

研究报告

(2026 年第 2 期 总第 64 期)

2026 年 06 月 26 日

抗体偶联药物行业图谱¹

科创金融研究中心

朱雅姝，刘碧波，丁燕超

【摘要】 行业图谱研究是本团队科技成果转化研究的一项子课题，目标定位于清晰理解前沿科技成果的技术核心、科创企业的技术竞争力及科研工作者的研究进度，从而助力科技成果转化效率的提升。行业图谱研究将以系列形式展开，选取国家战略重点科技领域的商业应用场景逐一进行，时效性较强。

本报告为生物学领域的抗体偶联药物行业图谱。抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) 已成为肿瘤领域一种极具应用前景的治疗方式，极大地改善了不同类型癌症患者的预后。经过 40 多年的发展，13 款 ADC 已获得 FDA/EMA/NMDA 批准，目前有 200 多个正在进行临床试验。根据市场分析，预计到 2028 年，已获批准和处于 III 期临床开发的 ADC 的收入将达到 260 亿美元。

¹ 感谢科创金融研究中心的实习生丁燕超同学对本报告的助研工作。丁燕超同学是清华大学药学院 2021 级博士生。

作为肿瘤学中最具代表性的药物类别，ADC 通常由单克隆抗体 (Monoclonal antibody, 简称 mAb) 利用化学接头与强效细胞毒性有效载荷共价连接组成。这种创新设计合并利用了 mAb 的精确靶向性和细胞毒性有效载荷的杀伤效力。因此，ADC 被定义为“魔法子弹”或“生物导弹”，它可以选择性地将细胞毒性有效载荷递送到肿瘤细胞，同时对正常细胞无杀伤，从而精准有效地消灭癌细胞。

本报告对 ADC 的概念、组成、发展历史和作用机制进行详细介绍，并在分子层面着重介绍 ADC 的关键组成要素以及影响 ADC 性质的偶联方法。ADC 的关键组成元素包括抗体、连接子、细胞毒性有效载荷以及偶联方法。从技术角度上简要说明各组成元素对 ADC 理化性质以及临床疗效的影响，并对重要内容进行详细阐述。其中，ADC 的功效和安全性严格取决于其作用机制，必须根据特定肿瘤类型的生物学特性仔细选择并平衡各组成元素，因此 ADC 的构建不存在万能的方案。基于已有临床经验的持续创新不仅能推动 ADC 领域实现其最终目标，即为患者提供精准药物，还能持续引领该疗法进入新的疾病领域。

从行业角度，ADC 在国外研究起步较早，国际企业包括第一三共、辉瑞、Seagen、艾伯维、基因泰克、罗氏、ADC Therapeutics 等。这些公司拥有强大的研发平台、持续的研发投入、丰富的产品管线、完善的临床开发与试验能力、成熟的商业化体系、极具前瞻性的战略合作与并购整合。

国内 ADC 研究相对起步较晚，目前属于强势增长期，企业数量

100+, 例如荣昌生物、礼新医药、映恩生物、宜联生物、科伦博泰、启德医药、康宁杰瑞、恒瑞医药、百奥泰、石药集团、普方生物、百济神州等。国内企业地域分布较为集中, 企业创建背景多元化, 在资本市场表现较为活跃, 商业化水平参差不齐; 在研发方面, 靶点方面从早期较为集中的现象开始进行差异化布局, 自研技术平台具有核心竞争力, 为企业发展提供保障。

国内相关高校科研院所基于自身人才、资源优势也为 ADC 产业发展贡献出自己的力量。其中, 清华大学、北京大学、北京协和医学院、复旦大学、浙江大学、南京大学、中山大学、厦门大学、中国科学院上海药物研究所等在 ADC 技术革新上取得一定的成果。国内高校院所研究方向涉及多领域、跨学科研究, 同时还能将自身科研成果成功转化; 但高校技术团队稳定性较差导致项目后续研究迟缓、技术专利布局不完善等因素也在一定程度上制约其成果转化。总体而言, 上述企业及高校院所研究团队的创新性研究和技术进展既推动了行业的发展, 又为未来的应用和产业化提供了宝贵的经验和参考。

基于上述所提供的信息, 我们以 DS-8201a 为经典示例来简要介绍传统 ADC 的开发历程。面对耐药性、肿瘤异质性和治疗相关不良反应等多重临床挑战, 新兴的 ADC 形式应运而生, 包括多重有效载荷 ADC、双特异性或双互补表位 ADC、免疫刺激抗体偶联物、肽体、抗体-寡核苷酸偶联物、抗体细胞偶联物、条件活性 ADC(也称为亲体-药物偶联物)和蛋白质降解剂 ADC, 每种形式都提供了独特的能力

来应对这些不同的挑战并改善癌症治疗。

ADC 作为临床应用前景光明且发展迅速的治疗药物，为癌症治疗提供了巨大的潜力。它们能够将靶向治疗的特异性与化疗的效力相结合，代表了肿瘤学的重大进步。然而，与毒性、肿瘤异质性和成本相关的挑战仍然存在。正在进行的研究和开发可能会进一步提高 ADC 的安全性、有效性和可及性，使其成为未来癌症治疗策略的关键组成部分。此外，ADC 的临床应用领域开始向其他疾病领域拓展，例如自身免疫疾病等。

Research Report

June 26, 2026

Atlas of the antibody-drug conjugates²

Research Center for Sci-Tech and Finance

Yashu Zhu , Bibo Liu, Yanchao Ding

Abstract:

Industry atlas research is a sub-topic of the team's research on the transformation of scientific and technological achievements. The goal is to clearly understand the technical core of cutting-edge scientific and technological achievements, the technical competitiveness of scientific and technological enterprises, and the research progress of scientific researchers, so as to help improve the efficiency of scientific and technological achievement transformation. The industry atlas research will be carried out in a series, selecting commercial application scenarios in key national strategic science and technology fields one by one, with strong timeliness.

This report is the Atlas of Antibody-drug conjugates (ADCs). ADCs have emerged as a promising therapeutic modality in oncology, and made

² Thank you to intern Yanchao Ding of Research Center for Sci-Tech and Finance at PBCSF Tsinghua University for his research assistance in this report. Yanchao Ding is PhD. candidate at School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University.

great improvements in the patients prognosis of different cancer types. Spanning over 40 years of development, 13 ADCs have approved by the FDA/EMA/NMDA and more than 200 ADCs are currently being tested in clinical trials. Based on market analysis, revenue from approved ADCs and those in phase III development is forecasted to reach \$26 billion by 2028.

As the most representative drug classes in oncology, an ADC typically consists of a monoclonal antibodies (Monoclonal antibodies, mAbs) covalently attached to a potent cytotoxic payload through a chemical linker. This innovative design harnesses the precision of mAbs and the potency of cytotoxic payloads. ADCs have been defined as “magic bullets” or “biological missiles”, it can selectively deliver cytotoxic payload exclusively to tumor cells while sparing normal cells, make precise and efficient eradication of cancer cells.

Herein, we have conducted an atlas detailed the concept, composition, history and mechanism of action (MOA) of ADCs, and then emphatically introduced the molecular aspects of key elements of ADCs and the conjugation techniques by which influence the properties of ADCs. From a technical perspective, the key components of ADCs—antibodies, linkers, cytotoxic payloads, and conjugation methods—each significantly influence the physicochemical properties and clinical efficacy, and provided detailed elaboration on these given aspects. The efficacy and safety of ADCs strictly depend on their MOA. Consequently, it is essential to carefully select and balance the various components in accordance with the biological characteristics of specific tumor types,

which means there is no “one-size-fits-all” approach to ADC construction. Ongoing innovation, grounded in accumulated clinical experience, not only drive the ADC field toward its ultimate goal of providing precise medicines for patients, but also perpetually pioneers the expansion of this therapy into novel disease territories.

From sector perspective, research on ADCs began earlier in international markets, with leading companies such as Daiichi Sankyo, Pfizer, Seagen, AbbVie, Genentech, Roche, and ADC Therapeutics at the forefront. These corporations benefit from strong R&D platforms, sustained investment in research and development, extensive product pipelines, robust clinical development and trial capabilities, sophisticated commercialization systems, and strategic partnerships and acquisitions that position them for long-term success.

Compared to international giants, ADC research in China started relatively later but is now experiencing rapid growth. Over 100 companies are currently active in the field, including RemeGen, LaNova Medicines, DualityBio, MediLink Therapeutics, KELUN-BIOTECH, GeneQuantum, ALPHAMAB, Hengrui Pharma, BIO-THERA, CSPC, ProfoundBio, BeiGene, and others. Chinese ADC companies are primarily concentrated in geographical regions, with a diverse range of backgrounds in terms of company establishment. They are also highly active in the capital markets, with varying degrees of commercialization. Regarding R&D region, there has been a shift from the early attention on specific targets to more differentiated strategies. Companies are

increasingly developing proprietary technology platforms with core competitive advantages, ensuring sustained growth.

Domestic universities and research institutes, leveraging their talent and resource strengths, have also made significant contributions to the advancement of the ADC. Notably, institutions such as Tsinghua University, Peking University, Peking Union Medical College, Fudan University, Zhejiang University, Nanjing University, Sun Yat-sen University, Xiamen University, and the Shanghai Institute of Materia Medica at the Chinese Academy of Sciences have made considerable contributions in ADC technological innovation. Chinese academic institutions engage in interdisciplinary research across multiple fields and are increasingly successful in translating academical research into practical applications. However, the stability of technical teams in universities can be a challenge, often leading to delays in the progress of projects. Additionally, incomplete patent portfolios and other factors hinder the commercialization of these advancements. Overall, the innovative research and technological progress made by these companies and academic institutions have not only driven industry development but also provided valuable insights and experience that will shape future applications and commercialization.

Building on the information presented, we have used the classic example of DS-8201a to illustrate the development process of traditional ADC. Confronted with multiple clinical challenges such as drug resistance, tumor heterogeneity and treatment-related adverse effects, several rising ADC formats have emerged, including multiple payload ADC, bispecific

or biparatopic ADCs, immunostimulatory antibody conjugates, peptibody, antibody-oligonucleotide conjugates, antibody cell conjugates, conditionally active ADCs (also known as probody–drug conjugates) and protein-degrader ADCs, and each offers unique capabilities for tackling these various challenges and improves cancer treatments.

ADCs are a promising and rapidly evolving class of therapeutics with significant potential for cancer treatment. By combining the precision of targeted therapy with the potent efficacy of chemotherapy, ADCs represent a major advancement in oncology. However, challenges such as toxicity, tumor heterogeneity, and high treatment costs persist. Ongoing research and development are expected to enhance the safety, efficacy, and accessibility of ADCs, solidifying their role as a cornerstone of future cancer therapies. Moreover, the clinical applications of ADCs are beginning to expand beyond oncology, with promising developments in the treatment of other diseases, including autoimmune disorders.

目 录

一、抗体偶联药物	1
(一) ADC 药物的概念及优势	2
(二) 发展历程	6
(三) 已上市 ADC 药物汇总	12
二、ADC 的设计原理	15
(一) 目的抗原的选择	16
(二) 抗体的设计与筛选	17
(三) 细胞毒性有效载荷的种类与选择	23
(四) 连接子的类型与选择	28
(五) 偶联方法的选择	30
(六) DAR 值的选择	38
三、ADC 企业竞争概况	39
(一) 国际巨头公司及其核心优势	39
(二) 国内重点公司及其核心优势	48
(三) 高校代表	65
四、经典的 ADC 药物及研发新视角	74
(一) DS-8201a, 高山抑或灯塔	75
(二) ADC 药物的扩展	81
五、专业术语解析	91
参考文献	96

图表目录

图 1-1	已上市及 III 期临床研发 ADC 的收入预测(Evaluate Ltd)	1
图 1-2	ADC 的基本构成及其相关特征	3
图 1-3	ADC 作用机制	4
图 2-1	临床研究中的 ADC 组件分析	16
图 2-2	ADC 有效载荷的多样化	25
图 2-3	ADC 所用连接子的主要类别	28
图 2-4	ADC 偶联方法及特点	33
图 3-1	DXd-ADC 技术平台简介	42
图 3-2	辉瑞 ADC 产品分布	43
图 3-3	辉瑞涉及的 ADC 技术	44
图 3-4	Mersana 的 ADC 技术平台	47
图 3-5	礼新医药的自主知识产权技术平台	51
图 3-6	映恩生物的新型 ADC 技术平台	53
图 3-7	TMALIN 新型抗体偶联药平台技术	55
图 3-8	启德医药的技术平台	58
图 3-9	康宁杰瑞的抗体药物研发技术平台	60
图 3-10	恒瑞医药的 HRMAP 技术平台	61
图 3-12	糖岭医药的糖链定点偶联技术	69
图 4-1	ADC 药物经 FDA 获批现状及未来研究方向	75
图 4-2	DS-8201a 所用连接子-有效载荷的构效关系研究	77
图 4-3	DS-8201a 概述	78
图 4-4	双(多)载荷 ADC 的分类	82
图 4-5	同质单位点双载荷 ADC 的构建方法	83
图 4-6	bsADC 的设计及其应用优势	85
表 1-1	抗体与 ADC 疗法的对比	3
表 1-2	三代 ADC 的简要对比	11
表 1-3	已获批上市的 ADC	13
表 2-1	IgG 不同亚型的性质	18
表 2-2	基于微流控技术的单 B 细胞筛选技术对比	20
表 2-3	基于赖氨酸氨基的 ADC 偶联技术	33
表 2-4	基于半胱氨酸巯基的 ADC 偶联技术	34
表 2-5	基于非天然氨基酸的 ADC 偶联技术	36
表 2-6	基于酶辅助的 ADC 偶联技术	37

表 2-7	基于糖链介导的 ADC 偶联技术	37
表 2-8	其他偶联技术	38
表 3-1	部分 ADC 头部跨国公司的技术平台汇总	40
表 3-2	国内部分重点公司的 ADC 技术平台专利汇总情况	49
表 3-3	代表性企业及院校汇总	66
表 4-1	基于 DS-8201a 旁观者效应开展的临床试验	79
表 4-2	DS-8201a 和抗 PD-1 抗体联合疗法所涉及的临床试验	80
表 4-3	进入临床试验的 BsADC	86
表 4-4	进入临床研究的 bpADC	87

一、抗体偶联药物

2023 年 3 月 13 日，辉瑞以 430 亿美元收购 Seagen；2023 年 10 月 23 日，第一三共和默克签署数十亿美元的合作协议(按照预期可高达 220 亿美元)，共同开发和商业化第一三共的三种 ADC；2023 年 12 月 1 日，艾伯维斥资 100 亿美元收购 ADC 药物开发商 Immunogen。2024 年合作并购风头依旧不减，罗氏于 1 月份与宜联生物达成许可协议；强生于 3 月份宣布已完成对 Ambrx 的收购；普方生物 4 月初宣布公司已被丹麦 Genmab 以总价 18 亿美元现金的形式收购。从上述商业行为可以看出 ADC 已是肿瘤药物研发投入最热门的领域之一，吸引了多家大型制药公司的数百(十)亿美元投资^[1]。

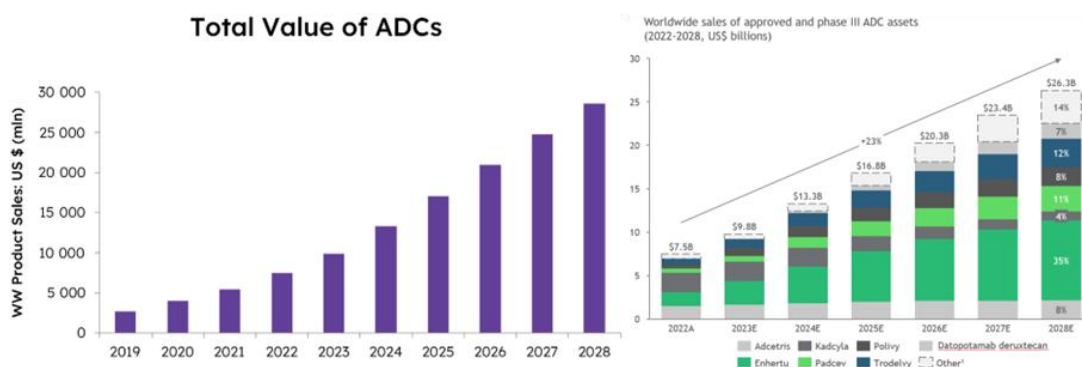


图 1-1 已上市及 III 期临床研发 ADC 的收入预测(Evaluate Ltd)

随着对肿瘤生物学的研究深入以及抗体工程化技术的不断革新，ADC 已成为目前肿瘤治疗领域的关键疗法，其临床效果优于相对应的标准放化疗方案。基于 ADC 明朗的应用前景，Evaluate Pharma 和 BCG analysis 预计到 2028 年已批准 ADC 和处于 III 期临床研发 ADC 的收入将达到 260 亿美元(图 1-1)^[2]，其中目前处于研发阶段的 ADC 项目到 2028 年的价值将接近 60 亿美元；就 ADC 药物自身销量而言，

Enhertu®为现阶段 ADC 最大赢家，2022 年的销售额超过 16 亿美元，预计到 2028 年将超过 90 亿美元；就 ADC 企业销量而言，基于 Kadcyla®和 Polivy®的良好临床表现，2023 年罗氏 ADC 销售额高居榜首，但这一优势地位后续可能会被“神药”Enhertu®取代^[2]。

（一）ADC 药物的概念及优势

抗体偶联药物(Antibody-drug conjugate, ADC)的概念可追溯到二十世纪初德国化学药物先驱保罗·埃利希(Paul Ehrlich)提出的“魔法子弹(Magic bullet)”概念，其设想某些化合物可以选择性地攻击病原体，但不会损伤健康组织；该概念的实施需通过特异性识别目的组织中一些过表达的抗原，用以区分病变组织和正常组织^[3]。针对肿瘤领域，在利用杂交瘤技术(Hybridoma technique)生产单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)药物以前，小分子化疗药物成为验证该概念的主力，但因其靶向性较差，无法区分正常细胞与癌细胞，治疗作用不尽人意；大分子 mAb 通过精准靶向肿瘤细胞的特定抗原发挥治疗作用，mAb 的靶向特异性对癌症治疗方案产生了深远影响，越来越多的 mAb 被批准用来治疗实体瘤与血液瘤，积极推动癌症治疗方案的不改善。基于 mAb 的靶点特异性，科学家开始尝试将小分子化疗药物与 mAb 组装在一起来改善癌症治疗效果，降低化疗药物的毒性副作用。至此，“魔法子弹”的梦想开始照进现实，抗体偶联药物应运而生。

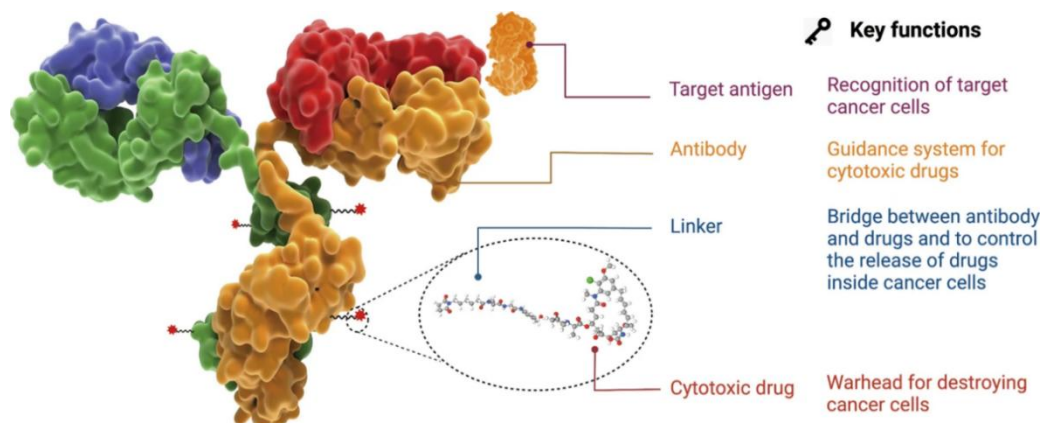


图 1-2 ADC 的基本构成及其相关特征

ADC 主要由三个关键部分组成：抗体(Antibody, Ab)、连接子(Linker)和细胞毒性有效载荷(Cytotoxic payload)，通过共价连接的方式将三者进行偶联组装(图 1-2)^[4]。每个抗体所偶联细胞毒性有效载荷的平均值称之为药物/抗体比(药抗比，Drug-to-Antibody Ratio, DAR)，DAR 值作为 ADC 药物的重要属性不仅可以影响 ADC 的理化性质，还决定着 ADC 的临床疗效及安全性，DAR 值高低可以根据临床需求通过不同的偶联方式进行调整。

表 1-1 抗体与 ADC 疗法的对比

治疗方法	优势	局限性
Ab	半衰期较长，用药依从性高；高特异性，毒副作用低，疗效确切；可干扰配体-受体的相互作用，开发成功率高。	临床疗效受目的抗原表达量的影响，不能口服，不能作用于细胞内靶点。
ADC	基于 Ab 的特性开发，特异性递送高细胞杀伤活性的细胞毒性小分子药物，降低小分子药物的系统给药的脱靶毒性，扩大治疗窗口，增加临床治疗收益。	由于构建技术的局限性，部分 ADC 稳定性较差，易导致脱靶毒性；构建过程中引入的外源性物质可产生免疫原性；需要进行大量的基因工程改造，技术壁垒较高，开发成功率较低。

ADC 药物可以高效杀伤肿瘤细胞，较之传统抗体类药物(Ab)具有更好的疗效，并降低小分子药物的毒副作用，二者对比可见表 1-1。

ADC 药物在保留抗体类药物特性的同时又拥有新的特性，但也暴露出新的局限性，因此在开发过程中需要综合考虑各因素的影响。

利用靶点特异性抗体作为递送载体，ADC 经静脉注射给药后与靶细胞上的特异受体相结合，经由靶细胞内化后历经早期内涵体、晚期内涵体、溶酶体中化学或酶介导的裂解作用将细胞毒性药物进行释放，扩散至细胞质中的细胞毒性药物通过靶向 DNA 或微管蛋白导致靶细胞凋亡或死亡，发挥高效的靶细胞毒性杀伤作用，提高治疗窗口，减少系统给药产生的毒副作用，解决单克隆抗体和细胞毒性药物在疾病治疗过程中所面临的问题(图 1-3，Biorender 自绘)。

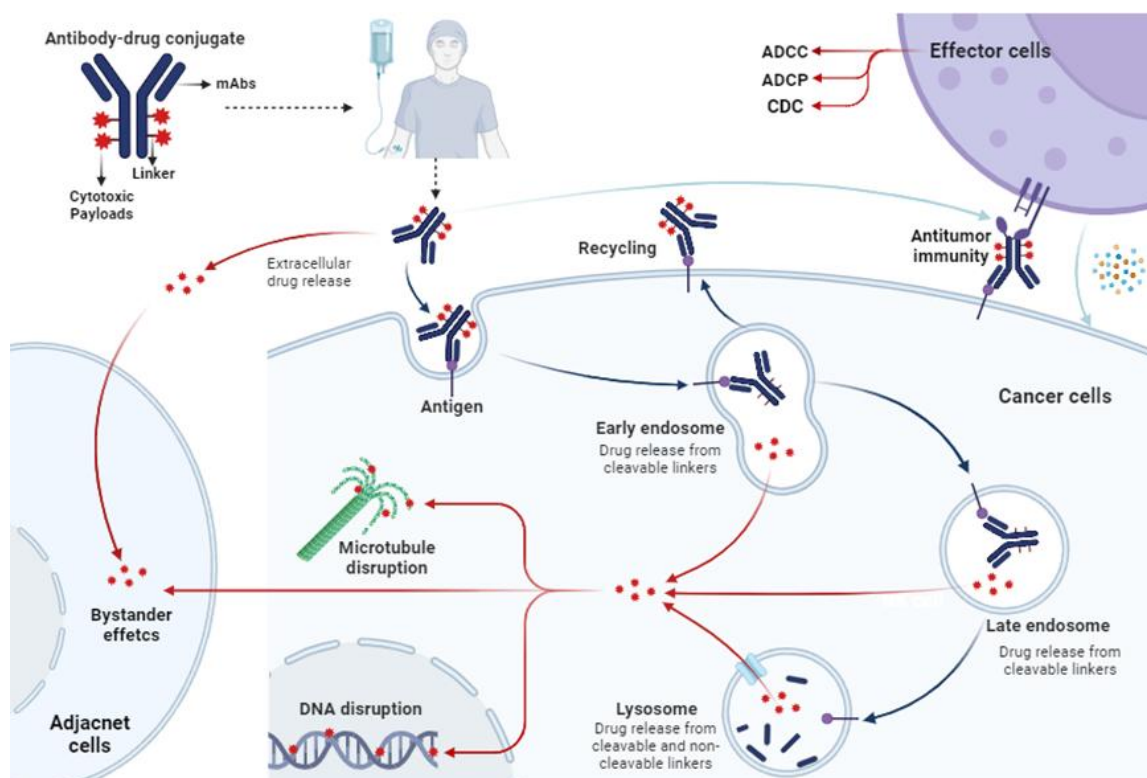


图 1-3 ADC 作用机制

根据所释放细胞毒性药物的膜渗透性不同，高膜渗透性的细胞毒性药物(如单甲基奥瑞他汀 E，MMAE)可以在靶细胞中扩散出来并

杀死旁边的细胞，通过这种“旁观者效应(Bystander effect)”可以杀伤不表达靶抗原的肿瘤细胞，从而增强 ADC 的疗效；该种效应在 MMAE 类似物 MMAF 中不会出现，因为 MMAF 可产生带负电荷的羧基末端苯丙氨酸残基的代谢产物，使其无法透膜造成应用受限，所以二者之中 MMAE 的临床应用更为广泛^[5]。旁观者效应不仅受到细胞毒性载荷自身的影响，还会受到其所用连接子的影响。具有旁观者效应的 ADC 多含可裂解连接子，能够释放完整形式的细胞毒性药物；针对含有不可裂解连接子的 ADC 而言，因其裂解不完全导致最终释放的细胞毒性药物含有带正电的氨基酸残基(如赖氨酸)，膜渗透性较差，无法透过细胞膜扩散至邻近细胞进而使其几乎没有旁观者效应。旁观者效应作为一把“双刃剑”，既可以杀伤靶细胞附近无抗原表达的癌细胞也可以杀伤附近的正常细胞，因此在细胞毒性药物选择时应平衡旁观者效应和脱靶毒性，以便获得理想疗效的 ADC。

在经典的 ADC 作用机制中内化效率对于其临床疗效至关重要，但其也可在肿瘤微环境中降解(肿瘤细胞外释放)，细胞毒性药物可以扩散到周围的癌细胞中以发挥其细胞毒性作用，这也是目前非内化 ADC 的研究方向^[6]。此外，ADC 可以诱导免疫原性细胞死亡，通过死亡细胞释放的损伤相关信号以激活先天性免疫和适应性免疫，增强抗肿瘤活性。

