

自免行业报告（二）：PROTAC实现“0-1”突破，看好自免口服破局潜力

行业投资评级：强大于市|维持

中邮证券研究所 医药团队

盛丽华（首席分析师）

徐智敏（分析师）

SAC编号：S1340525060001

SAC编号：S1340525100003

➤ **前言：下一个自免领域的blockbuster的潜在分子在于理解现有疗法下自免领域亟待解决的未满足需求是什么。**

系列报告二，我们对目前新兴的分子形式PROTAC进行探讨。报告主要从以下角度出发：1)PROTAC在免疫中的机制优势；2)在疾病领域中解决的切实需求是什么？3)行业的格局和门槛，更应关注哪些资产？

➤ **PROTAC具备极好的机制优势，但是客观而言发展仍处早期，肿瘤依旧为主导疗法。**

PROTAC（蛋白降解靶向嵌合体）的作用机制是通过一种双功能小分子，把需要降解的目标蛋白与细胞内的E3 泛素连接酶拉近，进而利用泛素-蛋白酶体系统（UPS）将目标蛋白标记并降解，理论上具备靶向“不可成药”蛋白、克服耐药性问题、高选择性与低剂量等差异化优势。当前约80%的临床PROTAC针对癌症。我们认为PROTAC整体行业的技术相对而言处于早期的阶段，在于目前进展最快的分子结构设计普遍以商业化效率为先（如ARV-471），意味着本身存在的迭代空间大，这也可以部分解释其在最终3期中疗效不尽如人意。

➤ **自免PROTAC有别于肿瘤市场之处在于其打开口服疗法市场的潜力。**

肿瘤领域靶点开发明晰同时意味着竞争更为激烈，而自免的口服药物市场目前仍处于偏蓝海，尤其系皮肤科药物市场口服分子具备爆发潜力。参考Nature Reviews，2023年银屑病整体市场为270亿美金，其中口服药物为25亿美金，仅占9%。参考武田对于美国银屑病市场的估计，在2034年左右，口服药物有望提升至33%的市占率。而PROTAC具备能解决供需错配的核心矛盾的潜力——biologicals-like的疗效和安全性。

➤ **技术门槛+执行效率系当下需考量的关键要素。**

技术门槛：我们认为要有效发挥PROTAC最大的优势需基于经过充分临床和遗传验证的通路，且聚焦在任何其他技术都未能完全成药或根本无法成药的靶点。而为难以成药的蛋白质寻找配体，需要业界顶尖的能力。我们认为行业目前并没有出现“百花齐放”的繁荣场面很大程度归因于拥有顶尖开发能力的公司仍属少数。**执行效率：**受限于技术，靶点的选择少导致早期竞争激烈，因此企业的临床开发的执行效率将会发挥重大作用。

➤ **相关标的：**百济神州、恒瑞医药、海思科、石药集团、先声药业。

➤ **风险提示：**研发失败风险、行业竞争加剧风险、地缘政治风险、政策变动风险



目录

- 一 | **RROTAC的作用机制与应用潜力**
- 二 | **PROTAC实现“0-1”突破，看好自免口服破局潜力**
- 三 | **相关标的**
- 四 | **风险提示**

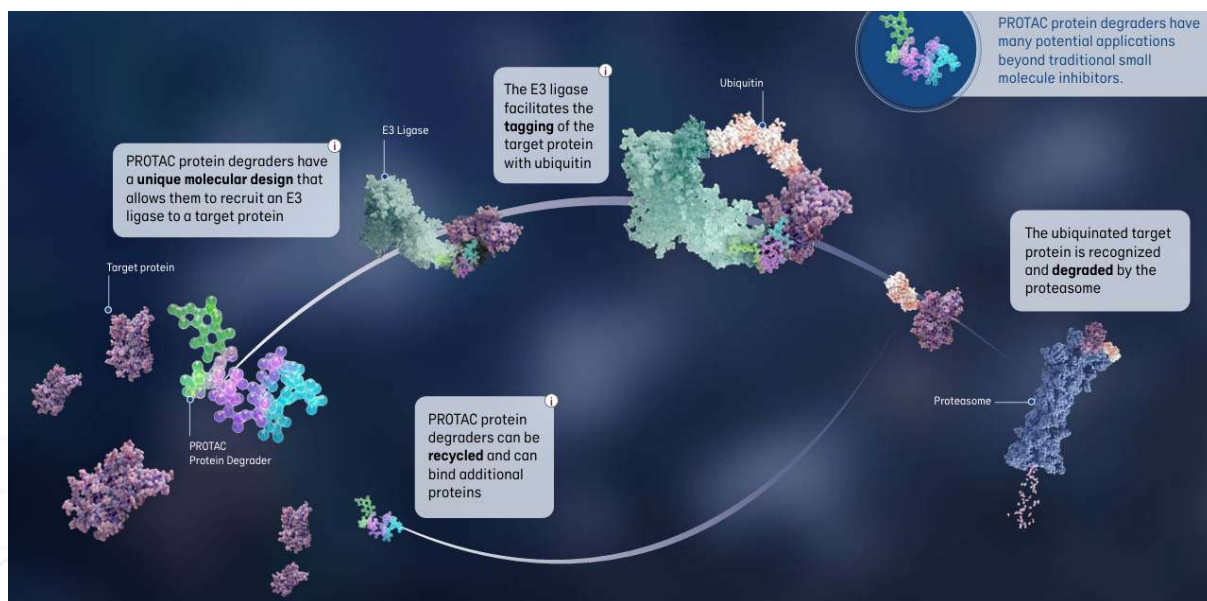


RROTAC的作用机制与应用潜力

PROTAC机制：事件驱动诱导降解

- PROTAC（蛋白降解靶向嵌合体）的作用机制是通过一种双功能小分子，把需要降解的目标蛋白与细胞内的E3 泛素连接酶拉近，进而利用泛素-蛋白酶体系统（UPS）将目标蛋白标记并降解。

图表1：PROTAC机制示意图



应用的优势潜力

- 凭借机制上的优势，PROTAC有望解决的关键问题：
 - ❑ 靶向“不可成药”蛋白：传统小分子抑制剂依赖活性位点结合，但许多疾病相关蛋白（如转录因子、支架蛋白）缺乏此类位点，难以被靶向。PROTAC 通过泛素-蛋白酶体系统降解目标蛋白，无需直接抑制其功能，从而扩展了可靶向的蛋白范围。例如：靶向雌激素受体（ER）的 ARV-471 和靶向雄激素受体（AR）的 ARV-110 已进入临床试验，用于治疗乳腺癌和前列腺癌。
 - ❑ 克服耐药性问题：传统抑制剂可能因靶点突变或表达上调而失效，而 PROTAC 通过降解蛋白本身，可减少因靶点变异导致的耐药性。
 - ❑ 高选择性与低剂量优势：PROTAC 具有催化特性，单个分子可降解多个目标蛋白，因此所需剂量较低，且通过合理设计可实现高选择性。
 - ❑ 拓展治疗领域：除肿瘤外，PROTAC 在神经退行性疾病（如靶向Tau蛋白）、自身免疫病及病毒感染等领域展现潜力。
- 从疾病领域来看：肿瘤依旧占据主导，当前约80%的临床PROTAC针对癌症，预计系致癌蛋白靶点明确且临床需求迫切。同时逐步拓展非肿瘤领域：自免疾病通过降解炎症关键蛋白（如IRAK4、BTK）调控免疫反应；神经退行性疾病：利用 PROTAC 降解致病蛋白（如Tau、LRRK2）是新兴方向，目前多处于临床前或早期临床

图表2：进入临床的PROTAC管线（2024年）

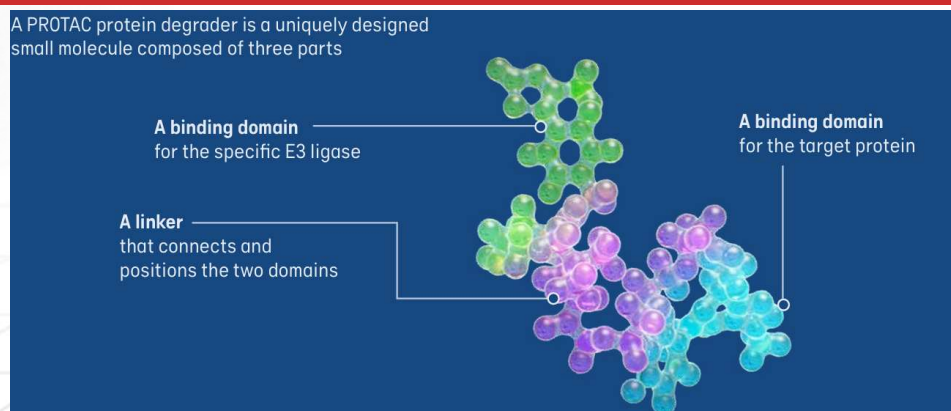
PROTAC	TARGET	E3 ligase	Indication	Status	Company
ARV-110	AR	CRBN	Prostate cancer	Phase II	Arvinas
ARV-471	ER	CRBN	Breast cancer	Phase II	Arvinas/Pfizer
ARV-766	AR	—	Prostate cancer	Phase I	Arvinas
BGB-16673	BTK	CRBN	B-cell malignancies	Phase I	BeiGene
KT-474	IRAK4	CRBN	Autoimmune	Phase I	Kymera/Sanofi
KT-413	IRAK4	CRBN	NHL	Phase I	Kymera
KT-333	STAT3	—	Liquid and solid tumours	Phase I	Kymera
CC-94676	AR	CRBN	Prostate cancer	Phase I	BMS
NX-2127	BTK	CRBN	B-cell malignancies	Phase I	Nurix
NX-5948	BTK	CRBN	B-cell malignancies	Phase I	Nurix
DT2216	BCL/xL	VHL	Liquid and solid tumours	Phase I	Dialectic therapeutics
AC682	ER	CRBN	Breast cancer	Phase I	Accutar
FHD-609	BRD9	—	Synovial sarcoma	Phase I	Foghorn
CFT8634	BRD9	CRBN	Synovial sarcoma	Phase I	C4 therapeutics
CFT8919	EGFR	CRBN	NSCLC	IND	C4 therapeutics
CG001419	TRK	CRBN	Cancer	IND	Cullgen
CFT1946	BRAF V600	—	BRAF V600 mutant solid tumours	Phase I	C4 therapeutics
RNK05047	BRD4	—	Solid tumours and lymphoma	Phase I/II	Ranok
AC176	AR	—	Prostate cancer	Phase I	Accutar
AC682	ER	CRBN	Breast cancer	Phase I	Accutar
HSK29116	BTK	CRBN	B-cell malignancies	Phase I	Haisco
HP518	AR	—	Prostate	Phase I	Hinova
GT20029	AR	—	Acne and alopecia	Phase I	Kintor
ABBV-101	BTK	—	B-cell malignancies	Phase I	AbbVie
JMKX002992	AR	—	Prostate cancer	Phase I	Jemincare/Roche
ASP3082	KRAS ^{G12D}	—	Cancer	Phase I	Astellas
PRT3789	SMARCA2	VHL	Cancer	Phase I	Prelude
NX0497	IRAK4	—	Rheumatoid arthritis	IND	Nurix
KT253	MDM2	—	Cancer	Phase I	Kymera

资料来源：Ruffilli, C. (2025). Optimising PROTACs against integral membrane proteins, 中邮证券研究所

PROTAC与小分子的比较

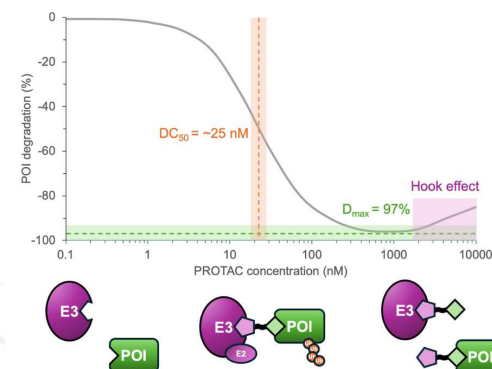
- 核心优势（对比传统小分子抑制剂）
 - 降解而非抑制 POI：可阻断蛋白所有功能（如支架作用），模拟基因敲除，且起效更快（减少细胞代偿）；
 - 事件驱动药理学：无需化学计量结合，如靶向BET蛋白的PROTAC与VHL亲和力为603 nM，却能以10-30nM的DC50降解Brd4；
 - 靶向“不可成药”靶点且配体可结合非活性位点（如EGFR L858R降解剂CFT8919结合变构位点，选择性降解突变体）；
 - 高选择性：因三元复合物协同作用，仅降解目标蛋白。
- 关键挑战
 - 分子复杂性：尺寸大于传统小分子，影响合成与药代；
 - Hook效应：高浓度时 PROTAC 优先形成 POI-PROTAC 或 E3-PROTAC 二元复合物，抑制三元复合物形成（如右下图，高浓度降解效率下降）；
 - 需精准设计连接子：维持两配体同时结合靶标。

