

创新药盘点系列报告（19）

数十年磨一剑，阿尔茨海默症诊疗进入新阶段

行业研究 · 行业专题

医药生物 · 生物制品

投资评级：优于大市（维持评级）

证券分析师：张佳博
021-60375487
zhangjiabo@guosen.com.cn
S0980523050001

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

- **AD疾病负担沉重。**AD是最常见的痴呆类型，根据2016年Global Burden of Diseases研究，全球AD及其他痴呆症患者数由1990年的2020万人增加至2016年的4384万人（+117%），患者数大幅增长主要是由于人口老龄化所致，是造成全球老年人能力丧失和依赖他人的主要原因之一，死亡病例数达到238万人，是全球第7大死因；2016年中国AD及其他痴呆症患者数达到1043万人（发病率+5.6%，增幅高于全球平均水平）、死亡病例数47.7万人，患者病例数/死亡数占全球~1/5，疾病负担沉重。
- **AT(N)诊疗体系逐步完善。**AD是一个连续疾病谱，在出现典型症状前20多年，脑组织就可能已经发生了一系列的病理生理改变，最新的修订版NIA-AA指南强调将临床综合征（症状/体征）从底层的生物学（病因学）概念独立开，即症状是疾病的结果，而非诊断疾病所必需，并进一步完善AT(N)生物标志物分类体系，AD诊断/治疗时间点提前。目前，A β -PET是诊断金标准，Tau-PET主要用于诊断后分级和预测疾病进展；基于CSF的A β 、t-tau、p-tau等标志物亦有较高的准确性，是AD诊断的重要参考；与影像学及CSF诊断产品相比，外周血检测具有成本低、检测方便的特点，适合用于AD早期筛查，但产品开发难度大，海外尚无AD外周血检测产品上市，海外企业主要通过实验室自建项目模式提供检测服务，国内已有多款基于流式荧光/ELISA/化学发光技术的AD外周血检测试剂盒取得注册证。
- **数十年磨一剑，A β 抗体药物取得突破。** β 淀粉样蛋白级联假说是目前AD的发病机制中最经典的学说，该假说认为A β 是导致AD病理生理改变的重要始动因素，2010年开始，多个A β 抗体推进至Ph3临床阶段，但大多以失败告终。Lecanemab（Eisai/Biogen）及Donanemab（Eli Lilly）分别于2023年7月及2024年7月获得FDA完全批准，AD进入疾病修饰治疗新阶段。
- **Tau靶向疗法仍在探索中，其他在研疗法百花齐放。**Tau蛋白与AD疾病进展高度相关，围绕其合成、聚集机制及抗体/疫苗药物形态，多个在研疗法探索中，整体进度慢于A β 相关药物。此外，GLP-1RA等靶点对于AD治疗也展现出了一定的潜力，免疫/代谢等新机制值得关注。
- **建议关注：**1）早筛检测：诺唯赞、金域医学、迪安诊断等；2）影像诊断：联影医疗；3）治疗药物：恒瑞医药（A β 抗体药物处于Ph2临床阶段）。
- **风险提示：**市场竞争加剧的风险；产品临床失败或有效性低于预期的风险；产品商业化不达预期的风险；技术升级迭代风险。

- [**01**] AD疾病负担沉重，AT(N)诊疗体系逐步完善
- [**02**] 数十年磨一剑，A β 抗体药物取得突破
- [**03**] Tau靶向疗法仍在探索中
- [**04**] 其他在研/上市疗法
- [**05**] 投资建议与风险提示

AD是最常见的痴呆类型，人口老龄化背景下疾病负担沉重

- 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种神经退行性疾病，临床特征主要为认知障碍、精神行为异常和社会生活功能减退，是最常见的痴呆症（dementia）类型，占比50%~70%。根据发病年龄，65岁以前发病为早发型（early-onset AD, EOAD）、65岁以后发病为晚发型（late-onset AD, LOAD）；根据遗传性可分为散发型（sporadic AD, SAD）及家族型（familial AD, FAD），其中FAD占比~5%。
- 根据2016年Global Burden of Diseases研究，全球AD及其他痴呆症患者数由1990年的2020万人增加至2016年的4384万人（+117%），经年龄调整后发病率（age-standardised prevalence）由701例/10万人增加至712例/10万人（+1.7%），患者数大幅增长主要是由于人口老龄化所致，是造成全球老年人能力丧失和依赖他人的主要原因之一，死亡病例数达到238万人，是全球第7大死因；2016年中国AD及其他痴呆症患者数达到1043万人（发病率+5.6%，增幅高于全球平均水平）、死亡病例数47.7万人，患者病例数/死亡数占全球~1/5，疾病负担沉重。

表：痴呆症的分类及占比

分类	疾病	占比
神经变性痴呆	阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）	50%~70%
	路易体痴呆（Dementia with Lewy body, DLB）	5%~10%
	额颞叶变性（Frontotemporal lobar degeneration, FTL D）	5%~10%
	帕金森病痴呆（Parkinson disease with dementia, PDD）	~3.6%
非神经变性痴呆	血管性痴呆（Vascular dementia, VaD）	15%~20%
	正常压力性脑积水以及其他疾病如颅脑损伤、感染、免疫、肿瘤、中毒和代谢性疾病等引起的痴呆	

资料来源：中华医学杂志，doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003，国信证券经济研究所整理

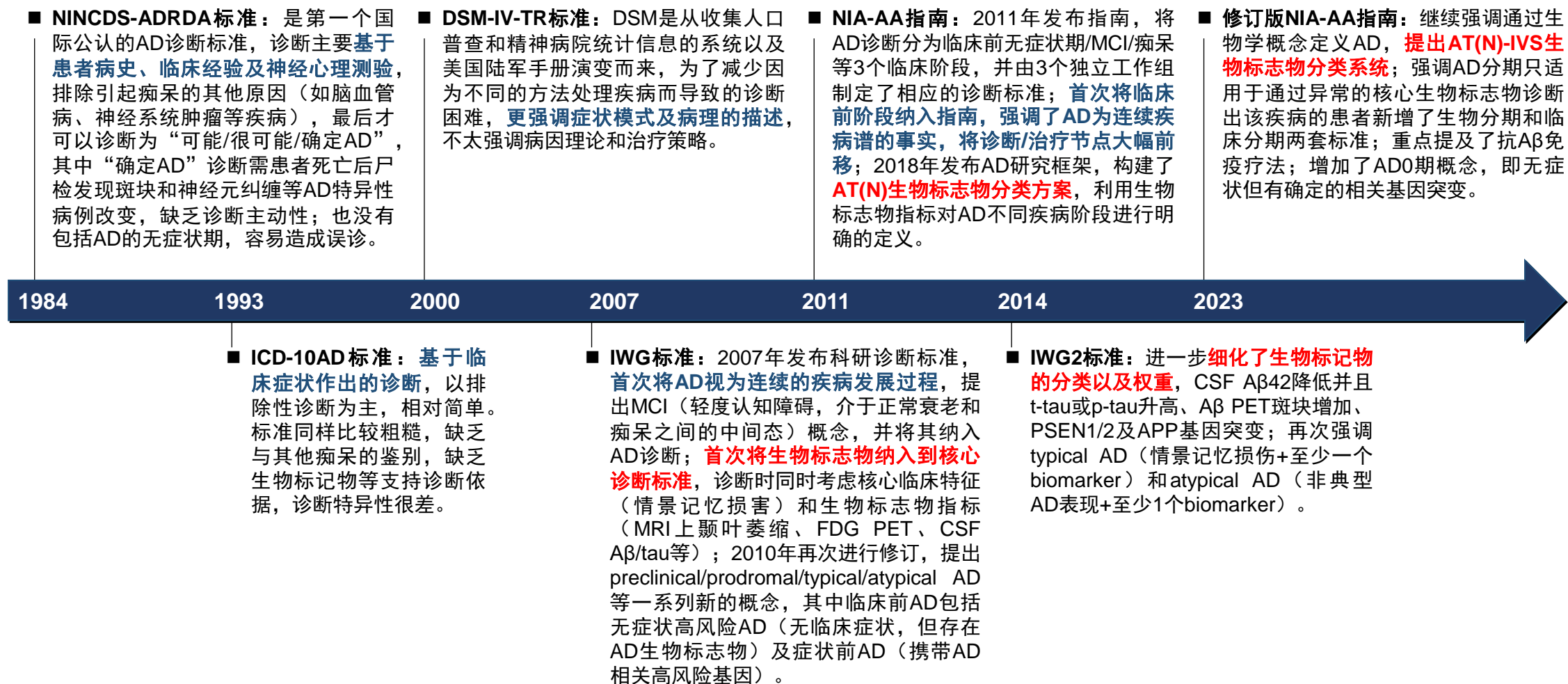
表：全球部分国家AD及其他痴呆症疾病负担数据

	Prevalence		Deaths		DALYs	
	2016 counts	age-standardised rates, 1990-2016	2016 counts	age-standardised rates, 1990-2016	2016 counts	age-standardised rates, 1990-2016
Global	43,835,665	1.7%	2,382,129	3.6%	28,764,110	2.1%
China	10,427,487	5.6%	476,898	-0.1%	6,637,268	0.5%
US	4,029,450	-0.5%	238,895	11.6%	2,473,390	3.8%
Japan	3,530,611	17.8%	224,138	10.2%	2,226,531	10.5%
South Korea	646,331	-4.2%	35,814	-2.6%	426,622	-4.5%
Singapore	37,905	11.5%	2,265	3.2%	24,746	6.3%

资料来源：Lancet，doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4，国信证券经济研究所整理
注：DALYs, Disability-adjusted life years, 伤残调整生命年

诊断标准：从量表为主的临床症状评价到生物标志物组合跟踪

图：AD诊断指南发展历程



资料来源：中华神经科杂志，doi: 0.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.02.016，国信证券经济研究所整理

注：NINCDS-ADRDA，National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association，美国神经和交流障碍研究所-中风与阿尔茨海默病和相关疾病协会；ICD-10AD，International Classification of Diseases 10th edition，国际疾病分类第10版；DSM，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，精神疾病诊断和统计手册，由美国精神病协会（APA）出版；IWG与IWG2，International Working Group，国际工作组；NIA-AA，National Institute on Aging-Alzheimer's Association，美国国家衰老研究院-阿尔茨海默病协会

生物标志物：AT(N) 体系进一步完善，AD诊断/治疗时间点提前

- AD是一个连续疾病谱，在出现典型症状前20多年，脑组织就可能已经发生了一系列的病理生理改变，最新的修订版NIA-AA指南强调将临床综合征（症状/体征）从底层的生物学（病因学）概念独立开（区分illness 和 disease），即症状是疾病的结果，而非诊断疾病所必需，并进一步完善生物标志物分类体系。
- **AD核心生物标志物（Core Biomarkers）**：包括反映A β 积聚的生物标志物（**A**）（CSF/血浆 A β 42/40；amyloid-PET）和tau病理生物标志物（**T**）（CSF/血浆 p-Tau181；CSF/血浆 p-Tau217；tau-PET）；
- **在AD发病机制中很重要，但也涉及其他神经退行性疾病的非特异性生物标志物**：包括神经元变性或损伤的生物标志物（**N**）（CSF/血浆 NfL；结构磁共振脑区萎缩；FDG-PET）和炎症/免疫生物标志物（**I**）（CSF/血浆 GFAP）；
- **非AD病理生物标志物**：包括血管性脑损伤生物标志物（**V**）（脑梗死、白质高信号、血管周围间隙扩大）和 α -突触核蛋白生物标志物（**S**）（CSF α Syn-SAA）。

表：修订版NIA-AA指南推荐在临床实践中使用的AT(N)-IVS生物标志物分类体系

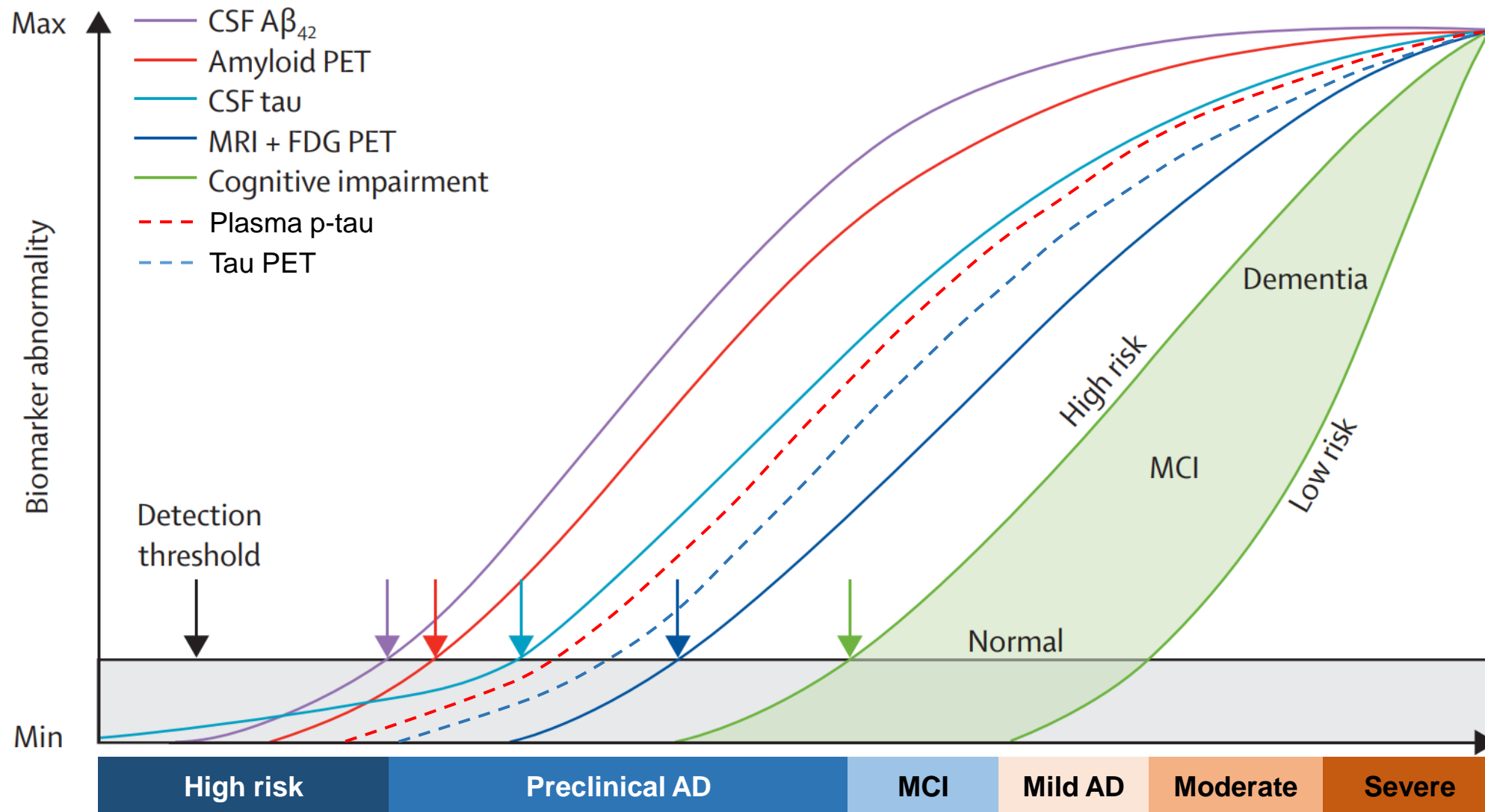
Intended Use	CSF	Plasma	Imaging
Diagnosis			
A: (A β proteinopathy)			Amyloid PET
T1: (phosphorylated and secreted AD tau)		p-tau217	
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	p-tau217/np-tau217	
Staging, prognosis, as an indicator of biological treatment effect			
A: (A β proteinopathy)			Amyloid PET
T1: (phosphorylated and secreted AD tau)		p-tau217	
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	p-tau217/np-tau 217	
T2: (AD tau proteinopathy)	pT205, MTBR-243, non-phosphorylated tau fragments	pT205	Tau PET
N: (injury to or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MR, FDG PET
I: (inflammation)Astrocytic activation	GFAP	GFAP	
Identification of co-pathology			
N: (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MR, FDG PET
V: (vascular brain injury)			Anatomic infarction, WMH, abundant dilated perivascular spaces
S: (α -synuclein)	α Syn-SAA		

资料来源：NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease，国信证券经济研究所整理

注：p-tau: phosph-tau, 高度磷酸化tau蛋白；t-tau, total-tau, 总tau蛋白；NfL, neurofilament light, 神经丝轻链；GFAP, glial fibrillary acidic protein, 胶质纤维酸性蛋白；FDG, Fluorodeoxyglucose, 氟脱氧葡萄糖；WMH, White matter hyperintensity, 白质高信号； α Syn-SAA, α -synuclein seed amplification assay, α -突触核蛋白种子扩增测定

AD疾病进程及对应生物标志物

图：AD疾病进程及对应生物标志物



资料来源：Lancet Neurology, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0, Eisai演示材料, 国信证券经济研究所整理、绘制

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

神经影像学：Aβ-PET是诊断金标准，国内首个显像剂获批

- PET (positron emission tomography, 正电子发射断层显像) /CT通过正电子核素标记的显像剂特异性结合AD生物标志物 (Aβ、tau) 来实现活体分子显像。
- **Aβ-PET**: AD早期诊断 (diagnosis) 金标准, 常用显像剂有硫磺素-T类似物及其衍生物11C-PIB (B型匹兹堡复合物)、18F-florbetapir/Amyvid (Eli Lilly, 2012)、18F-flutemetamol/Vizamil (GE HealthCare, 2013), 二苯乙烯类似物18F-florbetaben/Neuraceq (Life Molecular Imaging, 2014); 国内先通医药于2017年获得Neuraceq在中国开发及商业化权益, 2023年9月, 氟[18F]贝他苯注射液 (商品名: 欧韦宁) 获批, 成为国内首个上市用于Aβ-PET诊断的显像剂。
- **Tau-PET**: Tau开始增加的时间相对较晚, 伴随着脑萎缩和认知症状的出现 (MCI), 并随着疾病的进展而继续增加, 是AD诊断后分级和预测疾病进展 (staging/prognosis) 的标志物之一, tau处于神经细胞内并且具有多种结构亚型, 显像剂开发难度较大, 目前FDA仅批准18F-flortaucipir/Tauvid (Eli Lilly, 2020) 一款产品上市; 国内东诚药业18F-APN-1607处于Ph3临床, 先通医药18F-MK-6240处于Ph1临床。
- 根据“2020年全国核医学现状普查结果简报”: 截至2019年底, 全国正电子显像设备共有427台, 其中PET/MRI 23台、PET/CT 404台。根据国家卫健委《“十四五”大型医用设备配置规划的通知》PET/CT规划总数为1667台, 其中“十四五”期间新增规划数量860台; PET/MR规划总数为210台, 其中“十四五”期间新增规划数量141台, 分子影像市场有望迎来蓬勃发展。联影医疗已打造了行业最丰富的数字化分子影像产品线, 按照国内新增市场金额口径统计, PET/CT 和 PET/MR 连续多年实现中国市场占有率排名第一。

