

加科思-B (01167)

证券研究报告

2024年01月16日

小分子创新药黑马，突破不可成药靶点

报告摘要

公司是一家具有全球竞争力的创新型生物制药公司，专注于已验证肿瘤信号通路中难成药靶点的创新药物开发，旨在为未满足临床需求提供全球首创药物。公司已围绕 RAS、MYC、p53、I/O 等信号通路建立了国际领先的在研管线，以“全球前三”核心项目进度作为海外市场策略。两大核心管线 KRAS G12C 抑制剂 Glecirasib 和 SHP2 抑制剂 JAB-3312 的临床进度及临床效果均列第一梯队，广谱 KRASmulti 抑制剂预计 2024 年申报 IND，多款全球首创小分子创新药处于临床或即将 IND。我们认为，公司独特的诱导变构药物发现平台可开发靶向难成药靶点的原创药物，免疫刺激性抗体偶联药物 (iADC) 平台可将 PD-1 抗体无效的冷肿瘤转变成热肿瘤，解决当下 PD-1 无响应或者耐药的难题，叠加全球前三的在研管线与商业化提前布局，具备小分子创新药界的黑马潜质，未来发展空间广阔。

投资要点

● 格来雷塞 (JAB-21822) 申报上市在即，疗效安全性表现亮眼

格来雷塞 (Glecirasib) 为不可逆 KRAS G12C 变构抑制剂，可作为单药治疗 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌等实体瘤，与 SHP2i、EGFRi、PD-1 单抗联合用药有望实现更优疗效，克服继发性耐药。目前格来雷塞针对 NSCLC 的单药注册性临床试验已在国内 60 多家医院启动，2023 年 9 月完成入组，预计于 2024 年上半年提交 NDA；针对胰腺癌的单药注册性临床已获 CDE 批准，作为全球首个靶向 KRAS G12C 治疗 PDAC 的注册性临床项目已于 2023 年 9 月启动，并获得 CDE 突破性治疗药物认定；针对 CRC，Glecirasib 与西妥昔单抗联用的关键试验正在与 CDE 沟通中。Glecirasib 单药疗效优异，在疗效可评估的 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者中，ORR 达 42.5%，DCR 达 95%，PFS 为 9.6 个月；与西妥昔单抗联用治疗晚期 CRC 疗效显著，安全性良好，ORR 达 62.8%，DCR 达 93%，TARE 主要为 1-2 级。公司正在计划与 FDA 讨论 Glecirasib 单药治疗 PDAC 的注册性研究。

● JAB-3312 全球唯一二代 SHP2 抑制剂，临床研究进度全球领先

加科思是全球第二家将 SHP2 抑制剂推向临床的公司，JAB-3312 是目前全球唯一的第二代 SHP2 抑制剂，临床剂量低于第一代分子 20 倍，获得 FDA 用于食道癌治疗的孤儿药认定。目前 JAB-3312 正开展 4 项联用试验：与 Glecirasib 联用的 I/IIa 期临床试验正在中国入组，目前已入组超过 100 例患者，初步临床数据已于 2023 年 10 月在 ESMO 大会上口头报告；与 sotorasib 联合用药临床 IIa 期剂量扩展正在欧洲和美国进行；与奥希替尼、PD-1 单抗等药物进行联用，已在特定的肿瘤类型中观察到疗效。

● 全球首个 KRASmulti 抑制剂 JAB-23400 即将申报 IND，多条差异化管线进展顺利

JAB-23400 能够同时抑制 KRAS 激活与非激活状态，同时对 HRAS、NRAS 无抑制作用。临床前数据显示其在 KRAS G12D、G12V 和 G13D 等突变的体内药效模型中观察到肿瘤消退；与西妥昔单抗联用疗效明显，肿瘤缩小趋势优于单独疗法；具有非常好的安全性广谱 KRASmulti 抑制剂 JAB-23400 将于 2024H1 提交 IND 申请。此外，公司还有六款药物进入临床 I/II 期，分别为 BET 抑制剂 JAB-8263、Aurora A 抑制剂 JAB-2485、CD73 单抗 JAB-BX102、PAPR7 抑制剂 JAB-26766 等。

盈利预测与投资评级

我们预计公司 2024-2026 年收入分别为 0.89 亿元/6.80 亿元/18.93 亿元。采用 DCF 估值方法，我们给予公司 2023 年合理估值 60.92 亿港元。

风险提示：行业风险；核心竞争力风险；经营风险；相关测算存在主观假设风险

投资评级

行业 医疗保健业/药品及生物科技

6 个月评级 买入 (首次评级)

当前价格 3.39 港元

目标价格 7.68 港元

基本数据

港股总股本(百万股)	791.76
港股总市值(百万港元)	2,684.05
每股净资产(港元)	1.73
资产负债率(%)	20.83
一年内最高/最低(港元)	10.48/2.92

作者

杨松 分析师
SAC 执业证书编号: S1110521020001
yangsong@tfzq.com

股价走势



资料来源：聚源数据

相关报告

内容目录

1. 加科思：攻克无成药性靶点，专注肿瘤创新疗法	5
1.1. 卓越管理层积淀深厚，引领公司行稳致远	5
1.2. 研发团队迅速扩大，创新推动高质量发展	6
1.3. 重点布局六大肿瘤信号通路及靶点，临床管线具备全球竞争优势	7
2. JAB-21822：向不可成药靶点 KRAS 宣战，成功获批突破性疗法	9
2.1. 非小细胞肺癌 KRAS 突变高发，KRAS G12C 难成药问题亟需解决	9
2.2. 布局多种适应症，疗效安全性表现俱佳	12
2.3. KRAS 突变市场广阔，涵盖新发患者和 PD-1 耐药双领域	15
2.4. 格来雷塞全球销售收入测算	18
3. JAB-3312：SHP2 抑制剂临床进度跻身全球第一梯队	21
3.1. 传统 SHP2 催化抑制剂不可成药，变构抑制剂突破技术瓶颈	21
3.2. JAB-3312 疗效同类最优，全球临床研究进程领先	24
3.3. 疗效数据优异突出，临床研究进展全球前列	27
3.4. JAB-3312 全球销售收入测算	30
4. 在研管线丰富多元，原创研发突破新领域	32
4.1. JAB-23400：适用多个主要癌症的革新性 KRAS 广谱抑制剂	32
4.2. JAB-2485：重点布局晚期实体瘤的高选择性极光激酶 A 抑制剂	35
4.3. JAB-30300：具有广谱抗癌潜力的高选择性小分子 p53 激动剂	37
4.4. JAB-X1800：克服 PD1 耐药的新一代高活性免疫刺激类 CD73 抗体偶联药物	39
5. 盈利预测和估值	41
5.1. 盈利预测及关键假设	41
5.2. 估值与投资评级	42
6. 风险提示	43

图表目录

图 1：加科思发展历史沿革及大事记	5
图 2：公司管理层概况	5
图 3：加科思的股权结构（截止 2023 年 6 月）	5
图 4：2020-2023H1 公司营业收入（百万元）及同比增速	6
图 5：2020-2023H1 公司归母净利润（百万元）及同比增速	6
图 6：2020-2023H1 公司研发费用（百万元）及研发费用率	6
图 7：2020-2023H1 公司现金与现金等价物余额（百万元）及同比增速	6
图 8：加科思布局的六大肿瘤信号通路及靶点	7
图 9：加科思临床阶段产品管线（截止 2023 年 10 月 27 日）	8
图 10：KRAS 突变和下游通路关系图	10
图 11：KRAS 突变引发免疫逃逸通路	10
图 12：KRAS 突变频率图	11
图 13：全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率（万人）	11

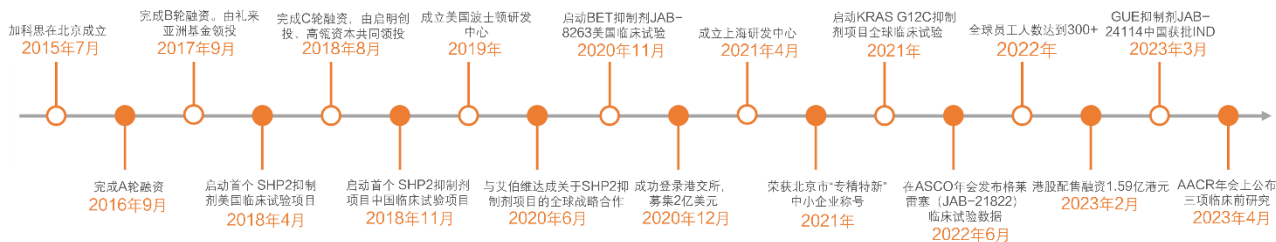
图 14: 中国主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率 (万人)	11
图 15: KRAS G12 空间结构	12
图 16: KRAS G12C 与 GDP/GFP 调控图	12
图 17: JAB-21822 与 KRAS 结合位点	13
图 18: JAB-21822 全球临床管线布局 (截止 2023 年 10 月 27 日)	13
图 19: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组肿瘤病灶变化情况	14
图 20: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组无进展生存期	14
图 21: JAB-21822 单药治疗 CRC 患者的无进展生存期	15
图 22: JAB-21822 与西妥昔单抗联用临床结果瀑布图	15
图 23: SHP2 的信号和功能示意图	21
图 24: SHP2 在 RAS 信号通路中的调节机制	22
图 25: SHP2 蛋白序列与构象图	23
图 26: SHP2 蛋白三维结构及其变构位点	23
图 27: SHP2 变构抑制剂结构通式	24
图 28: 第二代 JAB-3312 与第一代 JAB-3068 结构及其结合位点	24
图 29: 加科思 SHP2 抑制剂研发管线	24
图 30: 肿瘤细胞 KRAS G12C 抑制剂耐药机制	24
图 31: JAB-21822/JAB-3312 联合用药在小鼠模型中实验结果	25
图 32: JAB-3312 在 RTK 驱动肿瘤模型与 KRAS 突变型肿瘤中的抗肿瘤活性	26
图 33: JAB-3312 恢复抗肿瘤免疫的活性	26
图 34: JAB-3312 与 JAB-21000 联用治疗的抗肿瘤效果	27
图 35: JAB-3312 与 PD-1 抗体联用治疗的抗肿瘤效果	27
图 36: JAB-23400 作用机理	32
图 37: KRAS 变异在三个主要癌症类型中占比	32
图 38: JAB-23400 临床前单药疗法抗肿瘤效果图	34
图 39: JAB-23400 临床前与西妥昔单抗的联用疗法抗肿瘤效果图	34
图 40: JAB-23400 临床前单药疗法抗肿瘤效果图	35
图 41: JAB-2485 分子结构	35
图 42: Aurora A 抑制剂作用机制	36
图 43: JAB-2485 临床前抗肿瘤效果图	37
图 44: p53 Y220C 在实体瘤中的分布比例	37
图 45: p53 Y220C 结构模型图	38
图 46: JAB-30300 临床前抗肿瘤效果图	38
图 47: JAB-X1800 分子结构示意图	39
图 48: STING 激动剂作用原理	40
图 49: CD73 单抗在肿瘤微环境中的作用机制	40
图 50: JAB-X1800 临床前抗肿瘤效果图	41
表 1: 加科思临床前阶段产品管线 (截止 2023 年 7 月 19 日)	9
表 2: 2023H2-2024H1 公司催化剂事件	9
表 3: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组疗效对比	14

表 4: KRAS G12C 突变治疗非小细胞肺癌的在研管线临床效果对比.....	16
表 5: JAB-21822 与同类产品安全性对比.....	16
表 6: JAB-21822 单药各剂量安全性.....	17
表 7: KRAS G12C 突变治疗结直肠癌的在研管线临床效果对比.....	17
表 8: 全球部分在研 KRAS 抑制剂 (截至 2024 年 1 月).....	18
表 9: 格来雷塞 NSCLC 适应症市场销售收入测算.....	19
表 10: 格来雷塞 CRC 适应症市场销售收入测算.....	20
表 11: 格来雷塞 PC 适应症市场销售收入测算.....	20
表 12: JAB-3312 与同类抑制剂药效对比.....	25
表 13: 全球部分 SHP2 抑制剂研究进展.....	28
表 14: 主要领先的 SHP2 抑制剂单药治疗临床数据对比.....	29
表 15: 主要领先的 SHP2 抑制剂联用 KRAS G12C 抑制剂治疗临床数据对比.....	30
表 16: JAB-3312 市场销售收入测算.....	31
表 17: 全球针对多个 KRAS 突变亚型的广谱 KRAS 抑制剂在研管线.....	33
表 18: 全球在研 Aurora A 选择性抑制剂临床进展.....	36
表 19: 全球在研 p53 Y220C 激动剂临床进展.....	38
表 20: 公司盈利预测.....	42
表 21: 公司绝对估值.....	42

