

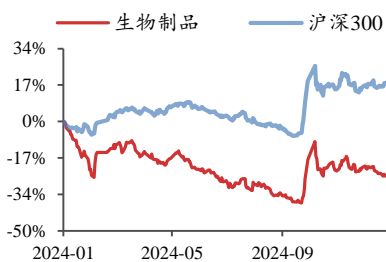
## 生物制品

2024年12月30日

投资评级：看好（维持）

——行业深度报告

### 行业走势图



数据来源：聚源

### 相关研究报告

《双抗&CAR-T：新一代BCDT疗法新星，进军千亿免疫蓝海市场—行业深度报告》-2024.12.7

《过敏类疾病：2型免疫通路失衡带来的百亿蓝海市场—行业深度报告》-2024.1.10

《掘金蓝海市场，RSV疫苗前景广阔—行业深度报告》-2024.1.7

## DLL3：SCLC高表达明星靶点，多款国产新药未来可期

余汝意（分析师）

yuruyi@kysec.cn

证书编号：S0790523070002

汪晋（联系人）

wangjin3@kysec.cn

证书编号：S0790123050021

### ● DLL3：SCLC高表达明星靶点，重磅BD交易频出

DLL3为一种附着在细胞表面的单次跨膜蛋白，属于Notch配体家族中的一员，与SCLC细胞增殖、迁移和侵袭能力的增强密切相关。DLL3在80%的SCLC患者中高表达，而在正常组织中少量表达甚至不表达，为靶向治疗提供了较好的解决方案。DLL3领域重磅BD交易频出，2016年艾伯维以58亿美元收购Stemcentrx管线中当时还处于II期临床的DLL3 ADC产品Rova-T；2023年11月至今，DLL3领域共有4起超1亿美元的重磅交易，研发景气度持续提升。

针对DLL3靶点，目前已开发出了ADC、双抗/三抗、CAR-T等多种疗法，通过特异性靶向DLL3靶点杀伤肿瘤细胞。目前仅安进制药的CD3/DLL3双抗产品塔拉妥单抗获批上市，其余管线均在II期临床及之前，靶点竞争格局较好。

### ● SCLC：侵袭性强、预后较差，DLL3靶向药物或为二三线治疗提供新途径

小细胞肺癌（SCLC）是一种起源于支气管黏膜或腺体的肺恶性肿瘤，约占肺癌总体病例的15%。相较于非小细胞肺癌（NSCLC），小细胞肺癌的侵袭性强，早期即可发生远处转移，预后相对更差。针对局限期SCLC，目前还是以手术切除、辅助放疗、辅助化疗作为常见疗法。针对广泛期SCLC，免疫治疗联用化疗方案是一线标准疗法；二线治疗将伊立替康、芦比替定等化疗方案作为标准疗法。DLL3在80%的SCLC患者中高表达，靶向药物或为二三线治疗提供新途径。

### ● DLL3靶点已有1款产品获批上市，多款早研管线疗效优异

艾伯维重磅产品DLL3 ADC Rova-T研发失败由临床方案设计、分子结构设计等多因素造成，我们认为并不能证明DLL3靶点的成药性问题。塔拉妥单抗（CD3/DLL3双抗）已于2024年5月获FDA批准上市，三线治疗SCLC mPFS约3-5m；相较于塔拉妥单抗，泽璟制药的ZG006（CD3/DLL3/DLL3三抗）与再鼎医药的ZL-1310（DLL3 ADC）表现出了更优异的响应率（ORR分别为66.70%与74.00%），且安全性整体良好，未来具有较大的临床开发潜力。

### ● 投资建议

SCLC侵袭性较强、预后相对较差，目前二三线治疗缺乏有效靶向治疗药物。DLL3在80%的SCLC患者中高表达，为靶向治疗提供了较好的解决方案。目前针对该靶点仅1款产品获批上市，竞争格局好。随着该领域未来越来越多管线布局及早研数据读出，赛道景气度预计持续提升，相关标的有望受益。

**推荐标的：**泽璟制药-U；**受益标的：**恒瑞医药、百济神州-U、中国生物制药、信达生物、百利天恒-U、再鼎医药。

**风险提示：**创新药研发热度下滑、药物临床研发失败、药物安全性风险等。

## 目 录

1、 DLL3: SCLC 高表达明星靶点, 重磅 BD 交易频出 .....	3
2、 SCLC 预后差, DLL3 靶向药物或为二三线治疗提供新途径 .....	7
2.1、 SCLC: 侵袭性强, 约占肺癌总体病例的 15% .....	7
2.2、 DLL3 靶点已有 1 款产品获批上市, 多款早研管线疗效优异 .....	7
2.2.1、 Tarlatamab: 首个获批用于治疗 SCLC 的 DLL3 靶向 TCE 双抗 .....	9
2.2.2、 ZG006: 全球首个 DLL3 三抗产品, 早研数据优异 .....	10
2.2.3、 Rova-T: 原 DLL3 ADC 重磅产品, 多因素造成临床研发失败 .....	11
2.2.4、 ZL-1310: 潜力较大的 DLL3 ADC 管线, 早研数据亮眼 .....	12
3、 投资建议 .....	13
4、 风险提示 .....	15

