

国家药监局药审中心关于发布《双特异性抗体抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》的通告（2022年第40号）

发布日期：20221114

为了对双特异性抗体抗肿瘤药物临床研发中需要特殊关注的问题提出建议，指导企业更加科学地进行双特异性抗体临床研发，药审中心在国家药品监督管理局的部署下，组织制定了《双特异性抗体抗肿瘤药物临床研发技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。
附件：双特异性抗体抗肿瘤药物临床研发技术指导原则

国家药监局药审中心
2022年11月9日

相关附件

序号	附件名称
1	双特异性抗体抗肿瘤药物临床研发技术指导原则.pdf

双特异性抗体抗肿瘤药物临床研究技术 指导原则

2022 年 11 月

目录

一、背景	3
二、 双特异性抗体的特点	5
1、双特异性抗体的结构设计类型	5
2、双特异性抗体的机制类型及作用特点	6
三、 确定合理的研发立题	8
1、以临床需求指导抗体设计	9
2、以科学设计实现机制创新	11
四、临床研发中需要关注的问题	12
1、首次人体临床试验的风险控制	12
2、最佳给药策略	12
3、临床试验印证研发立题	14
4、免疫原性	16
5、生物标志物的开发	17
五、总结	18
参考文献	18

一、背景

恶性肿瘤的发生、发展具有复杂的病理组织学和分子生物学机制，因此针对单一靶点的单克隆抗体（monospecific antibody，以下称为“单抗”）往往不足以充分发挥足够的治疗效果。双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb，以下称为“双抗”)是通过细胞融合、重组 DNA、蛋白质工程等技术制备的人工抗体，可以同时或先后特异性结合两种抗原或同一抗原的两个不同表位。

BsAb 能够分别识别和结合两种不同的抗原或抗原表位，所以它可以把免疫细胞等效应细胞或细胞因子连接到肿瘤细胞上，进而增强对靶细胞的杀伤作用；可以结合同一肿瘤细胞上的不同抗原表位以增强其结合特异性，同时减少脱靶毒性带来的不良反应；或者结合同一免疫细胞上不同的免疫调节抗原，同时阻断/激活下游免疫信号通路，抑制或激活免疫细胞。

具有双功能的重组抗体在结构和生产工艺方面较单抗药物都更为复杂；开发双特异性抗体的目标是期望较单抗拥有更大的临床优势，并可能较单抗类药物联合其他治疗或复方制剂具有优势。

近年来，随着多个 BsAb 类药物的成功上市，引发了医药界对 BsAb 类药物的研发热情；生物制药技术的发展，进一步推动 BsAb 类药物进入高速发展阶段，尤其是在肿瘤

治疗领域，BsAb 药物研发呈现持续增长。此外抗体类型也已经不限于 BsAb 类，已有“三特异性抗体（tri-specific antibody）”、“四特异性抗体（tetra-specific antibody）”等同时靶向多种抗原表位的“多特异性抗体类（multi-specific antibody）”药物进入临床研发阶段。

BsAb 作为一类具有双功能的“单药”，既不同于有关的单抗，也不同于单抗的联合用药。单抗类抗肿瘤药物的临床研发思路与技术要求已经较为成熟，但是对于针对多种抗原表位的 BsAb，由于结构与功能存在特殊性，因此在临床研发中，有其特殊考虑要点。

本指导原则主要适用于 BsAb 类抗肿瘤药物，旨在为 BsAb 类抗肿瘤药物的临床研发中需要特殊关注的问题提出建议，但是并不针对某一特定类型的 BsAb。靶向于两种抗原表位以上的多特异性抗体类药物研发，也可参考本指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施临床试验时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和

