

技术指导

编者按:

抗体偶联药物,即ADC(Antibody-Drug conjugate),是通过连接子(linker)将具有生物活性的小分子药物偶联至单克隆抗体(单抗)上而产生的。目前,绝大部分ADC是由靶向肿瘤抗原的抗体通过连接子与高效细胞毒性的小分子化学药物偶联而成。ADC的作用机制,是通过单抗的靶向作用特异性地识别肿瘤细胞表面抗原,利用靶抗原介导的细胞本身具备的内吞作用使ADC进入肿瘤内部,在细胞内水解或酶解释放具有细胞毒性的小分子药物,从而达到杀死肿瘤细胞的目的。与传统化疗药物相比,ADC具有抗体的靶向特征,能大幅提高小分子药物对肿瘤组织的选择性和特异性,使小分子药物对正常组织的毒副作用明显降低;同时,ADC还具有较宽的治疗窗,对不同类型、不同临床分期等的肿瘤进行治疗时,可调整的余地较大,更能实现个体化用药以便达到较好的治疗效果。

美国食品药品监督管理局(FDA)于2011年和2013年分别批准了brentuximab vedotin(商品名:Adcetris)、trastuzumab emtansine(商品名:Kadcyla),用于霍奇金淋巴瘤与系统性间变性大细胞淋巴瘤、HER-2阳性晚期转移性乳腺癌的治疗,这既是对ADC治疗理念的肯定,也使我们看到了这一类药物的显著抗肿瘤效果。近年来,众多制药公司对ADC的开发热情持续高涨,目前,国外处于临床试验阶段的ADC项目达80余个,国内在研的ADC项目也近20个,其中已有数个获得临床试验许可,预期未来会有越来越多的ADC产品获准上市。

但是,ADC产品具有其复杂性、特殊性 & 成药的困难性。首先,ADC具有单抗和小分子药物的双重属性,在产品设计上,疗效好的ADC药物有赖于对抗体、连接子、小分子药物三种成分的慎重选择、多方面优化以及合理组合,从对肿瘤的靶向性、在循环中的稳定性及抗肿瘤活性三方面进行综合考量。其次,在生产工艺上,ADC的制备过程复杂,影响产品质量的因素较多,且不同的ADC产品呈现出很大的差异,仅仅偶联位点、偶联方式的组合就有数十种之多,加上新的单抗、小分子药物、连接子以及新的偶联策略也在不断出现,使得每个ADC产品的生产工艺都具有其个性化的特点。在可遵循和可参照的范例有限的情况下,生产工艺成为研发的重点和难点。再次,在质量控制上,ADC的结构更加复杂,除了抗体药物具有的质量属性外,还会引入与连接子、偶联工艺、小分子药物相关的其他关键质量属性,需要采用较特殊的技术手段或将多种分析手段相结合,以便将结构特点、异质性、稳定性、活性等关键质量属性进行充分表征,这给ADC药物的质量控制带来了巨大的挑战。最后,在非临床研究中,也存在诸多争议,要在体内对不同ADC产品的各个作用环节进行合理评价,需要根据ADC的结构特点和预期的生物学功能进行有针对性的设计和分阶段的研究。

本专家共识针对ADC的研发现状,以“人用重组DNA制品总论”“人用重组单克隆抗体制品总论”《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》及ICH相关指导原则为基本要求,对人用ADC的生产制造、质量控制和临床前评价提出指导性意见,为ADC研发者提供技术参考,以促进技术创新和产业发展。

Editor's Note:

Antibody-drug conjugate (ADC) is produced by coupling the bioactive small molecular drug to monoclonal antibody (mAb) through a linker. At present, most of ADC contain an antibody targeting tumor antigen and a small molecular chemical drugs with highly potent cytotoxic effect which conjugated together through a linker. The mechanism of action of ADC is to specifically target antigens on tumor cell surface by mAb, to enter into tumor cells through the target antigen-mediated endocytosis and, to release cytotoxic small molecular drugs through hydrolysis or

enzymolysis in order to kill the tumor cells. Compared with traditional chemotherapeutic drugs, ADC possesses the targeting characteristics of mAb, which can greatly increase the selectivity and specificity of small molecular drugs and decrease the off-target effects on normal tissues. Moreover, ADC also has a wide therapeutic window, so there is more space for drug adjustment in order to achieve the better therapeutic effects for tumors of different types and clinical stages.

The US Food and Drug Administration (FDA) approved Brentuximab vedotin (Trade name: Adcetris) to treat Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma in 2011 and trastuzumab emtansine (Trade name: Kadcyla) to treat HER-2 positive advanced metastatic breast cancer in 2013, which was not only a confirmation of the concept of ADC treatment but also proves the obvious anti-tumor effect of ADC. In recent years, many pharmaceutical companies have begun the development of ADC with enthusiasm. At present, there are more than 80 ADC projects in clinical trials abroad and nearly 20 ADC projects in progress in China, of which a few have been licensed for clinical trials. It is expected that more and more ADC products would be approved in the future.

Behind the flourishing development of ADC, we should also be aware of its complexity, particularity and the difficulty of druggability. Firstly, ADC has the dual properties of mAb and small molecular drugs. As for product design, the development of an ADC with good therapeutic effects depends on the careful selection, multifaceted optimization and rational combination of the three components: mAb, linker and small molecular drug. The tumor targeting, stability in circulation and anti-tumor activity should be comprehensively evaluated. Secondly, in term of production process, the production process of ADC is complex and there are many factors affecting the quality of the products. Besides, different ADC products show great difference, for example, there are dozens of combination of conjugating sites and conjugating patterns. In addition, new mAbs, new linkers, new small molecule drugs and new conjugating strategies are also emerging, all of which making the production process of each ADC product have its own characteristics. In the context of limited examples that can be followed and referenced, the production process has become the key and difficult point of research and development (R&D). Thirdly, with regard to quality control, the structure of ADC is more complex than mAb. In addition to the quality attributes of antibody drugs, other key quality attributes related to linkers, conjugating processes, and small molecule drugs are introduced. Special technical methods or combination of various analytical methods are needed to adequately characterize the critical quality attributes, such as structural characteristics, heterogeneity, stability, activity, etc., which brings a great challenge to the quality control of ADC. Finally, there are many controversies in the non-clinical study. For the purpose of reasonable evaluation of each action point of different ADC products, it is necessary to carry out a targeted design and stepwise study according to the structural features and expected biological functions of ADC.

The Expert Consensus on the R&D status of ADC is based on the basic requirements of *General Monograph of Recombinant DNA Technology Products*, *General Monograph for Monoclonal Antibodies for Human Use*, *Technical Guidelines for Manufacture and Structure Confirmation of Active Pharmaceutical Ingredient for Chemical Drugs* and related ICH guidelines in order to provide guiding suggestions for manufacture, quality control and non-clinical evaluation of ADC for human use, to provide technical reference for ADC researchers, and to promote technical innovation and industrial development.