1. 加科思：攻克无成药性靶点，专注肿瘤创新疗法

公司于 2015 年 7 月成立，以“必须具有科学基础、未被满足的临床需求、进入临床时有做到全球前三的潜力以及国际市场机会”为核心项目立项的三原则，在已验证的肿瘤信号通路中针对难成药的靶点开发全球首创新药。公司以自有的诱导变构药物发现平台及转化医学平台为基础，开展原创新药研发，主要针对包括 KRAS 信号通路、MYC 信号通路、P53 信号通路、RB 信号通路、肿瘤代谢通路以及肿瘤免疫通路在内的六大肿瘤信号通路，同时布局国内及海外市场。公司于 2020 年 12 月成功登录港交所，在北京、上海、波士顿均设有研发中心，全球员工人数已达 300 人以上。

图 1：加科思发展历史沿革及大事记



资料来源：公司官网，智慧芽新药科讯公众号，天风证券研究所

1.1. 卓越管理层积淀深厚，引领公司行稳致远

核心管理团队经验丰富，多年团队合作默契。公司核心团队成员在创新药领域拥有丰富的研发、管理及商业化经验，引领公司业务向全球纵深拓展。公司首席执行官兼董事长王印祥博士曾于耶鲁大学分子生物物理和生物化学系进行博士后研究，拥有三十余年肿瘤药物研发经历，2003 年回国创建贝达药业，二次创业成立加科思。首席医学官、执行副总裁王宜是消化道肿瘤学专家，在肿瘤临床和转化医学有二十多年的研究经验。加入加科思之前，王宜博士是美国圣路易斯华盛顿大学医学中心的肿瘤科医生、消化道肿瘤主任及早期临床实验中心的主任，在六十多个临床试验中担任主要研究者（PI）；临床前研发执行副总裁龙伟在北京大学完成医学免疫学专业的博士后研究，拥有超过 15 年一线药物研发经历。

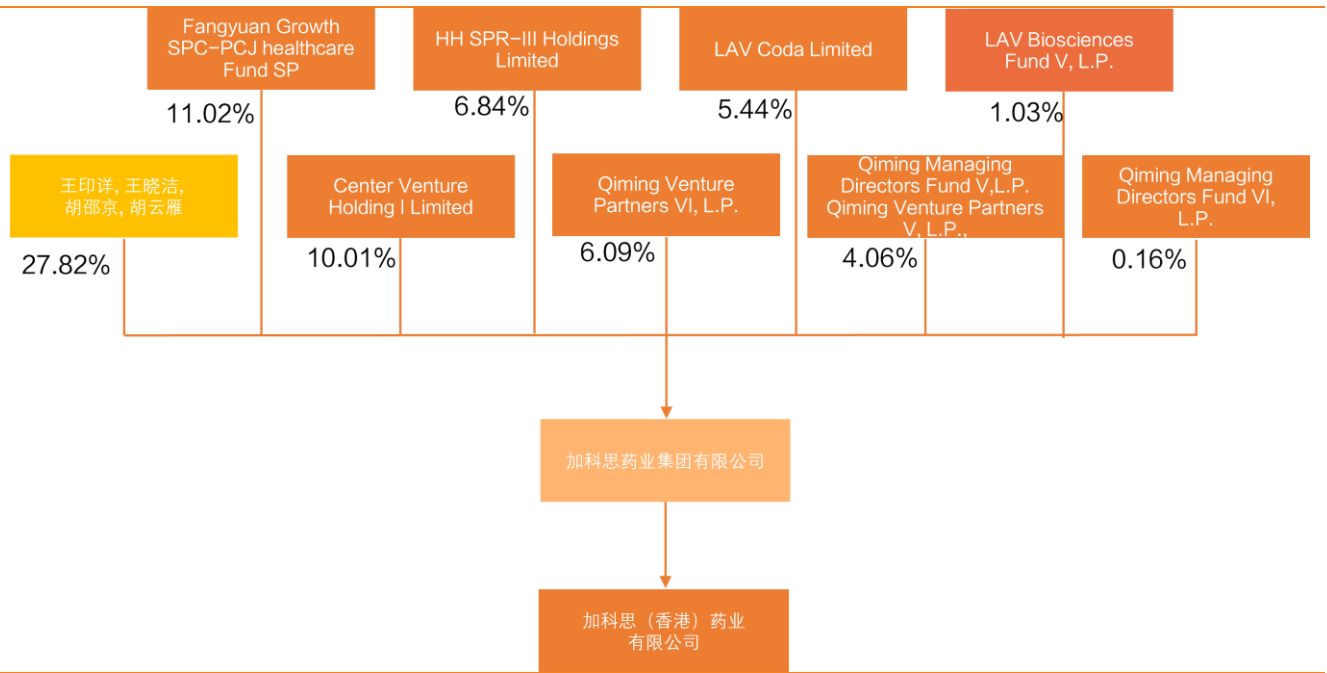
图 2：公司管理层概况

<p>王印祥</p> <p>首席执行官兼董事长</p> <ul style="list-style-type: none"> 毕业于美国阿肯色大学医学院。耶鲁大学分子生物物理和生物化学系博士后； 三十年+的肿瘤研究经历； 中国药学会肿瘤药物专业委员会副主任委员，曾任中国药促会新药研究专业委员会主任委员。 	<p>王晓洁</p> <p>行政总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 于大连工业大学食品工程系获学士学位、北京大学经济学院EMBA； 在制药行业拥有超过20年的管理经验； 曾任贝达药业副总裁。 	<p>胡云雁</p> <p>执行副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 中国科学院兰州化学物理研究所分析化学硕士； 在制药行业有超过20年的实践经验； 此前曾任职于贝达药业并负责中国第一款靶向抗癌肿瘤药盐酸埃克替尼的CMC工作。 	<p>王宜</p> <p>首席医学官兼执行副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 美国阿肯色大学医学院医学博士和分子生物学博士； 曾在《柳叶刀》《柳叶刀肿瘤学》等国际知名期刊以第一作者身份发表文章； 消化道肿瘤学专家，在肿瘤临床和转化医学有二十多年的研究经验。 	<p>王海军</p> <p>信息与数据管理高级副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 中国疾病预防控制中心流行病与卫生统计学博士； 拥有超过20年的海外工作经历，曾任美国贝勒医学院家庭医学和社区医学系助理教授，从事医学信息管理，数据统计分析和卫生服务研究。 	<p>李乔</p> <p>生物统计与数据科学副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 英国东安格利亚大学计算科学博士，伦敦帝国理工从事博士后； 曾任安斯泰来(中国)生物统计与编程负责人，诺和诺德(中国)生物统计负责人，默沙东生物统计与研究决策资深科学家。
<p>龙伟</p> <p>临床前研发执行副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 北京工业大学有机化学博士学位，并在北京大学完成医学免疫学专业的博士后研究。 超过15年一线药物研发经历。 	<p>王燕萍</p> <p>药理高级副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 南京大学生物学学士和生理学硕士学位 在创新药研发领域有超过15年的从业经历，在创新药物成药性评价、临床前开发和IND申报方面具有丰富的经验。 	<p>丁瑜莉</p> <p>临床开发高级副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 本科毕业于中国药科大学，并拥有内蒙古医科大学药理学硕士学位。 有超过20年的临床开发经验，此前曾任职于杨森制药、GSK及四环医药，曾领导完成近20项产品的国际多中心及国内注册研究。 	<p>曹红</p> <p>CMC副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 本科毕业于兰州大学化学系，并获得了吉林大学分析化学硕士学位。 在药物分析研发领域有二十年工作经历，在创新药物质量研究、临床试验申请以及新药上市CMC申报等方面有丰富的经验。 	<p>杨涛</p> <p>人力资源副总裁</p> <ul style="list-style-type: none"> 首都师范大学中文专业学士学位； 拥有超过20年跨国药企工作经验， 曾就职于诺华制药集团内的多个人力资源管理岗位，领导多个组织变革及人才发展项目的成功实施。 	

资料来源：公司官网，天风证券研究所

公司股权结构集中，一众知名投资机构重金布局。公司在 2020 年公开募股前已经完成五轮融资，吸引礼来亚洲基金、高瓴资本、启明创投等知名风险投资机构。截至 2023 年 6 月 30 日，公司大股东主要包括王印祥、王晓洁、胡云雁等一致行动人（合计持股 27.82%）、Fangyuan Growth SPC-PCJ（11.02%）、Center Venture Holding（10.01%）、高瓴资本（6.84%）等。

图 3：加科思的股权结构（截止 2023 年 6 月）

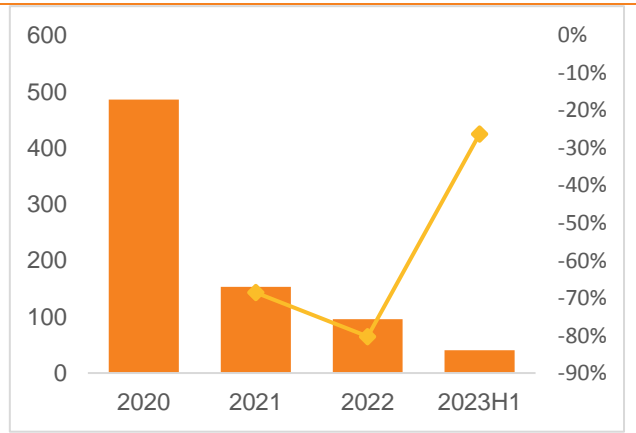


资料来源: wind, 天风证券研究所

1.2. 研发团队迅速扩大，创新推动高质量发展

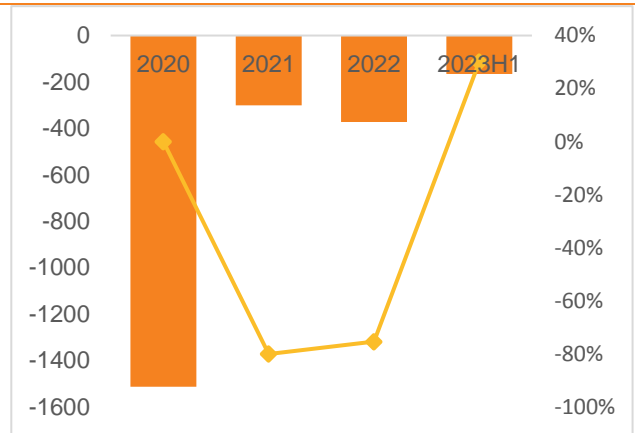
公司所有管线产品仍处于临床试验阶段，尚未形成销售收入及盈利。2023H1 公司录得收入 40.3 百万元，归因于与 AbbVie 签订以研发、制造及商业化 SHP2 抑制剂的许可及合作协议所产生的研发成本报销；2023H1 归母净亏损为 1.66 亿元，主要由于公司持续加大临床管线投入力度。公司员工人数从 2017 年 100 余人增加至 2023H1 300 余人，主要研发团队具备多年新药研发或临床研究经验。

