗菌药的亲和力极低，使抗菌药不能阻碍细胞壁肽聚糖层的合成；二是 MRSA 可以产生大量的  $\beta$ -内酰胺酶能够水解  $\beta$ -内酰胺类抗菌药。2) 万古霉素耐药机制：通过质粒转移获得 *vanA* 基因簇，细胞壁增厚、肽聚糖交联减少，PBP2 产量增加、PBP4 含量降低等，阻碍万古霉素与肽聚糖前体上的靶位结合，从而对万古霉素产生耐药。3) 多重耐药机制：多种外源性耐药基因插入葡萄球菌基因组，形成葡萄球菌盒式染色体 (*Staphylococcal cassette chromosome mec*, SCCmec)，由于其携带 *mecA* 基因且 *mecA* 基因与其他耐药基因紧密相邻，形成基因连锁，使 MRSA 容易出现多重耐药。

肠球菌 (*Enterococcus*) 为革兰阳性菌，广泛分布在自然界，常栖居人、动物的肠道和女性泌尿生殖系统，是人类的正常菌群之一，在分离的肠球菌菌种分布中，粪肠球菌占绝大多数，其次为屎肠球菌。近年来，由于抗菌药的广泛应用，使原本就对  $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类抗菌药具有抗药性的肠球菌耐药性进一步扩大，逐渐形成了多重耐药菌。耐万古霉素肠球菌 (*Vancomycin-resistant Enterococci*, VRE) 是指肠球菌在使用糖肽类抗菌药物 (万古霉素) 治疗过程中，其新陈代谢和结构发生改变，使细菌对糖肽类 (万古霉素) 抗菌药敏感性下降，甚至出现敏感性完全丧失的菌种。VRE 的耐药机制是通过合成低亲和力的粘肽前体，使细菌的粘肽链末端成分发生改变，改变了万古霉素的作用位点，消除了万古霉素结合的靶位，导致 VRE 的产生。

凝固酶阴性葡萄球菌 (*Coagulase-negative Staphylococcus*, CNS) 首先在 1880 年被鉴定出来，最初命名为白色葡萄球菌，该菌属因不产生凝固酶而得名。该病原体一般存在于健康人群的皮肤和黏膜上，然而近年来 CNS 感染逐年增高且越来越多的被认为可以导致严重的临床感染。甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌 (*Methicillin-resistant Coagulase-negative Staphylococcus*, MRCNS) 对某些用于治疗 CNS 感染的抗菌药已产生抗药性的 CNS。MRCNS 的耐药机制与 MRSA 相似，对  $\beta$ -内酰胺类耐药是通过产生  $\beta$ -内酰胺酶水解该类抗菌药，且 MRCNS 中出现了 PBP2a，使抗菌药不能阻碍细胞壁肽聚糖层的合成。MRCNS 对万古霉素具有异质性耐药，体现了 MRCNS 对万古霉素耐药的前奏。同时，研究发现 MRCNS 多重耐药的机理与 *mec* 基因结构相关。

## (2) 市场规模和增长前景

### ① 中国市场

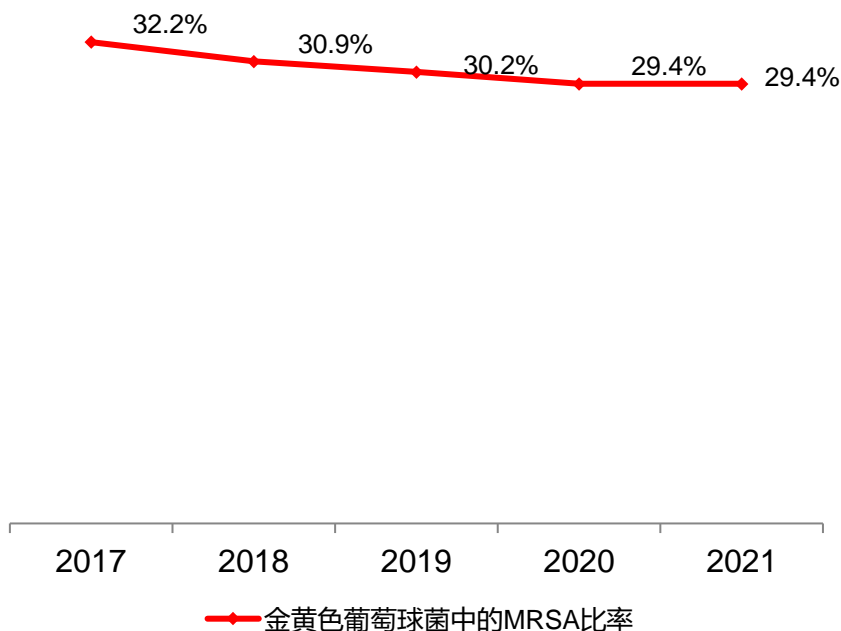
细菌耐药已经成为全球面临的严重公共卫生挑战，我国临床细菌耐药状况也十分严峻，各种常见多重耐药菌的检出率都较高。2005 年，国家卫生健康委建立了中国抗菌素耐药性监测系统 (CARSS)，以监测医院中细菌的耐药性。目前，全国细菌耐药监测网成员单位已发展至覆盖全国 31 个省、直辖市和自治区的 1,412 所医疗机构，为政府及时掌握全国抗菌药物临床应用和细菌耐药形势，研究制定相关抗菌药物临床应用管理政策提供了科学依据。

从近几年 CARSS 多重耐药菌的检出率来看，活跃在临床上的 MDR 菌检出率并无太大变化，MRSA 在金黄色葡萄球菌中的比率、VRE 分别在粪肠球菌和屎肠球菌中的比率以及 MRCNS 在 CNS

中的比率基本稳定。尽管 MRSA 的检出率已得到控制，但近年来仍保持在 30%左右。VRE 的检出率近年来才开始在中国进行检测，近年来检出率约为 1%，CNS 的检出率较高，一直高于 75%。

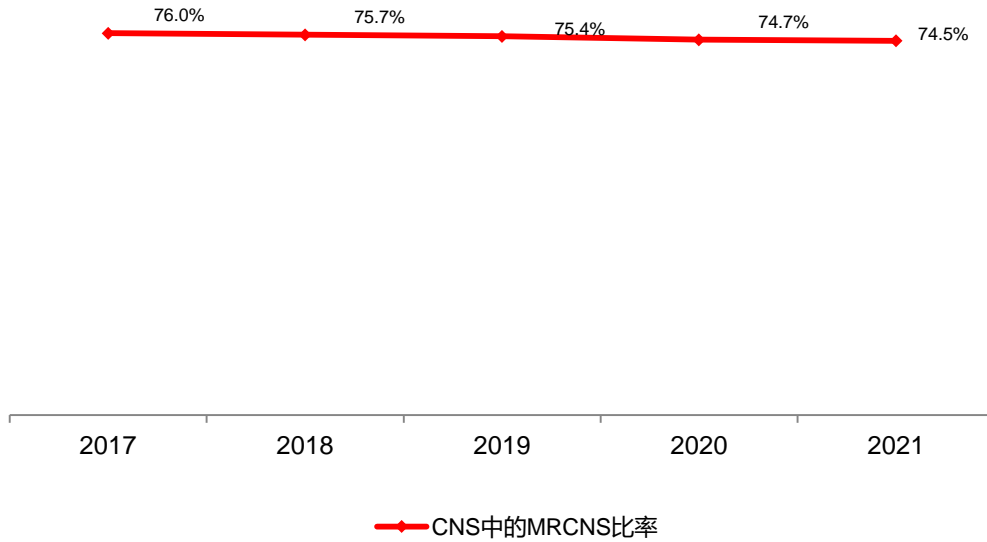
虽然多重耐药菌的检出率保持在稳定的水平，但我国临床细菌耐药的状况依旧十分严峻。例如我国临床分离的 MRSA 菌株表现出耐药谱广、耐药率高的特点，除对  $\beta$ -内酰胺类药物外，对大环内酯类、林可酰胺类等药物的耐药率均在 50%以上，对左氧氟沙星、庆大霉素和利福平的耐药率达到了 32.6%、20.7%和 8.2%。肠球菌对高浓度氨基糖类、喹诺酮类以及青霉素类耐药较为普遍。MRCNS 对大环内酯类、喹诺酮类抗菌药的耐药性保持在 60%以上的耐药率，且对克林霉素、庆大霉素、利福平都存在耐药性。

