

医药行业专题研究

AD领域单抗药进展不断，关注国内研发
进展及大分子CDMO全球需求改善



摘要及投资建议

- ◆ **AD患者人群庞大，市场前景广阔。**阿尔茨海默病（AD）是最常见的痴呆类型，轻度认知障碍（MCI）是介于认知正常和AD痴呆的中间阶段，具有向AD痴呆转归的高可能性。WHO报告显示，目前全球约有5000万痴呆症患者，其中60%-80%为AD患者。2022年美国65岁以上的AD患者约有650万，并且预计到2060年将增长至1380万。中国流行病学调查显示，中国60岁以上人口中AD患者约为983万人，MCI患者约为3877万人。
- ◆ **AD领域新药研发难度极大，近期AD领域单抗药物研发进展不断。**自2003年以来美国仅有Aduhelm一款AD新药获批，且疗效具有争议，商业化未获成功。近期AD领域单抗药物研发进展不断，极大提振了AD领域创新药研发信心和预期。2022年9月，卫材/渤健公布了其A β 单抗仑卡奈单抗治疗阿尔兹海默病的III期临床Clarity AD的试验结果，基于这一结果，2023年7月6日，FDA批准了仑卡奈单抗在美国完全获批，仑卡奈单抗成为了20年来首款获得FDA完全批准的AD新疗法。目前仑卡奈单抗已向中国药监局提交了上市申请，并落地海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区。2023年7月17日，礼来在阿尔茨海默病协会国际会议上发布了A β 单抗Donanemab的III期临床试验TRAILBLAZER-ALZ 2完整结果，基于这一结果，礼来已于2023年Q2向FDA提交了上市申请。目前Donanemab在中国处于III期临床阶段。
- ◆ **关注国内AD新药研发进展，国产创新药阶梯式布局。**目前，在国内已经进入临床阶段的针对AD的新药共有34款；处于III期及以后的产品以进口产品为主，并聚焦在A β 靶点，包括渤健/卫材的仑卡奈单抗，礼来的Donanemab和Remternetug，渤健的Aducanumab，罗氏的克瑞珠单抗和甘特珠单抗；此外还有BACE1靶点的两款药物，礼来/阿斯利康的Lanabecestat和卫材的Elenbecestat。国产新药中：绿谷制药的甘露特纳已获批上市；长春华洋/通化金马的八氢氮吡啶已处于III期临床；处于II期临床的有康缘药业、先声药业、海正药业等公司的产品；处于I期临床的有先声药业、东阳光、恒瑞医药、新华制药等公司的产品；批准临床的有信立泰、石药集团百克生物等公司的产品。
- ◆ **AD研发进展有望进一步催化需求，全球生物大分子CDMO供需格局预期持续向好。**AD人群庞大，且单人用药量较大，市场需求量大，有望进一步催化全球生物大分子CDMO行业需求。我们认为随着AD领域单抗类药物的积极进展，有望改善现有生物大分子CDMO的供需格局。

投资建议：

- ◆ **关注AD领域药物研发进展**，关注恒瑞医药、先声药业、新华制药、康缘药业、东阳光、通化金马等；**AD筛查与诊断方向**关注造影剂、AD检测试剂盒等方向，东诚药业（18FMNI-958）、诺唯赞、热景生物等。

风险提示：

- ◆ 产品研发不及预期风险，市场竞争加剧风险，产品产能不及预期风险，监管政策变化风险等，仿制药风险，集采风险。



01

阿尔兹海默症患者人群庞大

02

AD领域新药突破不断

03

AD领域在研药物梳理

04

CDMO下一风口将至

05

风险提示

CONTENTS

目录



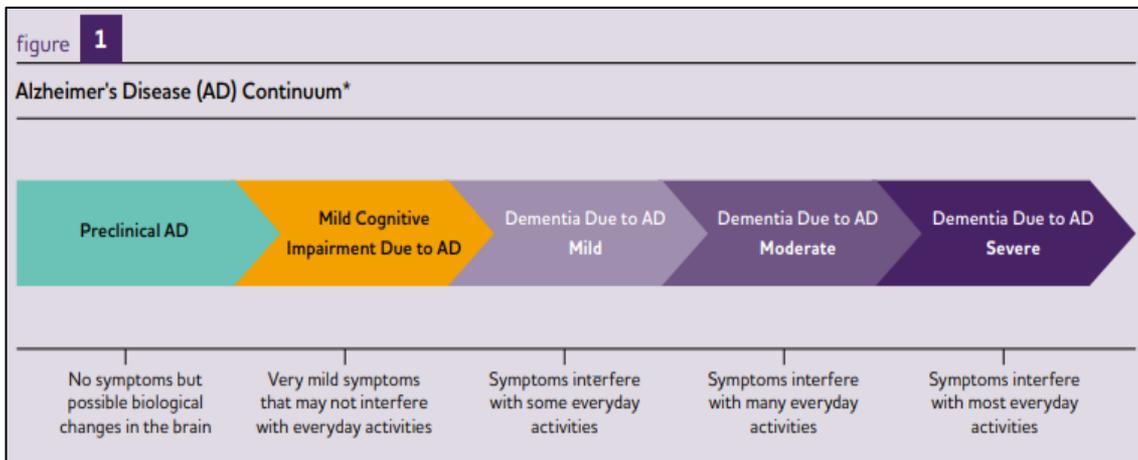


01. 阿尔兹海默症患者人群庞大

1.1 AD及AD引起的MCI

- ◆ 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的痴呆类型，其起病隐匿、早期诊断困难，导致认知障碍、精神行为问题和社会及生活功能丧失。
- ◆ AD的发展过程主要分为三个阶段：临床前AD (preclinical AD)、AD源性轻度认知障碍 (mild cognitive impairment due to AD, MCI due to AD) 和AD源性痴呆 (dementia due to AD)，AD源性痴呆又进一步分为轻度、中度、重度三个阶段。
- ◆ 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于认知正常和AD痴呆的中间阶段，具有向AD痴呆转归的高可能性。MCI的病因分为前驱期AD所致MCI、脑血管病所致MCI (mild cognitive impairment due to cerebral vascular disease, MCI-CVD)、血管危险因素所致MCI (mild cognitive impairment due to vascular risk factors, MCI-VRF) 和其他原因所致MCI。

图表1：AD疾病发展过程

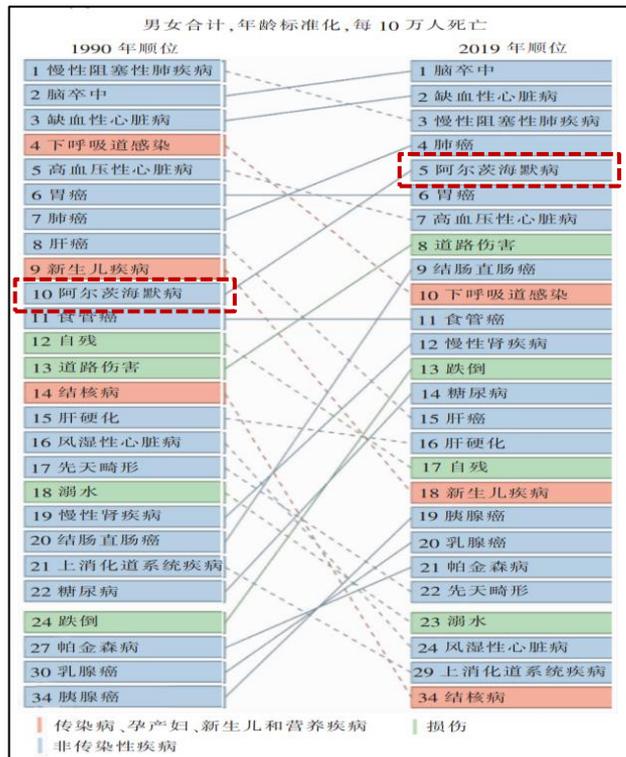


资料来源：2023 Alzheimer's disease facts and figures, 民生证券研究院

1.2 AD患者人群庞大

- ◆ WHO报告显示，目前全球约有5000万痴呆症患者，其中60%-70%为AD患者。
- ◆ 美国2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures报告显示，2022年美国65岁以上的AD患者约有650万，并且预计到2060年将增长至1380万。
- ◆ 根据2021年《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识》，中国流行病学调查显示，**中国60岁以上人口中痴呆患者约1507万，其中AD约983万人，MCI约3877万人。**
- ◆ 1990年至2019年我国AD及其他痴呆的死因顺位变化：2019年,导致我国人群死亡的前5位疾病分别为脑血管疾病、缺血性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、肺癌和AD。过去30年间,我国因AD导致死亡的顺位从1990年的第10位上升至2019年的第5位。

图表2：1990年至2019年我国主要疾病死因顺位变化



资料来源：中国阿尔兹海默病报告2021，民生证券研究院

1.3 AD及MCI国外诊疗指南

- ◆ **抗AD一线治疗药物：**EFNS及APA指南均一致推荐FDA批准的乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI，如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏)及谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂(美金刚)为AD的一线治疗药物，无论是从其病理机制还是临床大量的研究均验证了其疗效的有效性和安全性。AChEIs治疗轻度、中度AD患者的认知和非认知症状有效(Level A)，也有研究支持AChEIs用于重度AD患者的治疗。美金刚治疗中、重度AD患者认知和非认知症状有效(Level A)，非认知症状(激越、妄想)的治疗效果优于其他症状(Level B)，指南指出美金刚也可用于轻度AD患者的治疗。
- ◆ **联合用药获益更大：**2008年ACP和AAFP的指南明确指出，虽然目前的治疗药物能有效控制病情的进展，但很难让患者及家属感觉到症状的显著改善。EFNS及APA指南指出，联合AChEI和美金刚治疗比单独应用AChEI更有效，两者联合有相互增效的作用。有研究结果显示，2种AChEIs适当剂量的联合应用也较单独使用1种AChEI疗效更好。
- ◆ **坚持随访并对疗效进行评估：**EFNS指南建议，应至少每3~6个月随访1次，对治疗进行评估，如使用简易智能状态检查表(MMSE)，以根据评估结果调整药物的剂量及治疗方案，确保疗效的有效性。

1.4 AD及MCI中国诊疗指南

- ◆ 在中国，根据阿尔茨海默病的诊疗规范（2020年版），针对AD的治疗主要包括改善认知的药物和针对精神行为症状的药物治疗及非药物干预。改善认知药物包括多奈哌齐、卡巴拉汀、美金刚。
- ◆ 2019年11月2日，国家药品监督管理局有条件批准了甘露特钠胶囊用于治疗轻度至中度阿尔茨海默病。
- ◆ 目前针对AD源性MCI的治疗方式包括非药物治疗和药物治疗。药物治疗方面，目前尚无用于AD源性MCI治疗的药物获批。临床中尝试使用AD治疗药物及以Aβ抗体为主的免疫治疗、分泌酶抑制剂等方法干预AD源性MCI。

