

创新药靶点手册

行业评级：看好

2024年6月26日

分析师 孙建
邮箱 sunjian@stocke.com.cn
电话 13641894103
证书编号 S1230520080006

郭双喜
guoshuangxi@stocke.com.cn
19801116960
S1230521110002

研究助理 盖文化
邮箱 gaiwenhua@stocke.com.cn
电话 15380994183

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

目录

CONTENTS

1.TSLP：自免滚烫，Deal火热	P3
2.URAT1：痛风最热，静待突破	P10
3.Trop2：ADC主导的潜力泛肿瘤靶点	P15
4.CLDN18.2：多技术开花，胃癌治疗潜力大	P22
5.IL-1 β ：炎症相关疾病的潜力靶点	P30
6.DLL3：小细胞肺癌明日之星	P35
7.B7H3：免疫检查点潜力新星	P40
8.MASP-2：肾病新靶点，商业化待突破	P45
9.IL-4R α ：自免大有可为，国产进入收获期	P48
10.MSLN：实体瘤治疗新秀，锋芒渐露	P53

01

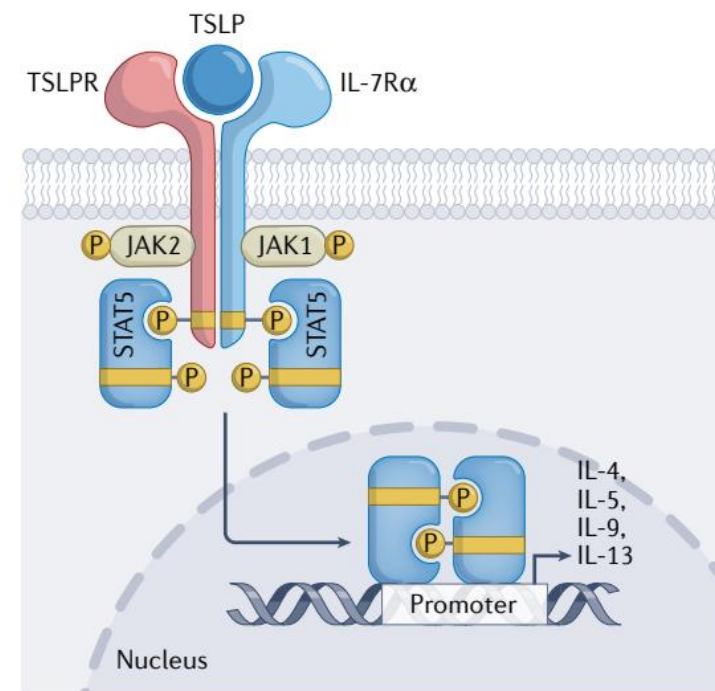
TSLP:

自免滚烫, Deal火热

1.1 TSLP：自免滚烫，Deal火热

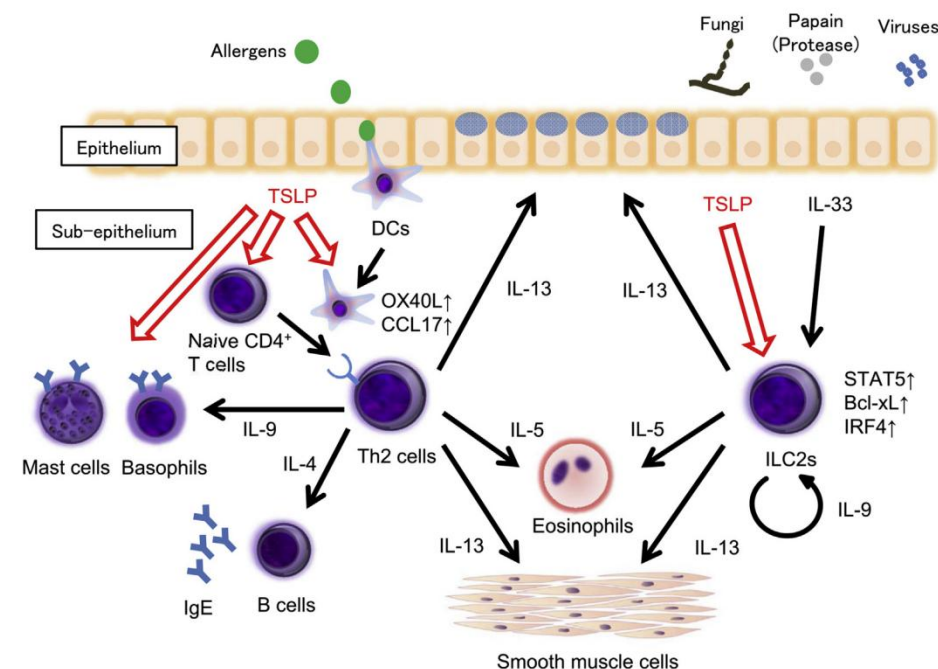
- TSLP (Thymic stromal lymphopoietin, 胸腺基质淋巴生成素)最初是从小鼠胸腺基质细胞系中分离出来，是一种与IL-7互为远距离旁系同源的，属于短链四 α 螺旋束I型IL-2家族的多效细胞因子。TSLP主要在活化的肺和肠上皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞中表达，树突状细胞、肥大细胞以及其他免疫细胞也可能分泌TSLP。
- TSLP在人体组织中存在两种变体：在稳定状态下表达的主要是短型（sf TSLP），由63个氨基酸组成，与TSLP稳态功能有关。而长型（lf TSLP）则由159个氨基酸组成，可通过Toll受体（TLR2、TLR3、TLR6）配体、促炎性细胞因子（IFN- γ 、肿瘤坏死因子TNF和IL-1 β ）、特异性细胞因子环境（TNF- α^+ ，IL-4 $^+$ ，IL-13 $^+$ ）以及单独的TNF- α 诱导上调，长亚型的表达可产生炎症作用，与多种变应性疾病、慢性炎症、自身免疫性疾病及癌症有关。TSLP的细胞靶点已经确定，包括免疫细胞（树突状细胞、2型先天性淋巴细胞、T细胞和B细胞、NKT（自然杀伤细胞）和Treg（调节T）细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、肥大细胞和巨噬细胞）和非免疫细胞（血小板和感觉神经元）。
- TSLP最初与多种过敏性疾病，如特应性皮炎、支气管哮喘、嗜酸性粒细胞食管炎有关。Nature Reviews等文献数据显示，TSLP还与慢性炎症性疾病（如慢性阻塞性肺病和乳糜泻）和自身免疫性疾病（如牛皮癣、类风湿性关节炎）有关。

图：TSLP结构和定位



- 哮喘是一种影响肺部和呼吸功能的疾病。对于绝大部分患者来说，哮喘会干扰日常活动，哮喘发作亦可能威胁生命。哮喘存在遗传倾向，其与免疫反应的超敏反应有关。哮喘患者尤其是重症患者的气道活检研究显示，气道上皮和固有层中TSLP和Th2细胞因子的表达显著增加。
- 轻度哮喘患者受到过敏原激发，导致支气管上皮和支气管粘膜下层中IL-25、IL-33 和TSLP的表达显著增加，**TSLP和IL-33的免疫反应与内皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞和成纤维细胞共定位**，而IL-25的免疫反应主要与嗜酸性粒细胞以及内皮细胞、肥大细胞和成纤维细胞共定位。
- 分类别看：抗IgE（免疫球蛋白E）抗体可抑制IgE介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化；抗IL-5和IL-5受体抗体可抑制嗜酸性粒细胞的活化；抗IL-4Ra抗体可抑制B细胞类别转换、粘蛋白生成和气道重塑；抗TSLP抗体可广泛抑制所有这些炎症级联反应以及气道高反应性。TSLP是ILC（先天淋巴细胞）功能的重要调节剂。病毒性呼吸道感染诱导TSLP的表达和随后ILC2s的激活，这种相互作用可能与皮质类固醇耐药性哮喘患者特别相关。**TSLP可能影响对皮质类固醇反应的一种潜在机制，是通过上调ILC2中抗凋亡蛋白，从而阻止类固醇诱导的该细胞群凋亡。**

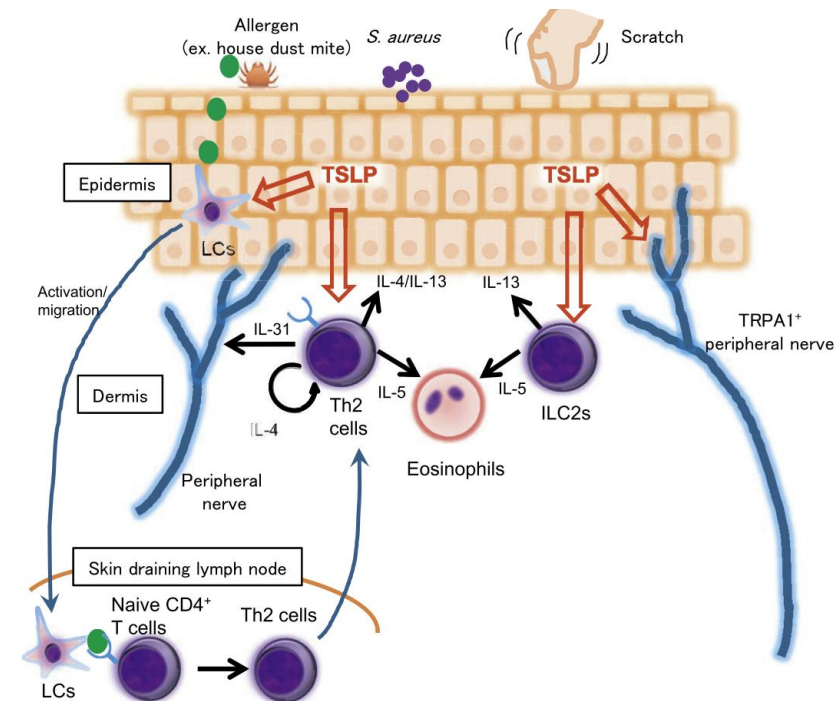
图：TSLP在哮喘中的作用机制



1.3 TSLP-特应性皮炎和慢性鼻窦炎

- 遗传学研究表明，TSLP的遗传变异与AD的严重程度和持续性有关。特应性皮炎（Atopic dermatitis, AD）是一种慢性湿疹性皮肤病，常发生于出生后的最初几周至几个月内，与个人和/或家族史密切相关。TSLP变体rs1898671已被证明与白人儿童AD发作持续时间显著相关。
- TSLP可直接或间接引发特应性皮炎症状。AD最令人烦恼的症状是慢性瘙痒。TSLP可能通过激活分泌炎症介质（如IL-4、IL-13和IL-31）的免疫细胞，刺激感觉神经元，间接引起瘙痒。此外，TSLP还被证明作用于非特异性阳离子通道TRPA1（瞬时受体电位阳离子通道A1）阳性的感觉神经元亚群，以直接引发瘙痒。特应性皮炎的免疫发病机制：过敏原通过被破坏的表皮屏障进入皮肤，刺激角质形成细胞表达细胞因子TSLP，从而引发ILC2（2型固有淋巴样细胞）和Th2（辅助性T细胞）细胞介导的炎症。

图：TSLP在AD中的作用机制



- TSLP等多种炎症介质，结构细胞和免疫细胞参与慢性鼻窦炎CRS发病。慢性鼻窦炎伴有鼻息肉CRSwNP与共患哮喘的关联性为20%~60%，预后较差，12个月复发率为38~60%。在亚洲CRSwNP中，中性粒细胞占优势，出现Th1、Th17或Th22炎症反应。CRSwNP中的Th-2炎症反应被上皮细胞激活的 ILC2s放大。这些细胞是鼻窦黏膜和鼻黏膜上皮的早期反应细胞，在鼻炎和鼻窦炎患者中具有重要的临床意义，可被TSLP、IL-33和IL-25激活。

1.4 适应症：哮喘、皮炎及鼻窦炎等自免领域进展最快、最集中

➤ 适应症看：TSLP靶点肿瘤适应症开发布局较为集中，主要为哮喘、皮炎、鼻窦炎及慢性阻塞性肺疾病等自免领域，临床进展方面：哮喘进展最快，全球最高进度已获批上市（阿斯利康/安进 Tezepelumab），其鼻窦炎适应症处于进入III期临床阶段；进入II期临床阶段的药物适应症布局也主要围绕哮喘、皮炎、鼻窦炎及慢性阻塞性肺疾病以及其他呼吸及免疫系统相关疾病。

表：TSLP适应症热力图（全球，不完全统计）

适应症	临床前	申请临床	临床I期	临床II期	临床III期	批准上市
哮喘	10	2	9	6	0	1
慢性阻塞性肺疾病	2	4	1	2	0	0
皮炎	3	0	1	5	0	0
鼻窦炎	0	2	0	4	1	0
炎症	3	0	1	0	0	0
自身免疫性疾病	4	0	0	0	0	0
过敏	1	0	1	1	0	0
鼻息肉	0	1	0	1	0	0
ANCA相关性小血管炎	0	0	0	1	0	0
免疫系统疾病	0	0	1	0	0	0
呼吸系统疾病	0	0	1	0	0	0
呼吸道炎症	0	0	0	1	0	0
呼吸道疾病	1	0	0	0	0	0
纤维化	1	0	0	0	0	0
肺纤维化	0	0	0	1	0	0
肺部炎症	0	0	0	1	0	0

1.5 TSLP在研：多管线进入临床中后期

➤ 国内看：本土管线持续突围中。康诺亚CM326特应性皮炎和慢性鼻窦炎均II期，正大天晴/博奥信TQC2731、石药集团/康诺亚CM326和恒瑞医药的SHR1905哮喘适应症均已进入II期临床，智翔金泰GR2002，科伦博泰HBM9378，信达生物IBI3002 (IL-4Rα / TSLP双抗)等多款产品也处于全球/中国I期临床试验。Sanofi的anti-TSLP/IL-13双特异性抗体lunsekimig国内II期，Tezepelumab哮喘和慢性鼻窦炎国内处于III期临床。

➤ 全球看：双抗/三抗管线逐渐起势。阿斯利康/安进联合开发的Tezepelumab哮喘适应症已经上市，其针对鼻窦炎及食管炎正在进行III期临床，One Bio的SHR-1905等四款单抗药物已经进入II期临床阶段。值得注意的是，Sanofi的anti-TSLP/IL-13双抗lunsekimig，辉瑞的三抗PF-07275315也已进入II期临床阶段。2024年3月1日信达生物披露其IBI3002（抗IL-4Rα/TSLP双抗），临床I期研究在澳大利亚完成首例受试者给药。

表：TSLP重点产品适应症布局及临床进度

药品名称	靶点	研发机构	适应症	全球最高阶段	中国阶段
Tezepelumab	TSLP单抗	Amgen/ Astra Zeneca	哮喘	已上市	III期
			慢性鼻窦炎伴鼻息肉;嗜酸性粒细胞性食管炎	III期	III期
			慢性自发性荨麻疹;慢性阻塞性肺病;特应性皮炎	II期	-
CM326	TSLP单抗	康诺亚/石药集团	过敏	I/II期	-
			特应性皮炎;哮喘	II期	II期
			慢性鼻窦炎伴鼻息肉	I/II期	-
			慢性阻塞性肺病	申报临床	申报临床
PF-07275315	TSLP/IL-13/IL-4三抗	Pfizer	特应性皮炎	II期	临床前
SHR-1905	TSLP单抗	One Bio/恒瑞医药	哮喘;慢性鼻窦炎伴鼻息肉	II期	II期
			慢性阻塞性肺病	临床前	-
TQC2731	TSLP单抗	正大天晴/博奥信	哮喘;	II期	II期
lunsekimig	TSLP/IL-13双体	Sanofi	慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉	II期	-
			特应性皮炎	II期	-
Tavo101	TSLP单抗	拓创生物	哮喘	II期	II期
Ecleralimab	TSLP抗体片段	Novartis/Morpho Sys	特应性皮炎	II期	临床前
			过敏性鼻炎	II期	临床前
AZD8630	TSLP抗体片段	Amgen;/Astra Zeneca	慢性阻塞性肺病	II期	-
GR2002	TSLP双表位双抗	智翔金泰	哮喘	I期	临床前
			慢性鼻窦炎伴鼻息肉;	I期	I期临床
HBM9378	TSLP单抗	科伦博泰/和铂医药	特应性皮炎	申报临床	申报临床
LQ043H	TSLP单域抗体	洛启生物	哮喘	I期	I期
			哮喘;支气管哮喘	I期	I期
QX008N	TSLP单抗	荃信生物	慢性阻塞性肺病	申报临床	申报临床
STSA-1201	TSLP单抗	舒泰神	哮喘	I期	I期
			哮喘	I期	I期
			哮喘	I期	-

