

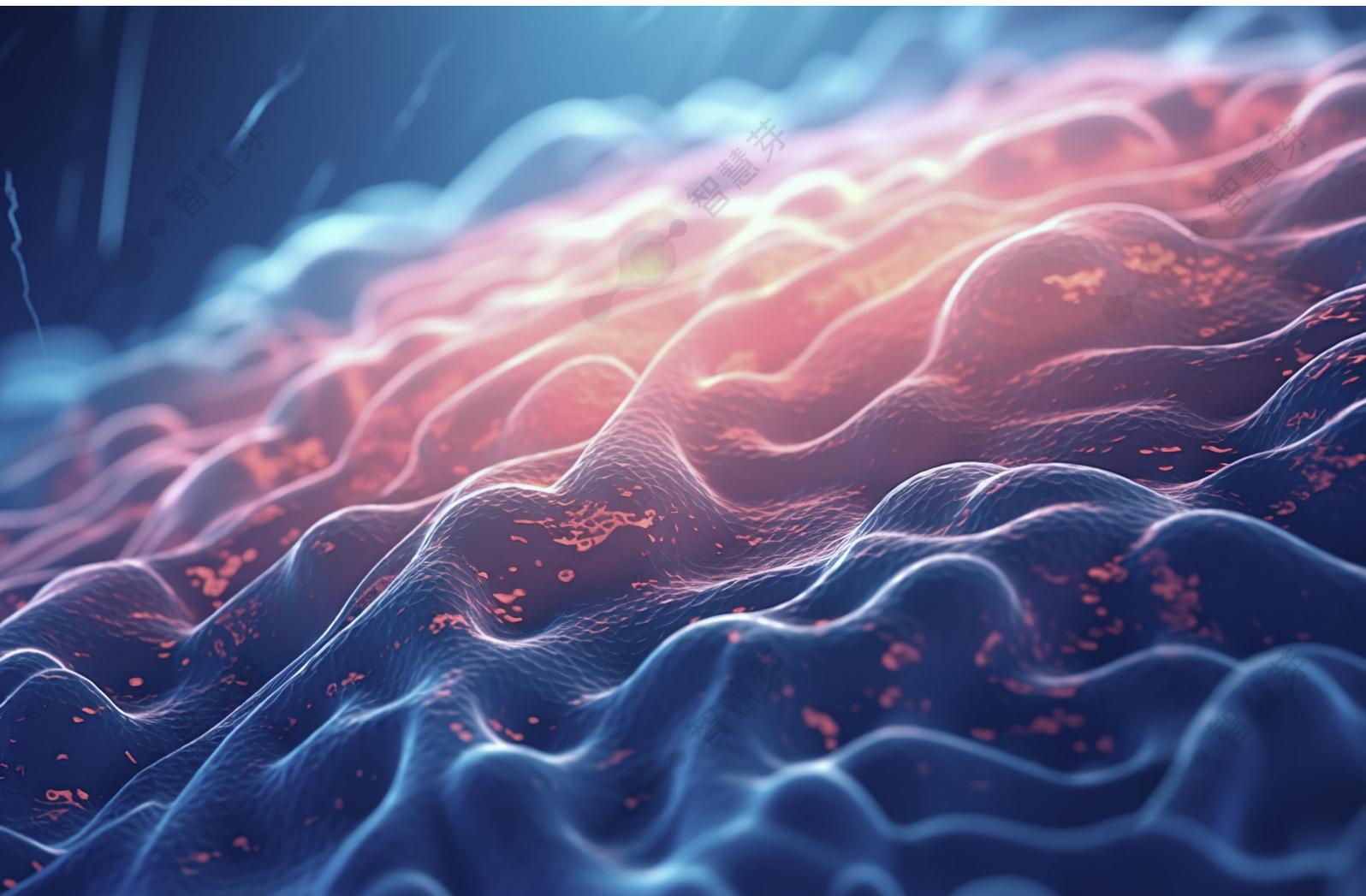
特应性皮炎深度解析： 药物开发、专利分析 与风险评估

前言

特应性皮炎(AD)是一种慢性炎症性疾病,严重影响患者及其家人或照顾者的生活质量。

中重度AD的治疗仅限于传统的免疫抑制疗法。然而,目前,随着近十年来生物治疗和口服小分子药物的批准,对AD患者进行有效、安全的治疗成为可能。尽管取得了这些进步,但临床实践中的挑战和未满足的需求仍然存在。这包括对现有治疗方案反应不佳或不能耐受的患者,以及可以改变病程的治疗不充分的患者。

本文旨在概述当前AD的治疗方法,突出当前治疗中的挑战,并讨论新治疗方案的基本原理和AD系统性治疗方案的新证据,给出治疗AD的新靶点推荐,并从专利视角解读药企的研发动态,推荐需要重点关注的临床、临床前药物。



目录

第一章 自身免疫适应症特应性皮炎介绍 04

- 1.1 特应性皮炎的流行病学分析
- 1.2 全球特应性皮炎的标准疗法和未满足的临床需求

第二章 全球特应性皮炎药物研发现状 10

- 2.1 上市和临床阶段的特应性皮炎重点药物
- 2.2 临床前的特应性皮炎重点药物
- 2.3 全球重点药物交易中的特应性皮炎重点药物

第三章 全球特应性皮炎药物专利分析 36

- 3.1 临床在研重点药物核心专利分析
- 3.2 临床前潜力药物核心专利分析
- 3.3 其他特应性皮炎药物的专利分析

第四章 靶点和药物风险提示 55

第五章 临床前AD的药效模型 57

第六章 总结 61



第一章

自身免疫适应症 特应性皮炎介绍

1.1 特应性皮炎的流行病学分析

特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）是常见的慢性皮肤疾病，以反复发生湿疹样皮疹及瘙痒为特征，各个年龄组均可出现。AD不仅是一种只发生于皮肤的疾病，还可能合并过敏性鼻炎、过敏性鼻炎、过敏性哮喘及食物过敏等特应性疾病，也可能与肿瘤、炎症性肠病、克罗恩病、类风湿性关节炎、1型糖尿病相关，与银屑病相似，AD患者患心血管疾病及心梗的风险可能升高。

AD(特应性皮炎) 常合并的其他特应性疾病患病率

4570万

中国哮喘患者

8%

中国慢性鼻窦炎患病率

400/10万

中国嗜酸性食管炎患病率

3% - 6%

全球食物过敏累积患病率

17.6%

中国过敏性鼻炎患病率

图1 AD合并其他疾病¹

AD可在不同年龄段发生，其中约60%的患儿可能于1岁以内发病，85%的患儿在5岁前发病。因不同的国家及地区、不同的年龄段选择及不同的数据收集方法，导致流行病学数据差异较大，目前数据显示有0.2%~36.0%的18岁以下人群罹患AD。总体上，儿童AD的患病率在15%~30%。美国初级保健医疗横断面研究显示0~5岁儿童AD的患病率为24%，其中15%的患儿<1岁，38%的儿童在4~5岁。来自国际儿童和变应性疾病研究机构（ISAAC）的数据，6~7岁儿童湿疹的发病率为7.9%，13~14岁7.3%，并提出尽管在一些发达国家AD的患病率达到一定的平台期，但仍有增加；近年低龄儿童及低收入国家AD患病率也逐渐增高。2018年西班牙数据显示，AD成人发病率在2.2%~17.6%；在2000—2017年间有41.7%的5岁以下患儿因AD住院治疗。

过半数受访特应性皮炎患者的第一次确诊年龄小于20岁

受访的中重度特应性皮炎患者受特应性皮炎疾病困扰平均近达10年

患者的整体受影响皮损面积超过30%

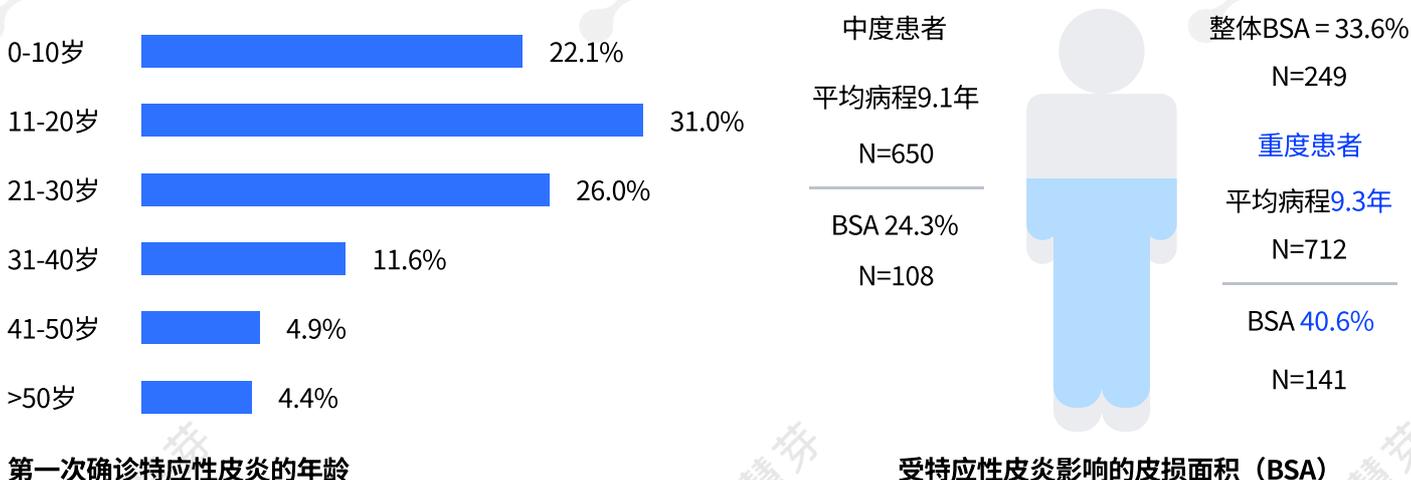


图2 受访AD患者年龄分布¹

一项来自欧洲的2018年的研究中显示，不同欧洲国家 13~14 岁儿童的发病率不一，从丹麦的21.3%到立陶宛的1.8%，且儿童AD发病率高于成人。针对1.5万中国学龄前儿童的AD流行病学研究发现，基于临床诊断的AD患病率为12.94%，而医生根据Hanifin and Rajka诊断标准的AD患病率为3.51%。

AD 高发病率可能与某些危险因素有关，包括：居住地区为城市、高社会经济地位、受教育程度高、AD家族史、6岁以上的女性人群等。1990—2010年间，东亚、西欧、北欧部分地区和非洲的儿童湿疹患病率有所增加。

关于中国AD流行病学变化的系统综述发现，AD的儿童发生率为10%~30%（0~18岁），中国北京、乌鲁木齐、重庆、上海、广州等地的数据显示，AD的发生率在1985—2015年间升高，小年龄组（3~7岁）的发生率高于大年龄组（13~14岁），婴儿AD发生率也高于其余儿童年龄组，我国有关成人AD的数据较少，2010年数据显示成人AD的发病率可能为1%。

《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》将AD根据不同年龄段的表现分为婴儿期(出生至2岁)、儿童期(2岁-12岁)、青年和成人期(12-60岁)与老年期(>60岁)4个年龄段。发病模式主要有3种：老年期首次发病；有儿童AD病史，到老年期病情复发；青少年期和(或)成人期首发AD，慢性复发病程直至老年期。根据临床特征，AD可分为急性和慢性，前者表现为渗出、水肿和红斑，后者表现为普遍的干燥、苔藓样变和色素沉着。

根据《Life》报道，美国大于18岁的成人人群中，2013年、2015年和2019年AD患病率分别为10.2%，7.2%和7.3%，患病率趋近平稳。5-15岁的儿童AD平均患病率为14.8%；0-5岁儿童患病率明显较高，为24%。在美国，成人的总患病率为6%；1780万美国人患有AD。

由于AD的流行病学和患病率的研究目标人群因多种限制性因素而异，如年龄、性别、居住地区、医疗保健水平、种族、职业和教育、社会经济因素、季节和时间，因此需要一套经过验证的、全球适用的理想诊断标准和命名法的一致性，以及标准化的方法学应用，才能对跨国家的全球流行病学相关结果进行有意义的解释。²

1.2 全球特应性皮炎的标准疗法和未满足的临床需求

特应性皮炎是一种慢性和复发性炎症性皮肤病，严重影响患者及其家人/照顾者的生活质量。其特征是表皮屏障功能受损、Th2介导的皮肤炎症和皮肤生态失调，这些都受遗传和/或环境因素的影响。

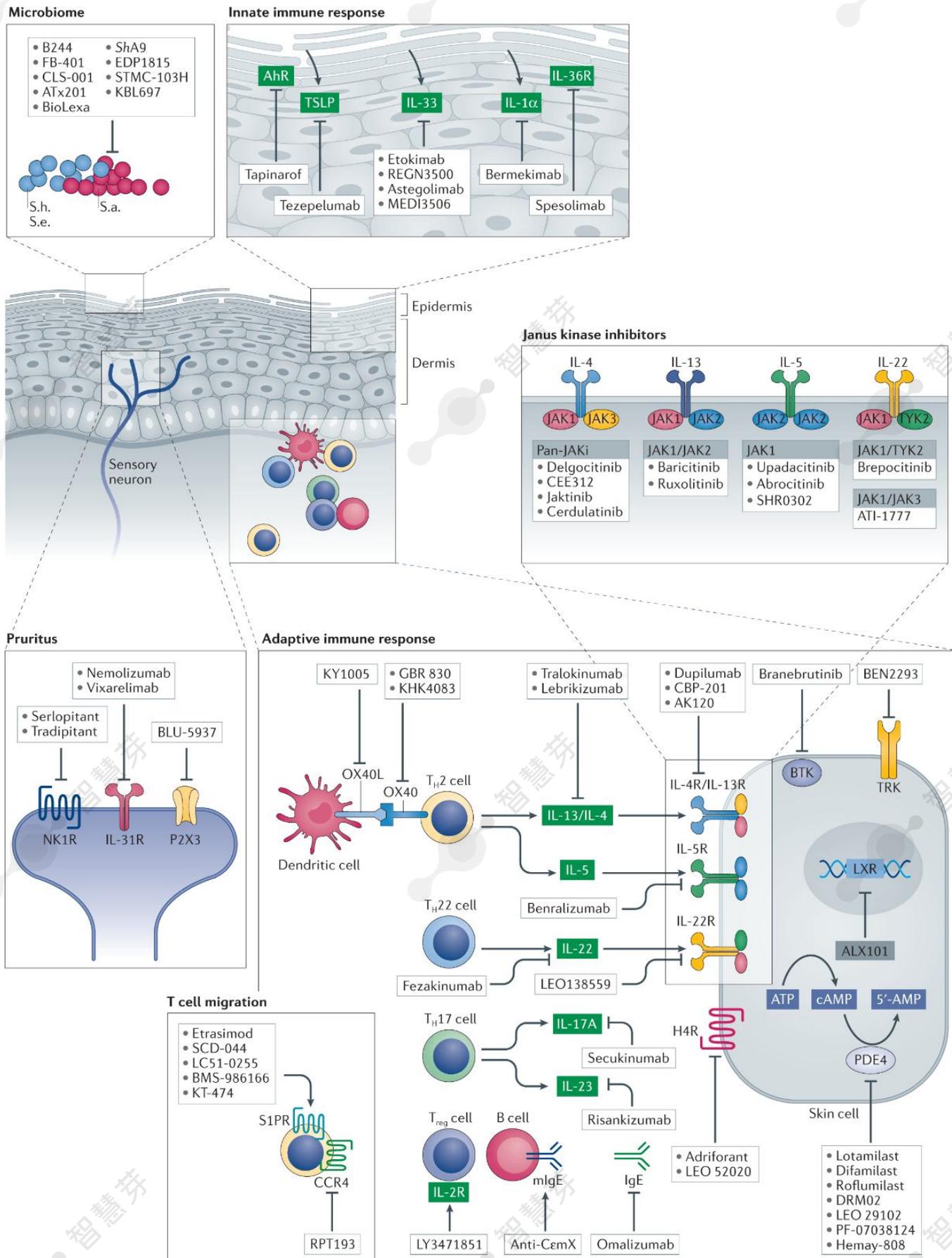


图3 特应性皮炎的治疗策略³

近年来在了解AD发病机制方面取得的进展使其治疗方法发生了突破性的变化。

2019年，FDA批准了首个AD生物疗法：dupilumab，一种抗白细胞介素4/13单抗。在这一里程碑之后，口服JAK抑制剂，如baricitinib、upadacitinib和abrocitinib，以及抗IL-13单克隆抗体tralokinumab被开发和批准等。

与1992年最早的治疗指南之一相比，其中包括有限的全身治疗选择，包括口服抗组胺药、全身皮质类固醇和传统的免疫抑制剂，如环孢素、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤，作为新兴的治疗方法最新的欧盟指南和美国指南推荐使用生物治疗、口服JAK抑制剂和全身免疫抑制治疗。大多数现有治疗方案的进展，特别是中重度AD的治疗，是在过去十年中出现的。

尽管这些选择可以更快、更有效地控制极端严重的AD，但必须注意的是，AD是一种高度异质性的疾病，患者对治疗表现出广泛的反应。此外，现有治疗方法的有效性和安全性有限。因此，需要更好地描述特应性内表型，这可能为AD的个性化治疗铺平道路。仍然需要新的治疗方案来应对这些挑战。

目前AD的诊断和治疗指南推荐一种基于疾病严重程度的方法，使用有效的评分系统，如湿疹面积和严重程度指

数如湿疹面积和严重程度指数(EASI)或AD评分(SCRAD)。这些评分系统评估各种因素，包括不同部位AD病变的程度；病变部位的发红、厚度、苔藓变、干燥和肿胀程度；以及抓痕的强度。在SCRAD中，进一步评估瘙痒和失眠等主观症状。EASI和SCRAD的得分范围分别为0-72分和0-103分。根据这些严重程度评分，可将患者分为轻度(EASI < 7; SCRAD < 25)，中度(EASI: 7-21; SCRAD: 25-50)，或严重(EASI > 21; SCRAD > 50)AD。或者用Investigator global assessment (IGA)评分来评价严重程度。IGA是研究者对AD严重程度的整体评价，范围0-5分（0=无，1=几乎无，2=轻度，3=中度，4=重度，5=非常严重）；患者达到IGA 0/1 表明治疗有相当高的有效性，且这部分患者的比例可以作为响应率的指标。

所有患者推荐的基线治疗包括：关于病程的教育计划，正确使用治疗方法，避免触发因素和过敏原，持续和适当地使用润肤剂来恢复受损的皮肤屏障和解决干燥问题。

对于患有轻度AD的成人和儿童患者，治疗通常包括使用局部皮质类固醇和局部钙调磷酸酶抑制剂，在急性发作的情况下，建议使用局部皮质类固醇和湿包。在中度重度AD病例中，应采取积极主动的方法，包括持续使用局部皮质类固醇和局部钙调磷酸酶抑制剂，结合各种光疗方式，如窄带紫外线B或中剂量紫外线A1和心身咨询。

治疗方式	推荐指南	FDA批准情况	FDA批准情适用年龄况
光疗(窄带紫外线B/紫外线A 1)	儿童、青少年和成人	--	儿童、青少年和成人
硫唑嘌呤	儿童、青少年和成人	非标签使用	儿童、青少年和成人
甲氨蝶呤	儿童、青少年和成人	非标签使用	儿童、青少年和成人
麦考酚酸酯	成人	非标签使用	成人
环孢素A	儿童、青少年和成人	非标签使用（在欧洲批准用于16岁以上）	儿童、青少年和成人
Abrocitinib（阿布替替尼）	儿童、青少年和成人	≥12岁	≥12岁
Baricitinib（巴瑞替替尼）	成人	非标签使用（在欧洲批准用于18岁以上）	成人
Upadacitinib（乌帕替替尼）	儿童、青少年和成人	≥12岁	≥12岁
Dupilumab（杜匹鲁单抗）	儿童、青少年和成人	≥6个月	≥6个月
Tralokinumab（曲罗芦单抗）	儿童、青少年和成人	≥12岁	≥12岁

表 1 目前批准/推荐的中重度AD系统治疗选项

根据最新的治疗指南，对于严重的AD患者应考虑先进的系统治疗。这些可能包括药物，如杜匹鲁单抗、巴瑞替尼、阿布昔替尼、乌帕替尼和曲罗芦单抗和常规免疫抑制剂，包括环孢素A、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、霉酚酸酯和全身皮质类固醇(表1)；值得注意的是，全身性皮质类固醇通常用于短期抢救治疗，因为其潜在的长期副作用。

尽管最近在AD治疗方面取得了进展，但在实现安全有效控制中重度AD方面仍然存在挑战和未满足的需求。

主要的挑战是对一部分患者的高级治疗方案无反应。

最近一项研究AD靶向全身治疗的安慰剂对照临床试验的荟萃分析显示EASI-75反应率不同。阿布昔替尼(100/200mg)的有效率在39.7%~62.7%之间；巴瑞替尼(2/4mg)为17.9%和29.5%，upadacitinib(15/30mg)为60.1%和79.7%，dupilumab(300mg)作为单药治疗时为44.2%和51.3%。

真实世界中的研究已经证明了与临床试验相当的疗效。一项对杜匹鲁单抗真实世界研究的系统回顾显示EASI-50、EASI-75和EASI-90的有效率分别为85.1%、59.8%和26.8%。这些研究进一步表明EASI平均降低了69.6%。与dupilumab相比，关于JAK抑制剂在AD中真实世界使用的证据有限。然而，最近的一项研究表明，upadacitinib治疗导致76.7%的患者出现EASI-75响应，与临床试验中观察到的相应率相似。此外，abrocitinib治疗在31.7%的研究人群中产生EASI-75响应，其中包括对生物制剂或JAK抑制剂无反应的患者。⁴

第二个挑战是不良反应，这限制了最近先进治疗方法的使用，特别是在有合并症的患者中。

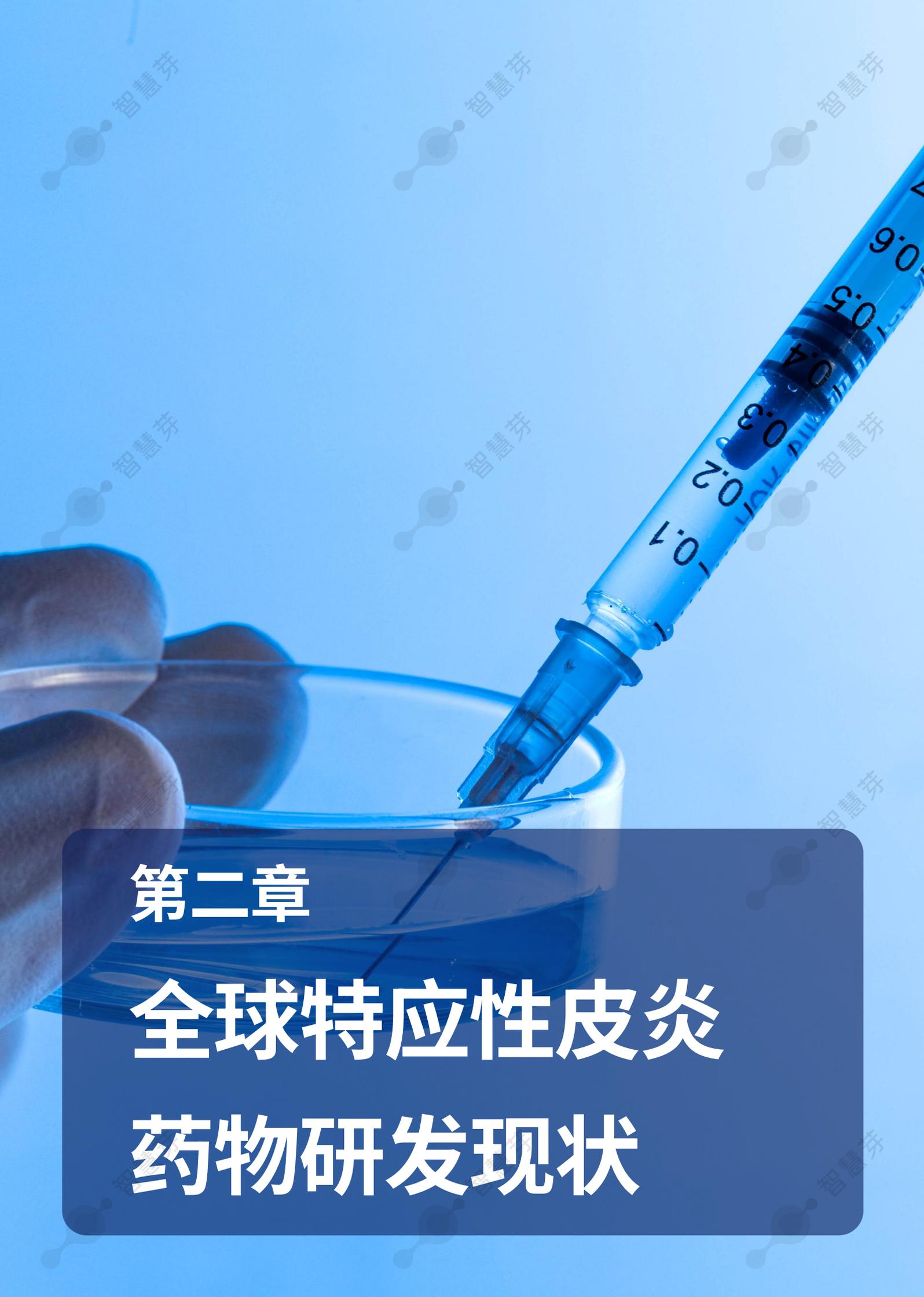
虽然托法替尼主要来自风湿病研究试验，但对与使用托法替尼相关的心血管疾病、癌症、严重感染和血栓栓塞风险增加的担忧已引起欧洲药品管理局(European Medicines Agency)的关注并建议限制JAK抑制剂的使用。这一限制适用于年龄≥65岁的患者、心血管或癌症风险升高的患者或吸烟的患者，只有在没有合适替代治疗的情况下才应考虑在这些患者组中使用。在生物制剂方面，在26.1%的真实世界研究患者中观察到dupilumab诱导结膜炎的发生，这可能限制其使用。此外，dupilumab治疗头颈部AD的有效性不足。

此外，虽然环孢素已被公认用于AD的治疗，并且在16周的系统评价和网络荟萃分析中显示出与杜匹鲁单抗相当的有效性，但由于高血压和肾毒性等副作用，其长期使用受到限制。

在使用现有标准治疗的患者中，大约70%的人没有达到缓解。目前针对AD的先进疗法要么针对单一途径且效果有限，要么更广泛地抑制免疫反应，导致重大的安全问题。

最后，现有的治疗方法并没有表现出改变病程的效果，这是新治疗方法长期期望的结果。随着对AD发病机制的进一步了解，未来实现这一目标可能是可行的，这也凸显了探索新的靶向治疗方法的必要性。



A hand is shown holding a syringe, drawing liquid from a petri dish. The syringe has markings for 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, and 0.6. The background is a light blue color with a repeating pattern of the Chinese characters '智慧坊' (Wisdom Workshop) and a molecular structure icon.