图表3：AD推荐药物治疗

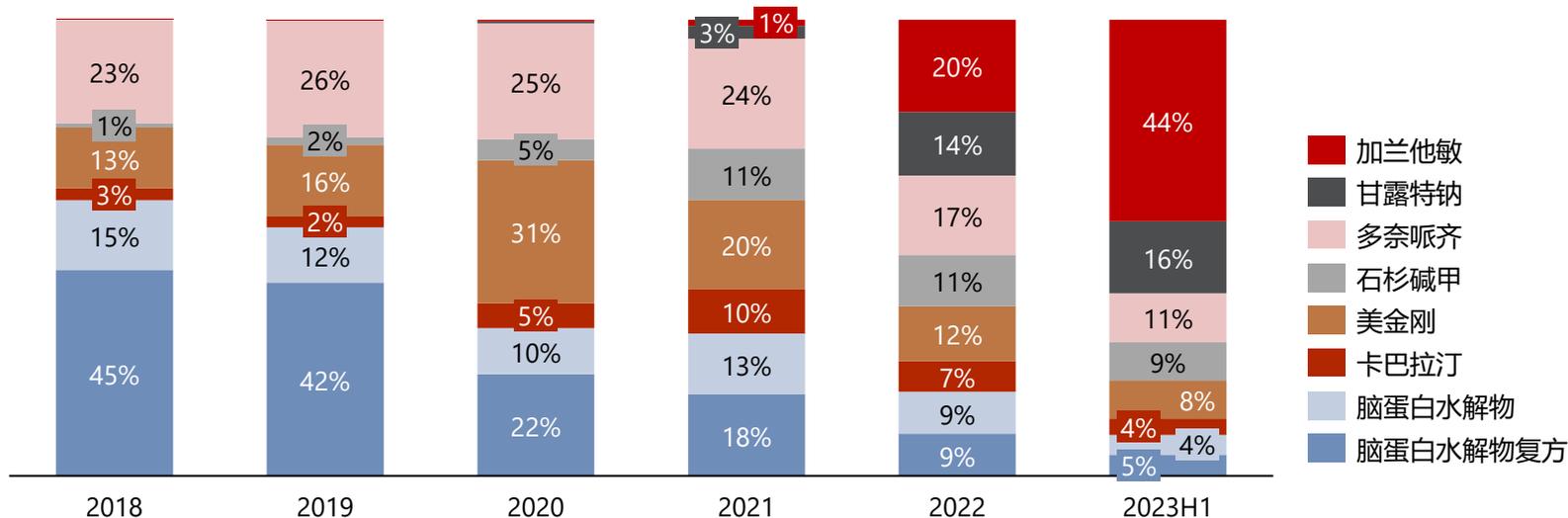
阿尔兹海默病的诊疗规范（2020年版）		
改善认知的药物	针对精神行为症状的药物治疗	针对精神行为症状的非药物干预
胆碱酯酶抑制剂 ①多奈哌齐：通过竞争性和非竞争性抑制乙酰胆碱酯酶，从而提高神经突触间隙的乙酰胆碱浓度。可每日单次给药。常见的副作用包括腹泻、恶心、睡眠障碍，较严重的副作用为心动过缓。多奈哌齐的推荐起始剂量是5 mg/d，对药物较敏感者，初始剂量可为2.5 mg/d，1周后增加至5 mg/d，1个月后剂量可增加至10 mg/d。如果能耐受，尽可能用10 mg/d的剂量，使用期间应定期复查心电图。②卡巴拉汀：属氨基甲酸类，能同时抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶。日剂量大于6 mg时，其临床疗效较为肯定，但高剂量治疗时，不良反应也相应增多。目前卡巴拉汀的透皮贴剂已经上市，使该药物使用更加方便。	抗精神病药 主要用于控制严重的幻觉、妄想和兴奋冲动症状。抗精神病药使用应遵循“小剂量起始，根据治疗反应以及不良反应缓慢增量，症状控制后缓慢减量至停药”的原则使用。常用的药物包括利培酮、奥氮平、喹硫平等。利培酮起始剂量0.25~0.50 mg/d，最大剂量2 mg/d，分1~2次给药；奥氮平1.25~2.50 mg/d，最大剂量10 mg/d，分1~2次给药；喹硫平12.5 mg/d，最大剂量200 mg/d，分1~3次给药。对于高龄（通常为85岁以上）老人，可选择推荐剂量的1/2作为起始剂量。	针对精神行为症状的非药物干预 强调以人为本。采用非药物干预措施可促进和改善功能，促进社会活动和体力活动，增加智能刺激，减少认知问题、处理行为问题，解决家庭冲突和改善社会支持。面向患者的非药物干预方法有环境治疗、感官刺激治疗、行为干预、音乐治疗、舒缓治疗、香氛治疗、认可疗法、认知刺激治疗等多种形式。面向照料者的支持性干预同等重要。制定和实施非药物干预技术时尤其应注意个体化特点。
谷氨酸受体拮抗剂 美金刚作用于大脑中的谷氨酸-谷胺酰胺系统，为具有中等亲和力的非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂。用法为初始剂量5 mg，第2周加量至10 mg、第3周加量至15 mg、第4周加量至20 mg，每日1次，口服。对肾功能有损害的患者，美金刚剂量应酌减。	抗抑郁药 主要用于治疗抑郁、轻度激越和焦虑。常用的药物如曲唑酮（25~100 mg）、舍曲林（25~100 mg）、西酞普兰（10~20 mg，要注意QTc间期）、米氮平（7.5~30 mg）等。	
对中度或中重度的阿尔兹海默病患者，使用1种胆碱酯酶抑制剂和美金刚联合治疗可以获得更好的认知、日常生活能力和社会功能，改善精神行为症状。2019年11月2日，国家药品监督管理局有条件批准了甘露特钠胶囊用于治疗轻度至中度阿尔兹海默病。	心境稳定剂 可缓解冲动和激越行为等症状。常用药物如丙戊酸钠（250~1000 mg）。	

资料来源：阿尔兹海默病的诊疗规范（2020年版），民生证券研究院

1.5 AD药物中国市场竞争格局

- ◆ 国内已上市用于痴呆症的药物包括加兰他敏、甘露特钠、多奈哌齐、利斯的明（卡巴拉汀）、石杉碱甲、美金刚、及脑蛋白水解物等。
- ◆ 其中，多奈哌齐和美金刚的市场份额随着产品集采而下降，但仍然保持一定用量，加兰他敏和甘露特钠在近几年市场份额上升较快。

图表4：AD治疗药物国内样本医院销售额市场份额



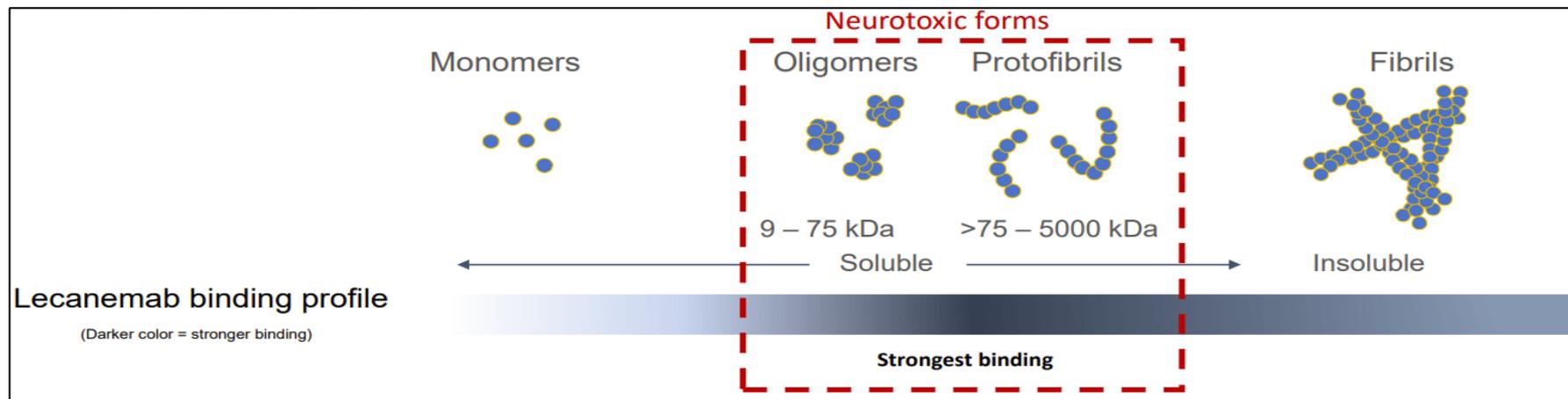
资料来源：PDB，民生证券研究院

02. AD领域新药突破不断

2.1 Biogen/卫材AD新药Lecanemab获批上市

- ◆ Lecanemab (药物代号BAN2401) 是由Biogen和卫材合作开发的一款针对阿尔兹海默症 (AD) 的在研产品, lecanemab能选择性的结合并中和消除可溶性的、有毒的淀粉样 β ($A\beta$)聚集体, 以此减缓阿尔兹海默症患者的神经退行过程。

图表5: Lecanemab作用于 $A\beta$ 聚集体

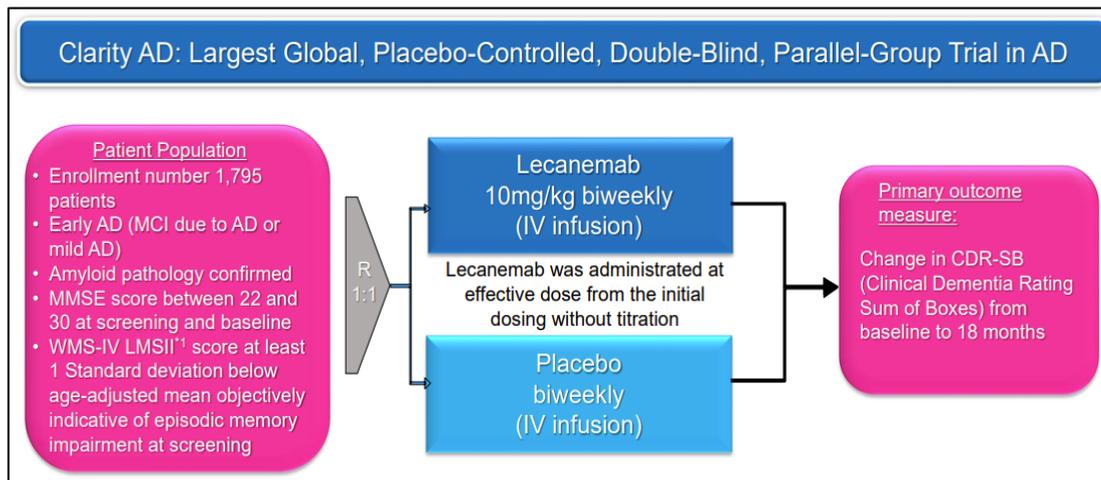


资料来源: 卫材官网, 民生证券研究院

2.1 Biogen/卫材AD新药Lecanemab获批上市

- ◆ Clarity AD研究设计：卫材Clarity AD是一项全球验证性III期安慰剂对照、双盲、平行组、随机试验，在北美、欧洲和亚洲的235个研究中心纳入了1795例早期AD患者(仑卡奈单抗组：898例；安慰剂组:897例)。按1：1将患者随机分组，两组分别接受每两周一次的10mg/kg静脉给药的安慰剂或仑卡奈单抗治疗，持续18个月。
- ◆ 研究主要终点：临床痴呆综合评定量表(CDR-SB, Clinical Dementia Rating Sum of Boxes)和整体认知与功能量表评分较基线的变化值，关键次要终点是淀粉样正电子发射断层扫描(PET)Centiloids、AD评估量表-认知功能子表14(ADAS-Cog14)、AD综合评分(ADCOMS)和阿尔兹海默病协作研究组MCI日常活动表(ADCSMCI-ADL)较基线的变化值。此外，在可选亚组研究中评估了通过tauPET(n=257)和AD病理的脑脊液(CSF)生物标志物(n=281)测量的脑tau病理学的纵向变化。

