



MYBIOCAPITAL

美柏资本

# ADC 药物行业研究报告



# 2021

作者：周航



## 声明

### 数据本

数据能找到出处都尽量注明如遗漏请联系我们。

数据团队采取桌面研究、专家沟通、市场调查等研究方法制作。数据来源被认为是可靠的受调研方法及收集范围限制保证其准确性或完整性也保证包含信息和建议发生更改。报告中信息、意见等均参考应当对数据和意见进行独立评估。数据内容产生直接或间接损失

# 目录

<b>一、摘要</b>	<b>4</b>
<b>二、ADC 药物概述</b>	<b>4</b>
一)ADC 药物结构与特点	4
二)ADC 药物发展历史回顾与分析	5
<b>三、ADC 药物特点</b>	<b>10</b>
一)特异性结合	11
二)ADCC 效应	11
三)抑制源信号通路	11
四)旁观者效应	11
<b>四、ADC 药物技术分析</b>	<b>12</b>
一)抗体部分	12
二)毒素分子 (Payload)	14
三)连接子 (Linker)	15
四)ADC 药物生产技术	30
<b>五、ADC 药物全球研发概览</b>	<b>34</b>
一)ADC 药物研发靶点分布情况	35
二)全球主要在研 ADC 药物	37
<b>六、ADC 药物中国研发概览</b>	<b>38</b>
<b>七、国内外企业 ADC 管线一览</b>	<b>39</b>
一)国外领先 ADC 企业管线	39
二)国内 ADC 企业管线	42
<b>八、总结与展望</b>	<b>45</b>
一)总结	45
二)展望	45
<b>九、结语</b>	<b>46</b>

## 一、摘要

本研究在研究国内外 ADC 药物行业发展及药物研究开发进展情况总结分析赛道竞争格局对国内外研发情况进行分析比较并分析总结 ADC 药物行业发展趋势为中国制药产业决策者提供参考。

重要声明：内容及相关观点仅供参考不构成投资建议。

## 二、ADC 药物概述

抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugates ADC) 由靶向特异性抗原单克隆抗体药物和小分子细胞毒药物通过连接子偶联而成兼具传统小分子化疗药大杀伤效应及抗体药物肿瘤靶向性。

ADC 由三个主要部分组成：负责选择性识别癌细胞表面抗原的抗体负责杀死癌细胞药物载荷及连接抗体和有效载荷的连接子。ADC 药物依靠单抗对肿瘤细胞相关抗原特异性和靶向性达到肿瘤细胞并通过内吞作用进入细胞偶联链在细胞内低 PH 值或溶酶体蛋白作用断裂释放出细胞毒药物导致肿瘤细胞死亡。

抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 研究可追溯到 1980s 但是直到 2000 年首个抗体偶联药物商品名 Mylotarg Pfizer 研发才被 FDA 批准用于治疗急性粒细胞白血病但由于偶联技术、靶向性、毒性等受限完整抗体偶联药物在血液稳定导致致死性毒性的生于 2010 年撤市。这使原本明朗的 ADC 药物研究更蒙上了一层阴影。

但是随着 Takeda/Seattle Genetics 通过对原技术改进, 利用已成熟型抗体偶联技术开发了 brentuximab vedotin (SGN-35 商品名 Adcetris) 新型抗体偶联药物并于 2011 年被 FDA 批准用于治疗霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤。2013 年抗体偶联药物再次取得突破 Genentech/ImmunoGen 联合开发的 do-trastuzumab emtansine (T-DM1 商品名 Kadcyla) 被 FDA 批准用于 HER2 阳性乳腺癌这是首个针对实体瘤的抗体偶联药物。随着这两个药物研发成功 ADC 药物再次以火热状态进入人们研究视野。

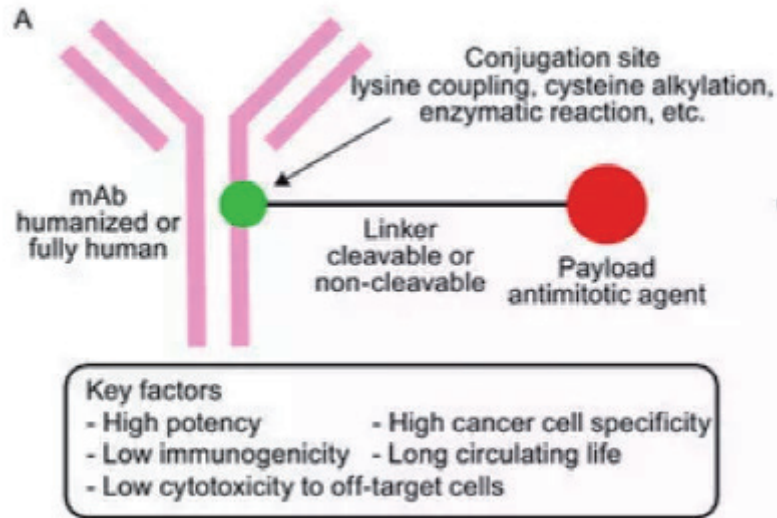
目前全球已有 2 款 ADC 药物获批 110 款候选药物正处于临床阶段。据弗若斯特沙利文 2020 年全球 ADC 药物规模预计达到 207 亿美元国内规模达到 42 亿美元。

### (一) ADC 药物结构与特点

ADC 药物由单克隆抗体、偶联链 (linker) 和细胞毒性小分子药物三部分组成。小分子药物通过偶联链连接至单抗 ADC 药物依靠单抗对肿瘤细胞相关抗原特异性和靶向性达到肿瘤细胞并通过内吞作用进入细胞偶联链在细胞内低 PH 值或溶酶体蛋白作用断裂释放出细胞毒药物。ADC 药物的出现填补了抗体药物和传统化疗药物之间的空白提高了药物的特异性并改善了治疗窗口。

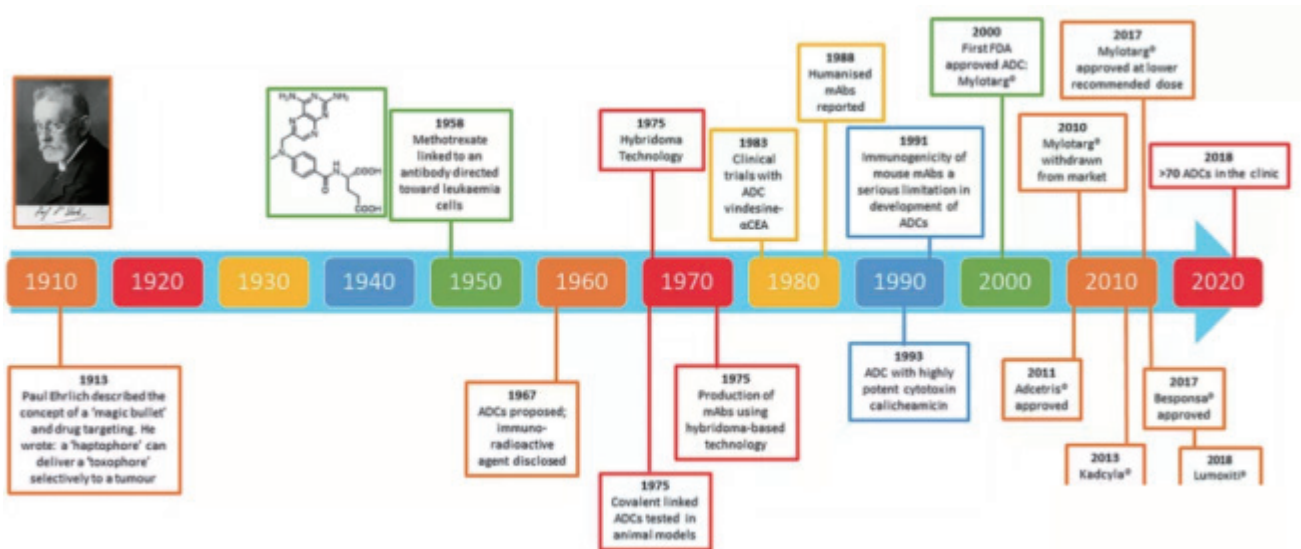
ADC 药物的设计思路是将抗体与细胞毒药物进行偶联从而同时发挥抗体高特异性与细胞毒小分子药物毒性利用抗体-

抗原高度靶向结合将药物输送至肿瘤部位将细胞毒药物强大细胞杀伤能力集中于肿瘤细胞降低正常组织副作用



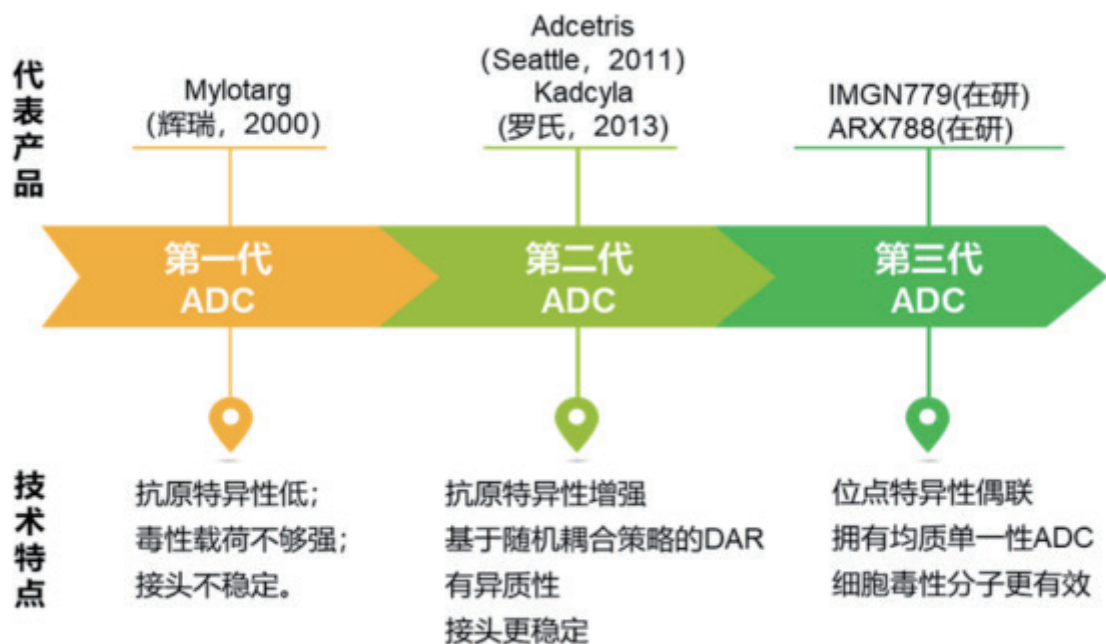
## (二) ADC 药物发展历史回顾与分析

抗体偶联药物 (ADC) 理论基础可追溯到 1913 年诺奖得主 Paul Ehrlich 提出的“魔法子弹”概念将能杀死癌细胞药物安装在特异性靶向癌细胞上就能实现定向杀死癌细胞而伤害人体正常细胞。1958 年 Mathe 首次将抗鼠白细胞免疫球蛋白与甲氨喋呤 (MTX) 偶联用白血病治疗但当时技术比较落后到 1983 年才出现首次成功的 ADC 临床试验。直到 2000 年辉瑞研发首个抗体偶联药物 Mylotarg 被 FDA 批准用于治疗急性粒细胞白血病但由于发现了严重致命性肝损伤辉瑞于 2010 年年主动撤市受此影响 ADC 药物研究前景也受到质疑。近年来随着偶联技术、小分子毒素及抗体修饰技术同步和突破 ADC 领域迎来重大突破 2019 年 FDA 批准了 3 款 ADC 药物上市从销售业绩来看较早上市的 Adcetris 及 Kadcyla 已突破 10 亿美元关卡跻身重磅炸弹行列研究热度迅速增长。



一个成功的 ADC 药物取决于两个关键因素。第一需要一个稳定可靠连接器连接抗体和载荷这个连接器在血浆循环中保持稳定并且在肿瘤细胞内吞后迅速切割优先选择地将载荷传递到肿瘤中并限制由于非靶向毒性引起的不良反应。连接器需要对溶酶体条件蛋白酶、酸性和还原介质敏感。第二个成功的关键因素是必须将一种强大细胞毒性剂偶联到抗体上。事实上由于载荷例如蒽环类药物效力较低第一批 ADC 特点是治疗指数较低导

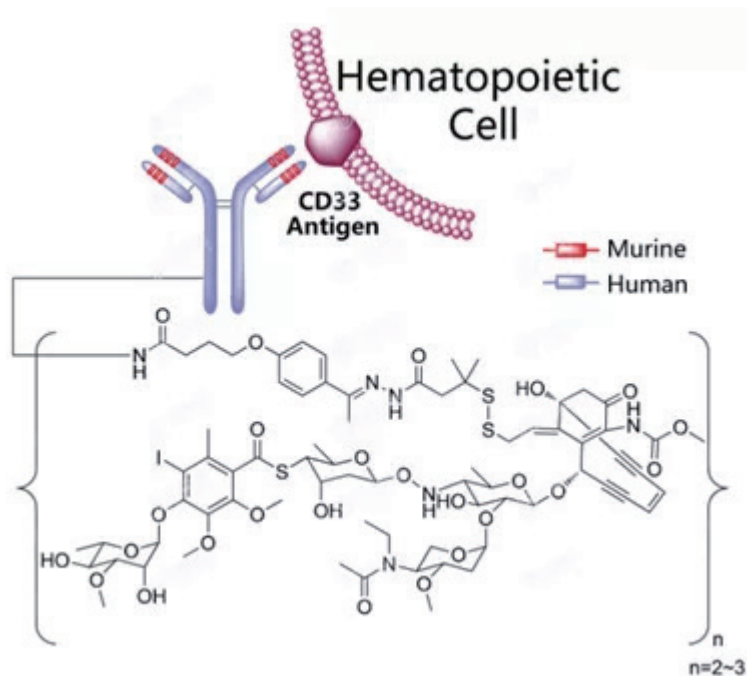
致到达最大耐受剂量 (MTD) 时治疗效果依然非常有限。



## 1. 第一代 ADC 药物

在第一代 ADC 药物中丝裂霉素 C伊达比星, 蒽环类N-乙酰马法兰阿霉素长春花生物碱和甲氨蝶呤等抗肿瘤药物主要通过可裂解糖接物酰胺或琥珀酰亚胺与鼠单抗偶联。

2000年美FDA批准首款抗体偶联药物 Gemtuzumab Ozogamicin商品名 Mylotarg, 惠氏,辉瑞子公靶点为 CD33, Gemtuzumab Ozogamicin 由三部分构成: 1) 重组人源化 IgG4 kappa 型单抗 Gemtuzumab; 2) 具细胞毒性的-乙酰基γ卡奇霉素; 3) 由 4-(4-acetylphenoxy)-butanoic acid (AcBut) 和 3-methyl-3-mercaptobutane hydrazide(dimethylhydrazide) 组成可裂解型双功能 Linker 分子。Linker 分子将卡奇霉素共价连接到单抗药物抗体比率 ADR 平均为 2~3。该药物被靶细胞内吞后通过水解 linker 释放卡奇霉素诱导双链 DNA 断裂致细胞周期停滞并凋亡。该药用于治疗 CD33 阳性的急性骨髓性白血病。



▲ Gemtuzumab Ozogamicin 结构式

随后发现与其它抗癌药物比较 Gemtuzumab Ozogamicin 没显著临床优势而且具严重毒性。2010 年，Gemtuzumab Ozogamicin 上市 10 年后主动撤出市场。Gemtuzumab Ozogamicin 潜在治疗缺陷包括连接物具有稳定性约 48 小时释放 50% 的学药物；药物中的奇霉素具高度疏水性与单抗结合率为 50% 毒性高 CMC 较差。此外也研究证明单抗 Gemtuzumab 可通过外排泵 (MDR1 和 MRP1) 从细胞中清除出去与其它抗癌药物比较没显著临床疗效。

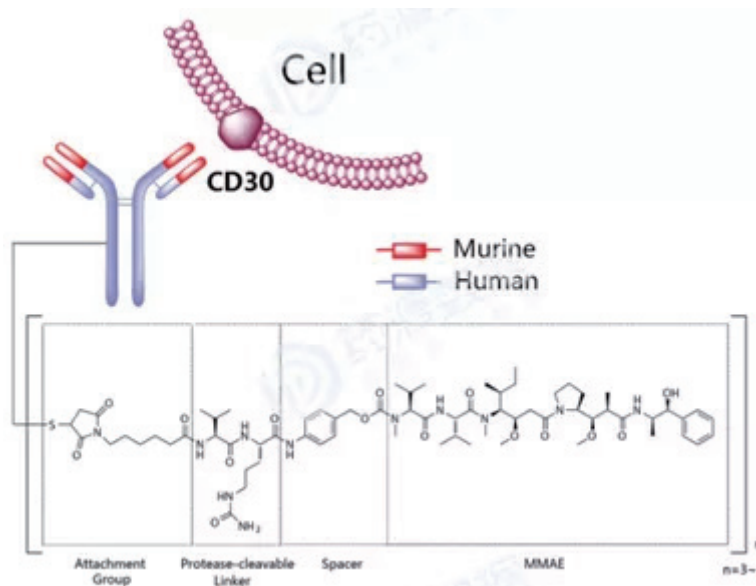
## 2. 第二代 ADC 药物

近 10 年单抗药物迅猛发展及更有效的抗癌小分子药物被陆续发现 (100-1000 倍)。第二代 ADC 药物比第一代具有更好的 MC 特性。第二代药物代表包括 Brentuximab vedotin, Ado-trastuzumab emtansine, Inotuzumab Ozogamicin。

然而第二代药物存在治疗窗口狭窄的问题主要原因在于低脱靶毒性与非结合小分子药物竞争肿瘤靶点。第二代药物具有药物 / 抗体比率 (DAR) 0-8。通常 DAR 超过 4 会显示低耐受性血浆清除效率高和体内作用能低 [3]。例如 Brentuximab vedotin 为 4, Ado-trastuzumab emtansine 为 3.5, Inotuzumab Ozogamicin 为 6。

### 1) Adcetris

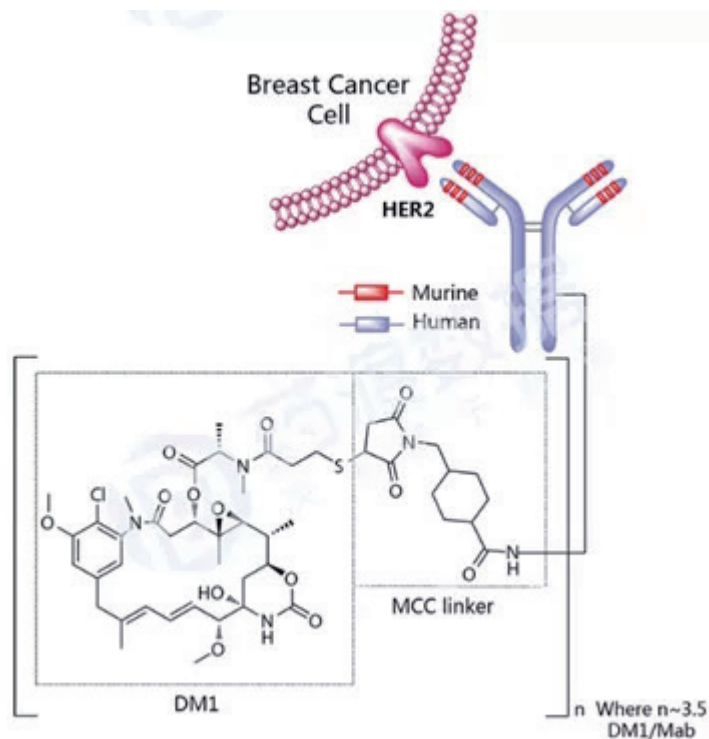
Brentuximab vedotin (商品名 Adcetris) 由 Seattle Genetics 和 Millennium 武田制药联合研发 2011 年 8 月获 FDA 批准上市靶点为 CD30 由三部分构成：1 靶向 CD30 嵌合型 IgG1 kappa 单抗 Brentuximab；2) 微管抑制剂 MMAE (monomethyl auristatin E)；3 蛋白酶裂解型 linker 分子 maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-p-aminobenzyloxycarbonyl (mc-val-cit-PABC)。Linker 通过半胱氨酸残基将 MMAE 共价偶联到单抗药物单抗比率 DAR 平均为 3-5。Brentuximab vedotin 被靶细胞内化后通过蛋白酶裂解来的 MMAE 可结合微管蛋白并破坏细胞微管网络导致细胞周期停滞和细胞凋亡。适应症为霍奇金淋巴瘤、系统性间变性大细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和蕈样真菌病。



▲ Brentuximab vedotin 结构式

### 2) Kadcylla

Ado-trastuzumab emtansine商品名 Kadcyla由基因泰克罗氏研发2013年2月获得FDA批准上市靶点为HER2由三部分构成：1) 靶向HER2的鼠单抗；2) 稳定硫醚类连接物 MCC(4-[N-maleimidomethyl]cyclohexane-1-carboxylate)；3) 紫素衍生物类型微管抑制剂 DM1。MCC-DM1 复合物称为 emtansine。药物抗体比率 DAR 平均值为 3.5。Ado-trastuzumab emtansine 通过抑制 HER2 信号通路和破坏微管网络诱导细胞周期停止和凋亡。适应症为 HER2 阳性且之前至少接受过曲妥珠单抗、taxane 单独或联合治疗的女性乳腺癌。

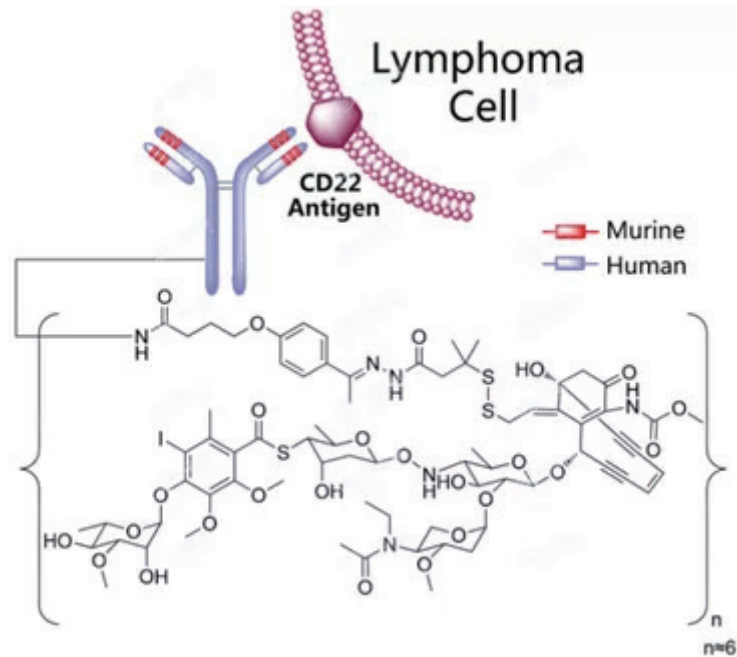


▲ Ado-trastuzumab emtansine 结构式

### 3) Besponsa

Inotuzumab Ozogamicin商品名 Besponsa由辉瑞和优时比联合开发,2017年6月获得欧洲药物管理局(EMA)批准上市2017年8月获FDA批准上市靶点为CD22由三部分组成：1)重组人源化 IgG4 kappa 型单抗 Inotuzumab；2)可引起胞内双链DNA断裂的N-乙酰-γ-卡里奇霉素(N-acetyl-γ-calicheamicin)；3)酸不稳定性的裂解型 linker 分子,即由4-(4-acetylphenoxy)-butanoic acid(AcBut)和3-methyl-3-mercaptopbutanehydrazide(也称 dimethylhydrazide)形成缩合物。linker 分子将N-乙酰-γ-卡里奇霉素偶联到单抗上每个单抗均负载为6个分布范围为2~8个。当Inotuzumab Ozogamicin结合于B细胞上的CD22抗原时它被内化至细胞其中细胞毒性剂被释放从而破坏细胞。适应症为单一疗法用于治疗成人复发或难治性CD22阳性的细胞前体急性淋巴细胞白血病(ALL)适用至少接受过一种酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗失败的费城染色体阳性(Ph+) 复发性或难治的细胞前体急性淋巴细胞白血病(ALL)成人患者。





