

# 肿瘤治疗之双特异性抗体

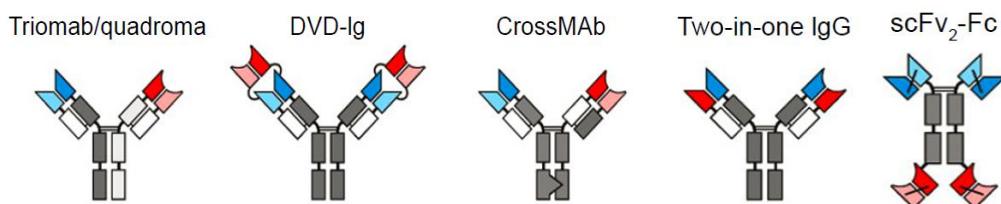
## —结构、优势、制备、研究现状

报告日期：2018年09月09日

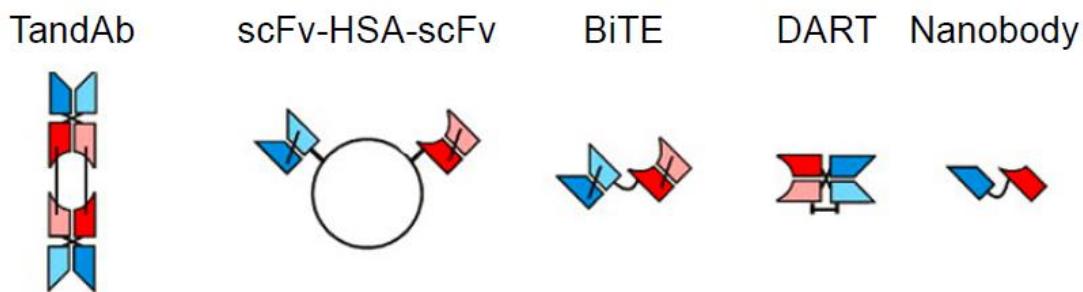
### 1. 双特性抗体简介

双特异性抗体 (BsAb) 又称双功能抗体，可同时识别和结合两种不同的抗原和表位，并阻断两种不同的信号通路以发挥其作用。根据不同结构可将双特异性抗体结构主要有 2 大类：含 Fc 片段的双特异性抗体 (IgG-like 双特异性抗体) 与不含 Fc 片段的双特异性抗体 (non-IgG-like 双特异性抗体)。

**IgG-like 双特异性抗体：**IgG 样 BsAb 有 Fc 部分，具有 Fc 介导的效应功能，如抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (ADCC)、补体依赖的细胞毒作用 (CDC) 和抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用 (ADCP)。分子量相对较大，其 Fc 部分有助于抗体后期的纯化并提高其溶解性、稳定性。IgG 样 BsAb 相对分子量较大，且 Fc 部分与受体 FcRn 结合，增加了抗体血清半衰期。此类抗体结构主要包括 Triomabs/quadroma、DVD-Ig ( dual variable domain Ig )、CrossMAb、Two-in-one IgG、scFv2-Fc。



**non-IgG-like 双特异性抗体:** 非 IgG 样 BsAb 缺乏 Fc 片段，仅通过抗原结合力发挥治疗作用，具有较低的免疫原性、易于生产、分子量小等特点。因相对分子量较小，其在肿瘤组织的渗透性较高，因此具有更强的治疗效果。这些 BsAb 有诸多形式，主要包括 TandAb ( tandem diabody )、scFv-HSA-scFv、BiTE ( bi-specific T-cell engager )、DART ( dual affinity retargeting )、Nanobody。

