



2021年4月6日

分析师：陈梦洁

执业编号：S0300520100001  
电话：010-64814022  
邮箱：chenmengjie@y kzq.com

## 行业表现对比图（近 12 个月）



资料来源：聚源

## 近期报告

《【粤开医药深度】HER2 ADC 渐入收获期，星辰大海，砥砺前行》2021-03-13

《【粤开医药行业周报】带量采购步入深水区，头孢氨苄联盟地区集采预热》2021-03-22

《【粤开医药深度】ADC 药物蓄势待发，积跬致远，琢玉成器》2021-03-25

《【粤开医药行业周报】冠脉扩张球囊联盟集采价格出炉，低毛利时代开启》2021-03-29

## 医药生物

## 【粤开医药深度】双抗深度报告(一)：双抗概念、分类及技术平台梳理

## 投资要点

## 双特异性抗体概念

**双特异性抗体** (bsAb, Bispecific Antibody) 拥有两种特异性抗原结合位点，可以同时与靶细胞与功能细胞相互作用，进而增强对靶细胞的杀伤。双特异性抗体在自然界并不存在，需要通过重组 DNA 技术或细胞融合技术人工制备。

与单克隆抗体相比，**双抗增加了一个特异性抗原结合位点**，因而特异性更强、可较准确靶向肿瘤细胞并降低脱靶毒性，但双抗药物开发复杂性和技术壁垒更高，对于技术平台和靶点选择的适配性要求也有所提高。

## 双特异性抗体分类

双特异性抗体通常可分为**有 Fc 区的 IgG 样双抗**和**无 Fc 区的非 IgG 样双抗**。Fc 片段的存留与双抗药物的渗透性、半衰期、稳定性、免疫原性等密切相关。

**具有 Fc 区域的 IgG 样双抗**为通过将两种特异性结合单元结合在单个多肽中或使用单个 HL 对，得到基于片段的 Fc 融合蛋白格式抗体片段和常规抗体分子融合的形式。其优点主要包括 FcRn 的再循环机制提升药物半衰期和 ADCC、CDC、ADCP 作用，缺点在于存在轻重链错配问题等。

**无 Fc 区域的非 IgG 样双抗**是将多个抗体片段结合在一个没有 Fc 区域的分子上的双抗。其优点主要包括组织穿透能力强，结构简单，缺乏 Fc 片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低等，但存在半衰期较短的不足。

## 双特异性抗体平台

**单抗看靶点，双抗看平台**。针对 IgG 样双抗的**轻重链错配问题**，全球制药巨头纷纷设计出双抗技术平台，以应对重链、轻链错配的问题。针对有 Fc 片段的 IgG 样双抗，国外技术平台主要包括罗氏的 KiH 平台、CrossMab 平台等，国内技术平台主要包括友芝友的 YBODY 平台、岸迈生物的 FIT-ig 平台等。

针对非 IgG 样双抗**半衰期较短**的问题，制药巨头纷纷推出了不同的技术平台，如安进的 BiTE 平台通过 Fc 融合蛋白提升药物半衰期、Affimed 公司的 TandAbs 平台通过提升双抗分子量延长半衰期、赛诺菲的 Nanobody 平台通过白蛋白融合延长药物半衰期。

## 研究背景及概况

双抗药物是抗体类药物发展的一个重要方向，目前我国领先双抗产品已陆续进入临床 II、III 期，双抗时代即将开启。本篇报告是我们双抗系列深度报告的第一篇，之后我们将陆续推出产品研究、标的研究、投资机会梳理等深度报告。

## 风险提示

药物研发不及预期，研发同质化风险



## 目 录

一、双特异性抗体的概念.....	4
二、双特异性抗体的分类.....	5
(一) 具有 Fc 区域的 IgG 样双抗.....	5
(二) 缺少 Fc 区域的 IgG 样双抗.....	6
三、有 Fc 片段的 IgG 样双抗平台——链错配问题.....	7
(一) Knob-in-Hole ( KiH ) 平台——解决重链错配问题.....	9
(二) CrossMab 平台——解决重/轻链间的错配问题.....	9
(三) YBODY 平台——引入 scFv 形成异源二聚体.....	10
(四) DVD-Ig 平台——N 端连接 VL、VH 结构域.....	11
(五) FIT-Ig 平台——靶点适应性大幅提升.....	11
(六) HCAb 和 HBICE 平台——不含轻链的设计.....	12
四、缺少 Fc 片段的 IgG 样双抗平台——半衰期问题.....	13
(一) HLE BiTE 平台——通过 Fc 融合提升半衰期.....	13
(二) DART 平台——通过增加 Fc 结构提升半衰期.....	14
(三) TandAbs 平台——通过提升双抗分子量延长半衰期.....	15
(四) Bi-Nanobody 平台——通过白蛋白融合延长半衰期.....	16
五、风险提示.....	17

## 图表目录

图表 1：双抗的作用机理.....	4
图表 2：有 Fc 区的 IgG 样双抗和无 Fc 区的非 IgG 样双抗对比.....	5
图表 3：FcRn 再循环机制.....	5
图表 4：具有 Fc 区域的 IgG 样双抗.....	6
图表 5：无 Fc 区域的非 IgG 样双抗.....	7
图表 6：双特异性抗体结构.....	7
图表 7：重链、轻链存在错配现象.....	8
图表 8：有 Fc 片段的 IgG 样双抗技术平台.....	8
图表 9：KiH 示意图.....	9
图表 10：KiH 与 CrossMab 技术.....	10
图表 11：YBODY 作用机制.....	10
图表 12：DVD-Ig 双抗分子示意图.....	11
图表 13：FIT-Ig 双抗分子示意图.....	11
图表 14：HBICE 分子结构.....	12
图表 15：无 Fc 片段的非 IgG 样双抗技术平台.....	13
图表 16：Blincyto 作用机制.....	13
图表 17：BiTE 双抗分子示意图.....	14
图表 18：BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图.....	14
图表 19：DART 双抗分子示意图.....	14

图表 20 : TandAbs 双抗分子.....	15
图表 21 : TandAbs 双抗作用机理示意图.....	15
图表 22 : Nanobody 分子示意图.....	16
图表 23 : Nanobody 与白蛋白结合示意图.....	16

