

# 创新药盘点系列报告（22）

## ——IBD治疗领域存在未满足的需求，关注新靶点、新机制

行业研究 · 行业专题  
医药生物 · 生物制品

投资评级：优于大市（维持评级）

证券分析师：马千里  
010-88005445  
maqianli@guosen.com.cn  
S0980521070001

证券分析师：陈曦炳  
0755-81982939  
chenxibing@guosen.com.cn  
S0980521120001

证券分析师：彭思宇  
0755-81982723  
pengsiyu@guosen.com.cn  
S0980521060003

- **IBD治疗领域存在未满足的需求。**美国及欧洲5国适用于生物制剂治疗的中重度患者人群总计~230万人（CD/UC分别~100/~130万人），患者人群体量对标AD/特应性皮炎（~280万人）及PsO/银屑病（~240万人）；IBD具有复发-缓解交替特点，患者常出现黏膜损伤、肠腔狭窄、瘘管、肛周病变等并发症，最终仍有相当比例患者需接受手术干预，疾病负担沉重；现有IBD治疗药物存在未满足需求，起效慢、缓解深度有限，且对部分人群无效，部分患者存在抗药性或副作用耐受性差等问题；IBD治疗目标由“临床缓解”逐步提升至“内镜/组织学愈合”，进一步要求治疗方案实现更深层次的炎症控制。
- **全球IBD药物市场规模超200亿美元。**根据Evaluate Pharma，2022年全球IBD市场空间规模~230亿美元，预计2028年将达到~280亿美元；一线生物制剂中TNFi及Ustekinumab已专利到期，Risankizumab IBD适应症销售快速增长，Guselkumab UC/CD适应症获批有望贡献销售增量，Vedolizumab 2024年UC/CD适应症合计贡献~60亿美元，预计将于2030年前专利到期。
- **MNC药企密集布局新靶点、新机制。**TL1A是IBD治疗领域最热门的在研靶点之一，聚焦炎症+纤维化双通路，Merck、Roche、Sanofi及Abbvie等巨头通过收购或合作方式布局，其中Tulisokibart、Afimkibart及Duvakitug等管线已经/即将启动Ph3注册研究；TYK2兼顾Th1和Th17通路，第一代产品Deucravacitinib在PsO取得成功，但折戟IBD适应症，第二代TYK2如Zasocitinib、D-2570等在PsO适应症临床数据更优，目前正在推进IBD适应症临床研究，有望填补“高效、安全、可长期使用”的口服药物生态位空缺；基于IL-23、TL1A的多靶点/联用方案也是重要的探索方向，近一年达成多个BD合作，其中Sanofi以1.25亿美元首付款+17.2亿美元里程碑付款对价获得Earendil Labs两款临床前双抗，Abbvie以1.5亿美元首付款+15.6亿美元里程碑付款对价获得明济生物临床前TL1A抗体并计划与Risankizumab、Lutikizumab等联用。
- **投资建议：**关注国内IBD治疗新靶点、双抗等潜在出海机会。
- **风险提示：**市场竞争加剧的风险，产品临床失败或有效性低于预期的风险，产品商业化不达预期的风险，技术升级迭代风险。

[ 01 ] 欧美IBD后线患者人群对标PsO和AD

[ 02 ] 现有IBD治疗药物存在未满足需求

[ 03 ] MNC药企密集布局下一代IBD治疗药物

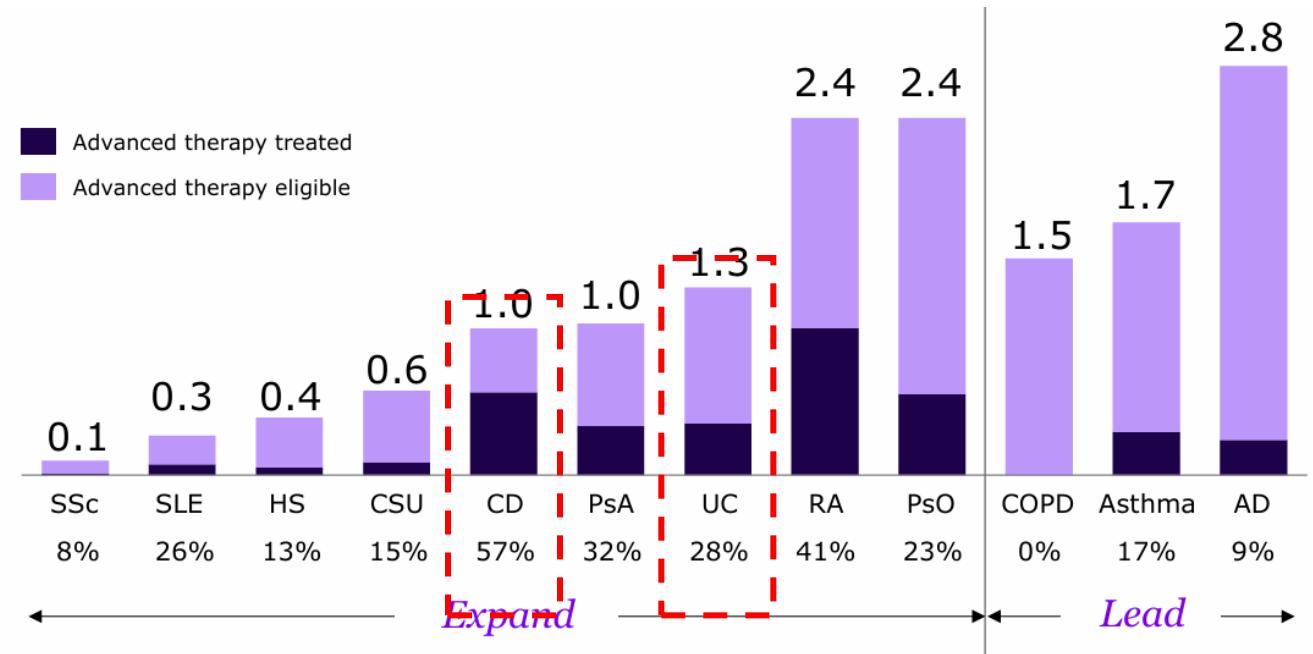
[ 04 ] 投资建议及风险提示

# 流行病学：欧美CD/UC中重度患者人群对标特应性皮炎及银屑病



- 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组慢性、复发性、免疫介导的胃肠道炎症性疾病，主要包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC)。常见症状包括腹泻、便血，长期炎症可能累及全身器官。UC病变部位一般仅限于结肠和直肠；CD可影响整个消化道，从口腔到肛门，最常见于末端回肠和结肠。
- IBD的流行病学模型可划分为四个阶段，疾病出现（零星出现病例报告）、发病加速（几十年中发病率稳定增加的临界点，患病率仍然很低）、患病恶化（发病率在此阶段保持稳定，患病率快速上升）和患病平衡（稳定的发病率和患病人口老龄化导致的高死亡率，患病人数的增长速度开始减缓）。目前，工业化开始较早的欧美发达国家处于患病恶化阶段，新兴工业化国家处于发病加速阶段。
- **US+EU5：**根据Sanofi数据，美国及欧洲5国IBD患者人群总计~410万人（CD/UC分别~180/~230万人），其中适用于后线疗法的中重度患者人群总计~230万人（CD/UC分别~100/~130万人），患者人群体量对标AD/特应性皮炎 (~280万人) 及PsO/银屑病 (~240万人)；
- **中国：**根据北京协和医院的一项研究，2021年中国IBD患者~16.8万人（含新确诊及往期确诊2021年仍受到IBD影响的患者），其中新增病例~2.5万例，死亡病例~5600例，中国IBD发病率低于高社会人口指数地区，但近年来发病率及患病率逐年上升；预计到2035年，中国IBD新发病例将增至~4.2万例，死亡病例将达到~6600例。

图：US+EU5主要自免疾病后线疗法适用患者人群及渗透率 (单位：百万人)



资料来源：Sanofi演示材料，国信证券经济研究所整理 注：EU5=英国/法国/德国/意大利/西班牙

# 疾病负担：IBD难治愈、易复发，高比例患者需进行外科手术干预



- **UC：**最常发生于青壮年期，发病高峰年龄为20~49岁，男女性别差异不明显（男:女约为1.0~1.3: 1），UC主要累及结肠黏膜，常见临床表现为持续或反复发作的腹泻（急性发作期>6次/天）、黏液脓血便伴腹痛（~90%的患者出现不同程度的直肠出血）、里急后重和不同程度的肠外表现，包括皮肤病变（如口腔溃疡、结节性红斑和坏疽性脓皮病）、关节炎（如外周关节炎、脊柱关节炎等）、眼部炎症（如虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎等）等，并发症包括中毒性巨结肠（因严重炎症和结肠壁损伤而导致的结肠异常扩张）、肠穿孔、下消化道大出血、肠黏膜上皮瘤变以及癌变。
- **CD：**最常发生于青年期，发病高峰年龄为18~35岁，男性略多于女性（男:女约为1.5: 1），CD可累及胃肠道任何位置，常见于末端回肠及右结肠，临床表现呈多样化，包括消化道表现、全身性表现、肠外表现和并发症。消化道表现主要有腹泻和腹痛，可有血便；全身性表现主要有体重减轻、发热、食欲不振、疲劳、贫血等，青少年患者可见生长发育迟缓；肠外表现与UC相似；并发症常见的有瘘管、腹腔脓肿、肠腔狭窄和肠梗阻、肛周病变（肛周脓肿、肛周瘘管、皮赘、肛裂等），较少见的有消化道大出血、肠穿孔，病程长者可发生癌变。
- **较高比例患者最终需要进行外科手术干预。**随着生物制剂的普及，UC的手术率有所下降，但在病程的前两年仍有约5%~10%的患者因急性严重并发症（如大出血、穿孔）或药物难以控制而需要进行结肠切除术，长期看10年内累计手术率可达20%~30%；CD患者手术率较UC更高，CD患者在诊断后1/5/10年内至少需要进行一次肠段切除术的比例为24%/36%/47%，用于治疗狭窄、穿孔或难治性瘘管。
- **IBD具有典型的复发缓解交替模式。**据统计，在接受诱导治疗后的第一年内，UC患者的复发率约为20%~30%，随着疾病持续时间延长，复发率逐渐累积，67%的UC患者在诊断后10年内至少会出现一次严重复发（需住院治疗）；CD的复发率也较高，约10%~30%的CD患者在诊断后第一年内会出现临床复发，CD患者手术后肠道复发率更高，无预防性治疗的情况下，术后5年内约50~70%可能出现新发狭窄或瘘管，需要再次手术或调整药物治疗。

# 诊断标准：基于患者自述和内镜检查的量表系统



- CD的临床评价一般采用CDAI（克罗恩病疾病活动指数）和SES-CD（简化克罗恩病内镜下评分）评分，CDAI根据患者的稀便、腹痛、全身状况等八个变量，总分<150分为缓解，≥150分为活动期，其中150~220分为轻度活动，221~450分为中度活动，>450分为重度活动；SES-CD在内镜下将肠道分为5段，根据溃疡面积、溃疡累及肠段的百分比、病变累及肠段的百分比及是否存在狭窄等项目进行评分，每项0~3分，总分为5个肠段的分数总和，≤3分为缓解，4~10分为轻度活动，11~19分为中度活动，≥20分为重度活动。
  - 临床缓解（Clinical remission）：CDAI<150分；
  - 临床响应（Clinical response）：CDAI较基线下降≥100分。
- UC的临床评价一般采用Mayo评分，其最初完整版本fMS（full Mayo Score）包括2项患者自评项目（排便次数/SF、便血/RB）、内镜下黏膜状态（内镜发现/ES）及医师总体评价（Physician's Global Assessment/PGA）共4项，每项0~3分，总分最高12分；目前常用的改良评分mMS（modified Mayo Score）不包括PGA项，无创版本pMS（partial Mayo Score）不包括内镜评分（真实世界中不是每次患者随访都进行内镜检查），共3项，每项0~3分，总分最高9分，0~3分为轻度，4~6分为中度，7~9分为重度。
  - 临床缓解（Clinical remission）：mMS≤2分，同时SF≤1分且不高于基线，RB=0，ES≤2分且无易脆（friability）；
  - 临床响应（Clinical response）：mMS较基线下降≥2分或≥30%。

表：Mayo评分项目及对应疾病状态

项目	排便次数 (stool frequency)	便血 (rectal bleeding)	内镜发现 (endoscopic score)	医师总体评价 (PGA)
0分	正常	未见出血	正常或无活动性病变	正常
1分	比正常增加 1~2次/d	不到一半时间内 出现便中混血	轻度病变 (红斑、血管纹理减少、轻度易脆)	强度病情
2分	比正常增加 3~4次/d	大部分时间内 出现便中混血	中度病变 (明显红斑、血管纹理缺乏、易脆、糜烂)	中度病情
3分	比正常增加 5次/d或以上	一直存在出血	重度病变 (自发性出血、溃疡形成)	重度病情

资料来源：《中国溃疡性结肠炎诊治指南（2023版）》，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 治疗目标：从“临床响应/缓解”到“内镜/组织学愈合”



