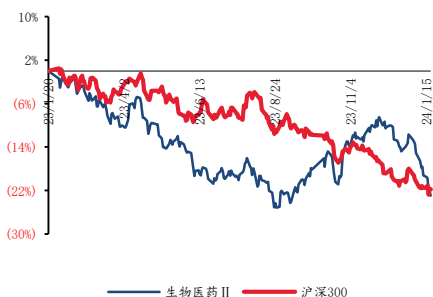


医药

CNS 创新药系列报告（二）：检测革新和新药突破双因素共振，阿尔茨海默病诊疗双螺旋上升（治疗篇）

■ 走势比较



■ 子行业评级

生物医药III

看好

相关研究报告

《太平洋医药|深度:CNS 创新药系列报告(一):检测革新和新药突破双因素共振,阿尔茨海默病诊疗双螺旋上升(诊断篇)》--2023/12/18

《太平洋医药周专题:检测技术变革和新药研发突破,阿尔茨海默病诊断关注度提升》--2023/11/12

《太平洋医药周专题:阿尔茨海默病诊疗蓝海市场,新药研发突破促进行业加速发展》--2023/10/22

证券分析师:谭紫媚

电话:0755-83688830

E-MAIL: tanzm@tpyzq.com

执业资格证书编号:S1190520090001

证券分析师:张懿

电话:021-58502206

E-MAIL: zhangyi@tpyzq.com

执业资格证书编号:S1190523100002

报告摘要

国内阿尔茨海默病治疗行业的投资价值判断,关键在于判断当前行业阶段和投资逻辑,对长期竞争格局演变的预判,最后落实到如何选择投资标的。本篇阿尔茨海默病行业报告将从以下几点尝试回答这个问题。

● 生物标志物检测技术多角度支持新药研发

过去长期困扰药物研发的一个重要障碍是AD患者的异质性,由于缺乏一致性的标准,参加临床试验的患者之间在疾病进程上可能有很大的区别,这为药物临床效果的评估增加了难度。

生物标志物检测能够从多个角度支持AD药物开发,比如,筛选参加临床试验的合适患者,跟踪评估在研药物的效果,或引导新药研发管线的构建,从而可能带来药物研发变革性的突破。

● 新药研发突破催化诊疗市场空间提升

近三年来,已有4款靶向A β 的单克隆抗体获得了美国FDA授予的突破性疗法认定,其中2款(Aducanumab和Lecanemab)已获批上市,用于早期轻度AD患者的治疗。它们在清除AD患者大脑中淀粉样蛋白沉积方面都表现出了良好的效果。

随着更多新药上市,长期未满足的巨大临床需求将促进AD诊疗市场空间的快速提升;另一方面,迅速增加的早筛、早诊和早治需求也有望推动更多创新诊疗产品上市,从而形成AD诊疗市场双螺旋上升的趋势。

● 仑卡奈单抗的市场空间有多大?

2024年1月9日,仑卡奈单抗获得国家药品监督管理局批准在国内上市,用于治疗由阿尔茨海默病引起的轻度认知障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆(轻度AD)。2024年1月10日,卫材(中国)药业有限公司公布仑卡奈单抗国内定价为每瓶2508元(200mg:2ml/瓶)。经测算,我们预计2030年仑卡奈单抗在中国销售额超过39亿元,对应832万接受治疗的患者,以及10%的市占率和10%的渗透率。

投资建议：基于以上分析，重点推荐标的：恒瑞医药、先声药业、绿叶制药、康弘药业、悦康药业。

风险提示：行业监管政策变化的风险；新品研发、注册及认证不及预期的风险；技术颠覆性风险。

目录

一、阿尔茨海默病传统和创新治疗方法	5
(一) 临床一线 AD 药物以对症治疗为主	5
1、认知症状治疗以胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂为主	5
2、精神行为症状治疗以非典型抗精神病药为主	5
3、中医药治疗采用序贯疗法	5
(二) Aβ 单抗药物有望延缓 AD 病理进展	6
1、阿杜卡尼单抗 (Aducanumab) 疗效和安全性问题影响商业化表现	8
2、仑卡奈单抗 (Lecanemab) 2024 年 1 月国内获批上市	9
3、多奈单抗 (Donanemab) 有望 2024 年上半年在美国获批上市	11
二、阿尔茨海默病治疗药物研究趋势	13
(一) 疾病修饰疗法在研靶点最热门	13
1、Aβ 靶点在研药物	14
2、Tau 蛋白靶点在研药物	18
3、神经炎症靶点在研药物	19
4、突触可塑性靶点在研药物	20
5、神经递质靶点在研药物	22
(二) 国内自研创新药在早期阶段，中药创新药在 2/3 期阶段	22
三、国内 Aβ 单抗药物市场规模有望超过 39 亿元	25
(一) 中国人口老龄化程度加深	25
(二) 人均医疗支出和占比均有待提升	25
(三) 中国 AD 患者人数 2035 年将超过 2200 万人	26
(四) 仑卡奈单抗销售额有望超过 39 亿元	27
四、重点上市公司推荐	29
1、恒瑞医药：国产 Aβ 单抗 SHR-1707，已处于 Ib 期临床	29
2、先声药业：SIM0801 全球临床研发已处 2 期阶段	30
3、绿叶制药：利斯的明透皮贴剂（2 次/W）获批上市	31
4、康弘药业：KH110（五加益智颗粒）处于临床 II 期阶段	32
5、悦康药业：中药 1.1 类新药复方银杏叶片进入 NDA 阶段	33
五、结语	34
1、生物标志物检测技术多角度支持新药研发	34
2、新药研发突破催化诊疗市场空间提升	34
六、风险提示	35

图表目录

图表 1: 阿尔茨海默病的序贯疗法	6
图表 2: A β 免疫疗法历史回顾	7
图表 3: A β 单抗临床获益与 β 淀粉样蛋白清除度相关	7
图表 4: Aducanumab 两项 3 期临床研究疗效数据	8
图表 5: Aducanumab 两项 3 期临床研究安全性数据	8
图表 6: Aducanumab 两项 3 期临床研究生物标志物数据	9
图表 7: Lecanemab 显著减缓 CDR-SB 的增加速度	10
图表 8: Lecanemab 显著降低大脑中淀粉样蛋白沉积	10
图表 9: Donanemab 3 期临床试验数据	11
图表 10: 3 期临床试验数据对比	12
图表 11: 2023 年 AD 药物临床试验阶段	13
图表 12: 2023 年 AD 药物临床试验靶点	13
图表 13: 2023 年 AD 药物 III 临床试验靶点分布	14
图表 14: Remternetug 降低淀粉样蛋白水平呈剂量依赖性	15
图表 15: Remternetug 试验安全性数据	15
图表 16: ALZ-801 抑制 A β 寡聚体形成的作用机制	16
图表 17: ALZ-801 相较于 Tramiprosate 的优势	16
图表 18: ALZ-801 相较于 A β 抗体药物的优势	16
图表 19: Galectin-3 在神经退行性疾病中的作用	17
图表 20: TB006 通过阻断 Galectin-3 抑制 A β 寡聚体形成	18
图表 21: TB006 的 1b/2a 期临床研究结果	18
图表 22: TRx0237 临床试验进展情况	19
图表 23: NE3107 分子结构和作用机制	20
图表 24: ANAVEX [®] 2-73 临床试验进展情况	21
图表 25: AXS-05 作用机制	22
图表 26: 阿尔茨海默病生物创新药进展	23
图表 27: 阿尔茨海默病化学创新药进展	23
图表 28: 阿尔茨海默病中药创新药进展	24
图表 29: 全国出生人口数及出生率	25
图表 30: 全国老年人口数及占总人口比重	25
图表 31: 中美日 65 岁及以上人口数及占总人口比重	26
图表 32: 中美日人均医疗支出及医疗支出占 GDP 比重	26
图表 33: 中国 AD 患者人数测算	27
图表 34: 仑卡奈单抗中国市场规模测算	28
图表 35: SHR-1707 的 Ib 期临床研究设计	29
图表 36: Varoglutamstat 作用靶点	30
图表 37: 先声药业中枢神经药物管线	31
图表 38: 绿叶制药中枢神经药物管线	31
图表 39: 康弘药业中枢神经药物管线	32
图表 40: 悦康药业中药创新药管线	33

一、阿尔茨海默病传统和创新治疗方法

（一）临床一线 AD 药物以对症治疗为主

阿尔茨海默病的临床一线治疗药物主要包括胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂两类对症治疗药物，通过改善脑内神经递质的功能，帮助患者改善记忆减退症状和其他认知变化，但无法阻止或延缓神经细胞的衰退和死亡，阿尔茨海默病仍会持续进展。

根据《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)》推荐意见：

1、认知症状治疗以胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂为主

（1）胆碱酯酶抑制剂（ChEIs）：ChEIs 对轻中度 AD 痴呆认知、功能、总体有效，用于重度 AD 痴呆仍可获益。多奈哌齐 10 mg/d 可产生最佳维持效果，认知获益突出，安全性好。卡巴拉丁 9.5 mg/d 贴剂可产生最佳维持效果，认知和总体获益与 12 mg/d 胶囊相当，安全性优于胶囊。加兰他敏 24 mg/d 可产生最佳维持效果，总体获益明显，安全性好。

（2）谷氨酸受体拮抗剂：美金刚 20 mg/d 对中重度 AD 痴呆的认知和总体有轻微疗效。美金刚联合胆碱酯酶抑制剂治疗中重度 AD 痴呆认知、总体和行为有协同效应。

2、精神行为症状治疗以非典型抗精神病药为主

非典型抗精神病药：非典型抗精神病药可缓解 AD 引起的精神和行为症状，但都有加重认知损害等风险。奥氮平缓解 AD 精神和行为症状较利培酮和喹硫平突出。

3、中医药治疗采用序贯疗法

中医药治疗 AD 痴呆可根据临床分期，通过辨证施治进行个体化治疗。清宫寿桃丸对前驱期 AD 认知有益，银杏叶提取物 EGb761 对早中期 AD 痴呆认知、行为和功能有轻微疗效。序贯疗法加常规西药对 AD 痴呆认知和行为有协同效益。

图表 1: 阿尔茨海默病的序贯疗法

病期	早期	中期	晚期
症状特征	记忆减退	认知	精神和机能衰退
证候演变	肾虚	痰蒙	毒盛正脱
补肾法	[覆盖早期至晚期]		
化痰法	[覆盖早期至中期]		
活血法		[覆盖中期]	
泻火法			[覆盖晚期]
解毒固脱法			[覆盖晚期]
多奈哌齐	[覆盖早期至晚期]		
美金刚		[覆盖中期至晚期]	

资料来源:《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)》,太平洋证券整理

根据《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021》推荐意见:

(1) 胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐可在早期延缓 AD 源性 MCI 向 AD 的进展,但其长期的效果仍需更多的大样本临床试验进行研究。

