



德邦证券
Topsperity Securities

2023年7月22日
证券研究报告 | 行业深度

ADC药物系列专题（一）： 由同质化走向多元化，联合疗法鸣枪起跑

证券分析师

姓名：陈铁林
资格编号：S0120521080001
邮箱：chentl@tebon.com.cn

证券分析师

姓名：刘闯
资格编号：S0120522100005
邮箱：liuchuang@tebon.com.cn

研究助理

姓名：李霁阳
邮箱：lijy7@tebon.com.cn

更多免费行业报告

并购家

www.ipopo.cn

目录 CONTENTS

- 01 ADC开启癌症靶向治疗新时代
- 02 ADC模块化设计促进多样组合
- 03 ADC靶点由同质化走向多元化

01

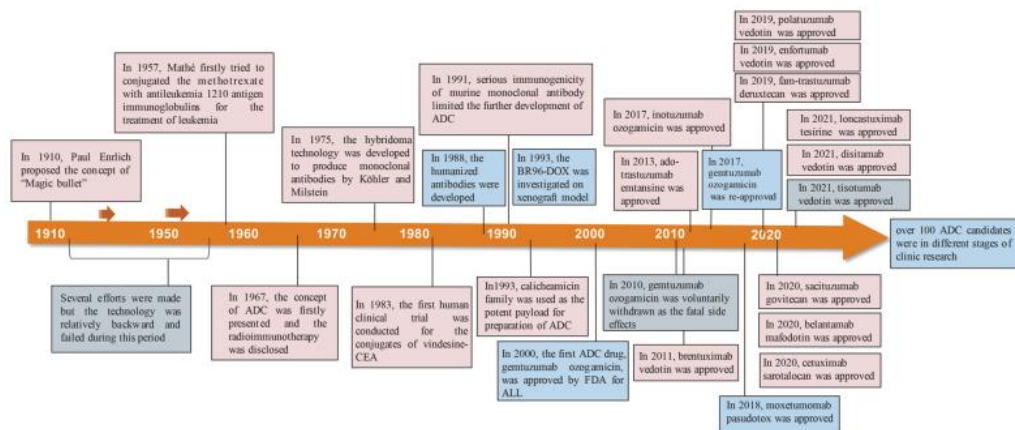
ADC药物开启癌症靶向治疗新时代

抗体药物偶联物：开启癌症靶向治疗新时代

ADC药物=1+1>2

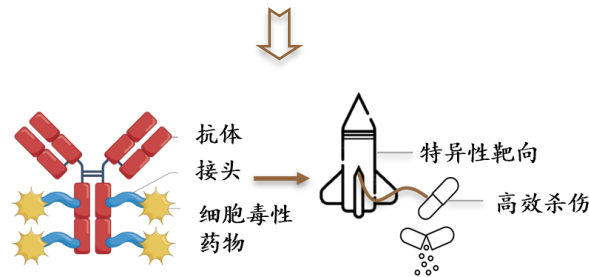
- **抗体-药物偶联物 (ADC)** 通常由抗体、共价接头和细胞毒性药物组成，单克隆抗体通过化学接头共价连接到细胞毒性药物上。它结合了高度特异性靶向能力和高效杀伤效果的优点，能够实现对癌细胞的准确高效消除，已成为抗癌药物研发的热点之一。
- 早在20世纪初，保罗·埃利希 (Paul Ehrlich) 就首次提出了“魔法子弹”的概念，并假设某些化合物可以直接靶向特定靶点进入细胞中来治疗疾病，克服化疗的严重副作用与抗体药物治疗效果的不足。2000年，美国食品药品监督管理局 (FDA) 首次批准了ADC药物Mylotarg (吉妥珠单抗奥佐加明) 用于成人急性髓系白血病 (AML)，这标志着ADC癌症靶向治疗时代的开始。

图：ADC药物发展历程



图：ADC药物结构

- ✓ **化疗药物：**脱靶效应导致严重的副作用
- ✓ **抗体药物：**与化疗相比治疗效果不佳，对癌细胞的致死性较差



抗体药物偶联物：开启癌症靶向治疗新时代

抗体偶联药物关键元件：抗体、接头、细胞毒性药物

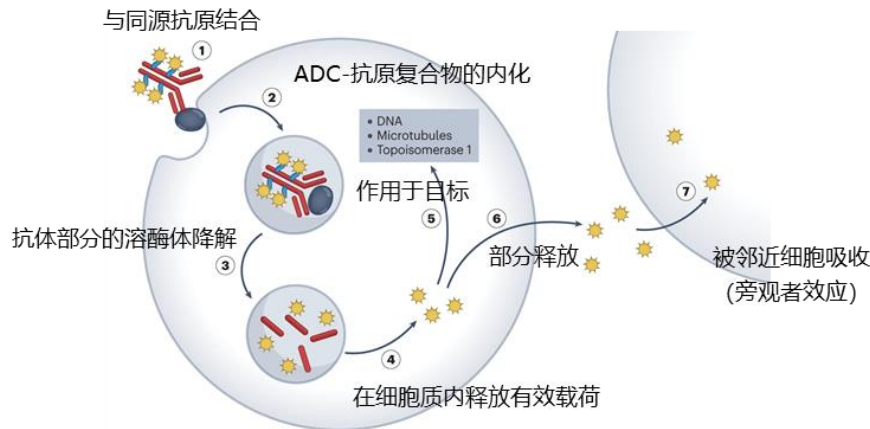
■ ADC三个关键元素的作用：

- **单克隆抗体**：与肿瘤细胞表面表达的抗原结合从而靶向肿瘤部位。
- **共价接头**：确保有效载荷不会过早释放到血液中，而是在肿瘤细胞内释放。
- **细胞毒性药物**：通过靶向关键成分（DNA、微管、拓扑异构酶1）诱导肿瘤细胞凋亡。

■ ADC体内杀伤肿瘤的关键顺序步骤：

- 通过抗体与肿瘤细胞表面优先表达的抗原结合，从而确保与肿瘤细胞的特异性结合；
- 靶抗原在与相应抗体结合后形成ADC-抗原复合物进内化进入细胞；
- 抗体部分的溶酶体降解；
- 在细胞质内释放细胞毒素靶向杀伤肿瘤细胞
- 旁观者效应：一小部分有效载荷可能在细胞外环境中释放（可裂解linker在特定条件下裂解），在那里它可以被邻近的细胞吸收

图：ADC发挥作用的关键步骤



ADC药物更新迭代，已进入4.0时代

更新迭代快速，治疗窗口有效扩展

- **ADC药物研发已进入4.0时代，关键要素持续优化：**ADC 药物组成要素多，且具有模块化的特点，随着不同组成部件的优化改良，ADC药物的更新迭代进入快速发展阶段，ADC药物的治疗窗口得到有效扩展。

图：ADC药物的更新迭代



- **第一代ADC：**采用鼠源抗体+高活性payload+不稳定linker+非定点偶联策略，免疫原性高，为不同DAR值组分的混合物，代谢不稳定，安全窗窄，成药挑战较高。
- **第二代ADC：**采用人源化抗体+高活性payload+稳定linker+随机偶联策略，免疫原性低，代谢稳定性大幅提高，治疗指数提高。
- **第三代ADC：**为定点定量偶联技术，采用低DAR值、高活性payload的策略，代谢稳定性、均一性好。
- **第四代ADC：**技术采用高DAR值（4-8）、中低活性payload策略，payload具有较高的旁观者效应，最重要的特点是对肿瘤表面抗原低表达和高表达抗原肿瘤都具有很好的疗效。

实体瘤血液瘤获批各半，ADC药物研究百花齐放

全球15款ADC药物获批上市，其中7款中国获批

- 截至2023年6月24日，全球范围内已经获批的ADC药物共15个。其中治疗血液系统肿瘤的ADC药物有7个，治疗实体瘤药物8个。包括荣昌生物维迪西妥单抗在内共有7款ADC药物在中国获批上市。