图 4：2020-2023H1 公司营业收入（百万元）及同比增速



资料来源: Wind, 天风证券研究所

图 5：2020-2023H1 公司归母净利润（百万元）及同比增速

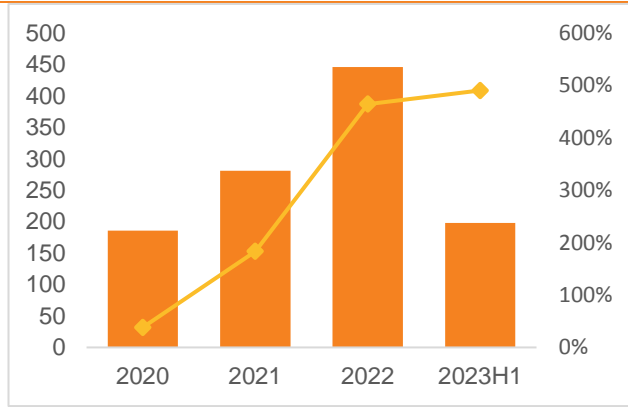


资料来源: Wind, 天风证券研究所

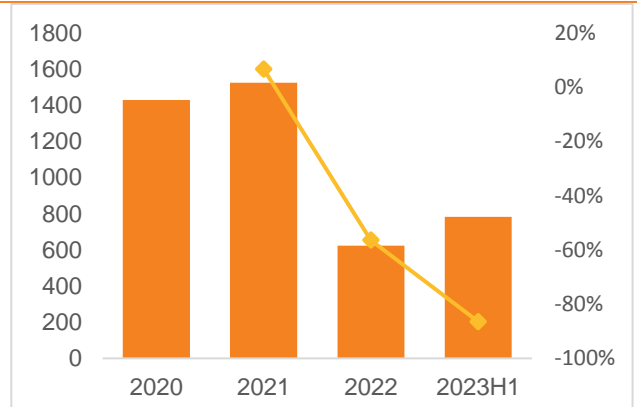
持续加大研发投入，现金流稳定充足。公司自成立以来持续加大研发支出，加速推进在研产品临床开发进度，研发费用由 2020 年 1.86 亿元提升至 2022 年 4.46 亿元，CAGR 达 54.85%，2023H1 研发费用为 1.99 亿元。公司重视研发管线的知识产权保护，截至 2023H1，公司的全球专利或专利申请数量达 310 项，有效提升公司核心管线竞争力。公司 2023 年获得多轮融资，2 月配售融资 1.59 亿港元，7 月获得亦庄国投 1.5 亿元资金。

图 6：2020-2023H1 公司研发费用（百万元）及研发费用率

图 7：2020-2023H1 公司现金与现金等价物余额（百万元）及同比增速



资料来源: Wind, 天风证券研究所

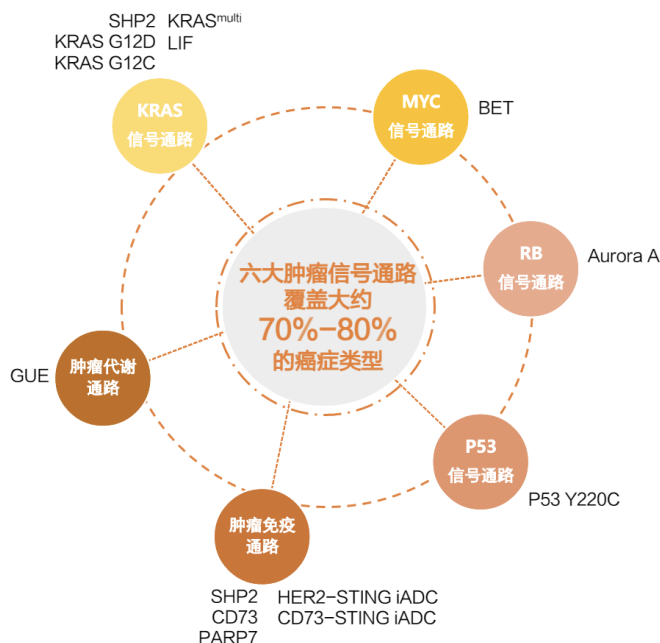


资料来源: Wind, 天风证券研究所

1.3. 重点布局六大肿瘤信号通路及靶点，临床管线具备全球竞争优势

围绕六大肿瘤信号通路布局产品管线，覆盖多种主要癌症类型。公司的管线布局主要针对六大肿瘤信号路，包括 KRAS 信号通路、MYC 信号通路、P53 信号通路、RB 信号通路、肿瘤代谢通路以及肿瘤免疫通路，覆盖约 70-80%的癌症类型。KRAS 突变发生于约 25%的非小细胞肺癌患者、40%的结直肠癌患者及 95%的胰腺癌患者中，包括 KRAS G12C、G12D、G12V 等突变类型；MYC 基因家族包括 C-MYC、N-MYC、L-MYC、R-MYC，斯坦福医学院和 Sarafan ChEM-H 的研究人员发表的《MYC-driven synthesis of Siglec ligands is a glycoimmune checkpoint》研究表明 MYC 与人类 70%以上的癌症有关；P53 基因是一种肿瘤抑制基因，50%以上的恶性肿瘤都会出现该基因突变。公司专注于开发针对癌症中无成药性靶点的新药，其中 SHP2、KRAS^{multi}、P53 等项目的研发进展均处于全球前三，同时基于六大肿瘤信号通路聚焦新一代的抗体偶联药物，包括 ATDC、ISAC 和 AOC，用靶向药物分子、免疫刺激分子及寡聚核苷酸等新型载荷替代传统的毒素分子，以应对传统药物无法解决的问题。

图 8：加科思布局的六大肿瘤信号通路及靶点



资料来源: 公司官网, 天风证券研究所

临床管线具备全球竞争优势，全球同步开发加速推进。公司以临床需求为导向，已构建起核心项目全球前三的丰富在研管线，分别靶向 KRAS G12C、SHP2、BET、CD73、Aurora A 等在肿瘤中广泛存在的突变位点。截至 2023 年 10 月，公司已有 8 个管线项目进入全球临床阶段，并具有全球前三的产品潜力，分别为 KRAS G12C 抑制剂格来雷塞（适应症：

NSCLC、CRC、PDAC 等实体瘤；国内临床状态：注册性临床）、SHP2 抑制剂 JAB-3312（适应症：NSCLC 等实体瘤；国内临床状态：IIa 期）、BET 抑制剂 JAB-8263（适应症：实体瘤；国内临床状态：I 期）、CD73 单抗 JAB-BX102（适应症：实体瘤；国内临床状态：I 期）、Aurora A 抑制剂 JAB-2485（适应症：实体瘤；国内临床状态：I 期）、GUE 抑制剂 JAB-24114（适应症：实体瘤，血液系统恶性肿瘤；国内临床状态：IND 获批）、LIF 单抗 JAB-BX300（适应症：实体瘤；国内临床状态：IND 获批）、PARP7 抑制剂 JAB-26766（适应症：实体瘤；国内临床状态：IND 获批）。

图 9：加科思临床阶段产品管线（截止 2023 年 10 月 27 日）

研发项目	靶点	疗法	适应症	IND	I期	II期	关键性试验	近期发展
JAB-21822 格来雷塞	KRAS G12C	单药疗法	NSCLC	中国试验（关键试验）				关键试验患者入组预期于2023年9月完成
		单药疗法	PDAC	中国试验（关键试验）				<ul style="list-style-type: none"> 关键试验于2023年7月获批 2023年10月完成首例患者入组 数据将提交至2024年ASCO GI
		单药疗法	CRC	中国试验				<ul style="list-style-type: none"> IIa期患者入组于2023年2月完成 于2023 JCA-AACR上发表数据
		单药疗法	NSCLC与STK 11 共同突变	中国试验				2022年8月首例患者入组
		SHP2i与JAB-3312的联合疗法	NSCLC	中国试验				以口头报告形式于2023年欧洲肿瘤学学会上公布数据
		PD-1 mAb的联合疗法	NSCLC	中国试验				/
		单药疗法	NSCLC、PDAC、CRC及其他实体瘤	全球试验				/
JAB-3312	SHP2	KRAS G12Ci（格来雷塞）的联合疗法	KRAS G12C突变 NSCLC	中国试验				已于2023年10月在ESMO大会上作口头报告
		KRAS G12Ci（Sotorasib）的联合疗法	KRAS G12C突变 NSCLC	全球试验				于2022年7月启动IIa期
		PD-1 mAb的联合疗法	NSCLC、HNSCC、ESCC	全球试验				/
		EGFRi的联合疗法	Osimerinib进展 NSCLC	全球试验				于2022年1月首例患者入组
JAB-8263	BET	单药疗法	实体瘤	美国试验				
		单药疗法	实体瘤	中国试验				将于2023年下半年确定RP2D
		单药疗法JAKi的联合疗法	MF及AML	中国试验				
JAB-BX102	CD73 mAb	单药疗法PD-1 mAb的联合疗法	实体瘤	全球试验				将于2024年上半年确定RP2D
JAB-2485	Aurora A	单药疗法	实体瘤	全球试验				于2023年1月首例患者入组
JAB-24114	GUE	单药疗法	实体瘤、血液系统恶性肿瘤	中国试验				于2023年3月IND（NMPA）获批
JAB-BX300	LIF	单药疗法	实体瘤	中国试验				于2023年4月IND（NMPA）获批
JAB-26766	PARP7	单药疗法	实体瘤	中国试验				于2023年6月IND（NMPA）获批

资料来源：公司 2023 中报，公司 2022 年年报，加科思公众号，加科思官网，天风证券研究所

临床前管线差异化优势明显。截至 2023 年 7 月，公司已公开 5 个临床前管线项目，分别靶向 G12D, G12V, G13D 等多个 KRAS 位点，以及 P53、CD73、HER 等在肿瘤中广泛存在的突变位点，预计将于 2023-2025 年启动 IND，分别为 JAB-23400（KRAS^{mult}，适应症：PDAC、CRC、NSCLC；临床状态：2024 年上半年提交 IND）、JAB-30300（p53 Y220C，适应症：实体瘤；临床状态：2024 年 Q1 提交 IND）、JAB-X1800（CD73-STING iADC，适应症：实体瘤；临床状态：2024-2025 年提交 IND）、JAB-BX400（HER2-STING iADC，适应症：实体瘤；临床状态：2024-2025 年提交 IND）以及 JAB-22000（KRAS G12D，适应症：PDAC、CRC、NSCLC；临床状态：先导化合物优化）。JAB-23400 可针对多种 KRAS 突变类型，JAB-X1800 为新一代 STING 免疫激动剂偶联的 ADC 药物，可将冷肿瘤转变为热肿瘤，解决 PD-1 无效或者耐受的问题，极具 FIC 药物潜力，公司已于

2023AACR 大会上公布 JAB-23400、JAB-2485 和 JAB-X1800 三条管线的临床前研究数据。

表 1: 加科思临床前阶段产品管线 (截止 2023 年 7 月 19 日)

研发项目	靶点 (通路)	适应症	形式	阶段	IND 时间表
JAB-23400	KRAS ^{multi} (RAS)	PDAC\CRC\ NSCLC	小分子	IND 待启动	2024 年上半年
JAB-30300	P53 (P53)	实体瘤	小分子		2024 年 Q1
JAB-X1800 (iADC)	CD73-STING (I/O)	实体瘤	iADC		2024-2025 年
JAB-BX400 (iADC)	HER-STING (I/O)	实体瘤	iADC		2024-2025 年
JAB-22000	KRAS G12D (RAS)	PDAC、CRC、 NSCLC	小分子		先导化合物优化

资料来源: 公司 2023 中报, 加科思官网, 天风证券研究所

核心产品格来雷塞 NDA 在即, 多个管线研发推进加速。公司 2023H2 至 2024H1 将有多个催化剂事件: 1) 核心管线 NDA 申报: 格来雷塞 (JAB-21822) 针对非小细胞癌症 (NSCLC) 单药疗法计划于 2024H1 提交 NDA; 2) 推进 2 个关键性试验: 格来雷塞针对胰腺癌的单药注册性临床已于 2023 年 9 月启动; 与西妥昔单抗联用治疗结直肠癌的注册性临床将于 2023H2 获批; 3) 联合疗法项目 POC 数据读出: 格来雷塞与 SHP2 抑制剂 (JAB-3312) 针对非小细胞癌症的联合疗法将于 2023Q4 进入 POC 数据读出期; 4) 推进 5 个管线项目的重要临床进展: 2023H2-2024 年公司将有 3 个在研管线 (JAB-8263、JAB-2485、JAB-BX102) 进入 RP2D, 2 个早期管线 (JAB-23400、JAB-30300) 获批 IND; 5) 数据发表: JAB-3312 与 JAB-21822 联用初步临床数据已于 2023 年 10 月在 ESMO 大会上作口头报告; JAB-21822 单药治疗胰腺癌及其他实体瘤临床数据计划于 2024 年 1 月递交 ASCO GI。