表: 全球Aβ及Tau PET-CT显像剂品种进度

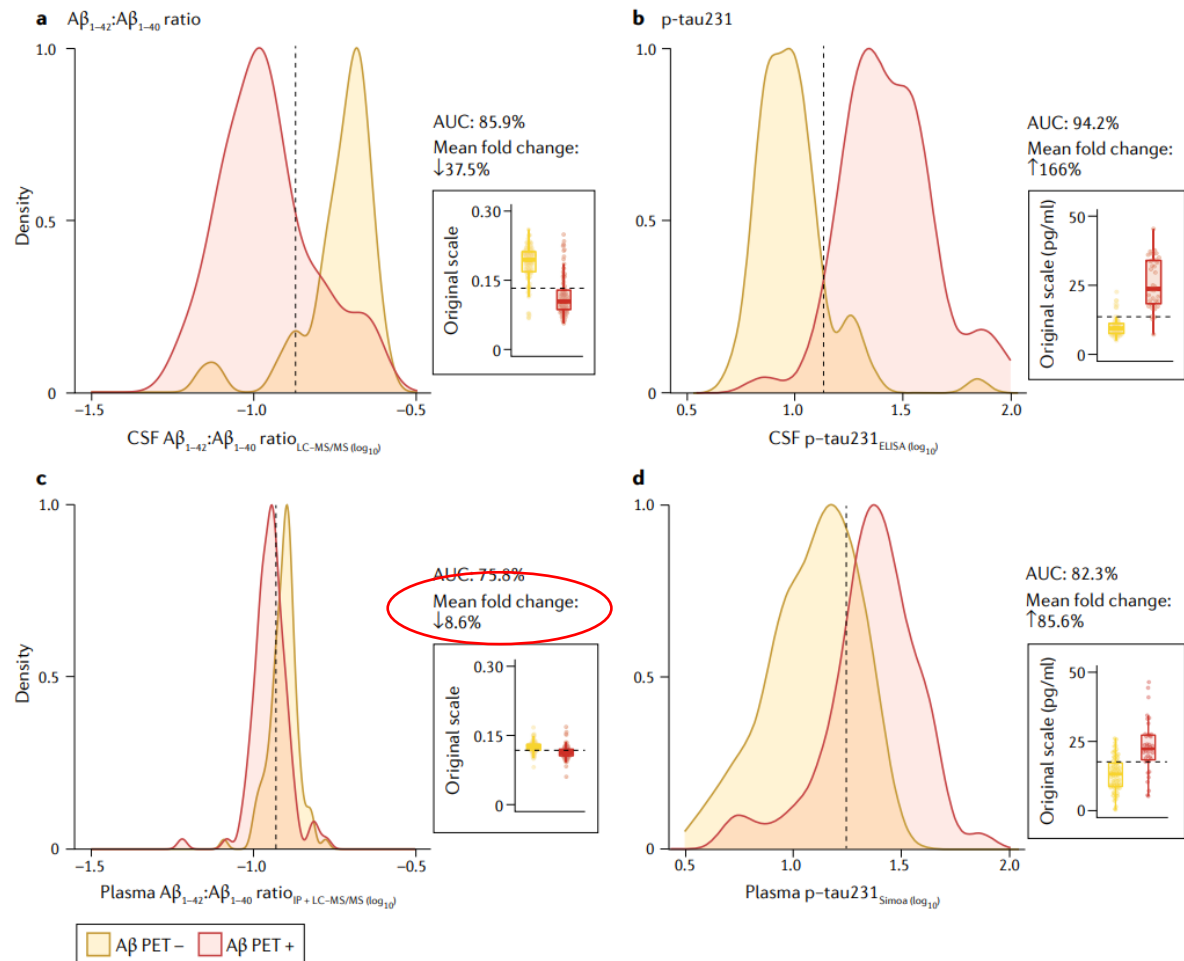
类型	通用名/代号	研发企业	全球进度	全球时间	中国进度	中国时间
Aβ	氟[18F]洛贝平 (Amyvid)	Eli Lilly/Fuji film	上市	2012.04		
	氟[18F]美他酚 (Vizamil)	Eli Lilly/GE Healthcare/东诚药业	上市	2023.10	IND	2019.10
	氟[18F]贝他苯 (Neuraceq)	Bayer/Life Molecular Imaging/先通医药	上市	2024.02	上市	2023.09
	氟[18F]洛贝平 (仿制)	东诚药业			NDA	2023.10
	氟[18F]贝他嗪	中国同辐/原子高科			Ph1	2023.11
Tau	氟[18F]妥西吡 (Tauvid)	Eli Lilly/Siemens Healthineers	上市	2020.05	Ph1	2021.06
	18F-APN-1607	Biogen/苏州新旭医药/东诚药业			Ph3	2021.09
	[18F]jzaflortaucipir	AC Immune/Genetech/Life Molecular Imaging	Ph3	2022.07		
	[18F]Flornaptitril	CereMark Pharma	Ph3	2024.02		
	18F-MK-6240	Merck/Cerveau/先通医药	Ph2	2019.04	Ph1	2022.06

资料来源: ClinicalTrials, 国信证券经济研究所整理

CSF诊断：准确性较高，是AD诊断的重要参考

- CSF (cerebrospinal fluid, 脑脊液) 包围并支撑大脑及脊髓，可直接反映脑组织的病理改变，目前诊断准确性较高的标志物包括 $A\beta_{42/40}$ (反应皮层淀粉样蛋白沉积)、t-tau (神经变性的密度)、p-tau (神经元纤维缠结病理相关改变)。
- 目前，FDA 共批准 Roche 的 Elecsys p-tau181/ $A\beta_{42}$ 、Elecsys t-tau/ $A\beta_{42}$ ，及 Fujirebio 的 Lumipulse $A\beta_{42/40}$ 等三款 CSF 生物标志物检测产品，用于 55 岁及以上有认知障碍的成年患者，以评估其病因是否为 AD 或其他认知衰退因素。但上述指标在其他类型的神经退行性疾病或认知未受损的健康受试者中也有一定几率显示为阳性结果，因此 CSF 检测结果暂时无法单独作为诊断依据，仍需配合 PET-CT 结果等综合评估。
- 与 PET-CT 相比，CSF 标志物检测费用及对检测设备的要求更低，无放射性暴露，但侵入性更高 (需进行腰椎穿刺，PET 仅需在检查前静脉注射显影剂)。

图：CSF/外周血 $A\beta_{42/40}$ 及 p-tau 指标预测 $A\beta$ PET 阳性的稳定性



资料来源：Nature Review Neurology, doi: 10.1038/s41582-022-00665-2, 国信证券经济研究所整理

外周血诊断：适用于早期筛查，产品开发难度大、LDT模式先行



- 与影像学及CSF诊断产品相比，外周血检测具有成本低、检测方便的特点，适合用于AD早期筛查，2023版NIA-AA修订版指南也首次纳入了p-tau 181/217/231（诊断指标）及pT205/NfL/GFAP（分级指标）等生物标志物。但由于血脑屏障的存在，外周血中标志物含量较低，导致其检测难度高（e.g. 使用SiMoA/单分子免疫阵列技术以达到fg/mL检测精度）、对CNS病理变化描述的准确度不高（e.g. 外周血Aβ42/40指标在Aβ PET阳性/阴性患者中只相差~10%），NIA-AA指南指出外周血检测试剂（accurate plasma assay）需达到和已获批的CSF检测试剂相似的准确度（≥90%）。
- 海外尚无AD外周血检测产品上市，C2N、Quest、Quanterix等企业已基于质谱及SiMoA技术开发了外周血检测方法，并通过LDT（laboratory developed tests，实验室自建项目）模式提供检测服务；国内已有多款基于流式荧光/ELISA/化学发光技术的AD外周血检测试剂盒取得注册证，部分ICL企业也已提供相关检测服务。

表：部分布局AD检测产品/服务企业

企业	AD检测产品/服务布局
C2N Diagnostics	PrecivityAD（外周血Aβ42/40，SiMoA）和PrecivityAD2代（在1代基础上增加p-tau 217/np-tau 217）分别于2020和2023年推出，用于55岁及以上有轻度认知障碍体征或症状的患者或正在接受AD或痴呆评估的痴呆患者
Quest Diagnostics	AD-Detect（外周血Aβ42/40，质谱法）
Quanterix	2023年7月推出LucentAD（外周血p-tau 181，SiMoA）
Fujirebio	目前提供Aβ 42/40和p-tau 181的研究用血浆检测，2023年7月与Beckman Coulter达成合作，基于后者Dxl9000 Access免疫分析仪开发AD检测项目
Roche Diagnostics	2023年3月与Lilly达成合作，共同开发AD早期血液诊断方法Elecsys Amyloid Plasma Panel（EAPP），EAPP通过p-tau 181及APOE4判断AD发病风险
金城医学	AD早筛检测服务：p-tau 181（SiMoA/化学发光法，外周血）、AD外周血四项/（五项）p-tau 181、Aβ 40、Aβ 42、Aβ 42/40、（NfL）（SiMoA，外周血）；脑损伤监测服务：NfL/GFAP（SiMoA，外周血）
迪安诊断	Aβ 42（酶联免疫法，外周血）、p-tau 181（酶联免疫法，外周血）
亚辉龙	Aβ 42/t-tau/p-tau 181的脑脊液和血液检测项目，尚处在研发阶段
诺唯赞	2024年4月推出基于吡啶酯直接化学发光法的六项阿尔茨海默病血液检测试剂盒（Aβ1-40、Aβ1-42、p-Tau181、p-Tau217、GFAP、NfL等标志物）
热景生物	研发布局4款Tau蛋白系列检测试剂盒

资料来源：各公司官网，国信证券经济研究所整理

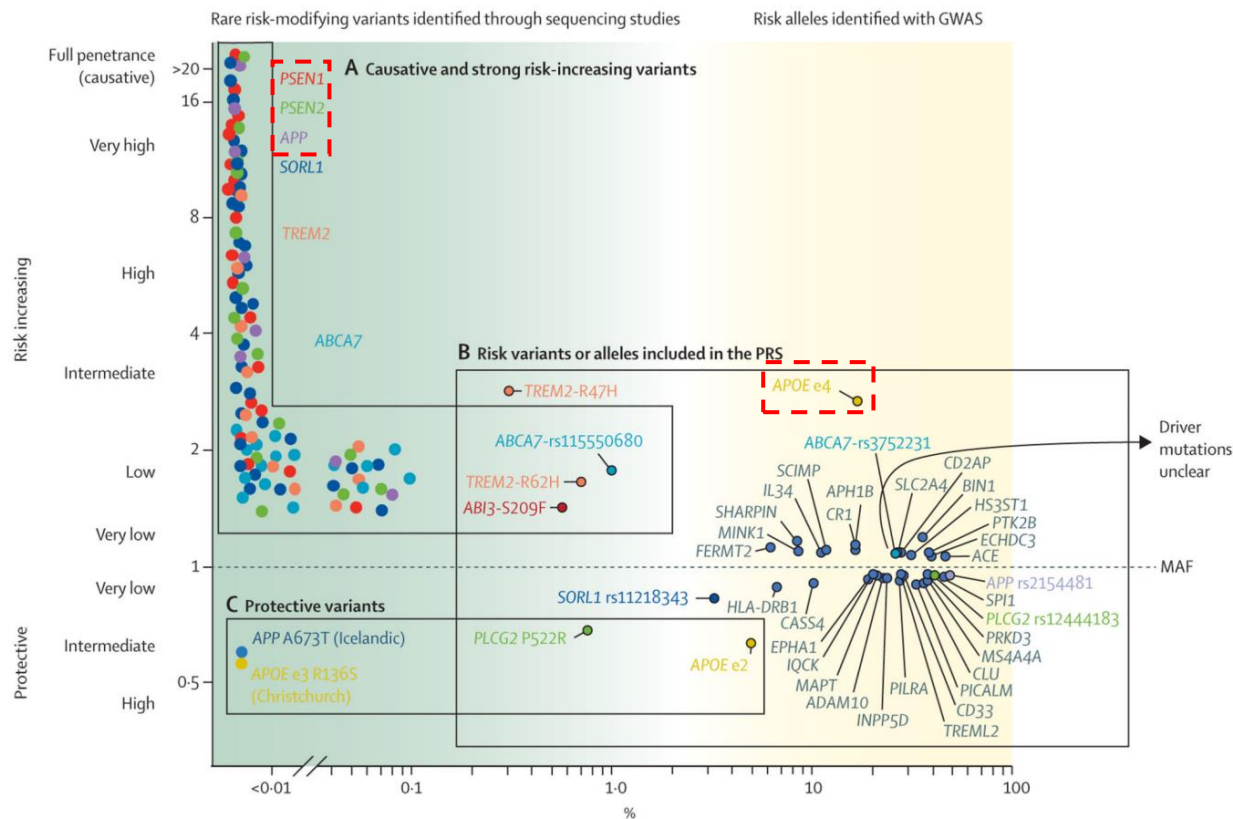
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

基因检测：致病/高风险基因大幅提升AD发病风险

■ 修订版NIA-AA指南新增了Stage 0阶段（genetically determined AD），即无任何临床症状或生物标志物变化，但携带有致病/高风险基因。一般认为AD疾病进展与遗传/环境/生活方式/基础疾病/年龄增长等危险因素相关，其中60~80%的风险可由遗传因素解释，FAD（家族性AD，占患者比例~5%）致病基因较为明确，其中PSEN1/2、APP等较为常见；SAD（散发性AD，占患者比例~95%）可能是多个效应较小的遗传变异位点与环境因素共同作用的结果，这些微小的遗传变异及其基因被称为高风险位点，通过GWAS已筛选出数百个相关基因，其中APOE ϵ 4是效应最强的SAD遗传易感因子。

- **PSEN1/2**: Presenilin1/2（早老素1/2）是 γ -分泌酶催化亚基的重要组成部分，其中1型较为常见，占FAD比例~60%，PSEN1突变使其编码的蛋白亲水性环状结构域缺失，导致其构象改变，进而影响 γ 分泌酶的活性，使A β 42生成增多；2型较为少见，占比~5%，其突变主要通过对C末端肽水解酶的影响而作用于APP的水解过程，使聚集性A β 42产生增多；
- **APP**: Amyloid Precursor Protein（淀粉样前体蛋白）可以被 α - β - γ 蛋白酶分解，其中 β -蛋白酶和 γ -蛋白酶的连续作用可使APP被分解产生A β ，进而导致AD；
- **APOE ϵ 4**: APOE（载脂蛋白E）是一类糖蛋白，参与脂质代谢调控，在中枢神经系统中广泛表达，其编码的蛋白参与A β 的转运和清除；三个等位基因APOE ϵ 2/3/4，其中APOE ϵ 2对于AD具有保护作用，APOE ϵ 4增加AD发病风险，携带1~2个拷贝会提高3~4x/9~15x风险。
- 2021年发布的《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南》和2022年发表的《中国阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识》均推荐APOE基因分型检测用于AD发生与转化风险的预测性检测。

图：AD相关的致病/高风险/保护性基因



资料来源：Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4, 国信证券经济研究所整理
注：GWAS, genome-wide association studies, AD全基因组关联研究；MAF, minor allele frequency, 次要等位基因频率；X轴：表示AD患者群体中非参照等位基因出现的频率；Y轴：OR=1的变异携带者和非携带者AD发病几率相同，OR>1的变异与AD风险增加有关，而OR<1的变异则具有保护作用

AD诊断市场规模测算

- 国家卫健委《健康中国行动（2019—2030年）之老年健康促进行动》将“65岁及以上人群老年期痴呆患病率增速下降”设为结果性指标之一，“十四五”时期将进一步加强阿尔茨海默病的早期筛查、干预、分类管理和健康指导工作。
- NIA-AA发布的《阿尔茨海默病诊断和分期的修订标准（2024年）》指出用于诊断阿尔茨海默病的核心1生物标记物包含：淀粉样蛋白PET、脑脊液Aβ42/40、脑脊液p-tau181/Aβ42、脑脊液t-tau/Aβ42或经过充分验证且精准的血浆检测。
- 根据我国阿尔兹海默病流行病学数据和60岁以上人口为基础对血液检测和PET/CT进行测算，乐观情况下AD诊断市场规模可超过250亿，中性预期下约120亿元。伴随AD创新药物的获批上市，以及一些血液检测试剂（如Aβ42/Aβ40，p-tau 181）被证明其准确性与已获批的脑脊液相关检测准确性相似，其将有望为早期AD患者提供更好的临床获益。

图：病理状态的改变和所对应的生物标志物及检测方法

Change in pathological state	Biomarker		
	Image diagnosis	CSF	Blood
Amyloid accumulation	Amyloid PET	Aβ42/40 comparison	Aβ42/40 comparison, etc.
Tau accumulation	Tau PET	p-Tau	p-Tau181 p-Tau217, etc.
Neuro-degenerative	FDG PET, MRI	Tau	Tau, etc.

表：血液检测在轻度认知障碍(MCI)患者中进行早期筛查的市场规模测算

指标	测算基础和测算过程		
流行病学及人口数据	<ul style="list-style-type: none"> • 2021年我国AD及其他痴呆的发病人数达291.4万例，现存的AD及其他痴呆的患病人数达1699万例。 • 《中国阿尔茨海默病报告2021》：60岁以上人群轻度认知损害（MCI）患病率为15.5%。 • 2023年底,我国60岁及以上老年人口达2.97亿；预计2035年左右，60岁及以上老年人口将突破4亿。 		
	乐观 (早期筛查价值获认可并广泛普及，血液检测成为重要检测手段，影像学作为有力补充)	中性 (早期筛查渗透率在高收入和中间偏上收入人群中普及)	悲观 (早期筛查限于支付能力、临床技术限制等因素渗透率较低)
以3亿60岁以上人群为基础			
MCI患者	4650万人		
血液检测渗透率	20%	10%	2%
血液检测单价	2000元	2000元	1500元
血液检测规模	~186亿	~93亿	~14亿
PET/CT渗透率	4%	2%	0.5%
PET/CT单价	5000元	3000元	3000元
PET/CT规模	~93亿	~28亿	~7亿

资料来源：希森美康，国信证券经济研究所整理

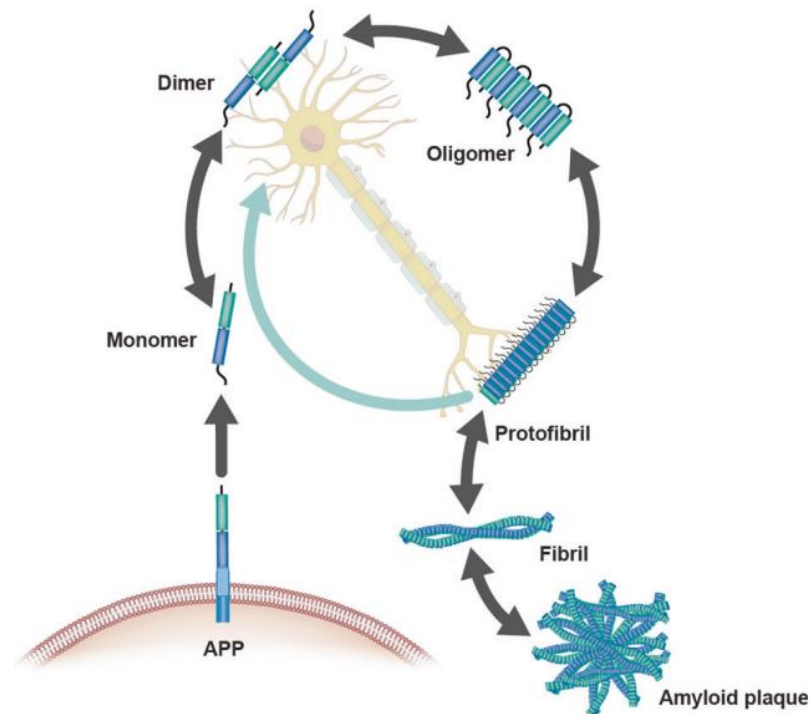
资料来源：《中国阿尔茨海默病报告2021》、《中国阿尔茨海默病报告2024》、卫健委、国信证券经济研究所整理及预测

- [01] AD疾病负担沉重，AT(N)诊疗体系逐步完善
- [02] **数十年磨一剑，A β 抗体药物取得突破**
- [03] Tau靶向疗法仍在探索中
- [04] 其他在研/上市疗法
- [05] 投资建议与风险提示

β淀粉样蛋白级联假说：Aβ是导致AD病理生理改变的重要始动因素

- β淀粉样蛋白（β amyloid protein, Aβ）级联假说（Amyloid cascade hypothesis）是目前AD的发病机制中最经典的学说，该假说认为老年斑（senile plaque）中过度沉积的Aβ是导致AD病理生理改变的重要始动因素（crucial early impetus），tau蛋白的过度磷酸化、神经元丢失、突触损伤等病理改变是由Aβ沉积引起的一系列级联反应。
- Aβ由淀粉样前体蛋白（APP）经过β/γ分泌酶（β-/γ-secretase）切割而来，正常情况下APP经由非淀粉样变形途径（non-amyloidogenic pathway），由α分泌酶在Leu¹⁷处切割产生分泌型sAPPα和一个83氨基酸的C端片段（CTF）；病理情况下，β分泌酶主导Asp¹处切割，产生sAPPβ和一个99个氨基酸的C端片段，C99随后被γ分泌酶切割产生Aβ及CTF_γ。
- Aβ在神经元活动增强的环境下以可溶性单体（soluble monomers）分泌至细胞间质中，其中某些类型的β淀粉样蛋白（如Aβ_{40/42}）达到一定数量后，由于疏水氨基酸的存在，Aβ单体互相聚集形成富含β-片层结构的寡聚体（Oligomers），Aβ寡聚体包括小的低聚物（2聚体和3聚体）、中等大小的寡聚体（9聚体，12聚体，Aβ衍生的可扩散配体等）和高分子量的寡聚体（protofibrils，原丝），Aβ斑块中原丝或寡聚体间的疏水氨基酸进一步作用形成纤维（fibrils，细丝），纤维堆叠在一起形成斑块（plaque）。由于Aβ₄₂C端两个疏水氨基酸的存在，使得Aβ₄₂比Aβ₄₀更易聚集并形成寡聚体。
- Aβ通路药物开发策略：1）抑制Aβ产生（β-/γ-分泌酶抑制剂，siRNA/ASO）；2）抑制Aβ聚集（Aβ₄₂稳定剂）；3）促进Aβ清除（Aβ抗体）；4）阻断Aβ下游通路。