表：全球获批上市ADC药物概况

注：棕色底为获批血液系统肿瘤适应症药物

公司	商品名	全称	上市地区	靶点	抗体	linker	Payload	DAR	适应症
辉瑞	Mylotarg®	吉妥珠单抗奥唑米星	US/EU	CD33	IgG4	可裂解	卡奇霉素	2-3	AML（急性髓系白血病）
武田	Adcetris®	维布妥昔单抗	CN/US/JP/EU	CD30	IgG1	可裂解	MMAE	4	HL（霍奇金淋巴瘤），PTCL（外周T细胞淋巴瘤），AITL，s/pALCL
罗氏	Kadcyla®	恩美曲妥珠单抗	CN/US/JP/EU	HER2	IgG1	不裂解	DM1	3.5	HER阳性乳腺癌
辉瑞	Besponsa®	奥加伊妥珠单抗	CN/US/JP/EU	CD22	IgG4	可裂解	卡奇霉素	5-7	ALL（急性淋巴细胞白血病）
阿斯利康	Lumoxiti®	帕克莫单抗	撤市	CD22	IgG1	可裂解	PE38	/	HCL（毛细胞白血病）
罗氏	Polivy®	维泊妥珠单抗	CN/US/JP/EU	CD79b	IgG1	可裂解	MMAE	3.5	DLBCL（弥漫性大B细胞淋巴瘤）
Seagen	Padcev®	维恩妥珠单抗	US/JP/EU	Nectin-4	IgG1	可裂解	MMAE	3.8	尿路上皮癌
第一三共	Euhertu®	德曲妥珠单抗	CN/US/JP/EU	HER2	IgG1	可裂解	Dxd	7-8	HER2阳性乳腺癌，GC，GEJC，非小细胞肺癌
吉利德	Trodelyv®	戈沙妥珠单抗	CN/US/EU	TROP2	IgG1	可裂解	SN38	7.6	三阴性乳腺癌，尿路上皮癌，HR阳性乳腺癌
GSK	Blenrep®	Belantamb mafodotion	US/EU	BCMA	IgG1	可裂解	MMAF	4	MM(多发性骨髓瘤)
ADCT	Zynlonta®	Loncastuximab tesirine	US/EU	CD19	IgG1	可裂解	PBD	2.3	DLBCL（弥漫性大B细胞淋巴瘤）
Rakuten	Akalux®	Cetuximab saratolacan	JP	EGFR	IgG1	不裂解	IRDye700Dx	1.3-3.8	头颈部鳞状细胞癌
荣昌	爱地希®	维迪西妥单抗	CN	HER2	-	可裂解	MMAE	4	胃癌
Genmab	Tivdak®	Tisotumab vedotin	US	TF	IgG1-Kappa	可裂解	MMAE	4	宫颈癌
ImmunoGen	Elahere®	Mirvetuximab soravtansine	US	FRα	IgG1	不裂解	DM4	3.4	卵巢癌，输卵管癌，腹膜癌

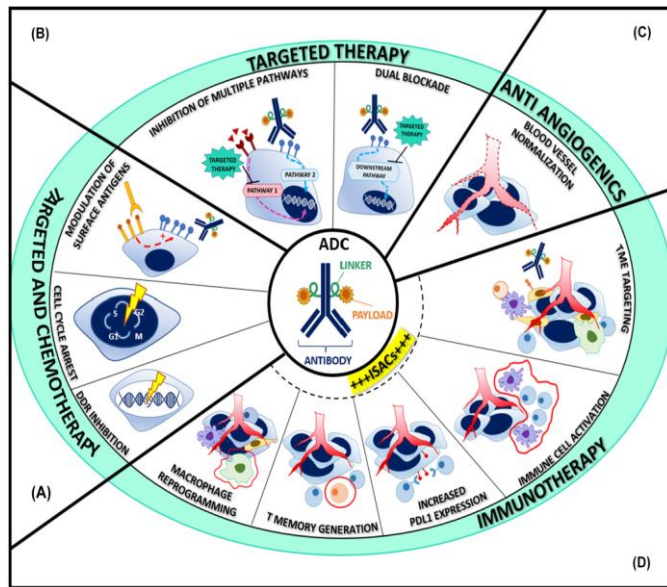
ADC药物开启联合疗法竞赛,未来想象空间巨大

联合疗法鸣枪起跑, PD-1+ADC疗法获批

■ ADC联合疗法主要有四大类：化疗、靶向疗法、抗血管生成剂、免疫疗法。ADC与其联合的机制如下：

- **化疗**：化疗、导致细胞周期停滞或抑制DNA修复的靶向药物可能与具有细胞毒性有效载荷的ADC表现出协同活性。化疗和靶向治疗也可能导致ADC靶向的表面抗原的上调。
- **靶向药物**：ADC和分子靶向药物的同时使用可以导致多个致癌途径的同时阻断或一个特定途径的双重阻断，从而更有效地抑制下游信号传导。
- **抗血管生成剂**：可以导致肿瘤血管系统的正常化，有助于ADC的更高的肿瘤内递送。
- **免疫治疗**：具有细胞毒性有效载荷的ADC可以通过不同的机制，包括巨噬细胞重编程、T记忆生成、树突状细胞和T细胞激活以及程序性死亡配体（PD-L）1表达的增加，有利于免疫监测而非免疫耐受。这些变化可以增加免疫治疗剂的效力，例如联合使用的抗PD1/PD-L1抗体。

图：ADC药物四大联合疗法

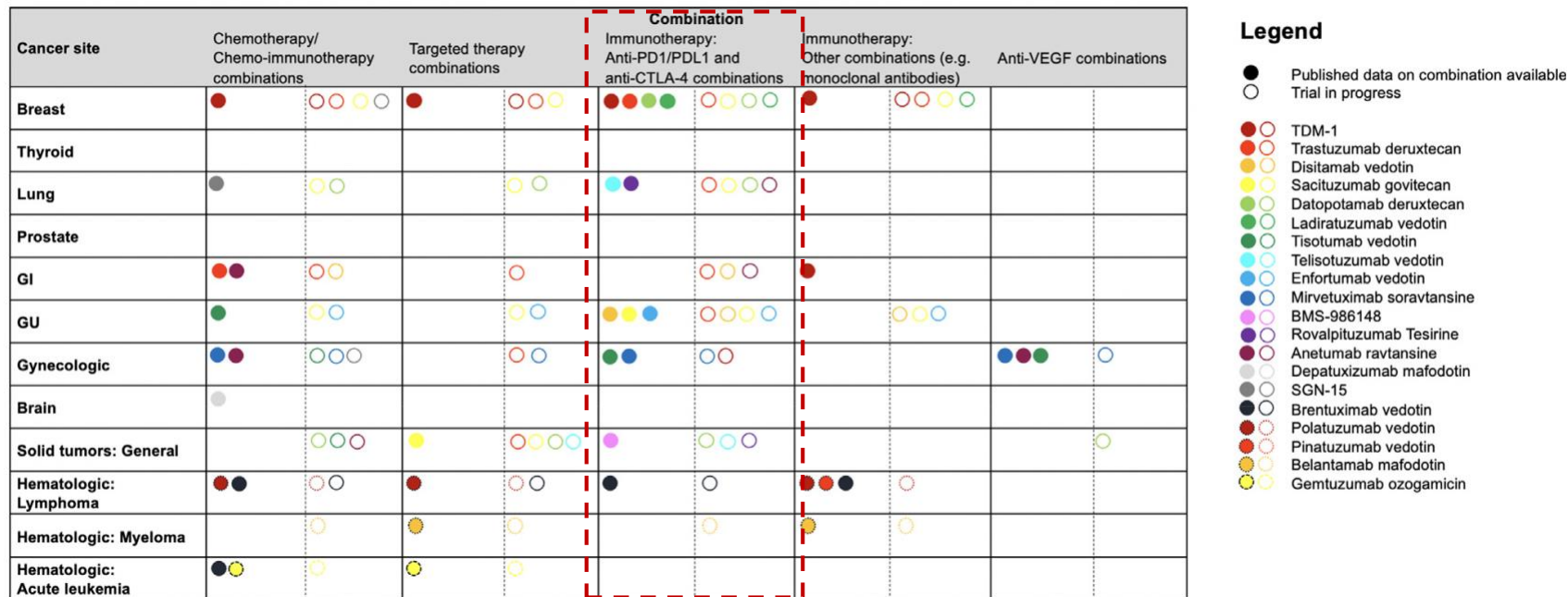


ADC药物开启联合疗法竞赛,未来想象空间巨大

联合疗法鸣枪起跑, PD-1+ADC疗法获批

- 基于ADC联合Anti-PD-1/PD-L1或anti-CTLA-4联合方案的临床项目数量最多：下图总结了目前已经开展ADC药物联合方案的临床试验分布, ADC联合化疗、靶向疗法、抗血管生成剂、免疫疗法均有临床项目正在开展, 其中基于ADC联合Anti-PD-1/PD-L1或anti-CTLA-4联合方案的临床项目数量最多。

