

抗体偶联药物临床药理学研究 技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年7月

目 录

一、概述.....	1
二、总体考虑.....	2
三、临床药理学研究的主要考虑和技术要点.....	4
(一) 早期临床试验.....	4
1. 剂量递增.....	4
2. 剂量扩展或剂量探索.....	7
3. 剂量策略.....	8
(二) 内在因素和外在因素的影响.....	9
1. 肝/肾功能不全.....	10
2. 药物基因组学的影响.....	13
3. 药物相互作用.....	13
(三) 暴露-效应关系.....	16
(四) QT/QTc 间期延长.....	17
(五) 免疫原性.....	18
(六) 生物分析.....	19
四、其他考虑.....	21
五、参考文献.....	21
附录：术语.....	23

抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则

一、概述

抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, ADC）是一类由抗体或抗体片段、连接子和载荷组成的靶向生物药物，旨在通过特定的连接子将靶标特异性的抗体与小分子化合物（即载荷，如高杀伤性的细胞毒性药物）偶联起来。抗体或抗体片段（下文统称抗体）主要作用是靶向特异性抗原。连接子主要作用是连接抗体和载荷。载荷通常为分子量较小、药效明确的小分子化合物，如微管抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、免疫调节剂等。

ADC 的抗体部分与其靶抗原结合后，通过内吞作用等生理机制内化，再通过还原、pH 依赖性水解、酶介导的连接子裂解等释放机制将有效载荷暴露于靶细胞或靶组织，特异性发挥药效。理想状况下，经合理设计的 ADC 可将载荷特异性地递送至靶组织或靶细胞，最大程度发挥载荷对靶部位的药效，降低脱靶毒性或者对非靶细胞的影响。与载荷的口服及静脉给药疗法相比，ADC 往往可显著降低有效载荷的全身暴露。

ADC 具有大分子药物和小分子药物的双重属性，如大分子药物的靶向性和小分子药物的药理活性与毒副作用（如细胞毒性）。开展必要的临床药理学研究，获得 ADC 的药代

药理学（Pharmacokinetics, PK, 简称“药动学”）、药效学（Pharmacodynamics, PD）、免疫原性等特征，探索和优化给药方案，在支持探索性和确证性临床试验设计中具有关键作用。

基于ADC的复杂性和特殊性，本指导原则重点对创新型ADC的临床药理学研究策略进行阐述。对于已有成熟技术指导原则覆盖的临床药理学研究内容（如化学药物部分、抗体部分等），可参考相应技术要求。应用本指导原则设计和实施临床药理学研究时，还需同时遵循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临床药理学相关指导原则。

本指导原则的起草基于当前对于ADC的认知，重点考虑了当前ADC在抗肿瘤领域的研究经验。随着科学研究的进展，相关内容将不断完善和适时更新，其他偶联药物的临床药理学研究也可酌情参考本指导原则。

二、总体考虑

ADC作用机制有效结合了抗体的功能（如对特定靶点的选择性以及可能的药效）与载荷的药效。目前已上市ADC多由载荷对靶细胞发挥杀伤效力，其毒性是主要的剂量限制因素，载荷和/或ADC系统暴露量较小幅度的增加就可能致不良反应的显著增加。因此给药策略是影响ADC获益风

险特征的关键因素。确定和优化给药策略时,需要考虑 ADC、抗体、载荷的药动学和药效学以及免疫原性等特征。应在早期临床试验阶段,尽可能全面了解 ADC 及其各组成部分和药理活性代谢物(如有)的 PK 和 PD 特征,阐释暴露量与安全性、有效性之间的关系。

有时, ADC 进入机体后不仅靠 ADC 发挥抗肿瘤效应,还可能通过调动或协调效应 T 细胞杀伤肿瘤。因此 ADC 给药方案的优化还需考虑机体的肿瘤微环境、免疫平衡状态等。在 ADC 给药方案的优化中应考虑抗体结合的受体饱和状态、耐受周期、结合频率、受体的自身周转率等。免疫系统过度活化导致细胞因子水平波动可能触发细胞因子风暴,因此, ADC 给药方案还需考虑机体的免疫细胞亚群平衡等。