## 图表目录

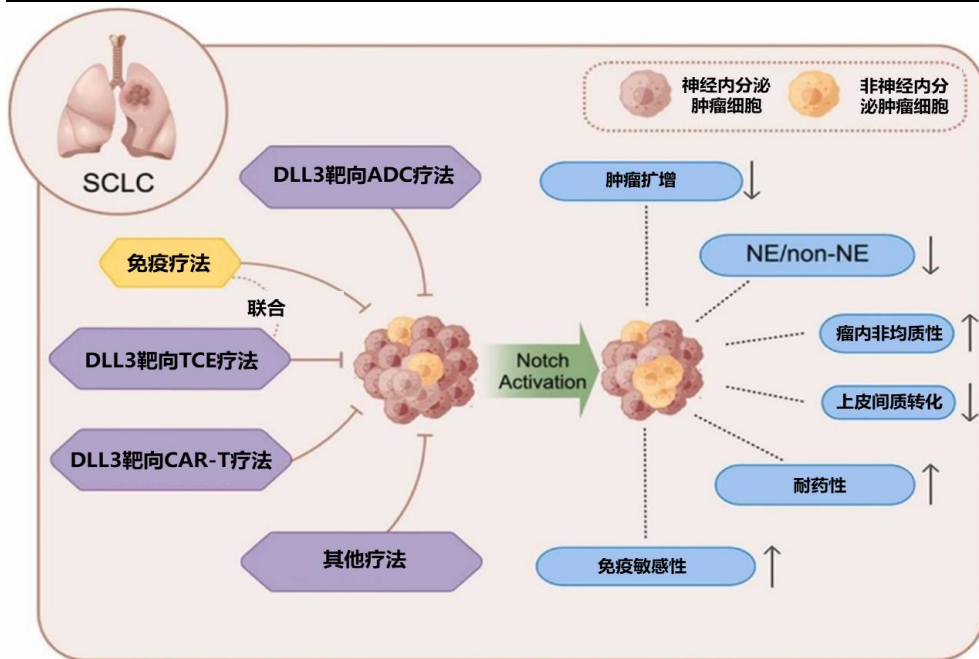
图 1: DLL3 在 80% 的 SCLC 患者中高表达, 为靶向治疗提供了解决方案 .....	3
图 2: 小细胞肺癌约占肺癌总体病例的 15%, 侵袭性强、预后相对更差 .....	7
图 3: DLL3 双抗/多抗能够将 T 细胞聚集并杀伤 SCLC 肿瘤细胞 .....	9
图 4: Tarlatamab 展现优异的临床疗效 .....	9
图 5: Tarlatamab 上市说明书被 FDA 打上黑框警告 .....	9
图 6: ZG006 能够结合 DLL3 靶点两个不同的表位 .....	10
图 7: ZG006 针对 SCLC 患者疗效优异 .....	10
图 8: ZG006 安全性优异, CRS 整体可控 .....	10
图 9: Rova-T 是第一个进入 III 期阶段的 DLL3 ADC .....	11
图 10: III 期临床中 Rova-T 未显示出明显生存受益, 且毒副作用较大 .....	11
图 11: ZL-1310 采用喜树碱衍生物作为毒素, DAR 值为 8 .....	12
图 12: ZL-1310 的 19 例 SCLC 患者中有 14 例实现 PR, ORR 约 74% .....	13
图 13: ZL-1310 预计将持续一线/二线 SCLC 以及其他 DLL3 高表达肿瘤的临床试验 .....	13
表 1: 2024 年 DLL3 靶点领域催化剂不断, 研发热情持续升温 .....	4
表 2: DLL3 领域重磅 BD 交易频出 .....	5
表 3: 针对 DLL3 靶点, 目前已开发出了 ADC、双抗/三抗、CAR-T 等多种疗法 .....	6
表 4: 相较于塔拉安单抗, 泽璟制药的 ZG006 与再鼎医药的 ZL-1310 表现出了更优异的响应率 .....	7
表 5: 安进的 CD3/DLL3 双抗 Tarlatamab 于 2024 年 5 月获 FDA 加速批准上市 .....	9
表 6: 多因素导致 Rova-T 临床研发失败 .....	12
表 7: 国内多家上市企业围绕 DLL3 靶点进行布局 .....	14
表 8: 随着 DLL3 领域未来越来越多管线布局及早研数据读出, 赛道景气度预计持续提升, 相关标的有望受益 .....	14

## 1、DLL3: SCLC 高表达明星靶点，重磅 BD 交易频出

Delta 样配体 (Delta-Like Ligand 3, DLL3) 为一种附着在细胞表面的单次跨膜蛋白，属于 Notch 配体家族中的一员，驱动小细胞肺癌 (SCLC) 疾病进展和肿瘤细胞存活。Notch 信号通路积极参与了 SCLC 的 NE 分化、NE 可塑性、细胞增殖、肿瘤亚型转移等特征，如 EMT 和化疗耐药；配体 DLL3 通过和 Notch 受体结合，抑制 Notch 信号通路，与 SCLC 细胞增殖、迁移和侵袭能力的增强密切相关。

DLL3 在 80% 的 SCLC 患者中高表达，而在正常组织中少量表达甚至不表达，这为靶向治疗提供了较好的解决方案。针对 DLL3 靶点，目前已开发出了 ADC、双抗/三抗、CAR-T 等多种疗法，通过特异性靶向 DLL3 靶点杀伤肿瘤细胞。

图1: DLL3 在 80% 的 SCLC 患者中高表达，为靶向治疗提供了解决方案



资料来源:《Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer》Huan Zhang 等

DLL3 靶点研究开发已有超 20 年历史，2006 年 Ayyanan 等人发现增加的 Wnt 信号通过 Notch 依赖机制触发人类乳腺上皮细胞的肿瘤转化，揭示了 DLL3 在肿瘤发生中的作用。2016 年，艾伯维以 58 亿美元收购 Stemcentrx 管线中的 DLL3 ADC 产品 Rova-T，靶点关注度持续提升；2019 年，由于 Rova-T 在临床试验中表现不佳，艾伯维停止研发 Rova-T。2024 年，安进的 CD3/DLL3 双抗 tarlatamab 获 FDA 加速批准上市，再鼎医药的 DLL3 ADC 与泽璟制药的 CD3/DLL3/DLL3 三抗早研数据疗效优异，DLL3 靶点研发持续升温。

**表1: 2024 年 DLL3 靶点领域催化剂不断, 研发热情持续升温**

时间	事件
2000	Bulman 等人在《Nature Genetics》杂志上发表文章, 指出 DLL3 基因的突变会导致人类轴向骨骼缺陷
2006	Ayyanan 等人在《Proceedings of the National Academy of Sciences》上发表文章, 发现增加的 Wnt 信号通过 Notch 依赖机制触发人类乳腺上皮细胞的肿瘤转化, 这进一步揭示了 DLL3 在肿瘤发生中的作用
2015	Saunders 等人在《Science Translational Medicine》上发表文章, 发现 DLL3 ADC 在体内可以根除高级别肺神经内分泌肿瘤起始细胞, 这是 DLL3 作为肿瘤治疗靶点的重要研究
2016	艾伯维以 58 亿美元收购 Stemcentrx 管线中的 DLL3 ADC 产品 Rova-T
2017	Deng 等人在《Biochemical and Biophysical Research Communications》上发表文章, 发现 DLL3 在小鼠肺癌细胞中促进肿瘤生长并抑制 Notch 信号
2018	Hu 等人在《Journal of Southern Medical University》上发表文章, 研究了 DLL3 在体外促进胃癌细胞增殖的能力
2019	Rova-T (DLL3 ADC) 在临床试验中的表现不佳, 艾伯维停止研发 Rova-T
2020	安进 (Amgen) 的 CD3/DLL3 双抗 tarlatamab (AMG 757) 传来积极消息, DLL3 靶点热度持续升温
	安进的 CD3/DLL3 双抗 tarlatamab 凭借 II 期研究数据获 FDA 加速批准上市, 用于治疗铂类化疗期间或之后疾病进展的广泛期小细胞肺癌
2024	再鼎医药的 DLL3 ADC 产品 ZL-1310 在 I 期临床试验中展现出显著的疗效和良好的安全性
	泽璟制药的 CD3/DLL3/DLL3 三抗在 I 期临床试验中展现出优异的疗效与安全性

