

创新药之双抗：平台技术百花齐放，同靶点可实现差异化

2022 年 12 月 07 日

【投资要点】

- ◆ 双抗结构的多样性由需要实现的功能需求决定，包括与抗原结合的亲和力、分子大小及半衰期、空间位阻及结构灵活性等因素。Fab 段主要通过抗原结合区本身的亲和力大小、抗原结合区价位数量、连接子、不同结构空间位阻等多方面影响亲和力。Fc 段具备效应器功能，还可增强分子半衰期，提高稳定性，便于使用蛋白 A 亲和纯化。
- ◆ IgG 样双抗生产工艺及半衰期等与经典的单抗药物类似，但由于分子量大、组织穿透能力弱等问题，更灵活设计的非 IgG 样双抗片段化抗体也被开发出来。IgG 样双抗开发的难点在于完成重链与重链，重链与轻链的准确组装。非 IgG 样双特异性抗体具有低免疫原性、易于生产、高渗透性等优点，开发重点在于提升药物的半衰期。双抗平台由最初的异源结合技术，发展到抗体融合蛋白相关技术，促使双抗结构由异源非对称性双抗扩展至对称性同源二聚体及融合蛋白的灵活设计。
- ◆ 双抗研发具有较高的技术壁垒，平台依赖性强。为了快速布局并商业化，不少公司通过授权平台或者合作开发的方式切入双抗领域。国内拥有自研双抗技术平台的企业主要包括以药明生物及金斯瑞等为主的平台型 CDMO 以及生物药创新药 Biotech 公司。双抗领域的平台技术授权交易量增多，药明生物的 WuXibody、金斯瑞的 SMAbody、岸迈生物 FIT-Ig 等平台授权海外，双抗技术平台水平已经得到国际认可。

【配置建议】

- ◆ 双抗的开发难点在于完成重链与重链，重链与轻链的准确组装，国内企业主要通过构建异源二聚体、对称性同源双抗平台及抗原结合域融合蛋白等多种平台技术来解决。双抗研发具有较高的技术壁垒，平台依赖性强。建议关注：1) 自研双抗技术的平台型 CDMO，如药明生物、金斯瑞生物科技等；2) 专注双抗领域创新药开发的公司，如康方生物-B、康宁杰瑞制药-B、和铂医药-B 等；3) 大量引进成熟双抗技术平台的公司，如信达生物、百济神州-U 等。

【风险提示】

- ◆ 药物研发及临床进展存在较大风险；
- ◆ 新药审批和商业化不及预期；
- ◆ 竞争超出预期；

强于大市 (维持)

东方财富证券研究所

证券分析师：何玮

证书编号：S1160517110001

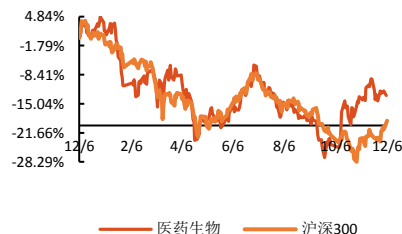
证券分析师：侯伟青

证书编号：S1160522110001

联系人：侯伟青

电话：021-23586362

相对指数表现



相关研究

《创新药之双抗：靶点组合精彩纷呈，商业化浪潮来袭》

2022. 12. 01

《关注中医药、医美消费潜力》

2022. 05. 19

《看好医美机构集中度提升之路》

2022. 01. 25

《疫情稳定医药整体较高增长，从医保内外寻求投资机会》

2021. 12. 23

《连锁专科医院发展趋势不变》

2021. 08. 10

正文目录

1. 双抗结构：设计决定功能，同靶点可实现差异化创新	4
1.1 Fab 段：抗原结构域、价位等多方面影响亲和力	7
1.1.1 生物学功能的需求决定亲和力大小的设计	7
1.1.2 抗原结合区域及价位影响亲和力	7
1.2 Fc 段：具备效应器功能，可影响分子特征	9
1.2.1 Fc 段可发挥效应器功能	9
1.2.2 Fc 影响分子特征	10
2. 技术平台：传统异源技术上，扩展同源结合技术	10
2.1 非对称性异源结合双抗技术平台	13
2.1.1 重链异源二聚化技术	13
2.1.2 轻链防错配技术	15
2.2 对称性双抗技术平台	16
2.3 非 IgG 样双抗平台	17
3. 国内双抗技术百花齐放，平台授权获国际认可	19
3.1 国内平台授权海外制药，技术处于国际水平	19
3.2 代表性的国内自研平台	21
3.2.1 药明生物 WuXiBody	21
3.2.2 恒瑞医药 HOT-Ig	21
3.2.3 康宁杰瑞 CRIB	22
3.2.4 齐鲁制药 MabPair	23
3.2.5 友芝友 YBODY 及 CHECKBODY	23
3.2.6 康方生物 Tetrabody	24
3.2.7 金斯瑞 SMABody	24
3.2.8 岸迈生物 FIT-Ig	25
3.2.9 和铂医药 HBICE	25
4. 投资建议	26
5. 风险提示	26

图表目录

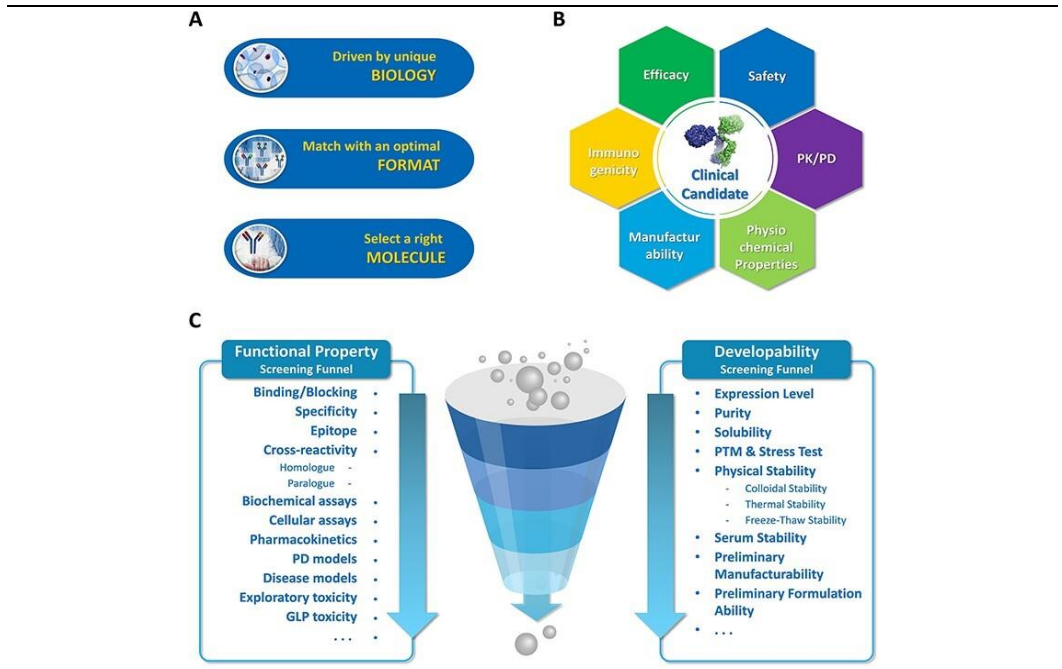
图表 1：双抗候选药物筛选的原则及标准	4
图表 2：CD3/TAA 类双抗结构示意图	5
图表 3：五大抗原结合域功能片段结构	5
图表 4：双抗结构分类，按照抗原结合域和 Fc 结构域的存在与否	6
图表 5：T cell engager CD3/TAA 类双抗作用机制	7
图表 6：DART（左）和 BiTE（右）分子的示意图	8
图表 7：CD19xCD3 的 DART 和 BiTE 分子亲和力情况	8
图表 8：CD19xCD3 的 DART 和 BiTE 分子重定向杀伤肿瘤细胞表现	8
图表 9：罗氏 2:1 TCB 双抗	9
图表 10：Fc 段的效应器功能	9
图表 11：Fc 段延长半衰期的机理	10
图表 12：双抗开发难点在于提升目标双抗的占比	11
图表 13：不同抗体形式的优劣势及研发中工艺开发重点及难点	11
图表 14：双抗全球上市情况	12

图表 15: IgG 样双抗的开发平台	13
图表 16: Knobs-into-Holes (KiH) 技术示意图	14
图表 17: ART-Ig 技术示意图	14
图表 18: SEED 技术平台	14
图表 19: Duobody 技术示意图	15
图表 20: 蛋白 A 亲和层析策略构建双抗	15
图表 21: 共同轻链技术	16
图表 22: CH1-CL Crossmab 技术示意图	16
图表 23: CrossMab 技术原理	16
图表 24: DVD-Ig 技术平台	17
图表 25: DAF (Two-in-one) 技术平台	17
图表 26: BiTE 技术平台	18
图表 27: DART 技术平台	18
图表 28: Bi-Nanobody 技术平台	18
图表 29: TandAb 技术平台	18
图表 30: 国内企业双抗平台研发及合作概况	19
图表 31: 近年国内双抗平台技术授权交易	20
图表 32: WuXiBody 平台技术原理	21
图表 33: HOT-Ig 技术原理	22
图表 34: CRIB 平台技术原理	22
图表 35: MabPair 平台技术原理	23
图表 36: YBODY 技术平台	23
图表 37: CHECKBODY 技术平台	23
图表 38: Tetrabody 技术平台	24
图表 39: CRIB 平台技术原理	24
图表 40: FIT-Ig 技术原理	25
图表 41: 基于 HCAb 的 HBICE 技术平台	25
图表 42: 行业重点关注公司 (截至 2022 年 12 月 06 日)	26

1. 双抗结构：设计决定功能，同靶点可实现差异化创新

我们前段时间发布的双抗报告《创新药之双抗：靶点组合精彩纷呈，商业化浪潮来袭（2022-11-30）》系统地介绍了双抗的生物学机制及靶点组合的巧妙选择，而在相同靶点组合下，双抗产品也会因平台技术及相应的结构设计不同，而产生差异化的分子特征，包括临床疗效、安全性、药代动力学特性、理化特性、是否易于临床和商业化生产、免疫原性等。