图表3：PROTAC结构设计示意图



资料来源：Arvinas，中邮证券研究所

图表4：PROTAC存在Hook效应



资料来源：Biochemical Journal (2025) 482 921-937，中邮证券研究所

近年PROTAC赛道BD代表性交易

- 从2020年到2025年，PROTAC赛道的BD交易规模显著上升，涉及Sanofi、Pfizer、Eli Lilly、Bayer、Roche、Novartis等大型药企。

图表5：2020-2025年BD赛道代表性交易

年份	合作双方	交易内容	交易规模（潜在总额）
2020年7月	Kymera Therapeutics & Sanofi	Sanofi获得Kymera多个PROTAC项目的合作开发权，涉及肿瘤与免疫领域	首付款1.5亿美元，里程碑金额超过20亿美元
2021年7月	Arvinas & Pfizer	Pfizer获得Arvinas的雌激素受体PROTAC降解剂ARV-471（vepdegestrant）的全球共同开发与商业化权益	总金额约20.5亿美元（含6.5亿美元首付款及14亿美元里程碑）
2021年8月	Lycia Therapeutics & Eli Lilly	Lilly获得Lycia的LYTAC（lysosome-targeting chimera，与PROTAC类似）平台多个项目的授权	首付款3500万美元，里程碑16亿美元，合计约16.35亿美元
2021年8月	Vividion Therapeutics & Bayer	Bayer收购Vividion并获得其蛋白降解平台（包括PROTAC类分子）	合计约20亿美元
2022年8月	Genentech（Roche）& 上海Jemincare	Genentech获得Jemincare的雄激素受体PROTAC降解剂JMKX002992的全球权益	首付款6000万美元，里程碑5.9亿美元，合计约6.5亿美元
2024年4月	Arvinas & Novartis	Novartis获得Arvinas的第二代雄激素受体PROTAC降解剂ARV-766及临床前AR-V7项目的全球许可	首付款1.5亿美元，里程碑10.1亿美元，合计约11.6亿美元

资料来源：各公司官网，药智新闻，新浪医药新闻，中邮证券研究所

PROTAC临床管线总览 (1)

图表6：PROTAC进入临床阶段的管线 (1)

药品名称	靶点	研发机构	疾病	中国最高研发阶段	美国最高研发阶段
vepedegestrant	ER	Pfizer(Top20 MNC);Arvinas(原研)	实体瘤;乳腺癌;HER2阳性乳腺癌(差异化疾病);HR阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌(差异化疾病)	III期临床	申请上市
MTX-23	AR	Montelino Therapeutics(原研)	造血干细胞移植;去势抵抗前列腺癌	III期临床	临床前
BMS-986365	AR	Celgene(Bristol-Myers Squibb)(Top20 MNC)(原研)	前列腺癌;去势抵抗前列腺癌	III期临床	III期临床
catadegbrutinib	BTK	百济神州(原研)	慢性淋巴细胞白血病;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症;慢性自发性荨麻疹(差异化疾病);边缘区淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;小淋巴细胞性淋巴瘤;B细胞淋巴瘤	III期临床	III期临床
GT20029	AR	开拓药业(原研)	痤疮;寻常性痤疮(差异化疾病);雄激素性脱发	II期临床	I期临床
HRS-1358	ER	恒瑞医药(原研)	癌症;实体瘤;乳腺癌	II期临床	临床前
KT-474	IRAK4	Kymera Therapeutics(原研);Sanofi(Top20 MNC)(无权益)	类风湿性关节炎;特应性皮炎;化脓性汗腺炎	申报临床	II期临床
HRS-5041	AR	恒瑞医药(原研)	癌症;前列腺癌;去势抵抗前列腺癌	II期临床	临床前
HP518	AR	海创药业(原研)	去势抵抗前列腺癌	II期临床	临床前
luxdegalutamide	AR	Novartis(Top20 MNC);Arvinas(原研)	HR阳性乳腺癌(差异化疾病);前列腺癌;去势抵抗前列腺癌;激素敏感性前列腺癌(差异化疾病)	II期临床	II期临床
BGB-45035	IRAK4	百济神州(原研)	自身免疫性疾病;类风湿性关节炎;特应性皮炎;结节性痒疹(差异化疾病)	II期临床	临床前
QLH12016	AR	齐鲁制药(原研)	前列腺癌;去势抵抗前列腺癌	II期临床	临床前
KT-621	STAT6	Kymera Therapeutics(原研)	慢性阻塞性肺病(差异化疾病);哮喘(差异化疾病);特应性皮炎(差异化疾病);嗜酸性粒细胞性食管炎(差异化疾病);结节性痒疹(差异化疾病);慢性鼻-鼻窦炎伴息肉(差异化疾病)	临床前	II期临床
bavdegalutamide	AR	Arvinas(原研)	去势抵抗前列腺癌	临床前	I/II期临床
bexobrutideg	BTK	Nurix Therapeutics(原研)	慢性淋巴细胞白血病;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症;移植物抗宿主病(差异化疾病);边缘区淋巴瘤;小淋巴细胞性淋巴瘤;炎症(未指明);原发性中枢神经系统淋巴瘤(差异化疾病)	临床前	II期临床
CG001419	Trk	Cullgen(原研)	实体瘤;疼痛(差异化疾病);NTRK融合阳性实体瘤(差异化疾病)	I/II期临床	临床前
HP568	ER	海创药业(原研)	乳腺癌;HR阳性乳腺癌	I/II期临床	申报临床
LT-002	IRAK4	领泰生物(原研)	脓疱疮(差异化疾病);急性髓系白血病(差异化疾病);弥漫性大B细胞淋巴瘤(差异化疾病);骨髓增生异常综合征(差异化疾病);自身免疫性疾病;银屑病;特应性皮炎;寻常性痤疮(差异化疾病);酒渣鼻(差异化疾病);化脓性汗腺炎(差异化疾病);淋巴瘤样丘疹病(差异化疾病)	I/II期临床	申报临床
TQB3201	AR	正大天晴(原研)	前列腺癌;去势抵抗前列腺癌	I/II期临床	临床前
ARV-806	KRAS G12D	Arvinas(原研)	实体瘤;胰腺导管癌	临床前	I/II期临床
BMS-986458	BCL6	Bristol-Myers Squibb(Top20 MNC)(原研)	非霍奇金淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤(差异化疾病);B细胞淋巴瘤	临床前	I/II期临床
CFT1946	BRAF	C4 Therapeutics(原研)	非小细胞肺癌(差异化疾病);黑色素瘤(差异化疾病);结直肠癌(差异化疾病);未分化型甲状腺癌(差异化疾病)	临床前	I/II期临床
CFT8634	BRD9	C4 Therapeutics(原研)	滑膜肉瘤	临床前	I期临床
DT2216	Bcl-xl	University of Florida(原研);Dialectic Therapeutics(原研)	实体瘤;卵巢癌(差异化疾病);血癌(差异化疾病);输卵管癌(差异化疾病);腹膜癌(差异化疾病);肝纤维板层癌(差异化疾病)	临床前	I/II期临床

资料来源：医药魔方，中邮证券研究所

PROTAC临床管线总览 (2)

图表7：PROTAC进入临床阶段的管线 (2)

药品名称	靶点	研发机构	疾病	中国最高研发阶段	美国最高研发阶段
IV-3	EGFR	中国药科大学(原研)	肿瘤;急性胰腺炎(差异化疾病)	I期临床	临床前
HSK29116	BTK	海思科(原研)	慢性淋巴细胞白血病;套细胞淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;小淋巴细胞性淋巴瘤;B细胞血癌	I期临床	临床前
ASP3082	KRAS G12D	Astellas Pharma(Top20 MNC)(原研)	实体瘤;非小细胞肺癌(差异化疾病);结直肠癌;胰腺导管癌	I期临床	I期临床
AC0682	ERα	Accutar Biotechnology(原研)	乳腺癌;HR阳性乳腺癌	I期临床	I期临床
AC0176	AR	Accutar Biotechnology(原研)	去势抵抗前列腺癌	I期临床	I期临床
HSK40118	EGFR	海思科(原研)	非小细胞肺癌	I期临床	临床前
HZ-Q1070	BTK	和正医药(原研)	癌症;B细胞淋巴瘤;B细胞血癌	I期临床	临床前
HJ-002-03	EGFR	和径医药(原研)	非小细胞肺癌	I期临床	申报临床
CFT8919	EGFR L858R	贝达药业;C4 Therapeutics(原研)	非小细胞肺癌	I期临床	临床前
BG-60366	EGFR	百济神州(原研)	非小细胞肺癌	I期临床	I期临床
HDM2006	HPK1	华东医药(原研)	癌症;实体瘤	I期临床	申报临床
TQB3019	BTK	正大天晴(原研)	肿瘤;癌症;血癌;白血病	I期临床	临床前
HSK47977	BCL6	海思科(原研)	淋巴瘤;非霍奇金淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤	I期临床	申报临床
HJ-004-02	EGFR	和径医药(原研)	非小细胞肺癌;非鳞状非小细胞肺癌(差异化疾病)	I期临床	申报临床
ABBV-101	BTK	AbbVie(Top20 MNC)(原研)	慢性淋巴细胞白血病;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症;边缘区淋巴瘤;小淋巴细胞性淋巴瘤;B细胞血癌	临床前	I期临床
AH-001	AR	安宏生医(原研)	雄激素性脱发	临床前	I期临床
ARV-102	LRRK2	Arvinas(原研)	帕金森病	临床前	临床前
ARV-393	BCL6	Arvinas(原研)	非霍奇金淋巴瘤;B细胞血癌;血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(差异化疾病)	临床前	I期临床
BIIB142	IRAK4	Biogen(原研);C4 Therapeutics(原研)(无权益)	自身免疫性疾病;类风湿性关节炎;代谢疾病(差异化疾病)	临床前	I期临床
FHD-609	BRD9	Foghorn Therapeutics(原研)	滑膜肉瘤	临床前	I期临床
GS-6791	IRAK4	Gilead Sciences(Top20 MNC);Nurix Therapeutics(原研)(无权益)	类风湿性关节炎;自身炎症性疾病	临床前	申报临床
KT-253	MDM2	Kymera Therapeutics(原研)	实体瘤;急性淋巴细胞白血病(差异化疾病);淋巴瘤(差异化疾病);髓系恶性肿瘤	临床前	I期临床
KT-333	STAT3	Kymera Therapeutics(原研)	实体瘤;非霍奇金淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤(差异化疾病);皮肤T细胞淋巴瘤(差异化疾病);T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(差异化疾病)	临床前	I期临床
KT-413	IRAK4	Kymera Therapeutics(原研)	弥漫性大B细胞淋巴瘤	临床前	I期临床
NKT3964	CDK2	NiKang Therapeutics(原研)	实体瘤	临床前	I期临床
ONC1	not available	Cyrus Therapeutics(原研)	癌症;实体瘤;恶性胸水	临床前	I期临床
RO7656594	AR	Genentech(Roche)(Top20 MNC)(原研);济煜医药(无权益)	前列腺癌	临床前	I期临床
SHR3591	AR	恒瑞医药(原研)	去势抵抗前列腺癌	临床前	临床前
UBX-303	BTK	Ubix Therapeutics(原研)	血癌;B细胞血癌	临床前	I期临床
gridegalutamide	AR	Celgene(Bristol-Myers Squibb)(Top20 MNC)(原研)	去势抵抗前列腺癌	临床前	I期临床
zelebrudomide	BTK;IKZF1;IKZF3	Nurix Therapeutics(原研)	慢性淋巴细胞白血病;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症;边缘区淋巴瘤;小淋巴细胞性淋巴瘤;B细胞血癌;原发性中枢神经系统淋巴瘤	临床前	I期临床