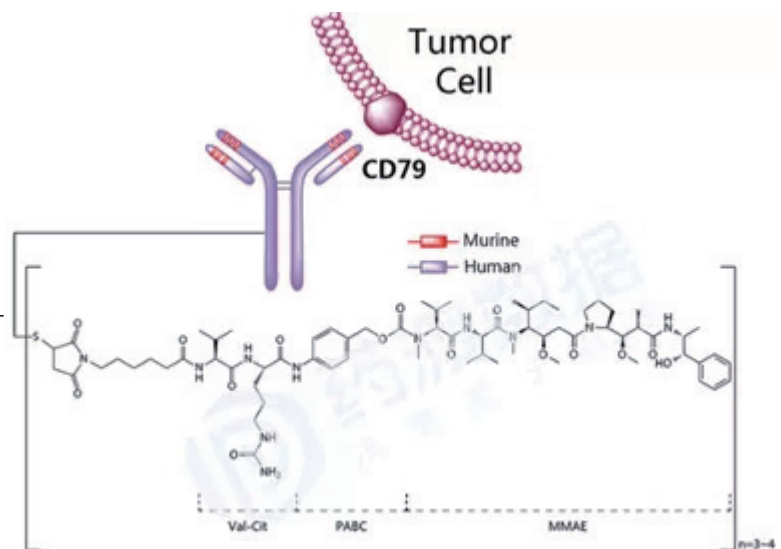
▲ Inotuzumab Ozogamicin 结构式

### 3. 第三代 ADC 药物

第三代药物的关键是位点特异性结合可确保具有精确 DAR 的抗体偶联药物另外在抗体优化连接物结合小分子药物方面可显著改善 ADC 药物的治疗作用代表药物分别是 Polatuzumab vedotin, Enfortumab vedotin, Fam-trastuzumab deruxtecan。通过小分子药物与单抗特异性结合从而开发 DAR 值为 2 或 4 的抗体偶联药物，没有增加药物毒性和联合免疫抗显著改善药物稳定性和药代动力学，增加药物活性和对具有低抗原水平细胞的高活性。

#### 1) Polivy

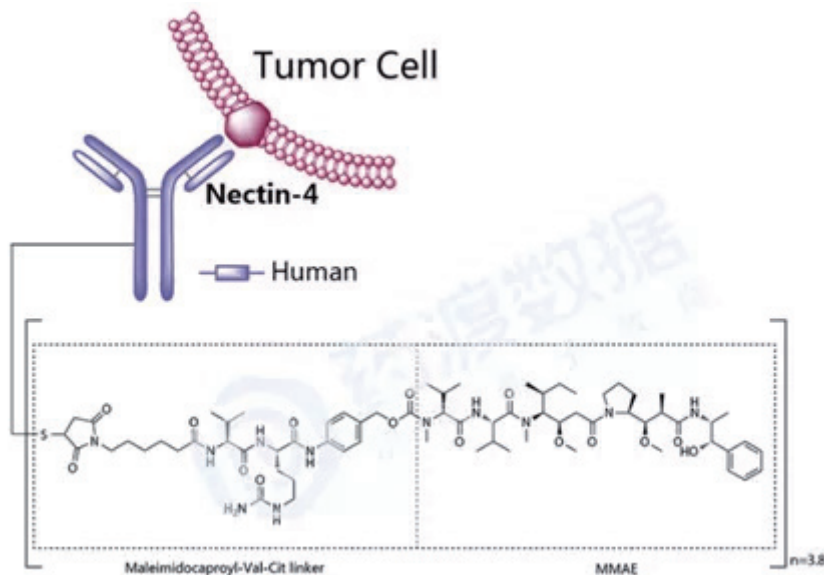
Polatuzumab vedotin (商品名 Polivy) 2019 年 6 月获得 FDA 批准上市，最初由基因泰克和罗氏 (Roche) 共同开发，之后日本中外制药 (Sankyo) 获得药物研发权。靶点为 CD79b，由三部分构成：1) 靶向 CD79b 的重组人源化 IgG1 kappa 单抗 Polatuzumab；2) 可裂解型 mc-val-cit-PABC (maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-paminobenzyloxycarbonyl) 类 Linker；3) 小分子药物 MMAE (甲基奥瑞他汀 E)。抗体和 MMAE 经 linker 共价偶联在半胱氨酸上，DAR 平均值为 3~4。被批准与苯达莫司汀 (Bendamustine) 联合治疗难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤成人患者。



▲ Polatuzumab vedotin 结构式

#### 2) Padcev

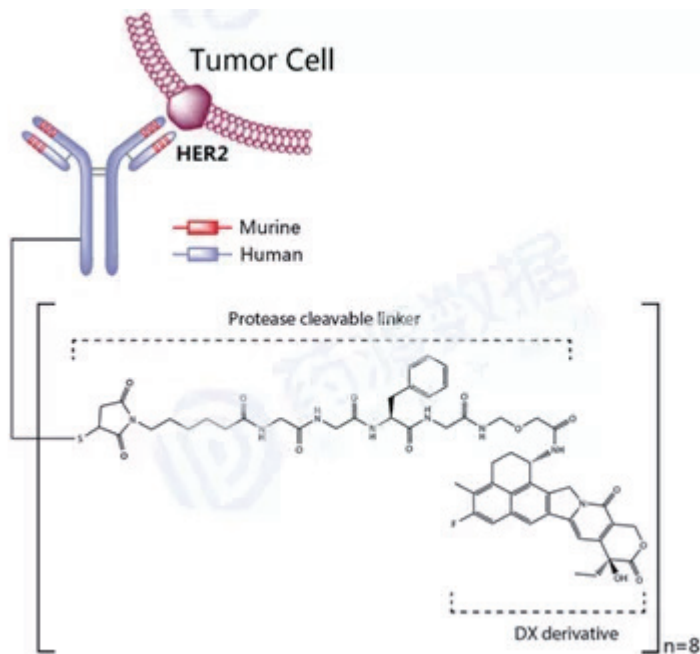
Enfortumab vedotin 商品名 Padcev 由 Agensys 安斯泰来和 Seattle Genetics 共同研发, 2019 年 12 月获 FDA 批准上市。靶点为结合素 4 (NECTIN4) Enfortumab vedotin 由三部分组成: 1) 重组全人源 IgG1 kappa 型单抗 enfortumab; 2) 可裂解型 mc-val-cit-PABC 的 linker 分子即 maleimidocaproyl-valyl-citrullinyl-p-aminobenzoyloxycarbonyl 型; 3) 小分子药物 MMAE, 一甲基澳瑞他汀 E。MMAE 通过 Linker 偶联到单抗的胱氨酸上, 药物单抗比率 DAR 平均为 3.8:1。被批准用既往接受过 PD-1 或 PD-L1 抑制剂和含铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者。



▲ Enfortumab vedotin 结构式

### 3) Enhertu

Fam-trastuzumab deruxtecan (商品名, Enhertu) 2019 年 12 月获 FDA 批准上市由第一三共开发。Fam-trastuzumab deruxtecan 是一种靶向于 HER2 的抗体偶联药物由三部分构成: 1) 重组人源化 IgG1 kappa 型抗 HER2 单克隆抗体 trastuzumab; 2) 组织蛋白酶 B 可裂解的肽 GGFG 分子型 Linker; 3) 氟伐麦拓扑异构酶 I 抑制作用喹啉衍生物。氟伐麦通过 linker 偶联到单抗的胱氨酸上平均 DAR 值为 8。被批准用既往接受至少 2 种抗 HER2 治疗失败的切除或转移性 HER2 阳性乳腺癌成人患者治疗。

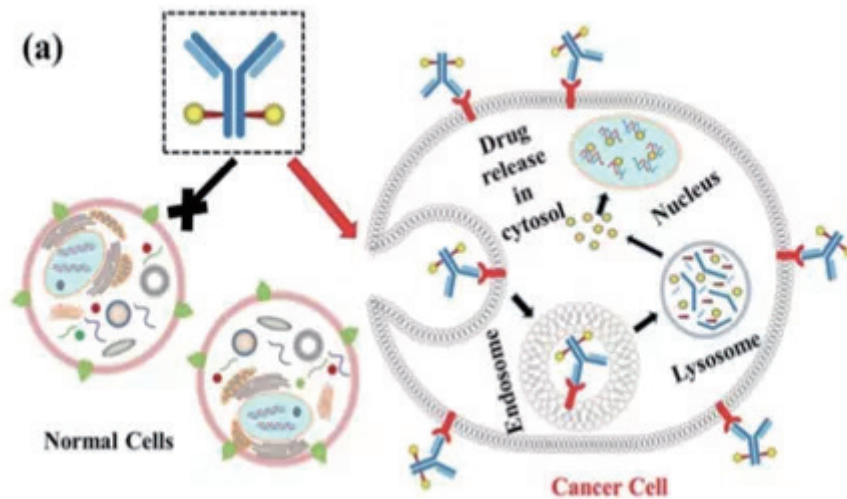


▲ Fam-trastuzumab deruxtecan 结构式

## 三、ADC 药物特点

## (一) 特异性结合

抗体偶联药物通过其“弹头”部分特异性结合癌细胞抗原表位，经抗原介导的吞作用进入癌细胞内部，在细胞内部通过特殊环境（如溶酶体或低 pH 值环境）释放出“弹头”高活性细胞毒性药物，最终实现特异性杀死癌细胞，其作用机制详见图。抗体偶联药物也被认为是更高级药物递送系统，其抗癌作用机制和抗体药物完全不同，在业内被誉为具有新作用机制的抗体升级版药物。



▲图：ADC 药物机制

## (二) ADCC 效应

抗体偶联药物提高了抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 该类药物的 Fab 段结合病毒感染细胞或肿瘤细胞表面抗原表位，其抗体的 c 段与杀伤细胞 (NK 细胞、巨噬细胞等) 表面的 cR 结合从而介导杀伤细胞 NK 细胞、巨噬细胞等直接杀伤癌细胞。

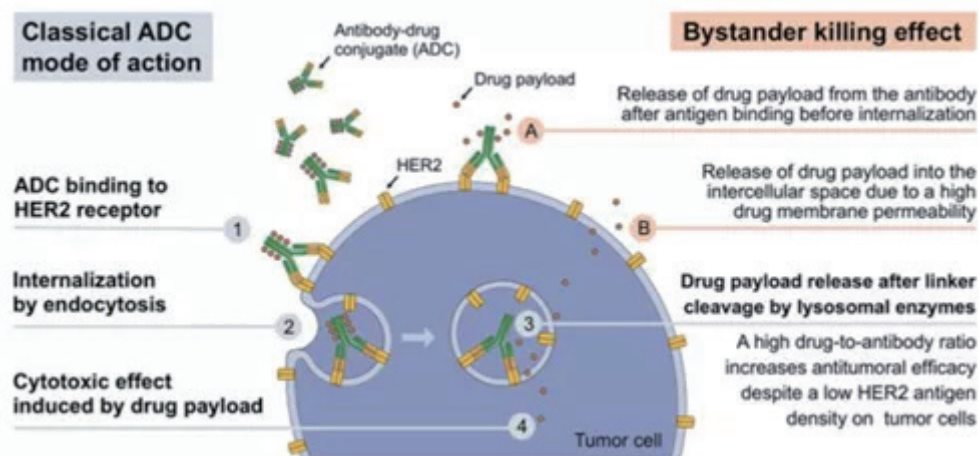
## (三) 抑制下游信号通路

抗体偶联药物的 Fab 部分特异性结合癌细胞表面抗原靶点抑制抗原受体下游信号传导如罗氏抗体偶联药物 Kadcyla 的 Fab 部分可与癌细胞 HER2 受体结合抑制 HER2 与 HER1、HER3 或 HER4 形成异源二聚体抑制细胞生长信号传导通路。同时 HER2 可活化多种下游信号传导通路包括 PI3K、MAPK 等 Kadcyla 的 Fab 部分阻碍了这些信号通路的正常传导，将癌细胞阻滞于调定点诱导癌细胞凋亡。

## (四) 旁观者效应

“旁观者效应” (bystander): 抗体偶联药物在癌细胞内释放药物或连接子-药物组合物是可渗透或跨膜这些释放的药物能够杀死相邻癌细胞这种现象称为“旁观者效应”。实体肿瘤细胞抗原表达通常是异质性因此抗体偶联药物可能无法直接就地杀伤邻近抗原阴性癌细胞当抗体偶联药物在癌细胞外或靶细胞内释放细胞毒素后可释放出分子

药物杀死抗原阳性癌细胞还可通过旁观者效应杀死附近其他癌细胞。同时该类药物旁观者效应还破坏了肿瘤生长环境如肿瘤基质细胞和肿瘤血管从而进一步增强杀伤癌细胞作用



▲图：ADC 药物“旁观者”效应

## 四、ADC 药物技术分析

ADC 药物由 3 部分组成抗体、连接子和毒物由于成分组合复杂多变为快速跟随提供更为广阔机会但每一部分改变都会对疗效造成巨大影响其实对机制的解和工艺方面要求十分之高是一条宽进严出赛道。

### （一）抗体部分

#### 1. 靶点选择 (Target)

ADC 药物目前主要应用肿瘤领域因此要求抗原靶标能够在肿瘤细胞高表达而在正常组织中低表达或者表达或仅在特定组织类型中表达。其次目标抗原应该存在于细胞表面循环的 Ab 可进入。同时抗原靶标应具有定的内吞能力触发 ADC- 抗原复合物进入到细胞内。而肿瘤细胞表面抗原数量通常低抗原 - 抗体复合物的化过程通常效率低靶点选择具有定挑战性。

目前已上市的 ADC 药物中 CD22、CD30、CD33、CD79b、BCMA 等 5 个靶点适应症为血液瘤；HER2、Nectin-4、Trop-2 这 3 个靶点适应症为实体瘤。在 ADC 药物研发中翻了超过 50 种靶点除了以几种已上市产品外针对 CD19、Mesothelin、PSMA、EGFR、Nectin-4、CD56、CD138、CD74 等的 ADC 药物也进展较快或较为热门。

#### 2. 抗体选择 (Target)

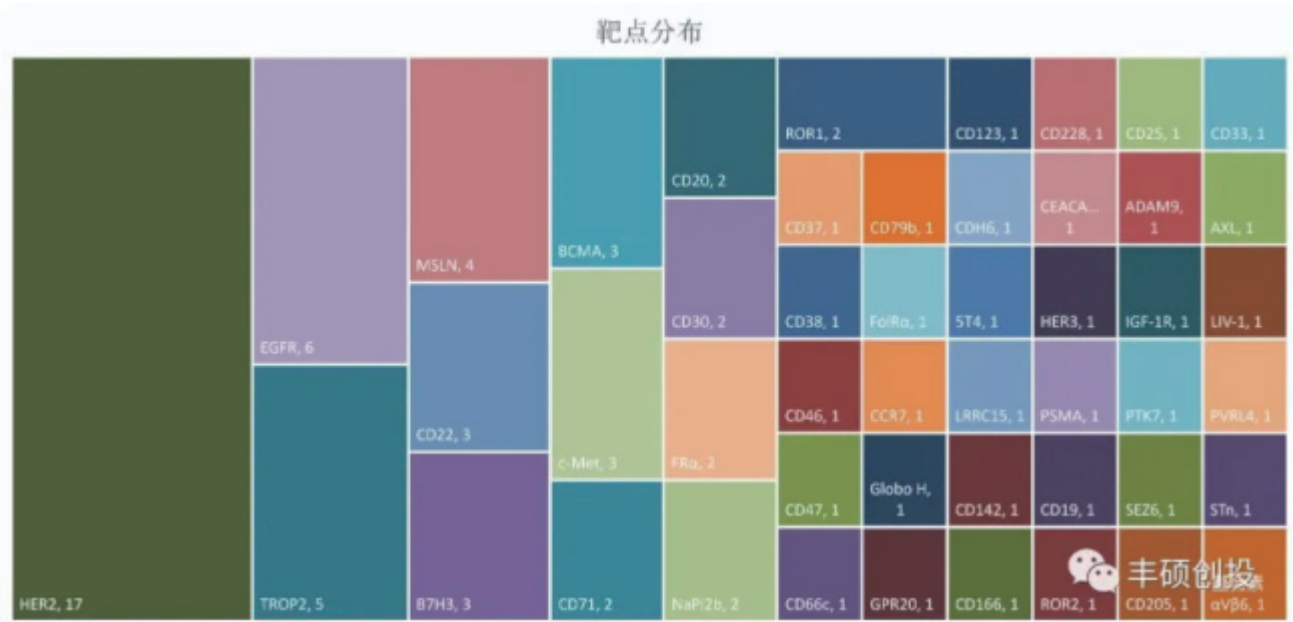
高特异性和高亲和力是 ADC 药物中抗体应具有重要特征。此外抗体还应具有低免疫原性、低交叉反应性、适当连接结合特性。目前 ADC 抗体都是 IgG 分子因其对靶点抗原亲和力和在血液中长期稳定性。

人 IgG1 和 IgG3 具有相对强的抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC), IgG3 抗体因其铰链较长且多态性较高半衰期较短使其成为 ADC 理想选择。人 IgG4 还具有抗体依赖性细胞吞噬作用 (ADCP) 但 IgG4 会发

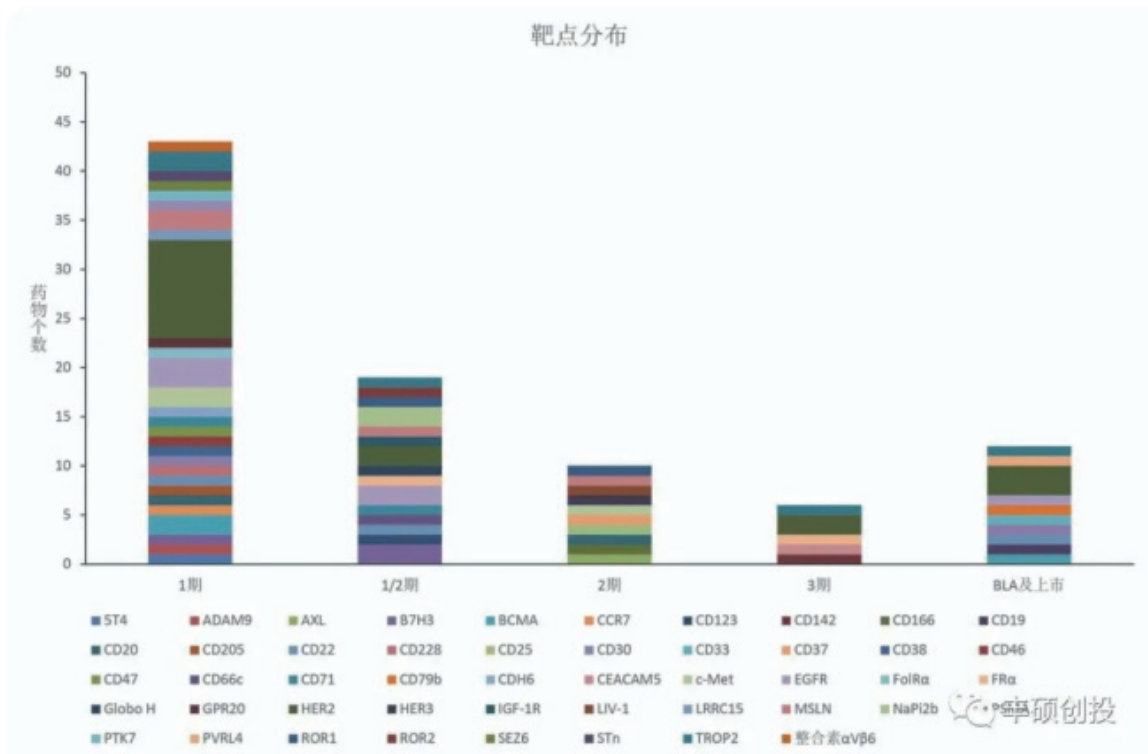
生 Fab 臂交换可能形成新融合 IgG4；IgG2 具独特的硫键异构结构和更复杂的链区；相比其它 IgG 分子 IgG1 融合活性更好且更易于生产多为 ADC 药物开发的首选。

