



# 医药健康行业研究

买入（维持评级）

行业深度研究

证券研究报告

医药组

分析师：袁维（执业 S1130518080002）

yuan\_wei@gjzq.com.cn

联系人：汪金鹏

wangjinp@gjzq.com.cn

## 靶向蛋白降解：有望弥补抑制剂耐药和难成药靶点未满足需求

### 投资建议：

蛋白质降解剂有望弥补传统小分子不足。传统小分子抑制剂主要采用“占位驱动”的作用模式，导致其：1. 难以靶向缺乏疏水口袋的蛋白质；2. 无法破坏脚手架蛋白的功能；3. 长期使用易发生耐药，相比之下，蛋白质降解剂采取独特的“事件驱动”模式，可直接诱导目标蛋白降解，之后降解剂可不断循环利用，而无需与某个目标蛋白保持长时间地结合。独特的作用机制使降解剂具备一系列优势，与抑制剂相比，降解剂理论上可作用的蛋白范围更广，并且由于机制不同降解剂有望成为临床上抑制剂耐药患者的可选治疗方案。综上所述，我们认为蛋白降解剂未来两大核心应用场景为现有小分子抑制剂耐药人群+靶向现有小分子抑制剂难靶向的靶点，同时在肿瘤治疗领域，蛋白降解剂也有望通过与其他药物联用进军 1L 治疗。

蛋白降解剂进度较快的技术路线为 PROTAC（靶向蛋白降解嵌合体）和分子胶水，其中 PROTAC 更有希望成为下一个具备通用性的药物研发技术平台，而分子胶水在药代动力学方面更有优势。已获 FDA 批准的沙利度胺（Thalomid）及其类似物来那度胺（Revlimid）等均属于分子胶水，与 PROTAC 相比，分子胶水分子量小，因此往往具备更好的生物利用度，但是从头设计分子胶水的难度较大，导致目前分子胶水药物的靶点集中在 IKZF1/3（IKAROS 家族锌指转录因子 1/3）上。而 PROTAC 在构造上与 ADC 药物有一定的相似之处，包含靶向目标蛋白的配体、连接子和靶向 E3 酶的功能模块三个部分，理论上仅需替换不同的配体分子便能获得针对不同靶点的 PROTAC，是一种高度模块化的技术平台。

下半年 PROTAC 药物迎来关键里程碑，受此催化，预计跨国药企对与国内拥有相关管线布局的企业达成相关合作的意愿或将加大。（1）蛋白降解领域近期将迎来重要催化剂：ARV-471 是 Arvinas 研发的靶向 ER（雌激素受体）的 PROTAC，正开展针对 2L ER+乳腺癌患者的 III 期临床，这是全球首个涉及 PROTAC 药物的 III 期临床，PROTAC 这一具备通用性的技术平台有望借此完成概念性验证，同时 Kymera 研发的全球首创靶向 IRAK4 的 PROTAC 正在开展治疗特应性皮炎和化脓性汗腺炎的 II 期临床，预计于 2025 年上半年读出 II 期顶线数据，若数据积极将有望进一步拓宽蛋白降解剂的适应症布局。（2）近年来，多家跨国 MNC 既往都曾通过收购、合作授权（BD）的方式引进蛋白降解相关药物，例如辉瑞以 6.5 亿美元首付款+股权投资 3.5 亿美元+最高 14 亿美元里程碑付款自 Arvinas 引进 ARV-471，赛诺菲以 1.5 亿美元的预付款+最高超过 20 亿美元的里程碑付款+特许权使用费自 Kymera 引进 KT-474，礼来以 3500 万美元+最高超过 16 亿美元的潜在里程碑付款+高个位数至低双位数的销售分成的对价与专注于蛋白质降解药物研发的企业 Lycia 达成相关合作。还有诸如诺华、BMS、阿斯利康等跨国药企也都曾通过收购或合作授权（BD）的方式在蛋白降解剂领域进行布局。（3）多个国内企业已有相关产品进入临床阶段，其中百济神州前瞻布局 BTK PROTAC，目前正在开展针对复发/难治套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病的 II 期临床，其治疗经治 B 细胞淋巴瘤患者（中位治疗线数为 4）的 ORR 为 57%，其中 CLL/SLL 亚组的 ORR 达到 72%，且该药对于 BTK 抑制剂耐药的患者依然有效，显示出良好的应用潜力。恒瑞医药同样在蛋白降解领域进行了布局，公司主要采取 fast-follow 的策略，整体布局与 PROTAC 龙头 Arvinas 类似，主要包括针对 ER 和 AR 的 PROTAC 药物。海思科则选择差异化布局 AR V7、EGFR 等对于蛋白降解剂而言竞争格局相对温和的靶点。诺诚健华则通过布局靶向 IKZF1/3 的分子胶 ICP-490 进一步丰富公司在血液瘤领域的产品布局。

### 相关标的

建议关注拥有差异化产品布局的企业。

### 风险提示

新药研发失败的风险；行业竞争加剧；其他药物范式取得重大进步的风险，发生专利纠纷的风险。



## 内容目录

全新作用机制，蛋白质降解剂具有革命性潜力	5
蛋白质降解剂颠覆传统药物占位驱动的作用模式	5
蛋白质降解剂核心应用场景：小分子抑制剂耐药+传统抑制剂难成药靶点	6
蛋白质降解领域重磅交易频现	7
PROTAC 与分子胶领跑蛋白质降解剂研发	9
人工智能（AI）赋能分子胶水和 PROTAC 研发	10
蛋白质降解剂以肿瘤和自免做为切入点，多靶点全面布局	11
ARV-471 治疗 ER+乳腺癌开启 III 期临床，PROTAC 概念验证迎来重要时刻	13
ARV-766 在 LBD 突变去势抵抗性前列腺癌患者中展现潜力	16
蛋白质降解剂进军自免领域	20
分子胶水靶点范围正逐步拓展	24
海外重点标的	27
Arvinas：全球 PROTAC 药物研发的先行者，ER $\alpha$ 和 AR PROTAC 进度全球领先	27
Kymera：差异化布局自免领域，与赛诺菲达成战略合作	28
Nurix：重点关注血液瘤领域产品数据，早期管线包含抗体降解剂偶联物	29
BMS：大型 MNC，全球分子胶水领域的领军者	31
国内重点标的	33
百济神州：BTK PROTAC 具备 BIC 潜力，致力于填补 BTK 抑制剂耐药未满足需求	33
恒瑞医药：国内创新药龙头企业，靶点布局采取 fast-follow 策略	34
海思科：差异化布局 EGFR、AR-V7 等靶点	34
诺诚健华：聚焦于血液瘤领域	35
海创药业：布局 AR、ER PROTAC	35
开拓药业：开发外用型 PROTAC，治疗雄激素性脱发、痤疮等	36
晶泰科技：AI 平台助力 PROTAC 研发	37
投资建议	38
附录	38
挑战与机遇并存，PROTAC 及分子胶仍有升级空间	38
风险提示	46

## 图表目录

图表 1：蛋白质降解剂具备独特的作用机制	5
图表 2：PROTAC 兼具小分子及生物药的优势	6
图表 3：BTK PROTAC 在 BTK 抑制剂耐药患者中仍然有效	6



图表 4:	体外实验证实 KRAS G12D PROTAC 其对于肿瘤细胞的抑制活性是抑制剂的 20 倍.....	7
图表 5:	动物实验证实 PROTAC 可实现 tau 蛋白的降解 .....	7
图表 6:	2019 年以来蛋白降解领域重磅交易频现.....	8
图表 7:	PROTAC 是一种高度模块化的技术平台.....	9
图表 8:	分子胶水可诱导不同目标蛋白发生相互作用 .....	9
图表 9:	分子胶水与 PROTAC 各有优劣 .....	10
图表 10:	人工智能 (AI) 在蛋白降解剂研发中应用潜力大 .....	11
图表 11:	处于临床阶段的 PROTAC 药物靶点、适应症不断拓展 (截至 2024 年 8 月 6 日) .....	12
图表 12:	美国 2024 年乳腺癌新发人数约 31 万 .....	13
图表 13:	中国 2022 年乳腺癌新发人数约 35 万 .....	13
图表 14:	内分泌治疗、CDK4/6 抑制剂为 HR+乳腺癌的标准护理方案 .....	13
图表 15:	ARV-471 单药治疗经治乳腺癌患者 II 期临床数据与主要竞争对手非头对头比较疗效占优.....	14
图表 16:	ARV-471 联合 palbociclib 在 CDK4/6 经治患者中展现出 BIC 潜力 .....	15
图表 17:	Arvinas 致力于推动 ARV-471 覆盖 ER+乳腺癌全人群 .....	16
图表 18:	ER+乳腺癌市场空间大 .....	16
图表 19:	前列腺癌发病人数呈现上涨趋势 .....	17
图表 20:	mCRPC 可选后线治疗方案较为有限.....	18
图表 21:	ARV-766 致力于覆盖更多不同基因型的患者 .....	19
图表 22:	ARV-766 在 LBD 突变患者中具有应用潜力 .....	19
图表 23:	去势抵抗性前列腺癌潜在市场规模大 .....	20
图表 24:	全球特应性皮炎患者数量不断增加 .....	20
图表 25:	中国按程度划分的发病率、患者数量 (百万) .....	20
图表 26:	靶向药主要应用于中重度特应性皮炎患者 .....	21
图表 27:	KT-474 治疗特应性皮炎展现出差异化优势.....	22
图表 28:	KT-474 需要 2 周时间才能使健康受试者皮肤中的 IRAK4 水平下降至最低点.....	22
图表 29:	2023 年度普利尤单抗销售额达到 116 亿美元 .....	23
图表 30:	化脓性汗腺炎可选疗法较少 .....	23
图表 31:	早期临床数据显示 KT-474 与阿达木单抗治疗化脓性汗腺炎患者疗效接近.....	24
图表 32:	2028 年全球化脓性汗腺炎治疗药物的市场规模有望达到 8.7 亿美元.....	24
图表 33:	多款靶向 IKZF1 和 IKZF3 的分子胶水在末线血液瘤中展现初步活性 .....	25
图表 34:	临床阶段分子胶水靶点主要集中于 IKZF1/3 和 GSTP1 (截至 2024 年 8 月 6 日) .....	26
图表 35:	来那度胺峰值销售额达到 128 亿美元 .....	27
图表 36:	Arvinas 达成 PROTAC 领域多个全球首次成就.....	27
图表 37:	Arvinas 在研管线丰富.....	28
图表 38:	Kymera 拥有一体化蛋白降解剂研发平台 Pegasus .....	29



图表 39: Kymera 在自免领域布局广泛.....	29
图表 40: 公司拥有完善的一体化药物研发技术能力 .....	30
图表 41: Nurix 核心管线为 BTK 降解剂.....	31
图表 42: BMS 蛋白质降解剂研发策略.....	32
图表 43: BMS 处于临床阶段的蛋白降解剂类核心管线.....	33
图表 44: BTK PROTAC 有望覆盖 BTK 抑制剂耐药患者.....	33
图表 45: 百济神州 BTK 降解剂已启动 II 期临床 .....	34
图表 46: 恒瑞医药在靶向蛋白降解药物靶点的选择上采取 fast-follow 策略 .....	34
图表 47: 海思科致力于为现有抑制剂耐药患者提供新选择 .....	35
图表 48: 诺诚健华 ICP-490 已在国内启动 I 期临床 .....	35
图表 49: 海创药业布局 AR、ER PROTAC (截至 2024 年 10 月 14) .....	36
图表 50: 开拓药业差异化布局 AR-PROTAC.....	37
图表 51: 公司 AI 模型具备良好的三元复合物构建能力 .....	37
图表 52: 公司可借助 AI 辅助筛选 linker.....	37
图表 53: 不同 E3 酶的分布具有组织特异性 .....	39
图表 54: E3 酶配体正不断拓展.....	40
图表 55: 开发共价 E3 酶配体是 PROTAC 潜在的升级方向 .....	41
图表 56: LYTAC 是一种基于溶酶体途径的蛋白降解剂 .....	42
图表 57: PEG 链是 PROTAC 研发中常用的柔性 linker .....	43
图表 58: 抗体-PROTAC 偶联物示意图.....	44
图表 59: 光控 PROTAC 可赋予 PROTAC 时间、空间选择性 .....	45



## 全新作用机制，蛋白质降解剂具有革命性潜力

### 蛋白质降解剂颠覆传统药物占位驱动的作用模式

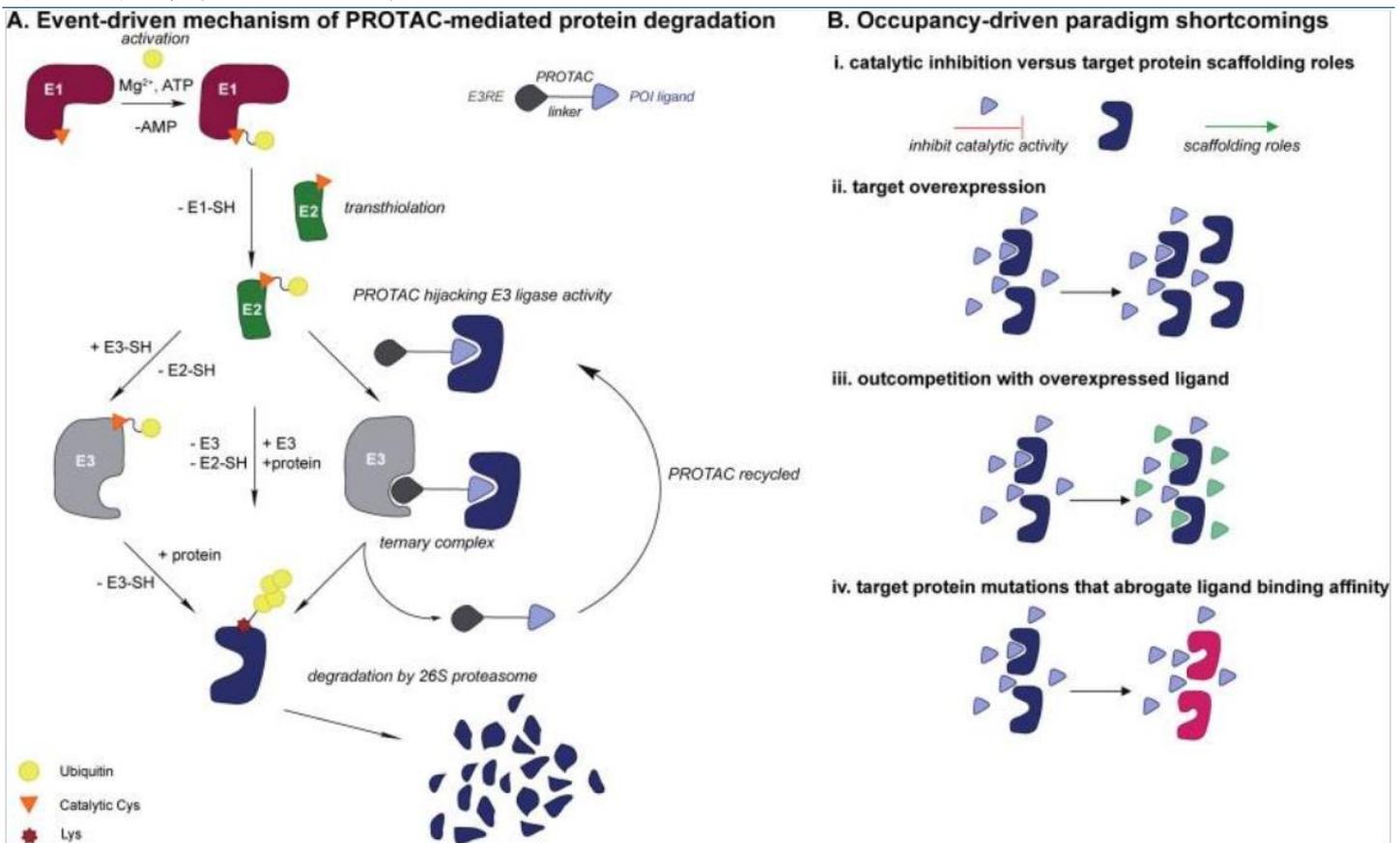
传统的小分子以及抗体等主要是通过长时间与特定蛋白质特异性结合进而抑制其活性来发挥作用，这种作用机制被称为“占位驱动 (occupancy-driven)”。

相比之下，蛋白质降解剂具备完全不同的作用模式，蛋白质降解剂可以诱导 E3 酶（或其他可引发目的蛋白降解的酶）与目标蛋白在空间上发生邻近，进而引发目标蛋白被降解这一事件，属于“事件驱动 (event driven)”。

不同的作用模式使得蛋白质降解剂具备所需剂量低、可靶向难以成药靶点、有望克服小分子耐药等优势：

- 占位驱动模式要求药物剂量必须足够使细胞内的靶点蛋白被饱和，而事件驱动模式下药物并不需要长时间与目标蛋白结合，可循环使用，理论上所需剂量更低。
- 占位驱动模式要求药物与目标蛋白具有较强的亲和力，大部分靶点蛋白由于缺乏疏水口袋或者明确的活性中心导致相应的小分子抑制剂开发困难，实际上，大约 85% 已知的疾病蛋白被认为是传统小分子药物难以靶向的。事件驱动模式对配体与目标蛋白间亲和力的要求相对较低，因此被视为具备靶向难以成药靶点的潜力。
- 占位驱动模式无法抑制脚手架蛋白的功能，事件驱动可以很好地弥补这一缺陷。
- 传统小分子易发生突变耐药，靶向蛋白基于不同的作用模式有望为小分子耐药的患者提供新的治疗选择。

图表1：蛋白降解剂具备独特的作用机制



来源：Curr Opin Chem Biol. 2019 Jun;50:111-119, 国金证券研究所

蛋白降解剂同时兼具传统小分子抑制剂和大分子药物的优势。与小分子抑制剂相比，蛋白降解剂可以用来靶向不可成药蛋白并破坏脚手架蛋白的功能，与抗体和抗体药物偶联物(ADC)相比，蛋白质降解剂具备可以开发口服制剂，靶向细胞内靶点的优势，与小核酸药物相比，蛋白质降解剂组织渗透性，与基因编辑药物相比，蛋白降解剂没有引发基因组改变的风险。



图表2: PROTAC 兼具小分子及生物药的优势

	小分子	单抗	siRNA	CRISPR	蛋白降解剂
靶向细胞内的靶点	√	×	√	√	√
组织渗透能力	√	低	低	√	√
靶向仅具备脚手架功能的蛋白	×	√	√	√	√
减少致病蛋白含量	×	×	√	√	√
口服生物利用度	√	×	×	×	√

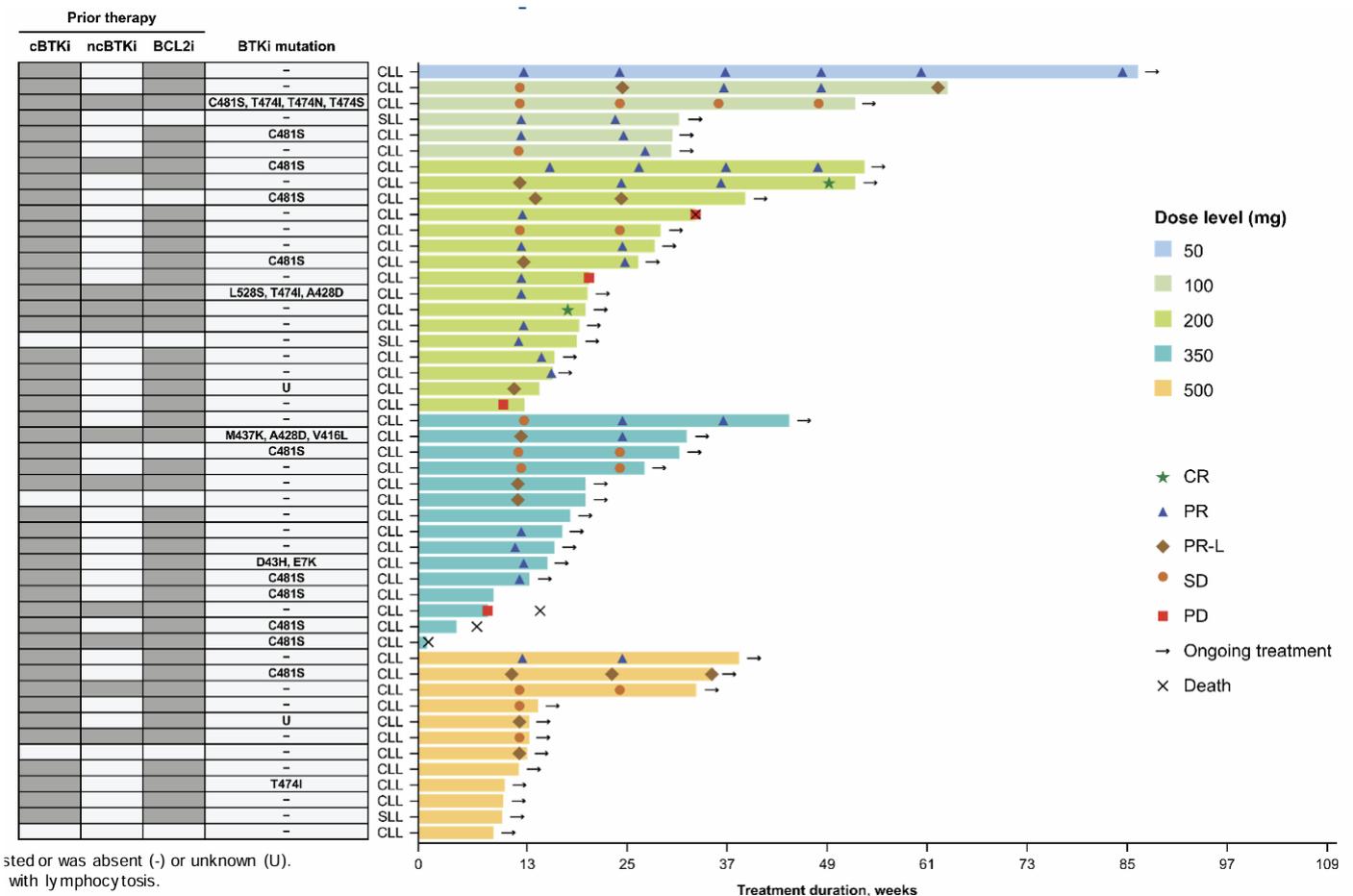
来源: Signal Transduct Target Ther. 2019 Dec 24;4:64, 国金证券研究所

蛋白降解剂核心应用场景: 小分子抑制剂耐药+传统抑制剂难成药靶点

小分子抑制剂在临床上有着重要的地位, 限制其长期使用的一大缺点是多数抑制剂容易发生耐药。蛋白降解剂可基于针对特定靶点的小分子抑制剂进行设计, 不同的作用机制、相对低的亲和力要求使得其可能对发生了耐药突变的患者仍然有效:

BGB-16673 是百济神州开发的 BTK PROTAC, 目前正在开展针对复发/难治套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病的 II 期临床, I 期临床入组的患者中 94% 曾接受过 BTK 抑制剂治疗, 32% 存在 BTK 突变, BGB-16673 在重度经治的 B 细胞淋巴瘤患者 (中位治疗线数为 4) 中的 ORR 为 57%, 其中 CLL/SLL 亚组的 ORR 达到 72%, 证明其对于 BTK 抑制剂耐药的患者仍然有效。

图表3: BTK PROTAC 在 BTK 抑制剂耐药患者中仍然有效



sted or was absent (-) or unknown (U). with lymphocytosis.