图表 1：双抗候选药物筛选的原则及标准

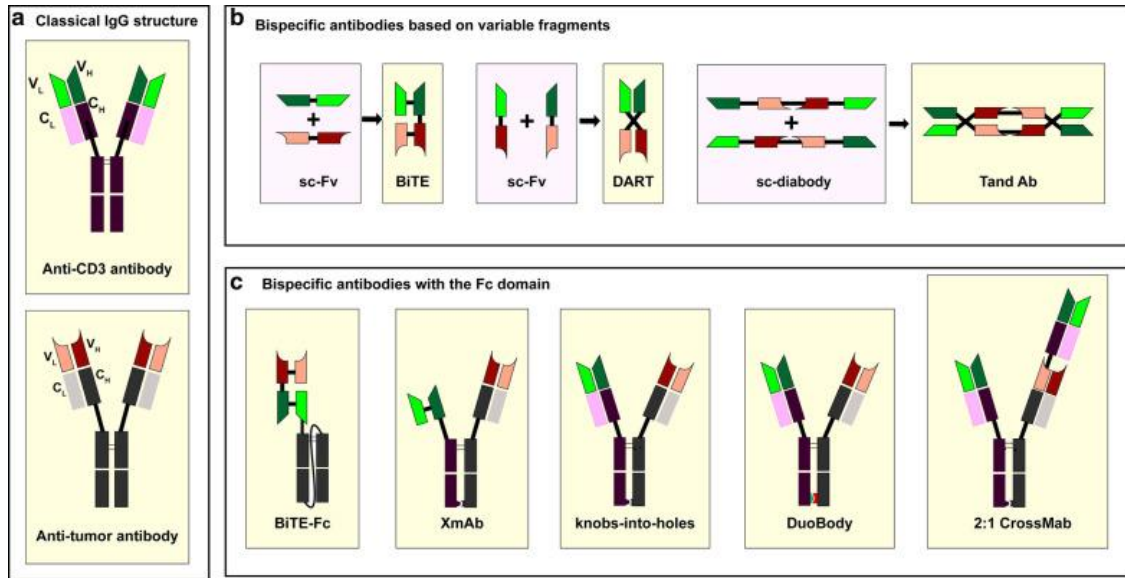


资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

近数十年来，行业内对双抗技术平台进行了逐步探索及开发，目前各企业的平台技术已较为成熟，市场上涌现出数百种双抗及其衍生物结构，为双抗的灵活设计及功能实现提供了技术平台基础。

双抗结构的多样性由需要实现的功能需求决定，包括与抗原结合的亲和力、分子大小及半衰期、空间位阻及结构灵活性等因素。双抗为双特异性单克隆抗体的简称，由单抗的基本结构衍生而来。市场上常见的双抗结构可根据是否包含Fc片段，分为不包含Fc片段的抗原结合功能域及包含Fc的全长抗体；其中全长抗体也可以根据是否对称进行区分，多数IgG样双特异性分子为非对称的，而IgG样融合蛋白在组成上通常是对称的。以CD3/TAA类的双抗为例，结构如图所示。

图表 2：CD3/TAA 类双抗结构示意图



资料来源：Choice，东方财富证券研究所

综合来讲，双抗的抗原结合区共有五大类，包括 SDA，Fv，ScFv，Fab，ScFab，均由抗体的抗原结合域 Fab 端衍生而来，其结构及描述如图所示。功能片段的两两组合构成双抗的抗原结合域，根据抗原结合域和 Fc 结构域的存在与否可将双抗的结构形式分为 30 类。

图表 3：五大抗原结合域功能片段结构

抗原结合片段	描述	示意图
SDA (single domain antibody)	单域抗体，也称为 VHH，是指只含有抗体重链可变区结构	 ~13 kd
Fv	包含两个肽链，重链可变区 VH 和轻链可变区 VL；	 ~25 kd
ScFv	同样包含重链可变区 VH 和轻链可变区 VL，但是通过 linker 的形式将 VH 和 VL 链接在一起成为单一肽链	 ~27 kd
Fab	含有两个肽链，一个是重链可变区 VH 和恒定区 CH，另一个含有轻链可变区 VL 和恒定区 CL；	 ~50 kd
ScFab	通过 linker 将 Fab 的两个肽链连接起来。	 ~56 kd

资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

图表 4：双抗结构分类，按照抗原结合域和 Fc 结构域的存在与否

	SDA	Fv	scFv	Fab	scFab
Fc ~50 kd Homo- Hetero- dimer	 VH ~13 kd	 VH VL ~25 kd	 VH VL ~27 kd	 VH VL CH1 CL ~50 kd	 VH VL CH1 CL ~56 kd
SDA	1 VH ~13 kd ~102 kd 16	2 ~26 kd	3 ~38 kd	4 ~40 kd ~76 kd	5 ~69 kd
Fv	 ~88 kd 17	6 VH VL ~25 kd ~50 kd ~100 kd 18	7 ~52 kd	8 ~75 kd	9 ~81 kd
scFv	 ~90 kd 19	 ~102 kd 20	10 VH VL ~27 kd ~54 kd ~158 kd 21	11 ~77 kd	12 ~83 kd
Fab	 ~176 kd 22	 ~150 kd 23	 ~127 kd 24	13 VH VL CH1 CL ~50 kd ~100 kd ~250 kd 25	14 ~106 kd
scFab	 ~119 kd 26	 ~131 kd 27	 ~133 kd 28	 ~156 kd 29	15 VH VL CH1 CL ~56 kd ~112 kd 30

资料来源：Pubmed, 东方财富证券研究所

不同的抗原结合片段选择主要通过影响抗原-抗体亲和力、抗体效价、空间几何结构等而产生不同功能。Fc 片段的有无也能显著影响双抗功能。

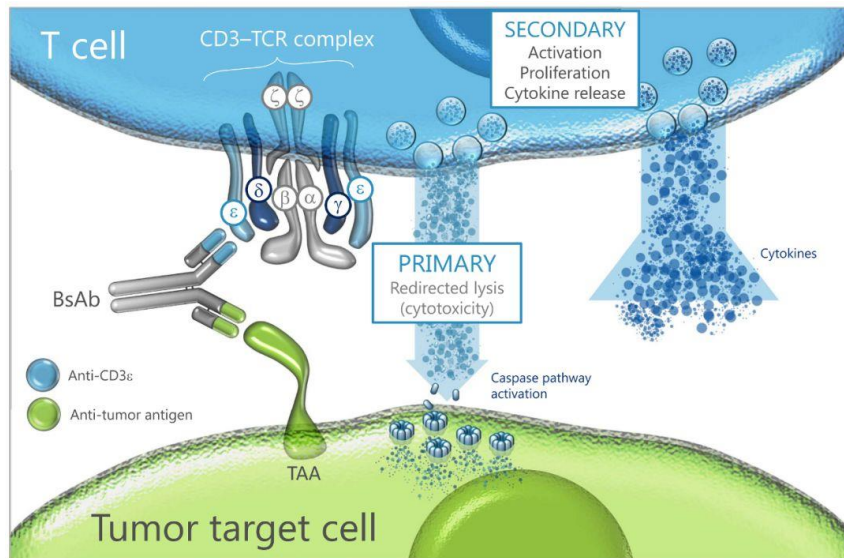
1.1 Fab 段：抗原结构域、价位等多方面影响亲和力

抗原抗体间特异性结合的亲和力大小是决定药理特性的关键因素，需要配合实现相应的生物学功能。影响亲和力的因素包括抗原结合区本身的亲和力大小、抗原结合区价位数量、连接子、不同结构空间位阻等。

1.1.1 生物学功能的需求决定亲和力大小的设计

双抗靶点组合以 TAA/CD3，TAA/TAA，TAA/Checkpoint/TGF β ，Checkpoint1/Checkpoint2 为主。其中，TAA/CD3 靶点组合又被称为 T cell engager。生物学功能的需求决定亲和力大小的设计，为了实现严格的肿瘤依赖性的 T 细胞激活，与靶向肿瘤细胞表面分子 TAA 结合需要更高亲和力，以更好地识别肿瘤细胞，而与 CD3 结合需要较低的亲和力，以避免过度激活 T 细胞，且过高亲和力的 CD3 抗体可能将双抗限制在脾脏等部位，难以接触到肿瘤。

图表 5：T cell engager CD3/TAA 类双抗作用机制



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

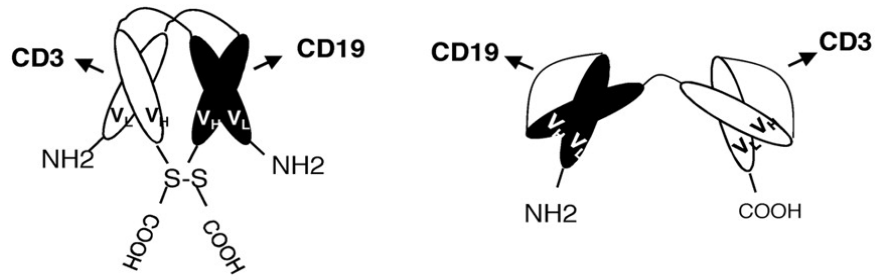
1.1.2 抗原结合区域及价位影响亲和力

不同抗原结合域的结构选择影响亲和力。抗原结合区域的片段中存在多肽连接子的，其组成长度、灵活性、氨基酸组成等均导致 scFv 和 Fv 具有不同的亲和力。

基于 DART 技术与 BiTE 技术平台构建的可变抗体区域相同的 CD19XCD3 双抗，DART 分子对 CD19 与 CD3 抗原的亲和力显著增强，Kd 值约为 BiTE 的一半。DART 分子由 2 条共价连接的多肽链异二聚化组成，BiTE 分子是单个多肽，2 个

