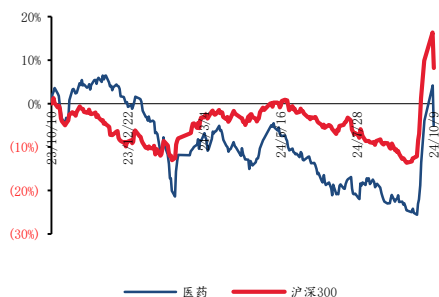


医药

CNS 创新药系列报告（四）：新机制抗抑郁药快速改善症状，有望重塑市场格局

■ 走势比较



■ 子行业评级

化学制药	无评级
中药生产	无评级
生物医药II	无评级
其他医药医疗	无评级

相关研究报告

<<CNS 创新药系列报告（三）：多款 DMT 进入 3 期阶段，PD 药物市场有望快速成长>>-2024-08-09

<<CNS 创新药系列报告（二）：检测革新和新药突破双因素共振，阿尔茨海默病诊疗双螺旋上升（治疗篇）>>-2024-01-20

<<CNS 创新药系列报告（一）：检测革新和新药突破双因素共振，阿尔茨海默病诊疗双螺旋上升（诊断篇）>>-2023-12-16

证券分析师：谭紫媚

电话：0755-83688830

E-MAIL: tanzm@tpyzq.com

分析师登记编号：S1190520090001

证券分析师：张懿

电话：021-58502206

E-MAIL: zhangyi@tpyzq.com

分析师登记编号：S1190523100002

报告摘要

本篇抗抑郁药物行业报告主要分析现有药物未满足的临床需求，梳理当前药物研发热点，以及分析抗抑郁药物治疗市场增长潜力等。

● 现有抗抑郁药物未满足的临床需求

抑郁症的病因和病理机制尚未完全阐明，现有抗抑郁药物均为症状改善药物。STAR*D 研究发现，对最初单用抗抑郁药治疗无效的抑郁症患者采用序贯治疗方案，理论累积缓解率仅 67%。有研究者综合考虑 STAR*D 的研究偏倚后，进一步评估发现现有抗抑郁疗法的实际累积缓解率远低于 67%。

SSRIs 和 SNRIs 类抗抑郁药物具有相对较好的有效性，为指南推荐的一线药物，但一般在服用后的 2-4 周才会逐渐起效，且通常需持续服用半年以上。一般抗抑郁药物肠胃不良反应较常见，包括口干、恶心、腹泻或者便秘等，也可能发生头痛、头晕、镇静、失眠、疲惫等不良反应，导致患者治疗依从性不高。

● 氨基酸类神经递质药物成为抗抑郁药物研发热点

从全球抗抑郁药物研发靶点来看，以 5-HT 为靶点的药物最多，共有 69 个；其次是以谷氨酸受体（NMDAR、AMPA、GluR）为靶点的药物，共有 24 个，以及作用于 γ -氨基丁酸受体（GABAR）的药物，共有 21 个。

谷氨酸类神经递质靶点药物具有起效快速且作用持久等优点，成为近二十年来的研发热点。氨基酸类神经递质药物主要包括非选择性 NMDA 受体拮抗剂、选择性 NR2B 位点 NMDA 受体拮抗剂、NMDA 受体的变构调节剂、代谢型谷氨酸受体和 AMPA 受体的变构调节剂，以及靶向 GABA 受体的药物等。

2019 年 3 月 5 日，美国 FDA 批准 30 多年来首个作用于谷氨酸受体靶点的新机制抗抑郁药 Esketamine 鼻喷雾剂，联合口服抗抑郁药，用于难治性抑郁症和伴有自杀意念或行为的抑郁症成人患者的治疗。强生 CEO 在 2024 年 JPM 会议表示，Esketamine 2027 年销售峰值有望超过分析师预期，最高可能达到 50 亿美元峰值。

● 抗抑郁药物市场规模将持续扩大

根据 Research and Markets 的抑郁症市场研究报告，2022 年全球

抗抑郁药物市场规模约 145 亿美元，预计到 2030 年将达 176 亿美元。根据 Modor Intelligence 的抑郁症市场研究报告，预计 2024-2029 年全球抗抑郁药物市场年复合增长率将达到 3.5%，其中亚太地区的抗抑郁药物市场增长最快。

根据药融云数据，截至 2023 年底，全国抗抑郁药物的销售额达 65.36 亿元，同比增长率为 5.56%。根据 Research and Markets 的抑郁症市场研究报告，预计到 2030 年中国抗抑郁药物市场规模将达到 238 亿元的市场规模，2022-2030 年复合增长率为 4.2%，增速高于全球整体水平。

相关标的：绿叶制药、吉贝尔、华海药业、恩华药业、康弘药业。

风险提示：行业监管政策变化的风险；新品研发、注册及认证不及预期的风险；技术颠覆性风险。

目录

一、 现有抗抑郁药物未满足的临床需求	5
(一) 现有抗抑郁药物作用机制和分类	5
(二) 现有抗抑郁疗法的理论累积缓解率仅 67%.....	8
(三) 一线抗抑郁药物起效缓慢且耐受性较差.....	10
二、 氨基酸类神经递质药物成为抗抑郁研发热点	12
(一) 全球抗抑郁药物主要研发靶点	12
(二) 氨基酸类神经递质靶点药物	14
1、谷氨酸受体靶点抗抑郁药物	15
2、 γ -氨基丁酸受体靶点抗抑郁药物	28
(三) 其他快速抗抑郁热门靶点	30
(四) 国内多家企业布局 5-HT 靶点抗抑郁药.....	35
三、 抗抑郁药物市场规模将持续扩大	36
(一) 预计 2030 年抑郁症将成为我国疾病负担排名第一的疾病.....	36
(二) 全球抗抑郁药物市场预计 2030 年将达 176 亿美元.....	37
(三) 中国抗抑郁药物市场预计 2030 年将达 238 亿元.....	38
四、 重点上市公司推荐	39
(一) 绿叶制药：盐酸托鲁地文拉法辛缓释片获批上市	39
(二) 吉贝尔：JJH201501 获批开展 III 期临床试验.....	39
(三) 华海药业：盐酸羟哌吡酮（YL-0919）进入 II 期临床阶段.....	40
(四) 恩华药业：NH103 草酸盐片获批临床.....	40
(五) 康弘药业：KH607 已开展 I 期临床试验.....	40
五、 风险提示	42

图表目录

图表 1: 抑郁症的生物学病理机制	5
图表 2: 现有抗抑郁药物的作用机制	6
图表 3: 现有抗抑郁药物的临床推荐等级	7
图表 4: STAR*D 研究抑郁症患者治疗流程图	8
图表 5: STAR*D 研究抑郁症患者治疗后累积缓解率	9
图表 6: 抗抑郁药物导致的神经突触可塑性变化	10
图表 7: 一线抗抑郁药物常见不良反应发生率	11
图表 8: 全球抗抑郁药物主要研发靶点	12
图表 9: 氨基酸类神经质靶点在研抗抑郁药物	14
图表 10: Ketamine 快速抗抑郁作用的主要分子机制	15
图表 11: Esketamine 的使用流程	16
图表 12: Auvelity 的分子结构和作用机制	17
图表 13: Auvelity 的 III 期临床试验结果 (GEMINI)	18
图表 14: Auvelity 的处方量 (TRxs)	19
图表 15: Lumateperone 的分子结构和作用机制	20
图表 16: Lumateperone 与部分第 2 代抗精神病药受体亲和性 (Ki 值) 比较 (nM)	20
图表 17: Lumateperone 的处方量 (TRxs)	21
图表 18: Lumateperone 的 403 顶线数据结果	22
图表 19: Lumateperone 的 501 顶线数据结果	23
图表 20: 美国精神分裂症、双相障碍和抑郁症患者人数及 Lumateperone 的市场空间	24
图表 21: NBI-1065845 的 II 期临床试验结果	24
图表 22: NBIX 的在研管线进展	25
图表 23: R-107 不同剂量组患者在试验中的存留率	26
图表 24: REL-1017 抗抑郁作用的分子机制	27
图表 25: Zuranolone 抗抑郁作用的分子机制	28
图表 26: Zuranolone 的 III 期临床试验结果	29
图表 27: NORA520 的研发进展	29
图表 28: Psilocybin 抗抑郁作用的分子机制	30
图表 29: Psilocybin 的 II 期临床试验结果	31
图表 30: Psilocybin 与 Esketamine 的对比	32
图表 31: Navacaprant 的 II 期临床试验结果	33
图表 32: ALTO-100 抗抑郁作用的分子机制	34
图表 33: 国内抗抑郁药物在研管线进展	35
图表 34: 全球各国的抑郁症患病率	36
图表 35: 全球抗抑郁药物市场规模和竞争格局	37
图表 36: 全国医院抑郁症药物销售增长情况 (亿元)	38
图表 37: 全国医院抑郁症药物销售占比	38
图表 38: 绿叶制药中枢神经管线进展情况	39
图表 39: 康弘药业部分在研管线进展	41

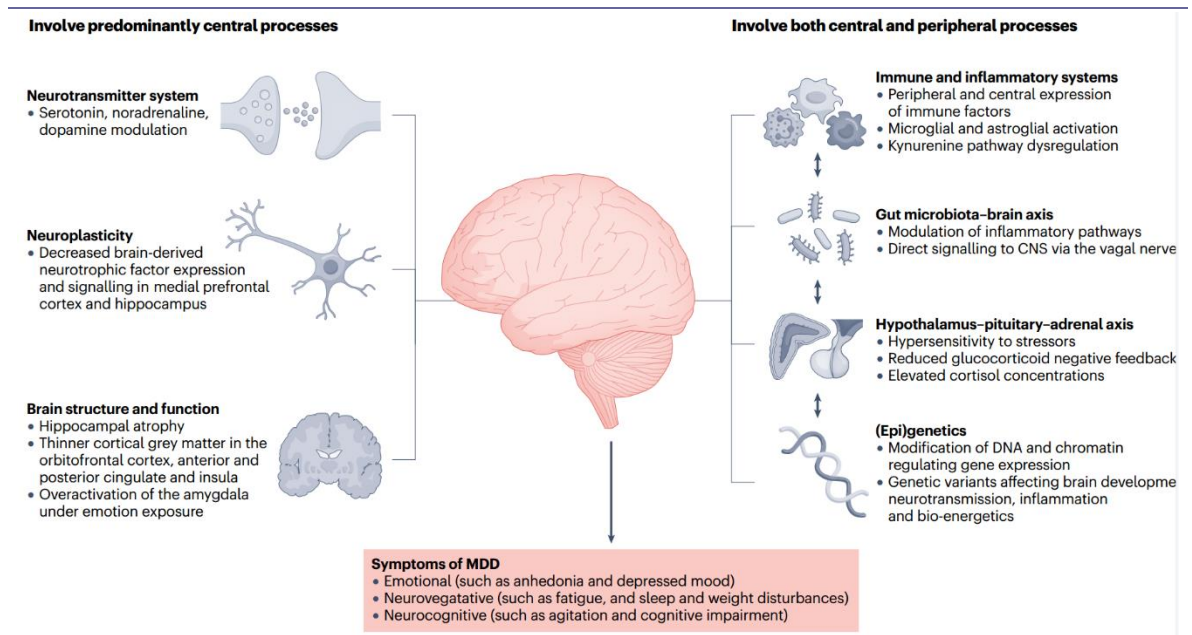
一、现有抗抑郁药物未满足的临床需求

抑郁症患病人群非常庞大。抑郁症 (Major Depressive Disorder, MDD) 主要表现为心境低落，即与其处境不相称的闷闷不乐甚至悲痛欲绝，部分患者可能会出现明显的焦虑和运动性激越，严重者可能发生自伤行为或自杀行为。此外，抑郁症往往具有较高的复发风险，部分患者反复发作多次后可能发展为难治性抑郁症 (Treatment-resistant Depression, TRD)。

(一) 现有抗抑郁药物作用机制和分类

抑郁症病理机制尚未完全阐明。抑郁症的发病机制假说主要包括：(1) 下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能紊乱假说；(2) 单胺神经递质假说；(3) 神经炎症假说；(4) 遗传和表观遗传异常假说；(5) 脑结构和功能重塑假说；(6) 社会心理假说。其中，单胺神经递质假说认为 5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 和去甲肾上腺素 (NE) 等神经递质的功能失调是抑郁症的主要发病机制。

图表 1：抑郁症的生物学病理机制

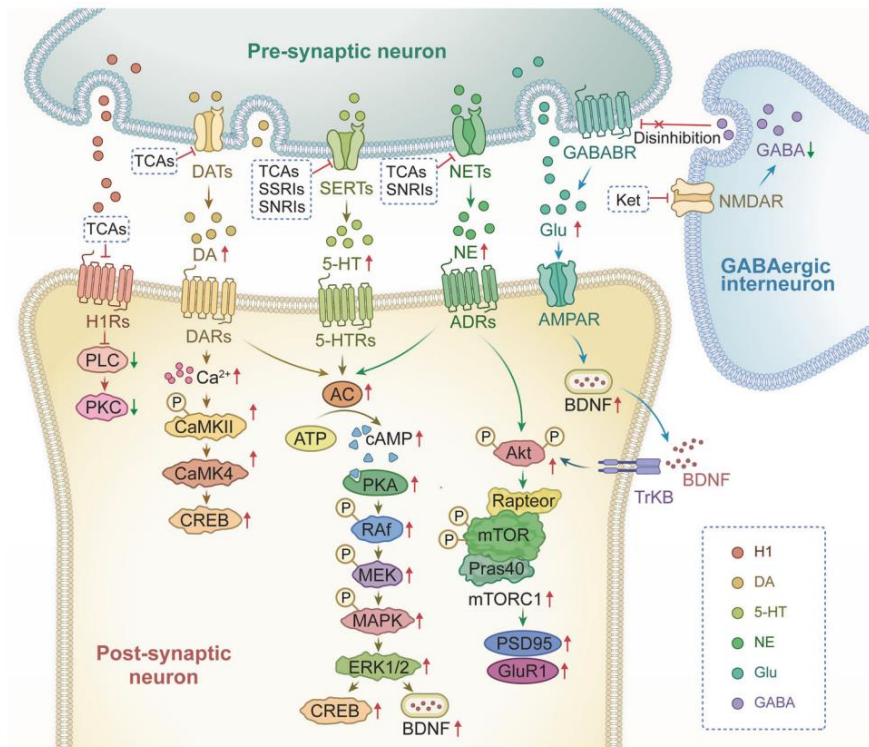


资料来源：《Major depressive disorder》，太平洋证券整理

药物治疗是抑郁症首选治疗方法。现有药物治疗的主要机理是通过影响神经递质的合成、释放、再摄取或降解过程，以此调节神经递质的水平，从而改善抑郁症的症状。目前一线抗抑郁药