第二章

全球特应性皮炎 药物研发现状

2.1 上市阶段和临床阶段的特应性皮炎重点药物

从智慧芽新药情报库（英文名Synapse）中搜索治疗特应性皮炎上市的药物，主要包括抗体药物和小分子药物。检索时，研发状态（基于适应症）勾选早期临床1期一直到批准上市阶段，选择分析视图，可以很清楚的看到当前特应性皮炎药物整体临床和已经上市的情况分析图。从结果也可以看出，虽然有46个药物批准上市，除早期临床1期有一个药物在研，申请上市阶段有5个药物；临床各个阶段的在研药物都在10个以上，临床2期更是多达75个，由此可见目前特应性皮炎的药物在临床上存在较大的需求。

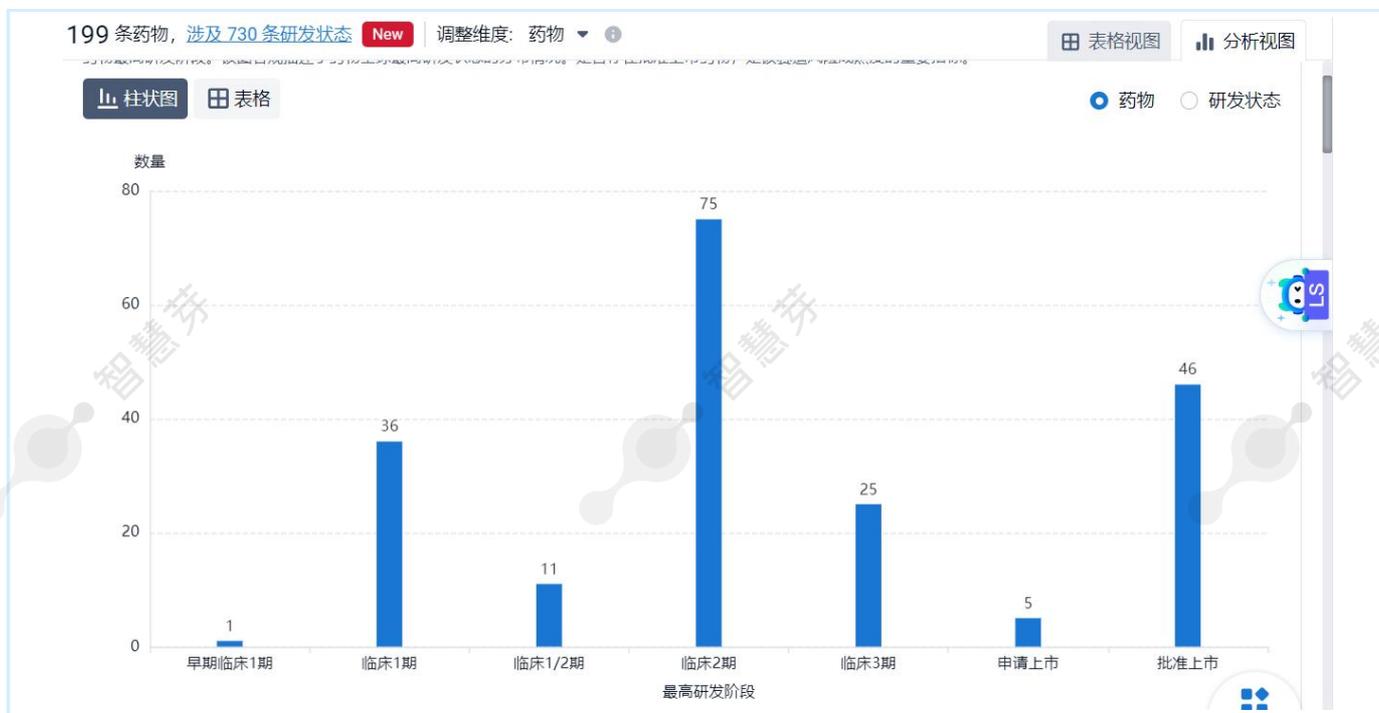


图4 特应性皮炎临床和上市药物分析视图⁵

检索时，适应症选择特应性皮炎，研发状态（基于适应症）选批准上市。搜到43款药物如下，下面将简单介绍这些上市药物，治疗机制可参见图3。

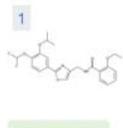
药物	别名	结构	靶点	作用机制
1 Lebrikizumab 来金珠单抗	レブリキズマブ (遺伝子組換え), ANTI-IL-13, DRM-06 [+12]	-	IL-13	IL-13抑制剂
2 Nemolizumab 尼莫利珠单抗	Anti-IL-31-receptor-mono-clonal- antibody, CD-14152, CD14152 [+11]	-	IL-31RA	IL-31RA抑制剂
3 Difamilast	MM 36, MM-36, MM-36-Medimetrix- Pharmaceuticals [+3]		PDE4B	PDE4B抑制剂
4 Abrocitinib 阿布昔替尼	希必可, Cibingo, PF 04965842 [+3]		JAK1	JAK1抑制剂

图5 特应性皮炎已上市药物⁶

度普利尤单抗 (dupilumab) 是特异性靶向 IL-4R α 的生物制剂，可通过靶向双重阻断IL-4和IL-13，抑制 Th2介导的炎症反应。度普利尤单抗注射液于2017年获 FDA 批准上市，用于治疗成人 (≥ 18 岁) 的中重度 AD，随后AD适应证的适用人群拓展至12~17岁、6~11岁（并有望扩展至6岁以下儿童）人群。已在包括欧盟和中国在内的全球50多个国家和地区获批上市。

曲罗芦单抗 (tralokinumab) 是全球首个特异性靶向 IL-13 治疗AD的单克隆抗体。2021年在欧盟和美国被批准上市，用于治疗中重度AD。临床研究发现，曲罗芦单抗治疗后可使皮肤微生物多样性增加，金黄色葡萄球菌丰度降低，共生的凝固酶阴性葡萄球菌丰度增加。提示曲罗芦单抗可直接和（或）间接改善 AD 患者的皮肤微生物菌群失调，帮助修复皮肤屏障，清除皮损症状。

来金珠单抗 (lebrikizumab) 是一种特异性靶向 IL-13的人源化单克隆抗体，能与 IL-13高效结合，有效阻断 IL-13R α 1/IL-4R α 异二聚体复合物的形成以及随后的信号传递过程，可以介导神经免疫轴和下游转录事件，这对慢性瘙痒至关重要。通过其靶向作用机制，lebrikizumab 在短期和长期治疗中均展现出显著的疗效和良好的安全性。2019年 lebrikizumab获得美国 FDA 授予的快速资格认定，批准治疗中重度 AD 的成人和青少年患者（12~<18岁，体重 ≥ 40 kg），2023年在欧盟获得批准上市。

尼莫利珠单抗 (nemolizumab) 是一种靶向 IL-31的人源化单克隆抗体，目前在世界上的许多国家和地区仍处于临床开发中，用于治疗AD和结节性痒疹。2019年12月，美国 FDA 授予了 nemolizumab 突破性疗法认定，用于治疗结节性痒疹相关的皮肤瘙痒，2022年日本批准用于治疗AD相关瘙痒。

克立硼罗 (crisaborole) 作为一种外用非激素PDE4 抑制剂，通过抑制细胞内 PDE4 活性，升高cAMP 水平，参与调控促炎性细胞信号通路，减少促炎症细胞因子的产生，从而达到控制皮肤炎症反应的效果。于2016年12月获FDA批准上市，成为FDA在过去15年来批准治疗AD的首个新分子实体，也是首个抑制皮肤PDE4的非甾体外用药物。随后该药适用人群得到进一步扩大，已经批准其补充申请，将治疗轻度至中度AD儿童患者的最低年龄限制从2岁扩展至3个月，是唯一一个FDA 批准适用于年龄低至3个月轻中度AD患儿的非甾体局部处方药。2020年7月该药在中国上市。但对于重度特应性皮炎患者，单独使用克立硼罗效果有限，必须配合系统药物才能达到较好的治疗效果。

罗氟司特乳膏 (Zoryve, 0.15%) 于2024年7月获得美国FDA的批准，用于治疗成人和6岁及以上儿童患者的轻度至中度特应性皮炎。这一批准是基于两项关键的III期临床试验INTEGUMENT-1和INTEGUMENT-2的积极结果，这两项研究均达到了主要终点，即在第4周实现研究者总体评估 (IGA) 成功的患者比例显著高于安慰剂组。0.15%罗氟司特乳膏是一种不含类固醇、每日一次的局部PDE4抑制剂，用作每日一次、不含类固醇的局部治疗，在其各种配方中，Zoryve已被批准用于斑块状银屑病和脂溢性皮炎，特应性皮炎成为其第三个适应症，可为6岁以上的AD患者提供快速疾病清除和显著瘙痒减轻。

JAK抑制剂	类型	疗效评估指标	安全性概况	最新创新
Abrocitinib 口服片剂	JAK1抑制剂	EASI-75反应率： 60.3% (100 mg), 71.0% (200 mg)	常见不良事件： 恶心、头痛、单纯疱疹。更高剂量显示增加风险。	与杜匹鲁单抗相比，更快的瘙痒缓解。新剂型正在开发中。
Upadacitinib 口服片剂	JAK1抑制剂	EASI-75反应率： 高达80% (30 mg)	常见不良事件： 痤疮、鼻咽炎。更高剂量与增加风险相关。	新剂量策略优化疗效和最小化不良事件。

JAK抑制剂	类型	疗效评估指标	安全性概况	最新创新
Baricitinib 口服片剂	JAK1/2抑制剂	EASI-75反应率： 24.8% (4 mg)	常见不良事件： 感染、头痛。更高剂 量显示改善疗效但安 全性问题相似。	与局部皮质类固醇联 合
Delgocitinib 局部软膏	panJAK抑制剂	EASI-75反应率尚未完 全确立	局部不良事件： 皮肤刺激。由于局部 使用，系统性风险较 低。	有减少系统性暴露和 副作用的潜力。
Ruxolitinib 口服片剂、局部乳膏	JAK1/2抑制剂	EASI-75反应率： 中等。数据不一	常见不良事件：头 痛、感染。可能需要 长期监测。	新剂型旨在减少系统 性暴露。

表2 5种JAK抑制剂对比⁷

阿布昔替尼 (abrocitinib) 是一种高选择性口服 JAK1 抑制剂，优先抑制依赖 JAK1 的细胞因子诱导的 STAT 磷酸化，保留由 JAK2/JAK3 或 JAK2/TYK2 对诱导的信号传导。2021年首次在日本获批上市，次年在中国和美国获批上市。目前国内用于治疗难治性、中重度 AD 成人患者。

巴瑞替尼 (baricitinib) 是一种小分子口服 JAK 抑制剂，对 JAK1 和 JAK2 均具有选择性，亲和力基本相同，半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC50) 分别为 5.9 和 5.7 nmol · L⁻¹。2020年11月，巴瑞替尼在欧盟被批准用于治疗 AD，也是首个被批准可用于治疗 AD 的 JAK 抑制剂。

鲁索替尼 (ruxolitinib) 是美国 FDA 目前批准的唯一一个局部外用 JAK 抑制剂，能够与 ATP 在酶催化位点竞争性结合，下调被异常激活的信号通路，从而达到治疗目的。2021年9月获美国 FDA 批准上市治疗特应性皮炎，中国目前处于三期临床。

乌帕替尼 (upadacitinib) 是一种可逆的 ATP 竞争抑制剂，对 JAK1 的选择性远高于 JAK2、JAK3 或 TYK2。2019年8月获美国 FDA 批准上市，2022年2月在我国上市。乌帕替尼是国内目前唯一获批用于治疗成人及12岁以上青少年 AD 的口服选择性 JAK1 抑制剂，临床试验证实，其能够在140周的治疗期内持续发挥作用，且长期应用安全性良好，可避免 AD 对患儿青春期生长发育造成的不利影响。

迪高替尼 (delgocitinib) 是一种泛 JAK 抑制剂，对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 具有抑制作用，可阻断多种细胞因子信号级联通路，通过促进终末分化蛋白 (包括丝聚蛋白) 的产生改善因皮肤屏障功能障碍和抑制 IL-31 所致瘙痒。一项 III 期研究发现，0.25% 或 0.5% 迪高替尼 56 周长期治疗可改善 AD 且耐受性良好 (mEASI75 37.7% vs. 4.4%)

JAK抑制剂治疗AD总结：

针对 AD 适应症全球范围内共有 5 款 JAK 抑制剂获批；中国目前有 2 款针对 AD 治疗的 JAK 抑制剂在 2022 年先后上市，分别为艾伯维的 Upadacitinib 与辉瑞的 Abrocitinib。恒瑞的 JAK1 抑制剂 SHR0302 在中国目前处于申请上市阶段。NCT03738397 试验是评估 Upadacitinib 与 Dupilumab 单抗在成人中重度 AD 中疗效的 III 期头对头临床试验，结果表明 Upadacitinib 在主要临床终点指标 EASI-75 上优于 Dupilumab 单抗。NCT03720470 试验是评估 Abrocitinib 与 Dupilumab 单抗在成人中重度 AD 中疗效的 III 期头对头临床试验，结果也表明 Abrocitinib 高剂量组在主要临床终点指标 EASI-75 上优于 Dupilumab 单抗。JAK1 抑制剂的 EASI-75 反应率普遍高于非选择性 JAK 抑制剂，针对中重度 AD 的疗效显著，但 FDA 对于 JAK 抑制剂安全性的黑框警告仍是最大的担忧。

机构 输入并选择，例如：安进 企业树

ATC 输入并选择，例如：L01XC03 ATC树

模糊检索,请尝试关键词

关键词 OR 用一个关键字开始简单的搜索, 例如: CRISPR 编辑Query

研发属性

最高研发阶段 All 药物发现 临床前 临床申请 临床申请批准 早期临床1期 临床1期 临床1/2期 临床2期 临床2/3期 临床3期 申请上市
批准上市 临床阶段不明 无进展 终止 撤市 暂停 未知

存在交易 All 是 否

研发状态 (基于适应症) All 药物发现 临床前 临床申请 临床申请批准 早期临床1期 临床1期 临床1/2期 临床2期 临床2/3期 临床3期 申请上市
批准上市 临床阶段不明 无进展 终止 撤市 暂停 未知

国家/地区 全球 美国 欧盟 日本 中国 其他

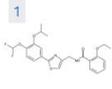
机构

适应症: "特应性皮炎" AND 研发状态 (基于适应症) : ("早期临床1期" OR "临床1期" OR "临床1/2期" OR "临床2期" OR "临床2/3期" OR "申请上市" OR "临床3期") AND 存在交易: "是"

找到 43 药物 清除 搜索

过滤关键词 43 条药物, 涉及 247 条研发状态 New 调整维度: 药物

3个字段排序中 字段管理 表格视图 分析视图 开启监控

药物	别名	结构	靶点	作用机制	在研
1 Lebrikizumab 来金珠单抗	レブリキズマブ (遺伝子組換え), ANTI-IL-13, DRM-06 [+12]	-	IL-13	IL-13抑制剂	特慢
2 Nemolizumab 尼莫利珠单抗	Anti-IL-31-receptor-mono-clonal- antibody, CD-14152, CD14152 [+11]	-	IL-31RA	IL-31RA抑制剂	结系
3 Difamilast	MM 36, MM-36, MM-36-Medimetrics- Pharmaceuticals [+3]		PDE4B	PDE4B抑制剂	特
4 Tralokinumab 曲罗芦单抗	Adbry, Adtralza, BAK-502G9 [+4]	-	IL-13	IL-13抑制剂	中

过滤项

靶点

- PDE4 5
- IL-4Ra 5
- IL-13 2
- OX40 2
- S1PR1 2
- JAK1 x JAK2 2
- IL-31 x IL-4Ra 1
- IL-18 1
- JAK1 1
- IL-2R 1

显示全部

药物类型

- 小分子化药 23
- 单克隆抗体 14
- 融合蛋白 3

图6 产生过交易的特应性皮炎临床阶段药物⁸

在新药情报库中的适应症检索框中输入“特应性皮炎”，研发状态（基于适应症）中选择临床阶段的各个状态，勾选存在交易，能得到43个药物的搜索结果如下表。最高研发阶段包括全球多个国家在内的临床数据，其中有一个国家的特应性皮炎适应症处于临床阶段都会统计进入表格中，例如来金珠单抗在欧盟和日本已经上市，在美国批准上市，在中国处于三期临床。

下面将挑选其中一些临床分子进行介绍。

药物	靶点	作用机制	药物类型	原研机构	最高研发阶段
来金珠单抗	IL-13	IL-13抑制剂	单克隆抗体	Genentech, Inc.	批准上市
尼莫利珠单抗	IL-31RA	IL-31RA抑制剂	单克隆抗体	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd	批准上市
Difamilast	PDE4B	PDE4B抑制剂	小分子化药	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	批准上市
曲罗芦单抗	IL-13	IL-13抑制剂	单克隆抗体	MedImmune LLC	批准上市
本维莫德	AHR	AHR激动剂	小分子化药	广东中昊药业有限公司	批准上市
巴瑞替尼	JAK1 x JAK2	JAK1抑制剂 JAK2抑制剂	小分子化药	Incyte Corp.	批准上市
阿普斯特	PDE4	PDE4抑制剂	小分子化药	Celgene Corp.	批准上市
枸橼酸托法替布	JAK1 x JAK2 x JAK3	JAK1抑制剂 JAK2抑制剂 JAK3抑制剂	小分子化药	Pfizer Inc.	批准上市
磷酸芦可替尼	JAK1 x JAK2	JAK1抑制剂 JAK2抑制剂	小分子化药	Incyte Corp.	批准上市
罗氟司特	PDE4	PDE4抑制剂	小分子化药	Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.	批准上市
司普奇拜单抗	IL-4R α	IL-4R α 抑制剂	单克隆抗体	康诺亚生物医药科技（成都）有限公司	申请上市
艾玛昔替尼	JAK1 x STAT	JAK1抑制剂 STAT抑制剂	小分子化药	江苏恒瑞医药股份有限公司	申请上市
HPP-737	PDE4	PDE4抑制剂	小分子化药	vTv Therapeutics, Inc.	临床3期
Rose Bengal disodium	-	细胞死亡刺激剂 细胞膜调节剂 Dendritic cells刺激剂	小分子化药	Provectus LLC	临床3期
Zemprocitinib	JAK1	JAK1抑制剂	小分子化药	凌科药业（杭州）有限公司	临床3期
Comekibart	IL-4R α	IL-4R α 抑制剂	单克隆抗体	湖南麦济生物技术有限公司	临床3期
QX-005N	IL-4R α	IL-4R α 抑制剂	单克隆抗体	江苏荃信生物医药股份有限公司	临床3期
Rademikibart	IL-4R α	IL-4R α 抑制剂	单克隆抗体	苏州康乃德生物医药有限公司	临床3期
Rocatinlimab	OX40	OX40抑制剂	单克隆抗体	Kyowa Kirin Co., Ltd.	临床3期

药物	靶点	作用机制	药物类型	原研机构	最高研发阶段
KT-474	IRAK4 x Ubiquitin-protein ligases	IRAK4抑制剂 泛素蛋白连接酶类调节剂	蛋白水解靶向嵌合体	Kymera Therapeutics, Inc.	临床2期
TT-01688-CL	S1PR1	S1PR1调节剂	小分子化药	LG Chem Ltd.	临床2期
牛磺脱氧胆酸钠	TGR5	TGR5激动剂	小分子化药	Shaperon, Inc.	临床2期
Eblasakimab	IL-13R α 1	IL-13R α 1抑制剂	单克隆抗体	CSL Ltd.	临床2期
EDP-1815	-	细菌替代物 微生物调节剂	活菌制剂	Evelo Biosciences, Inc.	临床2期
Lepzacinib	JAK1 x JAK3	JAK1抑制剂 JAK3抑制剂	小分子化药	Aclaris Therapeutics, Inc.	临床2期
Vibozilimod	S1PR1	S1PR1激动剂	小分子化药	Sun Pharma Advanced Research Co. Ltd.	临床2期
Mosedipimod	CD4 x CD8	CD4激动剂 CD8刺激剂	小分子化药	ENZYCHEM LIFESCIENCES Corp.	临床2期
Rezpegaldesleukin	IL-2R β	IL-2R β 激动剂	细胞因子 融合蛋白	Nektar Therapeutics	临床2期
PT101	IL-2	IL-2调节剂	融合蛋白	Merck & Co., Inc. Pandion Therapeutics, Inc.	临床2期
Camoteskimab	IL-18	IL-18抑制剂	单克隆抗体	MedImmune LLC	临床2期
BA-2101	IL-4R α	IL-4R α 抑制剂	单克隆抗体	山东博安生物技术股份有限公司	临床2期
Lotamilast	PDE4	PDE4抑制剂	小分子化药	Eisai Co., Ltd.	临床2期
ASN-008	ENaC	ENaC阻滞剂	小分子化药	Asana BioSciences LLC	临床2期
CM-326	TSLP	TSLP抑制剂	单克隆抗体	康诺亚生物医药科技（成都）有限公司	临床2期
Orismilast	PDE4	PDE4抑制剂	小分子化药	Leo Pharma, Inc.	临床2期
Fingolimod/ Tofacitinib	JAK1 x JAK2 x JAK3 x S1PR1 x S1PR3 x S1PR4 x S1PR5	EDG6调节剂 JAK1抑制剂 JAK2抑制剂 JAK3抑制剂 S1PR1拮抗剂 S1PR3拮抗剂 S1PR5调节剂	小分子化药	VYNE Therapeutics, Inc.	临床1/2期

药物	靶点	作用机制	药物类型	原研机构	最高研发阶段
IMG-007	OX40	OX40抑制剂	单克隆抗体	和黄医药（中国）有限公司	临床1/2期
Soquelitinib	ITK	ITK抑制剂	小分子化药	Corvus Pharmaceuticals, Inc.	临床1期
EVO-756	MRGPRX2	MRGPRX2拮抗剂	小分子化药	Dermira, Inc	临床1期
SIM-0278	IL-2R	IL-2R激动剂	融合蛋白	先聲藥業集團有限公司	临床1期
DES-7114	Kv1.3	Kv1.3阻滞剂	小分子化药	D E Shaw Research	临床1期
SM-17	IL17RB	IL17RB抑制剂	单克隆抗体	中國抗體製藥有限公司 Lifearc	临床1期
NM26-2198	IL-31 x IL-4Rα	IL-31抑制剂 IL-4Rα抑制剂 免疫调节剂	双特异性抗体	Numab Therapeutics AG	临床1期

表3 临床阶段特应性皮炎交易药物

PDE4抑制剂:

已经上市的PDE4抑制剂包括阿普斯特和克立硼罗。以134亿美元从新基收购的自免药物阿普斯特在2023年为安进带来近22亿美元销售收入，虽然还未有公开数据透露特应性皮炎适应症为阿普斯特带来的市场销售收入占比有多大，Data Bridge Market Research的分析指出，2022年特应性皮炎治疗市场价值为14.2644亿美元，预计到2030年将达到30.2671亿美元，预计在2023年至2030年的预测期内复合年增长率为9.86%。[这进一步证实了特应性皮炎市场的强劲增长潜力。](#)

辉瑞的克立硼罗软膏近年来的市场表现同样不俗。基于良好安全性，克立硼罗软膏已经是全球第二大治疗特应性皮炎的化学药物，年销售额约3亿美元。在中国，2021年，克立硼罗软膏通过国家谈判被纳入国家医保乙类目录。进入医保后，克立硼罗软膏在国内市场处于高速增长阶段。在2023年上半年中国公立医疗机构终端化药软膏剂产品销售额TOP20中克立硼罗软膏位列第18名，从增速来看，克立硼罗软膏增速最快，达116.05%

值得关注的PDE4抑制剂还有：[Difamilast](#)、[罗氟司特](#)、[HPP-737](#)、[Lotamilast](#)和[Orismilast](#)。

Difamilast 是大家发现的一款非甾体、局部抗炎PDE4抑制剂，最早于2021年9月在日本获批上市，用于2岁以上儿童和成人的轻中度AD患者。2016年2月，大家授予Medimetriks Pharmaceuticals在美国市场开发、销售、生产Difamilast 的权利。

2023年8月，华东医药全资子公司中美华东与Arcutis Biotherapeutics宣布签署产品独家许可协议，中美华东将获得新一代PDE4抑制剂罗氟司特2种外用制剂在大中华区及东南亚的独家许可。

卫材株式会社于2015年11月宣布，已与罗旺特科学有限公司 (Roivant) 签订了一项协议，将其自主研发的PDE4抑制剂E6005 (Lotamilast) 授权给罗旺特。

2022年11月，济川药业宣布与恒翼生物签署合作协议，就后者口服PDE4抑制剂HPP737等2款创新药在中国大陆地区达成商业化战略合作，涉及总金额约为4亿元。根据新闻稿，此次引进的PDE4抑制剂具有对PDE4靶点特异选择性和低中枢神经系统渗透性的特点和优势，即将进入临床3期阶段。

2021年9月，信达生物与UNION therapeutics宣布就后者用于治疗炎症性皮肤病的PDE4抑制剂orismilast达成在中国的独家授权协议。为此，UNION公司将收到2000万美元的首付款，并有权获得累计不超过2.47亿美元的里程碑付款等。

PDE4抑制剂的治疗潜力得到了行业的青睐。近年来，多家公司就PDE4抑制剂达成收购或合作也印证了这一点。成药性得到上市验证过的靶点肯定非常拥挤，目前JAKi和PDE4这两个赛道的竞争也进入白热化状态。

OX40-OX40L:

免疫检查点分子OX40及其配体OX40L属于肿瘤坏死因子超家族及其受体。OX40和OX40L的相互作用在效应T细胞(即Th1、Th2、Th17和Th22)的增殖和存活以及记忆T细胞的发育中起着至关重要的作用。先前的研究已经表明AD患者病变皮肤中OX40+ T细胞及循环CD4+ T细胞中OX40表达升高。OX40/OX40L相互作用通过诱导T细胞分化、存活、细胞因子产生和记忆T细胞发育而参与AD的急性和慢性阶段。鉴于OX40/OX40L的重要性，在AD中，抑制该通路的分子正在开发中：rocatinlimab (AMG451/KHK4083)和IMG-007 (和黄, 临床I期)是抗ox40的单抗，而amlitelimab (KY1005)靶向OX40L。

一项1期临床试验评估了22例AD患者每2周注射一次rocatinlimab的方案，持续6周。最常见的不良事件是输液相关性发热(50%)、寒战(36.4%)、口腔溃疡(18.2%)和鼻咽炎(13.6%)。尽管有这些不良事件，但在第43天，EASI平均改善24.2%。有趣的是，在16周的无治疗观察期后，EASI的平均改善增加到74.1%。⁹ 最近，在一项2b期试验中，对274例AD患者进行了为期36周的治疗期，将rocatinlimab(每4周皮下给药150 mg，每4周600 mg，每2周300 mg和每2周600 mg)与安慰剂进行了比较，随后进行了20周的无治疗观察。到第16周，治疗组EASI的平均改善明显优于安慰剂组(范围;48.3-61.1% vs. 15%)。第16周时，每2周300 mg组EASI-75缓解率为53.8%；这种反应在第24周(65.4%)和第36周(63.5%)持续甚至改善。这项研究的一个重要观察结果是，即使在最后一次治疗20周后，仍然保持着显著的差异。最常见的不良反应是发烧、发冷、鼻咽炎、头痛和口腔溃疡。¹¹

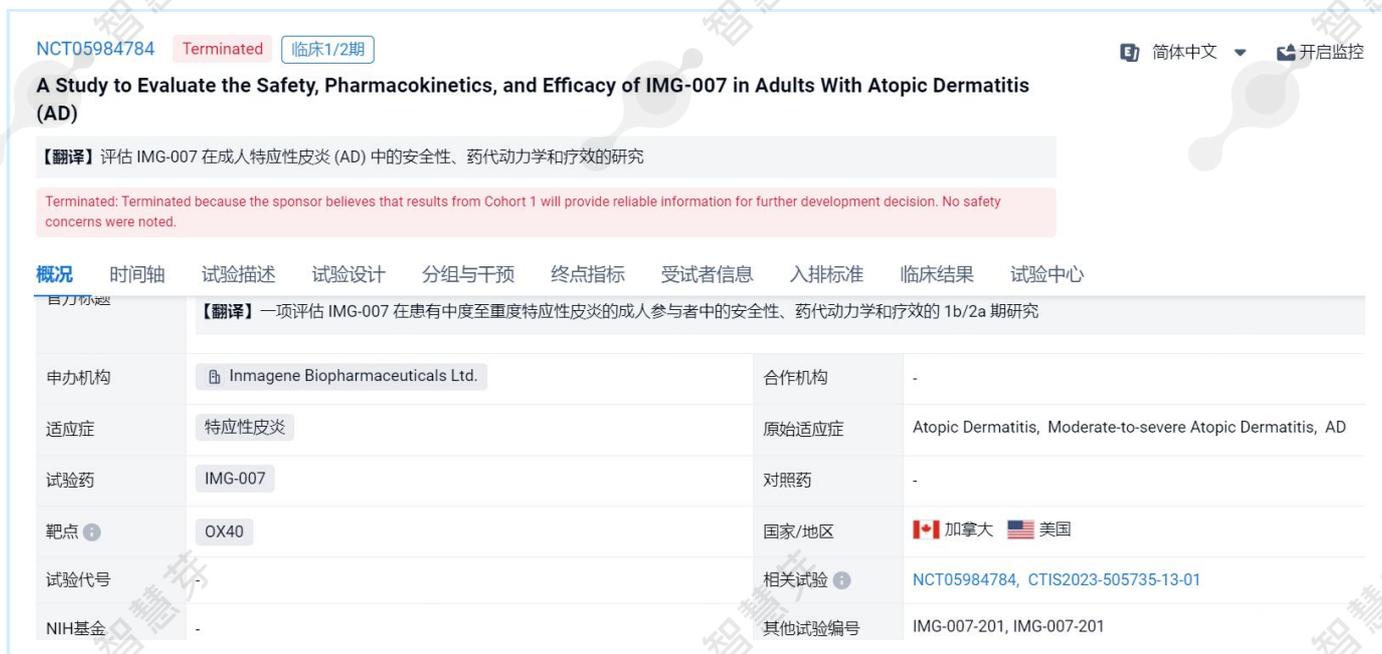


图7 rocatinlimab的二期临床试验¹⁰

和黄开发的IMG-007抗体也靶向OX40，目前美国和加拿大的特应性皮炎二期临床处于暂停状态（**该暂停属于积极信号，第一队列已经足够说明问题，非安全性问题暂停**），澳大利亚处于I期，中国临床在申请批准中。IMG-007的Fc区经过了工程改造，具有更长的半衰期且没有抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）效应。IMG-007在预期的有效剂量水平显示了低药物清除率和约31天的半衰期，这使其可能实现在AD诱导治疗中每12周一次（Q12W）的给药频率，在维持性治疗阶段甚至可能使用更低的给药频率。

