

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则 (征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心
生物制品药学部

2023年6月

目 录

22		
23		
24	一、前言	3
25	二、适用范围.....	3
26	三、一般原则.....	3
27	四、风险评估与控制.....	5
28	五、生产用物料.....	6
29	六、生产工艺.....	6
30	(一) 生产工艺开发	6
31	(二) 生产工艺的确认与验证.....	10
32	七、质量研究与质量控制	11
33	(一) 质量研究	11
34	(二) 质量标准	16
35	八、稳定性研究.....	17
36	九、包装及密封容器系统.....	18
37	十、名词解释.....	18
38	十一、参考文献.....	19
39		
40		
41		
42		
43		

44 一、前言

45 抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate, ADC）是由靶向特异性抗原的抗
46 体或抗体片段与有效载荷（payload）通过连接子（linker）偶联而成的一类创新
47 性抗体药物。与传统抗体药物相比，ADC 产品兼具传统小分子药物强效作用及
48 抗体药物的靶向性，以降低全身毒性并更有选择性地有效载荷递送至癌细胞、
49 肿瘤微环境或其他靶细胞中。近年来，随着抗体、有效载荷、连接子、偶联技
50 术和分析技术等快速发展，使 ADC 产品具有更高的均一性、稳定性和治疗指
51 数，极大地促进了 ADC 产品的开发热潮。

52 考虑到 ADC 产品的复杂性和特殊性，为了规范和指导 ADC 产品的研发，
53 制定本指导原则。本指导原则的起草基于当前的科学认知，主要针对 ADC 产品
54 申报上市阶段的药学研究提出建议性技术要求，旨在为研发单位提供技术指导。
55 申请人亦可基于产品研发的实际情况，采用其他等同或更有效的技术和方法开
56 展研究，但是应符合药物研发的规律，并提供证明其科学性和适用性的资料。
57 随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，本指导原则的相关内容将逐步完
58 善和更新。

59 二、适用范围

60 本指导原则主要适用于由抗体/抗体片段和有效载荷（如小分子细胞毒药物）
61 通过连接子偶联而成的 ADC 产品。其他偶联药物如抗体偶联核素药物、多肽偶
62 联药物、抗体寡核苷酸偶联药物等也可参考本指导原则。由于 ADC 产品的结构
63 复杂、多样，对于已有成熟的技术指导原则覆盖的组成部分（如化学药物部分、
64 抗体部分等），本指导原则将不再赘述，可参考相应的技术要求。

65 三、一般原则

66 ADC 产品的药学研究应符合《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册
67 管理办法》、《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）的相关要求，
68 临床试验用样品的生产应符合《药品生产质量管理规范-临床试验用药品附录
69 （试行）》的相关要求。

70 1. ADC 产品的一般要求

71 产品设计方面，ADC 产品具有大分子药物和小分子药物的双重属性，靶抗
72 原、抗体、有效载荷、连接子和偶联方式的选择均是影响 ADC 产品安全性和有

73 效性的关键因素。ADC 产品的安全性和有效性有赖于对上述组分的慎重选择、
74 多方面优化以及合理的组合，需从靶向性、在体内循环中的稳定性及生物学活
75 性等多个方面进行综合考量。

76 生产工艺方面，ADC 产品的生产工艺通常涉及裸抗生产、有效载荷/连接子/
77 有效载荷-连接子生产、ADC 原液和 ADC 制剂生产等多个生产环节。因此，
78 ADC 产品的生产工艺复杂，涉及多个组分和工艺步骤。产品开发过程中，应基
79 于“质量源于设计”和“风险评估”等理念，开展工艺设计和工艺开发工作。需
80 特别注意应将各个组分（裸抗、有效载荷/连接子/有效载荷-连接子、ADC 原液
81 和 ADC 制剂）作为一个整体，综合考虑整体生产工艺的杂质、病毒和微生物安
82 全性等风险及其控制。

83 质量研究和控制方面，ADC 产品的分子结构、作用机制和质量研究与控制
84 策略均具有其独特性，不同品种因其设计理念和生产工艺不同，质量研究和质
85 量控制方面也存在其特殊性，需视具体情况具体分析。由于 ADC 产品的结构复
86 杂、异质性强、包含多种产品相关杂质和工艺相关杂质，除了抗体药物具有的
87 质量属性外，还会引入与有效载荷/连接子/有效载荷-连接子、偶联工艺等相关
88 的其他关键质量属性，需采用适宜的技术手段或将多种分析手段相结合，以便
89 将结构特点、纯度和杂质、异质性、生物学活性、有效载荷分布等关键质量属
90 性进行充分表征。

91 处方开发方面，通常情况下，裸抗和 ADC 都需要进行处方开发，对于裸抗
92 的处方开发，除了需要确保裸抗本身的稳定性之外，还需要考虑与后续偶联工
93 艺的兼容性，避免对后续 ADC 生产（包括偶联和制剂等）造成影响。与传统抗
94 体药物相比，ADC 分子可能具有更高的疏水性、不规则的表面电荷、构象稳定
95 性差、异质性强等特点，给处方开发带来了更多的复杂性和不稳定因素。此外，
96 裸抗、有效载荷/连接子/有效载荷-连接子和 ADC 分子均具有不同的生物物理性
97 质。因此，制剂处方开发需找到合适的配方，平衡裸抗、有效载荷/连接子/有效
98 载荷-连接子和偶联化学的稳定性，密切关注制剂中蛋白的聚集和颗粒形成、有
99 效载荷的脱落等。

