

从ADC到XDC，靶向化疗迈入新时代

分析师：程培 S0130520080001

2023.12.27

从ADC到XDC，靶向化疗迈入新时代

- **五要素研究框架，解构ADC核心技术。**ADC将普通单抗和传统化疗的优势特点“合二为一”，具备增效减毒定向杀伤肿瘤的能力，其技术壁垒可被拆解为五大核心要素，以五要素的视角对当前ADC领域的技术平台和产品管线进行解构分析，寻找拥有高表达的靶抗原、特异性平衡的抗体、代谢稳定的连接体、高抗肿瘤活性的载荷、DAR值均一的偶联技术等特征的ADC，发掘继DS-8201之后的重磅产品。
- **市场规模快速增长，万物偶联、联合用药成为未来风向。**2023年全球ADC药物销售总额有望突破百亿美元大关，2030年全球和中国的ADC市场规模预计分别实现647亿美元和689亿人民币，ADC产品的快速上市放量带来市场规模持续高速增长，长期投资前景可观。ADC未来的发展方向主要聚焦于“XDC”泛偶联和“IO+ADC”联合用药，其中诺华的两款RDC已上市销售，Padcev联合K药治疗尿路上皮癌适应症前线获批。
- **全球积极开发布局，国内紧随行业热潮。**ADC领域的研发热潮主要由Seagen、第一三共等Biotech实现技术突破后掀起，吉利德、罗氏等Big Pharma亦通过收购合作等方式积极布局。国内药企采取快速跟进战略紧随其后，迈威生物的Nectin-4 ADC、科伦博泰的TROP-2 ADC等在海外上市产品的基础上优化改造，均达到非劣甚至更优异的临床疗效。
- **投资建议：**ADC是创新药领域优质赛道，其技术壁垒高且平台扩展性强，管线进度领先、临床疗效显著的标的值得持续投资跟踪，建议关注迈威生物、科伦博泰、恒瑞医药、百利天恒、荣昌生物、乐普生物等。
- **风险提示：**临床终点不及预期、药物安全性等问题导致撤市，新药研发及审批进度不及预期，产品商业化及市场定价不及预期，医保谈判政策变动等。

1. 靶向化疗增效减毒，ADC赛道繁荣发展

- 1.1 五要素核心技术，构建ADC研发壁垒
- 1.2 研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

2. 产品管线迈入高峰，ADC药物未来可期

- 2.1 ADC市场规模巨大，授权交易热点频现
- 2.2 数款产品陆续获批，聚焦肿瘤治疗领域
- 2.3 整合创新驱动升级，未来发展前景广阔

3. 全球药企积极开发布局，国内公司紧随行业热潮

- 3.1 海外Biotech率先突围
- 3.2 海外Big Pharma积极布局
- 3.3 国内公司快速跟进

4. 投资建议与风险提示

靶向化疗增效减毒，ADC赛道繁荣发展

- 五要素核心技术，构建ADC研发壁垒
- 研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

- 抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugates, ADC）是指将单克隆抗体（Antibody）与有效载荷（Payload）通过链接体（Linker）共价偶联而形成的靶向化疗药。ADC同时结合了单抗的靶向性和细胞毒素的肿瘤杀伤能力，具备较大治疗优势。
- ADC进入血液循环，其抗体部分识别并结合肿瘤细胞表面特异性抗原，被肿瘤细胞内吞形成早期内体，随后成熟为晚期内体，最终与溶酶体融合，经过化学作用或酶裂解后释放有效载荷，靶向DNA或微管导致肿瘤细胞凋亡或死亡。

图1 - ADC药物结构

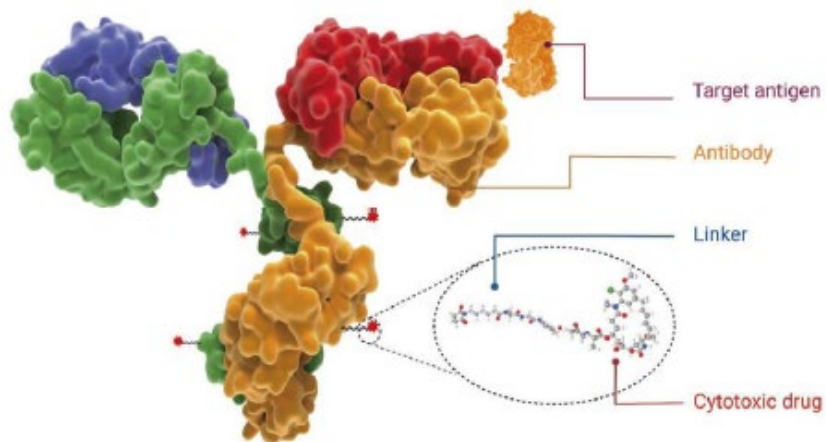
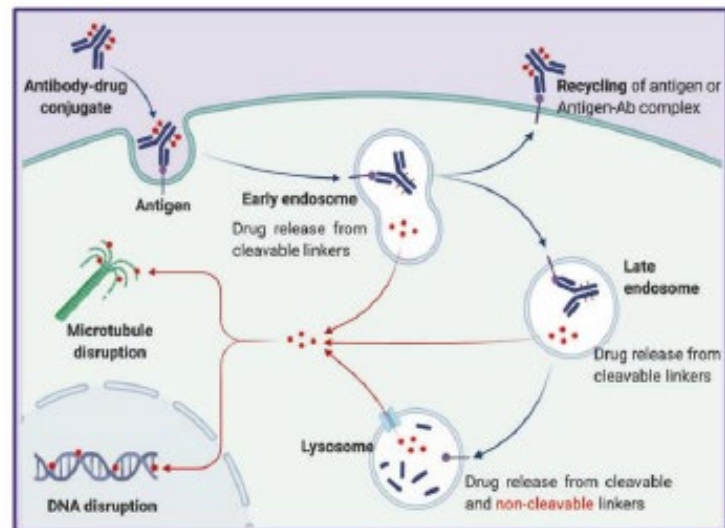


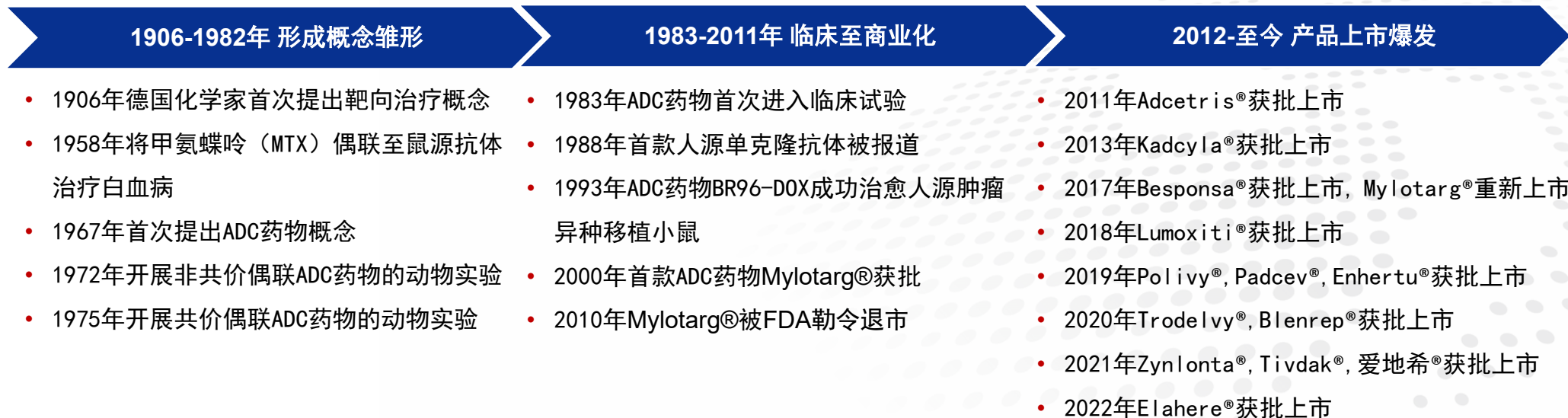
图2 - ADC作用机制



五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

- 多年研究转化积淀，ADC药物迈入上市爆发期
- ADC药物的发展历史可大致分为三个阶段：
 - 第一阶段（1906-1982）——1906年首次提出靶向治疗概念，随后逐步形成技术雏形；
 - 第二阶段（1983-2011）——2000年首款ADC药物Mylotarg®获批上市，实现从临床至商业化过渡；
 - 第三阶段（2012-至今）——2019年三款ADC药物Polivy®, Padcev®, Enhertu®相继获批上市，标志着ADC药物正式迈入上市爆发期。

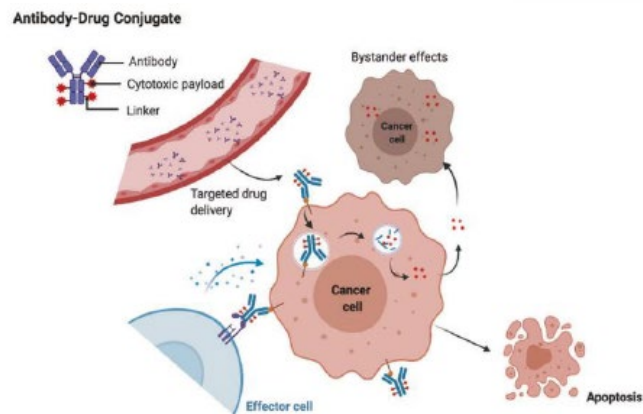
图3 - ADC药物发展历史



五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

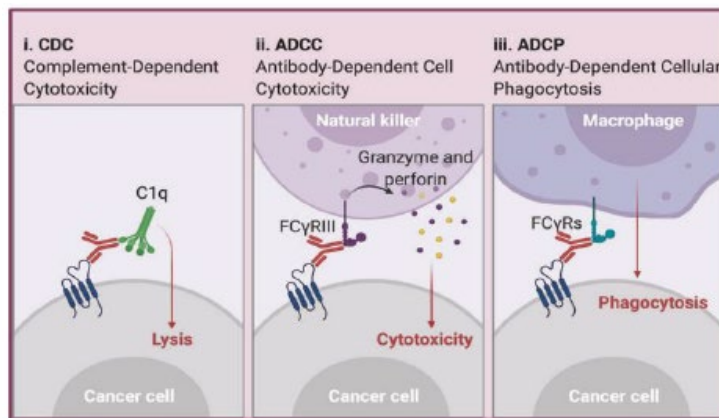
- 靶向药特异性结合化疗药强效性，具备1+1>2优势
- 当ADC释放的有效载荷能渗透跨膜时，可诱导产生旁观者效应，对靶细胞周围的其他肿瘤细胞进行杀伤；同时旁观者效应可一定程度上改变肿瘤的微环境，进一步增强ADC药物的功效。
- ADC的抗肿瘤活性还包括介导抗体依赖性细胞毒作用（ADCC）、抗体依赖性细胞吞噬作用（ADCP）和补体依赖性细胞毒作用（CDC）。其中ADC抗体的Fc片段可与NK细胞或巨噬细胞表面的FcR受体结合，介导直接杀伤作用；或与补体C1q形成攻膜复合物裂解靶细胞。
- ADC抗体还可特异性结合肿瘤细胞表面抗原，抑制下游信号传导通路发挥抗肿瘤作用。

图4 - ADC诱导旁观者效应



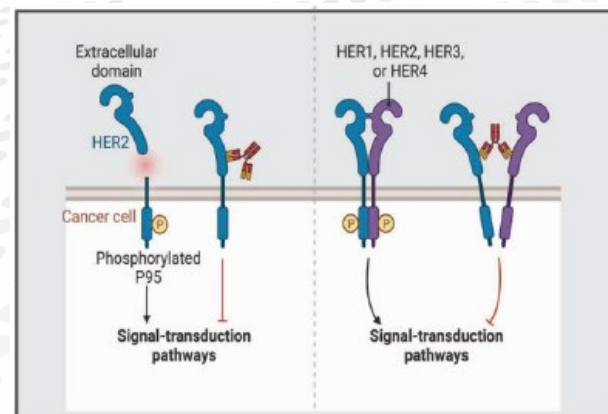
资料来源：Nature，中国银河证券研究院

图5 - ADC介导ADCC、ADCP和CDC效应



资料来源：Nature，中国银河证券研究院

图6 - ADC抑制下游信号传导通路

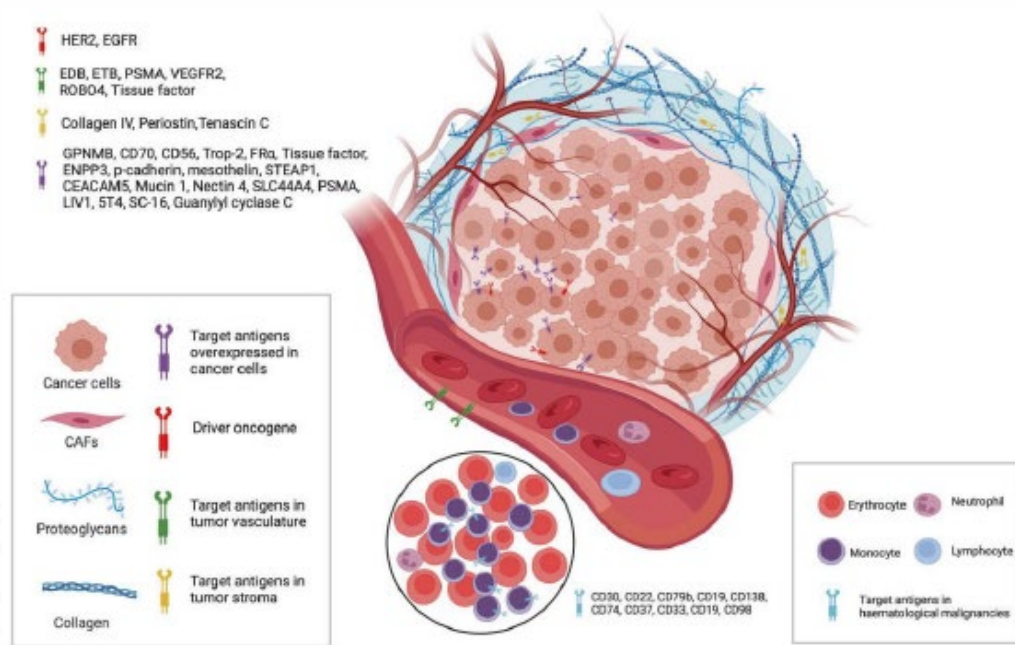


资料来源：Nature，中国银河证券研究院

五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

- ADC五要素之一：靶抗原
- 靶抗原为ADC与肿瘤细胞特异性识别并结合的部位，选择合适的靶抗原主要考虑以下因素：
 - a) 靶抗原主要在肿瘤细胞表达，而在正常细胞表达量很低，以减少脱靶毒性；
 - b) 靶抗原在细胞外而非细胞内表达，以便被游离的ADC识别；
 - c) 靶抗原为非分泌型，以避免ADC在肿瘤靶点外发生不良结合，导致药物靶向性和安全性降低。
 - d) 靶抗原与ADC抗体结合后被内化，经过胞内运输后释放有效载荷。

图7 - 肿瘤细胞和肿瘤微环境的重要靶抗原



五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

- ADC五要素之一：靶抗原
- 高表达靶抗原（ 10^5 - 10^6 个受体/细胞）对ADC成药具有决定性作用。常见的靶抗原如实体瘤的HER2、TROP-2、Nectin-4，以及血液瘤的CD19、CD30、BCMA等均为高表达肿瘤抗原，由于其在肿瘤细胞和健康组织中的巨大表达差异，高表达靶抗原可提供更大的治疗窗口。
- 在肿瘤免疫领域基础研究的推动下，靶抗原的选择已从传统的肿瘤细胞抗原发展为肿瘤微环境抗原，通过降低基质细胞产生的生长因子浓度来抑制肿瘤；同时基质细胞的基因组较肿瘤细胞更为稳定，可降低产生突变诱导耐药性的风险。

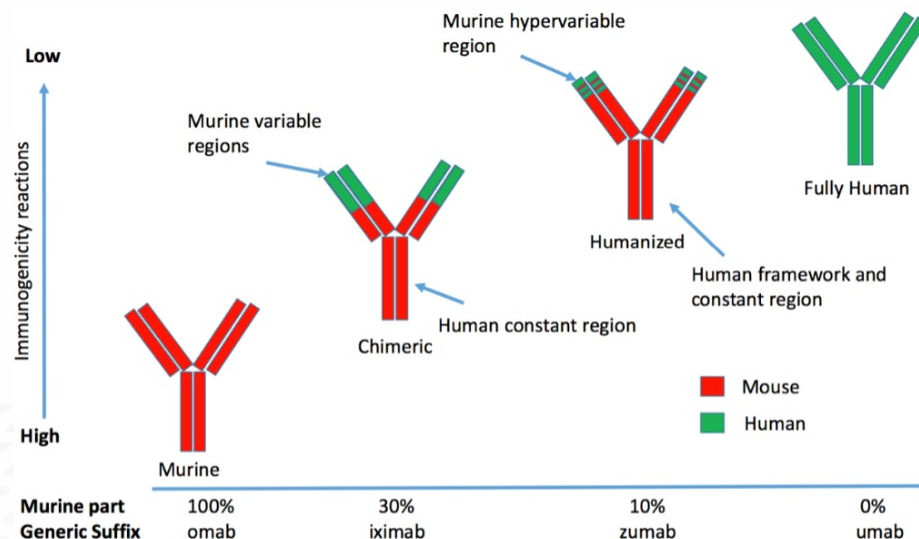
表1 - ADC靶抗原类型与疾病分布

实体瘤				血液瘤
过表达于肿瘤细胞表面	肿瘤基质抗原	肿瘤脉管系统抗原	基因突变抗原	
EGFR: 头颈癌、非小细胞肺癌等 HER2: 乳腺癌、胃癌、膀胱癌等 TROP-2: 三阴乳腺癌、胰腺癌 Nectin-4: 膀胱癌、乳腺癌、胰腺癌、肺癌 Tissue Factor: 实体瘤	Collagen IV: 实体瘤 Periostin: 实体瘤 Tenascin C: 实体瘤	PSMA: 前列腺癌 Tissue Factor: 实体瘤	EGFR: 恶性胶质瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、乳腺癌、食管癌等 HER2: 乳腺癌、胃癌、膀胱癌等	BCMA: 多发性骨髓瘤 CD19: 急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤 CD22: 急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤 CD30: 霍奇金淋巴瘤 CD33: 急性髓细胞白血病

五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

- ADC五要素之二：抗体
- 抗体承担ADC靶向定位和毒素运载功能，需具备高特异性、低免疫原性、促进有效内化和长半衰期等特征。ADC开发的早期阶段多采用鼠源抗体，随着重组技术的出现，鼠源抗体已被嵌合抗体和人源化抗体所取代，目前上市的15款药物仅Adcetris®一款采用嵌合抗体，其余均采用人源化抗体。
- 人源化IgG包括四种亚型（IgG1-4），其中IgG1因具备较长的半衰期和更高的Fc受体亲和力，可介导更强的ADCC及CDC效应而作为常用亚型，IgG2常聚集形成二聚体导致半衰期降低，IgG3在血清中半衰期仅为7天，IgG4因Fab臂交换导致疗效降低和无效靶向作用。目前上市的**15款ADC中有13款使用IgG1**。

图8 - 抗体的技术迭代



• ADC五要素之二：抗体

- 抗体与肿瘤表面抗原的亲和力越高，形成复合物后的内化效率越快；但高亲和力抗体可能减少对实体瘤的渗透，因实体瘤存在“结合位点屏障（BSB）”，抗体与抗原过强的结合导致ADC大量聚集在血管附近，难以渗透至距离血管较远的肿瘤组织，平衡抗体与抗原间的亲和力至关重要。
- 另外，抗体大小也是影响肿瘤组织渗透的重要因素。IgG抗体的大分子量（150kDa）通常对渗透毛细血管和肿瘤基质构成挑战，因此早期ADC主要针对血液肿瘤。为更好的适用于实体瘤，研究人员尝试去除Fc段构建小型化抗体，在保留高亲和力和特异性的同时增强组织渗透力，极大提高实体瘤的杀伤效果，但此类变化一定程度上导致半衰期缩短。

图9 - ADC由血管向肿瘤组织渗透

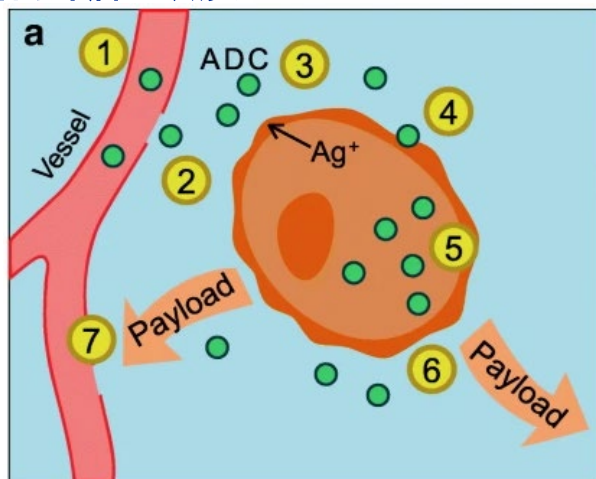
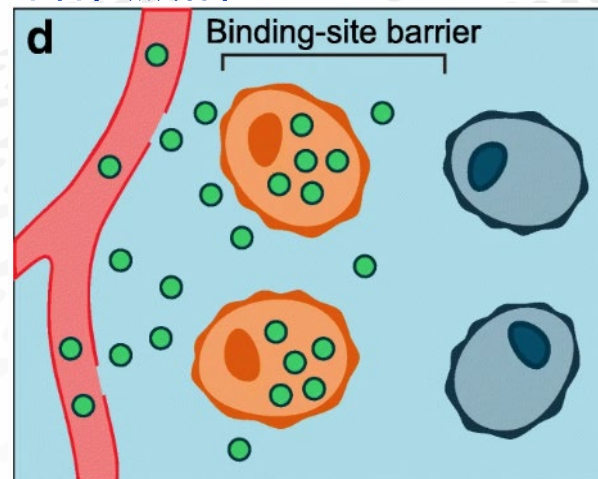


