

## 医药生物

### 创新药周报：数项研究再获新进展，看阿尔茨海默治疗路在何方

#### 一、本周聚焦：阿尔茨海默症研发盘点

阿尔茨海默病（AD）是一种导致痴呆的进行性神经退行性疾病，随着全球预期寿命的延长导致与衰老相关的疾病的患病率急剧上升。尽管数十年来全球针对阿尔茨海默展开了百余项新药研发项目，但是由于发病机制复杂，无数新药折戟。近一周内数项临床陆续获得了好消息，为这一疾病治疗方案的开发带来了希望。

本周，我们从对阿尔茨海默症多种治病因素的探索进行介绍，并对全球目前在研的百余项治疗方案进行盘点，同时也对本周最新进展的四项临床结果进行更新。

**阿尔茨海默病治疗需求上升，致病因素持续探索中：**随着社会老龄化程度不断加深，预计 2030 年全球用于痴呆症的费用将达 2.54 亿美元。AD 治疗诊断领域在过去数十年取得了重大进展，诊断已从基于症状和体征的综合征，转变为基于疾病病理特征的生物标志物构建：β 淀粉样蛋白沉积、病理性 tau 蛋白和神经变性。目前主流致病因素解释包括：中枢胆碱能系统损伤学说、Aβ 学说、tau 蛋白异常磷酸化学说、炎症损伤学说、兴奋性神经损伤学说、肠道菌群学说。

**百余项治疗药物研发进行中，主流方向 DMT 涉及多种靶点：**AD 治疗方案的开发需要在关注治疗有效性的同时兼顾风险，增加药物开发成功的可能性。根据 2022 Alzheimers Dement 统计的 172 项治疗 AD 试验的 143 种药物来看，DMT 是目前研究中最常见药物，涉及靶点包括淀粉样蛋白、tau、炎症等。

**多项临床研发取得积极成果，阿尔茨海默症药物研发迎来收获期：**本周针对阿尔茨海默症的多项临床研发取得积极成果，全球研发迎来收获期。

- ✓ 礼来 Donanemab 治疗阿尔茨海默症三期头对头击败渤健 Aducanumab。
- ✓ Axsome Therapeutics 疗法 AXS-05 临床 3 期试验达成主要与次要终点。
- ✓ 卫材 Lecanemab 验证性 III 期 Clarity-AD 全部结果公布。
- ✓ Anavex 2-73 治疗阿尔茨海默症认知功能减退 2b/3 期临床成功。

#### 二、医药板块创新药个股行情回顾：

本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为艾迪药业、百济神州-U、博瑞医药、泽璟制药-U、复星医药。后 5 的为众生药业、神州细胞-U、科兴制药、键凯科技、舒泰神。

本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为云顶新耀-B、亚盛医药-B、康哲药业、药明巨诺-B、康宁杰瑞制药-B。后 5 的为三叶草生物-B、先声药业、康诺亚-B、石药集团、荣昌生物-B。

#### 三、本周 IPO：思路迪——PD-L1 成功上市，后续创新梯队已就绪。

百利天恒——化药+中成药+创新生物药，三管齐下的仿创新秀。

#### 四、创新药行业中长期观点：

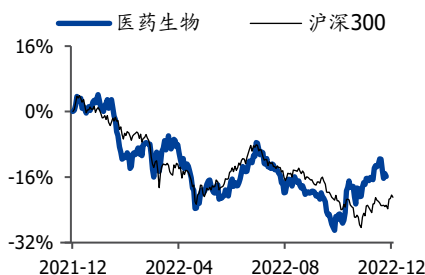
近几年，政策刺激下资本涌入，国内迎来创新大风口。我国的创新市场有较强的政策属性，2017 年 10 月 8 日，两办联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，开启了第一波创新浪潮。叠加药品注册管理办法修订、药品谈判、医保动态调整机制等出台，从政策顶层设计彻底解决了历史上由于研发资源有限、审评不规范&进度慢、招标效率低、入院难度高、医保对接难等造成的创新动力不足的问题。在纲领性政策刺激之下，叠加近年科创板、注册制等推动，创新药赛道资本蜂拥，创新药企业融资加速，也引领了我国创新药投资进入大风口时代。在良好政策环境与资本推动下，国内创新崛起加速。国产创新药陆续进入收获期，未来几年将看到更多重磅创新产品在国内陆续获批上市。

不可忽视的是，政策给予“泛泛创新”的时间窗口越来越短，医保控费趋严、赛道日益拥挤，我们已经慢慢进入到“精选优质创新”的时刻。我国目前创新药研发同质化现象较为严重，靶向药物同质化现象最为严重。创新药上市即重磅炸弹的时代慢慢过去，政策给予“泛泛创新”的时间窗口期越来越短。我们认为，我国的创新药市场在当下已经慢慢从“泛泛创新”进入到“精选优质创新”的时刻。单抗热门靶点未来同质化竞争将持续白热化，同质化产品将逐渐失去竞争力，新技术、稀缺的技术平台、差异化的治疗领域、创新的给药方式等都可能给企业带来更好的竞争格局，有技术沉淀的公司有望脱颖而出。

**风险提示：**1) 负向政策持续超预期；2) 行业增速不及预期。

增持（维持）

#### 行业走势



#### 作者

分析师 张金洋

执业证书编号：S0680519010001

邮箱：zhangjy@gszq.com

分析师 胡佑碧

执业证书编号：S0680519010003

邮箱：huruobi@gszq.com

分析师 应沁心

执业证书编号：S0680521090001

邮箱：yingqinxin@gszq.com

#### 相关研究

- 1、《医药生物：2021Q2 公募基金重仓持股医药仓位变化几何？》2021-07-25
- 2、《医药生物：创新药周报：诺华、强生捷报频传，创新发展动力强劲》2021-07-25
- 3、《医药生物：创新药周报：BTKi 精准抑制 B 细胞增殖，百亿市场未来格局瞩目》2021-07-18

## 内容目录

一、本周聚焦：阿尔茨海默症研发盘点	3
1.1 阿尔茨海默病治疗需求上升，致病因素持续探索中	3
【中枢胆碱能系统损伤学说】	5
【Aβ 学说】	6
【tau 蛋白异常磷酸化学说】	7
【炎症损伤学说】	8
【兴奋性神经损伤学说】	8
【肠道菌群学说】	9
1.2 百余项治疗药物研发进行中，主流方向 DMT 涉及多种靶点	9
1.3 多项临床研发取得积极成果，阿尔茨海默症药物研发迎来收获期	13
【Anavex Life Sciences】Anavex 2-73 治疗阿尔茨海默症认知功能减退 2b/3 期临床成功	14
【卫材】Lecanemab 全球 III 期验证性 Clarity AD 临床研究的结果	15
【Axsome Therapeutics】AXS-05 在临床 3 期试验中达成主要与次要终点	16
【礼来】Donanemab 治疗阿尔茨海默症三期临床头对头击败渤健 Aducanumab	17
二、医药板块创新药个股行情回顾	18
三、本周 IPO：思路迪、百利天恒	19
3.1 思路迪——PD-L1 成功上市，后续创新梯队已就绪	19
3.2 百利天恒——化药+中成药+创新生物药，三管齐下的仿创新秀	23
四、风险提示	27

## 图表目录

图表 1: 2003-2021 中国人口结构变化	4
图表 2: 1990 年至 2019 年中国阿尔茨海默病及相关痴呆症死亡人数排名的变化	4
图表 3: 阿尔茨海默病的病理生理学	5
图表 4: 用于治疗 AD 的胆碱酯酶抑制剂	6
图表 5: APP 在体内的水解途径	7
图表 6: Elenbecestat 及 TTP-488 分子结构	7
图表 7: Masitinib 分子结构	8
图表 8: Itanaprazed 分子结构	9
图表 9: 美金刚分子结构	9
图表 10: AD 不同疾病阶段和受试者相应的认知和生物标志物状态	10
图表 11: 2021 年治疗阿尔茨海默病的临床试验药物（截止日期 2021 年 1 月 5 日）	11
图表 12: CADRO 分组的临床试验所有阶段中疾病调节剂的作用机制	12
图表 13: 阿尔茨海默病三期试验药物的作用机制分布	12
图表 14: 阿尔茨海默病三期试验药物临床试验统计	13
图表 15: ANAVEX@2-73 MoA: SIGMAR1 活化可防止 RNA 基因转录前后的细胞应激	15
图表 16: 卫材 Clarity AD 试验主要终点 CDR-SB 变化值（18 个月）	16
图表 17: AXS-05 为一种新型的 NMDA 受体拮抗剂	17
图表 18: Donanemab 作用机制	18
图表 19: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	19
图表 20: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股	19
图表 21: 思路迪公司管线布局	20
图表 22: 思路迪公司董事及管理层介绍	21
图表 23: 思路迪公司股权结构	22
图表 24: 百利天恒化学制剂类在售产品	24
图表 25: 百利天恒创新生物药研发管线的整体进展情况	25
图表 26: 百利天恒董事及管理层介绍	25
图表 27: 百利天恒股权结构	27

## 一、本周聚焦：阿尔茨海默症研发盘点

本周，针对阿尔茨海默症的多项临床研发取得积极成果：礼来 Donanemab 头对头击败渤健 Aducanumab；Axsome Therapeutics 宣布其在研疗法 AXS-05（右美沙芬+安非他酮）在临床 3 期试验中达成主要与次要终点；卫材 Lecanemab 验证性 III 期 Clarity-AD 全部结果公布；Anavex Life Sciences 宣布 Anavex 2-73 治疗阿尔茨海默症认知功能减退的 2b/3 期临床达到主要终点和关键次要终点。

阿尔茨海默病（AD）是一种导致痴呆的进行性神经退行性疾病，随着全球预期寿命的延长导致与衰老相关的疾病的患病率急剧上升，AD 也逐渐成为全球迄今为止最常见的老年痴呆症。尽管数十年来全球针对阿尔茨海默展开了百余项新药研发项目，但是由于发病机制复杂，无数新药折戟。近一周内数项临床陆续获得了好消息，为这一疾病治疗方案的开发带来了希望。

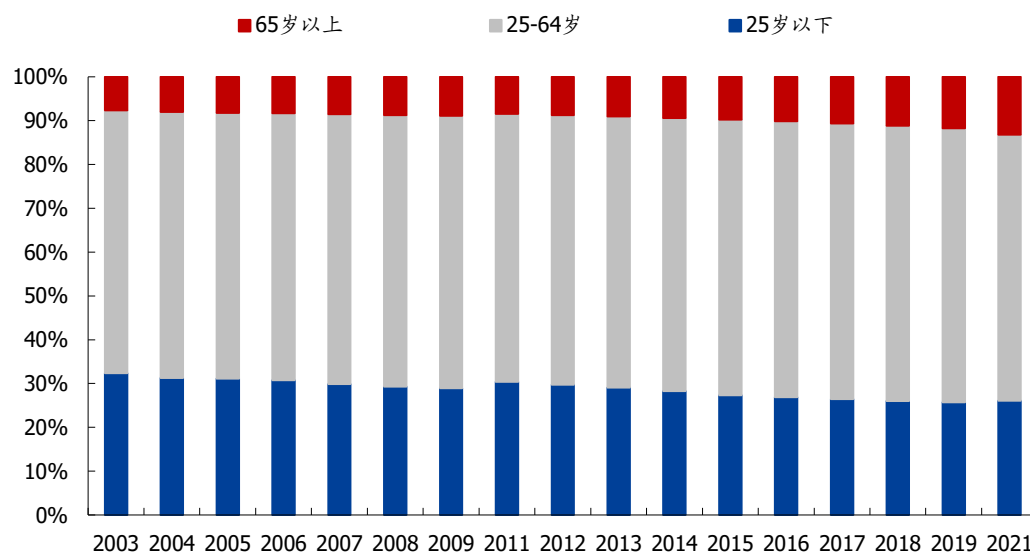
本周，我们从对阿尔茨海默症多种治病因素的探索进行介绍，并对全球目前在研的百余项治疗方案进行盘点，同时也对本周最新进展的四项临床结果进行更新。

### 1.1 阿尔茨海默病治疗需求上升，致病因素持续探索中

阿尔茨海默病随全球人类预期寿命延长患病率急剧上升。阿尔茨海默病（AD）是一种导致痴呆的进行性神经退行性疾病。随着全球医疗水平的提升，人类预期寿命的延长导致与衰老相关的疾病的患病率急剧上升，AD 也逐渐成为全球迄今为止最常见的老年痴呆症。据艾昆纬统计，全球的痴呆患者超过 4500 万人，然而目前仍然缺乏有效的对因治疗方法，据其估计，全球痴呆症患者人数将从 2019 年的 5740 万例增加到 2050 年的 1.5 亿例，使痴呆症成为全球最大的公共卫生挑战之一。