100 2. ADC 产品不同研发阶段的考虑

101 ADC 产品作为创新性抗体药物，研发和生产需遵循药物研发的一般规律，

102 在保证临床基本安全性的前提下逐步完善、持续优化。根据产品研发生命周期
103 的规律在不同研发阶段以及上市后的过程中采用基于科学和风险评估的开发策
104 略。临床试验申报阶段，重点关注影响临床安全性的因素，并基于产品特点和
105 生产工艺对杂质进行有效控制。原则上，临床试验用样品的质量应不低于非临
106 床研究用样品的质量。临床试验期间，基于工艺开发和对产品质量属性的理解，
107 需逐步确认关键工艺步骤和工艺参数、生产过程中的控制项目和关键质量属性
108 等，建立稳定的生产工艺和完善的质量控制体系。研发期间，原材料、生产工
109 艺、质量标准等可能会随着工艺开发或优化发生变更。ADC 产品结构、生产工
110 艺和供应链等的复杂性对评估变更的潜在影响提出了额外的挑战，变更计划的
111 评估和实施应更为谨慎。各类变更方案的实施需建立在与研发阶段相适应的可
112 比性研究的基础上，可比性研究应基于风险评估原则并参考 ICH Q5E 等相关指
113 导原则的要求进行，采用足够精密且灵敏的分析方法合理评估变更对产品质量
114 的影响，尤其应关注中间体变更产生的质量属性的差异是否会对后续偶联工艺
115 或 ADC 原液关键质量属性产生不良影响。上市申请阶段，经过工艺开发和系统
116 完整的工艺验证，确定关键工艺步骤和关键工艺参数，并对关键质量属性进行
117 控制，以确保商业化生产工艺能持续、稳定地生产出符合目标质量的产品，药
118 学研究数据应能支持产品的安全、有效和质量可控性。同时，制定上市后生产
119 工艺持续验证和优化的工作方案，以持续地保证产品质量。

120 四、风险评估与控制

121 ADC 产品是大分子药物和小分子药物的结合，其从产品设计、生产工艺、
122 处方开发、质量研究和控制、稳定性等方面均面临诸多挑战。产品的开发从起
123 始物料、工艺开发到质量控制等都涉及化学和生物学等多学科参与，其分子结
124 构和生产过程复杂多样，产品异质性高，且不同的 ADC 产品呈现出较大的差异，
125 加上新的抗体形式、有效载荷、连接子以及新的偶联策略也在不断出现，使得
126 每个 ADC 产品的生产工艺和控制策略都具有其个性化的特点。此外，ADC 产
127 品的生产工艺包含了裸抗、有效载荷/连接子/有效载荷-连接子、ADC 原液和制
128 剂等多个生产环节，存在较高的变更复杂性。因此，需基于产品和工艺的特点，
129 参考 ICH Q8 和 Q9 等相关指导原则的质量风险管理理念，科学利用风险评估工
130 具，从分子设计、生产工艺、质量控制和稳定性等多因素进行风险评估。根据

131 风险评估结果，结合对产品和工艺的理解制定相应的风险控制策略。风险控制
132 策略的修订应贯穿于产品的全生命周期，随着新知识、生产经验的积累和对产
133 品质量属性的理解不断更新。

134 五、生产用物料

135 生产用物料主要指 ADC 产品生产过程中使用的所有物料，包括起始物料、
136 生产过程中使用或添加的物料（如培养基及其添加成分、纯化试剂、偶联试剂、
137 偶联酶等）、辅料以及生产用耗材（如培养袋、储液袋、移液管路、滤膜等）
138 等。生产用物料与产品的质量、安全性和有效性密切相关，应建立良好、规范
139 的质量管理体系，并参照《中国药典》等相关要求基于风险评估原则进行控制。
140 生产过程中使用的细胞基质应符合《中国药典》通则“生物制品生产检定用菌
141 毒种管理及质量控制”和“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”
142 的相关要求；使用的其他生产用物料应符合《中国药典》通则“生物制品生产
143 用原材料及辅料质量控制”和 ICH Q11 的相关要求。

144 生产过程中使用的耗材和容器，如一次性生物反应器、超滤膜包、过滤器、
145 管路等，应具有稳定的物理和化学特性，耗材与直接接触的溶液、中间产物等
146 有良好的相容性。基于耗材的材质、使用阶段、供应商检测报告等开展风险评
147 估和/或相应的相容性研究。此外，ADC 生产过程中需要用到一定比例的有机溶
148 剂，生产过程中直接接触的材料或生产设备（如一次性反应袋、超滤膜包、管
149 路等）应能够耐受有机溶剂且材料浸出物需符合相关要求，同时需关注浸出物
150 对产品质量的影响。