- 在IBD药物治疗发展的早期阶段，治疗药物以传统药物为主，临床缓解被定义为唯一的研究终点；但临床发现，即使是已经实现临床症状缓解的患者，仍存在不同程度的黏膜损伤，未能愈合的黏膜会导致后续肠腔狭窄、瘘管、脓肿等不良预后的发生。国际炎症性肠病组织（the international organization for the study of IBD, IOIBD）于2025年提出“炎症性肠病治疗目标选择”（selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease, STRIDE）共识，并于2021年更新STRIDE II共识，进一步将IBD治疗目标细化，分为短期、中期及长期目标，并将CRP正常和FC水平降至可接受的范围作为中期治疗目标，更新了内镜黏膜愈合的定义。
- **短期：**STRIDE II共识将“临床响应”作为IBD治疗的短期目标，分别对应CD患者PRO2中的腹痛评分及大便次数下降≥50%，UC患者PRO2（患者报告结局2）中直肠出血评分及大便次数下降≥50%；
- **中期：**包括“临床缓解”和“CRP和FC恢复正常”，分别对应CD患者PRO2中腹痛评分≤1和大便次数≤3，UC患者PRO2中直肠出血评分=0和大便次数评分=0，此外CRP（C-反应蛋白）低于正常值上限，FC（粪钙卫蛋白）介于100~200 µg/g之间；
- **长期：**包括“内镜黏膜愈合”和“无残疾且健康相关的生活质量/QoL恢复正常”，分别对应CD患者SES-CD评分<3或溃疡消失，UC患者Mayo内镜评分=0；此外，由于CD以透壁性炎症为特征，常进展为纤维化和穿透性病变，STRIDE II共识亦提出将透壁愈合（定义为肠壁厚度正常化、彩色多普勒信号≤1、回声分层正常以及无炎性脂肪）作为CD内镜缓解的辅助目标来代表更深层次的愈合；对于UC，STRIDE II共识亦提出将组织学缓解作为UC内镜缓解的辅助手段来代表更深层次的愈合。

表：STRIDE II基于IBD疾病进程的治疗目标推荐

治疗目标		CD	UC
短期	临床响应	PRO2（腹痛评分及大便次数）下降≥50%	PRO2（直肠出血评分及大便次数）下降≥50%
	临床缓解	PRO2（腹痛评分≤1和大便次数≤3） 或HBI < 5	PRO2（直肠出血评分=0和大便次数=0） 或部分Mayo评分（<3或单项评分无>1）
	CRP和FC恢复正常	CRP低于正常值上限，FC介于100~250µg/g之间	
长期	内镜黏膜愈合	SES-CD < 3或溃疡消失（如SES-CD溃疡亚评分=0）	
		Mayo内镜评分=0，或UCEIS≤1	

资料来源：《炎症性肠病的治疗目标》，国信证券经济研究所整理

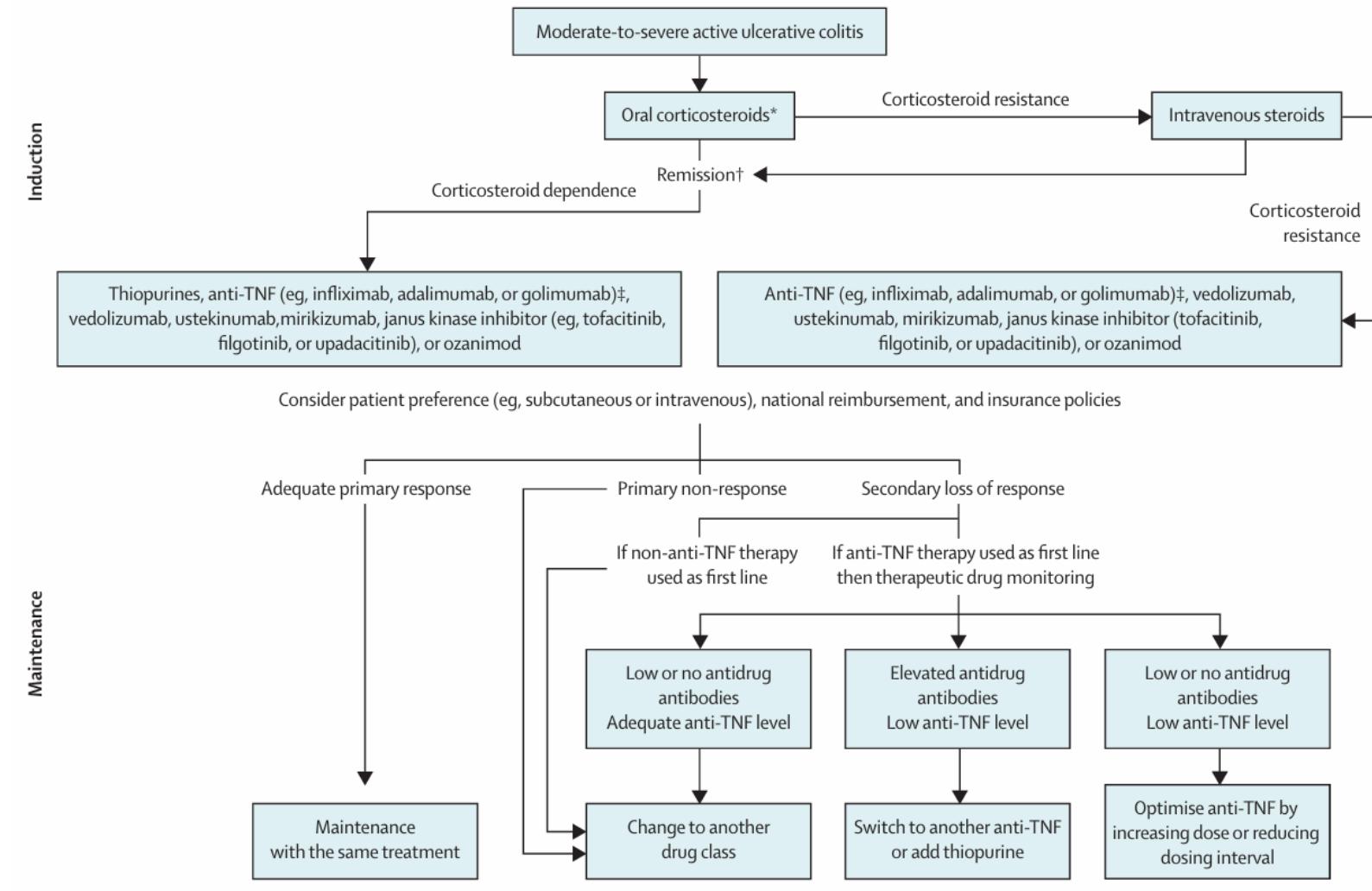
注：CRP为C-反应蛋白，FC为粪钙卫蛋白，PRO2为患者报告结局2，HBI为Harvey Bradshaw指数，UCEIS为UC内镜下严重指数

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

## 治疗路径：中重度UC

- **轻至中度UC：**推荐一线口服5-ASA（5-氨基水杨酸，如美沙拉嗪）进行诱导及维持治疗；如效果不加可以增加口服糖皮质激素（不推荐维持治疗）；
  - **中至重度UC：**对于诱导期口服5-ASA疗效不佳，同时口服/注射糖皮质激素抵抗或依赖的患者，推荐使用生物制剂进行治疗；
  - **1L：**对于biologics naïve患者，AGA 2024指南从疗效角度高度推荐 **Infliximab**、**Vedolizumab**、**Ozanimod**、**Etrasimod**、**Risankizumab** 及 **Guselkumab**，较为推荐 **Golimumab**、**Ustekinumab**及 **Mirikizumab**；
  - **2L+：**对于biologics特别是TNFi经治人群，指南从疗效角度高度推荐 **Tofacitinib**、**Upadacitinib**（JAK1抑制剂在美国仅获批用于至少1种TNFi无效或不耐受的患者，但在欧洲可用于1L患者，仅对于高龄且心脏病/肿瘤高风险人群需谨慎用药）及**Ustekinumab**，较为推荐 **Risankizumab**、**Guselkumab** 及 **Mirikizumab**。

图：中重度UC的标准治疗方案



资料来源: Lancet, doi: 10.1016/s0140-6736(23)00966-2, 国信证券经济研究所整理

- CD的治疗策略可分为“升阶梯”及“降阶梯”治疗，前者采用糖皮质激素、免疫抑制剂（硫嘌呤类药物、甲氨蝶呤等）、生物制剂逐步上阶梯的策略；后者首选生物制剂诱导及维持缓解，或生物制剂诱导缓解后使用免疫抑制剂维持缓解的策略。
- **轻至中度CD：**推荐使用局部或系统性糖皮质激素（如泼尼松）进行诱导缓解，CD患者一般不推荐使用5-ASA进行治疗；对于伴有高危因素或传统药物治疗失败的轻至中度CD患者，可考虑使用生物制剂进行诱导缓解治疗；
- **中至重度CD：**推荐使用生物制剂进行诱导缓解治疗；
  - **1L：**对于biologics naïve患者，AGA 2021推荐首选TNFi，若存在潜在感染风险或合并症，Vedolizumab或Ustekinumab可考虑初始使用；
  - **2L+：**对于biologics特别是TNFi经治人群，AGA 2021推荐TNFi经治失败患者首选切换机制不同的生物制剂，优先选择Ustekinumab和Vedolizumab。

[ 01 ] 欧美IBD后线患者人群对标PsO和AD

[ 02 ] 现有IBD治疗药物存在未满足需求

[ 03 ] MNC药企密集布局下一代IBD治疗药物

[ 04 ] 投资建议及风险提示

# Integrins: Vedolizumab见效略慢，但长期疗效稳定，安全性良好（1）



- 整合素（Integrin）是一类细胞黏附分子（cellular adhesion molecule, CAM），由 $\alpha$ 亚基与 $\beta$ 亚基组成异源二聚体跨膜受体，包括 $\alpha 4\beta 1$ （配体VCAM-1，介导T细胞与血管内皮细胞黏附）、 $\alpha 4\beta 7$ （配体MAdCAM-1，介导淋巴细胞特异性向肠道黏膜迁移/黏膜归巢）、 $\alpha E\beta 7$ （配体E-Cadherin，介导T细胞在肠上皮的驻留）等，通过靶向内皮细胞表面对应的配体，在免疫细胞向炎症部位的迁移过程中起关键作用。
- **Natalizumab (Tysabri)**：由Biogen开发的第1代靶向 $\alpha 4$ 整合素（同时抑制 $\alpha 4\beta 1$ 及 $\alpha 4\beta 7$ ）的人源化IgG4抗体，2004年获批MS（多发性硬化症），2008年获批用于TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗失败的2线CD患者。
  - **CD**：ENACT-1研究中，对于CDAI= $\sim 300$ 并且既往接受过TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的患者，诱导期第0/4/8周300 mg IV给药，**第10周临床缓解达到37% vs 30% pbo**（ $p=0.12$ ），临床响应达到56% vs 49%（ $p=0.05$ ）；在ENACT-2研究中，对ENACT-1诱导成功的患者进行300 mg Q4W维持给药，第36周持续缓解达到44% vs 26% pbo，持续响应达到61% vs 28% pbo；整体诱导治疗效果有限且起效较慢，但在TNF- $\alpha$ 抑制剂失败2L人群有一定的维持治疗价值。安全性方面，由于 $\alpha 4\beta 1$ 不具有肠道选择性，也会影响中枢神经系统的免疫细胞迁移，因此患者JC病毒（一种多瘤病毒科病毒）再激活并引起PML（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy，进行性多灶性白质脑病）的风险较高，AGA 2021版指南明确反对Natalizumab用于CD治疗。
- **Vedolizumab (Entyvio)**：由Takeda开发的第2代靶向 $\alpha 4\beta 7$ 的人源化IgG1抗体，肠道选择性阻断 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM-1（Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1，黏膜趋向性细胞黏附分子-1，仅表达于肠道）结合，特异性阻止T细胞向肠道黏膜迁移，从而控制肠道炎症，2014年获批UC/CD适应症。
  - **UC**：GEMINI-1研究中，在fMS/pMS=  $\sim 8.6/\sim 6.1$ 且 $\sim 50\%$ 既往接受过TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的UC患者中，诱导期第0/2周300 mg IV给药，**第6周临床缓解 (fMS \leq 2 且无单项评分 > 1) 达到17% vs 5% pbo**，临床响应（fMS较基线下降至少3分或30%）达到47% vs 26% pbo；维持期采用300 mg Q4/8W IV给药，**第52周 Q4/8W组临床缓解达到45%/42% vs 16% pbo**，临床响应达到52%/57% vs 24%；与Adalimumab头对头研究中，在fMS= $\sim 8.7$ 且 $\sim 25\%$ 既往接受过TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的UC患者中，第0/2/6周接受Vedolizumab 300 mg IV随后Q8W给药或Adalimumab第1/2周分别160/80mg SC随后40mg Q2W给药，第52周临床缓解31% vs 23%；Vedolizumab在初治及TNF- $\alpha$ 失败人群中均有较好的疗效，由于其机理不直接靶向炎症细胞，因此见效略慢，至第6周开始有所应答，长期维持治疗缓解率及激素停用率均较好，Vedolizumab选择性靶向肠道，对肠外表现（关节炎、皮肤病变等）效果有限；由于机制不直接免疫抑制，Vedolizumab适合感染高风险或老年患者使用。