物主要作用于单胺神经递质，通过提高 5-HT、DA 和 NE 等神经递质在患者脑内的浓度，进而达到缓解抑郁症的效果。

图表2：现有抗抑郁药物的作用机制



资料来源：《Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment》，太平洋证券整理

根据 2023 年加拿大情绪和焦虑治疗网络 (CANMAT) 发布的抑郁症临床指南，抗抑郁药物主要分为以下几类：

(1) 选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs)，通过抑制突触前 5-HT 再摄取，使更多的 5-HT 作用于突触后 5-HT 受体，例如艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林等；

(2) 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂 (SNRIs)，既可以阻止 5-HT 的再摄取，也可以阻止 NE 的再摄取，高剂量时还可抑制 DA 再摄取，例如文拉法辛、度洛西汀、米那普仑等；

(3) 去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂 (NaSSA)，能拮抗突触前 α_2 受体，从而促进 5-HT 及 NE 的神经传递，例如米氮平等；

(4) 三环类抗抑郁药 (TCAs)，能够抑制神经末梢突触前膜对单胺类神经递质（如 5-HT、NE 等）的再摄取；

- (5) 四环类抗抑郁药，其作用机理与 TCAs 基本相似，包括麦普替林、米安舍林等；
- (6) 单胺氧化酶抑制剂（MAOIs），能够不可逆地结合并灭活单胺氧化酶，减少神经递质如 5-HT、NE 和 DA 的降解，例如苯乙肼、异卡波肼、安非他明和司来吉林等。

图表3：现有抗抑郁药物的临床推荐等级

Line of treatment	Antidepressant	Daily dose ¹	Mechanism	Level of evidence
First line	Citalopram	20–40 mg	SSRI	●
	Escitalopram	10–20 mg	SSRI	●
	Fluoxetine	20–60 mg	SSRI	●
	Fluvoxamine	100–300 mg	SSRI	●
	Paroxetine	20–50 mg	SSRI	●
	Sertraline	50–200 mg	SSRI	●
	Desvenlafaxine	50–100 mg	SNRI	●
	Duloxetine	60–120 mg	SNRI	●
	Levomilnacipran*	40–120 mg	SNRI	●
	Venlafaxine-XR	75–225 mg	SNRI	●
	Bupropion	150–450 mg ²	NDRI	●
	Mirtazapine	30–60 mg	α_2 antagonist; 5-HT2 antagonist	●
	Vilazodone*	20–40 mg	SRI; 5-HT1A agonist	●
	Vortioxetine	10–20 mg	SRI; 5-HT1A, 5-HT1B agonist; 5-HT1D, 5-HT3A, 5-HT7 antagonist	●
Second line	Agomelatine #	25–50 mg	MT1, MT2 agonist; 5-HT2 antagonist	●
	Mianserin #	30–90 mg	α_2 antagonist; 5-HT2 antagonist	●
	Milnacipran #	50–200 mg	SNRI	●
	Amitriptyline	75–300 mg	TCA	●
	Clomipramine	150–300 mg	TCA	●
	Desipramine	100–300 mg	TCA	●
	Doxepin	75–300 mg	TCA	●
	Imipramine	75–300 mg	TCA	●
	Nortriptyline	75–150 mg	TCA	●
	Protriptyline	30–60 mg	TCA	●
	Trimipramine	75–300 mg	TCA	●
	Moclobemide	150–450 mg ³	RIMA	●
	Trazodone	150–400 mg	SRI; 5-HT2 antagonist	●
	Quetiapine	150–300 mg	DA, 5-HT, α_1 & α_2 antagonist; NRI	●
Third line	Dextromethorphan-bupropion* #	45mg/105mg-90mg/210mg	NMDA antagonist; NDRI, sigma-1 agonist	●
	Nefazodone #	300–600 mg	SRI, 5-HT2 antagonist	●
	Selegiline transdermal #	6–12 mg	MAO-B inhibitor	●
	Phenelzine	45–90 mg	MAO inhibitor	●
Third line	Tranylcypromine	30–60 mg	MAO inhibitor	●
	Reboxetine #	8–12 mg	NRI	●

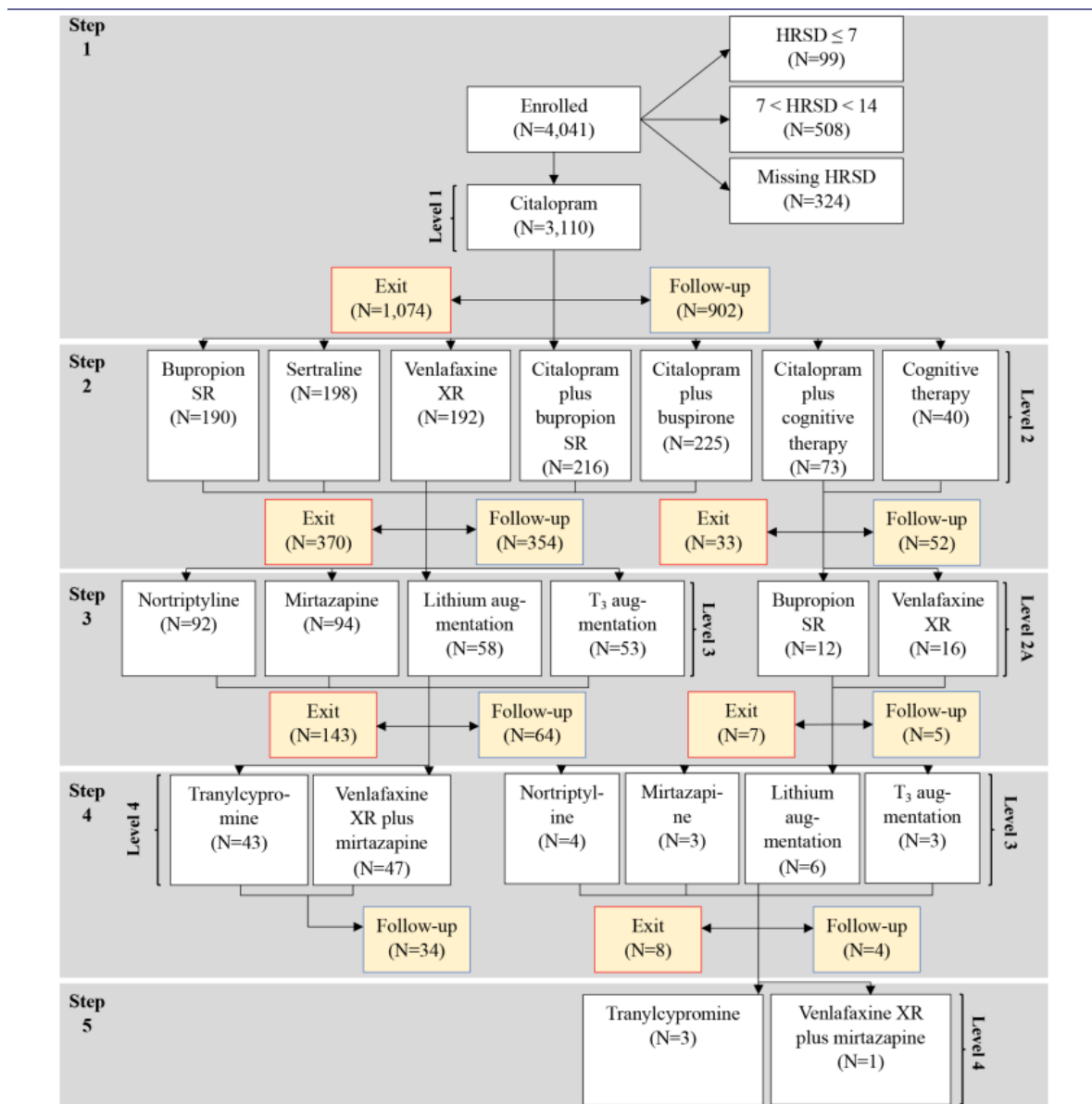
● Level 1; ● Level 2; ● Level 3; ● Level 4.

资料来源：《Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults》，太平洋证券整理

(二)现有抗抑郁疗法的理论累积缓解率仅 67%

抑郁症治疗重磅研究 STAR*D。该研究是美国 NIMH 资助的一项迄今为止规模最大、时间最长的抑郁症临床治疗研究，历时 7 年，共纳入 4041 例 18-75 岁的成人抑郁症患者。

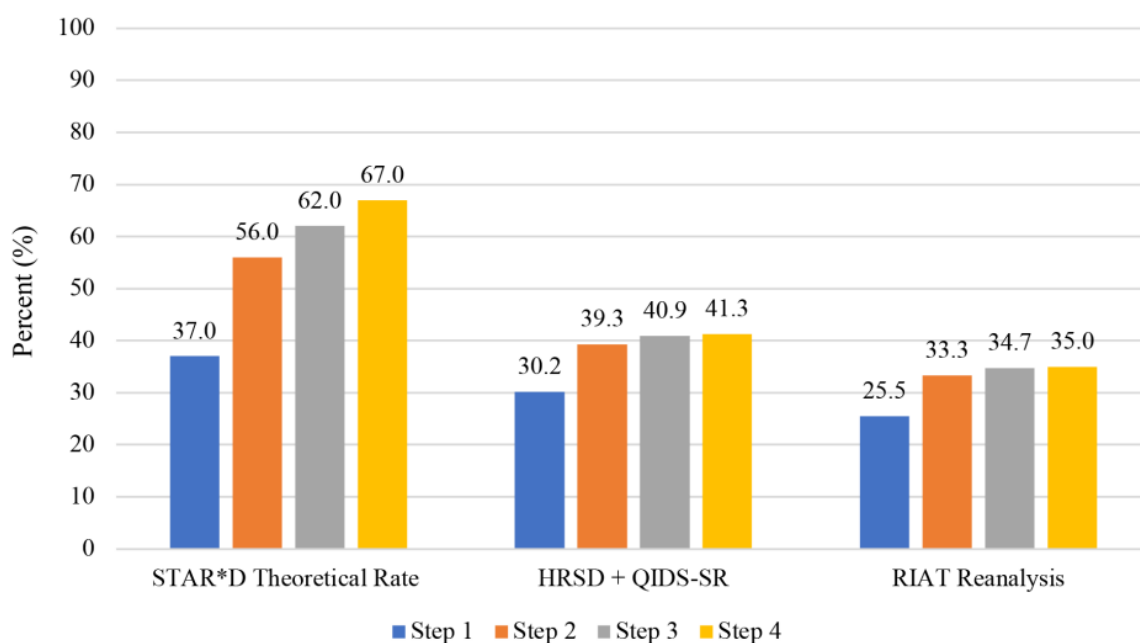
图表4：STAR*D 研究抑郁症患者治疗流程图



资料来源：《What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol》，太平洋证券整理

STAR*D 研究理论累积缓解率仅 67%。STAR*D 研究发现，对最初单用抗抑郁药治疗无效的抑郁症患者采用序贯治疗方案，四个治疗步骤的理论累积缓解率依次为 37%、56%、62%、67%。有研究者综合考虑 STAR*D 的研究偏倚后，进一步分析评估结果发现，抑郁症序贯治疗方案的实际累积缓解率远低于 67%。

图表5：STAR*D 研究抑郁症患者治疗后累积缓解率



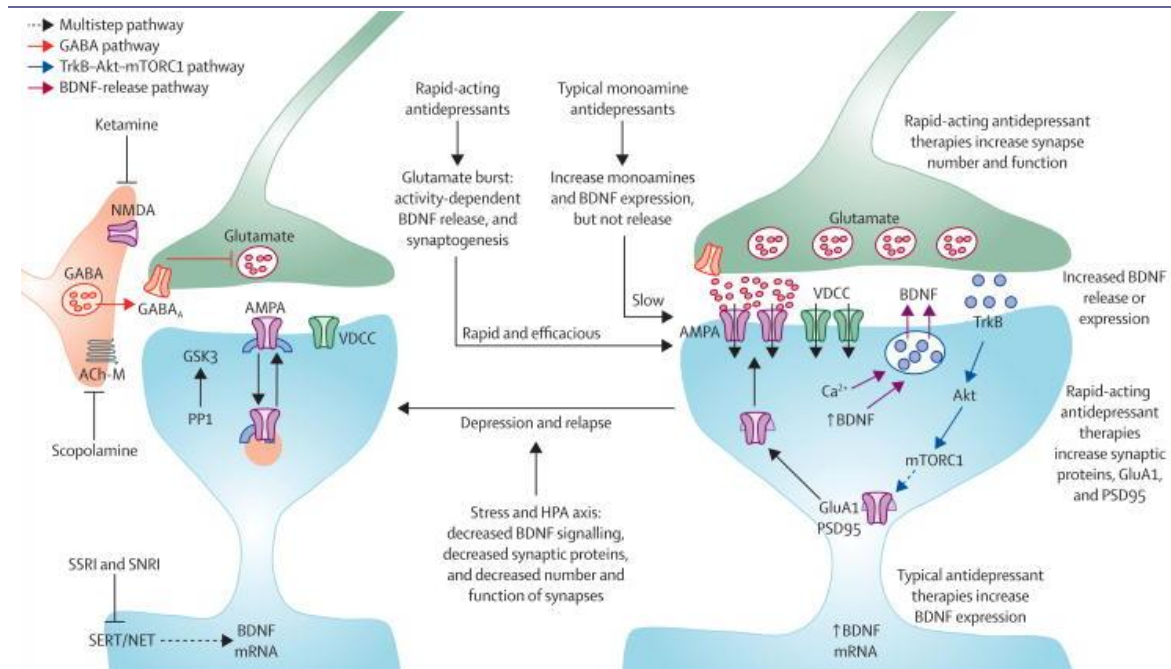
资料来源：《What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol》，太平洋证券整理

(三)一线抗抑郁药物起效缓慢且耐受性较差

一线抗抑郁药物起效缓慢。已有多项研究证实，SSRIs 和 SNRIs 类抗抑郁药物具有相对较好的有效性，为指南推荐的一线治疗药物。但这些 SSRIs 和 SNRIs 类抗抑郁药物一般在服用后的 2-4 周才会逐渐起效。

目前抗抑郁药起效延迟的具体机制仍不完全明确，一种可能的机制是单纯阻断 5-HT 及 NE 再摄取只能发挥间接效应，因此需要重复给药引起 5-HT_{1A} 自受体脱敏，进而神经突触发生神经生物学适应性变化后才能发挥稳定的抗抑郁效果。

图表6：抗抑郁药物导致的神经突触可塑性变化



资料来源：《How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches》，太平洋证券整理

一线抗抑郁药物耐受性较差。抗抑郁药物治疗通常需持续半年以上，但一线抗抑郁药物肠胃不良反应较常见，包括口干、恶心、腹泻或者便秘等，也可能发生头痛、头晕、镇静、失眠、疲惫等不良反应，且长期较高剂量服用还可能发生性功能异常，导致患者治疗依从性不高。

此外，在缓解的抑郁症患者中，大约 90% 的患者可能还存在残留症状，且平均存在 2 个以上残留症状，最常见的症状为睡眠障碍、精力缺乏、认知减退等。有残留症状的患者，其复发率也