PROTAC实现“0-1”突破，看好自免口服潜力

2.1 ARV-471临床回顾：成与败后对行业的折射是什么？

2.2 PROTAC有望释放自免口服的潜力，关注新靶点资产进展

2.1 ARV-471回顾：概念得到验证，但疗效数据衰减

- PROTAC的成药已被验证，并即将迎来首个获批上市的药物——ARV-471。
- ARV-471由Arvinas和辉瑞公司联合开发，并已向美国FDA提交了上市申请，有望成为全球首款获批的PROTAC药物。
 - ❑ ARV-471的2期疗效惊艳，然而据公司公告，其3期试验在全人群中未做出显著性差异，但在ESR1突变人群依旧展现了出色的疗效获益
- 基于3期的数据，辉瑞和Arvinas计划将ARV-471的商业化权利转让，预计系由于最终获批适应症人群存在ESR1突变的限制，导致其潜在的药物市场相对更小。

2.1 ARV-471回顾：2期临床有效性数据亮眼

- ARV-471的2期疗效惊艳：2期的CBR和PFS明显优于同线疗法（艾拉司群、氟维司群），而从纳入病人的基线水平来看，比其他疗法甚至略差一些。因此，ARV-471的三期VERITAC-2试验被给予厚望。

图表8：ARV-471、艾拉司群、氟维司群和AI疗法对比

	ARV-471	Elacestrant	Fulvestrant	AI	SoC (Fulvestrant+AI组)
实验代号:	VERITAC	EMERALD	EMERALD	EMERALD	EMERALD
Total (人数)	71	239	165	73	238
其中: ESR1 Mut	41	115	83	30	113
经治情况:					
CDK4/6经治	100%	100%	100%	100%	100%
AI经治	90.1%	80.8%	96.4%	46.6%	81.1%
Fulvestrant经治	78.9%	29.3%	3.6%	94.5%	31.5%
Total有效性数据:					
CBR	38.0%		13.7% (Phase2)		
mPFS (mo)	3.7	2.8	1.9 (Phase2)	-	1.9
ESR1 Mut有效性数据:					
CBR	51.2%		16%(plasmaMATCH)		
mPFS (mo)	5.7	3.8	2.2(plasmaMATCH)	-	1.9

资料来源：J Clin Oncol. 2022 May 18;40(28):3246–3256., Arvinas官网，中邮证券研究所

2.1 ARV-471回顾：3期患者基线， ESR1占43%

图表9： VERITAC-2 患者人群基线

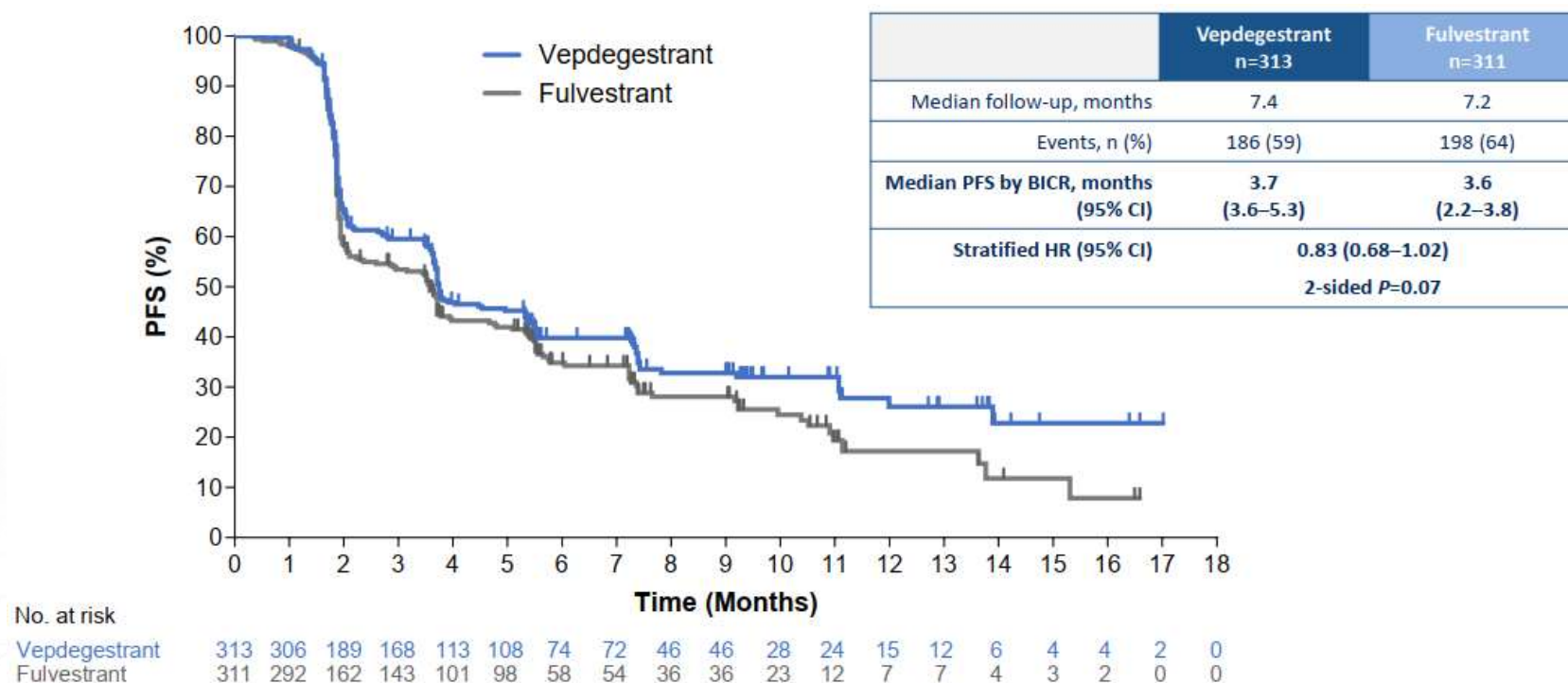
Characteristic	Patients With <i>ESR1m</i>		All Patients	
	Vepdegestrant (n=136)	Fulvestrant (n=134)	Vepdegestrant (n=313)	Fulvestrant (n=311)
Median age (range), y	60 (26–87)	60 (34–85)	60 (26–89)	60 (28–85)
Female, %	99	100	99	100
Postmenopausal, %	79	79	78	78
Race, %				
White	43	51	47	46
Black or African American	3	4	2	2
Asian	45	37	39	41
Unknown/NR	9	7	12	9
ECOG PS, %				
0	57	57	61	64
1	43	43	39	36
<i>ESR1m</i> , % ^a	100	100	43	43
Sites of disease, %				
Visceral disease	68	68	63	63
Liver metastasis	46	44	40	36
Bone-only disease	18	18	18	20

Characteristic, %	Patients With <i>ESR1m</i>		All Patients	
	Vepdegestrant (n=136)	Fulvestrant (n=134)	Vepdegestrant (n=313)	Fulvestrant (n=311)
Measurable disease ^b	71	75	71	71
Prior lines of therapy in advanced/metastatic setting ^c				
1	82	80	82	76
2	18	20	18 ^d	23 ^d
Prior endocrine therapy	100	100	100	100 ^e
Aromatase inhibitor	99	100	99	99
SERM	15	16	16	20
Prior CDK4/6 inhibitor	100	100	100	100
Palbociclib	50	54	46	52
Ribociclib	38	28	36	31
Abemaciclib	16	25	20	21
Other ^f	1	5	4	4

资料来源：Arvinas公司演示材料，中邮证券研究所

2.1 ARV-471回顾：3期ITT人群未达到首要终点

图表10：ARV-471在ITT人群未达到首要终点

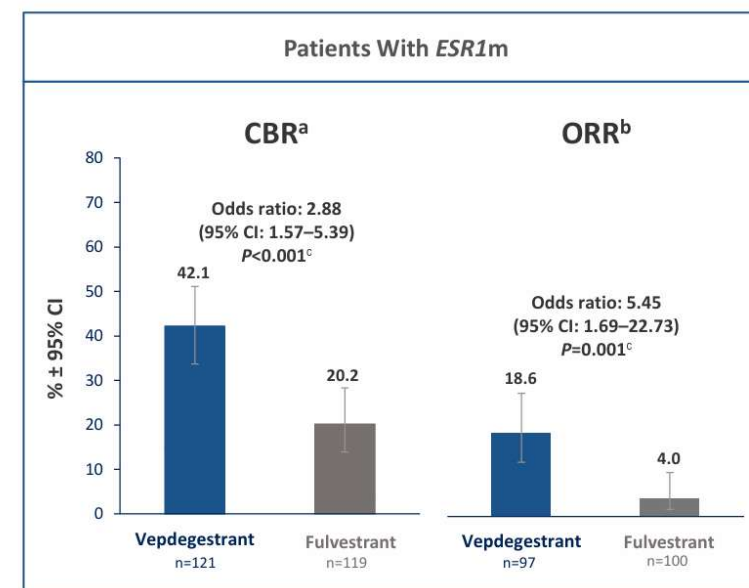
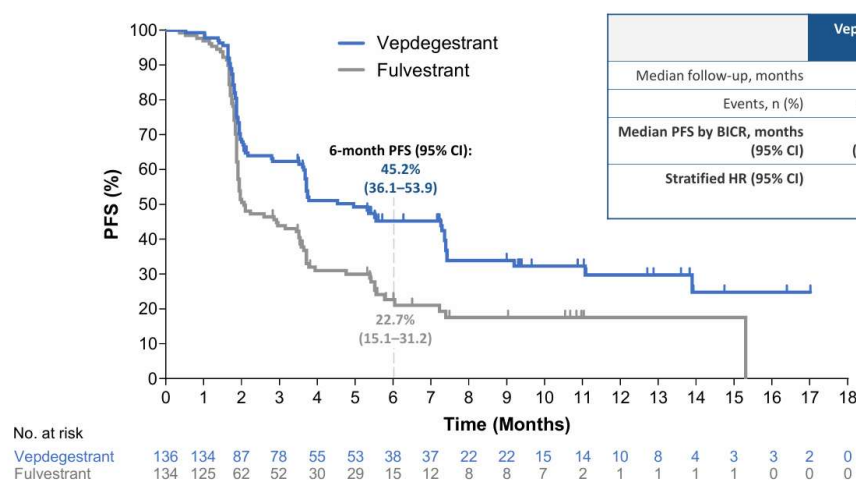


资料来源：Arvinas公司演示材料，中邮证券研究所

2.1 ARV-471回顾：ESR1基因突变患者中获益显著

- 对于携带ESR1基因突变的患者（这类患者通常对标准内分泌治疗耐药），ARV-471相比标准药物氟维司群展现出了显著优势。其中位无进展生存期延长至5个月，是氟维司群（2.1个月）的两倍多，并将疾病进展或死亡风险降低了43%

图表11：对比氟维司群，ARV-471在ESR1基因突变人群中PFS、CBR和ORR显著提升



资料来源：Arvinas公司演示材料，中邮证券研究所

2.1 ARV-471回顾：TRAE发生率略高但整体可控

- 在整体人群中，ARV-471总体耐受性尚可，治疗中断和剂量降低的发生率较低，且大多数治疗相关不良事件（TRAE）为1/2级。与Fulvestrant相比，ARV-471的任何级别治疗中出现的不良事件（TEAE）发生率更高（87% vs 81%），但严重不良事件（≥3级）、导致治疗中断和剂量降低的事件发生率虽有差异，整体仍处于可管理范围

图表12：ARV-471的安全性数据

Overview		
TEAEs, %	Vepdegestrant (n=312)	Fulvestrant (n=307)
Any grade	87	81
Grade ≥3	23	18
Serious	10	9
Leading to treatment discontinuation	3	1
Leading to dose reduction	2	NA
TRAEs, %		
Any grade	57	40
Grade ≥3	8	3
QT prolongation		
• TEAEs: vepdegestrant,10%; fulvestrant, 1%		
• A QT interval sub-study (n=88) confirmed a mild increase (11.1 ms) from baseline in mean QTcF, with upper 90% CI (13.7 ms) <20 ms, ^f indicating no large QT-prolonging effect		

