

证券研究报告

阿尔兹海默症（AD）全景图—— A β 药物打开AD新世界大门，诊疗市场有望双双点燃

生物医药行业强于大市（维持）

证券分析师

叶寅 投资咨询资格编号：S1060514100001 YEYIN757@PINGAN.COM.CN

韩盟盟 投资咨询资格编号：S1060519060002 HANMENGMEG005@PINGAN.COM.CN

倪亦道 投资咨询资格编号：S1060518070001 NIYIDAO242@PINGAN.COM.CN

2020年11月22日

请务必阅读正文后免责条款

平安证券

投资要点

- **阿尔兹海默症患者基数庞大，社会负担不断加重。**阿尔兹海默症（AD）是一种进行性、不可逆转的神经退行性疾病，病程缓慢且起病隐匿，多发于60岁以上高龄人群。据WHO预计，2050年全球AD患者将增至0.83-1.11亿。目前我国60岁以上人群AD患者约为983万，随着人口老龄化加速，预计到2050年我国AD相关治疗总费用将超1.8万亿美元，社会负担不断加重。
- **阿尔兹海默症检测手段逐步丰富，A β 新药上市点燃AD诊断市场。**AD诊断市场空间广阔，我们估算现阶段中国AD诊断市场规模共计将接近600亿人民币。临床诊断AD一般首先进行认知量表评估随后进行影像学或脑脊液检测，影像学检查相比脑脊液检查具有低侵入性优势，相比外周血检查具有较好的技术成熟度，更受临床医生青睐。其中，针对A β 和Tau蛋白的PET检测市场有望受仑卡奈单抗等AD新药上市而点燃。近日，美国医保局取消对A β -PET报销的限制，礼来、GE、Bayer等跨国巨头均有相关产品布局。国内，先通医药引进产品18F-贝他苯注射液于今年9月获NMPA正式批准，成为国内首个获批的用于AD诊断的A β -PET示踪剂，东诚药业靶向A β 的18F-洛贝平注射液已在2023年向CDE申报上市，中国同辐相关产品也处于临床阶段。而外周血检凭借侵入性低、价格低廉等优势有望成为影像学检查的有力补充，有望在在早检筛查方面发挥功效。
- **阿尔兹海默症靶向A β 治疗药物取得突破，引领行业发展。**AD发病机制复杂，主要包括淀粉样蛋白级联、Tau蛋白磷酸化和胆碱能3种主流假说。其中，基于胆碱能假说开发的药物上市时间较早，治疗效果有限，而基于淀粉样蛋白假说开发的A β 药物有望引领行业发展。渤健和卫材联合开发的A β 新药仑卡奈单抗，能够使早期AD患者认知衰退减缓27%，近20年来首获FDA完全批准，联邦医疗保险也将覆盖仑卡奈单抗的费用，华尔街部分分析师预测该药销售峰值将达到90亿美金。仑卡奈单抗已落地中国海南乐城开启国内商业化探索，年用药费用约24万元。礼来开发的A β 新药多奈单抗后来居上，针对Tau蛋白中/低表达患者疗效显著，有望于今年获FDA批准上市，其在我国的上市申请获CDE受理并纳入优先审评。由于相关治疗药物开发难度大，目前我国A β 相关治疗药物仅少数企业处于临床阶段，如恒瑞医药、先声药业。此外，口服司美格鲁肽等GLP-1类药物用于AD治疗的全球III期临床试验正在开展，基因、干细胞、声电刺激等其它AD治疗赛道值得关注。
- **投资建议：**AD发病人数不断增加，带来巨大社会负担，A β 治疗药物的崛起，具有划时代的意义，打破了长期以来无有效药物可用的局面，有望充分激发诊断和治疗两端的潜在需求。建议从影像学诊断、外周血诊断、治疗药物三条主线把握AD领域投资机会：1，基于A β 和tau蛋白的PET检测已经成为AD诊断的主流手段，叠加核素药物特有的高壁垒，建议关注对应的PET显影剂龙头东诚药业、中国同辐、先通医药以及布局AI诊断软件的北陆药业；2，外周血标志物检测技术不断成熟，有望与影像学诊断形成有力互补，建议关注AD外周血检测领域代表企业金城医学、诺唯赞、华大基因；3，包括A β 在内的各种新靶点以及剂型改良药物有望开创AD治疗新格局，建议关注A β 创新药相关标的恒瑞医药、先声药业以及相关制剂企业绿叶制药、京新药业等。
- **风险提示：**1) 研发失败风险。AD发病机制尚未完全明确，相关治疗和诊断药物研发难度较大，存在研发失败风险。2) 临床接受度不及预期风险。血液学等AD相关检测手段相对较新且技术尚未完全成熟，存在临床接受度不及预期风险。3) 竞争加剧风险。未来可能会有更多企业的AD药物产品上市，导致竞争局面恶化。



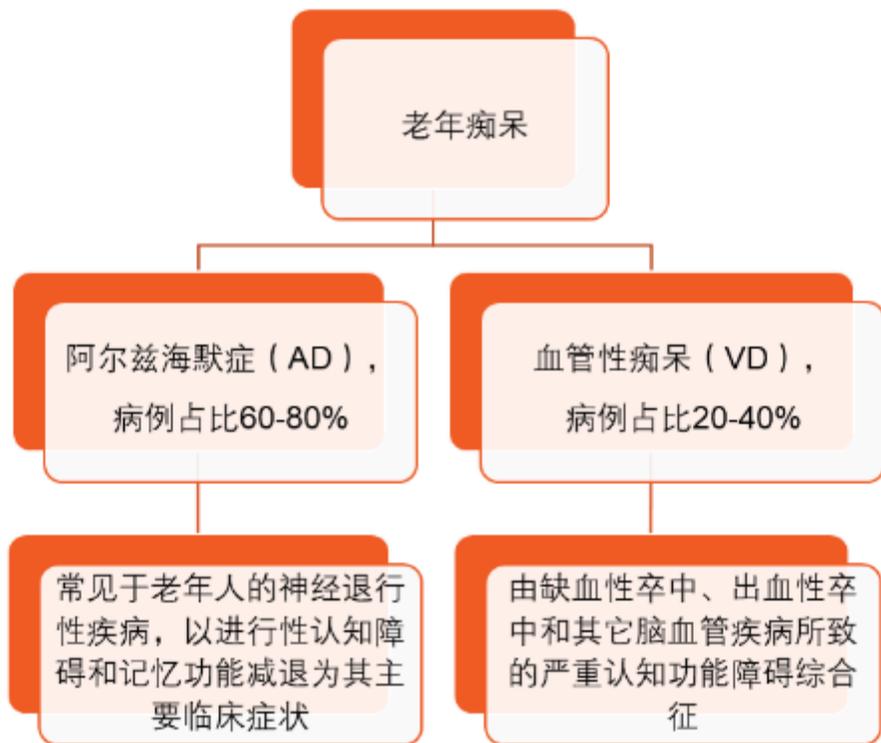
目录 CONTENTS

- ① 阿尔兹海默症患者基数庞大，社会负担不断加重
- ② 阿尔兹海默症检测市场有望快速增长，重点关注PET示踪剂市场
- ③ 阿尔兹海默症靶向A β 治疗药物取得突破，打开新世界大门
- ④ 投资建议和风险提示

1.1 阿尔兹海默症是老年痴呆的主要类型

- 阿尔兹海默症约占老年痴呆病例的**60-80%**。老年痴呆包括阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 和血管性痴呆。AD是一种进行性、不可逆转的神经退行性疾病, 约占所有老年痴呆病例的**60%-80%**。血管性痴呆 (VD) 是老年性痴呆的先兆, 是脑血管疾病导致脑功能下降的结果。
- 阿尔兹海默症**病程缓慢且起病隐匿**。相对于血管性痴呆, 阿尔兹海默症患者相对高龄 (多在60岁以后), 发病极缓慢且起病隐匿, 以进行性认知障碍和记忆功能减退为其主要临床症状, 其主要病理变化是大脑皮质弥散性萎缩, 一般无合并全身性疾患, 缺血指数评分表(HIs) 小于4分。

图表1 老年痴呆分类



资料来源: 头豹研究院, 平安证券研究所

图表2 阿尔兹海默和血管性痴呆临床特征区别

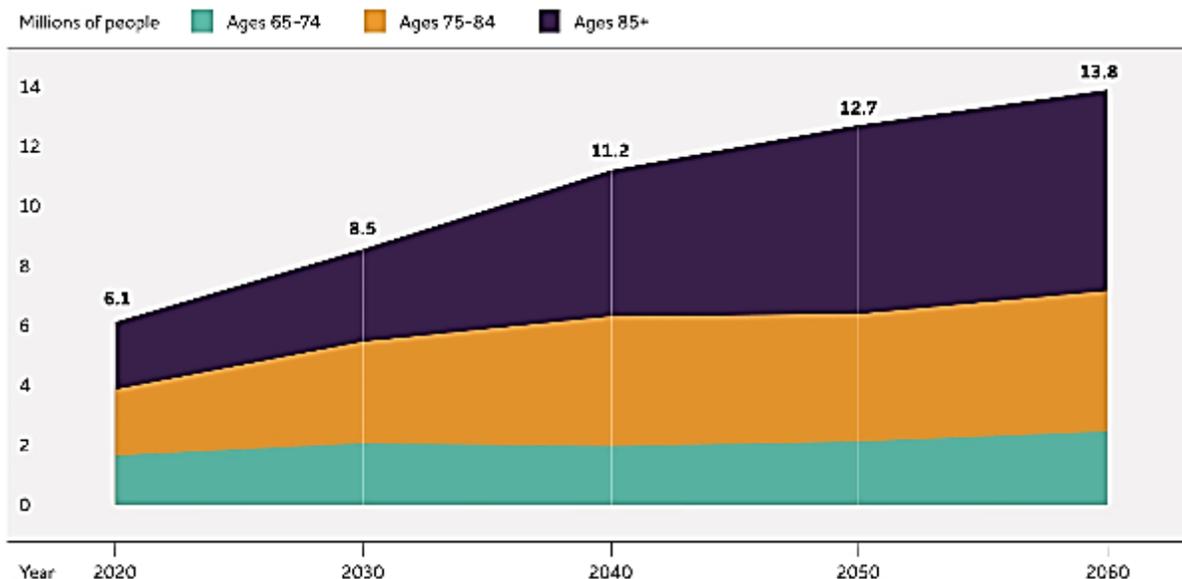
临床特征	阿尔兹海默症 (AD)	血管性痴呆 (VD)
发病年龄	多在60岁以后	多在50~60岁
发病形式及经过	发病极缓慢, 为潜隐性	可有急性发病, 病程呈波动性, 阶梯性恶化
精神症状	记忆力下降及智力缺损	多为情绪脆弱, 情绪不稳定或情绪低落
神经系统局限症状及体征	晚期出现肌萎缩、肌阵挛	可伴发偏瘫、帕金森症状群、步行障碍、假性球麻痹等
CT	弥漫性脑皮质萎缩	多发梗塞、腔隙和软化灶
全身性疾患	无	多数合并高血压、糖尿病、高脂血症等
缺血指数评分表(HIs)	<4分	>7分

资料来源: 头豹研究院, 平安证券研究所

1.2 阿尔兹海默症患者基数庞大且不断增加

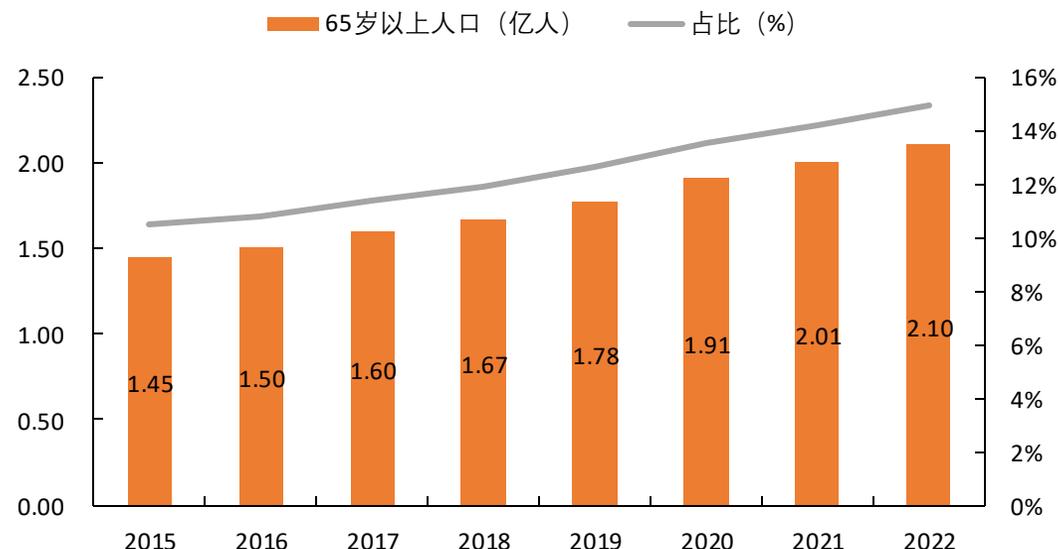
- 阿尔兹海默症患者基数庞大且不断增长。根据《2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures》，2020年美国65岁以上阿尔兹海默症患者人数约610万且在不断增长，预计2030年将达到850万人。我国情况也不容乐观，根据《The China Alzheimer Report 2022》，我国60岁以上人群阿尔兹海默症患者人数约为983万。另据WHO数据，2019年全球患痴呆的人数估计为5500万人，预计2050年将增至1.39亿，其中阿尔兹海默症患者约为0.83-1.11亿（按占痴呆患者比重60-80%估算）。
- 阿尔兹海默症治疗和诊断方法的开发是积极应对我国老龄化的重要课题。从我国人口结构分布来看，2015年我国65岁及以上老年人群体人数约1.45亿，总人口占比约10%，至2022年，该年龄段群体人数已增长至2.10亿，总人口占比约15%。由于阿尔兹海默症发病年龄主要集中在60岁以上人口，随着高年龄段人数的持续扩张，预期未来我国AD患者基数将持续增加，AD诊疗也将成为应对我国老龄化的重要组成部分。

图表3 2020-2060E美国65岁以上阿尔兹海默症患者人数及预测



资料来源：《2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures》，平安证券研究所

图表4 2015-2021年我国65岁以上人口总数和总人口占比（亿人）



资料来源：国家统计局，平安证券研究所

1.3 阿尔兹海默症患病和死亡率居高并逐年攀升

- 我国阿尔兹海默症具有高患病率特征。根据《The China Alzheimer Report 2022》，截至2019年，我国现存的AD及其他痴呆患病人数为1314万人，占全球AD患病人数比重约24%，是世界上AD及其他痴呆患病人数最多的国家。从整体发病率来看，全球AD及其他痴呆的标化患病率为788(例/10万人)，我国为924(例/10万人)，高于全球平均水平。
- 阿尔兹海默症已跃升为我国第5大死亡原因。根据《The China Alzheimer Report 2022》，2019年我国AD及其他痴呆患者年龄标化的死亡率为23(例/10万人)，与全球AD死亡率水平基本相当。同时，我国因AD导致死亡的顺位从1990年时的第10位上升至2019年的第5位。

