

投资评级:增持(首次)
抗体偶联药物 (ADC) 专题报告
春风来不远, ADC 行业渐入佳境
最近一年行业指数走势

联系信息
张文录
分析师

SAC 证书编号: S0160517100001

zhangwenlu@ctsec.com

华挺
联系人

huating@ctsec.com

相关报告

- 《? 或技术性调整,但不改必选消费中期避险逻辑:“药”倾听市场的声音第一百一十五期》 2020-04-27
- 《避险情绪主导+疫情业绩驱动,成就必选消费医药:“药”倾听市场的声音第一百四十四期》 2020-04-07
- 《? 重视特色原料药板块:“药”倾听市场的声音第一百一十三期》 2020-03-30

投资要点:
● ADC 已成抗体药研发新热门,相关药物展现出良好的临床潜力

近年来,随着 ADC 技术的逐渐成熟,早期 ADC 的问题得以解决,不断有 ADC 新药上市。2019 年 FDA 连续批准三个 ADC 药物上市,引发了厂商的热情,更多的厂商参与到 ADC 的药物开发中。截至 2020 年 Q1,全球处于活跃状态的 ADC 药物共 311 个,临床二期和三期的研发管线有 33 个。使得 ADC 药物焕发生机的根本原因是其显著临床效果。

● ADC 药物设计是核心,掌握专利技术将确保其产业链中核心竞争力

ADC 的设计需要考虑抗体、连接子、小分子毒素三个组成成分及它们之间的合理组合。其中抗体的选择是 ADC 设计的起点,连接子与连接技术是决定 ADC 成药性的关键因素,小分子药物对于肿瘤细胞应具有高效的杀伤作用。ADC 药物也一直围绕着这三部分不断发展,因而 ADC 药物产业链目前主要掌握着这三部分核心技术的研发企业主导,掌握更多 ADC 药物的专利技术将成为 ADC 药企的核心竞争力。

● ADC 工业化生产平台的复杂性将促使 ADC 生产 CMO 平台化的发展

ADC 是新兴的生物药物,基本组成部分是抗体、接头、药物,每一个都可以直接影响最终产品的安全性和功效。ADC 药物的工艺包括了小分子药物和抗体的制备,适合于裸抗及小分子药物的技术指导原则同样适用于 ADC 药物。ADC 分析也比传统生物制药分析更为复杂,需要多种生物制药研究和分析方法,以及执行这些技术和解释数据的专业知识。这就带来了 ADC 工业化生产平台的复杂性,以及为了生产某种 ADC 药品带来的生产平台专业化的必要性,目前约有 70%ADC 药物交由 CMO 企业开发。复杂的生产工艺促进 CMO 平台的发展。

我们认为 ADC 药物适用适应症丰富、高效、低毒,应用市场潜力巨大,仅目前获批适应症就有望每年在中国创造超 30 亿的市场,且 ADC 类抗体药物可以随着靶点、抗体技术的提升,不断扩展其他癌种的适应症与其他疾病领域的治疗,鉴于 ADC 平台的巨大潜力,给予行业“增持”评级。建议关注,如:荣昌生物、百奥泰、科伦药业及多禧生物等,同时 ADC 生产质控与分析的复杂性也促进 CMO 平台的发展。

风险提示: 研发、审评速度不及预期, GMP 生产的风险,竞争加剧的风险

内容目录

| | |
|---|----|
| 1、 春风来不远，ADC 市场渐入佳境..... | 5 |
| 2、 广大日已积，ADC 药物波折中不断发展..... | 9 |
| 2.1 ADC 发展历程曲折..... | 9 |
| 2.2 ADC 已发展 3 代..... | 9 |
| 2.2.1 第一代 ADC 产品..... | 10 |
| 2.2.2 第二代 ADC 产品..... | 11 |
| 2.2.3 第三代 ADC 产品..... | 11 |
| 3、 核心技术..... | 13 |
| 3.1 抗体偶联药物的结构..... | 13 |
| 3.1.1 抗体部分..... | 14 |
| 3.1.2 连接物部分..... | 18 |
| 3.1.3 毒素部分..... | 19 |
| 3.2 “魔法导弹”ADC 药物的作用原理..... | 21 |
| 3.2.1 ADC 药物的靶向杀伤肿瘤机制与路径..... | 22 |
| 3.2.2 ADC 的旁观者 (BYSTANDER) 效应..... | 23 |
| 4、 才高壁垒新，复杂性将促进 ADC 的 CMO 企业发展..... | 24 |
| 4.1 复杂的工艺与质量控制..... | 24 |
| 4.1.1 ADC 各组分组装的生产工艺复杂..... | 24 |
| 4.1.2 ADC 药物质量控制要求严格..... | 25 |
| 4.2 ADC 的药效学、药代动力学和安全性评价复杂..... | 26 |
| 4.2.1 ADC 药物的常见生物分析方法..... | 26 |
| 4.2.2 针对 ADC 免疫原性的中和抗体分析..... | 28 |
| 4.3 ADC 生产质控与分析的复杂性促进 CMO 平台的发展..... | 29 |
| 5、 创新药企主导 ADC 产业链..... | 31 |
| 5.1 ADC 产业链分析..... | 31 |
| 5.2 ADC 平台技术外延价值..... | 32 |
| 6、 ADC 中国市场测算..... | 33 |
| 7、 他山之石——国外已上市经典 ADC 分析..... | 34 |
| 7.1 Kadcylla——罗氏乳腺癌的三驾马车..... | 34 |
| 7.2 ENHERTU (DS8201) ——可能成为 Her2 阳性晚期乳腺癌患者新的治疗标准..... | 38 |
| 7.3 Adcetris——改变了 CD30 淋巴瘤治疗..... | 41 |
| 8、 展望与推荐企业..... | 43 |
| 8.1 荣昌生物——RC48 国内首个进批临床的 ADC..... | 43 |
| 8.2 百奥泰：BAT8001-国产 ADC 药物进展最快，已进入 III 期..... | 45 |
| 8.3 科伦药业——两款 ADC 在 ASCO 上显示良好潜力..... | 47 |
| 8.4 多禧生物——浙江本地的 ADC 未来之星..... | 49 |
| 8.5 新理念——张江的 ADC 潜力股..... | 50 |
| 9、 风险提示..... | 50 |

图表目录

| | |
|---------------------------|---|
| 图 1：全球 ADC 药物管线现状与预测..... | 5 |
| 图 2：ADC 药物主要关注领域..... | 5 |
| 图 3：全球 ADC 药物研发地域分布..... | 6 |

| | |
|--|----|
| 图 4: 中美 ADC 研发阶段对比 | 6 |
| 图 5: Adcetris 全球销售额及预测 | 8 |
| 图 6: Kadcyra 全球销售额及预测 | 8 |
| 图 7: ADC 发展历史 | 9 |
| 图 8: ADC 药物的技术代次 | 10 |
| 图 9: 第一代 ADC 药物特点 | 10 |
| 图 10: 第二代 ADC 药物特点 | 11 |
| 图 11: Thiomab 技术 | 12 |
| 图 12: ThioBridge 技术 | 12 |
| 图 13: 引入非天然氨基酸法 | 13 |
| 图 14: 酶催化法 | 13 |
| 图 15: ADC 药物的结构 | 14 |
| 图 16: ADC 靶点选择要求 | 14 |
| 图 17: ADC 常选择靶点 | 15 |
| 图 18: Ab 成分和有效 ADC 通常需要小于 10nm (Kd<10nm) 的结合亲和力 | 16 |
| 图 19: 理想 ADC 中抗体的要求 | 16 |
| 图 20: 人类细胞亚群中 Fc-Fc γ R 相互作用亲和力和 Fc γ R 表达 | 17 |
| 图 21: ADC linker 示意 | 18 |
| 图 20: 理想情况下 ADC 中毒素部分的要求 | 19 |
| 图 23: ADC 毒性分子选择 | 21 |
| 图 23: ADC 作用原理 | 21 |
| 图 25: ADC 内化途径 | 22 |
| 图 26: ADC 旁观者效应 | 23 |
| 图 27: ADC 药物的制备流程 | 24 |
| 图 28: ADC 毒性检测 | 27 |
| 图 29: 抗体中和抗体对 ADC 药物的阻断效果 | 28 |
| 图 28: ADC 的 CMO 外包比例 | 30 |
| 图 31: ADC 药物产业链 | 31 |
| 图 32: ADC 药企的商业模式 | 31 |
| 图 33: ADC 技术平台多样性 | 32 |
| 图 34: NHS Ester 展示 | 32 |
| 图 35: ADC 在非肿瘤领域的探索 | 33 |
| 图 36: Her2 ADC 中国市场测算 | 33 |
| 图 37: CD30 ADC 中国市场规模预测 | 34 |
| 图 38: T-DM1 降低 IDFS 事件风险 50% | 35 |
| 图 39: 无论激素受体、淋巴结状态、新辅助抗 Her2 方案如何, T-DM1 各亚组均显示获益 | 35 |
| 图 40: Katherine 研究中, 中国人群的主要终点与全球结果一致 | 36 |
| 图 41: Kadcyra 显著延长 OS | 36 |
| 图 42: Kadcyra 显著延长 PFS | 36 |
| 图 43: KAITLIN 实验设计 | 37 |
| 图 44: KAITLIN 实验主要临床结果 | 37 |
| 图 44: KAITLIN 实验主要临床结果 | 38 |
| 图 43: Kadcyra 全球销售额 | 38 |
| 图 43: DS8201 的作用机制 | 39 |
| 图 44: DS8201 与 T-DM1 比较 | 39 |
| 图 45: Her+晚期乳腺癌治疗现状 | 40 |
| 图 45: 基于 Destiny-Breast01 的晚期乳腺癌治疗研究 | 40 |
| 图 46: DS8201 显著晚期 Her2 乳腺癌患者提高 OS 与 PDS | 40 |
| 图 48: DS-8201 管线情况 | 41 |

| | |
|--|----|
| 图 49: Adcetris 树立了霍奇金淋巴瘤一线治疗的新标杆..... | 41 |
| 图 50: Adcetris 在外周 T 细胞淋巴瘤的一线治疗上同样树立了新的标杆 .. | 42 |
| 图 51: Adcetris 全球销售额..... | 43 |
| 图 51: RC48 展现良好的 ORR | 44 |
| 图 52: RC48 展现良好的有效性..... | 44 |
| 图 53: RC48 亚组分析..... | 44 |
| 图 54: 荣昌生物管线情况..... | 45 |
| 图 60: 美登木素生物碱连接子抗 Trop2 ADC 示例 | 46 |
| 图 55: BAT8003 临床先数据..... | 47 |
| 图 56: TROP2 在各类肿瘤中的表达 | 47 |
| 图 57: A166 不良反应..... | 48 |
| 图 58: A166 有效性..... | 48 |
| 图 57: SKB264 结构..... | 49 |
| | |
| 表 1: 通过审批 ADC 药物列表 | 6 |
| 表 2: 已上市 ADC 临床效果显著..... | 7 |
| 表 3: ADC 毒素高要求的机理..... | 20 |
| 表 4: ADC 工艺验证要求复杂..... | 25 |
| 表 5: ADC 药物的关键质量因素 | 26 |
| 表 6: ADC 药物的毒理学特征..... | 27 |
| 表 7: ADCs 药物中和抗体试验方法的开发存在的挑战包括..... | 28 |
| 表 6: ADC 生产指控部分复杂研究因素..... | 29 |

写在前面：

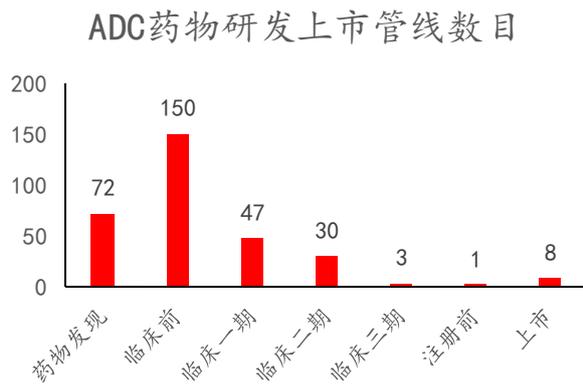
抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate, ADC）是通过连接子（linker）将具有生物活性的小分子药物偶联至单克隆抗体（单抗）上而产生的。目前绝大部分ADC是由靶向肿瘤抗原的抗体通过连接子与高效细胞毒性的小分子化学药物偶联而成，利用抗体与靶抗原特异性结合的特点，将小分子药物靶向递送至肿瘤细胞进而发挥杀伤肿瘤的作用。

近年来，随着新的接头、小分子毒素、抗体以及靶点发现技术的不断发展，ADC早期的问题不断被克服，陆续有ADC药物的上市，以及此类药物在血液瘤、实体瘤中展现得良好临床效果，ADC市场在经历了沉寂期后又获得了资本新一轮的关注。

1、春风来不远，ADC市场渐入佳境

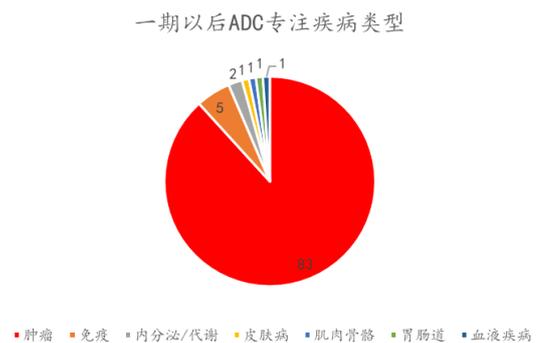
大道且泛然，ADC药物研发步入火热期。2000年第一个ADC药物Mylotarg上市以来，十年ADC未有第二个药物上市，随着ADC药物技术的成熟，随后的七八年FDA批准了三个ADC药物，2019年一年甚至连续批准三个ADC药物的上市。引发了厂商的热情，更多的厂商参与到ADC的药物开发中。ADC药物聚焦肿瘤领域，临床I期之后的管线中，88.3%的项目集中在肿瘤领域，其次是免疫领域，占比5.3%。截至2020年Q1，全球处于活跃状态的ADC药物共311个。临床二期和三期的研发管线有33个。

图 1：全球 ADC 药物管线现状与预测



数据来源：Cortellis、财通证券研究所

图 2：ADC 药物主要关注领域

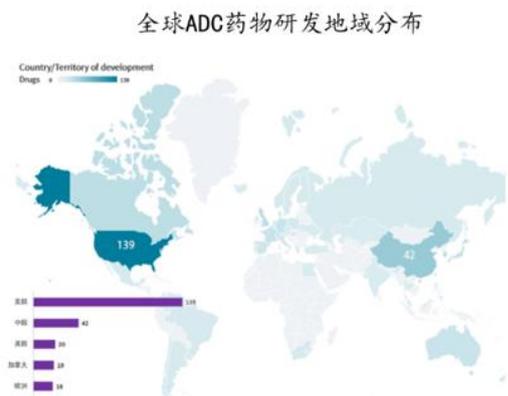


数据来源：Biostatistics、财通证券研究所

ADC研发地域分布较为集中，研发速度上中国仅次于美国。从地域分布来看，美国有139个ADC药物研发产品，中国紧随美国的研发速度，有ADC研发项目42个。目前已上市的ADC药物均由欧美药企包揽，中国临床管线仍以临床一期和临

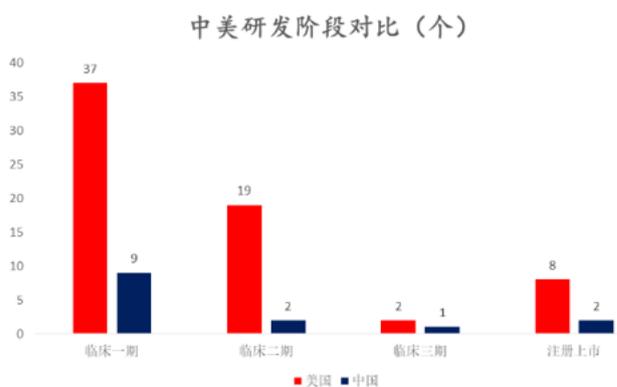
床二期为主，还未有主研发的 ADC 药物上市。Kadcyla 和 Adcetris 两款药物在美国上市后，在 2019 年、2020 分别通过中国 NMPA 中国上市，中国进展最快的本土企业为百奥泰三期的 BAT-8001 和荣昌生物的 RC-48。

图 3：全球 ADC 药物研发地域分布



数据来源：Cortellis、通证券研究所

图 4：中美 ADC 研发阶段对比



数据来源：Cortellis、财通证券研究所

表 1：通过审批 ADC 药物列表

| 药名 | 商品名 | 靶点-细胞毒素药物 | 公司 | Condition | 中美上市状况 |
|-------------------------------|----------|--------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|
| Gemtuzumabozogamicin | Mylotarg | CD33-卡其霉素 | 辉瑞 (惠氏) | 急性粒细胞性白血病 (AML) | 2000 年首次获批，2017 再次 FDA 获批 |
| Brentuximabvedotin | Adcetris | CD30-单甲基奥司他汀 E | SeattleGenetics, 武田 | 经典霍奇金淋巴瘤 | 2011 年 FDA, 2020 年 NMPA |
| Trastuzumabemtansine (T-DM1) | Kadcyla | HER2-DM1 | 基因泰克, 罗氏 | HER2 阳性转移性乳腺癌 (mBC) | 2013 年 FDA, 2019 年 NMPA |
| Inotuzumabozogamicin | Besponsa | CD22-卡奇霉素 | 辉瑞 (惠氏) | B 细胞前体急性淋巴细胞白血病 | 2017 年 FDA |
| Polatuzumabvedotin-piiqPolivy | | CD79b-单甲基奥司他汀 E | 基因泰克, 罗氏 | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) | 2019 年七月 FDA |
| Enfortumabvedotin | Padcev | Nectin-4-单甲基奥司他汀 E | Astellas/SeattleGenetics | 局部晚期或转移性尿路上皮癌 | 2019 年 12 月 FDA |
| Trastuzumabderuxtecan | Enhertu | HER2-拓扑异构酶 II 抑制剂 | 阿斯利康/第一三共 | HER2 阳性乳腺癌 | 2019 年 12 月 |

(DS-8201) 构酶 1 抑制剂

癌 HER2 阳性转月 FDA 转移性胃癌

| | | | | |
|----------------------|----------|--------|--------------|--|
| Sacituzumabgovitecan | Trodelvy | TROP-2 | Immunomedics | 患有转移性三2020年4月 阴性乳腺癌月 FDA 获 (mTNBC) 批 |
|----------------------|----------|--------|--------------|--|

