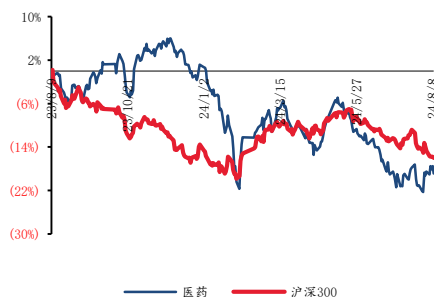


医药

CNS 创新药系列报告（三）：多款 DMT 进入 3 期阶段，PD 药物市场有望快速成长

■ 走势比较



■ 子行业评级

化学制药	无评级
中药生产	无评级
生物医药II	无评级
其他医药医疗	无评级

相关研究报告

<<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）>>-2024-01-20

<<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）>>-2023-12-16

证券分析师：谭紫媚

电话：0755-83688830

E-MAIL: tanzm@tpyzq.com

分析师登记编号：S1190520090001

证券分析师：张懿

电话：021-58502206

E-MAIL: zhangyi@tpyzq.com

分析师登记编号：S1190523100002

报告摘要

本篇帕金森病（PD）行业报告主要分析现有药物未满足的临床需求，梳理当前药物研发热点，以及分析药物治疗市场增长潜力等。

● 现有PD药物未满足的临床需求

目前国内外已上市的 PD 药物主要作用是增加大脑内多巴胺含量，或通过多种方式增加多巴胺能刺激，促进多巴胺合成和代谢。尽管目前临床上有多种可以改善症状的药物（ST），但缺乏具有循证医学证据支持的有疾病修饰作用的药物（DMT）。

现有 PD 药物主要包括复方左旋多巴、多巴胺受体激动剂、MAO-BI、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药以及金刚烷胺。但长期服用左旋多巴等药物会产生等药物可能导致运动并发症，并且通过药物调整找到最佳的症状控制与避免发生运动并发症之间平衡点的过程可能相当复杂。

● 疾病修饰疗法成为PD药物研发热点

根据 Dr. Kevin McFarthing 更新的 THE PARKINSON'S HOPE LIST，近五年已获批上市的抗 PD 药物有 7 个，2023 年已提交 FDA 上市申请的有 3 个，包括 ABBV-951，IPX203，SPN-830，以上 10 个均为 ST 药物。截至 2024 年 3 月，PD 在研管线共 163 个（87 个 ST，76 个 DMT），处于 3 期阶段管线有 16 个。

随着对 PD 发病机制的深入研究，更多潜在致病靶点被发现，让有望改变疾病进展的 PD 药物研发出现了更多可能。有望减缓甚至阻止疾病发展进程的疾病修饰疗法 DMT 成为近年来 PD 药物研发的热点。根据文献数据，2023 年 PD 在研管线中研究最多的 DMT 靶点为 α -突触核蛋白（ α -syn），其次分别为细胞疗法、肠道菌群疗法以及 GLP-1 受体激动剂等。

● PD 药物治疗市场规模将持续扩大

根据世界卫生组织 WHO 的数据，过去二十五年中，PD 患病率增加了一倍，2019 年全球估计有 850 万 PD 患者。根据美国帕金森病协会 APDA 数据，美国有近 100 万 PD 患者，每年有约 6 万新发患者。

根据文献数据分析，中国近 30 年 PD 发病率明显增加，其中 60-79 岁年龄段发病率较高。根据中国帕金森病治疗指南（第四版），中

国 65 岁以上人群 PD 患病率为 1.7%，预计中国 PD 患者人数将从 2005 年的 199 万人上升到 2030 年的 500 万人，几乎占到全球 PD 患者人数的一半。

根据 Mordor Intelligence 研究报告数据，全球 PD 药物市场规模将稳步增长，预计 2024 年全球 PD 药物市场规模为 55.6 亿美元，预计 2029 年将达到 66.3 亿美元，2024-2029 年复合增长率（CAGR）为 3.58%，预计亚太地区 PD 药物市场将快速增长。

综上所述，我们预计未来随着人口老龄化程度持续加深，PD 患者人数将快速增加，更多针对 PD 患者未满足临床需求的创新药也将逐步上市，尤其具有改变疾病进程的 DMT 上市后，有望催化 PD 药物市场规模快速成长。

相关标的：绿叶制药（罗替高汀缓释微球获批上市）、恒瑞医药（全球首款双基因药物 RGL-193 完成首例患者给药）。

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、 现有 PD 药物未满足的临床需求.....	5
(一) 现有 PD 药物作用机制和分类.....	5
(二) 现有 PD 药物无法改变疾病进展.....	7
(三) 长期使用左旋多巴等药物可能导致运动并发症.....	8
二、 疾病修饰疗法成为 PD 药物研发热点.....	10
(一) 全球 PD 药物研发管线进展情况.....	10
(二) ST 多巴胺能靶点管线进展较快.....	12
1、 ABBV-951 有望获批上市.....	12
2、 Tavapadon 顶线数据积极.....	14
(三) DMT 成为 PD 药物研发热点.....	16
1、 以 α -syn 为靶点的在研药物.....	16
2、 LRRK2 激酶抑制剂 BIIB122.....	19
3、 GLP-1 受体激动剂.....	20
4、 其他靶点在研药物.....	21
(四) 国内多款在研 PD 药物处于 1 期/2 期临床阶段.....	23
三、 PD 药物市场规模将持续扩大.....	24
(一) 中国 PD 患者预计 2030 年将达 500 万人，占全球 PD 患者人数的一半.....	24
(二) 全球 PD 药物市场预计 2029 年将达 66.3 亿美元.....	25
(三) 中国 PD 药物市场成长空间大.....	26
四、 重点上市公司推荐.....	27
(一) 绿叶制药：罗替高汀缓释微球 LY03003 获批上市.....	27
(二) 恒瑞医药：全球首款双基因药物 RGL-193 完成首例患者给药.....	28
五、 风险提示.....	29

图表目录

图表 1: 中枢多巴胺合成和代谢的主要生化机制.....	5
图表 2: 美国 AAFP 帕金森病药物治疗推荐指南	6
图表 3: 美国 AAFP 帕金森病早期治疗和中晚期运动并发症治疗方案.....	7
图表 4: 英国 NICE 帕金森病治疗指南	8
图表 5: 帕金森病运动并发症的处理原则	9
图表 6: 2023 年 PD 在研管线阶段及靶点分类	10
图表 7: 2023 年 PD 在研管线不同靶点占比	11
图表 8: ABBV-951 的分子结构、作用机制和脑内多巴胺浓度.....	12
图表 9: ABBV-951 可显著改善晚期帕金森病患者的运动并发症.....	13
图表 10: 完全激动剂左旋多巴半衰期较短.....	14
图表 11: 部分激动剂 Tavapadon 半衰期较长	14
图表 12: Tavapadon 的 1b 期临床试验结果	14
图表 13: Tavapadon 的 2 期临床试验结果	14
图表 14: Tavapadon 的针对晚期 PD 的 3 期临床试验设计	15
图表 15: Buntanetap 的分子作用机制	16
图表 16: Buntanetap 的 2/3 期 AD 临床试验结果	17
图表 17: Buntanetap 改善确诊超 3 年的 PD 患者症状	18
图表 18: Buntanetap 改善 PIGD 患者症状.....	18
图表 19: IKT-148009 单次剂量上升试验数据.....	18
图表 20: IKT-148009 多次剂量上升试验数据.....	18
图表 21: Lu AF82422 的 1 期临床试验	19
图表 22: BIIB122 的 1 期临床试验	20
图表 23: BIIB122 的 1b 期临床试验	20
图表 24: Lixisenatide 的 2 期临床试验疗效数据.....	21
图表 25: Lixisenatide 的 2 期临床试验不良反应	21
图表 26: KM-819 抑制的信号通路.....	22
图表 27: KM-819 促进 α -突触核蛋白降解机制	22
图表 28: 国内 PD 在研管线进展情况	23
图表 29: 中国不同年龄人群的 PD 发病率 (1990-2019)	24
图表 30: 全球 PD 药物治疗市场规模 (美元)	25
图表 31: 样本医院 PD 药物销售增长情况 (亿元)	26
图表 32: 样本医院 PD 药物市场格局	26
图表 33: 绿叶制药中枢神经管线进展情况.....	27
图表 34: AAV 感染宿主细胞的过程	28

一、现有 PD 药物未满足的临床需求

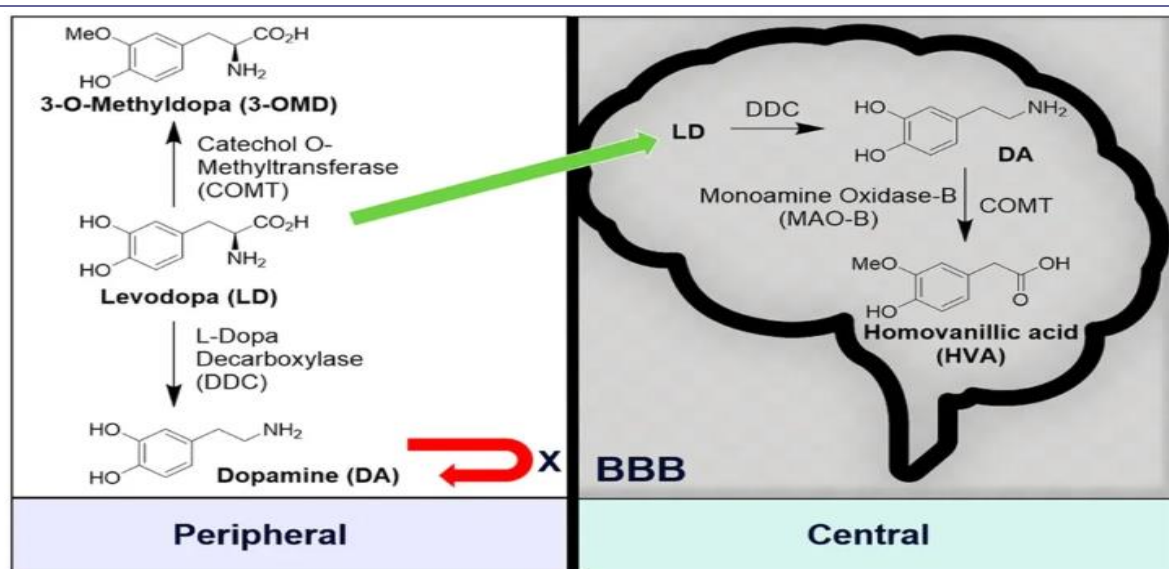
帕金森病（Parkinson's disease, PD）是继阿尔茨海默症（AD）后第二常见的神经系统退行性疾病，主要以黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成的病理变化，以及纹状体区多巴胺递质降低、多巴胺与乙酰胆碱递质失衡的生化改变为显著特征。

帕金森病临床表现主要有震颤（主要是静止性的，并描述为手搓丸样震颤）、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍等运动症状和睡眠障碍、嗅觉障碍、自主神经功能障碍（尿失禁、便秘、吞咽困难、直立性低血压）、认知和精神障碍（焦虑、抑郁、情绪变化）等非运动症状。