资料来源: 各公司官网、各学术期刊等、开源证券研究所

DLL3 领域重磅 BD 交易频出。2016 年, 艾伯维以 58 亿美元收购 Stemcentrx 管线中当时还处于 II 期临床的 DLL3 ADC 产品 Rova-T, 创下 DLL3 领域最大 BD 交易。2023 年 11 月至今, DLL3 领域共有 5 起超 1 亿美元的重磅交易, 其中诺华制药在该靶点领域加速布局, 分别以 11.1 亿美元与 17.5 亿美元总交易额引进传奇生物的 DLL3 CAR-T 与 Mariana Oncology 的 DLL3 靶向肽核药, 持续布局 DLL3 领域相关早研产品。

**表2: DLL3 领域重磅 BD 交易频出**

转让方	受让方	交易时间	涉及药物	药物靶点	分子类型	适应症	交易时研发状态	首付/亿美元	里程碑付款/亿美元	交易总额/亿美元	其他交易细则
恒瑞医药	IDEAYA Biosciences	2024-12-29	SHR-4849	DLL3	ADC	实体瘤	临床 I 期	0.75	9.7	10.45	净销售额一到两位数百分比的销售提成
默沙东制药	第一三共株式会社	2024-08-06	HPN328	CD3/DLL3/Albumin	三抗	前列腺神经内分泌肿瘤/神经内分泌肿瘤/小细胞肺癌	临床 I/II 期	1.7	-	-	特许权使用费: based on sales
Mariana Oncology	诺华制药	2024-05-02	MC-339	DLL3	核药/多肽	结肠癌/小细胞肺癌	临床前	10	7.5	17.5	-
Harpoon Therapeutics	默沙东制药	2024-01-08	HPN328	CD3/DLL3/Albumin	三抗	前列腺神经内分泌肿瘤/神经内分泌肿瘤/小细胞肺癌	临床 I/II 期	-	-	6.8	-
			HPN217	CD3/BCMA/Albumin	三抗	多发性骨髓瘤	临床 I 期	-	-	-	-
			HPN601	EPCAM/Albumin/CD3	三抗	实体瘤	临床前	-	-	-	-
南京传奇生物	诺华制药	2023-11-13	LB2102	DLL3	CAR-T	肺大细胞神经内分泌癌	临床 I 期	1	10.1	11.1	-
安进制药	百济神州	2019-10-31	塔拉妥单抗等 20 款药物	DLL3/CD3	双抗	小细胞肺癌	临床 I 期	-	-	-	其他交易额: 2700 百万美元
Allogene Therapeutics, 瓴路药业	Allogene Overland Biopharm	2020-12-15	ALLO-213 等 5 款 CAR-T 产品	DLL3	CAR-T	小细胞肺癌	-	0.4	0.77	1.17	-
Stemcentrx	艾伯维	2016-04-28	rova Ipituzumab tesirine	DLL3	ADC	小细胞肺癌	临床 II 期	-	-	58	-

资料来源: Insight、开源证券研究所

针对 DLL3 靶点, 目前仅安进制药的 CD3/DLL3 双抗产品塔拉妥单抗获批上市,

其余管线均在 II 期临床及之前，靶点竞争格局较好。除塔拉妥单抗外，DLL3 的双抗/多抗产品进度较快的有 BI 的 CD3/DLL3 双抗、默沙东的 CD3/DLL3/Albumin 三抗、泽璟制药的 CD3/DLL3/DLL3 三抗，均已进入 II 期临床；DLL3 ADC 进度较快的有再鼎医药、张江生物、信达生物与百利天恒的产品，均已进入 I 期临床；针对 DLL3 CAR-T，安进制药与传奇生物也均有布局。

**表3: 针对 DLL3 靶点，目前已开发出了 ADC、双抗/三抗、CAR-T 等多种疗法**

分子类型	管线	公司	靶点	适应症	海外最快阶段	最早公示时间	国内最快阶段	最早公示时间
	塔拉妥单抗	安进制药 (orig); 百济神州 (orig)	DLL3 CD3	小细胞肺癌	获批上市	2024.05	临床 III 期	2023.02
	Obrixtamig	Oxford BioTherapeutics (orig) / 勃林格殷格翰 (lic)	DLL3 CD3	小细胞肺癌 神经内分泌肿瘤	临床 II 期	2023.05	临床 II 期	2023.05
双抗	PT217	Phanes Therapeutics (orig) / 凡恩世 (orig)	DLL3 CD47	小细胞肺癌等 实体瘤	临床 I 期	2022.12	临床 I 期	2024.08
	QLS31904	齐鲁制药 (orig)	DLL3 CD3	非小细胞肺癌 神经内分泌肿瘤 实体瘤			临床 I 期	2022.07
	HPN328	默沙东 (orig) / Harpoon Therapeutics (orig) / 第一三共 (lic)	CD3 DLL3 Albumin	小细胞肺癌 神经内分泌肿瘤 前列腺神经内分泌肿瘤	临床 II 期	2020.07		
三抗	ZG006	泽璟制药 (orig)	CD3 DLL3 DLL3	小细胞肺癌 神经内分泌肿瘤			临床 II 期	2023.08
	RO7616789	罗氏制药 (orig)	DLL3 4-1BB CD3	小细胞肺癌 神经内分泌肿瘤	临床 I 期	2022.11		
	ZL-1310	宜联生物 (orig) / 再鼎医药 (lic)	DLL3	小细胞肺癌	临床 I 期	2023.12	临床 I 期	2023.12
	FZ-AD005	张江生物 (orig)	DLL3	小细胞肺癌 肺大神经内分泌肿瘤 实体瘤			临床 I 期	2024.05
ADC	BL-M14D1	百利天恒 (orig)	DLL3	非小细胞肺癌 神经内分泌肿瘤 实体瘤			临床 I 期	2024.07
	IBI3009	信达生物 (orig)	DLL3	小细胞肺癌 神经内分泌肿瘤 前列腺神经内分泌肿瘤	临床 I 期	2024.09	临床 I 期	2024.09
	AMG-119	安进制药 (orig) / 百济神州 (lic)	DLL3	小细胞肺癌	临床 I 期	2018.01		
CAR-T	LB2102	传奇生物 (orig) / 诺华 (lic)	DLL3	小细胞肺癌/肺大细胞 神经内分泌瘤	临床 I 期	2023.01		
	BHP01	倍特药业 (orig)	PD-L1 DLL3	小细胞肺癌	临床 I 期	2024.04		
CAR-NK	DLL3-CAR-N K Cells	天津市肿瘤医院 (orig)	DLL3	小细胞肺癌	临床 I 期	2022.08		