抗体偶联药物质量控制和临床前评价专家共识

Expert Consensus on Quality Control and Pre-clinical Evaluation of Antibody-Drug Conjugate

1 概述

抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) 是通过连接子 (linker) 将具有生物活性的小分子药物偶联至单克隆抗体 (单抗) 上而产生的。目前绝大部分ADC是由靶向肿瘤抗原的抗体通过连接子与高效细胞毒性的小分子化学药物偶联而成, 利用抗体与靶抗原特异性结合的特点, 将小分子药物靶向递送至肿瘤细胞进而发挥杀伤肿瘤的作用。

与抗体药物相比, ADC通常能更高效地杀伤靶细胞, 当然, ADC的设计也比抗体更加复杂, 需要考虑抗体、连接子、小分子药物三个组成成分及它们之间的合理组合。其中抗体的选择是ADC设计的起点, 也是ADC适应证选择的决定性因素之一, 靶抗原通常应具有肿瘤或疾病相关且高水平表达的特征; 连接子在ADC的体内循环过程中应足够稳定, 并且在到达靶细胞表面或进入靶细胞后又能将小分子药物以高效活性的形式有效释放; 小分子药物对于肿瘤细胞应具有高效的杀伤作用。鉴于ADC的复杂性和特殊性, 研究制定其质量控制和临床前评价的专家共识, 对规范并提高我国ADC的生产和质量控制水平, 保证ADC的安全、有效和质量可控具有重要意义。

本专家共识对人用ADC的生产制造、质量控制和临床前评价提出指导性意见, 旨在为ADC研发者提供技术参考。ADC作为创新性抗体药物, 应按照国家对于创新药研发及申报的相关技术要求, 在保证临床基本安全性的前提下分阶段、有步骤地开展研究; 企业应根据ADC研发生命周期的规律在不同研发阶段到上市批准的过程中采用基于科学和风险评估的开发策略。其中涉及单抗的生产及质量控制, 还应符合“人用重组DNA蛋白制品总论”“人用重组单克隆抗体制品

总论”及现行版《中国药典》相关各论的要求。鉴于目前ADC研发主要应用于抗肿瘤领域, 本专家共识适用范围为针对肿瘤适应证的ADC产品, 其他类型ADC可根据产品特点评估本共识的适用性, 并对其特殊性进行具体分析。同时, 本专家共识也会随着ADC产品的不断研发和更新而进行相应修订, 从而逐步建立更为科学合理的ADC产品质量控制和临床前评价的技术共识。

2 制造

2.1 基本要求

ADC的制造主要包括单抗制备、连接子制备、小分子药物制备、ADC偶联、纯化及成品生产等过程。连接子和小分子药物可能会作为连接子-小分子药物中间体生产, 在这种情况下, 连接子和小分子药物的要求也适用于其连接子-小分子药物中间体。ADC具有复杂的质量属性, 应在充分了解质量属性及临床应用目的的基础上, 以“质量源于设计”和“风险评估”等原则和理念, 确定相应的生产工艺和质量控制策略。对每一步工艺步骤进行充分开发和优化 (如采用Design of Experiment, 即DOE的方式), 根据对关键质量属性的影响确定关键工艺步骤和工艺参数范围, 并通过建立有效的“质量管理体系”, 保证制品的安全性和有效性。

2.1.1 工艺验证

ADC的生产工艺验证应包括单抗、连接子、小分子药物以及ADC原液和成品的工艺验证。在IND阶段, 应对ADC的工艺有相当的了解并初步完成ADC的工艺验证; 上市申请前, 应系统完整地完成了ADC的工艺验证, 确认关键工艺步骤和关键工艺参数, 并对ADC的关键质量属性进行适当控制, 以确保工艺过程的重现性以及制品质量的可控性和批间一致性。

单抗的生产工艺验证应参考“人用重组单克

隆抗体制品总论”，包括对生产工艺的一致性、感染性因子灭活或去除、制品相关杂质和工艺相关杂质的去除、纯化用材料（如色谱柱填料）重复使用的可接受限度、制品质量可控性和批间一致性以及生产中所需一次性材料的监控等。

连接子和小分子药物的生产工艺可参考ICH Q7相关内容进行验证，包括生产工艺一致性、杂质限度、有机试剂残留可接受限度和反应设备清洗验证等。

ADC原液的工艺验证应考虑使用不同批次单抗和小分子药物交叉偶联来进行，需考虑工艺的一致性、制品相关杂质和工艺相关杂质残留、关键工艺参数的可接受限度（如投料量、反应时间、反应温度、搅拌速度等）、产品质量的批间一致性、纯化和超滤工艺及清洗验证等。尤其需要重点关注游离小分子药物的去除效果和残留限度，对关键工艺步骤设置中控检测（如内毒素和生物负荷等）。

ADC成品生产工艺验证应对灌装和冻干（如适用）的关键工艺步骤及其参数范围进行确认，保证制剂的质量可控性和批间一致性。

2.1.2 参比品

选择已证明足够稳定且适合临床试验的一个（多个）批次，或用一个代表批次作为ADC的参比品，用于鉴别、理化性质和生物学活性等各种分析，并应按特性分析要求进行全面分析鉴定。

2.2 工程细胞的控制

ADC的工程细胞管理应依据“人用重组单克隆抗体制品总论”等技术文件进行，细胞株的来源、管理及检定应符合“生物制品生产检定用菌毒种管理规程”“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程”及《药品生产质量管理规范》的要求。

2.3 生产用原材料的控制

2.3.1 单抗

ADC的单抗生产及控制应依据“人用重组单克隆抗体制品总论”及“人用单克隆抗体质量控制技术指导原则”，采用现有先进的分析手段，从物理化学、免疫学、生物学等角度对制品进行全面的分析，并提供尽可能详尽的信息，以反映目标产品的质量属性。抗体特性分析至少包括理化异质性、结构完整性、氨基酸序列、高级结构、糖基化修饰、二硫键、生物学活性和免疫学特性等。

2.3.2 连接子

2.3.2.1 连接子的制备

适用于化学全合成或半合成的连接子的研制，研制工艺应可控、稳定，能够实现工业化生产，同时，保证产品质量的稳定性和批间一致性。连接子的质量，如正确的结构、纯度及杂质种类等会影响其与单抗或小分子药物的连接，应针对关键工艺参数进行充分的研究，可参考《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》和ICH Q11中的相关内容进行。研究的基本内容包括工艺的选择、工艺参数的控制、起始原料和试剂的要求、工艺数据的积累、工艺的优化与放大、杂质的去除和控制等。

起始原料应根据对连接子或连接子-小分子药物质量的影响程度以及工艺研究结果制定相关质量要求。对由起始原料引入的杂质及异构体，必要时进行相关的研究并提供质量控制方法；对具有手性的起始原料，应对对映异构或非对映异构杂质进行监测，并在充分认识工艺后确定适当控制点和可接受限度。

2.3.2.2 连接子的质量控制

连接子的质量控制应按照产品工艺特点和终产品质控的需要合理选取质控项目并设定限度。通常质控项目应包括外观性状、结构确证、理化性质（如熔点、沸点、比旋度、溶解度等）、纯度检查（如有关物质、异构体）、含量测定、细菌内毒素、有机残溶测定等。针对含有手性中心的连接子，应根据相关要求对手性进行研究。对未知杂质应进行限度控制。另外，连接子的稳定性研究也非常重要，为其拟定的保存条件和有效期提供依据。

2.3.3 小分子药物

2.3.3.1 小分子药物的制备

适用于化学全合成或半合成以及从动物、植物、微生物中提取的小分子药物的研制。研制工艺及要求与“连接子的制备”基本一致，可参考《化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则》和ICH Q11中的相关要求。另外，考虑到小分子药物及试剂等的毒性，应安放相应的防护设备，并制定相应的防护和应急处置措施，同时，应有废弃物的处理方案。

