

- **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。

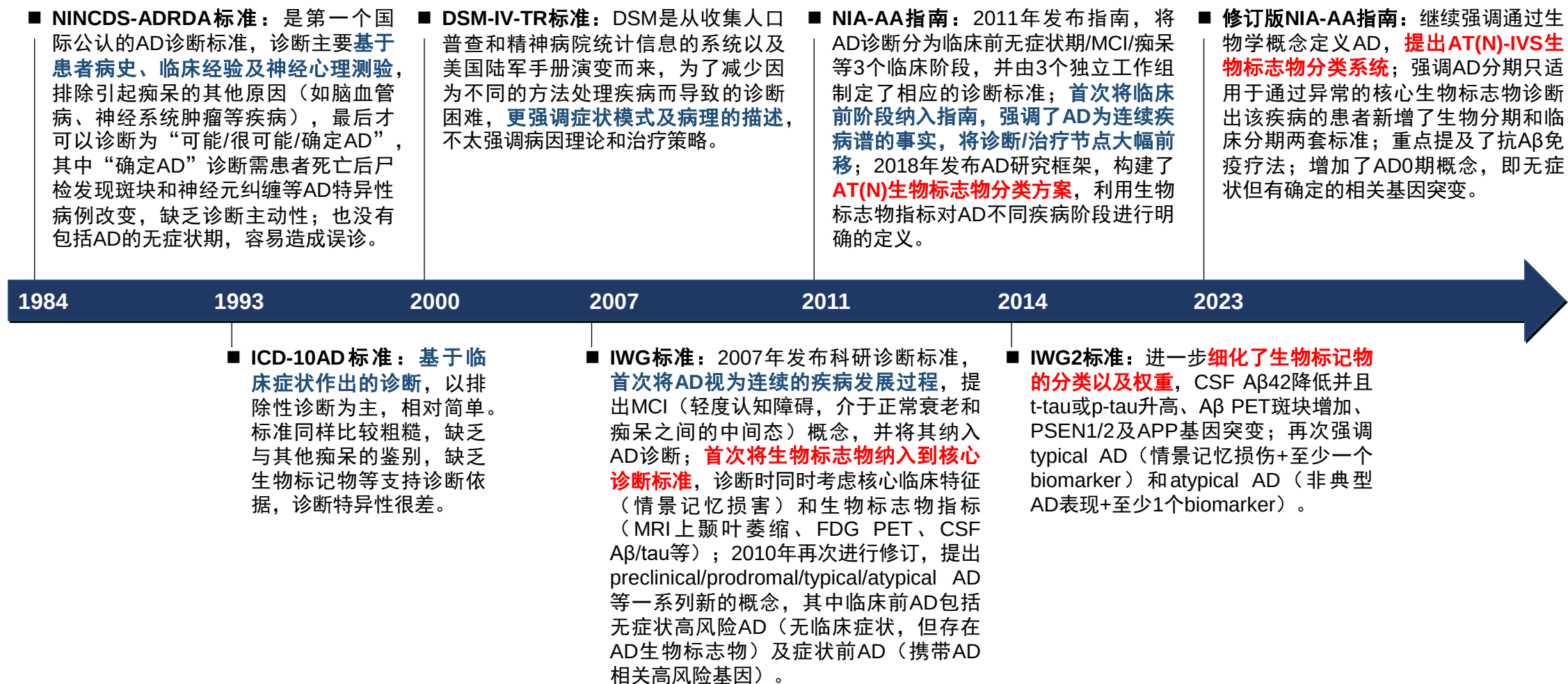
表：痴呆症的分类及占比			表：全球部分国家AD及其他痴呆症疾病负担数据								
分类	疾病	占比				Prevalence		Deaths		DALYs	
				2016 counts	age-standardised rates, 1990-2016		2016 counts	age-standardised rates, 1990-2016		2016 counts	age-standardised rates, 1990-2016
神经变性痴呆	阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease, AD）	50%~70%									
	路易体痴呆（Dementia with Lewy body, DLB）	5%~10%									
	额颞叶变性（Frontotemporal lobar degeneration, FTLD）	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										
			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：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

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		

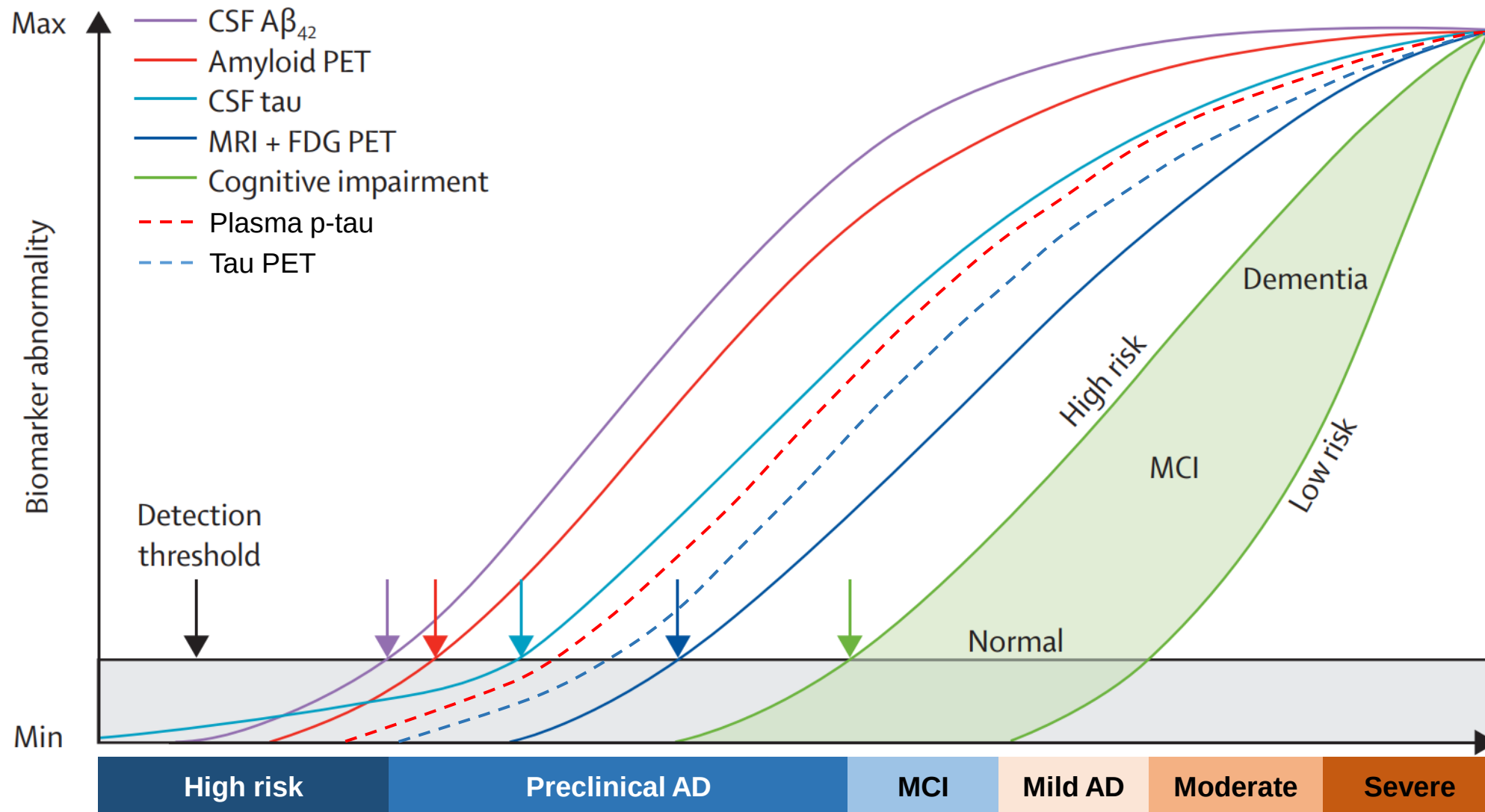
资料来源：NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease，国信证券经济研究所整理

