



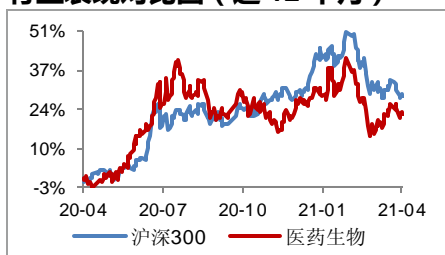
粤开证券
YUEKAI SECURITIES

2021年4月20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】双抗深度报告（一）：双抗概念、分类及技术平台梳理》
2021-04-06

《【粤开医药行业周报】头孢唑辛药物说明书修订，康希诺疫苗出海智利》
2021-04-12

《【粤开医药行业周报】网售处方药全面放开，第五批带量采购箭在弦上》
2021-04-19

医药生物

【粤开医药深度】双抗深度报告（二）：双抗作用机制梳理

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。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。

双特异性抗体作用机制

从作用机制的角度，由于双抗具有两条不同的抗原结合臂，可结合不同抗原结合区域，因此可设计出相对灵活的靶向策略。目前，双抗主要存在三种作用机制，包括**聚集/定位免疫细胞、免疫细胞激活、阻断信号通路**。

聚集/定位免疫细胞

双特异性抗体通过重新定位免疫细胞，“带领”免疫细胞进攻癌细胞。双特异性抗体可同时与靶细胞和功能细胞（通常是T细胞）相互作用，一条结合臂与肿瘤靶抗原结合，另一条结合臂与功能细胞上TCR结合形成受体复合物激活T细胞，使T细胞定向杀伤肿瘤细胞。**CD3靶点**是双抗开发中较早切入的靶点方向，目前组合CD3和其他靶点的双抗是研发的主流。

免疫细胞激活

双抗的免疫细胞激活机制包括“双去刹车”机制和“去阀加油”机制。“双去刹车”机制不但可保留双免疫检查点抑制剂联合疗法的高疗效，而且建立优于联合疗法的安全性。“去阀加油”机制可通过免疫检查点抑制剂解除对免疫细胞特定通路的抑制，并通过免疫检查点激动剂激活免疫细胞。

阻断信号通路

双抗通过结合两个靶点，可阻断肿瘤中两条不同的信号通路，有望更好地实现抑制肿瘤的作用。根据抗体结合的配体不同，可分为靶向肿瘤表面受体、靶向血管生成相关因子、靶向炎症相关因子等类型。

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二篇，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、双特异性抗体的作用机制.....	3
二、聚集/定位免疫细胞.....	4
三、免疫细胞激活.....	7
(一) 双免疫检查点抑制剂“双去刹车”机制.....	8
(二) 免疫检查点抑制+免疫检查点激动剂双抗“去闸加油”机制.....	9
四、阻断信号通路.....	11
(一) 靶向肿瘤表面受体.....	12
(二) 靶向血管生成相关因子.....	12
(三) 靶向炎症相关因子.....	13
五、风险提示.....	13

图表目录

图表 1：T 细胞的活化通路.....	3
图表 2：“热”肿瘤与“冷”肿瘤.....	4
图表 3：MHC- I 与 TCR 路径.....	5
图表 4：双抗聚集/定位 T 细胞作用机理.....	5
图表 5：Blincyto 作用机制.....	6
图表 6：NK 细胞 ADCC 作用.....	6
图表 7：AFM13 临床进展.....	7
图表 8：AFM13 作用机制.....	7
图表 9：免疫检查点和免疫检查点抑制剂作用机理.....	8
图表 10：免疫检查点药物.....	8
图表 11：纳武利尤单抗/伊匹单抗联合用药不良反应事件.....	9
图表 12：AK104 不良反应事件.....	9
图表 13：AK104 针对 PD-1 和 CTLA-4 的作用机制.....	9
图表 14：GEN-1046 作用机理.....	10
图表 15：ES101 双抗结构.....	11
图表 16：受体酪氨酸激酶（RTK）亚族.....	11
图表 17：KN026 结构.....	12
图表 18：VEGF 在血管生成不同阶段持续表达.....	13



一、双特异性抗体的作用机制

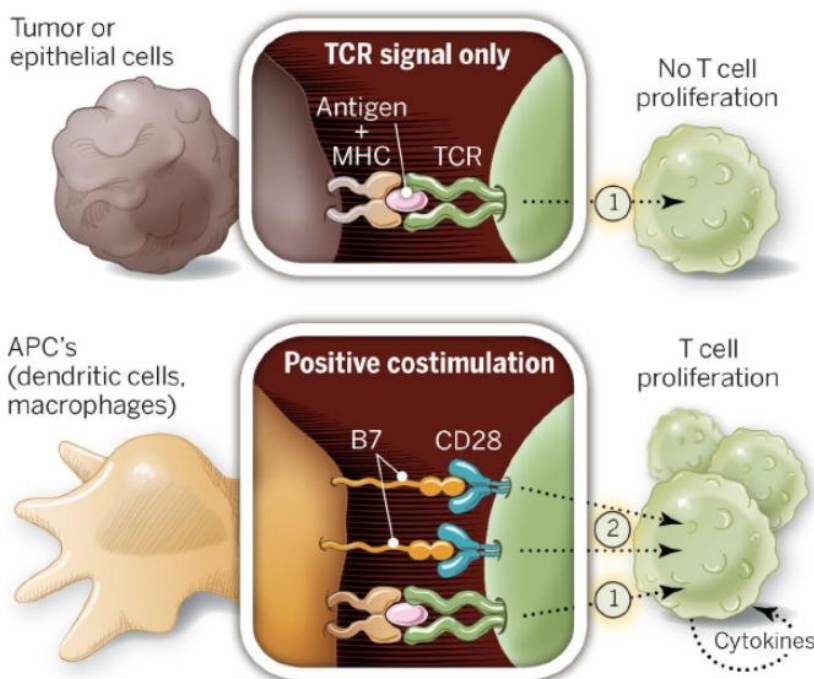
从作用机制的角度，由于双抗具有两条不同的抗原结合臂，可结合不同抗原结合区域，因此可设计出相对灵活的靶向策略。目前，双抗主要存在三种作用机制，包括**聚集/定位免疫细胞**、**免疫细胞激活**、**阻断信号通路**。前两种机制与人体免疫系统息息相关。

