

IL-1 β : 炎症相关疾病的潜力靶点

——创新药靶点系列研究之五

行业评级：看好

2024年6月19日

投资要点

1、靶点：IL-1 β 具有强促炎活性，是炎症相关疾病的潜力靶点

- **IL-1 β 具有强促炎活性。**IL（白细胞介素）是一类非常重要的细胞因子家族，其已知成员达38个，分别命名为IL-1~IL-38。IL-1是该家族中最为常见、且作用最强的炎症因子之一。其中IL-1 β 是IL-1的主要分泌形式，在炎症和自身免疫性疾病的发生和发展过程中发挥着重要的作用。
- **IL-1 β 是炎症相关疾病的潜力靶点。**靶点相关疾病方面，IL-1 β 介导的常见疾病包括类风湿关节炎、痛风、糖尿病、骨关节炎等。靶点在研适应症方面，按照疾病领域划分，IL-1 β 靶点研发管线主要集中在自身免疫疾病（幼年特发性关节炎、类风湿关节炎、成人斯蒂尔氏病）、代谢疾病（痛风、2型糖尿病）和骨骼肌肉系统疾病（骨关节炎、膝骨关节炎、痛风性关节炎）。

2、疾病：痛风性关节炎、幼年特发性关节炎等仍有大量未满足需求

- **痛风：IL-1 β 管线较少，机制上看具有潜力。**梳理痛风药物研发靶点，我们发现加速尿酸排泄、抑制尿酸生成和抗炎是痛风药物开发的主要机制。痛风药物开发热门靶点及其机制为：URAT1（加速尿酸排泄）、XO（尿酸生成的限速酶，抑制尿酸生成）、GR（糖皮质激素受体，抗炎）、COX-2（抗炎）、XDH（尿酸生成的限速酶，抑制尿酸生成）。
- **幼年特发性关节炎：潜力大，未满足临床需求：**全球范围内，共有卡那奴单抗、利纳西普两款IL-1 β 抑制剂获批用于治疗幼年特发性关节炎。幼年特发性关节炎的最热门靶点为TNF- α ，获批上市的药物有阿达木单抗、戈利木单抗等。对比戈利木单抗和卡那奴单抗的临床数据，治疗第4周，戈利木单抗ACR 30、50、70、90的患者比例分别为74%、56%、28%、8%。治疗第29天，卡那奴单抗ACR 30、50、70、90的患者比例分别为81%、79%、67%、47%。
- **骨关节炎：双醋瑞因（IL-1 β ）非劣于塞来昔布（COX-2）。**COX-2是类风湿关节炎药物开发的最热门靶点，目前全球范围内获批用于治疗骨关节炎的IL-1 β 抑制剂只有双醋瑞因。根据一项双醋瑞因与塞来昔布（COX-2抑制剂）的III期临床试验，膝骨关节炎患者治疗182天后，双醋瑞因在减轻疼痛方面不劣于塞来昔布。

3、管线与格局：华东医药、长春高新已递交NDA，三生国健处于临床III期

- **全球：**截至目前全球范围内共3款IL-1 β 抑制剂获批上市，分别是卡那奴单抗、利纳西普、双醋瑞因。
- **中国：**截至目前国内只有双醋瑞因一款IL-1 β 抑制剂上市，获批适应症为骨关节炎，其2023年中国销售额为2.4亿元（yoy+20%）。国内企业在研进度较快的管线有华东医药的利纳西普、长春高新的金纳单抗以及三生国健的SSGJ-613。
- **华东医药-利纳西普：**利纳西普已申报两项适应症，分别为冷吡啉相关的周期性综合征（2023年11月受理）及心包炎（2024年3月受理）。根据III期临床数据，利纳西普能够显著降低心包炎复发风险。
- **长春高新-金纳单抗：**布局多个适应症，2024年4月痛风性关节炎上市申请获受理。
- **三生国健-SSGJ-613：**II期数据表明，SSGJ-613在急性痛风性关节炎疼痛缓解和预防复发方面疗效确切，并且安全性、耐受性良好。公司预计2024年将完成在急性痛风性关节炎患者的临床III期所有受试者入组。

4、全球Deal：华东医药引进利纳西普，期待更多deal落地

- **华东医药：**2022年华东医药通过license in引进Kiniksa的Arcalyst（利纳西普）及Mavrimumab（一款GM-CSFR α 单抗）。中美华东将向Kiniksa支付2,200万美元首付款，最高不超过6.4亿美元的开发、注册及销售里程碑付款，以及分级两位数的净销售额提成费。