数据来源: clinicaltrial、财通证券研究所

ADC 近年来的火热,除了获批进入密集期外,其临床效果的显著是根本原因。已经上市的 ADC 药物的治疗范围包括了血液瘤、乳腺癌、膀胱癌,并且适应症也在尝试拓展到胃癌等其他实体瘤中。上市药品的指标都展现了令人欣慰的结果, Mylotarg 树立了白血病 AML 的一线疗法; Adcetris 则是 40 年以来 FDA 批准的第一个难治性霍奇金淋巴瘤的一线用药疗法。Kadcyla 作为第一个治疗实体瘤乳腺癌的 ADC 药物,在早期乳腺癌的辅助治疗中,临床终点头对头数据疗效超过曲妥单抗,为 HER2 阳性乳腺癌提供了更多疗法选择。同为靶向 HER2 的 Enhertu 作为乳腺癌三线用药,仍然能够使得 61% 的患者客观缓解,同时阿斯利康宣布该药在 Her2 阳性胃癌上的 II 期临床达到临床终点。阿斯利康同时开展了 Enhertu 用于结直肠癌、NSCLC 以及联合 PD1 抑制剂的临床试验, Enhertu 将成为靶向 HER2 治疗多种肿瘤的 ADC 药物。Trodelvy 靶向 TROP-2 治疗三阴性乳腺癌,临床疗效是三阴性乳腺癌用药的新的一线标杆,并且已经开展前列腺癌、泌尿上皮细胞癌、NSCLC 的二期临床,治疗瘤种丰富,前景可期。

表 2: 已上市 ADC 临床效果显著

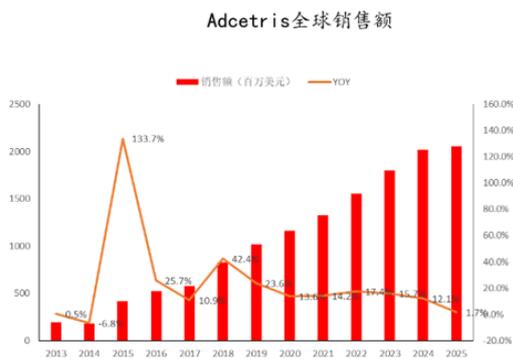
| 商品名 | 适应症 | 临床疗效 |
|----------|--------------|---|
| Mylotarg | 新确诊急性髓性白血病 | 无进展生存期 17.3 月 vs9.5 月 |
| | 复发的急性髓性白血病 | 总缓解率 26%, 中位无事件生存期 11.6 月 |
| Adcetris | 难治性霍奇金淋巴瘤 | 无进展生存率 81.7%vs75.1%; 死亡风险降低 31%。 |
| | 外周 T 细胞淋巴瘤 | 中位无进展生存期 48.2 月 vs20.8 月; 无进展生存期 57.1%vs44.4%; 疾病进展风险降低 29%, 死亡风险降低 34% |
| Kadcyla | 早期乳腺癌的辅助治疗 | 无浸润性肿瘤复发生存率为 88.3%vs77%; 死亡风险降低 50% |
| | 转移性乳腺癌 | 中位总生存期 30.9 月 vs25.1 月; 中位无进展生存期 9.6 个月 vs6.4 月 |
| Besponsa | 难治性急性淋巴细胞白血病 | 完全缓解率 35.8%vs17.4%, 最小残留疾病阴性比率也更高 89.7%vs31.6%, 直接进行 HSCT 的患者 41%vs11% |

| | | |
|----------|-----------------------|---|
| Polivy | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 | 总缓解率 45%vs18%缓解持续时间; DOR 持续一年的比率 48%vs20% |
| Padcev | 接受过 PD-1 的局部晚期或转移性膀胱癌 | 缓解率为 44%，中位缓解时间为 7.6 个月。 |
| Enhertu | 转移性 Her2 阳性乳腺癌 | 客观缓解率 60.9%；疾病控制率 97.3%；中位缓解持续时间 14.8 个月；中位无进展生存期 16.4 个月 |
| Trodelvy | 转移性三阴乳腺癌 | 整体缓解率 33.3%，临床获益率 45.4%；中位缓解时间为 7.7 月；中位无进展生存期 5.5 月，预计的总生存率 13 月 |

数据来源：财通证券研究所

ADC 药物市场发展进入加速爆发期，市场广阔。 Adcetris 是由 SeattleGenetics（武田收购）开发的 ADC 药物，治疗血液肿瘤开创了新的一线疗法，其获批的适应症主要集中在“经典霍奇金淋巴瘤”和“间变性大细胞淋巴瘤”。是目前最成功的 ADC 药物之一，2011 年上市以来到 2020 年药品累计销售额达到 20 亿美元。Kadcyla 是罗氏的基因泰克公司开发用于治疗 HER2 阳性乳腺癌的 ADC 药物，是优秀的乳腺癌二线疗法与手术辅助疗法，也是全球第一个获批用于实体瘤的 ADC 药物，作为罗氏公司治疗 HER2 阳性乳腺癌的第三种重要新药，有效的代替了即将新药到期的赫赛汀，和帕捷特一起维持罗氏治疗乳腺癌的 100 亿美元的市场。

图 5: Adcetris 全球销售额及预测



数据来源：Cortellis，财通证券研究所

图 6: Kadcyla 全球销售额及预测



数据来源：Cortellis，财通证券研究所

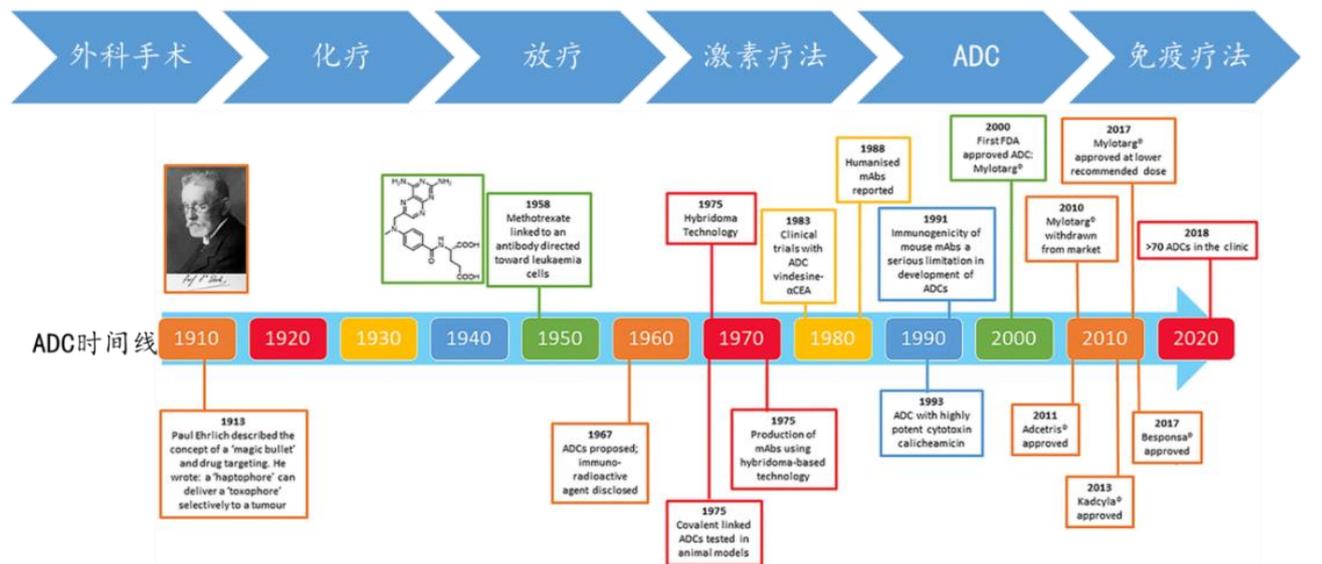
ADC 药物将进入新药上市密集期。 2019 年有三款 ADC 药物通过 FDA 审批上市，预计在 2020 年上市的 11 种新药有 2 种是抗肿瘤 ADC 药物，2020 年上市 ADC 药物将会 9 款之多，未来五年将迎来 ADC 药物市场的春天。

2、 广大日已积，ADC 药物波折中不断发展

2.1 ADC 发展历程曲折

ADC 的概念最早始于德国医学家、诺贝尔奖得主 Paul Ehrlich 在 1913 年的 Magic Bullet 设想，始于对梅毒治疗方法的设想。20 世纪 60 年代，有文献首次报道 ADCs 的动物试验。20 世纪 80 年代，出现了关于 ADCs 的临床试验到 2000 年才有第一款获 FDA 批准的 ADC 药物 Mylotarg，辉瑞开发用于治疗急性髓细胞样白血 (AML)，上市后由于临床试验显示该药反而增加了死亡率 (5.7% 相对对比组的 1.4%)，在 2010 年 6 月而撤市。大大打击了医药厂商开发 ADC 药物的热情，之后辉瑞调整了 Mylotarg 的给药剂量，少量多次给药，设计多个阶段进行诱导后治疗 AML，基于对 AML 一线和二线的优秀临床三期结果，美国食品和药物管理局 (FDA) 批准 Mylotarg 重新上市，并且给予孤儿药的称号。到 Mylotarg 2017 再次上市为止，一共只有三款 ADC 药物销售。

图 7：ADC 发展历史



数据来源：Cytotoxic Payloads for Antibody - Drug Conjugates、财通证券研究所

2.2 ADC 已发展 3 代

ADC 药物从发展之初，就面临着药物的治疗指数很小，导致治疗窗口狭窄的问题。为了解决上述问题，人们做了许多尝试，目前已经发展出了 3 代 ADC 技术。

图 8：ADC 药物的技术代次

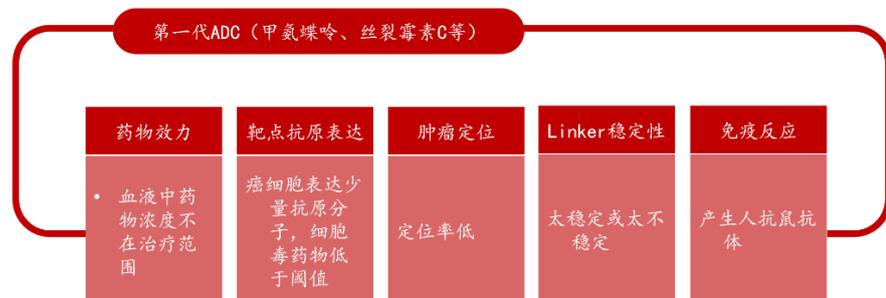


数据来源：财通证券研究所

2.2.1 第一代 ADC 产品

早期的癌症治疗窗口狭小，如杀伤正常细胞造成的副作用；由于使用剂量低造成的较小治疗指数，为了解决以上弊端，科学家们对此进行了许多尝试，随着偶联技术改进，ADC 历经了一代又一代变革。以第一代 ADC 药物辉瑞的 Mylotarg 为例，其靶向 CD33 抗体与卡奇霉素连接杀伤肿瘤。Mylotarg 曾在 2000 年作为单独疗法，得到了美国 FDA 的加速批准，它也是首款获得批准的抗体药物偶联物。由于接头不稳定，导致药物血清中过多解离带来安全性和治疗性的削弱，Mylotarg 被撤回上市。在辉瑞调整过给药方案后，Mylotarg 小量多次给药的方式临床效果显著而被 FDA 重新批准上市，Mylotarg 适应症从 AML 的二线疗法拓展到 AML 的一线疗法。

图 9：第一代 ADC 药物特点



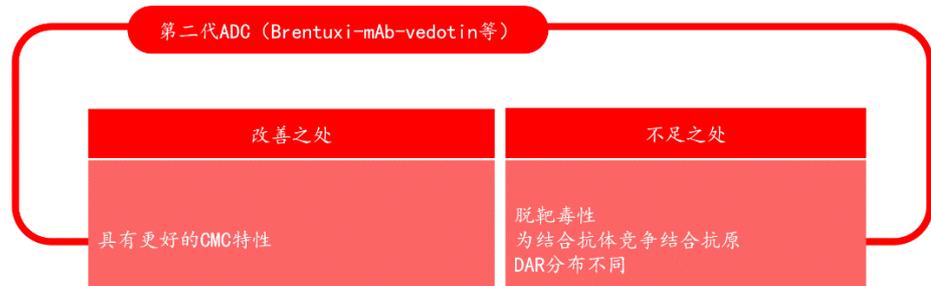
数据来源：财通证券研究所

2.2.2 第二代 ADC 产品

二代 ADC 产品的发展得益于单克隆抗体技术得到改进，提高了肿瘤细胞靶向性，并减少与健康细胞交叉反应。更重要的是，早期使用当时治疗癌症的小分子药物作为毒性荷载缺乏临床研究，后来发现了更有效的小分子物质。与第一代 ADC 相比，第二代 ADC 具有更好的 CMC 特性。

第二代 ADC 药物的代表是 Adcetris 和 Kadcyla，第二代 ADC 药物有着更好的杀伤肿瘤的毒素分子抑制微管蛋白和 DNA 烷基化试剂，并且有更稳定的接头，大大提高治疗指数。Adcetris 是靶向 CD30 的 IgG1 单抗和 4 个 MMAE 连接的 ADC 药物。MMAE 作用于微管蛋白。Kadcyla 靶向 HER2 的 IgG1 单抗，连接 3 个或者 4 个 DM1，通过非剪切硫醚 linker 与随机赖氨酸残基连接。

图 10：第二代 ADC 药物特点



数据来源：财通证券研究所

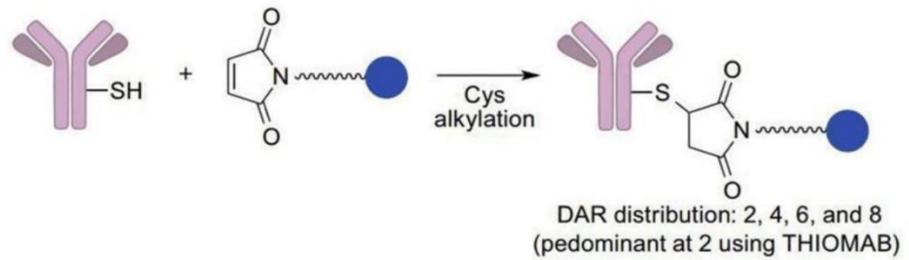
2.2.3 第三代 ADC 产品

随着细胞毒性药物与确定位点和化学计量的抗体的偶联的方法不断发展，第三代 ADC 药物进一步实现了治疗指数的提升，通过药物与抗体的位点特异性缀合，将抗体增加修饰过的半胱氨酸，用于特异性连接化药小分子，从而获得稳定的 DAR 值（化药/抗体），提高了抗体偶联药物的稳定性和 PK 特性。第三代单抗在 2019 年来上市连续上市了四款药物，Besponsa、Padcev、Enhertu、Trodelvy，将治疗适应症扩增到膀胱癌和胃癌。

第三代 ADC 代表的偶联技术主要包括 Thiomab、ThioBridge、引入非天然氨基酸法等。Thiomab 技术：最早由 Genentech 公司的 Junutula 等报道。在 Thiomab 技术中，重链丙氨酸在预定位点被两个或多个反应性半胱氨酸残基取代，与细胞毒性有效载荷结合，然后将半胱氨酸上的巯基和单甲基 auristatinE (MMAE) 偶联，合成了位点专一的抗体-药物偶联物，既不会破坏抗体 fab 区域也不会干扰 Fc

介导的效应子功能。

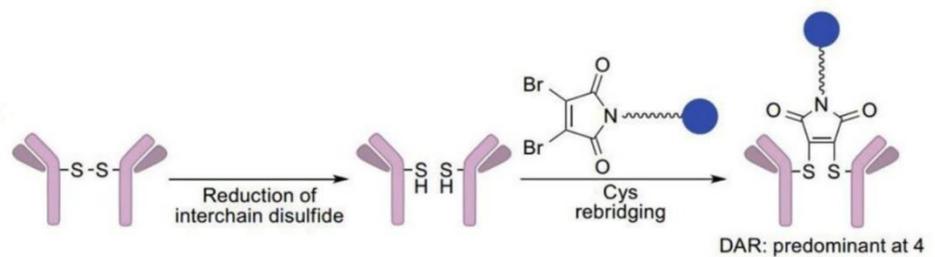
图 11: Thiomab 技术



数据来源: Methods to Design and Synthesize Antibody-Drug Conjugates (ADCs)、财通证券研究所

ThioBridge 技术:将单抗本身的二硫键还原, 利用二溴(或二磺酸盐)试剂与还原的链间二硫化物反应, 以提供重新桥接的 mAb, 得到主要的是药抗比为 4 的产物。

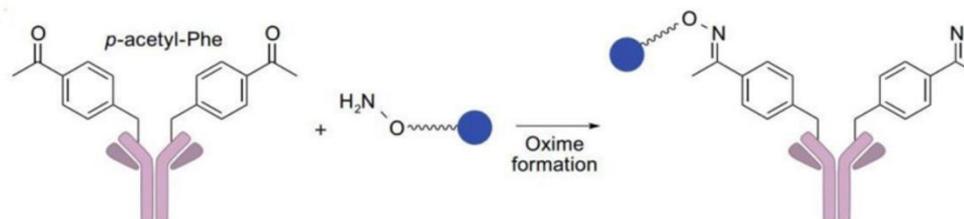
图 12: ThioBridge 技术



数据来源: Methods to Design and Synthesize Antibody-Drug Conjugates (ADCs)、财通证券研究所

引入非天然氨基酸法:该方法使用一个进化过的可以特异性识别非天然氨基酸的酪氨酰-tRNA/氨酰-tRNA 合成酶, 通过中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 转染以代替琥珀密码子的第 21 个氨基酸, 所得细胞即可用于合成带有基因译码——对乙酰苯丙氨酸残基的各种抗体, 然后在于羟胺发生脲化反应, 得到主要的是药抗比为 2 的产物。

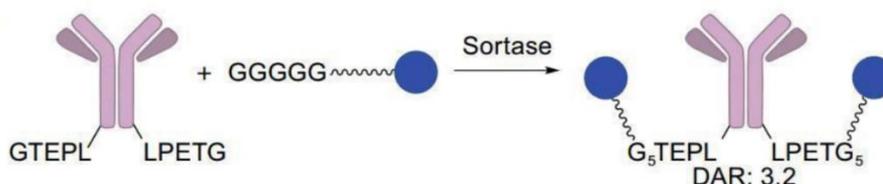
图 13：引入非天然氨基酸法



数据来源：Methods to Design and Synthesize Antibody-Drug Conjugates (ADCs)、财通证券研究所

酶催化法：如分选酶 A(SrtA) 是一种具有膜结合巯基转肽酶催化功能的酶，它能识别蛋白中的主要序列 LPETG，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 SrtA 中的巯基连接到苏氨酸羧基上。