金黄色葡萄球菌的耐药率，2017-2021 年



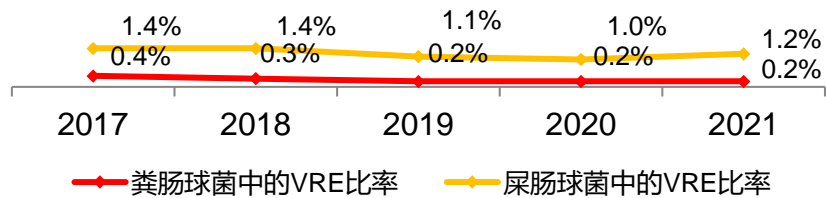
数据来源：CARSS，弗若斯特沙利文分析

CNS 的耐药率，2017-2021 年



数据来源：CARSS，弗若斯特沙利文分析

### 肠球菌的耐药率，2017-2021 年



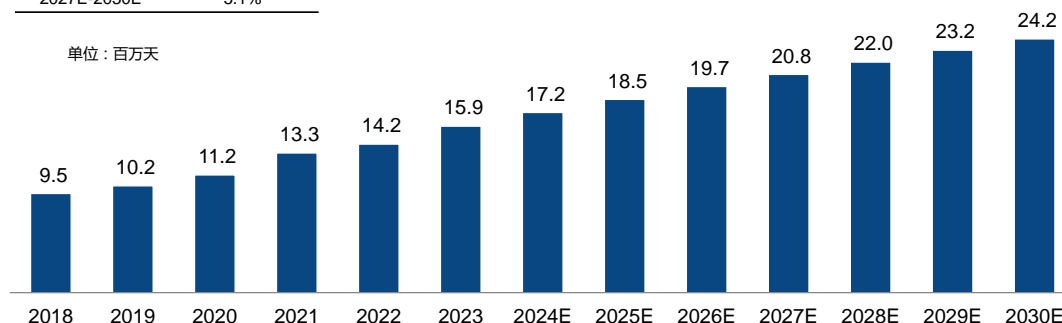
数据来源：CARSS，弗若斯特沙利文分析

中国治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物治疗天数未来继续呈增长趋势，2023 年为 1,590 万天，预计 2027 年将增长至 2,080 万天，2023 年至 2027 年的复合年增长率为 7.0%，2030 年将增至 2,420 万天，2027 年至 2030 年的复合年增长率为 5.1%。



### 中国治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物的治疗天数，2018-2030E

期间	复合年增长率
2018-2023	10.9%
2023-2027E	7.0%
2027E-2030E	5.1%

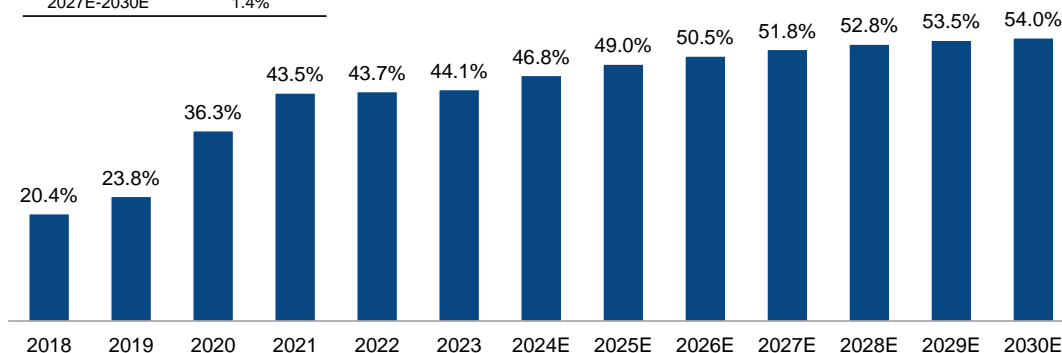


数据来源：弗若斯特沙利文分析

其中，在中国上市的噁唑烷酮类药物包括利奈唑胺、特地唑胺和康替唑胺，其占中国治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物的治疗天数比例逐步增加，2023 年达到 44.1%，之后增速将保持平稳，2023-2027 年的年复合增长率为 4.1%，至 2027 年将增至 51.8%。预计到 2030 年，将增至 54.0%。

### 中国噁唑烷酮类药物治疗天数占治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物治疗天数的比例，2018-2030E

期间	复合年增长率
2018-2023	16.6%
2023-2027E	4.1%
2027E-2030E	1.4%



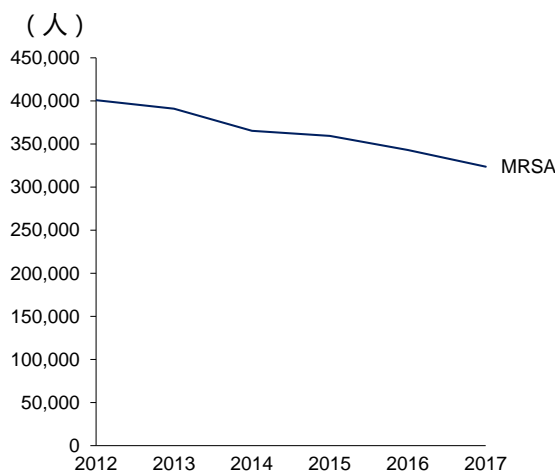
数据来源：弗若斯特沙利文分析

## ②美国市场

金黄色葡萄球菌是在医疗机构和社区中传播的常见细菌。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)会因为对某些抗生素产生耐药性而导致难以治疗的葡萄球菌感染。根据 CDC 统计，2012 年-2017 年，美国医院获得性 MRSA 感染总体下降。2012 年美国 MRSA 医院感染 401,000 例，通过有效的控制干预措施，2017 年下降至 323,700 例。虽然 MRSA 感染率总体下降，但在医疗系统中对于 MRSA 血液感染的预防进展仍然呈现缓慢趋势。



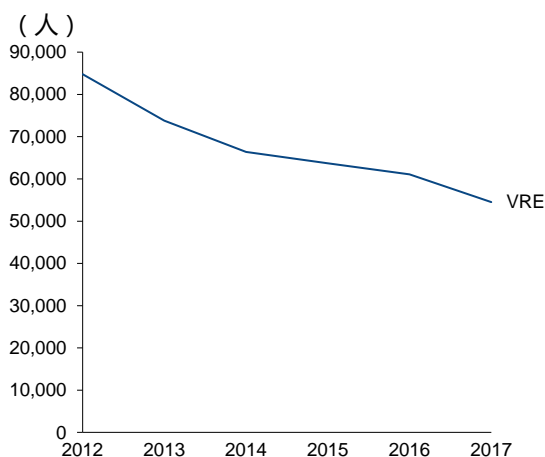
### 美国 MRSA 医院感染病例数，2012-2017 年



数据来源：CDC，弗若斯特沙利文分析

肠球菌可能导致病人产生严重的血液感染、手术部位感染和尿路感染。约 30% 的医院获得性肠球菌感染对万古霉素具有耐药性 (VRE)，减少了治疗选择。通过持续的感染控制和适当的抗生素使用，2012 年-2017 年，美国医院获得性 VRE 感染呈逐年下降趋势，感染病例数由 2012 年的 84,800 人下降至 2017 年的 54,500 人。尽管 VRE 感染人数持续走低，但 VRE 对达托霉素和利奈唑胺的耐药性的出现为寻找治疗和控制 VRE 感染的新方法敲响了警钟。