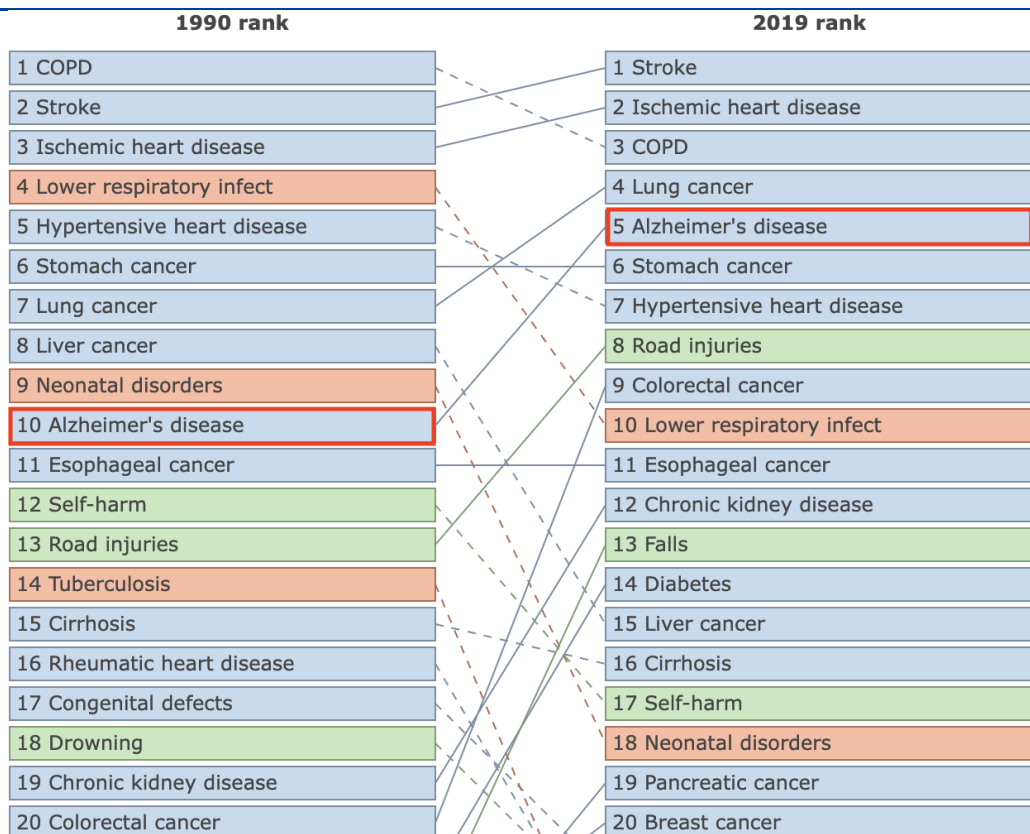
阿尔茨海默症成国人老年病焦点，预计 2030 年全球用于痴呆症的费用将达 2.54 亿美元。近十年，中国已逐步迈入老龄化社会。根据 2020 年第七次全国人口普查显示，中国 60 岁以上人口 2.64 亿人，占总人口的 18.7%。随着老年人比重的提升，痴呆症尤其是 AD 患者人数可能将在中国迅速增加。AD 在 65 岁人群中的患病率为 3.21%，据此估算，目前中国 AD 患者数量超过 700 万。1990 年至 2019 年，中国阿尔茨海默病及相关痴呆症死亡人数排名从第十名提升至第五名，病程较长，不可逆且致残率高，有多种合并症，需要长期护理，阿尔茨海默症逐渐成为国人老年疾病的关注焦点。据艾昆纬统计，基于 2015 年全球用于痴呆症的费用为 9575.6 亿美元，预估到 2030 年将达到 2.54 万亿美元，到 2050 年将达到 9.12 万亿美元。

图表 1: 2003-2021 中国人口结构变化



资料来源: Wind, 国家统计局, 国盛证券研究所

图表 2: 1990 年至 2019 年中国阿尔茨海默病及相关痴呆症死亡人数排名的变化



资料来源: General Psychiatry, 国盛证券研究所 (注: 橙色为传染病、孕产妇疾病、新生儿病和营养性疾病; 蓝色为非传染病; 绿色为损伤)

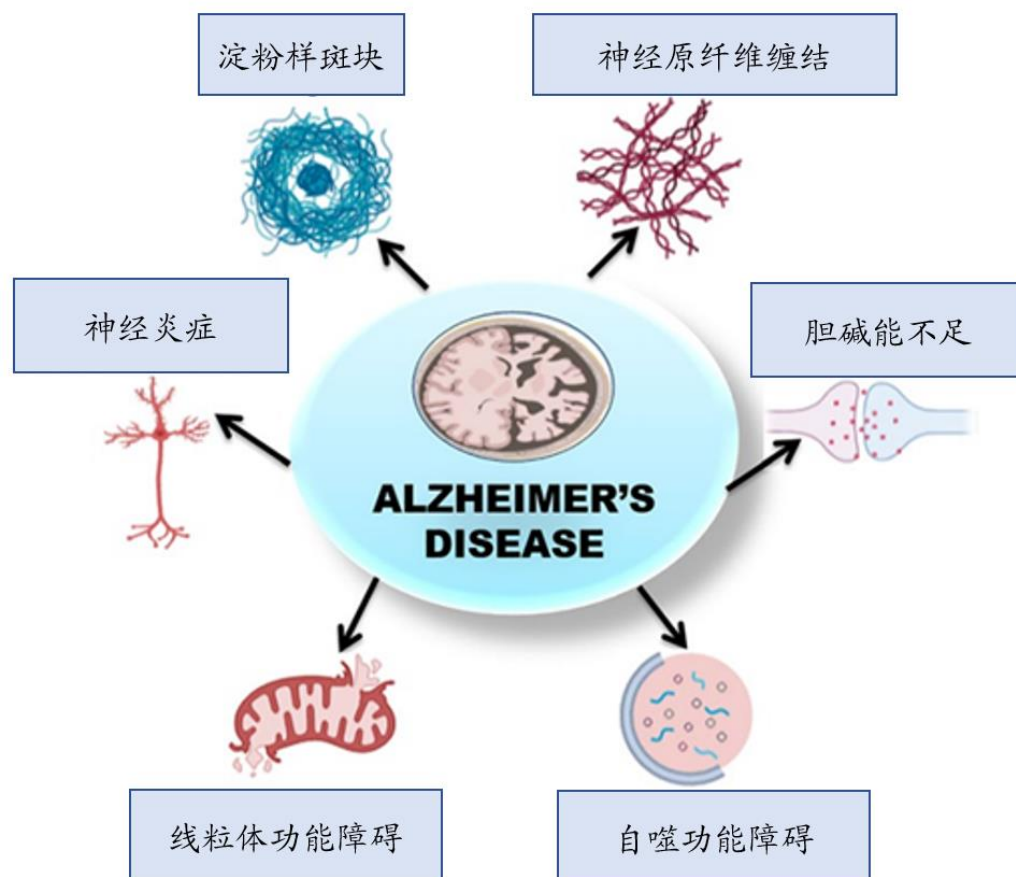
**AD 治疗诊断领域在过去数十年取得了重大进展, 诊断已从基于症状和体征的综合征, 转变为基于疾病病理特征的生物标志物构建:  $\beta$  淀粉样蛋白沉积、病理性 tau 蛋白和神经变性。**AD 病理现象复杂, 大脑组织检查结果表明, AD 患者普遍存在脑神经细胞外大量  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 沉积形成的老年斑、tau 蛋白异常磷酸化形成的细胞内神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)、神经元丢失、神经营养不良、



突触丢失等病理现象。除此之外，学界也已经确定了散发性 AD 的许多遗传风险因素，从而能够进一步了解该疾病的分子基础。

**淀粉样斑块和 tau 蛋白过度磷酸化是导致 AD 进展的主要因素。**细胞外  $\beta$  淀粉样蛋白沉积导致老年斑的产生；过度磷酸化的 tau 蛋白导致神经细胞微管的解体，破坏细胞骨架和信号转导过程。其他因素如神经信息、氧化应激、胆碱能不足、线粒体功能障碍和自噬功能障碍也在疾病进展中发挥重要作用。

图表 3: 阿尔茨海默病的病理生理学



资料来源: Bioorganic Chemistry, 国盛证券研究所

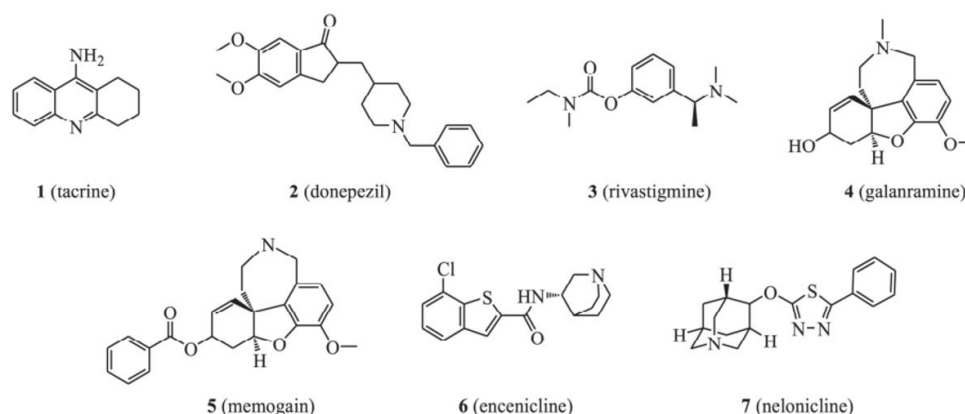
### 【中枢胆碱能系统损伤学说】

胆碱能系统损伤学说是最早提出的 AD 发病学说，早期检查表明 AD 患者脑内发生了严重的胆碱能系统损伤。乙酰胆碱 (ACh) 是重要的中枢兴奋性神经递质，其与学习、记忆等多种高级行为相关，中枢胆碱能神经系统通过调节乙酰胆碱的合成与释放从而影响中枢乙酰胆碱水平。根据早期检查 AD 患者大脑研究显示，发现基底前脑 Meynert 基底核（主要组成为胆碱能神经元）发生严重的神经变性，同时大脑皮层突触前胆碱能递质严重耗竭且胆碱乙酰转移酶活性显著降低，以上两点表明在 AD 患者脑内发生了严重的胆碱能系统损伤。AChE 是水解 ACh 的特异性酶，其通过破坏 ACh 的正常生理结构从而使其失活。乙酰胆碱酯酶抑制剂通过阻断 AChE 功能，增加 ACh 在突触间隙的存活时间，从而恢复胆碱能系统功能。AChEIs 是最早获批用于治疗 AD 的一类药物，也是目前临床上使用最广泛的 AD 治疗药物。

作为目前临床使用最为广泛的 AD 治疗药物，AChEIs 治疗有效率仍有待提高。目前已批准上市用于治疗 AD 的胆碱酯酶抑制剂包括：它克林 (tacrine)、多奈哌齐 (donepezil)、卡巴拉汀 (rivastigmine)、加兰他敏 (galantamine)。它克林因严重肝毒性目前已退出使用，其他 AChEIs 仍作为治疗轻中度 AD 的临床一线用药。但是这些

药物在轻中度患者的长期治疗（治疗时长 6 个月以上）中的有效率仅为 50%，停药后维持时间为 1-1.5 年，且不能逆转疾病特征。除此之外，Memogain 由 Galantos 公司开发，是加兰他敏的前体药物，与加兰他敏相比脂溶性大大提高，其在大脑中的生物利用度是加兰他敏的 15 倍以上，与同等剂量的加兰他敏相比效力增加了 3-5 倍，胃肠道和其他不良反应较少，目前正处于 I 期临床试验；Encenicline 是 Bayer 公司开发的口服  $\alpha$  7nAChRs 激动剂，目前正在进行治疗 AD 和精神分裂症相关认知缺陷的 III 期临床试验；Nelonicline 是 AbbVie 公司开发的  $\alpha$  7nAChRs 激动剂，用于治疗轻中度 AD，目前处于 II 期临床试验阶段。

图表 4：用于治疗 AD 的胆碱酯酶抑制剂



资料来源：中国药物化学杂志，国盛证券研究所

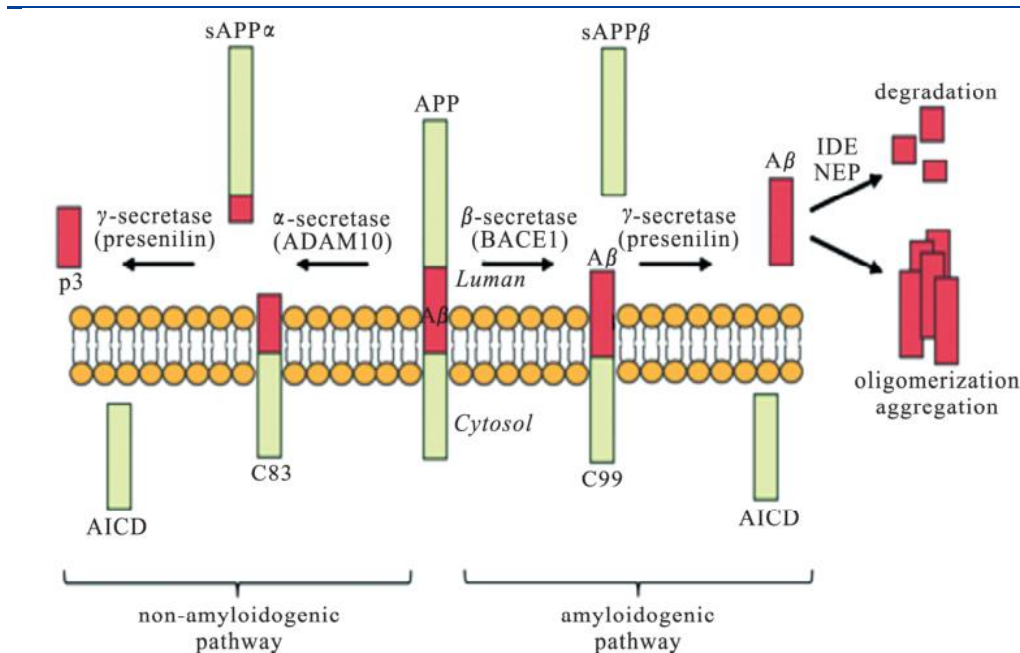
## 【A $\beta$ 学说】

A $\beta$  学说是近年解释 AD 发生的主流学说，神经细胞外 A $\beta$  聚集成老年斑又称淀粉样斑块，是 AD 发生的最主要病变特征之一。A $\beta$  由淀粉样前体蛋白（APP）经分泌酶降解生成，通常 A $\beta$  的产生和降解能保持平衡，然而在 AD 病理过程中，生成过多的 A $\beta$  不能被及时清除，则会产生聚集，形成不溶性淀粉样蛋白，沉积在脑组织里构成淀粉样斑块。APP 的降解主要包括两条途径，主要涉及  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三种分泌酶：1）非淀粉样水解途径是当 APP 经  $\alpha$ 、 $\gamma$  分泌酶切割后，产生具有神经保护作用的可溶性胞外片段 sAPP $\alpha$ ，而不会产生 A $\beta$ ；2）淀粉样水解途径指当 APP 在  $\beta$ 、 $\gamma$  分泌酶连续水解作用下，会产生包括 A $\beta$  1-40、A $\beta$  1-42 在内长度不同的多肽（统称为 A $\beta$ ）。这些 A $\beta$  单体具有聚集性，聚集后依次形成可溶性 A $\beta$  寡聚体、不溶性淀粉样纤维、淀粉样斑块，从而发挥神经毒性，导致 AD 的发生。临床上通过抑制 A $\beta$  来治疗 AD 的方法主要有三类：