图表5 2019年我国阿尔兹海默症及其它痴呆症患病率及死亡率

性别	患病人数 (万人)	标化患病率 (例/10万)		死亡人数 (万人)	标化死亡率 (例/10万)	
		中国	全球		中国	全球
男	485	669	664	11	15	20
女	829	1189	872	21	31	25
合计	1314	924	788	32	23	23

资料来源：《The China Alzheimer Report 2022》，平安证券研究所

图表6 1990-2019年我国相关疾病死亡率TOP10

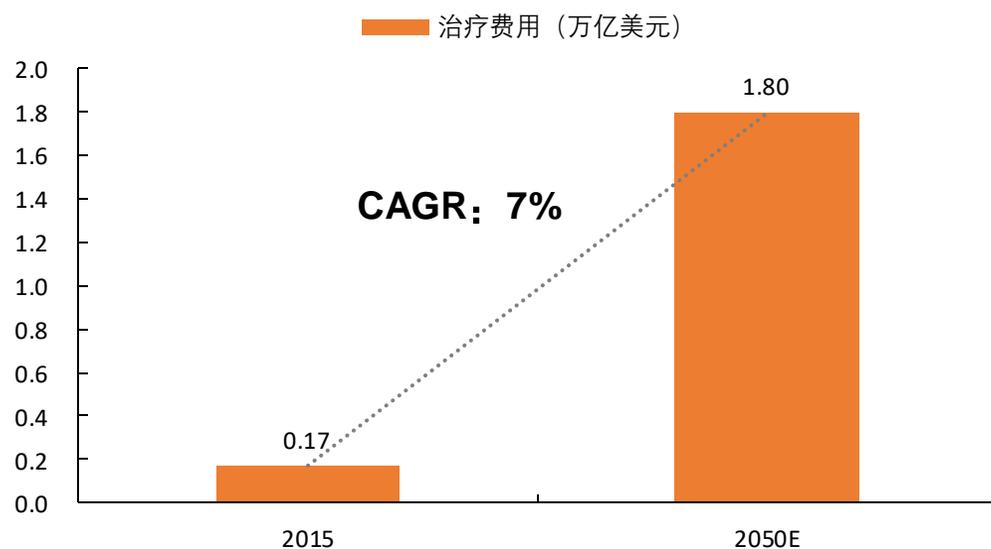
死亡率排序	1990	2019
1	慢性阻塞性肺疾病	脑卒中
2	脑卒中	缺血性心脏病
3	缺血性心脏病	慢性阻塞性肺疾病
4	下呼吸道感染	肺癌
5	高血压性心脏病	阿尔兹海默症
6	胃癌	胃癌
7	肺癌	高血压性心脏病
8	肝癌	道路伤害
9	新生儿疾病	结肠直肠癌
10	阿尔兹海默症	下呼吸道感染

资料来源：《The China Alzheimer Report 2022》，平安证券研究所

1.4 阿尔兹海默症治疗花费逐年增加，在研管线持续推进

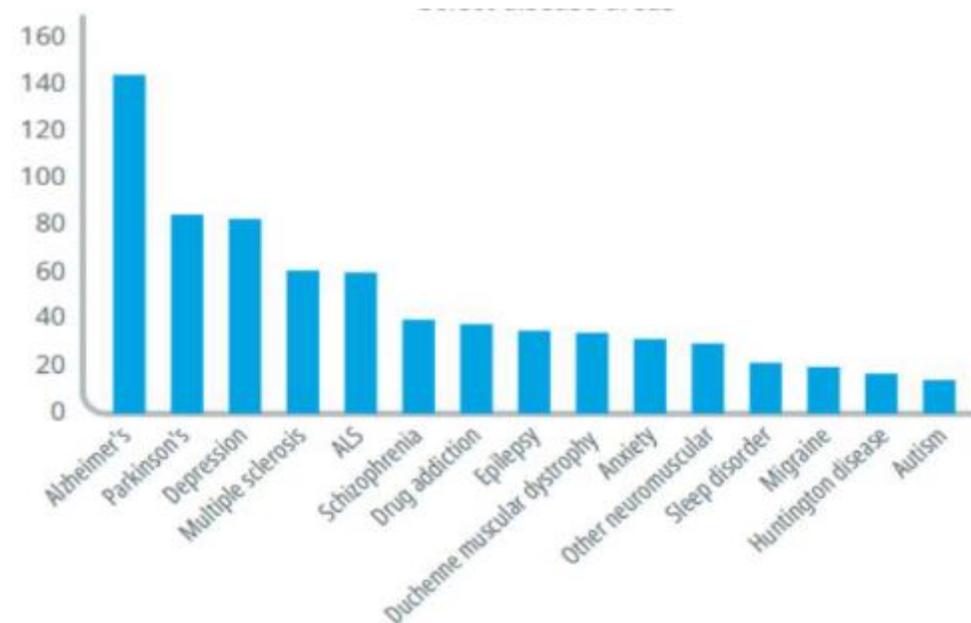
- 阿尔兹海默症患者治疗费用呈逐年上升状态，2050年总额将超1.8万亿美元。根据《The China Alzheimer Report 2022》报告，我国2015年阿尔兹海默症患者的总治疗费用约为0.17万亿美元，随着患病人数的增加，预计2050年治疗总费用将超1.8万亿美元，成为一笔庞大的医疗费用支出，2015-2050年CAGR约为7%。
- 阿尔兹海默症在神经病学在研管线中占比居首。根据IQVIA数据，2022年全球神经病学研究管线达到699个，研究重点主要集中在阿尔兹海默症，帕金森症，抑郁症，ALS和其他罕见疾病，其中阿尔兹海默居于首位，共有超140条在研管线，目前新上市的阿尔兹海默症治疗药物除了渤健/卫材的仑卡奈单抗和礼来的多奈单抗外，主要用于症状管理，相对于庞大的患者群体，阿尔兹海默症有效诊疗手段需求迫切。

图表7 2015-2050年中国阿尔兹海默患者年治疗费用（万亿美元）



资料来源：《The China Alzheimer Report 2022》，平安证券研究所

图表8 2022年全球神经病学研究领域分类



资料来源：IQVIA，平安证券研究所



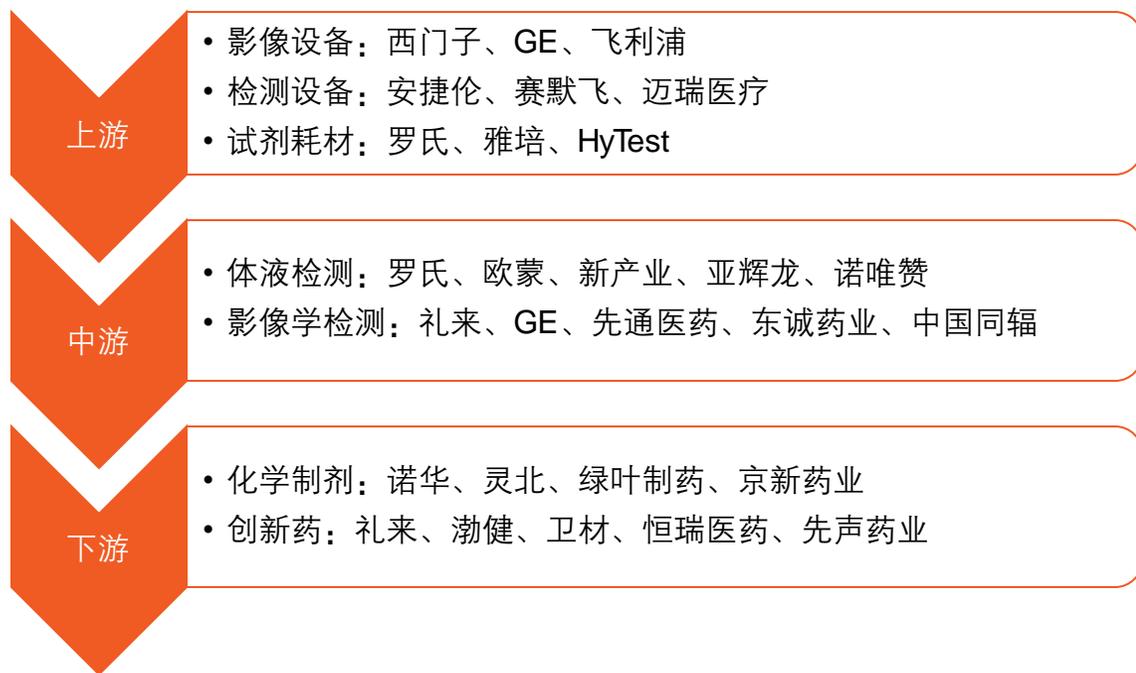
目录 CONTENTS

- ① 阿尔兹海默症患者基数庞大，社会负担不断加重
- ② 阿尔兹海默症检测市场有望快速增长，重点关注PET示踪剂市场
- ③ 阿尔兹海默症靶向A β 治疗药物取得突破，打开新世界大门
- ④ 投资建议和风险提示

2.1 阿尔兹海默症诊疗市场空间广阔

- **阿尔兹海默症诊疗产业链完善，我国企业均有布局。**AD诊疗产业链上游包括影像设备、检测设备和相关试剂耗材供应商，中游参与者包括医疗检测公司，提供体液和影像学相关检测产品与检测服务，下游主体为相关化学制剂和创新药公司。我国企业在全产业链中均有布局，比如上游检测设备相关企业迈瑞医疗，中游检测服务供应商，新产业、东诚药业等，下游化学药物供应商恒瑞医药、先声药业、绿叶制药、京新药业等。
- **不断加剧的人口老龄化趋势大背景下，AD诊断市场空间广阔。**根据《The China Alzheimer Report 2022》，我国轻度认知障碍患者人数约3877万人，AD患者约983万人，按照1000元/次的核磁共振检查费用测算，若高危老龄人群每年接受定期筛查，轻度认知障碍患者年化费用约387.7亿元，AD患者年化费用约196.6亿元，中国AD诊断潜在市场规模共计将接近600亿人民币。若AD早筛技术能够实现实质性突破，市场规模有望进一步实现跨越式增长。

图表9 阿尔兹海默诊疗产业链示意图



资料来源：各公司官网，平安证券研究所

图表10 我国阿尔兹海默症诊断年化市场规模测算

项目	数量及价格
轻度认知障碍患者人数	3877万
轻度认知障碍患者脑核磁检测费用	1000元/次，1次/年
轻度认知障碍患者年化费用	387.7亿
AD患者人数	983万
AD患者的脑核磁检测	1000元/次，2次/年
AD患者年化费用	196.6亿
合计年化费用	584.3亿

资料来源：《The China Alzheimer Report 2022》，平安证券研究所

2.2 阿尔兹海默症诊断支持政策频出

- 政府各部门重磅政策频出，助力阿尔兹海默症诊断行业发展。2016年以来，国务院，科技部，卫健委和药监局等部门陆续出台相关政策助力我国诊断行业发展。其中，2019年国务院健康中国行动特别提出“到2022年和2030年，65岁及以上人群老年期痴呆患病率增速下降”的目标要求，从国家层面有助于增强全社会的老年期痴呆预防意识，推动预防关口前移，利好AD诊断行业发展。

图表11 我国阿尔兹海默症诊断相关政策法规

政策名称	颁布日期	颁布主体	主要内容及影响
老年痴呆防治促进行动(2023- 2025年)	2023-06	卫健委	开展老年人认知功能筛查及早期干预；65岁及以上常住居民每年提供1次认知功能初筛；对初筛发现的痴呆风险人群进行分类干预服务。根据老年人认知功能状况，提供认知训练干预，降低认知能力下降的风险；
《医疗器械监督管理条例》	2020-12	国务院	对国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂，符合条件的医疗机构根据本单位的临床需要，可以自行研制，在执业医师指导下在本单位内使用
《阿尔兹海默症预防与干预核心信息》	2019-09	卫健委	增强全社会的老年期痴呆预防意识，推动预防关口前移，提高预防知识水平，降低老年期痴呆患病率增速，提高老年人的健康水平
《健康中国行动（2019—2030年）》	2019-07	国务院	到2022年和2030年，65岁及以上人群老年期痴呆患病率增速下降
《体外诊断试剂临床试验指导原则(征求意见稿)》	2018-11	药监局	强调临床试验机构尤其是牵头单位的职责，临床试验的样本量要求按统计学方法确定，临床研究质量控制明显加强，临床研究成本将大幅增加，新项目产品研发难度加大
《十三五“生物技术创新专项规划》	2018-05	科技部	突破一批高端大型医疗器械与仪器设备核心零部件开发技术，健全产品评估体系及能力支撑平台，加快发展医学影像设备、医用机器人、新型植入装置、新型生物医用材料、体外诊断技术与产品、可穿戴设备等产品
《“健康中国2030”规划纲要》	2016-10	国务院	加强老年常见病、慢性病的健康指导和综合干预，强化老年人健康管理。推动开展老年心理健康与关怀服务，加强老年痴呆症等的有效干预；推动居家老人长期照护服务发展，全面建立经济困难的高龄、失能老人补贴制度，建立多层次长期护理保障制度

资料来源：政府官网，平安证券研究所

2.3 阿尔兹海默症传统诊疗手段成熟但存在局限性

根据中国阿尔兹海默症痴呆诊疗指南(2020年版)推荐意见,我国临床诊断AD一般首先进行神经功能量表认知评估随后进行影像学或脑脊液检测:

- **影像学检查以PET为主要手段。**主要分为结构影像学和功能影像学,代表性方法分别为MRI(核磁共振)和PET(正电子发射型计算机断层显像)。其中,PET是目前核医学领域最高水平的临床检查影像技术。其大致方法是:将短半衰期的放射性核素(如 ^{18}F , ^{11}C 等)标记到各种生命必需的化合物、代谢产物或类似物上而不改变它们的生物活性,通过影像学来判断患者A β 蛋白以及Tau蛋白变性情况,从而判断患者脑部病变情况,各个标志物用于鉴别AD性能有差异。
- **脑脊液(CSF)诊断以腰椎穿刺术为主。**在临床中对患者脑脊液的抽取往往采用腰椎穿刺术,在临床中可识别患者A β 蛋白与Tau蛋白病变,然而需要进行穿刺手术,依从性较差。总体来看,脑脊液和影像学检查对AD诊断效果无显著差别。

