

抗体偶联药物临床药理学研究  
技术指导原则  
(征求意见稿)

2024 年 月

# 目 录

一、概述.....	2
二、总体考虑.....	3
三、临床药理学研究的主要考虑和技术要点.....	5
(一) 早期探索性临床研究.....	5
1. 剂量递增研究中的剂量考虑.....	5
2. 扩展研究.....	6
3. 基于 PK 和 PD 的剂量策略.....	7
(二) 内在因素和外在因素的影响.....	11
1. 肝/肾功能不全患者 PK 研究.....	12
2. 药物基因组学.....	14
3. 药物相互作用.....	15
(三) 暴露-效应关系.....	17
(四) QT/QTc 间期延长研究.....	19
(五) 免疫原性.....	19
(六) 生物分析.....	20
四、其它考虑.....	22
五、参考文献.....	23
附录：术语.....	24

# 1 抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则

## 2 一、概述

3 抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, ADC）是一类  
4 由抗体或抗体片段、连接子和载荷组成的靶向生物药物，旨  
5 在通过特定的连接子将靶标特异性的抗体与小分子药物（即  
6 载荷，如高杀伤性的细胞毒性药物）偶联起来。抗体或抗体  
7 片段（下文统称抗体）主要作用是靶向特异性抗原。连接子  
8 主要作用是连接抗体和载荷。载荷通常为分子量小、药效强、  
9 血浆半衰期短的小分子化学药物，如微管抑制剂、拓扑异构  
10 酶抑制剂、免疫调节剂等。

11 当 ADC 的抗体部分与其靶抗原结合后，通过内吞作用  
12 等作用机制，将有效载荷暴露于细胞内靶标，特异性发挥药  
13 效，如杀伤肿瘤细胞或通过旁观者效应对临近细胞发挥杀伤  
14 作用。理想状况下，经合理设计的 ADC 可将载荷特异性地  
15 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、  
16 降低脱靶毒性。与载荷的口服及静脉给药疗法相比，ADC 有  
17 效载荷的全身暴露可显著降低。

18 ADC 具有大分子药物和小分子药物的双重属性，如大分  
19 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  
20 胞毒性）。开展必要的临床药理研究，获得 ADC 的药代动力

21 学 ( Pharmacokinetics, PK ) 和药效学 ( Pharmacodynamics,  
22 PD ) 特征, 探索和优化给药方案, 在支持探索性和确证性临  
23 床研究设计中具有关键作用。

24 基于ADC的复杂性和特殊性, 本指导原则重点对创新型  
25 ADC的临床药理学研究策略进行阐述。对于已有成熟技术指  
26 导原则覆盖的临床药理学研究内容 ( 如化学药物部分、抗体  
27 部分等 ), 可参考相应技术要求。应用本指导原则设计和实施  
28 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  
29 调会 ( International Council for Harmonisation of Technical  
30 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH ) 和其  
31 他国内已发布的临床药理学相关指导原则。

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

## 36 二、总体考虑

37 ADC 有效结合了抗体的功能 ( 如对特定靶点的选择性以  
38 及可能的药效 ) 与载荷的药效。目前, ADC 多由载荷对靶细  
39 胞发挥杀伤效力, 其毒性是主要的剂量限制因素, 载荷和/或  
40 ADC 系统暴露量较小幅度的增加就可能导致不良反应的显  
41 著增加。

42 给药策略是影响 ADC 获益风险特征的关键因素。确定  
43 和优化给药策略时，需要同时充分考虑 ADC、抗体和载荷的  
44 PK 和 PD 特征。应在早期临床研究阶段，尽可能全面了解  
45 ADC、各组成部分及其药理活性代谢物（如有）的 PK 和 PD  
46 特征，阐释暴露量与安全性和有效性之间的关系。