较高。残留症状在发作期发生率为 85%-94%，在缓解期发生率为 44%。

图表7：一线抗抑郁药物常见不良反应发生率

	Nausea	Vomiting	Constipation	Diarrhea	Dry mouth	Headaches	Dizziness	Somnolence	Nervousness	Anxiety	Agitation	Insomnia	Fatigue	Sweating	Asthenia	Tremor	Anorexia	Incr. appetite
SSRIs																		
Citalopram	21	4		8	19			17	4	3	2		5	11		8	4	
Escitalopram	15		4	8	7	2	6	4	2	2		8	5	3		2	2	2
Fluoxetine	21				10			13	14	12		16		8	9	10	11	
Fluvoxamine			18	6	26	22	15	26	2	2	16	14		11	5	11	15	
Paroxetine	26	2	14	12	18	18	13	23	5	5	2	13		11	15	8	6	1
Sertraline	26	4	8	18	16	20	12	13	3	3	6	16	11	8		11	3	1
SNRIs																		
Desvenlafaxine ¹	22	3	9	11	11	20	13	4	<1	3	0	9	7	10		2	5	2
Duloxetine	20	5	11	8	15		9	7		3		11	8	6		3	8	
Levomilnacipran	17	5	9		10	17	8			2		6		9			3	
Milnacipran ²	37	7	16		5	18	10			4		12		9		2	2	
Venlafaxine-IR		6	15	8	22	25	19	23	13	6	2	18		12	12	5	11	
Venlafaxine-XR	31	4	8	8	12	26	20	17	10	2	3	17		14	8	5	8	
Others																		
Agomelatine	≤9	≤9	≤9	≤9		≥10	≤9	≤9		≤9	<1	≤9	≤9	<1			<1	≤9
Bupropion SR ³	11		≥10	4	≥10	≥10	7	3	5	5		≥10		2	2	3		
Bupropion XL	15	2	10		19		8			5		10		2		4	5	
Mirtazapine			13		25		7								8	2		17
Vilazodone ⁴	24	5		29	7	14	8	5				6	3					3
Vortioxetine ⁵	23	4	4	5	6		5	3				3	3	2			1	

资料来源：《Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults》，太平洋证券整理

二、氨基酸类神经递质药物成为抗抑郁研发热点

(一)全球抗抑郁药物主要研发靶点

单胺类神经递质靶点药物最多。根据药融云数据，目前全球已批准上市 25 个抗抑郁药物，以单胺神经递质转运体为靶点的药物最多（10 个），其次为以 5-羟色胺（5-HT）为靶点的药物（8 个）。

从研发阶段来看，3 个 5-HT 靶点药物处于申请上市阶段，64 个药物处于 III 期临床阶段（15 个 5-HT 靶点药物），194 个药物处于 II 期临床阶段（38 个 5-HT 靶点药物）。

图表8：全球抗抑郁药物主要研发靶点

靶点	批准上市	申请上市阶段	III 期临床阶段	II 期临床阶段	其他	总数
5-HT	8	3	15	38	5	69
DA	1	/	5	5	1	13
AMPA	/	/	3	3		6
GABAR	2	/	1	14	4	21
GluR	/	/	4	/	/	4
NMDAR	/	/	1	13	/	14
OX2R	/	/	4	/	/	4
AVPR1B	/	/	/	8	/	8
KOR	/	/	8	/	/	8
GRIN2B	/	/	/	10	/	10
SLC6A2/3/4	10	/	/	5	6	21
P2X7	/	/	/	6	/	6
MAO	3	/	/	2	2	7
DRD	/	/	1	4	/	5
HRH	1	/	/	4	/	5
MAP2	/	/	/	4	/	4
PDE10	/	/	/	4	/	4
BDNF	/	/	/	3	/	3
CHRM1	/	/	/	3	/	3
CHRNA4/CHRN2	/	/	/	2	/	2
SIRT6	/	/	/	3	/	3
KCNQ	/	/	4	/	/	4
SV2A	/	/	/	3	/	3

GLYT1	/	/	/	2	/	2
MT1/MT2	/	/	/	2	1	3
CACNG8	/	/	/	1	/	1
DLG4	/	/	1	/	/	1
ER	/	/	1	/	/	1
mTORC1	/	/	/	1	/	1
SCN	/	/	/	2	/	2
SESN2	/	/	/	1	/	1

资料来源：药融云，太平洋证券整理

氨基酸类神经递质药物仅次于单胺类靶点。分靶点来看，以 5-HT 为靶点的药物最多，共有 69 个；其次是以谷氨酸受体（NMDAR、AMPA、GluR）为靶点的药物，共有 24 个，以及作用于 γ -氨基丁酸受体（GABAR）的药物，共有 21 个。

(二) 氨基酸类神经递质靶点药物

谷氨酸类神经递质靶点药物为近二十年来的研发热点。氨基酸类神经递质药物主要包括非选择性 NMDA 受体拮抗剂、选择性 NR2B 位点 NMDA 受体拮抗剂、NMDA 受体的变构调节剂、代谢型谷氨酸受体和 AMPA 受体的变构调节剂，以及靶向 GABA 受体的药物等。

图表9：氨基酸类神经质靶点在研抗抑郁药物

药物名称	申办方	给药方式	靶点	开始时间	特殊人群
Zuranolone	Biogenic, Sage	口服	GABAAR	2016.12	产后抑郁
SLS-002	Seelos, Vyera	鼻喷剂	NMDAR	2019.11	自杀意念/行为
PRAX-114	Praxis	口服	GABAAR	2019.05	难治性抑郁
REL-1017	Relmada	口服	NMDAR	2018.05	/
TNX-601	TONIX	口服	AMPA, MOR	2023.03	神经认知障碍
KET-01	DevaIco	口服	NMDAR	2022.06	难治性抑郁
LYT-300	Pure Tech Health	口服	GABAAR	2021.12	产后抑郁
Ketarx	Pharmather	透皮贴剂	NMDAR	2021.12	难治性抑郁
LPCN-1154	Lipocine	口服	GABAAR	2021.07	产后抑郁
BRII-296	腾盛博药	肌肉注射	GABAAR	2021.04	产后抑郁
GT-002	Gabather	口服	GABAAR	2020.03	认知功能损伤
PCN-101	Perception	注射	NMDAR	2020.02	难治性抑郁
TS-161	Taisho	口服	mGluR2/3	2019.06	难治性抑郁
MU-B21	Novartis	皮下注射	NMDAR	2019.02	难治性抑郁
Zelquistinel	Gate,AbbVie	口服	NMDAR	2016.12	/
R-107	Douglas	口服	NMDAR	2016.09	难治性抑郁
TAK-653	Neurocrine, Takeda	口服	AMPA	2015.08	难治性抑郁
AV-101	Vistagen	口服	NMDAR、AMPA	2015.06	/
Apimostinel	Gate,AbbVie	口服/静注	NMDAR	2013.05	/
DSP-3456	Sumitomo Dainippon	口服	mGluR2/3	2022.05	难治性抑郁
R-192	Douglas	口服	NMDAR	2022.05	难治性抑郁
HS-10353	江苏豪泰	口服	GABAAR	2021.01	/
BI-1569912	Boehringer Ingelheim	口服	NMDAR	2020.07	/
HR-071603	江苏恒瑞	鼻喷剂	NMDAR	2019.10	难治性抑郁

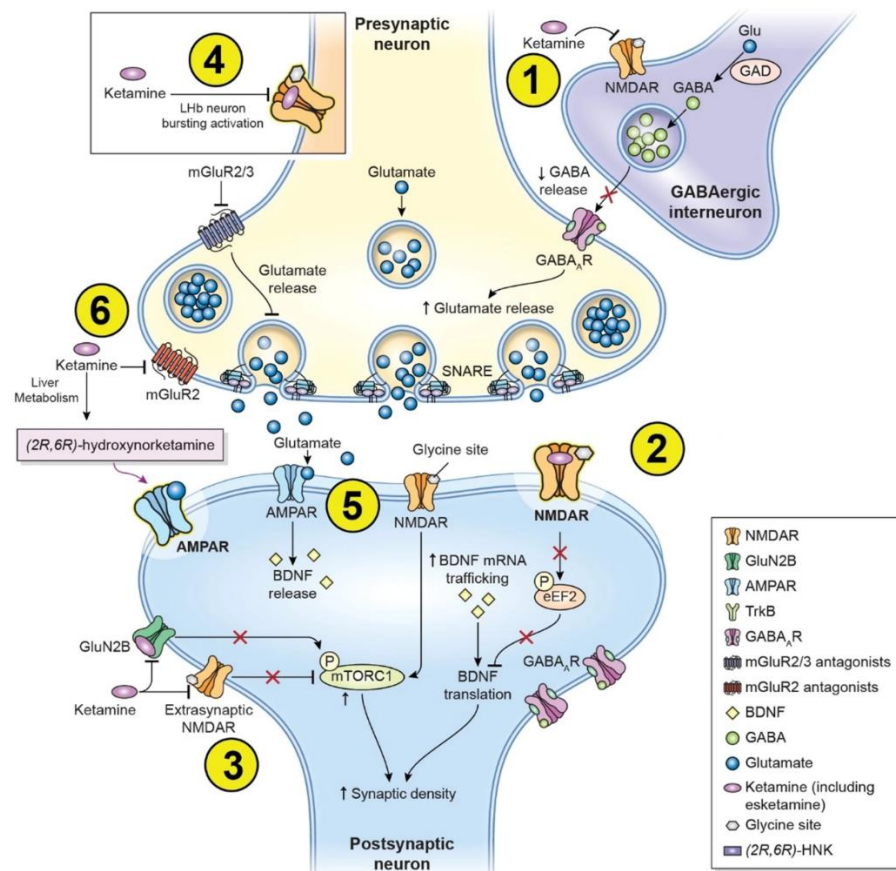
资料来源：ClinicalTrials.gov，太平洋证券整理

1、谷氨酸受体靶点抗抑郁药物

(1) 强生的艾司氯胺酮 (Esketamine)：远期销售峰值有望达 50 亿美元

Ketamine 能够快速且持久改善抑郁症状。2000 年，耶鲁大学 John Krystal (2013 年与另外两位教授创立 Biohaven) 教授团队发现给予被试低剂量 (0.5 mg/kg) 麻醉剂氯胺酮 (Ketamine) 能够迅速缓解抑郁症状，并且抗抑郁效果能够持续一周。该项研究作为谷氨酸受体靶点抗抑郁药物研发的里程碑事件，极大激发了研究人员探究 Ketamine 快速且持久抗抑郁作用的分子机制。

图表10: Ketamine 快速抗抑郁作用的主要分子机制



资料来源：《Ketamine treatment for depression: a review》，太平洋证券整理

Ketamine 快速抗抑郁作用机制仍没有完全明确。有研究认为 Ketamine 主要通过抑制 GABA 能中间神经元 NMDA 受体从而降低皮质边缘 GABA 能中间神经元亚群兴奋性，短暂增加下游谷

氨酸能神经元谷氨酸释放，刺激突触后 AMPA 受体的信号转导发挥抗抑郁作用。还有研究认为 Ketamine 的抗抑郁作用主要来自于其代谢产物 HNK 对 AMPA 受体的作用。

Esketamine 鼻喷剂获批治疗抑郁症。2019 年 3 月 5 日，美国 FDA 批准 30 多年来首个新机制抗抑郁药 Esketamine (Ketamine 的右旋异构体) 鼻喷雾剂 (商品名 Spravato)，联合口服抗抑郁药，用于难治性抑郁症和伴有自杀意念或行为的抑郁症成人患者的治疗。

图表 11: Esketamine 的使用流程

Important
This device is intended for administration by the patient, under supervision of a healthcare professional. Read this Instructions for Use in full before training and supervising patient.

Nasal Spray Device
Tip
Nose rest
Indicator
Finger rest
Plunger

Indicator
One device contains 2 sprays. (1 spray for each nostril)
2 green dots (0 mg delivered)
1 green dot
No green dots
Two sprays (28 mg) delivered
Device full
One spray delivered
Device empty

Need help?
For additional assistance or to share your feedback call 800-JANSSEN (800-526-7736).

Each device delivers two sprays containing a total of 28 mg of esketamine.

Step 1 Get ready
Before first device only:
Instruct patient to blow nose before first device only.
Confirm required number of devices.
56 mg = 2 devices
84 mg = 3 devices

Step 2 Prepare device
Healthcare professional:
• Check expiration date ("EXP"). If expired, get a new device.
• Peel blister and remove device.
Healthcare professional:
• Do not prime device. This will result in a loss of medication.
• Check that indicator shows 2 green dots. If not, dispose of device and get a new one.
• Hand device to patient.

Step 3 Prepare patient
Instruct the patient to:
• Hold device as shown with the thumb gently supporting the plunger.
• Do not press the plunger.
Instruct the patient to:
• Recline head at about 45 degrees during administration to keep medication inside the nose.

Step 4 Patient sprays once into each nostril
Instruct the patient to:
• Insert tip straight into the first nostril.
• Nose rest should touch the skin between the nostrils.
Instruct the patient to:
• Close opposite nostril.
• Breathe in through nose while pushing plunger all the way up until it stops.
Instruct the patient to:
• Sniff gently after spraying to keep medication inside nose.
Instruct the patient to:
• Switch hands to insert tip into the second nostril.
• Repeat Step 4 to deliver second spray.

Step 5 Confirm delivery and rest
Healthcare professional:
• Take device from patient.
• Check that indicator shows no green dots. If you see a green dot, have patient spray again into the second nostril.
• Check indicator again to confirm device is empty.
Instruct the patient to:
• Rest in a comfortable position (preferably, semi-reclined) for 5 minutes after each device.
• If liquid drips out, dab nose with a tissue.
• Do not blow nose.

Next device
Healthcare professional:
• Repeat Steps 2-5 for the next device.
IMPORTANT: Ensure that patient waits 5 minutes after each device to allow medication to absorb.

