



肥胖症治疗药物研究报告

March 16, 2023

1. 数据来源：官方公开披露的数据

2. 数据分析范围：截至 2023 年 2 月 9 日前的肥胖症治疗药物。

3. 声明：

本报告由 Insight 团队制作，未经许可任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容；

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据；

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证；

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告。

关于 Insight 数据库

Insight 数据库 (db.dxy.cn) 是丁香园在药学领域建立的数据情报平台, 专注于医药行业 17 年, 为药企、投资公司、CRO 等国内外 3000 多家企业提供全球新药、临床试验结果、品种筛选、企业分析等整合分析解决方案以及申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品全生命周期基础数据。

Insight 数据库为企业提供**数据准确、功能好用、专业交付**的数据情报产品, 助力企业决策更精准, 工作更高效。

关于 Insight 自研报告

Insight 自研报告是由 Insight 医药分析师整合分析输出的报告, 数据来源以 Insight 数据库中的数据为主。目前分为全球新药月报、行业研究专题报告等类型, 可通过关注【Insight 数据库】公众号及时获取相关内容。



扫码关注【Insight 数据库】公众号
持续获取行业动态、自研报告等内容



GLP-1R 重绘肥胖治疗新格局

肥胖症治疗药研究报告解读

直播时间

3月16日(周四)上午10:00

刘嘉萱 丁香园 Insight 数据库
高级医药信息分析师



直播大纲

- 肥胖症市场规模分析与洞察
- GLP-1R 等靶向药物竞争分析
- 减肥药的多道机制解读
- 探讨和互动

扫码或点击下方链接观看报告解读

<https://dxy.me/P7Zo0K>



目录

CONTENTS

01.

背景

肥胖简介 流行病学 市场规模 发病机制 治疗现状

02.

调节激素水平药物

GLP-1R单靶点 GLP-1R多靶点 AMYR

03.

减肥药物的多道机制

抑制胃肠道吸收 抑制脂肪合成 增加能量消耗 抑制食欲

04.

展望

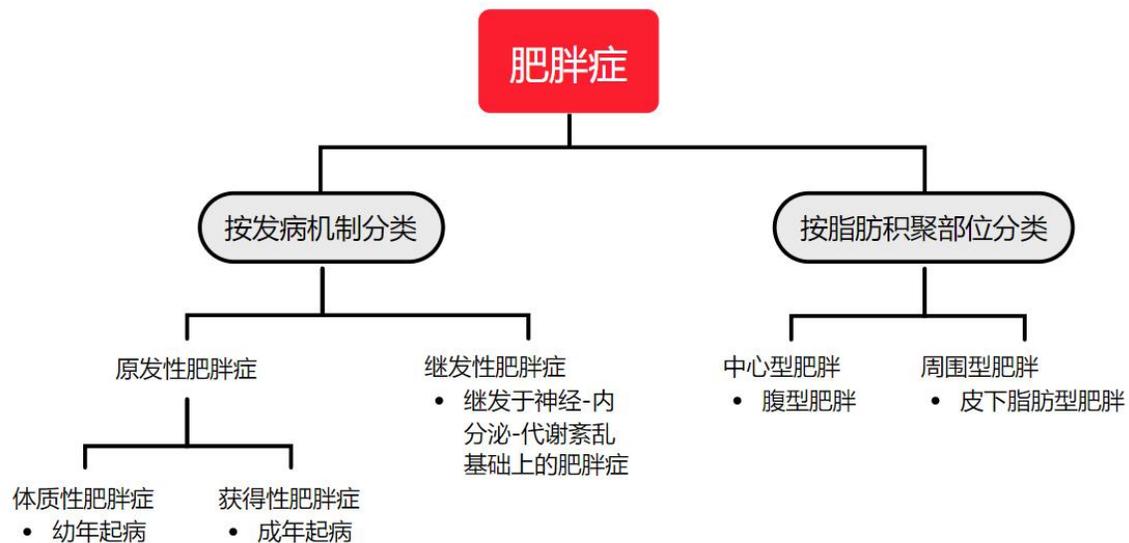
背景

- 肥胖简介
- 流行病学
- 市场规模
- 发病机制
- 治疗现状



➢ 肥胖乃“百病之源”，会增加心血管疾病、糖尿病、血脂异常、卒中、部分肿瘤等多种慢性病的风险，也会导致社会和心理问题，增加居民以及卫生保健服务成本，造成医疗卫生体系的负担加重。在医学界，对于肥胖的认知是一个不断进展的过程，早在1948年WHO就将肥胖列入疾病分类名单，但直到2013年，美国医学会才正式认定肥胖是一种疾病。2014年，AACE/ACE肥胖共识首次提出“以肥胖相关并发症为中心”的诊断模式。肥胖症是指机体**脂肪总含量过多和/或局部含量增多**及分布异常，是由遗传和环境等多种因素共同作用而导致的慢性代谢性疾病。肥胖主要包括3个特征：脂肪细胞的数量增多、体脂分布的失调以及局部脂肪沉积。

肥胖症的分类



中国成人超重或肥胖诊断标准临界值

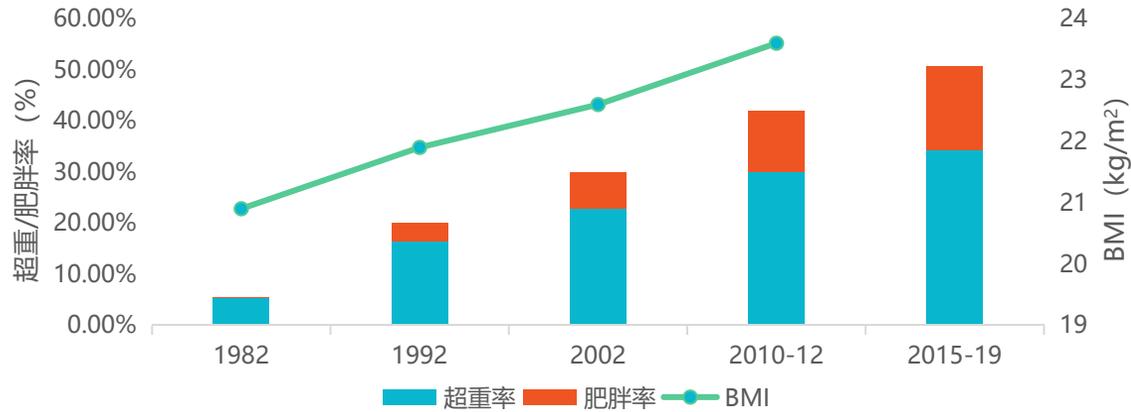
分类	BMI		腰围	
	WHO	中国	IDF	CDS
超重	25.0-29.9	24.0-27.9	-	-
肥胖	≥30.0	≥28.0	-	-
中心性肥胖	-	-	男：≥90.0 女：≥80.0	男：≥90.0 女：≥85.0

注：WHO：世界卫生组织；IDF：国际糖尿病联合会；CDS：中国糖尿病学会；BMI：体质指数

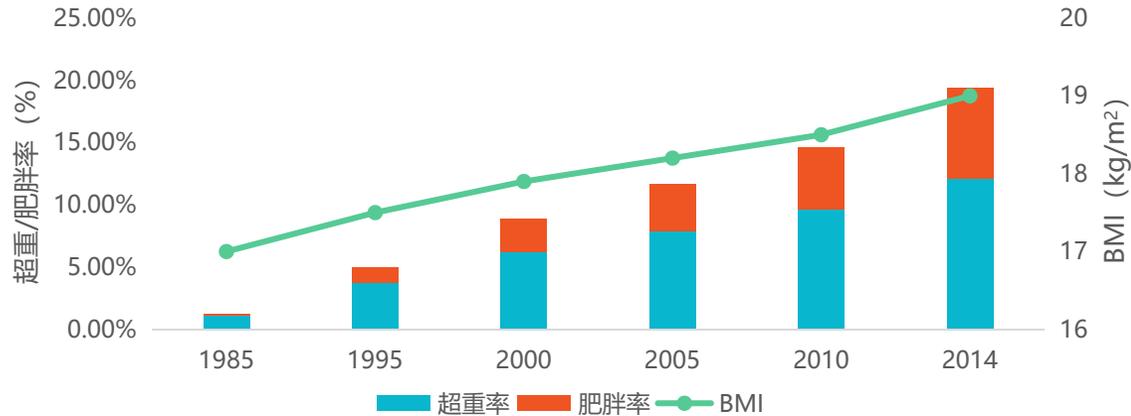
➢ 过去的研究表明，在一定的BMI水平下，中国人的体脂率、心血管危险因素及全因死亡率均高于白种人。

➢ 在中国各个年龄段人群中，超重/肥胖率都在**持续增加**，2019年，中国成人的超重和肥胖率分别为34.3%和16.4%，**已经超过半数**。

基于CNNSs的中国成人超重/肥胖率

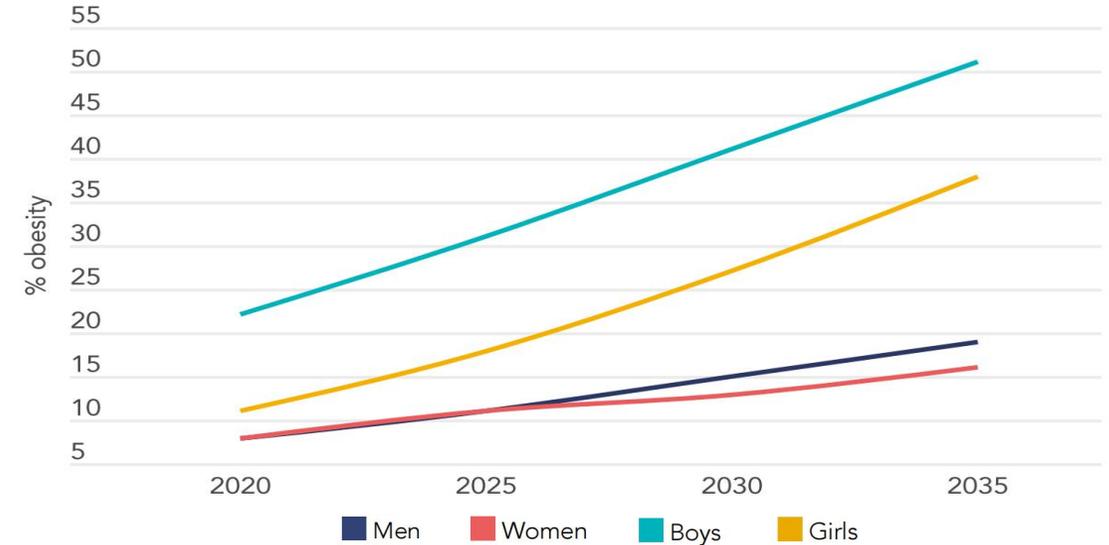


基于CNSSCH的中国儿童和青少年超重/肥胖率



➢ 近日，世界肥胖联盟发布了世界肥胖地图，对全球及各个国家和地区的肥胖率进行了预测。其中，预测中国在2035年有**18%的成年人**BMI≥30kg/m²，年增速高达5.4%。

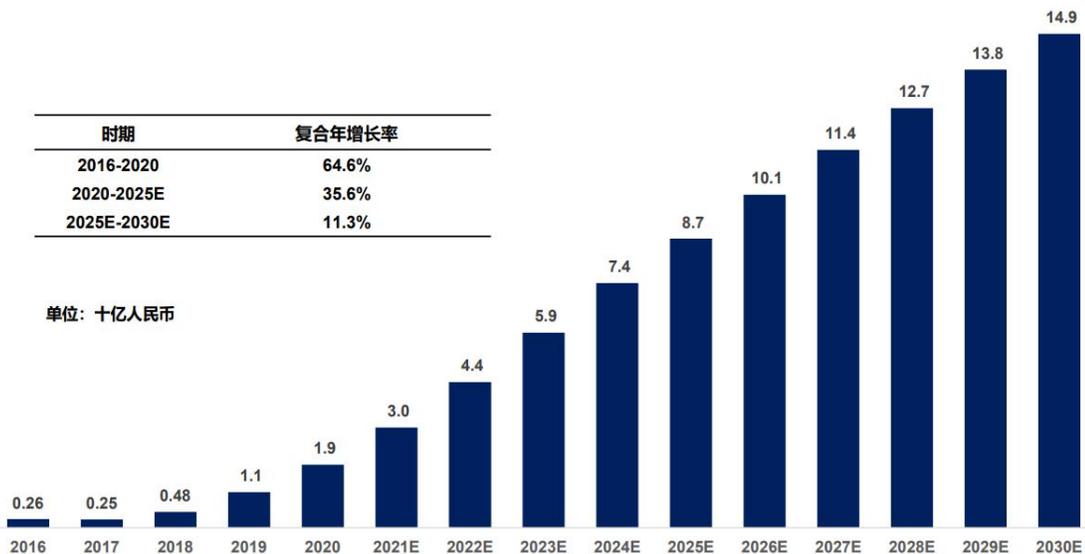
中国的肥胖流行趋势预测(BMI≥30kg/m²)



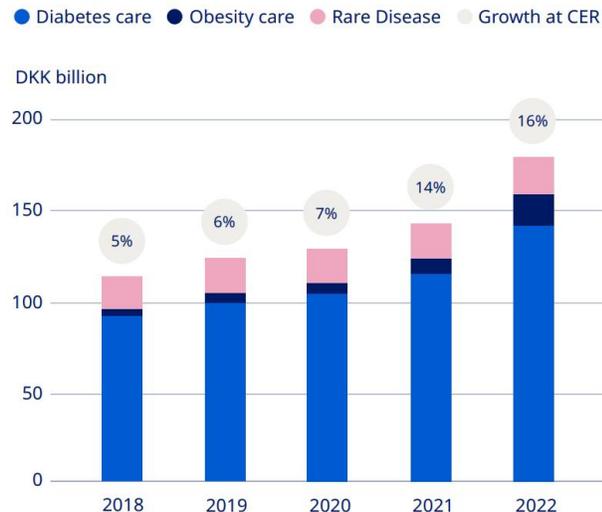
近年来，中国慢性非传染性疾病致死率高达90%，已成为中国以及全球的重大公共卫生问题，而超重/肥胖是慢性病的主要危险因素。随着社会经济的发展、人们生活水平的不断提高，生活方式也发生了重大变化，肥胖问题愈加凸显。

↓ 与国外市场相比，国内市场目前只有**奥利司他**是通过 NMPA 批准的减肥药物，过去几年其市场表现平稳，从 2016 年不到 3 亿元人民币增长到 2020 年的人民币 19 亿元，复合年增长率为 64.6%。随着线上消费成为新的购买途径，肥胖人群增加，体重管理意识增强，新的减肥药上市等因素驱动，预计到 2025 年，其市场规模将达到 87 亿元，并将保持高速增长至 2030 年的人民币 149 亿元，期间复合年增长率为 35.6% 和 11.3%。

