

“中国新靶点”

数据分析赋能未满足临床需求药物研发

王中健 博士

享融智云 CEO

目录

CONTENTS

01

新药研发现状及热门靶点概述

02

深入挖掘“中国新靶点”

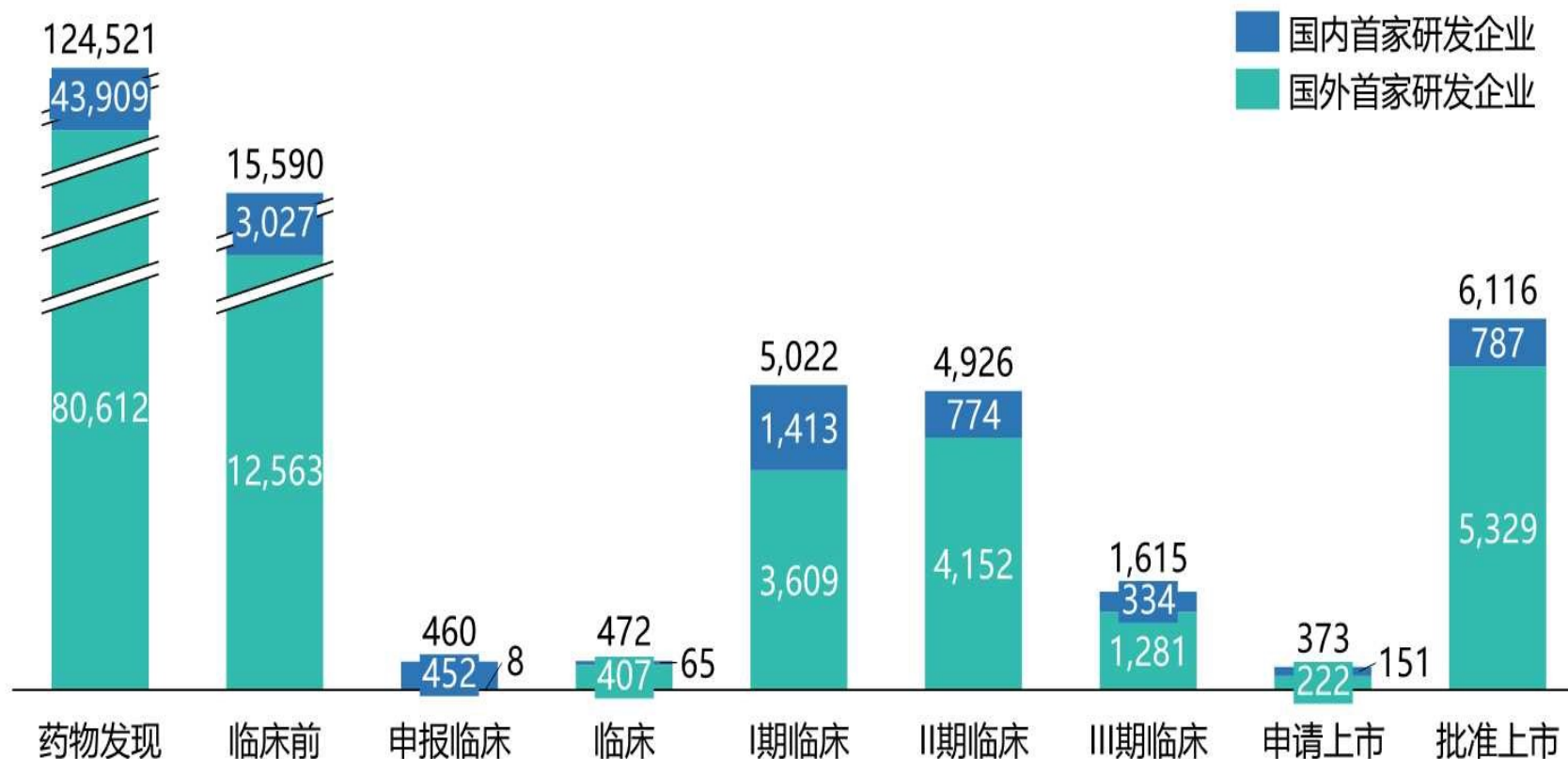
03

各适应症“中国新靶点”分析

04

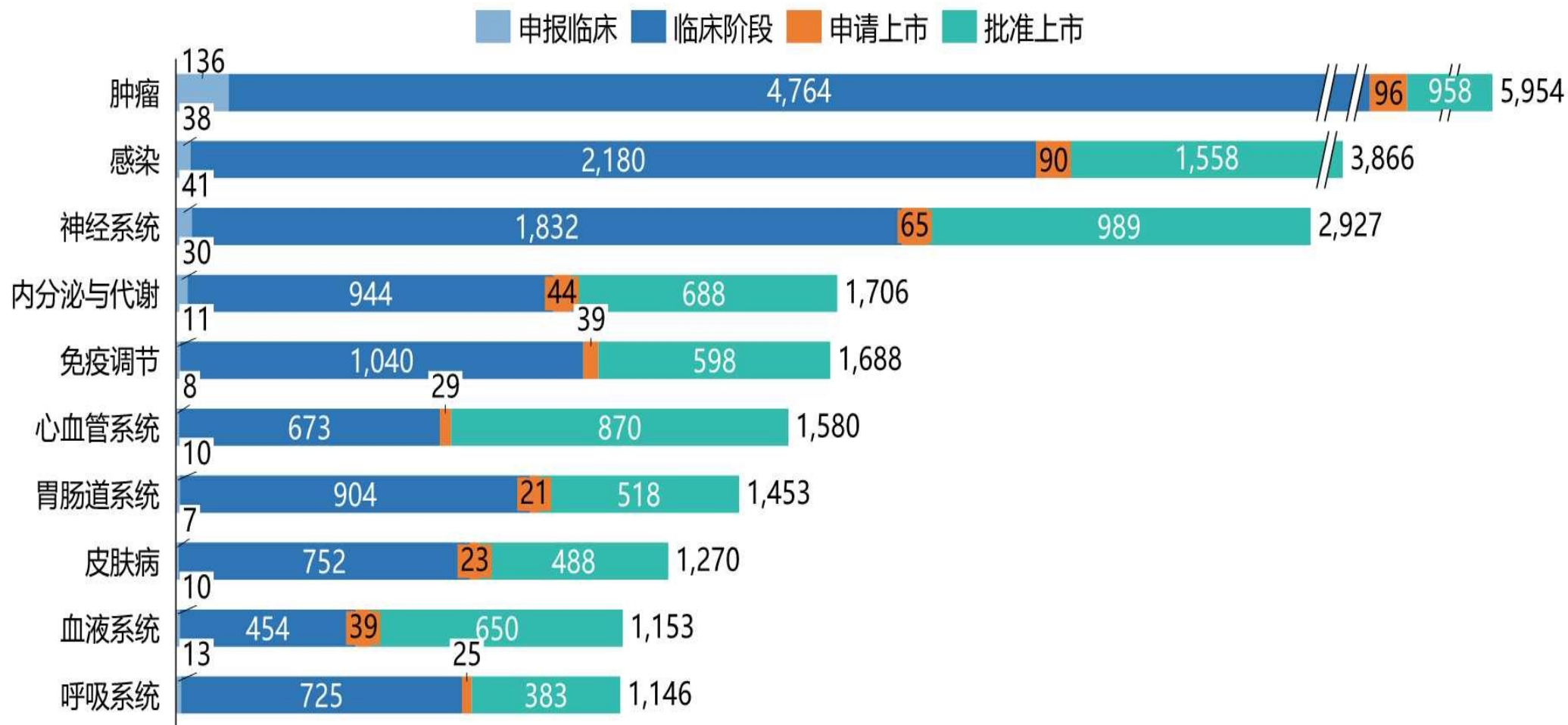
总结

全球新药数量分阶段统计



- 据药融云数据统计，全球新药总计**159095**个，涉及**7042**个靶点，16665家企业。
- 全球新药中，药物发现和临床前药物占比最大（88.1%），IND-NDA阶段的药物占比**8.1%**，批准上市药物占比**3.8%**。
- 全球新药中，首家研发企业为国内企业的药品总数为**50912**，占比**32%**。

全球IND及以上研发阶段新药TOP10治疗领域



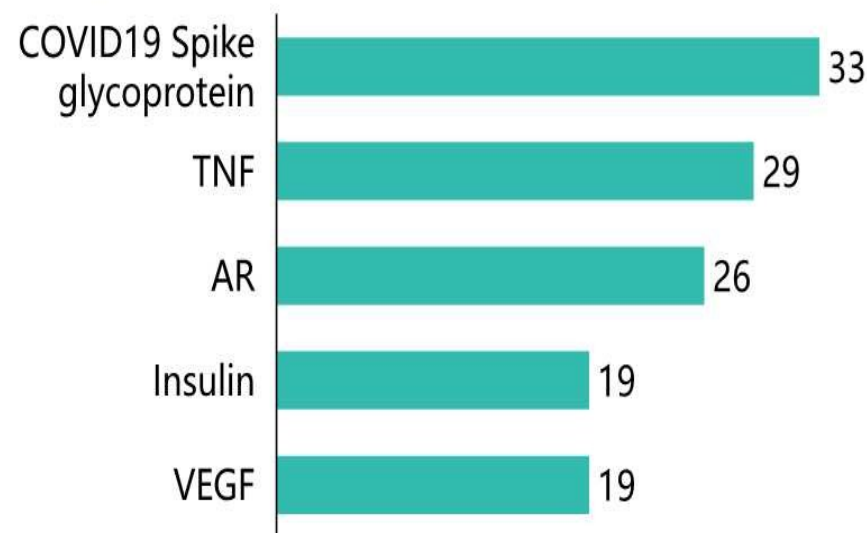
- 据药融云数据统计，全球IND及以上研发阶段新药的TOP1治疗领域为肿瘤领域，肿瘤领域药品数量共计5954个。
- 肿瘤领域中，处于临床阶段的药品数量最多，共计4764个，占比80%。