47 此外，机体不仅靠 ADC 发挥抗肿瘤效应，还可能通过  
48 调动或协调效应 T 细胞杀伤肿瘤，因此 ADC 的给药方案优  
49 化还需考虑机体的肿瘤微环境、免疫平衡状态等。抗体结合  
50 的受体饱和状态、耐受周期、结合频率等肿瘤微环境对 ADC  
51 的给药方案优化尤为重要。同时，免疫系统过度活化导致细  
52 胞因子水平波动可能触发细胞因子风暴，因此，ADC 给药方  
53 案还需考虑机体的免疫细胞亚群平衡等。

54 ADC 暴露量的细微变化即可能对安全性和/或有效性产  
55 生影响，使得基于内在和外在因素，如肝/肾功能不全、药物  
56 -药物相互作用（Drug-drug interaction, DDI, 简称药物相互  
57 作用），对给药策略进行调整具有挑战性。例如，针对某特定  
58 人群进行 ADC 剂量调整，以期获得与典型人群中目标组分  
59 （通常是载荷）相似的暴露量，但该给药方案的调整可能导  
60 致整个 ADC 暴露的改变，从而使得安全性和有效性发生改  
61 变。如无充分数据证明这部分人群用药的安全性和有效性，  
62 建议避免在该人群中使用。应在 ADC 早期临床阶段中评估  
63 内在和外在因素对药代动力学、药效学以及安全耐受性的影

64 响，为 ADC 给药策略调整提供依据。

65 临床研究过程中或上市后发生变更的，应评估变更事项  
66 对 ADC 抗体、连接子、载荷及其体内过程（如 PK 行为、裂  
67 解过程等）的影响，并参考本指导原则开展必要的研究。

### 68 三、临床药理学研究的主要考虑和技术要点

#### 69 （一）早期探索性临床研究

70 早期探索性临床研究可为后续临床研究的给药方案如  
71 剂量、给药间隔、给药方式、合并用药等，纳入人群范围，  
72 以及药效学指标选择等提供重要依据。剂量递增和剂量扩展  
73 是早期探索性临床研究的主要内容之一。鼓励在较宽剂量范  
74 围内进行探索，阐明 ADC、各组成部分及代谢物（如有）的  
75 PK 特征和安全耐受性，还可根据药物作用机制探索合理的  
76 药效学指标如生物标志物、受体占有率等进行药效学研究。  
77 进一步对暴露量、药效学指标和安全性/有效性结果进行相关  
78 性分析。

#### 79 1. 剂量递增研究中的剂量考虑

80 ADC 首次人体试验的剂量选择需要整合所有可用的药  
81 效、毒理学、PK 和 PD 等非临床和临床数据。由于 ADC 首  
82 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，  
83 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  
84 身暴露。

85 基于 ADC 的特点，药物治疗过程中可能存在多种不良  
86 反应风险，如血液系统、心脏、肺、肝及眼毒性等，应谨慎  
87 进行剂量递增，合理设计剂量组。在早期临床试验中探索临  
88 床安全性标准如安全剂量（暴露）上限等，将有助于剂量选  
89 择，降低药物开发风险。对于以细胞毒性药物为载荷的 ADC，  
90 剂量递增阶段可参考化疗药物的剂量递增方法，包括传统的  
91 3+3 设计及其衍生设计、加速滴定、定量药理学模型辅助方  
92 法等以及相关方法的组合使用。剂量递增过程中，可结合人  
93 体安全耐受性表现如剂量限制性毒性（Dose Limiting Toxicity,  
94 DLT）的发生率及严重程度等确定是否进入下一个剂量组。  
95 DLT 观察期发生的毒性可能是急性的，也可能是在标准 DLT  
96 评估期内无法评估的慢性毒性。ADC 长期给药和/或累积暴  
97 露可能导致慢性毒性，如周围神经病变或末端器官功能障碍，  
98 其发生率和严重程度将影响目标剂量的选择，甚至影响 ADC  
99 能否进入临床开发的后期阶段，应将慢性毒性纳入总体安全  
100 监测计划。