- **通过减少 A $\beta$  的生成以降低脑内 A $\beta$  水平：**包括  $\beta$  分泌酶-1 抑制剂和  $\gamma$ -分泌酶抑制剂，但大多数该类抑制剂由于选择性差或难以入脑，而在临床前试验或临床试验中终止。Elenbecestat 是由 Eisai 公司研发的 BACE-1 抑制剂，用于治疗轻度认知障碍和轻度老年痴呆症，并进入到 III 期临床试验，然而根据数据安全监测委员会进行的安全审查结果，该产品的开发被停止。
- **免疫疗法：**包括主动免疫疗法和被动免疫疗法，主动免疫疗法通过接种 A $\beta$  抗原使机体获得 A $\beta$  免疫清除能力，但大多数治疗方案因严重的不良反应（如引发急性脑膜炎等）而被终止；被动免疫疗法通过注射人源性 A $\beta$  抗体以达到清除 A $\beta$  的效果，因其能避免严重的免疫反应而成为研究热点。Biogen 的 Aducanumab 已经获得 FDA 批准上市，尽管 Aducanumab Ib 期临床试验结果显示能够显著降低患者脑中  $\beta$ -淀粉样蛋白，但独立委员会评估后认为该药对 AD 患者的疾病没有改善。具有相同的靶点和相同的作用机理，罗氏的 gantenerumab 和礼来的 Donanemab 均备受关注，而 ponezumab 和 GSK933776A 已经临床终止。
- **A $\beta$  受体拮抗剂：**此类药物通过阻断 A $\beta$  下游通路，使不能被有效和安全清除的 A $\beta$  无法继续发挥神经毒性作用。TTP-488 是 Soli 公司研发的用于治疗轻度 AD 的口服小分子 RAGE 受体拮抗剂，可以有效阻止 RAGE-A $\beta$  相互作用导致的神经毒性，

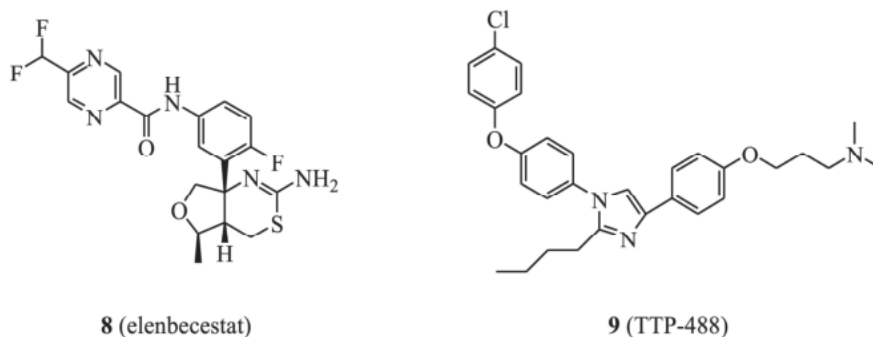
但目前 III 期临床试验已失败。

图表 5: APP 在体内的水解途径



资料来源：中国药物化学杂志，国盛证券研究所

图表 6: Elenbecestat 及 TTP-488 分子结构



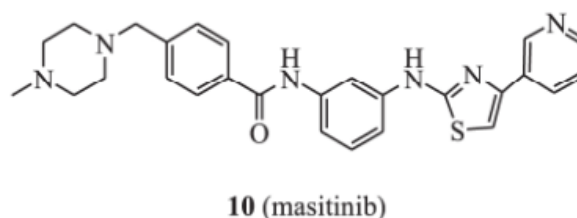
资料来源：中国药物化学杂志，国盛证券研究所

### 【tau 蛋白异常磷酸化学说】

过度或异常磷酸化的 tau 蛋白丧失促微管组装的生物学活性，使微管解聚、轴突转运出现障碍，进而导致神经元变性，引起神经细胞的凋亡，造成 AD 的发生。AD 患者脑内除了检测到大量淀粉样蛋白沉积外，还常常伴有细胞内神经原纤维缠结异常聚集的发生。NFTs 发生在神经细胞内，由 tau 蛋白相关基因异常翻译、修饰后，tau 蛋白磷酸化和乙酰化程度增加，导致异常的 tau 蛋白聚集性增强，从而自身聚集形成双螺旋丝，进一步形成 NFTs。正常情况下，脑中 tau 蛋白集中于轴突并与微管结合，发挥促进微管蛋白形成、保持微管蛋白稳定性、维持轴突正常转运等功能。过度或异常磷酸化的 tau 蛋白丧失促微管组装的生物学活性，使微管解聚、轴突转运出现障碍，进而导致神经元变性，引起神经细胞的凋亡，造成 AD 的发生。包括糖原合成激酶 3β (GSK-3β)、细胞周期依赖型蛋白激酶 5 (CDK5)、酪氨酸激酶在内的多种磷酸化激酶的高表达，是 tau 蛋白异常磷酸化的关键因素，这些激酶被认为是治疗 AD 的潜在药物靶点。但是上述激

酶除了作用于 tau 蛋白外，作用的底物范围广，因此提高 tau 蛋白激酶抑制剂的选择性是开发该类药物面临的巨大挑战。Masitinib 是由 Science 公司开发的用于治疗轻中度 AD 患者的选择性酪氨酸激酶抑制剂，目前正处于 III 期临床试验阶段。此外，tau 蛋白聚集抑制剂、微管蛋白稳定剂、免疫疗法也是研究的热点。

图表 7: Masitinib 分子结构



资料来源：中国药物化学杂志，国盛证券研究所

### 【炎症损伤学说】

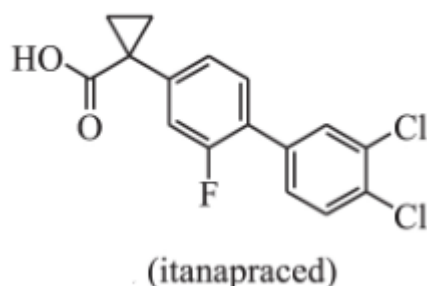
基于炎症损伤学说，非甾体抗炎药在 AD 表现出治疗潜力。小胶质细胞是中枢神经系统中最主要的免疫细胞，能够识别并清除中枢神经系统中的损坏神经、斑块及感染性物质等，对维持中枢系统内环境稳态有重要意义。小胶质细胞表面受体能够识别脑内受损细胞及异源性物质，引起小胶质细胞活化，产生一系列下游效应，发挥免疫作用。但小胶质细胞长期过度激活会释放过多的炎症因子和氧化活性物质，引发炎症反应、造成神经细胞损伤、从而引起神经毒性。在 APP 转基因小鼠及 AD 患者脑内发现大量活化的小胶质细胞，且 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子显著增多，表明 AD 患者脑内存在神经炎症。非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）是广泛使用的抗炎药物，流行病学研究表明，NSAIDs 对于 AD 的治疗有令人振奋的效果，使用 NSAIDs 超过 24 个月的人患 AD 风险显著降低，说明 NSAIDs 在 AD 治疗中有潜在作用。然而临床数据表明，NSAIDs 仅在 AD 临床诊断前 2 年具有保护作用，在患者出现典型认知障碍后使用，则无明显效果。Itanaprazed 是 Chiesi 公司开发的一种缺乏环氧合酶抑制活性的 NSAIDs 衍生物，其可通过特异性驱动小胶质细胞以减少脑部炎症、改善患者的认知，目前处于治疗轻度认知障碍的 II 期临床试验阶段。

### 【兴奋性神经损伤学说】

神经元异常兴奋时线粒体活动增强导致 ROS 生成增加，进而促使线粒体损伤和神经细胞，导致 AD 病理进程。神经元过度活跃是早期 AD 的潜在关键特征。研究表明，小鼠和人体神经元的过度激活可以诱发癫痫发作，增加患 AD 的风险。线粒体是细胞内活性氧（reactive oxygen species, ROS）产生的主要部位，正常情况下 ROS 的产生是微量的，在细胞内可作为第二信使发挥功能。当神经元异常兴奋时线粒体活动增强，ROS 生成增加，抗氧化防御系统不能对其及时清除，过量的 ROS 则会损伤线粒体进而损伤神经细胞，造成神经元异常死亡，促进 AD 病理进程。AD 患者脑组织中存在线粒体缺陷。Ca<sup>2+</sup>作为第二信使，与神经细胞兴奋高度相关，细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度升高会促使线粒体活动增加、ROS 增多、损伤神经细胞从而导致 AD。配体门控通道 N-甲基天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR）是胞外 Ca<sup>2+</sup>进入胞内的重要途径，是一种由兴奋性神经递质谷氨酸控制的阳离子通道，在兴奋传递、突触整合、学习和记忆中具有重要作用。美金刚（memantine）是一种低中等亲和力的非竞争性 NMDAR 拮抗剂，于 2003 年被 FDA 批准用于中度到重度 AD 的治疗。

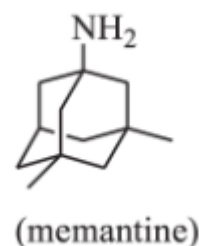


图表 8: Itanapraced 分子结构



资料来源：中国药物化学杂志，国盛证券研究所

图表 9: 美金刚分子结构



资料来源：中国药物化学杂志，国盛证券研究所

### 【肠道菌群学说】

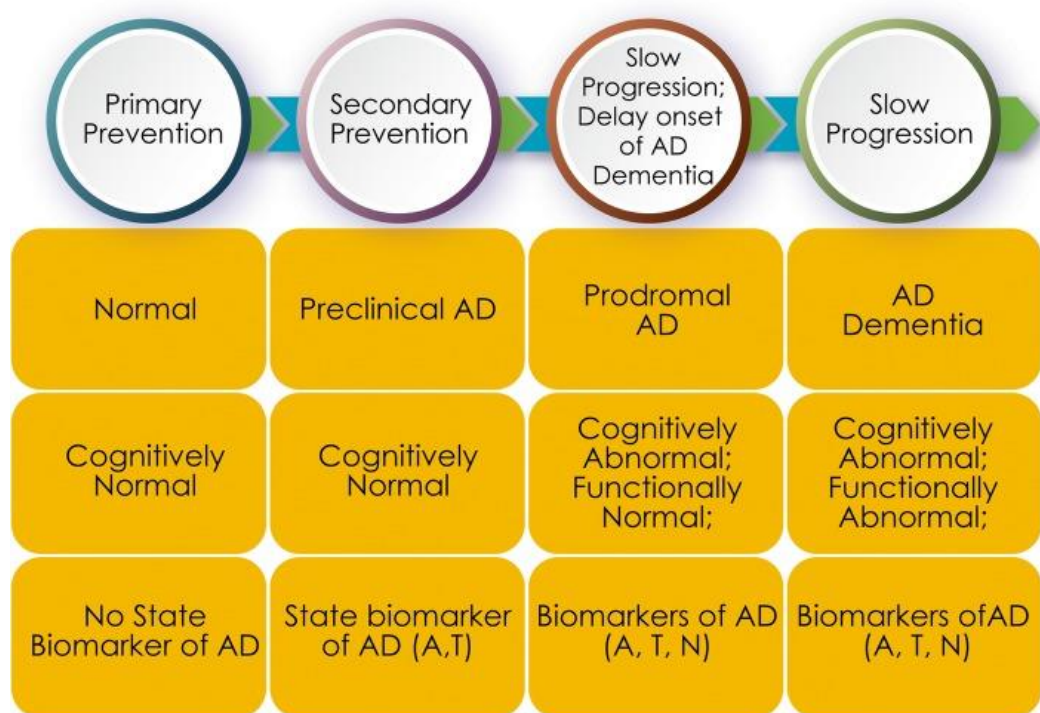
肠道微生物群与中枢神经系统“微生物-脑-肠轴”关联提供 AD 干预新策略。人体中 95% 以上微生物分布在人类的肠道中，此外肠粘膜含有大量淋巴组织，占据了全身免疫系统的 70-80%，故被认为是人体最大和最重要的免疫器官。近年来研究发现，肠道微生物群与中枢神经系统存在一定的关联，AD 模型小鼠肠道菌群随着发病进程出现明显变化，并表现出与正常小鼠截然不同的菌群分布。这种肠道菌群与中枢神经系统的联系被形象地称为“微生物-脑-肠轴”。绿谷制药研发的甘露特钠（GV971）是第一个国产阿尔茨海默的新药，其治疗机制正是通过干预肠道菌群治疗阿尔茨海默症。2019 年 11 月 2 日，国家药品监督管理局有条件批准 GV-971 的上市申请。2022 年 5 月 13 日，绿谷制药官方公告称，受新冠疫情和融资未能到位的多重影响，公司提前终止甘露特钠胶囊的国际多中心 III 期临床研究。

### 1.2 百余项治疗药物研发进行中，主流方向 DMT 涉及多种靶点

AD 治疗方案的开发需要在关注治疗有效性的同时兼顾风险，增加药物开发成功的可能性。研发经验上主要包括：正确的靶点、正确的药物、正确的生物标志物、正确的参与者和正确的试验。

- ✓ 正确的靶点保证 AD 治疗干预的适当生物过程；
- ✓ 正确的药物必须具有充分了解的药代动力学和药效学特征、穿透血脑屏障的能力、在动物身上证明的功效、在 I 期确定的最大耐受剂量和可接受的毒性；
- ✓ 正确的生物标志物包括参与者选择生物标志物、目标参与生物标志物、支持疾病改变的生物标志物和用于副作用监测的生物标志物；
- ✓ 正确的参与者取决于对 AD 阶段（临床前、前驱期、痴呆）的识别，因为这将区分出疾病的严重程度和药物机制；
- ✓ 正确的试验指的是一项进行良好的试验：在适当的时间段内收集适当的临床和生物标志物结果，能够检测具有临床意义的药物-安慰剂差异，并预测全球多中心开展过程中种族差异所带来的疗效异质性。