2.3.3.2 小分子药物的质量控制

应根据小分子药物的结构特征、理化特性和

最终产品的质控需要制定相关质控策略,考虑包括制备过程所用的起始原料及试剂、制备中间体及副产物,以及有机溶剂等因素对最终产品质量的影响。应对小分子药物、连接子-小分子药物进行化学结构和组分的确认,并在其基础上进行相应的质量研究。结构确证研究可包括红外、紫外、核磁共振(碳谱、氢谱,必要时进行二维相关谱)和质谱等研究。质量研究应包括性状、鉴别、检查和含量测定等几个方面。应重点关注可偶联杂质和手性异构体,对未知杂质进行限度控制。对于含有手性中心的小分子药物,应对其起始物料及合成中间体进行质量控制,并根据需要对终产品进行手性异构体分析研究。另外,小分子药物的稳定性研究也非常重要,可为其拟定的保存条件和有效期提供依据。

2.3.3.2.1 性状

对其外观进行描述,包括状态(如固体、液体)和颜色。若任何一种性质在贮藏时发生变化,应进行调查,并采取相应的措施。对具有光学活性的小分子药物,还应根据情况考虑进行旋光度或比旋度测定。

2.3.3.2.2 鉴别

应采用专属性强、灵敏度高、重复性好和操作简便的方法,常用的方法有化学反应法、色谱法和光谱法等。

2.3.3.2.3 检查

通常应考虑小分子药物对ADC安全性、有效性和稳定性三个方面的影响。检查项目可考虑一般杂质(如:氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐、炽灼残渣等)、有关物质、溶剂残留、晶型、干燥失重或水分、异构体等。在既定的工艺生产和正常贮藏过程中可能产生需要控制的杂质,包括工艺杂质、降解产物、异构体和残留溶剂等,因此,要进行充分的质量研究,并结合最终产品需要制定小分子药物的杂质控制项目。

2.3.3.2.4 含量测定

在适宜开发阶段,可选择专属性强,精密度、准确性良好,能反映产品稳定性的方法测定其含量。

2.4 生产过程的控制

ADC的生产过程较为复杂,为保证最终得到质量可控、批次间一致性较高的产品,应对关键原材料设置质量标准 and 有效期规定,包括单抗、连接子

和小分子药物。如需贮存中间产物,应对中间产物的贮存条件进行相应的稳定性研究。

2.4.1 单抗生产

单抗的细胞培养和收获、纯化和原液生产的要求均可参照“人用重组单克隆抗体制品总论”。

2.4.2 ADC偶联工艺

2.4.2.1 抗体结构修饰

抗体通过生物或化学反应,形成特定的活化基团以便后续的偶联反应即为抗体的结构修饰。抗体与小分子药物的偶联分为非定点偶联和定点偶联。非定点偶联通常是通过抗体分子上赖氨酸的氨基或半胱氨酸的巯基与小分子药物连接;而定点偶联则是通过对抗体分子进行修饰改造,如在特定位点引入半胱氨酸或包含特殊结构的非天然氨基酸,也可通过生物酶将特定氨基酸脱糖等形成特异的偶联位点,从而将小分子药物连接到抗体的特定位点上。

根据反应类型不同,应考察反应体系中的不同指标,如反应浓度、投料量、温度、时间、缓冲体系、pH、有机助溶剂种类或用量等对终产品的影响,设定合理的中控检测(如细菌内毒素等),制定合理的工艺控制范围,通过不断积累确定最终工艺条件。另外,在工艺开发的合适阶段还应对反应体系与容器的相容性进行研究。

2.4.2.2 偶联反应

通过生物或化学反应,将小分子药物与抗体上的活性基团进行连接形成完整ADC分子的过程即为偶联反应。与抗体结构修饰的过程要求一致,应考察反应体系中反应浓度、投料比例、温度、时间、缓冲体系、pH、有机助溶剂种类与用量等参数对终产品的影响,设定合理的中控检测(如DAR、SEC、细菌内毒素等),制定合理的工艺控制范围,通过不断积累确定最终工艺条件。另外,在工艺开发的合适阶段还应对反应体系与容器的相容性进行研究。

2.4.3 ADC提取和纯化

制品的提取和纯化应采用证明能够有效去除偶联反应中工艺相关和制品相关杂质的工艺进行。工艺相关杂质,包括残留的还原剂、氧化剂、催化剂、反应酶、有机溶剂等;制品相关杂质,包括游离的连接子、小分子药物、连接子-小分子药物中间体、未偶联抗体和ADC聚合体等。此外,还应注意

意控制工艺过程中的微生物污染（如细菌内毒素等），并在工艺开发的合适阶段评估纯化缓冲液与接触材料的相容性。

2.4.4 ADC原液

纯化后的ADC经处方配制和过滤后分装于中间储存容器中，即成为ADC原液。原液贮存应注意研究原液与容器的相容性、原液的稳定性及保存时间，并确定贮存条件和有效期。

2.4.5 ADC成品

原液或半成品经除菌过滤后分装于无菌终容器中并经包装后即成为成品。将分装后的无菌容器密封，以防污染，如需冷冻干燥，先进行冷冻干燥再密封。

3 质量控制

ADC具有比单抗更复杂的结构和更特殊的质量属性。质量控制策略应基于对关键原材料（单抗、连接子、小分子药物等）的质量评价、对终产品关键质量属性的理解以及对工艺认识的不断积累，结合风险评估手段综合制定。

3.1 单抗质量控制

参考“人用单克隆抗体质量控制技术指导原则”及“人用重组单克隆抗体制品总论”相关技术要求。一般情况下，必须对抗体进行充分鉴定。应根据关键质量属性、对单抗质量和工艺理解认识的积累以及风险评估的原则，制定适当的质量控制策略。另外，还需对可能影响偶联工艺的质量属性进行充分的研究和适当的控制。

3.2 ADC质量控制

3.2.1 特性分析

ADC的全面特性分析应采用适宜的、先进的分析技术，从理化性质、免疫学特性、生物学活性和杂质等角度进行全面细致的分析，并结合对裸抗的特性分析充分了解偶联前后的相关特性变化，提供尽可能详尽的信息以反映终产品的质量属性，同时，为制品质量标准的建立提供依据。特性分析至少应包括以下范畴：

3.2.1.1 理化性质

单抗通常具有复杂的异质性（如糖基化和其他翻译后修饰等）。单抗本身的异质性及偶联造成的异质性的叠加会导致ADC的复杂程度大幅提高。对于具有高度异质性的ADC（即使是利用定点偶联技术的产品），需采用具有足够分辨率的可靠分析

方法进行全分析，以阐明制品相关物质的多样性。应根据小分子药物和连接子的化学性质、偶联方式（氨基偶联、巯基偶联、定点偶联等）以及产品的复杂性选择合适的特性分析方法。

ADC的理化性质分析通常包括评估偶联工艺对抗体一级结构的影响、确定药物主要偶联位点、药物抗体偶联比（DAR）和药物载药量分布、分子大小变异体、电荷变异体以及高级结构分析等。