抗体作为 ADC 的组成元素在发挥靶向递送功能的同时仍保留其基本功能，其结晶片段(Fragment crystallizable, Fc)可与杀伤性细胞(如

自然杀伤细胞、巨噬细胞等)表面的 Fc 受体(FcR)结合, 进而介导杀伤作用, 主要涉及抗体依赖性细胞毒性(Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(Antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)和补体依赖性细胞毒性(Complement-dependent cytotoxicity, CDC)^[7]。此外, 抗体还可以特异性结合靶细胞的表面抗原, 发挥占位作用, 阻碍抗原受体的下游信号传导, 进而发挥一定的抗肿瘤作用。

(二) 发展历程

1. 第一代 ADC

第一代 ADC 以 Mylotarg[®] (Gemtuzumab ozogamicin, GO) 和 Besponsa[®] (Inotuzumab ozogamicin)作为代表, 主要是传统的化疗药物通过不可切割的连接子和鼠源/嵌合抗体偶联构建而成。鼠源抗体会产生较强的免疫原性, 进而产生人抗鼠抗体, 临床疗效受到影响; 偶联方法多采用随机偶联方式, ADC异质性较高, DAR值较难控制; 该类ADC所用的连接子不够稳定, 细胞毒性药物在血浆中提前释放会产生严重的毒副作用; 细胞毒性有效载荷的杀伤效力不足, 抗肿瘤效果有限。

第一代 ADC 的发展是药物学家们不断尝试的结果。早在 19 世纪末 20 年代初, 保罗·埃利希“魔法子弹”的概念拉开 ADC 药物的序幕, 自此药物学家们寻求新的治疗模式提高传统化疗药物的治疗指数(Therapeutic index, TI)。1958 年, 法国肿瘤学家 Georges Mathe 和他的同事首次从白血病细胞系 1210 免疫的仓鼠血液中分离

出鼠源抗体，其赖氨酸(Lys)侧链氨基与重氮化的甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)反应构建偶联混合物，经其治疗的小鼠存活时间更长，治疗组肿瘤体积与对照组相比有所缩小^[8]。该研究表明利用鼠源抗体将活性化学物质有效地递送到癌细胞中成为可能，但该种偶联物的免疫原性和次优活性的有效载荷使得该类 ADC 代谢较快，且具有显著的全身毒性，其治疗效力与 MTX 单独给药相比并无明显优势。

20 世纪 60 年代，兰德开发公司(Cleveland, Ohio)进一步优化了 Mathe 的实验，开发了将多种化疗药物与免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)进行化学偶联的方法。1972 年，哈利法克斯维多利亚综合医院的外科医生和病理学家将该种癌症治疗方法施用在病人身上，此次临床试验所用化疗药物是通过吸附到抗体载体上而非共价偶联，这可能是有史以来第一个使用 ADC 治疗癌症患者的临床试验。经由苯丁酸氮芥结合的抗黑色素瘤免疫球蛋白的治疗，患有播散性恶性黑色素瘤患者的所有转移性结节都已消退。礼来公司(Eli Lilly)是第一家在上述开创性工作的基础上进一步发展的制药公司，最早期的研究是羊抗癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)免疫球蛋白与长春花生物碱(Vindesine)共价偶联物的制备。

1975 年，Georges Kohler 和 Cesar Milstein 两位科学家发明了杂交瘤技术(Hybridoma technique)，用以成功制备单克隆抗体，真正开启了 ADC 领域的大门，不再仅仅将化疗药物与免疫球蛋白混合物偶联。在随后的几年里，特别是在 20 世纪 80 年代中后期，人们多次

尝试将这一技术推进到临床，将具有明确靶向特异性的单克隆抗体与多种细胞毒性药物结合。最为典型的例子 BR96-Doxorubicin (BR96-Dox)，由阿霉素与嵌合抗 Lewis Y (Le(Y))单克隆抗体共价偶联而成，I 期临床试验用于表达 Le(Y)抗原的肿瘤患者，但由于脱靶毒性增加和临床疗效有限，结果并不令人满意。BR96-DOX 因靶点相关胃肠道毒性和载荷效力相对不足以及连接子的不稳定性等问题，最终导致在临床II期研究后停用。

由于注意到鼠源单克隆抗体的免疫原性成为 ADC 开发的重大限制，嵌合抗体和人源化抗体的出现逐渐改善了免疫原性问题，极大地提高了单克隆抗体的治疗潜力，进而也改变了 ADC 领域的发展。20 世纪 90 年代中期进入临床试验的首个基于人源化抗体的 ADC CMA-676 就很好地说明了这一点。CMA-676 使用人源化 IgG4 抗 CD33 单克隆抗体(克服免疫原性)，以随机偶联的方式与具有皮摩尔细胞毒性的 DNA 损伤剂-卡奇霉素(Ozogamicin，克服有效载荷杀伤效力不足的问题)进行偶联，于 2000 年以商品名 Mylotarg[®] (高剂量单药治疗方案)获得美国 FDA 加速批准上市，用于治疗急性髓性白血病(Acute Myelogenous Leukemia, AML)。然而，2010 年，辉瑞公司因在确认性III期临床试验中缺乏临床益处而将其自愿撤回，第一代 ADC 药物的缺点导致该种商业行为的出现，但后经调整适用的患者年龄及用药频率、剂量后，于 2017 年 9 月重新上市。

与 Mylotarg[®]类似，Besponsa[®] (Inotuzumab Ozogamicin)使用同种连接子-有效载荷与人源化单克隆抗体(IgG4)中的 Lys 进行随机偶联，

连接子中的腈键可在酸性条件下水解释放细胞毒性药物。该方法构建的 ADC 药物存在诸多缺点：首先，由于连接子中含有腈键和二硫键，ADC 在体循环以及肿瘤微环境外会提前释放细胞毒性药物导致一定的脱靶毒性(Off-target toxicity)；此外，第一代 ADC 均是随机偶联构建，从而导致 ADC 异质性较高、批次重现性较差，同时 DAR 值分布较为宽泛，进而影响 ADC 药物的理化性质、临床疗效。因此，第一代 ADC 需要做进一步优化。

2. 第二代 ADC

经过对抗体亚型、细胞毒性药物、连接子以及偶联方式的优化，推出了以 Adcetris[®] (Brentuximab vedotin) 和 Kadcyla[®] (Ado-trastuzumab emtansine) 为代表的第二代 ADC 药物。这两款 ADC 药物均基于 IgG1 型人源化单克隆抗体开发，较之 IgG4 更适合生物偶联，且具有较高的癌细胞靶向能力；此外，构建所用的细胞毒性药物的杀伤效力更强，水溶性也得到改善，且以较高的偶联效率将更多的细胞毒性药物偶联到抗体上，不易诱导偶联物聚集。除了抗体亚型和细胞毒性药物方面的改进外，第二代 ADC 药物在连接子和偶联方法上做出重大改进，以实现更好的血浆稳定性和均质性。总体而言，第二代 ADC 较之第一代具有更好的临床疗效和安全性。虽然在此背景下优化生产的 ADC 具有诸多优势，但采用 Lys 随机偶联和抗体链间 Cys 定点偶联产生的高 DAR 值 ADC 容易聚集使其清除加快，同时随着 DAR 值的增加异质性问题也开始浮现；此外，脱靶毒性的问

题仍然存在。新型定点偶联技术的开发以及对 ADC 三个构成要素的持续优化，成为第三代 ADC 研发的关键。

3. 第三代 ADC

第三代 ADC 药物主要以 Polivy[®] (Polatuzumab Vedotin), Padcev[®] (Enfortumab Vedotin) 和 Enhertu[®] (fam-Trastuzumab Deruxtecan) 为代表。得益于定点偶联技术的进步，可产生确切 DAR 值的同质 ADC，使其具有更少的脱靶毒性和更好的药代动力学性质。该类 ADC 采用完全人源化抗体使其免疫原性大大降低，除了利用完整抗体发挥靶向递送外，Fab (Fragment of antigen binding, 抗原结合片段)、scFv (Single-chain variable fragment, 单链可变片段)、Nb (Nanobodies, 纳米抗体) 等抗体片段因其优越的性质开始登上 ADC 的历史舞台。此外，更有效的细胞毒性药物(例如吡咯并苯二氮草类)和具有新作用机制的免疫调节剂(糖皮质激素、Toll 受体 7/8 激动剂、Sting 激动剂等)也被用于 ADC 的构建。

虽然第三代 ADC 偶联方式的更新不大，但有一些公司开发出高 DAR 值 ADC 的构建平台(Mersana Dolaflexin/Dolasynthen, Dantari T-HDC 等)旨在带来更强的临床疗效。为了避免免疫系统的干扰并提高血液循环中的保留时间，第三代 ADC 采用了更多亲水性间隔子(例如聚乙二醇化(PEGylation)、聚肌氨酸(Polysarcosine)化等)，该方法可以掩蔽某些细胞毒性药物的疏水性，减少偶联物的聚集，提高稳定性，赋予 ADC 更好的理化性质。总体而言，第三代 ADC 具有更低的毒副作用和更好的临床疗效，以及更高的系统循环稳定性，使

患者能够接受更优的临床治疗方案，但由于细胞毒性药物种类有限性而带来的耐药性以及高毒性有效载荷潜在的毒性不容忽视，对其优化仍在不断地进行中。

表 1-2 三代 ADC 的简要对比

第一代		第二代		第三代
优点	· 特异性靶向	· 特异性提高	· 在抗原低表达的肿瘤细胞中有较高的疗效	· 在抗原低表达的肿瘤细胞中有较高的疗效
	· 在一定程度上增加治疗窗	· 载荷效力增强	· DAR 值与稳定性和 PK/PD 活性得到同步提高	· DAR 值与稳定性和 PK/PD 活性得到同步提高
缺点		· 较低的免疫原性	· 载荷效力增强	· 载荷效力增强
			· 脱靶毒性降低	· 脱靶毒性降低
	· 异质性	· 异质性		
	· 疗效较低	· 高 DAR 值 ADC 清除率较快	· 高杀伤效力的载荷带来潜在毒性	· 高杀伤效力的载荷带来潜在毒性
缺点	· 治疗指数较小	· 过早的毒性药物释放导致脱靶毒性	· 耐药性	· 耐药性
	· 过早的毒性药物释放导致脱靶毒性	· 导致脱靶毒性	· 代谢物因种属差异而不同	· 代谢物因种属差异而不同
	· 较高的免疫原性	· 耐药性		

总体而言，三代 ADC 的总体差别主要在于四大组成元素(抗体、连接子、毒性载荷和偶联方法)和相关性能指标的优劣，因此展现出不同的优缺点(表 1-2)。就抗体而言，从鼠源抗体经嵌合抗体演变为全人源化抗体，免疫原性基本上可以忽略；就连接子而言，稳定性逐步增加，且亲水性的分支连接子的引入逐步改善有效载荷疏水性引发的稳定性问题；就毒性载荷而言，细胞杀伤效力逐渐由纳摩尔水平向皮摩尔水平演化，药物作用机制不断更新；就偶联方法而言，定点偶联技术逐渐成熟，越来越多的定点偶联产生的 ADC 走进临床试验。就市场而言，第一代技术目前市场上的占有率开始明显降低，第二代市场份额目前较为稳健，第三代开始逐步抢占市场份额，尤其以 DS8201 最具代表性，市场前景气贯长虹。

4. 新一代 ADC

鉴于目前 ADC 研究的高度同质化以及赛道内卷的严重性，ADC 的迭代开始探索新的领域，从底层逻辑上开始突破，不再局限于前三代既有的范式。新一代 ADC 开始寻求靶点上的突破，一方面寻找具有高内化效率的靶点，提高 ADC 临床疗效；另一方面寻求肿瘤微环境中的靶点，加速非内化 ADC 的开发，扩大 ADC 的应用环境；同时自身免疫病领域的新兴靶点获得越来越多的关注。新一代 ADC 开始采取“1+1>2”的策略进行优化，除构建双抗/双表位(Bispecific/Biparatopic) ADC 外，双/多载荷(Dual/Multi-Payload) ADC 也开始进入临床研究，用以减少抗药性的产生并提升临床疗效。此外，新一代 ADC 对有效载荷的“武器库”进行拓展，不再仅仅局限于细胞毒性药物，免疫激动剂、糖皮质激素开始走上 ADC 的舞台。在学术界和工业界的努力下，“万物皆可偶联”-泛偶联时代悄然开启。

(三) 已上市 ADC 药物汇总

自 2000 年 FDA 首次批准 Mylotarg®以来，ADC 药物经过缓慢起步后开始进入“百花齐放”的繁荣期。目前，全球共有 13 款 ADC 药物获批上市(表 1-3)，其中六款针对血液瘤，靶向六种不同的抗原-CD19、CD22、CD30、CD33、CD79b 和 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)；另外七款针对实体瘤，靶向五种不同的抗原-人表皮生长因子受体-2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、细胞黏附因子(Nectin-4)、滋养层细胞表面抗原 2 (Trophoblast cell-surface antigen 2, Trop2)、组织因子和叶酸受体 α (Folate receptor α , FR α)^[9]。阿斯利康于 2022 年 11 月 18 日因“临床

使用非常低”(商业问题)宣布已批准的 Lumoxiti® (Moxetumomab Pasudotox)撤市; Lumoxiti®靶向 CD22, 于 2018 年 9 月由 FDA 批准用于治疗复发或难治性毛细管白血病(HCL), 连接子采用 MC-VC-PABC, 有效载荷为假单胞菌外毒素-PE38。乐天医药基于 Alluminox™ 平台研发的 Cetuximab Sarotalocan 仅在日本获批上市, 靶向表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), 用于不可切除局部晚期或复发性头颈癌的治疗; 其所连接的有效载荷为酞菁染料-IRDye 700DX (IR700), 需要与 BioBlade 激光系统(690 nm 红光)合并使用, 属于光免疫疗法(Photoimmunotherapy), 严格意义上不属于 ADC 药物。上述获批的 ADC 药物都是基于 Lys 或 Cys 的随机偶联方法构建的。虽然位点特异性偶联方法在临床(前)试验展现出良好的活性结果, 但还未获批上市。

表 1-3 已获批上市的 ADC

研发企业	通用名(商品名)	靶点	连接器	药抗比	有效载荷	上市日期	适应症
Pfizer	Gentuzumab ozogamicin (Mylotarg)	CD33	AcBut acyl hydrazone-disulfide (cleavable)	2-3 (Lys)	Calicheamicin	2000/05/17 (2010 年 撤市, 2017 年复市)	急性髓系白血病(AML)
Seagen, Takeda	Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30	Valine-Citrulline (cleavable)	4 (Cys)	MMAE	2011/08/19	霍奇金淋巴瘤(HL) 间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)
Genentech	Trastuzumab emtansine (Kadcyla)	HER2	SMCC (non-cleavable)	3.5 (Lys)	DM1	2013/02/22	HER2 ⁺ 早期转移性乳腺癌
Pfizer	Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)	CD22	AcBut acyl hydrazone-disulfide (cleavable)	2-3 (Lys)	Calicheamicin	2017/08/17	急性淋巴细胞白血病(ALL)
Genentech	Polatuzumab vedotin (Polivy)	CD79b	Valine-Citrulline (cleavable)	3-4 (Cys)	MMAE	2019/06/10	弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)
Astellas, Seagen	Enfortumab vedotin (Padcev)	Nectin-4	Valine-Citrulline (cleavable)	4 (Cys)	MMAE	2019/12/18	转移性尿路上皮癌
Daiichi Sankyo	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)	HER2	Glycine-glycine-phenylalanine -glycine (cleavable)	8 (Cys)	DXD	2019/12/20	乳腺癌 (BC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、胃癌(GC)、食管胃癌
Gilead	Sacituzumab govitecan (Trodelvy)	TROP2	CL2A (cleavable)	7.6 (Cys)	SN-38	2020/04/22	三阴性乳腺癌(TNBC) 转移性尿路上皮癌
GSK	Belantamab mafodotin (Blenrep)	BCMA	MC (non-cleavable)	4 (Cys)	MMAF	2020/08/05	多发性骨髓瘤(MM)
Seagen	Tisotumab vedotin (Tivdak)	Tissue factor	Valine-Citrulline (cleavable)	4 (Cys)	MMAE	2021/09/20	子宫颈癌
ADC Therapeutics	Loncastuximab tesirine (Zynlonta)	CD19	Valine-Citrulline (cleavable)	2.3 (Cys)	PBD SG3199	2021/04/23	弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)
荣昌生物 (RemeGen)	Disitamab vedotin (Aidixi)	HER2	Valine-Citrulline (cleavable)	4 (Cys)	MMAE	2021/06/09	胃癌(GC)
ImmunoGen	Mirvetuximab soravtansine (Elahere)	FR	Sulfo-SPDB (cleavable)	3.3-5 (Lys)	DM4	2022/11/14	卵巢癌

二、ADC 的设计原理

ADC 的设计原理是通过大量研究工作优化每个组件演变而来的，即优化靶点、抗体、细胞毒性有效载荷、连接子和偶联方式，深入了解靶点生物学知识，评估各组件对 ADC 理化性质以及临床疗效和安全性的影响得到最优组合，构建完成后用于后续临床试验。综合现有研究成果可以看出，目前大部分 ADC 所使用特定组件基本上都是 FDA/EMA 已批准上市 ADC 药物临床验证过的组件(图 2-1)^[2]。除靶点选择较为分散外，其他的四个组件基本上分布较为集中，为大家所熟知的常用选择。这是因为生物医药公司在早期开发阶段采用常用组件研发 ADC 可以显著降低企业的生存风险，有助于提高新药研发成功率，目前大约 75% 的临床 I/II 期 ADC 采用该种研究策略^[2]。

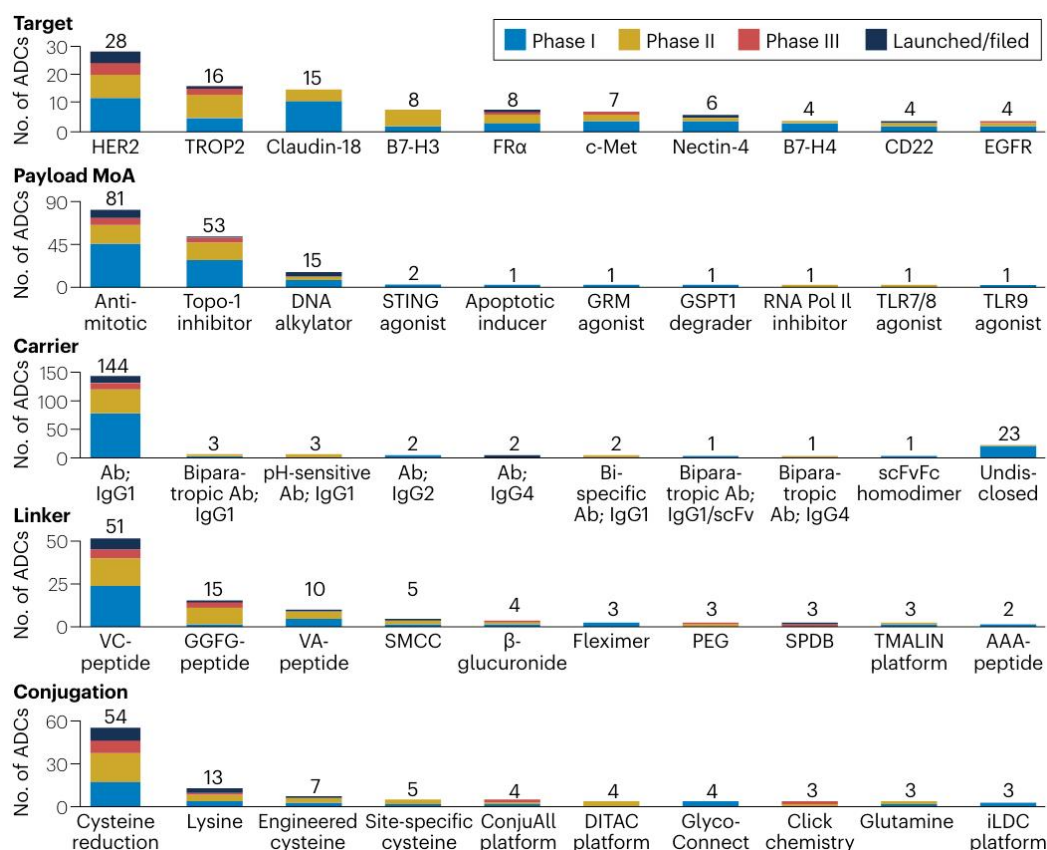


图 2-1 临床研究中的 ADC 组件分析

(一) 目的抗原的选择

针对癌症治疗的 ADC 而言，靶向肿瘤细胞上表达的靶抗原是其实现靶向递送的关键，同时也决定细胞毒性药物进入肿瘤细胞的作用机制。因此，选择适宜的肿瘤抗原是 ADC 设计的首要考虑因素。

为了减少脱靶毒性并获得良好的临床效果，目的抗原首先应该在癌细胞中高表达，且在正常组织中极少或不表达，或者表达仅限于既定的组织类型；一般情况下，目的抗原应是肿瘤细胞表面(或细胞外)抗原而非胞内抗原，以便被血液循环中的 ADC 识别后结合；以 HER2 靶点为例，某些肿瘤类型中 HER2 受体的表达量比正常细胞高约 100 倍，这为 Kadcyla³、Enhertu 和爱地希的临床成功奠定了坚实的基础。其次，所选目的抗原应属于非分泌型的，避免 ADC 在肿瘤以外的地方发生不良结合，进而导致肿瘤特异性降低、疗效下降并增加在靶副作用(On-target off-tumor toxicity)。再者，目的抗原在与相应抗体结合后能被有效内化，从而使 ADC-抗原复合物进入肿瘤细胞，然后通过细胞内内涵体-溶酶体运输途径转运并能有效释放细胞毒性药物，进而发挥治疗作用。

目前，有 60 多个独特靶点正在临床研究中。就其分布而言，ADC 靶抗原的选择逐渐从常规的肿瘤细胞表面(~90%)扩展到肿瘤微环境(~10%)中，例如肿瘤基质、脉管系统中的抗原。随着肿瘤学以及免疫学研究的不断深入，目前正在(或已经在)临床试验中研究的各

³ 详见表 1-3

种靶点表明，新生血管系统的成分、内皮下细胞外基质和肿瘤基质都是 ADC 开发中极具价值的靶抗原。除肿瘤领域外，ADC 靶点范围也开始扩展至自身免疫病领域。随着靶抗原种类的增加，抗体类药物的适应症范围得到进一步扩展，同时也可解决 ADC 因靶点突变而产生耐药性问题，但在靶点选择时也应考虑可能存在的在靶毒性问题。ADC 新靶点的发现极具价值，新靶点的产品布局可为企业提供较高的竞争力，有助于抢占市场蓝海。

（二）抗体的设计与筛选

特异性结合靶抗原的抗体对 ADC 作用的发挥至关重要。除考虑抗体与靶抗原的亲合力外，理想的抗体还能够有效地促进 ADC 内化，拥有较长的血浆半衰期、一定的效应功能和较低的免疫原性。抗体的亲合力可在早期筛选过程中得到优化，获得针对特定靶点的高亲合力抗体。血浆半衰期和效应功能可通过抗体亚型的选择进行优化，根据临床目的选择合适的抗体亚型进行 ADC 的构建。ADC 的免疫原性主要是由兔源/鼠源/嵌合抗体产生，通过合适的筛选技术可获得全人源化抗体，可使免疫原性显著降低，提高治疗效果。

1. 抗体的亚型

抗体的亚型决定 ADC 的亲合力、半衰期和效应功能。目前 ADC 药物中使用的抗体多为免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)，IgG 根据重链抗原性和二硫键的数目分为四种亚型，即 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 (表 2-1)。从图 2-1 可以看出 IgG1 是目前获批及在研 ADC 最受欢迎的抗体亚型，主要是因为 IgG1 在血清中含量较为丰

富，具有良好的理化性质；还可与 Fc 受体的结合诱导 ADCC、ADCP 和 CDC 等强效应功能，赋予其靶向递送功能外的其他治疗效果。与 IgG2 和 IgG4 相比，IgG1 虽具有相似的血清半衰期，但补体成分 1q (C1q) 结合能力(即补体结合)和片段结晶区 γ 受体(Fc γ R)结合亲和力更高。当然，效应功能并非越高越好，过高的效应功能可能与细胞毒性药物导致过强的细胞杀伤作用，以产生副作用。此外，也可对抗体 Fc 进行糖基工程化改造，提高其 ADCC 活性。与 IgG1 的半衰期相比，IgG3 的半衰期约为 7 天，由于体内清除率较快，IgG3 很少用于 ADC 药物的开发。IgG2 在体内有聚集的倾向，这会导致 ADC 清除加快，治疗效果较差。IgG4 可以诱导 ADCP，但 IgG4 容易发生 Fab 臂交换，导致功效降低，靶向效果不佳。

表 2-1 IgG 不同亚型的性质

亚型	大小 (kDa)	铰链区 氨基酸数	半衰期 (天)	血浆浓度 (g/L)	效应功能		
					ADCC	ADCP	CDC
IgG1	146	15	21	9	+++	+++	++
IgG2	146	12	20	3	+	-	+
IgG3	165	62	7	1	+++	+++	+++
IgG4	146	12	21	0.5	+	+	-

作用强度：(-) 无；(+) 弱；(++) 中；(+++) 强

在确定抗体亚型的同时还应考虑抗体的肿瘤渗透性，抗体的大小会影响其对实体瘤的组织渗透性。由于 IgG 的大分子量(约 150 kDa)使其在毛细血管、肿瘤基质等环境中的渗透效果较差，进而影响临床疗效。因此，早期获批上市的 ADC 主要针对于血液性肿瘤的治疗，其大小对治疗活性无太大影响(表 2-1)。因此，为了使 ADC 能够更好地适用于实体瘤的治疗，科研人员尝试将抗体小型化，即保留抗体与抗原结合部分(Fab、scFv、VH 等)，在其保持原有高亲和

力和特异性的同时能够更容易通过血管渗透到实体瘤中，提高对实体瘤的杀伤效果。然而，此类工程化改造会导致该类型 ADC 的体内半衰期缩短等问题，故在设计小型化 ADC 时应综合考虑多种因素，以便理化性质和临床疗效得到良好的平衡。此外，还可以通过开发非内化的 ADC 使其在肿瘤微环境中裂解，避免组织渗透性问题造成治疗效果不佳。

2. 抗体的筛选

抗体的筛选可以理解为漏斗型筛选过程，通过杂交瘤技术、抗体展示技术和人单 B 细胞测序等技术获得一定数量的抗体序列，基于抗体-抗原结合、功能活性等实验进行多轮筛选获得候选抗体，并在后续实验中进行多维度且全面的成药性筛选，得到目的抗体。抗体获取与 ADC 的迭代具有密切相关性，其经历的三个阶段也与 ADC 的进化相辅相成。早期以杂交瘤技术产生的抗体因其免疫原性问题使得该技术在抗体筛选领域应用越来越少，目前抗体筛选偏向于可产生全人源抗体的技术领域。全人源化抗体的获取方式包括单 B 细胞筛选、基于转基因鼠的体内筛选和基于全人天然文库的体外筛选。

(1) 单 B 细胞筛选技术

单 B 细胞筛选技术可对 B 细胞进行高通量分离、筛选、分选和评估，获得高亲和力和特异性的抗体，筛选阳性率高，避免细胞融合和文库构建步骤，大幅缩短抗体发现时间。该技术整个流程主要有四步：1) 直接从免疫的动物或者免疫人群外周血中分离出分泌单