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

请务必阅读正文之后的免责声明及其项下所有内容

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

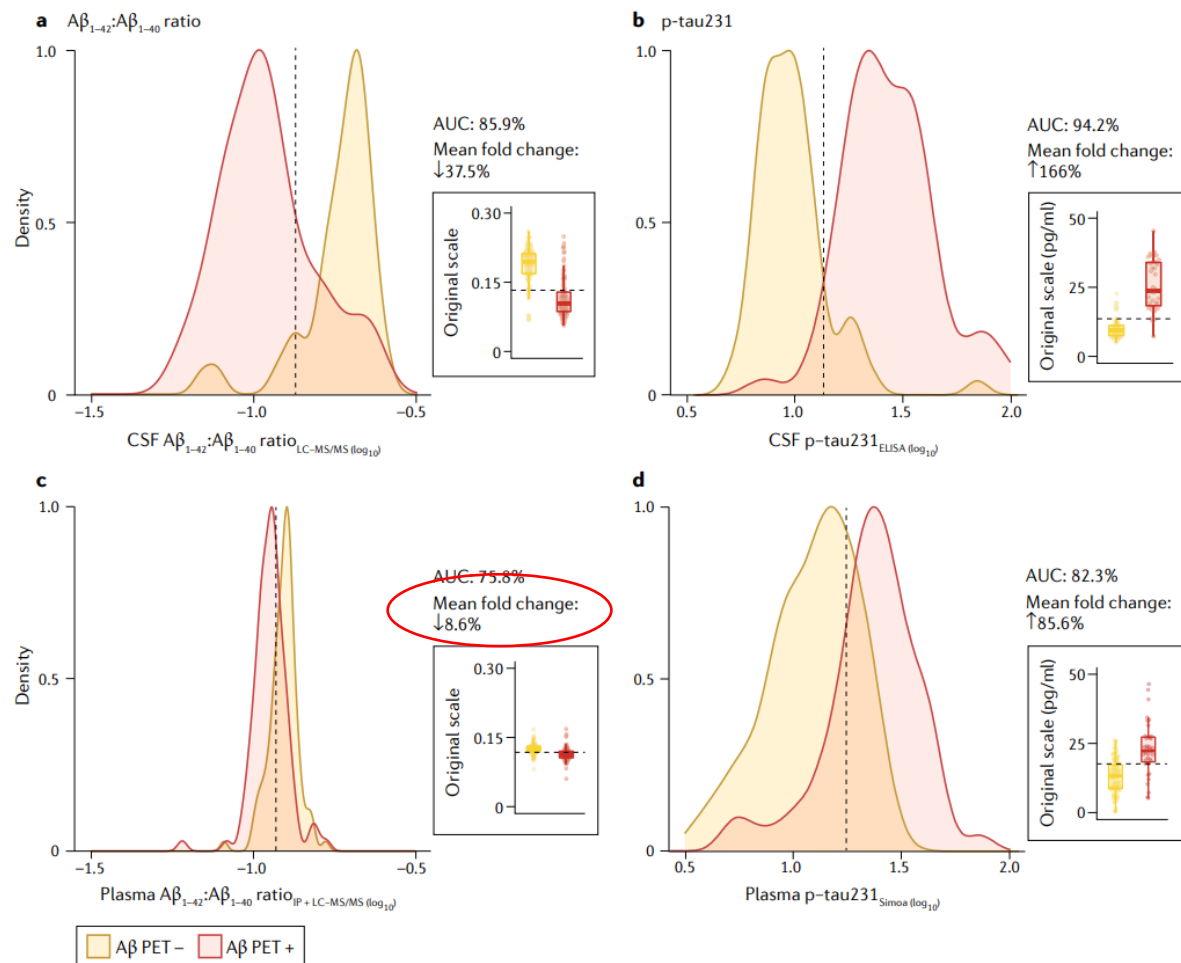
类型	通用名/代号	研发企业	全球进度	全球时间	中国进度	中国时间
Aβ	氟[18F]洛贝平（Amyvid）	Eli Lilly/Fuji film	上市	2012.04		
	氟[18F]美他酚（Vizamil）	Eli Lilly/GE Healthcare/东诚药业	上市	2023.10	IND	2019.10
	氟[18F]贝他苯（Neuraceq）	Bayer/Life Molecular Imaging/先通医药	上市	2024.02	上市	2023.09
	氟[18F]洛贝平（仿制）	东诚药业			NDA	2023.10
	氟[18F]贝他嗪	中国同辐/原子高科			Ph1	2023.11
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]jizaflortaucipir	AC Immune/Genetech/Life Molecular Imaging	Ph3	2022.07		
	[18F]Flornaptitritil	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
金域医学	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