资料来源：Insight数据库，各公司公告，浙商证券研究所

注：报告仅统计截至2024年6月18日适应症达到I期

1.6 TSLP：GSK收购Aiolos生物引关注，TSLP热度高涨

- TSLP相关药物deal较多，也较重磅。2024年1月9日GSK和Aiolos生物达成协议以10亿美元的预付款和高达4亿美元的特定成功监管里程碑付款收购Aiolos。而Aiolos的核心产品AIO-001即为从恒瑞医药License in的1类新药TSLP单抗SHR1905注射液，此次并购事件引发市场关注。这项交易展现出TSLP靶向药物以及长效抗TSLP单克隆抗体AIO-001的巨大潜力。
- 2023年8月恒瑞医药与美国One Bio公司（后改名为Aiolos Bio）达成协议，将其项目有偿许可给One Bio，首付款和近期里程碑总计2500万美元。此外，基于SHR-1905在美国、日本和约定的欧洲国家分别首次获批上市及实际年净销售额情况，Aiolos将向恒瑞支付累计不超过10.25亿美元的研发及销售里程碑款。
- 在此之前，TSLP靶点药物在全球范围内已达成多个交易/授权合作项目。例如，康诺亚将授予石药集团CM326独家许可，在中国（不包括香港、澳门及台湾地区）进行该产品于该领域开发与商业化。康诺亚将获得石药支付的人民币1亿元首付款及根据开发进度支付的最高人民币1亿元开发里程碑付款。未来康诺亚将根据该产品于该地区达成的销售额获得销售里程碑付款和销售提成。

表2：TSLP靶向药物交易情况概览

交易项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	总交易金额 (亿元)	首付款 (亿元)	里程碑付款 (亿元)	权益地区
QX008N	2024-01-24	荃信生物	健康元	合作	-	-	-	中国（含港澳）
BD9	2023-12-14	Biologix Design	Teva Pharmaceutical	许可	-	-	-	全球
SHR-1905	2023-08-14	恒瑞医药	Aiolos Bio	许可	10.50 USD	0.215 USD	10.285 USD	除大中华区以外
TQC2731	2023-11-24	博奥信	正大天晴	合作; 许可	-	-	-	大中华区
CM326	2021-11-22	康诺亚	石药集团	合作; 许可	2.00 CNY	1.00CNY	1.00CNY	中国（不含港澳台）
HBM9378	2018-04-20	和铂医药	科伦博泰生物	许可; 合作	-	-	-	-
Tezepelumab 等共五个项目	2012-04-02	Amgen	AstraZeneca	合作	-	共0.50 USD	-	全球

02

URAT1: 痛风最热，静待突破

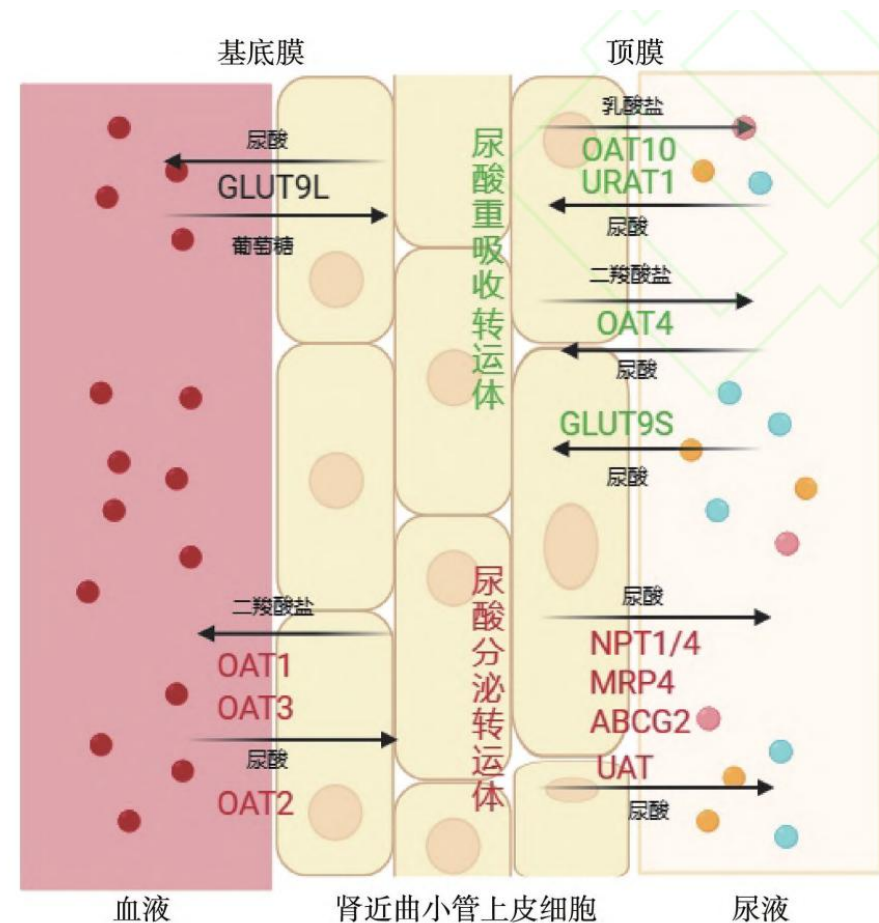
图：URAT1的分布及生理功能

➤ URAT1的功能：负责重吸收大部分尿酸盐

URAT1（recombinant urate transporter 1，尿酸盐阴离子转运体1）位于近曲小管的管腔膜上，负责将尿酸盐从小管液（尿液）中重吸收到近曲小管细胞。

简单来说，尿酸首先通过肾小球滤过和/或通过有机阴离子转运蛋白（OAT1/3）的主动摄取进入近端小管；接下来，近50%的尿酸通过尿酸盐通道从近端细胞中消除，然后另外部分的尿酸被URAT1从近端小管重新吸收到细胞中，再吸收的尿酸通过另一种转运蛋白GLUT9返回血液。

因此，URAT1抑制剂可以通过抑制尿酸盐的重吸收，从而促进尿酸从体内的排泄并降低血尿酸水平。并成为高尿酸血症/痛风的最火靶点。



- 从靶点的适应症分布看：URAT1靶点药物开发的适应症集中在高尿酸血症/痛风，其中已经有6款药物获批用于治疗痛风，4款药物获批用于治疗高尿酸血症， 2款药物获批用于治疗痛风性关节炎。
- 从在研进展看：国内上市药企中，恒瑞SHR4640、一品红AR882进展领先。

表：URAT1靶点适应症分布

适应症分布	批准上市	申请上市	临床III期	临床II/III期	临床II期	临床I/II期	临床I期	批准临床	申请临床	临床前
高尿酸血症	4		3	1	12		4	1		8
痛风	6		4	3	8		3	3		3
慢性肾脏病					1		1			1
痛风性关节炎	2									
2型糖尿病				1	1					
麻疹										1
血友病性关节炎					1					
肾衰竭								1		
流感病毒感染							1			
射血分数保持的心力衰竭					1					
呼吸道合胞病毒感染										1
关节炎			1							
2019冠状病毒感染			1							

表：URAT1抑制剂-高尿酸血症/痛风适应症进展

	Verinurad (阿斯利康)	阿洛芬酯 (CymaBay)	ABP-671 (江苏新元素)	AR882 (一品红)	HP501 (海创药业)	AC201 (安成生物)	Epaminurad (江泰制药)	多替诺雷 (富士药品)	Ruzinurad (恒瑞)
高尿酸血症	II	II	II	III	II/III		II	上市	III
痛风	II	II	II/III	III	II/III	II	III	上市	III
	D 0120 (益方生物)	YL-90148 (瓊黎药业)	FCN-207 (复星医药)	SAP-001 (珊顿医药)	泰宁纳德(天津药物研究院)	WXSH0493 (康缘药业)	HEC93077 (东阳光)	KUX-1151 (橘生药品)	XNW3009 (信诺维)
高尿酸血症	II	III	I	II	II	II	I	II	II
痛风	II	III	IND获批	II	I	I	I	II	II/III
	TEI-A(帝人株式会社)	NC-2700 (Nippon Chemiphar)	别嘌醇+来司诺雷(阿斯利康)	THDBH130 (通化东宝)	THDBH151 (通化东宝)	QJ-19-0002 (正大天晴)	苯溴马隆(赛诺菲)	来司诺雷(阿斯利康)	FCN-342 (复星医药)
高尿酸血症	Pre-IND	Pre-IND	上市	II	Pre-IND	I	上市		I
痛风	Pre-IND	Pre-IND	上市	II	II	IND获批	上市	上市	
	JTT-552 (日本烟草)	CDER167 (南方医科大学)	丙磺舒(默沙东)	秋水仙碱+丙磺舒(默沙东)	磺吡酮(诺华)	KPH2f(南方医科大学)	JNS4(南方医科大学)	ACQT 1001 (Acquist)	
高尿酸血症	II	Pre-IND	上市			Pre-IND	Pre-IND		
痛风				上市	上市			Pre-IND	

2.3 一品红投资约3.8亿元引进AR882

- **一品红：投资约3.8亿元获得AR882中国权益。**2021年7月，一品红宣布，子公司瑞腾生物出资约1.63亿元对ArthroSi进行增资，同时，另一家子公司瑞奥生物将出资5128万元与ArthroSi成立合资公司瑞安博医药，并且瑞奥生物后续将为合资公司提供项目研发资金约1.69亿元。上述3项投资的总金额约人民币3.83亿元。ArthroSi的核心在研管线为治疗痛风的创新药物AR882和抗肿瘤创新药物AR035。瑞安博医药将负责完成AR882、AR035项目在中国区域的研发并取得上述药品的上市许可和在中国区域生产、销售等全部商业化事宜。
- **阿斯利康：来司诺雷达成两项license out，交易总额约6亿美元。**2016年，阿斯利康就来司诺雷达成两项license out，将美国权益转让给Ironwood，交易总额为2.65亿美元，将欧盟及其他国家的权益转让给格兰泰，交易总额为2.3亿美元。不过，由于来司诺雷的销售不及预期，Ironwood在2018年终止了与阿斯利康的交易。

表：URAT1靶向药物交易情况概览

交易新药项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	交易金额	权益地区
多替诺雷	2022-12-14	富士药品	Urica Therapeutics	授权/许可		中东、北非
AR882, AR035	2021-07-27	ArthroSi, 瑞奥生物	瑞安博医药（一品红合资子公司）	授权/许可	交易总额：382.5百万元(66.55百万美元)	中国内地，中国香港，中国澳门，中国台湾
多替诺雷	2021-05-10	富士药品	Fortress	授权/许可		美国，欧洲，其他
多替诺雷	2020-02-25	富士药品	卫材药业	授权/许可		中国内地，中国香港，中国澳门，中国台湾
Epaminurad	2019-09-27	江泰制药	先声药业	授权/许可		中国内地，中国香港，中国澳门
多替诺雷	2019-07-01	持田制药	富士药品	合作		
来司诺雷，别嘌醇+来司诺雷	2018-08-07	阿斯利康	Ironwood	终止许可		美国
阿洛芬酯	2017-01-03	CymaBay	Kowa	授权/许可	首付款：15百万美元，里程碑付款：190百万美元	美国
Verinurad	2016-06-03	Ardea Biosciences	Ironwood	期权		美国
来司诺雷	2016-06-02	阿斯利康	格兰泰	授权/许可	交易总额：230百万美元	欧洲，其他
来司诺雷，别嘌醇+来司诺雷	2016-04-26	阿斯利康	Ironwood	授权/许可	交易总额：265百万美元	美国
KUX-1151	2013-12-24	橘生药品	辉瑞	授权/许可		全球
阿洛芬酯，MBX2044	2006-06-26	CymaBay	Ortho-McNeil	合作	其他交易额：40百万美元，里程碑付款：508百万美元	全球

03

Trop2: ADC主导的潜力 泛肿瘤靶点

3.1 Trop2: 肿瘤发生因子, 多癌种高表达

- **Trop2高表达与肿瘤的发生和发展关系密切。** Trop2是由TACSTD2基因编码的细胞表面糖蛋白, 与肿瘤的发生和发展关系密切。在肿瘤细胞中, Trop2的表达明显升高, 并通过调节钙离子信号通路、细胞周期蛋白表达及降低纤黏蛋白黏附作用促进肿瘤细胞生长、增殖和转移。此外, Trop2也可以与Wnt信号级联中的 β -连环蛋白相互作用, 因而对细胞核癌基因的转录、细胞的增殖起作用。总结看, Trop2高表达与癌细胞的增殖、侵袭、转移扩散息息相关, 造成肿瘤患者生存期大幅缩短。
- **多癌种高表达, 潜力可期。** 研究发现Trop-2在各种人类上皮癌中高度表达, 包括乳腺癌 (80%)、肺癌 (64-75%)、尿路上皮癌 (83%)、前列腺癌 (89%)、宫颈癌 (88.7%)、子宫内膜癌 (84%)、结直肠癌 (68%)、胃癌 (56%)、胰腺癌 (55%) 等。

图: Trop2信号通路

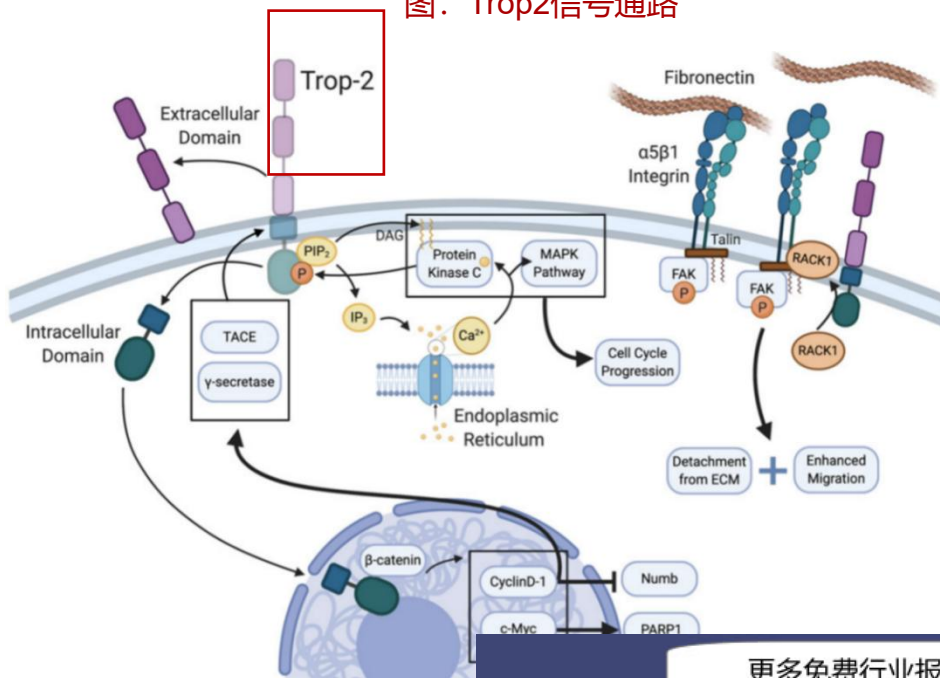
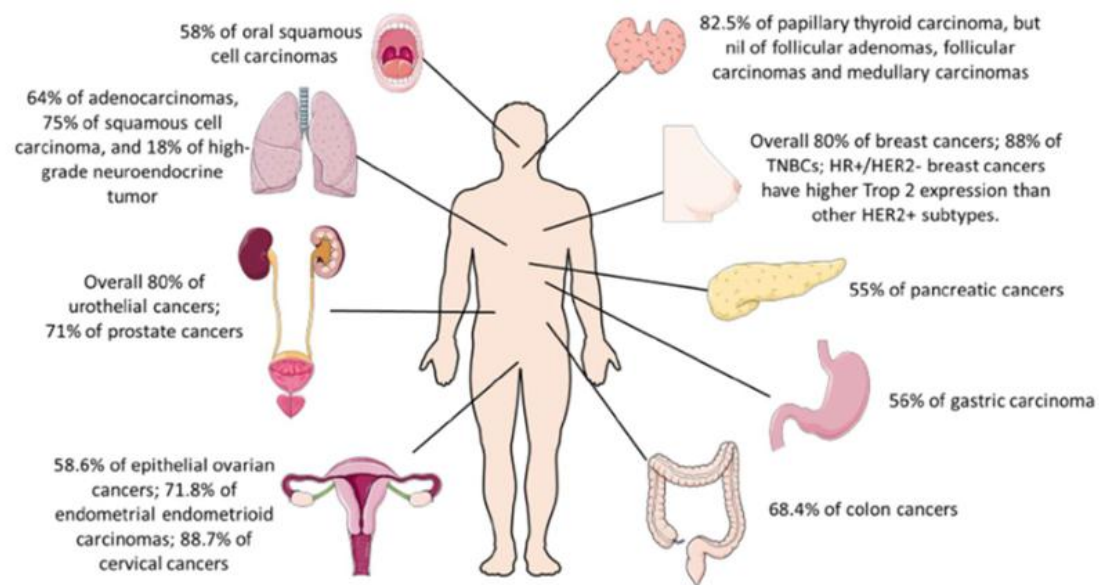


