下载日志已记录，仅供内部参考

证券研究报告|行业专题
医药生物
行业评级 强于大市（维持评级）
2026年9月10日

华福证券 HUAFU SECURITIES CO.,LTD.

PJI无手术时代临近，丹诺医药利福喹酮领跑创新

证券分析师：
贺鑫（S0210526040003）
杨风雨（S0210526070001）

下载日志已记录，仅供内部参考

投资要点

- ✓ **全球人工关节感染（PJI）疾病负担沉重且持续扩容。**2023年美国髋膝关节置换术约206万台，欧洲约229万例，中国2024年超150万例且增速快。PJI作为关节置换术最严重的并发症，初次置换发生率虽为1%-2%，但翻修后显著升高，且患者5年死亡率达21.12%，终身疾病负担估算高达39.1万美元。当前标准手术治疗方案无法完全清除假体表面生物膜，2年累计再感染率仍超10%，且万古霉素耐药风险日益严峻，临床对可突破生物膜屏障或清除生物膜细菌的创新疗法需求极为迫切。

- ✓ **全球尚无专门针对PJI的创新药获批，现有在研管线主要围绕三大路径展开：**一是通过工程化阳离子肽和噬菌体强力杀伤生物膜细菌；二是通过单抗靶向生物膜DNABI蛋白支架，崩解生物膜三维结构；三是通过多靶点共价结合设计，同时抑制细菌RNA聚合酶、DNA旋转酶及拓扑异构酶IV，从代谢根源杀灭生物膜内休眠菌与持留菌，突破耐药限制。**当前抗菌肽，噬菌体，单抗均定位于手术清创后联合使用减少再感染风险，进一步避免二次手术。**

- ✓ **丹诺医药的利福喹酮有望在不进行手术清创或更换植入体的情况下直接治愈感染。**通过利福霉素与喹啉酮药效团共价结合，利福喹酮同时靶向细菌三个关键酶。且三靶点设计使自发突变频率低于10^{-12}，极难产生耐药。通过静脉注射给药，术中滑液峰浓度达超过MRSA生物膜杀菌浓度，组织主动富集特性为其非手术治愈PJI提供了坚实的药代动力学基础。而关节腔注射给药的关节滑液浓度会更高，**2a数据显示，在小样本早期/急性PJI中，无手术情况下，利福喹酮12个月中的治疗成功率为100%。**目前关节腔注射给药的1b/2a期试验已完成入组，IIb期多中心试验将在近期启动，临床进度全球领先。

- ✓ **建议关注： 丹诺医药**
- ✓ 风险提示：临床研发失败风险，转化医学及跨物种验证风险，竞争格局变化风险，PJI治疗模式风险

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 人工关节感染：高未满足需求下的稀缺创新机会
- 生物膜与持留菌双重壁垒，传统手术+抗生素模式面临挑战
- 抗菌肽、噬菌体与单抗定位辅助DAIR，提高清创成功率
- 利福喹酮有望实现无手术清除生物膜，治疗范式变革候选分子
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

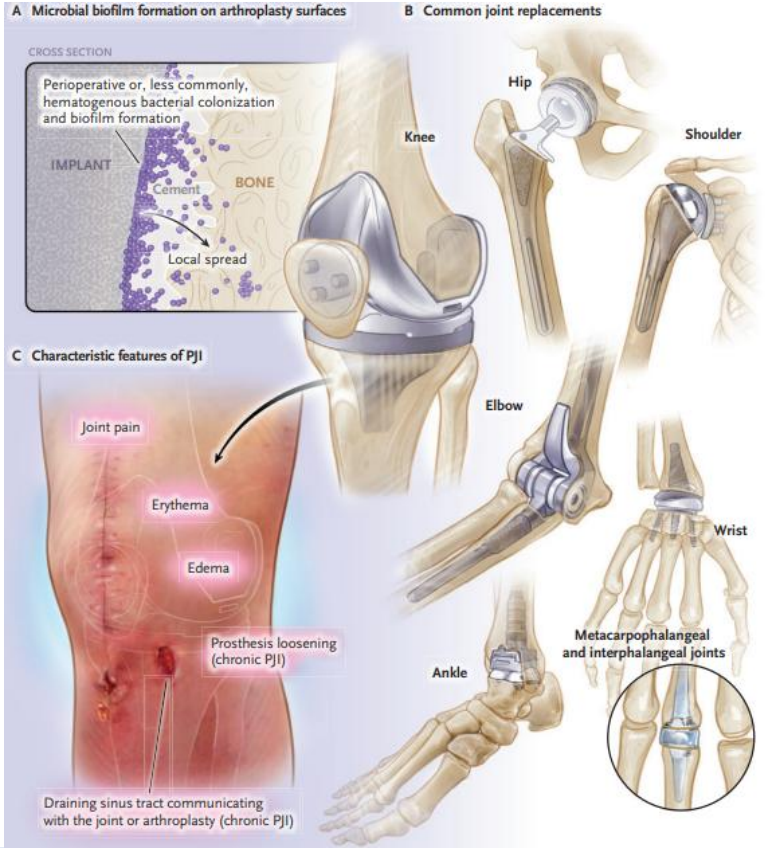
假体周围关节感染(PJI)是什么?

- **PJI（Periprosthetic Joint Infection）是指发生在人工关节植入部位并累及人工关节假体及其邻近组织的感染，是人工关节置换术后最严重的并发症之一。**
- **PJI在初次关节置换术的发生率为1%～2%**，而翻修手术后的发生率显著更高，目前PJI的治疗方法整体成功率在65%～89%之间。尽管PJI相对少见，但其影响却十分深远，**全髋关节置换术后发生的PJI患者长期死亡风险增加约两倍**，并且PJI是全关节置换术失败的最常见原因。

PJI的类型

- 急性PJI包括术后早期感染与急性血源性感染。术后早期感染指在术后短时间内（<4周）出现的关节部位感染。**急性PJI 多由高毒力致病菌感染所致，往往伴随关节肿痛、渗出等急性感染特征。**
- 慢性PJI主要分为术后>4周出现感染与从发生急性感染到获得有效诊治的时间>4周两种。慢性PJI多为低毒力致病菌感染所致，临床症状持续时间长，感染特征相对温和。但致病菌生物膜已形成，**慢性PJI往往伴随骨与软组织的破坏，需要彻底地清理感染病灶并且置换假体。**

假体周围关节感染（PJI）和常见的关节置换



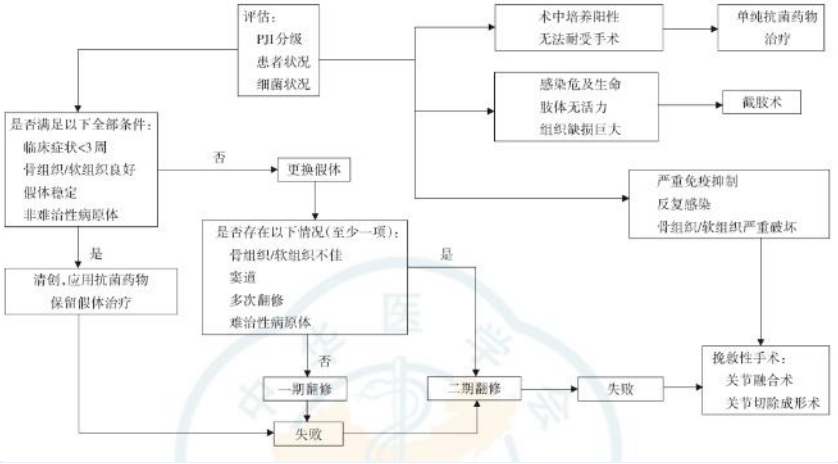
资料来源： Robin Patel, N Engl J Med, 2023;388:251-262，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