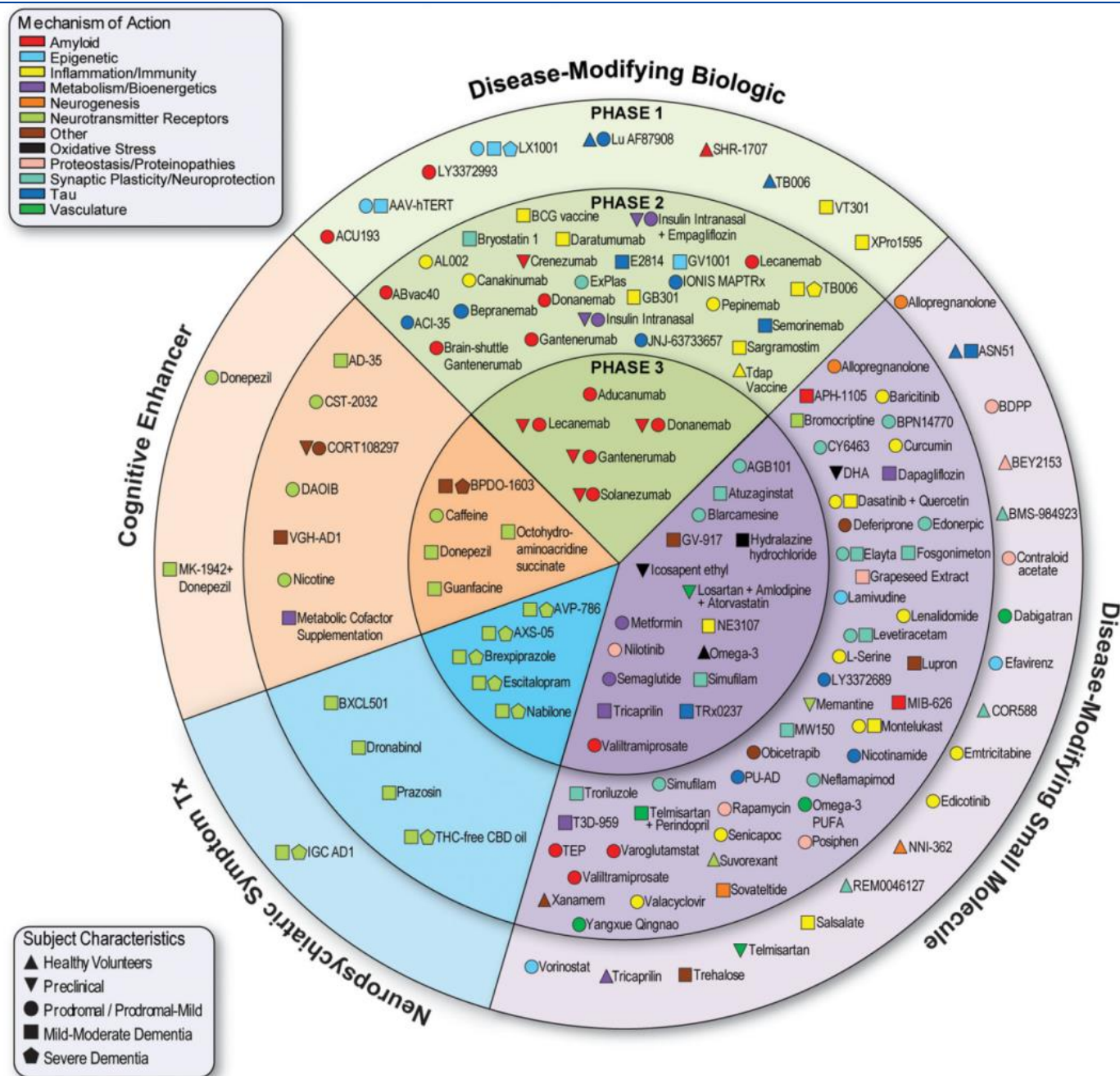
图表 10: AD 不同疾病阶段和受试者相应的认知和生物标志物状态



资料来源: IQVIA, 国盛证券研究所 (注: A, 淀粉样蛋白异常; T, tau 异常; N, 神经变性)

**DMT 是目前研究中最常见药物**, 涉及靶点包括淀粉样蛋白、**tau**、炎症等。截至 2022 年 1 月 25 日, 研究者在 172 项治疗 AD 的试验中确定了 143 种药物。其中 47 项 3 期试验中有 31 种药物; 94 项 2 期临床试验中有 82 种药物; 31 项 1 期试验中有 30 种药物。目正在研究的最常见的药物是 DMT (disease-modifying therapy, 83.2%); 24 种 (16.8%) 是症状性药物, 其中 14 种 (9.8%) 是针对认知增强的药物, 10 种 (6.9%) 是用于治疗神经精神和行为症状的药物。在 DMT 中, 40 个 (33.6%) 是生物制剂, 79 个 (66.4%) 是小分子; 20 个 (16.8%) DMT 靶向淀粉样蛋白, 13 个 (10.9%) 靶向 tau, 23 个 (19.3%) 靶向炎症, 19 个 (16%) 靶向突触可塑性/神经保护作用。21 种 (67.8%) 三期试验药物是 DMT; 71 种 (86.6%) 2 期药物是 DMT; 27 种 (90%) 第一阶段药物是 DMT。

图表 11: 2021 年治疗阿尔茨海默病的临床试验药物 (截止日期 2021 年 1 月 5 日)

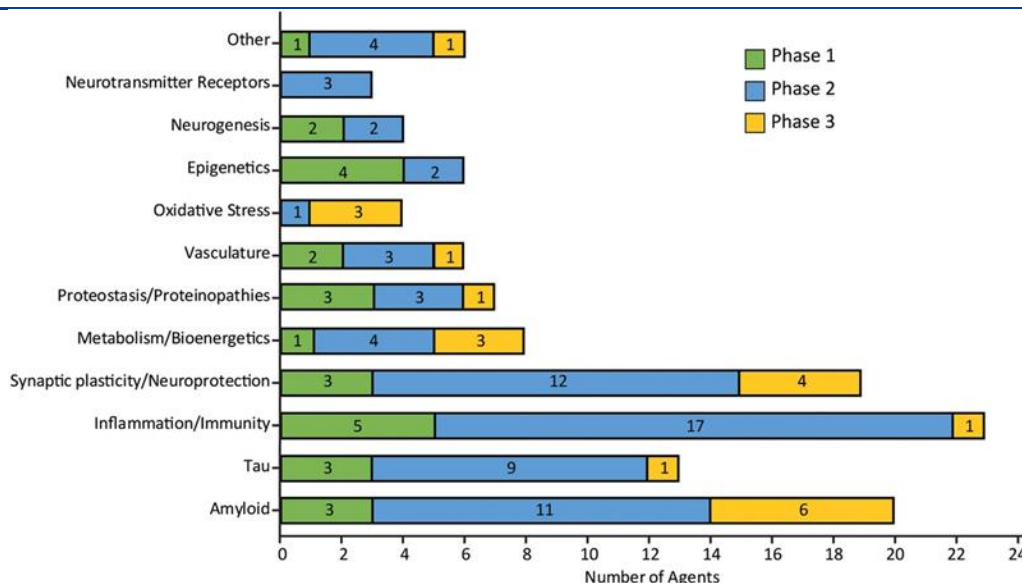


资料来源: 2022 Alzheimers Dement. 国盛证券研究所 (注: 饼图颜色绿色区域的是改善疾病的生物制剂; 紫色是改善疾病的小分子; 橙色是针对认知增强或行为和神经精神症状。)

根据 CADRO 靶点分类看, 临床试验所有阶段中疾病调节剂作用机制包括针对淀粉样蛋白的药物 (20 种)、tau (13 种)、炎症 (23 种) 和突触可塑性 (19 种)。



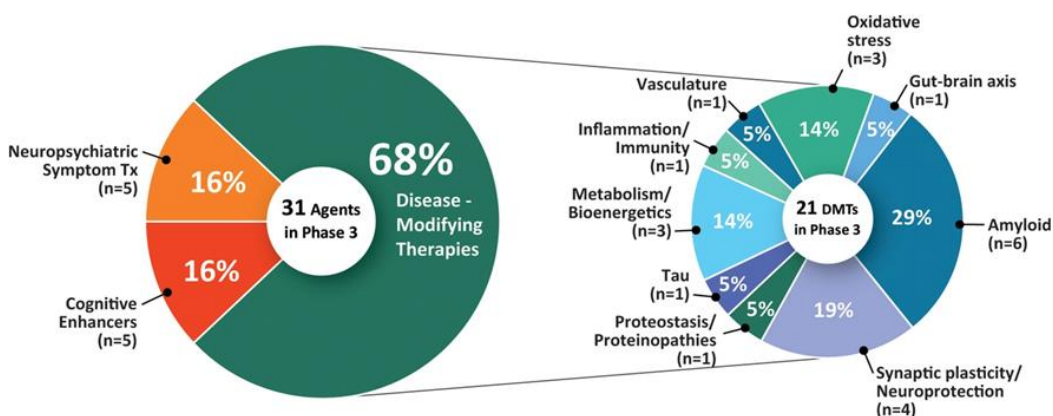
图表 12: CADRO 分组的临床试验所有阶段中疾病调节剂的作用机制



资料来源: 2022 Alzheimers Dement; 国盛证券研究所

在所有 172 项治疗 AD 的试验中, 47 项处于 3 期试验阶段, 包括 31 种药物。3 期试验中的 21 种 (67.8%) 药物是 DMT, 包括 5 种 (16.1%) 生物制剂和 16 种 (51.6%) 小分子药物。有 5 种 (16.1%) 是认知增强药物, 5 种 (16.1%) 是针对行为症状的药物。3 期 DMT 中的 CADRO 机制包括靶向淀粉样蛋白 (28.6%); 突触可塑性/神经保护 (19%); 氧化应激 (14.3%); 新陈代谢和生物能量学 (14.3%); tau (4.8%); 炎症 (4.8%); 蛋白质沉积症/蛋白质病 (4.8%); 脉管系统 (4.8%); 和肠脑轴 (4.8%)。第 3 阶段药物中有 13 种 (42%) 是被批准用于另一种适应症的再利用治疗。

图表 13: 阿尔茨海默病三期试验药物的作用机制分布



资料来源: 2022 Alzheimers Dement; 国盛证券研究所



图表 14: 阿尔茨海默病三期试验药物临床试验统计

药物名称	发起者	CADRO 机制分类	药物机制	治疗目的	临床编号	开始时间	结束时间
Aducanumab	Biogen	淀粉样物	针对Aβ斑块和寡聚体的单克隆抗体	DMT	NCT04241068	2020/3	2023/10
AGB101 (低剂量左乙拉西坦)	AgeneBio	突触可塑性/神经保护	SV2A 调节剂; 减少Aβ诱导的神经元过度活跃	DMT	NCT03486938	2019/1	2022/12
Atuzaginstat (COR388)	Cortexyme	突触可塑性/神经保护	靶向细菌蛋白酶抑制剂	DMT	NCT03823404	2019/3	2022/12
AVP-786	Avanir	神经递质受体	Sigma 1 受体激动剂; NMDA 受体拮抗剂	神经精神症状剂	NCT03393520 NCT02446132 NCT04464564 NCT04408755	2017/10 2015/12 2020/9 2020/7	2022/7 2023/10 2024/12 2024/12
AXS-05	Axsome therapeutics	神经递质受体	NMDA 受体拮抗剂; 右美沙芬和安非他酮的联合使用	神经精神症状剂	NCT04797715 NCT04947553	2020/12 2021/6	2022/12 2023/6
Blarcamesine (ANAVEX2-73)	Anavex life sciences	突触可塑性/神经保护作用	Sigma-1 受体激动剂; M2 自身受体拮抗剂	DMT	NCT03790709 NCT04314934	2018/7 2019/10	2022/6 2024/6
BPDO-1603	Hyundai pharmaceutical	-	-	认知增强	NCT04229927	2020/2	2023/3
Brexipiprazole	Otsuka	神经递质受体	非典型抗精神病药物D2受体部分激动剂; 血清素-多巴胺调节剂	神经精神症状剂	NCT03620981 NCT03594123	2018/8 2018/10	2022/8 2022/7
Caffeine	University Hospital, Lille	神经递质受体	腺苷拮抗剂; 非特异性磷酸二酯酶抑制剂	认知增强	NCT04570085	2021/11	2024/11
Donanemab	Eli Lilly	淀粉样物	特异性的针对焦谷氨酸型Aβ的单克隆抗体	DMT	NCT04437511 NCT05026866	2020/6 2021/8	2025/8 2027/11
Donanemab & Aducanumab	Eli Lilly	淀粉样物	针对Aβ焦谷氨酸形式的单克隆抗体 (多纳马布); 针对斑块和低聚物的单克隆抗体 (阿度卡单抗)	DMT	NCT05108922	2021/11	2023/6
Donepezil	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	神经递质受体	乙酰胆碱酯酶抑制剂	认知增强	NCT04661280	2022/1	2024/7
Escitalopram	Johns Hopkins University	神经递质受体	选择性5羟色胺再吸收抑制剂	神经精神症状剂	NCT03108846	2018/1	2022/8
Gantenerumab	Roche	淀粉样物	针对Aβ斑块和寡聚体的单克隆抗体	DMT	NCT03444870 NCT03443973 NCT04339413 NCT04374253	2018/6 2018/8 2020/5 2021/2	2026/10 2023/8 2023/4 2024/12
Gantenerumab & Solanezumab	Washington University, Eli Lilly, Roche	淀粉样物	针对Aβ斑块和低聚物的单克隆抗体 (甘氏单抗); 针对Aβ单体的单克隆抗体 (索拉内珠单抗)	DMT	NCT01760005	2012/12	2022/7
Guanfacine	Imperial College London, UK National Institute of Health Research	神经递质受体	2型肾上腺素能激动剂	认知增强	NCT03116126	2019/1	2022/12
GV-971	Shanghai Greenvalley	脑肠轴	藻类衍生的酸性低聚糖	DMT	NCT04520412	2020/10	2026/10
Hydralazine	Shahid Sadoughi University, Iran	氧化应激	自由基清除剂	DMT	NCT04842552	2021/6	2023/12
Icosapent ethyl (IPE)	University of Wisconsin	氧化应激	omega-3 脂肪酸EPA纯化形式	DMT	NCT02719327	2017/6	2023/1
Lecanemab (BAN2401)	Eisai, Biogen	Amyloid	针对Aβ原纤维原纤维的单克隆抗体	DMT	NCT03887455 NCT04468659	2019/3 2020/7	2024/8 2027/10
Losartan & Amlodipine & Atorvastatin + exercise	University of Texas Southwestern	脉管系统	血管紧张素II受体阻滞剂 (氯沙坦)、钙通道阻滞剂 (氨氯地平)、胆固醇剂 (阿托伐他汀)	DMT	NCT02913664	2017/2	2022/1
Metformin	Columbia University,	新陈代谢和生物能学	胰岛素增敏剂	DMT	NCT04098666	2021/4	2025/4
Nabilone	Sunnybrook Health Sciences Center, ADDF	神经递质受体	合成大麻素	神经精神症状剂	NCT04516057	2021/2	2025/10
NE3107	Neurmedix	炎症	MAPK-1/3 抑制剂	DMT	NCT04669028	2021/8	2023/1
Nilotinib BE	KeifeRx	蛋白酶抑制	酪氨酸激酶抑制剂; 自噬增强剂	DMT	NCT05143528	2022/2	2026/6
Octohydro- aminoacridine Succinate	Shanghai Mental Health Center	神经递质受体	乙酰胆碱酯酶抑制剂	认知增强	NCT03283059	2017/8	2021/2
Omega-3 (DHA+EPA)	University Hospital, Toulouse	氧化应激	抗氧化剂	DMT	NCT03691519	2018/4	2023/12
Semaglutide	Novo Nordisk	新陈代谢和生物能学	GLP-1 激动剂	DMT	NCT04777396 NCT04777409	2021/5 2021/5	2026/4 2026/4
Simufilam (PTI-125)	Cassava sciences	突触可塑性/神经保护	丝蛋白抑制剂	DMT	NCT04994483 NCT05026177	2021/11 2021/12	2023/10 2024/6
Solanezumab	Eli Lilly, ATRI	淀粉样物	针对Aβ单体的单克隆抗体	DMT	NCT02008357	2014/2	2023/6
Tricaprillin	Cerecin	新陈代谢和生物能学	丙烯酸甘油三酯	DMT	NCT04187547	2022/6	2024/2
TRx0237	TauRx Therapeutics	Tau	Tau 蛋白聚集抑制剂	DMT	NCT03446001	2018/1	2023/3
Valiltramiprosate (ALZ-801)	Alzheon	淀粉样物	曲米酸前药; 抑制Aβ聚集成为有毒的低聚物	DMT	NCT04770220	2021/5	2024/5