个抗体的浆细胞或记忆 B 细胞，保留抗体轻重链的原始配对；2)经筛选获得分泌目的抗体的 B 细胞；3)通过单细胞测序技术可快速获得该抗体的基因序列信息；4)后续经过表达、纯化、筛选和鉴定可获取高度特异性的抗体。

单 B 细胞筛选技术主要包括流式细胞荧光分选 (Fluorescence-activated cell sorting, FACS) 和微流控技术平台。FACS 技术较为成熟，根据荧光分选得到与目的抗原特异性结合的 B 细胞，细胞分选数据处理量较大，但该筛选方法存在一定的假阳性率。此外，该方法经基因获得目的抗体的周期较长，后续抗体表达与活性验证实验限制其通量。

相较于 FACS，微流控技术更受追捧，其独立的小型反应体系可将抗体与细胞一一对应，易于抗体的累积、便于后续活性检测。目前，具有代表性的技术包括高城生物(HiFiBio)的 CelliGo 液滴技术，AbCellera 的纳米孔技术、10X Genomics 的 GemCode 技术，Berkeley Lights 的 Beacon 平台技术，其所覆盖的 B 细胞种类的大部分为浆细胞(表 2-2)。金斯瑞蓬勃生物的 ProSpeed™单 B 细胞抗体发现服务与 Beacon 平台进行完美融合，可在短时间内实现从动物免疫到获得进一步功能性验证的抗体序列。此外，百英生物的 AbDrop™ (Droplet Based Antibody Discovery Platform)也是基于微液滴的单 B 细胞抗体开发平台进行抗体研发。

表 2-2 基于微流控技术的单 B 细胞筛选技术对比

企业	HiFiBio	10X Genomics	AbCellera	Berkeley Lights
技术	微流控液滴	微流控油滴包裹	微流控纳米孔	微流控腔室(光源)

路径		Barcode		
专利	US20230348891	WO2022150662;	US10107812;	EP2914960B1;
		WO2022150654; EP4275051A1	US10274494; US10466241; US10578618 等	EP3060926B1; SG11201602336UB 等
检测类型	结合检测		结合检测+功能性检测	

单 B 细胞筛选技术可使抗体在体内亲和力成熟，可保留天然同源抗体轻重链配；该技术在筛选通量、速度以及候选抗体多样性上占有较大的优势，作为目前较为先进的抗体发现平台满足了应对突发公共卫生事件的抗体需求，解决传统技术制备抗体的部分缺点，在一定程度上赋予抗体更好的成药性，但其技术壁垒及使用成本均较高，在实际应用中受限。

(2) 基于转基因小鼠的筛选技术

基于转基因鼠的全人源抗体筛选技术通过特定抗原免疫全人源化抗体小鼠，通过体内高频突变自然完成抗体优化，可产生全人源亲和力成熟的具有优良成药性的抗体，没有免疫排斥的顾虑。相较于展示技术，人源化小鼠筛选平台在小鼠的抗原免疫、抗体筛选等初始阶段相对较慢。

目前，拥有此类技术的公司众多。国内具有代表性的公司有百奥赛图的 RenMab (CN112400022B)/RenLite/RenNano 技术、和铂医药的 Harbour Mice[®] 技术、泰瑾生物的 AceMouse[™] 技术 (CN114763558A)、金迈博的 CAMouse[™] 技术、纽迈生物 NeoMab[™] 技术 (CN117986356A)、赛业生物的 HUGO-Ab[®] 技术 (CN118421700A)、伊米诺康的 ImmuMab Mouse[®] 技术等。国际上具有代表性的公司有 Ligand 的 OmniAb[®] 技术 (WO2008151081A1)、Regeneron 的

VelocImmune 技术(US6596541)、Alloy ATX-GK™ 技术、Genpharm 的 Humab Mouse™ 技术 (US6300129B1) 以及 Abgenix 的 Xeno Mouse™(US5627052A)等。

(3) 基于全人天然/合成抗体文库的筛选技术

基于全人抗体库的筛选技术是指利用特定的展示技术根据抗原对全人源天然/合成库淘选获得目的全人源化抗体的技术。其中展示技术包括噬菌体、酵母、哺乳动物细胞、核糖体展示等，利用全人源抗体文库经上述展示技术筛选获得靶向目的抗原的抗体片段，经抗体工程改造获得全长抗体；此外，还可以通过上述技术对抗体的亲和力、稳定性等进行定向优化，使抗体的性能更加符合临床应用需要。该类筛选技术因其成本低、方法流程化、时间周期短等特点使其成为获得全人源抗体的重要技术手段。该技术的壁垒主要在于高质量抗体文库构建，不仅注重于抗体文库的数量多少还要求抗体文库有足够丰富的多样性。良好的抗体文库可以通过上述方法获得高亲和力的抗体。

上述筛选技术都是以抗体亲和力的高低来进行抗体药物发现。抗体筛选技术的不断迭代促使抗体的亲和力和特异性不断提高。对于 ADC 而言，其与抗原结合形成复合物后的内化效率主要取决于抗体与肿瘤细胞表面抗原之间的结合亲和力，其中较高的亲和力通常会导致更快的内化。然而，并非亲和力越高越好，具有高抗原亲和力的抗体可能会对实体瘤的渗透较差。此外，研究表明低亲和力的激动型抗体较高亲和力母本抗体抗肿瘤效果更强，能够更有效地治

疗癌症^[10]。因此，抗原和抗体之间的亲和力应进行合理优化以平衡靶细胞的内化效率和抗癌疗效。

(三) 细胞毒性有效载荷的种类与选择

细胞毒性有效载荷(Payload)是 ADC 内化到肿瘤细胞中发挥杀伤作用的“弹头”，是 ADC 临床疗效的决定性因素。虽然抗体的靶向递送能力优于其他载体，但经静脉注射后约有 1-2%的 ADC 能够到达肿瘤部位^[4]，因此 ADC 的有效载荷应具有较高的抑制活性(IC_{50} 值在纳摩尔至皮摩尔范围内)，这也在从侧面解释了早期以低抑制活性的顺铂、甲氨蝶呤等构建 ADC 治疗效果较差的原因。此外，所选有效载荷应在正常生理条件下保持稳定，避免过早释放产生不必要的副作用。再者，有效载荷还需具有可经化学修饰改造的反应位点便于引入连接子和偶联基团，且改造后活性变化不大。

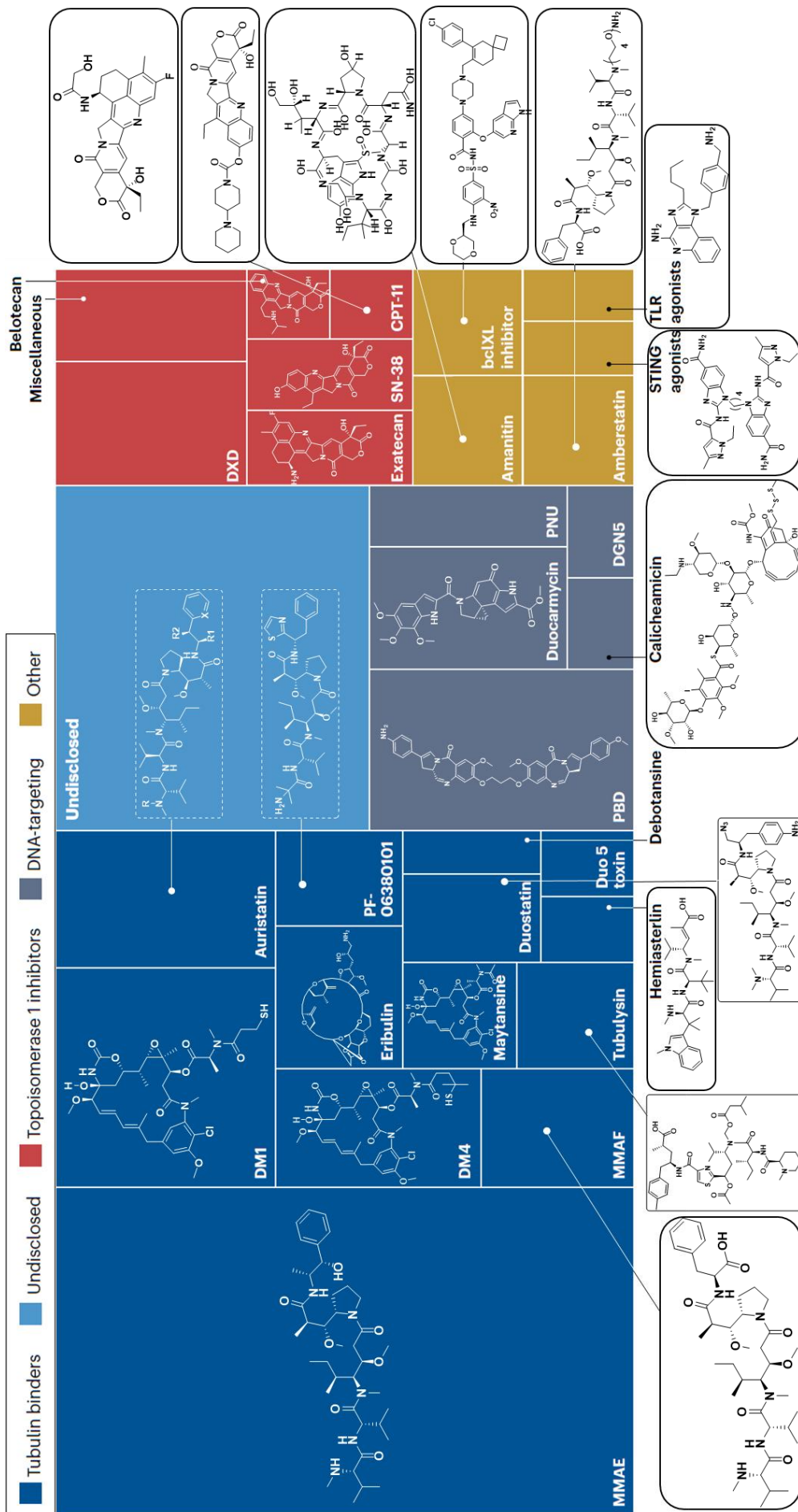


图 2-2 ADC 有效载荷的多样化

目前，临床(前)试验用于 ADC 的有效载荷主要包括强效微管蛋白抑制剂、DNA 损伤剂、拓扑异构酶 I 抑制剂、免疫调节剂 (TLR/Sting 激动剂) 和糖皮质激素等(图 2-2)^[9]，前三种有效载荷都有获批上市的 ADC，后两种尚未获得相关批准上市。

1. 微管蛋白抑制剂类

其中，微管蛋白抑制剂以瑞奥西汀(Auristatin)衍生物作为代表，通过促进或抑制微管聚合破坏微管的动态平衡，进而影响肿瘤细胞纺锤体形成阻滞细胞分裂，通过引起肿瘤细胞死亡发挥作用，例如单甲基瑞奥西汀 E (MMAE, US6884869) 和单甲基瑞奥西汀 F (MMAF, US7662387)。目前获批的 13 款 ADC 药物中有 6 款使用 MMAE 或 MMAF，结合目前临床(前)试验数据分析表明含 Auristatin 类有效载荷的 ADC 占比最大。不同于 MMAE/MMAF 扰乱微管生长的作用机制，美登木素生物碱(Maytansine)衍生物 DM1 (US3896111) 和 DM4 可以抑制细胞微管的解聚来阻断有丝分裂过程中纺锤体的形成，发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用，目前各有一款 ADC 获批上市。除上述经典的两大类微管蛋白抑制剂外，从粘细菌中分离出来的四肽 Tubulysin A-D 也通过该类机制发挥良好的抗肿瘤活性，以此为有效载荷所构建的 ADC 已经结束 I 期临床试验，相关结果还未公布。除上述三类外，临床在研的微管蛋白抑制剂还包括艾日布林(Eribulin)、Duostatin、Hemiasterlin、PF-06380101 和 Debotansine 等。

2. DNA 损伤剂类

第二大代表性的有效载荷家族是 DNA 损伤剂，与微管蛋白抑制剂纳摩尔水平的抑制活性相比，DNA 损伤剂的抑制活性可达到皮摩尔水平，因此采用 DNA 损伤剂作为有效载荷的 ADC 更加有效，并且可独立于细胞周期起作用，甚至可适用于抗原低表达的肿瘤细胞。DNA 损伤剂涉及的作用机制主要包括：(i)通过结构中的烯二炔发生 Bergman 环化反应，形成苯环双自由基过渡态诱导 DNA 双链(dsDNA)断裂，例如加利车霉素(Calicheamicin)，目前有两款上市的 ADC 使用该有效载荷；(ii) DNA 插入剂，能够阻挡未受损单链的回转，阻止 DNA 的复制和转录，诱导肿瘤细胞死亡；(iii)可与 DNA 小沟结合并使碱基鸟嘌呤或腺嘌呤烷基化，在 DNA 中形成链间或链内交联，阻止其复制和转录，进而导致肿瘤细胞死亡，例如倍癌霉素(Duocarmycins)、吡咯并苯二氮卓(PBD)类衍生物，PBD 是目前已确定的最有效的细胞毒性药物之一，但其高毒性会导致严重的骨髓毒性和外周水肿副作用，在一定程度上限制其作为有效载荷的使用。虽然含 PBD 的 ADC 药物因其高毒性而多次临床失败，但第一个含 PBD 的 ADC-Locanstuximab Tesirine 于 2021 年获得批准上市。

3. 拓扑异构酶 1 (Top1) 抑制剂类

除上述提到的两大类细胞毒性有效载荷外，拓扑异构酶 1 (Top1) 抑制剂已成为 ADC 有效载荷的热门。该类抑制剂的主要作用机制是与 DNA-拓扑异构酶复合物结合，使得 DNA 双链断裂并最终导致细胞凋亡。天然五环产物喜树碱(CPT)是一类极具吸引力的 ADC 有效负载，但极低的溶解度对其在癌症治疗领域的广泛应用产生较大的

阻碍，后经一系列结构优化得到 SN-38 (US4473692) 和 Exatecan mesylate (DX-8951f)。尽管 SN-38 具有所需的效力，但由于其可用偶联位点数量有限，含该类有效载荷 ADC 的制备仍具有挑战性；DX-8951f 是一种水溶性 CPT 衍生物，与其他 CPT 类似物相比具有更强的 Top1 抑制和抗肿瘤活性。在 DX-8951f 基础上进一步衍生得到 Dxd (US5658920)，作为新型、高膜渗透性的 Top1 抑制剂其 IC₅₀ 为 2.05-17.88 nmol/L，可以克服 P-糖蛋白介导的多药耐药性，对多种肿瘤移植模型有更强的疗效。同时，基于 CPT 骨架的 Top1 抑制剂构效关系研究仍在不断地进行中。目前已有 2 款商业化 ADC 药物 Trastuzumab deruxtecan 和 Acituzumab govitecan 使用该类药物作为毒素小分子。

4. 其他

除了上述经商业化 ADC 验证的细胞毒性有效载荷外，越来越多具有新机制的有效载荷也被纳入 ADC 设计中，例如 Bcl-xL 抑制剂 (WO2016094505A1 等)，RNA 剪切酶、聚合酶抑制剂 (WO2017060322A3 等)，NKA (Na⁺/K⁺-ATPase，钠钾离子泵 ATP 酶) 抑制剂 (US8470980B2 等)，基质金属依赖性蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 抑制剂 (US9777070B2 等)，糖皮质激素 (US20230119539 等)，Toll 样受体 (CN115337406A 等) 和 STING 激动剂 (WO2023025256A1 等) 等。鉴于并非所有肿瘤都对给定类型的有效载荷敏感，有效载荷多样化对于扩大 ADC 适应症至关重要。虽然 ADC 适应症范围不断扩大，但其新型有效载荷的开发还应兼顾副作

用的问题。目前，已批准 ADC 的有效载荷与其骨髓抑制、神经毒性等副作用相关。因此，获得令人满意的治疗指数将是未来开发创新型 ADC 有效载荷的重要前提。此外，考虑到 ADC 的复杂性，有效载荷多样化也可能是一种冒险的尝试。

(四) 连接子的类型与选择

连接子的作用是将抗体与细胞毒性有效载荷经共价连接构建目的 ADC，连接子主要分为可裂解 (Cleavable) 和不可裂解 (Non-Cleavable) 两大类，其中可裂解连接子应用广泛；根据不同的裂解条件，可裂解连接子又可细分为三类：酸敏感的腙键、还原敏感的二硫键和酶敏感的肽类或其他分子(图 2-3, Biorender 自绘)。

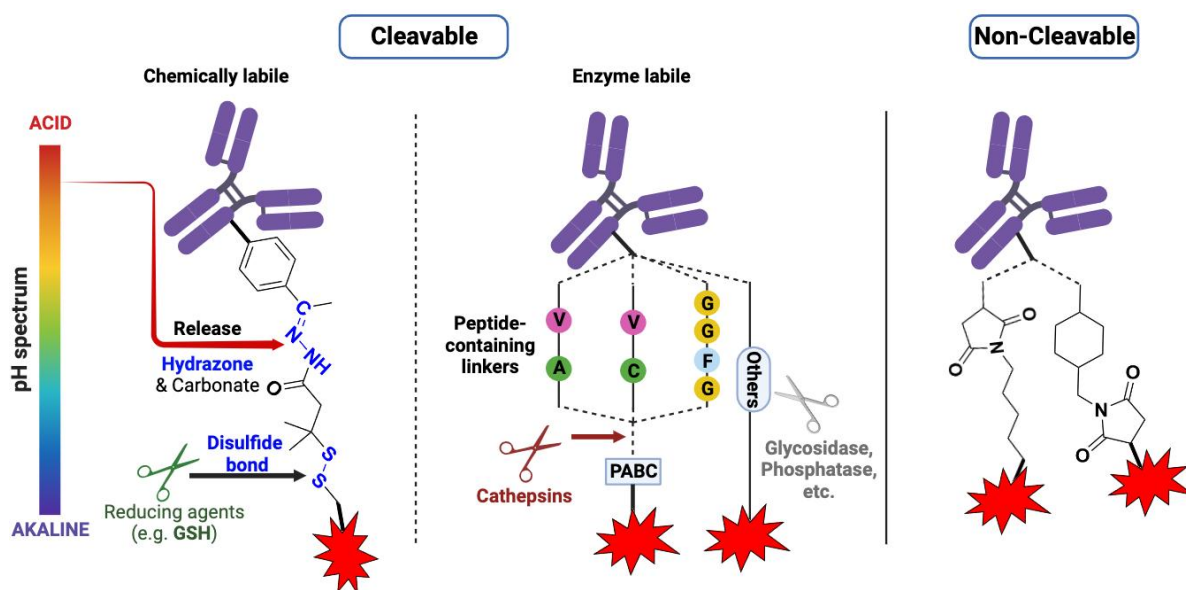


图 2-3 ADC 所用连接子的主要类别

连接子在 ADC 研发过程中的重要性经常被忽视，仅被视为抗体和有效载荷之间的“中间部分”，其实连接子的理化特性、降解机制在 ADC 的临床效果中发挥着至关重要的作用。连接子的化学性质

会显著影响 ADC 的生物物理性质及生化稳定性，进而对 ADC 的体内药代动力学、药效学(PK/PD)特性产生深远影响。为了使 ADC 具有良好的临床治疗效果，所采用的连接子应尽量满足以下三个关键要求：(i)在血液循环中具有较高的稳定性，使其能够完整地到达靶细胞，同时内化后必须易于裂解，以便有效载荷的释放，在发挥细胞杀伤作用的同时降低脱靶副作用；(ii)具有较高的水溶性，便于偶联的同时避免偶联物形成聚集体；(iii)允许裂解释放的“连接子-有效载荷”代谢物仍具有较高的细胞杀伤活性。

1. 不可裂解连接子

对于不可裂解连接子，其最大的优点是其系统循环稳定性所导致的低脱靶毒性，经内化后完全水解来释放有效载荷-连接子-末端氨基酸复合物。若发挥细胞杀伤活性的关键药效团不受影响，此种大幅修饰的有效载荷仍可产生抗肿瘤活性，但由于带电氨基酸的引入会导致复合物的膜渗透性变差，通常其旁观者效应会受到大幅削弱。目前，已上市 ADC 中仅有两款采用的是不可裂解连接子，分别为 SMCC (US4994385/JP52085164)和 MC。

2. 可裂解连接子

对于可裂解连接子，其成功的关键在于它们能够有效地区分血液循环系统条件和靶细胞条件。化学诱导的可裂解连接子主要包括酸敏感的脲键(US5606040)和还原条件下裂解的二硫键。含有脲键的 ADC 在血液循环中稳定，但内化到靶细胞后在内涵体(pH 5.5-6.2)和溶酶体(pH 4.5-5.0)等酸性条件下水解释放细胞毒性有效载荷；然而，

腺键的水解并不完全局限于内涵体和溶酶体，在血液循环系统中也会发生一定程度的水解，导致脱靶效应。目前，含有该类连接子的 ADC 主要用于血液性恶性肿瘤的治疗，例如 Gemtuzumab Ozogamicin 和 Inotuzumab Ozogamicin。基于二硫键的连接子是另一类化学敏感的可裂解连接子，其对还原性谷胱甘肽(GSH)敏感。虽然这种连接子可在血液系统中保持一定的稳定性，在 GSH 水平明显升高的肿瘤细胞中可以特异性地释放有效载荷发挥细胞杀伤作用。

在经典的作用机制中，ADC 被运输到溶酶体中，其中存在高浓度的特定水解酶，从而为酶可裂解连接子的设计提供了基础。组织蛋白酶 B (Cathepsin B) 通常在肿瘤细胞中过表达，从而可选择性地裂解含有多肽的连接子，例如 Val-Cit/Ala (US6214345/US20110256157)、Gly-Gly-Phe-Gly (US5688931/ US6436912) 连接子，准确地释放有效载荷。已批准的 13 款 ADC 药物中，有 7 款使用的是基于多肽的可裂解连接子。除组织蛋白酶 B 外，针对溶酶体中的糖苷酶及磷酸酶而设计的可裂解连接子也在不断涌现。随着靶向肿瘤微环境的非内化 ADC 研究的兴起，也开始采用肿瘤微环境中上调的相关酶设计可裂解连接子。

(五) 偶联方法的选择

除对抗体、连接子和有效载荷“三元素”进行合理选择外，将小分子部分(即 Linker-Payload)与抗体进行偶联的方法对于 ADC 的临床成功也至关重要，偶联方法可决定 ADC 的 DAR 值和药物分布等性质，进而决定 ADC 的安全性和临床疗效。目前，ADC 偶联方法

主要分为两大类，一类通常是以抗体上天然存在的赖氨酸(Lys)和半胱氨酸(Cys)残基提供的可进行偶联反应的位点，该类偶联方法为非特异性偶联；另一类则是通过化学修饰、基因工程、酶修饰或者糖基化位点改造等技术引入可供偶联反应的位点，实现定点偶联(图 2-4, Biorender 自绘)。

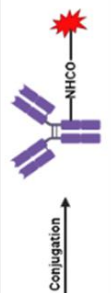
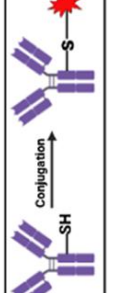
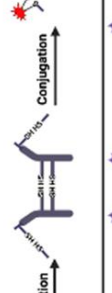
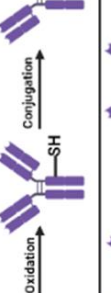
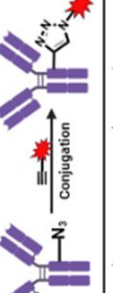
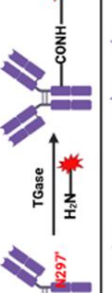
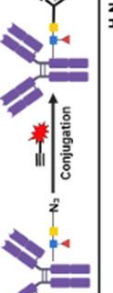
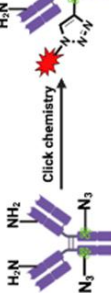
偶联方法	特点	示意图
随机偶联	赖氨酸(Lys)残基 快速简便；难于控制偶联位点，载药量分布不均一；治疗指数较差；偶联后可能会影响亲和力和。	
	半胱氨酸(Cys)残基 反应条件温和；亲核性强，异质性相对较低；载药量分布不均一，平均DAR值可控；抗体结构易受损。	
定点偶联	二硫键桥接 高均质性；不影响抗体的空间结构；通用的氨基酸序列和糖基化修饰；容易形成链间错配；DAR通常为4。	
	工程化Cys (ThioMab技术) 高度均一性；较好的反应活性和稳定性；需要基因修饰，DAR通常为2。	
定点偶联	非天然氨基酸 (ncAA) 高度均一性；较好的反应活性和稳定性；偶联效率高；需要基因工程；目的抗体表达量较低；ncAA会引起免疫原性，且疏水性会引起抗体聚集。	
	酶介导 高度均一性；偶联效率高；DAR值可调；需要基因改造来插入酶识别序列，引入的氨基酸序列可引起免疫原性。	
定点偶联	糖链介导 高度均一性；不需要改变氨基酸序列；糖基化修饰的改变可能会影响免疫识别。	
	临近诱导偶联 (pClick) 不需要抗体工程化或酶处理；简单、高效、方便；需要探索更多的抗体结合肽。	

图 2-4 ADC 偶联方法及特点

1. 赖氨酸(-NH₂)偶联

早期 ADC 的构建就是利用抗体中预先存在的 Lys/Cys 进行随机偶联。成酰胺偶联可以说是最常用的方法，利用活性酯将有效负载连接到抗体上的 Lys 残基，例如获批的 Gemtuzumab ozogamicin、Trastuzumab-emtansine、Inotuzumab ozogamicin 和 Mirvetuximab soravtansine。对于常规的抗体而言，自身通常含有大约 80-90 个 Lys 残基，排除空间位阻的影响大约有 40 个 Lys 残基是可被修饰的。通过与 Lys 残基的随机偶联，不同数量的有效载荷可以偶联到抗体上，不仅会产生较为宽泛的 DAR 值分布还会存在偶联位点差异性，这使 ADC 的异质性增加、批次重现性较差。此外，该种随机偶联可能会发生在抗体-抗原识别位点附近，可能会影响 ADC 与靶抗原的结合内化，进而影响其疗效。目前，针对上述 Lys 残基偶联产生的问题，高校/制药公司对其进行偶联技术迭代，主要包括 K-lock、AjicapTM、Sulfonyl acrylates、氨基转换等方法(表 2-3)。

表 2-3 基于赖氨酸氨基的 ADC 偶联技术

偶联技术	公司	技术专利情况
K-lock	Concortis	未披露
Ajicap TM (邻近诱导酰化)	Ajinomoto	EP3808760A1; EP3811978A1 (实审阶段)
磺酰基丙烯酸酯	剑桥大学	JACS. 2018, 140, 11, 4004 - 4017
氨基(-NH ₂)转 换为巯基(-SH)	Traut 试剂 Dana-Farber 癌症研究所	WO1986005098A1 (1986)
3-乙酰巯基丙醛	恒瑞医药	WO2015113476A1; US10543284B2 (2036-07-28 过期)