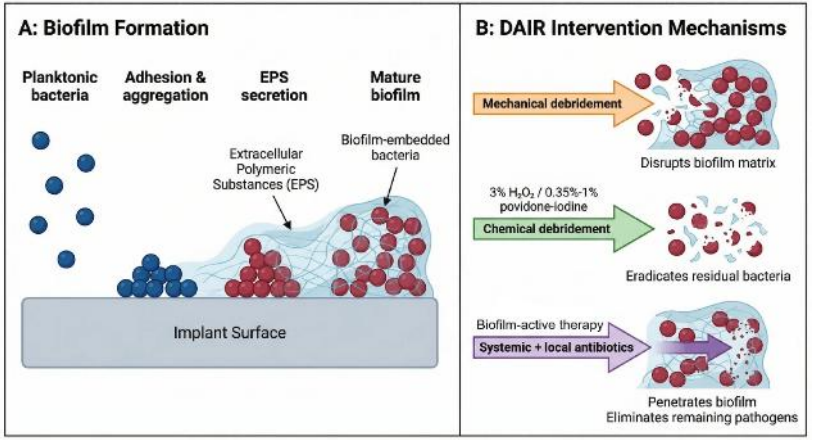
PJI临床诊疗路径

- **目前PJI治疗方法主要为手术搭配抗生素使用。**单纯应用抗菌药物治疗无法完全治愈感染，仅在特定情况下考虑使用。
- PJI的手术治疗分保留假体和去除假体两种方式。
  - 若为浅表感染、早期深部感染或急性血源感染可选择清创，应用抗菌药物和保留假体治疗，即保留假体清创术（DAIR）
  - 其他类型感染需去除假体。机械清创联合双氧水、碘伏浸泡进行化学清创。再植入新假体可选择一期或二期翻修。
  - 如再植入假体无法重建关节功能，可采用关节融合术及关节切除成形术，感染无法控制或危及生命时可选择截肢。
- NEJM的一项研究显示DAIR的成功率（临床治愈）分别为：早期PJI 74%、晚期急性PJI 49%、慢性PJI 44%。一期和二期翻修术后感染清除的平均成功率分别为87%和83%，但二期翻修术的总体成功完成率低于50%。

PJI的治疗流程图



DAIR中清创方式：机械清创/化学清创（3%双氧水/聚维酮碘/抗生素溶液）



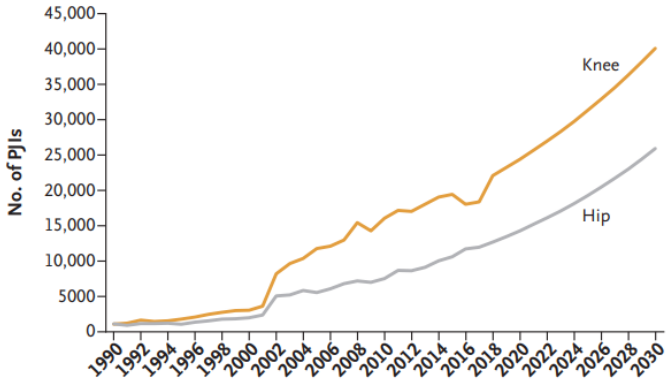
资料来源：张先龙, 中华外科杂志, 2021,59(6)，Feng, W. Arch Orthop Trauma Surg. 2026, 146, 245，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

全球关节置换术市场持续扩容，PJI市场空间广阔

- **2023年美国进行了约206万台的髋、膝关节置换术，其中约130万例膝关节置换、76.6万例髋关节置换。**随着人口老龄化，髋、膝关节置换术将持续增长。据Journal of Arthroplasty期刊预测，**2023-2040年髋关节置换术CAGR为7.6%，膝关节置换术CAGR为5.9%。**
- **2023年欧洲共进行了229万例初次关节置换术**，约有22794例PJI和8629例感染性翻修手术
- **2024年中国完成超过150万例初次髋、膝关节置换术**，在2011-2019年间髋、膝关节置换术年均增长率接近20%，中国关节置换术已进入加速发展阶段。
- PJI与肥胖、糖尿病、吸烟、既往感染、手术情况等多种因素密切相关，未来PJI病例数与医疗负担预计将持续加重。

美国PJI的数量预测



PJI风险因素

Table 2. Risk Factors for PJI.

Potentially modifiable presurgical risk factors
Anemia
Injection-drug use
Malnutrition
Obesity
Receipt of intraarticular injection in prior 3 mo
Tobacco use
Nonmodifiable presurgical risk factors
Cardiovascular disease (arrhythmia, coronary artery disease, pulmonary hypertension, congestive heart failure, or peripheral vascular disease)
Diabetes (especially with poor glycemic control)*
Immunocompromised status (owing to cancer or receipt of a transplant)
Inflammatory arthritis
Kidney or liver disease (hepatitis or cirrhosis)
Male sex
Medicaid as primary payer
Mental health disorder (depression or alcohol use)
Relative with PJI
Patellar resurfacing and post-traumatic arthritis (knees)
Prior native joint infection
Prior PJI of same or different joint
Prior revision arthroplasty
Younger age

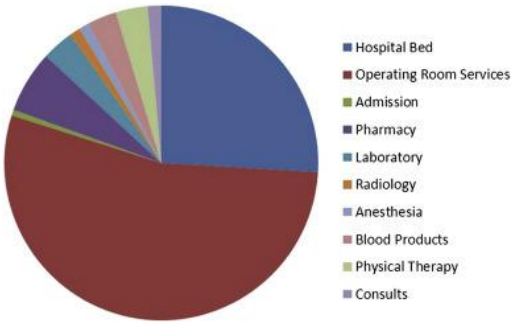
资料来源： Robin Patel, N Engl J Med, 2023;388:251-262，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

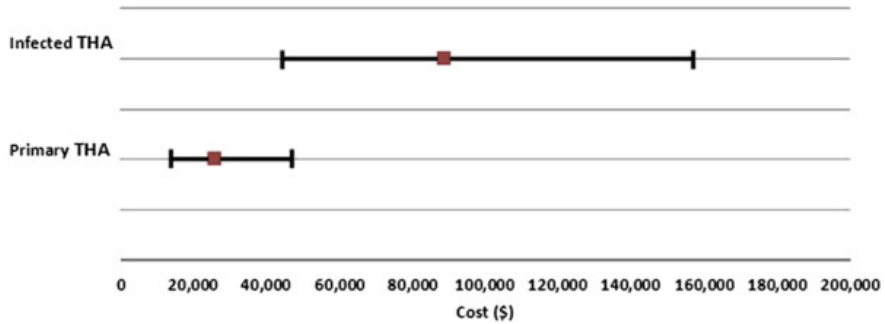
PJI疾病负担沉重：医疗资源消耗大且患者预后差

- PJI（关节假体感染）不仅治疗费用高昂、耗时漫长，而且对医疗资源消耗巨大。在美国，每次住院的平均费用即高达髋关节PJI约**8.9万美元**，膝关节PJI约**11.6万美元。**
- 从长期负担来看，髋关节置换术后5年内，因PJI进行的翻修费用较其他原因翻修高出5倍以上，且**二期翻修手术的费用约为初次置换手术的4倍。**若综合考虑治疗失败率、再次感染风险及间接成本（如工资损失），髋关节PJI的终身疾病负担估算可达**39.1万美元。**
- 在费用结构上，**髋关节PJI的花费以手术和住院为主，两项合计约占总费用的77%**；住院时间方面，髋关节PJI患者的平均住院时间为7.6天，是初次置换患者（3.3天）的2.3倍。**相比之下，药物费用占比仅约6%。**这与其治疗方案特点相关，**在欧美国家，约70% 患者接受了两期翻修手术。**
- PJI对患者的影响远不止于经济层面。与未感染的置换者相比，PJI患者生活质量显著下降，关节功能受损，常伴有关节肿胀或持续进行性加重的疼痛，更可能需要使用辅助行走设备及生活辅助服务，同时也面临更高的死亡风险，在生理、社交和情感各方面均承受深远的负面影响。

