



医药健康行业研究

买入（维持评级）

行业深度研究

证券研究报告

医药组

分析师：赵海春（执业 S1130514100001） 分析师：袁维（执业 S1130518080002）

zhaohc@gjzq.com.cn

yuan_wei@gjzq.com.cn

阿尔茨海默病（AD）诊断与治疗带来医药领域新增长动力

投资逻辑

生物医药创新不断，海外重磅大单品撬开行业新空间。海外 GLP-1、AD 大单品突破不断，催化行业研发与增长空间预期。随着礼来公司用于治疗阿尔茨海默病的创新药多纳单抗（Donanemab）分别于 2023 年 7 月 8 日和 10 月 31 日向美国食药监局（FDA）和中国药监局（NMPA）提交新药上市申请并获得受理，阿尔茨海默病这一全球患者持续增长而疾病机制与有效药物迟迟难解的领域又重燃希望。

阿尔茨海默病（AD）新药突破增多，催动细分赛道新药突破预期。（1）AD 市场空间巨大。这是老年痴呆最常见的一种类型，60-70% 的痴呆病例源于此；该疾病，以进行性发展的神经系统病变为特征，是导致老年人失能的重要原因。根据联合国卫生组织（WHO）统计，目前，全球有超过 5500 万人患有痴呆症，其中 60% 以上生活在低收入和中等收入国家；每年新增病例近 1000 万例。（2）虽然市场大、需求刚性，但 AD 作用机制与药物开发却始终处于泥沼中前行。礼来公司靶向 Aβ 蛋白的多纳单抗（Donanemab），其 TRAILBLAZER-ALZ2 三期数据优异，近一半（47%）受试者（安慰剂组仅 29%）在 1 年时没有出现临床进展（定义为 CDR-SB 没有下降），三期临床达到了主要终点和所有测量认知和功能下降的次要终点。与安慰剂组相比，Donanemab 治疗使临床衰退减缓了 35%，日常生活活动能力下降幅度减少了 40%。（3）全球 AD 临床项目有数百项，靶向 Aβ 蛋白、小分子抑制剂、中药等都有在研。礼来 Donanemab 也已在中国海南开展临床。一旦这款里程碑式突破的 AD 单抗创新药获批上市，很可发生像抗体偶联药物（ADC）领域创新突破带来的重大改变，而 AD 患者的基数更加巨大；或将撬动下一个更大的市场空间。

难症重地，诊断先行，疾病认识进步与新药突破，将推动相关诊断赛道提速增长。目前 AD 主要诊断方法为联合诊断。对于有疑似痴呆的患者，首先进行认知功能评估，并且进行常规的 CT 和 MRI 等影像学检查。目前用于辅助 AD 诊断的生物标志物主要分为影像标志物和体液标志物。截至 23 年 11 月 8 日，国内有两款 AD 影像学检查相关产品获批，分别为先通医药欧韦宁羧[18F]贝他苯注射液，及北陆药业磁共振成像辅助 AI 软件——医未脑医生。脑脊液检查 CSF 标记物有较高的诊断准确性，如临床前期或 MCI 阶段。《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020 年版）》认为致病基因突变（APP、PSEN1 或 PSEN2）有助于识别早发型、家族性 AD（1A）。此外 2023 年 7 月底，国际临床医生和研究人员委员会在 7 月 16 日发布了新修订的阿尔茨海默病诊断指南草案其中包括在临床设置中使用基于血液生物标志物检测的建议。目前中国 AD 诊断赛道参与厂商数量较少，主要集中在新兴技术研究方向，诊断有望伴随药物放量迎来销售机会。

投资建议

随着礼来靶向 Aβ 蛋白的 Donanemab 提交上市申请，国内诸多 AD 领域生物药与化药方面相关的药企都值得关注。特别是与礼来同类靶点以及研发进展更临床后期的企业。我们特别关注恒瑞医药处于 1b 临床的 Aβ 单抗，先声药业的海外已进入 2b 而国内已获批临床的 QPCT 小分子，通化金马已经完成 3 期临床的琥珀八氢氮吡啶小分子等。目前中国 AD 诊断赛道参与厂商数量较少，用于辅助 AD 诊断的生物标志物主要分为影像标志物和体液标志物，体外诊断主要集中在新兴技术研究方向，随着检测手段和用药越来越明晰，诊断有望伴随药物放量迎来销售机会。

建议关注：恒瑞医药、先声药业、通化金马、东诚药业、诺唯赞。

风险提示

市场竞争加剧风险、产能不足影响市场扩张风险、行业政策风险、产品价格下降风险等。

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费



内容目录

AD 创新药，撬动医药空间的下一重磅利器	4
AD 领域，机制不清、市场巨大而现有药物疗效甚微，可能迎来突破	4
全球巨头前赴后继，从百健、卫材、到礼来，Donanemab 可能成为里程碑式爆款	9
后续研发热浪渐起，中国药企倍出，恒瑞、先声、通化金马等值得关注	12
AD 新药破局，将推动诊断赛道快速增长	14
AD 病程可达 12 年，早诊断及治疗助于延缓疾病进展	14
生物标志物诊断体系优化，推动 AD 诊断方式不断更新	15
国内相关标的产品布局丰富	17
投资建议	19
风险提示	19

图表目录

图表 1：阿尔茨海默病及礼来研发的重要里程碑事件	5
图表 2：淀粉样蛋白假说的 AD 致病机制	6
图表 3：胆碱能假说 AD 致病机制	7
图表 4：载脂蛋白（ApoE）与 Aβ 蛋白交互在 AD 中的作用	8
图表 5：近 12 年中国阿尔茨海默病用药市场格局与趋势-百万元	9
图表 6：Aduhelm 具有显著降低淀粉样蛋白斑块的作用	9
图表 7：Leqembi 显著减缓 AD 患者认知及功能下降	10
图表 8：Leqembi 对于次要终点也观察到显著治疗效果	10
图表 9：Leqembi 2023 财年收入有望达到 100 亿日元	11
图表 10：N3pG-Aβ 在 AD 进程中的形成过程	11
图表 11：N3pG-Aβ 是治疗 AD 理想的靶点	11
图表 12：Donanemab 减缓 iADRS 下降 22%（合并组）	12
图表 13：Donanemab 减缓 iADRS 下降 35%（中低 Tau 组）	12
图表 14：中国药企在 AD 领域临床项目 2 项及以上的公司或机构	13
图表 15：阿尔茨海默病的疾病进程与生物标志物变化	15
图表 16：AD 检测产业链拆解	15
图表 17：中国 AD 诊断市场规模有望逐步扩大	16
图表 18：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)脑影像检查推荐意见	16
图表 19：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)脑脊液检查推荐意见	16
图表 20：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)基因测序推荐意见	17
图表 21：基于血液生物标志物的 AD 风险判定路径	17



图表 22: AD 血液检测的预期贡献.....	17
图表 23: 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)血液检查推荐意见.....	17
图表 24: AD 影像学检查相关产品获批情况梳理.....	18
图表 25: AD 临床诊断技术对比.....	18
图表 26: 国内上市企业 AD 体液标志物检查相关产品布局情况梳理.....	18



AD 创新药，撬动医药空间的下一重磅利器

AD 领域，机制不清、市场巨大而现有药物疗效甚微，可能迎来突破

近日，随着礼来公司用于治疗阿尔茨海默病的创新药多纳单抗（Donanemab）分别于 2023 年 7 月 8 日和 10 月 31 日向美国食药监局（FDA）和中国药监局（NMPA）提交新药上市申请并获得受理，阿尔茨海默病这一全球患者持续增长而疾病机制与有效药物迟迟难解的领域又重燃希望。可能，正如美东时间 11 月 6 日，据 Marketwatch 等媒体报道的礼来首席科学官 Daniel Skovronsky 博士所说，阿尔茨海默病治疗的重大突破即将到来。

- 阿尔茨海默病（Alzheimer Disease）：机制不清、缺乏突破性疗法而市场巨大的医学高峰。AD 是老年期痴呆最常见的一种类型，60-70% 的痴呆病例源于此；该疾病，以进行性发展的神经系统病变为特征，是导致老年人失能的重要原因。根据联合国卫生组织（WHO）统计，目前，全球有超过 5500 万人患有痴呆症，其中 60% 以上生活在低收入和中等收入国家；每年新增病例近 1000 万例。痴呆症目前是全球第七大死亡原因，也是导致全球老年人残疾和依赖的主要原因之一。
- 市场潜力巨大，中国更甚。近 40 年来，随着我国人口老龄化趋势加快以及主要心血管疾病及相关因素流行趋势增加等多种因素影响，AD 患者呈逐年递增的趋势。根据中国阿尔茨海默病一级预防指南，我国 65 岁以上人群中痴呆的患病率为 5.6%，结合多项调查表面 AD 约占痴呆的 60%，因此估计我国 65 岁以上人群中 AD 患病率约在 3%到 4%至今。据预测，2020 年我国 AD 患者约 900 万，2050 年将达到 2100 万。
- 虽然市场大、需求刚性，但 AD 作用机制与药物开发却始终处于泥沼中前行。礼来公司作为这一领域的先行者之一，在其官网，对 AD 疾病发现与药物开发的历史做了阐述。