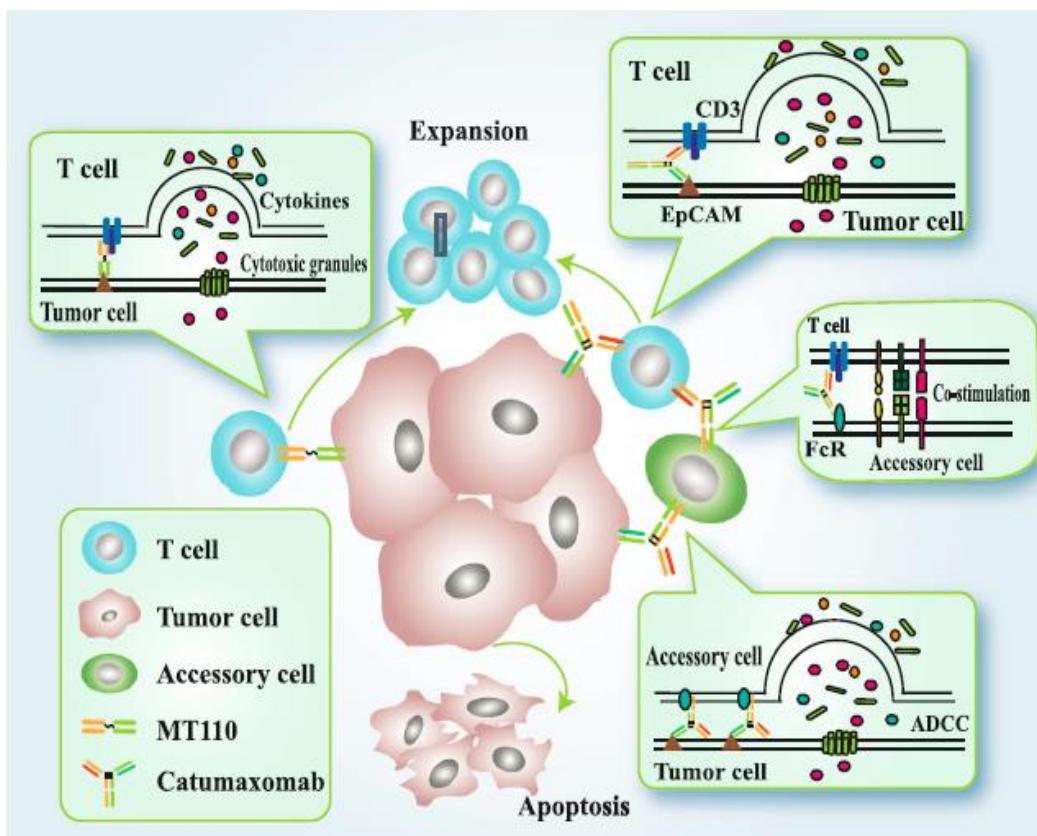


## 2. 双特异性抗体的临床优势

BsAb 与普通抗体相比增加了一个特异性抗原结合位点，在治疗方面表现出了以下优势：

- ✓ **介导免疫细胞对肿瘤的杀伤：** 双特异性抗体的一个重要作用机制是介导免疫细胞杀伤，双特异性抗体有两条抗原结合臂，其中一条与靶抗原结合，另一条与效应细胞上的标记抗原结合，后者可以激活效应细胞，使其靶向杀伤肿瘤细胞。

目前已经批准上市的 2 个双特异性抗体产品都属于这个类别，Trion Pharma 公司开发的 catumaxomab 能够靶向肿瘤表面抗原 EpCAM 和 T 细胞表面受体 CD3，而 Micromet 公司和 Amgen 公司开发的 Blinatumomab 可以同时结合 CD19 和 CD3。两者都是通过激活并召集杀伤性 T 细胞，从而达到治疗肿瘤的目的；



✓ 双靶点信号阻断，发挥独特的或重叠的功能，有效防止耐药：同时结合双靶点，阻断双信号通路是双特异性抗体的另一个重要作用机制。受体酪氨酸激酶( receptor tyrosine kinase , RTKs )是最大的一类酶联受体，在细胞增殖过程中发挥重要的调节作用，如 Her 家族等。RTKs 在肿瘤细胞表面异常高表达，导致肿瘤细胞恶性增生，因此也是肿瘤治疗的重要靶点。针对 RTKs 的单靶

点单克隆抗体已在肿瘤治疗中得到广泛应用，但是，肿瘤细胞可以通過转换信号通路或通过 HER 家族成员自身或不同成员之间的同源或异源二聚体激活细胞内信号进行免疫逃逸。因此采用双特异性抗体药物同时阻断两个或多个 RTKs 或其配体，可以减少肿瘤细胞逃逸，提高治疗效果；

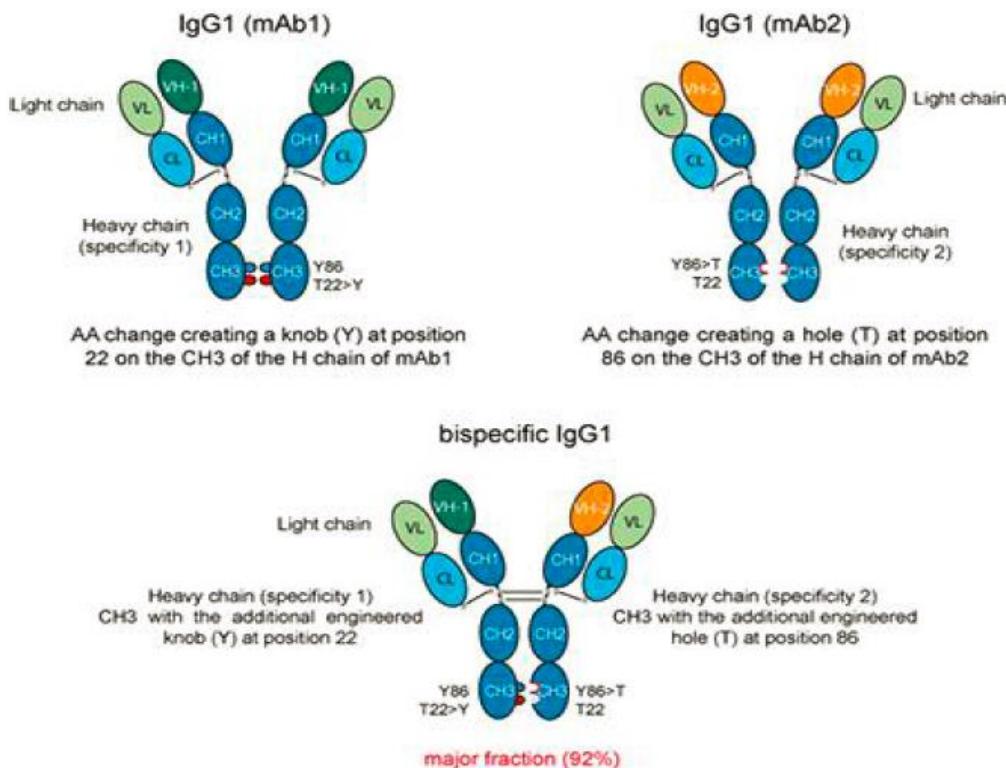
- ✓ 具备更强特异性、靶向性和降低脱靶毒性：利用双特异性抗体两个抗原结合臂可以结合不同抗原的特点，两个抗原结合臂分别结合癌细胞表面 2 种抗原，可以有效增强抗体对癌细胞的结合特异性和靶向性，降低脱靶等副作用；
- ✓ 有效降低治疗成本：以 BiTE 为例，与传统抗体相比在组织渗透率、杀伤肿瘤细胞效率、脱靶率和临床适应症等指标方面都具有较强竞争力，临床优势显著。特别在使用剂量方面，由于其治疗效果可以达到普通抗体的 100-1000 倍，使用剂量最低可将为原来的 1/2000，显著降低药物治疗成本。相对于组合疗法，双特异性抗体的成本也远远低于两个单药联合治疗。