髋关节PJI的花费组成



髋关节PJI与初次置换的价格比较



资料来源：Kapadia BH, J Arthroplasty 2016; 31: 1422-6.，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

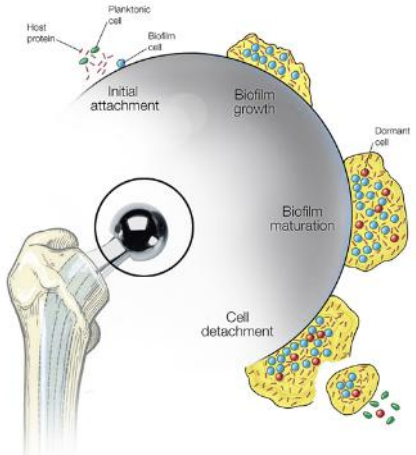
- 人工关节感染：高未满足需求下的稀缺创新机会
- **生物膜与持留菌双重壁垒，传统手术+抗生素模式面临挑战**
- 抗菌肽、噬菌体与单抗定位辅助DAIR，提高清创成功率
- 利福喹酮有望实现无手术清除生物膜，治疗范式变革候选分子
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

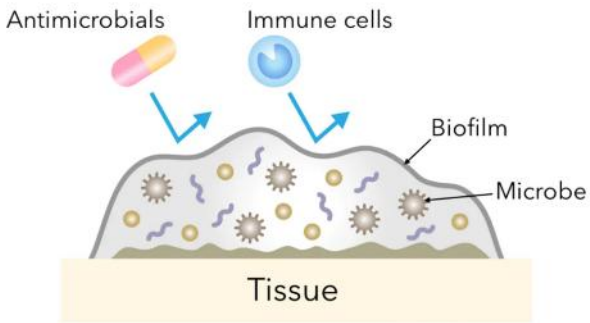
为什么 PJI 如此难治？—— 生物膜的物理抵抗

- **国内外PJI均难以根治，复发风险远高于初次感染，且死亡率显著提高。**国内的一项随访研究中，DAIR、一期翻修、二期翻修后2年累计再感染率分别为14.6%，16.0%，4.0%。5年再感染率为18.4%，20.8%，17.0%。整体来看，2年和5年累计再感染率为11.0%对18.2%，远远高于术后首次感染率（1%-2%）。同样，在美国26354名患者的统计研究中，PJI平均感染清除率为74.2 ± 10.5%，平均再感染率为15.7 ± 7.1%。 **Natsuhara等人在23项研究的系统评价中发现，接受过二阶段PJI手术的1年和5年死亡率分别为4.22%和21.12%。**
- **PJI的高复发率主要归因于假体表面生物膜的形成。**生物膜的形成始于细菌在植入物表面附着，随后增殖并分泌由多糖、胞外DNA、蛋白质等构成的胞外聚合物基质，最终形成具有三维立体结构的微生物群落。
- 生物膜首先为细菌提供了**物理性免疫屏障**，抵抗药物与自身免疫系统的攻击
- 生物膜的基质成分（如带负电荷的多糖、胞外DNA和丝状噬菌体）能够结合带正电荷的抗生素（如氨基糖苷类和多黏菌素类），这种结合降低了抗生素分子在生物膜中的扩散速率
- 此外**基质中含有大量抗生素修饰酶（如β-内酰胺酶）**，这些酶富集在生物膜外层，能在抗生素到达细菌细胞前将其灭活
- 整体而言，**生物膜的结构和组成特性使膜内微生物的抗生素敏感性较浮游状态下降500至5000倍**，且持留菌的存在及耐药基因水平转移进一步导致了感染迁延不愈和远期复发。

植入物表面生物膜形成过程



生物膜抵抗免疫细胞和抗生素



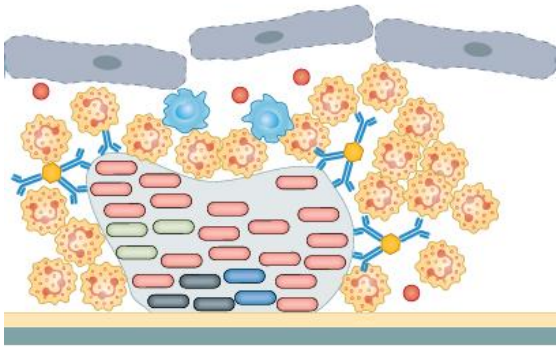
资料来源：Wi YM, Clin Infect Dis, 2001, 33(9):1567-1572，cellmicrosystems，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

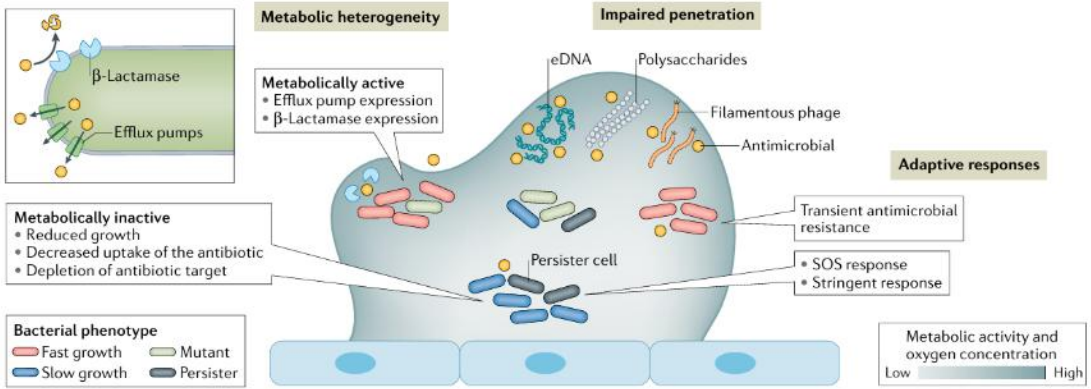
为什么 PJI 如此难治？—— 生物膜细菌的复杂性

- 生物膜内细菌并非均一群体，**分层化、空间异质性的细菌结构极大地增加了治疗难度**：
  - ✓ 表层快速生长亚群：位于有氧的气-液界面，代谢活跃，分裂旺盛
  - ✓ 深层慢/不生长亚群：位于中央乏氧区域，由于营养和氧气梯度限制，处于代谢不活跃或休眠状态。
  - ✓ 持留菌（Persisters）：不分裂的特异性亚群，能高剂量抗生素下存活，停药后恢复生长，是感染复发的根源。
  - ✓ 小菌落变异株：表型变异亚群，生长极慢、粘附性强，高度耐受免疫细胞和抗生素。
- **β-内酰胺类抗生素（**西林类，头孢类，培南类）**作用于细胞壁合成，对不分裂的细胞效果较差**；而**核糖体活性是四环素类抗生素发挥活性的先决条件，对慢速生长的细胞基本无效。**相比之下，作用于细菌膜的多黏菌素类和不依赖活跃增殖的某些喹诺酮类，则对非分裂群体仍保留一定的杀伤力。**这种复杂性，导致单一抗生素难以在PJI中是取得好的疗效。**
- 在应激与适应性应答层面，生物膜内养分和氧气的梯度以及部分抗生素会触发细菌的适应性应答，如严谨应答、SOS应答和通用胁迫RpoS应答的诱导，这些不同类型的适应性应答也导致了不同类型的抗生素耐受。这些**应激反应还促进了生物膜内的突变率增加**，进一步促进细菌对药物的抵抗。