图表1：阿尔茨海默病及礼来研发的重要里程碑事件



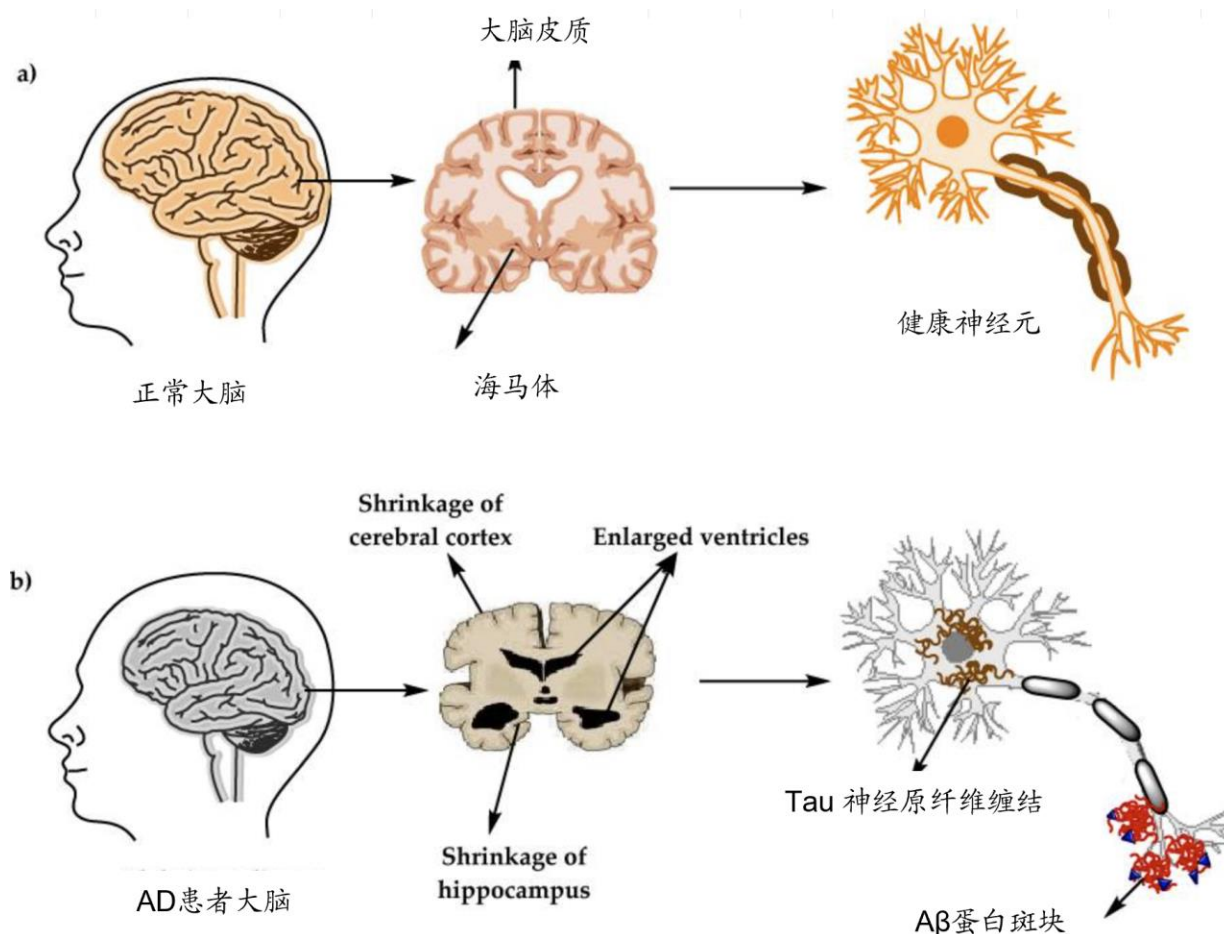
来源：公司官网，国金证券研究所 注：黑色点为阿尔茨海默病历史发现里程碑，红色点为礼来公司进展里程碑

- 早在 1906 年，德国精神病学家阿洛伊斯·阿尔茨海默 (Alois Alzheimer) 就公布了其发现的第一例阿尔茨海默病患者，该病以他的名字命名。但人们只知道 AD 是一种导致大脑细胞退化的疾病，其特点是思维能力和个人日常活动独立性下降。AD 被认为是一种多因素疾病：作为 AD 的病因，主要有 2 种假说：胆碱能假说和淀粉样蛋白假说。此外，年龄增长、遗传因素、头部受伤、血管疾病、感染和环境因素等多种危险因素也在该疾病中发挥作用。



- 淀粉样蛋白假说认为，AD 是脑部神经炎斑块和神经原纤维缠结，是由于 β 淀粉样蛋白肽 ($A\beta$) 在受影响最严重的大脑区域、内侧颞叶和新皮质结构中积聚的结果。

图表2：淀粉样蛋白假说的 AD 致病机制

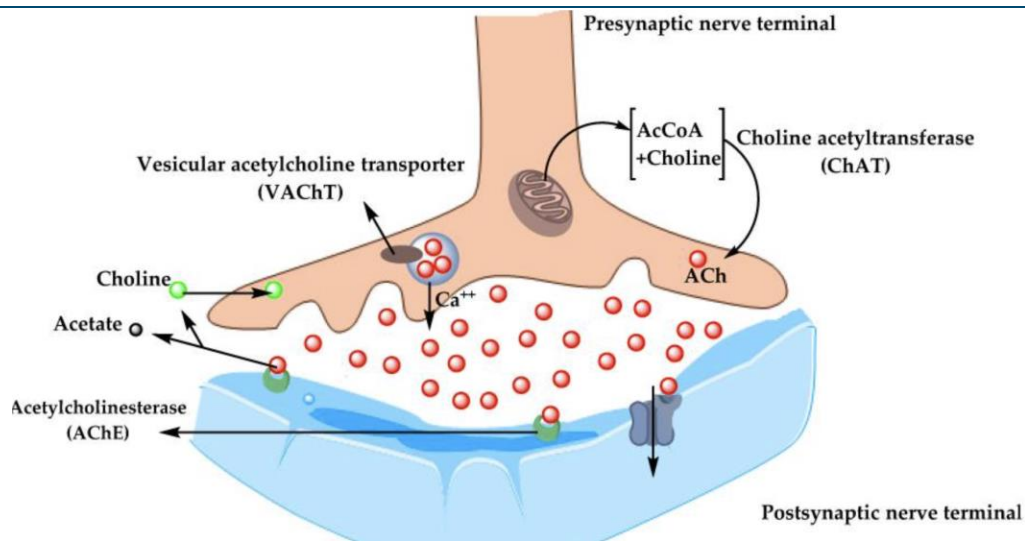


来源：NCBI，国金证券研究所

- 胆碱能假说认为，AD 是胆碱能退化所致。在 20 世纪 70 年代，据报道新皮质和突触前胆碱能缺陷与胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 有关，该酶负责乙酰胆碱 (ACh) 的合成。由于 ACh 在认知功能中的重要作用，提出了 AD 的胆碱能假说。ACh 在胆碱能神经元的细胞质中由胆碱和乙酰辅酶 A 通过 ChAT 酶合成，并通过囊泡乙酰胆碱转运蛋白 (VACHT) 转运至突触小泡。在大脑中，乙酰胆碱参与多种生理过程，如记忆、注意力、感觉信息、学习和其他关键功能。人们发现 AD 中发生了胆碱能神经元的退化，并导致认知功能的改变和记忆丧失。 β -淀粉样蛋白被认为影响胆碱能神经传递并导致胆碱摄取减少和乙酰胆碱释放。研究表明，胆碱能突触损失和淀粉样原纤维形成与 $A\beta$ 寡聚物的神经毒性以及 AChE 和 $A\beta$ 肽之间的相互作用有关。其他因素也会导致 AD 的进展，例如位于突触前胆碱能末端的烟碱和毒蕈碱 (M2) ACh 受体的减少，以及兴奋性氨基酸 (EAA) 神经传递的缺陷，其中谷氨酸浓度和 D-天冬氨酸的摄取 AD 大脑的许多皮质区域显著减少。除此之外，还使用胆碱能受体拮抗剂 (例如东莨菪碱)，发现东莨菪碱会诱发健忘症。这种效应可以通过使用激活乙酰胆碱形成的化合物来逆转。