T 细胞的活化依赖两个信号，包括第一信号和第二信号。在双抗的作用机制中，**聚集/定位免疫细胞**主要针对 T 细胞活化的第一信号通路，**免疫细胞激活**主要针对 T 细胞活化的第二信号通路：

第一信号：抗原呈递细胞上的抗原肽-MHC 分子复合物与 T 细胞受体 TCR 特异性识别结合，即 T 细胞对抗原识别；

第二信号：T 细胞与抗原呈递细胞（APC）表面存在的许多配对协同刺激分子之间相互作用产生协同刺激信号，即共刺激分子（Costimulation）。在共刺激分子的作用下，仅须极少量 TCR 的参与便可激活 T 细胞。

图表1：T 细胞的活化通路

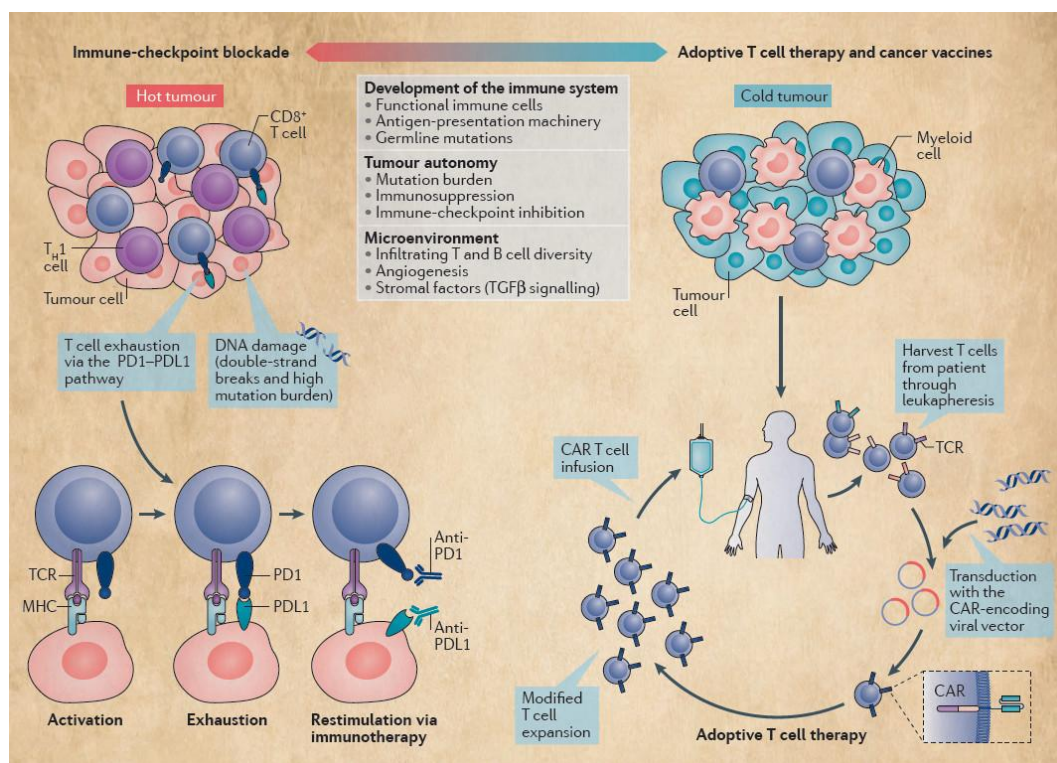


资料来源：Cancer Discovery、粤开证券研究院

双抗的聚集/定位免疫细胞和免疫细胞激活功能对于“冷”肿瘤存在局限性。“热”肿瘤和“冷”肿瘤是指存在大量肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）的肿瘤和缺少 TIL 的肿瘤，这两个概念与免疫评分为 4 和 0 的肿瘤有较好的对应关系。对于冷肿瘤而言，由于缺少 TIL，与免疫检查点抑制剂相似，双抗亦难以发挥聚集/定位免疫细胞和免疫细胞激活的功能。除了“热”肿瘤和“冷”肿瘤，还有 Altered-excluded 和 altered-Immunosuppressed 两种类型的肿瘤，前者是指边缘存在大量 CD3+和 CD8+淋巴细胞，但淋巴细胞无法浸润到肿瘤中心的肿瘤，后者是指尽管肿瘤的中心和边缘区均存在淋巴细胞，但淋巴细胞密度较低。



图表2：“热”肿瘤与“冷”肿瘤



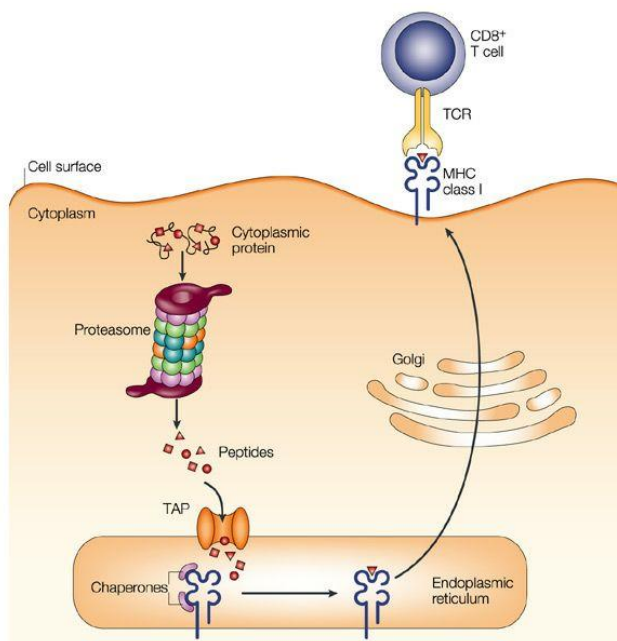
资料来源：Nature、粤开证券研究院

二、聚集/定位免疫细胞

尽管机体免疫系统十分强大，但肿瘤细胞可通过免疫逃逸避免被免疫系统特异性杀伤。肿瘤免疫逃逸 (Tumor Immune Escape) 是指肿瘤细胞逃脱机体免疫系统的监视，并在体内迅速分裂增殖，加速肿瘤的恶化程度。正常情况下，机体的免疫系统不断扫描机体内的组织和细胞，发挥免疫监视作用，并对突变细胞进行特异性清除。但是，肿瘤细胞可以通过下调肿瘤特异性抗原或相关抗原的表达，逃避 T 细胞的特异性识别。例如肿瘤特异性 CD8+T 细胞识别肿瘤抗原从而被激活，对肿瘤细胞进行特异性杀伤均依赖于 TCR 对 MHC-I-肽复合物的特异性识别与结合，而为了有效逃逸免疫识别，肿瘤细胞可改变 MHC 分子和抗原肽之间的相互作用而影响 TCR 对 MHC 分子抗原肽复合物的识别。