图：ADC 药物组合疗法分布

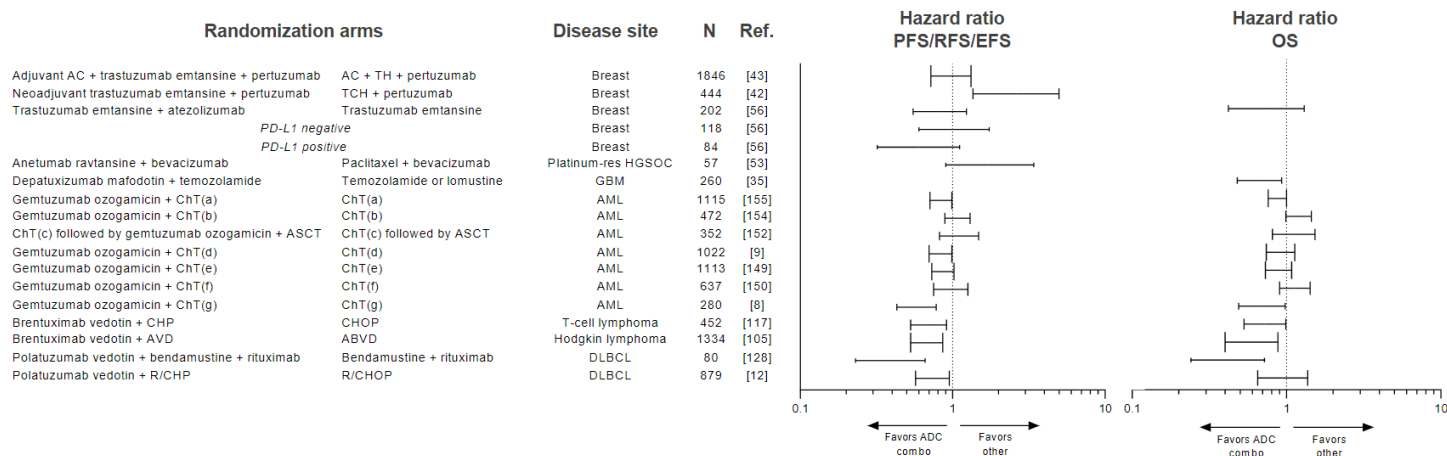


ADC药物开启联合疗法竞赛,未来想象空间巨大

联合疗法鸣枪起跑, PD-1+ADC疗法获批

- **“ADC联合疗法”整体获益：**《Trends in Cancer》J.F-Antrás 的研究统计了16项随机临床试验研究结果，结果显示了相较于单独治疗，“ADC联合疗法”的疗效在无进展生存率（PFS）、无复发生存率（RFS）、无事件生存率（EFS）和/或总生存率（OS）的风险比（HR）总体上更小。
- **PD-1抗体与ADC的联合疗法获批：**2023年4月3日，默沙东和Seagen宣布，FDA加速批准Keytruda（PD1单抗）联合Padcev（Nectin-4 ADC）一线治疗不适合接受以顺铂为基础化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌（la/mUC）。这是首款获批治疗该适应症的PD1与ADC联合疗法，打响了“PD-1+ADC”的第一枪，正式开始PD-1后时代ADC联用的军备竞赛。

图：基于ADC的联合的随机临床试验的临床结果的森林图

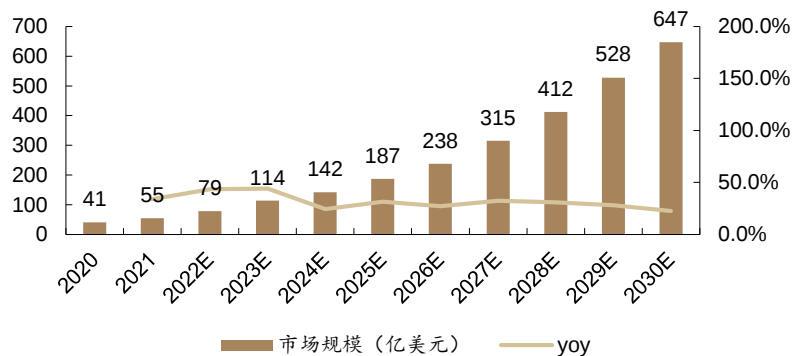


ADC全球市场有望超600亿，中国市场飞速扩张

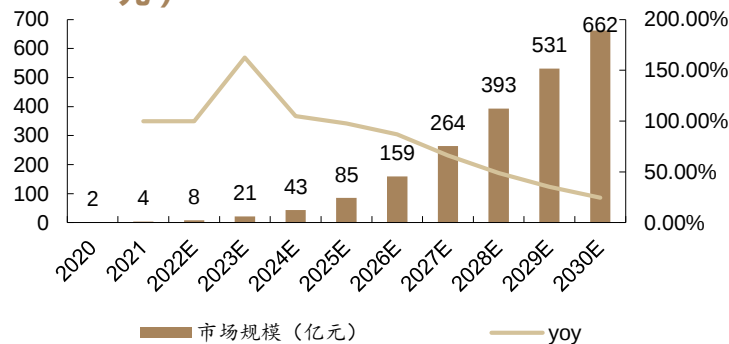
ADC药物研发已进入4.0时代，关键要素持续优化

- **全球ADC市场规模有望达到647亿美元**：根据科伦博泰招股书数据，全球ADC市场规模从2017年16亿美元快速增长至2021年55亿美元，预计2030年全球ADC市场规模有望达到647亿美元，年复合增长率30%。
- **中国ADC药物市场规模飞速扩张**。中国ADC药物市场源自于2020年国内首款ADC药物Kadcyla获批上市，根据科伦博泰招股书数据，中国ADC药物市场2022-2030年将以72.8%的年复合增长率扩张，至2030年中国ADC药物市场有望达到662亿元。

图：ADC药物全球市场规模（亿美元）



图：ADC中国市场规模（亿元）



02

ADC药物模块化设计促进多样组合

模块化设计多样组合，关键要素持续优化

靶点选择是ADC药物涉及的首要考虑因素

- **靶点选择是ADC药物涉及的首要考虑因素**：在肿瘤细胞上表达的靶抗原是ADC药物识别肿瘤细胞的导航方向，它还决定了将细胞毒性有效载荷递送到癌细胞中的机制（例如，内吞作用）。
 - ✓ **原则一**：靶向抗原应完全或主要在肿瘤细胞中表达，在正常组织中很少或低表达以降低脱靶毒性。
 - ✓ **原则二**：抗原是表面（或细胞外）抗原，而不是细胞内抗原，且靶抗原应当是非分泌的，以便被循环ADC识别。
 - ✓ **原则三**：靶抗原在与相应抗体结合后能够内化，使ADC-抗原复合物进入癌细胞，在细胞内运输途径和释放细胞毒性药物。
- **获批的ADC药物靶抗原通常是癌细胞中过表达的特定蛋白**：包括实体瘤中的HER2、trop2、nectin4和EGFR，以及血液恶性肿瘤中的CD19、CD22、CD33、CD30、BCMA和CD79b。在肿瘤学和免疫学基础研究的推动下，ADC靶抗原的选择已逐渐从常规的肿瘤细胞抗原扩展到肿瘤微环境中的靶点。

表：肿瘤细胞/肿瘤微环境的重要靶抗原

分布部位		类型	靶抗原
癌细胞		癌症细胞中过度表达	GPNMB,CD70,CD56,Trop-2,FR α ,Tissue factor, ENPP3, p-cadherin, mesothelin, STEAP1, CEACAM5, Mucin 1,Nectin 4,SLC44A4,PSMA, LIV1,5T4,SC-16,Guanylyl cyclase C
肿瘤相关成纤维细胞		驱动致癌基因	HER2,EGFR
蛋白多糖		肿瘤血管系统中靶抗原	EDB,ETB,PSMA VEGFR2, ROBO4, Tissue factor
胶原蛋白		基质内靶抗原	Collagen IV, Periostin,Tenascin C
血细胞		血液系统恶性肿瘤中靶抗原	CD30,CD22,CD79b,CD19,CD138, CD74, CD37, CD33, CD19, CD98