图8 IMG-007的二期临床试验¹²

该2a期研究（NCT05984784）是一项评估IMG-007在外用药物控制不佳和/或不耐受的中重度特应性皮炎成人患者中的安全性，药代动力学和有效性的研究。既往接受系统治疗（例如生物制剂）的患者也纳入了该研究。研究中禁止使用治疗AD的外用药或系统治疗药物。符合研究标准的患者在4周内（基线，第2周和第4周）接受IMG-007 300 mg 三次静脉输注给药，研究随访至第24周。该研究的关键终点包括安全性及湿疹面积与严重程度指数（EASI）随时间较基线变化的百分比。

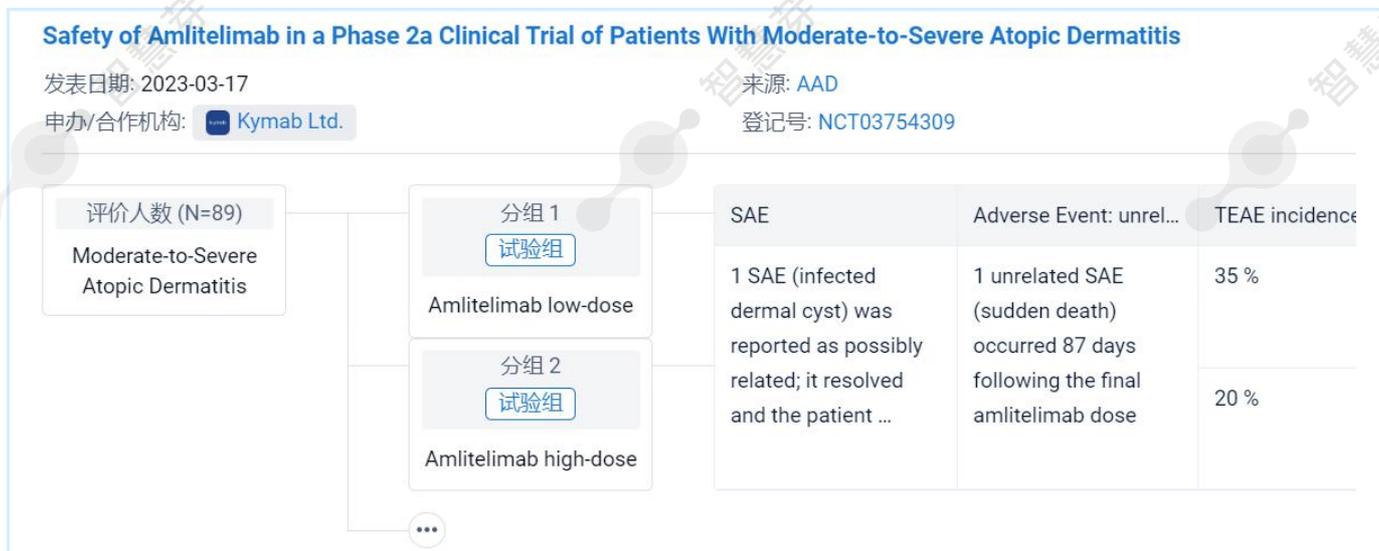
图9 IMG-007的二期临床试验¹³

研究共纳入了来自美国和加拿大6家研究中心的13名患者。患者的基线疾病特征包括：平均EASI评分为29.5，平均体表受累面积（BSA）为52.0%，61.5%的患者研究者总体评估（IGA）为3分，38.5%的患者IGA评估为4分。

经IMG-007 治疗后，EASI评分于第1周即显示了较基线快速且明显的改善，并且在第4周末次给药后，EASI评分仍有持续的改善。EASI较基线改善百分比平均值在第1、2、4、8、12、16和20周分别为23%、29%、47%、66%、68%、77%和87%。

截至第20周，共有69%、54%和31%的患者分别达到了EASI-50（EASI评分较基线至少改善50%），EASI-75（EASI评分较基线至少改善75%），和EASI-90（EASI评分较基线至少改善90%）。

研究中未发生严重不良事件（SAE），未报告导致研究药物停药的不良事件，且未报告与研究药物相关的不良事件。无患者报告发热或寒颤。¹⁴

图10 Amltelimab的2a临床试验¹⁵

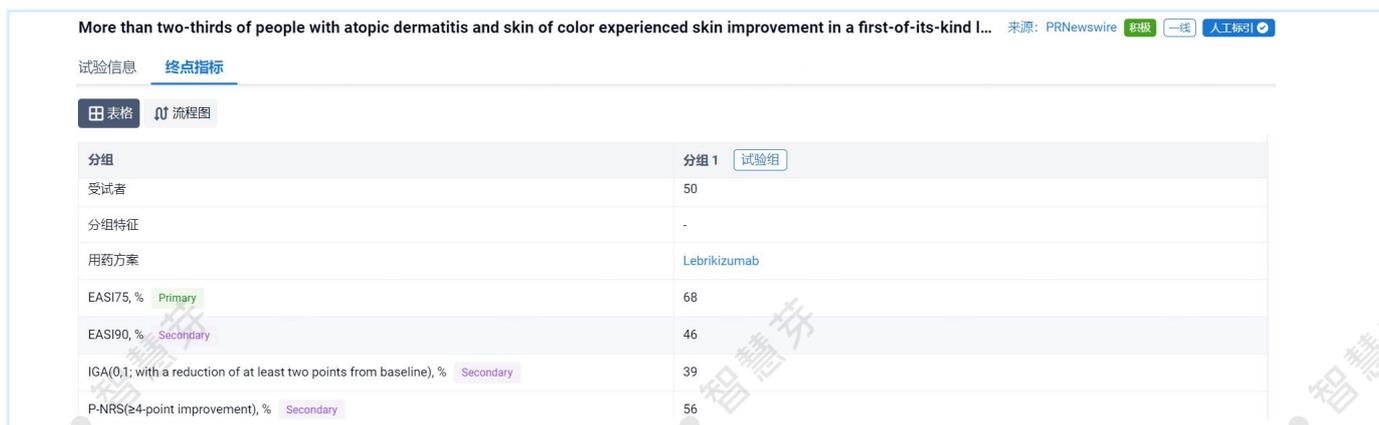
Amltelimab靶向OX40L，而前两种药物则抑制OX40。在健康参与者中进行的1期试验显示了可接受的安全性，头痛是最常见的不良事件。随后，一项2a期试验评估了89名AD患者中Amltelimab的有效性和安全性。在为期16周的治疗期间，每4周静脉注射Amltelimab，高剂量（500毫克）Amltelimab组、低剂量（200毫克）Amltelimab组和安慰剂组的平均EASI改善率分别为80.1%、69.9%和49.3%。此外，16周时的EASI-75反应在治疗组中更高（分别为59%、52%和25%）。反应早在2周时就已观察到。即使在最后剂量给药后的24周，临床改善在停药后的随访期间也得以维持。至少出现一次治疗中出现的不良事件（TEAE）的发生率在低剂量、高剂量和安慰剂组分别为62%、47%和69%。头痛、上呼吸道感染、发热和天冬氨酸氨基转移酶升高在治疗组中更为常见¹⁶。总体而言，针对OX40/OX40L通路的分子的临床试验结果表明，它们可能是AD的安全有效的治疗选择。

Anti-IL-4/anti-IL-13:

白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-13 (IL-13) 通过促进Th2细胞分化、角质细胞凋亡和免疫球蛋白E (IgE) 的产生，以及通过减少角蛋白和内皮素的表达来削弱皮肤屏障，在AD的发病机制中发挥着关键作用。

Dupilumab通过靶向IL-4R α （类型I和II IL-4受体的亚单位）来抑制IL-4和IL-13，已显示出有希望的结果。同样，tralokinumab和lebrikizumab，这些针对IL-13及其相关途径的单克隆抗体，在临床试验中也显示出了有利的结果，并分别由FDA和EMA批准用于治疗12岁及以上的AD患者。

在一项2期试验中，lebrikizumab（一种针对IL-4R α 上可溶性IL-13结合位点的单抗）显示出优于安慰剂的效果。在第12周时，82.4%的患者在lebrikizumab治疗组达到了EASI-50反应，而安慰剂组为62.3%。结膜炎的发生率在治疗组和安慰剂组分别为9.6%和7.5%。在另一项涉及280名患者的2期研究中，治疗组的EASI评分平均改善率为62.3%至72.1%，而安慰剂组为41.1%¹⁷。

图11 lebrikizumab的三期临床试验¹⁸

在一项lebrikizumab的三期临床研究中，超过三分之二的特应性皮炎和有色皮肤患者经历了皮肤改善，EASI75改善率为68%，EASI90改善率为46%，该试验的lebrikizumab疗效结果与其他3期研究的数据一致，这进一步增强了lebrikizumab作为局部处方治疗后一线生物治疗的潜力，适用于各种肤色的中度至重度特应性皮炎患者。

Tralokinumab也靶向IL-13，但与IL-13Rα1和IL-13Rα2位点结合，在2期试验中显示出了有希望的结果。使用tralokinumab治疗导致27%的患者达到了研究者总体评估（IGA）0/1反应，73%的患者达到了EASI-50反应，这两个比例都显著高于安慰剂组。此外，在三项3期试验中，tralokinumab在IGA和EASI评分上显示出显著的改善，并在减轻瘙痒和改善睡眠方面产生了积极的效果。¹⁹

Lebrikizumab和tralokinumab与Dupilumab相比，显示出较低的结膜炎发生率。与tralokinumab相比，Lebrikizumab的结膜炎发生率显著降低，这在临床实践中可能是一个优势。然而，需要通过真实世界的研究进一步确认这一点。

在成功抑制IL-4/IL-13通路之后，目前有许多针对这一通路的新抗体正在开发中。国内公司中湖南麦济、江苏荃信和苏州康乃德分别开发了Comekibart，QX-005N和Rademikibart三款IL-4Rα单抗药物，目前在国内都处于临床三期。山东博安生物开发的BA-2101处于临床二期。

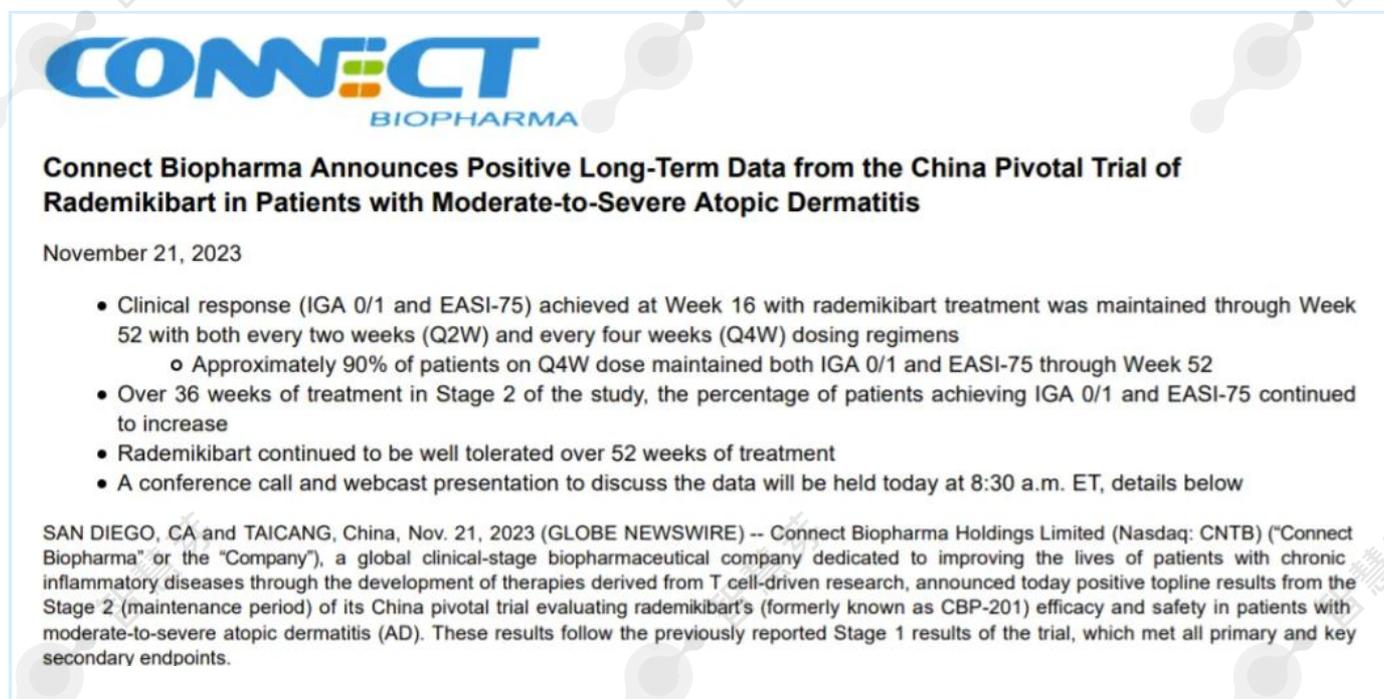


图12 官网新闻

2023年11月21日，康乃德公布IL-4R抗体Rademikibart治疗中至重度特应性皮炎关键临床52周数据。同一天，康乃德与先声药业达成合作协议，将Rademikibart的大中华区权益授权给先声药业。先声药业支付1.5亿元预付款、8.75亿元里程碑金额，以及两位数比例的销售分成。²⁰

经过52周治疗，两个剂量治疗组的IGA 0/1分别为76.0%、87.2%，EASI-75分别为91.7%、91.9%。随着治疗持续，疗效不断深化，从16周到52周，IGA 0/1提高约30%，EASI-75提高约16%。

治疗中出现的不良事件（TEAEs）发生率低且大多为轻度，与安慰剂组相当。最常见的不良事件是头痛和上呼吸道感染。

Efficacy and safety of CM310 in moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b t... 来源: Pubmed 积极

试验信息 终点指标

田 表格 流程图

分组	分组 1 试验组	分组 2 试验组	分组 3 Sham/Placebo Comparator
受试者	-	-	-
分组特征	-	-	-
用药方案	CM310 300 mg	CM310 150 mg	Placebo
EASI-75, % Primary	70	65	20
Adverse Event: severe adverse events	-	-	-
Overall	No severe adverse events were deemed to be attributed to CM310		
TEAE	-	-	-
Overall	The incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) was similar among all three groups, with the most common TEAEs reported being upper respiratory tract infection, atopic dermatitis, hyperlipidemia, and hyperuricemia		
结论	CM310 at 150 mg and 300 mg every 2 weeks demonstrated significant efficacy and was well-tolerated in adults with moderate-to-severe AD.		

图13 CM310的2b期试验结果²¹

另一种针对IL-4Rα的人源化单克隆抗体是CM310，也称为Stapokibart。在一项2b期试验中，120名成年患者被随机分配到每2周接受300毫克、150毫克或安慰剂治疗组，持续16周。在第16周，高剂量CM310组、低剂量CM310组和安慰剂组的EASI-75反应者百分比分别为70%、65%和20%。各组之间的治疗中出现的不良事件（TEAEs）发生率相似，最常见的是上呼吸道感染、高脂血症和高尿酸血症。

针对IL-4/IL-13通路的治疗方法也可阻断IL-13Rα，它是II型IL-4受体的组成部分，通过JAK1-TYK2和STAT3-STAT6介导IL-4和IL-13的信号传导。

Eblasakimab improves multiple disease measures in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a randomized, double-blinded, p... 来源: WCD 积极

试验信息 终点指标

田 表格 流程图

分组	分组 1 试验组	分组 2 试验组	分组 3 试验组	分组 4 Placebo
分组特征	-	-	-	-
用药方案	Eblasakimab 200mg	Eblasakimab 400mg	Eblasakimab 600mg	Placebo
BSA, %CFBL	-51	-51	-51	-13
EASI, %CFBL	-65	-65	-65	-27
EASI50, %	81	69	38	31
EASI75, %	69	69	69	15
EASI90, %	38	38	38	15
IGA, %	44	44	44	15
结论	Eblasakimab was well tolerated with significant improvements vs. placebo in several efficacy outcomes in a Phase 1b study in adults with moderate-to-s			

图14 Eblasakimab的1b期试验结果²²

Eblasakimab是一种靶向IL-13Rα1的单克隆抗体，在一项1b期研究中对52名中度至重度AD患者进行了评估。参与者每周接受皮下注射Eblasakimab，剂量分别为200毫克、400毫克和600毫克，或安慰剂，持续8周。安慰剂组和Eblasakimab组的TEAEs（治疗中出现的不良事件）发生率分别为47%和71%，没有导致研究中断的事件。

此外，在第8周时，治疗组的EASI评分平均变化显著高于安慰剂组（65%对27%）。考虑到随着治疗时间的延长可能增加疗效，并且与针对I型IL-4R的治疗方法相比，结膜炎的发生率较低（6%），Eblasakimab在AD治疗中似乎是一个有希望的选择。

anti-IL-31:

IL-31在与AD相关的瘙痒中发挥着关键作用，同时具有促炎和免疫调节功能。通过其受体IL-31RA抑制IL-31是一种有希望的治疗AD的方法。

Nemolizumab是一种抗IL-31RA单克隆抗体，在16-24周治疗后的2b期和3期安慰剂对照试验中，显示出显著减少瘙痒的效果。

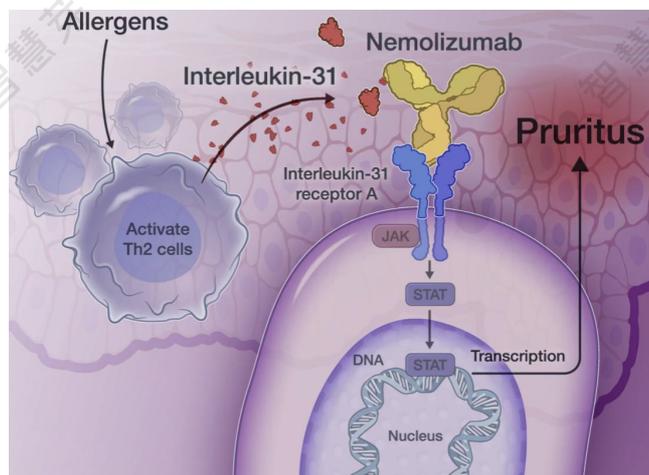


图15 Nemolizumab治疗机制²³

两项近期的长期3期试验研究了每4周一次给予60毫克Nemolizumab，结合局部皮质类固醇/钙调磷酸酶抑制剂的疗法，结果显示在68周内显著且持续地减少了瘙痒。在第68周时，与基线相比的瘙痒视觉模拟量表评分减少了65.9%，并且与基线相比，EASI评分显著改善了78%。值得注意的是，这些改善得到了维持。²⁴

在一项近期的3期试验中，涉及6-12岁患有AD的儿童，尽管接受了局部治疗和口服抗组胺药，但瘙痒仍未得到控制。与安慰剂相比，Nemolizumab在减轻瘙痒方面观察到了显著的改善。值得注意的是，Nemolizumab的益处在治疗第2天就显现出来，并且观察到了生活质量的改善。然而，值得注意的是，两组之间的EASI反应率的改善在统计上并不显著。²⁵

尽管Nemolizumab对皮肤病变的影响相对有限，但它可能是那些无法通过现有治疗方法充分控制瘙痒的AD患者的一个可行选择。2022年，Nemolizumab在日本被批准用于12岁以上成人和儿童的AD相关瘙痒的治疗。

anti-TSLP:

TSLP作为一种警报素，在AD的免疫病理过程中扮演着关键角色。其可能通过引起“瘙痒-搔抓循环”和皮肤屏障功能降低而更早地参与AD的发展。此外，AD可能与过敏性鼻炎、哮喘和食物过敏等其他特应性疾病同时存在。因此，如果在特应性皮炎适应证上取得成功，AD患者将成为TSLP抑制剂的另一大潜力市场。**Tezepelumab是一种人源化TSLP的单克隆抗体，可阻断TSLP与其受体复合物的结合，从而抑制炎症反应。**于2021年12月获得美国FDA批准上市，用于12岁及以上儿童和成人重症哮喘附加治疗。但是治疗特应性皮炎的II期临床目前是终止状态（IIa期疗效不足）。国内企业中，康诺亚开发的CM-326抗体目前处于国内临床二期阶段。

NCT05671445 · Recruiting 临床2期

An Open, Multineutral Study Evaluating the Safety and Efficacy of CM326 in the Long-term Treatment of Adult Subjects With Atopic Dermatitis

【翻译】 一项评估CM326长期治疗特应性皮炎成年受试者的安全性和有效性的开放式多中心研究

This is an open-label, multi-center study to evaluate the safety and efficacy of CM326 in atopic dermatitis subjects.

【翻译】 这是一项开放标签的多中心研究，旨在评估CM326在特应性皮炎受试者中的安全性和有效性。

开始日期: 2023-02-09

首次公示日期: 2023-01-04

申办/合作机构: 康诺亚生物医药科技(成都)有限公司

相关试验: NCT05671445

提及到的实体

适应症: 特应性皮炎

图16 CM-326二期临床评估安全性和有效性招募患者²⁶

S1PR1调节剂:

S1PR1（鞘氨醇-1-磷酸受体1）是一种重要的G蛋白偶联受体，广泛表达在白细胞和内皮细胞上。S1PR1通过多种信号传导途径和机制，在淋巴细胞迁移、血管功能维持、免疫调节等方面发挥着至关重要的作用。这些特性使得S1PR1成为治疗多发性硬化症（MS）、自身免疫性疾病等多种疾病的潜在靶点。通过调节S1PR，阻断活化T细胞从淋巴迁移和表皮DC向淋巴结迁移，实现对AD的治疗。etrasimod是S1PR激动剂，可诱导S1PR1受体持续内化，ADVISE试验提示对AD疗效不显著，耐受性良好，辉瑞在美国和加拿大的三期临床已经终止。其他选择性S1PR1激动剂（Vibozilimod、BMS-986166和TT-01688-CL）都处于临床II期试验阶段。TT-01688-CL是药捷安康（南京）科技股份有限公司开发的一款S1PR1调节剂，针对AD的临床试验处于II期阶段，2021年4月，药捷安康从LG Chem授权引进TT-01688-CL，获得该产品在大中华区的独家开发及商业化权利。辉瑞三期临床的失败给这个靶点治疗AD带来一些阴影，还需要更多临床数据才能证明S1PR1调节剂治疗AD的有效性。

MRGPRX2拮抗剂:

MRGPRX2拮抗剂在治疗特应性皮炎中的应用主要基于其对过敏反应和炎症性疾病的潜在疗效。具体来说，MRGPRX2拮抗剂通过抑制MRGPRX2受体的活性，减少肥大细胞介导的炎症反应，从而减轻皮肤炎症症状。例如，MrgprX2 antagonist-2 和 MrgprX2 antagonist-1 都被用于研究皮肤炎症性疾病，这进一步支持了其在特应性皮炎治疗中的应用潜力。

The screenshot displays a drug discovery interface with the following details:

- Navigation:** 药物 (7), 药物交易 (2), 新闻 (50), 临床试验 (5), 临床结果 (0), 转化医学 (3), 专利 (272), 文献 (326)
- Target: MRGPRX2**
 - Description: Mast cell-specific receptor for basic secretagogues, i.e. cationic amphiphilic drugs, as well as endo- or exogenous peptides, consisting of a basic head group and a hydrophobic core (PubMed:25517090). Recognizes and binds small molecules containing a cyclized tetrahydroisoquinoline (THIQ), such as non-steroidal neuromuscular blocking drugs (NMBDs), including tubocurarine and atracurium. In response to these compounds, mediates pseudo-allergic reactions characterized by histamine release, inflammation and airway contraction (By similarity). Acts as a receptor for a number of other ligands, including 更多
 - Associated Drugs: EP-262, EVO-756, MRGPRX2 Antagonist(BioArdis) [+4]
- Drug Profiles:**
 - EP-262:** Target: MRGPRX2. Originator: Escient Pharmaceuticals, Inc. In R&D: Escient Pharmaceuticals, Inc. Indications: 特应性皮炎, 慢性荨麻疹, 神经炎. Highest Phase: 临床2期.
 - EVO-756:** Target: MRGPRX2. Originator: Dermira, Inc. In R&D: Evommune, Inc., Maruho Co., Ltd. Indications: 慢性荨麻疹, 哮喘, 特应性皮炎 [+3]. Highest Phase: 临床1期.