图: Trop2在不同癌种过度表达比例



3.2 适应症：乳腺癌、非小细胞肺癌进展最快、最集中

➤ 适应症看：Trop2靶点肿瘤适应症开发范围较广，临床进展方面：乳腺癌、尿路上皮癌进展最快，全球最高进度已批准上市（戈沙妥珠单抗）；其次是非小细胞肺癌一项临床处于上市申请中（DS-1062）；适应症开发方面，乳腺癌和非小细胞肺癌管线最为集中，乳腺癌3项临床处于申请上市中、2项临床处于临床III期；非小细胞肺癌3项临床处于临床III期。适应症领域广阔，为Trop2产品未来市场空间打下基础。

表：Trop2适应症热力图（全球，不完全统计）

适应症	过表达比例	临床前	申请临床	临床I期	临床II期	临床III期	申请上市	批准上市
乳腺癌	80%	24	1	6	7	3	3	1
非小细胞肺癌	64-75%	3	1	4	5	3	1	0
胃食管癌	56%	3	0	2	3	1	0	0
卵巢上皮癌	59%	0	0	2	5	1	0	0
结直肠癌	68%	2	0	2	3	1	0	0
尿路上皮癌	83%	4	1	2	1	0	0	1
胰腺癌	55%	9	0	1	3	0	0	0
前列腺癌	89%	1	0	0	4	0	0	0
子宫内膜癌	84%	0	0	1	3	1	0	0

3.3 管线概览：三足鼎立，本土高度参与

表：部分Trop2 ADC在研适应症进度图概览（全球最高进度）

	戈沙妥珠单抗	SKB264	德达博妥单抗	SHR-A1921	BSI-04702	MT-302	BHV1510	BAT8003	JS108	ABN202
乳腺癌	NDA Approval	NDA	NDA	PhII	pre-IND	pre-IND	PhI/II	IND	PhI	pre-IND
胰腺癌	PhI	PhII					PhI/II			
非小细胞肺癌	PhIII	PhIII	NDA	PhI/II				IND		
尿路上皮癌	NDA Approval	PhII			pre-IND			IND		pre-IND
肺癌					pre-IND	pre-IND				
卵巢上皮癌	PhII	PhII	PhII	PhIII			PhI/II			
前列腺癌	PhII	PhII	PhII				PhI/II			
结直肠癌	PhII/III	PhII	PhII				PhI/II			
胃食管癌	PhII	PhIII	PhII				pre-IND			
子宫内膜癌	PhII	PhIII	PhII				PhI/II			
小细胞肺癌	PhII								PhI	
膀胱癌	PhII									pre-IND
上皮细胞癌						PhI		PhI		
唾液腺癌	PhII			PhII						
头颈癌	PhII						PhI/II			
胆道癌	PhII						PhI/II			pre-IND
食管癌	PhII	PhI/II								

3.3 临床中后期管线：三足鼎立，适应症拓展进度&广度领先

➤ 全球Trop2 ADC商业化&临床后期管线呈现“三足鼎立”的格局，主要为戈沙妥珠单抗（吉利德，获批上市）、SKB264（科伦博泰，申请上市）、及DS-1062（第一三共，申请上市），适应症拓展进度&广度领先。

表：商业化&临床后期TROP2 ADC（Trodelvy®、SKB264、及DS-1062）适应症在研状态

药品成分	研发机构	中国内地适应症在研状态	境外适应症在研状态
戈沙妥珠单抗	吉利德	批准上市：三阴性乳腺癌 申请上市：HR阳性、HER2阴性乳腺癌（推测） 临床III期：尿路上皮癌，非小细胞肺癌 临床II期：食管鳞癌，宫颈癌，胃癌 批准临床：乳腺癌，实体瘤	批准上市：三阴性乳腺癌，尿路上皮癌，HR阳性、HER2阴性乳腺癌 申请上市：乳腺癌 临床III期：非小细胞肺癌 临床II/III期：结直肠癌 临床II期：去势抵抗性前列腺癌，头颈部鳞状细胞癌，子宫内膜癌，小细胞肺癌，乳腺癌脑转移，非肌层浸润性膀胱癌，宫颈癌，唾液腺癌，卵巢上皮癌，HER2阳性乳腺癌，甲状腺分化癌，甲状腺未分化癌，胸腺瘤，HER2低表达乳腺癌，非鳞状非小细胞肺癌脑转移，肌层浸润性膀胱癌，阴茎鳞状细胞癌，肾髓质癌，膀胱癌，胆道癌 临床I/II期：实体瘤，胃食管癌 临床I期：胶质母细胞瘤
DS-1062（德达博妥单抗）	阿斯利康/第一三共	申请上市：HR阳性、HER2阴性乳腺癌 临床III期：非小细胞肺癌，三阴性乳腺癌，非鳞状非小细胞肺癌，乳腺癌 临床II期：子宫内膜癌，胃癌，去势抵抗性前列腺癌，结直肠癌，卵巢上皮癌 临床I/II期：实体瘤，肺癌	申请上市：非鳞状非小细胞肺癌，HR阳性、HER2阴性乳腺癌 临床III期：非小细胞肺癌，三阴性乳腺癌，乳腺癌 临床II期：子宫内膜癌，胃癌，去势抵抗性前列腺癌，结直肠癌，卵巢上皮癌，乳腺癌脑转移 临床I期：实体瘤 临床前：结肠腺癌
SKB264	科伦博泰/默沙东	申请上市：三阴性乳腺癌 临床III期：非鳞状非小细胞肺癌，子宫内膜癌，非小细胞肺癌，HR阳性、HER2阴性乳腺癌 临床II期：宫颈癌，尿路上皮癌，前列腺癌，卵巢上皮癌，鼻咽癌 临床I/II期：实体瘤，胃癌 胃食管交界处癌，食管鳞癌 批准临床：食管癌，消化道癌，胃食管交界处癌	临床III期：非鳞状非小细胞肺癌，子宫内膜癌，非小细胞肺癌，HR阳性HER2阴性乳腺癌，胃食管交界处癌 临床II期：宫颈癌，尿路上皮癌，前列腺癌，卵巢上皮癌 临床I/II期：实体瘤，胃癌 胃食管交界处癌，食管鳞癌

图：商业化&临床后期TROP2 ADC设计

	SKB264	Trodelvy	DS-1062
抗体	赛妥珠单抗	赛妥珠单抗	Datopotamab
连接子	含2-甲磺酰基嘧啶的CL2A连接子	含马来酰亚胺的CL2A连接子	GGFG连接子
有效载荷	KL610023，贝罗替康衍生物	SN-38，伊立替康的水溶性代谢物	Deruxtecan，Exatecan衍生物
偶联	不可逆的位点特异性甲磺酰基嘧啶-硫醇偶联	可逆的位点特异性马来酰亚胺-硫醇偶联	可逆的位点选择性马来酰亚胺-硫醇偶联
整体DAR	7.4	7.6	4
ORR			
TNBC	43.6%	35%	32%
HR+/HER2- BC	42.9%	21%	27%
EGFR突变型 NSCLC	60.0%	/	35%

3.3 早期管线：恒瑞领先，本土高度参与

表：Trop2部分早期管线梳理

药品成分	研发机构	中国内地适应症在研状态	境外适应症在研状态	类别
SHR-A1921	恒瑞医药	临床III期: 卵巢上皮癌 临床II期: 唾液腺癌,HR阳性、HER2阴性乳腺癌,三阴性乳腺癌 临床I/II期: 实体瘤,非小细胞肺癌 临床中（分期未知）: 胰腺癌; 批准临床: 肿瘤; 临床前: 喉癌	临床I期: 实体瘤 批准临床: 卵巢上皮癌	ADC
ESG401	诗健生物	临床III期: HR阳性、HER2阴性乳腺癌 临床I/II期: 实体瘤,实体瘤脑转移,三阴性乳腺癌	暂无进度	ADC
TROP2-CAR-NK	河南省肿瘤医院)	暂无进度	暂无进度	CAR-NK
BSI-04702	博奥信生物/台湾浩鼎 (Licensee)	临床前: 尿路上皮癌,三阴性乳腺癌	临床I/II期: 实体瘤	ADC
BHV1510	启德医药/Pyramid Biosciences (Licensee)	临床I/II期: 胆道癌,结直肠癌,乳腺癌,实体瘤,胰腺癌,子宫内膜癌, 宫颈癌,头颈部鳞状细胞癌,卵巢上皮癌,胃癌 胃食管交界处癌,鳞 状细胞癌,肝细胞癌,去势抵抗性前列腺癌,腹膜癌,卵巢癌 临床前: 三阴性乳腺癌,胃癌,头颈癌	临床I/II期: 实体瘤	ADC
BAT8008	百奥泰	临床I/II期: 实体瘤,三阴性乳腺癌	暂无进度	ADC
HS-20105	翰森生物	临床I/II期: 实体瘤	暂无进度	ADC
T60c	中国医学科学院肿瘤医院	暂无进度	暂无进度	CAR-T
9MW2921	迈威生物	临床I/II期: 实体瘤	暂无进度	ADC
LCB 84	芬兰奥利安集团	暂无进度	临床I/II期: 实体瘤 临床前: 血液肿瘤	ADC
BL-M02D1	百利天恒	临床I/II期: 实体瘤,非小细胞肺癌 临床I期: 三阴性乳腺癌	暂无进度	ADC
TROP2-CAR-NK	Bellicum Pharmaceuticals	暂无进度	临床I/II期: 卵巢上皮癌,胰腺导管腺癌,法特壶腹癌,中肾样 腺癌 临床I期: 实体瘤,非小细胞肺癌,三阴性乳腺癌,HR阳性、 HER2阴性乳腺癌,HER2低表达乳腺癌,结直肠癌	CAR-NK
IBI130	信达生物	临床I/II期: 实体瘤	临床I/II期: 实体瘤	ADC
MHB036C	明慧医药	临床I/II期: 实体瘤,非小细胞肺癌,三阴性乳腺癌,HR阳性、HER2 阴性乳腺癌	临床I/II期: 实体瘤,非小细胞肺癌,三阴性乳腺癌,HR阳性、 HER2阴性乳腺癌	ADC
DB-1305	映恩生物/BioNTech (Licensee)	临床I/II期: 实体瘤	临床I/II期: 实体瘤	ADC
BIO-106	百凯生物	暂无进度	临床I/II期: 肿瘤 批准临床: 实体瘤	ADC

3.4 Trop2: ADC主流靶点，热点交易不断

表2： 2021年至今 Trop2靶向药物交易情况概览

- 交易数量看，2021年至2024年6月，全球共发生14起Trop2相关药物deal，涉及项目以ADC为主。
- 交易金额看，全球：2023年12月25日，LegoChem Biosciences与强生子公司Janssen达成许可协议，开发和商业化Trop2 ADC LCB84。LCB获得高达17亿美元的总对价，为已公开Trop2靶点最大交易。国内：2022年5月，科伦博泰与默沙东就SKB264达成许可协议，获得0.47亿美元首付款、里程碑付款累计不超过 13.63 亿美元，并享有净销售额比例提成，备受关注。

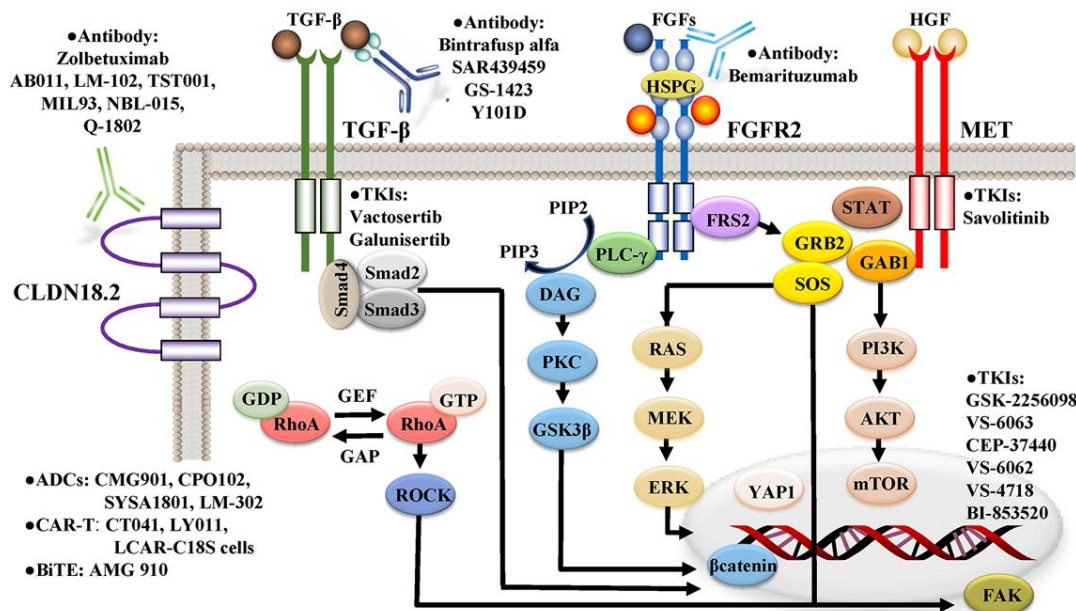
交易项目	成分类别	交易时间	转让方	受让方	交易类型	总交易金额 (百万美元)	首付款 (百万美元)	里程碑付款 (百万美元)	权益地区
BHV-1510	ADC	2024-05-09	Pyramid Biosciences	Biohaven	转让/收购	16.6			
Trop2 PH1 ADCs	ADC	2024-03-05	Peak Bio	Akari Therapeutics	转让/收购				
LCB 84	ADC	2024-01-16	LegoChem Biosciences	芬兰奥利安	转让/收购	415.6			
YH012	ADC	2024-01-08	百奥赛图	Radiance Biopharma	期权				全球
LCB 84	ADC	2023-12-25	LegoChem Biosciences	Janssen Biotech	授权/许可	1700	100	200	全球
DB-1305	ADC	2023-08-07	映恩生物	BioNTech	授权/许可，合作				美国，欧洲，韩国，日本，其他
GQ 1010	ADC	2023-04-13	启德医药	Pyramid Biosciences	授权/许可		20	1000	美国，欧洲，韩国，日本，其他
戈沙妥珠单抗	ADC	2022-08-16	云顶新耀	吉利德制药	转让/收购		280	175	大中华地区，韩国，其他
DM001	ADC	2022-08-05	百奥赛图	思道医药	转让/收购				全球
SKB264	ADC	2022-05-16	科伦博泰	默沙东	授权/许可		47	1363	美国，欧洲，韩国，日本，其他
NM-03	RDC	2022-04-12	和迈生物	Radiopharm Theranostics	授权/许可				
Ga68-RAD205, Lu177-RAD206	RDC	2022-01-24	和迈生物	Radiopharm Theranostics	授权/许可				
BSI-04702	ADC	2021-12-13	博奥信	台湾浩鼎	授权/许可				美国，欧洲，韩国，日本，其他
LCB 84	ADC	2021-05-03	mediterranea	LegoChem	授权/许可	47.75			全球

04

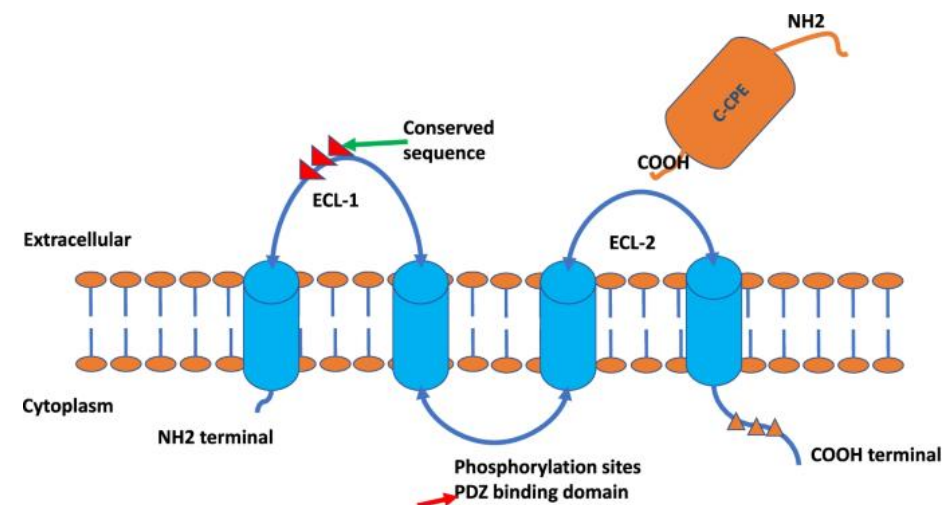
CLDN18.2：多技术开花，胃癌治疗潜力大

- CLDN18.2在多种恶性肿瘤发生、发展过程中表达异常。紧密连接蛋白（TJ）家族成员CLDN18.2蛋白是 claudin18 的亚型，维持 TJ的各种功能，保持细胞内环境的稳定。CLDN18.2 是一种高特异性的细胞表面分子，正常细胞中仅在有分化的胃黏膜上皮细胞表达，而在胃癌、胰腺癌、食管癌等瘤种上高表达。
- CLDN18.1和CLDN18.2都由261个氨基酸组成，有四个跨膜结构域和两个胞外环（ECL1，ECL2），其NH2和COOH端均位于细胞内。CLDN18.1和CLDN18.2仅在ECL1大约50个氨基酸的序列中有7个氨基酸残基差异。
- 目前，CLDN18.2是Claudin家族蛋白中研究得较为清晰的靶点。