### 美国 VRE 医院感染病例数，2012-2017 年



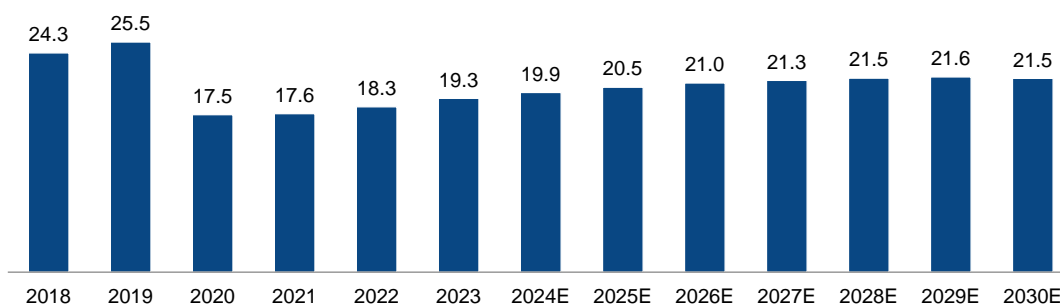
数据来源：CDC，弗若斯特沙利文分析

受疫情影响，美国 2020 年治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物的治疗天数下降，从 2021 年开始治疗天数开始逐步回升，2018 年至 2023 年的复合年增长率为-4.5%。2023 年美国治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物的治疗天数为 1,930 万天，预计 2027 年将达到 2,130 万天，并将于 2030 年达到 2,150 万天。

### 美国治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物的治疗天数，2018-2030E

期间	复合年增长率
2018-2023	-4.5%
2023-2027E	2.5%
2027E-2030E	0.3%

单位：百万天

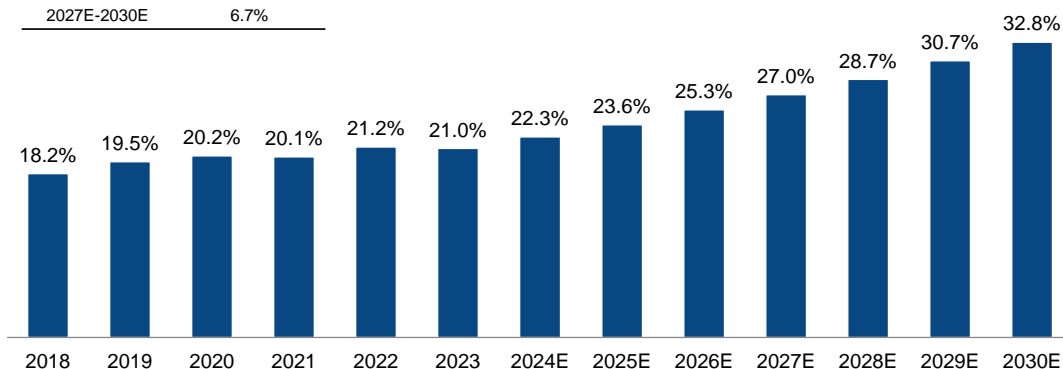


数据来源：弗若斯特沙利文分析

其中，在美国上市的噁唑烷酮类药物包括利奈唑胺和特地唑胺，美国治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物的治疗天数比例自 2018 年逐步增加，2023 年达到 21.0%，之后增速将保持平稳，2023-2027 年的年复合增长率为 6.4%，至 2027 年将增至 27.0%。预计到 2030 年，将增至 32.8%。

### 美国噁唑烷酮类药物治疗天数占治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物治疗天数的比例，2018-2030E

期间	复合年增长率
2018-2023	2.9%
2023-2027E	6.4%
2027E-2030E	6.7%



数据来源：弗若斯特沙利文分析

### ③中美 MRSA 感染疾病负担分析

在中国，MRSA 已经造成了大量的额外医疗费用、患者长时间住院以及死亡率高的疾病负担。根据福建省 2012 年和 2013 年对 956 例样本的回顾性分析，比较 MRSA 与非 MRSA 感染患者在住院医疗费用和时间方面的差异。在一项对 456 例 MRSA 感染（250 个 MRSA 感染者和 706 个对照组）使用利奈唑胺的研究中发现，MRSA 感染患者的医疗费用几乎是非 MRSA 感染患者的 7 倍，原因是治疗 MRSA 感染需要特殊的抗菌药物。基于上述同一调查，患者住院时间也因 MRSA 感染而增加。

与非 MRSA 感染患者相比，MRSA 感染患者的住院时间约为 4 周，比非 MRSA 感染患者的住院时间长 2 周。从 MRSA 导致的死亡率方面，在一项 2013-2016 年惠州市回顾性分析的研究中，共调查 MRSA 感染病例 111 例。MRSA 感染患者最严重的后果是死亡，死亡率可达 14.4%。

在美国，MRSA 感染表现出同样的趋势。它不仅造成了高死亡率，而且还大大加重了患者的经济负担。基于医疗保健研究和质量局（AHRQ）发布的一项 2000-2001 年全国住院病人样本数据库的回顾性分析，和退伍军人事务部相关的医院和诊所中所有的金黄色葡萄球菌感染病例的回顾性研究，研究发现治疗 MRSA 感染患者的成本远高于非 MRSA 感染患者所花费的治疗费用，倍数高达 4.4 倍。基于卫生保健成本和利用项目（HCUP）对 1993 年至 2005 年 13 年间 MRSA 感染趋势的研究，MRSA 感染患者的平均住院时间是其他住院患者的 2 倍多。从 MRSA 导致的死亡率方面，2004 年 7 月至 2005 年 12 月，在参与“活跃的细菌核心监测（ABCs）”/新发感染计划网络的 9 个地点对 MRSA 进行了以人群为基础的主动监测，发现 MRSA 感染人群具有较高的死亡风险，死亡率达到 7.4%。

多重耐药菌的出现已成为一个公共卫生问题，对医院的医疗护理，特别是对入住重症监护病房（ICU）的患者造成了负担。在美国医院，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）在重症监护病房（ICU）患者中的感染率分别高达 16%，每天 1000 个病人中就有 21 个 MRSA 的新增感染。在重症监护病房，广泛使用抗菌药物增加了细菌的选择性，促进了多重耐药菌的出现。除此之外，ICU 患者由于自身的疾病或状况、免疫力受损以及暴露于多种侵入性设备，感染的风险增加。长期抗菌药治疗、交叉传播、长期住院和侵入性手术都是多重耐药菌感染的风险因素。在国内，ICU 医院感染率比普通病房高 5~10 倍。主要病原菌为多重耐药菌，目前由多重耐药菌引起的感染严重影响了医疗安全和病人安全，已成为临床治疗和感染防控中的一个难题。

#### ④中美 VRE 感染疾病负担分析

在中国，全国抗菌药物监测网络（CHINET）的数据显示，2013 年至 2018 年，VRE 感染率呈逐年下降趋势。然而，与万古霉素敏感肠球菌（VSE）相比，VRE 感染造成的医疗费用和死亡率增加。研究显示，中国医院 VRE 感染者死亡率高达 34.78%。患有基础疾病的老年患者或感染前使用过碳青霉烯类抗菌药都容易造成 VRE 感染。根据 2015 年中国一项针对 68 所医院 381 个病人的医院获得性多重耐药菌感染的研究显示，VRE 感染后的医疗费用增幅在多重耐药菌中最高，高达 8741.60 美元，是未感染病例（3838.79 美元）的 2.28 倍。

根据美国疾病控制中心发布的《2019 年美国抗菌药耐药性威胁》文件显示，2017 年，感染 VRE 的医院获得性病例预计达到 54500 人，其中 5400 例病人死亡，造成的医疗费用约 5.39 亿美元。大约 30% 的医院获得性肠球菌感染对万古霉素具有耐药性。长期住院或重症监护病房（ICUs）、接受器官移植或癌症治疗都会增加 VRE 感染风险。VRE 感染往往发生在较虚弱或重症的住院患者。Linden 等报道，VRE 肝移植患者的肠球菌感染相关死亡率为 46%，明显高于 VSE 菌血症患者 25% 的死亡率。

#### ⑤中美 MRCNS 感染疾病负担分析

在中国，2015 年以来，CHINET 数据表明，MRCNS 检出率均高于 74%，且没有明显下降趋势。CNS 基本是多重耐药的。研究显示，CNS 菌血症患者 30 天死亡率高达 12.7%(20/157)，其中慢性肝肾衰竭是主要诱因。另有调查显示，MRCNS 感染患者的住院费用和抗菌药费用分别为 56221 元和 2254 元，较非耐药组的 20024 元和 1318 元显著增多 (P<0.05)。

MRCNS 是医院获得性感染的典型细菌之一，是美国医院血流感染中 (BSI) 的最常见原因。据报道，由 CNS 感染引起的疾病中，22% 的发生败血症性休克，死亡率为 37%；心脏起搏器感染的死亡率高达 66%；人工瓣膜心内膜炎死亡率 24-36%。一项耶鲁大学医学院发表的针对美国医院 43 个 CNS 血液感染样本的研究显示，治疗 CNS 阳性血液感染的平均费用为 7594 美元 (范围：507 - 38437 美元)，其中住院时间延长占治疗费用的最大组成部分 (59%)。