图17 进入临床的MRGPRX2拮抗剂²⁷

MRGPRX2拮抗剂在AD治疗中的具体机制主要涉及其对肥大细胞脱颗粒和炎症反应的抑制作用。MRGPRX2是一种多配体受体，能够促进非IgE驱动的肥大细胞脱颗粒以及神经性和嗜酸性炎症。在特应性皮炎患者中，MRGPRX2阳性肥大细胞及其配体（如物质P）在血液和/或皮肤中上调，这使得MRGPRX2成为一种有前景的治疗靶点。

目前进入临床阶段的MRGPRX2拮抗剂只有两款药物，分别是EP-262和EVO-756，分别处于临床II期和临床I期治疗AD。尽管MRGPRX2拮抗剂在某些情况下表现出积极的临床效果，但其长期疗效和安全性仍需进一步验证。



图18 MRGPRX2相关专利申请²⁸

Kv1.3阻滞剂:

Kv1.3电压门控钾离子通道在质膜和线粒体中参与许多生理过程，主要是在免疫和神经系统中。利用特异性肽和小分子抑制剂靶向Kv1.3通道的治疗，在癌症和自身免疫性疾病方面显示出巨大的潜力。迄今为止，尚无靶向Kv1.3的化合物批准上市。一些具有明确SAR关系的小分子抑制剂已被优化为选择性抑制剂递送到线粒体，这些抑制剂为治疗癌症和自身免疫性疾病提供了治疗潜力。小分子WIN17317-3、CP-339818被发现可以靶向Kv1.3通道。然而，这类分子缺乏对通道的选择性和特异性，除Kv1.3通道外对钠离子通道以及Kv1.4通道也存在阻断作用，从而导致了潜在的副作用。随后有多种小分子被发现，但都不能很好的解决选择性的问题。除了对钠离子通道和Kv1.4会抑制，对Kv1.1和Kv1.2也会产生阻断。

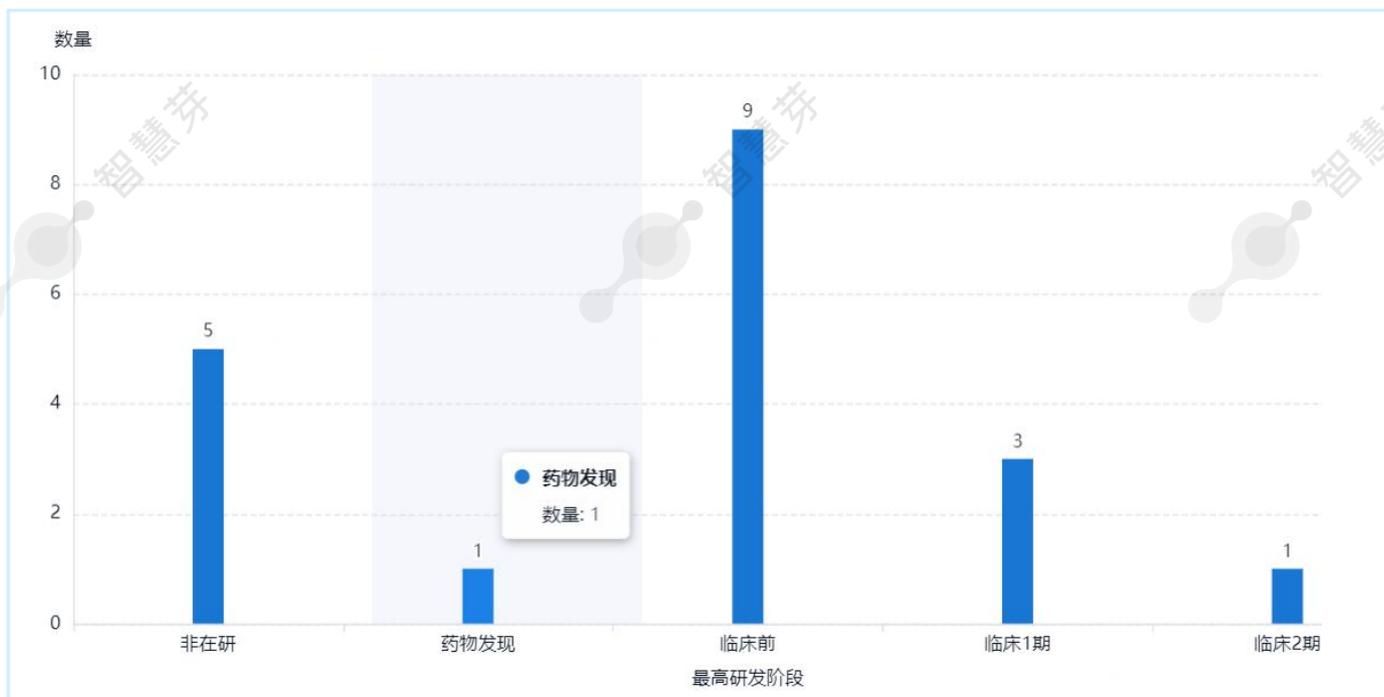


图19 进入临床的Kv1.3阻滞剂²⁹

目前4款药物进入临床阶段，礼来的LY-3972406（DES-7114）进度最快，处于二期临床；SI-544（合成多肽）处于一期临床阶段。

ENaC阻滞剂：

ENaC阻滞剂在治疗特应性皮炎方面的机制主要通过抑制上皮细胞钠离子通道（ENaC）来实现。ENaC是一种重要的跨膜蛋白，负责调节细胞内的钠离子浓度和渗透压，从而影响细胞的电生理特性及功能。

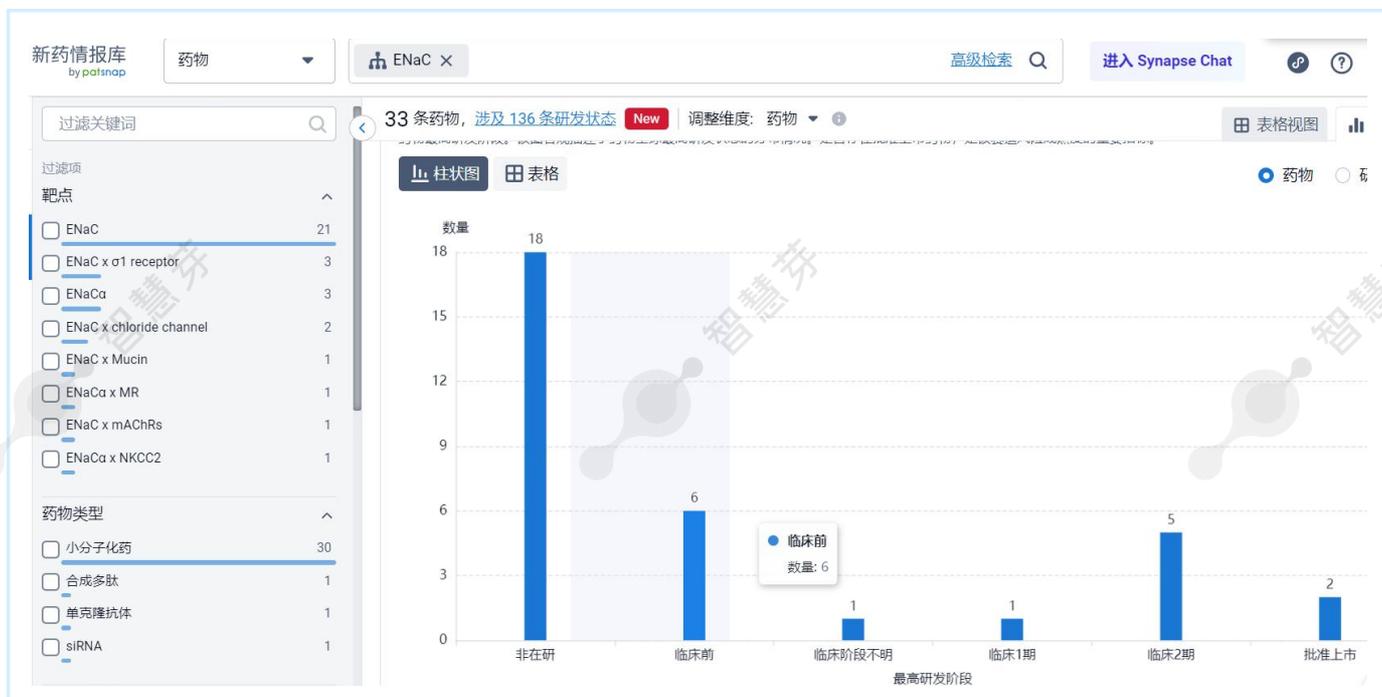


图20 ENaC阻滞剂相关药物检索结果³⁰

具体来说，ENaC阻滞剂通过阻断ENaC通道的活性，减少钠离子进入细胞内，这会降低细胞内的渗透压，进而减少炎症介质的产生和释放。这种机制能够有效减轻皮肤的炎症反应，改善特应性皮炎的症状。

ASN-008的特应性皮炎适应症目前在美国处于临床二期，在加拿大已经暂停；在此之前，BI-1265162也是一种ENaC阻滞剂，由Boehringer Ingelheim GmbH公司研发，治疗囊性纤维化，其全球最高研发状态为终止。其他几种ENaC阻断药物（如VX-371、AZD5634、QBW276）在治疗囊性纤维化的临床试验中也未显示任何益处。

AhR激动剂：

AhR也被称为二噁英受体,是一种配体激活的转录因子,广泛表达于皮肤组织中,在表皮分化和免疫调节中具有重要功能。按照配体的结构和性质将配体分为外源性和内源性2类,结合AhR后引起不同的生物学效应。被外源性配体激活后,AhR从细胞质易位至细胞核,控制多种基因的转录,进一步调节活性氧、丝聚蛋白的水平,加速表皮终末期分化并促进皮肤屏障修复;内源性配体激活的AhR轴可通过影响节性T细胞的分化,诱导IL-22的产生来参与炎症调节。煤焦油成分之一是多环芳烃,是AhR的外源性配体,既往曾被用于包括AD在内的皮肤病外用治疗,AhR的活化可能是其发挥药物活性的机制之一。

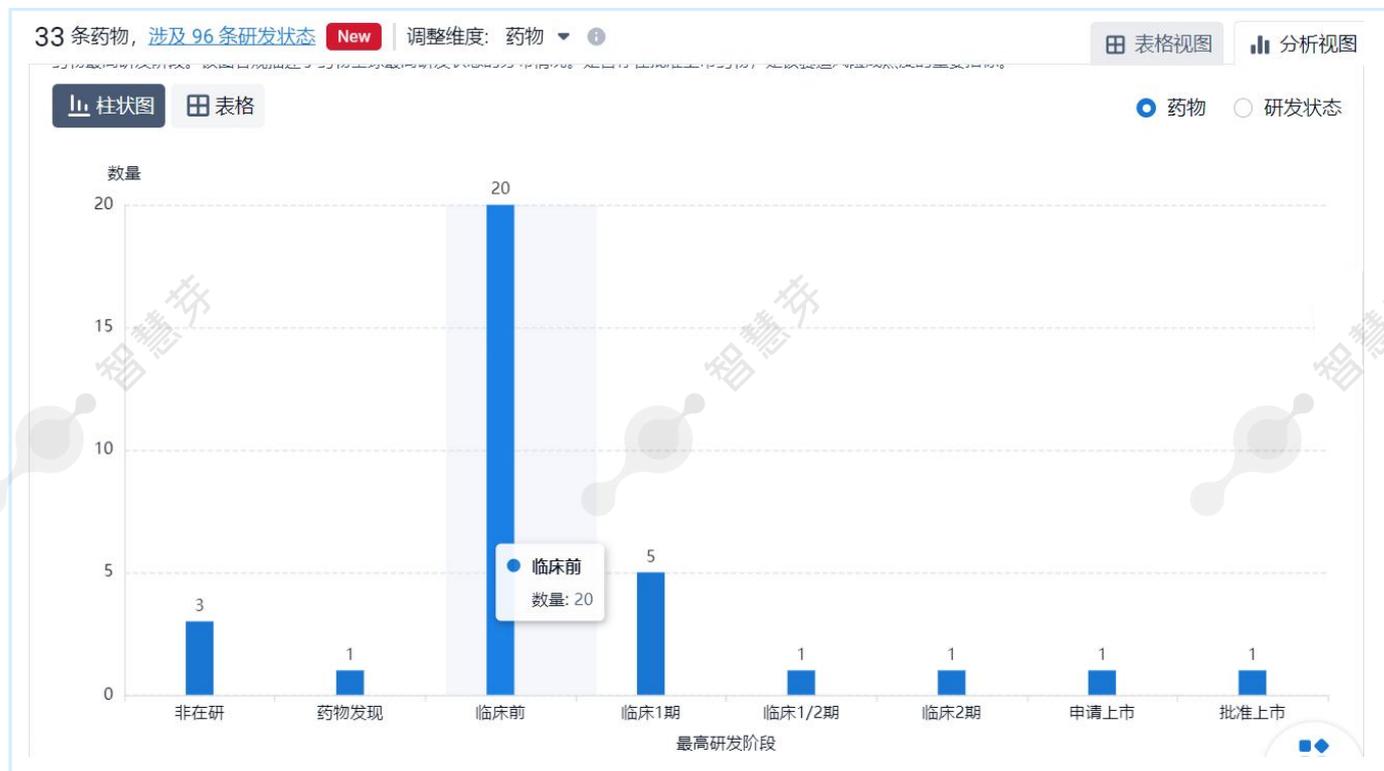


图21 AhR激动剂相关药物检索结果³¹

AHR信号通路的相关研究过去集中在细胞毒性方面，近年来其在免疫和皮肤相关炎症疾病中的潜在治疗作用被广泛研究。本维莫德从一种共生细菌代谢产物中分离而得,是AhR的天然激动剂,已被FDA批准用于银屑病的治疗,其局部应用对AD患者也有疗效。

在一项为期12周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的II b期临床试验中,247青少年和成年AD患者按照1:1:1:1:1的随机分组,分别接受本维莫德乳膏(0.5%每日2次、0.5%每日1次、1%每日2次、1%每日1次)或安慰剂(每日2次、每日1次)的外用治疗。与安慰剂组相比,所有接受本维莫德乳膏治疗的患者在第12周时的EASI评分都有明显改善,其中接受1%本维莫德乳膏治疗的治疗组(每日2次,EASI75=60%;每日1次,EASI75=51%. $P<0.05$)达到EASI 75的比例显著高于安慰剂治疗组(每日2次,EASI7526%;每日1次,EASI75=25%)。

本维莫德乳膏的疗效在最后1次治疗后维持了4周。本维莫德乳膏的不良反应均为轻中度,较安慰剂组没有差异。

本维莫德用于特应性皮炎的治疗已经在日本获批上市,在美国处于申请上市阶段,在中国处于临床三期阶段。此外,上海泽德曼医药科技有限公司开发的TAP-1503处于申请上市阶段。

适应症	国家/地区	最高研发状态	机构	日期	数据源
特应性皮炎 查看所有临床 >>	日本	批准上市	Japan Tobacco, Inc.	2024-06-24	PMDA
	美国	申请上市	Dermavant Science...	2024-02-14	新闻
	中国	临床三期	广东中昌药业有限	2023-11-02	CTD(CTR20230775)

图22 本维莫德在不同国家AD的研发状态³²

ITK抑制剂：

ITK（Interleukin-2-inducible T-cell kinase）是一种在T细胞和自然杀伤细胞（NK细胞）中表达的主要酶，参与T细胞和NK细胞的免疫功能。**Soquelitinib（CPI-818）**是一种口服小分子药物，旨在选择性地抑制ITK，从而影响这些免疫细胞的功能。ITK作为重要的免疫调节因子，在特应性皮炎中的作用尚未被充分研究和利用。

ITK抑制剂在特应性皮炎中的具体应用和效果可能包括抑制T细胞和NK细胞的活化、调节免疫反应、改善表皮屏障功能等。

适应症	国家/地区	最高研发状态	机构	日期	数据源
特应性皮炎 查看所有临床 >>	美国	临床1期	Corvus Pharmaceut...	2024-04-01	CTgov(NCT06345404)
	中国	临床申请	Corvus Pharmaceut...	2023-06-02	公司管线
T细胞淋巴瘤 查看所有临床 >>	中国	临床1期	嘉兴和剂药业有限...	2021-12-17	CTR(CTR20213022)
			Patheon Developm...	2021-12-17	CTR(CTR20213022)
			Corvus Pharmaceut...	2021-12-17	CTR(CTR20213022)
复发性T细胞淋巴瘤 查看所有临床 >>	美国	临床1期	Corvus Pharmaceut...	2019-05-03	CTgov(NCT03952078)

图23 CPI-818在临床开展的适应症³³

CPI-818是一种强效的ITK激酶抑制剂，由和剂药业与Corvus Pharmaceuticals共同研发。该药物在美国、韩国和澳大利亚进行的首次人体临床试验中已经显示出了确切的疗效和良好的安全性及耐受性；在2023年ASH年会上，和剂药业发布了Soquelitinib I/Ib期临床试验的最新数据，这些数据揭示了其重要的免疫调节作用。目前，CPI-818特应性皮炎的美国临床处于I期，中国处于临床申请阶段。

总之，ITK抑制剂通过抑制T细胞和NK细胞的活化及其相关的免疫反应，可能为特应性皮炎提供一种新的治疗策略。

尽管目前缺乏直接的研究数据支持这一假设，但基于ITK在免疫系统中的关键作用，未来的研究有望进一步验证其在特应性皮炎治疗中的潜力。

anti-CCR4:

Th2细胞被诱导到炎症部位是2型炎症发生和发展的先决条件。这主要是通过C-C基序趋化因子受体4（CCR4）的两个主要配体来介导的：C-C基序趋化因子配体17（CCL17）和CCL22。在小鼠模型中，已经证明CCR4在抗原暴露后将Th2细胞诱导到皮肤中发挥着关键作用。

CCR4拮抗剂可能在抑制AD中的2型炎症中发挥作用。RPT193是一种针对CCR4的口服小分子，目前正在研究其在AD和哮喘中的应用。在一项RPT193的1a/1b期安慰剂对照研究中（每天一次给予400毫克或安慰剂，持续28天），在第29天观察到治疗组中有42.9%的患者达到了EASI-50反应，而安慰剂组为10%。在停药2周后的随访期，第43天时两组之间的差异变得更加明显。这种在治疗停止后持续的临床效果可能与组织中Th2细胞的积累减少和促炎细胞因子的产生减少有关。RPT193的治疗通常被良好耐受，报告的不良事件只有轻度至中度，其中最常见的是恶心。

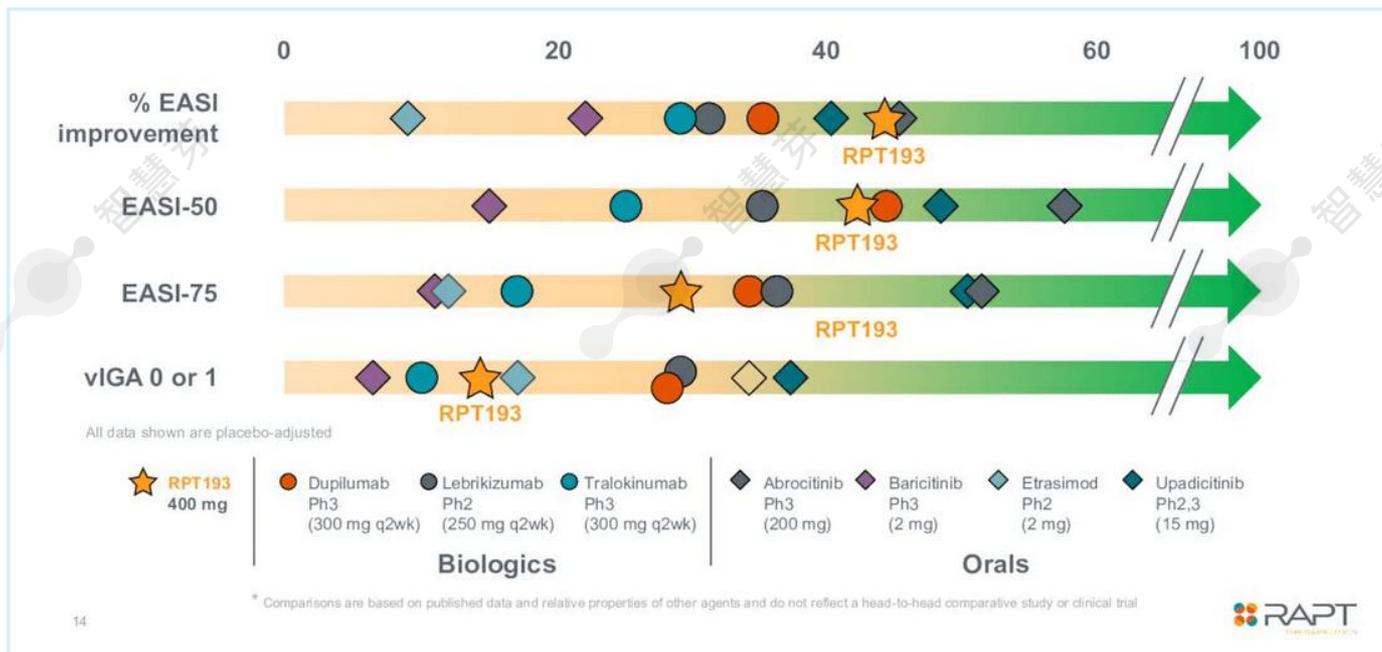


图24 RPT193与JAK抑制剂和单抗疗效I期对比（图片来源于官网）

Rapt Therapeutics在2月份遭遇挫折，FDA在肝衰竭病例后暂停了其候选药物zelnecirnon的两项II期试验。除了正在开发用于治疗哮喘和特应性皮炎的zelnecirnon外，FLX475联合Ipilimumab治疗晚期黑色素瘤的2期临床研究在美国目前也处于暂停状态。

anti-IRAK4:

IL-1受体相关激酶4（IRAK4）在先天免疫中具有调节功能，并参与Toll样受体和白细胞介素-1受体（IL-1Rs）的信号传导途径。因此，IRAK4抑制剂可能对所有IL-1细胞因子产生抑制作用，使它们成为类风湿性关节炎、化脓性汗腺炎和AD（特应性皮炎）的潜在治疗替代方案。

KT-474是一种口服的IRAK4降解剂。最近一项关于KT-474的概念验证临床研究包括了七名AD患者。经过28天的治疗，EASI和瘙痒评分的平均改善率分别为37.1%和51.3%，且具有可接受的安全性。这些改善在治疗后的2周随访期内得到了维持。这项研究的结果表明，抑制IRAK4可能是AD的有效且安全的治疗选择。更长时间的治疗期的临床试验可能会显示出更高的疗效。

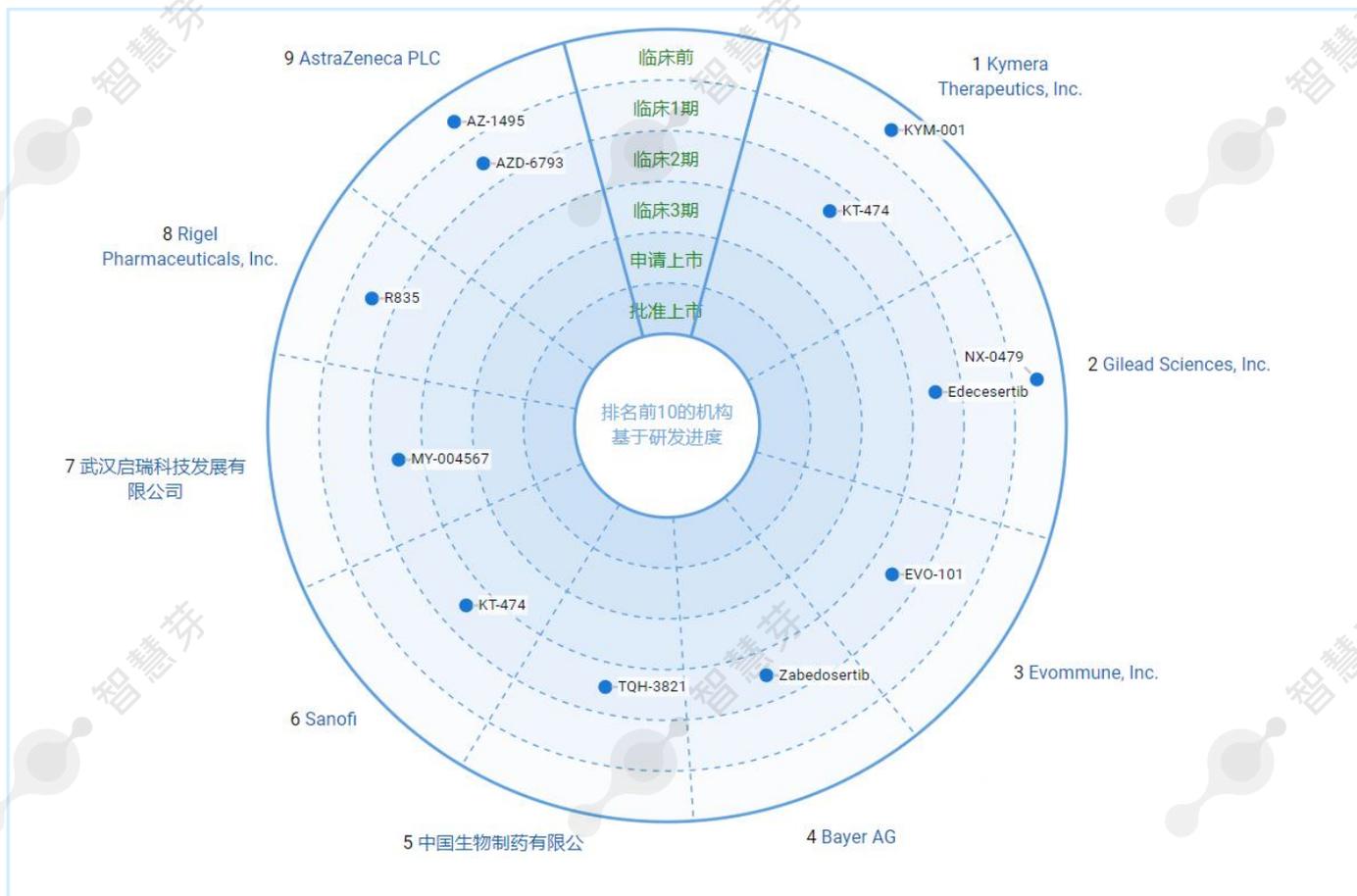


图25 牛眼图分析IRAK4进展前十药物³⁴

P物质拮抗剂:

物质P (SP) 是AD的标志性症状——瘙痒的关键介质。以前的研究表明，在AD患者的病变皮肤和健康皮肤之间的神经纤维中，SP水平及其阳性反应发生了变化。此外，AD患者血清中SP水平升高的情况也有记录。除了参与瘙痒，SP还表现出促炎作用。动物研究表明，抑制SP的主要受体神经激肽1，可以有效抑制抓挠行为。

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy Study of The Neurokinin-1 Receptor Antagonist VLY-686 in Patients With Atopic Dermatitis 来源: CTgov

试验信息 患者流 基线 终点指标

田 表格 流程图

分组	分组 1 试验组	分组 2 安慰剂对照组
受试者	188	187
分组特征	Tradipitant: Oral Capsule	Placebo: Oral Capsule
用药方案	Tradipitant	Placebo
有效性 展开全部 / 折叠全部		
Reduction of Worst Itch in Atopic Dermatitis(Mean), units on a scale, (Standard Deviation) Primary	-3.6 (2.8)	-3.5 (2.75)
Improvement of Disease Severity in Atopic Dermatitis, Participants Secondary	51	29.8% 54
Proportion of Patients With Improvement on Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (iGA-AD) of at Least 2-point Reduction, Participants Secondary	37	21.6% 36
Reduction of Worst Itch in Atopic Dermatitis as Measured by	-2.6 (-3.2 ~ -2.0)	-1.0 (-1.6 ~ -0.4)

图26 特拉地吡坦的临床试验³⁵

鉴于这些证据，早期的一项研究调查了阿瑞吡坦（一种NK-1拮抗剂）与标准化局部治疗联合使用在19名成年AD患者中的疗效，与仅接受局部治疗的对照组进行了比较。然而，阿瑞吡坦组和仅局部治疗组之间没有观察到显著差异。这种无效的可能原因包括阿瑞吡坦的剂量相对较低和治疗时间较短。

最近，一项3期随机、安慰剂对照试验招募了375名AD患者，他们接受了另一种NK-1拮抗剂——特拉地吡坦的治疗。尽管与安慰剂相比，瘙痒减少的数量上有所差异，但这种益处并没有达到统计学意义。然而，当仅包括轻度病变严重程度（IGA 1或2）的患者进行分析时，治疗组的瘙痒减少和睡眠时间改善显著更高。这表明NK-1拮抗剂在轻度病变严重程度但瘙痒水平较高的患者中可能具有潜在作用。

2.2 临床前的特应性皮炎重点药物

The screenshot shows a search interface with the following filters and results:

- 研发属性:**
 - 最高研发阶段: All (Selected)
 - 存在交易: All (是)
 - 研发状态 (基于适应症): All (Selected)
 - 国家/地区: 全球 (Selected)
- 机构:**
 - 机构类型: All (公司)
 - 雇员数量: All (<10)
- 搜索框:** 适应症: "特应性皮炎" AND 研发状态 (基于适应症): ("药物发现" OR "临床前" OR "临床申请" OR "临床申请批准") AND 存在交易: "是"
- 结果:** 找到 10 药物

图27 检索临床前特应性皮炎重点药物³⁶

在新药情报库中的药物检索栏中的适应症检索框中输入“特应性皮炎”，研发状态（基于适应症）中选择临床前的各个状态，勾选存在交易，能得到10个药物的搜索结果并导出如下表。最高研发阶段代表药物某个适应症可能所处的最高阶段，列表药物AD适应症均处于临床前阶段。

药物	靶点	作用机制	药物类型	原研机构	最高研发阶段
枸橼酸托法替布	JAK1 x JAK2 x JAK3	JAK1抑制剂 JAK2抑制剂 JAK3抑制剂	小分子化药	Pfizer Inc.	批准上市
Comekibart	IL-4Rα	IL-4Rα抑制剂	单克隆抗体	湖南麦济生物技术有限公司	临床3期
Lepzacitinib	JAK1 x JAK3	JAK1抑制剂 JAK3抑制剂	小分子化药	Aclaris Therapeutics, Inc.	临床2期
IMG-007	OX40	OX40抑制剂	单克隆抗体	和黄医药（中国）有限公司	临床1/2期

药物	靶点	作用机制	药物类型	原研机构	最高研发阶段
Soquelitinib	ITK	ITK抑制剂	小分子化药	Corvus Pharmaceuticals, Inc.	临床1期
PBI-100	TrkA	TrkA拮抗剂 Tropomyosin-related kinase modulators	小分子化药	Pyramid Biosciences, Inc.	临床1期
DS-234	CD200R	CD200R刺激剂	融合蛋白	Ducentis BioTherapeutics Ltd.	临床前
BX-005	-	-	噬菌体疗法	BiomX Ltd.	临床前
BD-9	IL-13 x TSLP	IL-13抑制剂 TSLP抑制剂 免疫调节剂	双特异性抗体	Biologic Design Ltd.	临床前
STAR-0310	OX40	OX40抑制剂	单克隆抗体	Astria Therapeutics, Inc.	临床前

TrkA拮抗剂：

TrkA拮抗剂能够阻断NGF与其受体TrkA的结合，从而抑制NGF介导的信号传导路径。这种阻断作用可以减少某些免疫球蛋白的表达，并且通过抑制Th17细胞的炎症反应来减轻皮肤炎症。

总部位于波士顿的生物技术公司Pyramid Biosciences, Inc. 于2018年12月宣布，它已与阿斯利康公司签署了一项全球独家许可协议，以开发和商业化新型原肌球蛋白受体激酶(TRK)调节剂PBI-100。Pyramid公司寻求开发用于一系列皮肤病和炎症性疾病的TRK调节剂，包括银屑病和特应性皮炎。

小分子药物**相较于单抗在临床上对病人有更好的依从性，因而一直备受关注**。在新药情报库中的药物检索栏中的适应症检索框中输入“特应性皮炎”，研发状态（基于适应症）中选择临床前的各个状态，选择小分子药物，并且删除未透露具体靶点的分子和JAK、PDE4抑制剂（赛道拥挤）。筛选出以下小分子列表如下：

药物	作用机制	药物类型	原研机构
Icanbelimod	S1PR1调节剂	小分子化药	苏州康乃德生物医药有限公司
PBI-100	TrkA拮抗剂 Tropomyosin-related kinase modulators	小分子化药	Pyramid Biosciences, Inc.
HY-1770	IL-17A抑制剂 IL-17F抑制剂 IL-4R α 抑制剂	小分子化药	苏州沪云新药研发股份有限公司
PM-43I	STAT6抑制剂	小分子化药	The University of Texas MD Anderson Cancer Center
LMNL-6326	OXER1拮抗剂	小分子化药	Liminal BioSciences, Inc.