图：Aβ聚集物种类及其可逆循环状态



资料来源：Signal Transduction and Targeted Therapy, doi: 10.1038/s41392-023-01484-7, 国信证券经济研究所整理

抗体药物表位：单体、寡聚体、纤维还是斑块？

■ 2010年开始，多个Aβ抗体推进至Ph3临床阶段，但大多以失败告终。其中，Bapineuzumab（Pfizer/J&J）靶向Aβ的N端表位，无差别中和单体或斑块，但由于较高的ARIA-E发生率，导致给药剂量较低（0.5/1.0mg/kg q13W），对于Aβ斑块影响有限（较基线下降~5CL），也未能改善患者的记忆力丧失；Solanezumab（Eli Lilly）、Crenezumab（Roche）主要靶向单体及部分寡聚Aβ，几乎无法影响Aβ斑块；Gantenerumab（Roche），同时靶向N端及中部表位，对可溶性Aβ的亲合力不高，对Aβ斑块有一定清除能力（200mg剂量组较基线下降~20CL），但主要终点CSR-SB量表评分无显著差异；Aducanumab（Biogen/Eisai）主要靶向Aβ斑块，在EMERGE/ENGAGE研究中78周Aβ斑块分别减少64CL/54CL，但仅有EMERGE研究的高剂量组患者CDR-SB量表评分显示出显著差别，FDA于2021年6月基于Aβ斑块清除的替代终点给予Aducanumab加速审批同意，但CMS仅覆盖参加临床试验的患者费用，Aduhelm上市后商业化表现惨淡。

表：Aβ抗体药物结合表位对比

Aβ 氨基酸位点	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	IgG 类型	单体/原纤 维亲和力
	D	A	E	F	R	H	D	S	G	Y	E	V	H	H	Q	K	L	V	F	F	A	E	D	V	G	S	N	K	G	A		
Bapineuzumab	■		■																												IgG1	M=F
Gantenerumab			■	■	■	■																									IgG1	M<F
Solanezumab																■	■			■	■			■							IgG1	M>>>F
Crenezumab													■	■	■	■															IgG4	M>F
Aducanumab			■	■	■	■																									IgG1	M<<F
Lecanemab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	IgG1	M<<F
Donanemab			■	■	■	■																									IgG1	M=F*

资料来源：Nature Review Drug Discovery, doi: 10.1038/s41573-022-00391-w, Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

注：对于单体Aβ，Lecanemab仅识别1-16位氨基酸，当其形成原纤维后，表位扩大至21~29位氨基酸，因此相较于单体，原纤维状态的Aβ更容易被Lecanemab识别；Donanemab识别的pE3Aβ不可溶并且主要存在于Aβ斑块中，因此Donanemab为斑块特异性的抗体

Lecanemab：首款FDA正式批准的AD疾病修饰疗法

- Lecanemab（商品名：LEQEMBI/乐意保）是Eisai/Biogen合作开发的，针对可溶性寡聚A β 及原纤维（protofibrils）的人源化IgG1单抗（与aducanumab相比，lencanemab中和small protofibrils及large protofibrils的亲和力分别高~100x/~25x），中和并通过FcR介导的胞吞作用清除聚集性A β 。2023年7月获得FDA正式批准用于治疗早期AD；定价2.65万美元/年（q2W 10mg/kg，平均体重75kg），A β 显著清除后可采取低剂量维持给药方案。

表：Clarity AD研究临床数据

通用名		Lecanemab							
研发企业		Eisai/Biogen							
靶点		A β aggregates							
剂量程序		10mg/kg q2W i.v.							
临床进展		Ph3							
研究		Clarity AD		Tau PET Substudy		Low Tau		Intermediate/High Tau	
剂量组		Lecanemab	PBO	Lecanemab	PBO	Lecanemab	PBO	Lecanemab	PBO
给药时间		18mo							
患者人群		MCI (~60%)、mild-AD (~40%)							
患者 基线	入组人数	898	897	175	167	70	71	105	96
	年龄	71.4	71.0	71.8	72.4	72.6	71.8	71.2	72.8
	CDR-SB评分	3.2±1.3	3.2±1.3	3.4±1.3	3.3±1.3	3.4±1.4	3.2±1.4	3.4±1.2	3.4±1.3
	ADAS-Cog ₁₄ 评分	24.5±7.1	24.4±7.6	22.7±6.7	22.9±7.0	21.4±6.6	20.6±6.3	23.5±6.7	24.6±7.0
	ADCS-MCI-ADL评分	41.2±6.6	40.9±6.9	40.7±6.9	40.7±6.7	38.8±6.9	40.4±6.8	41.9±6.7	40.9±6.6
	MMSE评分	25.5±2.2	25.6±2.2	25.6±2.2	25.6±2.1	25.5±2.0	25.9±2.1	25.7±2.3	25.5±2.1
	Amyloid PET (CL)	77.9±44.8	75.0±41.8	70.7±46.8	73.8±41.0	36.4±35.8	50.4±37.6	93.5±38.8	91.0±34.5
有效性	CDR-SB评分	+1.2 vs +1.7 (-0.5)			-0.5		-0.6		-0.5
	ADAS-Cog ₁₄ 评分	+4.1 vs +5.6 (-1.5)			-1.0		-1.7		-0.8
	ADCS-MCI-ADL评分	-3.5 vs -5.5 (+2.0)			+1.9		+3.3		+0.7
	Amyloid PET (CL)	-55.5	+3.6						
安全性	SAE	14.0%	11.3%						
	导致死亡的AE	0.7%	0.8%						
	ARIA-E	12.6%	1.7%						
	ARIA-H	17.3%	9.0%						

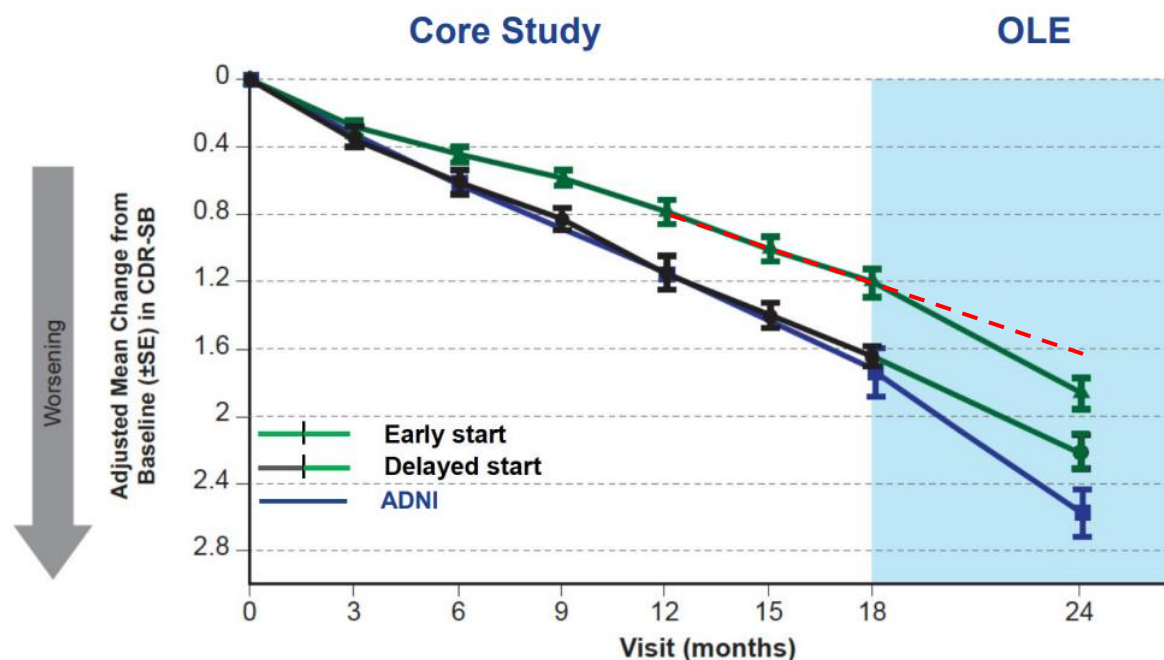
资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Lecanemab: 长期用药持续获益

■ 在Clarity AD OLE研究中，从18个月开始实验组（Early start）和安慰剂对照组（Delay start）均接受Lecanemab 10 mg/kg i.v. q2W治疗，第24个月CDR-SB、ADAS-Cog14及ADCS MCI-ADL等量表评分差值较18个月未进一步收窄；第24个月，实验组及对照组（均使用Lecanemab）CDR-SB评分较ADNI观察队列差值均有所扩大（36月较ADNI差值达到0.95分）。

图：OLE研究24个月CDR-SB数据

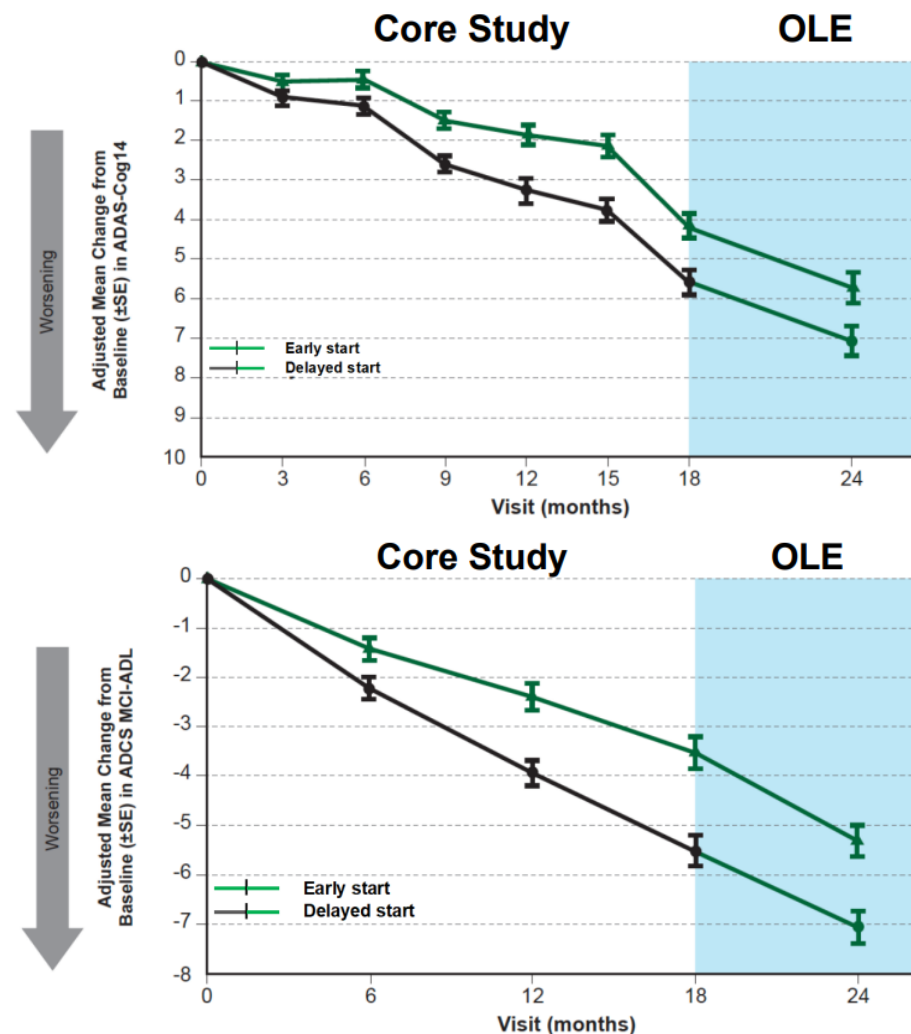


资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

注：ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 是和Clarity AD队列相匹配的观察队列；18月后为开放标签研究；红色虚线为Core Study 12~18个月数据延长线

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：OLE研究24个月ADAS-Cog14/ADCS MCI-ADL数据



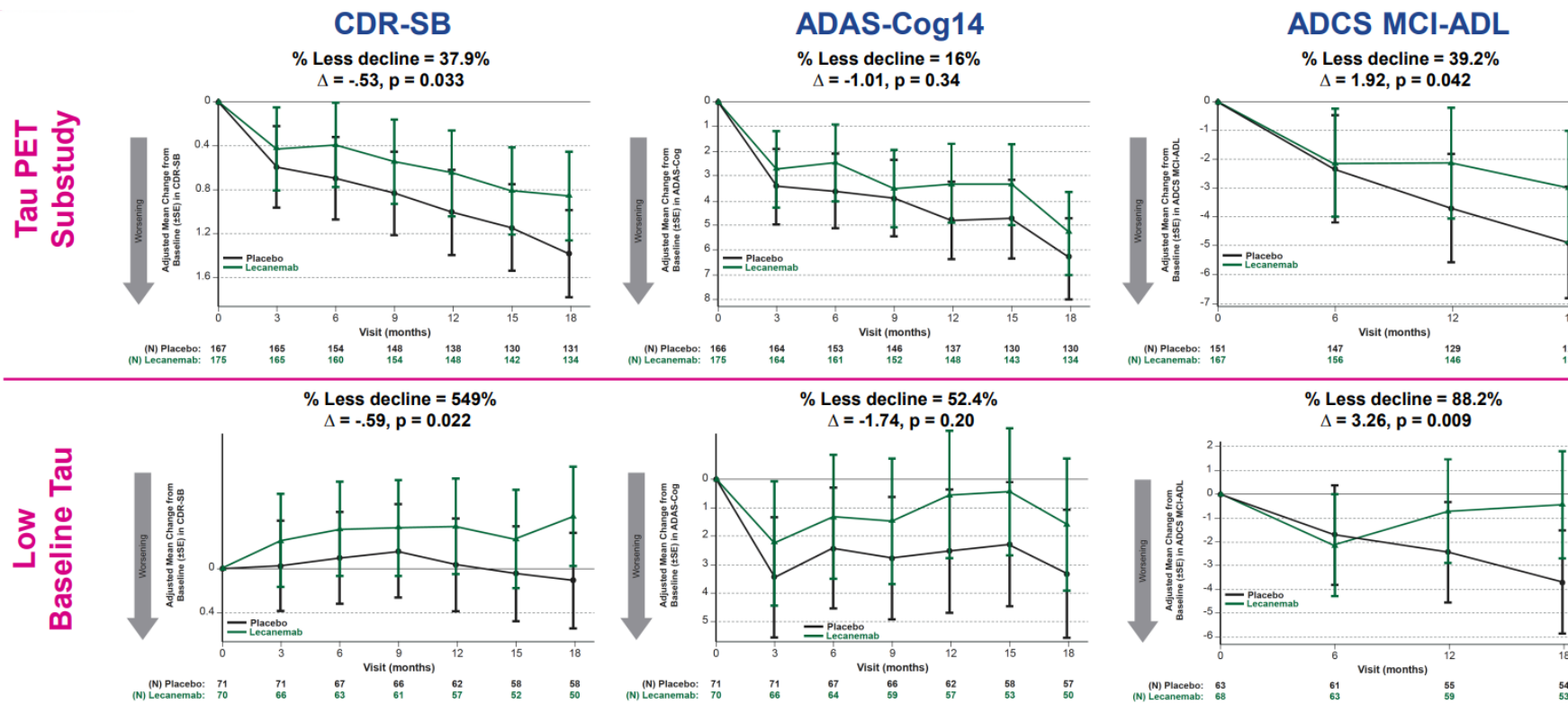
资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

注：由上至下分别为ADAS-Cog14及ADCS MCI-ADL量表评分数据

Lecanemab: 低Tau基线患者用药疗效更好, 早期干预临床研究探索中

- 在Tau PET亚组分析中, 低Tau基线患者 (tau PET SUVR<1.06) CDR-SB量表评分在用药18个月后好转, ADAS-Cog14及ADCS MCI-ADL量表下降幅度较安慰剂组改善幅度 (%Less decline=52%/88%) 好于整体人群 (%Less decline=16%/39%); 并且, 根据Tau PET数据, 使用Lecanemab后低Tau和中/高Tau基线患者的tau指标变化 (tau spread) 均有所放缓。
- Eisai于2020年启动AHEAD 3-45研究, 其中A3 Trial计划入组中等Aβ斑块水平的早期临床前AD (early preclinical AD) 患者 (Aβ≈20~40 CL) 约400人, 采用5 mg/kg q4Wx4周+10 mg/kg q4Wx208周方案; A45 Trial计划入组较高Aβ斑块水平的早期临床前AD患者 (Aβ>40 CL) 约1000人, 采用5 mg/kg q2Wx6周+10 mg/kg q2Wx86周+10 mg/kg q4Wx120周, 受试者将接受约4年左右治疗 (主要终点为216周PACC5评分及Aβ-PET)。

图: Tau PET亚组分析CDR-SB/ADAS-Cog14/ADCS MCI-ADL等量表数据



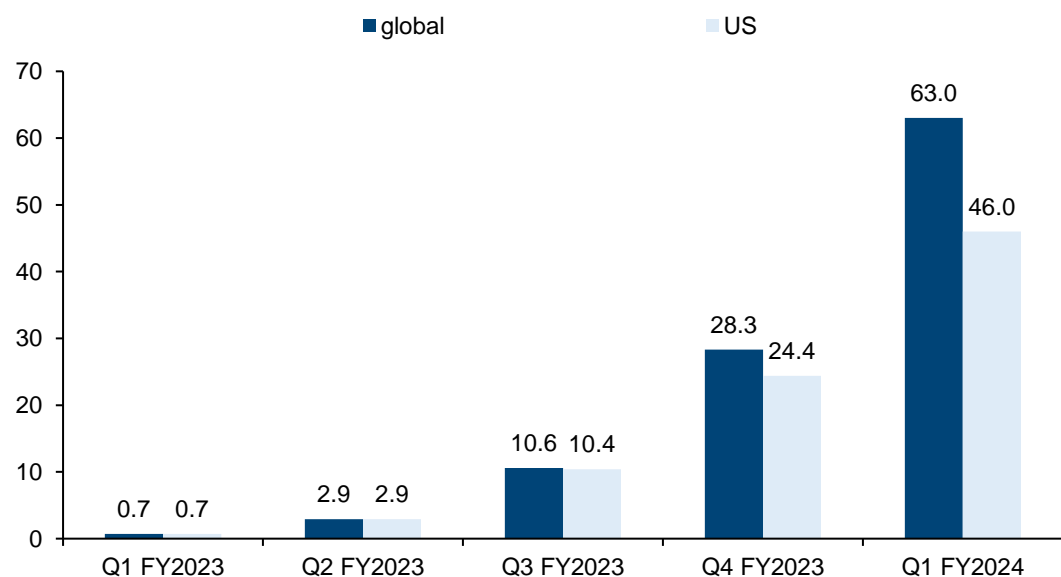
资料来源: Eisai演示材料, 国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