### (3) 已上市药品的市场竞争格局

#### ① 多重耐药革兰阳性菌抗菌药物整体市场竞争格局

中美共已获批 16 个抗菌药物针对多重耐药性革兰阳性菌感染。其中，美国有 12 个，中国有 9 个，其中包括 2021 年 6 月刚获批的噁唑烷酮类药物康替唑胺。达巴万星、奥利万星等抗菌新药还未进入中国市场。

中美已上市获批治疗多重耐药性革兰阳性菌感染全身系统性用药的抗菌药物

药物名称	抗菌药物种类	抗菌谱	FDA 批准时间	FDA 批准剂型	NMPA 批准时间	NMPA 批准剂型
万古霉素	糖肽类	MRSA	1986	口服，注射	2000	注射
去甲万古霉素	糖肽类	MRSA	-	-	1995	注射
替考拉宁	糖肽类	MRSA	-	-	2000	注射
利奈唑胺	噁唑烷酮	MRSA, VRE, MRCNS, PRSP	2000	口服，注射	2006	口服，注射
达托霉素	脂肽	MRSA, MRCNS	2003	注射	2009	注射
特拉万星	脂糖肽	MRSA	2009	注射	-	-
头孢洛林	头孢菌素	MRSA	2010	注射	-	-
奈诺沙星	无氟喹诺酮	MRSA, PRSP	-	-	2016	口服
特地唑胺	噁唑烷酮	MRSA, VRE, MRCNS, PRSP	2014	口服，注射	2019	口服，注射
达巴万星	脂肽	MRSA, VRE	2014	注射	-	-
奥利万星	脂肽	MRSA, VRE	2014	注射	-	-
德拉沙星	氟喹诺酮	MRSA	2017	口服，注射	-	-
依拉环素	四环素	MRSA, VRE	2018	注射	2023	-注射

奥玛环素	四环素	MRSA, VRE	2018	口服, 注射	2021	口服, 注射
来法莫林	截短侧耳素	MRSA, VRE	2019	口服, 注射	2023	口服, 注射
康替唑胺	噁唑烷酮	MRSA, VRE	-	-	2021	口服

数据来源：FDA, NMPA, 弗若斯特沙利文分析

注：截至 2023 年 12 月 31 日

## ② 已上市获批治疗多重耐药性革兰阳性菌感染抗菌药物的局限性

众多多重耐药菌感染的治疗由医院或急诊室进行，医生通常使用一线抗菌药（如万古霉素）治疗患者。数天住院治疗会产生大量治疗成本，并增加某特定患者互相传播感染的风险。尽管广泛使用一线抗菌药治疗患者，但目前可用的治疗方案在治疗多重耐药菌感染方面有重大局限性：

- **用药安全性：**目前许多多重耐药感染治疗方案导致不良反应，包括过敏反应、肾毒性、骨髓抑制以及呕吐、恶心及腹泻。例如，利奈唑胺与骨髓抑制有关。因此，利奈唑胺治疗除万古霉素耐药的屎肠球菌感染的建议疗程为 10-14 天，利奈唑胺用于治疗耐万古霉素屎肠球菌感染的建议疗程为 14-28 天。此外，利奈唑胺治疗必须每周进行一项费力且成本高昂的血细胞计数检查。在一项针对 44 例利奈唑胺治疗的革兰阳性菌感染患者的研究中，28 人（64%）出现不良反应，其中 7 例（16%）因为严重的不良反应停药，包括血小板减少症、全血细胞减少症、血管性水肿和皮疹，平均出现时间  $20 \pm 10(\text{SD})$  天。达托霉素与治疗过程中抗菌药耐药性的发展、中度肾功能不全患者疗效降低及肌肉损伤等不良反应有关。万古霉素与输液反应有关，并可能导致某些患者肾毒性及耳毒性。此外，调整万古霉素的剂量需经常进行治疗药物检测（Therapeutic drug monitoring, TDM），保证用药安全。在一项达托霉素和万古霉素家庭输液不良反应的回顾性研究中，二者由于出现早期不良反应的停药率均达到 5%。
- **适用性：**现已上市的抗菌药在某些情况下会有被限制的情况存在而导致患者无药可用。例如利奈唑胺，美国 FDA 在 2011 年警告服用通过大脑血清素系统起作用的抗精神病药（血清素能抗精神病药）的患者使用抗菌药利奈唑胺可能产生药物相互作用，进而引起严重的中枢神经系统不良反应的风险。例如使用抗菌药治疗皮肤和软组织感染时，某些患者因为皮肤感染溃烂的情况无法使用针剂注射，口服就变成了唯一用药途径，但目前的口服药物品种有限，造成了患者用药的受限。万古霉素适用于耐药性革兰阳性菌所致的严重感染，是葡萄球菌和肠球菌等耐药菌的首选药物，同时也是治疗甲氧西林金葡菌和耐甲氧西林表皮葡萄球菌所致感染的最后防线，但万古霉素的肾毒性更容易对老年患者、肥胖患者、肾功能不全者造成用药局限，无法发挥其抗菌的有效性。
- **缺少可用于门诊治疗多重耐药菌感染的口服制剂：**现由于抗菌药物政策和指导原则的规定，限制了门诊处方静脉注射的抗菌药物。于医院内，一旦感染开始对治疗产生反应且患者病情开始稳定，医院及医生通常会视乎感染情况尽可能地安排患者出院，以降低成本，以及避免院内感染。出院后，医生通常倾向于使用相同抗菌药的口服制剂进行序贯治疗。序贯口服治疗使门诊治疗更方便及更具成本效益。然后，只有极少量治疗多重耐药革兰阳性菌感染的抗菌药及更少量治疗严重多重耐药革兰阴性菌感染的抗菌药推出口服制剂，造成用药的局限。
- **给药方案、疗程及依从性：**目前，MRSA 感染的治疗主要选择万古霉素及利奈唑胺，通常需每天多次静脉注射输注。例如，万古霉素通常每 6 小时或每 12 小时使用，输注时间 60 分钟以上，而静脉注射利奈唑胺每天使用两次，输注时间为 30 至 120 分钟。尽管达托霉素其中

的一个给药方案为注射两分钟，但达托霉素需每天使用，连续使用 7 至 14 天。给药方式的复杂性和长周期的特点给患者带来了不便。

- 与实验室监测相关的成本：使用若干多重耐药抗菌药的患者需监测血球计数、肝功能或肾功能的变化。使用利奈唑胺的患者需要最少每周接受全血球计数化验，以确保利奈唑胺未对血细胞及血小板计数产生负面影响。使用万古霉素的患者需要进行常规肾功能变化监测。

### ③噁唑烷酮类抗菌原研药物竞争格局

美国共有 13 个处于临床 II/III 期治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物，其中 Solithromycin 和 Iclaprim 已提交上市申请但被 FDA 驳回。Levonadifloxacin 处于临床 III 期，有望成为最先获批治疗革兰阳性菌多重感染的抗菌药。盟科药业的 MRX-1 和 MRX-4 也进入临床 III 期阶段；处于 II 期的临床管线有 Cellceutix 的 Brilacidin、CrystalGenomics 的 CG400549 等。

美国系统性治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物处于 II/III 期的在研管线

Solithromycin	酮内酯类	Cempra	MRSA	FDA declined NDA	社区获得性细菌性肺炎	2013-10-24*
Iclaprim	二氨基嘧啶类	Motif BioSciences	MRSA, VRE	FDA declined NDA	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	2015-11-18*
Levonadifloxacin	喹诺酮类	Wockhardt	MRSA	III 期	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染, 医院获得性感染	2018-01-29
Contezolid (MRX-1)	噁唑烷酮类	盟科	MRSA, VRE	III 期	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染、糖尿病足感染	2022-05-11
Contezolid Acefosamil (MRX-4)	噁唑烷酮类	盟科	MRSA, VRE	III 期	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染、糖尿病足感染	2022-05-11
Nilofabacin	FabI 抑制剂	CrystalGenomics	MRCNS	II 期	急性细菌性皮肤和皮肤	2012-05-08