早期的 DC 多鼠源或嵌合抗体容易引起人抗鼠抗体反应目前 ADC 开发均采用源化抗体或全人源化抗体。

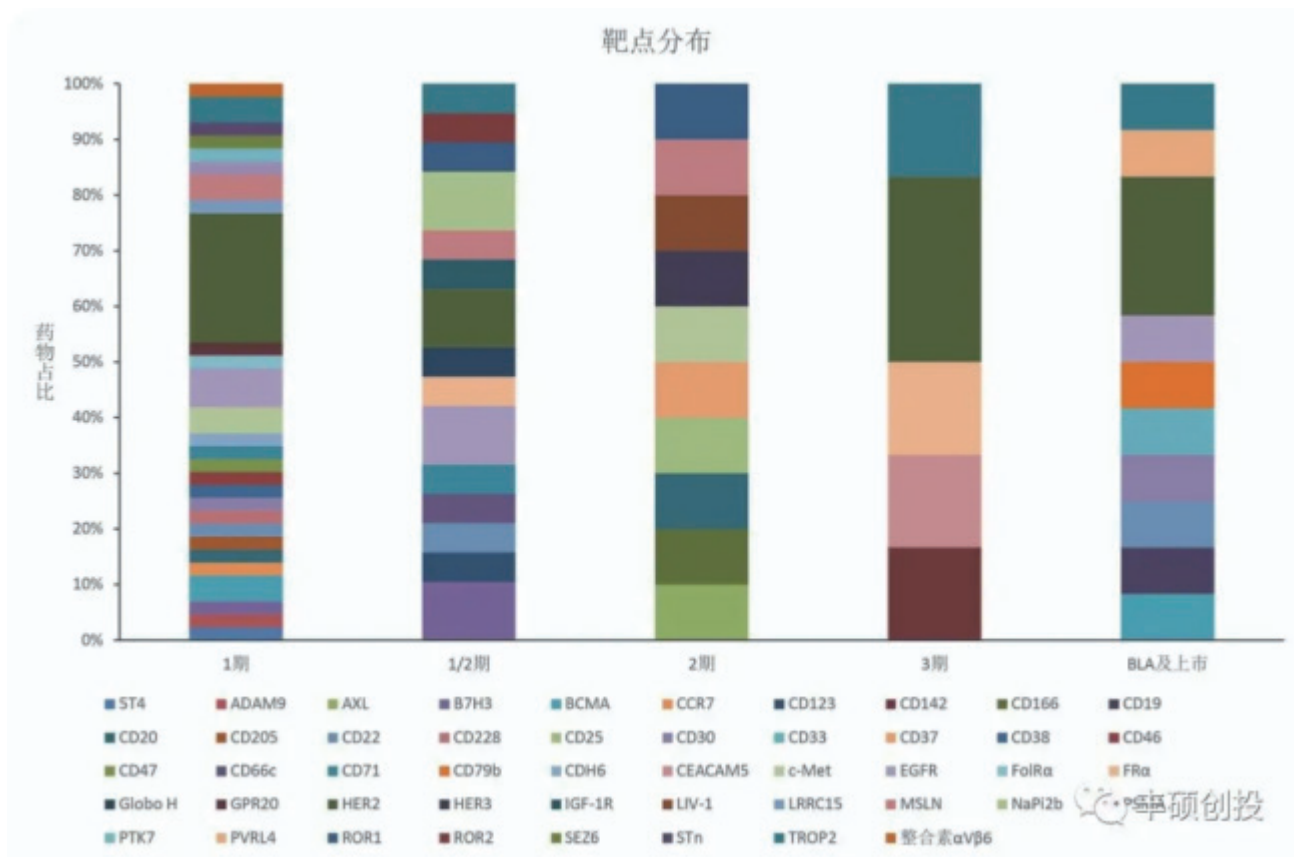
处于临床及上市阶段的 DC 药物涉及靶点大约有 8 个重复最多的靶点是 HER2、EGFR、TROP2 和 MSLN。



虽说是有个重复较多靶点但整体上来看 ADC 抗体靶点选择上分布是十分零散的这么多靶点大大丰富了 ADC 适应症范围也避免了由于单个靶点抗原表达下调、缺失、突变或内源性配体存在而造成耐药性。



另外,ADC 抗体部分最为关键因素在于它的吞性而是阻断功能。虽说这么多新靶点的吞性到底孰优孰劣目前仍需做大量研究但已 羸 抗体部分由单抗延伸到双抗了往更具挑战性的面去开发了如 Zymeworks/ 百济神州 的 W-49。

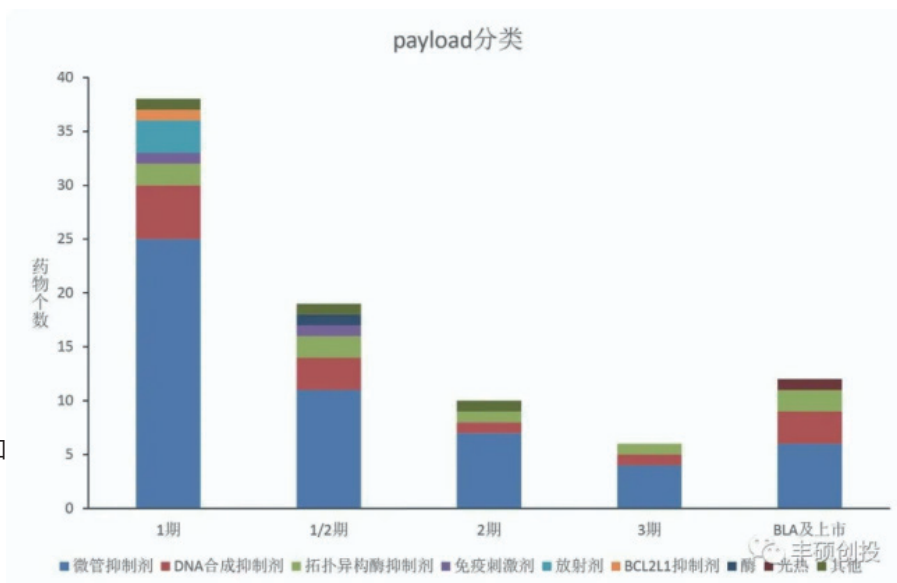


## (二) 毒素分子 (Payload)

毒素分子是 ADC 药物研发成功的关键因素注射入体内 纳体仅微小的部分聚集在实体瘤组织中因此首先具备亚纳摩尔级 酶性分子 (IC50 值在 0.01-0.1nM) 才是合适的 payloads。

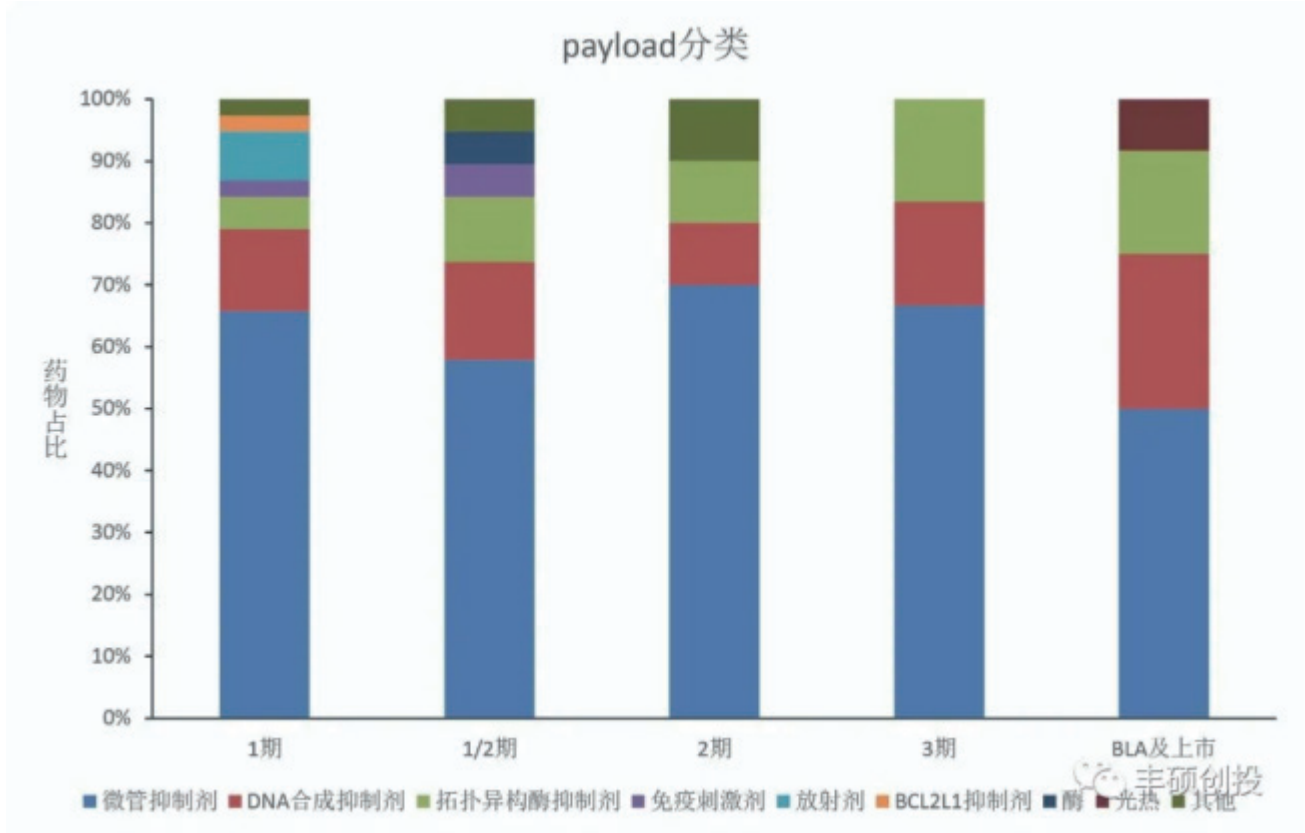
另外毒性分子必须具有偶联 适 能基团强大 胞毒性具 疏水性且在生理条件非常稳定。

毒素方面目前大约披露了 85 款药物 酶素按照毒素类型绝大多数都是微管抑制剂和 DNA 合成抑制剂。从早期临床阶段来看毒素 酶类逐渐变得越来越多样化免疫刺激剂 (TLR7/8)、放射剂 (Thorium-227) 和 酶 D0S47 脲酶提高 pH 酶不再局限于传统的分子细胞毒性药物。



每种小分子药物时间长了会自然而然地产生耐药性因此开发出更多种类的payload是十分具有差异化优势的前段时间 Science Translational Medicine 刊文了一种新型毒素类似“合成致死”PARP 抑制剂隔山打牛原理，利用 OLR2A 抑制剂  $\alpha$ -amanitin 来杀灭 17p 缺失突变的 ER2 低表达乳腺癌。它直接针对 17p 基因而是针对对它十分敏感的 OLR2A 酶新型毒素选择上仍存在十分广阔的可能性。

2020 年 8 月批准了世界上首种“光免疫疗法”cetuximab sarotalocar 同样属于 ADC 范畴但它连接的 payload 是毒素，而是一种光敏材料 IRDye®700DX 通过体外照射近红外线使癌细胞受热而死。



### (三) 连接子 (Linker)

尽管根据肿瘤细胞类型选择特异性抗体和 payloads 很重要但就药代动力学药理学和治疗窗口来说通过选择合适的 linker 来约束抗体和 payloads 是成功构建 ADC 的关键。连接子加入后应诱导聚集并且需要确保可接受的 PK 特性，同时限制其在血浆中过早释放稳定性并防止毒性分子在靶向作用点释放。理想的 linker 必须满足以下条件：1) linker 需要在血液循环系统中稳定存在而定位在肿瘤细胞内或附近时能快速释放活性 payloads；linker 的稳定性会导致 payloads 过早释放造成对正常组织细胞损伤。也有项临床研究显示毒素生物碱的 DC 稳定性与免疫反应呈相反的关系。因此对于抗体肿瘤组织和 payloads 组合确定最佳稳定性的 linker 非常重要。2) ADC 一旦被内化到靶肿瘤组织中 linker 需要具备快速裂解并释放毒性分子的能力。3) 疏水性也是 linker 考虑的一个重要特性疏水性连接基团和疏水性 payloads 通常会促进 ADC 小分子聚集从而而引起免疫原性。

连接子目前主要分为两大类：一种为可切割型 linker (acid-labile linkers, protease cleavable linkers, disulfide linkers), ADC 药物的主要类型；另一种为不可切割型 linker 区别在于是否会在细胞内被降解。

设计可切割的 linker 是选择在血液系统和肿瘤细胞环境差异例如酸敏感 linker 通常在血液中非常稳定但在低

PH 值酶体中稳定并快速降解释放游离活性毒分子 (Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin))。同样对蛋白酶敏感的 protease cleavable linkers 在血液中很稳定但在富含蛋白酶识别其特定蛋白序列酶体中迅速被切割释放出活性毒分子正如 Val-Cit 二肽交联键被胞内 cathepsins 酶迅速水解 (Adcetris(brentuximab vedotin) )。设计的二硫键交联的 linker 利用胞内还原谷胱甘肽水平表达还原二硫键在胞内释放出毒性分子 (IMGN-901 (anti-CD56-maytansine))。

不可切割 linker 由抗蛋白酶降解稳定键构成在血液中非常稳定其依赖 ADC 抗体成分被胞质和溶酶体蛋白酶完全降解最终释放出与降解抗体衍生氨基酸残基相连的 payload 来杀伤癌细胞 (例 ado-trastuzumab emtansine T-DM1, 或 Kadcyla)。同时不可切割 linker 的 ADC 药物在胞外能释放能靠“旁观效应”杀死附近癌细胞。

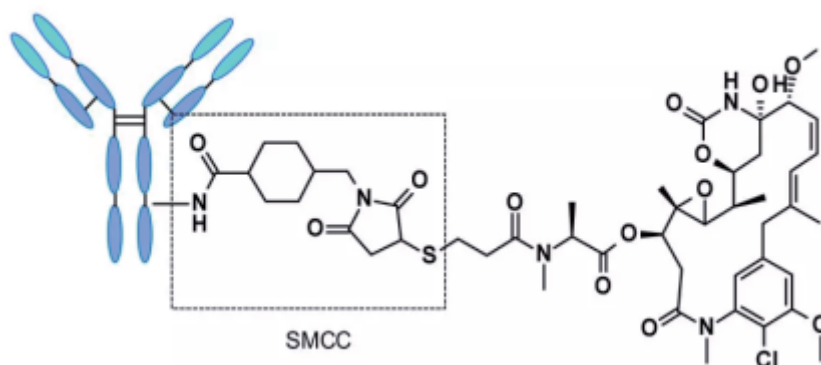
当然选择哪类型的 linker 与靶标选择密切相关。在具有切割 linker 的 ADC 药物中靶标为 B 细胞抗原 (CD19, CD20, CD21, CD22, CD79b, CD180) 被证实在体内非常有效。相反带有不可切割 linker 的 ADC 药物中被证实在体内内吞并快速转运到溶酶体靶标包括 CD22, CD79b。

保证游离药物在肿瘤细胞内特异释放是选择 Linker 最终目标同时对药物毒性控制也非常重要。最终要通过 case by case 的分析来决定如何化选择合适 linker, 靶标和毒物分子来平衡 ADC 药物的有效性和毒性。

现将一些常见 linker 介绍如下

## 1. 不可切割连接子

基于不可切割 linker 的 ADC 必须被内化抗体部分需要被溶酶体蛋白酶降解释放活性分子。在 ADC 开发过程中已经探索了许多不可切割 linker 最具代表性的是 N-琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基环己烷-1-羧酸盐) (SMCC), Kadcyla 就是这种类型连接子。



这种结构的降解代谢导致 Lys-SMC-DM1 成为主要肿瘤代谢物。此外与这种连接子相连药物通常能发挥旁观者效应因为释放的降解代谢产物通透性较差。目前研究主要集中在可切割 linker 上。

## 2. 可切割连接子

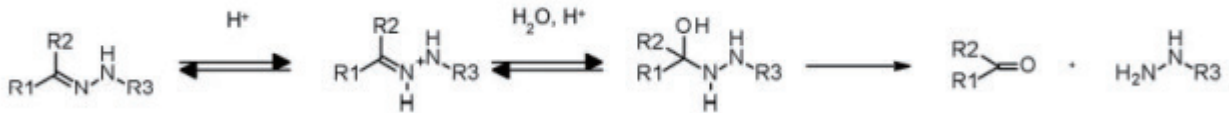
可切割连接子对于体内化和胞内化 ADC 设计同样可行因为释放是由切割位点溶酶体和 / 或肿瘤环境物质触发的可切割连接子可以分为两大类：酶依赖性和化学即非酶依赖性连接子。



## 2.1 化学依赖性连接子

含有硫键连接子受到硫醇酶核攻击释放活性载。尽管血浆中人血清白蛋白 (HSA) 酪原形式就是最丰富硫醇, 但它对大分子酶反应性很差。胞浆中还含有高水平的胱甘肽 (GSH) 这是一种含巯基的肽很容易与 S- 亲核蛋白发生反应。血液微摩尔范围和细胞质毫摩尔范围中 GSH 浓度差异以癌细胞引起酶化应激酶于药物在癌细胞内优先释放。含有硫键连接子主要与巯基类酶相关。二硫键反应性可由空间位阻调节:  $\alpha$ - 甲基替换显著影响还原速率和对硫醇 - 二硫键交换酶性。

脲连接子显示出依赖于 pH 稳定性在中性 pH 稳定并在酸性介质中水解内体的 H<6 溶酶体的 H<5 形成相应酮和脲。该方法已成功应用 IMMU-110 包含一个可裂解酰基脲连接子由 4- 马来酰亚胺甲基环己烷 -1- 羧酸盐 (MCC) 脲脲与阿霉素中存在酮基反应中形成。脲连接体也使用卡利霉素家族酶在这种情况释放是由两步活化过程触发的第一步酸敏感脲被水解第二步二硫键被 GSH 还原巯基中间体环化。这种连接子已经上市的 lylotarg 和 Besponsa 中但是它们在血浆中稳定性远低于预期也如其他可切割连接子吸引人。



## 2.2 酶依赖性连接子

为了限制酶在内化前释放从而防止或最小化目标细胞外酶溶解酶体蛋白质组成为寻找能够降解 ADC 并酶浓度存在酶的理场所

### 组织蛋白酶 -B

组织蛋白酶 B 是一种半胱氨酸蛋白酶存在于哺乳动物晚期内体和溶酶体中在许多癌细胞中也过度表达。最初, 一种可切割的肽作为组织蛋白酶 B 底物阿霉素前药这项工作建立了 SAR 的肽部分: P1 位置需要亲水性残基瓜氨酸或精氨酸而 P2 位置脂性残基增强血浆稳定性苯丙氨酸、缬氨酸或丙氨酸。

此外还引入了一个自降解间隔子来促进酶入从而限制了酶位阻: 对氨基苯基氨基甲酸酯 (PABA) 在酸性介质中自发 1,6- 消除释放二氧化碳、对氮杂酰甲酰胺和阿霉素。最终这一发现从前药转到 ADC 领域证明了 Val-Cit 和 Phe-Lys 二肽连接子酶原驱动酶胞活性。

Val-Cit 二肽是 ADCs 中最常裂解连接子目前有 25 个分子处于临床阶段可能是由于其整体良好的浆稳定性、释放行为和化学可牵引性。两个已获批的 DC 药物 (Adcetris 和 Polivy) 都使用相同连接子 mc-VC-PABC 其中包含马来酰亚胺基间隔子、作为组织蛋白酶底物酶 Val Cit 二肽序列和 PABC 自降解间隔子。

Val-Ala 二肽也被广泛应用有 7 个分子处于临床阶段进展最快酶 Loncastuximab tesirine 其包括一个聚乙二醇化间隔子平衡属于 PBD 二聚体家族酶 SG3199 酶脂性。

研究表明由于沉淀和聚集 Val-Cit 很难实现高 DAR。相反 Val-Ala 连接子允许 DAR 高达 7.4 且聚集酶 (<10%)。与 Val-Cit 相比 Val-Ala 酶水性较低这解释了为什么这种连接子在亲脂性酶 PBD 二聚体方面表现卓越, 7 个临床候选 ADC 的 Val-Ala 连接子都连接 PBD。

一些研究将 Val-Cit 和 Val-Ala 二肽结构与 MMAE 酶连接进行了比较。在非内化抗体情况酶到工程化半胱氨酸的 Val-Cit 和 Val-Ala 连接子都表现出类似特征并且比 Val-Lys 和 Val-Arg 类似物表现出更好性能。在酶

随机半胱氨酸结合酶 Her2 ADC 情况与 Val-Cit 相比 Val-Ala 在高 DAR 结构中显示出较少聚集性。另一方面，两种连接子显示出相似缓冲稳定性、组织蛋白酶 B 释放效率、细胞活性和组织病理学特征。

四肽 Gly-Gly-Phe-Gly 显示出稳定和酶切割连接子特性已上市的 DC 药物 Enhertu 此类连接子。第一三共的 nhertu 是一种血浆稳定的 DC DAR 为 7.7 在溶酶体中发生蛋白酶降解释放 DX-8951f 这是一种酶抑制剂来源于 exatecan。由于连接子倍增溶剂达到如此高的 AR 是非常可观因为它与广泛确立原理相矛盾即高 DAR 结合物可能具有较差的动力学特征。这里酶降解间隔子是酶和紧凑的胺化而 Val-Cit 连接子 ABC。

## 磷酸酶和焦磷酸酶

与组织蛋白酶一样焦磷酸酶和磷酸酶也是在溶酶体中选择性表达的解酶。2016 年默克研究人员设计了含磷酸和焦磷酸连接子与组织蛋白酶 B 敏感的 Val-Cit-PABA 搭配旨在传递糖皮质激素：磷酸盐 / 焦磷酸盐部分结合在自降解间隔子 PABA 和酶之间。内化后酶可通过组织蛋白酶 B、自降解间隔子和磷酸酶 (n=1) 顺序释放。对于焦磷酸酯 (n=2) 可能需要另一个涉及焦磷酸酶的步骤。

这种亲水性和永久性带电基团优点是溶解性能够与亲脂性糖皮质激素衍生物进行生物偶联而且促进 ADC 纯化，ADC 中残余连接子少于 0.10%。含磷酸和焦磷酸的 DC 在体外都具有活性。

默克一组研究人员还开发了一种独特酶于焦磷酸酶连接子释放含羟基酶地塞米松和丙酸氟替卡松。

此外羟基附着点性质对酶释放至关重要。地塞米松的醇效果良好而更受阻酶替卡松的醇需要一个缩醛间隔子，从而实现可接受酶放。两种 ADC 在体外均表现出良好稳定性对肿瘤细胞系具有强活性。

## $\beta$ - 葡萄糖醛酸酶

$\beta$ - 葡萄糖醛酸酶是一类糖苷酶催化  $\beta$ - 葡萄糖醛酸残基的解它在溶酶体和肿瘤间质中高表达。西雅图遗传学研究人员于 2006 年发表了一项开创性的作抗 CD70 ADC 包含葡萄糖醛酸连接子葡萄糖醛酸附着在自降解间隔子上。这种连接子表现出低水平聚集、高血浆稳定性、及强大的体内功效。

该连接子还通过一个额外的甲基乙二胺 (DMED) 自降解间隔子应用其他含胺酶如喜树碱类似物、SN38、杜卡霉素和苦参碱。释放顺序从水解  $\beta$ - 葡萄糖醛酸到自降解间隔子 DMED 的一个环化反应自发发生形成 1,3- 二甲基咪唑啉 -2- 酮并最终释放含羟基药物。由于连接子酶水性与组织蛋白酶敏感连接子相比该技术使 DC 的 AR=8 制备更为容易。

## $\beta$ - 半乳糖苷酶

最近了一种酶- 半乳糖苷酶裂解连接子的 DC 其中包含 PEG10 间隔子。间隔子被硝基取代提高自降解速率。类比  $\beta$ - 葡萄糖醛酸酶连接子其解离机制涉及水解  $\beta$ - 半乳糖苷酶部分它赋予化学前体亲水性。另一个优势是  $\beta$ - 半乳糖苷酶存在于溶酶体中而  $\beta$ - 葡萄糖醛酸酶在溶酶体中表达也在实体瘤微环境中表达。研究证明在抗 HER2- ADCs 释放 MMAE 酶酶  $\beta$ - 半乳糖苷酶连接子的 DC 在体外和体内均比 T-DM1 更为酶。

