太平洋证券 PACIFIC SECURITIES

2023-11-02

行业深度报告

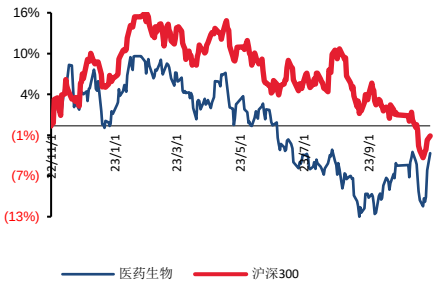
看好/维持

医药

医药

ADC 鏖战 引领精准化疗新时代

■ 走势比较



■ 子行业评级

相关研究报告：

《默沙东和第一三共达成重磅合作，IO+ADC 联合用药未来可期》--2023/10/23

《中国药企遭遇退货之殇，背后原因分析》--2023/10/27

证券分析师：谭紫媚

电话：0755-83688830

E-MAIL：tanzm@tpyzq.com

执业资格证书编码：S1190520090001

报告摘要

抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, ADC）是继化疗、靶向治疗、免疫治疗之后，人们对抗恶性肿瘤的新的有效手段。因靶向性高和宽治疗窗口广的特点，ADC 正在开启广谱抗肿瘤模式，有望引领精准化疗新时代。尤其是 DS-8201 的巨大成功为 ADC 药物前景擘画了诗与远方，进一步点燃了研发热情。我们从 ADC 药物发展的历史，研发的机遇与挑战，药物的市场空间，BD 交易情况，研发布局和竞争力分析等角度对此赛道进行分析：

- **ADC药物为什么掀起研发热潮？国内ADC研发企业为什么能够崭露头角？**

ADC展现出优于标准癌症化疗药物的效果，DS-8201的大放异彩引爆了ADC药物开发新一轮的热潮，其研发和临床应用在近几年取得了令人瞩目的进展。ADC成为继PD-1、CGT疗法之后新一代肿瘤药研发的热点，有百花齐放之势。

辉瑞早在2011年就有ADC药物获批上市，拉开ADC研发热的序幕。随后一段时期，外企ADC研发因高毒性和安全窗没有体现出来导致临床试验数据不佳。2015年左右，肿瘤免疫治疗展示出巨大潜力，外企开始把主要精力投向IO疗法，因此对ADC的投入开始减少，管线收缩，ADC研发进入了沉寂期。

而此时，国内掀起了me-too药物的研发浪潮，ADC领域的T-DM1是重要的follow目标。中国药企凭借着世界级的创新能力、开发速度、完善的供应链、R&D人才和临床资源优势迅速崛起，蓬勃发展。在靶点丰富度和在研管线的数量上都处于领先，也促成了现如今中国药企ADC集体出海的盛况。

- **ADC药物和传统化药对比的优势有哪些？面临的挑战和未来的发展方向是什么？**

作为继化疗、靶向和免疫时代后又一类新型抗肿瘤药物，ADC对临床肿瘤学产生了显著的影响，在抗癌药物中建立了稳健的地位。相比于传统的细胞毒性药物，ADC的治疗指数显著提高，治疗窗更大，在临床上显示出优效性，同时技术也在不断地迭代升级。

然而，ADC的设计和开发也面临着许多挑战：ADC药物设计复杂，工艺开发的难度较大，CMC挑战较大，最终导致成本很高。临床阶段，ADC药物往往由于疗效缺乏或安全性问题而终止临床试验，失败率很高。目前ADC药物研发同质化严重，集中在几种热门靶点（HER2-ADC药物占国内ADC管线的13%），导致药物上市后又要面临着激烈的商业竞争。ADC的局限还包括给药途径单一，不能经胃肠道给药或者通过皮下给药，影响到药物的可及性。

ADC药物未来必然是朝着低毒，高效的设计，生产成本下降，病人可及性增加，临床上和其他药物联合，尤其是IO药物联用，泛肿瘤化治疗的方向发展。

- **ADC药物的市场空间有多大？衡量ADC药物的维度有哪些？**

目前整个ADC行业处在高速增长阶段。随着ADC获批的数量大幅增加，适应症不断扩大，可以预计在未来几年，ADC整个市场依旧会维持高速增长。我们预测ADC药物全球市场规模在2023年突破百亿美元，2030年达到670亿美元。

在中国，化疗是更为普及的治疗手段，随着ADC药物的市场替代，增长潜力更大，我们预测2023年销售额会突破20亿元，到2030年会达到660亿元。

ADC药物的研发热俨然比肩曾经的IO疗法，但是产品上市成功率却远远不及，因为ADC药物打破了大分子药和小分子药的界限，研发难度更大。因此衡量产品的指标就会更复杂，我们通过多维度来评判ADC产品的潜力。包括：ADC平台的技术优势，尤其是用药窗大小，ADC管线的临床布局，与现有的产品能否形成优势互补，关键临床数据的读出及研发进度，公司CMC和商业化的能力等。

投资建议：

相关标的：创新药公司推荐荣昌生物、恒瑞医药、科伦博泰生物、乐普生物和石药集团。相关的 CDMO 公司推荐博腾医药、凯莱英和药明合联。

风险提示：

临床研发失败的风险，竞争格局恶化风险，销售不及预期风险，行业政策风险，技术颠覆风险等。

目录

一、ADC 药物综述 6
（一）ADC 药物概念 6
（二）ADC 正在引领肿瘤精准化疗新时代 6
（三）ADC 药物的作用机制 8
（四）ADC 药物设计的策略 9
（五）ADC 药物的开发演变 16
（六）DS-8201 为 ADC 药物带来诗与远方 18
（七）ADC 药物临床应用的挑战 22
（八）ADC 药物研发的趋势 24
二、ADC 行业的市场展望 28
（一）医药政策端的支持力度在加大 28
（二）癌症药物的市场在迅速扩大 29
（三）ADC 药物的市场潜力大 33
（四）ADC 药物的研发和融资情况 34
三、竞争力分析 39
（一）荣昌生物：差异化临床布局 拔得头筹 40
（二）恒瑞医药：站在巨人 DS-8201 的肩膀上 43
（三）科伦博泰生物：与默沙东的优势互补 46
（四）乐普生物：拥有丰富的武器库 52
（五）石药集团：老牌药企拥有不可忽视的创新能力 53
（六）博腾股份：ADC 药物 CDMO 研发中心投入运营 55
（七）凯莱英：抗体药物服务平台带来新的增长极 57
（八）药明合联：ADC 药物一体化服务的王者 58
四、结语 61

图表目录

图 1：ADC 药物的结构和特性 6
图 2：ADC 药物开发和批准的时间线 7
图 3：ADC 药物通过不同的方式杀死肿瘤细胞 9
图 4：ADC 药物疗效的影响因素 10
图 5：ADC 可用的肿瘤细胞和肿瘤微环境（脉管系统和基质）靶点 11
图 6：临床测试中的 ADCs 药物靶点分布 11
图 7：ADC LINKER 按药物释放机制分类 12
图 8：临床测试中的 ADCs 药物使用的 LINKER 类型 13
图 9：被批准 ADC 药物的载药毒性比较 14
图 10：临床测试中的 ADCs 药物使用的 PAYLOAD 类型 15
图 11：获批的 ADC 药物特征 16
图 12：ADC 药物的进化之路 17
图 13：DS-8201 的结构与设计 18
图 14：DS-8201 VS T-DM1 PFS 数据 19
图 15：DS-8201 VS T-DM1 OS 数据 19
图 16：DS-8201 VS T-DM1 CR 和 ORR 数据 19
图 17：DS-8201 成为指南推荐的二线治疗新标准 19
图 18：接受 DS-8201 5.4MG/KG 治疗的患者常见不良反应 21
图 19：接受 DS-8201 5.4MG/KG 治疗的患者出现间质性肺炎 21
图 20：目前获批的一些实体瘤 ADC 的结构和主要毒性分布 23
图 21：ADC 临床上联合用药的主要类型 24
图 22：临床阶段的双抗 ADC 汇总(共 8 款) 26
图 23：RDC 结构 26
图 24：全球各个国家的癌症死亡率地图 29
图 25：2020-2040 年新增肿瘤患病人数预测 30
图 26：2020 年新增肿瘤患病人数 30
图 27：全球肿瘤新药从 PHASEI 到获批的数量趋势 30
图 28：全球上市的肿瘤新药趋势和数量 31
图 29：2018-2022 年全球癌症患者接受治疗的数量（百万人） 31
图 30：不同区域肿瘤药物的支出情况(十亿美元) 32
图 31：2016 年中国按性别划分的癌症发病率和死亡率 32
图 32：ADC 药物销售额 33
图 33：2017-2030E 全球 ADC 药物市场规模 33
图 34：中国 2020-2030 年 ADC 药物市场预测 34
图 35：全球及中国 ADC 药物在研情况 35
图 36：2014-2022 年全球 ADC 一级市场融资情况 36
图 37：2014-2022 年中国 ADC 融资数量及金额 36
图 38：ADC 行业产业链 39
图 39：维迪西妥单抗 40
图 40：维迪西妥单抗结构 40
图 41：全球及中国 HER2 ADC 药物研发情况 42
图 42：恒瑞 ADC 技术平台——HRMAPO 43
图 43：HRMAP 新毒素 DXH 的特点与潜在优势 44
图 44：恒瑞 ADC 结构对比 DS-8201 改进 45
图 45：科伦博泰生物一体化 ADC 开发平台 OPTIDC 46
图 46：TROP 2 在肿瘤中的过表达 48
图 47：SKB264 是中国首款国产 TROP2 ADC 48

图 48：A166 的研发进度 51
图 49：乐普生物的 ADC 管线布局 53
图 50：石药集团创新 ADC 平台 54
图 51：DP303C 结构 54
图 52：博腾一站式 ADC 药物 CDMO 服务平台 56
图 53：博腾有提供完整解决方案的能力 56
图 54：博腾的服务优势 57
图 55：凯莱英 ADC 药物服务平台 57
图 56：药明合联一体化偶联制药平台 58
图 57：药明合联的进度优势明显 59
图 58：药明合联业务部门分布 59
图 59：药明合联全球合作伙伴 59

表 1、ADC 已上市的主要药物 7
表 2、DS-8201 的临床开发试验汇总 20
表 3、参与中国 2022 年医保谈判的 ADC 药物 29
表 4、中国 ADC 药物潜力管线布局 35
表 5、近年海外 ADC 药物交易情况 36
表 6、中国 ADC 药物 LICENSE OUT/IN 情况 37
表 7、中国获批的 HER2 ADC 三巨头 42
表 8、恒瑞 ADC 药物开展的临床试验 44
表 9、中国获批的 HER2 ADC 三巨头 47
表 10、科伦博泰生物 ADC 药物开展的临床试验 47
表 11、三个 TROP2 ADC 结构比较 49
表 12、全球获批的 TROP2-ADC 适应症 49
表 13、阿斯利康的 DS-1062 适应症布局 50
表 14、科伦博泰生物的其他临床阶段 ADC 52
表 15、石药集团的 ADC 布局 54

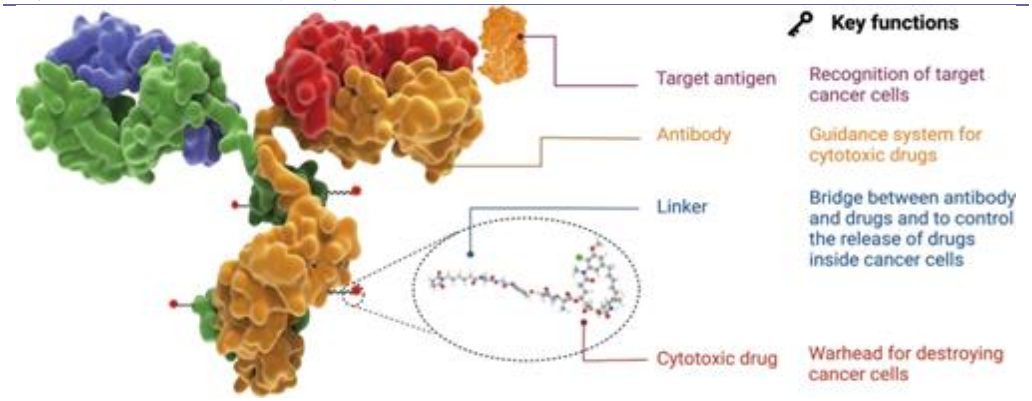
一、ADC 药物综述

（一）ADC 药物概念

ADC（Antibody-drug conjugate, ADC）是一类新的治疗肿瘤、传染病和免疫疾病的生物治疗用药，它由三种不同的成分组成：负责选择性识别癌细胞表面抗原的抗体，负责杀死癌细胞的药物有效载荷，以及连接抗体和有效载荷的连接子：

- 针对癌细胞表面抗原的抗体（Antibody）：可以特异性的靶向特定抗原，该抗原在肿瘤细胞过表达，而在正常细胞内不表达或低表达。而且应具有和其他组织细胞最低的非特异结合活性。
- 可使细胞毒素共价附着在抗体上的连接子（Linker）：作为ADC药物的桥梁，通过可切割或不可切割的连接物与抗体连接，需要精妙设计，既需要具有稳定性，防止生理状态下的断链，又要具有在特定的部位，比如肿瘤细胞释放的特征。
- 高效的细胞毒性药物（小分子，Drug）：应具有高细胞毒性和低免疫原性的特征。而且还需要具有和连接子连接的活性基团以及明确的作用机理。

图1：ADC药物的结构和特性



资料来源：Sig Transduct Target Ther，太平洋研究院整理

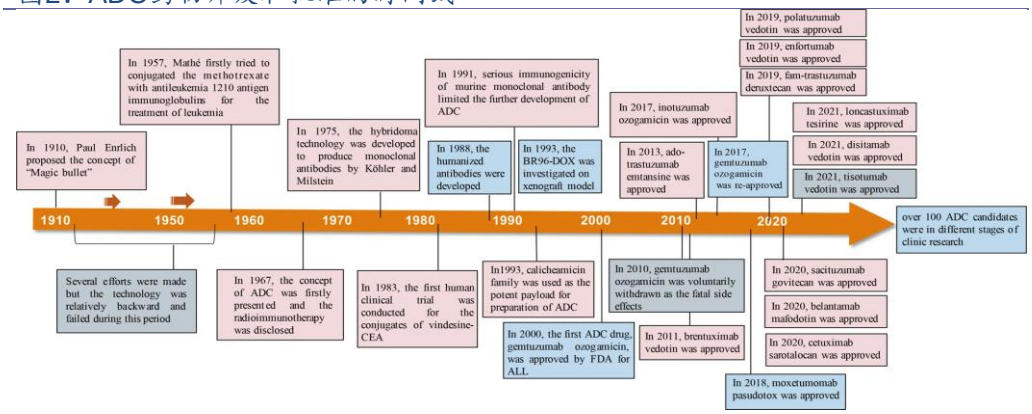
（二）ADC 正在引领肿瘤精准化疗新时代

ADC既有抗体的高靶向性又有化疗药物的强杀伤力，因此也被称之为“生物导弹”。最早的概念可追溯到1910年代，化疗之父、诺贝尔奖获得者保罗·埃利希（Paul Ehrlich）教授首次提出“魔术子弹”的概念，即寻找一种化合物能够选择性靶向致病有机体而不产生其他副作用，实现定向杀伤作用。但是局限于技术的发展，直到2000年FDA才批准了第一款ADC药物，用于治疗急性粒细胞白血病。

随着技术的不断的改进，更多新型的ADC药物被开发。2013年批准了第一款用于

治疗实体瘤的ADC药物。从此ADC药物进入了一个高速发展期。

图2：ADC药物开发和批准的时间线



资料来源：Sig Transduct Target Ther，太平洋研究院整理

对比传统疗法，ADC具有独特的靶向能力、更好的治疗效果。2019年起，行业进入爆发阶段，获批频率加大。截止2023年3月，美国食品药品监督管理局（FDA）已批准了15个ADC药物。

表 1、ADC已上市的主要药物

通用名	商品名	公司	靶点	连接子	毒素分子	适应症	获批年份
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	Pfizer	CD33	Hydrazona	Calicheamicin	白血病	2017（US） 2018 (EU)
Brentuximab vedotin	Adcetris	Seagen	CD30	Dipeptide(VC)	MMAE	霍奇金淋巴瘤，系统性间变大细胞淋巴瘤	2011（US） 2012 (EU) 2020(CN)
Trastuzumab emtansine	Kadcyla	Roche	HER2	Non-cleavable SMCC	DM1	HER2 阳性乳腺癌	2013（US） 2013 (EU) 2020(CN)
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	Pfizer	CD22	Hydrazone	Calicheamicin	急性成淋巴细胞性白血病	2017（US） 2017 (EU) 2021(CN)
Moxetumomab pasudotox	Lumoxiti	AstraZeneca	CD22	mc-VC-PABC	PE-38	复发性或难治性毛细胞白血病	2018(US) 2021(EU)
Trastuzumab vedotin-ejfv	Enhertu	AstraZeneca/DaiichiSankyo	HER2	Non-cleavable(mc)	Deruxtecan	HER2 阳性乳腺癌	2019（US） 2021 (EU) 2023（CN）
Polatuzumab vedotin	Polivy	Roche	CD79b	Dipeptide(VC)	MMAE	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2019（US） 2020 (EU) 2023（CN）
Enfortumab vedotin-ejfv	Padcev	Astellas/Seagen	Nectin 4	Dipeptide(VC)	MMAE	尿路上皮癌	2019（US）
Belantamab mafodotin-blmf	Blenrep	GSK	BCMA	Non-cleavable (mc)	MMAF	多发性骨髓瘤	2020（US） 2020 (EU)
Sacituzumab govitecan	Trodelvy	Gilead	Trop-2	Acid-labile ester	SN-38	三阴性乳腺癌；尿路上皮癌	2020（US） 2021 (EU) 2022 (CN)
Getuximab Saratolacan	Akalux	Rakuten Medical	EGFR	未披露	IRDye700DX	头颈癌	2020(JPN)
Loncastuximab tesirine-lpyl	Zynlonta	ADC Therapeutics	CD19	Dipeptide(VA)	PBD dimer	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	2021(US)
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa	Pfizer	CD22	Hydrazone	Calicheamicin	急性成淋巴细胞性白血病	2017（US） 2017 (EU)
Tisotumab	Tivdak	Genmab,Seage	Tissue Factor	Dipeptide(VC)	MMAE	转移性宫颈癌	2011（US）

vedotin-tftv		n					
Disitamab vedotin	爱地希	荣昌生物	HER2	Cysteine	MMAE	胃癌	2021(CN)
Mirvetuximab soravtansine-gynx	Elahere	华东医药/ImmunoGen	FR α	lysine	DM4	卵巢癌	2022(US)

资料来源：Nat Cancer，健康界，太平洋证券整理

国内获批的有7款，包括罗氏的Kadcyla（恩美曲妥珠单抗）和Polivy（维泊妥珠单抗）、Seagen/武田的Adcetris（维布妥昔单抗）、辉瑞的Besponsa（奥加伊妥珠单抗）、荣昌生物的爱地希（维迪西妥单抗）、吉利德/云顶新耀的Trodelvy（戈沙妥珠单抗）和阿斯利康/第一三共的Enhertu(德曲妥珠单抗)。

（三）ADC 药物的作用机制

ADC药物的适应症主要集中在血液瘤和实体瘤，这类药物就像精准制导的“生物导弹”，能够精准摧毁癌细胞，提高治疗窗口，减少脱靶副作用。ADC药物主要的杀伤过程如图3所示：

1. 给药方式一般是静脉注射：由于ADC药物的口服生物利用度较差，为了避免消化酶对蛋白的降解，故采用静脉注射的方式。之后药物先被分配至血流丰富的器官，再逐渐进入间质。在这个过程中，需要足够稳定的连接子来最大限度的减少载药的释放和脱靶毒性。

2. 抗原抗体结合：ADC抗体部分识别并结合肿瘤细胞表面的特异性抗原，单抗应具备高亲和性。

3. 内化：ADC和抗原结合后的复合体经历受体介导的内吞作用。这一步往往因为抗体的靶向抗原水平有限，导致内化效率低下，从而使细胞毒素在细胞内无法达到有效阈值浓度。

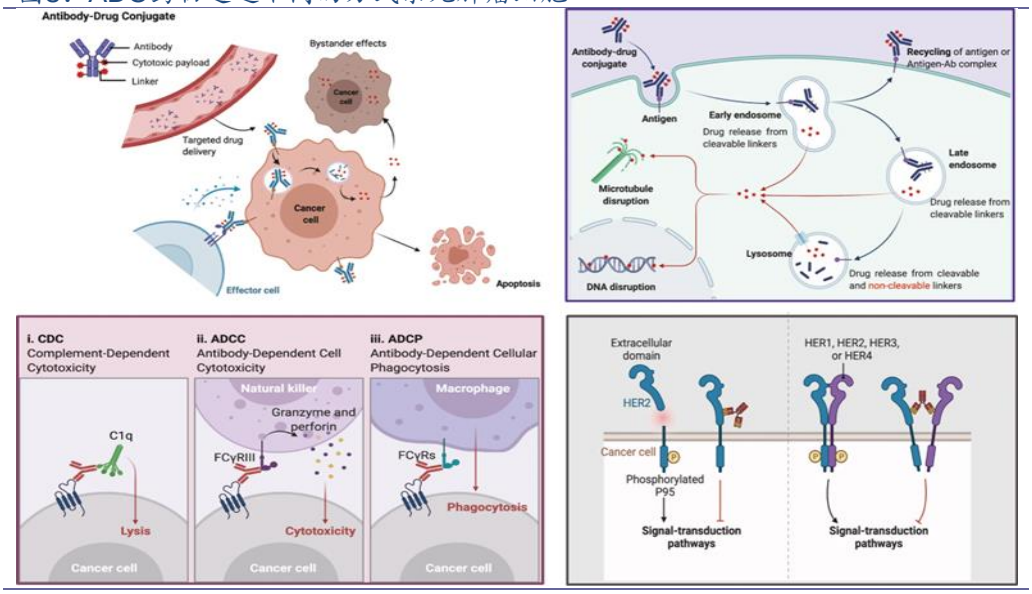
4. 释放：溶酶体与内涵体融合并释放出有效载荷。ADC必须有效释放出活性形式的细胞毒分子。其中一部分药物会由于与FcRn结合的过于紧密，导致被排出胞外，减少有效载药的释放量。ADC有效载荷的细胞毒性应该非常高，这样在ADC分布到实体肿瘤组织后，有效载荷可以在细胞中在低浓度时杀死肿瘤细胞。