# Integrins: Vedolizumab见效略慢，但长期疗效稳定，安全性良好（2）



- **CD:** GEMINI-2研究中，对于CDAI=~325且~50%既往接受过TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的CD患者中，诱导期第0/2周300 mg IV给药，**第6周临床缓解达到15% vs 7% pbo**（p=0.02），临床响应（CDAI-100 response）达到31% vs 26% pbo（p=0.23）；维持期采用300 mg Q4/8W IV给药，**第52周Q4/8W组临床缓解达到36%/39% vs 22% pbo**，临床响应达到46%/44% vs 30%；与UC相比，CD适应症起效更慢，诱导期缓解/应答率较低（统计学不显著），但第10~14周开始缓解率显著上升，维持期疗效较为稳定。安全性方面，Vedolizumab具有高肠道选择性，无系统性免疫抑制及PML风险，感染风险与安慰剂相当，远低于TNF- $\alpha$ 抑制剂，长期用药的耐受性较好。

# S1PR：口服较为便利，与炎症通路机制互补



- 1-磷酸鞘氨醇（sphingosine-1-phosphate, S1P）是一种内源性溶血磷脂分子，广泛存在于血液和淋巴液中，其中在血液中浓度远高于淋巴液，从而形成浓度梯度（S1P gradient），通过结合1-磷酸鞘氨醇受体（sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR）1~5调节多种生理学功能，其中**S1PR1**主要在T细胞、B细胞及内皮细胞表达，通过**S1P梯度介导淋巴细胞淋巴结迁移进入外周循环**，是**S1P类药物**主要靶点；S1PR2/3主要在心脏、脑及内皮细胞表达，参与细胞收缩、心血管功能调节（心脏相关副反应）及趋化抑制；S1PR4主要在T细胞及树突状细胞表达，参与调控T细胞亚群分化（如 Th17/调节性T细胞）及树突状细胞的成熟和趋化；S1PR5主要在中枢神经系统中的少突胶质细胞和自然杀伤（NK）细胞表达，维持中枢神经系统髓鞘形成及促进NK细胞向外周组织迁移。
- **Ozanimod (Zeposia)**：由Receptos（2015年BMS以72亿美元对价收购）开发的口服高选择性S1PR1/5调节剂，诱导受体内吞及降解，从而阻断T淋巴细胞对S1P梯度的响应，减少外周血及炎症部位的T细胞数量，2020年获批治疗RMS，2021年获批治疗中重度UC适应症。
  - **UC**：True North研究中，在fMS/pMS=~8.9/~6.6且~30%既往接受过TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的中重度UC患者中，诱导期接受Ozanimod 1 mg PO QD，**第10周临床缓解达到18% vs 6%**（其中**biologics naïve**人群**23% vs 7%**，**2L**经治**17% vs 8%**，**3L+**经治**4% vs 3%**），临床响应48% vs 26%，内镜缓解27% vs 12%；维持期**第52周临床缓解达到37% vs 19%**，临床响应60% vs 41%，内镜缓解46% vs 26%。
  - **CD**：YELLOWSTONE研究，诱导期第12周疗效Ozanimod较安慰剂未展现出统计学显著性。安全性方面，整体AE发生率与安慰剂组相当，SAE发生率略高于安慰剂组（4.0% vs 3.2%），起始治疗阶段可能发生短暂性心动过缓，感染风险低于TNF- $\alpha$ 及JAK抑制剂。
- **Etrasimod (Velsipity)**：由Arena Pharmaceuticals（2021年Pfizer以67亿美元对价收购）开发的口服S1PR1/4/5调节剂，2023年获批治疗中重度UC适应症。
  - **UC**：ELEVATE UC 12及ELEVATE UC 52研究中，在fMS=8.8~9.0且对至少一种常规、JAK 抑制剂或生物制剂治疗失败或不耐受的UC患者中（20%~25%既往接受TNF- $\alpha$ 抑制剂），诱导期Etrasimod 2 mg PO QD，**第12周临床缓解分别达到25% vs 15% pbo及27% vs 7% pbo**，临床响应分别达到62% vs 41% pbo及62% vs 34% pbo，内镜缓解31% vs 19% pbo及35% vs 14% pbo；ELEVATE UC 52研究中，维持期（安慰剂组无诱导治疗）**给药第52周临床缓解达到32% vs 7%**；Etrasimod见效较快，在ELEVATE UC 52及12研究中，分别于第2/4周较安慰剂组显示出统计学显著的临床缓解。安全性方面，12/52周AE发生率与安慰剂组相当或略高，无首剂心率监测需求，Etrasimod受试者在第2周淋巴细胞计数降低至基线的~50%水平，并维持至研究结束。

# IL-23: IL-23/Th17是IBD核心发病机制之一 (1)



- IL-23 (p19+p40亚基) 和IL-12 (p35+p40亚基) 是由树突状细胞及巨噬细胞等APC (抗原呈递细胞) 释放的促炎细胞因子，主要对宿主防御 (host defence) 和伤口愈合 (wound healing) 相关的内源性和外源性信号反应。在CD中，肠道黏膜中IL-17 (Th17通路) 及IFN $\gamma$ +TNF- $\alpha$  (Th1通路) 均会上升；但在UC中，IL-23/Th17是主要的驱动通路 (对CD也很重要)，维持慢性炎症、促进中性粒细胞浸润及破坏肠道上皮细胞屏障。
- **IL-23:** 间接促进naïve CD4+T细胞 (表面无IL-23R，在TGF $\beta$ /IL-6/IL-1 $\beta$ 等细胞因子作用下表达ROR $\gamma$ t) 分化为Th17细胞，IL-23能够与IL-23受体 (IL-12R $\beta$ 1+IL-23R，主要在Th17、ILC3、 $\gamma$ δT、部分记忆性T细胞表达) 结合并激活JAK1/2 (IL-23R) +TYK2 (IL-12R $\beta$ 1)，并促进下游STAT3磷酸化，p-STAT3二聚化并转入细胞核，激活转录因子ROR $\gamma$ t (Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t) 并上调IL-17A (维持肠道上皮屏障完整、刺激分泌抗菌肽、招募中性粒细胞清除病原体；同时也能够激活肠道巨噬细胞并促进IL-6、TNF- $\alpha$ 等促炎因子分泌，增加肠上皮通透性) 、IL-17F、IL-22、IL-23R、CCR6等；
- **IL-12:** 促进naïve CD4+T细胞分化为产生IFN $\gamma$ 的Th1细胞 (IFN $\gamma$ 进一步激活巨噬细胞，形成Th1炎症回路)，IL-12能够与IL-12受体 (IL-12R $\beta$ 1+IL-12R $\beta$ 2) 结合并激活TYK2 (IL-12R $\beta$ 1) +JAK2 (IL-12R $\beta$ 2)，并促进下游STAT4磷酸化，p-STAT4二聚化并转入细胞核，上调IFN $\gamma$  (激活巨噬细胞，增强细胞毒反应) 、T-bet (T-box expressed in T cells, Th1转录因子) 、IL-12R $\beta$ 2 (正反馈，增强IL-12敏感性) 。
- **Ustekinumab (Stelara)**：由Jassen/JNJ开发的靶向IL-12/23共用p40亚基的人源化抗体，先后获批PsO (2009) 、PsA (2013) 、CD (2016) 、UC (2019) 等适应症。
- **UC:** UNIFI研究，在传统疗法、TNF- $\alpha$ 抑制剂及Vedolizumab未充分响应或不耐受的中重度UC患者中，诱导期单剂Ustekinumab 6 mg/kg IV给药，**第8周临床缓解16% vs 5% placebo**，内镜改善27% vs 14% placebo，临床响应62% vs 31% placebo；UNIFI LTE研究，对此前诱导响应患者进行维持期90 mg Q8/12W SC给药，**第52周临床缓解44%/38% vs 24% placebo**，内镜改善51%/44% vs 29% placebo；常见不良反应主要集中在上呼吸道感染、头痛及注射反应等，长期抗药抗体发生率低。长期随访至第200周，~55%的受试者维持症状缓解 (SF=0/1分，RB=0分)，其中biologics naïve患者~67%、biologics failure患者~42%；基于fMS的临床缓解率~58%；**第1~4年SAE发生率12%/9%/8%/5%，停药率6%/4%/3%/2%**。

## ■ Ustekinumab (Stelara)

- **CD:** UNITI-1研究中，在1~2线TNF- $\alpha$ 抑制剂复发或不耐受（其中>50%患者接受过至少2种TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗）的中重度CD患者中，单剂Ustekinumab 6 mg/kg IV诱导，第6周临床缓解（CDAI<150）达到19% vs 9% pbo，临床响应（CDAI下降≥100）34% vs 22%；UNITI-2研究中，对于TNF- $\alpha$ 未经治人群，单剂Ustekinumab 6 mg/kg IV诱导，第6周临床缓解35% vs 18% pbo，临床响应56% vs 29%；IM-UNITI研究对UNITI-1/2 诱导反应者进行维持期90 mg Q8/12W SC给药，第52周临床缓解53%/49% vs 36% pbo，临床响应59%/58% vs 44% pbo；SEAVUE研究中，在生物制剂未经治中重度CD人群中与Adalimumab进行了头对头研究，患者接受Ustekinumab 6 mg/kg IV随后90 mg SC Q8W或第0/2周Adalimumab 160/80 mg随后40mg SC Q2W，诱导期第16周临床缓解57% vs 60% ADA，维持期第52周临床缓解65% vs 61% ADA，临床响应72% vs 66% ADA。在CD适应症中Ustekinumab在诱导期及维持期有效性数据与Adalimumab基本相当，除首次诱导治疗需静脉注射外，维持期皮下注射间隔8周，依从性优于Q2W的Adalimumab；安全性方面，SAE发生率13% vs 16% ADA，副反应导致的停药率6% vs 11%，感染发生率34% vs 41%等安全性指标上，Ustekinumab均优于Adalimumab。

## ■ Risankizumab (Skyrizi)：由Abbvie和BI合作开发的IL-23p19人源化IgG1抗体，先后获批PsO（2019）、PsA（2021）、CD（2022）、UC（2024）等适应症。

- **UC:** 诱导期INSPIRE研究，mMS= ~7.1 (ES= ~2.7) 的使用过至少一种传统疗法（其中~50%响应不足）的中重度UC患者中，诱导期第0/4/8周Risankizumab 1200 mg IV，第12周临床缓解20% vs 6% pbo，临床响应64% vs 36% pbo；维持期180/360 mg SC Q8W，第52周临床缓解40%/38% vs 25% pbo，临床响应68%/62% vs 52% pbo，内镜改善51%/48% vs 32% pbo。
- **CD:** 诱导期ADVANCE及MOTIVATE研究，在对至少一种已获批的传统疗法或生物制剂无应答或不耐受的中重度CD患者中（中位数病程8~12年，约半数Adalimumab或Vedolizumab经治），第0/4/8周Risankizumab 600/1200 mg IV，第12周临床缓解达到45%/42% vs 25% pbo及42%/40% vs 20% pbo；维持期FORTIFY研究采用180/360 mg Q8W SC给药，第52周临床缓解率67%/62% vs 48% pbo；与Ustekinumab头对头的SEQUENCE研究，使用至少一种TNF- $\alpha$ 抑制剂后复发的中重度CD患者中，24周临床缓解59% vs 40% UST，内镜响应（SES-CD较基线改善≥50%）45% vs 26%；48周临床缓解61% vs 41% UST，内镜缓解（SES-CD≤4，较基线改善至少2分，且没有分项>1分）32% vs 16%，内镜响应45% vs 22%，Risankizumab在24/48周临床缓解的主要终点非劣于Ustekinumab，且展示出更高的缓解率，同时内镜响应率展现出优效。