(2) 针对 A β 的单克隆抗体 (如 Aducanumab) 的疾病修饰疗法 (DMT) 很可能成为 AD 源性 MCI 的有效治疗方法。

(3) 重塑肠道菌群平衡药物 (如甘露特钠), 能降低外周相关氨基酸代谢产物、减轻脑神经炎症, 改善认知功能, 对 AD 源性 MCI 可能具有改善作用。

(4) 银杏叶提取物 EGb761 改善 AD 的认知功能, 但在 AD 源性 MCI 的作用仍需大样本临床试验进行研究。

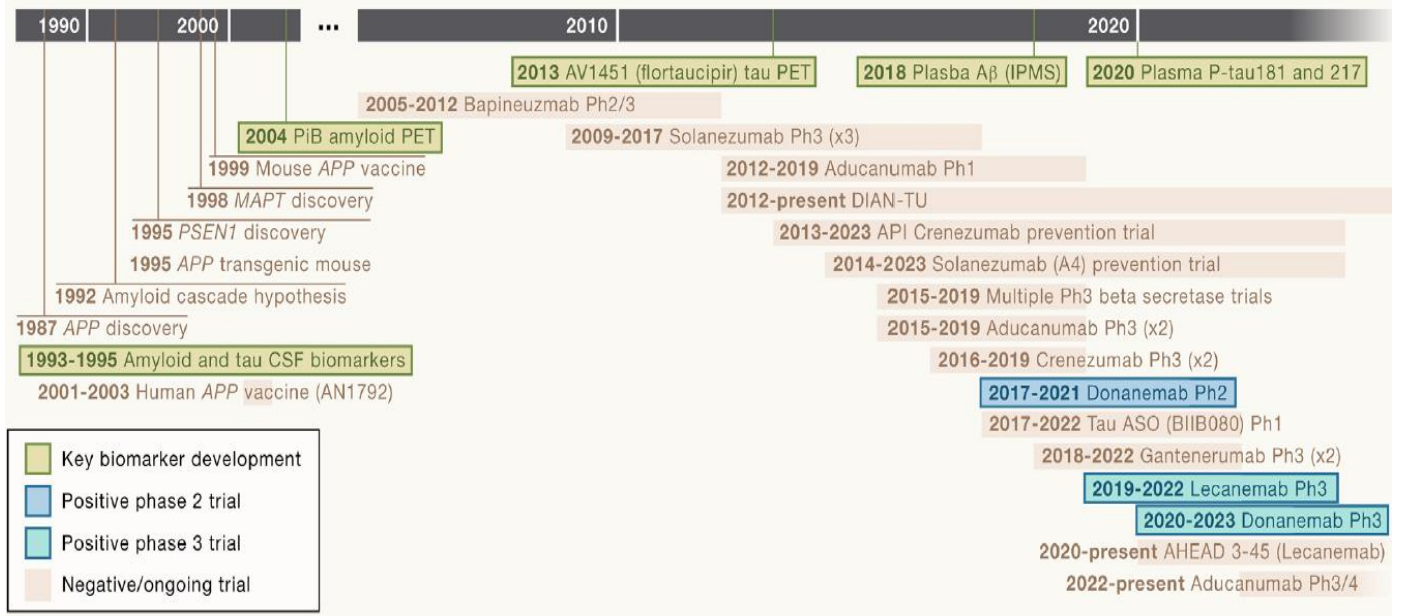
(二) A β 单抗药物有望延缓 AD 病理进展

近三十几年来, AD 药物研发的焦点已逐渐转向了其病理生物标志物 β 淀粉样蛋白 (A β) 和 Tau 蛋白。

近三年已有两款 A β 单克隆抗体药物阿杜卡尼单抗 (Aducanumab) 和仑卡奈单抗 (Lecanemab) 获得美国 FDA 批准上市, 用于前驱期 AD 和轻度 AD 患者的治疗。第三款 A β 单克隆抗体药物多奈单抗 (Donanemab) 今年也有望获得 FDA 批准上市。

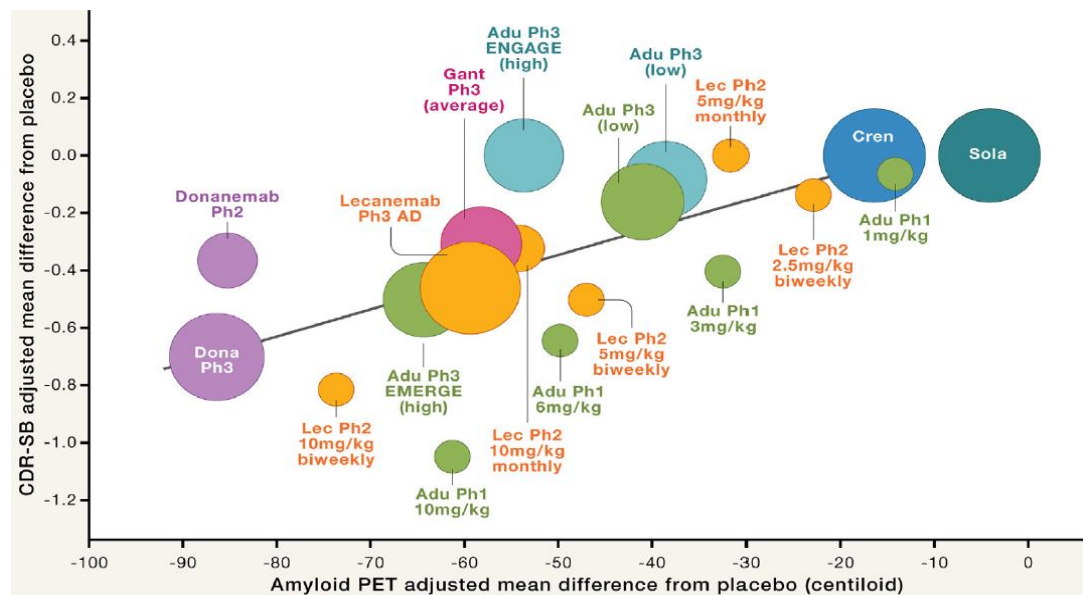
这几款药物在清除 AD 患者大脑中 β 淀粉样蛋白沉积方面都表现出了良好的效果。

图表 2: Aβ 免疫疗法历史回顾



资料来源:《Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials》, 太平洋证券整理

图表 3: Aβ 单抗临床获益与 β 淀粉样蛋白清除度相关



资料来源:《Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials》, 太平洋证券整理

1、阿杜卡尼单抗 (Aducanumab) 疗效和安全性问题影响商业化表现

2021 年 3 月 13 日, 渤健 (Biogen) 在第 15 届阿尔茨海默病和帕金森病及相关神经系统疾病国际会议上公布了 Aducanumab 治疗早期 AD 的两项 3 期临床试验的疗效数据和安全性数据。两项 3 期临床试验 EMERGE 和 ENGAGE 在减缓认知能力下降方面的疗效研究结果并不一致。EMERGE 和 ENGAGE 研究中 Aducanumab 所有剂量组和安慰剂组总不良反应发生率分别为 90.7% 和 86.9%, 其中 Aducanumab 组 ARIA-E (淀粉样蛋白相关影像学异常水肿) 发生率为 30.4%, 安慰剂组为 2.7%。

图表 4: Aducanumab 两项 3 期临床研究疗效数据

终点指标	EMERGE			ENGAGE		
	安慰剂	低剂量	高剂量	安慰剂	低剂量	高剂量
人数	548	543	547	545	547	555
程度	下降	减缓	减缓	下降	减缓	减缓
CDR-SB	1.74±0.11	15%	22%	1.56±0.11	12%	-2%
MMSE	-3.3±0.2	-3%	18%	-3.5±0.2	6%	-3%
ADAS-Cog	5.16±0.4	14%	27%	5.14±0.38	11%	11%
ADCS-ADL-MCI	-4.3±0.4	16%	40%	-3.8±0.3	18%	18%

资料来源:《Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease》, 太平洋证券整理

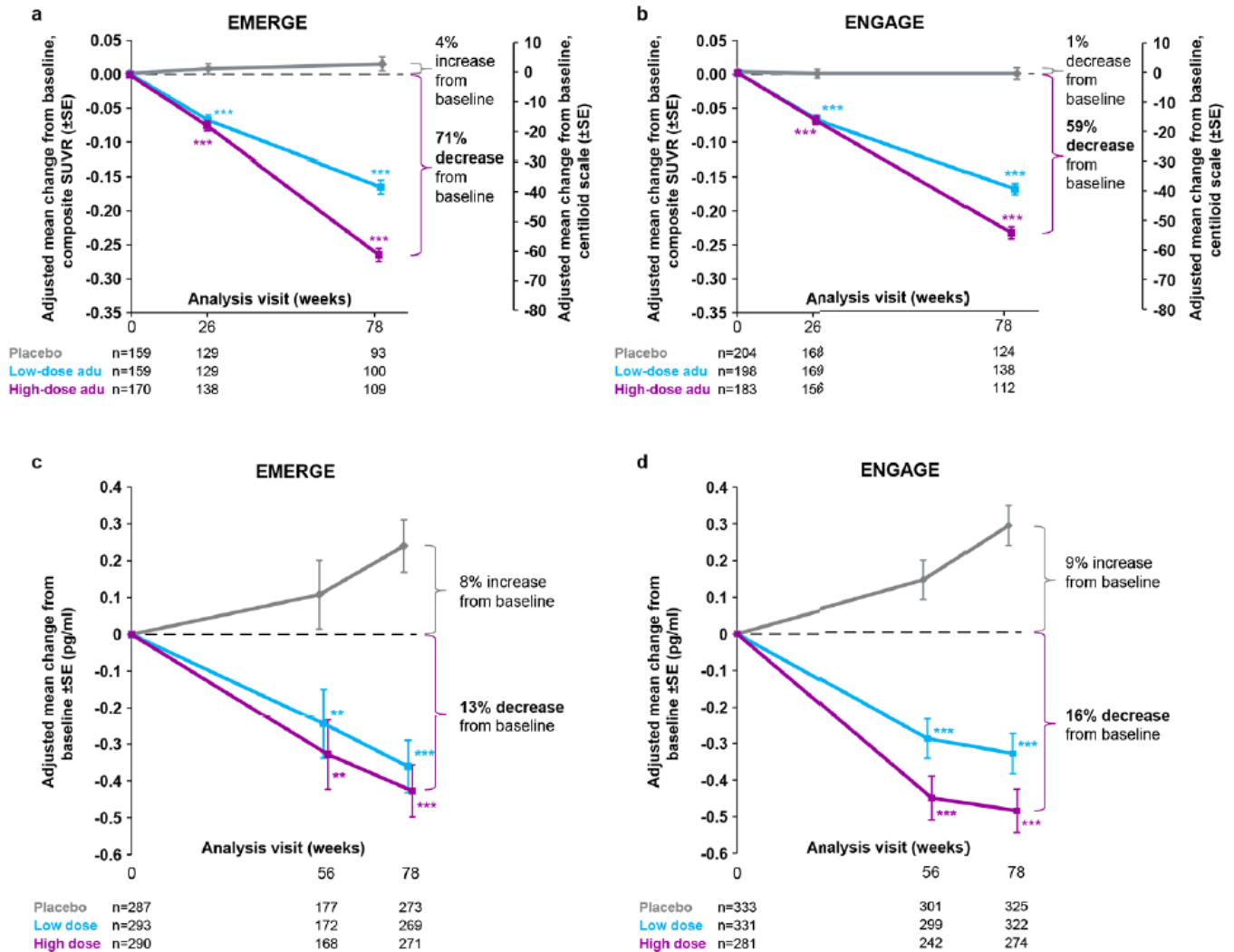
图表 5: Aducanumab 两项 3 期临床研究安全性数据

安全事件 (%)	EMERGE			ENGAGE		
	安慰剂	低剂量	高剂量	安慰剂	低剂量	高剂量
MRI 人口	544	537	541	532	545	554
ARIA-E	2%	26%	35%	3%	26%	36%
脑微出血	7%	16%	20%	6%	16%	19%
安全人口	547	544	547	540	549	558
头痛	15%	20%	20%	15%	18%	21%
摔跤	13%	13%	14%	11%	15%	15%
鼻咽炎	17%	13%	16%	12%	12%	12%
SAE	15%	13%	13%	13%	14%	14%

资料来源:《Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease》, 太平洋证券整理

2021 年 6 月, 基于 Aducanumab 能够有效清除 β-淀粉样蛋白斑块, 并考虑到 AD 患者的临床需求, 美国 FDA 加速批准阿杜卡尼单抗 (Aducanumab, 商品名: Aduhelm) 用于治疗前驱期 AD 和轻度 AD 患者。尽管阿杜卡尼单抗以替代终点获批上市, 但因其疗效和安全性备受质疑, 未被广泛用于临床 AD 患者的治疗。阿杜卡尼单抗商业化表现远低于市场预期, 2021 年和 2022 年销售额仅有 300 万美元和 480 万美元, 渤健 2022 年撤回了欧洲的上市申请。2022 年 11 月, 礼来研发的 Donanemab 在头对头试验中击败了渤健 (Biogen) 和卫材 (Eisai) 联合开发的阿杜卡尼单抗。

图表 6: Aducanumab 两项 3 期临床研究生物标志物数据



资料来源: 《Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease》, 太平洋证券整理

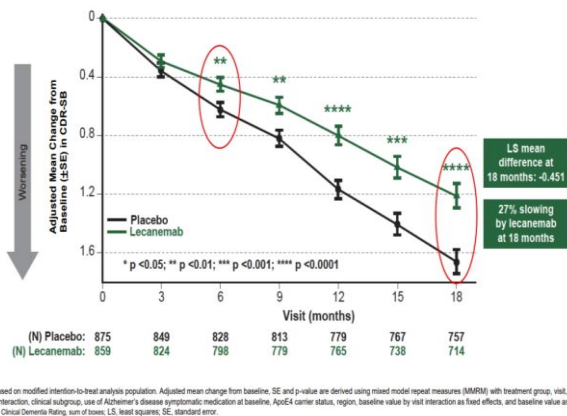
2、仑卡奈单抗 (Lecanemab) 2024 年 1 月国内获批上市

2023 年 1 月, 渤健和卫材联合开发的第二款单克隆抗体药物仑卡奈单抗 (Lecanemab, 商品名: Leqembi) 获得美国 FDA 加速批准。2023 年 7 月, 美国 FDA 完全批准仑卡奈单抗 (Lecanemab) 用于治疗由阿尔茨海默病引起的轻度认知障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆。仑卡奈单抗成为自 2003 年来首获 FDA 完全批准的 AD 新药。