其他国内已发布的相关指导原则。

二、双特异性抗体的特点

1、双特异性抗体的结构设计类型

根据不同结构可将 BsAb 结构分为两类：不含 Fc 片段的 BsAb（非 IgG 样 BsAb）与含 Fc 片段的 BsAb（IgG 样 BsAb）^[1]。

1.1 非 IgG 样双特异性抗体

非 IgG 样 BsAb 通过片段化的分子设计，将多个抗原结合单元结合在没有 Fc 区域的分子上，这样的结构可能避免了链交联问题，但是同时导致其缺乏 Fc 介导的相关效应功能。非 IgG 样 BsAb 主要通过抗原结合的特性发挥相应的效应机制，具有清除速度更快、半衰期较短的特点。

1.2 IgG 样双特异性抗体

IgG 样双特异性抗体是将两个不同靶点的抗原结合单元组合而成的 IgG 形态的 BsAb。IgG 样 BsAb 具有 Fc 片段，因此可以发挥 Fc 介导的效应功能，如抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）、补体依赖的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity, CDC）和抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用（antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP）。有时，IgG 样 BsAb 也可能根据功能需求，将 Fc 段静默处理。IgG 样 BsAb 通过 Fc 片段与受体 FcRn 结合，

半衰期相对更长，可能在给药频次方面更加具有优势。

除上述结构类型以外，还可能其他的结构或结构分类（例如对称样双特异抗体和非对称样双特异抗体等）。不同的 BsAb 结构上各有特点和优劣，应该根据靶点机制、预期发挥的生物学效应，合理设计 BsAb。

2、双特异性抗体的机制类型及作用特点

BsAb 靶向两种抗原或抗原表位，可以同时阻断或激活其介导的生物学功能，或使表达两种抗原的细胞相互接近，从而增强两者间的相互作用，并以不同的作用机制介导多种特定的生物学效应。

目前，普遍认为 BsAb 的药效学或生物学作用机制主要包括以下类型：

2.1 桥联细胞

BsAb 可以实现细胞毒活性效应细胞的重定向功能。BsAb 的一个抗原结合部位与肿瘤细胞上表达的特异性抗原结合，而另一个抗原结合部位桥联并激活效应细胞，如巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞等。

2.2 桥联受体

肿瘤等疾病的发生、发展往往涉及多条信号通路；复杂的生物功能也是不同信号通路共同作用的结果，因此阻断单一信号通路可能不足以完全抑制疾病的进程，反而还

容易导致其他补偿通路的激活。**BsAb** 可以同时特异性阻断多条信号通路、蛋白或新生血管的生成，或通过桥联受体加强信号通路从而增强抗肿瘤效果，也可通过靶向介导增加抗肿瘤的特异性和安全性。

此外，**BsAb** 还可能通过将受体 A 和受体 B 桥联在一起，激活受体下游信号通路，将两个本不会形成二聚体的受体桥联在一起，从而产生全新的生物学信号和功能。

2.3 桥联因子

BsAb 可以用于促进蛋白复合物和膜受体蛋白复合物的形成，提高抗体药物偶联物或激动性抗体的活性。例如，靶向凝血因子 IXa 和 X 的双特异性抗体可以通过同时桥联结合凝血因子 IXa 和凝血因子 X，从而仿真 FVIII 的生理功能，促进凝血酶的产生。

3、双特异性抗体的潜在优势

在治疗方面 **BsAb** 与单抗相比，可能存在（包括但不限于）以下潜在优势：

介导免疫细胞对肿瘤的杀伤：介导免疫细胞杀伤是 **BsAb** 的一个重要作用机制。**BsAb** 的两条抗原结合臂，其中一条与肿瘤表面靶抗原结合，另一条与免疫效应细胞上的抗原结合，通过后者激活效应细胞，使其靶向杀伤肿瘤细胞。

增强对免疫细胞的激活：**BsAb** 的两条抗原结合臂可以

同时结合两种免疫抑制受体或两种免疫激活受体，或分别与免疫抑制受体和免疫激活受体结合，从而获得比单抗更强的免疫细胞激活作用。

双靶点信号阻断防止耐药：例如，HER 家族属于受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase, RTKs）的一类，是肿瘤诊疗的重要靶点。肿瘤细胞可以通过转换信号通路，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旁通路激活。因此采用 BsAb 药物同时阻断两个或多个 RTKs 或其配体，可以阻断肿瘤细胞的旁通路激活，提高治疗效果。