### 3. 双特异性抗体的制备方法

双特异性抗体的制备主要有双杂交瘤细胞法，化学偶联，重组基因制备等方法。重组 DNA 技术是目前制备 BsAb 使用最多的技术。

✓ **化学偶联法：**该方法最早出现于上世纪 80 年代，其原理是通过化学偶联剂（如邻苯二马来酰亚胺、N-琥珀酰-3-(2-吡啶二硫基)丙酸盐、二硫代酰基苯甲酸等）将两个完整 IgG 或两个 F(ab)2 抗体片段偶联成一种 BsAb，这种方法快速简便，但是容易破坏抗原结合部位从而影响抗体活性，同时交联剂本身的安全性和致癌性不确定；

✓ **双杂交瘤融合法：**通过细胞融合的方法将 2 株不同的杂交瘤细胞融合成双杂交瘤细胞株，然后通过常规的杂交瘤筛选法克隆靶细胞。由于双杂交瘤的遗传背景来源于亲代的两种杂交瘤细胞，它必然要产生 2 种重链和 2 种轻链分子，而这些轻重链的随机组合配对方式才能产生所需的 BsAb. 利用双杂交瘤方法制备双特异性抗体随机性较大，效率低，但是 BsAb 生物活性较好，抗体结构比较稳定。利用 Konck-in-hole 技术可以有效解决异源抗体抗体重链正确配对的难题。制备方法是将一个抗体的重链 CH3 区 366 位体积较小的苏氨酸突变为体积较大的络氨酸，形成突出的“杆”型结构；将另一个抗体重链 CH3 区 407 位较大的络氨酸残基突变成较小的苏氨酸，形成凹陷的“臼”型结构；利用“杆臼”结构的空间位阻效应实现两种不同抗体重链间的正确装配。化学偶联法和双杂交瘤融合法生产出的双特异性抗体为鼠源性，具有较强的免疫原性，且产量低纯度差，在临床应用上有很大的制约；



✓ **基因工程：**利用基因工程技术制备双特异性抗体是目前最常用的制备方法，其制备原理为利用基因工程技术对传统抗体进行基因工程方面的改造，从而形成多种形式的双特性抗体。