5、风险提示

- 国内药审政策的波动性风险；临床失败风险；竞争风险。

目录

CONTENTS

01 IL-1 β 靶点介绍

02 靶点相关疾病

03 竞争格局

04 IL-1 β 靶向药物项目交易情况

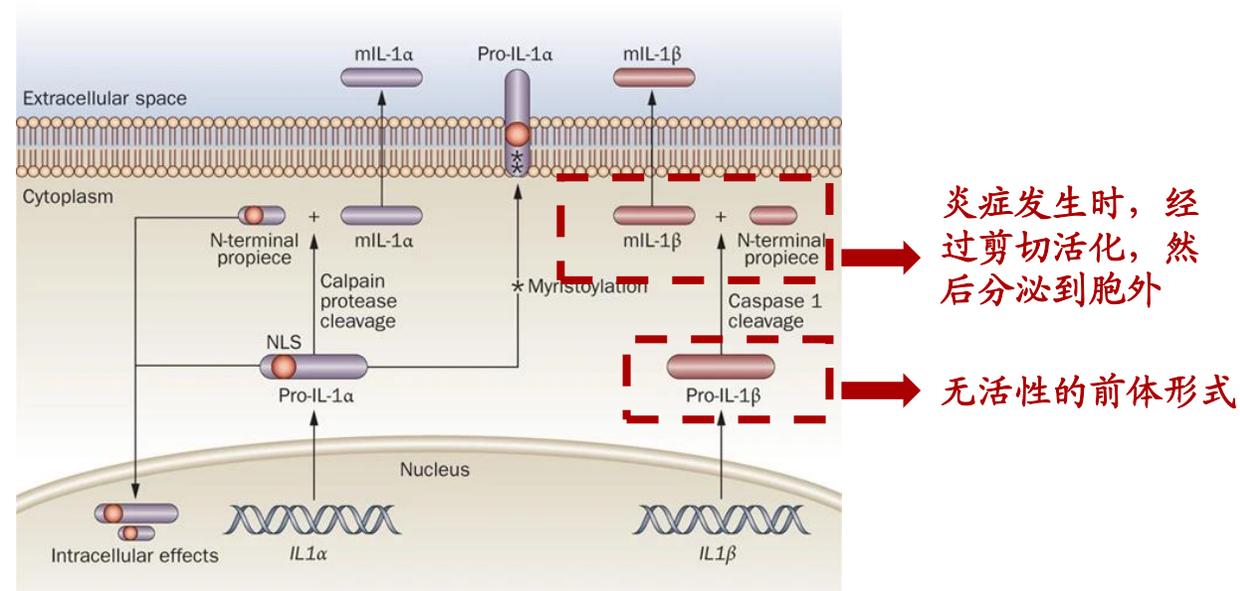
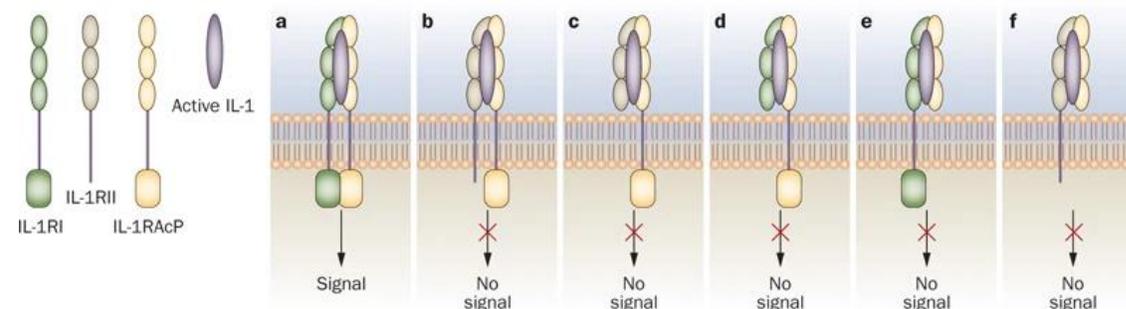
05 风险提示

01

IL-1 β
靶点介绍

➤ **IL-1 β 功能: 强促炎活性。**IL (白细胞介素) 是一类非常重要的细胞因子家族, 其已知成员达38个, 分别命名为IL-1~IL-38。IL-1是该家族中最为常见、且作用最强的炎症因子之一。其中IL-1 β 是IL-1的主要分泌形式, 在炎症和自身免疫性疾病的发生和发展过程中发挥着重要的作用。细胞内IL-1 β 通常以无活性的前体形式存在, 当炎症反应发生时, IL-1 β 需经过IL-1 β 转化酶Caspase-1的剪切活化, 然后分泌到细胞外。

➤ **病理条件下, IL-1 β 表达量增加。**在正常生理条件下, IL-1 β 基本不表达, 但在病理条件下 (如类风湿关节炎、痛风急性发作、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等), IL-1 β 表达量增加。IL-1 β 可由多种细胞合成与分泌, 如单核-巨噬细胞、成纤维细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞及平滑肌细胞等, 其中以单核-巨噬细胞为主。

图: IL-1 β 的合成、成熟和细胞定位图: IL-1 β 的生物活性通过与IL-1受体I型结合介导

2.1 IL-1 β : 强促炎活性, 是炎症相关疾病的潜力靶点

- **IL-1 β 介导炎症相关疾病, 研发管线集中在自免和代谢领域。**靶点相关疾病方面, 根据文献数据, IL-1 β 介导的常见疾病包括类风湿性关节炎、痛风、糖尿病、骨关节炎等。靶点在研适应症方面, 根据Insight数据, 按照疾病领域划分, IL-1 β 靶点研发管线主要集中在自身免疫疾病(幼年特发性关节炎、类风湿性关节炎、成人斯蒂尔氏病)、代谢疾病(痛风、2型糖尿病)和骨骼肌肉系统疾病(骨关节炎、膝骨关节炎、痛风性关节炎)。

表: 与IL-1 β 相关的炎症疾病

典型的自身炎症性疾病
家族性地中海热(FMF)
化脓性关节炎、坏疽性脓皮病、痤疮(PAPA)
隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)
高IgD综合征(HIDS)
全身型幼年特发性关节炎和成人斯蒂尔病
Schnitzler综合征
TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)
布劳综合征
IL-1受体拮抗剂(DIRA)缺乏症
可能的自身炎症性疾病
复发性特发性心包炎
巨噬细胞活化综合征(MAS)
荨麻疹性血管炎
抗合成酶综合征
复发性软骨炎
白塞病
Erdheim-Chester综合征(组织细胞增多症)
滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨髓炎综合征
IL-1 β 介导的常见疾病
类风湿性关节炎
周期性发热、口腔溃疡、咽炎、淋巴结炎综合征
尿酸盐结晶性关节炎(痛风)
2型糖尿病
冒烟型多发性骨髓瘤
心肌梗死后心力衰竭
骨关节炎

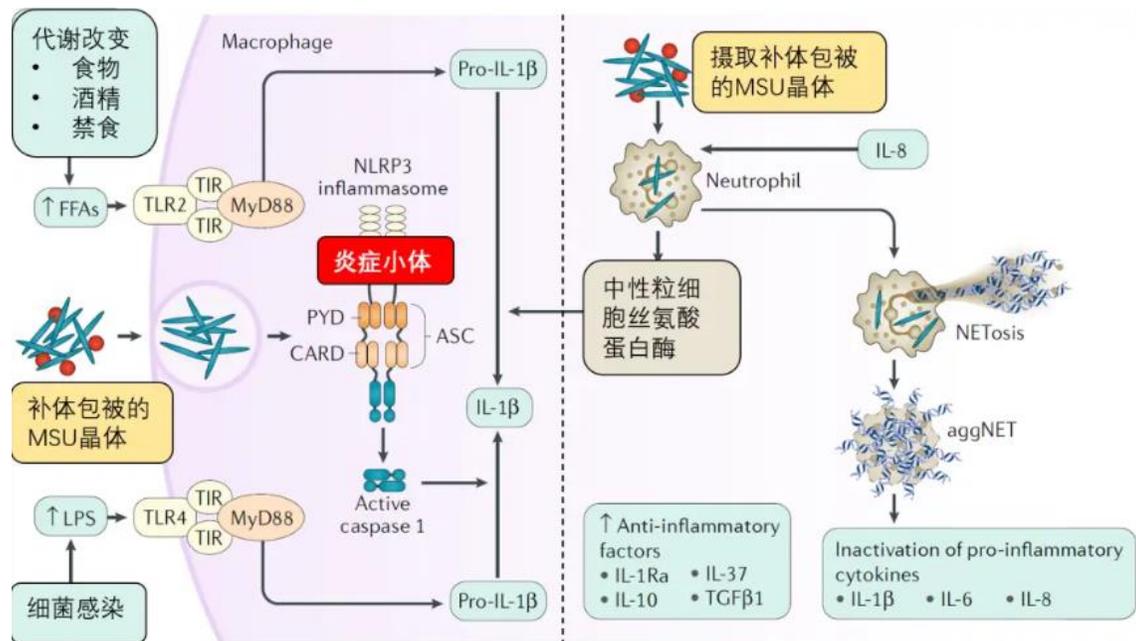
表: 全球IL-1 β 靶点管线数量(按适应症划分)