由短接头连接的 scFv 结构域组成。

图表 6: DART (左) 和 BiTE (右) 分子的示意图



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

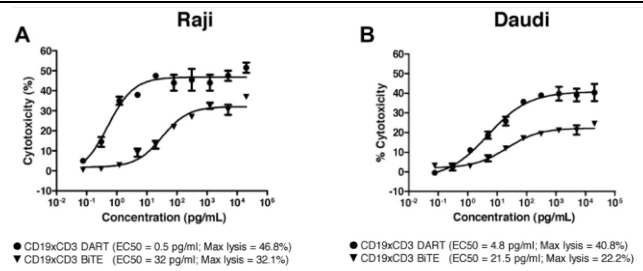
可能由于结构设计不同及亲和力差异导致了 CD19xCD3 DART 分子在 T 细胞重定向杀伤肿瘤细胞表现更强, DART 分子具有约 2 倍的最大细胞裂解水平与低 60 倍的半最大效应浓度 (EC50)。

图表 7: CD19xCD3 的 DART 和 BiTE 分子亲和力情况

Protein	CD3 interaction			CD19 interaction		
	k_{a^r} 1/Ms	k_{d^r} 1/s	K_{d^r} nM	k_{a^r} 1/Ms	k_{d^r} 1/s	K_{d^r} nM
CD19xCD3DART molecule	3.2×10^6	0.4	125	1.2×10^6	0.8×10^{-3}	0.7
CD19xCD3BiTE molecule	1.9×10^6	0.5	263	1.2×10^6	1.5×10^{-3}	1.3

资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

图表 8: CD19xCD3 的 DART 和 BiTE 分子重定向杀伤肿瘤细胞表现



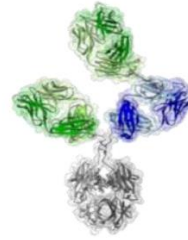
资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

T cell engager 一般采用单价的 CD3 结合方式。多价形式的 CD3 双抗可能会引起活化诱导 T 细胞死亡, 造成非靶点依赖的 T 细胞激活, 容易引起副作用。因此, 单价 CD3 抗体一般需要低亲和力, 而多价 CD3 抗体中, TAA 应具备具有高亲和力。TAA 的抗体价数需要根据该 TAA 的特性来决定, 包括其肿瘤特异性、TAA 的胞外端的大小和构象、TAA 在肿瘤和正常细胞表达差异等。

而在 2:1 TCB 双抗平台设计中, 高亲和力 TAA 抗体的 2:1 TCB 具备更强的抗肿瘤活性, 而较低亲和力的 TAA 抗体在保证有效结合 TAA 阳性癌细胞的基础上有望提升安全性。

图表 9：罗氏 2:1 TCB 双抗

glofitamab



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

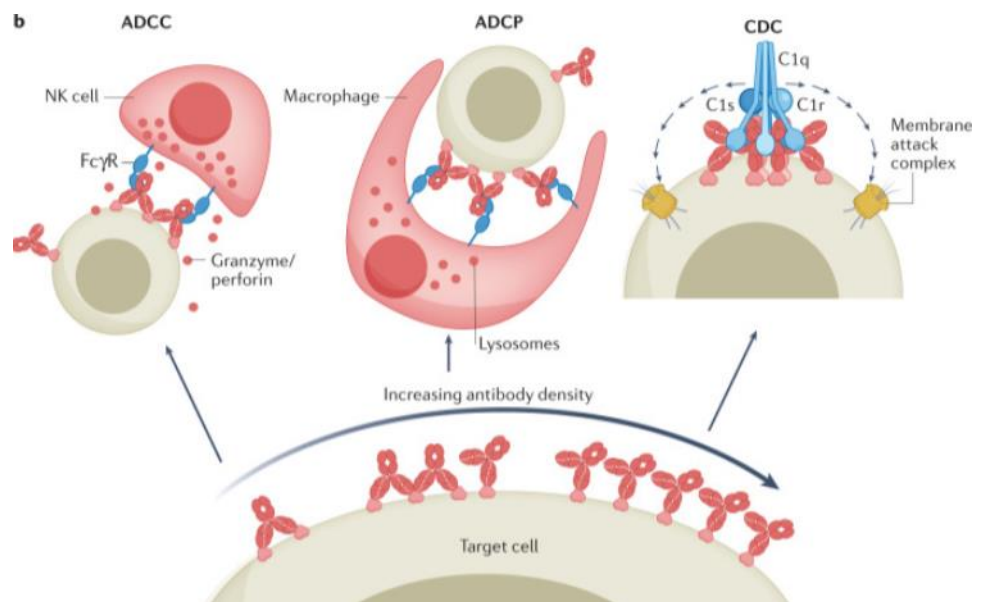
除此之外，linker 的灵活性及长度、linker 氨基酸组成、抗体空间结构及大小、靶抗原的大小和结构等，都会影响双抗的亲和力。

1.2 Fc 段：具备效应器功能，可影响分子特征

1.2.1 Fc 段可发挥效应器功能

Fc 可以特异性结合受体，介导多种免疫相关功能，如抗体依赖性细胞毒性（ADCC）、抗体依赖性细胞吞噬作用（ADCP）、补体依赖性细胞毒性（CDC）等效应器功能。

图表 10：Fc 段的效应器功能



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

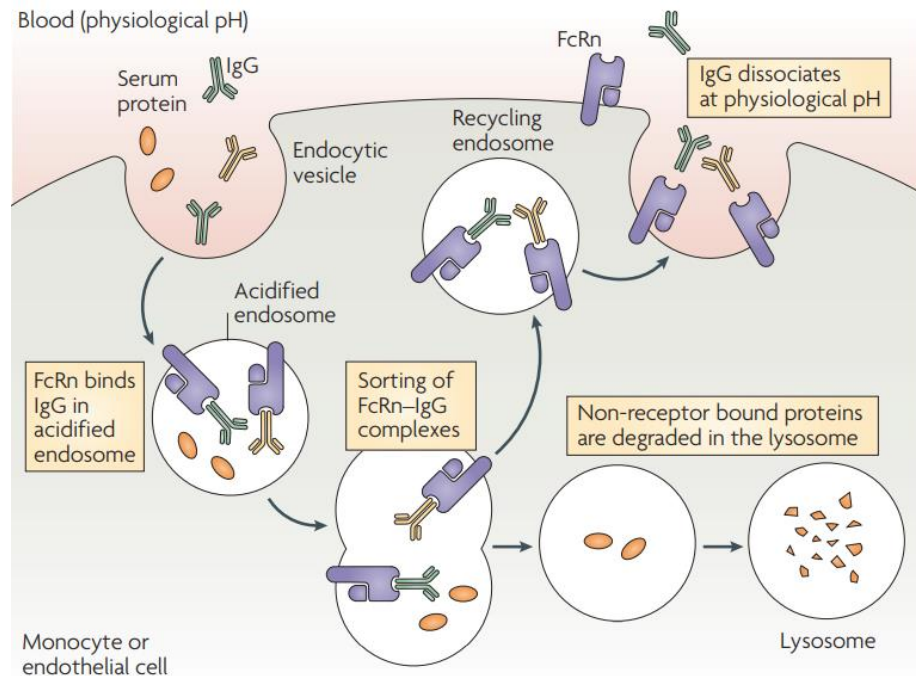
而在 T cell engager 中要避免非肿瘤依赖的 T 细胞激活，避免不同免疫细胞之间潜在的不良相互作用，因此该类双抗的 Fc 区会被突变为与 Fc γ R 结合较弱或没有结合的工程 Fc 变体。

1.2.2 Fc 影响分子特征

Fc 段可以起到延长血浆内的半衰期、提高分子的稳定性的作用，Fc 铰链区的二硫键链接形成稳定的二聚体，保证了分子的稳定性。此外，由于 Fc 段可以特异性结合 protein A，便于使用蛋白 A 亲和纯化。

人体内的免疫球蛋白依赖于 Fc 段与新生儿 Fc 受体 (FcRn) 的结合，在 FcRn 的保护下，半衰期可以长达 19~21d。Fc 段与 FcRn 的结合呈 pH 依赖性，在 pH7.4 的生理条件下，FcRn 与 Fc 不结合；在细胞内涵体 pH 6.0~6.5 的酸性条件下，两者结合，从而避免了融合蛋白在细胞内被溶酶体等快速降解。除此之外，Fc 段能够增大分子体积，降低肾清除率，也从一定程度上延长了半衰期。

图表 11: Fc 段延长半衰期的机理



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

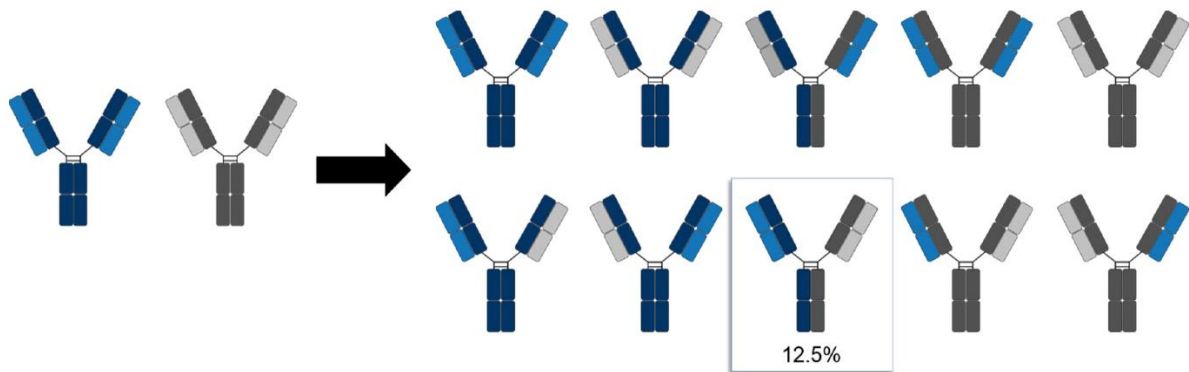
2. 技术平台：传统异源技术上，扩展同源结合技术

从药物相关特性及生产角度来看，对双抗药物分子结构的理解十分重要。双抗药物的结构设计与药物渗透性、半衰期、稳定性、免疫原性等特性存在密切关系。IgG 样双抗在结构上和 IgG 单抗类似，生产工艺及半衰期等与经典的单抗药物类似，但由于分子量大、组织穿透能力弱等问题，更灵活设计的非 IgG 样双抗片段化抗体也被开发出来。