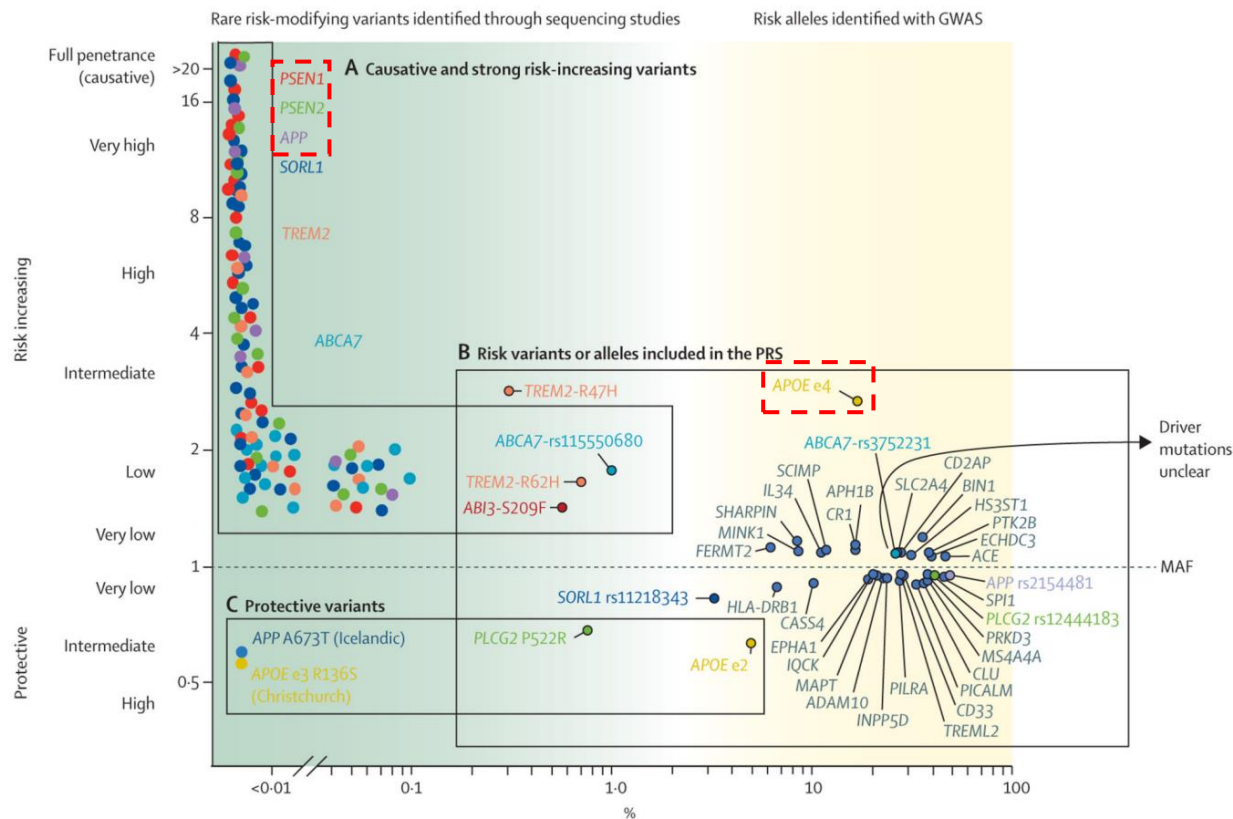
资料来源：各公司官网，国信证券经济研究所整理

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.

资料来源：希森美康，国信证券经济研究所整理

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	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

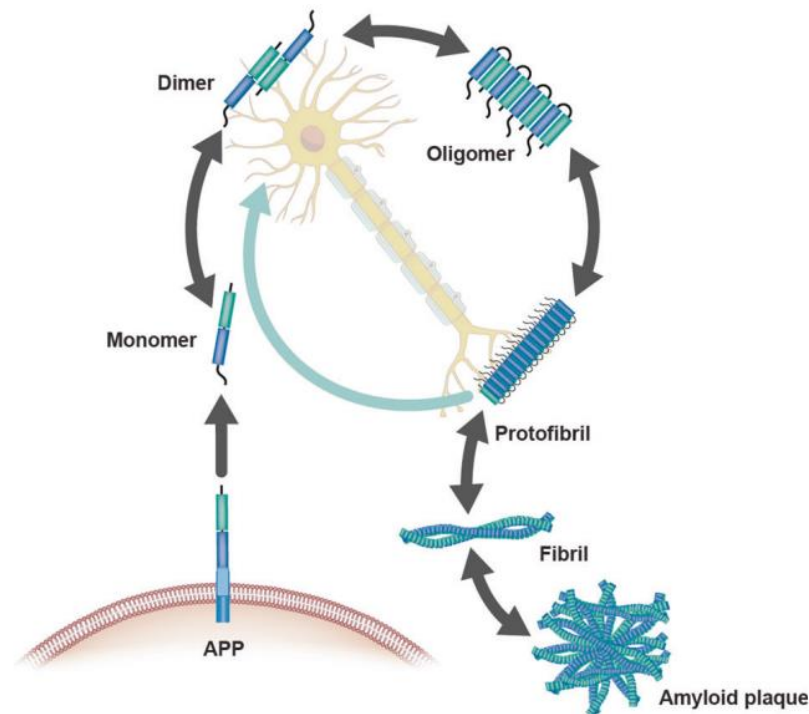
资料来源：《中国阿尔茨海默病报告2021》、《中国阿尔茨海默病报告2024》、卫健委、国信证券经济研究所整理及预测

- [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CTFγ。
- 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的亲和力不高，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Aβ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Aβ。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），Aβ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		Aβ 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%						