图表3: 胆碱能假说 AD 致病机制

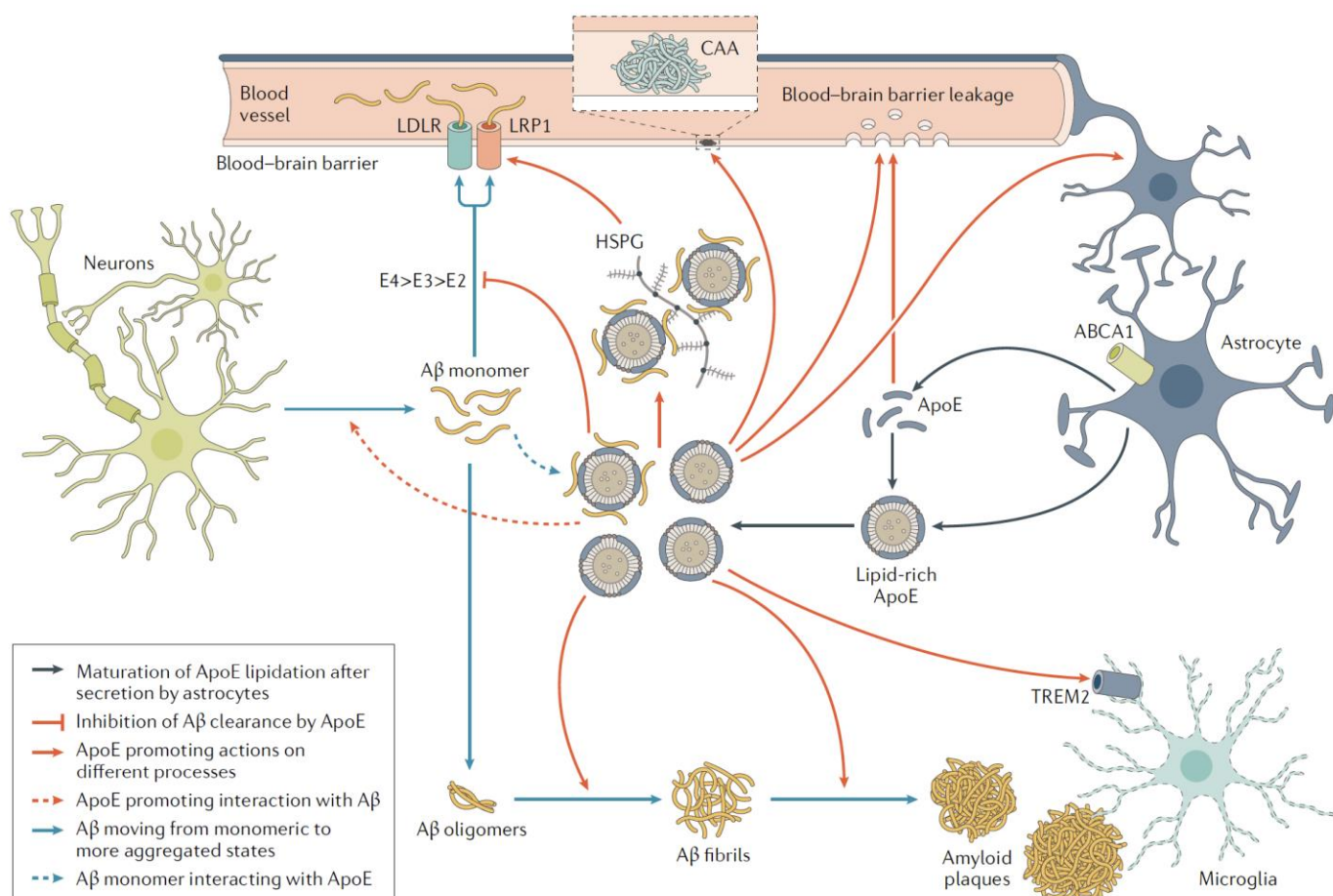


来源: NCB1, 国金证券研究所

- 此外, 还有一些其他的 AD 致病假说。其中, 载脂蛋白 (ApoE) 就是一种比较重要的指标。它是一种在肝脏、大脑星形胶质细胞和一些小胶质细胞中高表达的糖蛋白, 作为胆固醇等脂蛋白颗粒的受体介导的内吞配体, 对于髓磷脂的产生和正常的大脑功能至关重要。位于 19 号染色体上的 ApoE 基因由于单核苷酸多态性 (SNP) 导致编码序列发生变化, 因此具有三种同工型: ApoE2、ApoE3 和 ApoE4。与分别与较低风险和保护作用相关的 ApoEε2 和 ApoEε3 等位基因相比, ApoEε4 等位基因是 EOAD 和 LOAD 的强大风险因素。ApoEε4 在作为老年斑的 Aβ 沉积中发挥重要作用, 并导致脑淀粉样血管病 (CAA), CAA 被称为 AD 的标志物。ApoEε4 还被证明与脑血管损伤有关, 从而导致 AD 发病机制。



图表4: 载脂蛋白 (ApoE) 与 A β 蛋白交互在 AD 中的作用



来源: Nature Reviews, 国金证券研究所

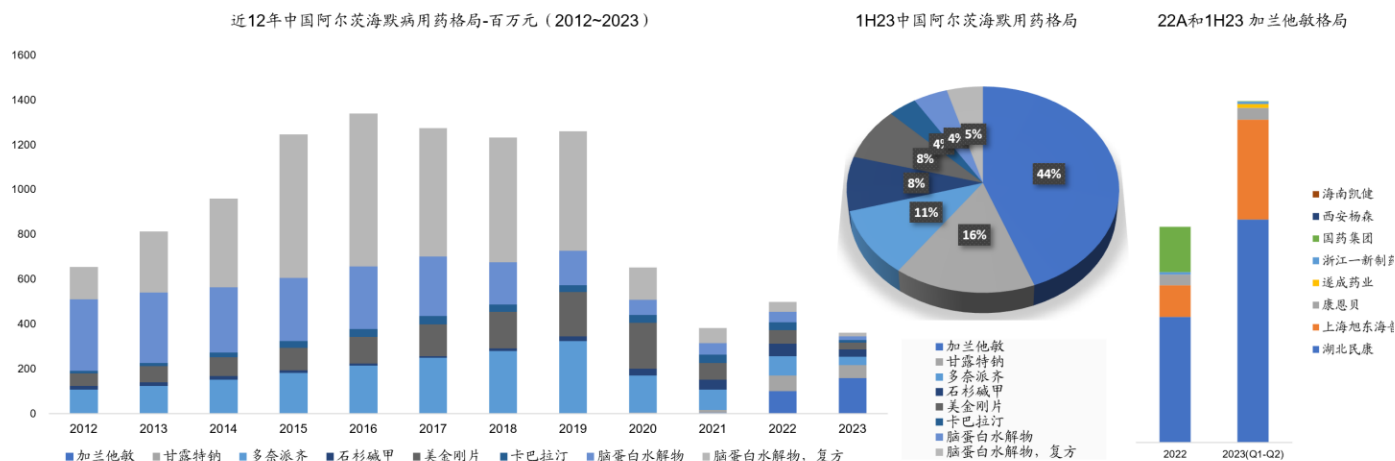
- 全球常规用于治疗阿尔茨海默病认知症状药物有,四种乙酰胆碱酯酶抑制剂(他克林、卡巴拉汀、加兰他敏和多奈哌齐)和美金刚(一种 NMDA 受体拮抗剂)。乙酰胆碱酯酶抑制剂适用于患有轻度至重度阿尔茨海默病的患者,而美金刚适用于患有中度或重度阿尔茨海默病的患者。之前,批准治疗 AD 的药物只有两类,包括胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 d-天冬氨酸(NMDA)拮抗剂,它们只能有效治疗 AD 症状,但不能治愈或预防 AD。直到 2021 年和 2023 年, FDA 才陆续批准了两款 AD 创新药,但也只能减缓 AD 进展也不能预防。直到此次礼来的 Donanemab 于 2023 年中公布的三期临床数据,可以显著延缓早期 AD 患者认知功能下降。这才重新点燃市场与研发企业的极大关注与投入。
- 多奈哌齐,是由日本卫材原研,1996 年 11 月 FDA 首次获批上市,多奈哌齐对轻度、中度和重度阿尔茨海默型痴呆症(AD)均有效,目前国内已上市的多奈哌齐剂型有片剂、胶囊、分散片、口崩片以及滴丸 5 种,其中片剂、口崩片占据主要市场,目前国内已经有华海药业、豪森药业、扬子江药、海正药业、石药欧意等 16 家药企通过一致性评价。2020 年,重庆植恩药业以及浙江华海药业两家企业中选第二次集采,由于中选价格大幅下降,多奈哌齐近年来在中国公立医疗机构终端销售额有所下滑。
- 美金刚,在德国 Merz 公司 2013 年专利过期之后,仿制药企业陆续开始研发美金刚的缓释剂型。2020 年末,成都苑东斩获缓释胶囊首仿,2022 年第七批集采 6 家药企中标,原研垄断的局面被进一步打破,目前金刚片剂型主要有片剂、缓释胶囊以及口服溶液,其中片剂和缓释胶囊占绝大部分。美金刚片剂于 2020 年纳入第三批集采,缓释胶囊于 2022 年被纳入第七批集采名单。目前苑东生物、扬子江药业、齐鲁制药、宜昌人福、石药欧意等 39 家通过该药的一致性评价。
- 脑蛋白水解物是从猪脑中提取的一种多肽,又名脑活素,原研厂家为奥地利艾威特。2016 年以前,我国曾进口过该药,但 2016 年 01 月 22 日,药监局发布《关于停止进口脑蛋白水解物注射液等 4 个药品的公告》称:实际生产工艺与注册工艺不一致,实际处方中添加的 15 种氨基酸,未在注册资料中体现,故而停止



进口。根据药监局官网，1997 年，国产的脑蛋白水解物注射液，首次在国内获批上市。至今，脑蛋白水解物，既有单方制剂也有复方制剂，剂型有片剂、口服液和注射液 3 种，包括脑蛋白水解物片、脑蛋白水解物口服液、脑蛋白水解物注射液、复方脑蛋白水解物片、复方吡拉西坦脑蛋白水解物片、曲克芦丁脑蛋白水解物注射液等。