图表3：MHC- I 与 TCR 路径

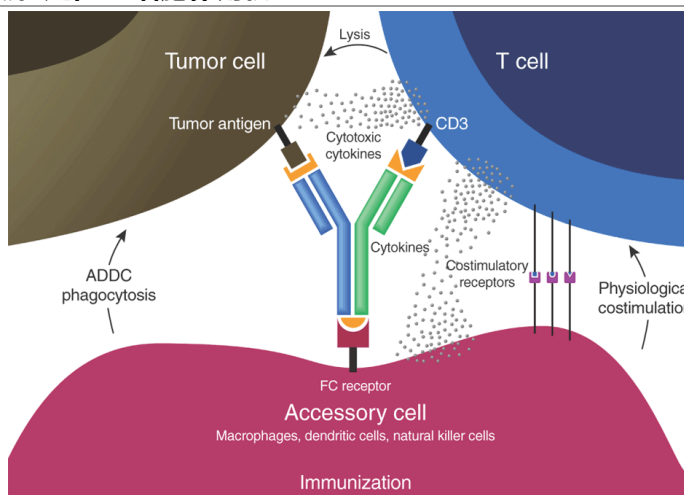


Nature Reviews | Immunology

资料来源：Nature Reviews、粤开证券研究院

双特异性抗体通过重新定位免疫细胞，“带领”免疫细胞攻击癌细胞。双特异性抗体可同时与靶细胞和功能细胞(通常是 T 细胞)相互作用，一条结合臂与肿瘤靶抗原结合，另一条结合臂与功能细胞上 TCR 结合形成受体复合物激活 T 细胞 实现 T 细胞重定向。如同一块“磁石”，将 T 细胞引导到癌细胞附近，使其定向杀伤肿瘤细胞。

图表4：双抗聚集/定位 T 细胞作用机理



资料来源：lookfordiagnosis、粤开证券研究院

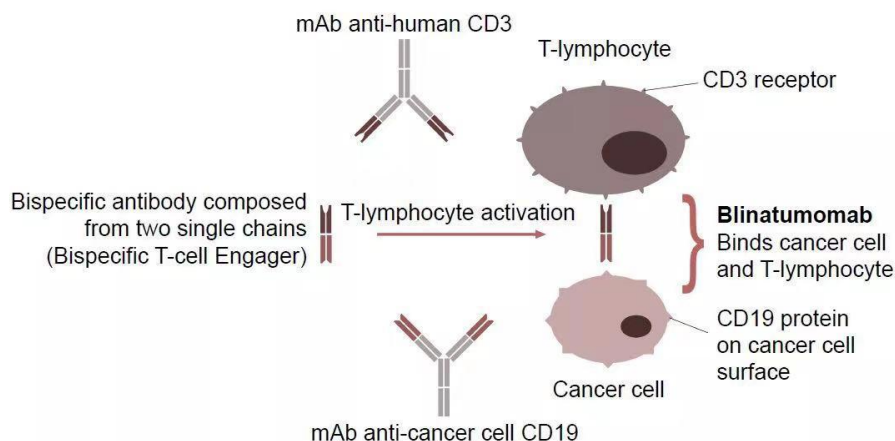
最常见的 T 细胞的表面靶点为 CD3。CD3 靶点是双抗开发中较早切入的靶点方向，目前组合 CD3 和其他靶点的双抗是研发的主流。CD3 分子是广泛分布于成熟 T 细胞表面的膜抗原，与 T 细胞表面膜受体形成复合物，在识别抗原和细胞内信号传递具有非常重要的作用。根据 Nature Review Drug Discovery 统计，截至 2019 年 3 月，超过一半的在研双抗均选择 CD3 作为靶点之一。

Blincyto 是全球首个获批的靶向 CD19 和 CD3 的双特异性免疫药物，是经安进授权



并由百济神州在国内实现获批的血液肿瘤产品。Blincyto 通过连接 T 细胞受体 (TCR) 复合物上的 CD3 和 B 细胞来源的细胞上表达的 CD19，激活内源性 T 细胞，导致 CD19 阳性的 ALL 肿瘤细胞定向裂解，实现治疗 ALL 的目的。