适应症分布	批准上市	申请上市	III期	II期	I/II期	I期	批准临床	申请临床	临床前
炎症			1			2			3
痛风	1		1	2		1			
幼年特发性关节炎	1				1	2			1
2型糖尿病			1	3		1			
骨关节炎	1			2			1		
类风湿关节炎				3	1				
成人斯蒂尔氏病	1		1				1		1
遗传性周期性发热综合征			1			1			1
膝骨关节炎			1	2					
痛风性关节炎	1	1	1						
实体瘤						2			1
化脓性汗腺炎				2		1			
非小细胞肺癌			1	1					
阿尔兹海默病				1					1
自身免疫性疾病									2

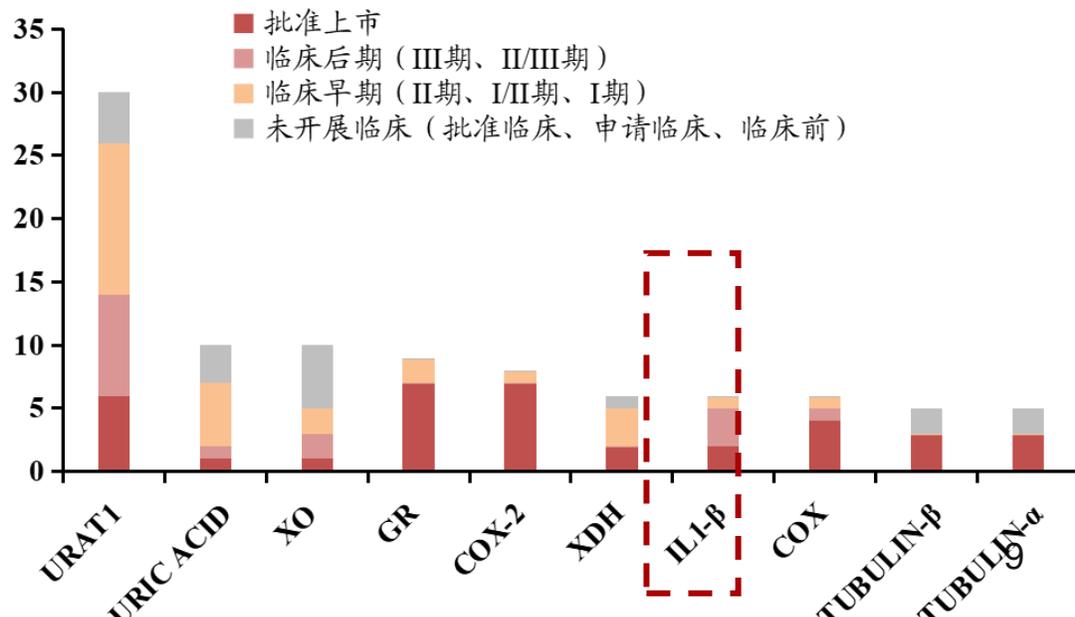
02

靶点相关疾病

- **IL-1 β 介导尿酸晶体诱发的炎症，是治疗痛风的潜力靶点。**如左下图所示，痛风急性发作的机制为：巨噬细胞摄取尿酸单钠晶体→激活NLRP3炎症小体→IL-1 β 转化酶Caspase-1活化→剪切增加的Pro-IL-1 β →产生活性IL-1 β →IL-1 β 信号启动促炎症介质的产生和分泌，如IL-6和IL-8→痛风急性发作。IL-1 β 是MSU（尿酸单钠）晶体诱导机体炎症反应的关键因子，因此通过阻断IL-1 β 是治疗痛风的一种途径。根据Insight，目前全球范围内仅一款IL-1 β 抑制剂卡那奴单抗获批用于痛风治疗。
- **梳理痛风药物研发靶点，我们发现加速尿酸排泄、抑制尿酸生成和抗炎是痛风药物开发的主要机制。**在创新药靶点系列之《URAT1：痛风最热，静待突破》中，我们对URAT1做过详细介绍，URAT1抑制剂抗痛风机制为加速尿酸排泄。其他痛风热门靶点及其对应机制为：XO（尿酸生成的限速酶，抑制尿酸生成）、GR（糖皮质激素受体，抗炎）、COX-2（抗炎）、XDH（尿酸生成的限速酶，抑制尿酸生成）。