					结构感染	
Brilacidin	宿主防御肽模拟物	Innovation Pharma	MRSA, VRE	II 期	严重皮肤感染	2014-02-03
Afabicin ( Debio1450 )	FabI 抑制剂	Debiopharm	MRSA	II 期	骨或关节感染, 急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	2015-04-27
Nafithromycin (WCK 4873)	内酯酮内酯类	Wockhardt	MRSA	II 期	社区获得性细菌性肺炎	2016-09-16
MGB-BP-3	-	MGB Biopharma	MRSA, VRE	II 期	艰难梭菌相关性腹泻	2019-01-31
TNP-2092	福霉素-喹诺酮类	丹诺	MRSA	II 期	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	2019-05-28
DNV-3837	噁唑烷酮-喹诺酮类	Deinove	MRSA	II 期	艰难梭菌感染	2019-06-18

数据来源: clinicaltrial.gov, 弗若斯特沙利文分析

注: 截至 2023 年 12 月 31 日

截至 2023 年 12 月 31 日, 中国共有 6 个处于临床在研阶段治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物, 其中多利培南提交上市申请被企业自主撤回, 头孢洛林提交上市申请未被 NMPA 获批。

#### 中国系统性治疗多重耐药性革兰阳性菌感染的抗菌药物在研管线

			<b>MDR</b>			
多利培南 (Doripenem)	碳青霉烯类	盐野义制药	MRSA	上市申请被企业撤回	复杂性尿路感染	2015-07-03
头孢洛林	头孢菌素类	辉瑞	MRSA	上市申请未被 NMPA 获批	急性细菌性皮肤和皮肤结构感染, 社区获得性细菌性肺炎	2017-10-31
舒巴坦/度洛巴坦	$\beta$ -内酰胺酶抑制剂	再鼎	MRSA	NDA	治疗鲍曼不动杆菌-醋酸钙不动杆菌复合体引起的严重感染	2023-02-24

MRX-4	噁唑烷酮类	盟科	MRSA, VRE	III期	复杂性皮肤和软组织感染	2019-01-24
利他唑酮	噁唑烷酮类	金城医药	MRSA	I期	医院或社区获得性肺炎	2020-11-20
YB211	环脂肽类	九芝堂	MRSA	I期	革兰阳性病原菌所致的复杂性皮肤和软组织感染	2023-11-20

注：日期：首次公示信息日期，CDE 承办时间

截至 2023 年 12 月 31 日

数据来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

### 3. MRX-8 细分市场——多重耐药革兰阴性菌抗菌药市场

#### (1) 市场概览

革兰阴性细菌对多种药物有抗药性，并且对大多数可用抗菌药物的抗药性越来越高。革兰阴性细菌在医疗机构中会引起感染，包括肺炎，血液感染，伤口或手术部位感染以及脑膜炎。革兰阴性菌具有发现抗药性新途径的能力，并且可以传递遗传物质，使其他细菌也具有抗药性。革兰阴性感染包括由克雷伯菌，不动杆菌，铜绿假单胞菌和大肠杆菌引起的感染，以及许多其他较不常见的细菌引起的感染。

多重耐药性革兰阴性菌（MDR-GNB）是一类特殊的革兰阴性细菌。其多药耐药性被定义为对以下三种或更多常用处方抗菌药物具有耐药性（头孢他啶，环丙沙星，美罗培南，庆大霉素，氨基青霉素/舒巴坦或哌拉西林/他唑巴坦）。过去几年的研究已证明由 MDR-GNB 引起的感染流行率显著增加。世界卫生组织已将多种 MDR-GNB 定为严重威胁。过度使用抗菌药物，包括未经治疗指征的使用，被认为是加速抗菌药物耐药性扩散的主要因素之一。多药耐药性（MDR）已成为治疗细菌感染的主要问题，并且正在成为全球公共卫生的最大挑战，并可能造成经济资源严重损失。MDR-GNB 引起的感染的死亡率比常规革兰阴性细菌引起的同种感染高出五倍。主要 MDR-GNB 分为耐碳青霉烯肠杆菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE），耐碳青霉烯铜绿假单胞菌（Carbapenem Resistant Pseudomonas aeruginosa, CRPA），和耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌（Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, CRAB）。

#### (2) 市场规模和增长前景

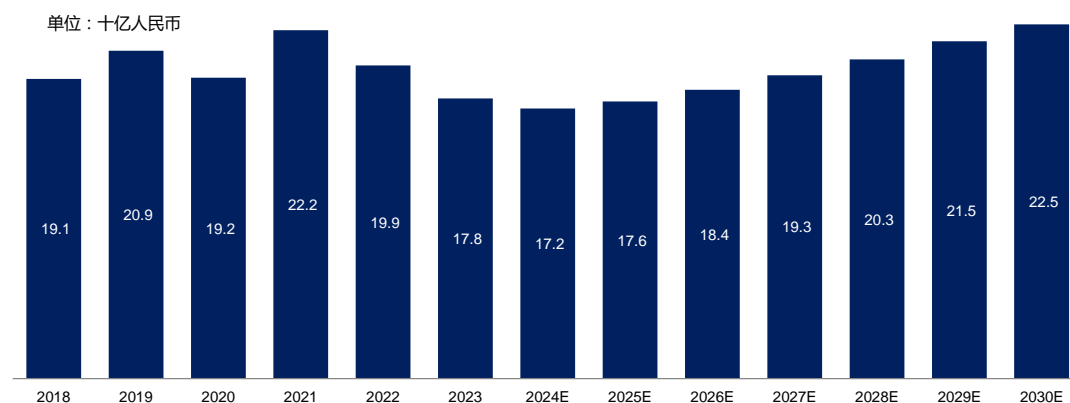
##### ① 中国市场

2018-2019 年，中国多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物市场保持稳定增长，2020 年由于疫情原因，中国多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药市场较前一年略有下降，经 2021 年市场恢复后，2022 年集采和疫情原因再次下降，从 2018 年的 191 亿元人民币增至 2023 年的 178 亿元人民币，复合年增长率为-1.3%。从 2023 年到 2027 年，该市场将增至到 193 亿元人民币，复合年增长率为 2.0%，主要由于大类抗菌药将会面临国家集采导致销售额降低，后续市场规模将保持平稳增长，预计到 2030 年最终将达到 225 亿元人民币。



### 中国治疗多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物市场，2018-2030E

时期	复合年增长率
2018-2023	-1.3%
2023-2027E	2.0%
2027E-2030E	5.3%

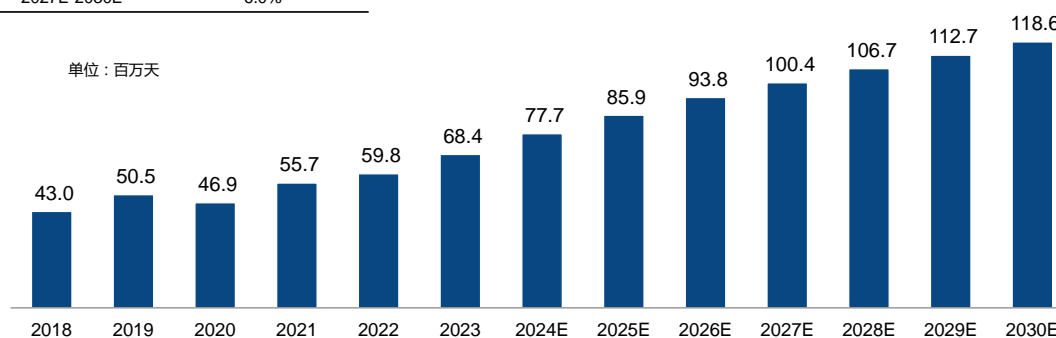


注：革兰阴性 MDR 抗菌药包括碳青霉烯类，β-内酰胺酶 / β-内酰胺酶抑制剂组合 (BL/BLI)，四环素类和多粘菌素类抗菌药物。数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物总治疗天数从 2018 年的 4,300 万天增长至 2023 年的 6,840 万天，在此期间的复合年增长率为 10.3%。由于多品种集采政策落地刺激多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物持续放量，中国治疗多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物治疗天数未来继续呈增长趋势，2027 年增长至 1.0 亿天，2023 年至 2027 年的复合年增长率为 11.9%，2030 年将增至 1.2 亿天，2027 年至 2030 年的复合年增长率为 6.0%。