（一）现有 PD 药物作用机制和分类

目前国内外已上市的 PD 药物主要作用机制是增加大脑内多巴胺含量，或通过多种方式增加多巴胺能刺激，促进多巴胺合成和代谢。目前临床上尚缺乏具有循证医学证据支持的疾病修饰作用的 PD 药物，但有多种可以改善 PD 症状的药物。

图表1：中枢多巴胺合成和代谢的主要生化机制



资料来源：《Parkinson's Disease: Advances in Treatment and the Syntheses of Various Classes of Pharmaceutical Drug Substances》，太平洋证券整理

根据中国帕金森病治疗指南（第四版），可以改善帕金森病症状的药物大致有 6 大类：

- （1）多巴胺替代剂和左旋多巴脱羧酶抑制剂组成的复方制剂（可以减少左旋多巴在外周的降解），能补充脑内多巴胺，例如卡左双多巴、多巴丝肼；
- （2）多巴胺受体激动剂，能激活多巴胺受体，例如普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀等；
- （3）儿茶酚-氧位-甲基转移酶（COMT）抑制剂，能阻断多巴胺替代剂的代谢，例如恩他卡朋、托卡朋等；
- （4）B 型单胺氧化酶（MAO-B）抑制剂，能抑制多巴胺的代谢，例如司来吉兰、雷沙吉兰等；
- （5）腺苷 A2A 受体拮抗剂，例如伊曲茶碱；
- （6）其它种类药物，例如苯扎托品、金刚烷胺等。

图表2：美国 AAFP 帕金森病药物治疗推荐指南

Clinical recommendation	Evidence rating	Comments
Carbidopa/levodopa (Sinemet, Rytary), nonergot dopamine agonists, and monoamine oxidase-B inhibitors should be used for initial treatment of Parkinson disease. ¹⁰⁻¹²	A	Several randomized controlled trials that evaluate use of each agent or class for motor symptom management early in the disease
Dopamine agonists, catechol O-methyltransferase inhibitors, or monoamine oxidase-B inhibitors should be added to carbidopa/levodopa therapy to treat motor symptoms of advanced Parkinson disease. ^{13,14,20}	A	Several randomized controlled trials that evaluate the addition of each agent or class; there are no head-to-head trials comparing the effectiveness of adding one agent vs. another
Amantadine should be considered for treatment of dyskinesias in patients with advanced Parkinson disease. ¹⁰⁻¹²	B	Observational and randomized controlled trials with limited and inconsistent data
Nonmotor symptoms of Parkinson disease should be reviewed and addressed at each visit. ²⁴	C	Expert opinion
Physicians should consider referring patients with Parkinson disease to an interprofessional team to improve motor symptoms, mood, and quality of life. ³⁰	B	One small randomized controlled trial showing improved outcomes in motor symptoms, mood, and quality of life with interprofessional care vs. the control group (i.e., care by a neurologist only)
A = consistent, good-quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, expert opinion, or case series. For information about the SORT evidence rating system, go to https://www.aafp.org/afpsort .		

资料来源：《Parkinson Disease》，太平洋证券整理

根据美国家庭医生协会 AAFP 指南：

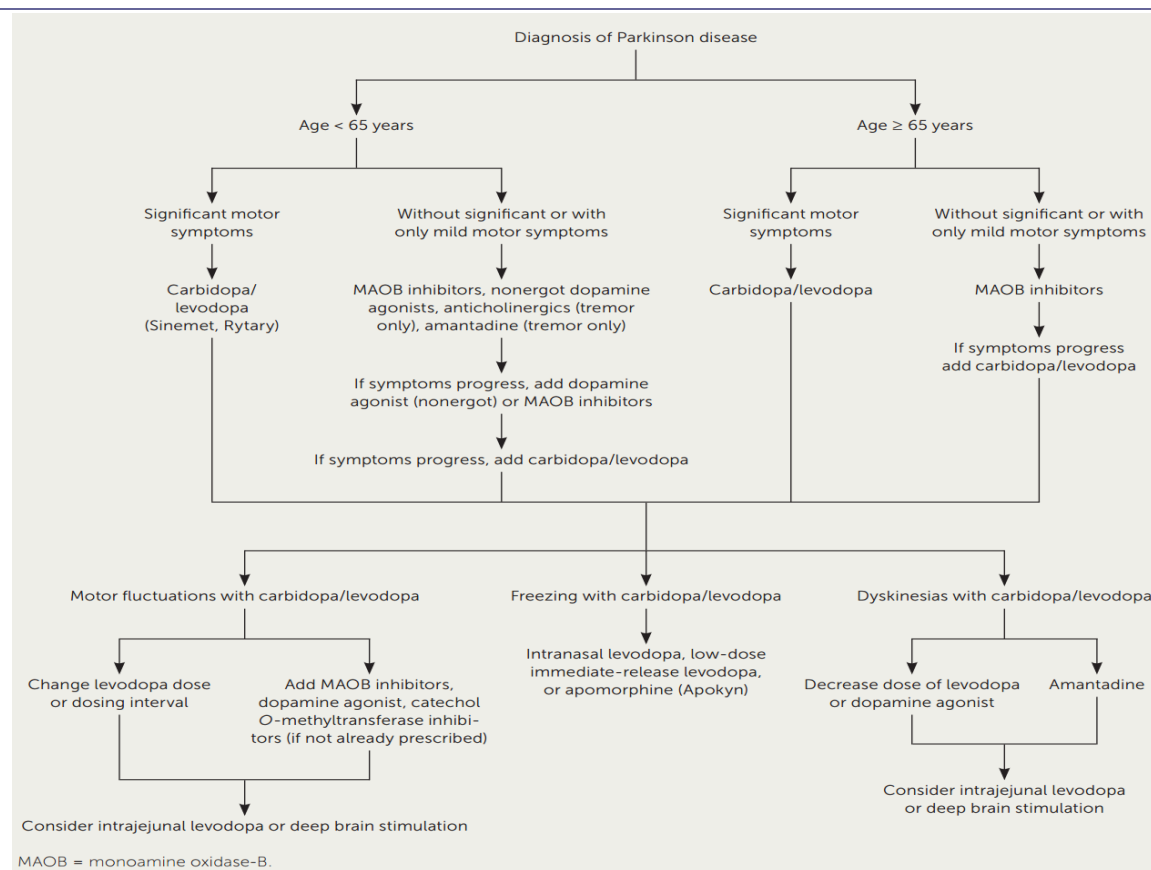
- （1）卡比多巴/左旋多巴，非麦角多巴胺激动剂和单胺氧化酶-B 抑制剂可作为治疗帕金森病的首选药物；
- （2）多巴胺激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂或单胺氧化酶-B 抑制剂可与卡比多巴/左旋多巴联用治疗晚期帕金森病的运动症状。

(二)现有 PD 药物无法改变疾病进展

目前 PD 发病机制并不明确，暂无可用于早期诊断的生物标志物，目前临床应用的药物或手术治疗方法均只能改善症状，不能阻止病情的发展，更无法达到治愈。疾病一旦发生将随时间推移而渐进性加重，有证据提示在疾病早期阶段的病程进展较后期阶段进展快。

早期治疗一般起始多以单药治疗，但也可采用两种不同作用机制（针对多靶点）的药物小剂量联合应用，力求疗效最佳，维持时间更长，而急性不良反应和运动并发症发生率更低。

图表3：美国 AAFP 帕金森病早期治疗和中晚期运动并发症治疗方案



资料来源：《Parkinson Disease》，太平洋证券整理

中晚期治疗需要妥善处理运动并发症。运动并发症主要有症状波动（即 ON 开-OFF 关现象，ON 指患者突然活动正常，肢体僵硬消失，可以自如活动；OFF 指患者突然出现肢体僵直，运动不能）和运动障碍，严重影响患者的生活质量。

(三)长期使用左旋多巴等药物可能导致运动并发症

根据英国 NICE 指南，左旋多巴是一线 PD 药物中相对更有效的对症治疗药物，但其也更容易导致运动并发症。此外，在晚期 PD 患者中，口服左旋多巴面对多种挑战，例如患者的胃肠道功能下降导致药物无法及时进入体内，而且口服药物不能将患者体内的药物浓度维持在一个稳定水平，也导致患者运动障碍的加剧。

图表4：英国 NICE 帕金森病治疗指南

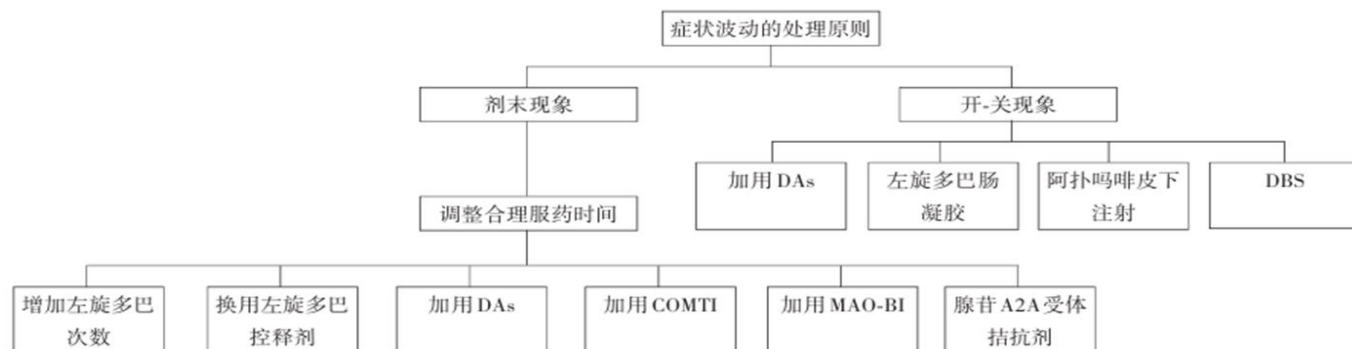
	Levodopa	Dopamine agonists	MAO-B inhibitors
Motor symptoms	More improvement in motor symptoms	Less improvement in motor symptoms	Less improvement in motor symptoms
Activities of daily living	More improvement in activities of daily living	Less improvement in activities of daily living	Less improvement in activities of daily living
Motor complications	More motor complications	Fewer motor complications	Fewer motor complications
Adverse events	Fewer specified adverse events*	More specified adverse events*	Fewer specified adverse events*
Abbreviation: MAO-B, monoamine oxidase B.			
* Excessive sleepiness, hallucinations and impulse control disorders (see the summary of product characteristics for full information on individual medicines).			