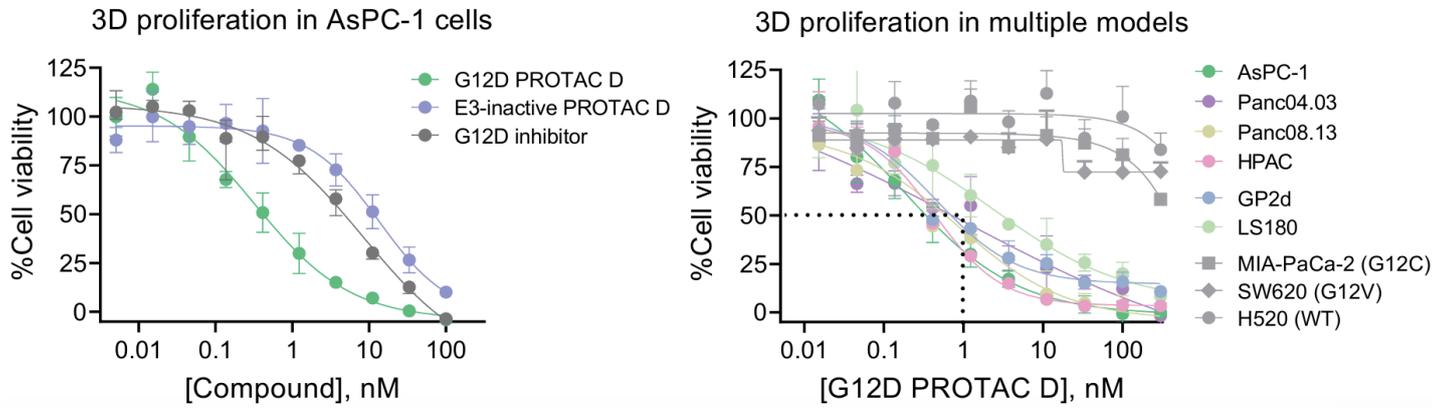
来源: Preliminary Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Degradar BGB-16673 in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL: Results From the Phase 1 BGB-16673-101 Study 国金证券研究所

许多靶点蛋白由于功能界面平坦且缺乏用于配体相互作用的明确口袋, 抑制剂开发难度大, 被归于“不可成药”靶点, 常见的不可成药靶点包括: KRAS、p53、Myc、NF-κB 等, 蛋白



降解剂基于“事件驱动”而非“占位驱动”的独特作用模式使其有望靶向传统抑制剂难以靶向的靶标。例如，Arvinas 曾报告过一款靶向 KRAS G12D 的 PROTAC，体外研究显示其对于肿瘤细胞的抑制活性是抑制剂的 20 倍。

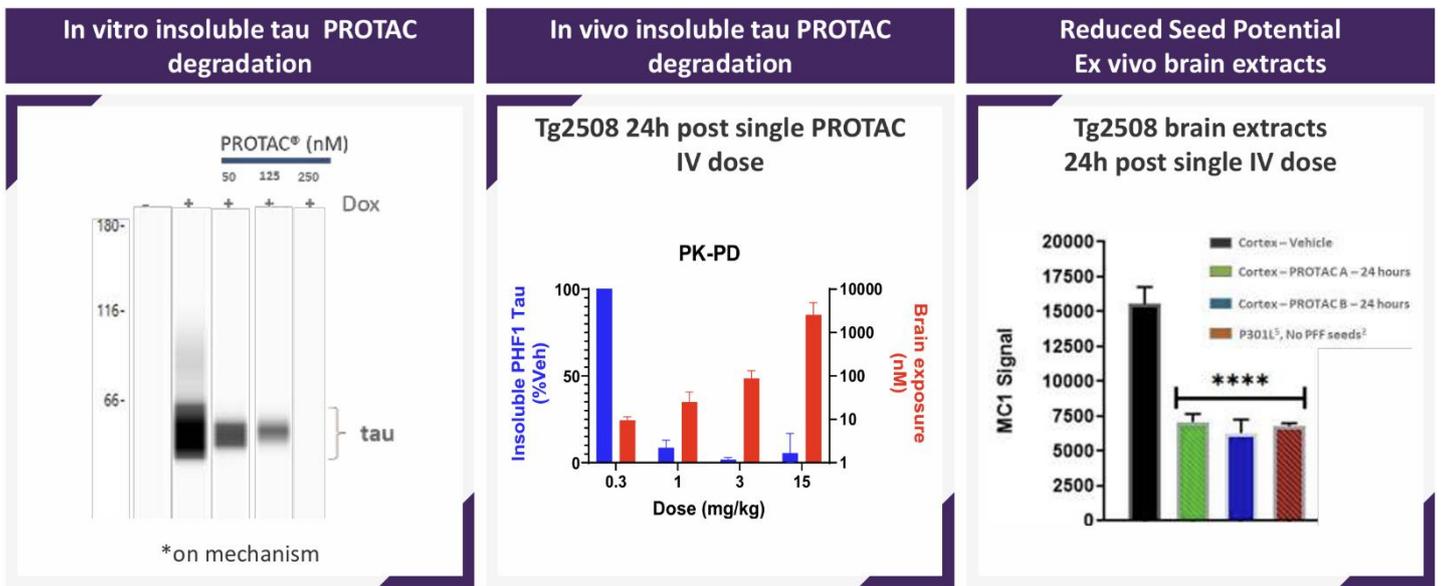
图表4: 体外实验证实 KRAS G12D PROTAC 其对于肿瘤细胞的抑制活性是抑制剂的 20 倍



来源: Arvinas 投资者演示, 国金证券研究所

Tau 蛋白过度磷酸化和聚集是阿尔茨海默症的重要临床特征, tau 蛋白也因此成为阿尔兹海默症药物研发的关键靶点, 由于 Tau 蛋白单体是一种无序的结构, 缺乏与小分子药物结合的口袋, 因此抑制剂难以靶向, 过往抑制剂的研发思路更多是通过靶向与 tau 蛋白修饰相关的酶如磷酸酶、糖基转移酶等来间接作用于 tau 蛋白, 而 PROTAC 有望为研究人员提供一种可直接靶向 tau 蛋白的小分子药物的研发思路, Arvinas 研发团队此前已在动物模型上验证了使用 PROTAC 降解可溶性 tau 蛋白的可能性。

图表5: 动物实验证实 PROTAC 可实现 tau 蛋白的降解



来源: Heterobifunctional Degradar Molecules that lead to the clearance of Pathologic Proteins in Neurodegeneration, 国金证券研究所

### 蛋白质降解领域重磅交易频现

自 2019 年起蛋白降解领域每年都会达成多项交易。2019 年, 靶向蛋白降解领域的明星企业 Arvinas 旗下两款在研 PROTAC ARV-471 (靶向雌激素受体 ER)、ARV-110 (靶向雄激素受体 AR) 先后启动临床实验, 引发了 MNC 对靶向蛋白降解领域的关注, 辉瑞、罗氏、默克、默沙东、BMS 等大型 MNC 先后进行相应布局。随着 2022 年 12 月 ARV-471 的 III 期临床研究启动, 靶向蛋白技术这一技术平台正进入概念验证的关键性阶段, 关注度有望进一步提升。



图表6: 2019年以来蛋白降解领域重磅交易频现

	出让方	受让方	时间	药物	商业条款
2024	Pinetree	阿斯利康	2024.7	EGFR降解剂	4500 万美元的预付款和近期付款+额外的开发和商业里程碑付款, 总交易价值超过 5 亿美元, 以及全球净销售额的分级特许权使用费
	达歌生物	武田	2024.5	多个分子胶	首付款和潜在里程碑共计最高可达12亿美元+股权投资
	Arvinas	诺华	2024.4	ARV-766 (AR PROTAC) 以及一款处于临床前阶段的AR降解剂 AR-V7	1.5亿美元的预付款+最高10.1亿美元的里程碑付款+分级特许权使用费
	Nurix	赛诺菲	2024.4	延长正在进行的开始于2019的合作, 在此前协议的基础上增加了两年期限	1500万美元的延期费, 并有资格获得最高达17亿7350万美元的里程碑+潜在的未来许可付款+特许权使用费
	Nurix	吉利德	2024.4	NX-0479 (IRAK4)	2000万美元+高达4.25亿美元的里程碑付款+特许权使用费
	C4 Therapeutics	默克	2024.3	两种针对关键致癌蛋白的靶向蛋白降解剂	1600万美元的预付款+高达约 7.4 亿美元的里程碑付款+特许权使用费
2023	C4 Therapeutics	默沙东	2023.12	共同开发抗体-降解剂偶联物	1000万美元的预付款+最高达约25亿美元的潜在付款
	Monte Rosa	罗氏	2023.1	共同开发针对癌症和神经系统疾病的分子胶	5000万美元的预付款+最高超过20亿美元的里程碑付款+分级特许权使用费
	Nurix	Seagen(辉瑞)	2023.9	共同开发抗体-降解剂偶联物	6000 万美元的预付款+最高34 亿美元的里程碑付款+未来的特许权使用费
	Proxygen	默沙东	2023.4	多个分子胶降解剂	预付款+最高25.5亿美元的未来付款+特许权使用费
	Evotec	BMS	2023.3	进一步扩大在蛋白质降解领域的战略合作, 将合作关系再延长 8 年	2 亿美元的预付款+高达50 亿美元的里程碑付款+特许权使用费
2022	Kymera	赛诺菲	2022.12	赛诺菲决定启动KT-474 (IRAK4) 治疗AD和HS的2期临床	/
	SyntheX	BMS	2022.1	开发和商业化新的蛋白质降解小分子药物	预付现金和投资+最高5.5亿美元的绩效里程碑付款+特许权使用费
	A-Alpha	BMS	2022.8	共同开发分子胶水	/
	上海济煜	基因泰克(罗氏)	2022.8	JMKX002992 (AR)	6000万美元首付款+最高可达5.9亿美元里程碑付款+销售额分成
	Proxygen	默克	2022.6	分子胶	4.95亿欧元(5.54亿美元)的研发资金、多种里程碑付款和特许权使用费
	Amphista	BMS	2022.5	共同开发降解剂	3000万美元预付款+高达12.5亿美元的里程碑付款
	Amphista	默克	2022.5	开发治疗肿瘤或自免的蛋白质降解剂	4400万美元首付款+高达 10 亿美元的里程碑付款+中等个位数的特许权使用费
	Plexium	艾伯维	2022.4	发针对神经系统疾病的新靶点靶向蛋白质降解 (TPD) 疗法	预付款、里程碑付款及分级特许权使用费
	Plexium	安进	2022.2	合作开发两款降解剂	超过5亿美元的里程碑付款, 以及分层的个位数特许权使用费
2021	Lycia	礼来	2021.8	针对自免与疼痛的蛋白质降解剂	预付款3500万美元+最高超过16亿美元的潜在里程碑付款
	Arvinas	辉瑞	2021.7	ARV-471 (ER)	6.5亿美元首付款+股权投资3.5亿美元+最高14亿美元里程碑付款
	瑞诺生物	辉瑞	2021.12	分子伴侣介导的靶向蛋白降解 (CHAMP) 技术	/
	Nurix	赛诺菲	2021.1	将合作范围扩展至5个项目	2200万美元
2020	Kymera	赛诺菲	2020.6	KT-474 (IRAK4)	1.5 亿美元的预付款+最高超过 20 亿美元的潜在里程碑+特许权使用费
	Frontier	艾伯维	2020.12	开发降解剂	支付5500万美元的前期付款+最高超过10亿美元的里程碑付款
	cullgen	安斯泰来(罗氏)	2020.12	开发多种靶向蛋白降解剂	3500 万美元的预付款+8500 万美元可能的行权费用+最高超过 19 亿美元的里程碑付款+特许权使用费
	Nurix	赛诺菲	2020.1	双方合作开发三款降解剂	5500万美元的预付款+高达约25亿美元的里程碑付款+美国以外的特许权使用费
2019	Arvinas	拜耳	2019.6	用于心血管疾病、肿瘤疾病, 以及妇科疾病的治疗和农业领域 PROTAC	首付款达1.1亿美元
	Nurix	吉利德	2019.6	共同开发一系列蛋白质降解剂	4500万美元的预付款+最高约23亿美元的额外付款
	Kymera	Vertex	2019.3	合作开发蛋白质降解剂	7000 万美元的预付款, 包括股权投资, 以及合作中多达六个项目的潜在额外里程碑和特许权使用费
	C4 Therapeutics	Biogen	2019.1	Biogen 和C4T将共同研究潜在靶点, Biogen 将推进候选药物的开发和潜在的商业化	4.15亿美元的预付款和潜在的未来里程碑付款, 以及潜在的未来特许权使用费
	C4 Therapeutics	罗氏	2019.1	合作开发治疗癌症的蛋白质降解剂	总额超过9亿美元的特许权使用费和潜在里程碑付款
2015	Nurix	Celgene (BMS)	2015.9	共同开发一系列蛋白质降解剂	1.5亿美元的首付款+股权投资+总额高达4.05亿美元, 以及未来全球销售的分层个位数至低两位数的特许权使用费
	Arvinas	默沙东	2015.4	共同开发PROTAC	4.34亿美元的首付款+里程碑付款

来源: 各公司官网, 医药魔方, 国金证券研究所

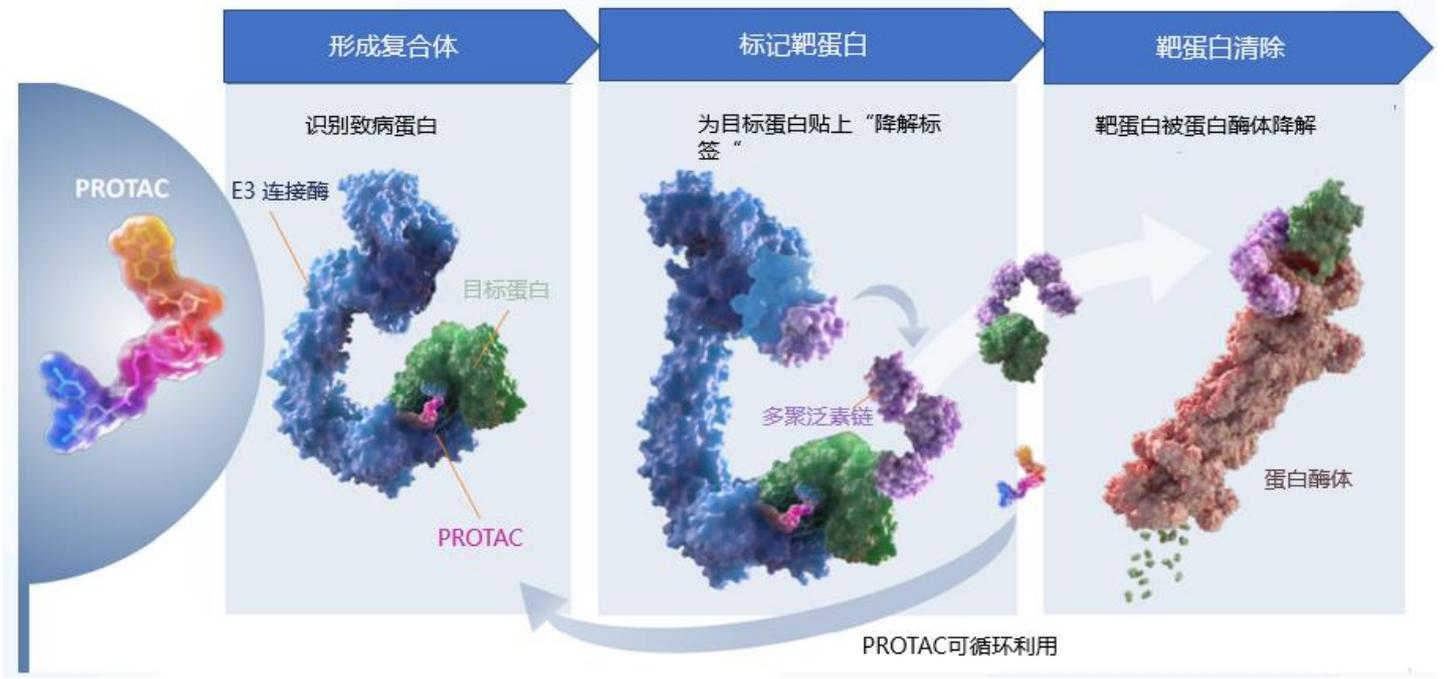


**PROTAC 与分子胶领跑蛋白降解剂研发**

目前蛋白降解剂进度靠前的两种技术路径是 PROTAC (Proteolysis-targeting chimera)、分子胶水，分子胶水代表药物包括来那度胺 (BMS)，此前已获批上市，但受限于分子胶水从头研发难度较大，目前分子胶水靶点主要集中于 IKZF1/3 (IKAROS 家族锌指转录因子 1/3) 上，PROTAC 的代表药物是 Arvinas 开发的 ARV-471 (靶向雌激素受体 ERα)，目前正在开展治疗乳腺癌的 III 期临床研究。

PROTAC (Proteolysis-targeting chimera) 是一种高度模块化的药物范式。PROTAC 是一种双功能分子，由一个可以与目标蛋白特异性结合的配体和另一个可以招募 E3 泛素连接酶的配体借助合适的连接子 (linker) 连接在一起。PROTAC 进入细胞后可以诱导目标蛋白和 E3 连接酶在空间上互相靠近，从而导致目标蛋白被多聚泛素化修饰，随后被运送至蛋白酶体降解。

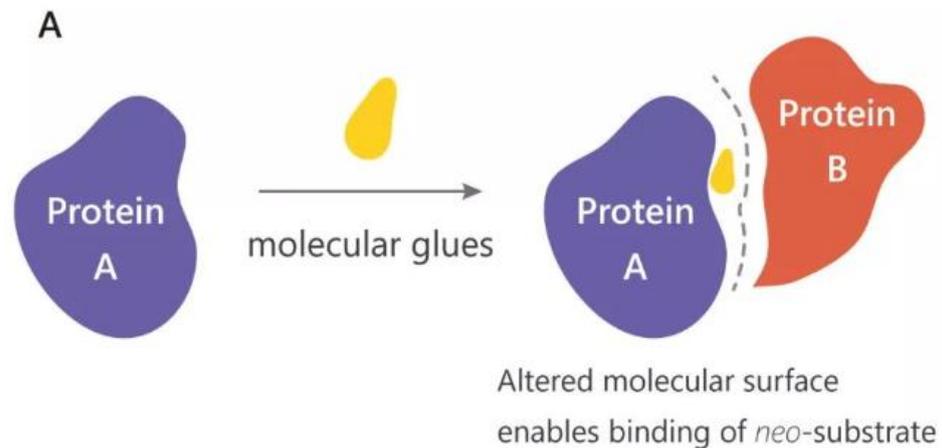
图表7: PROTAC 是一种高度模块化的技术平台



来源: Arvinas 官网, 国金证券研究所

分子胶水 (molecular glue) 是一类可以诱导目标蛋白发生相互作用的小分子实体。从机理上看，分子胶水可以诱导形成目标蛋白-分子胶水-E3 酶 (或其他酶) 的三元复合物，在已被 FDA 批准的药物中沙利度胺 (Thalomid) 及其类似物来那度胺 (Revlimid) 和泊马度胺 (Pomalyst) 均属于分子胶水。

图表8: 分子胶水可诱导不同目标蛋白发生相互作用



来源: MCE 官网, 国金证券研究所



PROTAC 研发路径更加明确，分子胶水成药性更好。

- ✦ 从 PROTAC 的构造上不难看出，PROTAC 与 ADC 药物均是双功能分子，且均属于高度模块化的药物范式，理论上仅需替换靶向目标蛋白或 E3 酶的配体即可开发出靶向不同蛋白的 PROTAC，同时也正如 ADC 可以基于过往已获批的抗体进行开发一样，PROTAC 可以基于以外已获批的小分子药物进行开发，这大大降低了 PROTAC 的研发难度。
- ✦ 相比之下，分子胶水的研发十分困难，目前已获批的三款分子胶水的具体作用机制是在其获批后才被揭示的，如何重头设计一款分子胶是业界有待解决的瓶颈问题。但是，由于 PROTAC 包含三个部分，因此其分子量显著高于分子胶水，事实上，PROTAC 违反了传统的“类药五原则”，这导致分子胶水具备更好的成药性。

图表9：分子胶水与 PROTAC 各有优劣

	分子胶水	PROTAC
作用机制	与E3或目标蛋白结合诱发蛋白-蛋白相互作用	同时结合目标蛋白和E3酶
目标蛋白	需要检测	可以预测 ✓
研发策略	过往主要是偶然发现	理性设计 ✓
特性	单价	二价
连接子	不需要 ✓	需要
分子量	低 ✓	高
类药五原则	通常遵守 ✓	通常不遵守
靶标蛋白的结合口袋	不是必须 ✓	通常需要

来源：J. Med. Chem. 2021, 64, 15, 10606–10620, 国金证券研究所

### 人工智能 (AI) 赋能分子胶水和 PROTAC 研发

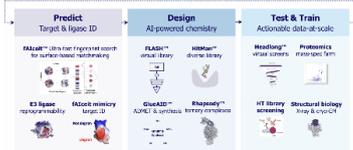
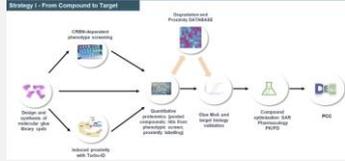
蛋白降解剂作用机制独特，形成“目标蛋白-PROTAC-E3 连接酶”三元复合物是 PROTAC 或分子胶水发挥作用的前提，但通过实验逐个解析三元复合物结构繁琐、复杂，人工智能(AI)可以用于对三元复合物的结构进行预测，进而加快 PROTAC 先导化合物的研发。

除此以外，PROTAC 的连接子设计缺乏普适性原则，研究人员往往需要结合过往经验构建大量的候选分子，再借助分子实验进行筛选，晶泰科技 (2228.HK) 等企业通过收集多个 PROTAC 公司报道的 Linker 结构构建了相应的连接子文库，并可以基于自身的 AI 学习能力生成数千种结构新颖的 Linker，有望简化 PROTAC 分子的研发过程。

2021 年 8 月 9 日，英矽智能与 PROTAC 龙头企业 Arvinas 达成合作协议，将基于英矽智能的人工平台来针对现有靶点和新靶点设计新的 PROTAC 分子。



图表10: 人工智能 (AI) 在蛋白降解剂研发中应用潜力大

受让企业	技术平台	技术平台特点	技术平台合作方	合作条款
诺和诺德	\	\	Neomorph	Neomorph 将领导针对特定靶向药物的发现和临床前活动, Neomorph 将获得预付款和里程碑付款, 潜在交易总价值高达14.6亿美元, 以及分层特许权使用费
德国默克	TORPEDO		C4 Therapeutics	C4T将收到1600万美元的前期付款。德国默克将资助C4T的发现研究工作。C4T有可能在整个合作中获得高达大约7.4亿美元的发现、监管和商业里程碑付款。
罗氏	QuEEN		Monte Rosa Therapeutics	Monte Rosa将获得 5000 万美元的预付款, 并有资格在未来获得可能超过 20 亿美元的临床前、临床、商业和销售里程碑付款以及分级特许权使用费。
基因泰克	Allo-Glue	Allo-Glue 平台采用以连接酶为中心的方法, 整合了一套专有的化学生物学技术, 包括生物测定、计算分析、化学文库和高通量发现自动化等, 用于合理设计和优化可促进或诱导活细胞中蛋白质相互作用的小分子	Orionis Biosciences	Orionis将获得4700万美元的预付款, 并有资格获得可能超过20亿美元的开发里程碑款项。
BMS	生成式人工智能平台	VantAI 的技术利用几何深度学习, 从数百万年自然发生、进化的蛋白质界面中生成洞见, 以便在设计过程中可以模仿此类界面	VantAI	VantAI将有资格从BMS获得高达6.74亿美元的发现、开发、临床、监管和销售里程碑付款以及分层版权, 并可选择进一步扩展到其他治疗项目。
达歌生物	GlueXplorer™		自主开发	
分迪药业	PRODED™平台	PRODED™平台将人工智能 (AI)、分子模拟、药物设计与结构生物学、有机合成和生化实验相结合, 开创了“源于设计”的小分子蛋白降解剂开发新模式	自主开发	
基因泰克	GlueSEEKER®	SITeseeker基于公司核心专有的“蛋白质干扰”技术 (PROTEINI®), 借助表型筛选、计算模拟、化合物文库来筛选潜在的分子胶水	PhoreMost	未公布的首付款及里程碑付款

来源: 各公司官网, 国金证券研究所

## 蛋白降解剂以肿瘤和自免做为切入点, 多靶点全面布局

PROTAC 主要围绕肿瘤进行布局, 靶点呈现多样化趋势。目前已进入临床阶段的 PROTAC 在靶点选择上以相对成熟的肿瘤靶点为主, 相关企业在 ER (雌激素受体) 和 AR (雄激素受体) 两个靶点上的布局相对集中, 从实验设计来看, PROTAC 现阶段的主要定位是针对传统抑制剂耐药的后线患者。随着 PROTAC 的临床疗效逐渐获得验证, 不断有新的玩家进入该领域, PROTAC 的靶点也随之不断拓展, 包括 BTK (布鲁顿酪氨酸激酶)、BRD4/9 (溴结构域蛋白 4/9)、IRAK4 (白细胞介素-1 受体相关激酶 4) 等, 适应症也呈现出以肿瘤为核心, 向自免领域拓展的趋势。



图表11: 处于临床阶段的PROTAC药物靶点、适应症不断拓展 (截至2024年8月6日)