5. 靶细胞凋亡：细胞毒素分子发挥作用，有的直接杀死肿瘤细胞，有的诱导细胞凋亡。此外，将靶细胞杀死后，毒素分子还能继续发挥作用，杀死相邻的肿瘤

细胞以及肿瘤的支撑性组织，以增强ADC的功效，此即ADC的旁观者效应。游离药物通过细胞膜从肿瘤细胞输出到肿瘤微环境，具有杀死邻近肿瘤细胞的潜在治疗益处，包括那些表面上可能没有相关抗原的肿瘤细胞。

但并不是所有的ADC药物都具有旁观者效应，具有旁观者效应的ADC药物需要同时具备膜渗透性的有效载荷和可裂解的连接子。

图3：ADC药物通过不同的方式杀死肿瘤细胞



资料来源：Nat Rev Clin Oncol，太平洋研究院整理

ADC还有一种非内化机制:连接子在细胞外的肿瘤微环境中断裂释放出载荷，不需要细胞的内吞作用，因此可以选择非内化抗原作为靶点。此外，ADC药物的抗癌活性还可引发抗肿瘤免疫，包括CDC，ADCC和ADCP效应。一些ADC的抗体Fab片段可以结合病毒感染细胞或肿瘤细胞的抗原表位，而FC片段结合杀伤细胞（NK细胞、巨噬细胞等）表面的FCR，从而介导直接杀伤效果（图3左下）。

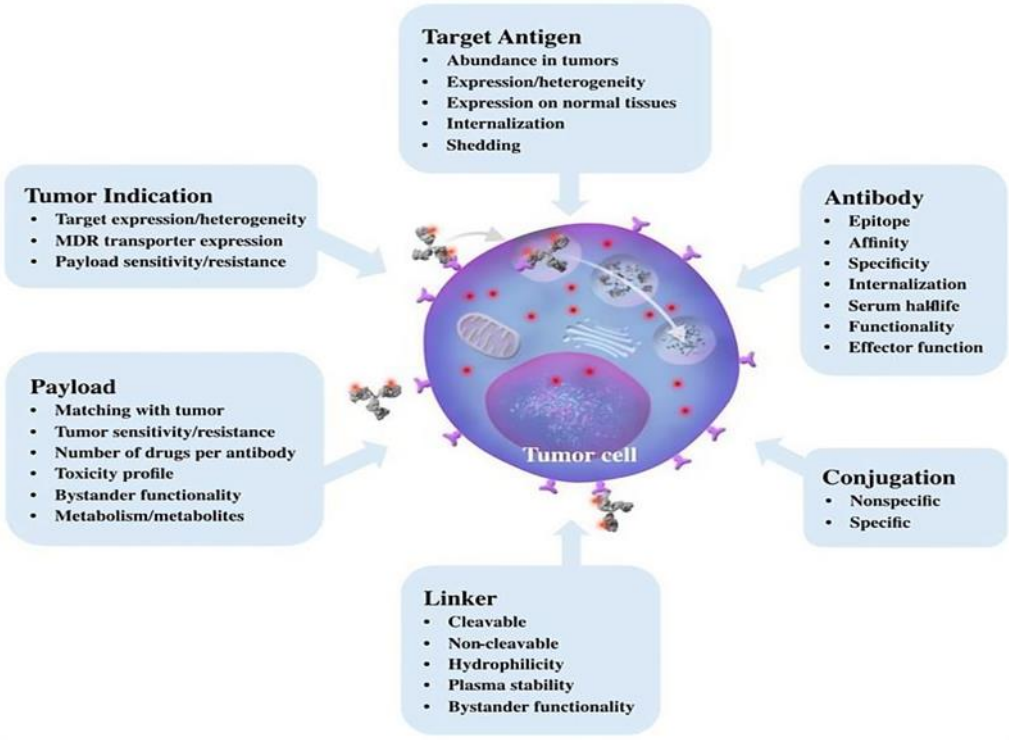
ADC的抗体成分可以特异性结合癌细胞的表位抗原，干扰靶标功能，抑制抗原受体的下游信号转导来抑制肿瘤生长（图3右下）。ADC与免疫细胞的相互作用，为ADC和免疫疗法的联合治疗开发提供了有力的依据。

（四）ADC 药物设计的策略

药物的结构设计是ADC药物成功的关键：理想的ADC药物在血液循环中保持稳定，准确地到达治疗靶点，并最终释放靶点附近的细胞毒有效载荷。每一个因素都会影响ADC的最终疗效和安全性，通常ADC的开发需要考虑所有这些关键成分，包括靶抗原、

抗体、细胞毒有效载荷、接头以及连接方法的选择。

图4：ADC药物疗效的影响因素



资料来源：MAbs，太平洋研究院整理

2023年8月份，Aarvik Therapeutics在《mAbs》期刊上发表了一篇文章《Exploration of the antibody–drug conjugate clinical landscape》，就临床ADC药物靶点，linker，载药选择进行了深度的分析：

1. 靶抗原的选择：

ADC药物通过靶向具有足量抗原表达的肿瘤细胞来递呈有效载荷，以达到扩大治疗窗的目的。选择靶抗原时，应在获得充分的基础研究信息，并明晰临床病理机制的基础上，精心寻找和选择靶抗原。主要从以下三方面考虑：

1. 特异性：靶抗原应仅在或主要在肿瘤细胞中高表达，而在正常组织中不表达或低表达，以降低脱靶效应及其毒性。

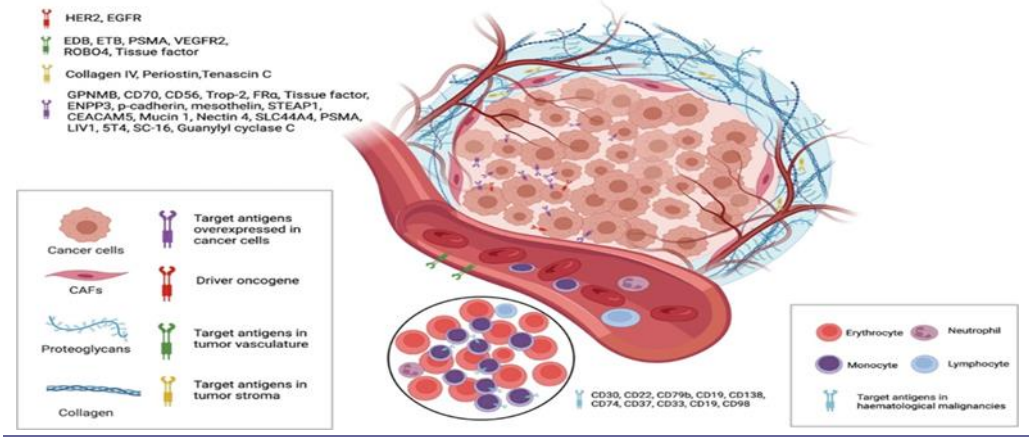
2. 非分泌性：选择的靶抗原应该具有胞外域且为非分泌的，即靶抗原应该在肿瘤细胞表面表达。分泌的抗原会结合血液循环中的 ADC，这样会减少与病灶部位肿瘤结合的 ADC，从而导致对肿瘤靶向性降低。

3. 可有效内化：ADC 药物的抗体识别靶抗原后在受体介导下，经细胞本身的内吞

作用使 ADC-抗原复合物进入肿瘤细胞内部从而发挥作用。

目前，ADC药物靶抗原的选择已逐渐从传统的肿瘤细胞抗原扩展到肿瘤微环境中的靶抗原，例如基质和脉管系统等。

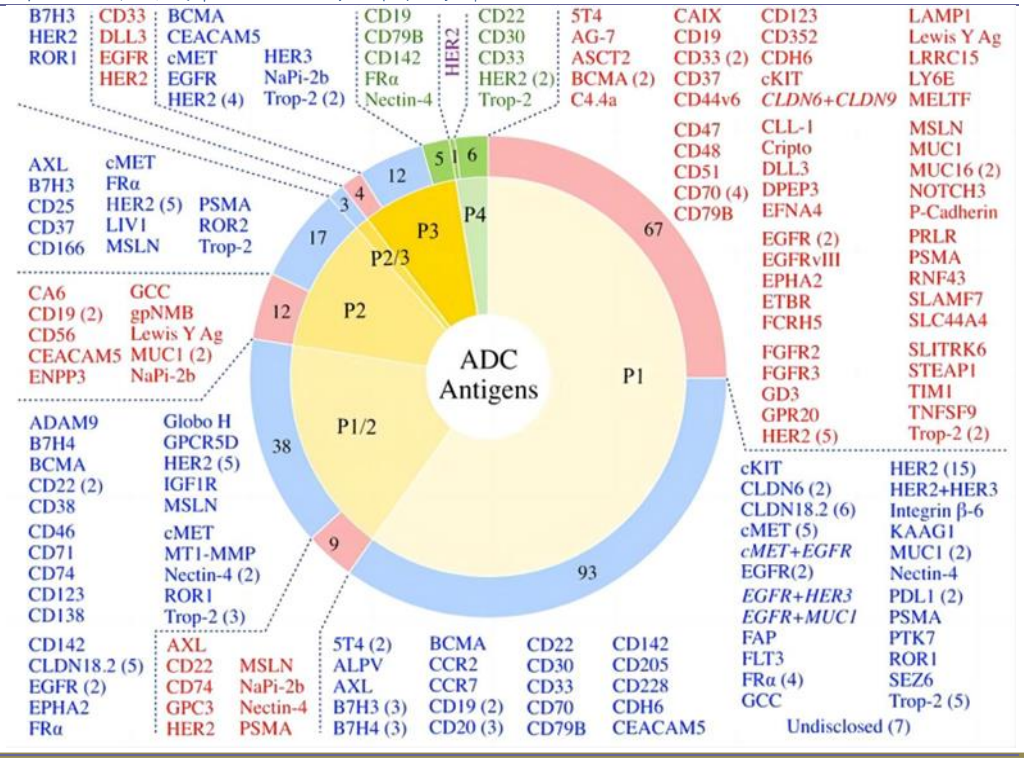
图5：ADC可用的肿瘤细胞和肿瘤微环境（脉管系统和基质）靶点



资料来源：Sig Transduct Target Ther，太平洋研究院整理

截止到2023年3月，ADC候选药物已针对总共106种肿瘤抗原。从靶点分布来看，包括：HER2（41个候选物）、Trop2(14个候选物)、CLDN18.2(11个候选物)和EGFR(11个候选物)。不到2%临床ADC候选药物靶向选定癌症抗原的1个以上表位。

图6：临床测试中的ADCs药物靶点分布



备注：绿色部分为FDA批准的ADCs，蓝色部分为164 种正在进行临床测试的ADC，红色部分为已终止的ADC，双抗原靶向 ADC 以斜体显示

资料来源：MAbs，太平洋研究院整理

2. 抗体的选择：

靶向抗原的抗体对于ADC的特异性结合至关重要。理想的抗体应与靶抗原的结合具有高度特异性和高亲和力，还可促进有效的内化，在体内表现出低免疫原性且保持一定时长的药物半衰期，同时也需关注抗体本身是否具有一定的抗肿瘤活性。

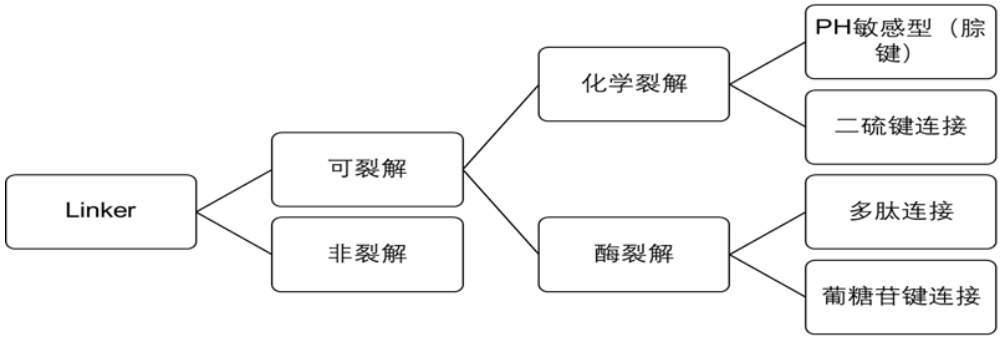
此外，较高的亲和力可能会导致更快的内化，但是也可能降低抗体对某些实体瘤的渗透；同时抗体的分子量大小也会影响肿瘤穿透效率。因此，需要根据拟针对的肿瘤细胞生物学特点以及靶向抗原的分子结构特点，在靶细胞的快速结合和内化效率的平衡中，选择与抗原表位亲和力恰当和分子量大小适中的抗体。

3. 连接子选择：

连接子作为将抗体与细胞毒性药物连接起来的桥梁，对于ADC的稳定性、有效载荷释放曲线有着显著影响，从而影响药物疗效和安全性。根据释放机制不同，linker可分为“可裂解”或“不可裂解”两类。

可裂解的Linker利用血流和肿瘤细胞内细胞质之间的条件差异，当ADC-抗原复合物内化后，环境发生变化触发Linker的切割和活性Payload的释放。对于可裂解型连接子，需关注其是否足以识别循环系统和肿瘤细胞之间的环境差异，从而准确地释放游离的细胞毒药物。可切割的Linker分为三个主要类别：酸不稳定型，例如腙键；可还原型，例如二硫化物还原；酶可裂解型，例如肽和葡萄糖苷键连接。

图7：ADC LINKER按药物释放机制分类



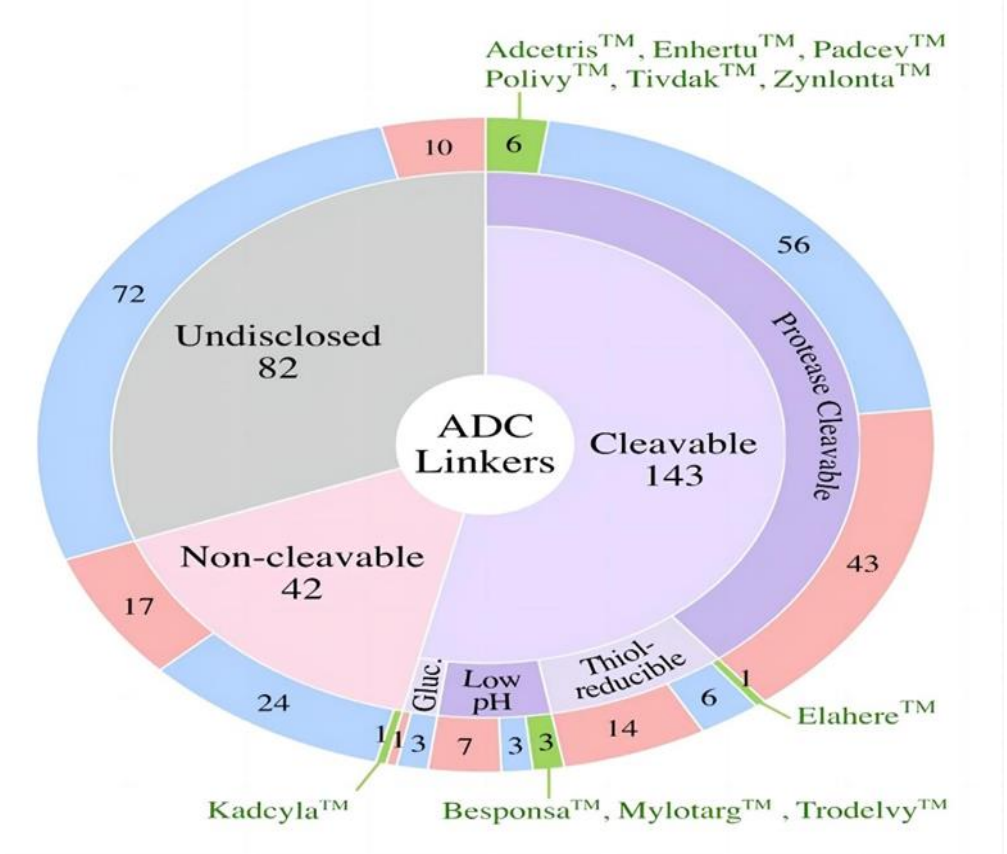
资料来源：太平洋研究院整理

非裂解型linker的ADC被吞噬到细胞后，进入溶酶体途径，在各种裂解酶的作用下，待单抗降解完全后，释放药物的衍生物，对靶细胞进行杀伤。

对于不可裂解型连接子，其最大优势在于可以降低脱靶毒性。然而非裂解型linker有很明显的缺陷，比如：（1）linker在细胞外不存在降解的条件和因素；（2）ADC胞内降解后的药物衍生物也应具有可观的细胞毒性，所以该linker的使用对药物的要求比较苛刻；（3）药物释放速度相对较慢；（4）一般ADC胞内降解后的药物衍生物水溶性较好，甚至带有荷电基团，具有更低的膜渗透性，较难发挥旁观者效应（By-stander kill effect）。

理想的连接子通常能够与抗体有最佳结合位点，不诱导ADC聚集，在生理环境中保持稳定不易断链，而到达肿瘤细胞中后可以有效释放。不同类型连接子各有优势和缺点，在临床阶段的ADC药物中，最常用的接头类型是可裂解型，少部分使用了非裂解的接头。

图8：临床测试中的ADCs药物使用的linker类型



备注：绿色部分为FDA批准的ADCs，蓝色部分为正在临床测试的ADC，红色部分为已终止的ADC

资料来源：MAbs，太平洋研究院整理

4. Payload选择：

有效载荷是在 ADC 内化到肿瘤细胞后发挥作用的小分子药物，目前最常使用的是小分子细胞毒药物。有效载荷是决定ADC药物杀伤力大小的关键因素，通常宜选择毒性效价高、生理条件下稳定和潜在药物相互作用小的小分子药物。

常用的有效载荷分为三大类：微管抑制剂、DNA 损伤剂和拓扑异构酶I抑制剂。除了这些传统的化疗有效载荷类别之外，一小部分ADC还用靶向小分子作为载荷，比如TLR和STING激动剂等免疫调节剂，只是目前这种非化疗有效载荷类别中的候选药物尚未获得FDA批准。

ADC按药物载荷的效力从强到弱依次列出，其中PBD类药物是最强效的，而SN-38类药物是最弱效的。鉴于并非所有的肿瘤类型都会对某一类有效载荷敏感，因此有效载荷多样化对于扩展适应症来说至关重要。

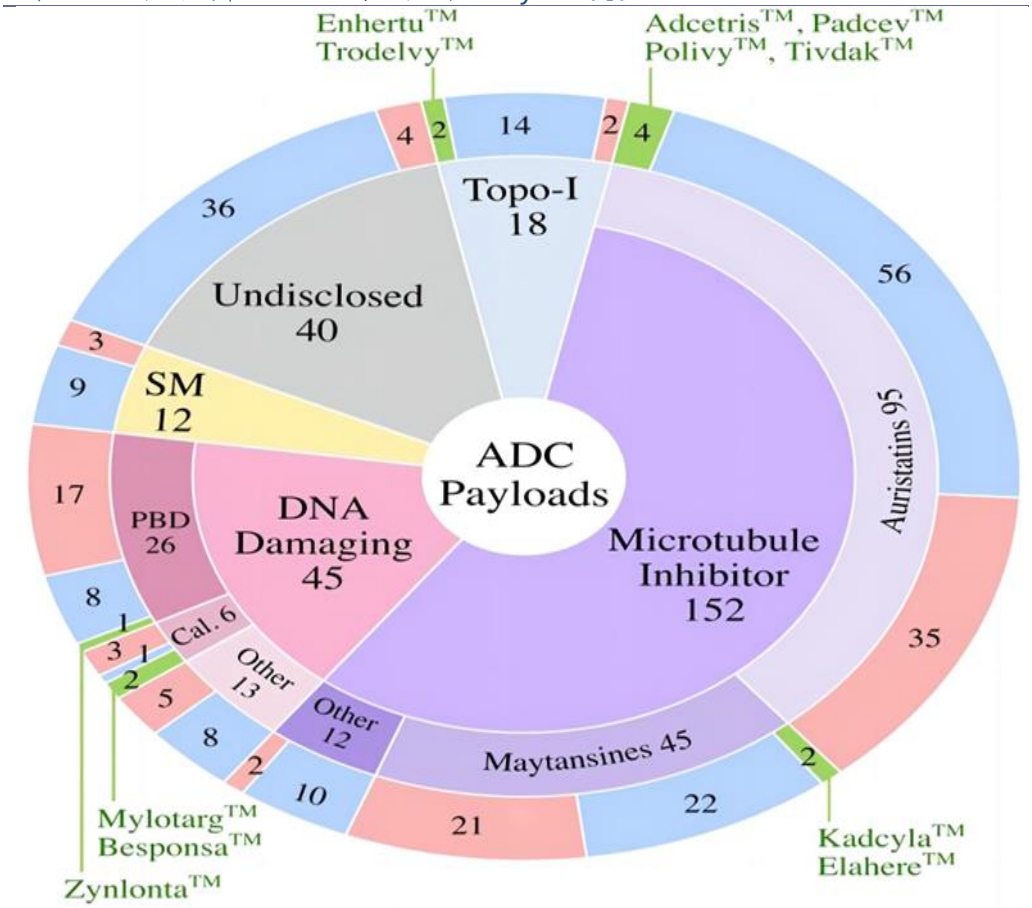
图9：被批准ADC药物的载药毒性比较

		Hematological Malignancies	Solid Tumors
Potency	**DNA Damaging Agents** PBD Dimer Calicheamicin	Zynlonta™ (PBD) Mylotarg™ (Calicheamicin) Besponsa™ (Calicheamicin)	
	Microtubule Inhibitors Maytansine Auristatin	Adcetris™ (Auristatin, MMAE) Polivy™ (Auristatin, MMAE)	Elahere™ (Maytansine, DM4) Kadcyla™ (Maytansine, DM1) Padcev™ (Auristatin, MMAE) Tivdak™ (Auristatin, MMAE)
	Topoisomerase I Inhibitors DXd SN-38		Enhertu™ (DXd) Trodelvy™ (SN-38)

资料来源：MAbs，太平洋研究院整理

目前临床上，微管抑制剂是候选药物用的最多的有效载荷类别，DNA损伤剂构成了第二大有效载荷类别，也有此类药物获得FDA批准。下方是临床测试ADC中使用的有效载荷具体信息：