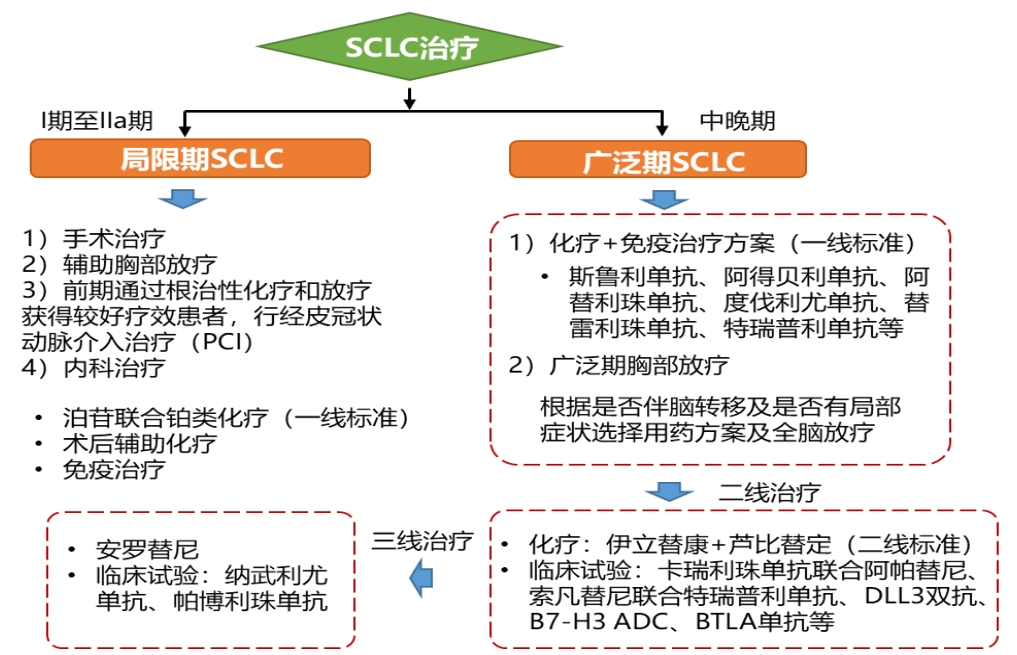
资料来源: Insight、开源证券研究所

## 2、SCLC 预后差, DLL3 靶向药物或为二三线治疗提供新途径

### 2.1、SCLC: 侵袭性强, 约占肺癌总体病例的 15%

小细胞肺癌 (SCLC) 是一种起源于支气管黏膜或腺体的肺恶性肿瘤, 属于高级别神经内分泌肿瘤, 约占肺癌总体病例的 15%。相较于非小细胞肺癌 (NSCLC), 小细胞肺癌的侵袭性强, 早期即可发生远处转移, 预后相对更差。针对局限期 SCLC, 目前还是以手术切除、辅助放疗、辅助化疗作为常见疗法。针对广泛期 SCLC, 免疫治疗联用化疗方案是一线标准疗法; 二线治疗将伊立替康、芦比替定等化疗方案作为标准疗法, 也推荐患者加入以靶向药物与免疫疗法为主的临床试验。

图2: 小细胞肺癌约占肺癌总体病例的 15%, 侵袭性强、预后相对更差



资料来源:《CSCO 小细胞肺癌诊疗指南 (2024 版)》、开源证券研究所

### 2.2、DLL3 靶点已有 1 款产品获批上市, 多款早研管线疗效优异

针对 DLL3 靶点, 目前已有三抗、双抗、ADC 等多种形式药物进行布局。塔拉妥单抗 (CD3/DLL3 双抗) 是目前唯一获批上市的 DLL3 靶向药物, 三线治疗 SCLC mPFS 约 3-5m; 相较于塔拉妥单抗, 泽璟制药的 ZG006 (CD3/DLL3/DLL3 三抗) 与再鼎医药的 ZL-1310 (DLL3 ADC) 表现出了更优异的响应率 (ORR 分别为 66.70% 与 74.00%), 且安全性整体良好, 未来具有较大的临床开发潜力。

表4: 相较于塔拉妥单抗, 泽璟制药的 ZG006 与再鼎医药的 ZL-1310 表现出了更优异的响应率

分子类型	产品	靶点	临床试验编号	适应症	患者人数	患者基线	试验方案	ORR	DCR	mPFS	安全性数据
三抗	HPN 328	CD3/DLL3 /Albumin	NCT04 471727	SCLC	28	脑转移患者; 中位 2 线治疗, 100%含铂药物经治, 96%PD1/PD-L1 抗体经治	HPN328 QW or Q2W	37.00%	78.00%		TRAE 96%
					21	非脑转移患者; 中位 2		19.00%	48.00%	TRAE 95%	

					线治疗, 100%含铂经治, 96%PD1/PD-L1 抗体经治			%	
ZG006	CD3/DLL3 /DLL3	NCT05 978284	晚期 SCLC +神经内分泌肿瘤	24	50%二线, 29.2%大于等于三线; 54%既往接受过免疫检查点抑制剂治疗; 75%患者为 DLL3 中低表达甚至不表达	0.1-60mg ZG006 爬坡; 评估 21 例 SCLC 患者			绝大多数为 1/2 级 TRAE; 3 级 CRS 1 例; 未发现 DLTs 与药物相关中断治疗
				9	7 例 (77.8%) 为 DLL3 中低表达患者	10mg 以上 ZG006	66.70%	88.90%	
		NCT05 060016 (FDA 官网)	小细胞肺癌	99	100%含铂药物经治, 复发扩散期 SCLC	1mg+10mg QW 塔拉妥单抗			总体 40%; 铂敏感: 52%; 铂耐药: 31%; mDoR : 9.7m
塔拉妥单抗	CD3/DLL3	NCT05 060016 (2024 ASCO)	小细胞肺癌	186	中位二线经治; 29%脑转移	双剂量组: 10mg or 100mg 塔拉妥单抗	脑转移: 45.3% 非脑转移: 32.6%	脑转移: 5.6m 非脑转移: 3.9m	3 级及以上 TRAE: 100mg 组脑转移 9.4%、非脑转移 1.8%
双抗		NCT03 319940	小细胞肺癌	107	中位二线经治; 49.5%PD-1/PD-L1 经治	双剂量组: 10mg or 100mg 塔拉妥单抗	23.40%	mDOR : 12.3m mPFS: 3.7m	90.7% TRAE; 52% CRS; 3 级及以上 TRAE: 30.8%
		NCT04 702737	前列腺神经内分泌肿瘤	40	中位三线经治	塔拉妥单抗	10.50%	1.9m	100% TRAE; 65%CRS, 1 例 3 级 CRS
				18	其中: DLL3 表达阳性		22.20%	3.75m	
Obrix tamig	CD3/DLL3	NCT04 429087	神经内分泌肿瘤	129	70%≥二线治疗; 49% PD1/PD-L1 抗体经治	多剂量 Obrix tamig: 评估 46 例肺外神经内分泌肿瘤患者	22.00%	41.00%	17%3 级 TRAE
ADC	ZL-1 310	DLL3 NCT06 179069	SCLC	25	100%含铂经治, 92%既往接受过免疫检查点抑制剂治疗; 56%二线及以上经治; 28%存在脑转移; 84.2%在 DLL3 表达中有 H 评分	0.8mg/1.6/2.0/2.4mg/kg ZL-1310	74.00%		84% TRAE; 20%3 级及以上 TRAE, 药物相关中断治疗约 8%, 2.4mg/kg 出现 DLT