## 硫酸酯酶

最近出现了硫酸酯酶裂解连接子硫酸酯酶在几种癌症类型中过度表达表现出潜在选择性。研究涉及 MMAE 为

救截的 Her2 抗体与缬氨酸切割 Val-Cit 和 Val-Ala 连接子相比硫酸酯酶连接子对 Her2+ 细胞系显示出相似效力。

对 ADC 来说连接子需要两个：第一它要保证 ADC 在血液中稳定；第二它要保证 ADC 能精准地将效应分子在目标位置释放。连接子在其发展过程中碰到了许多问题大致如下：

1) 无法精准地在肿瘤区域释放效应分子而在正常组织释放。例如辉瑞的 Mylotarg 就是因为连接子区域选择性地释放效应分子而导致脱靶毒性在 2010 年 Mylotarg 因肝毒性而撤市虽然 2017 年又恢复了上市但 FDA 对它打上了黑匣子标签；

2) 丁二酰亚胺连接子发生 retro-Michael-addition 反应而影响 ADC 效果。最典型例子就是琥珀酰亚胺基 -4-N(马来酰亚胺基甲基环己烷-1-甲酸酯)连接子 SMCC 连接子这种连接子在血浆中 120h 后将只剩下 8%；

3) 连接子与效应分子连接方式很欠缺。随着人们对 ADC 研究越来越多效应分子种类也急剧增加但连接子种类相对还是比较少无法跟上效应分子开发速度。

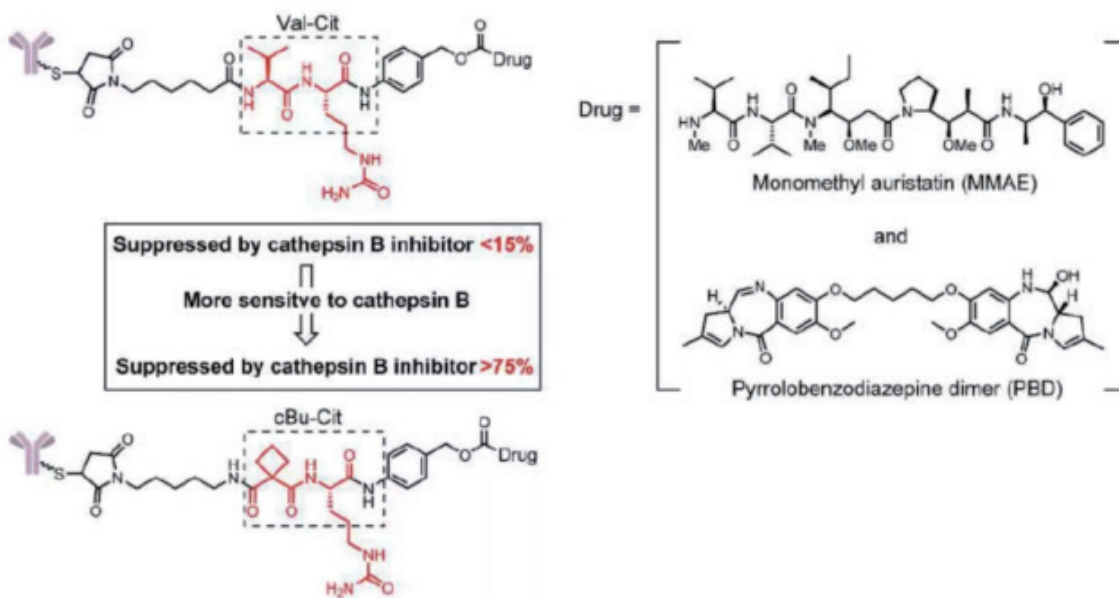
下面一部分将从四个方面介绍连接子最新进展：连接子断裂位点、连接子与抗体连接方式、连接子与效应分子连接方式、连接子的 DME 特性。

### 连接子断裂位点

连接子断裂直接控制着效应分子释放要想减少 ADC 脱靶毒性就必须设计出具有选择性断裂位点。

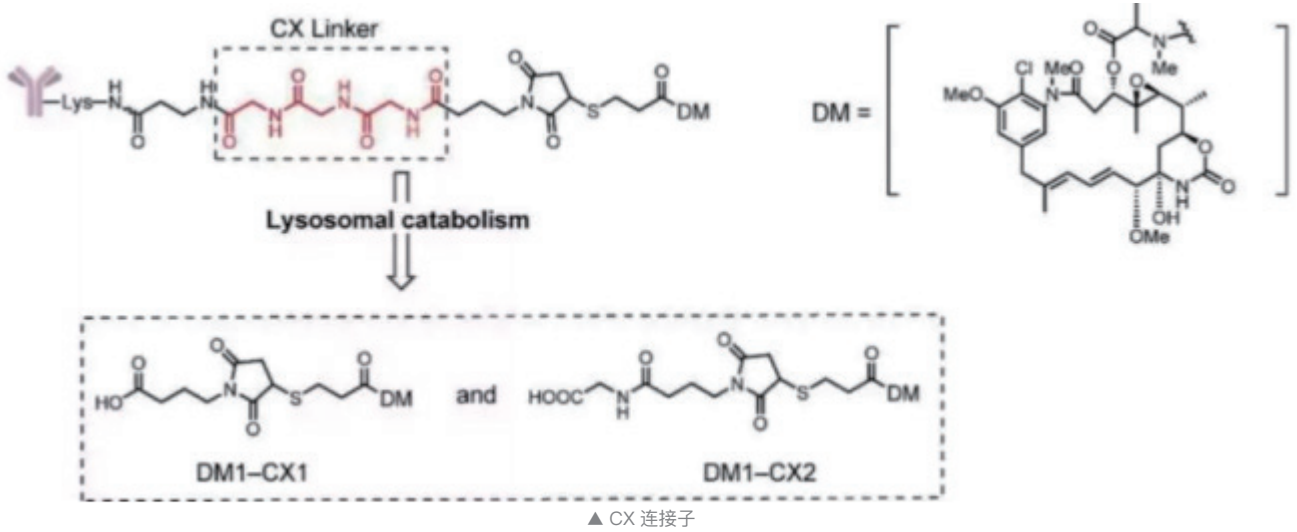
## 1) 组蛋白酶解位点

Val-Cit 连接子是个典型例子这种连接子可被多种组蛋白酶 (B、K、L 等) 水解导致采用这种连接子的 ADC 会产生很大毒性因为除了组蛋白酶 B 在肿瘤细胞特异性高表达其他组蛋白酶在正常细胞也高表达。后来将缬氨酸的丙基替换成四元环后称 cBu-Cit 连接子连接子就只对组蛋白酶 B 敏感大大提高了选择性与此同时还依旧保持与 Val-Cit 连接子一致性。



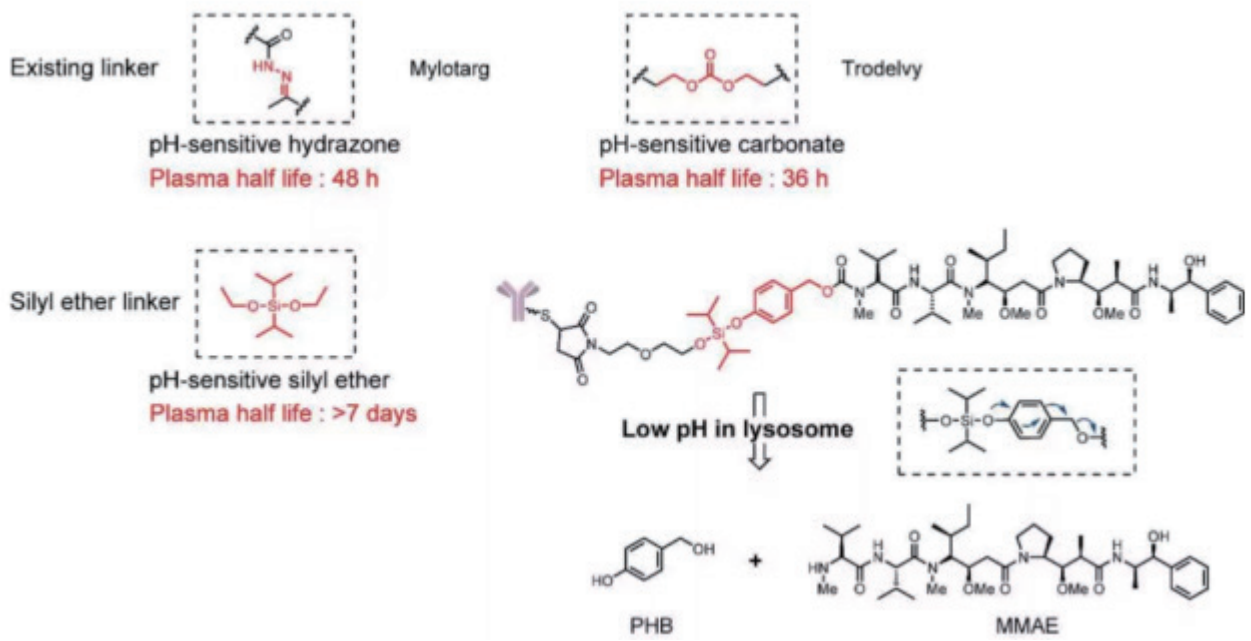
▲ Val-Cit 连接子和 cBu-Cit 连接子

但是研究表明含缬氨酸 (Val) 的连接子容易被小鼠血浆中羧酯酶 1C (Ces1C) 水解为了解决这一问题人们又发明了 CX 连接子。CX 连接子由三个甘氨酸构成图 2 在小鼠血浆中具有较好稳定性与 SMCC 连接子相当同时比 SMCC 具有更高的体内活性。



## 2) 酸解位点

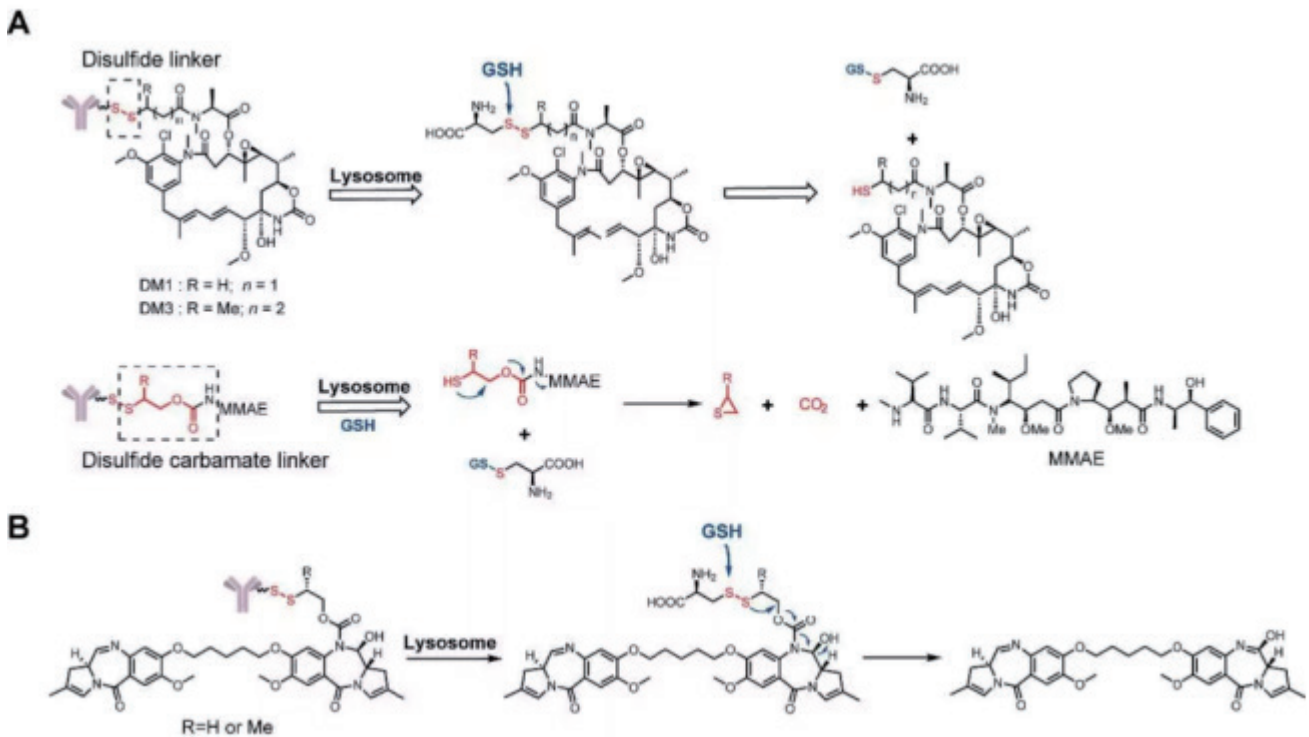
肿瘤区域的 pH 值一般在 4.0-5.0 而血浆的 pH 值约为 7.4 酸敏连接子就是通过这种差异来发挥作用 Mylotarg 和 Trodelvy 采用的是这种策略但它们稳定性不是很好二者在血浆中的半衰期分别是 48h 和 36h。为了解决这一问题硅脂结构连接子出现了它大大增加了 ADC 稳定性血浆半衰期提高到 1 周以上。



### 3) GSH 断裂位点

胞浆中谷胱甘肽 (GSH) 浓度 (1–10mmol/L) 远高于血浆中浓度约 5 $\mu$ mol/L 而 GSH 可以解二硫键因此二硫键是一种可能脆弱但二硫键在血浆中稳定性并好。为了解决这一问题人们通过基因工程技术将抗体特定部位改为半胱氨酸然后将效应分子通过半胱氨酸直接连接到抗体上这样二硫键在抗体位阻保护降低了水解活性大大增加了 ADC 的血浆半衰期。

这种方法还用含羧基的效应分子为了扩展到其他效应分子 (如 MMAE) 人们在效应分子前增加了一个带羧基的连接子——disulfide-carbamate 连接子。

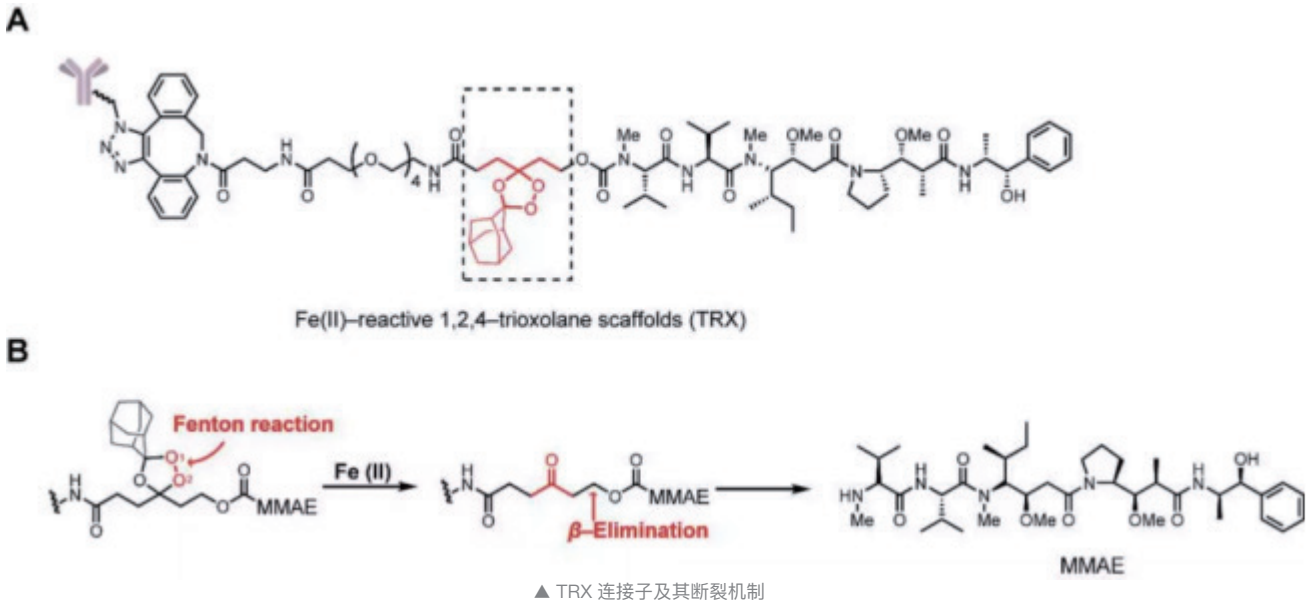


▲ GSH 断裂位点

A(为 DM 通过二硫键直接连接到抗体及 MMAE 通过 disulfide-carbamate 连接子连接到抗体 B 为 PBD 二聚体通过 disulfide-carbamate 连接子连接到抗体)

### 4) 二价铁断裂位点

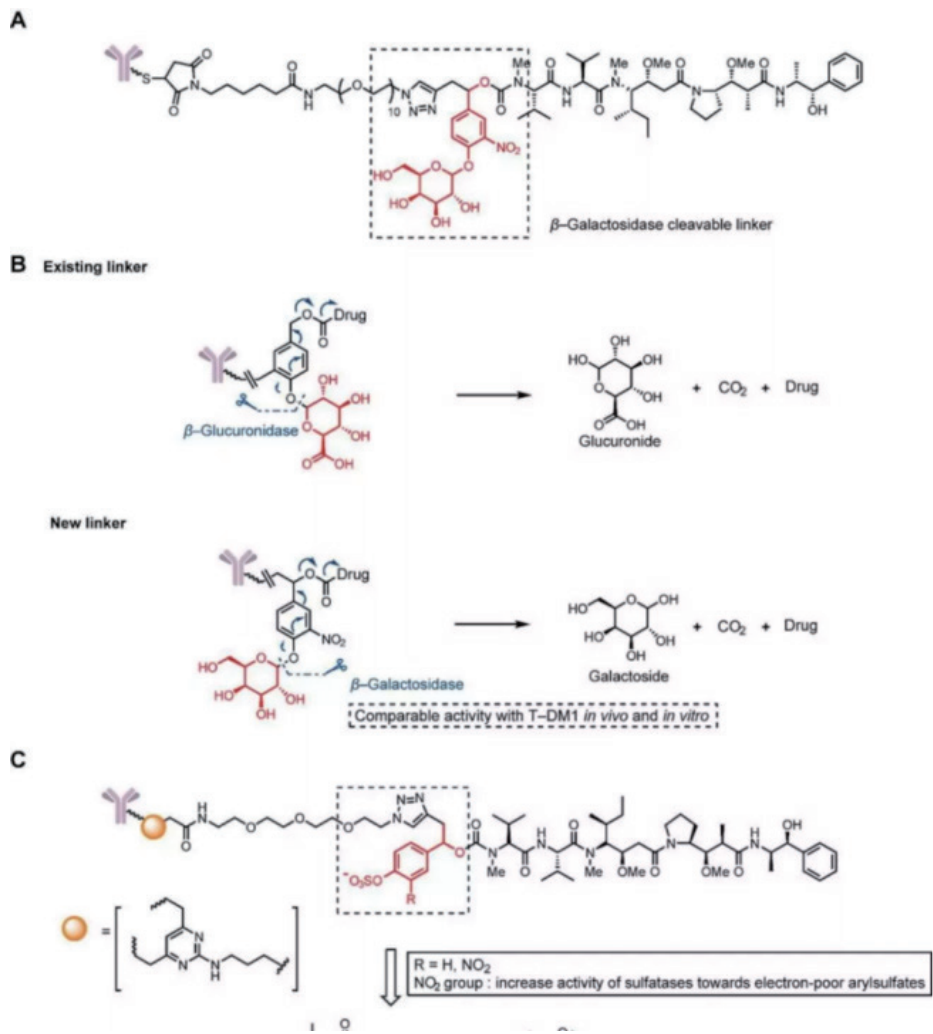
由于肿瘤细胞铁元素异常代谢会导致游离 Fe<sup>2+</sup> 浓度升高因此这种特性可作为 ADC 连接子设计策略。TRX 连接子是一种对 Fe<sup>2+</sup> 敏感的连接子氧杂环在 Fe<sup>2+</sup> 的断裂形成羰基然后通过  $\beta$ -消除反应释放出效应分子 MMAE。但这种连接子仍具有毒性这是由于金刚烷与抗体产生位阻导致氧杂环容易断裂。为了解决这一问题人们试图在金刚烷与抗体之间插入 PEG 链来增加二者间距离减少位阻导致副作用



## 5) 新型酶解位点

除了组蛋白酶还有多其他种类酶用 ADC 连接器设计。β-葡萄糖苷酸酶是最早的一个图 B 后来人们还发现了 β-半乳糖苷酶也在肿瘤细胞中过表达并且具有酶解活性。于是含半乳糖苷酶连接器出现了图 A 这种连接器与葡萄糖苷酶连接器在体内外都表现相当并且与 Val-Cit 连接器相比其体内外毒性都更低。