具备更强肿瘤特异性、靶向性和降低毒性：利用 BsAb 两种抗原结合臂可以结合不同抗原的特点，从而增强抗体与肿瘤细胞的结合特异性和靶向性，降低与非肿瘤组织靶向结合后导致的不良反应。

介导更强的内吞作用：BsAb 与细胞表面两种抗原或抗原表位的同时结合，可通过刺激受体的胞内信号，或者造成细胞膜局部流动性降低，从而激发细胞更强的内吞作用，进一步解决由于内吞不足而导致的肿瘤细胞逃逸。

三、确定合理的研发立题

通常情况下，BsAb 的开发是在对有关单靶点/单抗的研究基础上开展的。例如，在开发单抗产品后或开发过程中，发现单抗产品的某些不足或缺陷，继而通过开发 BsAb

对原有的单抗产品进行“优化”；或者是已经成功地开发了两个单抗产品的联合用药，证明了相关的两个靶点具备协同作用后，希望能够进一步利用 BsAb 的结构优势，通过一个药物发挥多靶点的协同作用。

BsAb 既不同于有关单抗，也与两个单抗的联合用药有着明显的区别。例如，A 单抗与 B 单抗联合用药的成功，并不代表 AB 双抗一定能发挥预期的协同作用；在已上市的 A 单抗基础上开发的 AB 双抗，也可能未能实现较 A 单抗更有临床优势的预期。BsAb 的靶点选择、结构设计和工艺质量等都是影响其最终发挥功能的重要因素。

BsAb 的开发，应该体现以解决单抗不能解决的问题为主要目标，以临床需求为导向的设计思路。

1、以临床需求指导抗体设计

BsAb 的结构复杂，不同的结构特点可能导致作用机制及其特点各异，而这些作用机制的特点和差别，与该 BsAb 的有效性、安全性和耐受性息息相关。另一方面，随着基础研究、制药技术和工艺平台的不断更新提升，BsAb 的机制作用可能获得进一步挖掘，结构也可能不断优化，从而不断超越现有的认知。

BsAb 的研发遵循着药物结构决定作用机制，从而决定临床获益风险特征的规律。当 BsAb 两个靶点发生抗体-受体特异性物理结合后，其空间结构、抗体-受体结合的发生

顺序（同时结合或依特定顺序结合），或二个靶点结合强度的不同，对其生物学效应都可能产生明显影响。因此，BsAb 的开发应该遵循以下的思路：

（1）选择靶点：在计划开发 BsAb 之初，首先根据需解决的、未被满足的临床需求，在获得充分的基础研究信息，并明晰临床问题的病理机制基础上，在科学理论基础上，精心寻找和选择拟“组合”的目标靶点；还需要关注两种靶点较单靶点的作用优势、两种靶点作用的贡献及其比例关系。

（2）优选结构：明确该 BsAb 合理“组合”方式所期望发挥的功能，例如，通过同步抑制靶点 A 和靶点 B，实现对肿瘤细胞多条信号传导通路的抑制，从而提高抗肿瘤疗效，降低发生耐药的几率。同时根据所选择的靶点、所期望发挥的功能，确定 BsAb 的发挥功能的方式，例如，两个靶点是否需要同步结合，还是先后结合。

（3）以上述研究内容为依据，进一步对 BsAb 的结构进行设计，并且筛选出的确具备相应优势和功能的 BsAb，需要避免没有充分依据的随意组合。

总之，BsAb 在研发之初，应该本着以临床价值为导向^[2]的原则，以解决临床亟待解决的问题为目标，确定合理的研发立题，例如改善安全性，提高有效性，克服耐药性等。在明确拟解决的临床问题之后，开展以问题为导向的机制