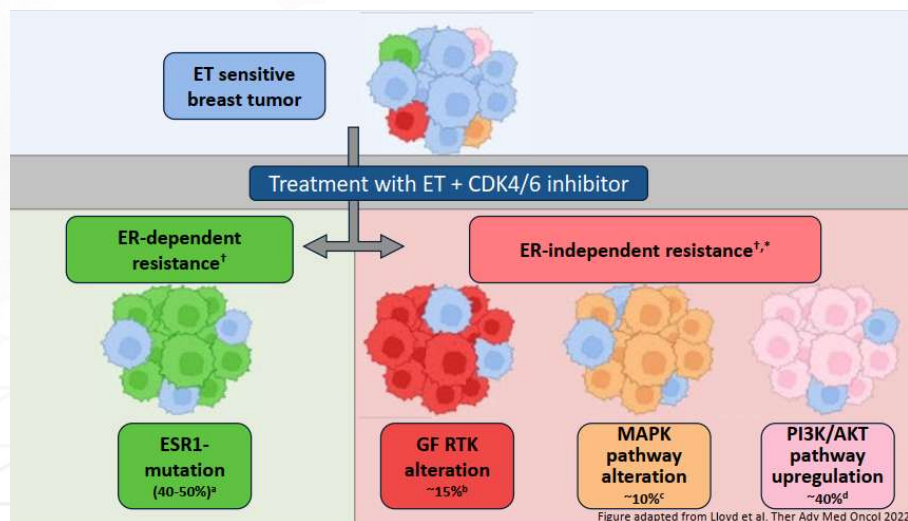
TEAEs in >10% of Patients in Either Group				
	Vepdegestrant (n = 312)		Fulvestrant (n = 307)	
TEAE, %	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Fatigue ^a	27	1	16	1
ALT increased ^b	14	1	10	1
AST increased ^b	14	1	10	3
Nausea	13	0	9	1
Anemia ^{b, c}	12	2	8	3
Neutropenia ^d	12	2 ^e	5	1 ^e
Back pain	11	1	7	<1
Arthralgia	11	1	11	0
Decreased appetite	11	<1	5	0

资料来源：Arvinas公司演示材料，中邮证券研究所

2.1 ARV-471回顾：市场聚焦ESR1突变2L治疗

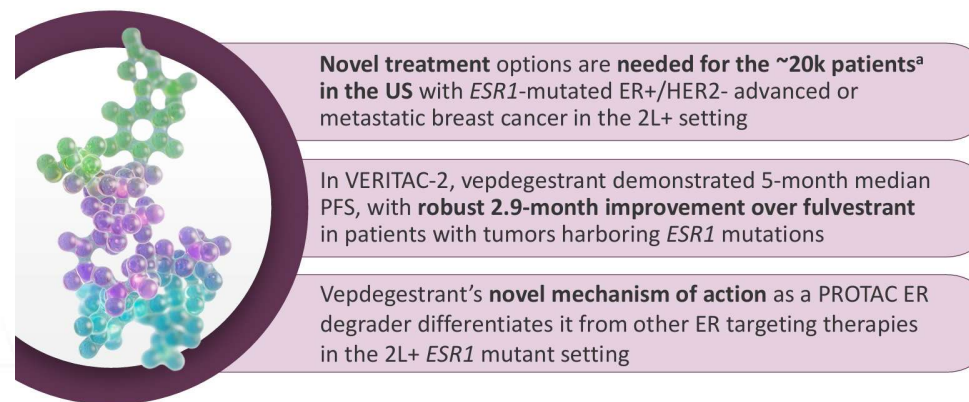
- 美国每年约有2万名 ESR1突变的ER+/HER2-晚期乳腺癌患者需要2L+（二线及以上）治疗，存在未被满足的医疗需求。
- 对比来看，现有口服 SERDs（选择性雌激素受体下调剂）在临床试验中仅能带来不足 2 个月的 mPFS 提升，疗效有限，此外口服 SERDs 常出现胃肠道（GI）相关不良事件，这些不良事件会对患者的日常生活产生负面影响。
- 辉瑞和Arvinas公告声明中宣布已共同同意将Vepdegestrant的商业化权利转授给第三方。

图表13：ESR1突变分型



资料来源：Arvinas演示材料，中邮证券研究所

图表14：ESR1突变患者市场潜力



资料来源：Arvinas演示材料，中邮证券研究所

2.1 折射：ARV-471是效率为先的产物，仍有迭代空间

- 整体来看，我们认为PROTAC的机制优越性其实亦被自身存在的如生物利用度不高，分子量过大等性质从而极大影响力成药性。究其原因，我们认为系由于PROTAC技术尚未真正实现breakthrough性的发展，更多是依赖于领头羊在新靶点中的尝试，前期的积极结果引发了新的研发热潮。
- 换言之，我们认为PROTAC整体行业的技术相对而言处于早期的阶段。从PROTAC蛋白降解剂模块设计的三部分来看：靶蛋白配体、E3连接酶配体、连接子目前成药/进展最快的分子往往是商业化效率为先的结果：
 - 1) 靶蛋白配体：ARV-471和ARV-766 结构分别源自于Tamoxifen和(+)-JQ-1（晶体结构均已知）；
 - 2) E3酶配体：原则上需要通过E3连接酶试剂盒的确定靶细胞中E3连接酶的丰度，但商业化的设计只是选择经济易得的CRBN和VHL配体分子；
 - 3) Linker的设计目前没有成熟的方案，存在迭代空间。

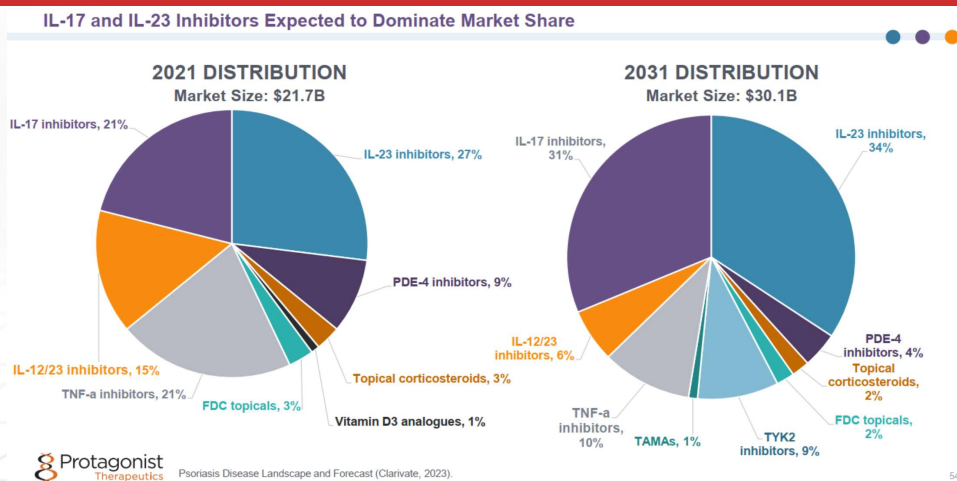
2.2 在现有背景下，自免领域PROTAC仍值得关注

- 客观来看，行业内尚未迎来新的技术拐点，而领域的边际变化系由靶点带动的——领先的企业在新靶点的探索上做出了亮眼的疗效数据，进而带动新的一波研发关注与热潮。
- 但有别于肿瘤领域，我们认为自免的PROTAC依旧值得关注，其核心原因在于自免的口服药物市场目前仍处于偏蓝海，尤其系皮肤科药物市场口服分子具备爆发潜力。
 - 市场潜力：自免的口服药物市场有多大？参考Nature Reviews，2023年银屑病整体市场为270亿美金，其中口服药物为25亿美金，仅占9%。参考武田对于美国银屑病市场的估计，在2034年左右，口服药物有望提升至33%的市占率。
 - 我们认为PROTAC具备能解决供需错配的潜力，核心原因在于PROTAC展现了biologicals-like的疗效和安全性。

2.2 自免口服市场潜力有多大？

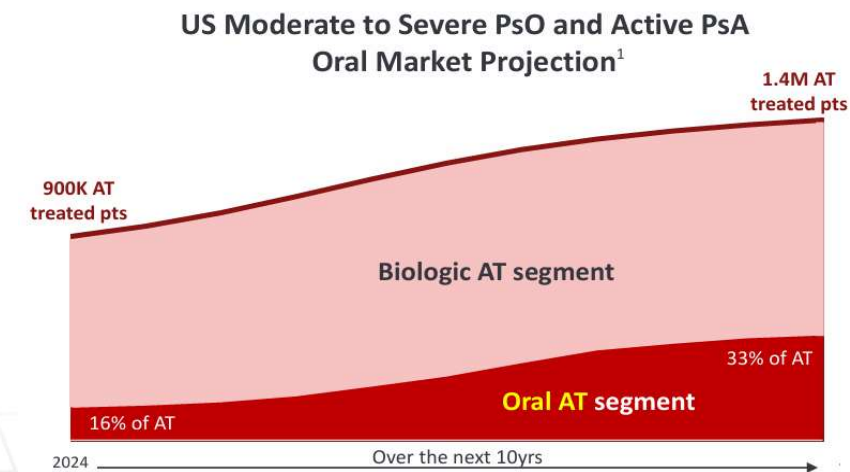
- 口服需求庞大不容小觑。以海外的银屑病/IBD来看，仍有50~70%患者（~500万人）未接受先进疗法。更重要的是，在已经接收注射性药物的患者中有75%愿意切换至口服药物。而这一前提是口服药物具备和现有疗法类似的安全性和有效性。
- 口服药物市场规模存在爆发潜力。以银屑病为例，2023年银屑病整体市场为270亿美金，其中口服药物为25亿美金，仅占9%。参考武田和PTGX的市场规模预测，预计在2030年后，整体市场增长为301亿美金，其中口服药物增长至99亿美金，占比提升至33%。
- 同样的，我们认为皮肤科领域的AD/CSU/PN处境类似，如果供给端出现一款媲美Dupi的口服药物，亦有望分享Th2型疾病高患者基数的大市场。而在IBD领域，现有疗法缓解率仍有极大的改善空间，而乌帕替尼作为口服药物已获批IBD，增长迅速，口服分子的潜力亦可见一斑。

图表15：2021/2031E银屑病市场规模预测



资料来源：Protagonist演示材料，中邮证券研究所

图表16：2024-2034E美国银屑病口服市场预测



资料来源：Takeda官网，中邮证券研究所

2.2 自免PROTAC研发格局

图表17：进入临床的自免PROTAC管线

药品名称	靶点	研发机构	疾病	中国最高研发阶段	美国最高研发阶段	全球研发状态
KT-474	IRAK4	Kymera Therapeutics(原研);Sanofi(Top20 MNC)(无权益)	类风湿性关节炎;特应性皮炎;化脓性汗腺炎	申报临床	II期临床	Inactive
BGB-45035	IRAK4	百济神州(原研)	自身免疫性疾病;类风湿性关节炎;特应性皮炎;结节性痒疹(差异化疾病)	II期临床	临床前	Active
KT-621	STAT6	Kymera Therapeutics(原研)	慢性阻塞性肺病(差异化疾病);哮喘(差异化疾病);特应性皮炎(差异化疾病);嗜酸性粒细胞性食管炎(差异化疾病);结节性痒疹(差异化疾病);慢性鼻-鼻窦炎症伴鼻息肉(差异化疾病)	临床前	II期临床	Active
LT-002	IRAK4	领泰生物(原研)	脓疱疮(差异化疾病);急性髓系白血病(差异化疾病);弥漫性大B细胞淋巴瘤(差异化疾病);骨髓增生异常综合征(差异化疾病);自身免疫性疾病;银屑病;特应性皮炎;寻常性痤疮(差异化疾病);酒渣鼻(差异化疾病);化脓性汗腺炎(差异化疾病);淋巴瘤样丘疹病(差异化疾病)	I/II期临床	申报临床	Active
BIB142	IRAK4	Biogen(原研);C4 Therapeutics(原研)(无权益)	自身免疫性疾病;类风湿性关节炎;代谢疾病(差异化疾病)	临床前	I期临床	Active
GS-6791	IRAK4	Gilead Sciences(Top20 MNC);Nurix Therapeutics(原研)(无权益)	类风湿性关节炎;自身炎症性疾病	临床前	申报临床	Active
HPB-143	IRAK4	多域生物(原研);Photys Therapeutics	未知/待定;自身免疫性疾病;特应性皮炎;自身炎症性疾病	申报临床	申报临床	Active