3.2.1.1.1 一级结构和药物偶联位点

采用适当方法，如肽图谱法和质谱分析法，评估偶联工艺对抗体一级结构（如氨基酸序列完整性、二硫键连接）、糖基化修饰和翻译后修饰等的影响。如果采用的偶联工艺过程已证明不会影响糖基化修饰，则偶联后的ADC可以不重复进行糖基化修饰相关特性分析。此外，还可利用质谱法对ADC中小分子药物与单抗的主要偶联位点进行鉴定和分析。

3.2.1.1.2 DAR

DAR是ADC重要的质量属性之一，直接影响其安全性和有效性。它表示每个抗体分子上偶联的小分子药物的平均数量。根据连接子、小分子药物的化学性质以及偶联方式选择分析手段，常用的方法包括紫外-可见分光光度法（UV）、疏水色谱法（HIC-HPLC）、反相色谱法（RP-HPLC）、质谱法（MS）等。

3.2.1.1.3 药物载药量分布

ADC，尤其是采用非定点偶联方式的ADC，通常是包含了连接不同数量小分子药物的ADC分子混合物。药物载药量分布表示偶联有不同数量小分子药物的ADC分子分别占总的药物分子的比例。应采用适当方法，如疏水高效液相色谱（HIC-HPLC）、反相高效液相色谱（RP-HPLC）、毛细管电泳（CE）或质谱法（MS）等，鉴定不同载药量组分的分布（如，含有0、1、2、……、 n 个药物的抗体组分）。

3.2.1.1.4 分子大小变异体

与人用单抗产品相同，应采用适宜的方法，如分子排阻色谱法（SEC-HPLC）、非还原型和还原型十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）、十二烷基磺酸钠-毛细管凝胶电泳（CE-SDS）和分析型超速离心（AUC）等多种方法对ADC的分子大小变异体（即聚合体和片段）进行适

当鉴定。需要特别关注聚合物，因为许多与抗体偶联的小分子药物具有较强的疏水性，可能会增加生产和贮藏期间聚合体的形成。

3.2.1.1.5 电荷变异体

对于单抗，通常采用毛细管区带电泳（CZE）、离子交换色谱（IEX-HPLC）、毛细管等电聚焦电泳（CIEF）或成像毛细管等电聚焦电泳（iCIEF）等适当方法测定电荷变异体。这些方法对ADC分析的适用性取决于连接子-小分子药物的特性（尤其是电荷）以及偶联位点的选择（如赖氨酸、链间巯基、碳水化合物等）。虽然IEX-HPLC法是测定抗体电荷变异体的常用方法，但由于小分子药物多位点连接的可能性以及与色谱柱固定相之间潜在的非特异性相互作用，该方法可能不适用于非特异性偶联ADC电荷变异体的分析。

在某些情况下，通过赖氨酸残基偶联ADC的电荷异质性分析可能不可行或无意义。例如，通过赖氨酸残基连接不带电荷的连接子-小分子药物后，每连接一个连接子-小分子药物会导致ADC的净正电荷减少一个。在这种情况下，基于电荷的分离方法只能分析赖氨酸偶联的ADC的载药量图谱，而无法反映单抗药物本身的电荷异质性。采用其它表征方法（如肽图谱）来评估偶联对抗体本身电荷异质性的影响可能更有意义。

3.2.1.1.6 高级结构

蛋白质的高级结构由氨基酸序列和翻译后修饰共同决定的，因此，蛋白质一级结构的确定是研究其结构特性的基础。用来直接评估ADC分子共价结构的理化方法详见“3.2.1.1.1”节~“3.2.1.1.5”节。

传统的生物物理学方法如圆二色光谱（CD）、差示扫描量热法（DSC）、动态光散射（DLS）和傅里叶变换红外光谱法（FTIR）等可用于鉴定ADC的生物物理学性质。然而，由于抗体或ADC为生物大分子，往往限制了上述方法（如CD和FTIR）检测结构异质性的能力，达不到理想的灵敏度。在研究ADC产品时，其各组分的存在可能会使结果分析复杂化。

此外，ADC的高级结构还可通过生物学功能确证（“3.2.1.2”节）。生物学活性是对高级结构的确定，其它能够反映产品功能活性的体内或体外生物学活性检测方法，也可以作为高级结构的补充确证方法。

3.2.1.2 免疫学性质和生物学活性

对于ADC产品，应采用适当方法（如ELISA或表面等离子体共振法等）来评估偶联对抗体免疫学性质（如抗原结合活性）的影响。ADC应保持其与目标抗原结合的特异性及各批次之间结合活性的一致性。

ADC的主要作用机制是通过抗体与细胞外靶抗原结合，被细胞内吞，然后利用小分子药物杀死细胞。应通过细胞杀伤测定法证明靶点依赖性细胞毒性（生物学效应），对该作用机制进行证实。

对于抗体，Fc介导的效应子功能可能在作用机制中起作用并对产品安全性和有效性产生影响。对于ADC，由于与细胞内吞的竞争效应，Fc介导的效应子功能可能对抗肿瘤作用无显著影响。但是，如果Fc介导的效应子功能显示有可能与ADC的临床活性相关，则应进行基于细胞的生物活性测定或其它可以反映效应子功能的测定。

3.2.1.3 工艺相关杂质和污染物

3.2.1.3.1 工艺相关杂质

应鉴定潜在的工艺相关杂质（如游离小分子药物及其相关物质、残留溶剂及重金属等），并根据情况进行定性和/或定量评价。对于ADC中残留游离小分子药物的测定可以先沉淀蛋白质（包括ADC分子上偶联的小分子药物），然后采用能够检测小分子药物的方法分析上清液中残留的游离小分子药物，也可采用其它样品制备方法。游离小分子药物残留量应结合相关小分子药物的药理毒理特性及药物最大使用剂量，设定合理的限度标准。

3.2.1.3.2 污染物

应严格避免和/或适当控制污染物，包括所有偶然引入的、且不属于生产工艺预期使用的物质（如微生物、内毒素等）。

3.2.1.4 含量

建议采用适宜的物理、化学或免疫学方法测定含量。如测定ADC的消光系数后，采用分光光度法在280 nm处测定蛋白浓度。对于ADC，除多肽骨架外，还应考察小分子药物或连接子-小分子药物对280 nm处吸光度测量值的潜在贡献，如发现明显干扰，在供试品浓度计算中应纳入适当的校正因子。

3.2.2 制品检定

与其他人用重组DNA蛋白制品相似，ADC原液

及制剂的检定需要考虑其鉴别、纯度、含量和效价等。然而,由于ADC的结构复杂性以及小分子药物的存在,需要特别考虑某些特定的性质,某些主要源于抗体的质量属性(如糖基化和其他翻译后修饰等)应在抗体的生产和检定时进行适宜的控制。

ADC常规放行质量控制项目与可接受限度,应结合代表工艺的多批次样品的数据、生产批次间一致性的数据以及稳定性研究数据等综合确定。ADC制品的质量检定应至少包括以下项目。

3.2.2.1 鉴别

鉴别检查方法应基于产品分子结构和/或其他特性的高度专属性。鉴别检查方法必须对ADC产品具有足够的专属性,以证实其产品含有两种必需成分(抗体和小分子药物)。基于产品特性,可能需要采用一种或多种理化、生物学和/或免疫化学检查方法进行鉴别。