图 14：酶催化法



数据来源：Methods to Design and Synthesize Antibody-Drug Conjugates (ADCs)、财通证券研究所

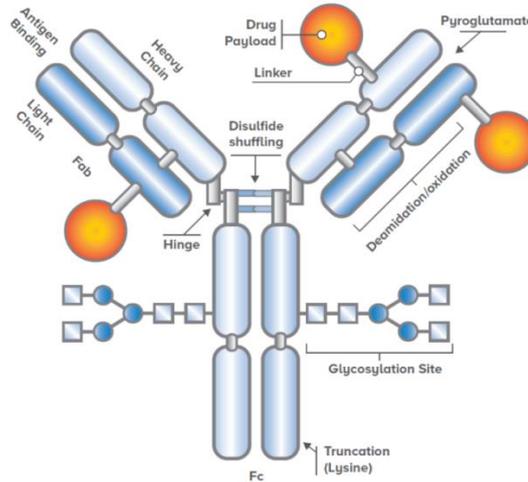
3、核心技术

3.1 抗体偶联药物的结构

与抗体药物相比，ADC 通常能更高效地杀伤靶细胞。当然，ADC 的设计也比抗体更加复杂，需要考虑抗体、连接子、小分子药物三个组成成分及它们之间的合理组合。其中抗体的选择是 ADC 设计的起点，也是 ADC 适应证选择的决定性因素之一，靶抗原通常应具有肿瘤或疾病相关且高水平表达的特征；连接子在 ADC 的体

内循环过程中应足够稳定，并且在到达靶细胞表面或进入靶细胞后又能将小分子药物以高效活性的形式有效释放；小分子药物对于肿瘤细胞应具有高效的杀伤作用。因而，ADC技术的不断发展其本质也是抗体、连接子和小分子毒素不断发展的过程。

图 15：ADC 药物的结构

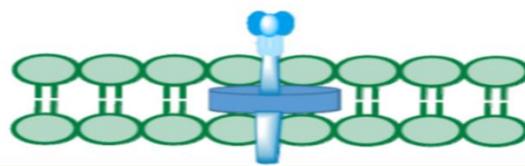


数据来源：财通证券研究所

3.1.1 抗体部分

(1) 靶点选择

图 16：ADC 靶点选择要求



ADC中的Antigen

关键因素

- 癌细胞中高表达
- 有胞外域 (ECD)
- 有内吞能力
- 不进入血液循环

非关键因素

- 干扰细胞生长
- BYSTANDER效应
- 再循环能力

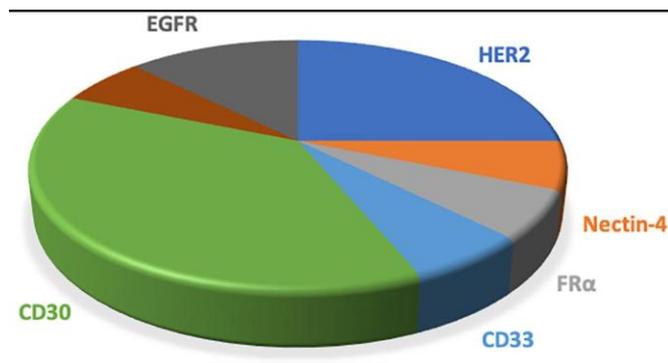
数据来源：财通证券研究所

ADC 的成功开发依赖于选择合适的靶点抗原。因为细胞表面抗原靶标的数量有限，而抗原-抗体复合物的内化过程通常效率低下，所以，抗原的选择具有一定挑战性。在肿瘤细胞表面很少有完全特异性抗原（肿瘤特异性抗原），大多数 ADC 靶点往往是肿瘤相关抗原，并且这些抗原应当在正常细胞中不表达或者少表达。值得注意的是，ADC 的靶点不一定干预细胞生长。ADCs 的抑瘤作用主要是通过肿瘤标记物对 ADC 内化的作用来介导的，而不是通过抑制细胞生长来介导的。然而，靶向生物学作用，如参与细胞分裂途径的作用（如 CD30 和 CD70 肿瘤坏死因子信号传导）可被认为是 ADC 疗效的优势。

有效的 ADC 活性所需的抗原表达水平根据不同抗原特性而变化。ADC 需要至少 10^4 个抗原/细胞，以确保能够递送致死数量的细胞毒性药物。理想情况下，ADC 的抗体部分所针对的抗原应在肿瘤细胞表面均匀表达且拷贝数较高 ($>10^5$ /细胞)。肿瘤细胞表面通常只有有限数量的抗原（大约 5000 到 10^6 个抗原/细胞），当前临床阶段得大多数 ADC 的平均 DAR 为 3.5-4，因此 ADC 输送到肿瘤细胞的药物量很低，因而也对 ADC 有效荷载的药物毒性提出了极高的要求。

目前 ADC 针对的主要抗原除了 EGFR、Her2、CD30 外，也包括了一些新的热点抗原，如 CD138（在多发性骨髓瘤和多种实体瘤中表达）、5T4（在大多数实体瘤的细胞表面表达）和间皮素（在胰腺癌和卵巢癌中表达），血液瘤中的白血病表面抗原和 CD37 等。

图 17：ADC 常选择靶点

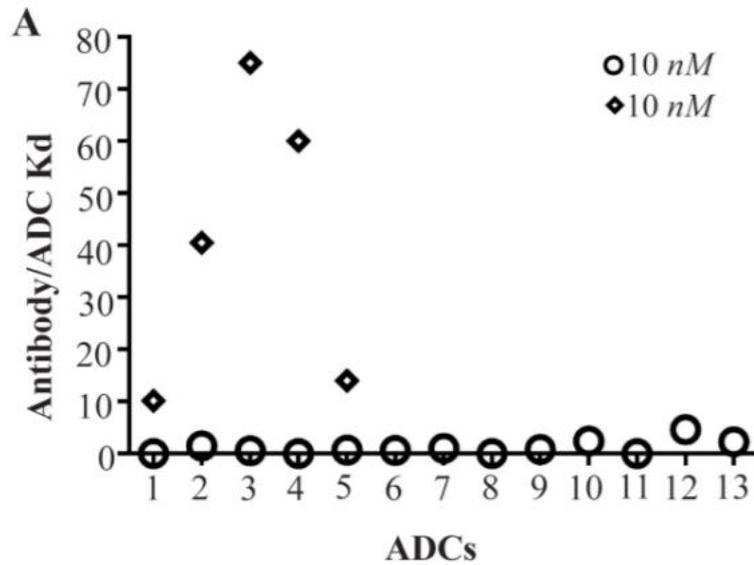


数据来源：财通证券研究所

（2）抗体选择

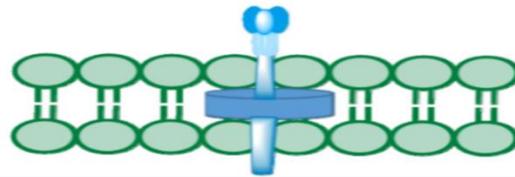
高靶向性和最小免疫原性是 ADC 中抗体的主要特征。这可以防止抗体与其他抗原的交叉反应，避免毒性和到达肿瘤前 ADC 的去除/消除。Ab 对靶细胞的高亲和力是 ADC 设计的另一个重要因素。

图 18: Ab 成分和有效 ADC 通常需要小于 10nm (Kd<10nm) 的结合亲和力



数据来源: 财通证券研究所

图 19: 理想 ADC 中抗体的要求



ADC中的Antibody

关键因素

- 高特异性
- 高亲和力
- 能介导受体内吞

非关键因素

- 抗体本身有治疗作用

数据来源: 财通证券研究所

所有目前处于临床试验中的 ADC 都使用了人 IgG 分子, 这类抗体不仅含有多个天然位点用于偶联, 而且还可以通过修饰产生其他偶联位点。一般而言, IgG 分子因其对靶点抗原的高亲合力和血液中长期循环半衰期, 导致肿瘤部位的累积增加。然而, 与单克隆抗体类似, 大多数 ADC 选择 IgG1, 原因如下: 不同的 IgG 亚型有不同的 Fc 免疫功能, 包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC)。与 IgG4 和 IgG2 亚型相比, 人 IgG1 和 IgG3 有更强的 ADCC 和 CDC。人 IgG4 还具有抗体依赖性细胞吞噬作用 (ADCP)。然而, 一些研究人员

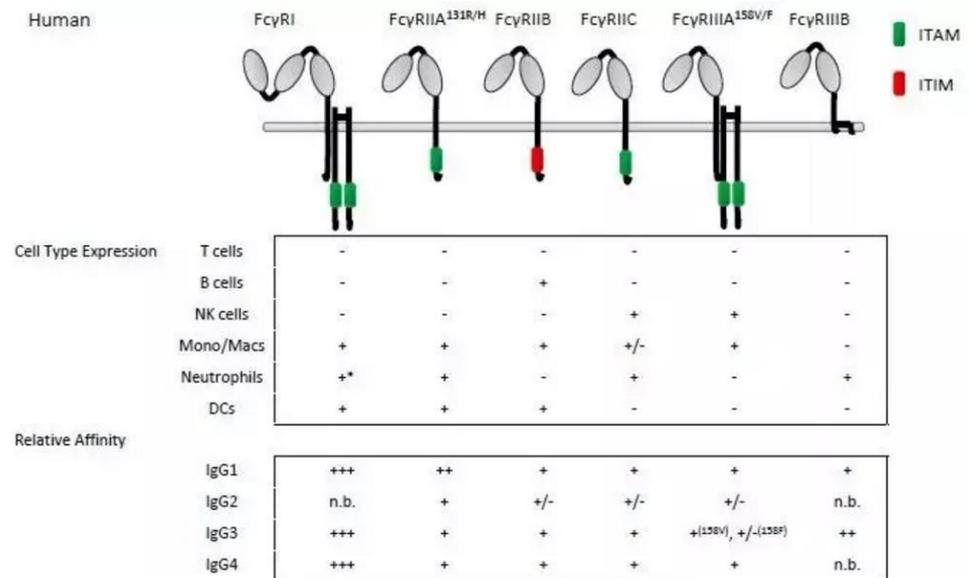
认为在细胞毒性药物上存在 ADCC 活性可能会导致毒性太大。值得注意的是，在已批准的 ADC 中，免疫效应功能与否与其体内抗肿瘤活性密切相关。例如，基于 IgG1 亚型的 Brentuximab Vedotin，比基于 IgG4 亚型的 Gemtuzumab Ozogamicin 显示出更好的活性。

- 1、尽管在肿瘤细胞裂解方面有效，但与 IgG1, 2 和 4 相比，IgG3 抗体的短半衰期和快清除率使它们不能成为用于 ADC 的选择。
- 2、IgG4 抗体也不是优选的，因为 IgG4 会发生 Fab 臂交换，可能形成新的杂合 IgG4。为了克服这一点，可以用 IgG1 的 CH3 区替换 IgG4 的 CH3 区。
- 3、IgG2 因含有四个链间二硫键（IgG1 和 IgG4 仅有两个）提供了结合更多细胞毒素的理论可能性，但 IgG2 和 IgG4 铰链比 IgG1 更难还原，因此，基于半胱氨酸的 ADC 更难以产生；同时，IgG2 具有独特的二硫键异构结构和更复杂的铰链区。所以，IgG1 被更多的选择用于 ADC 的开发。

(3) 抗体修饰

抗体治疗活性通常通过免疫介导的效应器功能介导，如抗体依赖性细胞毒性 (ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬 (ADCP)、补体依赖性细胞毒性 (CDC) 和细胞因子信号调节抑制或诱导。通过对抗体 Fc 段的修饰，可进一步用于增强抗体的这些效应，从而设计具有增强细胞杀伤活性的 ADC。例如，抗 CD19 靶向抗体对 Fc γ RIII 的 Fc 结构域亲和力通过 Fc 糖化长度法得到增强。

图 20：人类细胞亚群中 Fc-Fc γ R 相互作用亲和力和 Fc γ R 表达



数据来源：role of Fc-Fc γ maR interactions in the antitumor activity of therapeutic antibodies, 财通证券研究所

ADC 中抗体的修饰技术分为两类，其一是修饰可连接的位点，将一般抗体修改成 THIOMAB 来使 ADC 产品连接的毒素数目更加均匀，显著减少产品中混杂的次品比例。这种方法能够解决 ADC 生产中的核心问题。

第二种主要为糖基化修饰，分以下几类。其中，去岩藻糖基化是十分有效的新技术，被 Seattle Genetics 以及许多纯单抗研发商使用。

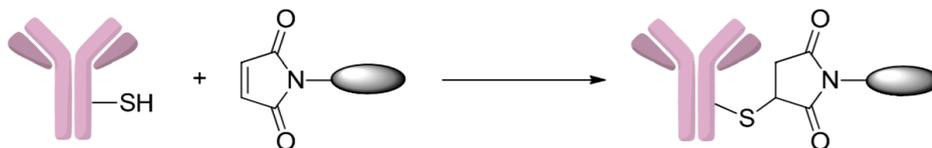
- 1、低密度静置培养，提高半乳糖基化，增强 CDC；
- 2、Fc 突变 S267E/H268F/S324T/E345R/E430G/S440Y 等，增加 CDC
- 3、去岩藻糖基化，增强与 Fc-gamma-R111a 的亲合力，增强 ADCC；
- 4、降低末端唾液酸化，增强 ADCC；
- 5、提高末端乙酰葡糖胺基化，增强 ADCC；
- 6、用甘露糖苷酶抑制剂处理 CHO 细胞，能提高甘露糖基化，去岩藻糖基化，显著提高 ADCC，略微降低 CDC；
- 7、将 IgG1 的 CH1 和铰链区与 IgG3 的 CH2 和 CH3 区组合，增强 CDC；等

3.1.2 连接物部分

(1) 连接子-Linker

开发有效 ADC 的最大挑战之一是选择合适的连接子。将细胞毒性药物与单克隆抗体连接的连接子是 ADC 的核心部分，以保证其在血液循环中的稳定性。连接子是 ADC 有效递送细胞毒性药物的基础，也是决定 ADC 产物毒性的关键因素。循环中药物的过早释放可导致全身毒性和较低的治疗指数。

图 21：ADC linker 示意



数据来源：Methods to Design and Synthesize Antibody-Drug Conjugates (ADCs)，财通证券研究所

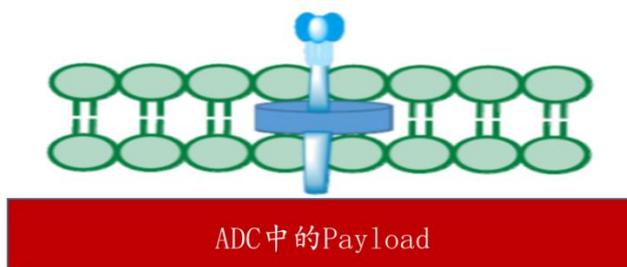
目前正在临床评估的大多数 ADC 含有通常可分为两大类的连接子：可裂解和不可裂解的连接子。可裂解连接子利用了血液循环和癌细胞内之间的条件差异。低 pH（酸性环境），蛋白酶水解（溶酶体中存在某些特定蛋白酶）和还原环境（细胞质的高谷胱甘肽浓度）是用于肿瘤细胞内药物释放的一些细胞内特征。基于上述标准，有三种类型的可裂解连接子：胺键，二硫键和肽类接头，每种连接子都响应不同的肿瘤特异性细胞内条件。不可裂解连接子依赖于抗体在溶酶体内完全降解。与可裂解连接子相比，不可裂解连接子只能在进入到靶细胞内后释放药物。所以，具有不可裂解连接子的 ADC 必须求适当的内化和细胞内降解才能起作用。硫醚连接子是不可裂解连接子的最常见的例子。

3.1.3 毒素部分

细胞毒性药物（小分子，有效荷载或弹头）是影响 ADC 活性和特征的关键因素。用于 ADC 开发的细胞毒性药物必须满足以下几点：

- 1) 与标准化学治疗药物相比，具有显著更高的毒性效力（IC50 值在 0.01-0.1nM 范围内）。
- 2) 存在适合与抗体连接的官能团。
- 3) 可接受的水溶性能够与抗体反应。
- 4) 并且在常用的抗体制剂中有较好的稳定性。

图 22：理想情况下 ADC 中毒素部分的要求



关键因素

- 高细胞毒性
- 低免疫原性
- 在制备、储存和循环中较为稳定
- 有官能团能接受修饰

非关键因素

- 良好水溶性
- Bystander 效应

数据来源：财通证券研究所

表 3：ADC 毒素高要求的机理

| ADC 毒素要求 | 原因 |
|--------------------------------------|---|
| 具有显著更高的毒性效力 (IC50 值在 0.01-0.1nM 范围内) | 肿瘤细胞对 mAb 的摄取率约小于每克肿瘤注射剂量的 0.003-0.08%。此外，大多数肿瘤相关抗原的低表达和低内化活性可导致向肿瘤靶细胞的可忽略 ADC 传递。因此，具有高度超级细胞毒性有效载荷的 adc 势在必行，因为它们必须在具有有限释放的同时显示治疗效果。 |
| 存在适合与抗体连接的官能团 | 存在适合与抗体连接的官能团（这对于在不过度改变单克隆抗体行为的情况下实现充分的药物荷载特别重要），如果在细胞毒性剂上不存在显性官能团，则至少应使其修饰，其中将所需的取代基引入适当的位点。 |
| 足够的水溶性 | 可接受的水溶性能够与抗体反应。抗体被认为是一种蛋白质，其与细胞毒性剂的结合必须在含有最少有机助溶剂的水溶液中进行。有效载荷的极强疏水性可能会改变抗体的生物学特性，从而导致抗体在缀合过程或储存过程中发生疏水性聚集。 |
| 较好的稳定性 | |

数据来源：财通证券研究所

目前用于 ADC 研究和开发的有效荷载具有比第一代 ADC 更大的效力，并且通常可分为两大类：微管抑制剂和 DNA 损伤剂。其他小分子，如 α -鹅膏毒素（一种选择性 RNA 聚合酶 II 抑制剂）也在研究中。