图：IL-1 β 介导尿酸单钠晶体诱发的痛风急性发作

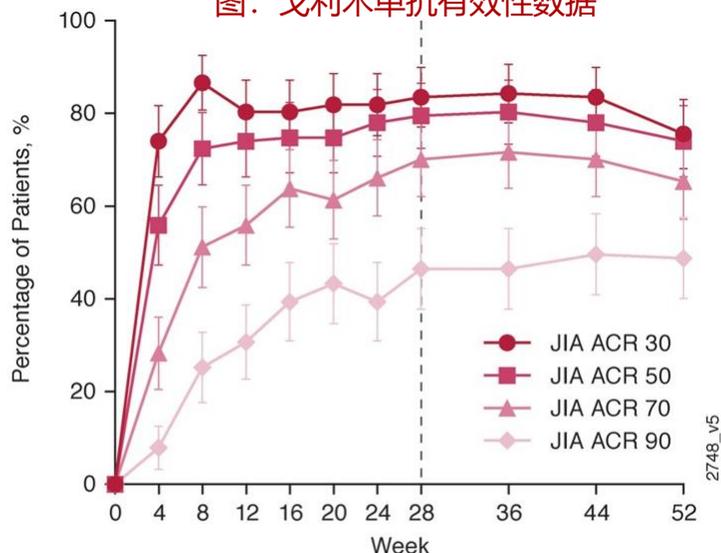
图：全球痛风管线数量（按靶点划分）



- **疾病介绍：**全身型幼年特发性关节炎（sJIA）是幼年特发性关节炎（JIA）中最急性 and 最严重的一种亚型，sJIA约占JIA中10%，表现为每日发热、皮疹和关节炎，病死率高。根据沙利文预计，中国sJIA患者数量将从2023年的1.75万增加至2030年的1.82万（CAGR 0.6%）。
- **IL-1 β 与幼年特发性关节炎不同靶点药物临床数据对比：**全球范围内，卡那奴单抗和利纳西普两款IL-1 β 抑制剂获批用于治疗幼年特发性关节炎。幼年特发性关节炎的最热门靶点为TNF- α ，获批上市的药物有戈利木单抗。对比戈利木单抗和卡那奴单抗的临床数据，治疗第4周，戈利木单抗ACR 30、50、70、90的患者比例分别为74%、56%、28%、8%。治疗第29天，卡那奴单抗ACR 30、50、70、90的患者比例分别为81%、79%、67%、47%。从以上非头对头临床数据绝对值比较看，卡那奴单抗疗效更优一些。

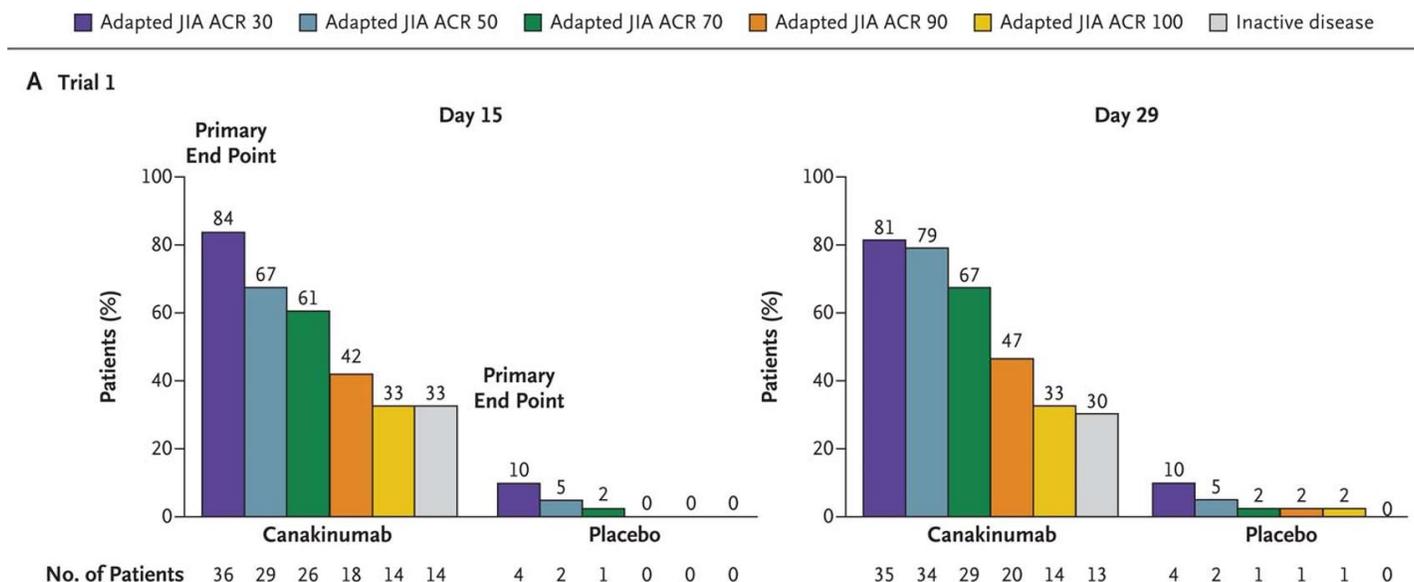
临床终点说明：根据美国风湿病学会（ACR）儿科30、50、70应答标准，判断治疗后病情30%、50%、70%的缓解程度。例如，ACR 30指疾病缓解30%。

图：戈利木单抗有效性数据



ACR 30 %	0	74.0	86.6	80.3	80.3	81.9	81.9	83.5	84.3	83.5	75.6
ACR 50 %	0	55.9	72.4	74.0	74.8	74.8	78.0	79.5	80.3	78.0	74.0
ACR 70 %	0	28.3	51.2	55.9	63.8	61.4	66.1	70.1	71.7	70.1	65.4
ACR 90 %	0	7.9	25.2	30.7	39.4	43.3	39.4	46.5	46.5	49.6	48.8