模块化设计多样组合，关键要素持续优化

综合半衰期与疗效，ADC抗体选择以IgG1为主

- **抗体 (Antibody) :** 肿瘤靶向抗体对于靶抗原和ADC之间的特异性结合至关重要。除了与靶抗原的高结合亲和力外，理想的抗体部分还应促进有效内化，表现出低免疫原性并保持较长的血浆半衰期。
- **目前ADC药物中使用的抗体大多是免疫球蛋白G (IgG) 抗体**，包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4四种亚型。
 - IgG1是ADC常用的亚型，因为IgG1在血清中含量最高，可通过与Fc受体的高结合亲和力诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)、抗体依赖性吞噬作用 (ADCP) 和补体依赖性细胞毒性 (CDC) 等强效应功能。
 - IgG2很少用于ADC，通常表现出在体内形成二聚体和聚集体的趋势，这导致ADC药物浓度降低。
 - IgG3很少用于ADC，因为清除率快。与其他三种半衰期约为 21 天的亚型不同，IgG3 在血清中的半衰期仅为约 7 天。
 - IgG4可以诱导ADCC，但IgG4是一种异常动态的Fab-臂交换抗体，导致疗效降低和靶向效果无效。

图：ADC药物中IgG亚类之间的比较

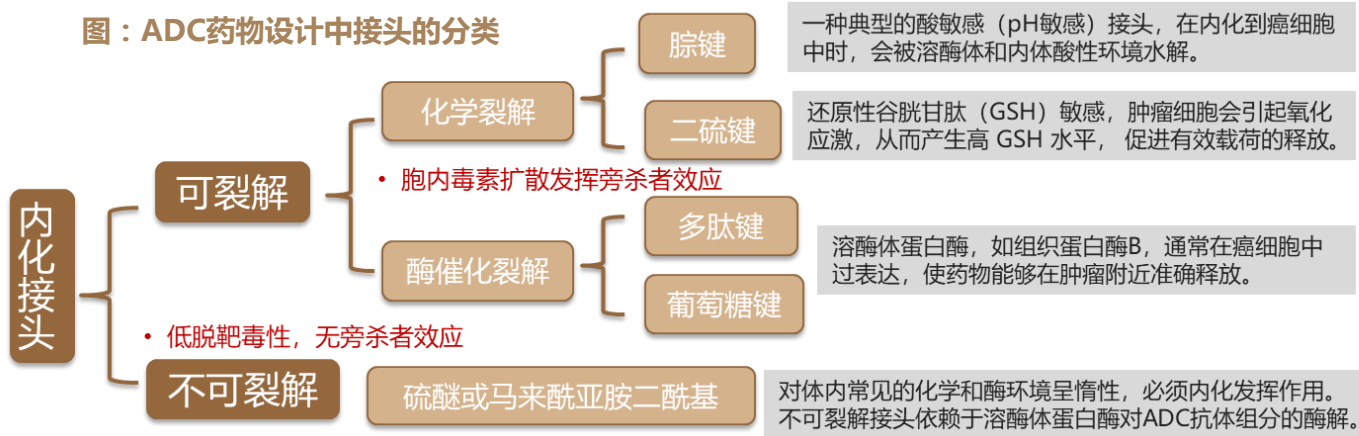
抗体	血清半衰期	链间二硫键	C1q介导的免疫反应 (CDC)	FcγR介导的免疫反应 (ADCC\ADCP)	ADC药物中的应用
IgG1	21天	4	++	+++	Tisotumab vedotin, Loncastuximab tesirine, Belantamab mafodotin, Sacituzumab govitecan, Trastuzumab deruxtecan, Polatuzumab vedotin, Trastuzumab emtansine, Brentuximab vedotin
IgG2	21天	6	+	+	-
IgG3	7天	13	+++	++++	-
IgG4	21天	4a	-	++	Gemtuzumab ozogamicin, Inotuzumab ozogamicin

模块化设计多样组合，关键要素持续优化

接头设计寻求疗效与安全性平衡，非内化接头有望带来变革

- **接头 (Linker)**：ADC中接头将抗体与细胞毒性药物桥接，接头设计必须平衡循环中良好得稳定性和递送到靶细胞时的高效切割需求。
- **增强杀伤性——旁杀者效应**：实体瘤通常以异质方式表达靶抗原，选择性地仅杀死抗原阳性细胞并保留邻近抗原阴性癌细胞的ADC可能对根除此类肿瘤无效。分子毒素通过可裂解linker在特定条件下裂解释放并通过细胞膜扩散，导致对邻近细胞的杀伤，无论它们是否表达靶抗原，这叫做旁杀者效应。近些年非内化ADC药物的出现带来接头设计新的变革，有望最大化“旁观者效应”，实现ADC药物新突破。
- **增加溶解度克服耐药性——极性接头**：极性接头能够增加ADC药物的溶解度并克服可以将化疗剂运出细胞的蛋白质（如MDR1）诱导的耐药性。《Nature Reviews Drug Discovery》Beck. A的研究表明MDR1转运疏水性化合物的效率高于亲水性化合物。因此，具有带电或亲水接头的ADC被证明可产生高电荷或极性代谢物，从而提高了对MDR1细胞的效力。

图：ADC药物设计中接头的分类



非内化接头

• 胞外释放毒素发挥旁杀者效应

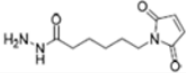
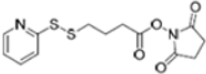
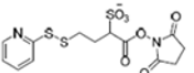
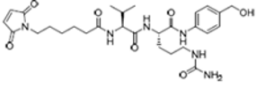
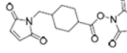
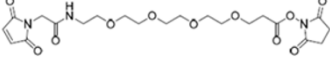
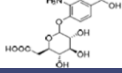
- ✓ 利用肿瘤独特的微环境，细胞毒药物可与内吞差的抗原或其他肿瘤成分结合后在细胞外释放。这样就摆脱了对高抗原表达和低效内吞的依赖，并将靶点的范围大大扩展到细胞外肿瘤基质成分。而且，相比于大分子单抗，细胞外释放的细胞毒药物能更容易的扩散到周围的肿瘤细胞中，发挥其高效的杀伤肿瘤作用。

模块化设计多样组合，关键要素持续优化

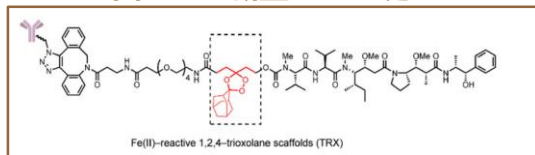
接头走向新的发展策略，设计寻求疗效与安全性平衡

- **Linker不断变革，走向新的发展策略**：目前常用的ADC linker为MC-VC-PABC，已上市ADC药物中共有6个药物使用了该linker，包括Tisotumab vedotin、Disitamab vedotin等。为了增强连接子和载荷毒素连接的稳定性，近年来发展出一些新的连接策略，如Fe(II)可切割连接子、生物正交可切割连接子或光响应可切割连接子等。

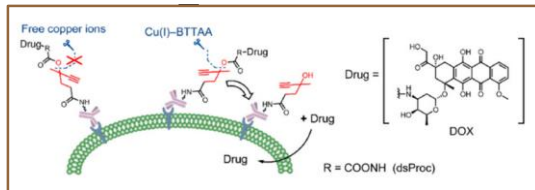
表：ADC药物中常见的Linker

名称	化学结构	接头类型
MHH		化学不稳定（酸不稳定）接头
DSDM		含二硫化物的可还原接头
Sulfo-SPDB		含二硫化物的可还原接头
MC-VC-PABC		酶裂解接头
SMCC		不可裂解的双功能接头
Mal-PEG-NHS		不可裂解间隔接头
GBC		酶不稳定的β-葡萄糖苷酸连接子