Lecanemab：获得FDA正式批准后商业化加速

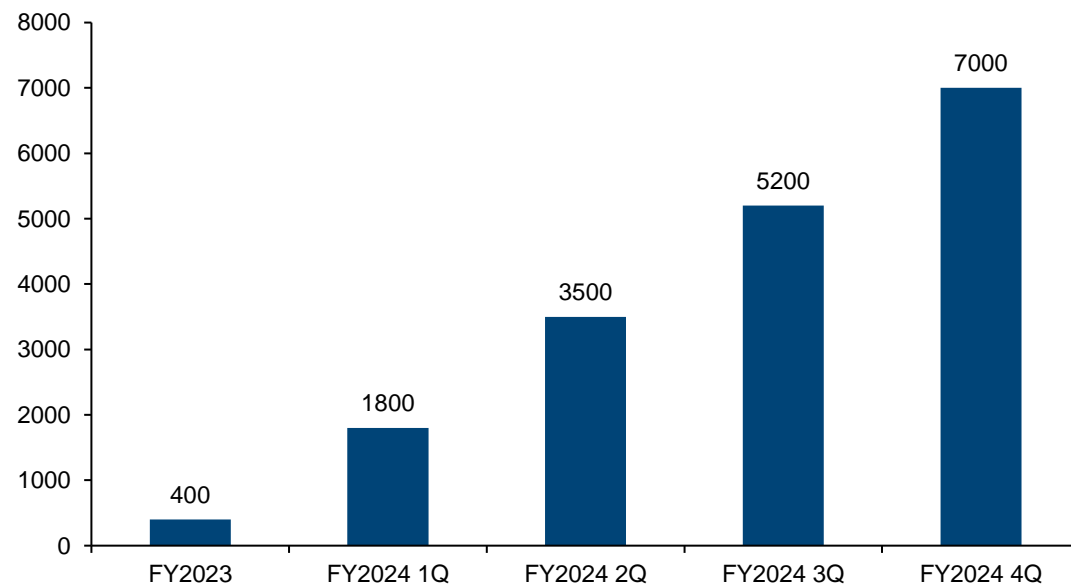
- FY2023，LEQEMBI实现销售42.5亿日元（约合2700万美元），其中2023年7月获得FDA正式批准（traditional approval）后，CMS（Centers for Medicare & Medicaid Services，医疗保险和医疗补助服务中心）拓宽了其医保覆盖范围，拥有Medicare并符合用药标准的个人在达到其Part B免赔额（deductible）后，可获得80%报销（以2.65万美元/年计算，患者仅需自付约5300美元）。2023年9月及2024年1月，LEQEMBI分别在日本及中国获批。
- FY2024Q1，LEQEMBI实现全球销售63亿日元（约合4000万美元，季度环比+123%），其中4/5/6月分别实现销售9/16/21亿日元。FY2024（日历年2024Q2~2025Q1）指引为565亿日元（约合3.6亿美元），其中美国/日本/其他地区分别为435/100/30亿日元（约合2.7/0.6/0.3亿美元）。截至2024Q1，LEQEMBI静脉注射维持治疗（IV maintenance treatment，10 mg/kg qM）已向FDA提交sBLA申请；使用自动注射笔进行皮下注射维持治疗（SC-AI maintenance treatment，360 mg qW）已启动BLA滚动申请。

图：FY2023 LEQEMBI销售数据（单位：亿日元）



资料来源：Eisai财报，国信证券经济研究所整理
注：JPY: USD=1:0.0063，FY2023截止于2024Q1

图：FY2023~2024累计用药患者估算（单位：人）



资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

Donanemab: 首款靶向pGlu3-A β 的抗体药物

- Donanemab (商品名: KISUNLA) 是Eli Lilly开发的一款靶向pGlu3-A β 的抗体, 这种焦谷氨酸修饰的A β 也叫A β (p3-42)、pE3-A β 、N3pG, pGlu3-A β 没有生理功能, 但大量存在于阿尔茨海默病淀粉样蛋白沉积物中, 占全部淀粉样蛋白比例的50%以上, 是A β 的一种极具神经毒性的变体。

表: Clarity AD研究临床数据

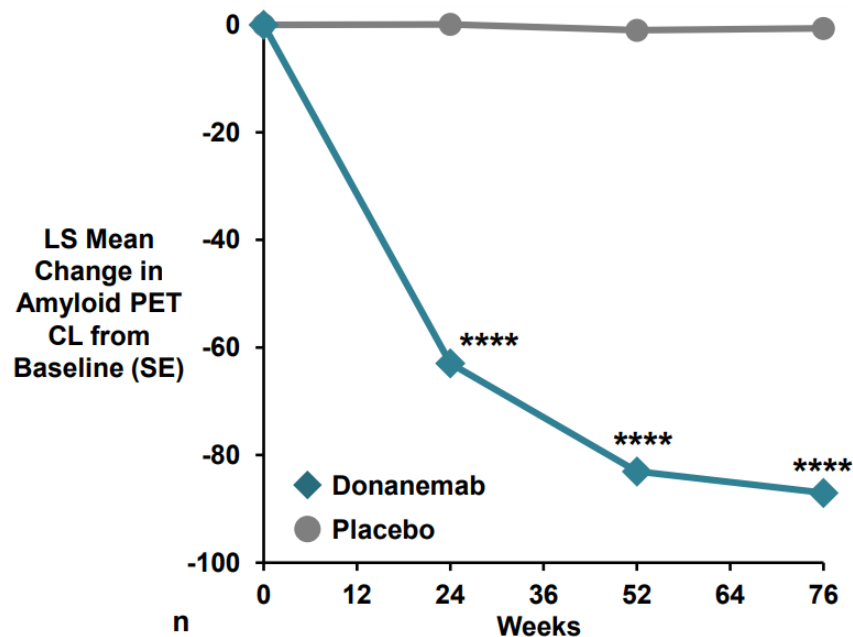
通用名		Donanemab					
研发企业		Eli Lilly					
靶点		pGlu3-A β					
剂量程序		700 mg q4Wx3, 随后1400 mg q4W i.v.					
临床进展		Ph3					
研究		TRAILBLAZER-ALZ			TRAILBLAZER-ALZ 2		
剂量组		Donanemab	Placebo	Donanemab (全人群)	PBO (全人群)	Donanemab (中低tau)	PBO (中低tau)
给药时间		18mo					
患者人群		MCI (~20%)、mild-AD (~80%)					
患者 基线	入组人数	131	126	860	876	558	594
	年龄	75	75.4	73.0	73.0	74.3	74.3
	iADRS	106.2 \pm 13.0	105.9 \pm 13.2	104.1 \pm 14.3	103.6 \pm 14.0	105.7 \pm 13.8	105.5 \pm 13.7
	CDR-SB评分	3.6\pm2.1	3.4\pm1.7	4.0\pm2.1	3.9\pm2.1	3.7\pm2.1	3.7\pm2.0
	ADAS-Cog ₁₃ 评分	27.6 \pm 7.7	27.5 \pm 7.6	28.7 \pm 8.8	29.3 \pm 8.9	27.5 \pm 8.5	27.8 \pm 8.4
	ADCS-MCI-ADL评分	/	/	66.3 \pm 8.6	66.4 \pm 8.3	66.7 \pm 8.5	66.9 \pm 8.5
	MMSE评分	23.6 \pm 3.1	23.7 \pm 2.9	22.4 \pm 3.8	22.2 \pm 3.9	23.1 \pm 3.6	22.8 \pm 3.8
有效性	Amyloid PET (CL)	107.6\pm36.0	101.1\pm33.3	103.5\pm34.5	101.6\pm34.5	102.4\pm34.7	100.9\pm35.1
	iADRS	-6.9	-10.1	-10.2	-13.1	-6.0	-9.3
	CDR-SB评分	+1.2	+1.6	+1.7	+2.3	+1.2	+1.8
	ADAS-Cog ₁₃ 评分	+2.9	+4.8	+5.5	+6.8	+3.2	+4.7
	ADCS-MCI-ADL评分	/	/	-4.4	-6.1	-2.8	-4.6
	MMSE评分	-2.4	-3.0	-2.5	-2.9	-1.6	-2.1
	Amyloid PET (CL)			-87.0	-0.7	-88.0	+0.2
安全性	SAE	/	/	17.4%	15.8%		
	导致死亡的AE	0.8%	1.6%	0.4%	0.1%		
	ARIA-E	27.5%	0.8%	24.0%	1.9%		
	ARIA-H	11.4%	7.2%	19.7%	7.4%		

资料来源: Eli Lilly演示材料, 国信证券经济研究所整理

Donanemab: 快速清除A β 斑块, 患者停药后仍能持续受益

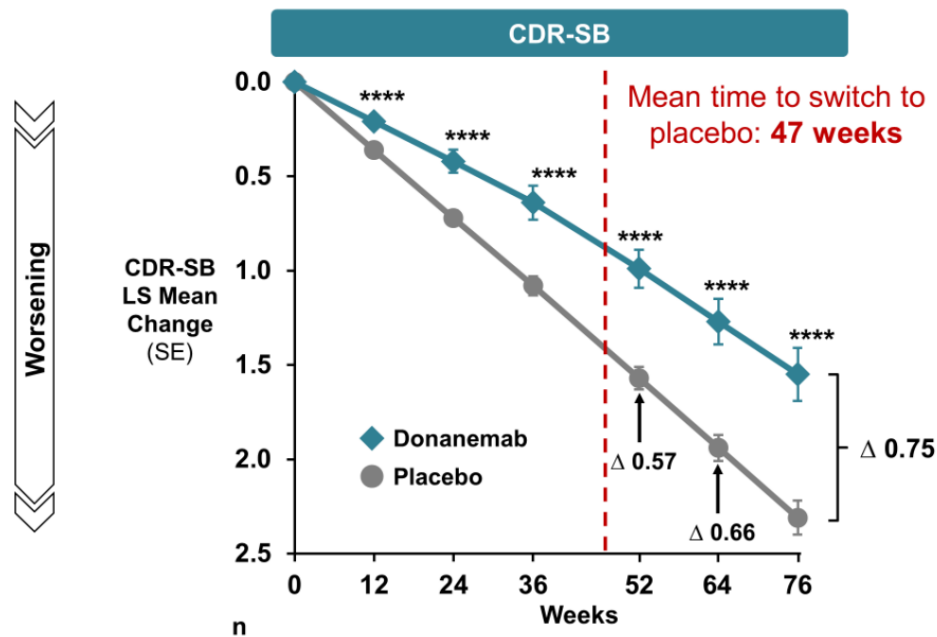
- 接受Donanemab治疗76周后, 受试者平均A β 斑块水平较基线下降87 CL (-84%), 其中无/极低 (No/Very-Low)、中低 (Low-Medium) 及高 (High) Tau基线水平受试者平均A β 斑块水平较基线分别下降86%/85%/80%, P-tau217水平分别下降56%/39%/33%, GFAP水平分别下降22%/21%/18%, 在不同的Tau基线患者中使用Donanemab后疾病相关生物标志物 (Disease-Relevant Biomarkers) 均有所改善。
- 在第24/52/76周, 分别有30%/66%/76%接受Donanemab受试者A β 斑块水平降至 < 24.1 CL, 停药后A β 斑块再沉积速率 (Re-accumulation rate) 约为2.8 CL/年; 研究中的平均停药时间为47周, 停药后实验组与安慰剂组CDR-SB评分差值持续扩大, 患者停药后仍能持续受益。

图: 接受Donanemab治疗76周A β 斑块清除数据



资料来源: PCNS会议演示材料, 国信证券经济研究所整理

图: 停药后实验组与安慰剂组CDR-SB评分差值持续扩大

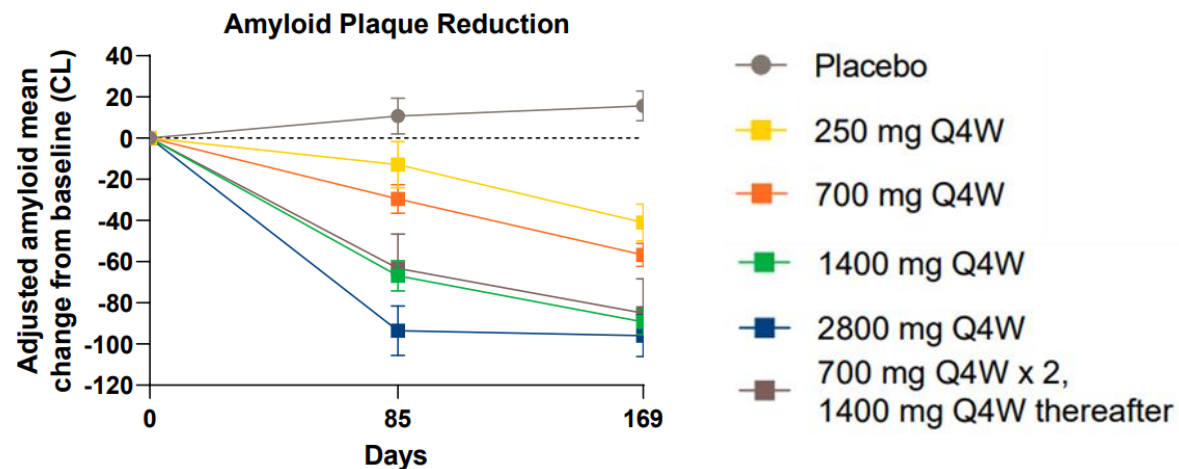


资料来源: PCNS会议演示材料, 国信证券经济研究所整理

Remternetug: 下一代pGlu3-A β 抗体药物

- Remternetug是Eli Lilly开发的下一代pGlu3-A β 抗体药物，采用灵活的给药方案（皮下注射或静脉注射）。
- **Ph1临床（J1G-MC-LAKB研究）**：共招募41名患有MCI或轻至中度AD受试者（MMSE \geq 16, A β PET-CT \geq 37CL），患者接受250~2800mg Remternetug或安慰剂静脉输注，每4周一次。期中分析数据显示，在所有Remternetug实验组中均观察到呈剂量依赖的A β 斑块清除，其中在第169天1400/2800mg剂量组所有受试者A β 水平均降至24.1CL以下。安全性方面，41名受试者中共有10例ARIA病例，其中700-1400 mg剂量队列中1例受试者发生了严重不良反应ARIA-E（脑水肿）和ARIA-H（微出血），全部发生ARIA的受试者均为ApoE ϵ 4携带者；治疗过程中未出现抗药抗体或全身输注相关反应。
- **Ph3临床（TRAILRUNNER-ALZ-1研究）**：计划招募600名患有早期AD受试者（MMSE 20~28, 伴有p-tau），接受皮下/静脉注射Remternetug或安慰剂治疗52周，治疗结束后还将观察52周，主要终点为A β 斑块清除率。

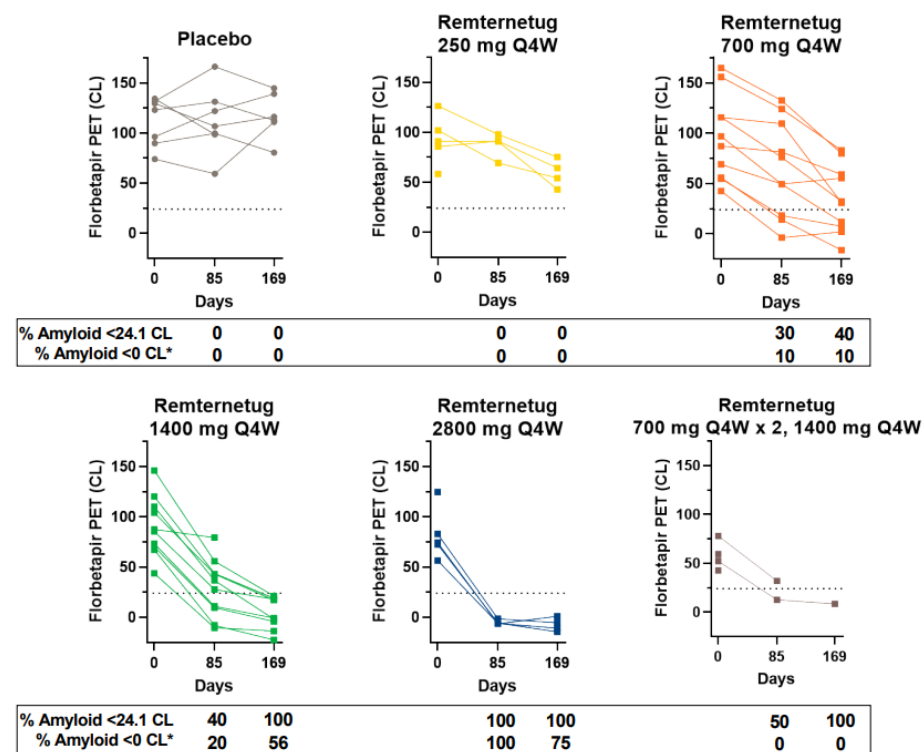
图：第85/169天的A β 斑块清除数据



资料来源：AD/PD 2023，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：第85/169天的A β 斑块水平低于阈值或清除比例

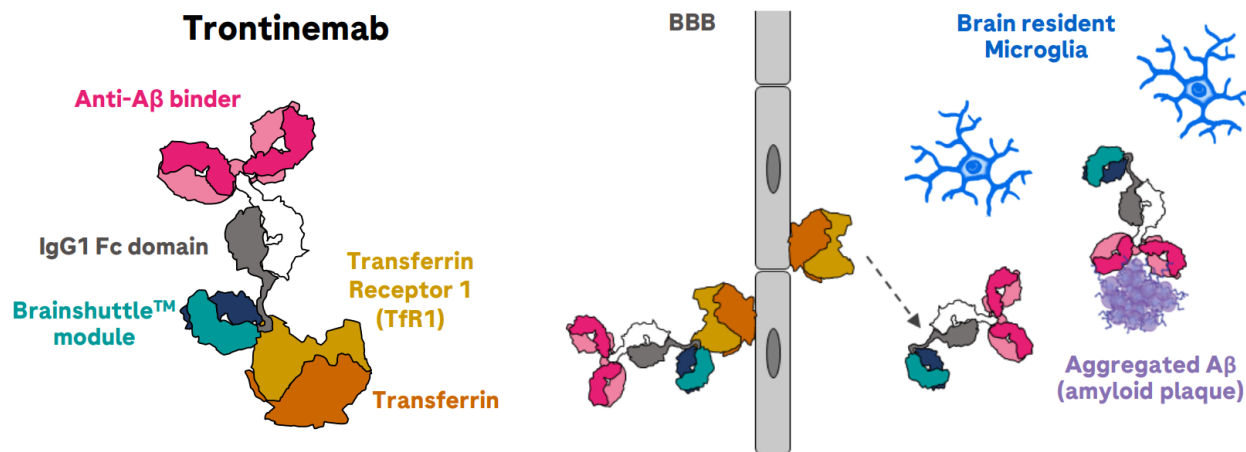


资料来源：AD/PD 2023，国信证券经济研究所整理

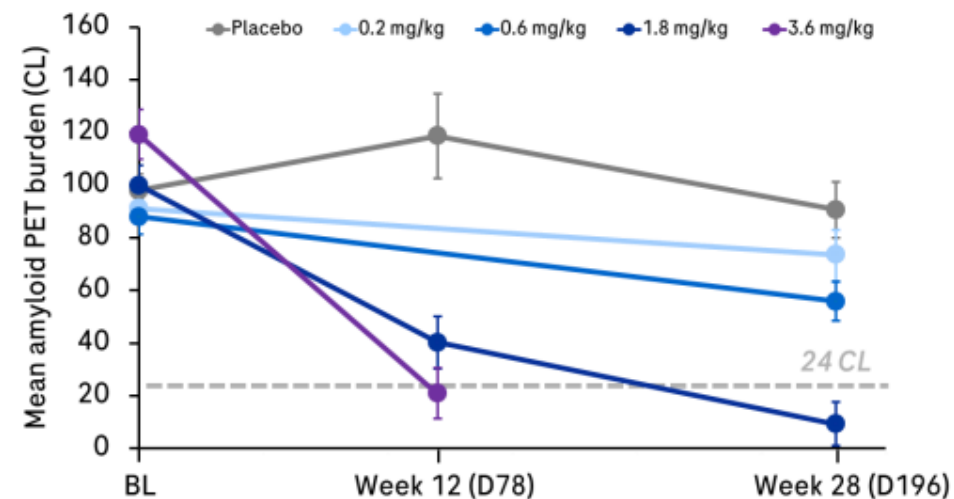
Trontinemab：提升药物跨血脑屏障递送，快速降低A β 斑块水平

- Trontinemab是Roche开发的一款A β 抗体药物，采用了“Brainshuttle”技术，将靶向A β 的抗体与靶向转铁蛋白受体1（Transferrin Receptor 1, TfR1）的蛋白域融合在一起，通过TfR1介导的胞吞作用帮助trontinemab穿越血脑屏障，大幅提升了药物的脑部浓度（brain exposure）及中枢神经系统分布（CNS biodistribution）。
- 在一项名为Brainshuttle AD的Ph1b/2a研究中，采用q4W 0.2/0.6/1.8/3.6 mg/kg剂量组对照安慰剂，3.6 mg/kg剂量组患者平均A β 斑块水平在用药12周后由119 CL下降至21 CL（其中5/8患者低于24.1 CL阈值，4/8患者低于11 CL）；1.8 mg/kg剂量组患者平均A β 斑块水平在用药12周后由100CL下降至40 CL，在用药28周后进一步下降至9 CL。