# IL-23: IL-23/Th17是IBD核心发病机制之一 (3)



- **Guselkumab (Tremfya)** : 由Jassen/JNJ开发的靶向IL-23p19亚基的全人源IgG1λ抗体, 同时其Fc片段可靶向CD64 (FcγRI, 存在于部分表达IL-23的髓系抗原呈递细胞表面), 先后获批PsO (2017) 、PsA (2020) 、CD (2024.09) 、UC (2025.03) 等适应症。
  - **UC**: QUASAR研究, mMS= ~6.9 (ES= 3分患者占比68%) 的使用过至少一种传统疗法或生物制剂的中重度UC患者中, 诱导期第0/4/8周Guselkumab 200 mg IV, 第12周临床缓解23% vs 8% pbo, 临床响应62% vs 28% pbo, 内镜改善27% vs 11% pbo; 维持期治疗接受GUS 200 mg SC Q4W、100 mg SC Q8W或安慰剂, 第52周临床缓解50%/45% vs 19% pbo, 临床响应75%/78% vs 43% pbo, 内镜改善52%/50% vs 19% pbo。
  - **CD**: GALAXY-2/3研究, 在对至少一种已获批的传统疗法或生物制剂无应答或不耐受的中重度CD患者中 (中位数病程~7年, 约45%~50%生物制剂经治), 第0/4/8周接受Guselkumab 200 mg IV (也可400 mg SC进行诱导) 或安慰剂, 第12周临床缓解达到47%/47% vs 22%/15% pbo, 内镜响应37%/36 vs 11%/14% pbo, 第4周开始GUS组临床缓解显著优于安慰剂组; 维持期GUS 100 mg SC Q8W、200 mg SC Q4W, 或Ustekinumab 90 mg SC Q8W, 52周临床缓解65%/70% vs 63% UST, 内镜缓解33%/37% vs 25%, 内镜响应48%/53% vs 37%。
- **Mirikizumab (Omvoh)** : 由Eli Lilly开发的靶向IL-23p19亚基的人源化IgG4抗体, 先后获批UC (2023.10) 及CD (2025.01) 等适应症。
  - **UC**: LUCENT-1/2研究, 使用过至少一种传统疗法 (其中~40%生物制剂或JAK1抑制剂响应不足) 的中重度UC患者中, 诱导期接受Mirikizumab 300 mg IV Q4W或安慰剂, 第12周临床缓解24% vs 13% pbo, 临床响应64% vs 42% pbo, 内镜缓解36% vs 21%; 维持期200 mg SC Q4W, 第52周临床缓解50% vs 25% pbo, 内镜缓解59% vs 29% pbo。第4周开始Mirikizumab组症状缓解较安慰剂组展现出显著性优效。
  - **CD**: VIVID-1研究, 在传统疗法或生物疗法复发或不响应的中重度CD患者中 (中位数病程7~8年, 约半数生物制剂响应不足), 诱导期患者接受Mirikizumab 900 mg IV Q4W, Ustekinumab首剂6 kg/mg IV, 或安慰剂, 第12周临床缓解达到45% vs 20% pbo (UST组未披露12w数据), 临床响应 (基于稀便及腹痛两项的患者自我评估) 38% vs 9% pbo; 维持期患者接受Mirikizumab 300 mg SC Q4W, Ustekinumab 90 mg SC Q8W, 或安慰剂, 第52周临床缓解率54% vs 48% UST vs 20% pbo, 内镜响应 (SES-CD评分较基线减少≥50%) 48% vs 46% UST vs 9% pbo, 临床及内镜联合终点达成率34% vs 28% UST。在52周达到相对UST临床缓解的非劣终点, 但未达到预设内镜响应的优效终点。

# JAK: JAK-STAT通路是IBD发病机制中的关键调控中枢（1）



- **Tofacitinib (Xeljanz)** : 由Pfizer开发的口服pan-JAK抑制剂，主要靶向JAK3 ( $IC_{50}=1nM$ )，对JAK1/2也有一定的抑制能力 ( $IC_{50}=112/20nM$ )，先后获批RA (2012)、PsA (2017)、UC (2018)、pJIA (2020) 及AS (2021) 等适应症。
- **UC**: OCTAVE Induction-1/-2研究，fMS/pMS= ~9.0/~6.4分且使用过至少一种传统疗法（其中50%~60%使用过生物制剂）的中重度UC患者中，诱导期接受Tofacitinib 10 mg PO BID或安慰剂，**第8周临床缓解19%/17% vs 8%/4% pbo**，**临床响应60%/55% vs 33%/29% pbo**，**内镜缓解7%/7% vs 2%/2% pbo**；OCTAVE Sustain研究，维持期接受Tofacitinib 5/10 mg PO BID或安慰剂，**第52周临床缓解34%/41% vs 11% pbo**，**临床响应52%/62% vs 20% pbo**。安全性方面，整体AE及SAE发生率与安慰剂组相当，但TOF组整体感染及带状疱疹感染、心血管事件、非黑色素皮肤瘤等发生率较安慰剂组更高（FDA boxed warning）。
- **Upadacitinib (Rinvoq)** : 由Abbvie开发的口服高选择性JAK1抑制剂（对JAK1~3及TYK2的 $IC_{50}=43/120/2300/4700nM$ ），先后获批RA (2019)、PsA (2021)、AS (2021)、AD (2021)、UC (2022)、CD (2023) 及GCA (2025) 等适应症。
- **UC**: U-ACHIEVE/U-ACCOMPLISH研究，mMS=~7.0分且~50%生物制剂不充分响应的中重度UC患者中，诱导期接受Upadacitinib 45 mg PO QD或安慰剂，**第8周临床缓解26%/33% vs 5%/4% pbo**，**临床响应73%/63% vs 27%/26% pbo**，第2周基于partial adapted MS（仅包含RB/便血及SF/排便次数2个分项）的临床响应60%/63% vs 27%/26%；U-ACHIEVE maintenance研究，应答者维持期接受Upadacitinib 15/30 mg PO QD或安慰剂，**第52周临床缓解42%/52% vs 12% pbo**，**内镜缓解24%/26% vs 6% pbo**，**内镜改善49%/62% vs 14% pbo**。
- **CD**: U-EXCEL和U-EXCEED研究（受试者病程分别为5~6年及9~10年，U-EXCEED受试者每日稀便及SES-CD评分略高于U-EXCEL队列），诱导期接受Upadacitinib 45 mg PO QD或安慰剂，**第12周临床缓解50%/39% vs 29%/21% pbo**，**内镜响应46%/35% vs 13%/4% pbo**；U-ENDURE Maintenance研究，应答者在维持期接受Upadacitinib 15/30 mg PO QD或安慰剂，第52周临床缓解37%/48% vs 15% pbo，**内镜响应28%/40% vs 7% pbo**。

# JAK: JAK-STAT通路是IBD发病机制中的关键调控中枢（2）

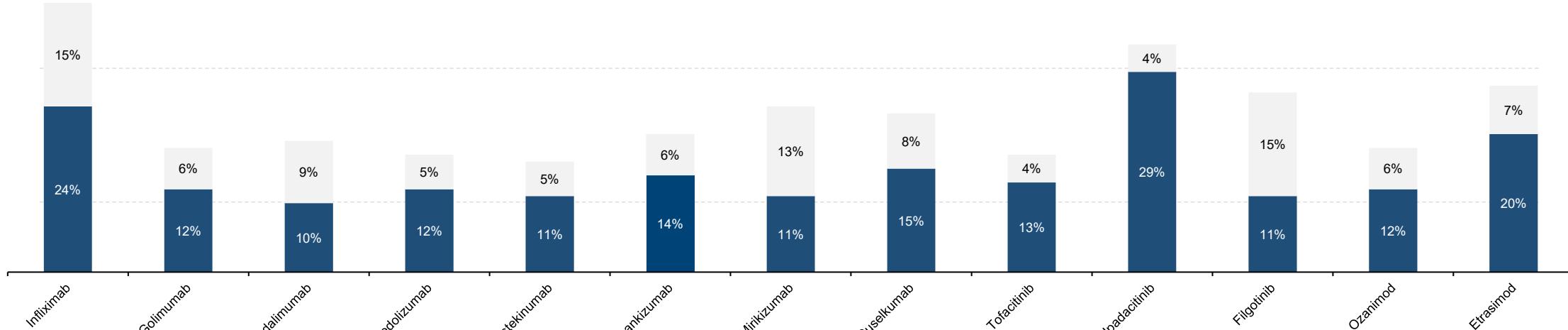


- **Filgotinib (Jyseleca)** : 由Galapagos开发的口服高选择性JAK1抑制剂，早期与Abbvie合作开发，2015年后与Gilead开展全面合作，2019年Gilead在美国提交Filgotinib RA适应症上市申请，但最终由于200 mg剂量安全性担忧未获得FDA批准，2020年Gilead调整与Galapagos合作协议，Galapagos获得EU全部商业化权利，Gilead仅保留ex-EU区域权益。目前Filgotinib已获批RA（2020 EU/JP）及UC（2021 EU, 2022 JP）等适应症。
- **UC**: SELECTION研究，A队列生物制剂初治患者（fMS=~8.6，病程6~7年）及B队列生物制剂失败患者（fMS=~9.3，病程9~10年），诱导期接受Filgotinib 100/200 mg PO QD或安慰剂，**第10周临床缓解19%/26% vs 15% pbo及10%/12% vs 4% pbo**，内镜改善6%/12% vs 4% pbo及2%/3% vs 2% pbo；SELECTION-maintenance研究，A/B诱导阶段应答者维持期接受Filgotinib 100 mg PO QD或安慰剂，**第58周临床缓解24% vs 14% pbo及37% vs 11% pbo**，内镜缓解13% vs 8%及16% vs 6%。

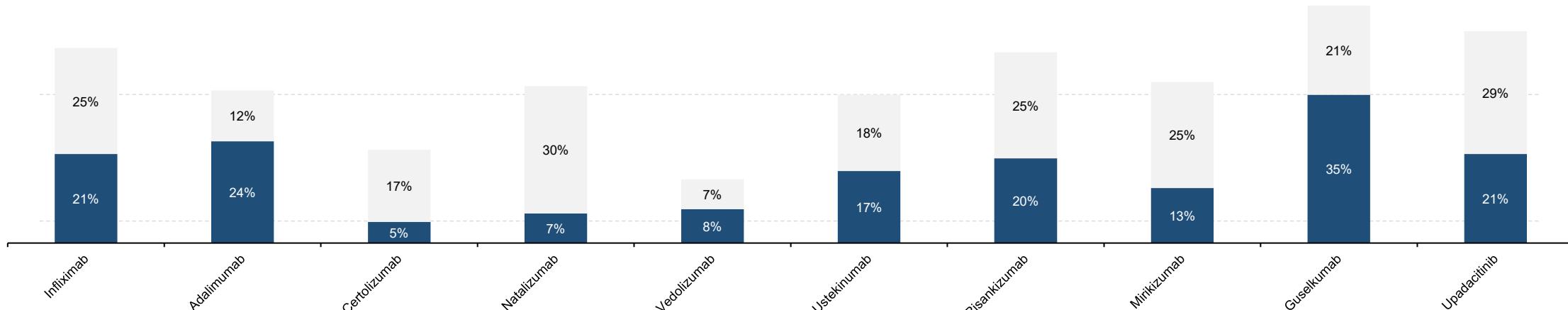
# 小结1：已上市UC/CD药物诱导期临床缓解率普遍较低

图：已上市及在研UC/CD治疗药物诱导期临床缓解数据对比（最优剂量组）

UC



CD



资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理 注：浅色为安慰剂组数据，深色为安慰剂调整后药物组数据

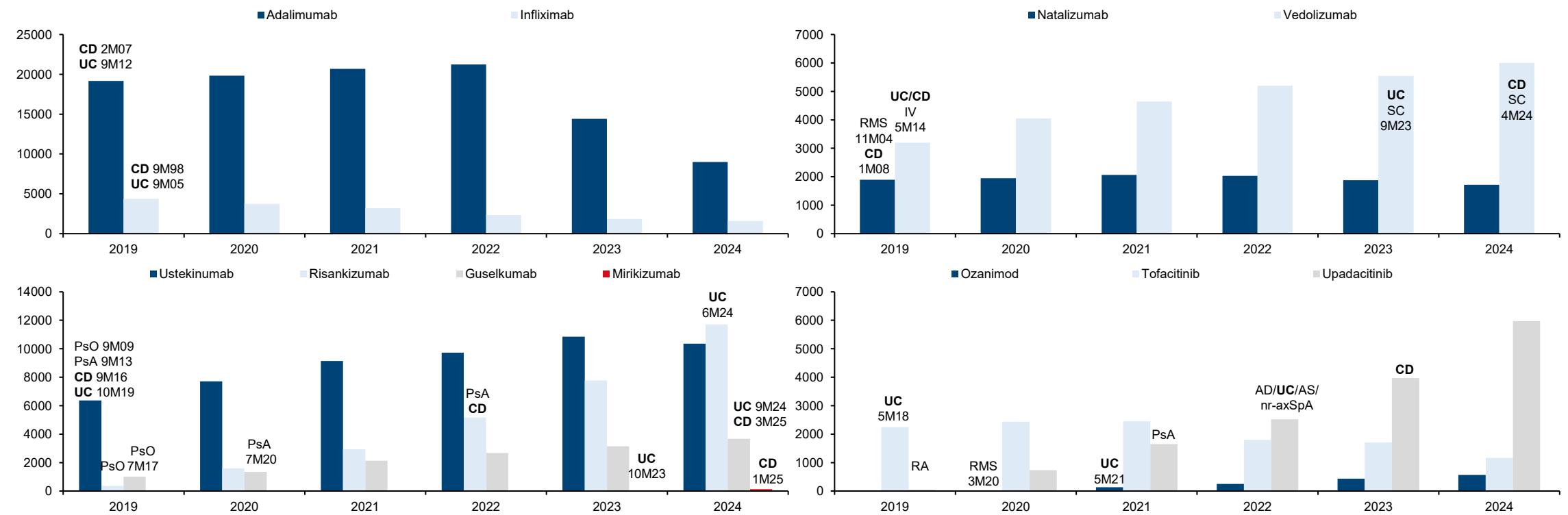
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