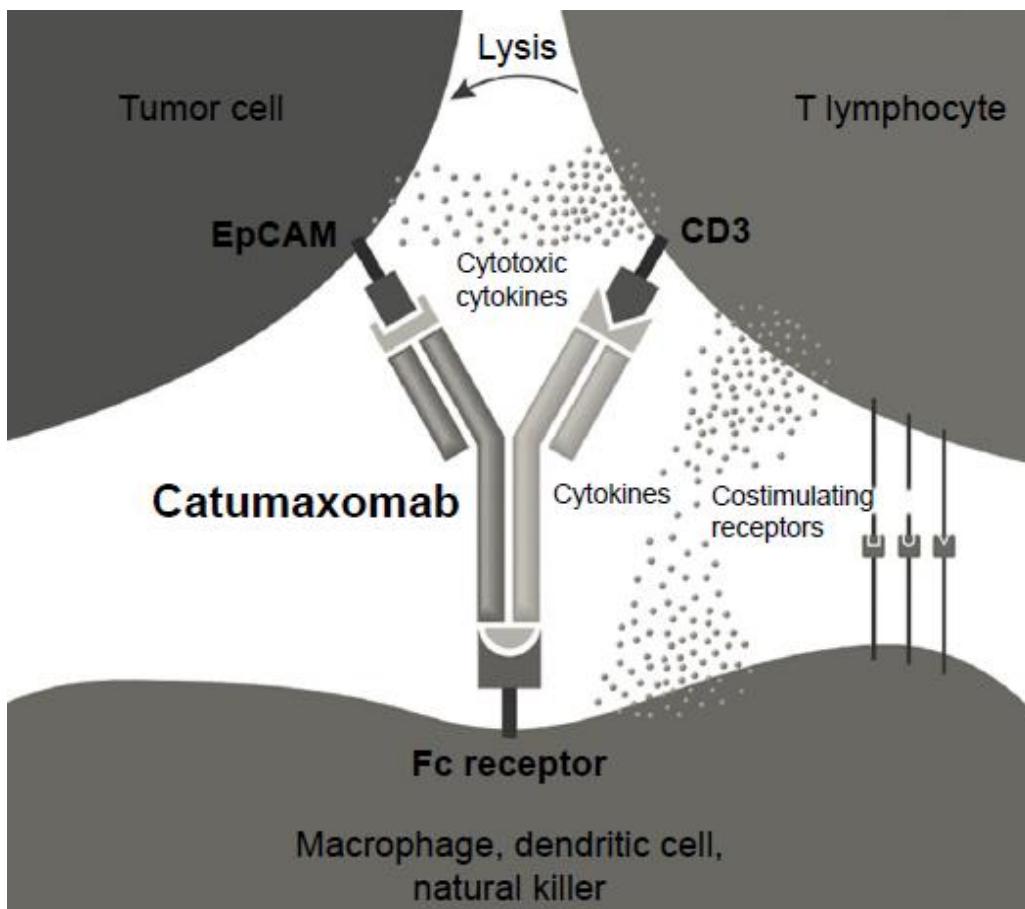
#### 4. 双特性抗体在肿瘤治疗中的研发现状

自从第一个在欧洲获批上市的双特异性抗体 catumaxomab (Removab) 和第一个在美国获批上市的 blinatumomab (Blycio) 问世以来，有数十个双特异性抗体正在进行临床开发，有更多的双特异性抗体分子正处在临床前研究阶段，且大部分已经进入临床阶段的双特异性抗体都应用在肿瘤治疗领域。

### Catumaxomab

Catumaxomab (Removab, Trion) 于 2009 年正式获得 EMA

批准在欧洲上市，用于治疗恶性腹水（腹腔转移癌晚期患者常见的一种并发症），成为全球第一个上市的双特异性抗体。在 II / III 期研究中，腹膜内 catumaxomab 改善了无穿刺存活率和下次腹腔穿刺的中位时间，减少了腹水的体征和症状，并显示出改善 OS 的趋势。最常见的不良反应是发热，恶心，呕吐和腹痛。目前正在举行的临床试验包括卵巢癌、胃癌和上皮癌。Catumaxomab 是一个分子量在 150kDa 三功能的抗体，由一个靶向肿瘤 EpCAM 的小鼠 IgG2a 和一个靶向 CD3 ε 的大鼠 IgG2b 构成，同时还能通过 Fc γ 受体激活单核细胞、巨噬细胞、星状细胞以及 NK 细胞。由于小鼠和大鼠的轻重链之间很少发生错配，通过 quadroma (hybrid-hybridoma) 的方式，将分别表达小鼠和大鼠抗体的杂交瘤进行二次融合，从而得到同事分泌 Triomab 双特异性抗体以及小鼠和大鼠单克隆抗体的杂交瘤细胞株。然后在通过亲和力纯化的方式、分别去除小鼠和大鼠单克隆抗体。虽然 Catumaxomab 是第一个批准上市的双特异性抗体，但同时也具有非常明显的局限性，主要体现在 Triomab 抗体复杂的生产工艺以及异源抗体比较容易产生的免疫原性问题。



### Blinatumomab (博纳吐单抗)

Blinatumomab 于 2014 年 12 月 4 日获得美国 FDA 批准，用

于治疗费氏染色体阴性的前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病。

Blinatumomab 由 Micromet 公司 (后被 Amgen 公司收购) 开发，

是利用 DNA 重组技术制备的一种双特异性的单链抗体 BiTE，

通过一条多肽链把靶向肿瘤细胞和 T 细胞表面抗原的两种单克

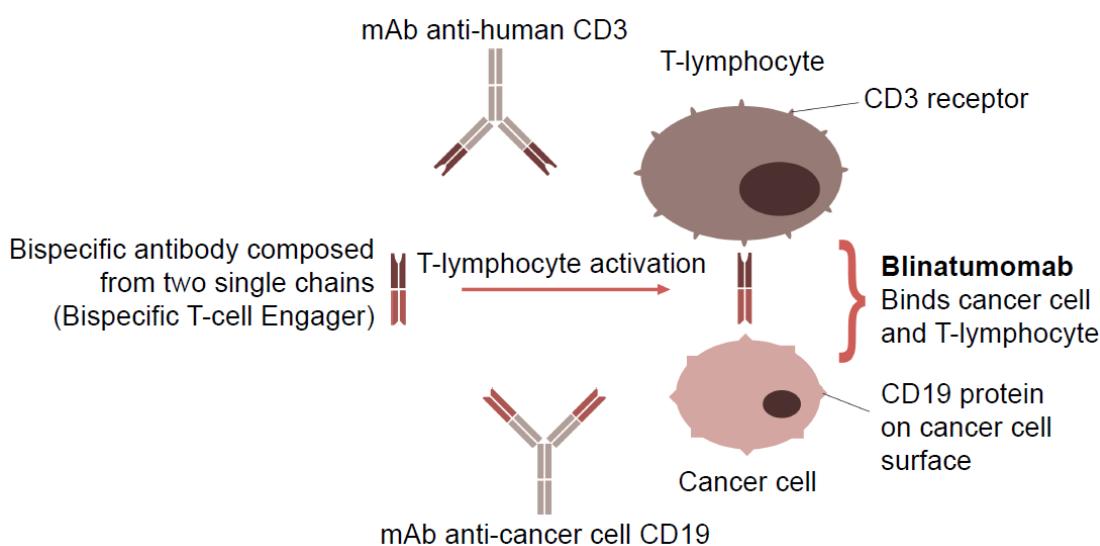
隆抗体的可变区连接起来，Blinatumomab 选择性地靶向 B 细胞

表面抗原 CD19，同时特异地结合 T 细胞表面抗原 CD3 从而

激活 T 细胞。因为主要由两条单链抗体连接而成，BiTE 的分子

量较小 (55-60kDa)，容易渗透肿瘤组织。同时 BiTE 缺乏 Fc 段

因而免疫源性较低。临床试验已经证明 Blinatumomab 即便在很低的使用剂量下，依然可以有效召集 T 细胞并清除肿瘤，显著改善复发或难治性 B 细胞前体 ALL 患者的中位 OS。其常见的不良反应包括发热、头痛、发热性中性粒细胞减少和外周性水肿。但是由于没有 Fc 片段，BiTE 抗体分子的体内半衰期很短，试剂使用的时候需要额外配备连续输液装置。2017 年 Blinatumomab 全球销售达 1.75 亿美元（2014 年 300 万美元、2015 年 0.77 亿美元、2016 年 1.15 亿美元）。