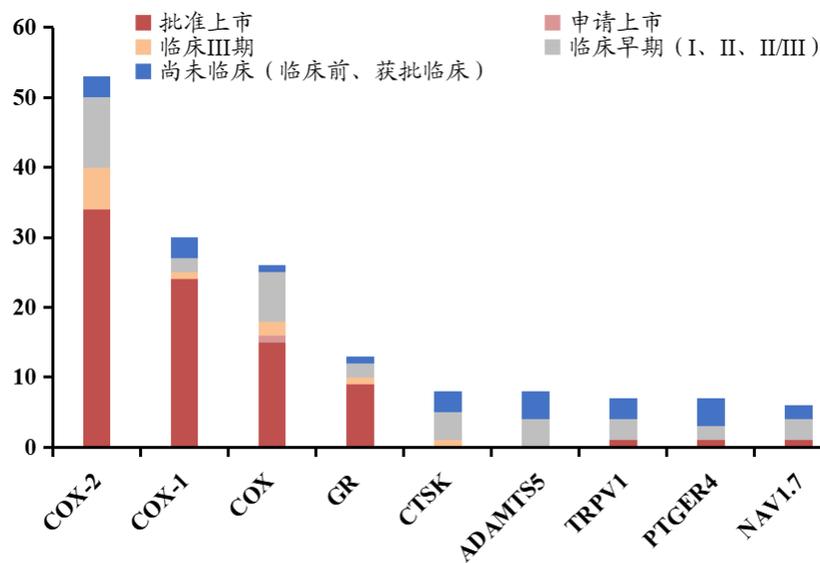
图：卡那奴单抗有效性数据



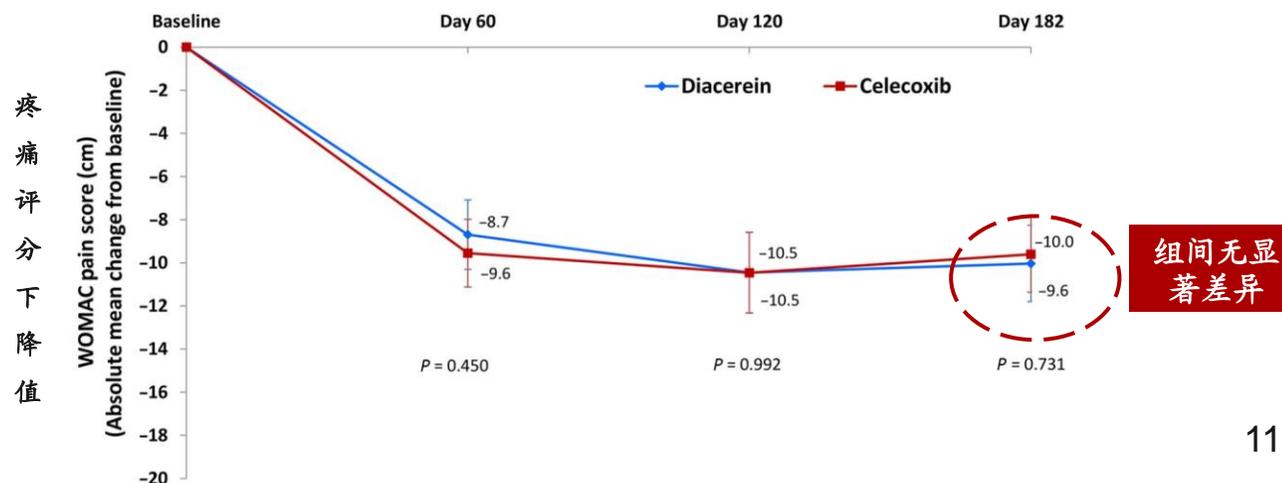
资料来源：Frost&Sullivan, Insight数据库, Pubmed, 浙商证券研究所

- **COX-2是骨关节炎药物开发最热门的靶点。**从研发管线的靶点分布看，根据Insight数据库，全球范围内，COX-2是类风湿关节炎药物开发的最热门靶点，管线总数为53条，并且值得注意的是，管线数量第2的靶点为CXO-2的同工酶COX-1。COX-2在正常组织细胞内的活性极低，当细胞受到炎症等刺激时迅速产生，其催化合成的前列腺素参与炎症反应，导致炎症反应和组织损伤。从现有疗法的作用靶点看，根据《中国骨关节炎（2021年版）》，局部外用非甾体抗炎药是膝关节炎疼痛的一线治疗药物（1A级推荐），其起效机制便是通过抑制COX的活性来发挥抗炎作用。目前销售规模比较大的非甾体抗炎药外用制剂有九典制药的洛索洛芬钠凝胶贴膏，其2023年全年销售额为15.47亿元（YOY18.7%）。
- **IL-1 β 抑制剂双瑞醋因非劣于塞来昔布（COX-2抑制剂）。**目前全球范围内获批用于治疗骨关节炎的IL-1 β 抑制剂只有双醋瑞因。根据一项双醋瑞因与塞来昔布（COX-2抑制剂）的III期临床试验，膝骨关节炎患者在接受治疗182天后，双醋瑞因在减轻疼痛方面不劣于塞来昔布（疼痛评分下降值：双醋瑞因 -9.6 vs 塞来昔布-10.0），并且两款药物均表现出良好的安全性。

图：骨关节炎研发管线数量（按靶点划分）



图：双醋瑞因在减轻疼痛方面不劣于塞来昔布（III期临床）



资料来源：Insight数据库，PubMed，九典制药年报，中国骨关节炎诊疗指南（2021年版）等，浙商证券研究所

03

竞争格局

➤ 全球范围内共有3款IL-1 β 抑制剂获批上市。根据Insight数据库，截至目前全球范围内共3款IL-1 β 抑制剂获批上市，获批情况分别为：卡那奴单抗（Cryopyrin相关周期性综合征、家族性寒冷自身炎症反应综合征、Muckle-Wells综合征、痛风）、利纳西普（Cryopyrin相关周期性综合征、家族性寒冷自身炎症反应综合征、Muckle-Wells综合征、复发性心包炎）、双醋瑞因（骨关节炎）。根据诺华年报，卡那奴单抗销售额呈快速增长趋势，2023年销售额为13.6亿美元，2016-2023年CAGR达25.1%。

表：IL-1 β 抑制剂全球研发进度（临床阶段）

药品成分	研发机构	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间	美国最高状态	美国最高状态时间	欧盟最高状态	欧盟最高状态时间
双醋瑞因	诺华，晖致	批准上市	2005/1/1	-	-	临床III期	2016/2/23
卡那奴单抗	诺华	临床III期	2010/1/4	批准上市	2009/6/17	批准上市	2009/10/23
利纳西普	再生元，华东医药	申请上市	2023/11/14	批准上市	2008/2/27	批准上市	2009/10/23
金纳单抗	长春金赛	申请上市	2024/4/11	批准临床	2022/6/14	-	-
SSGJ-613	三生国建	临床III期	2023/12/8	-	-	-	-
Gevokizumab	Xoma，诺华，施维雅	临床III期	2012/9/12	临床III期	2012/9/12	临床III期	2012/9/12
AK114	康方生物	申请临床	2023/2/2	-	-	-	-
双醋瑞因-AC203	安成生物	-	-	临床II/III期	2023/10/10	临床II/III期	2023/10/10
Goflikcept	俄罗斯制药	-	-	临床II/III期	2021/11/4	-	-
MAS825	诺华	-	-	临床II期	2019/1/28	临床II期	2019/1/28
吡非尼酮吸入剂-AP01	Avalyn	-	-	临床II期	2024/3/25	临床II期	2020/12/22
Lutikizumab	雅培，艾伯维	-	-	临床II期	2021/12/1	临床II期	2021/12/1
TAVO-103	Tavotek	-	-	临床I期	2022/4/6	-	-