图10：临床测试中的ADCs药物使用的Payload类型



备注：绿色部分为FDA批准的ADC，蓝色部分为正在临床测试的ADC，红色部分为已终止的ADC

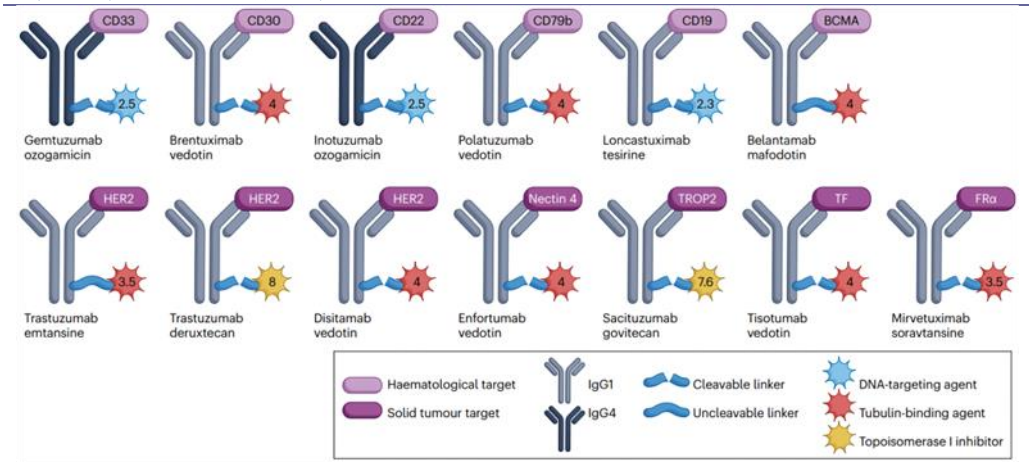
资料来源：MAbs，太平洋研究院整理

5. DAR值的选择：

小分子毒素抗体比DAR（drug-to-antibody ratio）是ADC药物重要的质量属性，它代表抗体偶联小分子毒性药物的平均数量，较低的DAR会降低ADC的效力，但过高的DAR又会影响ADC药物的药代动力学和毒性，普遍认为DAR在2-4之间是ADC药物的最优选。而偶联方式是影响DAR的重要因素，只有选择合适的偶联技术，才能让ADC的毒素均一、稳定地连接在抗体上。

在FDA迄今已批准的ADC药物中，将靶点，连接子类型和有效载荷的名称和化学结构进行比较，可以看出，获批的ADC药物都是基于半胱氨酸偶联（DAR 4至8）或随机赖氨酸偶联（DAR 2/3至5）。尽管定点特异性偶联在体外和体内都显示出有希望的结果，但目前为止在临床上还没有成功。此外，大多数获批的ADC药物以及当前后期临床阶段的ADC药物采用可裂解连接子和非极性有效载荷，从而产生旁观者杀伤效应。

图11：获批的ADC药物特征



资料来源：Nat Rev Drug Discov，太平洋研究院整理

总的来说，选择合适的靶抗原、活性连接子、有效载荷、合适的 DAR 值和合适的肿瘤适应症，正确的组合是 ADC 药物成功的关键。

（五）ADC 药物的开发演变

药物的结构设计是ADC药物成功的关键。ADC药物抗体的选择是多元的，但连接子、毒素种类、偶联方式是有限的，三者之间不同的搭配组合，均会影响到ADC药物的临床效果。纵观已上市的ADC药物，根据药物选择和技术特点分为三代。

第一代ADC主要由常规化疗药物通过不可切割的接头与小鼠来源的抗体偶联而成。这些ADC的效力并不优于游离的细胞毒性药物，并且具有很大的免疫原性。

后来，更有效的细胞毒载药与人源化单抗的组合使用极大地提高了疗效和安全性，因此第一代ADCs获得了市场批准，包括Gemtuzumab ozogamicin和Inotuzumab ozogamicin。在这两种产品中，使用了IgG4同种型的人源化mAb，并通过酸不稳定接头与有效的细胞毒性加利车霉素偶联。然而，该系统也存在很大的缺陷：

1. linker的不稳定性：例如身体其他部位可能出现酸性条件，也可以发现第一代ADC中的接头在体循环（pH 7.4，37°C）中缓慢水解，导致有毒有效载荷不受控制地释放和意想不到的脱靶毒性。

2. 容易聚集：第一代使用的有效载荷是疏水性的，容易引起抗体聚集，导致出现一些缺陷，如半衰期短、清除速度快和免疫原性。

3. 药物的异质性：第一代ADC的缀合基于通过赖氨酸和半胱氨酸残基的随机偶联，从而产生DAR不同的高度异质混合物。因此，第一代ADC表现出次优的治疗窗口，需

要进一步改进。

图12：ADC药物的进化之路

	第一代ADC	第二代ADC	第三代ADC
抗体	鼠源抗体或嵌合人源抗体	人源化抗体	完全人源化抗体或 fabs
连接子	不稳定	稳定性提高； 可裂解和不可裂解的连接子	循环稳定； 精准控制药物在肿瘤部位的释放
有效载荷	低效力，包括 calicamicin, duocarmycin 和doxorubicin	较强效力，如 Auristations 和 mytansinoids	高效力，如 PBD 和 Tubulysin,以及免疫调节剂等新型有效载荷
结合的方法	随机赖氨酸	随机赖氨酸和减少的链间半胱氨酸	位点特异性结合
DAR	不可控(0-8)	4-8	2-4
代表分子	Inotuzumab ozogamicin; Gemtuzumab ozogamicin	Brentuximab vedotin; Ado-trastuzumab Emtansine	Polatuzumab vedotin, Enfortumab vedotin, Fam-trastuzumab deruxtecan
优点	• 具体定位 • 在一定程度上增加治疗窗	• 改进的瞄准能力 • 更强大的有效载荷 较低的免疫原性	• 在低抗原的癌细胞中具有更高的功效 • 改进的 DAR 以及改进的稳定性和PK/PD • 更强大的有效载荷 • 更少的脱靶毒性
缺点	• 异质性 • 缺乏效力 • 较窄的治疗窗 • 过早药物损失导致的脱靶毒性 • 高免疫原性	• 异质性 • 高 DARs 快速清关 • 过早药物损失导致的脱靶毒性 • 耐药性	• 由于高效载荷而可能产生的毒性 • 不同物种的分解代谢可能不同 • 耐药性

资料来源：Sig Transduct Target Ther，太平洋研究院整理

第二代ADC以Brentuximab vedotin和Ado-trastuzumab emtansine为代表，在优化mAb同种型、有效载荷以及linker后获批。二代ADC有以下特点：

1. 使用IgG1同种型mAb，减少免疫反应的发生。更适合具有小分子有效载荷和高癌细胞靶向能力的生物偶联。

2. 使用了毒性更高的有效载荷MMAE、MMAF，提高了水溶性和偶联效率。可以将更多有效负载分子加载到每个mAb上，而不会诱导抗体聚集。

3. linker的改进实现了更好的血浆稳定性和均匀的DAR分布。总体而言，所有这三个要素的改进都提高了第二代ADC的临床疗效和安全性。

然而二代ADC没有改变偶联方式，脱靶毒性导致的治疗治疗窗口也较窄。第三代ADC以DS-8201为代表，不仅给了更好的解决方案，也把ADC的研发带入了一个新的高度。第三代ADC有以下特点：

1. 均一DAR（2或4），具有一致DAR的ADC显示出更少的脱靶毒性和更好的药代动力学效率。

2. 完全人源化抗体而不是嵌合抗体，降低了免疫原性。此外，正在开发抗原结合片段(Fab)以替代许多候选ADC中的完整mAb，因为Fab在体循环中更稳定，

并且更容易被癌细胞内化。

3. 更有效的有效载荷：如PBD、微管溶素和具有新机制的免疫调节剂。

尽管第三代中的linker类型没有任何更新，但已经开发了一些新实体用于结合各种有效负载。为了避免对免疫系统的干扰，提高在血液循环中的保留时间，在第三代ADC中采用了更多的亲水性linker组合，例如PEG化。亲水性linker还可以用于平衡某些细胞毒性有效载荷（如PBD）的高疏水性，具有疏水性有效载荷的ADC通常易于聚集。

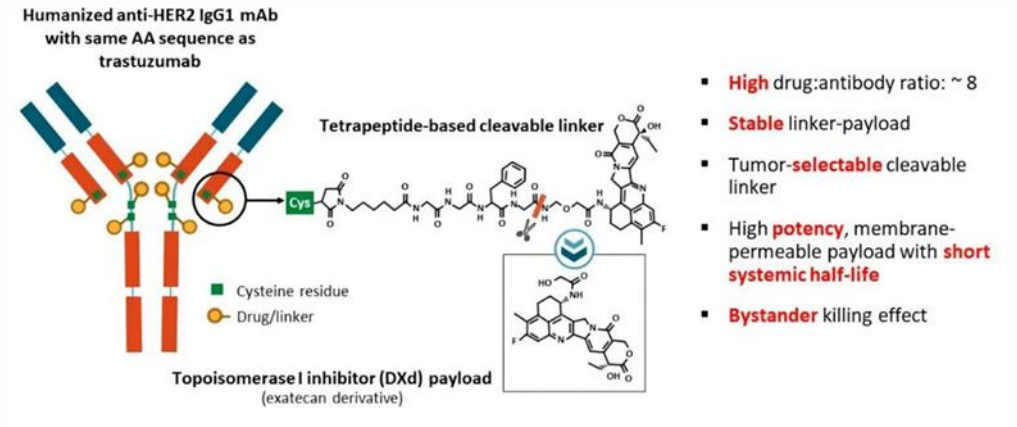
总的来说，目前ADC药物经历了三代更替，第一代基本已经不用了。第二代的代表是T-DM1，第三代的代表是DS-8201。第三代ADC具有更低的毒性和更高的抗癌活性以及更高的稳定性，使患者能够接受更好的抗癌治疗。

（六）DS-8201 为 ADC 药物带来诗与远方

DS-8201(Trastuzumab Deruxtecan，Enhertu)是一款由阿斯利康与第一三共株式会社共同研发的ADC药物，用于治疗乳腺癌、胃癌等实体瘤。

早在2010年，第一三共就下注了当时还不那么火热的ADC技术，通过对上百种抗体、连接子、毒素的筛选，找到了DS-8201这一终极产品。 DS-8201通过一种四肽可裂解连接子，将人源化单克隆抗体曲妥珠单抗与一种新型拓扑异构酶I型抑制剂（DXd）连接在一起。DS-8201结构具备以下特点：高的药物荷载率，稳定的连接子，肿瘤选择性裂解连接子，膜通透性强，系统半衰期短，具备旁观者效应。

图13：DS-8201的结构与设计



资料来源：全球肿瘤医生，基因药物公众号，太平洋研究院整理

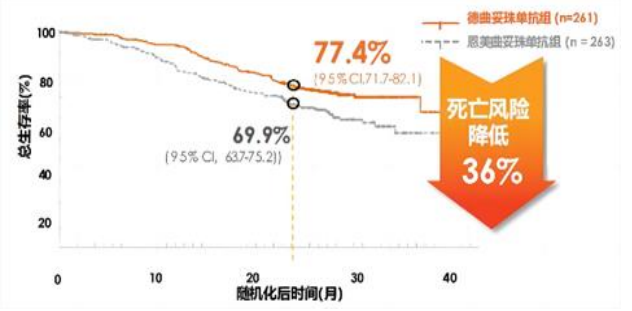
DS-8201展现出来不俗的临床实力，在DS-8201与T-DM1进行的二线乳腺癌头对

头临床试验Destiny-Breast03(DB-03)中，主要终点为BICR评估的PFS，次要终点为OS，ORR和安全性。DS-8201显著延长无进展生存期（PFS），OS也呈现出明显获益趋势。

图14：DS-8201 vs T-DM1 PFS数据

资料来源：国家医疗保障局，太平洋研究院整理

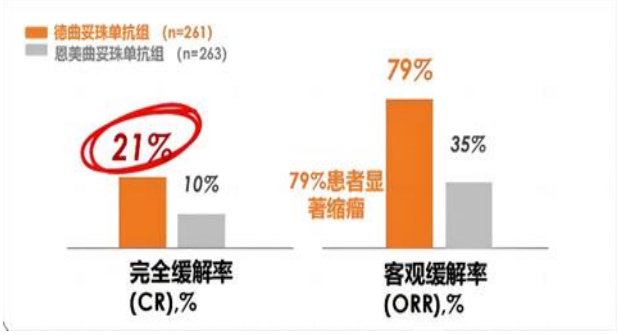
图15：DS-8201 vs T-DM1 OS数据



资料来源：国家医疗保障局，太平洋研究院整理

结果显示T-DXd与T-DM1的PFS对比，DS-8201的mPFS达28.8个月，T-DM1为6.8个月，高出4倍。DS-8201的风险比（HR）低至0.33，也就是说相比T-DM1，其降低患者疾病进展和死亡风险达67%。

图16：DS-8201 vs T-DM1 CR和ORR数据



资料来源：国家医疗保障局，太平洋研究院整理

图17：DS-8201成为指南推荐的二线治疗新标准

资料来源：国家医疗保障局，太平洋研究院整理

关键的次要研究终点总生存期（OS）方面，DS-8201组的24个月的OS率为77.4%，T-DM1组则为69.9%，相对死亡风险下降36%。此外DS-8201的客观缓解率（ORR）高达79%（vs 35%），瀑布图显示绝大多数受试者肿瘤负荷较基线降低，缓解极深，其中完全缓解率（CR）达21%（vs 10%），是T-DM1组的2倍。

除了带来卓越疗效，DS-8201更大的价值是重塑了乳腺癌的治疗格局。在乳腺癌患者中，约20%患者为HER2阳性（IHC 3+），50%的患者为HER2低表达（IHC 2+/IHC 1+），15-30%的患者HER2极低表达（0 ＜ IHC ＜ 1+），5-20%的患者为HER2阴性，HER2扩增/过表达预示预后差。既往抗HER2的靶向治疗显著改善了HER2阳性乳腺癌

患者的生存，但仍然存在原发或继发耐药的难题。靶向HER2的ADC药物在一定程度上突破了HER2阳性mBC更长生存获益的瓶颈。

此外，在2022年ASCO年会上，DS-8201治疗HER2低表达乳腺癌的3期临床结果公布。对于HER2低表达患者（IHC 2+/IHC 1+/ISH-），无论其HR状态如何，都可以从DS-8201中获益。DS-8201实现了HER2靶向治疗的全面覆盖，为乳腺癌的治疗打开了全新的局面。

DS-8201是HER2 ADC研发热潮的高山和灯塔，阿斯利康不仅在大适应症乳腺癌，胃癌，肺癌进行布局，在结直肠癌、膀胱癌、胆道癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌等多种实体瘤领域也开始临床试验布局，探索更多的临床应用场景。

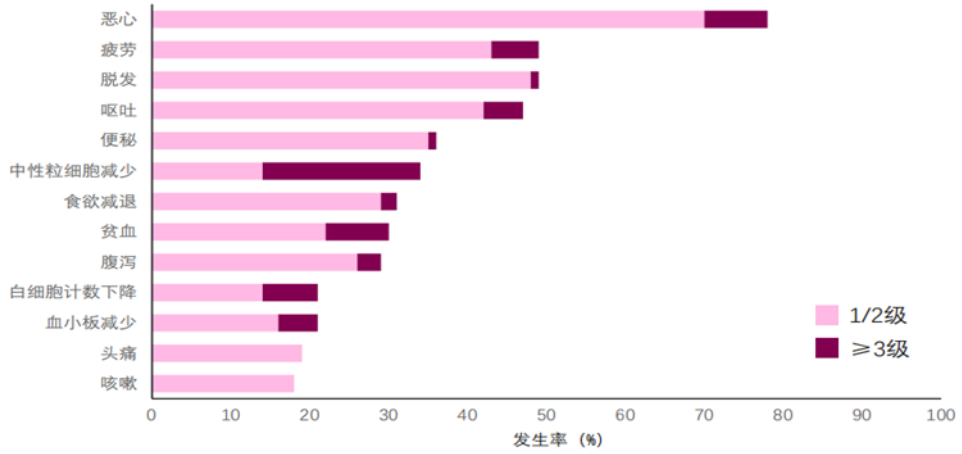
表 2、DS-8201的临床开发试验汇总

药物	适应症	试验项目	试验意义
DS-8201（T-DXd）	乳腺癌	DESTINY-Breast01	FDA 批准 DS-8201 用于 HER2+乳腺癌的后线治疗
		DESTINY-Breast02	HER2+转移性乳腺癌 PFS 和 OS 双阳结果
		DESTINY-Breast03	与 T-DM1 头对头，FDA 批准二线治疗用药
		DESTINY-Breast04	聚焦 HER2 低表达阳性患者，重塑乳腺癌治疗标准
		DESTINY-Breast05	剑指高危早期 HER2+乳腺癌，强化辅助或再立新标准
		DESTINY-Breast06	挑战 HER2 超低表达，继续前移治疗线序
		DESTINY-Breast07	HER2+乳腺癌联合治疗方案的探索
		DESTINY-Breast08	HER2+低表达乳腺癌联合治疗方案的探索
		DESTINY-Breast09	冲刺一线治疗地位，正面挑战当前标准双靶方案
		DESTINY-Breast11	探索 HER2 乳腺癌“去蒽环”乃至“无化疗”的新辅助治疗方案
		DESTINY-Breast12	对脑转移的晚期或转移性 HER2+乳腺癌患者，更大样本的 3b/4 期研究
	胃癌	DESTINY -GASTRIC01	HER2+的晚期胃癌 ORR 和 OS 优于化疗，进入三线治疗梯队
		DESTINY -GASTRIC02	奠定 HER2+胃癌二线治疗新格局
		DESTINY -GASTRIC03	HER2+晚期/转移性胃/胃食管交界处（GEJ）和食管腺癌联合方案探索
		DESTINY -GASTRIC04	进一步评估总体生存率、无进展生存率、客观反应率等指标
	肺癌	DESTINY-Lung01	FDA 批准 T-DXd 用于 HER2 阳性非小细胞肺癌治疗
		DESTINY-Lung02	FDA 批准 T-DXd 用于 HER2 突变的晚期非小细胞肺癌患者后线治疗
	其他实体瘤	DESTINY-PanTumor	治疗具有 HER2 突变的晚期实体瘤
		DESTINY-CRC	治疗结直肠肿瘤的探索

资料来源：BIG生物创新社，太平洋证券整理

然而DS-8201也并非完美,安全性问题是其最大的缺陷。DS-8201最常见的不良反应是胃肠道和血液学副反应。临床试验Destiny－Breast01研究中治疗期间不良事件发生率＞15%。不良反应以轻度为主，≥3级不良事件发生率低，所有等级最常见的不良反应为恶心。

图18：接受DS-8201 5.4mg/kg治疗的患者常见不良反应



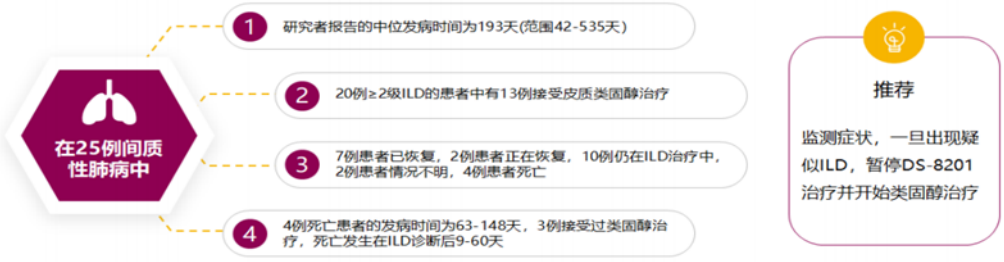
资料来源：N Engl J Med，医麦客，太平洋研究院整理

除了恶心和骨髓抑制外，需要特别关注的不良性事件还有间质性肺炎，有25例患者出现间质性肺病（ILD）,占13.6%，并且有4例患者死亡。临床上ILD不良反应大于2级就要停药，DS-8201的不良反应也给其他的追随者优化的空间。

图19：接受DS-8201 5.4mg/kg治疗的患者出现间质性肺炎

接受DS-8201（T-DXd）5.4mg/kg治疗的患者(N=184)						
分级，n(%)	1级	2级	3级	4级	5级	任意级别/总
间质性肺病	5(2.7)	15 (8.2)	1 (0.5)	0	4(2.2)	25 (13.6)

药物相关；基于独立ILD评审委员会44条术语定义ILD



资料来源：N Engl J Med，医麦客，太平洋研究院整理

DS-8201的安全性问题会限制联合用药的探索，特别是搭配时下最火的免疫抑制剂PD1，PD1带来的免疫相关性肺炎和DS-8201带来的间质性肺炎，有可能会导致毒性谱的重叠、加剧，从而影响到联合用药的临床进展。正是这些弱点，也给后来者差异化创新的机会。

DS-8201以一己之力捅破了ADC药物研发的天花板，它既是高山也是灯塔，然而并不是终点，而是起点。未来掌握ADC技术平台所带来的想象更为诱惑，通过ADC研发平台，将毒素和抗体进行更换，将会有无数种可能，这便是ADC药物的诗与远方。

（七）ADC 药物临床应用的挑战

虽然Enhertu的出现让ADC药物研发成为热点，但现实是只有少数ADC药物能够成功上市，大部分ADC药物在临床试验中因为毒性太大或疗效不足而失败，还有一小部分是由于商业考虑而终止上市。