Disposal
Dispose of used device(s) per facility procedure for a Schedule III drug product and per applicable federal, state, and local regulations.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Manufactured for: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08850 Revised: November 2019 © 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

cp-81317-6 janssen

资料来源: <https://www.spravato.com/taking-spravato/>, 太平洋证券整理

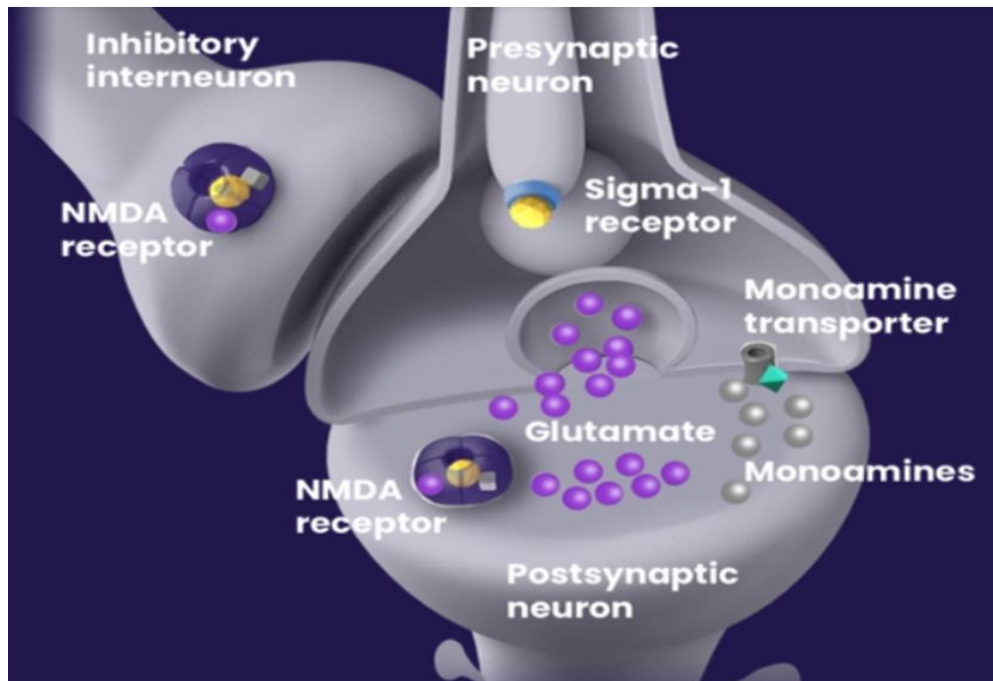
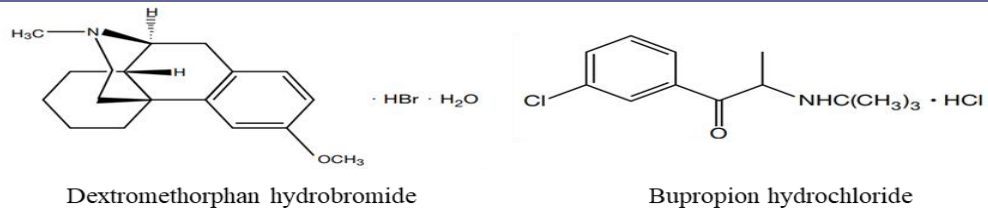
Esketamine 需要在经认证的治疗中心使用。Esketamine 起效迅速且持久 (可长达 7 周)，可减少自杀意念和改善严重的抑郁症状。但由于存在较高的被滥用和依赖风险，Esketamine 不能在家使用，患者只能在经认证的治疗中心接受治疗，并观察镇静、解离和血压变化至少 2 个小时，直到被确认安全后方可离开。

Esketamine 远期销售峰值有望达 50 亿美元。受应用场景限制影响，Esketamine 上市后销售放量相对较慢，2023 年才开始快速放量，全球销售额 6.89 亿美元，同比增长 84.1%，远超强生的另一款中枢神经系统重磅药物哌甲酯 (Methylphenidate) 同比 21.6% 的增速。强生 CEO 在 2024 年 JPM 会议表示，Esketamine 2027 年销售峰值有望超过分析师预期，最高可能达到 50 亿美元峰值。

(2) AXSM 的 Auvelity (Dextromethorphan and Bupropion): 首个获批用于治疗抑郁症的速效口服治疗药物

Auvelity 是 Axsome Therapeutics (AXSM) 开发的一款多靶点口服复方抗抑郁药物，可非竞争性拮抗 NMDA 受体，激动 Sigma-1 受体，并可竞争性抑制细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6)，但其具体的抗抑郁作用机制仍未完全阐明。

图表12: Auvelity 的分子结构和作用机制

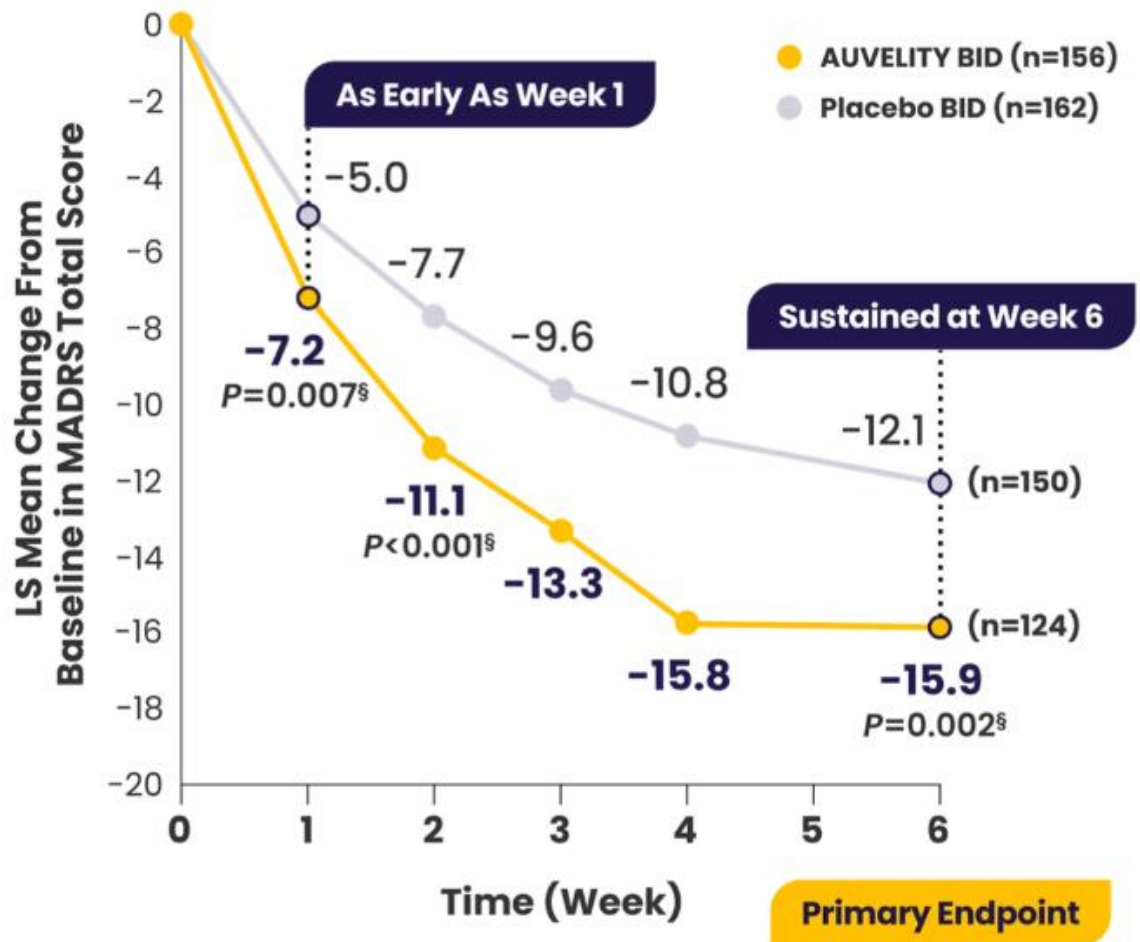


资料来源: Axsome Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

III 期临床试验结果积极。Auvelity 的 III 期临床试验 GEMINI, 以第六周 MADRS 评分变化为主要临床终点, 以第一周和第二周 MADRS 评分较基线的改变为次要临床终点。研究数据表明, 治疗组在第一周就出现了显著优于安慰剂组的疗效, 且治疗效果维持到了第六周, 常见不良反主

要包括眩晕、头痛、腹泻、嗜睡、口干、性功能障碍和多汗等。

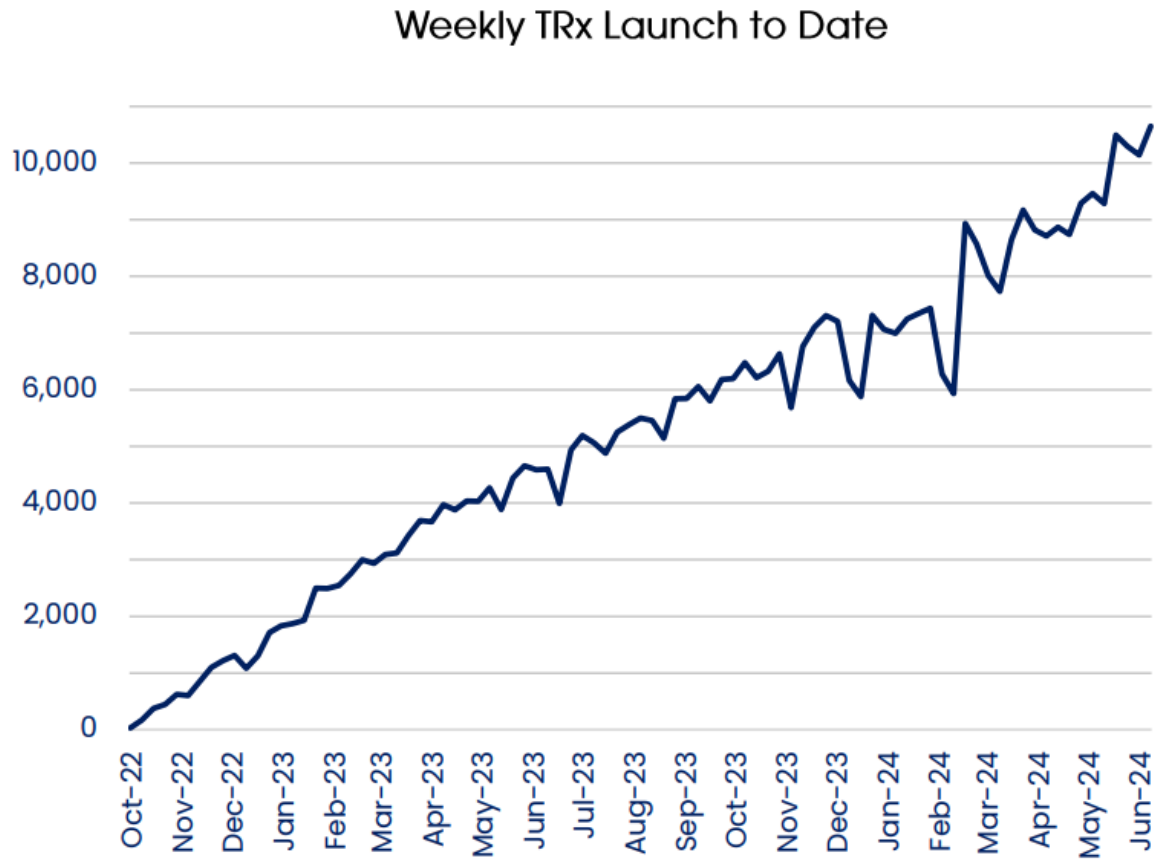
图表13: Auvelity 的 III 期临床试验结果 (GEMINI)



资料来源: Axsome Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

Auvelity 上市后处方量迅速增加。2022 年 8 月，基于其口服 NMDA 拮抗剂的作用机制，快速的抗抑郁效果和相对较好的安全性，FDA 批准了 Auvelity 用于治疗成人抑郁症，成为 60 多年来首个获批用于治疗抑郁症的速效口服治疗药物，上市后处方量迅速增加。

图表14: Auvelity 的处方量 (TRxs)

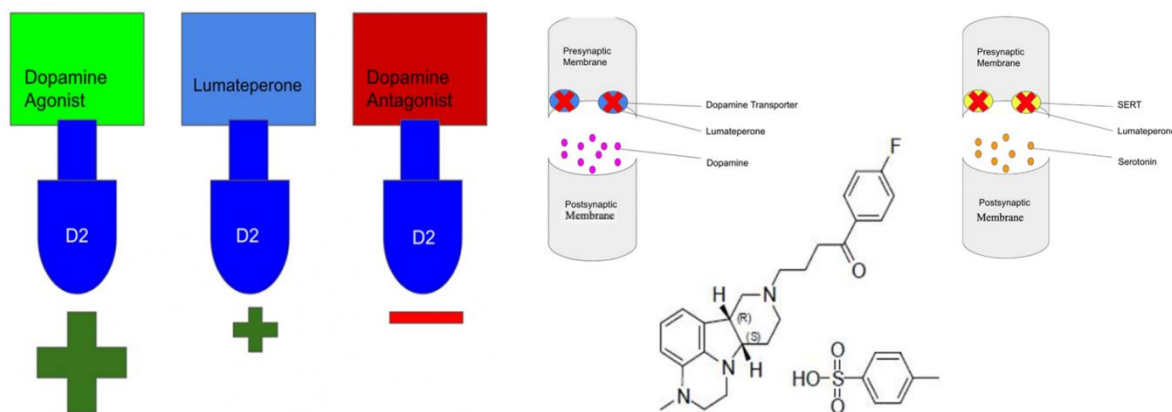


资料来源: Axsome Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

(3) ITCI 的卢美派隆 (Lumateperone): 有望实现销售峰值 43 亿美元, 其中抑郁症峰值预计将达 13 亿美元

Lumateperone 是 Intra-Cellular Therapies (ITCI) 开发的一款多靶点抗精神病药物, 可部分激动多巴胺 D1 和 D2 受体, 拮抗 5-HT_{2A} 受体, 抑制 DA 和 5-HT 转运体, 以及促进 NMDA 受体的 NR2B 亚基活化。

图表15: Lumateperone 的分子结构和作用机制



资料来源:《Illuminating Hope for Mental Health: A Drug Review on Lumateperone》, 太平洋证券整理

Lumateperone 独特的药理学特性使其具备多适应症潜力。Lumateperone 作为一款多靶点药物，对中枢神经系统不同神经递质受体表现出差异性亲和力，使其既能够改善精神分裂症患者的阳性和阴性症状，且锥体外系反应和代谢副作用相比部分其他第二代抗精神病药物更小，又能改善双相障碍患者的抑郁症状，还可能改善抑郁症患者的抑郁症状。

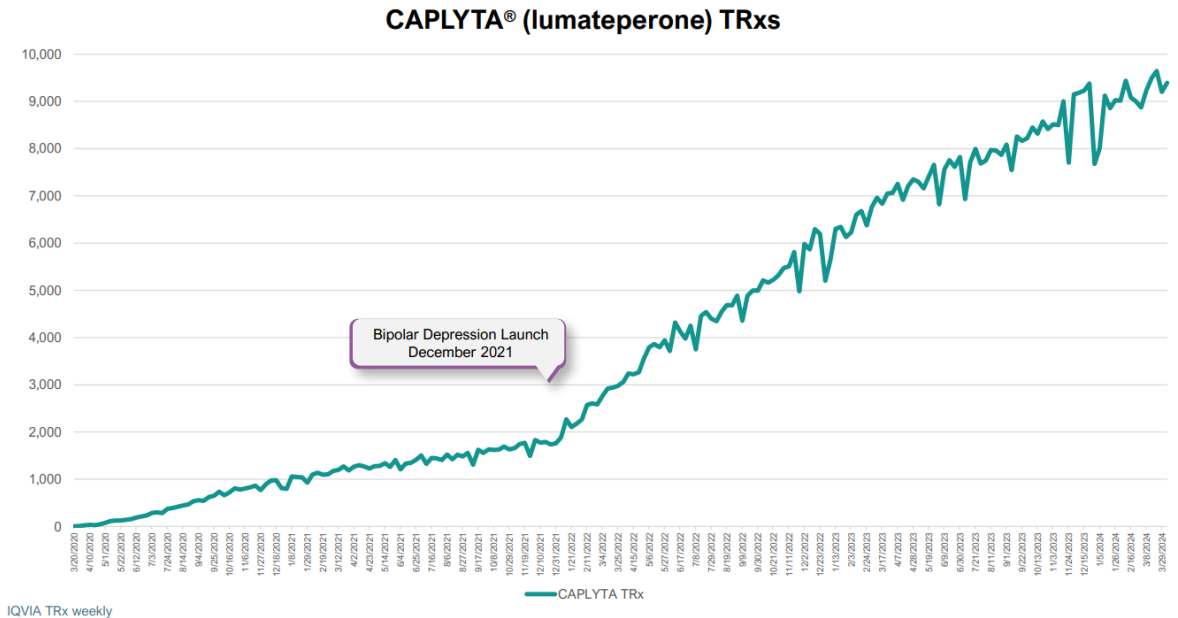
图表16: Lumateperone 与部分第2代抗精神病药受体亲和性 (Ki值) 比较 (nM)