### 其他在研双特异性抗体

目前有多个双特异性抗体正在开展用于治疗肿瘤的临床试验，其结构中多包含 CD3 抗原结合位点（用于募集 T 细胞到肿瘤细胞附近），另一个结合位点包括 CD19, CD20, CD33, CD123, HER2, CEA, 神经节苷脂 GD2, PSMA, gpA33 等等。另外，还有一些双特异性抗体为：HER2 + HER3,

IL1 $\alpha$ +IL1 $\beta$ , IL13+IL17, IL17A/IL17F 和 CD30+CD16A。

Name	Target	Disease	Trial	Developer
<b>BiTE (bispecific T-cell engager): T-cell retargeting</b>				
Blinatumomab, AMG103, MT103	CD19 + CD3	Acute lymphoblastic leukemia	Approved <sup>53</sup>	Amgen
Solitomab, AMG110, MT110	EpCAM + CD3	Lung, gastric, colorectal, breast, prostate, and ovarian cancer	Phase I (completed) <sup>53</sup>	Amgen
AMG111, MT111, MEDI565	CEA + CD3	Gastrointestinal adenocarcinomas	Phase I (completed) <sup>53</sup>	Amgen
Pasotuxizumab, AMG112, MT112	PSMA + CD3	Prostate cancer	Phase I <sup>13</sup>	Bayer
AMG330	CD33 + CD3	Acute myeloid leukemia	Phase I <sup>51</sup>	Amgen
AMG420, BI836909	BCMA + CD3	Multiple myeloma	Phase I <sup>6</sup>	Amgen, Boehringer Ingelheim
<b>Quadroma, Triomab: T-cell recruitment</b>				
Catumaxomab	EpCAM + CD3	Malignant ascites	Approved <sup>51</sup>	Fresenius, Trion
Ertumaxomab	HER2 + CD3	Breast cancer	Phase II <sup>2</sup>	Fresenius
FBTA05	CD20 + CD3	B-cell lymphoma	Phase I/II <sup>13</sup>	Fresenius
<b>DART (dual-affinity retargeting): retargeting of T cells to tumors</b>				
PF06671008	P-cadherin + CD3	Solid tumors	Phase I <sup>6</sup>	MacroGenics, Pfizer
Filotuzumab, MGD006	CD123 + CD3	Acute myeloid leukemia	Phase I <sup>51</sup>	MacroGenics
MGD007	gpA33 + CD3	Colorectal cancer	Phase I <sup>6</sup>	MacroGenics
MGD009	B7H3 + CD3	Melanoma, colon, ovarian, prostate, pancreatic cancer	Phase I <sup>52</sup>	MacroGenics
MGD010	CD32B + CD79B	Autoimmune disorders	Phase I <sup>52</sup>	MacroGenics
MGD011, JNJ64052781	CD19 + CD3	B-cell malignancies	Phase II <sup>52</sup>	MacroGenics, Janssen
<b>DVD-Ig (dual-variable-domain IgG): blockade of proinflammatory cytokines</b>				
Remtrolumab, ABT122	IL1 $\alpha$ + IL1 $\beta$	Osteoarthritis	Phase II <sup>6</sup>	AbbVie
ABT165	DLL4 + VEGF	Solid tumors	Phase I <sup>6</sup>	AbbVie
Lutikizumab, ABT981	TNF + IL17A	Rheumatoid arthritis	Phase II <sup>2</sup>	AbbVie
SAR156597	IL4 + IL13	Idiopathic pulmonary fibrosis	Phase II (completed) <sup>6</sup>	Sanofi
GSK2434735	IL13 + IL4	Asthma	Phase I (completed) <sup>2</sup>	GlaxoSmithKline
<b>CrossMAb: T-cell recruitment</b>				
Vanucizumab, RG7221	Angiopoietin 2 + VEGF	Colorectal cancer	Phase II (completed) <sup>6</sup>	Roche
RG7716	Angiopoietin 2 + VEGF	Wet age-related macular degeneration	Phase II <sup>6</sup>	Roche
<b>CrossMAb: targeted apoptosis</b>				
RG7802	CEA + CD3	Solid tumors	Phase I <sup>6</sup>	Roche
<b>CrossMAb: two-ligand inactivation</b>				
RG7386	FAP + DR5	Solid tumors	Phase I <sup>6</sup>	Roche
<b>TandAbs: retargeting of immune cells to tumors</b>				
AFM11	CD19 + CD3	Non-Hodgkin's lymphoma	Phase I <sup>6</sup>	Affimed
AFM13	CD30 + gpA33	Hodgkin's lymphoma	Phase II <sup>6</sup>	Affimed
<b>Nanobody: blockade of proinflammatory cytokines</b>				
Ozoralizumab, ATN103	TNF + HSA	Rheumatoid arthritis	Phase II <sup>2</sup>	Ablynx
ALX0061	IL6R + HSA	Rheumatoid arthritis, lupus	Phase I/II <sup>6</sup>	Ablynx, AbbVie
ALX0761	IL17A/F + HSA	Psoriasis	Phase I <sup>6</sup>	Ablynx, Merck
<b>Nanobody: blockade of bone resorption</b>				
ALX0141	RANKL + HSA	Postmenopausal bone loss	Phase I <sup>2</sup>	Ablynx
<b>Nanobody: inactivation of two proteins</b>				
BI1034020	A $\beta$ 40 + A $\beta$ 42	Alzheimer's disease	Phase I <sup>6</sup>	Boehringer Ingelheim
<b>IgG assembled from half-Abs: inactivation of two proteins</b>				
BIT57201A, RG7990	IL13 + IL17	Asthma	Phase I <sup>6</sup>	Genentech, Novimmune
<b>IgG assembled from half-Abs: hormone mimetic</b>				
BFKB8488A, RG7992	FGFR1 + KLB	Type 2 diabetes	Phase I <sup>6</sup>	Genentech
<b>scFv-Fc-Fab fusions: inactivation of protein ligands</b>				
MEDI3902	Psi + PcrV	Pneumonia	Phase II <sup>6</sup>	MedImmune
MEDI0700	BAFF + B7RPI	Lupus	Phase I <sup>6</sup>	MedImmune
MEDI7352	NGF + TNF	Osteoarthritis	Phase I <sup>6</sup>	MedImmune
<b>IgG fynomeric: inactivation of two cytokines</b>				
COVA322	TNF + IL17A	Plaque psoriasis	Phase I/II <sup>9</sup>	Janssen, Covagen