2. 半胱氨酸(-SH)偶联

随着对抗体结构的进一步了解，基于 Cys 的偶联反应由原先的随机偶联转换成一定程度的定点偶联，Linker-Payload 通过迈克加成

反应与链间二硫键暴露的 Cys 残基进行偶联。由于该种偶联方法的结合位点数量有限以及巯基特异的反应活性，利用抗体链间 Cys 残基作为连接位点有助于降低 ADC 的异质性。通过控制还原剂的化学当量，可以生成具有更高均质性的 DAR2、4、6 和 8 的偶联产物。迄今为止，该种偶联方法在获批的 ADC 中最为常用。目前，针对 Cys 开发的偶联技术较为广泛，例如 PermaLink、C-lock、ThioMab、二硫键重塑、Cys 定点引入、WUXI DAR4、硒代 Cys 等技术(表 2-4)。

表 2-4 基于半胱氨酸巯基的 ADC 偶联技术

偶联技术	公司	技术专利情况
PermaLink	Glythera (Iksuda)	HK1165435A1 (2029-12-21 到期)
C-lock	Concortis	EP3590541B1 (2033-05-14 到期)
ThioMab	Genetech	WO2008141044A3; US7521541B2 (2025-09-22 到期)
		EP2949343B1 (2034-01-17 到期)
	NewBio	US20210128668A1 (2039-04-09 到期)
		CN106267225B (2035-05-29 到期)
	荣昌生物 (Remegen)	CA3106493C (2039-12-13 到期); ES2907651T3 (2036-08-15 到期)
	PolyTherics (Abzena)	WO2013190272A1; WO2014064424A1; CN104379178A (实审阶段)
	Igenica	US10781259B2 (2036-05-31 到期)
	Abzena	US10174125B2 (2033-06-17 到期)
二硫键重塑 (Re-bridging)	杭州多禧	CA03144784A1; WO2020257998A1; IN523121B (2037-04-06 到期)
	四川百利药业 Seattle Genetics	CN107789630A (实审阶段) WO2016141285A1
Cys 插入	药明合联	WO2020164561A1; WO2021013068A1; WO2022152289A1; WO2022152308A1; WO2023036137A1 (双载荷)
WUXI DAR4	美国政府	US8916159B2 (2039-07-28 到期)
硒代 Cys		

上述技术中最为经典的是 Genentech 公司开发的 ThioMab 技术，在不影响抗体结构与功能的情况下通过基因工程技术在抗体特定位置引入反应性 Cys 残基，实现定点和均一性偶联构建 ADC，其偶联产物中 DAR2 的 ADC 高达 92.1%，同质性得到明显提高，血浆清除率要远低于非均一 ADC；此外，该技术不影响抗体的折叠和组装以

及抗体与抗原的结合。ThioMab 技术的一个主要应用限制是巯基的引入可能会导致抗体生产时二硫键错配，因此需要谨慎筛选 Cys 的引入位点来进行基因工程改造和偶联。随着该技术的成熟，通过合理设计 Cys 插入技术得到广泛应用。

此外，抗体轻重链间二硫键重塑技术也得到了一定的发展。利用合适的双砒、哒嗪二酮等双反应试剂能够重塑桥接抗体的链间二硫键(Disulfide re-bridging)，根据 Linker 中所含 Payload 的数量可以生产 DAR 为 4、8 或 16 的 ADC。该技术更近似于定点偶联，但由于抗体铰链区空间位阻的影响可能会导致部分二硫键重塑桥接失败，偶联效率会受到影响。

虽然 Cys 巯基偶联技术已得到广泛应用，但需值得注意该方法所带来的一些问题。例如，利用还原剂打开抗体链间二硫键进行偶联可能会破坏抗体的完整性，影响轻重链的正常装配；若采用含有马来酰亚胺基团进行偶联所形成的硫代琥珀酰亚胺在生理条件下可发生缓慢逆迈克加成反应，对其稳定性有一定影响；利用天然 Cys 进行偶联很难保证有效载荷能够偶联到抗体的同一位点，很难实现生产质量控制和临床使用所青睐的同质性。

3. 非天然氨基酸偶联

非天然氨基酸(noncanonical amino acid, ncAA)的引入进一步丰富了位点特异性偶联方法。该方法通过基因密码子扩增技术将带有反应活性基团的 ncAA 引入到抗体的指定位置，从而介导定点偶联。基于“点击化学(Click chemistry)”的发展，这些 ncAA 的特殊官能

团(叠氮、炔基等基团)能实现位点特异性偶联,该方法定量可控,可生成 DAR 值均一、稳定性好、安全性高的 ADC。目前,ncAA 已经成为一门新兴领域,基于 ncAA 的偶联方法包括 Xpress CF⁺、AzAbs、EuCODE、ReCODE 等(表 2-5)。

表 2-5 基于非天然氨基酸的 ADC 偶联技术

偶联技术	公司	技术专利情况
Xpress CF ⁺	Sutro Biopharma	US8778631B2 (2031-07-02 到期)
		US20100184135A1(2031-07-02 到期)
		WO2010081110A1； WO2015054658A1；
		AU2017212739B2 (2037-01-27 过期)
AzAbs	Allozyne	WO2007130453A；
		US7632492B2 (2027-06-27 到期)
		US7829659B2 (2027-06-10 到期)
		US10407482B2 (2027-05-02 到期)
EuCODE	Scripps & Ambrx	AU2007333010A1 (2027-10-17 到期)
		WO2006069246A3； WO2007059312A2；
ReCODE		US7332571B2 (2026-01-09 到期)
		US7696312B2 (2025-12-21 到期)
		US7638299B2 (2026-10-16 到期)

虽然采用 ncAA 构建 ADC 具有诸多优势,但该方法施用的前提是含有 ncAA 修饰的抗体能够顺利表达。此外,ncAA 的合成会增加抗体的生产成本,其异源性可能会诱导免疫原性,其疏水性也会增加偶联物聚集的风险。

4. 酶辅助连接

酶辅助连接也是一种高效的位点特异性偶联策略。通过基因工程技术实现特定氨基酸序列在抗体中表达,这些序列可以特异性地被某些酶识别并修饰,从而实现位点特异性偶联。目前报道的有甲酰甘氨酸生成酶(Formylglycine-Generating Enzyme, FGE)、转谷氨酰胺酶(TransGlutaminase, TG)、糖苷内切酶(Endo-S2)、分选酶(Sortase A, Srt A)、唾液酸酶(Sialidase)、磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶

(Phosphopantetheinyl transferases, PPTase)等(表 2-6)，其中微生物来源的谷氨酰胺转移酶(mTG)在现有研究中最常用。但值得注意的是，这些特异性的氨基酸序列修饰也可能会诱导免疫原性。

表 2-6.基于酶辅助的 ADC 偶联技术

偶联技术	公司	技术专利情况
甲酰甘氨酸生成酶	NBE Therapeutics	SMACTM (未披露)
	Redwood Bioscience	US7985783/8097701/8349910; US20140141025; US20100210543
转谷氨酰胺酶	石药集团	WO2023231942A1
	Rinat Neuroscience (Pfizer)	CA2813411C (2031-11-03 到期) US8871908B2 (2032-11-07 到期)
	Innate Pharma	US20130189287A1 (2033-07-02 到期)
	Bio-Ker S.r.l. (IT)	US7893019B2 (2027-07-30 到期)
糖苷内切酶	糖岭生物	未披露
分选酶	NBE-Therapeutics	IL284979B (2034-03-14 到期)
唾液酸酶	Sanofi-Genzyme	US9580511B2 (2034-03-10 到期)
PPTase	Novartis	Bioconjug. Chem. 2015, 26, 2554- 62

5. 糖链介导的偶联方法

位点特异性偶联也可以通过聚糖重塑(Glycan remodeling)和糖缀合(Glycoconjugation)来实现。在抗体的 Fc 片段中，每条重链 CH₂ 结构域的 297 位(N-297)存在 N-聚糖，对其进行糖型重塑引入反应位点实现特异性偶联(过氧化修饰和糖苷酶修饰)，减少随机偶联对结合亲和力的影响。该方法无需对抗体进行基因工程改造，生产成本降低。目前，基于糖链介导的偶联技术主要包括 GlycoConnect™、YTConju、TG-ADC、GlycanLink 等(表 2-7)。

表 2-7 基于糖链介导的 ADC 偶联技术

偶联技术	公司	技术专利情况
GlycoConnect™	Synaffix	WO2015057065A1
YTConju	岩唐生物	CN115916802A
TG-ADC	Innate Pharma	WO2013092983A3
GL-OligosacLink™ GL-DisacLink™	糖岭生物	未披露

虽然该方法具有一定的优势，但该技术也有一定的限制。首先，糖型与抗体的效应功能密切相关，该方法可能会影响抗体相关的效应功能；此外，该方法仅含有两个偶联位点，可能会影响 ADC 的载药量进而影响临床疗效；再者，该方法对 Linker-Payload 的改造要求高于前几种方法，技术门槛较高。

6. 其他偶联方法

除上述介绍的较为常见的偶联方法外，还有基于羧基、末端酰胺进行 ADC 偶联的技术(表 2-8)。

表 2-8 其他偶联技术

偶联技术	公司	技术专利情况
肽链接	<i>p</i> -AcF (ncAA)	Scripps EP1578949A3 (过期)
	ConjuAll	Legochem US20200297865A1 (2039-11-11 到期)
	SMARTag®	Redwood Bioscience US20100210543A1 (2030-12-16 到期)
	ReSpeCT	Morphotek (Eisai 子公司) US10273310B2 (2036-11-04 到期)
	pClick	莱斯大学 Theranostics. 2021;11(18):9107 - 9117.

(六) DAR 值的选择

DAR 值是 ADC 药物极为重要的质量参数，通过确定抗体偶联细胞毒性有效载荷的平均数量来评估 ADC 的临床疗效。过低的 DAR 值可能会因载药量低导致 ADC 的效力不佳，达不到临床预期；过高的 DAR 值可能会影响 ADC 的理化性质、药代动力学和毒性。普遍认为 DAR 值在 2-4 是 ADC 药物的最优选。就目前获批上市的 ADC 而言，DAR 分布较为宽泛，这可能考虑到有效载荷的杀伤效力有关。偶联方式也是影响 DAR 值的重要因素，一是通过选择某一合适的偶联技术对 ADC 的 DAR 值实现精准调控；同时也可通过多种

偶联方式叠加提高 ADC 的 DAR 值，各种方法的组合应用允许生成具有 4-16 可调 DAR 值的多位点多药 ADC。

基于“神药”Enhertu (DAR=7.7, US10155821)的优异的抗肿瘤活性，科研人员正在努力提高新型 ADC 的 DAR 值，旨在带来更强的临床疗效。例如，Mersana Therapeutics 的 Dolaflexin 平台 (US11964024B2)可成功制备 DAR 值高达 20 的 ADC；Dantari 公司的靶向高容量药物偶联物 (Targeted High-capacity Drug Conjugate, T-HDC)平台将聚合物与抗体偶联，DAR 可达 60。DAR 值的高低有利有弊，如何取舍我们应根据具体的应用场景考量，不能一味地追求高 DAR 值而忽略成本经济性。同时，高 DAR 值也可能会使临床脱靶毒性更为显著。

对于 ADC 来说，各组分的选择和组装构建不存在一种方法适合所有情况 (One size fits all) 的策略，ADC 的设计必须根据具体应用场景进行调整和优化。正确组合抗体、活性连接子和有效载荷获得适宜 DAR 值的 ADC 是 Biotech 生存的关键。

三、ADC 企业竞争概况

(一) 国际巨头公司及其核心优势

2023 年，可被誉为 ADC 企业全额收购元年。3 月辉瑞以 430 亿美元收购 ADC 龙头 Seagen，11 月艾伯维以 101 亿美元收购 ADC 公司 ImmunoGen。2024 年上半年也已有 5 起收购案，这说明以 ADC 为代表的偶联药物将成为未来最具竞争力的品种，已然成为很多跨

国药企的共识，更加吸引众多企业在现阶段扩展 ADC 管线的积极性。通过收购/合作的方式实现强强联合，加速临床转化。

作为国际巨头公司，例如第一三共 (Daiichi Sankyo)、辉瑞 (Pfizer)、Seagen、艾伯维 (Abbive)、Immunogen、基因泰克 (Genentech)、罗氏 (Roche)、ADC Therapeutics 等，它们都拥有雄厚的研发基础和完善的专利布局，在 ADC 领域扮演着“先驱者”的角色，具有较高的行业影响力。同时，这些国外巨头拥有丰富的产品管线，并且与多家跨国药企建立合作关系，拥有成熟的商业合作模式，互惠互利，不但能够加速相关 ADC 项目研发进展，还可以扩大产品的市场潜力。此外，这些巨头公司基本上都有商业化成功的 ADC 产品，使其 ADC 技术的有效性和安全性得到市场检验，为公司带来显著的经济效益，进而支持大规模的创新研发和市场推广活动；正是基于良好的市场效益，促使这些公司不断探索新兴靶点和扩大适应症，通过产品多样化以满足急切的临床需求。

如表 3-1 所示，我们简要介绍部分 ADC 头部跨国公司的技术平台及其产品。

表 3-1 部分 ADC 头部跨国公司的技术平台汇总

企业	技术平台	偶联技术 对应章节	代表专利 (部分)
 Daiichi-Sankyo	DXd-ADC 技术平台	二(五)2	WO2014057687 WO2015115091 WO2017002776
	--	二(五)1/2	US5712374/US8153768 WO2015074528/US8637642 US10617764/US8088378

	iADC 技术平台	二(五)2	WO2019106608
 <i>A Member of the Roche Group</i>	ThioMab	二(五)2	US20070092940
	Dolasynten Immunosynthen	二(五)2	WO2017160754, WO2015054659 WO2013096901, WO2021084087 WO2021202984, TW202308649
	Exatecan 平台 PBD 二聚体技术平台	二(五)2	WO2019224275, WO2020249528

1. 第一三共 (Daiichi Sankyo)

DS-8201a (Enhertu, T-DXd, 优赫得)的临床成功使其成为现阶段 ADC 的标杆,使众多药企将 ADC 作为产品管线的重中之重。自其批准以来,销售额逐年攀升;随着其在乳腺癌领域的全线推进及适应症的不断扩展,DS-8201a 将有可能成为 ADC 市场的超重磅炸弹。DS-8201a 能够如此成功,主要是其基于第一三共专有的 DXd-ADC 技术平台打造(图 3-1,官网信息汇编),使其具有多项创新性特征:高杀伤活性的新型细胞毒性有效载荷-DXd (DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,半衰期短、毒副作用低、可发挥旁观者效应)、高 DAR 值 (~7.7)、高效抗肿瘤旁观者效应、良好的同质性、肿瘤选择性可裂解四肽连接子-GGFG 及其良好的血液循环稳定性,以上诸多优势使其在日益激烈的 HER2 竞速赛道上占据重要地位。目前,随着 DS-8201a 泛癌种布局(乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等),其市场占有率将会得到进一步增加,预计到 2026 年其全球销售额将达到 62 亿美元,登顶 ADC 药物收入榜首。

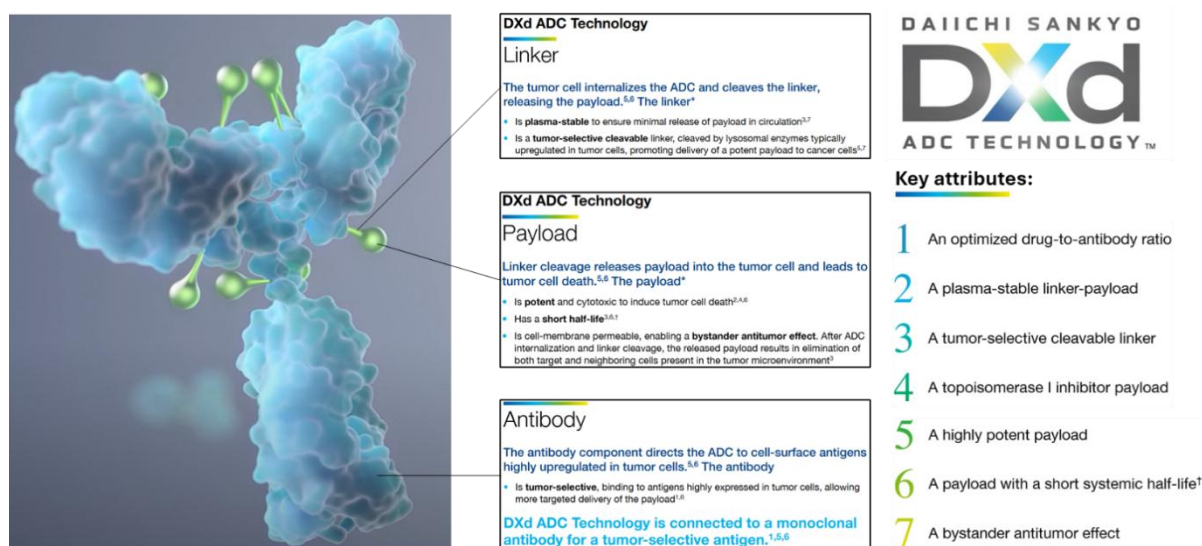


图 3-1 DXd-ADC 技术平台简介

基于 DXd-ADC 技术平台，除临床大卖的 DS-8201a 外，第一三共还有多款 ADC 药物正在研发中，其中最具代表性的有 Dato DXd (DS-1062, Trop2, DAR4)、Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd, US-1402, DAR8)、Ifinatamab Deruxtecan (DS-7300, B7-H3)、DS-6000 (CDH6)以及 DS-3939 (MUC1)。除上述第一梯队的 ADC 之外，第一三共也在积极布局基于其他模式的下一代 ADC 技术平台，例如 Claudin6 ADC DS-9606，目前已进入 I 期临床试验。

针对第一三共成熟的 ADC 专业知识和 DXd-ADC 平台技术，阿斯利康、默沙东等先后与其合作。阿斯利康与第一三共的合作自 2019 年的 DS-8201a 开始，随后的合作涵盖 Dato-DXd 的全球开发和商业化；此外，针对 HER3、B7H3 和 CDH6 等靶点的 ADC 也在合作开发中；2023 年 10 月 20 日，第一三共与默沙东就第一三共的三款 DXd ADC 候选药物 Patritumab Deruxtecan、Ifinatamab Deruxtecan

和 Raludotatug Deruxtecan (R-DXd)达成了全球开发和商业化协议。这些深度合作彰显了第一三共在全球医药领域的广泛影响力。

2. 辉瑞 (Pfizer) & Seagen

2023 年 3 月，辉瑞以 430 亿美元收购 ADC 巨头 Seagen，达成强强联合。至此，辉瑞拥有的商业化 ADC 产品包括 Mylotarg、Besponsa、Adcetris、Padcev、Tivdak、Polivy、Blenrep 以及合作伙伴荣昌生物开发上市的 Disitamab vedotin (美国 III 期临床试验)，成为拥有最多上市 ADC 药物的公司，占据抗肿瘤 ADC 板块的半壁江山 (图 3-2，官网信息汇编)。

Pfizer's Substantial Footprint on the Current Landscape of Approved ADCs

11 FDA approved ADCs, 5 of which are Pfizer products ● and 2 more employ licensed Seagen technology ●

1 additional Pfizer product (disitamab vedotin) approved in China

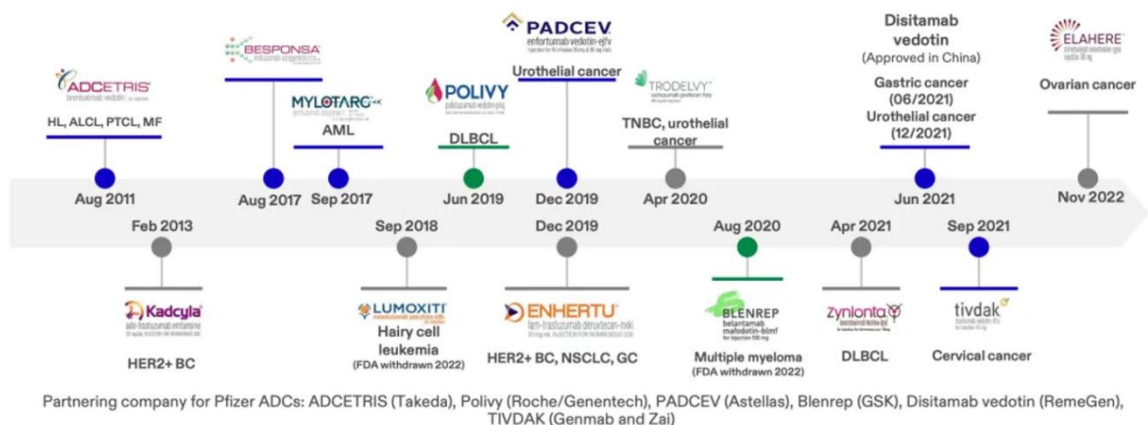


图 3-2 辉瑞 ADC 产品分布

并购后的辉瑞逐步加强 ADC 药物的开发，正在开发的“下一代”ADC 平台，将结合辉瑞的蛋白质工程、抗体设计能力项目和 Seagen 的 ADC 技术(MC-VC-PABC-MMAE、Vedotin)，瞄准新靶点、改进差异化连接子、多样化有效载荷，推出业内最广泛的 ADC 产品组合

(图 3-3，官网信息汇编)。目前，重点推进的 ADC 管线共有 8 款，其中 Sigvotatug vedotin 已进入 III 期临床试验。

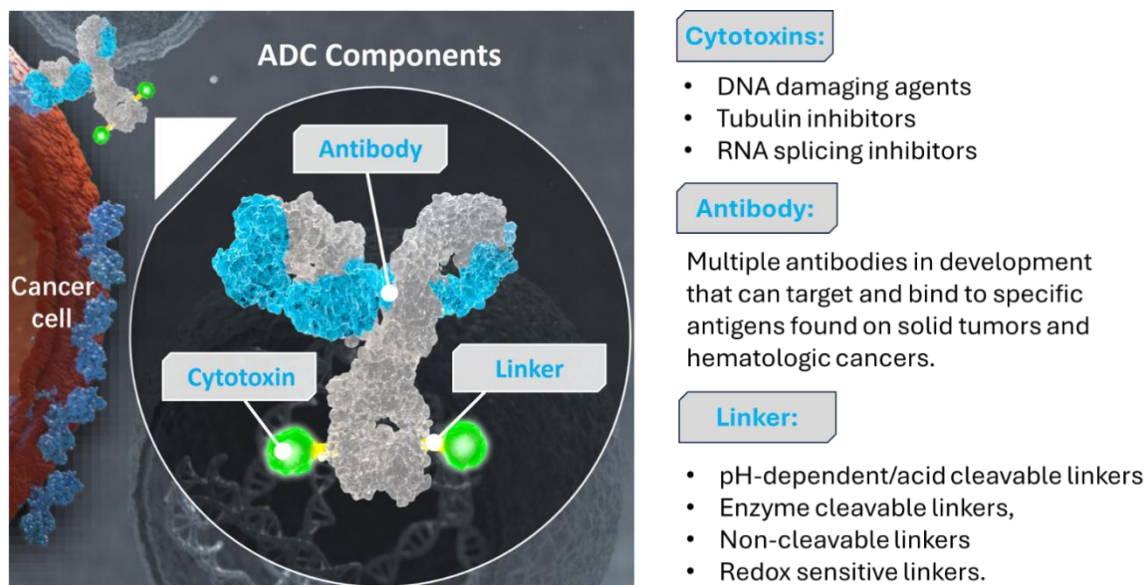


图 3-3 辉瑞涉及的 ADC 技术

除并购 Seagen 外，辉瑞还与安斯泰来(Astellas)、Pyxis Oncology、Arvinas、Genmab 以及武田制药等开展广泛的合作，旨在 ADC 领域占据有利地位。

3. 艾伯维 (AbbVie) & Immunogen

艾伯维布局 ADC 赛道的时间可以追溯至 2008 年，但其在很长一段时期内业绩坎坷。2016 年，艾伯维以 58 亿美元首付款收购了 Stemcentrx 并获得其核心资产-靶向 DLL3 的 ADC 药物 Rova-T；2019 年，艾伯维因 Rova-T 临床疗效不佳及安全性等问题彻底停止其开发。在不断地探索与试错过程中，艾伯维也逐渐搭建起自身 ADC 管线。针对肿瘤领域，靶点包括 EGFR、c-Met、B7-H3 等；针对其自身的王牌自免领域，开发具有自主知识产权的 iADC (WO

2019106608), 并对新型糖皮质激素受体调节剂、连接子等进行优化。iADC 创新技术固然好, 但也充满了很多不确定性, 艾伯维要走的道路还有很长。此外, 艾伯维还对 ADC 的给药途径进行优化, 试图通过合理改造/修饰来解决 ADC 的疏水性问题, 便于后续开发皮下给药的 ADC。

2023 年 12 月, 艾伯维以总额达约 101 亿美元收购 ImmunoGen, 获得其 “first-in-class” ADC Elahere (Mirvetuximab Soravtansine)。ImmunoGen 拥有超过 40 年的 ADC 研发经验, 是 ADC 领域的先驱之一。在有效载荷方面, 其拥有 ADC 药物中第二大类有效载荷-美登木素生物碱衍生物(DM1、DM4)-完整的专利技术布局, 还包括 IGN、新型喜树碱等有效负载; 在连接子技术方面, 其开发了不可裂解的 SMCC 以及可裂解的 SPP、sulfo-SPDB、三肽连接子等; 在靶点选择方面, 其拥有两个全球创新型靶点的 ADC-FR α 、ADAM9, 其他靶点还涉及 CD123、LIV-1、IBT6 等。上述技术优势加之较成熟的研发技术平台, ImmunoGen 在日益激烈的 ADC 赛道占据一席之地。此次并购, 使得 ImmunoGen 的新一代 ADC 管线可以补充艾伯维现有 ADC 平台与管线, 其中包括目前处于 I 期临床阶段的 IMGN-151 和目前处于 II 期临床阶段的 Pivekimab Sunirine。

4. 基因泰克(Genentech) & 罗氏(Roche)

基因泰克的 Thiomab 技术是最具代表性的引入反应性半胱氨酸实现定点偶联的技术平台, 启迪着越来越多的 Biotech 公司开发新型的定点偶联技术。目前, 并未有该技术构建的 ADC 获批上市。

Genentech/Roche 有两个获批的 ADC 产品，分别是 Kadcyla (T-DM1) 和 Polivy。T-DM1 来自 ImmunoGen 的 ADC 平台,通过不可切割连接子 MCC 将有效载荷连接曲妥珠单抗的 Lys 残基上；Polivy 得益于 Seagen 的合作，通过蛋白酶可切割的二肽连接子(Val-Cit)与微管抑制剂 MMAE 进行偶联获得。二者的合作，能够有效利用彼此领域的专长，保持其在研发领域的领先地位，同时也为患者提供更多的治疗选择以及更优的医疗服务。

5. Mersana

Mersana 利用数十年的行业经验开发出具有自主知识产权且高度差异化的 ADC 平台技术：DolaLock、Dolaflexin、Dolasynthen、ImmunoLock 和 Immunosynthen (图 3-4，官网信息汇编)。DolaLock 技术可以控制旁观者效应，延长细胞毒性药物在肿瘤中的暴露时间并提高耐受性；Dolaflexin 平台基于新型可生物降解聚缩醛聚合物 (Fleximer[®]) 的共轭系统构建的新一代 ADC，克服传统 ADC 药物 DAR 值较低的局限性；Dolasynthen 平台技术是基于临床验证的 DolaLock 和 Dolaflexin 平台技术优化而来，是一种新颖的、专有的、均质的有效载荷平台，能够构建 DAR 范围为 2-24 的 ADC；Immunosynthen 平台技术主要针对 Sting 激动剂进行开发，所构建的 ADC 可激活 Sting 信号通路，利用先天免疫系统的抗肿瘤能力治疗癌症^[11]。利用以上平台技术可快速设计和测试新型 ADC 并确定具有最佳功效、安全性和耐受性的 ADC。