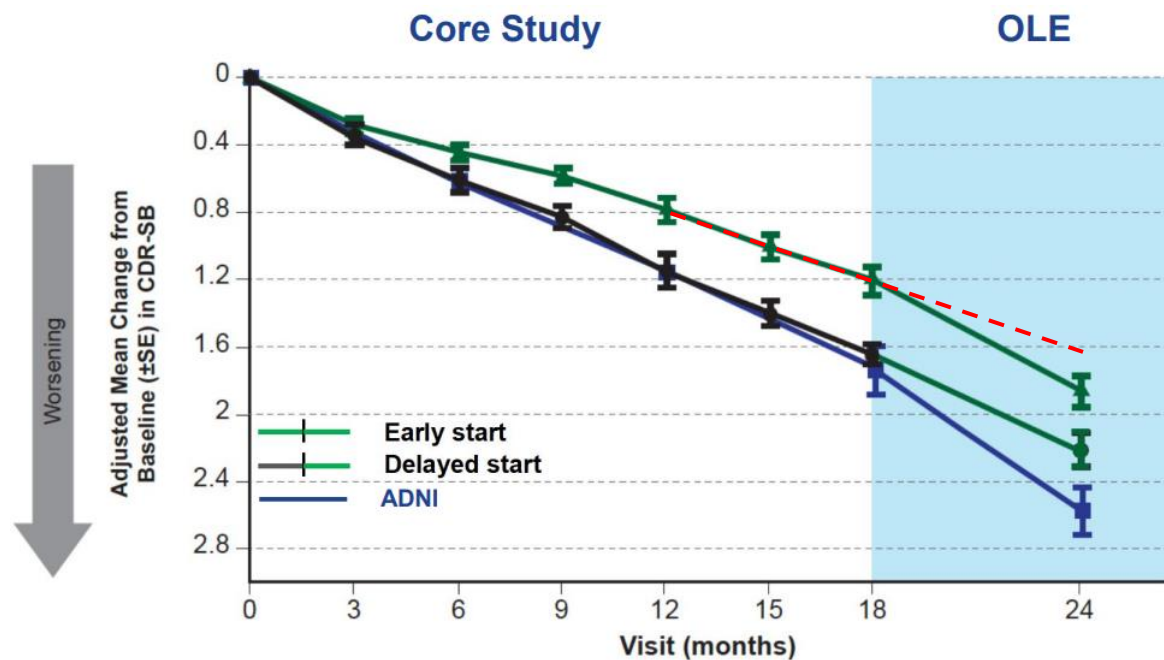
资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