### 中国治疗多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物的治疗天数，2018-2030E

时期	复合年增长率
2018-2023	10.3%
2023-2027E	11.9%
2027E-2030E	6.0%

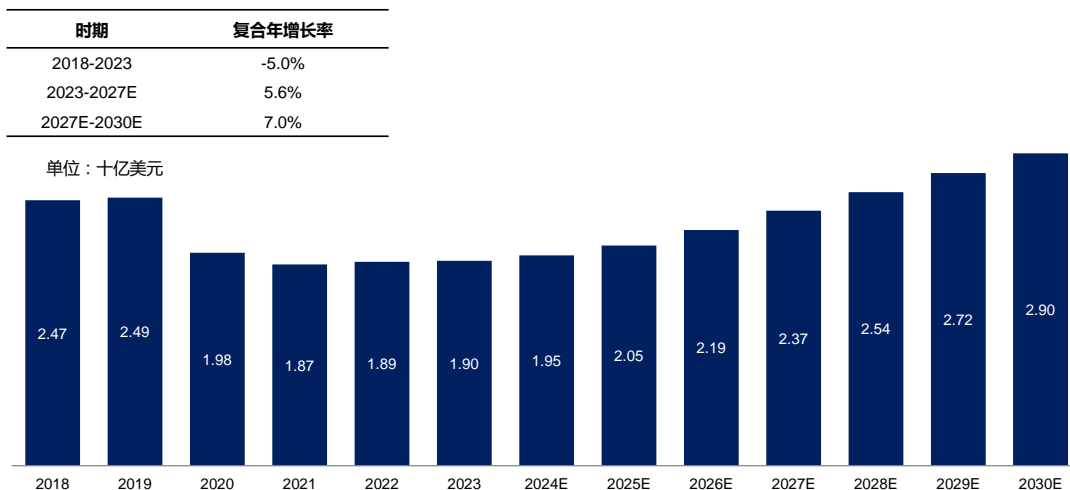


数据来源：弗若斯特沙利文分析

## ② 美国市场

过去几年中，美国多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物市场保持稳定，略有下降趋势，2020年受疫情影响，市场下降趋势明显，从2018年的24.7亿美元减少至2023年的19.0亿美元，复合年增长率为-5.0%。从2023年到2027年，该市场将增长到23.7亿美元，复合年增长率为5.6%，到2030年最终增长至29.0亿美元。

美国治疗多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物市场，2018-2030E

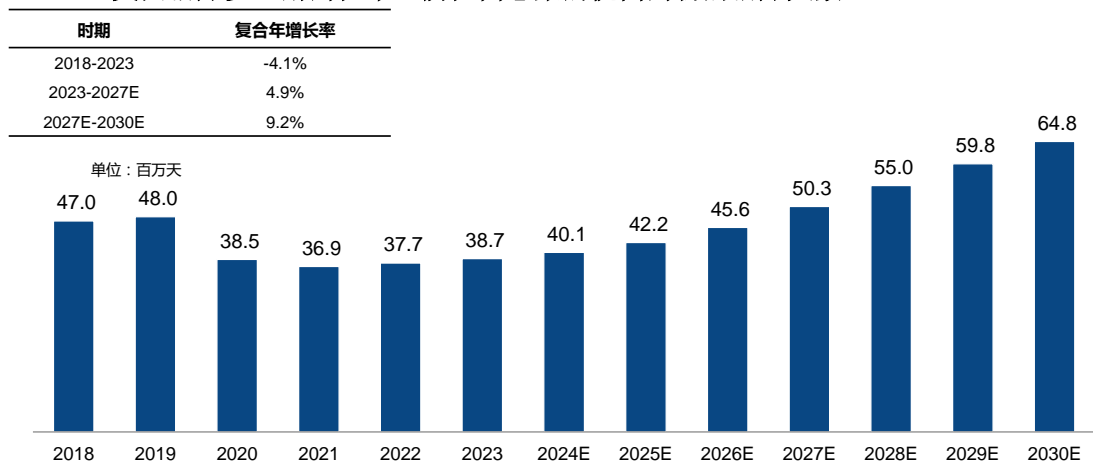


注：革兰阴性 MDR 抗菌药包括碳青霉烯类，β-内酰胺酶 / β-内酰胺酶抑制剂组合 (BL/BLI)，四环素类和多粘菌素类抗菌药物。

数据来源：弗若斯特沙利文分析

受疫情影响，美国多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物总治疗天数从2018年的4,700万天减少至2023年的3,870万天，在此期间的复合年增长率为-4.1%。美国治疗多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物治疗天数未来继续呈增长趋势，2027年增长至5,030万天，2023年至2027年的复合年增长率为4.9%，2030年将增至6,480万天，2027年至2030年的复合年增长率为9.2%。

美国治疗多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物的治疗天数，2018-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

### (3) 已上市药品的市场竞争格局

近年来，CRE 在全球范围内快速播散，CRE 耐药可能有以下机制，包括产碳青霉烯酶、高产 AmpC 头孢菌素酶或超广谱 β-内酰胺酶合并孔道蛋白表达降低导致外膜通透性降低，以及碳青霉烯类药物作用位点 PBP 蛋白改变等。其中，产碳青霉烯酶是 CRE 的主要耐药机制，导致碳青霉烯类药物使用减少。与此同时，一些对 CRE 具有抗菌作用的其他抗菌药的上市也让碳青霉烯类药物的治疗地位进一步下降。目前治疗 CRE 感染的治疗药物主要有粘菌素类、四环素类、头孢菌素类、氨基糖苷类抗菌药，其中不乏很多复方抗菌药，如下表所示：

中美已上市获批治疗多重耐药性革兰阴性菌感染的抗菌药物

药物名称	商品名	MDR 革兰阴性菌抗菌谱	原研公司名称	获批时间	中国获批适应症	医保覆盖情况
多粘菌素 B	Cortisporin/ Polymyxin B	CRE	Monarch Pharms	美国：1957 中国：2002 (仿制药)	皮质类固醇反应性皮肤病继发感染	已入医保
黏菌素	Colistimethate Sodium/ Polymyxin E	CRE	Par Sterile Products	美国：1970 中国：2018 (仿制药)	急性或慢性革兰阴性杆菌感染的治疗	已入医保
哌拉西林/他唑巴坦	Zosyn	产 ESBLs 肠杆菌	WYETH/辉瑞	美国：1993 中国：1999	社区获得性肺炎，医院获得性肺炎，泌尿道感染，皮肤和软组织感染，子宫内膜炎或盆腔炎，多种细菌混合感染	已入医保
替加环素	Tygacil	鲍曼不动杆菌的多重耐药菌株	辉瑞	美国：2005 中国：2010	继发性皮肤和皮肤软组织感染，继发性腹腔内感染	已入医保
阿维巴坦/ 头孢他啶	AvyCaz	耐头孢他啶孤立菌，CRPA, CRE	辉瑞	美国：2015 中国：2019	继发性腹腔内感染，继发性尿路感染，肾盂肾炎	未入医保
他唑巴坦/ 头孢洛生	Zerbaxa	CRPA	Cubist	美国：2014 中国：未获批	医院获得性细菌性肺炎，呼吸机相关细菌性肺炎（美国获批适应症）	不适用
美罗培南/ 法硼巴坦	Vabomere	CRE	Rempex	美国：2017 中国：未获批	继发性尿路感染，肾盂肾炎（美国获批适应症）	不适用
Plazomicin	Zemdri	CRE	Cipla USA	美国：2018 中国：未获批	继发性尿路感染，肾盂肾炎（美国获批适应症）	不适用

奥玛环素	Nuzyra	产 ESBLs 肠杆菌	Paratek Pharms	美国：2018 中国：2021	社区获得性细菌性肺炎，急性细菌性皮肤和皮肤结构感染	已入医保
依拉环素	Xerava	CRAB	Tetraphase	美国：2018 中国：2023	并发性腹腔内感染 (美国获批适应症)	不适用
头孢地尔	Fetroja	CRE	Shionogi	美国：2019 中国：未获批	并发性尿路感染，肾盂肾炎 (美国获批适应症)	不适用
亚胺培南/西司他丁/ relebactam	Recarbrio	多重耐药/碳青霉烯耐药革兰阴性菌	默沙东	美国：2019 中国：未获批	并发性尿路感染，肾盂肾炎 (美国获批适应症)	不适用