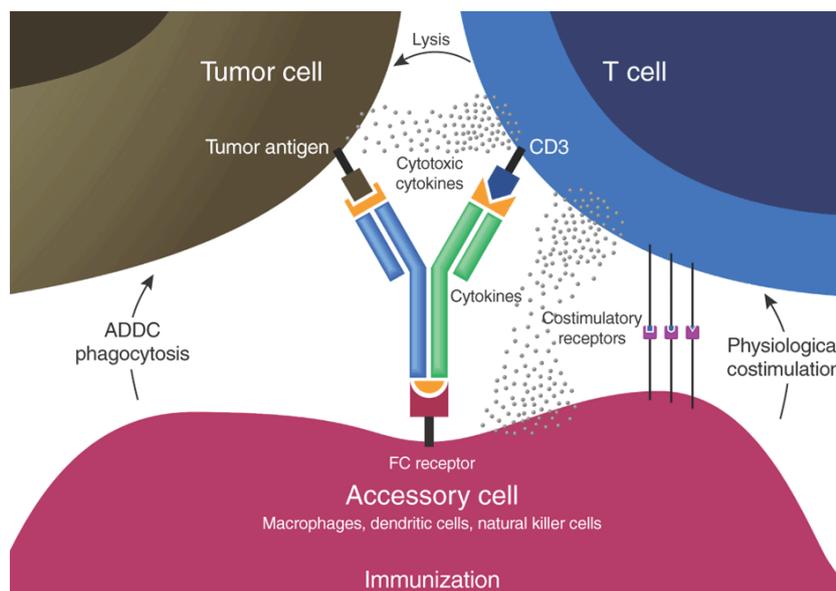


## 一、双特异性抗体的概念

单克隆抗体因其特异性靶向分子的能力，在癌症治疗中已发展成为一种关键和有效的治疗方式。但是，由于肿瘤复杂的疾病发病机制，针对单一靶点的单克隆抗体难以表现出足够的治疗效果。在这一背景下，双抗应运而生。

**双特异性抗体**（bsAb，Bispecific Antibody）是新型的第二代抗体，拥有两种特异性抗原结合位点，可以同时与靶细胞与功能细胞（一般为 T 细胞）相互作用，进而增强对靶细胞的杀伤。CD3 靶点是双抗开发中较早切入的靶点方向，可与 T 细胞上 TCR 结合形成受体复合物激活 T 细胞，实现 T 细胞重定向。根据 Nature Review Drug Discovery 统计，截至 2019 年 3 月，超过一半的在研双抗均选择 CD3 作为靶点之一。

图表1：双抗的作用机理



资料来源：lookfordiagnosis、粤开证券研究院

与**单克隆抗体**相比，双抗增加了一个特异性抗原结合位点，因而特异性更强、更能准确靶向肿瘤细胞并降低脱靶毒性，但双抗药物的开发复杂性更高，技术壁垒更高，对于技术平台和靶点选择的适配性要求更高。具体而言，双抗主要存在三大优势，包括：

- （1）两个抗原结合位点可以结合肿瘤细胞和免疫细胞，重新定向免疫细胞，将免疫细胞募集至肿瘤细胞周围，增强对肿瘤的杀伤力；
- （2）可以同时阻断两种不同的信号通路从而增强细胞杀伤毒性；
- （3）与两种不同的细胞表面抗原结合后，相对而言可能潜在增加结合特异性，降低脱靶等引起的副作用。

与**单抗联合疗法**相比，双抗在提升疗效的同时，有望进一步降低不良事件发生。单克隆抗体的联合疗法，如同时使用 PD-1 单抗纳武利尤单抗和 CTLA-4 单抗伊匹单抗，能获得较单一单抗疗法更佳的疗效，但是严重不良事件的发生概率更高。而在双抗的临床研究中，数据显示双抗不但可保持单抗联合疗法的更佳疗效，且不良事件发生下降。

双抗不良事件发生较单抗联合疗法降低的原因或在于**机制的不同**，双抗是新的分子形态，可能改善单抗药物联用部分肿瘤仍然不应答现象。而协同效应是双抗药物最关键的依据，协同意味着双抗药物可能产生单抗联用不具备的生物学功能，这一作用须在早

期的分子和细胞水平上得以验证。如岸迈生物的 EGFR/cMET 双抗靶向 EGFR 突变的非小细胞肺癌，这类癌症的耐药机制主要为 EGFR 产生新的突变及 cMET 的扩增激活。因此，靶向 EGFR/cMET 的双抗或有助于进一步解决耐药问题。

## 二、双特异性抗体的分类

Fc 片段是天然抗体分子存在的基本结构单元，但由于双抗是通过重组 DNA 或细胞融合技术制备，结构较单抗更加多样化。根据双抗是否含有 Fc 区域，通常可分为两类：（1）有 Fc 区的 IgG 样双抗和（2）无 Fc 区的非 IgG 样双抗。实际上，在双抗药物的研发中，Fc 片段的存留值得重点关注，因为其与双抗药物的渗透性、半衰期、稳定性、免疫原性等密切相关。

**图表2：有 Fc 区的 IgG 样双抗和无 Fc 区的非 IgG 样双抗对比**

	有 Fc 区的 IgG 样双抗	无 Fc 区的非 IgG 样双抗
代表平台	KiH、CrossMAB、DVD-ig、Orthogonal Fab IgG	BiTE、Nanobody、DART
代表药物	Catumaxomab	Blincyto
优势	CMC： 溶解度较好；稳定性较高  疗效： 半衰期较长； Fc 介导的 ADCC、CDC 和 ADCP 作用，临床治疗潜力更大	CMC： 分子量小；成本较低；产量较高  疗效： 缺乏 Fc 片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低； 渗透率高，实体瘤潜在治疗
不足	渗透性差；生产复杂；纯化复杂	半衰期短，须频繁用药，患者依从性差

资料来源：佰傲谷 BioValley、粤开证券研究院

### （一）具有 Fc 区域的 IgG 样双抗

**具有 Fc 区域的 IgG 样双抗**为通过将两种特异性结合单元结合在单个多肽中或使用单个 HL 对，得到基于片段的 Fc 融合蛋白格式抗体片段和常规抗体分子融合的形式。典型的具有 Fc 区域的 IgG 样双抗平台如罗氏的 KiH 平台、CrossMab 平台、艾伯维的 DVD-ig 平台、礼来的 Orthogonal Fab IgG 平台等。