图：Trontinemab通过TfR-1介导的毛细血管水平转胞吞作用跨过血脑屏障



图：Trontinemab用药28周A β 斑块清除数据



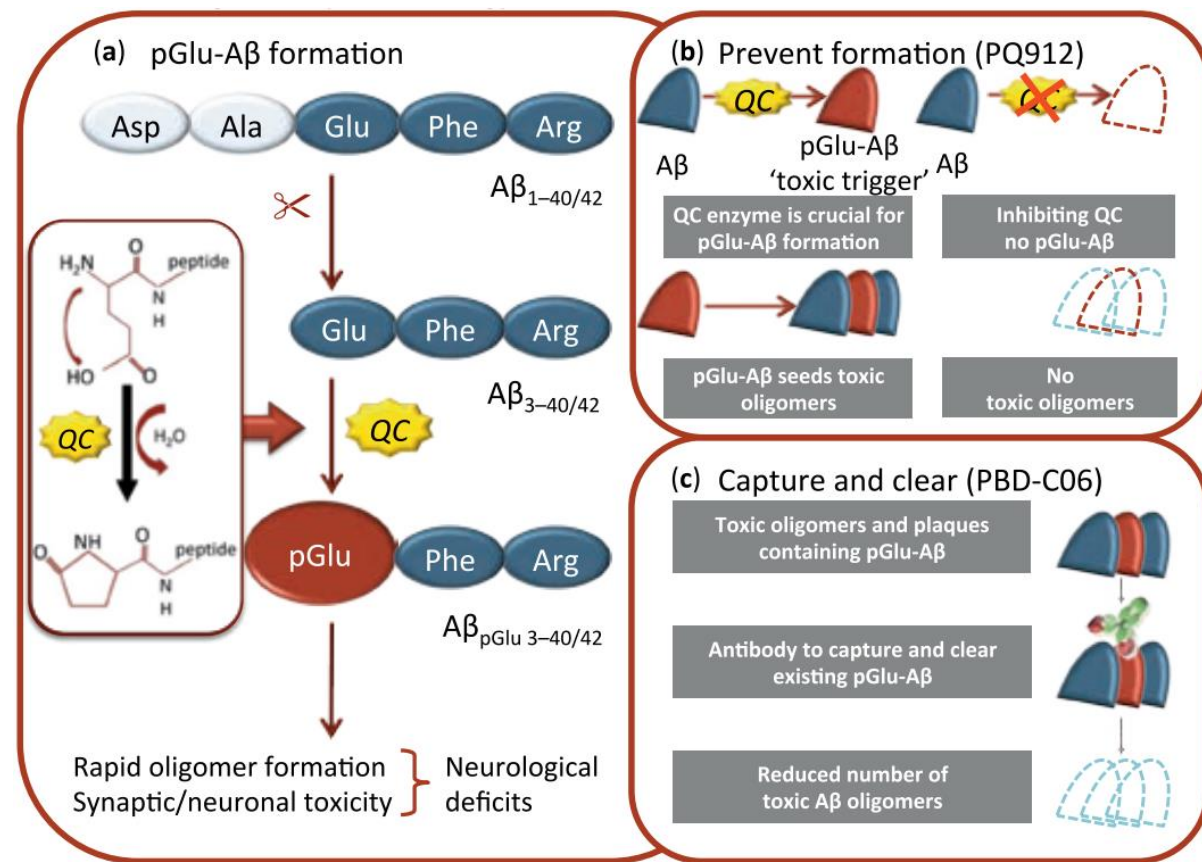
资料来源：Roche Neurology Update演示材料，国信证券经济研究所整理
注：BBB, blood brain barrier, 血脑屏障；microglia, 小胶质细胞

资料来源：Roche Neurology Update演示材料，国信证券经济研究所整理
注：CL, Centiloid units, 一种淀粉样蛋白PET量化单位

QPCT/QPCTL：先声药业从Vivoryon引进2款针对pGlu3-A β 在研品种

- pGlu3-A β 由QPCT (glutaminyl-peptide cyclotransferase, 谷氨酰胺酰环化酶) 催化A β 蛋白N端谷氨酰胺 (Gln) 和谷氨酸 (Glu) 环化形成焦谷氨酸 (pGlu), 在AD患者中亦观察到QPCT活性增强。
- **Varoglutamstat (PQ912/SIM0408)**：是一种QPCT/QPCTL (QPCT-like) 口服小分子抑制剂, 通过抑制QPCT活性以减少pGlu3-A β 单体形成, 同时抑制QPCTL以下调CCL2活性 (QPCTL通过将CCL2转化为pE-CCL2从而招募单核细胞至中枢神经系统) 从而抑制神经炎症反应 (neuro-inflammation) 及tau的病理进程 (tau-pathology); Ph2a临床 (SAPHIR研究) 12周治疗+4周随访数据显示, Varoglutamstat与安慰剂相比, 可大幅抑制CSF中QPCT活性, 在NTB量表One Back Test分检测 (工作记忆相关)、EEG (Electroencephalogram, 脑电图)、CSF中Neurogranin (突触毒性的生物标志物) /YKL-40 (神经炎症的生物标记物) 等指标上也观察到显著统计学差异。
- **PBD-C06**：处于临床前开发阶段的人源化、去免疫性IgG1抗体药物, 可结合并去除大脑中的pGlu3-A β 蛋白, 并且该抗体经优化后具有低免疫原性和低ARIA诱导效力。
- 2021年6月, 先声药业与德国Vivoryon达成合作, 获得Varoglutamstat和PBD-C06在大中华地区开发及商业化权利, 交易总金额最高可达5.65亿美元, 未来Vivoryon将有权收取双位数的销售分成; 2022年2月, Varoglutamstat (SIM0408) 国内获批临床。

图：PQ912/Varoglutamstat及PBD-C06治疗AD机理

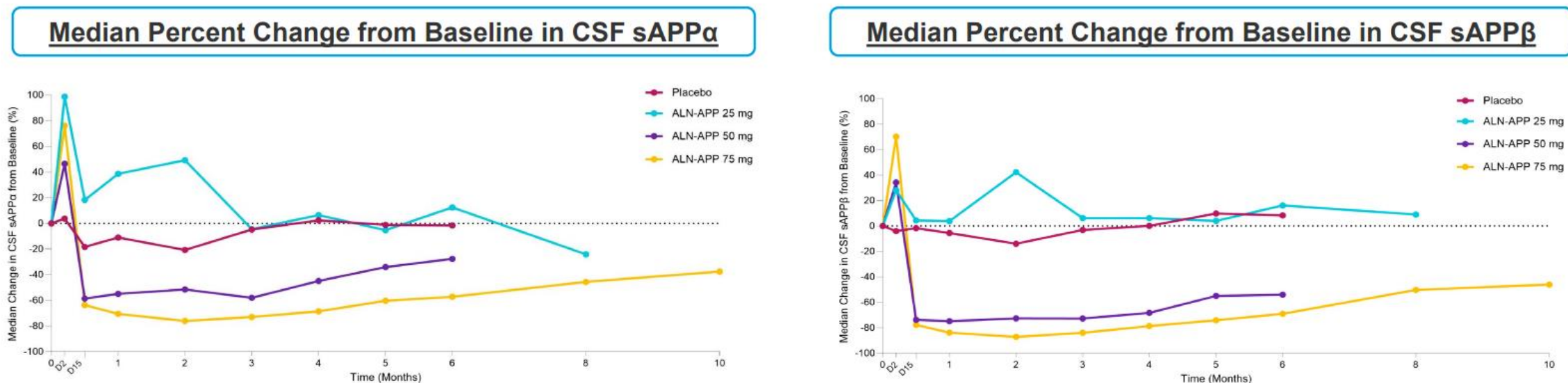


资料来源: biopharmadealmakers, 国信证券经济研究所整理
注: QC=QPCT

APP: RNAi疗法ALN-APP首个人体临床试验获得积极中期结果

- ALN-APP是由Alnylam和Regeneron合作开发的一款针对APP（淀粉样前体蛋白）靶点的siRNA疗法。
- 药物设计：C16（2'-O-hexadecyl）偶联+靶向编码APP蛋白的mRNA的siRNA；
- 给药方式：鞘内注射给药（IT, intrathecally）；
- **Ph1a临床数据**：共招募20例EOAD患者（MCI或轻度痴呆，CDR=0.5or1.0、MMSE评分>20）纳入25/50/75mg三个单次给药队列，受试者CSF中sAPP α 和sAPP β 呈现剂量依赖性的快速和持续减少，其中75mg剂量组最大降幅分别达到84%/90%，平均减少均超过70%并持续至少3个月，单次给药后6个月下降幅度分别超过55%/65%，10个月后下降平均水平为33%/39%（持久的药效学作用）；单次给药后2个月，CSF中A β 42/ A β 40水平分别降低49%/71%；安全和耐受性良好，所有不良事件的严重程度均为轻度或中度，NfL（神经轴突损伤相关生物标志物）早期数据与安慰剂相当。

图：ALN-APP Ph1a临床研究单剂次给药后10个月CSF生物标志物数据



资料来源：Alnylam官网，国信证券经济研究所整理 注：sAPP, soluble APP, 可溶性APP

疫苗：在Aβ异常聚集前进行干预，需平衡有效性及安全性

- 在AD的两阶段模型中，Aβ是一阶段病理的主要驱动因素，但其影响力会随着后续变化（e.g.神经纤维缠结的形成、炎症、神经变性等）的出现而逐步减弱，一旦进入第二阶段（e.g. MCI及早期AD患者），清除Aβ斑块对于疾病进展仅能做到延缓而非逆转。因此，在Aβ异常聚集前进行预防可能是性价比更高的方式。
- 第1代Aβ疫苗AN-1792采取了全长Aβ₄₂抗原设计，由于Aβ₄₂包含了完整的T细胞表位，导致受试者产生了较高比例的脑膜炎（aseptic meningitis）；为了解决疫苗的安全性问题，第2代Aβ疫苗抗原设计主要针对包含B细胞表位的N端短肽，期望诱导安全有效的抗体免疫反应。

表：部分Aβ疫苗临床研究数据对比

通用名/代号	Amilomotide/CAD-106	ABvac40	UB-311
研发企业	Novartis	Araclon Biotech	Vaxxinity
靶点/抗原设计	Aβ ₁₋₆ + Qβ VLP	Aβ ₃₃₋₄₀	2种Aβ ₁₋₁₄ 靶向肽+2种UBITh佐剂
剂量程序	450μg IM 1/7/13周共3剂， 随后q13W	第0/1/2/3/4月共5剂基础针 +第6月1剂加强针	300μg IM 第0/4/12周共3剂， 随后q3M或q6M给药
临床进度	Ph3（终止）	Ph2	Ph2
研究名称	NCT02565511	AB1601	V203-AD
入组人数	713	124 (a-MCI=80, vm-AD=44)	66
入组患者基线	APCC=78.0±5.5 RBANS=104.4±12.0 CDR-SB=0.1±0.28	MMSE=25.8±1.81	ADAS-Cog:23.7±7.8 MMSE : 23.3±2.1 ADCS-ADL : 64.7±5.7 CDR-SB : 3.1±1.3
有效性	疾病进展	APCC : -1.1 vs -2.0 (26w) +0.9 vs +1.4 (52w) +0.2 vs -0.7 (78w) -1.4 vs +0.3 (104w)	ABvac40组MMSE评分较安慰剂疾病进展减缓38%；在RBANS及TMT等神经心理测试中，ABvac40较安慰剂显示良好效果；但在CDR-SB、ADCS-ADL-MCI、TMT-B、IGE、EQ-5D-5L等整体或功能量表测试中无显著差异；
	Aβ斑块 脑容量	-0.91CL vs +8.37CL -0.51% vs -0.34% (52w)	SUVr CFB=0.008 vs 0.013 24mo MRI显示脑萎缩程度减缓1.48%
安全性	ARIA-E : 2.4% vs 0% ARIA-H : 4.8% vs 0%	无ARIA-E ARIA-H: 数量较少且发生率与安慰剂组相当	无ARIA-E ARIA-H : 7% vs 0%

资料来源：ClinicalTrials，国信证券经济研究所整理 注：RBANS，可重复成套神经心理状态评分；TMT，连线测试

全球A β 靶点相关药物管线进展

表：全球A β 靶点相关AD药物管线进展

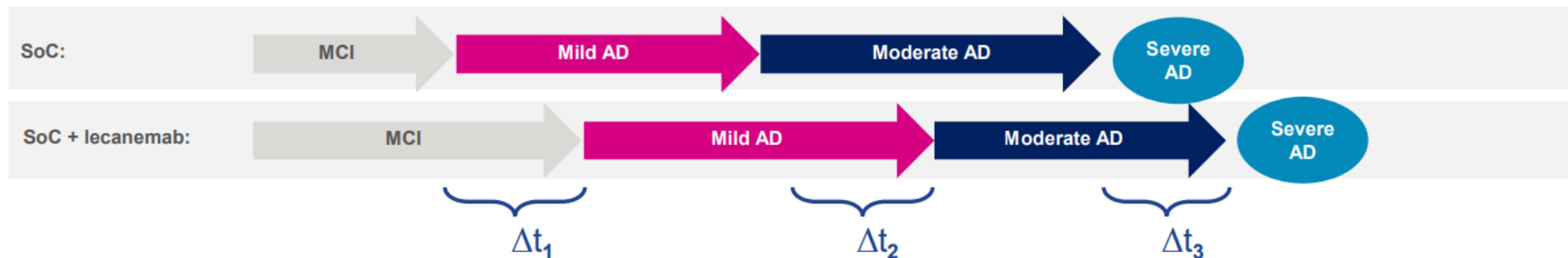
药物类型	通用名/代号	研发企业	靶点/抗原/药物设计	全球进度	全球时间	中国进度	中国时间
抗体	Remternetug	Eli Lilly	N3pG-A β	Ph3	2022.08	Ph3	2023.02
	Sabirnetug/ACU-193	Acumen	soluble A β oligomers	Ph2/3	2024.03		
	ABBV-916	Abbvie	N3pG-A β	Ph2	2022.03		
	Trontinemab	Roche	A β	Ph1/2	2020.11		
	SHR-1707	恒瑞医药	Aβ			Ph2	2023.12
	PRX012	Prothena	A β	Ph1	2022.03		
	PMN 310	ProMIS Neurosciences	A β (oligomer)	Ph1	2023.10		
	CM383	康诺亚	Aβ			Ph1	2024.05
疫苗	ALIA-1758	Alida Therapeutics	N3pG-A β	Ph1	2024.05		
	ABvac40	Araclon Biotech	A β ₃₃₋₄₀	Ph2	2017.03		
	ACI-24.060	AC Immune/Takeda	A β ₁₋₁₅	Ph2	2018.05		
	UB-311	Vaxxinity	A β ₁₋₁₄	Ph2	2015.09		
	ALZ-101	Alzinova	soluble oligomeric A β	Ph1	2021.10		
	AV-1959D	Nuravax	A β ₁₋₁₁	Ph1	2024.06		
小分子	ALZ-801	Alzheon	prodrug of homotaurine (高牛磺酸)	Ph3	2021.02		
	CT1812	Cognition Therapeutics	Sigma2-RA	Ph2	2018.04		
	varoglutamstat/SIM0408	Vivoryon/先声药业	QPCTL/QPCT	Ph2	2020.07	IND	2022.02
	ALX-001	Allyx Therapeutics/BMS	mGluR5	Ph1	2021.03		
	RP902	润佳医药	Aβ聚集抑制剂			Ph1	2023.02
	CS6253	Artery Therapeutics	ABCA1 (通过ApoE影响A β 清除)	Ph1	2023.07		
	PRI-002	Priavoid GmbH	A β ₄₂ 稳定剂	Ph1	2023.12		
PK501	PharmaKure	APP抑制剂	IND	2024.01			

资料来源：ClinicalTrials，国信证券经济研究所整理

小结1：如何评价2款已获批AD抗体药物的疗效？

- 认知下降改善与斑块清除具有一定的相关性，并且可能存在A β 斑块水平阈值（20~30CL），理想的A β 抗体能够快速将A β 斑块水平降至阈值以下，从而改善包括tau病理化在内的一系列中间因素，最终在有限的临床研究观察期内看到显著的临床认知改善。
- 在MCI及轻度AD患者中，使用Lecanemab或Donanemab治疗18个月后，CDR-SB评分下降较安慰剂组分别为+1.21 vs +1.66 ($\Delta=0.45$, -27%) 及+1.66 vs +2.33 ($\Delta=0.67$, -29%)；CDR-SB量表评分整体区间为0~18分，其中MCI~轻度AD区间为0.5~6分，30%左右相对缓解及0.5分左右的绝对缓解对于MCI~轻度AD患者有一定的临床意义（clinically meaningful）。
- 根据Lecanemab的201研究及ADNI研究数据，Eisai通过模型预测使用Lecanemab治疗的患者处于MCI及轻度AD阶段的时间将延长，处于中重度AD阶段的时间将缩短；与未用药患者相比，从MCI阶段分别进展至轻/中/重度AD的平均时间分别推迟2.5/3.1/2.3年。

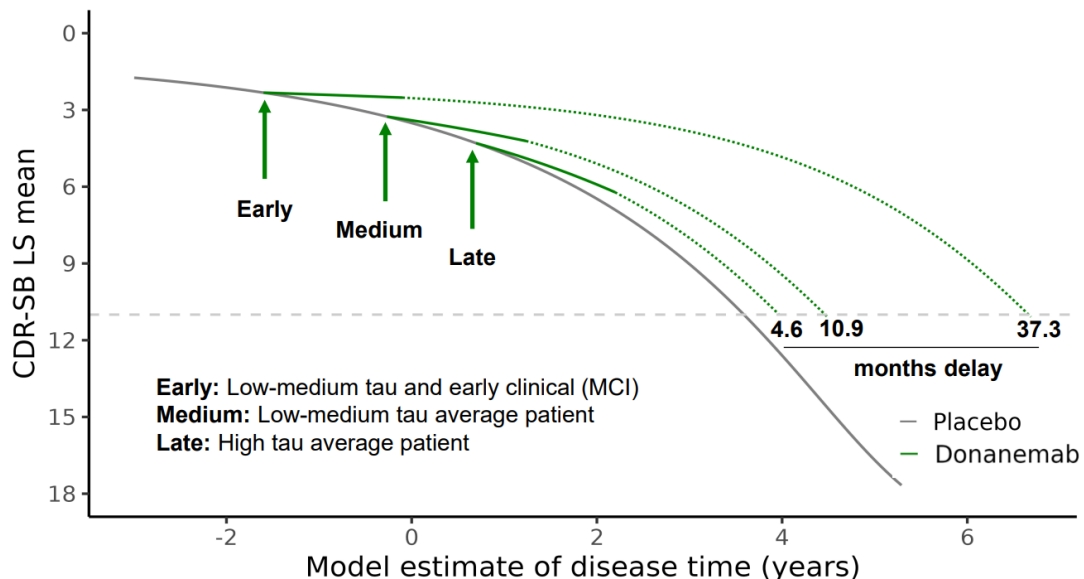
图：使用Lecanemab治疗对AD患者疾病进展的影响



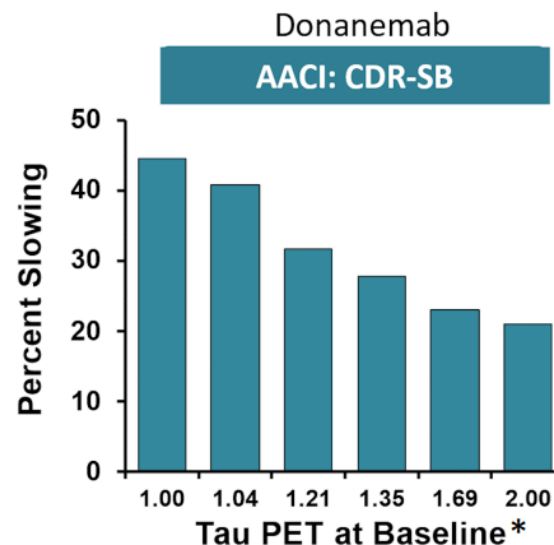
小结2：疾病干预节点提前，预防收益或大于治疗

- 目前已经进入临床阶段的A β 疗法对于中至重度的AD患者几乎没有效果，在MCI~轻度AD中，Lecanemab及Donanemab对于低tau水平患者的疗效显著优于中高tau水平患者，推测在认知损伤产生/恶化前清除A β 的收益可能更高，目前Lecanemab及Donanemab都在探索将适用患者前移至preclinical-AD阶段。
- **AHEAD 3-45研究**：Eisai于2020年启动，其中A3 Trial计划入组中等A β 斑块水平的早期临床前AD（early preclinical AD）患者（A β ≈20~40 CL）约400人，A45 Trial计划入组较高A β 斑块水平的早期临床前AD患者（A β >40 CL）约1000人，受试者将接受约4年左右治疗（主要终点为216周PACC5评分及A β -PET）。
- **TRAILBLAZER-ALZ 3研究**：计划入组3300名认知未受损（TICS-m量表）但已有A β /tau病理的受试者，接受Donanemab 700mg q4Wx3，随后1400mg q4Wx6，随后停药并每半年进行一次随访（主要测量指标为CDR-GS评分），至182周或积累到足够的事件数后转为开放标签延长研究，根据诊断结果对有需要的受试者继续进行Donanemab治疗。