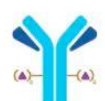
Platform	Proprietary Payload	Products	Benefits
 Dolaflexin High DAR* (~10)	DolaLock Controlled Bystander Effect 	UpRi XMT-1592 XMT-1660	- Clinically validated platform - POC demonstrated through clinically meaningful responses, including CRs, in high unmet need settings - Differentiated tolerability profile without severe neutropenia, peripheral neuropathy and ocular toxicities observed - Not a P-gp substrate
 Dolasynthen Precise DAR (2-24)			
 Immunosynthen Precise DAR (8)	ImmunoLock Non-Cell Permeable STING Agonist 	XMT-2056 XMT-2068 XMT-2175	- Targeted stimulation of the innate immune system - ImmunoLock designed for antibody-dependent delivery to tumor and tumor-resident immune cells (The One-Two Punch) - Preclinical data demonstrate potential for wide therapeutic index across multiple targets

图 3-4 Mersana 的 ADC 技术平台

虽然由上述技术平台的加持，但 Mersana 产品管线研发并不顺利。XMT-1536 和 XMT-2056 在临床试验中的安全性问题导致其多款产品下线，股价断崖式下跌。除去临床试验设计带来的挑战，Mersana 技术平台的可行性引发新的思考，过高的 DAR 值到底是不是一个值得追求的方向，安全性和有效性的合理权衡需要进一步研究。

6. ADC Therapeutics

ADC Therapeutics 作为 ADC 领域的全球先驱，拥有一款商业化产品 -Zynlonta (Loncastuximab tersirine)。ADC Therapeutics 的目标是开发出针对任何给定肿瘤靶点具有最佳治疗窗口的一流 ADC 候选药物，以各种血液学和实体肿瘤靶点为研究对象，采用其专有的 Exatecan 平台或 PBD (吡咯并苯二氮杂卓)二聚体技术。PBD 二聚体技术曾让 ADC Therapeutics 获得高额的授权许可收入和特权使用费。由于 PBD 的高毒性(IC50 达皮摩尔级别)，使其在临床应用中容易产

生毒副作用，受试患者死亡率较高，导致已进入临床Ⅲ期的 Vadastuximab talirine (CD33-ADC) 和 Rova-T (DLL-3 ADC) 相继被终止开发，使得该技术的授权许可收入和特许权使用费骤减；加之因 Zynlonta 自上市后销售额较为惨淡(与 Rituximab 联用临床Ⅱ期实验失败)，商业化受阻，ADC Therapeutics 于 2024 年开始转变，重点瞄准实体瘤治疗领域，开始着重应用 Exatecan 载荷技术，布局 NaPi2b、CLDN6、PSMA 和 ASCT2 等靶点。

(二) 国内重点公司及其核心优势

随着 ADC 赛道的逐渐火热，国产 ADC 出海(License-out)频繁发生。2021 年，荣昌生物打响国产 ADC 出海“第一枪”。2022 年，6 项 ADC 相关出海交易落地，涉及礼新医药、科伦博泰、多禧生物和石药集团。2023 年，ADC 药物的授权交易越发频繁，据 InScienceWeTrust BioAdvisory 统计，中国共有 18 起 ADC 管线对外授权的交易，数量全球占比第一；交易总额 209 亿美元，占比 43%，全球第二，这其中多项授权交易的总金额超 10 亿美元。

本土 ADC 药物的研发热潮高于欧美国家，国内企业多以 Biotech 为主，加以老牌企业的创新转型。国产 ADC “出海”一方面展现国内企业极具竞争性的创新研发实力，另一方面也证明其正逐步得到海外市场认可。国内 ADC 企业主要有以下几个方面的特点：

1) 靶点选择上较为集中，尤其是 HER2 靶点；为避免激烈竞争，现开始进行差异化布局，部分企业布局 EGFR、Trop2、CD20、c-Met 等靶点；就疾病治疗而言，除传统的肿瘤领域外，开始向自身免疫

病等领域进军；2)技术平台具有一定的优势，拥有核心竞争力，这是本土企业频繁出海的保障；与引进技术相互结合，提高企业 ADC 药物研发的成功率；3)企业地域分布不均，初创企业主要集中在科研资源丰富或者产业集群的地带，例如长三角地区；4)企业创建背景多元化，包括高校或科研院所科研成果转化、知名药企孵化、海归博士或药企高管创业等；5)商业化能力参差不齐；6)国内 ADC 企业在资本市场较为活跃，主要以融资、合作等方式获得资金支持。

如表 3-2 所示，我们简单介绍其中部分企业的平台技术及其管线情况。

表 3-2 国内部分重点公司的 ADC 技术平台专利汇总情况

企业	技术平台	偶联技术 对应章节	代表专利 (部分)
 RemeGen 荣昌生物	抗体和融合蛋白平台 ADC 平台 HiBody 平台	二(五)2	CN107921030A, WO2017031034A2, CN110740754A, WO2019223579A1, CN110740753A, WO2019223653A1
 礼新医药 LaNova Medicines	LX-TAb™平台 LX-ADC™平台 LX-TDuo™平台	二(五)2	WO2022148370A, WO2022078277A WO2021088927A, US20240317851A WO2024125417A, WO2024179515A, US18/658896
 DualityBio 映恩生物	DITAC DIMAC DISAC	二(五)2	WO2022068878, WO2022135332 WO2023040793, WO2024212922 WO2024193692, TW111132293 WO2023109944, WO2022171101
 宜联生物 MediLink Therapeutics	TMALIN™	二(五)2	WO2024235127, WO2024153185 WO2024131843, CN117398474A WO2023221975, CN118647408A
 KELUN-BIOTECH 科伦博泰	OptiDC™平台	二(五)2	WO2024235134, WO2024078586 WO2024235131, WO2024149093 WO2024235128, WO2024179381
 启德医药 GeneQuantum Healthcare	酶促定点偶联平台 Linker-Payload 平台 GMP 生产平台	二(五)4/5	WO2024199442, WO2024199432 US20240165192, WO2024078612 WO2024051747, US20240287432
 康宁杰瑞 ALPHAMAB ONCOLOGY	BsAb 平台 ADC 平台 混合抗体开发平台	二(五)5	WO2022121239, CN114269781B US20240307551, WO2024213040 WO2024213097, TW112120836
 恒瑞	定点偶联技术 HRMAP®技术平台 新型 Linker-Payload	二(五)2/5/6	WO2015113476, WO2016127790 WO2020063676, WO2021148003 WO2021190583, WO2021115426
 百奥泰 BIO-THERA	新一代 ADC 技术平台	二(五)2	CN103333179, CN113116812 CN117295524, CN117982672 WO2023232080, WO2023061457

 石药集团	抗体/融合蛋白技术平台、ADC 药物技术平台	二(五)1/2/4/5	CN118164994, AU2021388643 CN114245802, CN114652851 WO2023044016, CN115557962 WO2023280227, WO2024092067
ProfoundBio	创新型 LDs 开发平台	二(五)2	WO2024149345, US20240261427 WO2024151890, HK40106496
 百济神州 BeiGene	Linker-DXd 类似物开发 ADC 技术平台	二(五)2	WO2023125530, WO2023237050 WO2024067811, WO2024110905 WO2024165045, WO2024194851

1. 荣昌生物(RemeGen)

荣昌生物是少数拥有全面集成 ADC 技术平台的生物制药公司之一，涵盖 ADC 开发及生产的全过程。荣昌生物 ADC 平台具有下述主要功能：ADC 连接子及载荷优化的筛选平台；专有的抗体链间二硫键桥接(Thiel-bridge)偶联技术，将裸露的巯基与丙烯酰基而非马来酰亚胺基团发生迈克尔加成反应，重塑链间二硫键引入细胞毒性有效载荷；连接子、载荷及偶联工艺开发；连接子、载荷及连接载荷的 GMP 合成；ADC 的药物(DS)和药物产品(DP)的 GMP 生产。基于该平台开发了维迪西妥单抗(RC48)等多个创新生物药^[12]。RC48 相较于曲妥珠单抗(Trastuzumab, Herceptin)具有不同的结合表位和更强的结合亲和力，具有旁观者效应；RC48 于 2021 年 6 月在国内附条件批准上市，用于 HER2 表达的实体瘤(胃癌)的治疗；同年八月，荣昌生物与 Seagen 达成全球独家许可协议，Seagen 获得 RC48 在荣昌生物区域以外的全球开发和商业化权益，荣昌生物将获得 2 亿美元的前期付款和最高可达 24 亿美元的里程碑付款。

除 ADC 平台外，荣昌生物的研发平台还包括：1)抗体和融合蛋白平台，2)双功能抗体(HiBody)技术。抗体和融合蛋白平台主要包括抗体、融合蛋白筛选和蛋白质工程；细胞系、工艺开发；DS/DP

GMP 生产。HiBody 技术平台专注于下一代双功能抗体的研发，提高生产效率及产品质量，助力下一代免疫肿瘤疗法的研发。

2. 礼新医药 (LaNova Medicines)

礼新医药研发平台全面，涉及靶点验证、抗体工程、生产工艺、临床前及临床药物开发的全程创新管理，建立了具有自主知识产权的技术平台，包括 LX-TAb™ 多次跨膜蛋白(GPCR)抗体发现平台、LX-ADC™ (下一代 ADC 技术平台)、LX-TDuo™ 免疫桥接多特异性抗体平台(图 3-5，官网信息汇编)。三个平台差异化布局，相互支撑，构建礼新医药的核心竞争力，进而满足急切的临床需求。

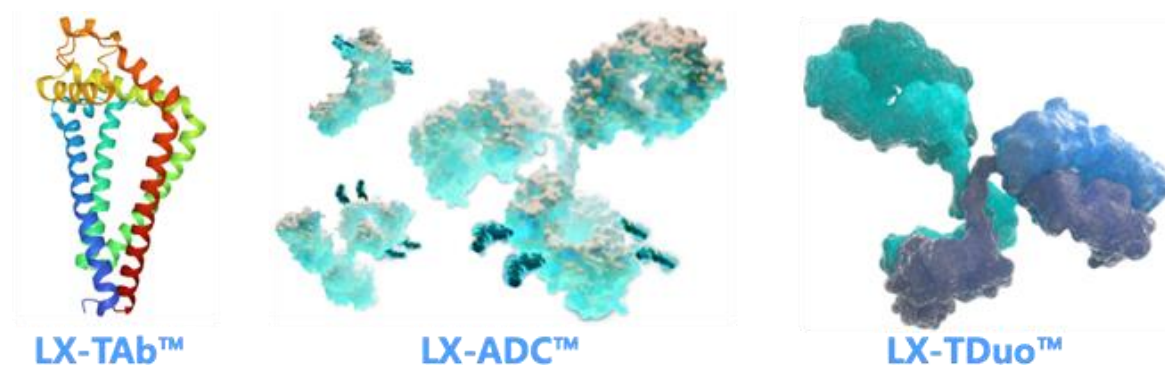


图 3-5 礼新医药的自主知识产权技术平台

LX-ADC™ 技术平台通过新颖的靶点选择策略、高度差异化的抗体以及精确设计的 Linker-payload 组合进行 ADC 的构建。目前，业内对礼新医药关注度较高的两款产品是 LM-302 和 LM305。LM-302 (TPX-4589) 靶向 Claudin18.2，以 MMAE 作为有效载荷，拥有同靶点最优发展潜力，已于 2022 年 5 月授权与美国 Turning Point (BMS)，出海交易金额达 11 亿美元，拉开了国内 Claudin18.2 相关生物创新药出海的序幕。

LX-TAb™多次跨膜蛋白抗体发现平台全面涵盖抗体发现、筛选、优化、人源化等环节，能够大幅提升筛选效率，压缩筛选时间，提高成药性。靶点涵盖四次跨膜蛋白 Claudin 18.2，七次跨膜蛋白 GPCR5D、CCR8 等。基于 LX-TAb™与 LX-ADC™平台结合的 LM-305 也已出海，于 2023 年 5 月和 AstraZeneca 达成全球独家授权协议，本次交易总价值为 6 亿美元。上述出海交易是礼新医药在成立三年半的时间内连续两款自研产品授权给大型跨国药企，业内较为少见，在一定程度上说明礼新医药在生物创新药研发技术上的平台优势。礼新医药不仅在出海方面收获颇丰，在技术合作方面也有诸多进展，已与康方生物(Akeso Biopharma)、AstraZeneca、BMS、西比曼生物、君实生物、LegoChem 等多家药企达成合作伙伴关系。

LX-TDuo™免疫桥接多特异性抗体平台开发的多特异性抗体能够高效激活肿瘤微环境中的免疫细胞，并且带来持续的抗癌效果。基于该平台开发的抗体分子序列新颖，可特异性识别肿瘤相关抗原，可将免疫细胞重定向到肿瘤微环境，激活并增强其抗癌活性；还可实现肿瘤抗原依赖的免疫细胞激活，避免非特异性活化外周免疫系统带来的毒性风险。另外，LX-TDuo™技术平台拥有高度可操作性，可以选择针对不同肿瘤抗原以及免疫细胞开发比传统组合疗法更为高效的癌症治疗药物

3. 映恩生物(DualityBio)

映恩生物通过专有的药物工程平台和转化平台，致力于发现和开发下一代 ADC 疗法，使其具有所需的物理化学性质、生物活性和

DMPK 特性，以实现最佳的安全性和有效性，用于癌症和自身免疫性疾病患者的治疗。公司拥有多项具有全球知识产权的下一代 ADC 技术平台：1) DITAC (Duality Immune Toxin Antibody Conjugate，双重免疫毒素抗体偶联物)；2) DIMAC (Duality Immune Modulating Antibody Conjugate，双重免疫调节抗体偶联物)；3) 基于免疫激动剂的 DISAC (Duality Immune Stimulating Antibody Conjugate，双重免疫刺激抗体偶联物)平台(图 3-6，官网信息汇编)。

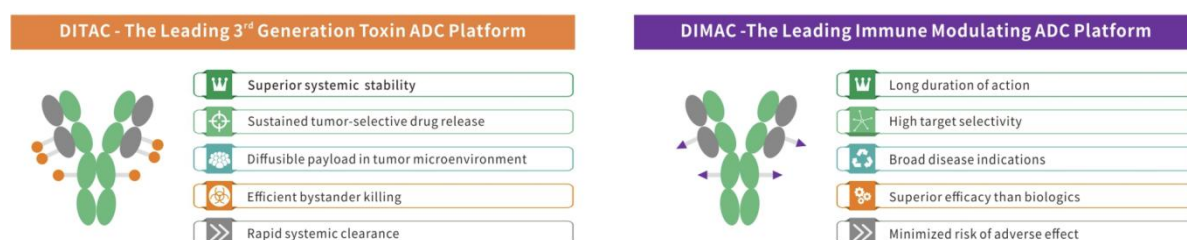


图 3-6 映恩生物的新型 ADC 技术平台

DITAC 产品具有诸多优势：1) 有望大幅提升药物的治疗窗口，且对抗原低表达的肿瘤仍有治疗效果；2) 具有优越的系统稳定性，降低细胞毒素过早释放，且毒素一旦脱落能够实现快速的全身清除，有望大幅提高安全性；3) 具备持续的肿瘤选择性药物释放、高效的旁观者效应、有效载荷可扩散至肿瘤微环境等特点，从而提升产品疗效。DISAC 产品有望在肿瘤环境中恢复和增强机体免疫反应；DIMAC 产品作用时间长，全身有效载荷暴露低，有望极大提高有效性和安全性。此外，Duality Novel Platforms 包含一系列专有的链接子-有效载荷库，进一步为 DITAC 和 DIMAC 平台赋能，以满足急切的临床医疗需求。

基于上述映恩生物独创性的平台技术优势，其与多家跨国药企达成合作协议。2023 年，BioNTech 先后宣布与映恩生物达成合作协议，引进 DB-1303、DB-1305 和 DB-1311，映恩生物将获得总计 1.7 亿美元的首付款，并有望获得总金额超过 15 亿美元的里程碑付款，针对 DB-1305 交易金额暂未披露。此外，映恩生物还与百济神州及 Adcendo 等全球领先的药企订立数项对外许可及合作协议，协议总值超过 40 亿美元。

4. 宜联生物(MediLink Therapeutics)

宜联生物虽然较为年轻，但已开发出最新一代具有自主知识产权的 Tumor Microenvironment Activable LINker (TMALIN®) 新型抗体偶联药平台技术(图 3-7，官网信息汇编)，可构建获得均质高 DAR 值的 ADC，独特的毒素-连接子设计可使其在肿瘤微环境中富集，抗肿瘤活性不受其内吞效率的影响；可利用肿瘤微环境和溶酶体在胞外胞内实现双重裂解机制，增加肿瘤中毒素的比例和血药浓度，并具有较高的治疗指数；酶切及肿瘤富集特性使有效载荷在肿瘤组织中大大富集，具有较强的旁观者效应，在抗原低(不)表达的肿瘤中产生良好的抗肿瘤作用。此外，采用 TMALIN 构建的 ADC 兼具极高的全身循环稳定性可减少脱靶毒性、优异的溶解性和理化稳定性、较高的偶联效率。

Tumor Microenvironment Activable LINKer TMALIN[®]

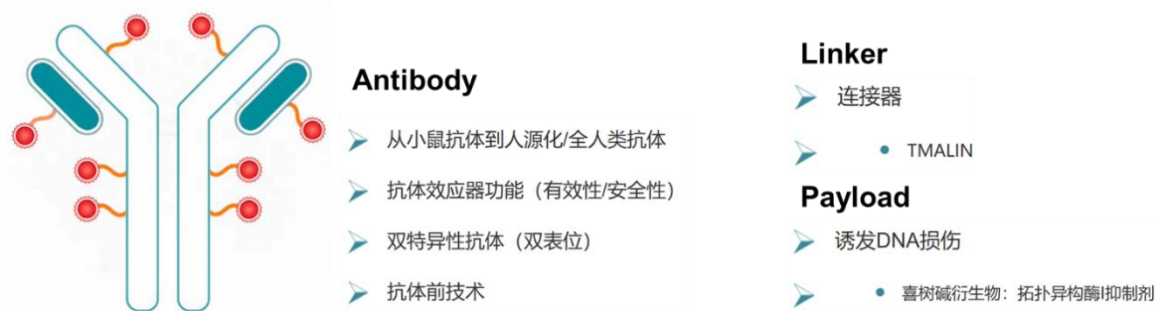


图 3-7 TMALIN 新型抗体偶联药平台技术

2023 年 10 月，BioNTech 与宜联生物宣布达成战略合作和全球许可协议，双方将合作开发靶向 HER3 的下一代 ADC 候选药物产品 YL202，获得 7000 万美元首付款，后续交易潜在总金额超过 10 亿美元。2024 年初，宜联生物宣布与罗氏达成一项关于 YL211 的全球合作和许可协议，合作推进该项目的临床试验；此次合作将为宜联生物带来 5000 万美元的首付款及近 10 亿美元的潜在里程碑付款。此外，宜联生物还与 ZaiLab、和铂医药、Henlius 达成合作协议。

5. 科伦博泰 (KELUN-BIOTECH)

科伦博泰 (6990.HK) 是中国首批建立全面一体化 ADC 平台 “OptiDC™” 的生物制药公司之一。该平台具有自主知识产权，能够针对不同生物靶点进行定制设计、优化的 ADC，解决各种适应症中未被满足的医疗需求。OptiDC™ 由三方面支持：对生物靶点和疾病的深入了解、经过测试和验证的 ADC 设计与开发专业知识，以及 ADC 核心组件库的构建。针对肿瘤疾病领域，开发靶向新型靶点的单克隆抗体、双表位和双特异性抗体 ADC；将细胞毒性分子扩展至常见细胞毒性有效载荷以外；优化偶联技术，以实现(单/双)有效

载荷偶联位置和数量的精确控制。此外，通过开发具有创新化合物结构及除细胞毒素以外的多种有效载荷的 ADC 衍生物，如放射性核素偶联药物(RDC)、免疫刺激 ADC (iADC)及降解剂-抗体结合物(DAC)等。针对非肿瘤疾病领域，开发携带非细胞毒性有效载荷的 ADC，用于治疗其他疾病适应症，例如自身免疫性疾病等。

除 OptiDC 平台外，该公司的大分子技术平台还包括抗体(单抗及双抗)发现、评估、工程化平台及工程细胞株平台，构建先进、高效的生物药物全流程研发平台，实现从靶标发现到产品开发的有效衔接，为公司大分子创新药物管线提供高质量单抗、双抗和 ADC 药物。

科伦博泰先后共向默沙东转让包括 SKB264、SKB315、SKB571 等 9 款临床和临床前 ADC 新药，共计获得 2.57 亿美元首付款和超 115 亿美元的里程碑付款。目前默沙东管线内还有三款科伦博泰的 ADC 药物，除去以上的交易，2022 年签订的七款临床前药物还有两款等待行权。随着交易行权的进行，“退货/行权获益”都成为现实。2023 年 10 月 21 日，科伦博泰正式接到默沙东的书面通知，默沙东决定终止科伦博泰授予的两款 ADC 药物合作。2024 年 5 月，科伦博泰许可默沙东在中国以外地区生产并商业化靶向 TROP2 的 ADC 药物芦康沙妥珠单抗(sac-TMT)，默沙东支付 4700 万美元的预付款，并以高达 13.6 亿美元的里程碑付款为条件；11 月 27 日，sac-TMT 获国家药品监督管理局(NMPA)批准于中国上市，适应症为针对既往至少接受过 2 种系统治疗(其中至少 1 种治疗针对晚期或转移性阶段)

的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌(TNBC)成人患者。基于此，默沙东有望成为科伦博泰这款 ADC 药物背后的“大赢家”。

6. 启德医药 (GeneQuantum)

启德医药致力于创新型靶向抗肿瘤 ADC 药物开发的高科技公司。基于在生物药物偶联技术以及化学生物学领域多年的深厚积累，启德医药科技布局差异化创新平台技术，构建 ADC 所使用的创新型开环连接子技术、连接酶催化偶联技术(Ligase Dependent Conjugation, LDC)和智能化全封闭连续流偶联平台技术 (Intelligent Ligase Dependent Conjugation, iLDC)，用于新一代 ADC 药物的构建(图 3-8，官网信息汇编)。LDC 生物酶固相催化偶联技术平台通过利用前述的分选酶(Sortase A)、糖基转移酶(Endo S2)将有效载荷精确有效地附着到抗体的特定位点，细分为 iLDC[®]和 iGDC[®]。LDC 技术平台可以获得高度位点特异性的均质偶联物，该方法可根据有效载荷效力灵活调整 DAR 值(2~8)，可引入广泛 MoAs 的有效载荷，进而扩展治疗窗口。

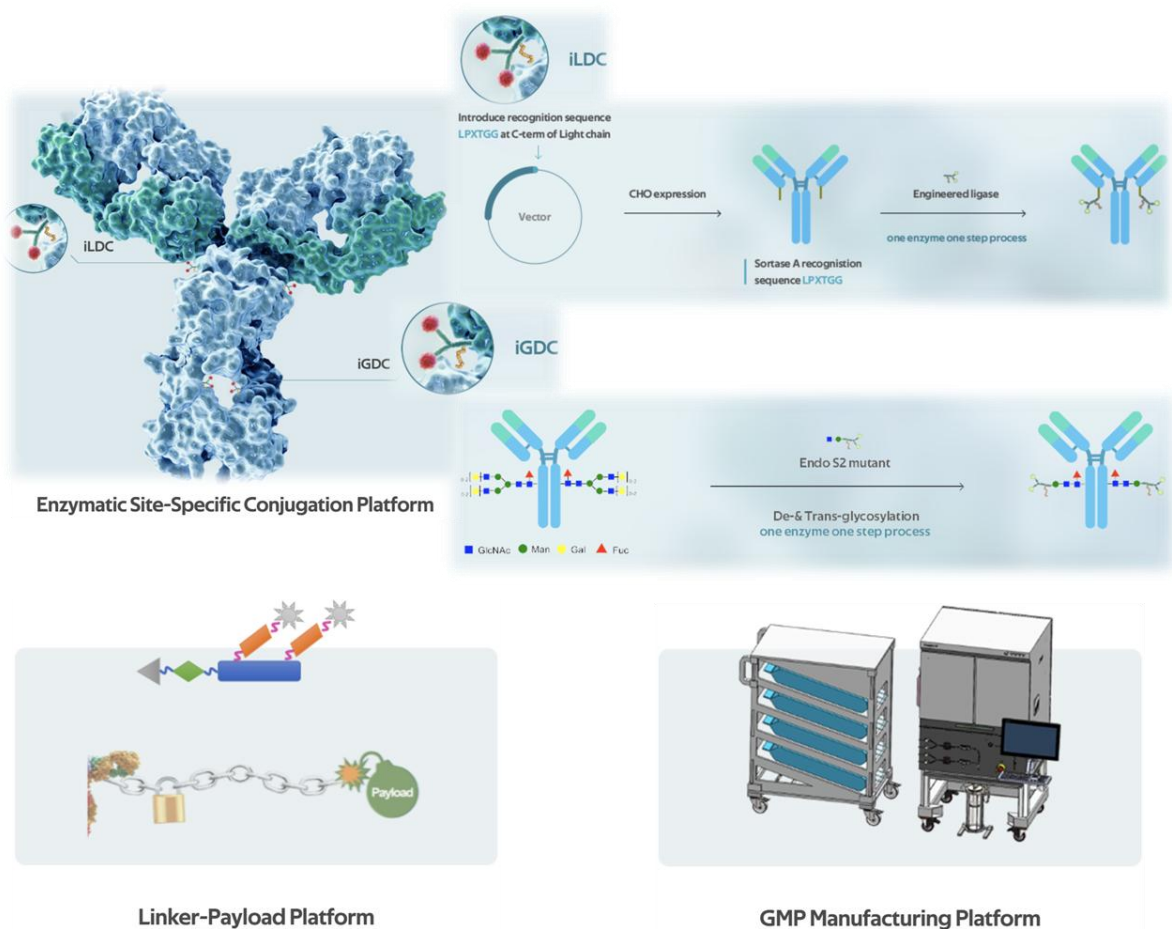


图 3-8 启德医药的技术平台

针对 Linker-payload 平台，启德医药开发出独特的“开环”连接子(硫代琥珀酰亚胺五元环开环)，避免毒素的过早释放；通过设计亲水性连接子，实现无有机溶剂的水相偶联，提高抗体的耐受性和 CMC 效率；除传统的线性连接子外，还开发出分枝连接子，支持多种有效载荷的引入。启德医药的有效载荷布局涉及微管抑制剂、Top1 抑制剂、RNA 聚合酶II抑制剂、DNA 烷化剂、免疫激动剂、放射性同位素螯合剂等。除对 ADC 各组成要素进行优化外，启德医药还开发出 ADC GMP 生产平台，可实现自动、封闭、连续流偶联，