Notes: From more than 130 clinical trials of BsAbs, registered on ClinicalTrials.gov, at least ten were terminated. Data from references 2, 6, 9, 13, and 51–53. Developer headquarters details: AbbVie, Lake Bluff, IL, USA; Ablynx, Ghent, Belgium; Affimed, Heidelberg, Germany; Amgen, Thousand Oaks, CA, USA; Bayer, Leverkusen, Germany; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany; Covagen, Schlieren, Switzerland; Fresenius, Bad Homburg, Germany; Genentech, South San Francisco, CA, USA; GlaxoSmithKline, London, UK; Janssen, Beerse, Belgium; MacroGenics, Rockville, MD, USA; MedImmune, Gaithersburg, MD, USA; Merck, Darmstadt, Germany; Novimmune, Geneva, Switzerland; Pfizer, New York, NY, USA; Roche, Basel, Switzerland; Sanofi, Paris, France; Trion, Munich, Germany.

Abbreviation: EpCAM, epithelial cell adhesion molecule; Fc, fragment crystallizable region; Fab, fragment antigen binding; scFv, single-chain variable fragment.

## 部分终止临床的双特异性抗体：在进入临床用于治疗肿瘤的双特异性抗体中，共有 8 个临床试验被终止。

Name	Target	Disease	Reason	Trial
Catumaxomab	EpCAM + CD3	Epithelial cancer	Not provided	Phase I; NCT01320020
TF2	CEA + HSG	Metastatic colorectal cancer	New study designed	Phase I, NCT01273402
COVA322	TNF + IL17A	Plaque psoriasis	Safety	Phase I; NCT02243787
FBTA05	CD20 + CD3	B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia (in combination with donor lymphocyte infusion)	Medication no longer available	Phase I; NCT01138579
4G7 × H22	CD19 + CD64	Refractory (relapsed) non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphocytic leukemia	Toxicity	Phase I; NCT00014560
Ertumaxomab	HER2/Neu + CD3	Advanced or metastatic breast cancer	Change in development plan	Phase II; NCT00522457
Catumaxomab	EpCAM + CD3	Gastric peritoneal carcinomatosis	Not provided	Phase II; NCT01784900
Blinatumomab	CD19 + CD3	Relapsed (refractory) B-precursor acute lymphoblastic leukemia	Study had met primary end point	Phase III; NCT02013167

**Note:** The ClinicalTrials.gov identifiers are provided in "Trial" column.

**Abbreviation:** EpCAM, EpCAM, epithelial cell adhesion molecule.

## 5. 国内双特异性抗体研发企业

据不完全统计，国内目前从事双特异性抗体研发的企业共有 19 家，其中上市公司 3 家，分别为珠海丽珠、江苏恒瑞、浙江海正药业，非上市公司 16 家，分别为武汉友芝友（石药占股 40%）、武汉中美华世通、苏州康宁杰瑞、苏州信达、苏州天演药业、苏州博生吉（安科生物占股 20%）、上海君实生物、上海复宏汉霖（复星医药子公司）、上海岸迈生物、上海健能隆（合肥亿帆子公公司）、上海宜明昂科、北京康众生物、北京天广实、深圳本康生物、中山康方生物、杭州特瑞思。

**武汉友芝友：**友芝友是一家专门从事生物医药自主创新研发的高科技企业。从团队上讲，友芝友是一个由院士领衔，制药巨头研发高管参与的国际化背景团队。CDE 的数据显示，友芝友自主开发的“注射用重组抗 HER2 和 CD3 人源化双特异性抗体”(M802)和“注射用重组抗 EpCAM 和 CD3 人鼠嵌合双特异