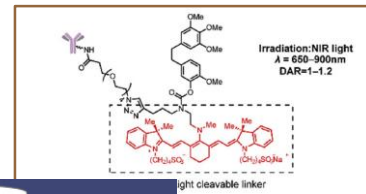
图：一些新型Linker诞生



①Fe(II)可切割连接



②生物正交可切割连接子



③光响应可切割连接子

模块化设计多样组合，关键要素持续优化

细胞毒性药物开启多元化发展

- **细胞毒性药物 (Payload)：**细胞毒性有效载荷是ADC进入癌细胞后产生细胞毒性的弹头。因为只有大约2%的ADC在静脉给药后可以到达靶向肿瘤部位，高效能 (IC₅₀在nM和pM范围内,数值越低表明效能越强) 是用作ADC中 payload 所必需的。此外，这些化合物应在生理条件下保持稳定，并具有与抗体偶联的可用功能基团。目前，用于ADC的细胞毒性有效载荷主要包括强效微管蛋白抑制剂、DNA损伤剂。

- 除了上述两类上市ADC药物采用的载荷毒素类型，近年来又发展出多种类型的载荷毒素，包括凋亡诱导剂(Bcl-xL抑制剂)、RNA聚合酶抑制剂、转录抑制剂、蛋白酶抑制剂等。

微管蛋白抑制剂

奥瑞他汀衍生物 (代表药物MMAE、MMAF)	• IC ₅₀ (0.05–0.1nM)，促进微管蛋白聚合并靶向微管蛋白二聚体的β亚基，以干扰微管生长
美登素类化合物 (代表药物DM1、DM4)	• IC ₅₀ (0.05–0.1nM)，阻断微管蛋白二聚体的聚合并抑制成熟微管的形成
微管溶素 (Tubulysins)	• IC ₅₀ (0.1–1nM)，抑制微管蛋白聚合

DNA损伤剂

卡利霉素	• IC ₅₀ (0.1–1 nM)，DNA双链断裂
多卡霉素	• IC ₅₀ (1–10 pM)，DNA烷基化
拓扑异构酶I抑制剂 (代表药物DXd)	• IC ₅₀ (1–10 nM)，与拓扑异构酶I和DNA复合物结合，阻止DNA重新连接
吡咯并苯并二氮杂卓 (PBD)	• IC ₅₀ (0.1–1 pM)，结合在DNA的微小凹槽中，将两条DNA链连接在一起

免疫调节剂

TLR 激动剂	• IC ₅₀ (~1 μM)，对先天性和适应性免疫的有效刺激进而影响肿瘤微环境
STING 激动剂	• IC ₅₀ (~100 nM)，促进I型干扰素和其他炎性细胞因子的活化

其他类型药物

• 拓扑异构酶II抑制剂、RNA聚合酶抑制剂、Bcl-xL抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂等。

图：ADC中代表性的小分子毒素介绍

模块化设计多样组合，关键要素持续优化

偶联技术决定DAR，定点偶联成为研发趋势

- **偶联技术**：除了抗体、接头和有效载荷的选择外，小分子部分（即接头加有效载荷）与抗体的连接方法对于成功构建ADC也很重要，直接决定了ADC药物中DAR数值。
- **药物抗体比值 (Drug-to-Antibody Ratio, DAR)**：DAR代表与抗体偶联的平均药物数量，是一个重要的质量属性，与ADC的疗效和安全性直接相关，低载药量（低DAR）会降低ADC的效力，而高载药量（高DAR）可以改变ADC分子的药代动力学和毒性，寻找合适的DAR对于ADC药物设计至关重要。
- **非定点偶联技术**：抗体上赖氨酸和半胱氨酸残基的存在为偶联提供了可接近的反应位点，早期的ADC药物通常通过适当的偶联反应进行随机偶联。这种偶联的稳定性有时不足，导致有效载荷过早释放，从而产生脱靶毒性。此外，很难保证有效载荷与抗体上一致位点的连接，也很难实现均一同质的DAR。
- **定点偶联技术**：为了降低ADC的异质性，在新的ADC中开发了定点偶联策略。通过特殊改造以获得特异性连接位点，抗体上偶联的细胞毒性药物在数量和位置上较为固定。

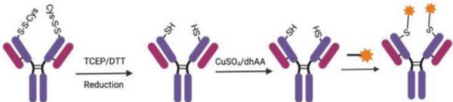
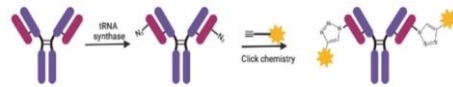
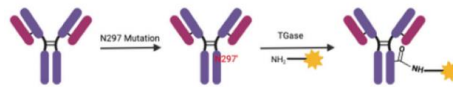
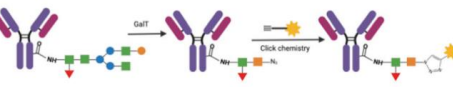
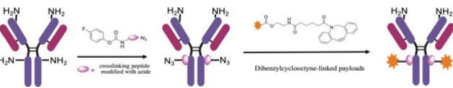
表：ADC药物设计中不同偶联方式的比较

共轭策略	共轭方式	示意图	优势	缺点
非定点偶联	Lys残基偶联		快速方便	• 所得偶联物为混合物，DAR分布不均一（0-8） • ADC与抗体结合的亲和力差 • 治疗指数差
	Cys残基偶联		相对均一的产品	• 抗体结构被破坏 • 过早释放payload导致的脱靶毒性

模块化设计多样组合，关键要素持续优化

偶联技术决定DAR，定点偶联成为研发趋势

表：ADC药物设计中不同偶联方式的比较（续）

共轭策略	共轭方式	示意图	优势	缺点
定点偶联	引入反应性半胱氨酸		• 高均一性 • 较好的反应活性和稳定性	• 需要基因修饰 • 通常DAR 2
	二硫键重桥		• 高均一性 • 不影响抗体的空间结构 • 通用的氨基酸序列与糖基化修饰	• 链内错误桥接 • 通常DAR 4
	非天然氨基酸技术		• 高均一性 • 较好的反应活性和稳定性 • 高偶联效率	• 需要基因修饰 • 抗体表达量低 • 非天然氨基酸序列引起免疫原性 • 非天然氨基酸的疏水性引起聚集
	酶催化技术		• 高均一性 • 高偶联效率 • DAR可选择	• 需要基因改造来插入酶识别序列 • 外来氨基酸序列引起的免疫原性
	糖基偶联技术		• 高均一性 • 不改变氨基酸序列	• 糖基化类型在免疫识别中较为重要
	pClick技术		• 无需抗体工程或化学/酶处理 • 简单、高效、方便	• 需要探索更多的抗体结合肽

ADC药物迈向多元化发展

组合式研发模式造就多元化ADC药物诞生

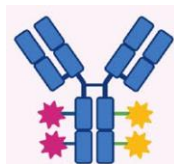
■ 组合式研发模式造就多元化ADC药物诞生：

- **携带不同的双重有效载荷**：双重有效载荷ADC近期在HER2阳性乳腺癌模型中显示出可克服HER2异质性的能力。
- **将有效载荷与双特异性抗体偶联**：双特异性抗体可抑制多个通路或调节免疫效应细胞和肿瘤细胞的相互作用。非偶联双特异性抗体已在多个癌种中显示出较佳的作用。这种联合用药可能将ADC的作用进一步拓展到更多瘤种。
- **近来靶向递送的分子已经拓展到化疗药物之外的有效载荷**：如MoAb与放射性核素偶联的早期临床试验正在进行中，有效载荷为放射性物质。此外，目前还在尝试将ADC与免疫刺激分子偶联，以诱导靶向的抗肿瘤免疫应答和（或）与免疫检查点抑制剂的协同作用。

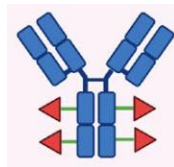
图：ADC药物未来展望



① Bispecific ADCs



② Dual-payload ADCs



③ ADCs with immune-stimulating payloads



④ Radionuclide ADCs

- **不同载体的药物偶联物**：除了ADC之外，药物偶联物还包括核素偶联药物（RDC）、小分子偶联药物（SMDC）、多肽偶联药物（PDC）、抗体免疫刺激偶联药物（ISAC）、抗体片段偶联药物（FDC）、抗体细胞偶联药物（ACC）、病毒样药物偶联物（VDC）、抗体寡核苷酸偶联物（AOC）、抗体生物聚合物偶联物（ABC）、抗体降解偶联药物（ADeC）、前药偶联药物（Pro-DC）等新技术形式仍在不断出现。