Lecanemab 的作用靶标与 Aducanumab 存在差异, 与可溶性 Aβ 聚合体的亲和力更强, 最后呈现出的临床数据也受到了公众认可。此外, Lecanemab 还是首个关键临床主要临床终点具有高度统计学意义的 Aβ 靶向药, 3 期临床研究 Clarity AD 显示达到了主要终点, 显著改善患者认知和记忆功能, 安全性也相对较好。

图表 7: Lecanemab 显著减缓 CDR-SB 的增加速度

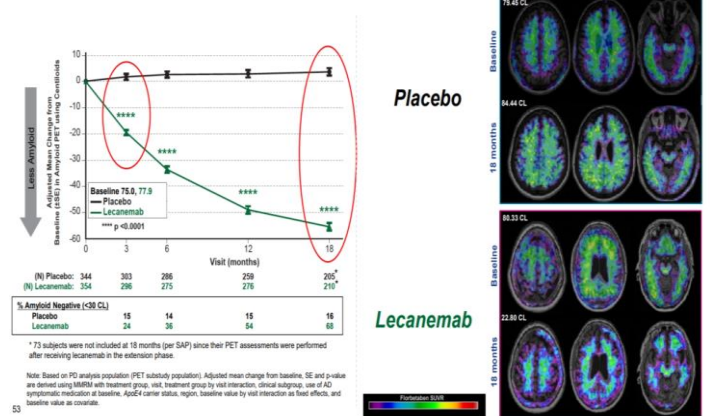
Lecanemab Significantly Slowed Disease Progression on CDR-SB by 27% at 18 Months and at All Time Points Beginning at 6 Months



资料来源: 卫材公司公告《2022 Clarity AD CTAD Presentations》, 太平洋证券整理

图表 8: Lecanemab 显著降低大脑中淀粉样蛋白沉积

Highly Significantly Reduced Amyloid Plaque (Centiloids) at All Time Points; Mean at 18 Months of 23 Centiloids (Below 30 Centiloid Threshold of Positivity)



资料来源: 卫材公司公告《2022 Clarity AD CTAD Presentations》, 太平洋证券整理

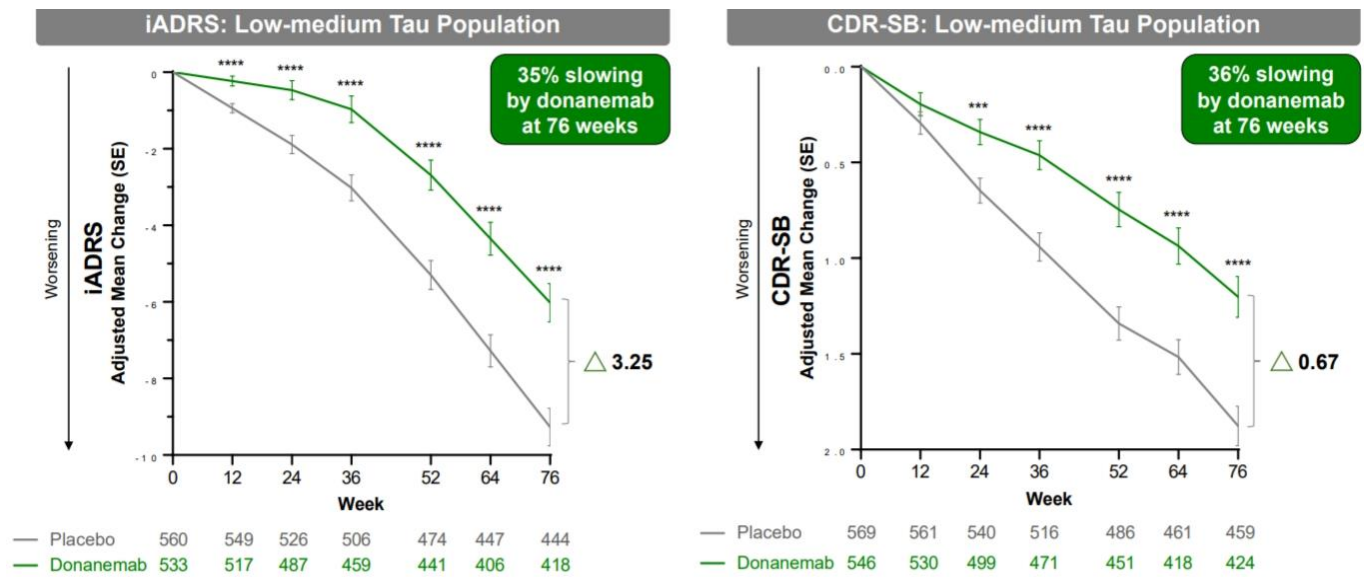
根据发表在《新英格兰医学杂志》上的 III 期临床试验 Clarity AD 数据, 仑卡奈单抗通过清除大脑中的 β-淀粉样蛋白斑块而发挥疗效, 在将近 2000 名志愿者的临床试验中, 仑卡奈单抗可将早发性阿尔茨海默病患者的认知能力下降速度减缓 27%。2023 年 7 月 20 日, 卫材在 AAIC 会议上报告 Lecanemab 皮下注射剂可能具有与其静脉注射剂类似的有效性与更佳的安全性, 并表示皮下注射剂有望成为“一种潜在的新治疗方案”。

卫材于 2022 年 10 月向国家药品监督管理局提交仑卡奈单抗的上市申请。2023 年 2 月 28 日, 卫材宣布该药被国家药品监督管理局纳入优先审评和批准程序。2023 年 10 月 12 日, 卫材和渤健联合开发的仑卡奈单抗 (商品名: 乐意保) 正式通过海南省药品监督管理局审核, 落地海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区, 定价 3328.2 元/瓶。2024 年 1 月 9 日, 仑卡奈单抗获得国家药品监督管理局批准在国内上市, 用于治疗由阿尔茨海默病引起的轻度认知障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆, 定价 2508 元/瓶, 体重 60kg 的患者需要的药量约 3 瓶 (600mg), 月治疗费用约 1.5 万元。

3、多奈单抗 (Donanemab) 有望 2024 年上半年在美国获批上市

多奈单抗 (Donanemab) 是礼来开发的一款能与 N3pG 的淀粉样蛋白亚型特异性结合的抗体疗法, 能特异性地与大脑中的淀粉样斑块相结合, 从而促进淀粉样斑块的清除。2023 年 7 月, 礼来在阿尔茨海默病协会国际会议 (AAIC) 上, 公布了 Donanemab 的 3 期临床试验 TRAILBLAZER-ALZ 2 结果, 低-中等 Tau 组患者, 在接受 donanemab 治疗 76 周后, 分别显著减缓其 iADRS 与 CDR-SB 指标下降达 35% 与 36%。礼来已在 2023 年第二季度完成向美国 FDA 上市申请的递交, 预计 2024 年上半年获得审评结果。

图表 9: Donanemab 3 期临床试验数据



资料来源: 《Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial》, 太平洋证券整理

2023 年 11 月 6 日, 礼来首席科学家 Daniel Skovronsky 博士表示, 根据临床试验数据, 礼来的在研究药物 Donanemab 不仅能减缓疾病发展, 还有可能预防 AD 的发作, 并“极度乐观”地表示, AD 药物重大突破即将到来, 这种药物将可能成为下一个类似“GLP-1”的热点。

2022 年 11 月, 礼来公布了 Donanemab 与 Aducanumab 的头对头 III 期临床试验 TRAILBLAZER-ALZ 4 数据: Donanemab 显示出更高的 Aβ 清除率, 在接受治疗 6 个

月后, Donanemab 组 37.9% 的患者达到大脑淀粉样蛋白斑块清除的标准, Aducanumab 组为 1.6%; Donanemab 组脑部淀粉样蛋白斑块水平减少 65.2%, Aducanumab 组为 17%。

从 3 期临床数据对比来看, Donanemab 与 Lecanemab 主要临床终点设计不一样, 若不考虑 CDR-SB 是否为主要终点, 比较 CDR-SB 数据可以发现两种药物全人群的有效性数据相当, 均接近 30%; 在安全性方面, 两者均具有 ARIA 安全性风险, 但 Donanemab 的脑水肿和脑出血风险高于 Lecanemab。礼来的 Donanemab 主要优势在于细分人群中 (Tau 蛋白中低表达人群或 75 岁以下人群) 的有效性。

图表 10: 3 期临床试验数据对比

药物名称	Aducanumab		Lecanemab	Donanemab	
试验名称	EMERGE	ENGAGE	Clarity AD	TRAILBLAZER-ALZ 2	TRAILBLAZER-ALZ 4
被试人数	低剂量 543 高剂量 547 安慰剂 548	低剂量 547 高剂量 555 安慰剂 545	试验组 898 安慰剂 897	试验组 860 安慰剂 876	Donanemab 71 Aducanumab 69
淀粉样蛋白清除	下降 71% 78 周	下降 59% 78 周	减少 59.12 单位 18 个月	清除率: 84% VS 1%, 18 个月	达到标准: 37.9% VS 1.6%, 6 个月
认知下降减缓	低剂量 15% 高剂量 22%	低剂量 12% 高剂量 2%	27%	28.9%	-
脑水肿 (ARIA-E)	26% VS 35% VS 2%	26% VS 36% VS 3%	12.5% VS 1.7%	24.0% VS 1.9%	21.1% VS 23.2%
出血 (ARIA-H)	-	-	17.0% VS 8.7%	19.7% VS 7.4%	14.1% VS 14.5%

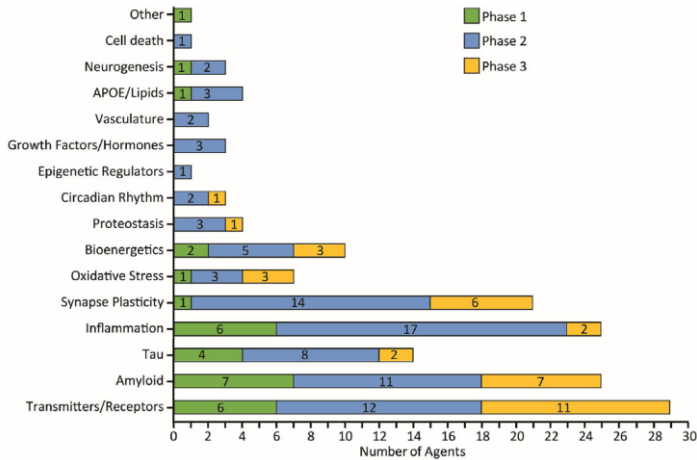
资料来源: Wind, 各公司公告, 太平洋证券整理

二、阿尔茨海默病治疗药物研究趋势

(一) 疾病修饰疗法在靶点最热门

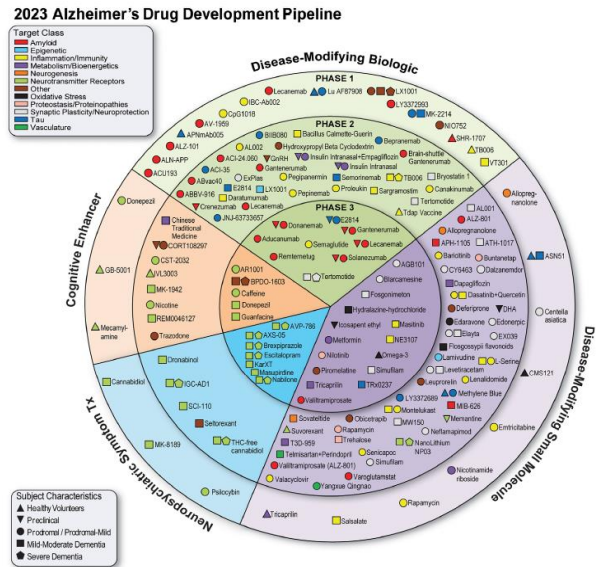
阿尔茨海默病最初被认为是一种由胆碱能系统受到损伤引起的疾病, 乙酰胆碱酯酶抑制剂的研究热潮催生出多款乙酰胆碱酯酶抑制剂获批上市。随后几十年的研究让科学家们认识到, 阿尔茨海默病还与其他神经递质系统缺陷, 比如多巴胺能系统缺陷, 去甲肾上腺素能系统缺陷, 谷氨酸能系统缺陷相关。乙酰胆碱酯酶抑制剂 (多奈哌齐、卡巴拉丁、加兰他敏) 和谷氨酸受体拮抗剂 (美金刚) 等对症治疗药物已经成为 AD 患者临床治疗的标准疗法。