双抗开发的难点在于完成重链与重链，重链与轻链的准确组装。在宿主细胞与编码两条不同重链和两条不同轻链的质粒共转染时，可以产生 10 种不同

的分子结构，其中目标双抗的占比仅为 12.5%。

图表 12：双抗开发难点在于提升目标双抗的占比



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

IgG 样双抗设计主要围绕解决不同重链之间的错配、重链和轻链之间错配的问题，主要技术包括 Knob in Hole、CrossMab 和 Two in ONE、DVD-Ig 等。非 IgG 样双特异性抗体具有低免疫原性、易于生产、高渗透性等优点，但缺少 Fc 介导的效应功能并且半衰期较短，主要包括 BiTE 抗体、串联双抗体、双亲和和力定向蛋白、纳米抗体等形式。IgG 样双抗和非 IgG 样双抗片段化抗体在药物特性及开发过程中的优劣总结如下。

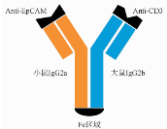

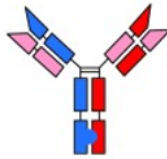

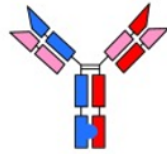
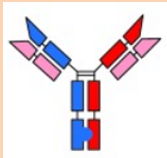
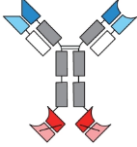

图表 13：不同抗体形式的优劣势及研发中工艺开发重点及难点

分类	描述	优点	缺点	工艺开发重点
IgG 样双抗	有三功能抗体 (triomab)、 “Knobsinto-holes” 杵臼结构、双可变结构域 Ig (dualvariable domains Ig, DVD-Ig)、IgG 单链抗体 (IgG-single-chainFv, scFv) 等形式。	含 FC 受体段，与 FcRn 受体结合，血清半衰期相对更长，有望降低给药频次；Protein A/G 与 Fc 区特异性结合，分离纯化更高效；发挥 Fc 介导的 ADCC、CDC 及 ADCP 作用	容易存在重链/轻链等错配问题，杂质蛋白及副产物较多，纯化分离难度较大	解决重链/轻链等错配问题；进行杂质及副产物纯化
非 IgG 样双抗	双亲和重定向蛋白 (dual-affinityre-targeting, DART)、纳米抗体 (nanobodies)、双价和双特异性抗体 (diabody) 和双特异性 T 细胞衔接器 (bispecific Tcell engager, BiTE) 等	由 Fab 片段通过柔性肽连接组成，不包含 Fc 片段，分子量较低，在实体瘤中穿透效率高，免疫原性较低	血清半衰期较短，给药频率高	通过聚乙二醇修饰、白蛋白融合、Fc 融合等方式提升半衰期

资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

目前上市的双抗及平台使用如下，涉及 TrioMab、BiTE、Crossmab、Knock-Into-Hole (KiH)、DuoBody、Tetrabody 等平台。

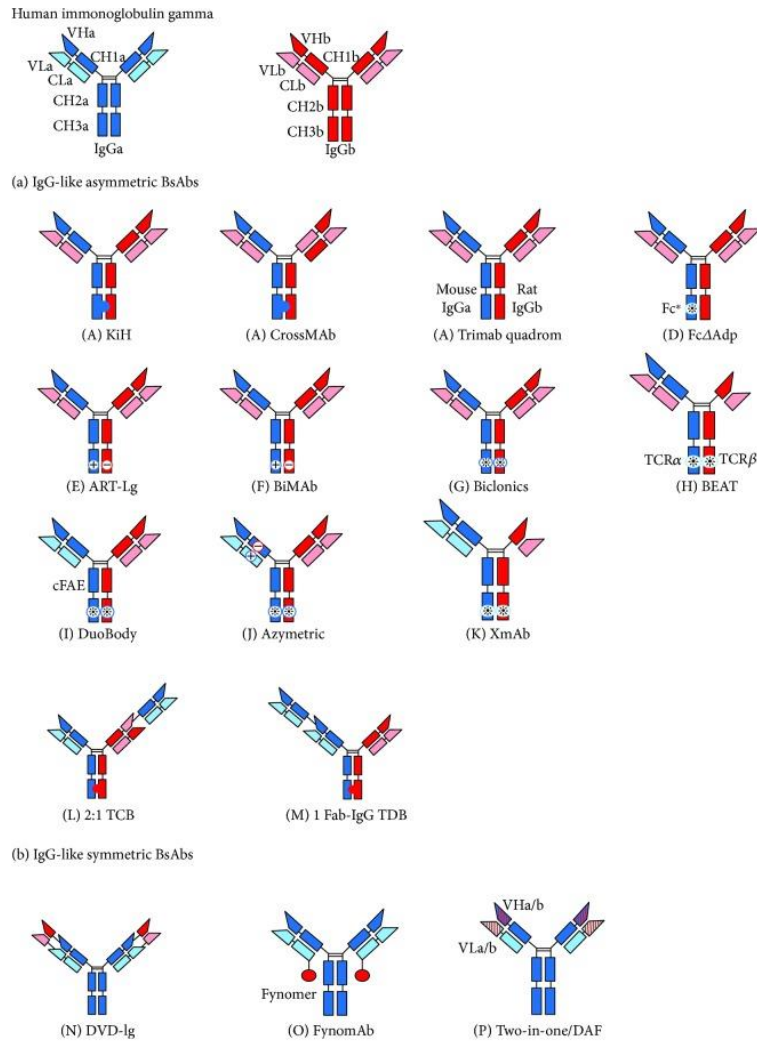
图表 14: 双抗全球上市情况

靶点	产品名	公司	FDA/EMA 获批	NMPA 获批	平台技术	结构示意图
CD3/EpCAM	Removab	Trion Pharma	EMA2009 年 (已退市)		TrioMab	
CD3/CD19	Blincyto	安进	FDA 2014 年	2021 年	BiTE	
FIX/FX	Hemlibra	罗氏	FDA 2017 年	2018.11	Crossmab/ Knock-Into-Hole (KiH)	
EGFR/cMet	Rybrevant	强生	FDA 2021 年 5 月		DuoBody	
VEGF-A/Ang-2	Vabysmo	罗氏	FDA 2022 年 1 月		CrossMab	
CD20/CD3	Lunsumio	罗氏	EMA 2022 年 6 月		Knob-In-Hole	
PD-1/CTLA-4	卡度尼利	康方生物		2022 年 6 月 29 日	Tetrabody	
BCMA/CD3	Teclistamab	强生	FDA 2022 年 10 月 25 日 EMA 2022 年 8 月 24 日		DuoBody	

资料来源: 中国医药创新促进会, 各公司官网, 东方财富证券研究所

含有 Fc 区的 IgG 样双抗可进一步分为不对称或对称抗体。大多数 IgG 样双抗为不对称双抗, 对应的技术平台也较多, 包括 KiH、CrossMab、ART-Ig、DuoBody、Seed、Triomab quadroma 等, 而 IgG 样对称性双抗平台则包括 DVD-Ig、DAF 等。

图表 15: IgG 样双抗的开发平台



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

双抗平台由最初的异源结合技术,发展到抗体融合蛋白相关技术,促使双抗结构由异源非对称性双抗扩展至对称性同源二聚体及融合蛋白的灵活设计。

2.1 非对称性异源结合双抗技术平台

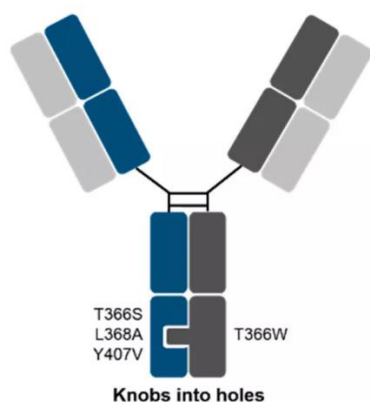
非对称性异源双抗生产的关键是促进重链异源二聚化及轻链和重链正确组装,基础的平台技术主要包括基于空间位阻效应的 Knobs-into-Holes (KiH) 等和基于电荷 ART-Ig 等平台。

2.1.1 重链异源二聚化技术

Knobs-into-Holes (KiH) 技术由基因泰克于1997年开发,为基础的双抗平台,原理是将双抗重链上 CH3 区的氨基酸进行突变,从而在空间上分别形成“Knobs”型与“Holes”型结构,利用“KiH”结构的位阻效应促进重链异源二聚化。但突变后的抗体分子稳定性不如天然抗体,经常需要引入链间二硫键稳定抗体结构。

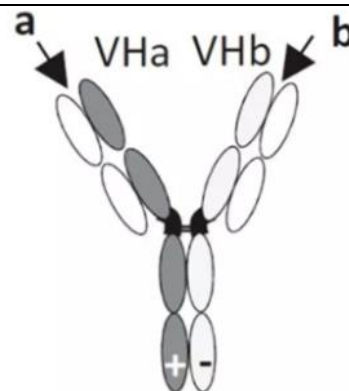
ART-Ig 技术由罗氏子公司 Chugai 开发，通过对两个抗体的 Fc 段分别引入正、负电荷氨基酸突变，在利用正负电荷相互吸引的特点促进异源二聚体的形成。

图表 16: Knobs-into-Holes (KiH) 技术示意图



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

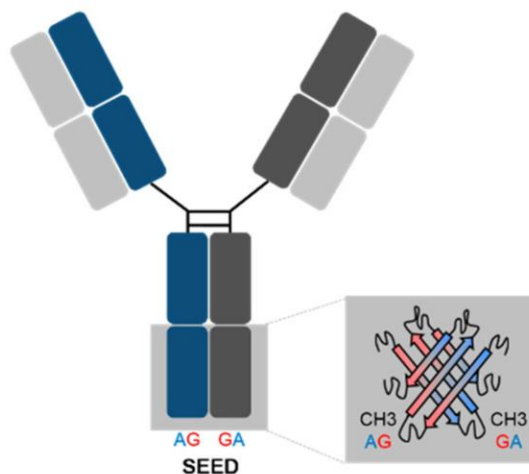
图表 17: ART-Ig 技术示意图



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

SEED 技术是默克团队于 2010 年发明，采用 IgA 和 IgG 的部分序列，对重链的 CH3 区采用了重新设计，重构之后，两段重链所对应的区域呈现出互补结构，与 KiH 相比，无需引入额外的二硫键增强抗体稳定性，形成异源二聚体的成功率进一步提高到 85-95%。