工艺高度可靠；生产环境友好且安全，可实现不同品种生产线之间的转换；可大大降低生产成本，具有一定的行业竞争力。

基于上述自研平台，目前启德医药已开发出 10 余款临床候选药物，其中四款进入临床实验。2023 年 4 月 13 日，启德医药与美国 Pyramid Biosciences 达成独家许可协议，Pyramid 获得全球(除大中华区)开发和商业化潜在的 Best-in-class 靶向 TROP2 ADC 药物 GQ-1010 的独占权益，并将向启德医药支付 2000 万美元的首付款和最高可达 10 亿美元的潜在里程碑付款，以及基于净销售额计算的分级特许权使用费。

7. 康宁杰瑞 (ALPHAMAB)

康宁杰瑞(09966.HK)专注于抗肿瘤领域生物创新药开发、生产和商业化，成功构建生物大分子抗癌药的研发技术平台，即 BsAb 开发平台、ADC 开发平台与混合抗体开发平台(图 3-9，官网信息汇编)。针对 ADC 开发平台，康宁杰瑞研发出具有自主知识产权的基于抗体 CH2 结构域糖链的定点偶联技术，采用一酶两步法，工艺简单，成本更低；依托该平台可构建 DAR 高度均一的抗体药物偶联物，具有更优的血清稳定性，可大幅降低毒素过早释放导致的毒副作用。基于该技术平台开发的 JSKN003 可靶向 HER2 非重叠的双表位，较同类药物具有更强的旁观者效应和同等肿瘤杀伤活性，有效扩大治疗窗。目前，JSKN003 针对 HER2 低表达乳腺癌适应症已在国内进入 III 期临床阶段。

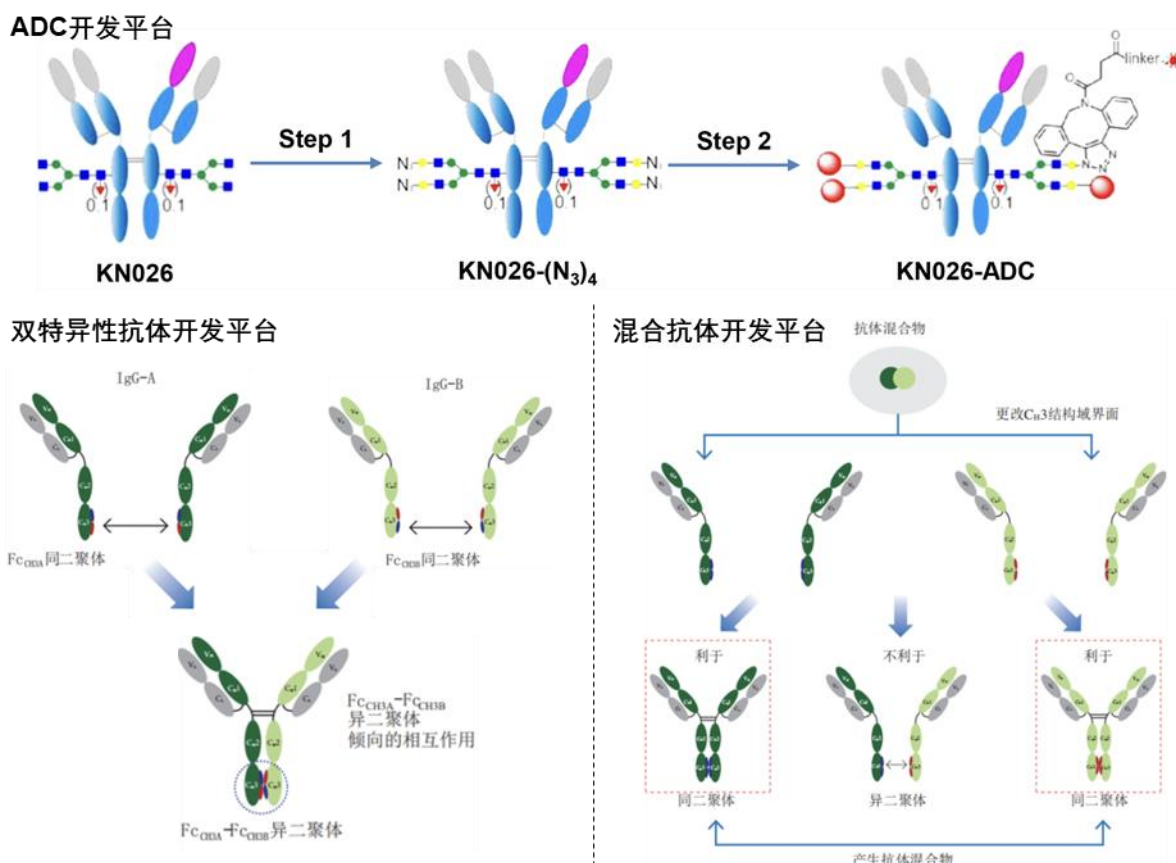


图 3-9 康宁杰瑞的抗体药物研发技术平台

BsAb 开发平台基于基于 Fc 的异二聚体双特异性抗体研发平台，即电荷排斥诱导双特异性 (Charge Repulsion Improved Bispecific, CRIB) 平台，可有效解决 BsAb 研发的理化性质、生产难等问题；利用 CRIB 平台获得的 BsAb 与天然抗体形状和分子大小相同，结构相近。混合抗体开发平台 (Charge Repulsion induced Antibody Mixture, CRAM)，与 CRIB 相似，可通过一个细胞克隆在同一系统内生产两种甚至多种不同序列的抗体或 Fc 融合蛋白，可以有效降低研发成本和生产成本，大大减轻患者的医疗负担。

基于良好的成药前景，康宁杰瑞将 JSKN003 授权给石药集团全资附属公司津曼特生物科技，总交易金额最高可达 30.8 亿人民币。

此外，康宁杰瑞与 ArriVent 签订研发与商业化合作协议，双方将合作使用康宁杰瑞专有的连接子载荷平台(Alphatecan)和糖基定点偶联平台开发新型 ADC，康宁杰瑞可获得高达 6.155 亿美元的预付款。

8. 恒瑞医药

作为国内最具创新能力的制药龙头企业之一，恒瑞医药(SH 600276)建立了一批具有自主知识产权、国际领先的创新技术平台，如 ADC、双/多特异性抗体、蛋白水解靶向嵌合物(PROTAC)、分子胶、AI 分子设计等，为创新研发提供强大基础保障。针对 ADC 研发领域，恒瑞医药早在 2010 年就开始布局 ADC 赛道，第一款 ADC 药物 SHR-A1201 对标罗氏的 T-DM1，并在 2013 年推进至临床，几年后该款产品消失在恒瑞的在研管线列表中。

HRMAP®: Our Proprietary ADC Platform

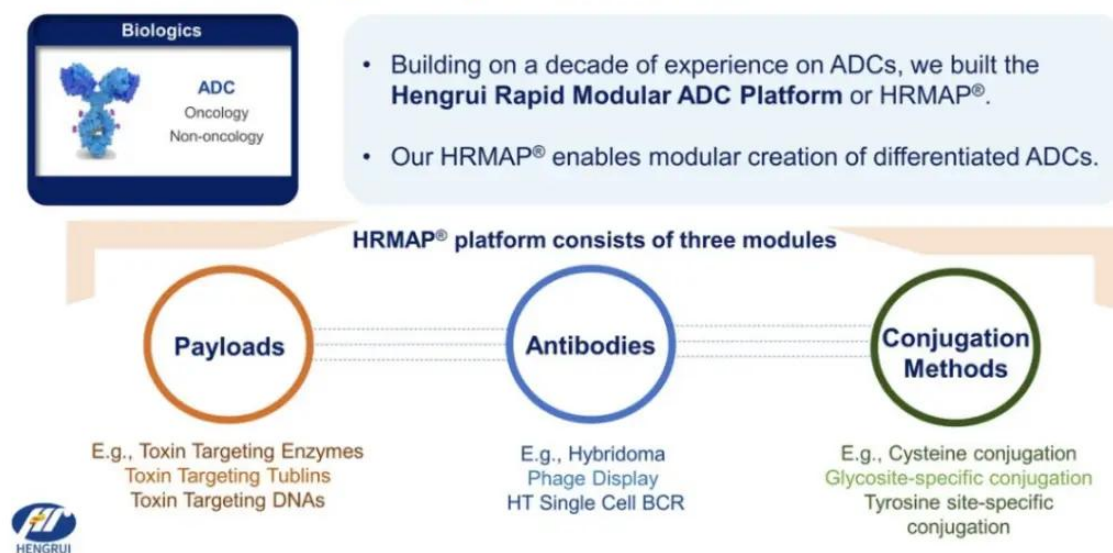


图 3-10 恒瑞医药的 HRMAP 技术平台

在 2024 年 JPM 大会上，恒瑞公布其具自主知识产权的模块化 HRMAP[®] 技术平台 (Hengrui Rapid Modular ADC Platform)，旨在快速开发各种差异化的 ADC 产品(图 3-10，官网信息汇编)。同时，基于替康类毒素 ADC 平台 (DXh)、新一代定点偶联技术平台、新型 linker-Payload 平台都在开发中，以便实现更多样的 ADC 产品布局。除传统的 ADC 外，恒瑞医药还积极布局新型双抗 ADC 项目、抗体-光敏剂偶联物 (Antibody Photosensitizer Conjugate, APC) 和抗体放射性核素偶联物 (Antibody Radionuclide Conjugates, ARC)，拓展新的治疗领域和适应症。

2023 年 10 月，恒瑞医药首次与全球大型跨国企业达成战略合作，默克获得恒瑞医药靶向 Claudin-18.2 ADC (SHR-A1904) 的全球(除中国外)范围内开发、生产和商业化的独家许可选择权。恒瑞医药获得的潜在的付款总额可能高达 14 亿欧元。目前全球范围内暂无靶向 Claudin 18.2 ADC 产品获批上市，SHR-A1904 正在中国、美国、澳大利亚进行临床 I 期试验，期待其为长久以来面临治疗困境的患者带去更好的治疗新选择。

9. 百奥泰 (BIO-THERA)

百奥泰虽在早期接连折戟 2 个 ADC 候选药物，但其经迅速调整该领域的研发工作，开发出新一代的 ADC 技术平台。其中，对所构建 ADC 的连接子进行了大规模的优化，通过分支连接子引入聚乙二醇化修饰，改善 ADC 的水溶性，减少因细胞毒素药物疏水性导致的 ADC 聚集，在高 DAR 值的情况下也能保持一定的稳定性；此外，

聚乙二醇化修饰可增加药物分子的体积，降低其被肾脏的过滤速度，从而延长体内的半衰期。目前，百奥泰重新立项多个 ADC 产品研发项目，部分已进入临床II期试验。

10. 石药集团 (CSPC)

石药集团(01093.HK)作为医药行业创新转型的排头兵，以极具前瞻性的眼光构建抗体/融合蛋白技术平台、ADC 药物技术平台等八大创新技术平台。

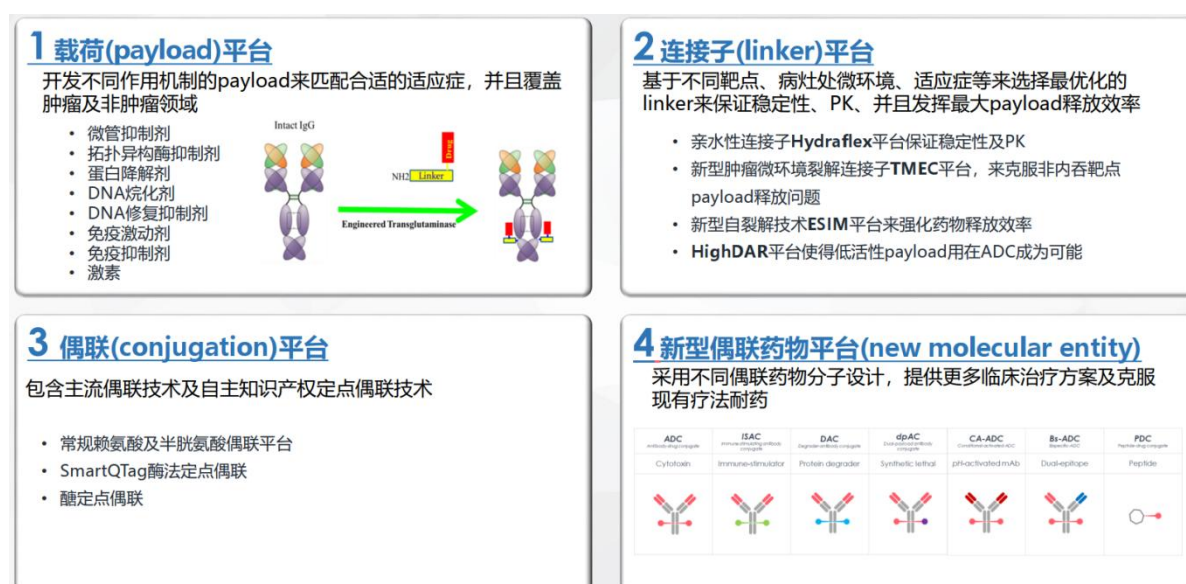


图 3-11 石药集团的 ADC 技术平台(2024 中期)

其中，ADC 药物技术平台可细分成载荷、连接子、偶联方法及新药物实体平台(图 3-11，官网信息汇编)。载荷平台通过开发不同作用机制的 Payload 来匹配合适的适应症，并且覆盖肿瘤及非肿瘤领域；连接子平台基于不同靶点、病灶处微环境、适应症等来选择最优化的 Linker 来保证稳定性、PK 并且发挥最大 payload 释放效率，例如亲水性连接子 Hydraflex 平台、新型肿瘤微环境裂解连接子 TMEC 平

台、新型自裂解技术 ESIM 平台、HighDAR 平台；偶联平台除常规 Cys/Lys 偶联平台外，还包括 SmartQTag 酶法定点偶联和糖定点偶联；新药物实体平台致力于构建 ISAC、DAC、dpAC、CA-ADC (条件激活型 ADC)、BsADC、PDC (多肽药物偶联物)等。

基于上述技术平台，石药集团靶向 Claudin18.2 的 ADC 产品 SYSA1801 (Elevation Oncology)、靶向 Nectin-4 的 ADC 产品 SYS6002 (Corbus Pharmaceuticals)相继实现对外授权合作。根据协议条款，石药集团累积收取 3450 万美元的首付款，并有权收取最多 2.78 亿美元的潜在开发及监管里程碑付款以及最多 15.7 亿美元的潜在销售里程碑付款。

11. 普方生物 (ProfoundBio)

2024 年 4 月 3 日，丹麦 Genmab 公司以全现金交易收购普方生物，交易金额 18 亿美元(约 130 亿人民币)，成为中国首家被收购的 ADC 药企。普方生物产品管线主要包含 ADC 和其他以抗体为基础的治疗方案，聚焦于实体瘤治疗的 ADC 赛道，其自主技术平台主要注重于创新型 Linker-Drugs (LDs)开发，LDs 由专有的亲水性连接剂(引入聚乙二醇、多羟基和/或多羧基)和亲脂性有效载荷(具有确切的旁观者效应和药理学特征，即 Exatecan、Eribulin 和 MMAE)组成，并在临床前模型中评估理化性质以及 PK/PD、抗肿瘤活性和耐受性。Rina-S PRO1184 是普方生物最具代表性的产品管线，靶向叶酸受体 α (FR α)、以 Exatecan 为有效载荷，采用具有自主专利的新型亲水性连

接子，Rina-S PRO1160 在体外和体内显示出强大的抗肿瘤活性。加之近年来 FR α 靶点焦点光环，Rina-S PRO1184 有望成为明星产品。

12. 百济神州 (BeiGene)

百济神州(06160.HK)作为全球性生物科技公司，专注于为全球癌症患者发现和开发创新抗肿瘤药物，提高药物可及性和可负担性。百济神州由北京生命科学研究所所长王晓东院士同欧雷强先生联合创办，通过强大的自主研发能力和外部战略合作能力不断加速开发多元、创新的药物管线。针对 ADC 赛道，其技术主要针对第一三共技术平台中有效载荷 Dxd、连接子 GGFG 进行改造优化，以期获得更好的活性。除自身进行技术迭代外，百济神州还与映恩生物达成一项超 13 亿美元的合作，百济神州获得 DB-1312 (BG-C9074) 的全球开发和商业化权利。目前，百济神州 ADC 研发已布局 B7H3、B7H4、CEA 等靶点。

(三) 高校代表

高校或科研院所团队通常具有较强的科研能力和创新精神，以培养人才为己任，进行多学科交叉研究，致力于开发新型 ADC 药物。高校研发团队不仅注重基础科学研究及相关专利技术以及知识产权的保护，还以临床需求为导向，积极对其自身研究成果进行临床转化。

中国高校科研院所团队在 ADC 研究领域具备强大的科研潜力和基础，这包括自身人才资源丰富、研究团队专业知识扎实，能够紧

跟国际前沿技术；研究方向较为灵活，涉及多领域、跨学科研究；高校科研基础设施配套完善，具有良好的硬件支持，避免早期成本投入；国家经费/政策支持高校生物医药领域的研究，以满足急切的临床需求。同时，高校科研院所也存在一定的缺点。例如，团队稳定性较差导致项目的可持续发展受阻，进而使其成果转化率较低；部分高校研究仅停留在临床前阶段，缺乏开展临床试验的能力和资源，可能导致研究进程迟缓；高校在知识产权方面意识薄弱，一是专利布局不完善，二是“文章先行”的观念导致专利新颖性和创造性丧失；高校研究的自由技术平台积累和创新深度不足，跨学科协作进和技术整合方面仍有较大进步空间；从基础研究到临床转化的能力欠佳，产业化经验较为薄弱，商业化体系不够完善，缺乏有效的市场导入机制。中国高校与企业联合研发研发规模较小，科研资源的配置不够优化，产学研体系有待进一步完善。中国高校可在成果转化、资源整合、企业合作、专利完善以及国际交流等方面加强投入，将有助于高校在 ADC 研发中实现更大的突破。

如表 3-3 所示，我们简要介绍相关高校研究成果及其转化情况。

表 3-3 代表性企业及院校汇总

院校及研究团队	技术平台	源头偶联技术	专利	成果转化情况
北京协和医学院 黄超兰团队	--	二(五)2	CN119013305	
清华大学 廖学斌团队	--	二(五)2	WO2022237884	
中科院上海药物研究所 黄蔚团队	OligosacLink™ DisacLink™	二(五)4	未披露	
中山大学 胡文浩团队	MabArray T moiety ADC	二(五) 2	WO2023104188, TW202435920	
北京大学 周德敏团队	定点修饰新药开发技术平台	二(五) 3	WO2023004686	

清华大学 杜娟娟团队	双表位交联策略 LaMab	二(五)3	Cell Rep Med. 2024;5(11):101800. 未披露	--
厦门大学 夏宁邵团队	HCAb ADC	二(五)2	Cancer Commun(Lond). 2024;44(12):1444-1448	--
复旦大学 应天雷团队	UdADC	二(五)2	Mol Ther. 2022;30(8):2785-2799	--
浙江大学 陈枢青团队	多价双表位纳米抗体偶联物	二(五)2	STTT. 2021;6(1):320	--
南京大学 李劼团队	糖基定点偶联技术& SSF	二(五)2/5	CCS Chem.,2023, 5, 2251-2263	--
北京大学 刘涛团队	双(多)载荷抗体偶联物	二(五)3	Nat Commun. 2023;14(1):974.	--
北京大学 刘志博团队 南京大学 郭子健团队	OxaliPt(IV)-ADC + X 射线	二(五)2	Nat Biomed Eng. 2024;8(11):1425-1435.	--

1. 昱言科技(Foreseen Biotechnology)

昱言科技由中国医学科学院北京协和医院蛋白质组学专家黄超兰教授和具有跨国药企研发经验的多名海归博士联合创办。公司基于前沿蛋白质组学平台，致力于全景蛋白质组学信息研究，结合多组学数据进行整合分析，最终加速 **Biomarker** 和药物的研发。针对 **ADC** 领域，昱言科技通过其专属的高通量、整合性转化蛋白质组学和人工智能驱动的筛选平台开发的一款靶向一种全新的肿瘤相关抗原的潜在同类首创(first in class) **ADC-FS001**。

FS001 的靶抗原是利用公司高通量整合转化蛋白质组学平台所鉴定的全新靶点，在许多实体肿瘤中过表达，并在肿瘤增殖和转移中起关键作用。**FS001** 利用诗健生物的偶联技术，所用载荷为拓扑异构酶 I 抑制剂。**FS001** 已在多种耐药癌症模型中显示出良好的临床前疗效。目前，**FS001** 正处于临床前开发的最后阶段。2024 年 7 月，益普生宣布获得昱言科技 **FS001** 的独家全球许可协议，赋予益普生在全球范围内开发、制造和商业化 **FS001** 的独家权利；昱言科技得

高达 10.3 亿美元的资金，包括首付款、开发、监管和商业化重要结点的付款，以及成功的开发和监管批准后的全球销售分级特许权使用费。FS001 的商业化显示出昱言科技基于自身技术平台开发具有完全创新产品方面的潜力。

2. 森妙生物(Synthetic Vaccine Biotech)

北京森妙生物科技有限公司的 ADC 平台主要是基于差异化载荷开发新型抗体偶联药物，包括基于免疫激动剂(TLR7/8 激动剂)开发的 ISAC 或蛋白降解剂开发的靶向蛋白降解药物(TPD)^[13]。产品管线中的 SV-022 适应症为晚期实体瘤的治疗，解决肿瘤免疫治疗对“冷肿瘤”效果不佳的问题，预计 2026 年 12 月进行 IND 申报。森妙生物由清华大学药学院廖学斌研究员联合创办，目前已经完成天使轮融资和股权融资。

3. 糖岭生物

糖岭生物由中国科学院上海药物研究所黄蔚教授于2021年创立，主要致力于ADC药物定点偶联技术研发，聚焦于抗肿瘤领域，期望打造国内外一流的ADC定点偶联技术服务平台，现掌握多项拥有自主知识产权的ADC定点偶联技术-OligosacLinkTM和DisacLinkTM、化学“一步法”K定点技术、抗体N端及C端选择性修饰技术等(图3-12，官网信息汇编)，平台技术具有良好的兼容性，可实现2-12的DAR值分布，帮助客户开发出工艺更加简单、疗效更加显著、安全性更高的ADC药物^[14]。基于其定点偶联技术的优势，东曜药业就糖岭生物自主知识产权的DisacLinkTM技术与其达成深度战略合作，共同进行

技术攻关、迭代及商业化合作，允许东曜药业以此技术开展CDMO服务。

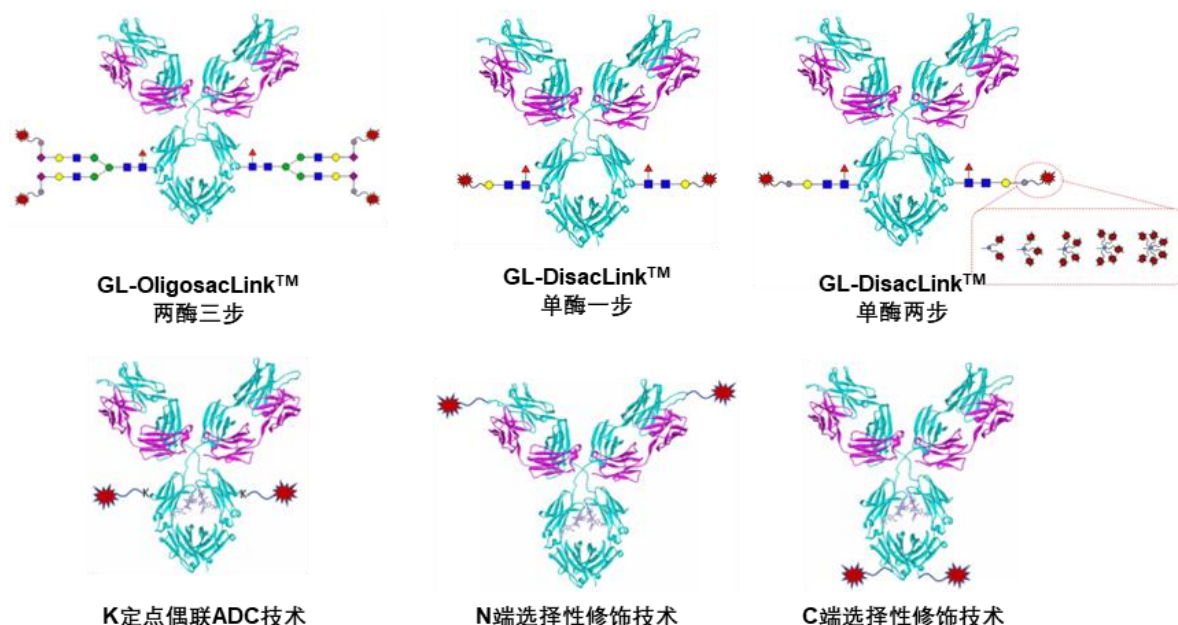


图 3-12 糖岭医药的糖链定点偶联技术

4. 普众发现(Multitude)

普众发现连同中山大学药学院院长胡文浩教授开发ADC的新型连接子/有效载荷技术-T moiety ADC技术平台，采用该种高亲水性自裂解连接子(T1000-Exatecan)修饰技术可以用于研发新一代高效稳定ADC药物，得益于更优的“疏水屏蔽效应”与稳定性，与现有的ADC相比可以大幅度提高ADC的治疗效果，延长药物作用时间，同时能够克服多重肿瘤耐药性，更重要的是毒副作用并没有增加，从而进一步提升现有ADC药物的治疗窗口^[15]。

除T moiety ADC技术平台外，普众发现还拥有MabArray工业级抗体芯片平台，凭借超高密度抗体芯片库实现全新的细胞表面抗肿

瘤靶点筛选以构建First-in-Class靶标的抗体平台，结合T1000技术平台产生显著的协同效应，使普众发现能够构建一整套ADC药物研发平台，有助于治疗临床迫切需求的恶性肿瘤。基于上述平台优势，普众发现和Adcendo于2024年8月20日宣布双方就AMT-754 (Anti-TF)的ADC达成许可协议，Adcendo将获得在大中华区以外的全球独家开发和商业化权利，而普众发现将保留在大中华地区的开发和商业化权利。

5. 浙江新码生物医药有限公司

作为浙江医药下属控股子公司，新码生物于2017年初成立，ADC药物研发方面主要包括毒素合成、定点偶联等。定点偶联技术通过基因密码子扩增技术(genetic code expansion, GCE)向蛋白质中引入含有特殊基团的非天然氨基酸(ncAAs)，利用ncAA中的正交对将抗体与有效载荷进行偶联，构建新型ADC药物。通过该方法与Ambrx合作构建的ARX-788^[16]靶向HER2靶点，临床II/III期试验结果表明ARX-788可以显著延长PFS，并具有显著的统计学差异。2024年年初，母公司浙江医药表示ARX-788的产品进度尚未达到下一个披露里程碑-即“收到药品注册、生产许可”，公司正在努力推进该产品的上市进程。