受体	卢美哌隆	利培酮	奥氮平	阿立哌唑	氯氮平	鲁拉西酮
5-HT2A	0.5	0.5	2.5	9	9.6	2
D2	32	5.9	31	1.6	190	1.6
D1	52	564	128	1170	500	262
5-HTT	62	>1000	>1000	240-405	1624	1000
H1	>1000	14	2	28	1	>1000
5-HT2C	173	63	7.1	130	13	415
α1	73	2.3	60	26	19	48

资料来源:《新型抗精神病药卢美哌隆治疗精神分裂症的新进展》, 太平洋证券整理

Lumateperone 已获批精神分裂症和双相障碍适应症。2019年12月，美国FDA批准Lumateperone (42mg/日，商品名Caplyta) 用于成人精神分裂症的治疗。2021年12月，美国FDA批准Lumateperone新适应症：作为单药疗法、以及作为锂盐或丙戊酸盐的辅助疗法（范围最广），用于成人双相障碍I型或II型患者的抑郁发作，新适应症获批后总处方量 (TRxs) 迅速增加。2023年，Caplyta实现销售额4.62亿美元 (YoY+86%)，2024年公司指引为6.45-6.75亿美元。

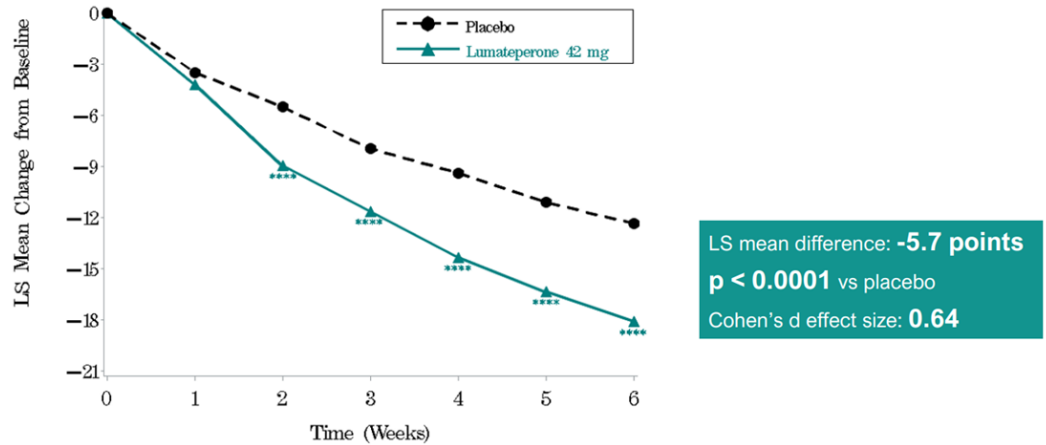
图表17: Lumateperone 的处方量 (TRxs)



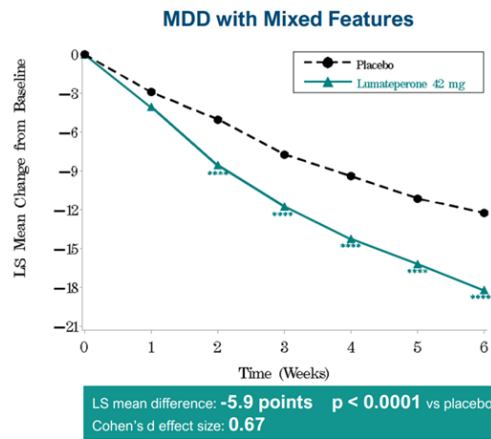
资料来源: Intra-Cellular Therapies 官网, 太平洋证券整理

Lumateperone 抑郁症适应症临床数据积极。2023年3月29日, ITCI公布的403顶线数据积极, Lumateperone 42mg 每日一次, 在第6周与安慰剂相比, MADRS总分(主要终点)和 CGI-S评分(关键次要终点)降低均具有有统计学意义和临床意义, 并且安全性和耐受性较好, 最常报告的不良事件是嗜睡, 头晕和恶心。

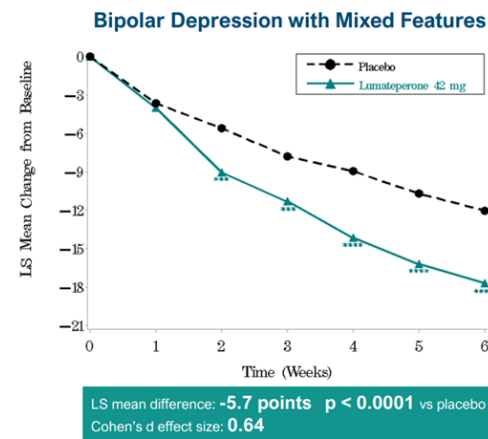
图表18: Lumateperone 的 403 顶线数据结果



ITT population: Lumateperone N=192, Placebo N=191
 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ****p<0.0001



ITT population: Lumateperone N=92, Placebo N=92
 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ****p<0.0001

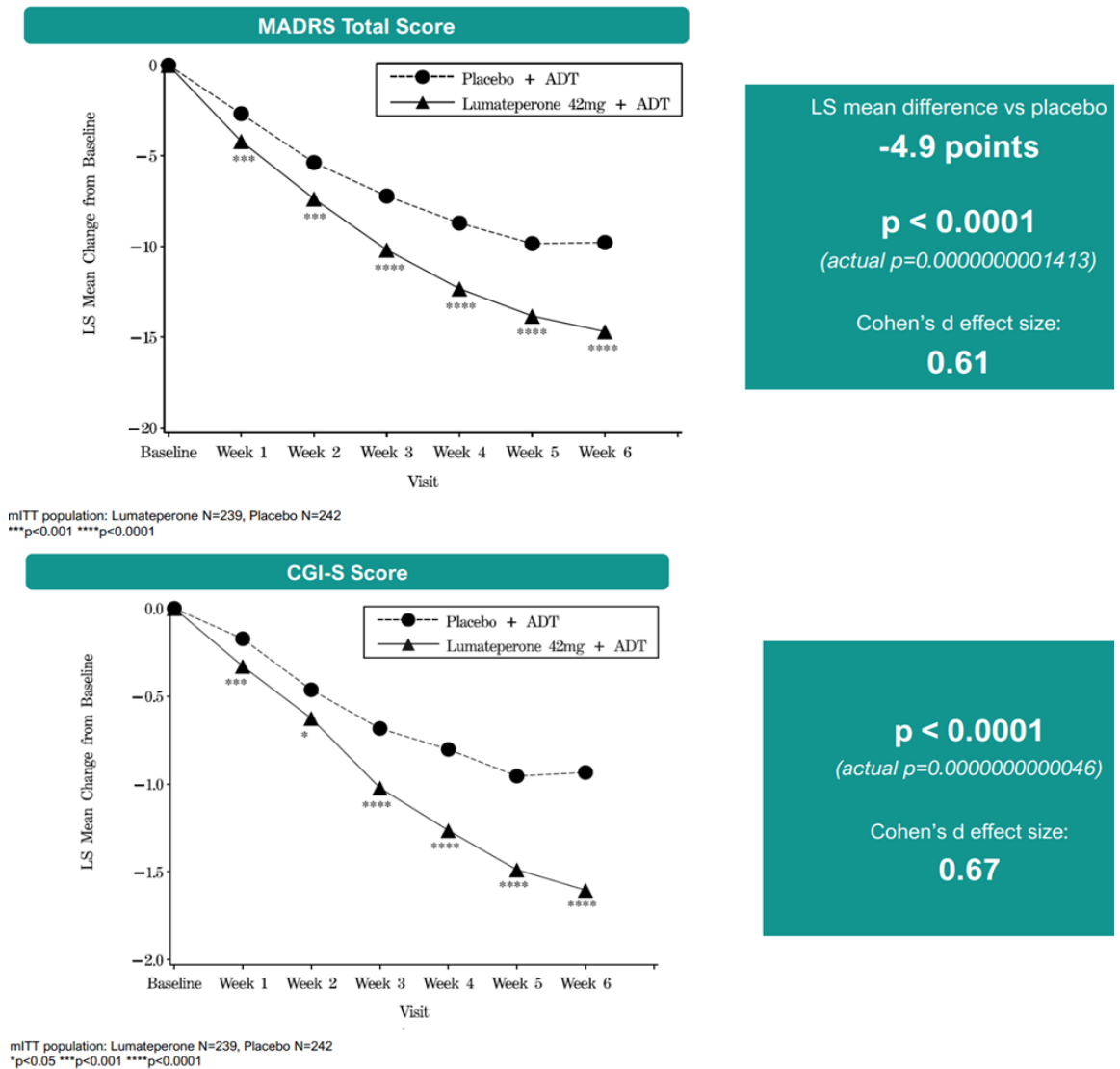


ITT population: Lumateperone N=100, Placebo N=99

资料来源: Intra-CellularTherapies 官网, 太平洋证券整理

2024年4月16日,ITCI公布的501顶线数据同样积极,Lumateperone 42mg+ADT 每日一次,在第6周与安慰剂+ADT 相比,MADRS 总分(主要终点)和 CGI-S 评分(关键次要终点)降低均具有有统计学和临床意义,MADRS 下降 4.9 分超过此前预期的 2-4 分,优于四款已上市的有抑郁症适应症的抗精神病药物(Seroquel 3.1, Abilify 3.01, Rexulti 3.2 and Vraylar 0.9),具备 BIC 潜力,并且安全性和耐受性较好,最常见不良反应有口干(10.8%),疲惫(9.5%)和震颤(5%)。此外,502 顶线数据预计 2024Q2 读出,2024H2 递交 sNDA。

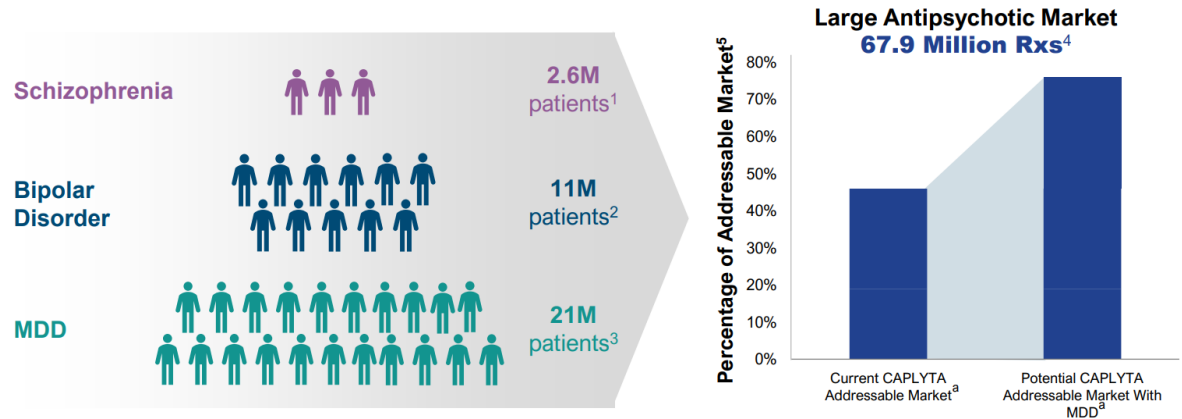
图表19: Lumateperone 的 501 顶线数据结果



资料来源: Intra-CellularTherapies 官网, 太平洋证券整理

Lumateperone 市场空间有望进一步打开。根据 Intra-CellularTherapies 公司官网资料, 美国抑郁症处方量约占抗精神病药总处方量的 30%, 近 3 年 CAGR +26%, 抗精神病药在抑郁症患者中的渗透率达 11%。如果抑郁症适应症能够获批, Lumateperone 市场空间有望进一步打开, 可能是其双相障碍适应症的 10 倍。

图表20: 美国精神分裂症、双相障碍和抑郁症患者人数及 Lumateperone 的市场空间



资料来源: Intra-CellularTherapies 官网, 太平洋证券整理

鉴于积极的 2 期和 3 期临床数据, RBC Capital Markets 分析师预测 Lumateperone 的抑郁症适应症获批可能性 95%, Mizuho 预测 Lumateperone 有望实现销售峰值 43 亿美元, 其中抑郁症峰值预计将达 13 亿美元。

(4) NBIX 的 Osavampator (NBI-1065845)

Osavampator (NBI-1065845) 是 Neurocrine (NBIX) 与 Takeda 联合开发的一款 AMPA PAM 抗抑郁新药。NBI-1065845 分别在使用场景和使用次数上较 Spravato 和 Auvelity 有一定优势。

图表21: NBI-1065845 的 II 期临床试验结果

Statistically Significant Dose	Day 28	Day 56
Improvement over Placebo	-4.3	-7.5
p-value	0.0159	0.0016
Effect size	0.53	0.73
Other Dose	Day 28	Day 56
Improvement over Placebo	-3.0	-3.6
p-value	0.0873	0.1082
Effect size	0.39	0.33

资料来源: Neurocrine 官网, 太平洋证券整理

NBI-1065845 的 II 期临床试验结果积极。2024 年 4 月，NBIX 公布 NBI-1065845 的 II 期临床试验（SAVITRI，入组 183 例成年抑郁症患者）结果积极，MADRS 总分在第 28 天和第 56 天均较基线水平显著下降，达到主要终点和关键次要终点，且整体耐受性良好，两个治疗剂量组的不良反应均和对照组相当，最常见的不良反应是短暂或轻微头痛。鉴于 II 期临床试验结果积极，目前 NBIX 已在和 FDA 沟通 III 期临床试验方案。

图表22: NBIX 的在研管线进展

Drug Name	Indication	Mechanism of Action	Phase	Status
valbenazine*	ATS	VMAT2 Inhibitor	Phase 3	Ongoing
NBI-1065845*	Inadequate Response-MDD	AMPA Potentiator	Phase 2	Announced Positive Phase 2 Results ✓
luvadaxistat†	CIAS	DAAO	Phase 2	Engaging with FDA
NBI-1117568†	Schizophrenia	M4 Agonist	Phase 2	Phase 2 Data: Q3'24
NBI-1070770*	MDD	NMDA NR2B NAM	Phase 2	Phase 2 Ongoing