很多被终止的ADC药物管线中，在最大耐受剂量下抗肿瘤活性不足是主要原因。导致疗效不足的因素主要有：

1. 肿瘤靶抗原密度低或内化特性差。

2. 有效载荷效力不足。

3. 异质DAR ADC产品导致有效载荷剂量不理想。

4. 肿瘤外有效载荷肿瘤中药物释放或不完全释放。

5. 由于PK特性较差而导致ADC快速清除。

6. 与现有的标准治疗对比缺乏优效性。

7. 通过肿瘤中药物外流转运蛋白升高介导的多药耐药性。

此外，ADC药物有复杂的药代动力学特征，大多数ADC具有频繁且甚至危及生命的毒性，ADC相关毒性依旧是开发ADC药物的主要障碍，毒性主要分为以下几大类：

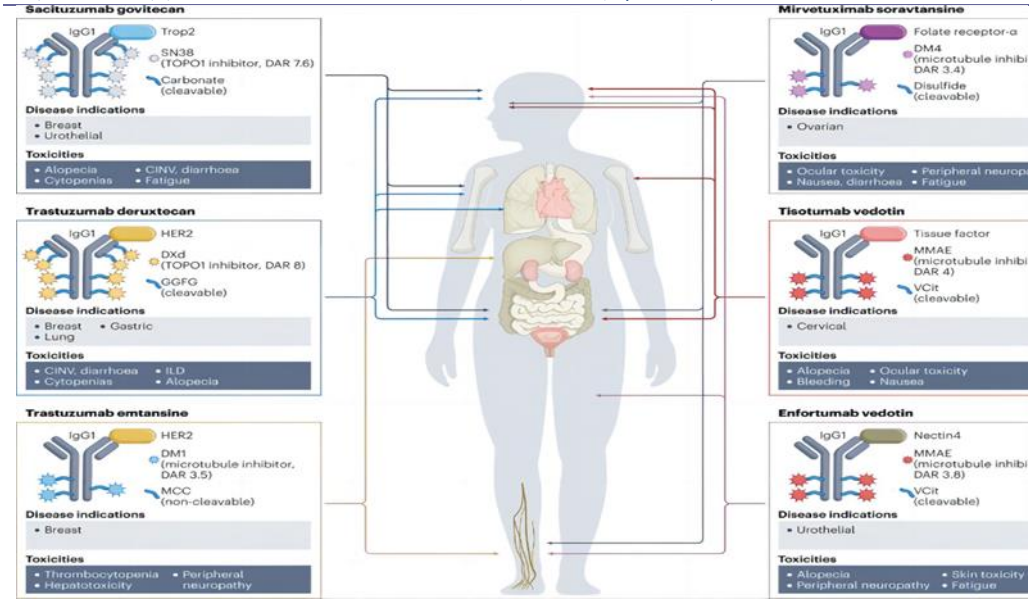
1. 脱靶毒性（off-target off tumor）：毒素脱落；非特异性内吞作用；非靶向受体介导的内吞作用。

2. 靶向毒性（on-target off tumour）：健康组织靶点介导的内吞作用。

3. ADC的各个组成部分介导的功能毒性：抗体，连接子，毒素在人体内均可能导致一定的毒性效应。

临床上不同的ADC药物由于抗体和细胞毒性药物不同引发的不良反应也不同。相关的不良反应按照影响器官组织分类为：血液不良反应、输液相关不良反应、神经毒性、肝毒性、肺毒性、消化系统疾病、心脏毒性、感染、皮肤和皮下组织疾病、肿瘤溶解综合征、代谢性毒性、眼部疾病和中枢毒性等，尤其应该引起注意的不良反应是间质性肺炎。

图20：目前获批的一些实体瘤ADC的结构和主要毒性分布



资料来源：Nat Rev Clin Oncol，太平洋研究院整理

ADC药物同样有耐药机制的出现，这让ADC作为单一疗法仍然受到限制。ADC药物主要的耐药机制包括：

1. ADC药物与靶点结合：靶点蛋白表达下调、抗原表达丢失、抗原产生影响靶点识别的突变。

2. 受体介导的ADC内吞：细胞表面内吞流动性降低导致内吞不足、内吞或者内吞流动途径缺陷。

3. 溶酶体讲解ADC:溶酶体功能受损、溶酶体蛋白水解活性降低。

4. 载药释放至细胞质：溶酶体转运蛋白表达降低、药物泵过表达。

5. 肿瘤细胞凋亡：旁观者效应丢失、载药耐药。

由于ADC将越来越多地作为一线药物或辅助治疗，其长期安全性将越来越重要，对不良反应及其管理的认识以及减轻毒性的努力将变得至关重要。在临床实践中，经常采取了几种不同的策略来预防或优化管理与ADC相关的毒性和耐受性问题。比如通过优化剂量策略，考虑到与ADC相关的许多毒性的剂量依赖性，人们相当关注剂量和给药方案的优化，试图提高治疗指数。或者通过优化ADC药物的设计和结构达到降低毒性或者耐受性的问题。

在实体瘤领域，ADC来势汹汹，而在血液瘤领域的商业化表现却显得平庸。比如辉瑞的Mylotarg和阿斯利康的Lumoxiti，近年来都并未披露相关销量数据，销量并不会太乐观，因此出于商业考虑，阿斯利康分别在欧盟和美国提出撤市申请，这为ADC药

物在血液瘤领域的发展蒙上了一层阴影。

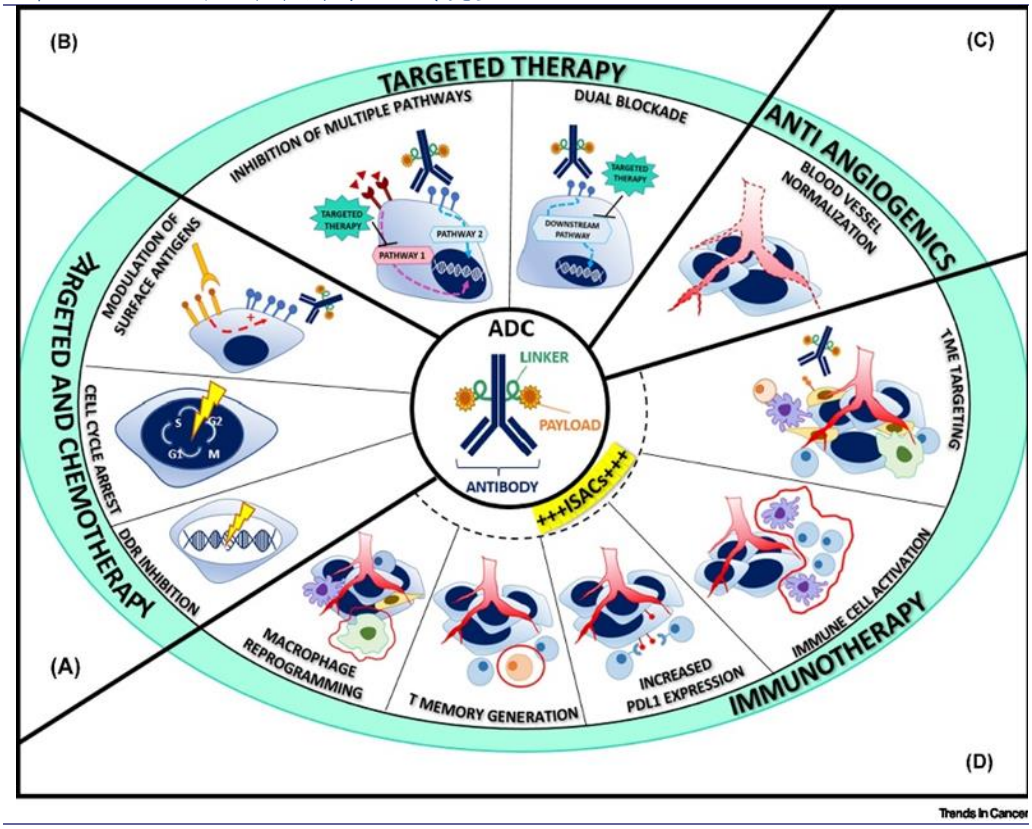
（八）ADC 药物研发的趋势

ADC作为治疗实体瘤的热门药物，兼具传统小分子化疗的强大杀伤效应及抗体药物的肿瘤靶向性，展示了很大的优效性。但是，与大多数药物一样，由于耐药机制的出现，ADC作为单一疗法产生的客观反应或临床益处的持续时间仍然受到限制，未来ADC药物的研发有以下几个趋势：

1. 联合用药

为了获得更佳疗效和克服耐药性，联合治疗已成为抗肿瘤治疗的重要策略和研发方向。合理的联合治疗可以有效增加ADC药物的抗肿瘤活性，和传统化疗药物一样，ADC也可以有多种组合疗法。

图21：ADC临床上联合用药的主要类型



资料来源：Trends Cancer，太平洋研究院整理

与ADC药物组合最有吸引力的药物是那些对肿瘤细胞或其微环境具有加成或协同作用而没有不可接受的重叠毒性的联合药物，包括抗血管生成药物、HER2靶向药物、

TKI抑制剂、DNA损伤应答剂和免疫检查点抑制剂（ICIs）等。

在ADC的相关联合疗法中，尤被看好的是ADC药物和免疫疗法的联用，特别是在实体瘤中。约有36项试验与20例单独的ADC结合免疫肿瘤学(IO)治疗正在进行中，其中大多数是检查点抑制剂。临床前证据表明，ADC可诱导免疫原性细胞死亡，改变肿瘤组织的炎症环境，当与免疫治疗联合同使用，可以起到协同抗肿瘤活性。

一直以来，PD-1/L1单抗联合化疗被默认为标准用药方案，也被获批于大量一二线用药方案，随着ADC“精准化疗”时代的到来，PD-1/L1单抗联合ADC正被各大药企逐渐青睐，有望带来更大的临床商业价值。

另一种比较热门的临床研究是与抗血管生成药物联合，抗血管生成药物可以通过促进肿瘤血管正常化来改善ADC向肿瘤组织的输送，提高ADC的细胞毒性作用。

ADC为联合策略提供了多种机会，目的是实现加性或协同抗肿瘤活性。然而，这些组合还存在增加方案毒性的风险，这可能是由于重叠的不良反应或意外的协同作用。

2. 扩大适应症和治疗线

ADC技术的进步预期将使潜在的分子靶点和适应症范围扩大，包括自身免疫性疾病等非肿瘤疾病领域。 ADC亦预期能进入更早的治疗线，扩大到早期阶段癌症治疗，用于更多的患者群体。

3. 开辟万物偶联的新时代

ADC通过靶向配体将治疗介质选择性地递送到疾病灶点处发挥治疗效果，此设计概念进一步拓展，发展出多种偶联形式与技术，呈现出“万物皆可偶联”的态势。

◆ 双特异性抗体ADC

相较于单抗ADC，双抗ADC药物可更加特异性地靶向肿瘤细胞，克服耐药性，并减少副作用。另一方面，通过交联作用促进两个靶点的协同内吞，可以提高毒素进入肿瘤细胞效率，进一步通过减少受体蛋白在细胞膜上的表达量来抑制肿瘤细胞生长信号，达到更好的治疗效果。

但目前的双抗大都是通过活性筛选获得的，其内吞功能不一定满足ADC研发的需求。另外能够用于双抗构建的抗体骨架分子较少，且靶点非常集中，仅在HER2、HER3、EGFR、MUC1等几个靶点上有较好的可选抗体分子。无论是ADC药物还是双抗药物本身的生产工艺就存在很大的难度，双抗ADC进一步增加了难度和挑战。所以该方向的

研究尚处验证阶段，临床的在研产品也不多。

图22：临床阶段的双抗ADC汇总(共8款)

资料来源：临床数据中心，太平洋研究院整理

目前没有上市的双抗ADC，整体来看，进度最快的也在二期临床试验。

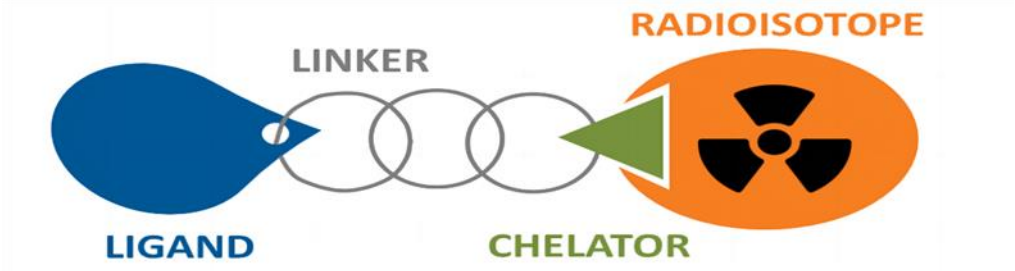
◆ 双载药ADC

基于ADC药物的临床成功，双载荷ADC药物的构建也在不断取得进步。双载荷ADC通过不同的构建方法对其药抗比(Drug-Antibody Ratio, DAR)进行灵活调整，可以根据疾病类型及治疗目的微调ADC的理化特性、功效和毒性特征，充分利用ADC双药递送的优势，提高ADC活性；同时，在原子经济学的角度上可以减少所需试剂的摩尔用量构建具有高度同质性的双载荷ADC药物，在提高疗效的同时降低生产成本。

◆ 放射性核药RDC

核药在肿瘤治疗和诊断领域有重要作用，是除了手术介入和化学药物治疗之外的主要治疗手段之一。但是核药存在的缺陷也很明显：传统核药的靶向性差，对正常人体细胞也有杀伤作用，引起严重的毒副作用。此外，传统核素只有一个原子大小，进入体内可以“随意穿梭”，这就导致核药的体内稳定性很差，由此带来新药上市最为致命的“不可控性”。在追求肿瘤精准诊疗一体化的时代，核药自然成为了肿瘤治疗的热门赛道之一。

图23：RDC结构



资料来源：药明康德测试事业部公众号，太平洋研究院整理

放射性核素偶联药物（Radionuclide Drug Conjugates, RDC）是在传统核素的基础上发展而来，是目前临床实操中唯一能够实现诊疗一体化的核药。

RDC的最终起效成分是核素，连接上具有肿瘤靶向的配体后，RDC药物可以将核素精确“制导”至病灶部位，由于肿瘤深层位置相较于外围缺少血管，而RDC的配体可以是小分子或者多肽，体积比ADC小很多，更容易进入肿瘤内部组织，发挥杀伤作用。

与ADC中起效成分payload需要进入细胞内发挥药效不同，放射性核素无需进入细胞内，只要靠近肿瘤细胞就可以发挥杀伤作用，因此一个核素可以同时对多个肿瘤细胞进行杀伤作用。

自2016年以来，FDA批准了近10款RDC产品，其中8为诊断药物，2款为治疗药物，均来自于诺华。2018年，诺华首款RDC药物Lutathera（靶点为SSTR）获FDA批准，2022年，诺华又宣布另一RDC产品Pluvicto（靶点为PSMA）上市，两者均为多肽-核素偶联物，且核素均为Lu-177。由此RDC领域开始被投资者押注，成为明星赛道，追随者众，不过目前还有较长的路要走。

4. 对端到端能力的需求增加

ADC药物是一类系统集成性很高的产品，研发工作需要广泛的生物学、化学和生产方面的专有技术及能力，涉及领域跨越生物制剂、小分子以及生物加工。未来几年对ADC的开发和生产需要日益增加，将惠及具备全面端到端实力的医药公司，他们有实力快速推进ADC候选药物的研发进展。对于一些Biotech公司则需要有供应链整合能力。

从这个角度来看，中国有跨区域的供应链、技术集成、人才梯队的整合，成本控制的优势，整个赛道都存在着一定的机会和优势。

二、ADC 行业的市场展望

（一）医药政策端的支持力度在加大

抗体偶联药物（Antibody－Drug Conjugates, ADC）目前是抗肿瘤新药研发热点之一，尤其是在肿瘤治疗领域，ADC的药物研发持续增长。为了对ADC类药物的研发中，需要特殊关注的问题提出建议，并指导企业更为科学地进行ADC的临床研发，中国国家药监局药品审评中心（CDE）近两年发布了诸多ADC药物开发指导原则，对ADC药物的研发从临床前，到临床，CMC生产各个环节提出有针对性的指导意见：

2022年7月6日，为了更好指导和促进ADC药物的研究和开发，中国国家药监局药品审评中心组织起草了《抗体偶联药物非临床研究技术指导原则》征求意见通知；

2023年4月6日，为了对ADC类抗肿瘤药物的临床研发中，需要特殊关注的问题提出建议，并指导企业更为科学地进行ADC的临床研发，药审中心组织制定了《抗肿瘤抗体偶联药物临床研发技术指导原则》；

2023年6月21日，针对国内外尚无ADC产品针对CMC部分的指导原则，为规范和指导抗体偶联药物的研发和申报，国家药品监督管理局药品审评中心在结合既往国内已申报ADC产品审评技术要求的基础上，通过前期调研、文件撰写、专家咨询以及部门讨论，形成了《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》。

2023年9月27日，为进一步规范和指导抗体偶联药物的非临床研究与评价，提高企业研发效率，药审中心发布了《抗体偶联药物非临床研究技术指导原则》。

目前国内公司的ADC产品，多数处于临床前或早期临床研究阶段。如此研发背景下， CDE多次发布关于抗体偶联药物早期或临床研发的技术指导原则，这有助于业界对ADC研发提前做好全面规划，帮助研发者将研究设计的遗漏点补上。推动和规范我国ADC药物的发展。

在支付端，2022年的医保谈判中，共有4款抗体偶联药物(ADC)参与申报，包括1款目录内的荣昌生物维迪西妥单抗，以及3款目录外的跨国药企产品：罗氏恩美曲妥珠单抗、辉瑞奥加伊妥珠单抗和武田维布妥昔单抗。此外，吉利德戈沙妥珠单抗因获批上市时间晚于2022年6月30日无资格参与本次医保谈判。

根据国家医保局和人力资源社会保障部于2023年1月18日印发的《2022年药品目录》，恩美曲妥珠单抗、维布妥昔单抗和维迪西妥单抗共三款药物被纳入目录，自2023年3月1日起正式执行。2022年医保目录总体对创新药来说较为温和，一些产品降幅相对合理，在一定程度上保证了药企创新积极性。

表 3、参与中国2022年医保谈判的ADC药物

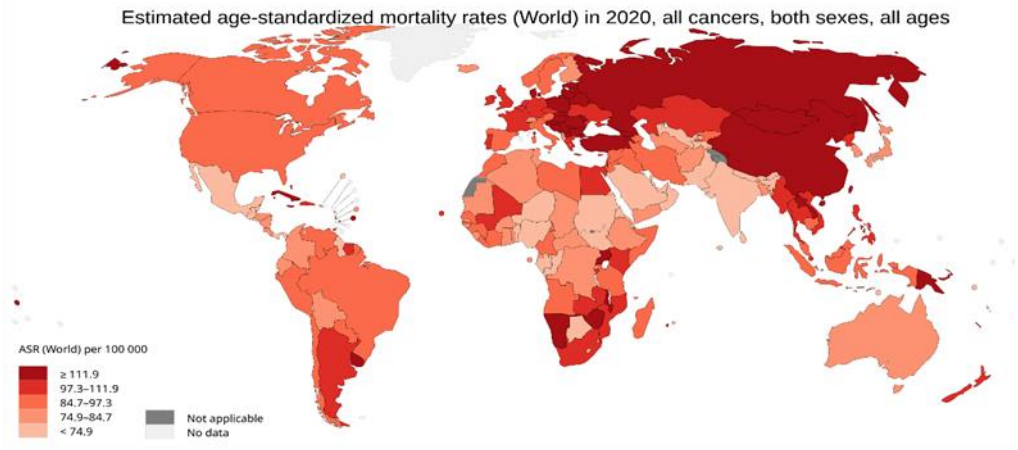
公司	药物名	靶点	类型	2022 年医保谈判情况	医保前价格	医保后价格
荣昌生物	维迪西妥单抗	HER2	国产	目录内药物，新增适应症谈判	13500/60mg	3800/60mg
罗氏	恩美曲妥珠单抗	HER2	进口	目录外药物，首次医保谈判	8340/100mg	3580/100mg
武田	维布妥昔单抗	CD30	进口	目录外药物，首次医保谈判	18680/50mg	/
辉瑞	奥加伊妥珠单抗	CD22	进口	目录外药物，首次医保谈判失败		

资料来源：bioSeedin柏思荟，搜狐，知乎，太平洋证券整理

（二）癌症药物的市场在迅速扩大

癌症是全世界的一个主要死因。受到全球癌症患病率的增加以及前沿癌症治疗方法兴起的共同推动，肿瘤药物市场在不断的增大。

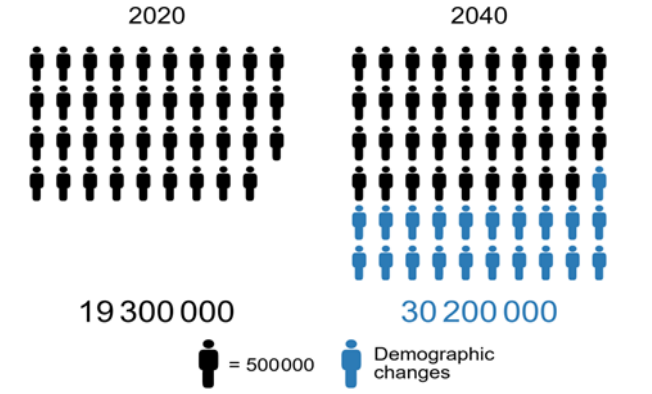
图24：全球各个国家的癌症死亡率地图



*资料来源：*Cancer statistics, 2023，*太平洋研究院整理*

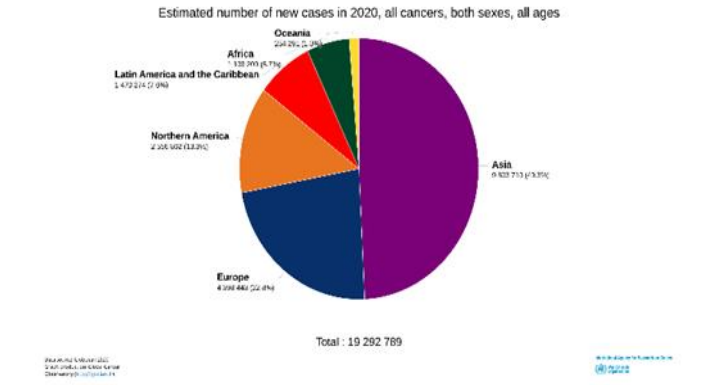
癌症治疗周期长，费用昂贵，癌症治疗负担在全球范围内持续增长，给个人、家庭、社区和卫生系统带来巨大压力。WHO官网的数据显示，2020年到2040年，全球肿瘤负担仍旧会处于快速增加的阶段，特别是亚洲地区的新增肿瘤患者形势非常严峻。