资料来源: Insight、开源证券研究所

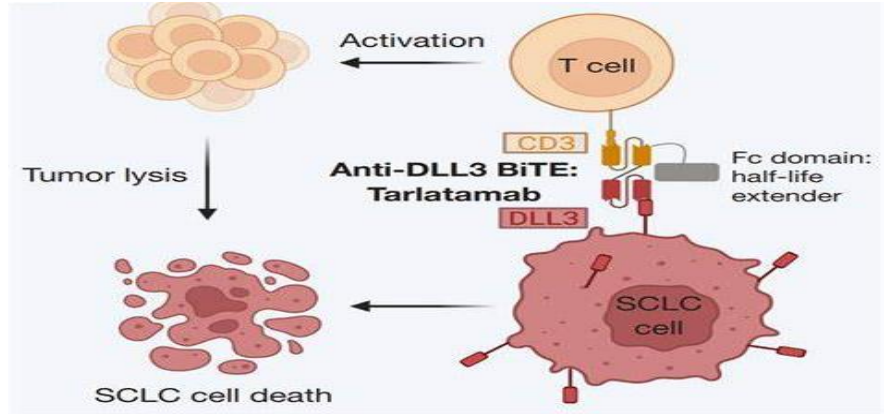
请务必参阅正文后面的信息披露和法律声明



2.2.1、Tarlatabab: 首个获批用于治疗 SCLC 的 DLL3 靶向 TCE 双抗

DLL3 双抗/多抗可以与癌细胞上的 DLL3 与 T 细胞上的 CD3 相结合, 将 T 细胞聚集到 SCLC 肿瘤细胞周边, 激活 T 细胞来杀伤肿瘤细胞。2024 年 5 月, 安进的 CD3/DLL3 双抗 Tarlatabab 获 FDA 加速批准, 用于治疗在铂类化疗期间或之后病情进展的广泛期 SCLC, 这也是目前首个获批用于治疗 SCLC 的 DLL3 靶向 TCE 双抗。

图3: DLL3 双抗/多抗能够将 T 细胞聚集并杀伤 SCLC 肿瘤细胞



资料来源: MedSci 官网

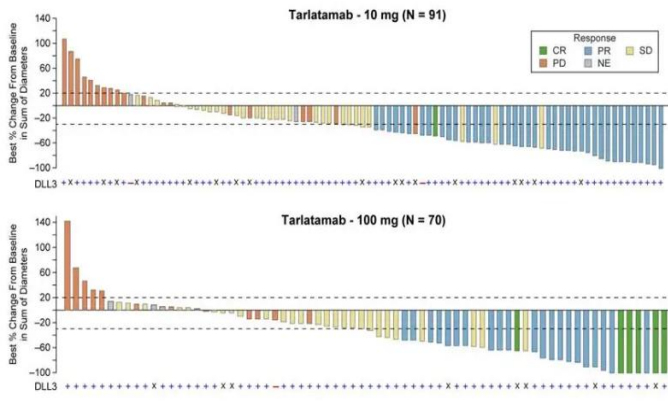
表5: 安进的 CD3/DLL3 双抗 Tarlatabab 于 2024 年 5 月获 FDA 加速批准上市

靶点	技术形式	美国定价	给药方式	适应症	境外	中国
CD3/DLL3	双抗	15804.5 美元	爬坡期	小细胞肺癌	获批上市 (2024.05)	III 期 (2023.02)
		/10mg	2w+10mg q2w	前列腺神经内分泌肿瘤	临床 I 期 (2021.01)	-

资料来源: Insight、开源证券研究所

Tarlatabab 的早期数据结果表明 (NCT05060016, 2024ASCO), 针对中位二线经治伴部分脑转移的 SCLC 患者, Tarlatabab 展现出较好的临床疗效; 脑转组 ORR 约 45.3%, mPFS 约 5.6m, 10mg 组 mOS 约 14.3m。由于 Tarlatabab 在临床试验中有诱发细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经毒性的可能性, Tarlatabab 上市说明书被 FDA 贴上黑框警告的标签, 长期安全性还有待观察。

图4: Tarlatabab 展现优异的临床疗效



资料来源: 《The New England Journal of Medicine》

图5: Tarlatabab 上市说明书被 FDA 打上黑框警告

**WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME**  
 See full prescribing information for complete boxed warning.

Cytokine release syndrome (CRS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving IMDELLTRA. Initiate treatment with the IMDELLTRA using step-up dosing schedule to reduce the incidence and severity of CRS. Withhold IMDELLTRA until CRS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.5, 5.1)

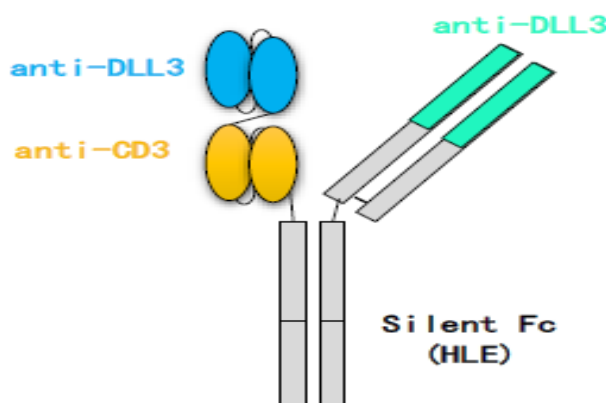
Neurologic toxicity including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), including serious or life-threatening reactions, can occur in patients receiving IMDELLTRA. Monitor patients for signs or symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment and treat promptly. Withhold IMDELLTRA until ICANS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.5, 5.2)

资料来源: 塔拉妥单抗上市说明书

2.2.2、ZG006：全球首个 DLL3 三抗产品，早研数据优异

ZG006 是泽璟制药自主设计的三抗产品，除了能够靶向 CD3 外，还能够结合 DLL3 两个不同表位，对 DLL3 靶点具有更强的结合亲和力。通过靶向 CD3 与 DLL3，ZG006 能够将肿瘤细胞和 T 细胞结合，起到 T 细胞介导的肿瘤细胞杀伤功效。ZG006 目前国内处于三线 SCLC 的 II 期入组过程中，美国已于 2023 年 4 月获批 IND。