资料来源：《Parkinson's disease in adults: diagnosis and management》，太平洋证券整理

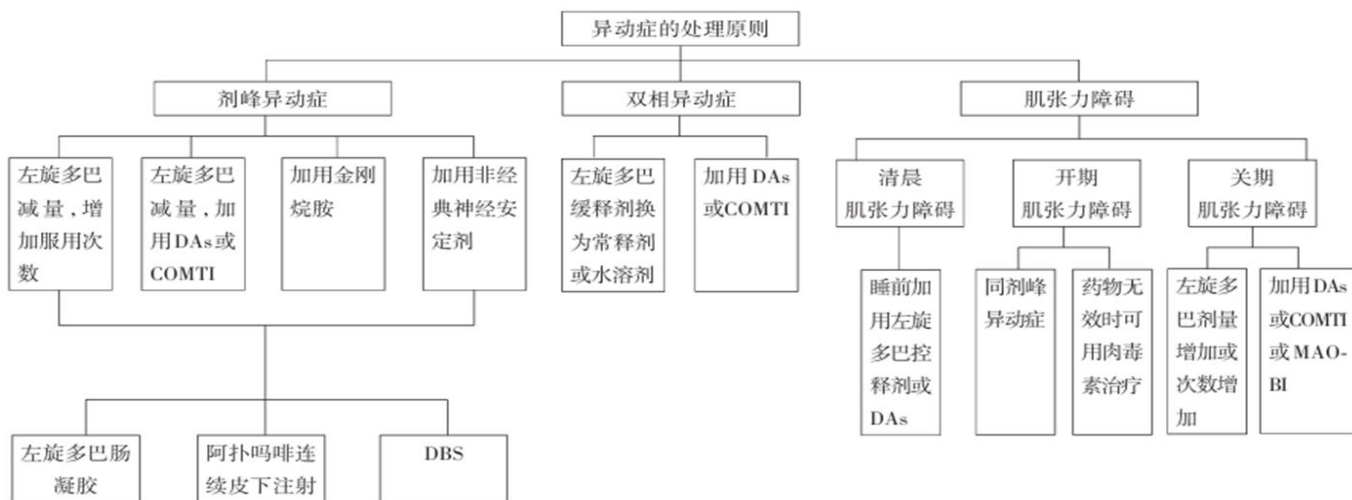
目前临床上主要通过提供持续性多巴胺能刺激（CDS）的药物或手段来对运动并发症起到延缓和治疗的作用，或者通过调整服药次数、剂量或添加药物来改善运动并发症症状。

但是，通过药物调整找到最佳的症状控制与避免发生运动并发症之间平衡点的过程可能相当复杂。

图表5：帕金森病运动并发症的处理原则



DAs:多巴胺受体激动剂; MAO-BI:单胺氧化酶B型抑制剂; COMTI:儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂; DBS:脑深部电刺激



DAs:多巴胺受体激动剂; MAO-BI:单胺氧化酶B型抑制剂; COMTI:儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂; DBS:脑深部电刺激

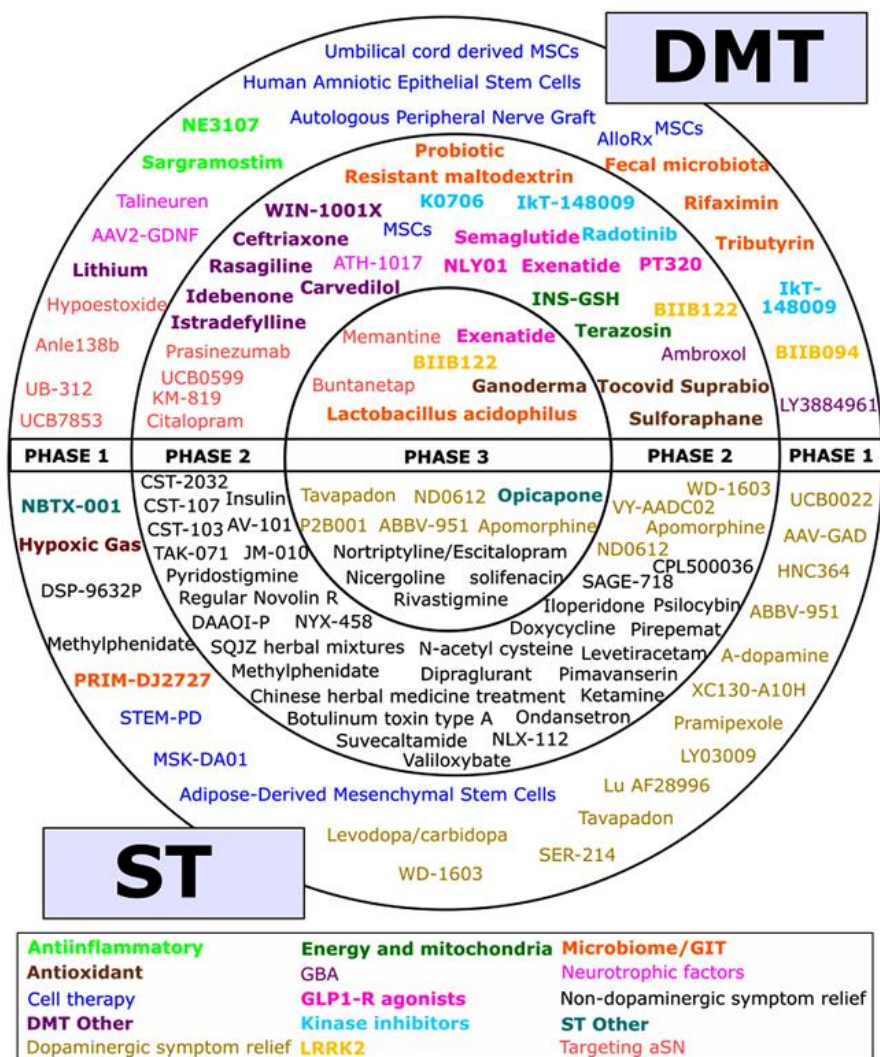
资料来源:《中国帕金森病治疗指南(第四版)》, 太平洋证券整理

二、疾病修饰疗法成为 PD 药物研发热点

(一)全球 PD 药物研发管线进展情况

截至 2023 年 1 月 31 日，在 ClinicalTrials.gov 注册的 PD 在研管线共 139 个，对症治疗（ST）76 个，疾病修饰疗法（DMT）63 个，其中有 14 个 ST 和 6 个 DMT 处于 3 期阶段。

图表6：2023 年 PD 在研管线阶段及靶点分类



资料来源：《Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2023 Update》，太平洋证券整理

根据美国帕金森病协会 APDA 对 2023 年 PD 管线的分析，主要关注的 DMT(蓝色)/药物有：
LRRK2/BIIB122, alpha-synuclein/Buntanetap, oxidative stress/Sulfuraphane, c-Abl kinase/IKT-148009,
Cell-based therapy/Bemdaneprocel, Decreasing inflammation/RO-7486967/selnoflast, Targeting cell
death/KM819。

图表7：2023 年 PD 在研管线不同靶点占比

Category	Phase 1		Phase 2		Phase 3		TOTAL	
Anti-inflammatories	3	6.4%	0	0.0%	0	0.0%	3	2.2%
Antioxidants	1	2.1%	2	2.8%	1	5.0%	4	2.9%
Cell therapy	10	21.3%	2	2.8%	0	0.0%	12	8.6%
Dopaminergic symptom relief - DA agonist	7	14.9%	1	1.4%	6	30.0%	14	10.1%
Dopaminergic symptom relief - LD reformulation	3	6.4%	2	2.8%	3	15.0%	8	5.8%
Dopaminergic symptom relief - other	5	10.6%	1	1.4%	1	5.0%	7	5.0%
Energy and mitochondria	0	0.0%	3	4.2%	0	0.0%	3	2.2%
GBA	1	2.1%	2	2.8%	0	0.0%	3	2.2%
GLP-1 agonists	0	0.0%	4	5.6%	1	5.0%	5	3.6%
Kinase inhibitors	1	2.1%	3	4.2%	0	0.0%	4	2.9%
LRRK2	1	2.1%	1	1.4%	1	5.0%	3	2.2%
Microbiome/GIT	4	8.5%	3	4.2%	1	5.0%	8	5.8%
Neurotrophic factors	2	4.3%	1	1.4%	0	0.0%	3	1.4%
Non-dopaminergic symptom relief - Adrenergic	0	2.1%	3	4.2%	1	5.0%	4	2.9%
Non-dopaminergic symptom relief - Cholinergic	0	0.0%	3	2.8%	2	10.0%	5	3.6%
Non-dopaminergic symptom relief - NMDA	0	0.0%	7	9.9%	0	0.0%	7	5.0%
Non-dopaminergic symptom relief - Serotonergic	1	2.1%	8	11.3%	1	5.0%	10	7.2%
Non-dopaminergic symptom relief - other	1	2.1%	12	16.9%	0	0.0%	13	9.4%
Targeting alpha-synuclein	6	12.8%	6	8.5%	2	10.0%	14	10.1%
Other DMT	1	2.1%	8	11.3%	0	0.0%	9	6.5%
TOTAL	47	100%	72	100%	20	100%	139	100%

资料来源：《Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2023 Update》，太平洋证券整理

根据 2024 年 3 月 Dr. Kevin McFarthing 更新的 THE PARKINSON'S HOPE LIST，近五年已获批上市的抗 PD 药物有 7 个，2023 年已提交 FDA 上市申请的有 3 个，包括 ABBV-951, IPX203, SPN-830, 以上 10 个均为 ST 药物，其中仅 Istradefylline (Nourias) 为 NCE, 其他均为 Reformulation。截至 2024 年 3 月，PD 在研管线共 163 个 (87 个 ST, 76 个 DMT)，处于 3 期阶段管线有 16 个。

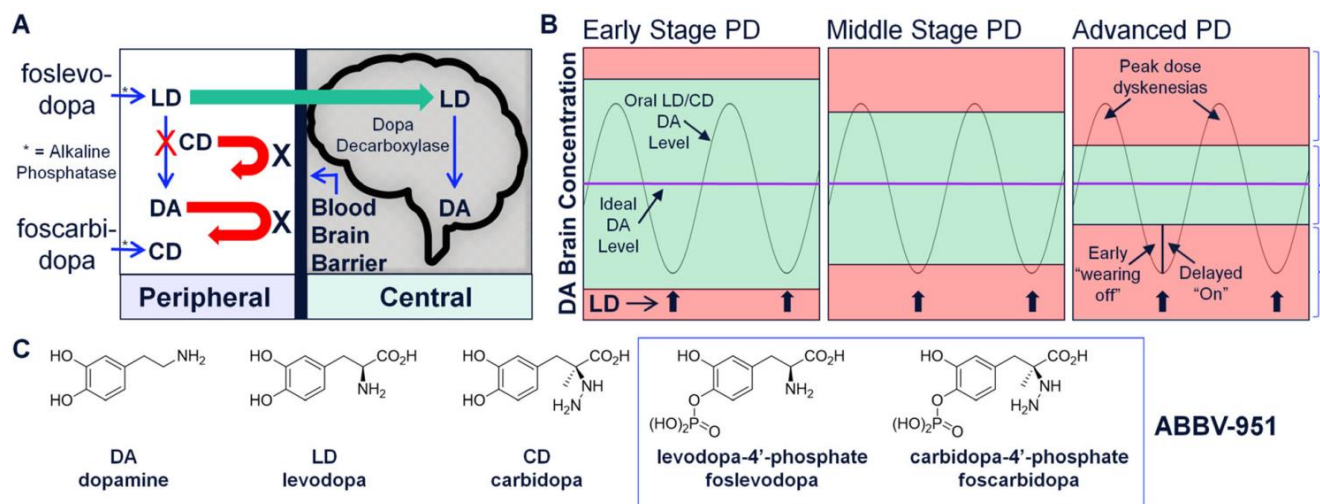
(二)ST 多巴胺能靶点管线进展较快

从靶点分类看，ST 仍以多巴胺能靶点为主，目前有多个处于 3 期阶段的药物，其中 AbbVie 开发的 ABBV-951 (foslevodopa/foscarbidopa) 和 Cerevel 开发的 Tavapadon 关注度较高。