生物膜内细菌的复杂组成



生物膜对抗菌药物耐受的机制



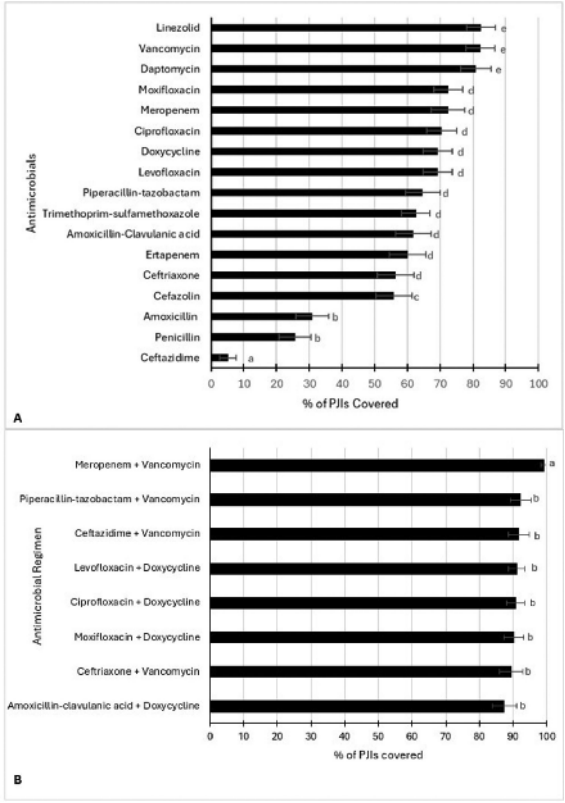
资料来源：Ciofu O, Nat Rev Microbiol, 2022, 20(10):621-635. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

PJI抗生素治疗：万古霉素的基石地位与耐药时代的临床抉择

- **PJI的治疗当前基于外科干预，彻底清创需要结合抗生素使用。目前无专门针对PJI的创新药**
- PJI 的常见病原菌以需氧革兰阳性菌为主，其中凝固酶阴性葡萄球菌（尤其是表皮葡萄球菌）和金黄色葡萄球菌最为多见，其次为链球菌、肠球菌、皮肤杆菌及肠杆菌目等；厌氧菌和真菌也有出现，感染频率较低。
- 万古霉素、达托霉素和利奈唑胺是单药覆盖率最高的药物，其他抗生素单药对于感染的覆盖面有限，二联的覆盖率整体比单药高。国内临床实践最常用的是二联抗生素疗法。二联中最有效的方案是美罗培南联合万古霉素，覆盖了99.2%的PJI。
- **万古霉素对耐药菌的覆盖面广**，特别是对MRSA（耐甲氧西林金黄色葡萄球菌）非常有效。PJI要求尽可能一次性根除，而生物膜内常混杂MRSA等多种耐药菌，因此万古霉素这种对耐药菌覆盖广泛的抗生素成为经验性的首选用药。

不同抗生素对PJI病原菌的可覆盖率



PJI感染病原菌种类与检出频率

Table 1. Microorganisms Identified in Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection (PJI).*

Microorganism	Frequency (%)
Aerobic gram-positive bacteria	82
Coagulase-negative staphylococcus species (other than *S. lugdunensis*)	37
S. aureus	24
S. lugdunensis	4
Streptococcus species	14
Enterococcus species	8
Corynebacterium species	5
Aerobic gram-negative bacteria	11
Enterobacterales	7
Pseudomonas species	3
Anaerobic bacteria	13
Cutibacterium species	8
Other species	5
Fungi	3
Mycobacteria	0.5

国内PJI抗生素使用常见组合

抗菌药物联用	使用例数	比率(%)	抗菌药物联用	使用例数	比率(%)
单一	**4**	**4.17**	**三联**	**14**	**14.58**
万古霉素	2	2.08	万古霉素+美罗培南+氨基糖苷类	2	2.08
头孢呋辛	1	1.04	万古霉素+美罗培南+头孢曲松	2	2.08
利奈唑胺	1	1.04	其他联合	10	10.42
二联	**75**	**78.13**	**四联**	**3**	**3.12**
万古霉素+美罗培南	25	26.04	万古霉素+美罗培南+依替米星+亚胺培南/西司他丁	1	1.04
万古霉素+头孢曲松	17	17.71			
万古霉素+左氧氟沙星	15	15.63	阿奇霉素+阿米卡星+利奈唑胺+亚胺培南/西司他丁	1	1.04
利奈唑胺+美罗培南	7	7.29			
利奈唑胺+左氧氟沙星	6	6.25	替加环素+庆大霉素+美罗培南+复方磺胺甲噁唑	1	1.04
利奈唑胺+头孢曲松	5	5.21			

资料来源：Robin Patel, N Engl J Med, 2023;388:251-262，闫开成, 中国感染控制杂志, 2022, 21(6): 546-553，Salm J. J Clin Med. 2024, 18;13(20):6219. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

PJI抗生素治疗：万古霉素的基石地位与耐药时代的临床抉择

- 万古霉素通过抑制细胞壁合成发挥杀菌作用，对于生物膜本身无特殊效力。在过往研究中，无论体内还是体外，万古霉素对于生物膜细菌的活性有限。
- **在PJI领域，理想治疗药物应具备双重特性：对耐药菌覆盖面广，且对复杂的生物膜细菌杀伤强。**
- 万古霉素不是根治生物膜感染的理想药物，但在PJI经验性治疗中应用广泛，但其日益严峻的耐药风险使其被公认为“最后一道防线”，临床需尽量减少不必要的使用。这一矛盾恰恰凸显了在保证高覆盖率的前提下，对更安全、精准的抗感染方案的迫切临床需求。