药物名称	企业	靶点	适应症	最高试验进度
vepedgestrant (ARV-471)	Pfizer; Arvinas Inc.	ER	乳腺癌	III期
luxdegalutamide(ARV-766)	Arvinas Inc.	AR	去势抵抗前列腺癌	III期
KT-474	Kymera Therapeutics, Inc.; Sanofi	IRAK4	特应性皮炎, 化脓性汗腺炎	II期
GT20029	开拓药业	AR	脂溢性脱发, 痤疮	II期
HRS-1358	恒瑞医药	ER	乳腺癌	I/II期
HP518	海创药业股份有限公司	AR	去势抵抗前列腺癌	I/II期
CFT1946	C4 Therapeutics, Inc.	BRAF	结肠直肠癌; 未分化型甲状腺癌; 非小细胞肺癌; 实体瘤; 黑色素瘤	I/II期
RNK05047	瑞诺生物	BRD4	弥漫性大B细胞淋巴瘤, 实体瘤, 淋巴瘤	I/II期
CFT8634	C4 Therapeutics, Inc.	BRD9	滑膜肉瘤; 软组织肉瘤; 肿瘤	I/II期
BGB-16673	百济神州	BTK	B细胞血症	I/II期
bavdegalutamide (ARV-110)	Arvinas Inc.	AR	去势抵抗前列腺癌	I/II期
JSB462	诺华制药	AR	前列腺癌	I期
BTX-9341	BioTheryX	CDK4/6	乳腺癌	I期
BHV-1300	Biohaven	FcRn	类风湿关节炎	I期
BMS-986365;	Celgene(被BMS收购)	AR;	前列腺癌	I期
HJ-002-03	和径医药	EGFR-C797S	非小细胞肺癌	I期
BMS-986497	BMS	CD33; GSPT1	骨髓增生异常综合征, 急性髓系白血病	I期
ARV-393	Arvinas Inc.	BCL6	非霍奇金淋巴瘤	I期
BGB-45035	百济神州	IRAK4	自身免疫性疾病	I期
ARV-102	Arvinas Inc.	LRRK2	神经退行性疾病	I期
HZ-Q1070	杭州和正医药有限公司	BTK	滤泡性淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤, 弥漫性大B细胞淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤, 边缘区淋巴瘤, 华氏巨球蛋白血症	I期
BMS-986458	BMS	BCL6	血液瘤	I期
LT-002	上海领泰生物	IRAK4	化脓性汗腺炎; 特应性皮炎	I期
QLH12016	齐鲁制药	not available	去势抵抗前列腺癌	I期
HRS-5041	恒瑞医药	AR	去势抵抗前列腺癌	I期
HSK38008	海思科	AR	去势抵抗前列腺癌	I期
RG 6537	江西济民; 罗氏制药	AR	前列腺癌	I期
HSK40118	海思科	EGFR	非小细胞肺癌	I期
AC0676	沙野绿洲生物科技; 冰洲石生物	BTK	急性淋巴细胞白血病, 髓系肿瘤, 淋巴瘤, 实体瘤, 骨髓增生异常综合征	I期
KT-253	Kymera Therapeutics, Inc.	MDM2	急性淋巴细胞白血病; 淋巴瘤; 髓系恶性肿瘤; 实体瘤	I期
PRT3789	Prelude Therapeutics	SMARCA2	实体瘤, 非小细胞肺癌	I期
ORM-5029	Orum Therapeutics	GSPT1;HER2; HER3	HER2阳性乳腺癌	I期
ASP3082	阿斯泰来	KRAS G12D	实体瘤	I期
AC0176	沙野绿洲生物科技; 冰洲石生物	AR	去势抵抗前列腺癌	I期
KT-413	Kymera Therapeutics, Inc.	IRAK4	非霍奇金淋巴瘤; 弥漫性大B细胞淋巴瘤	I期
KT-333	Kymera Therapeutics, Inc.	STAT3	皮肤T细胞淋巴瘤; 外周T细胞淋巴瘤; T细胞大颗粒淋巴细胞白血病; 实体瘤	I期
AC0682	沙野绿洲生物科技; 冰洲石生物	ERα	乳腺癌	I期
NX-5948	Nurix Therapeutics, Inc.	BTK	原发性中枢神经系统淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 边缘区淋巴瘤; 华氏巨球蛋白血症; 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤; 小淋巴细胞性淋巴瘤	I期
FHD-609	Foghorn Therapeutics Inc.	BRD9	滑膜肉瘤	I期
DT2216	Dialectic Therapeutics, Inc	Bcl-xl	血液; 实体瘤	I期
HSK29116	海思科	BTK	B细胞血症; 套细胞淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 小淋巴细胞性淋巴瘤	I期
NX-2127	Nurix Therapeutics, Inc.	BTK; IKZF3; IKZF1	原发性中枢神经系统淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 边缘区淋巴瘤; 华氏巨球蛋白血症; 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 滤泡性淋巴瘤; 小淋巴细胞性淋巴瘤	I期
BMS-986365	BMS	AR	去势抵抗性前列腺癌	I期
PRT7732	Prelude Therapeutics	SMARCA2	肿瘤	I期

来源: insight 数据库, 国金证券研究所



### ARV-471 治疗 ER+乳腺癌开启 III 期临床，PROTAC 概念验证迎来重要时刻

ARV-471 是 Arvinas 开发的靶向 ER 的 PROTAC，目前正开展治疗乳腺癌的 III 期临床研究。临床前实验数据显示，ARV-471 在 MCF7 细胞中测得的 DC50 仅为 1.8nM，此外动物实验证明 ARV-471 处理后小鼠细胞中的 ER 含量下降了大约 80%。

全球每年新发乳腺癌患者数量超 200 万人，中国每年新发乳腺癌患者数量在 35 万人左右，美国每年新发乳腺癌患者数量约 25-30 万人，其中大约 70% 的患者属于 HR 阳性（即雌激素受体 ER 及孕激素受体 PR 均呈阳性）。

图表 12: 美国 2024 年乳腺癌新发人数约 31 万

图表 13: 中国 2022 年乳腺癌新发人数约 35 万

肿瘤类型	新增患者数量 (万人)			死亡患者数量 (万人)		
	不论性别	男性	女性	不论性别	男性	女性
乳腺癌	31.35	0.28	31.07	4.28	0.05	4.23
前列腺癌	29.90	29.90	0.00	3.53	3.53	0.00
肺癌及支气管癌	23.46	11.63	11.83	12.51	6.58	5.93
结直肠癌	15.28	8.15	7.13	5.30	2.87	2.43
黑色素瘤	10.06	5.92	4.15	0.83	0.54	0.29
淋巴瘤	8.92	4.92	4.00	2.11	1.23	0.87
膀胱癌	8.32	6.31	2.01	1.68	1.23	0.46
肾癌及肾盂癌	8.16	5.24	2.92	1.44	0.95	0.49
子宫体癌	6.79	0.00	6.79	1.33	0.00	1.33
胰腺癌	6.64	3.45	3.19	5.18	2.73	2.45

肿瘤类型	新增患者数量 (万人)			死亡患者数量 (万人)		
	不论性别	男性	女性	不论性别	男性	女性
肺癌	106.06	65.87	40.19	73.33	51.59	21.74
结直肠癌	51.71	30.77	20.94	24	14.26	9.74
甲状腺癌	46.61	12.49	34.12	1.16	0.43	0.72
肝癌	36.77	26.79	9.98	31.65	22.98	8.68
胃癌	35.87	24.66	11.21	26.04	18.16	7.88
乳腺癌 (Female breast)	35.72	-	35.72	7.5	-	7.5
食道癌	22.4	16.75	5.65	18.75	14.04	4.71
子宫颈癌	15.07	-	15.07	5.57	-	5.57
前列腺癌	13.42	13.42	-	4.75	4.75	-
胰腺癌	11.87	6.71	5.15	10.63	6.11	4.52

来源: cancer statistics, 国金证券研究所

来源: Cancer incidence and mortality in China, 2022, 国金证券研究所

针对 HR+乳腺癌患者患者的主要治疗方案是 CDK4/6 抑制剂、内分泌疗法（氟维司群、芳香化酶抑制剂、ER 抑制剂等），但其中 66% 的患者在使用 CDK4/6 治疗后会发生 ER 通路相关的耐药，尤其针对 CDK4/6 耐药的患者可选方案有限，临床数据显示氟维司群在 CDK4/6 耐药患者中的 mPFS 仅有 1.9 个月，在研选择性雌激素受体降解剂（SERD）新药艾拉司群在早期临床中取得 mPFS 也仅有 2.8 个月，患者对新药的需求十分迫切。

图表 14: 内分泌治疗、CDK4/6 抑制剂为 HR+乳腺癌的标准护理方案

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
未经内分泌治疗	芳香化酶抑制剂 (AI)+CDK4/6i (1A)	氟维司群+CDK4/6i (2A) ; AI (2A) ; 氟维司群 (2A)	他莫昔芬 TAM (2B)
他莫昔芬 TAM 治疗失败	芳香化酶抑制剂 (AI)+ CDK4/6i (1A)	AI+西达本胺 (1A) ; AI+瑞波西利 (1A) ; AI+达尔西利 (1B) ; AI+依维莫司 (2A) ;	AI (2A) ; 氟维司群 (2A)
非甾体类 AI 治疗失败	氟维司群+CDK4/6i (1A)	甾体类 AI+西达本胺 (1A) ; 氟维司群+瑞波西利 (1B) ; 甾体类 AI+依维莫司 (1B)	氟维司群 (2A) ; 甾体类 AI (2A) ; TAM 或托瑞米芬 (2B) 孕激素 (2B)
甾体类 AI 治疗失败	氟维司群+CDK4/6i (1A)	氟维司群+瑞波西利 (1B) ; 氟维司群+依维莫司 (2A) ; 非甾体类 AI+CDK4/6i (2A)	氟维司群 (2A) ; 非甾体类 AI (2B) ; TAM 或托瑞米芬 (2B) 孕激素 (2B)
CDK4/6 抑制剂治疗失败		另一种 CDK4/6i+内分泌 (2A) ; 其他靶向药 (依维莫司、西达本胺、阿培利司+内分泌) (2A) ; 参加严格设计的临床研究	孕激素 (2B) ; 托瑞米芬 (2B)

来源: CSCO 乳腺癌诊疗指南 (2024 版), 国金证券研究所

ARV-471 II 期临床显示在对氟维司群治疗进展后的 ER+/HER-乳腺癌患者仍然有效，且 ESR1 突变亚组获益更加明确。ARV-471 II 期研究 (VERITAC) 共入组了 71 名患者，中位治疗线数为 4，其中 100%、90%、79% 和 45% 的患者接受过 CDK4/6、AI、氟维司群和转移阶段的化疗治疗，实验结果显示经 ARV-471 治疗后患者肿瘤组织中的 ER 含量平均下降 71%，临床获益率 CBR (CR+PR+SD≥24w) 为 38%，携带 ESR1 突变的患者 CBR 为 51.2%，所有患者的 mPFS 为 3.7 个月，ESR1 突变的患者 mPFS 为 5.7 个月。安全性整体良好，3 级以上不良事件发生率为 7%。


**图表15: ARV-471 单药治疗经治乳腺癌患者 11 期临床数据与主要竞争对手非头对头比较疗效占优**

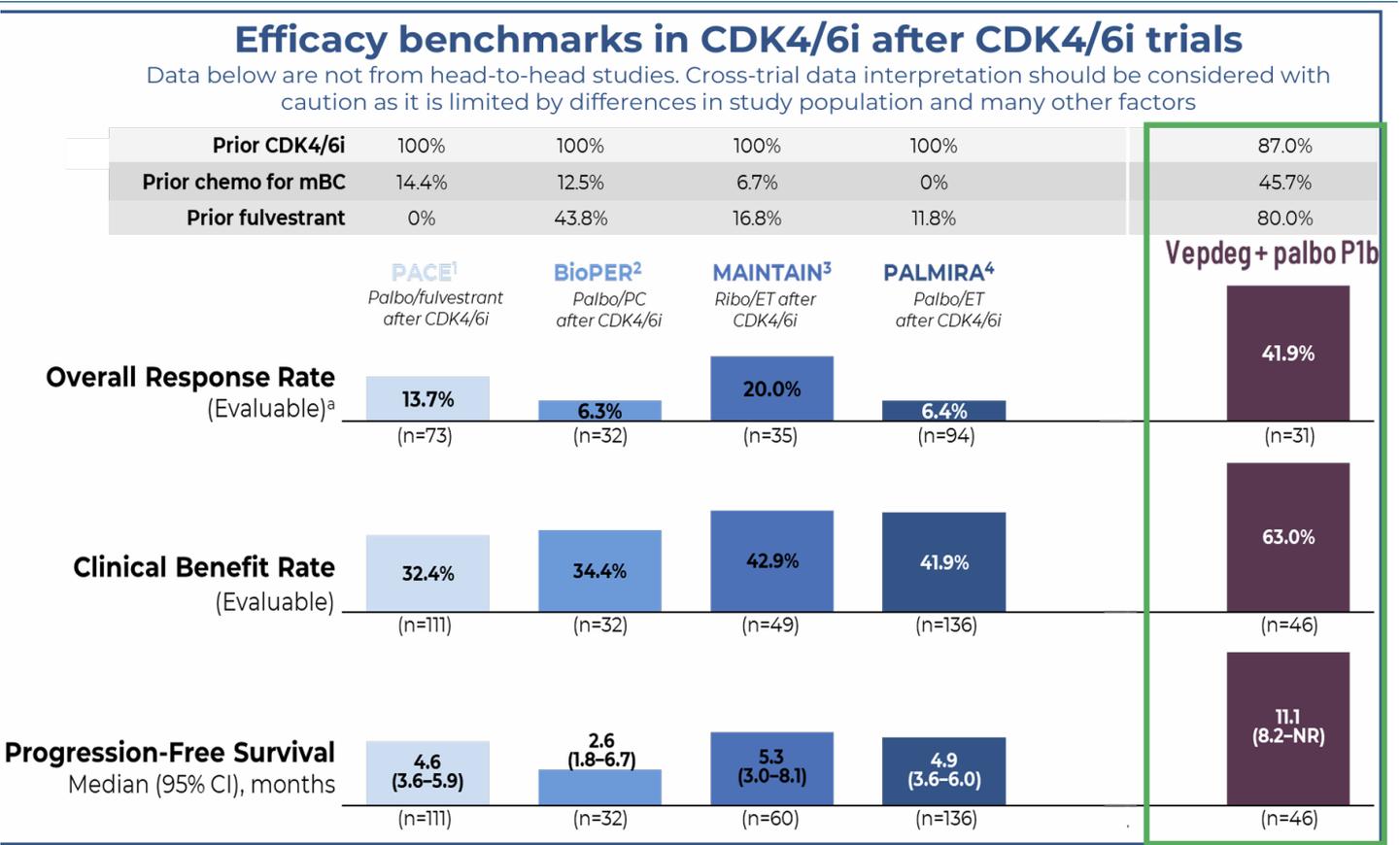
	ARV-471	艾拉司群	氟维司群	芳香化酶抑制剂 (AI)
企业	辉瑞、ARVINAS	阿斯利康	卫材	/
最高研发阶段	III期	上市	上市	上市
临床研究	VERITAC	EMERALD	EMERALD	EMERALD
治疗方案	单药	单药	单药	单药
样本数量	71	239	165	73
中位年龄	60	63	63	67
ESR1突变	57.7%	48.1%	50.3%	41.1%
CDK4/6经治	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
氟维司群经治	78.9%	29.3%	3.6%	94.5%
AI经治	90.1%	80.8%	96.4%	46.6%
转移阶段化疗	45.1%	20.1%	20.0%	34.2%
mPFS, 月				
全人群	3.7	2.8		1.9
ESR1突变	5.7	3.8		1.9
CBR				
全人群	38.0%	18.4%		13.5%
ESR1突变	51.2%	24.1%		11.5%

来源: Arvinas 官网, J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256, 国金证券研究所

ARV-471 联合 CDK4/6 抑制剂 palbociclib(辉瑞)在 CDK4/6 经治患者中展现出 BIC 潜力。根据 Arvinas 在 SABCS 2023 上公布的一项 Ib 期研究 (ARV-471-mBC-101) 的数据, ARV-471 联合 palbociclib 治疗重度经治的转移性 HE+/HER2-乳腺癌患者的 CBR 为 63%, ORR 为 42%, mPFS 为 11.1 个月, 亚组分析数据来看, 无论 ESR1 突变状态患者均可从该组合疗法中获益, 其中 ESR1 突变患者 ORR 为 47%, mPFS 为 13.7 个月 (95%CI: 8.2-NR), 野生型 ESR1 (n=15) 患者 ORR 为 42%, mPFS 为 11.1 个月 (95%CI: 2.8-19.3), 且安全性尚可, 这一数据与其他竞品非头对头对比显示出明显的优势。



图表16: ARV-471 联合 palbociclib 在 CDK4/6 经治患者中展现出 BIC 潜力

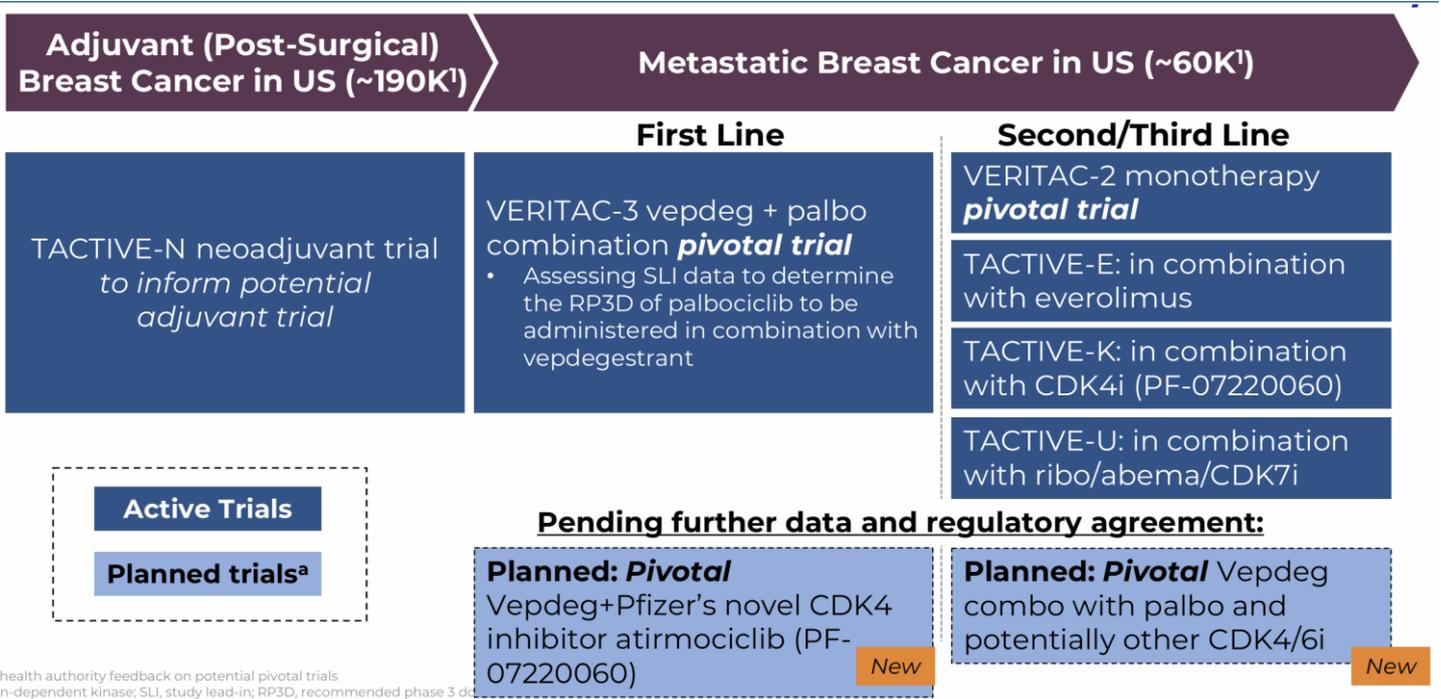


来源: Arvinas 官网, 国金证券研究所

ARV-471 正开展两项 III 期临床研究。其中一项 III 期临床为评估 ARV-471 单药头对头氟维司群治疗 2/3L ER 阳性乳腺癌患者的疗效 (VERITAC-2), 与 II 期相比, III 期不再纳入接受过氟维司群治疗的患者, 我们推测是因为: 1. 氟维司群本身同样可以诱导 ER 的含量下调, 这与 ARV-471 在机制上有所重合; 2. II 期数据显示 ARV-471 在未接受氟维司群治疗的患者中疗效更佳, 因此 VERITAC-2 不再入组接受氟维司群和转移阶段化疗的患者。还有一项 III 期临床研究 VERITAC-3 则是用于评估 ARV-471 联合 CDK4/6 抑制剂 palbociclib 1L 治疗 ER+乳腺癌患者对比来曲唑联合 palbociclib 的疗效。



图表17: Arvinas 致力于推动 ARV-471 覆盖 ER+乳腺癌全人群



来源: Arvinas 官网, 国金证券研究所

氟维司群是阿斯利康研发的 SERD, 做为激素受体阳性的标准治疗药物, 其峰值销售额超 10 亿美元, 并且该药只能肌肉注射, 我们预计口服药物具有更大的市场空间, CDK4/6 抑制剂也是目前 ER+乳腺癌的 1L 标准疗法, 代表药物哌柏西利峰值销售额达 54 亿美元。

图表18: ER+乳腺癌市场空间大



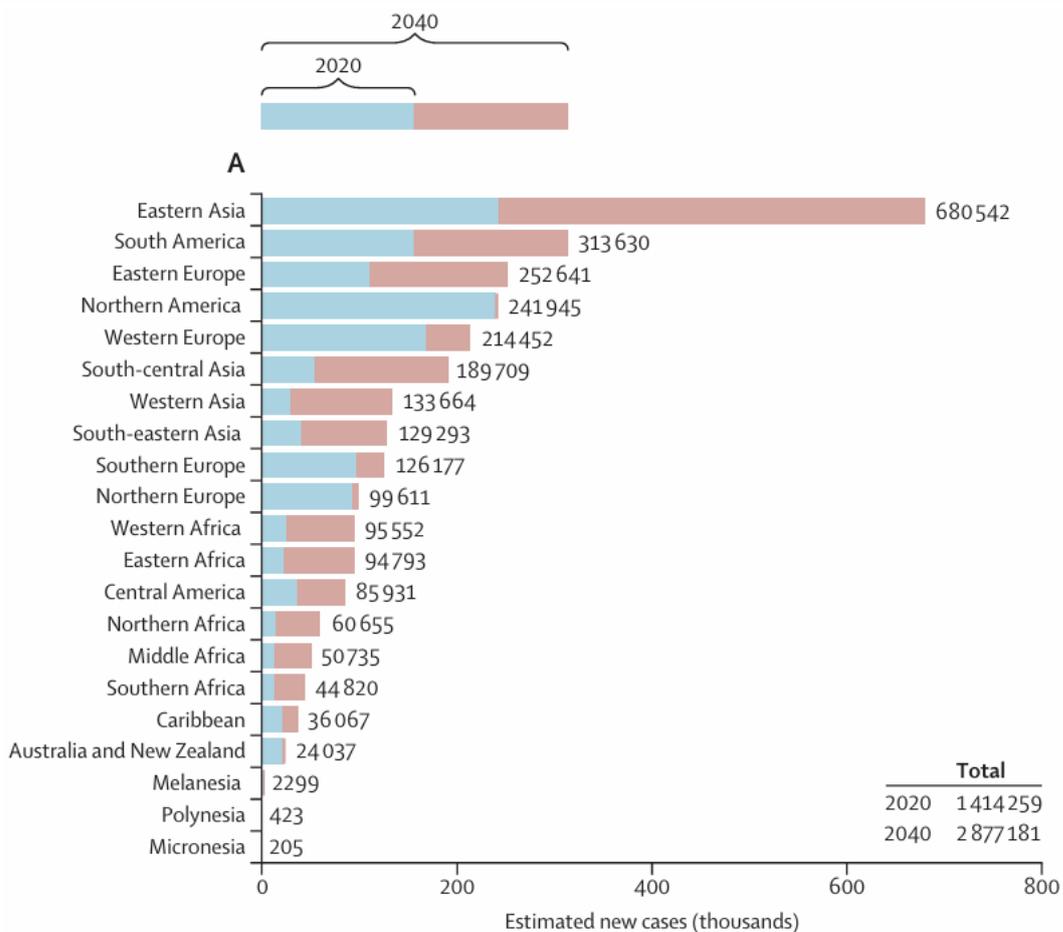
来源: insight 数据库, 国金证券研究所

### ARV-766 在 LBD 突变去势抵抗性前列腺癌患者中展现潜力

前列腺癌全球每年新增人数超 140 万, 该病在美国患者中更为常见, 2024 年美国新增患者约 29 万, 其中大约 14 万转移去势抵抗性前列腺癌患者, 我国每年新增前列腺癌患者数量约 7 万, 且整体发病率呈现上升趋势。