图：卡那奴单抗销售额（亿美元）



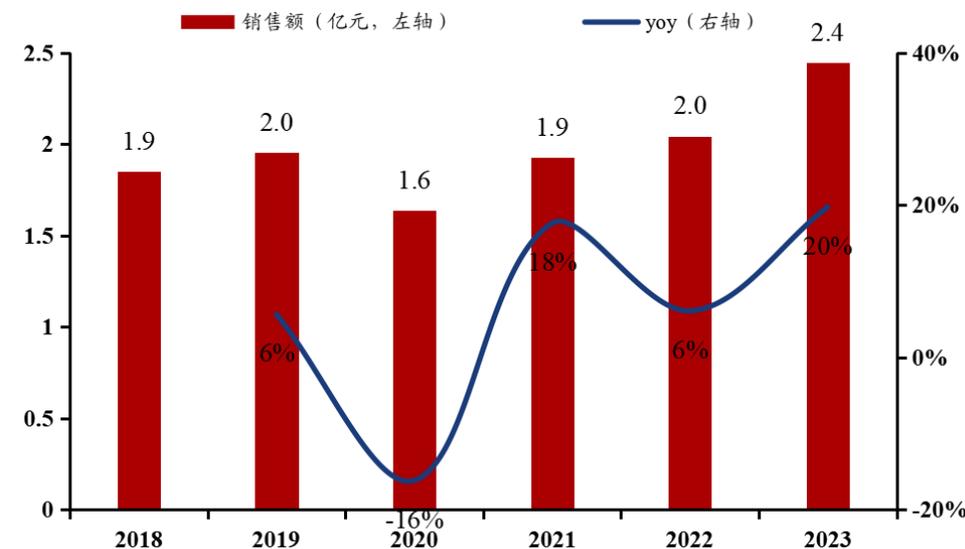
数据来源：Insight数据库，诺华年报，Bloomberg，浙商证券研究所

国内一款IL-1 β 抑制剂获批上市。根据Insight数据库，截至目前国内仅双醋瑞因一款IL-1 β 抑制剂上市，其获批适应症为骨关节炎。根据米内网数据，双醋瑞因2023年销售额为2.4亿元（yoy+20%）。国内企业在研进度较快的管线有华东医药的利纳西普（2023年11月上市申请受理）、长春高新的金纳单抗（2024年4月上市申请受理）以及三生国健的SSGJ-613（临床III期阶段，公司预计2024年完成入组）。

表：IL-1 β 抑制剂中国研发进度（临床阶段）

药品成分	研发机构	中国内地最高状态	中国内地最高状态时间	中国内地适应症在研状态
双醋瑞因	诺华, 晖致	批准上市	2005/1/1	• 批准上市: 骨关节炎
利纳西普	再生元, 华东医药	申请上市	2023/11/14	• 申请上市: Cryopyrin相关周期性综合征, 心包炎
金纳单抗	长春高新	申请上市	2024/4/11	<ul style="list-style-type: none"> • 申请上市: 痛风性关节炎 • 临床II期: 全身型幼年特发性关节炎, 结缔组织病性弥漫性实质性肺疾病 • 临床I/II期: 幼年特发性关节炎 • 临床I期: 痛风, 实体瘤 • 批准临床: 肿瘤 • 临床前: 自身免疫性疾病 • 临床III期: 痛风性关节炎
SSGJ-613	三生国健	临床III期	2023/12/8	<ul style="list-style-type: none"> • 临床I期: 幼年特发性关节炎, 遗传性周期性发热综合征 • 临床前: 成人斯蒂尔氏病
Gevokizumab	Xoma, 诺华, 施维雅	临床III期	2012/9/12	• 临床III期: 非感染性葡萄膜炎
卡那奴单抗	诺华	临床III期	2010/1/4	<ul style="list-style-type: none"> • 临床III期: 痛风, 降低心血管风险, 非小细胞肺癌 • 临床II/III期: 2型糖尿病 • 临床II期: 膝骨关节炎 • 临床I期: 骨髓增生异常综合征 • 批准临床: 骨关节炎, 鳞状非小细胞肺癌, 非鳞状非小细胞肺癌
AK114	康方生物	申请临床	2023/2/2	• 临床前: 炎症

图：中国双醋瑞因销售规模

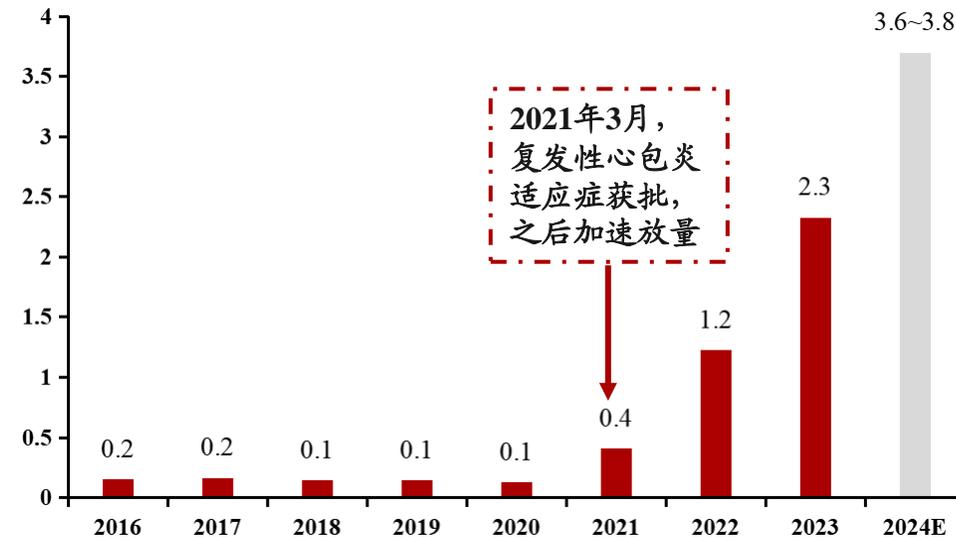


➤ 复发性心包炎适应症获批后，利纳西普海外加速放量。2008年利纳西普获FDA批准上市，商品名为ARCALYST，用于治疗冷吡啉相关的周期性综合征（CAPS）。2020年FDA批准其用于治疗IL-1受体拮抗剂缺乏症（DIRA）。2021年FDA批准其用于治疗复发性心包炎，是目前FDA批准的第一款也是唯一一款适用于12岁及以上人群的治疗复发性心包炎药物。根据Kiniksa财报，我们发现在复发性心包炎适应症获批后，利纳西普的放量有明显提速，2023年实现销售2.3亿美元（yoy+90.2%），公司预计2024年利纳西普销售收入有望持续快速增长，达到3.6~3.8亿美元（yoy55%-63%）。