图：弥漫型胃癌中的CLDN18.2等关键信号通路



图：Claudin 蛋白质结构



4.2 适应症：胃癌|胃食管交界处癌及胰腺癌进展最快、最集中

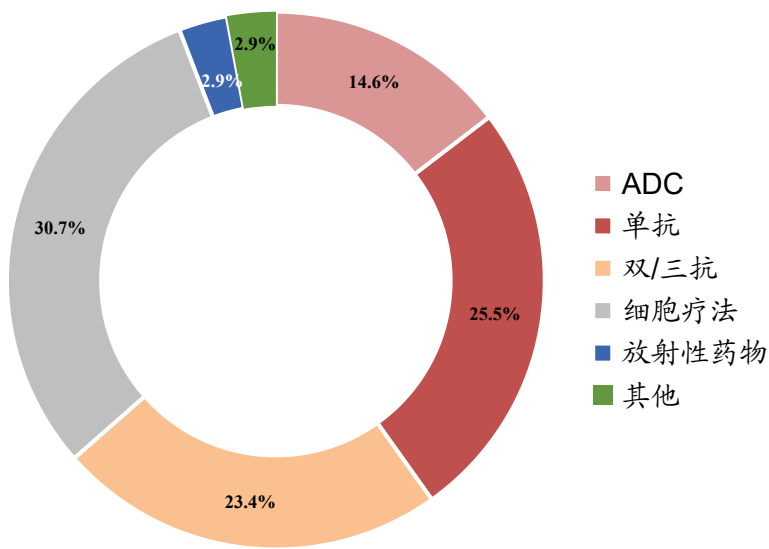
➤ 适应症看：CLDN18.2靶点肿瘤适应症集中在胃癌|胃食管交界处癌胃食管癌及胰腺癌等肿瘤，临床进展方面：胃癌进展最快，全球最高进度已获批上市（安斯泰来 Zolbetuximab），且有七款药物进入临床III期阶段；其次是胰腺癌、胃食管癌和胆道癌等多项临床进入II期临床试验阶段；适应症开发方面，胰腺癌和胃癌|胃食管交界处癌管线最为集中，与其高表达癌种类型较为一致。

表：CLDN18.2适应症热力图（全球，不完全统计）

适应症	临床前	申请临床	临床I期	临床II期	临床III期	批准上市
胃食管癌	53	11	13	4	0	0
实体瘤	21	6	29	14	1	0
胰腺癌	30	7	25	10	0	0
肿瘤	40	5	2	0	0	0
胃癌 胃食管交界处癌	0	2	17	3	7	1
食管癌	4	2	2	3	0	0
胆道癌	0	3	2	4	0	0
消化道癌	2	1	1	2	0	0
非小细胞肺癌	3	1	1	1	0	0
卵巢上皮癌	1	1	2	1	0	0
结直肠癌	1	2	0	2	0	0
肺癌	0	1	1	0	0	0
胃癌(PET显像)	2	0	0	0	0	0
胃肠道肿瘤	0	0	2	0	0	0
PET显像	0	0	1	0	0	0
乳腺癌	0	0	1	0	0	0

- 分子类别看，抗体药物及细胞疗法为主要开发方向。根据我们统计全球活跃在研管线，抗体药物占比达到48.9%，细胞疗法占比30.7%，ADC药物占比14.6%。
- Zolbetuximab是全球首个获批上市靶向CLDN18.2单抗药物。安斯泰来旗下明星产品佐妥昔单抗（Zolbetuximab）是进展最快的anti-CLDN18.2 IgG1单抗，已于2024年3月26日在日本获批用于治疗CLDN18.2阳性、不可切除、晚期或复发性胃癌患者。在美国，2024年1月9日FDA表示由于第三方生产工厂存在未解决的缺陷，不能在原定的PDUFA日期（1月12日）前批准佐妥昔单抗上市。在中国，2023年8月1日，CDE已受理Zolbetuximab的BLA，用于治疗胃癌或胃食管交界处（GEJ）腺癌患者，预计获批时间不早于2024年Q3。奥赛康的产品ASKB589与明济生物的M108紧随其后，目前已进入三期临床阶段。2024年1月，奥赛康公告ASKB589+CAPOX+PD-1 抑制剂的I/II临床研究中ASKB589 表现出良好的有效性、安全性及耐受性。

图：全球CLDN18.2在研管线成分类别结构（活跃）



表：CLDN18.2单抗重点产品适应症布局及临床进度

药品名称	研发机构	适应症	全球阶段	中国阶段
佐妥昔单抗	安斯泰来	胃癌	获批上市	申请上市
		胰腺癌	II期临床	II期临床
ASKB589	奥赛康	胃癌	III期临床	III期临床
		胰腺癌	I/II期临床	I/II期临床
M108	明济生物	胃癌	III期临床	III期临床
osemitamab	创胜集团	胃癌	III期临床	III期临床
LM-102	礼新医药	胃癌；胰腺癌等	I/II期临床	I/II期临床
MIL93	天广实	胃癌；胰腺癌等	I/II期临床	I/II期临床
ZL-1211	再鼎医药	胃癌；胰腺癌等	I/II期临床	I/II期临床
IBI360	信达生物	实体瘤	I期临床	I期临床
NBL-015	石药集团	胃癌；胰腺癌等	I/II期临床	I期临床
AB011	科济药业	胃癌；胰腺癌等	I期临床	I期临床

4.4 双抗：多靶点组合，期待临床验证

- 进入临床阶段的双抗多为CLDN18.2/CD3双抗。我们统计进入I期临床阶段的CLDN18.2双抗药物9款，其中CLDN18.2双抗药物多为与CD3或CD47靶点联合，均处于较早期临床阶段，其中信达生物IBI389进展较为领先，已进入II期临床。
- 差异化靶点4-1BB/CLDN18.2双抗药物givastomig临床I期数据优秀。天境生物的givastomig是全球第一款进入临床阶段的anti-4-1BB/CLDN18.2双抗药物。临床I期结果显示，安全性看，其在剂量爬坡至15mg/kg的情况下，没有观察到限制性毒性，也未达到最大耐受剂量。疗效看，5mg/kg的剂量在患者体内就能产生显著的抗肿瘤活性，且对低表达患者也有效果。这些数据显示了其作为胃癌患者一线和后线治疗方案的潜力，也释放出了givastomig对CLDN18.2低中高表达人群均有效的信号。

表：Claudin18.2双抗重点产品适应症布局及临床进度

药品名称	作用机制	研发机构	适应症	全球阶段	中国阶段
IBI389	anti-CLDN18.2/CD3双抗	信达生物	胰腺癌	II期临床	II期临床
AZD5863	anti-CLDN18.2/CD3双抗	AstraZeneca; 和铂医药	胃癌; 胰腺癌等	I/II期临床	I/II期临床
PT886	anti-CLDN18.2/CD47双抗	Phanes Therapeutics	胃癌 胰腺癌	I/II期临床 I期临床	-
Q-1802	anti-CLDN18.2/PDL1双抗	启愈生物	胃癌	I/II期临床	I/II期临床
AMG 910	anti-CD3/CLDN18.2双抗	Amgen; 百济神州	胃癌	I期临床	I期临床
QLS31905	anti-CD3/CLDN18.2双抗	齐鲁制药	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
ASP2138	anti-CLDN18.2/CD3双抗	Astellas Pharma; Xencor	胃癌	I期临床	-
SG1906	anti-CD47/CLDN18.2双抗	尚健生物	胃癌; 胰腺癌等	I期临床	I期临床
givastomig	anti-4-1BB/CLDN18.2双抗	天境生物	胃癌	I期临床	I期临床

4.5 ADC：信达生物、康诺亚及礼新医药领跑

- 信达生物、康诺亚及礼新医药领跑，多家海内外药企均有布局。目前全球尚无已上市的CLDN18.2靶向ADC药物，其中信达生物的anti-CLDN18.2抗体偶联药物IBI343（2024年5月7日获NMPA纳入突破性治疗药物品种），康诺亚的CMG901、恒瑞SHR-A1904以及礼新医药的LM-302临床进度位于前列，最快适应症在中国及海外已进入III期临床阶段，且早期临床试验数据均展示出良好的有效性和安全性。科伦博泰生物、荣昌生物等CLDN18.2相关ADC药物紧随其后，进入II期临床阶段。
- 适应症仍主要围绕热门的胃癌/胃食管交界处癌以及胰腺癌。

表：CLDN18.2抗体药物偶联物（ADC）重点产品适应症布局及临床进度

药品名称	作用机制	研发机构	适应症	全球阶段	中国阶段
IBI343	anti-CLDN18.2抗体偶联药物；喜树碱；Top I抑制剂	信达生物；Synaffix(Lonza)	胃癌；胃食管交界处癌；实体瘤	III期临床	III期临床
CMG901	海兔毒素衍生物；microtubule抑制剂；anti-CLDN18.2抗体偶联药物	康诺亚	胃癌；胰腺癌；胃食管交界处癌；胰腺导管癌；实体瘤	III期临床	III期临床
LM-302	海兔毒素衍生物；microtubule抑制剂；anti-CLDN18.2抗体偶联药物	礼新医药	胃癌；胰腺癌；胃食管交界处癌；胰腺导管癌；实体瘤	III期临床	III期临床
SHR-A1904	anti-CLDN18.2抗体偶联药物	恒瑞医药	胰腺癌；实体瘤	III期临床	III期临床
SKB315	Top I抑制剂；anti-CLDN18.2抗体偶联药物；喜树碱	Merck & Co.；科伦博泰生物	胃癌；胰腺导管癌；胆道癌；食管癌；胃食管交界处癌	I/II期临床	I/II期临床
ATG-022	anti-CLDN18.2抗体偶联药物	德琪医药	实体瘤	II期临床	II期临床
124I-18B10	124I标记的放射性示踪剂；anti-CLDN18.2抗体偶联核素	创胜集团	PET显像；消化道癌症；实体瘤	I期临床	I期临床
RC118	海兔毒素衍生物；microtubule抑制剂；anti-CLDN18.2抗体偶联药物	荣昌生物	胃癌；胰腺癌；胃食管交界处癌；卵巢癌；食管癌	I/II期临床	I/II期临床
SO-N102	anti-CLDN18.2抗体偶联药物	Sotio	胃癌；胰腺癌；胃食管交界处癌	I/II期临床	临床前
JS107	anti-CLDN18.2抗体偶联药物；海兔毒素衍生物；microtubule抑制剂	君实生物	胰腺癌；胃癌；实体瘤	I期临床	I期临床
PR301	anti-CLDN18.2抗体偶联药物	博安生物	实体瘤	I期临床	I期临床
TQB2103	anti-CLDN18.2抗体偶联药物	正大天晴	癌症	I期临床	I期临床
SYSA1801	海兔毒素衍生物；microtubule抑制剂；anti-CLDN18.2抗体偶联药物	石药集团；Elevation Oncology	胃癌；胰腺癌	I期临床	I期临床
TORL-2-307	anti-CLDN18.2抗体偶联药物；microtubule抑制剂；海兔毒素衍生物	TORL Biotherapeutics	胃癌；胰腺癌	I期临床	临床前

注：仅统计中国研发阶段处于I期临床及以后的产品，

更多免费行业报告

并购家

www.ipoipo.cn

资料来源：Insight 数据库，浙商证券研究所

4.6 CAR-T：科济药业领先，期待突破

➤ **科济药业CT041进度领先。**目前以科济药业，易慕峰，传奇生物等企业为代表的多项 CAR-T 细胞候选药物的临床试验已经启动，其中中国上市药企中，科济药业的satricabtagene autoleucel（CT041）处于临床II期阶段。

➤ **CT041的安全性和耐受性良好，疗效显著。**CT041的Ib期临床试验的初步结果已在2023ASCO年会上公布，该研究评估了CT041在难治性胃及胃食管结合部腺癌（至少接受过两线治疗）、胰腺癌（至少接受过一线治疗）中的安全性和疗效。CT041达到了较好的总疗效ORR为48.6%（18/37），疾病控制率（DCR）为73%（27/37）；在其中18例至少两线治疗失败的胃及胃食管结合部腺癌患者亚群中， 2.5×10^8 剂量下CAR-T疗法ORR为61.1%，DCR为83.3%，mPFS为5.6个月，中位有效持续时间（mDOR）为6.4个月，mOS为9.5个月。药代动力学方面，相较于既往治疗实体瘤的CAR-T细胞，CT041输注后的拷贝数和持续时间都有了一定程度的提升，有望给消化道肿瘤患者带来新的曙光。

表：Claudin18.2 CAR-T疗法重点产品适应症布局及临床进度

药品名称	研发机构	适应症	全球阶段	中国阶段
satricabtagene autoleucel	科济药业；仁济医院	胰腺癌；胃癌；胃食管交界处癌等	II期临床	II期临床
IMC002	易慕峰	胃食管交界处癌；胰腺癌；胃癌；实体瘤；卵巢癌	I/II期临床	I/II期临床
CTB001	北恒生物	实体瘤；胃癌；胰腺癌；胃食管交界处癌；食管癌	I/II期临床	I/II期临床
LB1904	传奇生物	胃癌	I期临床	I期临床
CTB001	北恒生物	实体瘤；胃癌；胰腺癌；胃食管交界处癌；食管癌	I期临床	I期临床
CLDN18.2 UCAR-T	茂行生物	胃癌	I期临床	I期临床
Dual-targeting CLDN18.2 and PD-L1 CAR-T cells	四川大学	胃癌；胰腺癌等	I期临床	I期临床
HEC-016	深圳市第五人民医院	胃癌；胰腺癌等	I期临床	I期临床
IM92	艺妙神州	胃癌；胰腺癌等	I期临床	I期临床
KD-496	凯地医疗	胃癌；胰腺癌等	I期临床	I期临床
LB1908	传奇生物	胃癌；胰腺癌等	I期临床	
LY011	隆耀生物	胃癌；胰腺癌等	I期临床	I期临床
claudin18.2 CAR-T cells	深圳大学总医院	胃癌；胰腺癌等	I期临床	I期临床

- 项目类型看，ADC药物项目交易更火。根据统计中2019年至今CLDN18.2靶点药物相关的10项deal中，涉及ADC药物项目6项，双抗药物3项及单抗药物1项。
- 交易金额看，总金额较重磅。2023年10月30日，恒瑞医药就SHR-A1904与另一个药物以1.60亿欧元首付款与Merck达成协议；2023年2月23日，康诺亚宣布其子公司KYM Biosciences（康诺亚拥有70%权益）与AstraZeneca订立全球独家许可协议开发及商业化CMG901，交易额共计11.88亿美元；2022年7月28日，石药集团宣布将CLDN18.2ADC新药SYSA1801的大中华区外全球权益授权给Elevation Oncology，总金额高达11.95亿美元，此前石药还将NBL-015授权给Flame Biosciences；另有2022年7月26日科伦博泰生物SKB315以总金额9.36亿美元授权给默沙东，2022年5月5日礼新医药的LM-302以总金额10亿美元授权给Turning Point，和铂医药就HBM7022开发及商业化与AstraZeneca达成总交易金额3.5亿美元的全球授权协议，及Synaffix与信达生物、Amgen与百济神州的合作研发等交易陆续发生。