药物	作用机制	药物类型	原研机构
ADX-246	RASP抑制剂	小分子化药	Aldeyra Therapeutics, Inc.
ADX-248	Aldehyde inhibitors	小分子化药	Aldeyra Therapeutics, Inc.
AB-1711	EGR1抑制剂 基因表达抑制剂	小分子化药	Konkuk University
DPT-0218	Kv1.3阻滞剂	小分子化药	北京深势科技有限公司
ATB-1606	IL-3抑制剂 IL-4抑制剂 STAT6抑制剂	小分子化药	Kymera Therapeutics, Inc.
TEM-1657	NF-κB抑制剂	小分子化药	Temisis Therapeutics SA
KLK7 inhibitor(Asubio Pharma)	KLK7抑制剂	小分子化药	Asubio Pharma Co. Ltd.
RLV-102	AHR激动剂	小分子化药	University of British Columbia
SIT-022	转录因子调节剂	小分子化药	Sitryx Therapeutics Ltd.
CLX-A140	H1 receptor拮抗剂	小分子化药	Cellix Bio Pvt Ltd.

2.3 全球重点交易中的特应性皮炎重点药物

在智慧芽新药情报库（synapse）中的药物检索栏中的适应症输入特应性皮炎，进行交易搜索查询。可以搜索到198条交易信息；其中涵盖化药138个，生物药69个；交易时间在一年内的有27个药物；交易时间3年内有68个药物；5年内有118款药物；最高研发状态（交易时）处于临床阶段的有98款药物；最高研发状态（交易时）处于上市阶段的有67款药物。最高研发状态（交易时）处于临床前的有21款药物。参与交易的公司包括礼来、Incyte、阿斯利康、辉瑞、BMS、罗氏、GSK、强生、诺华等MNC公司，以及国内的恒瑞医药、和记黄埔、江苏先声等国内知名药企。

这些统计维度都说明了无论是在临床前、临床甚至上市阶段，治疗特应性皮炎的药物都有非常大的市场价值。

交易名称	交易时间	转让方	受让方
1 华东医药与圣信生物就一款自身免疫新药达成合作	2024-07-21	江苏圣信生物医药股份...	杭州中美华东制药有限公司
2 远大医药集团附属公司北京远大九和药业公司完成对百济制药（南昌百济制药有限公司和江西西安百煜医药科技有限公司）的收购	2024-07-17	江西西安百煜医药科技有限...	北京远大九和药业有限公司
3 1.85亿美元+30.01%股权！康诺亚与Belenos订立2款双抗的独家许可协议	2024-07-09	康诺亚生物医药科技（成都...	BELENOS BIOLOGIE
4 ANI Pharmaceuticals to Further Expand Rare Disease Business through Acquisition of Alimera Sciences	2024-06-24	Alimera Sciences, Inc.	ANI Pharmaceuticals, Inc.
5 Evommune Secures Exclusive Rights to Develop and Commercialize a Phase 2-ready	2024-06-24	Aprilbio Co. Ltd.	Evommune, Inc.

图28 大交易中特应性皮炎重点药物³⁷

下面从上图中首付款金额从高到底的排序，挑选了一些交易案例来进行介绍。

其中直接付款（包括首付款）最高的是默克公司的收购。2021年2月15号，默克公司通过其子公司收购Pandion，这是一家临床阶段的生物技术公司，致力于开发新型自免相关疾病的治疗药物，每股收购价为60美元现金。默克付出大约18.5亿美元进行收购。Pandion公司的主打候选药物PT101（MK6914），是一种工程化的IL-2突变体，与蛋白质骨架融合，旨在选择性激活和扩大调节性T细胞（Tregs），用于潜在治疗自身免疫疾病。PT101正在临床评估有效性和安全性，II期在研适应症包括系统性红斑狼疮和白癜风，I期适应症包括特应性皮炎和溃疡性结肠炎。公司的管线还包括正在开发中的PD-1激动剂，用于多种自身免疫疾病。

艾伯维和勃林格殷格翰于2016年3月7号宣布了一项全球合作，开发并商业化Risankizumab（BI 655066），这是一种抗IL-23单抗，目前已经上市用于治疗克罗恩氏病、斑块性银屑病和银屑病关节炎，自上市以来，Risankizumab销售额一路暴涨，Risankizumab在2022年的全球销售额达到了51.6亿美元，2023销售额同比增长超50%，达到77.63亿美元，2024年有望突破百亿美元。Risankizumab处于二期临床的适应症包括特应性皮炎和化脓性汗腺炎。艾伯维以5.95亿美金首付款获得了BI655066的全球商业化权利。除了抗IL-23抗体外，艾伯维还获得了抗cd-40抗体BI 655064的权利，该抗体目前处于I期开发阶段。在中度至重度斑块型银屑病患者中进行的2期头对头研究结果显示，BI 655066的疗效优于乌司他木单抗，后者是这种影响生活的皮肤病常用的治疗药物。

在9个月后，使用较高剂量组的BI 655066的中度至重度斑块型银屑病患者中有69%保持了清晰或几乎清晰的皮肤（PASI 90），而使用乌司他木单抗的患者中这一比例为30%。患者还比使用乌司他木单抗的患者更快地达到这种皮肤清晰度（大约8周对比大约16周），并且保持的时间更长（至少32周对比24周）。此外，与使用乌司他木单抗的患者相比，使用BI 655066的患者中保持完全清晰的皮肤（PASI 100）的比例几乎是三倍（43%对比15%）。

美国强生公司于2024年5月16日宣布，以8.5亿美元现金收购Proteologix, Inc.，这是一家专注于免疫介导疾病双特异性抗体的私营生物技术公司，并有可能获得额外的里程碑付款。Proteologix的产品组合包括PX128，这是一种双特异性抗体，目前处于临床前，针对IL-13和TSLP，准备进入针对中度至重度特应性皮炎（AD）和中度至重度哮喘的I期开发阶段；以及PX130，这是一种双特异性抗体，针对IL-13和IL-22，目前正在进行针对中度至重度AD的临床前开发。由于AD和哮喘都是具有不同疾病驱动途径的异质性疾病，在不同的患者亚群中，针对多条途径可以提供高疗效和缓解的潜力。这两款双抗都是延长半衰期的设计，这对于需要注射给药的患者提供了方便。

2009年11月25日，**诺华收购了Incyte的JAK1/JAK2抑制剂Ruxolitinib（INCB18424）和cMET抑制剂Capmatinib（INCB28060），**并在美国以外地区开发和商业化。Incyte可能会收到超过10亿美元的付款，包

括1.5亿美元的预付款和6000万美元的即时开发里程碑，以及未来的潜在里程碑。Ruxolitinib是Incyte公司研发的JAK1/JAK2抑制剂，已在多种血液学和炎症性疾病中显示出积极的临床活性。Ruxolitinib已经获批上市用于治疗特应性皮炎、移植物抗宿主病、骨髓纤维化、原发性血小板增多症、白癜风。Incyte保留了开发Ruxolitinib局部制剂的权利。Ruxolitinib乳膏于2021年9月21日获FDA批准用于轻度至中度特应性皮炎的短期和非连续慢性治疗。

阿斯利康于2016年7月1日与皮肤科护理专家LEO Pharma A/S (LEO Pharma)达成协议，授予其tralokinumab用于治疗皮肤病的全球许可。

Tralokinumab是一种抗IL-13单克隆抗体，已经获批上市用于治疗特应性皮炎。根据协议条款，LEO Pharma将向阿斯利康支付1.15亿美元的首付款，以获得在全球范围内独家使用tralokinumab治疗特应性皮炎及任何未来额外的皮肤科适应症的权利。LEO Pharma还将向阿斯利康支付高达10亿美元的与商业相关的里程碑付款，以及产品销售额的中位数百分比版税。阿斯利康将负责生产并供应tralokinumab给LEO Pharma。

GSK于2016年7月27日宣布，已与Janssen就抗IL-33R单抗CNTO 7160达成全球独家许可协议，该抗体目前临床已终止，适应症是特应性皮炎。Janssen将获得高达1.75亿英镑的资金，这包括首付款、开发和首次商业销售的里程碑付款，此外还有基于销售的分层版税以及根据未来销售表现可能获得的进一步考虑。

Kymera Therapeutics Inc.于2020年7月9日宣布，与赛诺菲达成多项目战略合作，开发和商业化针对靶点IRAK4的蛋白质降解疗法，用于免疫炎症性疾病患者。两家公司还将在第二个早期项目上合作。Kymera将获得1.5亿美元的预付现金，并可能获得超过20亿美元的潜在开发、监管和销售里程碑，以及可观的特许权使用费。Kymera保留了参与美国开发和商业化的选择权。IRAK4是一种关键蛋白，它参与了由Toll样受体（TLRs）和白细胞介素-1受体（IL-1Rs）激活介导的炎症反应。虽然通过IRAK4的TLR和IL-1R信号传导参与了正常的免疫反应，但这些途径的异常激活是多种免疫炎症状况的根本原因。在临床前研究中，Kymera公司展示了通过口服每日给药的IRAK4降解剂可以在动物的皮肤和免疫细胞中实现IRAK4的完全敲低，并且具有良好耐受性。在美国风湿病学会和欧洲汗腺炎基金会的年度会议上展示的数据表明，在

体外和体内临床前模型中都显示出强大的抗炎活性。Kymera Therapeutics Inc.的蛋白降解剂KT474目前处于临床二期，适应症是特应性皮炎和化脓性汗腺炎。

安进公司和协和发酵麒麟株式会社于2021年6月1号宣布达成协议，将共同开发和商业化KHK4083。KHK4083是协和发酵麒麟的潜在首创的、处于III期临床试验的针对OX40的人源化单克隆抗体，正在开发用于治疗特应性皮炎（III期）和哮喘（II期），并有潜力用于其他自身免疫疾病。根据协议条款，安进公司将领导KHK4083在全球所有市场（不包括日本）的开发、制造和商业化，在日本，协和发酵麒麟将保留所有权利。此外，协和发酵麒麟将与安进公司在美国共同推广KHK4083，并有权选择在包括欧洲和亚洲在内的美国以外的某些其他市场共同推广KHK4083。安进公司将向协和发酵麒麟支付4亿美元的首付款，并可能支付高达8.5亿美元的未来或有条件的里程碑付款，以及未来全球销售的显著版税。协和发酵麒麟和安进公司将分担全球开发成本（不包括日本）和美国商业化成本。

2017年7月，礼来以4亿美元的总交易额拿下NKTR-358的全球权益，当时NKTR-358的I期临床数据尚未公布。此外，礼来愿意分摊75%该产品II期SLE适应症开发的费用并承诺承担其商业化的全部成本。不过，事与愿违。2022年礼来在EADV（欧皮会）上首次报道了NKTR-358用于AD Ib期数据，无论低剂量组还是高剂量组都没能和安慰剂疗效上表现出显著差异，后来SLE适应症开发也不顺利，最终礼来放弃了后续合作。由于重组IL-2的毒副作用严重以及半衰期较短，临床应用受限。针对此，Nektar通过修饰IL-2以降低其毒性并延长半衰期，由此开发了NKTR-358。



第三章

全球特应性皮炎
药物专利分析

3.1 临床在研重点药物核心专利分析

根据第二章对涉及到交易的临床分子的解读，排除JAKi和PDE4等热门赛道，从**新药情报库 (synapse)** 中选择出重点临床药物来进行专利解读。推荐分子有**KT474**、**EP262**、**EVO-756**、**DES-7114**、**Soquelitinib(CPI818)**、**ASN-008**和**IMG-007**、**Amlitelimab**、**KHK4083**等。

KT474:

在智慧芽新药情报库中搜索KT474，在药物的页面详情里找到专利部分，可以找到KT474的核心专利：化合物专利、晶型专利、用途专利等。如上图所示，KT474的化合物专利是WO2020113233A1，权利要求中的通式保护的也比较广，包含了ABC三个环，最早优先权日是2018年11月30日，随后KYMERA公司又提交了8个优先权文件，列表化合物有近600个，这也是因为PROTAC药物有三块构成，每一部分的改变都能得到新分子，探索SAR需要做足够多的分子，也足以可见立项之初KMMERA公司对IRAK4这个靶点的重视，根据后来公开的KT474分子的结构信息，可以发现该专利中的I-417分子正是KT474的结构。

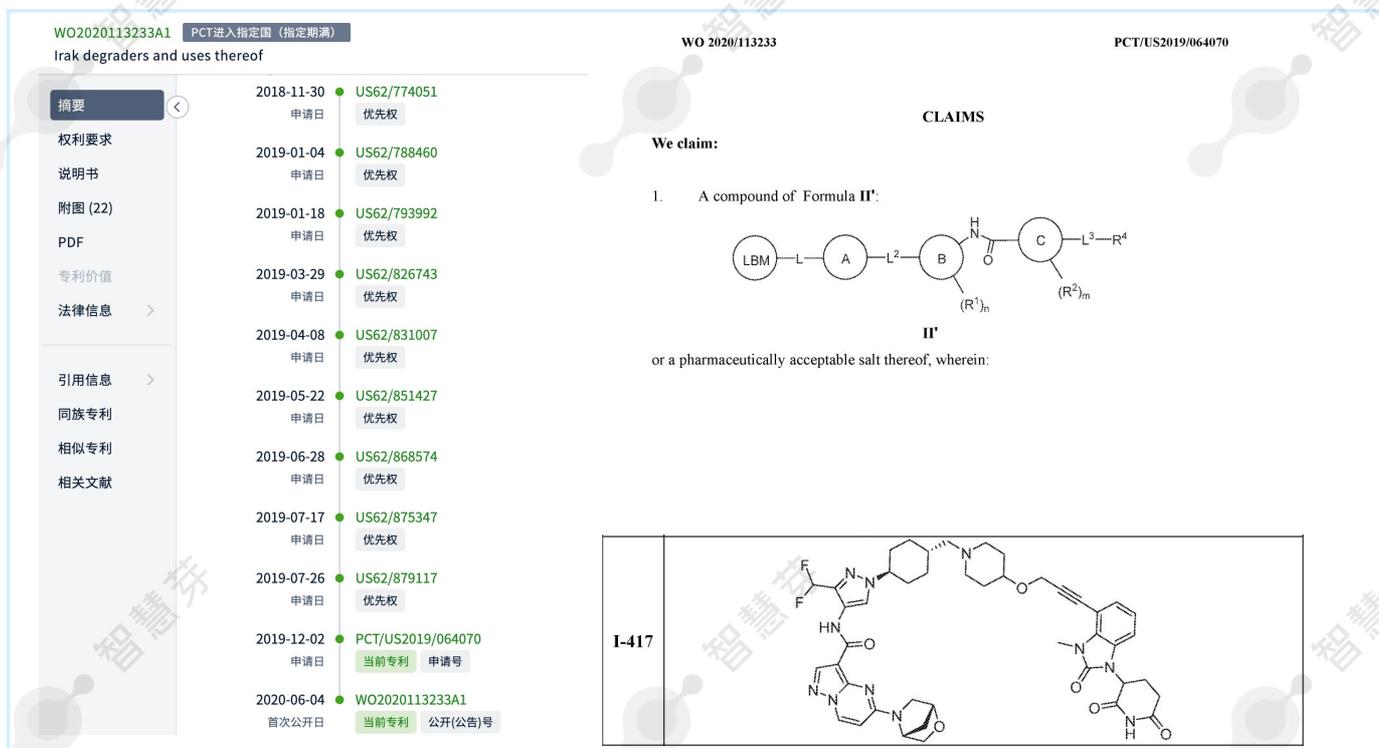


图29 KT474的化合物专利分析

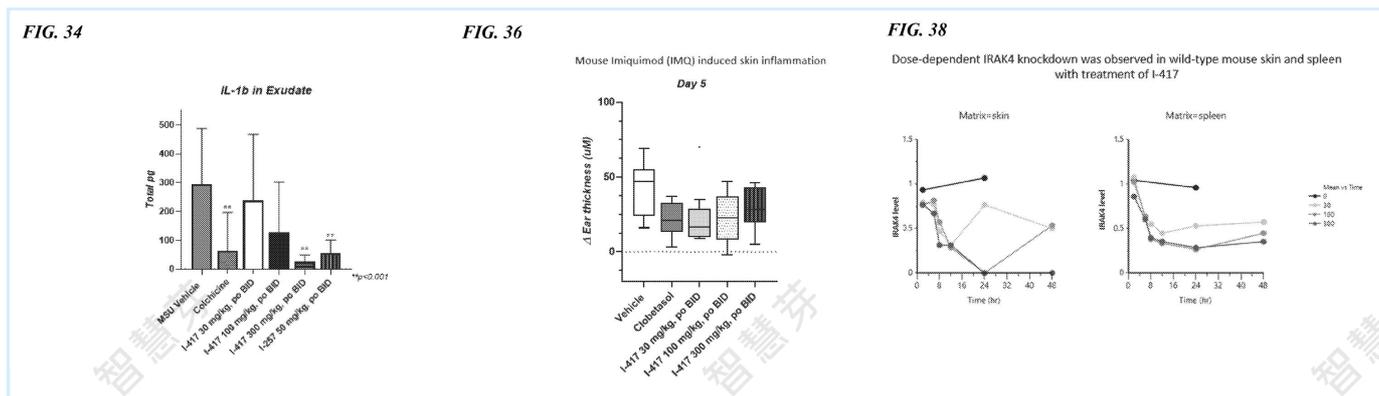


图30 专利中KT474的效果数据

专利中的体外数据多用字母来表示分子的活性范围，药效的数据中倒是能看到评估了不少专利中的分子如168、208、221、257、417等。如上图所示也能大致看到分子417在几个剂量下对炎症细胞因子（IL-1b）有较强的抑制效果，并且有剂量相关性；IMQ诱导的小鼠皮肤炎症模型中，I-417在剂量30mpk po BID给药时也有明显的药效，给药I-417也能看到小鼠皮肤和脾中的IRAK4的敲除具有剂量依赖性。动物药效试验中POC的成功验证也让KYMERA公司有了推进KT474治疗自免相关的皮肤炎症相关疾病的信心。

EVO-756:

在智慧芽新药情报库中搜索EVO-756，可以看到药物信息、药物交易、临床结果、专利和新闻的搜索结果。这款靶向MRGPRX2的小分子抑制剂EVO-756在2023年9月27日发生了一笔相关的大交易。美国加州初创公司与Maruho Co., Ltd.达成扩大战略合作，在大中华区和其他主要亚洲国家独家开发和商业化EVO-756。两家公司此前于2023年9月在日本签订了类似的协议。根据新协议的条款，Evommune有资格获得高达6200万美元的资金，其中包括一笔可观的预付款和惯例里程碑付款。交易时间点EVO-756还在临床前阶段，目前在美国进行临床1期的评估，适应症包括慢性荨麻疹、哮喘、特应性皮炎、炎症和瘙痒等自免适应症，还未在日本开展临床试验。

新情报库 by pathmap

全部 EVO-756 X

药物 (1) 药物交易 (1) 新闻 (9) 临床试验 (0) 临床结果 (1) 转化医学 (0) 专利 (3) 文献 (0)

药物总和 (1)

EVO-756

靶点: MRGPRX2

原研机构: Dermira, Inc.

在研机构: Evommune, Inc. Maruho Co., Ltd.

在研适应症: 慢性荨麻疹 哮喘 特应性皮炎 [+3]

最高研发阶段: 临床1期

首次获批日期: -

首次获批国家/地区: -

查看所有药物

药物交易总和 (1)

Evommune Announces Expanded Strategic Collaboration with Maruho to Develop and Commercialize MRGPRX2 antagonist EVO756 in Greater China and key Asian...

药物: EVO-756 靶点: MRGPRX2

交易适应症: 瘙痒 [+2] 交易时间: 2023-09-27

权益地区: 包括: 日本, 亚洲 转让方: Evommune, Inc.

受让方: Maruho Co., Ltd. 总金额: \$62.00M

首付款: 未披露 里程碑: 未披露

图31 EVO-756的搜索结果

EVO-756

开始对比 进入KG 开启监控 保存到工作空间

概要 研发状态 药物交易 专利 临床分析 (0) 临床结果 (0) 转化医学 (0) 批准 (0) 特殊评审 (0)

研发状态

早期临床1期并入临床1期, 临床1/2期并入临床2期, 临床2/3期并入临床3期 未知 终止

适应症 国家/地区 最高研发状态

表格 进度图

适应症	国家/地区	最高研发状态	机构	日期	数据源
慢性荨麻疹	美国	临床1期	Evommune, Inc.	2024-01-18	新闻
哮喘	美国	临床1期	Evommune, Inc.	-	公司管线
特应性皮炎	美国	临床1期	Evommune, Inc.	-	公司管线
炎症	美国	临床1期	Evommune, Inc.	-	公司管线
瘙痒 (皮肤发痒)	日本	临床前	Maruho Co., Ltd.	2023-09-27	新闻

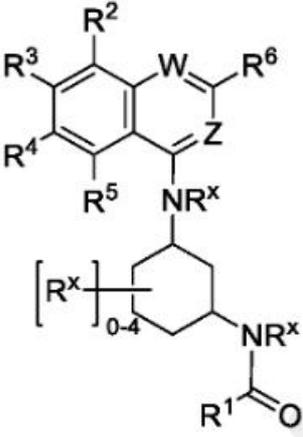
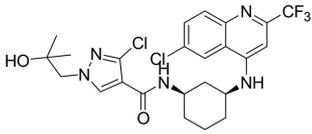
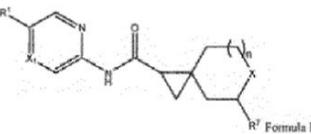
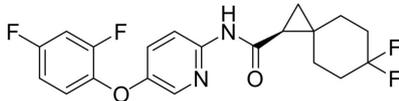
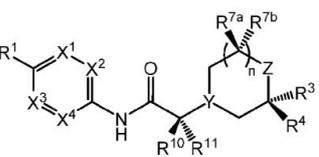
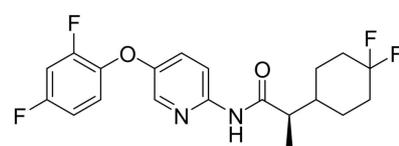
图32 EVO-756的研发状态

2024年7月16日，Evommune, Inc.宣布EVO756的首次人体概念验证研究取得积极结果，并且计划在2024年秋季的同行评议科学会议上展示该试验的综合数据集。Evommune首席医疗官Eugene Bauer医学博士说：“我们的概念验证试验的数据超出了我们的预期，我们现在计划在2025年上半年启动EVO756的多项临床试验，包括慢性自发性荨麻疹(CSU)患者的2b期研究。”“我们相信我们有一种新的、高效的、选择性的药物，可以每天口服一次，为患有各种肥大细胞介导的疾病的患者提供广泛的机会。”

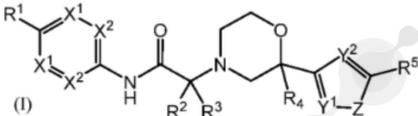
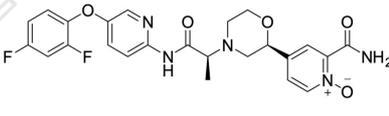
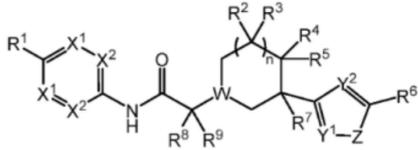
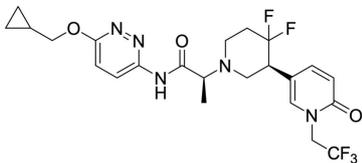
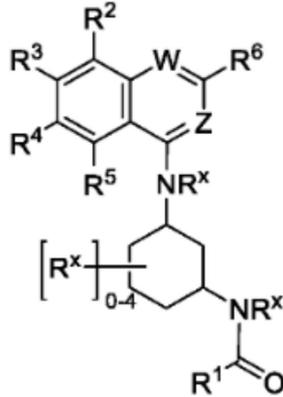
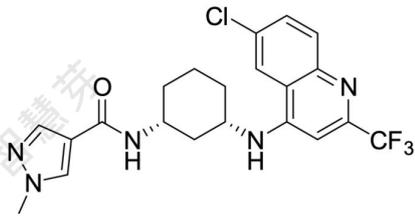
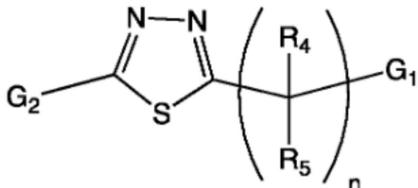
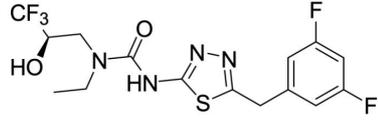
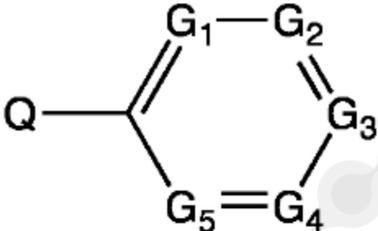
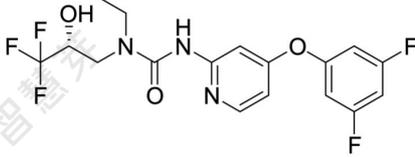
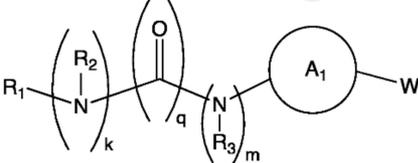
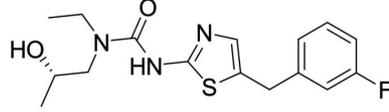
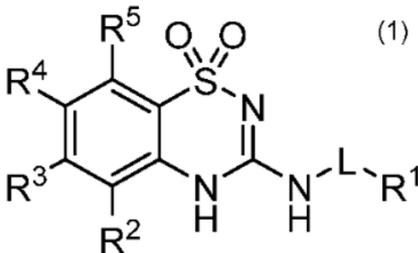
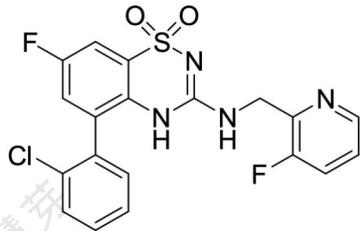
该POC研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的正常健康成人单次和多次递增剂量(SAD和MAD)研究，并评估口服EVO756的安全性、耐受性、药代动力学和药效学/靶标参与。剂量从1mg到500mg按升序在7个队列中给药，每个队列8名受试者(6名给药受试药物，2名给药安慰剂)。在迄今为止完成的MAD队列中，4个队列中每组16名受试者(12名活性组和4名安慰剂组)施用了10mg、30mg、100mg和240mg BID的递增剂量。

EVO756对肥大细胞脱颗粒的药效学潜力在皮肤激发试验中被评估，其中icatibant (MRGPRX2受体的一种已知配体)被皮内注射，在所有MAD参与者中产生可测量的皮肤反应。多种实验方法已经确定，icatibant引起的肥大细胞脱颗粒是MRGPRX2疾病相关内源性配体相关变化的代表。

EVO756的安全性和每日一次口服给药的潜力，也让这类治疗炎症性疾病的新疗法持续受到关注。这些数据进一步支持这样的假设，即MRGPRX2受体的阻断及其随后的下游效应有可能是治疗炎症的根本原因，比目前可用的治疗方法提供更大的缓解。

专利/公司	马库什结构	重点分子	备注
WO2023192901 Escient		 (Ex 31 pg 315)	IC50 < 100 nM
WO2022152853 GSK		 (Ex 4 pg 24)	pIC50 = 8或更高
WO2022152852 GSK		 (Ex 8 pg 59)	pIC50 = 8或更高

专利/公司	马库什结构	重点分子	备注
WO2022140520 Escient		<p>(Cpd 1-1 pg 92)</p>	IC50 < 50 nM
WO2022125636 Escient		<p>(Cpd 1-12 pg 61)</p>	IC50 < 100 nM
WO2022111473 Bioartis LLC	前药	<p>(Ex S-84 pg 107)</p>	动力学溶解度为 18.1 mcM
WO2022087083 Escient		<p>(Ex 5B pg 151)</p>	IC50 < 100 nM

专利/公司	马库什结构	重点分子	备注
WO2022073905 GSK			pIC50值等于或大于8
		(Ex 5 pg 45)	
WO2022073904 GSK			pIC50值等于或大于8
		(Ex 1 pg 139)	
WO2022067094 Escient			IC50 <100 nM
		(Cpd 4-400 pg 262)	
WO2021092264 Dermira Inc			pIC50值为8.1
		(Ex E23 pg 44)	
WO2021092262 Dermira Inc			pIC50值为9.24
		(Cpd E163 pg 95)	
WO2021092240 Dermira Inc			pIC50值为9.2
		(Cpd E117 pg 89)	
WO2020223255 Solent Therapeutics Llc			pEC50 = 7.99
		(Ex 16 pg 77)	