03

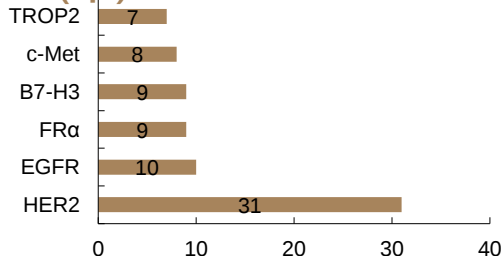
ADC药物靶点由同质化走向多元化

ADC药物靶点布局由同质化走向多样化

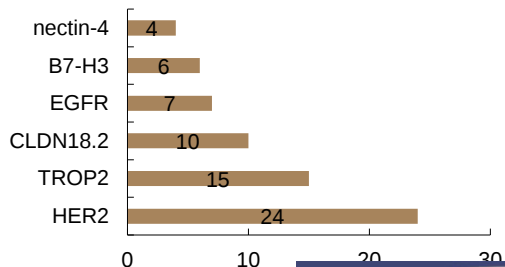
- 根据医药魔方数据显示，全球ADC药物靶点布局较为集中，HER2赛道拥挤程度最高。中国企业ADC药物靶点热度前三的分别是HER2、TROP2和CLDN18.2。
- 随着ADC药物的不断更新迭代，研发热情持续升级，国内外药企也开始寻求差异化靶点，开始涉足新靶点/无成药性靶点的ADC药物，同时也积极探索靶点组合，尝试双抗ADC的新模式。

图：ADC药物TOP靶点
(个)

全球药企



中国药企



图：靶点及靶点多样化

■ 开发针对新靶点/无可成药性靶点的ADC药物

抗CLD18.2 ADC

- 全球最高研发阶段为I/II期临床，辉瑞、恒瑞、荣昌生物等布局
- 阿斯利康引进康诺亚CMG901，交易总额可达11.88亿美元

■ 基于对多特异性抗体的理解，发挥靶点组合优势

双抗ADC

- 阿斯利康AZD9592靶向EGFR/c-Met，主要解决奥希替尼耐药
- 再生元REGN5093-M114靶向c-Met两个不同表位

HER2 ADC 赛道研发格局愈发激烈

全球共有3款获批，1款国产NDA，5款国产进入三期临床

- **全球共3款HER2 ADC获批上市。**罗氏的T-DM1 (Kadcyla, 恩美曲妥珠单抗) 2013年获FDA批准上市。2019年, T-DXd (DS-8201, Enhertu) 成为第二个获批的新型HER2 ADC药物。2021年, 荣昌生物的RC48在中国获批上市。
- **中国3款获批+1款NDA+5款三期。**科伦的A166已提交上市申请, 另有石药的SYA1501、复星的LCB14-0110、乐普生物的MRG002、恒瑞的A1811和新码生物的ARX788, 5款HER2 ADC进入三期临床阶段。

表：全球HER2 ADC研发进展（三期及以上）

药品名称	研发机构	适应症	全球研发阶段	中国研发阶段
DS-8201	阿斯利康;第一三共	HER2阳性乳腺癌;胃食管交界处癌;HER2低表达乳腺癌;非小细胞肺癌;胃癌等	批准上市	批准上市
T-DM1	ImmunoGen;罗氏	HER2阳性乳腺癌;胃癌;胃食管交界处癌等	批准上市	批准上市
RC48	Seagen;荣昌生物	HER2低表达乳腺癌;HER2阳性乳腺癌;尿路上皮癌;胃癌等	批准上市	批准上市
A166	科伦博泰;联宁生物	HER2阳性乳腺癌;胃癌等	申请上市	申请上市
trastuzumab duocarmazine	medac;Byondis	HER2阳性乳腺癌;子宫内膜癌;胃癌;尿路上皮癌等	申请上市	无申报
SYA1501	石药集团	胃癌;HER2阳性乳腺癌;胃食管交界处癌;卵巢癌;涎腺癌	III期临床	III期临床
LCB14-0110	Iksuda;LCB;复星医药	非小细胞肺癌;结直肠癌;胃癌;HER2阳性乳腺癌;HER2低表达乳腺癌等	III期临床	III期临床
MRG002	美雅珂(乐普生物)	胃癌;HER2阳性乳腺癌;胃食管交界处癌;非小细胞肺癌;HER2低表达乳腺癌等	III期临床	III期临床
SHR-A1811	恒瑞医药	HER2阳性乳腺癌;非小细胞肺癌;胃癌;胃食管交界处癌;HER2低表达乳腺癌等	III期临床	III期临床
ARX788	新码生物;Ambrx	胃癌;胃食管交界处癌;非小细胞肺癌;HER2阳性乳腺癌;HER2低表达乳腺癌	II/III期临床	II/III期临床

HER2 ADC 适应症布局全面

重点布局HER2阳性乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌等适应症

- **适应症布局扎堆。**HER2在多种癌症中过表达，如乳腺癌、胃癌、肺癌、卵巢癌等。全球已上市或III期阶段的HER2 ADC均布局HER2阳性乳腺癌适应症，另外胃癌和非小细胞肺癌也是各家重点布局适应症。

表：部分HER2 ADC适应症研发进展

药品	企业	区域	上市时间	HER2阳性乳腺癌	HER2低表达乳腺癌	胃癌	非小细胞肺癌	尿路上皮癌	卵巢癌
恩美曲妥珠	Roche	中国	2020.1	上市		II/III期			
		美国	2013.2	上市		II/III期			II期
DS-8201	第一三共	中国	2023.2	上市	申请上市	III期	III期		
		美国	2019.12	上市	上市	上市	上市		II期
RC48	荣昌生物	中国	2021.6	II/III期	III期	上市	II期	上市	
		美国	未上市			II期		III期	
A166	科伦博泰	中国	2023.5 NDA	申请上市		I期	I期	I期	
SYA1501	石药集团	中国	未上市	III期		II期			II期
LCB14-0110	复星医药	中国	未上市	III期		II期	II期		
MRG002	乐普生物	中国	未上市	II期	II期	II期	II期	III期	
SHR-A1811	恒瑞医药	中国	未上市	III期	III期	I/II期	I/II期		
ARX788	新码生物	中国	未上市	II/III期		II/III期	I/II期		

HER2 ADC 乳腺癌临床疗效对比

DS8201疗效优异

- 目前全球共3款HER2 ADC获批上市。DS-8201疗效优异，已取代T-DM1成为二线治疗新标准，但也存在着不可忽视的安全性风险。其他多款在研HER2 ADC产品在乳腺癌治疗领域已经进入3期临床阶段。

表：HER2阳性乳腺癌适应症数据对比

药物	T-DM1	DS-8201	RC48	A166	SHR-A1811
组成要素	曲妥珠单抗、DM1	曲妥珠单抗、Deruxtecan	维迪西妥单抗、MMAE	曲妥珠单抗、MMAF衍生物	曲妥珠单抗、DNA拓扑异构酶I抑制剂
资料来源	2012 (NEJM)	2022 (Lancet)	2021 ASCO	2022 ASCO	2023 ASCO
公司	Roche	第一三共	荣昌生物	科伦博泰	恒瑞医药
临床试验	EMILIA	DESTINY-Breast03	NCT03052634	CTR20181301	SHR-A1811-I-101
适应症	HER2阳性晚期乳腺癌	HER2阳性晚期乳腺癌	HER2阳性晚期乳腺癌	HER2阳性晚期乳腺癌	HER2阳性晚期乳腺癌
患者基线	2线	中位线数为2	39.8%患者3线及以上	中位线数为4	中位线数为3
人数	991	524	70	58	108
用药方案	T-DM1 vs Lap+Cap	DS-8201 vs T-DM1	RC48	A166	SHR-A1811
ORR	43.6% vs 30.8%	79.7% vs 34.2%	42.9% (2.0 mg/kg)	73.91% (4.8 mg/kg)	81.5%
mPFS (月)	9.6 vs 6.4	28.8 vs 6.8	5.7 (2.0 mg/kg)	12.3 (4.8 mg/kg)	
mOS (月)	30.9 vs 25.1	12个月OS率 94.1% vs 85.9%			
≥3级TRAE	41% vs 57%	56% vs 52%	≥ 10%	7名患者严重AEs	52.4%