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ANDI差值达到0.95分）。

图：OLE研究24个月CDR-SB数据

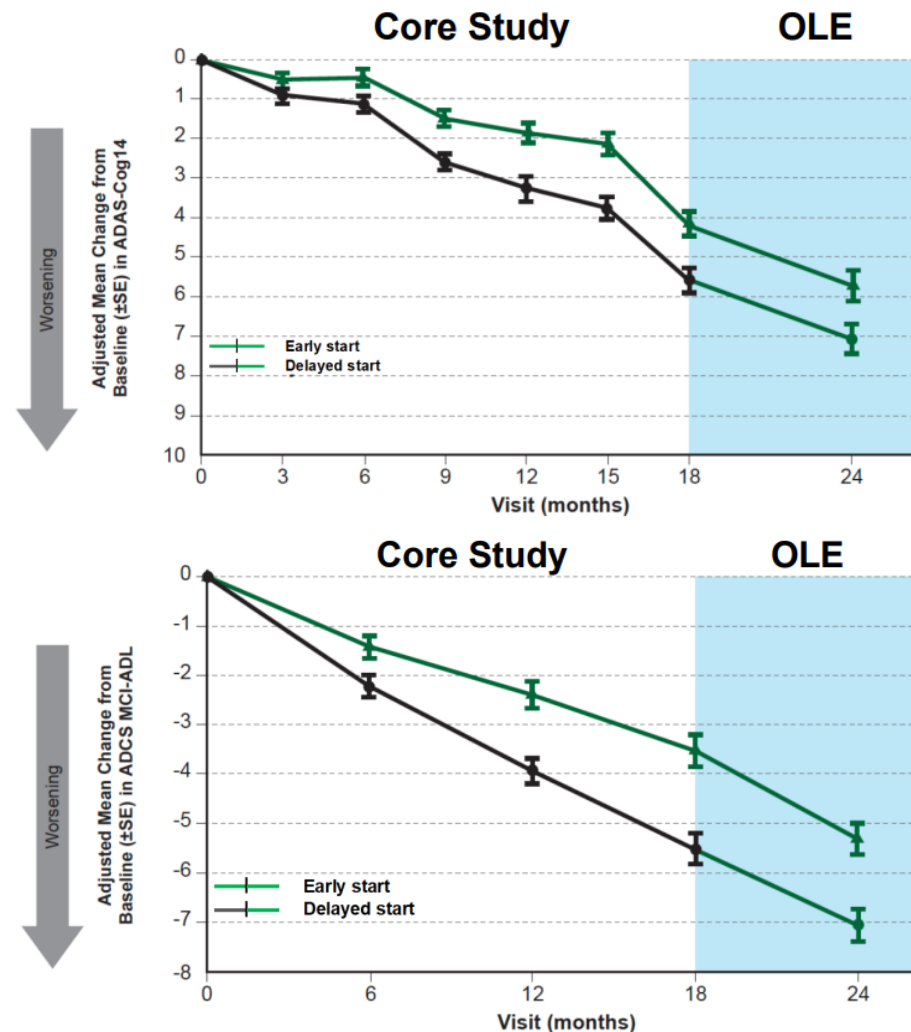


资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

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



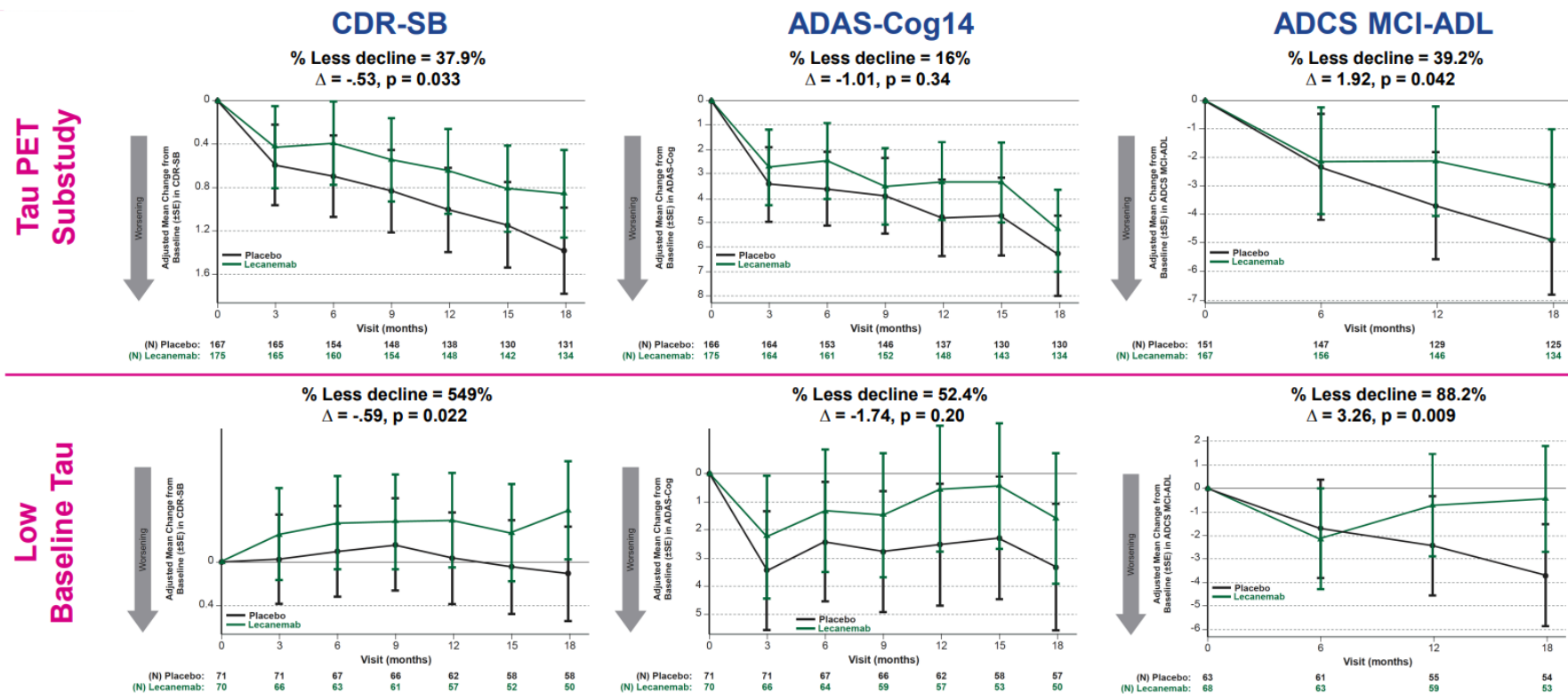
资料来源：Eisai演示材料，国信证券经济研究所整理

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)。

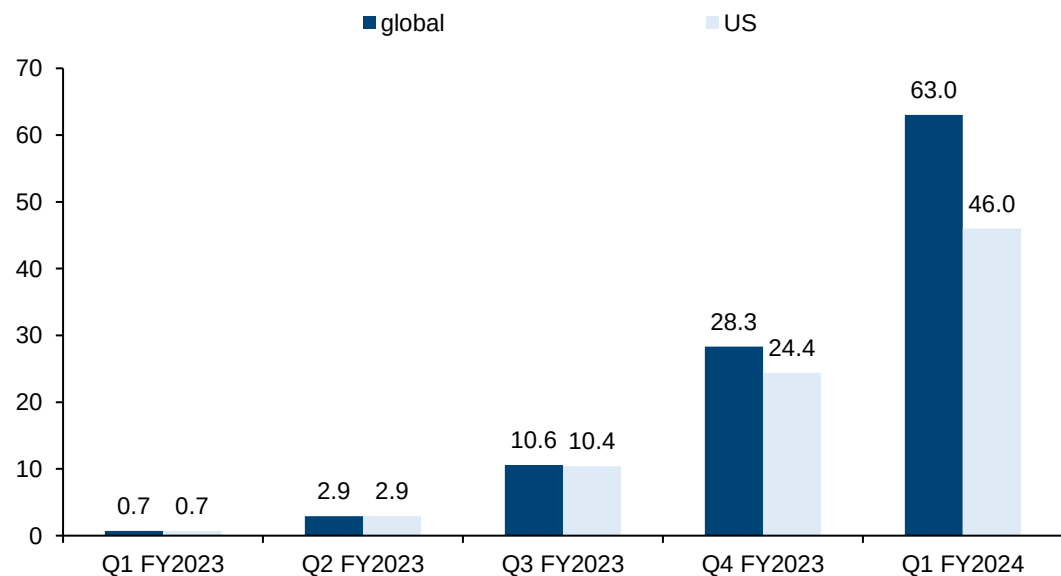
图: Tau PET亚组分析CDR-SB/ADAS-Cog14/ADCS MCI-ADL等量表数据



Lecanemab：获得FDA正式批准后商业化加速

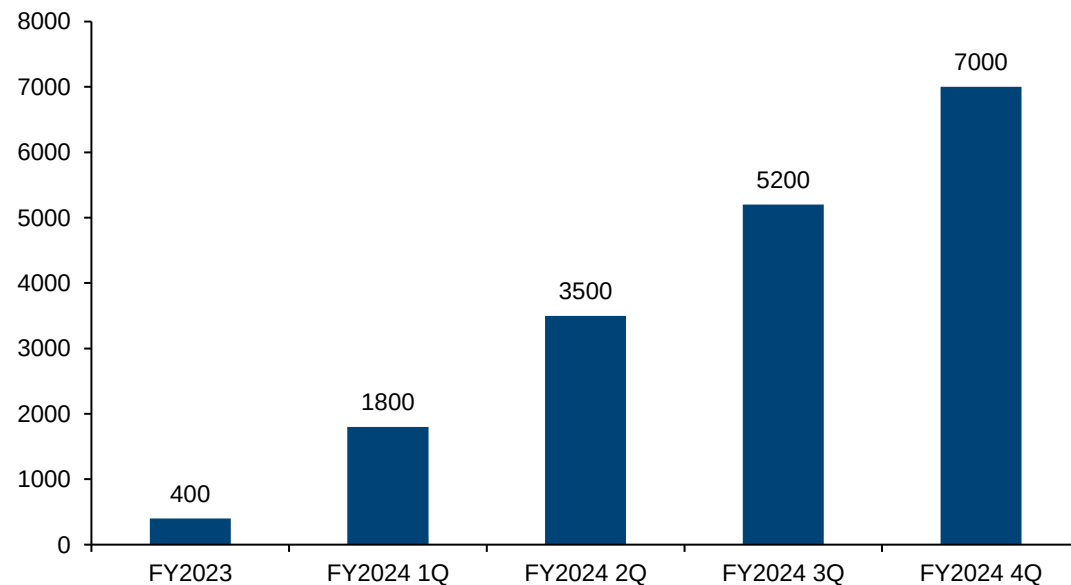
- FY2023，LEQEMBI实现销售42.5亿日元（约合2700万美元），其中2023年7月获得FDA正式批准（traditional approval）后，CMS（Centers for Medicare & Medicaid Services，医疗保险和医疗补助服务中心）拓宽了其医保覆盖范围，拥有Medicare并符合用药标准的个人在达到其Part B免赔额（deductible）后，可获得80%报销（以2.65万美元/年计算，患者仅需自付约5300美元）。2023年9月及2024年1月，LEQEMBI分别在日本及中国获批。
- FY2024Q1，LEQEMBI实现全球销售63亿日元（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-Aβ的抗体药物