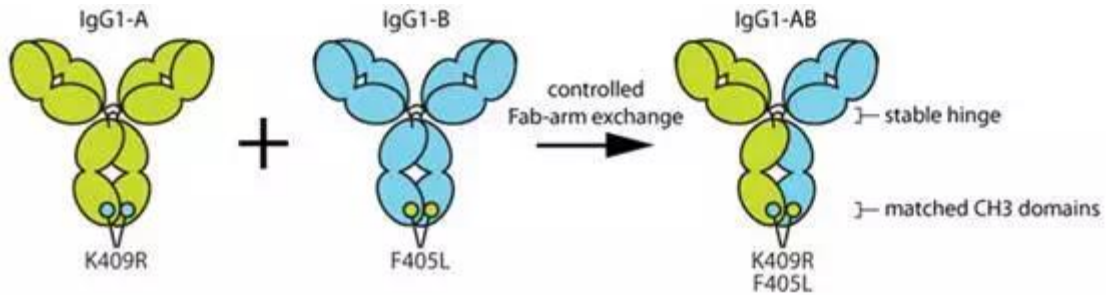
图表 18: SEED 技术平台



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

Duobody 技术由 Genmab 公司研发，为双细胞系分别表达半抗体、体外装配的新工艺。受到人体 IgG4 抗体在生理条件下自然发生的半抗体随机交换过程的启示，GenMab 公司开发了 FAE (Fab-arm exchange) 技术，通过对 CH3 区域分别引入 K409R 和 F405L 突变位点。将突变后的两个不同 IgG1 抗体在两个 CHO 细胞系中分别表达并完成半抗体轻重链间的装配，经过蛋白 A 亲和纯化后，利用温和的氧化剂系统可在体外实现异源半抗体之间的精确装配，形成双抗。

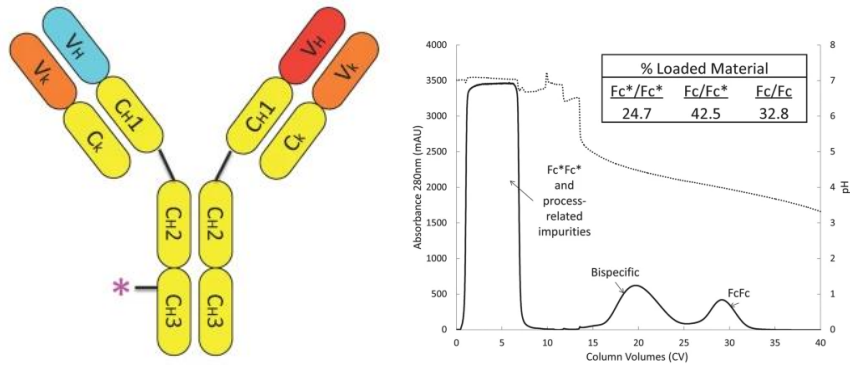
图表 19: Duobody 技术示意图



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

Regeneron 利用选择性蛋白 A 亲和层析策略, 在重链 CH3 结构域引入氨基酸取代 (His435/Tyr436, Fc*) 可以消除与蛋白质 A 的结合能力, 使用 pH 梯度洗脱纯化可以获得 FC-Fc* 双特异性产物, 解决 HC/HC 的错配问题。

图表 20: 蛋白 A 亲和层析策略构建双抗



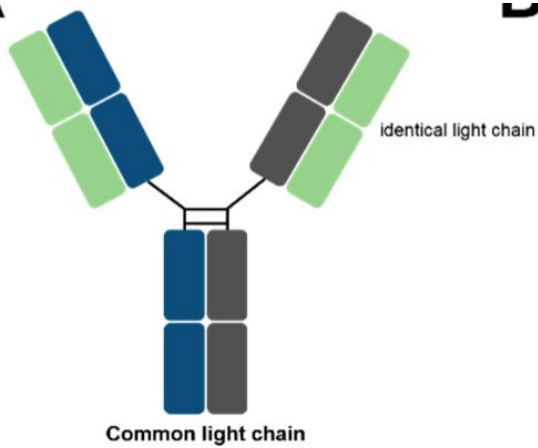
资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

2.1.2 轻链防错配技术

由于抗体轻链通常对其结合活性影响较小, 为了防止结合不同抗原的 Fab 的轻链错配, 主要采用共同轻链的策略, 或者类比异源重链匹配的策略。罗氏以 ART-Ig 技术为基础, 开发了 FAST-Ig 技术, 即在重链 CH1 和轻链 CL 也引入正负电荷, 解决轻链错配问题。

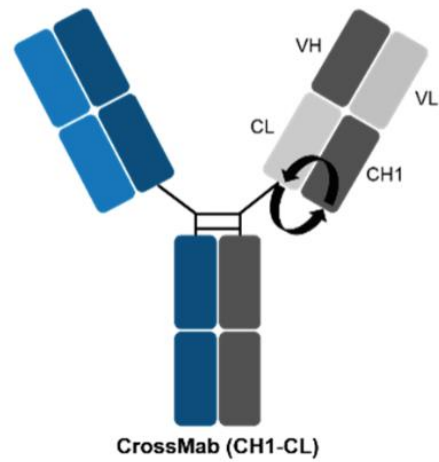
除了共用序列相同的轻链或进行体外装配, 通过 Crossmab 技术也可促进抗体轻链的正确装配, CH1-CL Crossmab 未观察到明显的错配。

图表 21：共同轻链技术



资料来源：Pubmed, 东方财富证券研究所

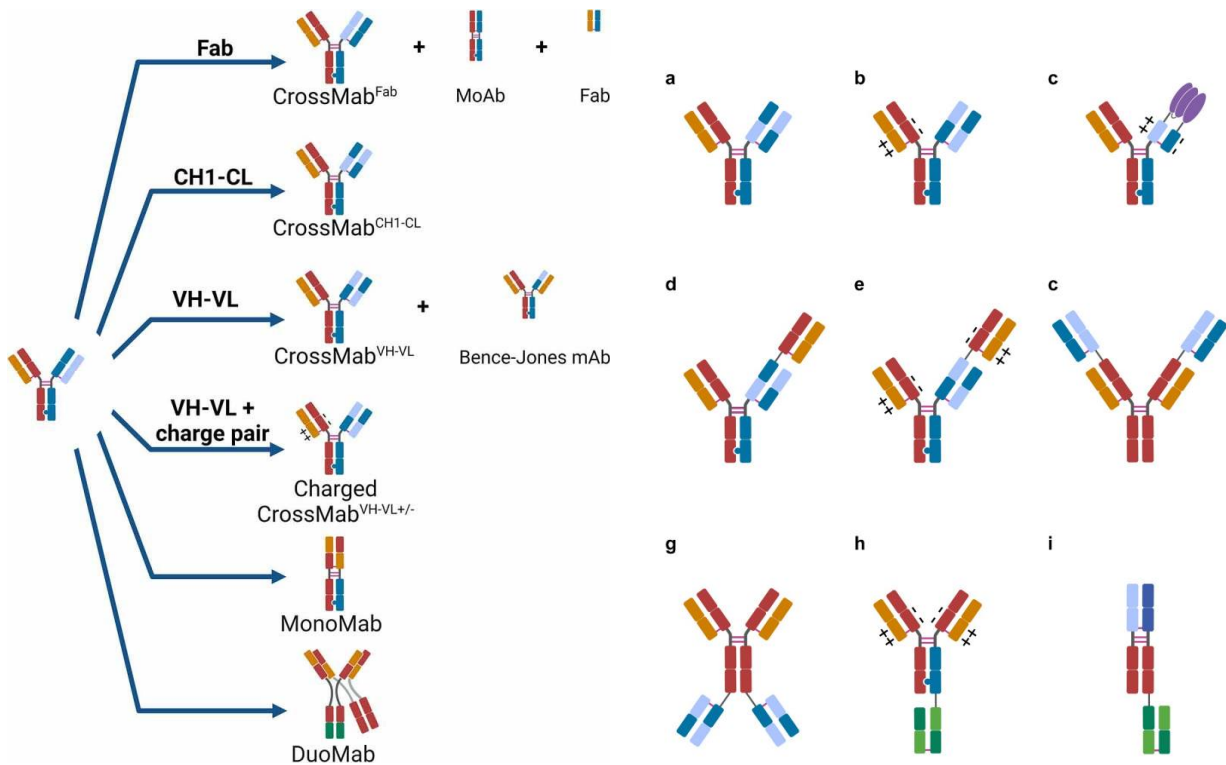
图表 22：CH1-CL Crossmab 技术示意图



资料来源：Pubmed, 东方财富证券研究所

Crossmab 技术不仅适用于同源二聚体/不对称二价 1+1 CrossMAB，还包括三价（2+1）、四价（2+2）双抗或串联 Fab 中的正确轻链结合。

图表 23：CrossMab 技术原理



资料来源：Pubmed, 东方财富证券研究所

2.2 对称性双抗技术平台

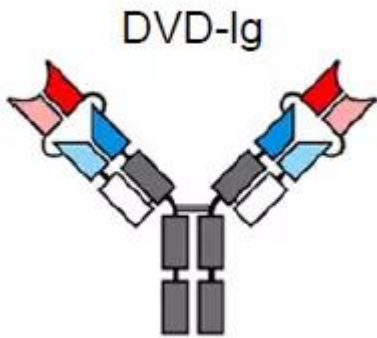
对称性双抗技术平台一般通过将两种抗原结合域（细胞因子、scFv、纳米抗体等）利用抗体融合蛋白方式结合在轻链或重链的 N 端或 C 端。对称性双抗