图表 11: 2023 年 AD 药物临床试验阶段



资料来源: 《Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023》, 太平洋证券整理

图表 12: 2023 年 AD 药物临床试验靶点



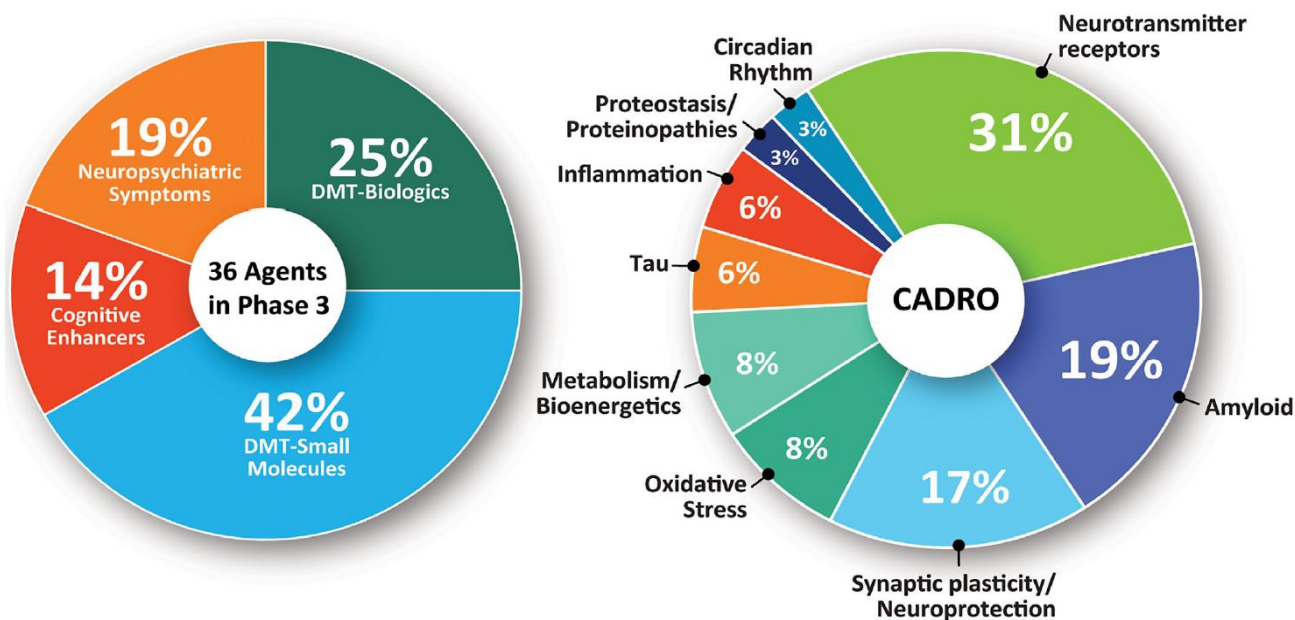
资料来源: 《Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023》, 太平洋证券整理

但由于乙酰胆碱酯酶抑制剂改善 AD 患者症状效果并不明显, 且无法改变疾病进展, 新药研发焦点近几十年来逐渐发生了转变, 阻止病理生物标志物 A β 和 Tau 蛋白的沉积成为了新的主流策略。长期以来对于开发能够阻止或延缓阿尔茨海默病疾病进展的治疗方法, 科学家们抱有谨慎但乐观的态度, 多年来的研发投入最终促成了上述多款靶向疗法的获批。

目前已取得一定突破的主要是以β-淀粉样蛋白斑块为靶点的治疗策略，此外还有更多涉及多种作用机制的药物，包括可阻止Tau蛋白形成纤维缠结的Tau蛋白靶向药物，可作用于线粒体相关内质网膜上的非阿片类跨膜受体Sigma-1受体的抑制剂，可调节代谢紊乱的胰高血糖素样肽-1（GLP-1）类似物，以及靶向小胶质细胞表达的髓系细胞促发受体2（TREM 2）的抗体等，目前正处于中期和晚期临床试验阶段。后续创新药物可能通过在给药方式和给药频率上的迭代升级，进一步降低治疗成本负担。

根据《Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023》文献数据，共有36款以疾病修饰疗法（DMT）为主的药物处于3期临床开发阶段，其中生物药占25%，小分子药物占42%。

图表 13：2023 年 AD 药物 III 临床试验靶点分布



资料来源：《Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023》，太平洋证券整理

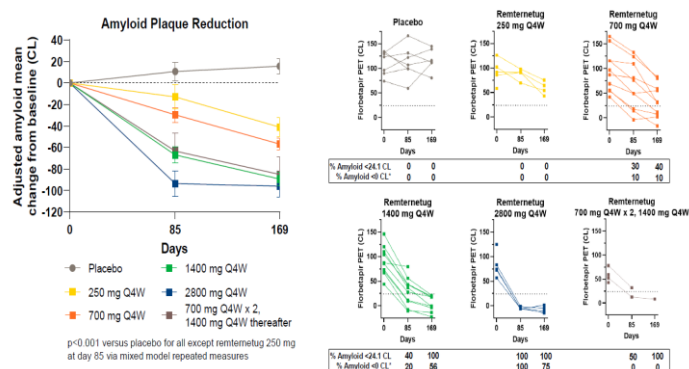
1、Aβ 靶点在研药物

(1) Remternetug (LY3372993)

除了今年即将获批的Donanemab外，礼来还有一款给药方式灵活的（静脉输注或皮

下注射) 靶向N3pG淀粉样蛋白亚型的抗体药物也处于3期临床阶段 (TRAILRUNNER-ALZ 1), 以评估其对早期症状性AD患者的安全性和有效性, 预计于2025年3月完成。2023年1月, Remternetug注射液经中国药品审评中心 (CDE) 批准进入临床。2023年4月, 中国CDE授予Remternetug注射液突破性疗法认定。

图表 14: Remternetug 降低淀粉样蛋白水平呈剂量依赖性



资料来源: 《Safety and Amyloid Plaque Reduction Effects of Remternetug in Patients with Alzheimer's Disease: Interim Analysis from a Phase 1 Study》, 太平洋证券整理

图表 15: Remternetug 试验安全性数据

Treatment-emergent adverse events of all causality (22 participants)

	250 mg Remternetug or PBO N=6 n (%)	700 mg Remternetug or PBO N=12 n (%)	1400 mg Remternetug or PBO N=12 n (%)	2800 mg Remternetug or PBO N=6 n (%)	700-1400 mg Remternetug or PBO N=5 n (%)	Total N=41 n (%)
Preferred Term						
Participants with ≥ 1 TEAE, n (%)	0	5 (41.7)	7 (58.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	20 (48.8)
ARIA-E	0	1 (8.3)	3 (25.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	10 (24.4)
ARIA-H	0	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	7 (17.1)
Diarhea	0	1 (8.3)	0	0	1 (20.0)	2 (4.9)
Infusion site reaction*	0	1 (8.3)	0	0	1 (20.0)	2 (4.9)

*Infusion site reaction included a case of local reaction at infusion site and a case of infusion site phlebitis.

■ No treatment-emergent antidrug antibodies were detected, and no systemic infusion-related reactions occurred following single or multiple administrations of remternetug

资料来源: 《Safety and Amyloid Plaque Reduction Effects of Remternetug in Patients with Alzheimer's Disease: Interim Analysis from a Phase 1 Study》, 太平洋证券整理

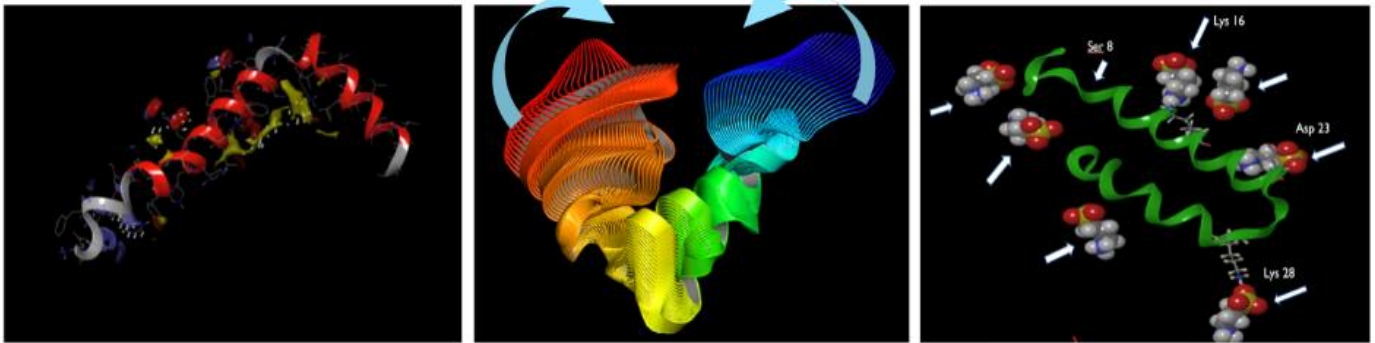
根据礼来在 2023 年阿尔茨海默病和帕金森病国际会议发布的 Remternetug (LY3372993) 的 1 期临床试验结果, Remternetug 可快速且稳定地减少 AD 受试者的淀粉样斑块, 安全性方面患者会出现淀粉样蛋白相关成像异常 (ARIA) 的常见副作用。

(2) Valiltramiprosate (ALZ-801)

ALZ-801 是 Alzheon 公司研发的一款针对淀粉样蛋白聚集和神经毒性的口服小分子抑制剂, 可通过阻断淀粉样蛋白寡聚体形成, 从而阻止淀粉样蛋白斑块产生, 2017 年获得美国 FDA 的快速通道资格。

目前, 评估 ALZ-801 在带有 APOE4/4 纯合子的早期 AD 患者中疗效与安全性的 3 期临床研究进展顺利, 预计 2024Q3 读出数据并申报 NDA。ALZ-801 可能成为第一款安全且口服的疾病修饰疗法药物, 既可治疗又可预防。

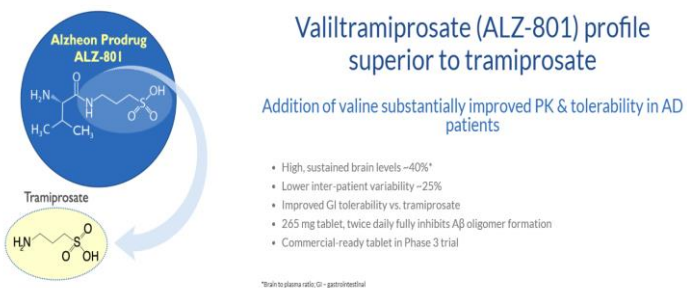
图表 16: ALZ-801 抑制 Aβ 寡聚体形成的作用机制



资料来源: ALZHEON 官网, 太平洋证券整理

2022 年 9 月 21 日, 公司宣布 2 期生物标志物临床试验取得积极结果, 52 周时 ALZ-801 可使患者血浆 P-tau181 蛋白水平下降 41%。神经影像学分析发现患者的海马区容积获得保存, 记忆功能得到改善, 表明药物可能具有神经保护功用。此外, 在超过 2000 位阿尔茨海默病患者中, ALZ-801 组没有观察到血管源性脑水肿的情形。

图表 17: ALZ-801 相较于 Tramiprosate 的优势



资料来源: ALZHEON 官网, 太平洋证券整理

图表 18: ALZ-801 相较于 Aβ 抗体药物的优势

Drug Dosing & Administration	Biogen Aducanumab IV infusion 10 mg/kg monthly	Eli Lilly Donanemab IV infusion 1,400 mg monthly	Eisai Lecanemab IV infusion 10 mg/kg twice per month	Alzheon ALZ-801/tramiprosate Oral tablet 265 mg twice daily
Study Population	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Mild AD APOE4/4 subgroup
Cognitive Benefit ADAS-cog (% vs. placebo)	27%	19%	26%	125%
Functional Benefit CDR-SB (% vs. placebo)	22%	29%	27%	81%
Brain Penetration Ability to cross blood brain barrier	Low 1.5%	Low 0.1%	Low 0.3%	High 40%
Selectivity for Oligomers Targeting toxic soluble amyloid oligomers	+	+	++	+++ Fully blocks formation of neurotoxic oligomers
Brain Edema (% in active arm)	35% 64% in APOE4/4 ¹	24% 44% in APOE4/4 ²	13% 33% in APOE4/4 ³	0%