图表19: 前列腺癌发病人数呈现上涨趋势



来源: The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases, 国金证券研究所

后线转移性去势抵抗性前列腺癌患者可选疗法有限。早期前列腺癌患者主要通过雄激素剥夺治疗,但大多数患者仍会复发并逐步进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),mCPRC 首选治疗方案包括阿比特龙、恩扎卢胺等内分泌疗法,但对于末线患者而言可选治疗方案仍然较为有限。



图表20: mCRPC 可选后线治疗方案较为有限

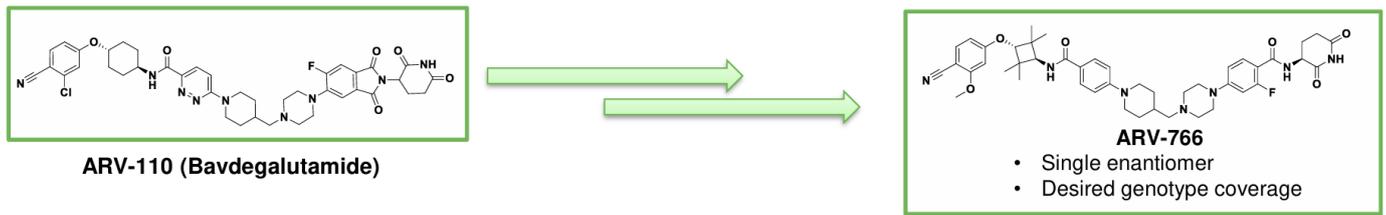
	首选方案	某些情况可用	其他推荐方案
以往未接受过多西他赛及激素治疗	阿比特龙	尼拉帕利/阿比特龙 (BRCA突变)	其他二线内分泌治疗
	多西他赛	奥拉帕利/阿比特龙 (BRCA突变)	
	恩杂鲁胺	帕博利珠单抗	
		镭-223 (骨转移)	
		Sipuleucel-T	
激素治疗进展、未接受多西他赛治疗	多西他赛	卡巴他赛/卡铂	其他二线内分泌治疗
	奥拉帕利 (BRCA突变)	尼拉帕利 (BRCA突变)	
	鲁卡帕利	奥拉帕利 (HRR突变及BRCA突变)	
		帕博利珠单抗	
		镭-223 (骨转移)	
		Sipuleucel-T	
多西他赛治疗进展、未接受激素治疗	阿比特龙	卡巴他赛/卡铂	其他二线内分泌治疗
	卡巴他赛	米托蒽醌	
	恩杂鲁胺	尼拉帕利/阿比特龙 (BRCA突变)	
		奥拉帕利/阿比特龙 (BRCA突变)	
		帕博利珠单抗	
		镭-223 (骨转移)	
		Sipuleucel-T	
多西他赛及新型激素治疗进展	卡巴他赛	卡巴他赛/卡铂	其他二线内分泌治疗
	多西他赛	Lutetium Lu 177 (PSMA阳性)	
		米托蒽醌	
		奥拉帕利 (BRCA突变)	
		帕博利珠单抗	
		镭-223 (骨转移)	
	鲁卡帕利 (BRCA突变)		

来源: NCCN 前列腺癌 (2024. V4), 国金证券研究所

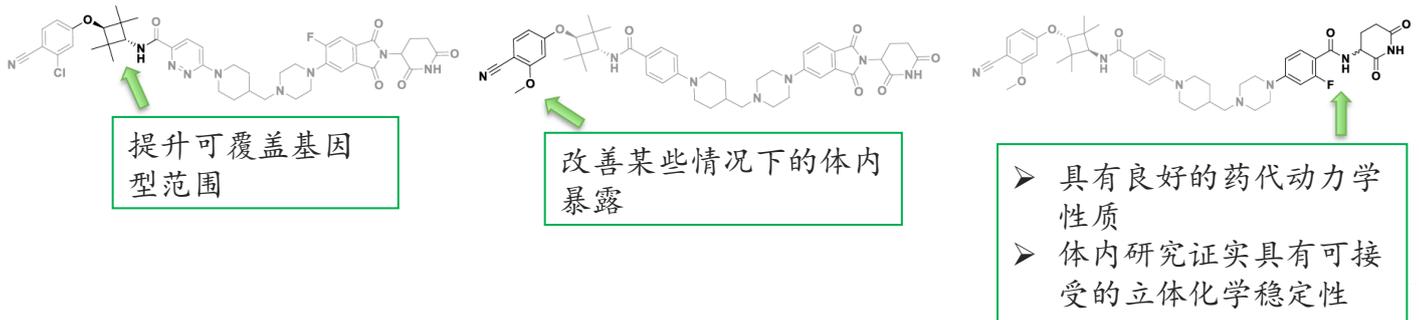
ARV-766 在 ARV-110 的基础上进行了改进, 以期覆盖更多基因型的患者。ARV-110 是 Arvinas 此前研发的一款 FIC 的靶向 AR 的 PROTAC, 根据针对重度经治的 mCRPC 的 II 期临床实验数据, ARV-110 的临床获益与患者基因突变状态呈明显相关, 其中携带 T878A/S 和/或 H875Y 突变的受试者的最佳 PSA 下降率  $\geq 50\%$  (PSA50) 的比例为 75%, 而没有突变的受试者的 PSA50 为 11%。为此 Arvinas 对 ARV-110 的结构进行了优化, 将其 E3 酶替换为羧取代的苯甲酰胺。



图表21: ARV-766 致力于覆盖更多不同基因型的患者



Internal discoveries along the way to ARV-766:



来源: Discovery of ARV-766, an androgen receptor degrading PROTAC® for the treatment of men with metastatic castration resistant prostate cancer, 国金证券研究所

ARV-766 对携带 LBD 突变的患者显示出良好疗效, 将优先启动 III 期。根据 Arvinas 公布的数据, 2023 年美国 mCRPC 患者中携带有 L702H, T878X, H875Y 突变的患者分别占新发患者的比例为 11%、8%、5%, I/II 期数据显示, ARV-766 治疗携带任意 LBD 突变的患者 (约 20-25%) 的 PSA50 为 42%, 非头对头比较该数据与 Pluvicto 联合标准护理方案在全人群中取得的数据类似, 同时 ARV-766 的耐受性良好, 3 级以上不良事件发生率为 6%, 最常见的 3 级 TRAE 为疲劳 (3%)、AST 升高 (3%)。

图表22: ARV-766 在 LBD 突变患者中具有应用潜力

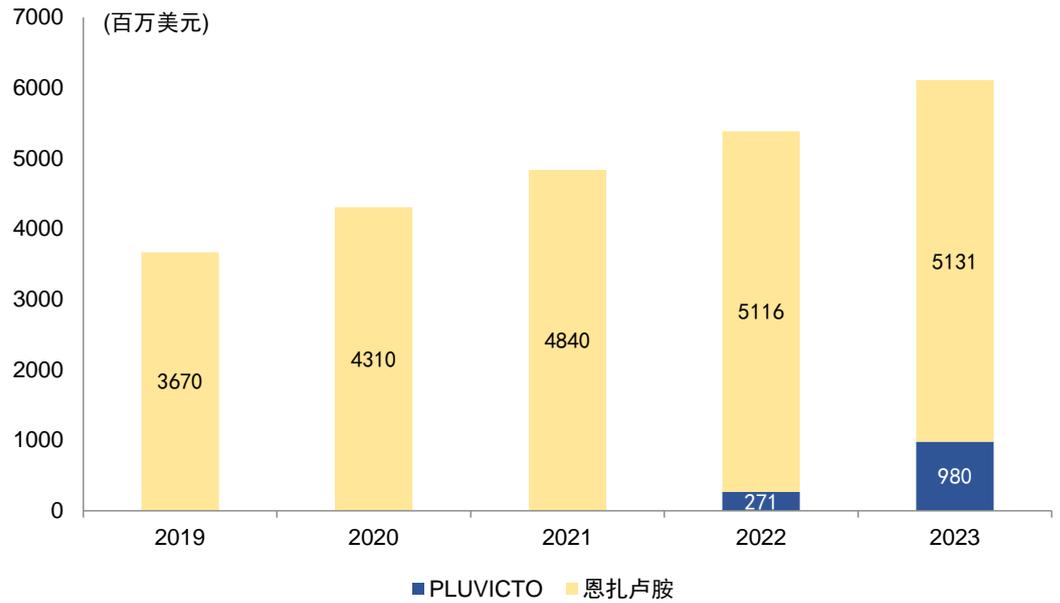
药物	ARV-766	Bavdegalutamide	Pluvicto	阿比特龙、恩扎鲁胺等
企业	Arvinas	Arvinas	诺华	强生、阿斯泰来等
最高研发状态	I/II 期	I/II 期	上市	上市
临床研究	NCT05067140	NCT03888612	VISION	VISION
治疗方案	单药	单药	联合最佳标准治疗	单药
样本数量	47	/	385	196
治疗线数	2L+	3L+ (中位线数为 4)	2L+	2L+
PSA50	42% (LBD 突变, 约占 20-25%)	54% (携带 878/875 突变)	46%	7%
mPFS, 月	/	11.1 (携带 878/875 突变);	8.7	3.4
安全性	3 级以上不良事件发生率为 6%	10% 患者因 TRAE 终止治疗	3 级以上不良事件发生率为 52.7%	3 级以上不良事件发生率为 38%

来源: Arvinas 官网, N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103, 国金证券研究所

根据 insight 数据库, AR 抑制剂恩扎鲁胺 2022 年全球销售额达 51 亿美元。此外, 诺华开发的核药 Lu-PSMA-617 最早于 2022 年 3 月获 FDA 批准上市, 由于优异的疗效, 2023 年该药销售额接近 10 亿美元 (+261.62%)。



图表23: 去势抵抗性前列腺癌潜在市场规模大



来源: insight 数据库, 国金证券研究所

蛋白质降解剂进军自免领域

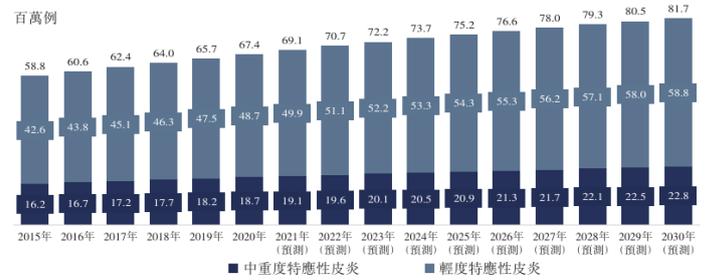
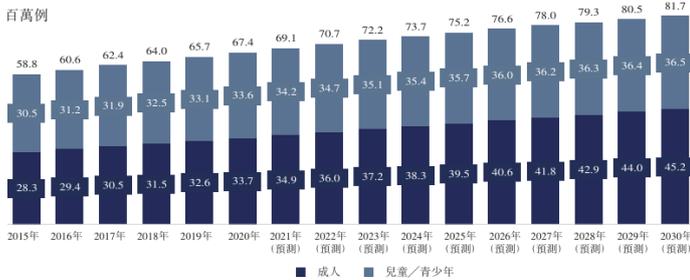
全球范围内成人特应性皮炎的发病率约 3%，根据弗若斯特沙利文的数据，中国大约 7 千万的特应性皮炎患者，其中大约 2.4%患者属于中重度患者。

图表24: 全球特应性皮炎患者数量不断增加

期间	成人	儿童/青少年	合计
2015年至2019年	3.6%	2.0%	2.8%
2019年至2024年(预测)	3.3%	1.4%	2.3%
2024年(预测)至2030年(预测)	2.8%	0.6%	1.7%

图表25: 中国按程度划分的发病率、患者数量(百万)

年复合增长率	中重度特应性皮炎	轻度特应性皮炎	合计
2015年至2019年	2.9%	2.8%	2.8%
2019年至2024年(预测)	2.4%	2.3%	2.3%
2024年(预测)至2030年(预测)	1.8%	1.7%	1.7%



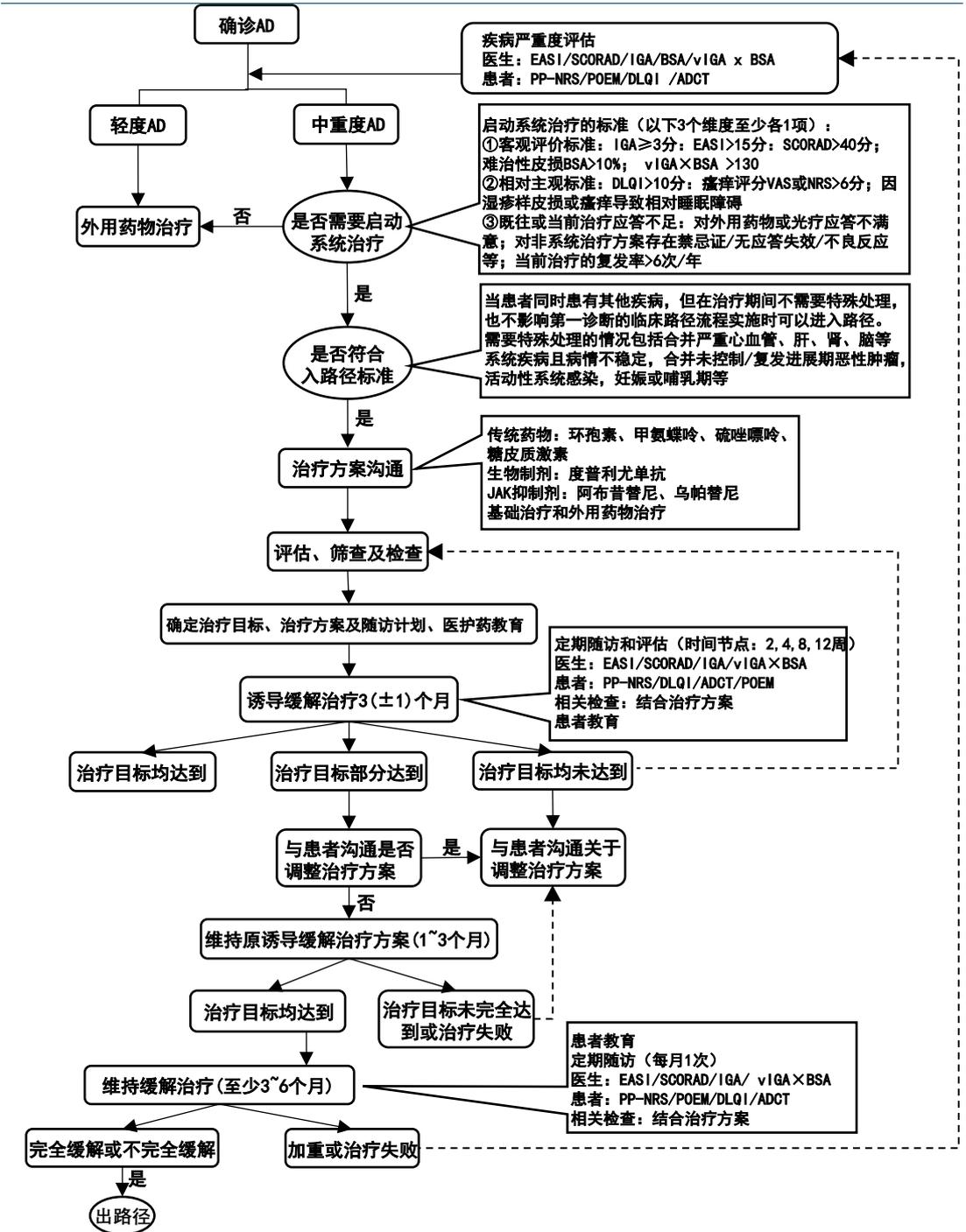
来源: 康诺亚招股书, 国金证券研究所

来源: 康诺亚招股书, 国金证券研究所

诊疗指南推荐梯度治疗策略。其中，对于轻度患者，推荐使用保湿润肤剂，可联合部分其他外用药。针对中重度患者，可以考虑采用系统治疗，传统药物包括糖皮质激素、环孢素（免疫抑制剂）、甲氨蝶呤（免疫抑制剂）长期使用副作用大，且疗效有限，近年来更新的创新疗法主要是度普利尤单抗(IL4, 赛诺菲)以及 JAK 抑制剂(乌帕替尼、阿布昔替尼)。



图表26: 靶向药主要应用于中重度特应性皮炎患者



来源: 中国中重度特应性皮炎诊疗临床路径专家共识 (2023版), 国金证券研究所

KT-474 (Kymera, ITAK4) 治疗特应性皮炎 I 期临床数据显示 KT-474 治疗 6 周时患者 EASI 评分和峰值瘙痒数字评定量表 (Peak Pruritus NRS) 评分较基线相比分别下降 36.4% 和 63%, 与主要竞争对手相比显示出差异化竞争优势:

- ✦ 与度普利尤单抗治疗 4 周的数据相比 KT-474 在瘙痒改善方面占优, 同时需考虑到度普利尤单抗无法口服给药, KT-474 在依从性方面具有优势。
- ✦ 与 JAK 抑制剂相比, KT-474 在安全性方面优势明显, 临床中观察到的不良事件多为轻度, 而乌帕替尼、阿布昔替尼都被 CDE 给与可能导致严重感染、死亡、恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成的黑框警告。



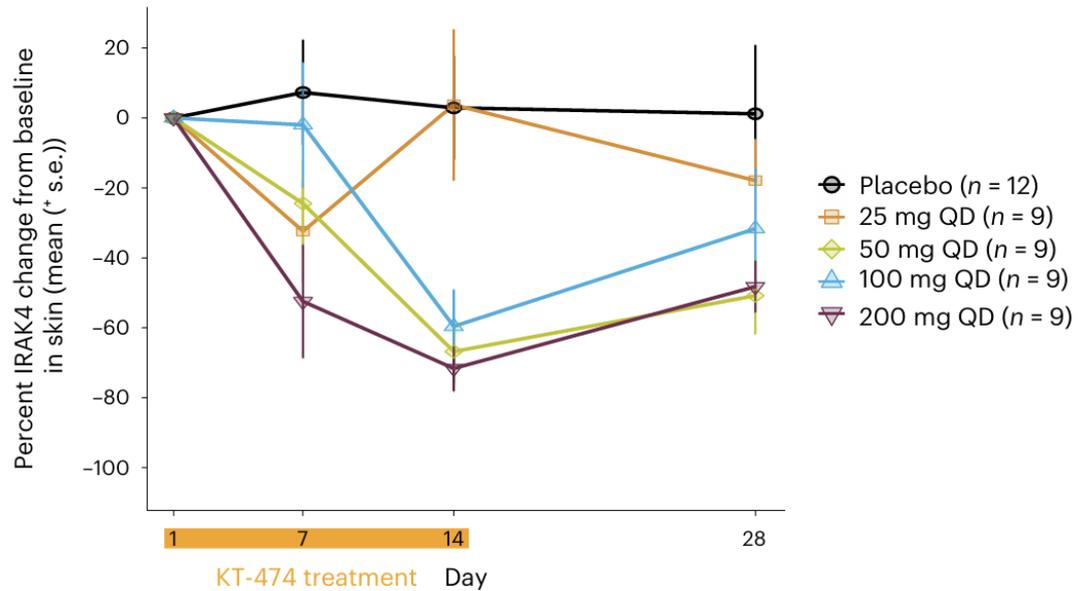
图表27: KT-474 治疗特应性皮炎展现出差异化优势

	KT-474 4周	KT-474 6周	度普利尤单抗 4周	度普利尤单抗 16周	乌帕替尼 16周	阿布昔替尼片 12周
企业	Kymera	Kymera	赛诺菲	赛诺菲	艾伯维	辉瑞
作用机制	IRAK4 PROTAC	IRAK4 PROTAC	IL4单抗	IL4单抗	JAK1抑制剂	JAK1抑制剂
现在所处临床阶段	II期	II期	获批上市	获批上市	获批上市	获批上市
样本量	7	7	/	223	281	154
基线	/	/	中度至重度	中度至重度	中度至重度	中度至重度
给药方式	口服	口服	注射	注射	口服	口服
EASI改变 (湿疹面积, 下降越多越好)	-37%	-36%	-52%	72%	-80%	62.7%患者EASI相对于基线改善大于等于75%
Pruritus NRS峰值改变 (瘙痒改善, 越大越好)	-51.2%	-63%	-34%	49%	-63%	57.2%患者PP-NRS相对于基线改善大于等于4分
安全性	多数不良事件为轻度		最常见的不良反应是注射部位反应、结膜炎、睑缘炎和口腔疱疹		严重感染、死亡、恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成被CDE给与黑框警告	严重感染、死亡、恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成被CDE给与黑框警告

来源: 药品说明书, Kymera 官网, Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168, 国金证券研究所

随给药时间延长, 靶向蛋白降解类药物的疗效有望进一步提升。靶向蛋白降解药物通过事件驱动, 理论上, 需要先将患者病灶部分的目标蛋白降低到一定程度后, 才能转换为临床症状的改善。I 期数据显示, KT-474 需要 2 周时间才能使健康受试者皮肤中的 IRAK4 水平下降至最低点。

图表28: KT-474 需要 2 周时间才能使健康受试者皮肤中的 IRAK4 水平下降至最低点

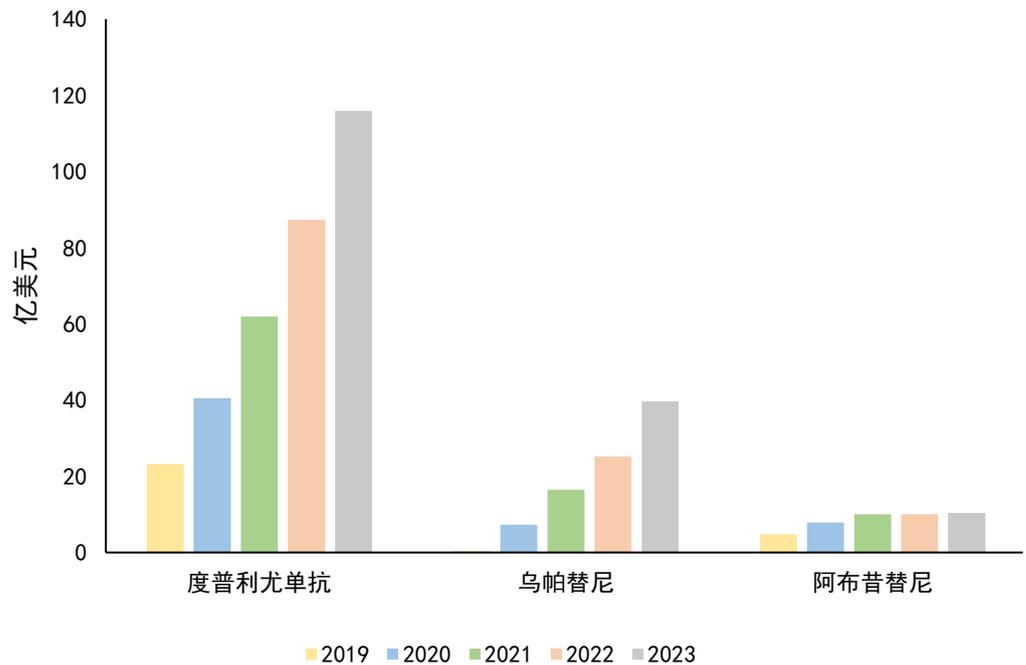


来源: Nat Med. 2023 Dec;29(12):3127-3136, 国金证券研究所

特应性皮炎市场潜力巨大, 据 insight 数据库, 度普利尤单抗目前获批的适应症包括哮喘、特应性皮炎、鼻窦炎, 2023 年该药的销售总额达到 116 亿美元。



图表29：2023年度普利尤单抗销售额达到116亿美元



来源：insight 数据库，国金证券研究所

化脓性汗腺炎发病率差异大，欧美人群报告患病率为 0.05%-4.1%，亚洲人群的患病率为 0.04%-0.06%。

化脓性汗腺炎现有治疗手段有限，国内诊疗指南推荐的首选方案主要是各类抗生素，仅能缓解症状，无法治愈疾病，阿达木单抗等生物制剂主要用于中重度患者的 2L 治疗。

图表30：化脓性汗腺炎可选疗法较少

Hurley 分级	临床表现	一线治疗	二线治疗 <sup>a</sup>	三线治疗	急性发作	辅助治疗
I 级(轻度)	散在结节、脓肿	外用药物和/或口服四环素类抗生素	系统使用克林霉素 + 利福平;口服维 A 酸类药物、氨苯砞、锌剂、秋水仙碱或沙利度胺;口服抗雄激素药物或二甲双胍(女性)	-	皮损内注射糖皮质激素	切开引流;去顶术;物理治疗;疼痛治疗
II 级(中度)	散在结节、脓肿、窦道、瘢痕	口服四环素类抗生素	上述二线治疗药物和/或生物制剂	-	同上	外用药物和/或上述辅助治疗
III 级(重度)	弥漫分布多发、相互穿通的脓肿、窦道	口服甲硝唑 + 莫西沙星 + 利福平联合治疗	生物制剂;口服抗雄激素药物或二甲双胍(女性)	免疫抑制剂	短期口服糖皮质激素或皮损内注射糖皮质激素	外用药物;去顶术;皮损局部扩大切除术;物理治疗;疼痛治疗