基本保留了 Fc 区域，更接近于天然抗体，可以采用现有通用抗体技术进行生产，具备与单抗类似的生产重复性和稳定性。

DVD-Ig 技术平台由雅培开发，在正常 IgG 抗体轻链和重链的 N 末端各接入另一个抗体的 VL 和 VH 结构域，形成四价双抗。由于引入了额外的抗体可变区，其分子量大于正常 IgG 抗体。类似的技术还有在正常抗体 IgG 上连接 scFv，或者将 scFv 连接在 CL 末端或 CH3 末端，产生一系列双抗结构。

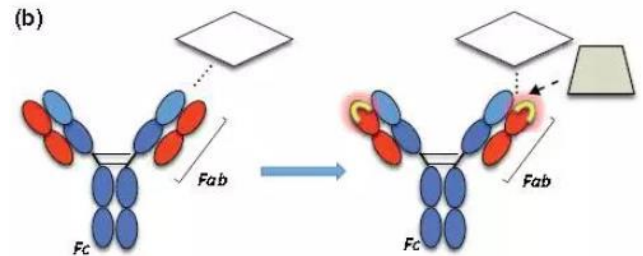
DAF (Two-in-one) 技术平台最早由罗氏基因泰克提出，噬菌体展示库技术的广泛应用，可对抗体结合表面进行重塑，从而赋予其结合第二抗原的高亲和力和力。抗体本身能结合的靶抗原为第一个抗原，在抗原结合区引入突变可以识别第二个抗原。DAF 的双臂可变区序列相同但又可以同时结合两个抗原，因而完全保持了正常 IgG 抗体的结构，不降低其稳定性，可以采用现有通用抗体技术进行生产。

图表 24: DVD-Ig 技术平台



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

图表 25: DAF (Two-in-one) 技术平台



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

随着蛋白融合技术的发展，出现了多种串联 Fab、scFv、纳米抗体等的同源二聚体技术，为双抗提供了多种灵活的结构设计。

2.3 非 IgG 样双抗平台

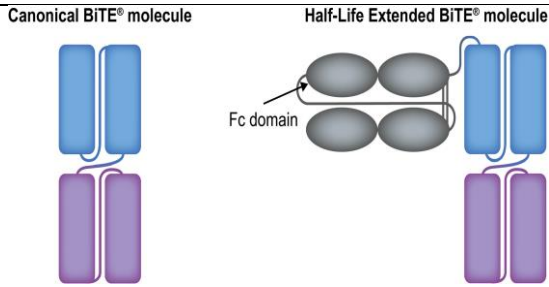
非 IgG 样双抗由抗原结合片段 (Fab)、纳米体 (VHH)、单链抗体 (ScFv) 等通过柔性肽连接组成，不包含 Fc 片段，分子量较小，半衰期较短，在体内具有出更快的清除和更好的组织穿透能力。主要通过 Fc 片段、HSA 人血白蛋白融合，或者通过多聚的方式增加分子量，提升双抗的半衰期。

BiTE 技术平台最初由 Micromet 公司研发，2012 年被安进以 12 亿美元收购。通过 linker(GGGGS)将 CD3 抗体 scFv 与 TAA 抗体的 scFv 串联而成，防止链内 VH 结构域和 VL 结构域配对。分子量小，可以在原核细胞中表达，不需要考虑正确装配的问题。缺点是由于没有抗体 Fc 段，不能介导相应的生物学功能、半衰期短等，因而临床应用受到一定限制。新一代双抗技术平台 **HLE BiTE** 在来 BiTE 分子结构上多串联了 Fc 片段，延长了半衰期。

DART 技术平台是由 MacroGenics 公司和 Servier 公司联合开发的双抗构

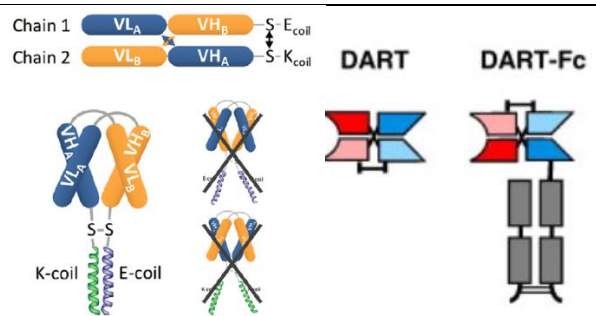
建技术。将 2 个 VL 结构域和 2 个 VH 结构域通过多肽链的末端半胱氨酸形成的二硫键连接，尾部带正负电荷，有助于异二聚体形成。在基础 DART 分子上加 FC 片段，可将半衰期从数小时提高到数天数周。

图表 26: BiTE 技术平台



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

图表 27: DART 技术平台

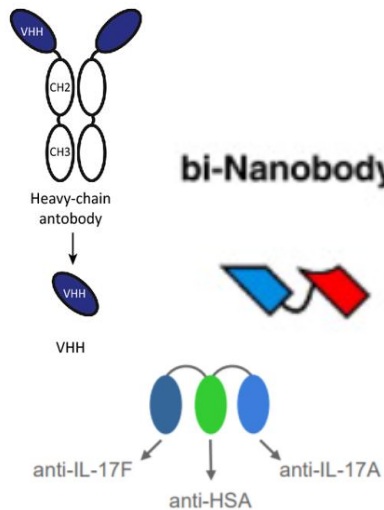


资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

Bi-Nanobody 技术平台最初由 Ablynx 公司研发，2018 年被赛诺菲以总价 48 亿美元收购。参考骆驼及美洲驼的体内缺失轻链的重链抗体的可变区即单域抗体结构 (VHH)，又被称为纳米抗体 (Nanobody)。Bi-Nanobody 技术将 2 个或者多个 VHH 进行连接形成多抗。主要优点为分子小，渗透率高，易于人源化，可以通过多种途径给药。由于 Bi-Nanobody 缺乏 Fc 区，半衰期较短，可通过融合人血清白蛋白或白蛋白功能区将半衰期延长至 2-3 周。

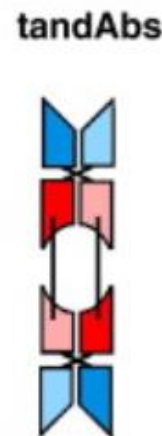
TandAb 技术是由 Affimed 公司利用 ROCK 平台开发的四价双抗，包含 4 个 ScFv 结构，是由两分子肽链反向配对形成的同源二聚体分子。可以同时结合两种抗原并且每种抗原有两个结合位点，效力更高。TandAb 分子量介于 IgG 样双抗和 BiTE 之间，半衰期可达 23 h；同时蛋白无糖基化修饰，产品更为均一，免疫原性低。

图表 28: Bi-Nanobody 技术平台



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

图表 29: TandAb 技术平台



资料来源: Pubmed, 东方财富证券研究所

3. 国内双抗技术百花齐放，平台授权获国际认可

3.1 国内平台授权海外制药，技术处于国际水平

双抗研发具有较高的技术壁垒，平台依赖性强。为了快速布局并商业化，不少公司通过授权平台或者合作开发的方式切入双抗领域。国内拥有自研双抗技术平台的企业主要包括以药明生物及金斯瑞等为主的平台型 CDMO 以及生物药创新药 Biotech 公司。

国内自研的双抗技术由最初的工程化异源结合技术，逐步发展到对称性同源二聚体及融合蛋白的灵活设计。前者工程化异源结合技术的企业包括药明生物 WuXiBody，类似于罗氏 ART-Ig 技术的齐鲁制药 MabPair、康宁杰瑞 CRIB 等平台，类似于 KiH 技术的友芝友生物 YBODY；后者同源二聚体及融合蛋白双抗包括康方生物的 Tetrabody 技术、金斯瑞 SMABody、岸迈生物 FIT-Ig、以及普米斯生物纳米双抗平台等。

康方生物、岸迈生物、友芝友、康宁杰瑞等公司专注双抗平台及产品的研发生产，各自建立了具有特色的双抗平台。恒瑞医药自研 HOT-Ig 平台入局双抗领域。信达生物、百济神州等则采取引进平台或合作开发产品的方式布局双抗领域。信达生物双抗为肿瘤免疫领域的重要布局，其 PD-1/HER2 双抗由北京韩美引进，韩美 Pentabody 技术利用 CH3 突变，在异源重链之间形成氢键，促进异源二聚化。此外，信达生物引进罗氏 CrossMAb 平台 TCB 2:1 双抗，TCB 2:1 形式 CD3 双抗比 1:1 形式的抗肿瘤活性更强。

百济神州 Blincyto (CD3×CD19)、AMG701 (CD3×BCMA)、AMG160 (CD3×PSMA)、AMG199 (CD3×MUC17) 为公司与安进共同研发 BiTE 双抗。另外，百济神州获得 Zymeworks HER2 双抗 ZW25 和 HER2-ADC ZW49 在亚洲等多地的独家开发和商业化权利及 Azymetric 平台和 EFECT 平台开发至多三种双抗的使用权。

图表 30：国内企业双抗平台研发及合作概况

公司	平台来源	技术平台	合作公司
药明生物	自研	WuXiBody	天境生物、腾盛博药、正大天晴、AC Immune、Oxford BioTherapeutics、ABLBio、Aravive 等
金斯瑞	自研	SMABody	ABLBio、REME 等
康宁杰瑞	自研	CRIB	石药集团
和铂医药	自研	HBICE	阿斯利康，华兰基因
康方生物	自研	TETRABODY	-
恒瑞医药	自研	HOT-Ig	-
友芝友	自研	YBODY&CHECKBODY	科伦博泰、康哲药业
岸迈生物	自研	FIT-Ig	信达生物、特瑞思药业
韩美药业	自研	Pentabody	信达生物

中国生物	引进	Fcab	F-star
制药	引进	FIT-Ig	岸迈生物
信达生物	引进	2:1 TCB	罗氏
	引进	Pentambody	韩美药业
	引进	FIT-Ig	岸迈生物
百济神州	引进	Azymetric	Zymeworks