资料来源: 2022 Alzheimers Dement, clinicaltrials, 国盛证券研究所

### 1.3 多项临床研发取得积极成果, 阿尔茨海默症药物研发迎来收获期

本周针对阿尔茨海默症的多项临床研发取得积极成果, 全球研发迎来收获期。尽管全球针对阿尔茨海默展开了百余项新药研发项目, 但是由于发病机制复杂, 无数新药折戟。最近一周, 数项临床陆续获得了好消息, 为这一疾病治疗方案的开发带来了希望。Aβ

方面，卫材/Biogen 的 Lecanemab 3 期临床成功，但出现第 2 例脑出血死亡；礼来 Donanemab 在三期临床头对头击败 Aducanumab（组织学终点）。此外，Axsome 治疗阿尔茨海默症激越的 3 期临床成功，Anavex 治疗阿尔茨海默症认知功能减退的 2b/3 期临床同样获得成功。

### 【Anavex Life Sciences】Anavex 2-73 治疗阿尔茨海默症认知功能减退 2b/3 期临床成功

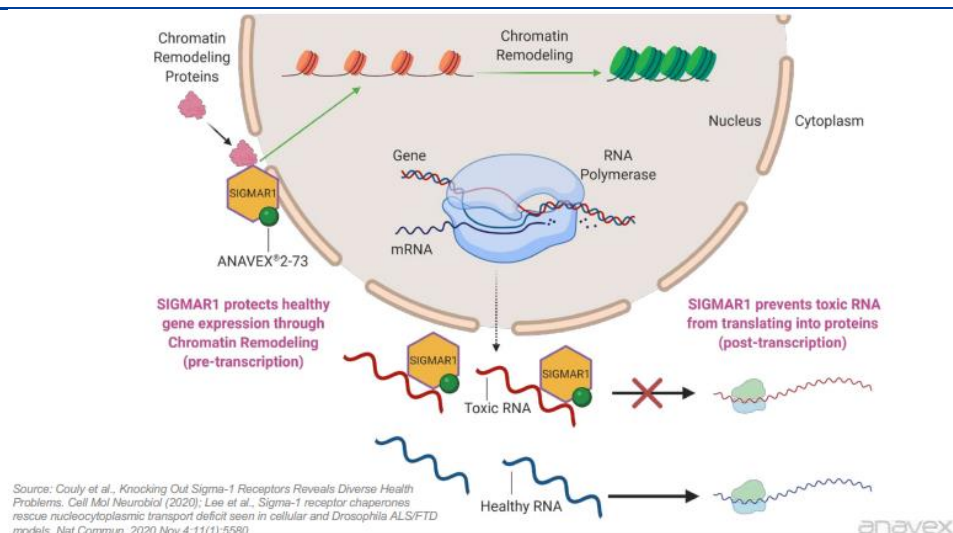
2022 年 12 月 1 日，Anavex Life Sciences 宣布 Anavex2-73 治疗阿尔茨海默症认知功能减退的 2b/3 期临床达到主要终点和关键次要终点。Anavex®2-73 是一款 SIGMAR1 激动剂。Sigma-1 受体是细胞中的一种伴侣蛋白其激活对恢复神经细胞稳态和促进神经可塑性至关重要。

**试验设计：**Anavex®2-73-AD-004 是一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的 509 名患者的 2b/3 期研究（随机比例为 1:1:1，中剂量或高剂量 ANAVEX™2-73 或安慰剂），用于治疗 48 周以上的早期阿尔茨海默病。对数据的进一步分析仍在进行中，该公司计划将数据提交给同行评议的医学杂志。开放标签扩展研究“ATTENTION-AD”将在 96 周内继续跟踪参与者。

**试验结果：ANAVEX®2-73 在阿尔茨海默病患者中显示出明显改善。**

- ✓ ANAVEX®2-73 治疗组患者从基线到治疗结束时，与安慰剂组相比，ADAS-Cog 评分变化为 -0.50 分或更好的认知能力提高的可能性高出 84%，比值比=1.84（ $p=0.015$ ）。通过 ANAVEX®2-73 治疗改善认知的患者，ADAS-Cog 平均认知得分为 -4.03 分。
- ✓ ANAVEX®2-73 治疗改善功能的可能性与安慰剂相比增加 167%，ADCS-ADL 评分变化的临床意义改善为 +3.5 分或更好，比值比=2.67（ $p=0.0025$ ）。反映出从基线开始认知和功能方面的显著改善和临床意义的结果。
- ✓ 与安慰剂相比，ANAVEX®2-73 治疗在统计学上显著降低了认知能力下降（ADAS-Cog 测量）45%，代表平均得分变化的治疗差异为 -1.85 分。
- ✓ ANAVEX®2-73 治疗与安慰剂相比达到了临床痴呆症评分量表（CDR-SB）评估的认知和功能临床下降减少的次要终点，平均得分变化的治疗差异为 -0.42 分（ $p=0.040$ ），ITT 人群减少 27%。
- ✓ ANAVEX®2-73（blarcamesine）总体安全且耐受性良好。在活动组和安慰剂组中，治疗紧急不良事件（TEAE）的发生率相似，头晕是最常见的 TEAE。TEAE 公司  $\geq 7.5\%$  的阈值主要为轻度或中度。在活动组和安慰剂组中，未观察到生命体征、实验室值和心电图参数的临床显著变化。研究中的安全性结果与 ANAVEX®2-73 的已知安全性一致。

图表 15: ANAVEX®2-73 MoA: SIGMAR1 活化可防止 RNA 基因转录前后的细胞应激



资料来源: Anavex Life Sciences 公司官网, 国盛证券研究所

### 【卫材】Lecanemab 全球 III 期验证性 Clarity AD 临床研究的结果

11 月 30 日, 卫材和渤健宣布, 在加州旧金山举行的 2022 年阿尔茨海默病临床试验 (CTAD) 会议上, 卫材将公布仑卡奈单抗 (Lecanemab/BAN2401) 大型全球 III 期验证性 Clarity AD 临床研究的结果。试验药物仑卡奈单抗是治疗脑内确认存在淀粉样蛋白病理的阿尔茨海默病 (AD) 所致轻度认知障碍 (MCI) 和轻度 AD (统称为早期 AD) 的抗淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 原纤维抗体。

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)。

**试验设计:** 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, 并根据临床亚组 (AD 或轻度 AD 引起的 MCI)、基线时是否给予已获批的 AD 对症治疗药物 (如乙酰胆碱酯酶抑制剂、美金刚或联用这两种药物)、ApoE4 携带状态和地理区域对随机化进行分层分析。患者纳入标准包括但不限于高血压、糖尿病、心脏病、肥胖、肾脏疾病和抗凝药物治疗。卫材在 Clarity AD 研究中采用了多元化的招募策略, 美国随机分组的患者中分别有 4.5% 和 22.5% 的非裔与西班牙裔。

**研究终点:** 研究主要终点是临床痴呆综合评定量表 1 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、AD 综合评分和阿尔茨海默病协作研究组 MCI 日常活动表较基线的变化值。在可选亚组研究中评估了通过 tau PET (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。

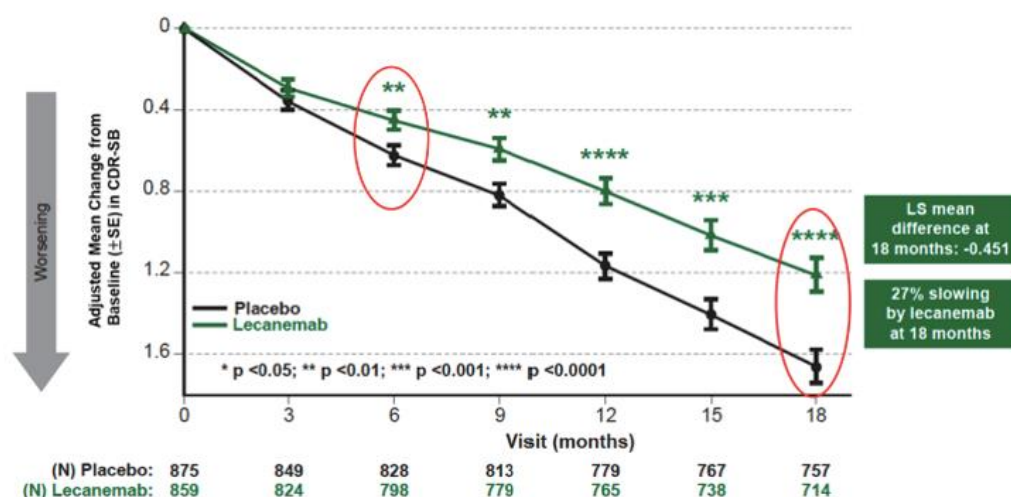
#### 有效性结果:

- ✓ 仑卡奈单抗组和安慰剂组治疗 18 个月后, 主要终点 CDR-SB 较基线的平均变化分别为 1.21 和 1.66 分。仑卡奈单抗治疗 18 个月较安慰剂显著降低体认知与功能量表评分 0.45 分, 降幅 27%。从治疗 6 个月开始的所有时间点, 治疗组较安慰剂组的绝对差每 3 个月增加 1 次, 治疗组的 CDR-SB 较基线有高度统计学显著差异。
- ✓ 相比安慰剂组, 治疗组所有关键次要终点也显示出高度统计学显著差异。在淀粉样 PET 亚组试验中, 仑卡奈单抗治疗组自治疗 3 个月开始就显著减轻淀粉样斑块负担。治疗组和安慰剂组的 Centiloids 平均变化值分别为-55.5 和 3.6。
- ✓ 基于 ADAS-Cog14 评分, 仑卡奈单抗治疗 18 个月后延缓了 26% 的认知功能减退。



- ✓ 基于 ADCCOMS 评估，仑卡奈单抗治疗 18 个月后延缓了 24% 的疾病进展。
- ✓ 基于 ADCS MCI-ADL 评分，仑卡奈单抗治疗 18 个月后延缓了 37% 的日常生活能力减退。
- ✓ 主要分层分析显示，在所有疾病分期亚组中、ApoE4 携带、是否联用已获批的 AD 对症治疗药物以及所属地理区域，仑卡奈单抗治疗 18 个月的 CDR-SB、ADAS-Cog14 和 ADCS MCI-ADL 改善结果均一致。

图表 16: 卫材 Clarity AD 试验主要终点 CDR-SB 变化值 (18 个月)



资料来源: Insight 数据库, 国盛证券研究所

#### 安全性结果:

- ✓ 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; 仑卡奈单抗: 17.3%; 安慰剂: 9.0%)、ARIA-E (水肿/渗出性改变; 仑卡奈单抗: 12.6%; 安慰剂: 1.7%)、头疼 (仑卡奈单抗: 11.1%; 安慰剂: 8.1%) 以及跌倒 (仑卡奈单抗: 10.4%; 安慰剂: 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%)。
- ✓ 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% 和 0.8%，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 14% 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%。
- ✓ 根据 II 期试验结果，仑卡奈单抗的 ARIA 发病率符合预期范围。在影像学上 ARIA-E 事件主要表现为轻中度 (占 ARIA-E 患者的 91%) 或无症状 (占 ARIA-E 患者的 78%)，且主要见于治疗前 3 个月内 (占 ARIA-E 患者的 71%)，并在检测出 ARIA-E 后 4 个月内自行缓解 (占 ARIA-E 患者的 81%)。

**结论:** 在卫材的验证性 III 期研究 Clarity AD 中，仑卡奈单抗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位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%)。