图表5：Blincyto 作用机制

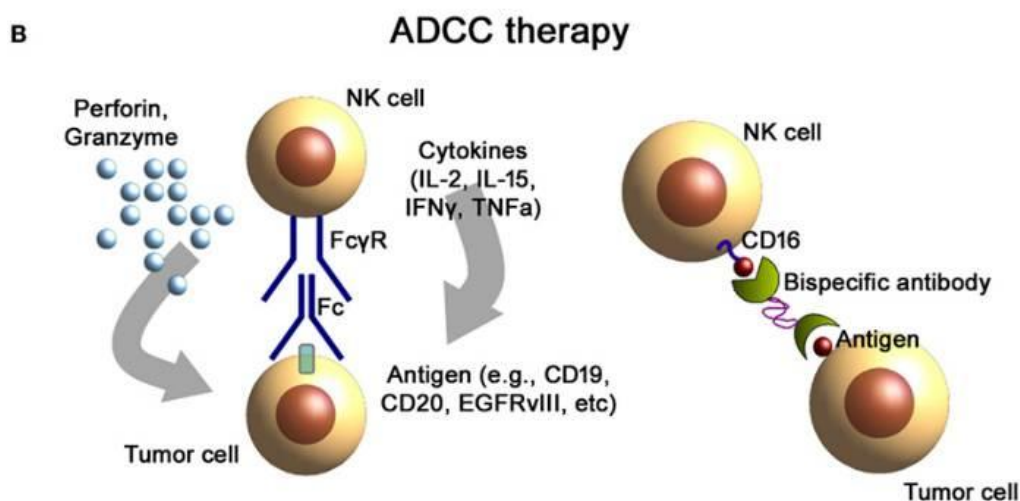


资料来源：Bispecific Antibodies：Design，Therapy，Perspectives、粤开证券研究院

CD3 可能诱发细胞因子风暴风险。Removab 是首款获批上市的双抗药物，靶向 CD3 和 EpCAM，2010-2012 年销售额分别达 332、443 和 454 万美元，之后便陷入沉寂，2017 年悄然退市。Removab 的设计存在诸多缺陷，第一，Removab 是由小鼠和大鼠来源的两个母抗体杂交而成，尽管实现了双靶向的目标，但鼠源性抗体的免疫原性过强，导致更高的副作用；第二，Removab 即使低剂量给药，易引起 T 细胞的过度活化，诱发细胞因子风暴。研究发现，T 细胞的过度活化与 Fc 区的免疫原性息息相关，因此在 Blincyto 的设计中，安进的 BiTE 平台采用无 FC 区域非 IgG 样的 scFv，降低了细胞因子风暴风险。

除了介导 T 细胞靶向杀伤肿瘤细胞，其他免疫细胞如巨噬细胞，NK 细胞等也可以发挥杀死肿瘤细胞的作用。这一作用机理通过双抗 Fc 段与 NK 细胞或巨噬细胞表面的 FcR 结合，使其靶向与 Fab 段结合的肿瘤细胞，发挥 ADCC 效应。

图表6：NK 细胞 ADCC 作用



资料来源：Immunol、粤开证券研究院

AFM13 为一款四价串联的 CD16A×CD30 双抗，分子量为 100KD，目前霍奇金淋巴瘤和 T 细胞淋巴瘤等适应症均处于临床 II 期。CD16A 为 NK 细胞上 Fc 的受体，可以介导 IgG1 抗体通过 ADCC 作用杀伤肿瘤细胞，通常 CD16A 具有两个亚型，包括 158V 和 158F，其中 158F 和天然 IgG1-Fc 的结合能力较弱，可以通过去岩藻糖基化增强 ADCC 作用。

图表7：AFM13 临床进展

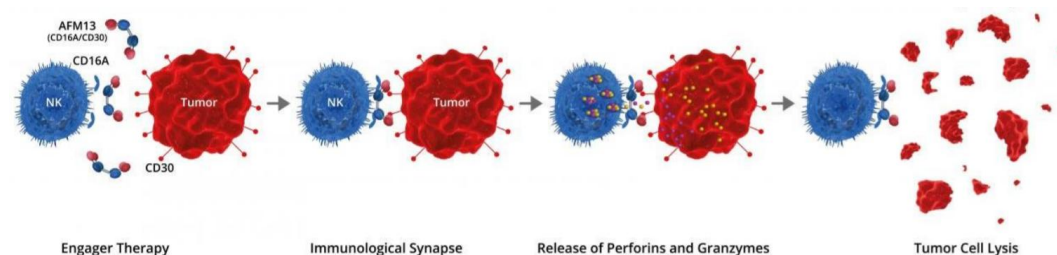
AFM13 Disease Target CD30

Peripheral T cell lymphoma (AFM13-202)	Phase 2		
Transformed mycosis fungoides (AFM13-202)	Phase 2		
CD30-positive T cell lymphoma (AFM13-102)	Phase 2		
HL (post BV and post anti-PD-1) (AFM13-201)	Phase 2		

资料来源：Affimed、粤开证券研究院

AFM13 可以介导巨噬细胞和 NK 细胞对 CD30 阳性细胞的特异性和选择性杀伤，即通过 ADCC 和 ADCP 作用杀伤肿瘤。在 2021AACR 年会上，I 期试验表明 AFM13 用于治疗复发性/难治性 CD30 阳性霍奇金淋巴瘤的客观缓解率 (ORR) 达 100%。实验中 4 例患者肿瘤均达到缓解，其中 CR 和 PR 各两例。安全性方面，未观察到细胞因子释放综合征、神经毒性综合征或移植物抗宿主病。

图表8：AFM13 作用机制



资料来源：Affimed、粤开证券研究院

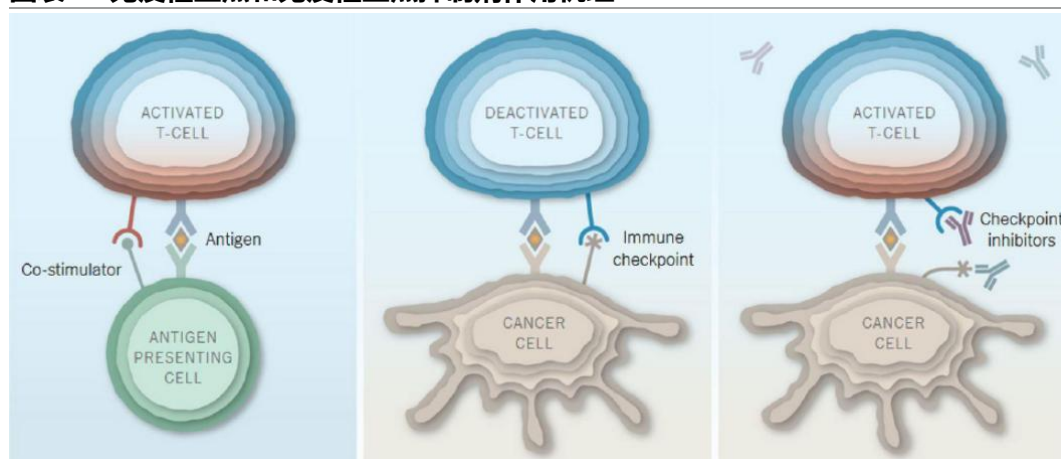
三、免疫细胞激活

在免疫疗法的研究中，肿瘤免疫检查点的研究最为成熟和充分，免疫检查点是一类免疫抑制性分子，可以调节免疫反应的强度和广度，从而避免正常组织的损伤和破坏。但也正是因为免疫检查点的“踩刹车”作用，传统的强化抗肿瘤免疫治疗难以产生持久的效果。