资料来源: Neurocrine 官网, 太平洋证券整理

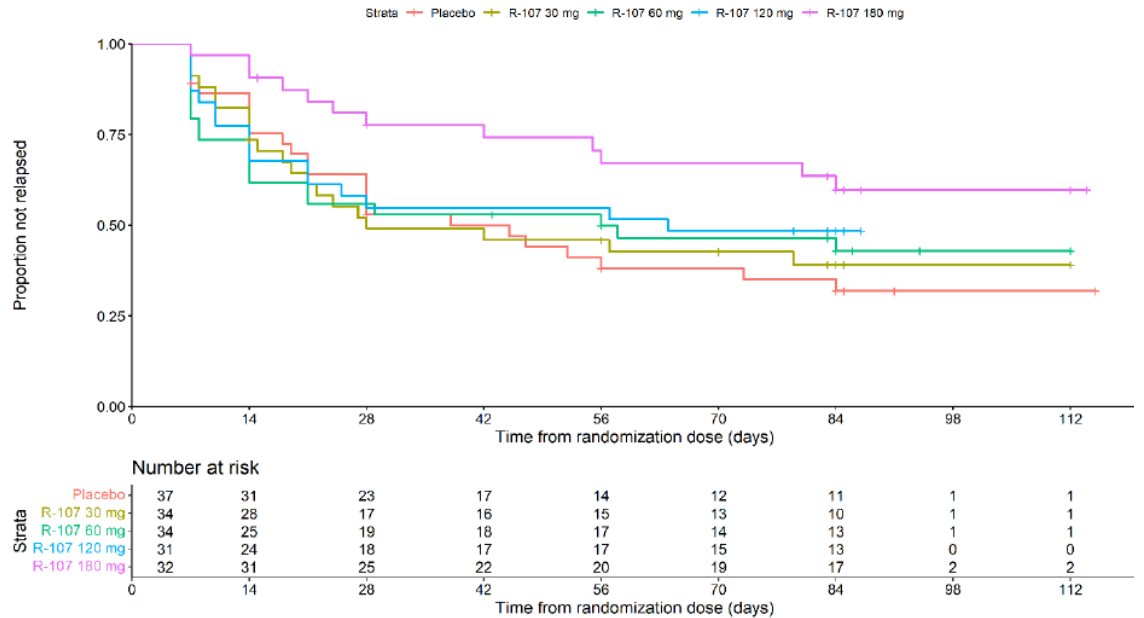
NBIX 另一款抗抑郁新药 NBI-1070770 是一种 NMDA 受体 NR2B 亚基的负变构调节剂(NAM)，能够高选择性与 NR2B 亚基结合，并改变其构象，从而调节 NMDA 受体的功能。目前 NBI-1070770 正在进行 2 期临床研究，以评估其在成人抑郁症中的疗效、安全性和耐受性。

(5) Douglas 的 R-107

R-107 是 Douglas 开发的一款口服缓释氯胺酮片剂。R-107 的 II 期临床试验共招募 329 名难治性抑郁症患者，231 名患者经筛选后进入开放标签阶段，每日口服 120mg，在试验第 8 天时，72.7% 的患者对治疗有反应，随后被随机分配至不同剂量组或安慰剂组，继续进行 12 周双盲治疗以评估其疗效和安全性。

R-107 的 II 期临床试验结果积极。2024 年 6 月 24 日，R-107 达到 II 期临床试验的主要疗效终点，180mg R-107 组在第 13 周时 MADRS 评分较安慰剂组显著降低 6.1 分，具统计学显著性，且复发率最低 (42.9%)。R-107 耐受性良好，轻中度不良事件主要为头痛、头晕和焦虑。相比注射剂或喷雾剂，R-107 口服片剂在减少副作用方面表现更佳，有助于提升抑郁症患者使用的便捷性和安全性。

图表23: R-107 不同剂量组患者在试验中的存留率

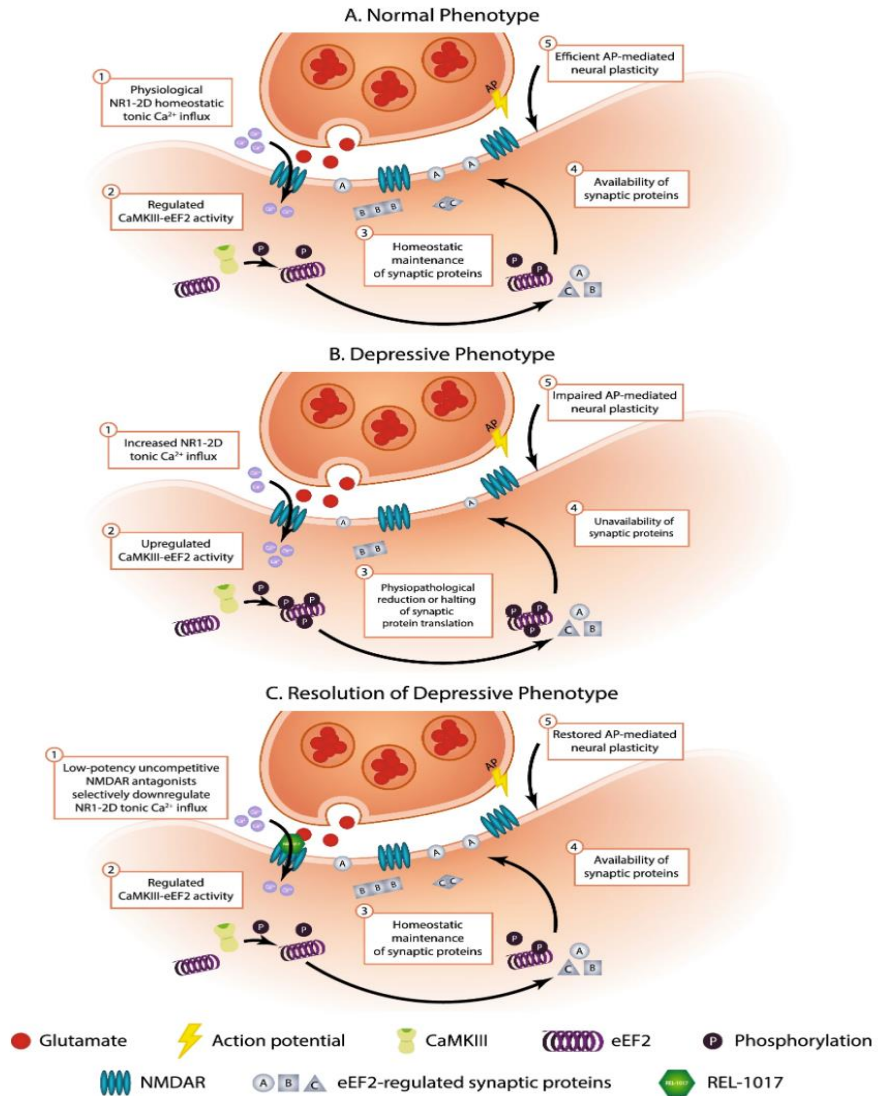


资料来源:《Randomized Placebo-Controlled Phase 2 Study of Extended-Release Ketamine Tablets (R-107) for Treatment-Resistant Depression—the BEDROC Study》, 太平洋证券整理

(6) Relmada Therapeutics 的 REL-1017

REL-1017 是 Relmada Therapeutics 开发的一种新型 NMDA 受体通道阻断剂, 主要用于治疗抑郁症、难治性抑郁症和 Rett 综合征。2023 年 9 月 21 日, Relmada Therapeutics 公布 REL-1017 治疗抑郁症的长期、开放标签的 III 期临床试验 (REL-1017-310) 取得积极成果, 接受 REL-1017 治疗的患者在抑郁症状和相关功能障碍方面显现出迅速且持续的临床改善。

图表24: REL-1017 抗抑郁作用的分子机制



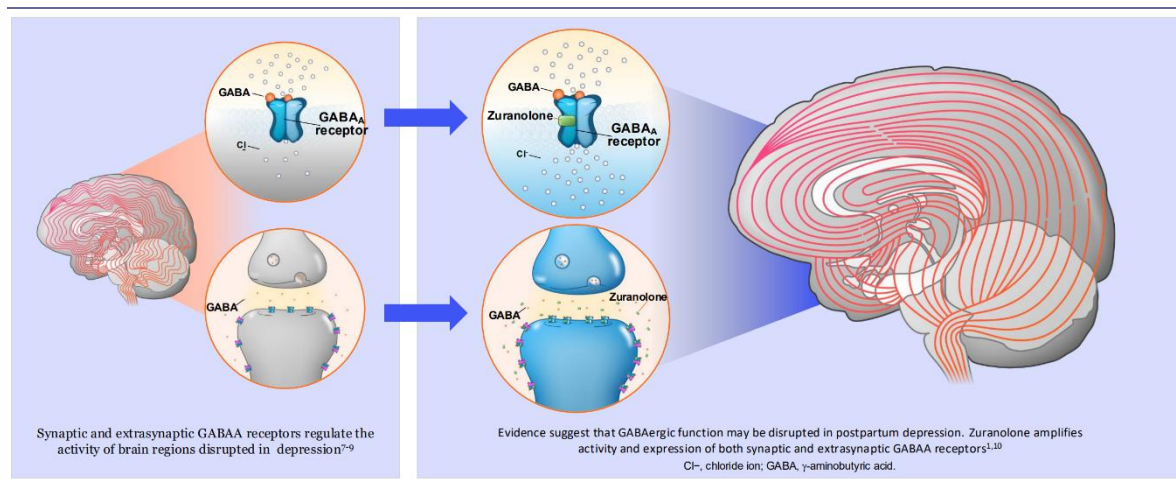
资料来源:《Esmethadone-HCl (REL-1017): a promising rapid antidepressant》, 太平洋证券整理

2、 γ -氨基丁酸受体靶点抗抑郁药物

(1) Sage Therapeutics 的 Zuranolone：首款用于治疗 PPD 的口服药物

首款治疗 PPD 的口服药物。Zuranolone 是由 Sage Therapeutics 和 Biogen 联合开发的一款治疗产后抑郁症（PPD）的口服药物。

图表25：Zuranolone 抗抑郁作用的分子机制

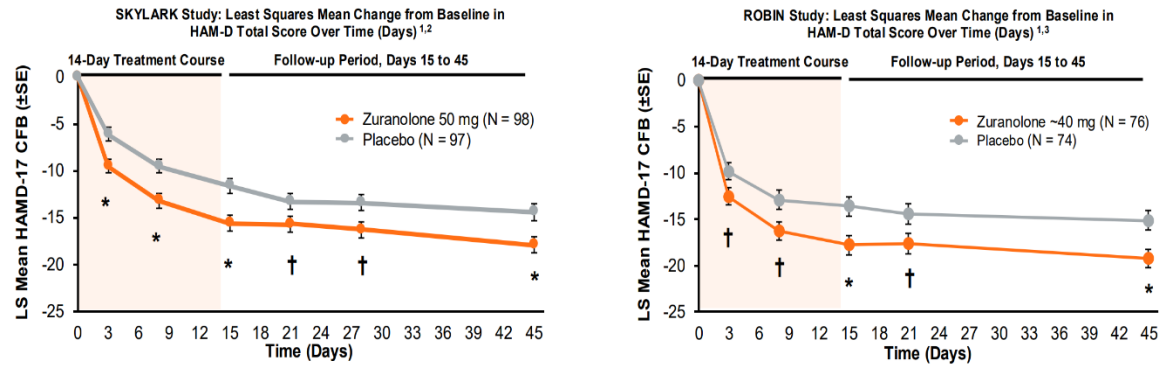


资料来源：Sage Therapeutics 官网，太平洋证券整理

Zuranolone 的 III 期临床试验结果积极。2022 年 6 月，Sage Therapeutics 和 Biogen 宣布 Zuranolone 的 III 期临床研究 CORAL 达到其主要和关键次要终点，50 mg Zuranolone 治疗相比安慰剂，能更快显著改善抑郁症状，且疗效至少持续至第 42 天，对抑郁和焦虑的改善具有临床意义，不论是否联用抗抑郁药均优于安慰剂。

2023 年 8 月 4 日，Sage Therapeutics 和 Biogen 宣布 FDA 批准 Zuranolone 用于 PPD，使其成为首款用于治疗 PPD 的口服药物。

图表26: Zuranolone 的 III 期临床试验结果



资料来源:《Zuranolone for the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial》, 太平洋证券整理

(2) Gerbera Therapeutics 的 NORA520

NORA520 是由 Gerbera Therapeutics 开发的一款口服前体药物,可水解为活性成分 Brexanolone,用于 PPD 治疗。2022 年 10 月 30 日, NORA520 的临床试验申请获得通过, 目前在进行 II 期临床试验以评估其在改善 PPD 症状方面的有效性和安全性。

图表27: NORA520 的研发进展

Candidate	MOA	Indication	Route	Discovery	Preclinical / IND Enabling	Phase 1	Phase 2	Phase 3
NORA520 [505(b)(2)]	GABA _A PAM	Postpartum Depression, PPD	Oral					
		Major Depressive Disorder, MDD	Oral					
		Essential Tremor, ET	Oral					
		Orphan Epilepsy	Oral					

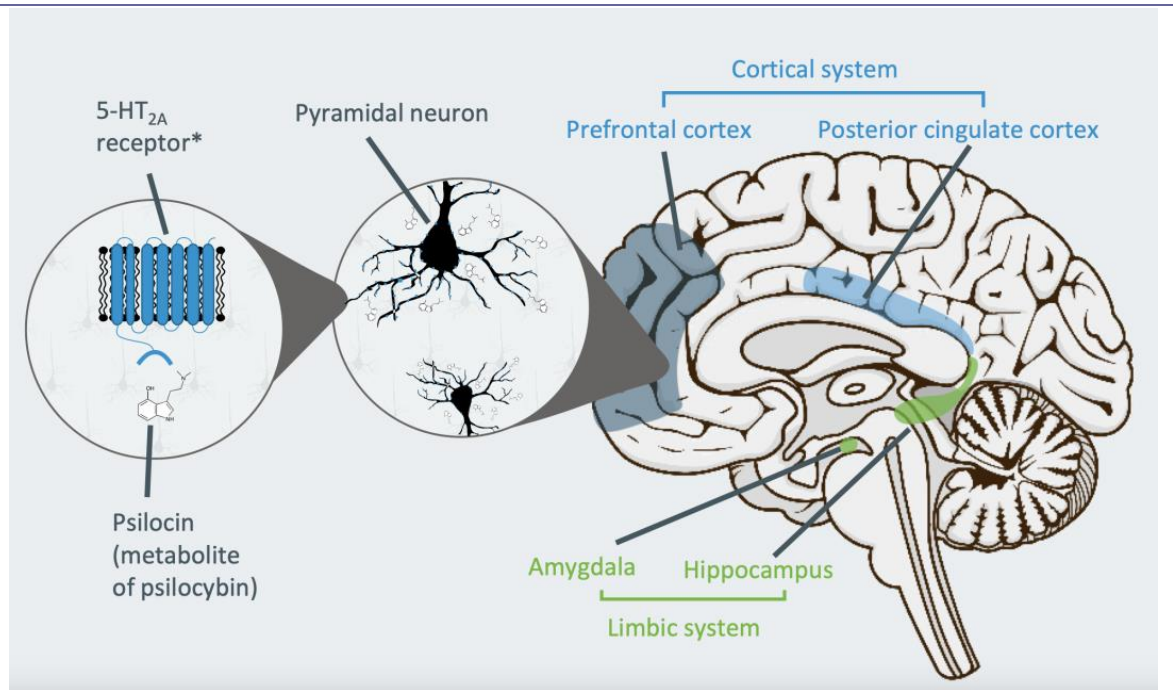
资料来源: Gerbera Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