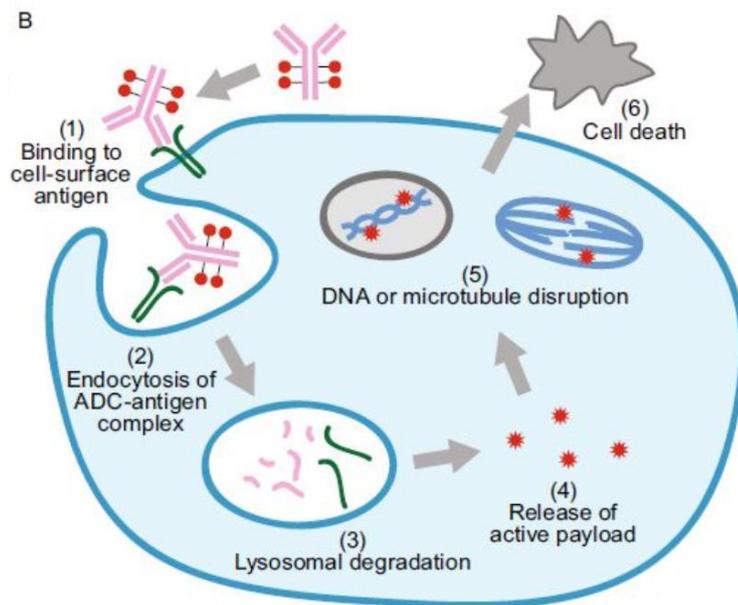
有丝分裂抑制剂能够干扰有丝分裂，染色体纺锤体分离，改变细胞的细胞骨架结构，导致细胞死亡。用于 ADC 开发的两种最广泛使用的有丝分裂抑制剂基于 auristatin 或 maytansinoids。两种类型的有效荷载代表微管组装的有效抑制剂，在长春碱结合位点附近与微管蛋白结合，引起 G2/M 细胞周期阻滞和随后的细胞凋亡。这种细胞杀伤机制在快速增殖的细胞中非常有效，但非分裂和静态细胞可能对药物作用不太敏感，导致产生耐药性。因肿瘤细胞分裂速度比大多数正常细胞更快，所以抗有丝分裂药物对癌细胞特别有效。由于这种固有的选择性，高效的微管蛋白抑制剂，如美登素（DM1 和 DM4）和 auristatin（MMAE 和 MMAF），已成功用作临床批准的 ADC 药物（brentuximabvedotin 和 trastuzumabemtansine）。auristatin 和 maytansinoids 也是目前临床试验中大部分 ADC 使用的有效荷载。

DNA 结合细胞毒素通过与双螺旋小沟中的 DNA 结合而发挥其细胞毒性作用。Calicheamicins, duocarmycins, camptothecins, anthracyclines, pyrrolbenzodiazepines (PBD) 和 indolinobenzodiazepines 是这类细胞毒性药物的代表，所有这些都显示出高效的活性。这种小分子倾向于与 DNA 的小沟结合并促进 DNA 链烷基化，断裂或交联。N-乙酰- γ -卡里奇霉素，通常用作 ADC 结构中的 DNA 损伤剂，用于 gentuzumabozogamicin 和 inotuzumabozogamicin。值得注意的是，由于 Calicheamicin 疏水性较强，为避免聚集蛋白，每个单克隆抗

3.2.1 ADC 药物的靶向杀伤肿瘤机制与路径

ADC 药物的抗体为靶向肿瘤细胞抗原的抗体，通过接头连接小分子化药毒素，发挥定点杀伤肿瘤细胞和周围肿瘤组织（旁观者效应）。抗体部分也可以带有附加的 ADCC 与 CDC 毒性来杀伤肿瘤。ADC 药物通过抗体与肿瘤表面靶标结合，然后大多数 ADC 药物分子通过内化进入细胞。ADC 可以通过三种不同的内化途径内化，包括网格蛋白介导的内吞作用（ADC 的细胞内摄取的主要途径），细胞膜穴样内陷介导的内吞作用和胞饮作用。前两种类型的抗体内化是抗原介导的，而最后一种是抗原非依赖性的。已上市或晚期临床试验中的所有 ADC 均靶向位于网格蛋白包被的凹陷或脂筏上的抗原，这说明这些 ADC 需要在结合时抗体内化。之后 ADC 的有效载荷（化药毒素）通过溶酶体酶对接头的特异性切割或抗体的一般降解而释放，释放的化药毒素能破坏 DNA 或阻止肿瘤细胞分裂，从而杀死细胞。理想化的连接物应该保持稳定所以不会导致靶外毒性，并且在细胞内高效释放毒物。

图 25：ADC 内化途径



数据来源：财通证券研究所

大多数 ADC 开发依赖于抗体的内吞作用。并不是每种靶点都可以内吞，而且每种抗体-抗原配对的内吞效率都不一样。针对同一免疫原的替代抗体可以表现出不同的内化率。ADC 和裸抗之间的内吞效率是可以发生变化的，从而影响了药物在肿瘤和正常细胞中的摄取及释放。在某些情况下，二者都以相同的速率内化，而在其他情况下，ADC 有更高内化效率。快速内化可以同时提高 ADC 的疗效和安全

性，因为它减少了 ADC 的非靶向释放机会。

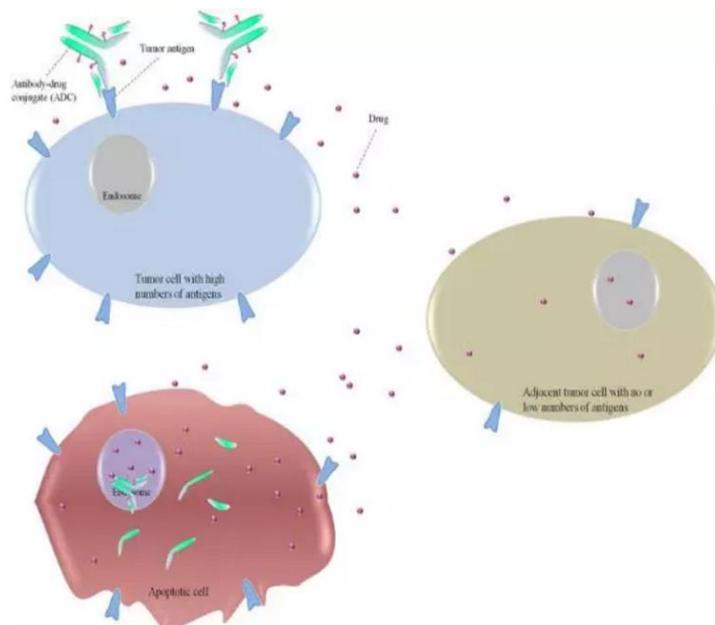
除了快速内化作为抗体的先决条件外，还应考虑抗体内化的途径，因为它可能会影响 ADC 的处理。例如在 caveolae 途径中，ADC 直接作用于高尔基体或内质网（非蛋白水解室），而不是内质体或溶酶体（细胞的蛋白水解室）。ADC 向非蛋白水解室的运输可能阻碍其蛋白水解过程以释放有效的代谢物。

还应当注意的是，对于有 BYSTANDER 效应的 ADC，内吞可能不是有效 ADC 的绝对要求。如 CD20，CD21 和 CD72 等非内化抗原，含有不稳定连接子的 ADC 药物能有效治疗，而含稳定连接子的则无有效治疗作用。药物在肿瘤细胞外环境中的局部释放可能足以对癌细胞造成损害，但局部药物释放取决于 ADC 在肿瘤部位的停留时间和连接子的性质。

3.2.2 ADC 的旁观者（BYSTANDER）效应

旁观者效应（BYSTANDER）指的是释放的药物（或-连接子药物组合物）是可渗透的，它会根据药物类型及其物理化学特性进入并杀死相邻细胞。由于实体肿瘤目标抗原的表达通常是异质性的，因此，ADC 可能无法直接有效地杀伤邻近的抗原阴性癌细胞。但 ADC 不仅可以杀死抗原阳性细胞，还可以通过旁观者效应杀死附近的其他细胞。当 ADC 药物在细胞外空间或靶细胞内释放细胞毒素后，会发生基于旁观者的杀伤。在这两种情况下，不管他们是否表达 ADC 靶抗原，药物均可以从靶细胞扩散并杀死周围细胞。药物通过被动扩散、死亡细胞泄漏或主动转运离开细胞。

图 26：ADC 旁观者效应



数据来源：Antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy: Strategies, challenges, and successes、财通证券研究所

可裂解的连接子有可能产生中性药物，可以更容易地穿过细胞膜并杀死周围的细胞。相反，使用不可裂解的硫醚连接子未观察到旁观者效应，这是由于不可裂解的连接子分解形成的氨基酸-连接子-细胞毒素复合物带正电荷，不能穿过靶细胞的疏水性脂质双层所致。药物的局部释放取决于 ADC 在肿瘤部位的停留时间和连接子的性质。除连接子外，细胞毒性药物在旁观者效应中也起重要作用。例如，MMAE 是中性的并且能够穿过生物膜，而 MMAF 产生具有带电荷的羧基末端苯丙氨酸残基的代谢物，不能通过生物膜，所以，MMAF 对邻近细胞的毒性低于 MMAE。

4、才高壁垒新，复杂性将促进 ADC 的 CMO 企业发展

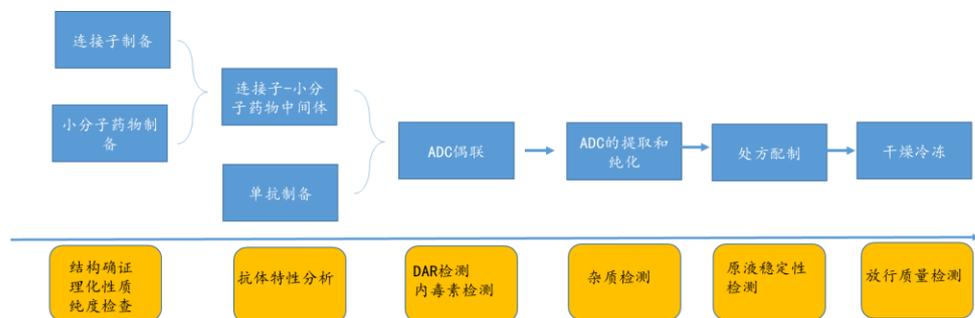
ADC 集大分子与小分子的特性于一身，导致了 ADC 分子本身的复杂性。ADC 的复杂性，使得其结构的分析、设计和制造都面临了极大的挑战，导致了大量在临床前期就显示出潜力的药物由于毒性或 CMC 不完整而失败，ADC 的复杂性也将促进 ADC 的 CMO 企业发展。

4.1 复杂的工艺与质量控制

4.1.1 ADC 各组分组装的生产工艺复杂

ADC 的制造主要包括单抗制备、连接子制备、小分子药物制备、ADC 偶联、纯化及成品生产等过程。连接子和小分子药物可能会作为连接子-小分子药物中间体生产，然后将连接子-小分子中间体与抗体相偶联，之后去除未连接小分子药物和裸抗，并且去除有机溶剂杂质，再根据产品配方，配置成能够使用前的 ADC 原液，并且冻干定型，中间需要对杂质的检测和药品稳定性检测，最后通过放行质量检测才能销售。

图 27：ADC 药物的制备流程



数据来源：财通证券研究所

由于 ADC 生产工艺较为复杂，生产工艺验证应包括单抗、连接子、小分子药物以及 ADC 原液和成品的工艺验证等诸多内容，且均有极高的要求。

表 4：ADC 工艺验证要求复杂

| 生产工艺 | 规定 | 质量控制 | 质量保证 |
|-------|--|--|--|
| 单抗 | “人用重组 DNA 蛋白制品总论” “人用重组单克隆抗体制品总论”《中国药典》 | 理化异质性、结构完整性、氨基酸序列、高级结构、糖基化修饰、二硫键、生物学活性和免疫学特性检测 | 生产工艺的一致性、感染性因子灭活或去除、制品和工艺杂质的去除、制品质量可控性和批间一致性以及生产中所需一次性材料的监控。 |
| 连接子 | ICH Q7、ICH Q11、《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》 | 外观性状、结构确证、理化性质、纯度检查、含量测定、细菌内毒素、有机残溶测定、手性检测、连接子的稳定性检测 | 产品质量的稳定性和批间一致性，生产工艺一致性、杂质限度、有机试剂残留可接受限度和反应设备清洗 |
| 小分子药物 | ICH Q7、ICH Q11、《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》 | 检测可偶联杂质和手性异构体，对未知杂质进行检测、小分子药物的稳定性检测 | 产品质量的稳定性和批间一致性，生产工艺一致性、杂质限度、有机试剂残留可接受限度和反应设备清洗 |

数据来源：《抗体偶联药物质量控制和临床前评价专家共识》，财通证券研究所

4.1.2 ADC 药物质量控制要求严格

ADC 具有比单抗更复杂的结构和更特殊的质量属性。质量控制策略基于对关键原材料（单抗、连接子、小分子药物等）的质量评价、对终产品关键质量属性的理解，有着相较于单抗更高的要求。

具体来看：**DAR 是 ADC 药物质量关键因素**。ADC 有效载荷在通过连接子与抗体偶联时应处于非活性状态，并保持稳定的偶联状态，直到偶联物达到目标靶点为止。除了减少不依赖靶标的摄取之外，偶联物的稳定性对于从有效负载的特异性递送和分布至关重要。结合位点，化学物质和接头的设计以及 DAR 的负载极大地影响了血浆的稳定性，生物物理特性，并因此影响了结合物的药代动力学。DAR（药物抗体比例）可以说是 ADC 最重要的质量因素，因为它直接影响安全性和有效性，DAR 的均一性直接影响药物的同质性，因此应该控制在一个适当的狭窄范围，以确保产品一致性。

DAR 合理范围是 2-4。ADC 的主要特征是药物抗体比 DAR，如果 DAR 太低，细胞毒性就会太小，起不到杀伤肿瘤细胞的作用。若是 DAR 太高，其免疫原型会大大提

高，因此会引起免疫系统的识别从而被清除，随着 DAR 增高，ADC 聚集的可能性就会增加，这都会对 ADC 产生不利。DAR 值在 2-4 之间属于最佳选择。

偶联反应带来多种质量因素。小分子药物和抗体偶联反应带来多种杂质（游离药物、有机溶剂、聚合物）。游离（非结合）药物也是一个关键杂质，因为这种杂质不会被选择性地传递到治疗靶点，因此会导致全身毒性而不会增加疗效。在 ADC 制造过程中可能会加入升高的溶剂水平以使药物溶解，而溶剂提供的疏水环境给 ADC 药物带来了副产物（聚集物和片段），因此应当将残留溶剂去除到可接受的水平，并且去除副反应带来的聚合物和片段。

表 5：ADC 药物的关键质量因素

| 关键因素 | 潜在不良影响 | 副作用原理与改进方向 |
|------------------|---------------|---|
| DAR 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（药物偶联位点） | 毒性、药代动力学、安全性 | 药品可能较强异质性，抗体有不同数量和不同位点连接的小分子药物；从而带来不同的效力、安全性和 PK；非偶联形式的抗体占据抗原结合位点，但不递送药物；生产需要保持 DAR 的批次间一致性 |
| 游离药物 | 安全性 | 产品中的游离药物在不增加 ADC 疗效的情况下，可能会增加全身毒性。该药物通常过量添加到偶联反应中，因此需要去除 |
| 聚合物或者片段 | 免疫原性、药代动力学、毒性 | 聚合物的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；工艺改进的方向是防止形成聚合物或者移除聚合物 |
| 残留溶剂 | 安全性 | 溶剂原本用来在偶联抗体的时候溶解小分子药物，反应结束后要将其移除 |

数据来源：财通证券研究所

4.2 ADC 的药效学、药代动力学和安全性评价复杂

ADC 结构比较复杂且不同种类 ADC 设计之间存在较大差异，即使作用于相同靶点的 ADC，由于其识别的抗原表位、连接位点、连接子以及小分子药物的不同，其作用机制、血浆稳定性、体内代谢过程和毒副作用也会不同。因此，ADC 药物的药效学、药代动力学和安全性评估给药企带来了极大的挑战。

4.2.1 ADC 药物的常见生物分析方法

ADC 独特的结构带来复杂的毒理学特征。ADC 药物受益于偶联的结构特征，与传统的抗肿瘤药物相比，ADC 在血清中循环时间长、治疗效力强、肿瘤细胞特异度高、非靶点细胞毒性弱、系统毒性显著降低，但是复杂的结构带来独特的毒理学特征。ADC 因存在大分子单克隆抗体结构，体内分布主要局限于血浆、细胞外液和

淋巴组织中,其表现出与大分子抗体类似的药动学特征,如清除率低、半衰期长、表面分布容积低、口服生物利用度极差、非线性分布及消除,免疫原性产生等。但是,ADC由于小分子与连接接头的存在,与大分子药物相比具有更多样的降解方式、毒性,也带来了与裸抗不同来源的抗药抗体 ADA。

表 6: ADC 药物的毒理学特征

| | ADC | 小分子药物 | 大分子药物 |
|--------|---------------------|---------------|---------------|
| 分布 | 外周组织、部分富集与靶细胞 | 体内分布广 | 血液和细胞外液,富集靶细胞 |
| 穿膜方式 | 内吞作用 | 渗透 | 内吞作用 |
| 代谢场所 | 肾脏分解代谢、肝脏代谢 | 肝脏代谢 | 肾脏分解代谢 |
| 代谢方式 | 排泄与再利用 | 尿液、粪便 | 分解后再利用 |
| 毒性 | 小分子的非特异性杀伤与大分子的免疫损伤 | 造血系统、肝、生殖系统毒性 | 免疫反应的肾脏损伤 |
| 抗药抗体来源 | 连接子-效应分子 | - | 裸抗 |

数据来源: Chinese Journal of New Drugs, 财通证券研究所

需要多手段检测的 ADC 的 PK 特性。ADC 药物因结构复杂性和体内过程多样性,给生物样本分析带来巨大挑战,需多种检测手段配合来完成药动学所需的数据测定。同时,ADC 还具有动态变化性,如 DAR 值会随着时间点的变化而不同(通常 DAR 的数值在 3.5~4)。生物分析中所用的标准品组成与真实样本组成的不一致性给测定带来的影响也需要进行合理评估。ADC 药动学研究由以下几部分构成:结合型抗体(ADC)、总抗体、结合态的效应分子、游离态的效应分子及其他对 PK 行为产生影响的成分。此外还需要检测机体对 ADC 药物免疫反应带来的抗药抗体(ADA)。