表： Claudin18.2靶向药物交易情况概览

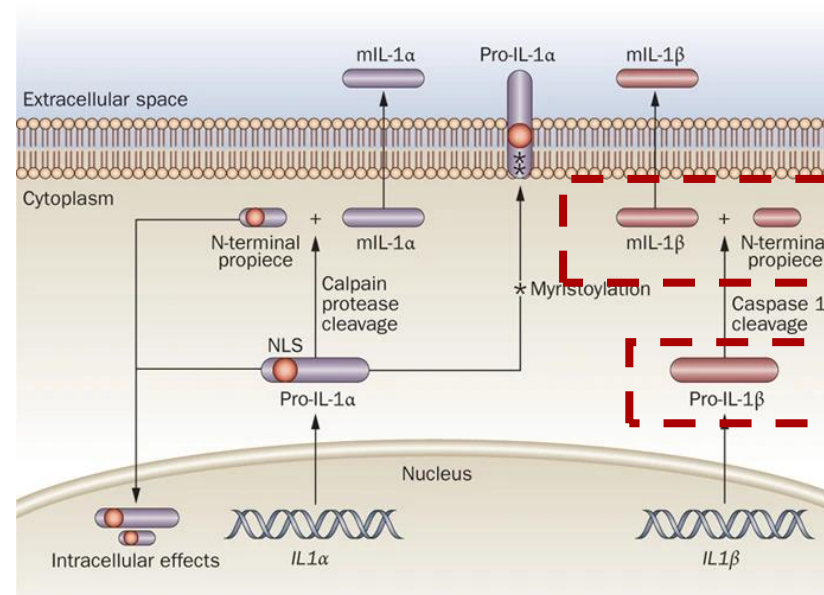
交易项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	总交易金额(百万)	首付款(百万)	里程碑付款(百万)	权益地区
givastomig	2024-02-07	天境生物	天境生物(杭州)	剥离; 期权	-	-	-	中国大陆; 其他
SHR-A1904	2023-10-30	恒瑞医药	Merck KGaA	合作; 许可; 期权	-	与另一个药物共160 EUR	465 EUR	全球
CMG901	2023-02-23	康诺亚	AstraZeneca	许可	1188 USD	63 USD	1125 USD	全球
SYSA1801	2022-07-28	石药集团	Elevation Oncology	许可	1195 USD	27 USD	1168 USD	美国; 欧洲; 日本; 其他
SKB315	2022-07-26	科伦博泰生物	Merck & Co.	许可; 合作	936 USD	35 USD	901 USD	全球
LM-302	2022-05-05	礼新医药	Turning Point Therapeutics	许可; 合作	1000 USD	25 USD	975 USD	美国; 欧洲; 日本; 其他
AZD5863	2022-04-06	和铂医药	AstraZeneca	合作; 许可	350 USD	25 USD	325 USD	全球
NBL-015	2021-08-17	石药集团	Flame Biosciences	合作; 许可	-	-	-	美国; 欧洲; 日本; 其他
IBI343	2021-06-28	Synaffix	信达生物	合作	-	-	-	-
AMG 910	2019-10-31	Amgen	百济神州	合作; 期权	-	-	-	全球

05

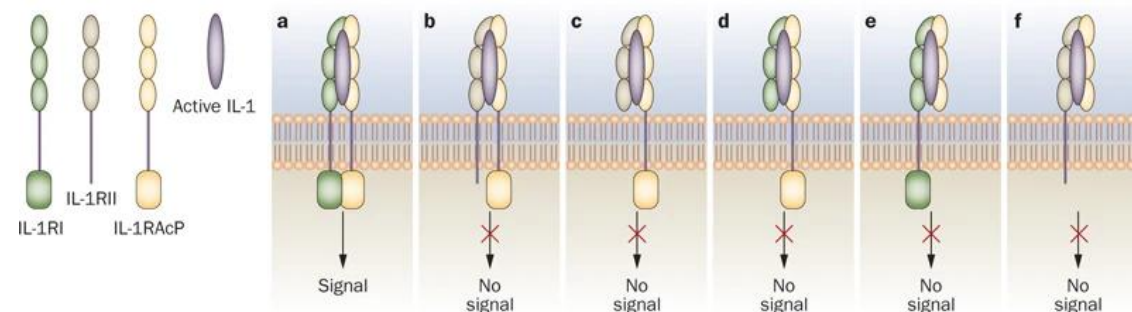
IL-1 β : 炎症相关疾病的潜力靶点

➤ **IL-1 β 功能：强促炎活性。**IL（白细胞介素）是一类非常重要的细胞因子家族，其已知成员达38个，分别命名为IL-1~IL-38。IL-1是该家族中最为常见、且作用最强的炎症因子之一。其中IL-1 β 是IL-1的主要分泌形式，在炎症和自身免疫性疾病的发生和发展过程中发挥着重要的作用。细胞内IL-1 β 通常以无活性的前体形式存在，当炎症反应发生时，IL-1 β 需经过IL-1 β 转化酶Caspase-1的剪切活化，然后分泌到细胞外。

➤ **病理条件下，IL-1 β 表达量增加。**在正常生理条件下，IL-1 β 基本不表达，但在病理条件下（如类风湿关节炎、痛风急性发作、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等），IL-1 β 表达量增加。IL-1 β 可由多种细胞合成与分泌，如单核-巨噬细胞、成纤维细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞及平滑肌细胞等，其中以单核-巨噬细胞为主。

图：IL-1 β 的合成、成熟和细胞定位

炎症发生时，
经过剪切活化，
然后分泌到胞
外
无活性的前体形式

图：IL-1 β 的生物活性通过与IL-1受体I型结合介导

5.2 IL-1β：强促炎活性，是炎症相关疾病的潜力靶点

➤ **IL-1β介导炎症相关疾病，研发管线集中在自免和代谢领域。**靶点相关疾病方面，根据文献数据，IL-1β介导的常见疾病包括类风湿关节炎、痛风、糖尿病、骨关节炎等。靶点在研适应症方面，根据Insight数据，按照疾病领域划分，IL-1β靶点研发管线主要集中在自身免疫疾病（幼年特发性关节炎、类风湿关节炎、成人斯蒂尔氏病）、代谢疾病（痛风、2型糖尿病）和骨骼肌肉系统疾病（骨关节炎、膝骨关节炎、痛风性关节炎）。

表：与IL-1β相关的炎症疾病

典型的自身炎症性疾病
家族性地中海热(FMF)
化脓性关节炎、坏疽性脓皮病、痤疮(PAPA)
隐热蛋白相关周期综合征（CAPS）
高IgD综合征(HIDS)
全身型幼年特发性关节炎和成人斯蒂尔病
Schnitzler综合征
TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)
布劳综合征
IL-1受体拮抗剂(DIRA) 缺乏症
可能的自身炎症性疾病
复发性特发性心包炎
巨噬细胞活化综合征(MAS)
荨麻疹性血管炎
抗合成酶综合征
复发性软骨炎
白塞病
Erdheim-Chester综合征(组织细胞增多症)
滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨肥厚、骨髓炎综合征
IL-1β介导的常见疾病
类风湿性关节炎
周期性发热、口疮性口炎、咽炎、淋巴结炎综合征
尿酸盐结晶性关节炎(痛风)
2型糖尿病
冒烟型多发性骨髓瘤
心肌梗死后心力衰竭
骨关节炎

表：全球IL-1β靶点管线数量（按适应症划分）

适应症分布	批准上市	申请上市	III期	II期	I/II期	I期	批准临床	申请临床	临床前
炎症			1			2			3
痛风	1		1	2		1			
幼年特发性关节炎	1				1	2			1
2型糖尿病			1	3		1			
骨关节炎	1			2			1		
类风湿关节炎				3	1				
成人斯蒂尔氏病	1		1				1		1
遗传性周期性发热综合征			1			1			1
膝骨关节炎			1	2					
痛风性关节炎	1	1	1						
实体瘤						2			1
化脓性汗腺炎				2		1			
非小细胞肺癌			1	1					
阿尔兹海默病				1					1
自身免疫性疾病									2

表：全球IL-1β靶点管线进展（按适应症划分）

	卡那奴单抗	Gevokizu mab	金纳单抗	利纳西普	MAS825	Goflikicept	双醋瑞因	Lutikizum ab	SSGJ-613	LY2189102	AC201	AK114
炎症	III											Pre-IND
痛风	上市		NDA	III		II			III		II	
幼年特发性关节炎	上市		I/II	I					I			
成人斯蒂尔氏病	上市		IND获批			III			Pre-IND			
类风湿关节炎	II	II					II			I/II		
骨关节炎	IND获批	II					上市	II				
膝骨关节炎	II						III	II				

5.3 华东医药引进利纳西普，期待更多deal落地

➤ **2022年华东医药引进利纳西普。**2022年2月，华东医药全资子公司中美华东与美国上市公司Kiniksa 签订了产品独家许可协议。中美华东获得 Kiniksa 两款自身免疫领域的全球创新产品 Arcalyst（利纳西普）及 Mavrilimumab（一款GM-CSFR α 单抗）在中国、韩国、澳大利亚、新西兰、印度等 24 个亚太国家和地区（不含日本）的独家许可，包括开发、注册及商业化权益。中美华东将向 Kiniksa 支付 2,200 万美元首付款，最高不超过 6.4 亿美元的开发、注册及销售里程碑付款，以及分级两位数的净销售额提成费。我们预计伴随着更具潜力适应症数据读出，更多的deal也有望落地。

表：IL-1 β 靶向药物交易情况概览

交易新药项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	交易金额	权益地区
AVTX-009	2024/3/27	AlmataBio	Avalo	转让/收购		
利纳西普， Mavrilimumab	2022/2/22	Kiniksa	中美华东制药	授权/许可	首付款：22百万美元，里程碑付款：640百万美元	中国内地，中国香港，中国澳门， 中国台湾，韩国，其他
双醋瑞因-AC203	2021/1/6	安成生物	香港维健医药	授权/许可		中国内地，中国香港，中国澳门
双醋瑞因-AC203	2020/11/25	安成生物	日本米诺发源制药	授权/许可，期权		韩国，日本
利纳西普	2017/9/25	再生元	Kiniksa	授权/许可		中国内地，中国香港，中国澳门， 中国台湾，美国，欧洲，韩国， 日本，其他
Gevokizumab	2017/8/25	Xoma	诺华	授权/许可，投资	其他交易额：12百万欧元(13.1百万美元)，首付款： 31百万美元	全球
利纳西普	2016/9/14	再生元	Neovii	授权/许可		中国内地，中国香港，中国澳门， 中国台湾，欧洲，韩国，其他
双醋瑞因-AC203	2015/12/17	安成生物	Castle Creek	授权/许可		美国，欧洲，其他
TAK-114	2013/12/19	Natrogen	武田	授权/许可，期权		全球
Gevokizumab	2011/1/4	Xoma	施维雅	授权/许可	特许权使用费：10%，首付款：35百万美元，里程碑付款：470百万美元	中国内地，中国香港，中国澳门， 中国台湾，欧洲，韩国，其他

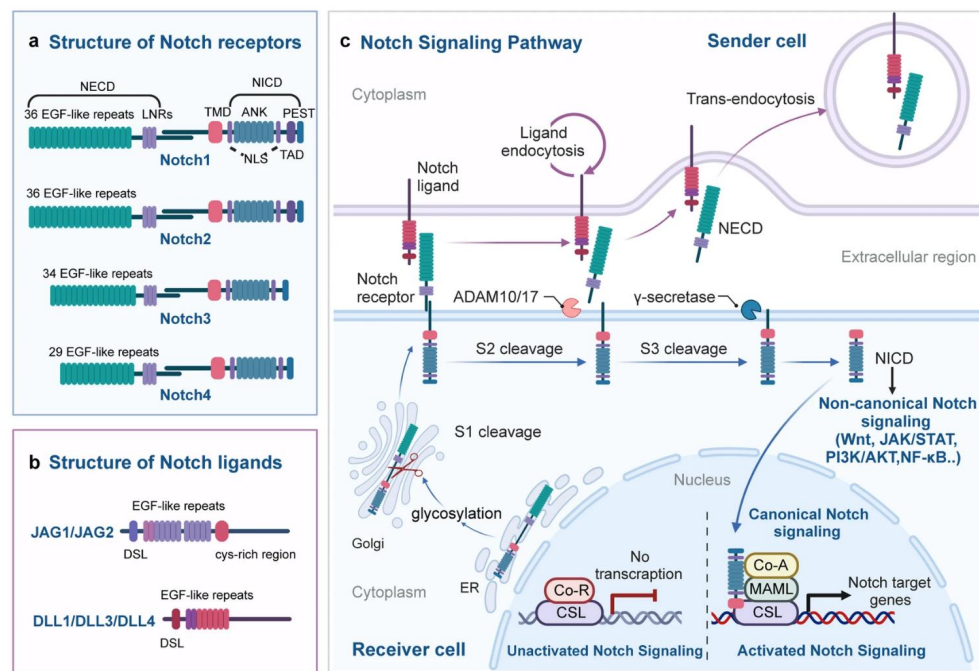
06

DLL3：小细胞肺癌 明日之星

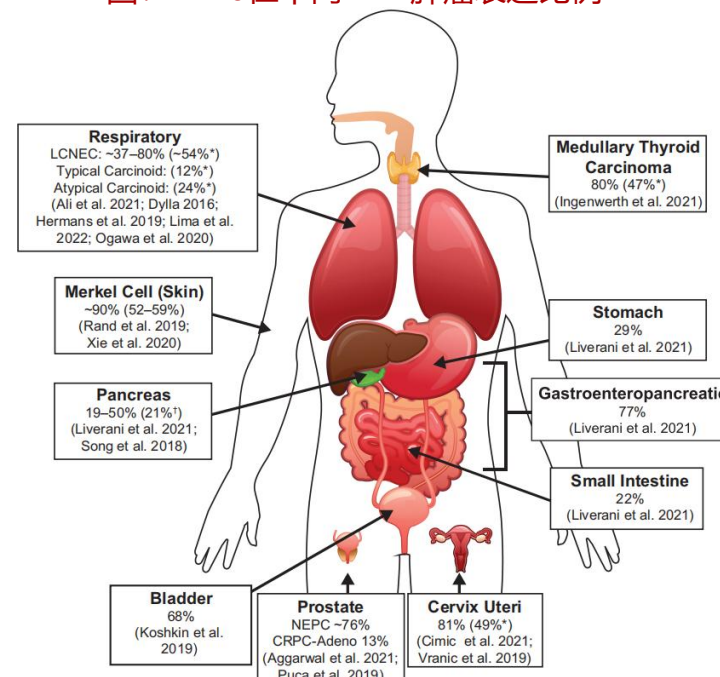
6.1 DLL3：作用于Notch通路，神经内分泌瘤高表达

- **DLL3:高肿瘤特异性，SCLC高表达。** DLL3主要表达于神经或者神经内分泌肿瘤（NEN），包括小细胞肺癌（SCLC）、大细胞神经内分泌癌（LCNEC）、胃肠道神经内分泌瘤（GI-NEC）、小细胞膀胱癌（SCBC）、多形性胶质细胞瘤、转移性去势性前列腺癌、肺神经内分泌瘤等，其中在SCLC中DLL3阳性表达（ $\geq 25\%$ ）达到85%，DLL3高表达（ $\geq 75\%$ ）达到68%，而正常肺癌组织及癌旁组织中不表达，具有高度肿瘤特异性。
- **作用于Notch通路，可以促进SCLC进展。** DLL3可与不同的Notch受体结合，在细胞增殖、分化及凋亡中发挥着多种功能。SCLC中，Notch的活化及上调表达可以抑制肿瘤生长，DLL3与Notch1受体结合抑制Notch信号通路，进而下调HES1和HEY1的表达水平，从而促进SCLC的发展。

图：Notch信号通路



图：DLL3在不同NEN肿瘤表达比例



6.2 管线：小细胞肺癌为主，研发偏早期

➤ 适应症看：DLL3靶点适应症开发集中在小细胞肺癌。临床进展方面：小细胞肺癌进展最快，全球最高进度为安进的Tarlatamab（CD3*DLL3双抗）已获批上市；其次是神经内分泌瘤，三项处于临床II期（ZG006、BI 764532、HPN328）；适应症开发方面，小细胞肺癌和神经内分泌瘤管线最为集中。

表：DLL3适应症热力图（全球，不完全统计）

适应症	临床前	申请临床	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	申请上市	批准上市
小细胞肺癌	15	1	9	3	1	0	1
神经内分泌肿瘤	1	2	6	3	0	0	0
前列腺癌	0	0	2	0	0	0	0
肺癌	2	0	0	0	0	0	0
小细神经内分泌前列腺癌	1	0	0	0	0	0	0
胶质瘤	0	0	1	0	0	0	0
血液肿瘤	1	0	0	0	0	0	0

表：部分DLL3管线在研适应症进度图概览（全球最高进度）

适应症	塔拉妥单抗	ZG006	BI 764532	Rovalpituzumab (已暂停)	PT217	RO761678 9	FZ-AD005	SC-002	HPN328	LB2102	QLS31904	JWCAR03 1	铜[225Ac]- ABD147
小细胞肺癌	NDA Approval	PhI/II	PhII	PhIII	PhI	PhI	PhI	PhI	PhI/II	PhI	pre-IND	pre-IND	IND Approval
实体癌		IND Approval		PhI/II	IND Approval	PhI	PhI				PhI	pre-IND	
神经内分泌 肿瘤		PhI/II	PhII		PhI	PhI	PhI	PhI	PhI/II	PhI			IND Approval
前列腺癌	PhI				PhI								
肺癌													
胶质瘤				Ph									