研究，并以此为基础有针对性地精心设计 BsAb，从而达到研发目的。

体外和/或体内的非临床药效学研究结果是支持 BsAb 开发的重要科学依据，应该高度重视开展相关的非临床研究，以表明 BsAb 可以实现其在设计和开发之初，所提出的理论机制和目标，进一步支持 BsAb 的立题合理性。例如，通过非临床研究证明，筛选出的 BsAb 对各靶点的亲和力特点与其预期的靶点结合顺序匹配；或者确定 BsAb 结合两种靶点时，可以产生预期的协同作用，提供更好的抑瘤效果；或者提示 BsAb 较单抗的肿瘤靶向性更高，从而可能改善非肿瘤组织靶向结合所导致的安全性问题，等等。

2、以科学设计实现机制创新

BsAb 的结构更复杂，工艺难度大，因此 BsAb 的研发目的，一般是为了通过新的作用机制，实现单抗单药，或两个单抗联合用药，或单抗的复方制剂难以实现的临床获益。BsAb 作用机制创新的方式包括但不限于：

（1）通过空间重排产生新的药效。通过 BsAb 同时结合两个靶点，将其拉近，进而启动下一步生物学效应。

（2）实现搭载运输功能。利用 BsAb 其中一种靶点特异性转运另一特异性靶点的运输方式，被称为“背负式运输”（Piggyback approaches）方法。BsAb 分子先通过一个结合臂结合一个靶点，再因此被置换到新的空间（比如通过组

织屏障，或被内吞入细胞)，最后通过另一个结合臂结合第二个靶点，触发下游反应。如果第一个结合事件不发生，该 BsAb 接触不到第二个靶点，也不会启动下游反应。

四、临床研发中需要关注的问题

BsAb 在遵循一般药物研发原则及规律的基础上，当前建议关注以下问题：

1、首次人体临床试验的风险控制

创新药首次人体（first in human, FIH）临床试验的安全性风险较高。BsAb 的安全性风险，不完全等同于单靶点相关的安全性风险叠加，或单抗类药物联合用药的安全性风险特点，因此在 BsAb 的 FIH 临床试验中，应该充分结合其结构特征、作用机制、靶点相关的安全性特征和非临床研究结果，以及同靶点产品（如果有的话）的安全性信息等，综合对拟开发的 BsAb 安全性风险进行分析预判，制定临床试验期间风险管理计划，并且在临床试验中严格执行；同时科学和稳妥地拟定首次人体临床试验的起始剂量、剂量爬坡的幅度与速度，合理地定义剂量限制毒性（Dose limited toxicity, DLT）。

2、最佳给药策略

临床药理学研究是支持确定 BsAb 合理给药方案的重要依据。BsAb 的临床药理学研究应与单克隆抗体和其他治疗性蛋白产品的研究类似，但是药效学评估通常需考虑到

对每个靶点的结合与影响^[3]。

BsAb 可能以具有生物活性（例如，非结合形式）和非活性形式（例如，结合形式）的混合状态存在^[3]。此外，BsAb 具有多个结构域，以不同方式介导临床疗效，因此，选择 BsAb 的最佳给药策略需要考虑与两个靶点相关的靶标结合，以及复杂结合动力学对疗效安全性的影响。例如，当 BsAb 的功能是桥接两个靶细胞，需要同时结合两个靶细胞才能发挥疗效时，形成的三分子复合体可能使剂量/暴露-反应关系进一步复杂化。

一方面，BsAb 的结构特征和作用特点具有多样性和复杂性，往往难以通过有限的剂量爬坡研究数据，仅以安全性耐受性作为单一的考量维度，来确定其最佳给药策略。在设计 BsAb 最佳给药方案以实现获益/风险最大化时，动态表征暴露/靶点相互作用与有效性及安全性之间的关系至关重要。BsAb 最佳给药策略的选择，应该是基于对药理学、毒理学、药代动力学和同靶点分子的药理学、毒理学、临床安全性、有效性数据以及暴露-效应关系（如果有）的综合评估。