资料来源：医药魔方，中邮证券研究所

图表18：临床前的自免PROTAC管线

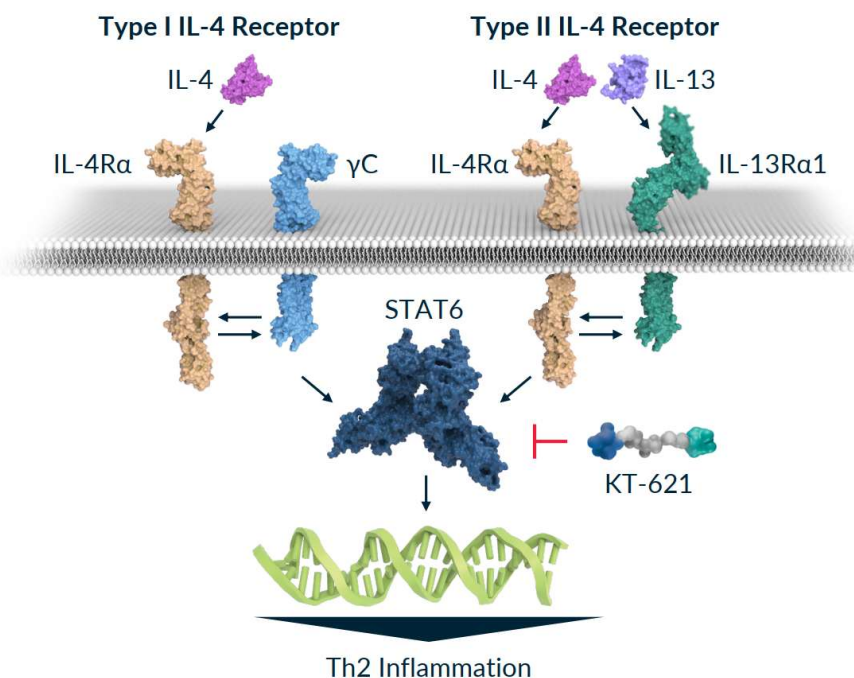
靶点	研发机构
not available	伯汇生物(原研)
IRAK4	斯迈旭生物(原研)
HPK1	阿诺医药(原研)
IRAK4	海南大学(原研)
not available	多域生物(原研)
BTk	和正医药(原研)
STAT6	凌科药业(原研)
not available	领泰生物(原研)
BTk C481S	美志医药(原研)
BTk	State University of New York at Stony Brook(原研)
JAK2;JAK3	St. Jude Children's Research Hospital(原研)
JAK	美志医药(原研)
JAK3	美志医药(原研)
IRAK4	Arvinas(原研)
TYK2	Cullgen(原研)
Bcl-xl	Novartis(Top20 MNC)(原研);Servier(原研)
BTk	Accutar Biotechnology(原研)
BTk	Biogen(原研);C4 Therapeutics(原研)(无权益)
JAK	ASKA Pharmaceutical(原研)
ITK	Nurix Therapeutics(原研)
BRD4	C4X Discovery(原研)
Bcl-2	复旦大学(原研);上海科技大学(原研)
IRAK4	海思科(原研)
IRAK4	石药集团(原研)
BTk	标新生物(原研)
IRAK4	众格生物(原研)
TYK2	Arvinas(原研)
EBNA1	Wistar Institute(原研)
MAPKAPK2	Celgene(Bristol-Myers Squibb)(Top20 MNC)(原研)
CDK9	Max-Planck-Gesellschaft(原研);CeMM Research Center(原研)
IRAK4	汇伦生物(原研)
IRAK4	AstraZeneca(Top20 MNC)(原研)
IRAK4	Celgene(Bristol-Myers Squibb)(Top20 MNC)(原研)
IRAK4	上海药物研究所(原研);中山药创院(原研)
BRD4	Tohoku University(原研)
CDK9	Biolexis Therapeutics(原研)
Flt3;IRAK4	爱科诺生物(原研)
CDK4	NiKang Therapeutics(原研)
BTk;IRAK4	清华大学(原研);斯迈旭生物(原研)
STAT6	Almirall(原研)
EP300	Aurigene(原研)

资料来源：医药魔方，中邮证券研究所

2.2 自免PROTAC (一) : STAT6

- STAT6是IL-4/IL-13信号通路中不可或缺的转录因子，也是过敏性疾病中Th2炎症的核心驱动因子。研究发现，人类STAT6的多种功能获得性突变会导致严重的过敏性疾病。度普利尤单抗（Dupilumab）是一种注射用单克隆抗体，可通过阻断IL-4/IL-13信号通路，已成为多种疾病的获批疗法。因此，无论是从人类遗传学还是临床通路验证的角度，靶向STAT6都获得了充分支持。
- STAT6通过蛋白质-蛋白质和蛋白质-DNA相互作用发挥功能，这使得利用小分子抑制剂选择性、强效地抑制STAT6一直面临挑战。然而，STAT6非常适合采用靶向蛋白降解策略，该策略仅需结合事件即可驱动降解。STAT6降解有望提供口服药物的便利性，并具有类似生物制剂活性的潜力，从而与注射用生物制剂或其他标准疗法相比，能惠及更广泛的患者群体

图表19：STAT6生物学机制示意图

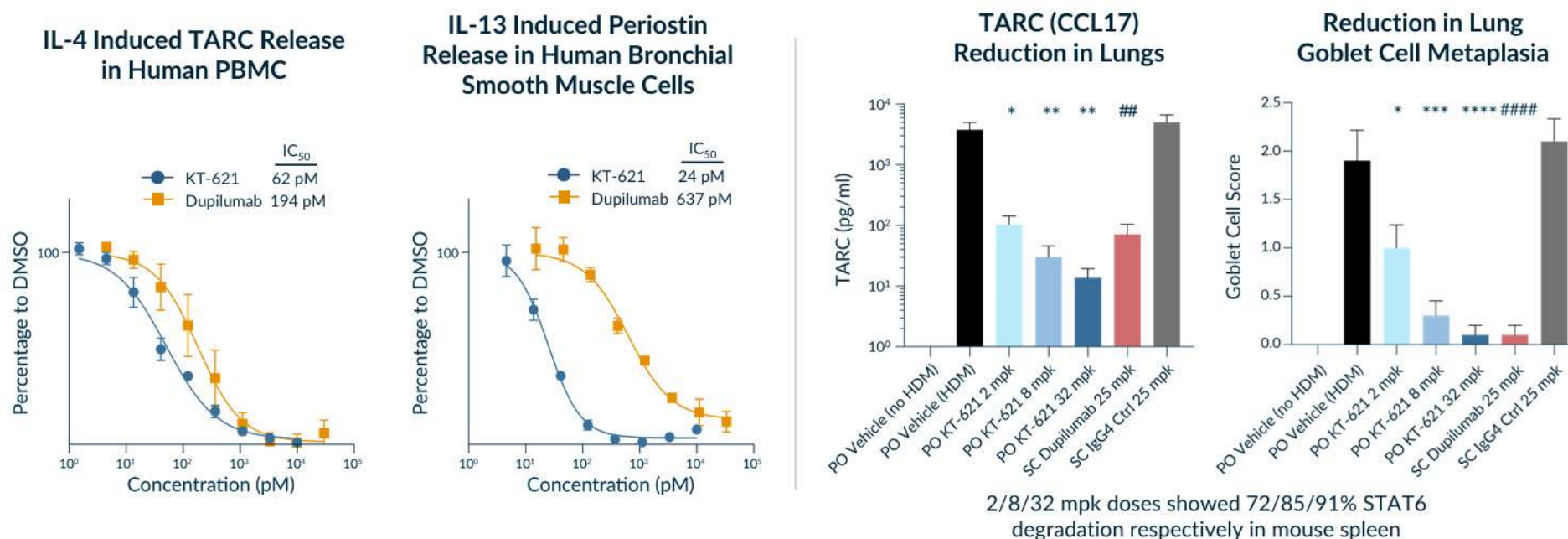


资料来源：Kymera官网，中邮证券研究所

KT-621有效性：临床前数据与Dupi相当甚至略优

- 细胞实验分别测试了IL-4和IL-13诱导的TARC和Periostin在Dupi和KT-621给药条件下的被抑制程度。以IC50来看，KT-621对两者的水平为62 pM /24 pM，而Dupi为194pM/637pM。
- 体内实验采用小鼠HDM哮喘模型，在TARC的减少实验中，8/32 mpk组的KT-621的抑制效果强于25 mpk的Dupi；在杯状细胞化生试验中，32 mpk组的KT-621取得和Dupi相当的抑制效果。

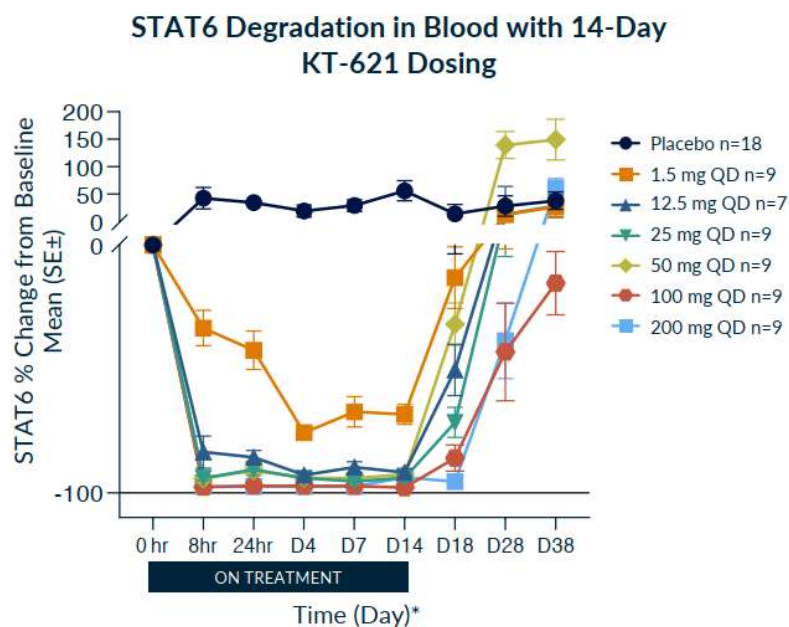
图表20：KT-621临床前数据



KT-621 Phase1a: STAT6降解效果皮肤血液具有相关性

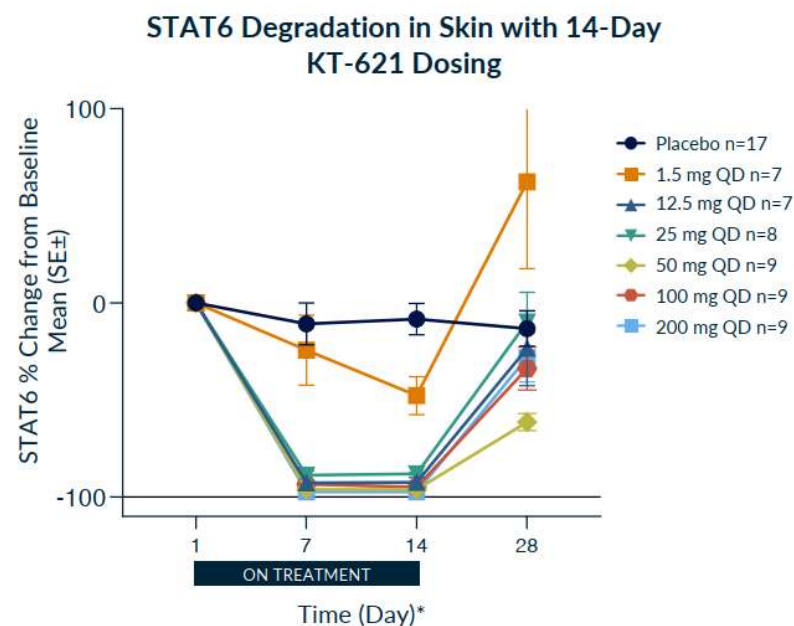
- 血液：首剂给药后最早8小时即可达到血液中稳态最大降解效果，末次给药后第4天开始恢复。剂量 $\geq 50\text{mg}$ 时，可实现STAT6完全降解。
- 皮肤中：剂量 $>1.5\text{mg}$ 时，第7天即可达到皮肤中稳态最大降解效果，末次给药后14天观察到恢复。皮肤与血液中的STAT6降解存在相关性。