1、ABBV-951 有望获批上市

ABBV-951 (foslevodopa/foscarbidopa) 是 AbbVie 开发的一款左旋多巴和卡比多巴前体药物，具有较高的水溶性和良好的化学稳定性，可通过皮下泵持续皮下输注给药，进而维持患者体内左旋多巴和卡比多巴浓度稳定。

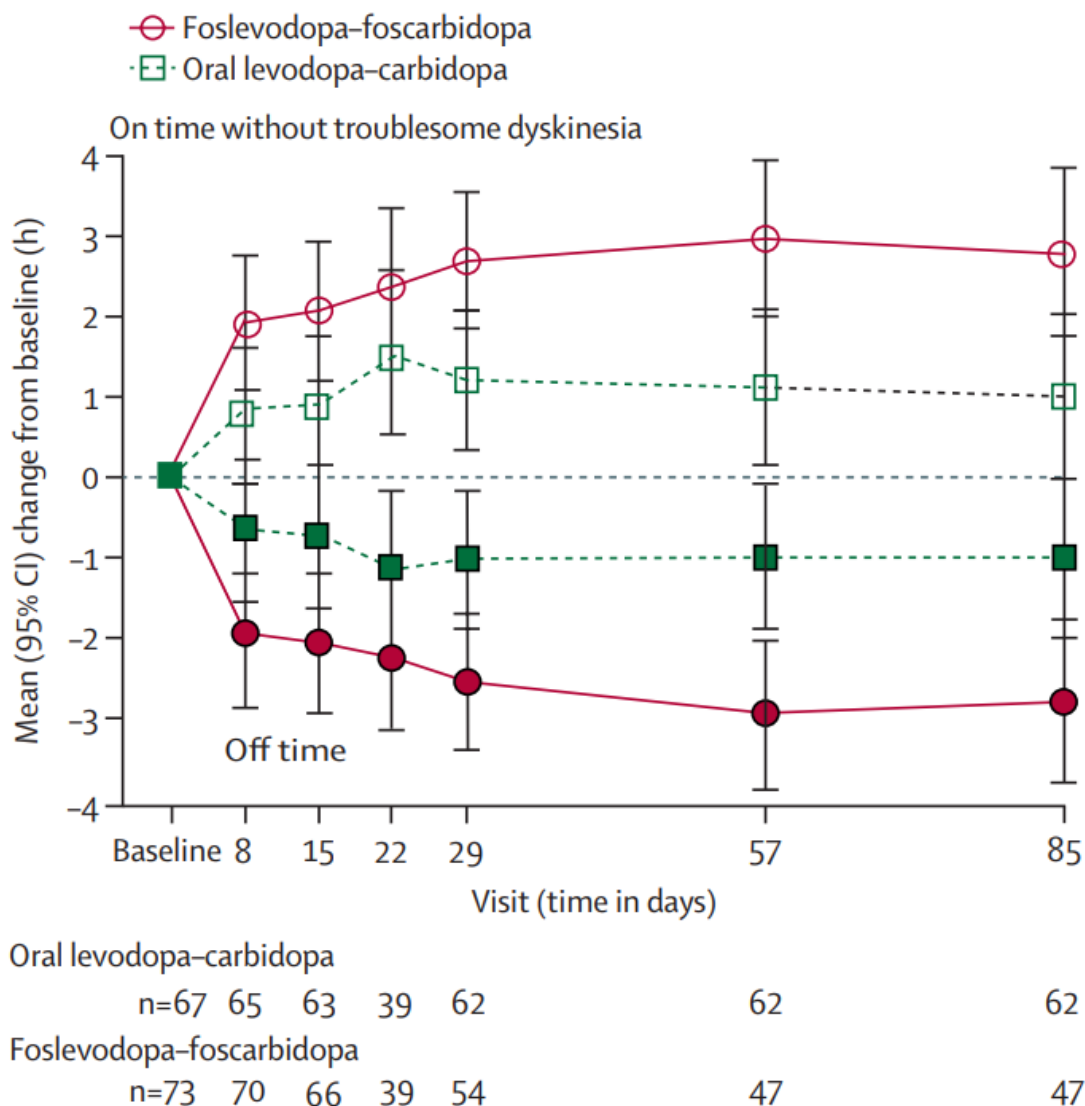
图表8：ABBV-951 的分子结构、作用机制和脑内多巴胺浓度



资料来源：《Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease》，太平洋证券整理

ABBV-951 可显著改善晚期 PD 患者的运动并发症。根据 ABBV-951 的 3 期临床试验 M15-736 结果，与口服左旋多巴/卡比多巴 (levodopa/carbidopa) 相比，每天持续 24 小时皮下输注 ABBV-951，在第 12 周时，ABBV-951 组“Good On”时间增加 2.72 小时，而口服药物组增加 0.97 小时 (p=0.0083)。并且，在第 1 周时就观察到 ABBV-951 组改善患者的“Good On”时间，并持续整个 12 周治疗周期。此外，试验还观察到，ABBV-951 组平均不良“Off”时间较基线的改善。治疗 12 周后，ABBV-951 组“Off”时间降低了 2.75 小时，口服药物组降低了 0.96 小时 (p=0.0054)。

图表9: ABBV-951 可显著改善晚期帕金森病患者的运动并发症



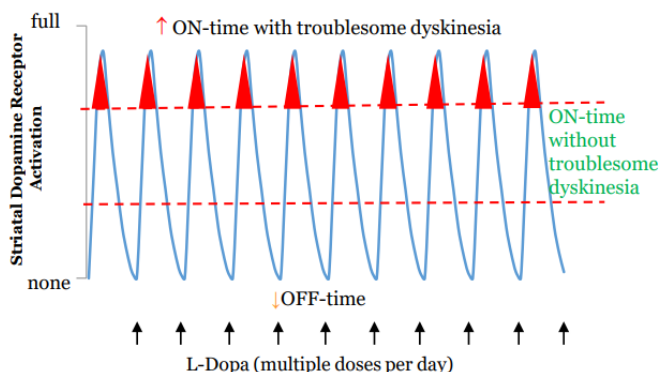
资料来源:《Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial》, 太平洋证券整理

ABBV-951 有望获得 FDA 批准上市。2022 年 5 月 AbbVie 向 FDA 提交 ABBV-951 的 NDA, 2023 年 3 月收到 CRL, FDA 要求补充皮下泵的相关资料, 2023 年 12 月提交 CRR, 2024 年 6 月再次收到 CRL, 主要因第三方生产商未通过检查, 不涉及 ABBV-951 及皮下泵的安全性、有效性、标签相关的问题, 后续将继续申报上市。目前 ABBV-951 已先后于 2024 年 1 月和 2 月在欧洲和加拿大获批上市。

2、Tavapadon 顶线数据积极

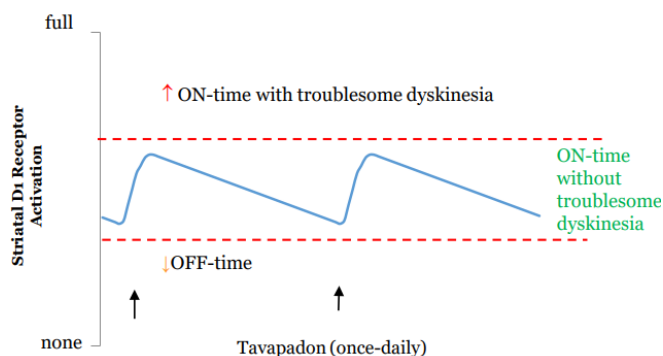
Cerevel 开发的 Tavapadon 为一款潜在的 FIC 高选择性 D1/D5 受体部分激动剂，且半衰期较长，能够更好做到治疗效果和运动并发症之间的平衡，有潜力成为早期 PD 单药治疗和晚期 PD 辅助治疗药物。

图表10：完全激动剂左旋多巴半衰期较短



资料来源：Cerevel 公司官网，太平洋证券整理

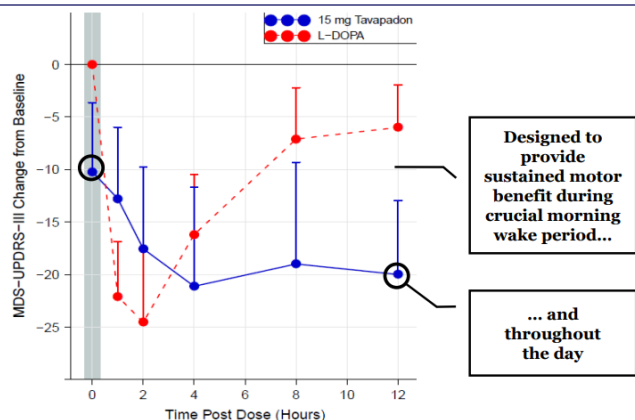
图表11：部分激动剂 Tavapadon 半衰期较长



资料来源：Cerevel 公司官网，太平洋证券整理

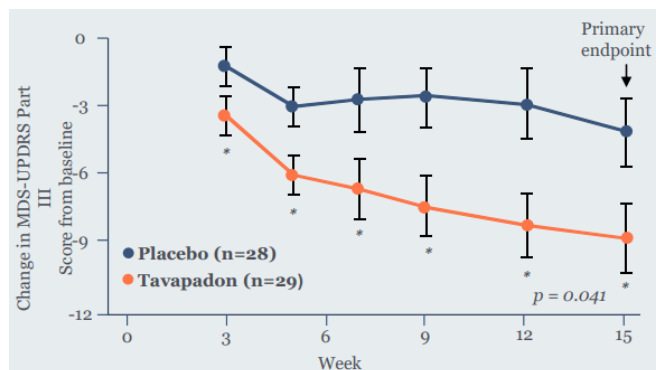
Tavapadon 的 1b 期临床试验结果表明其改善运动症状的作用和左旋多巴相当且更持久。Tavapadon 的 II 期临床数据表明，和对照组相比，Tavapadon 组的 MDS-UPDRS part III 分数下降 4.8 分 (P=0.04)，且安全性和耐受性良好，头痛和恶心等不良反应较轻。

图表12：Tavapadon 的 1b 期临床试验结果



资料来源：Cerevel 公司官网，太平洋证券整理

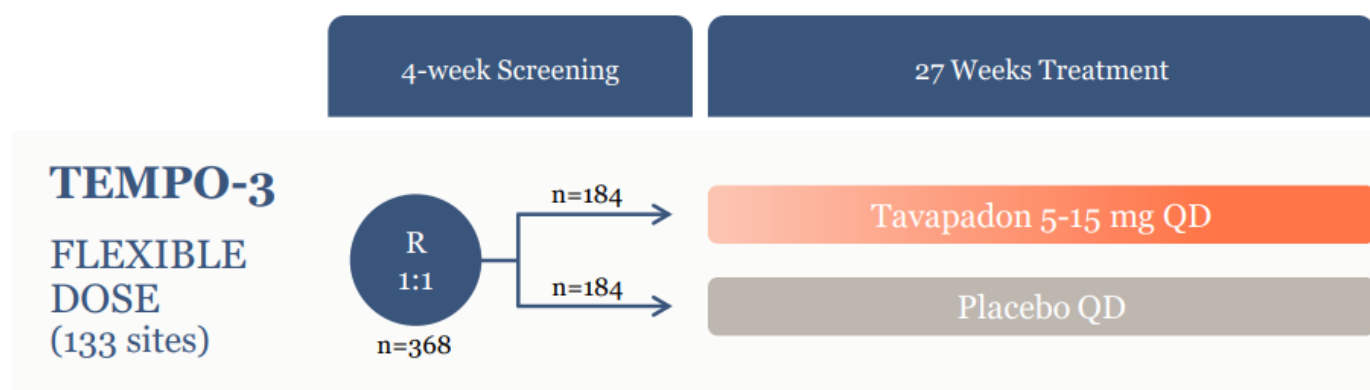
图表13：Tavapadon 的 2 期临床试验结果



资料来源：Cerevel 公司官网，太平洋证券整理

晚期 PD 顶线数据积极。2024 年 4 月 18 日，Cerevel 宣布 Tavapadon 为期 27 周的针对晚期 PD 的 3 期临床（507 adults）顶线数据积极，达到主要临床终点，Tavapadon+LD 治疗组没有运动障碍的“ON”时间显著提升 1.1h（1.7h VS 0.6h, $P<0.0001$ ）。此外，预计 Tavapadon 针对早期 PD 的两项 3 期临床也将于 2024H2 读出数据。