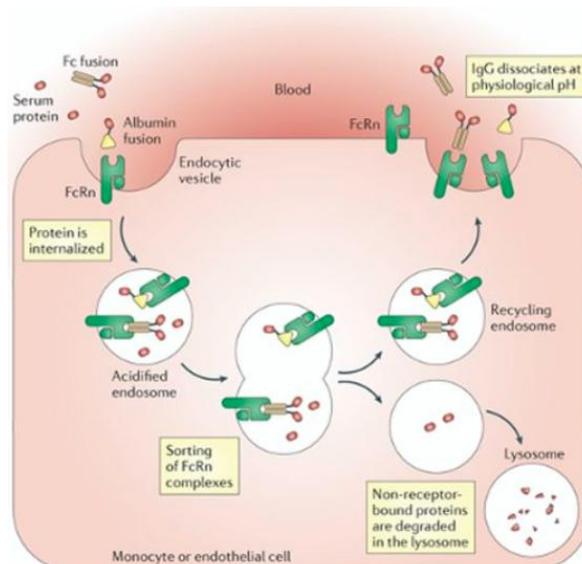
具有 Fc 区域的 IgG 样双抗的**优点**包括：

1) 新生儿 Fc 受体 (FcRn) 主要表达于造血细胞以及血管内皮细胞、上皮细胞等表面，抗体的 Fc 通过与新生儿 Fc 受体结合进入胞饮再循环过程而避免被溶酶体降解，导致双抗在血液中半衰期更长；

2) Fc 区含有蛋白 A/G 的识别区，工业化规模可采用高特异性亲和层析的方法，对目标蛋白进行高效的模式化分离纯化；

3) 具有 Fc 区域的 IgG 样 bsAb 保留了 Fc 介导的 ADCC、CDC 和 ADCP 作用，临床治疗潜力更大。

**图表3：FcRn 再循环机制**

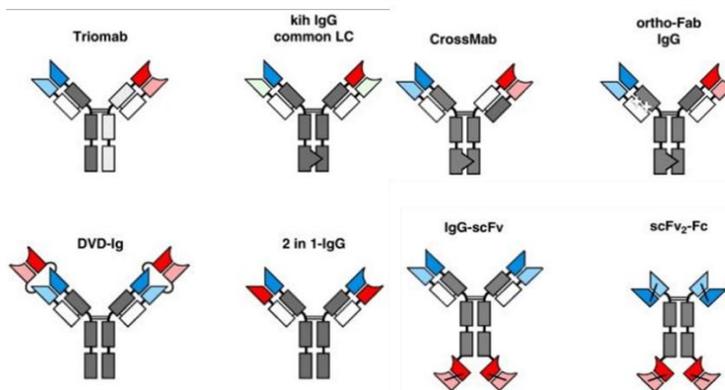


资料来源：Nature Reviews Drug Discovery、粤开证券研究院

缺点在于：

- 1) 由于含 Fc 片段的双抗分子量较大，对肿瘤组织的渗透性较差；
- 2) 生产工艺复杂，生产成本较高；
- 3) Fc 片段具有免疫原性，可能引起非肿瘤依赖的 T 细胞激活，极端情况下产生“细胞因子风暴风险”，通常须对 Fc 区进行工程化改造。

图表4：具有 Fc 区域的 IgG 样双抗



资料来源：ThermoFisher、粤开证券研究院

## (二) 缺少 Fc 区域的 IgG 样双抗

**无 Fc 区域的非 IgG 样双抗**为通过将多个抗体片段结合在一个没有 Fc 区域的分子上的双抗。典型的非 IgG 样 bsAb 技术平台如安进的 BiTE 平台、赛诺菲的 Nanobody 平台等。

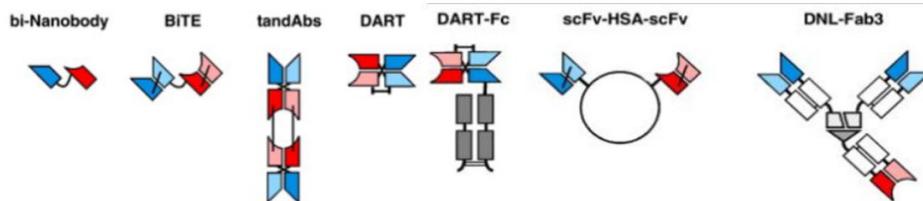
无 Fc 区域的非 IgG 样双抗**优点**包括：

- 1) 结构简单，可利用低真核细胞和原核表达，成本较低；
- 2) 组织穿透能力较强，临床给药量低，实体瘤潜在治疗效果；



3) 由于缺乏 Fc 片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，免疫原性较低。

图表5：无 Fc 区域的非 IgG 样双抗



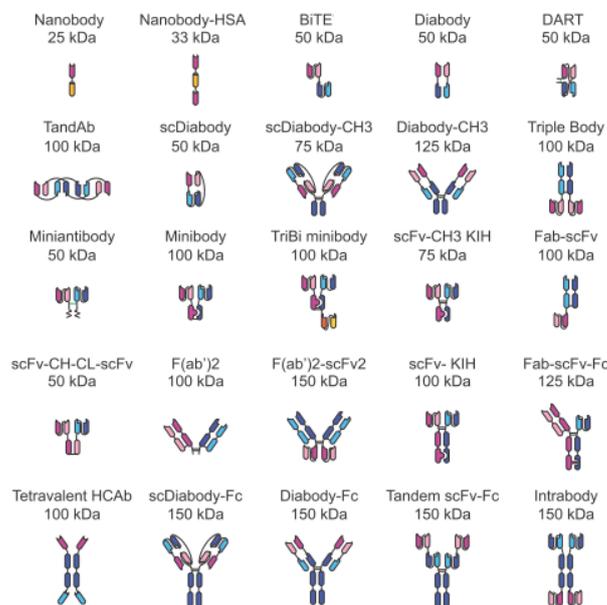
资料来源：ThermoFisher、粤开证券研究院

其缺点在于循环动力学较低、半衰期较短且无 Fc 介导的效应功能。针对半衰期较短的问题，可利用蛋白类药物的长效平台技术，主要包括两种策略：

- 1) 增加蛋白药物的水力学半径，减少肾小球滤除速率；
- 2) 利用畅销药物与血浆蛋白结合和释放的平衡，缓慢释放药物，延长 half life。

基于以上两种策略，目前较为成熟的技术包括聚乙二醇 (PEG) 修饰、白蛋白融合、Fc 融合等。PEG 修饰是通过引入亲水性 PEG 链状分子，增加水力学半径，延长药物半衰期；白蛋白融合或 Fc 片段融合是借助 pH 依赖的 FcRn 再循环途径 延长药物半衰期。除了以上较为成熟的技术外，一些新兴技术正逐渐从幕后走向台前，如融合与白蛋白结合的多肽段——ABD 融合等；融合惰性蛋白增大分子量——XTEN 融合；引入糖基化修饰位点——CTP 融合等。