图10 - ADC结合位点屏障



• ADC五要素之三：连接体

• 连接体将抗体与有效载荷共价偶联，是决定ADC临床疗效和毒副作用的关键结构。连接体在肿瘤细胞内释放毒素，在血液循环和靶外组织中保持稳定，根据性质可分为可裂解连接体和不可裂解连接体。

a. 可裂解连接体利用血液循环与肿瘤细胞间环境差异分解并释放毒素，可进一步分为化学裂解连接体（如：腙键、二硫键）和酶裂解连接体（如：肽键、糖苷键）。

i. 可裂解——腙键是典型的酸敏感连接体，在PH=7的生理条件下保持循环稳定，其内化至肿瘤细胞后，在溶酶体（PH=4.5-5.0）和内体（PH=5.5-6.2）中水解并释放载荷。Mylotarg®与Besponsa®均采用腙键连接体，但由于体内严格区分PH=5和PH=7.4的环境较为困难，为确保有效载荷精准释放，目前大多数ADC已不采用酸敏感连接体，转而探索更高肿瘤选择性的方式。

图11 - 可裂解连接体（腙键）

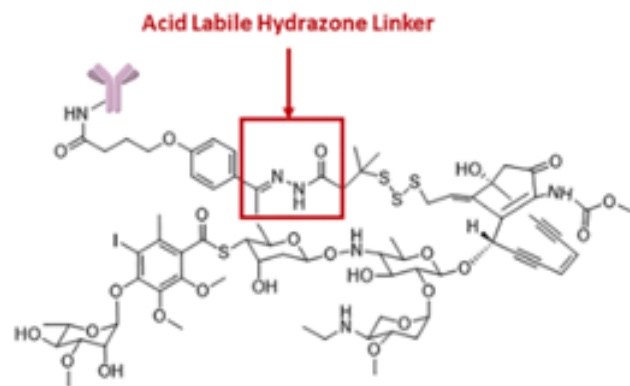


表2 - 采用酸敏感连接体的ADC产品

类型	名称	产品
可裂解， 酸敏感连接体	腙键 (C=NNHR)	Mylotarg®, Besponsa®
	碳酸酯键 (RO-CO-OH)	Trodelvy®

五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

• ADC五要素之三：连接体

- II. 可裂解——二硫键是化学敏感连接体，对还原型谷胱甘肽（GSH）敏感。GSH对细胞存活、增殖和分化的氧化还原平衡起到关键作用，在血液中的浓度远低于肿瘤细胞内的浓度，因此二硫键连接体可在血液循环中维持稳定，而在GSH水平升高的肿瘤细胞内可水解并释放载荷。
- III. 可裂解——肽键对溶酶体蛋白酶敏感，该蛋白酶在肿瘤细胞过度表达，使肽键在其内部水解并释放载荷，而血液循环中存在蛋白酶抑制剂，可维持连接体稳定。目前上市的15款产品中有8款采用可被组织蛋白酶B水解的肽键连接体，主要包括mc-VC-PABC二肽、Val-Ala二肽和Gly-Gly-Phe-Gly四肽，其中VC二肽是最常用的可裂解连接体，VA二肽在连接亲脂性载荷PBD方面表现优异，GGFG四肽的稳定性和有效性最为显著。

图12 - 可裂解连接体（二硫键、肽键）

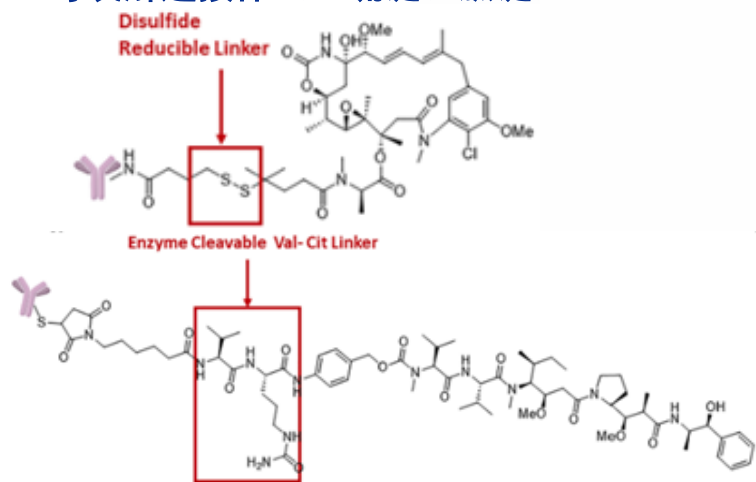


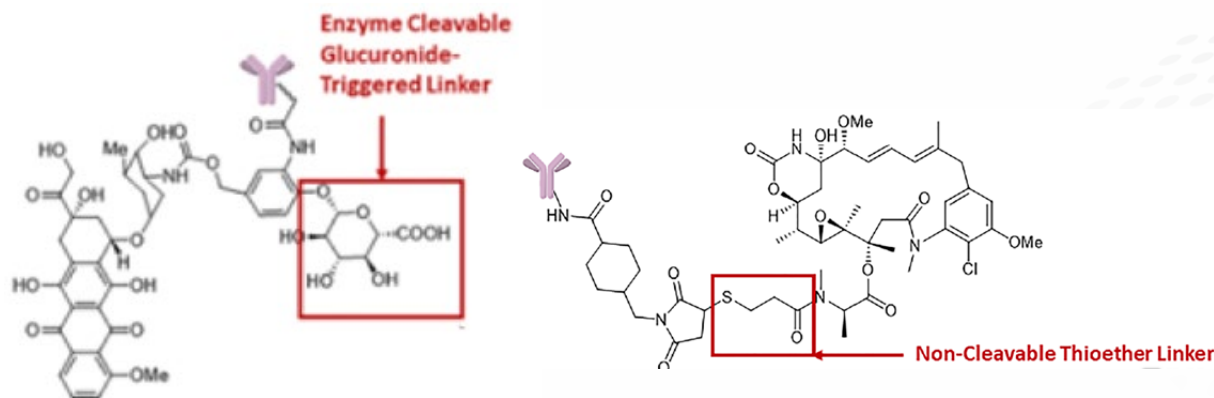
表3 - 采用化学敏感连接体和酶敏感连接体的ADC产品

类型	名称	产品
可裂解， 化学敏感连接体	二硫键（S-S）	Elahere®
可裂解， 酶敏感连接体	肽键（mc-VC-PABC二肽）	Adcetris®, Lumoxiti®, Polivy®, Padcev®, 爱地希®, Tivdak®
	肽键（Val-Ala二肽）	Zynlonta®
	肽键（Gly-Gly-Phe-Gly四肽）	Enhertu®

• ADC五要素之三：连接体

- IV. 可裂解——糖苷键可被 β -葡萄糖醛酸酶裂解，该酶专一性强，在肿瘤细胞和肿瘤间质中均有分布，可作用于连接体并释放有效载荷。
- b. 不可裂解连接体经蛋白酶降解为氨基酸-细胞毒素复合物发挥效用，连接体呈现化学惰性，脱靶毒性较低，但由于带电氨基酸对细胞膜渗透存在影响，一定程度上阻止药物产生旁观者效应。
- 因旁观者效应对实体肿瘤的治疗至关重要，可裂解连接体成为目前ADC应用的主流趋势。在可裂解连接体中，酸敏感连接体最初展示出一定临床前景，但由于高毒性载荷对循环稳定性的严格要求，其应用价值逐步降低，后续ADC逐渐采用酶敏感多肽技术。

图13 - 可裂解连接体（糖苷键）和不可裂解连接体



资料来源：Cytotoxic Payloads for Antibody - Drug Conjugates, 中国银河证券研究院

表4 - 采用酶敏感连接体和不可裂解连接体的ADC产品

类型	名称	产品
可裂解，酶敏感连接体	糖苷键	/
不可裂解连接体	SMCC	Kadcyla®, Blenrep®

资料来源：公司官网, 中国银河证券研究院

• ADC五要素之四：有效载荷

- 有效载荷为ADC递送至肿瘤细胞内发挥细胞毒性的化学分子，通常静脉注射给药后仅2%的药物可到达肿瘤部位，因此有效载荷应具备较高的抗肿瘤活性，单药 IC_{50} 需达到0.01-0.1nM。常见的有效载荷包括微管蛋白抑制剂、DNA损伤剂及免疫调节剂。
- a. **微管蛋白抑制剂**：可阻止微管蛋白二聚体聚合形成成熟的微管结构， IC_{50} 为0.05-0.1nM，其中奥瑞他汀衍生物**MMAE**和**MMAF**最常见，全球上市的15款产品中有6款使用MMAE/MMAF作为有效载荷；另外还包括美登素衍生物**DM1**和**DM4**，上市产品Kadcyla®和Elahere®均通过偶联DM1/DM4发挥效用。

图14 - 奥瑞他汀衍生物和美登素衍生物的化学结构

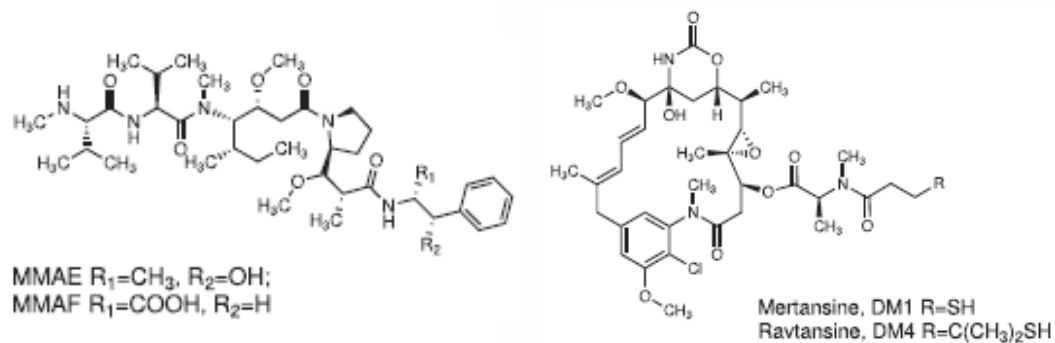


表5 - 微管蛋白抑制剂的类别

类型	名称	IC_{50}	产品
微管蛋白抑制剂	MMAE/MMAF	0.05-0.1 nM	Adcetris®, Polivy®, Padcev®, Blenrep®, 爱地希®, Tivdak®
	DM1/DM4	0.05-0.1 nM	Kadcyla®, Elahere®

• ADC五要素之四：有效载荷

b. **DNA损伤剂**：与微管蛋白抑制剂相比，DNA损伤剂的IC₅₀可达到pM水平，抗肿瘤活性更强且可独立于细胞周期发挥作用，对于抗原低表达的肿瘤细胞也起效，其按作用机制分类如下：

- I. **DNA断裂**——卡奇霉素是一类天然烯二炔抗生素，与DNA结合后产生自由基引起双链断裂，诱导细胞死亡，辉瑞的两款ADC Mylotarg®和Besponsa®均采用卡奇霉素作为有效载荷。
- II. **DNA烷基化**——倍癌霉素作用于DNA的N3核碱基腺嘌呤并使其烷基化，产生较强的损伤作用，IC₅₀可达1-10pM。

图15 - 卡奇霉素和倍癌霉素的分子结构

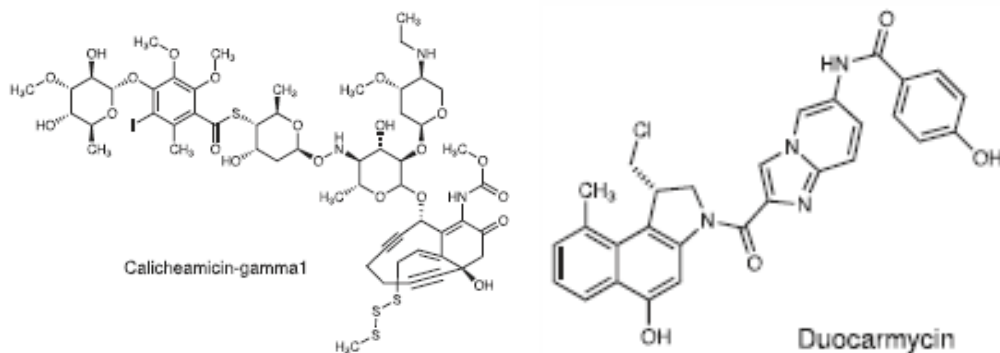


表6 - DNA损伤剂的类别

类型	机制	名称	IC ₅₀	产品
DNA损伤剂	DNA断裂	卡奇霉素	0.1-1 nM	Mylotarg®, Besponsa®
	DNA烷基化	倍癌霉素	1-10 pM	/

资料来源：Nature, 中国银河证券研究院

资料来源：公司官网, 中国银河证券研究院

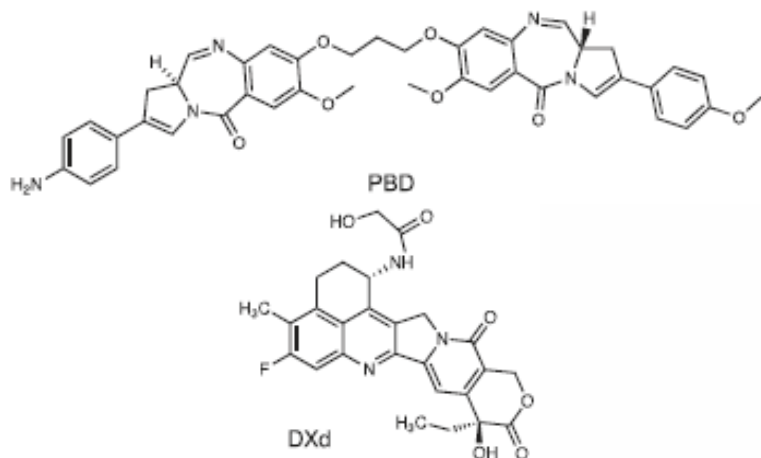
五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

• ADC五要素之四：有效载荷

III. **DNA交联**——PBD的N10/C11亚胺可与鸟嘌呤的N2氨基共价交联，阻止DNA与转录因子结合，导致细胞增殖停滞最终死亡。因产生的DNA损伤难以修复，该机制的细胞毒性较强， IC_{50} 可达**0.1-1pM**。Zynlonta®是目前唯一一款以PBD作为有效载荷的ADC产品。

IV. **DNA嵌入**——喜树碱类衍生物SN38和Dxd可嵌入TOP1酶-DNA的结合界面，阻止TOP1酶对DNA的修复作用，导致DNA出现断裂损伤， IC_{50} 为**1-10pM**。上市产品中Trodelvy®和Enhertu®分别采用SN38、Dxd作为有效载荷。

图16 - PBD和喜树碱类衍生物的分子结构



资料来源：Nature, 中国银河证券研究院

表7 - DNA损伤剂的类别

类型	机制	名称	IC_{50}	产品
DNA损伤剂	DNA交联	PBD	0.1-1 pM	Zynlonta®
	DNA嵌入	SN38 Dxd	1-10 pM	Trodelvy® Enhertu®

资料来源：公司官网, 中国银河证券研究院

• ADC五要素之四：有效载荷

- c. **免疫调节剂**：除传统的细胞毒素之外，小分子免疫调节剂开始应用于新型ADC的开发，此类药物也被称为免疫刺激抗体偶联物（ISAC）。目前免疫调节剂载荷可分为Toll样受体（TLR）激动剂和干扰素刺激因子（STING）激动剂。
- I. **TLR激动剂**——TLR是先天免疫中的一组模式识别受体，在肿瘤免疫领域发挥重要作用。比如TLR7/8可诱导激活MyD88依赖性信号通路，进一步激活NF- κ B分泌细胞因子和趋化因子，引起抗肿瘤淋巴细胞的浸润作用。
- II. **STING激动剂**——cGAS-STING信号通路近年来在肿瘤免疫领域的关注度逐步提升，STING激动剂与第二信使cGAMP结合后激活TBK1激酶和IKK激酶抑制剂，进一步激活转录因子IRF3和NF- κ B，诱导分泌I型干扰素和其他炎症细胞因子，实现杀伤肿瘤的效果。

图17 - TLR激动剂与STING激动剂的分子结构

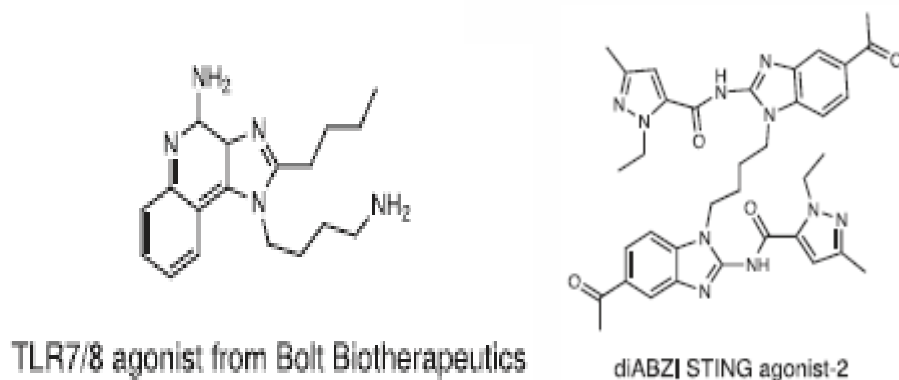
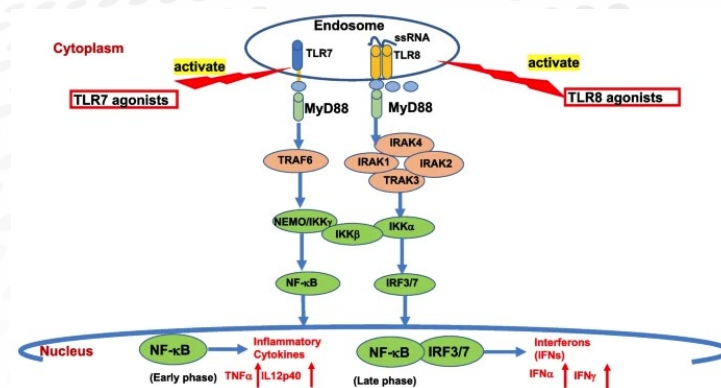


图18 - TLR激动剂的作用机制



• ADC五要素之五：偶联方式

• 偶联方式决定了ADC的DAR值和均一性，按技术可分为随机偶联与定点偶联。

- a. **随机偶联**：直接利用抗体表面赖氨酸残基或还原二硫键释放的半胱氨酸残基与连接体相连，偶联过程随机进行，形成DAR值不均一的混合物，易导致非治疗性毒副作用，治疗窗较窄。
- l. **随机——赖氨酸偶联**：利用连接体中的活性羧酸酯将有效载荷连接到抗体的赖氨酸残基上，每个抗体约含80-90个赖氨酸残基，其中40个赖氨酸残基可被修饰，随机偶联后不同数量的细胞毒素附着在抗体上，导致较宽的DAR值分布；同时由于赖氨酸残基在抗体的轻链和重链均有分布，抗原-抗体结合位点附近的偶联反应可能会影响ADC对肿瘤细胞的靶向识别。

图19 - 赖氨酸随机偶联

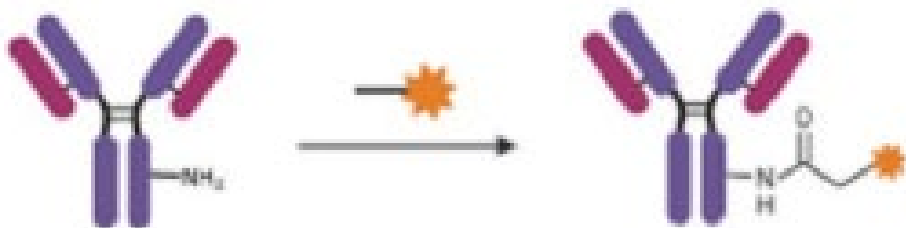


表8 - 偶联方式的优缺点

偶联方式	优点	缺点
随机偶联 赖氨酸	<ul style="list-style-type: none">• 快捷方便	<ul style="list-style-type: none">• DAR值0-8随机分布• 识别结合能力降低• 治疗指数较差

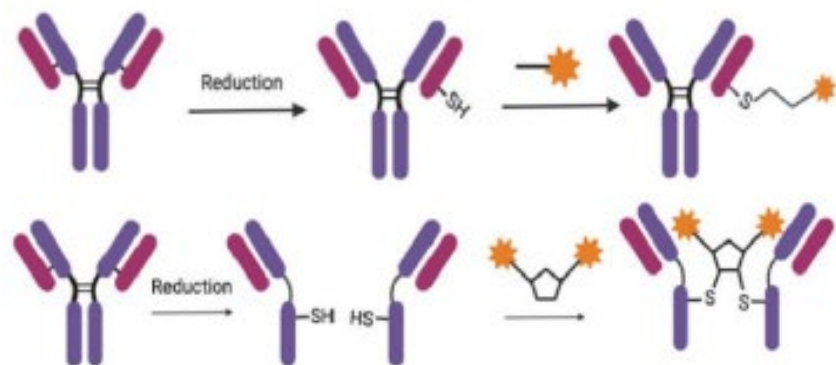
资料来源：Nature，中国银河证券研究院

资料来源：ResearchGate，中国银河证券研究院

• ADC五要素之五：偶联方式

- II. **随机——半胱氨酸偶联**：利用抗体二硫键还原后释放的半胱氨酸残基，与连接体和有效载荷结合形成偶联物；因半胱氨酸结合位点数量有限且硫醇基团具备独特的反应性，与赖氨酸偶联相比可得到DAR值更均匀的产品，是目前商业化产品中最常用的偶联方式；但抗体含有的链间二硫键可能受到还原反应影响，导致抗体结构的完整性被破坏。
- b. **定点偶联**：为克服随机偶联存在的问题，定点偶联技术通过对抗体改造实现在特定位点连接载药，提高ADC的均一稳定性，同时降低脱靶毒性的风险，成为未来重要发展方向。
- I. **定点——二硫键重桥偶联**：打开抗体链间二硫键，利用双砵、马来酰亚胺等交联试剂将有效载荷偶联至半胱氨酸的巯基上，使抗体重新连接；根据连接的载荷数量可稳定生产DAR值4、8、16的ADC。