来源：中国反常性痤疮、化脓性汗腺炎诊疗专家共识（2021 版），国金证券研究所

KT-474 与阿达木单抗治疗化脓性汗腺炎患者早期临床数据非头对头比较接近。早期数据显示 KT-474 与阿达木单抗在改善患者脓肿、炎性结节、疼痛方面的效果接近，有望成为化脓性汗腺炎患者的新选择。



图表31: 早期临床数据显示KT-474与阿达木单抗治疗化脓性汗腺炎患者疗效接近

### Summary Results

- Mean total AN count reduction of **46 to 51%**, with maximum reduction up to **100%**
- AN count of 0/1/2 response rate of **42 to 50%**
- HiSCR50 response rate of **42 to 50%**
- HiSCR75 response rate of **25 to 30%**
- Pain NRS30 response in **50 to 60%** and mean peak pruritis reduction of **62 to 68%**
- Physician Global Assessment (PGA) scores improved in **5 of 12** patients, including 1 moderate disease patient with full disease clearance, and stable in the others

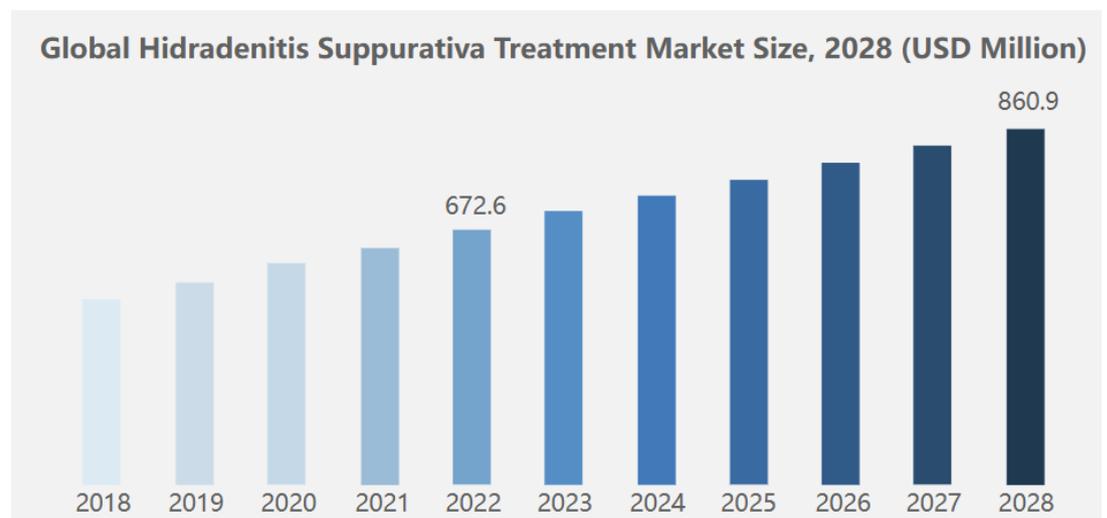
	KT-474 Part C	Placebo Benchmarks Week 4	Adalimumab Phase 2 and 3 Week 4
ΔAN Count	-46 to -51%	-15% <sup>1</sup>	-31% <sup>1</sup>
AN Count 0/1/2	42 to 50%	24 to 26% <sup>3</sup>	28 to 47% <sup>2,3</sup>
HiSCR50	42 to 50%	19 to 30% <sup>3,4</sup>	29 to 51% <sup>3,4</sup>
HiSCR75	25 to 30%	5% <sup>4</sup>	20% <sup>4</sup>
Pain NRS30	50 to 60%	18 to 23% <sup>3,5</sup>	39 to 58% <sup>2,3,5</sup>
ΔPeak Pruritus NRS	-62 to -68%	N/A	N/A

<sup>1</sup>Kimball AB, et al. *Ann Intern Med* 2012;157:846-55; <sup>2</sup>Morita A, et al. *J Dermatol* 2021;48:3-13; <sup>3</sup>Kimball AB, et al. *NEJM* 2016;375:422-434; <sup>4</sup>Glatt S et al. *JAMA Dermatol* 2021;157:1279-88; <sup>5</sup>Scheinfield, et al. *Derm Online J* 2016;22

来源: Kymera 官网, 国金证券研究所

据 business research insights, 2028 年全球化脓性汗腺炎治疗药物的市场规模有望达到 8.7 亿美元。

图表32: 2028 年全球化脓性汗腺炎治疗药物的市场规模有望达到 8.7 亿美元



来源: business research insights, 国金证券研究所

### 分子胶水靶点范围正逐步拓展

IKZF1/3 是分子胶研发的热门靶点。IKZF1/3 属于锌指转录因子, 参与多种信号通路的调节, 对免疫细胞发育和内环境稳定尤为关键, 此前已获批的分子胶水沙利度胺、来那度胺和泊马度胺均被证明可以引发 IKZF1 和 IKZF3 的降解继而发挥抗肿瘤和免疫调节的功能, 相关药物主要应用于血液瘤患者的治疗。多数布局分子胶的企业选择 IKZF1/3 做为靶点, 致力于开发安全性更佳、活性更强以及对重度经治患者依然有效的新型降解剂。

多款靶向 IKZF1 和 IKZF3 的分子胶水在早期临床中显示出对末线多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤具有较大的应用潜力。既往已获批的分子胶水来那度胺是目前多发性骨髓瘤等多种血液瘤的 1L 治疗药物, 现在处于临床阶段的靶向 IKZF1 和 IKZF3 的分子胶水包括 BMS 的 Mezigdomide、Iberdomide 和 Golcadomide 等主要是在尝试覆盖来那度胺耐药的患者, 多数药物在早期临床数据中显示出不错的耐受性, CC-99282 在重度经治的患者中显示出良好的活性。在后续可能的注册性临床研究中, 预计多数药物会与对应适应症的标准护理方案联用。



图表33: 多款靶向 IKZF1 和 IKZF3 的分子胶水在末线血液瘤中展现初步活性

药物	Mezigdomide	Iberdomide	Golcadomide	Cemsidomide	泊马度胺
企业	Celgene (被BMS收购)	Celgene (被BMS收购)	Celgene (被BMS收购)	C4 Therapeutics	BMS
最高临床阶段	III期	II期	II期	II期	获批
早期临床名称/编号	CC-92480-MM-002	NCT02773030	NCT03930953	NCT04756726	NCT01311687
样本数量	56	107	34	22	302
治疗方案	联合地塞米松和硼替佐米	联合地塞米松	单药或联合利妥昔单抗	单药	联合地塞米松
适应症	复发/难治多发性骨髓瘤	复发/难治多发性骨髓瘤	复发/难治非霍奇金淋巴瘤	多发性骨髓瘤; 非霍奇金淋巴瘤	多发性骨髓瘤
患者基线	入组前均接受过2-4种治疗方案(包括来那度胺), 并且在最后一次骨髓瘤治疗期间或之后均发生了疾病进展。	中位治疗线数为6	既往中位治疗线数为4.5, 68% (23/34) 的患者既往接受过 CAR T 细胞治疗	中位治疗线数为7	中位治疗线数为5; 71%患者接受过干细胞移植; 75%患者接受过硼替佐米和来那度胺
ORR	75%	26%	50% (8/16)	5% (仍在随访)	24%
mPFS, 月	/	3	/	/	3.6
mOS, 月	/	10.7	/	/	12.4
安全性	43/56 (76.8%) 名受试者出现了 3/4 级治疗后不良事件 (TEAEs), 主要是血液学方面的不良事件。	常见的3级以上不良事件为中性粒细胞减少 (45%)、贫血 (28%)、血小板减少 (22%)	常见的3级以上不良事件为中性粒细胞减少 (41%)、贫血 (28%)、血小板减少 (23%)	常见的3级以上不良事件为中性粒细胞减少 (50%)、贫血 (18%)、白细胞减少 (18%)	胚胎-胎儿毒性、静脉和动脉血栓栓塞黑框警告

来源: Blood (2023) 142 (Supplement 1): 1013, Lancet Haematol. 2022 Nov;9(11):e822-e832, Blood (2023) 142 (Supplement 1): 4496, C4T 官网, 国金证券研究所

IKZF1 和 IKZF3 之外, GSPT1 正成为分子胶水下一个热门研发靶点。与 PROTAC 相比, 分子胶水的理性设计较为困难, 因此靶点更加集中, 尤其是 IKZF1/3, 国内企业如康朴生物、正大天晴、诺诚健华也都围绕该靶点进行布局。除此以外, 我们发现近年来越来越多靶向 GSPT1 的分子胶水进入临床阶段。GSPT1 是一种翻译终止因子, 研究表明敲除细胞内的 GSPT1 蛋白可导致多种肿瘤细胞中关键蛋白的异常表达, 进而达到抑制细胞增殖或诱导细胞凋亡的目的, 目前 BMS 开发的靶向 GSPT1 的分子胶水 CC-90009 正处于 II 期临床。



图表34: 临床阶段分子胶水靶点主要集中于 IKZF1/3 和 GSPT1 (截至 2024 年 8 月 6 日)

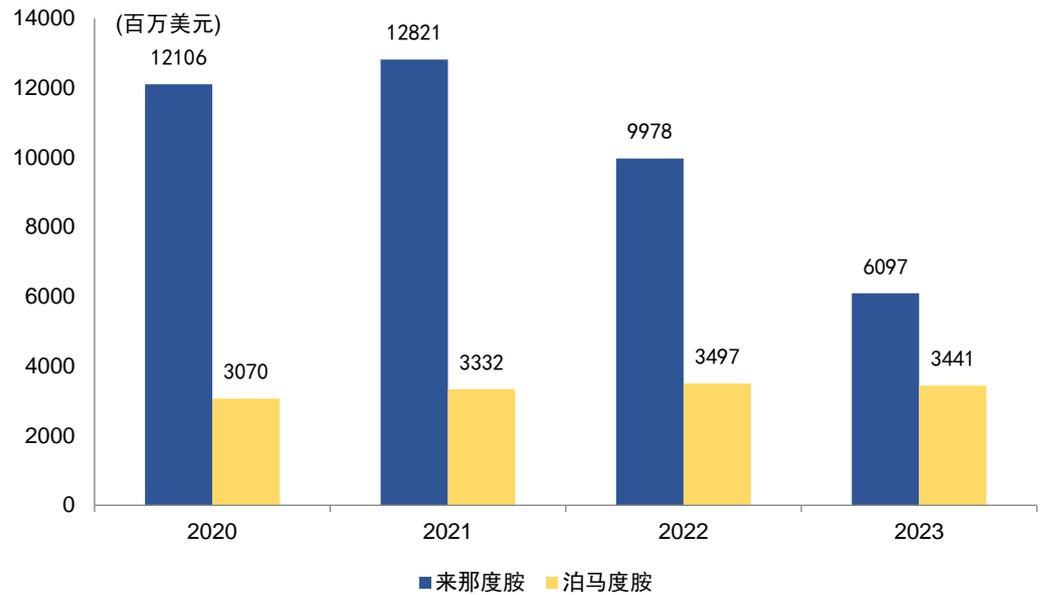
试验用药	企业	靶点	适应症	最高试验进度
泊马度胺	BMS	CRBN ;IKZF1; IKZF3	多发性骨髓瘤;卡波西肉瘤	获批
来那度胺	BMS	CRBN ;IKZF1/3	滤泡性淋巴瘤, 多发性骨髓瘤, 骨髓增生异常综合征, 套细胞淋巴瘤, 骨髓增生异常综合征相关贫血, 成人T细胞白血病-淋巴瘤, 边缘区淋巴瘤	获批
沙利度胺	BMS	CRBN ;IKZF1/3	多发性骨髓瘤, 麻风结节性红斑, POEMS综合征	获批
Golcadomide	BMS	CRBN ;IKZF1/3	大B细胞淋巴瘤, 弥漫性大B细胞淋巴瘤, 伴有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别 B 细胞淋巴瘤, 高级别B细胞淋巴瘤, 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤	III期
Mezigdomide	BMS	CRBN ;IKZF1/3	多发性骨髓瘤	III期
iberdomide	BMS	Ikaros/Aiolos(IKZF1/3)	系统性红斑狼疮、多发性骨髓瘤	临床III期
E7820	卫材	RBM39	实体瘤, 结直肠癌, 急性髓系白血病, 骨髓增生异常综合征, 慢性髓系白血病, 慢性粒单核细胞白血病	II期
GT929	标新生物医药科技	CRBN ;IKZF1/3	血液瘤	I/II期
ICP-490	中国北京诺诚健华医药科技有限公司	IKZF1/3	多发性骨髓瘤	临床I/II期
MRT-2359	瑞士Monte Rosa Therapeutics公司	GSPT1	弥漫性大B细胞淋巴瘤、L-MYC和N-MYC扩增的实体瘤、神经内分泌瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌	临床I/II期
AMG 193	安进	PRMT5	实体瘤, 非小细胞肺癌	临床I/II期
Cemsidomide	C4 Therapeutics	CRBN ;IKZF1/3	非霍奇金淋巴瘤, 多发性骨髓瘤	临床I/II期
KPG-818	中国康朴生物	Ikaros/Aiolos(IKZF1/3)	系统性红斑狼疮、多发性骨髓瘤、多种血液瘤	临床I/II期
GLB-001	杭州格博	CRBN ; CSNK1A1	急性髓系白血病, 骨髓增生异常综合征, 髓系肿瘤, 真性红细胞增多症, 原发性血小板增多症, 原发性骨髓纤维化	I期
GLB-002	杭州格博	CRBN ;IKZF1/3	血液瘤	I期
FD-001	成都分迪药业	GSPT1	血液瘤	I期
PLX-4545	Plexium	CRBN ;IKZF2	肿瘤	I期
SP-3164	DeuteRx; Salarius Pharmaceuticals	CRBN ;IKZF1/3	血液瘤	I期
GT919	标新生物	CRBN ;IKZF1/3	血液瘤	I期
HRS-3738	恒瑞医药	CRBN ;IKZF1/3	血液瘤	I期
TQB3820	正大天晴	CRBN ;IKZF1/3	血液瘤	I期
WBC100	杭州卫本药业	MYC ;STUB1	实体瘤	I期
CC-91633	BMS	CRBN ;CSNK1A1	急性髓系白血病, 骨髓增生异常综合征	I期
DKY709	瑞士Novartis 公司	Helios (IKZF2)	非小细胞肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、结直肠癌、黑色素瘤	I期
KPG-121	中国康朴生物	Ikaros/Aiolos(IKZF1/3)	激素抵抗性前列腺癌	I期
HbF CELMoD	BMS	CRBN ;HbF	镰状细胞病	I期
Helios CELMoD	BMS	CRBN ;IKZF2	实体瘤	I期

来源: 靶向蛋白质降解技术发展态势分析, insight 数据库, 国金证券研究所

分子胶水市场规模庞大。尽管来那度胺在上市时遭到了 FDA 给与的可能引起胚胎/胎儿毒性, 血液学毒性、静脉和动脉栓塞的黑框警告, 其峰值销售额仍然达到 128 亿美元。



图表35: 来那度胺峰值销售额达到128亿美元



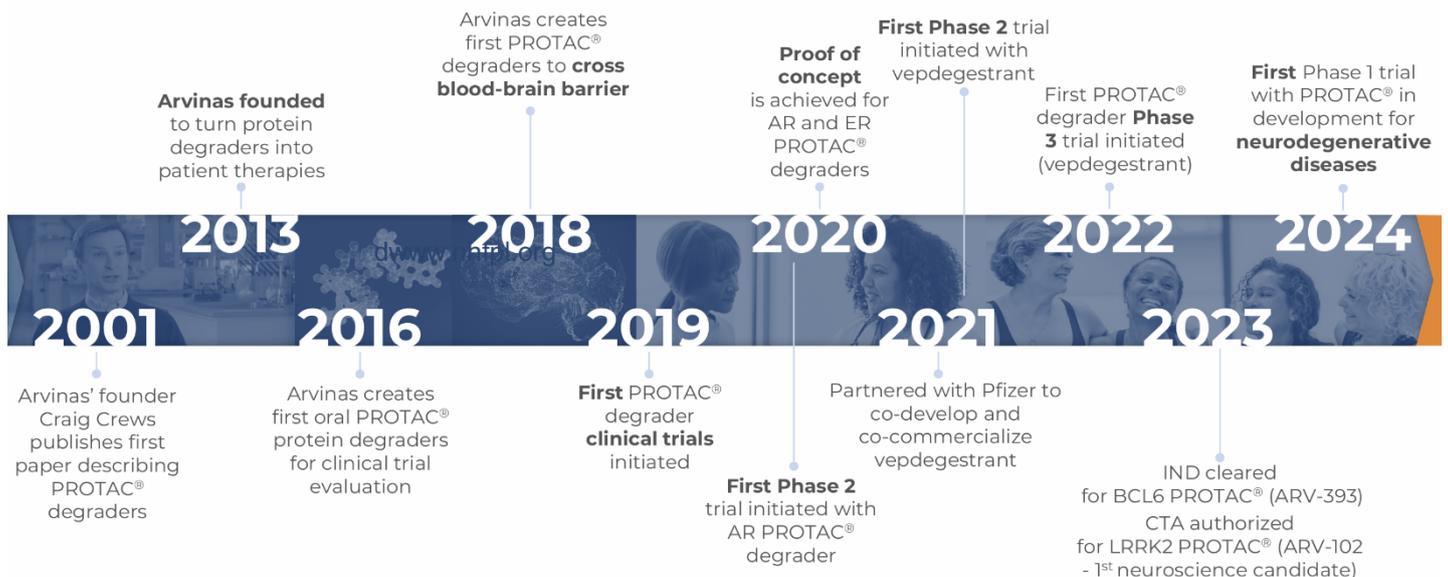
来源: insight 数据库, 国金证券研究所

### 海外重点标的

#### Arvinas: 全球 PROTAC 药物研发的先行者, ER α 和 AR PROTAC 进度全球领先

Arvinas 引领全球 PROTAC 研发。Arvinas 是一家聚焦于 PROTAC 研发的 biotech, 创始人 Craig Crews 教授于 2001 年发表了全球第一篇关于 PROTAC 概念的论文。公司于 2019 年启动全球首个 PROTAC 临床研究, 2023 年公司旗下 ER 降解剂 vepdegestrant 启动 III 期临床, 2024 年公司启动了 PROTAC 领域全球首个关于神经退行性疾病治疗的临床研究。

图表36: Arvinas 达成 PROTAC 领域多个全球首次成就



来源: Arvinas 官网, 国金证券研究所

Arvinas 对 PROTAC 有着深刻的认知, 研发能力已获临床验证: 1. Arvinas 正不断拓展其 E3 酶配体库, 以招募肿瘤或中枢神经系统特异性表达的 E3 酶; 2. Arvinas 拥有 DNA 编码文库 (DEL) 以实现配体分子的高通量筛选; 3. 公司在使用人工智能预测三元复合物结构、蛋白质组学信息应用、对目标蛋白被泛素化修饰位点的预测以及 linker 设计方面都积累了丰富的经验; 4. 公司对如何改善 PROTAC 药物在体内的药代动力学数据建立了独特的理



解，并研发了可以口服和穿越血脑屏障的 PROTAC 药物，其中 ARV-102 已进入到临床研究阶段。随着 vepdegestrant 和 ARV-110 II 期临床数据读出，公司的 PROTAC 技术平台已获得基本的概念验证。

Arvinas 分别与辉瑞和诺华达成重磅合作协议。2021 年 7 月，辉瑞宣布与 Arvinas 达成一项全球合作，双方将共同开发和商业化 ARV-471 (vepdegestrant, ER PROTAC)。为此，辉瑞需要向 Arvinas 支付 6.5 亿美元的预付款+潜在 14 亿美元的里程碑付款+3.5 亿美元的股权投资，总金额达 24 亿美金，后续双方将平均分担全球开发成本、商业化费用和利润。2024 年 4 月，Arvinas 宣布与诺华达成合作协议，诺华将获得 ARV-766 (AR PROTAC) 的全球开发和商业化权利以及一款处于临床前阶段的 AR 降解剂 AR-V7 的所有研究、开发、制造和商业化权利，为此 Arvinas 将获得 1.5 亿美元的预付款+最高 10.1 亿美元的里程碑付款+分级特许权使用费。

Arvinas 在研管线布局全面。根据官网，公司目前共 10 款药物在研，靶点覆盖 ER、AR、KRAS、Myc 等热门肿瘤靶点以及 mHTT、Tau 等神经疾病的重要靶点，其中共 3 款处于临床阶段，ARV-471 是全球进展最快的 PROTAC 药物，已启动针对 ER+乳腺癌患者的 III 期临床，2L 治疗预计于 2024 年下半年完成入组并读出顶线数据，联合哌柏西利治疗 1L 患者的 III 期临床预计于 2024 年下半年完成第一阶段。此外，ARV-766 有望于 2024 年下半年启动治疗 2L mCRPC 的关键 III 期临床。

图表37: Arvinas 在研管线丰富

药物	靶点	适应症	临床阶段	近期里程碑
ARV-471	ER	ER+/HER2-乳	III期	24H2完成2L III期研究入组并读出顶线数据； 24H2完成联合哌柏西利治疗1L III期第一部分； 24H2启动联用CDK4/6i治疗2L患者III期； 24H2启动联用CDK4治疗1L患者III期；
ARV-766	AR	2L+转移去势抵抗前列腺癌	II期	24H2读出剂量拓展阶段PFS数据； 24H2启动III期临床
ARV-393	BCL-6	血液瘤	I期	24H1启动I期临床
ARV-102	LRRK2	帕金森综合征	I期	
暂未披露	KRAS G12D	非小细胞肺癌, 结直肠癌, 胰腺癌	临床前	24H2获批IND

来源：Arvinas 官网，国金证券研究所

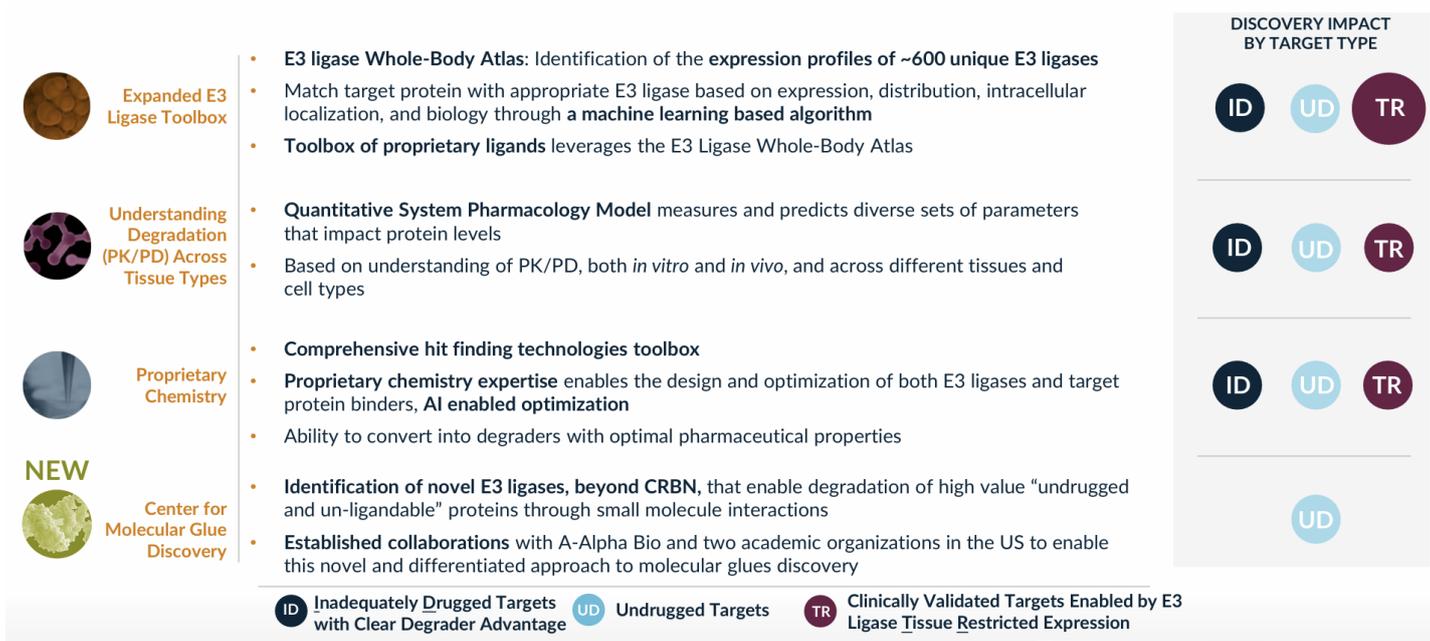
### Kymera: 差异化布局自免领域，与赛诺菲达成战略合作

Kymera 是一家处于临床阶段的致力于蛋白质降解剂等新技术开发的 biotech。Kymera 成立于 2016 年，总部位于马萨诸塞州，2020 年在纳斯达克上市。Kymera 重点关注已验证疾病相关通路中的未成药靶点，在研管线覆盖自免和肿瘤领域。