通常, ADC 和/或有效载荷暴露量的细微变化即可能对安全性和/或有效性产生影响。在考虑内在和外在因素如肝/肾功能不全、药物-药物相互作用(Drug-drug interaction, DDI, 以下简称“药物相互作用”)时,相关人群的给药策略调整可能会面临诸多挑战。例如,针对某特定人群进行 ADC 剂量调整,以期获得与典型人群中目标组分相似的暴露量,但该给药方案的调整可能导致整个 ADC 暴露的改变,从而使得安全性和有效性发生改变。如无充分数据证明这部分人群用药的安全性和有效性,在制定给药建议时应应对这部分人群的获益风险进行评估。应在 ADC 早期临床阶段中评估内在和

外在因素对药动学、药效学以及安全耐受性的影响，为 ADC 给药策略的制定、关键临床试验的给药方案调整提供依据。根据关键临床试验结果，进一步评估内在和外在因素的影响，为不同患者人群给药方案等提供依据。

若药物在临床试验过程中或上市后发生变更，应根据相应指导原则评估变更事项对 ADC 抗体、连接子、载荷及其体内过程（如 PK 行为、裂解过程等）的影响，并参考本指导原则开展必要的研究。

三、临床药理学研究的主要考虑和技术要点

（一）早期临床试验

早期临床试验可为后续临床试验的给药方案、纳入人群范围、药效学指标选择等提供重要依据。剂量递增和剂量扩展是早期临床试验的主要内容之一。鼓励在较宽剂量范围内进行探索，全面阐明 ADC 及其各组成部分和药理活性代谢物（如有）的 PK 特征和安全耐受性。可根据药物作用机制，探索合理的药效学指标如生物标志物、受体占有率等，开展适当的药效学研究。结合 PK、PD 研究和安全有效性试验结果选择合适的剂量和人群进行剂量扩展，确定目标适应症人群，进一步分析暴露量与药效学指标、安全性及有效性结果之间的相关性，制定药物开发策略。

1. 剂量递增

ADC 首次人体试验的剂量设计应尽可能整合利用所有可用的信息和数据，如非临床药理、毒理学、药动学和药效学等。由于 ADC 首次人体试验通常在患者中进行，起始剂量应避免过高或过低，以避免不可接受的毒性，并考虑能够产生具有药理活性的全身暴露。

(1) 安全性和耐受性

ADC 药物治疗过程中可能存在多种不良反应风险，如血液系统、心脏、肺、肝及眼毒性等，因此应合理设计剂量组，谨慎进行剂量递增。在早期临床试验中探索临床安全性标准如安全剂量（暴露）上限等，将有助于剂量选择，降低药物开发风险。对于以细胞毒性药物为载荷的 ADC，剂量递增阶段可参考化疗药物的剂量递增方法，如传统的 3+3 设计及其衍生设计、加速滴定、基于贝叶斯理论的方法、定量药理学模型辅助方法等以及相关方法的组合使用。剂量递增过程中，可结合人体安全耐受性表现如剂量限制性毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）的发生率、严重程度以及减、停药率等确定是否进入下一个剂量组。ADC 相关毒性可能是 DLT 观察期内发生的急性毒性，也可能是在标准 DLT 评估期内无法评估的长期毒性。ADC 长期给药和/或累积暴露可能导致长期毒性，如周围神经病变或末端器官功能障碍等，其发生率和严重程度将影响目标剂量的选择，甚至影响 ADC 能否进入临床开发的后期阶段，因此应将长期毒性纳入总体安全

性监测计划。

(2) PK 研究

ADC 复杂的结构和作用机制使得其 PK 研究具有一些独特的考虑因素。ADC 的靶标类型及表达、抗体、连接子、结合位点、药物-抗体比 (Drug-to-antibody Ratio, DAR 值) 和载荷性质等均会影响其药动学及药效学。应评估体循环中 ADC 及各组成部分 (包括总抗体、游离载荷等) 的 PK 行为, 若产生药理学活性代谢物, 则其 PK 特征也应阐明。

抗体的分子量在 ADC 中占绝对主导地位, 且其在作用机制中发挥了重要作用, 如主导靶向性以及和靶部位的结合过程等, 因此 ADC 及各组成部分的 PK 受抗体 PK 的影响很大。ADC 的 PK 特性通常表现为分布容积较低、清除缓慢且半衰期较长。基于 PK 特征进行 ADC 剂量选择相关考虑时可参考抗体的剂量选择方法。