## 101 2. 扩展队列研究

102 基于剂量递增阶段获得的初步安全性、PK、PD、生物标  
103 志物和疗效数据，在目标人群中选择合适的剂量进行 ADC 剂  
104 量扩展，积累目标适应症患者数据，获得更多的安全性经验，  
105 并收集 PK、初步疗效、生物标志物和其他终点相关信息。使  
106 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

107 续临床试验中的剂量选择和方案设计。

### 108 3.基于 PK 和 PD 的剂量策略

#### 109 (1) PK 研究

110 ADC 由抗体和载荷通过连接子连接，理想情况下 ADC  
111 到达靶部位（如被靶细胞内化后）释放载荷，最大程度地减  
112 少非靶部位毒性，同时保证疗效。ADC 的 PK 研究因其结构  
113 复杂而具有一些独特的考虑因素。ADC 的靶标类型及表达、  
114 抗体、连接子、结合位点、DAR 值和载荷性质均会影响其药  
115 代动力学及药效学。应评估体循环中 ADC 及各组分（包括  
116 ADC、总抗体、游离载荷等）的 PK 行为，若消除过程产生  
117 药理学活性代谢物，也应阐明药理学活性代谢物的 PK 特征。

118 抗体的分子量在 ADC 中占绝对主要地位，且其在作用  
119 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  
120 等，因此 ADC 的不同组分的 PK 受其 PK 的影响很大。ADC  
121 的 PK 特性通常表现为分布容积较低、清除缓慢且半衰期较  
122 长。基于 PK 特征的剂量选择时可参考抗体的剂量选择。

123 其他 ADC 组分包括连接子和载荷，以及各组成部分之  
124 间的相互作用，也会在不同程度上影响 ADC 的 PK 行为。如  
125 连接子稳定性可影响载荷在体循环中的释放程度，从而影响  
126 ADC 的清除率。ADC 的药物-抗体比( Drug-to-antibody Ratio,  
127 DAR 值)分布也会影响 ADC 的 PK 行为，通常 DAR 值较高  
128 的 ADC 清除率较高。载荷或连接子疏水性也可能影响 ADC

129 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、  
130 半衰期和 AUC 降低。另外，载荷的作用机制、渗透性、转运  
131 行为等性质也会对 ADC 的 PK 行为产生影响。

132 一般而言，建议表征 ADC、总抗体、偶联状态载荷，游  
133 离载荷的 PK 行为，还可以基于上述表征描述 DAR 值。ADC  
134 药代动力学信息有助于帮助理解 ADC 的体内行为、疗效和  
135 毒性的驱动因素以及暴露-反应关系。

## 136 (2) PD 研究

137 药效学指标包括生物标志物、替代终点、临床终点等。  
138 建议从早期临床研究开始，寻找可用于患者选择的预测性生  
139 物标志物，并确定一种或多种与常规疗效测量相关的疗效和  
140 /或临床获益的替代标志物，建立药效学指标与疗效的相关性，  
141 并在整个临床研究阶段持续关注药效学。充分关注靶点性质、  
142 表达量以及游离靶点浓度对剂量选择的影响。

143 对于肿瘤适应症的 ADC，疗效指标可考虑最佳总反应  
144 BOR、客观缓解率 ORR、反应持续时间 DOR、无进展生存  
145 期 PFS 和总生存期 OS。

## 146 (3) 基于 PK 和 PD 研究的剂量决策

147 ADC 作用机制中抗体和载荷各发挥不同作用，均可影响  
148 安全性和/或有效性。因此其最佳给药策略需要综合考虑抗体  
149 和载荷的 PK、PD 之间的关系。可基于早期临床研究中获得  
150 的 ADC 及其组成部分的 PK 和 PD，及其与安全性和疗效结