3.2.2.2 DAR和药物载药量分布

应测定DAR,并设定可接受标准,检测结果应在规定范围内。另外,还应包括药物载药量分布特征的定性评估。

3.2.2.3 纯度和制品相关杂质

如特性分析章节所述,ADC可能具有复杂的纯度/杂质特征,需要通过正交组合的方法进行评估,并确定制品相关变异体的单独和/或总体可接受标准。

通过精确和可靠的方法测定分子大小变异体,以测定ADC中的聚集和片段化程度。如果可能,还应采用适当方法测定电荷变异体。

3.2.2.4 工艺相关杂质

在控制策略中,应包含工艺相关杂质的控制方法。在某些情况下,经合理论证后可以在适当步骤中对偶联工艺中的关键杂质进行检查以达到杂质控制的目的。

游离小分子药物和偶联溶剂残留的质量控制通常会纳入制品质量标准中,检查结果必须符合规定的限度。

3.2.2.5 效价

效价是一个基于产品生物学特性的定量测定指标。效价测定应包含在原液和制剂的质量标准中,效价测定方法应尽量反映临床相关的生物学活性。

应根据ADC的作用机制,建立基于细胞杀伤的

ADC生物学活性测定方法,以证明其具有靶点依赖性的细胞毒性。如靶点结合测定法(如ELISA、表面等离子共振等)可提供更多的产品质量信息,在经过验证后也应将其纳入常规放行检验。

每批原液和制剂的效价均应采用适当的国家标准品、国际标准品或参比标准品来确定。尚未建立国家或国际标准品的,应采用经批准的经过充分表征分析的内控参比品。标准品和参比品的建立及制备均应符合“生物制品国家标准物质制备和标定规程”。

3.2.2.6 含量

应采用适宜方法测定原液和成品的含量。

3.2.2.7 安全性试验

无菌、细菌内毒素和生物负荷检查应符合要求,参见“人用重组单克隆抗体制品总论”相关要求。异常毒性检查应结合ADC的毒理学数据和临床给药剂量,评估该项检查的适用性、合理性和可操作性。

3.2.2.8 其它检测项目

应合理评估外观(例如性状、颜色、澄清度等)、可见异物、pH值、渗透压、装量/装量差异、不溶性微粒等,冻干制剂还应考虑复溶时间、水分等。

4 稳定性评价、储存和有效期

ADC稳定性评价应依据《生物制品稳定性研究技术指导原则》要求进行,并应符合“生物制品贮藏和运输规程”规定。稳定性评价的类型包括长期稳定性、加速稳定性及强制稳定性,由于长期稳定性的研究条件为ADC产品的实际储存条件,其间出现的降解途径和降解产物(包括单抗部分和小分子药物部分)也是产品中真实存在的,因此是最基本的稳定性研究。储存条件和有效期的设定应根据长期稳定性研究的结果进行合理设定。产品应在规定的环境条件下贮存和运输。自生产之日起,按批准的有效期执行。

5 ADC的临床前药效学、药代动力学和安全性评价

ADC结构比较复杂且不同种类ADC设计之间存在较大差异,即使作用于相同靶点的ADC,由于其识别的抗原表位、连接位点、连接子以及小分子药物的不同,其作用机制、血浆稳定性、体内代谢过程和毒副反应也会不同。因此,需要根据ADC结构

特点和预期的生物学过程,按照case-by-case的原则,针对性地开展临床前研究与评价。本部分基于国内外生物制品、抗肿瘤药物的相关指导原则和公开发表文献的观点以及专家共识,对抗肿瘤ADC临床前研究的具体实施提出参考建议。ADC临床前研究主要考虑因素包括:1)ADC中抗体的特性,如靶点是否清晰、靶点的生理病理功能是否明确且在疾病部位有特异性分布、与靶组织或者非靶组织结合特性、连接键的稳定性等特点;2)连接子的特点,如连接子的类型、体内循环是否稳定、进入细胞内是否能将小分子药物以高效活性的形式有效释放以及释放的小分子药物细胞毒性作用的方式等;3)小分子药物的特点,例如,是否为全新化合物,毒性特征是否已知或有文献报道,作用机制是否清楚等。

5.1 ADC的药效学评价

ADC作用的机制是通过单抗的靶向作用特异性地识别肿瘤细胞表面抗原,利用靶抗原介导的内吞作用使ADC进入肿瘤细胞内部,在细胞内水解或酶解释放小分子药物,从而达到杀死肿瘤细胞的目的。应根据其药物结构特征和产品技术特点,开展药效学研究和评价。

5.1.1 ADC靶向作用考察

ADC是通过单抗靶向性引导小分子药物发挥作用的。在偶联连接子和小分子药物后,单抗对靶点的亲和力可能会受到影响,因此,ADC整体的靶向性是ADC开发的关键部分,建议采用体外和体内等多种方法和设计方案充分评价。体外可采用Biacore、竞争ELISA、流式细胞术等方法,检测ADC对靶抗原的结合活性(亲和力);体内可通过高表达靶抗原的肿瘤细胞在荷瘤鼠中的组织分布试验对ADC在肿瘤组织的富集情况进行考察(如因抗原干扰,无法采用常规ELISA方法检测,可考虑采用放射性免疫方法以及检测小分子药物方式进行评价)。体内和体外靶向性考察试验中可考虑使用靶抗原表达阴性的细胞或荷瘤鼠或者使用非特异性靶点的ADC作为对照,通过与其对比可以更好地显示ADC的靶向性特点,同时,也可考虑增加小分子药物组,进一步证明偶联抗体靶向性。另外,在单抗与小分子药物连接形成ADC后,其空间结构有可能发生变化,进而可能影响靶抗原的结合特异性。因此,有必要对ADC与靶抗原的结合特异性进行考

察,可以采用ELISA或表面等离子体共振法等一些非标记技术进行评估。

5.1.2 肿瘤细胞对ADC内吞作用的考察

ADC的诱导内吞作用也是某些ADC发挥药效的关键环节,并且已经成为ADC开发阶段的重要考察内容。内吞作用受到多种因素的影响,如对抗原表位的选择性、抗体与抗原结合的亲和力以及ADC进入细胞内的运输模式等。因此,在药物研发早期阶段需要筛选出内吞作用最合适的ADC。用于提交IND申请的内吞试验,建议对候选分子进行内吞作用的时间动态考察(内吞动力学)。采用流式细胞术等体外技术或共聚焦免疫荧光法可以对ADC的内吞作用进行考察。细胞药代动力学也是一个较好的方法,通过比较阴性及阳性细胞中的小分子药物含量,来判断内吞效率。当然,对于不需要借助内吞作用发挥疗效的ADC可以忽略此项研究。

5.1.3 ADC抗肿瘤作用的考察

具体的体内外评价方法和模型与其他抗肿瘤药物没有差别。可以采用各种传统或者经验证有效的方法以及肿瘤模型检测ADC体内外抗肿瘤活性。

在具体的试验设计中,试验组别的设计尤为关键。除了常规阳性药物对照组外,另建议设计几个关键的对照组:1)单抗对照组:无论对于本身有抗肿瘤作用或者仅具有靶向作用的单抗,设置单抗对照组都可以考察ADC是否具有更强的抗肿瘤效应,以显示其优势;2)无关单抗ADC对照组:ADC分子为大分子药物,如果是实体瘤荷瘤模型,在血循环中会产生实体瘤的高通透性和滞留效应(Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR),无关ADC也会显示一定的肿瘤生长抑制效应。设置无关ADC对照组可以考察目标ADC的特异性;3)与靶向ADC等同摩尔含量的小分子药物对照组:可以考察目标ADC的高效低毒特点。