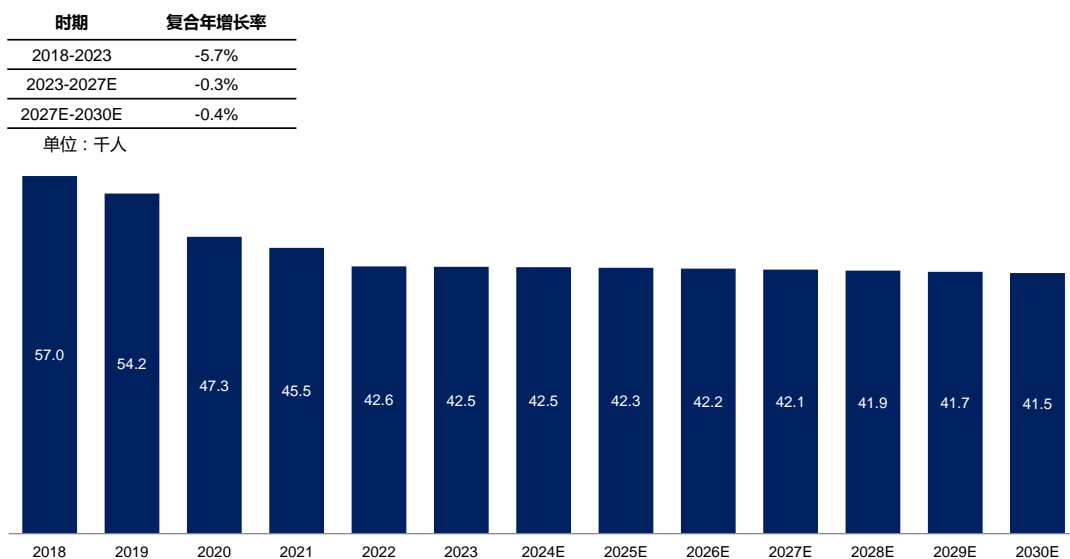
注：不包含碳青霉烯类抗菌药。截至 2023 年 12 月 31 日。

数据来源：FDA，NMPA，弗若斯特沙利文分析

#### 4. MRX-5 细分市场——NTM 市场情况

非结核分枝杆菌共发现 NTM 菌种 190 余种，14 个亚种，其中大部分为寄生菌，仅少部分对人体致病，属条件致病菌。人体感染 NTM 后，会引起相关组织、脏器的病变，以 NTM 肺病（肺结核）发病率最高，除了治愈率低和病死率高外，NTM 在治疗中还存在着复发率高，疗程不确定、缺乏好的疗效评价指标、药敏试验结果和治疗效果不匹配等诸多问题。近年来，NTM 发病率呈增长趋势，已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题之一。NTM 感染发生率和菌种分布存在地域差异，与气候条件、地理环境、宿主因素(人种、性别、年龄、免疫状态)等密切相关。因 NTM 在环境中广泛存在，人可从环境中感染 NTM 而发病，水(如淋浴、游泳、饮水、洗手和洗碗)和土壤(从事园艺工作)是 NTM 病的重要传播途径，而 NTM 手术相关感染及人际间的传播也逐渐被发现和重视。2023 年中国 NTM 病新发病例数约为 4.3 万人，随着中国每年肺结核新发人数得到有效控制，NTM 感染人数未来将预计将逐步下降，预计 2030 年将达到 4.2 万人。

中国 NTM 病新发病例数，2018-2030E



## 2. 公司所处的行业地位分析及其变化情况

噁唑烷酮类抗菌药是治疗多重耐药革兰阳性菌感染的主要临床选择药物之一，具备抗菌活性好、体内分布广、可口服、诱导耐药风险低、潜在适应症广等临床优势。目前，中国已上市的噁唑烷酮类抗菌药原研药包括利奈唑胺、特地唑胺和康替唑胺片。公司的核心产品康替唑胺片是第一个在中国获批上市的国产原研噁唑烷酮类抗菌新药，获批适应症为复杂性皮肤和软组织感染。康替唑胺片相较于已上市的噁唑烷酮类抗菌药在临床试验中显示出了相当的药物疗效和更好的安全性，且与药物相互作用相关的不良反应少。凭借上述优势，康替唑胺片和 MRX-4 有望为公司奠定在多重耐药革兰阳性菌抗菌药潜在市场的领先地位。为满足临床上不同的抗耐药菌感染用药需求，公司在已有产品的基础上，继续深耕抗耐药菌新药领域，持续研发其他新结构或新作用机制的药物类型，以巩固公司在抗耐药菌领域持续的领先地位。

治疗多重耐药革兰阴性菌感染的抗菌药物种类包括多黏菌素类、四环素类、 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类、头孢菌素类、 $\beta$ -内酰胺类/脱氢肽酶 I 抑制剂/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂。其中，多黏菌素类抗菌药在 20 世纪 50 年代就已上市，是临床治疗革兰阴性菌感染的经典药物，该类药物通过发酵工艺生产，由于上市时间较早，没有经过完整的现代药物开发流程的验证，具有较严重的肾毒性。 $\beta$ -内酰胺类抗生素等安全性更高的抗菌药被广泛使用后，多黏菌素类抗菌药的临床地位曾一度下降。但进入 21 世纪后，由于耐碳青霉烯的细菌感染在世界范围内广泛出现，多黏菌素类药物被加入联合疗法以降低细菌耐药的发生率。为解决传统多黏菌素类药物存在的问题，开发新一代多黏菌素类药物是目前国际抗菌新药开发的热点。公司的 MRX-8 是以解决临床需求为宗旨开发的新一代多黏菌素类药物，在保留该类药物治疗的同时，有望提高该类药物的安全性。同时，公司还在积极探索 MRX-8 吸入剂型的研发，从而建立公司在慢性肺部感染、阴性耐药菌感染领域的地位。

目前全球非结核分枝杆菌 (NTM) 感染日益增多，但治疗领域的相关新药研发相对较少。MRX-5 则是一种专门针对 NTM 感染的抗菌药物，具备针对性、特异性的作用机制，以及可口服、生物利用度高、耐药率低和安全性好的潜在优势。未来，公司探索包含 MRX-5 的全口服的治疗策略，为 NTM 感染的患者提供了新的治疗选择。

## 3. 报告期内新技术、新产业、新业态、新模式的发展情况和未来发展趋势

### (1) 创新抗耐药菌药物驱动市场发展

由于多重耐药菌对传统常用的多种抗菌药均产生耐药性，现有药物无法达到理想的治疗效果，容易造成治疗失败，延误病情。因此，对耐药菌有效且具有良好安全性的新型抗菌药是临床的长期刚性需求。目前，抗菌药治疗面临最后防线药物的耐药性逐渐升高和药物安全性限制使用的两大主要挑战，迫切需要具有新机理或新结构的下一代抗菌药来解决这些问题。研发新型的抗菌药，为患者带来更好的临床获益，是未来抗菌药市场发展的主要趋势。

### (2) 临床实践更重视安全性

严重的细菌感染通常为急性感染，病情发展快，患者基础条件差，在采取有效药物治疗的同时，药物安全性也至关重要。目前部分感染治疗方案导致患者出现过敏反应、肾毒性、骨髓抑制、肌肉毒性、严重呕吐或腹泻等不良反应，无法满足用药安全性的要求。例如，利奈唑胺与骨髓抑

制有关，且会产生单胺氧化酶抑制作用，对中枢神经系统及血压带来负面影响；达托霉素于治疗过程中可能产生肌肉损伤等不良反应；万古霉素可能产生肾毒性及耳毒性等不良反应，且调整万古霉素的剂量需经常进行血浆中治疗药物浓度监测，以确保安全给药。因此更安全的抗菌药成为未被满足的临床需求，是未来抗菌药研发的趋势之一。