图25：2020-2040年新增肿瘤患病人数预测



资料来源：WHO，太平洋研究院整理

图26：2020年新增肿瘤患病人数

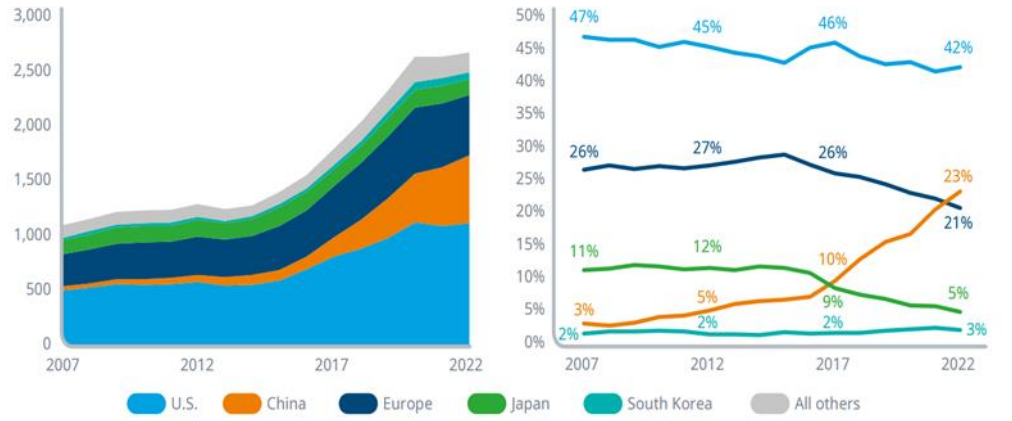


资料来源：WHO，太平洋研究院整理

庞大的市场带动肿瘤药物研发和创新活动，过去5年，全球的肿瘤管线有非常明显的增加趋势。在新型癌症治疗药物中，细胞疗法和基因编辑技术、双特异性抗体和抗体欧联药物(ADC)备受关注，成为迅速发展的领域。Biomedtracker的数据显示，从2018年到2023年9月五年时间内，ADC的成交数量与金额是这组药物中增长最快的。

美国作为医药行业的最大市场，活跃的肿瘤临床管线和获批药物排在首位，2022年占据全球份额的42%。中国的研发实力快速崛起，2022年的肿瘤研发管线占全球的23%，远高于五年前的10%，增长超1倍，并首次超过了欧洲。预示着未来中国的研发势力将在全球肿瘤新产品的开发中发挥重要作用。

图27：全球肿瘤新药从phaseI到获批的数量趋势



资料来源：IQVIA，太平洋研究院整理

肿瘤新药研发的投入引领着肿瘤上市新药的增加。在过去五年中，全球共有115种新活性物质上市，自2003年以来共计237种。得益于中国药品监督管理局（NMPA）的监管加速机制，最近五年里，有75款肿瘤新药在中国上市，而2003-2017年期间仅为

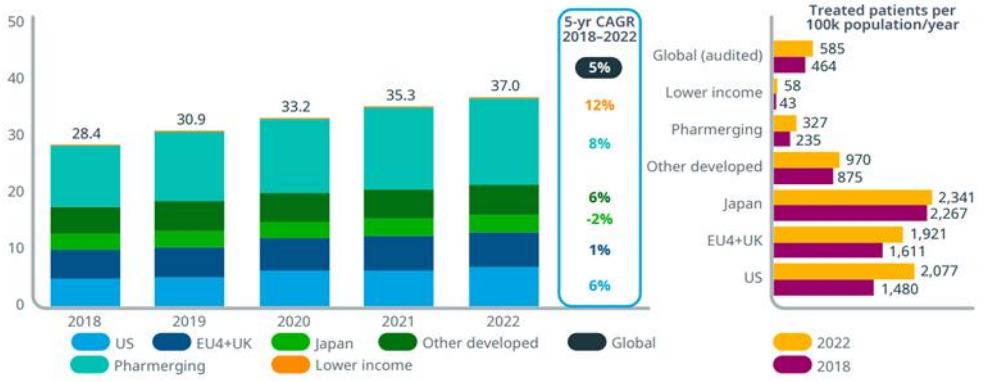
46个，增加迅速。

图28：全球上市的肿瘤新药趋势和数量

资料来源：IQVIA，太平洋研究院整理

肿瘤新药上市数量的增加，为肿瘤患者带来了新的治疗方法。全球接受治疗的癌症患者数量也在不断的增加，在过去五年中平均增长了5%，并且随着新型药物的使用范围进一步扩大，预计在未来五年会继续加速增长。

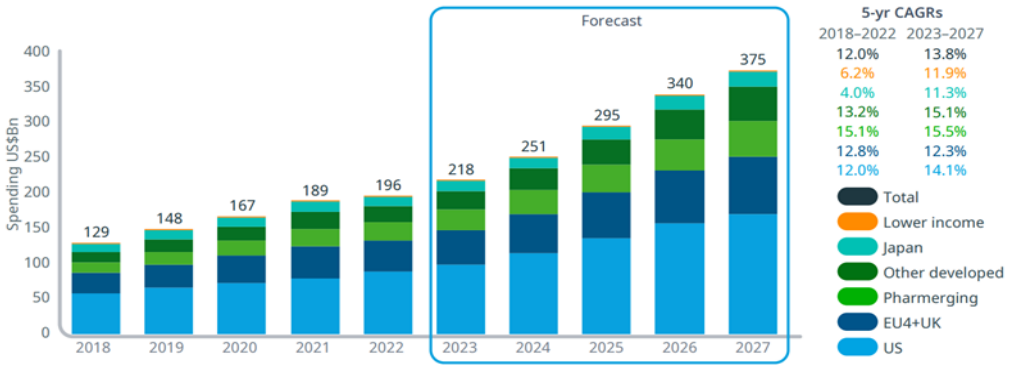
图29：2018-2022年全球癌症患者接受治疗的数量（百万人）



资料来源：IQVIA，太平洋研究院整理

接受治疗的肿瘤病人增加，导致肿瘤药物的支出在迅速扩大，市场空间进一步扩大。2022年全球肿瘤药物支出达到1960亿美元，预计在2027年将达到3750亿美元。美国仍然是全球最大的市场，2022年的肿瘤医疗支出是880亿美元，占世界总支出的45%左右，所有发达国家市场（美国，欧盟，英国和日本）的占比是75%。过去五年里，中国在肿瘤领域的支出增长了68亿美元，这主要是由于创新药上市数量的增加导致，药品控费对医药支出的影响依旧在持续。

图30：不同区域肿瘤药物的支出情况(十亿美元)

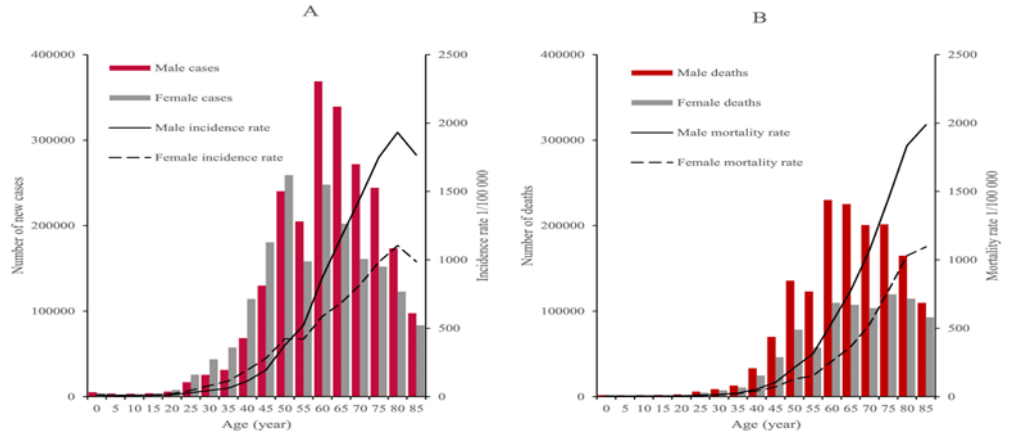


备注：Pharmerging 主要包括巴西、印度、土耳其、墨西哥、俄罗斯、南韩与中国。

资料来源：IQVIA，太平洋研究院整理

国内市场，中国的肿瘤流行病学表明，肿瘤发病率和年龄呈现出一定的相关性。癌症发病率和死亡率均随年龄增长而增加，并分别在80-84岁和85岁以上年龄组达到高峰。60-64岁和50-54岁年龄组的癌症病例最多，60-64岁和75-79岁年龄组的男性和女性癌症死亡人数最多。总体而言，男性的发病率和死亡率高于女性，但20-49岁年龄组中女性的发病率高于男性。

图31：2016年中国按性别划分的癌症发病率和死亡率



备注：A新增患病人数和患病率；B为新增死亡人数和死亡率

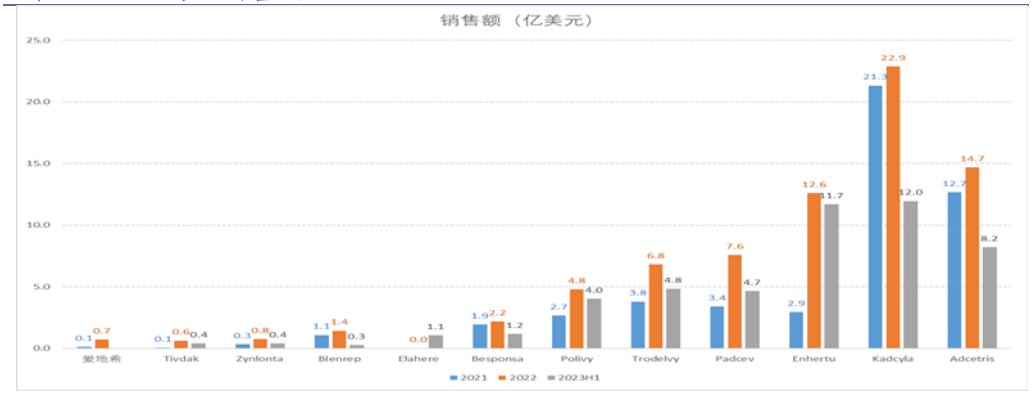
资料来源：Journal of the National Cancer Center，太平洋研究院整理

长期来看，中国的老龄化加剧，肿瘤治疗市场存在较大未被满足的临床需求。随着肿瘤治疗方法的改进及社会经济的发展，我们可以预见中国肿瘤药物的市场会持续增长，肿瘤药物在整体医药市场中的占比也会持续上升。

（三）ADC 药物的市场潜力大

全球已上市ADC药物销售总额呈快速增长趋势，从2017年的16亿到2022年的79亿美元。2023年上半年销售规模已接近50亿美元，全年销售额有望突破百亿元大关。

图32：ADC药物销售额

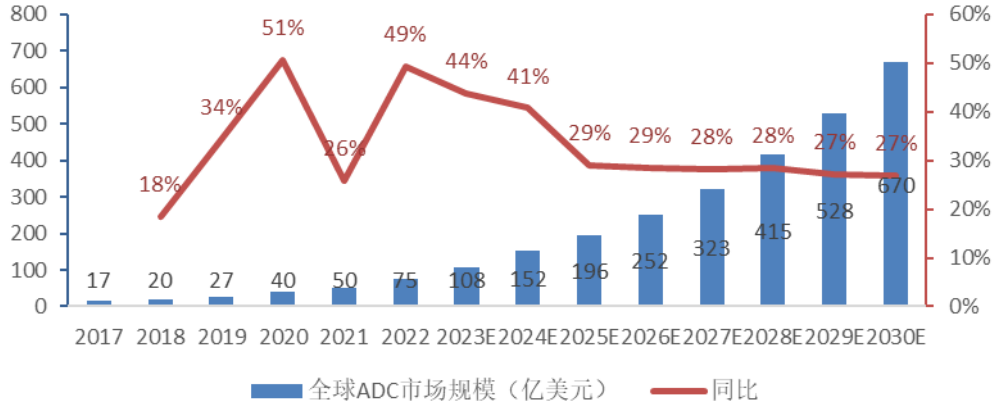


资料来源：各公司年报，太平洋研究院整理

其中阿斯利康Enhertu的商业化取得巨大成功，2023年的销售额增速明显，有望超越罗氏的Kadcyla，成为ADC药王。其他ADC药物Polivy、Adcetris、Trodelvy、Tivdak和Padcev也有很明显的增速。

随着全球市场的持续渗透及适应症的不断拓展，未来ADC药物更将释放出巨大的市场空间。2017-2022年的复合增长率是34.8%，我们预测2023-2030年整个市场仍将以29.8%的复合增长率高速发展。

图33：2017-2030E全球ADC药物市场规模

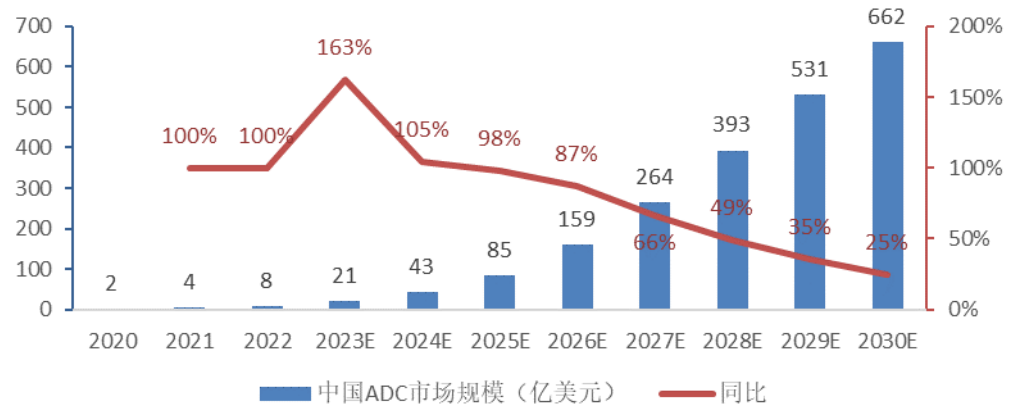


资料来源：新浪财经，智药局，太平洋研究院整理

中国由于老龄化及肿瘤患者数量增加，加上癌症治疗方法的进展，肿瘤药物市场未来几年将处于上升态势。2020年中国抗肿瘤药物市场规模达到1975亿元，预计中国

抗肿瘤药物市场在2025年将会达到4162亿元，2020年至2025年的复合年增长率为16.1%，到2030年相关市场规模预计将达到6831亿元。

图34：中国2020-2030年ADC药物市场预测



资料来源：科伦博泰生物招股说明书，太平洋研究院整理

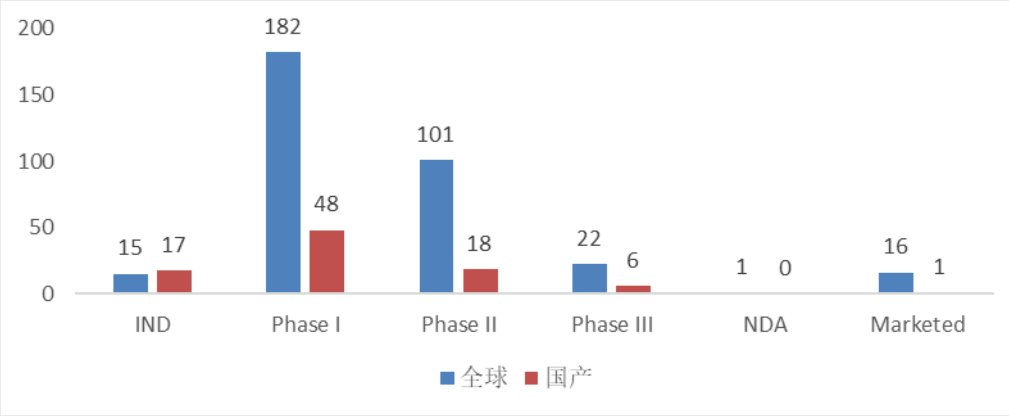
与全球医药市场格局不同，中国肿瘤药物市场中靶向治疗和免疫治疗的起步相对较晚，其在整体医药市场中的占比低于全球水平。在中国，化疗药物仍是临床治疗大多数肿瘤的重要选择，ADC药物逐渐替代同系列的传统化疗是趋势所在。我们预期ADC药物的市场规模在2023年突破20亿，到2030年超过660亿元，ADC赛道增速高于整体医药市场。

（四）ADC 药物的研发和融资情况

ADC被看作是“治疗癌症的未来”。目前全球至少有1400项ADC的临床试验正在进行中。在过去两年里，87款新ADC药物进入临床开发阶段，46款来自亚洲，32款来自美国，9款来自欧洲。同期，截至2023年5月12日，在ADC领域的授权合作超过20起，包括百时美施贵宝、阿斯利康、BioNTech和安进等大药企和大型生物技术公司。

中国在这大潮中也表现突出，进入临床阶段的管线数量占据全球近半比例。截止到2023年4月，总共有306个ADC药物在临床试验阶段，国内企业研发的有72个，布局企业超过50家。并且多家中国医药公司开发的候选ADC疗法完成海外授权。

图35：全球及中国ADC药物在研情况



备注：数据截至20230408

资料来源：药时空，太平洋研究院整理

虽然研发管线布局丰富且数量众多，俨然比肩前些年大热的IO疗法，然而ADC药物的临床成功率远低于IO疗法，我们认为经过概念验证的临床后期管线具备更大的确定性。

表 4、中国ADC药物潜力管线布局

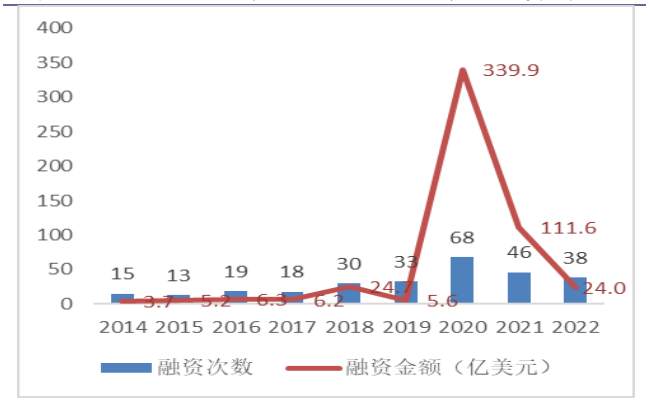
药物名称	研发企业	国内最高状态	药物靶点	全球适应症在研状态
维迪西妥单抗	荣昌生物	批准上市	HER2	• 批准上市：尿路上皮癌，胃癌，胃食管交界处腺癌 • 临床Ⅲ期：HER2 低表达乳腺癌，膀胱尿路上皮癌 • 临床Ⅱ/Ⅲ期：HER2 阳性乳腺癌 • 临床Ⅱ期：宫颈癌，卵巢上皮癌，输卵管癌，子宫内膜癌，黑色素瘤，妇科肿癌，腹膜癌，胆道癌，基层浸润性膀胱癌，结直肠癌
戈沙妥珠单抗	Immunomedics BSP Pharmaceuticals 云顶新耀	批准上市	TROP2	• 批准上市：三阴性乳腺癌，尿路上皮癌 • 临床Ⅲ期：HER2 阴性乳腺癌，HR 阳性乳腺癌，非小细胞肺癌 • 临床Ⅱ期：HER2 阴性乳腺癌脑转移，去势抵抗性前列腺癌，头颈部鳞状细胞癌，子宫内膜癌，食管鳞癌，宫颈癌，胃癌 • 临床Ⅰ/Ⅱ期：食管癌，肝细胞癌，小细胞肺癌，卵巢上皮癌，肾细胞癌，膀胱癌，胶质母细胞瘤
Mirvetuximab soravtanine	ImmunoGen 华东医药	NDA	FRα	• 申请上市：卵巢癌 • 临床Ⅲ期：输卵管癌，腹膜癌，卵巢上皮癌 • 临床Ⅱ期：子宫内膜癌，三阴性乳腺癌 • 临床Ⅰ期：实体瘤
TAA 013	东曜药业	Phase III	Claudin18.2	• 临床Ⅲ期：HER2 阳性乳腺癌
SKB 264	科伦博泰生物	Phase III	Claudin18.2	• 临床Ⅲ期：三阴性乳腺癌
SHR-A1811	恒瑞医药	Phase III	HER2	• 临床Ⅲ期：HER2 阳性乳腺癌 • 临床Ⅱ期：非小细胞肺癌 • 临床Ⅰ期：胃癌，胃食管交界处癌
ARX788	浙江新码生物	Phase III	HER2	• 临床Ⅲ期：胃食管交界处癌 • 临床Ⅱ/Ⅲ期：HER2 阳性乳腺癌 • 临床Ⅱ期：胃食管交界处癌，实体癌，HER2 低表达乳腺癌，HER2 阳性乳腺癌脑转移
Loncastuximab tesirine	ADC Therapeutics 诺路药业	Phase III	CD19	• 批转上市：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 • 临床Ⅱ期：滤泡性淋巴瘤，华氏巨球蛋白血症，边缘区淋巴瘤，套细胞淋巴瘤

				• 临床Ⅰ期：B 细胞费霍奇金淋巴瘤，B 细胞急性淋巴细胞白血病
莫奥珠单抗	Sesen Bio 齐鲁制药	Phase III	EPCAM	• 临床Ⅲ期：非肌层浸润性膀胱癌，肿瘤，膀胱疾病 • 临床Ⅱ期：尿路上皮癌
BAT8001	百奥泰生物	Phase III（主动终止）	HER2	• 临床Ⅲ期：HER2 阳性乳腺癌 • 临床Ⅰ/Ⅱ期：实体瘤
KSI-301	Kodiak Sciences 绵脉生物	Phase III	VEGF	• 临床Ⅲ期：视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿，非增殖性糖尿病视网膜病变，糖尿病黄斑水肿，湿性年龄相关性黄斑变性 • 临床Ⅰ期：视网膜静脉阻塞

资料来源：药智数据，太平洋证券整理

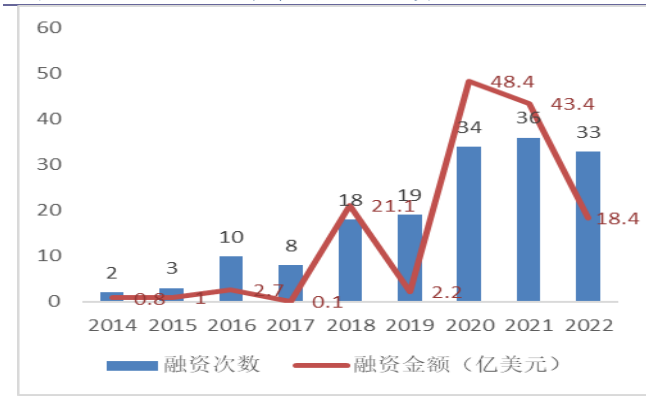
ADC药物巨大的市场潜力掀起了资本市场的追逐热潮。据医药魔方统计，近十年来全球ADC一级市场融资事件数达到280项，融资金额合计527亿美元，其中2020年ADC领域异常火爆，融资额达到340亿美元。