公司专属蛋白降解药物研发技术平台 Pegasus。Pegasus 平台由 E3 连接酶图谱、E3 连接酶配体工具箱、三元复合物模型预测、药代动力学及药理学模型、基于 DNA 编码文库的高通量筛选 5 个部分组成。E3 连接酶图谱展示出了多种 E3 酶的组织分布特点，研究人员可根据具体疾病、靶标的需要选择相应的 E3 酶，进而获得特异性更强的降解剂。与 Arvinas 类似，公司同样运用到了人工智能以对三元复合物以及药物的 PK/PD 数据进行预测和分析，同时，公司也拥有相应的高通量筛选技术，使得研究人员可以在先导化合物的基础上进一步对配体分子的结构进行优化以获得活性、药代动力学性质更佳的蛋白质降解剂。



图表38: Kymera 拥有一体化蛋白降解剂研发平台 Pegasus



来源: Kymera 官网, 国金证券研究所

Kymera 与赛诺菲达成 21.5 亿美元的合作协议。2020 年 7 月, 双方达成合作协议, 双方将联合开发和商业化 KT-474 (IRAK4), 以及另一个处于更早期研发阶段的项目。为此, Kymera 将获得 1.5 亿美元的首付款+最高 20 亿美金的里程碑付款+销售额分成。

公司在自免领域进展较快。公司总共有 5 款管线在研, 其中 3 款处于临床阶段。KT-474 是全球首创的靶向 IRAK4 的 PROTAC, 正在开展治疗特应性皮炎和化脓性汗腺炎的 II 期临床, I 期临床数据显示给药 4 周后受试者体内的 IRAK4 水平较基线平均降低 40-80% (前 14 天口服给药), 接受 28 天剂量的治疗后, 直到第 42 天时, 特应性皮炎患者的瘙痒程度平均下降达 52% (n=7), 化脓性汗腺炎患者的疼痛程度平均下降达 60%, 并且药物耐受性良好, 无药物相关性感染, 其 II 期临床的顶线数据预计于 2025 年上半年读出。此外, 公司还有两款分别靶向 STAT3 和 MDM2 的降解剂已启动针对多种血液瘤和实体瘤的 I 期临床。

图表39: Kymera 在自免领域布局广泛

药物	靶点	适应症	临床阶段	近期里程碑
IRAK4	KT-474	特应性皮炎和化脓性汗腺炎等	II 期	25H1 读出 II 期顶线数据
KT-621	STAT6	特应性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺病等	IND-Enabling	24H2 启动 I 期临床
KT-294	TYK2	银屑病、IBD、系统性红斑狼疮等	IND-Enabling	25H1 启动 I 期临床
KT-333	STAT3	cHL、PTCL、LGL-L、CTCL、实体瘤	I 期	24H2 读出 I 期数据
KT-253	MDM2	实体瘤、AML、ALL、MF	I 期	24H2 读出 I 期数据

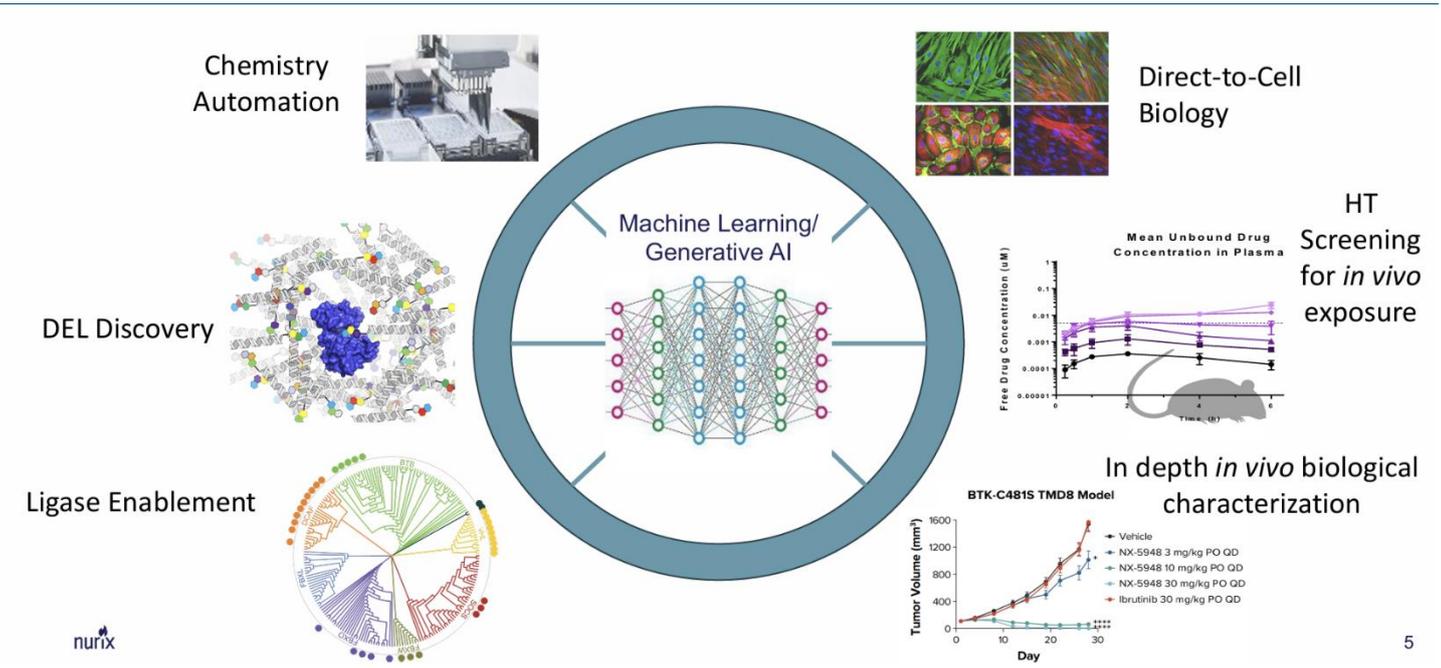
来源: Kymera 投资者演示, 国金证券研究所

**Nurix: 重点关注血液瘤领域产品数据, 早期管线包含抗体降解剂偶联物**

Nurix 致力于为存在未满足临床需求的领域开发全新分子疗法。公司成立于 2012 年, 2020 年在纳斯达克上市。公司拥有专属的 E3 酶配体高通量筛选技术平台 DELigase, 其中包含 50 亿个由特定 DNA 编码的小分子, 基于该平台 Nurix 已筛选出 90 多种 E3 酶配体。此外, 公司同样将人工智能与生物实验进行了有机的结合, 拥有完善的一体化药物研发技术能力。



图表40: 公司拥有完善的一体化药物研发技术能力



来源: Nurix 官网, 国金证券研究所

公司与辉瑞、吉利德、赛诺菲建立相应的合作协议: 1. 2023年9月, Nurix Therapeutics与Seagen(被辉瑞收购)签订合作协议, 共同开发抗体降解剂偶联物, 为此Nurix将获得6000万美元的预付款+最高约34亿美元的里程碑付款+个位数到低两位数的分级特许权使用费。2. 2024年4月, 公司宣布与吉利德延长正在进行的战略合作, 该合作始于2019年, 吉利德获得公司多款候选药物的选择权, Nurix将获得1500万美元的延期费+最高17亿7350万美元的里程碑付款, 此外, 在2019年达成的协议中, Nurix将获得4500万美元预付款+最高23亿美元的里程碑付款。3. 2024年4月, 公司宣布延长与赛诺菲关于STAT6药物的合作, 该协议最早于2019年12月签署, 赛诺菲支付了5500万美元的预付款+2200万美元的后续费用以扩大合作范围, 根据最新的协议, Nurix将有资格获得最高25亿美元的潜在未来里程碑付款以及特许权使用费。

公司重点布局肿瘤领域, 早期管线包含抗体降解剂偶联物。公司目前拥有3款处于临床阶段的管线, 进度最快的两款均是靶向BTK的PROTAC NX-2127和NX-5948, 其中5948对于BTK具有更高的选择性。2023年11月, 由于制造工艺问题, FDA宣布暂停NX-2127的部分临床研究。NX-5948目前处于I期临床阶段, 早期数据显示在29天内接受6次NX-5948治疗的复发/难治B细胞淋巴瘤患者体内的BTK含量降低80%左右, 并且对携带不同BTKi耐药突变的患者均有效, 亚组分析接受治疗的CLL患者的ORR可达到70%(仍在随访), NX-5948整体安全性良好, 预计24H2读出NHL/WM亚组的数据。尚处于临床前的早期管线所涉及的适应症范围更广, 涉及自免、炎症领域, 并且公司与辉瑞合作的抗体降解剂偶联物的后续开发进度也值得关注。



图表41: Nurix 核心管线为 BTK 降解剂

MOA	Oncology program	Target	Therapeutic area	Discovery – Lead Op	IND enabling	Phase 1a	Phase 1b
TPD	NX-2127	BTK-IKZF	B-cell malignancies				
	NX-5948	BTK	B-cell malignancies				
TPE	NX-1607	CBL-B	Immuno-Oncology				
TPD	Multiple	Undisclosed	Undisclosed				
	Multiple	Undisclosed	Undisclosed				
	Multiple	Undisclosed	Undisclosed				
DAC	Multiple	Undisclosed	Oncology				
MOA	I&I program	Target	Therapeutic area	Discovery – Lead Op	IND enabling	Phase 1a	Phase 1b
TPD	NX-5948	BTK	Inflammation / autoimmune				
	NX-0479 / GS-6791	IRAK4	Rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases				
	STAT6 degrader	STAT6	Type 2 inflammatory diseases				
	Undisclosed	Undisclosed	Inflammation / autoimmune				
<p>TPD: Targeted Protein Degradation; TPE: Targeted Protein Elevation; DAC: Degradation Antibody Conjugate</p>							

来源: Nurix 官网, 国金证券研究所

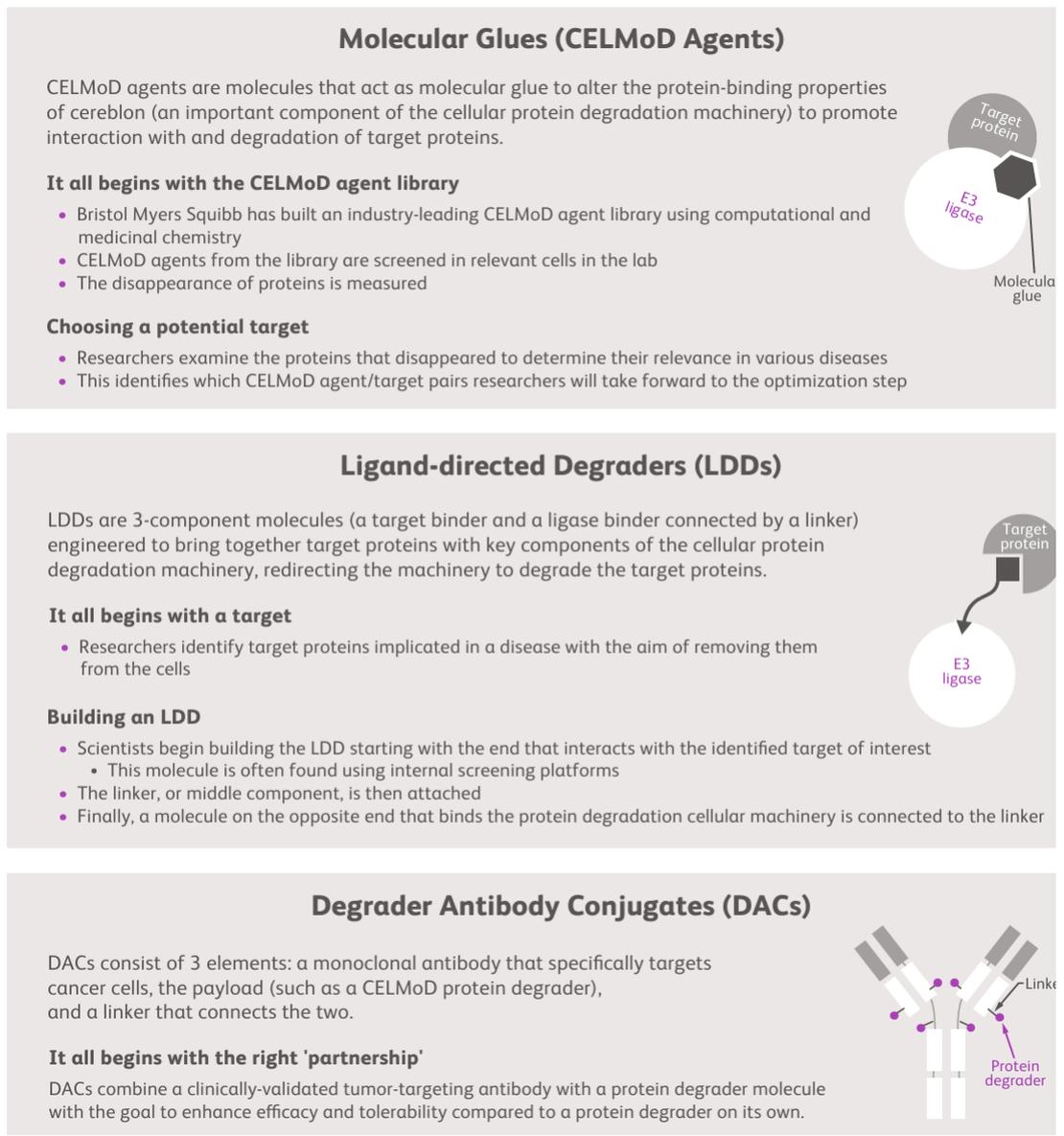
**BMS: 大型 MNC, 全球分子胶水领域的领军者**

BMS 是全球领先的大型跨国 MNC, 历史可追溯至 1819 年, 2023 年公司营收达到 260 亿美元, 适应症覆盖肿瘤、自免、神经、代谢四大领域。

BMS 布局分子胶、PROTAC 和抗体-降解剂偶联物。关于三种药物范式, 公司有不同的研发策略, 对于分子胶, 公司建立了一个 CELMoD 候选化合物文库, 公司研发团队通过先找到候选分子, 再确认与候选分子相互作用的靶标的方式进行分子胶水的研发。对于 PROTAC, 则是先确认作用靶点, 再筛选配体分子。对于抗体-偶联降解剂的研发, 公司则主要是基于已获临床验证的抗体药物进行研发。



图表42: BMS 蛋白质降解剂研发策略



来源: BMS 官网, 国金证券研究所

BMS 在分子胶水领域的研发进度领先。公司目前共有 10 款蛋白质降解剂类药物处于临床阶段, 其中分子胶水的研发进度更快, 靶点主要是 IRAK1/3、GSTP1, 公司的分子胶水候选药物主要是基于已获批药物沙利度胺及其衍生物进行优化筛选出的, 其中 iberdomide、mezigdomide 已进入 III 期临床, 用于治疗多发性骨髓瘤, 前期临床数据其对于末线多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤患者具有一定的应用潜力。AR LDD 是公司开发的针对 AR 的 PROTAC, 目前尚处于 I 期, 早期数据显示针对 AR LBD 突变的患者, AR LDD 治疗的 PSA50 值为 40%, 并且患者耐受性良好。



图表43: BMS 处于临床阶段的蛋白降解剂类核心管线

药物	类型	靶点	适应症	临床阶段
iberdomide	分子胶	IRAK1/3	2L+多发性骨髓瘤; 自体干细胞移植后新确诊的多发性骨髓瘤	III期
mezigdomide	分子胶	IRAK1/3	2L+多发性骨髓瘤	III期
golcadomide	分子胶	IRAK1/3	复发/难治非霍奇金淋巴瘤	III期
AR LDD (BMS-986365)	PROTAC	AR	转移去势抵抗前列腺癌	I期
GC-91633	分子胶	CSNK1A1	急性髓系白血病; 骨髓增生异常综合征	I期

来源: BMS 官网, 国金证券研究所

## 国内重点标的

### 百济神州: BTK PROTAC 具备 BIC 潜力, 致力于填补 BTK 抑制剂耐药未满足需求

百济神州是一家立足于全球的创新药企业, 公司成立于 2010 年, 目前已分别在纳斯达克、香港交易所、科创板三地上市。公司共有 17 款商业化产品, 2023 年全年营业收入达到 25 亿美元, 公司在美国和中国拥有生产中心, 是国内少有的拥有海外生产基地的创新药企业。

BTK PROTAC 有望覆盖 BTK 抑制剂耐药后的广阔市场, BGB-16673 具备 BIC 潜力。

- ✦ BTK 抑制剂是目前多种淋巴瘤经治患者的主要疗法, 根据弗若斯特沙利文的预测, 2030 年全球 BTK 抑制剂的市场规模将达到 251 亿美元。2023 年百济神州旗下的 BTK 抑制剂泽布替尼销售额达 13 亿美元, 艾伯维、强生的 BTK 抑制剂伊布替尼于 2021 年达到峰值, 销售额 98 亿美元。
- ✦ 目前对于 BTK 抑制剂耐药的患者尚缺乏有效的治疗手段, 在研的新一代 BTK 抑制剂如 Pirtobrutinib 主要是针对 BTK C481 突变的患者 (约占 70% 的 CLL 患者)。BGB-16673 是百济神州研发的一款靶向 BTK 的 PROTAC, 目前正在开展针对复发/难治套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病的 II 期临床, 该药在 I 期临床中取得的早期数据显示, 其治疗经治 B 细胞淋巴瘤患者 (中位治疗线数为 4) 的 ORR 为 57%, 其中 CLL/SLL 亚组的 ORR 达到 72%, 并且入组的临床患者中 94% 曾接受过 BTK 抑制剂治疗, 证明其对于 BTK 抑制剂耐药的患者仍然有效。

图表44: BTK PROTAC 有望覆盖 BTK 抑制剂耐药患者

	BGB-16673	NX-5948	Pirtobrutinib	泽布替尼	奥布替尼
企业	百济神州	Nurix	礼来	百济神州	诺诚健华
作用机制	BTK-PROTAC	BTK-PROTAC	非共价BTK抑制剂	BTK抑制剂	BTK抑制剂
现在所处临床阶段	I/II期	I期	获批上市	获批上市	获批上市
适应症	经治血液瘤患者	经治血液瘤患者	复发/难治性套细胞淋巴瘤; 经治的CLL、SLL	多种经治血液瘤患者	多种经治血液瘤患者
基线	94%患者接受过BTK抑制剂	74.7%患者接受过BTK抑制剂	均接受过BTK抑制剂	/	/
ORR	72%(CLL/SLL); 56%(MCL/MZL/WM/FL); 0(DLBCL/RT)	70% (CLL); 33.3% (NHL)	50% (MCL); 72% (CLL)	83.7% (MZL); 62.6% (CLL/SLL); 72.1% (WM)	73.8% (CLL/SLL); 77.9% (MCL); 57.8% (MZL)
DCR	75%(MCL/MZL/WM/FL); 0(DLBCL/RT)	/	/	/	/
安全性	38%患者出现3级以上TEAE	常见3级以上不良事件包括中性粒细胞减少 (15.2%), 血小板减少 (8.9%), 高血压 (5.1%) 等	MCL亚组常见3级以上不良事件包括肺炎 (14%), 肌肉骨骼疼痛 (3.9%), 出血 (3.1%) 等	3.8%的患者因不良反应终止治疗	32.7%患者出现3级以上TEAE

来源: 公司官网, 国金证券研究所, 备注: BGB-16673、NX-5948 的临床研究仍在进行中, 随着随访时间的延长, ORR 可能会发生变化

BGB-16673 已启动治疗复发、难治 MCL、CLL 的 II 期临床研究, 国内研发进度领先。



图表45: 百济神州 BTK 降解剂已启动 11 期临床

临床1期	临床2期	临床3期	已递交上市申请	已获批上市*
<b>Sonrotoclax</b> BCL2抑制剂 ● B细胞恶性肿瘤 ● 急性髓系白血病/骨髓异常增生综合征 ● 携带1(11;14)多发性骨髓瘤 <b>BGB-16673</b> 靶向BTK的CDAC ● B细胞恶性肿瘤 <b>BGB-21447</b> 新一代BCL2抑制剂 ● B细胞恶性肿瘤 <b>替雷利珠单抗</b> 抗PD1 ● 皮下剂型 <b>BGB-15025 / 26808</b> HPK1抑制剂 ● 15025 及 26808 - 实体瘤 <b>BGB-30813</b> DGKζ抑制剂 ● 实体瘤 <b>BGB-A3055</b> 抗CCR8 ● 实体瘤 <b>BGB-24714</b> SMAC模拟物 ● 实体瘤 <b>BGB-10188</b> PI3Kδ抑制剂 ● 实体瘤 <b>BGB-43395</b> CDK4抑制剂 ● 乳腺癌和实体瘤 <b>BGB-68501<sup>1</sup></b> CDK2抑制剂 ● 实体瘤 <b>BG-C9074<sup>2</sup></b> B7H4 ADC ● 实体瘤 <b>泽尼达妥单抗<sup>3</sup></b> 抗HER2双抗 ● 1L 转移性乳腺癌/胃癌 <b>Xaluritamig<sup>4</sup></b> 抗STEAP1 x CD3 ● 转移性去势抵抗性前列腺癌	<b>泽布替尼</b> BTK抑制剂 ● B细胞恶性肿瘤 ● CD79B复发/难治性 DLBCL ● 淋巴瘤等 <b>BGB-16673</b> 靶向BTK的CDAC ● 复发/难治性 MCL、复发/难治性 CLL <b>Sonrotoclax</b> BCL2抑制剂 ● 复发/难治性 MCL ● 复发/难治性 CLL ● 复发/难治性 WM <b>贝利安<sup>4</sup></b> 抗CD3 x CD19 ● 儿童复发/难治性 前体B细胞急性淋巴细胞白血病 (启动活动) <b>Surzabiclimab</b> 抗TIM3 ● 1L NSCLC <b>LBL-007<sup>5</sup></b> 抗LAG3 ● 微卫星稳定型结直肠癌 ● 1L ESCC <b>BGB-A445</b> 抗OX40 ● 黑色素瘤、肾细胞癌、尿路上皮癌 <b>伞状试验</b> 肿瘤免疫联合用药 ● 1L NSCLC ● 2L+ NSCLC ● 新辅助治疗 NSCLC ● 1L 头颈癌 <b>泽尼达妥单抗<sup>3</sup></b> 抗HER2双抗 ● HER2阳性 2L 乳腺癌 <b>Tarlatamab<sup>4</sup></b> 抗DLL3 x CD3 ● 3L SCLC (启动活动)	<b>泽布替尼</b> BTK抑制剂 ● 初治 MCL ● 复发/难治性 MZL、复发/难治性 FL ● 原发性恶性淋巴瘤 <b>Sonrotoclax</b> BCL2抑制剂 ● 初治 CLL <b>替雷利珠单抗</b> 抗PD1 ● 新辅助/辅助治疗 NSCLC* ● 1L 膀胱尿路上皮癌 ● 局部晚期 ESCC ● 复发/难治性 cHL <b>帕米帕利</b> PARP抑制剂 ● 2L MTx 胚系BRCA突变卵巢癌 <b>欧司珀利单抗</b> 抗TIGIT ● 1L PDL1高表达 NSCLC <b>泽尼达妥单抗<sup>3</sup></b> 抗HER2双抗 ● 1L HER2阳性胃食管腺癌 <b>Tarlatamab<sup>4</sup></b> 抗DLL3 x CD3 ● 2L SCLC ● 1L 广泛期 SCLC (启动活动) ● 局限期 SCLC (启动活动)	<b>泽布替尼</b> BTK抑制剂 ● 初治 CLL/SLL (日本) ● 复发/难治性 CLL/SLL (日本) ● 复发/难治性 FL (中国) ● 初治 复发/难治性 WM (日本) <b>替雷利珠单抗</b> 抗PD1 ● 1L 广泛期 SCLC (中国) ● 1L 胃或食管胃结合部腺癌 (美国、欧盟) ● 1L ESCC (美国、欧盟、日本) ● 2L ESCC (日本)	<b>泽布替尼</b> BTK抑制剂 ● 初治 CLL/SLL (美国、欧盟、中国和其他) ● 复发/难治性 CLL/SLL (美国、欧盟和其他) ● 复发/难治性 CLL (中国) ● 复发/难治性 MCL (美国、中国和其他) ● 复发/难治性 FL (美国、欧盟和其他) ● 复发/难治性 MZL (美国、欧盟和其他) ● 初治 复发/难治性 WM (美国、欧盟、中国和其他) <b>替雷利珠单抗</b> 抗PD1 ● 1L 非鳞状NSCLC (欧盟、中国) ● 1L 鳞状 NSCLC (欧盟、中国) ● 23L NSCLC (欧盟、中国) ● 1L 胃或食管胃结合部腺癌 (中国) ● 1L 肝癌 (中国) ● 23L 肝癌 (中国) ● 1L ESCC (中国) ● 2L ESCC (美国、欧盟、中国) ● 2L 膀胱尿路上皮癌 (中国) ● 1L 鼻咽癌 (中国) ● 2L 微卫星高度不稳定型/错配修复基因缺陷型 (中国) ● 复发/难治性 cHL (中国) <b>帕米帕利</b> PARP抑制剂 ● 2L 胚系BRCA突变卵巢癌 (中国) <b>戈舍瑞林微球<sup>6</sup></b> GnRH ● 前列腺癌 (中国) ● 乳腺癌 (中国)