■ Donanemab（商品名：KISUNLA）是Eli Lilly开发的一款靶向pGlu3-Aβ的抗体，这种焦谷氨酸修饰的Aβ也叫Aβ（p3-42）、pE3-Aβ、N3pG，pGlu3-Aβ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Aβ的一种极具神经毒性的变体。

表：Clarity AD研究临床数据

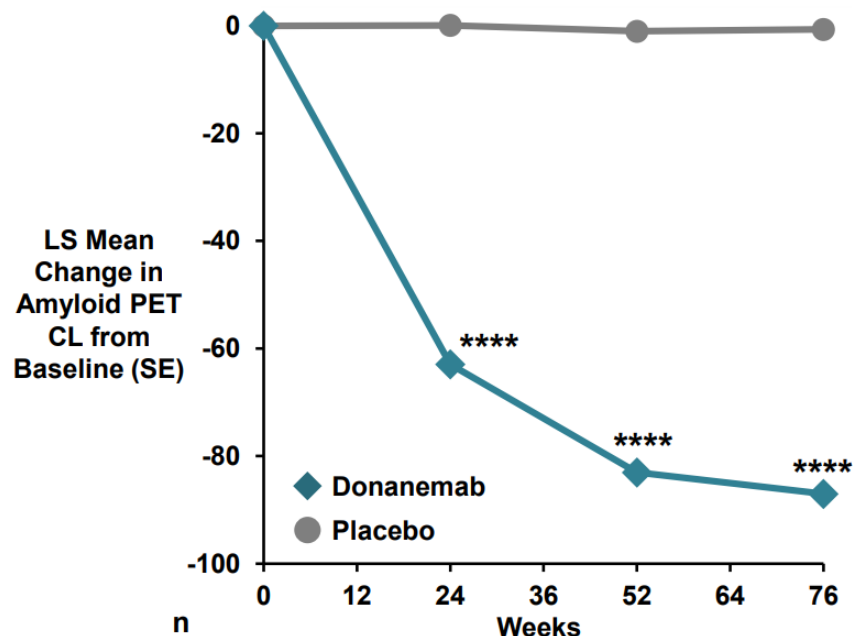
通用名		Donanemab					
研发企业		Eli Lilly					
靶点		pGlu3-Aβ					
剂量程序		700 mg q4Wx3，随后1400 mg q4W i.v.					
临床进展		Ph3					
研究		TRAILBLAZER-ALZ		TRAILBLAZER-ALZ 2			
剂量组		Donanemab	Placebo	Donanemab（全人群）	PBO（全人群）	Donanemab（中低tau）	PBO（中低tau）
给药时间		18mo					
患者人群		MCI（~20%）、mild-AD（~80%）					
患者基线	入组人数	131	126	860	876	558	594
	年龄	75	75.4	73.0	73.0	74.3	74.3
	iADRS	106.2±13.0	105.9±13.2	104.1±14.3	103.6±14.0	105.7±13.8	105.5±13.7
	CDR-SB评分	3.6±2.1	3.4±1.7	4.0±2.1	3.9±2.1	3.7±2.1	3.7±2.0
	ADAS-Cog ₁₃ 评分	27.6±7.7	27.5±7.6	28.7±8.8	29.3±8.9	27.5±8.5	27.8±8.4
	ADCS-MCI-ADL评分	/	/	66.3±8.6	66.4±8.3	66.7±8.5	66.9±8.5
	MMSE评分	23.6±3.1	23.7±2.9	22.4±3.8	22.2±3.9	23.1±3.6	22.8±3.8
有效性	Amyloid PET（CL）	107.6±36.0	101.1±33.3	103.5±34.5	101.6±34.5	102.4±34.7	100.9±35.1
	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

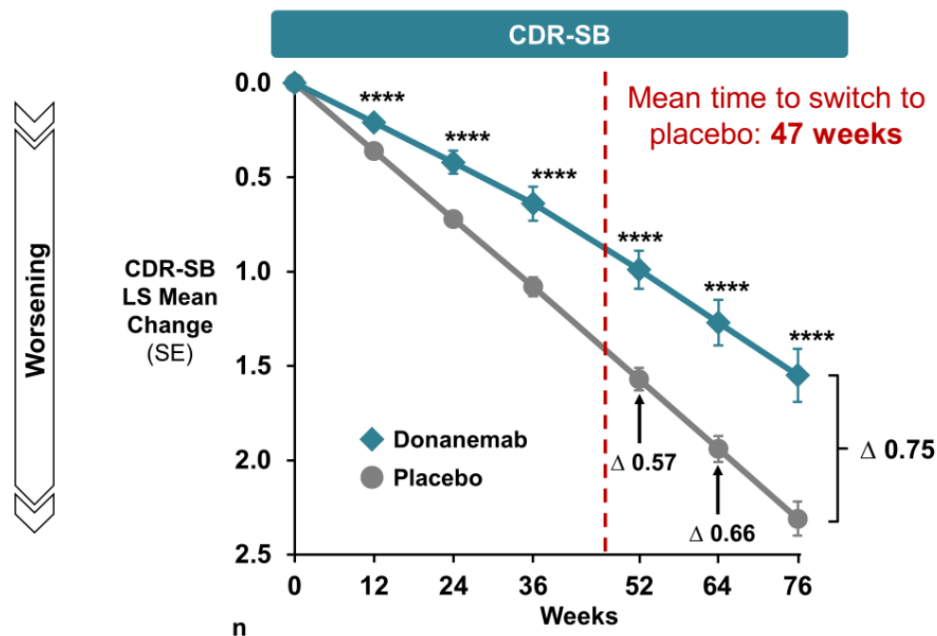
- 接受Donanemab治疗76周后，受试者平均A β 斑块水平较基线下降87 CL（-84%），其中无/极低（No/Very-Low）、中低（Low-Medium）及高（High）Tau基线水平受试者平均A β 斑块水平较基线分别下降86%/85%/80%，P-tau217水平分别下降56%/39%/33%，GFAP水平分别下降22%/21%/18%，在不同的Tau基线患者中使用Donanemab后疾病相关生物标志物（Disease-Relevant Biomarkers）均有所改善。
- 在第24/52/76周，分别有30%/66%/76%接受Donanemab受试者A β 斑块水平降至< 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