ADC 其他组成部分、各组成部分之间的相互作用、DAR 值及分布等也会在不同程度上影响 ADC 的 PK 行为。如连接子的稳定性可影响载荷在体循环中的释放程度, 从而影响 ADC 的清除率; 疏水性较高的载荷或连接子可能导致清除率增加, 半衰期和 AUC 降低; DAR 值较高的 ADC 通常清除率较高。另外, 载荷的作用机制、渗透性、转运行为等性质也会对 ADC 的 PK 行为产生影响。

因此，建议开展相关研究，表征 ADC、总抗体、游离载荷的 PK 行为，同时也可考虑表征偶联载荷的 PK 行为，并基于上述结果描述 DAR 值及其随时间的变化特征(如适用)。ADC 的 PK 信息有助于帮助理解 ADC 的体内行为、疗效和毒性的驱动因素以及暴露-效应 (Exposure-Response, E-R) 关系。

(3) PD 研究

PD 指标包括生物标志物、替代终点、临床终点等。建议从早期临床试验开始，探索可用于预测或表征目标治疗人群疗效的生物标志物，并确定一种或多种与疗效和/或临床获益相关的生物标志物。PD 研究中应充分考虑靶点性质、表达量以及游离靶点浓度等对剂量选择的影响。应建立 PD 指标与疗效的相关性，并在整个临床试验阶段持续关注。

2. 剂量扩展或剂量探索

基于剂量递增阶段获得的初步安全性、有效性以及 PK、PD 等数据进行分析，并基于上述数据在目标人群中选择两个或两个以上剂量进行进一步剂量扩展或剂量探索。通过剂量扩展研究积累目标适应症患者数据，获得更多的安全性有效性数据，并收集 PK、生物标志物、免疫原性和其他研究终点相关信息。使用剂量扩展研究的数据对拟定剂量进行重新评估，以支持后续临床试验中的剂量选择和方案设计。

3. 剂量策略

ADC 中抗体和载荷各发挥不同作用，均可影响安全性和/或有效性，需综合考虑抗体和载荷的 PK、PD 之间的关系制定最佳给药策略。在早期临床试验中应获得 ADC 及其组成部分的 PK 和 PD 信息，分析 PK、PD 与安全性和疗效结果的相关性，并对 ADC 进行剂量优化。非临床研究的结果如体外药效学和动物研究结果等也可为剂量决策提供有效参考。

一般而言，对于以细胞毒性药物为载荷的 ADC，在安全可耐受的前提下，提高给药剂量/暴露量可提高治疗响应。缩短给药间隔将导致更高的累积暴露，从而可能提高治疗响应；而适当的给药间隔可使患者在下一次给药之前从急性脱靶毒性（如骨髓抑制）中恢复。给药间隔的决策可综合考虑 PK 特性、安全性、有效性和实际临床给药的依从性。

出于安全性考虑，ADC 通常考虑基于体重或体表面积的给药方案，以降低不同体重/体表面积患者间的暴露变异。但如有证据表明体重或体表面积对 PK 的影响较小或其治疗窗较宽也可以考虑其他给药方案。

合理的给药方案能最大限度地提高有效性，同时减少急性毒性的发生率、发生频率并降低其严重程度。患者的疾病特异性以及生理特征等均可能影响 PK 并导致个体差异。必

要时，考虑调整治疗周期等以缓解迟发性不良事件（如外周神经病变等）带来的长期用药的影响。

同一 ADC 在不同适应症患者中的暴露量和/或暴露-效应关系可能存在一定区别，进而影响有效性和/或安全性，因此不同适应症的最佳给药方案如剂量、给药间隔等可能不同，必要时需重新考虑剂量选择和优化。若 ADC 需与其他药物联合使用，也需考虑进行相应的剂量选择和优化。

在不同研发阶段，可考虑应用多种定量药理学方法如群体药代动力学、生理药代动力学、基于机制的药动学-药效学模型等，表征 ADC 及其组成部分的 PK 特征及影响因素。通过暴露-效应关系分析，阐明暴露量与安全性、有效性之间的关系，支持目标人群剂量选择。随着研究的深入，可基于前期获得的研究结果不断完善和迭代，及时指导后续研究。

（二）内在因素和外在因素的影响

应充分评估开展 ADC 放射性标记人体物质平衡研究的可行性和必要性。若不存在可行性或必要性，可基于早期临床试验尿液和粪便中载荷排泄代谢物的分析结果，非临床动物研究结果以及载荷的体外研究结果，评估或预测有效载荷在人体中的消除路径，进而基于上述数据评估内在因素和外在因素的可能影响并制定相应研究策略。