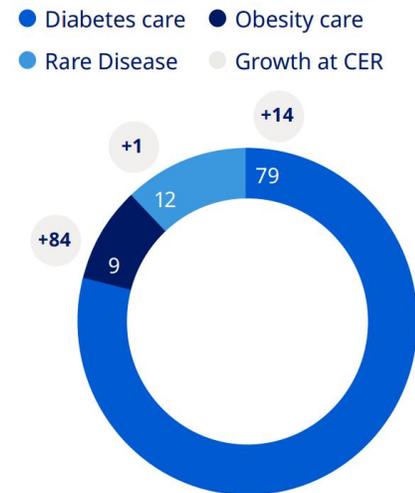
中国减肥药物市场规模及预测，2016-2030E



Sales by therapeutic area

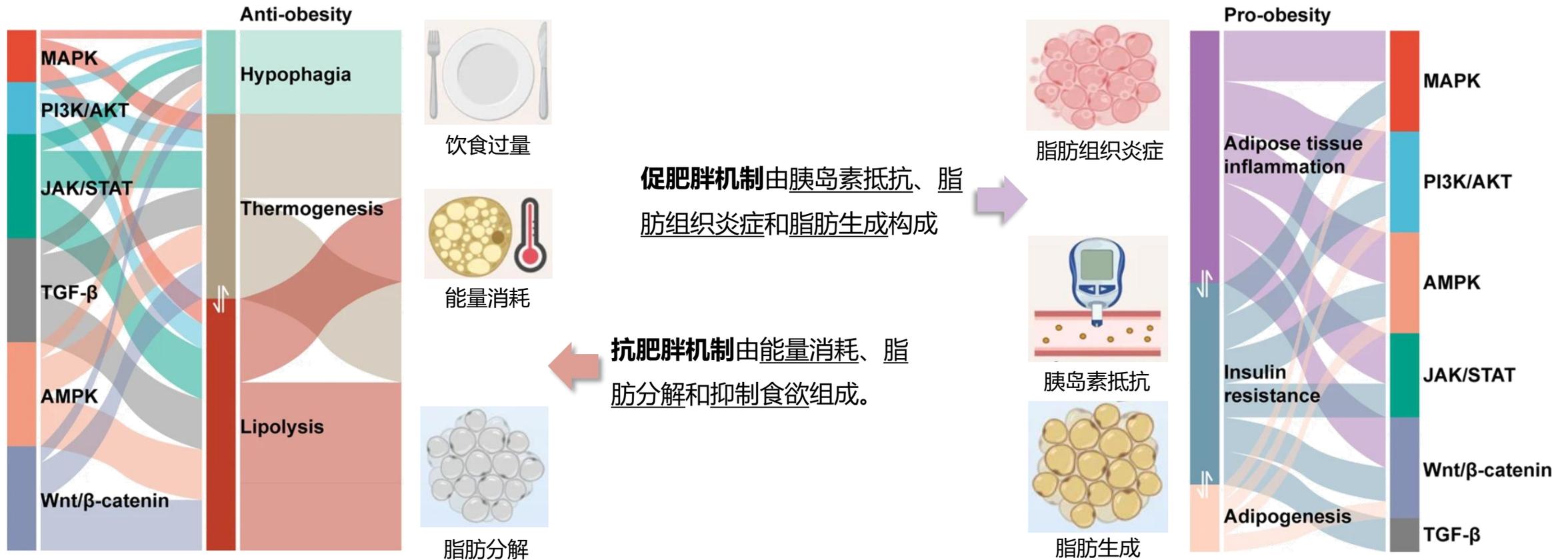


Sales and growth by therapeutic area (%)

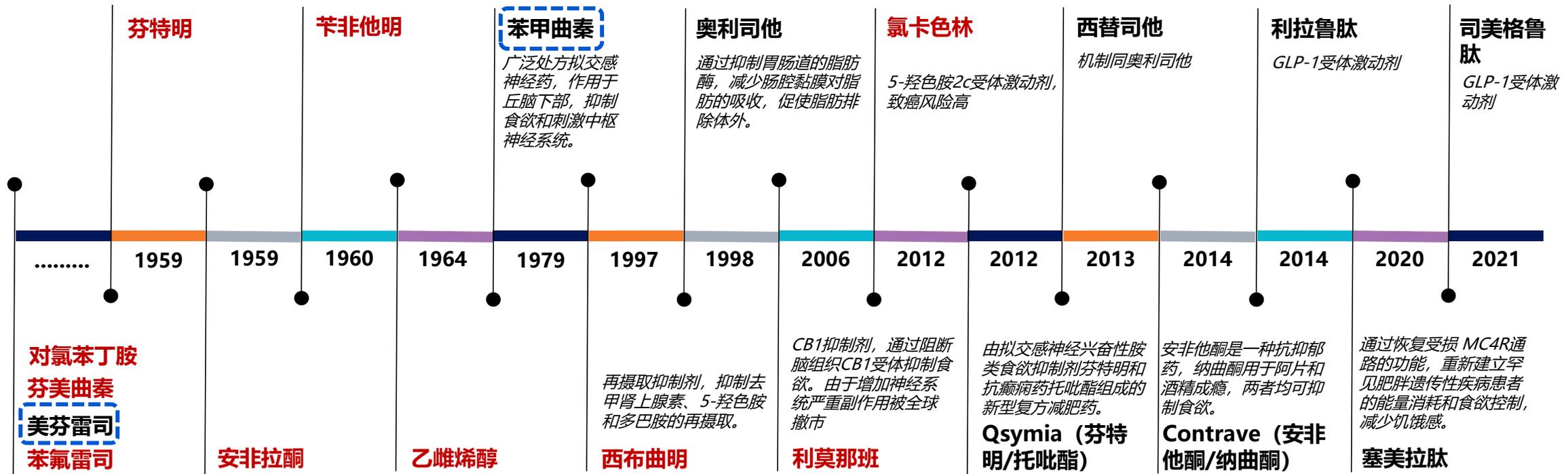


↑ 从年报数据上看，**减肥业务板块**已经成为了诺和诺德的**新兴增长点**。减肥领域销售额2022年增长了84%（按恒定汇率计算）。诺和诺德在减肥领域有两款重点产品，分别是Saxenda（利拉鲁肽减肥针）和Wegovy（司美格鲁肽减肥针）。Saxenda于2014、2015年分别获FDA及EMA批准用于治疗肥胖/超重人群，目前正在超65个国家/地区上市。Saxenda2022年年全球销售额为15.08亿美元。Wegovy于2021年6月5日获FDA批准用于治疗肥胖/超重人群。2021年底，一家Wegovy的供应商因GMP问题，被短暂暂停了向诺和诺德交付相关产品。2022年第二季度恢复生产，并重新向诺和诺德提供交付。Wegovy的2022年全年销售额为8.74亿美元。

➤ 肥胖为遗传、膳食、生活方式及行为、心理因素及其他因素（如职业、文化程度、社会经济、健康素养、疾病状况、用药情况等）等个体因素导致的能量过剩。同时，环境驱动因素和更远端的系统动力因素在很大程度上影响个体的行为，从而影响超重和肥胖的发生。其中，遗传因素是肥胖最主要的影响因素之一，可占肥胖发病的40%~80%。事实上，全基因组关联研究已经确定了 300 多个单核苷酸多态性和 227 个与肥胖相关的遗传变异。这些获得性因素不仅会扰乱转录后水平的能量代谢平衡，还会改变个体的表观遗传，从而使他们的后代更容易患肥胖症。



尽管历史上出现过不少肥胖症药物，但由于各种严重的副作用（包括但不限于严重成瘾性、对心脑血管、中枢神经等产生不可逆的伤害），已经撤市。目前，美国在肥胖症药物的应用上走在前列，在售肥胖症药物共9款。不同于国外市场，中国市场仅有奥利司他获 NMPA 批准用于肥胖治疗，并仅适用于成人。奥利司他主要通过减少肠道脂肪吸收发挥减重作用，对高碳水化合物摄入或低脂肪摄入型肥胖患者无良好效果，在过去几年其市场表现平稳。肥胖/超重在国内的临床治疗中一直缺乏安全有效的治疗手段，尤其在药物治疗方面，存在未被满足的巨大市场需求。



各国药监局批准的减肥药时间线，红色字体为已撤市药物，黑色字体为在售药物。蓝色虚线表示短期使用药物。

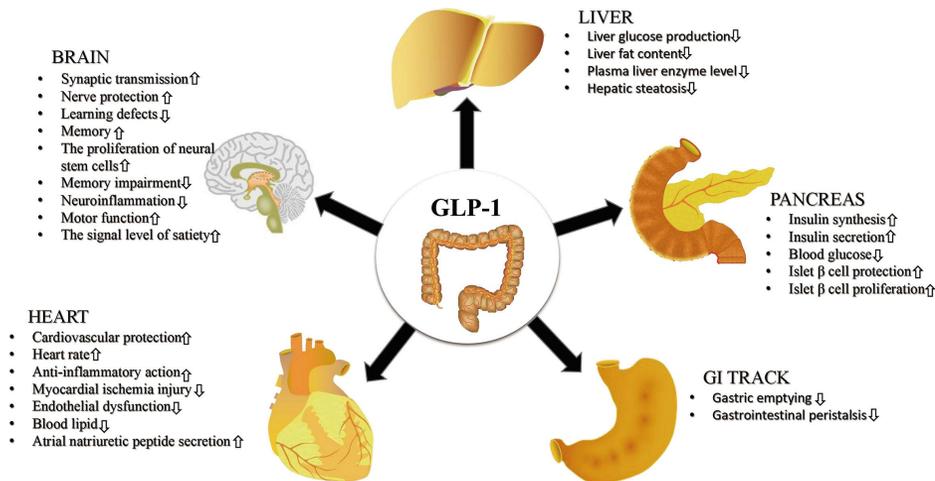
调节激素水平药物

- GLP-1R单靶点
- GLP-1R多靶点
- AMYR

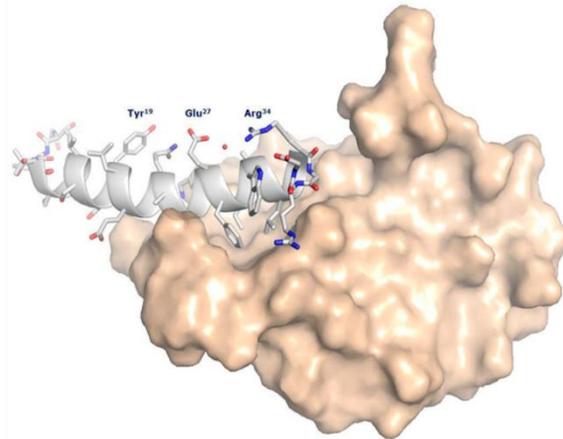


- **单靶点GLP-1R激动剂市场风起云涌**: 全球共有8款GLP-1R单靶点新药获批上市, 主要用于治疗2型糖尿病, 其中因较低的不良反应和较高的减重效果又被其开发用于肥胖的治疗, 根据最近司美格鲁肽销售额数据, 该产品2021年6月获得FDA用于治疗肥胖适应症, 2022年销售额达109亿美元, 与2021年的61亿美元相比, 增长高达78%, 成为首个年销售额破百亿的 GLP-1 类药物。
- **结构特点**: GLP-1是由胰高血糖素原在肠道L细胞中产生的具有 30 个氨基酸的肽类激素, 易在体内被二肽基肽酶-4(DPP4)降解, 半衰期较短 (人体静脉给药后 1.5 分钟, 皮下给药后 1.5 小时); GLP-1R属于G蛋白偶联受体中Gs亚类, 包含130个氨基酸长的细胞外结构域 (ECD), 是一种七次跨膜 G 蛋白偶联受体 (GPCR), 在胰腺、心血管、肠、脑等许多组织中表达。
- **作用机制**: GLP-1通过激活Nos1+神经元介导的交感神经反射引起胃胀和厌食来减轻体重。

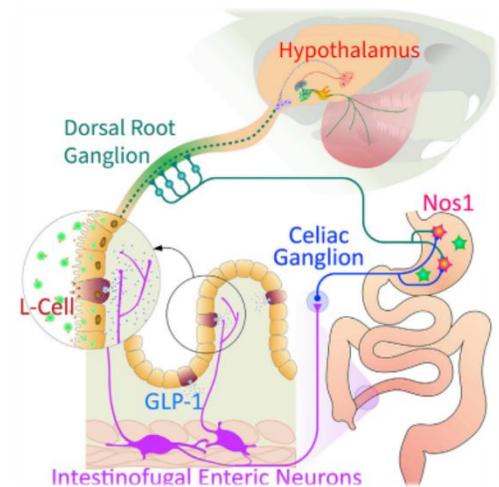
GLP-1R人体分布



GLP-1与GLP-1R结合



GLP-1减肥机制信号通路



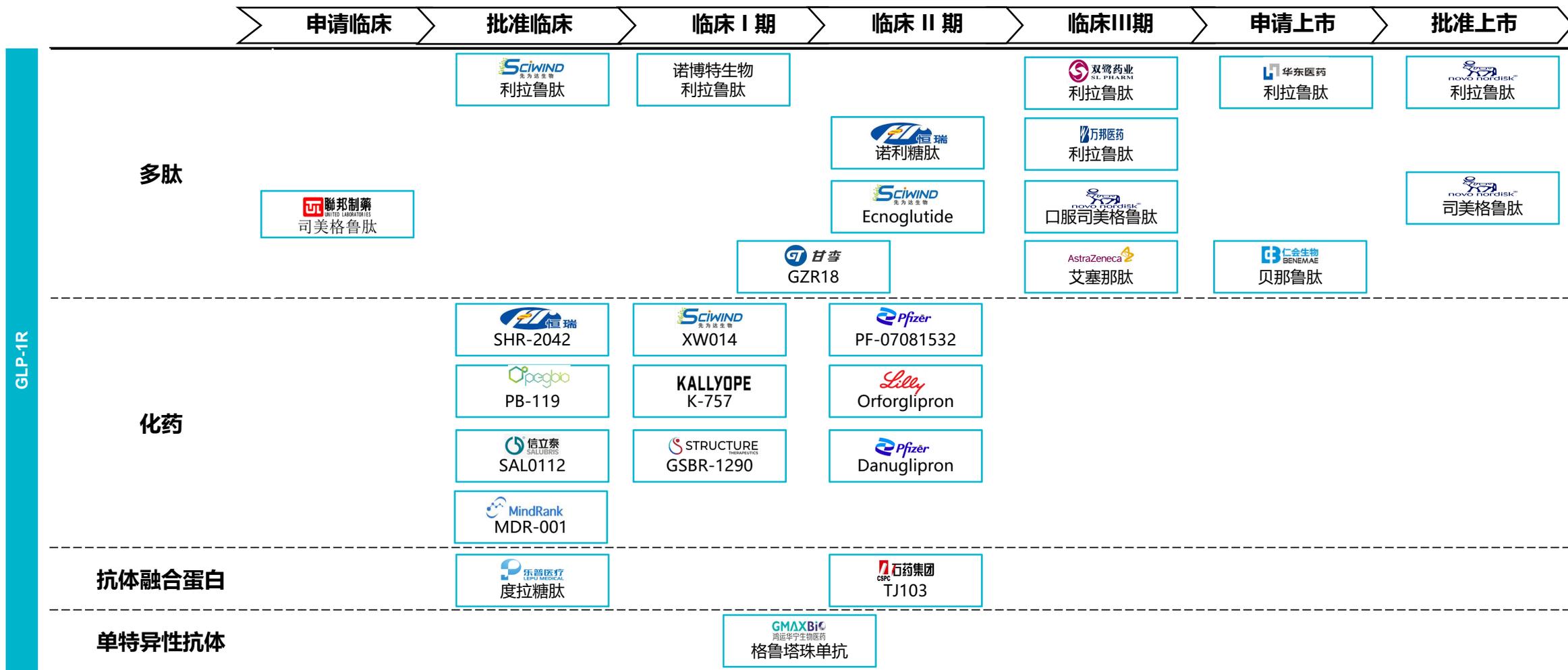
GLP-1R激动剂研发概览

GLP-1R单靶点

GLP-1R多靶点

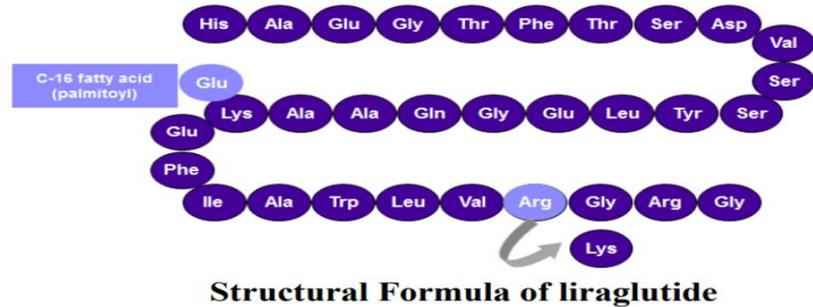
AMYR

➢ 目前共有27款靶向GLP-1R用于治疗肥胖适应症的临床在研项目，药理类型主要以多肽为主，但也有抗体融合蛋、单特异性抗、小分子化药等多个药理类别在研；国内目前无该靶点获批的肥胖适应症药物，但多家企业已经对该靶点进行布局，赛道较为拥挤。



- 诺和诺德利拉鲁肽是一种GLP-1类似物，与天然来源的GLP-1同源性高达97%，2014年12月被美国FDA批准用于肥胖症治疗，开辟了GLP-1受体激动剂用于肥胖症治疗的先河。

利拉鲁肽二维结构



- 利拉鲁肽在天然GLP-1的基础上，将27位Lys替换为Arg，并在Glu修饰了十六烷酰基脂肪酸，能够以可逆方式与白蛋白结合，克服了天然GLP-1易降解的缺点。
- 在人体的药物代谢半衰期为**12~14小时**，适合**每日一次**皮下注射给药，开始时0.6mg/天，每隔一周增加用药剂量，直至3mg/天。

关键临床试验结果

登记号	患者人群	人数	体重减轻比例 (56周) Liraglutide vs placebo	不良反应 (SAE)
NCT00781937	无2型糖尿病肥胖 生活干预+药物治疗	422	-6.2% vs -0.2%	-
NCT01272232	2型糖尿病超重肥胖	635	-6.0% vs -2.0%	8.8% vs 6.1%
NCT01272219	无2型糖尿病超重肥胖	3731	-8% vs -2%	6.2% vs 5.0%

- 利拉鲁肽国外被批准用于成人BMI指数 $\geq 30\text{kg/m}^2$ 或者BMI $\geq 27\text{m}^2$ 合并糖尿病，高血压，高血糖等病症的治疗；国内**尚未获批**该适应症。
- 支持利拉鲁肽用于成年人肥胖治疗的安全有效的数据来自3项3期试验，其中最大的一项纳入3731例患者的SCALE-Obesity and Pre-diabetes试验，研究满足了FDA要求的治疗组与安慰剂之间**差异达到5%**的减肥药基准。
- 三项研究显示大多数不良事件的严重程度较轻，最常见的副作用为胃肠道疾病，这类不良反应持续时间较短。

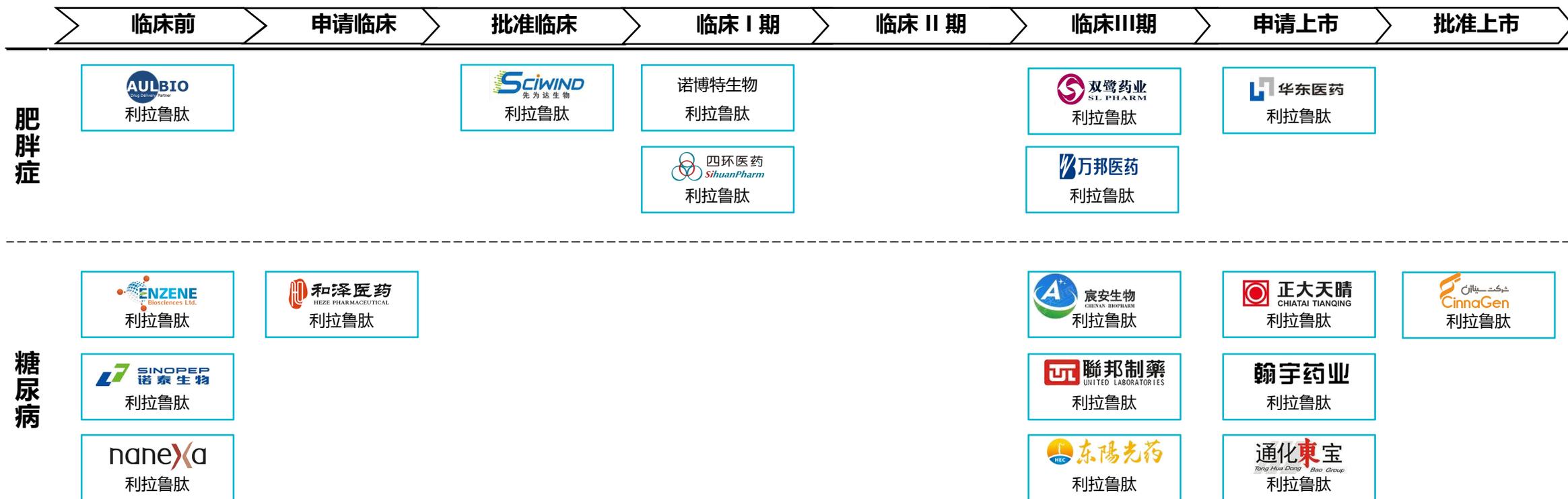
利拉鲁肽单方改良新及类似药市场竞争情况

GLP-1R单靶点

GLP-1R多靶点

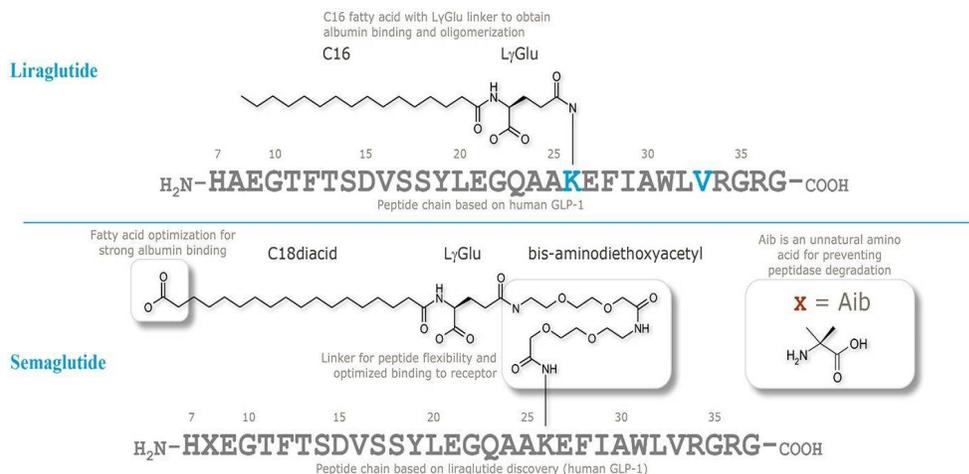
AMYR

➤ 目前有7家企业在肥胖领域布局了利拉鲁肽单方的改良新/类似药。此外，还有11家企业管线中有利拉鲁肽单方的改良新/类似药在研糖尿病适应症。



利拉鲁肽肥胖适应症的成功获批，增加了人们对GLP-1R靶点开发的兴趣，但每日注射对患者来说是具有较低的依从性，由此诺和诺德基于利拉鲁肽结构进而研发了第二代GLP-1类似物司美格鲁肽，与天然的GLP-1相比，保留了高达94%同源性。根据最近司美格鲁肽销售额数据，该产品2021年6月获得FDA用于治疗肥胖适应症，2022年销售额达109亿美元，与2021年的61亿美元相比，增长高达78%，成为首个年销售额破百亿的GLP-1类药物。

司美格鲁肽与利拉鲁肽结构对比



- 8号位Ala被Aib取代，可以抵抗二肽基肽酶IV (DPP-IV) 的降解；
- 延长生物半衰期。将十六烷酰基脂肪改造成远端游离羧基的十八烷酰基脂肪二酸 (C18diacid)，可以进一步提高与白蛋白结合力。
- 半衰期长达一周，适合每周1次给药，开始剂量为0.25mg，持续4周给药，4周给药之后每隔4周，增加剂量直到达到2.4 mg。

司美格鲁肽的三个商品名

成分词	商品名	获批适应症	最早获批时间
	Ozempic	2型糖尿病	2017年12月5日获FDA批准
司美格鲁肽	Rybelsus	2型糖尿病	2019年9月20日获FDA批准
	Wegovy	肥胖症	2021年6月4日获FDA批准



- Ozempic 2022年销售总额：84.55亿美金，同比增长77%
- Rybelsus 2022年销售总额：16.00亿美金，同比增长133%
- Wegovy 2022年销售总额：8.76亿美金
- 司美格鲁肽2022年销售额总计约109亿美金
- 预计到2025年，诺和诺德肥胖症的销售总额将超过35.94亿美金

[1] Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Apr 12;10:155.

[2] Wilding JPH, Batterham RL, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.

Wegovy关键临床试验结果

登记号	患者人群	人数	体重减轻比例 Semaglutide vs placebo	不良反应 (SAE)
NCT03548935	无糖尿病超重肥胖	1961	68-week: -14.9% vs -2.4%	9.8% vs 6.4%
NCT03552757	有糖尿病的超重肥胖	1210	68-week: -9.6% vs -3.4%	9.9% vs 7.7%
NCT03611582	无糖尿病超重肥胖 (联合强化行为治疗)	611	68-week: -16.0% vs -5.7%	9.1% vs 2.9%
NCT03548987	无糖尿病超重肥胖 (20周导入期+继续用药/安慰剂)	902	20-week导入期, -10.6% 48-week, -7.9% vs +6.9%	10% vs 5.6%

- 司美格鲁肽获批减肥的新适应症主要来源于以上4项STEPs研究,适用于体重指数 (BMI) $\geq 27\text{kg/m}^2$ 且伴有至少一种体重相关疾病 (如高血压、2型糖尿病或高胆固醇) 或 BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 的患者。
- 目前注册的药物治疗的平均体重减轻百分比都在个位数范围内变化, 而司美格鲁肽 2.4mg有三分之一的患者体重减轻 $> 20\%$, 以及10%的患者体重减轻 $> 30\%$, 这与肥胖外科手术的效果相似。
- 恶心是最常见的胃肠道事件, 主要发生在剂量递增期间, 与利拉鲁肽报告相似。

司美格鲁肽包含中国的, 随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验 (CTR20202040) 于2022年8月23日完成研究, 中国区入组300人, 结果暂未公布。

口服司美格鲁肽的肥胖症在研临床试验

NCT05035095 (OASIS 1) III期, 2021.08-2023.05 (未完成)

试验组: 口服司美格鲁肽 50 mg
对照组: 安慰剂 50 mg

N=660
BMI ≥ 27

主要终点:
体重变化

NCT05236517 I期, 2022.02-2022.11 (已完成, 结果未公布)

试验组: 口服司美格鲁肽
对照组: 安慰剂

N=60
BMI=30~45

主要终点:
能量摄入变化

司美格鲁肽片在中国的肥胖症临床试验于2022年9月6日审批通过

[1] Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Apr 12;10:155.

[2] Wilding JPH, Batterham RL, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.

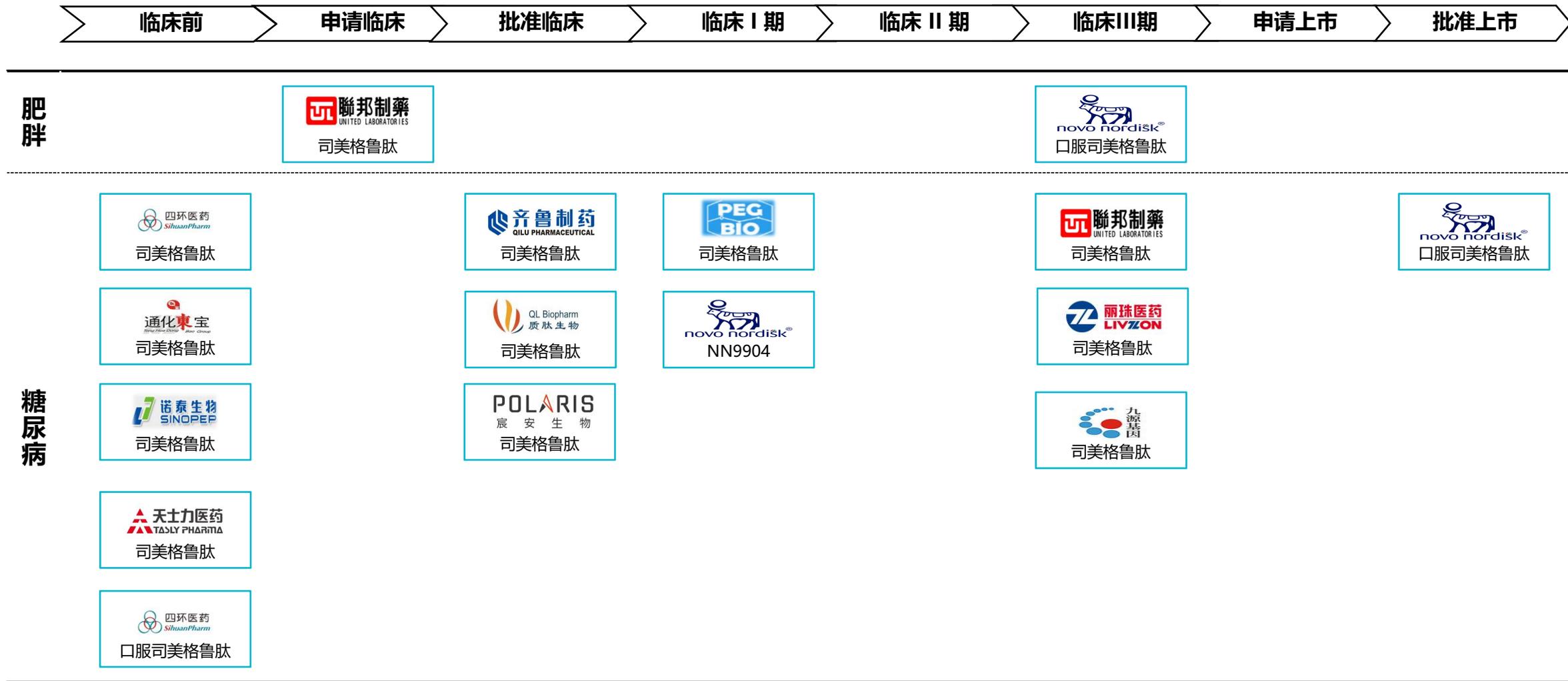
司美格鲁肽单方改良新及类似药市场竞争情况

GLP-1R单靶点

GLP-1R多靶点

AMYR

目前已有2家企业在肥胖领域布局了司美格鲁肽单方的改良新/类似药。此外，还有12家企业管线中有司美格鲁肽单方的改良新/类似药在研糖尿病适应症。



GLP-1R激动剂重点在研产品临床研究进展

GLP-1R单靶点

GLP-1R多靶点

AMYR

➤ 利拉鲁肽生物类似药，华东医药进展最快，已完成III期临床研究，其次是双鹭药业，已完成受试者招募；改良新药物口服司美格鲁肽III期入组已完成，期待最新结果发布。

药物	企业	登记号/ 受理号	2019				2020				2021				2022				2023					
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4		
类似药	利拉鲁肽	华东医药	CTR20201274	●				Ph III, N=300																
		双鹭药业	CTR20211086	●										Ph III, N=464										▲
		万邦医药	CTR20201449	●							Ph III, N=414													
		诺博特	CTR20210968	●							Ph I, N=32													
		先为达	CXSL1700215	●				已受理，但未披露临床试验登记信息																
	司美格鲁肽	联邦制药	CXSL2300103	●																			2023年2月9号临床申报获受理	
改良新	口服司美格鲁肽片	诺和诺德	NCT05035095	🌐										Ph III, N=660									▲	
		诺和诺德	JXSL2200107	●																				2022年09月06日批准临床

Scope: china ●

global 🌐

▶ Trial ongoing

▣ Trial completed

▲ Recruitment completed

◆ Not yet recruiting

▲ 2023/2

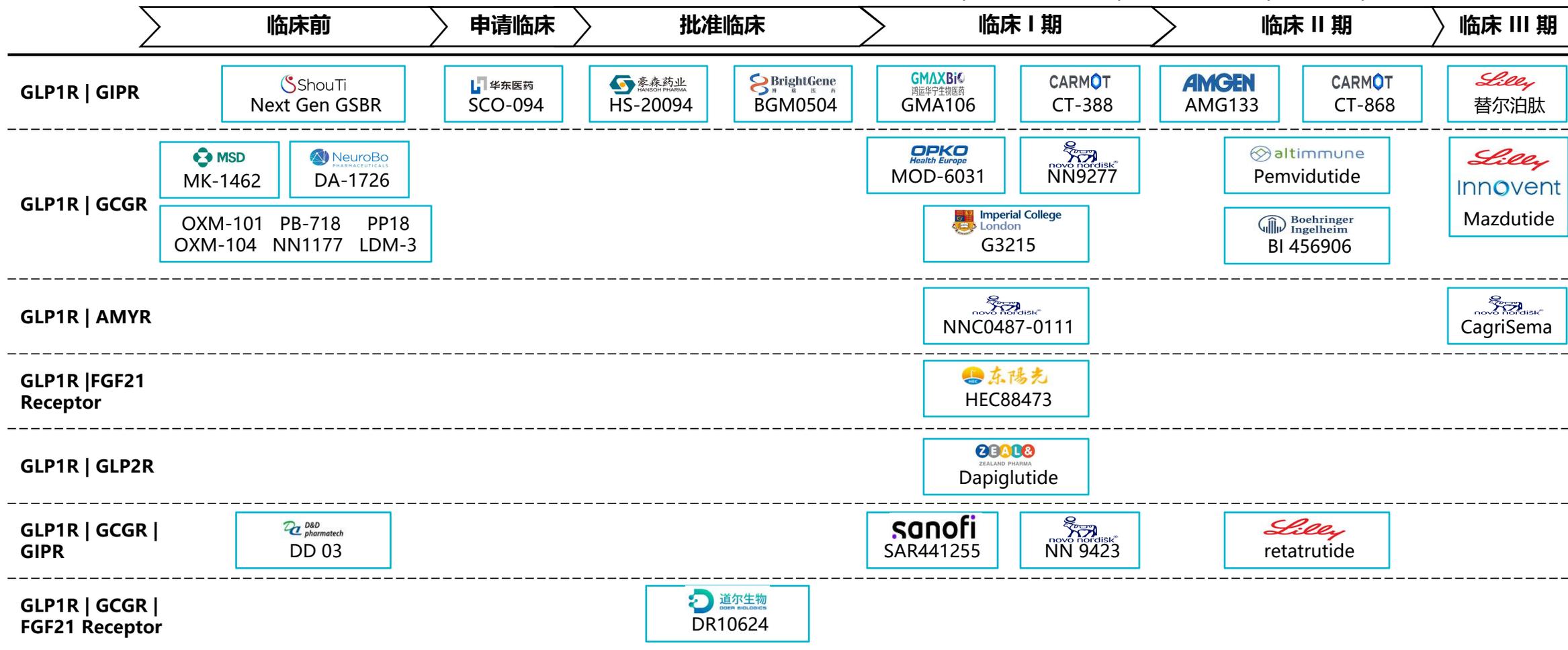
GLP-1R多靶点药物进度概览

GLP-1R单靶点

GLP-1R多靶点

AMYR

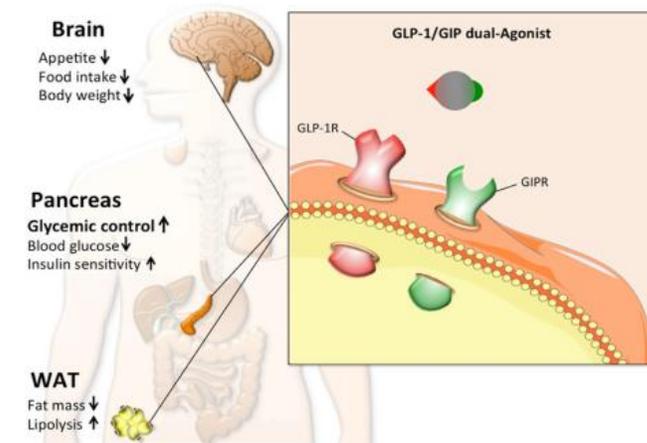
- 近几年，除了GLP-1R单靶点药物，以GLP-1R为基础的双靶点和多靶点药物在降糖和减重领域逐渐火热，包括GLP-1R/GCGR、GLP-1R/GIPR、GIPR/GLP-1R/GCGR等。产品均未上市，有3款已进入临床III期，另有多款药物处于临床I期。
- 除了以下已有药物开展临床研究的组合靶点，也出现了其他新探索，比如CinFina开发的CIN-209 (GLP-1/GDF-15) 和 CIN-210 (GLP/PYY)。



- GLP-1R单靶点作用降低体重存在局限，经多次迭代后的GLP-1类似物仅具有适度的减肥功效，并且胃肠道副作用限制其高剂量的使用。天然 GLP-1与胰高血糖素和GIP具有高度序列同源性，这使得仅用一个分子同时激活他们的受体存在可行性。此处介绍双重激动剂的协同作用，三重激动剂类似。

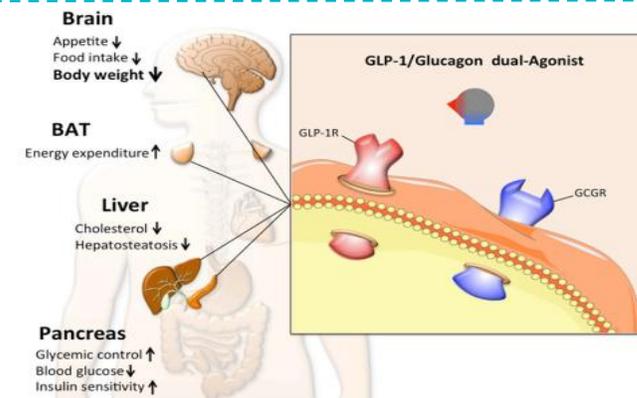
GLP-1R/GIPR双重激动剂

- **葡萄糖依赖性促胰岛素多肽GIP** 由42个氨基酸组成的多肽，又称肠抑胃多肽，由近端小肠上的K细胞分泌。GIP可激活胰腺β细胞中的GIPR以葡萄糖依赖性方式增强胰岛素分泌，兼具血糖益处（高血糖刺激胰岛素释放，低血糖刺激胰高血糖素释放）。
- **致肥胖or降体重** 过去研究认为GIP是致肥胖的，近十年来研究发现GIP可抵抗肥胖降低体重。GIP单靶点减重药物仅诺和诺德的NNC0480-0389进展到临床I期，并且也是研究与司美格鲁肽的协同作用。
- **协同基本原理** 双重肠促胰岛素作用使血糖益处最大化，双重抑制胰高血糖素的致糖尿病倾向；GLP-1的厌食作用抑制GIP的任何致肥胖潜力，基于GIP机制不够明确，也有开发GIP抑制剂的药物。



GLP-1R/GCGR双重激动剂

- **看似有悖常理** 众所周知，胰高血糖素具有升高血糖的作用，对于肥胖患者来说糖尿病是一种负担或合并症，升高血糖显然不可取。然而胰高血糖素也会增加餐后饱腹感，并增加能量消耗。
- **协同基本原理** GLP-1的促胰岛素作用将缓冲胰高血糖素的高血糖倾向；GLP-1的厌食作用与胰高血糖素的厌食、改善肝脏脂肪代谢和增加能量消耗作用协同以减轻体重。
- **天然双重激动剂—胃酸调节素(OXM)** OXM为GLP-1R/GCGR共激动剂的开发提供了灵感，多款GLP-1R/GCGR双重激动剂都是OXM的类似物。



➤ 礼来公司的替尔泊肽 (tirzepatide) 进度最为靠前，其在中国的临床III期试验近期取得积极结果。此外，国内企业豪森制药、华东医药、鸿运华宁、硕迪生物等针对这一对靶点均有布局，处于研发早期阶段。

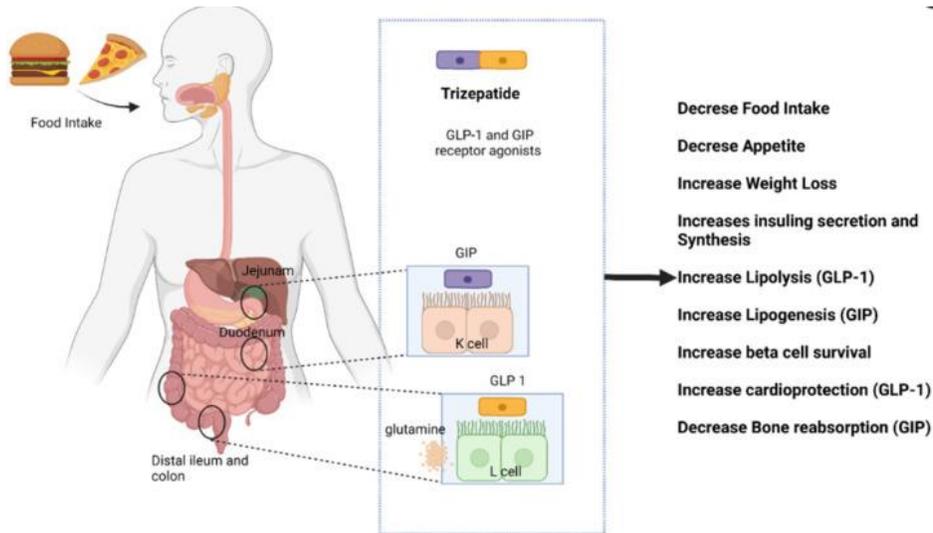
药物名称	成分类别	公司	给药方式	项目进度	登记号/受理号	适应症详细
替尔泊肽tirzepatide	多肽	礼来	每周一次皮下注射	III期  	SURMOUNT系列研究	—
AMG-133	抗体类融合蛋白	Amgen	每四周一次皮下注射	II期 	NCT05669599 (招募中)	—
CT-868	多肽	Carmot	每天一次皮下注射	II期 	NCT05110846 (预计2023年完成)	超重和肥胖的2型糖尿病患者
CT-388	多肽	Carmot	每周一次皮下注射	I期 	NCT04838405	—
GMA-106	双特异性抗体	鸿运华宁	预计每两周或每月一次皮下注射	I期 	NCT05054530	—
				批准临床 	CXSL2101501	
HS-20094	多肽	豪森制药	皮下注射	批准临床 	CXHL2101148	拟用于治疗2型糖尿病、肥胖症等，具体适应症待临床研究后确定
BGM0504	多肽	博瑞生物	—	批准临床 	CXHL2200761	—
SCO-094 TAK-094	化药	华东医药 Scohia	—	preIND 	—	拟用于治疗2型糖尿病、肥胖症和NASH等疾病
Next Gen GSBR	化药	硕迪生物	—	临床前	—	—

➤ **替尔泊肽 (Tirzepatide)** 是礼来公司推进的一款GLP-1R和GIPR双受体激动剂。结构上是一种含有 39 个氨基酸的合成线性肽分子，与C20脂肪二酸部分偶联，半衰期较长，每周一次给药。

作用机制特点

✓ 偏向激动作用增强疗效

研究表明替尔泊肽是一种失衡和偏向的双重激动剂，对GIP亲和与天然GIP相同，对GLP-1R亲和力比天然GLP-1弱约5倍，这种偏向激动作用增强了胰岛素分泌，使替尔泊肽展现出更优的减重效果。



➤ **肥胖适应症的III期临床试验积极推进** 2019年底开始针对肥胖开展了SURMOUNT系列III期临床研究，其中SURMOUNT-1和SURMOUNT-CN均达到主要终点，SURMOUNT-2、3、4预计2023年完成。

SURMOUNT系列	登记号	人群特征	地区	进度
SURMOUNT-1	NCT04184622 CTR20200672	饮食减肥失败，合并有并发症	全球 (含中国)	2022-09-29 公布积极结果
SURMOUNT-2	NCT04657003	患2型糖尿病患者的肥胖或超重人群	全球	
SURMOUNT-3	NCT04657016	饮食减肥失败，合并有并发症	全球	预计2023年完成
SURMOUNT-4	NCT04660643	饮食减肥失败，合并有并发症	全球	
SURMOUNT-J	NCT04844918	日本患者	日本	2022-02-09招募完成
SURMOUNT-CN	NCT05024032 CTR20210227	未患糖尿病的中国人	中国	2023-02-06 宣布结果积极
SURMOUNT-MMO	NCT05556512 CTR20223054	伴心血管疾病的肥胖患者	全球 (含中国)	2022-10-11 首例入组
SURMOUNT-OSA	NCT05412004 CTR20221560 CTR20222427	伴阻塞型睡眠呼吸暂停的肥胖患者	全球 (含中国)	2022-06-21 首例入组

[1] Chavda, Vivek P et al. "Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review."

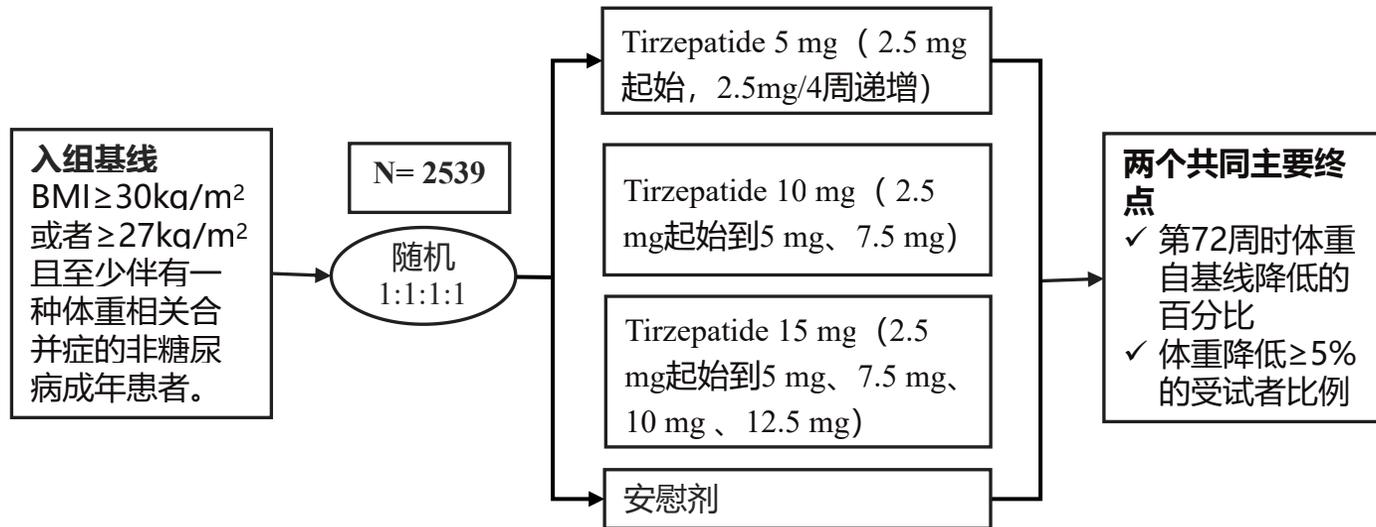
[2] Willard, Francis S et al. "Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist."

➢ 替尔泊肽针对肥胖或超重成年患者的III期研究捷报频传，继2022年5月礼来公布全球性**SURMOUNT-1研究达到两个共同主要终点**后，2023年2月又宣布针对210例中国人群的**SURMOUNT-CN研究取得积极结果，达到主要终点和所有关键性次要终点**，在中国人群中再次验证了替尔泊肽的减肥疗效。SURMOUNT-CN数据尚在整理分析中，此处详细介绍SURMOUNT-1研究。

SURMOUNT-1 研究

➢ SURMOUNT-1 (NCT04184622/CTR20200672) 是一项多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照的III期研究，在全世界9个国家的119个地区开展，旨在比较饮食控制和增加运动的基础上联合Tirzepatide 与安慰剂每周一次皮下注射的减重疗效和安全性。

■ 试验方案



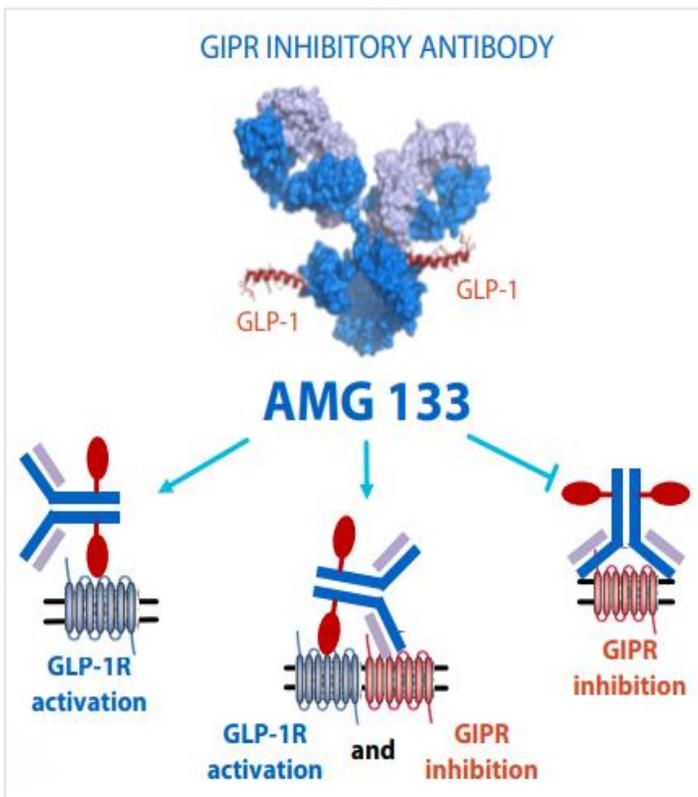
■ 试验结果

- ✓ **疗效**：替尔泊肽第72周体重降低显著优于安慰剂，最高降幅可达22.5%，并且体重降低≥5%的受试者比例更高。
- ✓ **安全性**：最常见的不良事件是胃肠道反应，大多数是轻度至中度。

分组	72周体重变化	72周体重降低≥5%
	主要终点	主要终点
替尔泊肽5mg	-16%	89%
替尔泊肽10mg	-21.4%	96%
替尔泊肽15mg	-22.5%	/
安慰剂	+2.4%	28%

➤ AMG133是安进开发的一款潜在“first-in-class”双特异性抗体多肽偶联物，作用机制与替尔泊肽看似矛盾，但同样可发挥减肥功效。2022年12月1日安进公布了AMG133最新的I期临床数据，初步表现出强大的减重药效，目前AMG133的临床2期试验病患招募已经启动。

作用机制



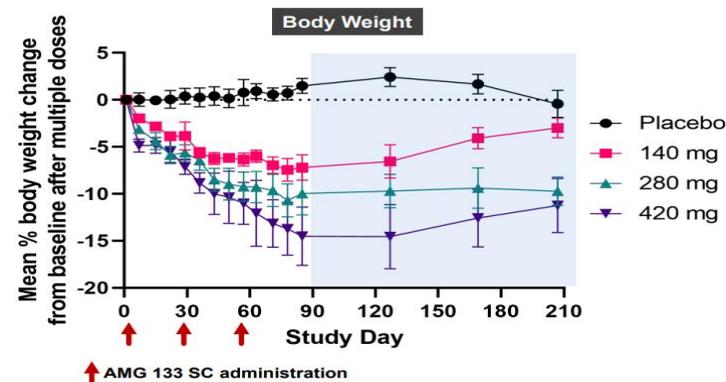
- AMG133以GIPR抗体融合GLP-1，将GLP-1直接化学偶联到重链上，同时发挥抑制GIPR、激活GLP-1R的效应。
- AMG133与替尔泊肽同样作用于GLP-1R和GIPR双靶点，但作用机制大不相同。替尔泊肽是GLP-1R和GIPR的双重激动剂，而AMG133则抑制GIPR。两者的开发策略如此不同是因为GIPR在减重中的作用尚未明确。

	GLP-1R	GIPR
替尔泊肽	激动剂	激动剂
AMG133	激动剂	抑制剂

1期临床结果 (NCT04478708)

- 每四周给药一次，治疗12周后减重效果显著且大多数TEAE轻微且短暂。

	低剂量140mg	高剂量420mg	安慰剂
12周体重变化	-7.2%	-14.5%	+1.49%



- 信达生物与礼来共同推进的mazdutide进度全球领先，正在中国进行III期临床试验，有两款药物进入II期研究，另外也有项目因疗效或依从性问题处于非积极状态。
- 多款GLP-1R/GCGR双靶点药物为OXM的衍生物，比如mazdutide、MOD-6031、DA-1726等。注：表格中临床前项目未全部列出。

药物名称	成分类别	公司	给药方式	项目进度	登记号/受理号	地区
mazdutide	多肽	信达生物 礼来制药	每周一次皮下 注射	III期 (招募中)	CTR20222567 NCT05607680 (GLORY-1)	中国
				I期 (招募中)	NCT05623839	美国
pemvidutide	多肽	Altimune	每周注射一次	II期 (招募完成)	NCT05295875 MOMENTUM	美国
BI-456906	化药	勃林格殷格 Zealand	每周皮下注射 1次	II期	CTR20210717 NCT04667377	中国
NN9277	多肽	诺和诺德	每周一次皮下 注射	I期 (2020年完成后无进展)	NCT03308721	美国
MOD-6031	多肽	OPKO Health	—	I期 (2016年完成后无进展)	NCT02692781	以色列
DA-1726	多肽	NeuroBo	—	临床前 (预计2023年启动 1期研究)	—	美国

非积极项目

■ Cotadutide

- ✓ 阿斯利康2023年最新管线披露，Cotadutide肥胖适应症已从2期管线中移除。
- ✓ 原因是竞争力不足：2021年公布的IIb期结果显示，300 μg高剂量组14周体重下降仅5.01%；一天一次给药方式在依从性方面也没有优势。

■ Efinopegdutide

- ✓ 强生曾开发其肥胖症，后将权益退回给韩美，现被默沙东买来开发NASH
- ✓ II期研究 (NCT03486392) 结果表明，与安慰剂相比，Efinopegdutide以剂量依赖方式减轻体重，但与治疗引发的不良事件发生率增加相关。

- Mazdutide (IBI362) 是信达生物与礼来公司共同推进的一款胃泌酸调节素创新化合物 (OXM3)，作为一种与OXM类似的长效合成肽，mazdutide使用脂肪酸侧链来延长作用时间，允许每周给药一次。
- 临床试验结果显示，Mazdutide的II期研究达到主要终点及所有关键次要终点，Ib期高剂量队列结果使其成为全球首个减重幅度在给药12周即超过11.5%的减肥单药。

II期研究减重效果显著 (NCT04904913)

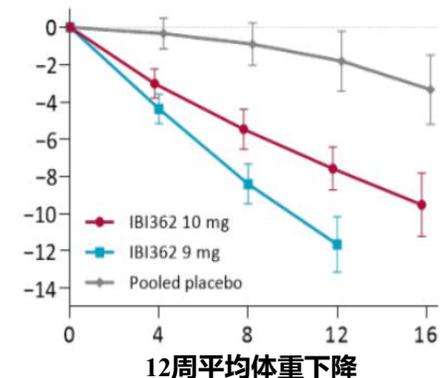
- **试验设计**：248例中国超重或肥胖受试者，每周一次皮下注射，主要终点为给药24周后体重相对基线的百分比变化。
- **试验结果**：疗效方面，24周后减重效果显著且呈剂量依赖性，同时可改善血脂、血压等指标，展现同类最优的潜力。

安全性方面，mazdutide耐受性良好，未发现新的安全信号。

终点指标	3.0 mg组 n=63	4.5 mg组 n=61	6.0 mg组 n=62	安慰剂组 n=62
主要终点				
24周体重变化	-7.21%	-10.56%	-11.57%	+1.05%
体重下降≥5%	58.1%	82.5%	80.3%	4.8%
体重下降≥10%	19.4%	49.2%	50.8%	0%
导致治疗终止的AE	1例，判定与药物无关			
常见不良事件	轻中度的腹泻、恶心和上呼吸道感染			

1b期高剂量队列 (NCT04440345)

- **试验设计**：中国超重或肥胖受试者，多次剂量递增给药，每周一次皮下注射，每个剂量水平4周。
- **试验结果**：高剂量队列 (9 mg) 降幅达11.7%，12周减重幅度实现新突破。
- **结果比较**：同为GLP-1R/GCGR双靶点药物的pemvidutide，Ib期最优剂量组在12周减重10.3% (NCT04561245)。



分组	人数	疗效 (体重下降)	安全性
9mg队列 (3.0-6.0-9.0)	12	12周11.7% (9.23kg)	耐受性良好， 无受试者因不良事件退出
10mg队列 (2.5-5.0-7.5-10.0)	12	16周9.5% (7.62kg)	

➤ 三靶点激动剂的相关研究也在积极开展中，其中礼来的Retatrutide进度最快，公司披露计划于2023年启动III期临床试验。

靶点	药物	成分类别	企业	给药方式	进度	登记号	地区
GLP1R GCGR GIPR	Retatrutide	多肽	礼来制药	每周一次皮下注射	II期	NCT04881760	美国, 波多黎各
					I期 (预计2023年完成)	NCT05548231 CTR20222436	中国
	NN 9423	多肽	诺和诺德	每天一次皮下注射	I期 (2019年完成)	NCT03661879	美国
	SAR441255	多肽	赛诺菲	皮下注射	I期 (2019年完成)	NCT04521738	美国
	DD 03	多肽	D&D Pharmatech	口服	临床前	—	—
GLP1R GCGR FGF21 Receptor	DR10624	抗体类融合蛋白	浙江道尔生物 (华东医药控股)	皮下注射	I期	NCT05378893	新西兰
					pre-IND	—	中国

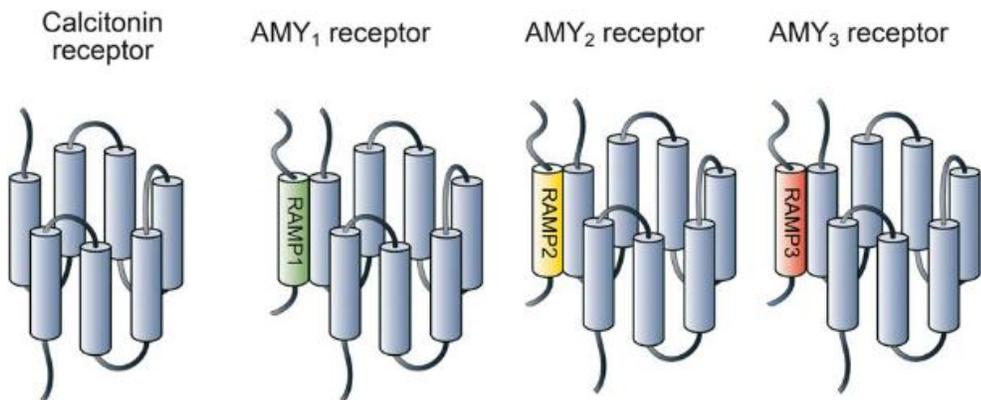
DR10624

- ✓ DR10624是全球首创的同时靶向GLP-1R、GCGR和FGF21 Receptor的Fc融合蛋白药物
- ✓ DR10624由中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞表达，经纯化后获得，其由N端靶向GLP-1R/GCGR的嵌合肽段与去糖基化改造的IgG1 Fc融合 (延长半衰期)，并在Fc的C末端融合重组的FGF21突变体，结构上为对称二聚体
- ✓ 临床前的动物研究显示，DR10624具有明显的降糖、降脂、减重等疗效

➤ Amylin类似物与其作用的靶点AMYR是减肥药物的研发新方向，进度最快的项目已经进入临床III期。

背景介绍

- **胰岛淀粉素 (Amylin)** 是一种胰腺 β 细胞激素，与胰岛素共同分泌。
- Amylin能抑制胰高血糖素分泌、改善瘦素应答从而调节餐后血糖，还可抑制食欲、增加饱腹感、减少能量摄入，以及抑制胃酸分泌，延缓胃排空。
- Amylin的代谢调节功能均是由**胰淀粉素受体 (Amylin receptors, AMYRs)** 介导完成的。
- AMYR是一类特殊的蛋白异二聚体，由一个降钙素受体 (Calcitonin receptor, CTR) 分别和三种同源的受体活性修饰蛋白 (Receptor-Activity Modifying Protein, RAMP 1,2,3) 聚合而形成，共有三种亚型。各亚型的生理相关性尚不清楚。

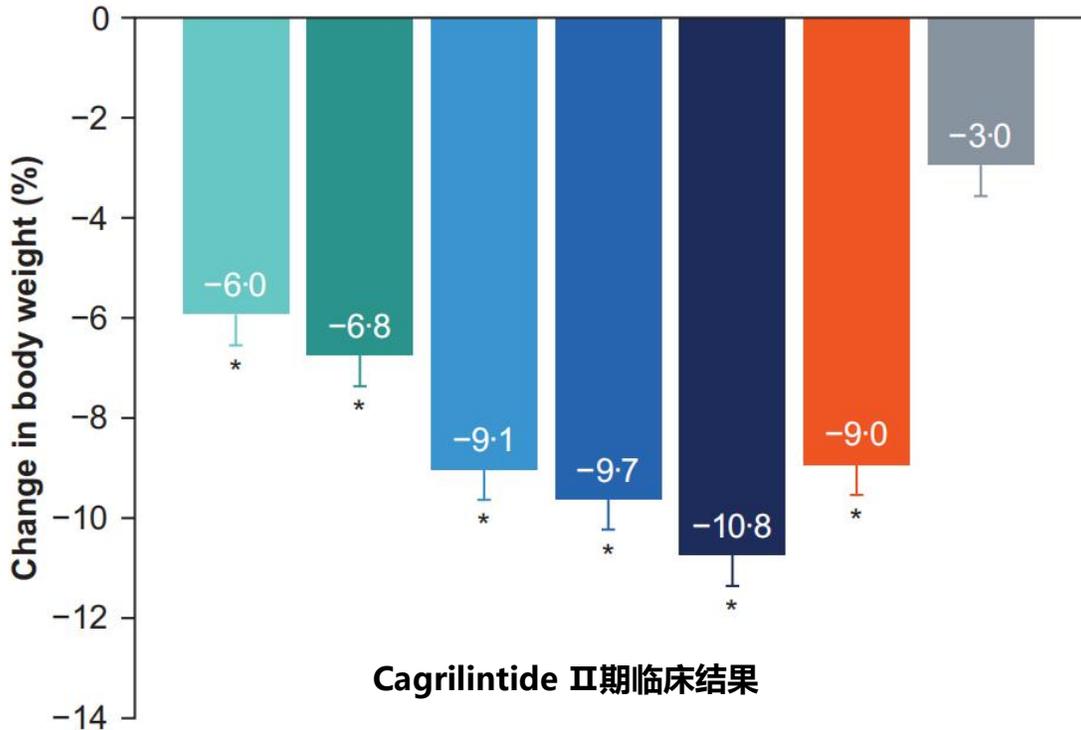


AMYR靶点临床阶段药物

药品成分	研发机构	靶点	全球进度	国内进度
CagriSema	诺和诺德	GLP1R AMYR	临床III期	批准临床
Cagrilintide	诺和诺德	CTR AMYR	临床II期	临床I期
davalintide	阿斯利康 武田 Amylin Pharmaceuticals	CTR CGRP AMYR	临床II期	—
NNC0487-0111	诺和诺德	GLP1R AMYR	临床I期	—
LY3841136	礼来	AMYR	临床I期	—
ZP8396	Zealand	AMYR	临床I期	—
BI 473494	Zealand 勃林格殷格翰	AMYR	临床I期	—
amycretin	诺和诺德	GLP-1 AMYR	临床I期	—

- Cagrilintide是一种人胰淀素类似物，同源性84%，半衰期180小时，每周1次皮下注射；II期临床试验结果表明其减重的安全有效性。
- 诺和诺德在Cagrilintide单方的基础上开发了其与司美格鲁肽的复合制剂CagriSema：
 - ◆ I期试验确定了CagriSema最优剂量组（Cagrilintide 2.4 mg+司美格鲁肽 2.4 mg）；在II期试验中证实了对2型糖尿病合并肥胖人群的减重潜力；
 - ◆ 正在开展多项全球多中心3期临床研究，进一步探讨CagriSema减重治疗的有效性和安全性。

● Cagrilintide 0.3 mg ● Cagrilintide 0.6 mg ● Cagrilintide 1.2 mg
 ● Cagrilintide 2.4 mg ● Cagrilintide 4.5 mg ● Liraglutide 3.0 mg ● Placebo



CagriSema II期试验结果 (N=92)

治疗32周	CagriSema (Cagri 2.4 mg+ 司美格鲁肽 2.4 mg)	司美格鲁肽	Cagrilintide
体重, %	-15.6	-5.1	-8.1

CagriSema 正在开展的III期试验

试验代号	人群	人数
REDEFINE 1	体重指数≥30 kg/m ² 或≥27 kg/m ² 并患有除糖尿病外的与体重相关的合并症	3400
REDEFINE 2	体重指数≥27 kg/m ² 合并2型糖尿病	1200
REDEFINE 3	体重指数≥30 kg/m ² 合并心血管疾病	4000

减肥药物的多道机制

- 抑制胃肠道吸收
- 抑制脂肪合成
- 增加能量消耗
- 抑制食欲



减少食物在胃肠道中被消化吸收

抑制胃肠道吸收

抑制脂肪合成

增加能量消耗

抑制食欲

- 消化酶是一大类酶的总称，存在于人体体内的消化酶可以将膳食中的蛋白质、脂肪、碳水化合物分解成更小的成分，以备人体利用或能量存储。**抑制这些消化酶可以减少能量的摄入，进而达成对体重的控制。**
- 胃甘油三酯脂肪酶（Gastric triacylglycerol lipase, LIPF）与胰腺甘油三酯脂肪酶（Pancreatic triacylglycerol lipase, PNLIP）作为在人体消化系统中水解膳食中脂肪的主要脂肪酶，可将摄入膳食中的甘油三酯（三酰基甘油，Triacylglycerol, TG/TAG）水解并生成游离脂肪酸、二酰基甘油、单酰基甘油和甘油。
- 蔗糖-异麦芽糖酶（Sucrase-isomaltase, SI）可以将摄入到体内的碳水化合物中的蔗糖、麦芽糖分解，从而被人体吸收利用。

临床 I 期

临床 II 期

临床 III 期

批准上市

LIPF | PNLIP | FASN



奥利司他

抑制胃肠道中的脂肪分解酶活性，使膳食中的脂肪不能被分解吸收；由于未经消化的脂肪通过消化系统，主要会引起胃肠道的副作用

PNLIP



西替司他

*PMDA已批准（未销售）

抑制胃肠道中的蔗糖-异麦芽糖酶，使膳食中的蔗糖、麦芽糖不能被分解吸收

SI



IQP-VV-102



*只展示部分上市及项目活跃的药物

由于该类药物可以抑制消化酶的活性，导致食物不能被有效消化，所以容易引起胃肠道方面的副作用，这些副作用通常包括，胃疼或胃不适、有油性分泌物从肛门排出、油性粪便、排便更频繁、急便或难以控制的排便等。**所以如何减少副作用是此类药物需要解决的课题之一。**

抑制脂肪的合成与转化

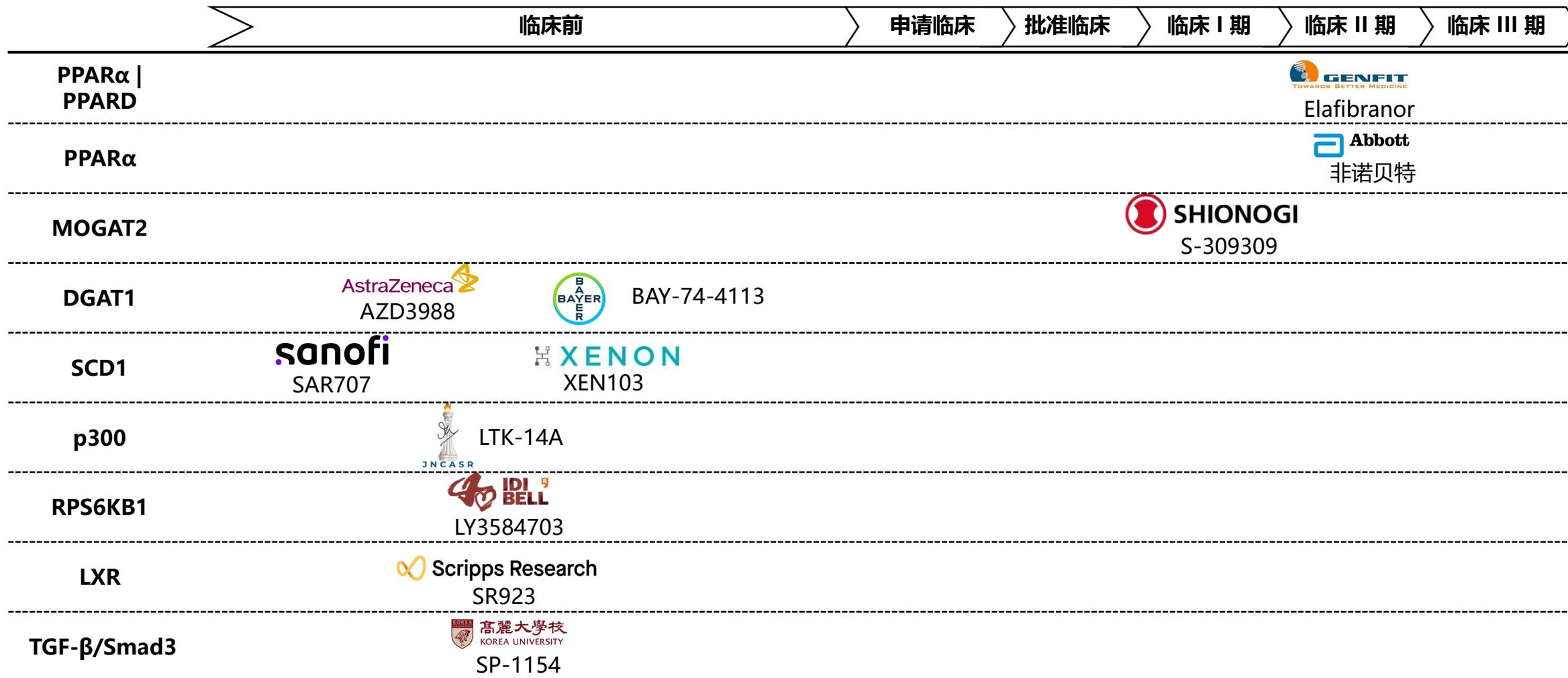
抑制胃肠道吸收

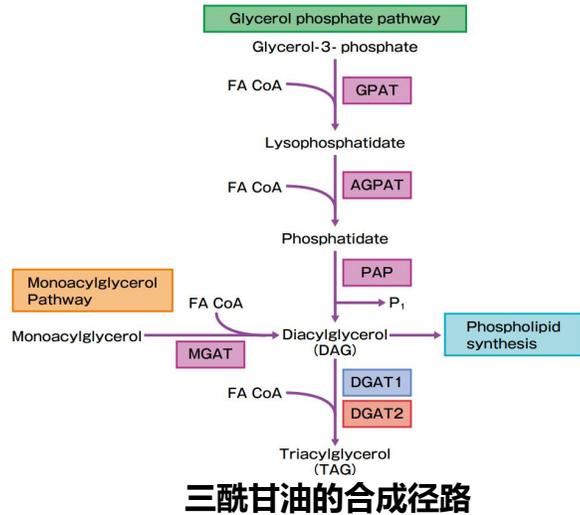
抑制脂肪合成

增加能量消耗

抑制食欲

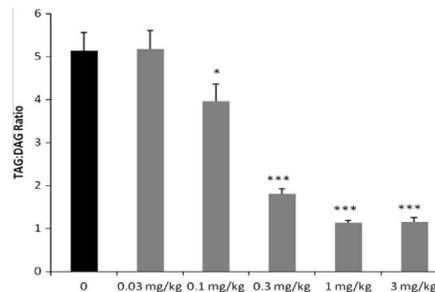
- 甘油三酯是脂肪的主要成分，脂肪是体内代谢能量的主要存储库。超重和肥胖者的甘油三酯水平明显更高，使他们更容易患糖尿病及其相关的代谢并发症。**抑制脂肪细胞的生成或多余脂肪在体内转化存储的过程，将能有效改善异常血脂水平与控制体重。**



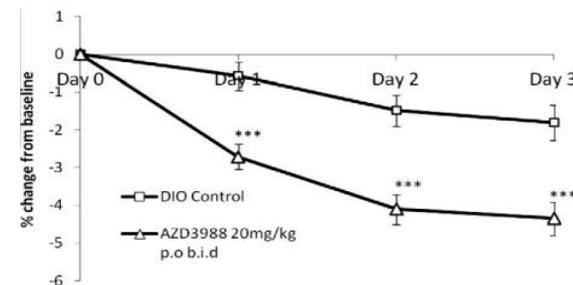


- 甘油三酯是生命体中主要的能量储存物质，其合成过程主要有两种路径：3-磷酸甘油路径以及单酰基甘油路径。两种合成路径的最终一步都是二酰基甘油的酰基化从而产生TAG，而这一过程是由二酰甘油-O-酰基转移酶 (Diacylglycerol-O-Acyltransferase, DGAT) 催化完成。
- 人体中有两种序列不同源的DGAT，分别为DGAT1和DGAT2。
- 临床前研究表明，DGAT1敲除小鼠的脂肪组织储存甘油三酯的效率降低，但仍能保持正常的代谢，并且**可以抵抗高脂肪饮食引起的肥胖**。而皮肤特异性DGAT2敲除的小鼠则在出生后不久死亡，脂肪组织特异性DGAT2敲除的小鼠仍能受到高脂肪饮食诱导肥胖的影响。

➢ AZD3988是由阿斯利康开发的一种新型TM二唑类DGAT1抑制剂，在动物实验中显示出良好的口服药代动力学，并在肥胖相关模型中证明了体内疗效。



大鼠口服AZD3988后脂肪组织中的TAG/DAG的比值



饮食诱导肥胖小鼠口服AZD3988 (20mg/kg, BID) 后体重的变化

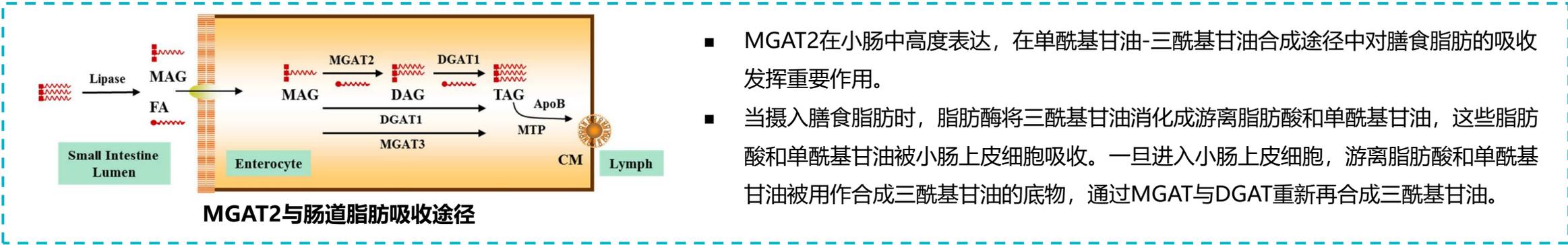


临床前的结果可以得出，AZD3988可以显著抑制二酰基甘油向三酰基甘油转化这一过程，**有效抵抗高脂肪饮食引起的肥胖**。

[1] Chitraju C, Walther TC, Farese RV Jr. 2019 Jun;60(6):1112-1120;

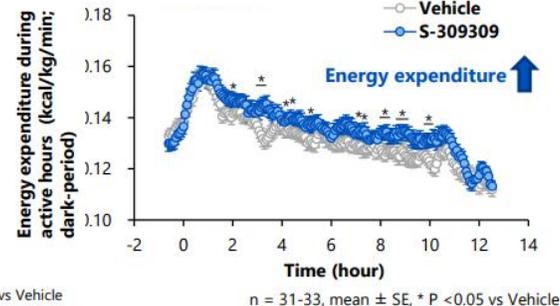
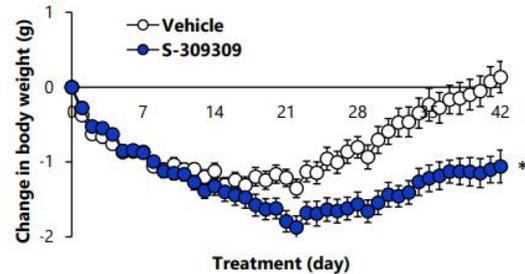
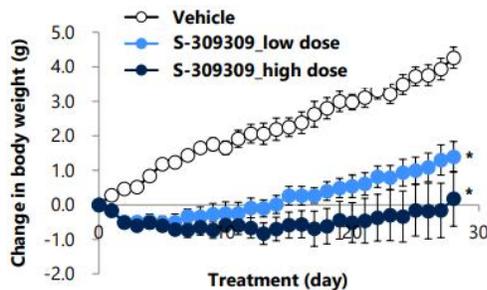
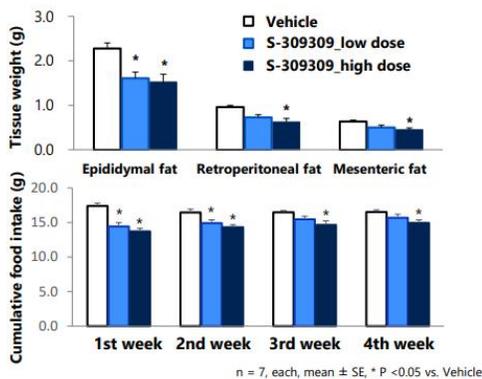
[2] McCoull W, Addie MS, Birch AM, Birtles S. Bioorg Med Chem Lett. 2012 Jun 15;22(12):3873-8.