- 加兰他敏是一种特异性的乙酰胆碱 (AChE) 抑制剂，最早由雪花莲的球茎中分离得到，由保加利亚的 Sopharma 原研。由于提取价格昂贵，后来全球许多企业开始通过化学合成的方式来合成加兰他敏，包括美国强生公司。2001 年，该药被 FDA 批准上市，用于治疗轻度至中度阿尔茨海默症和其他记忆障碍。目前该药受到包括中国阿尔兹海默症痴呆诊疗等多个权威指南推荐，与此同时加兰他敏为国家医保乙类、不受限制产品。

图表5：近 12 年中国阿尔茨海默病用药市场格局与趋势-百万元

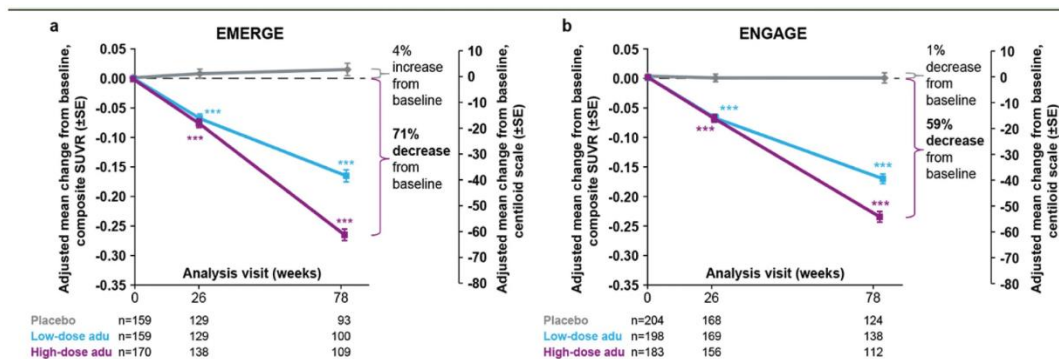


全球巨头前赴后继，从百健、卫材、到礼来，Donanemab 可能成为里程碑式爆款

因为作用机制一直不明确，而 AD 为最为复杂的脑部神经退行性疾病，此前的药物大多疗效甚微；而患者需求持续上升。因此，国际创新药企数十年持续投入研发。其中，最重要的三家就是百健、卫材和礼来，前两家的 AD 创新药已获批上市，但即将获批的礼来的这款靶向 Aβ 蛋白的单抗，可是 AD 领域真正的破局者。

- Aduhelm: 20 年来首个治疗 AD 创新疗法。2021 年 6 月，FDA 通过加速审评通道批准 Aduhelm (aducanumab) 用于治疗阿尔兹海默病，根据 FDA 公告，aducanumab 是 2003 年以来首个获批用于治疗 AD 的创新疗法，也是首个针对 AD 的基础病理生理学疗法 (first therapy that targets the fundamental pathophysiology of the disease)。

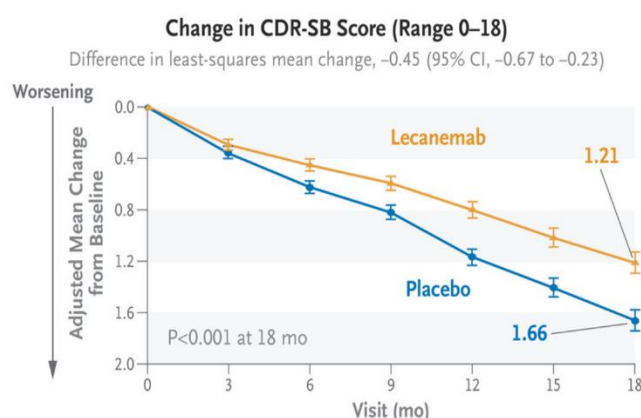
图表6：Aduhelm 具有显著降低淀粉样蛋白斑块的作用





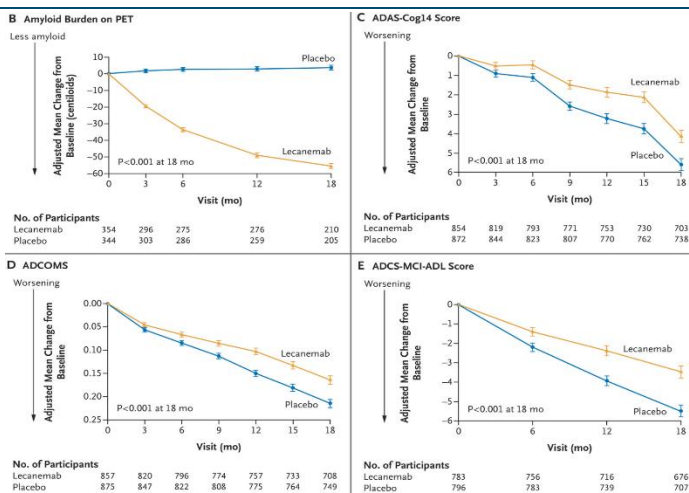
- Aduhelm 由百健和卫材合作开发,其疗效在两项 3 期临床试验(EMERGE(Study1) 和 ENGAGE (Study2)) 中进行了评估,试验对象是患有早期阿尔茨海默病(轻度认知障碍和轻度痴呆)且已证实存在淀粉样蛋白病理的患者。Aduhelm 的效果也在双盲、随机、安慰剂对照、剂量范围 1b 期研究 PRIME (Study3) 中进行了评估。在这些研究中, Aduhelm 在降低淀粉样蛋白斑块方面始终表现出剂量和时间依赖性的作用(ENGAGE 中为 59%[$p<0.0001$],EMERGE 中为 71%[$p<0.0001$],EMERGE 中为 61%[$p<0.0001$])。
- 2021 年 11 月,百健报告称一名接受 Aduhelm 治疗的 75 岁女性死于淀粉样蛋白相关影像异常 (ARIA, amyloid-related imaging abnormalities)。2022 年 4 月,百健发布公告,宣布更新 Aduhelm 在美国的处方信息,更新包括针对 ARIA 的附加磁共振成像(MRI)以实现早期检测和临床管理,建议在治疗的第一年进行两次额外的 MRI 检查(总共四次),并根据 ARIA 的严重程度建议暂时停止治疗。2022 年, Aduhelm 的销售额仅为 480 万美元。
- **Leqembi: 商业化前景更加明朗。**2023 年 1 月, FDA 通过加速审评通道批准 Leqembi (lecanemab-irmb) 用于治疗阿尔茨海默病;2023 年 6 月 9 日, FDA 召开了外周和中枢神经系统药物咨询委员会会议,讨论 3 期临床试验 Clarity AD 是否提供了 Leqembi 治疗阿尔茨海默病的临床益处的证据,所有委员会成员都投了赞成票,认为该研究结果验证了 Leqembi 对于指定用途的临床益处,2023 年 7 月 FDA 将 Leqembi 转为正式批准。

图表7: Leqembi 显著减缓 AD 患者认知及功能下降



来源: NEJM, 国金证券研究所

图表8: Leqembi 对于次要终点也观察到显著治疗效果

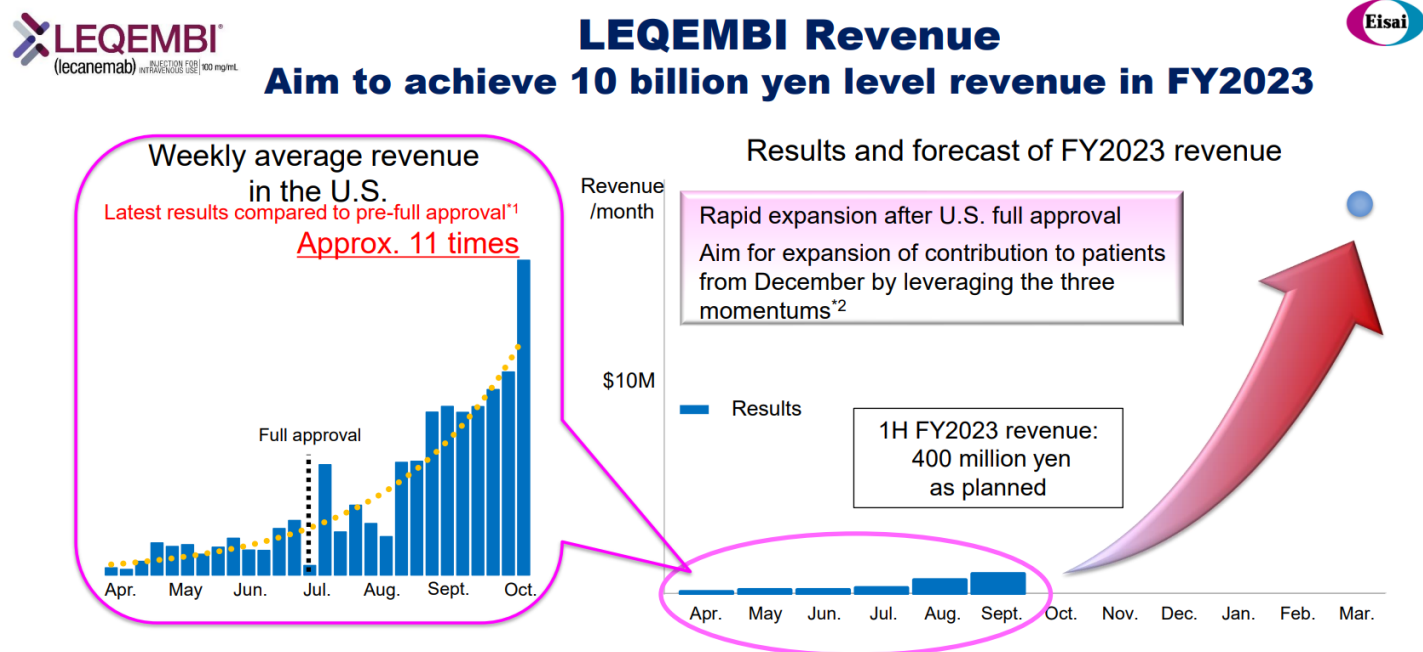


来源: NEJM, 国金证券研究所

- Leqembi 是一种针对聚集的可溶性(原纤维)和不溶性 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的人源化免疫球蛋白 $\gamma 1$ (IgG1) 单抗,由卫材开发,并由卫材和百健共同商业化。3 期临床试验 ClarityAD 试验达到了其预先设定的主要终点:与安慰剂相比,使用 Leqembi 的患者在 18 个月内认知和功能下降的速度显著减缓(27%, $p=0.00005$)。对于所有多重控制的次要终点,使用其他经过验证的量表检查认知和功能变化,也观察到了高度显著的治疗效果。