图表14：Tavapadon 的针对晚期 PD 的 3 期临床试验设计



资料来源：Cerevel 公司官网，太平洋证券整理

(三) DMT 成为 PD 药物研发热点

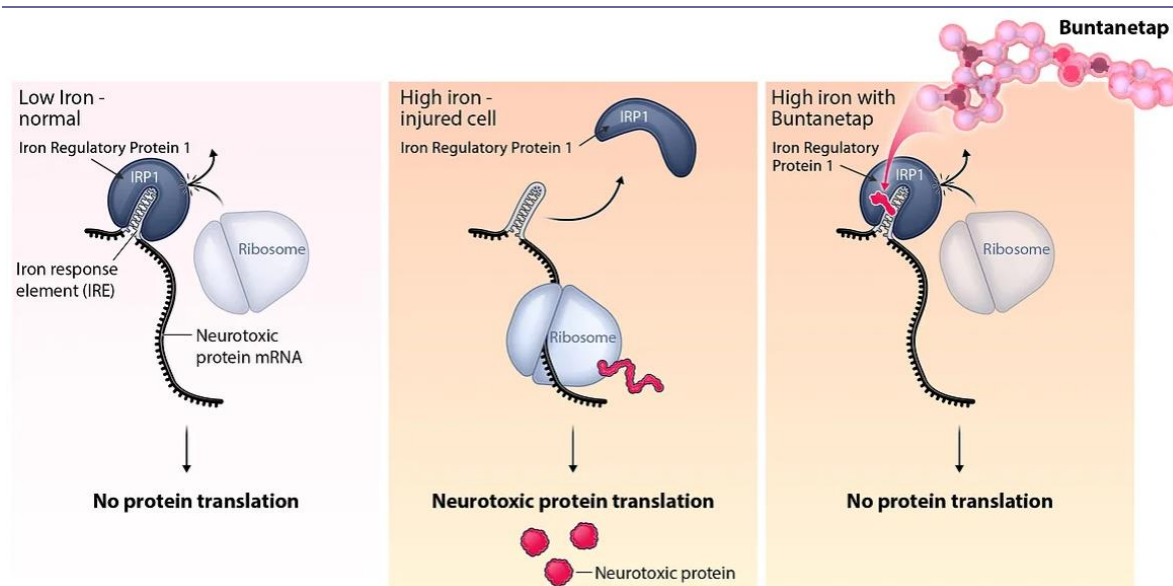
随着对 PD 发病机制的深入研究，更多潜在致病靶点被发现，让有望改变疾病进展的 PD 药物研发出现了更多可能。有望减缓甚至阻止疾病发展进程的疾病修饰疗法 DMT 成为近年来 PD 药物研发的热点。根据文献数据，2023 年 PD 在研管线中研究最多的 DMT 靶点为 α -突触核蛋白 (α -syn)，其次分别为细胞疗法、肠道菌群疗法以及 GLP-1 受体激动剂等。

1、以 α -syn 为靶点的在研药物

(1) Buntanetap

Buntanetap 是 Annovis Bio 公司开发的一种可阻断 mRNA 翻译表达神经毒性蛋白的小分子抑制剂。Buntanetap 能够抑制 β 淀粉样蛋白的前体蛋白 APP、tau 蛋白、 α -突触核蛋白等多种神经毒性蛋白的翻译表达，可改善突触传递、轴突运输和减少神经炎症，有望减缓多种神经退行性疾病的疾病进程。

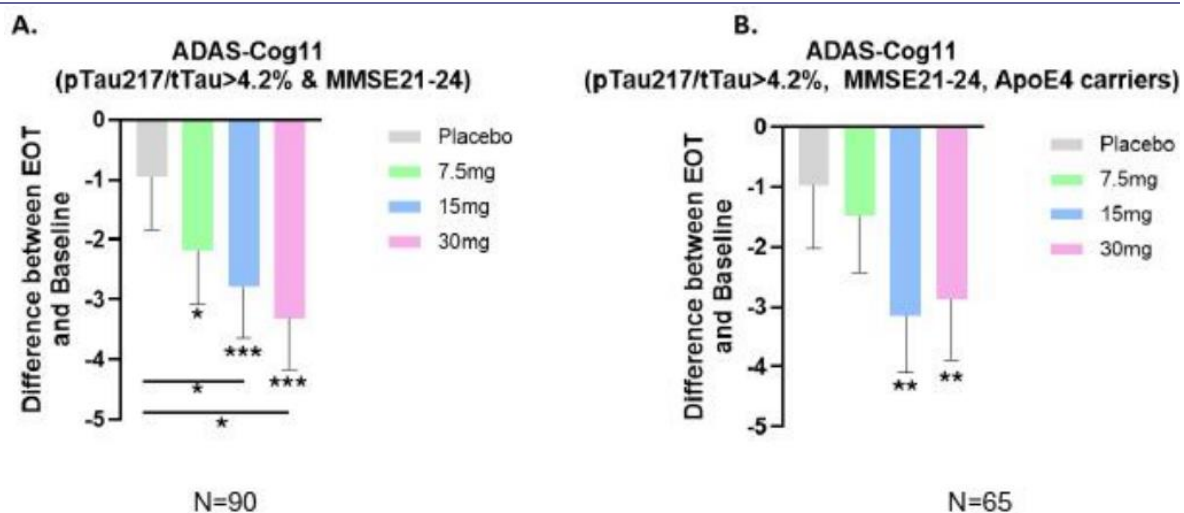
图表15: Buntanetap 的分子作用机制



资料来源: Annovis Bio 公司官网, 太平洋证券整理

2024 年 6 月，Annovis Bio 公布了 Buntanetap 在 AD 患者的 2/3 期临床研究结果，Buntanetap 可显著改善轻度 AD 患者 ADAS-Cog 11 的评分，并降低患者血浆 Tau 蛋白水平，在 APOE4 基因携带者也具有较好的安全性，且没有 ARIA 发生。

图表16: Buntanetap 的 2/3 期 AD 临床试验结果

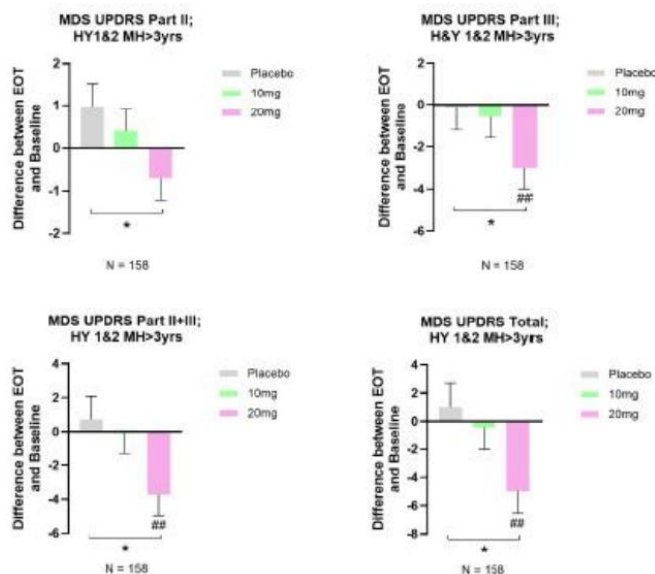


资料来源: Annovis Bio 公司官网, 太平洋证券整理

2024 年 7 月，Annovis Bio 公布了 Buntanetap 在早期 PD 患者的 3 期临床研究结果：

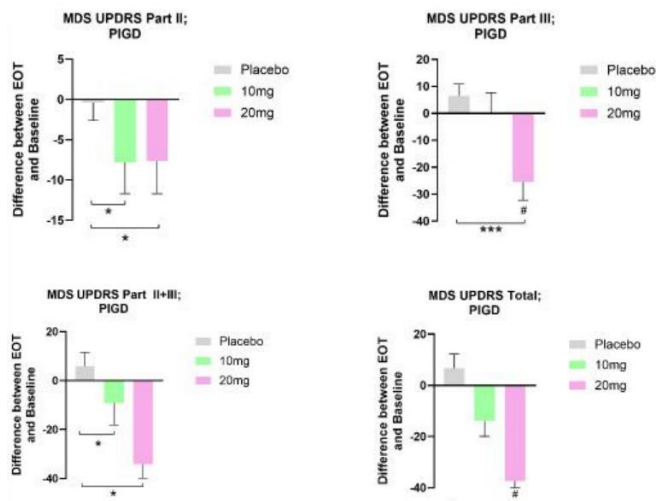
- (1) Buntanetap 可显著改善有轻度认知障碍的 (MMSE 20-26) PD 患者的认知能力；
- (2) Buntanetap 在确诊超过 3 年的 PD 患者中，其主要终点 MDS-UPDRS 第 II 部分 (评估患者日常生活能力)、关键次要终点 MDS-UPDRS 第 III 部分 (评估患者的运动功能)、以及 MDS-UPDRS 第 II+III 部分和 MDS-UPDRS 总分均具有显著改善；
- (3) Buntanetap 在姿势不稳定和步态困难的患者中 (PIGD)，其主要终点 MDS-UPDRS 第 II 部分 (评估患者日常生活能力)、关键次要终点 MDS-UPDRS 第 III 部分 (评估患者的运动功能)、以及 MDS-UPDRS 第 II+III 部分和 MDS-UPDRS 总分均具有显著改善；
- (4) Buntanetap 有降低神经毒性蛋白和炎症、增加轴突完整性和突触功能的趋势。

图表17: Buntanetap 改善确诊超 3 年的 PD 患者症状



资料来源: Annovis Bio 公司官网, 太平洋证券整理

图表18: Buntanetap 改善 PIGD 患者症状

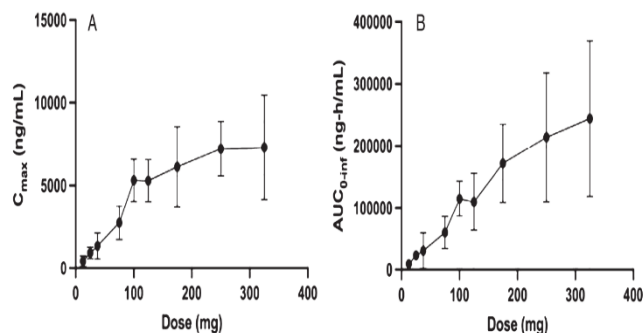


资料来源: Annovis Bio 公司官网, 太平洋证券整理

(2) Risvodetininb (IKT-148009)