全球用于辅助首次手术干预以治疗人工关节感染（PJI）的传统药物的竞争格局

藥物類	代表性藥物	首次上市年份	主要生產商	耐藥性／敏感度	療程費用（中國）及保險覆蓋範圍	療程費用（美國）及保險覆蓋範圍
糖肽類	萬古黴素	1980 年代	多家仿製藥廠（原創者：輝瑞）	MRSA／MRSE 敏感度：全球90-99%；萬古黴素中度耐藥罕見(<2%)	人民幣11,000–17,000元／療程；報銷金額視適應症而定	1,000–4,000 美元／療程
β-內酰胺類（抗葡萄球菌）	頭孢唑林	1970年代	多家仿製藥廠	MSSA敏感度: >95%	人民幣50–200 元／療程；廣泛報銷	50–300 美元／療程；通常可報銷
卡巴培南類	美羅培南	1990 年代	多家生產商	產ESBL 革蘭氏陰性菌敏感度: 85–95%	人民幣1,500–4,000 元／療程；通常可報銷住院費用	200–1,500 美元／療程；住院使用時通常可報銷
利福霉素類	利福平	1960年代	多家仿製藥廠	初始葡萄球菌敏感度>90%	人民幣20–100 元／療程；通常需合併報銷	20–120 美元／療程；通常可報銷
四環素／甘氨酰環素類	多西環素／米諾環素／替加環素	1960 年代／2000 年代	多家廠商／輝瑞（替加環素）	葡萄球菌敏感度：70-90%；替加環素在>90%的MDR 菌株中保持活性	人民幣50–8,000 元／療程；報銷費用高度依賴具體藥物，報銷金額不一	20–2,800 美元／療程；報銷費用高度依賴具體藥物
噁唑烷酮類	利奈唑胺	2000 年	輝瑞+ 仿製藥廠	利奈唑胺耐藥罕見(<1-2%)	人民幣625–875 元／療程；通常可報銷	70–5,300 美元／療程；報銷金額不一
脂肽類	達托黴素	2003 年	Cubist／默沙東+仿製藥廠	MRSA/MRSE敏感度>95%	人民幣1,000–2,000 元／療程；報銷金額視適應症而定	3,000–6,000 美元／療程；報銷金額視適應症而定
氟喹諾酮類	環丙沙星／左氧氟沙星	1980 年代／1990 年代	多家仿製藥廠	葡萄球菌敏感度50-70%；革蘭氏陰性菌60-80%	人民幣15–100 元／療程；通常可報銷	50–500 美元／療程；通常可報銷限定範圍內感染疾病的治療費用
氨基糖甙類	慶大霉素／阿米卡星	1960年代	多家仿製藥廠	革蘭氏陰性菌敏感度70-90%	人民幣20–200 元／療程；通常可報銷住院費用	30–300 美元／療程；通常可報銷

资料来源：丹诺医药招股书，FDA、国家药监局、弗若斯特沙利文分析，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 人工关节感染：高未满足需求下的稀缺创新机会
- 生物膜与持留菌双重壁垒，传统手术+抗生素模式面临挑战
- **抗菌肽、噬菌体与单抗定位辅助DAIR，提高清创成功率**
- 利福喹酮有望实现无手术清除生物膜，治疗范式变革候选分子
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

PJI创新药研发聚焦“生物膜清除与耐药突破”

- **传统抗生素在PJI中的治疗价值面临耐药与生物膜双重限制。**米诺环素、甲氧西林和复方磺胺甲唑均属于老牌小分子药，目前也在探索PJI中的应用。他们靶向细菌基础代谢环节，且耐药率持续攀升，机理上无法有效应对PJI的生物膜相关感染，尚不能满足复杂PJI的临床刚需。
- **全球PJI创新药研发主要围绕“强力杀菌、突破耐药及清除生物膜”三条路径展开。**在研项目涵盖小分子、抗菌肽、单抗及噬菌体等多种Modalities。其中小分子重点通过靶向DNA旋转酶、RNAP等细菌基础代谢环节实现杀菌，并探索解决耐药问题；多肽抗生素和噬菌体则分别从破坏细菌膜结构、精准裂解病原菌等方向突破；Calpurbatug通过清除生物膜实现PJI治疗。

全球针对PJI的创新药

药品名称	靶点	研发机构	全球最高研发阶段	Modality
米诺环素	30S subunit	Pfizer; 海正药业	批准上市	小分子;四环素类抗生素
甲氧西林	PBP	GSK	批准上市	青霉素类抗生素;小分子
复方磺胺甲噁唑	bacterial DHPS;bacterial DHFR	Shionogi	批准上市	磺胺类抗生素;小分子
枸橼酸镓[68Ga]	/	--	III期临床	68Ga标记的PET药物;小分子
zaloganan	/	Peptilogics	II/III期临床	多肽类抗生素
利福喹酮	bacterial Top IV;bacterial DNA gyrase;bacterial RNAP	丹诺医药	II期临床	小分子
PP1815	S. aureus	Pherecydes Pharma	II期临床	噬菌体疗法
PP1493	S. aureus	Pherecydes Pharma	II期临床	噬菌体疗法
calpurbatug	IHF;HLP	Trellis Bioscience	II期临床	单抗
妥布霉素+万古霉素	30S subunit	Sonoran Biosciences; Osteal Therapeutics	II期临床	氨基糖苷类抗生素; 糖肽类抗生素
AP-SA02	S. aureus	Armata Pharmaceuticals	I/II期临床	噬菌体疗法

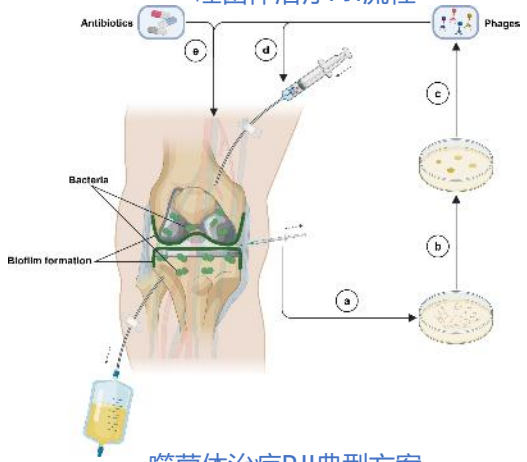
资料来源：医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

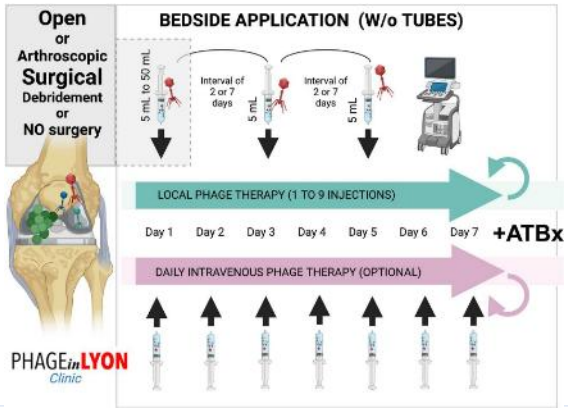
PP1815/PP1493：噬菌体疗法探索PJI的精准辅助手段

- **PP1815是针对的金黄色葡萄球菌，包括部分耐药菌株的裂解型噬菌体。**最初由法国Pherecydes Pharma开发，后纳入PHAXIAM的抗金黄色葡萄球菌噬菌体管线，目前相关PJI临床项目由Phagenix继续推进。
- **PP1815最早主要用于难治性、复发性 *S. aureus* 假体关节感染，作为DAIR手术和抗生素之外的救援/辅助治疗**； PP1815与PP1493等组成鸡尾酒疗法，混入DAC水凝胶在DAIR中局部使用。
- PP1815 的PJI人体临床证据主要来自PhagoDAIR 研究，总共29例患者、26例可评价。所有患者均接受DAIR+抗生素，噬菌体组额外给予针对患者菌株筛选出的PP1815/PP1493，单次关节腔注射；**12周感染控制率为14/19（74%）**，安慰剂组5/7（71.4%），若把复发后的噬菌体救援治疗计入，总感染控制率为16/20（80%）。安全性总体良好。
- **GLORIA是更关键的Phase II随机、安慰剂对照、全球多中心PoC试验**，计划约100例S. aureus髋/膝PJI患者，均接受DAIR+抗生素，再接受PP1493+PP1815关节腔给药，验证噬菌体在标准治疗基础上能否降低感染复发。目前实验已启动，尚未入组。
- 这种噬菌体疗法需要根据进行细菌分型并筛选合适的裂解性噬菌体，存在一定的使用局限。其**临床定位不是替代手术或抗生素，而是针对特定S. aureus菌株的辅助治疗手段。**