肝/肾功能不全、药物基因组学、体重、年龄、性别、种

族、药物相互作用等均有可能成为影响 ADC 及其组成部分暴露量的因素。可根据药物特点在不同的研究阶段评估相关因素的影响。

在早期临床试验阶段，可依据风险逐步递进的原则，合理纳入一定数量的肝/肾功能不全患者或具有药物相互作用的伴随用药患者。例如，根据对药物代谢消除的理解和模型模拟等方法，预估不同肝/肾功能状态下的暴露量变化，同时结合已获得的高剂量组的研究结果，选择较低剂量水平，逐步纳入不同程度肝/肾功能不全患者人群亚组，并与典型人群患者进行系统对比分析。另外，也可开展独立的肝/肾功能不全患者人群研究或DDI研究。

在确证性临床试验阶段可基于载药的药动学信息以及在早期临床试验中获得的安全性和有效性信息，充分评估各种内在因素和外在水因素可能的影响，纳入肝/肾功能不全患者或具有相互作用的合并用药患者等人群进行安全有效性的确证。

内在因素和外在水因素探索研究中，临床药理学方面的相关考虑如下：

1.肝/肾功能不全

游离载药和药理学活性代谢物（如有），可能通过肝或肾进行清除，肝功能或肾功能损伤可导致游离载药暴露量的

变化,从而影响 ADC 的安全性和/或有效性。因此,所有 ADC 均应评估肝/肾功能不全对游离载荷 PK 的影响,以便后续临床试验中可以合理纳入肝/肾功能不全患者。

某些情况下需评估肝/肾功能不全对 ADC 或总抗体暴露量的影响。例如 ADC 中的抗体片段分子量小于 69kDa 且通过肾脏途径消除,或在肝功能不全患者中观察到 ADC 暴露量的改变。

应评估 ADC 和/或其组成部分在肝/肾功能不全患者中的 PK 变化,并基于目标人群的药动学、安全性和有效性数据,对肝/肾功能不全患者的给药方案进行合理建议,必要时进行调整,否则应提供合理理由。

肝/肾功能不全患者的 PK 研究设计可考虑嵌合研究、独立研究等方式。

(1) 关键临床试验中的嵌合研究

若关键临床试验中纳入一定比例的肝/肾功能不全患者,同时获得了这些患者的药动学数据与安全性和有效性信息,则可采用群体药代动力学方法评估肝/肾功能不全对游离载荷、药理学活性代谢物(如有)/或总抗体的影响。采用此种方式时应注意:

①在非临床和早期临床试验中获得了游离载荷和药理学活性代谢物足够的药动学等信息,经充分风险评估后,可

考虑在关键试验中纳入不同程度的肝/肾功能不全患者。

②在关键临床试验期间应合理设计药动学采样点，采集足够的研究样品，以尽可能准确地估计肝/肾功能不全对游离载荷、药理学活性代谢物和/或总抗体清除率的影响。关于样品采集的更多建议，可参考《群体药代动力学研究技术指导原则》等相关指导原则。

③在肝/肾功能不全患者中获得充分的安全性和有效性信息，以合理评估暴露量变化导致的影响及其影响程度。应注意，关键临床试验中应基于药物具体情况，纳入合理数量的肝/肾功能不全受试者以提供充分的安全性和有效性信息，受试者样本量可事先与监管机构进行沟通 and 讨论。

(2) 独立研究

可参考相关指导原则在肝/肾功能不全的特殊人群中开展独立的药动学等研究，为该部分人群的给药建议提供依据。开展和设计独立研究时应考虑 ADC 的特征，如：

①考虑 ADC 和/或游离载荷的药动学特征及其系统暴露可能发生的潜在变化，若游离载荷系统暴露量的变化具有临床意义，可考虑开展必要的独立研究。

②考虑 ADC 的暴露-有效性关系、游离载荷的暴露-安全性关系以及 ADC 和/或游离载荷系统暴露变化的预期临床意义。

③研究中观察到暴露量的变化提示与安全性风险相关，尤其是在肝/肾功能不全患者中具有上述特征，可考虑开展独立研究。

2. 药物基因组学的影响

应结合 ADC 的药动力学特征、游离载荷的系统暴露量以及抗体在 ADC 作用机制中发挥的作用，考虑基因分型信息对 ADC 暴露或效应的影响，如：（1）抗体靶点的基因变异和/或表达可影响患者对 ADC 的响应。（2）代谢酶和转运蛋白等代谢功能相关的基因多态性可影响游离载荷的清除率，如细胞色素 P450 2D6、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）。（3）抗体介导的细胞毒性（Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC）可能在 ADC 作用机制中发挥重要贡献，Fc- γ 受体（Fc γ Rs）功能相关的基因多态性可能影响 IgG 分子与 Fc γ Rs 的结合，导致 ADCC 改变，从而影响有效性。