表 2: 2023H2-2024H1 公司催化剂事件

事件	管线	具体进展	预计时间
NDA 申报	格来雷塞 (JAB-21822)	针对 NSCLC 的单药疗法提交 NDA	2024H1
关键性试验	格来雷塞 (JAB-21822)	与西妥昔单抗注射液针对 CRC 的联合疗法	2023H2
	格来雷塞 (JAB-21822)	针对 PDAC 的单药疗法-临床中心启动	2023 年 9 月
POC 数据读出	JAB-3312 (SHP2i)	与格来雷塞(JAB-21822)针对 NSCLC 的联合疗法	2023Q4
其他临床进展里程碑	JAB-8263 (BETi)	RP2D	2023H2
	JAB-2485 (Aurora Ai)	RP2D	2024
	JAB- BX102 (CD73 mAb)	RP2D	2024H1
新增 IND 申报项目	JAB-23400 (KRAS ^{multi})	IND 申报	2024H1
	JAB-30300 (P53)	IND 申报	2024Q1
数据发表	JAB-3312 (SHP2i)	与格来雷塞联用初步临床数据在 ESMO 大会上作口头报告	2023 年 10 月
	格来雷塞(JAB-21822)	针对 PDAC 以及其他实体瘤的单药疗法数据在 ASCO GI 发表	2024 年 1 月

资料来源: 公司 2023 中期业绩演示, 天风证券研究所

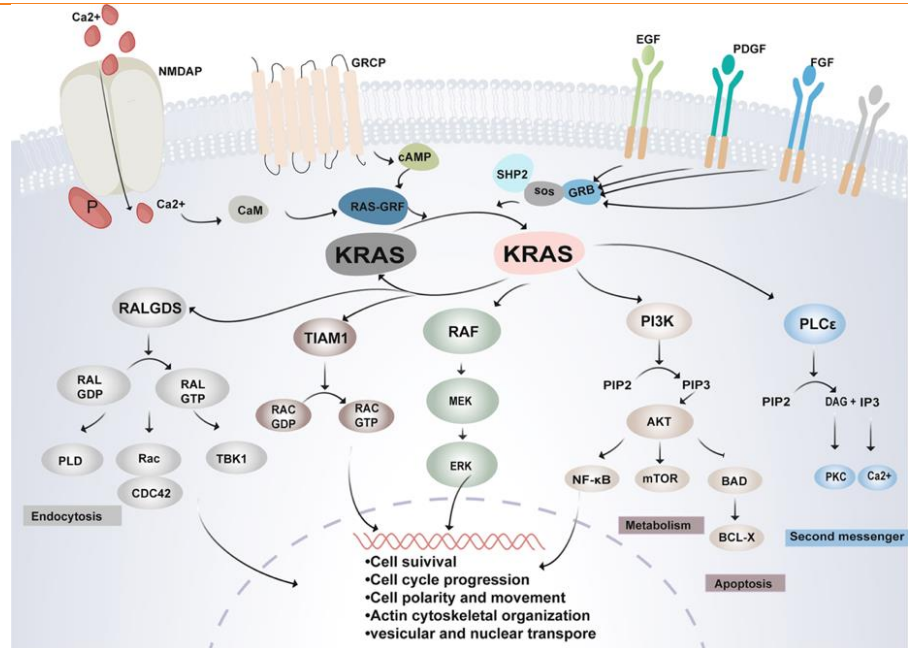
2. JAB-21822: 向不可成药靶点 KRAS 宣战, 成功获批突破性疗法

2.1. 非小细胞肺癌 KRAS 突变高发, KRAS G12C 难成药问题亟需解决

KRAS 与肿瘤发生发展通路密切相关。KRAS 是人类癌症中最常见的致癌基因之一。RAF-MEK-ERK 通路是 KRAS 信号通路的经典下游靶点, 激活的 KRAS-GTP 可将 RAF, 一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶, 从细胞质招募到质膜, 诱导 RAF 构象变化, 并通过同源或

异源二聚化促进 RAF 的激活。RAF 的 c 端催化结构域与 MEK1/2 结合并通过磷酸化激活 RAF。MEK1/2 磷酸化并激活 ERK1/2，激活的 ERK 磷酸化核糖体 S6 激酶(RSK)、血清反应因子(SRF)、E26 转化特异性转录因子(ETS)和 ETS like-1 蛋白，调控相应靶基因的转录和翻译，从而参与调控细胞增殖、分化、迁移等生命活动。KRAS 参与 PI3K-AKT-mTOR 通路，该通路在细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等细胞生命活动中发挥重要作用。激活的 KRAS 可以通过与 PI3K 的 p110 亚基结合来激活 PI3K。活化的 PI3K 催化的 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)转化为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。PIP3 促进磷酸肌醇依赖激酶 1(PDK1)在 Thr308 位点磷酸化 AKT。mTOR 复合物 2 进一步磷酸化 AKT 的丝氨酸磷酸化位点(Ser473)，导致 AKT 完全激活，活化的 AKT 进入细胞核，进而激活或抑制许多下游通路，调控细胞增殖、凋亡和代谢过程。

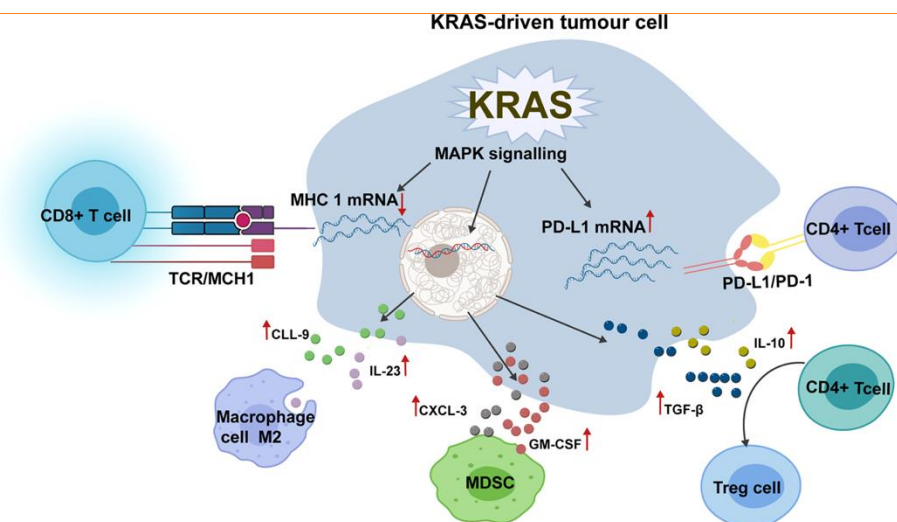
图 10: KRAS 突变和下游通路关系图



资料来源: KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang.L 等, 天风证券研究所

KRAS 突变介导肿瘤微环境中发生的免疫逃逸，进而引发 PD-1 耐药。 KRAS 突变除影响肿瘤细胞外，还通过影响 TME 中的免疫细胞发挥免疫逃逸作用，使得使用 PD-1 的免疫治疗无法发挥作用。KRAS 突变通过促进相关细胞因子的分泌，诱导 TME 中的 CD4+ T 细胞转化为免疫抑制的 Treg 细胞。KRAS (G12C)介导的 T 细胞表型转化是由 CRC 中 MEK/ERK/AP-1 信号通路介导的 IL-10 和 TGF-β1 分泌的结果。在 KRAS 转基因肺癌模型中，Treg 细胞的基因功能抑制肺癌的发生和进展，表明了 Treg 细胞在肺癌肿瘤发展中的必要性。此外，KRAS (G12V)和 KRAS (G12D)突变通过上调 PDAC 和 CRC 中的 GM-CSF 来增强 TME 中 MDSCs 的浸润，从而导致抗肿瘤免疫逃逸；KRAS (G12D)可以抑制干扰素调节因子 2 (IRF2)的分泌，从而促进 CXCL3 分泌增加，CXCL3 作用于 MDSCs 上的 CXCR2，导致 MDSC 迁移到 TME，引起免疫逃逸和免疫治疗耐药。

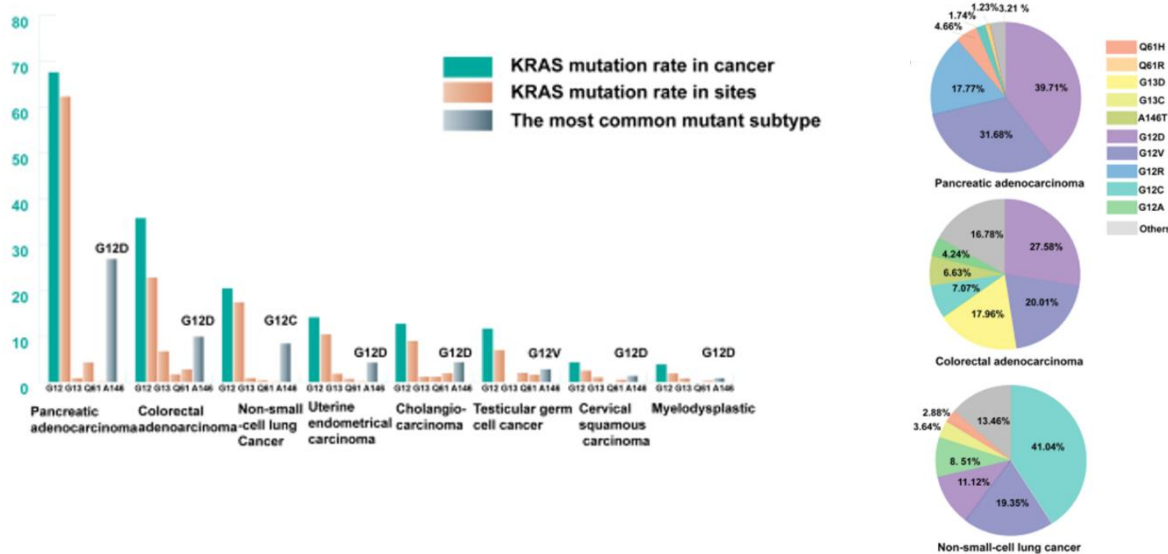
图 11: KRAS 突变引发免疫逃逸通路



资料来源：KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang.L 等, 天风证券研究所

多种癌症的主要 KRAS 突变类型为 KRAS G12C 突变。KRAS 突变以单碱基错义突变为主，其中约 81%位于密码子 G12，14%位于密码子 G13，2%位于密码子 Q61，不同肿瘤类型之间存在差异，在胰腺癌、结直肠腺癌和非小细胞肺癌中最为常见。胰腺癌的 KRAS 突变频率最高，为 67.6%，KRAS (G12D)是最主要的突变亚型，突变频率为 26.84%，占 KRAS 突变的 39.71%；在非小细胞肺癌中，KRAS 突变频率为 20.4%，KRAS (G12C)是突变频率最高的亚型，突变频率为 8.38%，占 KRAS 突变的 41.04%；在结直肠腺癌中，KRAS 突变频率为 35.8%，突变频率最高的亚型是 G12D，突变频率为 9.87%，占 KRAS 突变的 27.58%。