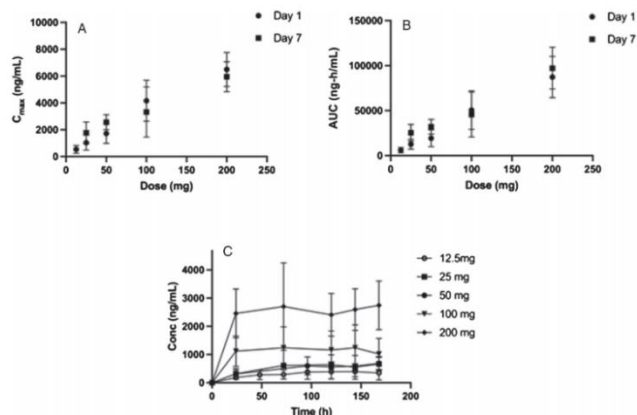
IKT-148009 是一种小分子 c-Abl 激酶抑制剂, 可降低 c-Abl 激酶的活性。有研究表明, c-Abl 的过度激活是氧化应激的下游效应, c-Abl 激活增加可能与 α -突触核蛋白聚集相关。IKT-148009 目前正在进行 2 期临床试验以进一步探讨其安全性、耐受性以及初步疗效。

图表19: IKT-148009 单次剂量上升试验数据



资料来源: 《A Phase I, Randomized, SAD, MAD, and PK Study of Risvodetininb in Older Adults and Parkinson's Disease》, 太平洋证券整理

图表20: IKT-148009 多次剂量上升试验数据

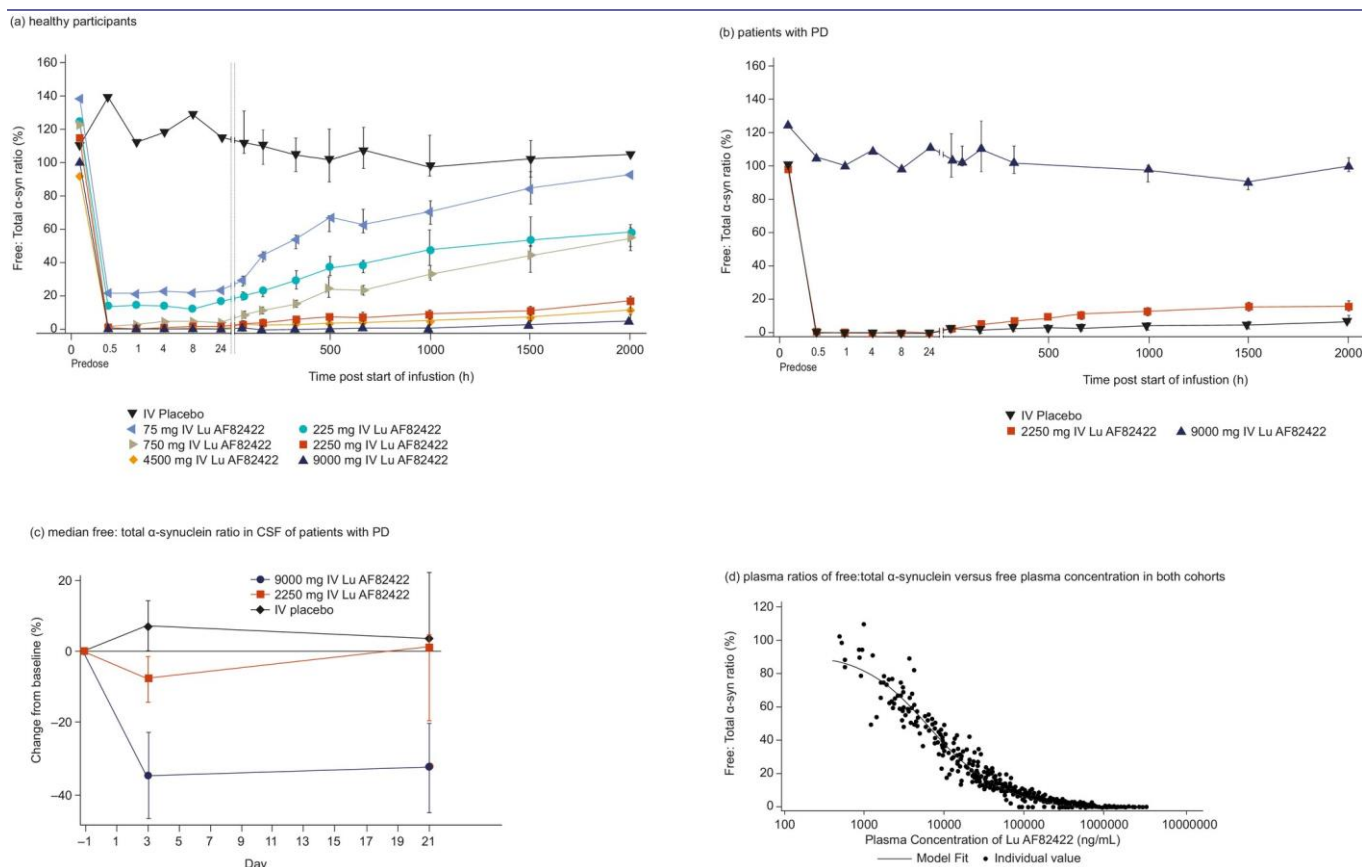


资料来源: 《A Phase I, Randomized, SAD, MAD, and PK Study of Risvodetininb in Older Adults and Parkinson's Disease》, 太平洋证券整理

(3) Lu AF82422

Lu AF82422 是一种靶向 α -syn C 末端的人免疫球蛋白 G1 (IgG1) 单克隆抗体，可优先与细胞外聚集的 α -syn 结合。根据 Lu AF82422 的 1 期临床试验结果，Lu AF82422 的血浆浓度对游离 α -syn 的血浆浓度和游离与总 α -syn 的比率具有直接的、浓度依赖性的降低作用，可降低高剂量 PD 队列中 CSF 的游离与总 α -syn 比值。

图表21: Lu AF82422 的 1 期临床试验



资料来源:《Randomized Phase I Trial of the α -Synuclein Antibody Lu AF82422》, 太平洋证券整理

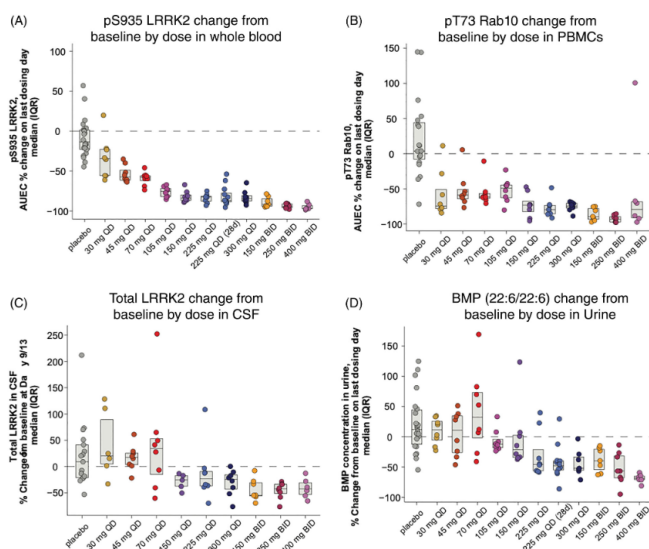
2、LRRK2 激酶抑制剂 BIIB122

BIIB122 是 Denali 公司开发的一款潜在 FIC 小分子 LRRK2 激酶抑制剂，可通过抑制 LRRK2 激酶活性恢复溶酶体的功能，可能对携带或不携带 LRRK2 基因突变的 PD 患者有效。

BIIB122 在健康志愿者中开展的 1 期临床研究 (N=184) 和在 PD 患者中开展的 1b 期临床研

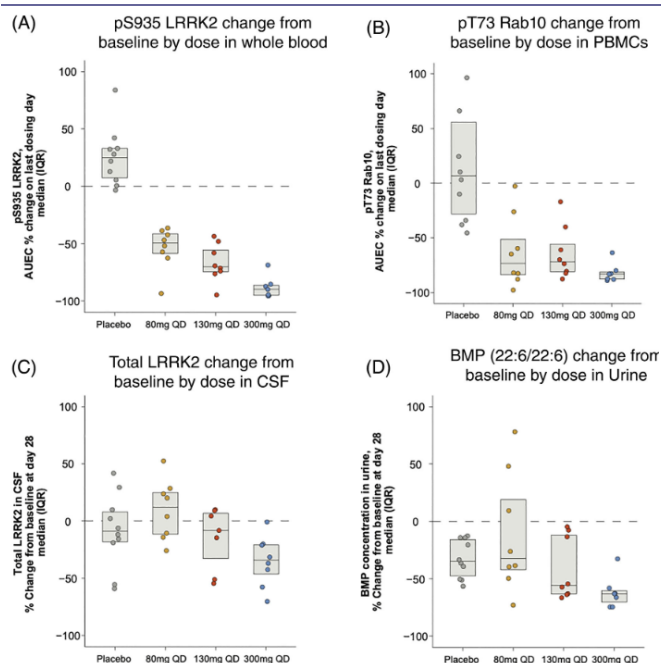
究 (N=36) 结果表明，通过测量 pS935 LRRK2 和 pT73 Rab10 变化，证实 BIIB122 参与了 LRRK2 靶点调控和下游信号通路，尿液中生物标志物溶酶体脂质 BMP 水平呈剂量依赖性减少。

图表22: BIIB122 的 1 期临床试验



资料来源:《LRRK2 Inhibition by BIIB122 in Healthy Participants and Patients with Parkinson's Disease》, 太平洋证券整理

图表23: BIIB122 的 1b 期临床试验



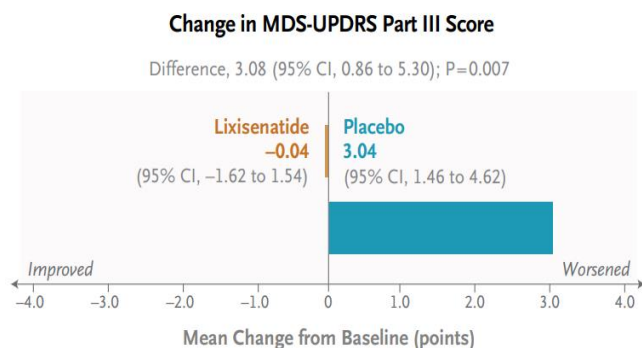
资料来源:《LRRK2 Inhibition by BIIB122 in Healthy Participants and Patients with Parkinson's Disease》, 太平洋证券整理

目前 Biogen 和 Denali 公司正在海外开展一项 2b 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，计划入组 640 例受试者，以确定 BIIB122 在早期特发性携带或不携带 LRRK2 基因突变的 PD 患者中的疗效和安全性。