## 小结2：IBD治疗药物市场规模超200亿美元，UST及VDZ占比较高

■ 根据Evaluate Pharma, 2022年全球IBD市场空间规模~230亿美元, 预计2028年将达到~280亿美元; 考虑到IBD治疗药物获批适应症较多, 且大部分企业不会按照适应症进一步拆分销售额, 我们根据现有信息对IBD市场格局进行粗略的估算:

- **IL-23:** 2024年Ustekinumab实现销售104亿美元, 根据JNJ管理层在2025Q1业绩会披露, 其IBD适应症贡献~75%, 对应~78亿美元 (Ustekinumab已于2024年专利到期, 2025Q1实现销售16.3亿美元, 同比-34%); Risankizumab 2027年销售指引200亿美元 (PsO/IBD=125/75, 其中IBD占比~38%), 2024年实现销售117亿美元, 按照比例估算IBD适应症贡献~44亿美元; Guselkumab于2024年9月获批UC适应症, 假设UC适应症贡献Q4销售的~10%, 对应~1亿美元收入; Mirikizumab目前仅获批IBD适应症, 2024年实现销售~1.3亿美元。

图：主要IBD治疗药物全球销售额及适应症获批时间点（单位：百万美元）



资料来源：各公司财报, 国信证券经济研究所整理 注：各适应症均为FDA批准时间点

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

## 小结2：IBD治疗药物市场规模超200亿美元，UST及VDZ占比较高（续）



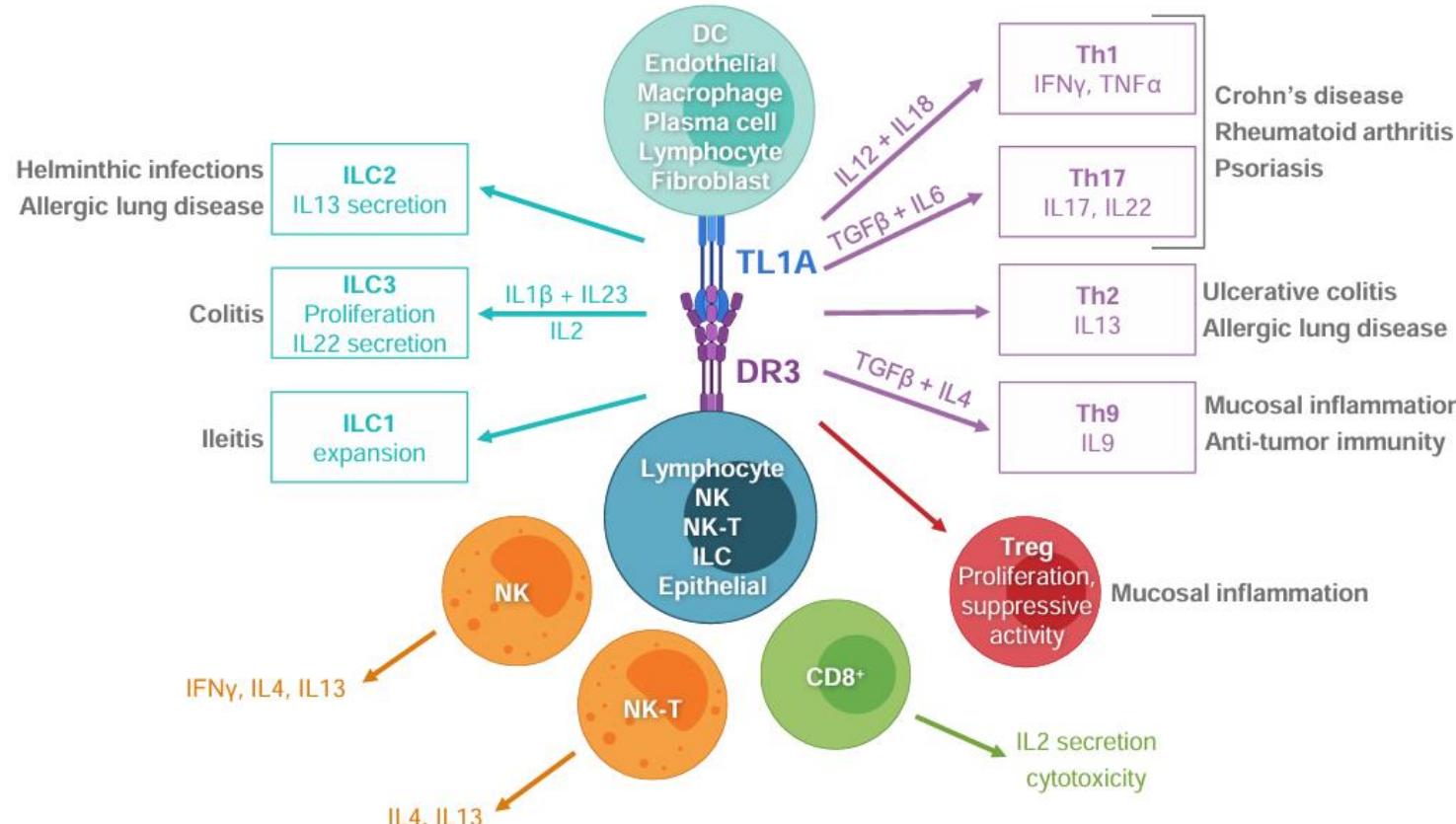
- **Integrin:** Vedolizumab目前仅获批IBD适应症，2024年实现销售~60亿美元（Vedolizumab核心成分专利预计2029年左右到期）。
- **JAK:** Upadacitinib 2027年销售指引110亿美元（RA/Derm/IBD=48/25/37，其中IBD占比~34%），2024年实现销售~60亿美元，按照比例估算IBD适应症贡献~20亿美元。
- **其他靶点:** TNF- $\alpha$  (Adalimumab 2020年US市场销售~161亿美元，其中UC适应症贡献~20亿美元，考虑到CD市场大于UC，则IBD收入占比预计可以达到~30%) 及S1PR抑制剂等合计贡献**30~40**亿美元。

- [ 01 ] 欧美IBD后线患者人群对标PsO和AD
- [ 02 ] 现有IBD治疗药物存在未满足需求
- [ 03 ] **MNC药企密集布局下一代IBD治疗药物**
- [ 04 ] 投资建议及风险提示

# TL1A：炎症与纤维化机制双管齐下（1）

■ TL1A (TNF-like ligand 1A, 肿瘤坏死因子样配体1A) 是TNF超家族的一员，主要由活化的抗原呈递细胞（树突状细胞、巨噬细胞等）、T细胞及内皮细胞表达，作用于其受体DR3 (Death Receptor 3, 在Th1、Th17、Treg及ILC3等T细胞高度表达)，显著增强Th1 (IFN $\gamma$ /TNF, 促炎、激活巨噬细胞、增强上皮损伤)、Th17 (IL-17A/IL-22, 增加黏膜通透性、招募中性粒细胞、肠黏膜持续炎症)、ILC (IL-22/GM-CSF, 破坏上皮屏障并加重肠道炎症)，抑制Treg，促进纤维化和肠道狭窄（激活成纤维细胞、肠道平滑肌细胞）及促进血管生成与免疫细胞募集（诱导ICAM-1等表达）。

图：TL1A通过其DR3受体在肠道炎症级联反应和纤维化过程中发挥关键作用



资料来源：Xencor演示材料，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# TL1A：炎症与纤维化机制双管齐下（2）



■ **Tulisokibart (PRA023/MK-7240)**：最初由Prometheus Biosciences开发的靶向TL1A的全人源IgG1抗体，2023年4月，Merck以108亿美元对价收购Prometheus并获得其核心管线Tulisokibart。

• **UC**：Ph2 ARTEMIS-UC研究，至少使用过一种传统疗法或靶向疗法的中重度UC患者（mMS= ~7.0分，病程6~7年），诱导期接受Tulisokibart首次1000 mg IV随后第2/6/10周 500 mg IV，或安慰剂，第12周临床缓解26% vs 1% pbo，临床响应66% vs 22% pbo，内镜改善37% vs 6%；ARTEMIS-UC OLE研究，此前应答患者在维持期接受Tulisokibart 100/250 mg IV Q4W，第50周临床缓解32%/48%，临床响应59%/68%，内镜响应36%/48%。Ph3 ATLAS-UC (NCT06052059) 研究于2024年6月启动，由2个独立子研究组成，其中研究1计划入组720名受试者，主要终点为诱导期（3个剂量组 vs pbo，共5剂次IV给药）第12周及维持期（共7剂次SC给药）第52周临床缓解率；研究2计划入组300名受试者，仅诱导治疗，主要终点为12周临床缓解率。

• **CD**：Ph2a APOLLO-CD研究（单臂开放标签），中重度CD患者中（病程~10年，其中~70%生物制剂经治），诱导期接受Tulisokibart首次1000 mg IV随后第2/6/10周 500 mg IV，第12周临床缓解49%，临床响应67%，内镜响应26%；应答患者在维持期接受Tulisokibart 100/250 mg IV Q4W，第50周临床响应58%/67%，内镜及临床响应或临床改善16%/22%。Ph3 ARES-CD (NCT06430801) 研究于2024年6月启动，临床方案与ATLAS-UC类似。

■ **Afimkibart (PF-06480605/RVT-3101)**：最初由Pfizer开发的靶向TL1A的全人源IgG1抗体，2022年12月，Pfizer将其开发及商业化权益转让给Telavant（Pfizer与Rovant合资公司，其中Pfizer持股25%）；2023年10月，Roche以71亿美元首付款+1.5亿美元里程碑付款收购Telavant，获得在US/JP区域开发及商业化权益，Pfizer仍保留US/JP以外区域的权益。2024年Pharma Day上，Roche预期其TL1A峰值销售超过30亿瑞士法郎。

• **UC**：Ph2b TUSCANY-2研究，至少使用过一种传统疗法或靶向疗法的中重度UC患者（mMS= 6~7分，病程6~7年，~40%靶向疗法失败），诱导期接受Duvakitug 50/150/450 mg SC Q4W或安慰剂，第14周临床缓解（基于mMS）30%/35%/32% vs 12% pbo，内镜改善40%/38%/41% vs 19% pbo；3个剂量组受试者在维持期继续接受诱导期相同剂量维持治疗，第56周临床缓解（基于mMS）31%/39%/36%，内镜改善38%/39%/50%。Ph3 Ametrine-1/-2研究于2024年9月启动，2个研究分别计划入组400名受试者，其中研究1（24Q3 FPI）包括诱导期（IV）及维持期（SC），研究2（24Q4 FPI）仅包括诱导期（IV），主要终点均为12周临床缓解；Roche预计最快于2027年提交UC适应症上市申请。

• **CD**：Ph3 SIBERITE-1/-2研究于2025年3月启动；2个研究分别计划入组600/425名受试者，其中研究1（25Q1 FPI）包括2个剂量组诱导期（IV）及维持期（SC），主要终点为第52周临床缓解及SES-CD较基线改善≥50%；研究2（预计25Q2 FPI）仅包括诱导期（IV），主要终点为第12周临床缓解及SES-CD较基线改善≥50%；Roche预计最快于2028年提交CD适应症上市申请。

- **Duvakitug (TEV'574/SAR447189)**：最初由Teva开发的靶向TL1A的全人源IgG1-λ2抗体，2023年10月，Teva与Sanofi达成合作（5亿美元首付款+10亿美元里程碑付款+主要市场利润与成本50:50分摊+其他市场特许使用费分成），双方共同持有全球开发与商业化权利，Sanofi负责US+Asia地区销售并主导后续Ph3临床及注册，Teva负责EMEA地区销售。
- **UC**：Ph2b RELIEVE UC研究，至少使用过一种传统疗法或靶向疗法的中重度UC患者（mMS= ~6.8分，病程6~9年，~30%生物制剂经治），诱导期接受Duvakitug 450/900 mg SC Q2W或安慰剂，第14周临床缓解（主要终点）36%/48% vs 20% pbo，其中biologics naïve患者临床缓解39%/53% vs 28%，临床响应81%/70% vs 52% pbo，内镜改善（ES=0/1分）45%/50% vs 23% pbo。Ph3临床研究预计2025H2启动。
- **CD**：Ph2b RELIEVE CD研究，至少使用过一种传统疗法或靶向疗法的中重度CD患者（~50%生物制剂经治），诱导期接受Duvakitug 450/900 mg SC Q2W或安慰剂，第14周内镜响应（主要终点）26%/48% vs 13% pbo，其中biologics naïve患者内镜响应47%/47% vs 25%，临床缓解50%/54% vs 41% pbo，临床响应61%/62% vs 41%。Ph3临床研究预计2025H2启动。
- **XmAb942**：Xencor基于Xtend Fc平台开发的高亲和、延长半衰期的TL1A抗体。2025年4月，Xencor公布其Ph1 SAD及MAD耐受性良好，人体半衰期超过71天，支持SC Q12W给药（维持期），SAD单剂给药后16周及MAD Q4W多次给药后10周内均无明显的抗药抗体产生；Xencor计划2025H2启动Ph2b XENITH-UC研究（第0/2/6/10周IV诱导给药，第12周开始SC Q12W维持治疗持续40周）；此外，Xencor临床前TL1A x IL-23p19双抗预计将于2026年进入临床阶段。
- **FG-M701**：2024年6月，Abbvie与明济生物达成合作，以1.5亿美元首付款+15.6亿美元里程碑付款对价获得其临床前TL1A抗体FG-M701的全球开发和商业化权益；与目前临床后期的TL1A分子相比，FG-M701在半衰期/维持期注射间隔方面进一步优化。