免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点，间接强化抗肿瘤反应。当参与抗肿瘤免疫反应的 T 细胞接收 APC (抗原呈递细胞, Antigen Presenting Cell) 呈递的抗原后，自身激活并消灭存在相同抗原的癌细胞。但是，肿瘤细胞并不会“束手就擒”，肿瘤细胞可激活 T 细胞表面的免疫检查点，使抗原无法提呈至 T 细胞，阻断肿瘤免疫中的提呈抗原过程，从而抑制 T 细胞的免疫功能。而免疫检查点抑制剂通过抑制免疫检查点分子，打开“刹车”，“解放”免疫细胞，激活机体防御系统，强化抗肿瘤反应，提高免疫治疗效果。



图表9：免疫检查点和免疫检查点抑制剂作用机理

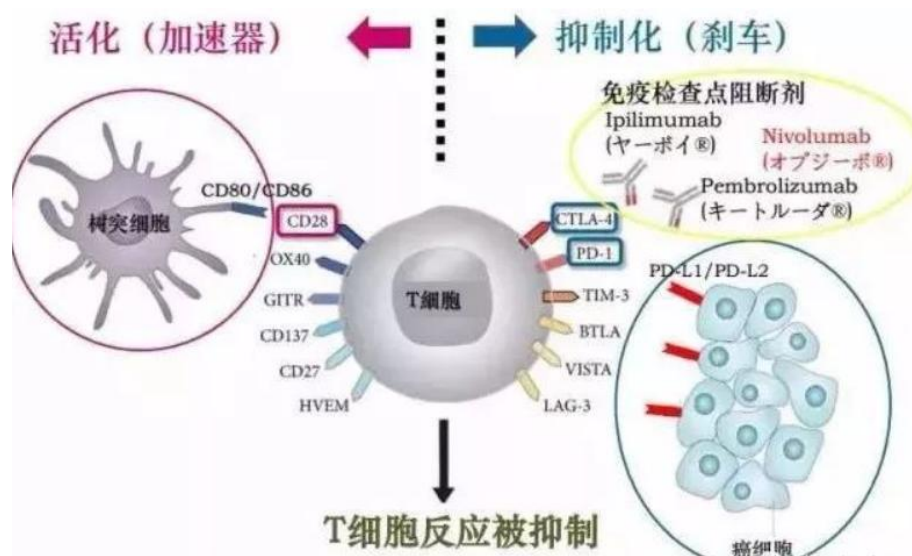


资料来源：Cancer Discovery、粤开证券研究院

免疫检查点药物主要分为两大类，一类是以 PD-1 和 CTLA-4 为代表的免疫检查点抑制剂，另一类是免疫检查点激活剂。

目前上市的免疫检查点抑制剂主要包括 CTLA-4 抑制剂和 PD- (L) 1 抑制剂，在研的免疫检查点靶点包括 LAG-3、TIM-3、TIGIT、VISTA 等。免疫检查点激活剂靶点包括 OX40、CD28、CD27、GITR、ICOS 等，通常为免疫球蛋白或肿瘤坏死因子受体超家族。

图表10：免疫检查点药物



资料来源：基因 Talks、粤开证券研究院

(一) 双免疫检查点抑制剂“双去刹车”机制

PD-1 和 CTLA-4 联合疗法副作用显著提升。以免疫检查点抑制剂为例，尽管 PD-1 和 CTLA-4 抗体在内的免疫检查点抑制剂已经彻底改变的癌症治疗方法，且联合疗法的使用已经在黑色素瘤、肾癌和肺癌中显示出显著的协同功效。但是，由于联合疗法在增加抗肿瘤活性的同时会大幅增加 TRAE，导致联合疗法的安全性并不理想。在一项名为 CheckMate 067 的三期临床研究中，PD-1 单药治疗组的 3-4 级不良反应比例为 22%，CTLA-4 单药治疗组的 3-4 级不良反应比例为 28%，而联合用药组 3-4 级不良反应比率



升高至 59%。

双抗药物免疫细胞激活的机制目标在于保留联合疗法的疗效，同时建立优于联合疗法的安全性。研究发现，PD-1 与 CTLA-4 联合疗法的高毒性可能是由于抗体对肿瘤浸润淋巴细胞（TIL，Tumor Infiltrating lymphocyte）及外周位点淋巴细胞无差别的结合亲和力所致。双抗不激活外周位点淋巴细胞，仅激活 TIL，有效降低了药物的 TRAE。如 AK104 只能够与共表达 PD-1 及 CTLA-4 的 TIL 四价结合，而与常缺乏检查点共表达且仅允许二价结合的外周位点淋巴细胞不结合，因此可以更好地黏附在 TIL 细胞表面，并对于在肿瘤微环境中的淋巴细胞表现出更高的功能亲和力。

图表11：纳武利尤单抗/伊匹单抗联合用药不良反应事件

类别	Checkmate-214	Checkmate-067	Checkmate-227 ⁽³⁾
	RCC ⁽¹⁾ (Nivo 3毫克/千克 +Ipi 1毫克/千克)	黑色素瘤 ⁽²⁾ (Nivo 1 毫克/千克+Ipi 3 毫克/千克)	(每六週Nivo 3 毫克/千克+Ipi 1 毫克/千克)
TRAE	93%	96%	77%
≥3级TRAE	46%	59%	33%
irAE	90%	未报告	未报告
≥3级irAE	27%	未报告	未报告
治疗相关SAE	未报告	48.6%	未报告
TRAE导致停药	22%	39%	18%