图表9: Leqembi 2023 财年收入有望达到 100 亿日元

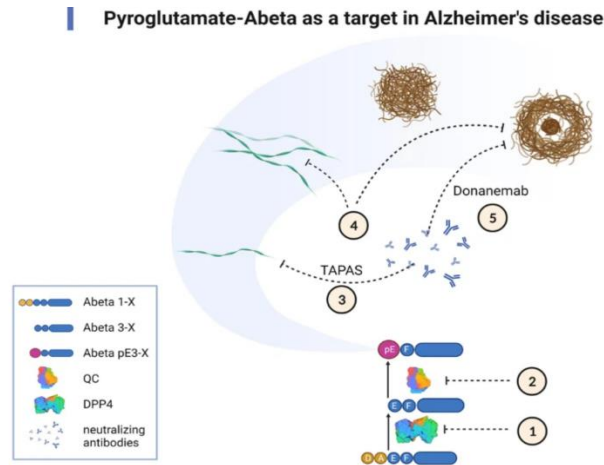
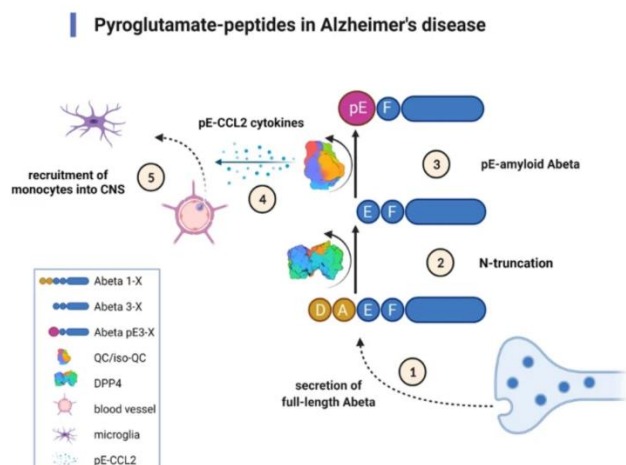


来源：卫材官网，国金证券研究所

- 2023 年 11 月 7 日，卫材发布三季度报告，Leqembi 在 FDA 完全批准之后放量速度明显加快。目前 Leqembi 累计使用患者约 800 人，全年患者目标为 10000 人。2023 年 4 月-9 月，Leqembi 销售额为 4 亿日元（合 265 万美元），整个财年目标销售额为 100 亿日元（合 6600 万美元）。
- Donanemab：有望实现新突破。Donanemab 由礼来研发，是一种靶向仅存在于已形成的斑块中的特定形式 A β （N 端第 3 位焦谷氨酸化的 A β ，简称 N3pG-A β ）的人源化 IgG1 抗体，这种 N3pG-A β 更容易聚集，因而成为备受关注的 AD 治疗靶点。2023 年 5 月，礼来公告 TRAILBLAZER-ALZ2 3 期研究的积极结果，Donanemab 显著减缓了早期症状性阿尔茨海默病患者的认知和功能下降。

图表10: N3pG-A β 在 AD 进程中的形成过程

图表11: N3pG-A β 是治疗 AD 理想的靶点



来源：nature molecular psychiatry, 国金证券研究所

来源：nature molecular psychiatry, 国金证券研究所

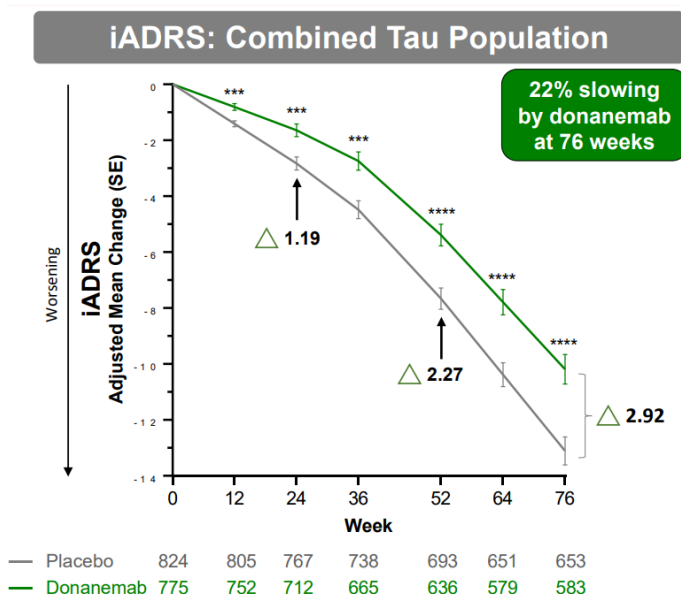
- 3 期临床结果显示，Donanemab 达到了基于综合阿尔茨海默病评定量表 (iADRS) 的主要终点。在 tau 蛋白中低水平的参与者 (n=1182) 中，Donanemab 治疗显著减缓 iADRS 评分下降达 35%，减缓 CDR-SB 评分下降 36%；在所有淀粉样蛋白阳性的早期症状性 AD 研究参与者 (n=1736) 中，Donanemab 治疗显著减缓 iADRS 评分下降达 22%，减缓 CDR-SB 评分下降 29%。此外，无论疾病的基线病理阶段如何，Donanemab 治疗均显著降低了淀粉样斑块水平。在所有参与者中，18 个月时，使



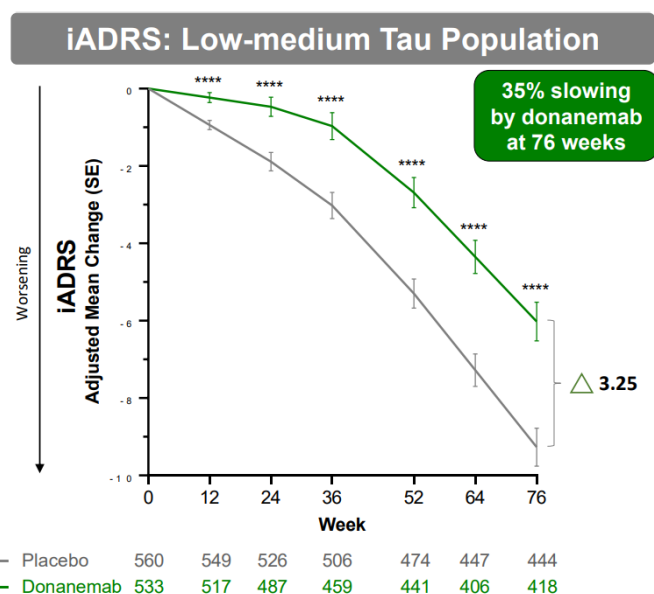
用 Donanemab 治疗的淀粉样斑块平均减少了 84%，而安慰剂组仅减少了 1%。

图表12: Donanemab 减缓 iADRS 下降 22% (合并组)

图表13: Donanemab 减缓 iADRS 下降 35% (中低 Tau 组)



