

2021年生物医药系列： 肠道微生态制剂市场现状与发展前景

2021 Microecological Preparation
Market Status and Development Prospects
2021年の腸の微小生態学的製剤の市場状況と開発見通し

概览标签：肠道微生态、肠道菌群、微生态制剂、粪菌移植

报告主要作者：邓云婷

2021/06

摘要

即将到来的下一个千亿美元市场， 肠道微生物药物

肠道是人体最大的消化和排毒器官，肠道微生态系统是机体最庞大最重要的微生态系统，人体微生态失衡与多种疾病的发病机制密切相关，肠道微生物与人类疾病之间的关系已被广泛证实。微生态制剂是在微生物学理论指导下生产的一类能够调节肠道微生态失衡的生物制品，包括益生菌、益生元和合生元。其中益生菌是临床使用最广泛的微生态制剂，2020年中国益生菌市场已达850亿元。随着技术发展，活体生物药作为下一代微生态制剂将微生物作为药物的治疗方法，区别于传统微生态制剂单一的适应症，活体生物药在研适应症涉及感染性疾病、胃肠道疾病、癌症治疗、过敏性疾病等领域。2020年全球微生态药物落地空间约500-600亿美元，未来微生态药物可渗透的市场空间预估可达1,000亿美元。

1.多要素驱动肠道微生态行业发展

- 肠道微生态行业驱动因素包括全球性产业支持，庞大的用药需求，技术创新与资金投入

2.行业发展趋势包括培养检测方法创新，药物研发及粪菌移植

- 随着技术发展，由多种培养条件和快速鉴定细菌组成的培养组学方法使得数百种与人类相关的新微生物得以培养，为研究宿主-细菌关系提供了新视角，微生物分离和培养技术不断创新；药物研发模式逐渐发展为以人工智能生信分析驱动的细胞治疗、微生态药物，其中微生物药物的四大基本形态包括FMT、配方菌、代谢产物和人工改造菌；粪菌移植作为重建肠道菌群的有效手段，已用于难辨梭状芽孢感染等多种菌群相关性疾病的治疗和研究

3.中国肠道微生态企业崛起

- 未知君是中国首家专注于肠道微生物治疗的AI制药公司，入选全球“50家最聪明的公司”。公司项目IND通过后，将拥有亚洲第一款获得美国临床批件的FMT药物及中国第一款获得美国临床批件的微生物药物
- 慕恩生物旗下肿瘤免疫和代谢疾病的两个药物管线，有望成为2021年中国该领域首个进入临床的活菌药物
- 知易生物SK08活菌散是国际上首次采用新菌种（脆弱拟杆菌）开发的活菌药物，是中国活菌药物开发的重要突破。公司专注微生态创新成果产业化，拥有完整的从临床前到NDA的产业化平台



目录

CONTENTS

◆ 名词解释	07
◆ 肠道微生物行业综述	08
• 肠道微生物相关疾病概述	09
• 肠道微生物制剂定义与分类	10
• 产业链	11
• 市场规模	12
• 肠道微生物药品	13
• 益生菌相关企业	15
• 下一代微生物制剂	16
◆ 肠道微生物行业驱动因素	17
• 产业支持	18
• 用药需求	19
• 技术驱动	20
• 资金投入	21
◆ 肠道微生物行业发展趋势	22
• 微生物培养创新	23
• 微生物检测创新	24
• 药物研发	25
• 粪菌移植	26
◆ 肠道微生物企业推荐	27
◆ 方法论	35
◆ 法律声明	36

目录 CONTENTS

◆ Terms	07
◆ Overview of microecological preparation	08
• Overview of diseases related to intestinal microecology	09
• Definition and classification of intestinal microecological preparations	10
• Industry chain	11
• Market size	12
• Intestinal microecological drugs	13
• Probiotics related companies	15
• New microecological preparation	16
◆ Drivers of the gut micro-ecological industry	17
• Industry support	18
• Medication need	19
• Technology	20
• Capital investment	21
◆ Development trend of intestinal microecology industry	22
• Microbial culture innovation	23
• Microbiological testing innovation	24
• Drug Development	25
• Fecal microbiota transplantation	26
◆ Recommended Companies	27
◆ Methodology	35
◆ Legal Statement	36

图表目录

List of Figures and Tables

图表1: 肠道微生物与疾病相关研究	09
图表2: 肠道微生态制剂定义与分类	10
图表3: 中国肠道微生态产业链	11
图表4: 全球微生态药物预估市场规模, 2020	12
图表5: 中国益生菌行业市场规模, 2012-2020	12
图表6: 国内常见肠道微生态药品	13
图表7: 中国主要益生菌厂家	15
图表8: 活体生物药类型及初创企业	16
图表9: 全球微生物组计划项目示例	18
图表10: 中国城市公立医院化学药市场消化系统及代谢药物销售金额, 2013-2019	19
图表11: 中国重点城市实体药店终端化学药前五治疗类别占比, 2020	19
图表12: 国际肠道微生态研究论文分布, 2000-2020	20
图表13: 肠道微生态部分研究成果, 2020-2021	20
图表14: 各国肠道菌群相关公司融资额, 2019	21
图表15: 国际传统药企与部分人体微生态公司合作情况, 2016-2020	21
图表16: 培养组学工作流程	23
图表17: 新型微生物分离和培养的创新方法	23
图表18: 肠道微生物检测技术概览	24
图表19: 药物研发发展历程	25
图表20: 微生物药物的四大基本形态及特点	25
图表21: 粪菌移植全球研究分布, 2021	26

图表目录

List of Figures and Tables

图表22: 粪菌移植治疗临床案例及治愈率	-----	26
图表23: 未知君企业介绍与发展重大事件	-----	28
图表24: 未知君六大药物发现平台	-----	29
图表25: 未知君在研管线, 2021	-----	29
图表26: 慕恩生物企业介绍与发展历程	-----	30
图表27: 慕恩生物活菌开发平台	-----	31
图表28: 慕恩生物活菌药物管线图, 2021	-----	31
图表29: 知易生物企业介绍与发展历程	-----	32
图表30: 知易生物研发药物管线图, 2021	-----	33
图表31: 肠道微生态行业投资风险	-----	34

名词解释 TERMS

- ◆ **微生态**：指微观系统的生态环境和关系。包括分子生态、动植物微观生态（细胞、肠道等中的微观因素及其相互关系）、遗传尺度上的微观生态（包括DNA之间的关系及其存在的环境、细胞中各组分之间的环境及相互关系等）
- ◆ **肠道微生态**：肠道微生态系统由肠道正常菌群及其所生活的环境共同构成，肠道正常菌群是其核心部分，肠黏膜结构及功能对这个系统的正常运行有很大影响
- ◆ **微生态制剂**：指运用微生态学原理，利用对宿主有益无害的益生菌或益生菌的促生长物质，经特殊工艺制成的制剂，微生态制剂已被应用于饲料、农业、医药保健和食品等各领域
- ◆ **CFU**：Colony Forming Unit，菌落形成单位，是指在琼脂平板上经过一定温度和时间培养后形成的每一个菌落，是计算细菌或霉菌数量的单位
- ◆ **菌种**：用于发酵过程作为活细胞催化剂的微生物，包括细菌、放线菌、酵母菌和霉菌四大类
- ◆ **FMT**：Fecal Microbiota Transplantation，粪菌移植，将健康人粪便中的功能菌群，移植到患者胃肠道内，重建新的肠道菌群，实现肠道及肠道外疾病的治疗
- ◆ **LBP**：Live Biotherapeutic Product，活体生物药，利用正常微生物或促进微生物生长的物质制成的活的微生物制剂
- ◆ **SMMM**：Small Molecule Microbiome Modulator，小分子微生态调节剂，指能选择性地促进宿主肠道内的有益细菌生长繁殖的物质，通过促进有益菌的繁殖，抑制有害细菌的生长，达到调整肠道菌群，促进机体健康的目的
- ◆ **CDI**：Clostridium difficile，艰难梭菌感染，一种革兰氏阳性厌氧杆菌，约1/5的抗生素相关性腹泻是由CD感染引起
- ◆ **IBD**：Inflammatory Bowel Disease，炎症性肠病，为累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病，临床表现腹泻、腹痛，甚至可有血便，包括溃疡性结肠炎和克罗恩病
- ◆ **UC**：Ulcerative Colitis，溃疡性结肠炎，一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病，病变局限于大肠黏膜及黏膜下层。病变多位于乙状结肠和直肠，也可延伸至降结肠，甚至整个结肠。病程漫长，常反复发作
- ◆ **CD**：Crohn's disease，克罗恩病，一种原因不明的肠道炎症性疾病，在胃肠道的任何部位均可发生，但多发于末端回肠和右半结肠。本病临床表现为腹痛、腹泻、肠梗阻，伴有发热、营养障碍等肠外表现



01

肠道微生物行业综述

- 肠道是人体最大的消化和排毒器官，肠道微生态系统是机体最庞大、最重要的微生态系统，人体微生态失衡与多种疾病的发病机制密切相关，肠道微生物与人类疾病之间的关系已被广泛证实
- 微生态调节剂是在微生物学理论指导下生产的一类能够调节肠道微生态失衡的生物制品，包括益生菌、益生元和合生元，主要功能包括帮助消化吸收营养物质，调节免疫功能，构成机体屏障功能和抑菌活性
- 中国肠道微生态产业链上游以检测为主，下游以具体的微生态药物应用为主。中国微生态企业以检测为主，目前只有少数企业从事微生态制药，且多处于接近临床或临床早期阶段
- 2020年全球微生态药物落地空间约500-600亿美元，未来微生态药物可渗透的市场空间预估可达1,000亿美元，益生菌是临床使用最广泛的微生态制剂，2020年中国益生菌市场已达850亿元



肠道微生态行业综述——肠道微生态相关疾病概述

肠道是人体最大的消化和排毒器官，肠道微生态系统是机体最庞大、最重要的微生态系统，人体微生态失衡与多种疾病的发病机制密切相关，肠道微生物与人类疾病之间的关系已被广泛证实

肠道微生物与疾病相关研究

神经退行性和精神疾病

- 帕金森病
- 自闭症谱系障碍
- 阿尔兹海默症
- 焦虑

衰老

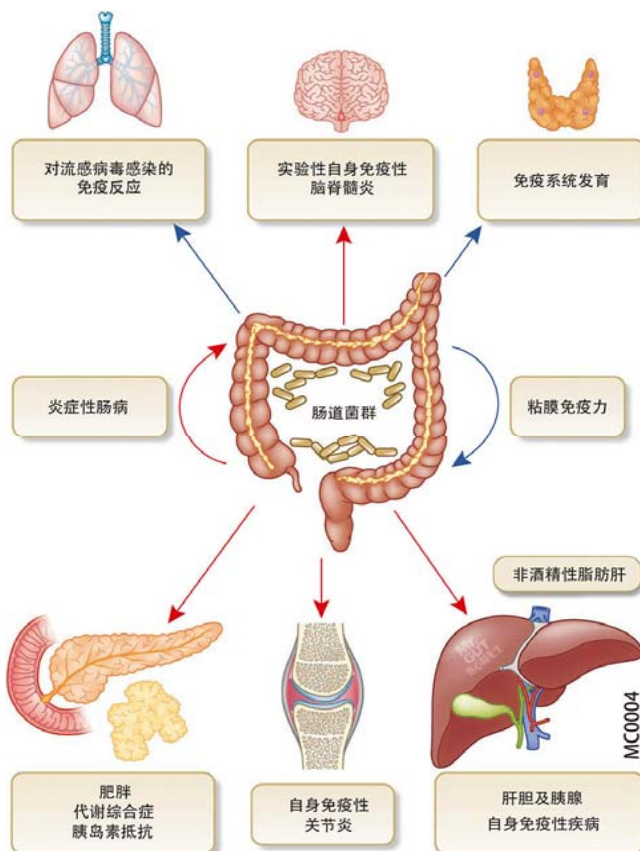
- 通过调节肠道微生物对营养物质的代谢发挥作用

消化系统疾病

- 溃疡性肠炎
- 克罗恩病
- 结直肠肿瘤
- 非酒精性脂肪肝

代谢性疾病

- 肥胖
- 二型糖尿病



心血管疾病

- 冠状动脉粥样硬化
- 中风
- 高血压性心脏病
- 风湿性心脏病
- 先天性心脏病
- 心内膜炎
- 周边动脉阻塞性疾病

癌症

- 肠道癌症
- 乳腺癌
- 肝癌

自身免疫性疾病

- 类风湿性关节炎
- 强直性脊柱炎
- 炎症性肠病
- 一型糖尿病
- 多发性硬化
- 自身免疫性肝病

介绍



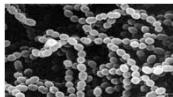

- 人体是由自身细胞及共生的大量微生物细胞所共同组成的复杂共生生命体。目前研究认为人体肠道内聚集的微生物数目可达 10^{12} - 10^{14} 个，是人体自身细胞数目的10倍。微生物包含的基因数目超过987万个，人类自身基因数只有2万个左右，是人体自身基因数量的几百倍，后天获得的共生菌群及其所携带的遗传及分子信息即可称为微生物组
- 肠道是人体最大的消化和排毒器官，肠道的微生态系统是机体最庞大和最重要的微生态系统，其对宿主的健康与营养起着重要作用，是激活和维持肠道生理功能的关键因素
- 肠道微生物与人类疾病之间的关系已被广泛证实。肠道微生物与慢性代谢疾病（如肥胖、糖尿病等）、消化系统疾病（如炎症性肠炎、结直肠肿瘤、非酒精性脂肪肝等）、心血管疾病、精神疾病和神经退行性疾病等多种疾病有着重要联系

来源：Nat Immunol, CNKI, 头豹研究院

肠道微生物行业综述——肠道微生物制剂定义与分类

微生物制剂是在微生物学理论指导下生产的一类能够调节肠道微生物失衡的生物制品，包括益生菌、益生元和合生元，主要功能包括帮助消化吸收营养物质，调节免疫功能，构成机体屏障功能和抑菌活性

肠道微生物制剂定义与分类

分类		释义						描述
微生态制剂	• 微生态制剂又称微生态调节剂，是根据微生物学原理，利用对宿主有益的正常微生物或其促进物质制备成的制剂，具有维持或调整微生态平衡，防治疾病和增进宿主健康的作用							❑ 微生态调节剂是在微生物学理论指导下生产的一类能够调节肠道微生态失衡，保持微生态平衡稳定，提高宿主（人及动、植物）健康水平或增进健康状态的生物制品 ❑ 微生态调节剂的主要功能包括帮助消化吸收营养物质，调节免疫功能，构成机体屏障功能和抑菌活性
	益生菌	• 是通过定殖在人体内，改变宿主某一部位菌群组成的一类对宿主有益的活性微生物						
	益生元	• 系指一些不被宿主消化吸收却能够选择性地促进体内有益菌的代谢和增殖，从而改善宿主健康的有机物质						
	合生元	• 指益生菌与益生元制成的复合制剂						
中国批准可用于人体的益生菌								
类别	乳酸菌属	双歧杆菌属	肠球菌属	链球菌属	芽孢杆菌属	梭菌属	酵母菌属	
拉丁学名	Lactobacillus	Bifidobacterium	Enterococcus Thiercelin and Jouhaud	Streptococcus	Bacillus	Clostridium Prazmowski	Saccharomyces	
菌种	嗜酸乳杆菌 保加利亚乳杆菌 鼠李糖乳杆菌	动物双歧杆菌 长双歧杆菌 短双歧杆菌	粪肠球菌 屎肠球菌	嗜热链球菌 乳酸链球菌	枯草芽孢杆菌 蜡样芽孢杆菌 地衣芽孢杆菌	酪酸梭菌	布拉氏酵母菌	
形态特征								

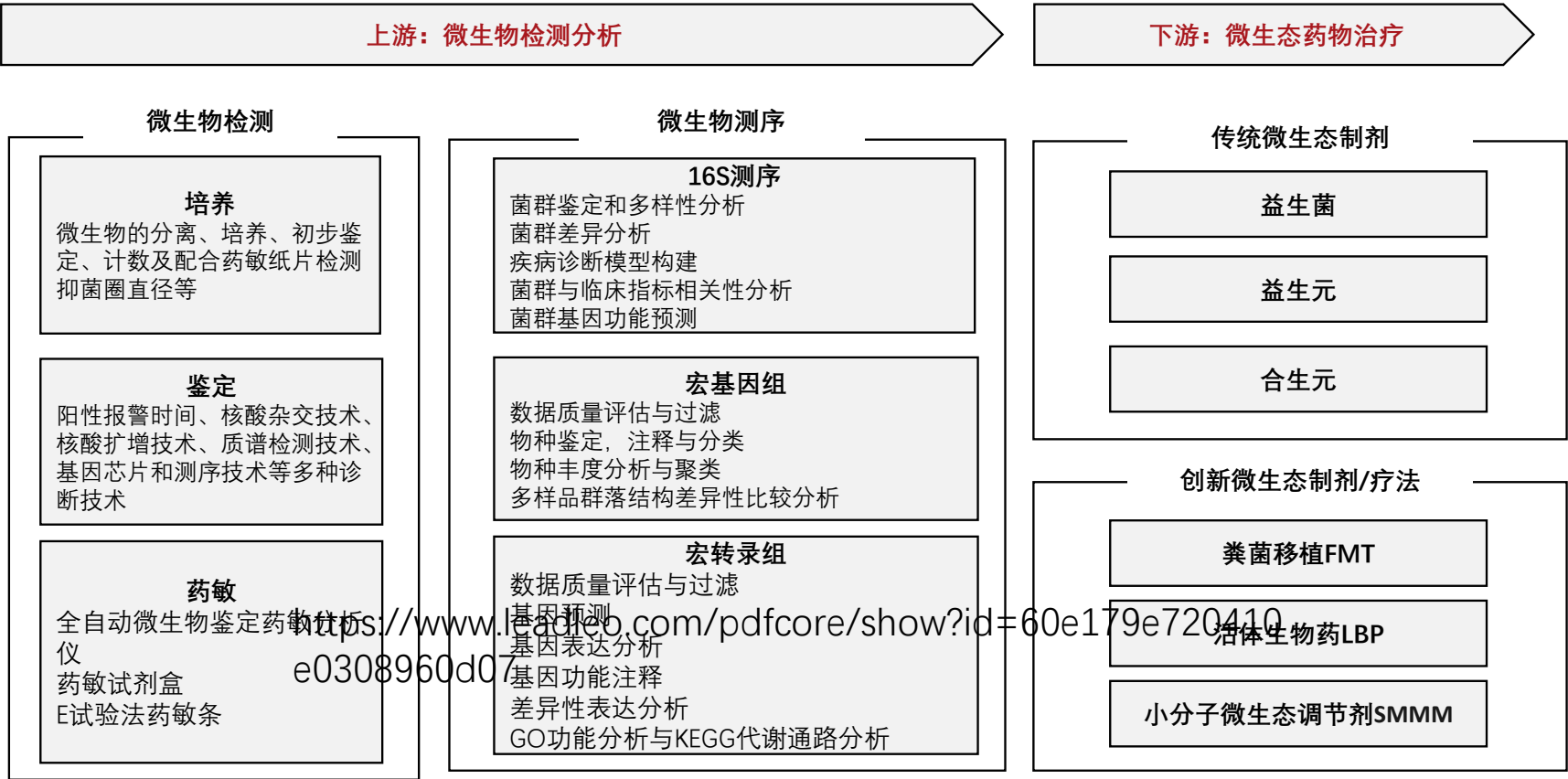
来源：头豹研究院

肠道微生态行业综述——产业链

中国肠道微生态产业链上游以检测为主，下游以具体的微生态药物应用为主。中国微生态企业以检测为主，目前只有少数企业从事微生态制药，且多处于接近临床或临床早期阶段

中国肠道微生态产业链

头豹洞察



- 全球微生态产业格局已初步成形。上游以检测为主，包括宏基因组测序、16SrDNA测序、临床诊断等技术服务，为行业提供产品研发支持；下游以具体的微生态药物应用为主，涉及药物研发、微生物治疗（粪菌移植技术）、健康管理等
- 中国微生态企业以检测为主，目前只有少数企业从事微生态制药，基本处于接近临床或临床早期阶段。因此，肠道微生态研发多处于临床前或临床阶段，其应用终端是医疗机构及患者

来源：头豹研究院

肠道微生态行业综述——市场规模

2020年全球微生态药物落地空间约500-600亿美元，未来微生态药物可渗透的市场空间预估可达1,000亿美元，益生菌是临床使用最广泛的微生态制剂，2020年中国益生菌市场已达850亿元

全球微生态药物预估市场规模，2020

单位：[美元]

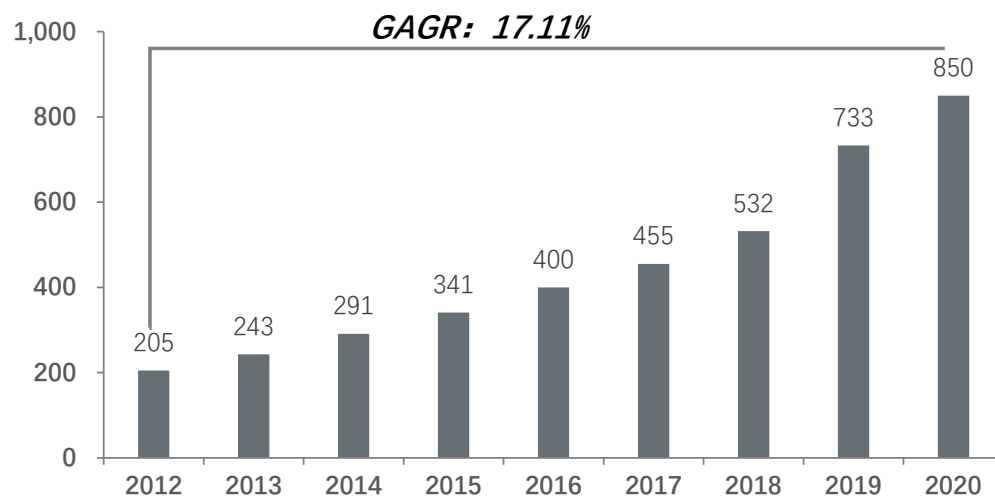


- 肠道微生态药物行业未来的想象空间巨大。根据目前已经进入临床阶段研究的疾病市场规模预估，现阶段全球微生态药物落地空间约500-600亿美元。根据肠道微生物相关疾病研究文献，假设一定比例的患者使用微生态药物治疗，预估微生态药物可渗透的市场空间大约有1,000亿美元
- 肠道微生态药物将陆续登场。预计2021年将有经美国FDA批准的微生态药物进入市场，未来3-5年将有大量的微生态药物涌现

来源：未知君，Euromonitor，头豹研究院

中国益生菌行业市场规模，2012-2020

单位：[亿元]



- 中国益生菌行业市场接近千亿规模。益生菌是临床使用最广泛的微生态制剂，2020年中国的益生菌市场达850亿元，2012-2020年间复合年均增长率17.11%
- 益生菌市场成长驱动强劲。2020年新冠肺炎疫情的暴发，加速中国消费者对免疫营养品的认知及重视，益生菌产品因其改善胃肠道、增强免疫力等因素备受推崇。推动因素包括：中国益生菌管理法规与标准健全，利好益生菌品类的规范化和长期稳健发展；龙头企业加入和市场品牌增多，益生菌产品不断创新，产品功效逐渐满足消费者肠道保健需求



www.leadleo.com 400-072-5588

©2021 LeadLeo

肠道微生态行业综述——肠道微生态药品（1/2）

益生菌是目前临床使用最广泛的微生态制剂，依据菌株的来源和作用机制可分为原籍菌制剂、共生菌制剂和真菌制剂。原籍菌制剂使用的菌株来源于人体肠道原籍菌群，服用后可以直接补充原籍菌发挥作用

中国常见肠道微生态药品

原籍菌制剂	商品名	丽珠肠乐	培菲康	贝飞达	金双歧	思连康	普乐拜尔	聚克	常乐康	宝乐安	适怡	米雅	□ 多种原籍菌制剂纳入2020年国家乙类医保目录。原籍菌制剂使用的菌株来源于人体肠道原籍菌群，服用后可以直接补充原籍菌发挥作用，其中 丽珠肠乐、培菲康、贝飞达、金双歧、思连康、聚克 均纳入2020年国家乙类医保目录
	通用名	双歧杆菌活菌胶囊/散	双歧杆菌三联活菌胶囊/散	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	双歧杆菌三联活菌片	双歧杆菌四联活菌片	双歧四联活菌片	复合乳酸菌胶囊	酪酸梭菌二联活菌胶囊/散	酪酸梭菌活菌散剂	酪酸梭菌糖化菌肠球菌活菌片/散剂	口服酪酸梭菌活菌散剂/片	
	菌种	青春型双歧杆菌	长双歧杆菌 嗜酸乳杆菌 粪肠球菌	长双歧杆菌 嗜酸乳杆菌 粪肠球菌	长双歧杆菌 保加利亚乳杆菌 嗜热乳杆菌	婴儿歧杆菌 嗜酸乳杆菌	粪肠球菌 蜡状芽孢杆菌	乳酸乳杆菌 嗜乳酸杆菌 乳酸链球菌	酪酸梭状芽孢杆菌 婴儿型双歧杆菌	酪酸梭状芽孢杆菌	酪酸梭菌肠球菌	酪酸梭状芽孢杆菌	
	CFU/(包、袋或片)	>5×10 ⁸	>1×10 ⁷	>1×10 ⁷	>0.5×10 ⁶	>0.5×10 ⁶	>0.5×10 ⁶	>2×10 ⁵	>1×10 ⁷ >1×10 ⁶	>1.5×10 ⁷	>1×10 ⁹	>1×10 ⁶	
	适应症	用于肠道菌群失调引起的肠功能紊乱,如急性慢性腹泻	主治因肠道菌群失调引起的急慢性腹泻、便秘,用于治疗中型急性腹泻,慢性腹泻及消化不良、腹胀	用于肠道菌群失调引起的腹泻和腹胀,用于治疗轻中度急性腹泻及慢性腹泻	用于治疗肠道菌群失调引起的腹泻、慢性腹泻、抗生素治疗无效的腹泻及便秘	用于治疗与肠道菌群失调相关的腹泻、便秘、功能性消化不良	在成人急性慢性腹泻、便秘、小儿急性腹泻效果较好	用于肠道菌群失调引起的肠功能紊乱,如急性慢性腹泻等	适用于急性特异性感染引起的急性腹泻,抗生素、慢性肝病等多种原因引起的肠道菌群失调	因肠道菌群紊乱引起的各种消化道症状及相关的急慢性腹泻和消化不良等	改善肠内菌群失调引起的各种症状。包括腹泻、便秘、腹泻便秘交替及肠炎	因肠道菌群紊乱引起的各种消化道症状及相关的急慢性腹泻和消化不良等	

来源：中华预防医学会，头豹研究院

肠道微生态行业综述——肠道微生态药品（2/2）

共生菌制剂使用的菌株来源于人体肠道以外，与人体原籍菌有共生作用，服用后能够促进原籍菌的生长与繁殖，或直接发挥作用，如芽孢杆菌、枯草杆菌等。布拉氏酵母菌属真菌制剂，有其独特的作用机制

中国常见肠道微生态药品（续）

共生菌制剂	商品名	妈咪爱	美常安	整肠生	促菌生/肠复康	源首胶囊	爽舒宝	亿活	真菌制剂
	通用名	枯草杆菌二联活菌颗粒	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊	地衣芽孢杆菌活菌颗粒/胶囊/片剂	蜡样芽孢杆菌活菌制剂	蜡样芽孢杆菌活菌制剂	凝结芽孢杆菌活菌片	布拉氏酵母菌散	
	菌种	枯草杆菌 屎肠球菌	枯草杆菌 屎肠球菌	地衣芽孢杆菌	蜡样芽孢杆菌	蜡样芽孢杆菌	凝结芽孢杆菌	布拉氏酵母菌	
	CFU/(包、袋或片)	>1.5x10 ⁷ >1.35x10 ⁸	>5x10 ⁷ >4.5x10 ⁸	>2.5x10 ⁸	>20x10 ⁸	>20x10 ⁸	>1.75x10 ⁷	>3.25x10 ⁸	
	适应症	适用于因肠道菌群失调引起的腹泻、便秘、胀气、消化不良等	治疗肠道菌群失调（抗生素、化疗药物等）引起的肠炎、腹泻、腹胀、便秘，消化不良，食欲不振等	用于细菌或真菌引起的急、慢性肠炎、腹泻。也可用于其他原因引起的肠道菌群失调的防治	主要用于婴幼儿腹泻、急慢性肠炎、急慢性痢疾及肠功能紊乱等，亦可用于减轻肝炎引起的腹胀，改善食欲和促进康复	主要用于婴幼儿腹泻，慢性腹泻、肠功能紊乱及肠炎的治疗	因肠道菌群紊乱引起的各种消化道症状及相关的急慢性腹泻、便秘、腹胀和消化不良等	用于治疗成人和儿童腹泻，及肠道菌群失调所引起的腹泻症状	

□ 共生菌制剂包括妈咪爱，美常安，整肠生，肠复康，源首胶囊和爽舒宝，其中美常安和整肠生纳入2020年国家乙类医保目录，妈咪爱，源首胶囊，爽舒宝纳入地方医保目录


□ 布拉氏酵母菌属真菌制剂，其中亿活纳入地方医保目录

来源：中华预防医学会，头豹研究院

肠道微生物行业综述——益生菌相关企业

中国益生菌产业起步较晚，知识产权和技术落后，本土公司占整体市场规模15%，企业需要投入大量资金以满足益生菌制品生产、贮存

中国主要益生菌厂家

生产厂商	产能与研发情况	核心产品	<div>中国主要益生菌生产厂家</div> <div>□ 本土益生菌厂家占整体市场规模小。国外厂商美国杜邦（50%）与丹麦科汉森（35%）为中国益生菌原料占比最大两家公司，占国内整体原料市场的85%，其余厂商约15% □ 益生菌原材料市场上具有一定规模的中国厂商相对较少，年产能及产值在千万规模以上的公司主要有北京科拓恒通、江苏微康生物、河北一然生物及上海润盈生物四家</div>
	2003年成立于北京，建有年产5,000吨的复合乳酸菌产品，5,200平方米益生菌科学与技术研究院，乳酸菌菌种资源库	Lactobacillus casei Zhang来自发酵酸马奶，是中国第1株完成全基因组测序的乳酸菌，有大量功效研究，还有乳双歧杆菌V9、植物乳杆菌P-8等产品	
	20世纪80年代进行菌种研究，2001年在上海证券交易所上市，现已成为中国保健食品行业的佼佼者	ONLLY品牌，植物乳杆菌LP-ONLLY、嗜酸乳杆菌LA11-ONLLY、长双歧杆菌BL88-ONLLY等	
	2013 年成立于苏州，专注于益生菌及其衍生物的研究、开发、生产及应用，产品质量符合中国CFDA、美国FDA、欧盟EFSA标准等多项资质认证，出口美洲、欧洲等80多个国家和地区	乳酸片球菌CCFM7902、植物乳杆菌CW006、植物乳杆菌N13、凝结芽孢杆菌BC99、嗜酸乳杆菌LA85、乳双歧杆菌BLa80及长双歧杆菌BL21	
	2002年成立于哈尔滨，是目前国内规模化、专业化的大型益生菌研发与生产企业，从事微生态制剂、功能性食品等生物技术产品的研发与创新	长双歧杆菌BAMA-B05、乳双歧杆菌BAMA-B06等	
	2003 年成立于南京，生产益生菌、发酵剂、发酵产物	口腔健康益生菌 Lactobacillus paracasei LPC48，护肝益生菌 Streptococcus thermophilus GRX02，高温稳定性Bacillus coagulans、运动益生菌Lactobacillus plantarum TWK10等	
	成立于2011年，是一家专注于益生菌、乳酸菌科研及产业化的高新技术企业，年产乳酸菌粉300t，微生态制剂5,000t	一然生物目前拥有15个种属50余株乳酸菌，如两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、乳双歧杆菌、植物乳杆菌等	
	2006 年成立于上海，生产基地占地面积达36,666平方米，高活性冻干菌粉年产能达300吨，是国内规模较大的益生菌生产基地	Flora-Focus多种乳酸杆菌	

来源：公司官网，头豹研究院

肠道微生态行业综述——下一代微生态制剂

作为下一代微生态制剂，活体生物药以微生物为治疗方法，在研适应症涉及感染性疾病、胃肠道疾病、癌症治疗、过敏性疾病等

活体生物药类型及初创企业

类型	优势	劣势	初创企业
基于FMT的活体生物药	<ul style="list-style-type: none">最大程度保留微生物生态系统的完整性，能充分发挥不同微生物间的协同作用，提供较好的临床效益	<ul style="list-style-type: none">受限于供体；需要严格筛选，排除潜在病原体	
多菌株活体生物药	<ul style="list-style-type: none">不受限于供体无需严格筛查排除潜在病原体，安全性高能够发挥不同微生物间的协同作用	<ul style="list-style-type: none">需要鉴定可以发挥协同作用的菌株需要在体外培养多种微生物并生产制备成稳定的药物	
单菌株活体生物药	<ul style="list-style-type: none">不受限于供体无需严格筛查排除潜在病原体，安全性高操作简单，生产方便	<ul style="list-style-type: none">无法发挥不同微生物间的协同作用	

头豹洞察

- 随着技术创新发展，推动微生物组产业发展，催生新型的微生态药物。其中，将微生物作为药物的治疗方法被称为活体生物药，被称为是下一代微生态制剂。根据复杂性和特许，活体生物药包括三大类别：最复杂的一类是以粪菌移植（FMT）为基础的疗法，目前粪便菌群移植主要适应症是复发性艰难杆菌感染和溃疡性结肠炎（UC）；第二类是多菌株活体生物药，任何超过单一菌株的活体生物药都属于该类别；第三类则是单菌株活体生物药
- 活体生物药与传统微生态制剂中的益生菌类别有所不同，传统微生态制剂多为非处方药物，适应症模糊单一，主要针对急慢性腹泻，而活体生物药目前在研适应症广泛，涉及感染性疾病、胃肠道疾病、癌症治疗、过敏性疾病等，目前的主要适应症为难治复发性艰难杆菌感染（CDI）和炎症性肠病（IBD）。活体生物药疗法可以不依赖供体，有利于产业规模化生产以及产品的标准化

来源：头豹研究院

02 肠道微生物行业驱动因素

- 肠道微生态研究近年成为生命科学研究热点，发达国家相继展开研究计划，美国2007年启动人类微生物组计划（HMP），欧盟2008年开展人类肠道宏基因组计划（MetaHIT）等，带动肠道菌群产业蓬勃发展
- 中国居民各种消化系统疾病发病率提高，消化系统药品需求呈上升态势。公立医院终端消化系统及代谢药用药占比逐年上升，实体药店终端的消化系统及代谢药用药占比最大
- 肠道微生态研究不断升温，10年间研究论文数量增长15倍。人体微生态研究主要分为基础科研和疾病关系研究，近年来取得诸多突破，多篇论文在Nature、Science、Cell等顶级期刊发表
- 肠道微生态医药领域近年受到资金密集投资扶持，国际传统制药巨头辉瑞、罗氏、武田制药对利用人体微生物组开发药物保持高度关注，纷纷联合菌群公司Seres Therapeutics、Finch Therapeutics展开布局



肠道微生态行业驱动因素——产业支持

肠道微生态研究是生命科学研究的前沿领域，美国2007年启动人类微生物组计划（HMP），欧盟2008年开展人类肠道宏基因组计划（MetaHIT），带动肠道菌群产业蓬勃发展

全球微生物组计划项目示例

□ 人类微生物组计划（Human Microbiome Project, HMP）

- 主导方：美国国立卫生研究院
- 发起时间：2007年
- 投入资金：1.15亿美元
- 研究成果：

1. 第一阶段使用新一代DNA测序仪对人体5个部位（包括胃肠道、口腔、鼻腔、女性生殖道和皮肤）的共生微生物进行测序研究，绘制人体不同器官的共生微生物元基因组图谱，解析微生物菌群结构和功能变化对人类健康的影响
2. 第二阶段采用多组学技术研究三个不同群体（怀孕及早产、炎症性肠炎、前驱糖尿病）的微生物相关情况，建立微生物和宿主的生物特性的综合纵向数据集，解析微生物结构变化与人体健康的关系



□ 人类肠道宏基因组计划（Metagenomics of Human Intestinal Tract, MetaHIT）

- 主导方：欧盟委员会
- 发起时间：2008年
- 投入资金：2,200万欧元
- 研究成果：

MetaHIT计划的目的是研究人类肠道中的所有微生物群落，进而了解人类肠道中细菌的物种分布，最终为后续研究肠道微生物与人的肥胖、肠炎等疾病的关系提供非常重要的理论依据。该计划确定肠道微生物的330万个基因，提出3种肠型的概念。深圳华大基因研究院承担该计划中的200多个欧洲人肠道微生物样品的测序及后续生物信息分析工作



□ 国家微生物组计划（National Microbiome Initiative, NMI）

- 主导方：美国白宫科学和技术政策办公室
- 发起时间：2016年
- 投入资金：每年投入3亿美元在微生物研究上，计划启动后再增长1.21亿美元，同时投资者以及科研机构会跟进4亿美元的资助
- 研究成果：

计划关注的方向主要包括如下几个方面：支持跨学科研究，解决不同生态系统微生物的基本问题；开发平台技术，对不同生态系统中微生物组的认识以及知识的积累，并提高微生物数据的访问；通过公民科学、公众参与，扩大微生物的影响力



□ 中科院人类微生物组计划

- 主导方：中国中科院
- 发起时间：2017年
- 投入资金：3,000万人民币
- 研究成果：

项目分为五个子课题，分别是：基于微生物组学策略干预代谢性疾病及并发症的机制，家养动物肠道微生物组功能解析与调控，活性污泥微生物组功能网络解析与调节机制，微生物组功能解析技术与计算方法学，中国微生物组数据库与资源库建设



来源：National Institutes of health, 头豹研究院



www.leadleo.com 400-072-5588

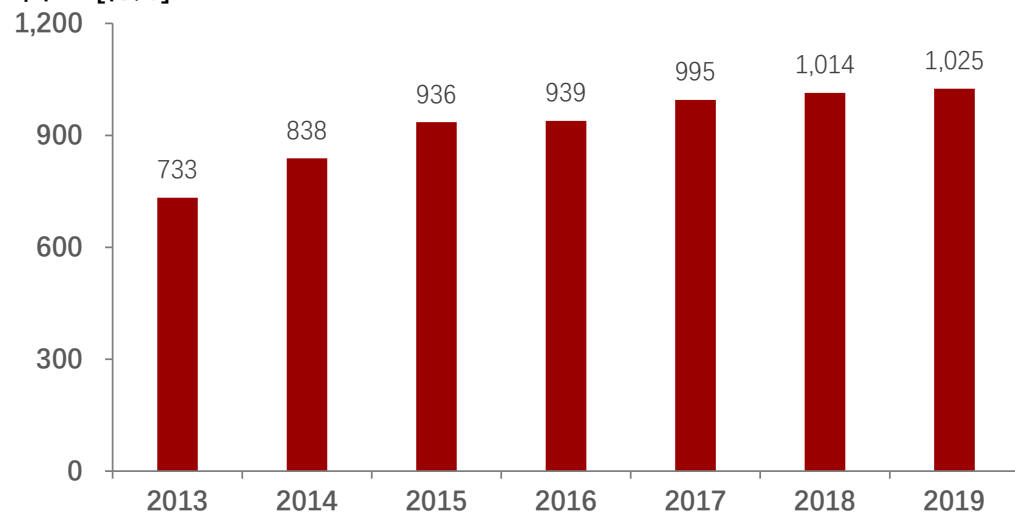
©2021 LeadLeo

肠道微生物行业驱动因素——用药需求

中国居民消化系统疾病的总发病率占人口30%，消化系统药品需求呈上升态势。消化系统及代谢药用药在公立医院终端占比逐年上升，实体药店终端的消化系统及代谢药用药占比最大

中国城市公立医院化学药市场消化系统及代谢药物销售金额，2013-2019

单位：[亿元]



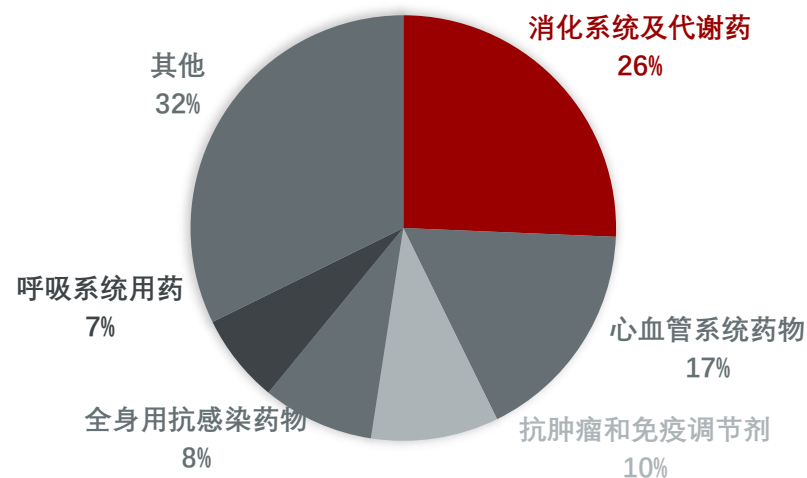
□ **消化系统药品需求增加。**由于生活和工作节奏加快、饮食及作息不规律等因素，中国居民消化系统疾病发病率提高，促使消化系统药品需求呈上升态势。2013-2019年中国城市公立医院消化系统及代谢药物的销售金额不断上升，由2013年的733亿元增长至2019年的1,025亿元，年均复合增长率为4.9%

□ **消化系统及代谢药用药在公立医院终端占比上升。**在疫情的冲击下，伴随着药品集中带量采购常态化执行、国家医保目录动态调整逐步常态化等因素影响，2020年中国公立医疗机构终端药品销售额首次出现负增长，然而消化系统及代谢药用药占比有所上升，化学药市场消化系统及代谢药物销售2019年占比15.8%，2020年占比16.6%

来源：米内网，头豹研究院

中国重点城市实体药店终端化学药前五治疗类别占比，2020

单位：[百分比]



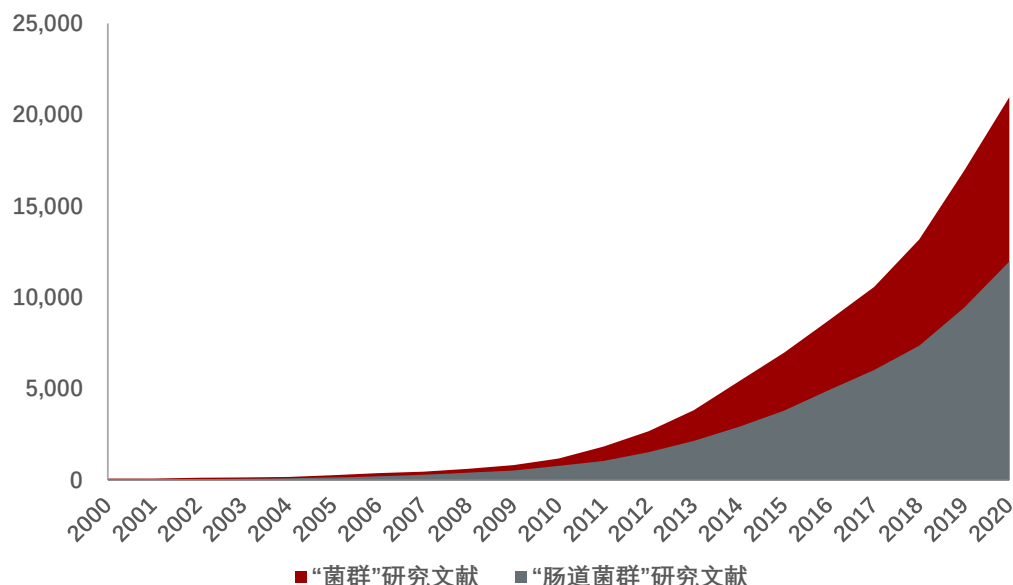
□ **消化系统及代谢药用药在实体药店终端占比最大。**米内网数据显示，重点城市实体药店终端化学药市场规模逐年扩大，2020年实体药店终端市场规模达4,330亿元，同比增长3.2%。在14个治疗大类中，消化系统及代谢药、心血管系统药物、抗肿瘤和免疫调节剂位列前三，其中消化系统及代谢药为首，在重点城市实体药店终端比较热销

□ **消化系统疾病用药需求持续稳定。**消化系统疾病存在高复发率的特征，大部分患者需要在一段时间内连续用药，给消化系统药物带来持续稳定的市场需求，消化系统药物市占比高

肠道微生态行业驱动因素——技术驱动

肠道微生态研究不断升温，10年间研究论文数量增长15倍。针对人体微生态的研究包括基础科研和疾病关系研究，如炎症性肠病治疗和PD-1免疫疗法等研究在Nature、Science、Cell等顶级期刊发表

国际肠道微生态研究论文分布，2000-2020



□ 肠道菌群是主流的科学前沿。近20年“菌群”和“肠道菌群”相关文献数量均有较大提升，单独搜索“肠道菌群”相关研究文献，过去20年占菌群相关研究数的比例逐步保持在60%，数目从2000年的21篇增加到2020年的11,962篇。以上数据表明，肠道菌群已经走入科学研究的舞台中央。未来相关文献还会快速增加，肠道菌群研究热潮还会持续。（注：以“microbiome OR microbiota”和“(microbiome or microbiota) AND (GUT OR intestinal OR gastrointestinal)”为关键词在PubMed上检索，检索日期2021-06-18）

来源：PubMed, Nature, Science, Cell, 头豹研究院

肠道微生态部分研究成果，2020-2021



Nature Reviews:

肠道微生物在人类代谢健康与疾病中的作用

总结与多种常见代谢疾病相关的肠道菌群变化特征，以及菌群代谢和衍生物参与驱动疾病发生发展的可能机制，并探讨以菌群为导向的干预方法和未来的研究转化方向等内容



Nature子刊:

肠道微生物代谢物在炎症性肠病中发挥关键作用

详细介绍IBD患者的肠道代谢组变化，重点描述短链脂肪酸、胆汁酸及色氨酸代谢的失调及其在IBD发病机制中的作用，并讨论菌群代谢组在未来的IBD诊断及小分子药物筛选中的潜在作用，以及通过益生菌、粪菌移植等方式调控菌群代谢组以治疗IBD的可能



Science:

粪菌移植可帮助黑色素瘤患者应答抗PD-1治疗

研究表明源自应答者的单次FMT联合抗PD-1药物治疗，可使部分PD-1难治性黑色素瘤患者临床获益。进一步分析显示，联合治疗改变应答受体的肠道菌群，以及外周和肿瘤内的免疫反应，可能是克服患者对于抗PD-1疗法的耐药性的关键



Cell:

人类肠道真菌可通过CARD9依赖性诱导的抗真菌IgG抗体来调节免疫

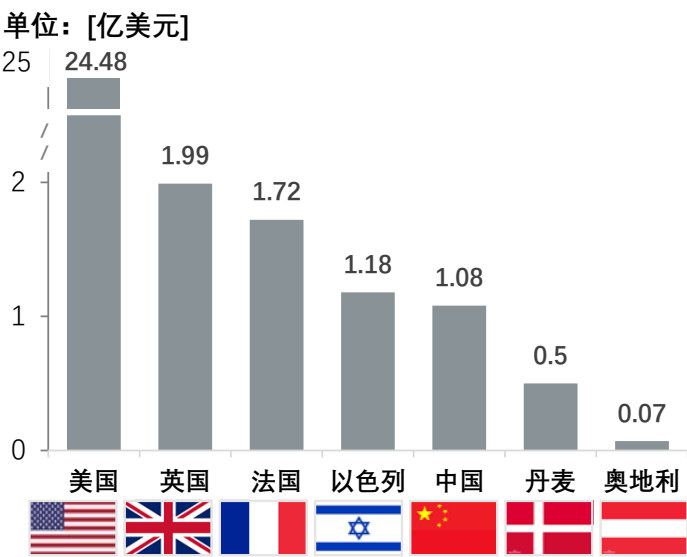
研究通过multiKAP（多领域抗体图谱分析）、流式细胞、真菌文库构建、ELISA和单细胞RNA-seq等技术探索肠道真菌在宿主抗体库中的作用，发现CARD9功能缺失导致个体更容易受到严重真菌感染，与抗真菌抗体反应的缺失有关

□ 人体微生态研究主要分为基础科研和疾病关系研究，近年来取得诸多突破。宏基因组、宏转录组、代谢组等研究技术不断革新，推动微生态研究突飞猛进，2020年科学家们在肠道微生物组研究领域发表了很多重要的研究成果，多篇论文在Nature、Science、Cell等顶级期刊发表

肠道微生态行业驱动因素——资金投入

肠道微生态医药领域近五年受到资金密集投资扶持，国际大型制药巨头辉瑞、罗氏、武田制药陆续联合菌群公司Seres Therapeutics、Finch Therapeutics对利用人体微生物组开发药物研究展开布局












各国肠道菌群相关公司融资额，2019



□ 各国加码肠道菌群研究，资金密集投资扶持。截至2019年，全球有超过30亿美元投入到肠道菌群相关创新公司。肠道菌群相关的产业转化持续发展，菌群及相关生物技术公司如雨后春笋般成立，资金投入越来越大。据估算，全球在过去十年对菌群相关研究的资金投入已超过17亿美元

来源：热心肠研究院，头豹研究院

国际传统药企与部分人体微生态公司合作情况，2016-2020

时间	传统药企	菌群制药企业	合作形式	合作内容
2016	 辉瑞  罗氏	 SECOND GENOME Second Genome	B轮 4,260万美金/2,500万美金	拓展Second Genome微生物组发现平台；推进微生物组介导靶点的小分子抑制剂SGM-1019的研究
2017	 强生	 BiomX	A轮 2,400万美金	定制噬菌体，开展癌症、肝脏疾病和IBD等疾病治疗研究
2018	 百时美施贵宝	 VEDANTA BIOSCIENCES Vedanta Biosciences	C轮 2,700万美金	评估VE800与Opdivo联合使用对晚期或转移性癌症的疗效提升
2019	 AstraZeneca 阿斯利康	 SERES THERAPEUTICS Seres Therapeutics	合作费用 3年2,700万美金	利用SER-401改善黑色素瘤以及其他癌症抑制治疗效果
2020	 Takeda 武田制药	 FINCH Finch Therapeutics	D轮 9,000万美金	用于完成CP101治疗复发性CDI最后阶段的临床试验以及药品申报

□ 国际大型制药企业积极布局。2016年辉瑞和罗氏联合投资专注于利用人体微生物组开发药物的公司Second Genome B轮共4,260万美金，通过Second Genome的微生物组发现平台研究胰岛素敏感性和免疫调节相关的一系列适应症。2017年强生参与投资专注于噬菌体疗法的人体微生物企业BiomX A轮2,400万美金，借其微生物发现平台发现和验证专有的细菌靶标，并针对这些靶标来定制工程化的噬菌体，对肝脏疾病、癌症和IBD等疾病开展治疗。2018年百时美施贵宝与微生物药物疗法公司Vedanta Biosciences牵手，参与其C轮2,700万美金投资；2019年阿斯利康聚焦利用Seres Therapeutics的微生物组治疗候选物SER-401改善黑色素瘤以及其他癌症抑制剂治疗的反应，并为此支付3年2,000万美金的合作费用

03

肠道微生物行业发展趋势

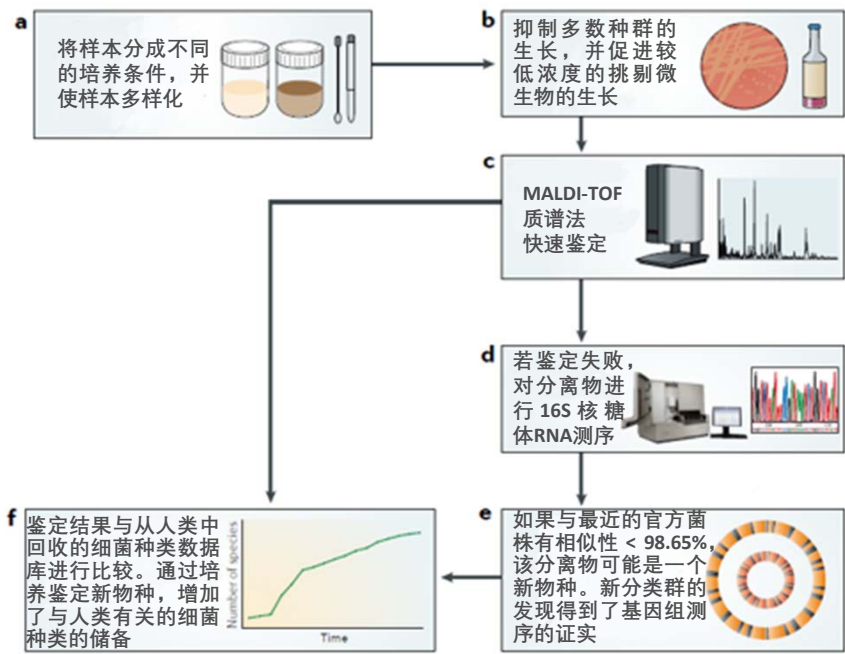
- 随着技术发展，由多种培养条件和快速鉴定细菌组成的培养组学方法使得数百种与人类相关的新微生物得以培养，为研究宿主-细菌关系提供新视角，微生物分离和培养技术不断创新
- 传统微生物培养的研究方法和现代分子生物学技术是目前主要的两大研究手段，现代分子生物学技术具有快速、高效的特点，尤其是对于不能被培养的微生物的研究具有传统微生物培养方法无法替代的优势
- 药物研发模式逐渐由小分子药物演变为大分子药物、基因编辑，最终发展为以人工智能生信分析驱动的细胞治疗、微生态药物，其中微生物药物的四大基本形态包括FMT、配方菌、代谢产物和人工改造菌
- 粪菌移植作为重建肠道菌群的有效手段，已用于难辨梭状芽孢感染等多种菌群相关性疾病的治疗和研究，被认为是近年突破性医学进展，全球各地研究热火如荼，涉及消化系统、神经系统等多个领域



肠道微生物行业发展趋势——微生物培养创新

随着技术发展，由多种培养条件和快速鉴定细菌组成的培养组学方法使得数百种与人类相关的新微生物得以培养，为研究宿主-细菌关系提供了新视角，微生物分离和培养技术不断创新

培养组学工作流程



□ 培养组学是利用多种培养条件来进行培养细菌的方法，结合MALDI-TOF质谱以及16S rRNA测序以鉴定细菌等微生物。人体肠道中存在约80%的未知细菌，近年来培养组学的应用不仅使可培养的人体细菌增加了上百种，还用于临床的致病菌分离鉴定，发现新的分类单元，减少了宏基因组分析中的未分配OTU。用培养组学获得的菌株可用于体外和动物实验，对于肠道菌群相关疾病的研究必不可少

来源：Nature，头豹研究院

新型微生物分离和培养的创新方法

新型微生物分离和培养的创新方法

细胞分选

- 拉曼激活细胞分选（RACS）
- 基于活细胞的荧光原位杂交（Live-FISH）
- 反向基因组学

膜扩散的培养

- 土壤基质膜系统（SSMS）
- 中空纤维膜腔（HFMC）
- 扩散的生物反应器
- 分离芯片（isolation chip, iChip）
- SlipChip

基于微流控培养

- 液滴培养
- 纳米多孔微生物孵化器（NMMI）

□ 传统微生物培养是指借助人工配制的培养基和人为创造的培养条件使微生物快速生长繁殖，不仅需要消耗大量的时间和耐心，很大程度依赖于研究人员经验判断

□ 创新的培养方法大致可分为三种：细胞分选的方法（如拉曼激活细胞分选(RACS)、基于活细胞(live-FISH)的荧光原位杂交或反向基因组学）、膜扩散的培养方法（如iChip、中空纤维膜腔(HFMC)、扩散的生物反应器或土壤基质膜系统(SSMS)和基于微流控培养方法

肠道微生态行业发展趋势——微生物检测创新

传统微生物培养的研究方法和现代分子生物学技术是目前主要的两大研究手段，现代分子生物学技术具有快速、高效的特点，尤其是对于不能被培养的微生物的研究具有传统微生物培养方法无法替代的优势

肠道微生物检测技术概览

技术分类	检测方法	方法特性	头豹洞察
肠道微生物组的技术	传统纯培养检测方法	分离培养生物鉴定	□ 传统微生物培养的研究方法和现代分子生物学技术是目前主要的两大研究手段。其中，现代分子生物学技术具有快速、高效的特点，尤其是对于不能被培养的微生物的研究具有传统微生物培养方法无法替代的优势。而传统的微生物培养方法，可通过培养、分离、鉴定获得存活的纯微生物，进而在微生物整体水平上进行研究。因此，综合应用各种肠道微生物组的研究方法和技术才能进一步加快对肠道微生物组多样性及其功能的研究和认识
		肠道菌群DNA提取技术	
		16SrRNA基因文库	
	传统分子生物技术	全基因组鸟枪法测序技术	
		遗传指纹图谱技术	
		荧光原位杂交技术	
		实时荧光定量PCR技术	
		基因芯片技术	
	近年发展创新技术	宏基因组学技术	
		质谱技术	
		用各种培养基培养分离微生物，并通过革兰染色、生物化学和血清学试验等方法来确定微生物种类，通过倍比稀释、菌落计数等方法来测定微生物数量	
		酚/氯仿抽提法、Chelex-100煮沸法以及商业试剂盒，是肠道微生物分子生物技术研究的基础	
		通过扩增各种细菌共有基因序列片段对细菌进行定性定量分析，成为临床细菌分类、鉴定的金标准	
		通过序列数据分析，对微生物基因表达及功能状态情况进行研究	
		包括变性梯度凝胶电泳及其衍生技术；随机扩增多态性技术和末端限制性片段长度多态性分析技术，是传统手段的有力补充	
		即FISH技术(Fluorescence in situ hybridization)，可用于鉴定和检测未培养种属和新种属，具有敏感、快速、安全等优点	
		通过在PCR反应体系中加入荧光基团，利用荧光信号积累进行实时监测整个PCR过程，并将DNA的累积速率绘制成动态变化图，能检测出样品菌体的具体数量	
		具有快速、高效、低成本等优点，且敏感性和特异性已得到反复验证，已成功制备了大肠埃希菌、伤寒沙门菌等20多种细菌的基因芯片且可成功检测	
		以环境样品中微生物群体基因组为研究对象，以高通量测序分析为研究手段，以微生物多样性、种群结构、功能活性等与环境之间的关系为研究目的研究方法	
		具有在复杂体系中同时区分不同蛋白组分的特点，检测时间以分钟计，可实现高通量快速检测，为肠道菌群的快速、准确、高通量的鉴别提供可靠方法	

来源：CNKI，头豹研究院

肠道微生物行业发展趋势——药物研发

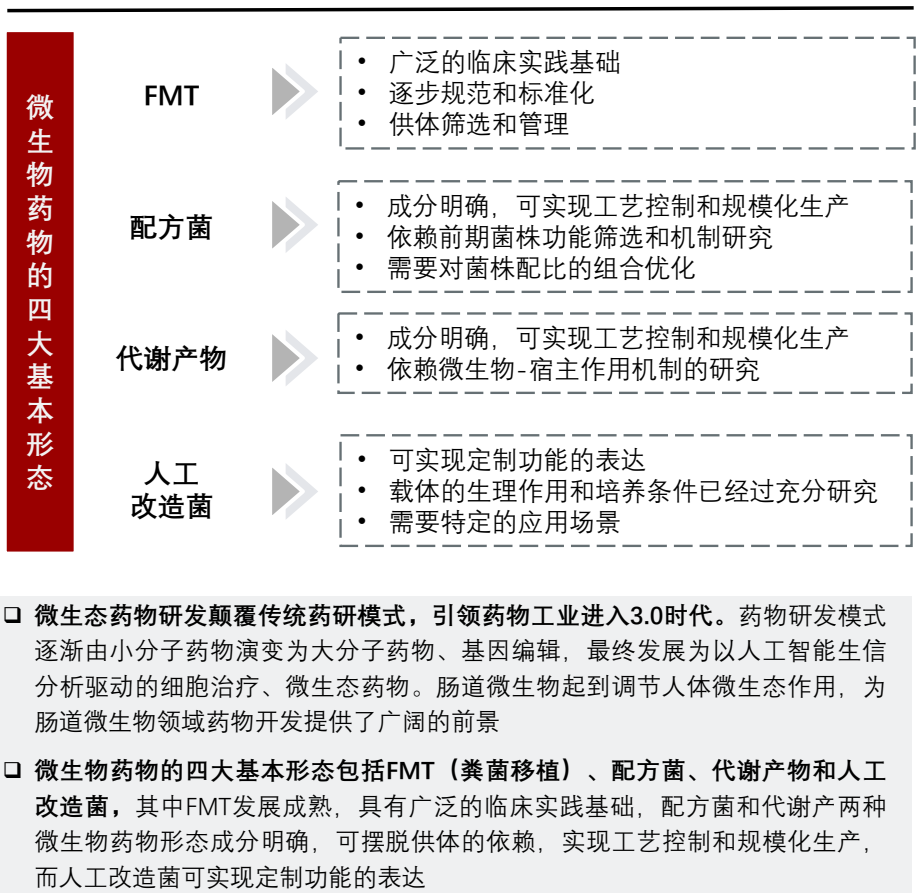
药物研发模式逐渐由小分子药物演变为大分子药物、基因编辑，最终发展为以人工智能生信分析驱动

细胞治疗、微生物药物，其中微生物药物的四大基本形态包括FMT、配方菌、代谢产物和人工改造菌

药物研发发展历程



微生物药物的四大基本形态及特点

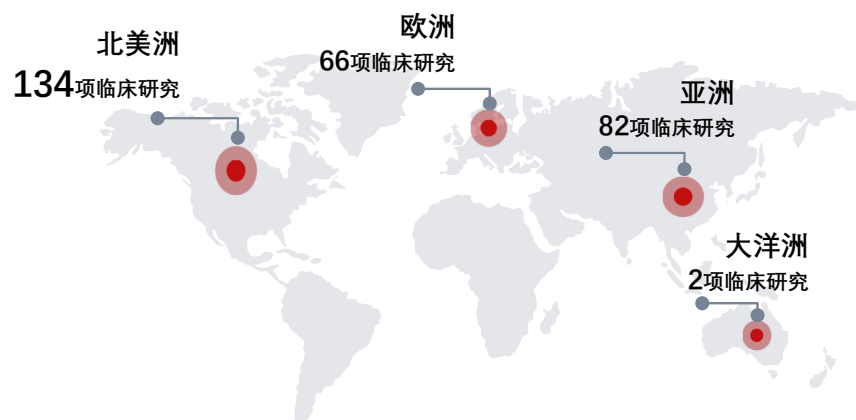


来源：未知君，头豹研究院

肠道微生物行业发展趋势——粪菌移植治疗

粪菌移植作为重建肠道菌群的有效手段，已用于难辨梭状芽孢感染等多种菌群相关性疾病的治疗和研究，被认为是近年突破性医学进展，全球各地研究热火如荼，涉及消化系统、神经系统等多个领域

粪菌移植全球研究分布，2021

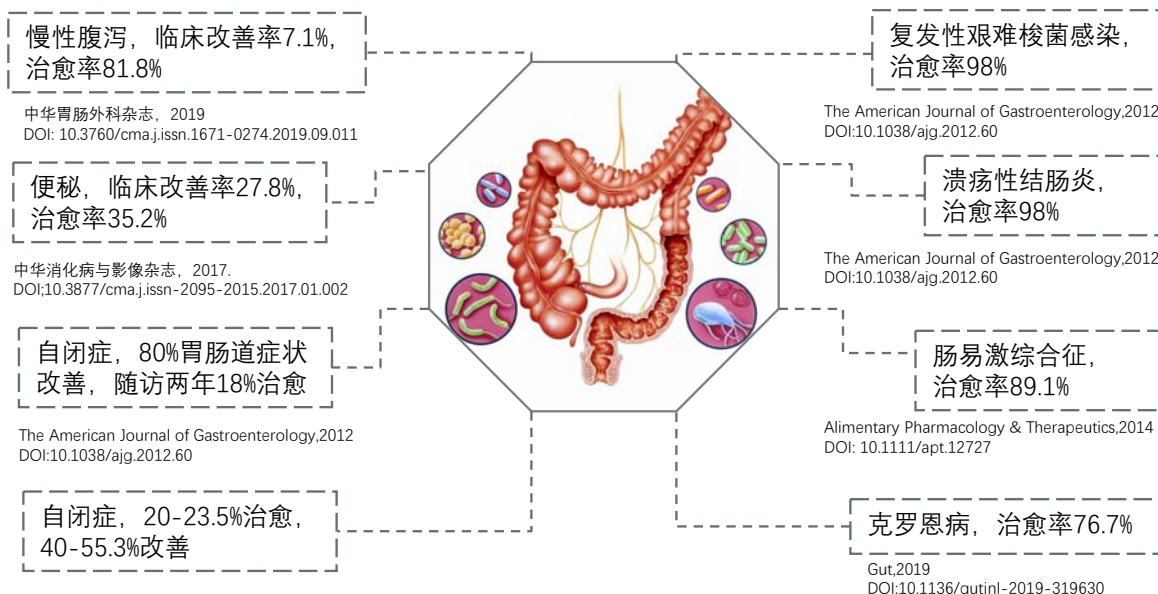


❑ “粪菌移植” (Fecal microbiota transplantation, FMT)，其定义是将健康人类便中的功能菌群，移植到患者胃肠道内，重建新的肠道菌群，实现肠道及肠道外疾病的治疗，已被认为是近年突破性医学进展

❑ 截至2021年6月，Clinical Trials网站显示，目前全球已有或正在进行的关于粪菌移植的临床试验有284项，其中北美洲开展134项临床研究，包括美国101项，加拿大38项，墨西哥2项；其次亚洲正开展82项临床研究，中国临床试验数量占比高达52%；欧洲临床研究数量66项，丹麦、意大利、法国、芬兰临床试验项目最多，而大洋洲目前正开展2项临床试验

来源：Clinical Trials，头豹研究院

粪菌移植治疗临床案例及治愈率



❑ 粪菌移植已成为国内外医学指南及共识推荐用于治疗艰难梭菌感染的医疗技术，目前已有越来越多的研究支持其对溃疡性结肠炎、克罗恩病、急性移植物抗宿主病、肠易激综合征、代谢综合征、便秘、自闭症、癫痫以及抗癌过程中的肠道并发症的治疗具有重要价值

❑ 粪菌移植和益生菌的区别在于，它具有更复杂的细菌多样性，因此具有更强的效果。例如在常规方法治疗难辨梭状芽孢杆菌感染无效时，粪菌移植对其治愈率为98%



www.leadleo.com 400-072-5588

©2021 LeadLeo

04 肠道微生物企业推荐

- 未知君
- 慕恩生物
- 知易生物



中国肠道微生态企业推荐—未知君（1/2）

未知君是中国首家专注于肠道微生物治疗的AI制药公司，入选全球“50家最聪明的公司”。公司项目IND通过后，将拥有亚洲第一款获得美国临床批件的FMT药物及中国第一款获得美国临床批件的微生物药物

深圳未知君生物科技有限公司

企业介绍

- ☐ 企业名称：未知君
- ☐ 成立时间：2017年
- ☐ 总部地址：深圳市
- ☐ 对应行业：肠道微生态AI制药



- 未知君是中国首家专注于肠道微生态的AI制药公司，致力于以肠道微生态为基础，以AI技术为依托，精准化、个性化地管理13亿人的肠道健康。不同于传统的“细胞-动物模型-人体”的医药研发路径，未知君利用一种创新的科研模式，和独特的药物研发平台，将“人工智能+生物信息分析技术”，与肠道微生态技术相结合，极大地提升了新药的研发效率和成功率
- 未知君的核心团队由来自于哈佛大学、麻省理工学院、斯坦福大学、约翰霍普金斯大学等国际顶级名校的博士组成，具有辉瑞等国际一流药厂和生物科技公司的研发工作经验，团队中还包括原美国联邦政府高级医疗官、原FDA高级资深临床评审官以及中国工程院顾问等资深专家
- 入选全球“50家最聪明的公司”，2020年《麻省理工科技评论》发布“50家聪明公司”榜单，未知君凭借自身的创新能力入选榜单，同期入选的还有阿里云、华为、美团、腾讯、特斯拉等其他领域的知名企业

企业发展重大事件


- 2021-05 三生制药合作
中国生物制药领军企业三生制药（01530.HK）合作，双方将共同开发 FMT 微生态药物针对肾病领域的相关适应症
- 2021-01 获广东省无菌动物使用许可证
其商业化平台-净拓生物获得广东省无菌动物使用许可证，正式开始第一项服务
- 2020-12 获得国家“高新技术企业”认证
- 2020-11 入选《麻省理工科技评论》“50家聪明公司”
- 2020-10 向美国FDA正式递交关于aGvHD（移植物抗宿主病）项目的IND申请
- 2019-2020 完成3轮融资，累计融资金额超人民币4亿元，投资机构包括高榕资本，五源资本，君联资本等
- 2019-10 成立国内首家专注于无菌动物和微生态药物研发动物模型的商业化平台—净拓生物
- 2019-09 与中国科学院深圳先进技术研究院成立“微生态制药”联合实验室

来源：未知君官网，头豹研究院

中国肠道微生物企业推荐—未知君（2/2）


依托创新型药物开发模式和自研的药物开发平台，公司将人工智能与肠道微生物技术相结合，已在肿瘤免疫治疗、神经系统和免疫性疾病等领域完成布局，拥有四条自研的First-in-class微生物药物管线

未知君六大药物发现平台




**多组学
计算平台**

- 16s
- 宏基因组
- 宏代谢组
- 免疫组库




**智能筛菌
平台**

- 疾病相关基因及菌株信息提取
- 多组学关联提取
- 菌群网络关系构建




**菌株
知识库**

- 菌与免疫系统互作
- 菌与代谢物
- 菌与疾病关联




**培养组学
平台**

- 高通量菌株分离鉴定
- 菌株特性，功能及保存条件研究
- 自有菌株库



**动物模型
验证平台**

- 配方菌组合优选
- 动物模型验证安全及效果



**微生物药物
生产体系**

- 遵守美国FDA标准
- 工艺流程持续优化

投资亮点

1

AI技术加持

数据积累与AI算法加持，提升微生物药物的研发和制药效率。公司通过自行开发或优化的网络分析、机器学习和NLP等方法，提高数据的可解释性，优化模型预测效果；对于AI算法持续改进与评估，通过自行开发的通路分析工具深度解析关键通路及主要贡献菌，大幅提升微生物药物研发效率。数据体量方面，未知君拥有全球最大规模的接受PD-1治疗前后肠道菌群样本库和测序数据集

未知君在研管线，2021

项目	临床前研究	临床有效性研究	I期临床	II期临床	III期临床
神经系统					
自闭症(ASD)					
肿瘤					
肿瘤抗PD-1联合治疗(FMT)					
肿瘤抗PD-1联合治疗（配方菌）					
免疫					
急性移植物抗宿主病(aGvHD)					
New Indication					
某系统性感染疾病					
某自身免疫性疾病					
某自身免疫性疾病					

2

药物管线全面

药物管线布局全面，临床进展领先。未知君和北京大学肿瘤医院合作开展的“肠道菌群移植胶囊提高肿瘤患者PD-1/PD-L1疗效的临床研究”，是消化道肿瘤领域进行微生物药物与肿瘤免疫治疗联用方面，全球首次、现有最大的联合研究。同时，未知君正在与南方医科大学南方医院合作开展肠道菌群胶囊治疗aGvHD项目，并已在2020年10月向美国FDA递交了关于aGvHD（移植物抗宿主病）的IND申请

来源：未知君官网，头豹研究院

中国肠道微生态企业推荐—慕恩生物（1/2）

慕恩生物成立于2015年，是中国专注于将微生物资源商业化的创新型生物技术公司，作为国内领先的微生物疗法企业，慕恩生物已完成3轮融资，投资方均为国内一线生物医药投资机构

慕恩（广州）生物科技有限公司

企业介绍

- ☐ 企业名称：慕恩生物
- ☐ 成立时间：2015年
- ☐ 总部地址：广州市
- ☐ 对应行业：生物技术



- 慕恩生物是中国专注于将微生物资源商业化的创新型生物技术公司，荣获国家高新技术企业称号，拥有国际领先的微生物组发掘和产业化平台
- 公司致力于通过国际先进的微生物分离和培养技术，以发现、保存、鉴定新的具有开发价值的微生物多样性资源，建立的菌种资源库目前已收集并保存了超14万株功能菌株。在深度的微生物组研究和数据挖掘的基础上，针对急切和关键的社会市场需求（生物医药、生物农业）高通量筛选具有生物活性的功能微生物及其代谢产物，与合作伙伴携手为客户提供一流的微生物产品及其解决方案