性抗体”( M701 ), 分别于 2017 年 9 月 29 日和 2018 年 3 月 6 日获得临床批件。

**武汉中美华世通:** 中美华世通成立于 2009 年, 由“国家千人计划”专家张发明博士回国创立。其子公司杭州翰思生物致力于肿瘤免疫领域生物大分子的研发及产业化, 自主研发的 PD-1 目前已在进入国内二期临床。临床前品种围绕 PD-1 布局多个双特 异 性 抗 体 , 包 括 PD-1/CD47,PD-1/IL-10,PD-1/VEGF,CD47/VEGF 等等, 其中 PD-1/CD47 ( HX009 ) 目前已完成中试, 正在猴子体内进行长毒试验, 预计明年中获得临床批件。

**苏州康宁杰瑞:** CRIB( Charge Repulsion Improved Bispecific ) 是康宁杰瑞自主研发的双特异性抗体平台, 基于完整的抗体框架结构, 通过有针对性的调整不同 Fc 链之间的电荷网络分布, 大大增加异二聚体形成的几率的同时, 阻碍同二聚体的形成, 从而达到构建双特异性抗体分子的目的。目前康宁杰瑞的研发的“注射用重组人源化抗 HER2 双特异性抗体”已于 2018 年 4 月 10 号获得临床批件, 另外还有多个双特异抗体处于临床前研究。

**苏州信达生物:** 信达生物制药致力于做国内最好、国际一流的高端生物制药公司。在双特异性抗体领域, 信达生物与岸迈生物、礼来达成合作协议, 获得岸迈生物的 FIT-Ig 平台技术的全球权益, 开发包括 IBI302 在内的双靶点单克隆抗体注射液。IBI302

可用于治疗多种眼底黄斑疾病和实体瘤，通过同时阻断疾病发生和发展过程中的两个靶点，达到标本兼治的效果，显著优于现有治疗水平。

**苏州天演药业：**天演药业成立于 2012 年，致力于开发新一代治疗性和诊断用抗体技术的生物制药公司。公司的药物筛选平台“动态高精度抗体技术”突破了生物抗体药物研发面临的两大瓶颈：如何扩展治疗性抗体的靶向空间和如何提高抗体药物开发的成药性。目前，天演药业已经建立了高质量的、多样性达千亿的可开发性抗体库，能精准地设计、构建及筛选治疗性抗体，并能生成针对不同靶点的单特异性与双特异性抗体，包括传统上难以生成抗体的复杂靶点的单特异性及双特异型抗体产品线。

**苏州博生吉：**博生吉医药以肿瘤细胞免疫治疗技术与产品为主要发展目标、以临床技术服务为主要业务的高科技企业。博生吉以细胞疗法为主，但在双特异性抗体方面也崭露头角，公司研发的针对多发性骨髓瘤的 CD3/CD138 BiTE 在细胞水平上展现了骨髓瘤细胞的杀伤作用。

**上海君实生物：**君实生物是一家以开发治疗性抗体为主的研发型高科技公司，专注于创新单克隆抗体药物和其他治疗性蛋白药物的研发与产业化，已搭建国内一流创新人源化抗体药物产品研究开发技术平台。该平台涵盖分子抗体药物筛选、高产稳定

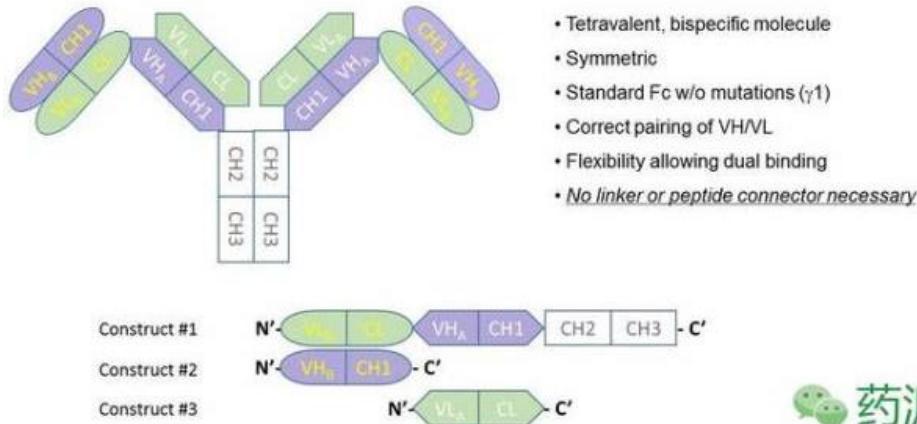
CHO 细胞株的构建及治疗性抗体分析检测在内的多个核心技术。

公司旗下目前在研的双特异型抗体候选药物主要有两款：创新性人源化 JS005 双特异抗体注射液、创新型人源化 JS003 双特异抗体注射剂。

**上海复宏汉霖：**复宏汉霖由复星医药与美国科学家团队于 2009 年 12 月合资组建，公司主要致力于应用前沿技术进行单克隆抗体生物类似药、生物改良药以及创新单抗的研发及产业化。目前，复宏汉霖有 14 个单抗药物处于在研阶段，其中双特异性抗体药物两个（HLX31、HLX32）。

**上海岸迈生物：**岸迈生物成立于 2016 年，主要关注肿瘤领域的双特异性抗体研发。岸迈生物的核心技术是双特异性抗体研发平台 FIT-Ig，FIT-Ig 是一项新型的构建双特异性抗体的技术平台，保留了单克隆抗体的主要基本结构元素及生物学特性，同时可以结合及抑制两种不同的致病因子(靶源)，并且该项技术已经通过了对产品的可药性和产业化规模生产的验证。目前公司正全力将现有产品向临床推进，预计第一个产品将于 2018 年进入临床试验阶段。