图20 - 半胱氨酸随机偶联（上）、二硫键重桥定点偶联（下）



资料来源：Nature，中国银河证券研究院

表9 - 偶联方式的优缺点分析

偶联方式	优点	缺点
随机偶联 半胱氨酸	<ul style="list-style-type: none"> • 产品相对同质化 	<ul style="list-style-type: none"> • 抗体结构完整性被破坏 • 有效载荷过早释放产生脱靶毒性
定点偶联 二硫键重桥	<ul style="list-style-type: none"> • 高度同质性 • 不影响抗体空间结构 • 天然氨基酸序列 	<ul style="list-style-type: none"> • 链内错误桥接 • DAR值通常限于4

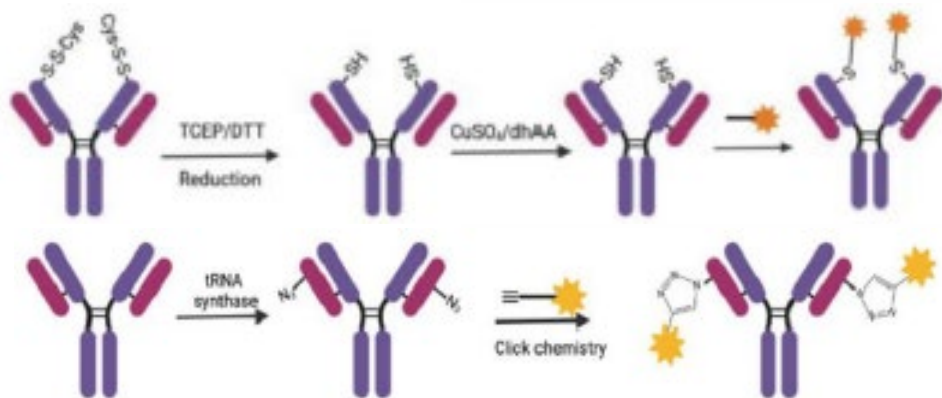
资料来源：ResearchGate，中国银河证券研究院

五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

• ADC五要素之五：偶联方式

- II. **定点——工程化反应性半胱氨酸偶联**：由基因泰克公司开发的ThioMab平台利用基因工程技术，在曲妥珠单抗的特定位置插入半胱氨酸残基，将MMAE偶联至半胱氨酸的巯基上，产出ADC DAR值为2的比率高达92.1%；但硫醇基团的引入可能导致抗体的两个Fab间错误形成二硫键。
- III. **定点——非天然氨基酸偶联**：引入非天然氨基酸修饰抗体，此类非天然氨基酸的特殊官能团可实现特定定位点结合，偶联过程定量可控，生成DAR值均一稳定且安全性高的ADC；但生产修饰抗体的技术难度较大，同时非天然氨基酸可能诱导免疫原性，其疏水性也会增加抗体聚集风险。

图21 - 工程化反应性半胱氨酸偶联（上）、非天然氨基酸偶联（下） 表10 - 偶联方式的优缺点分析



偶联方式	优点	缺点
定点偶联 工程化反应性 半胱氨酸	<ul style="list-style-type: none"> • 高同质性 • 反应定量可控 	<ul style="list-style-type: none"> • 基因工程技术要求 • DAR值通常限于2
定点偶联 非天然氨基酸	<ul style="list-style-type: none"> • 高同质性 • 反应定量可控 • 高偶联效率 	<ul style="list-style-type: none"> • 基因工程技术要求 • 修饰抗体产量低 • 非天然氨基酸免疫原性 • 抗体聚集风险

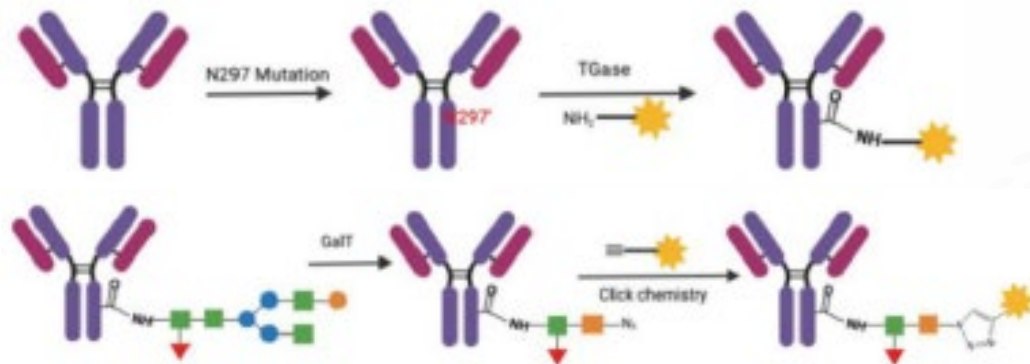
资料来源：Nature，中国银河证券研究院

资料来源：ResearchGate，中国银河证券研究院

• ADC五要素之五：偶联方式

- IV. 定点——酶辅助偶联：**通过基因工程技术人工诱导抗体表达特定的氨基酸序列，序列中的氨基酸残基可被酶识别并修饰，从而实现特定位点的偶联，常用的酶包括甲酰甘氨酸生成酶（FGE）和转谷氨酰胺酶（TG）；由于该技术改变了天然氨基酸序列，可能诱导产生免疫原性。
- V. 定点——糖基化偶联：**利用糖苷内切酶暴露出抗体Fc段的N-乙酰氨基葡萄糖，再利用糖基转移酶将其与叠氮修饰后的N-乙酰半乳糖胺连接，最后通过点击化学反应连接有效载荷；该技术不改变氨基酸序列，且糖链较长，可最大程度减轻对抗体Fab段抗原结合位点的影响。

图22 - 酶辅助偶联（上）、糖基化偶联（下）



资料来源：Nature，中国银河证券研究院

表11 - 偶联方式的优缺点分析

偶联方式	优点	缺点
定点偶联 酶辅助	<ul style="list-style-type: none"> 高同质性 高偶联效率 可改变DAR值 	<ul style="list-style-type: none"> 基因工程技术要求 氨基酸序列改变诱导免疫原性
定点偶联 糖基化	<ul style="list-style-type: none"> 高同质性 未改变氨基酸序列 	<ul style="list-style-type: none"> 糖基化结构对免疫识别很重要

资料来源：ResearchGate，中国银河证券研究院

五要素核心技术，构建ADC研发壁垒

• ADC上市产品五要素拆解

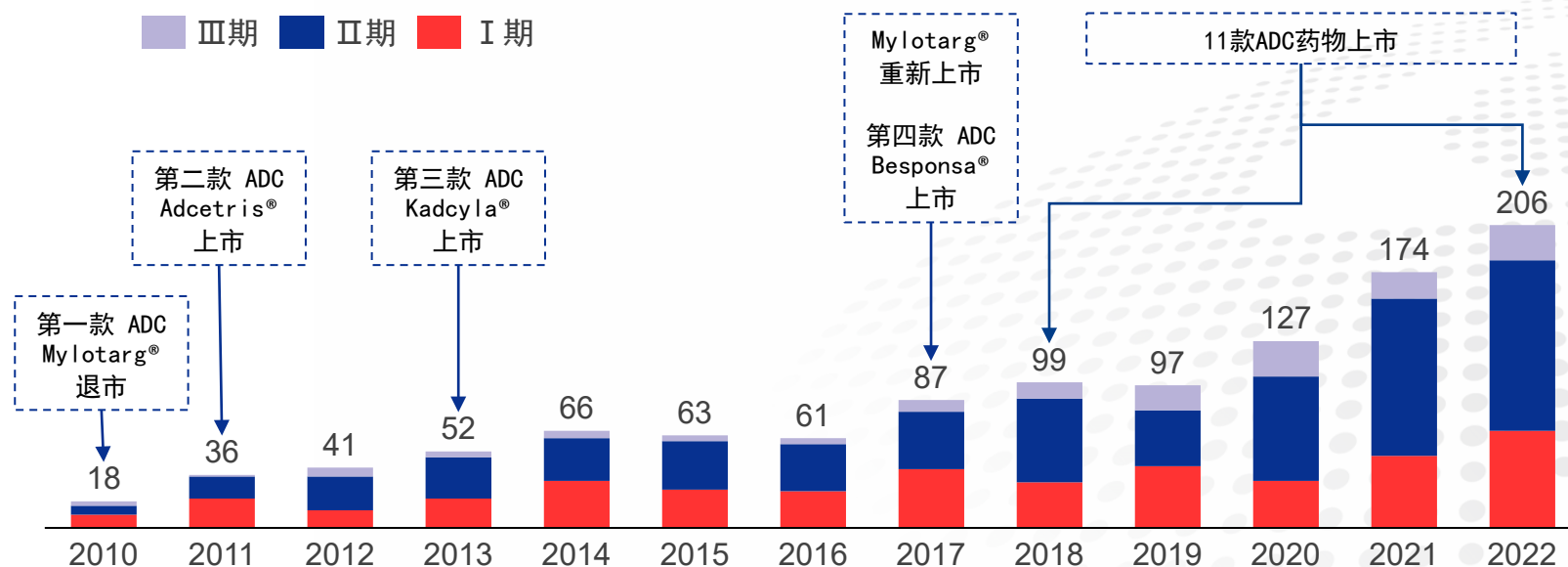
表12 - ADC上市产品五要素拆解

上市时间	药物名称	公司名称	适应症	ADC核心五要素				
				靶抗原	抗体	连接体	有效载荷	偶联方式
US 2011.8 CN 2020.5	Adcetris®	Seagen/武田	霍奇金淋巴瘤，外周T细胞淋巴瘤	CD30	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	随机，半胱氨酸 DAR=4
US 2013.2 CN 2020.1	Kadcyla®	罗氏	乳腺癌	HER2	IgG1	不可裂解	DM1	随机，赖氨酸 DAR=3.5
US 2017.8 CN 2021.12	Besponsa®	辉瑞/惠氏	急性淋巴细胞白血病	CD22	IgG4	脘键	卡奇霉素	随机，赖氨酸 DAR=5-7
US 2017.9	Mylotarg®	辉瑞/惠氏	急性髓系白血病	CD33	IgG4	脘键	卡奇霉素	随机，赖氨酸 DAR=2-3
US 2018.9	Lumoxiti®	阿斯利康	毛细胞白血病	CD22	IgG1	mc-VC-PABC	PE38	/
US 2019.12 CN 2023.2	Enhertu®	第一三共/阿斯利康	乳腺癌、胃癌	HER2	IgG1	GGFG四肽	Dxd	随机，半胱氨酸 DAR=8
US 2019.12	Padcev®	Seagen/阿斯泰来	尿路上皮癌	Nectin-4	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	随机，半胱氨酸 DAR=3.8
US 2019.6 CN 2023.1	Polivy®	罗氏	弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD79β	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	随机，半胱氨酸 DAR=3.5
US 2020.4 CN 2022.6	Trodelyv®	吉利德	三阴乳腺癌、尿路上皮癌	TROP-2	IgG1	碳酸酯键	SN38	随机，半胱氨酸 DAR=7.5
US 2020.8	Blenrep®	葛兰素史克	多发性骨髓瘤	BCMA	IgG1	不可裂解	MMAF	随机，半胱氨酸 DAR=4
JP 2020.9	Akalux®	乐天医药	头颈部鳞状细胞癌	EGFR	IgG1	/	IRDye700DX	随机，赖氨酸 DAR=1.3-3.8
US 2021.4	Zynlonta®	ADC Therapeutics	弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD19	IgG1	VA二肽	PBD	随机，半胱氨酸 DAR=2.3
CN 2021.6	爱地希®	荣昌生物	胃癌、尿路上皮癌	HER2	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	随机，半胱氨酸 DAR=3.5
US 2021.9	Tivdak®	Seagen/Genmab	宫颈癌	Tissue Factor	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	随机，半胱氨酸 DAR=4
US 2022.11	Elahere®	ImmunoGen/中美华东	卵巢上皮癌，输卵管上皮癌，原发性腹膜癌	FRα	IgG1	二硫键	DM4	/ DAR=3.4

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

- ADC研发热情持续高涨
- 近年来ADC领域保持较高的研发热情，2022年全球新增ADC临床试验登记数量为206条，是2019年97条的2倍，2010年18条的11倍；从临床试验分布来看，后期管线数量明显增加，预示着未来将有更多新药陆续获批。

图23 - 全球新增ADC临床试验登记数量

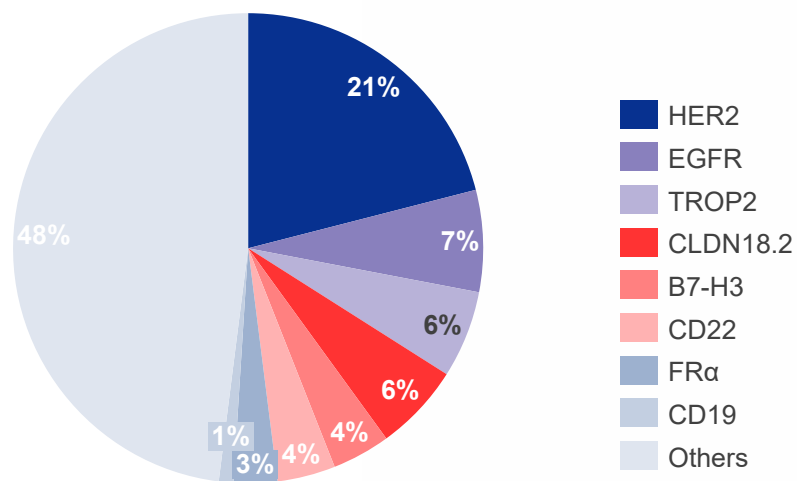


资料来源：医药魔方，中国银河证券研究院

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

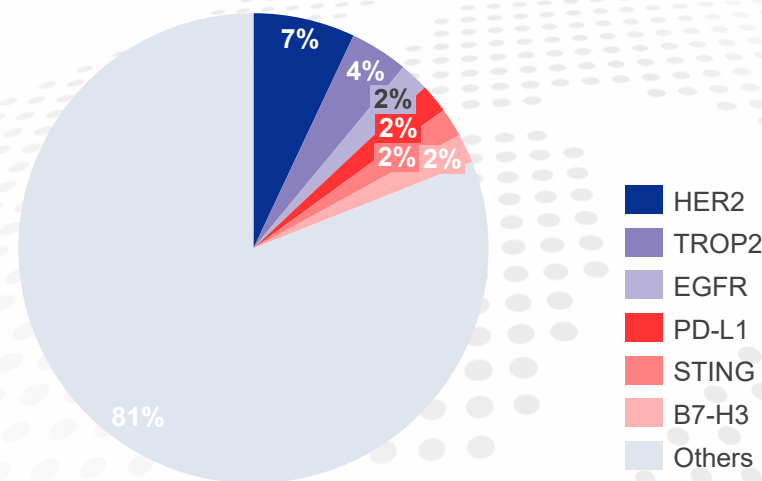
- ADC多样化靶点潜力巨大
- 目前全球进入临床阶段的ADC靶点中，**HER2占比超过20%**，获得第一三共、罗氏、辉瑞等海外大型药企的青睐，赛道较为拥挤；其余像EGFR、TROP-2、Claudin18.2等热门靶点也有多家企业进行布局。临床前的ADC靶点则布局较为分散，多样化靶点预示着未来巨大的发展潜力。

图24 - 全球临床阶段ADC靶点分布



资料来源: Insight, 中国银河证券研究院

图25 - 全球临床前阶段ADC靶点分布



资料来源: Insight, 中国银河证券研究院

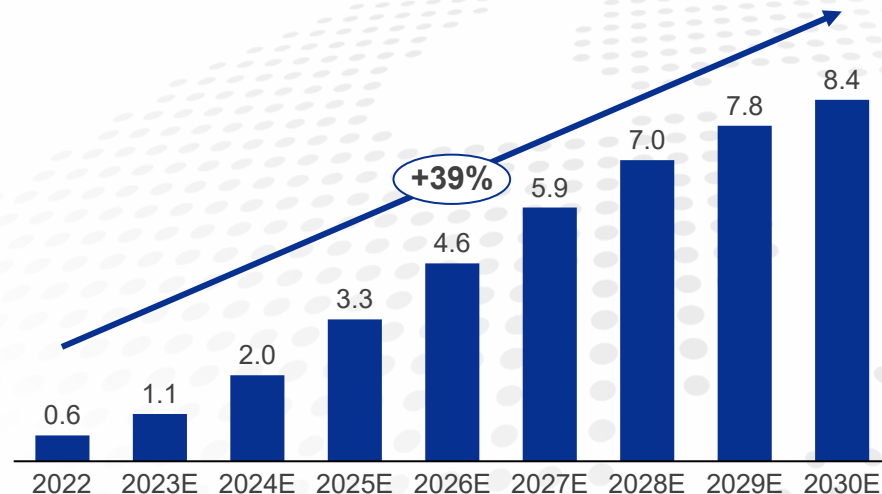
研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

- 热门靶点分析——HER2开启新纪元，全球管线拥挤
- HER2是治疗乳腺癌和胃/食管癌的重要靶点，目前约15-30%的乳腺癌和10-30%的胃/食管癌会发生HER2基因扩增/过表达。针对HER2开发的ADC相较于小分子、单抗治疗后进展或治疗无效的肿瘤仍有较好的疗效，具备较大的发展潜力。
- 根据沙利文预测，国内HER2 ADC市场规模呈现快速增长趋势，预计从2022年的6亿元增长至2030年的84亿元，CAGR为39%。

表13 - 不同类别肿瘤的HER2阳性率

肿瘤类别	HER2阳性率
乳腺癌	15-30%
胃癌	10-30%
结直肠癌	3-5%
卵巢癌	20-30%
食道癌	7-22%
子宫内膜癌	18-80%
非小细胞肺癌	13-20%

图26 - 中国HER2 ADC市场规模（单位：十亿元）



资料来源：科伦博泰招股说明书，中国银河证券研究院

资料来源：Frost&Sullivan，中国银河证券研究院

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

- 热门靶点分析——HER2开启新纪元，全球管线拥挤
- HER2 ADC竞争格局较为激烈，全球在研管线数量超过30条，其中3款产品率先获批上市。2019年12月，第一三共DS-8201横空出世，在乳腺癌III期头对头试验中击败罗氏T-DM1 (ORR 79.7% vs 34.2%, mPFS 25.1 vs 7.2)，开启HER2靶向治疗新时代；荣昌RC48是国内获批首款自主研发HER2 ADC，恒瑞A1811和新码ARX788已进入注册性临床阶段紧随其后。

表14 - HER2 ADC药物设计及临床进展

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	线数	中国进展		美国进展	
						进度	时间	进度	时间
DS-8201	第一三共/AZ	曲妥珠+四肽+Dxd	6	HER2阳性乳腺癌	一线	/	/	III期	2021.4
					二线	上市	2023.2	上市	2022.5
					三线及以上	上市	2023.2	上市	2019.12
					辅助/新辅助	III期	2022.7	III期	2021.11
				HER2低表达乳腺癌	二线及以上	III期	2021.3	上市	2022.8
					二线	III期	2021.11	上市	2021.1
				HER2阳性胃癌	三线及以上	III期	2021.11	上市	2021.1
					辅助/新辅助	/	/	III期	2022.1
				HER2过表达尿路上皮癌	二线及以上	/	/	I b 期	2018.6
				HER2过表达非小细胞肺癌	一线	/	/	I 期	2021.3
HER2突变的非小细胞肺癌	二线及以上	/	/	III期	2018.5				
	一线	III期	2021.12	III期	2021.10				
T-DM1	ImmunoGen/罗氏	曲妥珠+不可裂解+DM1	4	HER2阳性乳腺癌	二线及以上	III期	2022.8	上市	2022.8
					二线	上市	2021.6	上市	2013.2
					三线及以上	上市	2021.6	上市	2013.2
					辅助/新辅助	上市	2020.1	上市	2019.5

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

• 热门靶点分析——HER2开启新纪元，全球管线拥挤

表14 - HER2 ADC药物设计及临床进展（续）

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	线数	中国进展		美国进展	
						进度	时间	进度	时间
RC48	荣昌/Seagen/辉瑞	改良HER2单抗+VC+MMAE	4	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2015.12	/	/
				HER2阳性乳腺癌	二线	III期	2020	/	/
				HER2低表达乳腺癌	二线及以上	III期	2020.9	/	/
				HER2阳性胃癌	三线及以上	上市（医保）	2021.6	/	/
				HER2过表达尿路上皮癌	一线	III期	2022.2	/	/
				HER2突变的非小细胞肺癌	二线及以上	上市（医保）	2021.12	II期	2022.5
MRG002	乐普/美雅珂	曲妥珠+VC+MMAE	4	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2018.11	I / II期	2021.5
				HER2阳性乳腺癌	二线	II期	2021.7	/	/
				HER2低表达乳腺癌	二线及以上	II期	2022.3	/	/
				HER2阳性胃癌	二线	II期	2021.6	/	/
				HER2低表达胃癌	二线	II期	2022.2	/	/
				HER2过表达尿路上皮癌	二线及以上	II期	2022.2	/	/
				HER2低表达胃癌	二线	II期	2022.2	/	/
A1811	恒瑞	曲妥珠+肽链+SHR9265	6	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I b / II期	2022.6	I 期	2020.9
				HER2阳性乳腺癌	三线及以上	III期	2022.8	/	/
				HER2低表达乳腺癌	一线	I b / II期	2023.4	/	/
				HER2阳性胃癌	二线及以上	III期	2023.4	/	/
				非小细胞肺癌	二线	II期	2023.3	/	/
						I / II期	2021.5	/	/