ADC抗肿瘤作用研究需要进行多次预试验和对照组别的设计,可以综合前期机制研究、体外试验或早期的体内有效性探索研究进行总体考虑。

5.1.4 ADC抗体介导的效应功能考察

不同亚型的IgG抗体具有不同的效应功能,即ADCC和CDC效应,IgG₁亚型的ADCC和CDC效应较强,而IgG₂和IgG₄亚型的ADCC和CDC效应较弱。有些ADC需要抗体的效应功能来发挥更大的抗肿瘤作用,而有些ADC要避免效应功能引起的一些潜在非

靶向的毒性。另外,在与小分子药物偶联后,抗体的效应功能有可能发生改变,因此,有必要对裸抗有Fc效应功能的ADC药物的效应功能进行检测,以确定其有或无预期的效应功能。当然,抗体介导的ADCC和CDC效应,在ADC中的作用已经不是主要贡献因素,可考虑是否减少关于抗体介导的效应功能的考察试验。

5.1.5 对非直接作用于肿瘤细胞的抗肿瘤ADC的评价

有些肿瘤特异的抗原不是表达在肿瘤细胞上,而是表达在肿瘤组织的新生脉管系统上或肿瘤基质细胞上,针对这些抗原设计的ADC抗肿瘤药物的药效评价需做特殊考虑。常规的体外肿瘤细胞增殖抑制试验不适合这类ADC的评价,可根据药物的作用机制设计一些其它适宜的试验来进行药效评价。如ADC是靶向内皮细胞抑制血管生成的,在药理作用模型相关的前提下,可考虑开展HUVEC细胞增殖抑制试验、鸡胚尿囊膜血管生成试验等。另外,如果ADC的抗体若只特异性地结合人源的靶抗原,与鼠源的不结合,建议考虑使用替代分子进行体内药效评价或使用靶抗原人源化动物模型进行药效评价。

5.2 ADC的药代动力学(PK)评价

由于ADC结构的复杂性、多样性,以及生物样本中释放的小分子药物含量较低等特殊性质,给药代动力学研究带来了诸多挑战,主要体现在药代动力学特征、药动-药效相关性、目标分析物质、生物分析方法和数据解释的复杂性和多样性。

根据ADC特异性,建议采用相关动物种属进行单次和多次给药的药代动力学研究。当受试物ADC无相关种属或仅非啮齿动物为相关种属时,可以仅在非啮齿动物体内进行药代研究。不同种属动物间药代动力学的差异,对预测毒性试验的量效关系有明显差别。具体试验应根据药物特征,遵循case-by-case原则开展。药代研究用ADC受试物的制剂、浓度、给药方式,应尽可能与安评试验或者临床试验用受试物一致,并在研究时进行给药制剂的浓度确认。

常用于表征ADC PK特征的分析物包括:1)完整的ADC和/或总抗体(偶联和未偶联药物的抗体即总抗体,以及至少偶联一个药物的抗体),如果抗体与ADC竞争结合靶点,那么检测抗体也具有一

定的意义;2)游离小分子药物和/或裸抗。

ADC的PK研究主要考察项目包括ADC的稳定性、血药浓度-时间曲线、吸收、分布、代谢及排泄(ADME)过程。如果小分子药物是新化合物,建议综合应用体内外研究方法,定性和/或定量检测手段,对小分子药物的系统暴露量、血浆蛋白结合及排泄特征、肿瘤和正常组织的摄取/分布特征等进行详细研究。必要时,对小分子药物代谢产物进行系统暴露量、代谢产物谱、分布、脱落方式、断裂点等系统研究。可通过检测小分子药物的脱落量对ADC进行体外血浆稳定性和动物体内的代谢稳定性研究。另外,建议考虑连接子的稳定性对小分子药物非预期提前释放及其对药代和药效、毒性等的影响。

ADC的PK分析方法包括检测抗体的配体结合分析及检测小分子药物及代谢产物的LC-MS/MS等方法。有些情况下,传统检测方法难以满足ADC中抗体分子准确生物分析和小分子药物体内浓度分析低检测限的需求,需要应用有效的、高灵敏度和宽线性检测范围的生物分析方法,评价ADC在体内稳定性和代谢特征。ADC生物分析方法建立和验证时需要考察DAR对检测结果的影响,必要时监测体内DAR动态变化。建议在ADC的药代动力学研究中伴随开展ADA检测,以辅助解释药代研究数据。

5.3 ADC的临床前安全性评价

ADC临床前安全性研究一般情况下需要遵循《药物非临床研究质量管理规范》,在GLP条件下进行。某些早期研发时期的探索性研究或者难以在GLP下实施的检测也可以在非GLP条件下进行,必要时说明对研究质量的影响。

5.3.1 ADC受试物制剂分析

非临床研究用受试物,应采用能充分代表临床试验拟用样品质量属性的样品。受试物理化性质检验报告中,应包括来源、批号、纯度、浓度、组分等信息。若受试物需溶解(混合/混悬/溶解)后给药,还需要检测和验证受试物制剂溶液的稳定性及均一性(溶液浓度范围需覆盖全部毒性试验的浓度范围)。在安全性研究试验开始前,应完成受试物制剂溶液浓度分析方法的建立和验证。由于ADC中的小分子药物一般溶解度较差且不稳定(如含有活泼巯基),对小分子药物开展动物试验时,需要注意配制后溶液的稳定性。ADC中的药物抗体偶联

比(DAR值)对其毒性反应影响较大,因此,配制后受试物溶液在给药前应获得配制后浓度下以及配制后保存和处理过程的稳定性数据和DAR值。配制后受试物溶液在给药前,要进行浓度测定,如果条件允许也可以再次测定DAR值。

5.3.2 ADC安全性研究动物种属选择

ADC结构组成包括单抗、连接子和小分子药物,同时具有抗体和化学药物双重属性,因此,毒性研究中应选择适宜的动物种属和模型进行相关研究。ADC的相关动物种属是指受试物在该动物模型上存在受体或抗原表位,ADC能够与靶点结合并产生药效学活性。ADC评价中动物种属选择的原则与生物药的原则基本相似,但同时也要考虑到小分子药物的种属特异性。与单抗相关的动物种属应能够表达预期的抗原表位,ADC能够与该靶点有效结合。当ADC中抗体组分与啮齿类动物不是相关动物种属时,可以采用非人灵长类一个种属进行ADC的毒性研究。同时,如果小分子药物毒性未知,需要在啮齿类动物上进行小分子药物以及ADC的适当周期的短期专项毒性研究,或将其作为ADC毒性研究试验的一部分,以对比小分子药物结合抗体前后的毒性变化。