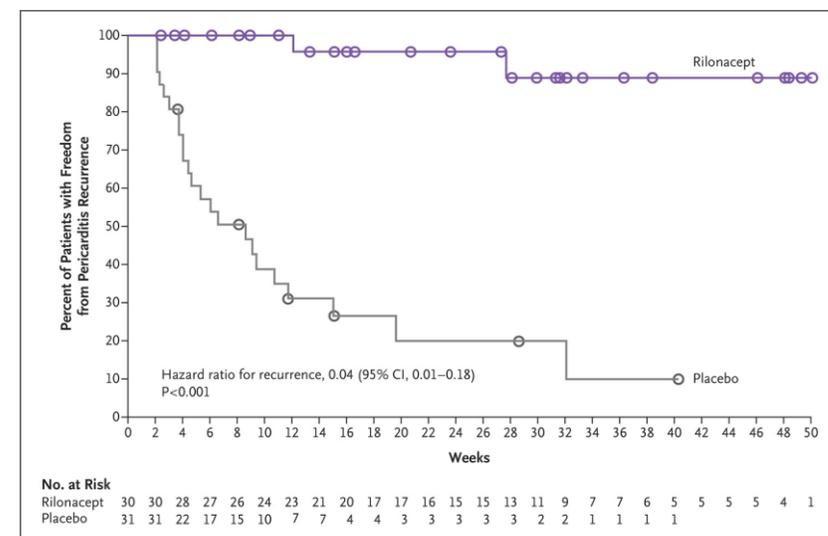
➤ 利纳西普的两项适应症上市申请已受理。华东医药通过license In合作获得利纳西普在中国、韩国等24个亚太国家和地区的独家许可，包括开发、注册及商业化权益。利纳西普的上市申请已获NMPA受理，申报两项适应症，分别为冷吡啉相关的周期性综合征（2023年11月受理）及心包炎（2024年3月受理）。

➤ 利纳西普能够显著降低心包炎复发风险。根据III期临床数据，利纳西普组的30例患者中有2例（7%）发生了心包炎复发事件，而安慰剂组的31例患者中有23例（74%）发生了心包炎复发事件。

图：利纳西普ARCALYST销售额（亿美元）

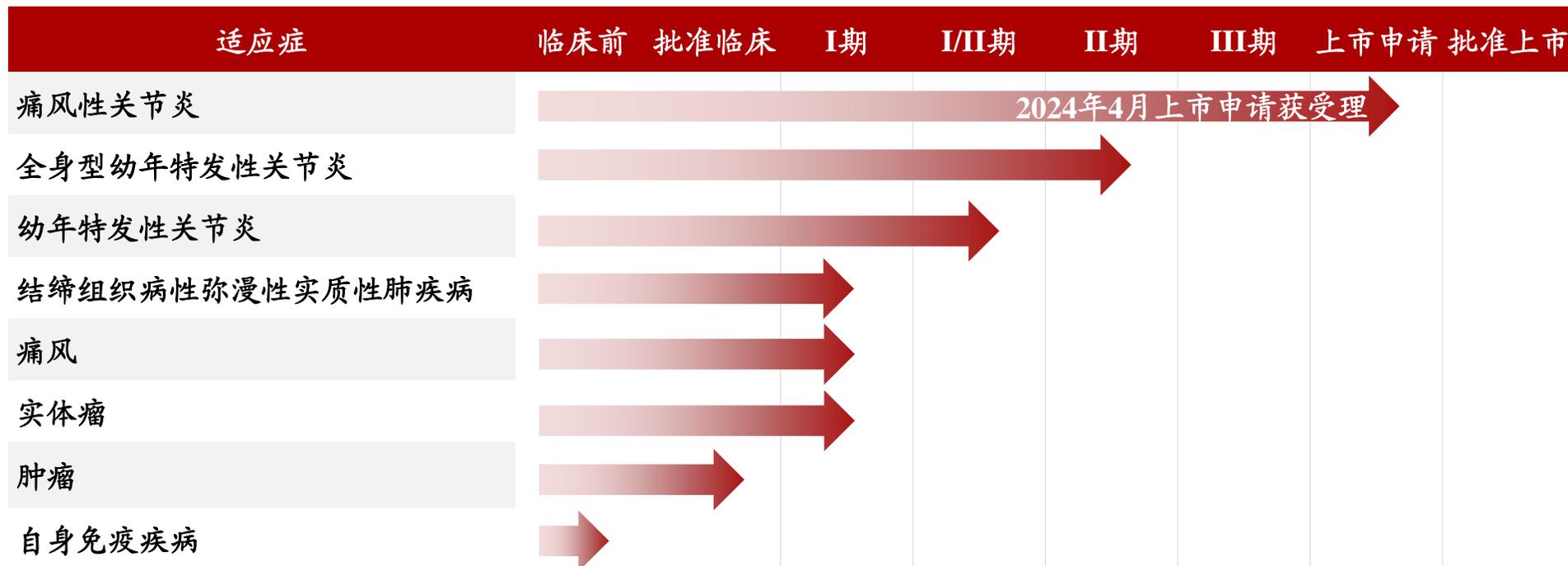


图：利纳西普能显著降低心包炎复发风险



- 金纳单抗有多个适应症在研，2024年4月痛风性关节炎上市申请获受理。金纳单抗属于治疗用生物制品 1类新药，是抗IL-1 β 抗体药物，已有多个适应症处于临床研究阶段。根据长春高新2023年报，在急性痛风性关节炎方面，2024年4月痛风性关节炎的上市申请已获受理，III期临床试验主要疗效达到预期目标，临床数据显示金纳单抗可以有效缓解患者疼痛，并可显著降低复发风险；在全身型幼年特发性关节炎（SJIA）方面，II期临床工作已获监管部门相关反馈；在间质性肺病方面，相关临床前研究表明金纳单抗能快速起效并可长期维持疗效、延缓肺纤维化进程，现已开始I期临床工作。