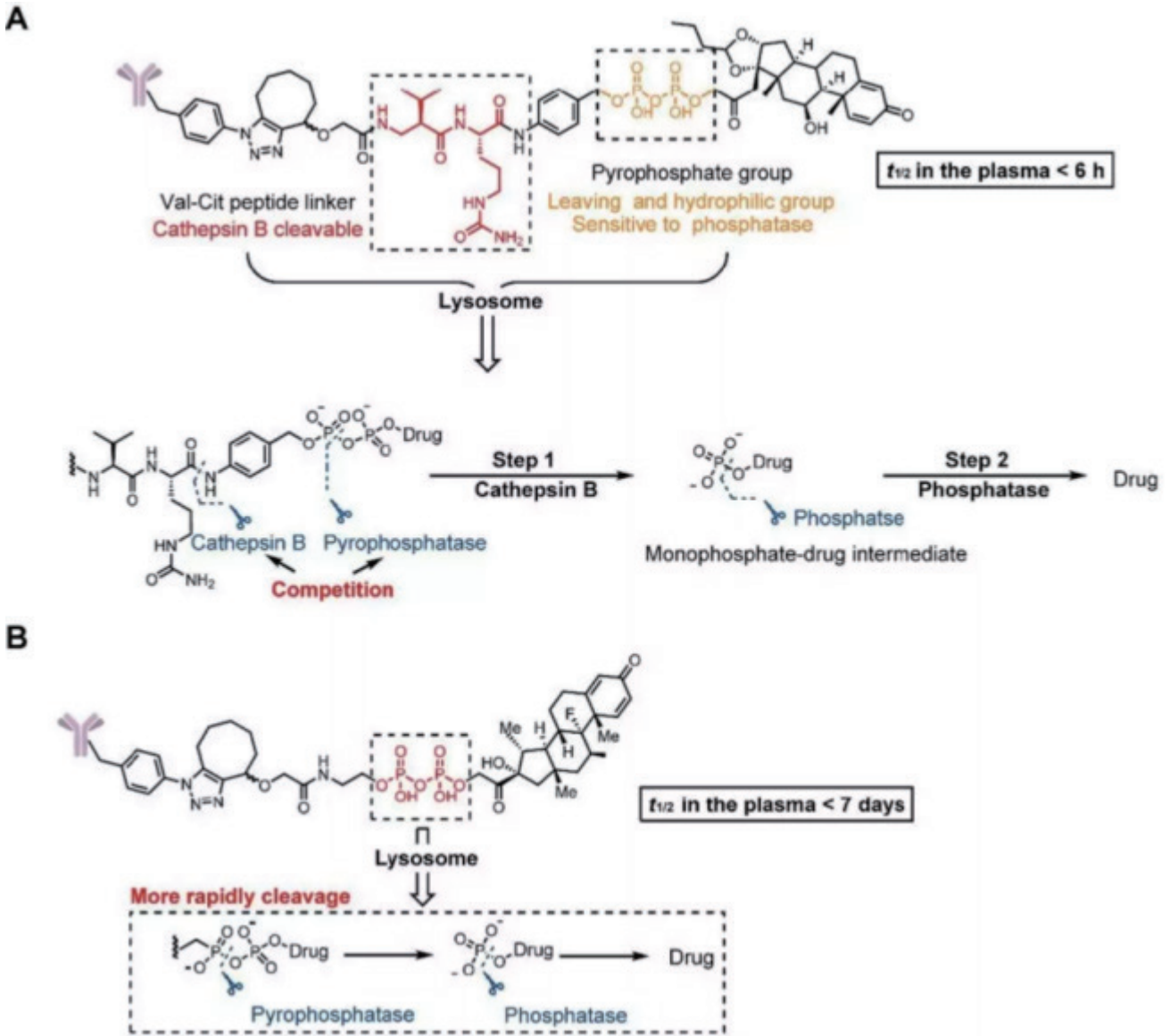
硫酸酯酶也在肿瘤细胞中过表达它是 β-半乳糖苷酶同源蛋白。与糖苷连接器类似硫酸连接器中硫酸被酶水解后，就会释放出效应分子(图 C) 与 Val-Ala 连接子和 Val-Cit 连接器相比半衰期 1h 硫酸连接器血浆稳定性大大提升半衰期 1 周且体外毒性增加。



▲ β-半乳糖连接器及其水解机制A和硫酸连接器水解机制C)

磷酸酯和焦磷酸酯可提高连接

子的溶性可用携带脂溶性较高效应分子。起初为了提高水溶性人们直接在 Val-Cit-PAB 连接子后加了焦磷酸酯基团但稳定性太低血浆半衰期只有 6h 这是因为两个位点都可被水解 (图 A)。后来将 Val-Cit-PAB 替换为焦磷酸酯连接子图 B 血浆稳定性大大提高半衰期 1 周以上并且仍然具备良好的解活性同时又增加了 ADC 的溶性减少了高脂溶性效应分子聚集。

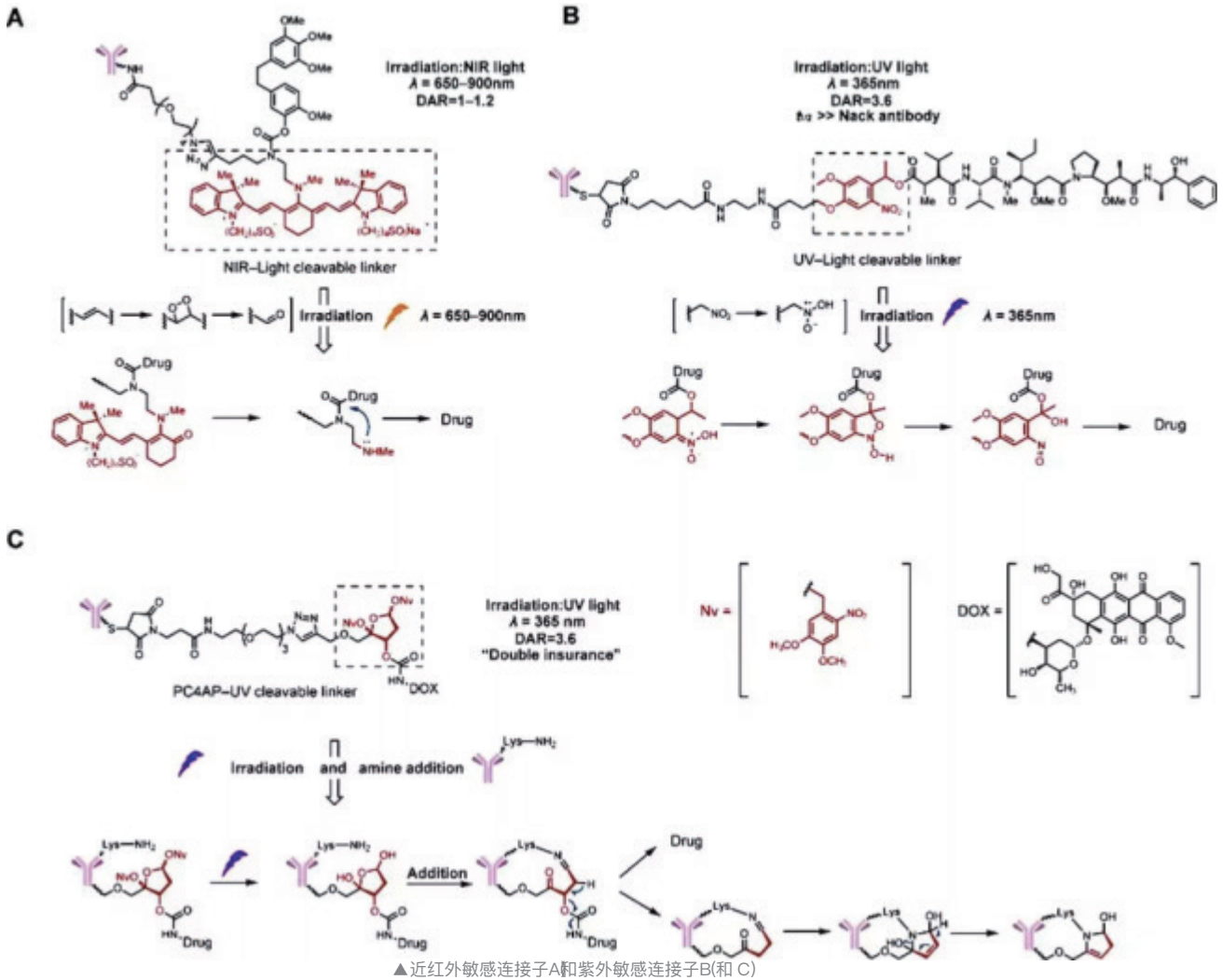


▲焦磷酸酯连接子

## 6) 光敏位点

顾名思义光敏位点可在特定波长的照射下裂解从而释放出效应分子。相比普通连接子光敏连接子往往可控性较高减少脱靶毒性并且明确断裂机制此外其在细胞内药物释放还受各种因素限制(如酶、pH)

图 A 是一种对近红外敏感连接子在 650-900nm 波长照射可释放出效应分子 CA-4。但这种连接子有定聚集性及光稳定性因此限制了它的应用图 B 是一种对紫外敏感连接子这种连接子在自然光几乎释放毒性分子，但在 365nm 波长光照即可立马释放在体内实验中该连接子表现出更长的半衰期与单独抗体相当。



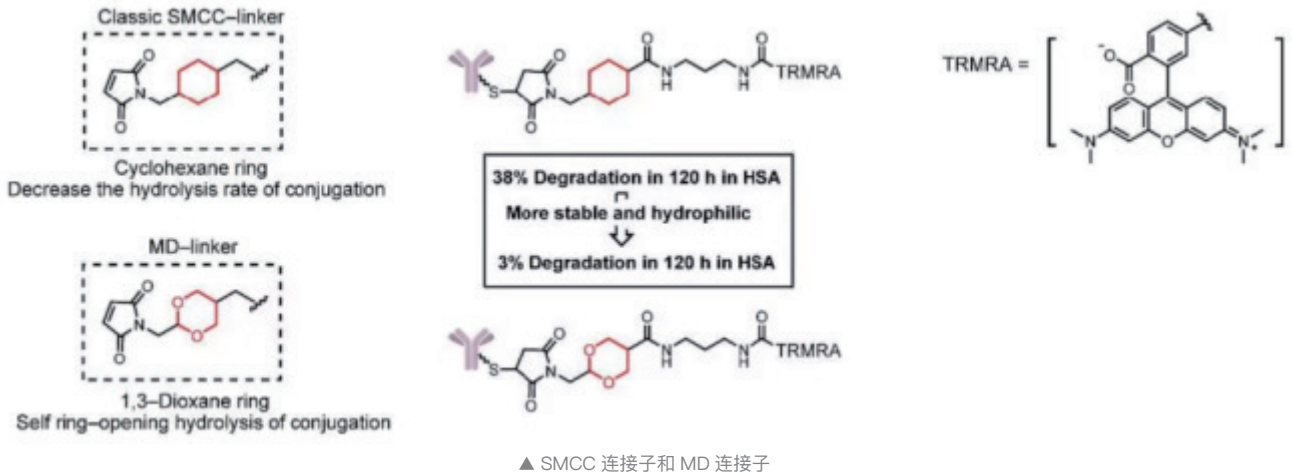
PC4AP 上图 C 是另一种对紫外敏感连接器这种连接器含两个相同断裂位点当收到 365nm 波长光照后首先脱去两个 Nv 基团随后抗体上临近赖氨酸与 PC4AP 发生分子内加成反应最终通过消除一份子 CO<sub>2</sub> 释放出效应分子。这种连接器在自然光毒性很小并且在紫外光毒力与纯粹效应分子相当。

尽管如此光敏连接器还是有自身缺陷。对红外敏感连接器往往具有复杂结构、自身聚集性、光稳定性及较差的外药代动力学性质。而对紫外敏感连接器其最大缺陷就是紫外光毒就会对机体产生较大伤害并且紫外光对机体组织穿透能力较差无法到达较深部位。

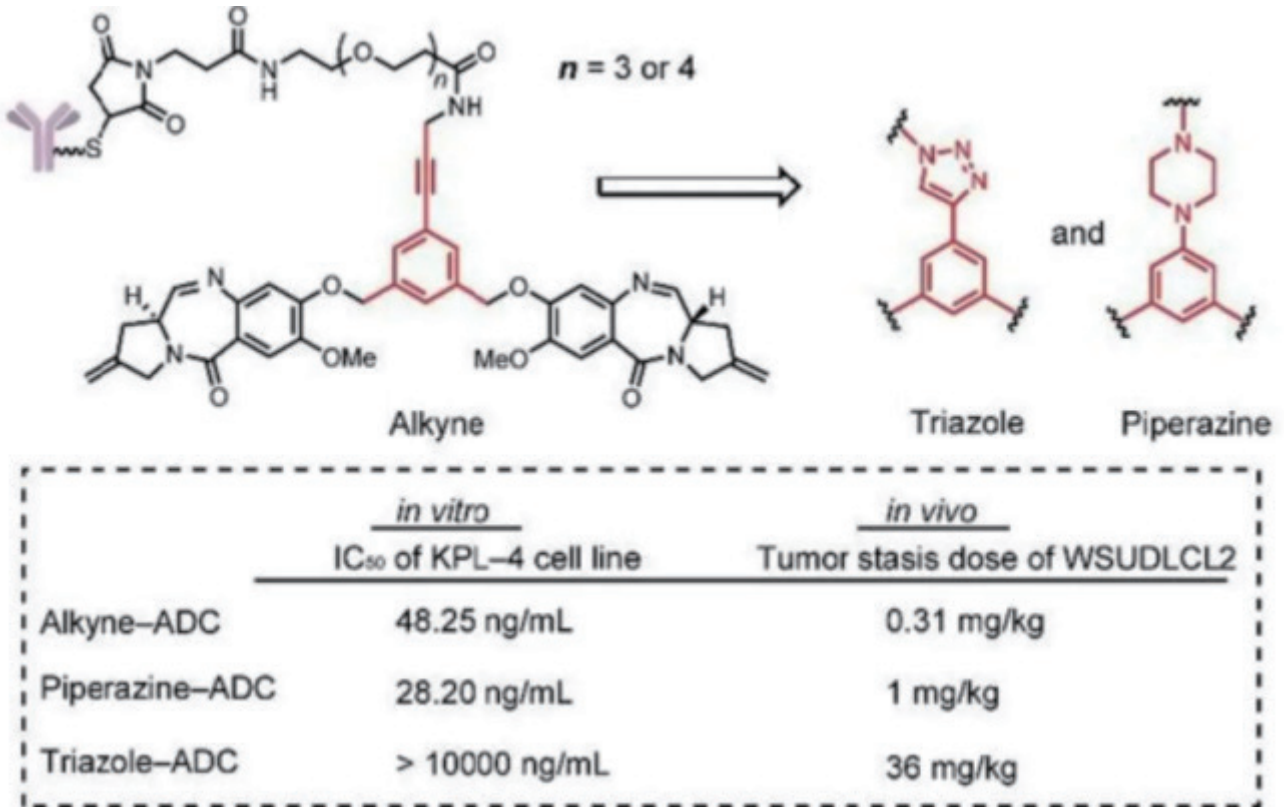
## 7) 不可裂连接器

还有类连接器 奎化学敏感点 裂连接器。SMCC 是个例子但这种连接器稳定性较差并且水溶性不好。后来在此基础上人们将 SMCC 替换为 MD 连接器将环己烷替换为 1,3- 二氧六环提高了水溶性和稳定性。





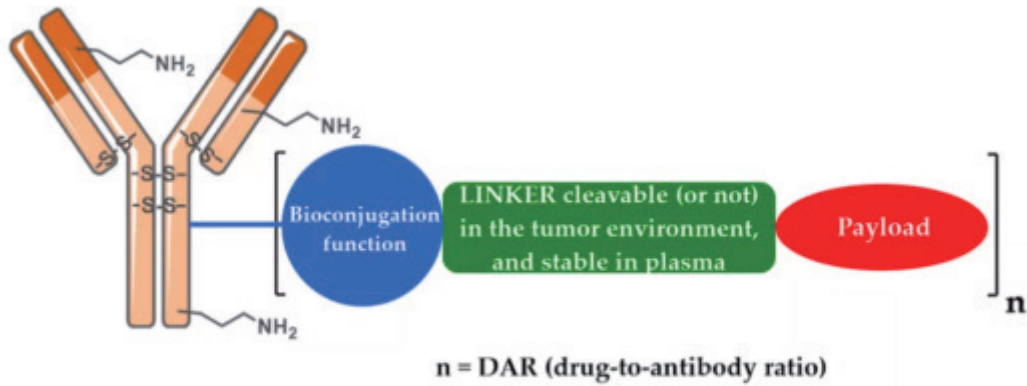
还有种可裂连接子用PBD 毒性分子这种连接子如图所它们都包含一条 PEG 链苯环用连接两个 PBD 分子，只连接 PEG 和苯环部分差别但体内外活性表明只咪唑和哌啶结构效果较好而三唑环效果不理想。



▲含 PEG 链连接子

## 连接子与抗体的连接方式

连接子与抗体链接目前面临两大困难，一是马来酰亚胺连接子通过 Michael 加成反应另一个是参差不齐的AR 值。

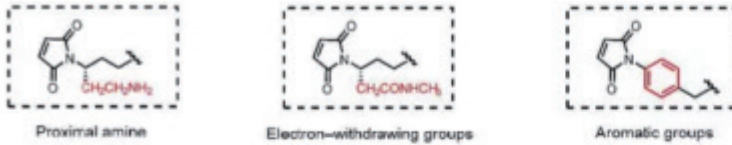


▲图源: 《Antibody-Drug Conjugates: The Last Decade》

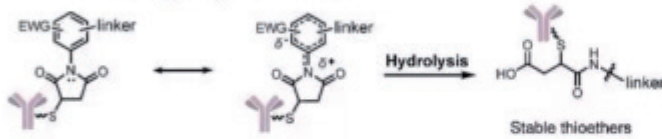
## 1) 马来酰亚胺连接子

这种连接子具有好酶反应性和特异性为了解决逆 Michael 加成反应的问题人们改变 N 上各种取代基其中效果最好是苯环取代。

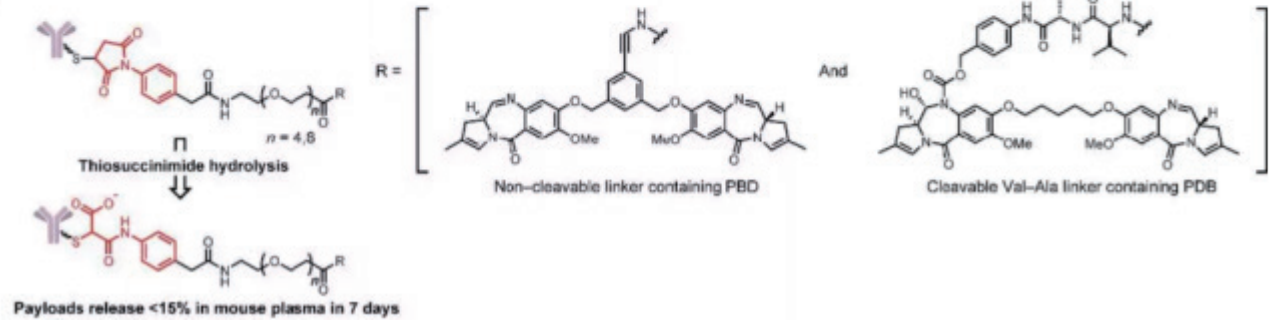
### A Functional groups against retro-Michael addition



### Mechanism of stabilizing the cysteine attachment

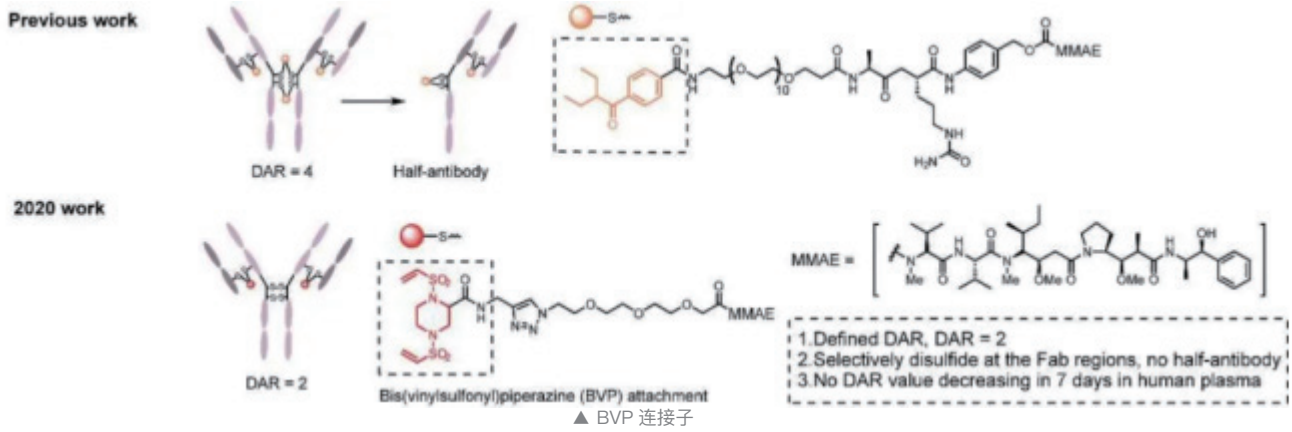


### B



## 2) Bis(vinylsulfonyl)piperazine 连接子

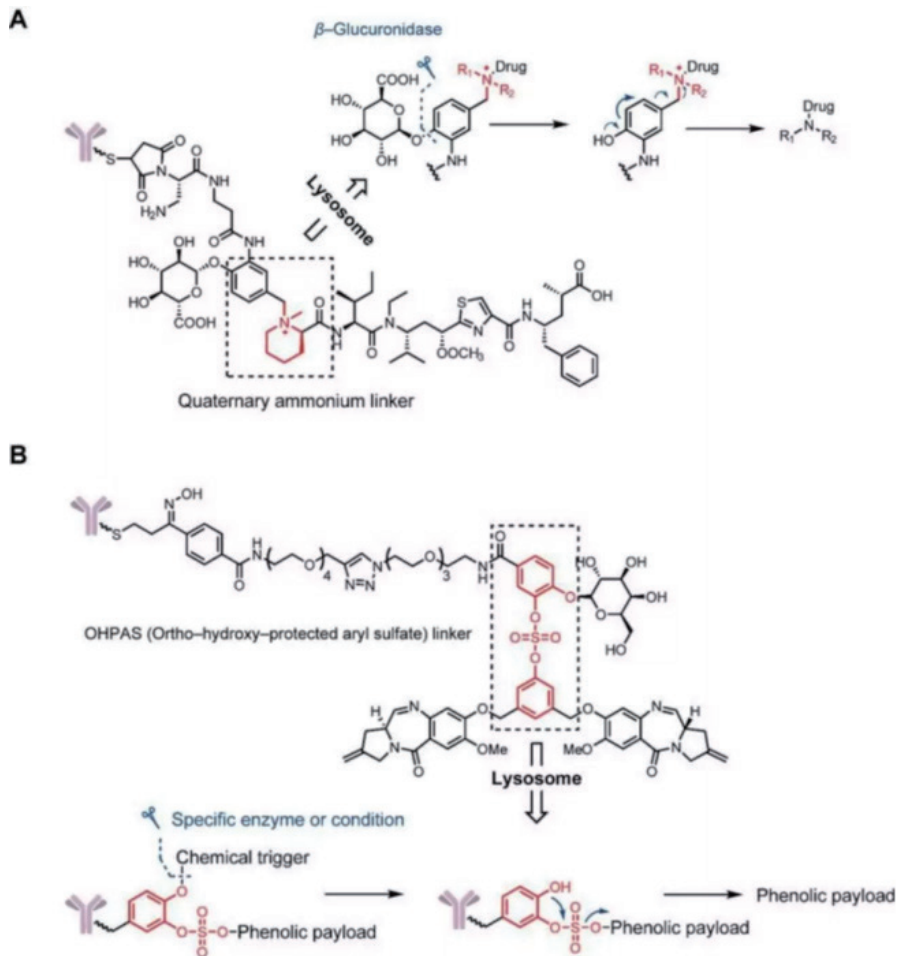
这种连接子图上部分所其 DAR 值为 4 由于这种连接方式在铰链区也连接因此会产生半抗体。后来人们开发出 BVP 连接子图部分避免了半抗原的产生 DAR 值变为 2。



## 连接子与效应分子的连接

连接子与效应分子连接方式十分广泛，最常见为酰胺键和酯键。随着效应分子结构越来越多样化，连接方式限制了其与连接子连接。对此，两条路可寻：一种是开发更多连接子种类，适应多样化的效应分子；另一种是开发适合现有连接子的效应分子。