151 果的关系对 ADC 进行剂量优化，非临床研究的结果如体外  
152 药效学和动物研究结果等也可为剂量决策提供有效参考。

153 给药策略的评估包括给药剂量和给药间隔等。一般而言，  
154 对于以细胞毒性药物为载体的 ADC，在安全可耐受的前提下，  
155 提高给药剂量/暴露量可提高治疗响应。有时，适当的给药间  
156 隔可以使患者在下一次给药之前从急性脱靶毒性（如骨髓抑  
157 制）中恢复；缩短给药间隔可能导致更高的累积 ADC 暴露。  
158 给药间隔的决策可综合考虑 PK 特性、安全性、有效性和给  
159 药的依从性。最佳给药方案可能最大限度地提高有效性，同  
160 时延长急性毒性的发生时间并降低其严重程度。

161 由于 ADC 安全性问题，通常考虑基于体重或体表面积  
162 的给药方案，如有证据表明治疗窗较宽也可以考虑其它给药  
163 方案。根据体重或体表面积对 PK 的影响大小预估，选择基  
164 于体重/体表面积给药或其它给药方案，以降低不同体重/体  
165 表面积患者间的暴露变异。必要时，考虑限制治疗周期以缓  
166 解迟发性不良事件（如外周神经病变等）带来的长期用药的  
167 影响。同时患者的疾病特异性以及生理特征等均可能影响 PK  
168 并导致个体差异。建议结合 ADC 的暴露-效应关系（包括有  
169 效性和安全性）综合考虑选择合适的给药方案。

170 同一 ADC 在不同适应症患者中的暴露量可能存在一定  
171 区别，进而导致对疗效及安全性的影响，开发不同适应症可  
172 能需重新考虑剂量选择和优化，最佳剂量可能不同。若 ADC

173 需与其它药物联合使用，也需考虑联合用药的剂量选择和优  
174 化。

175 可考虑应用多种定量药理学方法如群体药代动力学、生  
176 理药代动力学、基于机制的药效学模型等，表征 ADC 及其  
177 组成部分的各阶段 PK 特征、影响因素，通过暴露-效应关系  
178 分析阐明暴露量与安全性、有效性之间的关系，支持目标患  
179 者人群剂量选择合理性。随着研究的深入，相关研究可基于  
180 获得的研究结果不断完善和迭代，及时指导后续研究。

181 ADC 设计旨在提高肿瘤组织中的暴露，同时降低正常组  
182 织中的暴露，在临床研究中直接测量组织浓度通常不可行。  
183 基于生理药代动力学的模型（ Physiologically-based  
184 pharmacokinetic model, PBPK）可用于机制性地探索 ADC 及  
185 其组成部分在体内的分布和在组织中的动态暴露，将非临床  
186 和临床结果整合起来，预测 ADC 在人体组织中的暴露，帮  
187 助理解 ADC 的全身分布及其对疗效/安全性的影响，考察内  
188 在和外在因素的影响，为给药方案选择提供依据。

189 基于机制的药效学模型，如定量系统药理学( Quantitative  
190 Systems Pharmacology, QSP )模型，将药物作用机制、PK 和  
191 PD 信息与疾病病理生理学模型相结合，可以描述 ADC、抗  
192 体和有效载荷在肿瘤细胞内外部的处置过程，表征不同 ADC  
193 在体内的生理过程和有效载荷的释放机制。QSP 模型在 ADC  
194 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

195 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，  
196 并及时与监管部门沟通。

## 197 (二) 内在因素和外在因素的影响

198 ADC 放射性标记人体物质平衡研究的开展可能存在一  
199 定风险或困难。在这种情况下，可基于早期临床试验、动物  
200 研究和/或载荷的体外研究结果分析尿液和粪便中的排泄代  
201 谢物，评估或预测有效载荷在人体中的消除路径。基于上述  
202 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  
203 策略。