TROP2 ADC 赛道研发格局愈发激烈

全球仅1款获批，国产在研众多，科伦领跑

- **全球仅1款TROP2 ADC获批上市。**戈沙妥珠单抗是目前唯一获批的TROP2 ADC，2020年4月FDA首次批准上市用于治疗后线TNBC。2022年6月，在中国获批上市用于治疗后线TNBC。
- **国产在研众多，科伦领跑。**科伦博泰的SKB264已进入三期临床阶段。此外，国产在研TROP2 ADC众多，但大多数仍处于临床早期阶段。

表：全球TROP2 ADC研发进展

药品名称	研发机构	适应症	全球研发阶段	中国研发阶段
戈沙妥珠单抗	Immunomedics;Seagen;云顶新耀	非小细胞肺癌; 尿路上皮癌;HR阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌等	批准上市	批准上市
SKB264	科伦博泰;Merck & Co.	卵巢癌;非小细胞肺癌;尿路上皮癌;三阴性乳腺癌等	III期临床	III期临床
DS-1062	阿斯利康;第一三共	非小细胞肺癌;三阴性乳腺癌;HR阳性乳腺癌等	III期临床	III期临床
BIO-106	百凯医药	实体瘤	I/II期临床	无申报
DB-1305	映恩生物	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
ESG401	诗健生物;联宁生物	卵巢癌;胃癌;膀胱癌;结直肠癌;肺癌;乳腺癌;食管癌;实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
SHR-A1921	恒瑞医药	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
BAT8008	百奥泰	实体瘤	I期临床	I期临床
BL-M02D1	Systimmune	三阴性乳腺癌;肺癌;消化道癌症;实体瘤	I期临床	I期临床
DAC-002	多禧生物;君实生物	实体瘤	I期临床	I期临床
FDA018	复旦张江	实体瘤	I期临床	I期临床
FZ-AD004	复旦张江	实体瘤	I期临床	I期临床

TROP2 ADC 适应症布局全面

重点布局HER2阳性乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌等适应症

- Trop2是重要的肿瘤发展因子，其高表达于多种肿瘤，如乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结肠癌、胰腺癌等，可促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移扩散等过程，由于**三阴乳腺癌患者的Trop-2表达率高达90%**，在正常组织中表达有限，因此目前临床选择的适应症，**主要集中在三阴乳腺癌**。

表：部分TROP2 ADC适应症研发进展

药品	企业	区域	上市时间	三阴性乳腺癌	HR阳性乳腺癌	非小细胞肺癌	尿路上皮癌	卵巢癌
戈沙妥珠单抗	Gilead; Pfizer	中国	2022.6	上市	III期	申报临床	III期	
		美国	2020.4	上市	上市	III期	上市	I/II期
SKB264	科伦博泰; Merck & Co.	中国	未上市	III期		III期	I/II期	I/II期
		美国	未上市				I/II期	
DS-1062	阿斯利康; 第一三共	中国	未上市	III期	III期	III期	I/II期	
		美国	未上市	III期	III期	III期		II期

TROP2 ADC 三阴性乳腺癌临床疗效对比

Trop2 ADC展示出积极的治疗晚期TNBC效果

- 目前，以戈沙妥珠单抗、DS-1062和SKB-264为代表的Trop2 ADC已显示出积极的经多线治疗失败的晚期TNBC效果。
- 临床入组人群均为经多线治疗失败、晚期TNBC患者，后续随着治疗线数的前移，疗效有望得到进一步提高，而合理设计ADC药物各要素使其降低毒性仍是一大核心要点。

表：三阴性乳腺癌适应症数据对比

药物	戈沙妥珠单抗	SKB264	DS-1062
公司	Immunomedics;Seagen;云顶新耀	科伦博泰;Merck & Co.	阿斯利康;第一三共
组成要素	赛妥珠单抗、含2-甲磺酰基嘧啶的CL2A连接器	赛妥珠单抗、SN38（一种伊利替康的水溶性代谢物）	Datopotamab、Deruxteen
资料来源	2021（NEJM）	2022 SABCS	2022 SABCS
临床试验	ASCENT	NCT04152499	TROPION-PanTumor01
适应症	三阴性乳腺癌	三阴性乳腺癌	三阴性乳腺癌
患者基线	中位线数为3	88%患者接受过三线及以上治疗	中位线数为4
人数	468	55	44
用药方案	戈沙妥珠单抗 vs 单一药物化疗	SKB264	DS-1062
ORR	35% vs 5%	40%	32%
mPFS（月）	5.6 vs 1.7	5.7	4.4
mOS（月）	12.1 vs 6.7	14.6	13.5
≥3级TRAE	51% vs 33%	57.6%	9名患者严重Aes（20.5%）

nectin-4 ADC 赛道火热

全球仅1款获批，中国尚无产品获批上市

- **全球仅1款nectin-4 ADC获批上市，国内尚无获批药物。**在美国，维恩妥尤单抗在 2019 年 12 月首次获批上市用于治疗尿路上皮癌。其在中国已于2023年3月递交上市申请，用于治疗既往接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂和含铂化疗治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。
- **重点布局尿路上皮癌适应症。**Nectin-4广泛存在于实体瘤中，在尿路上皮癌，乳腺癌，肺癌，头颈癌，卵巢癌等肿瘤中均具有极高的表达。Nectin-4可通过激活P13K/Akt通路促进肿瘤的增殖和迁移，是一种肿瘤相关诱导剂，这些特性使Nectin-4成为了一种理想的抗肿瘤药物靶点。目前临床研究多布局于尿路上皮癌适应症。

表：全球nectin-4 ADC研发进展

药品名称	研发机构	适应症	全球研发阶段	中国研发阶段
维恩妥尤单抗	Seagen;Agensys	尿路上皮癌	批准上市	申请上市
		肌层浸润性膀胱癌	III期临床	申报临床
		去势抵抗前列腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等实体瘤	II期	
9MW2821	迈威生物;上海药物研究所	尿路上皮癌	I/II期临床	I/II期临床
		宫颈癌	I/II期临床	I/II期临床
BAT8007	百奥泰	实体瘤	I期临床	I期临床
SHR-A2102	恒瑞医药	实体瘤	I期临床	I期临床
SYS6002	石药集团;Corbus	实体瘤	I期临床	I期临床

nectin-4 ADC 尿路上皮癌临床疗效对比

nectin-4 ADC已证明其成药性

- 对于Nectin-4靶点的研发则相对小众，维恩妥尤单抗的临床数据已展示出nectin-4 ADC优异临床潜力。
- 国内自研9MW2821在开展的多项临床研究覆盖10余种肿瘤，初步数据显示，在II期临床研究推荐剂量（RP2D）下具有良好的安全性，在12例尿路上皮癌肿评受试者中，客观缓解率（ORR）达50%，疾病控制率（DCR）达100%。

表：尿路上皮癌适应症数据对比

药物	维恩妥尤单抗	9MW2821
公司	Seagen;Agensys	迈威生物;上海药物研究所
Payload	微管抑制剂	/
资料来源	2021 (NEJM)	2023 公司公告
临床试验	EV-301	NCT05216965
适应症	尿路上皮癌	尿路上皮癌
患者基线	二线及以上	
人数	608	12
用药方案	维恩妥尤单抗 vs 单一药物化疗	
ORR	40.6% vs 17.9%	50%
mPFS (月)	5.55 vs 3.71	
mOS (月)	12.88 vs 8.97	
≥3级TRAE	51.4% vs 49.8%	

HER3 ADC 赛道格局良好

共有4款药物进入临床阶段，第一三共最快，百利天恒紧随其后

- HER3作为HER家族成员之一，不仅可以单独诱导肿瘤发生，而且可以和其他家族成员协同诱导肿瘤发生、转移进展、药物抵抗（包括化疗、内分泌治疗耐药）。
- HER3在多种实体肿瘤中均有表达，包括乳腺癌、肺癌等，其中在NSCLC 肺癌中占80 %左右，乳腺肿瘤中占30%~50%左右。
- 目前已有4款HER3 ADC处于临床阶段。第一三共的U3-1042进度最快，已进入三期临床。百利天恒的EGFR/HER3 双抗ADC药物BL-B01D1处于二期临床。另有映恩生物的DB-1310和恒瑞医药的SHR-A2009进入一期临床。重点布局在非小细胞肺癌，整体竞争格局良好。