图表21：不同剂量KT-621在血液中的降解效果



资料来源：Kymera: KT-621 Phase1a 结果演示材料，中邮证券研究所

图表22：不同剂量KT-621在皮肤中的降解效果

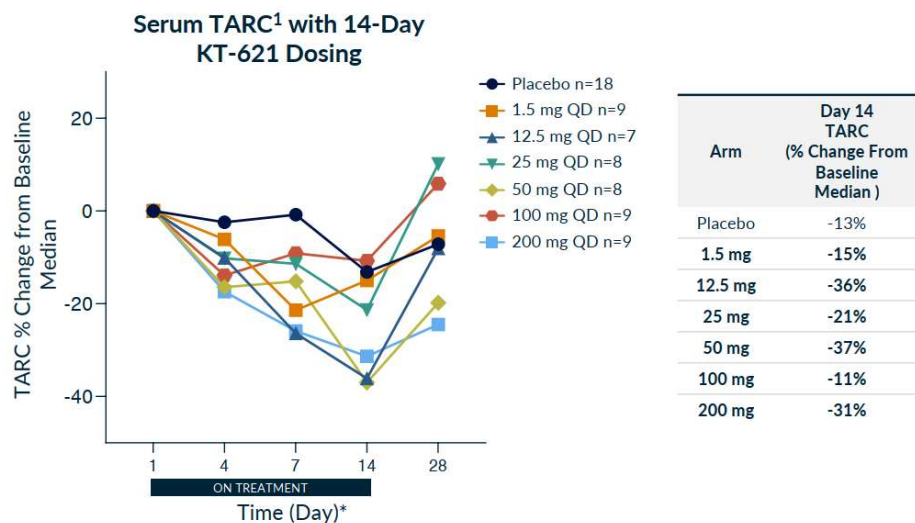


资料来源：Kymera: KT-621 Phase1a 结果演示材料，中邮证券研究所

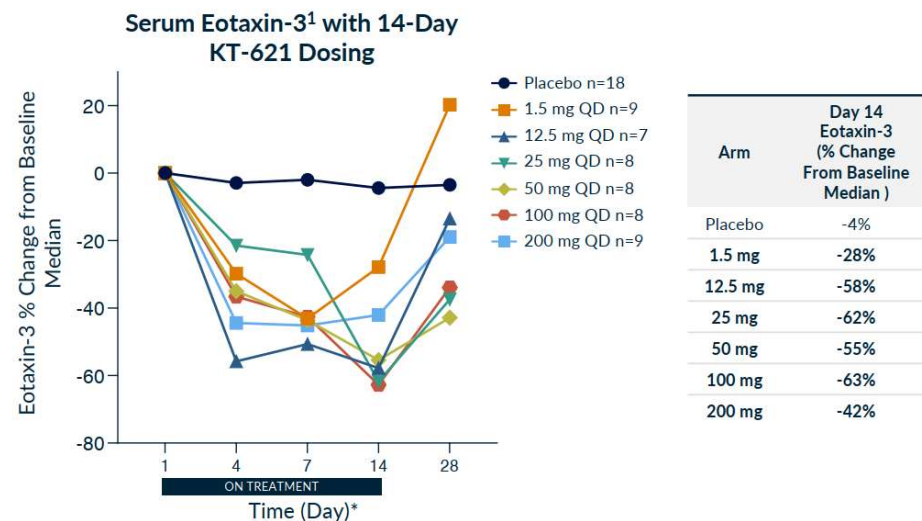
KT-621 Phase1a: 生物标志物下降显著, 与Dupi水平可比

- TARC (抑制Th2驱动炎症反应的有效生物标志物): 14 天给药后, 中位 TARC 降低最高达 37%。其中 50mg 剂量组在第 14 天 TARC 较基线降低 37%, 12.5mg 组降低 36%, 200mg 组降低 31%, 且其降低幅度与度普利尤单抗在健康受试者中的报道相当。
- Eotaxin-3 (IL-4/IL-13 通路高度特异性的下游细胞因子): 14 天给药后, 中位 Eotaxin-3 降低最高达 63%。其中 100mg 剂量组降低 63%, 25mg 组降低 62%, 12.5mg 组降低 58%, 其降低幅度与度普利尤单抗在哮喘或慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 患者 52 周时的报道相当甚至更优。

图表23: 不同剂量KT-621对TARC的降解效果



图表24: 不同剂量KT-621对Eotaxin-3的降解效果



KT-621：安全性表现优异

- 所有评估剂量下均耐受良好，安全性特征与安慰剂无差异。我们预计系与其高选择性相关（右下图）。
- 关键安全结果：
 - ✓ 无严重不良事件（Serious Adverse Events）。
 - ✓ 无重度不良事件（Severe Adverse Events）。
 - ✓ 治疗期间出现的不良事件（TEAEs）无剂量依赖性模式。
 - ✓ 无超过 1 名受试者报告与治疗相关的不良事件（TRAE）。
 - ✓ 无因相关 TEAEs 导致停药的情况。
 - ✓ 生命体征、实验室检查和心电图（ECGs）均无临床相关变化

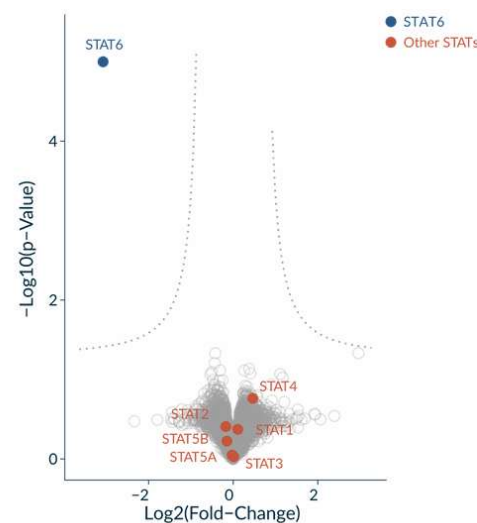
图表25：SAD/MAD队列的不良反应情况

TRAEs by Preferred Term: SAD Cohorts		
AE Term (severity)	SAD Placebo (n=12)	SAD KT-621 (n=36)
Headache (mild)	1 (8.3%)	0

TRAEs by Preferred Term: MAD Cohorts		
AE Term (severity)	MAD Placebo (n=18)	MAD KT-621 (n=52)
Nausea (mild)	1 (5.6%)	0
Asthenia (mild)	0	1 (1.9%)

资料来源：Kymera：KT-621 Phase1a 结果演示材料，中邮证券研究所

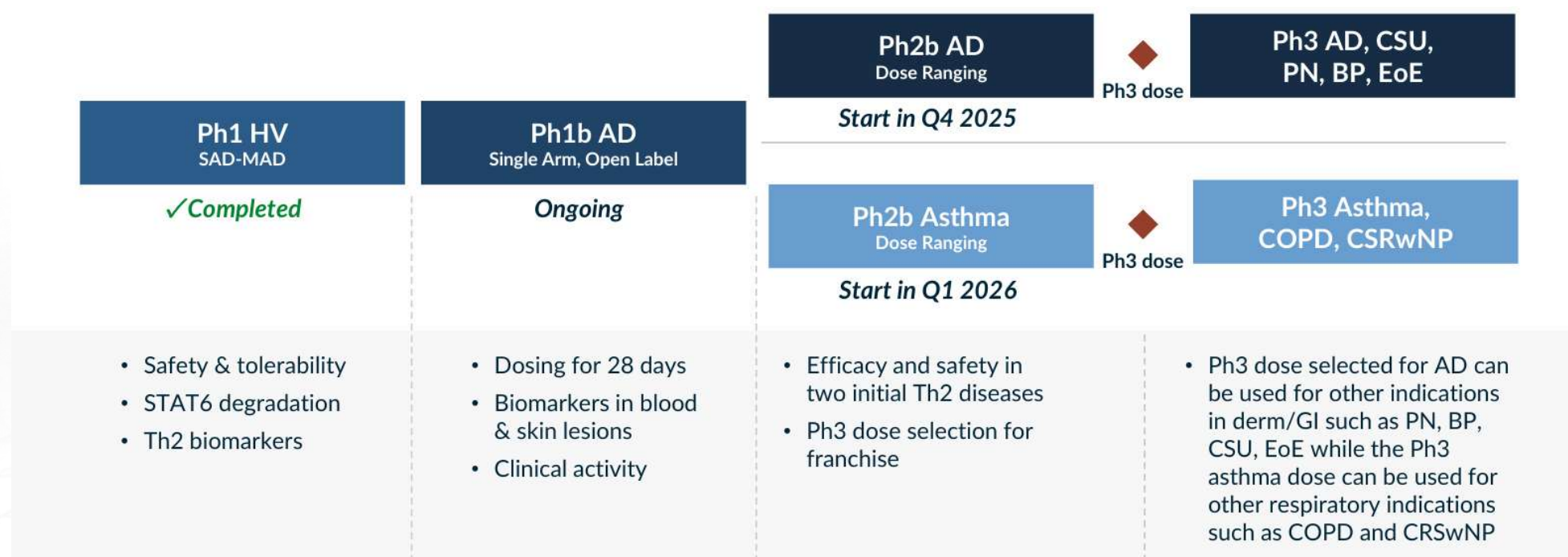
图表26：KT-621具备STAT6的高选择性



资料来源：Kymera：KT-621 Phase1a 结果演示材料，中邮证券研究所

KT-621后续开发计划

图表27：KT-621后续开发计划

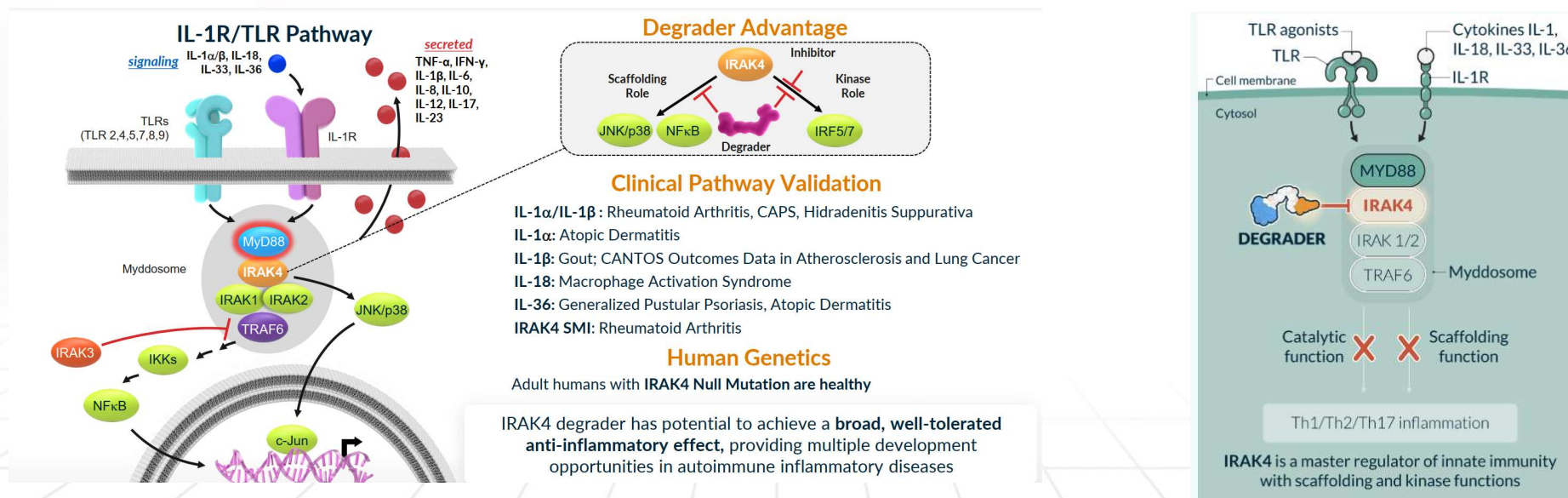


资料来源：Kymera官网，中邮证券研究所

2.2 自免PROTAC (二) : IRAK4

- IRAK4是一种支架激酶，在先天免疫中扮演着关键角色，它既能通过其激酶活性传递信号，也能通过支架功能组装信号复合物。IRAK4是先天免疫的关键调节因子，TLR/IL-1信号通路在多种免疫炎症性疾病的发病机制中发挥作用，这使得相关PROTAC有潜力应用于多个治疗领域，包括但不限于化脓性汗腺炎、特应性皮炎、银屑病、炎症性肠病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等。
- 代表：KT-485 (IRAK4 PROTAC) 通过降解IRAK4，能够同时消除其激酶活性和支架功能，从而可能实现更广泛、更深入且耐受性更佳的抗炎效果，为治疗免疫炎症性疾病提供了新的途径