## EpimAb's New Bi-Specific Format: FIT-Ig (Fab-In-Tandem Ig)



**上海健能隆：**健能隆医药建立了免疫抗体技术平台 ITabTM ( Immunotherapy Antibodies )，启动了一系列双特异性抗体药物的开发，用于多种实体瘤和血液肿瘤的免疫治疗。利用该技术凭条设计合成的双特异性抗体分子具有独特的结构特征，可在真核细胞中表达，易于大规模生产。

**上海宜明昂科：**宜明昂科生物医药技术(上海)有限公司创立于 2015 年 6 月，致力于肿瘤的免疫治疗产品的开发研究，在研产品包括针对免疫调节靶点的单克隆抗体、经过武装的靶点特异性 NK 细胞以及双特异性抗体。公司针对 CD47 靶点的单抗已于 2018 年 9 月 1 日获得 NMPA 临床试验研究受理。

**北京康众生物：**康众生物的肿瘤 T 细胞生物治疗技术平台，基于其独创的羊驼纳米抗体快速分离技术，用于重点研发纳米抗体双特异性抗体 ( nanoBiTE )。BiTE(Bispecific T-cell engager)技

术是采用 DNA 重组技术将识别 T 细胞的 CD3 抗体与其它抗体的重链和轻链可变区通过连接肽连接形成单一的双特异性抗体，这种抗体能够介导 T 细胞和靶细胞之间形成溶细胞行免疫连接，有效杀伤肿瘤细胞。

**北京天广实：**是一家处于临床阶段的生物制药公司，具备国内领先的单抗药物研发和产业化技术能力并形成了完善的技术体系。根据 CDE 的数据显示，公司的“注射用重组人源化双功能单克隆抗体 MBS301 ( HER2-D2/D4 )”已于 2018 年 8 月 27 日获得临床批件。

**深圳本康生物：**成立于 2015 年，主要从事生物制药和细胞治疗创新工具和技术解决方案的开发。公司技术团队中不乏出自安进、拜耳这些巨头公司的研发人才，依托公司在蛋白质工程领域多年的研究经验，公司储备了大量有望改造和提升细胞治疗技术的工具，涵盖双特异性抗体药物开发、细胞培养方案及基于磁珠的细胞分离技术以及细胞检测等诸多方面。目前一共有 5 个双特异性抗体药物，其中有三个正在展开临床试验，除了一项是在美国申报以外，其他两项试验尚未公布申报地点。

**中山康方生物：**AK-104 是中山康方生物医药开发的一种双特异性抗体，同时靶向于 CTLA-4 和 PD-1。CTLA-4 和 PD-1 是在肿瘤浸润淋巴 T 细胞上共表达的免疫检查点蛋白，康方研发

的 AK104 能同时阻断这两个通路。AK-104 目前已在澳大利亚启动了临床一期试验，用于治疗晚期实体瘤。中山康方生物医药已于 2017 年 11 月向 CFDA 药品审评中心递交了该药的新药临床试验(IND)申请。

**杭州特瑞思：**特瑞思是由国家“千人计划”专家吴幼玲博士领导的海外归国精英联合浙江民营企业家创立的，是一家集研发、中试放大和商业化生产、销售为一体的创新生物制药企业。公司拥有丰富的产品管线，其中 2 个双特异性抗体处于临床前研究，分别是 TRS008（治疗非小细胞肺癌、尿路上皮癌）、TRS009（治疗肺癌、黑色素瘤、膀胱癌，消化道肿瘤）。TRS008 是特瑞思于 2018 年 4 月与上海岸迈生物合作引进的品种，浙江特瑞思该药的中国市场开发权益，岸迈生物将保留该项目除中国以外的全球商业权益。

## 6. 结语

双特异性抗体是抗体药物领域最新的一个概念，被视为治疗肿瘤的第二代抗体疗法。国内虽然有多家企业布局双特抗体领域，但多处于临床前研发状态，进入临床阶段仅有武汉友芝友、苏州康宁杰瑞、北京天广实等几家企业。作为一种前瞻技术，其在产业化面临诸多挑战，如解决错配和纯化，改善下游工艺不稳定，保证双抗的稳定性和平衡两个抗体的表达量等。随着技术的进步，相信未来可以利用更多更好的策略来优化各种双特异性抗体，使

其具有更强大的疗效和更低的副作用，为肿瘤患者带去福音。

## 7. 参考文献

曾静, 双特异性抗体在肿瘤免疫治疗中的研究进展

袁庆云, 双特异性抗体药物在抗肿瘤治疗中的应用

闫莉萍, 双特异性抗体药物非临床研究的考虑要点

郭婷婷, 双特异性抗体药物的研究进展

吴丹青, 双特异性抗体技术及其临床应用进展

黎晓维, 双特异性抗体的结构设计及其装配工艺研究进展

房世娣, 双特异性抗体的结构及应用研究进展

Recent advances of bispecific antibodies in solid tumors

Bispecific antibody based therapeutics : Strengths and challenges

Bispecific antibodies: design, therapy, perspectives

Bispecific antibodies for cancer therapy: A review

Bispecific antibodies and their applications

## 免责声明

本报告仅供智银资本（以下简称“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客户提供。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。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。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司<http://www.sz-zhiyin.com/>网站刊载的完整报告为准。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。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。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投資目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

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。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。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何形式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。