图表6：双特异性抗体结构



资料来源：抗体密码、粤开证券研究院

### 三、有 Fc 片段的 IgG 样双抗平台——链错配问题

尽管双抗较单抗存在诸多优势，但是由于其存在重链、轻链错配现象，对制备工艺提出了较大的挑战。在单抗结构中，由于两条重链和两条轻链的氨基酸组成完全相同，四条链组合后仅有一种结构。但双抗的四条多肽链包括两条重链和两条轻链结构不同，



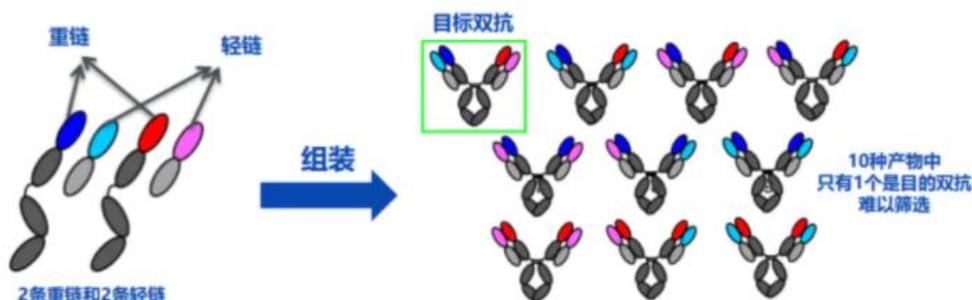
组合时可随机产生 16 种可能的结构组合。由于仅有一种为目标产物，因此其余的产物均为无效产物甚至副产物。且目标产物的分离难度较大，最终导致双抗产业化效率低、杂质蛋白多。

**错配**是指 DNA 一条链上的碱基与另一条链上相应的碱基呈现非互补性。在 DNA 双螺旋结构中，总是存在腺嘌呤 (A) 与胸腺嘧啶 (T) 配对，鸟嘌呤 (G) 与胞嘧啶 (C) 配对的原则。若出现 A 与 C 或 G 配对，或者 T 与 G 或 C 配对，则出现碱基错配。

从轻重链错配上分析，重链-轻链错配主要包括两个方面：

- (1) 两个不同重链的错误配对；
- (2) 轻链与重链的错误配对。

图表7：重链、轻链存在错配现象



资料来源：药链圈、粤开证券研究院

针对这一问题，全球制药巨头纷纷设计出双抗技术平台，以应对重链、轻链错配的问题。针对有 Fc 片段的 IgG 样双抗，技术平台主要包括罗氏的 KiH 平台、CrossMab 平台、艾伯维的 DVD-ig 平台、礼来的 Orthogonal Fab IgG 平台等。随着双抗药物发展的持续升温，一批国内制药企业也相继研发出相关双抗技术平台，如友芝友的 YBODY 平台，岸迈生物的 FIT-Ig 平台，康宁杰瑞的 FIT-Ig 平台等。

图表8：有 Fc 片段的 IgG 样双抗技术平台

	技术平台	公司
国际	Triomab	Trion
	Knob-in-Hole	Roche ( Genentech )
	CrossMab	Roche ( Datalys )
	ART-IgG	Roche ( Chugai )
	DVD-Ig	Abbvie
	Azymetric	Zymeworks
	EFECT	Zymeworks
国内	YBODY	友芝友
	FIT-Ig	岸迈生物
	CRIB	康宁杰瑞
	Tetrabody	康方生物
	WuxiBody	药明生物
	DPL	天演药业
	MabPair	齐鲁药业
	TEAC	君实生物
	GNC	百利制药



	HCAb、HBICE	和铂医药
--	------------	------

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

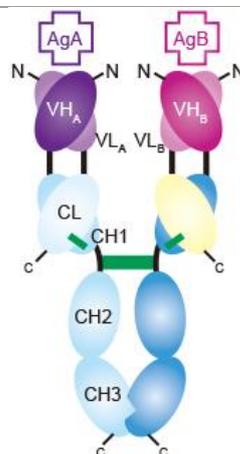
## （一）Knob-in-Hole ( KiH ) 平台——解决重链错配问题

KiH 是由基因泰克团队发明的防止重链错配技术，利用基因工程技术对重链进行工程化改造以获得异源二聚体。该技术对抗体的 CH3 进行了点突变：将一个抗体重链的 CH3 第 366 位丝氨酸 T 突变为色氨酸 W，形成一个突起的类似“杆”的结构 (Knob)；在另外一条重链的第 366 位丝氨酸 T 突变为丝氨酸 S，第 368 位亮氨酸 L 突变为丙氨酸 A，第 407 位氨基酸由酪氨酸 Y 突变为缬氨酸 V，突变后形成一个凹陷的类似“臼”的结构 (Hole)。简而言之，**即在一条重链使用一个小氨基酸替换大的氨基酸形成“Hole”，在另一条重链使用大氨基酸替换小氨基酸形成“Knob”，最终根据静电导向理论引导形成异源二聚体而不是同源二聚体。**

在 KiH 平台后续的发展中，研究人员通过在 CH3 结构域添加链间二硫键减少同源二聚体杂质，并提升纯化的可能性。此外，该技术还可以通过将肽、蛋白质配体等融合到 Fc 链的两端以产生各种类型的异二聚体蛋白质。

通过两条重链的咬合形成异源二聚体，KiH 技术可以有效防止 Knob 重链配对，产品正确装配率可提高至 90%以上，能够满足规模化生产的要求。但是 KiH 存在轻链错配问题，即不同的轻链与重链异源二聚体会发生随机配对，这一问题可通过采用一个能够同时结合两个抗原的共同轻链解决。因此，基于 KiH 技术，衍生出许多不同的解决轻链问题的双特异抗体结构。

图表9：KiH 示意图



资料来源：GenScript、粤开证券研究院

## （二）CrossMab 平台——解决重/轻链间的错配问题

CrossMab 是一种经典的防止轻链与重链错配的方法，由罗氏开发。该技术是在 KiH 技术的基础上，通过对其中一个抗体的重链和轻链进行区域互换达到防止错配的目的。CrossMab 的原理是通过在一个 Abs 的 Fab 区内交换重链和轻链结构，从而导致 VH-VL 和 CH1-CL 之间界面的分子结构发生变化。抗体重链和轻链区的互换主要包括三种方法：