资料来源：各公司公告，东方财富证券研究所

双抗领域的平台技术授权交易量增多，部分平台技术已授权至海外药企，表明国内双抗平台达国际水平。药明生物的 WuXiBody、金斯瑞的 SMAbody、岸迈生物 FIT-Ig 等平台授权海外，双抗技术平台水平已经得到国际认可。

图表 31：近年国内双抗平台技术授权交易

日期	授权方	引进方（国别）	技术平台	交易金额
2016年7月	EpimAb 岸迈生物	Innovent (中国) 信达生物制药	FIT-Ig®	1.2亿美元 (预付款+里程碑付款)
2016年10月		kymab (英国) (拟被赛诺菲收购)		未披露
2018年4月		Teris (中国) 特瑞思		2100万美元 (预付款+里程碑付款)
2018年9月	金斯瑞生物科技 Make Research Easy	BlissBio (中国) 百方司康	SMAbody	1亿人民币 (预付款+里程碑付款)
		天境生物 (中国) TIANJING BIOTECH		未披露
		腾盛博药 (中国) TENGSHENG BIOPHARMA		未披露
2018年12月		WuXi Biologics Global Solution Provider	OXFORD BioTherapeutics (英国)	WuXiBody™
2019年1月		AC Immune (瑞士)		未披露
2019年2月		正大天晴药业集团 (中国) CHINA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP		未披露
2019年4月	金斯瑞生物科技 Make Research Easy	ablbio (韩国) medicare for a better life	SMAbody	2.2亿美元 (预付款+里程碑付款)
2019年11月		REMD BIOTHERAPEUTICS (美国) MAKING MEDICINE BETTER		未披露
2020年1月	YZY BIO	KELUN-BIOTECH (中国) 科伦博泰	Ybody®	未披露
		WuXi Biologics Global Solution Provider	almirall (西班牙) lead the science	WuXiBody™
2020年4月	EpimAb 岸迈生物	QIMR Berghofer Medical Research Institute (澳大利亚)	FIT-Ig®	未披露
		WuXi Biologics Global Solution Provider	aravive (美国)	WuXiBody™
2020年6月	YZY BIO	石药集团恩必普药业有限公司 (中国) CSPC CSFC ENBI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.	Ybody®	1,5亿人民币
2020年9月	金斯瑞生物科技 Make Research Easy	REMD BIOTHERAPEUTICS (美国) MAKING MEDICINE BETTER	SMAbody	未披露
2021年1月	WuXi Biologics Global Solution Provider	OXFORD BioTherapeutics (英国)	WuXiBody™	未披露

资料来源：中关村产业研究院，东方财富证券研究所

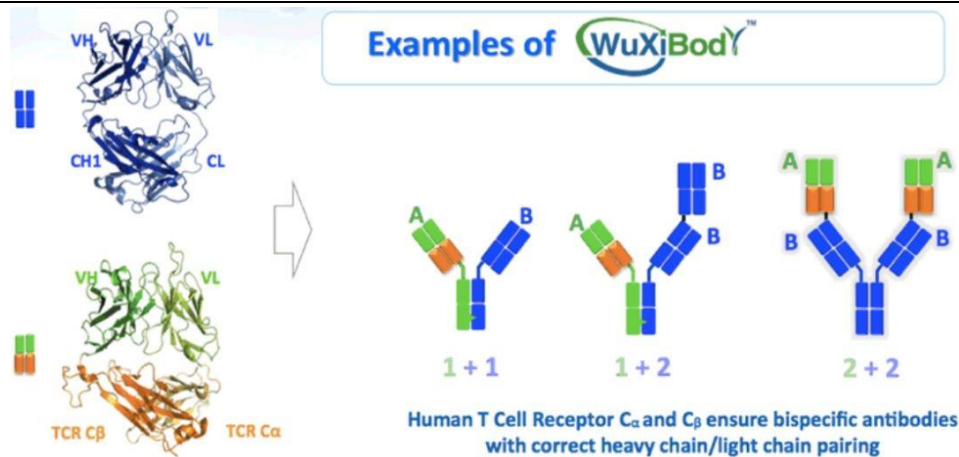
3.2 代表性的国内自研平台

3.2.1 药明生物 WuXiBody

WuXiBody 技术策略是利用 TCR 恒定区 C α -C β 替换其中一个抗体 Fab 的 CL-CH1, 从而避免轻链错配, 并通过 KiH 技术改造的 Fc 来避免重链错配。WuXiBody 平台开发的双抗分子是 IgG/TCR 杂交型, 根据生物学需求通过蛋白融合技术灵活组装成不同价效的双抗, 如将 Fab 串联至抗体的重链 N 端, 形成 2+2 的构式。

WuXiBody 有效克服了双抗开发中表达量低、多聚体高、纯化率低等挑战, 开发周期缩短了 18 个月, 显著降低生产成本等优势, 并且有望降低免疫原性风险及延长其体内半衰期。

图表 32: WuXiBody 平台技术原理

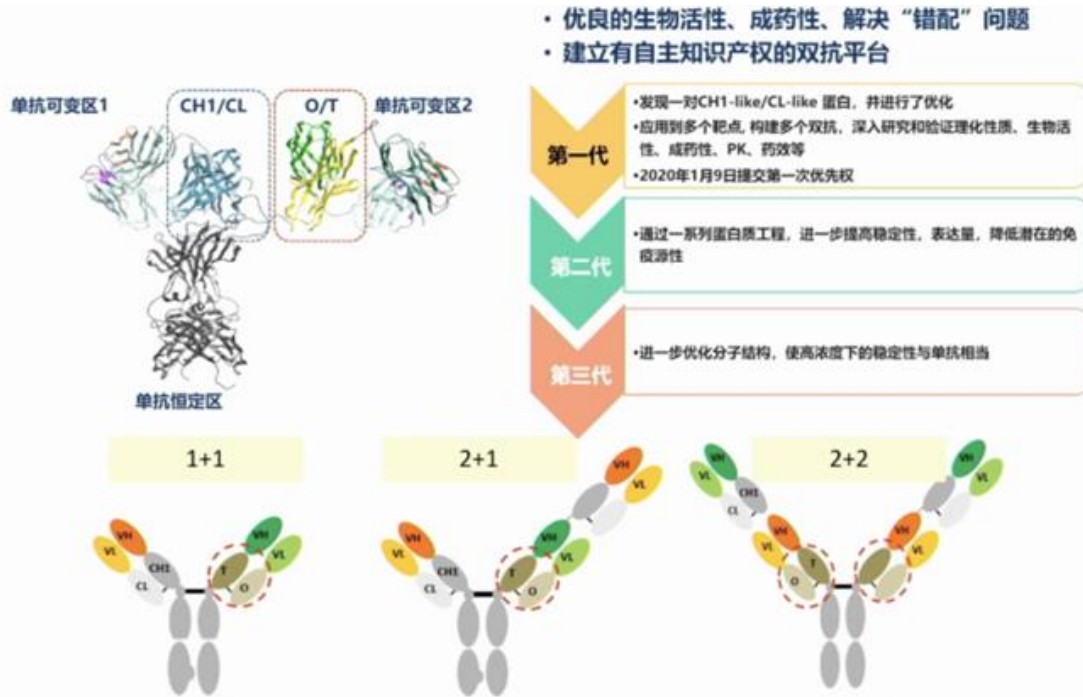


资料来源: 公司官网, 东方财富证券研究所

3.2.2 恒瑞医药 H0T-Ig

H0T-Ig 与药明生物的 WuXiBody 类似, 通过 Titin 和 Obscurin 互作蛋白替代 CH1 和 CL 避免轻链错配, 同时配合 KiH 技术防止重链错配。

图表 33: H0T-Ig 技术原理



18

资料来源: 公司官网, 东方财富证券研究所

3.2.3 康宁杰瑞 CRIB

CRIB (Charge Repulsion Improved Bispecific) 为基于电荷网络的异源二聚体平台, 类似于罗氏 ART-Ig 技术, 通过调整 Fc 的电荷网络分布, 形成异源双抗。CRIB 平台异二聚体的得率大于 98%。双抗在热稳定性、Fc 生物学活性方面、体内半衰期与野生型母本抗体相当。并采用共同轻链结构防止错配。

在 CRIB 平台基础上, 可以将抗体分子的双臂替换为识别不同抗原表位的 Fab 序列或其他效应蛋白 (如细胞因子), 从而使得一个分子可以同时识别多种抗原表位, 大大提高其疗效, 并在保留母本抗体疗效的同时, 起到效应蛋白的靶向给药的作用。

图表 34: CRIB 平台技术原理

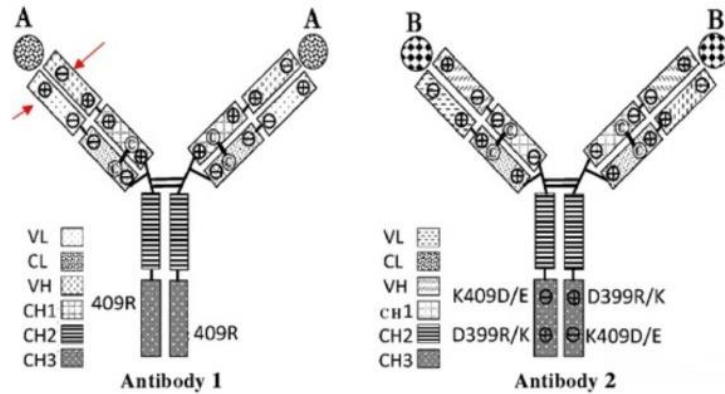


资料来源: 公司官网, 东方财富证券研究所

3.2.4 齐鲁制药 MabPair

MabPair 类似于罗氏 ART-Ig 技术，通过在抗体的 Fab 和 Fc 上引入带点氨基酸突变，基于电荷网络防止重链与重链，或者重链与轻链错配。MabPair 可以在同一个哺乳动物细胞中生产两种完全不同的单克隆抗体，实质上是两种单抗的混合物，在临床给药方面更具优势。在分子结构，理化特性和药化药代方面更接近天然抗体，成药性好。