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

• 热门靶点分析——HER2开启新纪元，全球管线拥挤

表14 - HER2 ADC药物设计及临床进展（续）

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	线数	中国进展		美国进展	
						进度	时间	进度	时间
ARX788	新码/浙江医药	人源化HER2单抗+不可降解+AS269	2	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I b/II期	2021.10	I 期	2018.3
				HER2阳性乳腺癌	三线及以上	II/III期	2020.8	III期	2021.4
				HER2阳性胃癌	二线	II/III期	2021.8	/	/
A166	科伦博泰	曲妥珠+VC+MMAF	2	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2018.8	I 期	2018.7
				HER2阳性乳腺癌	二线	III期	2023.6	/	/
				HER2阳性乳腺癌	三线及以上	II期	2021.10	/	/
				HER2阳性乳腺癌	二线	I b期	2022.1	/	/
				HER2阳性胃癌	三线及以上	I b期	2022.1	/	/
				HER2过表达尿路上皮癌	二线及以上	I b期	2021.7	/	/
				HER2过表达非小细胞肺癌	二线及以上	I b期	2021.7	/	/
HER2突变的非小细胞肺癌	二线及以上	I b期	2021.7	/	/				
SYSA1501/ DP303c	石药集团	DP001+肽链+MMAE	2	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2019.12	/	/
				HER2阳性乳腺癌	三线及以上	II期	2022.4	/	/
				HER2阳性胃癌	二线	II期	2021.6	/	/
				HER2阳性胃癌	三线及以上	II期	2021.6	/	/
				HER2低表达胃癌	二线	II期	2021.6	/	/
DB-1303	映恩生物/BioNTech	人源化HER2单抗+四肽+P1003	8	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2022.6	I 期	2022.2
JSKN003	康宁瑞杰	曲妥珠帕妥珠双抗+四肽+Dxd	4	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2023.1	I 期	2022.9
GQ1001	启德医药/三生国健	曲妥珠+开环SMCCL+DM1	4	HER2阳性实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2021.9	I 期	2020.7
				HER2阳性乳腺癌	三线及以上	I/II期	2022.10	/	/

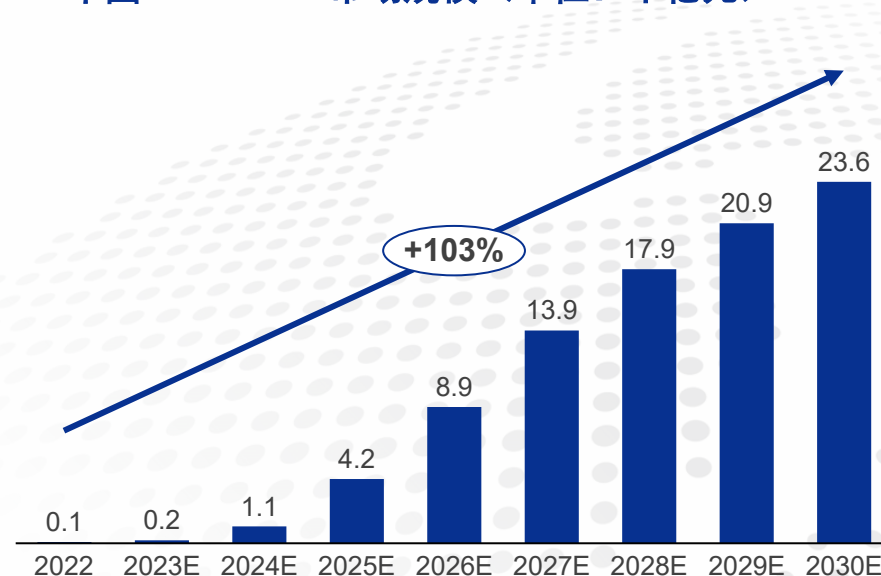
研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

- 热门靶点分析——TROP-2蓄势待发，核心玩家领跑
- TROP-2在多种高发和难治性肿瘤中过表达，针对三阴乳腺癌具备较大的治疗潜力。根据Globocan统计乳腺癌全球每年新发患者226万，我国每年新发患者41万，其中三阴乳腺癌在乳腺癌患者中占比约10-20%，患者数量庞大且缺乏安全有效的靶向药物。
- 沙利文预测，国内TROP-2 ADC市场规模将快速增长，预计于2030年达到259亿元，CAGR103%。

表15 - 不同类别肿瘤的TROP-2阳性率

肿瘤类别	TROP-2阳性率
乳腺癌	80%
非小细胞肺癌	64-75%
胃癌	56%
卵巢癌	59%
结直肠癌	68%
尿路上皮癌	83%
前列腺癌	55%
宫颈癌	89%
去势抵抗性前列腺癌	89%
头颈部鳞状细胞癌	43%
食管癌	84%

图27 - 中国TROP-2 ADC市场规模（单位：十亿元）



研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

- 热门靶点分析——TROP-2蓄势待发，核心玩家领跑
- **TROP-2 ADC**由研发进展较快的几家企业领跑，其中吉利德Trodelvy®针对三阴乳腺癌适应症已获批上市，第一三共的DS-1062针对乳腺癌和非小细胞肺癌适应症已进入注册性临床阶段，科伦博泰的SKB264针对三阴乳腺癌适应症即将申报NDA，海外注册性临床与默沙东合作展开。其余企业在TROP-2 ADC领域的研发进展尚存一定差距。

表16 - TROP-2 ADC药物设计及临床进展

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	线数	中国进展		美国进展	
						进度	时间	进度	时间
IMMU-132	Immunomedics/吉利德	可降解+SN38	7-8	HER2阴性HR阳性乳腺癌	三线及以上	III期	2020.11	上市	2023.2
				HER2阴性乳腺癌	新辅助治疗后高风险	/	/	III期	2020.10
				三阴乳腺癌	三线及以上	上市	2022.6	上市	2020.4
					新辅助治疗后高风险	/	/	III期	2022.12
				晚期转移性尿路上皮癌	一线	/	/	III期	2022.5
					二线及以上	III期	2021.8	上市	2021.4
				PDL1高表达非小细胞肺癌	一线	/	/	I/II期	2021.4
					新辅助治疗	/	/	I/II期	2022.10
转移性非小细胞肺癌	一线	III期	2022.11	III期	2022.11				
	二线及以上	/	/	II期	2022.1				
							III期	2020.9	

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

• 热门靶点分析——TROP-2蓄势待发，核心玩家领跑

表16 - TROP-2 ADC药物设计及临床进展（续）

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	线数	中国进展		美国进展	
						进度	时间	进度	时间
DS1062	第一三共/AZ	肽链+Dxd	4	HER2阴性HR阳性乳腺癌	三线及以上	III期	2021.10	III期	2021.10
				三阴乳腺癌	新辅助治疗后高风险	III期	2023.3	III期	2022.11
					一线	III期	2022.6	III期	2022.6
				PDL1高表达非小细胞肺癌	一线	III期	2022.1	III期	2022.1
				无基因突变非小细胞肺癌	一线	III期	2023.1	III期	2022.9
				基因突变非小细胞肺癌	二线及以上	/	/	II期	2020.7
				早期可手术的非小细胞肺癌	辅助/新辅助	/	/	II期	2021.9
转移性非小细胞肺癌	二线及以上	III期	2020.12	III期	2020.12				
SKB264	科伦博泰/默沙东	甲磺酰基嘧啶+贝洛替康衍生物	8	实体瘤	标准疗法难治性	II期	2022.12	I期	2020.2
				HER2阴性HR阳性乳腺癌	三线及以上	I b/II期	/	/	/
				三阴乳腺癌	三线及以上	III期	2022.8	/	/
					一线	II期	2022.7	/	/
				晚期转移性尿路上皮癌	二线及以上	II期	2022.12	/	/
				无基因突变非小细胞肺癌	一线	II期	2022.4	/	/
					二线及以上	II期	2022.4	/	/
				基因突变非小细胞肺癌	一线	II期	2022.4	/	/
	二线及以上	III期	2023.5	/	/				
转移性非小细胞肺癌	一线	/	/	I期	2020.2				
	二线及以上	/	/	I期	2020.2				

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

• 热门靶点分析——TROP-2蓄势待发，核心玩家领跑

表16 - TROP-2 ADC药物设计及临床进展（续）

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	线数	中国进展		美国进展	
						进度	时间	进度	时间
BL-M02D1	Systimmune/百利天恒	肽链+Ed-04	8	实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2022.6	/	/
				三阴乳腺癌	三线及以上	I 期	2022.5	/	/
				转移性尿路上皮癌	二线及以上	I 期	2022.5	/	/
				转移性非小细胞肺癌	二线及以上	I 期	2022.5	/	/
ESG-401/ STI-3258	诗健生物/联宁生物	可降解+SN38	/	实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2021.10	/	/
FDA018/ F0024	复旦张江	肽链+SN38	/	实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2021.11	/	/
DAC-002/ JS108	多禧生物/君实生物	Tub196偶联剂 +TubulysinB类似物	/	实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2020.11	/	/
SHR- A1921	恒瑞医药	肽链+依喜替康优化得 到SHR9265	6	实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2021.12	I 期	2021.12
				转移性非小细胞肺癌	二线及以上	I b/II期	2023.3	/	/
DB-1305	映恩生物	马来酰亚胺四肽 +P1021	4	实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2022.9	I 期	2022.11
BAT8008	百奥泰	肽链+依喜替康衍生物	8	实体瘤	标准疗法难治性	I 期	2023.2	/	/

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

- 热门靶点分析——Claudin18.2靶向性优异，国内早期布局
- Claudin18.2作为细胞连接蛋白，在正常组织中少量表达并局限于胃黏膜的最内层；肿瘤发展过程中细胞连接处被破坏，使得Claudin18.2暴露并成为特定靶点，因此具备较为优异的靶向特异性。
- Claudin18.2在胃癌的阳性率为42-86%，胰腺癌的阳性率为42-86%；目前管线布局均为国内企业且处于早期阶段，其中康诺亚CMG901胃癌适应症 I 期临床2.2mg/kg剂量组的ORR为42%，mPFS为4.8个月；科伦博泰SKB315以3500万美元预付款和9.01亿美元里程碑付款授权给默沙东。

表17 - Claudin18.2 ADC药物设计及临床进展

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	中国进展		美国进展	
					进度	时间	进度	时间
CMG901	康诺亚/美雅珂/AZ	VC+MMAE	4	Claudin18.2阳性胃癌	I b 期	2020.12	/	/
				Claudin18.2阳性胰腺癌	I b 期	2020.12	/	/
LM-302/ TPX-4589	礼新医药/ Turning Point Therapeutixs	可降解+MMAE	/	Claudin18.2阳性胃癌	I 期	2021.12	I 期	2022.2
				Claudin18.2阳性胰腺癌	I 期	2021.12	I 期	2022.2
				Claudin18.2阳性胆道癌	I 期	2021.12	I 期	2022.2
				Claudin18.2阳性食管腺癌	/	/	I 期	2022.2
				Claudin18.2阳性结直肠癌	/	/	I 期	2022.2
				Claudin18.2阳性卵巢癌	/	/	I 期	2022.2
				Claudin18.2阳性实体瘤	I 期	2021.12	I 期	2022.1
SYSA1801/ CPO102/ EO-3021	石药集团/Elevation Oncology	VC-MMAE	2	Claudin18.2阳性胃癌	I 期	2021.10	/	/
				Claudin18.2阳性胰腺癌	I 期	2021.10	/	/
				Claudin18.2阳性非小细胞肺癌	I 期	2021.10	/	/
				Claudin18.2阳性实体瘤	I 期	2021.10	I 期	2022.2

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

• 热门靶点分析——Claudin18.2靶向性优异，国内早期布局

表17 - Claudin18.2 ADC药物设计及临床进展（续）

管线名称	研发机构	药物设计	DAR值	适应症	中国进展		美国进展	
					进度	时间	进度	时间
SKB315/ A315/ MK-1200	科伦博泰/默沙东	可裂解+新型TOPO1抑制剂	7-8	Claudin18.2阳性胃癌	I期	2022.6	/	/
				Claudin18.2阳性胰腺癌	I期	2021.6	/	/
				Claudin18.2阳性实体瘤	I期	2021.6	/	/
RC118	荣昌生物	VC+MMAE	3-4	Claudin18.2阳性胃癌	I期	2022.3	/	/
				Claudin18.2阳性胰腺癌	I期	2022.3	/	/
				Claudin18.2阳性胆道癌	I期	2022.3	/	/
				Claudin18.2阳性卵巢癌	I期	2022.3	/	/
				Claudin18.2阳性实体瘤	I期	2022.3	I期（澳洲）	2021.11
JS107	君实生物	MMAE	/	Claudin18.2阳性胃癌	I期	2022.8	/	/
				Claudin18.2阳性胰腺癌	I期	2022.8	/	/
IBI343	信达生物	酶重塑定点偶联技术	4	Claudin18.2阳性实体瘤	I期	2023.2	I期（澳洲）	2022.10
ATG022	德琪医药	VC-MMAE	4	Claudin18.2阳性实体瘤	I期	2023.4	I期（澳洲）	2023.4
PR301/ BA1301	博安生物	C-Lock定点偶联技术	/	Claudin18.2阳性实体瘤	I期	2023.4	/	/
XNW27011	信诺维	/	/	Claudin18.2阳性实体瘤	I期	2023.1	/	/
SO-N102/ SOT102	Sotio	不可切割酰胺/肽接头+葱环类	2	Claudin18.2阳性胃癌	/	/	I期	2022.9
				Claudin18.2阳性胰腺癌	/	/	I期	2022.9

研发热情持续高涨，多样化靶点潜力巨大

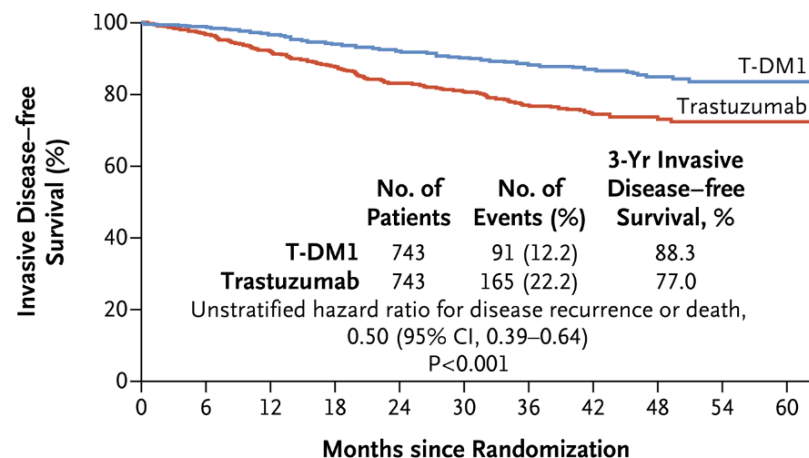
- 热门靶点分析——Nectin-4竞争温和，Padcev率先突围
- Nectin-4在多种实体瘤中高度表达，其中膀胱癌的阳性率高达83%，因此尿路上皮癌（膀胱癌类）适应症被率先开发成药，其余适应症由于高阳性率也具备较大的成药潜质。
- 目前全球Nectin-4 ADC共有1款上市产品和4条在研管线，除Padcev®外均为国内产品，整体竞争格局较为温和。Padcev®率先获批上市，用于治疗晚期或转移性尿路上皮癌，疗效和安全性显著，有望成为继DS-8201后第二款重磅ADC产品；迈威生物9MW2821研发进展最快，在尿路上皮癌和宫颈癌适应症中展示出优异的临床数据；石药集团以750万美元首付款和6.85亿美元里程碑付款授权给Corbus Pharmaceuticals，海外进展值得关注。

表18 - Nectin-4 ADC药物设计及临床进展

管线名称	研发机构	药物设计	适应症	研发进度
Padcev	Seagen/阿斯泰来	MMAE	尿路上皮癌（1L/2L/3L）	上市
			肌层浸润性膀胱癌新辅助	III期
			去势抵抗性前列腺癌	II期
9MW2821	迈威生物/上药所	MMAE	尿路上皮癌、乳腺癌	III期
SYS6002	石药集团	MMAE	实体瘤	I期
BAT8007	百奥泰	拓扑异构酶 I 抑制剂	实体瘤	I期
SKB410	科伦药业	/	实体瘤	IND

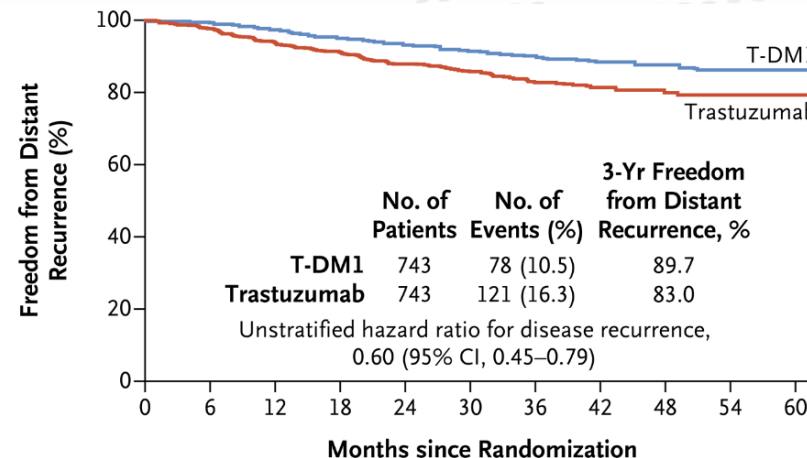
- ADC相较于普通单抗的疗效优势
- 根据NEJM刊登的一项随机开放III期临床试验，1486例HER2阳性乳腺癌患者分别接受14个周期的T-DM1（743例）或曲妥珠单抗（743例）治疗，期中分析显示：T-DM1组91例患者（12.2%）和曲妥珠单抗组165例患者（22.2%）出现了浸润性疾病或死亡；T-DM1组78例患者（10.5%）和曲妥珠单抗组118例患者（15.9%）的第一起浸润性疾病事件为远处复发。因此相较于曲妥珠单抗组，T-DM1组的无浸润性生存率较高，同时远处复发风险较低。

图28 - 无浸润性生存期率



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4	
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4	

图29 - 无远处复发生存期率



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T-DM1	743	707	682	661	636	564	412	254	143	45	4	
Trastuzumab	743	679	643	609	577	520	359	233	126	41	4	

- ADC相较于普通单抗的疗效优势
- 该临床试验的无浸润性生存期亚组分析表明：在不同分层队列中（包括肿瘤可切除/不可切除、ER阳性/阴性、新辅助治疗后淋巴结病理学阳性/阴性等），T-DM1治疗均有显著获益；相较于曲妥珠单抗，T-DM1治疗后乳腺癌复发或死亡风险可降低**50%**（HR=0.50；95%CI）。
- 通过对罗氏的两款同靶点药物（T-DM1&曲妥珠单抗）进行分析比较，观察到在HER2阳性乳腺癌领域ADC的临床疗效数据优于普通单抗，具备更大的治疗潜力。

图30 - 总生存期率

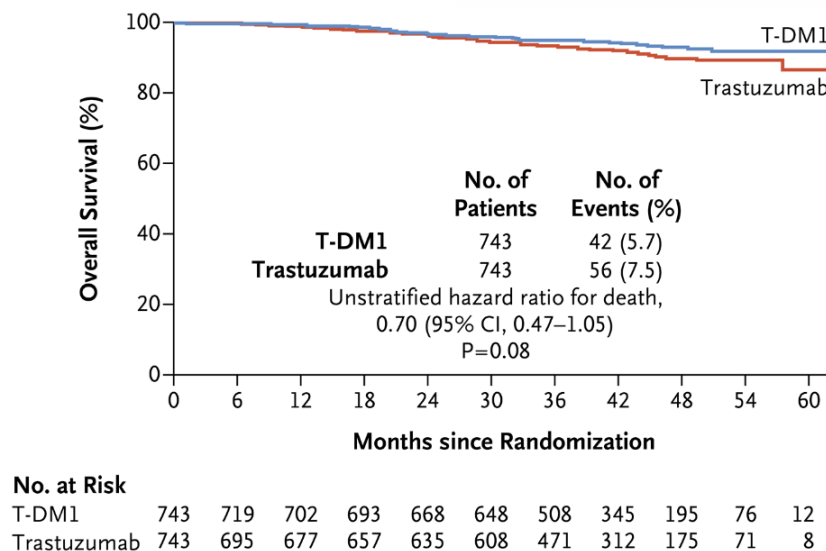
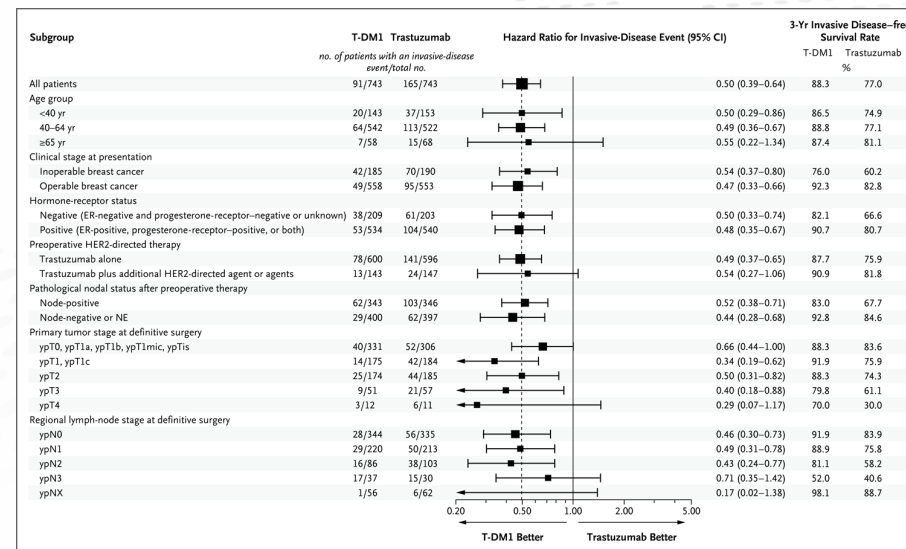


