

《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则 (征求意见稿)》起草说明

一、起草背景和目的

抗体偶联药物 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) 是由靶向特异性抗原的抗体或抗体片段与有效载荷 (payload) 通过连接子 (linker) 偶联而成的新型抗体药物。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、肿瘤微环境或其他靶细胞中。近年来, ADC 产品在肿瘤治疗中的比重日益凸显, 全球已批准 15 个 ADC 药物上市, 国内也有 1 个本土创新 ADC 药物获批上市, 并有数十个 ADC 药物获批开展临床研究。

ADC 产品从产品设计、生产工艺、处方开发、质量研究和控制、稳定性等方面均面临诸多挑战。产品的开发从起始物料、工艺开发到质量控制都涉及化学和生物学等多学科参与, 其分子结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, 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。

目前, 国内外尚无 ADC 产品针对 CMC 部分的指导原则, 考虑到 ADC 产品的复杂性、特殊性以及发展现状, 为了规范和指导 ADC 产品的研发与申报, 制定本指导原则。起草小组结合既往国内已上市 ADC 产品的审评技术要求的基础上, 基于当前

的技术发展和科学的认知，针对 ADC 产品申报上市阶段的药学研究提出建议性技术要求，后续随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，将逐步完善本指导原则。

二、起草过程

本指导原则由生物制品药学部牵头，前期广泛调研了国内外相关指导原则以及 ADC 药物相关文献，在结合既往国内已申报抗体偶联药物的审评技术要求的基础上，于 2022 年 6 月形成《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》初稿。2022 年 7 月-2023 年 4 月，部门内召开专业讨论会和部门技术委员会、部门间征求意见等就本指导原则的整体框架和具体细节进行多次深入探讨，经修改后形成初步修订版；于 2023 年 5 月召开专家咨询会，邀请学术界、工业界专家对集中反馈的问题及共性问题进行了充分讨论；于 2023 年 6 月提交部门技术委员会审核，并根据技术委员会意见进行修改完善形成征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则主要适用于由抗体/抗体片段和有效载荷通过连接子偶联而成的 ADC 产品上市申请阶段的药学考虑，但基于该类产品的研发情况也涉及了在申报临床试验阶段的一些考虑。ADC 产品的研发首先应遵循一般药物的研发原则及规律，但 ADC 产品结构、生产工艺、质量研究与控制等方面存在特殊性，因此在产品的开发中有其特殊的考虑要点。本指导原则主体内容包括九个章节，分别为“前言”、“适用范围”、“一般原则”、“风

险评估与控制”、“生产用物料”、“生产工艺”、“质量研究与质量控制”、“稳定性研究”、“包装及密闭容器系统”。前四个章节从本指导原则起草背景、主要适用的产品类型、遵循的一般原则及目前这类产品存在的主要风险和风险控制策略等方面展开说明，后五个章节涵盖了 ADC 产品生产和质量控制的各个环节，并在每个章节下对此类产品药学研发应关注的内容进行了具体阐述。