3、GLP-1 受体激动剂

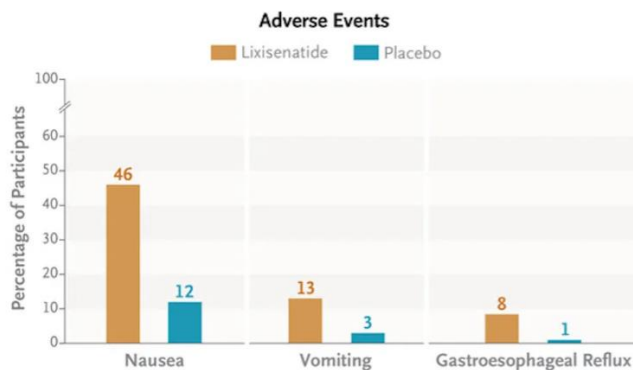
赛诺菲开发的利司那肽 Lixisenatide 是一种胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂，可减少神经炎症，增加突触功能，具有神经保护的作用。Lixisenatide 的 2 期临床试验结果表明，在 12 个月时，治疗组患者的 MDS-UPDRS 第 III 部分评分变化为 -0.04 分，而安慰剂组的评分变化为 +3.04 分。在 14 个月时，经过 2 个月洗脱期后，停药状态的平均 MDS-UPDRS 运动评分，治疗组为 17.7 分，安慰剂组为 20.6 分。在安全性方面，治疗组 46% 的人出现恶心，13% 的人出现呕吐。

图表24: Lixisenatide 的 2 期临床试验疗效数据



资料来源:《Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease》, 太平洋证券整理

图表25: Lixisenatide 的 2 期临床试验不良反应



资料来源:《Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease》, 太平洋证券整理

4、其他靶点在研药物

(1) 细胞疗法 Bemdaneprocel

Bemdaneprocel (BRT-DA01) 是 BlueRock 公司开发的一款细胞疗法, 由多能干细胞衍生、可产生多巴胺的神经元组成, 可通过手术植入 PD 患者脑内, 重建受破坏的神经网络, 恢复患者的运动和非运动功能。

Bemdaneprocel 的 1 期临床试验结果显示, Bemdaneprocel 高剂量组在一年后处于“Good on”的时间增加 2.16 小时, 低剂量组增加 0.72 小时, 且均没有出现运动障碍; 高剂量组处于“off”的时间相应减少 1.91 小时, 低剂量组减少 0.75 小时。

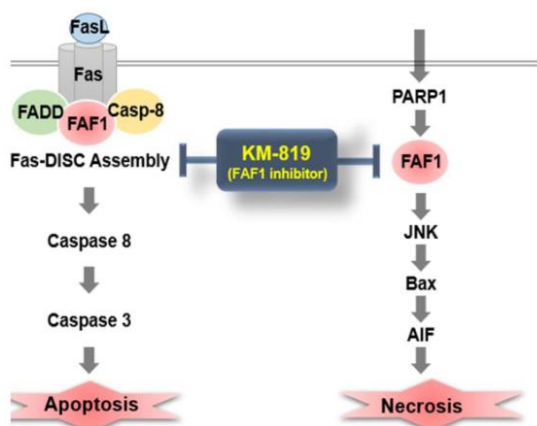
(2) NLRP3 炎性小体抑制剂 Selnoflast

研究表明, 炎症小体可能是 PD 进展的关键驱动因素, 含有 NLRP3 炎性小体可以通过一系列途径致使路易小体形成, 并促进白细胞介素-1 β (IL-1 β) 分泌, 继而损伤多巴胺能神经元, 最终促进 PD 的进程。Selnoflast 是一种抑制 NLRP3 炎性小体的小分子, 在 Ib 期研究中, 招募了总共 48-72 名患有早期 PD (初治或稳定对症治疗) 的个体, 以测试新型 NLRP3 炎性小体抑制剂 Selnoflast 在早期 PD 中的安全性、药代动力学和药效学。

(3) Fas 相关因子 1 抑制剂 KM819

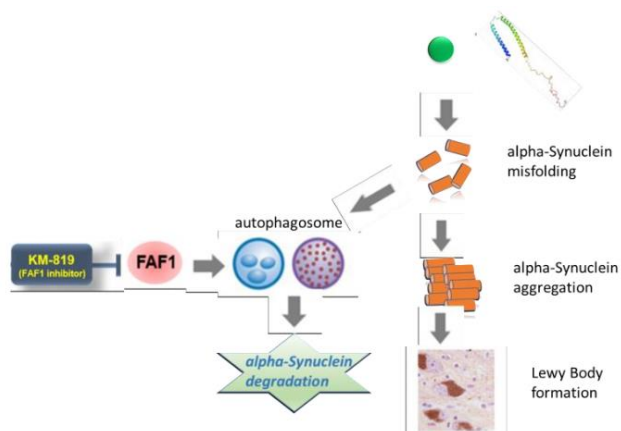
KM819 是 FASciate 公司开发的一种细胞死亡的关键调节因子-Fas 相关因子 1 (FAF1) 的小分子抑制剂。KM-819 是第一个抑制 FAF1 蛋白的 DMT 候选药物，有望通过抑制细胞凋亡，减缓甚至完全阻止 PD 病情进展。KM-819 目前正在开展 1b/2 期临床研究。

图表26: KM-819 抑制的信号通路



资料来源: FASciate Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

图表27: KM-819 促进 α -突触核蛋白降解机制



资料来源: FASciate Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

(四)国内多款在研 PD 药物处于 1 期/2 期临床阶段

目前国内共有 21 款 PD 在研新药物，其中处于 1 期临床的药物有 9 项，2 期临床的药物有 8 项，3 期临床的药物有 2 项。

细胞疗法近年来在各大疾病领域取得突破，为 PD 治疗提供了新的研究方向。睿健医药的 NouvNeu001，是全球首个进入临床阶段的基于化学诱导的通用型细胞治疗产品。

图表28：国内 PD 在研管线进展情况

药品名称	注册类别	研发机构	全球阶段	中国阶段
safinamide	1 类新药	Newron	批准上市	申请上市
罗替戈汀缓释微球	2.2 类新药	山东绿叶	2 期临床	批准上市
MTS-004	2.2 类新药	杭州剂泰	3 期临床	3 期临床
123I-ioflupane	/	通用医疗	批准上市	3 期临床
DNL-151	1 类新药	Genentech inc	3 期临床	2 期临床
KDT-3594	1 类新药	Kissei 医药	2 期临床	2 期临床
人源多巴胺能前体细胞	1 类新药	武汉睿健	2 期临床	2 期临床
卡比多巴+左旋多巴	2.2 类新药	汉都医药	2 期临床	2 期临床
HRG-2010	2.2 类新药	江苏恒瑞	2 期临床	2 期临床
VG-081821AC	1 类新药	浙江春禾	2 期临床	2 期临床
l-demethyl phencynonate hydrochloride	1.1 类新药	中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所	2 期临床	2 期临床
RGL-193	/	上海瑞宏迪	1 期临床	1 期临床
盐酸阿扑吗啡	5.1 类新药	Britannia Pharmaceuticals Lid	批准上市	1 期临床
BHV-8000	1 类新药	杭州高光	1 期临床	1 期临床
NouvNeu-001	1 类新药	武汉睿健	1 期临床	1 期临床
NouvNeu-003	1 类新药	武汉睿健	1 期临床	1 期临床
Baicalein	1.1 类新药	中国医学科学院药物研究所	1 期临床	1 期临床
甲磺酸雷沙吉兰	2.2 类新药	上海中西药业	1 期临床	1 期临床
WXWH-0226	1 类新药	贵州伊诺其尼	1 期临床	1 期临床
HEC-122505MsOH	1 类新药	广东东阳光	1 期临床	1 期临床
Fen lexixamine	/	中国医学科学院药物研究所	1 期临床	1 期临床

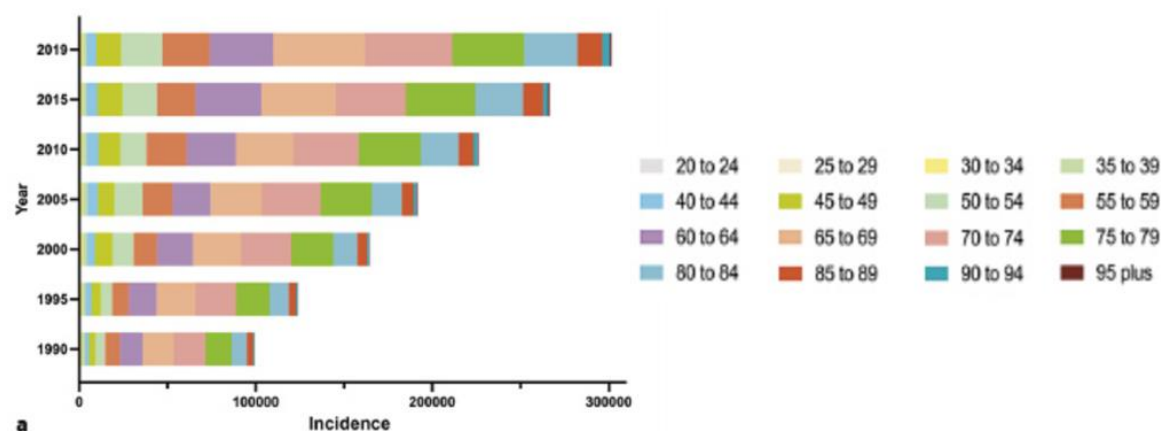
资料来源：药融云，太平洋证券整理

三、PD 药物市场规模将持续扩大

(一) 中国 PD 患者预计 2030 年将达 500 万人，占全球 PD 患者人数的一半

根据世界卫生组织 WHO 的数据，过去二十五年中，PD 患病率增加了一倍，2019 年全球估计有 850 万 PD 患者。根据美国帕金森病协会 APDA 数据，美国有近 100 万 PD 患者，每年有约 6 万新发 PD 患者。

图表 29：中国不同年龄人群的 PD 发病率（1990-2019）



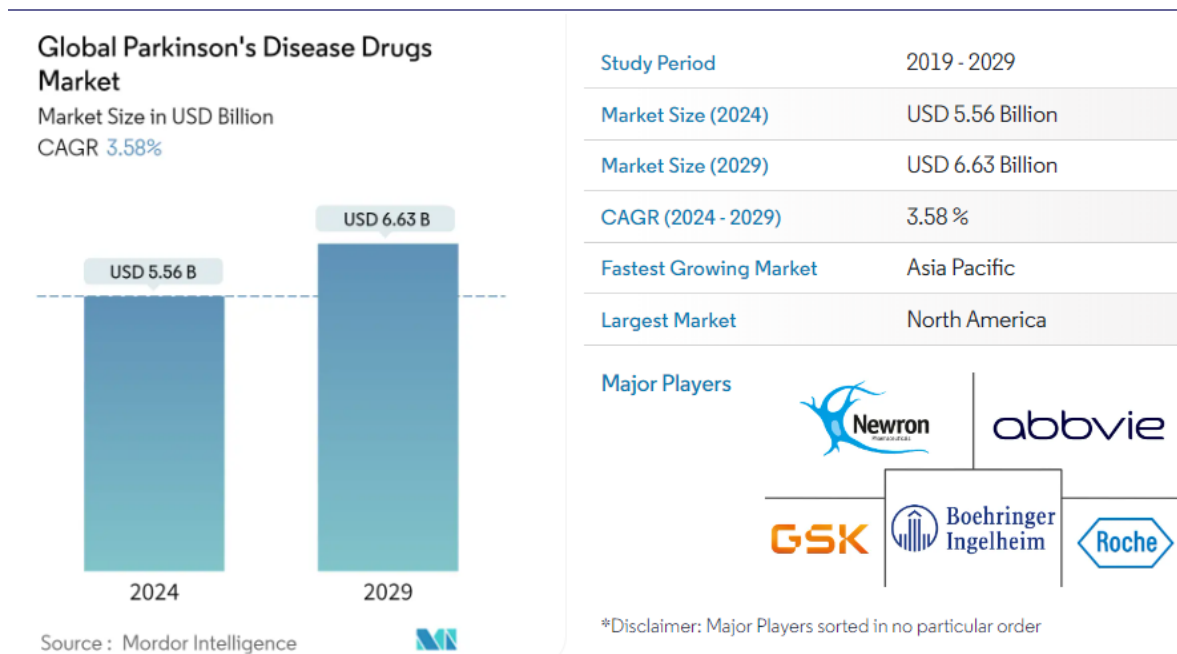
资料来源：《Burden of Parkinson Disease in China, 1990–2019: Findings from the 2019 Global Burden of Disease Study》，太平洋证券整理