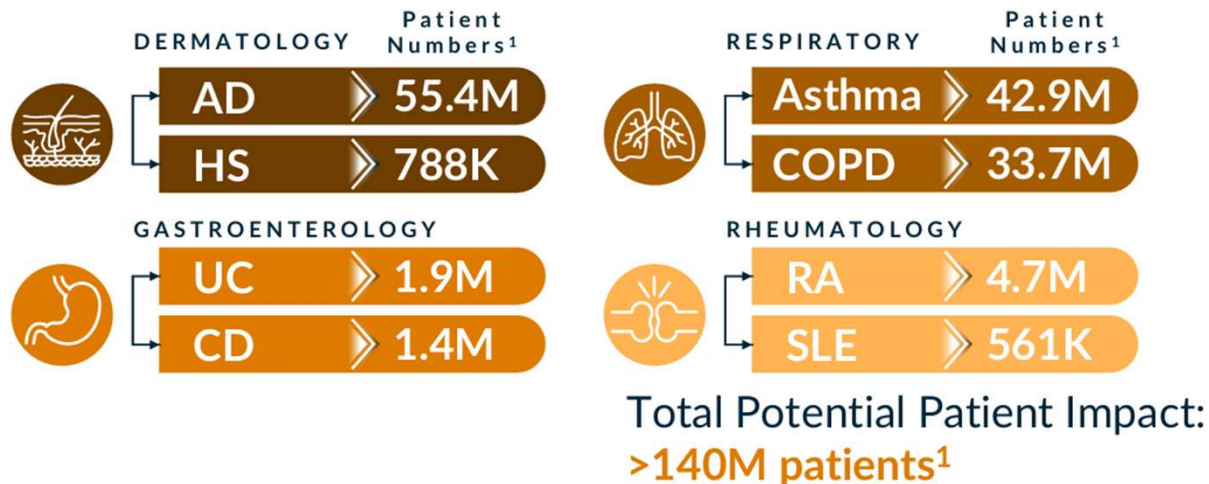
图表28：IRAK4作用机制示意图：降解IRAK4被认为是阻断IL-1R/TLR驱动的炎症最好路径



IRAK4市场潜力：总潜在影响患者数超过 1.4 亿

- IL-1R/TLR信号通路在多种免疫炎症性疾病中的潜在影响，总潜在影响患者数超过 1.4 亿。
 - 皮肤科：特应性皮炎（AD）：患者数量超过 5540 万；化脓性汗腺炎（HS）：患者数量超过 78.8 万
 - 呼吸系统：哮喘（Asthma）：患者数量超过 4290 万；慢性阻塞性肺疾病（COPD）：患者数量超过 3370 万
 - 胃肠病学：溃疡性结肠炎（UC）：患者数量超过 190 万；克罗恩病（CD）：患者数量超过 140 万
 - 风湿病学：类风湿关节炎（RA）：患者数量超过 470 万；系统性红斑狼疮（SLE）：患者数量超过 56.1 万

图表29：IRAK4市场潜力：IL-1R/TLR信号通路介导多种疾病，患者群体大

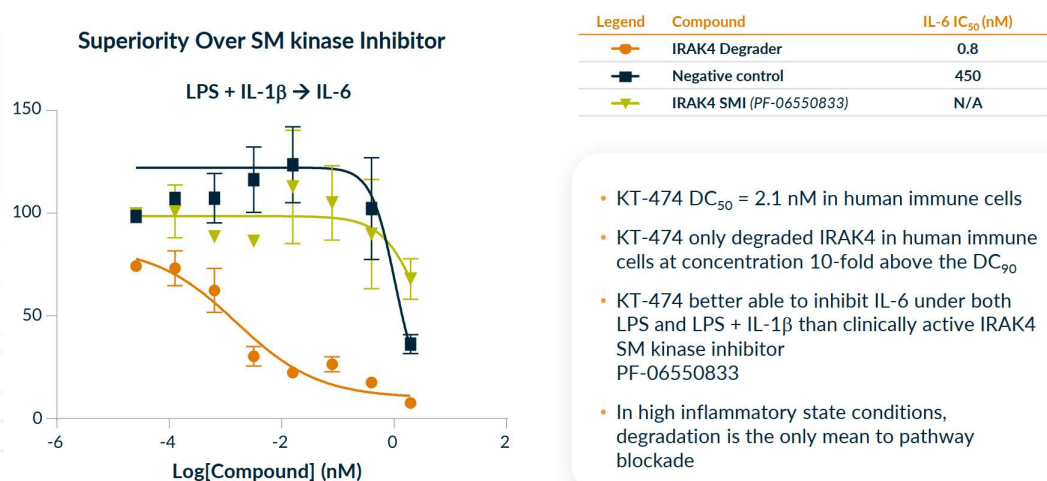


资料来源：Kymera官网，中邮证券研究所

2.2 IRAK4对比小分子的优势

- IRAK4 降解是阻断 IL-1R/TLR 通路激活的必要手段，尤其在小分子激酶抑制剂失效的高炎症状态下更是如此。IRAK4 降解优于抑制的关键论据如下：
- ✓ IRAK4 基因敲除 (KO) 能阻断TLR激活，而仅抑制其激酶活性无法实现这一效果；IRAK4的支架功能对 Myddosome 复合物形成和通路信号传导至关重要，仅抑制激酶活性无法干扰这一功能，而降解可完全阻断。
 - ✓ IRAK4 降解（而非激酶抑制）能阻断 TLR 诱导的 NF- κ B 转位。
 - ✓ IRAK4 降解（而非激酶抑制）能阻断 IL-1R+TLR 的激活。
 - ✓ 在阻断下游磷酸化蛋白质组方面，IRAK4 降解优于激酶抑制
 - ✓ 在化脓性汗腺炎 (HS) 患者的所有血细胞类型中，IRAK4 降解均能发挥作用；而小分子抑制剂 (SMI) 反而会增加 IRAK4 水平。

图表30：IRAK4 降解剂和小分子抑制剂体外数据对比

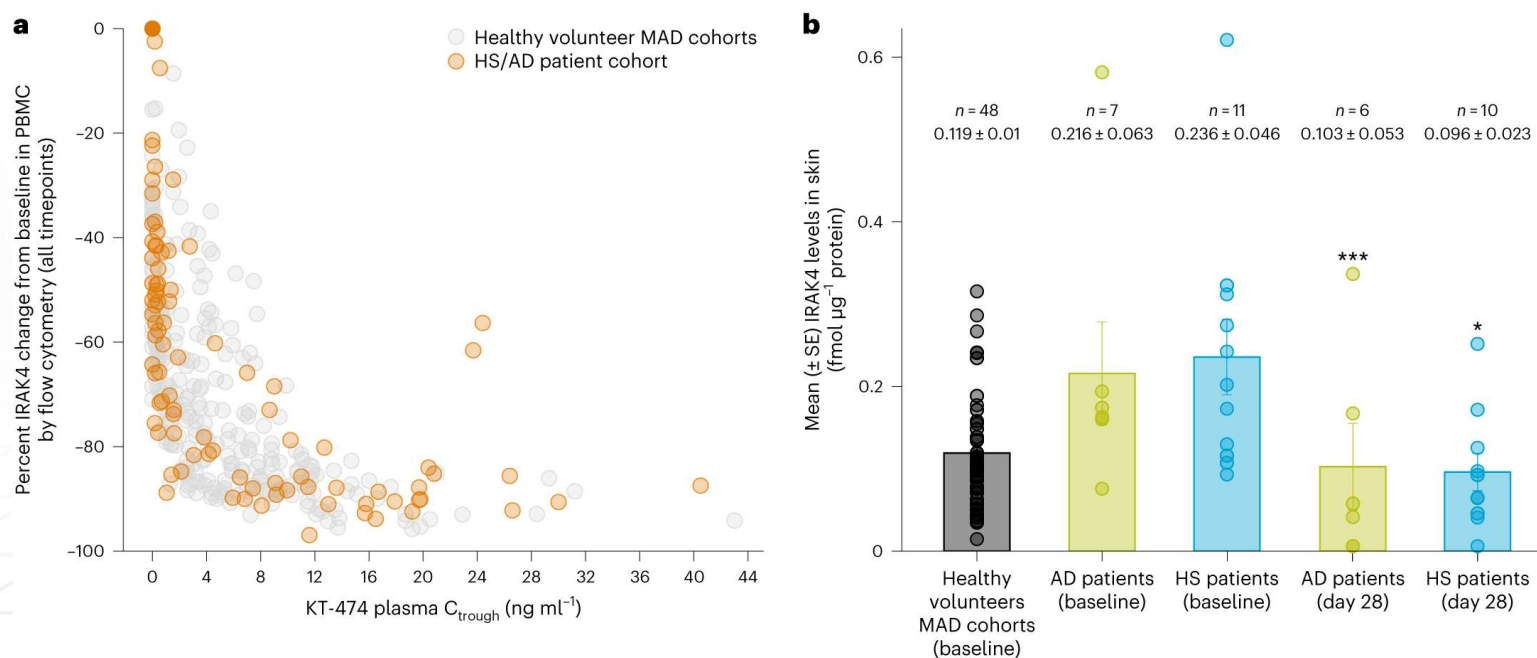


资料来源：Kymera演示材料IRAK4 Degradation vs. Inhibition，中邮证券研究所

KT-474: 1期数据IRAK4 蛋白降解效果显著

- 随着药物浓度升高，IRAK4蛋白降解程度显著增加，在患者中可实现80~100%的降解，且健康志愿者与患者的降解趋势一致。
- AD和HS患者基线时皮肤 IRAK4水平高于健康人；经KT-474治疗28天后，AD和HS患者皮肤中 IRAK4水平大幅下降（AD患者从0.216降至0.103，HS患者从0.236降至0.096），且具有统计学显著性。

图表31：IRAK4 降解剂在人体的1期数据



资料来源：Nat Med. 2023 Dec;29(12):3127-3136., 中邮证券研究所

KT-474: 1期数据临床疗效性

- AD患者共7例患者参与评估，核心指标如下：过去一周/24小时的峰值瘙痒数字评分（NRS）缓解率分别为 57%/71%；皮损改善：湿疹面积与严重程度指数（EASI）平均降低 37%；瘙痒程度：过去一周/24 小时的峰值瘙痒 NRS 平均降低 52%/63%。
- 化脓性汗腺炎（HS，右下表）：共 12 例患者（其中 10 例中重度）参与评估：
 - ✓ 病灶缓解：脓肿和炎性结节计数（AN Count）缓解率为 42%（中重度患者为 50%）；HS 临床应答（HISCR50/75）分别为 42%/25%（中重度患者为 50%/30%）；
 - ✓ 疼痛与瘙痒：疼痛 NRS 缓解率 50%（中重度患者 60%）；峰值瘙痒 NRS 平均降低 62%（中重度患者 68%）；
 - ✓ 病灶数量与症状：AN Count 平均降低 46%（中重度患者 51%），疼痛 NRS 平均降低 49%（中重度患者 55%），显示药物对 HS 的炎症和症状有显著改善作用。

图表32：KT-474：1期数据在AD和HS患者的疗效

Clinical Activity: Atopic Dermatitis (AD)

AD clinical endpoints collected in the trial included EASI score, Peak Pruritus NRS and vIGA-AD. Peak Pruritus NRS was used to derive Peak Pruritus NRS responder rate. Results are shown in the table below. vIGA-AD was stable or improved in all patients.

	Atopic Dermatitis (n=7)
Responders:	
Peak Pruritus NRS: Past Week/Past 24 Hours	57%/71%
Mean Reductions:	
EASI	-37%
Peak Pruritus NRS: Past Week/Past 24 Hours	-52%/-63%

Note: Results represent highest response/deepest reduction across Days 28 through 42.

EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numerical Rating Score; vIGA: Validated Investigator Global Assessment

	Hidradenitis Suppurativa	
Responders:	All Patients (n=12*)	Moderate/Severe (n=10)
AN Count 0/1/2	42%	50%
HISCR50/ HISCR75	42%/25%	50%/30%
Pain NRS30	50%	60%
Mean Reductions:		
AN Count	-46%	-51%
Pain NRS	-49%	-55%
Peak Pruritus NRS	-62%	-68%

*One patient started on concurrent HS medications on Day 34 and was censored at Day 35 and Day 42 from Mean Reductions values.