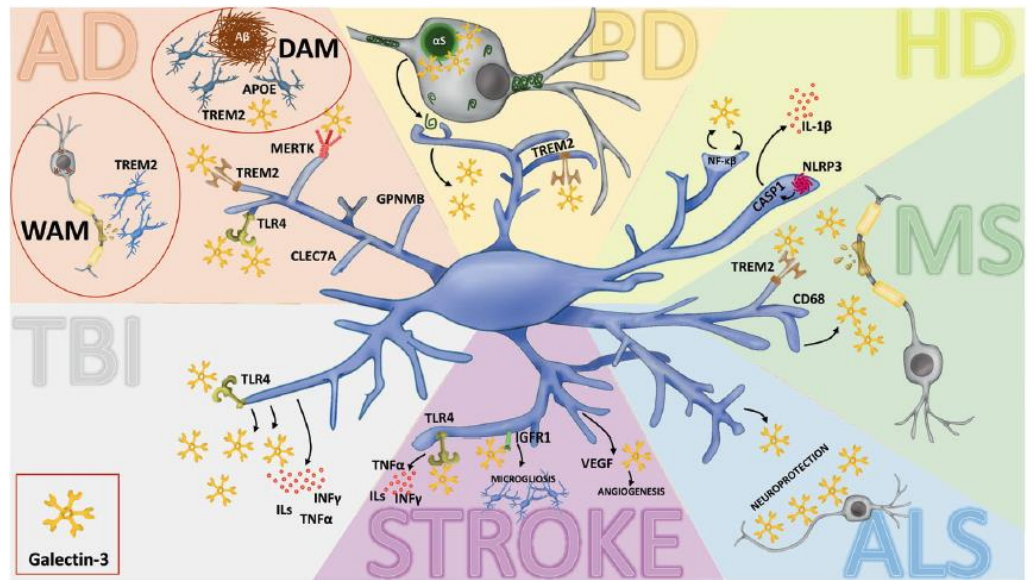
资料来源: ALZHEON 官网, 太平洋证券整理

(3) Galectin-3 抑制剂 (TB006)

Galectin-3 是一种可溶性的 β-半乳糖苷结合蛋白, 能和细胞表面及细胞外基质多种配体结合, 在细胞凋亡、粘附、增殖、迁移、炎症应答、免疫应答和纤维化等过程中扮演重要角色。Galectin-3 在多种神经退行性疾病患者的大脑中高表达。Galectin-3 可与

A β 、P-tau 和其他淀粉样蛋白结合,使上述通常以单体形式存在的蛋白质聚集并形成有毒的低聚物,在大脑中形成斑块并沉积,从而损害 AD 患者的认知功能。

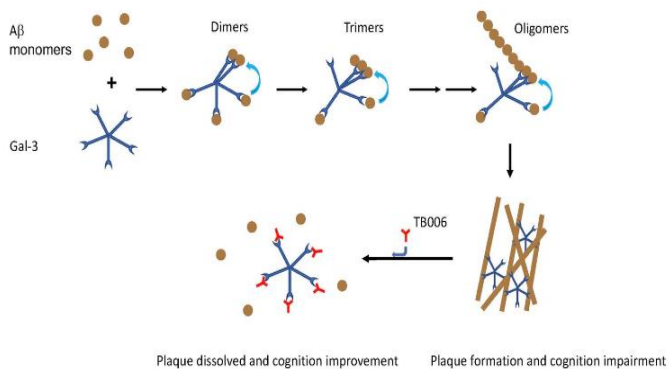
图表 19: Galectin-3 在神经退行性疾病中的作用



资料来源:《Galectin-3, a rising star in modulating microglia activation under conditions of neurodegeneration》, 太平洋证券整理

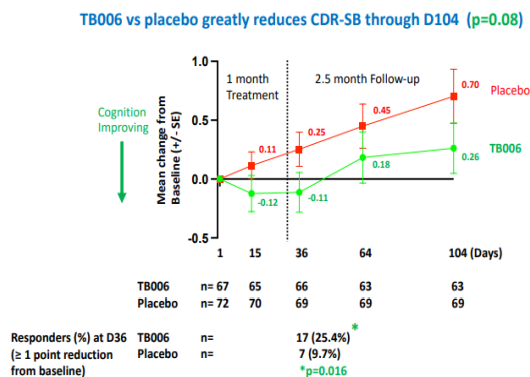
2022 年 11 月 18 日, TrueBinding 公司宣布其靶向 Galectin-3 的 TB006 人源化单抗 1b/2a 期临床试验达到主要终点。2022 年 12 月 2 日, TrueBinding 公司在阿尔茨海默病临床试验大会上展示了 TB006 的 1b/2a 期临床研究结果。TB006 显示出了良好的安全性和有效性,能够在认知和功能方面显著改善患者的状况。TB006 组 CDR-SB 评分变化为-0.44 分,与对照组之间的差异为 63%。

图表 20: TB006 通过阻断 Galectin-3 抑制 Aβ 寡聚体形成



资料来源: TrueBinding 官网, 太平洋证券整理

图表 21: TB006 的 1b/2a 期临床研究结果



资料来源: TrueBinding 官网, 太平洋证券整理

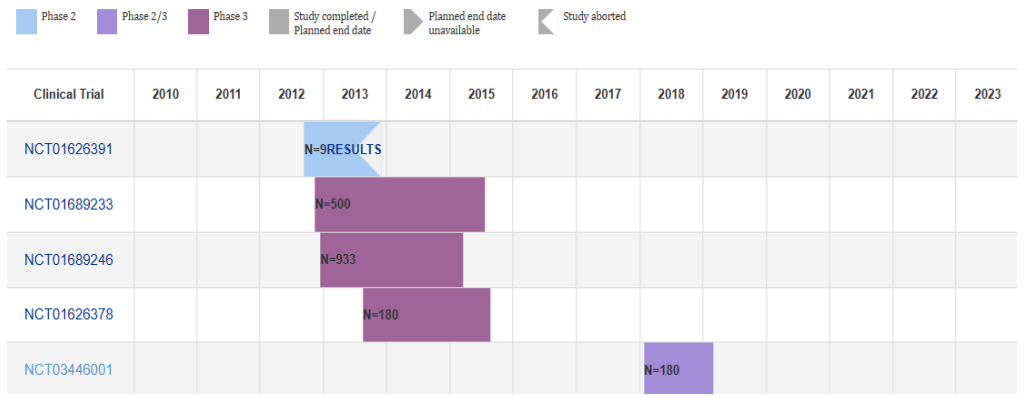
2、Tau 蛋白靶点在研药物

(1) 甲磺酸氢甲硫堇HMTM (TRx0237)

TRx0237 是 TauRx Pharmaceuticals 公司研发的一款靶向阿尔茨海默病 Tau 蛋白的疾病修饰疗法。TRx0237 主要靶向大脑内神经细胞所形成的 Tau 蛋白、TDP-43 蛋白和突触核蛋白的异常聚集、错误折叠及其纤维缠结。

根据 TauRx Pharmaceuticals 公司公布的 3 期临床试验 LUCIDITY 的预先指定分析结果, 接受 16mg/天剂量的 TRx0237 的受试者血液中神经丝轻链在 12 个月内减少了 93%, 这与血液中的 Tau 生物标志物 (P-tau181) 显著相关。

2022 年 4 月 13 日, TauRx Pharmaceuticals 子公司 TauRx Therapeutics 宣布, 其口服 TRx0237 的 3 期临床试验已经在中国获批, 在中国开展的 3 期 Trx-237-801 研究旨在对国外开展的 3 期临床试验 LUCIDITY 研究进行补充, 进一步评估 HMTM 的疗效和安全性, 两项研究也将评估相同的认知和功能的复合主要终点。中国 3 期临床试验计划招募约 400 名受试者, 分布在中国约 30 个研究中心, 预计于 2025 年 Q2 完成。

图表 22: TRx0237 临床试验进展情况


资料来源: <https://www.alzforum.org/therapeutics/html>, 太平洋证券整理

(2) 抗微管结合区 Tau 抗体 E2814

抗微管结合区 Tau 抗体 E2814, 是卫材与伦敦大学学院合作研究的成果, 在临床前研究阶段, 已观察到该抗体能有效抑制 Tau 蛋白在体外的聚集。E2814 被选为开创性显性遗传阿尔茨海默氏网络试验单元 Tau NexGen 的抗 Tau 药物中的第一个探索性疗法。目前 E2814 正在华盛顿大学圣路易斯分校进行 2/3 期临床试验。

3、神经炎症靶点在研药物

有研究表明, 神经炎症是影响 AD 和帕金森病的关键机制之一。如果 A β 不引起明显的炎症反应, AD 患者似乎不会出现病情进展。因此, 许多公司正致力于开发针对神经炎症的 AD 药物。比如 Alector 公司和 Denali 公司, 在研究通过刺激大脑中小胶质细胞上的 TREM2 受体以激活其吞噬能力, 从而清除大脑中的斑块。

(1) 马赛替尼 (Masitinib)

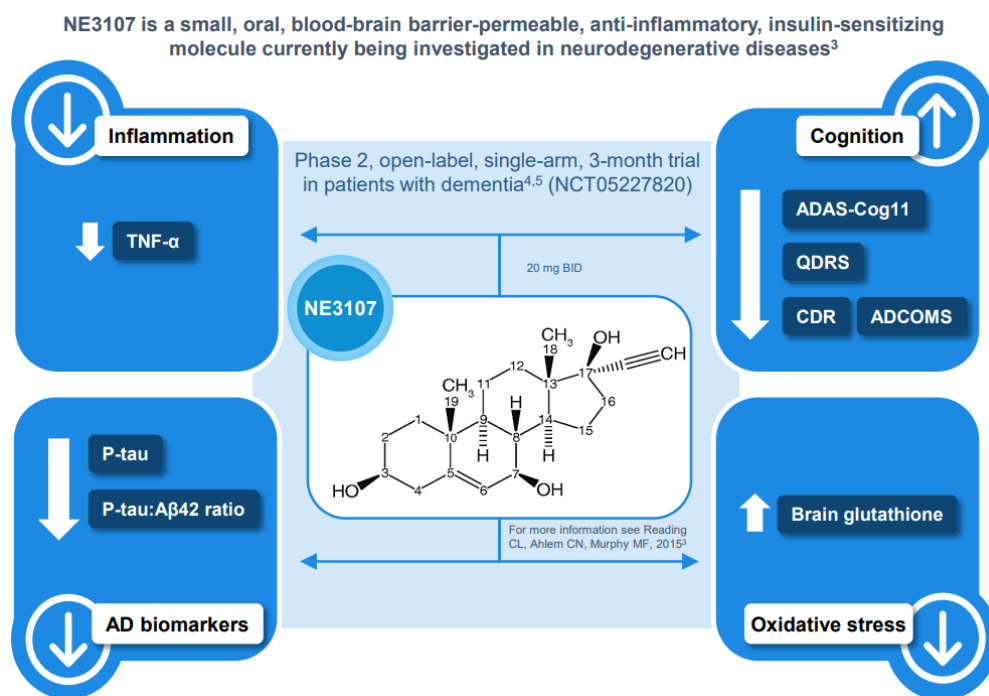
马赛替尼是 AB Science 公司研发的一种口服酪氨酸激酶抑制剂。马赛替尼一方面通过特异性抑制 KIT、LYN 和 FYN 蛋白激酶的活性, 进而抑制肥大细胞的激活。另一方面, 马赛替尼也可通过靶向 1 型巨噬细胞集落刺激因子受体抑制小胶质细胞激活。马赛替尼通过抑制肥大细胞和小胶质细胞活性可以重塑神经元微环境, 促使神经免疫系统从神经毒性状态转换为神经保护状态, 在神经退行性疾病中表现出神经保护作用。

2023 年 2 月, AB Science 宣布马赛替尼治疗轻中度 AD 患者的关键 3 期试验积极结果, 与安慰剂相较, 马赛替尼能够显著减缓患者的认知恶化情形, 表明靶向先天免疫细胞可能是治疗 AD 的有效治疗方法。

(2) Bezisterim (NE3107)

NE3107 是 BioVie 公司研发的可选择性抑制炎症 ERK 信号通路, 通过抑制炎症驱动的胰岛素抵抗和主要病理炎症级联反应来减少神经炎症的小分子药物。BioVie 公司公布的 2 期临床试验结果显示, AD 患者在接受 NE3107 治疗后认知和生物标志物水平有所改善。NE3107 目前正在开展针对 AD 的 3 期临床试验。