# TYK2：介导Th1和Th17通路，调控IFN- $\alpha$ / $\beta$ 信号

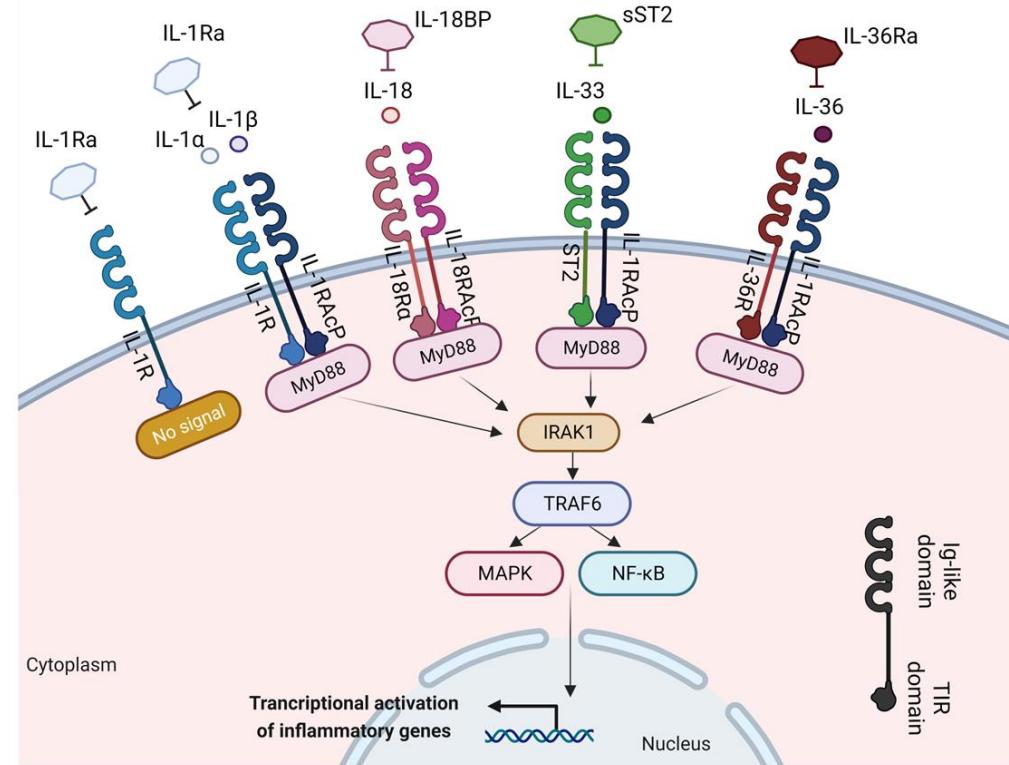


- **Deucravacitinib (Sotyktu)**：由BMS开发的全球首个口服高选择性TYK2变构抑制剂，目前已获批PsO (US/JP 2022, EU 2023) 适应症。
  - **UC**：Ph2 LATTICE-UC研究，入组中重度UC患者131名 (mMS=6.7~6.9分，病程7~8年，~30%患者TNF- $\alpha$ 抑制剂失败或不耐受)，诱导期接受Deucravacitinib 6 mg PO BID或安慰剂，**第12周临床缓解15% vs 16% pbo**，其中biologics naïve患者临床缓解14% vs 26% pbo，biologics经治患者临床缓解16% vs 0% pbo，内镜响应率在Deucravacitinib、安慰剂及细分亚组中基本相当，研究未达到其预设的主要及次要终点；Ph2 IM011-127 (NCT04613518) 研究，入组中重度UC患者34名 (对至少1种标准疗法失败或不耐受)，诱导期接受Deucravacitinib 12 mg PO BID或安慰剂，**第12周临床缓解21% vs 25% pbo**，**临床响应54% vs 50% pbo**，**内镜缓解28% vs 0% pbo**；研究未达到其预设的主要及次要终点。
  - **CD**：Ph2 LATTICE-CD研究，诱导期接受Deucravacitinib 3/6 mg PO BID或安慰剂，**第12周临床缓解31%/19% vs 28% pbo**，**内镜响应23%/17% vs 8% pbo**，**临床响应49%/39% vs 38% pbo**。
- **Zasocitinib (TAK-279/NDI-034858)**：最初由Nimbus Therapeutics开发的口服高选择性TYK2抑制剂（对TYK2-JH2及JAK1-JH2的 $K_D$ =0.0034/5000nM，Deucravacitinib分别为0.0045/0.49nM）；2022年12月，Takeda以40亿美元首付款+20亿美元里程碑付款（净销售额达到40/50亿美元时触发）收购Nimbus Therapeutics子公司Nimbus Lakshmi，后者拥有Zasocitinib全部知识产权。Zasocitinib目前布局PsO (安慰剂及Apremilast对照pivotal Ph3研究已于Q3 FY2024完成入组，头对头Deucravacitinib Ph3研究预计1H FY2025启动)、PsA (安慰剂及Apremilast对照pivotal Ph3研究已于2025Q1启动)、**CD (Ph2b研究于2024年3月启动，预计FY2026读出) 及UC (Ph2b研究于2024年6月启动，预计FY2026读出)**等多个适应症。
- **VTX958**：Ventyx Biosciences收购Oppilan Pharma获得的口服TYK2变构抑制剂。
  - **CD**：Ph2 Harmony-CD研究中，受试者在诱导期接受VTX958 225/300 mg PO BID或安慰剂，**第12周主要终点CDAI评分较基线下降 -134/-114 vs -104 pbo**（未达到统计学显著），次要终点SES-CD评分较基线下降 **-3.5/-2.7 vs +2.1 pbo**（达到统计学显著），内镜响应 (SES-CD $\geq$ 50%改善) 24%/32% vs 6%。由于Harmony-CD研究主要终点未达标，Ventyx暂停了VTX958 CD适应症后续的内部开发，但将继续分析52周的维持期数据，并寻求潜在的合作伙伴或非稀释性融资支持后续开发。

■ **IL-1 $\alpha$ /1 $\beta$** : IL-1 $\alpha$ 主要储存于细胞胞浆内，在细胞应激、损伤或坏死时释放（不依赖NLRP3），是一种早期炎症信号，作为警报素激活肠道固有免疫细胞（如巨噬细胞、树突状细胞）；IL-1 $\beta$ 是一种强效的促炎细胞因子，在机体防御外伤及感染机制中有着关键作用，IL-1 $\beta$ 以无活性前体pro-IL-1 $\beta$ 表达，由炎症刺激后在细胞内通过**NLRP3**炎症小体（inflammasome）活化并由Caspase-1裂解激活；IL-1 $\alpha$ /1 $\beta$ 通过结合其受体IL-1R1+IL1RAcP复合物招募MyD88（Myeloid differentiation primary response gene 88），从而招募IRAK4激酶并使其磷酸化IRAK1/2并与TRAF6（TNF receptor-associated factor 6）结合，进而激活下游NF- $\kappa$ B通路（激活TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-23等炎症因子转录）及MAPK通路（增强炎症因子和黏附分子表达）。

- **Lutikizumab**: 由Abbvie开发的IL-1 $\alpha$ /1 $\beta$ 人源化IgG1双抗，目前单药治疗HS (Ph3)、UC (Ph2)、AD (Ph2) 及联用 Risankizumab (IL-23) 治疗CD (Ph2)、PsA (Ph2) 等处于临床开发阶段。其中，HS适应症Ph2研究入组中重度HS (2~3级，TNF- $\alpha$ 抑制剂失败或响应不足) 患者153名，接受Lutikizumab 100 mg Q2W、300 mg Q2W、300 mg QW或安慰剂，第16周主要终点HiSCR 50 (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, 炎症性病变数量减少 $\geq$ 50%，且无新的脓肿或瘘管形成) 达成率为27%/60%/49% vs 35%，300 mg Q2W 及QW组HiSCR 75达成率为46%/39% vs 18 pbo, NRS 30 (Numeric Rating Scale 30, 相较基线疼痛评分，疼痛降低 $\geq$ 30%，且绝对下降 $\geq$ 1分) 达成率为35%/35% vs 13% pbo。

图: IL-1家族细胞因子及其炎症通路示意图



资料来源: Frontiers in Medicine, doi: 10.3389/fmed.2024.1307394, 国信证券经济研究所整理

- **IL-6**: 由活化的巨噬细胞、树突状细胞及T细胞等表达的促炎细胞因子，其信号转导由3种模式驱动，1) 经典信号 (classic signaling) : IL-6与mIL-6R $\alpha$  (膜结合型IL-6R $\alpha$ ) 形成复合物并结合gp130，主要调节正常免疫功能；2) 反式信号 (trans-signaling) : IL-6首先与sIL-6R (可溶性IL-6R, 由mIL-6R通路持续激活后剪切释放) 形成复合物并结合gp130，慢性炎症放大的主要路径；3) 簇信号转导: 表达mIL-6R的抗原呈递细胞将IL-6+mIL-6R复合物直接呈递给gp130阳性T细胞；IL-6+IL-6R+gp130复合物最终招募活化JAK并启动STAT3激活促炎及抗凋亡基因表达，IL-6+TGF- $\beta$ 可诱导Th17细胞分化，IL-6拮抗TGF- $\beta$ 对Treg诱导分化，使得Th17/Treg比例失调并丧失免疫耐受，IL-6激活抗凋亡使得Th1/Th17等在肠粘膜中难以凋亡，维持慢性炎症反应。在CD和UC患者肠黏膜组织及外周血中，IL-6水平显著升高，并与疾病活动度、病灶范围和复发率呈正相关。
- **Olamkicept (TJ301)** : 最初由Ferring Pharmaceuticals开发，2016年12月，Ferring将Olamkicept在大中华区+韩国的开发及商业化权利授权给天境生物；Olamkicept是2个gp130胞外片段+IgG1 Fc片段融合蛋白，通过选择性阻断IL-6与sIL-6R复合物介导的反式信号通路从而抑制炎症反应，同时保留经典信号通路，减少对正常免疫功能的干扰。UC适应症Ph2研究入组中重度患者90名（均为亚洲人，病程3~5年，fMS/pMS=~8.5/~6.0分，既往接受传统无效，仅不到10%受试者接受过生物制剂治疗），诱导期接受Olamkicept 300/600 mg IV Q2W或安慰剂，第12周临床响应（主要终点）43%/59% vs 35% placebo（仅600 mg组统计学显著，p=0.03），临床缓解（基于fMS）7%/21% vs 0% placebo（仅600 mg组统计学显著，p<0.001）；安全性方面，Olamkicept的副反应发生率与安慰剂相当，但部分患者出现的肝酶升高、高尿酸血症等信号；300/600 mg剂量组分别有3.3%/16.1%受试者产生抗药抗体（anti-drug antibody）。
- **趋化因子&受体**: 趋化因子 (chemokines, 如CCL、CXCL) 是小分泌蛋白，作为信号分子与对应的G蛋白偶联受体 (如CCR、CXCR) 结合，激活受体下游的G蛋白，触发细胞内信号通路 (PI3K、Rho家族小GTP酶等)，促进细胞骨架重组和极性形成，细胞在浓度梯度引导下，通过趋化性向高浓度趋化因子方向定向迁移，趋化因子梯度来自组织受损或感染部位，吸引免疫细胞。与Integrin相比，趋化因子介导的迁移速度较快，响应灵敏。
- **Eltrekibart**: 由Eli Lilly开发的ELR+ CXC趋化因子 (CXCL1~3及5~8, 共计7种) 抑制剂，阻断它们对CXCR1/CXCR2受体的结合，目前其单药治疗HS (Ph2b/3) 及联用Mirikizumab (IL-23p19) 治疗UC (Ph2, N=140, 主要终点为临床缓解率) 等处于临床开发阶段。其中，HS适应症Ph2研究入组中重度HS患者67名，接受Eltrekibart 600 mg IV Q2W或安慰剂，第16周主要终点HiSCR 50达成率为66% vs 32%/41% placebo (augmented/non-augmented)。
- **AZD7798**: 由AstraZeneca开发的CCR9 (趋化因子受体9) 拮抗剂，CCR9主要在小肠的淋巴细胞表达，其配体CCL25在肠道上皮细胞中表达，二者的相互作用促进炎症细胞向肠道迁移，通过清除血液和肠道中的CCR9+ T细胞，从而降低炎症细胞在肠道的积聚，改善肠道局部炎症。CD适应症Ph2a AMALTHEA研究 (N=~192) 于2024年8月启动。

