

抗体偶联药物非临床研究技术指导原则

2023 年 9 月

目 录

一、前言.....	4
二、基本原则.....	4
三、非临床研究.....	5
(一) 药理学.....	5
(二) 安全药理学.....	6
(三) 药代动力学.....	6
(四) 毒理学.....	8
1、一般毒理学.....	8
2、遗传毒性.....	10
3、生殖毒性.....	11
4、致癌性.....	12
5、免疫原性/免疫毒性.....	12
6、光安全性.....	12
7、组织交叉反应.....	13
8、制剂安全性.....	13
9、毒代动力学.....	13
四、支持临床试验和上市的非临床考虑.....	14
1、人体首次用药的起始剂量.....	14

2、支持临床试验和上市的非临床研究	14
五、参考文献	16

一、前言

本指导原则适用的抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate, ADC）是指通过连接子将小分子化合物偶联至靶向性抗体或抗体片段的一类生物技术药物，旨在增强药物靶向性和稳定性、减少不良反应、提高治疗指数，临床上主要应用于抗肿瘤或者其他疾病的靶向治疗。ADC 结构组成包括抗体或抗体片段、连接子和小分子化合物。其中，抗体通常选用可被靶细胞内化的抗体；连接子具有一定的循环稳定性，可以支持药物在到达靶器官前不被降解或者少量降解，进入细胞后能够快速释放活性小分子化合物；小分子化合物能够对靶细胞产生药效作用。因此，ADC 是生物大分子和化学小分子的结合体，具有独特的作用机制和代谢动力学特征。

上述概念范畴以外的偶联药物，如抗体偶联放射性药物，多肽偶联药物也可参考本指导原则。

本指导原则的起草基于当前的科学认知，随着科学研究的进展，相关内容将不断完善和适时更新。

二、基本原则

本指导原则的目的是为合理开展 ADC 非临床研究提供帮助和指导，以获取科学规范的试验数据支持开展后续临床试验和批准上市。本指导原则在遵循 ICH S6、ICH S9、ICH M3 等相关指导原则的基础上，描述了上述指导原则未涵盖的特殊情况。

ADC 的结构组成和作用特征复杂,其非临床研究应遵循创新药物研发的一般原则,同时综合考虑药物中抗体、连接子和小分子化合物的特征、适应症、给药途径和给药方案等多种因素,采用具体问题具体分析的评价策略。

ADC 关键非临床研究所用受试物应能充分代表临床试验拟用样品; 药物研发机构应提供能够表征受试物主要理化性质、含量、活性等质量属性的质检报告。如果 ADC 需要配制后给药, 应进行配制后的受试物分析。非临床安全性研究应遵循《药物非临床研究质量管理规范》。

三、非临床研究

(一) 药理学

通常在临床试验开始之前, 应完成药物作用机制、临床试验方案或适应症相关药理作用的初步研究, 旨在指导临床用药方案和剂量递增计划, 有助于选择起始剂量和合适的生物标志物, 或者为临床联合用药提供合理性依据。必要时应进行次要药效学研究, 其有助于药物毒性风险的评价。

在 ADC 的早期研发中, 应对 ADC 的体外和体内药理/药效作用进行研究。通常, 除了 ADC 整体的药理/药效作用外, 还需要对其各个组成部分的药理作用进行研究, 主要包括靶抗原结合特异性、靶抗原结合活性, 可能的靶抗原相关药理作用, 以及 Fc 效应, 如 FcRn、FcγR 受体家族、C1q 结合活性, 抗体依赖性细胞介导细胞毒性 (ADCC)、补体依赖

性细胞毒性（CDC）等研究；同时，还需对游离小分子化合物（参见注释）或主要的药理活性代谢物进行作用机制研究，或提供相关文献数据。应关注 ADC 与裸抗体、游离小分子化合物或药理活性代谢物之间的药理作用差异，以及抗原表达水平对药理作用的影响。在早期研究中应获得内化、裂解以及裂解后主要的游离小分子化合物等信息，为药代动力学/毒代动力学等研究的检测或评价目标提供数据支持。对于某些 ADC，尽管荷载小分子化合物（参见注释）为已上市药物，但可能由于裂解、切割方式的不同，导致生成的主要游离小分子化合物为新的化合物，这种情况下，需按照新化合物的要求开展相关非临床研究。

（二）安全药理学

在开始临床试验之前，通常应获得 ADC 对重要系统功能（包括心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统等）影响的信息。安全药理学试验可以单独进行，也可以结合在一般毒理学试验中开展，若结合在一般毒理学试验中开展时需要符合安全药理学研究的相关要求。当游离小分子化合物是新化合物时，需要单独对小分子化合物开展 hERG 试验评价药物对 QT 间期延长的潜在作用。必要时需开展 ADC 和/或小分子化合物的追加和/或补充的安全药理学试验。

（三）药代动力学

ADC 的偶联结构特性导致其体内过程多样，因此，生物

分析方法具有一定的复杂性。在进行药代样品生物分析前，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，选择和建立合适的检测方法，并完成相应的分析方法学验证。

ADC 的药代动力学研究通常涉及：体外稳定性，血药浓度-时间曲线，吸收、分布、代谢、排泄（ADME），血浆蛋白结合，对药物代谢酶活性及转运体的影响。

临床试验开展前，需在人和动物（药理试验和/或毒理试验动物）的血浆和/或全血等介质中考察 ADC 的体外稳定性。在进行此项研究时需根据 ADC 的裂解释放特征，选择合适的检测目标，如检测 ADC 的变化和/或游离小分子化合物的生成情况。

通常，在药代研究中主要检测偶联抗体、总抗体（偶联抗体和裸抗体）和游离小分子化合物。若 ADC 的小分子化合物或者体内裂解后的主要游离小分子化合物是新化合物，需要对其血浆蛋白结合、组织分布、代谢、排泄/物质平衡、药物代谢酶及转运体影响进行研究。对于全新连接子，在研发中应关注其在体内的代谢情况。由于小分子化合物的体循环暴露可能很低，因此对试验的灵敏度是一个挑战，通常采用放射性标记的方法来追踪小分子化合物在体内的 ADME。一般情况下，ADC 的组织分布不是必需的，但对于拟靶向特定组织病灶发挥治疗作用的 ADC，需要在相关动物种属进行

组织分布研究，以阐明其靶向组织分布特征。通常，可以放射标记小分子化合物对 ADC 组织分布特征进行评价，也可以分别放射标记抗体和小分子化合物获得更为全面的组织分布特征。

（四）毒理学

1、一般毒理学

ADC 中的抗体与靶抗原特异性识别、结合、内化进入靶细胞，在靶细胞中裂解释放小分子化合物，将其靶向递送至靶细胞，并发挥治疗作用。

虽然通过靶向性释放小分子化合物实现了靶组织药物富集，提高了治疗窗，但 ADC 的主要毒性反应特征仍然与所连接的小分子化合物毒性特征相似。大部分 ADC 的毒性反应程度比小分子化合物直接给药减弱，但有些 ADC 可能会增加抗体靶结合或脱靶结合的组织毒性反应。ADC 虽然增加了小分子化合物的靶向释放，但是仍然有一部分小分子化合物提前释放，有些游离小分子化合物也可从靶细胞中快速扩散或转运至周围组织、体循环中，或者靶细胞的凋亡、损伤可能导致游离小分子化合物进入体循环。ADC 中的抗体部分，还可能与其他非靶组织器官细胞表面受体或者抗原表位结合，例如，由 Fc 受体介导的细胞吞噬作用，药物经过分解代谢后会对相应组织细胞产生毒性作用。因此，ADC 的毒性作用与抗体、小分子化合物、以及连接子的特性密切相关，

随着抗体、小分子化合物、连接子的变换，其毒性反应特征也会产生变化。非临床安全性研究中，应关注药物组成结构、药代特征对毒性作用的影响，综合分析试验结果。

ADC 非临床安全性研究相关动物种属的选择通常遵循抗体相关种属选择的基本原则。但 ADC 不同于一般抗体药物，其毒性反应主要来自于游离小分子化合物，应关注小分子化合物的毒性风险是否充分暴露。游离小分子化合物的毒性考察一般可通过整体 ADC 的给药实现。但是，对于全新的或者毒性特征不明确的游离小分子化合物，需要按照创新小分子化合物的一般毒性研究原则，获得其在啮齿类和非啮齿类动物中的毒性反应信息，且需要至少在一个动物种属中进行单独的毒性考察，该考察可以是采用游离小分子化合物给药的独立试验，也可以在 ADC 的毒性研究中设置游离小分子化合物给药组。当啮齿类动物为小分子化合物的相关动物种属时，其单独毒性考察通常首选啮齿类动物。在极个别情况下，游离小分子化合物在抗体相关动物种属上的代谢与人存在较大差异，且已有毒性研究未见预期的典型毒性反应特征，则应评估小分子化合物的毒性暴露是否充分，必要时应考虑采用代谢特征与人更为接近的动物种属对小分子化合物的毒性特征进行评价。对于游离小分子化合物在人体中的高比例代谢产物，需基于适应症，参考 ICH M3 或者 ICH S9 考虑对其非临床安全性进行评价。

当抗体部分无靶抗原结合相关动物种属时，通常采用具体问题具体分析的原则进行考虑。一般情况下，如果非临床试验种属不存在抗原表位，整体 ADC 的毒性研究可在一个动物种属中进行研究，替代模型如转基因动物或同源分子通常不是必需的；小分子化合物的毒性研究策略见上文所述。但是，若抗体部分靶向全新的靶点或者具有特殊安全性担忧时，应考虑采用转基因动物或替代分子对抗体的靶向药理作用、Fc 效应，以及靶向释放小分子化合物所带来的潜在毒性反应进行研究。

对于连接子，一般无需对其进行单独毒性评价。通常，非临床研究样品中未反应的连接子含量需涵盖临床试验拟用样品或上市产品中未反应连接子含量。

通常，不必对裸抗体进行安全性研究。有些情况下，抗体可能带来某些特异的、或者严重的毒性反应，可能需要研究 ADC 各组成部分对整体毒性的贡献。因此，裸抗体的单独毒性试验虽然不是必需的，但是有助于整体 ADC 毒性研究数据的分析。

2、遗传毒性

生物大分子一般不与 DNA 直接相互作用，ADC 及其抗体部分通常无需进行遗传毒性试验。ADC 潜在的遗传毒性来自于小分子化合物。如果荷载小分子化合物为全新化合物，需对其开展遗传毒性试验；对于机体中产生的新游离小分子

化合物和/或新的连接子的情况，应基于 ADC 的理化性质、裂解特征和裂解物结构等因素评估确定需开展相关遗传毒性研究的目标检测物；若已有充分数据提示目标检测物具有遗传毒性，则无需开展遗传毒性研究。

3、生殖毒性

ADC 中小分子化合物、连接子和裸抗体可能对生殖器官、生育力、胚胎-胎仔发育、子代发育等产生不良影响，因此应关注 ADC 的生殖毒性风险。ADC 生殖毒性评价的研究策略、试验设计、实施和评价等应参考 ICH S5 指导原则，同时结合 ADC 的作用机制和适应症人群等，采用具体问题具体分析的评价策略。拟用于晚期肿瘤患者的 ADC 可参考 ICH S9 指导原则开展生殖毒性研究。

对于生物制品，通常在药理相关动物种属中评价生殖毒性。如果啮齿类动物和兔均为靶结合相关动物种属时，应采用两个动物种属进行胚胎-胎仔发育毒性试验，除非在一个种属中已经确认有胚胎致死性或者致畸性。若靶结合动物种属为非人灵长类动物或者无相关动物种属，通常可首先考虑采用大鼠或兔开展生殖毒性试验，考察游离小分子化合物的生殖毒性。若研究结果确证阳性，无需再采用靶结合相关动物种属考察生殖毒性；否则，需要考虑采用非人灵长类动物或者采用转基因动物或替代分子进行试验，以识别抗原介导的生殖毒性。若 ADC 中的抗体或小分子化合物已有文献数据

明确显示具有潜在生殖毒性风险，则无需开展生殖毒性研究，可基于文献信息进行相关风险控制。

4、致癌性

可根据 ADC 的特性，基于 ICH S1、ICH S6、ICH S9 等相关指导原则考虑致癌性研究的必要性。

5、免疫原性/免疫毒性

ADC 进入生物体后可能会引起免疫原性，产生抗药抗体。对 ADC 的免疫原性评价有助于对药物药代动力学、药效和安全性结果进行分析，因此通常在 ADC 的非临床安全性研究中应伴随进行抗药抗体检测。抗药抗体可能产生自 ADC 中的抗体部分和连接部分等，应基于免疫原性风险，考虑是否需要进一步考察抗原表位。有关 ADC 的免疫原性分析方法学开发、验证以及分析检测策略应遵循《药物免疫原性研究技术指导原则》。

可参考 ICH S6、ICH S8、ICH S9 等指导原则，结合 ADC 的种类、作用机理等因素，合理设计免疫毒性检测指标。除了常规免疫毒性研究，必要时还应考虑进一步开展附加的免疫毒性研究。

6、光安全性

在 I 期临床试验前，应根据小分子化合物（包括连接子）的光化学特性和药理/化学类别初步评估潜在光毒性。如果这些数据评估后提示有潜在风险，应对临床试验受试者采取合

适的保护措施。如果根据非临床数据或临床经验，无法充分评价其光安全性风险，应在大样本量受试者的临床试验（III期）前提供符合ICH S10所述原则的光安全性评估。

7、组织交叉反应

组织交叉反应研究是采用免疫组织化学技术进行的体外组织结合试验，确定抗体与抗原表位在组织内的结合特征。组织交叉反应研究可以为靶标分布的认知提供有用的补充信息，还可以提供潜在非预期结合的信息。使用人体组织进行的组织交叉反应研究，是支持抗体类药物进行初始临床给药的系列安全性评价的有机组成。当没有靶点结合相关动物种属时，组织交叉反应信息对人体毒性风险的预测尤为重要。对于拟用于晚期肿瘤适应症的ADC，可采用相关动物种属评价毒理作用，并且没有特殊担忧时，组织交叉反应研究不是必需的。

8、制剂安全性

对于注射给药途径的ADC制剂需考察其局部刺激性和溶血性。

9、毒代动力学

ADC毒理研究应伴随开展毒代动力学试验。ADC毒代动力学试验一般应测定偶联抗体、总抗体、游离小分子化合物（必要时包括其主要代谢物）的血药浓度，并计算暴露参数，必要时测定组织器官或体液中的受试物和/或其代谢物浓

度。应注意对 ADC 毒代动力学数据进行合理分析，以支持对毒理研究结果的解释。

四、支持临床试验和上市的非临床考虑

1、人体首次用药的起始剂量

对于ADC，由于其药效和毒性作用主要来自于游离小分子化合物，通常其临床起始剂量的拟定方法与大多数全身给药的小分子药物相同，应将动物剂量与人体剂量进行等效剂量种属间换算。基于拟定的适应症考虑毒性耐受终点和安全系数。对于小分子药物，也可根据AUC或其它暴露参数来进行种属间换算。需要关注的是，若小分子化合物单独开展了毒性研究，应考虑根据其毒性敏感性纳入临床起始剂量的估算中。

拟用于晚期肿瘤患者的ADC，常用方法是基于啮齿类动物 STD_{10} （10%的动物出现严重毒性反应剂量）等效剂量的1/10和非啮齿类动物HNSTD（最高非严重毒性剂量）等效剂量的1/6估算起始剂量，为保障受试者的安全，一般取其中较低者作为起始剂量。

对于具有免疫激动特性的ADC，通常应基于最低预期生物效应水平（MABEL）估算起始剂量。

2、支持临床试验和上市的非临床研究

ADC的非临床研究可遵循ICH M3、ICH S6、ICH S9等指导原则中建议的分阶段研究原则。需关注的是，ADC的内

化裂解、血浆等介质中的稳定性信息对其后续药代动力学、毒理学研究的设计和实施非常重要，应在开展首次临床试验前获得上述信息。

通常，非临床研究设计应支持临床试验中可能使用的不同给药方案。对于拟用于晚期肿瘤患者的 ADC，当早期临床试验方案为每 3 周或 4 周给药 1 次时，考虑到 ADC 的半衰期较长，毒性试验应至少给药 2 次；支持 I 期临床试验的非临床数据和获得的 I 期临床试验数据可以支持进行 II 期临床试验或者进入晚期肿瘤患者的二线或一线治疗；3 个月重复给药毒性试验可以支持大规模临床试验和上市申请。其他适应症的 ADC 应遵循 ICH M3 和 ICH S6，非临床试验的给药期限应能够支持临床试验方案。

注释：本指导原则中荷载小分子化合物是指未经偶联的小分子化合物。游离小分子化合物是指 ADC 药物在机体中裂解释放的小分子化合物，可能为荷载小分子化合物，也可能为裂解后带有连接子或部分连接子的荷载小分子化合物。

五、参考文献

- [1] NMPA. 《药物非临床研究质量管理规范》. 2017.
- [2] NMPA. 《药物单次给药毒性研究技术指导原则》. 2014.
- [3] NMPA. 《药物重复给药毒性研究技术指导原则》. 2014.
- [4] NMPA. 《药物遗传毒性研究技术指导原则》. 2018.
- [5] NMPA. 《药物生殖毒性研究技术指导原则》. 2014.
- [6] NMPA. 《药物药代动力学研究技术指导原则》. 2014.
- [7] NMPA. 《药物毒代动力学研究技术指导原则》. 2014.
- [8] NMPA. 《药物免疫原性研究技术指导原则》. 2021.
- [9] ICH. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. S6(R1). 2011.
- [10] ICH. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. S9. 2009.
- [11] ICH. Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. S2(R1). 2011.
- [12] ICH. Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. S5(R3). 2020.
- [13] ICH. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. S7A. 2005.
- [14] ICH. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation)

by human pharmaceuticals. S7B. 2005.

- [15] ICH. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. M3(R2). 2009.
- [16] ICH. Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. S8. 2005.
- [17] ICH. Photosafety Evaluation of pharmaceuticals. S10. 2013.
- [18] ICH. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. S1A. 1995.
- [19] ICH. Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. S1B. 1997.
- [20] ICH. Does selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. S1C. 2008.