图表 23: NE3107 分子结构和作用机制



资料来源: BioVie Pharma 官网, 太平洋证券整理

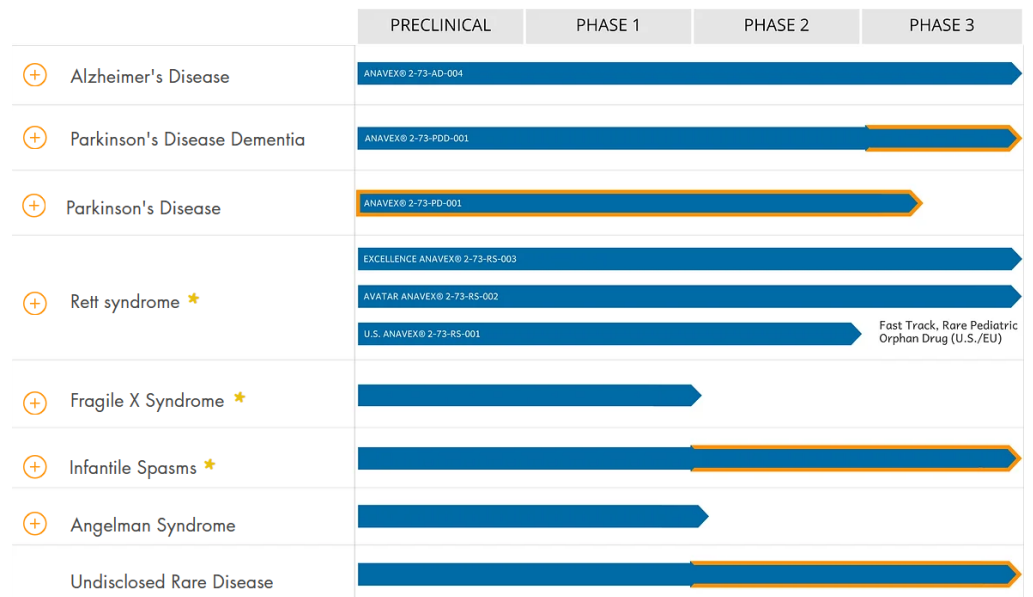
4、突触可塑性靶点在研药物

(1) Blarcamesine (ANAVEX®2-73)

ANAVEX®2-73 是 Anavex Life Sciences 公司研发的一款 Sigma-1 受体激动剂。

Sigma-1 受体的激活, 对恢复神经细胞稳态和促进突触可塑性至关重要。Anavex 公司在 2022 年 12 月公布 ANAVEX®2-73 的 2b/3 期临床试验结果, 该药物达成主要终点与关键次要终点, 可在统计上显著改善早期 AD 患者的认知能力。

图表 24: ANAVEX®2-73 临床试验进展情况



资料来源: Anavex Life Sciences 官网, 太平洋证券整理

(2) AR1001

AR1001 是 AriBio 公司研发的一种靶向磷酸二酯酶-5 的小分子抑制剂。临床前研究发现 AR1001 可通过抑制神经元凋亡和恢复突触可塑性而发挥神经保护作用。对淀粉样斑块和 Tau 蛋白 AR1001 也显示出积极作用。

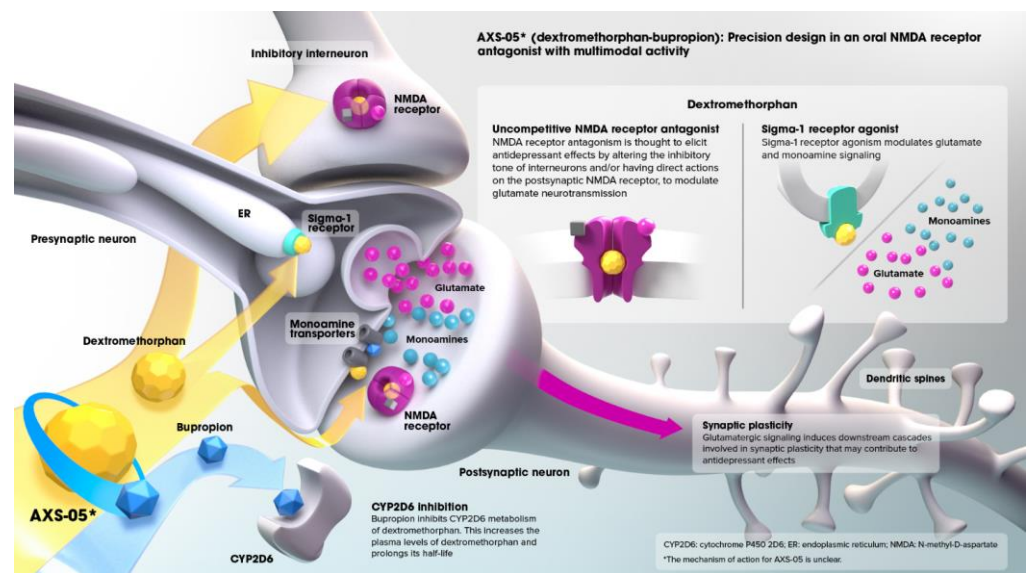
根据 AriBio 公司完成的 2 期临床研究数据, AD 患者在接受 AR1001 治疗 52 周后, 对于仅接受 AR1001 的轻度 AD 患者, 10 mg 组临床整体印象评估显示出 2.4 分 (15.1%) 的评分改善, 30 mg 组临床整体印象评估显示出 8.7 分 (46.3%) 的评分改善。目前 AriBio 公司正在早期 AD 人群中进行 AR1001 的 3 期临床研究, 以进一步评估其疗效和安全性。

5、神经递质靶点在研药物

(1) NMDA受体拮抗剂 (AXS-05)

右美沙芬+安非他酮 (AXS-05) 是 Axsome Therapeutics 公司研发的一种新型口服 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂, 已获得 FDA 突破性疗法认定, 用于治疗重度抑郁症和阿尔兹海默病激越症状。2022 年 11 月, Axsome Therapeutics 公司公布其 AXS-05 在 3 期临床试验中达成主要与次要终点。AXS-05 可显著延缓和避免 AD 患者激越症状 (情绪不稳、攻击性行为、暴躁易怒等) 的复发。

图表 25: AXS-05 作用机制



资料来源: Axsome Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

(二) 国内自研创新药在早期阶段, 中药创新药在 2/3 期阶段

国内自研生物创新药和化学创新药研发靶点多样化, 多数尚处于早期临床阶段。A β 靶点和 Tau 蛋白靶点管线的上市企业有恒瑞医药和先声药业等。

图表 26: 阿尔茨海默病生物创新药进展

药品名称	类别	作用机制	研发机构	全球阶段	中国阶段
阿杜卡尼单抗	抗体	anti-A β 单抗	Biogen; University of Zurich; Eisai; Neurimmune	批准上市	III 期临床
仑卡奈单抗	抗体	anti-A β 单抗	Biogen; BioArctic; Eisai	批准上市	批准上市
多奈单抗	抗体	anti-pGlu3-A β 单抗	Eli Lilly	申请上市	申请上市
Remternetug	抗体	anti-pGlu3-A β 单抗	Eli Lilly	III 期临床	III 期临床
克雷内治单抗	抗体	anti-A β 单抗	Genentech (Roche); AC Immune	III 期临床	III 期临床
司美格鲁肽	多肽	GLP-1R 激动剂	Novo Nordisk	III 期临床	III 期临床
Rybelsus	多肽	GLP-1R 激动剂	Emisphere Technologies (Novo Nordisk)	III 期临床	III 期临床
Posdinema	抗体	anti-Tau 单抗	Johnson & Johnson	II 期临床	I 期临床
SHR-1707	抗体	anti-A β 单抗	恒瑞医药	I 期临床	I 期临床

资料来源: 医药魔方, 太平洋证券整理

图表 27: 阿尔茨海默病化学创新药进展

药品名称	类别	作用机制	研发机构	全球阶段	中国阶段
利斯的明	小分子	AChE 抑制剂; BuChE 抑制剂	Novartis	批准上市	批准上市
加兰他敏	小分子	AChE 抑制剂; nAChR 配体	Johnson & Johnson	批准上市	批准上市
多奈哌齐+美金刚	复方	NMDAR 拮抗剂; 5-HT3R 拮抗剂; nAChR 拮抗剂; D2R 激动剂; AChE 抑制剂	Forest Laboratories (AbbVie)	批准上市	申请上市
石杉碱甲	小分子	AChE 抑制剂	上海药物研究所; Biscayne Neurotherapeutics	批准上市	批准上市
美金刚	小分子	NMDAR 拮抗剂; 5-HT3R 拮抗剂; nAChR 拮抗剂; D2R 激动剂	Merz Pharma; Eli Lilly; Lundbeck; Daiichi Sankyo; Forest Laboratories	批准上市	批准上市
八氢氨吡啶	小分子	AChE 抑制剂; BuChE 抑制剂	华洋高科	III 期临床	III 期临床
Varoglutamstat	小分子	QPCTL 抑制剂; QPCT 抑制剂	先声药业; Vivoryon Therapeutics	II 期临床	II 期临床
氟诺哌齐	其他	AChE 抑制剂	上海药物研究所; 康缘药业	II 期临床	II 期临床
美金刚硝酸酯	小分子	NMDAR 拮抗剂	喜鹊医药; 暨南大学	II 期临床	II 期临床
BrAD-R13	小分子	TrkB 激活剂	博芮健	I 期临床	I 期临床
HEC30654	其他	5-HT6R 拮抗剂	东阳光药	I 期临床	I 期临床
OAB-14	小分子	RXR 激动剂	沈阳药科大学; 新华制药	I 期临床	I 期临床
美可比林	小分子	钙通道阻断剂; NA; TRPML1 抑制剂; AChE 抑制剂	欧威医药; 先声药业; 宁丹新药; 益诺依	I 期临床	I 期临床

布瑞哌啉	小分子	5-HT _{1A} R 部分激动剂; 5-HT _{2A} R 拮抗剂; D ₂ R 部分激动剂	Lundbeck; Otsuka	I 期临床	I 期临床
------	-----	--	------------------	-------	-------

资料来源：医药魔方，太平洋证券整理

国内中药创新药研发热度较高，部分药物研发进度领先，其中天士力的养血清脑和康弘药业的五加益智处于临床 2 期阶段。

图表 28：阿尔茨海默病中药创新药进展

药品名称	类别	作用机制	研发机构	全球阶段	中国阶段
塞络通	中成药	NA	神威药业	III 期临床	III 期临床
养血清脑	中成药	NA	天士力	II 期临床	II 期临床
五加益智	中成药	NA	康弘药业	II 期临床	II 期临床
棉花花总黄酮	中成药	黄酮类化合物	维吾尔药业;新疆理化技术研究所	II 期临床	II 期临床
知母皂苷 BII	中药单体	天然产物	军科院放射与辐射医学研究所;华素制药	I 期临床	I 期临床

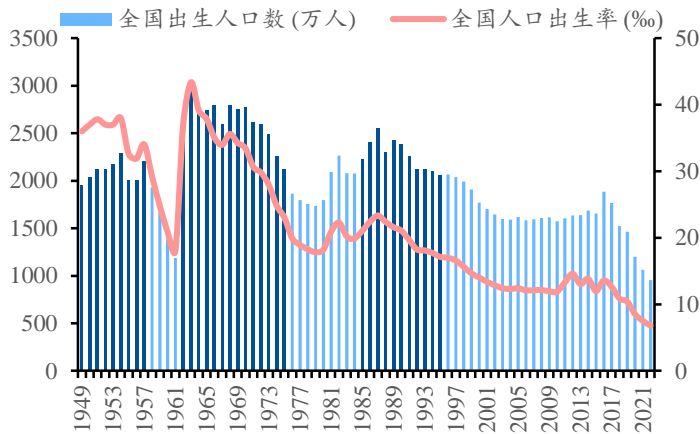
资料来源：医药魔方，太平洋证券整理

三、国内 Aβ 单抗药物市场规模有望超过 39 亿元

(一) 中国人口老龄化程度加深

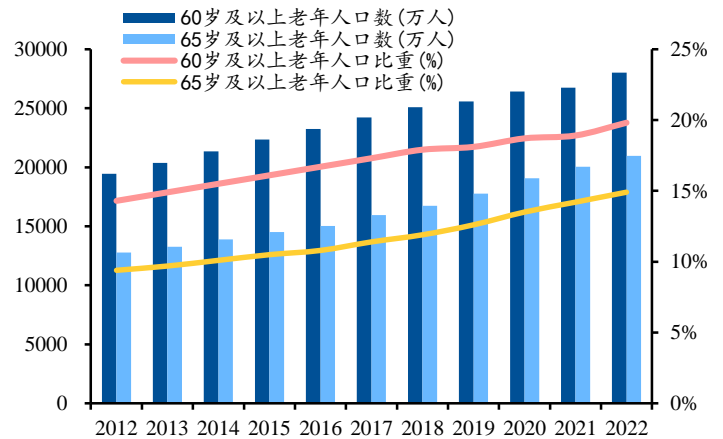
全国先后经历三波婴儿潮。1945 年二战结束后,世界范围内出现婴儿潮,1949-1957 年全国出现第一波婴儿潮;1959-1961 年三年自然灾害结束后,1962-1975 年出现第二波婴儿潮;第二波婴儿潮出生人口进入婚育期后,1985-1995 年出现第三波婴儿潮。