## ■ Integrin

- **GS-1427**: 由Gilead开发的口服小分子Integrin  $\alpha_4\beta_7$ 拮抗剂, UC适应症Ph2 SWIFT研究(NCT06290934)于2024年3月启动, 计划入组中重度UC患者228人(对至少1种传统疗法或AT疗法无效或不耐受, 其中AT疗法<3L, 且未经过Vedolizumab或其他integrin  $\alpha_4\beta_7$ 机制药物治疗), 患者接受低/中/高剂量GS-1427或安慰剂治疗, 研究分为Part A(12周)、Part B(40周)、Part C(24周), 主要终点为第12周临床响应(基于mMS), 预计2025年10月完成主要终点数据收集。
- **MORF-057**: 最初由Morphic Therapeutics(Integrin发现者之一Timothy A. Springer创立)基于其整合素技术平台开发, 2024年7月, Eli Lilly以32亿美元对价收购Morphic Therapeutics获得了其核心管线MORF-057。2023年4月, Morphic公布MORF-057 UC适应症Ph2a EMERALD-1研究(单臂, 开放标签)结果, 第12周临床缓解26%, 临床响应46%, 内镜响应/改善26%, mMS评分较基线-2.3。目前, UC适应症Ph2b EMERALD-2研究进行中, 入组中重度UC患者282人, 诱导期接受MORF-057 PO QD(剂量未披露)、100/200 mg PO BID或安慰剂, 主要终点为12周临床缓解; CD适应症Ph2 GARNET研究进行中, 入组中重度CD患者210人, 诱导期接受MORF-057 100/200 mg PO BID或安慰剂, 主要终点为第14周内镜响应(SES-CD评分改善≥50%)。

## ■ IL-23

- **Icotrokinra (JNJ-2113/PN-235)**: 最初由Protagonist Therapeutics开发的口服环肽IL-23R拮抗剂, 2017年5月, JNJ以5000万美元首付款+9.4亿美元里程碑付款+6%~10%销售分成(10%对应净销售额超过40亿美元)对价得到Icotrokinra全球开发及商业化权益, Protagonist保留参与中美区域后期共同开发并分摊费用的选择权。UC适应症Ph2b ANTHEM-UC研究, 入组中重度UC受试者252名(对传统治疗、生物制剂、Ozanimod或JAK抑制剂反应不足或不耐受), 诱导期接受Icotrokinra高/中/低共计3个不同剂量组PO QD或安慰剂, 第12周高剂量组临床响应(主要终点, 基于mMS) 64% vs 27% pbo, 临床缓解30% vs 11%, 临床响应/缓解至第28周仍持续改善; 第12周3个剂量组均统计学显著达到主要终点; Icotrokinra CD适应症临床研究准备中。

表：多机制联用或双抗IBD治疗药物布局

	TNF- $\alpha$	integrins	IL-12/23p40	IL-23p19	JAK	TL1A	IL-1 $\alpha$ /1 $\beta$	CXCR1/2
TNF- $\alpha$				<b>Guselkumab + Golimumab</b> (JNJ, Ph2a VEGA读出；Ph2b DUET-UC进行中)				
integrins	<b>Vedolizumab + Adalimumab</b> (Takeda, Ph4 EXPLORER读出)				<b>Vedolizumab + Tofacitinib</b> (Takeda, Ph4进行中)	<b>HXN-1003</b> (TL1A x $\alpha$ 4 $\beta$ 7, Sanofi/Earendil Labs, 临床前)		
IL-12/23p40		<b>Vedolizumab + Ustekinumab</b> (Takeda, Ph4进行中)				<b>PF-07261271</b> (TL1Axp40, Roche/Pfizer, Ph2预计 25H1启动)		
IL-23p19	<b>Guselkumab+ Golimumab</b> (JNJ, Ph2b DUET-CD 进行中)	<b>ABBV-382+ Risankuzumab</b> (Abbvie, Ph2进行中)				<b>HXN-1002</b> (TL1A x IL-23, Sanofi/Earendil Labs, 临床前)		<b>Eltrekebart + Mirikizumab</b> (Eli Lilly, Ph2进行中)
JAK		<b>Vedolizumab +/- Upadacitinib</b> (Takeda, Ph3 VICTRIVA研究)						
TL1A	AMG966 (TL1AxTNF- $\alpha$ , Amgen, Ph1终止)							
IL-1 $\alpha$ /1 $\beta$				<b>Lutikizumab + Risankizumab</b> (Abbvie, Ph2进行中)				
CXCR1/2								

资料来源：

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

## ■ TNF- $\alpha$ + IL-23p19

- Golimumab + Guselkumab: UC适应症Ph2 VEGA研究，入组未经过TNF- $\alpha$ 或IL-23p19抑制剂治疗的中重度UC患者214名，接受联用、GOL或GUS单药治疗，诱导期第12周临床缓解分别达到47% vs 25%/24% GOL/GUS，内镜改善49% vs 25%/30%，内镜缓解18% vs 10%/8%；第38周临床缓解分别达到48% vs 21%/31% GOL/GUS，内镜改善49% vs 22%/32%，内镜缓解25% vs 7%/15%；Ph2b DUET-CD及DUET-UC临床研究进行中。

## ■ $\alpha_4\beta_7$ + TNF- $\alpha$

- Vedolizumab + Adalimumab + MTX: CD适应症Ph4 EXPLORER研究（单臂，开放标签），入组biologic naïve中重度CD受试者55名（初治，病程~5 mo），接受三联疗法，主要终点第26周内镜缓解35%（Post hoc Bayesian analysis pbo/VDZ/ADA单药分别为14%/27%/30%），第10/26周临床缓解62%/55%。

## ■ $\alpha_4\beta_7$ + IL-23p19

- ABBV-382 + Risankizumab: CD适应症Ph2aI临床于2024年9月启动，N=~500，采用12周诱导+12周维持+可选长期扩展期的临床方案。

## ■ IL-1 $\alpha$ /1 $\beta$ + IL-23p19

- Lutikizumab + Risankizumab: Lutikizumab单药治疗UC适应症及联用IL-23p19治疗CD适应症处于Ph2I临床研究。

## ■ CXCR1/2 + IL-23p19

- Eltrekibart + Mirikizumab: UC适应症Ph2I临床进行中，N=140，主要终点为临床缓解率。

## ■ TL1A x IL-12/23p40

- PF-07261271: 最初由Pfizer开发的p40/TL1A双抗，2022年12月，Pfizer与Roviant成立合资公司Telavant并随TL1A资产一同注入；2023年10月，Roche收购Telavant获得p40/TL1A权益；Roche预计2025H1启动p40/TL1A候选管线IBD适应症Ph2I临床研究。

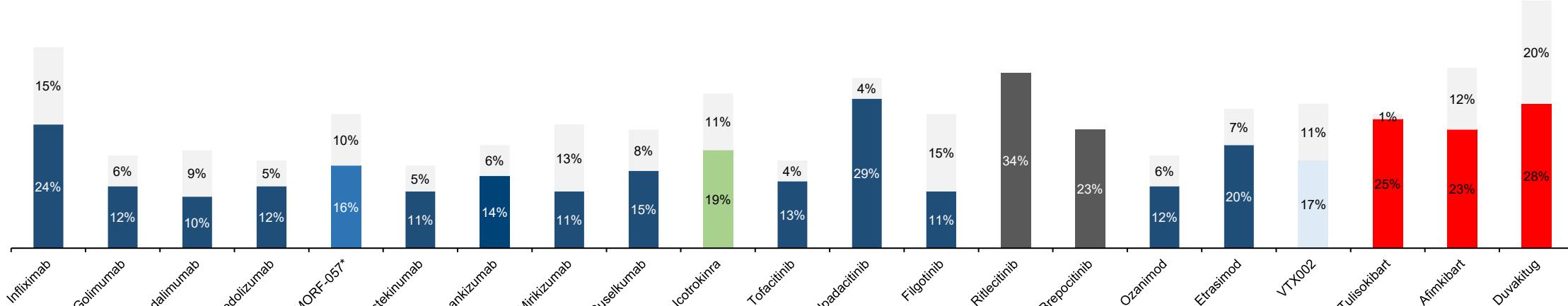
- TL1A x IL-23p19:** HXN-1002（2025年4月，Sanofi与华深智药海外子公司Earendil Labs达成合作，以1.25亿美元首付款+17.2亿美元里程碑付款对价，获得后者TL1A x  $\alpha_4\beta_7$ 及TL1A x IL-23p19两款临床前双抗分子）；SPY230（Spyre Therapeutics临床前TL1A x IL-23p19，预计Q3~6M给药）；XENP5300（Xencor候选分子筛选中，计划2026年开展FIH临床研究）；SIM0709（先声药业临床前TL1A x IL-23p19双抗，食蟹猴PK试验显示出超长半衰期，有望进一步降低给药频率，预计2026H1进入FIH临床研究）。

# 已上市及在研UC治疗药物诱导期临床缓解/内镜响应数据对比

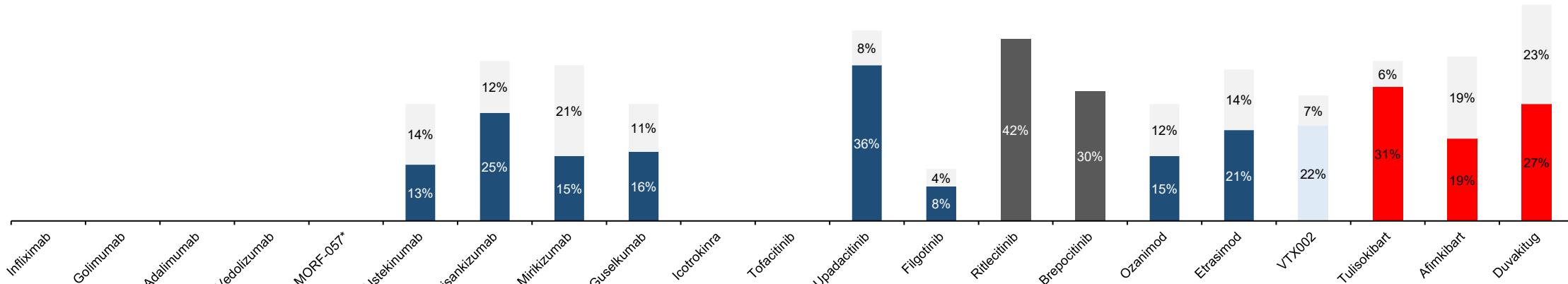


图：已上市及在研UC治疗药物诱导期临床缓解/内镜响应数据对比（最优剂量组）

临床缓解



内镜响应



资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理

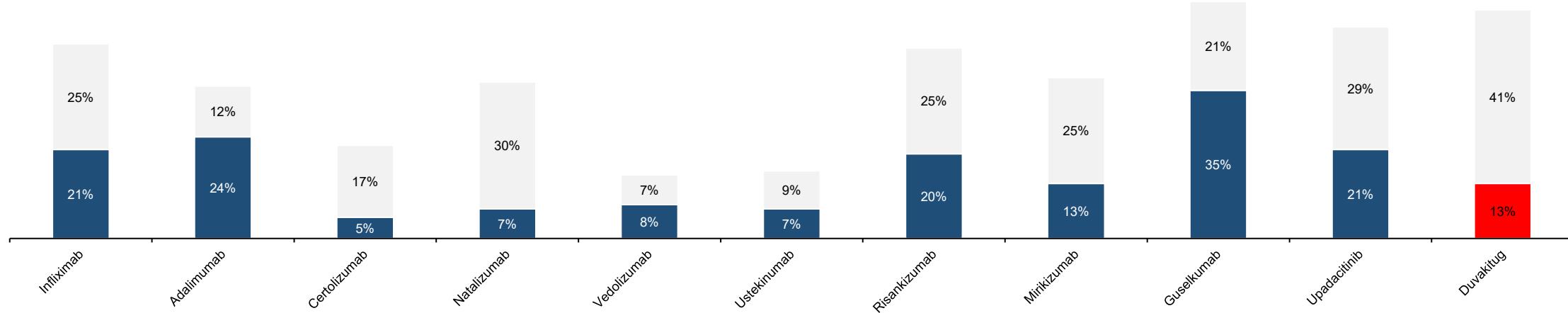
注：浅色为安慰剂组数据，深色为安慰剂调整后药物组数据；MORF-057为单臂开放标签研究，假设安慰剂对照组诱导期临床缓解率为10%；Mirikizumab为内镜缓解数据