图：基于外推模型下的疾病改善延长时间



图：不同Tau水平患者使用Donanemab后CDR-SB缓解程度



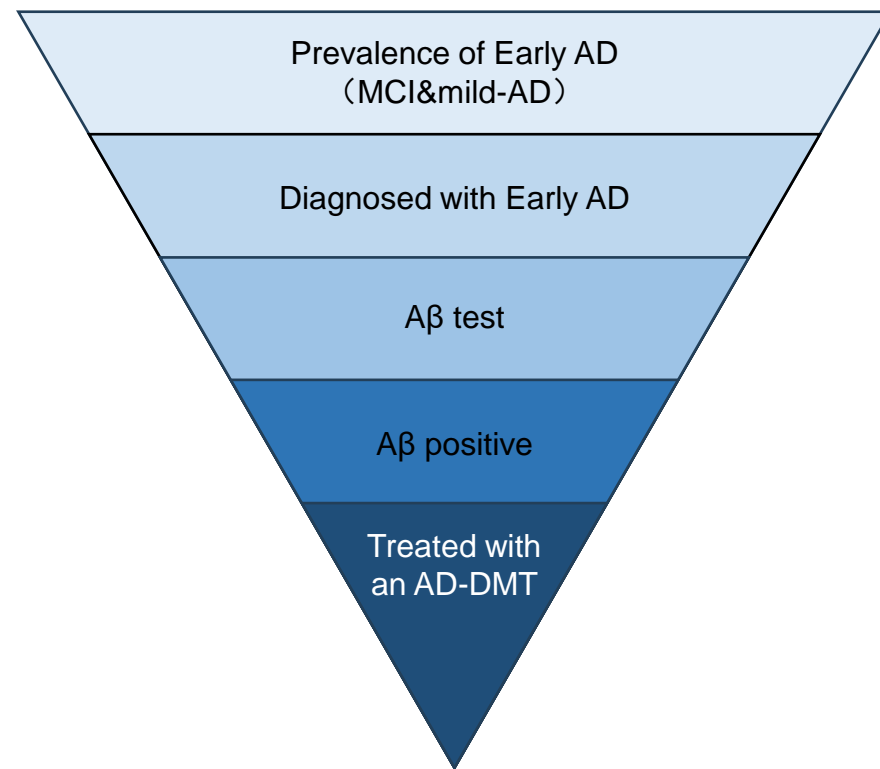
资料来源：PNCS会议演示材料，国信证券经济研究所整理

资料来源：PNCS会议演示材料，国信证券经济研究所整理

小结3：筛查和诊断是治疗的前提

- **就诊**：早期AD症状常被误认为是正常衰老现象，根据宣武医院开展的一项研究，71.4%的患者从未因痴呆症就诊过，97.2%的MCI患者没有接受诊疗，大部分患者就诊时已进展至中重度。
- **筛查**：PET-CT/CSF等现有诊断方式价格昂贵、对检测设备要求高，难以作为常规筛查手段，而非侵入性的早期诊断标志物（e.g. 基于外周血的 $A\beta_{42/40}$ 检测）仍处于研发与商业化的过渡阶段。
- **诊断**： $A\beta$ PET-CT是目前早期AD诊断的金标准，在美国单次 $A\beta$ PET-CT的费用大约在数千美元，CMS于2023年10月宣布取消对 $A\beta$ PET-CT报销限制（此前仅限于单次临床试验用途），Medicare覆盖的患者仅需自费抵扣后费用的~20%；国内PET-CT暂未纳入国家医保，仅有个别省市将其纳入地方医保支付范围，并且主要集中在肿瘤适应症。

图：接受AD-DMT疗法的步骤



资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理
注：DMT, Disease-Modifying Therapy, 疾病修饰治疗

小结4：长期用药需平衡收益与风险

- ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities, 淀粉样蛋白影像相关异常) 是Aβ抗体药物治疗中常见的副反应, 一般认为抗体在快速中和并清除Aβ斑块过程中破坏了血管壁的完整性, 使得血液渗入周围的组织中, 其中ARIA-E (edema, 血管源性水肿) 可在MRI上观察到脑实质水肿和脑沟积液, 以及ARIA-H (hemosiderin deposition, 铁血黄素沉积) 包括实质微出血和软脑膜含铁血黄素沉积。
- ARIA通常是无症状的, 并且除了ApoEε4外尚无其他相关性较高的生物标志物, 因此需要通过定期MRI监测。目前, 患者在使用Lecanemab和Donanemab治疗前, 需要提供一年之内的MRI检查结果, 并且分别在第5/7/14 (第8/12/26周) 次及第2/3/4/7次 (第4/8/24周) 输注前均需要提供MRI检查结果 (根据CLARITY-AD研究, ARIA在治疗的前4个月内最为常见), 并且ARIA高风险患者还需要额外的MRI监测。

表：部分Aβ抗体药物有效性及安全性数据对比

通用名	Crenezumab		Gantenerumab		Solanezumab		Aducanumab		Lecanemab		Donanemab	
靶点	monomer/oligomer Aβ		aggregated Aβ		soluble Aβ		aggregated Aβ		aggregated Aβ		pGlu3-Aβ	
剂量程序	60 mg/kg q4W		120 mg q4Wx3→255 mg q4Wx3→510 mg q4Wx3→510 mg q2W		1600mg q4W		10 mg/kg q4W		10mg/kg q2W		700mg q4Wx3 +1400mg q4W	
给药时间	100w		116w		80w		78w		18mo (~78w)		18mo (~78w)	
患者人群	MCI (~60%) mild-AD (~40%)		MCI (~55%) mild-AD (~45%)		mild-to-moderate AD		MCI (~80%) mild-AD (~20%)		MCI (~60%) mild-AD (~40%)		MCI (~20%) mild-AD (~80%)	
剂量组	CRE	PBO	GAN	PBO	SOL	PBO	ADU	PBO	LEC	PBO	DON	PBO
CDR-SB 基线	3.9±1.7	3.8±1.6	3.7±1.6	3.5±1.5	/	/	2.5±1.1/ 2.4±1.0	2.5±1.0/ 2.4±1.0	3.2±1.3	3.2±1.3	4.0±2.1	3.9±2.1
CDR-SB 变化	+3.6	+3.4	+2.8	+3.0	+2.0	+1.8	+1.1/+1.6	+1.7/+1.6	+1.2	+1.7	+1.7	+2.3
ARIA-E	0.3%	0.3%	23.9%	1.7%	0.9%	0.4%	35%/36%	2%/3%	12.6%	1.7%	24.0%	1.9%
ARIA-H	9.8%	7.8%	23.7%	12.4%	4.9%	5.6%	/	/	17.3%	9.0%	19.7%	7.4%

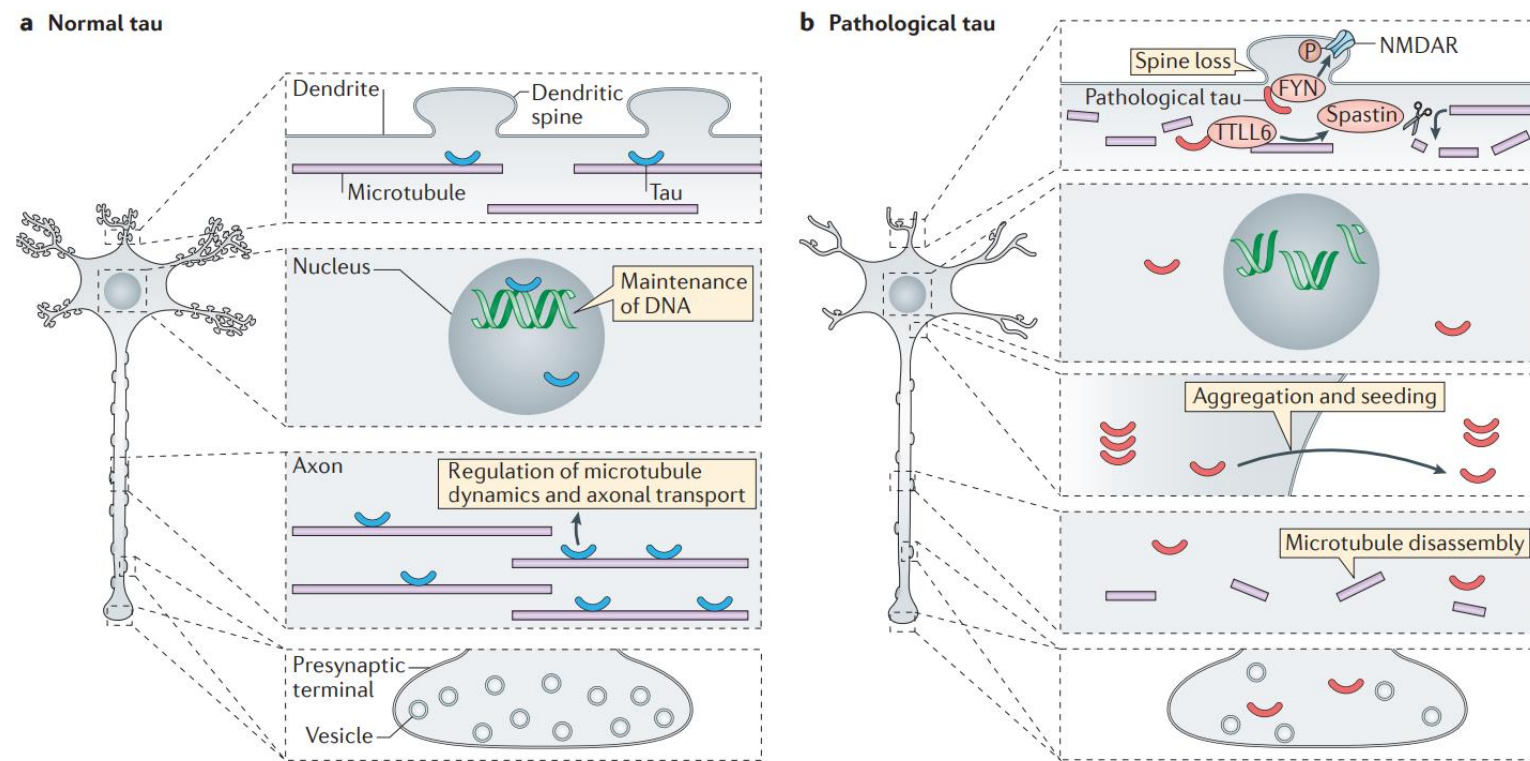
资料来源：CREAD、GRADUATE I、EXPEDITION 1、EMERGE/ENGAGE、Clarity AD、TRAILBLAZER-ALZ 2等研究，国信证券经济研究所整理

- [01] AD疾病负担沉重，AT(N)诊疗体系逐步完善
- [02] 数十年磨一剑，A β 抗体药物取得突破
- [03] **Tau靶向疗法仍在探索中**
- [04] 其他在研/上市疗法
- [05] 投资建议与风险提示

■ Tau蛋白是一种微管相关蛋白（microtubule-associated protein-tau, MAPT），主要在神经元轴突中高度表达，正常生理条件下的Tau蛋白呈可溶状态，与微管蛋白结合并维持其稳定性，在调控神经元生长发育、神经传导功能等方面发挥重要作用；在病理条件下，Tau蛋白过度磷酸化导致其与微管蛋白亲和力降低，导致微管不稳定和轴突转运缺损，还会增强Tau蛋白本身聚集和纤维化的能力，寡聚体形成聚集核心，进一步招募更多的单体及二聚体，进而形成低聚物，拉长的低聚物获得更有序的 β -折叠结构，并形成配对螺旋丝结构（paired helical filaments, PHFs），最终在神经细胞内形成神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles, NFTs）。

■ Tau相关药物开发策略：1) 抑制Tau产生（ASO）；2) 抑制Tau聚集（HMTM）；3) 翻译后修饰调控（磷酸化、乙酰化、糖基化、甲基化、类泛素化等多种修饰）；4) 促进特定Tau蛋白清除（3R/4R-tau、特定位点磷酸化tau）；5) 修复细胞骨架功能（微管稳定剂）。

图：Tau蛋白功能示意图

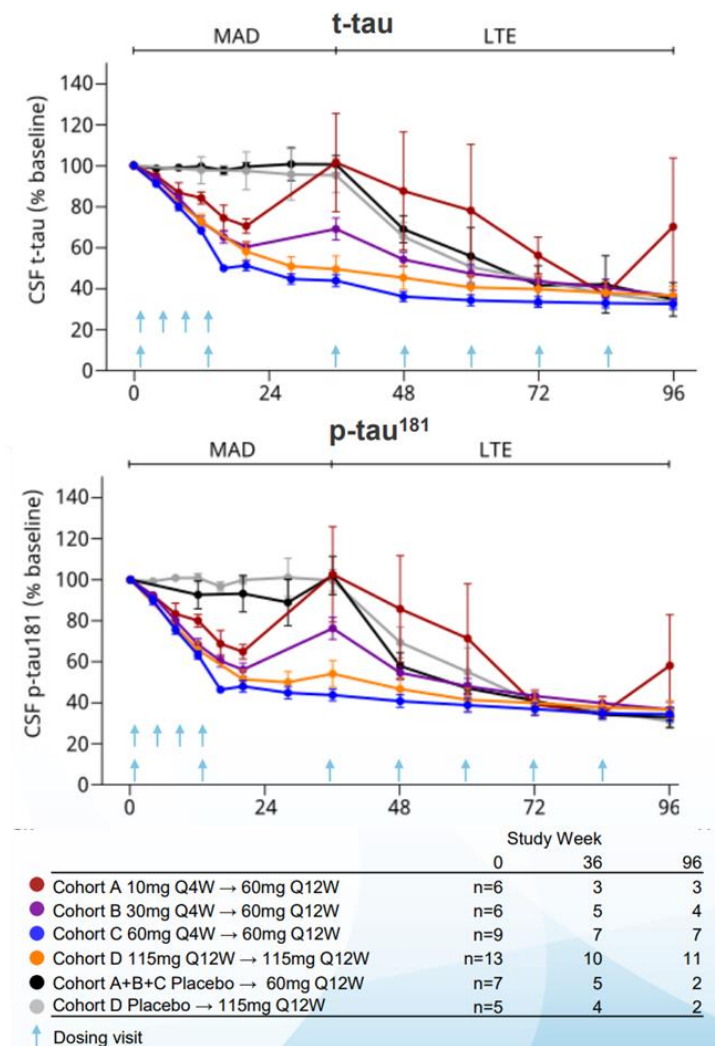


资料来源：Nature Review Neuroscience, doi: 10.1038/nrn.2015.1, 国信证券经济研究所整理

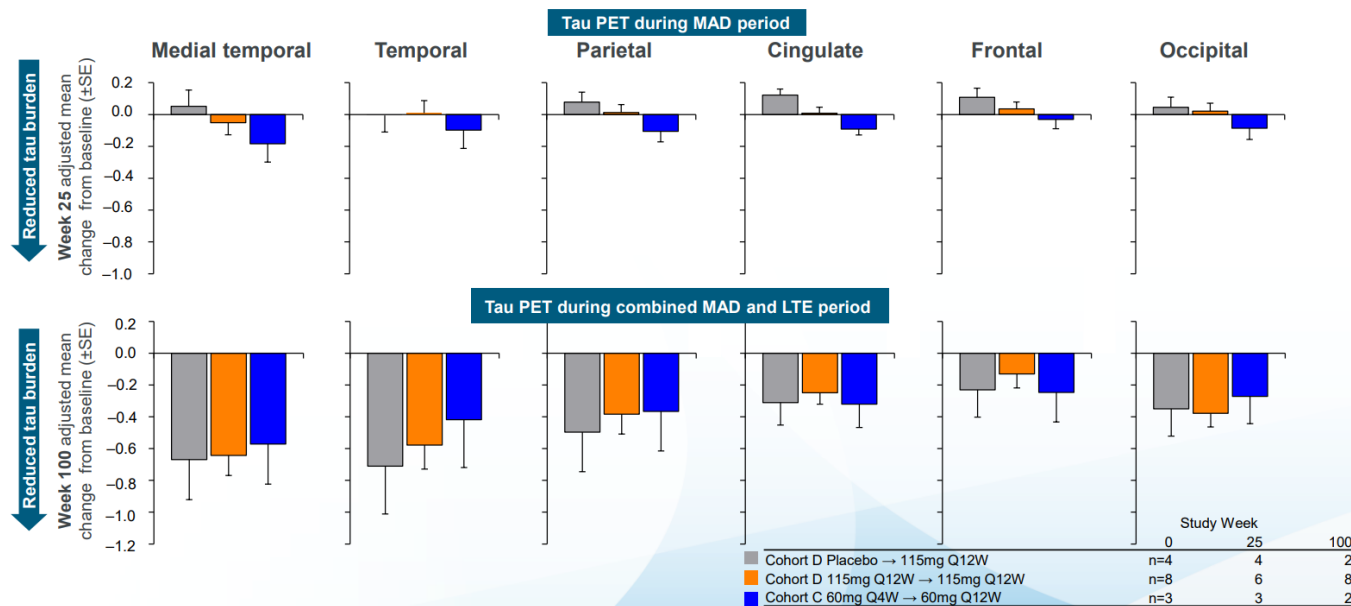
合成抑制：ASO药物可改善Tau-PET，Ph2临床研究进行中

- BIIB080 (ASO MAPT_{Rx}) 是由Biogen和Ionis共同开发的靶向MAPT mRNA的ASO药物。
- Ph1b及长期扩展研究 (LTE) 共入组46名轻度AD患者，随机分配至安慰剂组或4个剂量队列，接受10/30/60 mg q4W或115 mg q12W BIIB080治疗，在LTE中，所有受试者均接受60/115 mg q12W BIIB080治疗。在MAD及LTE中，BIIB080治疗组展现出了剂量依赖及持续的CSF t-tau/p-tau¹⁸¹下降；第25周开始，BIIB080治疗组就开始展现对Tau沉积缓解；在第100周时，接受BIIB080治疗受试者CDR-SB、MMSE、FAQ（功能活动问卷）等量表观察到改善趋势。
- 2022年8月，Ph2临床 (CELIA研究) 启动，计划招募MCI或轻度痴呆受试者共计735人，治疗持续72周，主要终点为CDR-SB量表评分，试验预计于2026年12月结束。