缩写：irAE=免疫相关不良事件；SAE=严重不良事件；TRAE=治疗相关不良事件；RCC=肾细胞癌；Nivo=纳武单抗；Ipi=伊匹单抗

资料来源：康方生物、粤开证券研究院

图表12：AK104 不良反应事件

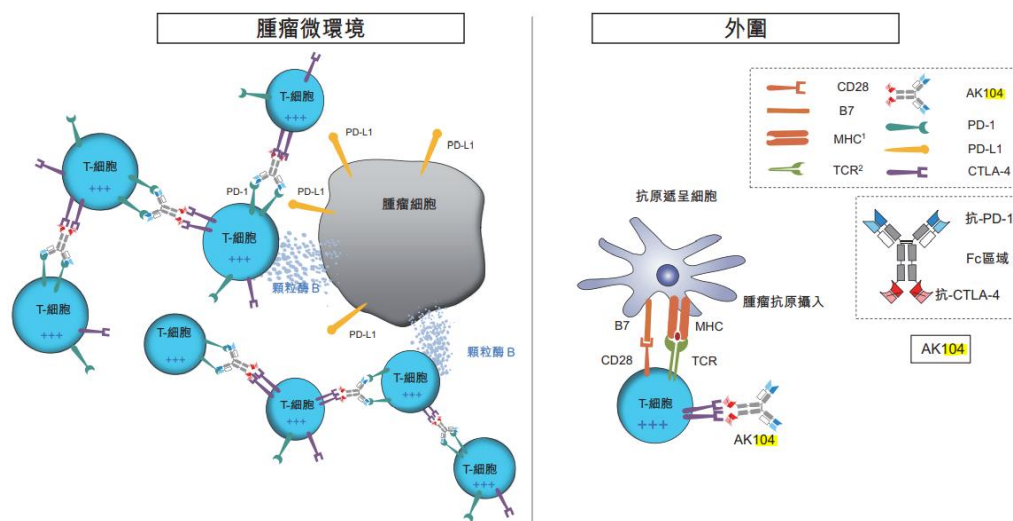
类别	所有剂量水平 (N=184)	每两週一次 6毫克/ 千克(n=101)	每两週一次450 毫克(N=50)
	任何TRAE	124 (67.4%)	75 (74.3%)
≥3级TRAE	24 (13.0%)	10 (9.9%)	9 (18.0%)
任何irAE	68 (37.0%)	44 (43.6%)	15 (30.0%)
≥3级irAE	13 (7.1%)	6 (5.9%)	5 (10.0%)
治疗相关SAE	22 (12.0%)	9 (8.9%)	7 (14.0%)
TRAE导致停药	12 (6.5%)	6 (5.9%)	6 (12.0%)
TRAE导致死亡	0	0	0

缩写：irAE=免疫相关不良事件；SAE=严重不良事件；TRAE=治疗相关不良事件；TRSAE=治疗相关严重不良事件

资料来源：康方生物、粤开证券研究院

双抗双重阻断机制提升潜在治疗效果。在肿瘤微环境中，研究发现，单独的 PD-1 阻断可导致 CTLA-4 的表达增加，而单独的 CTLA-4 阻断可导致 PD-1 表达增加。因此，共表达两个检查点分子的 TIL 可能对 PD-1 或 CTLA-4 单克隆抗体的单检查点阻断有抵抗力，但可以被 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体双重阻断。

图表13：AK104 针对 PD-1 和 CTLA-4 的作用机制



资料来源：康方生物招股说明书、粤开证券研究院

（二）免疫检查点抑制+免疫检查点激动剂双抗“去闸加油”机制

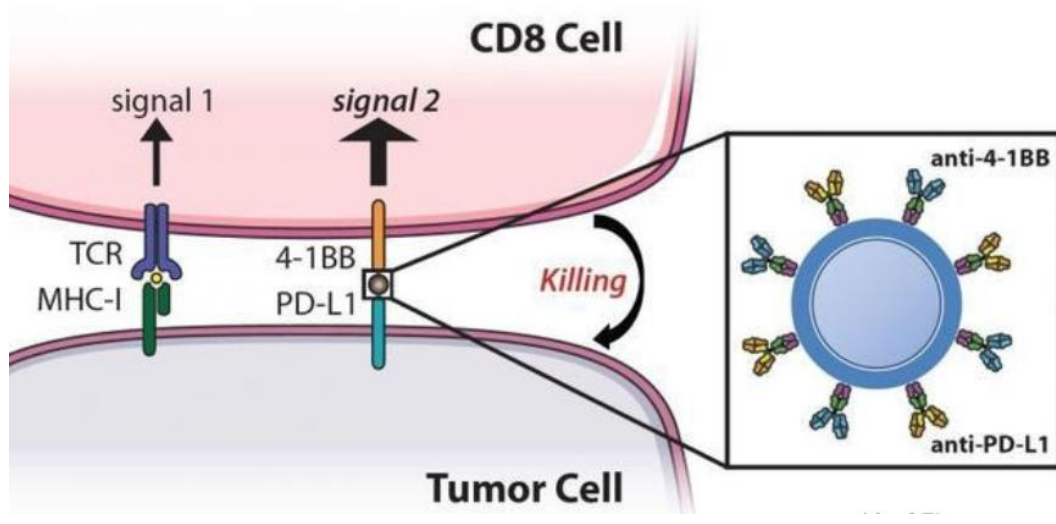
随着免疫检查点抑制剂分子研究的逐步深入，免疫检查点激动剂研究的大幕也正在徐徐拉开。目前，越来越多的免疫检查点激动剂分子进入临床试验阶段，包括 CD27、CD40、OX40、GITR、4-1BB 等。



4-1BB 类抗体药物存在较强的肝脏毒性。4-1BB 是一种 T 细胞共刺激受体，也是一种重要的激活型免疫检查点分子。研究表明，4-1BB 细胞的激活刺激细胞毒性 T 细胞 (CTL) 和 NK 细胞的作用并引起持续的免疫记忆反应。目前全球多个公司正在开发靶向 4-1BB 的抗体，但临床试验中出现的剂量依赖性肝毒性限制了 4-1BB 抗体的临床剂量递增。BMS 的 Urelumab (BMS-663513) 是全球首个进入临床试验的靶向 4-1BB 治疗药物，但由于 I 期和 II 期临床数据显示出较高的肝脏毒性，导致研发一度停滞不前。