图 28: ADC 毒性检测

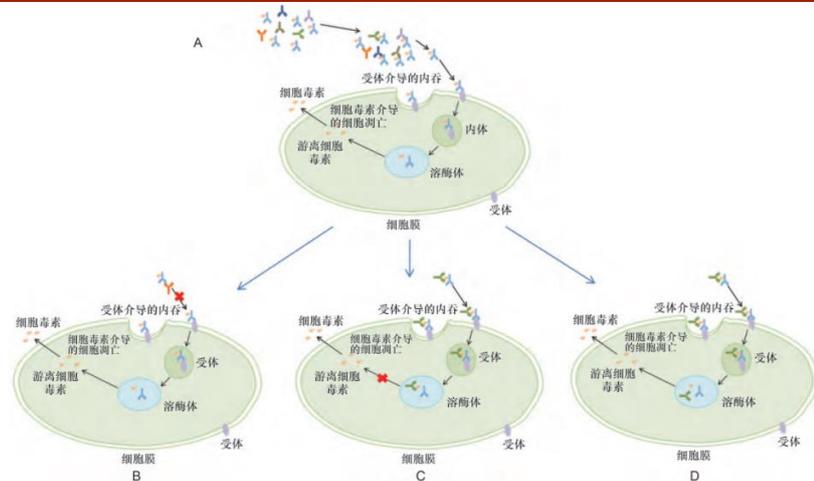


数据来源: Chinese Journal of New Drugs, 财通证券研究所

4.2.2 针对 ADC 免疫原性的中和抗体分析

中和抗体可以多种方式破坏治疗免疫原性(immunogenicity)是治疗性蛋白产品诱导机体产生免疫应答或诱导临床相关免疫不良反应的特性。ADC 药物包括大分子抗体，机体的免疫原性会诱导产生中和抗体 Nab 来针对 ADC 蛋白。中和抗体 (neutralizing antibody, NAb) 是一种特殊的 ADA, NAb 通过阻断产品到达其靶标或干扰受体/配体结合，从而干扰药物的体内活性。ADA 可能包含靶向单克隆抗体、连接子、连接子-药物、新表位的中和抗体，而靶向不同表位的中和抗体可引起不同的细胞反应

图 29：抗体中和抗体对 ADC 药物的阻断效果



A: 正常的 ADCs 药物作用过程; B: 靶向单克隆抗体的抗药中和抗体阻断药物与靶点的结合, 导致内化失败, 细胞毒素无法发挥细胞杀伤效应; C、D: 靶向细胞毒素的抗药中和抗体, 免疫复合物被细胞内化后, 细胞毒素被单抗释放但仍与抗药中和抗体结合导致细胞毒素的杀伤效应被阻断 (C), 或抗药中和抗体被分解后释放出的细胞毒素发挥正常的杀伤效应 (D)。此处未显示靶向连接子-细胞毒素或靶向单独连接子的 NAb 可能产生与靶向细胞毒素分子的 2 种结果

数据来源:《抗体药物偶联物抗药抗体中和和活性分析研究进展》, 财通证券研究所

ADCs 药物中和抗体试验方法的开发存在的挑战包括:天然抗药抗体的存在、细胞系的变异较大、难以选择合适的阳性对照抗体、基质中的药物干扰较大等。

表 7：ADCs 药物中和抗体试验方法的开发存在的挑战包括

天然抗药抗体的存在

ADCs 药物的细胞毒素分子可能来源于天然存在的物质, 因此未经 ADCs 药物治疗的个体基质中可能存在靶向此类分子的天然中和性抗体。天然存在的抗药中和抗体使临界值偏移, 继而对判断样本的检测结果造成不利影响。因此应该确认 ADC 的效应分子是否存在体内的类似分子, 排除体内存在相同中和抗体的可能性。

难以选择合适
的阳性对照抗体

中和抗体检测结果高度依赖于试验的灵敏度和特异性，高灵敏度、特异性，最好的抗药中和抗体阳性受试者的抗体很难获得，以此作为阳性对照。所以只能选取动物作为阳性对照的来源，降低实验方法的灵敏度、特异性。因此可以采用较高亲和力的阳性对照抗体来获得较高的灵敏度、相对较好的选择性和特异性。

细胞系的变异较大

基于细胞的中和抗体分析试验，一般选择对药物较为敏感且能够耐受较高基质干扰的细胞系。但细胞经多次传代后，可能会丢失基因或改变基因型，检测人员应考察细胞系稳定的传代次数，降低试验的变异性。

基质中的药物干扰较大

机体循环系统中往往既含有游离药物、游离 ADA，又含有药物-ADA 免疫复合物。基质中游离药物对免疫原性检测往往产生干扰，而 ADA-药物免疫复合物的存在则导致 NAb 漏检率增加。长期、多次给药后，样本中通常存在高浓度的游离药物或药物-ADA 免疫复合物，导致假阴性率明显增加，因此可考虑增加样本处理步骤，清除基质中游离靶点，降低或清除靶点干扰。

数据来源：财通证券研究所

4.3 ADC 生产质控与分析的复杂性促进 CMO 平台的发展

ADC 是新兴的生物药物，基本组成部分是抗体、接头、药物，每一个都可以直接影响最终产品的安全性和功效。ADC 药物的工艺包括了小分子药物和抗体的制备，适合于裸抗及小分子药物的技术指导原则同样适用于 ADC 药物。ADC 分析也比传统生物制药分析更为复杂，需要多种生物制药研究和分析方法，以及执行这些技术和解释数据的同时专业知识。这就带来了 ADC 工业化生产平台的复杂性，以及为了生产某种 ADC 药品带来的生产平台专业化的必要性。

表 8：ADC 生产指控部分复杂研究因素

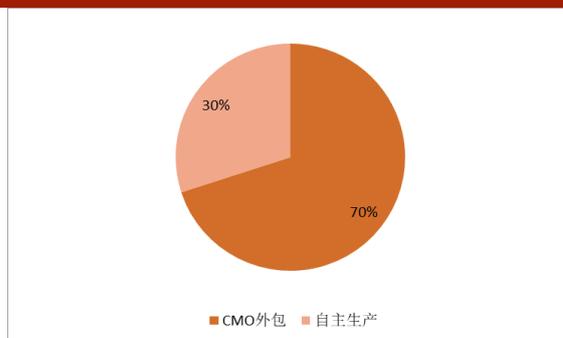
| 抗体偶联药物 FFF 研究因素 | 研究 |
|-----------------|------------------------|
| pH 值的选择 | 热稳定性测试 振荡测试 |
| 辅料选择 | 热稳定性测试 冻融测试 振荡测试 |
| 冻干制剂研究 | 热稳定性测试 |
| 容器封装选择 | 稳定性（加速）测试 长期稳定性测试 |
| 技术转移 | 制剂/冻干工艺开发 |

| | |
|------------------------------|---|
| ADC 制剂的灌装和完成 | GMP 车间生产, 供临床 I/II 期使用 |
| 单抗部分研究 | 分析方法 |
| 一级结构 (完整序列) | Peptidemap-UPLC-UHRQToF |
| 二硫键 | Peptidemap-UPLC/MS/MS |
| 二级/三级结构 | CD, Fluorescence, HDX-MS |
| 碎片聚集 | SEC-MALS, MFI |
| 电荷 | icIEF |
| 糖基化 | Peptidemap-UPLC/MS/MS or cleavage/labeling/UPLC |
| 其他修饰 | Peptidemap-UPLC-UHR-QToF |
| 抗原结合 | ELISA, ECL, SPR |
| 部分重要属性分析 | 分析方法 |
| Drug-to-antibody ratio (DAR) | HIC |
| 药物负荷分布 | Peptidemap-UPLC-UHRQToF |
| 连接子位置 | Peptidemap-UPLC-UHRQToF |
| 连接子-毒素结构 | FTIR, UPLC/MS/MS, NMR |

数据来源: 财通证券研究所

复杂的生产工艺促进 CMO 平台的发展。ADC 药物近些年来改进了很多, 设计抗体以控制结合位点并获得更均匀 DAR 的 ADC 产品(如 Thiomab 单抗连接位点修饰); 开发新的药物附着位点, 提高 ADC 稳定性, 并增加产品同质性; 开发新的连接物以更好地控制药物释放; 和开发具有增强效力和降低毒性的新型有效载荷。虽然每一项进步都拓展了研究人员设计 ADC 的组合方式, 但生产单一化的生产线很难快速迎合多样化设计的 ADC 药物, 需要专业化的 CMO 平台来从事从抗体、毒素分子、连接到成品的全覆盖合同开发与制造的生产。目前约有 70% 的 ADC 药品被生产外包给 CMO 企业。到 2019 年为止对 ADC 开发的服务的 CMO 数量稳步增长, 超过 40 个。英国的 ABZENA、美国的 Catalent、GOODWIN, 法国的 Novasep、PierreFabre 都是全面服务提供商, 服务覆盖临床使用和上市后 ADC 药物的生产工艺设计。

图 30: ADC 的 CMO 外包比例



数据来源: 财通证券研究所

5、创新药企主导 ADC 产业链

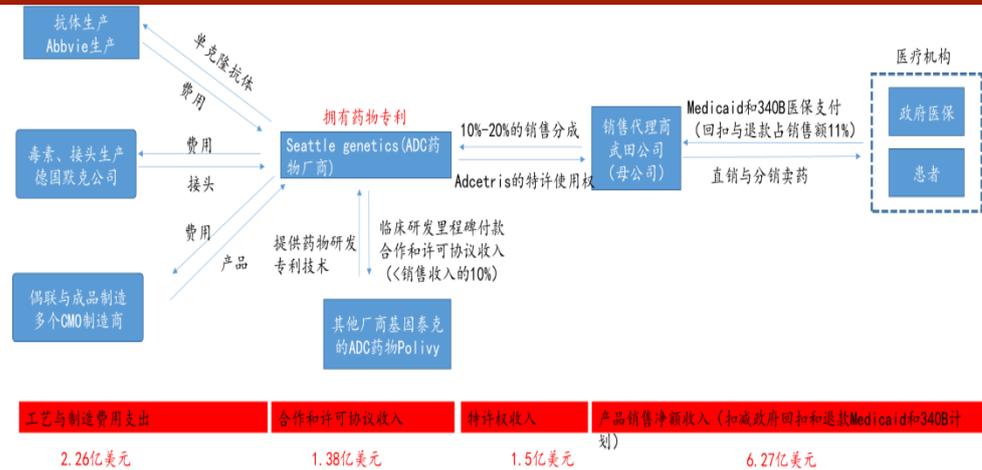
5.1 ADC 产业链分析

图 31：ADC 药物产业链



数据来源：财通证券研究所

图 32：ADC 药企的商业模式



数据来源：Seattle genetics 2019 年年报，财通证券研究所

ADC 药物产业链目前主要由上游研发企业主导。ADC 药物行业是创新驱动的生物药行业，上游创新药企如罗氏、Seattle genetics 研发 ADC 药物，开发技术，让 CMO 公司如 ABZENA、Novasep 专业化生产 ADC 药物，提供临床前 ADC 药物筛选、ADC 药物临床批生产、临床试验和上市后的药物生产，药企支付制造与工艺优化

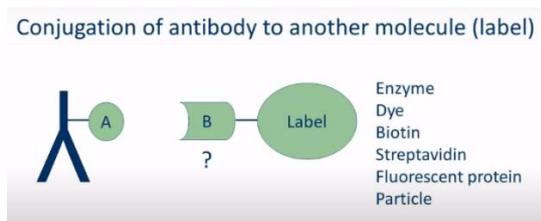
费用。创新药企将制造好的产品销售，如 Seattle Genetics（后来被武田收购）在北美地区自行销售 ADC 药物 Adcetris，并且同时将北美以外的地区授权给合同销售组织武田公司获得销售分成。以 ADC 创新药企为例，2019 年 Seattle genetics 的由 Adcetris 来源的收入总共为 11.4 亿美元，其中直接销售收入为 9.15 亿美元，从合同销售组织（CSO）销售分成 1.5 亿美元，ADC 的技术许可协议收入 1.38 亿，而用于 CMO 组织的费用只占总营收的 24.6%，上游药企在产业利益分派中处于优势地位。

ADC 技术专利将成为护城河。总的来说 ADC 药物技术由三部分技术组合而成，特异性抗体、接头、小分子药物。ADC 药物有着可以自由组合创造新的药物的潜力，掌握更多 ADC 药物的技术专利不仅能为企业带来技术许可收入还能用于组合形成新的 ADC 药物，药物上市获得销售收入，ADC 药物的三部分组分的专利技术将成为 ADC 药企的核心竞争力。例如，Seattle genetics 凭借 ADC 专利技术提供许可合作协议，向百济神州、GSK 以及基因泰克收取研发里程碑和合作许可收入（<销售收入的 10%）。

因而可以预见，在连接点技术（lysine、cysteine、cross-link、thiomab 等）、连接物-毒素组合、新靶点开发、非天然氨基酸剪辑技术等技术上拥有技术优势的上游研发公司将继续在 ADC 行业中保持较长时间的优势地位。

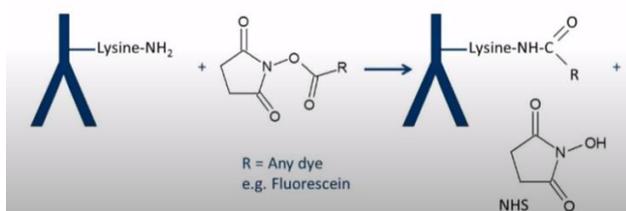
5.2 ADC 平台技术外延价值

图 33：ADC 技术平台多样性



数据来源：财通证券研究所

图 34：NHS Ester 展示



数据来源：财通证券研究所

ADC 药物的价值不仅仅体现在抗肿瘤领域，其平台技术主要是利用了抗体药物的靶向性，通过 Linker 将小分子链接，其也可以连接非抗肿瘤药的小分子化药，其平台技术具有广谱型。以 NHS 酯（N-羟基琥珀酰亚胺酯）为例，其可以链接多种化合物，给 ADC 技术平台化留下了充分的空间。目前，不少公司也开始向非

肿瘤领域进行探索。

图 35：ADC 在非肿瘤领域的探索

| 领域 | 代表公司 | 简介 |
|-------------------|----------------------------|--|
| 抗体-抗生素偶联物 (AAC) | Seattle Genetics、Genentech | RG7861是一种Anti-S. aureus AAC, 由识别金黄色葡萄球菌的THIOMAB™ IgG1与利福平类抗生素连接, 抗体与金葡菌结合后进入吞噬细胞内部, 利福平类抗生素就会被释放出来并将吞噬细胞内的金葡菌杀死 |
| 偶联非毒性药物的ADC | Abbvie | Anti-TNF-美国醇ADC——ABBV-3373将皮质类固醇激素与TNF抑制剂相结合, 从而既避免皮质类固醇激素导致的治疗下降、骨质疏松、高血压等不良反应, 又解决了TNF抑制剂应答不足问题 |
| 调节自身免疫的ADC | Magenta制药 | Magenta制药的CD45-ADC和CD117-ADC用于造血干细胞移植 (HSCT) 的预处理方案的开发。 |
| 抗体-寡核苷酸偶联物 (AOC) | 礼来与Avidity | AOC通过靶向特定的RNA来调节基因表达, 可以用作检测分析, 能提高特异性和高效的检测低丰度的蛋白质, 在多重免疫测定时能提高效率; 在放射免疫疗法中可起预定位的作用, 相对于直接放射性同位素标记的ADC药物来说, AOC先一步被靶向部位快速吸收和分布, 然后再采用寡核苷酸互补的放射性, 更有利于提高肿瘤组织治疗的特异性; 还有治疗作用, 与预定位类似, 抗体部分将其递送至目标细胞上的表面受体, 且增加AOC体内循环和被清除时间, 一旦与细胞结合, AOC就被内化, 寡核苷酸被释放发挥其作用以改变疾病相关蛋白的表达, 与传统寡核苷酸疗法相比AOC增强了药代动力、生物分布和改善递送, 有助于减少寡核苷酸类药物可能造成的血小板减少的毒性。 |
| 抗体-免疫刺激偶联物 (ISAC) | Bolt、Silverback | 采用将抗体与TLR激动剂偶联, 使得TLR能精确地作用于肿瘤细胞, 避免全身给药引起的非特异性免疫激活带来的毒性。 |

数据来源：财通证券研究所

6、ADC 中国市场测算

图 36：Her2 ADC 中国市场测算

| 中国Her2ADC市场空间测算 | | |
|--------------------|--------|---------|
| 乳腺癌每年新发病人数 (万人) | 30 | |
| Her2阳性比例 | 30% | |
| Her2阳性每年新发病人数 (万人) | 9 | |
| | 可手术 | 不可手术 |
| | 65% | 35% |
| 患者人数 | 5.85 | 3.15 |
| 进入二线治疗或新辅助治疗后病人比率 | 30% | 55% |
| Her2ADC渗透率 | 50% | 70% |
| Her2ADC患者人数 | 0.8775 | 1.21275 |
| 用药费用 (万/年) | 10 | 12 |
| 市场规模 | 8.775 | 14.553 |

数据来源：财通证券研究所

中国截至 2020 年初有 ADC 研发项目 42 个, 以临床一期和临床二期为主, 还未有主研发的 ADC 药物上市。Kadcyla 和 Adcetris 两款药物在美国上市后, 在 2019 年、2020 分别通过中国 NMPA 中国上市, 中国进展最快的本土企业为百奥泰三期的 BAT-8001 和荣昌生物的 RC-48。目前上市的 ADC 药物主要集中在乳腺癌与淋巴瘤, 故以这两个市场为主要潜在市场进行测算 ADC 药物在中国的潜在市场规模。

我国乳腺癌每年新发病例大约 30 万，发病率居女性恶性肿瘤的第一位，并且还在以每年 1-3% 的速度在上升。假设 ADC 作为乳腺癌二线治疗持续用药为 12 万元/年；辅助治疗的用药方案为 21 天/周期，共 14 周期，对应用药费用约为 10 万元；预计国内 HER2-ADC 用于新发乳腺癌的辅助治疗市场空间约为 14.6 亿元，二线治疗市场空间约为 8.8 亿元，合计空间约为 23 亿元。

治疗淋巴瘤经典的 ADC 药物为 Adcetris，目前 Adcetris 已经获批的适应症包括经典霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或 CD30 阳性的蕈样肉芽肿。我国淋巴瘤每年新发病约 10 万人，但是经典霍奇金淋巴瘤等适应症有跟 PD-1 单抗、伊鲁替尼、化疗等竞争的压力，预计抗 CD30-ADC 在国内的市场空间中预计约 9.6 亿元。

图 37：CD30 ADC 中国市场规模预测

| 中国 CD30 ADC 市场空间测算 | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|
| 淋巴瘤每年新发病人数 (万人) | 10 | | |
| 适用患者比例 | 20% | | |
| 适用人群 (万人) | 2 | | |
| CD30 ADC 渗透率 | 30% | 40% | 50% |
| 用药费用 (万/年) | 12 | | |
| 市场规模 | 7.2 | 9.6 | 12 |