图：给药96周后CSF t-tau/p-tau¹⁸¹水平



图：BIIB080缓解Tau沉积



资料来源：CATD 2023，国信证券经济研究所整理

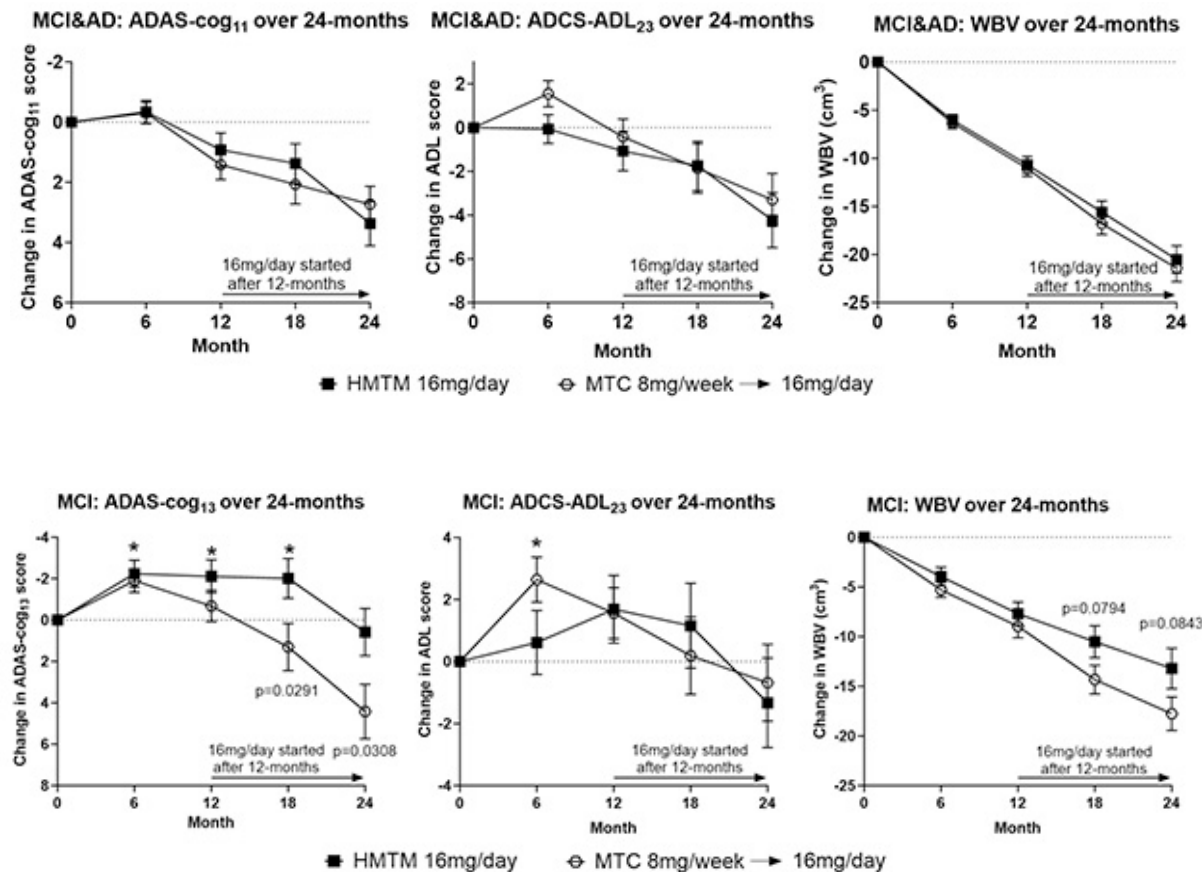
请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

资料来源：CATD 2023，国信证券经济研究所整理
注：MAD，multiple ascending dose，多次递增剂量

聚集抑制：MCI亚组展现出一定有效性，HMTM在英国提交上市申请

- HMTM (TRx0237) 由TauRx公司开发，一种亚甲基蓝衍生物（曾用于疟疾和亚硝酸盐中毒），通过防止Tau蛋白聚集及溶解已形成的聚集体，从而治疗AD及其他由异常Tau导致的神经退行性疾病。
- TauRx于2018年启动了一项Ph2/3期LUCIDITY研究，入组545名MCI或早期AD受试者，接受每天8/16mg HMTM或安慰剂治疗持续12个月，12个月后转为开放标签，全部受试者均接受每天16mg HMTM治疗持续12个月。在MCI&AD患者整体分析中，该研究的2个主要终点ADAS-Cog₁₁及ADCS-ADL₂₃均未能达到预设目标；但MCI患者亚组分析显示，接受16 mg/d HMTM治疗的MCI患者在24个月时CDR评分从0.5进展到1.0的比例较安慰剂组减半，ADAS-Cog₁₁评分较安慰剂组及历史对照组进展均更加缓慢，并且保持了更高的脑容量。
- 基于LUCIDITY研究中MCI患者亚组数据，TauRx于2024年7月在英国提交了MTM上市许可申请（MAA），用于治疗AD引起的MCI和轻中度痴呆。

图：HTMT在MCI及轻度AD患者中24周治疗效果

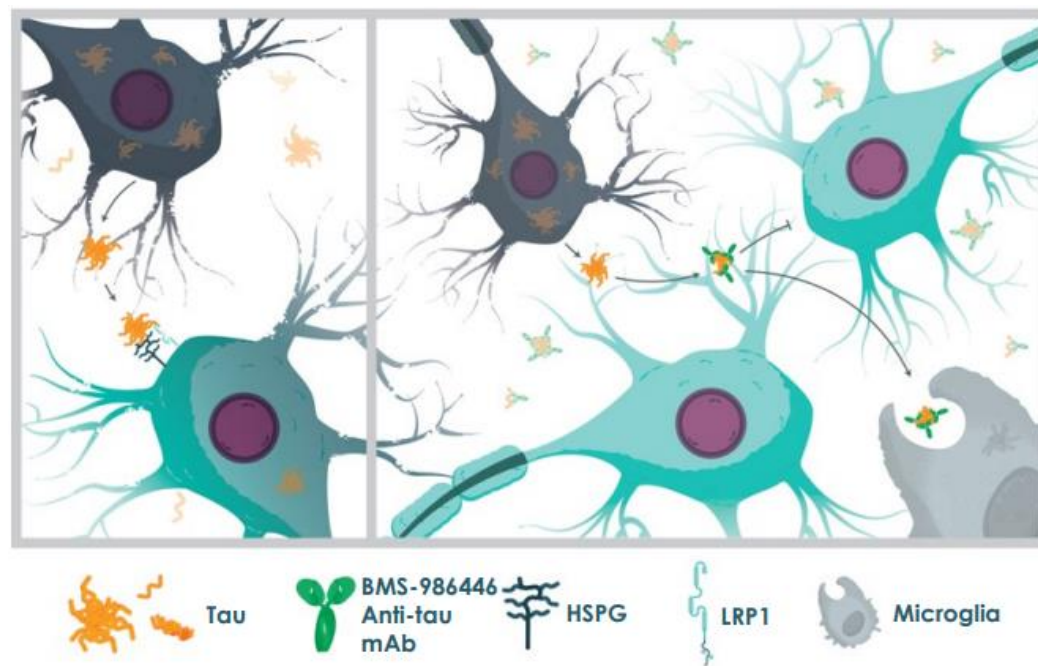


资料来源：AD/AP 2024，国信证券经济研究所整理
注：WBV, whole brain volume, 脑容量

抗体：探索最佳的中和表位

- **Semorinemab**：由Roche开发的靶向N端tau（6~23aa）的IgG4抗体，可以识别包括过磷酸化的tau及寡聚tau在内的全部全长tau亚型。
 - Ph2（TAURIEL study）：入组前驱期（prodromal）~轻度AD受试者422人，接受q2Wx3随后q4W 1500/4500/8100mg Semorinemab或安慰剂治疗，第73周安慰剂组及1500/4500/8100mg药物组CDR-SB较基线变化分别为+2.19/+2.36/+2.36/+2.41，无显著差异。
- **Bepranemab**：由UCB开发的靶向tau（235~250aa，接近MTBR）的IgG4抗体。
 - Ph2（TOGETHER study）：入组MCI及轻度AD受试者，接受q2/4W Bepranemab或安慰剂治疗，主要终点为第80周CDR-SB评分较基线变化。
- **E2814**：由Eisai开发的靶向MTBR（microtubule binding region）-tau 抗体，通过中和并清除细胞外的迁移性tau（propagating species），从而抑制神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles）的扩散（spread）。
 - Ph2/3（Tau NexGen study）：2021年12月启动，入组preclinical~中度AD的早发型AD患者197人，接受E2814+Lencanemab或Lencanemab单药治疗，主要终点为第24周至104/208周tau PET变化。
- **BMS-986446（PRX005）**：由Prothena开发的靶向MTBR-tau抗体；2021年6月，BMS以8000万美元首付款及不超过5.63亿美元里程碑付款及双位数销售分成取得其全球权益。
 - Ph2（NCT06268886）：计划招募早期AD患者475人，接受高/低剂量BMS-986446治疗或安慰剂，主要终点为第18个月CDR-SB量表评分较基线变化。

图：MTBR-Tau抗体作用机理



资料来源：Prothena演示材料，国信证券经济研究所整理

- **AADvac1**：由Axon Neuroscience开发的一款针对病理性Tau蛋白的多肽疫苗，抗原多肽设计源自Tau蛋白中部微管结合重复序列中的四个相似表位（第294~305个氨基酸），并以锁孔血蓝蛋白（KLH）为载体蛋白。
- **Ph2临床（ADAMANT研究）**：2016年启动，共入组196名轻至中度AD患者，以3:2比例分配至AADvac1和安慰剂组，受试者每4周接种1次共接种6剂，随后每3个月接种1剂加强针共计5剂，每剂剂量为40 μg。第104周时，接种AADvac1受试者血液中NfL（神经纤维轻链）水平较基线+12.6%，增长幅度低于安慰剂组的27.7%；CSF p-tau²¹⁷水平显著降低；在通过AD生物标志物淀粉样蛋白沉积和tau蛋白聚集确认的AD患者亚群中，接受AADvac1治疗受试者以CDR-SB量表评价的临床衰退较安慰剂组减缓27%，以ADCS-MCI-ADL量表评价的功能衰退减缓30%。
- **ACI-35.030**：由AC Immune和J&J合作开发的一款靶向p-Tau的脂质体疫苗，疫苗包括16个针对p-Tau^{396/404}的合成tau多肽片段拷贝。Ph1b/2a临床研究中，ACI-35.030可诱导抗ePHF（Enriched paired helical filaments，富集的配对螺旋丝结构）抗体。
- **Ph2b临床（Retain研究）**：2024H1启动，计划入组preclinical AD（Tau及Aβ-PET阳性，认知正常）受试者500人，按照1:1分配至疫苗及安慰剂组，第0/2/6个月各接种1剂，随后每6个月接种一剂加强针，治疗共持续4年，研究将主要跟踪Tau-PET生物标志物及PACC-5量表评分。

- **临床进度**：仅有TauRx的HMTM申报上市，其他临床管线大多推进至Ph2阶段，整体进度慢于Aβ药物。
- **适用人群**：Tau靶点药物开发的早期阶段主要集中在中重度AD患者中，但未观察到明显的效果，后续在研管线临床设计将适用人群前移至MCI及轻度AD，即与Aβ药物覆盖相同人群（Eisai在EOAD人群中探索E2814联用Lecanemab），如HMTM仅在MCI患者中展现出一定疗效。
- **抗体&疫苗中和表位**：中和表位的选择百花齐放，N端、中部（150~250aa，在CSF中最常见）、MTBR-tau（主要存在于胞内，是tau多聚体的核心）、C端（在CSF中非常少见），或靶向错误折叠的tau（misfolded tau）、p-tau（磷酸化位点较多，在病理变化的过程中，主导的过磷酸化位点也可能发生变化）均有对应临床阶段管线。
- **胞内或胞外tau**：tau是内源性蛋白，大部分病理性tau都位于神经细胞内，仅清除胞外tau可能难以逆转胞内tau的病理性变化；目前，靶向胞外tau的抗体一般中和并通过小胶质细胞将tau聚集物清除，从而抑制神经原纤维的扩散，也有部分抗体可通过胞吞作用进入细胞内，抑制并清除细胞质中的tau多聚体。

表：全球Tau靶点相关AD药物管线进展

药物类型	通用名/代号	研发企业	靶点/抗原/药物设计	全球进度	全球时间	中国进度	中国时间
ASO	BIIB080	Biogen/Ionis	Tau mRNA	Ph2	2022.06		
	NIO752	Novartis	Tau mRNA	Ph1	2020.09		
聚集抑制剂	HMTM	TauRx Therapeutics	tau aggregates	NDA	2024.07	IND	2022.03
	OLX-07010	Oligomerix	tau oligomers	Ph1	2023.01		
抗体	E2814	Eisai	MTBR-Tau	Ph2/3	2022.03		
	Bepranemab	UCB/Roche	Tau (235~250aa)	Ph2	2021.04		
	BMS-986446 (PRX005)	BMS/Prothena	MTBR-Tau (3R/4R)	Ph2	2024.02		
	Lu AF87908	Lundbeck	p-tau ^{396/404}	Ph1	2019.11		
	APNmAb005	Aprinoia Therapeutics	tau oligomers	Ph1	2022.04		
	MK-2214	Merck	p-tau ⁴¹³	Ph1	2022.07		
疫苗	VY-TAU01	Voyager Therapeutics	C-terminus of tau	Ph1	2024.05		
	AADvac1	Axon Neuroscience	Tau (294~305aa) +KLH	Ph2	2015.10		
	ACI-35.030	AC Immune/J&J	p-tau ^{396/404}	Ph2	2024.05		
糖基化	LY3372689	Eli Lilly	OGA inhibitor	Ph2	2021.09		
	ASN51	Asceneuron	OGA inhibitor	Ph1	2021.02		
	BIIB113	Biogen	OGA inhibitor	Ph1	2022.01		

资料来源：ClinicalTrials，国信证券经济研究所整理 注：OGA，O-GlcNAcase，葡萄糖糖水解酶

- [01] AD疾病负担沉重，AT(N)诊疗体系逐步完善
- [02] 数十年磨一剑，A β 抗体药物取得突破
- [03] Tau靶向疗法仍在探索中
- [04] **其他在研/上市疗法**
- [05] 投资建议与风险提示

神经元功能：缓解症状为主，无法影响AD病理过程

- 在AD药物开发的早期阶段，对于致病机理尚不明确，药物开发思路主要为改善症状（控制神经精神症状、改善认知）而非影响潜在病理过程。在AD患者中普遍发现，中枢神经系统中乙酰胆碱（Acetylcholine, ACh）效能过低或谷氨酸（Glu）的水平过高都会诱发和加重患者病情。
- **AChE**：乙酰胆碱酯酶（Acetylcholinesterase）是催化乙酰胆碱水解生成胆碱和乙酸根离子的高效水解酶，乙酰胆碱酶抑制剂（AChEi）通过抑制乙酰胆碱水解，增加中枢神经系统中乙酰胆碱含量/效能，从而改善认知功能；
- **NMDA**：中枢神经系统中过高的Glu水平会导致N-甲基-D-天冬氨酸（N-Methyl-D-Aspartic acid, NMDA）受体过度激活，通过钙离子内流等方式导致神经毒性，NMDA受体拮抗剂（receptor antagonist）可阻断NMDA受体，从而缓解神经毒性。

表：AChE&NMDA相关药物对比

药品名	多奈哌齐 (Donepezil)	利斯的明/卡巴拉汀 (Rivastigmine)	加兰他敏 (Galantamine)	美金刚 (Memantine)	多奈哌齐+美金刚 (Namzaric)
研发企业	Eisai	Novartis	J&J	Forest Laboratories	Allergan/AdamasPharm
靶点	AChE	AChE	AChE	NMDA	AChE+NMDA
适应症	AD	轻中度AD/帕金森症	轻中度AD	中重度AD	中重度AD
获批时间	US (1996)、JP (1999)、CN (1999)	US (2000)、EU (1998)、JP (2011)、CN (2018)	US (2001)、JP (2011)、CN (2020)	US (2003)、EU (2009)、CN (2010)、JP (2011)	US (2014)
剂量程序	5mg qd至少维持一个月，临床评估后可增加至10mg，中重度患者三个月后最大可增至23mg。	口服：起始1.5mg qd，最大可至6mg；透皮贴剂：起始剂量为4.6mg / 24小时，至少治疗4周后可增加至9.5mg，最大可至13.3mg。	起始4mg qd，持续4周后可调至最适剂量，最大可增至32mg。	最大剂量20mg qd，建议剂量为10mg；第一周5mg qd，按周累计至第4周20mg。	未使用美金刚的患者起始剂量为7mg /10mg qd，最大剂量为28mg/10mg；美金刚稳定使用的患者可以直接改用 28mg/10mg qd。
有效性	10mg qd治疗轻中度AD 24周vs placebo：认知明显改善（ADAS-Cog：MD=-2.67；MMSE：MD=1.28），生活能力（ADCS-ADL：MD=0.35）和总体印象轻度改善（CIBIC-Plus：MD= -0.44），有效时间可持续6-9个月。	治疗轻中度 AD 24周 vs placebo：认知（ADAS-cog：MD=-1.65），功能（ADCS-ADL：MD=1.93）和总体（ADCS-CGIC：MD=-0.29），均可获益。	24mg/d治疗轻中度 AD 21-26周：认知优于安慰剂（ADAS-cog：MD=-2.23），功能（ADCS-ADL：MD=2.13）和总体改善（CIBIC-Plus：OR=1.63），行为症状轻微缓解（NPI：MD= -1.75）。	20mg/d治疗中重度AD24-28周vs placebo，认知和总体轻微获益（ADAS-cog：MD=-1.33；CIBIC-Plus：MD=-0.16）；用于轻度AD，认知、功能及行为均无效益优势。	美金刚20mg/d联合多奈哌齐治疗中重度AD 24-28周：与多奈哌齐单药相比，认知、总体、行为均有小幅协同效应，有效时间~5个月。
安全性	极常见（≥10%）：腹泻、恶心、头痛；常见（1%-10%）：普通感冒、厌食、呕吐等。	胃肠道反应，包括恶心和呕吐，尤其是在药物剂量调整期间。	常见恶心、呕吐、腹泻、头痛等，严重不良反应包括引起心血管、肺部、胃肠道疾病等。	发生率低于2%：幻觉、意识混沌、头晕、头痛和疲倦；发生率为0.1-1%：焦虑、肌张力增高、呕吐、膀胱炎等。	耐受性较高，不良反应主要为恶心、呕吐、腹泻等消化道症状

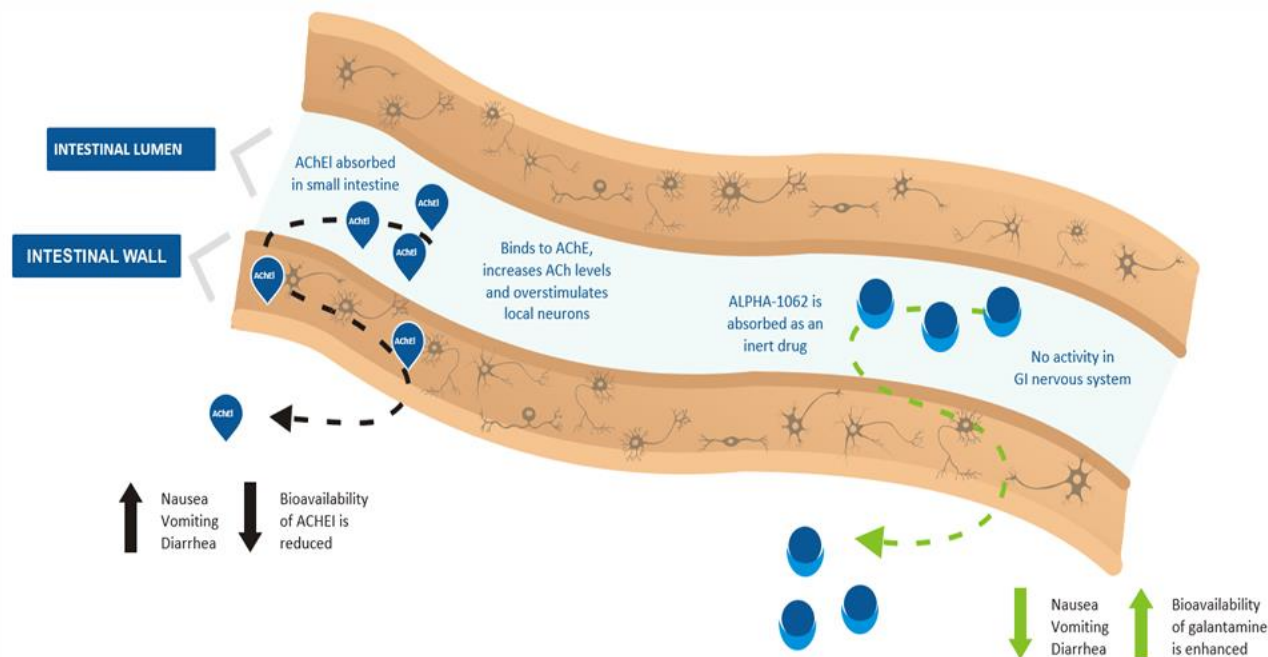
资料来源：各产品说明书，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