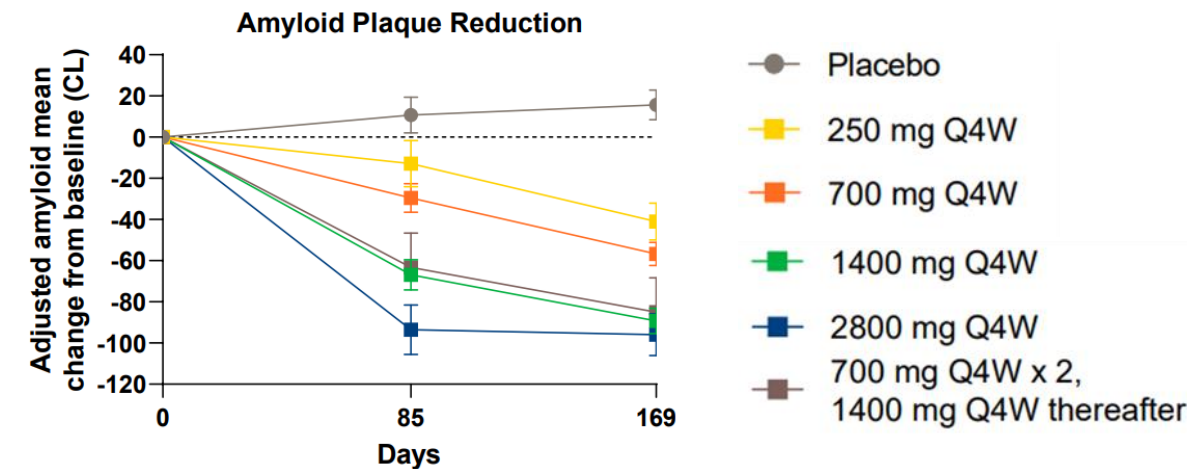


资料来源：PCNS会议演示材料，国信证券经济研究所整理

Remternetug：下一代pGlu3-Aβ抗体药物

- Remternetug是Eli Lilly开发的下一代pGlu3-Aβ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≥16，Aβ PET-CT ≥ 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Aβ斑块清除，其中在第169天1400/2800mg剂量组所有受试者Aβ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ApoEε4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Aβ斑块清除率。