图表12 我国阿尔兹海默症指南对诊断的推荐意见

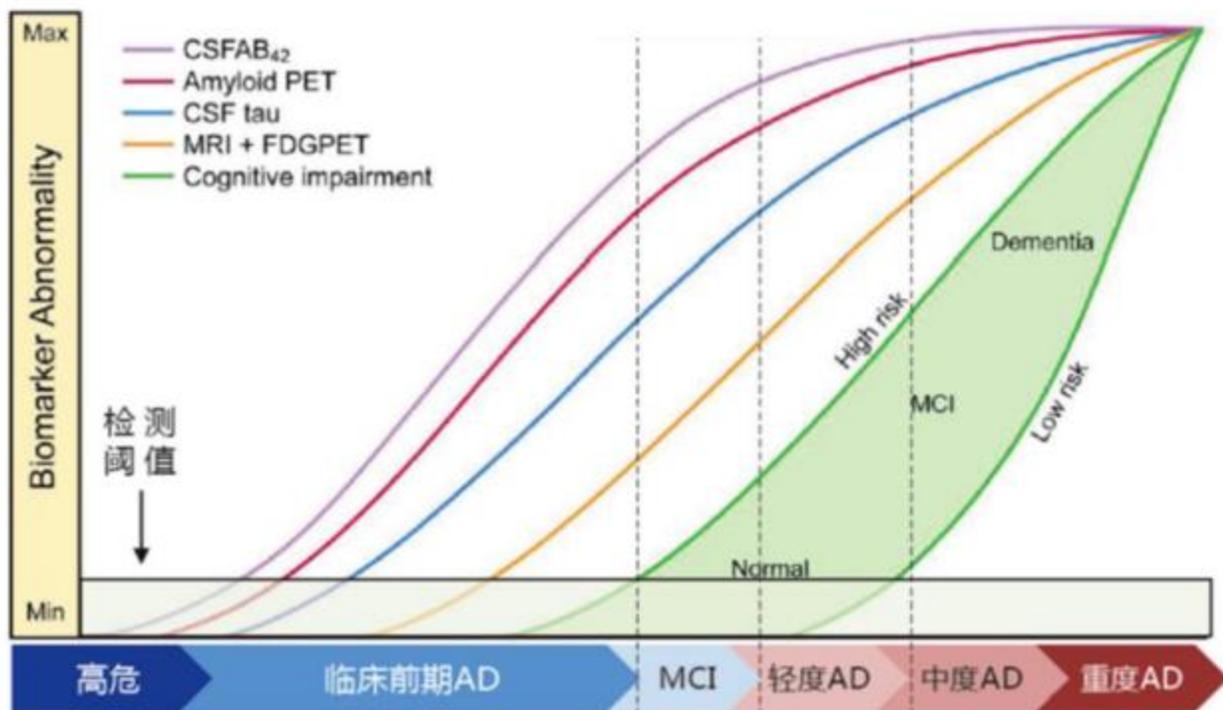
检查类型	分类	诊断方法/生物标志物	推荐意见	推荐等级
影像学	结构影像学	MTA-MRI	MTA-MRI定义AD痴呆的性能中等,区分AD痴呆与MCI有可接受的准确性,但鉴别早发型AD与FTD的性能不佳。	2B
		MRI	MRI头颅平扫和矢状位显影的结构性病理性变化有助于鉴别AD与非AD病因。	3C
	功能影像学	A β -PET	A β -PET负荷增加定义AD痴呆的性能较高,对MCI的特异度很低。	2B
		FDG-PET	FDG-PET代谢降低定义AD痴呆的性能较高,分辨AD与DLB的性能较高。	2B
		Tau-PET	Tau-PET负荷增加定义AD痴呆的性能高,对MCI的敏感度低。	2B
脑脊液检查	/	A β 42	脑脊液A β 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
		A β 42/A β 40	脑脊液A β 42/A β 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

资料来源:《中国阿尔兹海默症痴呆诊疗指南(2020年版)》,平安证券研究所

2.3 阿尔兹海默症传统诊疗手段成熟但存在局限性

- 早期AD患者症状不明显，但出现异常生物标志物指标。AD的认知损害程度呈谱系分布，包括临床前AD(PCAD/Pre-MCI)、AD源性轻度认知损害(MCI)、AD源性痴呆多个阶段，AD源性痴呆可进一步划分为轻、中、重度。临床前AD阶段可能长达15-20年，无任何症状出现，认知功能正常，可检测到AD病理的生物标志物（比如Aβ42和Tau蛋白，仅病理性生物标志物）。MCI或痴呆阶段可检测到神经心理及病理性生物标志物。患者在MCI阶段，早发现、早干预，有助于改善认知功能并减缓MCI向痴呆的转变。
- 美国新指南以相关生物标志物作为唯一诊断标准。美国国立老化研究院和阿尔兹海默症协会（NIA-AA）2023年版的《阿尔兹海默症诊断临床标准》中，将血液和脑脊液合并为体液，以相关生物标志物的体液或影像学检测作为唯一诊断标准，一旦任意核心生物标志物被诊断为阳性，则可以将患者定义为阿尔兹海默症患者。

图表13 阿尔兹海默症病程与生物标志物变化



资料来源：Nature Reviews Neurology，平安证券研究所

图表14 阿尔兹海默症生物标志物分类

标志物分类	体液	影像学
核心标志物		
Aβ积聚的生物标志物（A）	Aβ42/40	Aβ PET
tau病理生物标志物（T）	Ptau181-217	Tau PET
涉及其他神经退行性疾病的非特异性生物标志物		
神经元变性或损伤的生物标志物（N）	NfL	结构磁共振脑区萎缩；FDG-PET
α-突触核蛋白生物标志物（S）	GFAP	/

资料来源：2023版《阿尔兹海默症诊断临床标准》，平安证券研究所

2.3 阿尔兹海默症传统诊疗手段成熟但存在局限性

根据Nature文献报道，我们对比了脑脊液、影像学等传统诊断方法和外周血、外泌体等新兴方法的不同指标。总体上看，影像学检查相比脑脊液检查具有低侵入性优势，相比外周血检查具有较好的技术成熟度和临床接受度优势，更为适合当下的AD检测市场。

- **脑脊液检查**具备高敏感性、高特异性、技术成熟、价格适中和临床接受度高等优势，但其检查需要进行腰椎穿刺具有侵入性，可能会让患者产生血性脑脊液问题、术后感染和低颅内压综合征等问题。
- **影像学检查**具备高敏感性、侵入性较低、技术相对成熟和临床接受度高等优势，但检查特异性相对较低，对检测设备要求高且价格高昂。
- **外周血抗体检查**具备早期诊断效果好、低侵入性、价格低廉等优势，但需要质谱、酶标仪等大型设备且敏感性较差容易漏检，技术尚未成熟。
- **外周血外泌体基因检查**具有高敏感性、高特异性、低侵入性、价格低廉、检测设备要求低等优势，但其富集纯化手段仍有较大提升空间，技术成熟尚需时日。

图表15 现阶段AD临床诊断技术特性对比

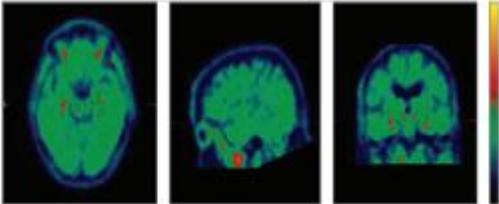
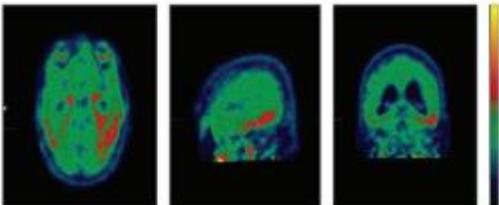
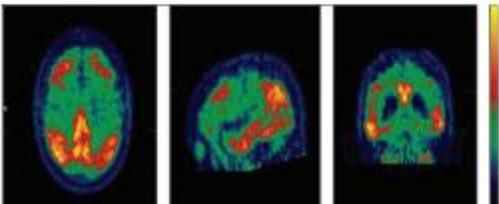
特性	脑脊液	影像学	外周血抗体	外周血外泌体
敏感性	高	高	低	高
特异性	高	低	中	高
检测侵入性	高 (腰椎穿刺)	低	低	低
早期诊断效果	中	差	高	高
设备要求	中	高 (PET-CT/MRI)	高 (质谱, 酶标仪等)	低 (qPCR)
价格	中 (1000-3000元/次)	高 (PET: 1万元/次; MRI: 1000元/次)	低	低
技术成熟度	相对成熟	相对成熟	初期	初期
临床接受度	高	高	低	低

资料来源: Nature, 平安证券研究所

2.4 核医学助力阿尔兹海默症精确诊疗

- **A β 蛋白PET示踪用于筛选A β 治疗药物的患者。**脑淀粉样蛋白PET成像主要用来挑选适合使用AD的新药仑卡奈单抗的患者。仑卡奈单抗在用药前必须明确该痴呆患者脑内是否存在淀粉样蛋白的异常沉积。相关检测主要有两种主流技术，淀粉样蛋白PET成像和脑脊液检查。其中，淀粉样蛋白PET成像无创易行，准确率高，更受临床医生和患者的青睐。
- **Tau蛋白PET示踪能够有效评估AD患者预后。**基于Tau蛋白标志物的PET能更准确追踪疾病进展，在多奈单抗临床III期试验中，礼来借助Tau蛋白PET示踪剂对不同Tau蛋白表达人群进行区分，以实现在体疾病病理分布的可视化，对AD的早期诊断与鉴别、疾病严重程度评估与病况预测有较高的临床应用价值。

图表16 礼来Tau蛋白示踪剂18F-Flortaucipir PET显像效果及判读

PET scan image example	Objective image features	Read outcome	Analysis end point
	No increased neocortical activity or increased neocortical activity isolated to the mesial temporal, anterolateral temporal, and/or frontal regions	Negative AD tau pattern	Nonadvanced AD tau pattern
	In either hemisphere, increased neocortical activity in the PLT or occipital region(s)	Moderate AD tau pattern	Nonadvanced AD tau pattern
	In either hemisphere, increased neocortical activity in the parietal/precuneus region(s) or frontal region(s), with increased uptake in the PLT, parietal, or occipital region(s)	Advanced AD tau pattern	Advanced AD tau pattern

资料来源：JAMA，平安证券研究所

2.4 核医学助力阿尔兹海默症精确诊疗

- 美国医保局取消对 β 样淀粉蛋白PET报销的限制以配合AD症新药上市。2023年10月13日，美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）宣布取消对脑淀粉样蛋白PET成像报销的限制条件（原限制条件是仅限于临床试验用，且仅限一次），用来挑选适合使用AD的新药仑卡奈单抗的患者。
- 海外AD相关PET检测由来已久，国内市场方兴未艾。根据医药魔方数据，18F-洛贝平（florbetapir F-18）由礼来公司原研，分别于2012、2013和2016年在美国、欧洲和日本获批上市，在我国处于NDA阶段，适用场景均为阿尔兹海默症的PET显像，拉开了PET影像学技术用于AD诊断的序幕。随后GE、LMI等生命科学巨头也加入赛道进行产品布局。18F-贝他苯（18F-florbetaben）海外权益归属于LMI，于2014年在欧洲和美国获批上市，国内市场方面，先通医药拥有18F-贝他苯注射液（LMI公司旗下产品）在中国的独家许可权利，于今年9月获NMPA正式批准，预计2024Q1上市销售，该产品是国内首个获批的用于阿尔兹海默症诊断的A β -PET示踪剂，填补了我国在该领域的市场空白。氟美他酚（flutemetamol F-18）由GE公司原研，分别于2013、2014和2017年在美国、欧洲和日本获批上市，在我国处于申报临床阶段。此外，东诚药业及中国同辐切入示踪剂市场，其中东诚药业靶向A β 的18F-洛贝平注射液已在2023年向CDE申报上市。2023年11月，中国同辐子公司原子高科与卫材签署了《阿尔茨海默病诊疗合作意向书》，共同探索国内AD早期诊断与精准治疗的合作。北陆药业开发的磁共振成像辅助诊断AD的AI软件作为三类医疗器械已于23年9月获NMPA批准上市。此外，韩国FutureChem公司的A β PET示踪剂18F-Florapronol也于2018年在韩国获批上市。
- 国内外企业合作开发Tau蛋白PET示踪剂争先竞渡。根据医药魔方数据，目前除了礼来公司的18F-Flortaucipir于2020年获FDA批准上市以外，其它Tau蛋白PET示踪剂均处于临床阶段。其中，LMI/AC Immune开发的18F-Izafloretapir以及渤健和东诚药业合作开发的18F-Florzolotau临床进展较快，均处于全球III期临床阶段，而Cerveau Technologies与先通医药合作开发的18F-MK-6240处于临床II期（中国临床I期）阶段，各家企业对Tau蛋白PET示踪剂赛道研发热情高涨。

2.4 核医学助力阿尔兹海默症精确诊疗

图表17 AD相关PET检测影像示踪剂主要竞争格局

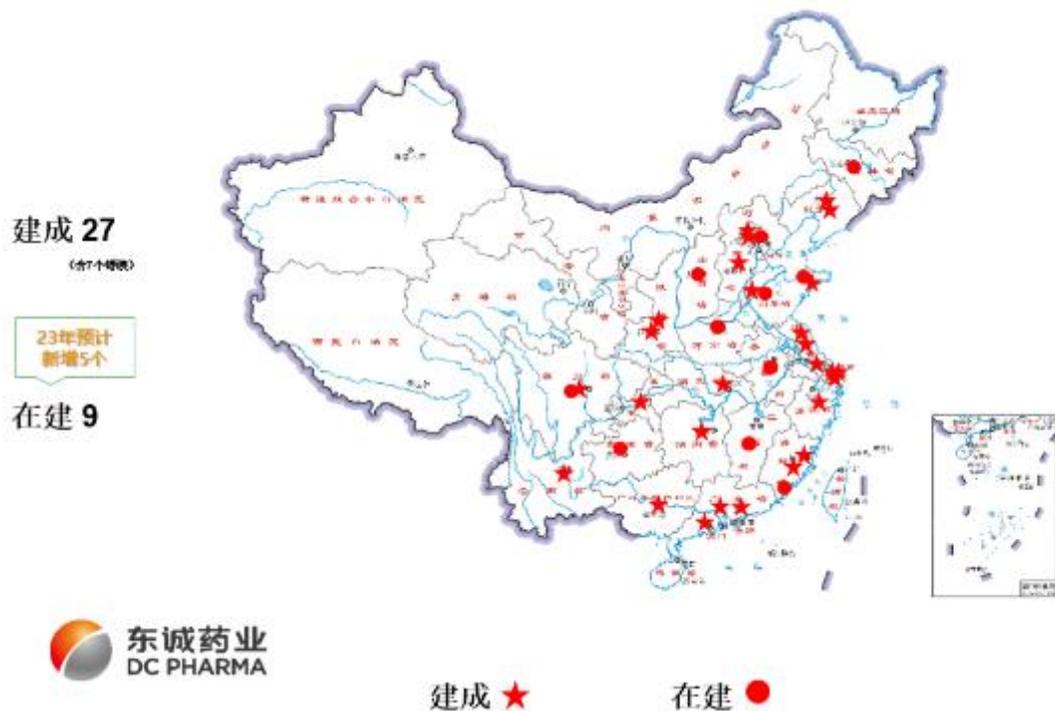
检测标志物	国外 (FDA)					国内		
	礼来	LMI	GE	渤健	Cerveau Technologies	东诚药业	先通医药	中国同辐
A β	18F-洛贝平	18F-贝他苯	18F-Flutemetamol	/	/	18F-洛贝平	18F-贝他苯	18F-贝他嗪
研发进度/ 获批时间	2012	2014	2013	/	/	NDA	2023	批准临床
Tau	18F-Flortaucipir	18F-Izafloretaucipir	/	18F-Florzolotau	18F-MK-6240	18F-Florzolotau	18F-MK-6240	/
研发进度/ 获批时间	2020	临床III期	/	临床III期	临床II期	临床III期	临床I期	/