图31 - 无浸润性疾病生存期的亚组分析



产品管线迈入高峰，ADC药物未来可期

- ADC市场规模巨大，授权交易热点频现
- 数款产品陆续获批，聚焦肿瘤治疗领域
- 整合创新驱动升级，未来发展前景广阔

ADC市场规模巨大，授权交易热点频现

- ADC药物市场规模巨大
- 全球ADC市场规模持续快速发展，根据弗若斯特沙利文数据，全球市场规模由2018年的20亿美元增长至2022年的79亿美元，CAGR为40.4%；预计2030年市场规模将达647亿美元，CAGR为30.0%；ADC在生物制剂市场中的占比也预计由2022年的2.2%增长至2030年的8.3%。
- 中国ADC市场规模增长势头强劲，自2020年1月首款ADC药物Kadcyla®获批上市后，中国市场规模高速增长，预计2030年将达689亿元人民币，CAGR为79.4%。

图32 - 全球ADC药物市场规模（单位：十亿美元）

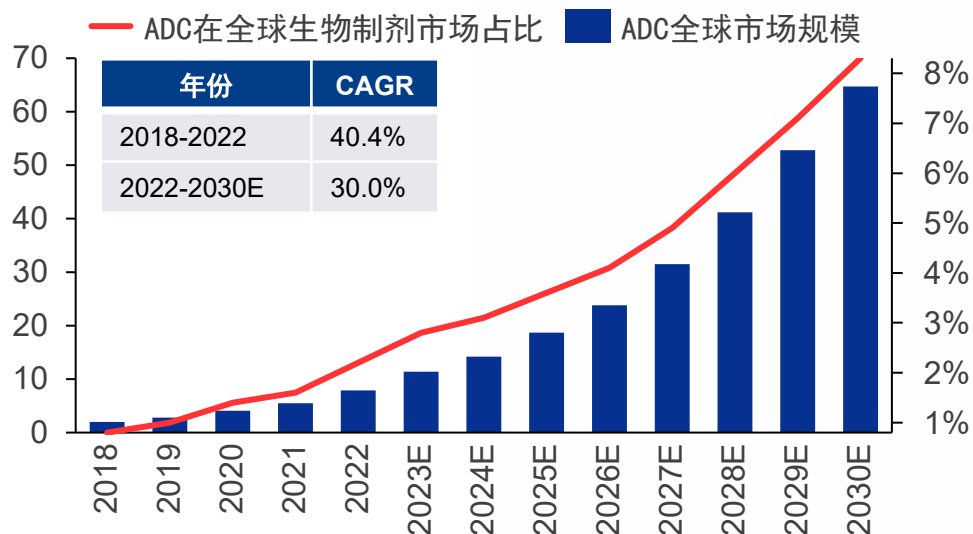
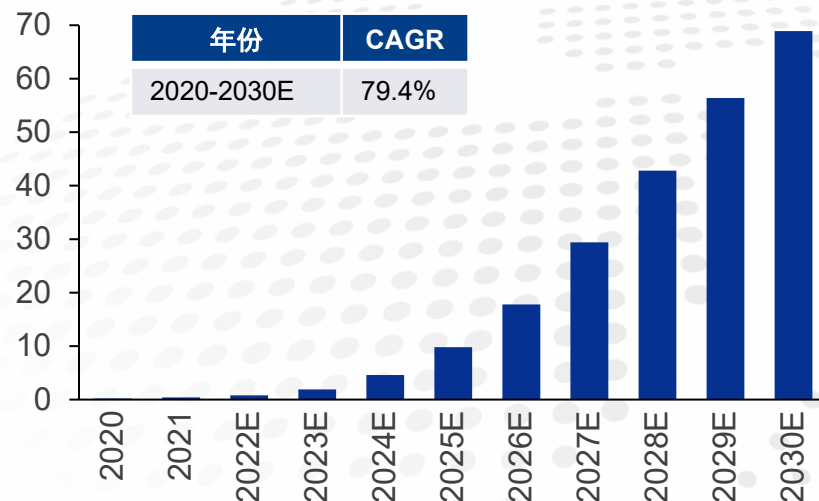


图33 - 中国ADC药物市场规模（单位：十亿人民币）



ADC市场规模巨大，授权交易热点频现

- ADC药物交易热点频现
- 由于ADC巨大的商业化潜力，全球重大收购及授权交易的金额和数量呈现快速增长趋势。**2022年全球共有63项ADC授权交易，总交易金额达274亿美元，较前一年同比增长238%**，主要系2022年新签署的多项大型交易及上市ADC产品的销售放量共同推高了全年的交易数量和交易金额。
- 近年来我国已成为ADC对外授权交易的主要授权国，**2022至2023上半年，我国共有34项ADC授权交易，超过美国同期的25项**，成为ADC研发领域的领跑者。

图34 - 全球ADC授权交易金额及数量

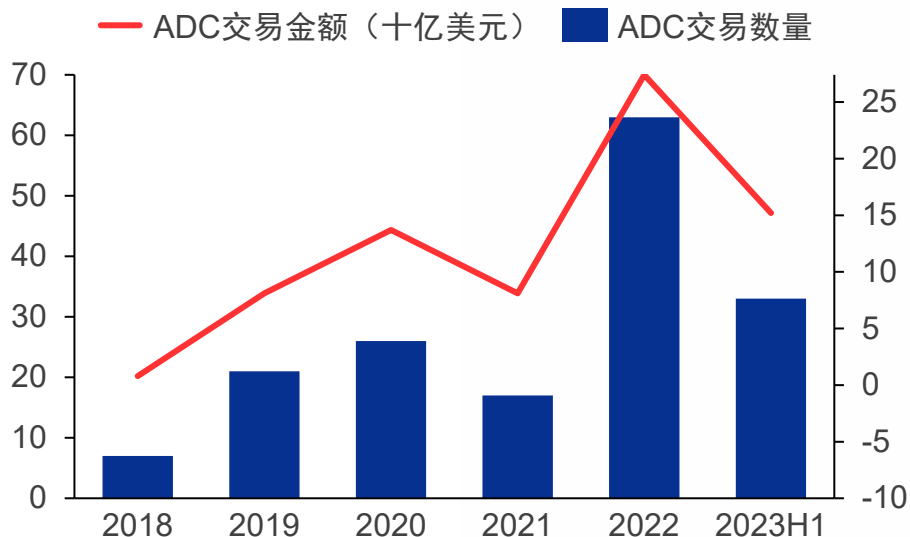
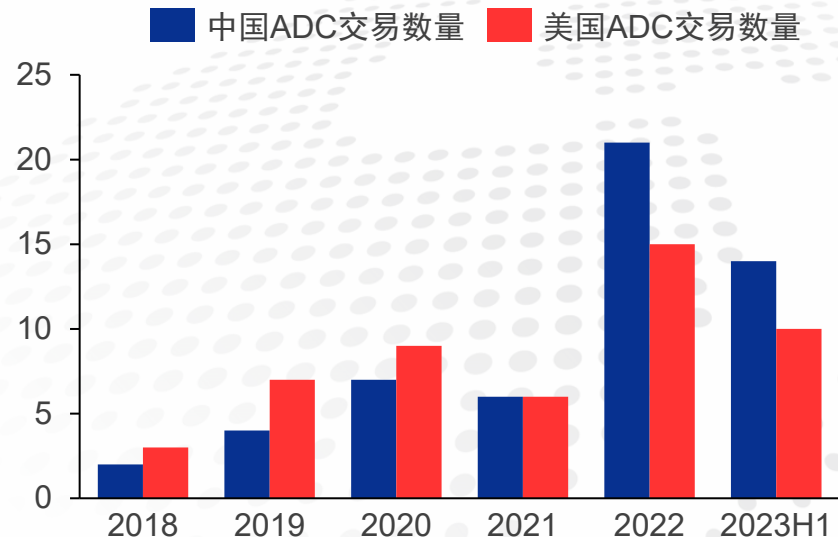


图35 - 中国及美国ADC授权交易数量



ADC市场规模巨大，授权交易热点频现

- ADC药物交易热点频现
- 辉瑞强强合并Seagen，艾伯维溢价收购ImmunoGen：2023年3月辉瑞以每股229美元的价格收购Seagen，总价值为430亿美元，预计2030年将为辉瑞带来100亿美元的风险调整后收入；同年11月，艾伯维以101亿美元收购ImmunoGen，平均每股价格31美元，较前一日收盘价溢价94.6%，预计于2024年中期完成交易。
- 科伦博泰与默沙东深度合作，BMS引进百利天恒双抗ADC：2022年科伦博泰与默沙东在ADC领域达成多项合作，交易总里程碑款超过100亿美元，刷新了国内药企出海记录；2023年BMS以84亿美元引进百利天恒HER3/EGFR双抗ADC，获得中国大陆以外的全球开发和商业化权益。

表19 - Seagen和ImmunoGen ADC上市产品

药物名称	研发机构	上市	靶点	适应症
Adcetris	Seagen/武田	2011.08	CD30	HL, PTCL
Padcev	Seagen/阿斯泰来	2019.12	Nectin-4	UCC
Tivdak	Seagen/Genmab	2021.09	TF	宫颈癌
Elahere	ImmunoGen/中美华东	2022.11	FR α	卵巢上皮癌，输卵管上皮癌，原发性腹膜癌

表20 - 近年ADC出海合作项目

转让方	受让方	时间	合作内容
科伦博泰	默沙东	2022.12	临床前ADC
		2022.07	SKB-315 (Claudin 18.2)
		2022.05	SKB-264 (TROP-2)
百利天恒	BMS	2023.12	BL-B01D1(HER3/EGFR)

资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

ADC市场规模巨大，授权交易热点频现

• ADC药物交易热点频现

表21 - 近年ADC项目交易汇总

日期	授权方	引进方	ADC项目	靶点	交易额（亿美元）	
					预付款	里程碑
2023.12	和铂医药	辉瑞	HBM9033	MSLN	0.53	10.5
2023.12	百利天恒	BMS	BL-B01D1	HER3/EGFR	8+5	71
2023.5	百力司康	卫材	BB-1701	HER2	/	20
2023.5	礼新医药	阿斯利康	LM-305	GPRC 5D	0.55	5.45
2023.4	映恩生物	BioNTech	DB-1303, DB-1311	HER2+TOP1,TOP1	1.70	15
2023.4	启德医药	Pyramid Biosciences	GQ1010	TROP-2	0.20	10
2023.2	石药集团	Corbus Pharmaceuticals	SYS6002	Nectin-4	0.075	6.85
2023.2	乐普生物/康诺亚	阿斯利康	CMG901	Claudin18.2	0.63	11.25
2023.1	AmMax Bio	信诺维	创新性ADC	/	8.71	
2022.12	科伦博泰	默沙东	临床前ADC	/	1.75	93
2022.8	云顶新耀	Immunomedics	Trodelvy	TROP-2	2.80	1.75
2022.8	赛诺菲	信达生物	SAR408701	CEACAM5	0.87	
2022.7	石药集团	Elevation Oncology	SYSA1801	Claudin18.2	0.27	11.68
2022.7	科伦博泰	默沙东	SKB315	Claudin18.2	0.35	9.01
2022.6	多禧生物	杨森制药	5个靶点开发ADC	/	/	2.70
2022.6	普众发现	OnCusp Therapeutics	AMT-707	CDH6	/	/
2022.6	和铂医药	LegoChem	ADC抗体	/	/	/
2022.5	科伦博泰	默沙东	SKB264	TROP-2	0.47	13.63
2022.5	礼新医药	Turning Point	TPX-4589	Claudin18.2	0.25	1.95
2021.8	荣昌生物	Seagen	维迪西妥单抗	HER2	2	24

数款产品陆续获批，聚焦肿瘤治疗领域

- ADC数款产品获批上市
- 全球共有15款ADC药物获监管部门批准上市，其中7款药物在国内获批上市，3款药物纳入国家2022乙类医保目录；Kadcyla®、Enhertu®、Adcetris®等重磅产品年销售均突破10亿美元。

表22 - 全球已上市ADC药物

药物名称	研发机构	FDA获批	NMPA获批	靶点	适应症	医保目录
Adcetris	Seagen/武田	2011.8	2020.5	CD30	霍奇金淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤	国家2022乙类医保
Kadcyla	罗氏	2013.2	2020.1	HER2	乳腺癌	国家2022乙类医保
Besponsa	辉瑞/惠氏	2017.8	2021.12	CD22	急性淋巴细胞白血病	惠民保
Mylotarg	辉瑞/惠氏	2017.9	/	CD33	急性髓系白血病	惠民保
Lumoxiti	阿斯利康	2018.9	/	CD22	毛细胞白血病	/
Polivy	罗氏	2019.6	2023.1	CD79β	弥漫性大B细胞淋巴瘤	惠民保
Enhertu	第一三共/阿斯利康	2019.12	2023.2	HER2	乳腺癌、胃癌	惠民保
Padcev	Seagen/阿斯泰来	2019.12	/	Nectin-4	尿路上皮癌	惠民保
Trodelyv	Immunomedics/吉利德	2020.4	2022.6	TROP-2	三阴乳腺癌、尿路上皮癌	惠民保
Blenrep	葛兰素史克	2020.8	/	BCMA	多发性骨髓瘤	惠民保
Akalux	乐天医药	2020.9	/	EGFR	头颈部鳞状细胞癌	/
Zynlonta	ADC Therapeutics	2021.4	/	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤	惠民保
爱地希	荣昌生物	2021.6	/	HER2	胃癌、尿路上皮癌	国家2022乙类医保
Tivdak	Seagen/Genmab	2021.9	/	TF	宫颈癌	/
Elahere	ImmunoGen/中美华东	2022.11	/	FRα	卵巢上皮癌、输卵管上皮癌、原发性腹膜癌	/

数款产品陆续获批，聚焦肿瘤治疗领域

- ADC销售总额快速增长
- 全球已上市ADC药物销售总额呈快速增长趋势，由2012年的1.4亿美元增长至2022年的77.0亿美元，CAGR为50.0%。2023上半年销售总额实现49.7亿美元，接近2021全年度销售总额，按照目前的增长趋势预估，**2023年ADC药物销售总额有望突破“百亿美元大关”**，将成为ADC领域重要的里程碑事件。销售总额的快速增长主要得益于海外大单品的快速放量，2023上半年销售额中，罗氏的Kadcyla®依旧独占鳌头，第一三共的Enhertu®紧随其后上升至第二位，Seagen/武田的Adcetris®下滑至第三位。

图36 - 2012-2023全球ADC药物销售总额（单位：亿美元）

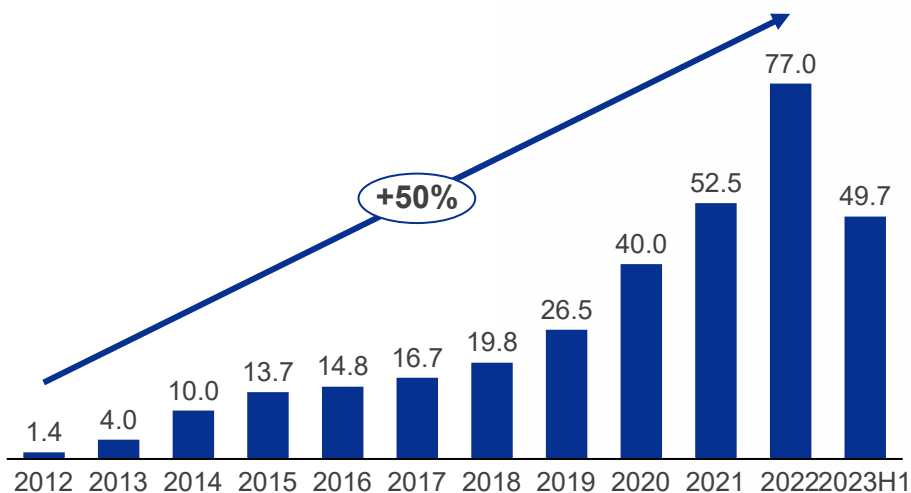
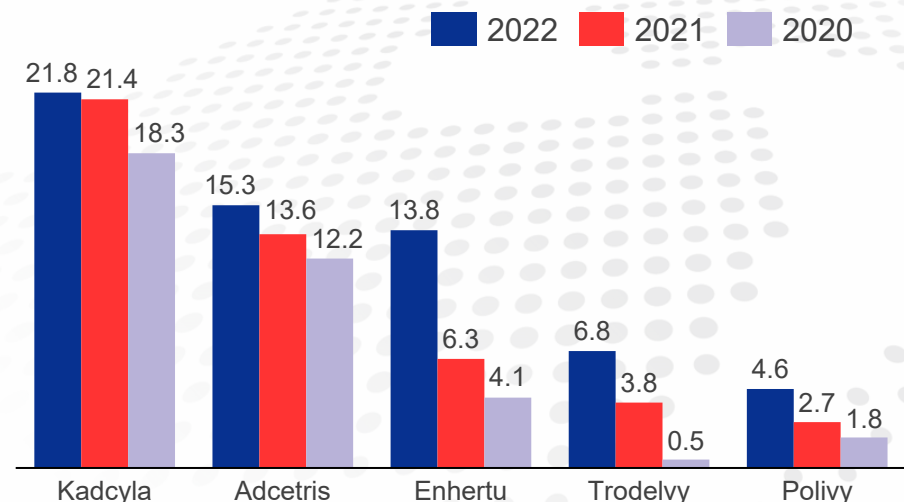


图37 - 2023H1销售额TOP5的ADC药物近三年销售情况



数款产品陆续获批，聚焦肿瘤治疗领域

- Enhertu异军突起，剑指宝座改写格局
- Enhertu®自2019年底上市以来，凭借其优异的疗效数据和新获批的适应症，销售增长突飞猛进。**2023上半年Enhertu®销售额达到11.65亿美元**，与目前第一位的Kadcyla®仅相差0.3亿美元；根据近两年的放量速度预测（2021年同比增长55%，2022年同比增长118%），2023年底Enhertu®全球销售额将突破20亿美元，打破原有格局并超越Kadcyla®夺得桂冠；同时随着市场渗透率不断提升，预计**2026年Enhertu®全球销售额将达到62亿美元**。

图38 - 全球ADC药物未来销售预测

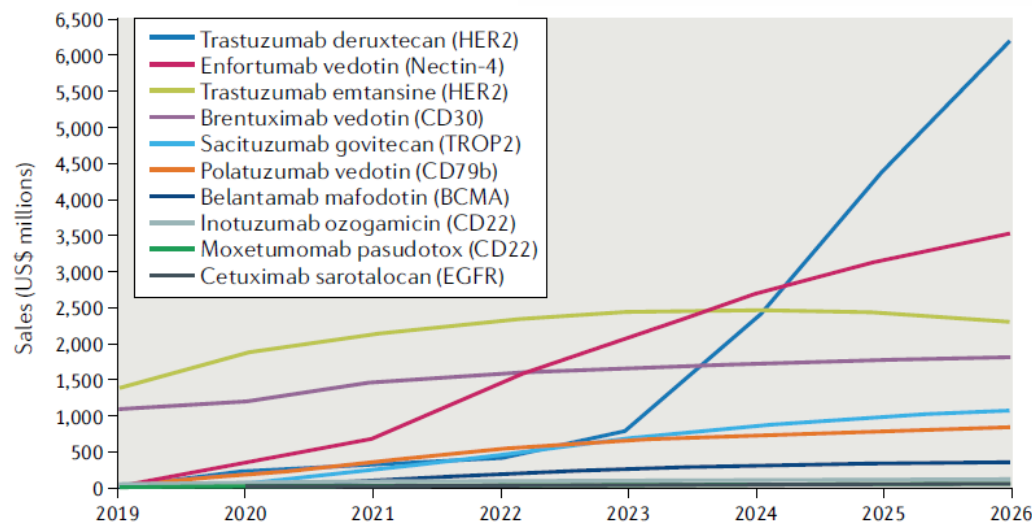
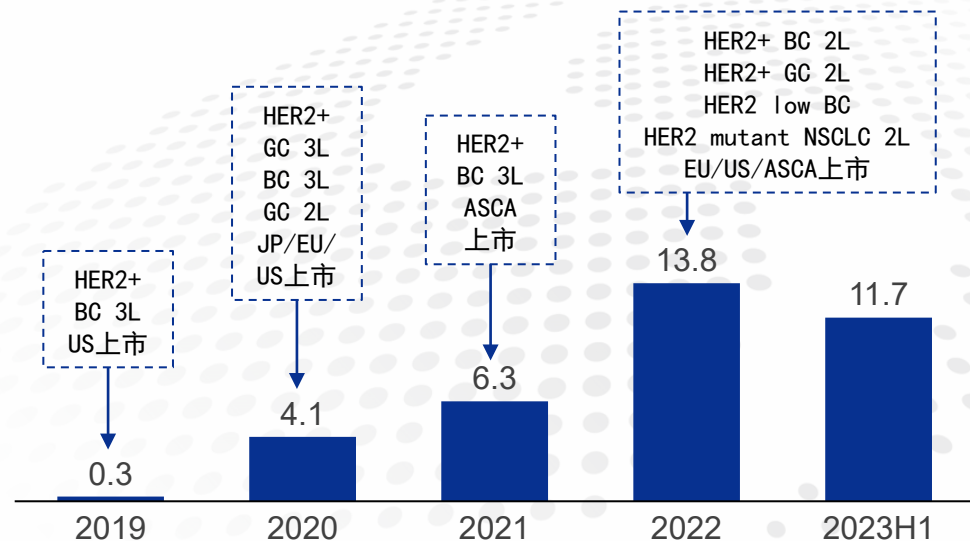