表：全球HER3 ADC研发进展

药品名称	研发机构	靶点	适应症	全球研发阶段	中国研发阶段
U3-1042	第一三共	HER3 ADC	非小细胞肺癌	III期临床	III期临床
			HER2阳性乳腺癌、结直肠癌等实体瘤	II期临床	II期临床
BL-B01D1	百利天恒	EGFR/HER3 双抗ADC	非小细胞肺癌	II期临床	II期临床
			泌尿系统癌症	II期临床	II期临床
			乳腺癌、消化道癌	I期临床	I期临床
DB-1310	映恩生物	HER3 ADC	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
SHR-A2009	恒瑞医药	HER3 ADC	实体瘤	I期临床	I期临床

HER3 ADC 非小细胞肺癌临床疗效对比

HER3 ADC在非小细胞肺癌展示初步疗效

- 百利天恒的EGFR/HER3 双抗ADC在EGFR-Mutated NSCLC患者中的ORR数据(63.2%)优于第一三共的U3-1042(41.0%)，目前全球临床阶段的HER3 ADC都是靶向单一靶点，BL-B01D1的突出优势在于可同时靶向EGFR、HER3，精准杀灭肿瘤细胞；并且这两个靶点在实体瘤中发生率较高，可覆盖更多人群。

表：非小细胞肺癌适应症数据对比

药物	U3-1042	BL-B01D1
公司	第一三共	百利天恒
Payload	拓扑异构酶抑制剂（DX-8951）	拓扑异构酶抑制剂（Ed-04）
资料来源	JSMO 2023	2023 ASCO
临床试验	U31402-A-U102	NCT05194982
适应症	EGFR-Mutated NSCLC	EGFR-Mutated NSCLC
患者基线	先前接受第三代EGFR TKI和铂类化疗	先前接受第三代EGFR TKI后耐药
人数	78	38
用药方案	U3-1042单药	BL-B01D1单药
ORR	41.0%	63.2%
mPFS（月）	6.4	
mOS（月）	16.2	
≥3级TRAE	56.9%	>G3白细胞减少30%

CLDN18.2 ADC 研发尚处早期阶段

CLDN18.2 ADC 产品重点布局在胃癌等消化道实体瘤领域

- 截至2023年6月，全球共14款CLDN18.2 ADC药物进入临床阶段，且多数产品均处于早期临床阶段。
- 适应症布局多集中在胃癌等消化道实体瘤。在病理情况时，CLDN18.2可以表达在胃癌（70%），胰腺肿瘤（50%），食管癌（30%）。鉴于其在胃癌及胰腺癌的高表达率，CLDN18.2有望成为胃癌领域的重要靶点。

表：全球CLDN18.2 ADC研发进展

药品名称	研发机构	适应症	全球研发阶段	中国研发阶段
LM-302	Turning Point;礼新医药	消化道癌症	II期临床	II期临床
RC118	荣昌生物	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
SHR-A1904	恒瑞医药	实体瘤	I/II期临床	I期临床
SO-N102	Sotio	胃癌;胰腺癌;胃食管交界处癌	I/II期临床	无申报
XNW27011	信诺维	实体瘤	I/II期临床	I期临床
ATG-022	德琪医药	实体瘤	I期临床	I期临床
CMG901	康诺亚;AstraZeneca;美雅珂	胃癌;胃食管交界处癌;胰腺癌;实体瘤	I期临床	I期临床
IBI343	信达生物	实体瘤	I期临床	I期临床
JS107	君实生物	胃癌;胰腺癌;实体瘤	I期临床	I期临床
PR301	博安生物	实体瘤	I期临床	I期临床
SKB315	科伦博泰;Merck & Co.	实体瘤	I期临床	I期临床
SYSA1801	石药集团;Elevation Oncology	胃癌;胃食管交界处癌;胰腺癌;实体瘤	I期临床	I期临床
TORL-2-307	TORL Biotherapeutics	胃癌;胰腺癌;胃食管交界处癌	I期临床	无申报
TQB2103	正大天晴	癌症	I期临床	I期临床

CLDN18.2 ADC 胃癌临床疗效对比

CLDN18.2 ADC在胃癌领域展示初步疗效

- 截止2023年6月，真正公布临床数据的CLDN18.2 ADC产品仅SYSA1801和CMG901。
- 根据已公布的早期结果来看，CMG901在ORR和DCR数据占优，但由于两项研究尚处于早期阶段，样本数量较少，CLDN18.2 ADC能否在胃癌临床疗效中占据优势，还有待时间验证。

表：胃癌适应症数据对比

药物	zolbetuximab	CMG901	SYSA1801
公司	Astellas	康诺亚	石药集团
payload	/	MMAE	MMAE
资料来源	2023 ASCO GI	2023 ASCO	2023 ASCO
临床试验	GLOW (III期)	KYM901 (I期)	SYSA1801-CSP-001 (I期)
适应症	胃癌	胃癌	胃癌
患者基线	一线CLDN18.2阳性、HER2阴性胃癌	CLDN18.2-positive 末线	CLDN18.2-positive 末线
人数	507	8	17
用药方案	Z药+化疗 vs 安慰剂+化疗	CMG901单药	SYSA1801单药
ORR	53.8% vs 48.8%	75%	47.1%
DCR		100%	64.7%
mPFS	8.21个月 VS 6.80个月		
mOS	14.39个月 VS 12.16个月		
≥3级TRAE	72.8% VS 69.9%	11%	24.2%

风险提示

■ 临床失败风险

➢ 目前大部分国产ADC类均处于临床阶段，存在临床进度不及预期甚至临床失败风险。

■ 竞争格局恶化风险

➢ 临床阶段有多款ADC申报上市或处于临床后期阶段。同时，GLP-1在研药物较多，存在未来竞争加剧风险。

■ 销售不及预期风险

➢ 销售受到产品本身特性，竞争格局，销售队伍，行业发展等多方面因素影响，存在销售不及预期风险。

■ 行业政策风险

➢ 医药生物行业较易受到行业政策的影响，目前我国医药行业处于发展期，行业政策更新快，存在受到行业政策或监管政策影响的风险

分析师与研究助理简介

陈铁林 德邦证券研究所副所长，医药首席分析师。研究方向：国内医药行业发展趋势和覆盖热点子行业。曾任职于某疫苗上市公司、西南证券、国海证券。所在团队获得医药生物行业卖方分析师2019年新财富第四名，2018年新财富第五名、水晶球第二名，2017年新财富第四名，2016年新财富第五名，2015年水晶球第一名。

投资评级说明

类 别	评 级	说 明
1. 投资等级的比较和评级标准： 以报告发布后的6个月内的市场表现为比较标准， 报告发布日后6个月内的公司股价（或行业指数） 的涨跌幅相对同期市场基准指数的涨跌幅；	买入	相对强于市场表现20%以上；
	增持	相对强于市场表现5%~20%；
	中性	相对市场表现在-5%~+5%之间波动；
	减持	相对弱于市场表现5%以下。
2. 市场基准指数的比较标准： A股市场以上证综指或深证成指为基准；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。	优于大市	预期行业整体回报高于基准指数整体水平10%以上；
	中性	预期行业整体回报介于基准指数整体水平-10%与10%之间；
	弱于大市	预期行业整体回报低于基准指数整体水平10%以下。

免责声明

分析师声明：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的资料和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

法律声明：

德邦证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。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。

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。市场有风险，投资需谨慎。本报告所载的信息、材料及结论只提供特定客户作参考，不构成投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。在法律许可的情况下，德邦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并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。本报告仅向特定客户传送，未经德邦证券研究所书面授权，本研究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、服务标记及标记如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。

根据中国证监会核发的经营证券业务许可，德邦证券股份有限公司的经营范围包括证券投资咨询业务。



德邦证券
Topsperry Securities

德邦证券股份有限公司

地 址：上海市中山东二路600号外滩金融中心N1幢9层

电 话：+86 21 68761616 传 真：+86 21 68767880
400-8888-128