根据文献数据分析，中国近 30 年 PD 发病率明显增加，其中 60-79 岁年龄段发病率较高。根据中国帕金森病治疗指南（第四版），中国 65 岁以上人群 PD 患病率为 1.7%，预计中国 PD 患者人数将从 2005 年的 199 万人上升到 2030 年的 500 万人，几乎占到全球 PD 患者人数的一半。

(二)全球 PD 药物市场预计 2029 年将达 66.3 亿美元

根据 Mordor Intelligence 研究报告数据，全球 PD 药物市场规模将稳步增长，预计 2024 年全球 PD 药物市场规模为 55.6 亿美元，预计 2029 年将达到 66.3 亿美元，2024-2029 年复合增长率（CAGR）为 3.58%，预计亚太地区 PD 药物市场将快速增长。

图表30：全球 PD 药物治疗市场规模（美元）

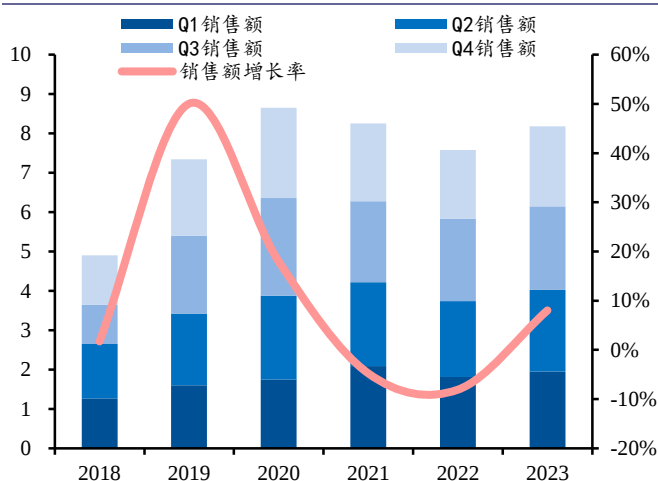


资料来源：《Parkinsons Disease Drugs Market Size & Share Analysis - Growth Trends & Forecasts (2024 - 2029)》
Source: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/parkinsons-disease-drugs-market>，太平洋证券整理

(三)中国 PD 药物市场成长空间大

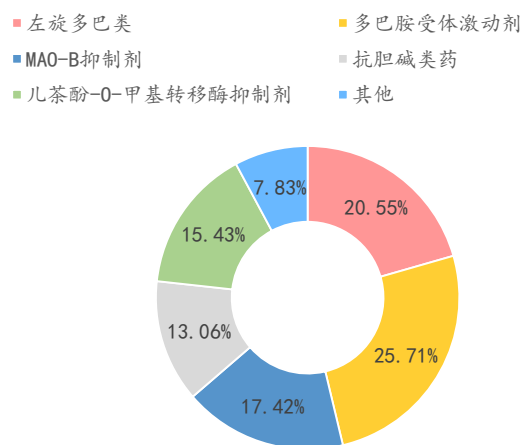
根据 Wind 医药库数据，截止 2023 年底，样本医院 PD 药物销售规模达 8.18 亿元，增长率为 8.04%，预计 2023 年 PD 药物整体市场规模达 32.72 亿元（放大 4 倍），相比全球市场仍有较大成长空间。其中，销售规模最大的前三类药物为多巴胺受体激动剂类、左旋多巴类以及 MAO-B 抑制剂类药物，分别占比 25.71%、20.55%和 17.42%。

图表31：样本医院 PD 药物销售增长情况（亿元）



资料来源：Wind 医药库，太平洋证券整理

图表32：样本医院 PD 药物市场格局



资料来源：Wind 医药库，太平洋证券整理

综上所述，我们预计未来随着人口老龄化程度持续加深，PD 患者人数将快速增加，更多针对 PD 患者未满足临床需求的创新药也将逐步上市，尤其具有改变疾病进程的 DMT 上市后，有望催化 PD 药物市场规模快速成长。

四、重点上市公司推荐

(一) 绿叶制药：罗替高汀缓释微球 LY03003 获批上市

LY03003 是绿叶制药开发的一款长效缓释微球制剂，可以产生持续性多巴胺能刺激，克服了短效多巴胺能药物产生的非生理性的脉冲式刺激，肌肉注射给药后显示出明显的缓释剂特征，能够减少药物浓度波动导致的不良反应。

绿叶制药中枢神经药物管线目前已有多款产品在中国或者全球获批上市。2024 年 6 月 20 日，罗替高汀缓释微球 LY03003 获得中国 NMPA 批准上市。

图表33：绿叶制药中枢神经管线进展情况

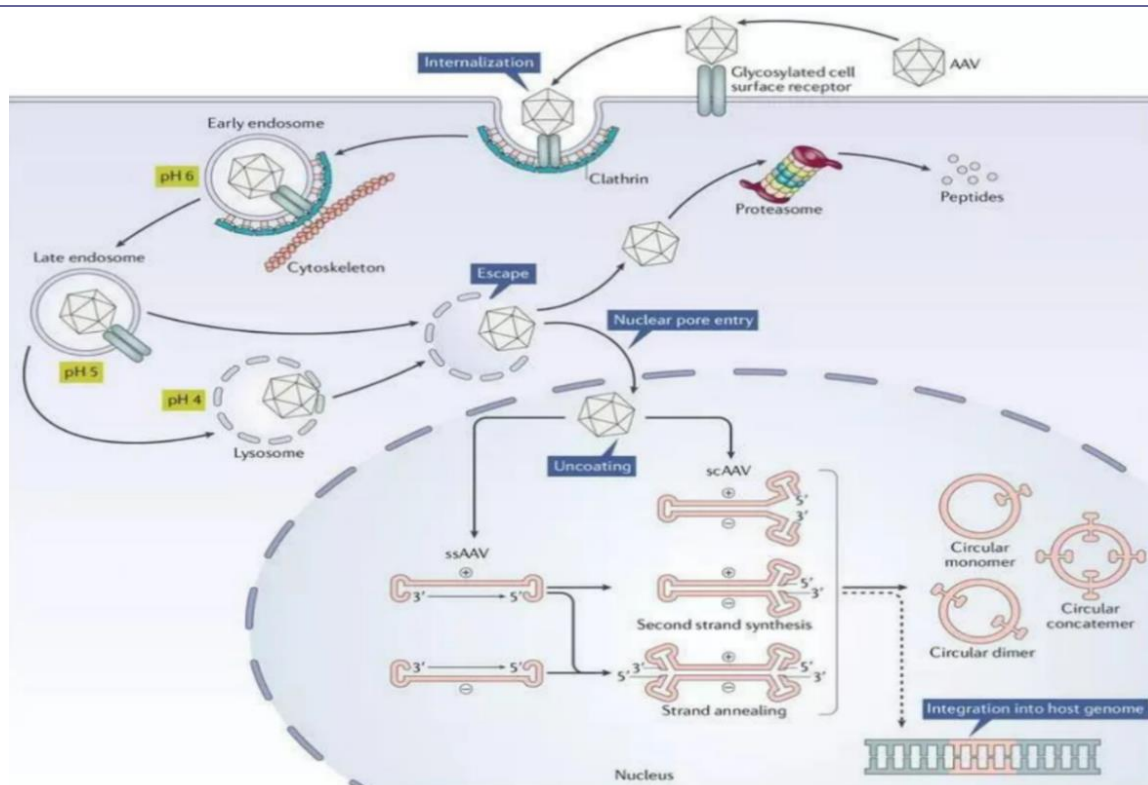
技术平台	产品编号	项目名称	适应症	地区	开发进度					
					临床前	IND	一期	二期	三期/关键	NDA
新型制剂	LY03004	Rykindo® / 瑞可妥® 利培酮缓释微球注射剂 (两周一次)	精神分裂症 双相障碍I型	美国						*已在美国获批
				中国						*已在中国获批
				欧洲						
新型制剂	LY30410 /LY03013	金斯明® 利斯的明多日透皮贴剂 (一周两次)	阿尔茨海默病	欧洲、中国						*已在欧洲多国和中国获批
				日本						
新分子实体	LY03005	若欣林® 盐酸托鲁地文拉法辛 缓释片	抑郁症	美国						
			广泛性焦虑障碍	日本						
				中国						*已在中国获批
新型制剂	LY03003	金悠平® 注射用罗替高汀微球 (一周一次)	帕金森病	中国						*已在中国获批
				日本						
				美国						
新型制剂	LY03010	美比瑞® 棕榈酸帕利哌酮注射液 (一月一次)	精神分裂症	中国						*已在中国获批
				欧洲						
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

(二)恒瑞医药：全球首款双基因药物 RGL-193 完成首例患者给药

突破传统单基因治疗领域。RGL-193 注射液是由恒瑞医药子公司上海瑞宏迪医药有限公司自主研发的双基因 AAV 治疗药物，可以采用立体定向技术注入 PD 患者脑内，以提高左旋多巴的转化效率，降低使用药物剂量及剂量相关的不良反应，同时修复受损的多巴胺能神经元。目前，全球范围内已上市的 AAV 基因治疗药物通常都是针对单一基因缺陷的疾病，尚无双基因药物上市。

图表34：AAV 感染宿主细胞的过程



资料来源：《Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery》，太平洋证券整理

RGL-193 已完成首例患者给药。2024 年 7 月 17 日，RGL-193 注射液的临床试验申请获得中国 NMPA 受理。在其开展的临床试验中已完成了首例 PD 患者的手术给药，目前，首例受试者在手术后恢复良好，并已平安出院，标志着该药物在人体中的安全性和可行性已得到初步验证。

五、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
			2023	2024E	2025E	2026E	2023	2024E	2025E	2026E	
02186	绿叶制药	买入	0.14	0.21	0.34	0.42	23.87	12.69	8.02	6.34	2.94
600276	恒瑞医药	买入	0.67	0.86	1.01	1.22	67.06	49.56	41.84	34.67	42.42

资料来源：携宁，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。

太平洋研究院

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七层

上海市浦东南路 500 号国开行大厦 10 楼 D 座

深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904 号

广州市大道中圣丰广场 988 号 102 室



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证券投资咨询业务资格，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。