图 12：KRAS 突变频率图

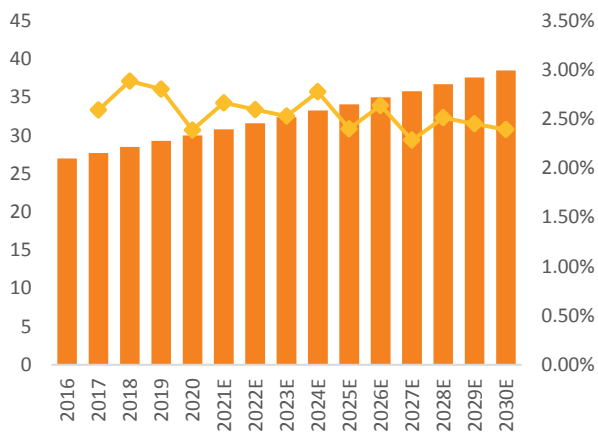


资料来源：KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang.L 等, 天风证券研究所

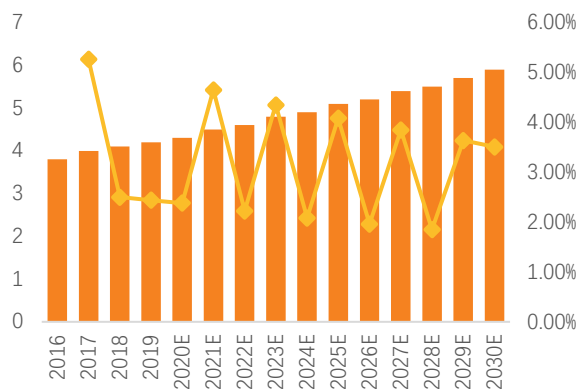
KRAS G12C 突变阳性患者数量稳定增长，用药市场需求旺盛。KRAS G12C 突变阳性在肺癌、结直肠癌和胰腺癌中较为常见。根据弗若斯特沙利文数据，2016 年至 2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数从 27.0 万人增长至 30.0 万人，并预计于 2030 年增长至 38.5 万人。中国主要 KRAS G12C 突变癌种的发病人数从 2016 年的 3.8 万人增长至 2020 年的 4.3 万人，并预计于 2030 年达到 5.8 万人。

图 13：全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率 (万人)

图 14：中国主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数及增长率 (万人)



资料来源：弗若斯特沙利文，益方生物招股说明书，天风证券研究所

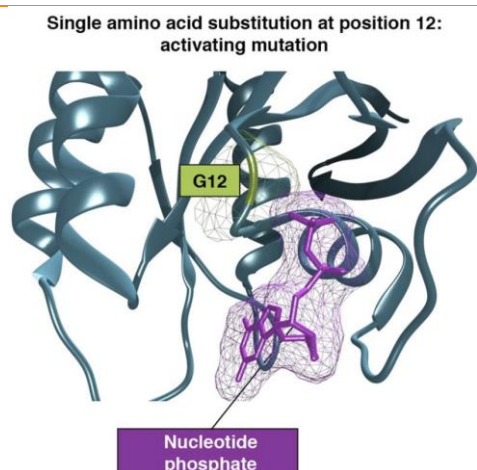


资料来源：弗若斯特沙利文，益方生物招股说明书，天风证券研究所

KRAS 难与传统小分子结合，G12C 位点为 KRAS 成药的突破点。KRAS 在信号转导中起着核心作用，KRAS 突变与肿瘤的发生和发展密切相关，传统具有“深口袋”结构的靶标蛋白可以促使药物与位点结合，从而发挥药效，但 KRAS 基因结构处的蛋白体积小、表面光滑，缺乏传统小分子药物可以结合的“深口袋”结构，一度被药学界公认为是“不可成药”的靶标，此外，它在激活状态下与三磷酸腺苷 GTP 结合紧密，进一步增加了抑制激活 KRAS 的难度。

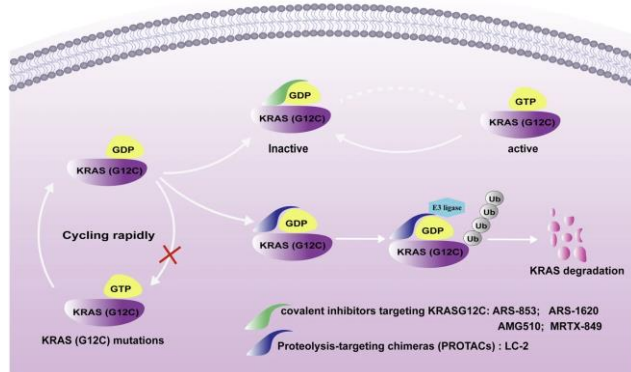
KRAS G12C 成为改变这一格局的关键。KRAS 蛋白表面有 2 个开关即 switch I 和 switch II，当 KRAS 与 GTP 结合时，2 个开关处于闭合状态，此时 KRAS 蛋白处于活性构象；当 KRAS 与 GDP 结合时，switch I 和 switch II 处于开启状态，此时 KRAS 蛋白处于非活性构象。在 KRAS G12C 突变蛋白中，突变后的半胱氨酸 cys12 提供 1 个潜在的共价位点，当带有共价弹头的抑制剂与突变的 cys12 共价结合后，诱导 switch II 区域产生 1 个新的变构口袋 S-II P，并且小分子抑制剂延伸到该变构口袋与相应氨基酸发生相互作用，使 KRAS 蛋白构象发生改变，从而降低 GTP 与 KRAS 的亲和力，阻碍 GEF 催化 GDP 替换 GTP，进而将 KRAS G12C 突变体锁定在失活状态。现有的 KRAS 抑制策略包括共价抑制剂和增加突变蛋白降解，共价抑制剂如 AMG510 和 MRTX849 将 KRAS (G12C) 锁定在灭活的 GDP 结合状态，从而降低 KRAS 功能；另一种策略是增加突变 KRAS (G12C) 蛋白的降解，例如在共价抑制剂基础上开发的内源性 KRAS (G12C) 降解物 LC-2，可以促进 KRAS (G12C) 降解。

图 15：KRAS G12 空间结构



资料来源：KRAS as a druggable target in NSCLC: Rising like a phoenix after decades of development failures, Alex Friedlaender 等，天风证券研究所

图 16：KRAS G12C 与 GDP/GTP 调控图



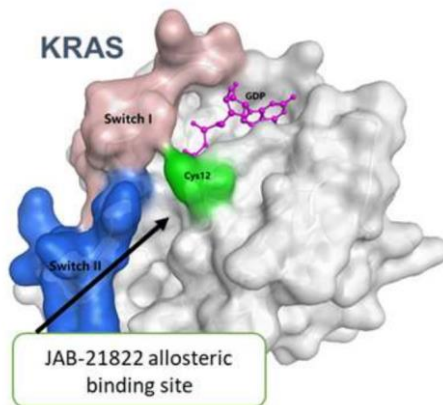
资料来源：KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer, Huang 等，天风证券研究所

2.2. 布局多种适应症，疗效安全性表现俱佳

JAB-21822 为不可逆 KRAS G12C 变构抑制剂，多种适应症与联合疗法全面布局。JAB-21822 药物分子通过共价结合于 KRAS G12C 的 12 位突变的半胱氨酸残基上，使 KRAS

G12C 锁定在非活化状态，从而阻断 KRAS 依赖的信号转导，抑制肿瘤细胞的增殖，并诱导细胞凋亡。JAB-21822 可作为单药用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌等实体瘤，与 SHP2i、EGFRi、PD-1 单抗联合用药有望实现更优疗效，以及克服继发性耐药。其中研发进度最快的管线为非小细胞肺癌单药疗法，关键性临床研究已于 2023 年 9 月完成全部患者入组，并且在 2022 年 12 月获得 CDE 突破性治疗药物认定。

图 17: JAB-21822 与 KRAS 结合位点



资料来源: ESMO, 天风证券研究所

加速布局多个适应症，研发进度全球领先。截止 2023 年 10 月，JAB-21822 已在中国、美国及欧洲多国启动多项针对晚期实体瘤患者的 I/II 期临床试验。2022 年 9 月，JAB-21822 单药用于治疗二线及以上带有 KRAS G12C 突变的晚期或转移性非小细胞肺癌患者的二期关键性临床试验获得 CDE 批准并完成首例患者入组，同年 12 月被 CDE 授予突破性治疗药物认定，并于 2023 年 9 月完成患者入组。2023 年 7 月 4 日，JAB-21822 单药在中国获批开展胰腺癌关键临床研究，成为全球首个获批开展胰腺癌关键临床研究的靶向 KRAS G12C 的项目，并于同年 8 月被 CDE 授予突破性治疗药物认定，并于 2023 年 10 月 27 日完成胰腺癌注册性临床研究首例患者给药。2023 年 2 月，JAB-21822 与西妥昔单抗针对结直肠癌患者的 IIa 期联合临床试验患者入组完成，公司预计注册性临床将于 2023H2 获批。

图 18: JAB-21822 全球临床管线布局 (截止 2023 年 10 月 27 日)

疗法	适应症	I期	II期	关键性临床	近期进展
单药疗法	非小细胞肺癌	█	█		关键性临床研究首例患者入组: 2022年9月 CDE突破性治疗药物认定: 2022年12月 关键试验患者入组完成: 2023年9月
单药疗法	胰腺癌及其他实体瘤	█	█		CDE突破性治疗药物认定: 2023年8月 注册性临床研究首例患者入组: 2023年10月 数据提交至ASCO GI: 2024年
单药疗法	结直肠癌	█	█		
单药疗法	一线治疗STK-11共同突变非小细胞肺癌	█	█		中国首例患者入组: 2022年8月
单药疗法	非小细胞肺癌及其他实体瘤	█	█		
EGFR单抗(西妥昔单抗)联合疗法	结直肠癌	█	█		IIa期患者完成入组: 2023年2月 数据近期发表: 2023年JCA-AACR
SHP2抑制剂(JAB-3312)联合疗法	1L, 2L+及KRAS G12C耐药的 非小细胞肺癌	█	█		首例患者入组: 2022年5月 优选口头报告形式公布数据: 2023年欧洲肿瘤学会
PD-1单抗联合疗法	非小细胞肺癌	█	█		

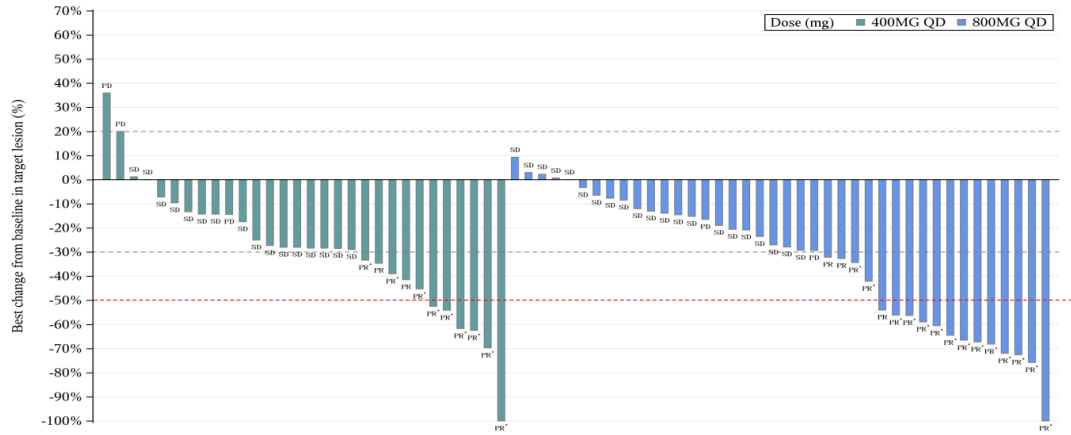
█ 全球试验 █ 中国试验

资料来源: 公司格来雷塞(JAB-21822) I/II 期临床研究进展公告, 公司官网, 公司 2022 年报, 加科思公众号, 天风证券研究所

JAB-21822 单药研究进展顺利，治疗 NSCLC 表现优异。JAB-21822 在晚期实体瘤的 I/II 期首次人体实验分为剂量爬坡和后续临床试验两个阶段。在剂量爬坡阶段，公司分别进行 QD、BID 及 TID 的剂量探索，共入组 50 例晚期实体瘤患者，通过安全性、药代动力学和初步疗效确定 2 期推荐剂量 (RP2D)，药代动力学结果显示 JAB-21822 的吸收良好，达到血药浓度峰值中位时间为 2h 并且平均半衰期为 4.99~5.54 小时，根据 E-R 分析的结果，最终选择 QD 给药进行扩展实验。在后续临床试验阶段，JAB-21822 在 NSCLC 中进

行充分的剂量-疗效对比，在 400mg QD 和 800mg QD 两个剂量组中分别入组 30、40 例 NSCLC 患者。结果显示 JAB-21822 具有良好的疗效与安全性，在 400mg QD 剂量组中，ORR 为 36.7%，其中 20%（6/30）患者的肿瘤缩小>50%，mPFS 为 5.6 月，≥3 级 TRAE 为 15.6%；在 800mg QD 剂量组中，ORR 为 42.5%，其中 32.5%（13/40）患者的肿瘤缩小>50%，mPFS 为 9.6 月，≥3 级 TRAE 为 23%，未发生 5 级药物相关 AE，导致药物停用比例为 3.3%，消化道毒性低。