一是 CrossMab CH1-CL，即交换一条重链的 CH1 结构和对应轻链的 CL 结构域，而另一条重链及轻链保持不变；

二是 CrossMab VH-VL，即交换一条重链的 VH 结构和对应轻链的 VL 结构域，而另

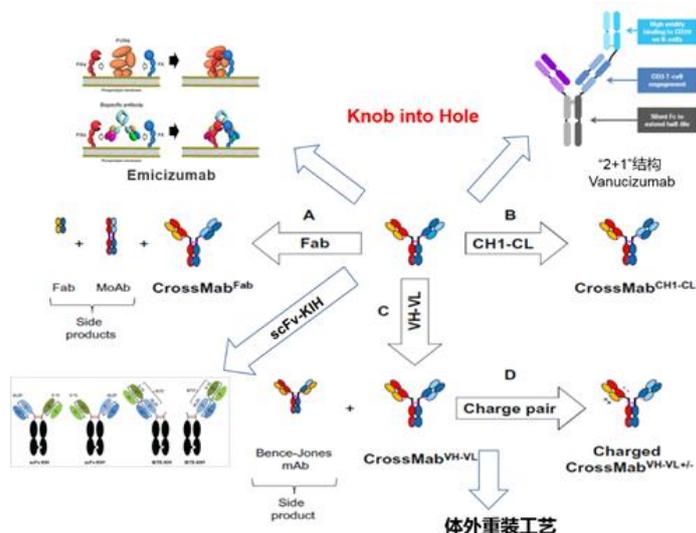


一条重链及轻链保持不变；

三是 CrossMab Fab，即交换一条重链的 CH1-VH 结构和对应轻链的 CL-VL 结构域，而另一条重链及轻链保持不变。

经过交换的抗体轻链由于相互排斥的原理，即 VH 与 VH 相互排斥、CL 与 CL 相互排斥，不易与未改造抗体的重链发生错配，从而产生轻重链的正确配对。

图表10：KiH 与 CrossMab 技术

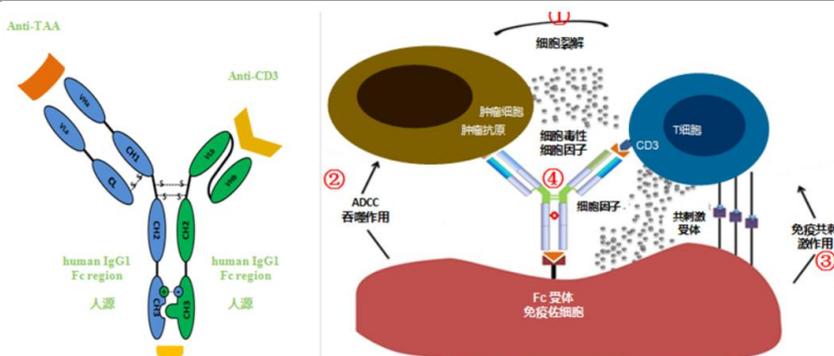


资料来源：药渡、粤开证券研究院

### (三) YBODY 平台——引入 scFv 形成异源二聚体

YBODY 是由武汉友芝友公司研发的双特异性平台，该技术是在“Knob-in-hole”技术的基础上，进一步解决轻/重链的错配问题。YBODY 平台形成的异源二聚体其中一条为正常重链，另一条为 Fc 功能区的 N 端连接 scFv，形成不对称的双特异性抗体。采用 YBODY 结构的抗体正常重链端能够结合肿瘤细胞表面蛋白，scFv 端能够结合 T 细胞 CD3 分子，与 CD3 的结合可激活 T 细胞，并将 T 细胞靶向肿瘤细胞，增强杀伤效果。

图表11：YBODY 作用机制



资料来源：友芝友生物制药有限公司、粤开证券研究院

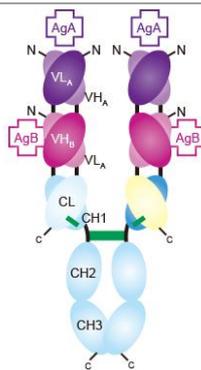


## (四) DVD-Ig 平台——N 端连接 VL、VH 结构域

DVD-Ig (Dual Variable Domain-Ig) 技术由雅培开发，通过在正常 IgG 抗体的轻链和重链的 N 末端分别连接另一个抗体的 VL 和 VH 结构域以形成双特异抗体，即第 2 个抗体 VH 与第一个抗体 VH 融合在一起，第 2 个抗体 VL 与第一个抗体 VL 融合在一起，产生一个对每个抗原有 2 个结合位点的四价分子。这类分子与正常单抗具有相同的 Fc 区，可用通用抗体技术进行纯化生产。

但 DVD-Ig 主要针对分子量小的靶点，若分子量较大，受体靶点则会出现空间位阻的问题，限制了对靶点的适应性。

图表12：DVD-Ig 双抗分子示意图



资料来源：GenScript、粤开证券研究院

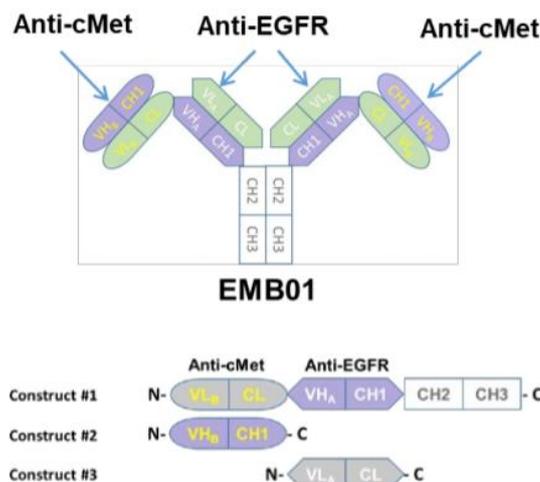
## (五) FIT-Ig 平台——靶点适应性大幅提升

FIT-Ig (Fabs-In-Tandem) 由上海岸迈生物研发，岸迈生物 CEO 吴辰冰博士曾就职于雅培公司并开发了 DVD-Ig 平台。FIT-Ig 是将两个 Fab 分别连接在抗体两个重链的 N 端，但是将 Fab 抗体臂的功能区进行互换，即 Fab 的轻链和重链互换，形成 250kDa 的四价蛋白，构建时是用 3 个片段共同转染到一个细胞里。