(三)其他快速抗抑郁热门靶点

(1) CMPS 的 Psilocybin (COMP360)

Psilocybin 的多重抗抑郁机制。Psilocybin 是 Compass Pathways 开发的一款合成裸盖菇素制剂，用于难治性抑郁症治疗。研究表明，裸盖菇素可激活大脑皮层和边缘系统的 5-HT_{2A} 受体，启动下游 G 蛋白偶联受体信号通路，改善多巴胺的释放促进积极情绪，下调默认模式网络，使皮层活动去同步化，促进形成新的功能连接，并增强神经突触可塑性。

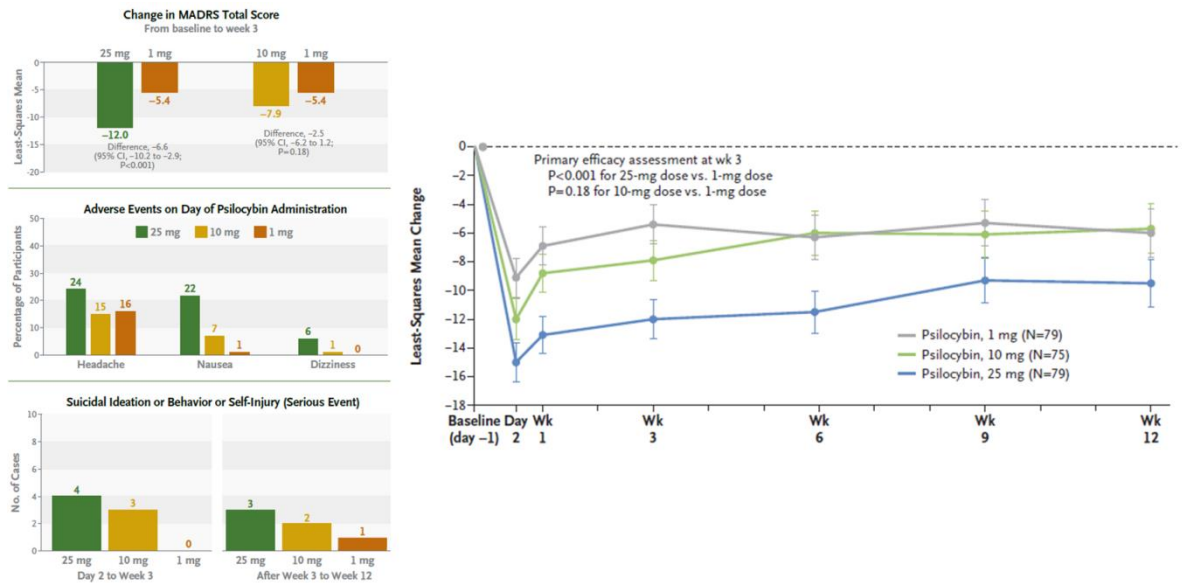
图表28: Psilocybin 抗抑郁作用的分子机制



资料来源: COMPASS 官网, 太平洋证券整理

Psilocybin 的 II 期临床试验结果积极。2022 年, NEJM 发表一项 Psilocybin (单次给药 25mg, 10mg, 1mg) 用于 233 例难治性抑郁症患者的 II 期临床试验结果, 25mg 治疗组相较 1mg 对照组 (被试能很容易判断出是否服用了致幻剂, 较难设置安慰剂对照组) 的主要疗效评价指标有显著差异, 常见不良反应如头痛、恶心、头晕, 以及严重不良反应如自杀意念、自杀行为、自伤行为存在药物剂量依赖效应。

图表29: Psilocybin 的 II 期临床试验结果



资料来源:《Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression》, 太平洋证券整理

作用靶点不同但都可改变神经突触可塑性。2022年, International Journal of Molecular Sciences 发表一篇比较 Psilocybin 与 Esketamine 抗抑郁作用的系统综述。两者作用靶点不同, 但最终效果类似。Psilocybin 主要通过激活 5-HT_{2A} 受体, 引起神经突触可塑性改变; Esketamine 可直接或间接作用于 NMDA 或者 AMPA 受体, 再通过 BDNF 改变神经突触可塑性。

起效迅速但存在被滥用风险。Psilocybin 起效迅速且持久, 抗抑郁效果与一线抗抑郁药物相当; Esketamine 同样起效迅速且持久(可长达7周), 抗抑郁效果优于一线抗抑郁药物, 可减少自杀意念和改善严重的抑郁症状。

Psilocybin 与 Esketamine 都有极高的滥用风险, 因此监管非常严格, 需要在特定治疗中心或诊所内使用。应用场景的受限对销售放量速度可能会有影响, 但抑郁症市场巨大的未被满足临床需求仍有望催化出多款重磅炸弹。

图表30: Psilocybin 与 Esketamine 的对比

Substance	Psilocybin	Esketamine
Mechanisms of action	Activates the 5-HT _{2A} receptors	Blocks subsets of NMDA receptors on GABA interneurons
Conjunction	In conjunction with psychotherapy	In conjunction with SSRI, SNRI
Depression tupe	Under research in Major Depressive Disorder and Depression Related to Life-Threatening Diseases	Treatment-Resistant Depression, Major Depressive Disorder with Suicidal Thoughts or Behaviors
Influence on cognitive functions	Mind-altering effects, "hallucinations"	Dissociation
Influence on suicidal thoughts	Likely reducing	Reducing
Advantages	Neither addictive nor hepatotoxic, and not toxic to tissues; Route of administration: oral; Rapid onset and long-term effects (up to 6 months) Seems to produce no serious adverse events Probably no or little abuse potential	Route of administration: nasal; Rapid onset and long-term effects (up to 7 weeks)
Limitations	Mind-altering side-effects, misuse potential (must be administered under monitored conditions) Caution: may increase the risk of mania in patients with bipolar disorder, and may increase the risk of cardiac arrest and death in patients with cardiovascular diseases	Mind-altering side effects (administration must take place in a clinic and be closely monitored) Not recommended for use during pregnancy or in women of age, not applicable to children under 7 years of age Reproductive Contraindications: hypersensitivity (also to ketamine), aneurysm, intracerebral hemorrhage, recent heart attack Can have abuse potential
Adverse Events	Minor side effects: transient increase in blood pressure, body tremors, fear and sadness, mild to moderate transient headache	Can produce serious adverse events (e.g., suicidal ideation, suicidal attempt, lacunar stroke, seizures) Other: sedation, transient increase in blood pressure

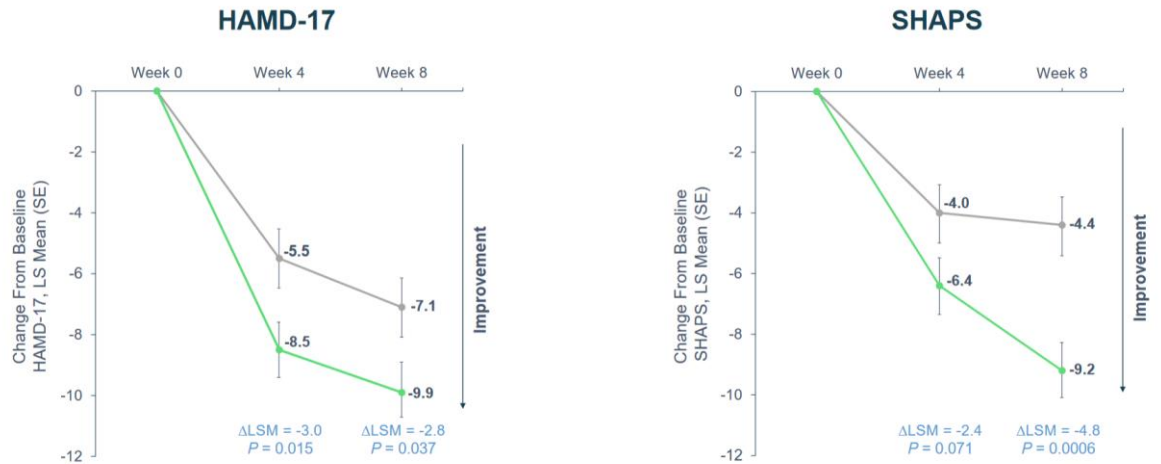
资料来源:《Esketamine and Psilocybin—The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review》, 太平洋证券整理

(2) Neumora 的 Navacaprant (NMRA-140)

Navacaprant 的 II 期临床试验结果积极。Navacaprant 是 Neumora Therapeutics 开发的一款高选择性的新型 kappa 阿片受体拮抗剂，用于抑郁症治疗。Neumora 在抑郁症患者中已完成 Navacaprant 的 II 期临床试验，并显示出积极的治疗效果，在第 4 周和第 8 周时，Navacaprant 治疗组两个终点均较安慰剂显著改善。17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分(4 周时-3.0, p=0.015; 8 周时-2.8, p=0.037); 快感缺乏量表 (SHAPS) 评分 (4 周时-2.4, p=0.071; 8 周时-4.8, p=0.001)。

2023 年 7 月, Neumora Therapeutics 启动 Navacaprant 治疗抑郁症的 III 期临床试验 KOASTAL。KOASTAL 包括三项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 (KOASTAL-1、KOASTAL-2 和 KOASTAL-3)，评估 Navacaprant 单药治疗成人抑郁症的疗效和安全性。该试验共招募 332 位患者，预计 2024 年下半年将取得 KOASTAL-1 研究的顶线数据。

图表31: Navacaprant 的 II 期临床试验结果

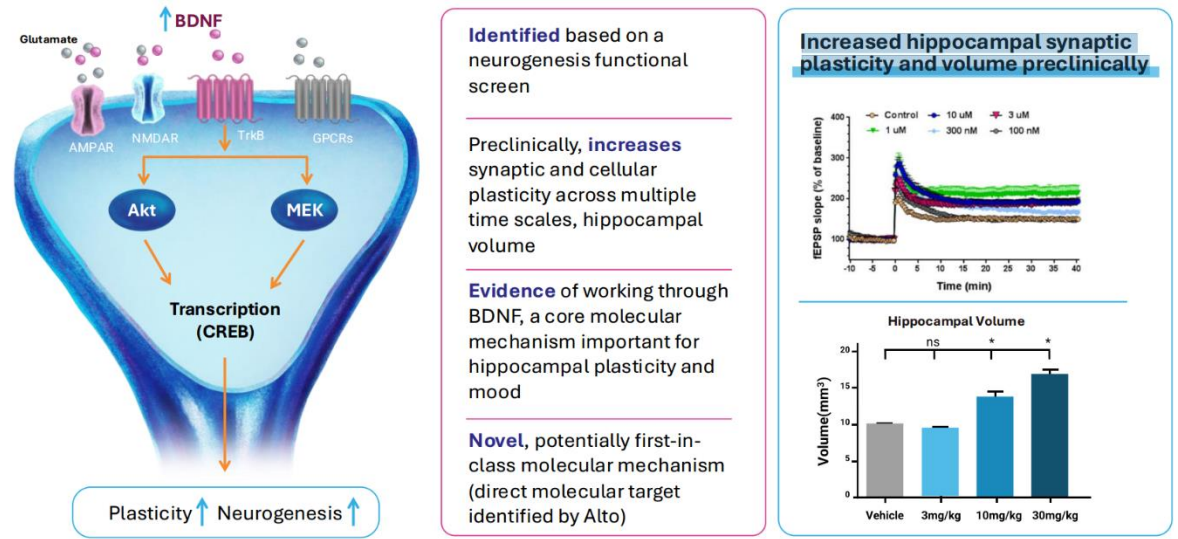


资料来源: Neumora Therapeutics 官网, 太平洋证券整理

(3) Alto Neuroscience 的 ALTO-100

ALTO-100 是 Alto Neuroscience 开发的一款口服抗抑郁药物，能够作用于 BDNF，增强海马神经元的可塑性。ALTO-100 的 IIa 期研究结果表明，ALTO-100 在记忆或认知能力差的抑郁症患者中具有更强的改善作用，并且具有良好的耐受性及安全性。2024 年 7 月，Alto Neuroscience 招募了 300 名成年抑郁症患者入组 ALTO-100 的 IIb 期临床研究，预计 ALTO-100 的 IIb 期顶线数据将于 2024 年 10 月公布。

图表32: ALTO-100 抗抑郁作用的分子机制



资料来源: Alto Neuroscience 官网, 太平洋证券整理

(四)国内多家企业布局 5-HT 靶点抗抑郁药

2022 年 11 月，绿叶制药的盐酸托鲁地文拉法辛缓释片获批上市，成为中国首个自主研发并拥有自主知识产权用于治疗抑郁症的化药 1 类创新药。目前国内有多家企业布局抗抑郁新药，其中大部分尚处于 II 期或更早期临床阶段。国内在研抗抑郁新药的靶点多集中于比较传统的单胺类神经质靶点，但近年来的研发方向已开始趋于创新机制的探索。

图表33：国内抗抑郁药物在研管线进展

药品名称	靶点	研发机构	适应症	研发阶段
JJH201501	DAT/SERT	吉贝尔药业	抑郁症、重度抑郁症	III 期临床
盐酸羟哌吡酮	5-HT1A 激动剂	华海药业	重度抑郁症	II 期临床
HS-10353	GABAA	豪森药业	抑郁症、重度抑郁症	II 期临床
GW-117	5-HT2C	广为医药	抑郁症	II 期临床
盐酸阿莫西汀	NET/SERT	军事医药科学院/石药	抑郁症	II 期临床
BR11-296	GABAA	腾盛博药	产后抑郁症	I 期临床
NH-102	5-HT2A 受体	恩华药业	抑郁症	I 期临床
HEC113995PA	/	东阳光药	抑郁症	I 期临床完成
FZ-016	5-HT1A 受体	北大医疗/方正医药/美迪西	抑郁症、躁郁症	I 期临床
SPH-7450	/	上海医药集团	抑郁症	I 期临床