6.2 管线：小细胞肺癌为主，研发偏早期

表：批准临床及之后管线适应症在研状态（仅统计临床积极状态）

药品成分	研发机构	靶点	中国内地适应症在研状态	境外适应症在研状态
塔拉妥单抗	安进制药/百济神州（Licensee）	CD3/DLL3双抗	临床III期: 小细胞肺癌	批准上市: 小细胞肺癌 临床I期: 前列腺癌
BI 764532	Oxford BioTherapeutics, 勃林格殷格翰制药（Licensee）, 中国生物制药（Licensee）	CD3/DLL3双抗	临床II期: 小细胞肺癌,神经内分泌肿瘤	临床II期: 小细胞肺癌,神经内分泌肿瘤 临床I期: 胶质瘤
ZG006	泽璟制药	CD3/DLL3/DLL3三抗	临床I/II期: 小细胞肺癌,神经内分泌肿瘤 批准临床: 实体瘤	批准临床: 小细胞肺癌,实体瘤
HPN328	默沙东制药, Harpoon Therapeutics	Albumin CD3 DLL3	暂无进度	临床I/II期: 小细胞肺癌,神经内分泌肿瘤
FZ-AD005	复旦张江	DLL3	临床I期: 实体瘤,小细胞肺癌,肺大细胞神经内 分泌癌	暂无进度
BHP01	倍特药业	4-1BB DLL3 PD-L1	暂无进度	暂无进度
YL212	苏州宜联生物, 再鼎医药 （Licensee）	DLL3	临床I期: 小细胞肺癌	临床I期: 小细胞肺癌
LB2102	传奇生物, 诺华制药（Licensee）	DLL3	临床前: 小细胞肺癌	临床I期: 小细胞肺癌,肺大细胞神经内 分泌癌
PT217	Phanes Therapeutics, 凡恩世制药	CD47 DLL3	批准临床: 实体瘤,小细胞肺癌,胃肠胰神经内 分泌肿瘤,肺大细胞神经内分泌癌,前列腺神经 内分泌肿瘤	临床I期: 小细胞肺癌,胃肠胰神经内 分泌肿瘤,前列腺神经内分泌肿瘤,肺大细胞神经内 分泌癌
RO7616789	罗氏制药	4-1BB CD3 DLL3	暂无进度	批准临床: 神经内分泌肿瘤
DLL3-CAR-NK Cells	天津市肿瘤医院	DLL3	临床I期: 小细胞肺癌	临床I期: 小细胞肺癌,神经内分泌肿瘤
QLS31904	齐鲁制药	CD3 DLL3	临床I期: 实体瘤 临床前: 小细胞肺癌	暂无进度
AMG-119	安进制药, 百济神州（Licensee）	DLL3	暂无进度	临床I期: 小细胞肺癌
铜[225Ac]- ABD147	Abdera Therapeutics	DLL3	暂无进度	批准临床: 小细胞肺癌,肺大细胞神经内 分泌癌

6.3 DLL3：交易趋热，新技术多点开花

表：2019年至今 DLL3靶向药物交易情况概览

交易项目	成分类别	交易时间	转让方	受让方	交易类型	交易情况	权益地区
BI 764532	双特异性抗体	2024-04-08	勃林格殷格翰制药	中国生物制药	合作, 授权/许可		中国内地
HPN328	三特异性抗体	2024-03-11	Harpoon Therapeutics	默沙东	转让/收购	本次收购交易总额: 680百万美元; 包含HPN328, HPN217, HPN601	
DLL3(Molec RDC (核素: ular Partners) 212Pb)		2024-01-05	Molecular Partners	Orano Med	合作		
LB2102	CAR-T	2023-11-13	传奇生物	诺华制药	授权/许可	首付款: 100百万美元, 里程碑付款: 1010百万美元	全球
YL212	ADC	2023-04-27	宜联生物	再鼎医药	授权/许可, 合作		全球
JWCAR 031	CAR-T	2022-12-20	Juno Therapeutics	药明巨诺	授权/许可, 合作	特许权使用费: 16%, 里程碑付款: 35百万美元	中国内地, 中国香港, 中国澳门, 中国台湾
ALLO-213	CAR-T	2020-12-15	Allogene Therapeutics, 瓴路药业	Allogene Overland Biopharm	授权/许可, 投资	交易总额: 117百万美元, 首付款: 40百万美元, 其他交易额: 77百万美元, 包含 ALLO 316, ALLO-213, ALLO 715, ALLO-819, ALLO-605等管线	中国内地, 中国香港, 中国澳门, 中国台湾, 韩国, 其他
Tarlatamab	双特异性抗体	2019-10-31	安进制药	百济神州	合作	1250百万美元, 包含20条新药管线	中国内地, 中国香港, 中国澳门, 中国台湾

- **交易数量看**，2019年至2024年6月，全球共发生8起DLL3相关deal。从趋势看2023年以来交易逐渐变多，截止2024年6月18日已发生3起相关交易，涉及新药类型包括双抗、ADC、RDC、CAR-T等，多点开花。
- **License in**：2019年百济神州与安进制药达成合作，获得Tarlatamab大中国区权益；2024年4月中国生物制药与BI达成合作，获得BI764532 中国内地权益。
- **License out**：2023年11月传奇生物与诺华制药就LB2102达成独家全球许可协议。根据许可协议的条款，传奇生物将获得1亿美元的预付款，并有资格获得高达10.1亿美元的临床、监管和商业里程碑付款及分级特许权使用费。

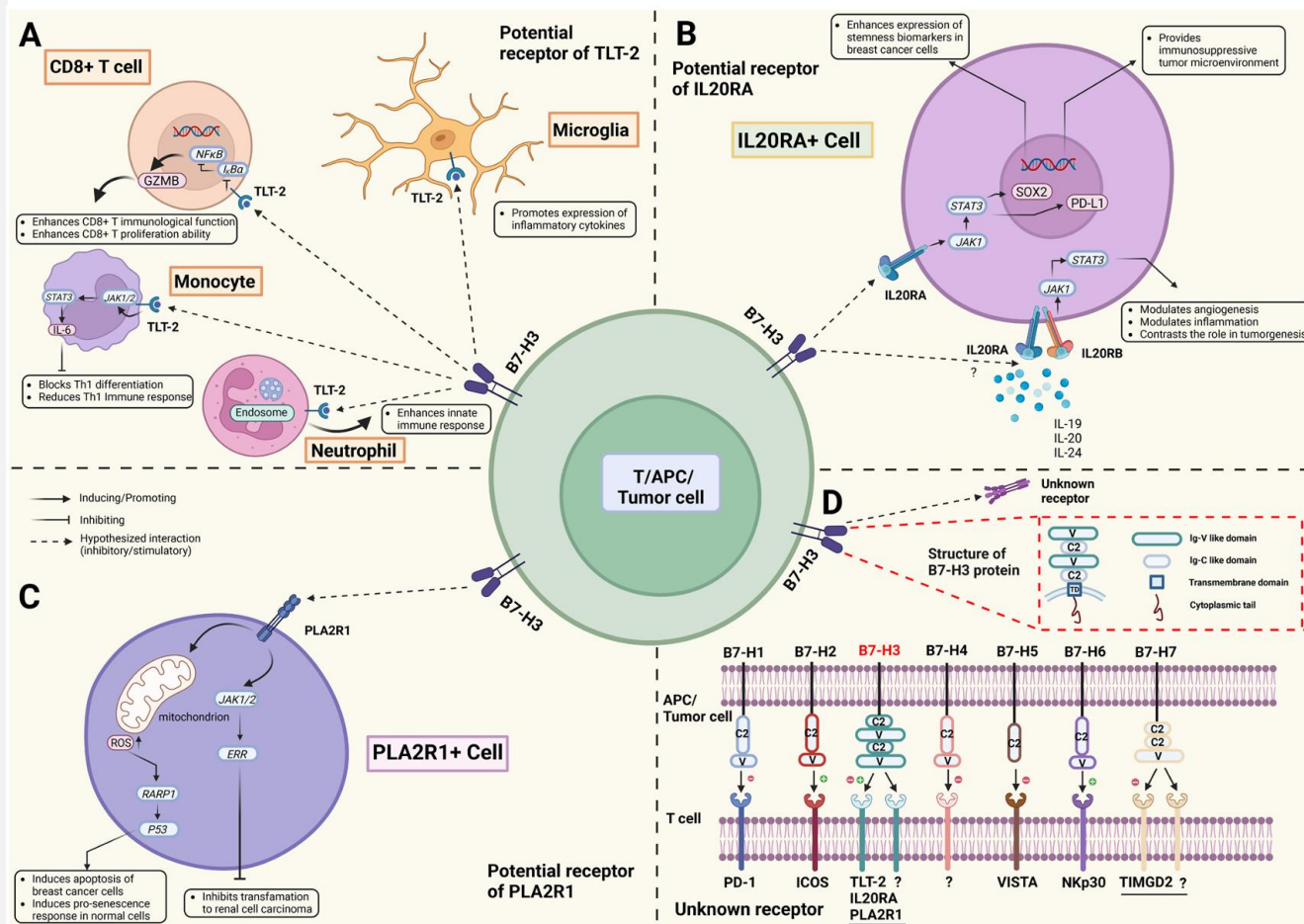
07

B7H3：免疫检查点 潜力新星

➤ **B7H3在免疫系统中具有双重作用。**B7家族蛋白是一种存在于活化抗原递呈细胞（APC）上的整体膜蛋白，由结构相关的细胞表面蛋白配体组成，可与淋巴细胞上的受体结合。B7H3属于B7家族蛋白成员，是一种I型跨膜蛋白，主要功能是负性免疫调节蛋白，是重要的免疫检查点成员之一，受体暂未确定。一方面B7H3作为共刺激因子，对T细胞具有共刺激作用，诱导细胞免疫。另一方面，B7H3也具有共抑制作用，使肿瘤逃避免疫反应和抑制NK细胞介导的细胞裂解。

➤ **B7H3在黑色素瘤、白血病、乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤细胞过表达**，目前几乎在所有检测的癌症类型中都发现了高水平的B7-H3表达。B7-H3在血液、脑脊液、外泌体和细胞核中的表达和定位程度与癌症的临床病理特征和患者生存率有关。据报道，转移性癌症患者的B7-H3表达高于局部癌症患者。例如，在转移性前列腺癌患者中，B7-H3的高表达与高疾病特异性死亡率和总死亡率独立相关，这表明B7-H3参与了癌症的转移，因此该分子已成为一种有潜力的癌症治疗靶点。

图：B7-H3和假定受体的结构、分布、相互作用和生物功能



7.2 适应症：肺癌、胰腺癌及前列腺癌等较为热门

- 适应症看：B7H3靶点适应症布局集中在胰腺癌、胶质瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤，临床进展方面：131I-Omburtamab神经母细胞瘤进展最快，但是于2022年被FDA拒绝上市。
- II/III期管线数量看：肺癌12项处于临床II/III期，最为热门。胰腺癌、前列腺癌、胶质瘤均有4项处于II/III期临床试验阶段。

表：B7H3适应症热力图（全球，不完全统计）

	临床前	申请临床	临床I期	临床II期	临床III期	申请上市
实体瘤	31	2	17	11	0	0
肿瘤	33	3	1	1	0	0
胶质瘤	6	0	9	3	0	0
非小细胞肺癌	4	1	4	5	1	0
前列腺癌	4	0	4	4	1	0
结直肠癌	5	0	7	1	0	0
乳腺癌	5	0	6	2	0	0
黑色素瘤	4	1	4	2	1	0
卵巢上皮癌	4	0	6	1	0	0
胰腺癌	6	0	3	2	0	0
头颈部鳞状细胞癌	1	0	5	2	2	0
肺癌	5	0	5	0	0	0
小细胞肺癌	1	0	2	4	2	0
食管癌	2	0	4	2	0	0
中枢神经系统肿瘤	2	0	3	0	0	0
急性髓系白血病	2	0	1	1	0	0
神经母细胞瘤	2	0	1	1	0	1
子宫内膜癌	1	0	0	1	0	0
间皮瘤	1	0	1	0	0	0

7.3 管线：ADC和CAR-T争锋，本土多款进入II期

- 国内看：默克和第一三共的ADC药物Ifinatamab deruxtecan针对小细胞肺癌进展最快已经进入III期临床，适应症拓展进度&广度领先。
- 本土药企中翰森制药、天境生物等引进产品，宜联生物自主研发产品均已经处于临床II期，进展领先。

表：B7H3靶点药物在研格局（仅展示存在适应症达到II期临床及以上的药物）

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段
131I-omburtamab	B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联核素	赛生药业;Takeda;Swixx;Y-mAbs Therapeutics; MSKCC	神经母细胞瘤 促结缔组织增生性小圆细胞瘤;室管膜瘤;髓母细胞瘤	申请上市 II期临床	临床前
ifinatamab deruxtecan	Top I;B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联药物	Merck & Co.;Daiichi Sankyo	小细胞肺癌 非鳞状非小细胞肺癌;肝细胞癌;头颈部鳞状细胞癌;胃食管交界处癌; 胰腺导管癌;结直肠癌;膀胱癌;实体瘤 食管腺癌; 子宫内膜癌;尿路上皮癌 鳞状非小细胞肺癌;去势抵抗前列腺癌;食管鳞状细胞癌	III期临床 II期临床 II期临床 I/II期临床	III期临床 II期临床
依布妥单抗	B7-H3	anti-B7-H3单抗	天境生物;MacroGenics	头颈部鳞状细胞癌 前列腺癌;实体瘤;非小细胞肺癌;尿路上皮癌;黑色素瘤 肾细胞癌;三阴性乳腺癌;膀胱癌;头颈癌;癌症;促结缔组织增生性小 圆细胞瘤;神经母细胞瘤;横纹肌肉瘤;尤文氏肉瘤;肾母细胞瘤;骨肉 瘤;卵巢癌;腹膜癌;输卵管癌	II/III期临床 II期临床 I期临床	II期临床
HS-20093	Top;B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联药物	GSK;翰森制药	软组织肉瘤;骨肉瘤;去势抵抗前列腺癌;头颈部鳞状细胞癌;小细胞 肺癌;食管癌;实体瘤;食管鳞状细胞癌;非小细胞肺癌	II期临床	II期临床
YL201	Top I;B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联药物	宜联生物	去势抵抗前列腺癌 鼻咽癌;食管鳞状细胞癌;小细胞肺癌;非小细胞肺癌;实体瘤	II期临床 I/II期临床	II期临床 I/II期临床
anti-B7H3 CAR-T	B7-H3	CAR T细胞疗法	徐州医科大学附属医院	急性髓系白血病	II期临床	II期临床
4SCAR-276	B7-H3	CAR T细胞疗法	深圳市免疫基因治疗研究院	实体瘤;神经母细胞瘤;胶质母细胞瘤	I/II期临床	I/II期临床
7MW3711	Top I;B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联药物	迈威生物	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
B7-H3 CAR-T	B7-H3	CAR T细胞疗法	博源润生	胶质母细胞瘤	I/II期临床	I/II期临床
CD276 CAR-T cells	B7-H3	CAR T细胞疗法	深圳大学总医院	胰腺癌	I/II期临床	I/II期临床
DB-1311	Top I;B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联药物	BioNTech;映恩生物	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
IBB0979	IL-10;B7-H3	B7-H3/IL-10抗体融合蛋白	盛禾生物	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
IBI129	B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联药物	信达生物	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
IBI334	EGFR;B7-H3	anti-EGFR/B7-H3双特异性抗体	信达生物	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
MHB088C	Top I;B7-H3	anti-B7-H3抗体偶联药物	明慧医药	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
QH104	B7-H3	CAR T细胞疗法	苏州大学附属第一医院	高级别胶质瘤;胶质瘤	I/II期临床	I/II期临床
fhB7H3.CAR-Ts	B7-H3	CAR T细胞疗法	徐州医科大学附属医院	淋巴瘤;肝癌	I/II期临床	I/II期临床

7.4 Deal: ADC&RDC项目交易频繁，金额重磅

- 交易数量看，2019年至2024年6月，全球共发生12起B7H3药物相关deal，涉及项目以ADC及RDC为主。
- 交易金额看，全球看：2023年10月19日，第一三共与默克达成许可协议，开发和商业化ifinatumab及其他靶点两款药物。第一三共获得高达220亿美元的总对价，为已公开B7H3靶点最大交易。国内看：2023年12月，翰森制药与GSK就HS-20093达成许可协议，获得1.85亿美元首付款、里程碑付款累计不超过17.1亿美元，并享有中国以外全球地区净销售额支付分级版税，备受关注。