图表 29: 全国出生人口数及出生率



资料来源: Wind, 国家统计局, 太平洋证券研究院整理

图表 30: 全国老年人口数及占总人口比重



资料来源: 民政部、全国老龄办《2022 年度国家老龄事业发展公报》, 国家卫生健康委, 太平洋研究院整理

2035 年左右进入重度老龄化阶段。2022 年全国 60 岁及以上人口为 2.8 亿人, 占比 19.8%, 较 2021 年上升 0.9pct。据国家卫生健康委测算, 2025 年左右, 60 岁及以上老年人口总量将突破 3 亿, 占比将超过 20%, 进入中度老龄化阶段; 2035 年左右, 60 岁及以上老年人口将突破 4 亿, 占比将超过 30%, 进入重度老龄化阶段。

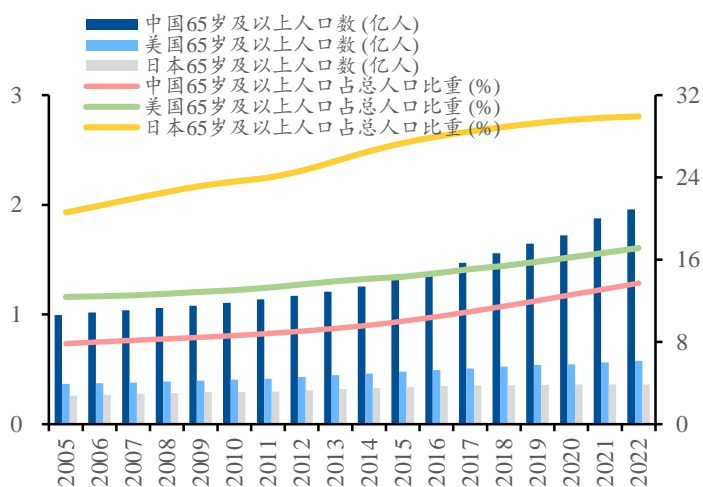
(二) 人均医疗支出和占比均有待提升

中国老年人口数量多, 人口老龄化速度快。2022 年全国 65 岁及以上人口为 2.0 亿人, 远高于美国 0.6 亿人和日本 0.4 亿人。尽管中国 65 岁及以上老年人口占比 (13.72%) 低于美国 (17.13%) 和日本 (29.92%), 但近五年中国 65 岁及以上老年人口占比复合增速 (CAGR 4.61%) 明显高于美国 (CAGR 2.60%) 和日本 (CAGR 1.01%)。

人均医疗支出和医疗支出占比均有待提升。目前中国人均医疗支出 0.6 千美元, 远低于美国 11.7 千美元和日本 4.4 千美元; 中国医疗费用支出占 GDP 比重 5.59% 也远低于美国 18.82% 和日本 10.90%。

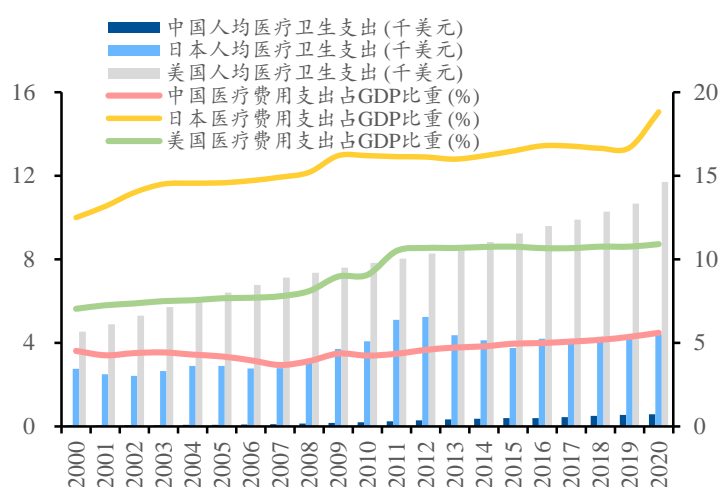
随着中国老龄化加深, 建议关注由此带来的相关医疗需求。

图表 31: 中美日 65 岁及以上人口数及占总人口比重



资料来源: Wind, 世界银行, 太平洋证券研究院整理

图表 32: 中美日人均医疗支出及医疗支出占 GDP 比重



资料来源: Wind, 世界银行, 太平洋证券研究院整理

(三) 中国 AD 患者人数 2035 年将超过 2200 万人

根据《Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study》文献数据, 2018 年中国 60 岁及以上人口为 2.5 亿人, 该年龄段人群估计有 1507 万人患有痴呆症 (患病率 6.0%), 其中阿尔茨海默病患者约 983 万人 (患病率 3.9%)。

根据民政部、全国老龄办发布的《2022 年度国家老龄事业发展公报》数据, 2022 年全国 60 岁及以上人口为 2.8 亿人。据国家卫生健康委测算, 2025 年左右, 60 岁及以上老年人口总量将突破 3 亿, 2035 年左右, 60 岁及以上老年人口将突破 4 亿。

我们作如下假设:

- 1) 中国 60 岁及以上老年人口数维持 3.1% 年复合增速 (2016-2022 年 CAGR 为 3.1%) ;
- 2) 中国老年痴呆症患病率维持 6.0% 左右, 阿尔茨海默病患病率维持 3.9% 左右。

经测算，我们预计 2030 年中国 AD 患者约 1665 万人，2035 年约 2259 万人。

图表 33: 中国 AD 患者人数测算

年份	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
我国 60 岁以上人口数(亿人)	2.95	3.08	3.21	3.34	3.45	3.60	3.73	3.87	3.99	4.10	4.20	4.29	4.36
非认知障碍人口(亿人)	2.31	2.42	2.52	2.62	2.71	2.82	2.93	3.04	3.13	3.22	3.30	3.37	3.42
新增轻度认知障碍人口(万人)	694	725	756	786	812	847	878	911	939	966	990	1010	1026
每年新增老年痴呆人口(万人)	313	325	338	351	366	382	398	415	433	451	469	488	506
轻度认知障碍人口总数(万人)	4268	4437	4620	4817	5023	5244	5477	5722	5975	6233	6495	6758	7007
老年痴呆人口死亡率	12%	12%	11%	11%	11%	10%	10%	10%	9%	9%	9%	8%	8%
轻度认知障碍人口死亡率	6%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	4%	4%	4%	4%	4%
老年痴呆人口总数(万人)	1832	1943	2060	2185	2318	2460	2612	2775	2949	3134	3332	3542	3765
AD 患者人口总数(万人)	1099	1166	1236	1311	1391	1476	1567	1665	1769	1881	1999	2125	2259

资料来源: 国家卫生健康委员会, 太平洋证券整理

(四) 仑卡奈单抗销售额有望超过 39 亿元

2024 年 1 月 9 日，仑卡奈单抗获得国家药品监督管理局批准在国内上市，用于治疗由阿尔茨海默病引起的轻度认知障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆（轻度 AD）。2024 年 1 月 10 日，卫材（中国）药业有限公司公布仑卡奈单抗国内定价为每瓶 2508 元（200mg:2ml/瓶）。

我们作如下假设：

- 1) 根据《中国阿尔茨海默病患者诊疗现状调查报告（2020）》，48.53%的受访患者为轻度病状，假设轻度 AD 患者占比 50%；
- 2) 礼来的多奈单抗（Donanemab）有望 2024 年获批上市，考虑更多新药上市后市场竞争加剧，假设仑卡奈单抗市占率从 100% 逐年下降，最后维持在 10%；
- 3) 根据《中国阿尔茨海默病患者诊疗现状调查报告（2020）》，绝大部分患者是因出现各种症状而就诊，其中 57.26% 的患者是因“出现记忆减退、爱忘事、糊涂、不认识熟悉的人等现象”而就诊（可能已到中度以上），而参加体检或筛查项目从而进一步就诊的比例仅为 10.06%（可能以轻度为主）。根据《2022 年中国阿尔茨海默病知晓与需求现状调查》，被调查人群阿尔茨海默病的总知晓率为 95.9%（经统计学标准化后为 91.5%），但主动愿意去医院就诊的比例只有 12.9%。考虑新药上市后还需进行患者教育，假设渗透率从 0.1% 逐年提升，最

后维持在 10%；

- 4) 根据卫材公布的仑卡奈单抗用量和价格资料，假设平均体重 60kg 的患者一次需要注射仑卡奈单抗约 600mg (3 瓶)，月治疗费用约 1.5 万元 (两周一次)，年治疗费用约 18.06 万元，年治疗费用逐年下降 20%。

经测算，我们预计 2030 年仑卡奈单抗在中国销售额超过 39 亿元。

图表 34：仑卡奈单抗中国市场规模测算

年份	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
AD 患者人数(万人)	1166	1236	1311	1391	1476	1567	1665	1769	1881	1999	2125	2259
轻度 AD 患者人数(万人)	583	618	656	695	738	784	832	885	940	1000	1063	1129
市占率	100%	80%	60%	40%	30%	15%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
渗透率	0.1%	0.2%	0.5%	1.0%	2.0%	5.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%
年均费(万元)	18.06	14.45	11.56	9.25	7.40	5.92	4.73	3.79	3.03	2.42	1.94	1.55
销售额(亿元)	10.53	14.29	22.73	25.72	32.76	34.78	39.41	33.50	28.49	24.23	20.61	17.52

资料来源：国家卫生健康委员会，太平洋证券整理

四、重点上市公司推荐

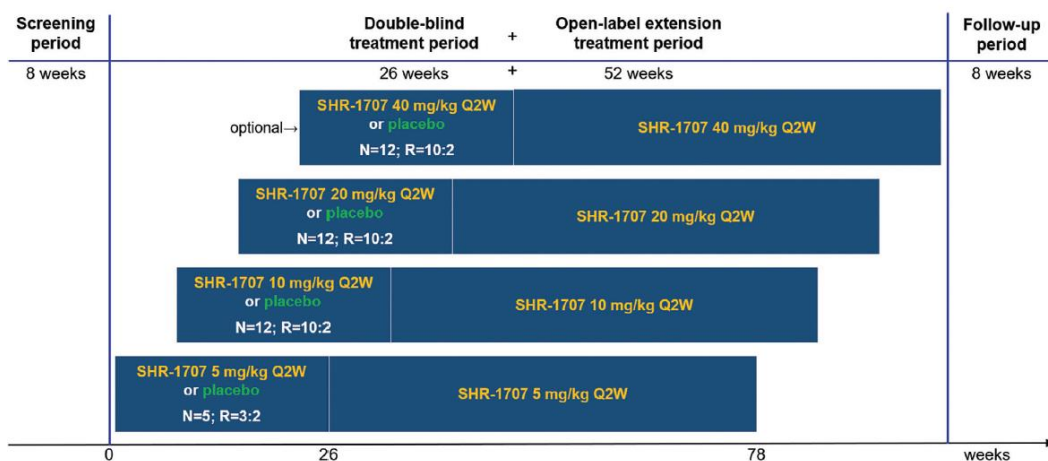
1、恒瑞医药：国产 A β 单抗 SHR-1707，已处于 Ib 期临床

SHR-1707注射液是由恒瑞医药子公司上海恒瑞医药有限公司自主研发的人源化抗 A β 的单克隆抗体 (IgG1 亚型)，可以阻止 β -淀粉样蛋白斑块的组装或激活小胶质细胞吞噬各种形式的 A β ，从而降低 AD 患者脑内的 A β 水平，延缓患者认知功能退化并控制疾病进展。

SHR-1707 比 Lecanemab 作用更强。体外药效学研究表明，SHR-1707 比仑卡奈单抗 (Lecanemab) 作用更强。SHR-1707 对 A β 原纤维和原纤维前体具有与 Lecanemab 相似的亲和力，但对 A β 单体具有比 Lecanemab 相对更高的亲和力。临床前研究结果表明 SHR-1707 可显著降低 5xFAD 转基因模型小鼠脑内的 A β 水平，延缓小鼠学习记忆减退。

SHR-1707 安全性、耐受性良好。SHR-1707 单次静脉给药在健康受试者的安全性、耐受性及药代动力学 (PK)、药效学 (PD) 研究-两项随机、双盲的 I 期临床研究 (NCT04973189、NCT04745104) 结果表明，在年轻健康和老年受试者中，2~60mg/kg 单次静脉给予 SHR-1707 安全性、耐受性良好。PK、PD 数据支持进一步临床研发。