另一方面，通过早期剂量爬坡研究可以获得药物的安全剂量范围，通常后续目标给药方案会在其安全剂量范围内进行研究和选择。建议必要时，在安全剂量范围内可以选用不少于 2 个候选给药方案进行扩展的剂量探索研究，

为确定后续研究的最佳推荐剂量和给药方案提供重要依据。

鼓励申请人在临床研发期间与监管机构就剂量选择问题进行讨论。鼓励申请人开拓思维，将最佳给药策略的探索，与药物的临床研究更好地融合。例如，通过早期研究筛选出 X 方案和 Y 方案作为候选给药方案，拟开发的适应症 I 是一种无标准治疗、难治、罕见的肿瘤，此前已有研究数据表明有关的单抗治疗未取得显著疗效，此时可以考虑在适应症 I 中开展 X 方案对比 Y 方案的小规模对照研究。如果结果表明 X 方案在风险获益比方面更有优势，且 X 方案组的疗效明显优于历史数据时，此时可以停止 Y 方案组，进一步扩展 X 方案组，并且与监管机构探讨以前期小规模对照研究中 X 方案组数据，和后续扩展 X 方案组的数据共同组成支持上市的研究数据的可行性。

3、临床试验印证研发立题

BsAb 的开发目的，通常是解决有关单抗无法解决的临床问题，例如，通过 BsAb 解决患者对单抗药物的原发/继发耐药；再如，通过 BsAb 获得比单抗更优的有效性和/或安全性。因此建议研发期间注意充分发掘 BsAb 较单抗产品、单抗联合用药的临床优势。BsAb 的临床试验应该注意体现对其立题依据和初衷的印证。

BsAb 的关键研究设计可参考对肿瘤药物研发的一般原则。在采用对照研究设计时，原则上应选择最优（即反

映临床实践中目标患者的最佳治疗选择) 的标准治疗 (standard of care, SOC) 为对照^[2]。

如果拟定的研发立题为提高现有治疗的有效性:

情形一, 相同适应症的当前最优 SOC 中已经包含 BsAb 中任一相同靶点单抗单药或者联合用药, 则在随机对照研究中应选择含该单抗的标准治疗方案 (单药或者联合用药) 作为对照药。

情形二, 拟开发的适应症标准治疗方案中不包含 BsAb 的任一靶点已经成药的单抗, 或已有数据表明其中任一靶点单抗单药, 或者两个靶点的单抗联合治疗均无显著有效性, 则无需开展与有关单抗单药或单抗联合治疗的对照“析因”研究以提供 BsAb 设计的合理性; 在采用对照研究设计的关键临床试验中可以采用当前的最优标准治疗为对照。

情形三, 如果拟开发的适应症, 是对 BsAb 中某一相同靶点的单抗治疗耐药/难治人群, 则可以选择在该单抗治疗失败人群中开展与后一线的标准治疗 (或在无标准治疗的情况下, 选择最佳支持治疗/安慰剂) 对照的研究。

由于 BsAb 的结构复杂性, 使其具有更加独特的作用机制, 工艺也更为复杂, 也可能导致更多潜在的单药或者联合用药的安全性问题。因此, 在开发 BsAb 时, 除非通过 BsAb 的结构产生新的机制 (例如, 通过 BsAb 实现“背负

式运输”); 否则, 如果其中任一靶点具备单抗成药性时, 可能需要谨慎考虑开发 BsAb 的必要性及合理性; 必要时需开展与单抗的对照研究。

总之, BsAb 的临床研究过程中, 既要根据抗肿瘤药物临床研发的一般要求, 合理选择对照药, 同时还要印证其研发立题, 即 BsAb 实现了有关单抗或单抗联合用药未能实现的功能, 且该功能可以为患者带来有价值的临床获益。