已递交上市申请包括部分已被受理的上市申请递交

\*达利主要终点

GnRH<sup>6</sup>: 促性腺激素释放激素

1. 与辉瑞医药合作，百济神州拥有全球权利
2. 与默沙东合作，百济神州拥有全球权利
3. 与Zymeworks/Jazz合作，百济神州拥有日本、新加坡、澳大利亚、新西兰商业化权利
4. 与安进合作，百济神州拥有中国商业化权利，并有权利从中国以外的净销售额获得中位数的分派特许权使用费。“启动活动”指在中国已获批启动的临床研究。
5. 与南京诺诚志远合作，百济神州拥有中国以外商业化权利
6. 与辉叶制药合作，百济神州拥有在中国大陆研究、开发、生产和商业化LY01005的独家权利

有关我们商业化产品的完整列表，包括授权产品，请参阅我们最近的年度报告10-K表格



来源：百济神州官网，国金证券研究所

恒瑞医药：国内创新药龙头企业，靶点布局采取 fast-follow 策略

恒瑞医药是国内领先的综合性药企，创立于1970年，于2000年在上海证券交易所上市，近年来致力于由仿制药向创新药企业转型，并且创新转型已初获成效，2023年随着创新药业务收入进一步增长以及集采对仿制药业务的边际影响逐渐降低，公司全年实现营业收入达228.20亿元，同比增长7.26%。

公司积极布局多种不同的创新药研发技术平台。截至目前公司已经产生了一批具有自主知识产权、国际一流的新技术平台，在靶向蛋白降解领域，公司主要采取 fast follow 策略，目前已有三款处于临床阶段的药物，分别是 HRS-5041 (AR PROTAC)、HRS-1358 (ER PROTAC) 和 HRS-3738 (CRBN)，目前均已在国内启动 I 期临床研究。

图表46: 恒瑞医药在靶向蛋白降解药物靶点的选择上采取 fast-follow 策略

药物	类型	靶点	适应症	临床阶段
HRS-1358	PROTAC	ER	晚期实体瘤	II 期
HRS-5041	PROTAC	AR	转移去势抵抗前列腺癌	I 期
HRS-3738	分子胶	CRBN: IKZF1/3	多发性骨髓瘤	I 期

来源：公司 2024 年半年报，国金证券研究所

海思科：差异化布局 EGFR、AR-V7 等靶点

海思科是一家正经历由仿制药向创新药转型的综合性药企。公司产品原先以仿制药为主，近些年公司以麻醉产品为突破口，开启创新转型，2023年公司营业收入达33.6亿元，公司已搭建起一套完整的从药物早期发现到商业化的全流程技术体系，重点搭建了 Protac、PDC 和 AI 辅助设计等药物化学平台。

公司旗下三款 PROTAC 药物 HSK29116 (BTK-PROTAC)、HSK40118 (EGFR-PROTAC)、HSK38008 (AR-V7) 正在国内开展 I 期临床，三款药物竞争格局相对温和，且公司产品进度领先。其中 HSK38008 是公司自主研发的全球首创类的口服 AR-V7 降解剂，有望应用于临床 AR 抑制剂耐药的前列腺癌患者的治疗，临床前研究数据显示该药与临床常用 AR 抑制剂恩杂鲁胺具有协同效应，同时动物实验显示该药的抑瘤活性强于 ARV-110 和恩杂鲁胺。HSK29116 是国内首款、全球第二款进入临床研究的 BTK-PROTAC，正在国内和美国开展 I 期临床，有望覆盖广阔的 BTK 抑制剂耐药群体。HSK40118 是公司自主研发的 EGFR-PROTAC，



有望为 EGFR 抑制剂耐药患者提供新的治疗选择，根据医药魔方数据库，截止 6 月 11 日，仅 HSK40118 和贝达药业引进的 CFT8919 的 IND 获批。

图表47：海思科致力于为现有抑制剂耐药患者提供新选择

药物	类型	靶点	适应症	临床阶段
HSK29116	PROTAC	BTK	B 细胞淋巴瘤	I 期
HSK40118	PROTAC	EGFR	非小细胞肺癌	I 期
HSK38008	PROTAC	AR-V7	前列腺癌	I 期

来源：海思科 2023 年报及公司公告，国金证券研究所

### 诺诚健华：聚焦于血液瘤领域

公司创始团队学术底蕴深厚，奥布替尼带动公司业绩迅速增长。诺诚健华成立于 2015 年，已在香港交易所和科创板上市，创始人崔霖松博士曾担任保诺科技（北京）有限公司的总经理及美国默克（Merck & Co.）的早期开发团队的负责人，施一公博士是知名的结构生物学家，现为中国科学院院士。公司现阶段的核心产品是 BTK 抑制剂奥布替尼，已在中国获批多个血液瘤相关适应症，并且其治疗系统性红斑狼疮、多发性硬化症等多项自身免疫疾病均已启动 II 期临床，2023 年奥布替尼收入达 6.7 亿元，同比增长 18.5%。

公司靶向 IKZF1/3 的分子胶 ICP-490 正开展联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的 I 期临床实验。临床前实验数据显示 ICP-490 具有更好的抑瘤活性，有望为来那度胺耐药的患者提供一种新的治疗选择，此外 ICP-490 处理还可促进 IL-2 等免疫因子的释放，表明该药与其他免疫调节疗法如抗体、CAR-T 可能有较好的协同效应。

图表48：诺诚健华 ICP-490 已在国内启动 I 期临床

疾病领域	药物名称	靶点	适应症	进展
血液瘤	奥布替尼	BTK	t/t CLL/SLL	已上市
血液瘤	奥布替尼	BTK	t/t MCL	已上市
血液瘤	奥布替尼	BTK	t/t MZL	已上市
血液瘤	奥布替尼	BTK	1L: CLL/SLL	注册临床
血液瘤	奥布替尼	BTK	1L: MCL	注册临床
血液瘤	奥布替尼	BTK	1L: MCD DLBCL	注册临床
血液瘤	奥布替尼	BTK	t/t MCL	注册临床 (美国)
血液瘤	坦昔妥单抗	CD19	t/t DLBCL	注册临床
血液瘤	ICP-B02	CD3xCD20	CD20+B 细胞血液瘤	PH I
血液瘤	ICP-248	BCL-2	NHL	PH I
血液瘤	ICP-490	E3 ligase	MM/DLBCL/血液瘤	PH I
血液瘤	ICP-B05	CCR8	Hemato-oncology	PH I

来源：诺诚健华官网，国金证券研究所

### 海创药业：布局 AR、ER PROTAC

海创药业是一家创新驱动型的创新药企业，以靶向蛋白降解 PROTAC 技术和氘代技术等平



台为基础，专注于癌症、代谢性疾病等具有重大市场潜力的治疗领域的创新药物研发。公司旗下的 HC-1119（氘恩扎鲁胺，AR 抑制剂）已经递交 NDA，有望成为公司收款获批上市的产品。2024 年 10 月 16 日，公司发布公告称收到中国国家药品监督管理局药品审评中心核准签发的《药物临床试验批准通知书》，同意 HP568 片（ER PROTAC）开展用于治疗雌激素受体（Estrogen Receptor, ER）阳性和人表皮生长因子受体 2（Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER2）阴性的晚期乳腺癌的临床试验。

公司于 2016 年起就开始布局 PROTAC 药物，在改善候选药物药代动力学性质方面积累了丰富的经验，公司旗下的 HP518 是一款靶向 AR 的 PROTAC，临床前研究显示其具有良好的稳定性和口服利用度，且活性极高，DC50 可达 pmol 级，目前正在澳大利亚和中国开展 I 期临床，根据公司在 2024 年 ASCO 会议上披露的数据，截至 2024 年 4 月 22 日，HP518 治疗重度经治的转移去势抵抗前列腺癌患者（中位治疗线数为 3.5）取得的 PSA50 为 13.6%，HP518 安全性良好，暂时未观察到剂量限制性毒性。

图表 49：海创药业布局 AR、ER PROTAC（截至 2024 年 10 月 14）

治疗领域	药品	作用靶点	适应症	开发区域	临床前研究	IND申报	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	NDA
癌症	HC-1119	AR	阿比特龙/化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌	中国	→	→	→			
	HP518 (PROTAC)	AR	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌	澳大利亚	→	→	→			
				美国	→	→	→			
				中国	→	→	→			
				中国	→	→	→			
	HP568 (PROTAC)	ER	ER+乳腺癌	中国	→	→	→			
	HP537	CBP/p300	多发性骨髓瘤、急性髓性白血病、乳腺癌	中国	→	→	→			
HP560	BET	骨髓纤维化、三阴乳腺癌、血液肿瘤、多发性骨髓瘤	中国	→	→	→				
代谢性疾病	HP501	URAT1	单药治疗-高尿酸血症/痛风	中国	→	→	→			
			联合XO抑制剂-高尿酸血症/痛风	中国	→	→	→			
			单药治疗-高尿酸血症/痛风	美国	→	→	→			
	HP515	THR β	非酒精性脂肪性肝炎	中国	→	→	→			

来源：海创药业官网，国金证券研究所 备注：2024 年 10 月 16 日 HP568 片用于治疗 ER+/HER2-晚期乳腺癌的国内 IND 申报已经获批

### 开拓药业：开发外用型 PROTAC，治疗雄激素性脱发、痤疮等

开拓药业在 AR 靶点进行全面的布局。开拓药业成立于 2009 年，目前尚无品种获批，共有 7 款处于临床阶段的创新药产品，主要围绕 AR 相关适应症如雄激素性脱发、痤疮、前列腺癌等进行布局，其中二代 AR 抑制剂普克鲁胺治疗新冠已递交上市申请。公司于 2018 年建立专属的蛋白降解技术平台，集 AI 预测、合成、筛选、优化于一体。

GT20029 是公司自主研发的 AR PROTAC，这是全球首款进入 II 期临床试验阶段的外用 PROTAC 化合物，并且尽管 AR 是 PROTAC 布局相对集中的靶点，但公司并未将研发重心放在前列腺癌适应症上，而是用于治疗雄激素脱发和痤疮。根据公司公布的在中国开展的针对健康志愿者的 I 期临床顶线数据，GT20029 安全性良好，试验期间发生的与研究药物相关的不良事件（TRAE）均为 1 级，2024 年 4 月，公司宣布 GT20029 治疗男性脱发中国 II 期临床试验达到主要终点，治疗 12 周后，GT20029 0.5% QD 组的 TAHC 较基线增加 16.80 根/cm<sup>2</sup>，较安慰剂增加 6.69 根/cm<sup>2</sup>，结果均有统计学意义（P<0.05）。GT20029 1.0% BIW 组的 TAHC 较基线增加 11.94 根/cm<sup>2</sup>，较安慰剂增加 7.36 根/cm<sup>2</sup>，结果均有统计学意义（P<0.05）。



图表50: 开拓药业差异化布局 AR-PROTAC

在研药物	目标/机制	适应症	国家/地区	临床前	新药临床试验中 (IND)备案 (已备案)(已获美国)	I期	II期	III期	新药上市 申请(NDA)	
KX-826	AR拮抗剂(外用)	雄激素性脱发(男性)	中国		2023年11月27日公布数据					
		雄激素性脱发(女性)	中国		2022年12月1日公布数据					
		雄激素性脱发(男性)	美国			2023年5月11日公布数据				
		雄激素性脱发(长期安全性试验)	中国			2023年11月15日完成全部患者入组				
		联合米诺地尔治疗雄激素性脱发(男性)	中国		2024年2月1日获批开展					
		痤疮	中国			2023年8月28日完成II期临床试验				
		痤疮	美国							
AR-PROTAC (GT20029)	AR-PROTAC化合物	雄激素性脱发	中国		2024年4月21日公布II期试验数据达到主要终点					
		痤疮	中国		2022年11月24日公布I期数据提前结束					
		雄激素性脱发	美国		2023年2月10日公布I期数据提前结束					
		痤疮	美国		2023年2月10日公布I期数据提前结束					
普克鲁胺 (GT0918)	第二代AR拮抗剂	COVID-19	全球							
		GT1708F <sup>1</sup>	Hedgehog/SMO抑制剂	特发性肺纤维化(IPF)	中国		2023年10月获准II期临床试验			
				血液肿瘤	中国		2023年5月18日完成I期临床试验			
GT0486	mTOR多激酶抑制剂	转移性实体瘤	中国		2023年7月26日完成全部患者入组					
ALK-1 (GT90001)	血管生成抑制剂	联合PD-1作为治疗转移性肝癌的二线疗法	中国台湾		2022年7月7日完成首例病人入组					
		联合PD-1作为治疗转移性肝癌的二线疗法	美国和全球		2022年5月2日首例患者入组					
		联合PD-1作为治疗转移性肝癌的疗法	中国		2021年10月11日获批开展					

来源: 开拓药业官网, 国金证券研究所

晶泰科技: AI 平台助力 PROTAC 研发

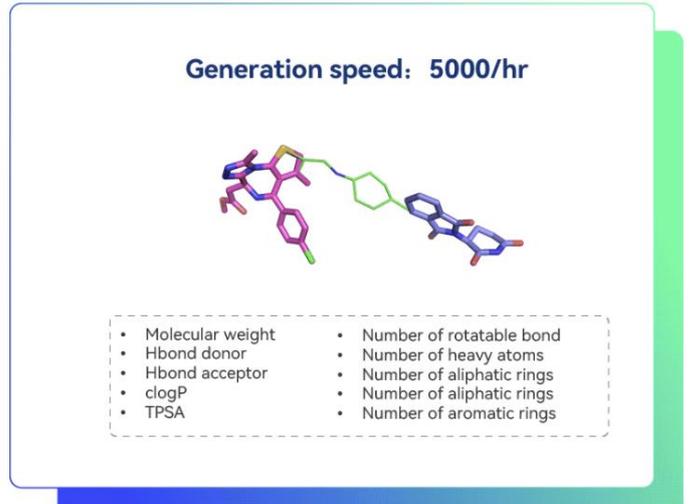
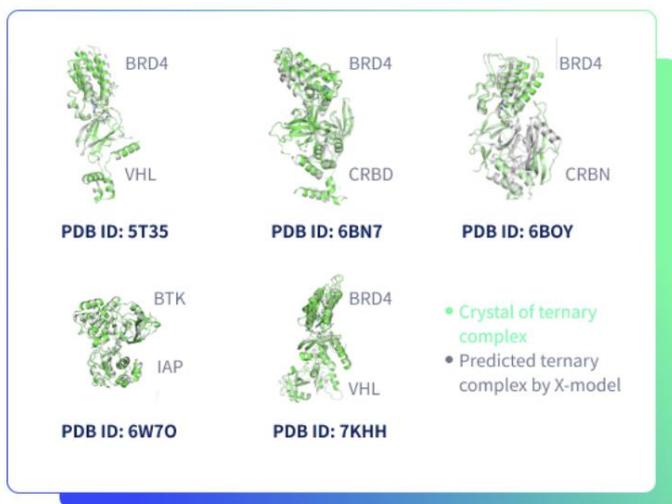
晶泰科技(QuantumPharm Inc.)于2024年6月在港交所上市,是一家基于量子物理、人工智能(AI)、云计算及大规模实验机器人集群等前沿技术与能力,为制药等行业的全球企业提供药物研发解决方案及服务的企业。

2023年5月,公司与礼来签署合作协议,由晶泰科技利用其特有的小分子药物发现平台ID4Inno™研发首创新药,填补未满足的临床用药需求。根据协议规定,礼来将支付最高可达2.5亿美元的预付款及里程碑费用。

X-Degrader™ PROTAC 是公司在小分子发现平台ID4Inno的基础上针对PROTAC开发的全流程计算平台。该平台包括公司专属的人工智能模型、PROTAC连接子库及高效连接子筛选技术三个部分。其中的PROTAC连接子库已收集多达6200余种(持续更新中)的连接子,为目前开源数据库的4倍,此外,公司的AI模型还具备良好的三元复合物构建能力。

图表51: 公司AI模型具备良好的三元复合物构建能力

图表52: 公司可借助AI辅助筛选 linker



来源: 晶泰科技官网, 国金证券研究所

来源: 晶泰科技官网, 国金证券研究所



## 投资建议

由于作用机制独特，蛋白降解剂具备所需剂量低、可靶向难以成药靶点、有望克服小分子耐药等优势，有望成为未来小分子药物研发的主要形式。同时，PROTAC 这一技术平台与抗体偶联药物（ADC）同样属于模块化的药物开发范式，其靶向目标蛋白的配体可以基于过往已报道过的小分子抑制剂的的结构进行设计，这在一定程度上降低了新药研发的难度。

长期以来小分子抑制剂在多种疾病的治疗中扮演着重要的角色，耐药的发生限制了小分子药物的长期疗效，蛋白降解剂与小分子作用靶点相同但机制不同，为小分子抑制剂耐药后的患者提供了一种新的选择。

ARV-471 是 Arvinas 开发的一款靶向 ER $\alpha$  的 PROTAC，正开展针对 2L ER+乳腺癌患者的 III 期临床，这是全球进度最快的 PROTAC 药物，Arvinas 预计于 2024 下半年完成 III 期临床的入组并读出 III 期临床的顶线数据，这将成为 PROTAC 这一技术平台完成临床验证的关键里程碑节点。

我们建议关注拥有差异化产品布局的企业：百济神州、恒瑞医药、海思科、诺诚健华、海创药业等。

## 附录

### 挑战与机遇并存，PROTAC 及分子胶仍有升级空间

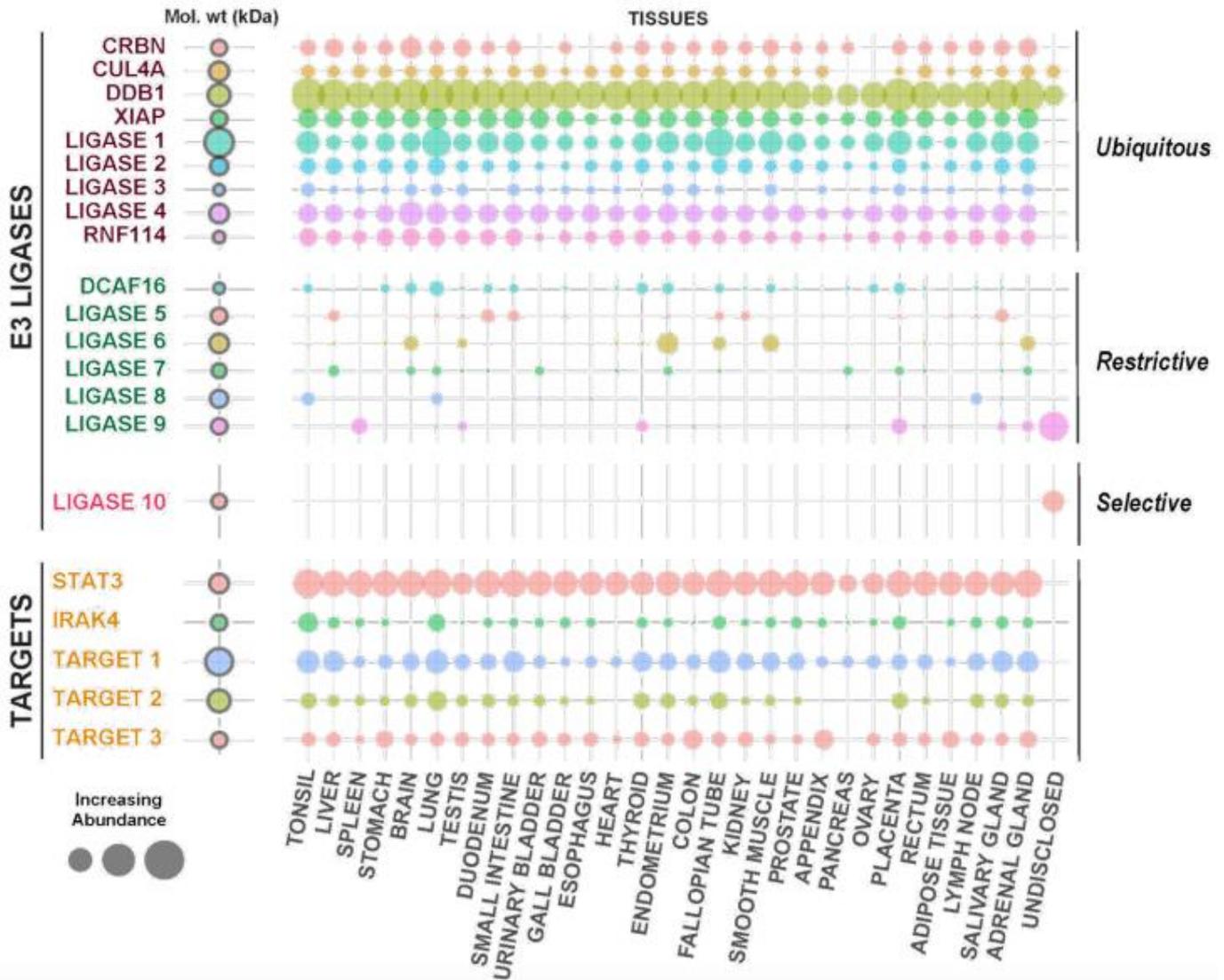
PROTAC 目前主要瓶颈包括 E3 连接酶配体有限、可选择靶标范围有限、linker 筛选较为复杂、穿膜性较差、存在脱靶毒性：

- 人体中已知的 E3 泛素连接酶有 600 多种，但目前 PROTAC 所能选择的 E3 酶配体主要集中在 VHL 和 CRBN 两种 E3 酶上。
- 泛素-蛋白酶体系统存在于细胞内，因此目前 PROTAC 所选择的靶标主要以 ER $\alpha$ 、AR 等胞内蛋白为主，并且泛素-蛋白酶体对于大分子量的蛋白质聚集体以及线粒体等细胞器的降解效率较为有限。
- 研究证明 Linker 对于 PROTAC 的活性有明显的影响，但对于连接子的理性设计缺乏相应的指导原则，在实际开发过程中研究人员大多凭借经验构建一系列含有不同连接子的 PROTAC，再通过检测其活性进行筛选。
- PROTAC 由于分子量大，在实际应用中常常面临穿膜性低的问题。

不同的 E3 酶具有不同的组织表达谱，合适的 E3 酶选择可进一步提升 PROTAC 的活性。组学数据表明，E3 酶的表达具备组织特异性，其中多种 E3 连接酶在肿瘤组织中高表达而在正常细胞中则几乎不表达，如果能将这些 E3 酶运用到 PROTAC 的开发中去，毫无疑问会大大降低 PROTAC 对于正常细胞的毒副作用，另一方面，某些致病蛋白的表达也具有组织特异性，若能根据特定的致病蛋白的组织分别选择合适的 E3 酶的在进一步提升 PROTAC 的降解效果的同时也可进一步降低 PROTAC 的脱靶毒性。



图表53: 不同 E3 酶的分布具有组织特异性



来源: Kymera Therapeutics 官网, 国金证券研究所

对于 E3 酶配体有限这一痛点, 业界正尝试借助 DNA 编码文库、AI 技术进行高通量筛选以进一步丰富 E3 酶配体库:

使用 DNA 编码文库助力新的 E3 酶配体的高通量筛选。Nurix 拥有独特的 E3 酶配体筛选技术平台, 即 DELigase, 该平台将一系列候选小分子配体与 DNA 序列一一对应, 通过检测配体与 E3 酶的亲和力, 研究人员可以快速筛选出潜在的不同的 E3 酶的配体分子。基于该技术平台, 公司已经筛选出了 90 多种不同的 E3 酶配体。