图39 - Enhertu®上市以来销售统计 (单位: 亿美元)



数款产品陆续获批，聚焦肿瘤治疗领域

- Kadcylla/Adcetris稳步增长，全球销售即将达峰
- Kadcylla®和Adcetris®分别作为罗氏首款商业化ADC和全球首款治疗血液瘤的ADC，2023上半年销售额分别实现11.95亿美元及8.21亿美元，两款产品自上市以来维持稳步增长态势，销售额在ADC领域长期位列前茅。近年来由于Enhertu®的问世，Kadcylla®和Adcetris®的增速明显放缓，未来面对技术迭代压力和生物类似药的竞争，销售增速预计进一步放缓，预计2026年Kadcylla®和Adcetris®的全球销售额将分别达到23亿美元和18亿美元。

图40 - Kadcylla®近年来销售统计（单位：亿美元）

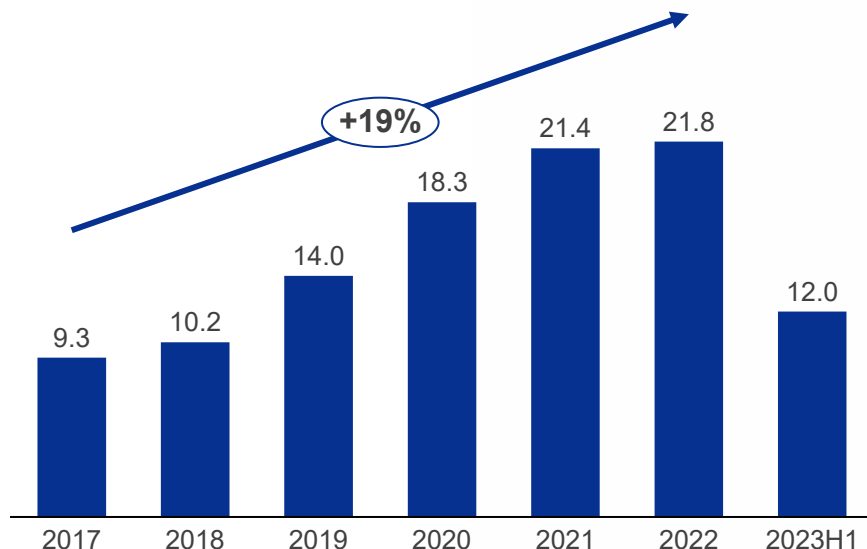
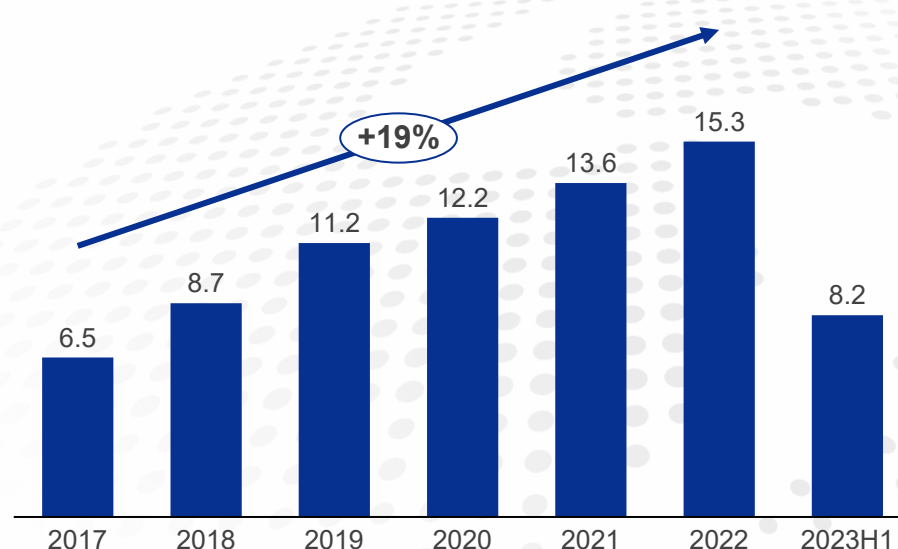


图41 - Adcetris®近年来销售统计（单位：亿美元）



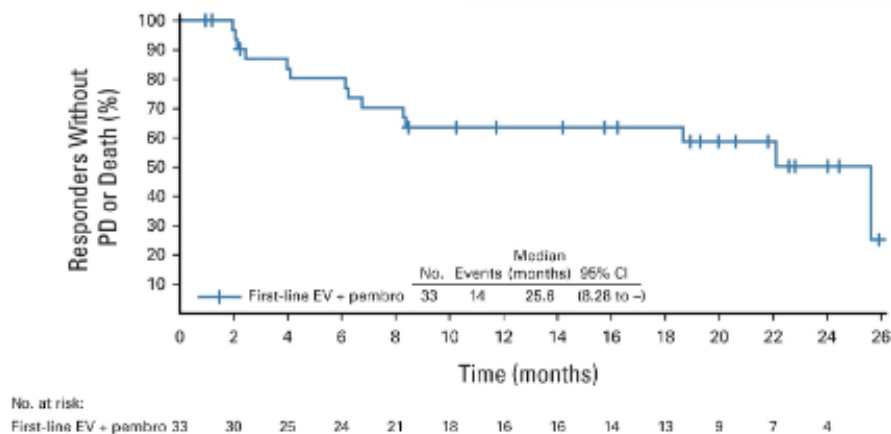
资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

资料来源：公司官网，中国银河证券研究院

数款产品陆续获批，聚焦肿瘤治疗领域

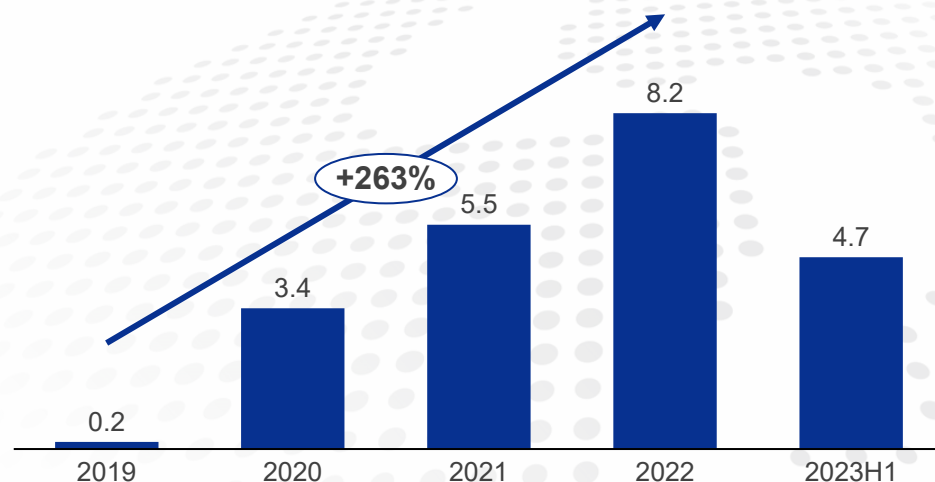
- Padcev表现亮眼，续写DS-8201传奇
- Seagen的Nectin-4 ADC Padcev®近期表现亮眼，2023上半年销售额实现4.66亿美元；Padcev®是目前全球唯一上市的Nectin-4 ADC，其与K药联合治疗不适合顺铂的一线转移性尿路上皮癌的获批将Padcev®治疗提升至前线，进一步拓展尿路上皮癌市场。随着Padcev®的前线治疗获批和新适应症拓展，2026年全球销售额有望达到35亿美元，成为继DS-8201后第二款重磅ADC产品。

图42 - 不适合顺铂的mUC一线治疗的缓解持续时间分析



资料来源: Journal of Clinical Oncology, 中国银河证券研究院

图43 - Padcev®上市以来销售统计 (单位: 亿美元)



资料来源: 公司官网, 中国银河证券研究院

整合创新驱动升级，未来发展前景广阔

- 定点偶联+毒素升级，推动ADC药物迈入第三代
- 第一代ADC处于药物探索阶段，由于免疫原性高，代谢不稳定且系统毒性大，导致治疗窗口较窄。
- 第二代ADC采用人源化抗体降低免疫原性，同时优化连接体增加药物稳定性，治疗指数有所提高；但随机偶联仍导致均一性较差，存在优化空间。
- 第三代ADC升级为定点偶联技术，得到DAR值均一稳定的药物；有效载荷也实现了扩展优化，可发挥旁观者效应增强药效，未来拥有广阔的发展前景。

表23 - ADC药物技术迭代

	一代ADC	二代ADC	三代ADC
抗体	鼠源抗体/嵌合人源化抗体	人源化抗体	全人源抗体/Fabs片段
连接体	不稳定，随机释放毒素	可裂解/不可裂解，特定部位释放毒素	循环内维持稳定，精准释放毒素
细胞毒素	低效力：利切霉素、阿霉素	正常效力：尿酸、菌素	高效力：MMAE、Dxd
偶联方式	随机偶联：赖氨酸	随机偶联：赖氨酸、半胱氨酸	定点偶联
DAR值	0-8	4-8	2-4
代表性药物	Mylotarg®、Besponsa®	Adcetris®、Kadcyla®	Polivy®、Padcev®、Enhertu®

• 药物设计优化之“XDC万物偶联”

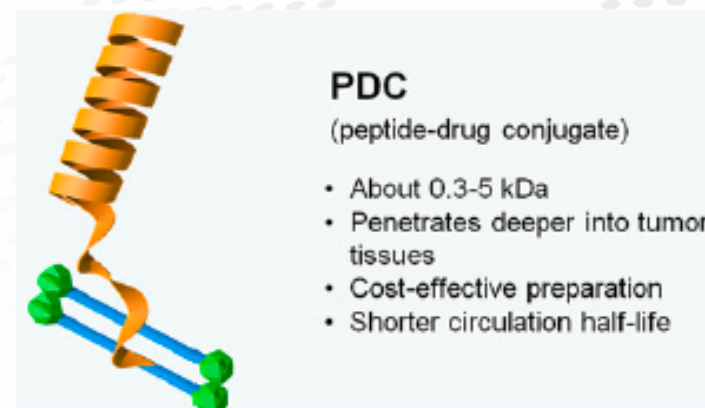
• ADC药物技术平台可在原有药物设计基础上进行拓展，比如将单抗替换为双抗、多肽、融合蛋白，或有效载荷替换为放射性核素、免疫调节剂等；目前关注度较高的是多肽-药物偶联物和抗体-放射性核素偶联物两种新形式的XDC：

- a. **多肽-药物偶联物（PDC）**：多肽将药物抗体部分的分子量由150kDa缩小至0.3-5kDa，极大提高药物分子的组织穿透力，使PDC有效渗透至毛细血管和肿瘤基质等深层肿瘤组织，进一步增强对肿瘤的杀伤能力；相较于同类抗体，多肽的合成纯化技术可行性更高，使PDC的生产成本下降。目前全球共有两款PDC获批上市，其中诺华的多肽-放射性同位素偶联物Lutathera®于2018年获FDA批准用于消化系统神经内分泌瘤，2022年该药物实现4.71亿美元的全球销售额。

图44 - ADC抗体部分的替换形式



图45 - 多肽-药物偶联物PDC



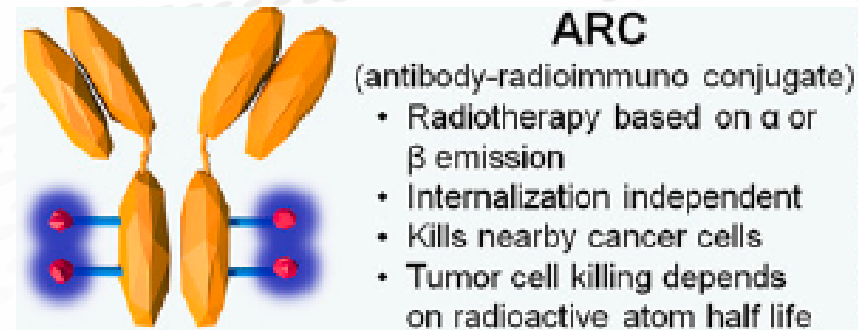
• 药物设计优化之“XDC万物偶联”

- b. **抗体-放射性核素偶联物（RDC/ARC）**：RDC利用放射性核素替代传统的细胞毒素，在靶向特定细胞后发出治疗性辐射，达到杀伤肿瘤的目的；放射性核素通常采用碘-131或镭-177等β粒子，作用于靶细胞的同时可辐射至周围抗原低表达或不表达的肿瘤细胞，发挥旁观者效应提高药物疗效。目前全球共有两款上市的RDC产品，除前文所述的Lutathera®之外，同属诺华的Pluvicto®于2022年3月获FDA批准用于去势抵抗性前列腺癌（mCRPC），该药物2023年前三季度的全球销售额已达7.07亿美元。

图46 - ADC有效载荷部分的替换形式



图47 - 抗体-放射性核素偶联物PDC



- 临床应用探索之 “IO+ADC联合用药”
- 免疫治疗联合化疗目前在多瘤种的一线治疗中获得指南强烈推荐，利用ADC替代传统化疗进一步提高联合用药的靶向性和疗效，成为未来ADC领域重要的研究方向。2023年10月的ESMO大会上，Padcev®联合K药治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的III期临床达到双重主要终点，mOS和mPFS分别为31.5m和12.5m，较吉西他滨联合顺铂/卡铂化疗组16.1m的mOS和6.3m的mPFS显著延长；该结果将支持Padcev®联合K药作为la/mUC的一线标准疗法。另外三阴乳腺癌、NSCLC、胃癌及宫颈癌等适应症的一线治疗也有望探索 “IO+ADC” 疗法，开启未来肿瘤治疗新范式。

图48 - Padcev®联合K药治疗la/mUC的总生存期分析

Overall Survival

Risk of death was reduced by 53% in patients who received EV+P

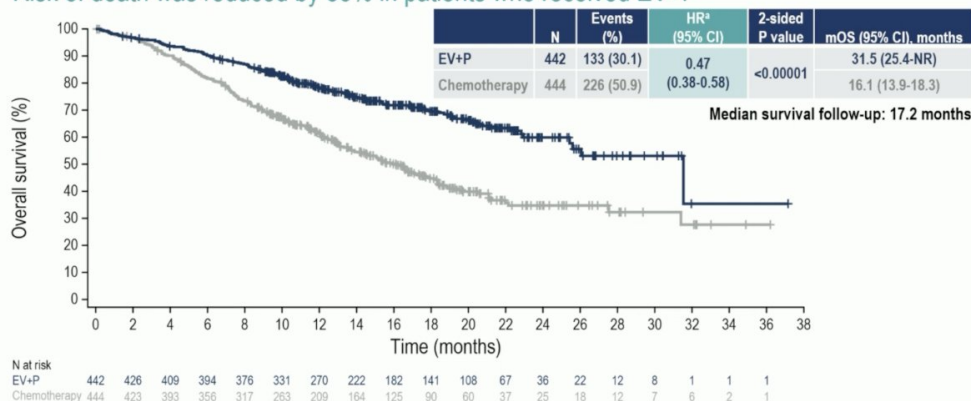
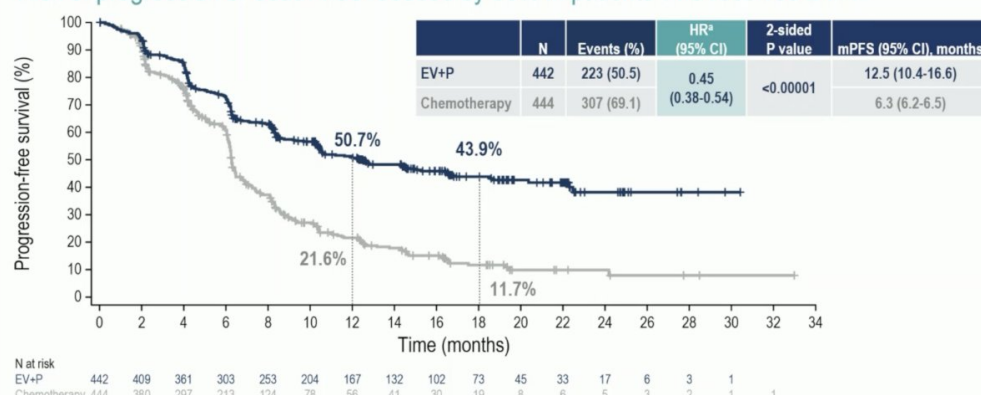


图49 - Padcev®联合K药治疗la/mUC的无进展生存期分析

Progression-Free Survival per BICR

Risk of progression or death was reduced by 55% in patients who received EV+P



• 临床应用探索之“非肿瘤蓝海”

- 全球已上市的15款ADC均为抗肿瘤药物，在研管线中96%聚焦肿瘤领域，其他如自身免疫疾病、抗感染、眼科疾病等非肿瘤适应症仍有待拓展，是ADC药物的“蓝海”市场。
- ABBV-3373是Abbvie开发的一款针对自身免疫病的ADC，其将阿达木单抗与糖皮质激素受体调节剂（GRM）偶联，将GRM靶向表达TNF的活化免疫细胞处，调节TNF介导的炎症反应。ABBV-3373的II期临床研究显示：**类风湿性关节炎患者在接受12周的ABBV-3373治疗后，DSA28-CRP较基线的改善值为-2.51，优于阿达木单抗的历史参考值-2.13，具备较大治疗潜力，预示着未来将有更多ADC管线进入非肿瘤领域。**

图50 - ADC在研管线疾病分布

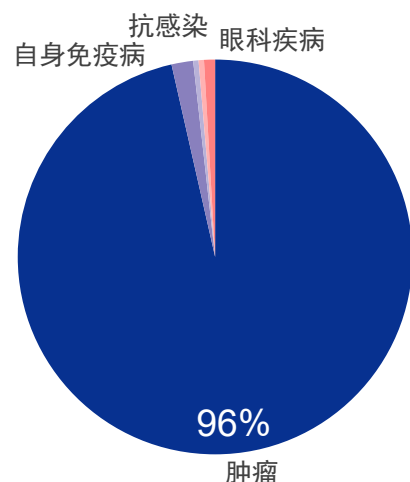


表24 - ADC非肿瘤适应症研发进展

疾病类型	适应症	研发机构	管线名称	研发阶段
自身免疫疾病	类固醇难治性急性移植物抗宿主病	Xenikos/Henogen	T-Guard	III期
	类风湿性关节炎	Abbvie	ABBV-3373	II期
	类风湿性关节炎、克罗恩病、风湿性多肌痛	Abbvie	ABBV-154	II期
抗感染	金葡菌感染	Genentech	DSTA4637s	I期
	慢性乙肝病毒	Silverback	SBT8230	临床前
造血干细胞移植预处理	造血干细胞移植预处理	Magenta	MGTA-117	I/II期
系统性疾病	AL型淀粉样变性	Sorrento/浙江艾森	STI-6129	I期
肝纤维化	肝纤维化	Silverback	ASGR1-TGFβR1	临床前

全球积极开发布局ADC，国内药企紧随行业热潮

- 海外Biotech率先突围
- 海外Big Pharma积极布局
- 国内药企快速跟进



- Seagen: “强强联合” 深耕ADC赛道
- Seagen是一家成立于1997年的美国生物技术公司，专注于ADC药物研发，目前共有3款ADC获批上市，包括针对血液瘤CD30的Adcetris®，针对尿路上皮癌Nectin-4的Padcev®及针对宫颈癌TF的Tivdak®，三款产品2022年全年营收13.5亿美元，较去年同期增长28.6%。
- 2023年3月辉瑞以430亿美元对价收购Seagen，较市值溢价33%；辉瑞与Seagen均为各自领域的排头兵，强强联合后更加具备在ADC赛道长期深耕的实力。

表25 - Seagen ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	有效载荷	DAR	适应症	临床数据
US 2011.8 CN 2020.5	Adcetris®	CD30	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	4	霍奇金淋巴瘤、系统间变性大细胞淋巴瘤	II期: HL ORR=73% sALCL ORR=86%
US 2019.12	Padcev®	Nectin-4	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	3.8	尿路上皮癌	III期 (vs 化疗): mOS=12.9m vs 9m mPFS=5.6m vs 3.7m ORR=40.6% vs 17.9%
US 2021.9	Tivdak®	TF	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	4	宫颈癌	II期: ORR=24% mDOR=8.3m

• 第一三共：DS-8201引领ADC新时代

- 第一三共是全球公认的ADC行业龙头，其基于Dxd ADC技术开发的**Enhertu® (DS-8201)**在行业内拥有举重轻足的地位，DS-8201在药物设计上具有两大改进：
 - 新型GGFG四肽连接体**：其构成的ADC与总抗体的血浆浓度药代动力学曲线差异极小，证明该连接体具备较高的循环稳定性，可降低全身毒性的风险。
 - 新型喜树碱类衍生物Dxd**：该细胞毒素对TOP1的抑制效力是伊利替康的活性形式SN-38的10倍，Dxd的高效力确保其作为ADC有效载荷的强效性；同时Dxd具有细胞膜通透性，可渗透至细胞外发挥旁观者效应，提升肿瘤杀伤能力。