资料来源：药智网，太平洋证券整理

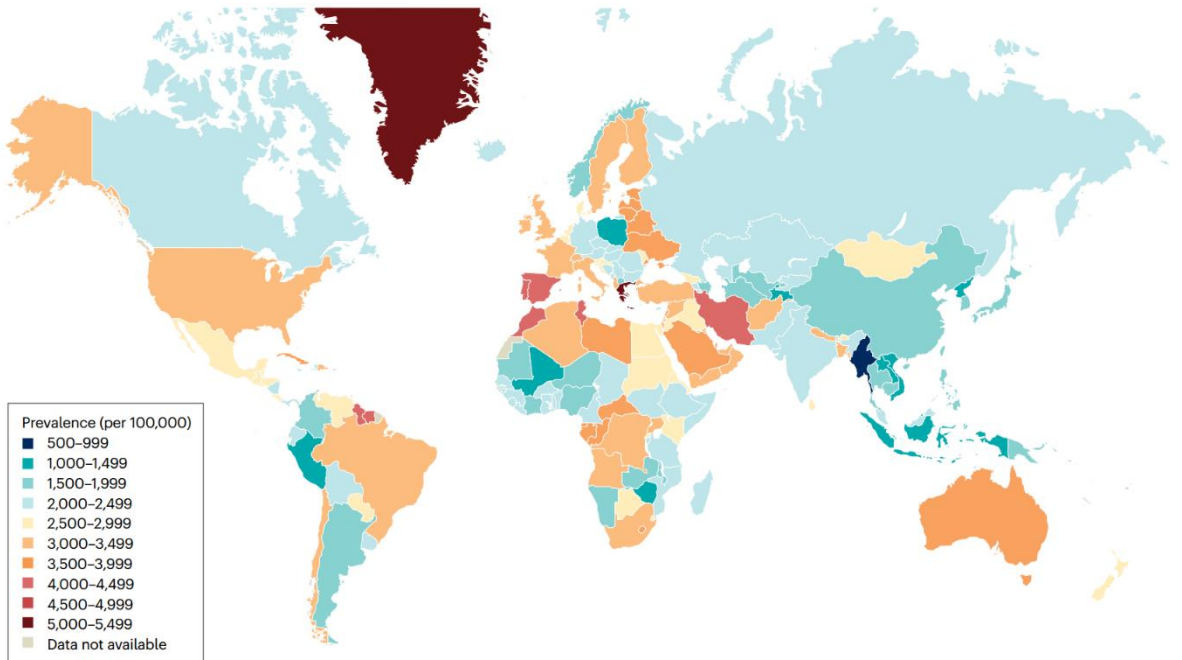
2023 年，国内共有 7 款抗抑郁化药 1 类新药获批临床。其中，康弘药业的 KH607 片、豪森药业的 HS-10506 片、迈诺威的 MI078 胶囊、致根医药的 ZG-001 胶囊、南通和风连旺的 LV232 胶囊均已启动 I 期临床试验。2024 年，国内有 2 款抗抑郁化药新药获批临床，包括恩华药业的 1 类新药 NH103 草酸盐片和普锐特药业的 2 类改良型新药盐酸（R）-氯胺酮鼻喷雾剂。

三、抗抑郁药物市场规模将持续扩大

(一)预计 2030 年抑郁症将成为我国疾病负担排名第一的疾病

根据 2023 年 3 月 WHO 最新统计分析数据,全球大约有 2.8 亿人患有抑郁症(患病率 3.8%),约 5%的成年人患有抑郁症,预计到 2030 年抑郁症将成为全球疾病负担第一的疾病。根据《2022 国民抑郁症蓝皮书》数据,我国成人抑郁障碍终生患病率为 6.8%,其中抑郁症患病率为 3.4%,据此估计目前我国抑郁障碍患者人数约 9500 万,其中抑郁症患者约 4000 万人,每年大约有 28 万人死于自杀,其中 40%可能患有抑郁症。

图表34：全球各国的抑郁症患病率



资料来源：《Major depressive disorder》，太平洋证券整理

(二)全球抗抑郁药物市场预计 2030 年将达 176 亿美元

根据 Research and Markets 的抑郁症市场研究报告，全球抗抑郁药市场在 2022 年预计 145 亿美元，预计到 2030 年将达 176 亿美元，2022-2030 年复合增长率 2.5%。根据 Modor Intelligence 的抑郁症市场研究报告，预计 2024-2029 年复合增长率将达到 3.5%，其中亚太地区的抗抑郁药物市场增长最快。

图表35：全球抗抑郁药物市场规模和竞争格局

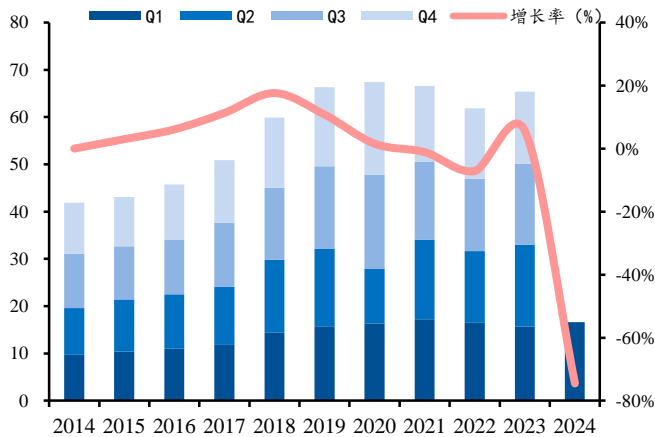


资料来源：Modor Intelligence，太平洋证券整理

(三)中国抗抑郁药物市场预计 2030 年将达 238 亿元

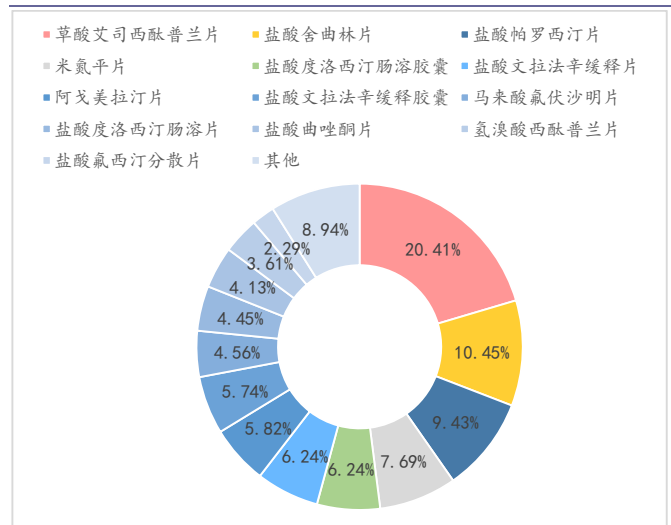
全国抗抑郁药物销售额呈整体上升趋势。根据药融云数据，截至 2023 年底，全国抗抑郁药物销售额达 65.36 亿元，增长率为 5.56%，其中，草酸艾司西酞普兰、盐酸舍曲林和盐酸帕罗西汀等 SSRI 类抗抑郁药物销售额排名前三。

图表36：全国医院抑郁症药物销售增长情况（亿元）



资料来源：药融云，太平洋证券整理

图表37：全国医院抑郁症药物销售占比



资料来源：药融云，太平洋证券整理

中国抗抑郁药物市场增长空间巨大。根据《柳叶刀-精神病学》发表的数据，高收入国家抑郁症患者治疗率近 50%，中国抑郁症患者治疗率仅 9.5%，大概仅 0.5% 的患者获得了充分的治疗，对比欧美市场还有很大差距，未来中国抗抑郁药物市场存在巨大增长空间。根据 Research and Markets 的抑郁症市场研究报告，预计到 2030 年中国抗抑郁药物市场规模将达到 238 亿元的市场规模，2022-2030 年复合增长率为 4.2%，增速高于全球整体水平。

四、重点上市公司推荐

(一) 绿叶制药：盐酸托鲁地文拉法辛缓释片获批上市

绿叶制药开发的盐酸托鲁地文拉法辛缓释片被称为三重再摄取抑制剂，能够同时作用于大脑中的 5-羟色胺、多巴胺以及去肾上腺素三种神经递质，最大化的发挥抗抑郁作用。

2022 年 11 月，盐酸托鲁地文拉法辛缓释片获得 NMPA 批准上市，成为我国首个自主研发并拥有自主知识产权的抗抑郁新药。

图表 38：绿叶制药中枢神经管线进展情况

技术平台	产品编号/ 商品名	项目名称	适应症	地区	开发进度					
					临床前	IND	一期	二期	三期/关键	NDA
新型制剂	Rykindo® 瑞可妥® LY03004	利培酮缓释微球注射剂 (两周一次)	精神分裂症 双相障碍II型	美国、中国	*已在美国和中国获批					
				欧洲	*已在欧洲多国和中国获批					
新型制剂	金斯明® LY30410	利斯的明多日透皮贴剂 (一周两次)	阿尔茨海默病	欧洲、中国	*已在欧洲多国和中国获批					
				日本	*已在日本获批					
新分子实体	若欣林® LY03005	盐酸托鲁地文拉法辛 缓释片	抑郁症	美国	*已在美国获批					
				日本	*已在日本获批					
			广泛性焦虑障碍	中国	*已在中国获批					
新型制剂	金悠平® LY03003	注射用罗替高汀微球 (一周一次)	帕金森病	中国	*已在中国获批					
				日本	*已在日本获批					
				美国	*已在美国获批					
新型制剂	Erzofri® LY03010	棕榈酸帕利哌酮缓释 混悬注射液 (一月一次)	精神分裂症 分裂情感性障碍	美国	*已在美国获批					
				欧洲	*已在欧洲多国和中国获批					
新型制剂	美比瑞®	棕榈酸帕利哌酮注射液 (一月一次)	精神分裂症	中国	*已在中国获批					
新分子实体	LY03015	VMAT2抑制剂	迟发性运动障碍	美国	*已在美国获批					
				中国	*已在中国获批					

资料来源：绿叶制药官网，太平洋证券整理

(二) 吉贝尔：JJH201501 获批开展 III 期临床试验

JJH201501 是吉贝尔开发的一款沃替西汀衍生物，是一种新型的多受体作用机制的抗抑郁药物，目前已完成了 I 期、IIa 期和 IIb 期临床研究。JJH201501 片获得国家药监局批准进行临床研究

后，在 100 名中国健康人中进行了 1 期临床研究，结果显示 JJH201501 整体安全耐受性良好。在 200 名抑郁症患者中进行了 IIa 期临床研究，在 308 名抑郁症患者中进行 IIb 期临床研究结果显示 JJH201501 片在抑郁症患者人群中的耐受性和安全性整体可控。

目前，“评价 JJH201501 片治疗抑郁症的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂及阳性对照多中心 III 期临床试验”已获批，正在开展多中心、多剂量（2 个剂量，JJH201501）、阳性（氢溴酸伏硫西汀）及安慰剂平行对照临床研究。

(三) 华海药业：盐酸羟哌吡酮（YL-0919）进入 II 期临床阶段

盐酸羟哌吡酮是华海药业与军科院合作开发的国内首个获得临床研究批准的 5-HT 受体部分激动剂和重摄取抑制剂的化药 1.1 类抗抑郁药。YL-0919 具有强效广谱、起效快速、兼有促进认知等作用，目前已进入 II 期临床阶段。

(四) 恩华药业：NH103 草酸盐片获批临床

恩华药业布局了 3 款抗抑郁化药 1 类新药。其中，NH102 盐酸盐片已经完成 1 期临床，准备开展 II 期临床；NH103 草酸盐片已获批临床；NH104 处于临床前研究阶段，用于失眠及抑郁辅助治疗。

NH103 具有独特的作用机制，其对常用抗抑郁靶点 5-羟色胺转运蛋白（SERT）和抗抑郁活性增效靶点 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} 受体均有较强且均衡的抑制活性。NH103 具有依赖风险低、助眠、症状残留少（临床前毒理和安全药理学研究未发现体重增加、嗜睡、血压降低等影响社会功能的不良反应）的优势，具有较高的临床价值和获益。2024 年 4 月，NH103 草酸盐片的临床试验申请获 NMPA 批准，同意其开展抑郁症的进一步临床研究。

(五) 康弘药业：KH607 已开展 I 期临床试验

KH607 是康弘药业自主研发的一款 GABAA 受体正向变构调节剂，属于化药 1 类创新药。前期已完成的研究结果显示，KH607 片安全有效，具有良好的抗抑郁作用，有望克服目前一线抗抑郁药起效慢且服用周期长的局限性。2023 年 10 月，KH607 经 FDA 批准开展抑郁症的临床研究。

目前，康弘药业抗抑郁产品线已有盐酸文拉法辛缓释片、氢溴酸伏硫西汀片、草酸艾司西酞普兰片等仿制药，以及中药舒肝解郁胶囊等获批上市。

图表39：康弘药业部分在研管线进展

	项目名称	适应症	临床前研究	IND	I期	II期	III期	IV期	其他	获批上市
眼科	KH902-R10 高剂量康柏西普眼用注射液	糖尿病黄斑水肿 (DME)			●					
	KH631眼用注射液	新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性 (nAMD)			●					
	KH658眼用注射液	新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性 (nAMD)			●					
脑科	KH109 (舒肝解郁胶囊)	增加功能主治 (用于广泛性焦虑障碍属肝郁脾虚证者, 症见心烦易怒、善思多虑、心悸怔忡)					●			
	KH110 (五加益智颗粒)	轻、中度阿尔茨海默症					●			
	KH607片	治疗抑郁症			●					

资料来源：康弘药业官网，太平洋证券整理

五、风险提示

- (1) 行业监管政策变化的风险。
- (2) 新品研发、注册及认证不及预期的风险。
- (3) 技术颠覆性风险。

重点推荐公司盈利预测表

代码	名称	最新评级	EPS				PE				股价
			2023	2024E	2025E	2026E	2023	2024E	2025E	2026E	2024/10/10
02186	绿叶制药	买入	0.14	0.22	0.31	0.41	23.87	14.17	9.71	7.55	3.27
688566	吉贝尔	买入	1.16	1.38	1.71	2.14	27.09	17.89	14.41	11.54	24.51
600521	华海药业	买入	0.56	0.87	1.11	1.35	26.19	22.50	17.64	14.51	19.60
002262	恩华药业	买入	1.03	1.20	1.44	1.73	26.35	22.62	18.92	15.73	27.41
002773	康弘药业	买入	1.14	1.36	1.58	1.75	16.23	15.77	13.60	12.28	21.06

资料来源：携宁，太平洋研究院整理

投资评级说明

1、行业评级

看好：预计未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5%以上；

中性：预计未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数-5%与 5%之间；

看淡：预计未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数 5%以下。

2、公司评级

买入：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 15%以上；

增持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5%与 15%之间；

持有：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与 5%之间；

减持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅低于-15%以下。

太平洋研究院

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七层

上海市浦东南路 500 号国开行大厦 10 楼 D 座

深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904 号

广州市大道中圣丰广场 988 号 102 室



研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话：95397

投诉邮箱：kefu@tpyzq.com

重要声明

太平洋证券股份有限公司具有证券投资咨询业务资格，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。