季铵结构作为一种较好离去基团，应用于效应分子与连接子之间，可很好地结合上文中β-葡萄糖苷酶策略。这种连接方式断裂机制图A所示。



▲ 季铵连接方式A和 OHPAS 连接方式B)

羟基或者酚羟基是效应分子中最常见基团如  $\alpha$ -amanitin、tubulysin B 和 PNU-159682 等。针对这类效应分子人们开发出了 OHPAS 连接方式(图 B)该结构包含两个苯环其中一个用连接两个效应分子如 PBD 另一个用连接化学切割位点用引发断裂(酶)二者再通过一个磷酸基团连接其断裂机制如上图 B 所。

## 连接子的 ADME 特性

连接子最常出现的问题是水溶性太低这会导致后果:

1) DAR 值太低即偶联效率太低

2) 在血浆中容易聚集和沉淀

3) 造成脱靶毒性

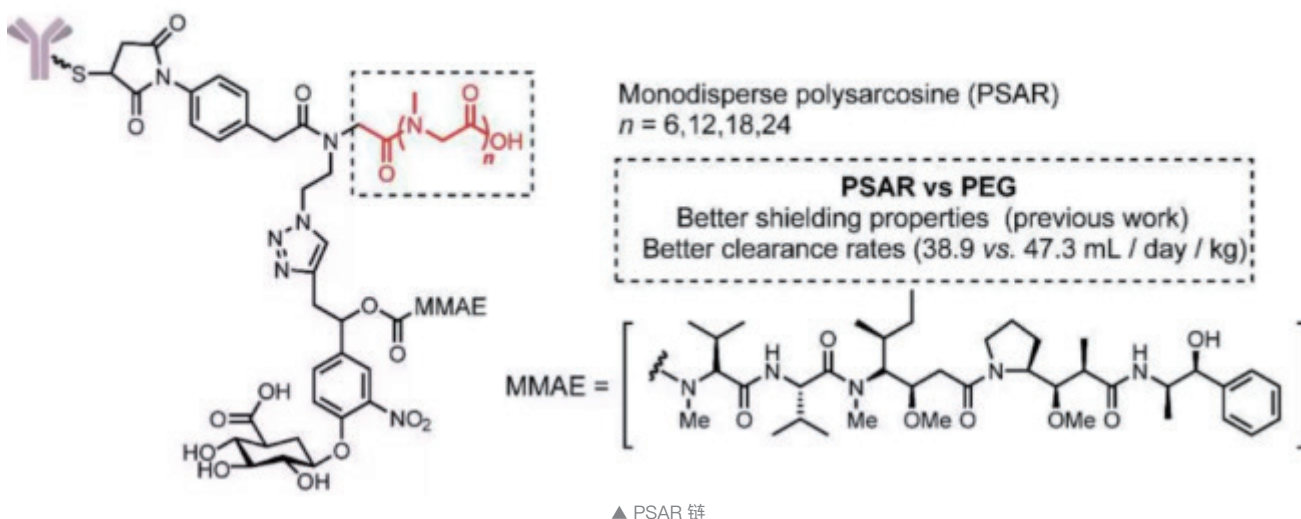
4) 血浆清除率太高

目前针对这一问题主要有两种应对方法,一种是在连接子中引入 PEG 链或磷酸酯另一种则是开发高水溶性连接子,如含磷酸酯或离子连接子。

### 1) 提高连接子水溶性

PEG 链具有很高的水溶性将其引入到连接子中可改善连接子的水溶性。研究表明连接子中引入一定长度的 PEG 链后, PEG 链越长连接子水溶性就越大, ADC 的血浆清除率就越低肝毒性也越低。

除了 PEG 链 PSAR 链也可用增加连接子的水溶性。PSAR 链是肌氨酸因此 PSAR 链相当于一条多肽它对连接子的水溶性改善效果与 PEG 差不多。

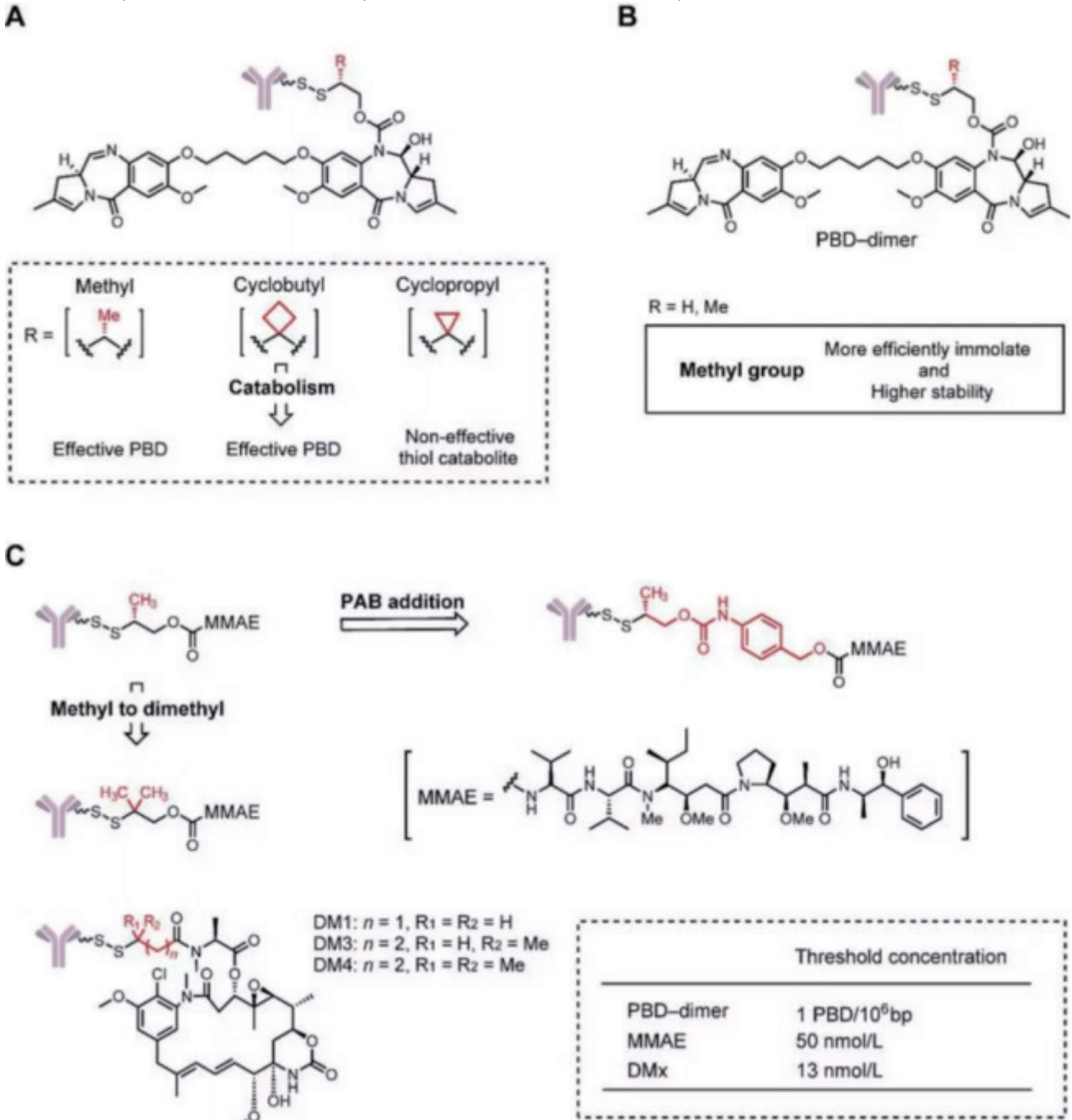


### 2) 连接子影响效应分子在肿瘤中的动力学性质

如图 A 所示该 disulfide-PBD-ADC 中当 R 为甲基或环丁基时 ADC 可较好地发挥作用而 R 为环丙基时则无效。

这跟二硫键连接子断裂机制有关。二硫键断裂后生成巯基进攻 β 位碳生成硫代三元环。由于环丁基键张力相对较小能够生成螺环。但环丙基就不同了只能停留在巯基那一步不能完全释放出效应分子。而甲基则会增加这种自切割反应进行因此利于 ADC 发挥作用。

图 C 所示的 DC 增加一个甲基或者嵌入 PAB 都能提高效率分子在肿瘤中的递送能力从而增加药效。



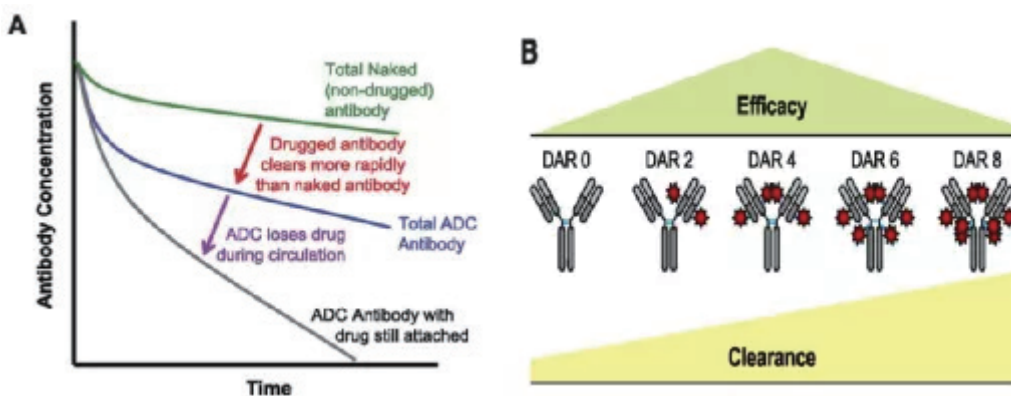
▲连接子影响效应分子在肿瘤中助力学性质

连接子在 ADC 中起着连接作用性质直接影响到 ADC 药效、毒性、药代动力学性质等。结构太复杂的连接子也会限制它的因此在设计连接子过程中除了考虑它药学性能也要让结构尽可能地简单。

## (四) ADC 药物生产技术

### 1、药物抗体比 (DAR, drug-to-antibody ratio)

每个抗体上连接细胞毒药物的数即为药物抗体比 (DAR drug-to-antibody ratio)。从图可看出当 DAR 越大时, ADC 药物代谢速率增加半衰期降低全身毒性也会随之增加。理想状态 DAR 为 4 时药物疗效最高。因此在实际生产中通过质量控制、纯化工艺将 DAR 小于 2 或 DAR 大于 4 的药物去除保证药物的一性。如 Thiomab 技术最早由 Genentech 在特定位点插入半胱氨酸残基随后与细胞毒药物进行位点专一偶联最终成品较为均一 DAR 介于 2-4 的 ADC 药物占比较高。



▲图: ADC 药物受 DAR 影响药代动力学

### 2、关键质量因素

表1 关键质量因素



关键因素	潜在不良影响	改进方向
药物抗体比	毒性、药代动力学、安全性	DAR直接影响药物的安全性和疗效; 生产过程中DAR被直接控制, DAR的变动区间应当缩小
DAR种类组成	毒性、药代动力学、安全性	药品可能较强异质性, 生产需要保持DAR的批次间一致性
游离药物	安全性	游离药物可能会增加全身毒性, 需要去除
聚合物或者片段	免疫原性、药代动力学、毒性	工艺改进的方向是防止形成聚合物或移除聚合物, 其形成可能由于接头药物的疏水性聚集、还原/氧化反应, 溶剂改变了抗体结果
残留溶剂	安全性	溶剂用于在偶联抗体时溶解小分子药物, 反应结束后将其移除

### 3、抗体偶联技术

国际上 Seattle Genetics、ImmunoGen 和 Immuno-medic 是抗体偶联药物研究领域的驱动和专业的大型制药公司，罗氏借助 ImmunoGen 构建了最大抗体偶联药物研发管线和技术平台辉瑞、雅培从 Seattle Genetics 而来、诺华从 ImmunoGen 而来、默克从 Ambrx 引入抗体偶联药物技术平台或产品。

ADC 共经历了三代技术变革治疗窗口得到较大改善。第一代 ADC 的分子毒性较强 ADC 不够稳定大多失败；第二代药物采用毒性更强的分子克服了第一代效力不足并对抗体进行了优化但仍采用传统化学方式偶联抗体偶联比 (DAR) 均一性差 (0-8 个甚至更高) 且接头稳定性差容易在血液中裂解造成严重副作用前共有两个第二代 ADC 药物获批上市 (Adcetris 和 Kadcyla); 第三代 ADC 药物诞生主要得益于定点偶联技术的发展如 ThioBridge 技术、非天然氨基酸偶联、酶促偶联等更精确偶联技术可控制高活性药物分子在抗体上偶联的位置和数量, 抗体偶联药物的性质会直接影响其在体内的分布和代谢因此抗体偶联药物具有更高的性质将会提高药物纯度、质控等。另外如抗体部分尺寸更小及结合力更高药物分子能更好深入渗透至实体肿瘤如新一代 DARPin (designed ankyrin repeat proteins)- 毒素偶联药物 DARPins 是新一代靶标 - 结合蛋白其尺寸更小、结合力更高因此 DARPins 是理想靶向药物可用向肿瘤递送毒性小分子药物实现高效定点杀死癌细胞。

Conjugation	Reactive Groups	Advantages
Cysteine Residues	Maleimides, haloacetyls, other Michael acceptors	Simple and reproducible method Used in FDA approved Adcetris, widely employed in pipeline candidates, DAR ~0-8 Comparatively less heterogeneous by products than lysine conjugation Easier to characterize pharmacokinetically
Lysine Residues	Activated ester functional groups like N-hydroxysuccinimide esters	Though highly heterogeneous, this method is employed in FDA approved Kadcyla <sup>®</sup> , Mylotarg <sup>™</sup> , DAR ~3.5 (Kadcyla <sup>®</sup> ), ~2.5 (Mylotarg <sup>™</sup> ) Mostly used to crosslink via non-reducible linkers.

▲表：半胱氨酸和赖氨酸非定点偶联对比

#### (1) 引入反应性半胱氨酸

将抗体分子中某一氨基酸残基突变成半胱氨酸再利用与药物进行特异性偶联而合成 ADC 消除链间二硫键破坏带来的影响。Thiomab 技术、Seattle 的 engineered cysteine mAbs 等。Thiomab 采用基因工程技术在抗体特定位置处插入半胱氨酸残基然后将半胱氨酸上的巯基和药物分子偶联成位点专一的抗体-药物偶联物其中抗体偶联比 (DAR) 为 2 的药物高达 92.1% 这种定点偶联的方式既不会干扰免疫球蛋白折叠和组装, 也不会改变抗体和抗原的结合模式。

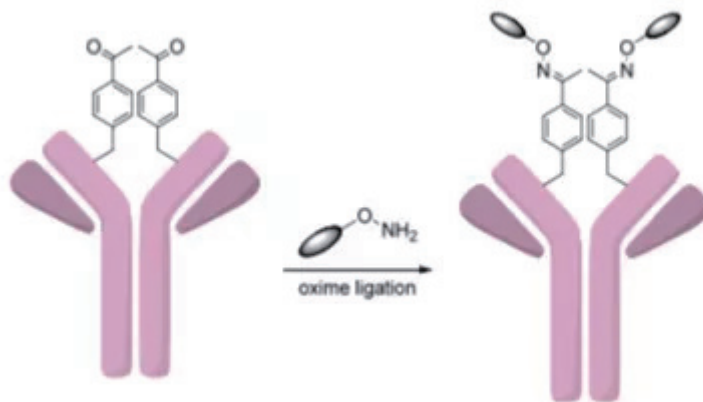


▲图：Thiomab 技术图解

#### (2) 引入非天然氨基酸法

引入非天然氨基酸法主要有 Ambrx 的 JUCODE 平台、Sutro Biopharma 的 pressCF+ 平台、Allozyne 的 zAbs 平台等。

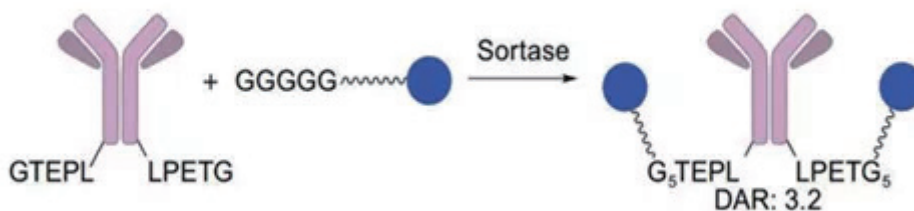
通过利用展遗传密码实现突破型蛋白疗法，一个可特异性识别非天然氨基酸的氨酰-tRNA/氨酰-tRNA合成酶，通过中国仓鼠卵巢细胞(CHO)转染替琥珀密码子第21个氨基酸的细胞即可合成带基因译码一对乙酰苯丙氨酸残基的抗体，然后再与羟胺发生脎化反应主要得到DAR为2的物。



▲图：非天然氨基酸法

### (3) 酶催化法

酶催化法主要有atalent的SMART Tag、Pfizer的TG平台等。酶催化利用基因工程技术使体内产生能被某些酶识别的相关氨基酸序列，再利用酶对底物的特异性将其中特定氨基酸残基进行改造从而实现定点偶联。目前主要应糖谷氨酰胺酶、糖基转移酶和分选酶A等。分选酶A(Srt A)是一种具有结合巯基酶催化功能，能识别蛋白中的主要序列LPETG并裂解苏氨酸(threonine)和甘氨酸间的肽键后形成一种稳定的中间体，再通过硫酯键把Srt A中巯基连接到苏氨酸羧基上。

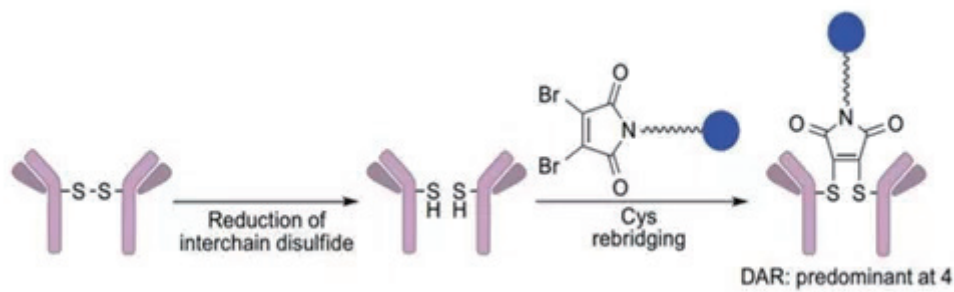


▲图：酶催化法

### (4) 二硫键还原法

利用硫键还原改造技术有Abzena的thiobridge平台、Lgenica Biotherapeutics的NAP平台。Thiobridge原理是将单抗中的二硫键还原，利用溴(或二磺酸盐)试剂与还原剂间二硫化物反应重新桥接的Ab，得到主要DAR值为4的物。





▲图：二硫键还原改造

就上述四种定量偶联原理及技术而言二硫键还原和引入非天然氨基酸特点更为明显二硫键还原理论可连接 8 个毒素小分子在毒素连接数量方面具有大优势；引入非天然氨基酸法在 linker 和小分子连接方面化学键非常稳定不易在血液中解离因此血液稳定性好是其优势。

表2

my3io  
美 | 柏 | 医 | 健

技术	Linker与抗体连接	血液稳定性	毒素分子负荷
引入半胱氨酸残基	硫键	较稳定	2-4
二硫键还原	硫键	较稳定	4-8
引入非天然氨基酸	碳键	稳定	2
分选酶催化	—	较稳定	3.2

## 4、ADC 药物放大化生产

抗体偶联药物需要高活性细胞毒类小分子药物作为荷药物这类高活性细胞毒小分子药物毒性非常大举例说明即一个足球场内放一勺该类小分子药物粉末就足以致死。高活性细胞毒小分子药物在生产、过程中防护级别非常高国际上 Lonza 和 SafeBridge 较为详细地研究过高活性细胞毒小分子药物职业接触限值 (occupational exposure limits OEL) 另外 Lonza 和 SafeBridge 同时都把抗体偶联药物也列为需要高级别防护药品种类其在职业接触限值分类中 SafeBridge 将抗体偶联药物为第 5 类 (OEL5) 相当于最高防护级别。在抗体偶联药物生产过程中涉及高活性细胞毒类药物称量、反应和质控等操作均需要采用隔离器等设备防护避免该类小分子药物产生气溶胶扩散出来，同时也避免污染药品另外也要做好工作人员的防护和培训。个人防护包括呼吸系统、手套、鞋套和一次性防护服等，如直接接触这类药物的工作人员需要穿着一次性无菌防护服同时也要做好毒废液的处理工作。目前国内还没抗体偶联药物商业化生产基地，但是多家大型制药企业已有布局或正在建设中估计不久的将来就会投入商业化生产。

一次性材料和耗材在抗体偶联药物生产中会极大压缩生产周期，且可多产品灵活使用一次性材料和耗材在该类药物生产中的应用越来越广泛。因为抗体偶联药物生产过程中通常需要一定比例的溶剂药物生产用材料如一次性反应袋、超滤膜包、管路等需要能够耐受溶剂且材料溶出物和析出物都需要符合法规要求但长期来看其生产成本高需要综合考虑评估生产成本效率和收益平衡。