很多情况下,也可以使用单一种属动物进行评价。包括如下情况:药物在某一种属体内的生物活性已被充分研究和认识;两种动物种属的短期给药毒性研究结果具有较好一致性;通过结合力、生物学活性、组织交叉反应等方法判断只有一个物种是相关动物种属。若某种ADC药物没有任何一个动物种属是其相关动物,也可以考虑使用替代分子或者替代动物模型进行研究。替代ADC分子的单抗部分可以直接作用于动物受体,但是要注意抗体结构域的某些改变可能会显著改变其体内代谢和毒性特点。同时,替代分子的生产过程、质量控制应与入用ADC采用同样的标准。因此,采用这种替代分子的研究结果是否能很好地模拟入用ADC、是否能够起到预测毒性的作用需要在充分评估的前提下进行。替代模型包括表达人作用靶点的转基因动物模型和疾病动物模型,需考虑转基因模型的可获得性和遗传稳定性,同时其下游通路也应与人尽可能相似。无论采用何种动物模型开展试验研究,都要充分考虑该种模型在ADC风险(risk)和利益(benefit)分析中的作用。

5.3.3 ADC的一般毒性研究

一般毒性研究可参考我国《药物急性毒性研究技术指导原则》和《药物重复给药毒性研究技术指导原则》的一般原则。同时,根据ADC的特点和研究目的需要具体问题具体分析。

通常情况下,需要将ADC作为一个药物整体进行研究,但是根据与靶点结合后反应的情况,也需要开展不同组分单独的毒性研究。大多数ADC的主要毒性反应与小分子药物相关,且ADC的抗体部分通常不是全新单抗,所以一般不对裸抗进行单独的临床前评价研究。

如果小分子药物是已上市药物或者可以获得充分的安全性信息,则也可以不必进行单独的毒性研究。对于全新的、研究不充分的、前期研究数据有限的小分子药物,需要考虑单独进行小分子药物或小分子药物与连接子一起的适当的毒性研究(通常在啮齿类动物中进行),并伴随开展毒代动力学检测和组织病理学检查。或可以在ADC毒性研究中设置小分子药物给药组比较二者的毒性靶器官和毒性特点,一般在最大耐受剂量下进行对比研究并伴随开展毒代动力学检测以考察毒副反应的物质基础。

鉴于ADC中抗体的半衰期较长,单次给药毒性研究中给药后观察期可以延长,同时,可以设计毒代动力学检测、临床病理和组织病理评价等更多的毒性指标,以期观察到小分子药物的毒性反应及其恢复情况。重复给药研究试验周期一般不超过3个月。

一般情况下,不需要对连接子进行单独的毒性研究。是否需要ADC中的连接子进行单独的毒性研究,需要考虑连接子的循环浓度、化学性质和裂解后体内生物学活性反应、未结合连接子在最终产品中的浓度等因素。如果终产品中的游离连接子浓度很低,则不必进行单独评价。

5.3.4 ADC的组织交叉反应

组织交叉反应(Tissue Cross Reaction, TCR)可以提供抗体在体外与靶组织或者非靶组织结合的信息。目前,国内外业界同行对TCR试验在非临床安全性和临床试验中作用的局限性越来越认同,例如,抗体与非靶器官的结合不一定预示相应部位的组织损伤;TCR试验结果与临床不良反应可能未必高度相关;TCR试验结果不是相关动物种属选择的

唯一依据。但是因为各国行业发展水平不同,监管当局的要求仍存在差异。例如,ICH S9(Q&A)指出ADC药物不必进行TCR研究,而ICH S6(R1)中并未取消对抗体类药物TCR试验的相关要求。因此认为,在有充分理由的前提下,例如,对于抗体和小分子药物都是已经获得批准或者非临床信息充分的ADC药物,一般可以不进行TCR研究。但因为单抗在连接了连接子和小分子药物后,其靶向性和组织分布特性可能会受到影响,建议考虑开展人体组织和/或同一种属动物组织(例如,非人灵长类)的TCR研究,以考察ADC药物的组织分布特性。

5.3.5 ADC的毒代动力学研究(TK)

结合毒性试验的TK研究一般可用于获得ADC体内暴露有关的相关参数,也可以帮助在FIH研究中进行临床试验剂量选择。ADC的毒代研究一般考察游离小分子药物和完整的ADC水平,并计算暴露量等TK参数。由于PK和TK的剂量设计可能重叠,ADC的TK结果也可用于反映药物的PK情况。因此,有些情况下PK/TK可以结合在一起进行(特别是非啮齿类动物)。

5.3.6 ADC的免疫原性试验

ADC因包含抗体结构,在动物体内一般都会产生免疫原性反应。免疫原性的评估通常使用多层检测的策略(Multi-Tiered Testing Approach),包括抗药抗体筛选(Screening Assay)和确证(Confirmatory Assay)、抗体滴度检测(Titering Assay)、中和抗体检测(Neutralization Assay)以及抗体亚型分析。如果筛选和确证检测结果表明存在抗体反应,可根据必要性和研发目的决定是否在临床前对抗体反应进行进一步的研究,如抗体滴度、抗体反应的阳性率、是否为中和抗体等。一般将免疫原性检测结合重复给药毒性研究进行,在给药期和恢复期不同时间点采集血样测定,需要注意ADC血药浓度较高时对抗药抗体ADA检测的干扰。

目前多种方法可用于ADA的检测,包括酶联免疫法(ELISA)、放射免疫测定法(RIA)、生物薄膜干涉法(BLI)、表面等离子体共振(SPR)和电化学发光法(ECL)等,可以阐明抗ADC抗体的反应特点,如抗体滴度、阳性动物数等。由于不同种属产生抗体的免疫机制不同,在临床前研究的种属中发现产生ADA并不能代表人

体内会出现ADA,但其测定结果可以辅助解释在非临床研究中观察到的药物毒副反应和理解TK参数。ADA结果分析通常应与药理和(或)毒理学变化相结合,进行综合分析。例如ADA形成对药代/药效动力学参数、不良反应的发生率和严重程度、补体激活或新的毒性反应出现等是否存在影响。此外,还应注意免疫复合物形成和沉积相关的可能病理变化。

5.3.7 ADC药物的遗传毒性研究

基于ADC的结构特征,一般认为ADC潜在的遗传毒性主要来自于小分子药物,抗体和ADC本身不需要进行标准的体外遗传毒性检测,但可能需要通过必要的信息或试验研究预测小分子药物潜在的风险性。如已有数据可充分提示ADC含有的小分子药物为明确的非遗传毒性化合物或对其作用机制有充分认识的遗传毒性化合物,则无需做遗传毒性研究;如该小分子药物是新型化合物或作用机制不确切,则需要开展全面遗传毒性评价。相关遗传毒性研究应基于ADC的理化性质(包括稳定性、活性)和体内剪切机制(包括降解小分子药物、连接子-小分子药物、游离连接子)等特征来确定具体需对ADC中哪些组分开展。遗传毒性评价方案可参考《药物遗传毒性研究技术指导原则》。

5.3.8 ADC的安全药理研究

对于抗肿瘤生物药的研究,ICH指导原则认为通常不需要做单独的安全药理试验,可以将检测终点(例如呼吸系统、心血管系统和中枢神经系统)结合于单次给药或者重复给药毒性研究中,在给药期和恢复期选择恰当时间点观察和测定。仅在小分子药物是全新的细胞毒性化合物时,要求对小分子药物开展hERG试验。

5.3.9 ADC的其他安全性研究

抗肿瘤ADC的生殖和发育毒性研究、致癌性研究及制剂安全性研究可以参考国内外生物制品和抗肿瘤药物等相关指导原则进行,比如ICH S6(R1)、ICH S9及其Q&A。