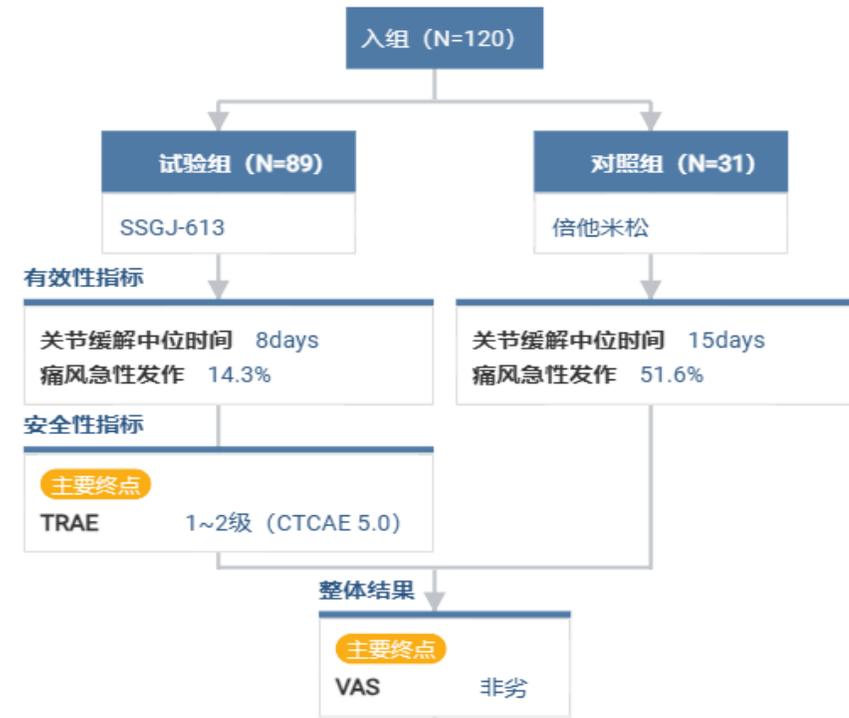
图：金纳单抗在研适应症进展



➤ II期数据表明，SSGJ-613在急性痛风性关节炎疼痛缓解和预防复发方面疗效确切。SSGJ-613是三生国健自主研发的IL-1 β 人源化单克隆抗体。2023年7月SSGJ-613的II期临床试验达到主要终点，在有效性方面，SSGJ-613目标关节疼痛完全缓解方面优于得宝松阳性对照组（关节缓解中位时间为8天 vs 15天），且在疼痛VAS评分较基线的改善上，与强效的长效激素对照组达到非劣；除此之外，SSGJ-613在预防复发方面显著优于对照组，即在12周新的痛风急性发作的受试比例为仅14.3%，显著低于阳性激素对照组51.6%，且中位复发时间也明显优于阳性对照组。在安全性方面，大部分与试验药物相关的不良事件均为1~2级（CTCAE 5.0）。不良事件发生率未见剂量相关趋势，无导致受试者退出和死亡的不良事件，常见不良事件均在预期范围内。

➤ III期临床预计将于2024年完成受试者招募。根据三生国健2023年报，2024年公司将完成在急性痛风性关节炎患者的临床III期所有受试者入组，以及完成痛风性关节炎间歇期的II期临床研究入组。

图：SSGJ-613 对比倍他米松非劣（II期结果）



表：SSGJ-613与卡那奴单抗对关节疼痛改善类似（Ib/II期结果）

评价时间	613-100 mg (N=10)		Canakinumab, III期pooled data 150 mg (N=225)	
	Mean±SD	ΔMean	Mean±SE	ΔMean
基线	66.9±13.2	/	74.1±0.8	/
6h	60.4±15.0	-6.6	/	/
12h	53.0±22.0	-13.9	/	/
24h	41.3±27.9	-25.6	/	/
48h	34.1±27.3	-32.8	/	/
72h	24.5±23.6	-42.4	25.0±1.7	-49.1

注：急性痛风性关节炎Ib期研究的VAS疼痛评分数据

04

IL-1 β 项目
交易情况

04 华东医药引进利纳西普，期待更多deal落地

➤ **2022年华东医药引进利纳西普。**2022年2月，华东医药全资子公司中美华东与美国上市公司Kiniksa签订了产品独家许可协议。中美华东获得 Kiniksa 两款自身免疫领域的全球创新产品 Arcalyst（利纳西普）及 Mavrilimumab（一款GM-CSFR α 单抗）在中国、韩国、澳大利亚、新西兰、印度等 24 个亚太国家和地区（不含日本）的独家许可，包括开发、注册及商业化权益。中美华东将向 Kiniksa 支付 2,200 万美元首付款，最高不超过 6.4 亿美元的开发、注册及销售里程碑付款，以及分级两位数的净销售额提成费。我们预计伴随着更具潜力适应症数据读出，更多的deal也有望落地。

表：IL-1 β 靶向药物交易情况概览

交易新药项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	交易金额	权益地区
AVTX-009	2024/3/27	AlmataBio	Avalo	转让/收购		
利纳西普, Mavrilimumab	2022/2/22	Kiniksa	中美华东制药	授权/许可	首付款: 22百万美元, 里程碑付款: 640百万美元	中国内地, 中国香港, 中国澳门, 中国台湾, 韩国, 其他
双醋瑞因-AC203	2021/1/6	安成生物	香港维健医药	授权/许可		中国内地, 中国香港, 中国澳门
双醋瑞因-AC203	2020/11/25	安成生物	日本米诺发源制药	授权/许可, 期权		韩国, 日本
利纳西普	2017/9/25	再生元	Kiniksa	授权/许可		中国内地, 中国香港, 中国澳门, 中国台湾, 美国, 欧洲, 韩国, 日本, 其他
Gevokizumab	2017/8/25	Xoma	诺华	授权/许可, 投资	其他交易额: 12百万欧元(13.1百万美元), 首付款: 31百万美元	全球
利纳西普	2016/9/14	再生元	Neovii	授权/许可		中国内地, 中国香港, 中国澳门, 中国台湾, 欧洲, 韩国, 其他
双醋瑞因-AC203	2015/12/17	安成生物	Castle Creek	授权/许可		美国, 欧洲, 其他
TAK-114	2013/12/19	Natrogen	武田	授权/许可, 期权		全球
Gevokizumab	2011/1/4	Xoma	施维雅	授权/许可	特许权使用费: 10%, 首付款: 35百万美元, 里程碑付款: 470百万美元	中国内地, 中国香港, 中国澳门, 中国台湾, 欧洲, 韩国, 其他

05

风险提示

- 1、国内药审政策的波动性风险：**国内药品监管机构对药物批准和上市许可的规定和标准可能发生变化和调整。这种政策变化可能涉及审批流程的变更、监管要求的加强或放松、药物评价标准的提高等。这些变化可能会导致药品研发和上市的时间延长，增加审批失败的风险，或者对已上市药品的市场准入产生负面影响。
- 2、临床失败风险：**创新药研发存在较大失败风险，包括可能因为临床开发经验不足导致临床试验失败，或者临床数据不及预期导致放弃某些适应症临床开发的风险。即使临床试验获得成功也可能面临监管要求不断变化而导致无法商业化。
- 3、竞争风险：**药品上市后会面临来自其他公司同类产品的竞争，竞争可能会导致产品定价的压力，市场份额的减少，可能对公司的盈利能力产生不利影响。