数据来源：财通证券研究所

7、他山之石——国外已上市经典 ADC 分析

7.1 Kadcyla——罗氏乳腺癌的三驾马车

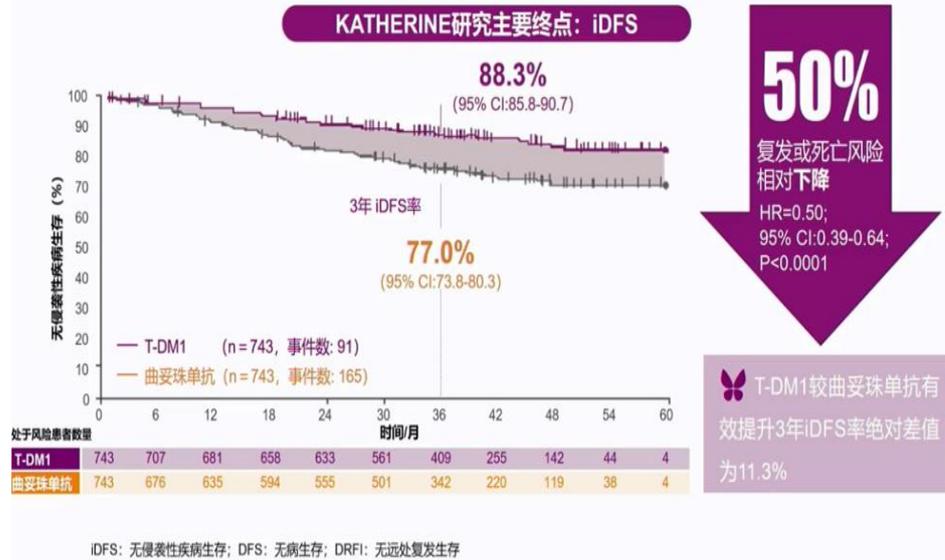
乳腺癌作为全球女性发病率最高的癌症，一直是医药行业的兵家必争之地。在全球 ADC 药物的开发中，乳腺癌是所有实体瘤中研究的最多的肿瘤。这些药物中，最先有所突破的是罗氏的 Kadcyla。

Kadcyla 由罗氏旗下的基因泰克开发，是曲妥珠单抗与美坦新衍生物组成的 ADC。它是全球第一个获批用于乳腺癌的 ADC，其适应症为“Her2 阳性早期乳腺癌的辅助治疗”，以及“Her2 阳性转移性乳腺癌的二线治疗”。今年 1 月份，NMPA 批准了该药的上市，Kadcyla 也成了中国首个也是唯一一个上市的 ADC。

在早期乳腺癌的辅助治疗方面，对于经紫杉烷和曲妥珠单抗治疗后仍有残留肿瘤细胞的 Her2 阳性乳腺癌患者，Kadcyla 与曲妥珠单抗头对头的数据 (KATHERINE 试验) 显示，Kadcyla 辅助治疗 3 年内，无浸润性肿瘤复发生存率 (iDFS) 为 88.3%，高于曲妥珠单抗组的 77%。Kadcyla 可使此类患者的复发或死亡风险降低 50%，且无论激素受体、淋巴结状态、新辅助抗 Her2 方案如何，

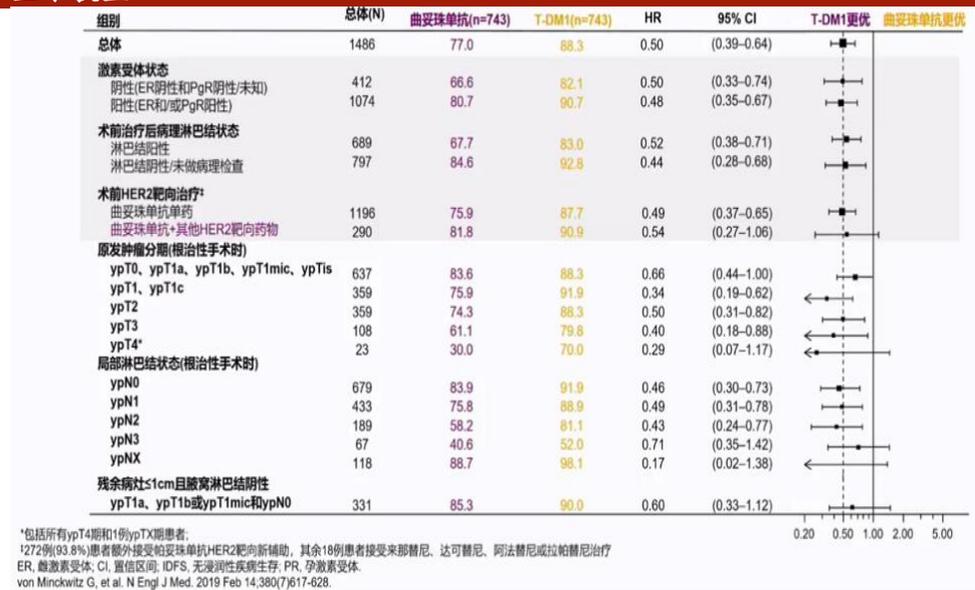
T-DM1 各亚组均显示获益。因此,2019年5月FDA基于III期临床试验 KATHERINE 的结果批准 Kadcyla 用于既往新辅助接受抗 HER2 靶向治疗后仍存在残存病灶的 HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗,将 T-DM1 由二线用药推广到一线治疗后的序贯疗法。特别值得注意的是,在 Katherine 研究中,中国人群的主要终点与全球结果一致。

图 38: T-DM1 降低 IDFS 事件风险 50%



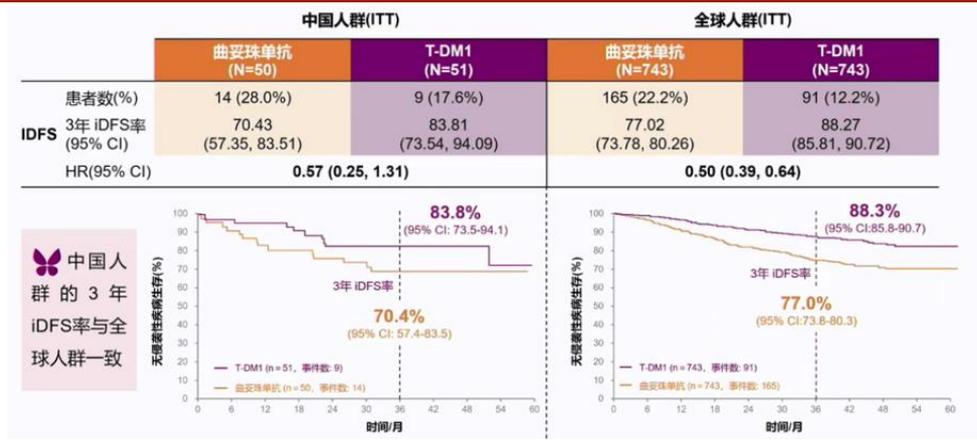
数据来源: 肿瘤瞭望, 财通证券研究所

图 39: 无论激素受体、淋巴结状态、新辅助抗 Her2 方案如何, T-DM1 各亚组均显示获益



数据来源: 肿瘤瞭望, 财通证券研究所

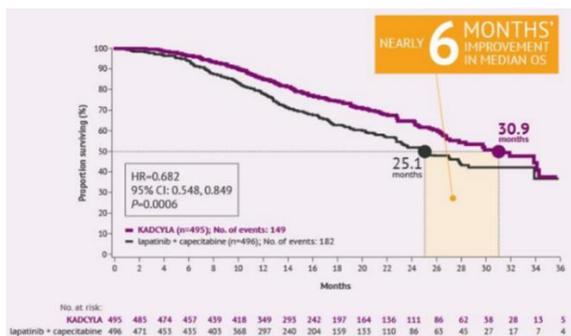
图 40: Katherine 研究中, 中国人群的主要终点与全球结果一致



数据来源: 肿瘤瞭望, 财通证券研究所

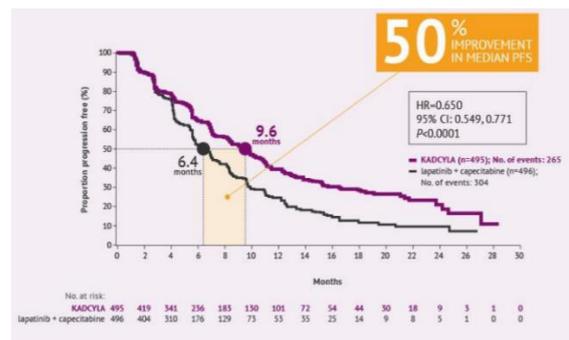
转移性乳腺癌的二线疗法方面, 在经曲妥珠单抗或紫杉烷类单药或两者联合治疗后仍有进展的 Her2 阳性转移性乳腺癌患者中 (EMILIA 试验), “Kadcyla 单药治疗组”与“拉帕替尼+卡培他滨组”相比, Kadcyla 单药可使患者的中位总生存期从 25.1 个月延长到 30.9 个月, 延长近乎半年的时间。Kadcyla 最常见($\geq 25\%$)的不良反应为疲劳、恶心, 肌肉骨骼疼痛, 出血, 血小板减少, 头痛, 转氨酶增加, 便秘和鼻出血等。Kadcyla 组与拉帕替尼+卡培他滨组相比, 三级以上不良反应发生率为 43%和 59%, 与化疗方法相比, kadcyla 展现出更少的副作用, 更好的疗效。

图 41: Kadcyla 显著延长 OS



数据来源: 肿瘤瞭望, 财通证券研究所

图 42: Kadcyla 显著延长 PFS

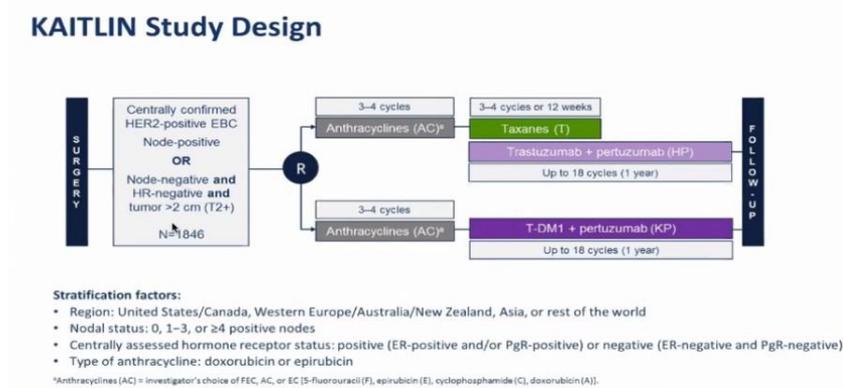


数据来源: 肿瘤瞭望, 财通证券研究所

在 2020 年 ASCO 会议上, KAITLIN 实验公布了结果, 该实验试图在经受过蒽环治疗的 Her2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗中, 用 Kadcyla 联合帕妥珠单抗替代妥妥双靶联用紫杉的方案, 虽然本次试验没有达到预设的淋巴结阳性患者 IDFS

终点，但 Kadcy la 除毒副作用稍大外，非劣于对照组，并且在各个亚组中也没有看到显著的差别，显示出了其强大的临床疗效。本次试验的失败主要是源于实验设计为优效性研究，挑战性极大，其阴性结果在预料之中，但 Kadcy la 强大的治疗效果仍得到了极大的认可。

图 43: KAITLIN 实验设计



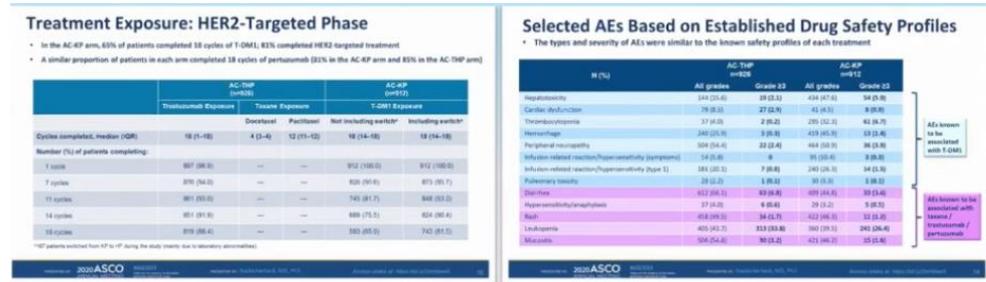
数据来源: ASCO, 财通证券研究所

图 44: KAITLIN 实验主要临床结果



数据来源: ASCO, 财通证券研究所

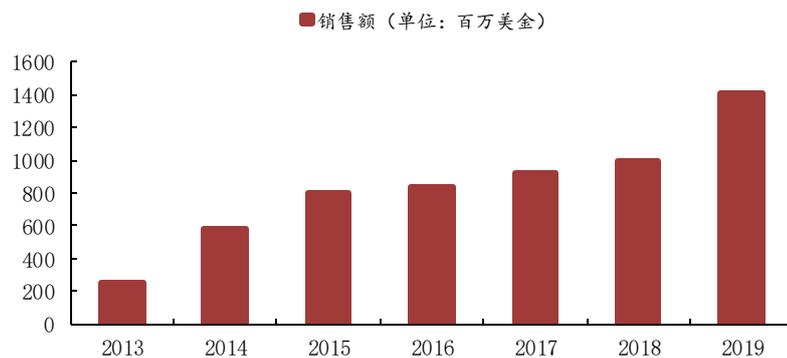
图 45: KAILTIN 实验主要临床结果



数据来源: ASCO, 财通证券研究所

基于强劲的临床获益, 2013 年上市后, Kadcyla 市场增长迅速, 2018 年已突破 10 亿美金。值得一提的是, Kadcyla 的上市, 进一步完善了罗氏从“术前的新辅助治疗”、“术后的辅助治疗”到“晚期一线及二线”全程治疗体系: 为早期 Her2 阳性乳腺癌新辅助治疗效果欠佳患者的临床选择开辟了新的道路, 也为转移性乳腺癌的二线治疗增添了新的选择。这三个药也成了罗氏抗 Her2 阳性乳腺癌“三驾马车”。

图 46: Kadcyla 全球销售额

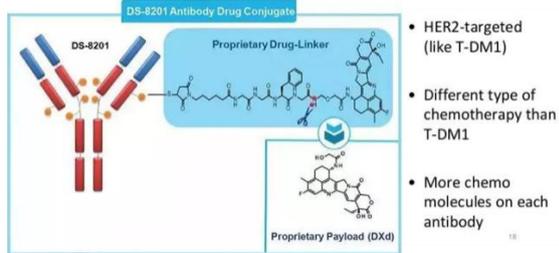


数据来源: 财通证券研究所

7.2 ENHERTU (DS8201) ——可能成为 Her2 阳性晚期乳腺癌患者新的治疗标准
DS-8201 作为一种 ADC 药物, 通过一种 4 肽链接子将靶向 HER2 的人源化单克隆抗体 trastuzumab (曲妥珠单抗) 与一种新型拓扑异构酶 1 抑制剂 exatecan 衍

生物 (DX-8951 衍生物, DXd) 链接在一起, 可靶向递送细胞毒制剂至癌细胞内。DS8201 将毒素从微管抑制剂 DM1 换成拓扑异构酶 1 抑制剂 DXd, 并且载装更多的毒素分子 DAR 为 7-8。

图 47: DS8201 的作用机制



数据来源: aiichi Sankyo' s R&D Day December 2018、财通证券研究所

图 48: DS8201 与 T-DM1 比较

| DS-8201 | T-DM1 |
|--|------------------------------------|
| 有效荷载 | |
| T-DXd使用了全新的毒素DXd, 在某些肿瘤中是一种全新的MOA | T-DM1使用微管抑制剂DM1, 具有与紫杉醇类似的机制 |
| 具有高细胞膜通透性, 这可能使得毒素分子作用于临近不表达Her2的肿瘤细胞 | 大多数患者会继发耐药 |
| | 毒素膜渗透率低 |
| 连接子 | |
| T-DXd使用基于四肽的专利连接子, 能被肿瘤中上调的溶酶体酶选择性切割, 优先在肿瘤细胞中释放 | T-DM1连接子不可裂解, 可能导致不稳定, 使血浆游离药物浓度增加 |
| DAR为7.8 | DAR为3.5 |

数据来源: 财通证券研究所

DS-8201 是日本第一三共研发, 由抗 HER2 的人源抗体和 I 型拓扑异构酶抑制剂偶联而成的新型 ADC, DS-8201 被美国 FDA 授予突破性疗法认定, 用于治疗 HER2 阳性, 局部晚期或转移性乳腺癌患者。2019 年 10 月, 美国 FDA 接受 DS-8201 的生物制品许可申请 (BLA), 并授予其优先审评资格。2019 年 12 月, FDA 加速批准 DS-8201 上市。2019 年阿斯利康 (AstraZeneca) 与第一三共 (Daiichi Sankyo) 签订一项全球开发和商业化合作协议, 共同开发 trastuzumab deruxtecan (DS-8201), 第一三共将获得 69 亿美元的里程碑收入。今年 Evaluate Pharma 发布的 2024 年全球最具市场价值 Top10 的潜在重磅品种, DS-8201 赫然在列, EP 给了它 2024 年 17.9 亿美元的销售预测, 以及 91.1 亿美元的 NPV 估值。

临床效果更胜 kadcyla。DS-8201 适应症为 kadcyla 经治 Her2 阳性转移性乳腺癌, 在许多肿瘤类型中, DS-8201 均表现出很强的抗肿瘤活性。特别是在先前接受 Kadcyla 治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中取得的总缓解率和缓解持续时间强劲数据, 因此 DS8201 为新的更好的乳腺癌二线疗法。DS-8201 在 Her2+乳腺癌领域展示了出色的临床数据, 对于 Her2 低表达的肿瘤也有不错的抑制作用, 正在开发的适应症包括结直肠癌、胃癌、肺癌和膀胱癌等。DS-8201 的一期临床试验 DESTINY-Breast01 在治疗 HER2 阳性乳腺癌上展示了突出的安全性和治疗效果。2018 年的 ASCO 年会上公布了 DS-8201 的 I 期临床试验数据。试验共纳入 241 名患者, 其中 HER2 阳性乳腺癌患者 111 名, HER2 低表达乳腺癌患者 34 名, HER2 阳性胃癌患者 44 名, 其他癌症 51 名。在接受 DS-8201 (5.4mg/KG) 治疗的患者