图6：ZG006 能够结合 DLL3 靶点两个不同的表位



资料来源：泽璟制药公告

根据 ESMO 2024 数据，24 例入组 SCLC 患者中，50% 经历过二线治疗，54% 既往接受过免疫检查点抑制剂治疗，75% 患者为 DLL3 中低表达甚至不表达。ZG006 10 mg 及更高剂量的 9 例 SCLC 受试者中（7 例为 DLL3 中低表达患者），ORR 约 66.7%，DCR 约 88.9%；ZG006 安全性整体优异，24 例受试者中绝大多数治疗相关不良事件（TRAEs）的严重程度为 1 级或 2 级。最常见的 TRAEs 为发热、贫血和 CRS，其中三级 CRS 仅 1 例。

图7：ZG006 针对 SCLC 患者疗效优异

小细胞肺癌受试者疗效				
	10 mg	30 mg	60 mg	In total
可评估患者, n	4	2	3	9
CR, n	0	0	0	0
PR, n	3	1	2	6
SD, n	0	1 (缩瘤 SD)	1 (缩瘤 SD)	2
PD, n	1*	0	0	1
ORR (%)	75.0%	50.0%	66.7%	66.7%
DCR (%)	75.0%	100.0%	100.0%	88.9%

资料来源：泽璟制药公告

图8：ZG006 安全性优异，CRS 整体可控

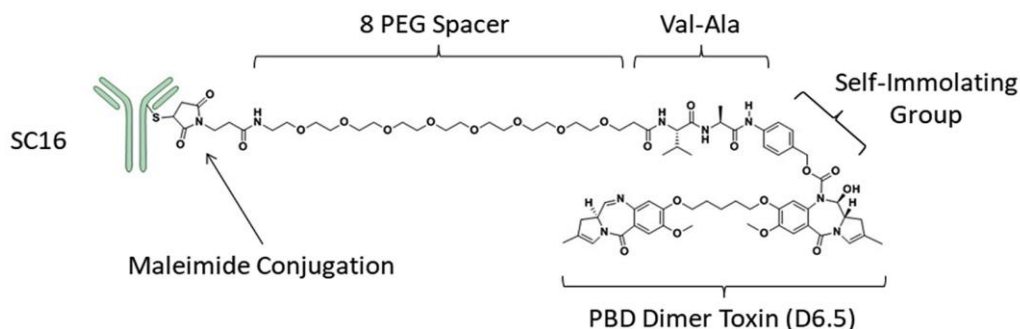
TRAE (≥20%)	不良反应	患者(n=24)	发生率 (%)
发热		17	70.8%
贫血		11	45.8%
CRS		11	45.8%
白细胞计数下降		10	41.7%
乏力		8	33.3%
丙氨酸氨基转移酶升高		8	33.3%
恶心		8	33.3%
低蛋白血症		7	29.2%
疼痛		7	29.2%
中性粒细胞计数降低		7	29.2%
便秘		6	25.0%
食欲下降		5	20.8%
呕吐		5	20.8%
低钠血症		5	20.8%
3级以上 TRAE			
淋巴细胞计数下降		2	8.3%
中性粒细胞计数降低		1	4.2%
虚弱		1	4.2%
CRS		1	4.2%

资料来源：泽璟制药公告

### 2.2.3、Rova-T: 原 DLL3 ADC 重磅产品, 多因素造成临床研发失败

2016 年, 艾伯维花费 58 亿美元收购了 Stemcentrx, 获得其用于治疗 SCLC 的 DLL3 ADC Rova-T。该产品是最早进入临床的 DLL3 靶向药物, 也是第一个进入 III 期阶段的 DLL3 ADC。Rova-T 由人源化 DLL3 单抗、可裂解 linker 和吡咯并苯二氮卓类衍生物 (PBD) 毒素组成, DAR 值为 2。

图9: Rova-T 是第一个进入 III 期阶段的 DLL3 ADC



资料来源: 《All That Glitters Is Not Gold: The Story of Rovalpituzumab Tesirine in SCLC》Dipesh Uprety 等

2019 年, 由于 III 期临床中 Rova-T 未显示出明显生存受益, 且毒副作用较大, 艾伯维宣布终止对 Rova-T 的开发。我们推测, Rova-T 研发失败由临床方案设计、分子结构设计等多因素造成, 不能证明 DLL3 靶点的成药性问题。首先, Rova-T 临床方案设计较为激进, 直接从 I 期小规规模本试验转向大型注册 III 期研究, 缺乏 II 期对剂量、适应症亚型等探索; 其次, 分子结构设计中, DAR 值较小导致每个抗体分子携带的毒素含量较低, Linker 易提早断裂, 将透膜性较强的 PBD 毒素释放至正常组织细胞中, 造成较大不良反应。

图10: III 期临床中 Rova-T 未显示出明显生存受益, 且毒副作用较大

Study	Population	N	RR (%)	PFS (mo)	OS (mo)	G ≥ 3 AEs (%)
Phase 1 (11)	Second/third line	74 DLL3 high: 67%	18 <sup>a</sup> High DLL3: 38	2.8 <sup>d</sup> High DLL3: 4.6	4.6/1-y OS: 18% High DLL3: 5.8/1-y OS: 32%	38
Phase 1 (15) Cohorts 1, 2, 4 <sup>b</sup> : Rova-T	First line	26 DLL3 high 12	58 50	NR 5.2	NR 10.3	67 43
Cohort 3 <sup>b</sup> : Rova-T + CT		14				
TRINITY phase 2 (10)	Third line	339 DLL3 +	12.4 DLL3 high: 70% High DLL3: 14.3	3.5 High DLL3: 3.8	5.6 High DLL3: 5.7	63
Phase 1/2 with ICI <sup>14</sup> Cohort 1: Rova-T + N	≥Second line	30 (50% high) 12 (67% high)	28 36	4.8 4.1	7.4 11.0	64
Cohort 2: Rova-T + N + I						
TAHOE phase 3 (13) Rova-T vs. topotecan	Second Line High DLL3	444	15 vs. 21	3.0 vs. 4.3 HR 1.51 [1.22-1.87]	6.3 vs. 8.6 HR 1.46 [1.17-1.82]	64 vs. 88
MERU phase 3 (12) Rova-T vs. placebo	Maintenance	748 DLL3 high: 61%	9 vs. 4	3.7 vs. 1.4 HR 0.48 [0.44-0.68]	8.8 vs. 9.9 HR 1.12 [0.92-1.36]	59 vs. 30

资料来源: 《All That Glitters Is Not Gold: The Story of Rovalpituzumab Tesirine in SCLC》Dipesh Uprety 等