151 六、生产工艺

152 （一）生产工艺开发

153 ADC 产品的生产工艺通常涉及裸抗生产、有效载荷/连接子生产、ADC 原
154 液生产和 ADC 制剂生产等多个生产环节。应遵循药物生产工艺开发的一般规律，
155 基于对目标产品质量属性的理解，结合生产工艺与质量之间的相关性，逐步完
156 善工艺，完成从实验室到商业化规模生产的开发过程，逐步确定关键质量属性、
157 工艺步骤和关键工艺参数。产品生命周期中，生产工艺应随着工艺技术的进步
158 和对产品理解的深入不断优化，基于变更类型和开发阶段，充分评估变更对产

159 品安全性和有效性的影响，参考相关指导原则针对工艺变更开展相应的可比性
160 研究，以保证产品质量。

161 1. 有效载荷/连接子/有效载荷-连接子

162 有效载荷、连接子和有效载荷-连接子的生产工艺开发，应按照化学原料药
163 的要求开展，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》、
164 ICH Q 系列等相关指导原则。在产品开发初期，需要基于 ADC 产品的目标适应
165 症，结合有效载荷的作用机制，以及不同结构连接子的特性，通过成药性预评
166 估，选择并确定有效载荷-连接子的化学结构。确定结构后，根据 ADC 修饰和
167 偶联反应的化学特性，选择和设计合理的连接子、有效载荷和 ADC 分子的合成
168 路线，并以此制定连接子和有效载荷的合成路线及质量控制策略。如采用裸抗
169 首先与连接子反应，形成抗体-连接子复合物后进一步与有效载荷反应获得 ADC
170 原液，在合成路线设计时，应采用能够避免或降低产生与抗体或抗体-连接子复
171 合物反应的副产物或杂质的反应路线或条件。若采用首先合成有效载荷-连接子
172 复合物，然后进一步与裸抗反应获得 ADC 原液，则应将有效载荷-连接子复合
173 物作为关键中间体，合理设计复合物的化学合成用起始物料，在有效载荷-连接
174 子合成路线设计时，应采用能够避免或降低产生与裸抗反应的副产物或杂质的
175 反应路线或条件，而连接子和有效载荷的合成路线则应通过其产生的杂质是否
176 会影响有效载荷-连接子中间体的质量，进而影响 ADC 产品的质量进行评估。
177 有效载荷/连接子/有效载荷-连接子的关键质量属性应从其对 ADC 药物偶联工艺
178 和最终产品的安全性、有效性等方面的影响，通过风险评估的方式进行确认。

179 2. 裸抗

180 裸抗类型多样，包括单抗、双特异性抗体、多特异性抗体、纳米抗体、抗
181 体融合蛋白、Fab/ScFv 片段等。裸抗部分的生产工艺开发应参考《中国药典》、
182 《人用单克隆抗体质量控制技术指导原则》，以及 ICH、WHO 等国际通用有关
183 技术要求开展研究。裸抗与常规抗体药物生产工艺类似，但是部分基因工程改
184 造过的用于定点偶联的裸抗生产工艺可能会由于其修饰基团的特点而有所不同。
185 因此，裸抗除了需关注常规抗体生产的风险点外，需要从 ADC 产品分子的设计
186 和生产的整个过程关注其对 ADC 原液生产过程的影响，以及对最终 ADC 产品
187 质量的影响。如聚体水平的控制需要考虑到 ADC 原液生产过程中聚体的变化；

188 而对于赖氨酸介导的偶联技术的 ADC 药物生产时，需要考虑裸抗的 C 末端赖氨
189 酸残基水平以及裸抗处方溶液中的氨基酸成分；对于半胱氨酸介导的偶联技术
190 的 ADC 药物生产时，需要关注裸抗的半胱氨酸相关变异体（如三硫键、游离巯
191 基等）水平等。在裸抗（特别是双特异抗体或多特异抗体）的工艺开发和控制
192 中，还需关注产品相关杂质（如二硫键错配杂质）对最终 ADC 产品的安全性和
193 有效性等方面的影响。

194 3. ADC 原液

195 ADC 原液生产工艺的开发，应基于 ICH Q8 质量源于设计（QbD）的理念，
196 进行工艺设计和开发工作。在生产工艺放大和转移过程中，需充分评估工艺放
197 大和转移对产品关键质量属性的影响，按照相关指导原则根据药物开发的阶段
198 进行基于风险的可比性研究。对于 ADC 原液生产工艺放大和转移过程，需特别
199 关注放大和转移前后关键质量属性包括载药分布、载药量和偶联位点的可比性，
200 杂质的去除能力等。

201 ADC 原液的生产工艺通常包括抗体修饰（如适用）、偶联反应和 ADC 纯
202 化等步骤。抗体修饰部分根据采用的偶联技术不同而各不相同，抗体修饰的主
203 要目的是在抗体上引入可供反应的活性化学基团，如通过还原剂打开抗体二硫
204 键产生活性自由巯基，或者是通过基因工程技术在抗体特定位点引入半胱氨酸
205 或包含活性反应基团的非天然氨基酸，也可通过生物酶对糖链进行改构在糖链
206 上引入活性反应基团以供偶联反应等。抗体修饰是决定 ADC 药物载药量和载药
207 分布的关键步骤，因此需要根据偶联技术和修饰反应特点，开发合适的生产工
208 艺，选择和设定合理的中控策略。如修饰后产物需要纯化的，还应引入合理的
209 纯化工艺；如在修饰过程中的试剂有引入外源因子风险的，其纯化工艺应充分
210 考虑外源因子的去除，并参考 ICH Q5A 开展病毒清除研究；如修饰后抗体按中
211 间体管理的，还应制定合理的中间体质量标准并开展相应的稳定性研究，设定
212 有效期等。

213 偶联反应相对于抗体修饰步骤而言，各个技术平台都比较相似，通常是利
214 用快速的化学反应或酶促反应将有效载荷-连接子或有效载荷偶联在修饰后的裸
215 抗的活性位点上，或者利用化学反应和酶促反应的特异性直接将有效载荷-连接
216 子偶联至裸抗的特定位点上。在此过程中，通常会使用有机溶剂辅助提高连接

217 子-有效载荷在水溶液中的溶解性，提高偶联反应的效率。偶联反应应特别关注
218 有机溶剂的选择，化学药物的投料比例等参数，控制聚体和非特异性偶联的产
219 生等。考虑到 ADC 产品高异质性，建议偶联工艺关注抗体二硫键的还原位点和
220 还原比例（如适用）、偶联位点和结合数量的控制、有效载荷的分布、杂质的
221 偶联情况等，从而制定合理的生产工艺和确定合理的工艺参数。定点偶联应关
222 注其定点偶联原理、可能的非定点偶联发生概率及其他副反应情况。如涉及到
223 酶催化的反应，还应关注酶引入的安全性风险及其在 ADC 原液中的残留。尽量
224 避免偶联反应中出现过量投料的操作，如确需过量投料，应结合下游工艺进行
225 风险评估。

226 纯化的主要目的是去除生产工艺中所引入的工艺相关杂质和产生的产品相
227 关杂质。工艺相关杂质主要包括残留的修饰用试剂、催化剂、反应酶、有机溶
228 剂以及未偶联的连接子、有效载荷或有效载荷-连接子中间体等；产品相关杂质
229 主要为生产工艺过程中所产生的聚体和片段等，有些生产工艺还可能通过纯化
230 手段调整 ADC 药物的药物抗体偶联比（DAR）和载药分布。因此，应根据纯化
231 的目的选择纯化手段和技术，并对生产过程中可能引入或产生的杂质进行全面
232 评估以确定纯化效果。

233 4. ADC 制剂

234 ADC 产品剂型和处方的选择，需根据 ADC 产品的复杂性和特殊性进行剂型
235 和处方的开发。由于 ADC 在溶液储存条件下容易发生化学降解或者聚集，目前
236 一般选择冻干制剂，为提高临床用药的便利性和安全性，基于对有效载荷/连接
237 子、裸抗的稳定性优化开发液体剂型的研究也在推进中。ADC 处方开发应基于
238 对裸抗、有效载荷/连接子和 ADC 的理化性质的深入理解，获得合理有效的处
239 方策略，采用合适的方法（如设计空间等），确定合适的 pH 值缓冲体系和辅料，
240 以同时保持裸抗、有效载荷/连接子和 ADC 制剂的稳定。例如疏水性的小分子
241 药物与亲水性的抗体偶联可能会引起 ADC 的聚集或其他物理化学性质不稳定，
242 因此 ADC 产品可能需要更高的表面活性剂浓度，来减少因不均一性以及疏水性
243 带来的聚集等风险。

244 基于制剂的处方开发确定辅料的种类、用量和质量标准。辅料需符合《中
245 国药典》通则“生物制品生产用原材料及辅料的质量控制”的相关要求。若使

246 用新型辅料，应提交全面的研究资料，在缺乏人体安全性研究数据支持的情况
247 下，需参照《新药用辅料非临床安全性评价指导原则》进行研究。

248 ADC 制剂生产工艺一般包括原液解冻、除菌过滤、无菌灌装、冻干（如适
249 用）等步骤。根据研究情况确定生产规模和批量，制定批次的定义，关注上下
250 游规模的匹配性等，尽量避免生产过程中原液混批生产制剂，尤其应避免化药、
251 裸抗、ADC 原液多环节都混批的情况。如不可避免需要中间产品的混批操作，
252 应在良好的生产工艺控制和质量管理体系保证每个批次的样品均符合质量标准，
253 并开展混批的工艺验证，制定混批的原则等。如果制剂工艺过程涉及冻干工艺，
254 应对冻干工艺参数和冻干曲线进行研究。

255 5. 工艺优化

256 工艺开发期间随着关键工艺步骤和参数的不断优化、规模放大、提高产品
257 质量或/和稳定性等进行生产工艺变更，变更的实施应基于充分的可比性研究。
258 可比性研究可参考相关指导原则的要求，如 ICH Q5E 等，基于变更的风险评估
259 结果建立可比性研究方案。早期开发阶段，由于生产工艺尚未最终确定，且相
260 关知识、经验和批次数量有限，可基于有限批次的研究数据进行可比性研究，
261 但应关注安全性和有效性相关的质量属性（如杂质特征、DAR 值、生物学活性
262 等）。后期开发阶段，随着生产经验的积累和对产品工艺、质量的深入理解，
263 应开展全面和充分的可比性研究，设定有足够生产经验和临床数据支持的可接
264 受标准。

265 ADC 产品工艺和供应链的复杂性对评估变更的潜在影响提出了额外的挑战。
266 裸抗、有效载荷/连接子/有效载荷-连接子中间体的可比性评估还需考虑是否需
267 要对衍生的 ADC 原液或制剂进行可比性研究或生产规模的工艺确认。还应关注
268 中间体（如裸抗、有效载荷-连接子）变更产生的质量属性的差异是否会对后续
269 偶联工艺或 ADC 原液关键质量属性产生不良影响。

270 （二）生产工艺的确认与验证

271 工艺验证的目的是证明已经确定的生产工艺能否按照拟定的工艺步骤和参
272 数持续稳定生产出符合预期标准的产品。通过工艺表征识别每个工艺参数对产
273 品质量或工艺性能表现的影响关系，制定出中控样品的可接受标准，确保关键
274 工艺参数在可接受的操作范围内生产出持续且稳定的产品。最终通过工艺验证

275 证明生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预期质量标准的产品。
276 上市后，应在商业化生产过程中开展持续的工艺验证。ADC 产品的工艺验证应
277 包括裸抗、有效载荷/连接子/有效载荷-连接子以及 ADC 原液和制剂的工艺验证。

278 有效载荷/连接子/有效载荷-连接子的工艺验证可参考国内外相关指导原则
279 如 ICH Q7、ICH Q11 等的要求开展，包括生产工艺一致性、杂质限度、有机试
280 剂残留可接受限度等。

281 裸抗的工艺验证可参考《中国药典》及国内外相关指导原则的要求开展，
282 关注工艺的稳健性和产品质量属性批间一致性等。

283 ADC 原液的工艺验证是在充分理解生产工艺与关键质量属性的基础上，确
284 定生产工艺的关键工艺参数和控制策略，采用商业化生产工艺开展规范的工艺
285 验证。验证内容应根据产品的生产工艺和风险评估确定，一般包括工艺的一致
286 性、工艺参数的稳定性、产品相关杂质和工艺相关杂质的去除、纯化和超滤工
287 艺验证、产品质量属性批间一致性等。由于 ADC 分子的结构特点，在开展确认
288 和验证时需同时考察结合不同批次的裸抗中间体和有效载荷/连接子中间体进行
289 偶联的因素。此外，根据产品特点，还需重点关注有效载荷/连接子/有效载荷-
290 连接子相关杂质的去除效果和残留限度。

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

293 七、质量研究与质量控制

294 （一）质量研究

295 质量研究需选择代表性批次（如非临床研究批次、临床研究批次和（或）
296 商业化工艺批次等）和/或适当生产阶段的样品作为研究对象，采用先进的分析
297 方法进行研究，研究项目需全面、充分，尽可能涵盖所有可能与产品安全性、
298 有效性相关的项目。分析方法还应关注样品的处理和分析过程，避免样品预处
299 理等分析过程对产品质量产生影响，导致分析结果无法代表样品的实际质量。

300 ADC 产品质量研究包括有效载荷/连接子/有效载荷-连接子部分、裸抗部分
301 和 ADC 原液/制剂部分，原液和制剂之间若存在质量特性的差异，应分别取样
302 进行研究。

303 1. 有效载荷/连接子

304 连接子、有效载荷以及有效载荷-连接子复合物的质量研究可参考化学药物
305 相关的指导原则，如《化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则》、
306 《化学药物杂质研究技术指导原则》、《化学药物残留溶剂研究技术指导原
307 则》、《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》、《手性药物质
308 量控制研究技术指导原则》以及 ICH 等相关指导原则。连接子除常规的质量研
309 究外，还需重点关注可偶联杂质的研究和控制。有效载荷通常具有高活性及较
310 多的手性中心，应对其起始物料及合成中间体进行充分的质量研究，并根据需
311 要对终产品（有效载荷）进行手性异构体分析研究。有效载荷-连接子复合物通
312 常具有多手性中心、不稳定（如连接子水解）和高活性（如存在多个反应中心）
313 等特点，需重点关注有效载荷-连接子复合物在生产过程中的手性控制，可偶联
314 杂质及未知杂质的控制，以及产品本身及偶联过程中的稳定性变化。由于在偶
315 联反应完成后，可偶联杂质极难量化且难以去除，因此建议将有效载荷-连接子
316 复合物中的可偶联杂质控制在可接受的水平。

317 2. 裸抗

318 裸抗质量研究可参考《中国药典》及相关指导原则，如《人用单克隆抗体
319 质量控制技术指导原则》、ICH 等相关指导原则。原则上，ADC 裸抗中间体的
320 质量研究要求和抗体药物的要求基本一致，此外，还需对可能影响偶联工艺的
321 质量属性进行充分的研究和适当的控制。虽然 ADCC 或 CDC 一般不是 ADC 产
322 品的主要作用机理，应基于抗体的类型、改构等开展 Fc 段功能研究，若对终产
323 品的安全性或有效性产生影响，则应进行适当的控制。

324 3. ADC 原液/制剂

325 ADC 产品综合了抗体药物的靶向性和小分子药物的细胞毒性优势，但二者
326 的偶联也改变了彼此的物理化学特性，可能会引起结构、电荷等变化。因此，
327 ADC 产品需要增加偶联引起的关键质量属性，如 DAR、载药分布、偶联位点
328 （包括非理论偶联位点）、未偶联的裸抗、游离有效载荷或连接子及其衍生物
329 （如降解产物和/或与淬灭剂的反应产物）、异质性等的研究和控制。应采用适
330 宜的、先进的分析技术，从结构确证、理化性质、生物学活性和杂质研究等角
331 度进行全面的表征，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
332 化（如高级结构、翻译后修饰、分子大小变异体、电荷变异体、抗原结合活性、

333 Fc 功能活性等），提供尽可能详尽的信息以反映终产品的质量属性。质量研究
334 应至少包括以下范畴：

335 3.1 结构确证与理化特性

336 结构确证研究应结合 ADC 产品的结构特点，采用适宜的分析方法对一级结
337 构、二级结构、高级结构、偶联位点及偶联比例、修饰位点（如有）等进行表
338 征。此外，开展 ADC 结构确证时需考虑同时以对照品和裸抗作为对照。应采用
339 适宜的分析方法，如肽图谱法和质谱分析法，评估偶联工艺对裸抗一级结构
340 （如氨基酸序列覆盖率、二硫键连接）、糖基化修饰和翻译后修饰等的影
341 响，尤其需关注包括互补决定区（CDR）在内的影响产品功能的关键位点。

342 鉴于 ADC 分子结构的复杂性，基于产品特点可采用酶解、还原等方式结合
343 液质联用（LC-MS）/质谱法（MS）技术分步骤、分段降低 ADC 分子结构的复
344 杂性以提高分辨率和结果的可靠性。对于修饰发生在半胱氨酸残基上或工艺过
345 程中使用了还原剂的产品，还应考虑二硫键、三硫键、游离巯基和巯基氧化等
346 情况。

347 抗体通常具有复杂的异质性（如电荷变异体、分子大小变异体、糖基化和
348 其他翻译后修饰等），裸抗本身的异质性及偶联造成的异质性的叠加会导致
349 ADC 的复杂程度大幅增加。对于具有高度异质性的 ADC 产品（即使是利用定
350 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面表征，
351 以阐明产品相关物质的多样性。研究中需根据有效载荷和连接子的化学性质、
352 偶联方式以及产品的异质性等选择合适的特性分析方法。

353 3.1.1 一级结构和药物偶联位点

354 采用适当的分析方法，如肽图谱法和质谱分析法，评估偶联工艺对抗体一
355 级结构（如氨基酸序列覆盖率、二硫键连接）、糖基化修饰和其他翻译后修饰
356 等的影响。偶联位点可能影响 PK/PD 和分子稳定性，可通过酶解后采用 LC-MS
357 法对 ADC 中化学药物与裸抗的偶联位点进行鉴定和分析。

358 3.1.2 药物抗体偶联比（DAR）

359 DAR 表示每个抗体分子上偶联的有效载荷的平均数量，直接与产品的有效
360 性和安全性相关，是 ADC 产品的关键质量属性。根据连接子、有效载荷的化学
361 性质、偶联方式以及 DAR 异质性高低选择适宜的分析手段，常用的方法包括紫

362 外-可见分光光度法（UV）、疏水色谱法（HIC-HPLC）、反相色谱法（RP-
363 HPLC）、MS等。对于双载荷的ADC，除了总的DAR值以外，还应以DAR_a和
364 DAR_b分别报告a和b两种载荷的DAR值。

365 3.1.3 药物载量分布

366 ADC产品，尤其是采用非定点偶联方式的ADC产品，通常是包含了不同位
367 点偶联和连接不同数量有效载荷的ADC分子混合物。药物载药量分布表示偶联
368 有不同数量的有效载荷的ADC分子分别占总的药物分子的比例。应采用适当方
369 法，如疏水高效液相色谱（HIC-HPLC）、反相高效液相色谱（RP-HPLC）、
370 毛细管电泳（CE）或MS等，鉴定不同载药量组分的分布。

371 3.1.4 分子大小变异体

372 分子大小变异体直接影响产品有效性和安全性，与抗体药物相比，由于偶
373 联了疏水性小分子引起的ADC药物疏水性增加、表面电荷分布改变以及热稳定
374 性降低，可能会导致ADC产品有更强的聚集倾向。应采用适宜的方法，如分子
375 排阻色谱法（SEC-HPLC）、十二烷基磺酸钠-毛细管凝胶电泳（CE-SDS）、分
376 子排阻-多角度静态光散射（SEC-MALS）、分析型超速离心（AUC）、动态光
377 散射（DLS）、粒子测量和LC-MS等多种方法对ADC的分子大小变异体进行
378 研究。目前SEC-HPLC和CE-SDS是比较常用的放行检测方法。SEC对聚集体
379 分辨率较好，而对片段（如HHL和主峰的差别）分辨率可能不理想，而CE-
380 SDS法对片段分辨率较好，两种方法有一定的互补性。

381 3.1.5 电荷变异体

382 常规抗体药物通常采用毛细管区带电泳（CZE）、离子交换色谱（IEX-
383 HPLC）、毛细管等电聚焦电泳（CIEF）或成像毛细管等电聚焦电泳（iCIEF）
384 等方法研究电荷变异体。对于ADC产品，电荷变异体分析方法的开发需要结合
385 产品特性，如有效载荷/连接子/有效载荷-连接子的特性（尤其是电荷）以及偶
386 联位点的选择（如赖氨酸、链间巯基、半胱氨酸等）等。考虑化学药物可能与
387 分离介质产生非特异性的相互作用等情况，应选择适宜的一种或多种方法进行
388 分析。此外，偶联过程可能会消耗裸抗上的电荷（如赖氨酸偶联）或有效载荷-
389 连接子引入电荷基团，部分化学药物存在结构特殊性，如疏水性强、不同结构
390 间动态转化等，导致单一的分析方法无法全面地反映电荷异质性。应在充分理

391 解分析方法的深层原理的基础上，科学解读分析结果，必要时可采用其他分析
392 方法进行补充分析，如采用肽图谱法间接评估偶联对抗体本身电荷异质性的影
393 响等。

394 3.2 生物学活性

395 生物学活性是反映产品质量和临床有效性的重要指标。应基于产品特点和
396 作用机制等建立可反映体内药效机制的生物学活性分析方法用于产品的功能活
397 性研究。ADC 产品的主要作用机制是通过抗体与靶抗原结合，在靶细胞内或细
398 胞外释放有效载荷并发挥其生物学活性功能。应采用适当的分析方法（如
399 ELISA 或表面等离子体共振法等）评估与目标抗原的结合活性。选择合适的表
400 达目标抗原的细胞株开发基于细胞的生物学活性方法。生物学活性应能区分
401 ADC 特异性杀伤及游离毒素的非特异性杀伤，方法验证时应考虑对杀伤特异性
402 进行验证。若 Fc 介导的效应子功能（ADCC, CDC, ADCP 等）可能影响药物的
403 有效性，或表现出效应子结合功能相关的非特异性毒性，则应进行相应的生物
404 学活性评估。

405 3.3 纯度、杂质和污染物

406 3.3.1 产品相关杂质

407 产品相关杂质是指生产或储存过程中产生的非预期的、非功能形式的产物。
408 ADC 产品潜在的产品相关杂质一般包括聚集体、片段、二硫键错配变体、未
409 偶联裸抗、杂质偶联 ADC、空载连接子、游离有效载荷及其衍生物、副反应产
410 物等。为控制产品质量，建议采用适宜的方法对各类产品相关杂质进行分离和
411 鉴定，参考 ICH Q6B 的理念评估其安全性风险，根据评估结果综合考虑杂质的
412 控制策略。

413 未偶联裸抗与 ADC 终产品竞争靶细胞结合并最终减少输送到靶细胞的药物
414 量，可能直接影响产品的有效性，且未偶联裸抗含量的变化可能会导致疗效发
415 生变化。应依据偶联的有效载荷的性质（如电荷、疏水性）选择合适的分析方
416 法分离未偶联裸抗和 ADC，并在放行检测和稳定性研究中对未偶联裸抗的百分
417 含量进行监测。

418 3.3.2 工艺相关杂质

419 工艺相关杂质是指生产过程中产生的杂质，应结合生产用原材料、生产工

420 艺等鉴定潜在的工艺相关杂质并根据情况进行定性和/或定量研究，评估杂质残
421 留的安全性风险，必要时将具有潜在安全性风险的杂质残留纳入质量标准进行
422 控制。可能包括有机溶剂、定点偶联酶（如适用）、元素杂质、偶联试剂（如
423 适用）等。

424 3.3.3 污染物

425 污染物系指生产过程中引入的微生物或其相关组分，如细菌、真菌、支原
426 体、外源病毒因子、细菌内毒素等。生产过程中需采取措施避免引入污染物并
427 对其进行相应的控制，同时原液和制剂的放行检测和稳定性研究中进行相应
428 的监测。

429 3.4 含量

430 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，
431 采用分光光度法在 280 nm 处测定蛋白浓度。还应考察有效载荷或有效载荷-连接
432 子、缓冲液组分等对 280 nm 处吸光度测量值的潜在贡献，如发现明显干扰，在
433 供试品浓度计算中应纳入适当的校正因子或引入其他定量方法。

434 3.5 其他特性

435 其他特性分析需结合产品类型及剂型进行控制，可能包括外观、颜色、澄
436 清度、可见异物、不溶性微粒、pH 值、渗透压摩尔浓度、装量、复溶时间（如
437 适用）、水分（如适用）、辅料含量等。

438 (二) 质量标准

439 质量标准作为产品质量控制的重要组成部分，一般基于产品特点和质量研
440 究而确定。鉴于 ADC 产品复杂的结构和特殊的质量属性，质量控制策略应基于
441 对中间体（裸抗、连接子、有效载荷等）的开发经验、质量研究、对终产品关
442 键质量属性的理解以及对工艺认识的不断积累，结合非临床和临床数据，通过
443 风险评估手段综合制定。

444 裸抗、有效载荷/连接子部分的控制策略与单独作为抗体药物或小分子药物
445 的常规控制策略基本一致，不再赘述。

446 1. 检测项目

447 质量标准中的检验项目通常是在充分的质量研究基础上确定的，在保证产
448 品安全有效方面有重要影响的质量属性。ADC 原液和制剂一般包括外观和性状、

449 鉴别、理化性质、纯度和杂质、生物学活性、含量、一般检项等，特殊剂型需
450 根据剂型特点增加额外的检测项目。具体检测项目还应基于产品类型、生产工
451 艺、稳定性和风险评估等确定。

452 2. 标准限度

453 质量标准的标准限度通常基于安全性和有效性的考虑，其制定应有合理的
454 依据，一般需考虑产品特点、临床试验暴露情况、各个阶段研究用批次数据、
455 批间一致性研究数据、稳定性研究等，还应考虑所使用的分析方法的灵敏度和
456 变异度等。

457 3. 分析方法及方法学验证

458 分析方法的开发和验证应遵循药品开发的一般方法学规律，随着经验积累
459 和研究的不断深入逐步优化完善并验证，以适应各阶段的质量控制要求。基于
460 具体产品建立的新方法应进行全面的验证；药典方法应进行适用性确认；若药
461 典方法经过修订或替代，应进行对比研究确认其合理性。基于不同研发阶段产
462 品质量控制和对比研究的需要，临床试验开展前应完成安全性相关检项的分析
463 方法的确认或初步验证研究。上市申请前应完成全面的方法学验证，建议在确
464 证性临床试验开展前完成方法学的验证，以确保确证性临床试验用样品的质量
465 控制与商业化生产产品保持一致。研发期间若发生了方法学变更或转移，应开
466 展相应的方法学桥接研究。

467 4. 标准品/对照品

468 标准品/对照品的建立和制备可参照《中国药典》“生物制品国家标准物质制
469 备和标定”的相关要求。建议采用代表性样品建立标准品/对照品，根据用途进
470 行活性或含量等标定并开展相应的稳定性研究。

471 八、稳定性研究

472 稳定性研究是贯穿整个药品研发、上市以及上市后质量研究的重要内容，
473 是产品有效期设定的依据，为产品的生产工艺、制剂处方、包装材料等方面提
474 供依据，同时也是产品质量标准制定的基础。

475 稳定性研究可参照《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》和 ICH
476 Q5C、ICH Q1A 等指导原则的相关要求开展，并应符合《中国药典》中“生物制
477 品贮藏和运输规程”相关规定的要求。ADC 产品的稳定性研究对象一般包括有

478 效载荷/连接子/有效载荷-连接子、裸抗、ADC原液和ADC制剂，研究方案应结
479 合产品自身的特点、生产工艺、临床用药方案等情况设计，一般包括长期试验、
480 加速试验、影响因素试验、运输稳定性试验和使用稳定性试验等，研究条件应
481 充分考虑未来生产、贮存、运输和使用中可能遇到的情况。检测项目应全面、
482 合理，根据产品剂型的特点，选择对产品的安全性、有效性等有重要指示意义
483 的项目，检测方法在方法学验证中应确认足够灵敏，能够充分检测出产品质量
484 的变化特征。

485 连接子由于需要与裸抗或有效载荷连接，通常具有活性较高的活性基团，
486 因此在高温、高湿、光照或氧化等条件下不稳定，根据产品特点，需重点关注
487 连接子或有效载荷-连接子整体在生产、运输以及贮藏中的稳定性以及在偶联过
488 程中的稳定性。

489 ADC制剂由于分子结构的特殊性和复杂性，其蛋白不稳定性风险较高，因
490 此在稳定性研究过程中应密切关注制剂中蛋白的聚集和颗粒形成，以及输液袋
491 等容器对药物的吸附。

492 九、包装及密封容器系统

493 包装及容器密封系统一般包括裸抗、有效载荷或连接子或有效载荷-连接子、
494 ADC原液和制剂的包装容器。为避免储存容器或密封系统对产品的质量产生非
495 预期影响，可参考国内外相关指导原则对容器和密封系统开展相容性研究和密
496 封性研究。

497

498 十、名词解释

499 裸抗：靶向特异性抗原的抗体或抗体片段，可能包括单抗、双特异性抗体
500 或多特异性抗体、纳米抗体、抗体融合蛋白、Fab/ScFv片段等。

501 有效载荷（payload）：ADC药物到达肿瘤细胞、肿瘤微环境或其他靶细胞
502 后发挥作用的化学药物，目前最常见的是小分子细胞毒药物。

503

504

505

506

507

508 十一、参考文献

509 [1] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》(2020年版).2020.

510 [2] CDE. 人用单克隆抗体质量控制技术指导原则. 2003.

511 [3] ICH Q5E. Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to
512 Changes in Their Manufacturing Processes. 2004.

513 [4] ICH Q6B. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for
514 Biotechnological/Biological Products. 1999.

515 [5] CDE. 生物制品稳定性研究技术指导原则. 2015.

516 [6] ICH Q5C. Stability Testing of Biotechnological and Biological Products. 1995.

517 [7] ICH Q7. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical
518 Ingredients. 2000.

519 [8] ICH Q8. Pharmaceutical Development.2009.

520 [9] ICH Q9. Quality Risk Management.2005.

521 [10] ICH Q11.Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical
522 Entities and Biotechnological/Biological Entities).2012.

523

524