#### 【Axsome Therapeutics】AXS-05 在临床 3 期试验中达成主要与次要终点



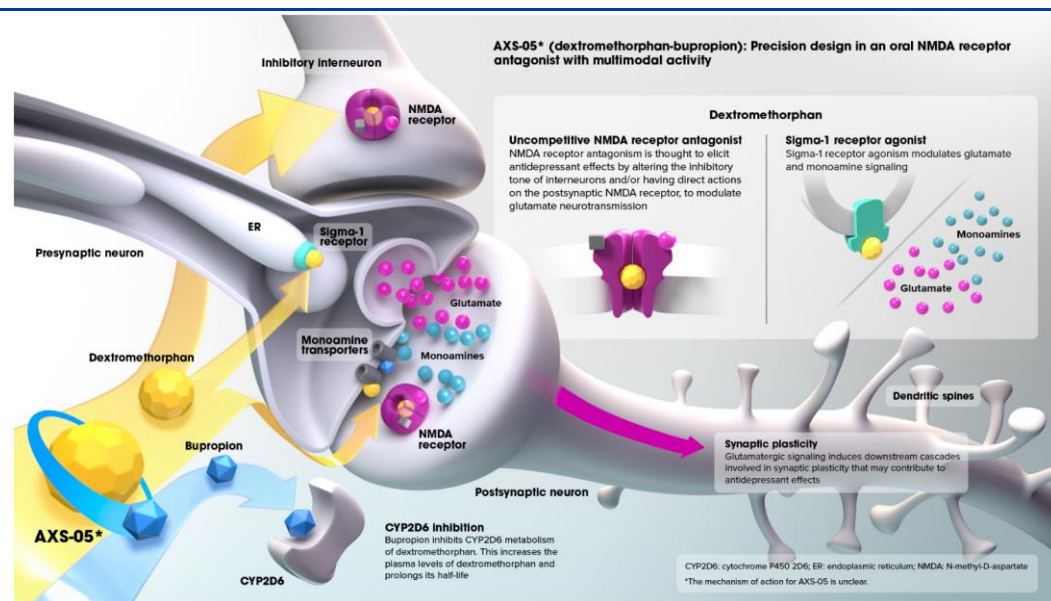
11 月 29 日，AxsomeTherapeutics 宣布其在研疗法 AXS-05（右美沙芬+安非他酮）在临床 3 期试验中达成主要与次要终点。分析显示，AXS-05 在统计上显著地延缓和避免阿尔茨海默病（AD）患者激越症状的复发。

**AXS-05** 是一种新型口服在研 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂，具有多种作用机制，用于治疗重度抑郁症和其他 CNS 疾病。AXS-05 的右美沙芬成分是一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，AXS-05 的安非他酮成分则用于增加右美沙芬的生物利用度，也是一种去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂。AXS-05 已获得 FDA 突破性疗法认定，用于治疗重度抑郁症和阿尔茨海默病激越症状。

**试验设计：**ACCORD 试验是一项双盲、安慰剂为对照组的多中心试验，共有 178 位具有激越症状的 AD 患者入组。患者在以开放标签方式进行 AXS-05 治疗并展现持续临床缓解后（n=108），以 1: 1 的比例，被随机分配持续服用 AXS-05 或转为服用安慰剂。

**试验结果：**分析显示，药物达成主要终点。与安慰剂相较，AXS-05 可造成患者激越症状复发风险下降 3.6 倍（HR: 0.275, p=0.014）。AXS-05 亦达成关键次要终点，即双盲治疗期间患者的激越症状复发率呈现显著改善：药物组有 7.5% 患者产生复发，安慰剂组则有 25.9% 患者复发（p=0.018）。其中复发定义为患者的 Cohen-Mansfield 激越问卷（CMAI）总分，与随机分配时相较出现 ≥ 10 分的恶化，或总分超过入组试验时的分数。值得注意的是，患者在 AXS-05 开放标签治疗阶段的第 1 周，其 CMAI 总分便出现显著下降（p<0.001），并在第 2 周时，与基线相较，达到平均 11.0 分的下降（p<0.001），在第 5 周时的平均下降分数则达到 20.6 分。

图表 17: AXS-05 为一种新型的 NMDA 受体拮抗剂



资料来源: Axsome Therapeutics 公司官网, 国盛证券研究所

### 【礼来】Donanemab 治疗阿尔茨海默症三期临床头对头击败渤健 Aducanumab

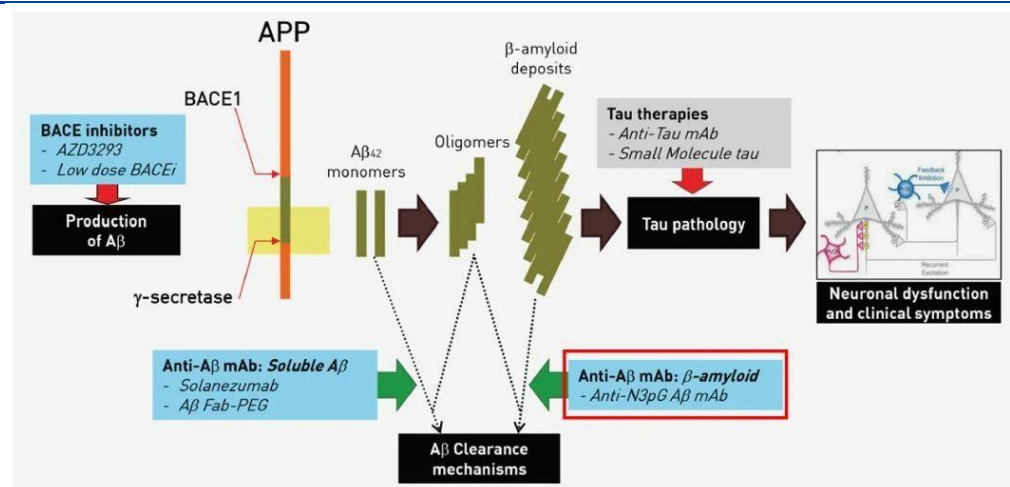
2022 年 11 月 30 日，礼来发布 Donanemab 治疗阿尔茨海默症三期临床 TRAILBLAZER-ALZ4 的最新数据，该研究选择与 Biogen 已经获批的 Aducanumab 头对头对比。经过 6 个月的治疗，Donanemab 治疗组 37.9% 的患者实现脑部 amyloid 的清除，而 Aducanumab 治疗组这一比例为 1.6%。Donanemab 将脑部 amyloid 斑块水平减少了 65.2%，Aducanumab 治疗组这一比例为 17.0%。Donanemab 靶向 Aβ 的特定形式，即 N 端第 3 位焦谷氨酸化的 Aβ，简称 N3pG-Aβ。这种 N3pG-Aβ 更容易聚集，因而成为备受关注的 AD 治疗靶点。

**试验设计：**TRAILblazer-ALZ4 是一项随机、开放、多中心的 III 期临床，旨在评估 Donanemab 和 Aduhelm 对早期 AD 患者淀粉样蛋白斑块清除的影响。该研究共纳入 148 名 50-85 岁受试者，随机分组接受 Donanemab 和 Aduhelm 治疗。

**试验结果：**

- ✓ 治疗 6 个月后，Donanemab 和 Aduhelm 组达到淀粉样蛋白斑块完全清除的患者比例分别为 37.9%（25/66）和 1.6%（1/64）。在中间 tau 亚群中，两组达到淀粉样蛋白斑块完全清除的患者比例分别为 38.5%（10/26）和 3.8%（1/26）。
- ✓ 在一个关键次要终点上，Donanemab 和 Aduhelm 治疗组淀粉样蛋白斑块水平分别比基线水平降低了 65.2%和 17%。此外，Donanemab 治疗可导致血浆 P-tau217 蛋白（苏氨酸 217 磷酸化的 tau 蛋白）在 6 个月时间点时的显著降低。
- ✓ 安全性方面，与此前公布的研究结果一致。TRAILblazer-ALZ4 研究还在进行中，未来将进行 12 个月和 18 个月的分析。

图表 18: Donanemab 作用机制



资料来源：Insight 数据库，国盛证券研究所

## 二、医药板块创新药个股行情回顾

本周沪深医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为艾迪药业、百济神州-U、博瑞医药、泽璟制药-U、复星医药。后 5 的为众生药业、神州细胞-U、科兴制药、键凯科技、舒泰神。本周港股医药创新药板块涨跌幅排名前 5 的为云顶新耀-B、亚盛医药-B、康哲药业、药明巨诺-B、康宁杰瑞制药-B。后 5 的为三叶草生物-B、先声药业、康诺亚-B、石药集团、荣昌生物-B。

图表 19: 沪深医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
艾迪药业	6.96	无特殊原因	众生药业	-14.52	无特殊原因
百济神州-U	5.49	无特殊原因	神州细胞-U	-11.76	无特殊原因
博瑞医药	5.46	无特殊原因	科兴制药	-11.04	无特殊原因
泽璟制药-U	5.20	无特殊原因	健凯科技	-8.59	无特殊原因
复星医药	4.17	斯鲁利单抗联合卡铂和依托泊苷一线治疗既往未经治疗的广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 于美国开展的桥接试验完成首例患者给药	舒泰神	-5.13	无特殊原因

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

图表 20: 港股医药创新药周涨跌幅排名前五、后五个股

个股	涨跌幅 (%)	原因	个股	涨跌幅 (%)	原因
云顶新耀-B	33.33	无特殊原因	三叶草生物-B	-15.94	无特殊原因
亚盛医药-B	25.30	旗下全球产业基地获发药品生产企业许可证	先声药业	-10.02	无特殊原因
康哲药业	14.82	获得治疗白癜风和特应性皮炎之产品芦可替尼乳膏独家许可权利	康诺亚-B	-7.45	无特殊原因
药明巨诺-B	12.56	无特殊原因	石药集团	-5.51	无特殊原因
康宁杰瑞制药-B	12.03	无特殊原因	荣昌生物-B	-2.76	无特殊原因

资料来源: Wind, 国盛证券研究所

## 三、本周 IPO: 思路迪、百利天恒

### 3.1 思路迪——PD-L1 成功上市，后续创新梯队已就绪

思路迪是一家成立于 2014 年的生物医药公司，致力于为癌症患者，尤其是那些需要长期治疗的患者研发肿瘤药物。公司的核心业务模式是通过联合合作开发、许可引进及自主发现等方式，开发及商业化肿瘤产品及候选药物。公司计划于上市后进一步提升内部发现能力及继续利用合作开发及许可引进模式开展针对更多适应症的临床试验造福慢性癌症患者。

#### 技术平台:

公司的研发平台拥有强大的分子筛选及设计能力，可提高分子从临床前研究推进至上市的成功几率，实现创新的治疗方法和支持围绕关键渠道及靶标构建的管线资产。公司于上海及北京的研发中心包括大小分子平台、细胞系筛选平台、化合物筛选平台及动物模型。依托公司的专有研发平台，其能够开展临床前研发活动，包括药物活性筛选、药物细胞功能研究、药物生化研究及生物分子检测。

#### 经营成果:

公司拥有（包括共同拥有）下述专利：(i) 在中国拥有 10 项已授权专利，(ii) 在其他司

法权区拥有 14 项已授权专利，及 (iii) 拥有 20 项待决专利申请，包括 5 项中国专利申请、1 项美国专利申请及其他司法权区的 14 项专利申请。具体而言，截至最后实际可行日期，就核心产品恩沃利单抗而言，公司与康宁杰瑞集团共同拥有 10 项已授权专利（包括一项已授权中国专利及于其他司法权区的 9 项已授权专利）及 10 项专利申请。

### 产品管线:

公司已建立一条包含一款核心产品及 11 款候选药物的管线，其中核心产品恩沃利单抗（品牌名：恩维达®）为公司的支柱产品，已于 2021 年 11 月获批并于 2021 年 12 月商业化，另有七款其他候选药物处于临床阶段（包括公司已启动临床试验或已取得 IND 批准及正准备启动临床试验的候选药物）。

恩沃利单抗是一款皮下注射 PD-L1 抗体，其已在中国获批用于治疗既往接受过治疗的微卫星高度不稳定（MSI-H）/错配修复功能缺陷（dMMR）晚期实体瘤。公司的核心产品仅获批用于这一适应症。根据弗若斯特沙利文的数据，在中国有四名商业化同行及五名临床阶段同行就治疗 MSI-H/dMMR 肿瘤与核心产品竞争。公司于整个肿瘤市场面临来自现有产品及潜在候选药物（包括靶向 PD-1/L1 的单克隆及双特异性抗体）的激烈竞争，核心产品的市场机会可能很小，因为其靶向大多数目标适应症的晚期治疗。例如，MSI-H/dMMR 晚期实体瘤在中国的发病数于 2021 年约为 146,100 例，预期于 2030 年将达到约 186,000 例，且仅约 50% 的病例将接受一次以上治疗。除获批用于治疗既往接受过治疗的 MSI-H/dMMR 晚期实体瘤适应症外，公司可能无法就其他适应症成功开发及/或上市其核心产品恩沃利单抗。

图表 21: 思路迪公司管线布局



资料来源: 思路迪招股书, 国盛证券研究所

于 2021 年及截至 2022 年 5 月 31 日止五个月，公司的所有收入均来自恩沃利单抗销售，分别为人民币 60.3 百万元及人民币 161.1 百万元。于 2021 年及截至 2022 年 5 月 31 日止五个月，销量分别为约 12,000 支及 32,000 支。截至 2020 年及 2021 年 12 月 31 日止年度以及截至 2022 年 5 月 31 日止五个月，公司经营亏损分别为人民币 635.4 百万元、人民币 1,461.8 百万元及人民币 293.4 百万元。绝大部分经营亏损是由于研发开支、行政开支及优先股公平值亏损所致。