204 肝/肾功能不全、药物基因组学、体重、年龄、性别、种  
205 族、药物相互作用等均有可能成为影响 ADC 或其组成部分  
206 暴露量的因素。可根据药物特点在不同的研究阶段考虑相关  
207 因素的影响：

208 早期临床研究阶段纳入肝/肾功能不全患者或具有药物  
209 相互作用的伴随用药患者，例如，根据对药物代谢途径的理  
210 解和模拟预估可能的暴露量变化，在较低剂量水平上，依据  
211 风险逐步递进的考虑，纳入不同程度肝/肾功能不全患者人群  
212 并与典型人群患者进行对比分析。也可开展独立的肝/肾功能  
213 不全患者人群研究或DDI研究。

214 可基于载荷的吸收、分布、代谢和排泄信息以及在早期  
215 临床研究中获得的 ADC 的安全性和有效性信息，充分评估

216 各种内在因素和外在因素可能的影响，在安全性和有效性研  
217 究中纳入肝/肾功能不全患者或具有相互作用的合并用药患  
218 者等人群。

219 内在因素和外在因素探索研究中，临床药理学方面的相  
220 关考虑如下：

### 221 1.肝/肾功能不全患者 PK 研究

222 游离载荷和药理学活性代谢物(如有)，可能通过肝或肾  
223 进行清除，肝功能或肾功能损伤可导致游离载荷暴露量的变  
224 化，从而影响 ADC 的安全性和/或有效性。所有 ADC 均应  
225 评估肝/肾功能不全对游离载荷 PK 的影响。某些情况下可能  
226 需评估肝/肾功能不全对 ADC 或总抗体暴露量的影响。例如，  
227 ADC 中抗体或者抗体片段通过肾脏途径消除，或在肝功能不  
228 全患者中观察到 ADC 暴露量的改变。

229 应在肝/肾功能不全患者中评估 ADC 和/或其组成部分的  
230 PK 影响，并基于目标人群的药代动力学、安全性和有效性数  
231 据，对肝/肾功能不全患者的给药剂量进行合理建议，必要时  
232 进行调整，否则应提供合理理由。肝/肾功能不全患者的 PK  
233 研究设计可考虑嵌合研究、独立研究等方式。

#### 234 (1) 关键临床研究中的嵌合研究

235 如果关键临床研究中纳入一定比例的肝/肾功能不全患  
236 者，同时获得了这些患者的药代动力学数据与安全性和有效

237 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  
238 游离载荷、药理学活性代谢物(如有)/或总抗体的影响。采  
239 用此种方式时应注意:

240 1) 在非临床和早期临床研究中获得了游离载荷和药理  
241 学活性代谢物的足够吸收、分布、代谢和排泄等信息, 经充  
242 分风险评估后, 可考虑关键研究中纳入不同程度的肝/肾功能  
243 不全患者。

244 2) 在关键临床研究期间应合理设计, 采集充分的药代动  
245 力学研究样品, 以尽可能准确估计肝/肾功能不全对游离载荷、  
246 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  
247 的更多建议, 可参考《群体药代动力学研究技术指导原则》  
248 等相关指导原则。

249 3) 在肝/肾功能不全患者中获得充分的安全性和有效性  
250 信息, 以合理评估暴露量变化导致的影响及其影响程度。应  
251 注意, 关键临床研究中是否能够纳入肝/肾功能不全受试者及  
252 其样本量等相关要求, 应基于药物具体情况进行考虑, 并建  
253 议与监管机构进行沟通 and 讨论。

## 254 (2) 肝/肾功能不全患者独立研究

255 还可以针对肝/肾功能不全的特殊人群开展独立研究(例  
256 如, 药代动力学研究等), 为相关特殊人群的给药建议提供依  
257 据, 具体研究可参考相关指导原则。考虑 ADC 的特性, 在开

258 展和设计此类研究时应注意:

259 1) 基于 ADC 和/或游离载荷的药代动力学特征, 分析其  
260 系统暴露可能发生的潜在变化, 如果游离载荷系统暴露量的  
261 变化具有临床意义, 应开展必要的独立研究。

262 2) 考虑 ADC 及游离载荷的剂量/暴露-有效性/安全性关  
263 系, 评估 ADC 和/或游离载荷的系统暴露变化的预期临床意  
264 义。

265 3) 如在安全有效性研究中观察到暴露量的变化提示与  
266 安全性风险相关, 尤其是在纳入的肝/肾功能不全患者中具有  
267 上述特征, 应考虑开展独立研究。

## 268 2. 药物基因组学

269 应结合 ADC 的药代动力学特征、游离载荷的系统暴露  
270 量以及抗体在 ADC 作用机制中发挥的作用, 考虑基因分型  
271 信息对 ADC 暴露或反应的影响, 如: (1) 基因多态性以及抗  
272 体靶点的表达程度会影响患者对 ADC 的响应。(2) 相关代  
273 谢酶和转运蛋白的功能性基因多态性可影响游离载荷的清  
274 除率, 如细胞色素 P450 2D6、乳腺癌耐药蛋白。(3) 抗体介  
275 导的细胞毒性 (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity,  
276 ADCC) 可能是 ADC 作用机制中的一个重要贡献性因素, Fc-  
277  $\gamma$  受体 (Fc $\gamma$ Rs) 的功能性基因多态性 (Functional genetic  
278 variants) 可能影响 IgG 分子与 Fc $\gamma$ Rs 的结合, 导致 ADCC 改  
279 变, 从而影响有效性。

### 280 3.药物相互作用

281 在临床应用中 ADC 可能会与多种药物同时使用，从而  
282 发生 DDI 风险，导致严重不良反应的发生或改变治疗效果。  
283 因此有必要对其发生 DDI 的可能性、严重性及其影响程度进  
284 行科学评估，依据评估结果调整给药方案，并在说明书中对  
285 临床用药作出建议。评估与 ADC 相关的药物相互作用需要  
286 同时考虑 ADC 抗体部分和载荷部分。

#### 287 (1) 载荷的 DDI 风险考虑

288 一般载荷在外周血液循环中的暴露量很低，作为促变药  
289 引起其他药物产生 DDI 的风险较小；但是载荷安全窗口窄，  
290 作为 DDI 目标药的风险仍然存在，与酶抑制剂合用时，外周  
291 血药浓度升高可能会引发安全性问题，需要考虑临床 DDI 研  
292 究。

293 基于体外 DDI 研究获得的载荷及其药理学活性代谢物  
294 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  
295 可能的贡献，建议考虑将游离载荷作为底物进行体内 DDI 研  
296 究。尽管游离载荷的全身暴露可能相对较低，仍建议对游离  
297 载荷的暴露量进行表征，并评估其作为抑制剂和诱导剂底物  
298 的 DDI 风险。

#### 299 (2) 抗体或抗体片段的 DDI 风险考虑

300 一般而言，抗体类药物发生 DDI 的可能性较低。然而，

301 在某些情况下，需要评估抗体的 DDI 风险。如某些治疗性蛋  
302 白药物（例如促炎细胞因子或细胞因子调节剂）可以不同程  
303 度地影响特定 CYP 酶和/或药物转运蛋白的表达和稳定性。  
304 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  
305 抗体或 ADC 的消除（例如免疫抑制剂甲氨蝶呤可以改变合  
306 用单抗药物的消除）。应视具体情况评估是否需要开展药物  
307 相互作用研究。

### 308 （3）对于联合用药的 DDI 风险考虑

309 为了获得更佳的有效性和降低耐药性，联合治疗已成为  
310 抗肿瘤治疗的重要策略和研发方向。在这种情况下，建议对  
311 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  
312 体表达或结合的影响，以及对人体生理过程以及 PK 特征的  
313 影响。联用药物存在以下情况时，应考虑评估 DDI: ①与 ADC  
314 具有相同药效靶点；②可阻断或干扰含有人 IgG Fc 功能区的  
315 ADC 与 FcRn 结合；③ADC 的 PK 受到免疫原性影响，且联  
316 用药物为免疫调节剂。