## 五、ADC 药物全球研发概览

截至 2021 年 11 月 26 日全球已共有 22 款 ADC 药物获批。已获批的 ADC 药物如下

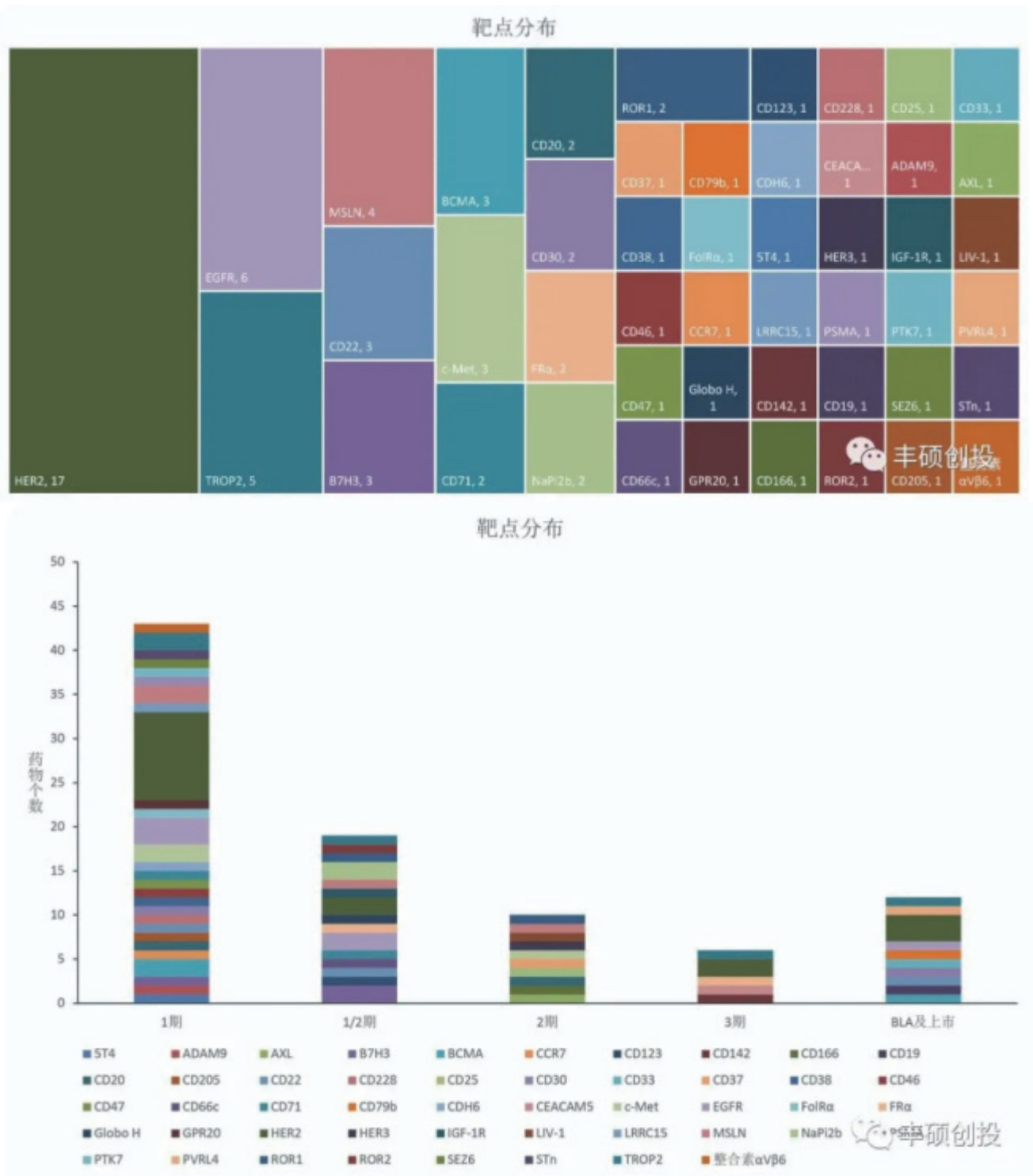
表3 已获批的ADC药物

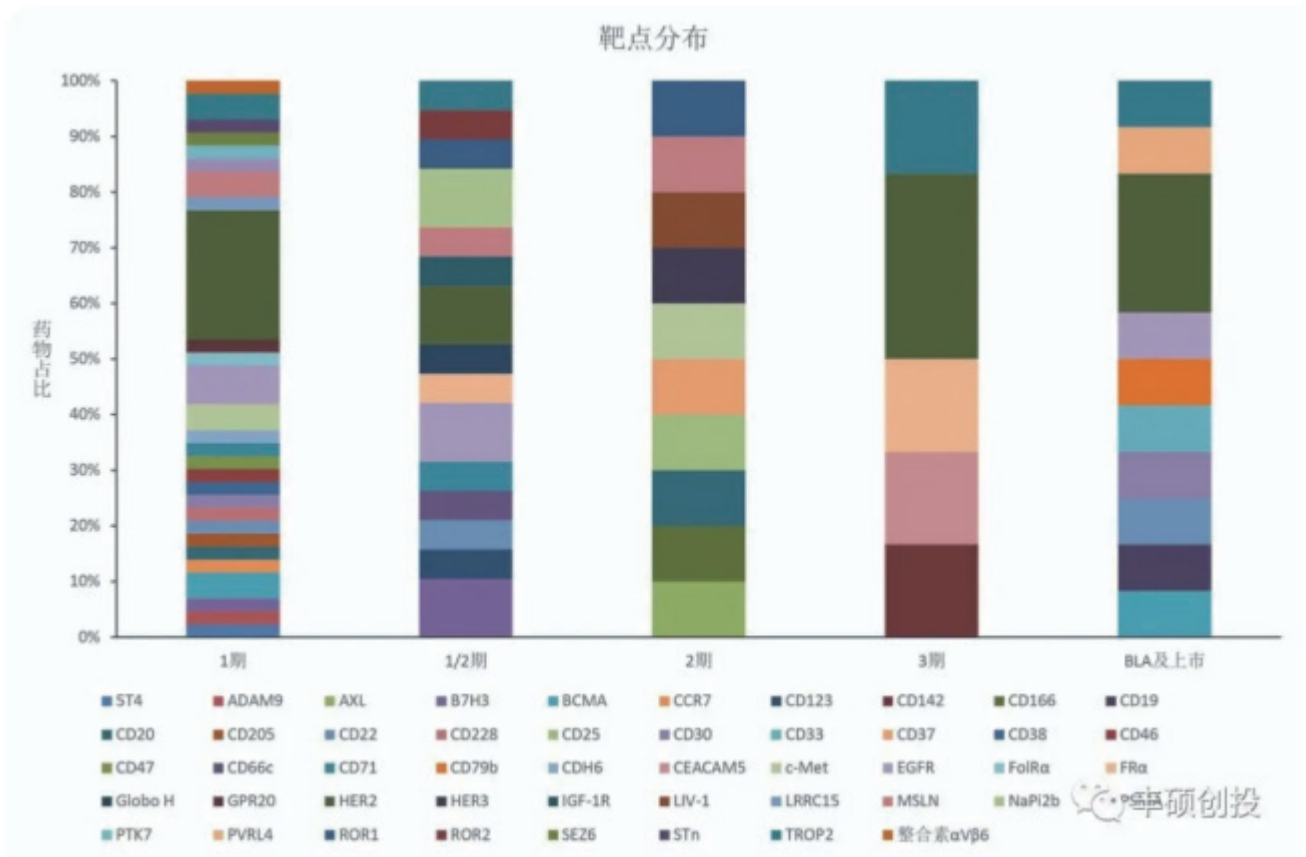


药物名称	开发公司	靶点	适应症	FDA获批时间
Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan)	美国IDEC (现为 Biogen Idec)	CD20	非霍奇金淋巴瘤	2002
Adcetris (Brentuximab Vedotin)	Seagen	CD30	霍杰金淋巴瘤	2011
Kadcyla (Ado-trastuzumab Emtansine)	罗氏	HER2	乳腺癌	2013
Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin)	Pfizer	CD33	急性髓性白血病	2017
Besponsa (Inotuzumab Ozogamicin)	辉瑞	CD22	急性复发或难治性B细胞前体的治疗淋巴瘤	2017
Lumoxiti (Moxetumomab Pasudotox)	MedImmune	CD22	复发或难治毛细胞白血病	2018
Polivy (Polatuzumab Vedotin)	罗氏	CD79b	复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤	2019
Padcev (enfortumab vedotin-ejfv)	安斯泰来, Seattle Genetics 联合开发	Nectin-4	尿路上皮癌	2019
Enhertu (trastuzumab deruxtecan)	第一三共/阿斯利康共同开发	HER2	乳腺癌	2019
Blenrep (belantamab mafodotin)	GSK	BCMA	复发性或难治性多发性骨髓瘤	2020
Trodely (sacituzumab govitecan-hziy)	吉利德	TROP-2	转移性三阴性乳腺癌	2020
纬迪西妥单抗 (RC-48)	荣昌生物	HER2	胃癌	2021

## (一) ADC 药物研发靶点分布情况

处于临床及上市阶段的ADC 药物涉及靶点大约有8 个重复最多的靶点是 HER2、EGFR、TROP2 和 MSLN。





## (二) 全球主要在研 ADC 药物

公司	代号	阶段	靶点	连接子	毒物	毒物分类	DAR
ADC Therapeutics	ADCT-402	BLA	CD19	可降解	PBD	DNA合成抑制剂	2
ADC Therapeutics	ADCT-301	2	CD25	可降解	SG3199	DNA合成抑制剂	2
ADC Therapeutics	ADCT-602	1/2	CD22	可降解	SG3249	DNA合成抑制剂	1,7
Aenasys	enfortumab vedotin	上市	PVR14	可降解	MMAE	微管抑制剂	3~4
Alteogen	ALT-P7	1	HER2	/	MMAE	微管抑制剂	/
AltruBio	AbGa-107	1	CD71	可降解	Dolastatin衍生物	微管抑制剂	/
Ambrx	ARY-788	1	HER2	不可降解	MMAF	微管抑制剂	1,9
BioAtla	BA-3011	2	AXL	可降解	MMAE	微管抑制剂	/
BioAtla	BA-3021	1/2	ROE2	可降解	MMAE	微管抑制剂	/
BMS	BMS-986148	1/2	MSLN	/	Tubulysin	微管抑制剂	/
BMS	CC-99712	1	BCMA	不可降解	美登素	微管抑制剂	4
Bolt Biotherapeutics	BDC-1001	1/2	HER2	/	TLR7/TLR8	免疫刺激剂	/
Byondis	SYD-985	3	HER2	可降解	DUBA	DNA合成抑制剂	2~4
Catalent	TRFV-222	1	CD22	不可降解	美登素	微管抑制剂	2
CytomX Therapeutics	CX-2009	2	CD166	可降解	美登素衍生物DM4	微管抑制剂	3~4
CytomX Therapeutics	CX-2029	1/2	CD71	可降解	MMAE	微管抑制剂	2
Debiopharm	DEB10-1562	2	CD37	不可降解	美登素衍生物DM1	微管抑制剂	3~4
Eisai	MORAB-202	1/2	FR $\alpha$	可降解	Eribulin	微管抑制剂	4
Forbius	AVID-100	1/2	EGFR	不可降解	美登素衍生物DM1	微管抑制剂	/
Formation Biologics	AVID-100	1/2	EGFR	不可降解	美登素衍生物DM1	微管抑制剂	/
Fortix Therapeutics	FOR-46	1	CD46	/	/	/	/
GSK	belantamab mafodotin	上市	BCMA	不可降解	MMAF	微管抑制剂	4
Helix BioPharm	L-00547	1/2	CD66c	/	urease	酶	/
Imunogen	IMGN-853	3	FR $\alpha$	可降解	美登素衍生物DM1	微管抑制剂	/
Imunogen	IMGN-632	1/2	CD123	可降解	IGN	其他	2
Imunogen	IMGC-936	1	ADAM9	可降解	美登素衍生物DM-21	微管抑制剂	2
Istar Oncology	D2C7-IT	1	EGFR	/	PE38KDEL	其他	/
MacroGenics	MGC-018	1/2	BTIC3	可降解	DUBA	DNA合成抑制剂	2,7
MedImmune	MEDI-2228	1	BCMA	可降解	PBD	DNA合成抑制剂	2
MedImmune	TR1801-ADC	1	c-Met	可降解	PBD	DNA合成抑制剂	2
Mersana Therapeutics	XMT-1536	1/2	NaP12b	可降解	AF-HFA	微管抑制剂	10~12
Mersana Therapeutics	XMT-1592	1/2	NaP12b	可降解	AF-HFA	微管抑制剂	6
Molecular Templates	MT-3724	2	CD20	/	Shiga-like toxin A	其他	/
NBE-Therapeutics	NBE-002	1/2	ROR1	/	PNU-159682	DNA合成抑制剂	/
OBI Pharma	OBI-999	1/2	Globo H	可降解	MMAE	微管抑制剂	/
Oxford	MEN-1309/OBT-076	1	CD205	可降解	美登素衍生物DM4	微管抑制剂	3,7
Pierre Fabre	P-0101	1/2	IGF-1R	不可降解	Auristatin衍生物	微管抑制剂	4
Rakuten Medical	cetuximab sarotalocan/ASP-1929	上市	EGFR	/	IRDye* 700DX	荧光	/
Seagen	brentuximab vedotin	上市	CD30	可降解	MMAE	微管抑制剂	4
Seagen	tisotumab vedotin	3	CD142	可降解	MMAE	微管抑制剂	3~4
Seagen	SGN-LIV1A	2	LIV-1	可降解	MMAE	微管抑制剂	4
Seagen	SGN-B6A	1	整合素 $\alpha$ V $\beta$ 6	可降解	MMAE	微管抑制剂	/
Seagen	SGN-STNV	1	Stn	可降解	MMAE	微管抑制剂	/
Seagen	SGN-CD228A	1	CD228	可降解	MMAE	微管抑制剂	8
Silverback	SBT-6050	1	HER2	/	TLR8	免疫刺激剂	/
Sorrento	STI-6129	1	CD38	/	MMAF衍生物Duoastatin 5.2	微管抑制剂	/
Sutro Biopharma	STRO-002	1	FoR $\alpha$	可降解	hemilusterlin	微管抑制剂	4
Sutro Biopharma	STRO-001	1	CD47	不可降解	美登素	微管抑制剂	2
Synthon BV	SYD-1875	1	5T4	可降解	Duocarmycin衍生物	DNA合成抑制剂	/
VelosBio	VLS-101	2	ROR1	可降解	MMAE	微管抑制剂	/
Zyneworks	ZW-49	1	HER2	可降解	auristatin	微管抑制剂	/
艾伯维	telisotumab vedotin	2	c-Met	可降解	MMAE	微管抑制剂	3~4
艾伯维	ABBV-011	1	SE26	/	利格萘素	DNA合成抑制剂	/
艾伯维	ABBV-155	1	BTIC3	可降解	clezutoclax	BCL2L1抑制剂	/
艾伯维	cofetuzumab pelidotin	1	PIK7	可降解	Auristatin-0101	微管抑制剂	/
艾伯维	ABBV-321	1	EGFR	可降解	PBD	DNA合成抑制剂	2
艾伯维	ABBV-085	1	LRRC15	可降解	MMAE	微管抑制剂	2
百奥泰	BAT-8001	3	HER2	不可降解	美登素衍生物Batansine	微管抑制剂	/
百奥泰	BAT-8003	1	TROP2	不可降解	美登素衍生物Batansine	微管抑制剂	3,5
百力司康生物制药	BB-1701	1	HER2	/	/	/	/
拜耳	anetumab ravtansine	2	MSLN	可降解	美登素衍生物DM4	微管抑制剂	3
拜耳	BAY-2287411	1	MSLN	/	Thorium-227	放射剂	/
拜耳	BAY-2701439	1	HER2	/	Thorium-227	放射剂	/
拜耳	BAY-2315497	1	PSMA	/	Thorium-227	放射剂	/
第一三共	trastuzumab deruxtecan	上市	HER2	可降解	DXd	拓扑异构酶抑制剂	8
第一三共	DS-1062a	3	TROP2	可降解	DXd	拓扑异构酶抑制剂	4
第一三共	patritumab deruxtecan	2	HER3	可降解	DXd	拓扑异构酶抑制剂	8
第一三共	DS-7300a	1/2	B7-1/3	可降解	MAAA-1181a	拓扑异构酶抑制剂	4
第一三共	DS-6000a	1	CD16	/	MAAA-1181a	拓扑异构酶抑制剂	8
第一三共	DS-6157a	1	GPR20	可降解	DXd	拓扑异构酶抑制剂	8
杭州多禧生物科技	JS-108/DAC-002	1	TROP2	/	Tubulysin B类似物	微管抑制剂	/
恒瑞医药	SHR-A1811	1	HER2	可降解	/	/	/
恒瑞医药	SHR-A1403	1	c-Met	不可降解	SHR153024	微管抑制剂	2
辉瑞	inotuzumab ozogamicin	上市	CD22	可降解	利格萘素	DNA合成抑制剂	5~7
辉瑞	gevotuzumab ozogamicin	上市	CD33	可降解	利格萘素	DNA合成抑制剂	2~3
辉瑞	PF-06804103	1	HER2	可降解	auristatin-0101	微管抑制剂	4
吉利德	sacituzumab govitecan	上市	TROP2	可降解	Irinotecan	拓扑异构酶抑制剂	7,6
罗氏	trastuzumab emtansine	上市	HER2	不可降解	美登素衍生物DM1	微管抑制剂	3~4
罗氏	polatuzumab vedotin	上市	CD79b	可降解	MMAE	微管抑制剂	3~4
诺华	JBI-492	1	CCR7	/	美登素衍生物DM4	微管抑制剂	/
启德医药	GQ-1001	1	HER2	/	/	/	/
荣昌生物	disitamab vedotin	BLA	HER2	可降解	MMAE	微管抑制剂	4
荣昌生物	RC-88	1	mesothelin	可降解	MMAE	微管抑制剂	/
赛诺菲	SAR-408701	3	CEACAM5	可降解	美登素衍生物DM4	微管抑制剂	/
上海复旦张江生物医药	F0002-ADC	1	CD30	不可降解	美登素衍生物DM1	微管抑制剂	3,3
上海美雅柯生物	MRG-003	1	EGFR	/	MMAE	微管抑制剂	/
石药集团	DP-303c	1	HER2	/	/	/	/
四川科伦药业	SKB-264	1/2	TROP2	/	Belotecan	拓扑异构酶抑制剂	4
四川科伦药业	A166	1/2	HER2	可降解	Duoastatin-5	微管抑制剂	2
浙江特瑞罗药业	TRS-005	1	CD20	/	MMAE	微管抑制剂	/

## 六、ADC 药物中国研发概览

国内企业 ADC 药物研发管线

国内国产 ADC 药物目前多款产品获批上市，荣昌生物 / 纬迪西妥单抗用于治疗局部晚期或转移性胃癌；东耀药业、浙江医药 DC 项目进入到 3 期临床；还多家企业的 DC 药物正处于临床或 IND 申请阶段。

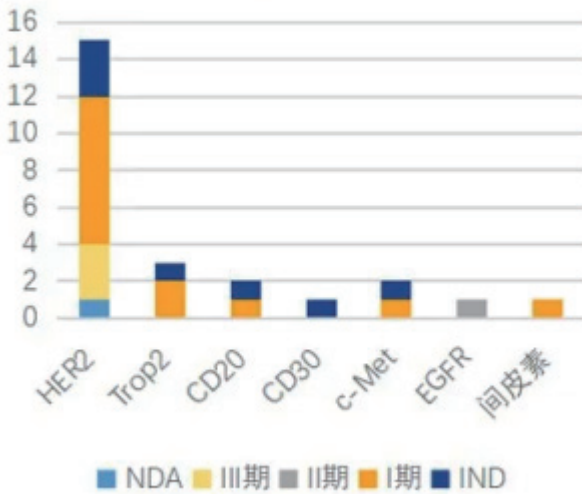
公司名称	药物名称	靶点	适应症	研发状态	审评时间
荣昌生物	注射用纬迪西妥单抗 (RC48)	HER2	局部晚期或转移性胃癌	申请上市	2020/8/28
			HER2 低表达的局部晚期或转移性乳腺癌	III 期	2020/5/11
			HER2 阴性局部晚期或转移性尿路上皮癌患者	II 期	2019/12/26
			胆道癌	II 期	2019/10/17
			HER2 过表达尿路上皮癌	II 期	2019/1/8
	RC88	间皮素	晚期恶性实体肿瘤	I 期	2019/10/23
RC108	c-Met	多种实体瘤	IND	2020/9/10	
百奥泰	注射用 BAT8001	HER2	HER2 阳性的晚期乳腺癌有效性和安全性	III 期	2018/2/22
	注射用 BAT8003	Trop2	晚期上皮癌	I 期	2019/4/1
多禧生物	注射用重组人源化抗 Trop2 单抗-Tub196 偶联剂	Trop2	晚期实体瘤	I 期	2020/9/15
	注射用重组人源化抗 Her2 单抗-Tub114 偶联剂	HER2	Her2 阳性晚期乳腺癌和/或胃癌	I 期	2019/6/21
东耀药业	注射用 TAA013	HER2	局部晚期或转移性 HER2 阳性乳腺癌患者	III 期	2020/6/3
浙江医药	ARX788	HER2	HER2 阳性乳腺癌	II/III 期	2020/8/27
			HER2 阳性晚期胃癌	I 期	2019/4/18
复星医药产业	重组 HER2 人源化单克隆抗体单甲基奥瑞他汀 F 偶联剂注射液	HER2	HER2 阳性的晚期乳腺癌和/或晚期恶性实体瘤	I 期	2019/4/23
科伦博泰	注射用 A166	HER2	HER2 表达局部晚期或转移性实体瘤	I 期	2018/8/9
	注射用 SKB264	TROP-2	恶性实体瘤	IND 获批	2020/10/22
交联药物/上海医药	注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体 -MCC-DM1 偶联剂 (B003)	HER2	HER2 阳性的乳腺癌	I 期	2019/3/21
	注射用重组人鼠嵌合抗 CD30 单克隆抗体 -MCC-DM1 偶联剂	CD30	间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、霍奇金淋巴瘤 (HL) 和皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL)	IND	2018/3/9
美雅珂生物	注射用 MRG003	EGFR	晚期实体瘤	II 期	2020/9/28
	注射用 MRG002	HER2	晚期实体瘤	I 期	2018/10/11
	注射用 MRG001	CD20	非霍奇金淋巴瘤	IND 获批	2019/5/5
石药集团	重组人源化抗 HER2 单抗 -MMAE 偶联药物注射液	HER2	HER2 阳性晚期实体瘤	I 期	2019/10/29
海正药业	注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体偶联美登素衍生物 DM1	HER2	乳腺癌	I 期	2019/6/18
	注射用重组抗人表皮生长因子受体人源化单克隆抗体偶联海兔毒素衍生物 DUO5	HER2	HER2 阳性晚期实体瘤	IND	2018/3/30
浙江特瑞思药业	注射用重组抗 CD20 单抗 -MMAE 偶联剂 (注射用 TRS005)	CD20	复发或难治的 CD20 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤	I 期	2018/11/29
恒瑞医药	注射用 SHR-A1201	HER2	乳腺癌	I 期	2019/8/13
	注射用 SHR-A1403	c-Met	晚期实体瘤	I 期	2019/1/31
齐鲁制药	注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体 -DM1	HER2	乳腺癌	IND 获批	2017/1/5
三生国健	注射用重组抗 HER2 人源化单抗 -DM1 偶联物	HER2	实体瘤	IND 获批	2018/10/24

图片

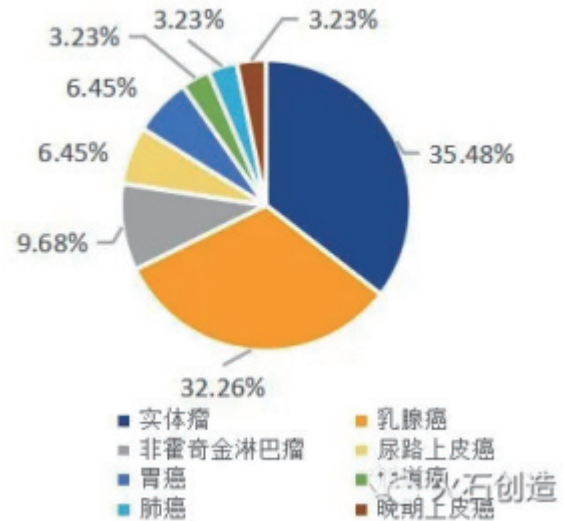
在这些项目中东曜药业注射用AA013浙江医药的RX788均已进入临床III期靶点都是HER2针对适应症都是乳腺癌除EGFR-ADC进入II期外Trop2、EGFR、CD20、c-Met、间皮素最高进展均为临床I期。百奥泰研发的注射用AT8001由于三期临床未达标于2021年2月宣布中止。