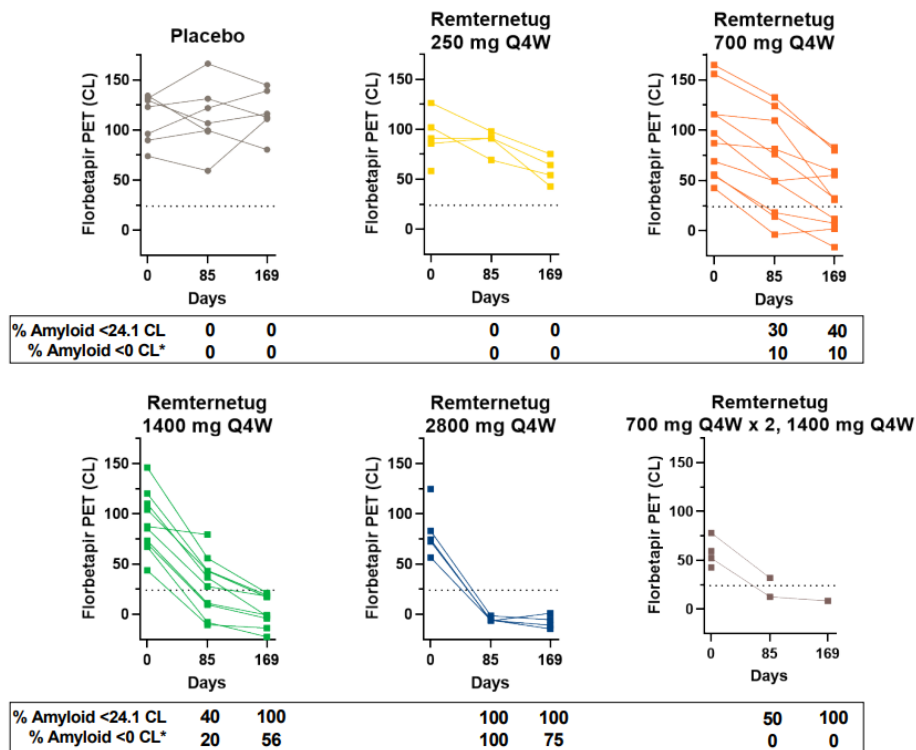
图：第85/169天的Aβ斑块清除数据



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Aβ斑块水平低于阈值或清除比例

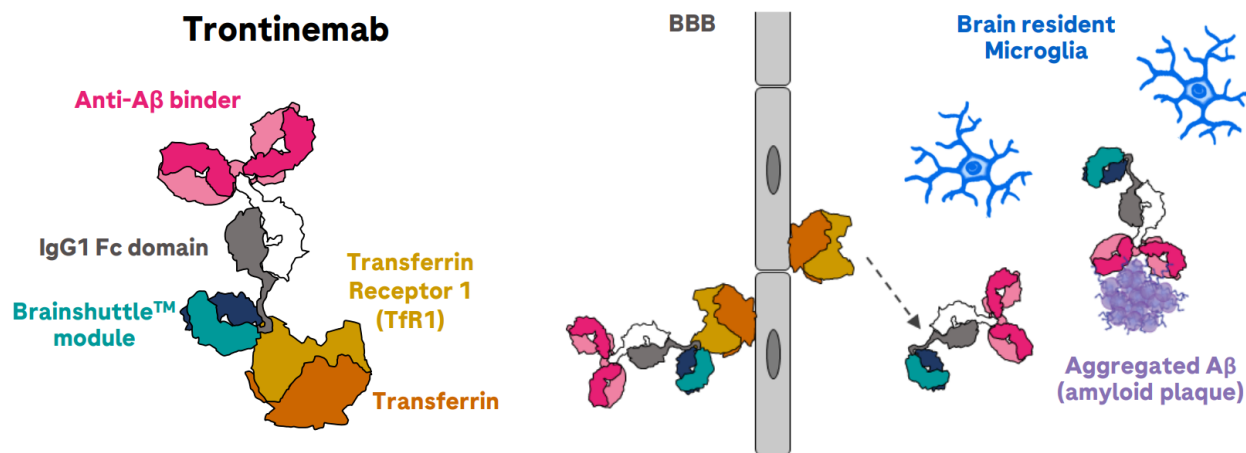


资料来源：AD/PD 2023，国信证券经济研究所整理

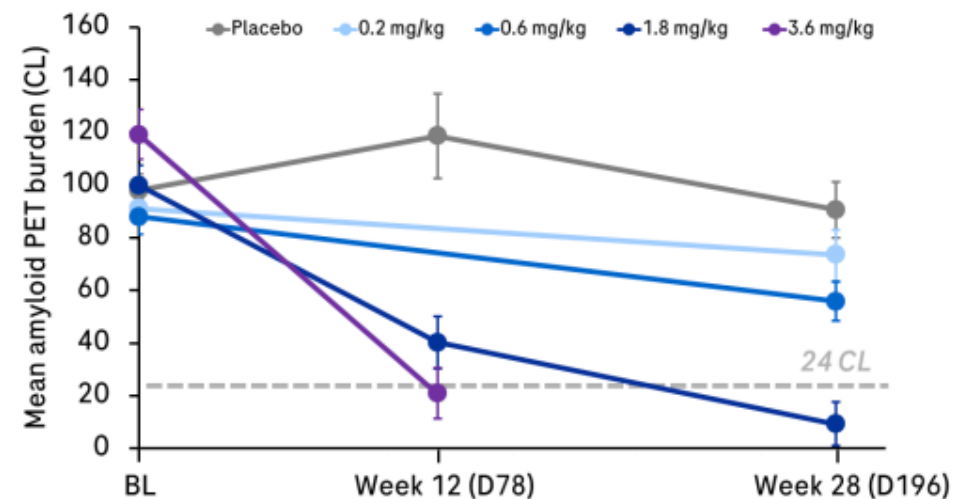
Trontinemab：提升药物跨血脑屏障递送，快速降低A β 斑块水平

- 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



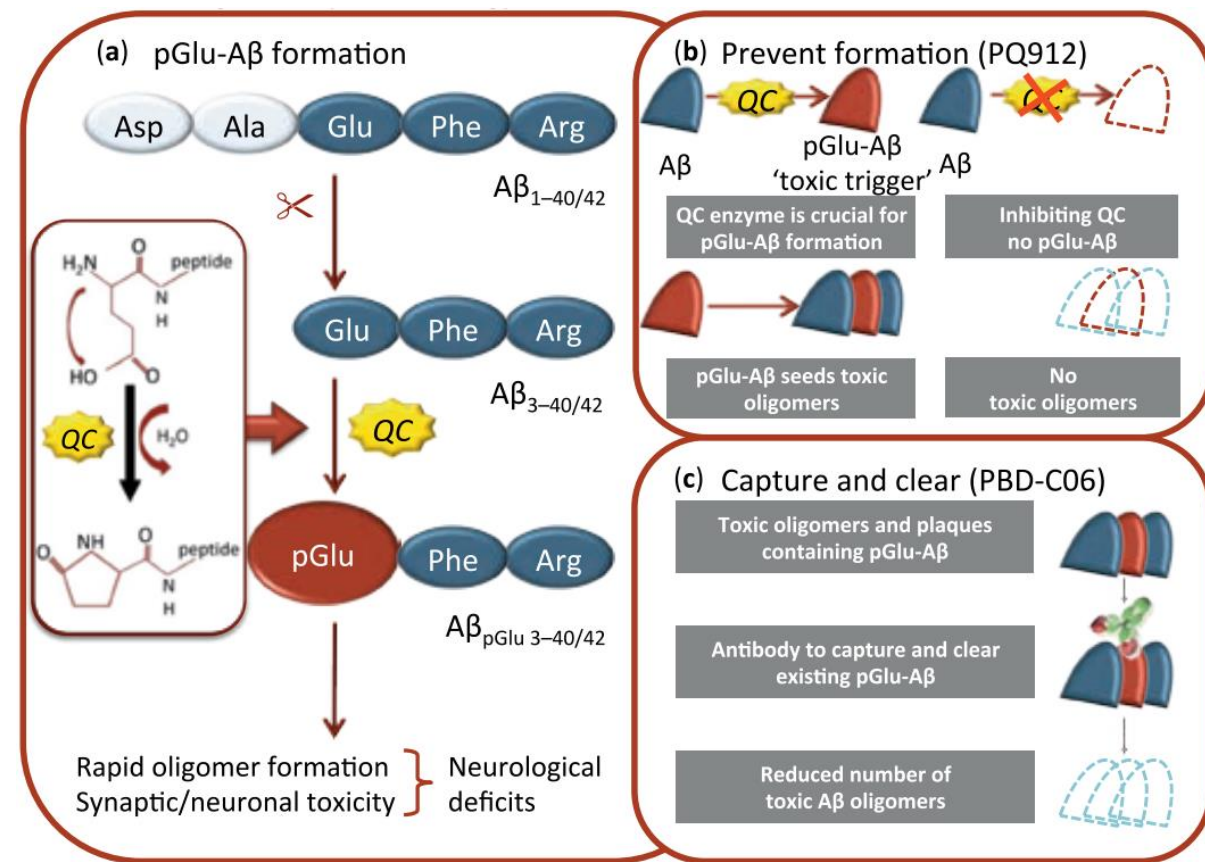
资料来源：Roche Neurology Update演示材料，国信证券经济研究所整理
注：BBB, blood brain barrier, 血脑屏障；microglia, 小胶质细胞

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（glutaminy-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

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/578111011064006122>