来源：礼来公告，国金证券研究所



来源：礼来公告，国金证券研究所

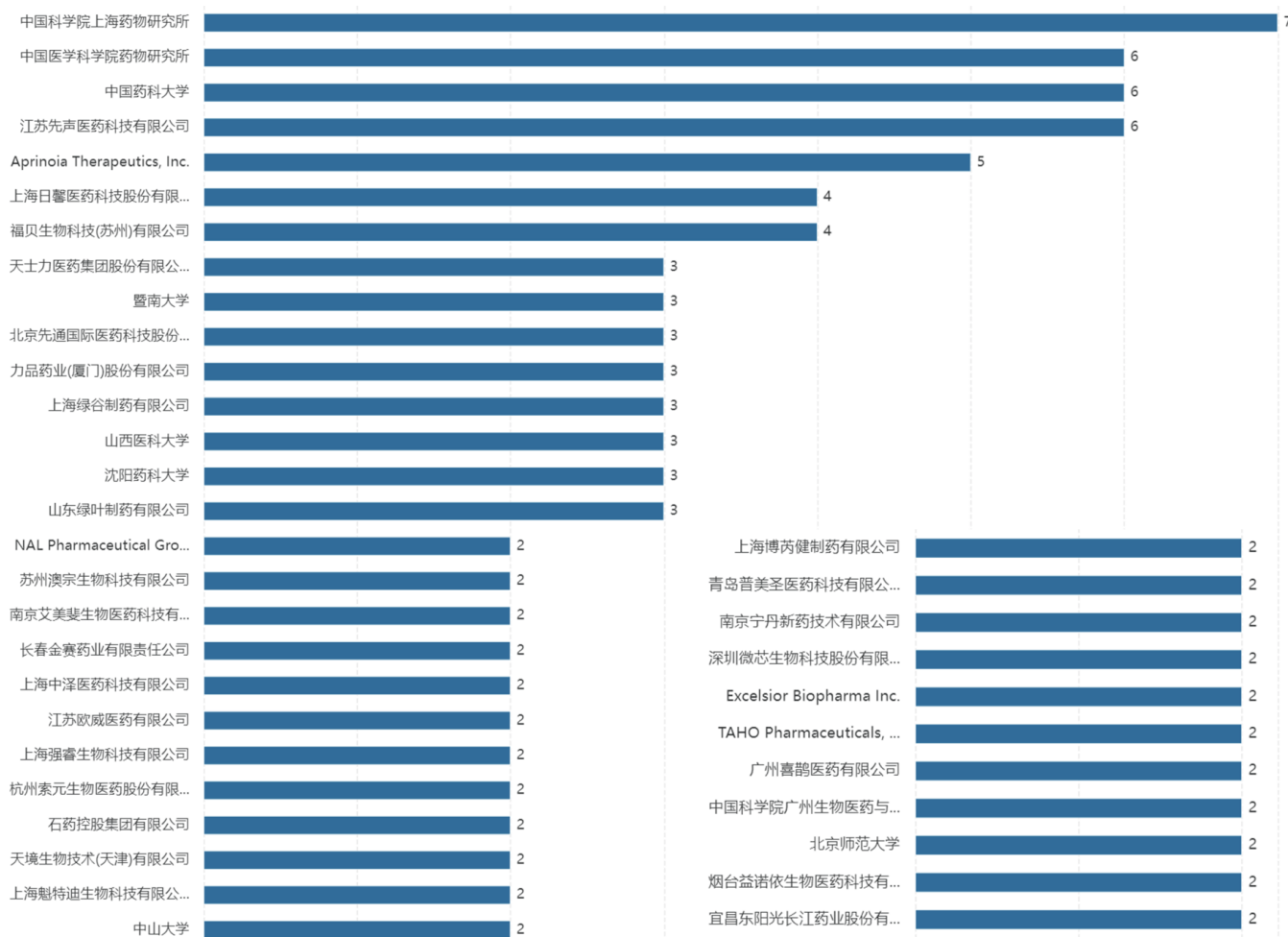
- 根据礼来公告，Donanemab 已经于今年二季度向 FDA 提交上市申请，针对全球主要市场的上市申请大部分将于年内完成。10 月 31 日，CDE 官网显示，Donanemab 的上市申请已获受理，此前 NMPA 已授予 Donanemab 治疗阿尔茨海默病突破性治疗药物认定，用于治疗早期症状性阿尔茨海默病，包括阿尔茨海默病所致的轻度认知障碍以及轻度阿尔茨海默病。

后续研发热浪渐起，中国药企倍出，恒瑞、先声、通化金马等值得关注

- 随着 AD 疾病机制和药物研发的日益突破，越来越多药企投入到 AD 研发中。全球目前有几百项相关临床正在展开。
- 中国参与 AD 研发的药企众多。其中，生物药与化药方面值得关注的药企有：恒瑞医药（Aβ 单抗，1b 期临床）、先声药业（QPCT 小分子，海外原研 2b 期，国内获批 IND）、通化金马（琥珀八氢吡啶小分子，3 期临床完成）、恩华药业（Protollin 鼻喷剂，1 期临床）、新华制药（OAB-14 小分子，1 期临床）、康缘药业（氟诺哌齐小分子，2 期临床）、东阳光药（HEC30654AcOH 小分子，1 期临床）、绿叶制药（利斯的明透皮贴剂，全球上市）、羚锐制药（盐酸多奈哌齐透皮贴片，临床阶段）、苑东生物（美金刚首仿）、京新药业（重酒石酸卡巴拉汀、美金刚）。在中成药方面，有佐力药业（乌灵胶囊，已上市）、悦康药业（复方银杏叶片，3 期完成）、康弘药业（五加益智颗粒，2 期临床）、双鹭药业（泰思胶囊，3 期临床暂停）、天士力（养血清脑丸，2 期临床）。



图表14：中国药企在AD领域临床项目2项及以上的公司或机构



来源：医药魔方，国金证券研究所

- 通化金马全资子公司长春华洋研发中的琥珀八氢氮吡啶片用于治疗轻、中度阿尔茨海默病。该项目经过双盲、双模拟、随机、安慰剂/阳性平行对照III期临床试验，目前已完成III期揭盲和主要数据的统计分析。琥珀八氢氮吡啶片是一种新的乙酰胆碱酯酶抑制剂，具有双重胆碱酯酶抑制功能，可以同时抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶。体外试验表明，琥珀八氢氮吡啶片对乙、丁两种胆碱酯酶的抑制能力分别是常规一线用药的数倍，故有更好的临床治疗效果，同时I期、II期临床也验证了其临床效果；并且，琥珀八氢氮吡啶片的安全性相对更可靠、更安全。
- 琥珀八氢氮吡啶片治疗轻中度阿尔茨海默病的26周双盲、双模拟、随机、安慰剂/阳性药平行对照暨延至54周单臂、多中心III期临床试验研究，于2015年8月获得国家食品药品监督管理局的III期临床批件，并于2017年1月，以上海精神卫生中心为组长单位，在全国34家临床试验中心开展相应的临床试验研究，并于2021年8月全部完成入组。
- 在完成盲态数据核查和审核流程后，日前已完成揭盲及主要疗效指标和安全性的统计。统计结果表明：琥珀八氢氮吡啶片III期临床试验达到主要临床试验终点，试验呈阳性结果，认为试验药物对ADAS-cog的改善具有明显的临床意义；在安全性上，试验药物的不良事件及不良反应的发生率均低于两个对照组。与安慰剂组比较，结果具有显著的统计学意义， $P < 0.001$ 。
- 先声药业于2021年6月29日根据许可协议与Vivoryon Therapeutics N.V.建立战略区域许可合作伙伴关系，以在大中华区进行靶向毒性淀粉样蛋白N3pE(pGlu-Abeta)药物的开发及商业化。协议授权公司区域特许以在大中华区开发及商业化两个产品：varoglutamstat(PQ912)，Vivoryon处于全球临床IIb期的靶向谷氨酰胺酰基环化酶(QPCT)的口服小分子抑制剂，直接作用于毒性淀粉样蛋白N3pE；以及PBD-C06，Vivoryon临床前的单克隆N3pE抗体。
- 根据协议条款，Vivoryon将收取前期款项，且亦将在取得若干开发成果及销售



里程碑后获得本公司的付款，所有款项合计超过 5.65 亿美元。同时，Vivoryon 将有权收取双位数的销售提成。

- QPCT 负责催化产生的神经毒性分子 N3pE 淀粉样蛋白未在健康个体中发现，但已被确定为 AD 病理的驱动因素。N3pE 淀粉样蛋白不仅与在 AD 患者中广泛观察到的聚合成斑块的 β 淀粉样多肽有关，亦对该疾病的其他病理因素产生不良影响，包括 tau 病理表现、神经炎症及突触功能损伤。通过抑制 QPCT 从而防止毒性 N3pE 淀粉蛋白的形成，varoglutamstat 可在疾病发生的早期发挥作用，进而可能预防神经元的损伤。
- Vivoryon 的单克隆 N3pE 抗体 PBD-C06 乃专为从大脑中结合并去除神经毒性 N3pE 淀粉蛋白而设计，该药物在优化后具有低免疫原性和低诱发淀粉样蛋白相关成像异常（ARIAs，常见于 AD 抗体治疗的主要副作用）。

AD 新药破局，将推动诊断赛道快速增长

AD 病程可达 12 年，早诊断及治疗助于延缓疾病进展

AD 的临床表现通常包括多个方面，这些表现会随着病情的进展而逐渐加重。根据 AD 协会数据，AD 连续体存在三个主要阶段，即临床前阿尔茨海默病、阿尔茨海默病引起的轻度认知障碍（MCI）和阿尔茨海默病引起的痴呆（也称为阿尔茨海默病痴呆）。阿尔茨海默病痴呆阶段进一步分为轻度、中度和重度痴呆：

■ 第一阶段（1~3 年）轻度痴呆期：

具体表现为 1) 记忆力下降，特别是对最近发生的事情的遗忘明显；2) 判断力减弱，患者难以进行事件分析、思考和做出判断，处理复杂问题的能力下降；3) 在工作或家务劳动方面表现出漫不经心，无法独立完成购物和财务事务等，社交方面也遇到困难；4) 尽管仍然能够完成一些熟悉的日常工作，但对新的事物感到迷茫，情感变得淡漠，偶尔会表现出兴奋或多疑的情绪；5) 时间定向能力受损，患者仍能够识别自己所处的地点和人物，但难以准确定位自己在地理空间上，视觉空间能力对复杂结构的理解有困难；6) 语言表达词汇减少，命名困难等。