**公司高管团队情况:**

图表 22: 思路迪公司董事及管理层介绍

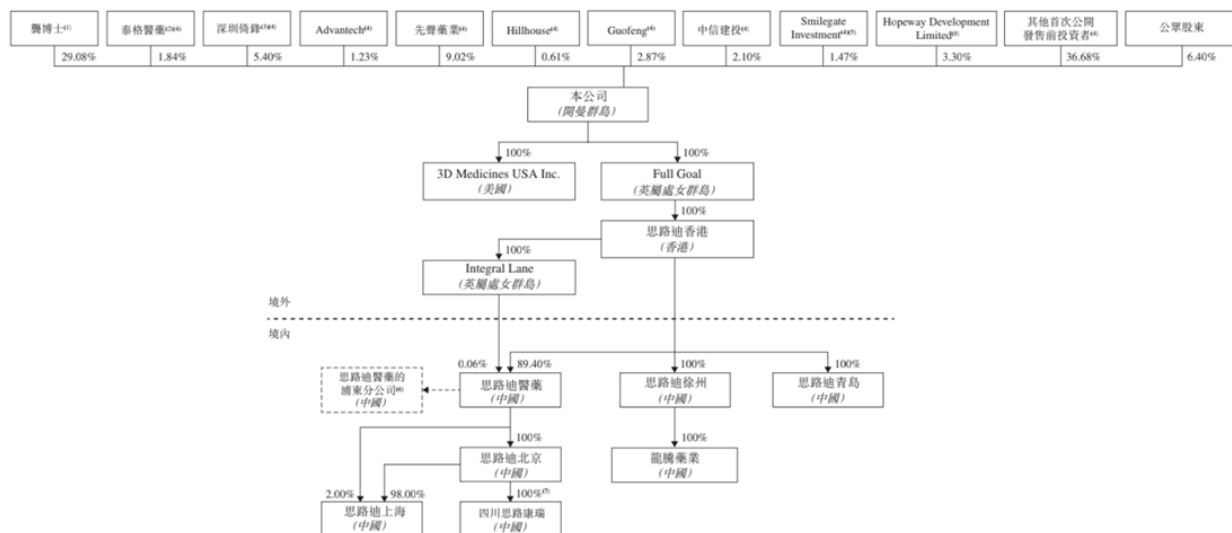
姓名	职位	履历
龚兆龙	董事长、执行董事、首席执行官、主要创始人	于 1998 年 10 月至 2008 年 3 月，在美国 FDA 的药审中心担任新药审评员。于 2012 年 3 月至 2013 年 4 月在北京莱博赛路森药物科技有限公司担任总经理。于 2013 年 5 月至 2014 年 7 月，彼为百济神州（北京）生物科技有限公司（百济神州有限公司（「百济神州」）的间接全资附属公司，百济神州有限公司先后于纳斯达克及联交所的新药开发和药政事务副总裁。于 2015 年 9 月至 2018 年 1 月，龚博士就职于前身控股公司。于 2015 年 9 月至 2021 年 8 月，担任舒泰神（北京）生物制药股份有限公司的独立董事。自 2017 年 7 月起，亦担任山东金城医药集团股份有限公司的独立董事。
朱湃	非执行董事	于 2016 年 12 月至 2018 年 5 月，担任国信证券股份有限公司资产管理总部项目经理。于 2016 年 8 月至 2021 年 3 月，担任深圳金柏汇投资管理有限公司董事。2018 年 5 月加入倚锋投资集团，自 2018 年 7 月起担任深圳市倚锋投资管理企业（有限合伙）执行合伙人之授权代表，自 2019 年 10 月起担任深圳市乔悦创业中心企业（有限合伙）执行合伙人，自 2020 年 12 月起担任深圳市倚锋投资发展有限公司及海南倚锋骏马私募基金管理有限公司执行董事兼总经理。于 2018 年 6 月至 2021 年 3 月，担任深圳市倚锋控股集团有限公司的执行董事兼总经理，并自 2021 年 3 月起担任上述公司监事。自 2019 年 5 月起，担任深圳市图微安创科技开发有限公司董事。于 2020 年 8 月至 2022 年 9 月，担任和元生物技术（上海）股份有限公司董事。自 2020 年 12 月起，担任深圳世能科泰能源技术股份有限公司董事。
周峰	非执行董事	于 2011 年 6 月至 2013 年 8 月，曾任中国国际金融有限公司的分析师。于 2013 年 8 月至 2015 年 6 月，曾任国药资本管理有限公司的高级基金经理。于 2017 年 5 月加入国新风险投资管理（深圳）有限公司担任执行董事之前，于 2015 年 5 月至 2016 年 6 月，曾任美银美林（亚太）有限公司的副总裁。
陈雅雯	非执行董事	曾参与企业孵化项目及风险投资。例如，于 2018 年 10 月至 2020 年 12 月，为一家为中国超过 2,000 万用户提供在线心理健康服务和网络的初创企业壹心理提供咨询服务并孵化项目。于 2020 年至 2021 年，陈女士在一家专注于生物医学技术的中美风险投资公司潮信投资担任投资顾问。自 2021 年 2 月起，一直担任芳晟股权投资基金的投资经理，该基金主要专注于可持续性投资。
李靖	独立非执行董事	自 2015 年 8 月起担任北京欧博方医药科技有限公司的董事长兼总经理；自 2014 年 2 月起担任北京元博方医药科技有限公司董事长兼经理；及自 2013 年 11 月及自 2018 年 8 月起分别担任青岛欧博方医药科技有限公司及青岛宠之爱动物医院管理有限公司董事长。彼亦自 2017 年 7 月起同时担任药渡（北京）医药信息咨询有限公司董事，及自 2021 年 9 月起担任北京中关村上地生物科技发展有限公司董事。自 2018 年 12 月起，彼担任成都苑东生物制药股份有限公司的独立董事。
连达鹏	独立非执行董事	拥有 42 年会计、财务及公开发售经验。于 1980 年至 1988 年，曾任新鸿基证券有限公司助理会计师、会计经理及首席会计师。自 1989 年 12 月至 1992 年 12 月于新鸿基投资服务有限公司及新鸿基外汇金业有限公司担任执行董事。于 1990 年 11 月至 1992 年 11 月，彼为新鸿基有限公司的公司秘书。其后，于 1992 年 12 月至 2013 年 3 月期间任职于香港交易及结算有限公司及香港联交所，彼最后担任的职位为香港交易及结算有限公司上市及监管事务科上市高级顾问。 连博士于 2009 年 5 月至 2012 年 5 月曾为中国华中科技大学法学院兼职教授及于 2011 年 12 月至 2014 年 12 月为该大学的客座教授。于 2012 年 5 月至 2015 年 5 月，彼亦曾任中国西南政法大学客座教授。于 2015 年 10 月至 2020 年 6 月，彼曾任澳门城市大学商学院兼职讲师。
刘信光	独立非执行董事	于 1988 年 10 月至 1994 年 9 月，彼任河南省中共光山县委公务员。于 1994 年 10 月至 1997 年 11 月，彼为《河南经济日报》记者。于 1997 年 12 月至 1999 年 12 月，彼担任《河南商报》（隶属于新华通讯社）新闻部主任。刘先生拥有约 21 年投资银行及股票投资经验。于 2001 年 10 月至 2003 年 8 月，彼担任北京博星证券投资顾问有限公

张竞	首席财务官	司副总裁。自 2004 年 9 月起，彼担任北京环球银证投资有限公司副总裁。于 2014 年 7 月至 2020 年 8 月，彼担任浙江银轮机械股份有限公司独立董事。自 2019 年 4 月起，彼担任安琪酵母股份有限公司独立董事。自 2018 年 10 月起为中国上市公司协会独立董事委员会专家委员。
		张女士在财务管理方面拥有近 24 年的经验。于 1999 年 1 月至 2005 年 2 月，张女士曾于包括毕马威会计师事务所在内的美国多个公共会计师事务所从事税务及财务核证方面的工作，之后，于多家跨国公司担任管理职务，负责有关公司在亚洲地区的内部审计以及财务规划与分析职能，于 2006 年 11 月至 2012 年 12 月，彼于美国知名的医疗健康保险公司并于纽约证券交易所上市的 Anthem Inc.担任总部内部审计和中国区总监。于 2015 年 4 月至 2019 年 10 月，彼于一家纽约证券交易所上市公司 United Technologies Corporation 担任多个职务，最后任香港、澳门、台湾地区和关岛地区的区域首席财务官。于 2019 年 11 月至 2020 年 7 月，彼担任重庆迈科唯医疗科技有限公司首席财务官。
肖申	首席战略官及首席医学官	加入集团前，肖博士为南京军区总医院医生，主要负责治疗肾病。于 2002 年 9 月至 2021 年 3 月，彼为美国食品药品监督管理局（「FDA」）的审评员。在为 FDA 服务的 19 年间，彼主要负责新药申请的审批工作。
林毅晖	转化医学中心负责人	自 2011 年 5 月至 2013 年 1 月，彼担任葛兰素史克股份有限公司的科学家。于 2013 年 2 月至 2018 年 1 月，林博士就职于前身控股公司。
何越	质保高级总监	何先生拥有 13 年制药行业经验。自 2009 年至 2012 年，彼任职于荣港生技顾问（北京）有限公司。自 2010 年至 2013 年，彼担任百泰生物药业有限公司的医学总监。自 2013 年至 2015 年，彼为百济神州生物科技有限公司临床开发部门的临床副总监。何先生最初加入本集团时任临床运营总监，随后于 2018 年 2 月担任质量管理高级总监，自此一直负责集团的临床研究及质量管理工作。于 2016 年 7 月至 2018 年 1 月，何先生就职于前身控股公司。

资料来源：思路迪招股书，国盛证券研究所

## 股权结构：

图表 23：思路迪公司股权结构



资料来源：思路迪招股书，国盛证券研究所

### 3.2 百利天恒——化药+中成药+创新生物药，三管齐下的仿创新秀

百利天恒是一家集药品研发、生产与营销一体化的现代生物医药企业，拥有化药制剂与中成药制剂业务板块和创新生物药业务板块，具备包括小分子化学药、大分子生物药及抗体偶联药物（ADC 药物）的全系列药物研究开发生产能力；拥有中美两地研发中心（美国：Systimmune；中国：百利药业和多特生物等）、1 个大分子生物药及抗体偶联药物（ADC 药物）生产企业（多特生物）、2 个化药制剂生产企业（百利药业和国瑞药业）、1 个化学原料药生产企业（精西药业）、1 个化学中间体生产企业（海亚特科技）以及 2 个药品营销公司（百利天恒和拉萨新博）；覆盖从中间体、原料药到制剂的上下游一体化能力及“研发—生产—营销”完整全生命周期商业化运营能力。

**技术平台：**经过 10 年的积累，公司创新生物药板块已经颇具规模，且有着具备全球竞争力的阶段性成果。现已形成“多特异性抗体新型分子结构平台”、“全链条一体化多特异性抗体药物研发核心技术平台”、“柔性 GMP 标准多特异性抗体及 ADC 药物生产技术平台”等核心技术平台，并基于前述平台开发出成系列的产品。

**经营成果：**公司共有 9 个双/多特异性抗体及融合蛋白药物在研项目。其中治疗非小细胞肺癌等上皮肿瘤的双特异性抗体 SI-B001 已进入 II 期临床试验；治疗 COVID-19 新冠病毒的融合蛋白药物 SI-F019 已完成 I 期临床研究；四特异性抗体 GNC-038、GNC-039、GNC-035 已进入 I 期临床试验，进入 I 期临床试验的双抗 ADC 药物 BL-B01D1 是全球第三个，中国首个进入临床研究阶段的靶向双靶点的双抗 ADC 候选药物。

#### 产品管线：

**化学制剂类产品：**公司目前主要在销售的产品有：麻醉类包括静脉麻醉镇静药物“丙泊酚乳状注射液”、“丙泊酚中 / 长链脂肪乳注射液”，新一代的拟睡眠镇静药物“盐酸右美托咪定注射液”。肠外营养类包括“中 / 长链脂肪乳注射液”等，抗感染类以利巴韦林颗粒和奥硝唑胶囊为代表，儿科类药品主要包括葡萄糖电解质泡腾片、消旋卡多曲颗粒等。截至招股说明书签署日，公司重点化学药在研项目 24 个（其中马来酸依那普利口服溶液于 2022 年 6 月 28 日获批上市，公司拟计划进行真实世界研究），涉及仿制药 18 个和改良新药 6 个，其中 7 个处于申报上市阶段，7 个处于临床试验阶段（含处于上市后临床研究的注射用盐酸尼非卡兰注射液），预计未来将不断有在研项目转化为上市产品。

**中成药领域：**公司有以黄芪颗粒、柴黄颗粒等为核心的中成药颗粒制剂集群。

**创新生物药类：**公司已自主研发了 16 个创新生物药，其中 9 个已进入临床研究阶段，7 个候选生物药已进入临床前药理、毒理等研究阶段。药物涵盖双/多特异性抗体、ADC 药物、融合蛋白等不同类型，聚焦于肿瘤治疗等领域，用于治疗非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、头颈鳞癌、结直肠癌、非霍奇金淋巴瘤、脑胶质瘤等临床亟需解决的重大疾病。

图表 24: 百利天恒化学制剂类在售产品

治疗领域	产品名称	产品图片	分类	适应症	2021 医保收录	国家集采情况
麻醉类	丙泊酚乳状注射液 (含 3 个规格)		Rx	短效静脉用全身麻醉剂, 可用于成人和 1 个月以上儿童的全身麻醉诱导和维持	医保甲类	未纳入国家集采
	丙泊酚中/长链脂肪乳注射液 (含 5 个规格)		Rx	成人患者和 1 个月以上儿童患者的全身麻醉的诱导和维持、重症监护病房接受机械通气治疗 16 岁以上患者的镇静等短效全身麻醉	医保乙类	规格 20ml:0.2g 列入第四批国家集采, 其他规格未纳入国家集采
	盐酸右美托咪定注射液 (含 2 个规格)		Rx	用于行全身麻醉的手术患者气管插管和机械通气时的镇静	医保乙类	规格 2ml:0.2mg 列入“4+7”集中采购, 其他规格未纳入国家集采
肠外营养类	中/长链脂肪乳注射液 (含 4 个规格)		Rx	肠外营养药。用于口服或肠内营养不能或不够时能量和必需脂肪酸的补充	医保乙类	未纳入国家集采
抗感染类	利巴韦林颗粒 (含 3 个规格)		Rx	适用于呼吸道合胞病毒引起的病毒性肺炎与支气管炎, 皮肤疱疹病毒感染	-	未纳入国家集采
	奥硝唑胶囊 (含 2 个规格)		Rx	厌氧菌、原虫引起的妇科炎症, 厌氧菌引起的口腔感染, 消化系统感染和外科感染	医保乙类	未纳入国家集采
儿科类	消旋卡多曲颗粒 (含 2 个规格)		Rx	用于 1 月以上婴儿和儿童的急性腹泻, 必要时与口服补液或静脉补液联合使用	医保乙类	未纳入国家集采
	葡萄糖电解质泡腾片 (含 1 个规格)		Rx	预防和治疗因腹泻和呕吐引起的轻中度脱水症状, 也可用于治疗因长时间剧烈运动导致的脱水症状	-	未纳入国家集采