表：2019年至今 B7H3靶向药物交易情况概览

交易项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	总交易金额 (百万)	首付款 (百万)	里程碑付款 (百万)	权益地区	药物类别
HS-20093	2023/12/20	翰森制药	GSK	许可	1710	185	1525	美国; 欧洲; 日本; 其他	ADC
ifinatumab deruxtecan及其他两个药物	2023/10/19	Daiichi Sankyo	Merck & Co.	合作; 许可	22000	4000+1500	16500	中国大陆; 美国; 欧洲; 其他	ADC
MT-027	2023/6/9	茂行生物	药明生基	合作					CAR-T
DB-1303; DB-1311	2023/4/3	映恩生物	BioNTech	许可; 合作	1670	170	1500	美国; 欧洲; 日本; 其他	ADC
B7H3 ANKET program; up to two additional ANKETTM targets	2022/12/19	Innate Pharma	Sanofi	许可; 期权	1375EUR	25EUR	1350EUR		三抗
OmniChicken-derived antibody panels against B7H3	2022/10/12	OmniAb	Talem Therapeutics	许可; 合作					双抗
131I-omburtamab及那西妥单抗	2021/5/19	Y-mAbs Therapeutics	Adium Pharma	许可					RDC
TAK-280	2021/3/9	Maverick Therapeutics	武田	转让/收购			525		双抗
131I-omburtamab及那西妥单抗	2020/12/18	Y-mAbs Therapeutics	赛生药业	许可; 合作	120	20	100	大中华区	RDC
131I-omburtamab及那西妥单抗	2020/12/18	Y-mAbs Therapeutics	Swixx	合作; 许可				欧洲	RDC
131I-omburtamab及那西妥单抗	2020/12/4	Y-mAbs Therapeutics	武田	许可				其他	RDC
依布妥组单抗	2019/7/10	M... ..	五... ..	合作; 许可	150	15	135	中国大陆	

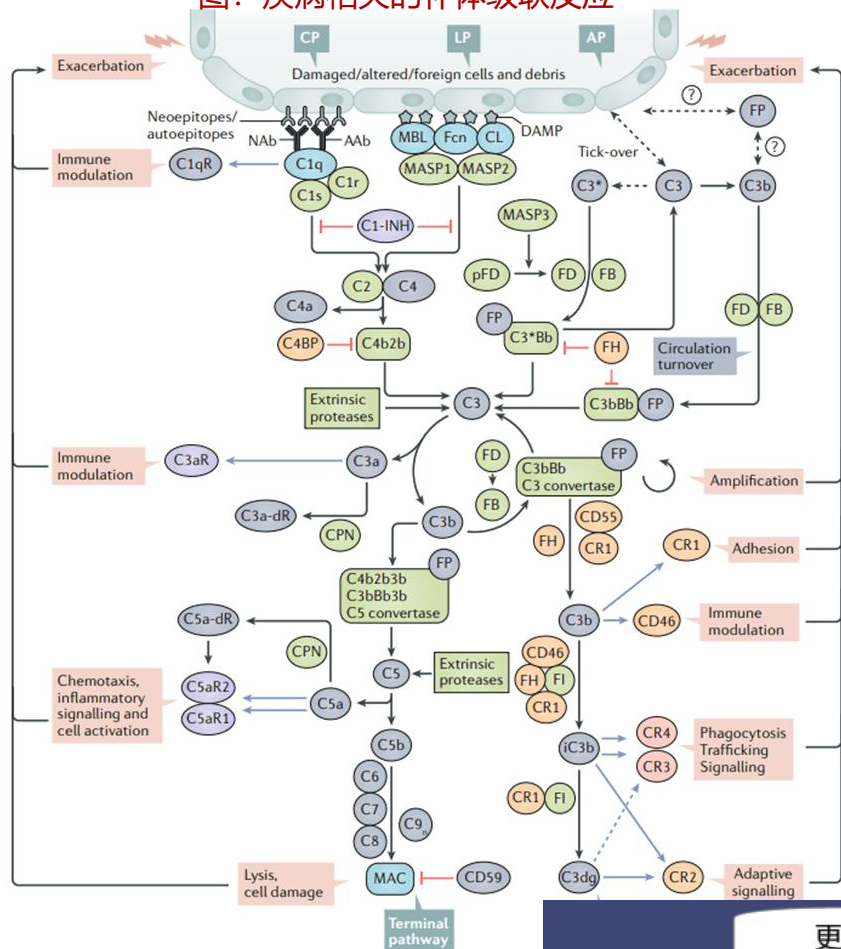
08

MASP-2:

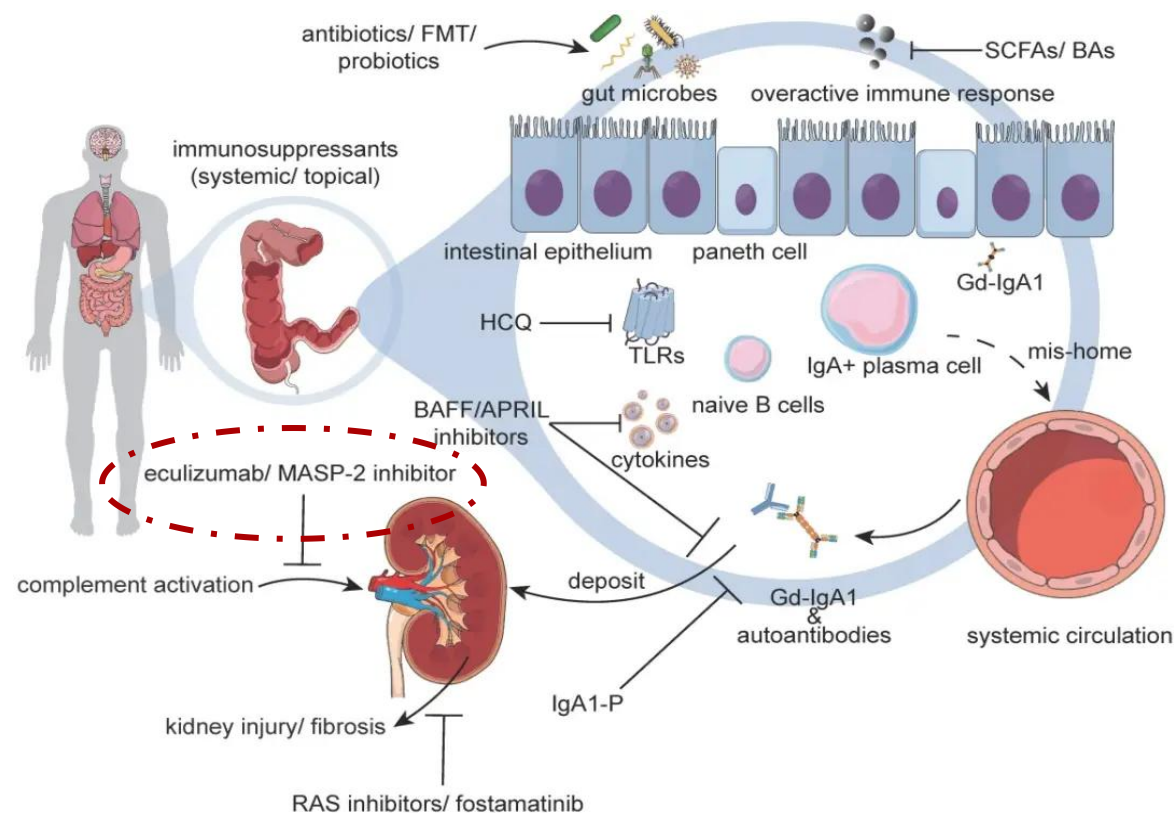
肾病新靶点，商业化待突破

- **MASP-2是治疗IgA肾病的潜在靶点。** IgA肾病是我国最常见的原发性肾小球疾病，是一种严重的、可危及生命的进行性加重免疫性疾病，会导致肾功能逐渐下降，最终导致肾功能衰竭。MASP-2是补体系统凝集素途径的效应酶，能够裂解C2和C4，能够激活补体系统，介导炎症性疾病的进程，抑制MASP-2可以缓解多种炎症性疾病或罕见病的进程，其中包括IgA肾病。

图：疾病相关的补体级联反应



图：MASP-2是IgA肾病的潜在治疗靶点之一



8.2 MASP-2：集中在肾病领域，IgA肾病是热门

➤ 从适应症分布看：MASP-2靶点的适应症集中在肾病领域，包括IgA肾病、非典型溶血尿毒综合征、血栓性微血管病等。从管线研发进度看：全球范围内尚无MASP-2靶点药物获批上市，其中OMEROS的Narsoplimab的研发进度靠前，但是其IgA肾病适应症的III期临床未显示积极结果，研究已终止。血栓性微血管病BLA已经被FDA拒绝批准。国内企业中，恒瑞、康诺亚的管线进展靠前，均处于II期临床阶段，并且在研适应症均为IgA肾病。

表：MASP-2适应症热力图（全球，不完全统计）

适应症分布	批准上市	申请上市	临床III期	临床II/III期	临床II期	临床I/II期	临床I期	批准临床	申请临床	临床前
IgA肾病			1		2			3		1
非典型溶血尿毒综合征			1					1		
血栓性微血管病		1								1
膜性肾病					1					1
补体介导疾病							1			
致密物沉积病					1					
肾脏病										1
系统性红斑狼疮										1
狼疮肾炎					1					
C3肾小球病					1					

表：MASP-2在研适应症进度（全球最高进度）

适应症	Narsoplimab	TST004	IMG-025	MG013	JYB1931	CM338	TST008	SHR-2010	OMS1029
研发机构	OMEROS	礼邦医药 创胜生物	创响生物	麦济生物	济民可信	康诺亚	创胜生物	恒瑞	OMEROS
IgA肾病	PhIII（试验失败）	IND Approval	Pre-IND	IND Approval	IND Approval	PhII		PhII	
微血管病	NDA（非积极）	Pre-IND							
膜性肾病	PhII		Pre-IND						
非典型溶血尿毒综合征	PhIII			IND Approval					
C3肾小球病	PhII								
狼疮肾炎	PhII								
红斑狼疮							Pre-IND		
肾脏病					Pre-IND				
致密物沉积病	PhII								
补体介导疾病									PhI

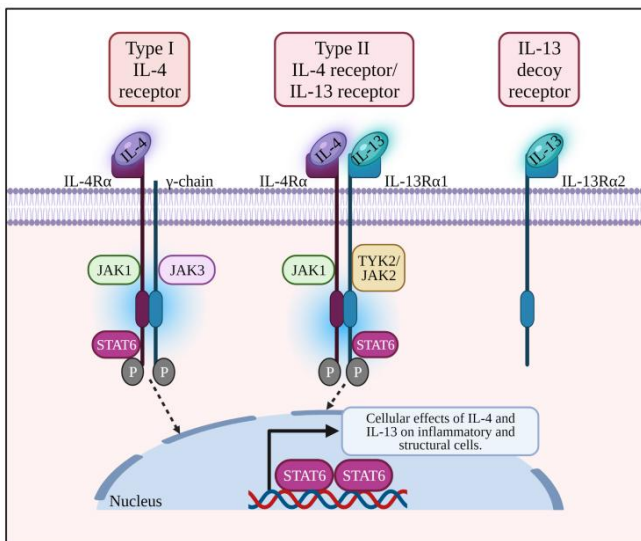
09

IL-4R α ：自免大有可为，
国产进入收获期

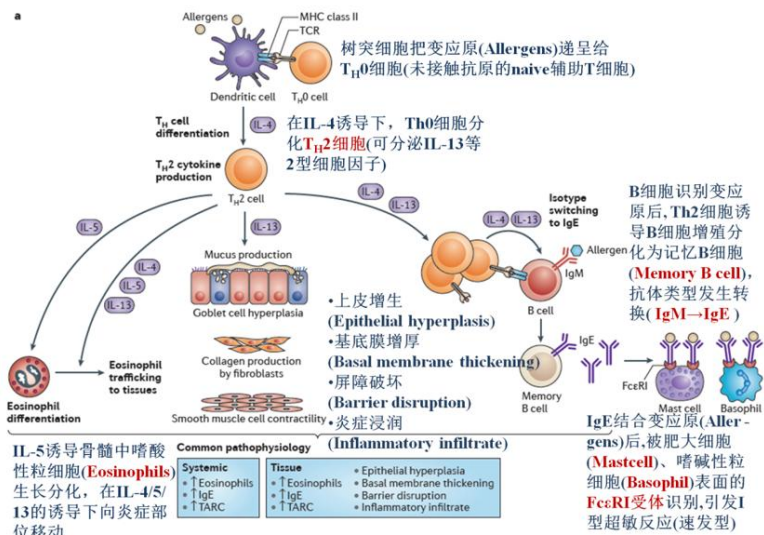
9.1 IL-4Rα：2型炎症通路的关键靶点，自免大有可为

- **IL-4Rα——2型炎症通路的关键靶点。**白细胞介素4(IL-4)是一种复合多功效的I型细胞因子，对B细胞、T细胞、肥大细胞、巨噬细胞和造血细胞都有免疫调节作用。IL-4拥有两种受体以启动信号转导，分别是在造血细胞上表达的I型受体和在非造血细胞上表达的II型受体。IL-4Rα作为2型炎症通路中I型受体和II型受体的关键组成部分，阻断IL-4Rα可同时阻断两个2型免疫反应的强效调节因子——IL-4和IL-13，通过I型受体和II型受体发挥作用，阻断Th2炎症的中枢通路，实现“双靶点”的作用机制。
- **靶点高表达与过敏性疾病和肿瘤息息相关。**稳定状态下，IL-4和IL-4R处于低水平表达，但在外界刺激和炎症作用下，IL-4/IL-4Rα会激活信号通路，诱发多种免疫性疾病如特异性皮炎、过敏性鼻炎、鼻窦炎、哮喘和湿疹等。此外，研究表明，在肿瘤细胞表面的IL-4Rα和IL-13Rα1表达上调，例如乳腺癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌等，因此IL-4Rα也可作为肿瘤治疗药物靶点。

图：IL-4/IL-13通路及其信号转导



图：2型炎症通路



图：常见的2型炎症性疾病研究治疗靶点

靶点	皮肤				消化道		上呼吸道		下呼吸道		
	特应性皮炎	慢性自发性荨麻疹	结节性痒疹	大疱性类天疱疮	食物过敏	嗜酸性食管炎	慢性鼻窦炎伴或不伴息肉	过敏性鼻炎	哮喘	过敏性支气管哮喘	嗜酸性肉芽肿性肺炎
IL-4Rα	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
IL-13	√										
IL-31Rα	√		√								
TSLP	√								√		
IgE		√		√	√		√	√	√	√	
IL-5							√		√	√	√
IL-5R									√	√	
IL-33					√				√	√	

9.2 适应症：哮喘、皮炎、鼻窦炎等进展最快

➤ 适应症看：IL-4Rα靶点过敏性疾病适应症开发范围较广，临床进展方面：哮喘、皮炎、鼻窦炎等进展最快，全球最高进度均已批准上市，且多个管线处于临床II期以上阶段；管线开发方面，仍集中于以哮喘、皮炎、鼻窦炎为代表的过敏性疾病方面，针对肿瘤、癌症等适应症的管线大多处于较为早期阶段。适应症可拓展性强，为IL-4Rα产品未来市场空间打下基础。

表：IL-4Rα适应症热力图（全球，不完全统计）

适应症	临床前	申请临床	临床I期	临床II期	临床III期	申请上市	批准上市
哮喘	9	1	6	10	1	0	1
皮炎	8	1	3	2	7	1	1
鼻窦炎	3	5	0	6	1	1	1
慢性阻塞性肺疾病	1	4	1	1	0	1	0
肿瘤	6	0	0	0	0	0	0
荨麻疹	1	2	0	2	1	0	0
过敏性鼻炎	0	2	0	2	1	1	0
炎症	4	0	0	0	0	0	0
瘙痒	1	0	0	1	1	0	0
结节性痒疹	1	1	0	0	2	0	1
胶质瘤	0	0	0	3	0	0	0
食物过敏	1	0	0	1	0	0	0
过敏	2	0	0	0	0	0	0
银屑病	1	0	1	0	0	0	0
食管炎	1	1	0	0	0	0	1
自身免疫性疾病	1	1	1	0	0	0	0