噬菌体治疗PJI流程



噬菌体治疗PJI典型方案



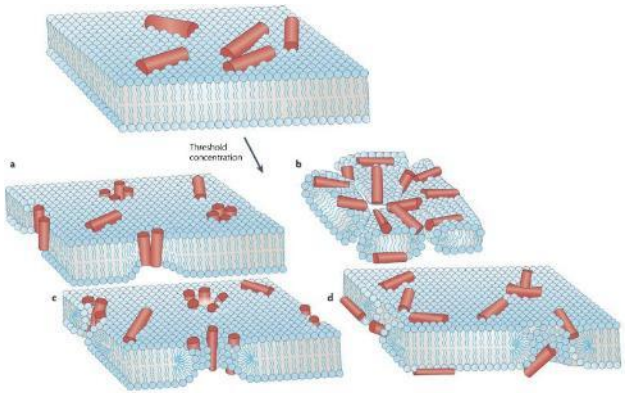
资料来源：Ferry T, EFORT Open Rev. 2024, 10;9(5):339-348. Yang S. Int. Orthop. 2024, 48, 2809–2825. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

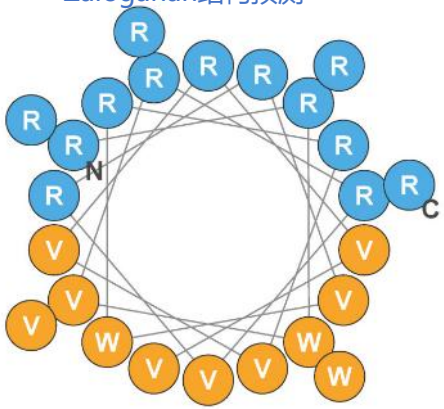
Zaloganan：工程化阳离子抗菌肽提高清创成功率

- Zaloganan（PLG0206）是Peptilogics公司研发的工程化阳离子抗菌肽（eCAP），主要针对**医疗器械相关感染（MDRI）**，当前最主要的适应症是PJI。Zaloganan已经获得FDA**孤儿药、Fast Track和QIDP**资格。
- Zaloganan是一条24个氨基酸的合成肽，富含精氨酸、缬氨酸和色氨酸。作为阳离子肽，它优先与带负电荷的细菌细胞膜相互作用，增加膜通透性、扰乱膜结构，导致内容物泄漏和快速杀菌。它可在数秒内杀死浮游细菌，并在数分钟内清除生物膜。
- **针对PJI，公司将其开发为DAIR手术中的局部灌洗治疗，**在完成感染组织清创后，以高浓度Zaloganan对假体及关节腔进行15–18分钟局部冲洗，在维持假体的同时直接降低假体表面的细菌及生物膜负荷，随后继续标准全身抗菌治疗。**Phase 1b中14例患者12个月感染无复发且假体保留率达到85.7%。** Zaloganan已启动随机、安慰剂对照Phase 2/3 RETAIN试验，计划约240例患者，主要终点是降低临床失败率
- **Zaloganan在PJI中的切入点在于使用局部高浓度抗菌肽，直接破坏细菌膜，快速杀菌以及清除残余的生物膜，提高DAIR成功率、减少复发和二次翻修手术。**

抗菌肽影响生物膜机制



Zaloganan结构预测



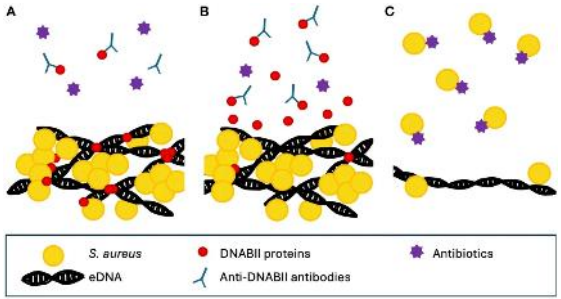
资料来源：Melo, M. Nat Rev Microbiol. 2009, 7, 245–250. Huang D. Antibiotics (Basel). 2021, 30;11(1):41. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

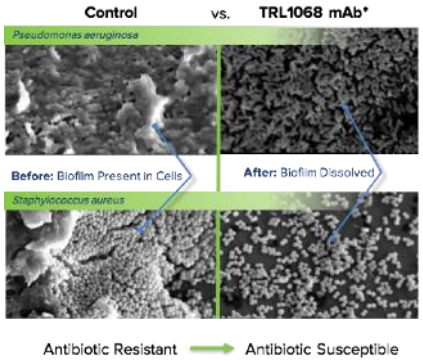
Calpurbatug：靶向清除生物膜，联合抗生素增强杀伤

- **Calpurbatug（TRL1068）**是由 Trellis Bioscience 开发，从人白细胞中筛选的克隆天然人源抗体，当前主要针对PJI。**其核心思路并非直接杀灭细菌，而是通过破坏生物膜结构，提高抗生素对细菌的杀伤能力。**
- **Calpurbatug 靶向细菌生物膜中的 DNABII 家族蛋白**，包括 HU/IHF 等 DNA-binding proteins。DNABII 蛋白与胞外 DNA（eDNA）共同构成维持生物膜三维结构的重要支架。Calpurbatug 与 DNABII 结合后，可促使 DNABII 从 eDNA 支架中解离，**使生物膜结构发生崩解，进而将原本隐藏在生物膜内部的细菌暴露出来。**
- Calpurbatug Ⅰ期 PJI 临床研究共纳入18例患者。患者接受单次静脉输注 Calpurbatug，并联合针对性抗生素，随后进行二期翻修手术。在8例中期分析患者中，**6例（75%）在治疗7天后假体声振液中的细菌负荷降至100 CFU/mL以下，2例（25%）达到检测下限以下**，而历史数据中达到100 CFU/mL以下的比例约为15%。Ⅰ期数据主要证明 Calpurbatug 能够在人体中实现生物膜破坏作用。
- Calpurbatug Phase 2正在招募中，**评估Calpurbatug + DAIR治疗慢性膝/髋PJI，目标是避免标准两阶段翻修手术、保留原假体。**预计约60例患者，主要终点为解决感染（无需进一步手术或长期抑制抗生素等）。Topline结果预期2027年Q2左右。

DNABII抗体拆除生物膜示意图



Calpurbatug有效破坏植入体表明生物膜



第8天血清和滑液中的Calpurbatug浓度

	Cohort 1 (6 mg/kg) $n = 3$	Cohort 2 (15 mg/kg) $n = 4$	Cohort 3 (30 mg/kg) $n = 3$
Mean concentration in blood serum (μg/mL)	32.3 ± 4.0	102.4 ± 26.6	232 ± 54.0
Mean concentration in synovial fluid (μg/mL)	21.1 ± 9.1	57.3 ± 20.3	134.3 ± 12.0
Mean % of blood serum in synovial fluid (%)	65.4	59.8	60.4

资料来源：Bowden LC. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2024, 14, 1400648. Conway J. Antimicrob. Agents Chemother. 2024, 68, e0065524. Trellis官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