全球新药及靶点概况



- 全球159025个新药共涉及7042个靶点。
- 全球NDA及以上研发阶段新药共涉及948个靶点，占有所有靶点的13.5%。
- 2019-2023年，全球共计批准上市784个新药，涉及靶点382个，其中TOP5靶点分别为：COVID19 Spike glycoprotein、TNF、AR、Insulin、VEGF。

全球2019-2023年批准上市新药TOP5靶点



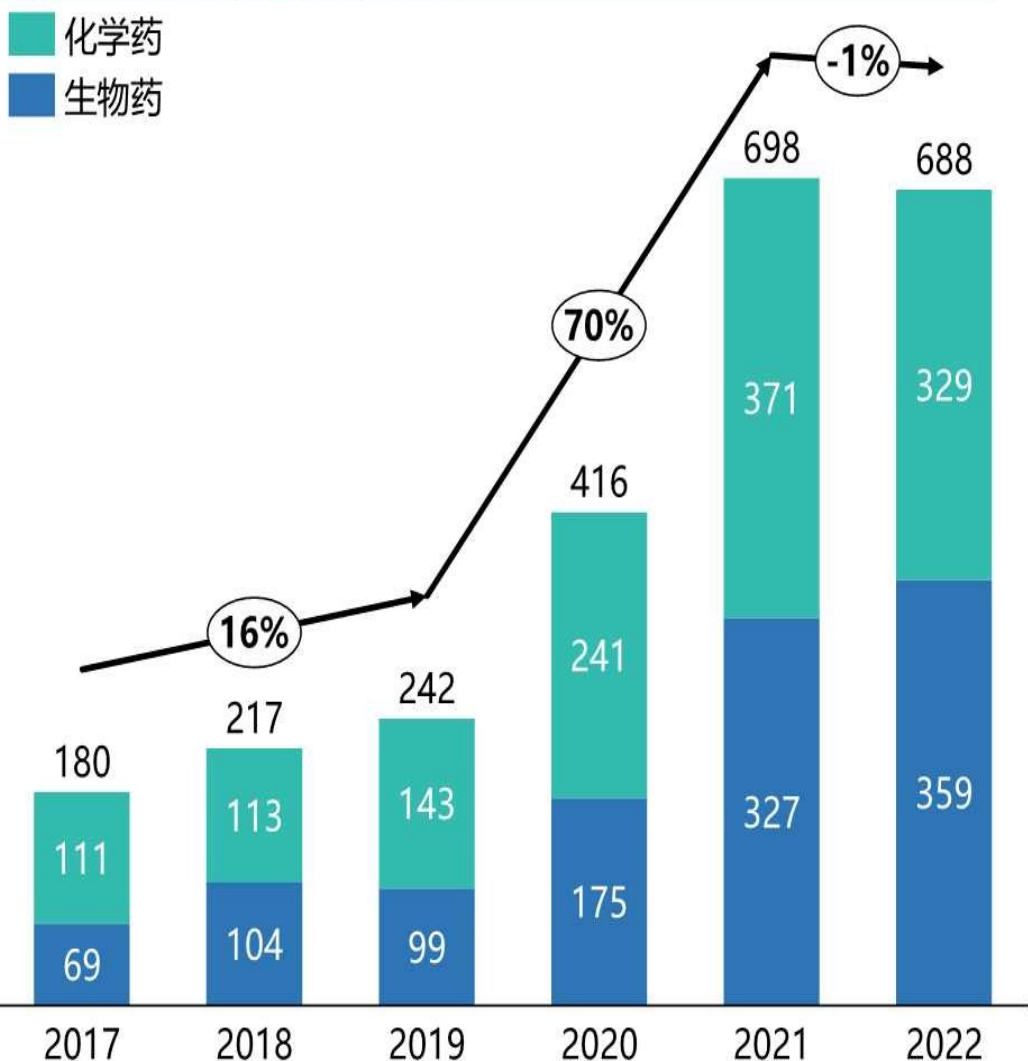
全球IND及以上研发阶段新药TOP10靶点

靶点	申报临床	临床	I 期临床	II期临床	III期临床	申请上市	批准上市	总计
EGFR	2	4	68	68	24	7	33	206
CD19	5	10	95	77	6	1	10	204
HER2	5	0	76	42	25	9	30	187
Insulin	7	2	32	22	26	6	83	178
COVID19 Spike glycoprotein	0	4	48	47	32	4	32	167
INSR	7	2	26	14	18	5	71	143
CD3	6	0	74	44	3	2	9	138
PD-L1	4	3	67	41	5	5	7	132
PD-1	3	2	51	41	17	2	15	131
AR	1	3	19	38	5	2	62	130

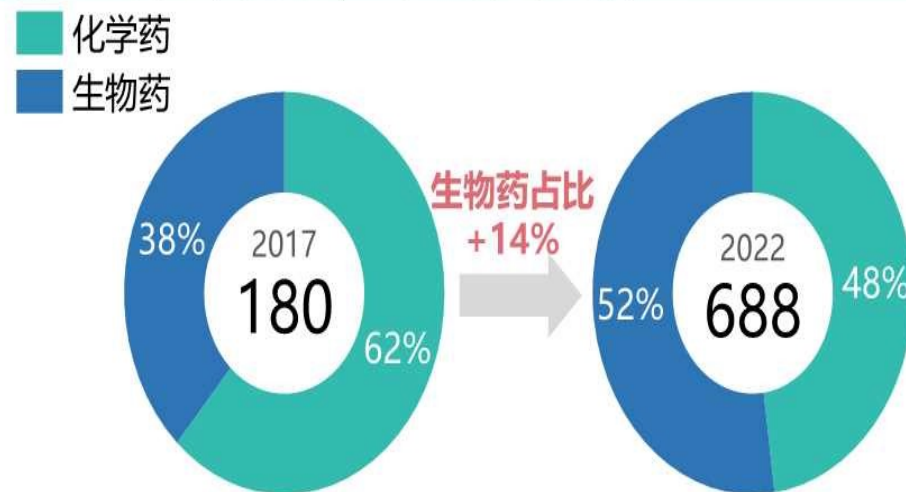
- 据药融云数据统计，全球IND及以上研发阶段新药的TOP1靶点为**EGFR**，药品数量共计206个。
- 以批准上市药物数量统计，靶点为Insulin的药品数量最多，共计83个。
- 靶点为CD19的药品中，处于临床阶段的药品数量最多，共计188个，占有所有CD19药品的92.2%。