单酰甘油-O-酰基转移酶2 (Monoacylglycerol O-Acyltransferase 2, MGAT2) 通过催化肠细胞中三酰基甘油的再合成, 在小肠吸收膳食脂肪中起核心作用。



- MGAT2在小肠中高度表达, 在单酰基甘油-三酰基甘油合成途径中对膳食脂肪的吸收发挥重要作用。
- 当摄入膳食脂肪时, 脂肪酶将三酰基甘油消化成游离脂肪酸和单酰基甘油, 这些脂肪酸和单酰基甘油被小肠上皮细胞吸收。一旦进入小肠上皮细胞, 游离脂肪酸和单酰基甘油被用作合成三酰基甘油的底物, 通过MGAT与DGAT重新再合成三酰基甘油。

S-309309是一种强效的MGAT2抑制剂, 通过抑制MGAT2的活性, 影响三酰基甘油在小肠上皮细胞中的再合成, 使吸收的脂肪无法被人体吸收或利用



A. 饮食诱导肥胖小鼠口服S-309309后的脂肪组织, 进食量与体重的变化

B. 饮食诱导肥胖小鼠在“pair-fed”喂养条件下口服S-309309后的体重变化与能量消耗



从两项临床前结果 (A与B) 可以看出, S-309309不仅可以抑制MGAT2的活性, 阻止三酰基甘油在体内的再合成, 还可以抑制食欲与增加能量消耗, 进而控制体重治疗肥胖; 安全性良好, 价格低廉, 未来有望成为治疗肥胖的重磅药物。

提高能量代谢

抑制胃肠道吸收

抑制脂肪合成

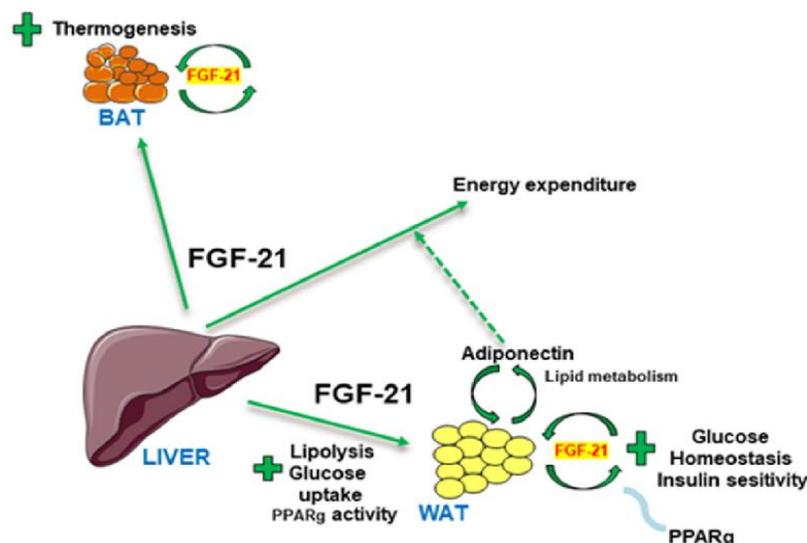
增加能量消耗

抑制食欲

尽管体重的变化受遗传因素、行为、代谢和激素的影响，但是当摄入的热量超过通过正常的日常活动和运动消耗的热量时，身体会将这些多余的热量以脂肪的形式进行储存。体重超重或肥胖患者可能需要摄入更多热量才会产生饱腹感，更快感到饥饿，或者由于压力或焦虑而摄入更多热量。并且通常来说很难通过日常活动或运动消耗大量热量而减轻体重，因此**促进脂肪分解，提高能量代谢率，也是肥胖治疗研究中的重要方向之一。**

	临床前	申请临床	批准临床	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
Growth hormone						 PolyNovo [®] AOD-9604
NQO						 YUNGJIN PHARM MB12066
ACVR2						 NOVARTIS Bimagrumab
FGF21 Receptor					 NOVARTIS  BOS-580 NNC 0194 0499	
NAMPT						① 第一藥品産業株式会社 DS68702229
IP6K1 IP6K2						 THE UNIVERSITY of NORTH CAROLINA at CHAPEL HILL UNC7467
FGF21 Receptor GDF15						 翰森製藥集團有限公司 HANSO PHARMACEUTICAL GROUP COMPANY LIMITED FGF21-GDF15融合蛋白(豪森)

成纤维细胞生长因子21 (Fibroblast growth factor 21, FGF21) 作为FGF基因家族的成员, 可与成纤维细胞生长因子21的靶向蛋白 (Fibroblast growth factor 21 receptor) 结合发挥作用。FGF21 主要在肝脏和胰腺中表达, 同时也存在于脂肪和肌肉组织中。通过 FGFR 的介导和跨膜蛋白 β Klotho (KLB) 的辅助, FGF21 能诱导肝脏、胰腺和脂肪组织中的多种信号通路和功能活动, 进而实现对糖脂代谢的调节和对胰岛B细胞进行保护的生理功能。



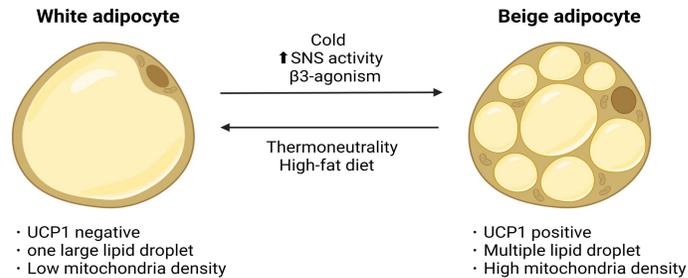
FGF21调节糖脂质代谢与能量代谢

- FGF21可以调节体内葡萄糖、脂质和能量稳态。在各种糖尿病动物模型中显示出在使血浆葡萄糖水平正常化、提高胰岛素敏感性、对饮食诱导肥胖的抵抗力、促进脂肪的分解、降低血浆甘油三酯和胆固醇水平等方面具有显著效果
- FGF21可以刺激褐色脂肪细胞和白色脂肪细胞中UCP1的表达, 通过促进产热来消耗多余的能量储备
- 由诺华制药开发的**BOS-580**与诺和诺德制药开发的**NNC 0194 0499**均为FGF21类似物, 用于治疗非酒精性脂肪肝炎和肥胖症, 目前肥胖症处于临床1期阶段



FGF21可以通过多种信号通路和功能活动, 诱导能量消耗和减轻体重, 并同时改善葡萄糖代谢和脂质代谢, 所以FGF21 receptor有望成为治疗肥胖症的最佳靶点之一。

解偶联蛋白1 (Uncoupling Protein 1, UCP1) 是一种在棕色脂肪组织和Beige脂肪组织的线粒体中发现的蛋白，能通过非颤抖性产热来产生热量，消耗多余的能量储备。



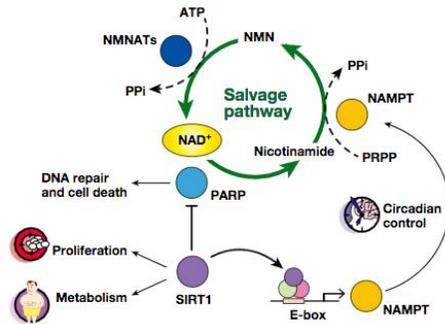
白色脂肪细胞与Beige脂肪细胞之间的转化

- 白色脂肪细胞可在特定的条件下转化为Beige脂肪细胞，与褐色脂肪细胞一样富含线粒体，位于线粒体内膜中的UCP1可以产生热量。从消耗能量产热作为切入点，近年来研究者们将UCP1产热作为研究方向，促使白色脂肪细胞转化为Beige脂肪细胞，或者提高UCP1在细胞中的表达，以此来提高能量代谢，进而控制体重。



UCP1产生热量可消耗多余能量储备，提高全身的基础代谢率，是作为治疗肥胖症并改善代谢异常的潜力靶点

烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (Nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT) 可以催化烟酰胺 (NAM) 和磷酸核糖焦磷酸 (PRPP) 缩合为烟酰胺单核苷酸 (NMN)，然后通过烟酰胺单核苷酸腺苷酸转移酶 (NMNAT) 产生 NAD⁺。



NAD⁺合成与代谢路径



- 由于NAD⁺在能量代谢中起着关键作用，并且促进NAD⁺的产生对能量代谢调节具有积极作用，因此激活NAMPT是治疗各种疾病的一种有吸引力的治疗方法，包括2型糖尿病和肥胖
- 当抑制NAMPT时，无法产生NAD⁺，会使细胞内的NAD⁺耗竭，从而抑制细胞的生长与增殖，因此也被作为治疗癌症的靶点之一。

激活NAMPT不仅有利于能量代谢，还具有提高身体活动能力，延长寿命抗老化的潜力

可以增加能量代谢的潜力靶点NAMPT — DS68702229

抑制胃肠道吸收

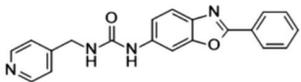
抑制脂肪合成

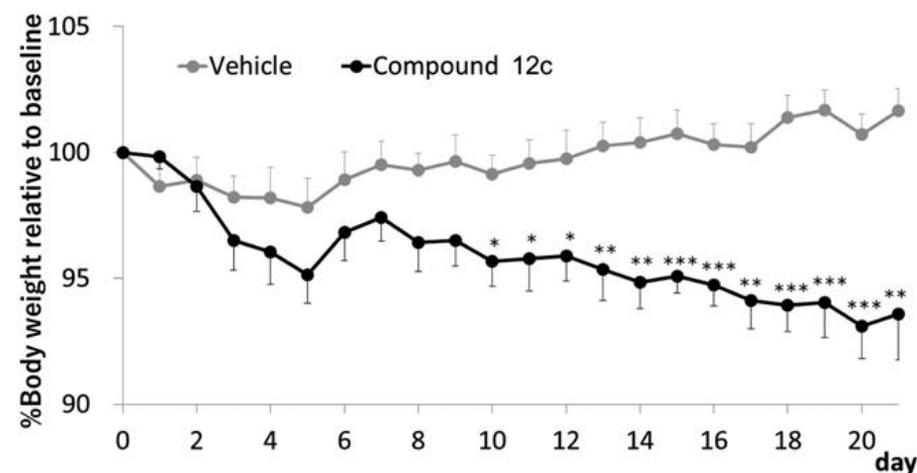
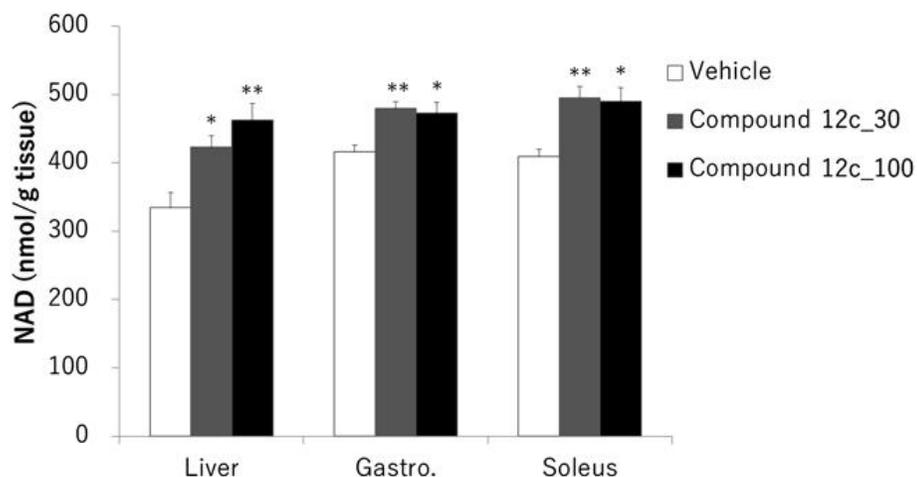
增加能量消耗

抑制食欲

- DS68702229 (Compound 12c) 是一种有效的 NAMPT 激动剂，可以激活 NAMPT，增加细胞中的 NAD⁺水平，并且在口服给药后的小鼠中表现出优异的药代动力学特征。

C57BL/6N 小鼠口服给药 (DS68702229, 10mg/kg) 后的药代动力学结果

Structure	$t_{1/2}$ (h)	C _{max} (μM)	AUC ₀₋₂₄ (μM · h)
DS68702229 	4.3	22	237



饮食诱导肥胖小鼠口服给药 (DS68702229, 30 or 100mg/kg) 后的组织NAD⁺水平

饮食诱导肥胖小鼠口服给药 (DS68702229, 30 mg/kg) 后的体重变化



DS68702229具有良好的药代动力学特征；与对照组相比，口服DS68702229可引起小鼠肝脏、腓肠肌和比目鱼肌中的NAD⁺显著上升；**体重持续下降的同时累积食物摄入量没有差异。**并且该化合物耐受性良好，在研究期间没有明显的毒性。