图36：2014-2022年全球ADC一级市场融资情况



资料来源：猎药人俱乐部，太平洋研究院整理

图37：2014-2022年中国ADC融资数量及金额



资料来源：智药局，太平洋研究院整理

中国ADC药物融资在2017年之前，不论是融资数量还是融资金额，都处于缓慢发展阶段，融资额总计不超过5亿美元，融资事件数合计共23起。在2018年发生拐点，融资额大幅上涨，达到了21.1亿美元，2019年再度消沉。以2020年为分水岭，中国ADC药物迈入了快车道，融资额达48.4亿美元，融资事件数量近三年持续稳定在高位。

全球市场来看，跨国医药公司面临专利悬崖，纷纷开始重金押注ADC赛道，为公司寻求新的业绩增长驱动。ADC领域交易的活跃度很高，交易的金额也屡破纪录。

2020年9月吉利德科学以210亿美元高价收购ADC公司Immunomedics，创下当年医药行业最大并购交易。2023年3月，辉瑞宣布拟以430亿美元收购ADC药物(抗体偶联药物)行业龙头Seagen，再次刷新ADC领域最高收购金额的纪录。默沙东也是活跃的买家，出手阔，其交易的总金额已经超过。

表 5、近年海外ADC药物交易情况

研发企业	ADC 项目	靶点	买方	交易金额（美元）	时间
第一三共	DS-8201	HER2	阿斯利康	13.5 亿预付款+55.5 亿里程碑	2019.03
第一三共	DS-1062	Trop2	阿斯利康	10 亿预付款+50 亿里程碑	2020.07
第一三共	Patritumab	U3-1402	阿斯利康	和奥希替尼联合用药	2020.08

	Deruxtecan				
Immunomedics	Trodelvy	Trop2	吉利德	210 亿收购	2020.09
Seagen	Ladiratuzumab Vedotin	LIV-1	默沙东	6 亿预付款+10 亿股权投资+26 亿里程碑	2020.09
VelosBio	VLS101	ROR1	默沙东	27.5 亿美元收购	2020.11
NBE Therapeutics	NBE-002	ROR1	勃林格殷格翰	14.3 亿收购	2020.12
卫材	MORAb-202	FRα	百时美施贵宝	6.5 亿预付款+24.5 亿里程碑	2021.06
Mersana	Dolasynthen 平台	三款 ADC	强生	0.4 亿预付款+10 亿里程碑	2022.02
Synaffix	toxSYN		安进	最高 20 亿	2023.01
Seagen			辉瑞	430 亿收购	2023.03
Emergence	ETx-22	Nectin-4	礼来	约 4.7 亿收购	2023.08
Mablink Bioscience	MBK-103	FRα	礼来	/	2023.10
第一三共	三款 DXd ADC	HER3/B7-H3/CDH6	默沙东	总计最高 220 亿	2023.10

备注：数据统计截止202310

资料来源：医麦客，生物制品圈，医药笔记，腾讯网，药研网，Medaverse,太平洋证券整理

2021年8月，荣昌生物就维迪西妥单抗与Seagen达成潜在总额高达26亿美元的授权交易，成为国内ADC赛道发展的重要里程碑，拉开了国产ADC的出海序幕。

国产ADC药物的靶点丰富度和在研药物的绝对数量都促成了出海事件的不断高涨，从2021年至2023年10月，国产ADC出海交易金额已超200亿美元。

表 6、中国ADC药物license out/in情况

药物名称	研发企业	受让企业	药物靶点	交易金额（美元）	时间
维迪西妥单抗	荣昌生物	Seagen	HER2	2 亿预付款+里程碑 24 亿	2021.08
SKB264	科伦药业	默沙东	TROP2	0.47 亿预付款+不超过 13.63 亿里程碑+上市后的净销售额提成	2022.05
SKB315	科伦药业	默沙东	Claudin18.2	0.35 亿预付款+9.01 亿里程碑	2022.07
7 项 ADC	科伦药业	默沙东	/	1.75 亿预付款+93 亿里程碑	2022.12
SYSA1801	石药集团	Elevation Oncology	Claudin18.2	0.27 亿预付款+至多 1.48 亿里程碑+10.2 亿销售里程碑	2022.07
LM-302	礼新医药	Turning Points	Claudin18.2	0.25 亿预付款+最高 10 亿里程碑	2022.05
——	多禧生物	强生	多至 5 款 ADC	未披露	2022.06
DAC-002	多禧生物	君实生物	Trop-2	不超过 0.4 亿预付款+2.7 亿里程碑（人民币）	2019.12
AMT-707(CUSP06)	普众生物	OnCusp Therapetics	CDH6	未披露	2022.06
CMG901	乐普生物/康诺亚	阿斯利康	Claudin18.2	0.63 亿预付款+11 亿里程碑+低双位数的分层特许权使用费	2023.02
ZW25（双抗）ZW49（ADC）	Zymework	百济神州	HER2	0.4 亿预付款+3.9 亿里程碑+20%销售额	2018.11
ARX788/ARX305	Ambrx	浙江医药	HER2/CD70	合作开发	2013.06
Trodelvy	云顶新耀	吉利德	TROP2	权益退回，总额 4.55 亿的对价	2022.08
STRO-002	Sutro	天士力	FRα	0.4 亿预付款+3.45 亿里程碑	2021.12
Vicineum	Sesen Bio	齐鲁制药	EpCAM	0.35 亿	2020.07
ELAHERE	Immunogen	华东医药	FRα	0.4 亿预付款+2.65 亿里程碑	2020.10
LCB71	LCB	基石药业	ROR1	0.1 亿预付款+3.535 亿里程碑	2020.10
泰朗妥昔单抗	ADC Therapeutics	瓴路药业	CD19	合作开发，0.5 亿占股 51%	2020.12
	诺灵生物	华东医药		0.15 亿占股 4.48%	2021.04
STRO-001	Sutro Biopharma	烨辉医药	CD74	0.04 亿预付款+2 亿里程碑	2021.10

DITAC 平台的技术许可	映恩生物	Adcendo	uPARAP ADC 项目	未披露	2023.01
/	信维诺	AmMax	/	最高达 8.71 亿的支付款	2023.01
SYS-6002	石药集团	Corbus	Nectin-4	750 万预付款+1.3 亿研发里程碑+5.55 亿销售里程碑+销售分成。	2023.02
DB-1303/DB-1313	映恩生物	BioNTech	HER2/未披露	1.7 亿预付款+超 15 亿里程碑+销售分成	2023.04
GQ1010	启德医药	Pyramid Biosciences	TROP2	2000 万预付款+10 亿里程碑+净销售额分成	2023.04
YL212	宜联生物	再鼎医药	DLL3	预付款+里程碑付款+全球年度净销售额的分级特许权使用费+潜在的第三方许可分成	2023.04
BB-1701	百力司康	卫材	HER2	高达 20 亿	2023.05
LM-305	礼新医药	阿斯利康	GPRC5D	5500 万预付款+高达 5.45 亿里程碑+净销售额的分级特许权使用费	2023.05
/	映恩生物	百济神州	/	首付款+13 亿的额外付款+分级特许权使用费	2023.07
TIVDAK	Seagen	再鼎医药	TF	0.3 亿美元预付款+里程碑付款+许可区域内的净销售额的分级特许权使用费	2023.09
HS-20089	翰森制药	GSK	B7-H4	0.85 亿首付款+最多 14.85 亿的里程碑	2023.10

备注：数据统计截止202310

资料来源：药智数据，医药笔记，医药魔方，再鼎官网，翰森制药，太平洋证券整理

跨国大药企都在争相布局ADC管线，相关的BD频频传出。这也成为中国一些生物技术公司迈向新高度的机遇。不断创新高的交易金额也会促进未来更多高效、低毒的ADC药物获批上市。

三、竞争力分析

抗体偶连体药物属于生物大分子药物，其研发生产流程包含药物发现、临床前研究、临床申报、临床试验、生产申报和规模化生产等多个流程，具有周期长，投入大等特点。

ADC行业是一个高度协同的产业，产业链上游包括原材料和设备供应商，技术开发服务等，中游主要是ADC药物研发和生产企业，下游主要涉及医药销售外包，以及对上市产品有需求的肿瘤患者。

图38：ADC行业产业链

资料来源：太平洋研究院整理

从ADC的布局来看，中国走在前端，我们主要对相关的研发和生产公司进行研究。对于研发企业通过分析ADC平台的技术优势，管线临床布局和潜力，临床的差异化设计表现，关键临床数据的读出及研发进度，与现有的产品能否形成优势互补，公司CMC和商业化的能力等维度进行衡量标的。

ADC的研发和生产一直受到技术难度和高昂成本的限制。国内大多数Biotech公司缺乏全流程研发和生产能力，这为相关的CRO企业带来了机遇。传统的ADC研发、生产模式是采用多个供应商，创新药公司需要分别与抗体、有效载荷、连接子、生物偶联物和制剂服务供应商进行单独的CDMO合作，还要由不同的供应商来完成DMPK或毒性等临床前检测，以及专门的CRO进行药效分析或关键的生物安全测试。管理研发工作和供应链需要大量的时间、人力，不仅增加了时间和金钱成本，也增加了知识产权流失的风险，这就是创新药企业巨大的痛点。因此我们通过对相关CRO的技术平台，生产产能及一体化管理流程等维度进行分析，筛选出能够解决ADC研发企业痛点的标的。

我们认为在ADC赛道表现出色的公司有荣昌生物，科伦博泰生物，恒瑞医药，石药集团。相关的CRO公司推荐博腾，凯莱英，药明合联这几个具备一体化研发和生产

能力的公司。

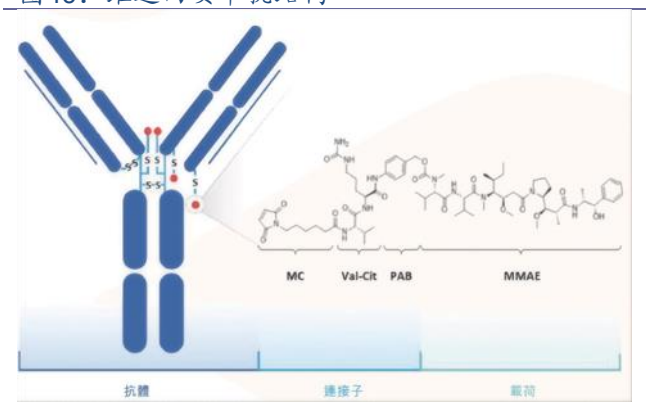
（一）荣昌生物：差异化临床布局 拔得头筹

荣昌生物的维迪西妥单抗是中国首个原创ADC药物，是我国首个获得美国FDA、中国药监局突破性疗法双重认定的ADC药物，其用于治疗胃癌、尿路上皮癌的新药，分别于2021年6月、2021年12月在中国获附条件批准上市。2022年1月其胃癌适应症被纳入国家医保药品目录。

图39：维迪西妥单抗

资料来源：荣昌生物官网，太平洋研究院整理

图40：维迪西妥单抗结构



资料来源：荣昌生物官网，太平洋研究院整理

维迪西妥单抗的竞争优势：

1. 结构优势：结构决定临床价值，就抗体性质而言，维迪西妥单抗的临床前数据显示其比曲妥珠单抗更高的HER2亲和力。在细胞毒性药物方面，选用了较为成熟的单甲基奥利司他汀E（MMAE）毒素，具备出色的膜通透性，因此当MMAE在肿瘤细胞内部释放后，可以穿透细胞膜进入相邻细胞从而产生旁杀伤效应。在linker方面，荣昌生物采用的缬氨酸-瓜氨酸连接子具有较高稳定性，只有当药物被胞吞入溶酶体时，才能被组织蛋白酶裂解，从而释放有效载荷（MMAE）杀死肿瘤细胞，同时提高ADC药物的血液稳定性和安全性。在DAR值方面，经过不断优化确定药物—抗体比率为4，不仅能够发挥到强大的癌细胞杀灭作用，并且还有更高的安全性。

2. 生产优势：ADC药物的研发和生产涉及抗体大分子药物、高效化学药物、偶联方法等一系列关键技术，技术难度大、工艺要求高。荣昌生物通过自主研发，目前已突破了维迪西妥单抗从抗体制备、连接子和细胞毒素结合、偶联工艺及制剂优化、药理研究、质量评价到规模化生产等环节的技术瓶颈，积累了ADC药物从研发源头直到商业化生产的全部关键技术。目前ADC药物生产能力完全满足临床试验用药及当前产业化的需求，形成了较高的技术壁垒。

3. 临床前及临床疗效优势：基于优化后的靶点亲和力及对肿瘤组织的“旁杀效应”，

维迪西妥单抗可选择性抑制HER2阳性肿瘤细胞增殖、诱导细胞周期阻滞及细胞凋亡，并已经在临床前及临床试验中展示了良好的疗效及安全性。

这款药物也获得了Seagen的认可。2021年8月，Seagen以高达26亿美元（包括2亿美元首付款和最高可达24亿美元的里程碑付款），从高个位数到百分之十五以上的梯度销售提成获得了维迪西妥单抗的全球（亚太区除外）独家许可协议，交易额一度刷新中国制药企业单品种海外授权的最高纪录。

荣昌生物正在积极开展维迪西妥单抗用于治疗HER2表达乳腺癌、胆道癌和非小细胞肺癌等多种实体瘤的临床研究。

荣昌生物之所以一骑绝尘，是因为其做出一系列优秀的差异化临床实验设计和商业化策略：

1. 差异化安全性：以DS-8201代表的第三代ADC通过突破定点偶联技术，提升了DAR值均一性，降低毒副作用并增强疗效，治疗窗口持续扩大。但DS-8201的DESTINY-Breast04显示，DS-8201组的严重不良反应发生率为27.8%，3级及以上不良事件的发生率为52.6%，尤其是影响较大甚至是致死性的间质性肺炎，提示后来者不仅要关注疗效，安全性也可能将成为重要终点指标。

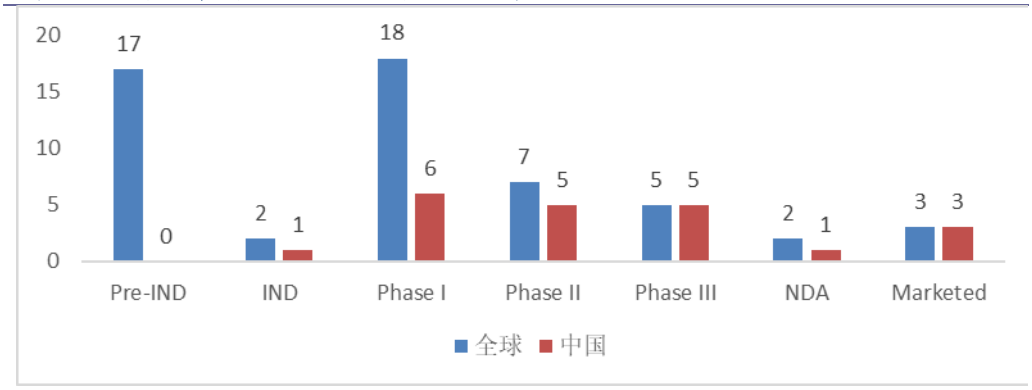
   从ADC技术出发，DS-8201并非是不可逾越的高山。安全性由ADC的各组成部分及DAR值决定。维迪西妥单抗的DAR值是4，而DS-8201的DAR值是8，DAR值可以让细胞毒性药物在疗效与安全性方面取得最佳平衡。
2. 差异化适应症：HER2在乳腺癌、尿路上皮癌及胃癌等瘤种上都有高表达，尿路上皮癌及胃癌对MMAE比对很多其他细胞毒性药物更敏感，且在申报时尿路上皮癌及胃癌后线治疗基本无药可用，临床未满足需求非常巨大，因此，在各适应症中，维迪西妥单抗率先布局中美双报尿路上皮癌及胃癌，并陆续推进其他适应症开发，形成与DS-8201的错位竞争。
3. 国际合作路线印证强大的研发实力：与国际ADC巨头Seagen合作。Seagen购买维迪西妥单抗进行海外开发，重点在HER2表达的尿路上皮癌，并且探索和PD-1单抗联用的一线治疗。维迪西妥单抗是当时唯一有尿路上皮癌、HER2低表达癌种、以及PD1联用治疗潜力的差异化HER2 ADC药物，也拿到了FDA授予治疗尿路上皮癌的“突破性疗法”。

   维迪西妥单抗，技术本质上与Seagen的两个核心药物都采用同样的linker及payload，可以说仅换了自研抗体迪西妥而已，其他ADC绝大部分都是用曲妥珠做抗体，Seagen自家和维迪西妥单抗有同样的linker、payload，自己已有

了成熟的生产工艺以及生产线，那么引进之后这部分的生产准备是可以直接用的，省去了摸索生产技术的时间。

HER2被认为是ADC药物研发最完美的靶点，HER2 ADC也成为了最火热的管线。根据药智数据，全球有数十款抗HER2 ADC在开发中。

图41：全球及中国HER2 ADC药物研发情况



资料来源：药智数据，太平洋研究院整理

其中恩美曲妥珠单抗自2020年上市以来，市场销售一直乏善可陈，而荣昌生物的维迪西妥单抗于2021年上市后迅速打开局面，其2022年在中国公立医疗机构终端销售额超过2亿元。2023年2月份，第一三共的德曲妥珠单抗在中国获批上市，同时也是乳腺癌治疗领域唯一同时获CDE突破性疗法认证及优先审评审批的ADC。从此开启了三巨头争霸的格局。

表 7、中国获批的HER2 ADC三巨头

品牌名（通用名）	研发企业	适应症	NMPA 批准日期	治疗线	2023 年是否医保	价格	2022 年市场份额
赫赛莱（Ado-trastuzumab emtansine）	罗氏	HER2+早期 BC	2020.01	佐剂（手术后）	是	3580/100mg	34.4%
		HER2+不可切除的局部晚期/转移性 BC	2021.06	二线			
爱地希（维迪西妥单抗）	荣昌生物	HER2 过度表现局部晚期/转移性 GC(包括 GEJ 肺癌)	2021.06	三线	是	3800/60mg	65.6%
		HER2+局部晚期/转移性 UC	2022.01	二线			
Enhertu (Trastuzumab deruxtecan)	第一三共/阿斯利康	HER2+不可切割或转移性 BC	2023.02	二线+	否	8860/100mg	不适用

资料来源：科伦博泰生物招股说明书，知乎，太平洋证券整理

布局HER2 ADC的相关企业一方面需要与时间赛跑，加速研发抢先上市；另一方面采取差异化路径，多适应症布局，在乳腺癌、胃癌、尿路上皮癌等适应症上多点突

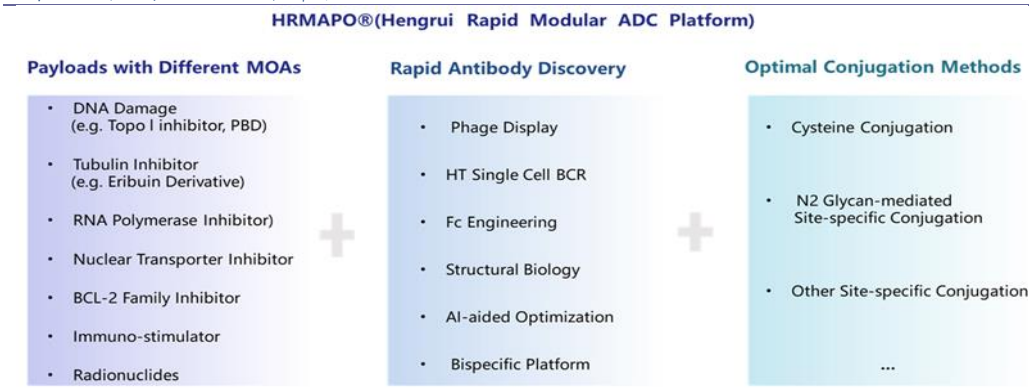
破。在国内，恒瑞的SHR-A1811、复星引进的LCB14-0110和东曜药业的TAA013等都已至临床三期阶段。

2023年10月13日，荣昌生物的维迪西妥单抗与誉衡生物的抗PD-1单克隆抗体赛帕利单抗注射液（zimberelimab，商品名：誉妥）开展联合用药临床研究获得NMPA批准，未来ADC联合免疫疗法在不同的实体瘤上的用药探索将是荣昌生物的布局重点。

（二）恒瑞医药：站在巨人 DS-8201 的肩膀上

十年前，恒瑞通过仿造T-DM1，开发了第一款ADC药物SHR-A1201，并在2016年就已推进至临床阶段。不过，SHR-A1201在国内HER2-ADC的角逐赛中逐渐落后，成为被废弃的管线。

图42：恒瑞ADC 技术平台——HRMAPO

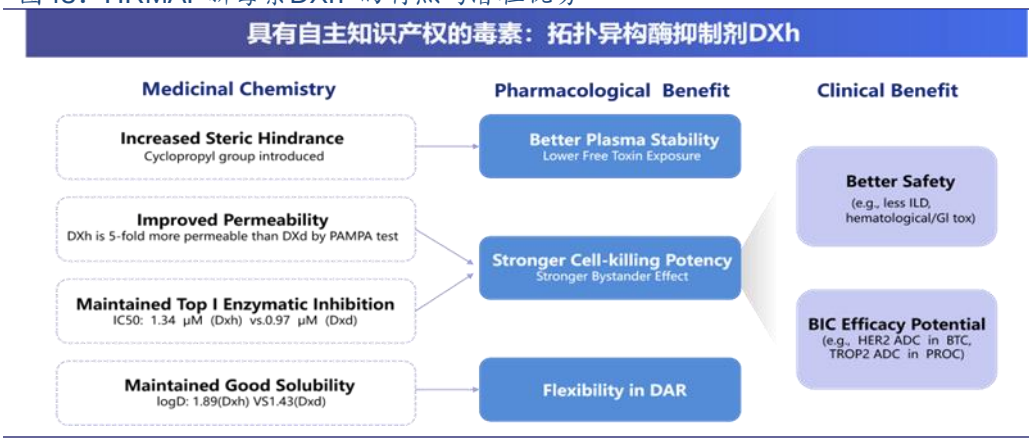


资料来源：恒瑞医药，太平洋研究院整理

然而恒瑞已经建立了新一代模块化ADC平台HRMAP（Hengrui Modular ADC Platform），能够快速合成各类ADC分子进行筛选。该HRMAP中包含多种靶向抗体、多种机制的毒素、多种连接子和定点连接技术。包括：