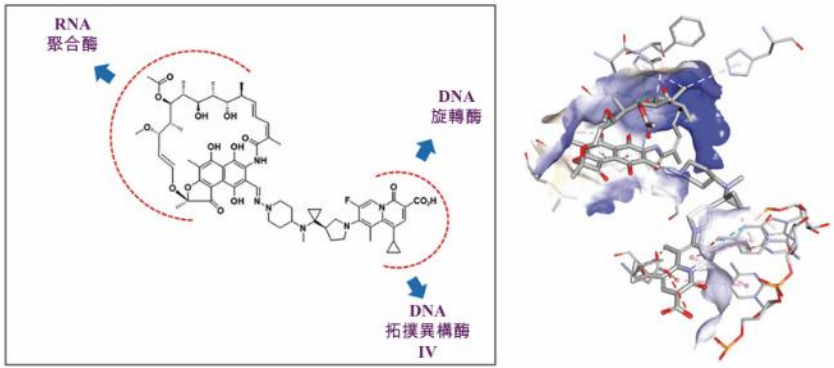
- 人工关节感染：高未满足需求下的稀缺创新机会
- 生物膜与持留菌双重壁垒，传统手术+抗生素模式面临挑战
- 抗菌肽、噬菌体与单抗定位辅助DAIR，提高清创成功率
- **利福喹酮有望实现无手术清除生物膜，治疗范式变革候选分子**
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

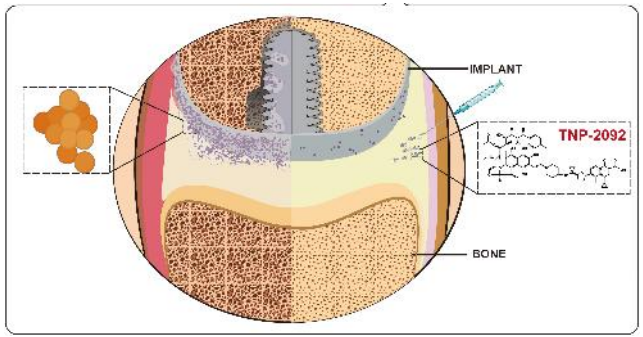
利福喹酮：全球唯一的针对植入体生物膜感染三靶点创新药

- 利福喹酮（Rifaquizinone，TNP-2092）丹诺医药旗下的新型三靶点抗菌候选药物，专门针对植入体相关细菌感染设计，**由利福霉素和喹啉酮两种药效团通过共价键结合而成。**利福喹酮是全球唯一处于后期临床开发阶段、用于治疗植入体相关细菌生物膜感染的候选药物，也是全球首个在临床可实现剂量下被证实对生物膜感染有效的新分子实体。**利福喹酮已获得美国FDA授予的合格抗感染产品（QIDP）、快速通道及孤儿药资格认定**
- **独特的三靶点协同作用机制。**利福喹酮**同时靶向细菌的三个关键酶**——RNA聚合酶、DNA旋转酶和DNA拓扑异构酶IV，多靶点设计不仅能增强对生物膜的杀菌效果。利福喹酮对植入体生物膜内细菌具强效杀菌活性，显著优于奥玛环素、康替唑胺、达托霉素、万古霉素等单靶点抗生素，**有望在不进行手术清创或更换植入体的情况下治疗感染，从而减轻患者痛苦并降低治疗成本。**
- **极低的耐药发生率。**三靶点的设计能显著降低耐药性产生的可能性，利福喹酮对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐喹诺酮金黄色葡萄球菌等耐药菌株保持强效活性，自发突变频率极低（$<10^{-12}$）。其突变预防浓度低于利福平和环丙沙星，表明其抑制耐药性出现的能力优于传统抗生素。

利福喹酮分子结构



关节内注射利福喹酮可有效抑制细菌定植和生物膜形成



资料来源：丹诺医药招股书， Dai T. J Infect Dis 2024; 229: 1658-68.，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

利福喹酮：三靶点创新药，有望无手术清除生物膜细菌

- **临床前体外药效学研究。**利福喹酮在体外表现出广谱且强效的抗菌作用，对临床分离的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌均有活性。利福喹酮对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的MIC_{90}分别稳定在0.015 μg/mL和0.015μg/mL。在抗生物膜方面，与其他抗生素相比，**利福喹酮的最小生物膜杀菌浓度$MBBC_{90}$最低，其中金黄色葡萄球菌为2μg/mL，表皮葡萄球菌为0.25μg/mL，较万古霉素下降超过64倍**
- 此外，利福喹酮对多种临床重要的革兰氏阳性病原体及部分革兰氏阴性细菌具有广谱杀菌活性，对耐药菌株（包括MRSA及QRSA）保持强效活性，且自发突变频率极低（$<10^{-12}$）
- **在早期临床中利福喹酮已展现广泛的细菌覆盖面，对耐药菌保持强效活性，同时也观察到显著更优的生物膜活性。利福喹酮已展现出理想PJI治疗药物的特征**

利福喹酮对于生物膜相关感染抑制优于其他抗生素

Antimicrobial Agent	*Staphylococcus* species	Planktonic Susceptibility (μg/mL)		Biofilm Susceptibility (μg/mL)			
		MIC_{50}/ MIC_{90}	MIC Range	$MBIC_{50}$/ $MBIC_{90}$	MBIC Range	$MBBC_{50}$/ $MBBC_{90}$	MBBC Range
TNP-2092	*aureus*	≤0.0075/ 0.015	≤0.0075/ 0.125	≤0.0075/ 0.03	≤0.0075/ 0.06	0.5/ 2	≤0.0075/ 4
	epidermidis	≤0.0075/ 0.015	≤0.0075/ 8	≤0.0075/ 0.06	≤0.0075/ 0.25	0.06/ 0.25	≤0.0075/ 1
Rifampin	*aureus*	0.0075/ 0.015	≤0.004/ 0.25	0.0075/ 0.03	≤0.004/ 0.25	>4/ >4	0.03/ >4
	epidermidis	0.0075/ 0.125	≤0.004/ >4	≤0.004/ 0.25	≤0.004/ >4	0.125/ >4	≤0.004/ >4
Ciprofloxacin	*aureus*	8/ >128	0.25/ >128	8/ >128	0.25/ >128	>128/ >128	2/ >128
	epidermidis	2/ >128	0.25/ >128	2/ >128	0.5/ >128	>128/ >128	0.5/ >128
Ciprofloxacin* +1 μg/ml Rifampin	*aureus*	≤0.125/ ≤0.125	≤0.125/ ≤0.125	≤0.125/ ≤0.125	≤0.125/ 0.125	>128/ >128	≤0.125/ >128
	epidermidis	≤0.125/ ≤0.125	≤0.125/ 128	≤0.125/ ≤0.125	≤0.125/ 128	≤0.125/ >128	≤0.125/ >128
Daptomycin	*aureus*	0.25/ 0.5	≤0.125/ 4	1/ 2	≤0.125/ 2	8/ 16	0.03/ 64
	epidermidis	0.25/ 0.5	≤0.125/ 2	0.5/ 1	≤0.125/ 2	2/ 6	≤0.125/ >128
Vancomycin	*aureus*	1/ 2	0.25/ 4	2/ 4	0.06/ 0.25	>128/ >128	2/ >128
	epidermidis	2/ 4	0.06/ 4	2/ 4	0.03/ 0.5	64/ >128	0.06/ >128

资料来源：Fisher C. Open Forum Infect Dis. 2019; 6.，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