重点抑制食欲药物

抑制胃肠道吸收

抑制脂肪合成

增加能量消耗

抑制食欲

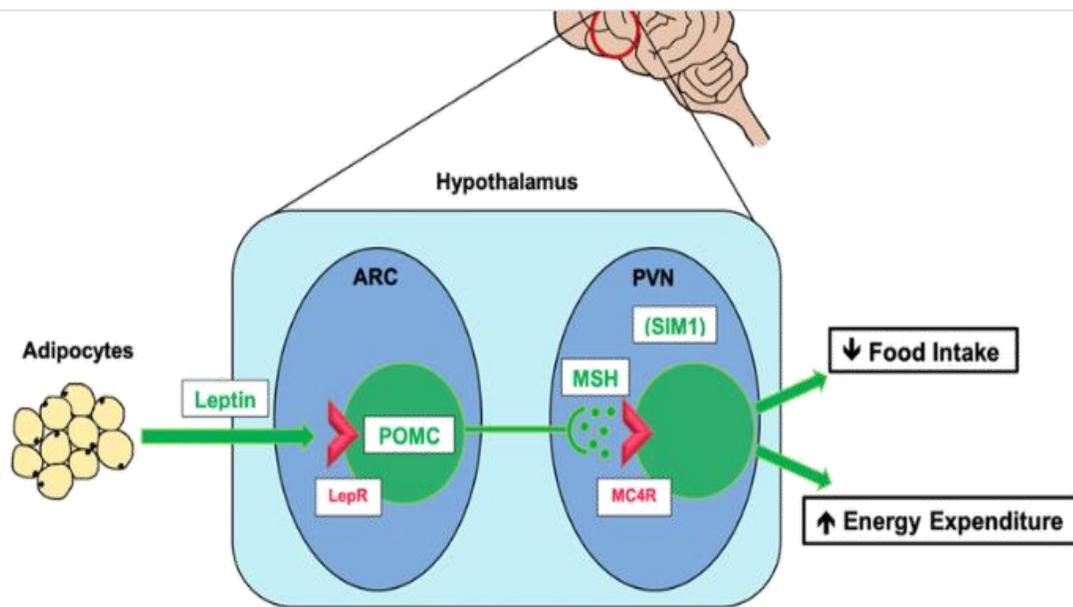
- 全球抑制食欲机制减肥药物中，重点上市在售和在研减肥药项目列表如下所示
- 替索芬辛是Saniona开发用于治疗成年人肥胖的药物，最初是为帕金森病和阿尔茨海默病开发，尽管无法有效治疗这些神经退行性疾病，但体重减轻的副作用引起关注；Tesomet（替索芬辛+美托洛尔）在2021年4月被FDA授予治疗下丘脑肥胖孤儿药称号，后因资金原因，Tesomet的3期临床试验暂停。

成分类别	药品成分	企业	剂型	靶点	适应症全球最高状态
多肽	塞美拉肽	Rhythm Pharmaceuticals	皮下注射	MC4R	批准上市
	NN9056	诺和诺德制药	——	CCKAR	临床前
	替索芬辛	Saniona	片剂	SLC6A3 SLC6A2 SLC6A4	申请上市
化药	Dietressa	Materia Medica Holding	片剂	CNR1	临床III期
	依考匹洋	Emalex Biosciences	静脉注射	DRD1	临床III期
	MK0493	默沙东制药	——	MC4R	临床II期
	Tesomet	Saniona	片剂	SLC6A3 SLC6A2 SLC6A4 DRB1 ADRB2	临床II期
	ANEB-001	Vernalis Research	——	CNR1	临床I期
	GLWL-01	GLWL Research	胶囊	MBOAT4	临床I期
	AZD1979	阿斯利康制药	——	MCHR1	临床I期
	ENT-03	Enterin	——	PTPN1	临床前

➤ 2020年11月，Imcivree 获得美国FDA批准，成为有史以来第一个治疗罕见遗传性肥胖症的药物。并在美国和欧盟被授予了治疗 POMC 和 LEPR 缺陷型肥胖症的孤儿药资格，另外分别被授予了突破性疗法资格认定和优先药物资格。Imcivree 的活性药物成分为塞美拉肽，这是一种首创、寡肽类 MC4R 激动剂，可恢复因上游基因缺陷引起的受损 MC4R 通路的功能。塞美拉肽能够重新建立患者的能量消耗和食欲控制，减少饥饿感、降低体重。

作用机制

- 塞美拉肽通过激活 MC4R 来恢复受损的通路信号，重建下游功能并调节饥饿感和饱腹感，能量摄入和能量消耗，从而减轻体重。



关键临床结果

- FDA 批准 Imcivree 是基于基于2项关键性 III 期临床试验的阳性结果，受试者为 6 岁或以上的 POMC 或 LEPR 缺乏的肥胖患者。

试验设计

- NCT02896192
- 双盲，多中心、安慰剂对照
- POMC 缺乏的肥胖患者
- 每日一次皮下注射

试验设计

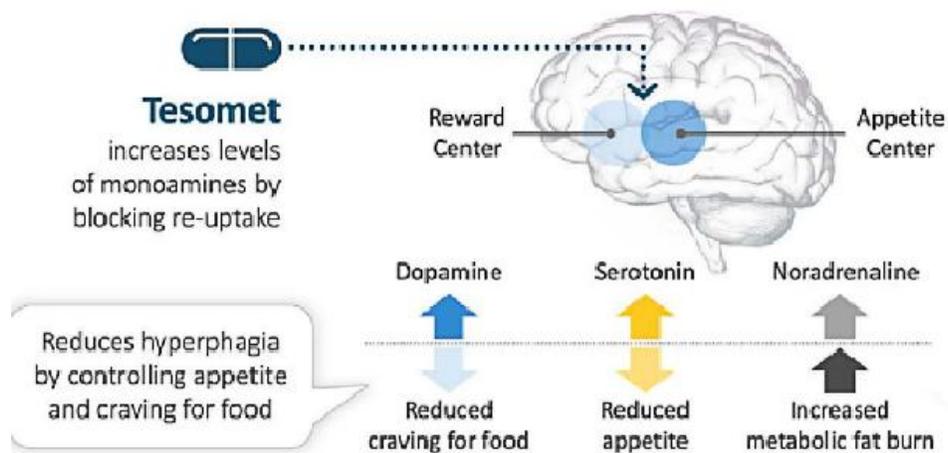
- NCT03287960
- 双盲，多中心、安慰剂对照
- LEPR 缺乏的肥胖患者
- 每日一次皮下注射

指标	POMC 缺乏肥胖患者	LEPR 缺乏肥胖患者
Body weight (1-year; loss ≥ 10%)	80%	45%
Most hunger score (vs placebo)	-27.1% (90%CI, -40.6 to -15.0), P=0.0005	-43.7% (90%CI, -54.8 to -29.1), p<0.0001

➢ Tesomet 是替索芬辛和美托洛尔口服固体复方制剂。替索芬辛是一种新型三重单胺再摄取抑制剂，可在神经递质多巴胺，去甲肾上腺素和 5-羟色胺的突触间隙中有效抑制再摄取过程。

作用机制

- 可透过血-脑屏障在大脑发挥作用，阻止血清素、去甲肾上腺素和多巴胺三种单胺类神经递质重吸收，阻断再摄取会增加大脑中这些神经递质的水平，从而减少对食物的渴望，降低食欲，并增加代谢性脂肪燃烧。



关键临床结果

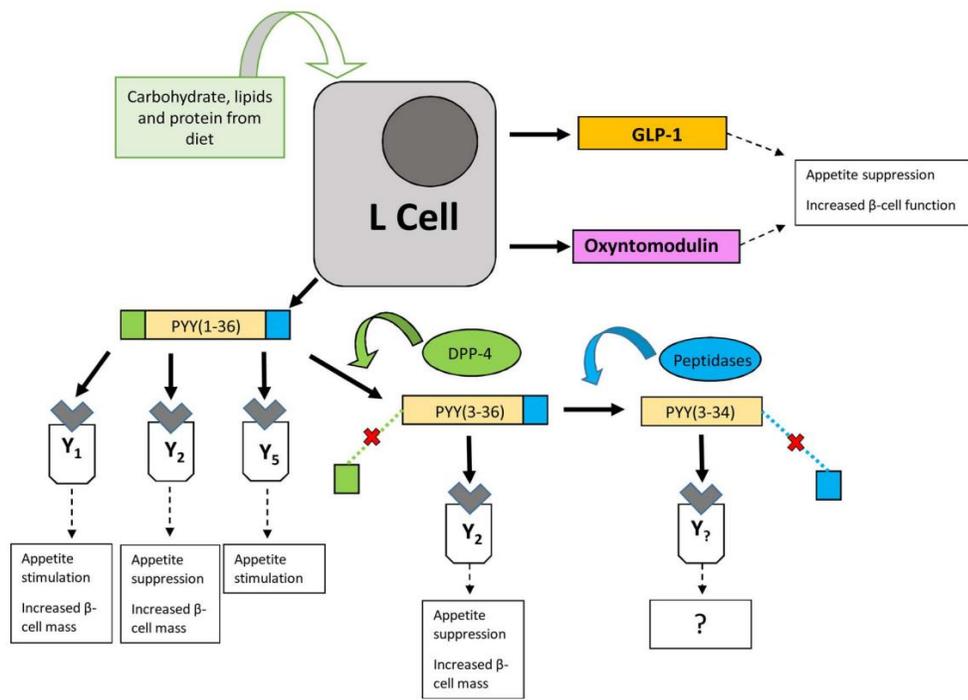
- Tesomet 的II期临床结果显示，替索芬辛耐受性良好，不影响心率或血压（Tesomet 和 安慰剂组的血压和心率均无显著性差异），与安慰剂相比，下丘脑肥胖成人的体重显着减轻。

试验设计

- NCT03845075
- 双盲，单中心、安慰剂对照
- 下丘脑损伤性肥胖患者
- 每日 0.5 mg 替索芬辛/50 mg 美托洛尔

指标	结果	
	Tesomet 组	安慰剂组
Body weight (≥5% weight loss)	8/13 pts	1/8 pts
TRAE	Sleep disturbances 50%, dry mouth 43%, headache 36%	Sleep disturbances 13%, dry mouth 0%, headache 0%

➤ PYY类似物与其作用的靶点NPYR已有明确的临床前研究结果，但进入临床阶段的项目中仅Y14对外披露了临床结果，目前国内还没有相关项目进入临床阶段。



- 酪酪肽 (Peptide YY, PYY) 是一种肽激素，主要由胃肠道粘膜L细胞分泌。
- PYY在体内有两种形式；一个是 PYY₁₋₃₆，另一个是 PYY₃₋₃₆。前者与 Y1、Y2 和 Y5 结合。后者通过激活下丘脑中的 Y2 受体(NPY2R)来抑制食物摄入。

Y14 试验设计

- NCT03673111
- 肥胖患者
- 单盲，随机、安慰剂对照
- 皮下注射

指标	Y14 结果 (vs安慰剂)
Body weight	2.87 to-3.58 kg (P <0.0001)
Food intake	-38% to -55% (P <0.0001)

NPYR 靶点临床阶段药物

药品成分	研发机构	靶点	全球适应症在研状态	中国内地适应症在研状态
PYY1875	诺和诺德	NPYR	临床II期	—
S-237648	盐野义	NPY5R	临床II期	—
韦利贝特	盐野义	NPY5R	临床II期	—
奥尼匹肽	7TM Pharma	NPY2R NPY4R	临床II期	—
Y14	Imperial College London	NPY2R	临床I期	—

总结与展望

- 肥胖症重点项目结果横向对比
- 中国肥胖症药物市场的未来趋势
- 未来值得关注的临床试验



► 下表中为本篇报告提到的所有药物的临床结果，选取疗效最佳的剂量组进行对比。

试验药	企业	登记号/代号	分期	干预措施	body weight
利拉鲁肽	诺和诺德	NCT01272219	III期	利拉鲁肽 vs 安慰剂	56周: -8% vs -2%
司美格鲁肽	诺和诺德	STEP 1	III期	司美格鲁肽 vs 安慰剂	68周: -14.9% vs -2.4%
艾塞那肽	阿斯利康	NCT00375492	III期	艾塞那肽 vs 安慰剂	24周: -6.16kg vs -3.97kg
替尔泊肽	礼来	SURMOUNT-1	III期	替尔泊肽 vs 安慰剂	72周: -22.5% vs +2.4%
AMG133	安进	NCT04478708	I期	AMG133 vs 安慰剂	12周: -14.5% vs +1.49%
Mazdutide	信达生物	NCT04904913	II期	Mazdutide vs 安慰剂	24周: -11.57% vs +1.05%
pemvidutide	Altimmune	NCT04561245	I期	pemvidutide vs 安慰剂	12周: -10.3% vs -1.6%
Cagrilintide	诺和诺德	NCT03856047	II期	Cagrilintide vs 利拉鲁肽 vs 安慰剂	26周: - (6.0-10.8) % vs -9.0% vs -3.0%
CagriSema	诺和诺德	NCT04982575	II期	CagriSema vs 司美格鲁肽 vs Cagrilintide	32周: -15.6% vs -5.1% vs -8.1%
奥利司他	罗氏	说明书来源		奥利司他 vs 安慰剂	1年: ≥10% decreased: 20% vs 8%
西替司他	武田	说明书来源		西替司他 vs 安慰剂	52周: -2.78±3.80% vs -1.10±2.99%
塞美拉肽	Rhythm	NCT02896192/NCT03287960	III期	塞美拉肽 (POMC缺陷 vs LEPR 缺陷)	1年: ≥ 10% decreased: 80% vs 45%
Tesomet	Saniona	NCT03845075	II期	Tesomet vs 安慰剂	≥ 5% decreased: 61.5% vs 12.5%

长期疗效为目标

肥胖是一种慢性疾病，需要长期管理，且停药后容易反弹。药物滥用和不良反应使得短期药物在临床使用中有很大的局限性。短期药物在欧洲已被集体撤市，因此，长期治疗药物的研发将成为重要的发展方向。

用药依从性

在慢病管理中，患者对药物治疗方案的执行程度对疗效有很直接的影响。因此，在保证安全性和有效性的前提下，开发更多给药间隔更长的口服制剂，将成为未来肥胖症药物研究的重点。

01

安全是重要考量因素

肥胖症药物的安全性是限制其广泛应用的主要原因。历史上不少肥胖症药物，由于各种严重的副作用，已经纷纷撤市，这促进了对安全性更高的药物的开发。

02

03

联合用药/复方制剂

我国的超重/肥胖患者数量都在持续上升，很多患者同时还会合并其他的一些慢性疾病。对于这个庞大且复杂的市场，单一用药的局限性越来越明显。因此，联合用药、复方制剂、多靶点药物，在增加疗效并减少各自的副作用，同时治疗患者的其他并发症，也是未来的发展方向之一。

04

调节激素水平药物

司美格鲁肽 诺和诺德

NCT04251156

推荐理由：有望在中国获批

口服司美格鲁肽 诺和诺德

OASIS 1

预计今年5月完成

利拉鲁肽 华东医药

申请上市阶段

替尔泊肽 礼来

SURMOUNT-1

SURMOUNT-CN

推荐理由：有望获批上市

CagriSema 诺和诺德

Cagrilintide与司美格鲁肽的复方制剂，目前结果显示由于各自单方

AMG133 安进

四周给药一次

12周减重14.5%

抑制脂肪合成药物

S-309309

NCT05247970

推荐理由：一直处于活跃状态，21、22年的投资者文档均有介绍此药物，可见企业应该是对他相当有信心；临床前研究表明安全性高，减重效果显著，与已上市的减肥药物相比预计价格低廉，副作用低，有望成为治疗减肥的首选药物。

BOS-580 诺华

NNC 0194 0499 诺和诺德

FGF21类似物，FGF21可作用于多种信号通路，不仅可以促进能量消耗，还能改善糖脂代谢水平，从多方面控制体重，还能改善肥胖患者的慢性代谢疾病。



Thank You.

March 16 , 2023