资料来源: 百利天恒招股书, 国盛证券研究所



图表 25: 百利天恒创新生物药研发管线的整体进展情况

药品	技术来源	作用靶点	类型	适应症	研发阶段					
					临床前研究	IND申请	临床Ia期	临床Ib期	临床II期	临床III期
SI-B001	自主研发	EGFR×HER3	双特异性抗体	EGFR突变型非小细胞肺癌（联合奥西替尼）						
				EGFR野生型非小细胞肺癌（联合化疗）						
				结直肠癌、胃癌（单药/联合化疗）						
				头颈鳞癌（单药）						
				头颈鳞癌（联合化疗）						
				食管鳞癌（联合化疗）						
SI-B003	自主研发	CTLA-4×PD-1	双特异性抗体	晚期实体瘤治疗						
SI-F019	自主研发	冠状病毒S蛋白/AngII	融合蛋白	COVID-19患者治疗						
GNC-038	自主研发	CD19×PD-L1×4-1BB×CD3	四特异性抗体	血液系统肿瘤						
GNC-039	自主研发	EGFRvIII×PD-L1×4-1BB×CD3	四特异性抗体	高级别脑胶质瘤						
GNC-035	自主研发	ROR1×PD-L1×4-1BB×CD3	四特异性抗体	复发/难治性肿瘤						
GNC-P12	自主研发	未披露	多特异性抗体	实体瘤						
GNC-P13	自主研发	未披露	多特异性抗体	实体瘤						
GNC-P48	自主研发	未披露	多特异性抗体	实体瘤						
BL-B01D1	自主研发	EGFR×HER3	双抗ADC	非小细胞肺癌等						
BL-M02D1	自主研发	Trop2	单抗ADC	三阴乳腺癌、肺癌						
BL-M07D1	自主研发	HER2	单抗ADC	乳腺癌、胃癌						
BL-M15D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤						
BL-M19D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤						
BL-M22D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤						
BL-M25D1	自主研发	未披露	ADC	实体瘤						

资料来源: 百利天恒招股书, 国盛证券研究所

## 公司高管团队情况:

图表 26: 百利天恒董事及管理层介绍

姓名	职位	履历
朱义	董事长、总经理、首席科学官、核心技术人员	1987年9月至1990年12月, 于华西医科大学微生物与免疫学教研室任教; 1991年1月至1992年3月, 任成都生物医学工程中心四达生化厂厂长; 1992年3月至2012年10月, 任新博科技董事长; 1996年8月至2011年9月, 成立百利药业并任董事长、总经理; 2010年11月至2011年10月, 任天恒有限董事长、总经理; 2011年11月至今, 任公司董事长、总经理; 目前兼任公司首席科学官及核心技术人员, 百利药业董事长, 多特生物执行董事、经理, 盘古资本执行董事, SystImmune 执行董事、总经理。
张苏娅	董事、常务副总经理、董事会秘书、财务总监	1981年10月至1991年8月, 任重庆万县地区粮食局油脂公司财务主管; 1991年9月至1994年3月, 任四川温江粮食局贸易公司财务科长; 1994年4月至2012年10月, 历任新博科技财务会计、项目经理、财务经理; 1997年7月至今, 历任百利药业财务经理、副总经理、董事; 2006年8月至2011年10月, 历任天恒有限执行董事、常务副总经理; 2011年11月至今, 任公司董事兼常务副总经理; 2012年10月至今, 兼任公司财务总监; 2014年5月至今, 兼任公司董事会秘书。
朱熹	董事、副总经理	1993年9月至1995年4月, 任内江机械厂技术员; 1995年5月至1998年9月, 任成都川西南冷轧钢厂员工; 1998年10月至今, 历任百利药业销售部经理、招商事业部兼市场部总监、董事; 2011年11月至今, 任公司董事、副总经理; 目前兼任拉萨新博执行董事、经理。
DAVID GUOWEI	董事	1998年2月至2000年4月, 任 Bristol Myers Squibb 制药研究所药物遗传学主任; 2000年5月至2004年9月, 任 First Genetic Trust 创始人、执行副总裁; 2004年

WANG

12 月至 2006 年 4 月，任西门子集团医疗部商务发展部部长；2006 年 4 月至 2011 年 7 月，任 WI Harper Group 董事总经理；2011 年 8 月至今，任 OrbiMed Advisors LLC 高级管理董事，兼 OrbiMed Advisors III Limited 董事；2017 年 9 月至今，任公司董事。

康健 董事、副总经理

1990 年 7 月至 1991 年 9 月，任四川四达生物工程产业开发股份有限公司项目开发人员；1991 年 9 月至 1996 年 3 月，任四川四达生物工程产业开发股份有限公司生化制药厂副厂长；1996 年 3 月至 2000 年 10 月，任四川欧生制药有限公司主任、品牌部经理；2000 年 10 月至今，历任百利药业生产副厂长兼生技部主任、厂长、质量总监、总经理；2011 年 11 月至今，任公司董事、副总经理；此外，目前还兼任精西药业、海亚特、天泽药业执行董事、总经理，国瑞药业执行董事、总经理。

卓识 董事、核心技术人员

2011 年 6 月至 2019 年 7 月，历任百利药业研发中心研究员、项目经理、主任、总监，研发中心副总经理；2019 年 8 月至 2021 年 7 月，任多特生物总经理；2021 年 7 月至今，任多特生物副总经理；2021 年 3 月至今，兼任公司董事。

李明远 独立董事

1982 年 12 月至 2000 年 8 月，历任华西医科大学医学微生物学与免疫学教研室助教，微生物学教研室讲师，副教授、硕士生导师；2000 年 9 月至 2019 年 9 月，四川大学华西基础医学与法医学院微生物学教研室教授、博士生导师；2020 年 11 月至今，任公司独立董事。

俞雄 独立董事

1984 年 7 月至 1997 年 12 月，历任上海医药工业研究院合成室研究实习员、助理研究员、副研究员、副主任；1997 年 12 月至 2001 年 3 月，任上海医药工业研究院化学部主任、党支部书记；1999 年 3 月至 2000 年 3 月，兼任上海医药工业研究院院长助理；2001 年 3 月至 2013 年 10 月，任上海医药工业研究院副院长；2002 年 1 月至 2010 年 12 月，兼任上海医药工业研究院党委委员、研究员；2010 年 12 月至 2013 年 10 月，任中国医药工业研究总院副院长、党委委员、研究员；2013 年 10 月至 2016 年 8 月，历任国药集团扬州威克生物工程有限公司总经理、董事兼党委书记，董事长兼党委书记；2016 年 10 月至今，历任健康元药业集团股份有限公司副总裁、总裁；2016 年 12 月至今，任天津天药药业股份有限公司独立董事；2018 年 5 月至今，任上海华太投资发展有限公司董事；2018 年 11 月至今，任上海方予健康医药科技有限公司董事长；2020 年 6 月至今，任丽珠医药集团股份有限公司非执行董事；2020 年 7 月至 2022 年 1 月，任新领医药技术（深圳）有限公司董事长；2021 年 8 月至今，任健康元药业集团股份有限公司总裁兼董事。现兼任中国药学会制药工程专业委员会名誉主任委员，兼任广州健康元呼吸药物工程技术有限公司执行董事。

杨敏 独立董事

1991 年 7 月至 2001 年 12 月，历任中国电建集团夹江水工机械有限公司财务部会计、社会保险部副主任、财务部主任；2002 年 1 月至 2003 年 7 月，任四川中砵会计师事务所有限公司审计二部经理；2003 年 8 月至 2005 年 7 月，任四川兴诚信联合会计事务所副所长；2005 年 8 月至今，任中天运会计师事务所（特殊普通合伙）四川分所所长、总所执行合伙人、人力资源与行政管理委员会主任委员、风险管控与技术支持委员会委员。杨敏现担任中国注册会计师协会理事、四川注册会计师协会常务理事、中国注册会计师协会理事、四川注册会计师协会常务理事。

林霞 监事

2006 年 12 月至 2016 年 4 月，历任天恒有限财务部会计、财务主管；2016 年 5 月至 2020 年 8 月，任公司财务部经理；2020 年 8 月至今，任公司拉萨新博财务部副总监；2020 年 6 月至今，兼任公司监事和监事会主席。

丁洋 监事

2004 年 7 月至 2007 年 7 月，任中国科学技术大学生命科学院纳米生物学实验室研究助理；2007 年 11 月至今，历任百利药业新药研发部调研与立项专员、主管、新药研发部调研立项一部经理、项目发展部总监、新药研发中心副总经理。2019 年 9 月至今，兼任公司监事。

刘亮 职工代表监事

2002 年 7 月至 2003 年 9 月，任成都锦瑞税务师事务所税务筹划实习助理；2003 年 10 月至 2005 年 10 月，任天恒有限财务部会计；2005 年 11 月至今，历任公司信息技术部专员、销售信息主管；2012 年 10 月起兼任公司职工代表监事。

万维李 核心技术人员、多特生物小分子药物部总监

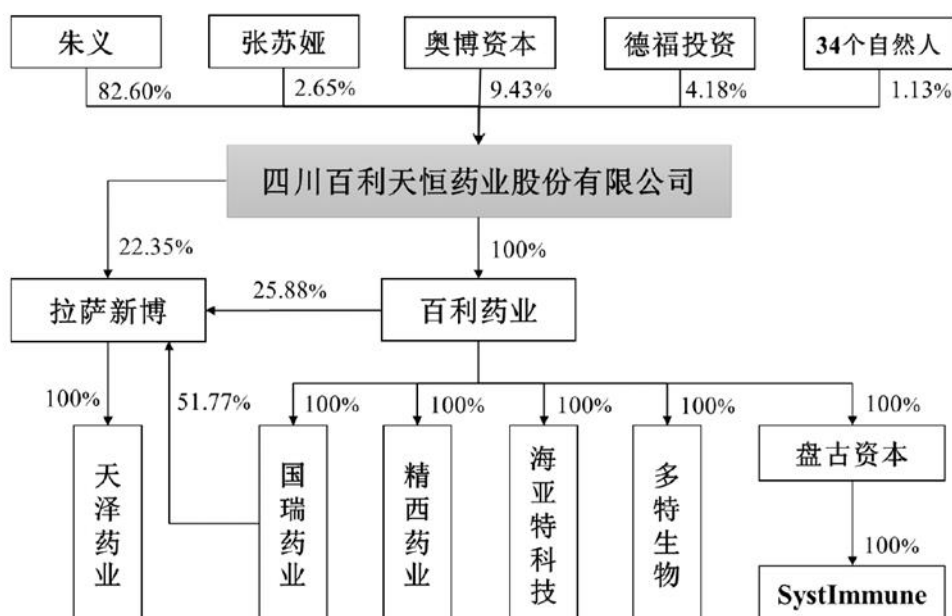
2014 年 9 月至今，历任百利药业新药研发中心小分子药物部项目经理、部门经理、总监、多特生物小分子药物部总监。

朱海	核心技术人员、SystImmune 主任生物统计学家兼生物测定部门主管	2019 年 6 月至 2019 年 8 月，任 Center of Drug Evaluation and Research 研究员；2019 年 10 月至今，历任公司全资子公司 SystImmune 临床开发部生物统计学家（Biostatistician）、高级生物统计学家（Senior Biostatistician）、主任生物统计学家（Principal Biostatistician）兼生物测定部门主管（Head of Biometrics）。
JAHANSALAR KHALILI	核心技术人员、SystImmune 肿瘤免疫学主任科学家兼肿瘤免疫部门主管	2008 年 2 月至 2012 年 1 月，任 Gregory Lizee's Lab, University of Texas Health Science Center, Houston & MD Anderson Cancer Center, Department of Melanoma Medical Oncology, Houston 研究员助理；2012 年 1 月至 2013 年 9 月，任 MD Anderson Cancer Center Department of Melanoma Medical Oncology, Houston 博士后研究员；2013 年 10 月至 2018 年 1 月，任 Personal Peptides LLC 研究员；2018 年 5 月至今，历任 SystImmune 肿瘤免疫治疗部门高级科学家 I（Senior Scientist I）、高级科学家 II（Senior Scientist II）、免疫肿瘤学主任科学家（Principal Scientist）兼免疫肿瘤部门主管（Head of Immuno-Oncology）。

资料来源：百利天恒招股书，国盛证券研究所

### 股权结构：

图表 27：百利天恒股权结构



资料来源：百利天恒招股书，国盛证券研究所

## 四、风险提示

1) 负向政策持续超预期；2) 行业增速不及预期。

### 免责声明

国盛证券有限责任公司（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。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。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所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，但本公司及其研究人员对该等信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可能会随时调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本公司力求报告内容客观、公正，但本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。

本报告版权归“国盛证券有限责任公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何机构或个人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。任何机构或个人如引用、刊发本报告，需注明出处为“国盛证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。

### 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的任何观点均精准地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法，结论不受任何第三方的授意或影响。我们所得报酬的任何部分无论是在过去、现在及将来均不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

### 投资评级说明

投资建议的评级标准		评级	说明
评级标准为报告发布日后的 6 个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中 A 股市场以沪深 300 指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准；美股市场以标普 500 指数或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	相对同期基准指数涨幅在 15%以上
		增持	相对同期基准指数涨幅在 5%~15%之间
		持有	相对同期基准指数涨幅在 -5%~+5%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在 5%以上
	行业评级	增持	相对同期基准指数涨幅在 10%以上
		中性	相对同期基准指数涨幅在 -10%~+10%之间
		减持	相对同期基准指数跌幅在 10%以上

### 国盛证券研究所

#### 北京

地址：北京市西城区平安里西大街 26 号楼 3 层  
 邮编：100032  
 传真：010-57671718  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 南昌

地址：南昌市红谷滩新区凤凰中大道 1115 号北京银行大厦  
 邮编：330038  
 传真：0791-86281485  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 上海

地址：上海市浦明路 868 号保利 One56 1 号楼 10 层  
 邮编：200120  
 电话：021-38124100  
 邮箱：gsresearch@gszq.com

#### 深圳

地址：深圳市福田区福华三路 100 号鼎和大厦 24 楼  
 邮编：518033  
 邮箱：gsresearch@gszq.com