### 317 （4）DDI 研究策略

318 开展体内 DDI 研究，制定 DDI 风险防控策略，应基于  
319 早期体外 DDI 的表征结果，并考虑目标适应症人群的临床合  
320 并用药情况。

321 ADC 开发计划中应首先开展体外药物相互作用研究，考

322 察游离载荷和 ADC 的相关组成部分，是否为 CYP 酶和转运  
323 蛋白抑制剂、诱导剂及其底物，进行体外 DDI 风险评估。体  
324 内 DDI 研究可通过开展独立的临床研究进行评估，也可在大  
325 型临床研究中进行前瞻性设计或嵌套研究以获得足够的体  
326 内 DDI 信息。

327 此外，还可以基于体外试验结果和临床药代动力学研究  
328 数据，采用 PBPK 模型模拟潜在的临床 DDI 风险。

### 329 (三) 暴露-效应关系

330 暴露-效应关系是连接给药剂量和药物疗效/安全性指标  
331 的重要内容。PK 量化了剂量和暴露量之间的关系以及个体  
332 间暴露量差异的因素，而暴露-效应关系则进一步量化了药物  
333 暴露量和疗效/安全性指标的关系以及不同亚群体甚至不同  
334 个体在疗效/安全性指标上的差异及其影响因素。结合已有的  
335 非临床和临床研究数据，科学、充分、可靠地描述暴露-效应  
336 (安全性和有效性) 的关系，为后期临床研究中给药策略的  
337 制定提供指导和支持，同时为特殊人群的给药剂量提供建议。

338 除剂量-效应关系分析外，建议开展暴露-效应关系分析  
339 (Exposure-Response, E-R)，以有效支持剂量探索和/或给药  
340 方案的选择和优化。例如，若  $C_{max}$  与主要不良反应之间相关  
341 性明确，可考虑采用降低给药剂量、增加给药频率的给药策  
342 略，降低血药浓度峰值，从而提高安全性和耐受性。可基于

343 非临床及早期临床研究阶段获得的生物标志物等药效学、受  
344 体占有率以及安全性/有效性等数据进行 E-R 关系分析,非临  
345 床阶段的研究结果也可为阐明上述关系提供支持 and 依据。

346 建议对 ADC 及其组成部分的安全性和有效性进行 E-R  
347 分析,以支持其剂量选择、剂量优化和剂量调整。此外,ADC  
348 的 DAR 值也可能是 E-R 关系分析中的一个重要因素。随着  
349 对药物理解的深入,基于前期研究基础,在后期临床开发中,  
350 可以重点选择合理的因素进行 E-R 分析,此种情况下,应对  
351 不使用某些因素进行 E-R 分析阐述依据。例如,若有效载荷  
352 或药理学活性代谢物的全身暴露较低且无临床相关性,则有  
353 效载荷或药理学活性代谢物的全身暴露可不作为 E-R 分析的  
354 目标因素;若抗体没有药理学活性和/或总抗体浓度与 ADC  
355 的浓度高度相关,则抗体和/或总抗体可不作为 E-R 分析中的  
356 目标因素等。如选择其它指标进行 E-R 分析,应提供充分依  
357 据。

358 此外,如果已知抗体靶标的脱落具有临床意义,则应使  
359 用未与脱落靶标结合的 ADC 和/或总抗体进行 E-R 分析。分  
360 析时还应考虑:循环中与和未与脱落靶标结合 ADC 的相对  
361 浓度,与和未与脱落靶标结合 ADC 浓度之间的相关性,以  
362 及与脱落靶标结合 ADC 的药理活性等。