# 已上市及在研CD治疗药物诱导期临床缓解/内镜响应数据对比

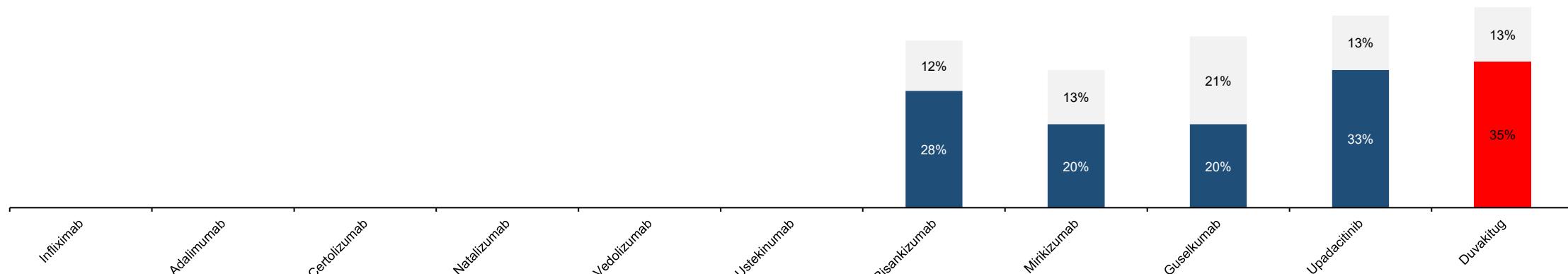


图：已上市及在研CD治疗药物诱导期临床缓解/内镜响应数据对比（最优剂量组）

临床缓解



内镜响应



资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理 注：浅色为安慰剂组数据，深色为安慰剂调整后药物组数据

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 全球上市/在研IBD药物管线进展

表：全球上市/在研IBD药物管线进展

通用名/代号	商品名	公司	靶点/机理	CD				UC			
				全球阶段	全球进展	国内阶段	国内进展	全球阶段	全球进展	国内阶段	国内进展
Risankizumab	Skyrizi	Abbvie	IL-23p19	上市	2022.06	上市	2025.03	上市	2024.06	NDA	2024.06
Mirikizumab	Omvoh	Eli Lilly	IL-23p19	上市	2025.01	NDA	2024.10	上市	2023.10	Ph3	2018.04
Guselkumab	Tremfya	JNJ	IL-23p19	上市	2025.03	上市	2025.02	上市	2024.09	NDA	2024.03
JNJ-78934804	JNJ		IL-23p19/TNF- $\alpha$	Ph2	2022.02	Ph2	2022.02	Ph2	2022.02	Ph2	2022.02
Picankibart	信达生物		IL-23p19							Ph2	2022.04
QX004N	荃信生物		IL-23p19			Ph1	2022.12				
Icotrokinra*	JNJ/Protagonist	IL-23Ra						Ph2	2023.09	Ph2	2023.09
SPY003	Paragon Therapeutics		IL-23p19	Ph1	2025.03			Ph1	2025.03		
GSK4528287	GSK		IL-23 x IL18	Ph1	2024.11			Ph1	2024.11		
Tofacitinib	XELJANZ	Pfizer	JAK1/2/3					上市	2018.05		
Filgotinib	JYSELECA	Gilead	JAK1					上市 (EU/JP)	2020.09		
Upadacitinib	RINVOQ	Abbvie	JAK1	上市	2023.05	上市	2023.07	上市	2022.03	上市	2023.02
Ivarmacitinib	恒瑞医药		JAK1					Ph3	2021.08	Ph3	2021.08
WXFL10203614	卓和药业		JAK1			Ph2	2024.06			Ph2	2024.06
LW402	上海长森药业		JAK1							Ph1	2024.07
Zasocitinib	Nimbus/Takeda		TYK2	Ph2	2024.01	Ph2	2024.01	Ph2	2024.02	Ph2	2024.02
TQH3906	正大天晴		TYK2			Ph1	2024.12			Ph1	2024.12
D-2570	益方生物		TYK2							IND	2025.03
ATI-2138	Aclaris		JAK1/ITK					Ph1	2023.08		

资料来源：ClinicalTrials，国信证券经济研究所整理 注：Icotrokinra为口服给药

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 全球上市/在研IBD药物管线进展 (续)

表：全球上市/在研IBD药物管线进展 (续)

通用名/代号	商品名	公司	靶点/机理	CD				UC			
				全球阶段	全球进展	国内阶段	国内进展	全球阶段	全球进展	国内阶段	国内进展
Vedolizumab	Entyvio	Takeda	Integrin α4β7	上市	2014.05	上市	2020.03	上市	2014.05	上市	2020.03
GS-1427*	Gilead		Integrin α4β7					Ph2	2024.03		
ABBV-382	Abbvie		Integrin α4β7	Ph2	2024.08						
MORF-057*	Eli Lilly/Morphic		Integrin α4β7	Ph2	2024.01			Ph2	2022.03		
SPY001	Paragon Therapeutics		Integrin α4β7					Ph1	2024.06		
Ozanimod	Zeposia	BMS	S1PR1/5					上市	2021.05	Ph3	2022.07
Etrasimod	Velsipity	Pfizer/Arena/云顶新耀	S1PR1/4/5					上市	2023.10	NDA	2024.12
Tamuzimod	Ventyx Biosciences		S1PR1					Ph2	2021.08		
Zectivimod	LG Chem/药捷安康		S1PR1					Ph2 (KR)	2021.11	Ph1	2022.03
Ponesimod	JNJ		S1PR1					IND	2024.12		
BIOT-001	厦门宝太生物		S1PR1							IND	2024.03
Tulisokibart	Merck/Prometheus	TL-1A	Ph3	2024.05	Ph3	2024.05		Ph3	2023.09	Ph3	2023.09
Afimkibart	Roche/Relavant	TL-1A	Ph3	2025.02	Ph3	2025.02		Ph3	2024.09	Ph3	2024.09
Duvakitug	Sanofi/Teva	TL-1A	Ph2	2022.08				Ph2	2022.08		
XmAb942	Xencor	TL-1A						Ph1/2	2024.10		
SPY002	Paragon Therapeutics	TL-1A						Ph1	2024.09		
SSGJ-627	三生国健	TL-1A						IND	2025.03	IND	2025.01
Lutikizumab	Abvvie	IL-1α/1β	Ph2	2024.08				Ph2	2024.02		
Olamkicept	天境生物/Ferring Pharmaceuticals	IL-6+siIL-6R								Ph2	2017.08
Usnolast	Cadila/Zydus	NLRP3						Ph2 (India)	2024.04		

资料来源：ClinicalTrials，国信证券经济研究所整理 注：GS-1427及MORF-057为口服给药

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

# 海外药企IBD治疗领域布局

表：海外药企IBD治疗领域布局

	JNJ	Abbvie	Eli Lilly	Takeda	Sanofi	Merck	Roche	Pfizer	BMS	Gilead
<b>TNF-α</b>	Golimumab (UC) Infliximab (UC/CD)	Adalimumab (UC/CD)								
<b>IL-23</b>	Ustekinumab (UC/CD) Guselkumab (UC/CD iv/sc) <b>Icotrokinra</b> (IL-23R, Ph2 oral)	Risankizumab (UC/CD) IL-23Ri pipetide (preclinical, 2亿美元收购Nimble)	Mirikizumab (UC/CD)							
<b>Integrin</b>		ABBV-382 (α4β7抗体, Ph2 CD)	MORF-057 (α4β7小分子, Ph2 oral UC)	Vedolizumab (UC/CD)						GS-1427 (α4β7小分子, Ph2 oral UC)
<b>S1PR</b>	Ponesimod (S1PR1, Ph1)							Etrasimod (UC)	Ozanimod (UC)	
<b>JAK</b>		Upadacitinib (JAK1, UC/CD)		<b>Zasocitinib</b> (TYK2, Ph2 UC/CD)				Tofacitinib (pan-JAK, CD)	Filgotinib (JAK1, UC EU/JP)	
<b>TL1A</b>					<b>Duvakitug</b> (计划2025年启动Ph3, UC/CD)	<b>Tulisokibart</b> (Ph3, UC/CD)	<b>Afimkibart</b> (Ph3, UC/CD)			
<b>Others</b>		Lutikizumab (IL-1α/1β, Ph2 UC/CD)								
<b>Multi-MoAs</b>	JNJ-4804 (Golimumab+ Guselkumab, Ph2b UC/CD)	ABBV-382+ Risankuzumab (Ph2 CD)	Eltrekibart + Mirikizumab (Ph2 UC)	Vedolizumab + Upadacitinib (Ph4 UC/CD)	HXN-1003 (TL1A x α4β7, 临床前) HXN-1002 (TL1A x IL-23, 临床前)		PF-07261271 (TL1Axp40, Roche/Pfizer, Ph2预计25H1启动)			

资料来源：各公司公告，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

- [ 01 ] 欧美IBD后线患者人群对标PsO和AD
- [ 02 ] 现有IBD治疗药物存在未满足需求
- [ 03 ] MNC药企密集布局下一代IBD治疗药物
- [ 04 ] 投资建议及风险提示

- **IBD治疗领域存在未满足的需求。**美国及欧洲5国适用于生物制剂治疗的中重度患者人群总计~230万人（CD/UC分别~100/~130万人），患者人群体量对标AD/特应性皮炎（~280万人）及PsO/银屑病（~240万人）；IBD具有复发-缓解交替特点，患者常出现黏膜损伤、肠腔狭窄、瘘管、肛周病变等并发症，最终仍有相当比例患者需接受手术干预，疾病负担沉重；现有IBD治疗药物存在未满足需求，起效慢、缓解深度有限，且对部分人群无效，部分患者存在抗药性或副作用耐受性差等问题；IBD治疗目标由“临床缓解”逐步提升至“内镜/组织学愈合”，进一步要求治疗方案实现更深层次的炎症控制。
- **全球IBD药物市场规模超200亿美元。**根据Evaluate Pharma，2022年全球IBD市场空间规模~230亿美元，预计2028年将达到~280亿美元；一线生物制剂中TNFi及Ustekinumab已专利到期，Risankizumab IBD适应症销售快速增长，Guselkumab UC/CD适应症获批有望贡献销售增量，Vedolizumab 2024年UC/CD适应症合计贡献~60亿美元，预计将于2030年前专利到期。
- **MNC药企密集布局新靶点、新机制。**TL1A是IBD治疗领域最热门的在研靶点之一，聚焦炎症+纤维化双通路，Merck、Roche、Sanofi及Abbvie等巨头通过收购或合作方式布局，其中Tulisokibart、Afimkibart及Duvakitug等管线已经/即将启动Ph3注册研究；TYK2兼顾Th1和Th17通路，第一代产品Deucravacitinib在PsO取得成功，但折戟IBD适应症，第二代TYK2如Zasocitinib、D-2570等在PsO适应症临床数据更优，目前正在推进IBD适应症临床研究，有望填补“高效、安全、可长期使用”的口服药物生态位空缺；基于IL-23、TL1A的多靶点/联用方案也是重要的探索方向，近一年达成多个BD合作，其中Sanofi以1.25亿美元首付款+17.2亿美元里程碑付款对价获得Earendil Labs两款临床前双抗，Abbvie以1.5亿美元首付款+15.6亿美元里程碑付款对价获得明济生物临床前TL1A抗体并计划与Risankizumab、Lutikizumab等联用。
- **投资建议：**关注国内IBD治疗新靶点、双抗等潜在出海机会。
- **风险提示：**市场竞争加剧的风险，产品临床失败或有效性低于预期的风险，产品商业化不达预期的风险，技术升级迭代风险。

# 风险提示



- 市场竞争加剧的风险；
- 产品临床失败或有效性低于预期的风险；
- 产品商业化不达预期的风险；
- 技术升级迭代风险。

# 免责声明



## 国信证券投资评级

投资评级标准	类别	级别	说明
报告中投资建议所涉及的评级（如有）分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6到12个月内的相对市场表现，也即报告发布日后的6到12个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数（000300.SH）作为基准；新三板市场以三板成指（899001.CSI）为基准；香港市场以恒生指数(HSI.HI)作为基准；美国市场以标普500指数(SPX.GI)或纳斯达克指数(IXIC.GI)为基准。	股票投资评级	优于大市	股价表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	股价表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	股价表现弱于市场代表性指数10%以上
		无评级	股价与市场代表性指数相比无明确观点
	行业投资评级	优于大市	行业指数表现优于市场代表性指数10%以上
		中性	行业指数表现介于市场代表性指数±10%之间
		弱于大市	行业指数表现弱于市场代表性指数10%以上

## 分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道；分析逻辑基于作者的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求独立、客观、公正，结论不受任何第三方的授意或影响；作者在过去、现在或未来未就其研究报告所提供的具体建议或所表述的意见直接或间接收取任何报酬，特此声明。

## 重要声明

本报告由国信证券股份有限公司（已具备中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）制作；报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有。本报告仅供我公司客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。

本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司可能随时补充、更新和修订有关信息及资料，投资者应当自行关注相关更新和修订内容。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中意见或建议不一致的投资决策。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

## 证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询，是指从事证券投资咨询业务的机构及其投资咨询人员以下列形式为证券投资人或者客户提供证券投资分析、预测或者建议等直接或者间接有偿咨询服务的活动：接受投资人或者客户委托，提供证券投资咨询服务；举办有关证券投资咨询的讲座、报告会、分析会等；在报刊上发表证券投资咨询的文章、评论、报告，以及通过电台、电视台等公众传播媒体提供证券投资咨询服务；通过电话、传真、电脑网络等电信设备系统，提供证券投资咨询服务；中国证监会认定的其他形式。

发布证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



## 国信证券经济研究所

---

### 深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046 总机：0755-82130833

### 上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

### 北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032