■ 第二阶段（2~10 年）中度痴呆期：

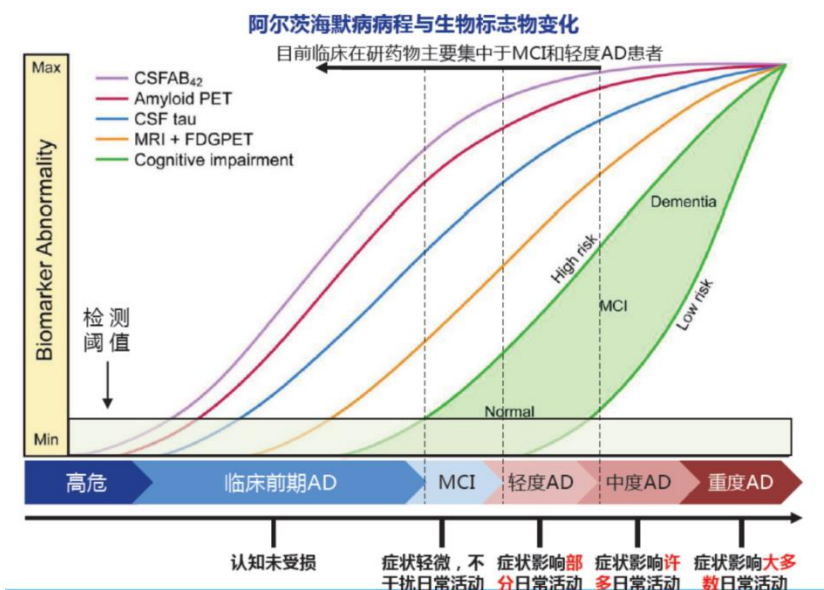
具体表现为 1) 记忆严重衰退，对远和近期记忆受到严重影响，简单的空间认知能力下降，时间和地点的辨识困难；2) 在问题解决、事物的相似性和差异性辨别方面存在严重障碍；3) 需要协助进行户外活动，穿着、个人卫生和外貌维护方面需要协助；4) 数学计算能力受损；5) 出现各种神经症状，例如失语、失用和失认；6) 情感状态由淡漠逐渐转为焦躁和不安，常常不停地走动，可能出现尿失禁等。

■ 第三阶段（8~12 年）重度痴呆期：

具体表现为患者已完全依赖照顾者，记忆严重受损，仅保留片段性记忆；无法独立进行日常生活，出现大小便失禁，呈现肢体僵硬，体检时出现锥体束征阳性，表现出强握、摸索和吸吮等原始反射。最终陷入昏迷，通常是由于感染等并发症导致的死亡。



图表15：阿尔茨海默症的疾病进程与生物标志物变化



来源：《自然评论-神经病学》，国金证券研究所

生物标志物诊断体系优化，推动AD诊断方式不断更新

β淀粉样蛋白及tau蛋白为目前AD核心检测标志物。IWG（2007）诊断标准修订版将AD生物标志物分为诊断标志物和进展标志物。脑脊液β淀粉样蛋白（amyloid-beta protein, Aβ）和tau蛋白（tau protein）、淀粉样蛋白正电子发射型计算机断层显像（PET）和AD致病基因携带为AD的诊断标志物，该部分标志物可用于诊断。

2023年7月16日，国际临床医生和研究人员委员发布了阿尔茨海默病诊断指南草案，委员会推荐了β淀粉样蛋白以及tau蛋白两个核心标志物用于诊断阿尔茨海默症。β淀粉样蛋白可以通过评估血浆淀粉样蛋白42/40比值的血液测试来诊断，tau蛋白可以通过测量pTau-181和pTau-217来诊断。相较于以往生物标志物，现行的生物标志物诊断体系提高了诊断的灵敏度与特异度，同时使AD的早期诊断成为可能。

脑影像检查技术与实验室检查联合诊断为AD主流诊断方式。目前AD主要诊断方法为联合诊断。对于疑似痴呆的患者，首先进行认知功能评估，并且进行常规的CT和MRI等影像学检查。目前用于辅助AD诊断的生物标志物主要分为影像标志物和体液标志物。AD诊断产业链上游包括影像设备、检测设备及试剂耗材供应商，中游为医疗检测公司，下游主体为AD患者。

图表16：AD检测产业链拆解

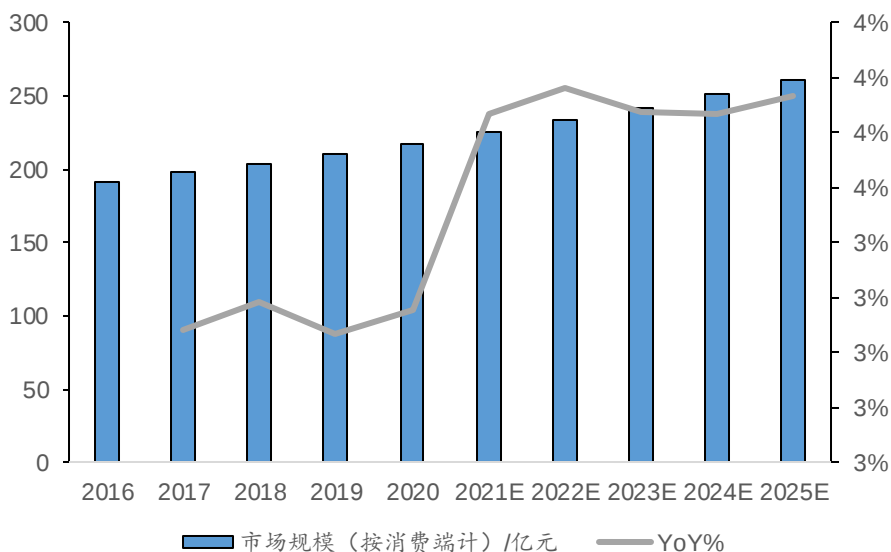


来源：头豹，高禾投资研究中心，国金证券研究所

2016年中国AD诊断市场规模约191.3亿元，2020年上升至217.5亿元，CAGR为3.3%，预计2025年将增长至260.2亿元，CAGR为3.7%。



图表17：中国AD诊断市场规模有望逐步扩大



来源：头豹，高禾投资研究中心，国金证券研究所

- 脑影像学检查：脑影像学检查分为结构影像学及功能影像学。根据中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)推荐意见，各个标志物用于鉴别AD性能有差异。

图表18：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)脑影像检查推荐意见

方法学	诊断方法	推荐意见
结构影像学	MTA-MRI	MTA-MRI 定义 AD 痴呆的性能中等，区分 AD 痴呆与 MCI 有可接受的准确性，但鉴别早发型 AD 与 FTD 的性能不佳(2B)。
	MRI	MRI 头颅平扫和矢状位显影的结构性病理变化有助于鉴别 AD 与非 AD 病因(3C)。
功能影像学	Aβ-PET	Aβ-PET 负荷增加定义 AD 痴呆的性能较高，对 MCI 的特异度很低(2B)。
	FDG-PET	FDG-PET 代谢降低定义 AD 痴呆的性能较高，分辨 AD 与 DLB 的性能较高(2B)。
	Tau-PET	Tau-PET 负荷增加定义 AD 痴呆的性能高，对 MCI 的敏感度低(2B)。

来源：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)，国金证券研究所

根据《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)》数据，AD 实验室检查分为脑脊液检查、基因检测以及血液检查。

- 脑脊液检查：CSF 标记物有较高的诊断准确性，如临床前期或 MCI 阶段，准确诊断最困难，此时 CSF 生物标志物尤其有价值。在 MCI 期的敏感度和特异性可达 85-90%，可作为 AD 痴呆期的诊断标志物。

图表19：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)脑脊液检查推荐意见

标志物	推荐意见
Aβ 42	脑脊液 Aβ 42 浓度降低定义 AD 痴呆和鉴别 AD 与非 AD 痴呆的性能较高(2B)。
Aβ 42/Aβ 40	脑脊液 Aβ 42/Aβ 40 降低定义 AD 痴呆和鉴别 AD 痴呆与非 AD 痴呆的性能中等(2B)。
Tau 或 P-tau181	脑脊液 Tau 或 P-tau181 浓度升高定义 AD 痴呆和鉴别 AD 与非 AD 的性能中等，脑脊液 P-tau181/T-tau 比值降低定义 AD 的性能高(2B)。

来源：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)，国金证券研究所

- 基因测序：许多研究表明，阿尔茨海默症与一些特定的基因变异有关。《2018 中国痴呆与认知障碍诊疗指南》指出，有明确痴呆家族史的痴呆患者应进行基因检测以帮助



诊断。《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021》也指出，有明确痴呆家族史的 MCI 患者应进行基因检测以帮助诊断。《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020 年版）》认为致病基因突变（APP、PSEN1 或 PSEN2）有助于识别早发型、家族性 AD (1A)；易感基因突变（APOE4 等位基因）有助于预测家族性 AD 的风险和脑淀粉样血管病的严重程度。

图表20：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020 年版）基因测序推荐意见

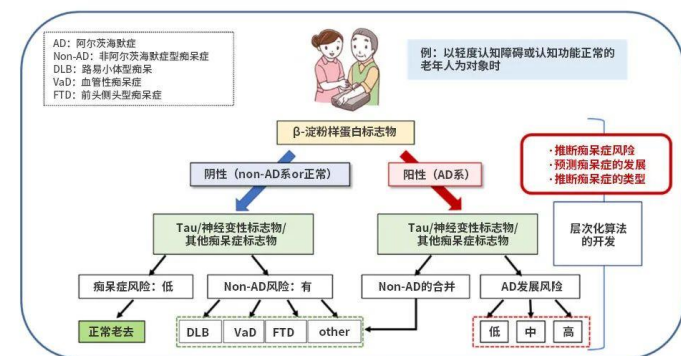
标志物	推荐意见
APP、PSEN1 或 PSEN2	致病基因突变(APP、PSEN1 或 PSEN2)有助于识别早发档一致,下载高清无水型、家族性 AD(1A)。
APOEs4 等位基因	易感基因突变(APOEs4 等位基因)助于预测家族性 AD 的风险和脑淀粉样血管病的严重程度(2B)。