GEN-1046 是全球首个 PD-L1/4-1BB 双抗，实验数据良好。2019 年 6 月，BioNTech 宣布其基于 DuoBody 平台的 PD-L1/4-1BB 双抗 GEN-1046 进行首次人体 I/IIa 期研究，实现了对免疫细胞激活“去闸加油”的概念。去闸是通过 PD-L1 抗体解除对 PD-1/PD-L1 通路的抑制，加油则是通过 4-1BB 抗体激活 4-1BB 介导的免疫细胞。根据 2020 SITC 年会上的 I/IIa 期数据，GEN-1046 在不同剂量水平上均具有临床益处，在一例三阴性乳腺癌、一例卵巢癌和两例非小细胞肺癌患者中观察到部分缓解，这些患者均接受过免疫检查点抑制剂治疗。

图表14：GEN-1046 作用机理



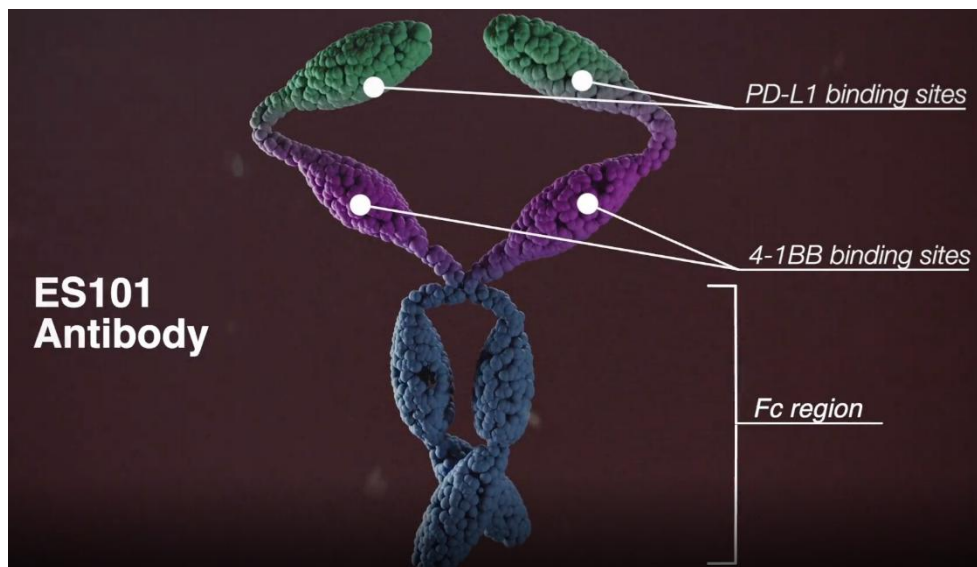
资料来源：2020 SITC、粤开证券研究院

ES101 “去刹车”和“加油门”的作用机理，降低潜在脱靶毒性。科望医药的 ES101 为一款同时靶向 PD-L1 和 4-1BB 的四价双特异性抗体。ES101 含有两条相同重链，单臂可同时靶向两种抗原，即抗体的每一个臂都可同时结合肿瘤细胞表面的 PD-L1 和 T 细胞表面的 4-1BB。ES101 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合，可以解除 PD-1/PD-L1 介导的免疫检查点抑制效应；另一方面 ES101 也可以结合 T 细胞表面的 4-1BB，但是只有当 ES101 结合了 PD-L1 之后，4-1BB 结合域才有可能驱动 4-1BB 分子在 T 细胞表面的聚集，这就使得 4-1BB 介导的免疫激活效应集中于肿瘤附近的 T 细胞，有效降低了潜在的脱靶毒性。

总的来说，ES101 通过巧妙地设计实现了三个目的：第一，通过 PD-L1，优先靶向结合肿瘤细胞；第二，通过阻断 PD-L1 实现“去刹车”；第三，通过 4-1BB 以 PD-L1 结合依赖性的方式激活 T 细胞以“加油门”。



图表15：ES101 双抗结构



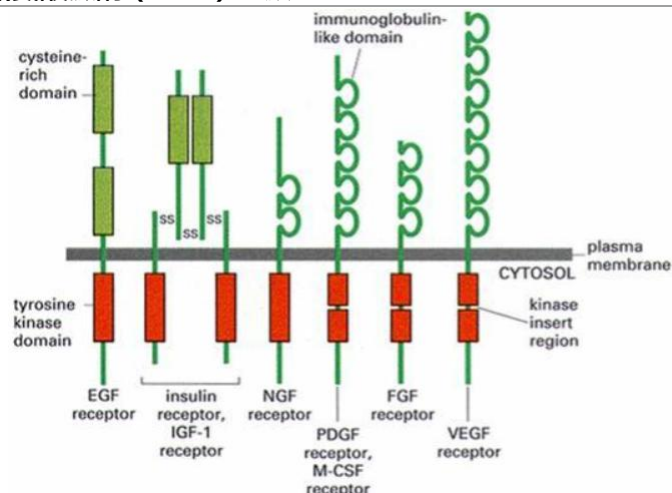
资料来源：科望医药、粤开证券研究院

四、阻断信号通路

双特异性抗体可拮抗两种或多种信号传导配体，阻断双信号通路。肿瘤的发生与发展过程中往往涉及到许多的信号通路，因此阻断肿瘤的信号通路是肿瘤治疗最为有效的方式之一。双抗的一个重要机制在于可同时结合两个靶点，阻断肿瘤中两条不同的信号通路，更好地抑制肿瘤的发展。

受体酪氨酸激酶（Receptor Tyrosine Kinase，RTKs）是人体内最大的一类酶联受体，它由一个胞外配体结合区域、一个跨膜区和一个胞内激酶区域组成。根据 RTKs 细胞外配体结合区域结构的不同，可分为 EGFR、PDGFR、VEGFR、FGFR 家族等。RTKs 能够刺激或调节肿瘤细胞的生长，在很多肿瘤细胞表面异常表达，因此它们成为肿瘤治疗的优先靶点。

图表16：受体酪氨酸激酶（RTK）亚族



资料来源：药渡、粤开证券研究院

TKI 靶向药物治疗癌症易发生复发耐药。酪氨酸激酶抑制剂（TKI）是癌症个性化治

疗中常用的分子靶向药物，美国《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》指出，EGFR 突变患者，可从 EGFR-TKI 中获益。但是，在临床实践中发现，大多数患者在接受 TKI 治疗 6~12 个月后，可能产生 TKI 耐药，肿瘤进一步恶化并耐药。常见的耐药机制包括编码基因的继发耐药突变（如 T790M 突变）、促癌信号转换（如抑制了 EGFR，但 c-Met 或 FGFR 引起下游信号通路 PI3K 和 AKT 持续活化）及癌细胞转型分化等。