按专利公开时间由近及远（根据智慧芽专利数据库总结）

EVO756的化学结构目前还未公开，只能从专利中就推测。上表是按照专利公开时间由远及近总结了靶点MRGPRX2的一些代表性专利。主要有GSK、Escient、Bioardis LLC、Dermira Inc、Solent Therapeutics Llc布局了这一方向。

EVO756由Dermira Inc公司的三篇WO专利保护，申请日都是2020年11月5日，公开日都是2021年5月14日。其中专利WO2021092262和WO2021092240关键化合物的活性较好，在表达于人肥大细胞系LAD-2中的人类MRGPRX2受体上显示出不错的拮抗活性，在FLIPR测定中，pIC50值为9.24和9.2。

Solent Therapeutics Llc公司专利中的化合物活性数据稍弱一些，示例化合物在放射性配体结合测定中对人MRGPRX2显示出结合亲和力（pKd = 7.5）。该化合物在CHO-K1细胞中过度表达的MRGPRX2上显示出拮抗活性（在FLIPR钙离子测定中，pEC50 = 7.99）。

Escient公司的专利WO2022067094中公开了一类喹啉母核的分子，重点化合物在稳定转染至CHO细胞中的人类MRGPRX2受体上显示出拮抗活性（IC50小于100纳摩尔；HTRF测定法），并且在人类肥大细胞LAD2细胞上也显示出拮抗活性（IC50小于100纳摩尔；β-己糖胺酶释放测定法）。且该化合物在雄性C57BL/6小鼠中（50mpk, po）显示出最大血药浓度时间（Tmax）为1.3小时；0至24小时的血药浓度-时间曲线下面积（AUC(0-24)）和0至最后一次测量的AUC(0-last)均为640小时·微摩尔/毫升。

GSK则在两篇专利WO2022073905和WO2022073904中公开了一类含氮6元饱和杂环和酰胺为linker连着2个不饱和杂环的母核分子，重点化合物在稳定表达于HEK-293细胞中的人类MRGPRX2受体上显示出拮抗活性（在基于钙的FLIPR Tetra测定中，pIC50值等于或大于8）。

Escient公司在专利WO2022087083中公继续对喹啉母核的分子进行了SAR探索，改变了与环己烷片段相连的酰胺部分的连接方向，得到的分子活性能得到保持。但这篇专利未给出重点化合物动物PK的数据。重点分子在稳定转染至CHO细胞中的人类MRGPRX2受体上显示出拮抗活性（IC50 < 100 nM；HTRF测定法）以及在人类肥大细胞LAD2细胞上（IC50 100-500 nM；β-己糖胺酶释放测定法）。

Bioardis LLC公司在专利WO2022111473中则探索了前药系列分子。重点分子前药的活性成分在稳定表达于HEK-293细胞中的人类MRGPRX2受体上显示出拮抗活性（在基于钙的FLIPR和肌醇-1磷酸（IP-1）积累测定中分别为IC50 = 10-100 nM和<100 nM）。与活性成分相比，前药在SD大鼠中的暴露更好。与活性成分（0.9 mcM）相比，前药在pH 7.4的磷酸盐缓冲液（PBS）水中的高动力学溶解度为18.1 mcM。

Escient公司随后又公开了2篇专利WO2022140520和WO2022125636，主要把喹啉母核换成了苯环和其他杂环，进一步**丰富了这类环己烷系列分子，并且拮抗剂的活性有提升的迹象**。重点分子对人MRGPRX2受体在CHO细胞中稳定转染表现出拮抗活性（IC50 < 50 nM；HTRF检测）和人肥大LAD2细胞（IC50 < 50 nM；己糖胺酶释放试验）。

GSK随后也继续公开了2篇专利，在两篇专利WO2022152853和WO2022152852中的分子明显对前面两篇WO专利中的分子进行了简化，降低了分子量，并保留了酰胺linker。通过FLIPR Tetra检测，重点分子对HEK-293细胞中稳定表达的人MRGPRX2受体具有拮抗活性（pIC50 = 8或更高）。

Escient公司在2023年继续公开了一篇专利WO2023192901，重点分子在CHO细胞中稳定转染的人MRGPRX2受体显示出拮抗活性（IC50 < 100 nM；HTRF检测）和人LAD2细胞（IC50 < 100 nM）。雄性C57BL/6小鼠模型（50 mg/kg p.o.）的AUC(0-last)和AUC(0-24)均为740 mcM.h。对比WO2022067094中的分子，暴露量有略微的提升。

□ NCT06144424 · Active, not recruiting 临床2期

Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of EP262 in Subjects With Atopic Dermatitis (EASE)

【翻译】评估 EP262 在特应性皮炎受试者中的安全性、耐受性和药效学的 2a 期随机、双盲、安慰剂对照研究 (EASE)

This Phase 2a trial will evaluate the effects of EP262 in subjects with atopic dermatitis

【翻译】该 2a 期试验将评估 EP262 对特应性皮炎受试者的作用

开始日期: 2023-10-25
首次公示日期: 2023-11-22
申办/合作机构: Esicient Pharmaceuticals, Inc.
相关试验: NCT06144424

提及到的实体

适应症: 特应性皮炎

图33 EP262在IIa期临床招募患者评估对AD的安全性和有效性³⁸

Esicient公司开发的小分子EP262目前处于临床二期，适应症包括特应性皮炎（II期）、慢性荨麻疹（II期）和神经炎症（I期）；2024年4月Incyte以约7.5亿美元款项收购Esicient，并囊括该公司两款潜在“first-in-class”小分子EP262和EP547。这次收购将支持Incyte扩大其在炎症与自身免疫疾病领域的研发管线。在2023年3月美国皮肤病学会（AAD）年会上公布的临床前研究表明，EP262改善了AD样皮肤病变和2型炎症标志物。

在一项针对64名健康志愿者的1期研究中，EP262在所有测试剂量下都是安全且耐受性良好的，没有严重或重度不良事件，没有导致停药的不良事件，也没有实验室参数、生命体征或心电图参数出现有临床意义的不良变化。EP262治疗中出现的不良事件较轻，发生率低于安慰剂（33.3% vs. 62.5%），且不随剂量增加而增加。

这6篇专利分别是：

[WO2022076285](#)、[WO2021071832](#)、[WO2021071812](#)、[WO2021071802](#)、[WO2021071803](#)、[WO2021071821](#)。

这些专利中的化合物多数只公开了对Kv1.3通道抑制的IC50数据和hERG数据，且都是一个范围，没有对其他通道（如Kv1.1和Kv1.2）的选择性数据。

2022年6月，礼来获得Kv1.3靶向治疗药物（包括DES-7114）在全球的临床开发和商业化权利，并向DESRES支付6000万美元的首付款、4.75亿美元里程碑金和销售版税。在智慧芽新药情报数据库中搜索D. E. Shaw Research和Kv1.3，共找到10组INPADOC同族（共33条）申请，集中在2022年申请了2个（申请日在3月和5月份）、2020年申请了5个，2021年申请了1个，以及2023年申请了两个；而DES-7114在2022年1月份开始进入一期临床。并且早在2013年9月，D.E. Shaw公司就公开了一种筛选电压门控蛋白的方法。目前临床II期分子DES-7114的结构尚未公开，只能根据2021年和2020年6个INPADOC同族申请去猜测临床分子。

Soquelitinib:

在智慧芽新药情报库中搜索关键词Soquelitinib，能看到该分子的结构信息，很明显这种不保护烯酮的结构是共价抑制剂的特征；如下图可以看到该药物的临床试验、临床结果、转化医学、核心专利、药物交易等讯息。



图34 药物Soquelitinib的详情³⁹

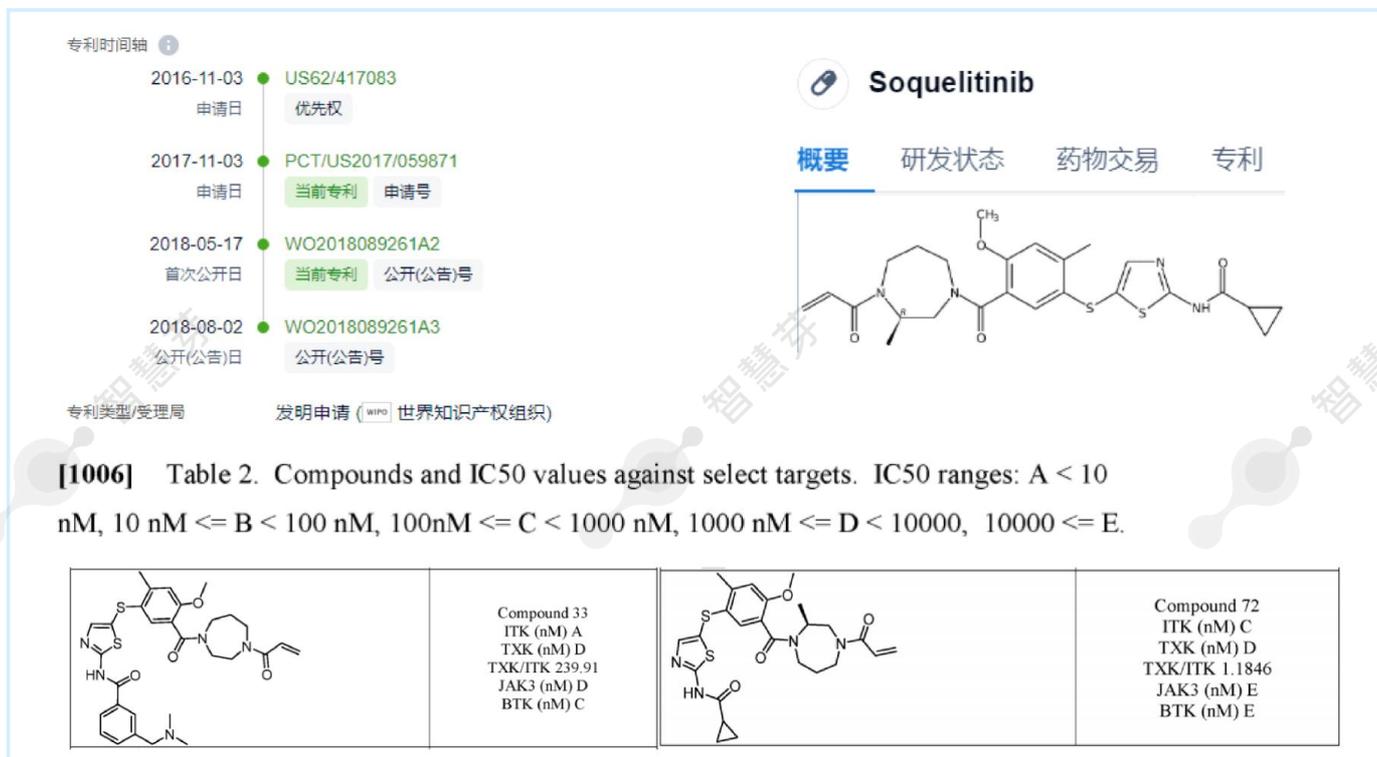


图35 药物Soquelitinib化合物专利分析

如上图所示Soquelitinib的化合物专利是WO2018089261A1，Corvus Pharmaceuticals, Inc.在2016年11月3日便通过优先权版本申请保护了Soquelitinib这一类分子。化合物72正是临床分子Soquelitinib，但当时公开的数据只有体外活性数据，化合物33不仅有体外活性数据，还有动物体内PK数据。化合物33抑制ITK (IC₅₀ < 10 nM)，对TXK、BTK和JAK3具有选择性(IC₅₀分别为1000 ~ 10000、100 ~ 1000和1000 ~ 10000)，化合物33抑制人急性T细胞白血病Jurkat细胞IL-2的产生(IC₅₀ = 100 nM)。在8 mpk po和6mpk po时，小鼠和大鼠的口服生物利用度分别为F = 75和0.4%。化合物72虽然活性不及化合物33，可能在大鼠生物利用度远好于化合物33，药效数据上可能也优于33，因而最后选择了33。

ASN-008:

在新药情报库中搜索ASN-008，显示该药物是一类季铵盐的结构，有4篇核心专利，其中化合物专利是WO2012112969A1（中国同族CN103547566B）；ASN-008是由Nav1.7阻滞剂QX-314发展而来，QX-314也是一类季铵盐分子；实施例43正是ASN-008，数据示例说明,实施例43的化合物提供了大于QX-314的至少7小时的镇痛效果。

ASN-008

开始对比 进入KG 开启监控 保存到 workspace

概要 研发状态 药物交易 专利 临床分析 临床结果 (0) 转化医学 (0) 批准 (0) 特殊审评 (0)

查看相似结构

分子式
C25H35BrN2

InChIKey
ZQDXYOLQJUELII-GJFSDDNBSA-M

CAS号
1393836-45-7

结构类型
活性药物成分

关联

临床试验 2
临床结果 0
转化医学 0
核心专利 4
文献 1
新闻 3
药物交易 1

图36 药物ASN-008的详情⁴⁰

[1061] 机械伤痛的镇痛持续时间

[1062]

测试化合物	测试化合物量 (%)	利多卡因 量 (%)	总注射量(μL)	镇痛平均时间 (h)
QX-314	0.5	2	200	9
		2	100	6
		0	200	2
		0	100	2
实施例 43	0.2	2	200	28

QX-314

ASN-008

图37 CN103547566B的分析

虽然这是一个镇痛的药效试验，证明了ASN-008具有优于阳性QX-314的潜力。具体来说，ENaC阻滞剂ASN-008也可以通过阻断ENaC通道的活性，减少钠离子进入细胞内，降低细胞内的渗透压，进而减少炎症介质的产生和释放。这种机制能够有效减轻皮肤的炎症反应，改善AD的症状。基于这样一个理论基础和临床前POC的验证，ASN-008在美国也开展了特应性皮炎的临床2期试验。

3.2 临床前重点药物核心专利分析

根据第二章对临床前药物中小分子药物总结的列表，从新药情报库(synapse)中选择出重点临床前药物进行专利解读。

Icanbelimod:

首先是苏州康乃德医药有限公司的S1P1受体激动剂Icanbelimod，其克罗恩病和溃疡性结肠炎适应症在美国处于临床二期，AD适应症在中国刚刚获得临床申请批准。当前该药物暂无人工标引的核心专利，通过智慧芽AI算法找到了此药物的一些潜在核心专利如下：WO2015039587A1，中国同族CN103450171B。



The screenshot shows the '研发状态' (Development Status) tab for Icanbelimod. The '适应症' (Indication) section is expanded, showing a table with the following data:

适应症	国家/地区	最高研发状态	机构
特应性皮炎	中国	临床申请批准	苏州康乃德生物医...

图38 Icanbelimod在临床申请批准中



The screenshot shows the '专利' (Patents) tab for Icanbelimod. The '核心专利' (Core Patents) section is highlighted, showing a list of patents. The first patent, WO2015039587A1, is selected and its details are displayed:

WO2015039587A1
一种免疫调节新型化合物、其用途和包含其的药物组合物
 PCT进入指定国 (指定期满)

本发明提供一种式I所示的化合物，其中R为卤族元素或C1-C6烷基。所述化合物具有S1P1受体激动剂活性和选择特异性，并具有显著缩短的体内半衰期，因此是优质第二代S1P1受体激动剂。本发明还提供了所述化合物在制备用于治疗由S1P1受体介导的疾病或病症的药物中的用途，包含其的药物组合物，以及采用所述化合物和药物组合物治疗由S1P1受体介导的疾病或病症中的用途。

申请日: 2014-09-15 公开(公告)日: 2015-03-26

[标]当前申请(专利权)人: 苏州康乃德生物医药有限公司

[标]原始申请(专利权)人: 苏州康乃德生物医药有限公司

简单同族国家/地区: 美国(2) 中国(2) 欧洲专利局(3) [+10]

专利保护药物: Icanbelimod

专利分类: 化合物 组合物 制备/工艺 [+1]

图39 Icanbelimod的AI算法分析出核心专利

许多S1P1受体激动剂已被描述过，最典型的化合物是FTY720(又名“芬戈莫德”)。目前诺华公司正以 Gilenya 的商品名推广销售 FTY720，以用于治疗多发性硬化症。尽管FTY720具有临床功效，但是其是一个非选择性的S1P受体激动剂，能激活若干S1P受体，如S1P1、S1P2、S1P3、S1P4、S1P5。其中，FTY720与S1P3的结合往往会导致一系列重要的副作用，如心动过缓。因此，为了克服FTY720的副作用，许多制药公司和生物技术公司一直在寻找更专一、更安全的第二代S1P1激动剂。

除了提高靶点专一性外，缩短药物即S1P1受体激动剂在体内的半衰期也是筛选第二代S1P1激动剂的重要目标。传统上,较长半衰期的小分子药物被认为更好，因为半衰期长可以避免药品的频繁使用。然而，作为免疫抑制剂药物，较长半衰期可变成一个严重劣势，其原因在于其将会导致淋巴细胞的运输被持续抑制，外周血淋巴细胞

数减少，从而使得用药者免疫功能低下，增加病毒性感染的风险。目前临床采用的S1P1受体激动剂如FTY720即有这一缺陷。在发生感染的情况下，往往需通过停止药物使得外周血淋巴细胞数尽快恢复到正常水平，以便能够快速恢复人体免疫功能。FTY720在人体内的半衰期长达6-9天，因此即便停止服用该药物，需要在很长时间内淋巴细胞数才能恢复正常。因此，目前本领域仍然需要开发新型的具有S1P1受体选择性、且半衰期较短的S1P1受体激动剂，以克服现有疗法的缺陷。

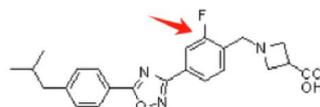
WO2015039587A1提供的化合物具有S1P1受体激动剂活性和选择特异性，具有显著缩短的体内半衰期，因此是优质第二代S1P1受体激动剂。发明还提供了所述化合物在制备用于治疗由S1P1受体介导的疾病或病症的药物中的用途，包含其的药物组合物，以及采用所述化合物和药物组合物治疗由S1P1受体介导的疾病或病症中的用途。

表 1: 口服给药(3mg/kg)的代谢动力学

化合物	T max (hr)	Cmax (ng/mL)	AUCinf (hr*ng/mL)	T1/2 (hr)	F (%)
化合物 1	2.00	365 ± 51.5	6197 ± 147	10.6 ± 1.07	82.5
化合物 2	2.00	341 ± 36.2	3829 ± 184	5.47 ± 0.63	63.4
化合物 3	3.33	681 ± 61.1	8107 ± 469	5.30 ± 0.51	96.1
化合物 4	1.15	346 ± 29.6	4419 ± 449	5.37 ± 0.15	52.9
化合物 5	3.33	249 ± 8.74	5460 ± 401	12.3 ± 2.09	74.0

表 2: 静脉给药(1mg/kg)的代谢动力学

化合物	CL (L/hr/kg)	Vss (L/kg)	AUCinf (hr*ng/mL)	T1/2 (hr)	MRTinf (hr)
化合物 1	0.427 ± 0.063	4.65 ± 0.389	2376 ± 329	8.69 ± 0.80	11.0 ± 1.20
化合物 2	0.499 ± 0.039	3.12 ± 0.101	2012 ± 146	5.47 ± 0.42	6.28 ± 0.44
化合物 3	0.366 ± 0.050	2.65 ± 0.229	2767 ± 410	5.04 ± 0.37	5.11 ± 0.39
化合物 4	0.362 ± 0.026	2.75 ± 0.112	2768 ± 200	5.29 ± 0.60	5.23 ± 0.36
化合物 5	0.454 ± 0.018	5.87 ± 0.802	2203 ± 89.5	10.1 ± 1.02	12.9 ± 1.24



式 IB (化合物 2)

表 3: 化合物 2、3、4 保持受体的活性和专一性

	受体内化 EC50	
	S1P1	S1P3
化合物 1	5.69 nM	>1000 nM
化合物 2	9.83 nM	>1000 nM
化合物 3	3.21 nM	>1000 nM
化合物 4	4.20 nM	>1000 nM

图40 专利WO2015039587A1的分析

在WO2015039587A1中，康乃德公司重点对化合物2进行了多项试验的评估，包括SD大鼠口服和静脉给药的体内药代试验、化合物对S1P1和S1P3受体的内化效应试验、化合物对外周血淋巴细胞数目影响的试验、关节炎和自身免疫性脑炎药效评估以及对比格犬心血管功能影响的安全性试验。

化合物2的结构主要是在苯环上引入F取代，在该位置上化合物1、3、4、5分别为H、Cl、Br、CH3取代；从表1和表2的口服和静脉药代数据看，在苯环2位引入卤素取代后可以加快化合物在体内的清除，结果上看半衰期和平均停留时间都缩短，苯环2位是甲基取代时则得到相反的结果。同时表3的结果表明了化合物2、3、4缩短了半衰期的同时，相当于化合物1在保持对S1P1活性的同时，并未损失对S1P3的选择性。

S1P1受体表达于淋巴细胞表面，对于淋巴细胞离开次级淋巴组织继而进入外周循环是必不可少的。S1P1受体的小分子激动剂可以激活受体并导致受体内化效应，该机制是目前已知的抑制淋巴细胞离开次级淋巴组织继而影响外周循环淋巴细胞数量降低的原因。为了确定本发明的化合物是否可以减少外周血中的淋巴细胞，进行了体内淋巴细胞影响实验。

实验结果表明，化合物2非常有效地降低外周血淋巴细胞数目。外周血淋巴细胞数在给药30分钟后就有明显的降低，并在所有采样的时间点上(30,120, 240, 360, 480分钟)进一步降低。化合物2在评估的所有三个剂量中都具有活性，其中仅仅需要0.01 mg/kg的剂量就可以观察到外周血淋巴细胞数目降低超过50%，1mg/kg剂量降低的最多(图2)。另外，化合物2的作用是淋巴细胞特异的，它并没有明显改变外周单核细胞和其他白细胞的数目。

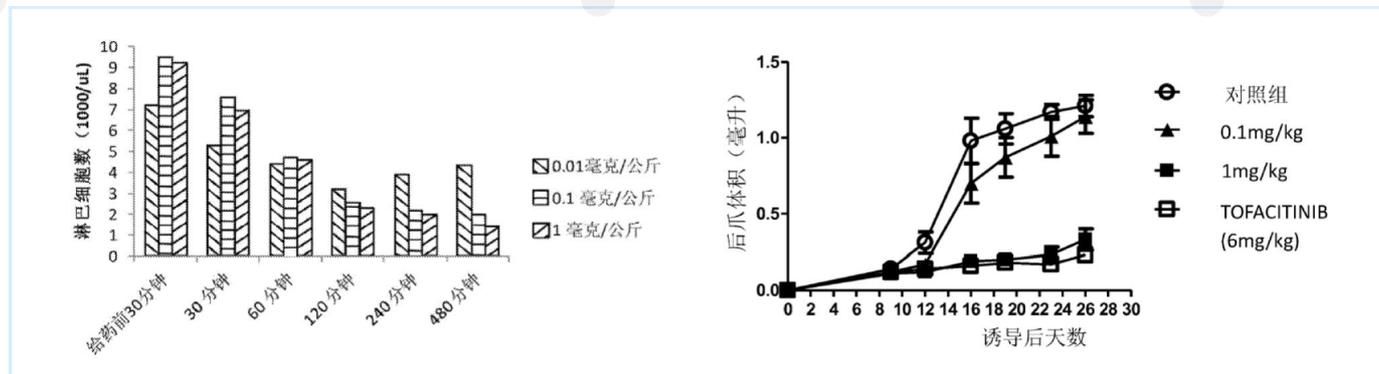


图41 专利WO2015039587A1的药效数据

将化合物2制成在0.5%CMC-Na中的悬液，然后在大鼠注射CII/CFA时口服给药。阳性对照组采用TOFACITINIB，在致敏后第12天口服给药致敏后7天开始每周2次对大鼠四足中关节炎严重程度进行评分。结果表明，在1mg/kg，化合物2可以有效抑制关节炎中的关节肿胀发展和关节结构破坏。化合物2与TOFACITINIB具有类似作用，但用量显著较少。

PBI-100:

同样，在新药情报库中搜索PBI-100，AI算法推荐了一篇专利：WO2022144758A1，申请日为2021年12月28日，并于2022年7月7号公开。不过这篇专利中是根据阿斯利康的分子Ulatrectinib (AZD-7451) 做的组合物专利，AZD-7451是一种有效的、选择性的和具有口服活性的Trk抑制剂，可阻断TrkC激活和相关的致癌行为，但治疗恶性胶质瘤的临床试验已经终止，并且根据阿斯利康和Pyramid Biosciences, Inc.于2018年12月签订协议的时间点。PBI-100很有可能是AZD-7451这类母核的局部TRK抑制剂。不过，最近在美国没有PBI-100关于特应性皮炎临床前进展的报告。

1 组申请(1 条专利结果) 列表视图

相关度 导出 去专利数据库查看 进入KG 开启监控 简体中文

WO2022144758A1

Topical pharmaceutical compositions and methods

【翻译】局部药物组合物和方法

PCT进入指定国 (指定期满)

The present disclosure relates to a topical pharmaceutical composition containing N-[(1S)-1-(5-fluoropyrimidin-2-yl)ethyl]-3-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-amine (hereinafter also referred to as "Compound A"), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; to the use of the topical pharmaceutical composition as a medicament; to processes for the preparation of said topical pharmaceutical composition; to certain new methods of [显示全部](#)

【翻译】本公开涉及一种含有N-[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]-3-(5-异丙氧基-1H-吡唑-3-基)-3H-咪唑的局部药物组合物 [4,5-b]吡啶-5-胺(以下也称为“化合物A”)或其药学上可接受的盐; 所述局部用药物组合物作为药物的用途; 制备所述局部药物组合物的方法; 本发明涉及通过施用含有化合物A或其药学上可接受的盐的局部药物组合物来治疗炎性皮肤病,特别是银屑病的一些新方法; 以及化合物A的甲磺酸盐的新结晶形式。

申请日: 2021-12-28 公开(公告)日: 2022-07-07

(标)当前申请(专利权)人: [Pyramid Biosciences, Inc.](#)

(标)原始申请(专利权)人: [Pyramid Biosciences, Inc.](#)

简单同族国家/地区: [美国\(1\)](#) [中国\(1\)](#) [WPO 世界知识产权组织\(1\)](#) [+5]

专利保护药物: [PBI-100](#)

专利分类: [组合物](#) [医药用途](#)

图42 AI算法分析出PBI-100的核心专利

Pyramid Biosciences, Inc.公司还有一款高选择性TRK抑制剂PBI-200目前正处于1期临床试验，是一种口服活性中枢神经系统渗透TRK抑制剂，靶向多种遗传性癌症，包括原发性和转移性脑癌。Paltimatrectinib (PBI-200) 是一种有效的Trk抑制剂，对肌球蛋白相关激酶 A (TrkA)的IC50为 <10 nM。

HY-1770:

在新药情报库中搜索HY-1770，AI算法推荐了一篇专利：WO2018153235A1和WO2023202439A1。从时间线上看，HY-1770于2021年就已经进入临床，因而专利WO2018153235A1与HY-1770相关性更强。WO2018153235A1则继续对苏州沪云新药公司的二萜类衍生物治疗几个特应性皮炎的动物模型药效试验进行了评估。两篇专利都是开发了一系列化合物二萜类衍生物用于治疗自身免疫相关疾病如银屑病或特应性皮炎等。

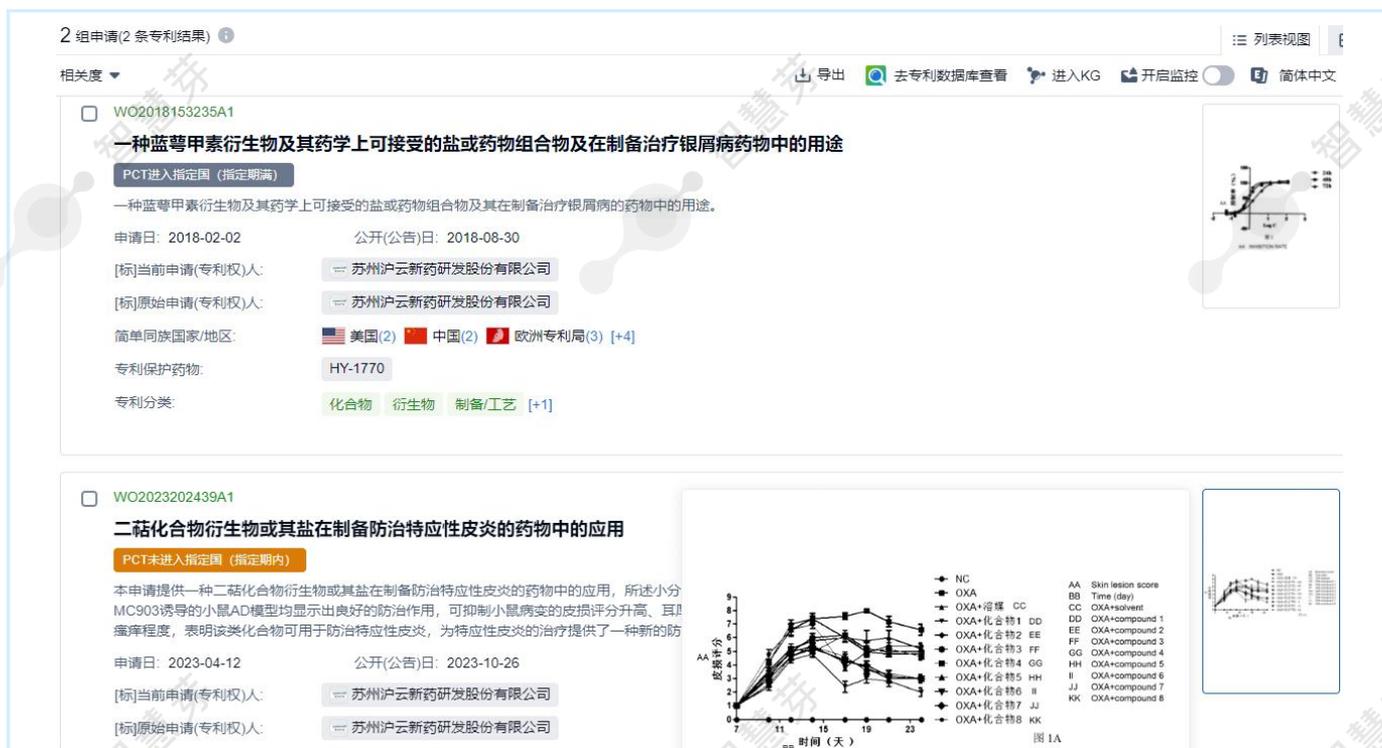


图43 AI算法分析出HY-1770的核心专利

专利WO2018153235A1描述了其技术背景来源于苏州沪云新药公司关注到的天然产物类似物，**一种蓝萼甲素的噻唑衍生物**。

蓝萼甲素是唇形科香茶菜属药用植物蓝萼香茶菜的主要药效成分，1981年许云龙等人(许云龙, 孙西昌, 孙汉董. 云南植物研究.1981,3(03):1-3)首次从蓝萼香茶菜中分离得到蓝萼甲素，并用波谱方法鉴定了其结构。其在蓝萼香茶菜的干燥叶子中含量高达1.03%。

CN104356090A公开了一种蓝甲素的噻唑衍生物及其制备方法和在抗癌作用中的用途，但未公开其可以作为治疗银屑病的药物。CN104761460A和CN104887652A公开了一种蓝萼甲素环外双键进行修饰的化合物，同时也公开

了其在抗肿瘤和抗自身免疫疾病中的应用。CN1541643A公开了蓝甲素可以治疗自身免疫性疾病，但是蓝甲素水溶性差、极性小，不适合直接作为药物给药，在体内需要大剂量长时间才能产生药效；在体内消除快、半衰期短、生物利用度低，尚不能直接作为药物使用。

同时CN104761460A和CN104887652A公开的一种蓝甲素环外双键进行修饰的化合物，研究表明虽然一定程度克服了蓝萼甲素水溶性差的问题，但是此类蓝萼甲素衍生物，普遍稳定性差，在水溶液和血浆中极易水解成蓝萼甲素而结晶析出，严重影响其有效性和安全性，同样不适合直接作为抗银屑病或者特应性皮炎等自免疾病药物使用。

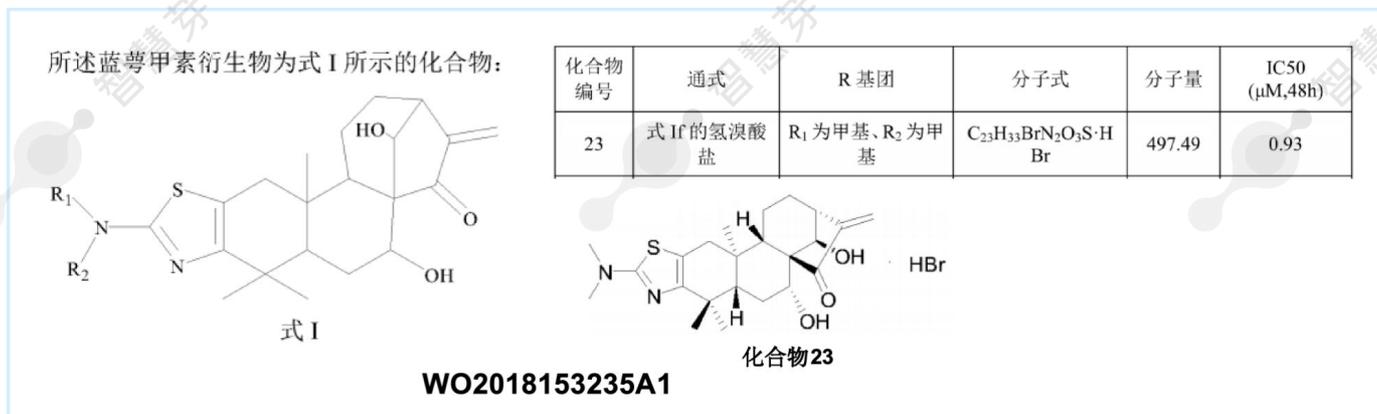


图44 WO2018153235A1的马库什结构和最优分子

在受试浓度范围内，蓝萼甲素衍生物及其盐类作用于人角质形成细胞(HaCaT)48h后明显影响培养的HaCaT角质形成细胞的生长存活，提示蓝萼甲素衍生物均对人对人表皮角质形成细胞的增殖有明显的剂量依赖性抑制作用，在专利中示出了各化合物的IC50值，蓝萼甲素衍生物(式I)的抗银屑病活性IC50均在1~10μM左右，活性剂量较低。从专利文本数据可以看出，当式I中R和R均被取代后，化合物药理活性普遍增强(优于CN104356090A报道的氮原子上单取代或未取代的蓝萼甲素衍生物)，其中以化合物23的活性最佳。

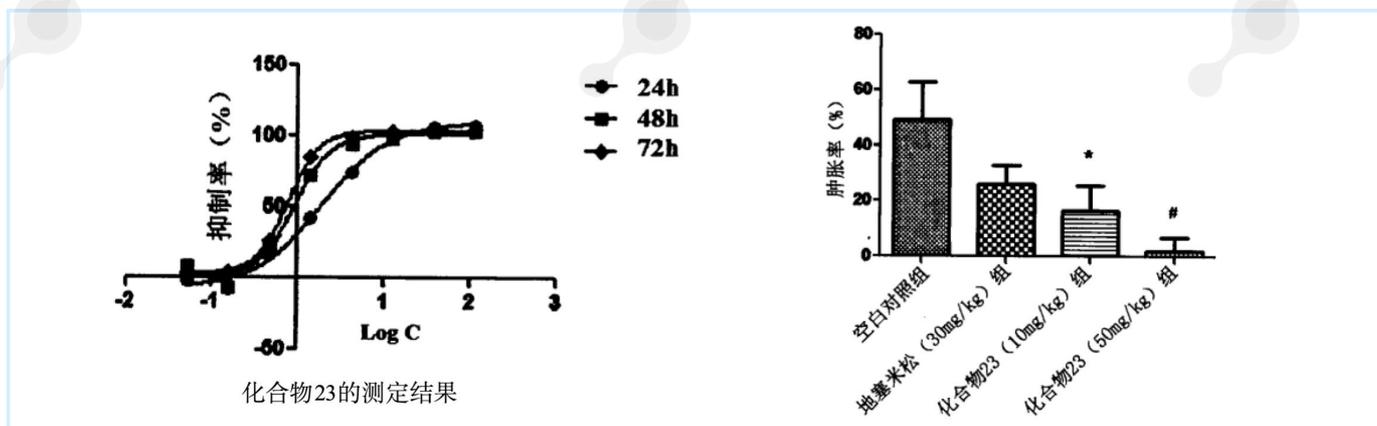


图45 WO2018153235A1的药效数据分析

并且，化合物23作用人角质形成细胞(HaCaT)24h、48h和72h后明显影响培养的 HaCaT角质形成细胞的生长存活。化合物 23 对 HaCaT细胞增殖的抑制具有量-效关系和时-效关系，提示化合物 23 对人表皮角质形成细胞的增殖有明显的剂量依赖性抑制作用，并且抑制作用随着药物作用时间的延长而增强。化合物23作用24h、48h和72h的IC50值分别为1.935、0.933和0.787μM。

考察化合物23对二甲苯所致的小鼠耳肿胀的抑制作用，由上图右可知，10mg/kg的化合物 23和50mg/kg的化合物 23 均能有效的抑制小鼠耳肿胀,且随着剂量提升效果越显著，试验结果也具有统计学差异。这些数据说明化合物 23 具有急性抗炎作用。

初步的小鼠毒理试验中，BALB/c小鼠单次静脉注射化合物23(5mg/kg、10mg/kg、40mg/kg)后未出现明显毒副作用，未见明显体重下降和饮食量下降趋势。单次静脉

注射化合物24(10mg/kg)后，动物全部死亡。说明化合物 23比化合物24（把化合物23的R2甲基取代改为H）具有更好的安全性。

苏州沪云新药公司在另一篇专利WO2023202439A1中则重点将专利WO2018153235A1中发现的二萜类化合物做了多个特应性皮炎药效模型（OXA模型和MC903模型）评估分子的治疗作用。

OXA诱导可使小鼠皮损评分显著升高，化合物1可有效降低皮损评分。OXA诱导可使小鼠耳厚度显著增加，化合物1可有效改善耳厚度。OXA诱导可使小鼠皮肤表皮的基底细胞增殖加快，皮肤内黏附分子(ICAM-1和VCAM-1)增多，化合物1可有效抑制表皮过度增生、黏附因子异常表达。几个指标综合下来看，化合物1可显著改善OXA诱导小鼠产生的AD样病变。

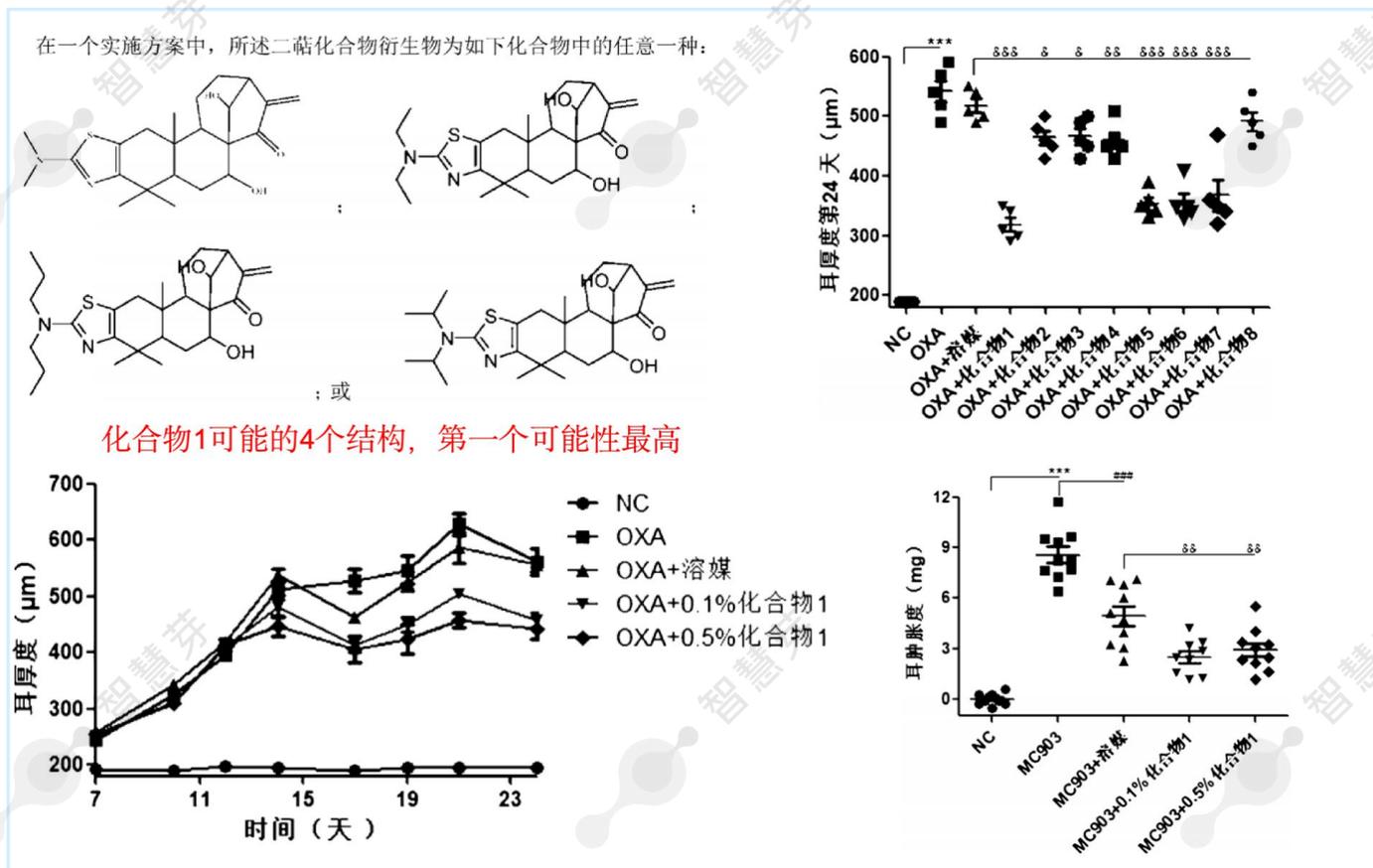


图46 WO2023202439A1的药效数据分析

MC903诱导可使小鼠耳朵肿胀明显，化合物1可有效改善小鼠耳肿胀情况。MC903诱导可使小鼠皮肤表皮、真皮明显增厚，化合物1可有效减缓表皮、真皮的增厚。化合物1治疗可明显降低肥大细胞数量。MC903诱导可使小鼠皮肤病变增多，病理评分升高,表皮角化不全增加,表皮出现缺损，真皮乳头增厚明显，真皮中毛细血管增生，并出现明显的炎症浸润。化合物1治疗可有效改善上述MC903诱导的AD样病变程度。化合物1抑制血清中IgE 浓度。各个指标的数据结果表明，化合物1可显著改善MC903诱导小鼠产生的AD样病变。上图46中列举了化合物1四个可能的结构，第一个可能性最大。

SIT-022:

在新药情报库中搜索SIT-022，搜集到的情报非常有限，没有核心专利也没有AI自动分析推荐的专利可以看。在智慧芽专利数据库中进行高级搜索，搜索转录因子和Sitryx公司，得到列表专利如下图所示。

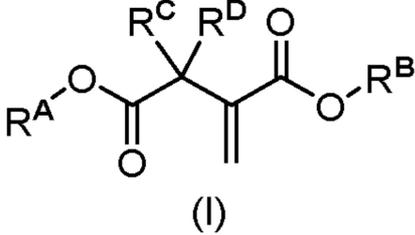
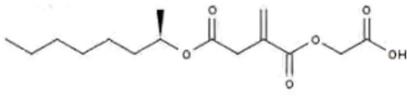
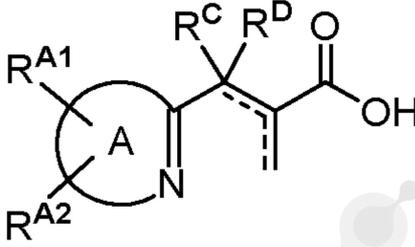
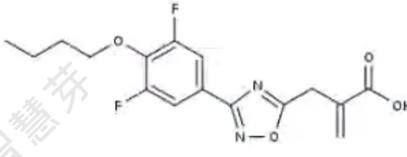
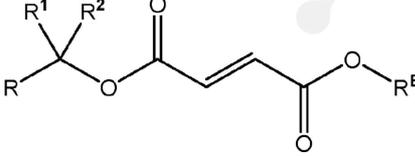
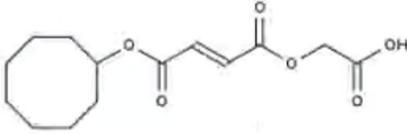
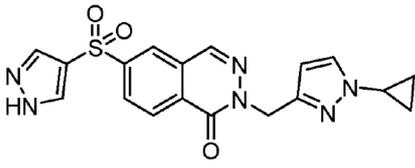
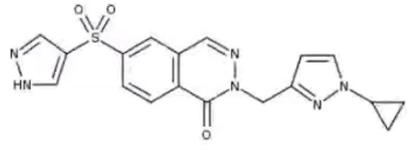
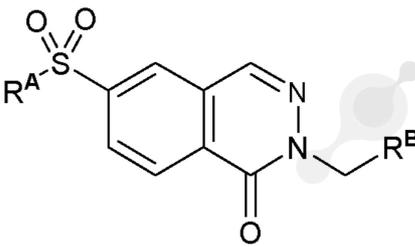
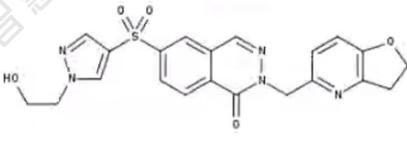
专利	马库什结构	重点分子	备注
WO2020222010	 <p>(I)</p>	 <p>(Ex 21 pg 57)</p>	EC50 = 8.9微摩尔; Emax = 173%
WO2021130492		 <p>(Ex 162 pg 283)</p>	EC50分别为1.1和 1.3微摩尔; Emax 分别为232%和 269%
WO2022038365		 <p>(Ex 1 pg 62)</p>	EC50 < 2微摩尔; Emax = 200-250%
WO2023118875		 <p>Ex 1 pg 4</p>	EC50分别为 0.0645-0.107和 0.0103微摩尔, Emax分别为 107-114.1%和 134%
WO2024095012		 <p>Ex 3 pg 54</p>	EC50分别为0.05 和0.006微摩尔; Emax分别为108% 和118%

图47 Sitryx公司的转录因子相关专利分析

专利WO2020222010中的重点分子是一类不饱和烯酮酸的结构，有相关报道指出这类NRF2激活剂可用于治疗多发性硬化症和银屑病。在PathHunter核转位实验中，图示重点分子在人类骨U-2 OS癌细胞中显示出显著的NRF2激活作用（EC50 = 8.9微摩尔；Emax = 173%）。在雄性C57BL/6小鼠的PK试验中，与阳性比，该化合物在10 mg/kg静脉注射和100 mg/kg口服剂量下表现出更高的系统暴露量。在10微摩尔浓度下，它在小鼠和人类肝细胞中显示出改善的代谢稳定性（半衰期（t1/2）分别为13分钟和25分钟）。

专利WO2021130492在专利WO2020222010的基础上引入了含氮氧的杂环，重点分子在人类骨U-2 OS细胞中显示出显著的NRF2激活作用（在无GSH和有GSH的情况下，EC50分别为1.1和1.3微摩尔；Emax分别为232%和269%）。它抑制了来自PMA分化的人急性单核细胞白血病THP-1细胞的脂多糖诱导的IL-6和IL-1 β 释放（在AlphaLISA实验中，IC50分别为6.4和>46.4微摩尔）。

专利WO2022038365中的重点分子在人类骨U-2 OS细胞中显示出显著的NRF2激活作用（EC50 < 2微摩尔；Emax = 200-250%）。它抑制了来自PMA分化的人急性单核细胞白血病THP-1细胞的脂多糖诱导的IL-1 β 和IL-6释放（IC50分别为2.5-6.1和< 2.5微摩尔）。该化合物在小鼠和人类肝细胞中显示出代谢稳定性（半衰期t1/2分别为< 5分钟和30-100分钟，在10微摩尔浓度下）使用LC-MS/MS方法检测。

3.3 其他特应性皮炎重点药物专利分析

κ -阿片受体（KOR）激动剂：

阿片类系统失调被认为是导致AD瘙痒发展的因素之一。因此，考虑到 κ -阿片受体（KOR）激动剂对尿毒症瘙痒的抑制作用以及在AD中观察到的KOR下调，进行了一项2期试验，研究口服difelikefalin（一种KOR激动剂）对严重瘙痒的AD患者的效果。在这项试验中，第12周时，瘙痒评分的差异在数值上存在，但未达到统计学显著性。然而，当分析轻度至中度病变严重程度和重度至重度瘙痒（瘙痒主导型）的患者时，第12周时治疗组的瘙痒减少显著更高。治疗通常被良好耐受，腹痛/不适、恶心、口干、头痛、高血压和头晕是最常见的治疗中出现的不良事件（TEAEs）。

此外，已经证明皮肤炎症标志物的变化和皮肤屏障基因表达的增加。这些效果是否直接与difelikefalin（一种 κ -阿片受体激动剂）有关，还是打破瘙痒-抓挠循环的间接结果，目前尚不清楚。总的来说，这些结果需要进一步研究difelikefalin在AD中的作用，特别是对于严重瘙痒的患者。

专利WO2023079294中提到，丙酮酸激酶同工酶M2（PKM2）和/或丙酮酸激酶PKLR激活剂被报道对治疗癌症、糖尿病、血液病、免疫和炎症性疾病以及肥胖症有用。重点分子在激酶-Glo plus荧光素酶实验中激活重组人类PKM2（EC50 = 0.026微摩尔，Emax = 87.93%），与mitapivat相比。它在使用CellTiter-Glo实验中对人类肺癌A549细胞显示出抗增殖活性（IC50 = 0.0005微摩尔），与mitapivat相比。

专利WO2023118875中，重点分子在激酶-Glo plus荧光素酶实验中显著激活了N-末端His标签重组人类PKM2和PKLR（EC50分别为0.0645-0.107和0.0103微摩尔，Emax分别为107-114.1%和134%），与mitapivat相比。它在人类CD4+ T细胞裂解液中显著激活了PKM2（EC50 = 0.0825微摩尔）。

专利WO2024095012中，重点分子激活了重组人类PKM2和PKLR激酶（EC50分别为0.05和0.006微摩尔；Emax分别为108%和118%），通过Kinase-Glo plus荧光素酶实验。它增加了人类CD4+ T细胞中PKM2的活性（EC50 = 0.07微摩尔）。

抗IL-33单抗：

另一个AD的潜在治疗靶点是IL-33，这是一种由上皮细胞产生的警报素，在细胞损伤时释放。其受体ST2在角质细胞和各种炎症细胞（如T淋巴细胞、嗜碱细胞和嗜酸细胞）上表达。IL-33/ST2途径涉及诱导2型炎症和降低角蛋白表达，这在AD的发展中可能具有重要意义。Etokimab，一种抗IL-33单克隆抗体，在一项2a期概念验证研究中对12名AD成年患者显示出有希望的结果。

在单次300毫克静脉注射Etokimab后，83.3%的患者在第29天显示了EASI-50反应，且仅有轻微和短暂的不良事件。然而，在随后的2b期研究中，Etokimab未能显示出优于安慰剂的EASI-50反应率。同样，Asteogolimab，一种抗IL-33R（ST2）单克隆抗体，在为期16周的2期试验中也未能提供比安慰剂更好的EASI改善（治疗组与安慰剂组：51.4%对比58.2%）。这些结果表明，仅抑制IL-33/ST2途径可能不足以为AD提供显著的临床益处。

总之，随着对AD发病机制理解的最近进展，有越来越多的分子靶向该病的关键途径（图3）。



A close-up photograph of a microscope's objective lenses, showing three lenses with different magnification markings (4x, 10x, 40x) and a red ring on the 40x lens. The background is a blurred blue laboratory setting with vertical light streaks. The text is overlaid on a dark blue rounded rectangle at the bottom.

第四章

靶点和药物风险

提示

4.1 药物的有效性不足

创新药研发I期主要考察药物的安全性，随着临床试验往后，对创新药的有效性试验侧重加强；从II期到III期阶段因为疗效不及预期而失败的药物非常多，III期由于受试者的数量增多，特应性皮炎又属于慢性病，创新药临床试验的周期相比肿瘤药更长，需要确定药物长期给药依然有效；以及临床试验过程中的影响因素增多，可能导致临床数据不及II期而研发失败。

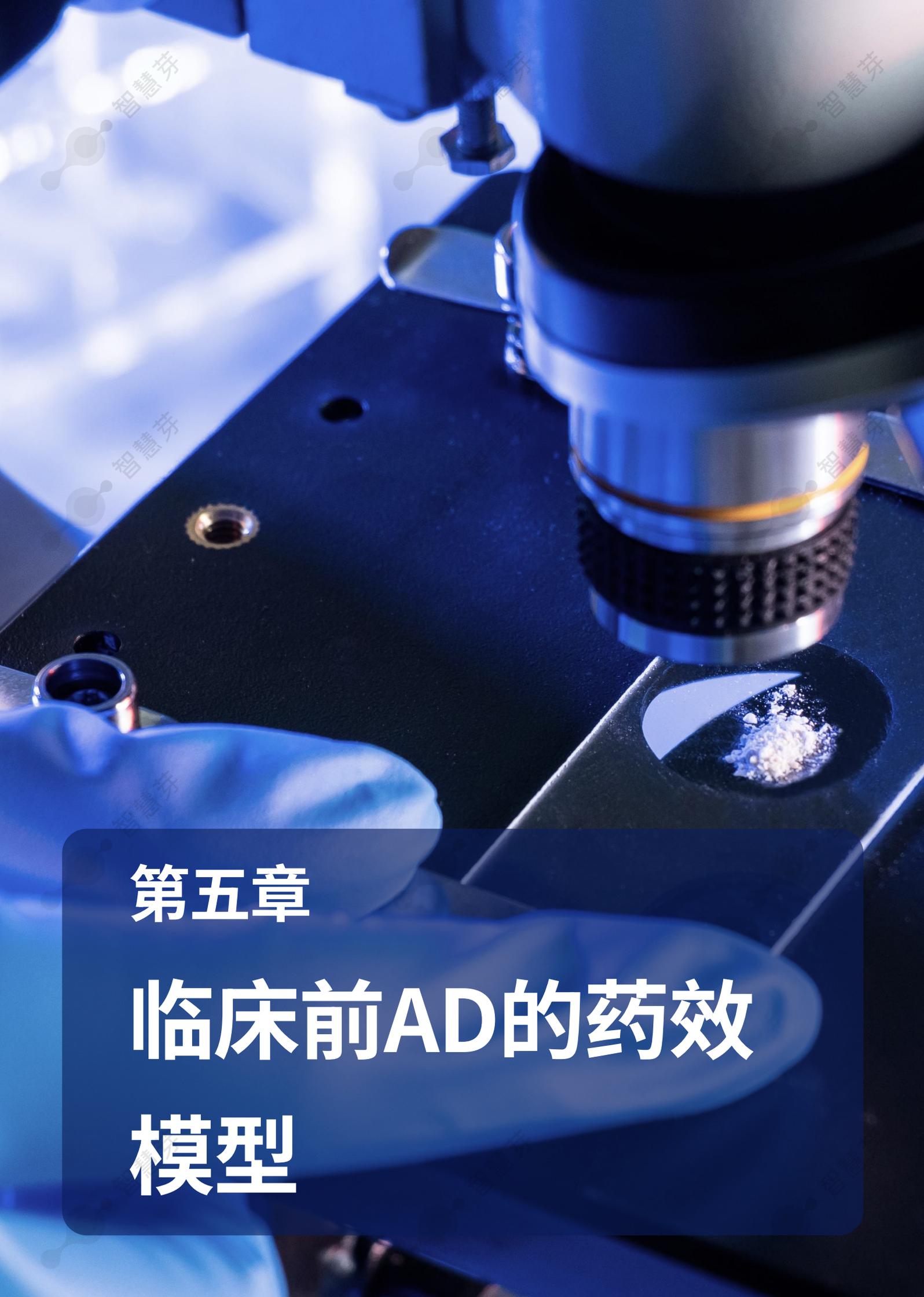
4.2 靶点内卷严重

创新药研发中，肿瘤药物和自免药物是关注度非常高的两个方向。近年来，国内创新药迎来了蓬勃发展，各大传统药企纷纷从仿制药转型创新药，国内外资本投资的biotech公司也如雨后春笋般疯狂生长。靶点是有限的，在临床阶段经过概念验证的好靶点则更加被聚焦，最终造成立项扎堆，国内公司同质化竞争越来越多，专利撞车的风险也越来越高，最终使得产品商业化价值萎缩。以特应性皮炎热门靶点PDE4为例，根据新药情报库的数据，申请上市和批准上市已经有4个药物，临床阶段还有7个药物。原研机构就包括16家，其中不乏Pfizer、GSK、Lily、Takeda、Novartis、BMS等MNC公司；Jaki入局的企业就更多，内卷也更加激烈。

4.3 医保支付能力不足可能带来的风险

美国市场养活了绝大多数创新药企业，美国药企能对药品自由定价和美国医保支付能力强是原因之一，而我国近几年随着疫情的巨大支出，医保基金的压力逐年增加，进入医保的创新药品种增多，比如头部药企上市的PD1单抗，仅仅上市几年就进入医保，诸多因素可能导致创新药的谈判价格不及预期，降低市场价值。以治疗特应性皮炎的药物乌帕替尼为例，根据2023年3月7日澎湃新闻的报道，纳入医保后，乌帕替尼从原来的6315元降到医保价格2086元一盒，降幅近70%。这一价格的调整极大地减轻了患者的经济负担，提高了药物的可及性。而乌帕替尼缓释片在中国首次获批上市的时间是2022年2月，进入医保是2023年，在中国上市仅仅一年就进入了医保。





第五章

临床前AD的药效

模型

小鼠造模理论基础：特应性皮炎的主要症状为发痒、红疹和鳞状病变，伴发心血管、精神疾患（抑郁、焦虑、睡眠障碍等）以及其他疾病。为了更好的研究特异性皮炎，研究者在小鼠上开发出多种特异性皮炎的动物模型。

比如某些小分子化学物质能与皮肤组织蛋白结合成为完全抗原，激活T淋巴细胞，引发过敏反应。这类小分子物质称为半抗原，如恶唑酮（Oxa）、2,4-二硝基氯苯（DNFB）、三硝基氯苯（TNCB）、2,4-二硝基氟苯（DNFB）等。利用上皮敏感抗原、半抗原等增强皮肤致敏引起AD模型，产生皮炎样病损，用于AD相关药物的药效评价。此类诱导动物模型经济、简便，可大量重复建立，这是研究特应性皮炎病理机制及筛选治疗药物最常用的模型之一。

临床前AD模型大致可以分为三类：①自发动物模型；②致敏剂诱导模型；③基因方法建立模型。

模型分类	模式动物	优点	缺点
自发动物模型	Nc/Nga 小鼠	阳性率高、重复性好、特征性强	费用较高，限制其广泛应用
致敏剂诱导模型	BALB/c 和 C57BL/6 小鼠	价格相对低廉、小鼠来源广泛、模型简单稳定	IgE 水平升高程度较其他模型低
基因方法建立模型	IL-4 转基因小鼠、IL-18 转基因小鼠、半胱天冬酶1 转基因小鼠、IL-18 基因缺失小鼠等基因编辑鼠	专一性高、目的性强，可以针对性研究	培育繁琐、技术要求高、价格昂贵

造模方式：致敏剂诱导

某些小分子化学物质能与皮肤组织蛋白结合成为完全抗原，激活T淋巴细胞，引发过敏反应。这类小分子物质称为半抗原，如恶唑酮（Oxa）、2,4-二硝基氯苯（DNFB）、三硝基氯苯（TNCB）、2,4-二硝基氟苯（DNFB）等。

机理总结：

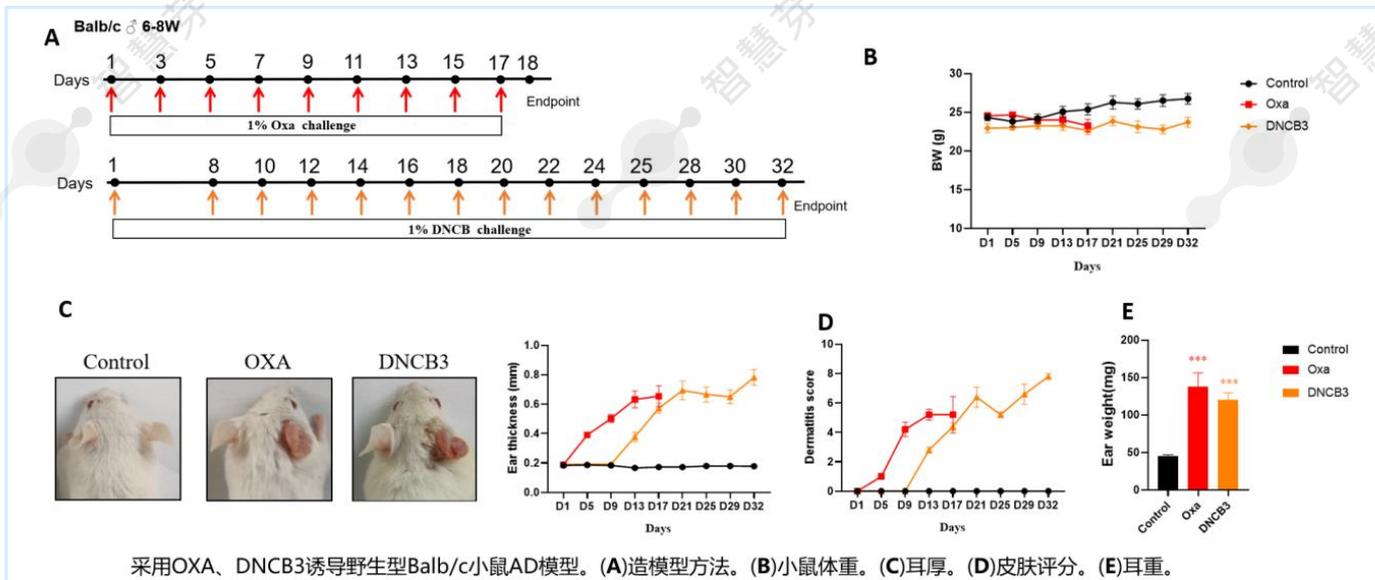
利用上皮敏感抗原、半抗原等增强皮肤致敏引起AD模型。此类诱导动物模型经济、简便，可大量重复建立，是研究特应性皮炎病理机制及筛选治疗药物最常用的模型之一。

检测指标：

耳厚度测量、耳朵肿胀评价、病理组织学检查、血清IgE检测。

病理分析：

皮肤炎症等病变，嗜酸性粒细胞等。

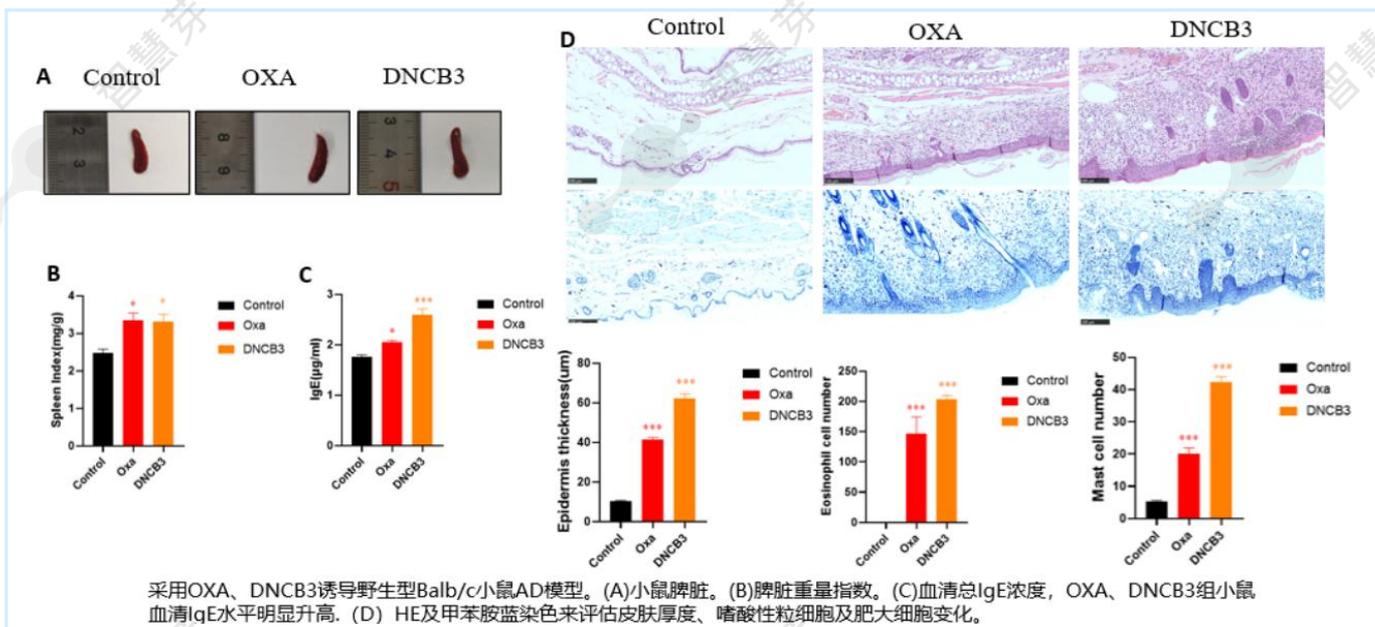


采用OXA、DNCB3诱导野生型Balb/c小鼠AD模型。(A)造模型方法。(B)小鼠体重。(C)耳厚。(D)皮肤评分。(E)耳重。

图48 特应性皮炎 (AD) 模型

检测指标选择的原因：急性AD皮损表现为Th2为主的炎症，其特征是真皮中CD4+ T细胞和嗜酸性粒细胞浸润，伴嗜酸性粒细胞产物沉积，皮肤Th2细胞因子表达增加。随后，慢性期表现为局部Th1干扰素- γ (IFN- γ)反应和组织重塑，伴随胶原沉积增加和真皮增厚。肥大细胞数量也增加，但几乎没有中性粒细胞的积累。携带IgE受体的树突状细胞（包括髓样树突状细胞和浆细胞样树突状细胞）也在病变中聚集，可能有助于AD的持续存在。

图48 BCDE为体重、耳厚度、耳部评分及耳重量。结果显示，与对照组相比，Oxa和DNCB造模组在耳厚度、耳部评分及耳重量均显著升高。***, P<0.001。图49ABC. 脾脏指数及血清IgE检测。结果显示，与对照组相比，Oxa和DNCB造模组脾脏指数及血清IgE均显著升，显示全身性Th2细胞介导的免疫反应增强，IgE水平升高，类似于人类AD的免疫特征。*, P<0.05, ***, P<0.001。图49D. 表皮厚度、嗜酸性粒细胞及肥大细胞。病理结果显示，与对照组相比，Oxa和DNCB造模组表皮厚度显著增厚，嗜酸性粒细胞及肥大细胞数量显著升高，可形成类似特应性皮炎的症状和病理特征。***, P<0.001。



采用OXA、DNCB3诱导野生型Balb/c小鼠AD模型。(A)小鼠脾脏。(B)脾脏重量指数。(C)血清总IgE浓度，OXA、DNCB3组小鼠血清IgE水平明显升高。(D) HE及甲苯胺蓝染色来评估皮肤厚度、嗜酸性粒细胞及肥大细胞变化。

图49 造模数据

说明：本章节内容及数据由智慧芽生态合作伙伴赛业生物提供。



cyagen

赛业生物

公司简介： 赛业生物，自2006年成立，是一家以卓越的模型和服务助力新药研发的创新型CRO企业。依托基因编辑技术和疾病模型平台，提供从模型构建到药效评价的全方位服务。公司不断扩展产品线，强化数据和模型优势，打造了眼科、神经和代谢等特色CRO服务平台。员工超900人，总规模超40000平方米，全球布局，以卓越的模型和服务助力新药研发。

公司官网： <https://www.cyagen.cn/>

客服电话： 400-680-8038

客服邮箱： info@cyagen.com

联系地址： 广东省广州市黄埔区科学大道48号绿地中央广场E栋511



第六章 总结

AD是免疫相关的慢性、复发性、炎症性皮肤病。由于患者常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病，故被认为是一种系统性疾病。AD的临床表现多种多样，以皮肤干燥、慢性湿疹样皮炎和剧烈瘙痒为其基本特征。

AD的发病与遗传和环境等因素关系密切。父母亲等家族成员有过敏性疾病史是本病的最强风险因素，遗传因素主要影响皮肤屏障功能与免疫平衡。本病患者往往有多种免疫学异常，其中Th2的活化为重要特征，还可见皮肤屏障功能减弱或破坏如表皮中聚丝蛋白减少或缺失。**此外，心理因素也在AD的发病中发挥一定作用。**

虽然AD的确切发病机制尚不清楚，但目前研究认为，免疫异常、皮肤屏障功能障碍、皮肤菌群紊乱等因素是本病发病的重要环节。Th2型炎症是AD的基本特征，IL-4和IL-13是介导AD发病的重要细胞因子，主要由Th2细胞、嗜碱性粒细胞和2型固有淋巴样细胞等产生。在AD的慢性期，皮损中还可可见Th1、Th17和Th22的混合炎症浸润。角质形成细胞产生的TSLP也是介导AD瘙痒的重要细胞因子。Th2型炎症因子可以抑制角质形成细胞屏障相关蛋白的表达，进一步破坏皮肤屏障功能。AD皮损和外观正常皮肤常伴有以金黄色葡萄球菌定植增加和菌群多样性下降为主要表现的皮肤菌群紊乱，以及所导致的代谢等功能异常，促进了皮肤炎症的进展。反复搔抓是导致皮肤炎症加重和持续的重要原因，搔抓促使角质形成细胞产生炎症介质，也会导致自身抗原释放，产生针对自身抗原的IgE。非免疫性因素如神经-内分泌因素也可参与皮肤炎症的发生和发展。

目前没有可有效根治AD的药物，现有治疗方法仅是缓解或消除临床症状消除诱发和/或加重因素，减少和预防复发，减少或减轻合并症，以此提高患者的生活质量。尽管在过去的几十年里，AD的治疗取得了显著进展，但现有的治疗选择仍旧难以满足临床需求。临床治疗策略仍然以局部外用药，口服糖皮质激素和免疫抑制剂为主。常用药物包括糖皮质激素(TCS)、钙调神经磷酸酶抑制剂(TCI)以及近年来获批的PDE4抑制剂、JAK抑制剂以及生物制剂如Dupilumab单抗等靶向药。

局部PDE4抑制剂克立硼罗软膏于2016年12月和2020年3月相继获得FDA和EMA批准上市，并于2020年7月在我国获进口批准上市，用于2岁及以上轻度至中度AD患者的局部外用治疗。大冢制药开发的Difamilast，于2021年9月27号上市，作为2岁及以上儿童和成人轻度至中度AD的局部疗法。

目前有5款治疗AD的JAK抑制剂已经上市，分别是阿布昔替尼、巴瑞替尼、鲁索替尼、乌帕替尼和迪高替尼。阿布昔替尼与Dupilumab单抗III期头对头试验结果显示，阿布昔替尼组12周EASI-75响应率更高(70%vs.58%)。乌帕替尼与Dupilumab单抗III期头对头同样做出了优效的试验结果，16周EASI-75响应率71%vs.61.1%。JAK1抑制剂(乌帕替尼和阿布昔替尼)的EASI-75反应率普遍高于非选择性JAK抑制剂，也好于Dupilumab单抗，针对中重度AD的疗效显著，但FDA对于JAK抑制剂安全性的黑框警告仍是最大的担忧。

靶向细胞因子的抗体是治疗AD的一大类药物之一。

IL-4R α 是IL-4与IL-13受体的共同亚基，在Th2型炎症通路激活过程中扮演重要角色。相较于IL-4与IL-13的单靶点功能，理论上靶向IL-4R α 的抗体可同时阻断IL-4与IL-13两条通路，对Th2细胞，以及下游的嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞的增殖都有较好的抑制作用，对多种II型炎症通路诱导的疾病都具备治疗效果，适应症更为广谱。IL-4R α 靶点的有效性得到了临床验证，已成为治疗中重度AD的明星靶点。IL-13靶向药物虽只作用于IL-13单一靶点，理论上药物疗效可能不及IL-4R α 靶点药物。但从现有的临床数据看Lebrikizumab II期结果EASI-75指标与Dupilumab单抗相近。

近年来AD药物市场陆续有新药上市，然而，由于靶向药物的安全性和生物制剂的价格昂贵它们更倾向于被作为最后一道治疗方案，而低成本、通用的局部或口服全身治疗药物是首选的一线药物，这些因素都可能成为新药进入治疗市场占领主导地位的巨大障碍。

鉴于JAK和PDE4赛道极其拥挤。根据智慧芽新药情报库的数据，总结出来一些推荐的靶点和药物分子，值得关注的有如下一些。

推荐关注分子有：KT474、EP262、EVO-756、DES-7114、PBI-100、HY-1770、SIT-022、CPI818、ASN-008、ADX248、IMG-007、Amlitelimab、KHK4083、PX128、PX130、RPT193；推荐的靶点有：IL-4R α 、IL-13、MRGPRX2、KV1.3、anti-TSLP、TrkA、IL33、CCR4、ITK、ENaC、OX40、OX40L、RASP等。

因此，现有技术中关于治疗AD的策略还很有限，开发出更多的AD的治疗途径是非常有意义的。

推荐分子	推荐靶点	推荐理由	风险提示
KT474	IRAK4	赛诺菲支付1.5亿美金预付款，总金额超过20亿美金。AD适应症进入临床二期触发1500万美金里程碑付款	PROTAC药物尚未成药，I期临床中EASI改善率37.1%，后期疗效存疑
EP262	MRGPRX2	Incyte收购，I期安全性好，临床中生物标志物指标下降	未披露临床有效性具体指标
EVO-756	MRGPRX2	处于II期临床，进展最快	未披露临床有效性具体指标，间质性膀胱炎和瘙痒终止
DES-7114	KV1.3	礼来收购	该靶点尚无药物成药
PBI-100	TrkA	阿斯利康收购	临床无进展状态
HY-1770	IL-17A IL-17F IL-4R α	临床前动物药效显著	天然产物修饰物，脱靶风险
SIT-022	转录因子调节剂	礼来收购	临床前，无数据
CPI818	ITK	进入特殊审评的快速通道，孤儿药	临床暂无肿瘤以外的效果数据
ASN-008	ENaC阻滞剂	靶点有药物上市，成药性有保证	属于拓展适应症，有效性存疑
ADX248	RASP	赛道不拥挤，同靶点有药物其他适应症接近上市	临床前，数据有限
IMG-007	OX40抑制剂	安全性好，EASI改善率87%	入组病人少，只有13名
Amlitelimab	OX40L抑制剂	高剂量组EASI改善率80.1%	安慰剂组EASI改善较高
KHK4083	OX40抑制剂	安全性好，274例患者，24周EASI仍改善率65.4%	无
PX128、PX130	双特异性抗体	强生8.5亿美金现金收购	临床前，需临床验证安全性和有效性
RPT193	CCR4	IB期临床疗效不如JAK1抑制剂，但接近杜匹鲁单抗	有一名病人肝衰竭导致临床暂停，FDA调查原因中

参考文献

1. 图片来源于中国特应性皮炎患者生存状况调研报告 2020.
2. 吴盼倩, 舒虹, 特应性皮炎流行病学及疾病负担研究进展; 中国实用儿科杂志 2023年 9月 第38卷 第9期.
3. Thomas Bieber, Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; 21(1): 21–40.
4. Andaç Salman, et al; Emerging Systemic Treatment Options in Atopic Dermatitis. *Balkan Med J* 2024;41:239-47.
5.  Drug List | AD. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=0ab254e4-30b3-49bc-98cb-0c40e676e572&tab=analysis
6.  Drug Analysis | AD. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=6d24dbcf-2433-4343-ab20-93a5f30f8607.
7. De Las Mercedes López Naveda, F., Alcívar, A. R. P., Chávez, I. T. G., Cevallos, A. K. G., Villares, A. J. P., & Bojorque, A. G. C. (2024). Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults: a Systematic Review of the Literature. *Ibero-American Journal of Health Science Research*, 4(2), 49–55. <https://doi.org/10.56183/iberojhr.v4i2.641>
8.  Synapse | AD Drug List. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=748a7edd-69df-46fc-8d6b-6df4fa49f2d9.
9. Lé AM, Torres T. OX40-OX40L Inhibition for the Treatment of Atopic Dermatitis-Focus on Rocatinlimab and Amlitelimab. *Pharmaceutics.* 2022;14:2753.
10.  clinical results | Drug: rocatinlimab. https://synapse.zhihuiya.com/clinical-result-list?query_id=b3d7b43b-cc7c-42d1-ab6a-1feae380ff72.
11. Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, et al. An anti-OX40 antibody to treat moderate to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet.* 2023;401:204-214.
12.  Clinical Results | Drug: IMG-007. from: https://synapse.zhihuiya.com/clinical-result-list?query_id=1555a1b6-8518-43d2-90dd-bd0ab5ac4095.
13.  Clinical Results | A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of IMG-007 in Adults With Atopic Dermatitis (AD). from: <https://synapse.zhihuiya.com/clinical-progress-detail/28283ee8a8825580aa220e85423ee23e>.
14. 创响生物长半衰期、非耗竭性抗OX40单克隆抗体 IMG-007在治疗特应性皮炎的2a期研究中获得积极的中期结果.(May 07, 2024) from: <https://www.drugtimes.cn/2024/05/07/chuangxiangshengwuzhangbanshuaiqifeihaojiexingkangox40dankel/>.
15.  Clinical Results | Drug: Amlitelimab. from: https://synapse.zhihuiya.com/clinical-result-list?query_id=ed2ef20e-b703-4943-b46d-2119742b3ef8.
16. Weidinger S, Bieber T, Cork MJ, et al. Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.*2023;189:531-539.
17. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156:411-420.

18.  Clinical Result | More than two-thirds of people with atopic dermatitis and skin of color experienced skin improvement in a first-of-its-kind lebrikizumab study. (March 3, 2024) from: <https://synapse.zhihuiya.com/clinical-result-detail/25e4d54222ea03422a2a2eed2de082ea8>.
19. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Eichenfield LF, et al. Tralokinumab therapy for moderate-to-severe atopic dermatitis: Clinical outcomes with targeted IL-13 inhibition. *Allergy*. 2023;78:2875-2891.
20. <https://xueqiu.com/4797094524/267852661>.
21.  Clinical Result | Efficacy and safety of CM310 in moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. (July 21, 2023) from: <https://synapse.zhihuiya.com/clinical-result-detail/5225d5e2925ae38a2895a0053a3a2929>.
22.  Clinical Result | Eblasakimab improves multiple disease measures in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a randomized, double-blinded, placebo-controlled, Phase 1 study. (July 3, 2023) from: <https://synapse.zhihuiya.com/clinical-result-detail/55a8258e8a2e38a202a045a25d5a8302>.
23. Nemolizumab for Atopic Dermatitis. (July 9, 2020) from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMdo005772/full/>.
24. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab JP01 and JP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*. 2022;186:642-651.
25. Igarashi A, Katsunuma T, Matsumura T, Komazaki H; Nemolizumab-JP04 Study Group. Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol*. 2024 ;190:20-28.
26.  Clinical Result | Drug: CM-326. from: https://synapse.zhihuiya.com/clinical-progress-list?query_id=cddb63b1-c0be-4633-a2eb-7d9fa7efceab
27.  Overview | Drug: MRGPRX2. from: https://synapse.zhihuiya.com/homepage/search?query_id=840e6112-2868-4425-bc53-93a454ee111c.
28.  Patent Analysis | Drug: MRGPRX2. from: https://synapse.zhihuiya.com/patent-list?query_id=f478a6d3-1919-420c-ac11-c1e8c7483ad3&tab=analysis.
29.  Drug Analysis | Kv1.3. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=03e00e61-a586-4e23-b394-6b5cecd32a08&tab=analysis.
30.  Drug Analysis | Drug: ENaC. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=99e88483-cb22-43bb-bd1e-ce70fb29b852&tab=analysis.
31.  Drug Analysis | AHR. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=f80a197d-3371-4c8d-9923-56bfb1cf6b6a&tab=analysis.
32.  Drug Detail | Benvitimod. from: <https://synapse.zhihuiya.com/drug/fd3b716a779844eb99352d1133fa0ee5>.
33.  Drug Detail | Soquelitinib. from: <https://synapse.zhihuiya.com/drug/2dcf3d723e6945d996c3904aeca86edf>.
34.  Drug List | IRAK4. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=0bfbc122-f126-4d0d-b265-fbb369c4f684&tab=analysis.
35.  Clinical Results | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy Study of The Neurokinin-1 Receptor Antagonist VLY-686 in Patients With Atopic Dermatitis. from: <https://synapse.zhihuiya.com/clinical-result-detail/98e5825e52820588234da938320a33d5>.

36.  Drug List | AD Deals. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-list?query_id=134372f1-df40-4de6-8b45-251e4cfb1dca.
37.  Drug Deal | AD. from: https://synapse.zhihuiya.com/drug-deal-list?query_id=322964cd-cbcb-41d7-8bef-191b459c2fec.
38.  Clinical Trial | EP-262. from: https://synapse.zhihuiya.com/clinical-progress-list?query_id=27fdd35e-3343-420c-a433-5946538eee58.
39.  Drug Detail | Soquelitinib. from: <https://synapse.zhihuiya.com/drug/2dcf3d723e6945d996c3904aeca86edf>.
40.  Drug Detail | ASN-008. from: <https://synapse.zhihuiya.com/drug/1325abe63d24466eb18a052319f3e65f>.
41. 苏州沪云新药研发股份有限公司. (2023). Use of diterpene compound derivative or salt thereof in preparation of medicine for preventing and treating atopic dermatitis. WO2023202439A1.
42. 新药情报库和专利数据库.

智慧芽生物医药

作者：胡玮 | 智慧芽生物医药解决方案专家

设计师：刘润泽 李熙娟 | 智慧芽生物医药UI设计师



扫码关注公众号

【报告免责声明】

本报告版权归智慧芽所有，本报告数据主要取自智慧芽新药情报库、智慧芽专利数据库及已公开的资料和论文文献，报告中观点的产出及数据分析均基于撰写者对调研获取的客观数据的理解。由于数据源泄露、统计周期差异以及搜索方法的不同，报告中的数据可能存在一定误差，故仅供参考。如由此引发的商业损失，本报告将不承担任何责任。报告意见反馈：cuimeili@patsnap.com/18910328710

关于智慧芽生物医药

智慧芽生物医药作为行业的创新先锋，精心构建了由Synapse新药情报库、Bio生物序列数据库和Chemical化学结构数据库三大核心产品组成的综合数据服务平台。这一平台旨在为生物医药领域的全产业链条提供全面、精确、实时且遵循统一标准的全生命周期数据服务，以支持行业内的科研、开发、生产和商业决策。

通过运用前沿的大数据和人工智能技术，结合生物医药领域专家的深入洞察和严格审核，智慧芽生物医药实现了对产业链数据的高效集成和精准处理。我们的生物医药产品系列已经建立了一个全球范围内的实时数据更新机制，能够从广泛的网络资源中提取关键的原始数据，确保为生物医药行业的各个环节提供全面、深入的数据支持和解决方案。

欢迎全世界朋友免费试用!



新药情报库

- ✓ 寻找新药研发机会
- ✓ 评估引进项目价值
- ✓ 竞争情报监控
- ✓ 优化产品管线布局

[点击此处试用](#)



生物序列数据库

- ✓ 序列FTO检索分析
- ✓ 成果序列可专利性
- ✓ 特定序列研发调研
- ✓ 序列化学修饰分析

[点击此处试用](#)



化学结构数据库

- ✓ 化学结构FTO检索分析
- ✓ 研发专利调研
- ✓ IP尽调及竞对监控
- ✓ 马库什结构专利检索

[点击此处试用](#)

智慧芽 | 新药情报库 

打破高价壁垒，省钱又好用!  标准版

 智慧芽

¥ 16800

元/账号/年

关于智慧芽

智慧芽是一家科技创新信息服务商，致力于为全球创新企业和创新生态人群提供服务，提供创新数据以洞察信息，提供创新工具促进敏捷协作，以开放合作构建创新生态，实现“连接创新，突破边界”的使命和价值。

以机器学习、计算机视觉、自然语言处理(NLP)等人工智能技术和大数据加工厂2.0的卓越能力为基础，智慧芽构建起丰富的产品和解决方案矩阵——面向知识产权人群提供包括专利数据库、知识产权管理系统在内的知识产权信息服务，面向研发人群提供研发情报库和竞争情报库，面向生物医药行业提供新药情报库、生物序列数据库、化学结构数据库等，面向金融机构提供企业科创力评估、产业技术链、专利价值评估等。此外，智慧芽还打造了智慧芽学社、咨询、创新研究中心等，为广泛的科技创新人群提供无限价值。

截至目前，智慧芽已经服务全球50多个国家超12000家客户，涵盖了高校和科研院所、生物医药、材料、能源、智能制造、通信电子、能源汽车、半导体等50多个高科技行业。国内客户包括清华大学、北京大学、中科院、中国石化、海尔、美的、小米、宁德时代、小鹏汽车、大疆、药明康德、商汤科技、华大等；国际客户包括麻省理工学院、牛津大学、陶氏化学、戴森、Spotify等。

连接创新 突破边界