图表6：Clarity AD临床研究方案

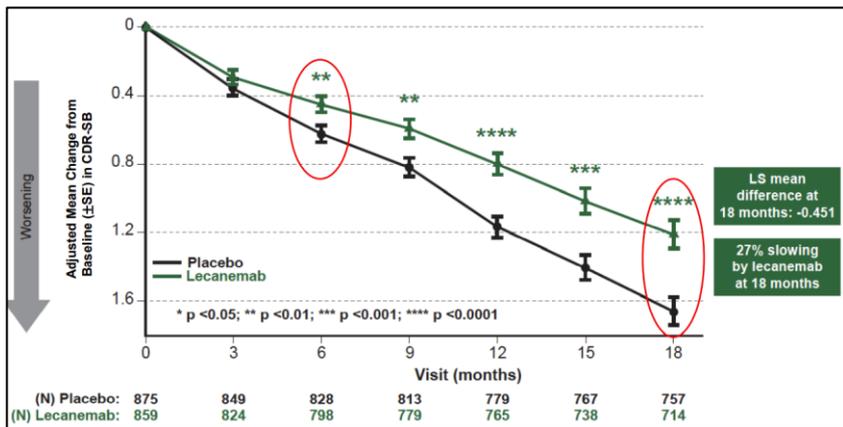


资料来源：卫材官网，民生证券研究院

2.1 Biogen/卫材AD新药Lecanemab获批上市

- ◆ 2022年9月28日，卫材和Biogen宣布Clarity AD III期临床达到了降低CDR-SB评分主要临床终点和所有关键次要临床终点。在治疗18个月之后，在ITT人群中，lecanemab相比安慰剂降低了27%的CDR-SB评分（降低了0.45分， $p=0.00005$ ），并且从治疗6个月起到所有时间点，lecanemab均能显著降低CDR-SB评分（ $p<0.01$ ）。lecanemab也具有统计学显著性的达到了所有关键次要终点。在不同认知和功能量表以及亚组(人种、民族、合并症)之间证实了结果的一致性。
- ◆ 根据CDR评估，仑卡奈单抗治疗使疾病进展为下一阶段的风险降低了31%（风险比：0.69）。基于观察到的数据和外推至30个月的CDR-SB进行的斜率分析表明，仑卡奈单抗治疗25.5个月相当于安慰剂18个月时的水平，这表明仑卡奈单抗可以延缓疾病进展达7.5个月。基于II期试验数据的模拟模型提示，仑卡奈单抗可能将疾病进展速度减缓2.5 ~ 3.1年，帮助患者可以更久的维持在AD的早期阶段。
- ◆ 此外，仑卡奈单抗还能维持患者健康相关的生活质量，减轻照料者的负担（减少评分恶化23-56%）。认知和功能、疾病进展、健康相关的生活质量以及照料者负担等方面的证据共同表明，仑卡奈单抗治疗可为患者、照料者、临床医生和社会带来有积极的益处。

图表7：主要终点CDR-SB变化值（18个月）



资料来源：卫材官网，民生证券研究院

图表8：主要终点和关键次要终点数据

Lecanemab vs Placebo	
Primary efficacy endpoint	
CDR-SB Change from baseline to 18 months	
Difference in least square mean	-0.451
95% CI of the least square mean	-0.669, -0.233
P value vs placebo	0.00005
Key secondary efficacy endpoints	
Amyloid PET Centiloids Change from baseline to 18 months	
Difference in least square mean	-59.12
95% CI of the least square mean	-62.64, -55.60
P value vs placebo	<0.00001
ADAS-Cog14 Change from baseline to 18 months	
Difference in least square mean	-1.442
95% CI of the least square mean	-2.270, -0.613
P value vs placebo	0.00065
ADCOMS Change from baseline to 18 months	
Difference in least square mean	-0.050
95% CI of the least square mean	-0.074, -0.027
P value vs placebo	0.00002
ADCS MCI-ADL Change from baseline to 18 months	
Difference in least square mean	2.016
95% CI of the least square mean	1.208, 2.823
P value vs placebo	<0.00001

资料来源：卫材官网，民生证券研究院

2.1 Biogen/卫材AD新药Lecanemab获批上市

- ◆ 安全性结果显示:
- ◆ 在18个月的双盲试验期间, 仑卡奈单抗组和安慰剂的死亡率分别为0.7% (n=6) 和0.8% (n=7), 没有发现与仑卡奈单抗治疗或淀粉样蛋白相关的影像学异常 (ARIA) 相关的死亡。分别有12.4%和11.3%的仑卡奈单抗治疗组与安慰剂组的患者发现严重不良事件。治疗组与安慰剂组治疗期间报告的不良事件 (TEAE) 发生率分别为88.9%和81.9%, TEAE所致治疗组与安慰剂组的停药率分别为6.9%和2.9%。
- ◆ 仑卡奈单抗治疗组最常见的不良事件 (> 10%) 是注射部位反应 (仑卡奈单抗:26.4%;安慰剂:7.4%)、ARIA-H (合并脑微出血、大量脑出血和表面铁沉积症; 17.3 vs 9.0%)、ARIA-E (水肿/渗出性改变; 12.6% vs 1.7%)、头疼 (11.1% vs 8.1%) 以及跌倒 (10.4% vs 9.6%)。注射部位反应绝大部分为轻中度 (1~2级:96%), 且主要发生于首次给药时 (75%)。

图表9: 最常见的不良反应

Adverse Events Of Special Interest (Pooled preferred terms [PTs])	Placebo (n=897) %	Lecanemab (n=898) %
Infusion-related reaction	7.4	26.4
ARIA-E	1.7	12.6
ARIA-H (pooled PTs)	9.0	17.3
Isolated ARIA-H (pooled PTs)	7.8	8.9
Other Adverse Events >5%	Placebo (n=897) %	Lecanemab (n=898) %
Headache	8.1	11.1
Fall	9.6	10.4
Urinary tract infection	9.1	8.7
COVID-19	6.7	7.1
Back pain	5.8	6.7
Arthralgia	6.9	5.9
Dizziness	5.1	5.5
Diarrhea	6.5	5.3
Anxiety	4.2	5.0

资料来源: 卫材官网, 民生证券研究院

2.1 Biogen/卫材AD新药Lecanemab获批上市

- ◆ 安全性结果:
- ◆ ARIA-E 12.6% vs 1.7%: 大多为轻中度(91%)和无症状(78%)。在2.8%有症状性ARIA-E的受试者中, 常见症状为头痛、视觉障碍和精神错乱。复发性ARIA-E发生率为3.1% vs 0.1%。ARIA-E通常发生在治疗的前3个月(71%)和前6个月(92%), 54%在90天内缓解, 81%在120天内缓解。大多数轻度ARIA-E的受试者没有恶化, 可以继续给药而不中断药物, 继续给药与停药的缓解时间相似。
- ◆ ARIA-H 17.3% vs 9.0%: 独立的ARIA-H在两组发生率类似 (8.9% vs 7.8%), 随机发生。与ARIA-E一起发生的ARIA-H往往发生在治疗早期。
- ◆ ARIA-E和ARIA-H在ApoE4非携带者中较少见, 在ApoE4纯合携带者中较ApoE4杂合携带者中较高。

图表10: ARIA-E发生率

	Placebo (N=897) n/N (%)	Lecanemab (N=898) n/N (%)
ARIA-E	15/897 (1.7)	113/898 (12.6)
ARIA-E by ApoE4 genotype		
ApoE4 noncarrier	1/286 (0.3)	15/278 (5.4)
ApoE4 carrier	14/611 (2.3)	98/620 (15.8)
ApoE4 heterozygote	9/478 (1.9)	52/479 (10.9)
ApoE4 homozygote	5/133 (3.8)	46/141 (32.6)
Symptomatic ARIA-E*	0	25/898 (2.8)
ApoE4 noncarrier	0	4/278 (1.4)
ApoE4 carrier	0	21/620 (3.4)
ApoE4 heterozygote	0	8/479 (1.7)
ApoE4 homozygote	0	13/141 (9.2)

资料来源: 卫材官网, 民生证券研究院

图表11: ARIA-H发生率

	Total		Isolated ARIA-H (no ARIA-E)	
	Placebo (N=897) n (%)	Lecanemab (N=898) n (%)	Placebo (N=897) n (%)	Lecanemab (N=898) n (%)
ARIA-H (micro, macro, superficial)	81 (9.0)	155 (17.3)	70 (7.8)	80 (8.9)
Microhemorrhage	68 (7.6)	126 (14.0)	63 (7.0)	60 (6.7)
Superficial siderosis	21 (2.3)	50 (5.6)	13 (1.4)	23 (2.6)
Cerebral macrohemorrhage	1 (0.1)	5 (0.6)	1 (0.1)	4 (0.4)
Symptomatic ARIA-H	2 (0.2)	13 (1.4)	2 (0.2)	4 (0.4)
ARIA-H by ApoE4 genotype				
ApoE4 noncarrier, n/N (%)	12/286 (4.2)	33/278 (11.9)	11/286 (3.8)	23/278 (8.3)
ApoE4 carrier, n/N (%)	69/611 (11.3)	122/620 (19.7)	59/611 (9.7)	57/620 (9.2)
ApoE4 heterozygote, n/N (%)	41/478 (8.6)	67/479 (14.0)	35/478 (7.3)	40/479 (8.4)
ApoE4 homozygote, n/N (%)	28/133 (21.1)	55/141 (39.0)	24/133 (18.0)	17/141 (12.1)

资料来源: 卫材官网, 民生证券研究院

2.1 Biogen/卫材AD新药Lecanemab获批上市

- 此外，lecanemab还在进行更多适应症和患者人群的临床研究，包括针对早期临床前AD的AHEAD3-45研究，针对维持治疗剂量研究的201研究，针对皮下注射的301研究，针对中国患者的研究，以及作为背景疗法的DIAN-TU Tau Next Generation研究。

图表12: lecanemab正在进行的临床试验

AHEAD 3-45 (Preclinical AD)

- Phase III study in collaboration with ACTC¹ is ongoing
- A3 trial: In early preclinical AD (normal cognitive function and borderline amyloid accumulation in the brain)
- A45 trial: In preclinical AD (positive amyloid accumulation in the brain with normal cognitive function)

Development of Maintenance Dosing Regimen

- Study 201 – in OLE², substudy of maintenance dosing (once/4 weeks, once/12 weeks) after 18 months of Lecanemab treatment is ongoing

Development of SC (subcutaneous) Formulation

- Study 301 (Clarity AD) – in OLE², substudy of subcutaneous administration (including auto-injection) is ongoing

Development in China

- Clarity AD Chinese cohort completed enrollment of 111 patients and study is ongoing

DIAN-TU³ Tau NexGen⁴

- Lecanemab was selected as the background anti-amyloid agent for the DIAN-TU Tau Next Generation trials

资料来源：卫材官网，民生证券研究院

2.1

Biogen/卫材AD新药Lecanemab获批上市

Lecanemab获批历程:

- ◆ 2022年7月，美国FDA已经通过加速审批受理了lecanemab的上市申请，并给予了优先审评。
- ◆ 2022年1月6日，Lecanemab获得FDA的加速批准，用于治疗轻度认知障碍或轻度痴呆阶段的AD患者。FDA已经同意以Clarity AD试验结果作为验证性临床，来确认lecanemab的临床获益。1月7日，Eisai向FDA提交了补充申请，用以获得正式批准。
- ◆ 2023年6月10日，FDA外周和中枢神经系统药物咨询委员会专家以6:0的投票结果支持Lecanemab以III期Clarity AD研究的积极结果获得完全批准。
- ◆ 2023年7月6日，FDA官网显示卫材/渤健联合开发的lecanemab（商品名：Leqembi）用于治疗阿尔茨海默症（AD）的加速批准已成功转为完全批准。这也意味着lecanemab成为了20年来首款获得FDA完全批准的AD新疗法。

Lecanemab美国定价:

- ◆ LEQEMBI的定价为254.81美元/200mg和637.02美元/500mg，LEQEMBI的推荐剂量为10 mg/kg，每两周静脉给药一次，按照75kg的体重计算，则每位患者的年治疗费用为2.65万美元。

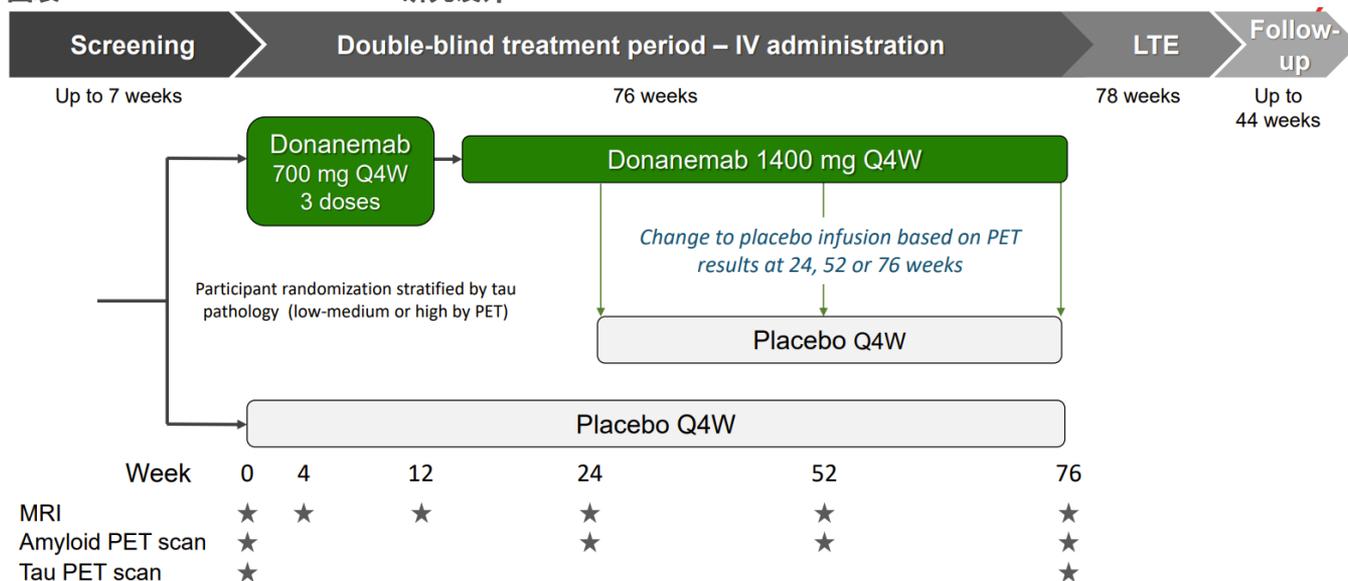
Lecanemab中国进展:

- ◆ 2022年12月22日，基于Clarity AD的数据，lecanemab在中国的上市申请获国家药监局受理，适应症为轻度阿尔茨海默症（AD）和阿尔茨海默症（AD）引起的轻度认知障碍（MCI）疾病的改善治疗。
- ◆ 2023年10月，lecanemab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，商品名为“乐意保”，定价3328.2元/瓶。

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- ◆ 2023年7月17日，礼来在阿尔茨海默病协会国际会议（AAIC）上发布了 A β 单抗 Donanemab 的 III 期临床试验 TRAILBLAZER-ALZ 2 完整结果，同步发表于《美国医学会杂志》（JAMA）。
- ◆ TRAILBLAZER-ALZ 2 研究（登记号：NCT04437511）是一项随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究，旨在评估 Donanemab 在早期症状性阿尔茨海默病患者中的有效性和安全性。

图表13：TRAILBLAZER-ALZ 2 研究设计



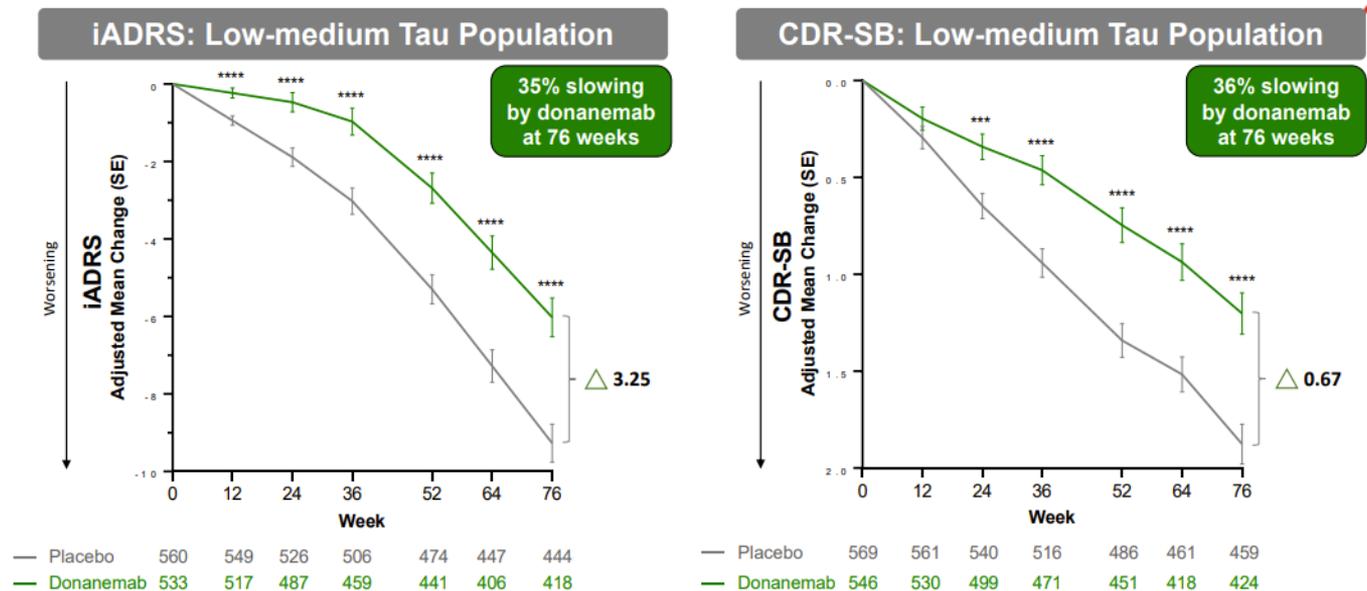
Abbreviations: IV=intravenous; LTE=long term extension; PET=positron emission tomography; Q4W=every 4 weeks

资料来源：礼来官网，民生证券研究院

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- 在中低 tau 水平的受试者中 (n=1182)，主要终点指标 iADRS 显示 Donanemab 延缓了认知功能下降达 35% ($p < 0.0001$)，以及另一重要的关键指标 CDR-SB 评分显示 18 个月后 Donanemab 延缓了患者认知功能下降 36% ($p < 0.0001$)。

图表14: TRAILBLAZER-ALZ 2 研究有效性结果: 中低 tau 水平的受试者

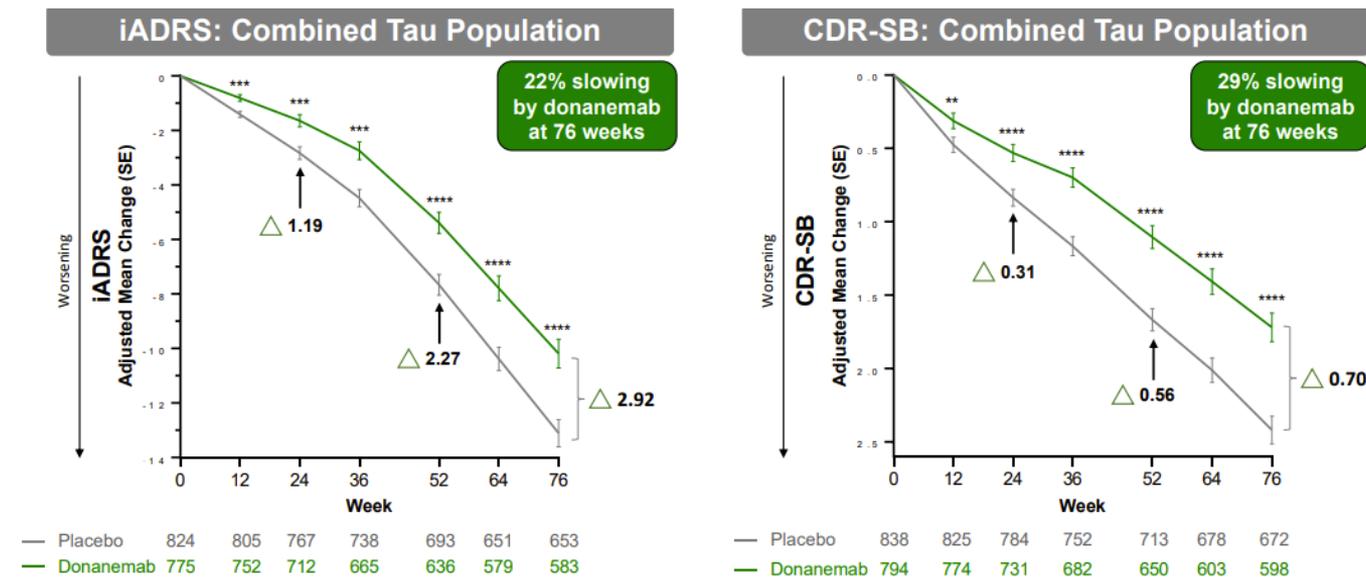


资料来源: 礼来官网, 民生证券研究院

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- 在所有受试者 (n=1736) 中, 分别下降 22% 和 29%。AAIC 上公布的更详细数据显示, 无论疾病基线和病理阶段如何, 与安慰剂相比, Donanemab 都能带来认知和功能益处。