神经元功能：新药开发以改善副反应为主

- 2024年7月29日，Alpha Cognition的口服缓释药物Zunveyl（benzgalantamine）获得FDA批准上市由于治疗轻中度AD患者，成为近十年来第二款获得FDA批准的AD口服疗法（上一款为2014年上市的多奈哌齐+美金刚复方制剂）。
- 现有AD口服疗法的主要痛点为副反应，约55%的AD患者在用药一年后由于胃肠道副作用和失眠而停止用药。Zunveyl是加兰他敏的前体药物，结构修饰使得其在胃肠道吸收时仍保持为惰性的前药形态，从而减少对胃肠道神经系统的影响，从而大幅改善恶心、呕吐、腹泻等胃肠道副反应。

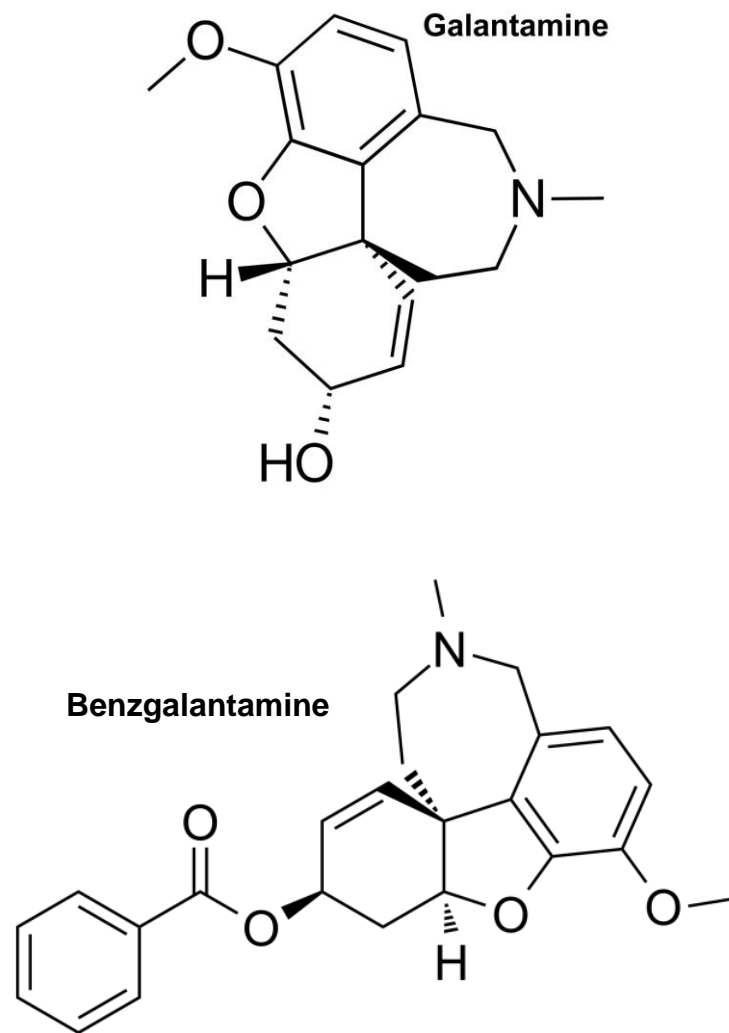
图：Benzgalantamine缓解肠胃副反应原理



资料来源：Alpha Cognition官网，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

图：加兰他敏及Benzgalantamine结构对比

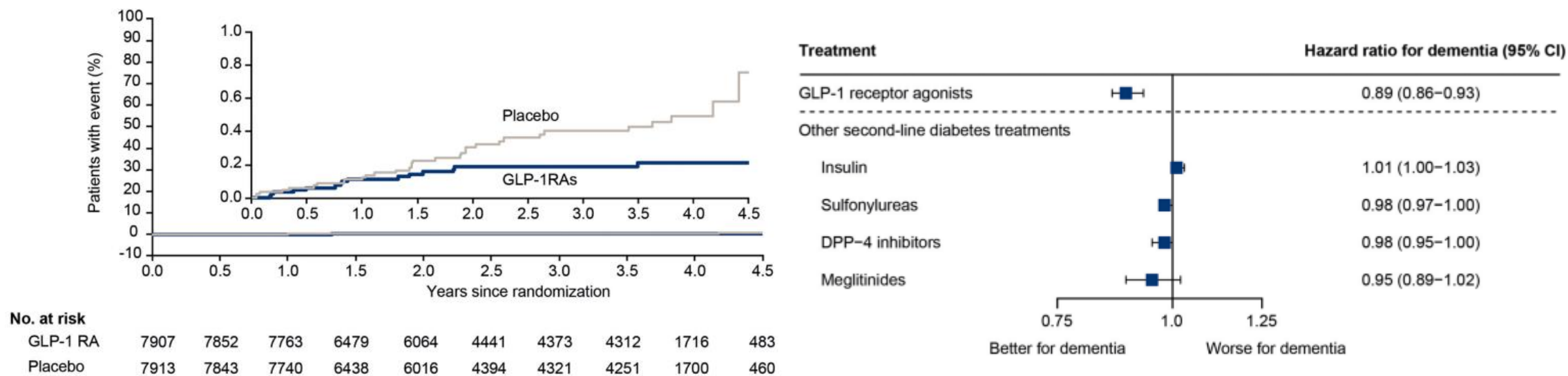


资料来源：Alpha Cognition官网，国信证券经济研究所整理

神经炎症反应：GLP-1RA降低痴呆风险，Ph3临床预计2025年数据读出

- T2D（2型糖尿病）是AD的风险因子之一，二者均观察到胰岛素抵抗（insulin resistance）等病理特征，与健康人群相比，T2D患者痴呆（dementia）风险提高~1.6x，全球有~700万糖尿病患者同时患有AD。在AD动物模型中，GLP-1RA药物可显著降低神经炎症反应（neuroinflammation）、氧化应激（oxidative stress）、Aβ沉淀以及tau的过磷酸化等。
- 对于LEADER、SUSRAIN-6及PIONEER6等三项GLP-1临床研究（合计入组~1.6万人）的回溯性分析显示，在具有心血管高风险的糖尿病患者中，使用GLP-1RA的糖尿病患者痴呆发生率显著低于安慰剂组（HR=0.47）；另一项在丹麦开展的全国性队列研究（入组~12万接受2线糖尿病疗法≥5年受试者），GLP-1RA是该研究中唯一能够显著降低痴呆风险的2线糖尿病疗法（HR=0.89）。
- Novo Nordisk进度最快，已于2021年5月启动两项Ph3临床研究EVOKE及EVOKE Plus，合计入组约3700名受试者（55~85岁的MCI或轻度AD患者），每天服用一次口服司美格鲁肽（爬坡至14mg/d），持续173周，试验预计于2025年9月取得初步结果（主要终点104周CDR-SB评分较基线变化）。

图：使用GLP-1RA相较安慰剂或其他2线糖尿病疗法对患者痴呆发生率的影响

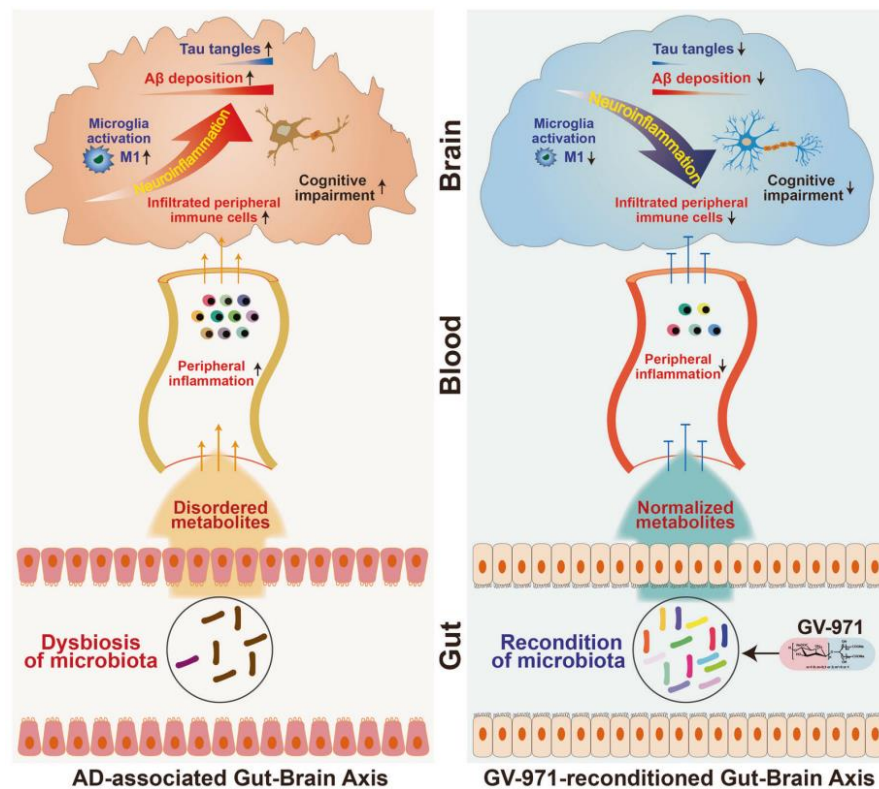


资料来源：Alzheimer's Dement, doi: 10.1002/trc2.12268, 国信证券经济研究所整理 注：左图为三项临床研究的回溯性分析数据，右图为GLP-1RA及其他2线糖尿病疗法对痴呆风险影响

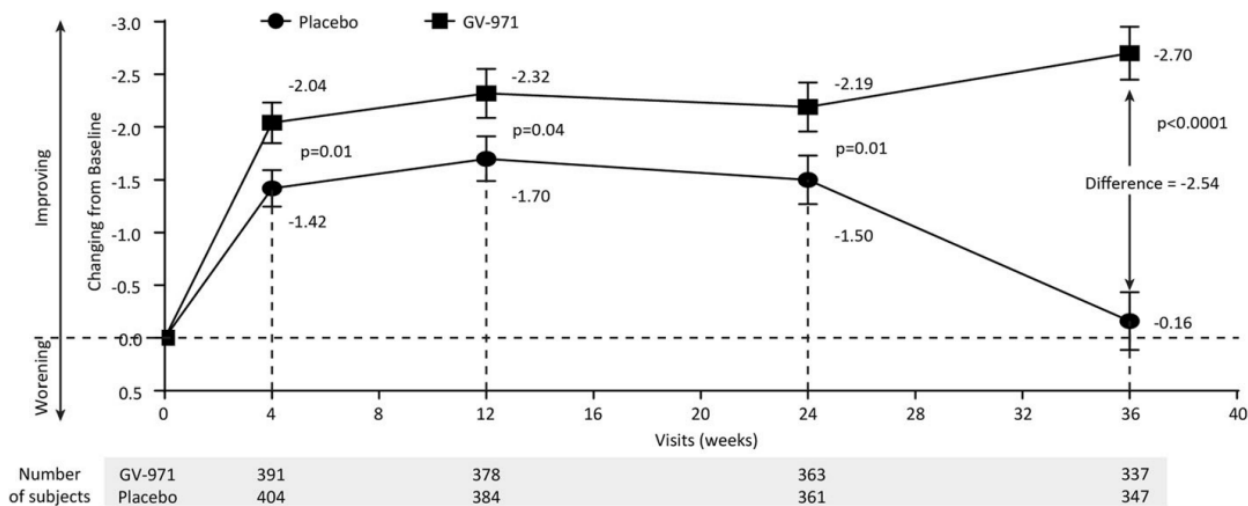
神经炎症反应：GV-971通过脑肠轴调控中枢神经系统炎症反应

- GV-971 (Sodium oligomannate, 甘露特钠胶囊) 由上海绿谷/中科院上海药物所/中国海洋大学联合开发, 2019年作为全球首个糖类 (海洋褐藻提取物制备的低分子酸性寡糖化合物) 多靶抗AD创新药获得NMPA批准附条件上市, 用于治疗轻中度AD; 2021年首次纳入医保目录, 价格降至296元/盒 (每周使用一盒, 月治疗费用1184元)。
- **脑肠轴 (gut-brain axis)**: AD患者肠道促炎/抑炎菌群在外界压力刺激下动态失衡, 其苯丙氨酸和异亮氨酸等代谢产物通过Th1通路促进外周炎症反应 (Peripheral inflammation), 在病理/炎症条件下, 血脑屏障 (BBB) 完整性被破坏, 循环细胞因子更容易进入大脑, 与免疫细胞相互作用, 进一步推动神经炎症反应; GV-971通过重塑肠道菌群平衡, 抑制其代谢产物并减少外周及神经炎症反应, 从而改善患者认知功能。
- **Ph3临床数据**: 合计入组~800名受试者 (50~85岁, MMSE评分11~22的轻中度AD患者), 使用GV-971 36周后ADAS-Cog12评分较安慰剂组改善-2.54分 (-2.70 vs -0.16); 在MMSE评分20~26分、15~19分、11~14分的3个亚组中, 用药36周后GV-971组ADAS-Cog12评分改善分别为-1.66 (-2.97 vs -1.31)、-2.96 (-2.23 vs +0.73)、-4.55 (-2.65 vs +1.90)。

图：GV-971通过脑肠轴治疗原理



图：GV-971及安慰剂组ADAS-Cog12量表在第4/12/24/36周评分数据



资料来源: Alzheimer's Research & Therapy, doi: 10.1186/s13195-021-00795-7, 国信证券经济研究所整理

资料来源: Cell Research, doi: 10.1038/s41422-019-0216-x, 国信证券经济研究所整理

国内AD药物管线进展

表：全球Tau靶点相关AD药物管线进展

分类	通用名/代号	研发企业	靶点/抗原/药物设计	中国进度	中国时间
A β	Lencanemab	上市	A β	上市	2024.01
	Donanemab	Eli Lilly	pGlu3-A β	NDA	2023.10
	Remternetug	Eli Lilly	pGlu3-A β	Ph3	2023.02
	SHR-1707	恒瑞医药	A β	Ph2	2023.12
	CM383	康诺亚	A β	Ph1	2024.05
	RP902	润佳医药	A β 聚集抑制剂	Ph1	2023.02
	varoglutamstat/SIM0408	Vivoryon/先声药业	QPCTL/QPCT	IND	2022.02
神经元功能	利斯的明贴剂	绿叶制药	AChE	上市	2023.10
	八氢氨吡啶	通化金马	AChE	NDA	2024.07
	氟诺哌齐	康缘药业	AChE	Ph2	2021.08
	QD202	魁特迪生物	突触ATP酶转运蛋白	Ph1	2024.03
	BrAD-R13	上海博芮健制药	NTRK2	Ph1	2023.11
神经炎症反应	甘露特钠胶囊	上海绿谷	低分子酸性寡糖化合物	上市	2019
	司美格鲁肽（口服）	Novo Nordisk	GLP-1RA	Ph3	2021.02
	TG103	天境生物/Genexine/石药集团	GLP-1RA	IND	2022.09
	OAB-14	新华制药	贝沙罗汀衍生物	Ph1	2023.03
其他	ZK50561	卓凯生物	RAC1	Ph2	2023.01
	haMPC-Exos	西比曼生物	外泌体	Ph1	2020.04

资料来源：ClinicalTrials，国信证券经济研究所整理

- [01] AD疾病负担沉重，AT(N)诊疗体系逐步完善
- [02] 数十年磨一剑，A β 抗体药物取得突破
- [03] Tau靶向疗法仍在探索中
- [04] 其他在研/上市疗法
- [05] **投资建议与风险提示**

- **AD疾病负担沉重。**AD是最常见的痴呆类型，根据2016年Global Burden of Diseases研究，全球AD及其他痴呆症患者数由1990年的2020万人增加至2016年的4384万人（+117%），患者数大幅增长主要是由于人口老龄化所致，是造成全球老年人能力丧失和依赖他人的主要原因之一，死亡病例数达到238万人，是全球第7大死因；2016年中国AD及其他痴呆症患者数达到1043万人（发病率+5.6%，增幅高于全球平均水平）、死亡病例数47.7万人，患者病例数/死亡数占全球~1/5，疾病负担沉重。
- **AT(N)诊疗体系逐步完善。**AD是一个连续疾病谱，在出现典型症状前20多年，脑组织就可能已经发生了一系列的病理生理改变，最新的修订版NIA-AA指南强调将临床综合征（症状/体征）从底层的生物学（病因学）概念独立开，即症状是疾病的结果，而非诊断疾病所必需，并进一步完善AT(N)生物标志物分类体系，AD诊断/治疗时间点提前。目前，A β -PET是诊断金标准，Tau-PET主要用于诊断后分级和预测疾病进展；基于CSF的A β 、t-tau、p-tau等标志物亦有较高的准确性，是AD诊断的重要参考；与影像学及CSF诊断产品相比，外周血检测具有成本低、检测方便的特点，适合用于AD早期筛查，但产品开发难度大，海外尚无AD外周血检测产品上市，海外企业主要通过实验室自建项目模式提供检测服务，国内已有多款基于流式荧光/ELISA/化学发光技术的AD外周血检测试剂盒取得注册证。
- **数十年磨一剑，A β 抗体药物取得突破。** β 淀粉样蛋白级联假说是目前AD的发病机制中最经典的学说，该假说认为A β 是导致AD病理生理改变的重要始动因素，2010年开始，多个A β 抗体推进至Ph3临床阶段，但大多以失败告终。Lecanemab（Eisai/Biogen）及Donanemab（Eli Lilly）分别于2023年7月及2024年7月获得FDA完全批准，AD进入疾病修饰治疗新阶段。
- **Tau靶向疗法仍在探索中，其他在研疗法百花齐放。**Tau蛋白与AD疾病进展高度相关，围绕其合成、聚集机制及抗体/疫苗药物形态，多个在研疗法探索中，整体进度慢于A β 相关药物。此外，GLP-1RA等靶点对于AD治疗也展现出了一定的潜力，免疫/代谢等新机制值得关注。
- **建议关注：**1）早筛检测：诺唯赞、金域医学、迪安诊断等；2）影像诊断：联影医疗；3）治疗药物：恒瑞医药（A β 抗体药物处于Ph2临床阶段）。
- **风险提示：**市场竞争加剧的风险；产品临床失败或有效性低于预期的风险；产品商业化不达预期的风险；技术升级迭代风险。

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

附录：AD相关的神经心理量表

表：AD相关的神经心理量表对比

量表名称	全称	主要内容	对应人群分数
CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)	临床痴呆评定量表	通过评估六个领域（记忆、定向、判断与问题解决、社区事务、家庭与家务活动、个人护理）的功能损害程度来衡量痴呆的严重性	0分：无认知障碍 0.5~4分：可疑认知受损 4.5~9分：轻度痴呆 9.5~15.5分：中度痴呆 16~18分：重度痴呆
MMSE (Mini-Mental State Examination)	简易精神状态评价量表	广泛用于临床评估患者的认知功能，包括记忆、注意力、计算能力、语言和空间能力等	27~30分：认知功能正常 21~26分：轻度认知障碍 10~20分：中度认知障碍 0-9分：重度认知障碍
ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)	阿尔茨海默病评估量表-认知分量表	主要评估患者的记忆、语言能力、执行功能和定向力等认知功能	分数范围0~70分，分数越高表示认知功能损害越严重
ADCS-MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment)	阿尔茨海默症协作研究-轻度认知功能障碍者日常生活能力量表	主要评估轻度认知障碍患者在多项日常活动中的表现	分数范围0~53分，分数越低表示日常生活自理能力越差
iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale)	阿尔茨海默症综合评分量表	综合ADAS-cog 和 ADCS-ADL 量表，用以评估阿尔茨海默病患者的认知和日常功能表现	用于评估轻至中度阿尔茨海默病患者，分数越低表示认知和功能障碍越严重
DAD (Disability Assessment for Dementia)	痴呆症残疾评估量表	通过评估痴呆患者的基本活动、工具活动和休闲活动衡量其日常功能和自理能力	分数越低表示功能障碍越严重
PACC (Preclinical Alzheimer Cognitive Composite)	临床前阿尔茨海默症认知负荷量表	结合多个认知测试评分，用于检测早期阿尔茨海默症或无症状阶段的认知变化	评分下降表明认知功能恶化

资料来源：NIA-AA，国信证券经济研究所整理

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

国信证券投资评级

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

分析师承诺

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

重要声明

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

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

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

证券投资咨询业务的说明

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

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



国信证券

GUOSEN SECURITIES

国信证券经济研究所

深圳

深圳市福田区福华一路125号国信金融大厦36层

邮编：518046 总机：0755-82130833

上海

上海浦东民生路1199弄证大五道口广场1号楼12楼

邮编：200135

北京

北京西城区金融大街兴盛街6号国信证券9层

邮编：100032