表6: 多因素导致 Rova-T 临床研发失败

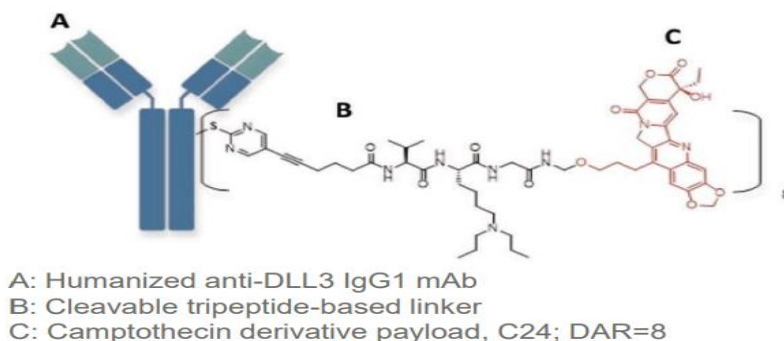
失败因素	具体原因解读
临床方案设计	直接从 I 期小规模样本试验转向大型注册 III 期研究，缺乏 II 期对剂量、适应症亚型等探索，造成试验的失败
DAR 值	Rova-T 的 DAR 值仅为 2，每个抗体分子携带的毒素含量较低，造成疗效不足
分子结构	Linker 由马来酰亚胺连接子、聚乙烯链与 cathepsin B 敏感的缬氨酸-丙氨酸二肽构成。该 Linker 容易提早断裂，将毒素释放至正常组织细胞中，造成较大的不良反应
设计	采用 DNA 损伤剂吡咯并苯并二氮杂（PBD）二聚体细胞毒素，透膜效果好，毒素的渗漏到正常组织造成较大的细胞毒副作用

资料来源：《All That Glitters Is Not Gold: The Story of Rovalpituzumab Tesirine in SCLC》Dipesh Uprety 等、开源证券研究所

### 2.2.4、ZL-1310：潜力较大的 DLL3 ADC 管线，早研数据亮眼

ZL-1310 是另一款靶向 DLL3 的 ADC 分子，采用拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物作为毒素，并选择蛋白酶可裂解三肽作为 Linker，DAR 值为 8。ZL-1310 最早由宜联生物的 ADC 技术平台研发；2023 年 4 月再鼎医药与宜联生物达成战略合作，将负责 ZL-1310 后续全球所有的临床开发与商业化，目前管线已推进至 I 期临床，早研数据整体优异。

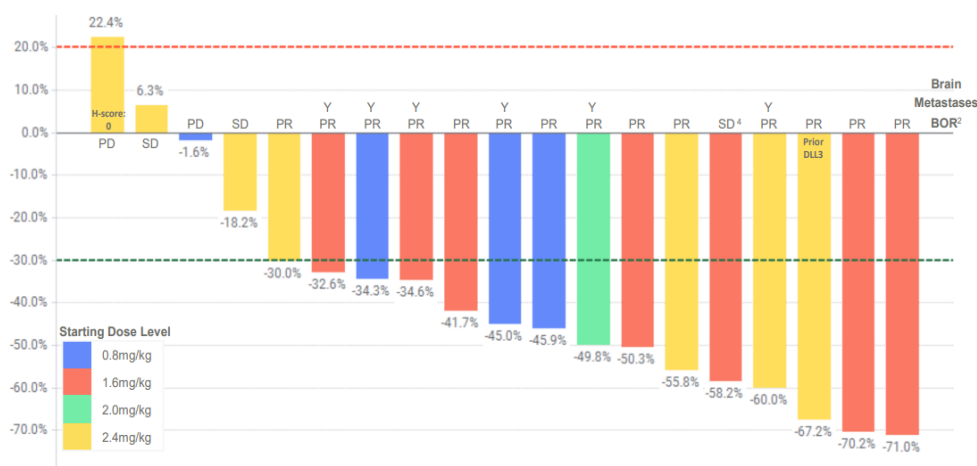
图11: ZL-1310 采用喜树碱衍生物作为毒素，DAR 值为 8



资料来源：再鼎医药公告

ENA2024 大会上，ZL-1310 早研数据读出，整体临床疗效优异。25 例复发难治 SCLC 患者中，100% 含铂经治，92% 既往接受过免疫检查点抑制剂治疗，56% 二线及以上经治。19 例可评估患者中，有 14 例实现 PR，ORR 约 74%；安全性看，TRAE 约 84%，3 级及以上 TRAE 约 20%，药物相关中断治疗约 8%，2.4mg/kg 出现 DLT。

图12: ZL-1310 的 19 例 SCLC 患者中有 14 例实现 PR, ORR 约 74%



资料来源: 再鼎医药公告

ZL-1310 预计将持续一线/二线 SCLC 以及其他 DLL3 高表达肿瘤的临床试验。ZL-1310 针对二线 SCLC 的单药治疗预计 2024 年至 2025 年初进入剂量扩展阶段, 联合铂类药物与阿替利珠单抗治疗一线 SCLC 预计 2025 年进入剂量递增临床试验阶段。

图13: ZL-1310 预计将持续一线/二线 SCLC 以及其他 DLL3 高表达肿瘤的临床试验

Indication	Discovery	Preclinical	Phase 1	Phase 2
2L+ SCLC	ZL-1310 monotherapy		YE'24/Early 2025: Dose expansion/optimization	
1L SCLC	ZL-1310 + platinum + atezolizumab		2025: Dose escalation initiation	
Other DLL3-expressing tumors	ZL-1310 mono/combo		2025: Clinical trials in planning	

资料来源: 再鼎医药公告

### 3、投资建议

国内多家上市企业围绕 DLL3 靶点进行了布局。百济神州引入安进的塔拉妥单抗, 目前国内已进入 III 期临床; 中国生物制药的 DLL3 双抗、泽璟制药的 DLL3 三抗均已进入 II 期临床。信达生物围绕该靶点重点布局了 3 款产品 (1 款 ADC 与 2 款双抗)。除此之外, 百利天恒、再鼎医药、齐鲁制药等多家企业 DLL3 管线均进入临床阶段, 研发热情持续提升。