### (3) 口服制剂抗菌药成为重要发展方向

口服抗菌药被认为是接受度最高和最经济的给药方法。然而在多重耐药菌市场上，很少有口服药物可供选择，患者经常需要住院或到医院接受注射治疗，增加医院和患者的负担。有良好安全性保障的口服制剂，可以使患者居家接受治疗或更早由注射转化为口服治疗，减少住院时间和到医院的次数，降低交叉污染的风险。具有良好疗效的创新多重耐药革兰阳性菌口服抗菌药出现，提高了用药安全性，将为医生提供更多的选择。

### (4) 窄谱抗生素是耐药菌感染治疗的主要趋势

广谱抗生素由于对常见的革兰阳性和阴性菌都具有一定的活性，在缺乏及时病原菌诊断的情况下，可以为临床的早期治疗带来很多的便利，因此在临床上被广泛使用。但其也存在因缺乏针对性，容易产生耐药、二重感染和导致肠道菌群紊乱等问题。因此，近年来国际新上市的抗菌药大多以窄谱为特色，即仅对革兰阳性或阴性菌有效，甚至仅针对某一特定细菌有效。针对耐药菌感染，窄谱抗生素可以实施针对性治疗，降低诱导非目标病原菌产生耐药的风险，也便于调整剂量，实施个体化治疗，并减少对正常微生物菌群的影响。

### (5) 各国政府重视抗菌药的研发工作

各国政府普遍认为有必要加强抗菌药的研发，以遏制细菌耐药性的威胁。抗菌药在临床中细菌耐药性的发展不断加剧，临床需求越来越紧迫。政府和公共卫生机构对于各类慢性感染性疾病的关注程度日益增加，相关政策的制定和研究资金的支持也吸引了大量制药企业投入这一领域。2022年中国国家卫生健康委、国家医保局、国家药监局等十三个部门联合发布《遏制微生物耐药国家行动计划（2022-2025年）》，明确对于耐药感染预防、诊断和治疗相关临床急需的新药、疫苗、创新医疗器械等，依程序优先审评审批，以此鼓励抗菌药的研发。

### (6) 药企重新开始重视慢性感染领域的药物研发

疫情后随着检测手段的提高和普及，各国对慢性感染性疾病的认识越来越深刻。2020年，24家国际制药公司发起了一项10亿美元的AMR行动基金，专门用于抗菌药的开发，这笔基金的一部分将投资于专注于创新型抗菌药研发的生物技术公司，鼓励新型抗菌药的研发，目标在2030年前为患者提供两至四种新型抗生素。同时老龄化也成为全球普遍面临的问题，老龄化带来的免疫低下人口的增长更是慢性感染人群激增的基础。特别是NTM非结核分枝杆菌和铜绿假单胞菌引起的肺部感染更是成为各家药企重点关注的领域。

目前，该领域的大多数研究还处于临床阶段，而且集中在原有抗生素的剂型改变或者局部提升，而盟科药业立足提供更新的药物类型解决临床未被满足的需求，特别是MRX-5，有望成为抑制亮氨酸-tRNA合成酶类的同类首创（First-in-Class）用药。

### 3 公司主要会计数据和财务指标

#### 3.1 近3年的主要会计数据和财务指标

单位：元 币种：人民币

	2023年	2022年	本年比上年 增减(%)	2021年
总资产	1,168,564,953.55	1,497,370,060.54	-21.96	648,539,320.38
归属于上市公司股东的净资产	834,003,192.78	1,214,274,089.45	-31.32	438,372,434.92
营业收入	90,776,385.24	48,206,746.85	88.31	7,660,011.80
扣除与主营业务无关的业务收入和不具备商业实质的收入后的营业收入	90,776,385.24	48,206,746.85	88.31	7,660,011.80
归属于上市公司股东的净利润	-421,124,452.65	-220,298,739.18	不适用	-226,270,200.17
归属于上市公司股东的扣除非经常性损益的净利润	-454,005,082.87	-267,648,089.96	不适用	-264,277,537.55
经营活动产生的现金流量净额	-329,081,951.34	-240,008,344.56	不适用	-180,982,532.97
加权平均净资产收益率(%)	-41.12	-29.52	不适用	-42.75
基本每股收益(元/股)	-0.64	-0.38	不适用	-0.43
稀释每股收益(元/股)	-0.64	-0.38	不适用	-0.43
研发投入占营业收入的比例(%)			增加67.93个百分点	

#### 3.2 报告期分季度的主要会计数据

单位：元 币种：人民币

	第一季度 (1-3月份)	第二季度 (4-6月份)	第三季度 (7-9月份)	第四季度 (10-12月份)
营业收入	17,276,928.37	24,833,243.40	26,162,143.66	22,504,069.81
归属于上市公司股东的净利润	-56,162,215.81	-68,960,400.99	-119,336,002.30	-176,665,833.55
归属于上市公司股东的扣除非经常性损益后的净利润	-66,094,526.04	-76,539,008.36	-124,927,124.53	-186,444,423.94
经营活动产生的现金流量净额	-52,110,741.31	-79,593,218.38	-93,077,454.88	-104,300,536.77

季度数据与已披露定期报告数据差异说明

适用 不适用

#### 4 股东情况

##### 4.1 普通股股东总数、表决权恢复的优先股股东总数和持有特别表决权股份的股东总数及前 10 名股东情况

单位：股

截至报告期末普通股股东总数(户)		14,952						
年度报告披露日前上一月末的普通股股东总数(户)		14,337						
截至报告期末表决权恢复的优先股股东总数(户)		0						
年度报告披露日前上一月末表决权恢复的优先股股东总数(户)		0						
截至报告期末持有特别表决权股份的股东总数(户)		0						
年度报告披露日前上一月末持有特别表决权股份的股东总数(户)		0						
前十名股东持股情况								
股东名称 (全称)	报告期内 增减	期末持股 数量	比例 (%)	持有有限 售条件股 份数量	包 含 转 融 借 出 的 股 份 限 售 股 份 数 量	质押、标记或 冻结情况		股东 性质
						股 份 状 态	数 量	
Genie Pharma	0	71,572,817	10.92	71,572,817		无	0	境 外 法 人
MicRx (HK) Limited	0	70,756,084	10.80	70,756,084		无	0	境 外 法 人
Best Idea International Limited	0	68,752,718	10.49	68,752,718		无	0	境 外 法 人
JSR Limited	0	38,579,770	5.89	38,579,770		无	0	境 外 法 人
华盖资本有限责任 公司—北京华盖信 诚远航医疗产业投 资合伙企业(有限 合伙)	-5,229,000	32,760,483	5.00	0		无	0	其 他
珠海君联嘉誉股权 投资合伙企业(有 限合伙)	-9,261,200	27,760,449	4.24	0		无	0	其 他



GP TMT Holdings Limited	0	18,371,317	2.80	18,371,317		无	0	境外法人
新沂优迈科斯财务咨询中心（有限合伙）	0	15,217,545	2.32	15,217,545		无	0	其他
中国工商银行股份有限公司—中欧医疗健康混合型证券投资基金	13,891,331	13,891,331	2.12	0		无	0	其他
SILKY HERO LIMITED	0	13,404,417	2.05	13,404,417		无	0	境外法人
上述股东关联关系或一致行动的说明				1) 金浦产业投资基金管理有限公司为 JSR Limited 和 GP TMT Holdings Limited 管理人的第一大股东（持股 30%），两者存在关联关系；2) 公司未知以上前十名无限售条件股东之间是否存在关联关系或一致行动关系。				
表决权恢复的优先股股东及持股数量的说明				无				

#### 存托凭证持有人情况

适用 不适用

#### 截至报告期末表决权数量前十名股东情况表

适用 不适用

#### 4.2 公司与控股股东之间的产权及控制关系的方框图

适用 不适用

#### 4.3 公司与实际控制人之间的产权及控制关系的方框图

适用 不适用

#### 4.4 报告期末公司优先股股东总数及前 10 名股东情况

适用 不适用

#### 5 公司债券情况

适用 不适用

### 第三节 重要事项

1 公司应当根据重要性原则，披露报告期内公司经营情况的重大变化，以及报告期内发生的对公司经营情况有重大影响和预计未来会有重大影响的事项。

详情请见“第三节 管理层讨论与分析”之“一、经营情况讨论与分析”。

2 公司年度报告披露后存在退市风险警示或终止上市情形的，应当披露导致退市风险警示或终

止上市情形的原因。

适用 不适用