图 19: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组肿瘤病灶变化情况



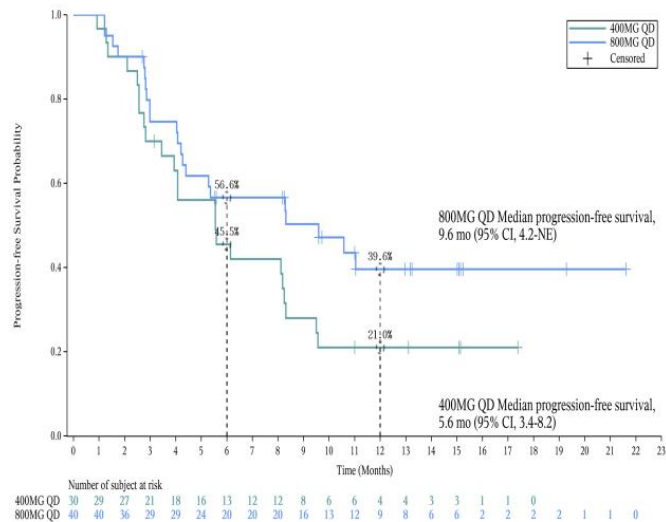
资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

表 3: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组疗效对比

	400MG QD (N=30)	800MG QD (N=40)	总共 (N=70)
部分缓解(PR)	11(36.7%)	17(42.5%)	28(40%)
疾病稳定(SD)	16(53.3%)	21(52.5%)	37(52.8%)
疾病进展(PD)	3(10%)	2(5%)	5(7.1%)
客观缓解率 ORR (CR+PR)	11(36.7%)	17(42.5%)	28(40%)
疾病控制率 DCR (CR+PR+SD)	27(90%)	38(95%)	65(92.9%)
mDOR	6.9(4.4, —)	未达到	
mPFS	5.6(3.4, 8.2)	9.6(4.2, —)	

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

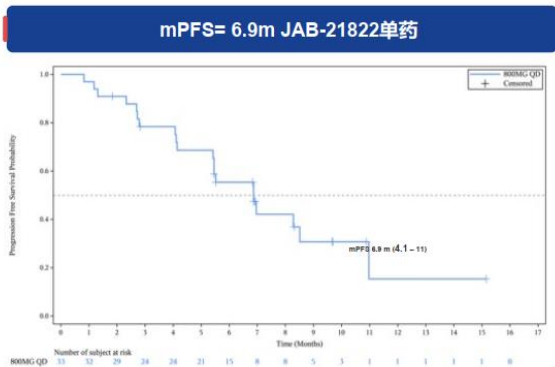
图 20: JAB-21822 400mg QD 与 800mg QD 剂量组无进展生存期



资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

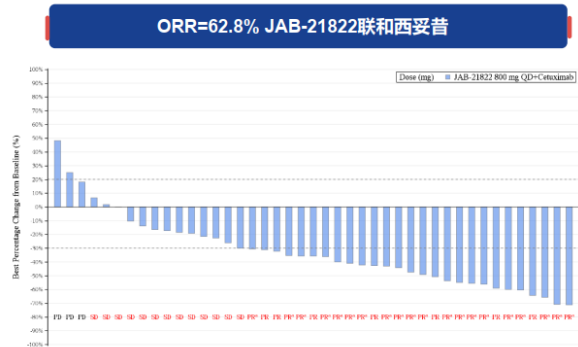
JAB-21822 单药疗效突出，联用西妥昔单抗更胜一筹。 JAB-21822 单药在晚期结直肠癌中具有很好的抗肿瘤效果，目前已入组 35 例既往接受过至少一线标准治疗的 KRAS G12C 突变的 CRC 患者，接受 800mg QD JAB-21822 治疗后，ORR 为 33.3% (11/33)，DCR 为 90.9% (30/33)，mPFS 为 6.9 个月。作为国内首个与西妥昔单抗进行联合治疗的 KRAS G12C 抑制剂，截至 2023 年 5 月 23 日，共入组 47 例已接受标准治疗失败或不耐受的 KRAS G12C 突变的晚期结直肠癌患者（既往治疗需包括包括氟尿嘧啶、奥沙利铂和/或伊立替康）。JAB-21822 与西妥昔单抗联用疗效显著，安全性良好，结果显示在 43 例可评估的患者中，ORR 为 62.8% (27/43)，DCR 为 93% (40/43)，中位无进展生存期数据尚未成熟；相关性不良事件（TARE）主要为 1-2 级，4.3% (2/47) 的患者因出现 TRAE 而终止治疗，4 名患者 (8.5%) 出现与治疗相关的严重不良反应。

图 21：JAB-21822 单药治疗 CRC 患者的无进展生存期



资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

图 22：JAB-21822 与西妥昔单抗联用临床结果瀑布图



资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

2.3. KRAS 突变市场广阔，涵盖新发患者和 PD-1 耐药双领域

JAB-21822 治疗非小细胞肺癌疗效优于竞品。 截至 2023 年 6 月，海外获批上市的 KRAS G12C 抑制剂产品仅有安进的 Sotorasib 和 Mirati 的 Adagasib。Sotorasib 的 III 期数据表明其针对 2L NSCLC 的 ORR 和 DCR 分别为 28.1%和 82.5%，mPFS 为 5.6 个月；Adagasib 的 ORR 为 42.9%，mPFS 为 6.5 个月。益方生物 D-1553 的 1/2 期数据显示其在全剂量组中的 ORR 和 DCR 分别为 40.5%和 91.9%，mPFS 达 8.2 个月。信达生物 IB1351 的 I 期数据显示全部剂量组中 ORR 和 DCR 为 61.2%和 92.5%。罗氏的 GDC-6036 的 I 期数据显示单药治疗的 mPFS 为 13.1 个月。公司的 JAB-21822 的 I/II 期结果显示 400mg QD 剂量组中 ORR 和 DCR 达 36.7%和 90%，PFS 为 5.6 个月；800mg QD 剂量组中 ORR 和 DCR 高达 42.5%和 95%，PFS 为 9.6 个月，显示出优异的疗效。

表 4：KRAS G12C 突变治疗非小细胞肺癌的在研管线临床效果对比

	Sotorasib	Adagrasib	D-1553	JAB-21822	IB1351	GDC-6036	JDQ443	LY3537982
公司	安进	Mirati	益方生物	加科思	信达	罗氏	诺华	礼来
NCT 编号	NCT04303780	NCT03785249	NCT05383898	NCT05009329	NCT05005234	NCT04449874	NCT04699188	NCT04956640
临床设计	III 期, 随机对照, 开放标签	I/II 期, 剂量拓展	I/II 期, 剂量爬坡+拓展	I/II 期, 剂量爬坡	I 期, 剂量爬坡	I 期	Ib/II, 剂量爬坡	Ia/Ib
癌种	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌
剂量 (人数)	960mg QD(N=171)	600mg BID(N=116)	全部剂量 (N=79)	800mg QD (N=40)	全部剂量 (N=67)	单药 (N=60)	全部剂量 (N=20)	未接受 KRAS G12c 抑制剂治疗, 全部剂量 (n = 5)
mPFS (月)	5.6	6.5	8.2	9.6	N/A	13.1	N/A	N/A
mOS (月)	10.6	12.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ORR	28.1%	42.9%	40.5%	42.5%	61.2%	N/A	35%	60%
DCR	82.5%	79.50%	91.9%	95%	92.5%	N/A	N/A	80%
mDOR (月)	8.6	8.5	7.1	N/A	N/A	14.0	N/A	N/A
来源	ESMO 2022	ASCO 2022	JTO 2023	公司公告	AACR 2023	NEJM	AACR 2022	AACR 2023

资料来源:《Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-smallcell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial》Adrianus Johannes de Langen,《KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation》Alexander I, 益方生物官网, 加科思官网, 信达生物官网,《Single-Agent Divarasis (GDC-6036) in Solid Tumors with a KRAS G12C Mutation》Adrian Sacher, M.D., 诺华官网,《Abstract CT028: A first-in-human phase 1 study of LY3537982, a highly selective and potent KRAS G12C inhibitor in patients with KRAS G12C-mutant advanced solid tumors》Yonina R. Murciano-Goroff 等, 天风证券研究所

JAB-21822 安全性良好, 不良反应多数为 1-2 级。在公司于 ASCO 2022 公布的 JAB-21822 安全性数据中, 所有剂量分组中最常见的不良反应(频率≥10%)有血胆红素升高、贫血、丙氨酸、转氨酶和天冬氨酸盐转氨酶增加和蛋白尿。不良反应多为 1-2 级, QD 队列与 BID 或 TID 队列相比拥有较低的 3-4 级 TRAEs。相对于其他组, 800mg 组和 400mg 组拥有较低≥3TRAE, 400mg 组≥3 级 TRAE 为 15.6%, 800mg 组≥3 级 TRAE 为 23%, 未发生 5 级药物相关 AE, 导致药物停用比例为 3.3%, 消化道毒性低。已上市 KRAS G12C 抑制剂中, Sotorasib 有 98%患者出现治疗相关不良反应, 72%出现 3 不良反应, 7%出现 4 级不良反应, 停药率为 10%; Adagrasib 治疗相关不良反应发生率为 97.4%, 其中 53%为 1 或 2 级, 43%为 3 级或以上 (含 2 例 5 级), 停药率为 6.9%。

表 5：JAB-21822 与同类产品安全性对比

药物名称	JAB-21822	Sotorasib	Adagrasib	Garsorasib (D-1553)	IBI351 (GFH925)
临床试验	I/II 期	III 期	注册性临床	I/II 期	I 期
安全性分析集样本量	125	169	116	79	67
所有不良事件发生率	82.4%	98%	97.4%	94.9%	94.0%
CTCAE 3-4 级发生率	21.6%	Grade3: 43% Grade4: 7%	43%	38.0%	31.3%
严重不良事件发生率	24%	22%	/	/	/
导致终止治疗的不良事件发生率	6.4%	10%	6.9%	1.3%	0

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，医药魔方公众号，益方生物官网、信达生物制药官网，《Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial》Adrianus Johannes de Langen 等，天风证券研究所

表 6：JAB-21822 单药各剂量安全性

	总计 N=125		200mg QD (N=5)		400mg QD (N=32)		800mg QD (N=61)		400mg BID (N=12)		400mg TID (N=15)	
	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级	总计	3-4 级
AE	103 (82.4%)	27 (21.6%)	3 (60.0%)	0	24 (75.0%)	5 (15.6%)	51 (83.6%)	14 (23.0%)	12 (100%)	5 (41.7%)	13 (86.7%)	3 (20.0%)
血红蛋白升高	58 (46.4%)	3 (2.4%)	2 (40.0%)	0	9 (28.1%)	0	25 (41.0%)	2 (3.3%)	10 (83.3%)	0	12 (80.0%)	1 (6.7%)
贫血	46 (36.8%)	5 (4.0%)	1 (20.0%)	0	9 (28.1%)	1 (3.1%)	23 (37.7%)	2 (3.3%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)
结合胆红素升高	27 (21.6%)	3 (2.4%)	0	0	1 (3.1%)	0	14 (23.0%)	1 (1.6%)	6 (50.0%)	0	6 (40.0%)	2 (13.3%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	25 (20.0%)	5 (4.0%)	0	0	11 (34.4%)	0	7 (11.5%)	2 (3.3%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
丙氨酸氨基转移酶升高	21 (16.8%)	3 (2.4%)	0	0	6 (18.8%)	0	8 (13.1%)	0	4 (33.3%)	2 (16.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)
蛋白尿	17 (13.6%)	0	0	0	4 (12.5%)	0	6 (9.8%)	0	4 (33.3%)	0	3 (20.0%)	0
白细胞计数下降	18 (14.4%)	4 (3.2%)	0	0	1 (3.1%)	0	12 (19.7%)	3 (4.9%)	3 (25.0%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
中性粒细胞计数下降	15 (12.0%)	8 (6.4%)	0	0	1 (3.1%)	0	11 (18.0%)	5 (8.2%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血非结合胆红素升高	17 (13.6%)	1 (0.8%)	0	0	1 (3.1%)	0	7 (11.5%)	0	5 (41.7%)	0	4 (26.7%)	1 (6.7%)