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

2.4 核医学助力阿尔兹海默症精确诊疗

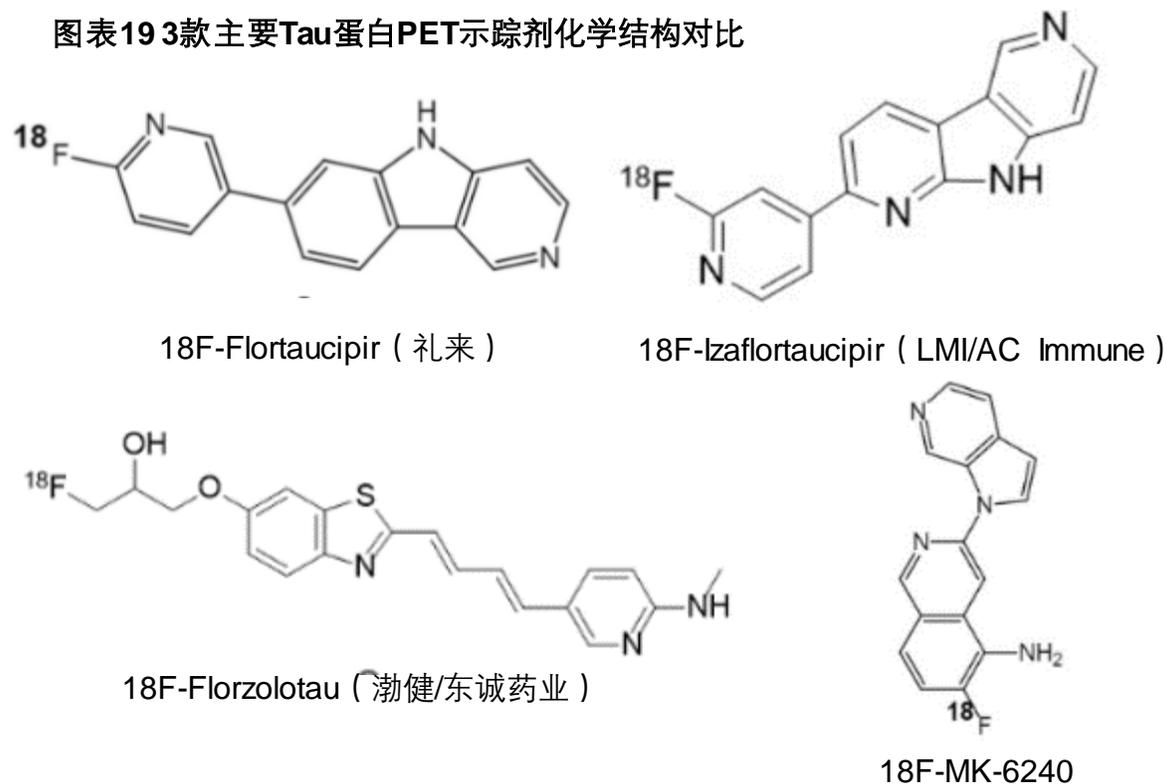
- 东诚药业和中国同辐积极布局全国核药房建设。含有F18等类短半衰期核药的生产和配送具有特殊性，需要建设专门的核药房。东诚药业和中国同辐全国积极布局核药房网络，所构建的“核药高速公路”奠定其在中国核医药领域的领先地位，对其它核药生产和研发企业极具合作吸引力。
- 东诚药业Tau蛋白PET示踪剂分子结构差异化设计，凸显公司创新能力。相比于礼来和LMI公司的Tau蛋白PET示踪剂，渤健和东诚药业合作开发的产品18F-Florzolotau对小分子化合物结构进行了较大幅度的差异化设计，创造性的引入羟基官能团调节化合物性质，能够更加准确在体示踪AD早期的Tau蛋白病理分布情况。

图表18 东诚药业核药全国布局战略



资料来源：公司投资者开放日公司简介材料，平安证券研究所

图表19 3款主要Tau蛋白PET示踪剂化学结构对比



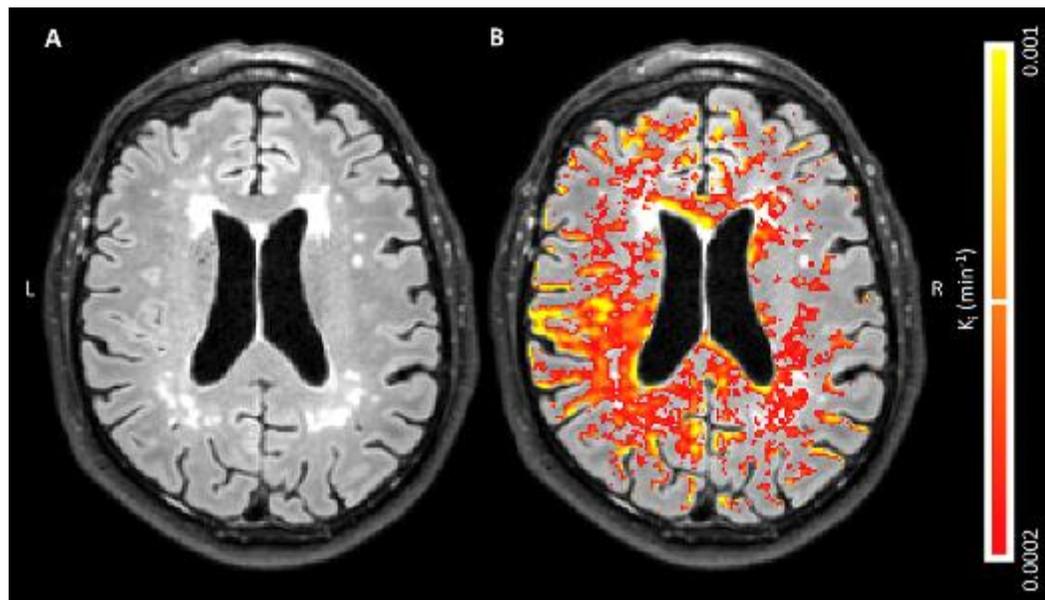
资料来源：医药魔方，平安证券研究所

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

2.5 外周血AD体外检测与影像学诊断有利互补

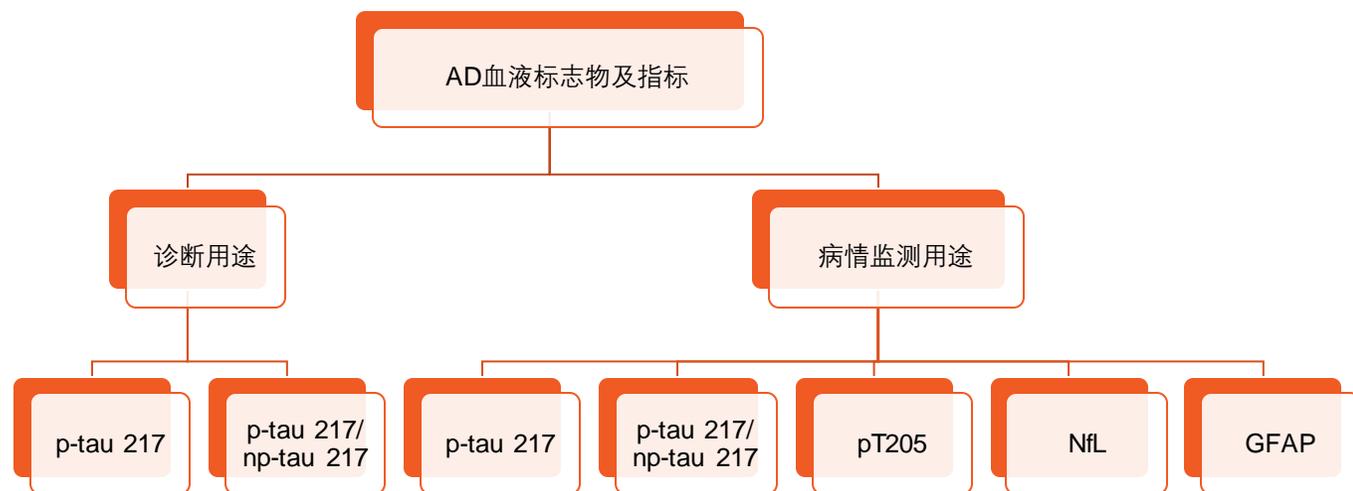
- 外周血体外诊断更适用于AD早筛。相较于影像学费用较高、脑脊液具有侵入性等缺点，外周血检测具有检测效果好、侵入性低、价格相对低廉等优势，为实现AD早筛带来希望。
- 外周血AD检测理论基础扎实。血脑屏障是由脑血管壁上细胞和亚细胞结构组成的血浆与脑细胞、脑脊液之间的屏障，这些屏障能够阻止有害物质由血液进入脑组织，从而保持脑组织内环境的基本稳定。根据北美放射学会（RSNA）的报道，早期AD患者的血脑屏障存在损伤，使脑内物质渗漏至血浆中。此外，中枢神经系统细胞系释放至血浆中的神经源性外泌体（neuronally-derived exosome, NDE）也包含A β 、tau蛋白等AD相关物质，为血检监测AD患者脑组织的神经病理改变提供理论基础。根据NIA-AA联合发布的《Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease》，可用于AD诊断及病情监测的血液标志物及指标包括：p-tau 217、p-tau 217/np-tau 217、pT205、NfL、GFAP等。

图表20 健康老人（A）及早期AD患者（B）血脑屏障渗透率区别



资料来源：RSNA，平安证券研究所

图表21 用于AD诊断和病情监测的血液标志物及指标

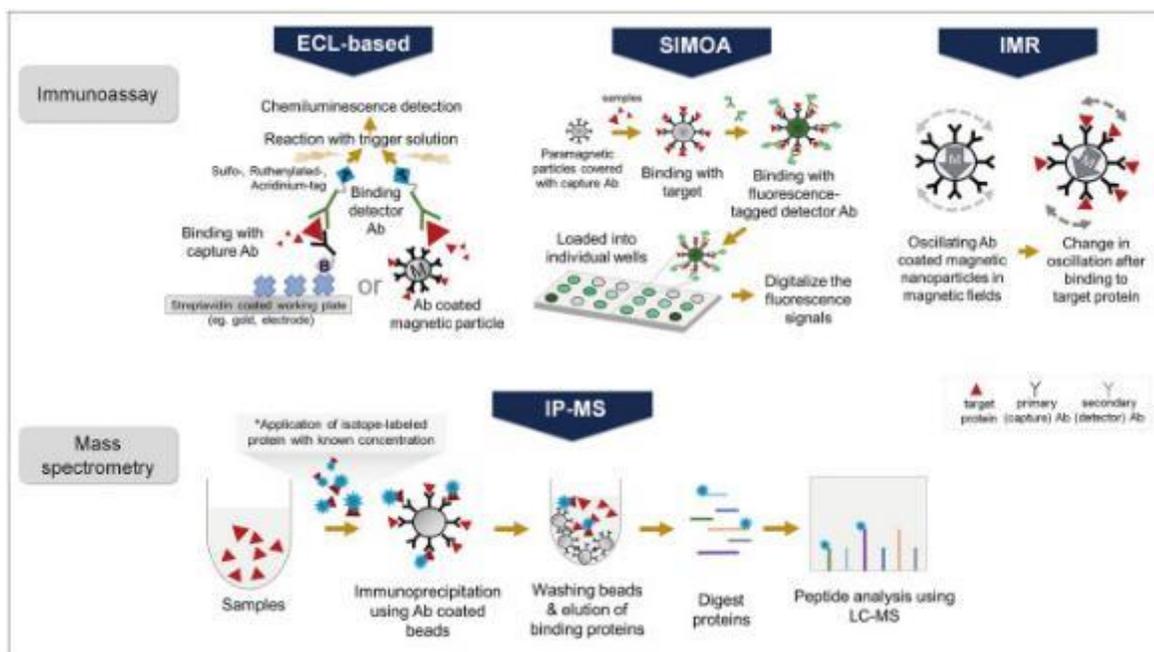


资料来源：《Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease》，平安证券研究所

2.5 外周血AD体外检测与影像学诊断有利互补

- **超敏检测技术有望进一步提升AD血液标志物检测限。**由于血液中的AD标志物（如A β 42和p-tau）浓度仅有脑脊液中的2-10%，属于亚纳克级，因而检测难度极大，免疫检测以及质谱是生物标志物检测的常用方法。近年来，随着化学发光、单分子免疫检测SiMoA、免疫磁减量检测IMR、免疫沉淀串联质谱分析（IP-MS）等超敏检测技术的发展，有望解决AD血液标志物浓度较低的难题。未来，技术手段的提升有望使超敏检测进一步摆脱昂贵仪器的限制，向POCT领域发展，助力AD早筛可及性大幅提升。
- **多家国内IVD厂商布局AD血液诊断产品，有望打开下游应用空间。**尽管国内目前已有多个基于血液样本的AD生物标志物检测试剂盒上市，但检测准确性和灵敏度仍有优化空间。国内多家IVD公司在该领域进行产品研发，如热景生物在公司互动平台表示，公司布局了4种Tau蛋白系列检测试剂盒，其参股公司智源医药也布局了AD检测试剂产品。金域医学已形成AD全病程检测服务，包括基于外周血的A β 42、A β 40、A β 42/40比值、tau蛋白，NfL、APOE基因多态性等多个项目。此外，亚辉龙、诺唯赞、华大基因等多家企业均在该领域有所布局。

图表22 可用于AD血液检测的超敏检测技术及其原理



资料来源: Journal Of Clinical Neurology, 平安证券研究所

图表23 国内部分公司阿尔兹海默症血检相关项目

公司	项目及产品名称	详情
金域医学	阿尔兹海默症整体解决方案	基于外周血的A β 42、A β 40、A β 42/40比值、tau蛋白，NfL、APOE基因多态性等多个项目。
诺唯赞	阿尔兹海默症外周血检测项目（化学发光）	于2020年立项，包括5项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，其中已有3项检测指标完成试剂开发和内部验证工作。
热景生物	Tau蛋白系列检测试剂盒	布局了4种Tau蛋白系列检测试剂盒，其参股公司智源医药也布局了AD检测试剂产品。
亚辉龙	CD146试剂盒	已在脑损伤、辅助生殖领域、SLE、强直性脊柱炎、中枢神经系统免疫性炎症等多个领域展开临床或先验性研究。预计首个CD146注册证（神经内科领域）有望年内获批。
华大基因	阿尔兹海默症风险基因检测（APOE基因分型检测）	已推出基于荧光PCR技术（熔解曲线法）的阿尔兹海默症风险基因检测（APOE基因分型检测）。

资料来源: 各公司公告及官网, 平安证券研究所



目录 CONTENTS

- ① 阿尔兹海默症患者基数庞大，社会负担不断加重
- ② 阿尔兹海默症检测市场有望快速增长，重点关注PET示踪剂市场
- ③ 阿尔兹海默症靶向A β 治疗药物取得突破，打开新世界大门
- ④ 投资建议和风险提示

3.1 阿尔兹海默症发病机制复杂，主要包括3种主流假说

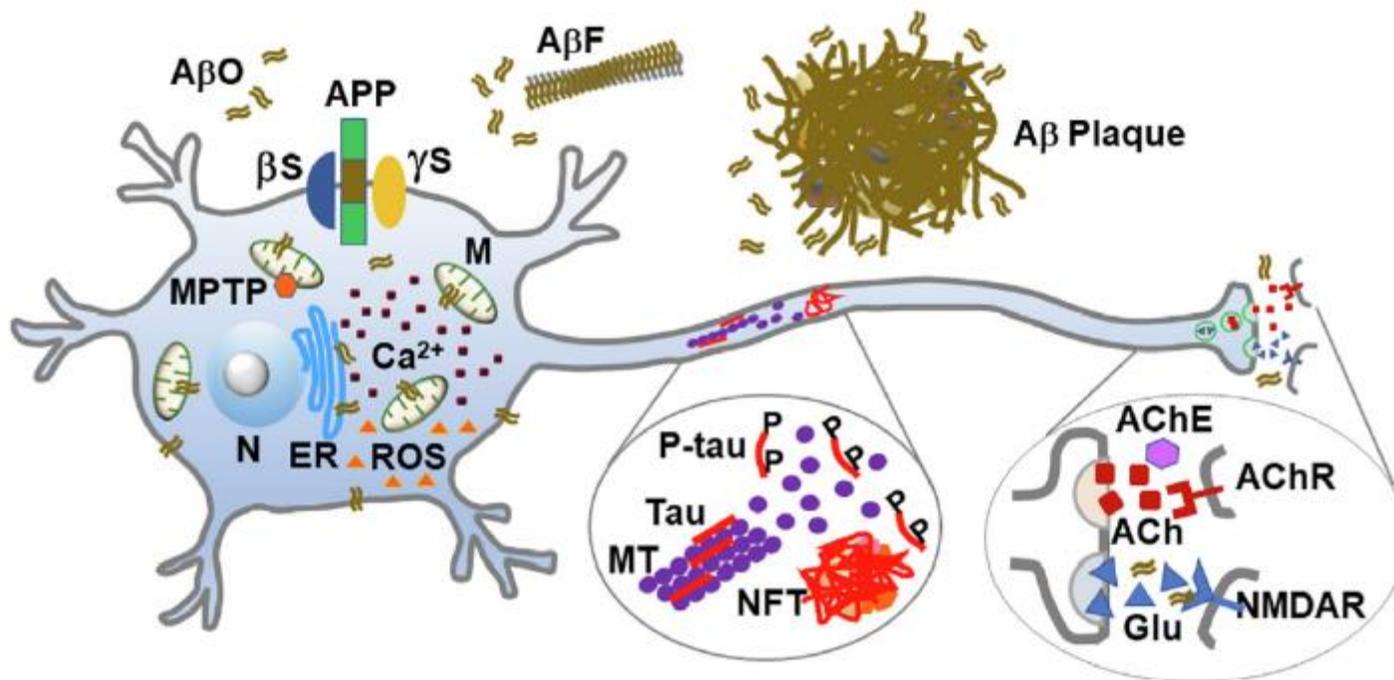
阿尔兹海默症发病机制，依据信号通路上下游顺序主要包括如下3种假说：

1.淀粉样蛋白级联假说：该假说认为 β 类淀粉样蛋白(A β)在脑内沉积是AD病理改变的中心环节，可引发一系列病理过程，进一步促进A β 沉积，从而形成一种级联式放大反应。

2.Tau蛋白磷酸化假说：AD患者脑内Tau蛋白异常过度磷酸化，过度磷酸化的Tau蛋白聚集形成双段螺旋细丝，形成神经原纤维缠结的主要成分，产生神经毒性同时，由于正常的Tau蛋白减少，导致微管演变，使轴浆运输中止或紊乱，导致神经元死亡。

3.胆碱能假说：阿尔兹海默症患者基底前脑核内胆碱能神经元严重丢失，导致合成乙酰胆碱的乙酰胆碱转移酶（ChAT）活性降低，突触前胆碱能递质严重耗竭，从而导致认知功能下降。

图表24 阿尔兹海默症相关神经源性信号通路的示意图

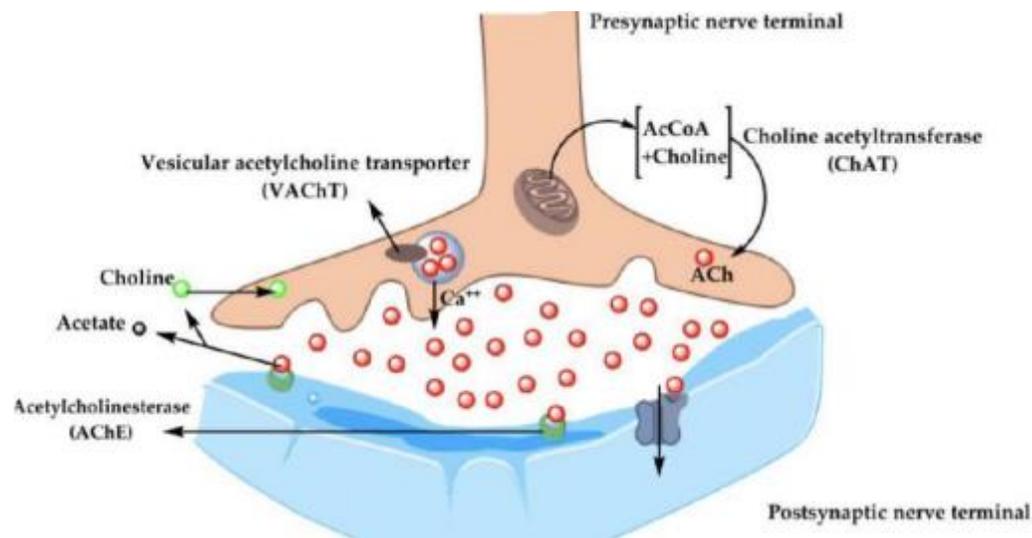


资料来源：Drug Discovery Today，平安证券研究所

3.2 基于胆碱能假说开发的相关药物治疗效果有限

- **基于胆碱能假说开发的乙酰胆碱酯酶抑制剂有助于改善AD症状。**乙酰胆碱（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，参与记忆、注意力、感觉信息、学习等多种生理过程，并随后被乙酰胆碱酯酶（AChE）分解。人们发现AD患者中发生了胆碱能神经元的退化，导致ACh总量不足,而AChE抑制剂可以可逆地与AChE相结合，从而增加了神经递质ACh在突触间隙中保留的时间，有助于改善AD症状。
- **胆碱能学说相关产品上市时间较早，治疗药物有限。**目前胆碱能学说主要应用药物有胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂等，代表产品包括有多奈哌齐、卡巴拉汀和美金刚等，原研产品上市时间大多在20年前，创新品种以剂型改良为主，比如绿叶制药2023年11月国内新获批上市的里斯的明透皮贴剂，每两周给药一次（原研每日一次），有助于AD患者给药依从性的提升并有效降低恶心、呕吐等胃肠道不良反应。但综合来看，只能缓解早期病人的认知障碍，提供适度的症状改善作用，无法阻止病情的进展，阿尔兹海默症患者急需新机制疗法。

图表25 胆碱能假说AD致病机制



资料来源：NCBI，平安证券研究所

图表26 基于胆碱能假说开发的相关药物

药物名称	靶点	原研公司	上市时间	主要适应症
多奈哌齐	AChE	卫材	1996	轻、中度AD
石杉碱甲	AChE	复旦复华	1996	轻、中度AD
卡巴拉汀	AChE	诺华	2000	轻、中度AD
加兰他敏	AChE	强生	2001	轻、中度AD
美金刚	NMDA	Merz	2003	中、重度AD
里斯的明透皮贴剂	AChE	诺华	2017	轻、中度AD
琥珀八氢吡啶	AChE	通化金马	临床III期完成	轻、中度AD

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

3.2 基于胆碱能假说开发的相关药物治疗效果有限

- 我国胆碱能相关仿制产品种类齐全，集采品种价格相对低廉降低患者用药负担。我国仿制药市场AD治疗药物主要包括传统胆碱酯酶抑制剂如加兰他敏、多奈哌齐、石杉碱甲、卡巴拉汀（ 里斯的明）和谷氨酸受体拮抗剂如美金刚等。其中，多奈哌齐和美金刚已分别纳入第二批和第三批国家集采，根据米内网数据，2022年城市公立医院销售额分别为2.76亿元和2.47亿元。我们根据药智网数据粗略测算，多奈哌齐和美金刚集采品种单个患者年用药费用分别为832元和796元，相比原研产品9957元和6570元的年用药费用大幅减少，显著减轻我国AD患者用药负担。京新药业在精神神经领域也有美金刚缓释胶囊和重酒石酸卡巴拉汀胶囊等产品布局，随着国家集采进一步深化，有望利好公司相关产品放量。

图表27 我国胆碱能相关仿制药物竞争格局

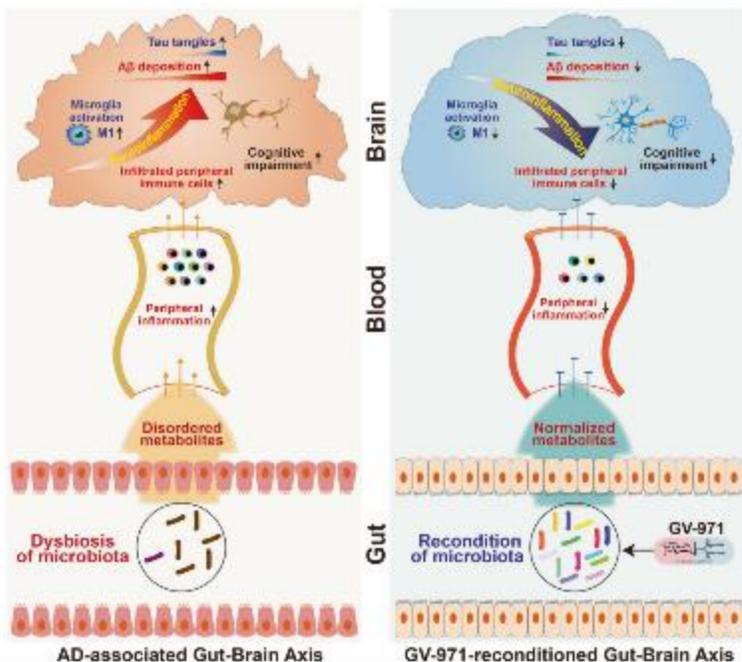
药物名称	集采批次	主要生产/集采厂家	2022年城市公立医院销售额（亿元）	中标价格（元/片、粒）	用法用量	单个患者年用药费用粗测（元）
加兰他敏	/	湖北民康、旭东海普、康恩贝、浙江一新等	4.08	4.51-5.74	口服，一日2次	3292-4190
多奈哌齐	第二批	卫材、华海药业、植恩生物	2.76	1.14-13.64	口服，初始用量每次1片，每日1次，维持1月后可增加剂量：每次2片，每日1次，此为最大推荐剂量	832-9957
美金刚	第三批、第七批	灵北、联邦制药、湖南洞庭、安徽华辰、白云山、苑东生物、京新药业等	2.47	1.09-9.00	口服，第1周每日10mg，以后每日增加10mg，维持剂量：每日最大剂量20mg	796-6570
石杉碱甲	/	海南灵康、万邦德制药、复旦复华、辰欣药业等	1.55	0.71	口服，一次2~4片，一日2次，一日量最多不超过9片	1037-2073
卡巴拉汀	/	诺华、京新药业、太阳制药	0.98	9.11	口服，每次1粒，每日2次，剂量递增	6650
里斯的明	/	诺华、绿叶		9.79	贴剂，每日1贴	3573

资料来源：医药魔方，米内网，药智网，平安证券研究所

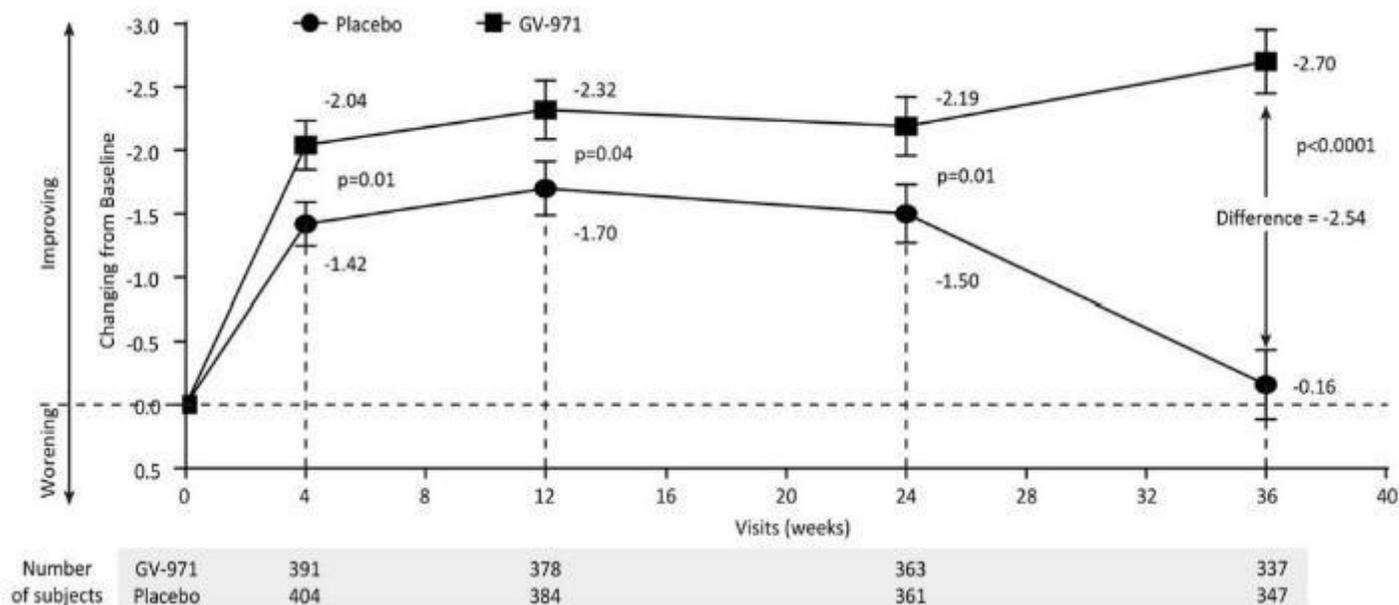
3.3 基于脑肠轴假说，已有一款药物国内上市

- **甘露特钠探索脑—肠轴AD治疗机制。**AD进展过程中肠道菌群的改变会引起代谢紊乱，异常代谢物（A β 沉积和tau磷酸化）的产生进一步导致外周炎症，从而增加免疫细胞的脑浸润，免疫细胞与脑内M1小胶质细胞相互作用，导致病理性神经炎症和认知障碍。甘露特钠（GV-971）可修复肠道微生物菌群，使紊乱的代谢物正常化，减少外周免疫细胞向大脑的浸润，解决神经炎症，减少A β 沉积和tau磷酸化，最终改善认知功能。
- **甘露特钠国内已于2019年获批上市。**甘露特钠由上海绿谷制药开发，是国际首个靶向脑—肠轴的阿尔兹海默症治疗新药，其III期临床数据显示，36周给药后，给药组ADAS-Cog12评分相比安慰剂组改善2.54分，差异显著。该产品于2019年获CDE批准上市，2022年纳入国家医保，但在2022年5月，绿谷制药宣布提前终止该药物的国际多中心III期临床研究。甘露特钠医保中标价中位数为7.05元/粒，该产品采用口服给药，每次3粒，每日2次，单个患者年化用药费用约为1.54万元，根据米内网数据，该产品2022年城市公立医院销售额1.46亿元，体现了AD患者治疗需求的迫切和巨大的市场潜力。

图表28 甘露特钠脑—肠轴AD治疗机制



图表29 甘露特钠III期临床认知能力（ADAS-Cog12 评分）变化情况



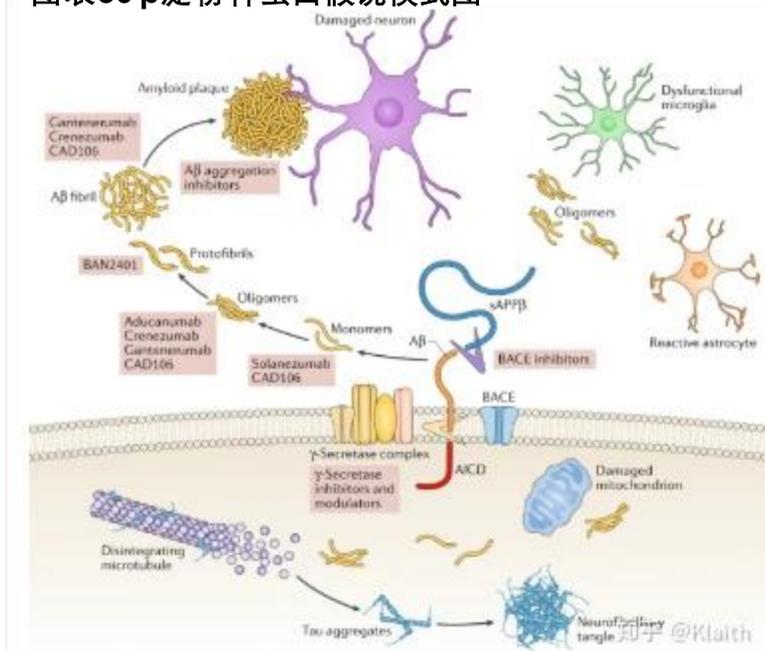
资料来源：Cell Research，平安证券研究所

资料来源：BMC，平安证券研究所

3.4 A β 药物的成功打开AD治疗新世界的大门

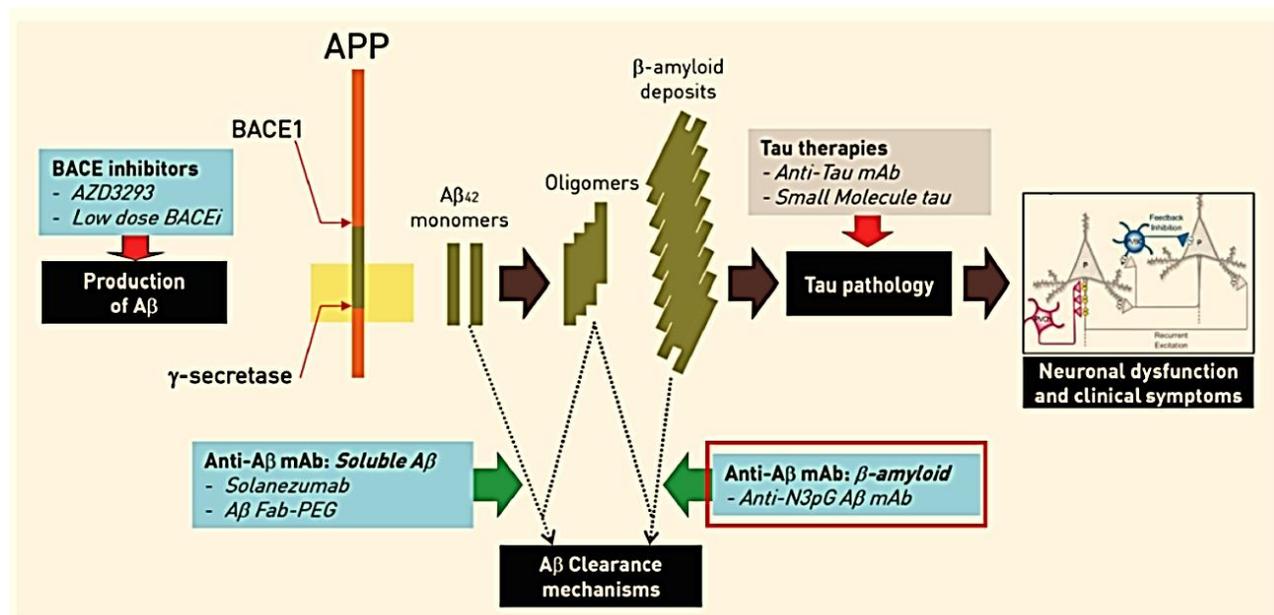
- **β 淀粉样蛋白 (A β) 靶点的可成药性获确证。**淀粉样蛋白假说指出,阿尔兹海默症的起因是由于患者大脑中的淀粉样蛋白前体(APP)被切割产生淀粉样蛋白(A β),这些淀粉样蛋白单体会不断聚集生成二聚体,寡聚体,最终形成淀粉样斑块沉积从而导致阿尔兹海默症的发生,仑卡奈单抗(Lecanemab)和多奈单抗(Donanemab)两款药物的成功无疑确证了该假说的可靠性。
- **深入机制研究提升多奈单抗特异性。**大多现有疗法的策略是抑制A β 的产生,或者二聚体和寡聚体的形成。但是,受血脑屏障等生理因素影响,能够到达脑部的药物剂量是受限的,在有限的治疗剂量下,A β 单抗在与脑部淀粉样斑块结合之前,已经与血液和脑脊液中的A β 单体和寡聚体结合,导致其无法再和脑部淀粉样斑块结合从而使药物的治疗效果受限。而与脑部淀粉样斑块特异性结合的抗体,能够跳过A β 单体和寡聚体的“障碍”,更有效地清除大脑的淀粉样斑块沉积。其中的代表性药物多奈单抗能够特异性的靶向名为N3pG的淀粉样蛋白亚型,从而特异性地与大脑中的淀粉样斑块相结合而增疗效。

图表30 β 淀粉样蛋白假说模式图



资料来源: Nature Reviews Neurology, 平安证券研究所

图表31 多奈单抗(红框)与淀粉样蛋白斑块结合机理图



资料来源: Nature, 平安证券研究所

3.4 A β 药物的成功打开AD治疗新世界的大门

- 阿杜那单抗（**Aducanumab**）临床结果存在争议，**A β** 药物引起市场关注。A β 单抗阿杜那单抗由渤健/卫材联合开发，用于轻度认知障碍的治疗。但其两项III期临床试验EMERGE和ENGAGE结果不一致。在EMERGE临床研究中，阿杜那单抗高剂量组可有效缓解患者认知下降，但在ENGAGE研究中，阿杜那单抗未能达到显著性差异。2021年，FDA基于药物浓度-A β 浓度的关系的定量药理学对产品进行批准，相关说法遭到如FDA药物专家委员会等多重质疑。
- 美国政府健康与人口服务部（**CMS**）限制阿杜那单抗支付范围。由于该药物疗效依然存在争议，针对阿杜那单抗的获批，CMS颁布法则，对于A β 抗体类药物（获加速批准），Medicare只覆盖参加临床试验的患者的费用，不覆盖其他患者。CMS的政策也使得Aducanumab的商业化成绩不及预期，根据公司财报，2022年全年销售额仅4800万美元。

图表32 阿杜那单抗两项III期临床试验疗效对比

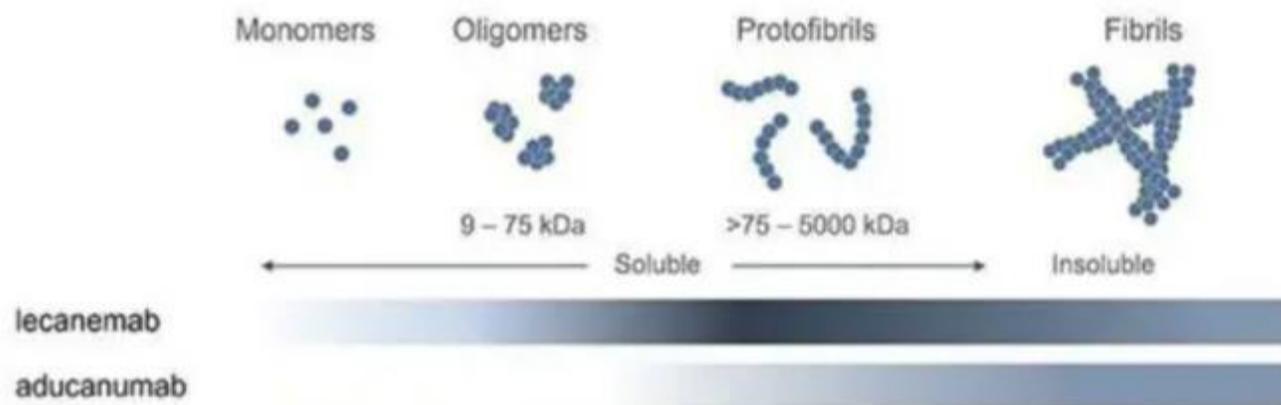
临床试验名称	给药剂量	临床指标	临床结果
EMERGE	10mg/kg	CDR-SB	1.35 vs 1.74, 差值=-0.39, p=0.012, 有统计学差异
ENGAGE			1.59 vs 1.56, 差值=0.03, p=0.833, 无统计学差异

资料来源：FDA，平安证券研究所

3.4 Aβ药物的成功打开AD治疗新世界的大门

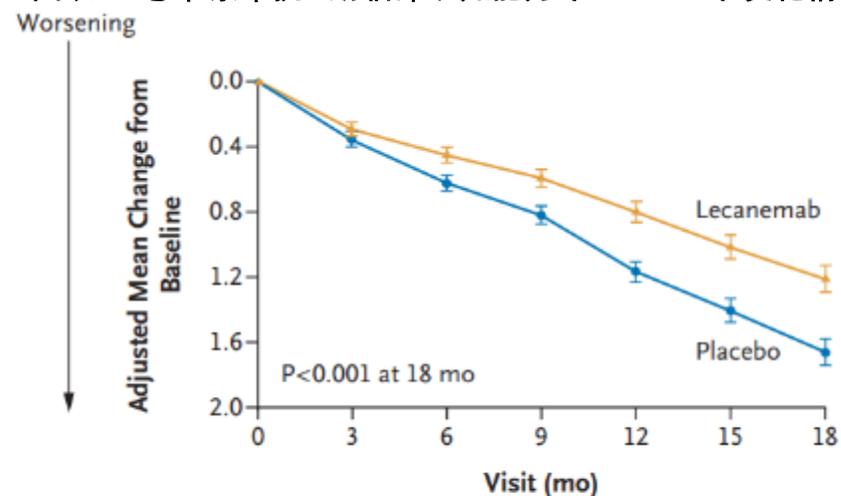
- 仓卡奈单抗近20年来首获FDA完全批准，AD治疗效果显著。2023年1月，FDA加速批准了由渤健和卫材联合开发的靶向Aβ的仓卡奈单抗（Lecanemab），这款药物是近20年来美国FDA首个完全批准的阿尔兹海默症新药。相较于之前争议较大的Aβ靶向单抗阿杜那单抗，仓卡奈单抗与Aβ低聚物以及原纤维结合能力更强，更能特异性靶向患者体内的Aβ。仓卡奈单抗III期临床结果显示，在为期18个月的治疗后，给药组相比于安慰剂组试验主要终点CDR-SB的增加速度（CDR-SB评分越高意味着患者病情越严重）显著降低，早期AD患者认知和功能临床衰退幅度与安慰剂组相比减缓27%。
- 仓卡奈单抗落地海南乐城先行区，年用药费用约24万元。在美国市场，仓卡奈单抗一年疗程的治疗费用为26500美元，约合18.1万元人民币，具体花费会根据患者体重的不同浮动，美国联邦医疗保险计划(Medicare)将覆盖这款产品全部用药费用的80%。2023年10月，仓卡奈单抗已正式通过海南省药品监督管理局审核，落地海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区。根据博鳌乐成先行区中心药房公众号和澎湃新闻数据，海南乐城上市的仓卡奈单抗规格为200mg/2ml，价格为3328元/瓶，在说明书中，仓卡奈单抗的推荐剂量为10mg/kg，每两周使用一次。据此测算，一个体重为60kg的患者需要的药量为600mg，约3瓶药物，单次使用化费约9984元，月治疗费用约为2万元，年治疗费用约24万。

图表33 仓卡奈单抗和阿杜那单抗与不同形态Aβ蛋白结合效果对比示意图



资料来源：公司公告，平安证券研究所

图表34 仓卡奈单抗III期临床认知能力（CDR-SB）变化情况



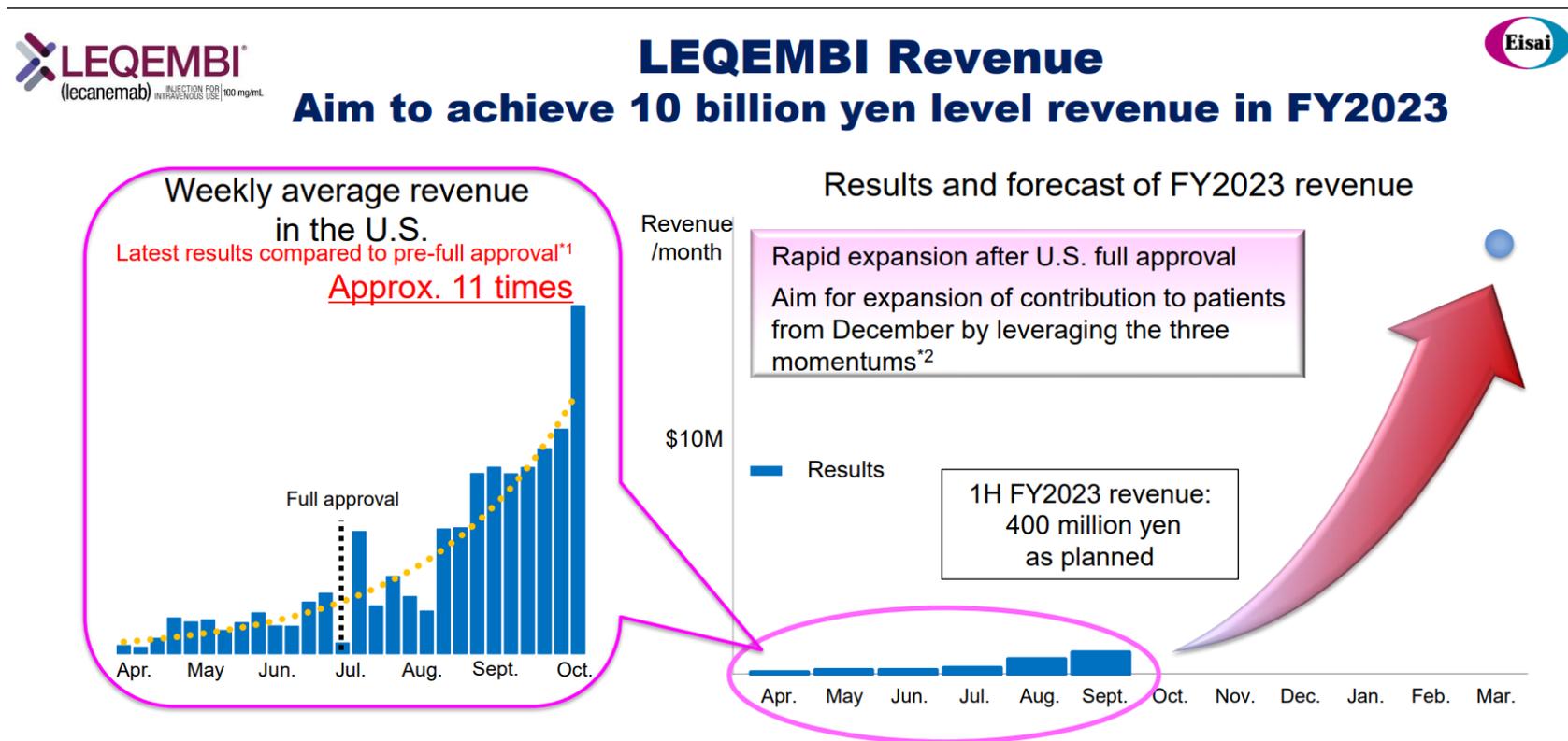
No. of Participants	0	3	6	9	12	15	18
Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

资料来源：NEJM，平安证券研究所

3.4 A β 药物的成功打开AD治疗新世界的大门

- 仑卡奈单抗获完全批准后销售预期加速增长。2023年11月7日，卫材发布三季度报告，仑卡奈单抗在FDA完全批准之后放量速度明显加快。目前仑卡奈单抗累计使用患者约800人，全年患者目标为10000人。2023年4月-9月，仑卡奈单抗销售额为4亿日元（合265万美元），整个财年目标销售额为100亿日元（约合6600万美元）。此外，联邦医疗保险也将覆盖仑卡奈单抗的费用，华尔街部分分析师预测该药销售峰值将达到90亿美金。

图表35 仑卡奈单抗销售预期

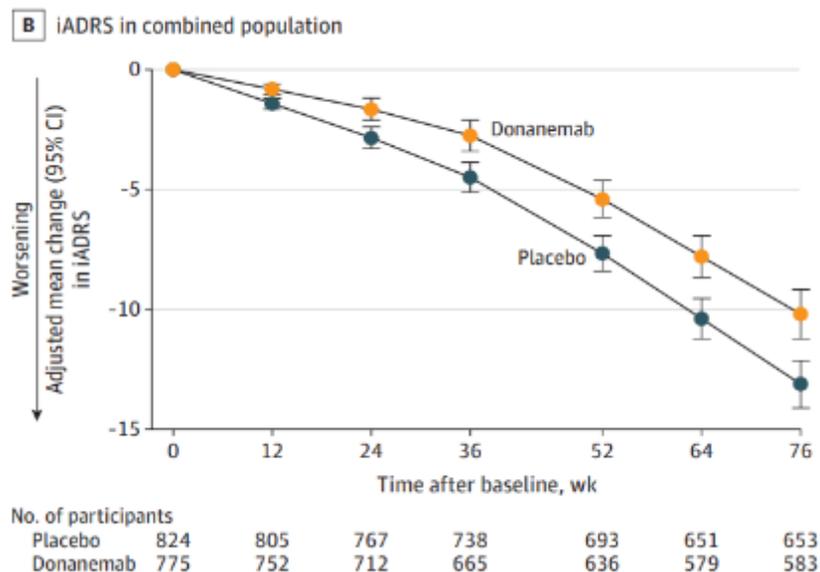


资料来源：卫材官网，平安证券研究所

3.4 Aβ药物的成功打开AD治疗新世界的大门

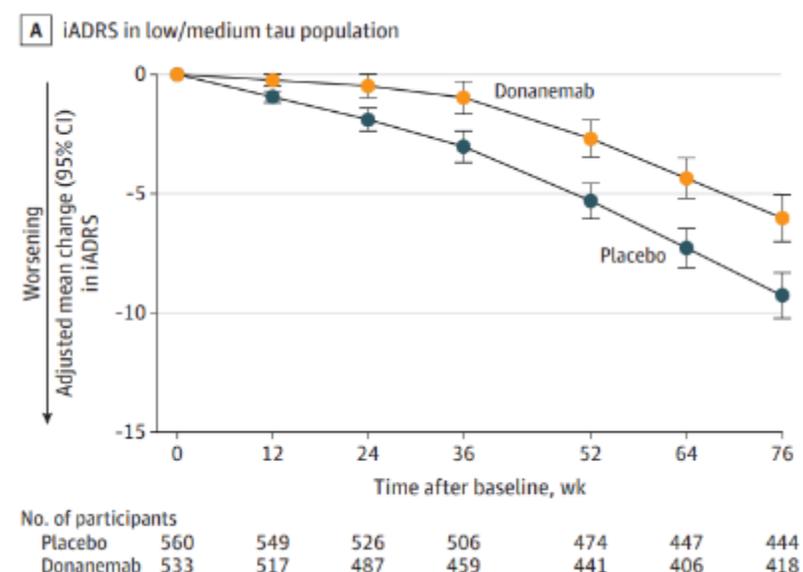
- **多奈单抗后来居上，针对Tau蛋白中/低表达患者疗效显著。**2023年7月，礼来宣布了AD新药多奈单抗（Donanemab）的最新完整III期临床数据，1736名早期阿尔兹海默症患者在接受为期18个月的治疗后，根据iADRS评分量表，多奈单抗可使早期AD患者的认知功能下降速度减缓22%，其中针对Tau蛋白中/低表达的患者下降速度减缓更为显著为35%，达到预设临床终点。根据CDR-SB评分量表奈单抗可使患者的认知功能下降速度减缓29%，其中针对Tau蛋白中/低表达的患者下降速度减缓36%。在轻度认知障碍及低中度Tau蛋白表达人群中，患者iADRS与CDR-SB减缓达60%与46%，以上结果表明多奈单抗可显著减缓早期阿尔兹海默病患者认知下降且在部分人群中更为突出的疗效。需要指出的是多奈单抗和仑卡奈单抗并未进行“头对头”比较。
- **多奈单抗有望于2023年底获FDA批准上市。**礼来已向FDA递交新药上市申请，预计2023年底获批上市。此外，公司正在向全球其他监管机构提交申请，大部分将在年底前完成，其中多奈单抗在中国的上市申请于2023年10月获CDE受理并纳入优先审评。由于纳入Tau蛋白生物标志物指标对患者进行区分，敏感患者群体更为优异的AD治疗效果有望刺激该产品加速放量。

图表36 多奈单抗III期临床认知能力（iADRS）变化情况（所有患者）



资料来源：JAMA，平安证券研究所

图表37 多奈单抗III期临床认知能力（iADRS）变化情况（Tau蛋白中/低表达患者）



资料来源：JAMA，平安证券研究所

3.4 A β 药物的成功打开AD治疗新世界的大门

- 三款后期产品均有ARIA（淀粉样蛋白相关性异常）副反应，后续产品有待突破。ARIA主要包括患者出现脑水肿（ARIA-E）以及脑出血（ARIA-H）等症状，会影响患者预后。3款产品的临床III期实验数据显示，阿杜那单抗ARIA-E和ARIA-H发生率为29%，仑卡奈单抗给药组ARIA-E和ARIA-H发生率分别为12.5%和17%，多奈单抗给药组ARIA-E和ARIA-H发生率分别为24%和31.4%，均明显高于对应安慰剂组，降低ARIA副作用的发生以及探索相关风险因素将成为后续A β 类AD治疗药物的研发重点之一。

图表38 3款已上市A β 药物ARIA相关副作用对比

药物名称	临床阶段	指标	发生率（给药组vs安慰剂组）
阿杜那单抗	III期	ARIA（综合）	29% vs 5%
仑卡奈单抗	III期	ARIA-E	12.5% vs 1.7%
		ARIA-H	17% vs 8.7%
多奈单抗	III期	ARIA-E	24% vs 2.1%
		ARIA-H	31.4% vs 13.6%

资料来源：PubMed，平安证券研究所

3.4 A β 药物的成功打开AD治疗新世界的大门

- 阿尔兹海默症A β 相关治疗药物商业化布局方兴未艾。除了仑卡奈单抗、多奈单抗以外，2023年2月，礼来还启动了一款名为Remternetug的A β 单抗的国际多中心III期临床试验（含中国），该药物采用更为便捷的皮下注射的给药方式且具有较好的安全性。此外，诺华，GSK，艾伯维等跨国巨头也有开设针对阿尔兹海默症治疗的研发管线，而罗氏的两款药物Gantenerumab和Crenezumab因未达到预设终点，均已于2022年终止III期临床试验。由于早期阿尔兹海默症药物研发失败率较高，国内较少有企业涉足这一领域，目前有恒瑞医药、先声药业、新华制药等企业布局，其中先声药业引进的QPCT小分子抑制剂采用口服给药患者依从性更佳。考虑到仑卡奈单抗，多奈单抗等产品接连披露的积极数据，预计未来会有更多国内企业布局该领域，能够逆转AD患者病情的A β 修饰性药物开发，降低脑水肿等副作用以及具备更好患者依从性的皮下注射或口服给药方式改进有望成为A β 药物领域的研究热点。

图表39 阿尔兹海默症代表性治疗药物重要研发管线及上市情况

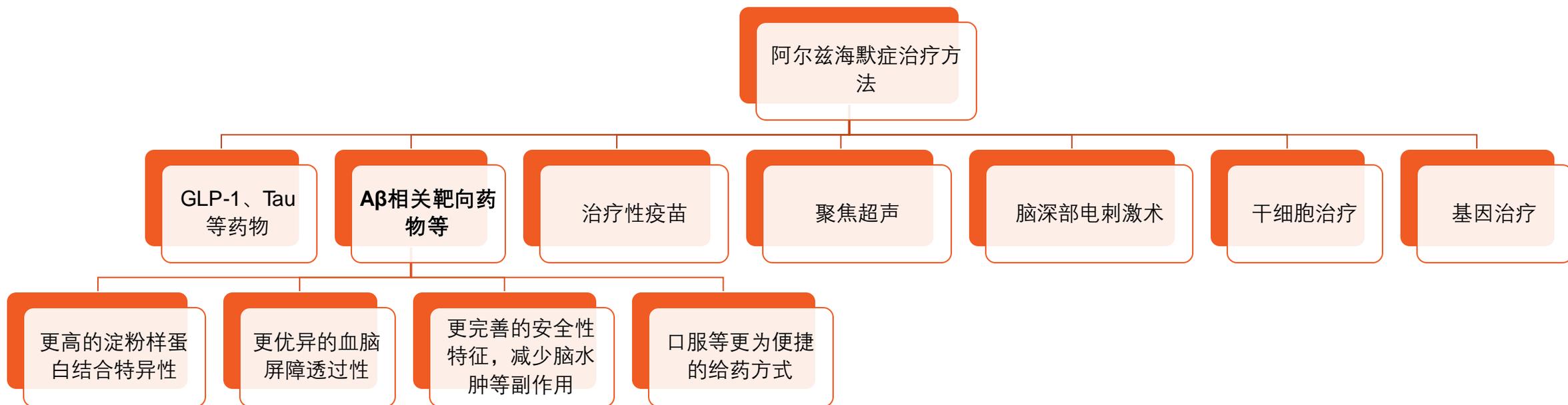
药物名称	公司	类型	进度	给药方式
阿杜那单抗（Aducanumab）	Biogen/Eisai	A β 单抗	上市（美国）	注射
仑卡奈单抗（Lecanemab）	Biogen/Eisai	A β 单抗	上市（美国）	注射
			NDA（中国）	
多奈单抗（Donanemab）	Eli Lilly	pGlu3-A β 单抗	NDA（全球）	注射
Remternetug	Eli Lilly	pGlu3-A β 单抗	临床III期（全球）	皮下注射
Gantenerumab	Roche/MorphoSys	A β 单抗	临床III期（已终止）	皮下注射
Crenezumab	Roche	A β 单抗	临床III期（已终止）	皮下注射
Amilomotide	Novartis	A β 疫苗	临床I/II期（全球）	注射
Valiltramiprosate	GSK/Alzheon	A β 聚集抑制剂	临床I期（全球）	口服
ABBV-916	AbbVie	pGlu3-A β 单抗	临床I期（全球）	注射
Varoglutamstat/SIM0408	先声药业/Ivoryon	QPCT小分子抑制剂	临床I期（全球）	口服
SHR-1707	恒瑞医药	A β 单抗	临床I期（全球）	注射
Trontinemab	Roche	A β 单抗/TfR1抗体片段	临床VII期（全球）	注射
OAB-14	沈阳药科大学/新华制药	RXR	临床I期（中国）	口服
SIM0409	先声药业/Ivoryon	A β 单抗	临床前（全球）	/

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

3.5 GLP-1等其它阿尔兹海默症治疗潜力赛道

- **阿尔兹海默症药物治疗领域挑战与希望并存。**从临床数据看，现有靶向A β 靶点的治疗药物（多奈单抗，仑卡奈单抗），除了治疗效果仍有进一步提升空间外，均存在一定程度的脑水肿等副作用，因此，具备更完善的安全性特征的阿尔兹海默症治疗药物也是创新药研发的努力方向。目前单克隆抗体大多通过静脉注射给药，阿尔兹海默症作为一种需要长期治疗的慢性疾病，通过发展新型药物递送技术，开发具有更优患者依从性的给药方式也将是发展方向之一。此外，虽然AD治疗药物进展喜人，但现有的治疗药物只能在一定程度上延缓疾病的进程，尚未发现病情逆转的明确证据，未来随着GLP-1，Tau等新靶点相关药物的研发以及治疗性疫苗（Tertomotide，临床III期已终止）、聚焦超声，脑深部电刺激术，干细胞治疗，基因治疗等新兴治疗技术手段的不断发展和应用，将为阿尔兹海默症患者的治疗带来新思路。

图表40 阿尔兹海默症治疗方法未来发展方向展望

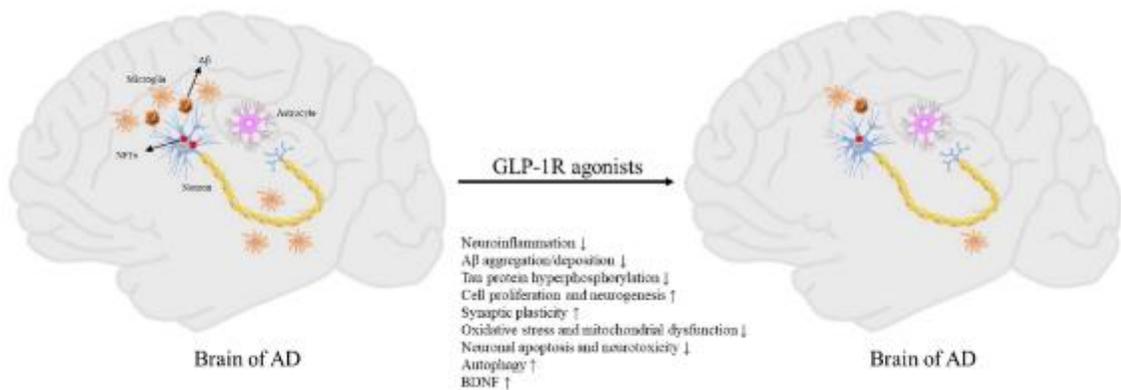


资料来源：Drug Discovery Today，平安证券研究所

3.5 GLP-1等其它阿尔兹海默症治疗潜力赛道

- **GLP-1受体激动剂可能有助于阿尔兹海默症治疗。**阿尔兹海默症也被称为“3型糖尿病”，其危险因素主要包括糖尿病、胰岛素抵抗、衰老。既往研究发现AD患者存在脑胰岛素抵抗，可能与AD的认知减退有关。临床初步表明GLP-1R保护AD患者认知功能。GLP-1R激动剂或通过神经保护作用，改善认知及记忆。
- **口服司美格鲁肽用于AD治疗的全球III期临床试验正在开展。**在GLP-1药物治疗AD的适应症领域，目前全球仅口服司美格鲁肽对比安慰剂治疗阿尔兹海默症处于III期临床研究阶段（EVOKE和EVOKE plus），这两项研究各纳入1840人，以104周CDR-SB评分较基线变化为主要临床终点，分别开始于2021年8月和10月，预计2025年完成主要终点随访。

图表41 GLP-1受体激动剂对阿尔兹海默症患者大脑认知改善机制示意图



资料来源：Alzheimers Dement, 平安证券研究所

图表42 在研阿尔兹海默适应症GLP-1类药物

药品	研发机构	靶点	研发阶段	试验题目	样本量	评分指标	开始时间和治疗周期
司美格鲁肽 (口服)	诺和诺德	GLP-1R	III期	EVOKE	各1840人	基线至两年时CDR-SB评分变化	2021年10月/3年
				EVOKE plus			2021年8月/3年
利拉鲁肽	诺和诺德	GLP-1R	I期	/	/	/	/
TG103	Genexine /石药集团	GLP-1R	IND	/	/	/	/
Pegsebrenatide	Neuraly	GLP-1R	IND	/	/	/	/
ZT002	质肽生物	GLP-1R	IND	/	/	/	/

资料来源：医药魔方, 平安证券研究所

3.5 GLP-1等其它阿尔兹海默症治疗潜力赛道

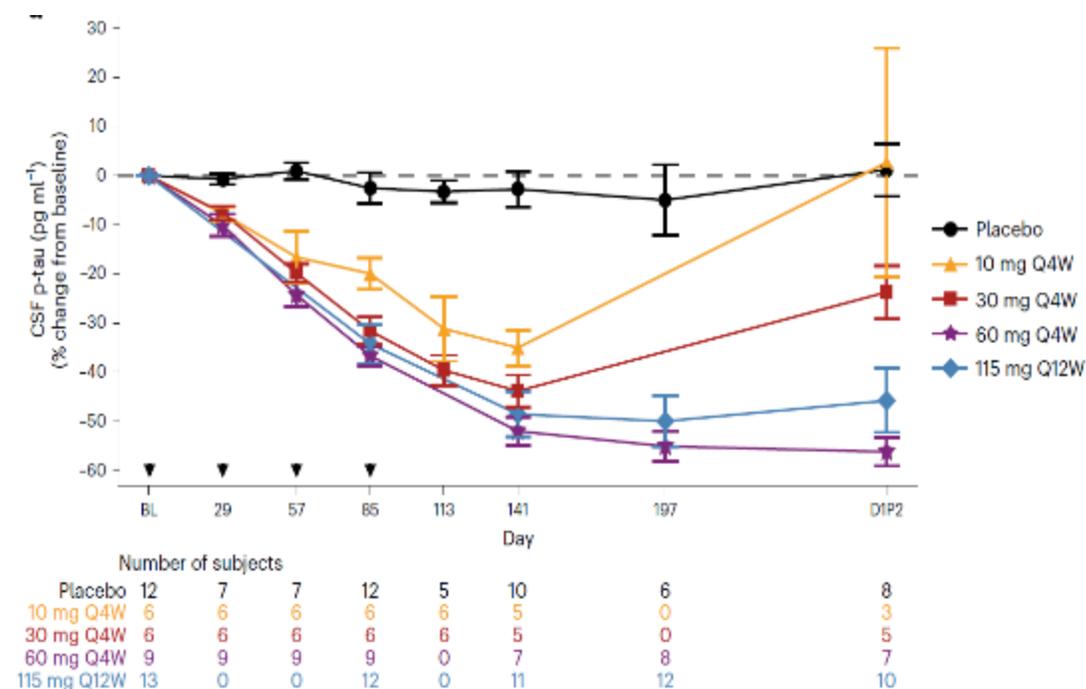
- ▶ **生物技术龙头企业积极布局Tau蛋白AD治疗赛道。**Tau在阿尔兹海默病的病理生理学中起着关键作用，越来越多的证据表明，降低Tau蛋白表达可能有利于减缓AD相关的疾病发展进程，相关在研药物包含Tau聚集抑制剂、Tau抗体、Tau疫苗和反义寡核苷酸多个药物种类。其中卫材公司靶向Tau蛋白的抗体治疗药物E2814进展相对较快已进入全球II/III期临床。MAPT_{RX}是Ionis和渤健共同开发的一种反义寡核苷酸药物，通过与编码tau蛋白的mRNA结合，导致mRNA的降解和tau蛋白水平的下降。2023年3月29日，Ionis和渤健宣布，MAPT_{RX}的Ib期临床数据显示，该药物以剂量依赖和持续的方式，降低了早期AD患者脑脊液（CSF）中的可溶性tau蛋白并减少了聚集的病理性tau，展现初步AD治疗潜力。

图表43 全球Tau蛋白治疗药物中后期部分在研管线

药物名称	公司	类型	全球临床进度
氩甲硫堇	TauRx Pharmaceuticals	Tau聚集抑制剂	III期
E2814	卫材/University College London	Tau抗体	II/III期
AADvac1	Axon Neuroscience	Tau疫苗	II期
MAPT _{RX}	渤健/Ionis Pharmaceuticals	反义寡核苷酸	II期

资料来源：医药魔方，平安证券研究所

图表44 靶向Tau蛋白的反义寡核苷酸药MAPT_{RX}的Ib期临床结果

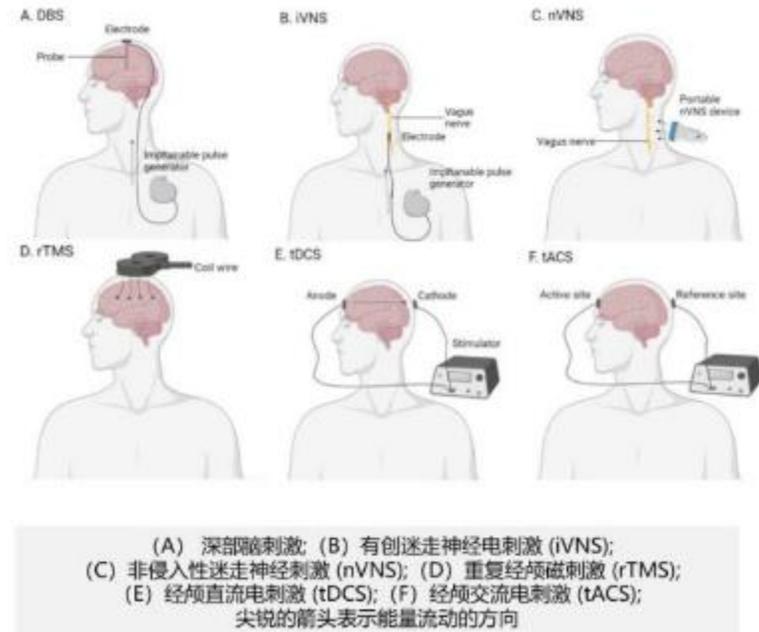


资料来源：Nature Medicine，平安证券研究所

3.5 GLP-1等其它阿尔兹海默症治疗潜力赛道

- **脑深部电刺激术应用于治疗AD**，是国内外近年来发展较快的领域，其中重复经颅磁刺激具备潜力。重复经颅磁刺激（rTMS）是AD 治疗中发展较快的治疗方案之一。两周20Hz rTMS 治疗可改善语言表现，4 周干预带来更大的变化和更持久的效果。rTMS 已经获得《阿尔兹海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021》推荐。
- **缺血耐受性间充质干细胞疗法进入全球临床II期**。缺血耐受性间充质干细胞（itMSCs）是一种“营养”细胞，在全身循环，向受损组织释放蛋白质和生长因子，挽救受损细胞免于死亡，并为新动员的细胞增殖和修复创造合适的条件。美国Stemmedica Cell Technologies公司的采用itMSC用于轻、中度AD的全球II期临床正在进行（NCT02833792），在干细胞治疗AD临床进度处于前列。

图表45 脑刺激装置示意图



资料来源: Int J Mol Sci, 平安证券研究所

图表46 Stemmedica Cell Technologies公司在研管线

Indication	Preclinical	IND	Phase I	Phase IIa	Phase IIb
Ischemic Stroke (MSCs)					
COVID-19/ARDS (MSCs)					
Alzheimer's (MSCs)					
Cutaneous Photoaging IV (MSCs)					
Chronic Heart Failure (MSCs)*					
Acute Myocardial Infarction (MSCs)					
Traumatic Brain Injury (MSCs)					

资料来源: 公司官网, 平安证券研究所



目录 CONTENTS

- ① 阿尔兹海默症患者基数庞大，社会负担不断加重
- ② 阿尔兹海默症检测市场有望快速增长，重点关注PET示踪剂市场
- ③ 阿尔兹海默症靶向A β 治疗药物取得突破，打开新世界大门
- ④ 投资建议和风险提示

4 投资建议

AD发病人数不断增加，带来巨大社会负担，A β 治疗药物的崛起，具有划时代的意义，打破了长期以来无有效药物可用的局面，有望充分激发诊断和治疗两端的潜在需求。建议从影像学诊断、外周血诊断、治疗药物三条主线把握AD领域投资机会：

1，基于A β 和tau蛋白的PET检测已经成为AD诊断的主流手段，叠加核素药物特有的高壁垒，建议关注对应的PET显影剂龙头如东诚药业、中国同辐、先通医药以及布局AI诊断软件的北陆药业；

东诚药业：国内核药龙头企业，PET相关诊断核药进度居前，从礼来引进A β 示踪剂18F-洛贝平已申报NDA，自研Tau蛋白示踪剂18F-Florzolotau携手渤健中美研发管线齐头并进开展临床III期。

中国同辐：核药央企大平台，携手卫材开启AD精准诊疗，积极推进自研A β 示踪剂18F-贝他嗪全球临床在研管线。

先通医药：专注核医学赛道，引进A β 诊断核药率先实现商业化填补国内空白。

北陆药业：积极布局AD诊断，磁共振成像辅助诊断AI软件独树一帜。

2，外周血标志物检测技术不断成熟，有望与影像学诊断形成有力互补，建议关注AD外周血检测领域代表企业如金域医学、诺唯赞、华大基因；

金域医学：国内第三方医学检验实验室龙头，可提供一站式AD检测服务。

诺唯赞：国产分子试剂龙头企业，基于化学发光技术平台的AD外周血诊断试剂盒研发进度领先。

华大基因：国内基因测序龙头，已推出AD风险基因检测（APOE基因分型检测）产品。

3，包括A β 在内的各种新靶点以及剂型改良药物有望开创AD治疗新格局，建议关注A β 创新药相关标的如恒瑞医药、先声药业以及相关制剂企业如绿叶制药、京新药业等。

恒瑞医药：国内创新药龙头企业，自研A β 单抗处于临床I期进度居前。

先声药业：仿创结合重点布局神经领域，进口口服QPCT小分子抑制剂进入临床II期。

绿叶制药：专注剂型创新企业，独家新药利斯的明透皮贴剂国内获批上市。

京新药业：深度布局精神神经管线，胆碱酯酶抑制剂仿药品种集采有望放量。

5 风险提示

- **1) 研发失败风险。**AD发病机制尚未完全明确，相关治疗和诊断药物研发难度较大，存在研发失败风险。
- **2) 临床接受度不及预期风险。**AD影像学及脑脊液检查手段较为成熟，而血液学等AD相关检测手段相对较新且技术尚未完全成熟，存在临床接受度不及预期风险。
- **3) 竞争加剧风险。**未来可能会有更多企业的AD药物产品上市，导致竞争局面恶化。

股票投资评级：

强烈推荐（预计6个月内，股价表现强于沪深300指数20%以上）

推 荐（预计6个月内，股价表现强于沪深300指数10%至20%之间）

中 性（预计6个月内，股价表现相对沪深300指数在±10%之间）

回 避（预计6个月内，股价表现弱于沪深300指数10%以上）

行业投资评级：

强于大市（预计6个月内，行业指数表现强于沪深300指数5%以上）

中 性（预计6个月内，行业指数表现相对沪深300指数在±5%之间）

弱于大市（预计6个月内，行业指数表现弱于沪深300指数5%以上）

公司声明及风险提示：

负责撰写此报告的分析师（一人或多人）就本研究报告确认：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格。

平安证券股份有限公司具备证券投资咨询业务资格。本公司研究报告是针对与公司签署服务协议的签约客户的专属研究产品，为该类客户进行投资决策时提供辅助和参考，双方对权利与义务均有严格约定。本公司研究报告仅提供给上述特定客户，并不面向公众发布。未经书面授权刊载或者转发的，本公司将采取维权措施追究其侵权责任。

证券市场是一个风险无时不在的市场。您在进行证券交易时存在赢利的可能，也存在亏损的风险。请您务必对此有清醒的认识，认真考虑是否进行证券交易。市场有风险，投资需谨慎。

免责条款：

此报告旨在发给平安证券股份有限公司（以下简称“平安证券”）的特定客户及其他专业人士。未经平安证券事先书面明文批准，不得更改或以任何方式传送、复印或派发此报告的材料、内容及其复印本予任何其他人。

此报告所载资料的来源及观点的出处皆被平安证券认为可靠，但平安证券不能担保其准确性或完整性，报告中的信息或所表达观点不构成所述证券买卖的出价或询价，报告内容仅供参考。平安证券不对因使用此报告的材料而引致的损失而负上任何责任，除非法律法规有明确规定。客户并不能仅依靠此报告而取代行使独立判断。

平安证券可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告。本报告及该等报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法。报告所载资料、意见及推测仅反映分析员于发出此报告日期当日的判断，可随时更改。此报告所指的证券价格、价值及收入可跌可升。为免生疑问，此报告所载观点并不代表平安证券的立场。

平安证券在法律许可的情况下可能参与此报告所提及的发行商的投资银行业务或投资其发行的证券。

平安证券股份有限公司2023版权所有。保留一切权利。