图51 - T-Dxd的药代动力学曲线

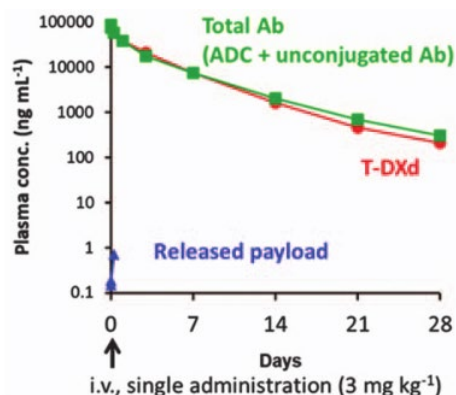


图52 - T-Dxd的抗肿瘤活性

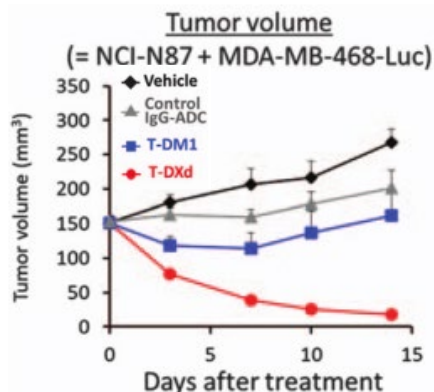


表26 - 第一三共ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	有效载荷	DAR	适应症
US 2019.12 CN 2023.2	Enhertu®	HER2	IgG1	GGFG 四肽	Dxd	8	乳腺癌 胃癌

资料来源：International journal of molecular sciences, 中国银河证券研究院

资料来源：公司官网, 中国银河证券研究院

- 第一三共：DS-8201引领ADC新时代
- 2019年12月基于II期临床试验DESTINY-Breast01的积极结果，DS-8201的HER2+ mBC适应症获FDA批准上市；2021年ESMO大会首次披露DS-8201与T-DM1的头对头试验DESTINY-Breast03的临床数据，证实与T-DM1相比，DS-8201在HER2+ mBC患者中具有极高的临床价值并在统计学上显著改善了PFS，该数据支持**DS-8201成为HER2+ mBC的二线标准治疗**。
- DS-8201横空出世后，第一三共正探索将靶点的治疗范围由HER2阳性拓展至HER2低表达，同时将适应症从乳腺癌拓展至胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等高发癌种，在ADC领域拥有划时代意义。

表27 - DS-8201临床试验数据

临床试验	DESTINY-Breast01	DESTINY-Breast03	
药物名称	DS-8201 5.4 mg/kg Q3W	DS-8201 5.4 mg/kg Q3W	T-DM1 3.6 mg/kg Q3W
适应症	HER2+ mBC	HER2+ mBC	
线数	≥3L	2L	2L
入组数量	184	208	90
ORR	60.3%	79.7%	34.2%
CR	4.3%	16.1%	8.7%
PR	56.0%	63.36%	25.5%
DCR	97.3%	96.6%	76.8%
mDOR	14.8m	/	/
mPFS	16.4m	25.1m	7.2m
mOS	12m 86.2%	12m 94.1%	12m 85.9%



• ImmunoGen：全球首创FR α ADC

- ImmunoGen是全球知名的ADC Biotech，基于DM1/DM4技术平台与多家跨国药企展开合作。2022年11月**FDA加速批准其FR α ADC Elahere $\text{\textcircled{R}}$ 上市**，主要适用于FR α 阳性、铂类耐药的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。Elahere $\text{\textcircled{R}}$ 预计2023年全球销售额将实现5亿美元。
- 2020年10月，华东医药全资子公司中美华东以4000万美元首付款，2.65亿美元里程碑付款获得Elahere $\text{\textcircled{R}}$ 大中华区独家临床开发和商业化权益；2023年10月其在**国内的BLA申请获NMPA受理**。2023年11月，艾伯维以**101亿美元现金收购ImmunoGen**，较市值溢价**94.6%**，借助艾伯维的资源优势，ImmunoGen将进一步挖掘Elahere $\text{\textcircled{R}}$ 的商业潜力，同时继续推进ADC领域的管线创新。

表28 - ImmunoGen ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	有效载荷	DAR	适应症	临床数据
US 2022.11	Elahere $\text{\textcircled{R}}$	FR α	IgG1	二硫键	DM4	3.4	卵巢上皮癌 输卵管上皮癌 原发性腹膜癌	III期： PFS=4.1m (vs 化疗 4.4m) ORR=24% (vs 化疗 10%) I b/II期 (联合贝伐珠单抗)： ORR=47% ORR=64% (FR α 高表达)



- ADC Therapeutics: 基于PBD技术专注ADC研发
- ADC Therapeutics 专注于ADC药物研发，2012年与阿斯利康全资子公司Spirogen达成合作，获得PBD二聚体技术的使用权，公司借助该技术开发了丰富的ADC管线。2021年4月基于II期LOTIS-2 临床研究，**CD19 ADC Zynlonta®**获得FDA加速批准上市，成为全球首款也是目前唯一一款采用PBD作为有效载荷的ADC，主要用于三线治疗复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤，同时该产品也已启动临床试验向一/二线治疗推进，并进一步探索与其他疗法联用的潜力。

表29 - ADC Therapeutics ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	有效载荷	DAR	适应症	临床数据
US 2021.4	Zynlonta®	CD19	IgG1	VA二肽	PBD	2.3	弥漫性大B细胞淋巴瘤	II期: ORR=48.3% CR=24.1% mDOR=10.3m

海外Big Pharma积极布局

- 吉利德/Immunomedics：重磅产品释放增长潜力
- 吉利德2020年9月以210亿美元对价收购Immunomedics，获得全球首款及目前唯一上市的**TROP-2 ADC Trodelvy®**，进军三阴乳腺癌及尿路上皮癌的治疗领域；III期ASCENT临床研究显示该药治疗的TNBC患者mPFS可延长至传统化疗的3倍，mOS可延长至传统化疗的2倍。随着欧美市场患者的用药比例增加，**2022年Trodelvy®销售收入实现6.8亿美元，同比增长78.9%**；2023年2月FDA批准其用于不可切除的局部晚期或转移性HR+/HER2-乳腺癌新适应症，使得该药有望延续爆发式增长趋势，成为吉利德在抗肿瘤领域布局的重磅产品。

表30 - 吉利德ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	有效载荷	DAR	适应症	临床数据
US 2020.4 CN 2022.6	Trodelvy®	TROP-2	IgG1	碳酸酯键	SN38	7.5	三阴乳腺癌 尿路上皮癌	III期： mPFS=5.6m (vs 化疗 1.7m) mOS=12.1m (vs 化疗 6.7m)

海外Big Pharma积极布局



• 罗氏/基因泰克：“双子星”布局稳固行业地位

- 罗氏目前拥有两款ADC的上市产品，第一款药物**Kadcyla®**是子公司基因泰克利用ImmunoGen技术平台开发的HER2 ADC，2013年2月获得FDA批准适用于HER2+ mBC，成为全球首款上市的**HER2 ADC**和第二款上市的ADC，2020年2月在中国获批上市。由于采用不可裂解连接体，其被肿瘤细胞内吞后水解为赖氨酸-MCC-DM1复合物，生理PH下携带电荷，因此难以透膜发挥旁观者效应，仅能靶向杀伤抗原阳性的肿瘤细胞，治疗效力较为有限。
- 第二款药物**Polivy®**是子公司基因泰克基于Seagen技术平台开发的CD79 β ADC，2019年7月获FDA批准联用苯达莫司汀加利妥昔单抗治疗r/r DLBCL，是全球首创治疗DLBCL的ADC。

表31 - 罗氏ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	有效载荷	DAR	适应症	临床数据
US 2013.2 CN 2020.1	Kadcyla®	HER2	IgG1	不可裂解	DM1	3.5	乳腺癌	III期: mPFS=9.6m (vs 拉帕替尼+卡培他滨 6.4m) mOS=30.9m (vs 拉帕替尼+卡培他滨 25.1m)
US 2019.6	Polivy®	CD79 β	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	3.5	弥漫性大B 细胞淋巴瘤	I b/II期: CR=40% 6m DOR 64% 12m DOR 48%

海外Big Pharma积极布局



- 辉瑞/惠氏：二度上市重获新生
- 惠氏的Mylotarg®主要用于治疗急性髓性白血病，2000年凭借26%的ORR成为全球首款获批上市的ADC，2009年辉瑞以680亿美元收购惠氏获得Mylotarg®。由于其采用的脲键连接体不稳定，易导致有效载荷加利车霉素过早释放产生脱靶毒性，2010年因脱靶带来的致命性肝损使辉瑞主动宣布产品退市，2017年下调推荐剂量后（9mg/m²->3mg/m²），重新获得FDA批准上市。
- 辉瑞的第二款ADC Besponsa®用于治疗急性淋巴细胞白血病，2017年8月获得FDA批准上市，2021年12月获得NMPA批准，成为我国第四款上市的ADC药物。

表32 - 辉瑞ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	有效载荷	DAR	适应症	临床数据
US 2000.5 上市 2010.6 退市 2017.9 上市	Mylotarg®	CD33	IgG4	脲键	卡奇霉素	2-3	急性髓系白血病	III期： ORR=26% mEFS=17.3m (vs 化疗 9.5m) mOS=4.9m (vs 最佳支持治疗 3.6m)
US 2017.8 CN 2021.12	Besponsa®	CD22	IgG4	脲键	卡奇霉素	5-7	急性淋巴细胞白血病	III期： CR=35.8% (vs 化疗 17.4%)

- 迈威生物：研发进展领先，临床数据优异
- 迈威生物的9MW2821是目前国内进展最快，全球进展第二的Nectin-4 ADC，仅次于2019年底上市的Padcev®。9MW2821基于公司自主研发的新一代IDDC™技术平台开发，采用二硫键重桥定点偶联技术，**DAR值为4的主成分占比高达97.3%**，相较于Padcev®DAR值在0-8间波动的随机偶联产物更均一；同时9MW2821将VC二肽连接体的mc接头优化，使得抗体与连接体的连接更稳定，整体药物分子具备更高的循环稳定性和抗肿瘤活性。

图52 - 9MW2821与Padcev®技术对比

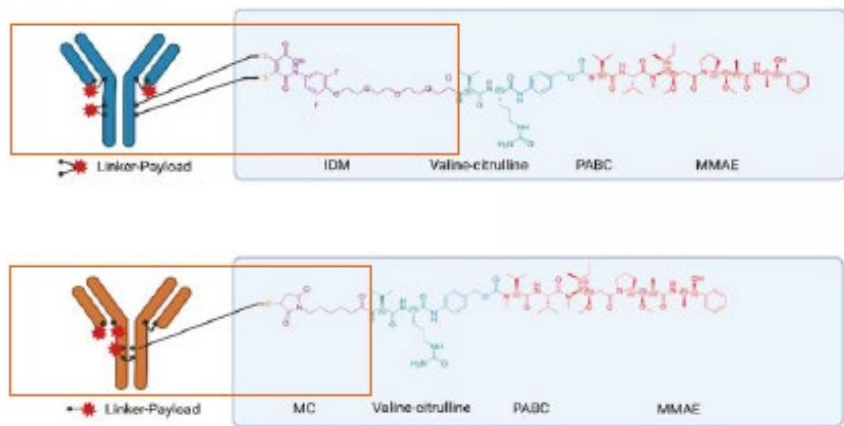
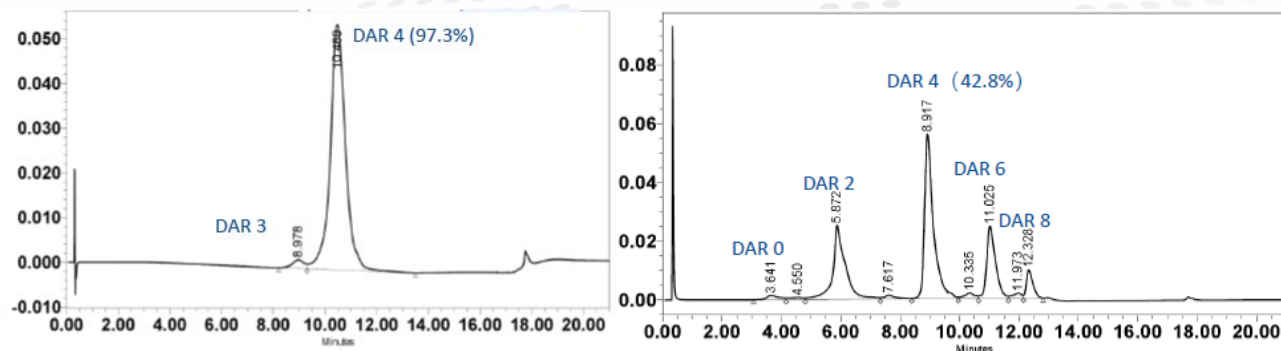


图53 - 9MW2821与Padcev®的DAR值分布



- 迈威生物：研发进展领先，临床数据优异
- 除研发进展领先之外，迈威Nectin-4 ADC的临床数据也表现优异；在既往接受过铂类化疗和免疫抑制剂治疗的尿路上皮癌患者中，2023年4月公布的12例受试者ORR=50.0%，ESMO报告中公布的18例受试者ORR=55.6%，10月份公布的37例受试者ORR=62.5%，相较于同靶点同适应症的海外上市竞品，9MW2821的疗效数据显著优于Padcev®的ORR=40.6%；同时其在乳腺癌、宫颈癌等其他癌种中也观察到客观缓解，目前正在进行多适应症拓展研究，未来具备较大治疗潜力。

图54 - 9MW2821 2023ESMO数据披露

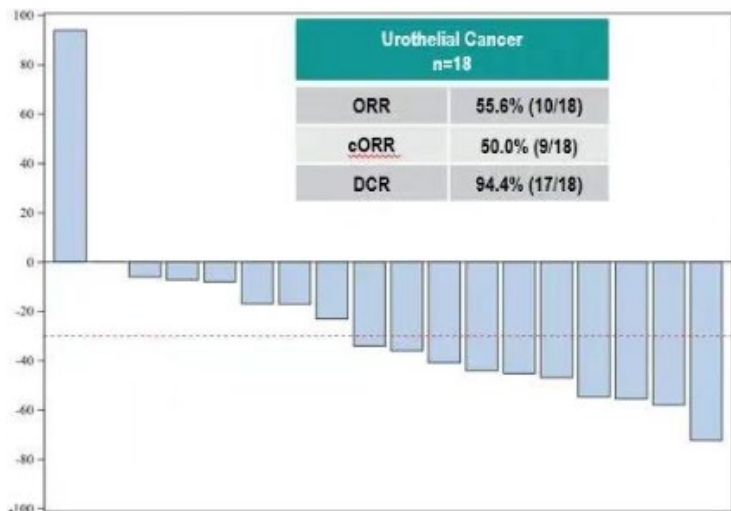


表33 - 9MW2821与Padcev®同靶点同适应症数据对比

名称	公司	当前进展	靶点	适应症	临床数据
9MW2821	迈威生物	III期	Nectin-4	尿路上皮癌	I / II期： ORR=62.5%
Padcev®	Seagen/ 安斯泰来	已上市 US 2019			III期： ORR=40.6%

• 科伦博泰：管线拔得头筹，获国际巨头青睐



- 科伦博泰拥有全球为数不多的ADC一体化研发平台OptiDC，基于该平台开发的TROP-2 ADC SKB264三阴乳腺癌适应症已进入III期注册临床阶段。**SKB264与目前唯一上市的TROP-2 ADC Trodelvy®的在药物设计层面相似度较高**，两者均采用TOP1抑制剂喜树碱类衍生物作为有效载荷，其中SKB264在贝洛替康的结构基础上改造得到T-030，其药效性与Trodelvy®的SN-38类似，但亲水性更强，可提高循环内稳定性；同时SKB264采用与Trodelvy®高度相似的酸敏感碳酸酯键连接体，并利用半胱氨酸偶联技术得到DAR值为7.4的ADC。

图55 - Trodelvy®分子结构



图56 - SKB264分子结构

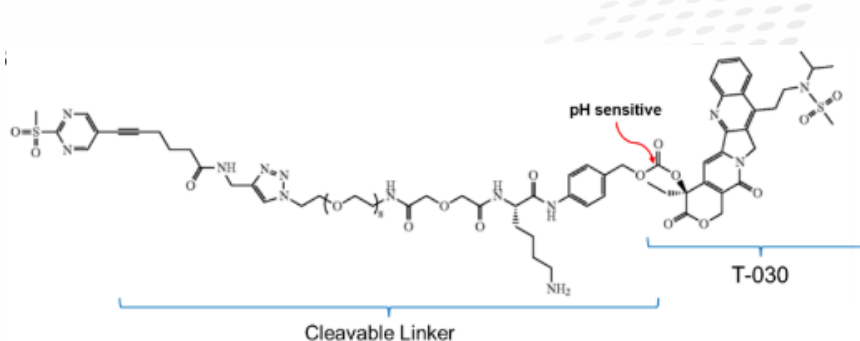
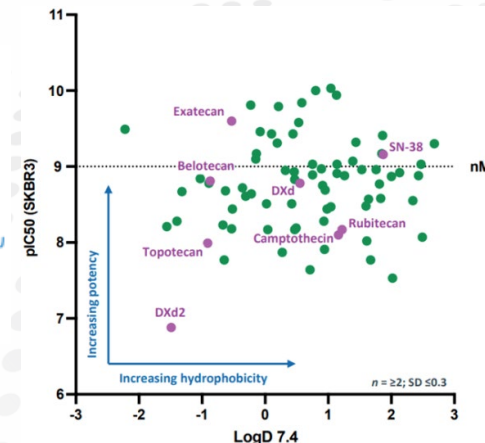


图57 - 喜树碱类衍生物药效及疏水性



- 科伦博泰：管线拔得头筹，获国际巨头青睐
- SKB264作为Trodelvy®同TROP-2靶点、同三阴乳腺癌适应症的ADC产品，除了在药物结构设计上高度类似，其披露的临床疗效数据也较为接近；SKB264的ORR=42%，mPFS=5.7m，相较于Trodelvy®的ORR=31%，mPFS=5.6m，**客观缓解率与无进展生存期达到一致性甚至更加优效。**同时在副作用方面，SKB264的TRAE发生率为59%，略低于Trodelvy®的64%，且目前未出现过因药物导致死亡及间质性肺病（ILD）等安全性相关报道，SKB264在疗效非劣于Trodelvy®的同时具备更高的安全性。

表34 - SKB264与Trodelvy®临床数据对比

名称	公司	当前进展	靶点	适应症	临床数据
SKB264	科伦博泰	III期	TROP-2	三阴乳腺癌	II期：ORR=42.4%，mPFS=5.7m，TRAE=59.0%
Trodelvy®	吉利德	已上市 2020.4 US 2022.6 CN			III期：ORR=31.0%，mPFS=5.6m，TRAE=64.0%



- 恒瑞医药：延续Fast-follow战略，维持竞争优势
- 恒瑞医药目前拥有8款ADC进入临床试验阶段，其中进展最快的HER2 ADC SHR-A1811在2022年2月获CDE突破性疗法认定；该产品系恒瑞借助其医药龙头的技术与资金实力，采取fast-follow战略开发的DS-8201 me-too类药物。从分子结构角度来看，**SHR-A1811**与**DS-8201**具有高度一致的连接体和有效载荷，差异化设计仅在于**SHR-A1811**在其载荷喜树碱类衍生物Dxd的酰胺 α 位引入一个环丙基，该微小改动并不对原型药物的疗效产生影响。

图58 - DS-8201有效载荷的分子结构

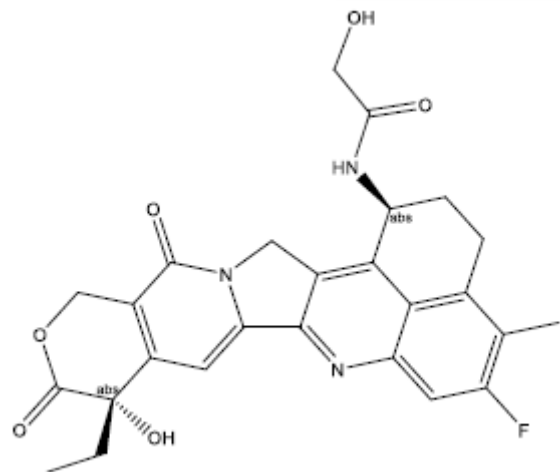
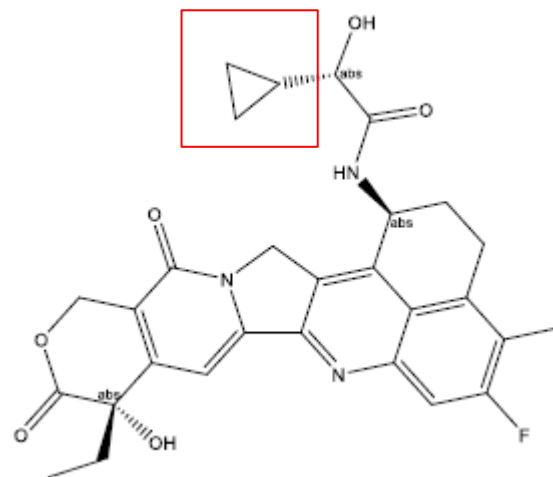