中,作为主要终点的客观缓解率(ORR)达到 59.5%。入组患者的疾病控制率(DCR)为 93.%,中位缓解持续时间(DoR)为 14.8 个月,中位无进展生存期(PFS)为 22.1 个月。试验尚未达到患者中位总生存期(OS),患者一年生存率估计为 86%。相关结果在各类患者亚组中保持一致。HER 阳性胃癌患者的治疗结果报告显示这些患者的客观缓解率(ORR)达 43.2%,DCR 为 79.5%,中位 DoR 为 7.0 个月,中位 PFS 为 5.6 个月,中位 OS 为 12.8 个月。

图 49: Her+晚期乳腺癌治疗现状

| 治疗方案 | DS-8201 | 曲妥珠单抗+紫杉醇/蒽环类+环磷酰胺 | 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛 | T-DMI | 1. 曲妥珠单抗+不同的化疗 2. 拉帕替尼+卡培他滨 3. 曲妥珠单抗+拉帕替尼 4. 给合既往诊疗经过,个体化用药 |
|-------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|--|
| 研究入组人群 中位治疗线数 | ≥6线 | 1线 | 1线 | ≥2线 | ≥3线 |
| 中位无进展生存时间 Median PFS | 16.4 mo ⁵ | 7.4 mo ⁶ (TTP) | 18.5 mo ¹ | 9.6 mo ² | 3.3 mo ⁴ |
| ORR | 60.9% ⁵ | 50% ⁶ | 80.2% ¹ | 43.6% ² | 9% ⁴ |

数据来源:中国抗癌协会、财通证券研究所

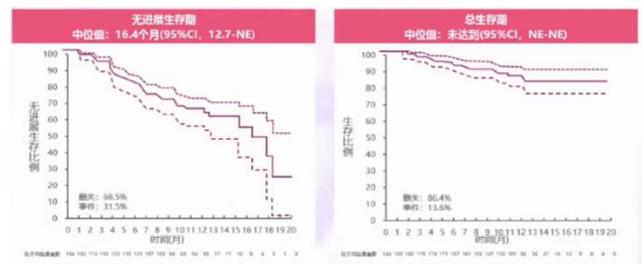
图 50: 基于Destiny-Breast01 的晚期乳腺癌治疗研究

| 主要终点: 客观缓解率 | | 中位既往治疗线数: 6(范围2-27) | |
|-------------------|----|--------------------------------------|--|
| ITT分析 | 患者 | T-DXd 5.4mg/kg (N=184)* | |
| 基于ICR确定的ORR | | 60.9%(n=112) (95%CI, 53.4%-68.0%) | |
| CR | | 6.0%(n=11) | |
| PR | | 54.9%(n=101) | |
| SD | | 36.4%(n=67) | |
| PD | | 1.6%(n=3) | |
| 无法评估 | | 1.1%(n=2) | |
| DCR | | 97.3%(95% CI, 93.8%-99.1%) | |
| CBR×6个月 | | 76.1%(95% CI, 69.3%-82.1%) | |
| 缓解持续时间 (DOR), 中位值 | | 14.8个月(95% CI, 13.8-16.9) | |

* 中位至缓解时间为1.6个月(95%CI,1.4-2.6个月)

数据来源:中国抗癌协会,财通证券研究所

图 51: DS8201 显著晚期 Her2 乳腺癌患者提高 OS 与 PDS



数据来源:中国抗癌协会,财通证券研究所

其他实体瘤方面,DS8201 在胃癌中也表现出了积极的效果——2020 年 1 月,阿斯利康宣布该药在 Her2 阳性胃癌上的 II 期临床达到临床终点。除乳腺癌和胃癌外,该药用于结直肠癌、NSLCL 以及联合 PD1 抑制剂的临床试验均有有条不紊的开展中。

图 52：DS-8201 管线情况

| 疾病 | 研究 | 2015/2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|------------|------------------------------|---|---|---|------|------|------|------|
| 多发性肿瘤 | DS8201-A-J101 NCT02564900 | 1期 Advanced Solid Malignant Tumors HER2过 | | | | | | |
| | DS8201-A-U201 NCT03248492 | | 2期 DESTINY-BREAST01 通过HER2-DM1治疗HER2+乳腺癌 | | | | | |
| 转移性乳腺癌 | DS8201-A-U301 NCT03233585 | | | 3期 DESTINY-BREAST02 HER2阳性自体造血干细胞移植后复发 | | | | |
| | DS8201-A-U302 NCT03291110 | | | 3期 DESTINY-BREAST03 既往经过标准治疗的HER2阳性乳腺癌 | | | | |
| | DS8201-A-U303 NCT03734029 | | | 3期 DESTINY-BREAST04 HER2低表达乳腺癌 vs 医生选择 | | | | |
| | | | | | | | | |
| 转移性胃癌 | DS8201-A-J202 NCT03329690 | | 2期 DESTINY-GASTRIC01 通过HER2抑制剂治疗胃食管交界癌 | | | | | |
| 其他表达HER2肿瘤 | DS8201-A-J203 NCT03384940 | | | 2期 Advanced Colorectal Cancer HER2表达 | | | | |
| | DS8201-A-U204 NCT03505710 | | | 2期 NSCLC HER2表达或突变 | | | | |
| | | | | | | | | |
| 联合 | DS8201-A-U105 NCT0323372 | | | 1b期 (1/2期) Advanced Breast and Urothelial Cancer HER2表达 既往治疗过 | | | | |

数据来源：财通证券研究所

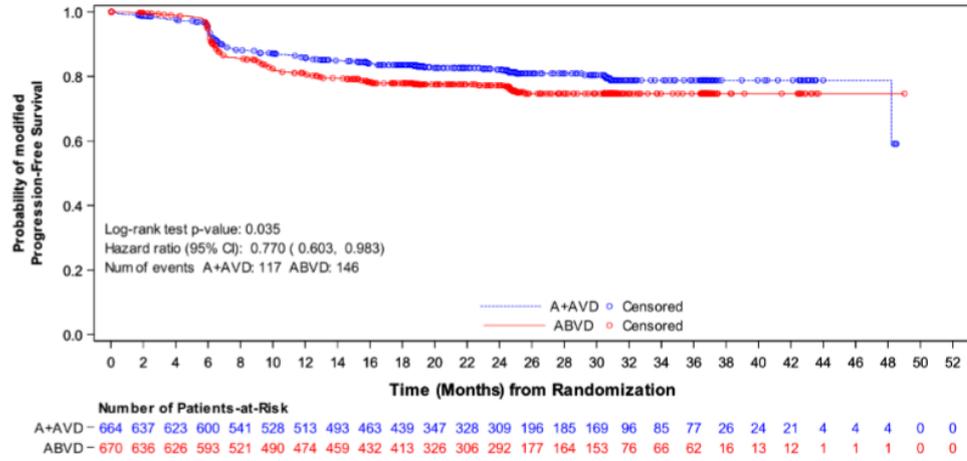
7.3 Adcetris——改变了CD30淋巴瘤治疗

Adcetris 是 Seattle Genetics 和千禧制药(2008 年被武田收购)合作开发的 ADC，由靶向 CD30 蛋白的单克隆抗体和一种微管破坏剂 MMAE 偶联而成。它是迄今为止，血液肿瘤领域最成功的 ADC，其获批的适应症主要集中在“经典霍奇金淋巴瘤”和“间变性大细胞淋巴瘤”。

Adcetris 不仅是第一个特定用于间变性大细胞淋巴瘤的新药，它还是过去近 40 年以来 FDA 批准的第一个难治性霍奇金淋巴瘤的一线用药。同时，又是首个也是唯一一个获批用于自体造血干细胞移植后高复发和进展风险的经典霍奇金淋巴瘤的巩固治疗药物。

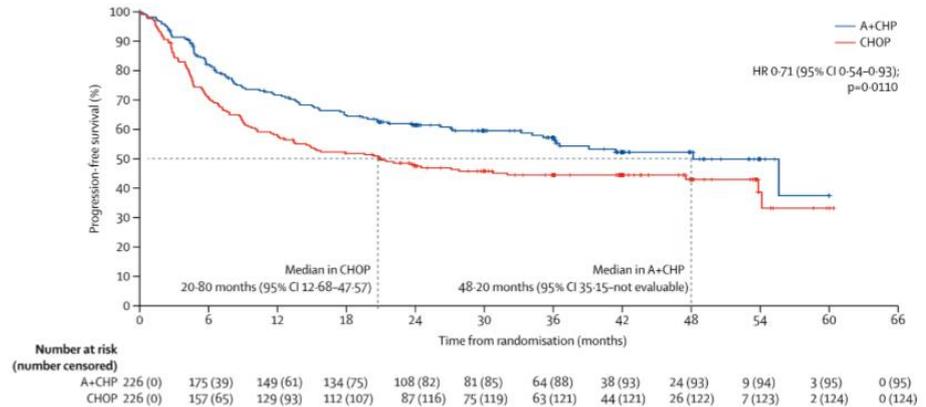
在 Adcetris 之前，难治性霍奇金淋巴瘤的标准一线治疗是联合化疗，即 ABVD（阿霉素+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪）。一项关键的 III 期临床试验（ECHELON-1）显示，Adcetris 联合 AVD（阿霉素+长春碱+达卡巴嗪）的 4 年无进展生存率为 81.7%，高于 ABVD 的 75.1%，新的治疗组合可使患者的疾病进展或死亡风险降低 31%。Adcetris 的获批，在终结该领域 40 多年治疗方案没有改变的历史的同时，也树立了霍奇金淋巴瘤一线治疗的新标杆。

图 53：Adcetris 树立了霍奇金淋巴瘤一线治疗的新标杆



数据来源: FDA, 财通证券研究所

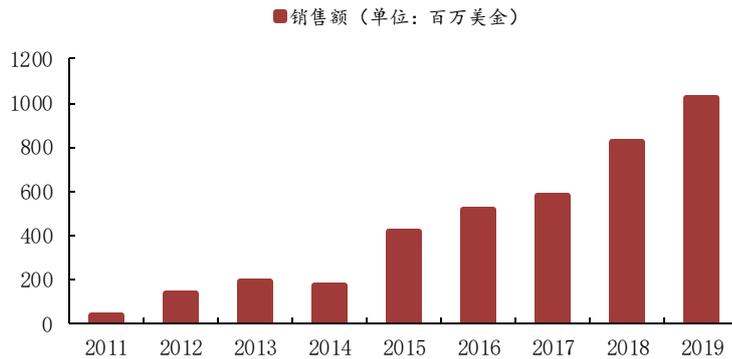
图 54: Adcetris 在外周 T 细胞淋巴瘤的一线治疗上同样树立了新的标杆



数据来源: FDA 财通证券研究所

在外周 T 细胞淋巴瘤治疗方面, III 期临床试验 (ECHELON-2) 展示了 Adcetris 的有效性和安全性: 与标准一线化疗 CHOP (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) 相比, Adcetris+CHP (环磷酰胺+多柔比星+泼尼松) 治疗组可使患者的中位无进展生存期由 20.8 个月延长到 48.2 个月, 3 年无进展生存期由 44.4% 提高到 57.1%, 疾病进展风险降低 29%, 死亡风险降低 34%。Adcetris 在外周 T 细胞淋巴瘤的一线治疗上同样树立了新的标杆。正因为其良好的治疗效果, Adcetris 上市以来保持了高速的销售增长。

图 55: Adcetris 全球销售额



数据来源: 财通证券研究所

8、展望与推荐企业

如上, 我们认为 ADC 药物适用适应症丰富、高效、低毒, 应用市场潜力巨大, 仅目前获批适应症就有望每年在中国创造超 30 亿的市场, 且 ADC 类抗体药物与单抗类药物一样具有平台属性, 可以随着靶点、抗体技术的提升, 不断扩展其他肿瘤的适应症与其他疾病领域的治疗, 目前虽然有较多公司布局 ADC 研发领域, 但远未满足行业需求, 鉴于 ADC 平台的巨大潜力, 给予行业“增持”评级, 建议关注在连接点技术、连接物-毒素组合、新靶点开发、抗体修饰、非天然氨基酸剪辑技术等技术上拥有技术优势的上游研发公司, 如: 荣昌生物、百奥泰、科伦药业及多禧生物等, 同时 ADC 生产质控与分析的复杂性也促进 CMO 平台的发展。

8.1 荣昌生物——RC48 国内首个进批临床的 ADC

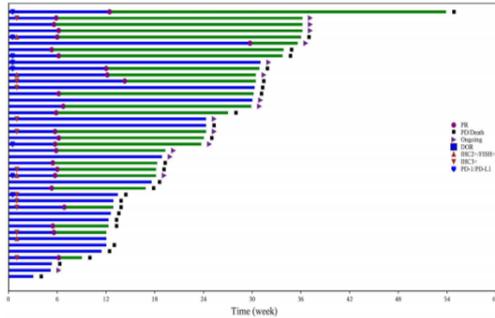
RC48 是荣昌生物自主研发的抗体偶联药物 (ADC), 由全新 HER2 单克隆抗体、组织蛋白酶可裂解连接子和一甲基瑞奥西汀 E(MMAE) 以及细胞毒性有效载荷组成, 拥有丰富的在研适应症, 包括 Her2 阳性的乳腺癌、胃癌、尿路上皮癌和胆道癌。RC48 是国内首个获 NMPA 批准进入临床的 ADC 药物。

在第 55 届 ASCO 年会上, 荣昌生物发布了以《RC48-ADC 治疗 HER2 阳性局部晚期或转移性尿路上皮癌 II 期临床试验》为题的研究初步结果, 结果显示: 在接受 RC48 治疗的 43 例二线及多线尿路上皮癌受试者中, 确证客观缓解率 (cORR) 高达 51.2%, 疾病控制率 (DCR) 高达 90.7%。且亚组分析表明, HER2 过表达 (IHC 2 + FISH + 或 IHC3 +) (53.3%), 内脏转移 (56.8%) 和先前用 PD1 / PDL1 治疗 (62.5%) 的患者有相似的获益趋势。

目前国内外尚未有治疗 HER2 阳性尿路上皮癌的药品获得上市批准, RC48 的上述

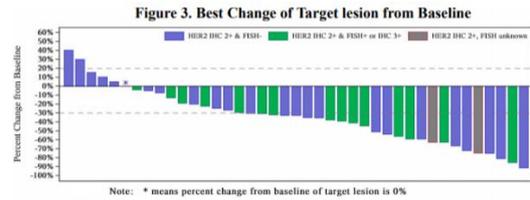
疗效结果实现了重大突破，不仅有效率高，而且大幅延长了一线治疗失败后患者的生存期，填补了这一巨大的医学需求。

图 56: RC48 展现良好的 ORR



数据来源: ASCO, 财通证券研究所

图 57: RC48 展现良好的有效性



数据来源: ASCO, 财通证券研究所

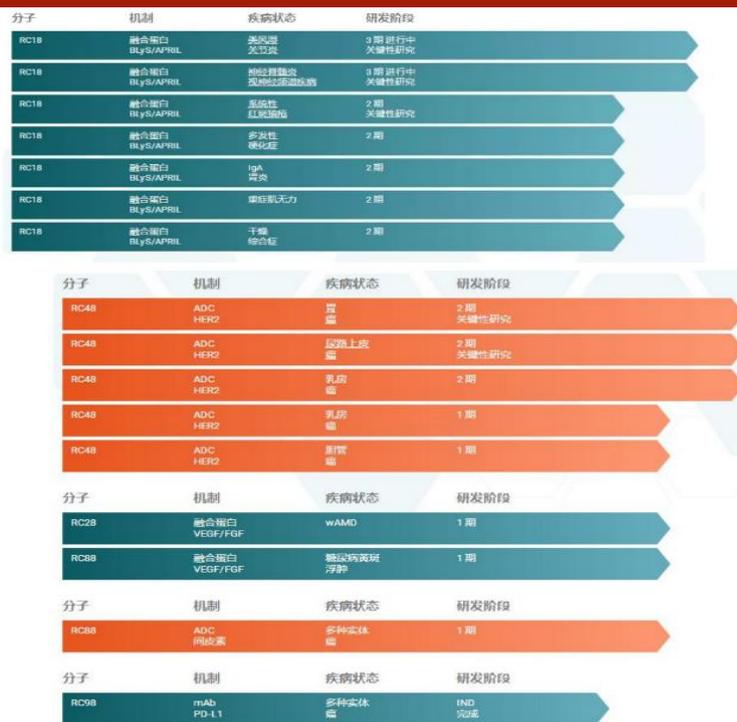
图 58: RC48 亚组分析

| Subgroups | cORR (% , 95% CI) |
|---|----------------------|
| IHC2+FISH+ or IHC3+ (n=15) | 53.3% (26.6%, 78.7%) |
| IHC2+FISH- (n=24) | 45.8% (25.6%, 67.2%) |
| Visceral Metastasis (n=37) | 56.8% (39.5%, 72.9%) |
| Metastasis to Liver (n=20) | 60.0% (36.1%, 80.9%) |
| Post to PD1/PDL1 Treatments (n=8) | 62.5% (24.5%, 91.5%) |
| Post to 1 line of Chemotherapy (n=31) | 54.8% (36.0%, 72.7%) |
| Post to ≥2 Lines of Chemotherapy (n=12) | 41.7% (15.2%, 72.3%) |

数据来源: 财通证券研究所

2020 年 6 月 16 日，中国证监会国际部披露了荣昌生物制药拟在境外发行上市，目前公司在研一类生物新药达到十几个，主要涉及到自身免疫疾病、癌症以及眼科类疾病。目前公司在研最快的也是核心产品为 RC-18（泰它西普），中国境内已经提交新药上市申请 BLA；具有全新的药物结构和双靶点作用机制，用于治疗系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎等多种自身免疫疾病。泰它西普能同时抑制 BlyS 和 APRIL 两个细胞因子。其次为注射用重组人源化抗 HER2 单抗-MMAE 偶联剂 (RC48-ADC)。