图表 35: MabPair 平台技术原理



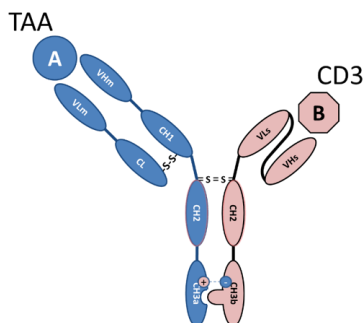
资料来源：公司官网，东方财富证券研究所

3.2.5 友芝友 YBODY 及 CHECKBODY

YBODY 为友芝友生物开发的第一代双抗平台，为二价非对称性双抗。通过盐桥 (Salt-Bridge) 和 KiH 改造的 FC 段，可促进异源双抗的形成，并在铰链区形成稳定的链间二硫键。Fc 两段分别链接 Fab 与 scFv。Fab 与 scFv 的不对称性避免了轻链错配。Fab-Fc 具有高亲和力，接近其母抗体，而单链 scFv-Fc 亲和力明显弱化，可将二者分别设计为 TAA 及 CD3，利于 T cell engager 构建。

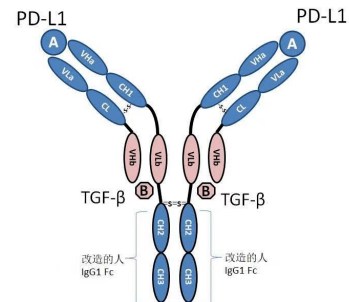
CHECKBODY 为友芝友生物开发的新一代双抗平台，为四价 (2:2) 对称性结构，在 Fab 和 Fc 之间插入另一抗体的 Fv 结构，同时保留了完整 Fc 段。抗原 Fab 段及 Fv 均具有与母抗体一致的高亲和力。对称性结构解决了重链与轻链的错配问题。

图表 36: YBODY 技术平台



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

图表 37: CHECKBODY 技术平台



资料来源：Pubmed，东方财富证券研究所

3.2.6 康方生物 Tetrabody

Tetrabody 技术支持开发四价对称性双抗，克服了由于双抗的高分子量导致的低效表达水平、结构异质引起的工艺开发障碍、缺乏稳定性而导致的药物不可成药性等 CMC 难题。

图表 38: Tetrabody 技术平台



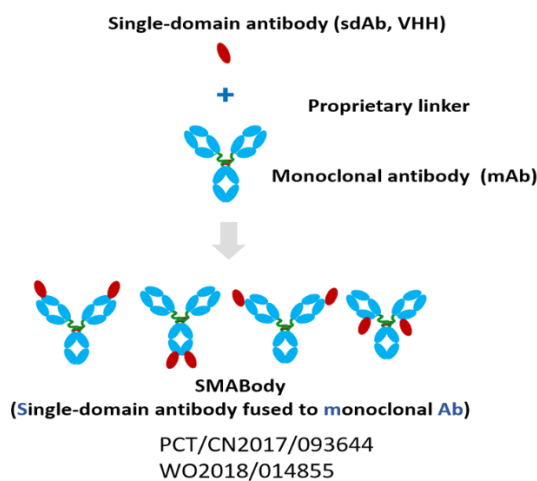
资料来源：公司官网，东方财富证券研究所

3.2.7 金斯瑞 SMABody

SMABody (Single-Domain Antibody fused to Monoclonal Ab) 平台为同源二聚体双抗，由单域抗体与单抗融合而来。

单域抗体体积小、功能强大和高度灵活性，因此 SMAB 双抗分子具备与酶、离子通道等“隐藏”表位结合潜力。不改变天然单抗序列，最大可能保留天然抗体分子的优势，可以采用传统抗体的生产过程。平台开发效率高，3-5 月可完成双抗分子开发，14-15 个月完成临床前工艺开发。

图表 39: CRIB 平台技术原理



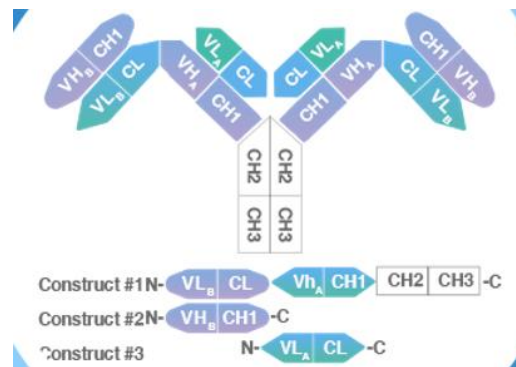
资料来源：公司官网，东方财富证券研究所

3.2.8 岸迈生物 FIT-Ig

FIT-Ig 采用对称性双抗技术，将两个 Fab 分别串联至两个重链的 N 端，形成四价 Fabs 串联免疫球蛋白，其对称性结构可以避免不同的重链与轻链间错配。

FIT-Ig 技术双抗既不需要任何氨基酸突变、也不包含连接肽链及任何非抗体序列，与正常单抗具有相同的 Fc 区，可以采用通用抗体技术生产，具备较高的成药性和产业化效率。与雅培 DVD-Ig 技术优势类似，但保留了单抗的结合功能和亲和力，解决了空间位阻问题，可广泛地适用于多种靶点及靶点组合机制。

图表 40: FIT-Ig 技术原理

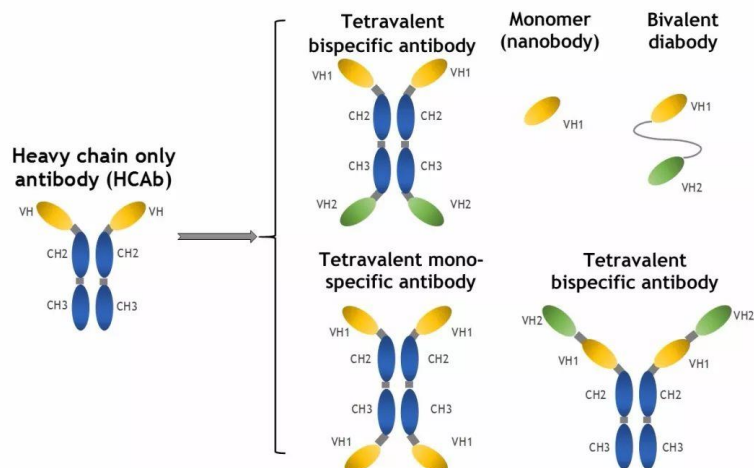


资料来源：公司官网，东方财富证券研究所

3.2.9 和铂医药 HBICE

HCAb 平台能够产生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，HBICE 为基于 HCAb 的免疫细胞衔接器平台，通过融合纳米抗体生产对称性重链抗体双抗。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。

图表 41: 基于 HCAb 的 HBICE 技术平台



资料来源：公司官网，东方财富证券研究所

4. 投资建议

双抗的开发难点在于完成重链与重链，重链与轻链的准确组装，国内企业主要通过构建异源二聚体、对称性同源双抗平台及抗原结合域融合蛋白等多种平台技术来解决。双抗研发具有较高的技术壁垒，平台依赖性强。建议关注：1) 自研双抗技术的平台型 CDMO，如药明生物、金斯瑞生物科技等；2) 专注双抗领域创新药开发的公司，如康方生物-B、康宁杰瑞制药-B、和铂医药-B 等；3) 大量引进成熟双抗技术平台的公司，如信达生物、百济神州-U 等。

图表 42：行业重点关注公司（截至 2022 年 12 月 06 日）

代码	简称	总市值 (亿港元/元)	PE(倍)			股价 (港元/元)	评级
			2021	2022E	2023E		
09926. hk	康方生物-B	261.99	-21.13	-33.39	-31.18	31.15	增持
01801. hk	信达生物	434.98	-18.38	-22.26	-36.34	28.35	增持
09966. hk	康宁杰瑞制药-B	87.86	-25.26	-15.82	-13.79	9.35	未评级
02142. hk	和铂医药-B	13.21	-5.54	-5.60	-6.51	1.72	未评级
01548. HK	金斯瑞生物科技	440.93	-26.73	-155.92	-240.18	20.85	未评级
02269. HK	药明生物	2240.59	95.11	47.64	34.55	53.1	未评级
688235. SH	百济神州-U	1596.17	-19.74	-16.14	-25.95	118.22	未评级

资料来源：Choice，东方财富证券研究所，注：未评级数据来自 Choice 一致预期

5. 风险提示

药物研发及临床进展存在较大风险；

新药审批和商业化不及预期；

竞争超出预期；

东方财富证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会核准的证券投资咨询业务资格

分析师申明：

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。

投资建议的评级标准：

报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后3到12个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的3到12个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500指数为基准。

股票评级

买入：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅15%以上；
增持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于5%~15%之间；
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-5%~5%之间；
减持：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-15%~-5%之间；
卖出：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅15%以上。

行业评级

强于大市：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅10%以上；
中性：相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%~10%之间；
弱于大市：相对同期相关证券市场代表性指数跌幅10%以上。

免责声明：

本研究报告由东方财富证券股份有限公司制作及在中华人民共和国（香港和澳门特别行政区、台湾省除外）发布。

本研究报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。

本研究报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。同时，本公司不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司会适时更新我们的研究，但可能会因某些规定而无法做到。除了一些定期出版的报告之外，绝大多数研究报告是在分析师认为适当的时候不定期地发布。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的收入可能会波动。过去的表现并不代表未来的表现，未来的回报也无法保证，投资者可能会损失本金。外汇汇率波动有可能对某些投资的价值或价格或来自这一投资的收入产生不良影响。

那些涉及期货、期权及其它衍生工具的交易，因其包括重大的市场风险，因此并不适合所有投资者。

在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者需自行承担风险。

本报告主要以电子版形式分发，间或也会辅以印刷品形式分发，所有报告版权均归本公司所有。未经本公司事先书面授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、转发或公开传播本报告的全部或部分内容，不得将报告内容作为诉讼、仲裁、传媒所引用之证明或依据，不得用于营利或用于未经允许的其它用途。

如需引用、刊发或转载本报告，需注明出处为东方财富证券研究所，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。