6. 清华大学杜娟娟团队

清华大学杜娟娟团队从事技术驱动的生物药创新研究，通过整合生物偶联、蛋白工程、纳米技术等前沿技术开发创新型的药物平台。针对多次跨膜蛋白(MMP)成药性差的问题，该课题组开发出多

种新型抗体药物构建策略-双表位交联(Bi-epitopic Crosslinking)抗体药物偶联物^[17]和配体锚定抗体(Ligand anchored Monoclonal antibody, LaMab)。上述抗体药物研发策略为开发表达水平较低、胞外抗体表位有限的离子通道蛋白、G 蛋白偶联受体等靶点的高效特异性抗体提供全新的构建方法，有望推动靶向 MMP 药物开发的源头创新。

7. 厦门大学夏宁邵团队

厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心夏宁邵院士团队布局于清道夫抗体、纳米抗体、双特异抗体和 ADC 药物等新型抗体的研究，成功获得用于治疗感染性疾病和肿瘤的原创性抗体分子。传统 ADC 使用的全长 IgG 抗体存在分子量大、肿瘤组织穿透性差以及瘤内扩散效率低等瓶颈问题。为了解决这些局限，团队开发出一种在稳定性、肿瘤穿透能力和肿瘤靶向性方面具有显著优势的重链抗体偶联药物(HCAb ADC)^[18]。这类药物有望成为新一代 ADC 药物的研发平台，推动高效安全抗肿瘤药物的研发，为实体瘤的临床治疗提供新策略。

8. 复旦大学应天雷团队

复旦大学基础医学院的应天雷团队主要研究领域为合成免疫学、创新免疫治疗药物及疗法研发、新技术在抗体组学研究中的应用、新结构抗体的作用机制研究。该团队与吴艳玲、丁灏团队合作开发了一种稳定性高、分布快、肿瘤穿透性强的全人源纳米抗体偶联药物(Fully human single-domain antibody-drug conjugate, UdADC)，并在肿瘤类器官、肿瘤微球及小鼠肿瘤模型中均证实 UdADC 相比传

统抗体偶联药物具有显著优势^[19]。UdADC 可作为新一代抗体偶联药物的研发平台，以期开发高效的抗肿瘤靶向药物，用于实体肿瘤的临床治疗。

9. 浙江大学陈枢青团队

浙江大学药学院陈枢青教授团队主要研究方向为新型生物技术药物设计和基于新生抗原的肿瘤精准医疗新技术的研发。该团队与潘利强团队合作开发出“多价双表位抗 EGFR 纳米抗体-药物偶联物 (multivalent biparatopic EGFR-targeting nanobody drug conjugate)”，用于恶性肿瘤的靶向治疗^[20]。通过抗体工程改造，研究团队将两种靶向 EGFR 的纳米抗体串联，并与细胞毒素定点偶联后获得一款多价、双识别表位的抗体偶联药物，增强抗肿瘤活性的同时解决基因突变导致恶性肿瘤对传统单抗(如西妥昔单抗)的耐药问题，为恶性肿瘤的靶向治疗提供新的解决方案。

10. 南京大学李劼团队

南京大学化学化工学院李劼团队主要关注 T 细胞化学生物学及金属免疫，致力于描绘肿瘤免疫微环境的细胞相互作用谱，并开发新型的肿瘤免疫大分子药物。在 ADC 研究领域，开发出基于“化学酶法”和“点击化学”联用的糖基定点偶联技术，用于构建稳定的 ADC 药物；此外，还开发出苯乙烯磺酰氟(SSF)作为迈克尔受体，用于特异性修饰蛋白质上的巯基，相比传统的马来酰亚胺(Mal)基团具有更好的化学选择性、自身稳定性和蛋白质偶联物稳定性^[21]。李劼教授

与江苏康宁杰瑞合作研发的靶向 HER2 双表位的 ADC 药物 JSKN003, 已完成中国首例患者给药。

11. 北京大学刘涛团队

北京大学药学院刘涛团队主要研究方向包括生物技术在生物药物研发以及疾病机理解析中的应用。该团队开发出一套双功能非天然氨基酸位点特异性引入到蛋白质中进而实现蛋白质多功能修饰的偶联平台, 可以轻松获得高产量的蛋白质双偶联物和多偶联物^[22]。该技术平台为开发新一代的 ADC 及肿瘤诊疗一体化方案奠定重要的技术基础, 进而促进大分子药物的升级换代。此外, 该团队还开发出一种非共价调控四嗪生物正交反应活性的策略, 该方法简便高效且生物相容性好, 可实现抗体的精准多位点修饰及抗体药物荧光双偶联, 为 ADC 药物的制备提供新的思路。

12. 北京大学刘志博团队&南京大学郭子健团队

北京大学应用化学所刘志博团队主要研究方向涉及活体化学及其驱动的蛋白激活及药物释放。该团队与南京大学郭子建团队合作开发出放疗特异性激活 Pt (IV) 化疗前药的精准化疗技术, 为临床放疗与化疗联合使用提供“1+1>2”的转化方式, 有效解决铂类药物毒副作用问题, 实现减毒增效的临床目标^[23]。同时, oxaliPt (IV) 连接子可作为新一代更精准、更稳定的条件激活连接子, 在能够应用成熟抗体模块和载荷模块的同时解决脱靶毒性与耐药逃逸等问题, 也可进行适应症拓展和靶点差异化。

四、经典的 ADC 药物及研发新视角

ADC 的成功问世标志着靶向治疗时代的全新突破，为许多癌症患者带来了良好的临床获益。多年反复试验的经验以及结构设计和临床方面的最新进展，使得近五年内获批或处于临床开发后期的 ADC 数量快速增加。在众多获批的 ADC 药物中，DS-8201a (Enhertu) 在乳腺癌领域展现出卓越的治疗实力，销售额逐年攀升，有望成为 ADC 市场的超重磅炸弹。

虽然 ADC 的开发和临床应用取得重大进展，但这些药物在治疗难治性癌症患者中的临床潜力往往受到各种因素的限制。一是该类药物固有的复杂性对其开发和广泛应用提出挑战，二是耐药性、肿瘤异质性和治疗相关的不良反应等临床挑战。为了充分发挥 ADC 平台的潜力，创新型的分子设计成为应对多项临床挑战的不二选择，通过靶点差异化选择和有效载荷多样化以及新型偶联和连接子技术的开发助力新一代 ADC 的开发，将其临床应用范围扩大至难以治疗的癌症及其他疾病领域(图 4-1)^[24]。

为了让大家更好地了解 ADC 药物，本报告选取已上市的 DS-8201a 作为代表简述经典 ADC 药物的研发历程，同时还简要介绍 ADC 在目前研究中的范式改变。

DS-8201a (Trastuzumab deruxtecan , T-DXd, Enhertu®/优赫得)是第一三共(Daiichi Sankyo)开发的靶向人表皮生长因子受体 2 (HER2)的 ADC 药物,用于 HER2^{+/Low} 表达/突变的实体瘤(乳腺癌、胃癌等),其临床疗效在业内广为人知,被称为“抗癌神药”。DS-8201a 的市场销售占比充分说明其在实体瘤治疗方面所表现的较佳的临床效果。根据第一三共财报显示,2022 年 DS-8201a 全球销售额已达 12.4 亿

美元，同比上涨 191% (2021, 4.26 亿美元)；2023 年全球销售额超 25 亿美元，较 2022 年翻番，上市五年跻身“20 亿美元分子俱乐部”；预计 2024 年全球销售额有望突破 30 亿美元大关，成为 ADC 市场的超重磅“炸弹”。

作为全球首款不限癌种的 HER2 靶向 ADC 药物，DS-8201a 的抗体选用经典的靶向 HER2 的曲妥珠单抗(Trastuzumab)，其作为肿瘤治疗里程碑式的产品已经上市 26 年，这不仅为第一三共在抗体研发方面提供便利，还会降低后期抗体带来的临床风险。DS-8201a 的连接子-有效载荷以 Exatecan mesylate (DX8951f, **8**)作为起始原料，经酰胺缩合引入可酶切的 GGFG 四肽连接子(Glycyn-Glycyn-Phenylalanyn-Glycyn)和可与巯基进行迈克尔加成反应的马来酰亚胺基团，得到新型的连接子-有效载荷组合(mc-GGFG-DXd)；然后利用磷酸三氯乙酯(TCEP)打开抗体链间二硫键，采用传统的半胱氨酸偶联策略与合成的 mc-GGFG-DXd 偶联得到 DS-8201a (**9**)，其 DAR 值为 7.7，与常规的 ADC 药物相比，其 DAR 值处于较高的水平(图 4-2)^[25, 26]。

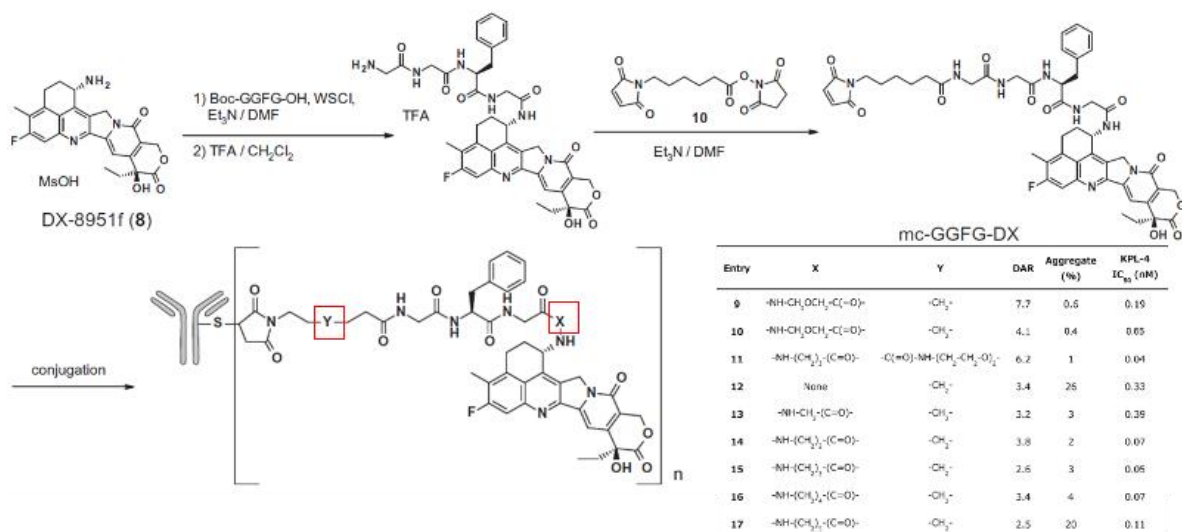


图 4-2 DS-8201a 所用连接子-有效载荷的构效关系研究

在初研阶段，研究人员通过尝试构建不同种类的连接子、TCEP 与连接子-有效载荷的反应当量数构建含有不同 DAR 值的 ADC，在寻求最优抑制活性的同时兼顾考虑各候选药物的理化性质(聚集稳定性等)^[26]。通过上述方法构建的偶联物在体外(KPL-4 细胞系)均表现出较强的细胞毒性(亚皮摩尔浓度)，但不同的间隔子基团(X/Y)在聚集程度上存在较大差异。DXd 衍生物的烷基链的长度(X)影响聚集程度，因此优选烷基链的长度应 $2 \leq n \leq 4$ 。此外，在 mc 端(Y)聚乙二醇化修饰以及在 GGFG 与 DXd 之间(X)引入氧亚甲基可显著降低聚集沉淀的产生，ADC (9-11)显示出更优的理化性质，即便是具有较高 DAR 值(7.7/6.2)也具有可接受的低聚集性和更优的体外抑制活性。传统观念认为较高的 DAR 值会导致 ADC 异源性增加，体内清除加快，导致治疗指数的降低。但在 DS-8201a 的后续研发过程中并未发现高 DAR 值带来的不利影响，对上述传统观念提出了挑战。

从 ADC 药物组成的各组件角度进行分析，DS-8201a 的高 DAR 值为其发挥更好的癌细胞杀伤作用奠定良好的基础，同时也可降低因偶联产生的异质性；有效载荷 DXd 对药物外排泵蛋白的底物敏感性较差，胞内药物经其外排减少，胞内高浓度 DXd 可以维持足够的肿瘤细胞杀伤效果。我们知道连接子对 ADC 的临床成功起着至关重要的作用，自身特性会显著影响 ADC 的成药性，GGFG 四肽连接子在人血浆中具有极好的稳定性，仅在有限的时间段能检测到低水平的 DXd 释放，有效避免 DXd 在体循环中的过早释放以降低 DS-8201a 的毒副作用(图 4-3，官网信息汇编)。

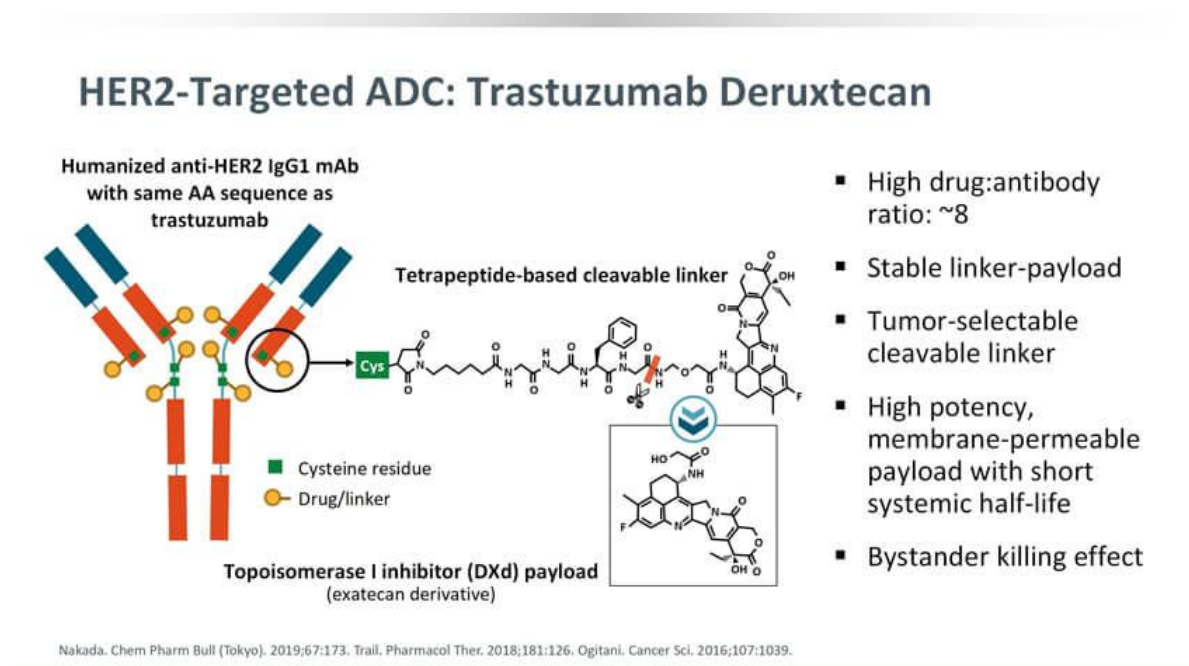


图 4-3 DS-8201a 概述

随着临床研究的不断进行，DS-8201a 发挥抗肿瘤作用的机制包括有以下方面：1) HER2 二聚体有利于肿瘤细胞生长和扩散，Trastuzumab 可与 HER2 胞外段受体亚基特异性结合，阻断同源二聚

体的形成，进而影响下游信号通路的传导；2) DS-8201a 经内吞进入肿瘤细胞，通过酶切、自降解过程释放有效载荷 DXd，抑制拓扑异构酶 I 活性，导致 DNA 复制受阻，阻断癌细胞的生长；3) DXd 具出膜通透性，可自由扩散至邻近的无 HER2 表达的癌细胞发挥杀伤作用，使其在肿瘤异质性的环境中具有更高的疗效，此效应为“旁观者”效应；4) Trastuzumab 与 HER2 阳性癌细胞结合时，激活自然杀伤细胞等免疫细胞，发挥抗体依赖细胞介导的细胞毒作用，进而杀死癌细胞。此外，DS-8201a 还可下调磷酸化 Akt 水平以抑制细胞增殖。

基于良好的“旁观者”效应，DS-8201a 除应用 HER2 高表达的实体瘤治疗外，目前还被开发用于多种肿瘤异质性的癌症治疗，实现更广泛的抗肿瘤作用(表 4-1)。

表 4-1 基于 DS-8201a 旁观者效应开展的临床试验

试验名称	阶段	识别码	状态	适应症	HER2 靶点情况
DESTINY-Lung01	II 期	NCT03505710	活跃，不招募	转移性非小细胞肺癌(mNSCLC)	突变
DESTINY-Lung02		NCT04644237			外显子19/20突变
DESTINY-Lung04	III 期	NCT05048797	招募中		
DESTINY-PanTumor01	II 期	NCT04639219	活跃，不招募	实体瘤	激活突变
DESTINY-CRC01	II 期	NCT03384940	已完成	结直肠癌(CRC)	无/低表达
DESTINY-Breast04	III 期	NCT03734029	活跃，不招募	乳腺癌(BC)	低表达
DESTINY-Breast06		NCT04494425			
DESTINY-Breast08	I 期	NCT04556773			

针对 DS-8201a 可引起免疫系统激活进而提升抗肿瘤免疫的作用机制，临床试验采用免疫位点阻断剂(ICI，尤其是抗 PD-1/PD-L1 阻断剂)与 DS-8201a 联用进行抗肿瘤治疗。第一三共和 AstraZeneca 联合多家药企开展了两项临床试验评估联合疗法的抗肿瘤活性，目前

暂未有临床结果披露(表 4-2)。基于动物实验的良好活性，期待该种联合疗法能够成为治疗 HER2 阳性肿瘤的新的有效疗法。

表 4-2 DS-8201a 和抗 PD-1 抗体联合疗法所涉及的临床试验

联合用药	阶段	识别码	状态	适应症	发起者
+Pembrolizumab	Ib 期	NCT04042701	招募中	恶性/转移性乳腺癌/非小细胞肺癌	AstraZeneca & MSD
+Nivolumab		NCT03523572	活跃，不招募	恶性乳腺癌/尿道上皮癌	AstraZeneca & BMS

除上述提及的临床试验，DS-8201a 的临床试验适应症还包括结直肠癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、胰腺癌等。其中，在与 T-DM1 (Kadcyla®) 进行的头对头临床试验 (DESTINGY-Breast03) 中，DS-8201a 可以显著延长无进展生存期(PFS)至 28.8 个月，极大地降低了癌症患者的死亡风险，革新了乳腺癌的治疗格局，为患者带来极大的临床获益。

DS-8201a 良好的临床获益使其稳坐 HER2 ADC 赛道的头把交椅，以至于被业内人士称为 ADC 的“高山”抑或“灯塔”，成为目前 ADC 药物研发的对标产品。随着临床试验的不断扩展，用药人群规模的不断扩大，DS-8201a 的安全性问题也开始逐渐显现，其中最为常见的不良反应为消化道(恶心、呕吐等)和血液相关(骨髓抑制)副反应；此外，在进行的临床试验中还出现了多例与治疗相关的间质性肺病(ILD)引起的患者死亡。该问题的出现也会在一定程度上限制前述联合用药临床试验的进展，ICI 带来的免疫相关性肺炎与 DS-8201a 的 ILD 可能会导致肺部副作用叠加，从而影响联合用药临床试验的治疗效果。当然，这些问题也可以通过优化给药方案等方法得到一定的改善。DS-8201a 所产生这种临床劣势也为该赛道新型 ADC “弯道超车”提供一定的机遇。

（二）ADC 药物的扩展

虽然近年来 ADC 在临床治疗领域取得突破性进展，但其仍存在诸多问题：1)肿瘤细胞可通过抗原突变，改变抗原表达水平或细胞内转运途径，药物外排等方式增加其对有效载荷的耐药性；2)复杂的药物动力学特征加之患者间的高度差异性，较难建立 PK/PD 模型评估 ADC 临床特征；3)不可避免的副作用，例如血液毒性、肝毒性、肺毒性、胃肠道反应等，需要对有效载荷进行优化；4)内化效率较低，仅有 1-2%的 ADC 经内化途径进入肿瘤细胞；5)肿瘤异质性导致 ADC 效果不佳等^[27]。为了解决上述临床应用中的问题，科研人员开始在 ADC 原有模式下进行大胆尝试：1)以 ADC 为模板，对其所含的抗体、有效载荷进行改造，如双载荷 ADC、双抗 ADC 等；2)开启泛偶联时代，以“万物皆可偶联”的思想构建不同形式的 XDC，例如抗体多肽偶联物、抗体免疫刺激偶联物、抗体小核酸偶联物、抗体细胞偶联物等。

1. 双(多)载荷 ADC

双(多)载荷 ADC 通过技术整合将两(多)种不同作用机制的细胞毒性有效载荷以高同质性偶联到单个抗体分子上，在产生多机制抗癌作用的同时克服耐药性的产生，扩展适应症范围，提高临床疗效^[28]。此外，双(多)载荷 ADC 具有一定的原子经济性，可减少试剂的摩尔用量。

目前，双(多)载荷 ADC 构建所使用的方法与单载荷 ADC 的构建方法一致，主要分为随机偶联和位点选择性偶联方法，这两种方

法已在第二章第五节详细展开讲述。随机偶联会产生高异质性的 ADC 混合物，理化性质较差。相较之下，位点特异性偶联方法可产生均质的双载荷 ADC。载荷的引入主要有两种策略，一是经过不同位点特异性偶联方法的合理组合，在不同位点引入不同作用机制的有效载荷；二是在抗体的同一位点引入分支异三功能连接子，通过其所含不同反应基团引入不同的有效载荷，该方法多涉及点击化学反应。因此，根据上述策略构建的双(多)载荷 ADC 可以分为两类(图 4-4)^[28]，即多位点双(多)载荷 ADC 和单位点双(多)载荷 ADC。选择何种策略构建双(多)载荷 ADC 主要取决于有效载荷种类、不同的有效载荷数量、所需的 DAR 和抗体体内特性、偶联理化性质等。

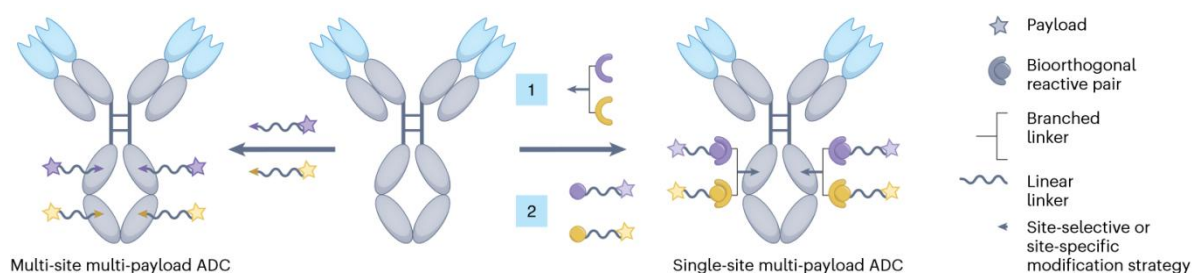


图 4-4 双(多)载荷 ADC 的分类

单位点双(多)载荷 ADC 的通常先将分支异三功能连接子定点引入到抗体的特定位置，再由分支连接子另外两个反应基团的正交性引入不同作用机制的有效载荷(图 4-5)^[28]。该方法可通过最少的或无基因改造工程构建双(多)载荷 ADC，工艺流程较为简短，具有一定的原子经济性。但是，该方法所能应用的连接子有限；此外，该方法的固有设计迫使两种有效载荷空间距离非常接近，鉴于大多数有效载荷都具有极强的疏水性，该方法可能会导致偶联物聚集，也会

因为疏水作用产生非特异性结合，最终导致功效和安全性降低。高疏水性可通过引入更亲水的有效载荷和连接子来改善，例如聚乙二醇链、聚肌氨酸链等，但也应考虑这些聚合物对偶联效率等的影响。

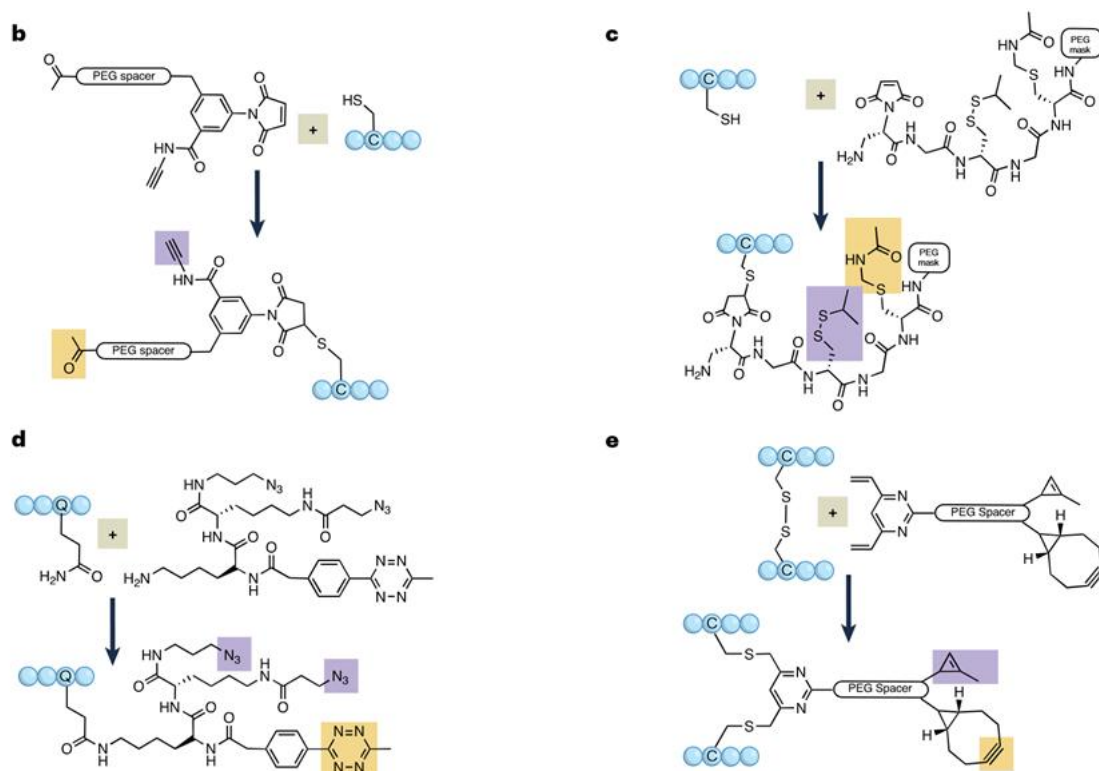


图 4-5 同质单位点双载荷 ADC 的构建方法

多位点双(多)载荷 ADC 可在抗体不同位点引入两(多)种不同有效载荷，采用多种位点特异性蛋白质修饰策略。该方法可使有效载荷进行空间分离，避免单位点双(多)载荷 ADC 遇到的疏水性和空间位阻问题。

目前，双(多)载荷 ADC 在科学研究中取得较多进展，但此类研究的体内生物学数据的较为稀缺，使其临床转化较为艰难。此外，对双(多)载荷 ADC 的药物组合(种类和 DAR 值分布)、协同作用和毒

性缺乏了解，增加了不可预见的安全性风险。就其技术本身而言，进一步加深对连接子-有效载荷组合的理解，以及偶联方法的合理适配，对双(多)载荷 ADC 的成功尤其重要。