4、免疫原性

BsAb 药物作为一种外源性蛋白, 进入机体后可能引起机体免疫反应, 产生抗药抗体 (anti-drug antibody, ADA)。与其他治疗性蛋白类似, 抗体药物的免疫原性与药物 (如结构中存在 T 细胞和/或 B 细胞表位、与内源性蛋白的同源性等)、患者机体 (如基因组、疾病状态、免疫状态等) 和治疗方式 (如给药途径、剂量强度或给药频率以及合并用药) 等因素相关^[4, 5]。此外, BsAb 药物的免疫原性也可能受到其在体内形成的免疫复合物或者发生表位扩张的影响。

免疫原性对于 BsAb 的安全性与有效性的影响作用不容忽视。BsAb 具有多个结构域, 可以不同的方式介导临床疗效。对某一个结构域的免疫反应可能会影响另外一个结构域的功能, 进而可能影响药物的安全性与/或有效性。建议: 在开展临床研究前就进行产品的免疫原性风险评估, 并且准备相应的管理计划; 在研发过程中, 整合临床 PK、

PD、安全有效性及临床免疫原性数据，全面评估免疫原性的影响。

当检测机体对 BsAb 的免疫原性时，可能需要采用或者开发多种检测方法来测定对 BsAb 不同结构域的免疫反应。根据免疫原性风险评估的结果，为了揭示某一个特异性结构域的免疫原性的临床影响，还可以考虑额外开展域特异性试验。可以基于免疫原性风险、药物的研发阶段以及药物的作用机理，评估开展免疫原性域特异性试验的必要性。

对于 BsAb 或其他多功能结构域蛋白药物免疫原性检测和评估，可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》^[6]；并基于免疫原性风险制定免疫原性研究策略。

5、生物标志物的开发

生物标志物的开发和应用策略应该根据双靶点或者多靶点蛋白药物的作用机制、靶点之间的生物学关系和临床意义（预测和预后价值等）进行具体设计。对于 BsAb，如果只有一个靶点具有患者选择或分层意义，那么可以参考单靶点药物研发过程中生物标志物的开发和应用策略。如果两个靶点都具有患者选择或者分层意义，那么应该根据靶点之间是协同或互补的生物学关系，考虑是否需要设计组合入组条件和组合生物标志物开发策略，并且依据临床前及早期临床数据判断组合策略的必要性。

由于 BsAb 具有独特的作用机制，且考虑到靶点之间的生物学相互作用，生物标志物的选择和使用，以及具有预测/分层意义的阳性判断值的确定，可能都会与单靶点药物有所不同，因此需要依据新的临床前及早期临床研究数据重新进行确定。

五、总结

BsAb 不同于有关单抗的单一靶向性，可以通过结合不同表位，起到激发导向性的免疫反应等特殊的生物学功能，解决单抗不能解决的治疗问题，为患者带来单抗治疗所不具备的临床获益。因此，在其临床研发过程中，除了遵循抗肿瘤药物一般研发规律以外，还应该注重以临床价值为导向，以结构和机制特征为基础，合理地确定研发立项，并且在研发过程中，深入探索、分析和明确 BsAb 的临床优势。

参考文献

- [1]. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, et al. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(8):585-608.
- [2]. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告（2021 年第 46

号)。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.

- [3]. FDA. Bispecific Antibody Development Programs Guidance for Industry. 2021.
- [4]. Oude munnink TH, Henstra MJ, Segerink LI, et al. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies in inflammatory and malignant disease: Translating TNF-alpha experience to oncology [J]. Clin Pharmacol Ther, 2016, 99(4): 419-431.
- [5]. Fleisher B, Ait-oudhia S. A retrospective examination of the us food and drug administration's clinical pharmacology reviews of oncology biologics for potential use of therapeutic drug monitoring . OncoTarg Ther, 2018, 11: 113-121.
- [6]. 国家药监局药审中心关于发布《药物免疫原性研究技术指导原则》的通告（2021 年第 25 号）

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0908879d6c54c7318f0881611b51122>.