Note: Results represent highest response/deepest reduction across Days 28 through 42. Pain and Pruritus scores measured over past week.

AN count: Abscess and inflammatory nodule count; HISCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; PGA: Physician Global Assessment

资料来源：Kymera官网，中邮证券研究所

百济神州: BGB-45035 (IRAK4 PROTAC)

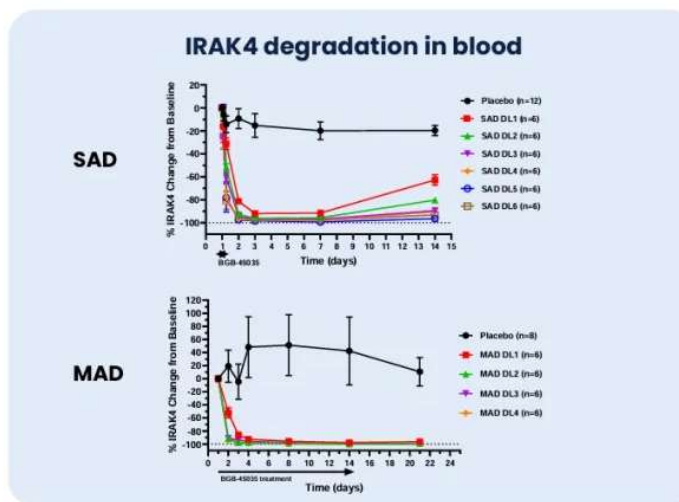
- BGB-45035是百济神州自主研发的IRAK4 PROTAC降解剂，在一期临床中无论是单次剂量还是多次剂量，均表现出显著的IRAK4的降解特性，并在人体中展现了60-96小时的较长半衰期。
- BGB-45035是目前全球唯一处于临床二期的IRAK4降解剂药物。二期临床研究旨在评价BGB-45035 在前线治疗疗效不佳的中度至重度活动性类风湿关节炎成人患者中的有效性，主要临床终点为第12 周基于C反应蛋白的疾病活动度评分。本次二期临床由北京大学第一医院张卓莉博士担任主要研究者，计划入组患者数量为90例参与评估。

图表33: BGB-45035临床数据展示

- ★ Designed with best-in-class properties:
 - Faster and deeper IRAK4 degradation with stronger cytokine inhibition compared to KT474 in preclinical models
 - No QT prolongation

Clinical progress

- ★ SAD and MAD completed
- ★ Phase 1b in prurigo nodularis (PN)/atopic dermatitis initiated (AD)
- ★ Long half-life in human (60-96 hours)
- ★ Complete and sustained IRAK4 degradation in peripheral blood up to 7 days after a single dose of BGB-45035
- ★ Phase 2 to start in 2H25; POC for tissue IRAK4 degradation expected before YE 2025

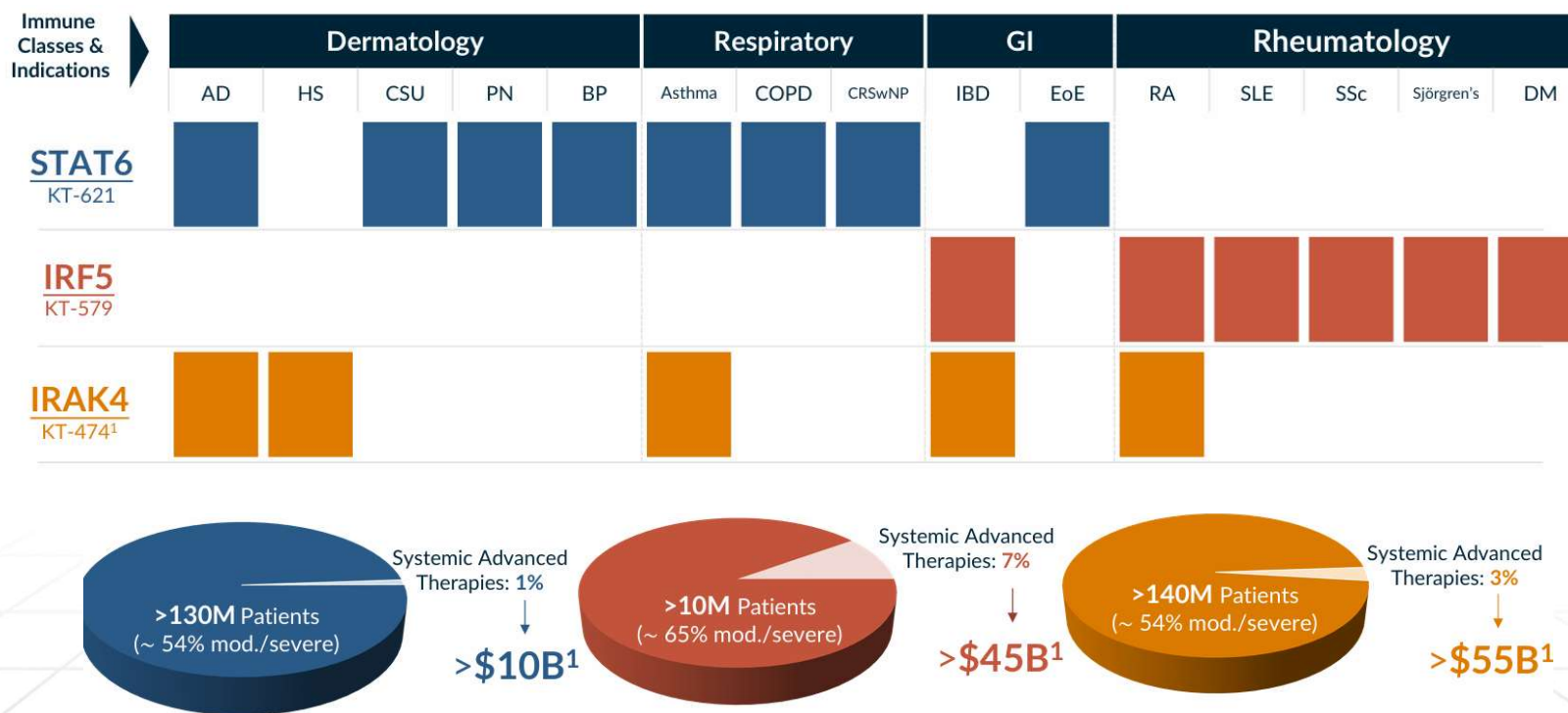


资料来源: 百济神州演示材料, 中邮证券研究所

自免PROTAC市场潜力

- 口服降解剂凭借类生物制剂的疗效，有望改变免疫学治疗格局。据Kymera演示材料，现有疗法仅能覆盖10%或更少的确诊患者。从市场规模来看，尽管占比小STAT6/IRF5/IRAK4对应的潜在适应症来看，系统性先进疗法（systemic advanced therapies）对应的市场分别达到了100亿/450亿/550亿美金以上，参考武田对于10年后的口服疗法的估计30%，对应的市场规模依旧不容小觑。

图表34：自免PROTAC市场潜力



资料来源：Kymera，中邮证券研究所



相关标的

- 技术门槛+执行效率系当下需考量的关键要素：
 - 技术门槛：我们认为要有效发挥PROTAC最大的优势需基于经过充分临床和遗传验证的通路，且聚焦在任何其他技术都未能完全成药或根本无法成药的靶点。而为难以成药的蛋白质寻找配体，需要业界顶尖的能力。我们认为行业目前并没有出现“百花齐放”的繁荣场面很大程度归因于拥有顶尖开发能力的公司仍属少数。
 - 执行效率：受限于技术，靶点的选择少导致早期竞争激烈，因此企业的临床开发的执行效率将会发挥重大作用。
- 相关标的：百济神州、恒瑞医药、海思科、石药集团、先声药业。

四

风险提示

- **风险提示：**研发失败风险、行业竞争加剧风险、地缘政治风险、政策变动风险

感谢您的信任与支持!

THANK YOU

分析师声明

撰写此报告的分析师（一人或多人）承诺本机构、本人以及财产利害关系人与所评价或推荐的证券无利害关系。

本报告所采用的数据均来自我们认为可靠的目前已公开的信息，并通过独立判断并得出结论，力求独立、客观、公平，报告结论不受本公司其他部门和人员以及证券发行人、上市公司、基金公司、证券资产管理公司、特定客户等利益相关方的干涉和影响，特此声明。

免责声明

中邮证券有限责任公司（以下简称“中邮证券”）具备经中国证监会批准的开展证券投资咨询业务的资格。

本报告信息均来源于公开资料或者我们认为可靠的资料，我们力求但不保证这些信息的准确性和完整性。报告内容仅供参考，报告中的信息或所表达观点不构成所涉证券买卖的出价或询价，中邮证券不对因使用本报告的内容而导致的损失承担任何责任。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。过往的表现亦不应作为日后表现的预示和担保。在不同时期，中邮证券可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。

中邮证券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头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或者计划提供投资银行、财务顾问或者其他金融产品等相关服务。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供中邮证券签约客户使用，若您非中邮证券签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司不会因接收人收到、阅读或关注本报告中的内容而视其为签约客户。

本报告版权归中邮证券所有，未经书面许可，任何机构或个人不得存在对本报告以任何形式进行翻版、修改、节选、复制、发布，或对本报告进行改编、汇编等侵犯知识产权的行为，亦不得存在其他有损中邮证券商业性权益的任何情形。如经中邮证券授权后引用发布，需注明出处为中邮证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节或修改。

中邮证券对于本申明具有最终解释权。

免责声明

公司简介

中邮证券有限责任公司，2002年9月经中国证券监督管理委员会批准设立，是中国邮政集团有限公司绝对控股的证券类金融子公司。

公司经营范围包括:证券经纪，证券自营，证券投资咨询，证券资产管理，融资融券，证券投资基金销售，证券承销与保荐，代理销售金融产品，与证券交易、证券投资活动有关的财务顾问等。

公司目前已经在北京、陕西、深圳、山东、江苏、四川、江西、湖北、湖南、福建、辽宁、吉林、黑龙江、广东、浙江、贵州、新疆、河南、山西、上海、云南、内蒙古、重庆、天津、河北等地设有分支机构，全国多家分支机构正在建设中。

中邮证券紧紧依托中国邮政集团有限公司雄厚的实力，坚持诚信经营，践行普惠服务，为社会大众提供全方位专业化的证券投、融资服务，帮助客户实现价值增长，努力成为客户认同、社会尊重、股东满意、员工自豪的优秀企业。

投资评级说明

投资评级标准	类型	评级	说明
报告中投资建议的评级标准： 报告发布日后的6个月内的相对市场表现，即报告发布日后的6个月内的公司股价（或行业指数、可转债价格）的涨跌幅相对同期相关证券市场基准指数的涨跌幅。 市场基准指数的选取：A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指为基准；可转债市场以中信标普可转债指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500或纳斯达克综合指数为基准。	股票评级	买入	预期个股相对同期基准指数涨幅在20%以上
		增持	预期个股相对同期基准指数涨幅在10%与20%之间
		中性	预期个股相对同期基准指数涨幅在-10%与10%之间
		回避	预期个股相对同期基准指数涨幅在-10%以下
	行业评级	强于大市	预期行业相对同期基准指数涨幅在10%以上
		中性	预期行业相对同期基准指数涨幅在-10%与10%之间
		弱于大市	预期行业相对同期基准指数涨幅在-10%以下
	可转债评级	推荐	预期可转债相对同期基准指数涨幅在10%以上
		谨慎推荐	预期可转债相对同期基准指数涨幅在5%与10%之间
		中性	预期可转债相对同期基准指数涨幅在-5%与5%之间
		回避	预期可转债相对同期基准指数涨幅在-5%以下

中邮证券研究所

北京

邮箱: yanjiusuo@cnpsec.com

地址: 北京市东城区前门街道珠市口东大街17号

邮编: 100050

上海

邮箱: yanjiusuo@cnpsec.com

地址: 上海市虹口区东大名路1080号大厦3楼

邮编: 200000

深圳

邮箱: yanjiusuo@cnpsec.com

地址: 深圳市福田区滨河大道9023号国通大厦二楼

邮编: 518048