中国获CDE受理I类新药概况

获CDE受理I类新药数量统计



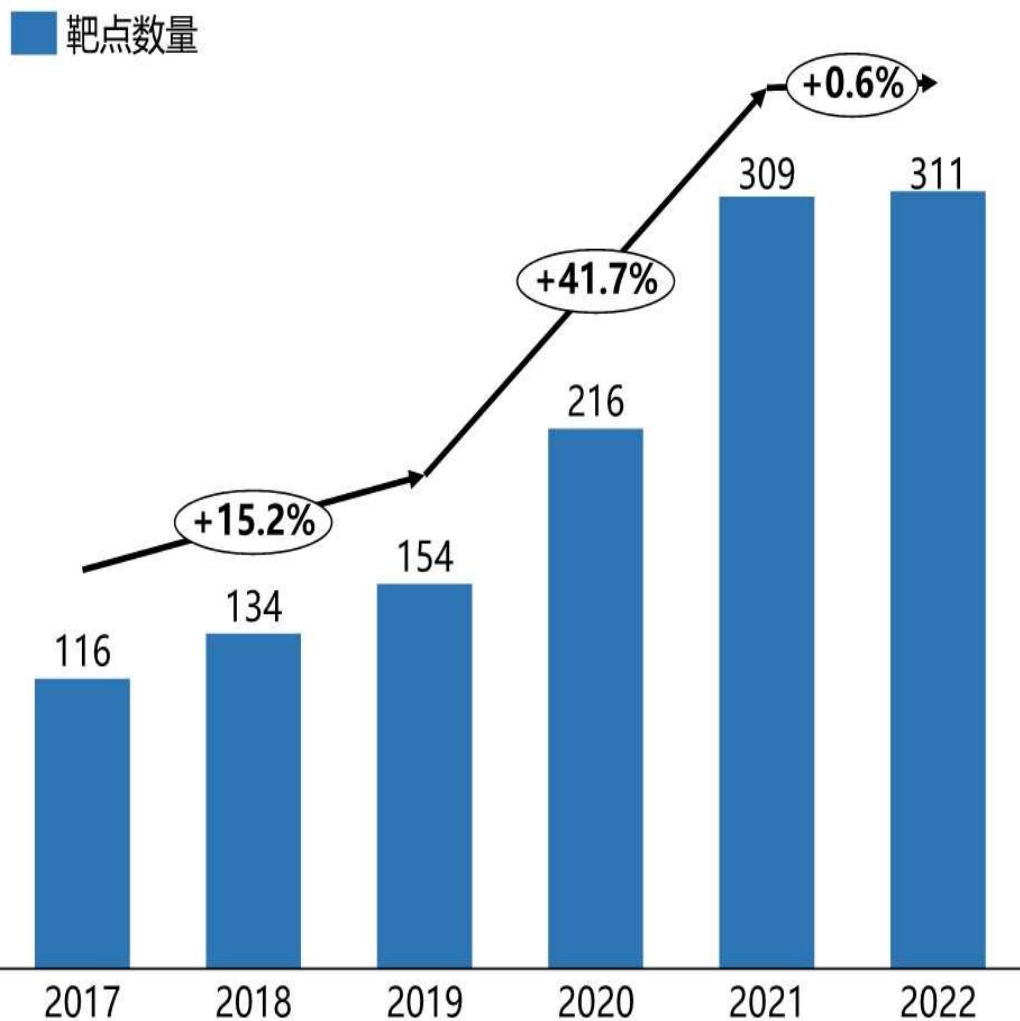
获CDE受理I类新药中生物药/化学药占比



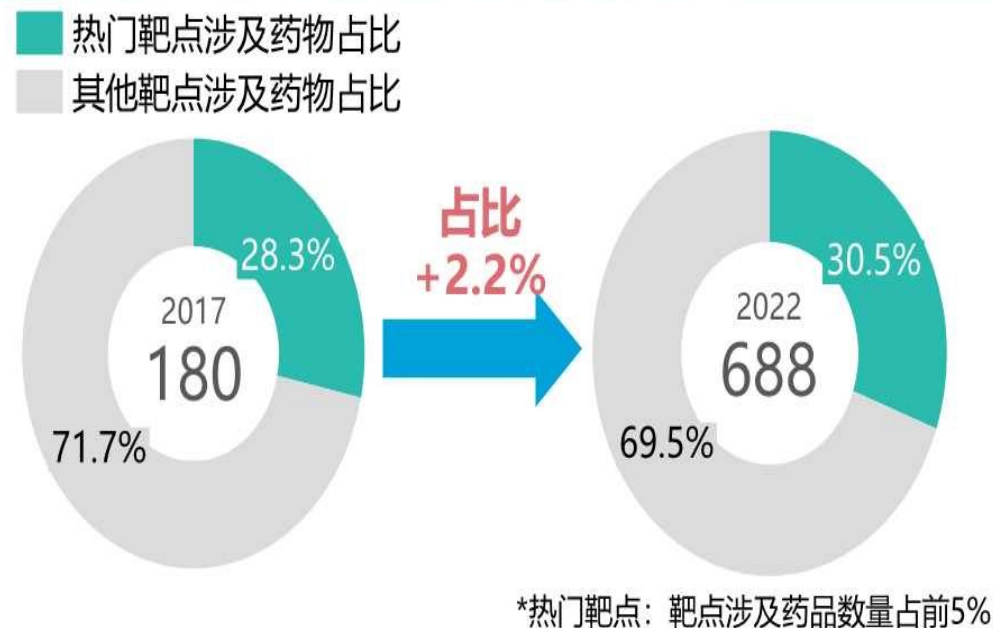
- 2017-2021期间，获受理I类新药数量不断提高，2022年首次出现小幅度减少，但总体数量仍处高位。
- 2017-2022期间，生物药数量CARG为39%，化学药数量CARG为24%。
- 2022年生物药占比较2017年增加14%；且占比首次超过50%，达到52%。

中国获CDE受理I类新药靶点概况

获CDE受理I类新药涉及靶点数量统计

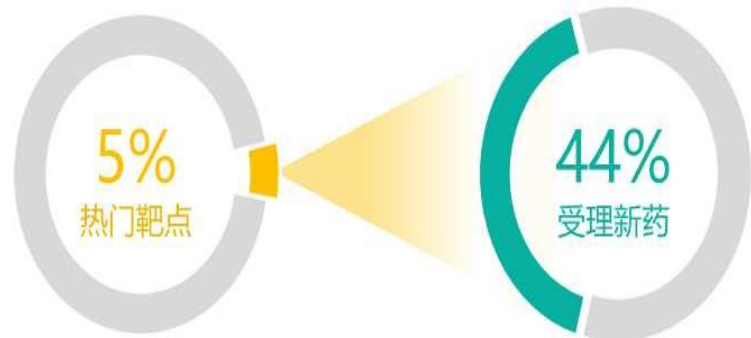
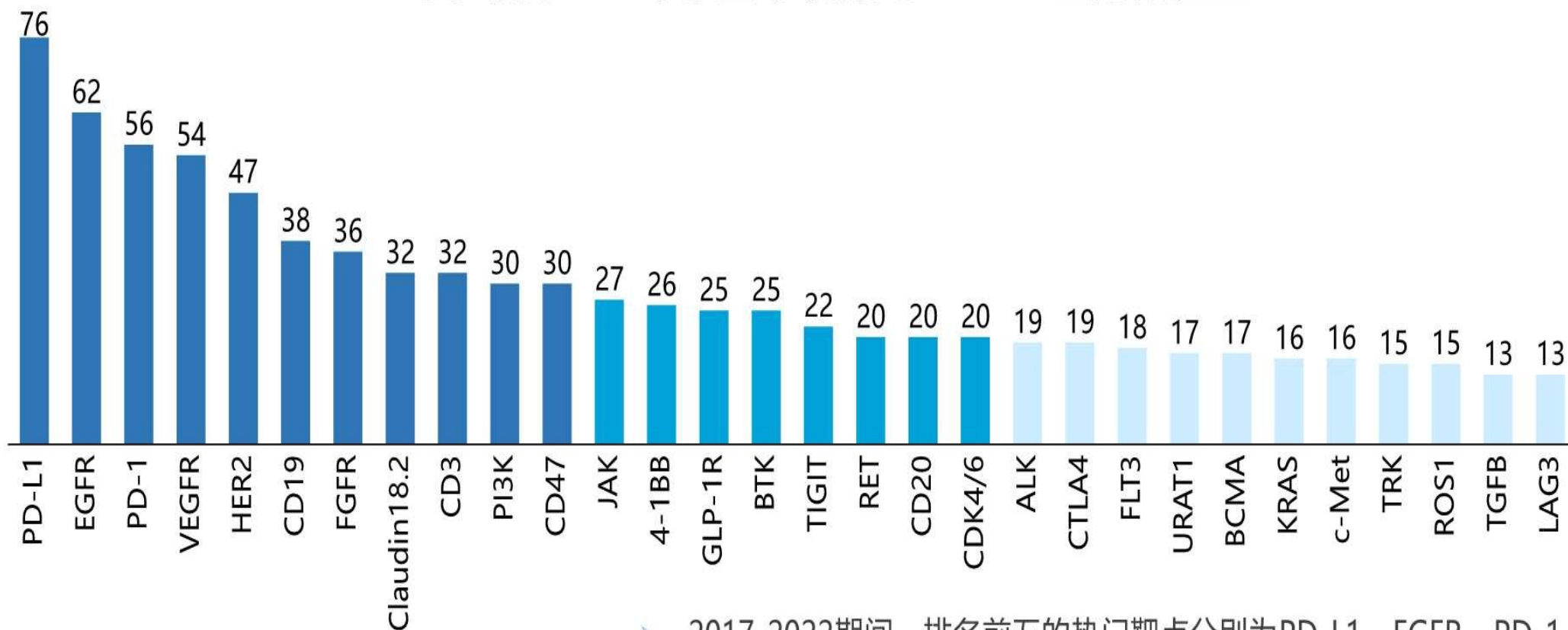


获CDE受理I类新药中热门靶点涉及药物占比



- 2017-2022期间，我国 I 类新药受理数量及涉及靶点数量逐步提高，靶点数量CARG为41.7%。
- 2022年靶点集中度为30.5%，较2017年增长2.2%，热门靶点的竞争愈发激烈。

中国获CDE受理I类新药TOP30靶点



- 2017-2022期间，排名前五的热门靶点分别为PD-L1、EGFR、PD-1、VEGFR和HER2。
- 2017-2022期间，CD3、LAG3、TIGIT、RET、KRAS的研发热度有所提升。
- 2017-2022期间，前5%的热门靶点涉及药物占有所有受理新药的44%，靶点集中度有所提升。

目录

CONTENTS

01

新药研发现状及热门靶点概述

02

深入挖掘“中国新靶点”