与 DVD-Ig 平台不同，FIT-Ig 不需要氨基酸突变、肽链和非抗体序列，这种特性大幅提升了 FIT-Ig 产品的通用性，主要表现为：

1. FIT-Ig 没有空间位阻，可针对分子量大和分子量小的任何靶点；
2. FIT-Ig 可以把任何两个单抗糅合为一个双抗分子，无需改变原来单抗的序列。

图表13：FIT-Ig 双抗分子示意图



资料来源：岸迈生物、粤开证券研究院

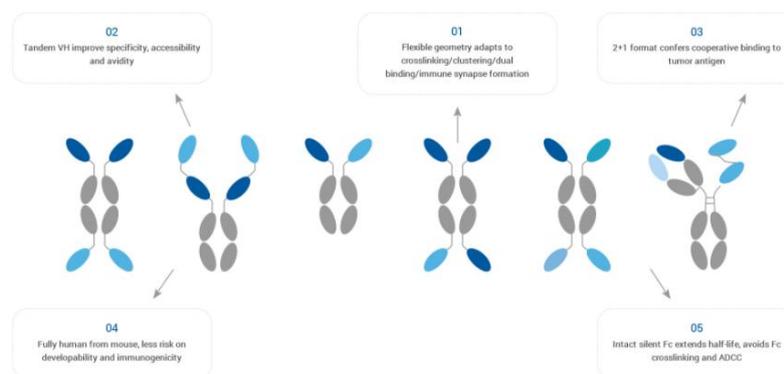
## (六) HCAb 和 HBICE 平台——不含轻链的设计

HCAb 为和铂医药的抗体平台，可生产出高度多样化和稳定的全人源重链抗体及其衍生的全人源单域抗体 (nanobody)。全人源重链抗体的大小仅为传统 IgG 抗体的一半，具有和 IgG 抗体类似的药代动力学特征和 Fc 介导的效应功能，不需要人源化或其他额外的抗体工程改造。由于不含轻链，HCAb 生产的重链抗体几乎解决了轻链错配和异源二聚化的问题，使该平台能够开发出传统抗体平台难以实现的产品。

在 HCAb 平台的基础上，和铂医药建立了具有自主知识产权的 HBICE (基于 HCAb 的免疫细胞衔接器平台)，开发出令免疫细胞重定向到肿瘤微环境的多特异性抗体分子。

HBICE 分子可以同时特异性地识别肿瘤细胞上的肿瘤相关抗原和免疫细胞上的 CD3 分子或者其他共刺激因子，将免疫细胞和肿瘤细胞拉近在一起，从而高效地有选择性地激活肿瘤微环境中的免疫细胞，并防止外周免疫细胞地非特异性活化。另外，HBICE 平台拥有非常良好的灵活性，可以设计出具有不同结构和结合方式的分子，以实现那些依靠组合疗法无法实现的分子作用机制。

图表14：HBICE 分子结构



资料来源：和铂医药、粤开证券研究院



## 四、缺少 Fc 片段的 IgG 样双抗平台——半衰期问题

**无 Fc 片段的非 IgG 样双抗半衰期较短。**无 Fc 片段的非 IgG 样双抗不含 Fc 区域，仅由两个抗体的 VH 区及 VL 区组成或者由 Fab 片段组成。与含有 Fc 片段的 IgG 样双抗（150kDa）相比，非 IgG 样双抗分子量较小（60kDa），易被肾小球滤过并通过肾脏排泄；此外，非 IgG 样双抗无 FcRn 的再循环作用，易被靶细胞溶酶体降解，这些特征导致无 Fc 片段的非 IgG 样双抗半衰期较短（通常仅 2 小时）。针对这一弊端，许多生物医药公司通过设计不同的技术平台以提升双抗的半衰期。无 Fc 片段的非 IgG 样双抗技术平台主要包括安进的 BiTE 平台、赛诺菲的 Nanobody 平台、MacroGenics 的 DART 平台等。

图表15：无 Fc 片段的非 IgG 样双抗技术平台

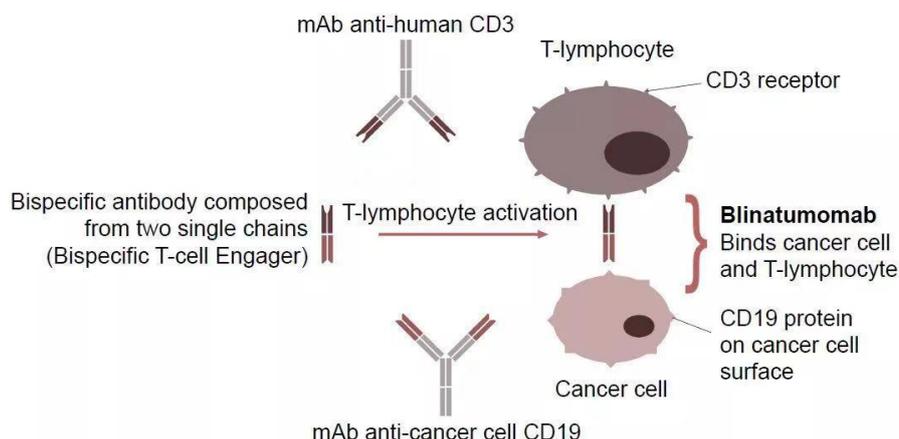
	技术平台	公司
国际	BiTE	Micromet/安进
	DART	MacroGenics
	Bi-nanobody	Ablynx/赛诺菲
	TandAbs	Affimed
	Probody	CytomX

资料来源：公开数据整理、粤开证券研究院

### （一）HLE BiTE 平台——通过 Fc 融合提升半衰期

BiTE (Bispecific T-cell Engager, 双特异性 T 细胞衔接器) 由德国 Micromet 公司开发。2012 年, Micromet 被安进收购, 后者获得了 BiTE 技术。Blinicyto( Blinatumomab ) 为基于 BiTE 平台研发的双抗药物, 2020 年 12 月在国内上市, 百济神州拥有中国权益。

图表16：Blinicyto 作用机制



资料来源：Bispecific Antibodies : Design , Therapy, Perspectives、粤开证券研究院

#### 优点：

1 ) BiTE 是一种串联型的 scFv, 是将一个结合 T 细胞抗原 CD3 的 scFv 和结合肿瘤抗原的 scFv 串联而成, 可同时结合 T 细胞和肿瘤细胞并诱导 T 细胞靶向杀伤肿瘤细胞；

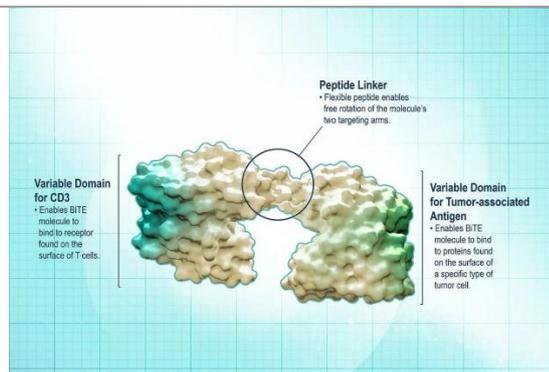
2 ) 分子量约为 55-60kDa, 分子量较小, 渗透性好, 可以到达大分子抗体难以到达的部位与抗原发生结合。



**缺点：**分子量约 55kD，半衰期较短，亲和力较低。

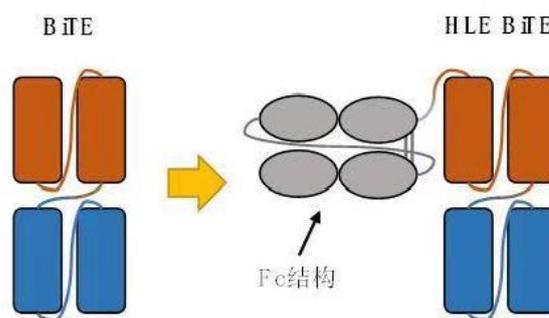
**针对半衰期短的问题** 安进进一步设计了 half-life extended(HLE) BiTE 分子。与 BiTE 不同，HLE BiTE 将 Fc 结构融入了 BiTE 中，本质是将无 Fc 端的非 IgG 样双抗分子转变为有 Fc 端的双抗分子，提升双抗分子量并借助 FcRn 在循环作用，延长了药物的半衰期。目前使用 HLE BiTE 分子的药物如 AMG160、AMG757 等正处于临床阶段，以验证频次较低的给药方案。

图表17：BiTE 双抗分子示意图



资料来源：药明康德、粤开证券研究院

图表18：BiTE 与 HLE BiTE 结构示意图



资料来源：安进、粤开证券研究院

## （二）DART 平台——通过增加 Fc 结构提升半衰期

DART ( Dual affinity re-targeting ) 平台为 MacroGenics 公司的专利技术，是一种由两条多肽链结合形成的异源二聚体抗体，首先使用 Linker 分别将一个抗体可变区的 VL、VH 和另一个抗体可变区的 VL、VH 序列连接形成 scFv，之后共表达两个 scFv 片段，利用抗体 VH 和 VL 结构域链间相互作用形成双特异片段。

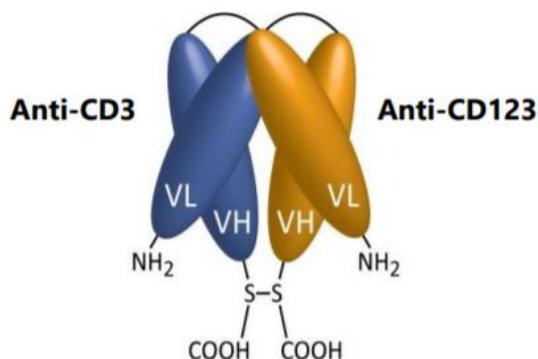
**优点：**

- 1) 重新定位 T 细胞，实现靶细胞高效杀伤；
- 2) 与单靶标相比，DART 可同时靶向多种共抑制受体或检查点，具有协同治疗的潜力，并有望简化治疗路径。
- 3) 与 BiTE 平台相比，DART 平台拥有更好的结构和生物学特性，包括更好的稳定性和 T 细胞对恶性细胞的细胞毒性作用的更佳重定向。

**缺点：**分子量约 56KD，半衰期较短，通常为数小时，制备工艺较复杂。

**针对半衰期短的问题**，与 BiTE 相同，MacroGenics 也是在基础 DART 分子上增加 Fc 结构，提升双抗的半衰期至数天，甚至数周，以满足临床需求。

图表19：DART 双抗分子示意图

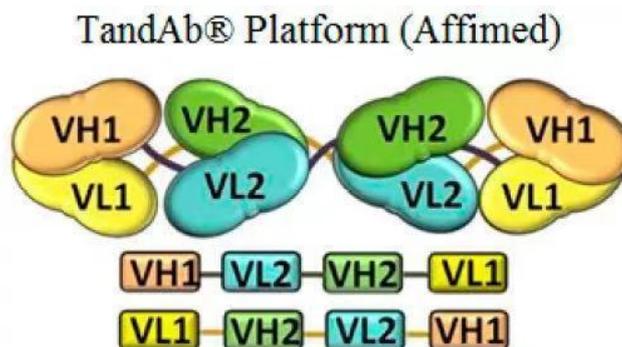


资料来源：MacroGenics、粤开证券研究院

### (三) TandAbs 平台——通过提升双抗分子量延长半衰期

TandAbs 是由 Affimed 公司研发的一类四价双特异性抗体，包含四个 scFv 结构域。TandAbs 由两条肽链组成，其中每条肽链的 N 端到 C 端按 VL1-VH2-VL2-VH1 的顺序排列，两条肽链反向配对形成同源二聚体分子。

图表20：TandAbs 双抗分子

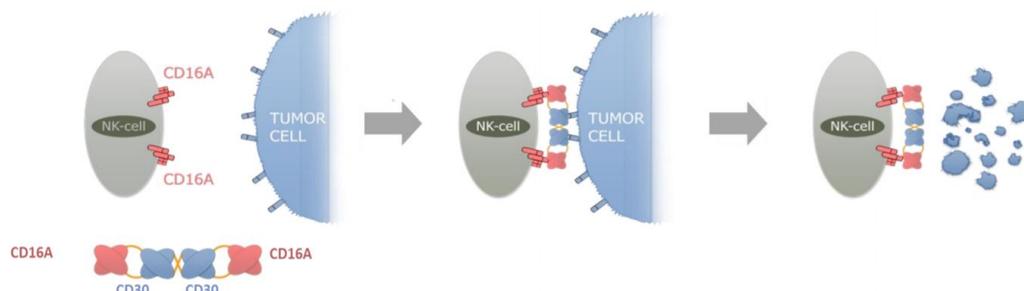


资料来源：Affimed Therapeutics、粤开证券研究院

#### 优点：

- 1) TandAbs 分子量约为 110kDa，比一般非 IgG 样双抗分子量大，因而半衰期较长，通常可达 23 小时；
- 2) TandAbs 可以与两种抗原结合，并且每种抗原均有两个结合位点；
- 3) TandAbs 可以招募效应细胞（T 细胞/NK 细胞），攻击并消灭肿瘤细胞。

图表21：TandAbs 双抗作用机理示意图



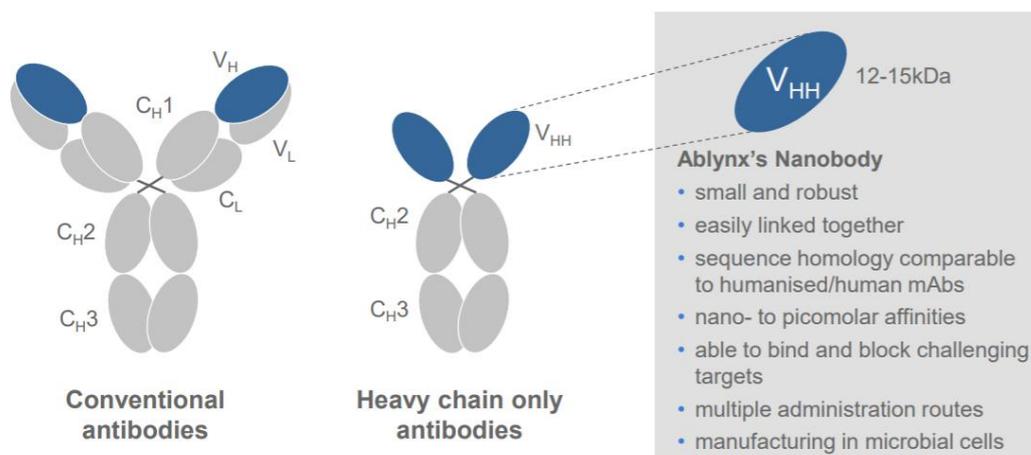


资料来源：Affimed Therapeutics、粤开证券研究院

#### (四) Bi-Nanobody 平台——通过白蛋白融合延长半衰期

纳米抗体 (Nanobody) 技术源自羊驼外周血液中发现的一类天然缺失轻链的抗体，该羊驼抗体仅包含一个重链可变区 (V<sub>HH</sub>) 和两个常规的 C<sub>H2</sub> 和 C<sub>H3</sub> 区。基于该羊驼抗体，Ablynx 公司 (2018 年被赛诺菲收购) 成功研发出仅含有 V<sub>HH</sub> 的 Nanobody。Nanobody 拥有完整的抗原结合片段，稳定性较高，兼具了传统抗体与小分子药物的优势，几乎完美克服了传统抗体的开发周期长、稳定性较低、保存条件苛刻等缺陷，逐渐成为了新一代治疗性生物医药与临床诊断试剂中的新兴力量。

图表22：Nanobody 分子示意图



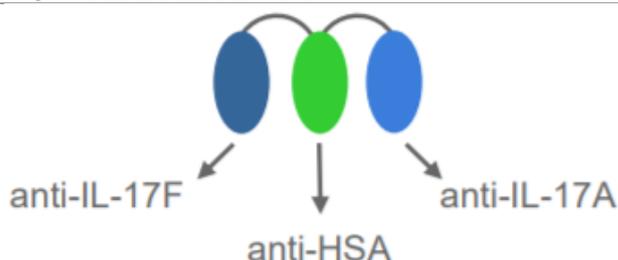
资料来源：Ablynx、粤开证券研究院

与传统抗体相比，Nanobody 优点包括：

- 1) Nanobody 分子量仅 12-15kDa，是目前已知的可结合目标抗原的最小单位，结构简单，组织穿透力强，可穿透血脑屏障；
- 2) 与 scFv 不同，Nanobody 不易沾粘和聚集；
- 3) Nanobody 单独克隆并表达的 V<sub>H</sub> 结构具有与原重链抗体相当的结构稳定性和抗原的结合活性。

**Nanobody 的缺点在于分子量小，半衰期较短。**针对半衰期较短的问题，Ablynx 独有的半衰期延长技术将 Nanobody 与血清白蛋白结合，提升双抗分子量并借助 FcRn 的再循环作用，将半衰期由数小时延长至 3 周以上。

图表23：Nanobody 与白蛋白结合示意图



资料来源：Ablynx、粤开证券研究院

## 五、风险提示

药物研发不及预期，研发同质化风险。



## 分析师简介

陈梦洁，硕士研究生，2016 年加入粤开证券，现任首席策略分析师，证书编号：S0300520100001。

## 分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

## 与公司有关的信息披露

粤开证券具备证券投资咨询业务资格，经营证券业务许可证编号：10485001。

本公司在知晓范围内履行披露义务。

## 股票投资评级说明

投资评级分为股票投资评级和行业投资评级。

### 股票投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内公司股价的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

买入：相对大盘涨幅大于 10%；

增持：相对大盘涨幅在 5%~10%之间；

持有：相对大盘涨幅在-5%~5%之间；

减持：相对大盘涨幅小于-5%。

### 行业投资评级标准

报告发布日后的 12 个月内行业股票指数的涨跌幅度相对同期沪深 300 指数的涨跌幅为基准，投资建议的评级标准为：

增持：我们预计未来报告期内，行业整体回报高于基准指数 5%以上；

中性：我们预计未来报告期内，行业整体回报介于基准指数-5%与 5%之间；

减持：我们预计未来报告期内，行业整体回报低于基准指数 5%以下。

## 免责声明

本报告由粤开证券股份有限公司（以下简称“粤开证券”）提供，旨在派发给本公司客户使用。未经粤开证券事先书面同意，不得以任何方式复印、传送或出版作任何用途。合法取得本报告的途径为本公司网站及本公司授权的渠道，非通过以上渠道获得的报告均为非法，我公司不承担任何法律责任。

本报告基于粤开证券认为可靠的公开信息和资料，但我们对这些信息的准确性和完整性均不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。粤开证券可随时更改报告中的内容、意见和预测，且并不承诺提供任何有关变更的通知。本公司力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，不构成所述证券的买卖出价或询价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。在本公司及作者所知情的范围内，本机构、本人以及财产上的利害关系人与所评价或推荐的证券没有利害关系。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告作为作出投资决策的唯一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的，须在允许的范围内使用，并注明出处为“粤开证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖意愿的引用、删节和修改。

投资者应根据个人投资目标、财务状况和需求来判断是否使用资料所载之内容和信息，独立做出投资决策并自行承担相应风险。我公司及其雇员做出的任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

## 联系我们

广州经济技术开发区科学大道 60 号开发区控股中心 21-23 层

北京市朝阳区红军营南路绿色家园媒体村天畅园 6 号楼 2 层

上海市浦东新区源深路 1088 号平安财富大厦 20 层

网址：[www.ykzq.com](http://www.ykzq.com)