相比国外药企丰富靶点布局国内15款产品靶点为HER2可见HER2已成为国内药企ADC的个扎堆开发靶点，竞争十分激烈；同国外适应症集中度类似国内ADC药物开发聚焦在肿瘤领域尤其是乳腺癌等实体瘤。

国内ADC药物靶点研发状态分布



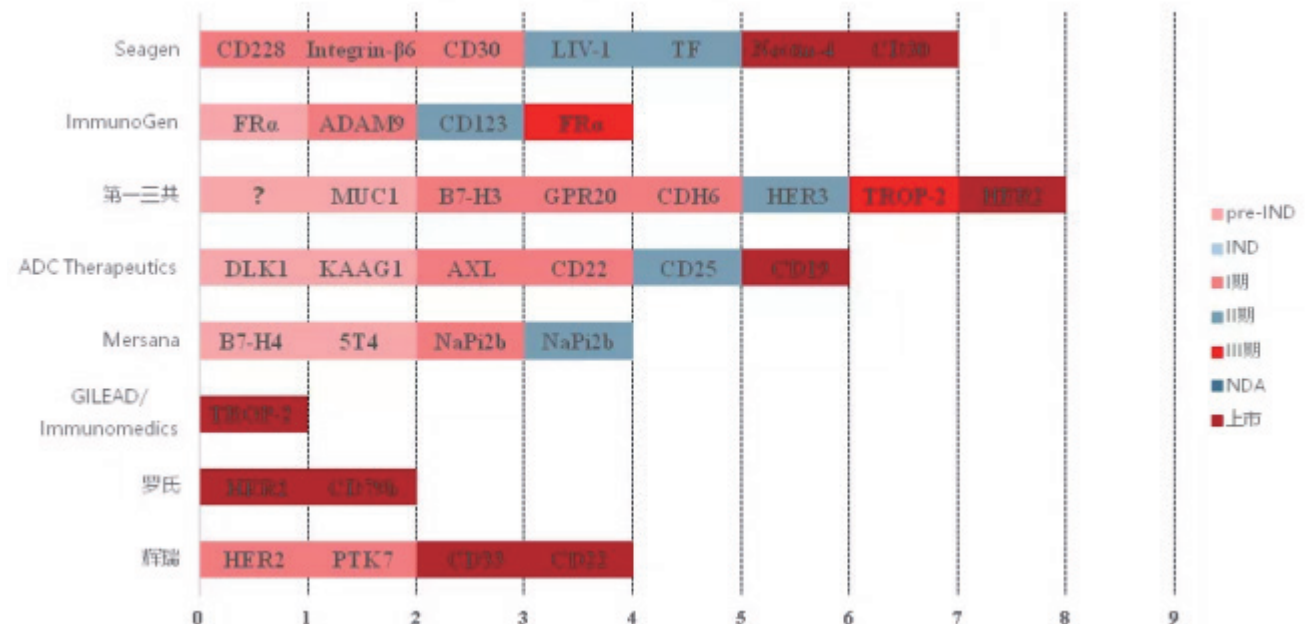
国内ADC药物适应症分布



## 七、国内外企业 ADC 管线一览

### (一) 国外领先 ADC 企业管线

图表：国外领先ADC企业管线与靶点图



图表：Seagen ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA	上市
Brentuximab vedotin	CD30	霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤							
		弥漫性大B细胞淋巴瘤							
		霍奇金病							
Enfortumab vedotin	Nectin-4	尿路上皮癌							
		肌层浸润性膀胱癌							
		恶性实体瘤							
Belantamab mafodotin	BCMA	成人多发性骨髓瘤							

图表：Seagen ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA	上市
Ladiratumumab vedotin	LIV-1	晚期实体瘤							
		三阴性乳腺癌							
		乳腺癌							
Tisotumab Vedotin	TF	卵巢癌、腹膜癌、输卵管癌							
		实体瘤							
		宫颈癌							
SGN-CD30C	CD30	淋巴瘤							
SGN-B6A	Integrin-β6	实体瘤							
SGN-CD228A	CD228	实体瘤							

图表：ImmunoGen ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
Mirvetuximab soratansine	FRα	FRα高表达的卵巢癌、原发性腹膜癌、输卵管癌						
		子宫内膜癌						
IMGN632	CD123	母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤						
		急性髓系白血病						
IMGC936	ADAM9	实体瘤						
IMGN151	FRα	卵巢癌、子宫内膜癌、NSCLC、TNBC						

图表：第一三共 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA	上市
Trastuzumab Deruxitecan /DS-8201*	HER2	乳腺癌							
		胃癌							
		三阴性乳腺癌							
		转移性非小细胞肺癌							
		结直肠癌							
		实体瘤							
		乳腺癌、膀胱癌 (nivolumab combo)							
		乳腺癌、非小细胞肺癌 (pembrolizumab combo)							

图



图表：第一三共 ADC 研发管线 (续)

药物名称	靶点	适应症	Pre-IND	IND	I 期	II 期	关键/III 期	NDA
Datopotamab Deruxitecan /DS-1062*	TROP-2	非小细胞肺癌						
		三阴性乳腺癌 (durvalumab combo)						
		非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、HR+乳腺癌						
Patritumab Deruxitecan /U3-1402*	HER3	EGFR 突变的非小细胞肺癌						
		结直肠癌						
		EGFR 突变的非小细胞肺癌 (osimertinib combo)						
		非小细胞肺癌						
		乳腺癌						
DS-7300	B7-H3	实体瘤						
DS-6157	GPR20	胃肠道间质瘤						
DS-6000	CDH6	肾细胞癌、卵巢癌						
DS-3939	MUC1	实体瘤						
DS-9606	未公开							

图表：ADC Therapeutics ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	Pre-IND	IND	I 期	II 期	关键/III 期	NDA	上市
Loncastuximab tesirine	CD19	复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤							
		滤泡性淋巴瘤							
		弥漫性大B细胞淋巴瘤或套细胞淋巴瘤							
		B细胞非霍奇金淋巴瘤							
Camidanlumab tesirine	CD25	复发性或难治性霍奇金淋巴瘤							
		霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤							
ADCT-602	CD22	急性淋巴细胞白血病							
ADCT-601	AXL	晚期实体瘤							
ADCT-901	KAAG1	晚期实体瘤							
ADCT-701	DLK-1	晚期实体瘤							

图表：Mersana Therapeutics ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	Pre-IND	IND	I 期	II 期	关键/III 期	NDA
Upifitamab nilsodotin	NaPi2b	卵巢癌						
		卵巢癌、NSCLC肺癌						
XMT-1592	NaPi2b	卵巢癌、NSCLC肺癌						
XMT-1660	B7-H4	多种实体瘤						
ASN-004	5T4	未公开						

图表：Immunomedics ADC 研发管线

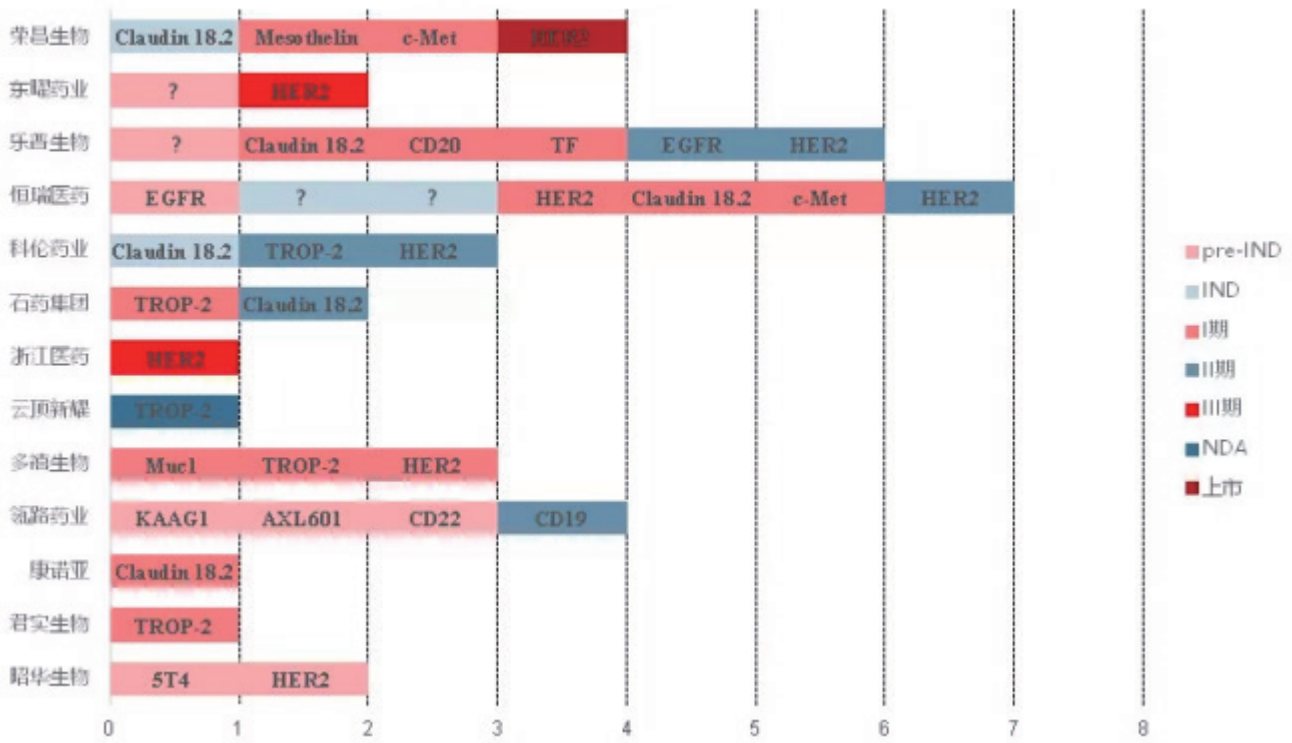
药物名称	靶点	适应症	Pre-IND	IND	I 期	II 期	关键/III 期	NDA	上市
Trodelvy/ Sacituzumab govitecan	TROP-2	转移性三阴性乳腺癌 (3L)							
		局部晚期或转移性尿路上皮癌 (3L)							
		HR+ / HER2- 转移性乳腺癌(3/4L)							
		转移性非小细胞肺癌、头颈癌、子宫癌							
		联合Tecentriq (PD-L1)治疗转移性三阴性乳腺癌 (1L)、尿路上皮癌、非小细胞肺癌							
		联合Rubraca (PD-L1)治疗转移性三阴性乳腺癌、尿路上皮癌、卵巢癌(2L)							

图表：辉瑞ADC研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA	上市
Gemtuzumab ozogamicin	CD33	急性髓性白血病							
Inotuzumab ozogamicin	CD22	B细胞型急性淋巴性白血病							
Cofetuzumab Pelidotin*	PTK7	非小细胞肺癌							
PF-06804103	HER2	实体瘤							

## (二) 国内ADC企业管线

图表：国内药企ADC管线与靶点图



图表：荣昌生物 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA	上市
Disitamab vedotin /RC48	HER2	HER2 阳性胃癌 (3L)							
		HER2 阳性乳腺癌 (2L)							
		HER2 低表达乳腺癌 (2L)							
		HER2 阳性乳腺癌 (2L)							
		HER2 低及不表达乳腺癌 (2L)							
		HER2 阳性胆道癌 (2L)							
		HER2 阳性或突变的晚期非小细胞肺癌 (2L)							
RC88	Mesothelin	MSLN 阳性实体瘤 (2L)							
RC108	c-Met	c-Met 阳性实体瘤(2L)							
RC118	Claudin18.2	多种实体瘤							

图表：乐普生物 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
MRG003	EGFR	头颈部鳞状细胞癌						
		鼻咽癌						
		EGFR阳性非小细胞肺癌						
		EGFR阳性胆道癌						
		晚期实体瘤						
MRG002	HER2	HER2过表达乳腺癌						
		HER2阳性胆道癌						
		HER2阳性尿路上皮癌						
		HER2低表达乳腺癌						
		HER2阳性实体瘤和胃癌					美国	
		HER2阳性实体瘤						

图表：乐普生物 ADC 研发管线（续）

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
MRG001	CD20	非霍奇金淋巴瘤						
MRG004A	TF	TF阳性晚期或转移性实体瘤					美国	
CMG901	Claudin18.2	实体瘤						
		晚期胃癌					美国	
MRG006	未公开	实体瘤						

图表：恒瑞医药 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
SHR-A1201	HER2	HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌 (2L)						
		晚期或者转移性非小细胞肺癌 (2L)						
SHR-A1811	HER2	HER2 阳性或突变的晚期实体瘤(2L)						
		晚期胃癌和结直肠癌 (2L)						
SHR-A1403	c-Met	晚期或转移性实体瘤 (2L)						
SHR-A1904	Claudin18.2	晚期实体瘤						
SHR-A1912	未披露							
SHR-A2009	未披露							
SHR-A1307	EGFR							

图表：科伦医药 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
A166	HER2	HER2阳性实体瘤					美国	
		HER2过表达或突变非小细胞肺癌						
		HER2过表达尿路上皮癌						
SKB-264	TROP-2	TROP-2阳性实体瘤					中国、美国	
SKB-315	Claudin18.2	实体瘤						

图表：石药集团 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
DP303c	HER2	HER2阳性卵巢癌	[Progression bar]					
		HER2阳性胃癌	[Progression bar]					
		HER2阳性实体瘤	[Progression bar]					
SYSA1801	Claudin 18.2	胃癌, 胰腺癌	[Progression bar]					

图表：浙江医药 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
ARX788	HER2	HER2阳性乳腺癌	[Progression bar]					
		HER2阳性胃癌	[Progression bar]					

图表：云顶新耀 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
Trodelvy/ Sacituzumab govitecan	TROP-2	转移性三阴性乳腺癌 (3L)	[Progression bar] 新加坡					
		HR+ / HER2- 转移性乳腺癌(3/4L)	[Progression bar] 中国, 韩国, 台湾					
		局部晚期或转移性尿路上皮癌 (2/3L)	[Progression bar]					
		局部晚期或转移性实体瘤	[Progression bar]					

图表：多禧生物 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
DAC-001	HER2	HER2阳性实体瘤	[Progression bar]					
DAC-002	TROP-2	TROP-2阳性实体肿瘤	[Progression bar]					
MUC1 ADC	MUC1	实体瘤	[Progression bar]					

图表：瓴路药业 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
Loncastuximab tesirine	CD19	弥漫性大B细胞淋巴瘤	[Progression bar]					
		未公开	[Progression bar]					
ADCT-602	CD22	急性淋巴细胞白血病	[Progression bar]					
ADCT-601	AXL	晚期实体瘤	[Progression bar]					
ADCT-901	KAAG1	晚期实体瘤	[Progression bar]					

图表：康诺亚 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
CMG-901	Claudin 18.2	实体瘤	[Progression bar]					
		晚期胃癌	[Progression bar] 美国					

图表：君实生物 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	pre-IND	IND	I期	II期	关键/III期	NDA
DAC-002	TROP-2	TROP-2阳性实体瘤	[Progression bar]					

图表：昭华生物 ADC 研发管线

药物名称	靶点	适应症	Pre-IND	IND	I 期	II 期	关键/III 期	NDA
ZV0203	HER2	实体瘤	■					
ZV0508	5T4	实体瘤	■					

## 八、总结与展望

### （一）总结

ADC 药物研发热情高涨正迎来爆发期。ADC 药物作为单克隆抗体和小分子毒性药物结合体兼具抗体药物靶向性和化疗药物肿瘤杀伤性。随着技术迭代和成熟，ADC 药物先后共经三代技术变迁，第三代定点偶联技术的 ADC 药物功能更加均一、稳定和精准，在治疗上取得越来越好成果。2019-2020 两年间共有 6 款 ADC 药物获 FDA 批准上市，其中较早上市的 docetris 和 Kadcyra 于 2019 年销售额分别达 10.81 亿美元和 15.72 亿美元，已成为“重磅炸弹”产品。此外 Polivy、Enhertu 和 Trodelvy 也成为重磅炸弹潜力股。目前制药界对 ADC 研发热情高涨，看到更多 ADC 药物获批上市。

ADC 药物专利技术将成为 ADC 药企核心竞争力。一个高效的 ADC 药物需要综合考虑抗体靶点及抗体筛选优化、小分子药物、接头及连接技术及其之间组合。ADC 药物产业链上游主要由掌握这三部分核心技术的企业主导，未来技术平台专利价值将凸显，掌握更多专利技术将成为 ADC 药企核心竞争力。

国内 ADC 起步较晚，仍集中于热门靶点。国内从事 ADC 药物开发的企业大多由单抗等生物药业务而来，近两年市场逐渐出现专注于 ADC 技术领域药企，如诺灵生物、启德医、多禧生物等。目前国内 ADC 研究靶点主要集中在 HER2 和 CD 家族。整体来看，国内 ADC 药物发展相较于国外在抗体靶点、适应症和 ADC 结构设计等方面均存在进一步提升空间。随着 2020 年首个国产 ADC 药物荣昌生物 RC48 申报上市，标志着中国 ADC 药物商业化元年到来。从投资价值角度来看，需重点关注 ADC 药企技术平台持续价值、产品适应症突破及 ADC 药物复杂工艺催生的 CMO/CDMO 产业机遇。

### （二）展望

ADCs 的出现为许多类型癌症提供一种希望的治疗方法。随着越来越多的 ADCs 进入临床试验，该行业正在逐渐从传统技术逐渐更新和更强大技术开发这种复杂产品。这包括探索新肿瘤抗原、新抗体结构、新靶点、新连接子和先进偶联方法，以此来改善 ADC 治疗窗口。在新抗体结构中，scFv 具有更好的肿瘤渗透性和摄取；双特异性和双表位 ADCs 也许可克服肿瘤异质性障碍。Proteobodies 和其它条件激活技术 (CABs) 也许可减少脱靶效应影响。

除微管扰乱剂外的抑制剂类包括 PBD 二聚体、拓扑异构酶抑制剂、蒽环类药物和蛋白质特异性调节剂正在被引入新一代的 ADC。此外，一些定点偶联技术平台能提高 ADC 在循环中的稳定性，同时保持靶点释放。ADC 的复杂性给药物的析带来了空前挑战，特别是在加入疏水性靶点时。ADC 的析需要先进的析技术，并且这些技术需要随着 ADC 快速发展而不断更新。应适当的析技术产品的致性。

ADC 治疗正从血液瘤、淋巴瘤和白白血病越来越多地扩展到实体肿瘤，如乳腺癌、尿道癌、肺癌和卵巢癌这些临床适应

症的大也突出了 ADC 的疗潜力。临床管线内的多 ADCs 正在与其他治疗方式如免疫检查点抑制剂和针对靶抗原的 Abs 等进行联合评估。累积的临床数据结合这里描述的品质质量信息正在帮助塑造 ADC 来发展。

## 九、结语

在过去的年中,ADCs 已通过选择更好胞毒性药物、生物偶联方法、更好靶向抗原和优化酶体工程得到了改进。然而它仍存在一些局限性如酶体渗透性和毒性以及耐药机制的出现。为了克服这些局限性人们研究了新酶体形式、新酶递系统、非内化抗原靶点、新胞毒性药物和位点特异性生物偶联方法来促进 ADC 发展。虽然许多创新尚在临床方案中得到验证但这一领域研究为我们提供许多令人鼓舞的结果。相信 ADC 来的年将会迎来更加辉煌的前景。

### 【参考资料】

1. 抗体偶联药物国内研发现状及企业布局分析(火石创造 作者陈文洁)
2. ADC 药物研究(生物制品圈(魏秀))
3. ADC 药物研发的键四要素及发展趋势(药液咨询郭雷团队)
4. 全球 ADC 梳理(丰硕创投)
5. ADC 全景概况 (payload/linker/conjugate 和 Endocytosis)(小(药说药))
6. 酶的DC 连接子(速览墙缝里的ust)
7. ADC 研发策略: 国内 VS 国外( B(G 生物创新社中信建投证券))
8. FDA 专家全面剖析 ADC 药物的战与前景(腾讯网)

此项目由咨询团队完成,具备完整的投资建议参考。

如需进一步交流请联系主笔研究员:

周航 tony.zhou@mybiogate.com

更多业务合作请联系:

赵华鹏 vincent.zhao@mybiogate.com

# 助力中国药企 对接全球项目

## 关于美柏资本

美柏资本是一家专注于中国医疗健康领域的跨境咨询投行，是美柏医健旗下重要的业务组成部分。美柏资本业务涵盖咨询业务（战略及管线咨询、BD咨询、其他国际化咨询）和投行业务（许可交易顾问、投融资顾问、并购交易顾问）。

## 咨询业务

### 战略及管线咨询

提供战略及产品管线规划、技术平台或项目机会可行性评估；产品价值评估、行业研究及分析，产品定价和市场准入准备，新产品上市策划等服务。

### BD咨询

引进咨询：包括资产搜索、尽职调查、估值咨询、交易咨询。

出让咨询：包括合作伙伴搜索、尽职调查、估值咨询、交易咨询。

### 其他国际化咨询

包括海外研发中心/工厂设立考察咨询、国际化品牌PR/IR咨询、海外办公室设立咨询、国际人才引进咨询等服务。

## 投行业务

### 许可交易顾问

专业的医药博士团队，深度挖掘优质资产，我们对中国及全球医药市场有深刻的理解，卓越的谈判能力，最终为客户提供最大价值。

### 投融资顾问

专业的项目评估能力，丰富的投资者关系，为客户提供股权配售、投资尽调、估值模型搭建及测算等业务。

### 并购交易顾问

包含海外人才及项目在中国设立合资公司（joint venture），以及公司的出售、剥离或合并等。

## 服务客户

Foncoo 泛谷药业

葵花药业  
SUNFLOWER

Eisai

扬子江药业集团

北陆药业

大博医疗®  
DOUBLE MEDICAL

京新药业

康宁杰瑞  
ALPHAMAB ONCOLOGY

联系我们



刘文正

mike.liu@mybiogate.com



张晓嘉

xiaojia.zhang@mybiogate.com



扫码关注 了解全球 资讯



扫码关注 获取行研 本子版

## 美柏医健全球办公室

旧金山、休斯顿、赫尔辛基、伦敦、波哥大、利马、北京、上海、深圳、  
南京、苏州、西安

网址: <https://mybiocapital.com/>