图 59：荣昌生物管线情况



数据来源：荣昌生物官网，财通证券研究所

8.2 百奥泰：BAT8001-国产 ADC 药物进展最快，已进入 III 期

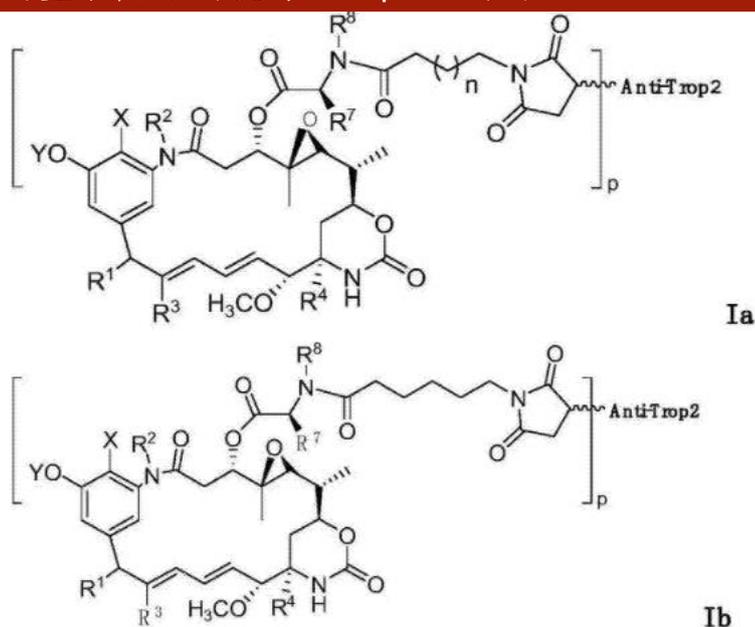
BAT8001 是百奥泰开发的首个 ADC 药物，由重组人源化抗 ErbB2/Neu/HER2 单克隆抗体与自主研发的连接子（6-马来酰亚胺基己酸）-毒素（Batansine 一种美登素衍生物）复合物进行共价连接而成，临床前研究结果表明，BAT8001 对 HER2 高表达的肿瘤增殖具有显著的抑制作用，其体内代谢主要产物在血浆中浓度很低，因此毒性较低，安全性较好，目前正在中国开展 HER2 阳性的晚期乳腺癌 III 期临床试验。值得一提的是，BAT8001 跳过 II 期临床，成为国内首个进入 III 期临床的国产 ADC 药物，开发进度反超荣昌生物 RC-48。预计 BAT8001 将在 2021 年完成临床研究总结工作并申报中国 NDA。

此外，BAT8001 联合 BAT1306 治疗 HER2 阳性晚期实体瘤的临床试验也已进入 Ib/IIa 期。

公司另一自主研发的靶向 Trop-2 的 ADC 药物 BAT8003 也是国内首家针对该靶点提交 IND 的产品。BAT8003 由糖基化修饰的重组人源化抗 Trop2 单克隆抗体通过定点偶联技术与 Batansine 进行共价连接而成，采用新一代定点偶联技术，将小分子毒性药物定点定量偶联在抗体上，从而改善了 ADC 产物的均一性；BAT8003 的裸抗由敲除岩藻糖的宿主细胞表达生产，从而增强了药物的 ADCC 效应，进而增强了 BAT8003 的体内抗肿瘤效果；此外，BAT8003 采用的是不可剪切式连接子，保证了 ADC 在体内循环的安全性。该连接子对酸、肽酶和组织蛋白酶均不敏感，

不含二硫键，使 ADC 在血液循环中稳定一旦进入细胞即能释放药物。类似的连接子预期能在进入细胞前为偶联的小分子提供稳定性(如在血液循环中稳定)，以避免连接子过早降解释放毒性药物，从而降低药物的毒副作用。从百奥泰申报的专利来看，N2'-去乙酰-N2'(6-马来酰亚胺基-1-氧代己基)-美登素(3AA-MDC 或 batansine)即便在高载药情况下，抗体在靶向传递药物至靶细胞的过程中仍足够稳定。

图 60：美登木素生物碱连接子抗 Trop2 ADC 示例



数据来源：财通证券研究所

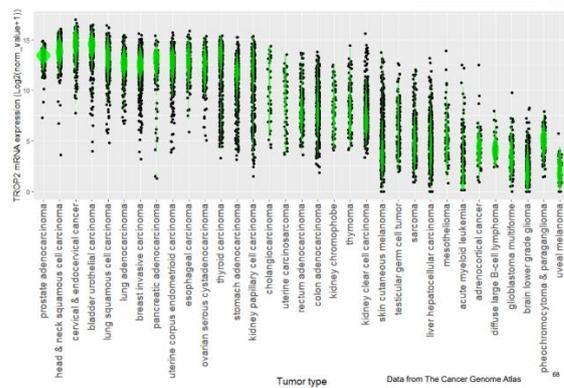
体外药效学显示，BAT8003 对 Trop2 高表达的乳腺癌和胃癌细胞生长均表现出较强的抑制作用。体内药效学结果显示，BAT8003 在三阴性乳腺癌和胃癌移植瘤模型中在 5mg/kg 或以上剂量下均能显著地抑制肿瘤的生长，且安全性良好。安全性评价结果显示，BAT8003 在食蟹猴中的最高非严重副反应剂量高于拟定的临床最高给药剂量，支持 BAT8003 用于 Trop2 阳性上皮癌的临床评价。

图 61: BAT8003 临床先数据

| BAT8003 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|------------|-------|-------|----|----|-------------------|----|-----|-----|-----|---------------|----|-------|-------|-------|----------------|-------|-------|------|----|
| 药代数据 | BAT8003 以 5、15 及 45 mg/kg 剂量静脉输注给予 SD 大鼠后，动物体内 ADC、总抗体及小分子代谢产物 Cys-3AA-MDC 的血药浓度随剂量增加而增加。动物体内 ADC 的系统暴露与总抗体相比，Cmax 二者基本一致，AUClast ADC 明显低于总抗体，半衰期、平均滞留时间，ADC 明显短于 Tab，清除率、表观分布容积等参数 ADC 与 Tab 也略有差异。 BAT8003 以 5、15 及 45 mg/kg 剂量静脉输注给予 SD 大鼠后，5 mg/kg 剂量组血浆中基本上未检测到 Cys-3AA-MDC。中、高剂量组 Cys-3AA-MDC 在动物体内的系统暴露（Cmax 和 AUC0-t）随剂量增加而增加。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 药效数据 | BAT8003 多次给药后，动物体内 ADC、总抗体及 Cys-3AA-MDC 均未见明显蓄积。 BAT8003 在测试的三个 Trop2 高表达的肿瘤模型（三阴乳腺癌：MDA-MB-468、MX-1，胃癌：NCI-N87）中在 5 mg/kg 或以上剂量下能显著地抑制肿瘤的生长，且药物安全性良好 表 1 BAT8003 体内药效试验总结 相对肿瘤抑制率 TGI <table border="1"> <thead> <tr> <th>给药剂量 mg/kg</th> <th>1</th> <th>5</th> <th>15</th> <th>25</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MDA-MB-468 人乳腺癌细胞</td> <td>NA</td> <td>95%</td> <td>98%</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>NCI-N87 人胃癌细胞</td> <td>NA</td> <td>77.9%</td> <td>87.9%</td> <td>88.1%</td> </tr> <tr> <td>MX-1 人三阴性乳腺癌细胞</td> <td>-5.4%</td> <td>41.5%</td> <td>100%</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> | 给药剂量 mg/kg | 1 | 5 | 15 | 25 | MDA-MB-468 人乳腺癌细胞 | NA | 95% | 98% | 98% | NCI-N87 人胃癌细胞 | NA | 77.9% | 87.9% | 88.1% | MX-1 人三阴性乳腺癌细胞 | -5.4% | 41.5% | 100% | NA |
| 给药剂量 mg/kg | 1 | 5 | 15 | 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MDA-MB-468 人乳腺癌细胞 | NA | 95% | 98% | 98% | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NCI-N87 人胃癌细胞 | NA | 77.9% | 87.9% | 88.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MX-1 人三阴性乳腺癌细胞 | -5.4% | 41.5% | 100% | NA | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒理数据 | BAT8003 以 87、176 和 261 mg/kg 的剂量单次静脉输注给予食蟹猴，176 mg/kg 雄性和 261 mg/kg 雌雄动物死亡。临床病理可见红细胞相关指标（RBC、HGB、HCT 和 Retic）和血液生化指标（ALT、AST、ALP、TBil、GGT、LDH、CK、Urea、TG）改变，主要毒性靶器官为肺脏、脾脏、睾丸、胸腺和皮肤。动物的最大耐受剂量（MTD）为 87mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

数据来源：百奥泰招股书，财通证券研究所

图 62: TROP2 在各类肿瘤中的表达



数据来源：The Cancer Genome Atlas，财通证券研究所

8.3 科伦药业——两款 ADC 在 ASCO 上显示良好潜力

在今年的 ASCO 线上大会上，科伦药业的两款 ADC 都显示了良好的潜力。A166(KLUS Pharm) 是一种靶向 HER2 的 ADC，通过将稳定的蛋白酶可裂解的缬氨酸瓜氨酸 (Val-Cit) 接头与曲妥珠单抗缀合到新型基于 auristatin 的有效载荷来治疗 HER2 阳性实体瘤。在美国和中国进行的单臂、开放标签、多中心的 I 期临床试验的结果表明，该药物对 4.8 mg / kg 的耐受性良好。HER2 + 乳腺癌患者的疾

病控制率 (DCR) 达到 100%。这项研究的结果包括 35 例患者, 证实了总体可接受的毒性特征, 没有与研究药物相关的意外毒性。在任何研究的剂量水平 (0.3、1.2、3.6、4.8 mg / kg) 下, 研究者均未观察到符合协议规定的剂量限制毒性定义的不良事件。与治疗相关的最常见不良事件 ($\geq 10\%$) 包括角膜炎, 食欲不振, 干眼和视物模糊。在 3.6 mg / kg 队列中, 眼毒性的发生率为 80%, 而在 4.8 mg / kg 队列中, 眼毒性的发生率为 83%。

图 63: A166 不良反应

| Dose Level (mg/kg) | 0.3 (N=4) | 1.2 (N=4) | 3.6 (N=15) | 4.8 (N=12) | Overall (N=35) |
|---|--------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|
| Number (%) of patients with TEAEs regardless of relatedness | 4 (100) | 4 (100) | 13 (87) | 11 (92) | 32 (91) |
| Number (%) of patients with unlikely, possibly, probably and definitely related TEAEs | 3 (75) | 4 (100) | 13 (87) | 10 (83) | 30 (86) |
| Number (%) of patients with possibly, probably and definitely related TEAEs | 2 (50) | 4 (100) | 13 (87) | 9 (75) | 28 (80) |
| Number (%) of patients with TEAEs \geq grade 3, regardless of relatedness | 1 (25) | 2 (50) | 5 (33) | 7 (58) | 15 (43) |
| Number (%) of patients with TEAEs \geq grade 3, unlikely, possibly, probably and definitely related | 0 | 0 | 3 (20) | 4 (33) | 7 (20) |
| Number (%) of patients with TEAEs \geq grade 3, possibly, probably and definitely related | 0 | 0 | 3 (20) | 2 (17) | 5 (14) |

数据来源: ASCO, 财通证券研究所

最后, 在可评估疗效的 27 例患者中, 总的最佳反应是疾病进展 11 例 (41%), 病情稳定 9 例 (33%) 和 7 例部分缓解 (26%) 疾病控制率 59%。仅在 3.6 mg / kg 和 4.8 mg / kg 的剂量水平下才观察到反应。

图 64: A166 有效性

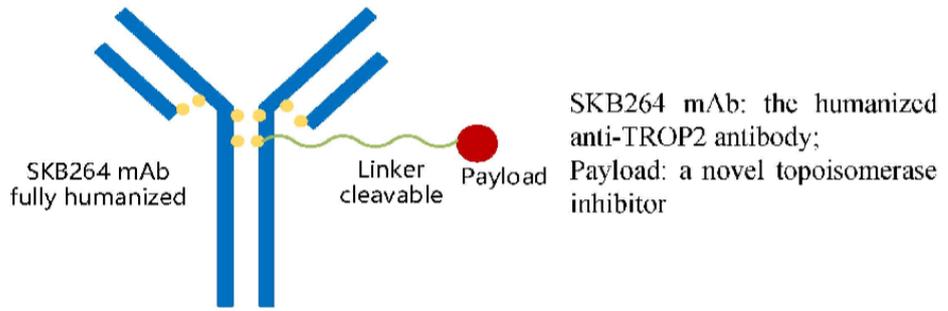
| Dose Level (mg/kg) | 0.3 (N=4) | 1.2 (N=4) | 3.6 (N=15) | 4.8 (N=12) | Overall (N=35) |
|--|--------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|
| Evaluable patients | 4 | 4 | 12 | 7 | 27 |
| Complete response, n (%) ^a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Partial response, n (%) ^a | 0 | 0 | 4 (33) | 3 (43) | 7 (26) |
| Stable disease, n (%) ^a | 0 | 1 (25) | 5 (42) | 3 (43) | 9 (33) |
| Progressive disease, n (%) ^a | 4 (100) | 3 (75) | 3 (25) | 1 (14) | 11 (41) |
| Disease control rate, n (%) ^a | 0 | 1 (25) | 9 (75) | 6 (86) | 16 (59) |

数据来源: ASCO, 财通证券研究所

基于这些对重度治疗的复发或难治性晚期实体癌患者的有希望的临床意义的结果, 研究人员有望在 2020 年底前启动 II 期临床研究。

图 65：SKB264 结构

- Novel cytotoxic payload (belotecan-derivative, moderate cytotoxic);
- Novel cleavable linker designed (Balance of extracellular stability and intracellular rupture of the ADC)
- High drug-antibody ratio (DAR) of approximately 8.



数据来源：ASCO，财通证券研究所

SKB264 是科伦药业针对滋养层细胞表面抗原 2 (TROP2) 的第三代 ADC。SKB264 使用源自贝托烷的拓扑异构酶 I 抑制剂，位点特异性结合以及高度稳定的化学接头。与 sacituzumab govitecan 相比，SKB264 的临床前体内研究显示出相似或更好的安全性和功效结果。这些研究证实了在过度表达 TROP2 的乳腺癌，胃癌，肺癌和大肠癌的动物模型中具有显著的抗肿瘤活性。临床前研究还证实 SKB264 具有良好的耐受性，并具有良好的安全性。SKB264 已获得美国 FDA IND 许可，可以在美国开始 I 期临床试验。在 2020 年 4 月，SKB264 也获得了 NMPA 的批准，可在中国进行 SKB264 在实体瘤中的临床研究。

8.4 多禧生物——浙江本地的 ADC 未来之星

杭州多禧生物由国家千人计划专家赵永新博士等一批专家组建，致力于研发和临床上市靶向治疗癌症的单克隆抗体药物共轭体系列生物新药。

公司独立研发出 4 大类（微管蛋白抑制剂，DNA 小沟槽抑制剂，DNA 烷基化和 RNA 聚合酶抑制剂）近三十多个共轭体的小分子药物，五十几个新智能化链接体（包括定点定位链接技术），确定了 24 个癌细胞靶抗原（计划研发其中的 11 大类，24 个靶向癌症药物），并申报了 23 个 PCT（世界知识产权专利），多个专利已在多国授权。至今公司已投入 1.2 亿研发费用，引进了一大批先进欧美研发、检验和中试生产设备，建立了完善研发和中试平台，从事独立的小分子设计、合成、评价和中试发大，抗体的分子设计、细胞株构建、优化表达和中试生产，ADC 药物构建、分析测试、动物体内药效及毒理评价、药代分析、中试生产、灌装和冻干等管线的研发和中试生产工作。

公司研发的新一代 ADC 药物 DX126-262 (DAC-001, 治疗 Her2 乳腺癌/胃癌) 已获得 CFDA 的临床试验批件, 美国临床申报正在进行中。第二款药物 DAC-002 (Trop2 三阴性乳腺癌/小细胞肺癌/非小细胞肺癌/胰腺癌) 正在进行安评实验中, 预计 2019 年 6 月进行中美两地临床申报。后续的两个 ADC 药物 (DAC-003 (治疗脑瘤) 和 DAC-004 (治疗结直肠癌)) 也将稳健推进。

8.5 新理念——张江的 ADC 潜力股

上海新理念拥有创新型的抗体偶联药物技术平台, 开发了具有自主知识产权的定点偶联技术, 可广泛应用于所有人的 IgG1 类抗体, 构造具有特定药物/抗体比值 (DAR) 的高度均一及高稳定性的 ADC 药物。截止目前, 利用新理念的一系列定点偶联连接子, 可以生产 DAR = 2, 或 3, 或 4 的 ADC 药物。

该公司建立了高效的抗体及抗体药物偶联物筛选平台, 可以快速实现从靶点到临床候选药物分子确立的新药研发流程。候选药物分子具有对靶点的高亲和力, 细胞水平的高活性, 以及良好的体内药物动力学特性, 高的体内抗肿瘤活性及较低的毒性。同时, 生产工艺简单可控, 非常适合工业化规模生产。

新理念基于 DAR = 4 的定点偶联连接子技术开发的针对 Her2 靶点的 ADC (NBT828 项目) 已于 2018 年 5 月获得中国 NMPA 的临床批件。

该公司抗 CD79B 的 ADC 项目 (NBT508 项目) 是从筛选抗 CD79B 的抗体开始, 经过抗体人源化, 生产细胞系开发及抗体中试生产, 以及 ADC 候选分子的筛选及体外和体内的药理药效学评价, 最终选定基于新理念 DAR =2 的连接子技术开发的 ADC 为 CD79B 项目的临床候选分子。目前已完成对该 ADC 分子的三批中试生产, 临床前药理学研究, 大鼠和食蟹猴体内的毒理学及药物动力学研究。和去年美国 FDA 批准的美国基因泰克公司靶向 CD79B 的 ADC 产品 Polivy 相比较, 新理念的 CD79B ADC 具有更好的抗肿瘤活性及更小的体内毒性, 非常有希望开发成一个更好的抗 CD79B 的 ADC 产品。新理念计划于 2020 年 8 月向中国 NMPA 申报 IND, 并随后向美国 FDA 申报 IND。

9、风险提示

研发、审评速度不及预期的风险, GMP 生产的风险, 竞争加剧的风险

信息披露**分析师承诺**

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，并注册为证券分析师，具备专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解。本报告清晰地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，作者也不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

资质声明

财通证券股份有限公司具备中国证券监督管理委员会许可的证券投资咨询业务资格。

公司评级

买入：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅在 15%以上；
增持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于 5%与 15%之间；
中性：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅介于-5%与-15%之间；
卖出：我们预计未来 6 个月内，个股相对大盘涨幅低于-15%。

行业评级

增持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报高于市场整体水平 5%以上；
中性：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报介于市场整体水平-5%与 5%之间；
减持：我们预计未来 6 个月内，行业整体回报低于市场整体水平-5%以下。

免责声明

本报告仅供财通证券股份有限公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司不保证该等信息的准确性、完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的邀请或向他人作出邀请。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本公司通过信息隔离墙对可能存在利益冲突的业务部门或关联机构之间的信息流动进行控制。因此，客户应注意，在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告仅作为客户作出投资决策和公司投资顾问为客户提供投资建议的参考。客户应当独立作出投资决策，而基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前应咨询所在证券机构投资顾问和服务人员的意见；

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。