03

各适应症“中国新靶点”分析

04

总结

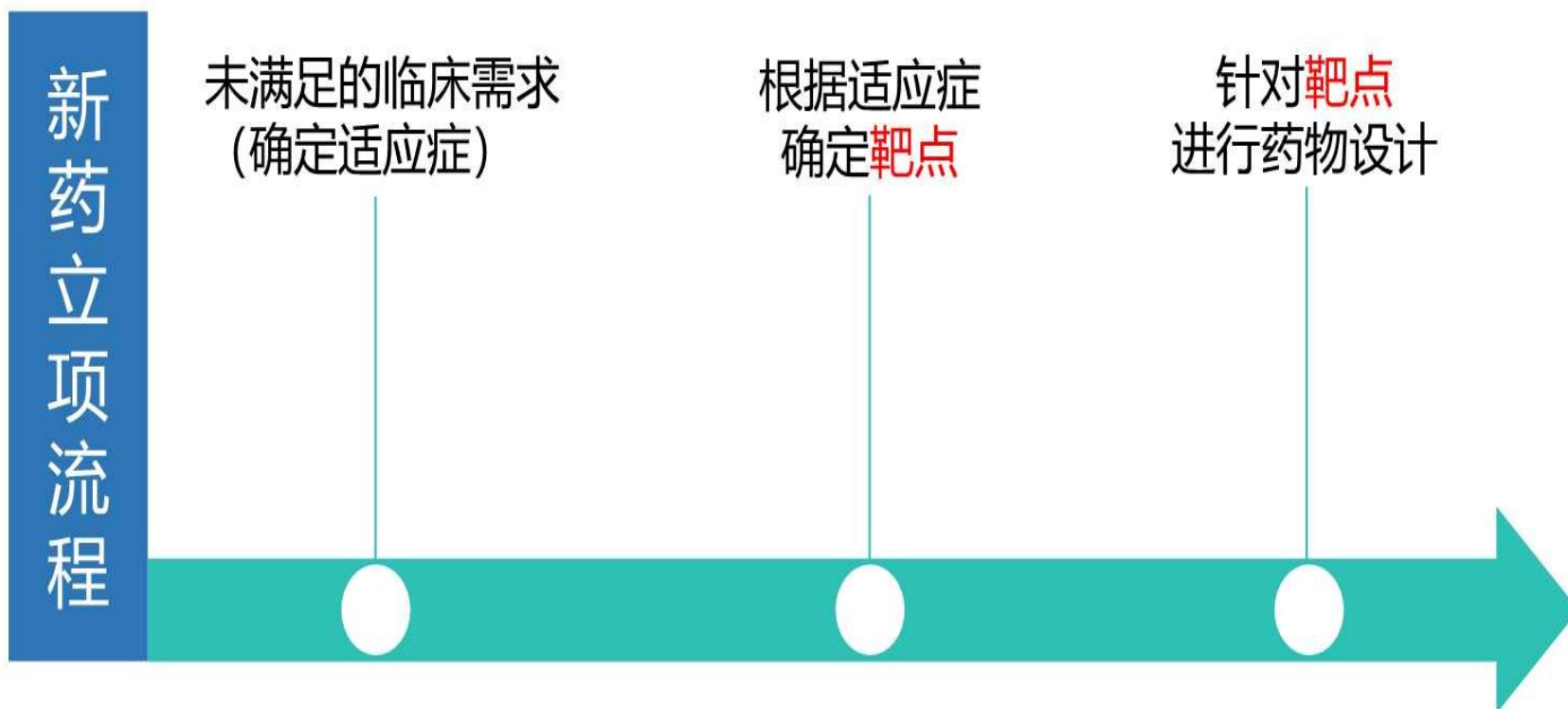
什么是“中国新靶点”？



- 从全球药物研发IND及以上的靶点中去除国内企业研究较多且已取得研究进展的靶点，得到“中国新靶点”。
- 靶点在全球范围内已经有药物处于IND及以上研发阶段，即在成药性上获得了一定的验证。
- 各靶点按照药品数量进行排序，得到“中国新靶点”中的热门靶点，研究价值更大。

确定靶点是现代新药研发的基础

- 当前国内外新药研发竞争激烈，确定一个新的靶点，往往会成为新药研发的突破口。
- 在新药立项阶段，确定靶向特定疾病的靶点是至关重要的环节，也是现代新药研发的基础。



如何深入挖掘“中国新靶点”？



- ① 根据新药立项流程，首先需要确定适应症。
 - 具有未满足的临床需求
 - 研发热度高
 - 市场前景广阔
- ② 利用药融云数据库，深入挖掘各细分适应症的“中国新靶点”。

非酒精性脂肪性肝炎

1型糖尿病

肥胖

急性髓系白血病

目录

CONTENTS

01

新药研发现状及热门靶点概述

02

深入挖掘“中国新靶点”

03

各适应症“中国新靶点”分析

04

总结

非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)

- 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 为非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的严重类型，与肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高脂血症等代谢紊乱关系密切，好发于中年特别是超重肥胖个体，其临床表现为脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化。
- 全球范围内，NAFLD的患病率超过25%，NAFLD患者中NASH患者占比为21~25%。
- 随着全球肥胖症的流行，NASH的患病率将不断提升；预计到2025年，NASH药物的市场规模将达到200-350亿美元。

治疗方法

- ① 生活方式干预：减重，健康饮食，加强锻炼
- ② 药物治疗
 - 针对代谢综合征：应用1种或多种药物治疗肥胖、高血压、2型糖尿病等疾病
 - 针对肝脏损伤：双环醇、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸二胺、还原型谷胱甘肽等
- ③ 手术治疗
 - 减肥手术
 - 肝脏移植手术

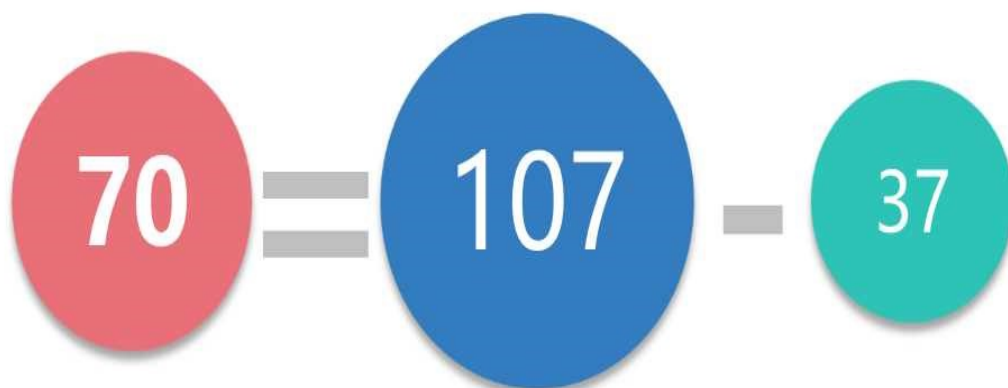
未满足的临床需求

- NASH患病率将不断提升，对国民健康构成严重威胁，NASH患者的临床和经济负担将变得巨大。
- 除了saroglitazar magnesium在印度获批上市外，并无其他针对性药物获批。
- 急需成熟可靠的无创诊断方法。

非酒精性脂肪性肝炎领域的“中国新靶点”

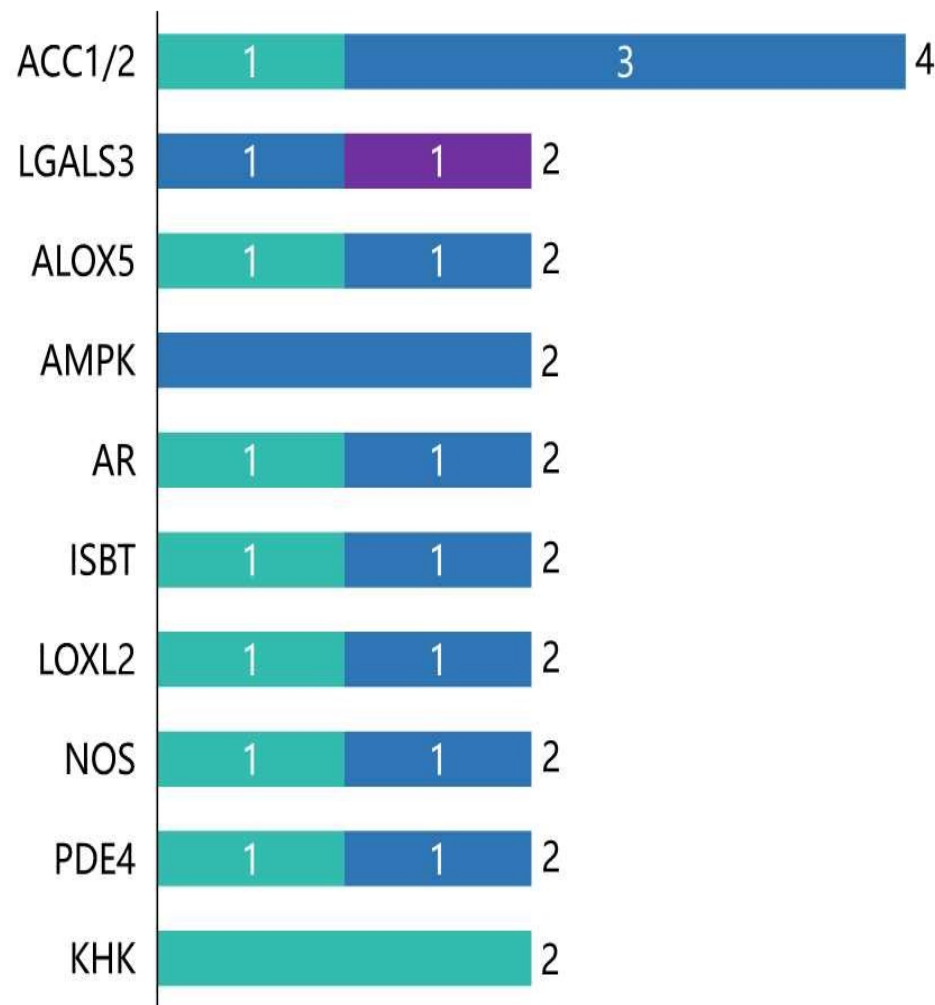
- 利用药融云数据库进行深度挖掘，共得到70个非酒精性脂肪性肝炎领域的“中国新靶点”。
- 非酒精性脂肪性肝炎领域的“中国新靶点”的TOP3靶点分别为：ACC1/2、LGALS3、ALOX5。