3. 药物相互作用

实际临床应用中 ADC 可能会与多种药物合并使用，从而发生 DDI 风险，导致严重不良反应的发生或治疗效果的变化。因此有必要对其发生 DDI 的可能性、严重性及影响程度进行科学评估，确定开展临床 DDI 研究的必要性、给药方案调整的合理性，并在说明书中对临床用药作出建议。评估 ADC 的药物相互作用时，应同时考虑 ADC 抗体和载荷部分

的影响。

(1) 载荷的 DDI 风险考虑

一般游离载荷在外周血液循环中的暴露量很低，作为促变药引起其他药物产生 DDI 的风险较小；但是载荷安全窗口窄，作为 DDI 受变药的风险仍然存在，与酶和/或转运蛋白抑制剂合用时，外周血药浓度升高可能会引发安全性问题，需要考虑开展临床 DDI 研究。

基于体外 DDI 研究，确定载荷及其药理学活性代谢物清除相关的代谢酶和转运蛋白，结合载荷毒性及其对有效性的贡献，必要时可考虑将游离载荷作为底物进行临床 DDI 研究。尽管游离载荷的全身暴露可能相对较低，仍建议对游离载荷的暴露量进行表征，并评估其作为抑制剂和诱导剂的 DDI 风险。

(2) 抗体的 DDI 风险考虑

一般而言，抗体发生 DDI 的可能性较低。然而，在某些情况下，仍存在并需要评估抗体的 DDI 风险。如促炎细胞因子或细胞因子调节剂抗体可以不同程度地影响特定 CYP 酶和/或药物转运蛋白的表达和稳定性。此外，某些小分子药物可能通过对机体免疫系统的作用影响抗体或 ADC 的消除（例如免疫抑制剂甲氨蝶呤可以改变合用单抗药物的消除）。应评估并视具体情况决定是否开展药物相互作用研究。

（3）对于联合用药的 DDI 风险考虑

为了获得更佳的有效性和降低耐药性，联合治疗已成为抗肿瘤治疗的重要策略和研发方向。在这种情况下，建议对联合用药的药物相互作用进行评估。应考虑联合用药对靶受体表达或结合、对人体生理过程、对 ADC 及各组成部分 PK 特征的影响。尤其对于以下情况的联合用药，应重点进行 DDI 风险评估：①与 ADC 具有相同药效靶点；②可阻断或干扰含有人 IgG Fc 功能区的 ADC 与 FcRn 结合；③ADC 的 PK 受到免疫原性影响，且联用药物为免疫调节剂。

（4）DDI 研究策略

应基于早期 DDI 的体外表征结果，并考虑目标适应症人群的临床合并用药情况来制定 DDI 风险防控策略，开展 DDI 的临床研究。

建议首先开展药物相互作用的体外研究，考察游离载荷和 ADC 的相关组成部分是否为 CYP 酶和转运蛋白抑制剂、诱导剂及其底物，进行 DDI 风险评估。DDI 的临床研究可开展独立的临床研究，也可在大型临床试验中进行前瞻性设计或嵌套研究以获得充分信息。

此外，还可以基于体外试验结果和临床药动力学研究数据，采用基于生理的药动力学模型模拟分析和评估潜在的临床 DDI 风险。

（三）暴露-效应关系

暴露-效应关系是描述给药剂量、暴露量和药物有效性/安全性指标相关性的主要内容。暴露-效应关系可量化描述药物暴露量和有效性/安全性指标的关系以及不同亚群体对有效性/安全性指标响应的差异及相关影响因素。建议结合已有的非临床和临床研究数据，对安全性和有效性的暴露-效应关系进行描述，为后期临床试验中给药方案的决策提供指导和支持，也可为特殊人群给药剂量的调整提供建议。