双(多)载荷 ADC 领域目前仍处于起步阶段，如何在药物组合、DAR 分布、偶联方法和构建策略等反面进行合理组合仍有较大的探索空间。就偶联方法而言，不应单独评估，应通过组合评估来研判各种偶联方法的难易程度、条件兼容性以及应用先后顺序对偶联物的影响，充分研判以降低研发风险，提高临床成功率。就 DAR 值分布而言，通过选择不同的偶联方法可产生具有 4-16 可调 DAR 值的双(多)载荷 ADC，最合适的 DAR 值需要在偶联物理化性质和所用有效载荷的效力及最终用途间做好平衡。

2. 双抗(bispecific) ADC

单克隆抗体能与单个抗原表位结合来递送细胞毒性有效载荷，但其内化效率较低，进而导致在部分临床应用中效果不佳。为了能够进一步提高 ADC 的肿瘤选择性、内化效率以及对异质性患者的应答率，以靶向两种不同抗原(bispecific)或同一抗原不同表位(biparatopic)的双特异性抗体(bsAbs)为基础的抗体药物递送系统提供了一种极具应用前景的治疗方案^[29]。较之传统的 ADC，双抗 ADC 仅在抗体方面做出改变，将原先的单克隆抗体换成 bsAbs，提高选择性，避免对正常组织的副作用；同时，还可以促进内化，进而加速有效载荷在肿瘤细胞内释放并发挥抗肿瘤作用；此外，双抗 ADC 还可以克服单抗原表达下调而产生的耐药性问题。当然，双抗 ADC 中

的双抗也会发挥自身的作用，例如桥接细胞、受体激活/抑制等(图 4-6)^[30]。

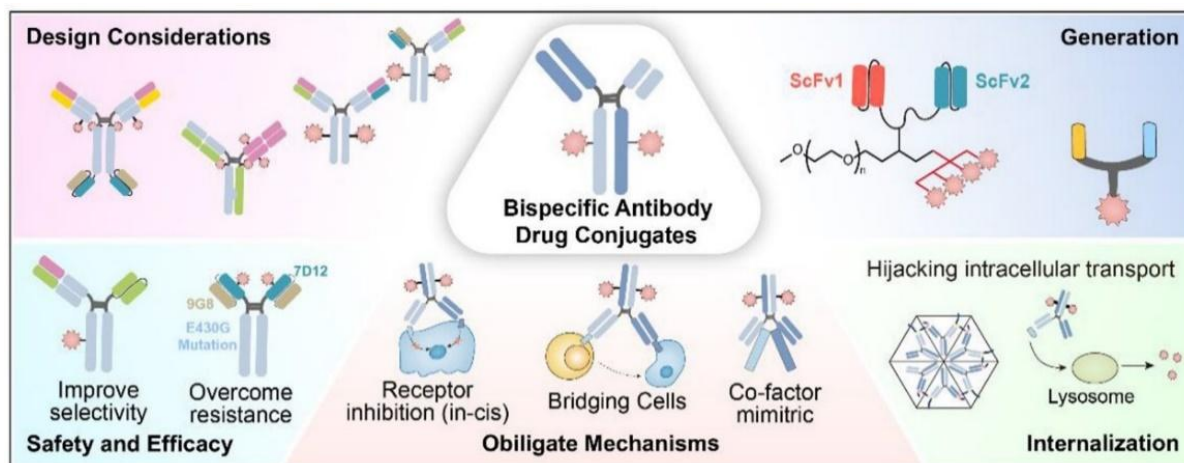


图 4-6 bsADC 的设计及其应用优势

构建 bsADC 要面临的第一个问题就是如何选择最优的靶点组合。合适的靶点组合是 bsADC 成功开发的基本前提，不仅可影响其内化效率，还可影响其最终的临床疗效和毒副作用。基于单抗 ADC 的“撤”之鉴，bsADC 靶点组合选择应遵循如下原则：所选目的抗原应具有良好的内化效率，在正常组织中不(低)表达、在肿瘤细胞中(高)表达；应当充分考虑肿瘤微环境异质性对其治疗效果的影响，明确所选目的抗原在不同肿瘤亚型、部位的表达水平，确保实现最佳的细胞毒性药物输送；此外，还应注意不同抗原组合对药物递送的深层影响，包括内化效率、受体循环、周转率、溶酶体降解等因素。除考虑目前已经成药的 ADC 靶点外，还可以考虑一些非内化的抗原，在一定程度上可降低 bsADC 的研发难度。

确定靶点组合后，bsAb 结构的选择也会影响 bsADC 发挥临床效果。目前，应用到 bsADC 的 bsAb 结构多是参考临床(前) bsAbs 的结构。首先，结构上最明显的区别在于其 Fc 区域的有无，Fc 的存在可提高半衰期，诱导 ADCC、ADCP、CDC 等效应功能，同时 Fc 的存在还能为偶联提供便利。结构确定后，通过抗体工程优化或化学偶联组装形成正确的 bsAb 结构，避免链交联、错配、缺失等问题，进而简化后期 bsAb 生产工艺、降低研发成本并提高产品稳定性。双表位抗体(biparatopic antibodies, bpAbs)是 bsAbs 中较为特殊的子集，可结合同一靶点上独特的、不重叠的抗原表位，可实现差异化的作用机制(MoAs)。如何正确选取 bpAb 的表位成为其开发过程中最难的问题，这对筛选技术有较高的要求。作为 bsAb 的特殊子集，bpAb 的开发不仅要考虑其功能性和可行性，还要考虑可开发性。尽早明确 bpAb 的理化性质可以降低动物研究和临床试验失败的风险。

除抗体方面与传统 ADC 有区别外，bsADC 在连接子、有效载荷、偶联方法等方面与其趋同。bsADC 以“1+1”的模式融合 ADC 和 bsAbs 的优势，发挥靶向作用的同时解决传统 ADC 所面临临床问题。基于上述范式构建的 bsADC 最快已进入三期临床试验，标志着其开发取得了实质性进展(表 4-3)^[30]。与传统 ADC 的靶点类似，bsADC 的靶点主要集中在 HER2、HER3、EGFR、MET、FR α 、B7-H3、PTK7、PDL1、Nectin4、NaPi2b 等。

表 4-3 进入临床试验的 BsADC

Type	Drug	Target	Payload	Phase	Year ^a	Country	Company	Status	NCT number
BsADCs on HER2	ZW-49	HER2 × HER2	N-Acyl sulfonamide auristatin	I	2019	U.S.	Zymeworks Co., Ltd.	Active, not recruiting	NCT03821233
	MEDI4276	HER2 × HER2	Tubulysin Warhead	I	2015	U.S.	AstraZeneca Co., Ltd.	Completed	NCT02576548
	JSKN003	HER2 × HER2	TOPII	I	2022	Australia	Alphamab Co., Ltd.	Recruiting	NCT05494918
	KM501	HER2 × HER2	Microtubule inhibitor	I	2023	China	Xuanzhu Co., Ltd.	Not yet recruiting	NCT05804864
	TQB2102	HER2 × HER2	TOPII	I	2023	China	ChiaTai TianQing Co., Ltd.	Not yet recruiting	NCT05735496
BsADCs on EGFR	AZD9592	EGFR × c-MET	TOPII	I	2022	U.S.	AstraZeneca Co., Ltd.	Recruiting	NCT05647122
	M1231	EGFR × MUC1	Hemisterlin	I	2021	U.S. Canada	EMD Serono	Completed	NCT04695847
	BL-B01D1	EGFR × HER3	TOPII	I	2022	China	Baili Co., Ltd.	Recruiting	NCT05470348
				II	2023	China	Baili Co., Ltd.	Recruiting	NCT05924841
BsADCs on MET	REGN5093-M114	MET × MET	Maytansinoid payload	I/II	2021	U.S.	Baili Co., Ltd. Regeneron Co., Ltd.	Recruiting	NCT06118333 NCT04982224
BsADCs on FRα	IMGN151	FRα × FRα	Tubulin inhibitor, DM21	I	2023	U.S.	ImmunoGen, Inc.	Recruiting	NCT05527184

^aActual study starting date. TOPII, topoisomerase I inhibitor; MMAE, monomethyl auristatin E; Co., Ltd., company limited; Inc., incorporated.

就 bpADC 而言，目前有六款正在接受临床评估，其中三种也以裸 bpAbs 的给药方式进行临床研究(表 4-4)。

表 4-4 进入临床研究的 bpADC

ID	靶点	价态	构建形式	作用机制	临床状态
MEDI4276	HER2	2+2	对称 scFv-Fab	受体聚集&内化	终止
Zanidatamab- Zovodotin	HER2	1+1	非对称 scFv-Fab	受体聚集&内化 &效应功能	
REGN5093- M114	MET		非对称异质 HC	受体聚集&内化	I 期
JSKN-003		1+1	通用 LC	体聚集&效应功能	
KM501	HER2				
TQB2102			非对称 scFv-Fab	Undisclosed	

尽管 BsADC 的临床试验已取得实质性进展，但面临的挑战依然存在，一方面来源于 bsAb 自身结构的复杂性，另一方面则归因于实体瘤的复杂性、区间异质性、组织学紊乱、渗透性差等问题。若想很好的解决上述问题，bsADC 作为未来药物设计新范式，应在现有进展的基础上进一步优化：1)避免靶点集中且单一的现象，逐力发现新靶点，拓宽靶点范围；2)优化结合相关的参数，对其结合亲(合)

和力(avidity/affinity)、价态等因素进行深入研究，同时也要考虑铰链区长度对靶点结合的影响；3)双抗的结构选择及其生产均质性，确保 bsAb 生产装配的正确性、可重复性、均质性、稳定性；4)连接子、有效载荷、偶联方式及 DAR 值的合理优化，以传统 ADC 的临床经验为指导对 bsADC 进行改造；5)尽可能在早期研发阶段解除潜在副作用，除在源头设计尽可能降低毒副作用产生概率，还可结合药物基因组学分析，实施精准治疗，合理设置临床给药方案，提高 bsADC 的研发成功率。

3. 抗体多肽偶联物

尽管多肽药物拥有广大的市场占比，但是较短的半衰期一直是制约其临床应用的短板。受 ADC 药物的启发，将有效载荷由细胞毒性药物更换为活性多肽，构建抗体多肽偶联物(Peptibody)来发挥治疗作用^[31]。该类药物最具代表性当属 Amgen 的减肥候选药物 MariTide，将胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)激动型多肽与抗葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)抗体偶联，多肽负责激活 GLP-1R，刺激胰岛素分泌；抗 GIP 抗体则负责下调 GIP 分泌，二者发挥协同作用，实现体重下降。与多肽激动剂相比，该类分子可有效的延长半衰期发挥长效减肥作用，并提高患者长期用药的依从性。Peptibody 的出现为抗体类药物发挥药物递送、靶向治疗以及免疫诊断等方面提供新的药物范式，随着该细分领域技术的不断成熟以及市场认可度的逐步提高，其能更好地满足患者对于创新医疗技术的急切需求。

4. 抗体免疫刺激偶联物

抗体免疫刺激偶联物(ImmunoStimulatory Antibody Conjugates, ISAC)与传统的 ADC 相比仅在有效载荷方面有重大区别, 由原先的细胞毒性有效载荷变成免疫刺激剂, 通过递送进入肿瘤细胞, 触发促炎细胞因子和趋化因子的产生, 既能激活固有免疫又能刺激适应性免疫, 具有清除肿瘤细胞的双重治疗作用^[32]。该类免疫刺激剂包括 Toll 样受体 7/8 (TLR7/8)激动剂、Sting 激动剂、糖皮质激素等。TLR7/8 激动剂和 Sting 激动剂都有望重塑肿瘤微环境, 将“冷”肿瘤转化为免疫“热”肿瘤, 增强免疫治疗的反应性和疗效。

与传统 ADC 相比, ISAC 的靶点可扩展更多的肿瘤相关抗原, 可涉及肿瘤微环境的相关抗原; 传统 ADC 需要靶抗原介导的内吞发挥抗肿瘤作用, ISAC 可通过免疫细胞表面的 FcγR 介导内吞, 起到激活免疫细胞的作用, 可与其他 ICI 联用, 发挥更高的治疗效果。当然, ISAC 也并非那么完美, 作为激动剂的固有属性, 剂量爬坡实验的关卡较难突破, 提升药效的同时毒性也在扩大, 毕竟相对于抑制剂而言, 踩刹车远比加油门来的简单; 此外, ISAC 容易产生抗药抗体, 影响疗效。

截止目前, 大部分的 ISAC 的临床试验都不太理想, 前途黯淡。其中, Bolt Biotherapeutics 基于 TLR 受体激动剂开发 BDC-1001 虽于 2023 年 9 月 22 日获得孤儿药资格(Orphan Drug Designation), 并在 2023 年 8 月开展 II 期临床试验(NCT05954143), 单用或联用 Pertuzumab 用于既往接受 DS-8201a 治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者。但经过公司内部战略审查, Bolt 确定该项目将无法完成其预

先定义的成功标准，于 2024 年 5 月 14 日终止研发，并将资源集中在其下一代 ISAC 项目上。除 TLR 受体激动剂构建的 ISAC 外，Sting 激动剂构建的 ISAC 也前途坎坷。最具代表性的当属 Mersana，XMT-2056 于 2023 年 3 月 13 日因 I 期临床试验(NCT05514717)因出现 5 级(致命)严重不良事件被 FDA 叫停；虽然同年 11 月 1 日美国 FDA 解除 MT-2056 的临床搁置，重启剂量爬坡研究，但其结果如何还需一步消息披露。

总体而言，ISAC 还处于早期概念验证阶段。尽管目前 ISAC 的临床研究一片哀嚎，但现在过早地对其持否定态度还为时尚早。虽然 ISAC 中使用的抗体、连接子、偶联技术都已在临床试验中得到验证，但有效载荷-免疫激动剂所产生的“细胞因子风暴”等问题对其应用造成重大挑战，毕竟“油门”的调控需要较高的技术水平。相信后续 ISAC 需要通过多重概念和临床验证，能够走出目前的阴霾。

5. 抗体小核酸偶联物

抗体小核酸偶联物(Antibody-oligonucleotide conjugates, AOC)将抗体与治疗性寡核苷酸进行偶联，充分利用抗体的组织特异性与小核酸药物的精准性实现靶向治疗，减少治疗疾病所需的药物量，提高药代动力学特性，改善小核酸药物的生物分布，拓宽小核酸药物的递送途径^[33]。目前，全球在研的 AOC 公司主要有 Avidity Biosciences、Dyne Therapeutics、Tallac Therapeutics、Denali Therapeutics 等，其头部产品的临床进展均集中在 I 期临床试验，表

明 AOC 的整体研发还处于早期阶段，其相关的技术平台还需加快建设，以便拓宽小核酸药物的临床应用场景。

6. 抗体细胞偶联物

抗体细胞偶联物(Antibody cell conjugation, ACC)是近年来新兴的细胞治疗技术，是指将具有特定功能的免疫细胞(自然杀伤细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞)与抗体偶联^[34]。ACC 的概念由 Hsiao 等人提出(WO2015168656)，近年来得到逐步发展。ACC 的工作原理与 CAR-T 类似，为细胞治疗提供靶向性，不同之处在于 CAR-T 技术需要进行基因改造，费时费力；而 ACC 技术仅需化学偶联，无需基因改造，成本可控、耗时较短。此外，这种强大的细胞治疗新方法可能通过解锁多个受体信号通路，显著增强免疫细胞识别和杀伤肿瘤的能力，提高临床治疗效果。

尽管 ACC 提供了巨大的临床治疗优势，但仍有需要优化的地方：需要进一步明确抗癌机制和器官损伤机制，增强靶向性，消除脱靶效应带来的毒副作用；对 ACC 的旁观者效应进行探讨，详细研究其作用机制；临床上肿瘤患者的预后与 ACC 药物的治疗方案的灵活调整；ACC 安全性的全面评估等。目前，ACC 药物研发还主要集中在学术界，工业界的研发管线较少，具有代表性的为 Acepodia 的 ACE1702 (HER2)和 ACE1655 (靶点未公开)。

五、专业术语解析

抗体偶联药物(Antibody-drug conjugates, ADC)

抗体偶联药物是一类通过特定的连接子将靶向单克隆抗体与高杀伤性的细胞毒性小分子药物偶联起来的生物药，以单克隆抗体为载体将小分子细胞毒性药物高效地运输至目标肿瘤细胞中，起到治疗的目的。

抗体(Antibody, Ab)

抗体又称免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)是由浆细胞分泌，被免疫系统用来鉴别与中和外来物质如细菌、病毒等病原体的大型 Y 形蛋白质。抗体是生物学功能上的概念，而免疫球蛋白是化学结构上的概念。所有抗体的化学基础都是免疫球蛋白，但免疫球蛋白并不都具有抗体活性。

Fab 片段(Antigen-binding fragment)

Fab 片段，又叫做抗原结合片段，是指抗体的抗原结合区域，包含一条完整的轻链和一条重链的可变区和恒定区的 CH1 结构域。Fab 片段可进一步分为两部分：由轻链可变区和重链可变区组成的 Fv 片段、由轻链恒定区 CL 和重链恒定区 CH1 组成的 Fb 片段。

Fc 片段(fragment crystallizable)

Fc 段为可结晶段，相当于 Ig 的 CH2 和 CH3 结构域，是 Ig 与效应分子或者细胞相互作用的部位。

双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)

双特异性抗体是通过细胞融合、重组 DNA、蛋白质工程等技术制备的人工抗体，可以同时或先后特异性结合两种抗原或同一抗原

的两个不同表位。BsAb 可以被设计来招募和激活免疫细胞，干扰受体信号传导并使信号配体失活，并强制蛋白质复合物结合。

抗原(Antigen, Ag)

抗原为任何可诱发免疫系统产生抗体的物质，不只是从病原体那里取得，一般来说体内发现分子够大的有机物就有可能作为一个适合的抗原，这样也就会导致例如过敏等问题。

抗体亚型(Antibody Isotype)

抗体亚型指的是在机体内产生的“Y”构型的免疫球蛋白(Ig)，根据抗体的结构和功能差异，可将其分为 IgM、IgG、IgA、IgE 和 IgD 等亚型，其中 IgG 是 ADC 中最常用的抗体类型。IgG 又可以分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。

抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC)

ADCC 指抗体的 Fab 段结合病毒感染的细胞或肿瘤细胞的抗原表位，其 Fc 段与杀伤细胞(NK 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)表面的 FcR 结合，介导杀伤细胞直接杀伤靶细胞，是抗肿瘤的治疗性抗体药物发生作用的一种重要机制。

补体依赖性细胞毒性作用(Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC)

CDC 指的是补体参与的细胞毒作用，即通过特异性抗体与细胞膜表面相应抗原结合，形成复合物而激活补体经典途径，所形成的攻膜复合物对靶细胞发挥裂解效应。

免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)

免疫原性细胞死亡是调节性细胞死亡(Regulated cell death, RCD)的一个特定变体，由应激压力驱动，可以诱导针对死亡细胞抗原的适应性免疫。

药物抗体比(Drug-Antibody Ratio, DAR)

药抗比是指每个抗体分子上连接的药物分子的平均数量，通常在 2-8 之间，DAR 的高低会影响 ADC 的疗效和毒性。

旁观者效应(Bystander Effect)

旁观者效应即当 ADC 药物被内吞和降解后从靶抗原阳性细胞释放或药物在细胞外空间内释放时，被周围或邻近不表达或低表达靶点抗原的细胞吸收而对其有杀伤作用。

半衰期(Half-life)

半衰期指某种特定物质的浓度经过某种反应降低到剩下初始时一半所消耗的时间，影响其在体内的滞留时间和疗效。

治疗指数(Terapeutic Index, TI)

治疗指数是要治疗的物质产生治疗效果需要的量相对于会产生毒性分量的比例。相关的词 Therapeutic window 或 Safety window 是指

药的剂量是在效能和毒性之间平衡的一个范围，希望可以达到产生最大的治疗效果，又不会带来毒性或副作用的剂量。

免疫原性(Immunogenicity)

免疫原性是指某抗原或其表位能作用于 T 细胞、B 细胞的抗原识别受体，进而诱导机体产生体液和/或细胞介导免疫应答的特性。

异质性(Heterogeneity)

异质性是指一些事物在某些特征上存在差异。此处指 ADC 分子间在结构和组成上的差异，可能影响其疗效和安全性。

耐药性(Drug Resistance)

耐药性又称抗药性，系指微生物、寄生虫以及肿瘤细胞对于化疗药物作用的耐受性，耐药性一旦产生，药物的化疗作用就明显下降。耐药性根据其发生原因可分为获得耐药性和天然耐药性。肿瘤细胞对 ADC 产生抵抗作用的现象，可能与靶点抗原的表达变化、药物外排机制等有关。

人抗鼠抗体(human anti-mouse antibody, HAMA)

人体针对鼠源抗体(主要是鼠源单克隆抗体的同种型)所产生的反应，可使鼠源抗体加速被清除，有时可引起过敏性反应。

参考文献

1. Tang, L., *Analysis of China-to-West pharmaceutical licensing deals in 2024*. Nat Rev Drug Discov, 2025.
2. Flynn, P., et al., *The antibody-drug conjugate landscape*. Nat Rev Drug Discov, 2024. **23**(8): p. 577-578.
3. Strebhardt, K. and A. Ullrich, *Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress*. Nature Reviews Cancer, 2008. **8**(6): p. 473-480.
4. Fu, Z., et al., *Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy*. Signal Transduct Target Ther, 2022. **7**(1): p. 93.
5. Giugliano, F., et al., *Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction?* Curr Oncol Rep, 2022. **24**(7): p. 809-817.
6. Ashman, N., J.D. Bargh, and D.R. Spring, *Non-internalising antibody-drug conjugates*. Chem Soc Rev, 2022. **51**(22): p. 9182-9202.
7. Chen, W., Y. Yuan, and X. Jiang, *Antibody and antibody fragments for cancer immunotherapy*. J Control Release, 2020. **328**: p. 395-406.
8. Mathe, G., L.O. Tran Ba, and J. Bernard, *[Effect on mouse leukemia 1210 of a combination by diazo-reaction of amethopterin and gamma-globulins from hamsters inoculated with such leukemia by heterografts]*. C R Hebd Seances Acad Sci, 1958. **246**(10): p. 1626-8.
9. Dumontet, C., et al., *Antibody-drug conjugates come of age in oncology*. Nature Reviews Drug Discovery, 2023. **22**(8): p. 641-661.
10. Yu, X., et al., *Reducing affinity as a strategy to boost immunomodulatory antibody agonism*. Nature, 2023. **614**(7948): p. 539-547.
11. Malli Cetinbas, N., et al., *Tumor cell-directed STING agonist antibody-drug conjugates induce type III interferons and anti-tumor innate immune responses*. Nat Commun, 2024. **15**(1): p. 5842.
12. Hong, X., et al., *A HER2-targeted Antibody-Drug Conjugate, RC48-ADC, Exerted Promising Antitumor Efficacy and Safety with Intravesical Instillation in Preclinical Models of Bladder Cancer*. Adv Sci (Weinh), 2023. **10**(32): p. e2302377.
13. He, L., et al., *Immune Modulating Antibody-Drug Conjugate (IM-ADC) for Cancer Immunotherapy*. J Med Chem, 2021. **64**(21): p. 15716-15726.
14. Shi, W., et al., *One-step synthesis of site-specific antibody-drug conjugates by reprogramming IgG glycoengineering with LacNAc-based substrates*. Acta Pharm Sin B, 2022. **12**(5): p. 2417-2428.
15. Weng, W., et al., *Antibody-Exatecan Conjugates with a Novel Self-immolative Moiety Overcome Resistance in Colon and Lung Cancer*. Cancer Discov, 2023. **13**(4): p. 950-973.
16. Skidmore, L., et al., *ARX788, a Site-specific Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate, Demonstrates Potent and Selective Activity in HER2-low and T-DM1-resistant Breast and Gastric Cancers*. Mol Cancer Ther, 2020. **19**(9): p. 1833-1843.
17. Zhang, Y., et al., *Intra-channel bi-epitopic crosslinking unleashes ultrapotent antibodies targeting Na(V)1.7 for pain alleviation*. Cell Rep Med, 2024. **5**(11): p. 101800.
18. Liu, X., et al., *Engineering heavy chain antibody-drug conjugates against solid tumors for a one-shot kill*. Cancer Commun (Lond), 2024. **44**(12): p. 1444-1448.

19. Wu, Y., et al., *A highly stable human single-domain antibody-drug conjugate exhibits superior penetration and treatment of solid tumors*. *Mol Ther*, 2022. **30**(8): p. 2785-2799.
20. Zhuang, X., et al., *Structure-guided and phage-assisted evolution of a therapeutic anti-EGFR antibody to reverse acquired resistance*. *Nat Commun*, 2022. **13**(1): p. 4431.
21. Wu, Q., et al., *Identification of Styryl Sulfonyl Fluoride as a Near-Perfect Michael Acceptor for Diversified Protein Bioconjugations*. 2023. **5**(10): p. 2251-2263.
22. Wang, Y., et al., *Noncanonical amino acids as doubly bio-orthogonal handles for one-pot preparation of protein multiconjugates*. *Nat Commun*, 2023. **14**(1): p. 974.
23. Fu, Q., et al., *Radiotherapy-triggered reduction of platinum-based chemotherapeutic prodrugs in tumours*. *Nat Biomed Eng*, 2024. **8**(11): p. 1425-1435.
24. Metrangolo, V. and L.H. Engelholm, *Antibody-Drug Conjugates: The Dynamic Evolution from Conventional to Next-Generation Constructs*. *Cancers (Basel)*, 2024. **16**(2).
25. Nakada, T., et al., *Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016. **26**(6): p. 1542-1545.
26. Nakada, T., et al., *The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019. **67**(3): p. 173-185.
27. Beck, A., et al., *Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates*. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017. **16**(5): p. 315-337.
28. Journeaux, T. and G.J.L. Bernardes, *Homogeneous multi-payload antibody-drug conjugates*. *Nature Chemistry*, 2024. **16**(6): p. 854-870.
29. Paul, S., et al., *Cancer therapy with antibodies*. *Nat Rev Cancer*, 2024. **24**(6): p. 399-426.
30. Gu, Y., Z. Wang, and Y. Wang, *Bispecific antibody drug conjugates: Making 1+1>2*. *Acta Pharm Sin B*, 2024. **14**(5): p. 1965-1986.
31. Crunkhorn, S., *Cancer: Peptibodies rescue mice from lymphoma*. *Nat Rev Drug Discov*, 2016. **15**(6): p. 384.
32. Fu, C., et al., *When will the immune-stimulating antibody conjugates (ISACs) be transferred from bench to bedside?* *Pharmacol Res*, 2024. **203**: p. 107160.
33. Mullard, A., *Antibody-oligonucleotide conjugates enter the clinic*. *Nat Rev Drug Discov*, 2022. **21**(1): p. 6-8.
34. Ma, X., et al., *Advances in research based on antibody-cell conjugation*. *Front Immunol*, 2023. **14**: p. 1310130.

（作者：科创金融研究中心，专注于金融服务科技成果转化与创业创新相关领域研究。）

联系人：科创金融研究中心

邮箱：rccmcf@pbcfsf.tsinghua.edu.cn