1. 基于替康类毒素ADC平台已经有多个分子进入临床前合临床开发。
2. 开发具有自主知识产权的新一代定点偶联技术，以提高ADC的均一性。
3. 开发具有不同作用机制的新型细胞毒载荷（Payloads）及新linker，拓展新的治疗领域和适应症，实现更多样的ADC产品布局。
4. 开展新型双抗体ADC项目。
5. 新偶联技术运用于抗体-光敏剂偶联物（APC）和抗体-放射性核素偶联物（ARC）领域。

图43：HRMAP新毒素DXh 的特点与潜在优势



资料来源：恒瑞医药，太平洋研究院整理

这个平台已产生了8款新型、具有差异化的ADC药物，已经获批临床，覆盖多个靶点及疾病领域。其中SHR-A1811分别于2023年2月和3月被国家药品监督管理局药品审评中心纳入突破性治疗品种名单，适应症分别为：人表皮生长因子受体 2（HER2）低表达的复发或转移性乳腺癌、人表皮生长因子受体 2（HER2）阳性的复发或转移性乳腺癌（受理号：CXSL2000087），治疗既往含铂化疗失败的HER2突变的晚期非小细胞肺癌（受理号：CXSL2000087）。

2023年9月5日，据CDE官网显示，拟将恒瑞注射用纳入突破性疗法，用于治疗HER2阳性晚期结直肠癌（受理号：CXSL2000087）。

表 8、恒瑞ADC药物开展的临床试验

药物名	靶点	单药/联药	适应症	临床阶段
SHR-A1811	HER2	单药	HER2 低表达复发/转移性乳腺癌	Phase 3
		联合（卡培他滨）	HER2 低表达不可切除或转移性乳腺癌	Phase 2
		单药	晚期非小细胞肺癌	
		联合（吡咯替尼或贝伐珠单抗、卡培他滨和奥沙利铂或其他标准治疗）	HER2 阳性的晚期实体瘤	
		联合（马来酸吡咯替尼）	HER2 阳性的晚期实体瘤	
		联合（达尔西利、氟维司群、贝伐珠单抗或来曲唑/阿那曲唑）	HER2 低表达晚期乳腺癌	
		单药	HER2 表达妇科恶性肿瘤	
SHR-A1921	TROP2	单药	晚期实体瘤	Phase 2
		联合（阿得贝利单抗或联合卡铂/顺铂、或联合阿得贝利单抗及卡铂/顺铂、或联合贝伐珠单抗）	晚期实体瘤	
SHR-A1904	Claudin 18.2	单药	晚期胰腺癌/实体瘤	Phase 1/2
SHR-4602	HER2	单药	实体瘤	Phase 1
SHR-A1912	CD79b ADC	单药	B 细胞淋巴瘤	Phase 1
SHR-A2009	HER3	单药	晚期实体瘤	Phase 1
SHR-A2102	Nectin-4	单药	晚期实体瘤	Phase 1

SHR-A1201	HER2	单药	乳腺癌	Phase 1

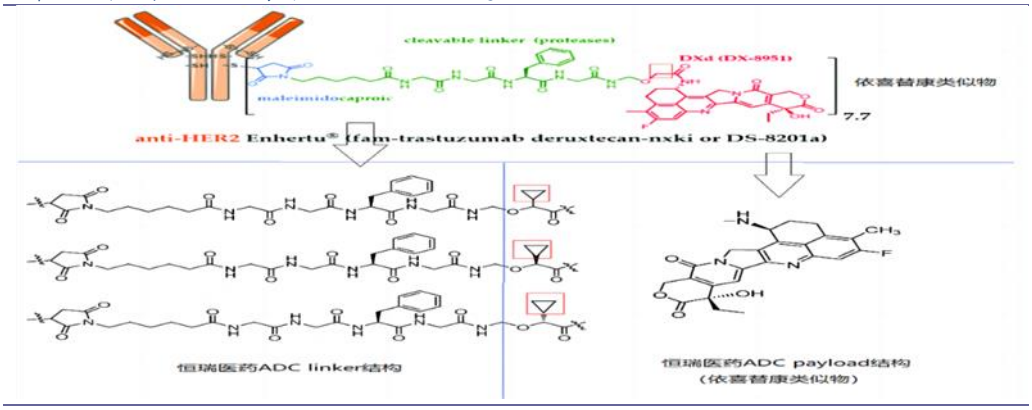
备注：数据截至到2023年7月31日

资料来源：恒瑞2023年中报，Insight 数据库，太平洋证券整理

SHR-A1811（瑞康曲妥珠单抗）是恒瑞在研一款HER2 ADC，由曲妥珠单抗、可裂解四肽连接子和新型拓扑异构酶 I 抑制剂载荷SHR9265组成，DAR值为5.7。与DS-8201相比，通过改进分子设计和优化毒素选择，降低毒性并增加血清稳定性，提高旁观者杀伤效应，降低游离毒素的释放，通过优化的药物抗体比（DAR 值），获得更好的疗效和安全性参数。SHR-A1811首次临床申请始于2020年5月，次月就启动首个临床试验，当前已经针对乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、结直肠癌开展了19项临床试验。

在乳腺癌领域，SHR-A1811已处于三期临床阶段，正在开展分别针对HER2阳性乳腺癌（于2022年6月启动，登记号：NCT05424835/CTR20221474），HER2低表达乳腺癌（于2023年4月启动，登记号：NCT05814354/CTR20231028）。在不同HER2表达状态的乳腺癌中SHR-A1811也在探索作为新辅助治疗方案。除单药外，还在探索与吡咯替尼、阿得贝利单抗、达尔西利等联合疗法，充分搭配了恒瑞的自研管线。

图44：恒瑞ADC结构对比DS-8201改进



资料来源：汇聚南药，太平洋研究院整理

2023美国癌症研究协会（AACR）年会上，恒瑞披露了SHR-A1811的积极数据。在针对实体瘤的FIH研究中，HER2阳性乳腺癌ORR为81.5%（88/108，95% CI 72.9-88.3），HER2低表达乳腺癌ORR为 55.8%（43/77，95%CI 55.3-67.7）。

安全性方面，一期数据显示SHR-A1811具有更低的肺毒性，在接受SHR-A1811治疗的既往多线进展的实体瘤患者中，ILD的发生率仅为3%，低于DS-8201。此外，与其他采用MMAE、MMAF为毒素的HER2-ADC相比，临床剂量可以提高，避免了由MMAE/MMAF引起的眼毒性和周围神经毒性。

SHR-A1811在AACR上的亮眼数据无疑是恒瑞创新药优异成绩的一个缩影。相较于其他在2013-2015年就进入临床开发的同领域参与者，恒瑞启程并不早，然而推进速度和执行力无疑是最突出的。SHR-A1811的临床试验数据也初步展现出其具备BIC潜力。

（三）科伦博泰生物：与默沙东的优势互补

科伦博泰生物专注于生物技术药物及创新小分子药物的研发、生产、商业化及国际合作。公司围绕全球和中国未满足的临床需求，重点布局肿瘤、自身免疫、炎症和代谢等重大疾病领域，在生物技术药物领域，包括ADC、单抗、双抗、新靶点创新小分子药物的热点技术等，均已取得重大进展。公司拥有33个用于治疗肿瘤、自身免疫、炎症、代谢等重大疾病的创新项目，14个项目正在推进临床研究，其中多个临床试验为全球多中心研究，在包括中国和欧美等多个国家同步开展。

科伦博泰生物已成功构建享誉国际的ADC研发平台OptiDC，已有4款ADC处于临床研究阶段（其中2个ADC项目分别处于注册性III期或NDA 阶段），多款处于临床前研究阶段，公司在ADC工艺、制造和质量控制方面都处于较领先的地位。

图45：科伦博泰生物一体化ADC开发平台OptiDC

资料来源：科伦博泰生物官网，太平洋研究院整理

从2022年5月到12月，科伦博泰生物与默沙东共达成3笔合作交易，覆盖9款ADC新药，总预付款2.57亿美元，总交易金额高达118亿美元，成为2022年全球最大的生物制药合作，也是首家将内部发现及开发的ADC候选药物出海给前十大生物制药跨国公司的中国公司。

表 9、中国获批的HER2 ADC三巨头

时间	授权方	引进方	ADC 管线	交易总额（亿美元）	交易额	
					预付款	里程碑付款
2022.05	科伦博泰生物	默沙东	SKB264(TROP2)	14.1	0.47	13.63
2022.07	科伦博泰生物	默沙东	SKB315(Claudin18.2)	9.36	0.35	9.01
2022.12	科伦博泰生物	默沙东	7 项 ADC	94.75	1.75	93
总计				**118.21**	**2.57**	**115.64**

资料来源：猎药人俱乐部，太平洋证券整理

科伦博泰生物目前有3款临床，6款临床前ADC药物，其中靶向晚期实体瘤的新型TROP2 抗体偶联药物SKB264处于三期临床阶段。

表 10、科伦博泰生物ADC药物开展的临床试验

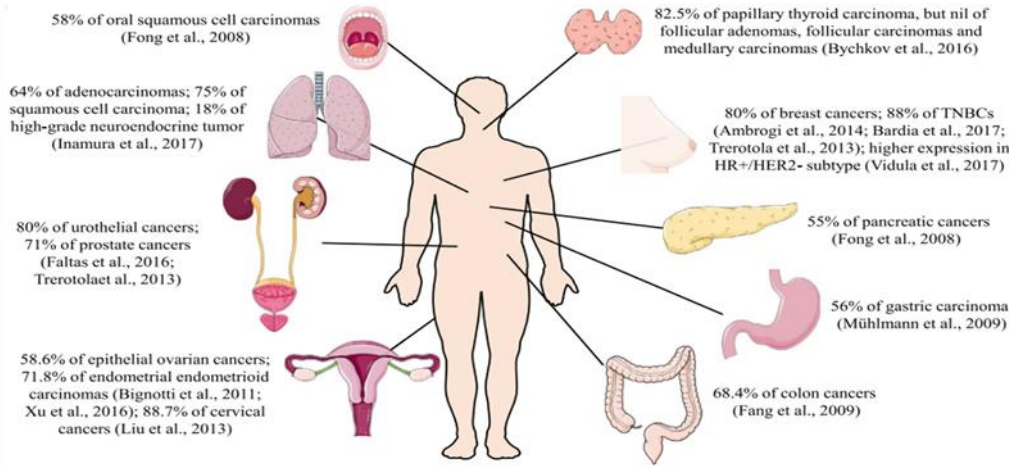
药物名	靶点	适应症	单药/联合用药	临床阶段
SKB264	TROP2	TNBC(3L+)	单药	Phase3
		EGFR 突变型晚期 NSCLC(TKI 无效)	单药	Phase2
		TNBC(1L)	与或不与 A167 联用	
		EGFR 野生型及 EGFR 突变型晚期 NSCLC(TKI 无效)	与 A167 及与或不与铂类化疗联用	
		EGFR 突变 NSCLC,NPC(PD-1/PD-L1 复发或难治性)	单药	
		晚期实体瘤(RM-CC、晚期 UC、复发性及转移性 0C、晚期 CRPC)	与可瑞达联用	
		EGFR野生型及EGFR突变型晚期NSCLC	与可瑞达、奥斯替尼及化疗联用	
A166	HER2	晚期 HER2+BC(3L+)	单药	NDA
		晚期 HER2+BC(2L+)	单药	Phase3
SKB315	CLDN18.2	晚期实体瘤	单药	Phase1
7 个 ADC	/	实体瘤	/	临床前

资料来源：科伦博泰生物招股说明书，太平洋证券整理

1. 潜力BIC产品SKB264

SKB264是中国首款Trop2 靶点ADC。Trop2即人滋养层细胞表面糖蛋白抗原2，是一种跨膜糖蛋白，在不少恶性肿瘤中过表达，包括乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、宫颈癌、头颈癌和卵巢癌等各种人类上皮癌。据《Nature》上的一篇研究指出，在乳腺癌中Trop2高表达率达83%。

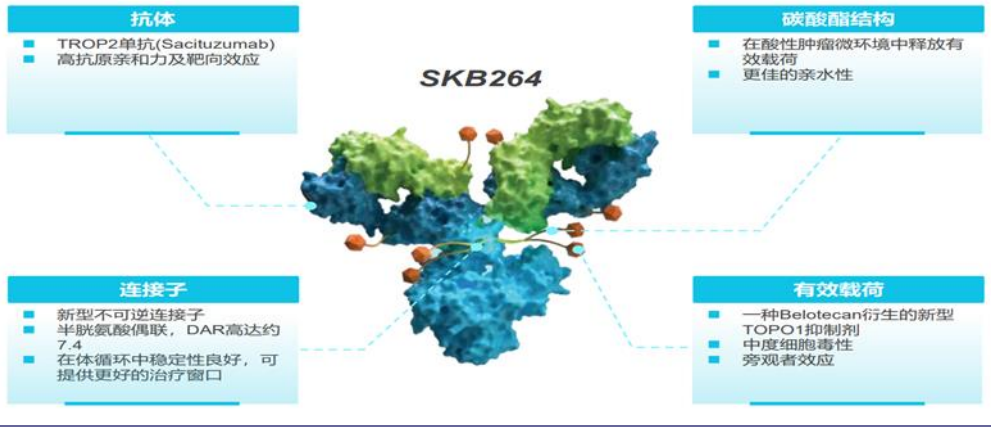
图46：Trop 2在肿瘤中的过表达



资料来源：Drug Dev Res，药渡，太平洋研究院整理

SKB264抗体部分为赛妥珠单抗，毒素KL610023是一种新型贝洛替康衍生的拓扑异构酶I抑制剂，具有中等的细胞毒性，通过新型碳酸盐linker偶联，DAR=7.4，利用酸性肿瘤微环境选择性地向肿瘤组织释放细胞毒性载荷，从而促进肿瘤细胞对有效载荷的内化以及后续的细胞内肿瘤杀伤，并有旁杀效应。

图47：SKB264是中国首款国产TROP2 ADC



资料来源：科伦博泰生物官网，太平洋研究院整理

SKB264中使用的有效载荷和连接符的结构都有助于提高ADC的稳定性，从而保持ADC的生物活性，临床前试验中抑制肿瘤生长的效果优于Trodelvy。

表 11、三个TROP2 ADC 结构比较

	SKB264	Trodelvy	Dato-Dxd
Antibody	hRS7	hRS7	hTINA1
亲和力(KD nM)	0.3	0.3	27
内化能力	相当	相当	强
Payload	KL610023	SN38	DXd
类型	拓扑异构酶抑制剂	拓扑异构酶抑制剂	拓扑异构酶抑制剂
毒性	相当	相当	强
DAR 值	7.4	7.6	4
旁观者效应	有	有	有
Linker 类型	pH 响应	pH 响应	酶解四肽
半衰期	36h	11.7h	110.4h
血浆稳定性	21 天人、猴、大鼠、小鼠血浆 Payload 释放率 1.4-5.5%	144h 食蟹猴、人血浆 Payload 释放率 70%	48h 食蟹猴、人血浆 Payload 释放率 70%

资料来源：凯莱英药闻，太平洋证券整理

2022年7月7日，SKB264被国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)纳入“突破性治疗品种(BTD)”名单，用于治疗局部晚期或转移性三阴乳腺癌（TNBC）。

2023年1月29日，基于II期拓展研究数据，SKB264获得药品审评中心(CDE)突破性疗法认定(BTD)，用于EGFR-TKI治疗失败的局部晚期或转移性EGFR突变非小细胞肺癌(NSCLC)。

2023年6月30日，SKB264（MK-2870)获得药品审评中心(CDE)突破性疗法认定(BTD)，用于既往接受过至少二线系统化疗的局部晚期或转移性激素受体阳性(HR+)和人表皮生长因子受体2阴性 (HER 2-)的乳腺癌患者。

短短一年的时间，SKB264先后在乳腺癌和肺癌获得三项突破性疗法认定，显示出其广谱抗肿瘤作用和在多种适应症广泛应用的潜力，未来可期。

SKB264 三线治疗三阴性乳腺癌的适应症有望于2023年底提交NDA申请，在BTD助力之下，可能成为中国首款国产TROP2 ADC。

表 12、全球获批的TROP2-ADC适应症

品牌名（通用名）	研发企业	适应症	临床阶段	治疗线	单药/联合用药	2022 年收入（亿美元）
Trodelvy (戈沙妥珠单抗)	吉利德	不可切除局部晚期或转移性 TNBC	2020.04（FDA）	三线及以上	单药	6.8
		局部晚期或转移性 UC	2021.04 (FDA)	二线		
		HR+/HER2-BC	2023.02 (FDA)	三线及以上		
		局部晚期不可切除或转移性 TNBC	2022.06 (NMPA)	三线及以上		

资料来源：科伦博泰生物招股说明书，太平洋证券整理

截止2023年10月，只有吉列德的Trodelvy（戈沙妥珠单抗）获FDA和NMPA批准上市，销售数据表现亮眼，自上市不到8个月的时间，Trodelvy就实现了1.37亿美元销售额。2022年，其销售额达到6.8亿美元。

除了科伦博泰生物的SKB264在临床三期之外，还有阿斯利康的DS-1062处于临床三期。DS-1062选择了与DS-8201相同的DXd毒素，通过四肽连接子，以可裂解的连接方式与靶向Trop2的IgG1单克隆抗体相连。DS-1062的DAR为4，较低的DAR使其具有更好的安全性。

表 13、阿斯利康的DS-1062适应症布局

药物名	研发企业	适应症	单药/联合用药	临床阶段	地区
DS-1062(Dato-DXd)	第一三共/阿斯利康	NSCLC	单药	Phase3	澳大利亚，中国，欧盟，日本，美国等
		HR+/HER2-BC	单药		中国，欧盟，日本，美国等
		TNBC	单药		中国，欧盟，日本，美国等
		TNBC	与 Durvaluman 联用		欧盟，中国，美国等
		晚期/转移性 NSCLC	与可瑞达士化疗联用		中国
		局部晚期或转移性 NSCLC	与 Durvaluman 及化疗联用		中国
		晚期/转移性实体瘤	与 Durvaluman/Nivolumab/Bevacizumab/化疗联用	Phase2	中国，欧盟，日本，美国等

资料来源：科伦博泰生物招股说明书，太平洋证券整理

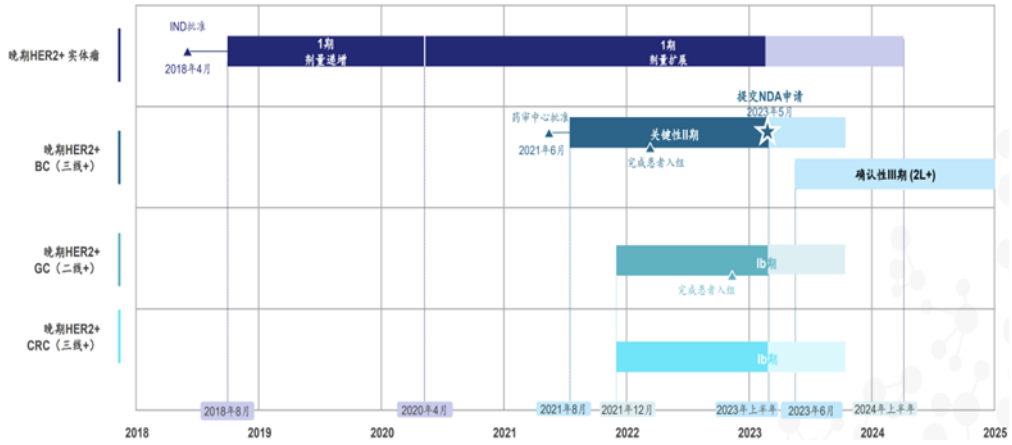
科伦博泰生物正在积极推进一项多策略临床开发计划，以探索SKB264作为单药疗法和联合疗法治疗各种实体瘤（包括BC、NSCLC及其他主要癌症）的潜力。鉴于Trop2靶点在多种肿瘤细胞表面大量表达，这意味着Trop2 ADC未来具有广泛的开发前景。尽管目前仅有一款Trop2 ADC获批上市，但随着越来越多的玩家加入，残酷的商业竞争已经铺开。医药公司的临床执行力和商业化能力将决定谁将胜出。

2. 治疗HER2+ BC的差异化HER2 ADC：A166

A166是第三代靶向HER2的抗体药物偶联物(ADC)，通过蛋白酶可裂解linker将新型毒素分子(Duo-5，微管蛋白抑制剂，引入叠氮基与苯胺增加毒性)定点偶联至HER2抗体(曲妥珠单抗)，DAR值为2。

2023年5月11日，科伦药业发布公告，称其注射用A166（HER2-ADC）上市申请获NMPA受理，用于既往经二线及以上、抗HER2治疗失败的HER2阳性不可切除的局部晚期、复发或转移性乳腺癌。这是科伦博泰生物首个提交上市许可申请的ADC药物，也是德曲妥珠单抗中国获批后，首个提交上市申请的HER2 ADC药物。对于A166来说，是挑战，也是机会。

图48：A166的研发进度



资料来源：科伦博泰生物官网，太平洋研究院整理

从临床应用场景考虑，尽管德曲妥珠单抗获批用于HER2阳性乳腺癌成年患者的二线及以上治疗，而A166拟适用于三线及以上HER2阳性乳腺癌患者，但在相同的治疗线级下（三线及以上），A166数据比着德曲妥珠单抗并不算差。德曲妥珠单抗治疗HER2阳性乳腺癌患者的DESTINY-Breast01研究中，ORR约为61%，mPFS为16.4个月；根据2022 ASCO公布的数据中，A166针对后线HER2+乳腺癌患者，4.8mg/kg剂量与6.0mg/kg 剂量的ORR分别为73.9%与68.6%，mPFS分别为12.3个月与9.4个月，疗效也较好。（非头对头试验数据）。

从商业化角度考虑，A166也许能更胜一筹。阿斯利康是全球定价，在寻求纳入医保的积极性可能比不上A166,在中国市场定价策略也不占优势。从药物可及性上考虑，A166有望获得成功。

3. 其他ADC资产–SKB315和SKB410

SKB315 是一款靶向晚期实体瘤的新型CLDN18.2 ADC，采用了一种拓扑异构酶I(TOPO1)抑制剂毒素，其DAR 值为7.8；药物具有差异性有效载荷一连接符设计，目前处于 I a 期临床阶段。在多个存在异质性CLDN18.2 表达的临床前体内肿瘤模型中，SKB315表现出良好的疗效及安全性，具备良好的治疗潜力。