图表15: TRAILBLAZER-ALZ 2 研究有效性结果: 所有受试者

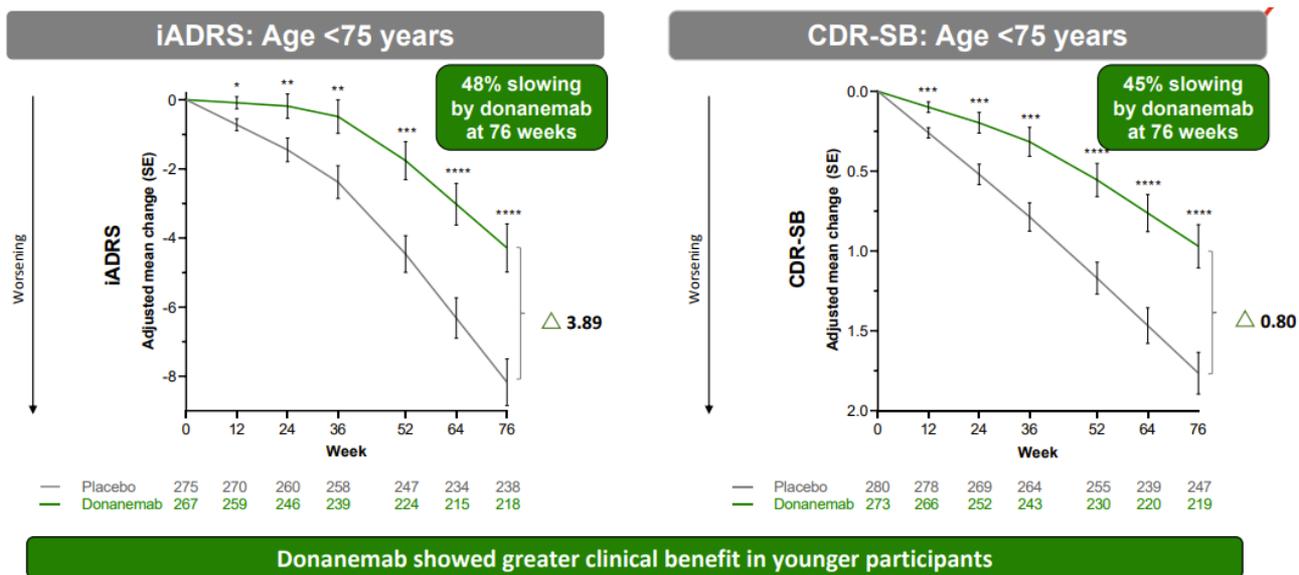


资料来源: 礼来官网, 民生证券研究院

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- ◆ 基于年龄对 tau 蛋白中低水平受试者进行的事后亚组分析显示, donanemab 对 75 岁以下的患者具有更大的获益: 在 75 岁以下的受试者 (n=542) 中, donanemab 使 iADRS 的下降减缓了 48%, CDR-SB 的下降减缓了 45%。在 75 岁或以上的受试者 (n=551) 中, donanemab 使 iADRS 的下降减缓了 25%, CDR-SB 的下降减缓了 29%。

图表16: TRAILBLAZER-ALZ 2 研究有效性结果: 年龄分析

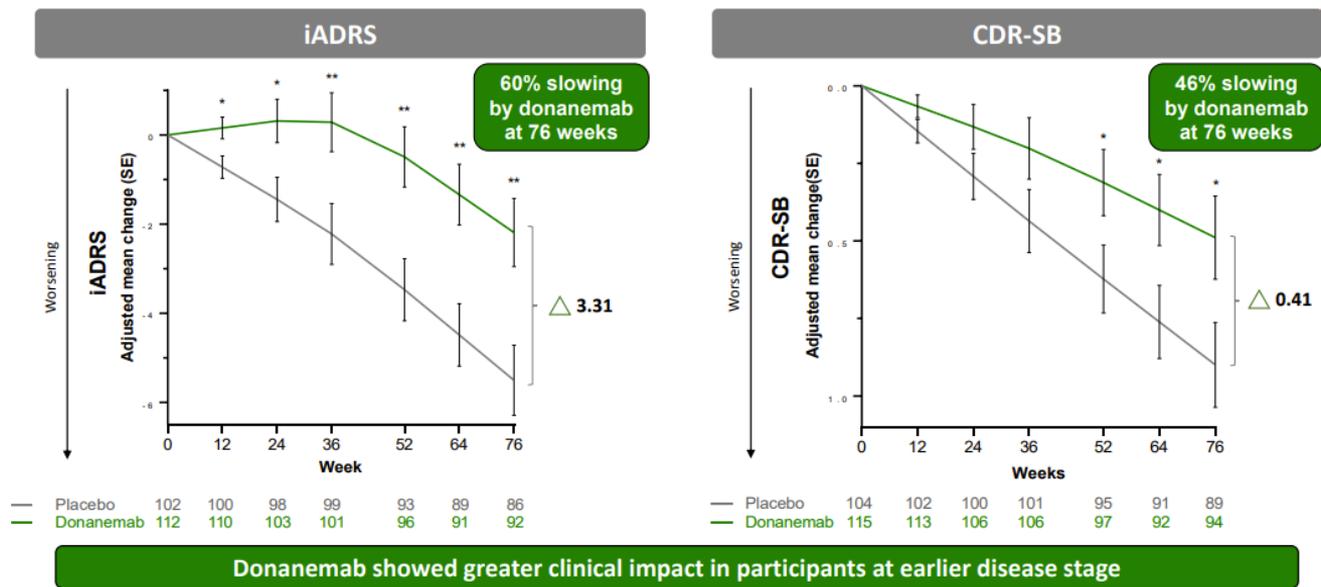


资料来源: 礼来官网, 民生证券研究院

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- ◆ 基于临床阶段，对 tau 蛋白中低水平受试者进行的预先设定的亚群分析显示，donanemab 对处于疾病早期阶段的患者具有更大的获益：在患有轻度认知障碍的受试者 (n=214) 中，Donanemab 使 iADRS 的下降减慢了 60%，CDR-SB 的下降减慢了 46%。对于阿尔茨海默病源性轻度痴呆患者 (n=534)，Donanemab 对 iADRS 和 CDR-SB 的下降分别延缓了 30% 和 38%。

图表17: TRAILBLAZER-ALZ 2 研究有效性结果: MCI阶段患者有效性数据



资料来源: 礼来官网, 民生证券研究院

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- ◆ 试验中淀粉样蛋白相关性影像异常(ARIA)和输注相关反应的发生率与之前的 TRAILBLAZER-ALZ 研究结果一致。ARIA在这一类清除淀粉样蛋白斑块抗体药物中都有观察到，最常见的表现是大脑一个或多个区域的暂时性肿胀(ARIA-E)或微出血或浅表铁沉积(ARIA-H)。

图表18: TRAILBLAZER-ALZ 2 安全性结果

Summary of Adverse Events			Treatment-Emergent AE ≥5%#		
Participants ^a , n (%)	Placebo (N=874)	Donanemab (N=853)	Preferred Term, n (%)	Placebo (N=874)	Donanemab (N=853)
Death ^b	10 (1.1)	16 (1.9)	Participants with ≥1 TEAE	718 (82.2)	759 (89.0)
Death considered related to treatment	1 (0.1)	3 (0.4)	ARIA-E	17 (1.9)	205 (24.0)
Serious AE	138 (15.8)	148 (17.4)	ARIA-H	65 (7.4)	168 (19.7)
Study discontinuations due to AE	32 (3.7)	69 (8.1)	COVID-19	154 (17.6)	136 (15.9)
Treatment discontinuations due to AE	38 (4.3)	112 (13.1)	Headache	86 (9.8)	119 (14.0)
Treatment-emergent AEs	718 (82.2)	759 (89.0)	Fall	110 (12.6)	114 (13.4)
Treatment-emergent AEs deemed related to study treatment ^c	173 (19.8)	410 (48.1)	Infusion-related reaction	4 (0.5)	74 (8.7)
			Superficial siderosis of CNS	10 (1.1)	58 (6.8)
			Dizziness	48 (5.5)	53 (6.2)
			Arthralgia	42 (4.8)	49 (5.7)
			Urinary tract infection	59 (6.8)	45 (5.3)
			Diarrhea	50 (5.7)	43 (5.0)
			Fatigue	45 (5.1)	42 (4.9)

^a Participants may be counted in more than one category.

^b Deaths are also included as serious AEs and discontinuations due to AEs.

^c Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

Treatment-emergent adverse event is defined as an event that first occurred or worsened after the treatment initiation date and up to either the first visit date of long-term extension phase - 1 day or end of treatment period in double-blinded phase + 57 days, whichever occurs first.

in donanemab group after rounding

资料来源: 礼来官网, 民生证券研究院

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- ◆ 试验中淀粉样蛋白相关性影像异常(ARIA)和输注相关反应的发生率与之前的 TRAILBLAZER-ALZ 研究结果一致。ARIA在这一类清除淀粉样蛋白斑块抗体药物中都有观察到，最常见的表现是大脑一个或多个区域的暂时性肿胀(ARIA-E)或微出血或浅表铁沉积(ARIA-H)。

图表19: TRAILBLAZER-ALZ 2 ARIA结果

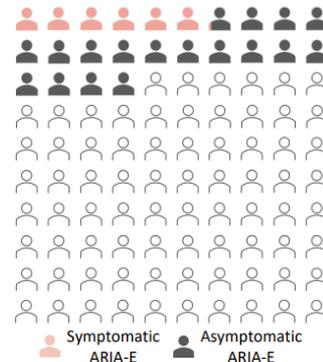
Event ^a , n (%)	Placebo (N=874)	Donanemab (N=853)
Any ARIA (-E or -H)	130 (14.9)	314 (36.8)
Any SAE of ARIA	0 (0)	14 (1.6)
ARIA-E	18 (2.1)	205 (24.0)
Asymptomatic	17 (1.9)	153 (17.9)
Symptomatic	1 (0.1) ^b	52 (6.1)
SAE of ARIA-E	0 (0)	13 (1.5)
ARIA-H	119 (13.6)	268 (31.4)
SAE of ARIA-H	0 (0)	4 (0.5)
Isolated ARIA-H	108 (12.4)	108 (12.7)
Macrohemorrhage	2 (0.2)	3 (0.4)
SAE of Macrohemorrhage	1 (0.1)	1 (0.1)

^aARIA and macrohemorrhage events based on MRI or TEAE cluster

^bOne placebo-treated participant had ARIA-E during the placebo-controlled period; however, the participant developed symptoms during the long-term extension period

资料来源: 礼来官网, 民生证券研究院

24% of donanemab-treated participants experienced ARIA-E



- ARIA-E events were largely mild to moderate radiographically (94%)
- Commonly reported symptoms of symptomatic ARIA-E were headache and confusion

2.2 礼来donanemab提交上市申请

- ◆ 礼来针对Donanemab开展了多项临床试验，包括此前成功的与Aducanumab头对头的TRAILBLAZER-ALZ 4试验，针对预防的TRAILBLAZER-ALZ 3试验等。
- ◆ 基于TRAILBLAZER-ALZ 2试验结果，礼来已经与2023Q2向FDA提交了上市申请，并预计将于2023年底得到监管反馈。