建议开展充分的暴露-效应关系分析，以支持其剂量选择、剂量优化和剂量调整。建议对 ADC 及其组成部分的暴露量进行安全性和有效性的 E-R 分析，不应仅限于剂量-效应关系分析。此外，ADC 的平均 DAR 值也可能是 E-R 关系分析中的一个重要因素。可基于药效学生物标志物、受体占有率以及安全性/有效性指标等数据进行 E-R 关系分析，非临床阶段的研究结果也可为阐明上述关系提供支持和依据。

基于前期研究基础，在后期临床开发中，若不对 ADC 的某组成部分进行 E-R 关系分析，需提供充分依据。例如，当有效载荷或药理学活性代谢物的全身暴露较低，无法通过具有足够灵敏度的分析方法实现血药浓度的有效测定时，可不进行有效载荷或药理学活性代谢物全身暴露的 E-R 分析；若抗体没有药理学活性和/或总抗体浓度与 ADC 的浓度高度

相关，则在后期临床试验中，可不进行抗体和/或总抗体的 E-R 关系分析。

此外，如果已知体循环中抗体靶标的脱落具有临床意义，则应使用未与脱落靶标结合的 ADC 和/或总抗体进行 E-R 分析，分析时应考虑：循环中与和未与脱落靶标结合 ADC 的相对浓度及二者浓度之间的相关性，与脱落靶标结合 ADC 的药理活性等。

通过经验性或机制性模型分析，可加深对 E-R 关系的理解，为给药方案的优化提供支持。例如，基于载荷和其临床相关的毒性类型，尤其在处理连续型的限制性毒性数据时，可构建机制性 PK/PD 模型，预测不同给药方案下的药物毒性反应，为给药方案的优化提供依据。

（四）QT/QTc 间期延长

ADC 的抗体部分与离子通道直接发生相互作用的可能性较低，通常无需对抗体部分进行 QT/QTc 间期延长研究，除非存在机制方面的考虑或非临床/临床研究数据提示有潜在的致心律失常风险。因此，QT/QTc 间期延长研究应重点关注游离载荷、连接子和药理学相关的代谢物，并且采用与小分子药物类似的方法表征或评估 QT 间期延长风险。应充分证明 QT/QTc 间期延长风险评估及研究计划的合理性，必要时与监管机构沟通。

（五）免疫原性

虽然目前的ADC大多使用人源或人源化的单抗，但与单抗相比，其结构复杂性仍可能会增加其免疫原性风险。且ADC通常具有相对较窄的治疗窗，ADC的免疫原性可能导致具有临床意义的PK和/或PD特征变化、有效性降低，甚至发生严重的安全性事件。

ADC的免疫原性可能与ADC各组成部分包括抗体、连接子、载荷有关，其中应重点关注ADC不同于抗体的免疫原性反应。在特定情况下，可能需要开发多种抗药抗体(Anti-Drug Antibody, ADA) 的检测方法，考察表位/结构域免疫原性对药物的PK、安全性、有效性的影响。

在ADC开发中应结合ADC的结构特点，对免疫原性进行全面分析和全生命周期管理。在临床阶段，建议从早期临床试验，如首次人体试验，即开始关注并评价免疫原性。由于ADC给药后在体内产生ADA和/或中和抗体(Neutralizing Antibody, NAb) 需要一定时间，所以免疫原性的样品采集及监测时长应符合ADC特点。

应基于ADC的免疫原性结果与PK、PD、安全性和有效性数据进行相关性分析，并关注一些特殊情况，如基线免疫原性阳性且治疗过程中增强的ADA的影响。

（六）生物分析

ADC的偶联结构特性导致其体内过程复杂、存在形式多样，并且可能发生时间/过程依赖性变化，因此应对ADC及其组成部分进行检测。ADC的生物分析方法具有一定的复杂性，稳健的生物样品分析方法是支持其研发的重要基础。在进行药动学样品生物分析前，需要根据ADC的组成、理化特性、体内代谢情况以及对检测灵敏度和线性范围的要求等因素，选择和建立合适的生物分析方法，并完成相应的方法学验证。游离载荷的生物分析方法应足够灵敏，以检测可能具有临床意义的全身暴露的微小变化。相关方法学验证及生物样品分析应符合ICH《M10：生物分析方法验证及样品分析》相关要求。

从首次人体试验开始至临床研究后期，对ADC、各组成部分及其在体循环中可测定的药理学活性代谢物通常均应进行检测，以便开展暴露-效应关系的分析。若后期临床试验中已充分获得ADC及其组成部分的以下信息，可以对ADC某个或某几个组成部分减少检测或不予检测：①早期临床试验的药动学特征已充分表征总抗体和ADC浓度之间的相关性、游离载荷及药理学活性代谢物的全身暴露量。②非临床药理学、PK或安全性数据可充分阐述ADC的作用机制、非偶联抗体的药理学活性、代谢物的药理学活性等。③已获得了ADC组成部分对安全性和/或有效性贡献的初步暴露-效应数据。

若游离载荷浓度较低，无法通过具有足够灵敏度的分析方法实现有效测定，应提供游离载荷不具备有效定量检测结果的依据。如果ADC的抗体仅用于充当载体递送游离载荷，并且总抗体浓度与ADC浓度高度相关，则可考虑不对总抗体进行定量检测。当抗体靶标脱落至体循环中且具有临床意义时，开发的生物分析方法应能区分与靶标结合的ADC和未与靶标结合的ADC。

通常，ADC临床药理学研究中应检测ADC、总抗体（ADC和非偶联抗体）和游离载荷。部分独立的临床药理学研究对生物分析有一定特殊考虑，具体如下：

1.对于肝/肾功能不全人群研究，应检测ADC、游离载荷和药理学活性代谢物（如适用）。如果机制相关，还应检测总抗体。

2.对于QTc评估，通常仅需检测游离载荷和药理学活性代谢物。

3.对于DDI研究，如果使用足够灵敏的生物分析方法可以检测到游离载荷，则可能仅需检测游离载荷及其药理学活性代谢物。但是，如果抗体预期以抑制剂、诱导剂或底物的形式参与DDI，也建议在相关研究中检测ADC或总抗体。

4.对于PK比对研究（例如，对于生产工艺变更、处方变更前后产品），应检测ADC及其组成部分的浓度。

四、其他考虑

近年来，随着生物制药研发技术的不断进步，ADC 得到了快速发展。目前 ADC 的靶点和适应症领域不断扩大。新类型的 ADC 不断出现并投入研发，应综合考虑药物结构特点、作用机制、体内行为、目标患者人群等开展临床药理学研究，充分探索 E-R 关系及其影响因素，为给药策略的制定和优化等提供依据。研发过程中，定量药理学模型的应用可发挥重要作用。新颖模型在 ADC 上市申报中的应用目前还处于早期探索阶段，鼓励申请人结合产品特性和模型适用性，探索科学合理的建模与模拟方法，并及时与监管部门沟通。

五、参考文献

- 1.国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物非临床研究技术指导原则，2023.9。
- 2.国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤抗体偶联药物临床研究技术指导原则，2023.4。
- 3.国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物药理学研究与评价技术指导原则，2023.2。
- 4.国家药品监督管理局药品审评中心，药物免疫原性研究技术指导原则，2021.3。
- 5.国际人用药品注册技术协调会指导原则，M10: 生物

分析方法验证及样品分析，2023.7。

6.国家药品监督管理局药品审评中心，创新药临床药理学研究技术指导原则，2021.12。

7.国家药品监督管理局药品审评中心，化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则，2021.12。

8.国家药品监督管理局药品审评中心，治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则，2021.2。

9. 国家药品监督管理局药品审评中心，药物相互作用研究技术指导原则（试行），2021.1。

10.国家药品监督管理局药品审评中心，肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则，2021.12。

11.国家药品监督管理局药品审评中心，模型引导的药物研发技术指导原则，2020.12。

12.国家药品监督管理局药品审评中心，群体药代动力学研究技术指导原则，2020.12。

13.美国食品药品监督管理局，Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry，2024.3。

附录：术语

本指南中使用了以下术语：

药物-抗体比（Drug-to-antibody Ratio, DAR）：单一抗体或抗体片段上经连接子偶联的载荷数量。

抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, ADC）：通过化学连接子与至少一个载荷偶联的抗体，即 DAR 至少为 1 的偶联抗体。

非偶联抗体：不与任何载荷偶联的抗体，即 DAR 为 0 的抗体。

总抗体：非偶联与偶联抗体（ADC 中的抗体）的总和。

连接子（Linker）：抗体与载荷之间的化学连接分子。

游离载荷：未与抗体偶联的小分子药物。

偶联载荷（Conjugated Payload）：通过连接子等与抗体偶联的载荷。

药理学活性代谢物：与有效性及安全性有关的非偶联载荷的代谢物。