在头对头的临床前研究中，与zolbetuximab（药物代码为IMAB362）相比，SKB315表现出相当CLDN18.2结合特异性和相当或更高的CLDN18.2结合亲和力。SKB315在体内表现出良好的疗效，突出表现为其在CLDN18.2+GC PDX模型以及CLDN18.2一低GC PDX模型中的抗肿瘤活性。

SKB410是一种靶向Nectin-4的ADC，Nectin-4是一种细胞黏附蛋白，在正常细胞

上表达量较低，但在尿路上皮癌等肿瘤细胞上有高表达。Seagen开发的Nectin-4 ADC维恩妥尤单抗（Enfortumab vedotin）在2019年获FDA批准用于mUC的后线治疗，并且在2023年获批与K药联用一线治疗mUC的适应症。目前SKB410已迈入临床。

表 14、科伦博泰生物的其他临床阶段ADC

	靶点	定位	亮点	临床阶段	合作方	最新进展
SKB-315	CLDN18.2	采用许可合作方式的全球策略	• 差异化的有效载荷—连接子设计 • 对高到低 CLDN18.2 表达的肿瘤的治疗潜力	实体瘤 Phase Ia	MSD	中国开展 SKB 315 治疗晚期实体瘤患者的 1a 期临床试验，以及其他支持 SKB315 临床开发的活动
SKB-410	未公开	未公开	• 潜在的治疗窗口拓展 • 潜在的安全性提升	实体瘤 Phase Ia	MSD	2023 年 2 月 27 日获得国家药监局 IND 批准，主要针对晚期实体瘤。2023 年 7 月 6 日招募 1a 期临床试验的首批患者

资料来源：科伦博泰生物官网，太平洋证券整理

科伦博泰生物建立了全面一体化ADC平台OptiDC，具有多样化的ADC核心元件库，已经对超过800名患者进行测试和验证。未来的研发方向包括：

1. 进一步优化有效载荷和连接器技术。
2. 开发双特异性ADC，以提高临床疗效。
3. 开发其他新型ADC设计，如免疫刺激ADC(iADC)、放射性核素药物偶联物(RDC)、双效ADC。
4. 开发非细胞毒性有效载荷的ADC以靶向非肿瘤疾病。

（四）乐普生物：拥有丰富的武器库

乐普生物拥有完全一体化的ADC技术平台，涵盖ADC的研究、开发和制造的全过程。乐普生物的ADC平台的主要功能包括(i)抗体、链接体及有效载荷的工艺开发；(ii)先进的偶联技术；(iii)实现对DAR进行精确控制的优化技术；(iv)抗体、链接体及有效载荷的优质分析及评估；及(v)符合cGMP标准的ADC DS及DP制造及质量控制。

在优势平台的协同下，乐普生物已将5款ADC创新药推进至临床阶段，整体进度在国内处于第一梯队。从其管线来看，布局有一定的差异化，不仅有最火的HER2-ADC，还用于探索新的靶点，国内首个靶向EGFR的MRG003和靶向TF的MRG004A，靶向CLDN18.2的CMG901也是全球首创新药。

图49：乐普生物的ADC管线布局

资料来源：乐普生物官网，太平洋研究院整理

其中MRG003及MRG002已在临床研究中显示出良好的疗效及安全性。MRG003是国内首款EGFR ADC，由EGFR单抗与MMAE毒素通过vc可裂解linker偶联而成，具有高亲和力，能特异性结合肿瘤细胞表面的EGFR，并快速内吞进入肿瘤细胞后释放强效载荷，从而精准调控肿瘤细胞死亡。众所周知，耐药性是一直EGFR小分子抑制剂迈不去的坎，ADC技术具有精准调控肿瘤细胞的临床优势，靶向EGFR的ADC药物也被认为有潜力攻克突变导致的耐药问题。总体来说，EGFR ADC赛道并不拥挤，日本乐天医药研发的Akalux 是全球唯一获批上市的EGFR-ADC，用于治疗不可切除的局部晚期或复发性头颈癌。

与MRG003齐头并进的ADC还有靶向HER2的MRG002。HER2 ADC面临的挑战并不轻松，尤其是无法回避德曲妥珠单抗构筑的壁垒。目前在BC、GC和UC等多个适应症上积累的临床数据来看，MRG002疗效明显且安全性良好，同类竞品临床上常见的眼部和严重肺部毒性，MRG002较为少见。

MRG004A也是国内首个靶向TF的ADC新药，目前基本做到中美同步推进。除了实体瘤，乐普生物还布局了血液肿瘤CD20靶向ADC新药MRG001，剑指对利妥昔单抗原发性耐药或联合标准化疗后获得性耐药的B细胞非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者。

未来ADC和IO联合疗法一定是实体瘤一线治疗的主流用药方式，乐普生物已将进度最快的两款ADC产品MRG003、MRG002分别与PD-1普特利单抗联用，全面探索ADC+免疫治疗新机遇。

（五）石药集团：老牌药企拥有不可忽视的创新能力

石药的ADC平台拥有自主知识产权，采用酶法定点偶联的技术，最大的特点是稳定均一DAR值的ADC。

图50：石药集团创新ADC平台

技术分类	技术特点	技术优势
偶联方式	工程化TGase 酶催化	工程改造的Tgase用于催化Fc区内源性谷氨酰胺残基处的位点特异性缀合反应。可产生高纯度、DAR值稳定的ADC分子，并具备优异PK特性、宽治疗指数等优点。
偶联位点	抗体重链保守的Q295残基	
抗体形式	完整的内源性IgG抗体	无需引入突变或去糖基化，从而降低免疫原性

资料来源：小白学药，太平洋研究院整理

凭借其高效的偶联技术，石药SYS6002和SYSA1801分别以750万和2700万美元首付款授权给Corbus Pharmaceuticals和Elevation Oncology。

表 15、石药集团的ADC布局

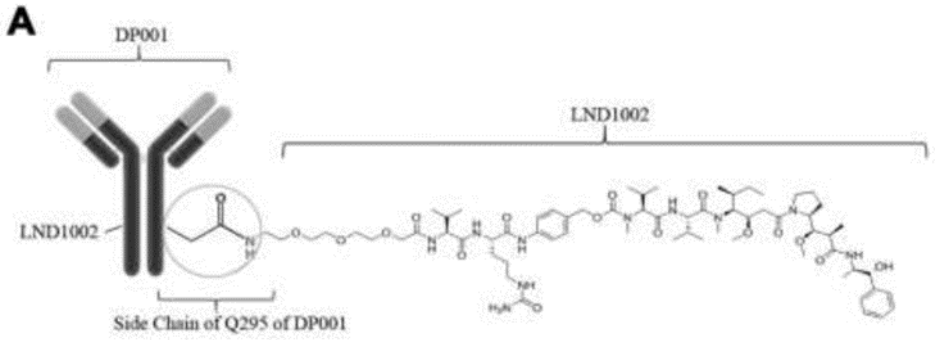
	靶点	适应症	最高研发阶段
DP-303c	HER2	乳腺癌、胃癌、卵巢癌等	临床二/三期
SYS6002	Nectin-4	肿瘤	临床一期
SYSA1801	CLDN18.2	胃癌、胰腺癌	临床一期
CPO204	/	尿路上皮癌	临床一期
CPO301	EGFR	非小细胞肺癌	临床一期
SYS6010	/	晚期实体瘤	临床一期

资料来源：石药集团官网，小白学药，太平洋证券整理

DP303C靶向HER2的新型ADC，由人源化抗HER2抗体（DP001）、可裂解linker和两种微管蛋白聚合抑制剂（MMAE）组成。采用特异性位点第三代酶法定点偶联技术，适应症包括卵巢癌，胃癌，乳腺癌等，具有稳定性好、均一性高的特点。

临床阶段的DP303C，在2018年2月，获得FDA颁发治疗胃癌的孤儿药资格认定。

图51：DP303C结构



资料来源：小白学药，太平洋研究院整理

SYS6002是靶向Nectin-4的ADC药物，目前在国内临床一期，2023年2月，石药集团宣布，其附属公司石药集团巨石生物已与Corbus Pharmaceuticals签订独家授权协议，后者获得SYS6002在美国、欧盟、英国等多地的开发及商业化的独家权利。

SYSA1801是国内药企首个Claudin 18.2靶向的ADC药物。由靶向CLDN18.2的单克隆抗体(mAb)和单甲基auristatin E (MMAE)通过可切割接头以DAR为2组合而成。

CLDN18.2是一种通常仅在胃粘膜上表达的紧密连接蛋白，在胃、胰腺、食管、卵巢、肺和其他实体瘤中过表达。

2023年ASCO，石药集团首次公布SYSA1801治疗CLDN18.2表达晚期恶性实体瘤患者的Ⅰ期临床研究成果。针对Claudin18.2 阳性胃癌后线治疗人群的ORR和DCR分别为47.1%和64.7%。

SYSA1801分别于2020年及2021年获美国食品药品监督管理局颁发用于治疗胃癌（包括食道胃结合部癌症）及胰脏癌的孤儿药资格认定。

除了ADC药物，石药集团研发的PD-1单抗也取得了可喜进展。2023年3月，石药集团的恩朗苏拜单抗上市申请获NMPA受理,用于治疗至少一线含铂方案化疗失败的PD-L1表达阳性的复发或转移性宫颈癌患者。恩朗苏拜单抗一线治疗宫颈癌的三期确证性临床试验也已经启动。未来依旧可以和ADC联用展开更多的临床经验。石药自研PD-1 恩朗苏拜单抗未来上市之后，也将和自身管线内的抗肿瘤药物打好配合，协同发力。

（六）博腾股份：ADC 药物 CDMO 研发中心投入运营

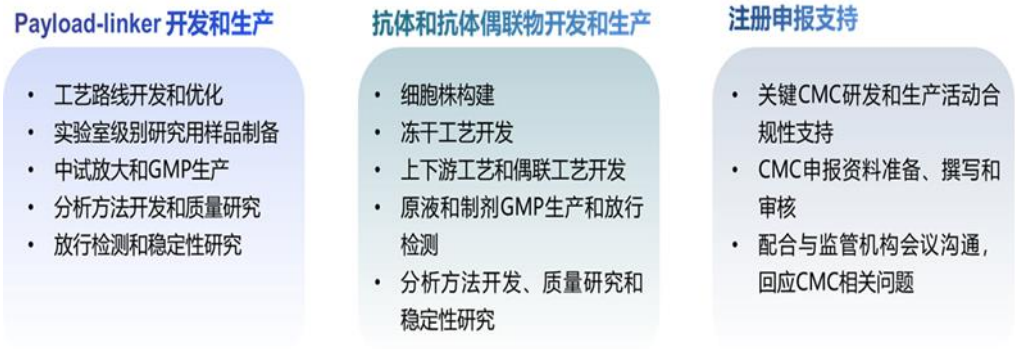
博腾股份构建具有差异化优势的抗体及抗体偶联药(ADC)服务平台，可以为抗体及抗体偶联药(ADC) 等生物大分子提供包括细胞株构建、上下游工艺开发、ADC偶联工艺开发、制剂处方及工艺开发、分析方法开发、技术转移、抗体及ADC偶联原液GMP生产，制剂GMP灌装和冻干、稳定性研究、以及IND申报所需的药学资料撰写等一站式CMC服务。

图52：博腾一站式ADC药物CDMO服务平台

资料来源：博腾股份官网，太平洋研究院整理

2023年9月8日，博腾制药位于上海浦东外高桥保税区的抗体和ADC药物CDMO研发中心正式投入运营，大分子中心工艺实验室和中试生产车间，总面积近7000平方米。该中心按照国际质量标准建设，其中工艺实验室已率先投用，预计2023年底将具备抗体和ADC工艺开发以及GMP中试生产的能力。标志着博腾已经具备承接抗体和ADC新药项目的CMC服务能力。

图53：博腾有提供完整解决方案的能力



资料来源：博腾股份官网，太平洋研究院整理

2014至今，博腾通过了美国FDA、中国NMPA、欧洲EMA、日本PMDA和世卫组织WHO官方检查；接待了全球制药前20强中16家制药公司的现场质量审计，全部顺利通过。博腾长期为全球知名药企提供CDMO服务，其丰富的项目管理经验，会加快候选ADC药物分子从PCC到IND、BLA及商业化的进程。

图54：博腾的服务优势

资料来源：博腾股份官网，太平洋研究院整理

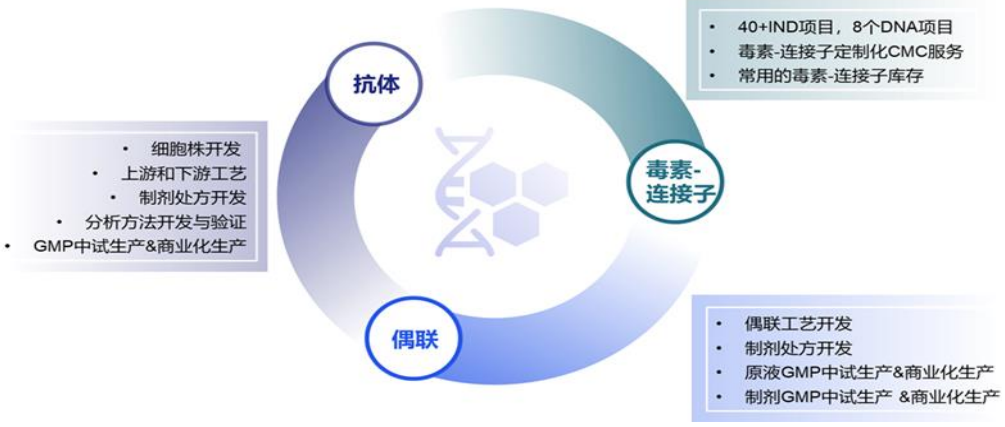
2023年10月，默克生命科学与博腾达成战略合作。双方将共同致力于在抗体及ADC抗体偶联药物的研发和生产领域持续开展技术创新合作，特别是探索一次性产品技术和封闭式连续流生产技术在ADC抗体偶联领域的技术开发和应用。

默克在ADC一次性平台技术、连续流工艺技术与工艺整体解决方案方面有优势，将积极推动博腾ADC生产工艺的迅速发展，最终助力博腾实现强化封闭的生产工艺、降本增效与加速国内外项目上市的美好愿景。

（七）凯莱英：抗体药物服务平台带来新的增长极

凯莱英团队有10年以上从事ADC药物偶联工艺开发的经验。目前已在上海金山建立mAb&ADC（PD+GMP）研发和中试生产中心；在奉贤建立了mAb&ADC晚期项目和商业化生产中心。

图55：凯莱英ADC药物服务平台



资料来源：凯莱英官网，太平洋研究院整理

为更好地赋能行业发展，近年来，凯莱英医药集团积极布局偶联药物CDMO赛道，依托其Payload-Linker卓越能力，以及凯莱英生物在ADC领域的偶联技术平台建设和能力沉淀、制剂研发和生产平台等，携手临床研究CRO板块凯诺医药和临床前CRO板块有济医药，推动和完善偶联药物GXP一站式服务平台建设，为客户提供包括抗体中间体及原液偶联和制剂灌装、注册申报等偶联药物全方位集成式服务，实现全部流程高度整合、项目管理全面协同、业务模块无缝衔接、项目信息同步透明等，高效赋能客户。

以前凯莱英的核心竞争力为小分子业务，现在正在加速拓展生物药CDMO业务，全球生物药板块蓬勃发展，有望为凯莱英带来新的机遇。

（八）药明合联：ADC 药物一体化服务的王者

药明合联（WuXi XDC）是由药明生物和合全药业联合成立的合资公司，致力于生物偶联物的CRDMO，是全球领先的开放式、一体化生物偶联制药能力和技术赋能平台。可为客户提供全方位的端到端CRDMO服务，实现从概念到商业化生产的全过程整合，并通过高度集成ADC工艺研发和生产的供应链，加速生物偶联药研发进程。

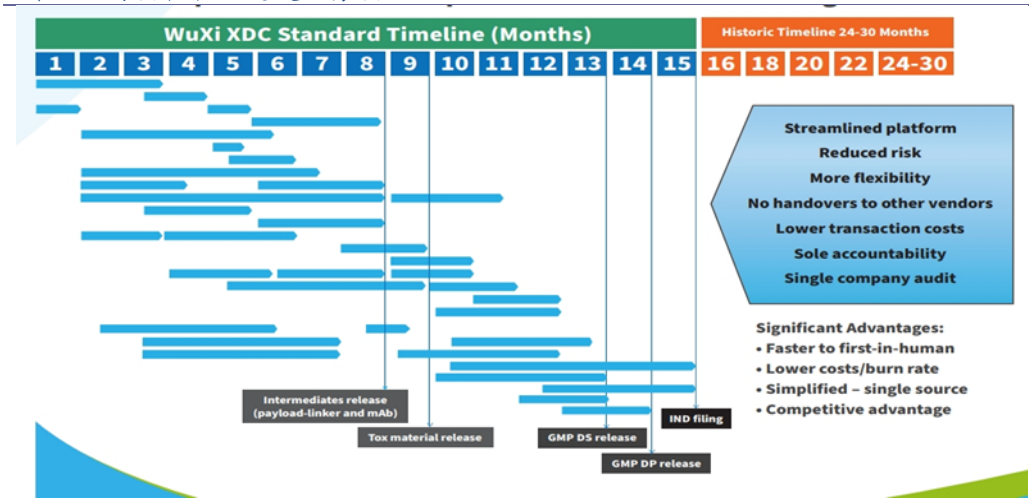
图56：药明合联一体化偶联制药平台

资料来源：药明合联官网，太平洋研究院整理

一体化生物偶联药技术平台，涵盖从药物发现到cGMP生产的全过程，凭借全球领先的ADC技术平台、专业能力和质量体系，以更快的速度、更高的质量赋能全球客户、

完成项目交付。

图57：药明合联的进度优势明显



资料来源：药明合联官网，太平洋研究院整理

药明合联借助高效的开发平台以及丰富的项目管理经验和成熟的供应链系统。在缩短ADC开发所需时间方面持续引领行业。已成功赋能多个ADC药物在15个月以内完成从DNA到新药临床试验申请（IND），相比传统开发时间几乎缩短了一半。

药明合联处在长三角ADC业务集群带，打造了一个史无前例的地域集中的产品研发和供应链。从研发到生产的所有活动均在1-2小时车程范围内区域进行，上海生物偶联研发部负责偶联药物的早期研究和工艺开发，无锡高新区的生物偶联药园区负责偶联药物的GMP偶联生产，成品制剂及工艺开发和制剂生产，常州小分子基地承担载荷和连接子的研发和生产，整个供应链都集中在一个中心区域范围内。

图58：药明合联业务部门分布

资料来源：药明合联官网，太平洋研究院整理

图59：药明合联全球合作伙伴

资料来源：药明合联官网，太平洋研究院整理

药明合联抓住快速增长的全球ADC及生物偶联物市场机遇，已服务100多个国内外

客户。

药明合联专业的技术平台、强大的沟通和项目管理，加上地理位置邻近的生产设施和全球认可的质量体系，使其有能力帮助客户以更高效率、更低成本地将高度复杂的生物偶联药物推向市场。

未来，药明合联将不断巩固全球领先的生物偶联药一体化技术平台，加速赋能全球合作伙伴研发和生产高质量生物偶联药物，成为客户优秀的端到端(End-to-End)合作伙伴。

四、结语

ADC的研发热潮俨然比肩前几年大火的IO疗法，但是临床失败风险却高很多，CMC的难度与成本也是增加很多。因此我们选研发公司标的比较看重确定性，和未来药物联用的潜力；看相关的CRO公司，比较看重一体化生产、管理能力。

相关标的：荣昌生物、恒瑞医药、科伦博泰生物、乐普生物、石药集团、博腾股份、凯莱英、药明合联。

风险提示：临床研发失败的风险，竞争格局恶化风险，销售不及预期风险，行业政策风险，技术颠覆风险等。

重点推荐公司盈利预测表

代码	名称	最新评级	EPS				PE				股价
			2022	2023E	2024E	2025E	2022	2023E	2024E	2025E	23/10/31
600276	恒瑞医药	买入	0.61	0.73	0.88	1.06	69.92	65.72	54.76	45.1	47.97
688331	荣昌生物	买入	-1.84	-1.76	-1.21	-0.45	-42.22	-36.81	-53.84	-143.29	64.96
002821	凯莱英	买入	8.93	6.63	6.22	7.97	16.59	22.07	23.51	18.35	146.21
300363	博腾股份	持有	3.67	1.29	1.37	1.79	11.12	22.77	21.5	16.46	29.44
1093.HK	石药集团	买入	0.51	0.53	0.59	0.65	1.64	3.25	0.95	0.95	6.82
6990.HK	科伦博泰生物	买入	-	-0.83	-2.42	-1.57		-1.26	-	-1.61	83

资料来源：iFinD，太平洋研究院整理

投资评级说明

1、行业评级

看好：预计未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5%以上；
中性：预计未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数－5%与 5%之间；
看淡：预计未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数 5%以下。

2、公司评级

买入：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 15%以上；
增持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5%与 15%之间；
持有：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与 5%之间；
减持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于-5%与-15%之间；
卖出：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅低于-15%以下。

销 售 团 队

职务	姓名	手机	邮箱
全国销售总监	王均丽	13910596682	wangjl@tpyzq.com
华北销售总监	成小勇	18519233712	chengxy@tpyzq.com
华北销售	常新宇	13269957563	changxy@tpyzq.com
华北销售	佟宇婷	13522888135	tongyt@tpyzq.com
华北销售	王辉	18811735399	wanghui@tpyzq.com
华北销售	巩赞阳	18641840513	gongzy@tpyzq.com
华东销售	徐丽闵	17305260759	xulm@tpyzq.com
华东销售	胡亦真	17267491601	huyz@tpyzq.com
华东销售	李昕蔚	18846036786	lixw@tpyzq.com
华东销售	张国锋	18616165006	zhanggf@tpyzq.com
华东销售	胡平	13122990430	huping@tpyzq.com
华东销售	周许奕	021-58502206	zhouxuyi@tpyzq.com
华东销售	丁锟	13524364874	dingkun@tpyzq.com
华南销售副总监	查方龙	18565481133	zhafl@tpyzq.com
华南销售	张卓粤	13554982912	zhangzy@tpyzq.com
华南销售	何艺雯	13527560506	heyw@tpyzq.com
华南销售	郑丹璇	15099958914	zhengdx@tpyzq.com

太平洋证券
PACIFIC SECURITIES

研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话： 95397

投诉邮箱： kefu@tpyzq.com

重要声明

太平洋证券股份有限公司具有经营证券期货业务许可证，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

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