结束语

在不断增长的用新药、用好药的需求下,ADC产品将会迎来快速发展阶段,未来我们可以预期将不断有新的抗体、新的小分子药物、新的连接子及新的偶联策略出现,推进质量优、疗效

好的ADC进入临床。鉴于ADC的复杂性和特殊性，我们需要不断加深对其生产工艺、质量控制、非临床及临床等方面的理解、认识，并积累经验，进而才能基于科学和风险控制的策略，合理制定和规范择优汰劣的标准。因此，本专家共识也会随着技术发展进行定期的修订，以更好地促进我国ADC领域的产业化进程。

参考文献：

- [1] 中国药典：三部[S]. 2015.
- [2] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 人用单克隆抗体质量控制技术指导原则 [EB/OL]. (2003). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=39>.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2015). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/115104.html>.
- [4] Wakankar A, Chen Y, Gokarn Y, et al. Analytical Methods for Physicochemical Characterization of Antibody Drug Conjugates[J]. MAbs, 2011, 3 (2) : 161-172.
- [5] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指导原则[EB/OL]. (2007). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2067>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则[EB/OL]. (2007). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2062>.
- [7] Guidance ICH.Q6A: Specification: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and Products: Chemical Substances [EB/OL]. (1999). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf.
- [8] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 新药I期临床试验申请技术指南[EB/OL]. (2018). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=294>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 创新药（化学药）Ⅲ期临床试验药学研究信息指南[EB/OL]. (2018). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=300>.
- [10] Guidance ICH. S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals [EB/OL]. (2011). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf.
- [11] Guidance ICH. S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals [EB/OL]. (2009). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf.
- [12] Guidance ICH. S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals Question and Answers (Current Step 4 version) [EB/OL]. (2018). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/S9IWG_Document_Step4_QAs_2018_0409.pdf.
- [13] Blaich G, Baumann A, Kronenberg S, et al. Non-clinical Safety Evaluation of Biotherapeutics - Challenges, Opportunities and new Insights[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2016, 80S: S1-14.
- [14] Kraynov E, Kamath AV, Walles M, et al. Current Approaches for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Characterization of Antibody-Drug Conjugates: An Industry White Paper[J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44 (5) : 617-623.
- [15] Lansita JA, Burke JM, Apgar JF, et al. An Introduction to the Regulatory and Nonclinical Aspects of the Nonclinical Development of Antibody Drug Conjugates[J]. Pharm Res, 2015, 32 (11) : 3584-3592.
- [16] Hinrichs MJM, Dixit R. Antibody Drug Conjugates: Nonclinical Safety Considerations[J]. AAPS, 2015, 17 (5) : 1055-1064.
- [17] Hock MB, Thudium KE, Carrasco-Triguero M, et al. Immunogenicity of Antibody Drug Conjugates: Bioanalytical Methods and Monitoring Strategy for a Novel Therapeutic Modality [J]. AAPS, 2015, 17 (1) : 335-343.
- [18] Brennan FR, Cauvin A, Tibbitts J, et al. Optimized Nonclinical Safety Assessment Strategies Supporting Clinical Development of Therapeutic Monoclonal Antibodies Targeting Inflammatory Disease [J]. DrugDe Res, 2014, 75 (3) : 115-161.
- [19] 朱明月, 郭靖, 郝晨洲, 等. 抗体药物偶联物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2017, 27 (6) : 490-497.
- [20] 周磊, 张国宁, 王菊仙, 等. 美登素类抗体药物偶联物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25 (22) : 2521-2530.
- [21] 赵宇. h5A12抗体—药物偶联物治疗HAb18G/CD147阳

- 性结肠癌的药效和药代动力学研究[D]. 第四军医大学, 2017.
- [22] 余珊珊, 王海学, 胡晓敏, 等. 组织交叉反应试验在非临床安全性评价中的应用及案例分析 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25 (6): 634-638.
- [23] 吕建军, 张硕, 林志, 等. 单克隆抗体及基于抗体类药物组织交叉反应研究现状及关注点 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35 (12): 2061-2069.
- [24] 宗英, 毛煜, 张小芳, 等. 抗体偶联药物临床前安全性评价关注点 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22 (23): 2759-2778.
- [25] 洪敏, 赵小平, 马璟. 抗体药物偶联物临床前安全性评价策略 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30 (1): 7-12.

起草单位及起草人:

中国食品药品检定研究院生物制品检定所:
王兰、郭莎、于传飞、王文波、付志浩

中国食品药品检定研究院安全评价研究所:
霍艳、王欣、耿兴超、刘丽、文海若

罗氏(中国)投资有限公司: 陈琰、
Christopher Yu、蔺亚萌

上海恒瑞医药有限公司: 方言

荣昌生物制药(烟台)有限公司: 房健民、
姚雪静、李新芳

上海美雅珂生物技术有限责任公司: 胡朝红

艾伯维医药贸易(上海)有限公司: 杨敬、
Lise Loberg

参与提出意见及建议的单位:

中国人民解放军空军军医大学陈志南院士;
中国食品药品检定研究院李波、王佑春、王军志;
中国人民解放军第二军医大学袁伯俊; 中国食品药

品检定研究院生物制品检定所沈琦、徐苗、刘刚、孟淑芳、张峰、刘春雨、李萌、俞小娟、武刚、孙亮、张荣建、崔永霏、曹俊霞、倪永波、王开芹; 中国食品药品检定研究院安全评价研究所张河战、李佐刚、王雪、周晓冰、黄璞、林志、淡墨、李芊芊; 中国食品药品检定研究院化学药品检定所施亚琴、梁成罡; 国家药品监督管理局白鹤; 国家药典委员会郭中平; 国药中生集团沈心亮; 中国人民解放军空军军医大学蒋建利; 四川省食品药品检验检测院袁军; 江苏省食品药品监督管理局王宗敏; 上海市食品药品检验所陈钢、汪泓; 迈博太科药业有限公司李晶; 北京昭衍新药研究中心股份有限公司李开通、王洪领、马金玲、孙云霞; 神州细胞工程有限公司谢良志; 浙江特瑞思药业股份有限公司吴幼玲; 上海复宏汉霖生物技术股份有限公司刘世高; 诺和诺德中国制药有限公司/RDPAC生物药组蒋燕萍; 上海复旦张江生物医药股份有限公司沈毅珺、张一帆; 辉瑞制药有限公司章军; 四川科伦博泰生物医药股份有限公司汪静、谢呢; 鸿运华宁(杭州)生物医药有限公司王敏; 东曜药业有限公司刘军; 浙江海正药业股份有限公司王海彬; 百力司康生物医药(杭州)有限公司魏紫萍; 武汉友芝友生物制药有限公司易继祖; 信达生物制药(苏州)有限公司易博、夏智星; 杭州翰思生物医药有限公司汤敏; 军事医学研究院辐射医学研究所肿瘤药理实验室袁守军; 江苏鼎泰药物研究股份有限公司张雪峰; 上海益诺思生物技术有限公司马璟、赵小平; 成都华西海圻医药科技有限公司岑晓波、刘斌; 中国科学院上海药物所药物安全评价研究中心宫丽崑; 军事医学科学院廖明阳; 山东欣博药物研究有限公司沈连忠; 康龙化成(北京)新药技术研发公司汪巨峰; 北京协和建昊医药技术开发有限责任公司魏金锋、靳洪涛。