“中国新靶点” 全球IND及以上靶点 中国已有靶点



非酒精性脂肪性肝炎领域的热门“中国新靶点”

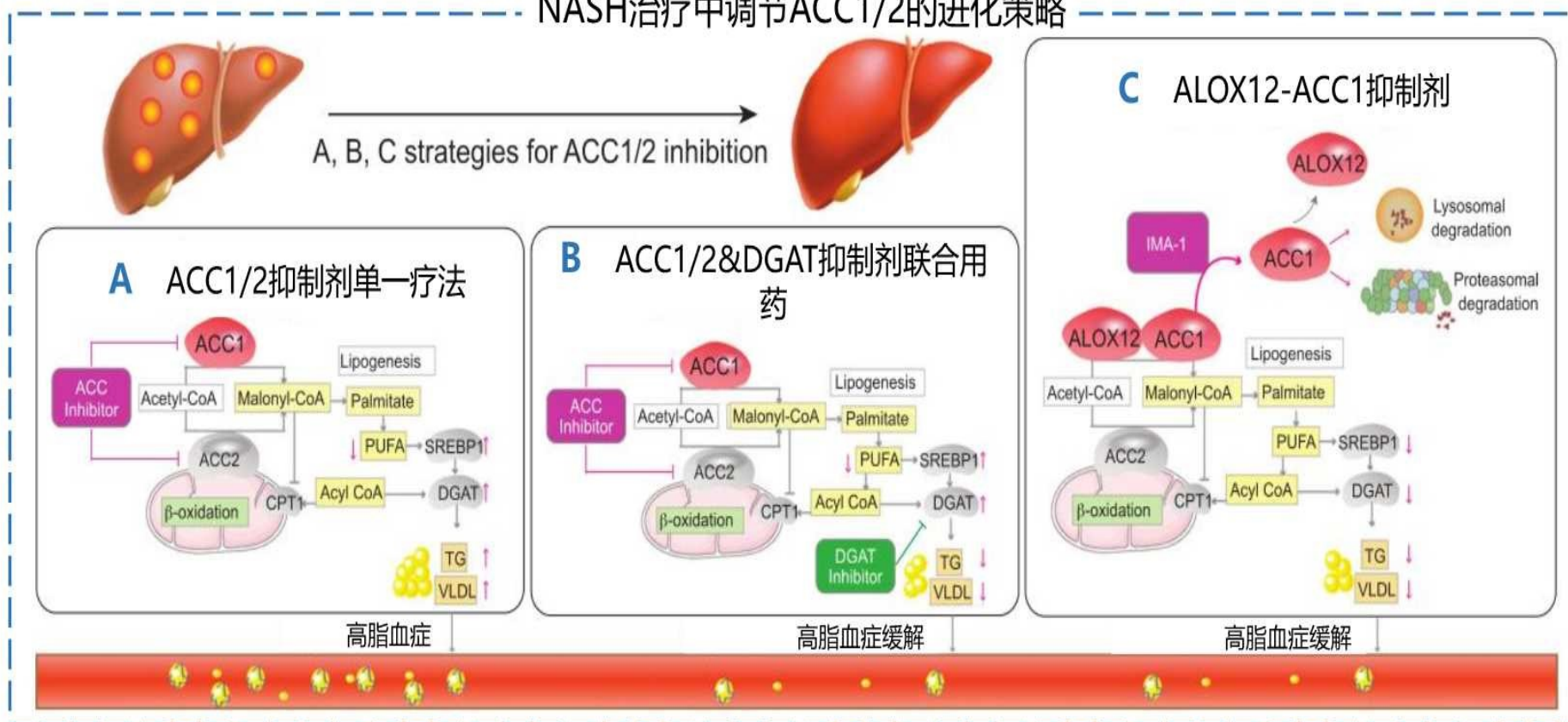
■ I期临床 ■ II期临床 ■ III期临床



ACC

- 乙酰辅酶A羧化酶 (acetyl-Co A carboxylase , ACC) ,是从头脂肪生成的第一个限速酶。
- ACC有两种亚型, ACC1主要存在于脂肪生成组织中 (肝脏和脂肪组织) ; ACC2主要存在于氧化组织中(骨骼肌、心脏)。
- 乙酰辅酶A在ACC的作用下转化为丙二酰辅酶A, 从而调节从头脂肪生成和脂肪酸氧化。因此, 抑制ACC可以从源头上治疗NASH。

NASH治疗中调节ACC1/2的进化策略

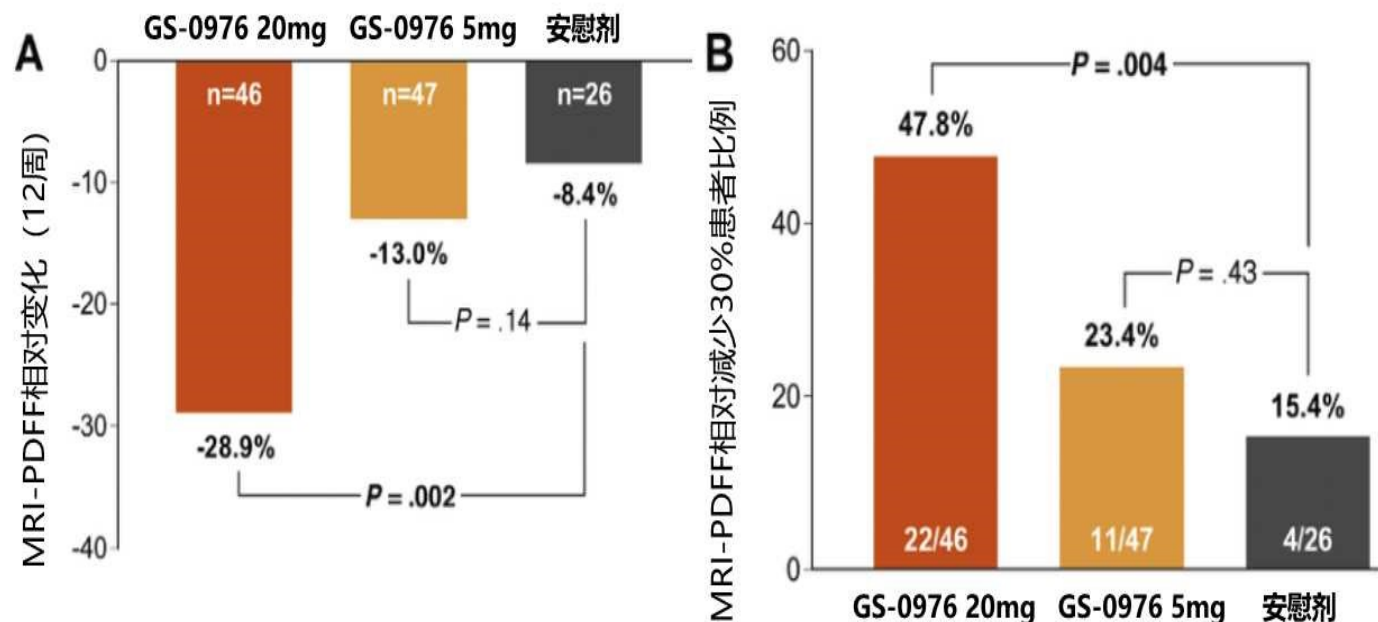


ACC在研药物

药品名称	研发企业	NASH全球最高研发阶段	国家/地区	试验登记号
S-723595	盐野义	I 期临床	日本、美国	——
Firsocostat(GS-0976)	吉利德	II期临床	美国、澳大利亚、加拿大.....	NCT02856555
cilofexor + firsocostat	吉利德	II期临床	美国	NCT04971785
clesacostat + ervogastat	辉瑞	II期临床	美国、欧洲、日本、中国.....	NCT04321031

GS-0976 II期临床结果

- 与安慰剂相比，接受GS-0976 20mg 的患者在治疗12周后，显示出肝脏脂肪含量显著下降（通过MRI-PDFF测量）。



<https://www.pharmexcloud.com/>

1型糖尿病 (T1DM)

- 糖尿病是指持续的血液中高葡萄糖水平为特征的代谢性疾病，可能引发许多的继发性疾病，例如：心血管疾病、视网膜病变、神经系统疾病等。
- 1型糖尿病患者无法产生足够的胰岛素，目前病因尚未完全阐明，与遗传、免疫失调和环境等因素有关。
- 全球发病率约为15例/10万人，患病率为9.5/万人。

治疗方法

- ① 胰岛素治疗
 - 餐时胰岛素：赖脯胰岛素等
 - 基础胰岛素：地特胰岛素等
- ② 医学营养治疗：制定膳食计划，满足营养需求并达到最理想的代谢目标
- ③ 运动治疗：制定运动计划，使患者从运动中获益
- ④ 胰腺与胰岛移植（目前恢复患者生理性胰岛素分泌的唯一手段）
- ⑤ 辅助治疗：如二甲双胍等非胰岛素类降糖药

未满足的临床需求

- 1型糖尿病的发病率在全球呈上升趋势，并且随着诊断率提高，患者数量将会持续增多。
- 目前主要治疗方法为胰岛素治疗，使用仍缺乏便利性。
- 长期的胰岛素治疗过程中伴随着低血糖、体重增加、胰岛素抵抗加剧、心血管风险增加等问题。