图：IL-4α靶向药物在研适应症进度图

适应症	度普利尤单抗	司普奇拜单抗	QX005N	GR1802	SSGJ-611	曼多奇单抗	NBI-3001	TS0001(3)	乐德奇拜单抗	Comekibart	SHR1819	BA2101
所属公司	再生元/赛诺菲	康诺亚	荃信生物	智翔金泰	三生国健	康方生物	Neurocrine Biosciences	绿叶制药	康乃德/先声药业	麦济生物/宝船生物	恒瑞医药	绿叶/健康元
哮喘	NDA Approval	PhII/III	PhI	PhII	Pre-IND	PhII		Pre-IND	PhII	PhII	PI	IND Approval
皮炎	NDA Approval	NDA	PhIII	PhIII	PhIII	PhIII		Pre-IND	PhIII	PhIII	PhIII	PhI
鼻窦炎	NDA Approval	NDA	PhII	PhII	PhII	IND Approval		Pre-IND	PhII	IND Approval	IND Approval	IND Approval
慢性阻塞性肺疾病	NDA	IND Approval	IND Approval		PII							IND Approval
肿瘤												
结节性痒疹	NDA Approval	PhIII	PhIII									IND Approval
荨麻疹	NDA Approval		IND Approval	PhII								IND Approval
瘙痒	PhIII	PhII										Pre-IND
胶质瘤							PhII					
过敏性鼻炎	PhIII	NDA		PhII								
食管炎	NDA Approval					IND Approval						

9.4 IL-4α：靶点交易如火如荼

表： 2007年至今IL-4α靶向药物交易情况概览

项目名称	类别	交易时间	转让方	受让方	交易类型	交易金额
NM26	双抗	2024-05-29	科研制药株式会社	强生制药	转让/收购	里程碑付款：138.5百万美元，首付款：20百万美元
NM26	双抗	2024-05-28	Numab Therapeutics	Yellow Jersey Therapeutics	转让/收购	
NM26	双抗	2024-05-28	Yellow Jersey Therapeutics	强生制药	转让/收购	交易总额：1250百万美元
BA2101	单抗	2024-01-27	博安生物	健康元	授权/许可	
rademikibart	单抗	2023-11-22	康乃德生物	先声药业	授权/许可	里程碑付款：120百万美元，首付款：21百万美元
elarekibep	其它蛋白	2023-07-18	Pieris Pharmaceuticals	阿斯利康	合作，授权/许可	
MG-K10	单抗	2022-03-09	上海麦济	鼎康（武汉）	合作	
AUP-16	微生物相关	2022-01-28	Aurealis Therapeutics	深圳未知君生物	授权/许可	交易总额：139百万美元
CM310	单抗	2021-03-10	康诺亚	上海津曼特生物	授权/许可	里程碑付款：100百万元(15.83百万美元)，首付款：70百万元(11.08百万美元)
NM26-2198	双抗	2021-01-13	Numab Therapeutics	科研制药株式会社	授权/许可	
QX005N	单抗	2019-10-30	江苏荃信生物	Seneca Biopharma	授权/许可，投资	
multispecific antibody candidate	双抗	2017-06-13	Numab Therapeutics	科研制药株式会社	合作，期权	
PRS-060	其它蛋白	2017-05-03	Pieris Pharmaceuticals	阿斯利康制药	合作，期权	里程碑付款：2100百万美元，首付款：57.5百万美元
AMG 317	单抗	2008-02-01	安进制药	武田	授权/许可	首付款：200百万美元，其他交易额：340百万美元，里程碑付款：362百万美元
REGN668	单抗	2007-12-03	再生元制药	赛诺菲制药	合作，投资，期权	其他交易额：506.2百万美元，首付款：85百万美元

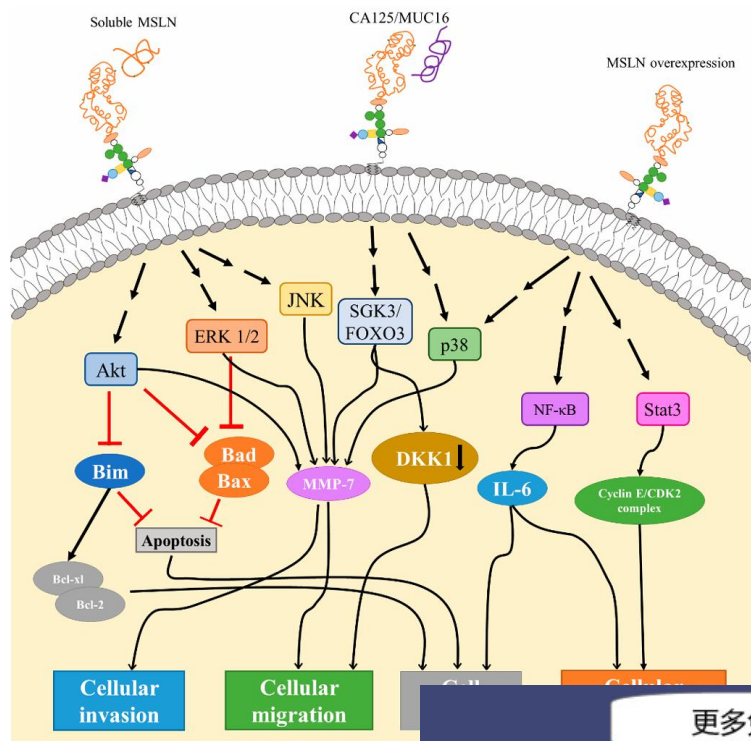
10

MSLN：实体瘤治疗 新秀，锋芒渐露

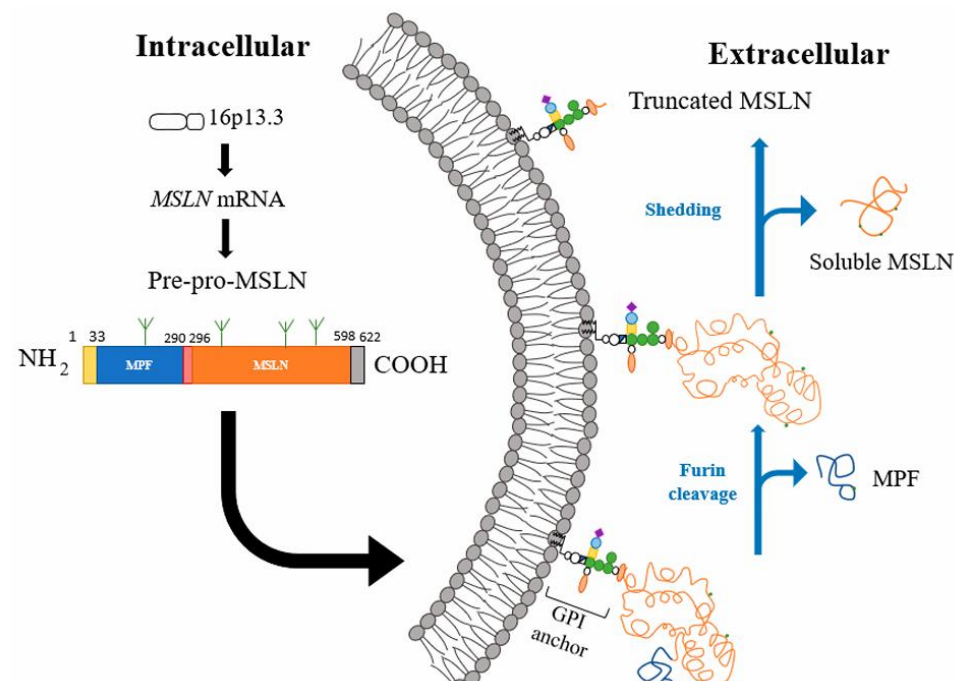
10.1 MSLN：实体瘤治疗新秀，锋芒渐露

- 间皮素（Mesothelin, MSLN）基因编码一个71 KD的前体蛋白，该前体蛋白可被弗林（furin）蛋白酶水解为两个部分：其中一个片段为间皮素，通过糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞膜表面；另一个片段为巨核细胞集落刺激因子（MPF），可被释放入血或进一步稀释。可溶性或细胞表面MSLN可以触发Akt、ERK1/2和JNK信号通路，进而在肿瘤细胞的黏附、进展、增殖、存活和化疗耐药中发挥潜在作用。
- MSLN在恶性间皮瘤、胰腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中呈现高表达。MSLN在正常组织中很少表达，但是在85%至90%的间皮瘤，80%至85%的胰腺癌和60%至65%的肺癌，卵巢癌和胆管癌中有表达，因此间皮素有可能成为癌症治疗的重要靶点。

图：MSLN相关信号通路



图：MSLN加工产生成熟的细胞表面MSLN和巨核细胞增强因子(MPF)



10.2 适应症：间皮瘤、胰腺癌及卵巢癌进展最快、管线最集中

- 适应症看：MSLN靶点肿瘤适应症开发布局较为集中，临床进展方面：间皮瘤、胰腺癌及卵巢癌进展最快，各有超过10款药物全球最高进度已进入II期临床试验阶段，处于临床I期及临床前阶段的药物同样数量领先；其次是非小细胞肺癌，5项处于II期临床，10项处于I期。
- 适应症领域较为集中，主要集中在研究发现过表达比例较高的癌种，临床进展都处于较早阶段，期待在相关适应症的应用潜力。

表：MSLN适应症热力图（全球，不完全统计）

适应症	临床前	申请临床	临床I期	临床II期	过表达比例
实体瘤	37	1	23	10	
肿瘤	35	1	8	2	
胰腺癌	11	0	19	11	80%-85%
卵巢上皮癌	10	2	16	10	60%-65%
间皮瘤	12	2	14	12	85%-90%
非小细胞肺癌	2	1	10	5	
肺癌	4	1	5	2	60%-65%
乳腺癌	4	0	3	2	25%-30%
胃食管癌	2	0	5	1	35%-40%
结直肠癌	0	0	2	2	40%-45%
人乳头瘤病毒相关肿瘤	1	0	1	2	
胆道癌	0	0	2	1	60%-65%
子宫内膜癌	0	0	1	0	20%-25%
肝癌	0	0	2	0	
肿瘤造影	2	0	0	0	
胰腺癌(PET显像)	1	0	1	0	

10.3 管线：多为细胞疗法，荣昌生物ADC领先

- 药物类型多为细胞疗法，荣昌生物ADC药物RC88布局最广。RC88是一种MSLN靶向ADC，采用了荣昌生物自主研发的创新桥接技术进行抗体、药物连接，结构包括MSLN靶向抗体、可裂解连接子以及小分子细胞毒素（MMAE）。2024ASCO上荣昌生物首次披露了RC88在卵巢癌、NSCLC、宫颈癌的多个优异数据。在先前接受过2-4线治疗的卵巢癌患者中，RC88的客观缓解率达45.2%，在末线卵巢癌中具有良好的治疗潜力。
- 此外国内有超过30款药物处于I/II期临床阶段，其中除AbbVie的双抗药物ABBV-428外，大多为细胞免疫疗法（CAR-T或CAR-NK）。

表：MSLN靶点药物在研格局（仅展示存在适应症达到I/II期临床及以上的药物）

药品名称	靶点	作用机制	研发机构	疾病	全球阶段	中国阶段
RC88	microtubule;MSLN	海兔毒素衍生物; microtubule抑制剂; anti-MSLN抗体偶联 药物	荣昌生物	输卵管癌;卵巢癌;腹膜癌	II期临床	II期临床
				胰腺癌;三阴性乳腺癌;胃癌;肺腺 癌;胸膜间皮瘤;实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
				癌症;间皮瘤;肺癌;腹膜间皮瘤	申报临床	申报临床
autocrine PD-1 nano antibody meso-CAR-T	PD1;MSLN	anti-PD1单域抗体; CAR T细胞疗法	上海市第十人民医院	实体瘤 胃癌	I/II期临床 I期临床	I/II期临床 I期临床
TCR-like CAR-T	MSLN	CAR T细胞疗法	东南大学附属中大医院	卵巢癌	I/II期临床	I/II期临床
anti-MESO CAR-T cells	MSLN	CAR T细胞疗法	浙江大学医学院附属第二医院	卵巢癌	I/II期临床	I/II期临床
CD40 ligand expressing MSLN-CAR T cells	CD40L;MSLN	CAR T细胞疗法	优替济生	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床
BZD1901	PD1;MSLN	CAR T细胞疗法	上海细胞治疗集团	实体瘤;间皮瘤;宫颈癌	I/II期临床	I/II期临床
				非小细胞肺癌;结直肠癌;卵巢癌	I期临床	I期临床
meso-CART	MSLN	CAR T细胞疗法	吉凯基因	胰腺癌 胸膜间皮瘤	I/II期临床 I期临床	I/II期临床 I期临床
BZE2209	CTLA4;PD1;MSLN	CAR T细胞疗法	上海细胞治疗集团	实体瘤	I/II期临床	I/II期临床

10.4 Deal: CAR-T热度最高

- 交易数量看，2019年至2024年6月，全球共发生 8 起MSLN药物相关deal，涉及项目以CAR-T为主。
- 交易金额看，2023年12月15日，和铂医药公布其与Seagen就HBM9033的全球临床开发及商业化订立许可协议。和铂医药将收取总额为0.53亿美元的预付款，基于若干待达成的开发及商业化成果计算的总额可高达约11亿美元，为已公开MSLN靶点最大交易。2020年01月14日，安斯泰来与 Adaptimmune 就共同开发和共同商业化干细胞衍生异体 CAR-T 和 TCR-T 细胞疗法达成协议，Adaptimmune 最多可获得 8.975 亿美元的付款，其中包括0.5亿美元的预付款。2020年12月6日，拜耳与 Atara 生物治疗公司就ATA2271、ATA3271两项细胞免疫疗法达成合作，Atara 将获得 0.6亿美元的预付款及6.1 亿美元的开发和监管里程碑以及分级版税。

表：2019年至今 MSLN靶向药物交易情况概览

交易项目	交易时间	转让方	受让方	交易类型	总交易金额 (百万美元)	首付款 (百万美元)	里程碑付款 (百万美元)	权益地区	药物类别
HBM9033	2023-12-15	和铂医药	Seagen	许可; 合作	1103	53	1050	全球	ADC
a novel antibody targeting mesothelin	2023-03-14	National Cancer Institute (NCI)	Eureka Therapeutics	许可					单抗
NM28-2746	2021-12-14	Numab Therapeutics	三生制药	许可; 合作				大中华区	三抗
ATA2271; ATA3271	2020-12-06	Atara Biotherapeutics	Bayer	合作; 许可	670	60	610		CAR-T
stem-cell derived allogeneic T-cell therapy	2020-01-14	Adaptimmune Therapeutics	Astellas Pharma	合作; 期权	897.5	50			CAR-T, TCR-T
inezetamab	2019-10-31	Amgen	百济神州	合作; 期权				全球	双抗
ATA2271	2019-01-03	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)	Atara Biotherapeutics	许可; 合作				全球	CAR-T
NIB-103	2019-01-03	Noile-Immune Biotech	Takeda Pharmaceuticals	合作; 许可					CAR-T

11

风险提示

- 1、药审政策波动性风险：**政策变化可能涉及审批流程的变更、监管要求的加强、药物评价标准的提高等。这些变化可能会导致药品研发和上市的时间延长，增加审批失败的风险，或者对已上市药品的市场准入产生负面影响。
- 2、创新药临床失败风险：**创新药研发存在较大失败风险，包括可能因为临床开发经验不足导致临床试验失败，或者临床数据不及预期导致放弃某些适应症临床开发的风险。
- 3、竞争加剧风险：**药品上市后面临来自其他公司同类产品的竞争，包括创新药的竞争或者仿制药的竞争。竞争可能会导致产品定价的压力，市场份额的减少，甚至对公司的盈利能力产生不利影响。

行业的投资评级

以报告日后的6个月内，行业指数相对于沪深300指数的涨跌幅为标准，定义如下：

- 1、看好：行业指数相对于沪深300指数表现 + 10%以上；
- 2、中性：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10% ~ + 10%以上；
- 3、看淡：行业指数相对于沪深300指数表现 - 10%以下。

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。投资者不应仅仅依靠投资评级来推断结论

法律声明及风险提示

本报告由浙商证券股份有限公司（已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，经营许可证编号为：Z39833000）制作。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但浙商证券股份有限公司及其关联机构（以下统称“本公司”）对这些信息的真实性、准确性及完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不发生任何变更。本公司没有将变更的信息和建议向报告所有接收者进行更新的义务。

本公司的客户作参考之用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本报告仅反映报告作者的出具日的观点和判断，在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见均不构成对任何人的投资建议，投资者应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本公司的交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理公司、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告版权均归本公司所有，未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、发布、传播本报告的全部或部分内容。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明本报告发布人和发布日期，并提示使用本报告的风险。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

浙商证券研究所

上海总部地址：杨高南路729号陆家嘴世纪金融广场1号楼25层

北京地址：北京市东城区朝阳门北大街8号富华大厦E座4层

深圳地址：广东省深圳市福田区广电金融中心33层

邮政编码：200127

电话：(8621)80108518

传真：(8621)80106010

浙商证券研究所：<http://research.stocke.com.cn>