图59 - SHR-A1811有效载荷的分子结构





- 恒瑞医药：延续Fast-follow战略，维持竞争优势
- 从当前披露的临床数据来看，SHR-A1811的I期临床试验针对HER2阳性BC、HER2低表达BC、HER2突变NSCLC三项适应症的ORR分别为81.5%、55.8%和40%，相较于DS-8201的79.7%、52.3%和55%，SHR-A1811除了对NSCLC的疗效稍逊色以外，在HER2阳性/低表达BC领域均显现出一致性甚至优于DS-8201的临床疗效。同时恒瑞为减轻间质性肺病（ILD）的副作用，将SHR-A1811的DAR值由DS-8201的8.0优化为5.5，使得ILD的发生率由10%以上降至3.2%，提高了ADC产品的安全性。

表35 - SHR-A1811与DS-8201临床数据对比

名称	公司	当前进展	HER2阳性BC			HER2低表达BC			HER2突变NSCLC		
			ORR	PFS	AE-ILD	ORR	PFS	AE-ILD	ORR	PFS	AE-ILD
SHR-A1811	恒瑞医药	III期	81.5%	6m 73.9%	3.2%	55.8%	6m 73.9%	3.2%	40%	10.8m	/
DS-8201	第一三共/ 阿斯利康	已上市 US 2019.12 CN 2023.02	79.7%	28.8m	10.5%	52.3%	9.9m	12.1%	55%	8.2m	26%

• 百利天恒：首创双靶点，升级连接体

- 百利天恒的BL-B01D1是全球首款EGFR/HER3双抗ADC，可同时靶向肿瘤的EGFR和HER3双靶点；EGFR是NSCLC常见的突变靶点，在亚裔人群中发生率高达40-60%，目前一线标准疗法EGFR-TKI面临三代耐药的问题，而BL-B01D1的双靶点机制为打破此类耐药瓶颈提供了新思路。除了双抗部分，BL-B01D1还采用了自主研发的TOP1抑制剂ED04作为有效载荷，同时将VC二肽连接体的mc接头升级为ac接头，偶联形成的ADC具备更佳的亲水性且不易聚集，安全性更高。
- 2023年ASCO会议上，百利天恒公布了BL-B01D1的I期临床研究结果：针对NSCLC适应症，在入组的38例EGFR突变型和49例EGFR野生型受试者中，**ORR分别达到63.2%和44.9%**，对比同适应症第一三共的HER3 ADC U3-1402的ORR为40.2%，BL-B01D1具备一定疗效优势。

图60 - BL-B01D1分子结构

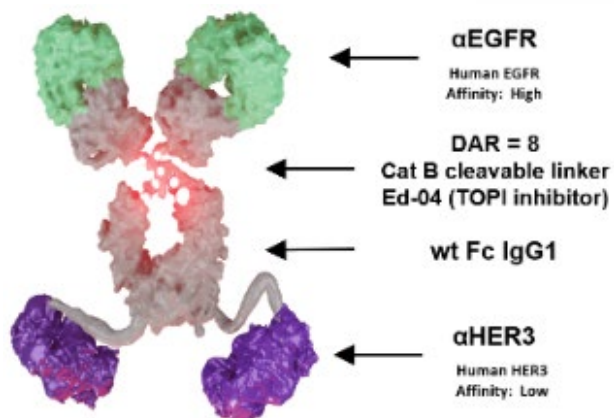


表36 - BL-B01D1与U3-1402同适应症数据对比

名称	公司	当前进展	靶点	适应症	临床数据
BL-B01D1	百利天恒	II期	EGFR x HER3	NSCLC	I 期 EGFR突变型: ORR=63.2% EGFR野生型: ORR=44.9%
U3-1402	第一三共	II期	HER3		I 期 EGFR突变型: ORR=40.2%

- 荣昌生物：立足源头创新，迈向国际市场
- 荣昌生物是国产ADC领军企业，其技术平台覆盖ADC药物研发及商业化生产全过程。**爱地希® (RC48)**是我国首款自主研发的ADC药物，主要用于HER2阳性胃癌三线治疗及HER2阳性尿路上皮癌二线治疗，其中**UC单药治疗ORR=50.5%，联合PD-1治疗ORR=76.7%**，临床疗效显著，目前商业化销售持续放量中。
- RC48的国际化布局也在顺利开展，2021年8月荣昌以**2亿美元首付款+24亿美元里程碑付款**将**RC48的海外权益授予Seagen**，近26亿美元的交易额展示出RC48巨大的商业化潜力。2023年3月合作伙伴Seagen被辉瑞收购，在辉瑞的助力下RC48的海外临床进展有望加速推进。

表37 - 荣昌ADC上市产品

获批时间	名称	靶点	抗体	连接体	载荷	DAR	适应症	临床数据
CN 2021.6	爱地希®	HER2	IgG1	mc-VC-PABC	MMAE	3.5	HER2阳性 胃癌 3L 单药	ORR=24.4%, mPFS=4.1m, mOS=7.6m
							HER2阳性 尿路上皮癌 2L 单药	ORR=50.5% , mPFS=5.9m, mOS=14.2m, DCR=82.2%
							HER2阳性 尿路上皮癌 1L 联合PD-1	ORR=76.7% , mPFS=9.2m, CR=10%, DCR=96.7%
							HER2低表达 乳腺癌 2L 单药	ORR=24.4%, mPFS=4.1m, mOS=7.6m

- 乐普生物：打造特色平台，推进核心管线
- 乐普生物2018年收购美雅珂，获得其技术平台并开发了5款ADC药物。其中EGFR ADC MRG003治疗鼻咽癌及头颈鳞癌II期临床试验的ORR分别达到**55.2%**和**40.0%**，同适应症百利天恒的EGFR/HER3双抗ADC BL-B01D1的ORR分别为45.8%和7.7%，**MRG003**的临床数据较于同类产品具备疗效优势，该产品的鼻咽癌适应症于2022年9月获得FDA孤儿药认定及CDE突破性疗法认定，并于2023年12月获得FDA授予快速通道资格，目前已进入III期注册性临床阶段。

表38 - MRG003与BL-B01D1临床数据对比

名称	公司	当前进展	鼻咽癌 ≥2L			头颈鳞癌 ≥2L	
			ORR	DCR	mPFS	ORR	DCR
MRG003 2.0mg	乐普生物	III期	39.3%	71.4%	36.3m	40.0%	100%
MRG003 2.3mg			55.2%	86.2%	3m 88.7%		
BL-B01D1	百利天恒	II期	45.8%	100%	/	7.7%	76.9%

• A股上市公司ADC管线进展

表39 - A股上市公司ADC管线进展

股票代码	公司名称	研究机构	管线名称	靶点	适应症	管线进展
688331.SH/ 9995.HK	荣昌生物	荣昌生物/Seagen	维迪西妥单抗	HER2	胃癌/胃食管交界处癌	批准上市
					尿路上皮癌	批准上市
					HER2低表达乳腺癌	临床III期
					HER2+乳腺癌	临床II/III期
					胆道癌	临床II期
					黑素瘤	临床II期
					肌层浸润性膀胱癌	临床II期
					非肌层浸润性膀胱癌	临床II期
					非小细胞肺癌	临床I期
					消化系统肿瘤	临床II期
	荣昌生物		RC108	c-Met	消化系统肿瘤	临床II期
			RC118	CLDN18.2	实体瘤	临床I/II期
			RC88	CLDN18.2	实体瘤	临床I期
000963.SZ	华东医药	华东医药/ImmunoGen	Mirvetuximab soravtansine	FR α	卵巢癌	临床III期
					腹膜癌	临床III期
					输卵管癌	临床III期
					子宫内膜癌	临床I期
					HER2+乳腺癌	临床III期
					非小细胞肺癌	临床II期
600196.SH	复星医药	复星医药/Iksuda Therapeutics/LegoChem Biosciences	LCB14-0110	HER2	结直肠癌	临床II期
					胃癌/胃食管交界处癌	临床II期
					HER2+乳腺癌	II/III期临床
					胃癌或胃食管交界处癌	II/III期临床
600216.SH	浙江医药 (新码生物)	新码生物/Ambrix	ARX788	HER2	HER2+实体瘤	II/III期临床
			ARX305	CD70	肿瘤	临床I期

• A股上市公司ADC管线进展

表39 - A股上市公司ADC管线进展（续）

股票代码	公司名称	研究机构	管线名称	靶点	适应症	管线进展			
600276.SH	恒瑞医药	恒瑞医药	SHR-A1811	HER2	HER2+乳腺癌	临床Ⅲ期			
					非小细胞肺癌	临床 I /Ⅱ期			
					胃癌/胃食管交界处癌	临床 I /Ⅱ期			
					HER2低表达乳腺癌	临床 I /Ⅱ期			
								结直肠癌	临床 I 期
						SHR-A1921	TROP-2	实体瘤	临床 I /Ⅱ期
						SHR-A1912	CD79β	B细胞淋巴瘤	临床 I 期
						SHR-A1403	c-Met	实体瘤	临床 I 期
			SHR-A1904	未披露	实体瘤	临床 I 期			
			SHR-A2009	未披露	实体瘤	临床 I 期			
			SHR-A2102	未披露	实体瘤	临床 I 期			
688062.SH	迈威生物	迈威生物/上海药物研究所	9MW2821	Nectin-4	实体瘤	临床Ⅲ期			
688506.SH	百利天恒	百利天恒	BL-B01D1	EGFR+HER3	实体瘤	临床Ⅱ期			
688177.SH/ H01419.HK	百奥泰	百奥泰	BAT8006	FRα	实体瘤	临床 I 期			
			BAT8007	Nectin-4	实体瘤	临床 I 期			
			BAT8008	TROP-2	实体瘤	临床 I 期			
			BAT8009	B7-H3	实体瘤	临床 I 期			
			BAT8010	HER2	实体瘤	临床 I 期			
688505.SH/ 1349.HK	复旦张江	复旦张江	FDA022	HER2	实体瘤	临床 I 期			
			FDA018	TROP-2	实体瘤	临床 I 期			
688180.SH	君实生物	复旦张江/上海医药	F0002-ADC	CD30	外周T细胞淋巴瘤	临床 I 期			
		君实生物/多禧生物	DAC-002	TROP-2	实体瘤	临床 I 期			
		君实生物	JS107	CLDN18.2	实体瘤	临床 I 期			

资料来源：公司官网，公司公告，中国银河证券研究院

• 港股上市公司ADC管线进展

表40 - 港股上市公司ADC管线进展

股票代码	公司名称	研究机构	管线名称	靶点	适应症	管线进展
1801.HK	信达生物	信达生物 /ImmunoGen/Sanofi	Tusamitamab ravtansine	CEA	非小细胞肺癌	临床 III 期
		信达生物	IBI343	CLDN18.2	实体瘤	临床 I 期
6990.HK	科伦博泰	科伦博泰/Merck	SKB264	TROP-2	三阴性乳腺癌	临床 III 期
			SKB315	CLDN18.2	非小细胞肺癌	临床 II 期
		科伦博泰	Trastuzumab botidotin	HER2	实体瘤	临床 I 期
					HER2+乳腺癌	临床 II 期
2157.HK	乐普生物 (美雅珂)	美雅珂	MRG002	HER2	胃癌/胃食管交界处癌	临床 I 期
					非小细胞肺癌	临床 I 期
					尿路上皮癌	临床 I 期
					尿路上皮癌	临床 III 期
					HER2+乳腺癌	临床 II 期
		美雅珂/Synaffix	MRG003	EGFR	胆道癌	临床 II 期
					非小细胞肺癌	临床 II 期
					HER2低表达乳腺癌	临床 II 期
					头颈部鳞状细胞癌	临床 III 期
					非小细胞肺癌	临床 II 期
美雅珂/阿斯利康/康诺亚	MRG001	CD20	胆道癌	临床 II 期		
			鼻咽癌	临床 II 期		
			胃癌	临床 II 期		
			非霍奇金淋巴瘤	临床 I 期		
			MRG004A	Tissue Factor	实体瘤	临床 I / II 期
			CMG901	CLDN18.2	实体瘤	临床 I 期

资料来源：公司官网，公司公告，中国银河证券研究院

• 港股上市公司ADC管线进展

表40 - 港股上市公司ADC管线进展（续）

股票代码	公司名称	研究机构	管线名称	靶点	适应症	管线进展
9688.HK	再鼎医药	再鼎医药/Seagen/Genmab	Tisotumab vedotin	Tissue Factor	宫颈癌	临床 III 期
3692.HK	翰森制药	翰森制药	HS-20093	B7-H3	软组织肿瘤	临床 II 期
			HS-20089	B7-H4	实体瘤	临床 I 期
1093.HK	石药集团	石药集团	DP303c	HER2	胃癌	临床 II 期
					HER2+乳腺癌	临床 II 期
					卵巢癌	临床 II 期
		石药集团/Corbus Pharmaceuticals	SYS6002	Nectin-4	实体瘤	临床 I 期
		石药集团/Elevation Oncology	SYSA1801	CLDN18.2	实体瘤	临床 I 期
1177.HK	中国生物制药 (正大天晴)	正大天晴	TQB2102	HER2	肿瘤	临床 I 期
2616.HK	基石药业	基石药业/ABL Bio/LegoChem Biosciences	ABL202	ROR1	实体瘤 淋巴瘤	临床 I 期 临床 I 期
6996.HK	德祺医药	德祺医药	ATG-022	Claudin 18.2	实体瘤	临床 I 期
2162.HK	康诺亚	康诺亚	CMG901	Claudin 18.2	实体瘤	临床 I 期
2696.HK	复宏汉霖	复宏汉霖	HLX42	EGFR	实体瘤	申报临床
			HLX43	PDL1	实体瘤	申报临床

投资建议与风险提示

- 投资建议
- ADC是创新药领域优质赛道，其技术壁垒高且平台扩展性强，管线进度领先、临床疗效显著的标的值得持续投资跟踪，建议关注迈威生物、科伦博泰、恒瑞医药、百利天恒、荣昌生物、乐普生物等。
- 风险提示
 - 临床终点不及预期、药物安全性等问题导致撤市；
 - 新药研发及审批进度不及预期；
 - 产品商业化及市场定价不及预期；
 - 医保谈判政策变动等。

- 抗体偶联物（ADC）：一种结合了单抗的靶向特异性和细胞毒素的肿瘤杀伤力的新型抗肿瘤生物药。
- 单克隆抗体（mAb）：能够与特定抗原靶向结合并诱导免疫应答的抗体。
- 内体（endosome）：膜包裹的囊泡结构。
- 药物抗体比（DAR）：连接到每个抗体的小分子细胞毒素的平均数量。
- 旁观者效应：药物对靶抗原肿瘤周围的其他肿瘤细胞也具备抗肿瘤活性。
- 半抑制浓度（IC⁵⁰）：诱导肿瘤细胞凋亡50%所需要的药物浓度，是常用的药物抗肿瘤活性指标。
- 拓扑异构酶抑制剂：拓扑异构酶是控制DNA双链超螺旋拓扑结构的DNA酶，拓扑异构酶 I 抑制剂可阻止DNA分裂，导致DNA复制缺陷；拓扑异构酶 II 抑制剂可与该酶和DNA形成复合物，抑制断裂DNA的重新连接反应。
- 抗体依赖性细胞毒作用（ADCC）：抗体Fc段与杀伤细胞（NK细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等）表面的FcR结合，介导杀伤细胞直接作用于靶细胞，是抗体类药物治疗肿瘤的一种重要机制。
- 抗体依赖性细胞吞噬作用（ADCP）：通过抗体激活巨噬细胞表面的FcγR来诱导吞噬作用的一种机制。
- 补体依赖性细胞毒作用（CDC）：抗体与细胞膜表面抗原特异性结合，激活补体途径形成膜攻复合物裂解靶细胞。
- 结合位点屏障（BSB）：抗体由于血浆清除和局部肿瘤细胞消耗，在肿瘤细胞中形成一个停滞的饱和区域。
- Toll样受体（TLR）：一种先天免疫受体，可直接或间接检测病原体相关分子模式，并激活免疫途径对其作出反应。
- 干扰素刺激因子（STING）：参与固有免疫反应的关键信号传导分子，在诱导 I 型干扰素和促炎细胞因子分泌、防御病毒及胞内细菌感染、调节机体自发性抗肿瘤免疫反应的过程中发挥重要作用。
- 点击化学反应：选择性的、模块化的、大范围的和高产的化学反应，通过杂原子连接（C-X-C）快速合成新的化合物。

- 风险比（HR）：用于比较两组疾病患者中事件发生速率的差异，=1表示两组事件发生率相等，>1表示暴露组事件发生率高于非暴露组，<1表示暴露组事件发生率低于非暴露组。
- 完全缓解（CR）：所有肿瘤靶病灶消失，无新病灶出现，且肿瘤标志物正常，至少维持4周。
- 部分缓解（PR）：肿瘤靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$ ，至少维持4周。
- 病变稳定（SD）：肿瘤靶病灶最大径之和缩小未达PR，或增大未达PD。
- 病变进展（PD）：肿瘤靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$ ，或出现新病灶。
- 客观缓解率（ORR）：肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例，完全缓解与部分缓解之和（ $ORR=CR+PR$ ）。
- 疾病控制率（DCR）：经治疗后获得缓解和病变稳定的病例数占可评价病例数的百分比（ $DCR=CR+PR+SD$ ）。
- 缓解持续时间（DOR）：第一次判断为完全缓解（CR）或部分缓解（PR）到疾病进展（PD）之间的时间。
- 无进展生存期（PFS）：从患者接受治疗开始到疾病进展或因任何原因死亡的时间，临床上常以中位无进展生存期（mPFS）表示。
- 总生存期（OS）：从患者接受治疗开始到因任何原因死亡的时间。
- 间质性肺病（ILD）：以弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化为病理基本病变，以活动性呼吸困难、X线胸片弥漫性浸润阴影、限制性通气障碍、弥散功能降低和低氧血症为临床表现的不同种类疾病群构成的临床-病理实体的总称。
- 还原性谷胱甘肽（GSH）：由谷氨酸、甘氨酸和半胱氨酸组成的三肽化合物，在机体内起到抗氧化剂、自由基清除剂和解毒剂的作用。
- 去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）：前列腺癌患者经过持续雄激素剥夺治疗（ADT）后，血清睾酮达到去势水平（ $< 50\text{ng/dl}$ 或 $< 1.7\text{nmol/L}$ ），但疾病依然进展的前列腺癌。疾病进展可表现为PSA水平持续增高或影像学可见的肿瘤进展。

分析师承诺及简介

本人承诺，以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告，本报告清晰准确地反映本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告的具体推荐或观点直接或间接相关。

程培，上海交通大学生物化学与分子生物学硕士，10年以上医学检验行业+医药行业研究经验，公司研究深入细致，对医药行业政策和市场营销实务非常熟悉。此前作为团队核心成员，获得新财富最佳分析师医药行业2022年第4名、2021年第5名、2020年入围，2021年上海证券报最佳分析师第2名，2019年Wind“金牌分析师”医药行业第1名，2018年第一财经最佳分析师医药行业第1名等荣誉。

评级标准

行业评级体系

未来6-12个月，行业指数（或分析师团队所覆盖公司组成的行业指数）相对于基准指数（交易所指数或市场中主要的指数）

推荐：行业指数超越基准指数平均回报20%及以上。

谨慎推荐：行业指数超越基准指数平均回报。

中性：行业指数与基准指数平均回报相当。

回避：行业指数低于基准指数。

公司评级体系

未来6-12个月，公司股价相对于基准指数（沪深300指数）

推荐：预计超越基准指数平均回报20%及以上。

谨慎推荐：预计超越基准指数平均回报。

中性：预计与基准指数平均回报相当。

回避：预计低于基准指数。

免责声明

本报告由中国银河证券股份有限公司（以下简称银河证券）向其客户提供。银河证券无需因接收人收到本报告而视其为客户。若您并非银河证券客户中的专业投资者，为保证服务质量、控制投资风险、应首先联系银河证券机构销售部门或客户经理，完成投资者适当性匹配，并充分了解该项服务的性质、特点、使用的注意事项以及若不当使用可能带来的风险或损失。

本报告所载的全部内容只提供给客户做参考之用，并不构成对客户的投资咨询建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。客户不应单纯依靠本报告而取代自我独立判断。银河证券认为本报告资料来源是可靠的，所载内容及观点客观公正，但不担保其准确性或完整性。本报告所载内容反映的是银河证券在最初发表本报告日期当日的判断，银河证券可发出其它与本报告所载内容不一致或有不同结论的报告，但银河证券没有义务和责任去及时更新本报告涉及的内容并通知客户。银河证券不对因客户使用本报告而导致的损失负任何责任。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的银河证券网站以外的地址或超级链接，银河证券不对其内容负责。链接网站的内容不构成本报告的任何部分，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

银河证券在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或进行证券交易，或向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务在内的服务或业务支持。银河证券可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

银河证券已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格。除非另有说明，所有本报告的版权属于银河证券。未经银河证券书面授权许可，任何机构或个人不得以任何形式转发、转载、翻版或传播本报告。特提醒公众投资者慎重使用未经授权刊载或者转发的本公司证券研究报告。

本报告版权归银河证券所有并保留最终解释权。

联系方式

中国银河证券股份有限公司 研究院

深圳市福田区金田路3088号中洲大厦20层

上海浦东新区富城路99号震旦大厦31层

北京市丰台区西营街8号院1号楼青海金融大厦

公司网址：www.chinastock.com.cn

机构请致电：

深广地区：苏一耘 0755-83479312 suyiyun_yj@chinastock.com.cn

崔香兰 0755-83471963 cuixianglan@chinastock.com.cn

上海地区：陆韵如 021-60387901 luyunru_yj@chinastock.com.cn

李洋洋 021-20255671 liyongyang_yj@chinastock.com.cn

北京地区：田 薇 010-80927721 tianwei@chinastock.com.cn

褚 颖 010-80927755 chuying_yj@chinastock.com.cn

创造财富 担当责任
股票代码：601881.SH 06881.HK

THANKS

中国银河证券研究院