来源：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020 年版），国金证券研究所

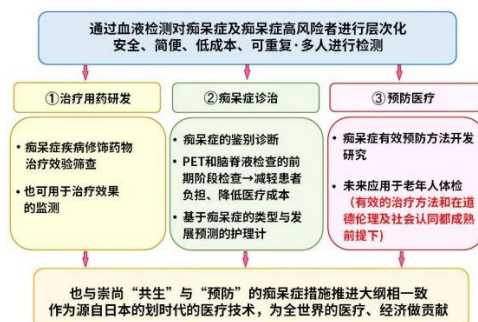
- 血液检查：东丽株式会社提到，血液中 MicroRNA 分析，有可能对鉴别脑血管性痴呆以及预测从轻度认知障碍向痴呆的发展有所帮助。此外 2023 年 7 月底，国际临床医生和研究人员委员会在 7 月 16 日发布了新修订的阿尔茨海默病诊断指南草案（NIA-AA Revised Clinical Guidelines for Alzheimer's），其中包括在临床设置中使用基于血液生物标志物检测的建议。

图表21：基于血液生物标志物的 AD 风险判定路径

图表22：AD 血液检测的预期贡献



来源：东丽株式会社，国金证券研究所



来源：东丽株式会社，国金证券研究所

血液与 CSF 相比易于获取，侵袭性小，是临床试验的理想标本。

图表23：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020 年版）血液检查推荐意见

标志物	推荐意见
Aβ 42 或 Aβ 42/Aβ 40	血浆 Aβ 42 浓度降低或 Aβ 42/Aβ 40 比值降低定义 AD 痴呆和 MCI 的性能高，区分 Aβ -PET 阳性与阴性的性能中等(2B)。
Tau	血浆 Tau 浓度升高定义 AD 痴呆和 MCI 的性能高，区分 AD 痴呆与 MCI 的性能中等(2B)。
P-tau181	血浆 P-tau181 浓度升高区分 Aβ -PET 阳性与阴性或 Tau-PET 阳性与阴性的性能较高，鉴别 AD 痴呆与非 AD 痴呆的准确性较高，鉴别 AD 痴呆与 FTLD 的特异性低，区分 AD 痴呆与 MCI 的准确性不合格(2B)。
P-tau217	血浆 P-tau217 浓度升高区分 Tau-PET 阳性与阴性的性能高，鉴别 AD 与非 AD 痴呆的准确性较高(2B)。

来源：中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020 年版），国金证券研究所

国内相关标的产品布局丰富

- 脑影像学检查：截至 23 年 11 月 8 日，国内有两款 AD 影像学检查相关产品获批，分别为先通医药欧韦宁羧[18F]贝他苯注射液，及北陆药业磁共振成像辅助 AI 软件——医未脑医生。此外根据东诚药业 23 年 9 月 15 日公告，公司老年痴呆诊断性核素药物 18F-APN-1607 国内目前正在进行 III 临床试验，临床病例入组已经过半；关于老年痴呆治疗性药物，公司的参股公司新旭生技的 mAb005 产品已在美国开展 I 临床试验。



- 体液标志物检查：目前中国 AD 诊断赛道参与厂商数量较少，主要集中在新兴技术研究方向。针对 AD 血液核心标志物，目前国内上市的主要方法学有：酶联免疫、免疫层析、流式荧光、化学发光以及数字酶联免疫法。预计随产品布局进程推进，将逐步丰富国内 AD 体液检测市场。

图表24：AD 影像学检查相关产品获批情况梳理

厂家	产品名称	成像靶点	获批时间	产品进度
先通医药 (授权自欧洲生命分子成像公司)	欧韦宁氟[18F]贝他苯注射液	A β	23/9/15	
东诚药业 (授权自新旭生技)	18F-APN-1607	Tau	暂未获批	国内目前正在进行 III 期临床试验，临床病例入组已经过半；参股公司新旭生技的治疗性药物 mAb005 产品已在美国开展 1 期临床试验
北陆药业 (授权自医未医疗)	磁共振成像辅助 AI 软件——医未脑医生		23/9/22	获批 NMPA 三类医疗器械注册证

来源：各公司官网，国家药品监督管理局，国金证券研究所。注：数据截至 23/11/8。

图表25：AD 临床诊断技术对比

对比项	灵敏性	特异性	检测侵入性	早期诊疗效果	临床推广效果	设备要求	价格	技术成熟度
神经影像学检查	高	低	低	差	接受度高	高 PET/MRI/CT	高 PET 单次约 1 万元 MRI 单次约 1500 元 CT 单次约 300 元	相对成熟
脑脊液 CSF 检查	高	高	高 (腰椎穿刺)	中	接受度高	中	中 (1000~3000 元)	相对成熟
外周血抗体检查	低	中	低	高	接受度低	高 (质谱仪)	低	初期
外泌体检查	高	高	低	高	接受度低	低 (QPCR)	低	初期

来源：Nature，国金证券研究所

图表26：国内上市企业 AD 体液标志物检查相关产品布局情况梳理

厂家	产品	备注
华大基因	阿尔茨海默病风险基因检测 (APOE 基因分型检测) (已上市)	检测基因为 rs429358 和 rs7412 位点；方法学为荧光 PCR 技术 (溶解曲线法)
热景生物	Tau 蛋白系列检测试剂盒 (4 种在研)	智源医药 (公司持股 23.13%) 在 AD 检测试剂方面同样有布局
诺唯赞	AD 核心生物标志物和神经退行性疾病非特异性生物标志物共 5 项检测指标	目前 (23/11/6) 已有 3 项检测指标完成试剂开发和内部验证工作，预计于四季度开展客户测试验证与型式检测。
亚辉龙	检测试剂	A β 1-42,T-tau,p-181 的脑脊液和血液检测项目在研
金域医学	体液检测服务	整体解决方案
万泰生物	鸿宇泰 AD 血液标志物检测试剂可应用于万泰 Caris200、Wan200 及 Wan100 化学发光平台	鸿宇泰 AD 血液标志物检测试剂获批

来源：各公司官网，体外诊断网，国家药品监督管理局，国金证券研究所。注：数据截至 23/11/8。



投资建议

随着礼来靶向 A β 蛋白的 Donanemab 获批在即，国内诸多 AD 领域生物药与化药方面相关的药企都值得关注。特别是与礼来同类靶点以及研发进展更临床后期的企业。我们特别关注恒瑞医药处于 1b 临床的 A β 单抗，先声药业的海外已进入 2b 而国内已获批临床的 QPCT 小分子，通化金马已经完成 3 期临床的琥珀八氢氮吡啶小分子，以及恩华药业、新华制药、康缘药业、东阳光药、悦康药业、康弘药业、天士力等。

目前中国 AD 诊断赛道参与厂商数量较少，用于辅助 AD 诊断的生物标志物主要分为影像标志物和体液标志物，体外诊断主要集中在新兴技术研究方向，随着检测手段和用药越来越明晰，诊断有望伴随药物放量迎来销售机会。检测方向推荐关注热景生物、亚辉龙、西陇科学、诺唯赞、金域医学、华大基因、万泰生物等。

建议关注：恒瑞医药、先声药业、通化金马、东诚药业、诺唯赞。

风险提示

新药研发失败风险：AD 领域困难重重，作用机制与药物疗效是两大难题。该领域失败风险较高，需要紧密跟踪临床进展。

竞争加剧风险：国内已有数十家上市企业投入到 AD 药物及诊断产品研发或销售中，可能面对更加激烈的市场竞争。

行业政策风险：行业政策对医药行业存在一定影响，行业政策更新较快，因此可能存在行业监管等因素对产品销售以及厂商盈利产生影响的风险。

产品价格下降风险：随着 AD 新药热潮可能催生更多诊断企业投入其中，针对体外诊断产品，根据国家现行规定，凡是进入《医疗机构临床检测项目目录》的非营利性医疗机构服务项目的最高价格标准由各地价格主管机关负责制定和调整。如果相关部门要求下调检测项目收费，则终端采购价格将随之下降，将对公司产生不利影响。



行业投资评级的说明：

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；

增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；

中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；

减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



特别声明：

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何方式对本报告的任何部分制作任何形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级（含 C3 级）的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海
电话：021-80234211
邮箱：researchsh@gjzq.com.cn
邮编：201204
地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号
紫竹国际大厦 5 楼

北京
电话：010-85950438
邮箱：researchbj@gjzq.com.cn
邮编：100005
地址：北京市东城区建内大街 26 号
新闻大厦 8 层南侧

深圳
电话：0755-83831378
传真：0755-83830558
邮箱：researchsz@gjzq.com.cn
邮编：518000
地址：深圳市福田区金田路 2028 号皇岗商务中心
18 楼 1806



【小程序】
国金证券研究服务



【公众号】
国金证券研究