图表20: Donanemab的临床试验一览

Study	Indication*	Title	Phase	Patients	Primary Outcome**	Primary Completion	Completion
NCT05108922	Mild Cognitive Impairment	A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 4)	3	200	Percentage of Participants Who Reach Complete Amyloid Plaque Clearance on Florbetapir F18 Positron Emission Tomography (PET) Scan (Superiority) on donanemab versus aducanumab	Sep 2022	Sep 2023
NCT04437511	Alzheimer Disease	A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2)	3	1800	Change from Baseline on the integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)	Apr 2023	Aug 2025
NCT04640077	Alzheimer Disease	A Follow-On Study of Donanemab (LY3002813) With Video Assessments in Participants With Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-EXT)	2	90	Part A: Correlation between VTC and on-site assessment for PAIR 1 for Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale [ADAS-Cog13]	Mar 2024	Mar 2024
NCT05738486	Alzheimer Disease	A Study of Different Donanemab (LY3002813) Dosing Regimens in Adults With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 6)	3	800	Percentage of Participants with Any Occurrence of Amyloid-Related Imaging Abnormality-Edema/Effusion (ARIA-E)	Mar 2024	May 2025
NCT05508789	Alzheimer Disease	A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 5)	3	1500	Change from Baseline on the Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)	Apr 2027	Jun 2027
NCT05026866	Alzheimer Disease	A Donanemab (LY3002813) Prevention Study in Participants With Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 3)	3	3300	Time to clinical progression as measured by Clinical Dementia Rating - Global Score (CDR-GS)	Oct 2027	Nov 2027

资料来源: 礼来官网, 民生证券研究院

03. AD领域在研药物梳理

3.1 全球AD领域在研管线梳理

◆ Alzheimer's Dement杂志对AD领域在研药物进行了梳理，截至2023年1月，目前有141个药物在进行187

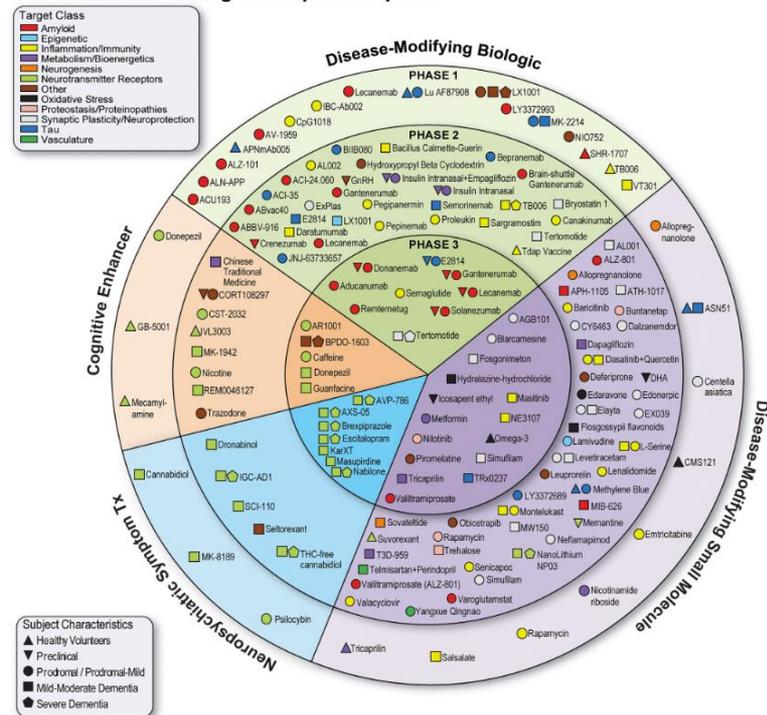
项针对AD的临床试验，包括：

- ◆ 36个药物的55项III期临床；
- ◆ 87个药物的99项II期临床；
- ◆ 31个药物的33项I期临床。

◆ 其中，疾病修饰疗法占试验药物总数的79%，是最常见的疗法类型。

图表21：2023年AD在研药物管线

2023 Alzheimer's Drug Development Pipeline

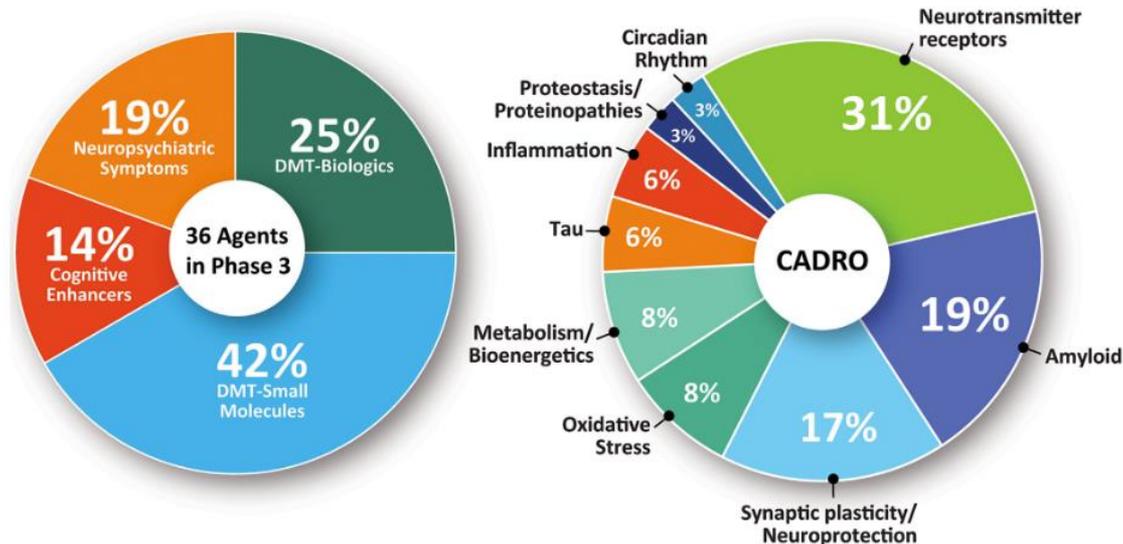


资料来源：PubMed，民生证券研究院

3.1 全球AD领域在研管线梳理

- ◆ 在III期的36种药物中，有24种药物为疾病修饰疗法，包括9种生物药和16种小分子药物。
- ◆ 从药物机理来看，7个药物针对淀粉样蛋白（占比19%），6个药物针对突触可塑性/神经保护（占比17%），3个药物针对氧化应激（占比8%），3个药物针对新陈代谢和生物能学（占比8%），2个针对τ蛋白，2个针对炎症，1个针对蛋白稳态，1个针对昼夜节律。

图表22：针对AD的III期药物分布



资料来源：PubMed，民生证券研究院

3.2 国内AD新药研发进展

图表23：国内进入临床阶段的AD新药研发进度

企业	产品	靶点	产品国内AD研发进度	产品全球AD研发进度
卫材药业	多奈哌齐	AChE	批准上市	批准上市
西安杨森制药有限公司	加兰他敏	AChE, BCHE, CHRN	批准上市	批准上市
灵北制药	美金刚	5-HT3R, DRD2, CHRN, GRIN	批准上市	批准上市
上海绿谷制药有限公司	甘露特钠	-	批准上市	批准上市
卫材药业/渤健制药	仑卡奈单抗	Aβ	NDA	批准上市
渤健制药	Aducanumab	Aβ	III期临床	批准上市
礼来制药	Donanemab	Aβ	III期临床	NDA
礼来制药/阿斯利康	Lanabecestat	BACE1	III期临床	III期临床
卫材药业	Elenbecestat	BACE1	III期临床	III期临床
罗氏制药	克瑞珠单抗	Aβ	III期临床	III期临床
罗氏制药	甘特殊单抗	Aβ	III期临床	III期临床
礼来制药/Vetter	Remternetug	Aβ	III期临床	III期临床
长春华洋高科技/通化金马	八氢氨吡啶	AChE, BCHE	III期临床	III期临床
青岛黄海制药有限责任公司	左黄皮酰胺	-	II期临床	II期临床
江苏康缘药业股份有限公司	氟诺哌齐	AChE	II期临床	II期临床
广州喜鹊医药有限公司	美金刚硝酸酯-MN-08	GRIN	II期临床	II期临床
Vivoryn Therapeutics/先声药业	Varoglutamstat	QPCT	II期临床	II期临床
北京卓凯生物技术有限公司	ZK50561	RAC1	II期临床	II期临床
浙江海正药业股份有限公司	AD-35	AChE	II期临床	II期临床
诺华制药	Umibecestat	BACE1	III期临床	III期临床
江苏先声药业有限公司	美可比林	AChE	I期临床	I期临床
广东东阳光药业股份有限公司	HEC30654-AcOH	HTR6	I期临床	I期临床
广东华南新药创新中心	哌啶甲酮	-	I期临床	I期临床
上海恒瑞医药有限公司	SHR-1707	Aβ	I期临床	I期临床
北京先通国际医药科技股份有限公司	Fluorine 18 MK 6240	Tau	I期临床	II期临床
润佳(苏州)医药科技有限公司	RP902	Aβ	I期临床	I期临床
山东新华制药股份有限公司	OAB-14	-	I期临床	I期临床
缔脉生物医药科技(上海)有限公司/TauRx	TRx0237	Tau	批准临床	III期临床
比利时杨森制药有限公司	JNJ 63733657	Tau	批准临床	II期临床
深圳信立泰药业股份有限公司	筑石美沙芬	-	批准临床	批准临床
北京质肽生物医药科技有限公司	ZT002	GLP1R	批准临床	批准临床
石药集团百克(山东)生物制药股份有限公司	TJ103	GLP1R	批准临床	批准临床
艾伯维生物制药	乌帕替尼	JAK1	批准临床	批准临床
北京贝来生物科技有限公司	BC-U001	-	批准临床	批准临床

资料来源：Insight，民生证券研究院

- ◆ 目前，在国内已经进入临床阶段的针对AD的新药共有34款，其中：
- ◆ 处于III期及以后的产品以进口产品为主，并聚焦在Aβ靶点。渤健/卫材的仑卡奈单抗于23年7月获得FDA批准，在中国已处于NDA阶段，并落地海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区。礼来的Donanemab在美国处于NDA阶段，在中国也已经处于III期临床阶段。
- ◆ 国产新药中，绿谷制药的甘露特纳已获批上市，长春华洋/通化金马的八氢氨吡啶已处于III期临床，处于II期临床的有康缘药业、先声药业、海正药业等公司的产品，处于I期临床的有先声药业、东阳光、恒瑞医药、新华制药等公司的产品，批准临床的有信立泰、石药集团百克生物等公司的产品。

3.3 国内重点产品介绍：通化金马的八氢氨吡啶III期结果阳性

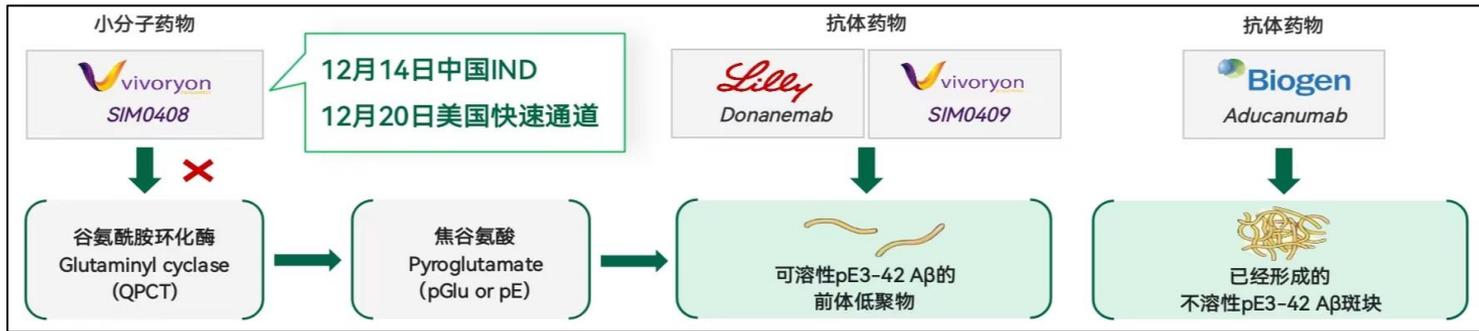
- ◆ 琥珀八氢氨吡啶片是通化金马药业集团研制的具备完全自主知识产权的小分子化学1.1类国家级新药，是一种新的乙酰胆碱酯酶抑制剂，具有双重胆碱酯酶抑制功能，可以同时抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶。琥珀八氢氨吡啶是一种口服固体制剂，主要用于治疗轻、中度阿尔茨海默病。琥珀八氢氨吡啶化合物现已获得日本、欧盟专利，是国家十三五重大新药创制项目。
- ◆ 琥珀八氢氨吡啶片治疗轻中度阿尔茨海默病的26周双盲、双模拟、随机、安慰剂/阳性药平行对照暨延至54周单臂、多中心III期临床试验研究，于2015年8月获得国家食品药品监督管理局的III期临床批件，并于2017年1月，以上海精神卫生中心为组长单位，在全国34家临床试验中心开展相应的临床试验研究。在主要研究者和参研单位研究者的共同努力下，2021年8月全部完成入组，为进一步确保临床试验数据真实、完整和规范，公司按照临床试验方案及相关法规要求，对III期临床试验开展了扎实而严谨的质量控制工作。
- ◆ 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：琥珀八氢氨吡啶片III期临床试验达到主要临床终点，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， $P < 0.001$ ，结果具有显著的统计学意义。

资料来源：通化金马公告，民生证券研究院

3.3 国内重点产品介绍：先声药业引进Varoglutamstat

- ◆ 先声药业的Varoglutamstat (SIM0408, PQ912) 针对Aβ上游的谷氨酰胺环化酶 (QPCT)。该酶在AD患者大脑中的含量远高于健康人，能催化N3pE淀粉样蛋白的形成。这是AD患者脑中特有的Aβ肽的一种极具神经毒性的变体，可能作为Aβ聚集的种子导致高度神经毒性的可溶性pE-Aβ寡聚体 (pE-AβO) 的形成，并最终形成神经斑块，引发AD患者的认知能力下降。
- ◆ Varoglutamstat治疗早期AD的全球临床研发已进行到临床II期，在欧洲和美国分别进入IIb期 (VIVIAD研究) 和IIa/b期 (VIVA-MIND 研究)。该项目于2021年12月获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予的“快速通道”资格认定，有望在全球加速审评上市。
- ◆ 2021年6月29日，先声药业与Vivoryon达成战略性区域许可合作，在大中华区开发和商业化针对神经毒性淀粉样蛋白N3pE (pGlu-Aβ) 治疗阿尔茨海默病 (AD) 的药物，包括Vivoryon的临床先导产品候选药物varoglutamstat。2022年2月28日，先声药业宣布PQ912 (SIM0408) 获CDE批准在中国进入临床试验，目前已处于II期临床阶段。

图表24：先声药业的Varoglutamstat



资料来源：先声药业官网，民生证券研究院

3.4 国内重点产品临床试验一览 (部分)

图表25：国内重点产品临床试验一览(1/2)

试验药	成分类别	靶点	登记号/代号	分期	适应症	试验状态	首次登记 / 公示日期	主要指标完成日期	试验完成日期	地区	申办者
八氢氮吡啶	化药	AChE, BCHE	NCT01569516	II期	阿尔兹海默病	状态未知	2012-03-30	2012-07-01(预计)	2012-10-01(预计)	中国内地	长春华洋高科技公司, Beijing Bionovo Medicine Development Co., Ltd.
			NCT03283059 CTR20160973	III期	阿尔兹海默病	状态未知	2017-01-19	2020-09-16(预计)	2021-08-14(实际)	中国内地	长春华洋高科技公司, 江苏神尔洋高科技公司, Shanghai Mental Health Center, Jiangsu Shenyang High-tech Co., Ltd
			CTR20200956	III期	阿尔兹海默病	已完成	2020-06-23		2020-09-27(实际)	中国内地	长春华洋高科技公司
			CTR20202210	I期	阿尔兹海默病	已完成	2020-11-26		2020-12-19(实际)	中国内地	长春华洋高科技公司
			CTR20222356 CJS2022-DIII002	I期	阿尔兹海默病	已完成	2022-09-21		2023-03-13(实际)	中国内地	长春华洋高科技公司, 江苏神尔洋高科技公司
Varoglutamstat	化药	QPCT	NCT02389413 EUCTR2014-001967-11	II期	阿尔兹海默病	已完成	2014-08-20	2017-04-01(实际)	2017-04-01(实际)	比利时, 芬兰, 法国, 德国, 荷兰, 西班牙, 瑞典	Vivoryn Therapeutics, Amsterdam UMC, Julius Clinical, The Netherlands
			NCT04498650 NCT03919162 CTR20221001 EUCTR2019-003532-23 VIVIAD	II期	阿尔兹海默病	招募完成	2019-04-15	2023-11-30(预计)	2023-11-30(预计)	中国内地, 美国, 丹麦, 德国, 荷兰, 波兰, 西班牙	National Institute on Aging (NIA), Vivoryn Therapeutics, Nordic Group B.V., Amsterdam UMC, Haupt Pharma, 先声药业集团有限公司
氟诺哌齐	化药	AChE	CTR20181428	I期	阿尔兹海默病	已完成	2018-08-27		2019-01-25(实际)	中国内地	中国科学院上海药物研究所, 江苏康缘药业股份有限公司
			CTR20190664	I期	阿尔兹海默病	已完成	2019-04-08		2019-08-03(实际)	中国内地	中国科学院上海药物研究所, 江苏康缘药业股份有限公司
			CTR20191878	I期	阿尔兹海默病	已完成	2019-09-20		2019-10-18(实际)	中国内地	中国科学院上海药物研究所, 江苏康缘药业股份有限公司
			CTR20192724	I期	阿尔兹海默病	已完成	2020-01-03		2020-01-21(实际)	中国内地	中国科学院上海药物研究所, 江苏康缘药业股份有限公司
			CTR20212054	II期	阿尔兹海默病	招募中	2021-08-24			中国内地	中国科学院上海药物研究所, 江苏康缘药业股份有限公司

资料来源: Insight, 民生证券研究院

3.4 国内重点产品临床试验一览 (部分)

图表26：国内重点产品临床试验一览(2/2)

试验药	成分类别	靶点	登记号/代号	分期	适应症	试验状态	首次登记 / 公示日期	主要指标完成日期	试验完成日期	地区	申办者
HEC30654-AcOH	化药	HTR6	NCT03655873 CTR20181499	I期	阿尔兹海默病	状态未知	2018-08-24	2019-10-30(预计)	2019-12-17(实际)	中国内地	东阳光药业
OAB-14	化药	--	CTR20231214	I期	阿尔兹海默病	招募中	2023-04-21			中国内地	山东新华制药股份有限公司 山东淄博新达制药有限公司
SHR-1707	单特异性抗体	A β	NCT04745104	I期	阿尔兹海默病	已完成	2020-12-01	2022-03-21(实际)	2022-03-21(实际)	澳大利亚	Atridia
			NCT04973189 CTR20210885	I期	阿尔兹海默病	已完成	2021-04-26	2022-01-13(实际)	2022-01-13(实际)	中国内地	上海恒瑞医药有限公司
			NCT05681819 CTR20223438 SHR-1707-102	I期	阿尔兹海默病	招募中	2022-12-29	2025-08-18(预计)	2025-08-18(预计)	中国内地	上海恒瑞医药有限公司
AD-35	化药	AChE	CTR20160808	I期	阿尔兹海默病	招募完成	2016-10-28			中国内地	浙江海正药业股份有限公司
			CTR20171626	I期	阿尔兹海默病	招募完成	2018-01-28			中国内地	浙江海正药业股份有限公司
			NCT03625401	II期	阿尔兹海默病	状态未知	2018-07-24	2020-12-01(预计)	2020-12-31(预计)	美国	浙江海正药业股份有限公司, Medpace
			NCT03790982 CTR20181184	II期	阿尔兹海默病	状态未知	2018-07-26	2020-12-30(预计)	2021-07-30(预计)	中国内地	浙江海正药业股份有限公司
美可比林	化药	AChE	CTR20171446 ChiCTR1800016198	I期	阿尔兹海默病	招募中	2017-11-23			中国内地	江苏欧威医药有限公司, 烟台益诺依生物医药科技有限公司, 江苏先声药业有限公司

资料来源: Insight, 民生证券研究院

04. CDMO下一风口将至

Lecanemab和Donanemab用法用量测算

- ◆ 基于Calrity AD研究，假设Icanemab获批后的用法用量为10mg/kg，每两周一次，患者长期用药，即每年用药26次。假设患者体重为75kg，则每位患者每年的用药量为 $10\text{mg}/\text{kg} \times 75\text{kg} \times 26 = 15600\text{mg} = 19.5\text{g}$ 。
- ◆ 基于TRAILBLAZER-ALZ的II期临床试验使用Donanemab单抗治疗，给药方式为每4周给药一次，前三次给药700mg，之后剂量均为1400mg，治疗72周。则一年的Aduhelm的用药量为 $700\text{mg} \times 3 + 1400\text{mg} \times 9 = 14700\text{mg} = 14.7\text{g}$ 。
- ◆ 假设用药患者为100万人，人均年用药量按15g计算，则100万患者对应每年用量约为15吨。
- ◆ 所需年产能计算：
 - ◆ 1) 纯化回收率，我们假设为80%；
 - ◆ 2) 制剂产率，我们假设为95%；
 - ◆ 3) 抗体表达量，我们假设为5g/L；
 - ◆ 4) 单产线每年生产批次，我们假设为18个batch；
 - ◆ 则每年所需产能约为22万升。

◆ **全球生物药CDMO产能加速扩张，阿尔兹海默症药物需求激增将进一步推动CDMO行业的增长。**根据全球生物药CDMO龙头产能规划，2023年Lonza产能约45万升、三星生物60.4万升、药明生物32万升、勃林格殷格翰38.7万升、Fujifilm为33.7万升、Celltrion为25万升。AD用药人群庞大，且每人用量较大，随着AD领域的积极进展，我们认为现有生物大分子CDMO的供需格局有望改善。

◆ **未来几年各公司在全球保持大规模扩张：**

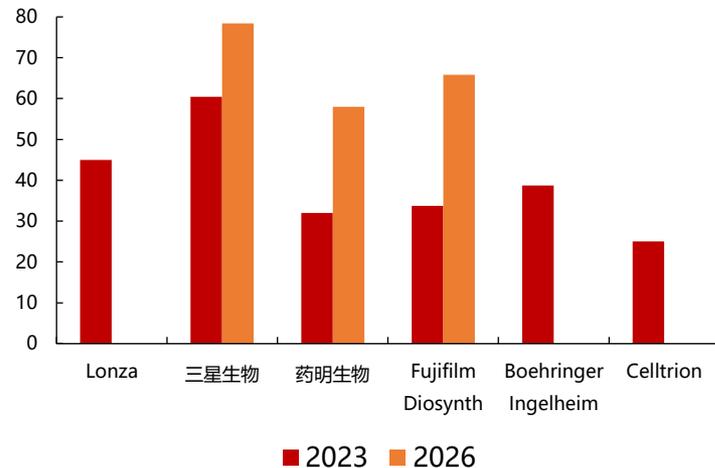
(1) Lonza于2022年新增Portsmouth的中型哺乳动物产品设施、Visp的制剂和生物偶联物设施，截至2023年Q1已经开始运营。公司投资5亿瑞士法郎在瑞士Stein建造一个大型商业化制剂工厂，预计2026年完工。