从组织富集到临床应答，利福喹酮静脉注射给药已展现差异化潜力

- **静脉注射后利福喹酮对关节感染部位具有明确的主动富集能力。** 在关节置换患者的组织分布研究（n=13）显示，术前单次静脉滴注利福喹酮300 mg后，术中滑液峰浓度超过MRSA生物膜杀菌浓度，骨组织中有良好的分布；在滑膜组织及关节液中可达到等于或高于$MBBC_{90}$的药物浓度，为其治疗PJI提供了药代动力学基础。
- **利福喹酮（IV）在早期临床应答率上展现出优于万古霉素的趋势，尤其对耐药菌株感染者优势更为突出。**利福喹酮目前无PJI中的临床疗效数据，但是在ABSSSI中，利福喹酮已经展现抗菌优势。在ABSSSI患者的II期试验（n=120）中，利福喹酮组早期临床应答率为76.3%，高于万古霉素组的67.5%。进一步在含耐药菌株的感染者中分析显示，利福喹酮组的应答率优势更为明显。
- **利福喹酮整体耐受性良好，安全性可控。**在关节置换患者的组织分布研究中，仅1例受试者出现中度SAE（恶心），其余TEAE为轻度，中国人群桥接试验中安全性同样保持良好。在ABSSSI试验中，利福喹酮组TEAE发生率为46.2%，略高于万古霉素组的41.0%，最常见不良反应为恶心及静脉注射部位反应，但多为轻至中度。在多项试验累计200余名受试者中，**利福喹酮始终表现出良好的安全性和耐受性。**
- 根据前期研究结果，**利福喹酮（IV）治疗PJI的III期国际多中心(MRCT)的临床试验方案获得FDA和NMPA的许可。**

利福喹酮早期评估应答率分析（ABSSSI临床试验）

不同患者人群的早期評估應答率分析

分析人群	利福唑酮組 n(%)	萬古黴素組 n(%)	差異(95%置信區間)
ITT	(N=80) 61(76.3%)	(N=40) 27(67.5%)	8.7 (-7.7, 26.5)
mITT	(N=78) 60(76.9%)	(N=40) 27(67.5%)	9.4 (-7.0, 27.2)
micro-ITT	(N=51) 41(80.4%)	(N=29) 19(65.5%)	14.9 (-4.9, 35.7)

資料來源：公司數據

耐藥性病原體的早期評估應答率分析

類別	病原體	TNP-2092組 N	TNP-2092組 應答者 n(%)	萬古黴素組 N	萬古黴素組 應答者 n(%)
革蘭氏陽性		47	39 (83.0%)	29	19 (65.5%)
	金黃色葡萄球菌	41	33 (80.5%)	23	13 (56.5%)
	MRSA	32	25 (78.1%)	19	11 (57.9%)
	CRSA	29	22 (75.9%)	18	10 (55.6%)
革蘭氏陰性		6	5 (83.3%)	2	1 (50.0%)

利福喹酮安全性（ABSSSI临床试验）

	利福喹酮組 (N=78) n(%)	萬古黴素組 (N=39) n(%)
至少1次TEAE	36 (46.2)	16 (41.0)
與研究藥物相關的TEAE	19 (24.4)	4 (10.3)
重度TEAE	1 (1.3)	1 (2.6)
SAE	1 (1.3)	2 (5.1)
與研究藥物相關的SAE	0	0
導致退出研究的TEAE	2 (2.6)	2 (5.1)
導致退出研究的SAE	1 (1.3)	1 (2.6)

资料来源：丹诺医药招股书，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

利福喹酮关节腔注射（IA）治疗PJI的2a数据优异，有望颠覆手术治疗

- **TNP-2092-IA-01**（NCT06889701）是利福喹酮在中国开展的**不进行手术情况下**关节腔注射联合万古霉素 IV 及口服抗生素治疗 PJI 的1/2 期试验。
- 本方案采用TNP-2092关节腔注射联合万古霉素静脉注射的给药方式；随后转换为口服方案延续治疗，以覆盖生物膜感染的完整清除周期。随访期长达6个月以上，研究终点为疗效评估（EA，EOT应答与治疗失败率），PK终点和安全性终点。
- 在2a中期分析中共入组10例患者，7例纳入有效分析。**5例早期或急性 PJI患者，6个月治疗成功率为100%；其中4例完成12个月随访，治疗成功率仍为100%。**在2例慢性PJI患者中，完成6个月随访的2例患者中有1例治疗成功，而12个月随访数据未取得。9例患者的安全性分析中，未发现药物相关不良反应。
- **当前该试验已经完成最后一例患者入组，IIb期多中心试验已经获得的药监局许可，正在启动中。同时公司基于目前的结果也在积极沟通IA给药的III期方案。**
- **关节腔给药的局部浓度会更高，全身暴露量更低，安全性也更佳。基于2a优异的疗效，利福喹酮有望在PJI中实现无手术的颠覆性治疗模式。**此外利福喹酮（IV）耐受性良好，在ABSSSI患者中早期临床应答率优于万古霉素，且对耐药菌株感染者同样显示出更佳的治疗潜力，在感染部位也可实现主动富集，这为各类植入物感染（如人工心脏、侵入式脑机接口等）的控制提供了潜在应用基础。

利福喹酮针对PJI的Ib/IIa临床试验设计



资料来源：TNP-2092 I/II期Protocol，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 人工关节感染：高未满足需求下的稀缺创新机会
- 生物膜与持留菌双重壁垒，传统手术+抗生素模式面临挑战
- 抗菌肽、噬菌体与单抗定位辅助DAIR，提高清创成功率
- 利福喹酮有望实现无手术清除生物膜，治疗范式变革候选分子
- **投资建议**
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

投资建议

基于PJI当前急切的临床需求，手术之外缺少能够有效控制感染的创新药，利福喹酮2a期患者一年随访无复发，是目前唯一展现出免手术控制PJI的创新药，在PJI领域具有潜在的变革型潜力。

建议关注：丹诺医药

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 人工关节感染：高未满足需求下的稀缺创新机会
- 生物膜与持留菌双重壁垒，传统手术+抗生素模式面临挑战
- 抗菌肽、噬菌体与单抗定位辅助DAIR，提高清创成功率
- 利福喹酮有望实现无手术清除生物膜，治疗范式变革候选分子
- 投资建议
- **风险提示**

下载日志已记录，仅供内部参考

风险提示

- **临床研发失败风险。** PJI适应症的临床试验终点设计复杂，需兼顾感染清除、假体保留、功能恢复及远期复发率等多维指标，随访周期长，存在试验方案调整或进度不及预期的风险。
- **转化医学及跨物种验证风险。** 生物膜相关感染的动物模型与人体PJI微环境之间存在显著差异，临床前数据（如生物膜清除率、细菌负荷下降）能否有效转化为人体临床获益，尚需更大样本的PoC数据验证。
- **竞争格局变化风险。** 当前传统抗生素联合方案（如万古霉素+美罗培南）已在临床实践中广泛使用，若未来新型联合方案取得突破性进展，可能对创新药的市场导入节奏形成阶段性干扰。
- **PJI治疗模式风险。** PJI的标准治疗以手术清创或翻修为核心，抗生素始终处于辅助地位。创新药若要在不手术的情况下直接治愈感染，需在临床终点上提供较现有标准方案（手术+抗生素）更具说服力的优效数据，临床验证难度较高。

下载日志已记录，仅供内部参考

分析师声明及一般声明

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

一般声明

华福证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。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，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。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，之后可能会随情况的变化而调整。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。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券股份有限公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

下载日志已记录，仅供内部参考

特别声明及投资声明评级

特别声明

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。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与 5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12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；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

下载日志已记录，仅供内部参考

华福证券
HUAFU SECURITIES CO.,LTD.

诚信专业 发现价值

联系方式

华福证券研究所 上海
公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT座20楼
邮编：200120
邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn