

国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤抗体偶联药物临床研究技术指导原则》的通告（2023 年第 25 号）

发布日期：20230407

抗体偶联药物（Antibody–Drug Conjugates, ADC）目前是抗肿瘤新药研发热点之一，尤其是在肿瘤治疗领域，ADC 的药物研发持续增长。为了对 ADC 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，并指导企业更为科学地进行 ADC 的临床研发，药审中心组织制定了《抗肿瘤抗体偶联药物临床研究技术指导原则》（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：抗肿瘤抗体偶联药物临床研究技术指导原则

国家药监局药审中心

2023 年 4 月 6 日

抗肿瘤抗体偶联药物临床研究 技术指导原则

2023 年 4 月

目录

一、背景	1
二、以临床需求为导向，合理设计 ADC	2
1、靶抗原	3
2、抗体	4
3、连接子	5
4、有效载荷	5
5、偶联方式	6
三、临床研发中的关注要点	6
1、同一靶抗原不同药物间疗效的差异	6
2、同一药物针对不同靶抗原表达状态疗效的差异	7
3、最佳给药方案的探索	8
4、关注安全性风险	9
5、联合治疗	11
四、总结	12
参考文献	12

一、背景

目前细胞毒性化疗药物仍然是临床治疗大多数肿瘤时的重要选择。化疗药物能够强力抑杀快速增殖的肿瘤细胞，同时也会误伤人体正常细胞（如骨髓细胞、消化道黏膜和毛囊等），相关不良反应常常限制其临床应用。随着人类多基因组学的发展，和对肿瘤发生发展机制研究的不断深入，精准医学和个体化治疗的理念已在临床实践中得以成功验证。在此背景下，传统抗肿瘤药物的个性化治疗策略有待进一步研究和优化。

抗体偶联药物（Antibody–Drug Conjugate, ADC）由靶向特异性抗原的抗体或者抗体片段药物与有效载荷（如小分子细胞毒药物）通过连接子偶联而成，兼具传统小分子细胞毒药物的强大杀伤效应和抗体药物的肿瘤靶向性^[1]。开发 ADC 药物的主要目标是通过将有效载荷靶向递送到特定部位，以实现有效载荷的全身暴露相对于将其作为口服或静脉给药的单一疗法较低，有效地提高抗肿瘤治疗的获益风险比。

近年来，生物制药技术不断进步，推动 ADC 药物进入了高速发展阶段，尤其在肿瘤治疗领域，ADC 药物研发热度持续增长。随着 ADC 药物的靶点和适应症的不断扩大，ADC 药物正在引领一个新的靶向治疗时代。

由于 ADC 药物在选取靶抗原、有效载荷、连接子以及偶联方式等方面各有不同，使其结构上存在多样性和复杂性；同时，

ADC 药物并不简单地等同于抗体药物和有效载荷的联合，在临床研发中存在诸多挑战，包括药代动力学的复杂性、肿瘤靶向和有效载荷释放不足以及耐药性等。本指导原则旨在对 ADC 类抗肿瘤药物的临床研发中需要关注的问题提出建议。

本指导原则适用于 ADC 类抗肿瘤药物。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、以临床需求为导向，合理设计 ADC

ADC 药物主要由三个部分组成：负责选择性识别和靶向肿瘤的抗体，有效载荷（payload，目前常为小分子细胞毒药物），以及连接抗体与有效载荷的连接子。一般而言，ADC 药物依靠抗体对肿瘤细胞相关抗原的特异性，靶向性结合肿瘤细胞，并且通过内吞作用进入该细胞，连接子在细胞内受到低 pH 值或溶酶体酶促反应等作用下断裂，释放出有效载荷，从而导致肿瘤细胞死亡。

ADC 药物的研发应该本着以临床价值为导向^[2]的原则，以解决临床需求为目标，积极开展作用机制研究，并以此

为基础有针对性地精心设计 ADC,使其获益大于风险。ADC 药物的研发立题主要在于克服有效载荷的限制性毒性、扩大治疗窗和提高抗肿瘤疗效。因此,理想的 ADC 药物在血液循环中应保持稳定性和完整性,精准地到达治疗目标(肿瘤细胞),并最终在肿瘤细胞内释放有效载荷。

ADC 药物不同的结构特点可能导致体内的代谢过程、发挥作用机制等特点各异,从而呈现不同的临床获益和风险特征。由于 ADC 的构成因素复杂,当选择不同的靶抗原和抗体、不同作用机制的有效载荷、不同的连接子及其偶联方式等,对其生物学效应都可能产生明显的影响。因此,鼓励研发人员开展相关机制研究,深入探索 ADC 药物的设计特点。ADC 药物的开发需要关注并综合考虑以下要素^[3-5]。

1、靶抗原

与传统的细胞毒性化疗药物不同,ADC 药物通过靶向具有足量抗原表达的肿瘤细胞来递呈有效载荷,以达到扩大治疗窗的目的。

选择靶抗原时,应在获得充分的基础研究信息,并明晰临床病理机制的基础上,精心寻找和选择靶抗原。目前,ADC 药物靶抗原的选择已逐渐从传统的肿瘤细胞抗原扩展到肿瘤微环境中的靶抗原,例如基质和脉管系统等,可能具有重要的开发价值。

同时，靶抗原的选择主要从以下三方面考虑：①特异性：靶抗原应仅在或主要在肿瘤细胞中表达，或仅在肿瘤细胞中高表达，而在正常组织中不表达或表达很少，以降低脱靶作用及其毒性。②非分泌性：选择的靶抗原应该具有胞外域且为非分泌的，即靶抗原应该在肿瘤细胞表面表达。分泌的抗原会结合血液循环中的 ADC，这样会减少与病灶部位肿瘤结合的 ADC，从而导致对肿瘤靶向性降低。③可有效内化：ADC 药物的抗体识别靶抗原后在受体介导下，经细胞本身的内吞作用使 ADC-抗原复合物进入肿瘤细胞内部从而发挥作用。

对于有明确人群富集需求的临床研发策略，建议申办方及早地考虑药物伴随诊断的开发。

2、抗体

靶向抗原的抗体对于 ADC 的特异性结合至关重要。理想的抗体应与靶抗原的结合具有高度特异性和高亲和力，还可促进有效的内化，在体内表现出低免疫原性且保持一定时长的药物半衰期，同时也需关注抗体本身是否具有一定的抗肿瘤活性。此外，较高的亲和力可能会导致更快的内化，但是也可能降低抗体对某些实体瘤的渗透；同时抗体的分子量大小也会影响肿瘤穿透效率。因此，需要根据拟针对的肿瘤细胞生物学特点以及靶向抗原的分子结构特点，在靶细胞的快速结合和内化效率的平衡中，选择与抗

原表位亲和力恰当和分子量大小适中的抗体。

3、连接子

连接子作为将抗体与细胞毒性药物连接起来的桥梁，对于 ADC 的稳定性、有效载荷释放曲线有着显著影响，从而影响药物疗效和安全性。通常可将连接子类型分为可裂解型和不可裂解型。对于可裂解型连接子，需关注其是否足以识别循环系统和肿瘤细胞之间的环境差异，从而准确地释放游离的细胞毒药物。对于不可裂解型连接子，其最大优势在于可以降低脱靶毒性，但因其产生的游离有效载荷具有更低的膜渗透性，较难发挥有效载荷的旁观者效应。理想的连接子通常能够与抗体有最佳结合位点，不诱导 ADC 聚集，在生理环境中保持稳定不易断链，而到达肿瘤细胞中后可以有效释放。不同类型连接子各有优势和缺点，在设计 ADC 药物时可以根据需求进行选择。

4、有效载荷

有效载荷是在 ADC 内化到肿瘤细胞后发挥作用的小分子药物，目前最常使用的是小分子细胞毒药物。有效载荷是决定 ADC 药物杀伤力大小的关键因素，通常宜选择毒性效价高、生理条件下稳定和潜在药物相互作用小的小分子药物。

5、偶联方式

有效载荷与抗体的偶联方式也是构建 ADC 的重要因素。偶联方式将影响药物-抗体比 (drug-antibody ratio, DAR)，以及 DAR 的分布特征。在选择偶联方式时，通常需要兼顾考虑偶联方式的稳定性和 DAR 值均一性；同时，需要关注偶联位点是否会对 ADC 抗体与目标抗原的结合、ADC 的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 和其他特征产生影响。

三、临床研发中的关注要点

在遵循一般药物研发原则及规律的基础上，对于 ADC 类药物还建议关注以下要点，以期提高研发成功率：

1、同一靶抗原不同药物间疗效的差异

基于作用机制，ADC 药物的人群选择策略主要依据肿瘤细胞上的靶抗原表达，但针对同一靶抗原，不同 ADC 药物在不同瘤种中的疗效各异。其原因可能为：①由于 ADC 药物结构和作用机制的复杂性，其疗效与抗体、连接子和毒素成分及其与肿瘤及微环境间的相互作用具有密切关系，造成了针对同一靶抗原的不同药物之间的疗效差异；②在不同的肿瘤组织学类型中，存在靶抗原的异质性、肿瘤组学改变的复杂性等差异，均会影响 ADC 药物的递送以及抗肿瘤活性。以人表皮生长因子受体 2 (human epithelial

growth factor receptor-2, HER2) 为靶抗原的 ADC 药物为例, 理论上其对 HER2 过表达/突变的肿瘤应均有效, 包括乳腺癌、胃癌、尿路上皮癌、结直肠癌和非小细胞肺癌等, 但已有研究数据表明, 针对 HER2 靶抗原的不同 ADC 药物, 因为连接子、有效载荷药物及偶联方式等不同, 可能呈现不完全相同的 PK、药效动力学 (pharmacodynamics, PD)、有效性和安全性特征。如某一药物治疗 HER2 阳性乳腺癌有效, 但用于 HER2 阳性胃癌并未取得明显的临床获益, 而另一药物在 HER2 阳性的乳腺癌患者和胃癌患者中均有效。

对于 ADC 药物来说, 需要根据研发目的、临床前研究和早期临床研究阶段的数据等, 选择恰当的目标适应症。因此, 建议在早期研究中开发全面、科学和可靠的靶抗原检测方法, 充分探索在不同瘤种中的有效性数据, 可采用多重扩展队列试验设计, 同时入组多个不同瘤种的队列, 比较广泛地探索其有效性、安全性和给药方案的合理性, 为后续确定目标适应症提供充分依据。

2、同一药物针对不同靶抗原表达状态疗效的差异

由于 ADC 的抗体主要发挥靶向定位作用, 把有效载荷精准递送至目标细胞内杀死肿瘤细胞, 在这一过程中, 有些药物还可产生旁观者效应。因此, 不同于单抗的作用特征, ADC 可能不仅对靶抗原高表达肿瘤有效, 对靶抗原低

表达的肿瘤细胞是否具有抗肿瘤活性，也值得进一步探索。从现有的 ADC 药物临床研究数据来看，某些 ADC 药物对于靶抗原低表达的肿瘤也具有一定的抗肿瘤活性，如已有靶向 HER2 抗原的 ADC 药物在临床试验中证实其对于 HER2 低表达的肿瘤也具有明确的疗效。

因此，采取何种富集人群的临床开发策略对 ADC 药物的研发上市十分重要，鼓励研发人员在早期临床试验阶段就积极开展较为深入的生物标志物探索性研究，根据 ADC 的靶点特征探索预测性生物标志物、预后性生物标志物以及药效学生物标志物等。根据生物标志物的不同特点，早期探索时灵活考虑用于患者筛选还是回顾性分析，积累较为充分的数据为精准定位获益人群提供支持。同时，在研究中关注有效载荷的作用机制相关的生物标志物，也可能用于筛选最佳获益患者，通过观察低剂量水平给药的反应，扩大部分人群的治疗窗。

3、最佳给药方案的探索

合理的给药策略是影响 ADC 药物获益风险特征的关键因素。基于 ADC 药物的结构特征和作用特点，有效载荷毒性是主要的剂量限制因素，有效载荷系统暴露量相对较小程度的增加就可能导致显著的不良反应。最佳给药策略的选择需综合考虑抗体和有效载荷之间的 PK 和 PD 差异，因此，在早期研究阶段除了评估剂量-效应关系，还应全面

了解 ADC 药物、组成部分及药理活性代谢物（如果有）的 PK 和 PD, 并尽可能探索其与安全性和有效性结果之间的关系, 从而及时合理调整给药方案^[6]。例如, 对由于血清峰浓度过高引起主要毒性的 ADC, 可以采用有效低剂量的分次给药策略, 降低血清峰值浓度, 从而提高安全性和耐受性。

与细胞毒性药物和单克隆抗体相比, ADC 药物在体内的分布、代谢和清除过程具有其自身特点。ADC 药物 PK 研究通常至少包括对偶联抗体、总抗体（偶联抗体和裸抗体）、非结合的小分子化合物及其活性代谢物（如果有）进行研究。为了获得较充分的 PK、安全性和有效性数据以支持最佳推荐剂量和给药方案的确定, 建议早期扩展研究时可在安全剂量范围内选择多个候选给药方案进行剂量扩展探索研究, 同时可充分借助模型模拟等方法, 并结合同类靶点药物的临床试验数据进行综合评估。

4、关注安全性风险

在 ADC 药物临床研发中, 安全性风险管理至关重要。对于 ADC 药物来说, 抗体的特异性、连接子的稳定性、有效载荷的性质等因素都可能影响药物的安全性, 使其具有与单纯有效载荷不同的毒性特征。与靶向相关的毒性相比, 在多数情况下脱靶相关毒性可能是 ADC 不良反应的主要因素^[7]。