**表7：国内多家上市企业围绕 DLL3 靶点进行布局**

公司	管线	靶点	技术形式	境外最快适应症情况	中国最快适应症情况
百济神州	塔拉妥单抗	CD3/DLL3	双抗	SCLC (获批上市, 2024.05)	SCLC (III 期, 2023.02)
中国生物制药	Obixtamig	CD3/DLL3	双抗	神经内分泌肿瘤/SCLC (II 期, 2023.05)	神经内分泌肿瘤/SCLC (II 期, 2023.05)
泽璟制药	ZG006	CD3/DLL3/DLL3	三抗	SCLC (获批临床, 2023.04)	神经内分泌肿瘤/SCLC (II 期, 2023.08)
信达生物	IBI3009	DLL3	ADC	神经内分泌肿瘤/SCLC (I 期, 2024.09)	神经内分泌肿瘤/SCLC (I 期, 2024.09)
	IBI115	CD3/DLL3	双抗	-	肿瘤 (临床前)
	IAR025	CD3/DLL3	双抗	-	小细胞肺癌 (临床前)
百利天恒	BL-M14D1	DLL3	ADC	-	神经内分泌肿瘤/NSCLC (I 期, 2024.07)
再鼎医药	ZL-1310	DLL3	ADC	SCLC (I 期, 2023.12)	SCLC (I 期, 2023.12)
	CS2010	CD3/SSTR2/DLL3	三抗	-	实体瘤 (临床前)
齐鲁制药	QLS31904	CD3/DLL3	双抗	-	神经内分泌肿瘤/SCLC (I 期, 2022.07)
乐普医疗	DLL3-TOPAbody(乐普)	CD3/4-1BB/DLL3	三抗	-	SCLC (临床前)
恒瑞医药	SHR-4849	DLL3	ADC	-	实体瘤 (I 期, 2024.04.05)
	HRA00130-C004	DLL3	ADC	-	SCLC (临床前)
	抗 DLL3/CD3 双抗(恒瑞医药)	DLL3/CD3	双抗	-	SCLC (临床前)
石药集团	DLL3 靶向 ADC(石药)	DLL3	ADC	-	肿瘤 (临床前)
药明巨诺	JWCAR 031	DLL3	CAR-T	-	神经内分泌肿瘤/NSCLC (临床前)

资料来源：Insight、开源证券研究所

SCLC 侵袭性较强、预后相对较差，目前二三线治疗缺乏有效靶向治疗药物。DLL3 在 80% 的 SCLC 患者中高表达，为靶向治疗提供了较好的解决方案。目前针对该靶点仅 1 款产品获批上市，竞争格局好。随着该领域未来越来越多管线布局及早研数据读出，赛道景气度预计持续提升，相关标的有望受益。推荐标的：泽璟制药-U；受益标的：恒瑞医药、百济神州-U、中国生物制药、信达生物、百利天恒-U、再鼎医药等。

**表8：随着 DLL3 领域未来越来越多管线布局及早研数据读出，赛道景气度预计持续提升，相关标的有望受益**

证券代码	证券简称	收盘价 (元)	营业收入 (亿元)				P/S				评级
			2023A	2024E	2025E	2026E	2023A	2024E	2025E	2026E	
688235.SH	百济神州-U	164.00	174.23	258.05	334.40	401.57	13.0	8.8	6.8	5.7	未评级
1801.HK	信达生物	35.60	62.06	80.37	105.90	138.82	8.7	6.7	5.1	3.9	未评级
688506.SH	百利天恒-U	194.97	5.62	61.47	23.98	26.56	139.1	12.7	32.6	29.4	未评级
9688.HK	再鼎医药	20.50	2.67	3.92	5.83	9.16	77.9	52.9	35.6	22.7	未评级
688266.SH	泽璟制药-U	62.62	3.86	6.06	11.00	18.95	42.9	27.4	15.1	8.7	买入

数据来源：Wind、开源证券研究所 注：百济神州-U、信达生物、百利天恒-U、再鼎医药盈利预测来自 Wind 一致性预期，泽璟制药-U 盈利预测来自开源证券研究所，PS 预测部分用 Wind 提取各公司的总市值/各年度营业收入计算得到，数据截至 2024 年 12 月 27 日收盘；信达生物、再鼎医药收盘价以港元计，汇率选择 1 元=1.0821 港元。

请务必参阅正文后面的信息披露和法律声明

#### 4、风险提示

**创新药研发热度下滑:** DLL3 各技术形式管线治疗 SCLC 等疾病目前还处于早研阶段, 如果未来更多临床试验证据表明其疗效不显著, 有研发热度下滑的风险;

**药物临床研发失败:** 创新药研发具有较大不确定性, 临床阶段以及 NDA 申报阶段都有失败的风险;

**药物安全性风险:** 药物本身可能存在潜在不良反应, 目前已上市 DLL3 双抗有诱发患者体内细胞因子风暴的风险, 长期安全性还需要进一步观察。

## 特别声明

《证券期货投资者适当性管理办法》、《证券经营机构投资者适当性管理实施指引（试行）》已于2017年7月1日起正式实施。根据上述规定，开源证券评定此研报的风险等级为R4（中高风险），因此通过公共平台推送的研报其适用的投资者类别仅限定为专业投资者及风险承受能力为C4、C5的普通投资者。若您并非专业投资者及风险承受能力为C4、C5的普通投资者，请取消阅读，请勿收藏、接收或使用本研报中的任何信息。因此受限于访问权限的设置，若给您造成不便，烦请见谅！感谢您给予的理解与配合。

## 分析师承诺

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。负责准备本报告的分析师获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户的反馈、竞争性因素以及开源证券股份有限公司的整体收益。所有研究分析师或工作人员保证他们报酬的任何一部分不曾与，不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

## 股票投资评级说明

	评级	说明
证券评级	买入（Buy）	预计相对强于市场表现 20%以上；
	增持（outperform）	预计相对强于市场表现 5%~20%；
	中性（Neutral）	预计相对市场表现在-5%~+5%之间波动；
	减持（underperform）	预计相对弱于市场表现 5%以下。
行业评级	看好（overweight）	预计行业超越整体市场表现；
	中性（Neutral）	预计行业与整体市场表现基本持平；
	看淡（underperform）	预计行业弱于整体市场表现。

备注：评级标准为以报告日后的 6~12 个月内，证券相对于市场基准指数的涨跌幅表现，其中 A 股基准指数为沪深 300 指数、港股基准指数为恒生指数、新三板基准指数为三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）、美股基准指数为标普 500 或纳斯达克综合指数。我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。

## 分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。



## 法律声明

开源证券股份有限公司是经中国证监会批准设立的证券经营机构，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告仅供开源证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的机构或个人客户（以下简称“客户”）使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。本报告是发送给开源证券客户的，属于商业秘密材料，只有开源证券客户才能参考或使用，如接收人并非开源证券客户，请及时退回并删除。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。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金融工具的邀请或向人做出邀请。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。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。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。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告做出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的开源证券网站以外的地址或超级链接，开源证券不对其内容负责。本报告提供这些地址或超级链接的目的纯粹是为了客户使用方便，链接网站的内容不构成本报告的任何部分，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

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

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

## 开源证券研究所

### 上海

地址：上海市浦东新区世纪大道1788号陆家嘴金控广场1号楼3层  
邮编：200120  
邮箱：research@kysec.cn

### 北京

地址：北京市西城区西直门外大街18号金贸大厦C2座9层  
邮编：100044  
邮箱：research@kysec.cn

### 深圳

地址：深圳市福田区金田路2030号卓越世纪中心1号楼45层  
邮编：518000  
邮箱：research@kysec.cn

### 西安

地址：西安市高新区锦业路1号都市之门B座5层  
邮编：710065  
邮箱：research@kysec.cn