(2) 三星生物4号工厂于2023年6月初全面投产，公司以34个1.5万升发酵罐为生产主力，总产能达到60.4万升。公司还投资1.9万亿韩元建设5号工厂，拥有18万升产能，预计今年开始建设、2025年4月前投入运营，全面建成后公司总产能将达到78.4万升，保持全球领先。5号工厂是公司第二生物园区的第一个工厂，第二园区竣工后公司总产能将达到132.4万升。

(3) 药明生物持续增加全球产能，顺应后期和商业化生产项目的快速增长趋势。截至2022年底公司在全球拥有14个原液生产工厂，总产能约26.2万升，2026年原液产能将扩大至约58万升。

(4) Fujifilm扩建丹麦工厂，新增16万升生物反应器，丹麦工厂产能将达到40万升，公司预计2026年完成扩建。公司计划在美国Holly Springs建设价值20亿美元的哺乳动物细胞培养工厂，配备16万升生物反应器进行大规模细胞培养生产，并且可能根据市场需求扩大至64万升产能，预计2025年投产，旨在灵活应对订单的增加。

图表27：全球大分子CDMO产能规划（万升）



资料来源：各公司公告，民生证券研究院（备注：Lonza、Boehringer Ingelheim、Celltrion公司暂未公布2026年产能规划）

海外重点CDMO公司生物大分子产能梳理

图表28：全球头部生物药CDMO产能一览

海外大分子CDMO产能			
公司	基地	功能	生产规模
Lonza	美国朴茨茅斯	哺乳动物细胞产品的临床和商业化生产， mRNA套件	产能：140000L
	美国Hayward	哺乳动物细胞产品的临床生产	产能：6000L
	英国Slough	哺乳动物细胞产品的开发和cGMP生产， 专注于单抗和重组蛋白	产能：6000L
	新加坡Tuas	哺乳动物细胞产品开发和GMP生产	产能：84000L
	西班牙Porriño	后期临床和商业化哺乳动物细胞产品生产	产能：40000L
	瑞士Visp	哺乳动物和微生物细胞产品， 商业化mRMA套件， 生物偶联物套件	产能：169000L
	中国广州	哺乳动物细胞系， 工艺和分析开发服务， cGMP定制生产	产能：6000L
	荷兰Geleen	mRMA开发实验室及临床cGMP生产	
	瑞士Stein (2023年动工)	用于临床和商业化供应的大型cGMP制剂生产基地	
Catalent	美国BALTIMORE	基因治疗工厂， 重点是AAV等病毒载体的上下游工艺开发	规模：120000平方英尺
	美国BLOOMINGTON	临床和商业化生产、 制剂填充及包装	规模：950000平方英尺
	美国EMERYVILLE	为公司专有的SMARTag技术提供开发和生产	
	美国HARMANS/BWI	1工厂有10个cGMP生产车间， 2工厂规划8个cGMP车间（开发中）	规模：345000平方英尺
	美国KANSAS CITY	CMC分析	规模：421000平方英尺
	美国MADISON	哺乳动物细胞系工程和生物制造	
	美国MORRISVILLE	分析服务中心	规模：186000平方英尺
	美国PRINCETON	商业化细胞治疗生产基地， 配备16个洁净室和QC实验室	规模：30000平方英尺
	意大利ANAGNI	生物制剂包装	
	比利时BRUSSELS	注射剂填充和包装	规模：265000平方英尺
药明生物	比利时GOSSSELIES	临床生产工厂+专用CGxp工厂+商业化生产工厂	规模：130000平方英尺
	德国DUSSELDORF	iPSCs开发和生产	规模：7500平方英尺
	法国LIMOGES	临床生物制剂开发和填充	
	英国OXFORDSHIRE	生物疗法和疫苗的开发及生产	规模：265000平方英尺
	中国无锡	临床/商业化	产能：113000L
	中国上海	临床/商业化	产能：6700L
	中国杭州	临床/商业化	产能：12300L
	中国苏州	临床	产能：7000L
	中国河北	商业化	产能：48000L
	爱尔兰敦多克	商业化	产能：54000L
药明生物	德国伍珀塔尔	商业化	产能：15000L
	美国新泽西	临床	产能：6000L
	中国成都 (2023年拟投产)	临床/商业化	产能：48000L
	中国上海 (2023年拟投产)	临床	产能：10000L
	中国无锡 (2024年拟投产)	商业化	产能：120000L
	美国马萨诸塞州伍斯特 (2024拟投产)	临床/商业化	产能：24000L
新加坡 (2024拟投产)	临床/商业化	产能：120000L	

资料来源：各公司公告， 民生证券研究院

图表29：全球头部生物药CDMO产能一览 (续表)

海外大分子CDMO产能			
公司	基地	功能	生产规模
Samsung Biologics	仁川工厂1	商业生产设施	产能：30000L
	仁川工厂2	商业生产设施	产能：154000L
	仁川工厂3	商业生产设施	产能：180000L
	仁川工厂4	商业生产设施	产能：240000L
	仁川工厂5 (预计2025年4月投产)	商业生产设施， ADC药物生产	产能：180000L
Fujifilm Diosynth	美国德克萨斯州College Station (预计2024年完成扩建)	功能：疫苗和先进治疗	规模：438000平方英尺
	丹麦Hillerød (预计2026年完成扩建)	功能：大型生物制品， 病毒疫苗和病毒载体CDMO	产能：400000L
	美国北卡罗来纳州Holly Springs (2025年上线)	功能：大规模哺乳动物细胞培养生产基地	产能：160000L
	美国北卡罗来纳州RTP (预计2024年春完成扩建)	功能：生物制剂GMP生产基地； 过程与分析开发实验室（扩建生物工艺创新中心）	规模：170000平方英尺； 151000平方英尺
	英国Teesside (预计2023年底/2024年初完成扩建)	功能：细胞培养， 基因治疗	产能：13500L
Boehringer Ingelheim	美国加州Thousand Oaks	功能：临床和商业化细胞疗法生产基地	规模：90000平方英尺
	美国马塞诸塞州Watertown (预计2023年秋季投入运营)	功能：病毒载体、 先进疗法的工艺开发和生产工厂	产能：250L
	全球细胞培养基基地	商业化细胞培养	产能：375000L
Celltrion	全球微生物和酵母发酵基地	商业化微生物和酵母发酵	产能：12000L
	韩国仁川工厂1	生物药生产	产能：100000L
	韩国仁川工厂2	生物药生产	产能：90000L
	韩国仁川工厂3 (预计2023Q4建成)	生物药生产	产能：60000L

05. 风险提示

- ◆ 产品研发不及预期风险。创新药研发存在临床试验数据不及预期方向。国内外的临床试验患者招募存在不及预期风险，试验进展及随访存在不及预期风险，试验数据分析进度存在不及预期风险。AD领域整体研发难度大，失败案例多，研发不及预期风险较大。
- ◆ 市场竞争加剧风险。AD领域市场潜力大，国内外药企有多项在研产品布局，随着研发及上市申报的推进，存在市场竞争加剧的风险，进而导致销售不及预期风险。
- ◆ 产品产能不及预期风险。AD产品多数为大分子产品，与传统小分子药物相比，产品生产和产能建设有一定技术壁垒，存在产能不及预期风险。
- ◆ 监管政策变化风险等。国内医药行业受政策严格监管，创新药及生物类似药的研发、上市、销售等环节均受政策影响，药品审评审批政策、医保政策、准入政策等存在变化的风险。
- ◆ 仿制药风险。创新药产品待专利到期后存在仿制药上市风险，仿制药上市后存在抢占原研药物市场份额的风险。
- ◆ 集采风险。仿制药产品及专利过期的创新药产品存在纳入集采风险。若参与集采，存在价格大幅下降，集采约定量不及预期风险，若不参与集采同样存在销售量大幅下降的风险。已集采产品存在集采续约中，价格再度下降，或者集采续约中竞争加剧而失去原有市场份额的风险。

THANKS 致谢

医药研究团队:



分析师 王班

执业证号: S0100523050002

邮件: wangban@mszq.com



研究助理 王维肖

执业证号: S0100123050028

邮件: wangweixiao@mszq.com

民生证券研究院:

上海: 上海市浦东新区浦明路8号财富金融广场1幢5F; 200120

北京: 北京市东城区建国门内大街28号民生金融中心A座18层; 100005

深圳: 广东省深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦32层05单元; 518026

分析师声明:

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并登记为注册分析师, 基于认真审慎的工作态度、专业严谨的研究方法与分析逻辑得出研究结论, 独立、客观地出具本报告, 并对本报告的内容和观点负责。本报告清晰地反映了研究人员的研究观点, 结论不受任何第三方的授意、影响, 研究人员不曾因、不因、也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

评级说明:

投资建议评级标准	评级	说明
以报告发布日后的12个月内公司股价(或行业指数)相对同期基准指数的涨跌幅为基准。其中:A股以沪深300指数为基准;新三板以三板成指或三板做市指数为基准;港股以恒生指数为基准;美股以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。	公司评级	推荐 相对基准指数涨幅15%以上
		谨慎推荐 相对基准指数涨幅5%~15%之间
		中性 相对基准指数涨幅-5%~5%之间
		回避 相对基准指数跌幅5%以上
	行业评级	推荐 相对基准指数涨幅5%以上
		中性 相对基准指数涨幅-5%~5%之间
		回避 相对基准指数跌幅5%以上

免责声明:

民生证券股份有限公司(以下简称“本公司”)具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。

本报告仅供本公司境内客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。本报告仅为参考之用, 并不构成对客户的投资建议, 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, 客户应当充分考虑自身特定状况, 不应单纯依靠本报告所载的内容而取代个人的独立判断。在任何情况下, 本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容而导致的任何可能的损失负任何责任。

本报告是基于已公开信息撰写, 但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断, 且预测方法及结果存在一定程度局限性。在不同时期, 本公司可发出与本报告所刊载的意见、预测不一致的报告, 但本公司没有义务和责任及时更新本报告所涉及的内容并通知客户。

在法律允许的情况下, 本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易, 也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问、咨询服务等相关服务, 本公司的员工可能担任本报告所提及的公司的董事。客户应充分考虑可能存在的利益冲突, 勿将本报告作为投资决策的唯一参考依据。

若本公司以外的金融机构发送本报告, 则由该金融机构独自为此发送行为负责。该机构的客户应联系该机构以交易本报告提及的证券或要求获悉更详细的信息。本报告不构成本公司向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议。本公司不会因任何机构或个人从其他机构获得本报告而将其视为本公司客户。

本报告的版权归本公司所有, 未经书面许可, 任何机构或个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、转载、发表、篡改或引用。所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记, 除非另有说明, 均为本公司的商标、服务标识及标记。本公司版权所有并保留一切权利。