140000 +
菌种资源库

9000 +
高价值菌株

2000 +
新物种

企业发展历程

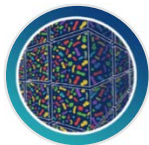
2020年	完成越秀产投领投的数千万人民币B轮融资
2019年	蝉联“中国最具投资价值企业50强”、“粤港澳大湾区生物科技创新企业50强”； 荣获“融资中国2018-2019年度最具发展潜力企业”； 荣获“2019未来农业食品百强榜”
2018年	完成弘晖资本领投的数千万人民币Pre-A轮融资； 荣获“2018年中国最具投资价值企业50强”； 荣获“2018粤港澳大湾区生物科技创新企业50强”
2017年	广州总部-慕恩（广州）生物科技有限公司正式启用； 生产中试基地建设完成
2016年	完成越秀产投领投的千万级天使轮融资
2015年	慕恩生物在北京正式注册成立

来源：慕恩生物官网，头豹研究院

中国肠道微生态企业推荐—慕恩生物（2/2）

公司依托领先的全谱活菌药物开发平台，瞄准微生物疗法在肿瘤免疫和代谢疾病领域的治疗潜力，旗下针对肿瘤免疫和代谢疾病的两个药物管线，有望成为2021年中国该领域首个进入临床的活菌药物

慕恩生物活菌开发平台



慕恩专利人体菌种库

- 40000+ 菌株
- 300+ 新物种
- 900+ 物种
- 196 菌属



成药性验证动物模式

- 概念验证疾病动物
- 成药性机理确立



疾病靶向性枢纽开发

- 人体多组学平台
- 生信驱动靶点探勘
- 成药性枢纽预测



GMP制药级工艺技术

- 独特发酵工艺
- 靶向制药工艺
- GMP药物成品



高通量多维功能筛选

- 高通量筛选平台
- 多维度靶向筛选



慕恩活菌药物

投资亮点

1

**技术领先
资源丰富**

在生物医药板块，慕恩生物已成功打造一个全谱活菌药物开发平台，建立符合GMP的生产设施，可同时推进多个研发管线，不断扩展适应症，降低成本，有效加快药物研发速度。基于全谱活菌药物开发平台，慕恩生物能够把微生物药物从Discovery到进入临床的时间控制在1年半左右。同时慕恩生物所掌握的微生物多样性资源在全球都极具竞争力，是慕恩生物打赢全球微生物疗法军备竞赛的核心武器

慕恩生物活菌药物管线图，2021

类别	药物	适应症	市场容量	开发	临床前	IND	I期	II期	III期
代谢疾病	MNO-863	肥胖/代谢综合征	\$400亿						
	MNO-863	二型糖尿病	\$200亿						
	MNO-863	非酒精性脂肪肝炎	\$640亿						
	MNO-163	非酒精性脂肪肝炎	\$640亿						
	MND-231	二型糖尿病	\$200亿						
肿瘤免疫	MNC-168	肿瘤	\$620亿						
	MNC-168 + Anti-PD-1 ICI	肿瘤	\$620亿						

2

**研发药物
潜力巨大**

7个研发管线，2个即将进入临床。目前慕恩生物拥有7个研发管线。与大多数企业拥挤在CDI和IBD适应症赛道上不同的是，慕恩生物是少有的覆盖肿瘤免疫和代谢性疾病两大适应症的企业，MNC-168和MNO-863即将在中美两国申报IND，有望成为中国在该领域首个进入临床的药物

来源：慕恩生物官网，头豹研究院

中国肠道微生态企业推荐—知易生物（1/2）

知易生物成立于2013年，是中国活体生物药与二代益生菌领域的头部企业，公司旗下拥有具备国际水平的人体致病栖生菌谱与疾病关系研究、新功能菌株筛选与靶标确定以及活菌药物研究开发平台

广州知易生物科技有限公司

企业介绍

- 企业名称：知易生物
- 成立时间：2013年
- 总部地址：广州市
- 对应行业：生物医药研发



- 广州知易生物科技有限公司致力于消化领域的微生态创新药物NGPs（Next-generation probiotics, 二代益生菌）与LBPs（Live biotherapeutics, 活体生物药）以及治疗手段的研究与开发，已逐步发展为业内知名的创新型企业。依托前期技术和产业化平台优势，知易公司正逐步建立具有国际水平的人体致病栖生菌谱与疾病关系的研究、新功能菌株筛选与靶标确定以及产品化开发技术平台。
- 广州知易于2016年9月成立子公司——广州普维君健药业有限公司，公司立足于有自主知识产权的新型益生菌产品开发与生产，涵盖药品、新资源食品、保健食品和化妆品等，是国内创新微生态菌与衍生产品应用化的企业。拥有3000平米的研发中心和生产场地，包括50L-500L-5T发酵、活性产物分离纯化与制剂保健食品GMP车间，和国内先进的ISO22000/BRC/保健食品GMP益生菌生产线，为微生态产品从研究到产品一体化的综合性平台。秉承“科技服务人类健康”的宗旨，立志打造益生菌行业国际知名品牌

企业融资历程

2020-12-24 B轮

投资方：国投创业，国新思创，KIP中国，方圆金控
交易金额：1.1亿人民币
融资目的：用于公司创新药的临床研究及新管线开发

2018-09-17 股权融资

投资方：清控金信蓝色基金

2018-09-07 A轮

投资方：深创投，尚东控股，清控金信资本
交易金额：5000万人民币

2017-09-27 天使轮

投资方：和君资本

- 融资加速活体生物药临床与管线开发。知易生物2020年底完成1.1亿人民币的B轮融资，由国投创业、普恩国新、KIP资本、珠海乐泓共同投资。本轮资金主要用于公司创新药的临床研究及新管线开发
- 2018年完成A轮融资至今，公司积极推进SK08完成临床I期，目前正在启动II期临床试验。知易生物管线多个新品种正快速推进，预计2021年实现第2个品种IND，为临床急需的创新药

来源：知易生物官网，天眼查，头豹研究院



www.leadleo.com 400-072-5588

©2021 LeadLeo

中国肠道微生态企业推荐—知易生物（2/2）

知易生物SK08活菌散是国际上首次采用新菌种脆弱拟杆菌开发的活菌药物，是中国活菌药物开发的重要突破。公司专注微生态创新成果产业化，拥有完整的从临床前到NDA的产业化平台

知易生物研发药物管线图，2021

项目	类别	特色	适应症	药物发现	临床前	IND	I期
SK08	生物制品 (LBP)	新菌种	肠易激综合征 溃疡性结肠炎				
TP2	化学药品	细菌活性成分	炎症性肠病 银屑病 多发性硬化				
ZY19	生物制品 (LBP)	新菌种	未披露				
SK09	生物制品 (LBP)	新菌种	未披露				

投资亮点

1

活体药物研发第一梯队

公司SK08展成为目前临床上除了妇科产品（常用菌株开发）外，唯一一个获得NMPA批件的活菌药物，也是国际上首次采用新菌种脆弱拟杆菌、并按LBPs（活体生物药）进行开发的口服制剂。目前国际上按药物批准的活菌药物极少，国际上处于临床研究阶段的活菌药物管线约40个，临床上进展最快的活菌药物仅到临床三期。知易生物的研发速度基本能够保持与国际同行齐头并进的状态，位于活体药物研发的第一梯队

2

专注微生态创新成果产业化

依托前期技术和产业化平台优势，知易生物公司正逐步建立具有国际水平的人体致病栖生菌谱与疾病关系的研究、新功能菌株筛选与靶标确定以及产品化开发技术平台。目前，公司在微生物与致病菌谱、新功能菌株分离与靶标确定、新活菌药物、活性成分药物开发上建立了完整技术体系，同时拥有完整的从临床前到NDA的产业化平台。与此同时，知易生物还有上万菌种组成的备选菌库，每年可以保持产出1-2株具备成药性的候选活菌药物，丰富临床管线

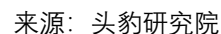
头豹洞察

- 中国首个进入临床的活体生物药。广州知易生物科技有限公司开发的SK08活菌散获国家药监局（NMPA）批准临床，注册分类为治疗用生物制品1类，本次申请的适应症为肠易激综合征（IBS）和溃疡性结肠炎（UC）SK08活菌散是国际上首次采用新菌种Bacteroides fragilis（脆弱拟杆菌），按LBPs（Live Biotherapeutics，活体生物药）开发的活菌药物，在临床前研究中显示出了明显的药效与优异的安全性，将为IBS/UC患者提供新的临床选择
- SK08是国际上少数几个采用新菌种开发、进入临床试验阶段的活菌药物之一，是中国活菌药物开发的重要突破。研究团队在菌株分离鉴定、新菌株安全性评价、药理、CMC及相关微生物组学（Microbiome）方面开展大量创新性工作，获得国家863、广东省新药创制重大专项、广州市创新领军团队专项等支持

来源：知易生物官网，动脉网，头豹研究院

肠道微生物行业包括产品风险、竞争风险及政策风险，其中产品风险及行业竞争风险对行业影响较大，政策风险对行业影响较小

- ❑ **政策风险较小：**尽管国家863计划、自然科学基金和各省部委对肠道微生态研究工作给予大力支持，但目前中国对肠道微生物药物政策尚未明确，即使已有不少医疗机构开展粪便微生物移植，至今仍未有相关法规政策出台。



方法论

- ◆ 头豹研究院布局中国市场，深入研究10大行业，54个垂直行业的市场变化，已经积累了近50万行业研究样本，完成近10,000多个独立的研究咨询项目。
- ◆ 研究院依托中国活跃的经济环境，研究内容覆盖整个行业的发展周期，伴随着行业中企业的创立，发展，扩张，到企业走向上市及上市后的成熟期，研究院的各行业研究员探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业的视野解读行业的沿革。
- ◆ 研究院融合传统与新型的研究方法，采用自主研发的算法，结合行业交叉的大数据，以多元化的调研方法，挖掘定量数据背后的逻辑，分析定性内容背后的观点，客观和真实地阐述行业的现状，前瞻性地预测行业未来的发展趋势，在研究院的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ◆ 研究院密切关注行业发展最新动向，报告内容及数据会随着行业发展、技术革新、竞争格局变化、政策法规颁布、市场调研深入，保持不断更新与优化。
- ◆ 研究院秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，从战略的角度分析行业，从执行的层面阅读行业，为每一个行业的报告阅读者提供值得品鉴的研究报告。

法律声明

- ◆ 本报告著作权归头豹所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得头豹同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“头豹研究院”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何证券或基金投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告或证券研究报告。在法律许可的情况下，头豹可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，头豹对该等信息的准确性、完整性或可靠性不做任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映头豹于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据。在不同时期，头豹可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告或文章。头豹均不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，头豹对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。