**图表54: E3 酶配体正不断拓展**

E3 ligand	Binding E3 subunit	Affinity	MW	tPSA	cLogP	CMR	Log S	Ref.
Nutlin 3a (6)	MDM2	90 nM <sup>a</sup>	594.18	83.47	7.97	15.73	-7.92	48
Idasanutlin (7)	MDM2	6 nM <sup>a</sup>	615.15	111.45	4.97	15.70	-9.09	49
MeBS (8)	cIAP	—	322.19	101.65	2.08	8.90	-2.41	57
MV1 (9)	cIAP	6 nM <sup>b</sup>	576.33	116.84	4.77	16.35	-6.22	58
LCL161 (10)	cIAP	17 nM <sup>a</sup>	484.25	90.87	3.42	13.54	-5.49	59,60
VH032 (11)	VHL	185 nM <sup>b</sup>	472.21	111.1	1.71	12.94	-3.89	69
VH101 (12)	VHL	90 nM <sup>b</sup>	516.22	111.1	2.68	13.75	-4.27	70
VH298 (13)	VHL	80 nM <sup>b</sup>	523.23	134.89	1.98	14.21	-4.57	70
Thalidomide (14)	CRBN	249 nM <sup>b</sup>	258.06	83.55	0.53	6.46	-2.12	73
Pomalidomide (15)	CRBN	157 nM <sup>b</sup>	273.07	109.57	-0.19	6.83	-1.95	73
Lenalidomide (16)	CRBN	178 nM <sup>b</sup>	259.10	92.5	-0.41	6.79	-1.76	73
TD-106 (17)	CRBN	—	273.09	117.22	-0.87	6.90	-1.94	74
18	CRBN	123 nM <sup>a</sup>	204.23	72.19	-0.28	5.64	-1.61	75
CCW-16 (19)	RNF4	1.8 μM <sup>a</sup>	381.11	38.77	5.51	10.77	-5.79	76
β-NF (20)	AhR	—	272.08	26.3	4.65	8.36	-5.59	77
KB02 (21)	DCAF16	—	238.08	29.54	2.30	6.34	-2.49	78
Nimbolide (22)	RNF114	—	585.24	117.23	1.81	15.65	-6.14	79
EN219 (23)	RNF114	470 nM <sup>a</sup>	453.90	32.67	4.99	10.29	-6.37	80
EN106 (24)	FEM1B	2.2 μM <sup>a</sup>	280.71	62.56	1.53	6.97	-2.18	81
CDDO (25)	KEAP1	<0.1 μM <sup>a</sup>	479.30	95.23	5.60	13.53	-5.58	82
E7820 (26)	DCAF15	4.6 μM <sup>b</sup>	336.36	105.78	3.79	8.98	-5.06	83
27	KEAP1	6 nM <sup>b</sup>	550.19	121.1	4.57	14.60	-6.36	84
28	DCAF11	—	426.07	49.41	5.26	11.19	-6.95	85

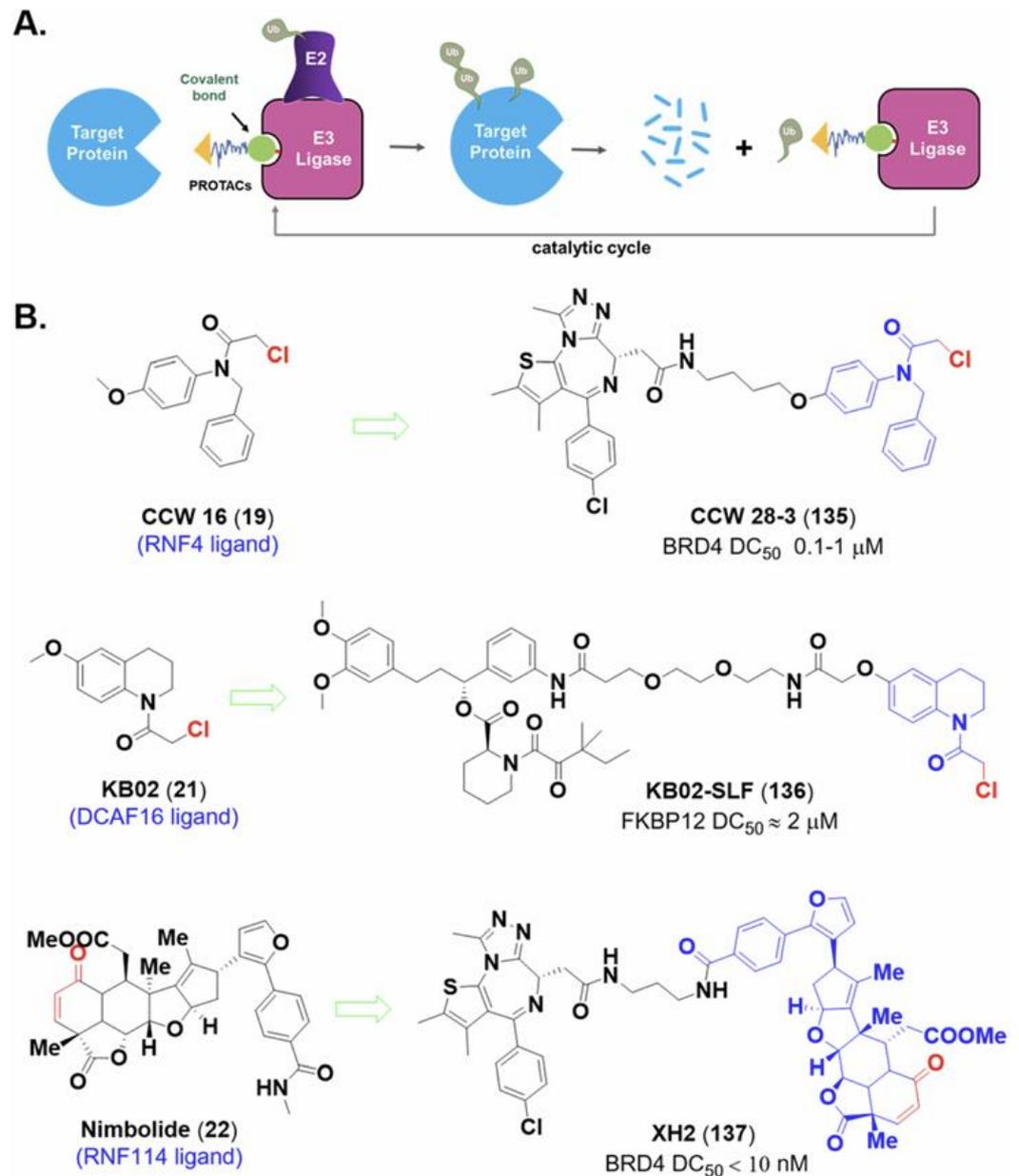
Note: binding affinity. <sup>a</sup> Inhibitory activity (IC<sub>50</sub>) of E3 ligands on their substrates. <sup>b</sup> Binding affinity (K<sub>d</sub>) of E3 ligands to their respective substrates; MW, molecular weight; tPSA, total polar surface area; cLogP, calculated Log P; CMR, calculated molecular refractivity.

来源: Chem Soc Rev. 2022 Aug 15;51(16):7066-7114, 国金证券研究所

开发共价 E3 酶配体有望提升 PROTAC 的效率。目前临床阶段的 PROTAC 分子多数基于沙利度胺及其衍生物等一系列可逆的 E3 酶配体设计的, 研究表明 PROTAC 分子与 E3 酶的认识与结合是三元复合物形成的限速步骤, 采用共价 E3 连接酶可以加快三元复合物的形成进而达到提升泛素化修饰效率的目的。



图表55: 开发共价 E3 酶配体是 PROTAC 潜在的升级方向



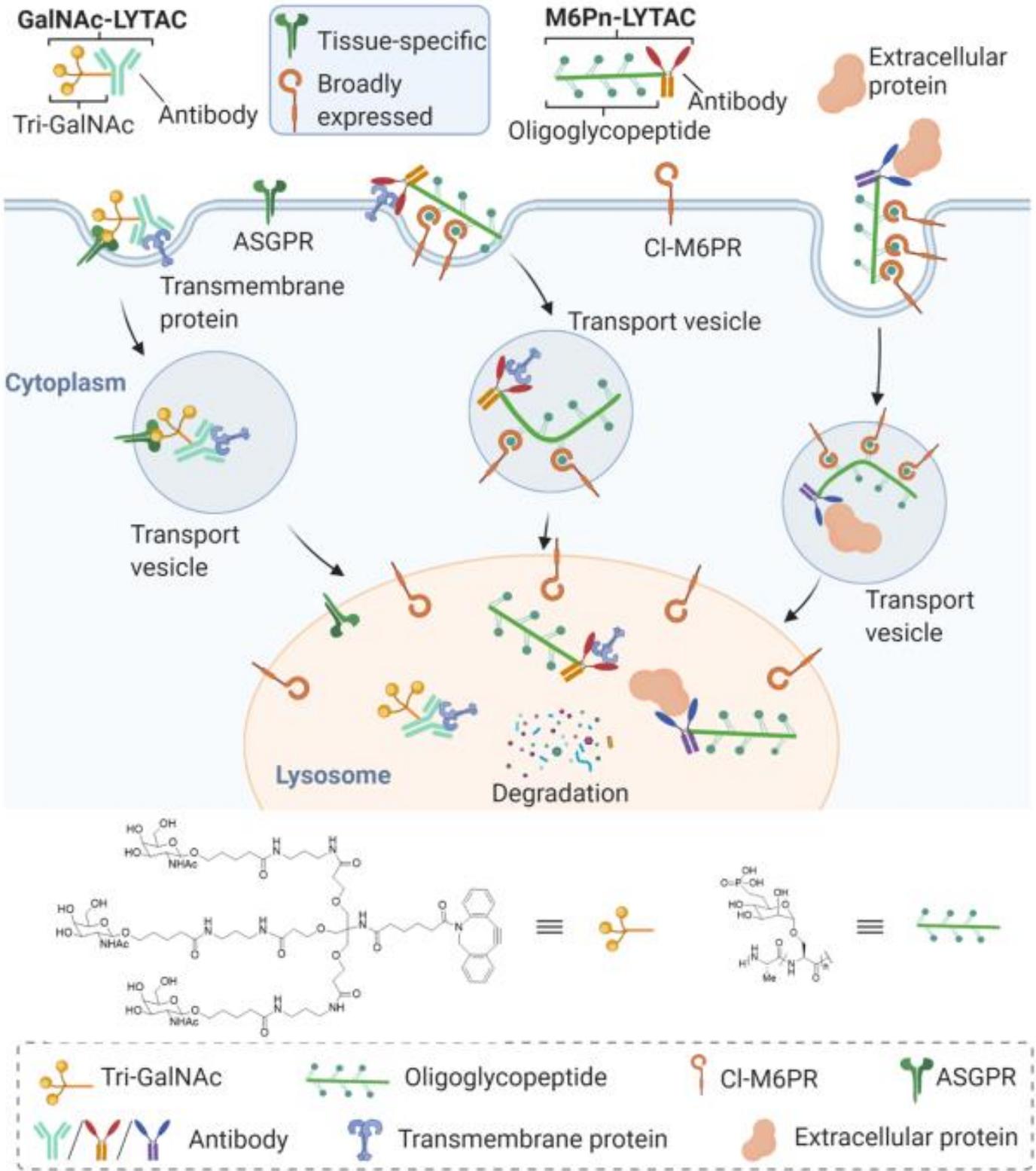
来源: Chem Soc Rev. 2022 Aug 15;51(16):7066-7114, 国金证券研究所

对于可降解靶标范围有限,可能的升级方向为开发基于溶酶体途径的降解剂。与蛋白酶体相比,溶酶体在降解大分子量蛋白、细胞外蛋白、细胞器方面具有明显优势。典型的代表是 lycia therapeutics 开发的 LYTAC (Lysosomal Targeting Chimera), LYTAC 的一端是可以与 CI-M6PR 或去唾液酸糖蛋白受体特异性结合的配体,另一端是可以与目标蛋白结合的配体,中间含有一段连接子,基于该技术研究人员在细胞水平上实现了 EGFR、PD-L1 等膜蛋白的降解。2021 年 8 月,LYCIA Therapeutics 与礼来达成协议,双方将利用 Lycia 专有技术平台——LYTAC 共同开发和商业化针对 5 个不同靶点的蛋白质降解剂,涉及的疾病领域包括免疫和疼痛。为此礼来将向 Lycia 支付 3500 万美元的预付款,以及未来潜在的超过 16 亿美元的里程碑付款以及可能的销售分成。这笔交易也从侧面反应了基于溶酶体的蛋白质降解剂所具备的巨大商业化潜力。



图表56: LYTAC 是一种基于溶酶体途径的蛋白降解剂

LYTAC



来源: Journal of Medicinal Chemistry 2021 64 (7), 3493-3507, 国金证券研究所

对于连接子筛选较为复杂, 考验公司研发团队积累。研究表明连接子部分尽管并不属于功能模块, 但其序列、长短、结构都会对 PROTAC 与目标蛋白的亲合力、降解效率都可能造成影响, 合理的连接子设计还可以有效改善 PROTAC 的药代动力学。目前业界应用的较多的连接子是聚乙二醇 (PEG), 主要系 PEG 链可塑性强且具有亲脂性, 并且在临床药物研发中的应用较为成熟。此外, 也有研究人员选择使用炔基双啶啉环、含氮原子的螺环或桥环



等偏刚性的 linker 以达到限制 PROTAC 分子自由度从而拓展其治疗窗的目的。

图表57: PEG 链是 PROTAC 研发中常用的柔性 linker

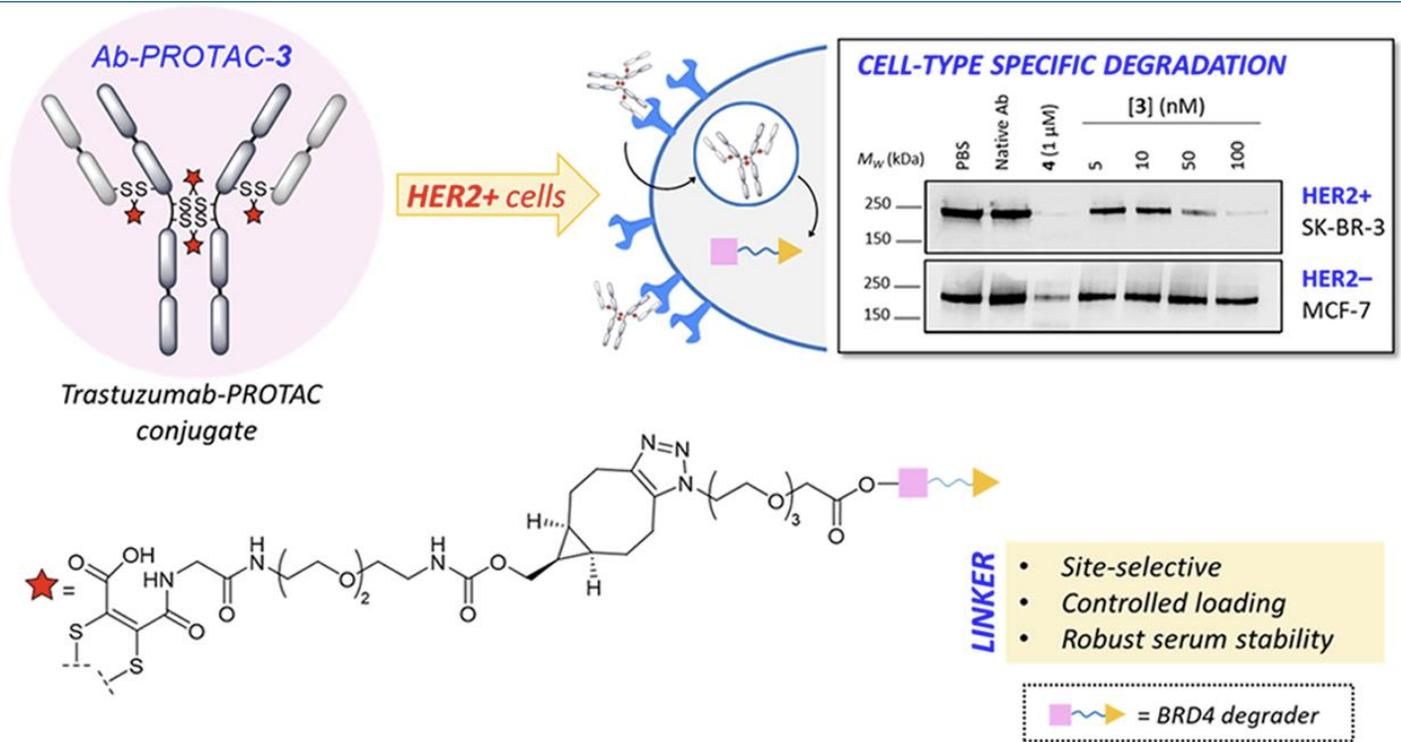
Characteristic	Linker motif	Structure
Flexible	PEG	
	Other glycol	
	Alkyl	
	Amino acid	
	Triazole	
	Others	
Rigid	Alkyne	
	Saturated heterocycles/aromatic ring	

来源: Chem Soc Rev. 2022 Aug 15;51(16):7066-7114, 国金证券研究所

抗体-降解剂偶联物 (DAC) 赋予 PROTAC 精准递送潜力。为改善 PROTAC 穿膜效率, 人们正探索使用脂质纳米颗粒、抗体、核酸适配体、叶酸来辅助 PROTAC 递送的可行性, 其中抗体不仅仅可以改善 PROTAC 的药代动力学性质, 同时还能实现肿瘤组织的特异性靶向, 从而减少其脱靶毒性, 具有较大的临床转化潜力。2020 年, Genentech 的研发团队就报道了一个抗体-PROTAC 偶联物 (GNE-987), 动物实验表明该分子可以特异性地与表达 CLL1 受体的肿瘤细胞识别结合, 之后其携带的蛋白降解剂会在肿瘤细胞内被释放并实现 BRD4 的降解进而抑制肿瘤细胞增殖。除此以外, 伦敦大学的研究团队也报道了借助 HER2 抗体实现 PROTAC 特异性递送的案例。



图表58: 抗体-PROTAC 偶联物示意图



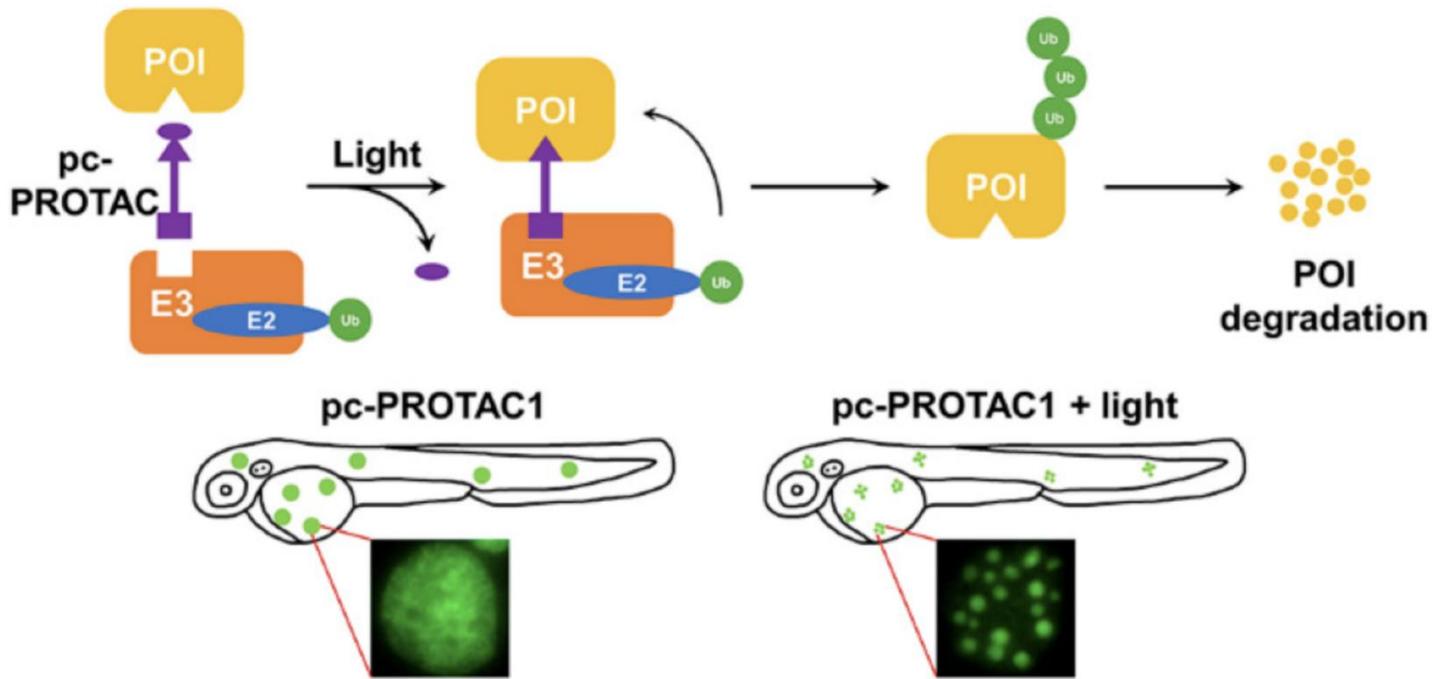
来源: ACS Chem Biol. 2020 Jun 19;15(6):1306-1312, 国金证券研究所

MNC 积极布局抗体降解剂偶联物。2023 年 9 月, Nurix Therapeutics 与 Seagen 签订合作协议, 共同开发抗体降解剂偶联物, 为此 Nurix 将获得 6000 万美元的预付款+最高约 34 亿美元的里程碑付款+个位数到低两位数的分级特许权使用费。2023 年 11 月 6 日, BMS 宣布收购 Orum Therapeutics 开发的处于 I 期临床阶段的靶向 CD33 的 FIC 类抗体降解剂偶联物 ORM-6151, 为此 BMS 将支付 1 亿美元预付款+最高总额 1.8 亿美元的里程碑付款。2023 年 12 月, C4 Therapeutics (C4T) 与默沙东签署合作协议共同开发最多针对四个不同靶点的 DACs, 为此 C4T 将收到 1000 万美元的预付款+最高 31 亿美元的里程碑付款。此外, 截止目前, Orum 公司的 ORM-5029 (抗 HER2+GSPT1 降解剂)、BMS 的 BMS-986497 (抗 CD33+GSPT1 降解剂) 和艾伯维的 ABBV-787 (抗 CD33+BRD4 降解剂) 均已进入临床阶段。

条件控制 PROTAC 可进一步降低其脱靶毒性。现有的 PROTAC 分子存在时间和空间选择性差的缺陷, 开发光控 PROTAC 等可人为调控活性的 PROTAC 分子有望进一步降低其临床应用的副作用。此前北大潘峥婴课题组就曾报道过一种利用光照来控制蛋白质降解活性的方法, 具体来说, 研究人员在 PROTAC 分子中引入了一个光控基团, 当光控基团存在的时候, 该 PROTAC 分子对 BRD4 蛋白没有降解活性, 给予光照之后, 光控基团离去, 暴露出来的 PROTAC 可以在细胞内和斑马鱼内实现 BRD4 的降解。



图表59: 光控 PROTAC 可赋予 PROTAC 时间、空间选择性



来源: J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 46, 18370-18374, 国金证券研究所



## 风险提示

新药研发失败的风险。创新药研发本身具有较高的风险，靶向蛋白降解相关药物多数仍处于临床研发阶段，实际临床应用价值仍有待进一步确认，若后续研发进度不及预期，可能会对相关公司的股价造成不利影响。

行业竞争加剧的风险。现阶段多数企业在靶点的选择上较为集中，尤其是 ER、AR、IKZF1/3，竞争格局的变化会使得相应药物的商业化不及预期，从而对公司的营收造成不利影响。

其他药物范式取得重大进步的风险。创新药属于高科技行业，相关技术可能在短期内迎来重大的突破，进而导致蛋白降解技术失去现有的竞争优势。

发生专利纠纷的风险。PROTAC 由蛋白配体、E3 酶配体、连接子三个部分构成，相比其它小分子药物，PROTAC 的专利保护更加复杂，若发生专利纠纷，可能会对相关产品的研发和商业化带来不利的影响。



**行业投资评级的说明：**

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；

增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；

中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；

减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



**特别声明：**

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级(含C3级)的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海	北京	深圳
电话：021-80234211	电话：010-85950438	电话：0755-86695353
邮箱：researchsh@gjzq.com.cn	邮箱：researchbj@gjzq.com.cn	邮箱：researchsz@gjzq.com.cn
邮编：201204	邮编：100005	邮编：518000
地址：上海浦东新区芳甸路1088号 紫竹国际大厦5楼	地址：北京市东城区建国内大街26号 新闻大厦8层南侧	地址：深圳市福田区金田路2028号皇岗商务中心 18楼1806



【小程序】  
国金证券研究服务



【公众号】  
国金证券研究