图表 35: SHR-1707 的 Ib 期临床研究设计



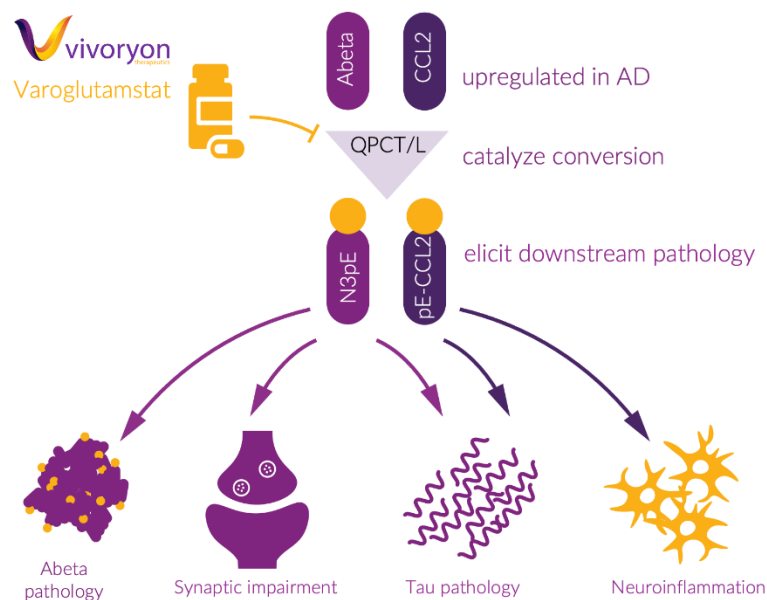
资料来源:《A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacodynamics of an anti-amyloid- β antibody SHR-1707 in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease》, 太平洋证券整理

Topline数据2024年Q1读出。2023年3月21日,据恒瑞医药子公司上海恒瑞医药有限公司介绍,SHR-1707多次给药在阿尔茨海默病源性轻度认知功能障碍和轻度阿尔茨海默病患者中的安全性、耐受性及药效学研究-随机、双盲、安慰剂对照的Ib期临床研究(NCT05681819)在中国科学技术大学附属第一医院完成了首例患者入组及给药(施炯教授主持,计划入组41例患者,共11家中心参与)。预期2024年一季度读出Topline数据,预计临床研究完成时间为2025年8月18日。

2、先声药业: SIM0801 全球临床研发已处 2 期阶段

SIM0801 (Varoglutamstat) 是先声药业2021年6月29日从Vivoryon Therapeutics引进的一种处于临床IIb期的靶向神经毒性淀粉样蛋白N3pE (pGlu-A β)的口服小分子谷氨酰胺环转移酶(QPCT)抑制剂。QPCT可催化具有神经毒性的N3pE淀粉样蛋白生成,N3pE与AD患者大脑中聚合成斑块的 β 淀粉样多肽有关,也会对AD其他病理因素产生不良影响。SIM0801通过抑制QPCT来阻止N3pE淀粉样蛋白的形成,具有预防神经元损伤的潜力。

图表 36: Varoglutamstat 作用靶点



资料来源: Vivoryon Therapeutics 公司官网, 太平洋证券整理

2021年12月, SIM0801被美国FDA授予快速通道的资格认定。2022年2月24日, SIM0408获得国家药品监督管理局签发的药物临床试验批准通知书, 拟用于阿尔茨海默病导致的轻度认知障碍或轻度痴呆的治疗。目前, SIM0801在欧洲的IIa期 (SAPHIR研究) 已完成, IIb期 (VIVIAD研究) 已完成入组, 预计2024年Q1读出数据; SIM0801在美国18个中心参与的IIa/b期 (VIVA-MIND研究) 仍在入组中; 在中国处于临床I期阶段。

图表 37: 先声药业中枢神经药物管线



资料来源: 先声药业官网, 太平洋证券整理

3、绿叶制药: 利斯的明透皮贴剂 (2次/W) 获批上市

图表 38: 绿叶制药中枢神经药物管线

技术平台	产品编号	项目名称	适应症	地区	开发进度						
					临床前	IND	一期	二期	三期/关键	NDA	
新型制剂	LY03004	Rykindo® / 瑞可妥® 利培酮缓释微球注射液 (两周一次)	精神分裂症 双相障碍I型	美国							*已在美国获批
				中国							*已在中国获批
				欧洲							
新型制剂	LY30410 /LY03013	利斯的明多日透皮贴剂 (一周两次)	阿尔茨海默病	欧洲							*已在欧洲多国获批
				中国							*已在中国获批
				日本							
新分子实体	LY03005	若欣林® 盐酸托鲁地文拉法辛 缓释片	抑郁症	美国							
				日本							
			中国							*已在中国获批	
新型制剂	LY03003	注射用罗替高汀缓释微球 (一周一次)	帕金森病	中国							
				日本							
				美国							
新型制剂	LY03010	棕榈酸帕利哌酮 缓释混悬注射液 (一月一次)	精神分裂症	美国							
				中国							
				欧洲							
新型制剂	LY03009	罗替戈汀微球 (一月一次)	帕金森病 不宁腿综合征	美国							
				中国							
				美国							
新分子实体	LY03015	VMAT2抑制剂	迟发性运动障碍	美国							
				中国							

资料来源: 绿叶制药官网, 太平洋证券整理

利斯的明透皮贴剂不良反应小。2023年10月31日，AD一线治疗药物利斯的明（卡巴拉丁）透皮贴剂（2次/周）获得中国药监局批准。利斯的明透皮贴剂能改善用药管理难的痛点，同时能降低恶心、呕吐等肠胃不良反应的发生率，还可改善需长期用药患者的用药依从性。

中枢神经管线多款产品可期。棕榈酸帕利哌酮缓释混悬注射液（LY 03010）已在中国和美国处于上市申请阶段；注射用罗替高汀缓释微球（LY 03003）在中国的新药上市申请已并被纳入优先审评审批程序。

4、康弘药业：KH110（五加益智颗粒）处于临床II期阶段

KH110（五加益智颗粒）是康弘药业全资子公司四川济生堂药业有限公司（以下简称“济生堂”）自主研发的具有完全自主知识产权的6.1类中药创新药，该产品能补肾健脾、益智健脑。用于脾肾两虚所致痴呆，症见表情呆滞，沉默寡言，记忆减退等；轻、中度阿尔茨海默病见上述证候者。

2018年11月8日，康弘药业发布公告称，济生堂申报的中药创新药五加益智颗粒获得《药物临床试验批件》。目前，五加益智颗粒处于II期临床试验，临床设计采用的是头对头治疗轻中度老年痴呆的一线用药盐酸多奈哌齐片。

图表 39：康弘药业中枢神经药物管线

项目名称	适应症	临床前研究	IND	I期	II期	III期	IV期	其他	获批上市
舒肝解郁胶囊	增加功能主治（用于广泛性焦虑障碍属肝郁脾虚证者，症见心烦易怒、善思多虑、心悸怔忡）								
KH110（五加益智颗粒）	轻、中度阿尔茨海默症								
酒石酸匹莫范色林胶囊	帕金森病精神障碍相关的幻觉和妄想								
盐酸卡利拉嗪胶囊	治疗成人精神分裂症								
草酸艾司西酞普兰口服溶液	治疗抑郁症。治疗伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍								
草酸艾司西酞普兰片	治疗抑郁症。治疗伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍								
KH607片	治疗抑郁症。								

资料来源：康弘药业官网，太平洋证券整理

5、悦康药业：中药 1.1 类新药复方银杏叶片进入 NDA 阶段

复方银杏叶片处方来源于经验方，由银杏叶提取物、地龙、淫羊藿、川芎、远志五味中药组成，诸药相辅相成，共奏活血化瘀、祛痰通络、健脑益智之效，主治血管性痴呆（瘀阻脑络证）。

2023年10月17日，悦康药业集团股份有限公司公告，复方银杏叶片关于治疗轻、中度血管性痴呆（瘀阻脑络证）的全国多中心III期临床研究达到主要终点。该III期临床研究的数据监查委员会主席为赵继宗院士和蒋建东院士，主要研究者为中日友好医院神经内科彭丹涛教授。该研究在全国32家中心共入组588例患者。复银片在主要疗效指标（阿尔茨海默病评定量表-认知部分（ADAS-Cog）评分与基线评分比较差值的组间差异）展示出优效性，安全性特征良好，未报告新的安全性警示。

目前，复方银杏叶片已进入NDA阶段。

图表 40：悦康药业中药创新药管线

项目代码	适应症	靶点	注册分类	新药发现	临床前	IND	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	上市
YKYY001	血管性痴呆	/	中药1类							已完成III期临床试验 即将申报NDA
YKYY002	急性缺血性脑卒中	/	中药1类							已完成III期临床试验 即将申报NDA
YKYY005	儿童特异性皮炎	/	中药1类							临床II期
YKYY006	感冒后咳嗽	/	中药1类							临床III期
YKYY008	银屑病	/	中药1类							临床前

资料来源：悦康药业公告，太平洋证券整理

五、结语

1、生物标志物检测技术多角度支持新药研发

过去长期困扰药物研发的一个重要障碍是AD患者的异质性，由于缺乏一致性的标准，参加临床试验的患者之间在疾病进程上可能有很大的区别，这为药物临床效果的评估增加了难度。

生物标志物检测能够从多个角度支持AD药物开发，比如，筛选参加临床试验的合适患者，跟踪评估在研药物的效果，或引导新药研发管线的构建，从而可能带来药物研发变革性的突破。

2、新药研发突破催化诊疗市场空间提升

近三年来，已有4款靶向A β 的单克隆抗体（Aducanumab, Lecanemab, Donanemab 和Gantenerumab）获得了美国FDA授予的突破性疗法认定，其中2款（Aducanumab和Lecanemab）已获批上市，用于早期轻度AD患者的治疗。它们在清除AD患者大脑中淀粉样蛋白沉积方面都表现出了良好的效果。

随着更多新药上市，长期未满足的巨大临床需求将促进AD诊疗市场空间的快速提升；另一方面，迅速增加的早筛、早诊和早治需求也有望推动更多创新诊疗产品上市，从而形成AD诊疗市场双螺旋上升的趋势。

投资建议：基于以上分析，重点推荐标的：恒瑞医药、先声药业、绿叶制药、康弘药业、悦康药业。

六、风险提示

- (1) 行业监管政策变化的风险。
- (2) 新品研发、注册及认证不及预期的风险。
- (3) 技术颠覆性风险。

重点推荐公司盈利预测表

代码	名称	最新评级	EPS				PE				股价 24/01/20
			2022	2023E	2024E	2025E	2022	2023E	2024E	2025E	
600276	恒瑞医药	买入	0.61	0.73	0.88	1.07	62.92	56.91	47.07	38.66	41.41
02096	先声药业	买入	0.36	0.73	0.52	0.67	29.60	7.26	10.15	8.00	5.85
02186	绿叶制药	买入	0.17	0.17	0.23	0.36	19.19	17.14	12.25	7.95	3.11
002773	康弘药业	买入	0.98	1.09	1.32	1.59	16.09	15.39	12.72	10.58	16.81
688658	悦康药业	买入	0.74	0.60	0.81	1.09	25.95	30.15	22.21	16.46	18.00

资料来源：Wind 资讯，太平洋研究院整理

投资评级说明

1、行业评级

看好: 预计未来 6 个月内, 行业整体回报高于沪深 300 指数 5% 以上;
中性: 预计未来 6 个月内, 行业整体回报介于沪深 300 指数 -5% 与 5% 之间;
看淡: 预计未来 6 个月内, 行业整体回报低于沪深 300 指数 5% 以下。

2、公司评级

买入: 预计未来 6 个月内, 个股相对沪深 300 指数涨幅在 15% 以上;
增持: 预计未来 6 个月内, 个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5% 与 15% 之间;
持有: 预计未来 6 个月内, 个股相对沪深 300 指数涨幅介于 -5% 与 5% 之间;
减持: 预计未来 6 个月内, 个股相对沪深 300 指数涨幅介于 -5% 与 -15% 之间;
卖出: 预计未来 6 个月内, 个股相对沪深 300 指数涨幅低于 -15% 以下。

公司地址

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七号
上海市浦东南路 500 号国开行大厦 17 楼 太平洋证券
深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904
广州大道中圣丰广场 988 号 102 太平洋证券



研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话： 95397

投诉邮箱： kefu@tpyzq.com

重要声明

太平洋证券股份有限公司具有经营证券期货业务许可证，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。