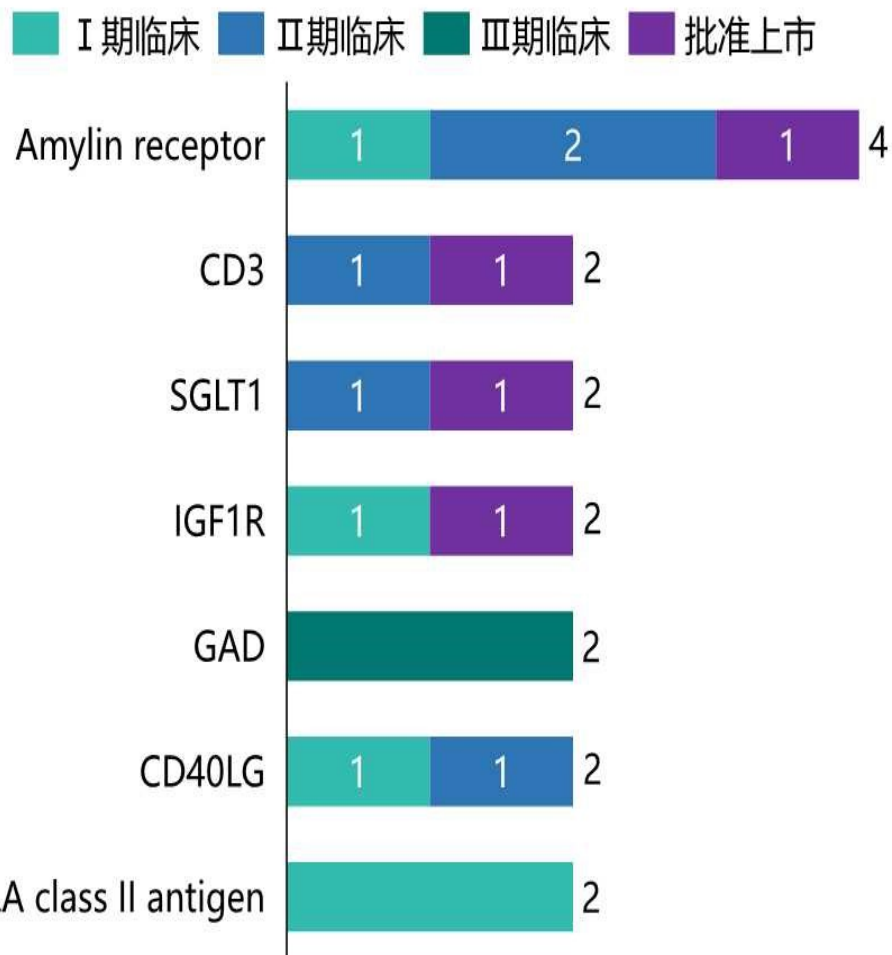
1型糖尿病领域的“中国新靶点”

- 利用药融云数据库进行深度挖掘，共得到35个1型糖尿病领域的“中国新靶点”。
- 1型糖尿病领域的“中国新靶点”的TOP3靶点分别为：Amylin receptor、CD3、SGLT1。

“中国新靶点” 全球IND及以上靶点 中国已有靶点

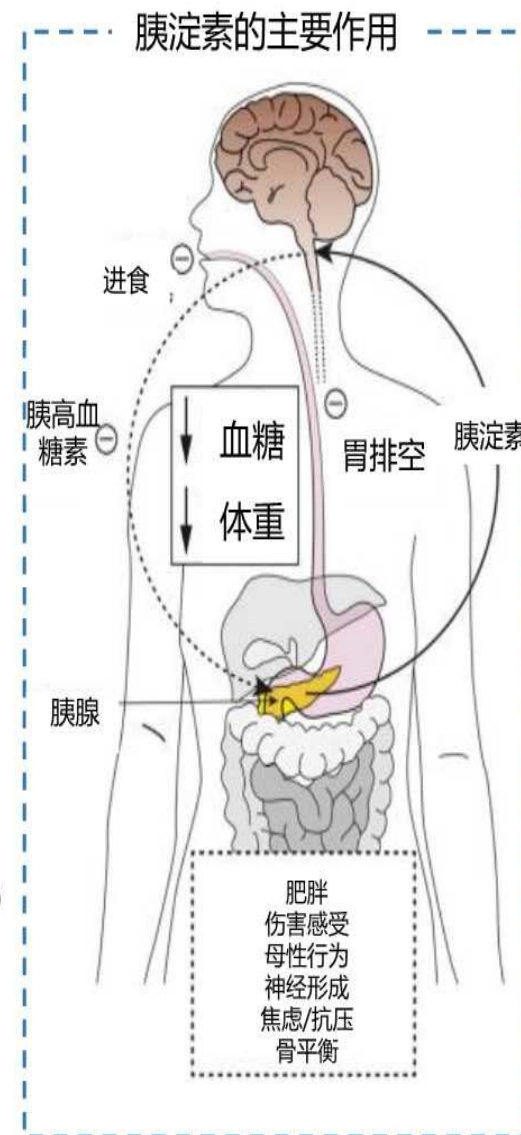


1型糖尿病领域的热门“中国新靶点”

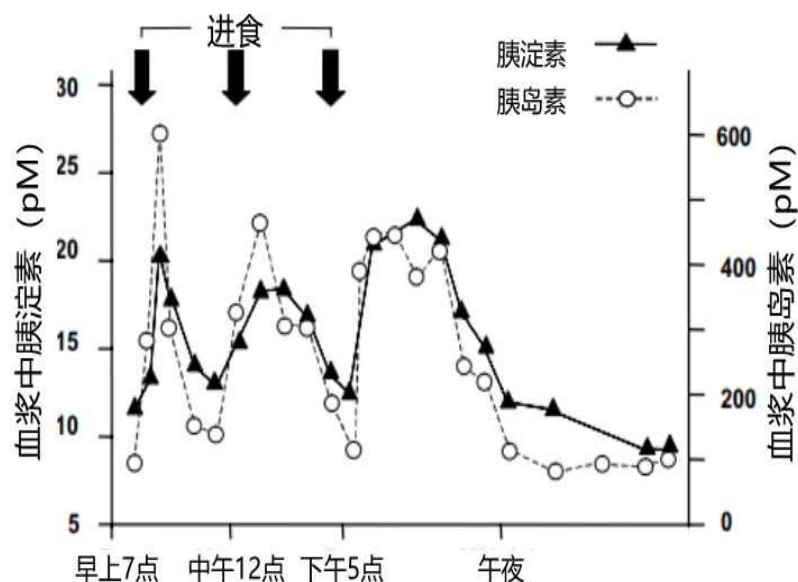


Amylin receptor

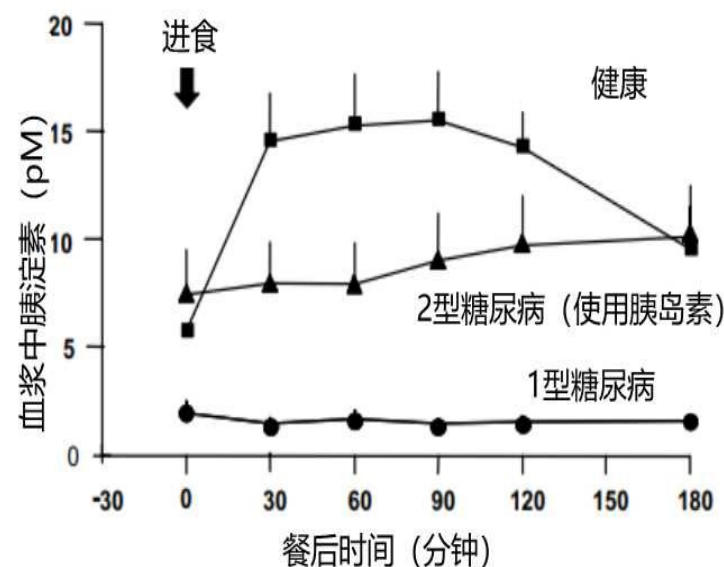
- ▶ 胰淀素受体 (Amylin receptor), 属于细胞表面G蛋白偶联受体的大型超家族 (GPCR), 有三种亚型, 在脑、胰岛中都有表达。
- ▶ 胰淀素 (Amylin), 是由37个氨基酸组成的肽激素。餐后**同胰岛素一起从胰腺中分泌**, 激活脑干中的胰淀素受体, 产生抑制胰高血糖素释放, 减少食物摄入和胃排空等作用。
- ▶ 通过药物模拟胰淀素激活该靶点, 可以起到同样的生理作用, 达到降低血糖、降低体重的效果。



胰淀素和胰岛素同时分泌



1型糖尿病餐后胰淀素水平低



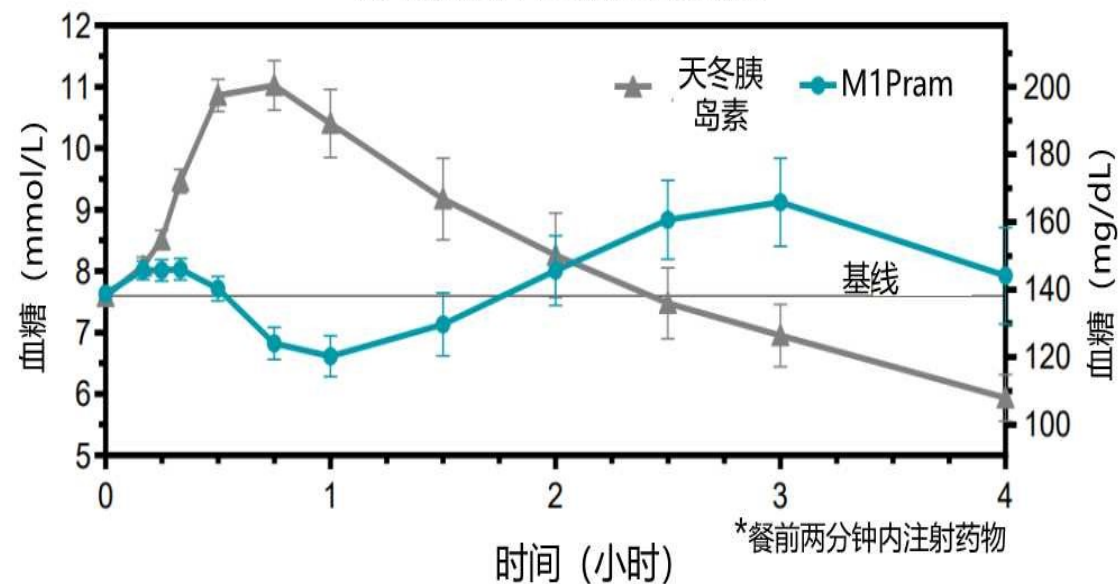
Amylin receptor 药物

药品名称	研发企业	1型糖尿病 全球最高研发阶段	国家/地区	试验登记号
Pramlintide	阿斯利康	批准上市	美国	NCT00108004
Pramlintide + A21G human insulin (M1Pram)	Adocia	II期临床	德国	NCT04816890 NCT03981627
BioChaperone Pramlintide Insulin	Adocia	I 期临床	德国	NCT03512236
Pramlintide + insulin	XERIS	II期临床	美国	NCT04074317

M1Pram 的I/II期临床数据

- 与单独使用胰岛素相比，复方制剂可以明显的改善餐后血糖波动。
- 在临床试验的24天内，显著改善了平均血糖水平和体重。

食物测试中血糖变化情况



肥胖

- 肥胖是由能量摄入和能量消耗长期失衡导致脂肪过度堆积的一种慢性代谢性疾病，**BMI \geq 28**即可诊断为肥胖。
- 肥胖是一种独立疾病，也是许多疾病的主要危险因素，例如：2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、心血管疾病等。
- 据WHO统计，自1975年以来，**全球肥胖患病率几乎增加了两倍**。2015-2019年，中国成人（ \geq 18岁）肥胖患病率超过**16.4%**。在成年人中，过去男性的超重和肥胖的患病率低于女性，但近年来这种差异缩小甚至逆转。

治疗方法

- ① 生活方式干预：健康饮食，增多运动消耗
- ② 药物治疗
 - 奥利司他（中国已上市）
 - GLP-1类似物：利拉鲁肽、司美格鲁肽等
 -
- ③ 手术治疗
 - 胆胰分流手术
 - 袖状胃切除手术
 -

未满足的临床需求

- 随着肥胖患者的急剧增加，肥胖问题已成为全球的主要公共问题。
- 通过药物治疗和生活方式干预治疗肥胖，有效性较低。
- 药物治疗和手术治疗存在一定的副作用。

肥胖领域的“中国新靶点”

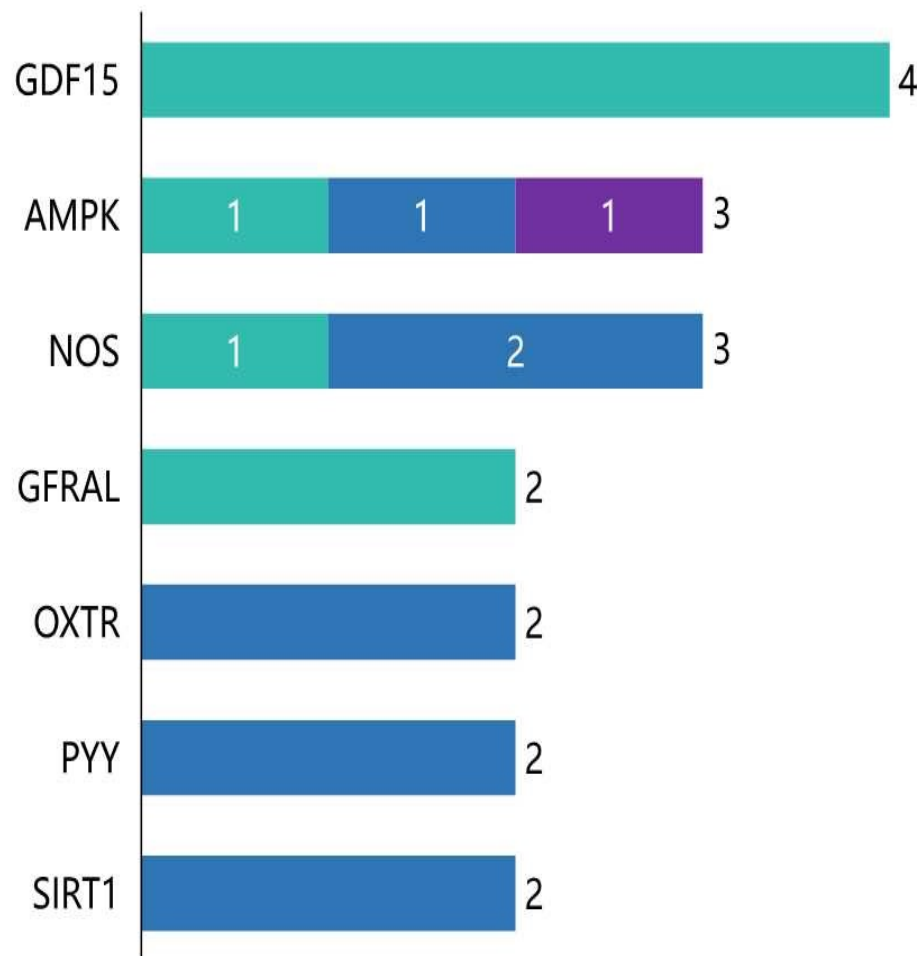
- 利用药融云数据库进行深度挖掘，共得到44个肥胖领域的“中国新靶点”。
- 肥胖领域的“中国新靶点”的TOP3靶点分别为：GDF15、AMPK、NOS。

“中国新靶点” 全球IND及以上靶点 中国已有靶点



肥胖领域的热门“中国新靶点”

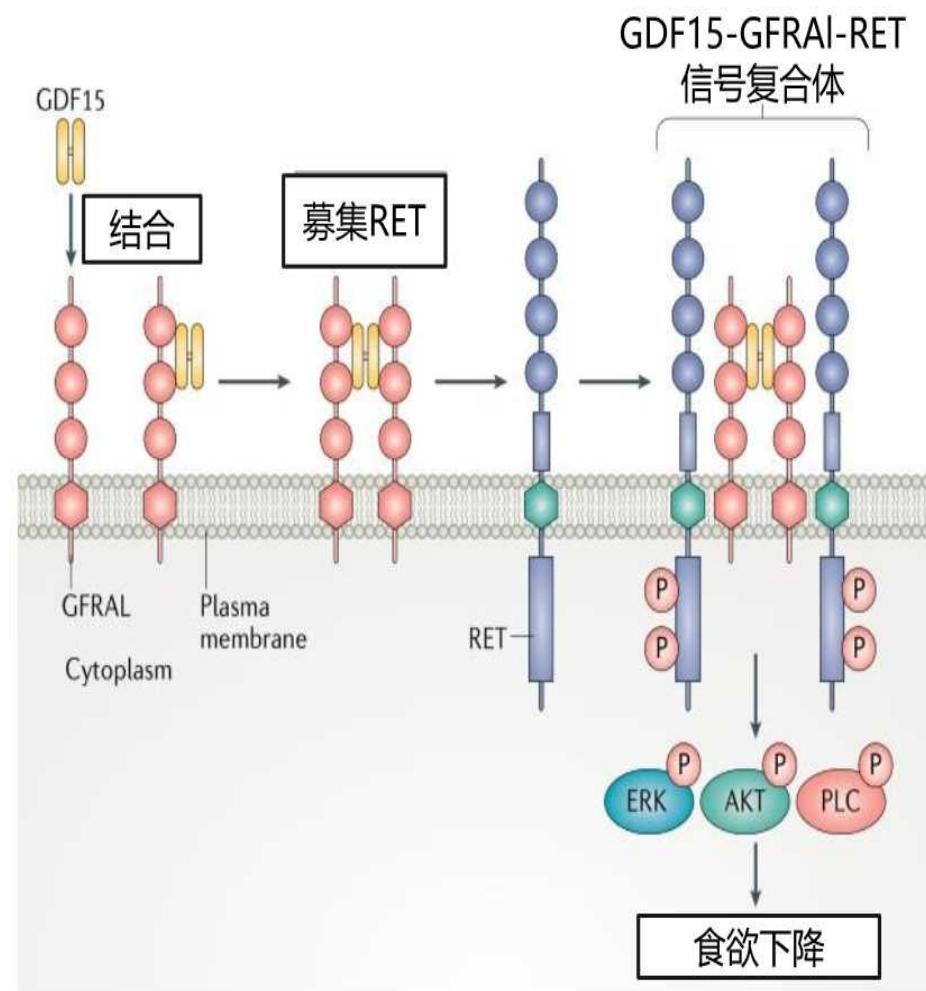
■ I 期临床 ■ II 期临床 ■ 批准上市



GDF15及其在研药物

- 生长分化因子 15 (Growth differentiation factor 15, GDF15)，是TGFβ超家族的成员。
- GDF15在多个组织中大量表达，包括肝、肠、肾和胎盘。
- 在动物模型中，GDF15通过与胶质细胞源性神经营养因子家族受体α样受体 (GFRAL) 结合，从而诱导ERK、AKT和PLC的磷酸化，减少高脂饮食的摄入量，达到治疗肥胖的作用。
- 除肥胖外，GDF15还是治疗2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、心血管疾病和癌症恶病质的有潜力的候选靶点。

GDF15-GFRAL-RET信号复合体的形成模型



药品名称	研发企业	肥胖全球最高研发阶段	国家/地区	试验登记号
NNC-0247-0829	诺和诺德	I 期临床	美国	NCT04010786
CIN-109	CinRx Pharma	I 期临床	美国	—
LY-3463251	礼来	I 期临床	美国	NCT03764774
AMG-171	安进	I 期临床	美国	NCT04199351

急性髓系白血病 (AML)

- 急性髓系白血病 (AML) 是指起源于髓系造血干细胞/祖细胞的恶性克隆性疾病，是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤，是成人中最常见的急性白血病类型，约占成人白血病的70%。
- AML发病率的年龄分布呈指数型，75岁以后发病率急剧增加，此时的发病率几乎是60-74岁成年人的两倍。
- AML的存活率因年龄不同而有很大差异，老年患者的存活率显著下降；对于65岁之前确诊的患者，总体5年相对存活率为45.6%，而65岁和以上确诊患者的5年相对生存率为7.1%。

治疗方法

① 药物治疗

- 去甲基化药物：地西他滨、阿扎胞苷
- BCL-2抑制剂：维奈克拉
- IDH抑制剂：艾伏尼布等
- FLT3抑制剂：吉瑞替尼等
- 化疗药物：阿糖胞苷、柔红霉素、米托蒽醌等

② 异基因造血干细胞移植

未满足的临床需求

- 在传统的治疗方案下，**AML老年患者的预后差**。
- 既往AML治疗药物相对单一，主要为细胞毒性药物，治疗方案需要逐渐向**无化疗或低毒性药物治疗**转变。
- AML亚型众多，需要更加精准的诊断技术，使得亚型分组更加精确。
- 在实现精准诊断的基础上，做到**个体化的精准治疗**。

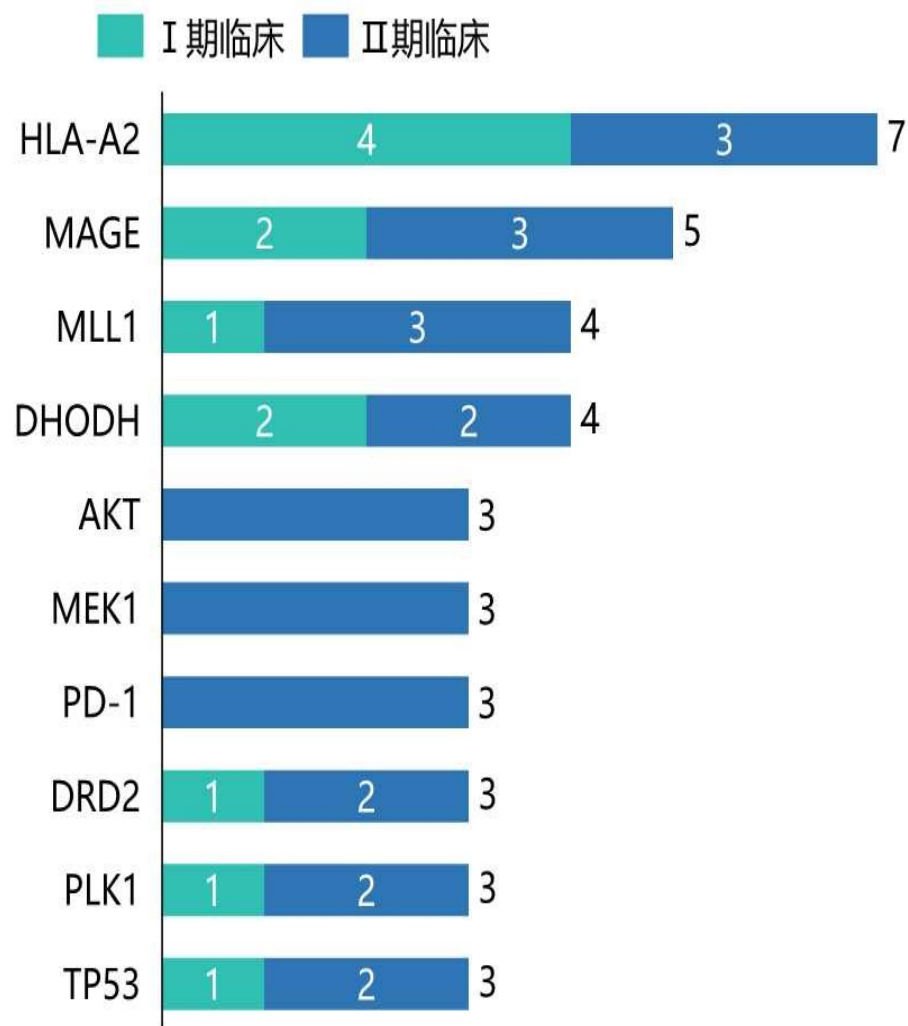
急性髓系白血病领域的“中国新靶点”

- 利用药融云数据库进行深度挖掘，共得到149个急性髓系白血病领域的“中国新靶点”。
- 急性髓系白血病领域的“中国新靶点”的TOP3靶点分别为：HLA-A2、MAGE、MLL1。

“中国新靶点” 全球IND及以上靶点 中国已有靶点

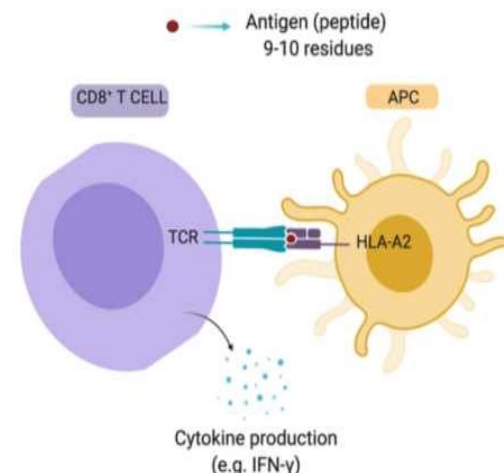


急性髓系白血病领域的热门“中国新靶点”



HLA-A2及其在研药物

- HLA-A2是人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 最常见的I类亚型; HLA为人类6号染色体上的基因复合物, 编码调节免疫系统的细胞表面蛋白, 也被称为MHC分子。
- T细胞识别肿瘤细胞上的HLA-A2复合物, 并释放干扰素 γ 等细胞因子, 引发细胞毒性反应。
- 肿瘤细胞上 HLA-I类的缺失是导致肿瘤细胞免疫逃逸的主要原因之一。



药品名称	研发企业	AML全球最高研发阶段	国家/地区	试验登记号
NEXI-001	NexImmune	II期临床	美国	NCT04284228
RG-6007	罗氏	I期临床	欧洲	NCT04580121
ABBV-184	艾伯维	I期临床	美国	NCT04272203
MDG-1011	MediGene AG	II期临床	德国	NCT03503968
Anti-HA-1/HLA-A*0201 TCR T-cell therapy	Fred Hutchinson Cancer Research Center	I期临床	美国	—
JTCR-016	Fred Hutchinson Cancer Research Center	II期临床	美国	NCT01640301
BPX-701	莱顿大学医学中心	I期临床	美国	NCT02743611

<https://www.pharmexcloud.com/>

目录

CONTENTS

01

新药研发现状及热门靶点概述

02

深入挖掘“中国新靶点”

03

各适应症“中国新靶点”分析

04

总结

总结

- 靶点的选择在目前竞争激烈的药物开发中显得尤为重要，以靶点为导向的药物发现新时代已经来临。
- 在研发药物靶点中，热门靶点的集中度居高不下，竞争激烈，同质化创新现象严重。
- 通过深入挖掘“中国新靶点”，期望能为各企业提供新的视角，以及有潜力的靶点选择。

各细分适应症的“中国新靶点”

01

非酒精性脂肪性肝炎

- ACC
- LGALS3
- ALOX5
- AMPK
- AR
- ISBT
- LOXL2
- NOS
- PDE4
- KHK
-

02

1型糖尿病

- Amylin receptor
- CD3
- SGLT1
- IGF1R
- GAD
- CD40LG
- HLA class II antigen
-

03

肥胖

- GDF15
- AMPK
- NOS
- GFRAL
- OXTR
- PYY
- SIRT1
-

04

急性髓系白血病

- HLA-A2
- MAGE
- MLL1
- DHODH
- AKT
- MEK1
- PD-1
- DRD2
- PLK1
- TP53
-

感谢