导致脱靶毒性的原因可能包括：①有效载荷释放到血液循环中（例如：由于连接子不稳定或细胞外蛋白酶使得载荷在细胞外释放）；②非特异性内吞机制（例如巨胞饮作用和微胞饮作用）及受体依赖的内吞机制，能内化整个 ADC 或游离载荷；③旁观者效应等。

同时，具有相同类型或作用机制的不同有效载荷所表现的安全性特征常各不相同。如一甲基澳瑞他汀 F (MMAF) 和一甲基澳瑞他汀 E (MMAE) 都属于微管蛋白抑制剂，但是 MMAF 眼毒性常见，而 MMAE 眼毒性发生率并不高，但贫血、中性粒细胞减少等发生率较高。

在具有相同靶抗原或有效载荷的情况下，不同的 ADC 类药物可能呈现出不同的安全性特征，因此，在具有相同靶点、相似有效载荷的不同 ADC 药物研发过程中，可相互参考的安全性风险特征和研发经验往往有限。在临床研发阶段，应该加强对于 ADC 药物安全性的监测和相关数据收集，充分揭示其安全性特征。对于独特的安全性特征，建议积极探索其发生机制，如果无法在人体内完成研究和分析，可进行非临床方面的探索（前提为该 ADC 在动物身上的安全性特征可以充分表征该 ADC 在人体的安全性特征）。加强对安全性风险的分析 and 识别；加强研发全程的风险监测和控制，积极探索优化管理模式及有效治疗措施，切实保障受试者的安全^[8]。

同时，还需要关注有效载荷的代谢、排泄和细胞内作用途径，这些方面可能存在种族间的差异，从而产生不同人种间的安全性差异。因此，对于全球同步开发的 ADC 药物，鼓励在临床早期即入组适当比例的中国受试者，充分表征在中国人群中的 PK 和 PD 特征、安全性和耐受性，为后续关键研究中国人群给药剂量的选择、安全性风险的管理提供科学合理的依据。

5、联合治疗

为了获得更佳疗效和克服耐药性，联合治疗已成为抗肿瘤治疗的重要策略和研发方向。合理的联合治疗可以有效增加 ADC 药物的抗肿瘤活性，可能的联合增效机制包括如下：①促进抗肿瘤免疫：ADC 药物可诱导免疫原性细胞死亡，改变肿瘤组织的免疫微环境，当与免疫治疗联合使用，可以发挥协同抗肿瘤活性，这很大程度上取决于有效载荷的特性。②增加 ADC 向肿瘤组织的输送：例如靶向 VEGF 信号通路的药物，可能通过促进肿瘤血管正常化来改善 ADC 向肿瘤组织的输送。③联合后增强有效载荷活动和/或合成的杀伤力。④调节抗体靶蛋白表达：增加肿瘤细胞表面靶抗原表达的药物可能会促进抗体-抗原结合。⑤增强抗原转换或降解的药物可能会促进 ADC 药物的摄取和有效载荷的切割和释放等。鼓励申请人参考 NMPA 发布的《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》^[9]，开展

ADC 药物与其他药物联合治疗的探索研究，关注药物间相互作用、联合是否协同增效以及是否增加安全性风险等；若联合治疗导致某一不良事件发生率显著增加，则需进行相关发生机制的进一步研究。

四、总结

随着科学技术的进步，后续将不断有新的 ADC 产品进入到临床试验中，比如双表位或双靶点 ADC、使用两种不同的有效载荷组合等。可预期的是，与目前已有的 ADC 药物一样，其每一个组成部分都可能会影响到产品的安全性和有效性。因此，除了必须遵循抗肿瘤药物的一般研发规律，还应该注重以临床需求为出发点，结合 ADC 药物的分子结构和机制特征，关注临床研发要点，深入探索分析其临床优势，合理地制定开发策略。

参考文献

- [1] Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016,17(6) : e254-e262.
- [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] Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 , 7(1):93.
- [4] Hafeez U, Parakh S, Gan HK, et al. Antibody-Drug Conjugates for Cancer

- Therapy. *Molecules*. 2020 , 25(20):4764.
- [5] Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet*. 2019 , 394(10200):793-804.
- [6] FDA: Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-guidance-industry>
- [7] Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 ,18(6):327-344.
- [8] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会等, 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识 (2020 版) . *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):1-14.
- [9] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》的通告 (2020 年第 55 号) .
<https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e819c219775bd81850&rddt=1>