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，天风证券研究所

JAB-21822 联合疗法针对晚期结直肠癌进展迅速，联合用药数据疗效优越。目前全球范围内针对结直肠（CRC）的 KRAS G12C 抑制剂产品主要有公司 JAB-21822 单药/联用、安进 Sotorasib 单药/联用、益方生物 D-1553 单药、信达生物 IBI351。JAB-21822 正在中美两国同步开展单药及联合用药临床研究，均处于临床 I/II 期，单药疗法结果显示，在 33 例可评估的患者中，ORR 为 33.3%，确认 ORR 为 30.3%，DCR 为 90.9%，mPFS 为 6.9 个月；联合疗法结果显示，在 43 例可评估的患者中，ORR 为 62.8%，确认 ORR 为 51.2%，DCR 为 93%，中位无进展生存期数据尚未成熟。Sotorasib 的 II 期数据表明其 ORR 和 DCR 分别为 9.7%和 82.3%，mPFS 为 4.0 个月；Adagrasib 的 ORR 为 19%，DCR 为 86%，mPFS 为 5.6 个月；益方生物 D-1553 的 I/II 期数据显示其 ORR 和 DCR 分别为 20.8%和 95.8%，mPFS 为 7.62 个月；信达生物 IBI351 的 I 期数据显示全部剂量组中 ORR 和 DCR 为 47.5%和 85.00%。

表 7：KRAS G12C 突变治疗结直肠癌的在研管线临床效果对比

公司	益方生物	信达生物	安进	安进	MIRATI	MIRATI	加科思	加科思	罗氏
药物名称	D-1553	IBI351	Sotorasib	Sotorasib	adagrasib	adagrasib	JAB-21822	JAB-21822	GDC-6036
临床登记号	NCT04585035	NCT05005234 NCT05497336	NCT04185883	NCT04185883 (Sotorasib+帕尼单抗+化疗)	NCT03785249	NCT03785249 (adagrasib+西妥昔单抗)	NCT05009329	NCT05194995 (JAB-21822+西妥昔单抗)	NCT04449874 (GDC-6036+西妥昔单抗)
临床阶段	临床 I/II 期	临床 I 期	临床 II 期	临床 I/II 期	临床 I/II 期	临床 I/II 期	临床 I/III 期	临床 Ib/II 期	临床 Ib 期
患者数量	24	45	62	40	44	32	35	47	29
瘤种	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌	结直肠癌
靶点	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C	KRAS G12C
既往治疗线数	中位数为 2 线，范围 1-6 线	66.7%的患者大于等于 2 线	中位数为 3 线	中位数为 2 线，范围 1-6 线	中位数为 3 线，范围 1-9 线	中位数为 3 线，范围 1-8 线	中位数为 3 线，范围 1-8 线	中位数为 2 线，范围 1-4 线	中位数为 2 线，范围 1-8 线
mPFS	7.62	/	4.0	5.7	5.6	6.9	6.9	/	/
ORR	20.8% (5/24)	47.5% (19/40)	9.7% (6/62)	30% (12/40)	19% (8/43)	46% (13/28)	30.3% (10/33)	51.2% (22/43)	62% (18/29)
DCR	95.80%	85.0%	82.3% (51/62)	93% (37/40)	86% (37/43)	100% (28/28)	90.9% (30/33)	93% (40/43)	/
TRAE	50.00%	88.90%	97%	97.0%	93%	100%	/	/	100%

s	(12/24)	(40/45)	(60/62)	(32/33)	(41/44)			
AE(≥3级)	8.33% (2/24)	20.00% (9/45)	11.29% (7/62)	45.5% (15/33)	34% (15/44)	16% (5/32)	/	/
								38% (11/29)

资料来源：公司格来雷塞（JAB-21822）I/II 期临床研究进展公告，《Safety and efficacy of D-1553 in KRAS G12C-mutated colorectal cancer: Results from a phase I/II study》Dan-yun Ruan, 《Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial》Marwan G Fakh, 《Efficacy and safety of IBI351 (GFH925) monotherapy in metastatic colorectal cancer harboring KRASG12C mutation: Preliminary results from a pooled analysis of two phase I studies.》Ying Yuan 等，天风证券研究所

JAB-21822 研发进度处于全球 KRAS G12C 抑制剂第一梯队。截止 2024 年 1 月，全球有多款在研 KRAS 抑制剂，除已在海外上市的 Sotorasib 和 Adagrasib，益方生物 D-1553、信达生物 IBI351 处于申请上市阶段，公司 JAB-21822 处于注册性临床阶段。KRAS G12D 抑制剂、KRAS G12V 抑制剂在研药物相对较少，在研 KRAS G12D 抑制剂中，Mirati 公司 MRTX1133 和恒瑞医药 HRS-4642 进展相对较快，目前已进入临床试验阶段。公司管线布局覆盖多种 KRAS 抑制剂，包括 KRAS G12C 抑制剂 JAB-21822，KRAS G12D 抑制剂 JAB-22000，KRAS G12V 抑制剂 JAB-23000，以及口服泛 KRAS 抑制剂 JAB-23400，其中 KRAS G12C 抑制剂 JAB-21822 进展最快，处于 II 期关键临床试验；泛 KRAS 抑制剂 JAB-23400 可同时抑制 KRAS 的活性及非活性状态，并对 HRAS、NRAS 具有选择性，公司预计将于 2024H1 年提交 IND 申请。

表 8：全球部分在研 KRAS 抑制剂（截至 2024 年 1 月）

药物类型	药物名称	企业名称	研发阶段	适应症
KRAS G12C 抑制剂	JAB-21822	加科思	II 期关键临床	携带 KRAS G12C 突变的实体瘤
	IBI351(GFH925)	劲方医药/信达生物	申请上市	携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC、结直肠癌等
	D-1553	益方生物	申请上市	携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC、结直肠癌等实体瘤
	JDQ443	诺华	III 期临床	携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC 等实体瘤
	GDC-6036	罗氏	III 期临床	转移性 NSCLC、结直肠癌等
	LY3537982	礼来	III 期临床	携带 KRAS G12C 突变的实体瘤
	GH35	勤浩医药	II 期临床	携带 KRAS G12C 突变的实体瘤
	YL-15293	瓊黎药业	I/II 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
	ZG19018	泽璟制药	I/II 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
	BPI-421286	贝达药业	I 期临床	携带 KRAS G12C 突变的不可切除、局部晚期或转移性实体瘤
KRAS G12D 抑制剂	D3S-001	德昂济医药	I 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
	MRTX1133	Mirati	I/II 期临床	胰腺癌、结直肠癌等
	HRS-4642	恒瑞医药	I 期临床	携带 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤
KRAS G12V 抑制剂	JAB-22000	加科思	临床前	胰腺癌、结直肠癌、NSCLC 等
	JAB-23000	加科思	临床前	肿瘤
泛 KRAS 抑制剂	JAB-23400	加科思	临床前	结直肠癌等
	RMC-6236	Revolution	I 期临床	RAS 突变驱动的肿瘤

资料来源：药渡 Daily 公众号，智慧芽新药数据库，公司官网等，天风证券研究所

2.4. 格来雷塞全球销售收入测算

格来雷塞是加科思自主研发的 KRAS G12C 变构抑制剂，初步临床效果积极，是潜在的同类最佳分子之一。格来雷塞可作为单药用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌等实体瘤，与 SHP2i、EGFRi、PD-1 单抗联合用药，有望实现更优疗效，以及克服继发性耐药，首个进入注册性临床的适应症为 NSCLC 的单药治疗。我们预计格来雷塞于中国上市后前三年即 2025-2027 收入 5.94 亿元/7.02 亿元/11.38 亿元，于海外地区上市后前三年即 2027-2029 收入 1.72 亿元/3.43 亿元/5.98 亿元，我们预计 2025-2027 格来雷塞全球市场收入 5.94 亿元/7.02 亿元/13.11 亿元。

NSCLC 适应症关键假设：

(1) NSCLC 患者人数：根据弗若斯特沙利文预测中国 NSCLC 患者人数于 2019 年达到 76.1 万人，将于 2024 年达到 88.4 万人，2019-2024 年 CAGR 为 3.05%，2030 年达到

104.2 万人，2024-2030CAGR 为 2.77%。其中约 55% 的患者初诊时为晚期，KRAS G12C 突变占 NSCLC 患者比例约为 11%。

(2) 上市时间：格来雷塞针对非小细胞癌的 II 期关键性临床试验已于 2022 年 9 月在中国获批并启动，并于 2023 年 9 月完成全部患者入组，针对非小细胞癌症单药疗法计划于 2024H1 提交 NDA，一般上市审批需要半年到两年左右时间，我们预计格来雷塞针对 NSCLC 适应症的上市申请将于 2025 年获批。

(3) 市占率：目前国外已上市两款 KRAS G12C 抑制剂，分别为安进的 Sotorasib 和 Mirati Therapeutics 的 Adagrasib。国内尚无 KRAS G12C 抑制剂上市，包括公司格来雷塞在内的多款 KRAS 抑制剂正处于临床试验状态，公司格来雷塞有望凭借良好的疗效和安全性成为 KRAS G12C 抑制剂领域的有力竞争者，我们预计国内市占率峰值有望达到 20%。

(4) 治疗费用：目前已上市的 Adagrasib 美国售价为 13.5 万元/月，Sotorasib 美国售价为 14.5 万元/月，假设格来雷塞中国首次上市价格为 60 万元/年（5 万元/月），预计 2025 年能够参与医保谈判，2026 年医保谈判结果执行后开始降价，进入医保后价格下降为 25 万元/每年，并逐年小幅下降。

表 9：格来雷塞 NSCLC 适应症市场销售收入测算

中国	2019	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
NSCLC (万人)	76.1	78.42	80.81	83.28	85.82	88.44	90.88	93.40	95.99	98.65	101.38	104.19
患病增长率		3.05%	3.05%	3.05%	3.05%	3.05%	2.77%	2.77%	2.77%	2.77%	2.77%	2.77%
新增患者数量 (万人)		2.28	2.35	2.42	2.49	2.78	2.48	2.55	2.62	2.69	2.77	2.65
进展比例	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%
KRAS G12C 突变概率	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%	11.00%
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	8.37	8.62	8.88	9.15	9.42	9.73	10.00	10.28	10.57	10.86	11.17	11.46
格来雷塞份额							2.00%	5.00%	8.00%	11.00%	15.00%	20.00%
90%研发成功率							90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%
治疗时长 (月)							12	12	12	12	12	12
治疗费用 (万元/年)							60.00	25.00	23.50	22.09	20.76	19.52
yoy								-58%	-6%	-6%	-6%	-6%
销售额 (亿元)							5.94	6.36	9.83	13.05	17.19	22.15

资料来源：公司招股说明书，弗若斯特沙利文，天风证券研究所

CRC 适应症关键假设：

(1) CRC 患者人数：根据弗若斯特沙利文预测中国 CRC 患者人数于 2019 年达到 44 万人，将于 2024 年达到 51 万人，2019-2024 年 CAGR 为 3.00%，2030 年达到 59.90 万人，2024-2030CAGR 为 2.71%。其中晚期 CRC 患者比例约为 60%，KRAS G12C 突变占 CRC 患者比例约为 3.30%。

(2) 上市时间：2023 年 2 月，JAB-21822 与西妥昔单抗针对结直肠癌患者的 IIa 期联合临床试验患者入组完成，注册性临床将于 2023H2 获批。根据研发进度，注册性临床需要 2-3 年时间，我们预计格来雷塞针对 CRC 适应症的中国上市申请将于 2026 年获批，全球其他地区上市申请将于 2027 年获批。

(3) 市占率：目前国外已上市两款 KRAS G12C 抑制剂，分别为安进的 Sotorasib 和 Mirati Therapeutics 的 Adagrasib。国内尚无 KRAS G12C 抑制剂上市，包括公司格来雷塞在内的多款 KRAS 抑制剂正处于临床试验状态，公司格来雷塞有望凭借良好的疗效和安全性成为 KRAS G12C 抑制剂领域的有力竞争者，我们预计国内市占率峰值有望达到 20%。