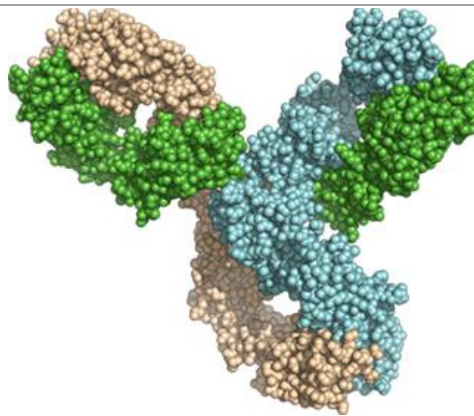
与单抗相比，双抗通过结合两个靶点，可阻断肿瘤中两条不同的信号通路，有望更好地实现抑制肿瘤的作用。根据抗体结合的配体不同，可分为靶向肿瘤表面受体、靶向血管生成相关因子、靶向炎症相关因子等类型。

（一）靶向肿瘤表面受体

人表皮生长因子受体（HER）是细胞内负责接受生长因子的受体，具有与胞外配体结合和传导信号进入胞内，并激活细胞内信号通路的功能。肿瘤表面的 HER 家族受体往往呈高表达，因此靶向 HER 是实体瘤治疗的有效方法。

康宁杰瑞的 KN026 是一种重组人源化抗 HER2 双特异性抗体，两条重链的基础序列分别来自曲妥珠单抗和帕妥珠单抗，可同时结合 HER2 的 D2 和 D4 两个非重叠表位，相当于同时具备了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的功能。临床试验表明，KN026 可较好地双重阻断 HER2 相关信号通路，增强抗体与 HER2 受体的结合，减少细胞表面的 HER2 蛋白，增强对肿瘤的杀伤效果。天广实的 MBS301 同样能够结合 HER2 抗原的 D2 和 D4 结构域，此外，作为全球首个岩藻糖全敲除的双功能抗体，其 ADCC 活性得到了进一步增强。

图表17：KN026 结构



资料来源：康宁杰瑞、粤开证券研究院

（二）靶向血管生成相关因子

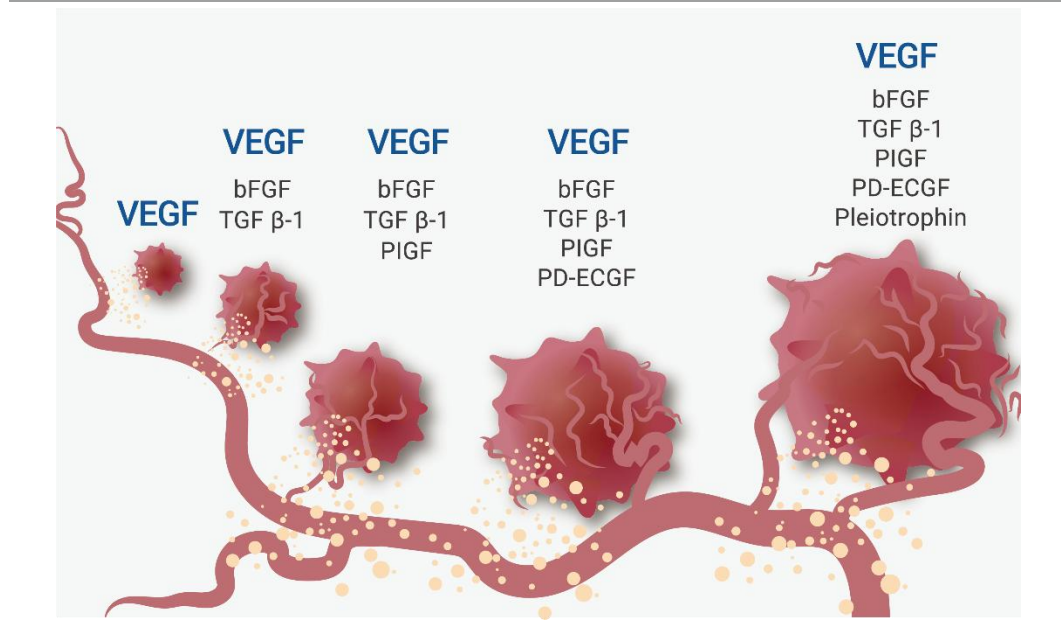
肿瘤血管是肿瘤细胞的营养通道和转移途径，当肿瘤体积大于 2mm 时，开始分泌 VEGF 等因子促使血管生成，使其迅速生长，并提供转移途径。通过阻断肿瘤血管的生成，是抑制肿瘤生长，阻止转移最有效的方法。

信达生物的 IBI302 为一款抗 VEGF 以及抗补体双靶点特异性重组全人源融合蛋白：N 端能够与 VEGF 家族结合，阻断 VEGF 介导的信号通路，抑制血管内皮细胞的生存、增殖，从而抑制血管新生，降低血管渗透性；补体激活相关的慢性炎症反应是年龄相关性黄斑变性（AMD）发病早期的关键机制，IBI302 的 C 端能够通过特异性结合 C3b 和 C4b，抑制补体经典途径和旁路途径的激活，减轻补体介导的炎症反应，从而达到治疗



和控制 AMD 的目的。

图表18：VEGF 在血管生成不同阶段持续表达



资料来源：信达生物、粤开证券研究院

（三）靶向炎症相关因子

炎症相关因子是指参与炎症反应的各种细胞因子，包括 TNF- α 、IL-6、TGF- β 、IL-10 等。在自身免疫性疾病中，多种细胞炎症因子及其在免疫细胞上的受体共同组成一个高度复杂的网络，共同驱动体内的炎症反应。双特异性抗体可通过结合两个不同的炎症相关因子，阻断其相关通路，用于治疗自身免疫病。例如靶向 IL-13 和 IL-4 的 KIH 结构 SAR156597 双功能抗体、靶向 TNF- α 和 IL-17A 的 DVD-IG 抗体 ABT-122 等均处于 II 期临床研究。

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