(4) 治疗费用：目前已上市的 Adagrasib 美国售价为 13.5 万元/月，Sotorasib 美国售价为 14.5 万元/月，假设格来雷塞中国首次上市价格 60 万元/年，2026 年进入医保后价格

下降为 25 万元/每年，并逐年小幅下降。

表 10：格来雷塞 CRC 适应症市场销售收入测算

中国	2019	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
CRC (万人)	44	45.32	46.68	48.08	49.52	51.01	52.39	53.80	55.25	56.74	58.28	59.90
患病增长率		3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.79%
新增患者数量 (万人)		1.32	1.36	1.40	1.44	1.49	1.38	1.41	1.45	1.49	1.53	1.62
进展比例	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
KRAS G12C 突变概率	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	1.45	1.50	1.54	1.59	1.63	1.68	1.73	1.78	1.82	1.87	1.92	1.98
格来雷塞份额								2.00%	5.00%	9.00%	14.00%	20.00%
90%研发成功率								90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%
治疗时长 (月)								12	12	12	12	12
治疗费用 (万元/年)								25.00	23.50	22.09	20.76	19.52
yoy									-6%	-6%	-6%	-6%
销售额 (亿元)								0.48	1.16	2.01	3.02	4.17

资料来源：公司招股说明书，弗若斯特沙利文，天风证券研究所

PDAC 适应症关键假设：

(1) PDAC 患者人数：根据弗若斯特沙利文预测中国 PDAC 患者人数于 2019 年达到 10.8 万人，将于 2024 年达到 12.7 万人，2019-2024 年 CAGR 为 3.29%，2030 年达到 15.2 万人，2024-2030CAGR 为 3.04%；全球其他地区 PDAC 患者人数于 2019 年达到 36.4 万人，将于 2024 年达到 41.5 万人，2019-2024 年 CAGR 为 2.66%，2030 年达到 48.7 万人，2024-2030CAGR 为 2.70%。其中约 80% 的患者初诊时为中晚期，KRAS G12C 突变占 PDAC 患者比例约为 1.90%。

(2) 上市时间：2023 年 7 月，格来雷塞在中国获批开展单药治疗胰腺癌的注册性临床，并于 2023 年 9 月启动，成为全球首个获批开展的靶向 KRAS G12C 治疗 PDAC 的注册性临床。我们预计格来雷塞针对 NSCLC 适应症的上市申请将于 2026 年获批。

(3) 市占率：目前国外已上市两款 KRAS G12C 抑制剂，分别为安进的 Sotorasib 和 Mirati Therapeutics 的 Adagrasib。国内尚无 KRAS G12C 抑制剂上市，包括公司格来雷塞在内的多款 KRAS 抑制剂正处于临床试验状态，公司格来雷塞有望凭借良好的疗效和安全性成为 KRAS G12C 抑制剂领域的有力竞争者，我们预计国内市占率峰值有望达到 30%，海外市占率峰值有望达到 10%。

(4) 治疗费用：目前已上市的 Adagrasib 美国售价为 13.5 万元/月，Sotorasib 美国售价为 14.5 万元/月，假设格来雷塞中国首次上市价格 60 万元/年，2026 年进入医保后价格下降为 25 万元/每年，并逐年小幅下降；国外其他地区售价为 20 万美金/年 (140 万元/年)，并逐年小幅下降。

表 11：格来雷塞 PC 适应症市场销售收入测算

	2019	2020	2021	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国												
PC (万人)	10.8	11.16	11.52	11.90	12.30	12.70	13.08	13.47	13.88	14.29	14.72	15.20
患病增长率		3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.27%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.24%
新增患者数量 (万人)		0.36	0.37	0.38	0.39	0.40	0.38	0.39	0.40	0.42	0.43	0.48
进展比例	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
KRAS G12C 突变概率	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	0.21	0.21	0.22	0.23	0.23	0.24	0.25	0.26	0.26	0.27	0.28	0.29
格来雷塞份额								4.00%	9.00%	15.00%	22.00%	30.00%
90%研发成功率								90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	90.00%
治疗时长 (月)								12	12	12	12	12

治疗费用 (万元/年)									25.00	23.50	22.09	20.76	19.52
yoy										-6%	-6%	-6%	-6%
销售额 (亿元)									0.18	0.40	0.65	0.92	1.22
全球其他地区													
PC (万人)	36.4	37.37	38.36	39.38	40.43	41.50	42.62	43.77	44.95	46.17	47.41	48.70	
患病增长率		2.66%	2.66%	2.66%	2.66%	2.65%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.70%	2.71%	
新增患者数量 (万人)		0.97	0.99	1.02	1.05	1.07	1.12	1.15	1.18	1.21	1.25	1.29	
进展比例	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	
KRAS G12C 突变概率	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	1.90%	
NSCLC KRAS G12C 突变人数 (万人)	0.69	0.71	0.73	0.75	0.77	0.79	0.81	0.83	0.85	0.88	0.90	0.93	
格来雷塞份额									2.00%	4.00%	7.00%	10.00%	
90%研发成功率									90.00%	90.00%	90.00%	90.00%	
治疗时长 (月)									12	12	12	12	
治疗费用 (万元/年)									140.00	135.80	131.73	127.77	
yoy										-3%	-3%	-3%	
销售额 (亿元)									1.72	3.43	5.98	8.51	

资料来源：公司招股说明书，弗若斯特沙利文，天风证券研究所

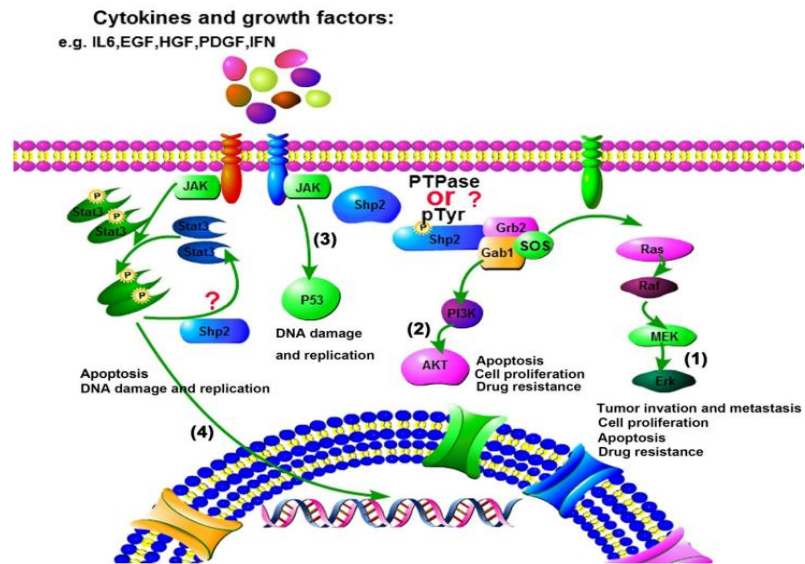
3. JAB-3312：SHP2 抑制剂临床进度跻身全球第一梯队

JAB-3312 是目前唯一的第二代 SHP2 抑制剂。公司自主研发的 JAB-3312 是全球第二个获得美国 FDA 批准进入临床开发的 SHP2 变构位点抑制剂，活性比第一代分子强 20 倍，并已获得美国 FDA 用于食道癌（包括食管鳞癌）治疗的孤儿药认定。截至 2023 年 6 月，JAB-3312 的单药临床试验已确定 MTD 及 II 期临床 RP2D，JAB-3312 与 KRAS G12C 抑制剂联用的临床试验已进入 IIa 期，与 PD1、EGFR 抑制剂的联用 I/IIa 期临床试验仍在进行中。公司的第二代抑制剂 JAB-3312 与 RevMed、诺华等公司的第一代抑制剂相比，用药剂量更小，并且可以采用非间歇性给药模式，具备提升药效和降低毒性等优势，具备更高成药性的可能，有望在同类竞争产品中脱颖而出。

3.1. 传统 SHP2 催化抑制剂不可成药，变构抑制剂突破技术瓶颈

SHP2 是一类具有突出致癌功能的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶。含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SHP2) 是一类由原癌基因 PTPN11 编码的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶，属于蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 家族。SHP2 由 593 个氨基酸残基组成，结构相对保守，其 N 端由两个 SH2 结构域 (N-SH2 和 C-SH2) 和一个具有催化活性的 PTP 结构域组成，C 端包含两个 p-Tyr 位点 (Y542 和 Y580) 和一个富含脯氨酸的基序。SHP2 在调节生长因子、激素、细胞因子和细胞粘附分子的生物反应中至关重要，是控制发育过程和造血功能的信号转导途径的关键组成部分，在多种不同的组织类型中表达，包括大脑、脂肪、甲状腺、心脏、肾上腺、肾脏和子宫内膜等。

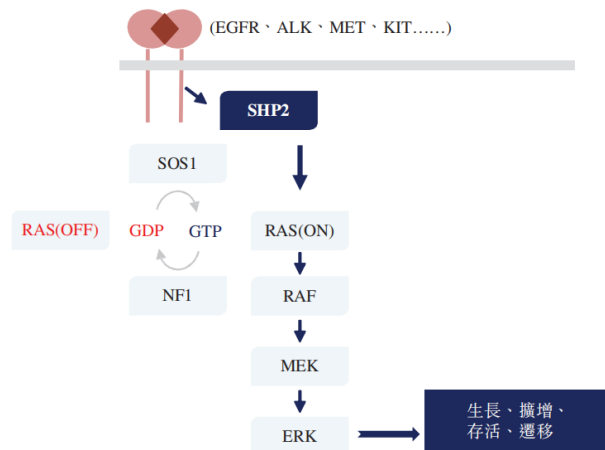
图 23：SHP2 的信号和功能示意图



资料来源:《Functions of Shp2 in cancer》Jie Zhang 等, 天风证券研究所

SHP2 在 RAS 信号通路中具有中心节点作用，有助于克服旁路耐药性。 SHP2 在人体内广泛表达，是受体酪氨酸激酶（RTK）信号通路的下游效应分子，通过活化各种细胞因子和生长因子受体调控 RAS-MAPK, PI3K-AKT, JAK-STAT 等信号通路，参与细胞增殖、分化、迁移和代谢。此外，SHP2 还是程序性细胞死亡 1（PD-1）和 T/B 淋巴细胞衰减免疫检查点通路的重要中介。RTK 过度激活将直接导致下游多条信号通路过强，驱动癌症发生发展，而 SHP2 是连接 RTK 和下游多条信号通路的关键节点，是致癌途径的必经之处，抑制 SHP2 可产生明显的抗肿瘤效果。SHP2 抑制剂与靶向 RTK（如 EGFR 和 ALK）和 RAS 信号通路下游节点的各种疗法联用能提高肿瘤对靶向治疗的敏感性，有助于克服肿瘤细胞的旁路耐药性。

图 24：SHP2 在 RAS 信号通路中的调节机制



资料来源: 公司招股说明书, 天风证券研究所

SHP2 处于动态平衡状态，基因突变后增强活性。 研究发现 SHP2 既可以作为磷酸酶发挥显著的致癌功能，也可以以环境依赖的方式作为肿瘤抑制因子。在非活性状态下，SHP2 蛋白的 PTP 域和 N-SH2 结构域之间相互作用，抑制 SHP2 蛋白的活性，限制底物进入催化位点。在生长因子或细胞因子的刺激下，SHP2 通过其 SH2 结构域与磷酸酪氨酸位点结合而被招募，使 SHP2 发生构象变化暴露出催化位点，从而实现 SHP2 的准确催化活化，进而激活下游信号通路。N-SH2 结构域是 SHP2 的变构调节剂，并在其激活中起核心作用，通常野生型 SHP2 在非活性构象和活性构象之间维持动态平衡。然而 PTPN11 基因的突变打破了这种平衡，并影响 SHP2 磷酸酶的活性。PTPN11 基因可发生两种形式的突变：功能获得（GOF）和功能丧失（LOF）突变。GOF 突变通过减少 N-SH2 和 PTP 结构域之间的相互作用来增加 SHP2 的磷酸酶活性，并促进野生型 SHP2 中催化口袋的底物结合能

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/458106035037006027>