363 经验模型在 ADC 的 E-R 关系分析应用广泛。基于载荷

364 类型和临床相关的毒性类型，尤其当限制性毒性数据为连续  
365 变量时，建议建立机制性/半机制性的 PK/PD 模型，通过模  
366 拟不同给药频率的效应，优化给药间隔。

#### 367 (四) QT/QTc 间期延长研究

368 ADC 的抗体部分与离子通道直接发生相互作用的可能  
369 性较低，通常无需对抗体部分进行 QT/QTc 间期延长研究，  
370 除非机制方面或非临床/临床研究数据提示有潜在的致心律  
371 失常风险。因此，QT/QTc 间期延长研究应重点关注游离载  
372 荷、连接子和药理学相关的代谢物，并且采用与小分子药物  
373 类似的方法表征 QT 延长风险。

374 QT/QTc 间期延长研究应参照 ICH 《E14: 非抗心律失常  
375 药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评  
376 价》、ICH E14 和 S7B QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作  
377 用的临床和非临床评价问答、ICH E14 (R3) 非抗心律失常  
378 药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价  
379 问答，以及相关指导原则。应充分证明 QT/QTc 间期延长风  
380 险评估及研究计划的合理性，必要时与监管机构沟通。

#### 381 (五) 免疫原性

382 ADC 的免疫原性可能导致具有临床意义的 PK 和/或 PD 特  
383 征变化、有效性降低，甚至发生严重的安全性事件。ADC 的  
384 免疫原性可能与 ADC 中的各组成部分有关，如抗体/抗体片段、

385 连接子、载荷，其中应重点关注ADC不同于抗体的免疫原性  
386 反应。某些情况下可能需要开发多种ADA方法，考察表位/结  
387 构域免疫原性对PK、安全性、有效性的影响。

388 结合 ADC 的结构特点以及非临床研究中的免疫原性研  
389 究结果，对 ADC 免疫原性进行全面分析和全生命周期管理。

390 在临床阶段，建议从早期临床研究，如首次人体试验，即开  
391 始关注并评价免疫原性。由于 ADC 给药后在体内产生抗药  
392 抗体（ADA）和/或中和抗体（Nab）需要一定时间，所以免  
393 疫原性的样本采集及监测时长应符合 ADC 特点。虽然目前  
394 的 ADC 大多使用人源或人源化的单抗，但与单抗相比，其  
395 结构复杂性仍可能会增加其免疫原性风险。如果大的 ADC-  
396 ADA 免疫复合物被非靶向免疫细胞摄取而导致细胞死亡，则  
397 会导致潜在的安全风险。

398 应基于免疫原性结果与 ADC 的 PK、PD、安全性和有效  
399 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  
400 性阳性且治疗过程中增强的 ADA 的影响。

## 401 （六）生物分析

402 ADC的偶联结构特性导致其体内过程多样以及可能发  
403 生时间/过程依赖性变化。因此，生物分析方法具有一定的复  
404 杂性，应对ADC及其组成部分进行检测。稳健的生物样品分  
405 析方法是支持ADC的开发的重要基础。在进行药代动力学样

406 品生物分析前，需要根据ADC的组成、理化特性、体内代谢  
407 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  
408 立合适的生物分析方法，并完成相应的方法学验证。游离载  
409 荷的生物分析测定方法应足够灵敏，以检测可能具有临床意  
410 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  
411 应符合ICH《M10: 生物分析方法验证及样品分析》相关要求。

412 建议从首次人体研究开始至临床研发后期，均应检测  
413 ADC、各组成部分及其在体循环中可测定的药理学活性代谢  
414 物，以便开展暴露-效应关系的分析。在已充分获得ADC及其  
415 组成部分以下信息的情况下，后期临床研究中可以对ADC某  
416 个或某几个组成部分减少或不予检测：①早期临床试验的药  
417 代动力学特征已充分表征总抗体和ADC浓度之间的相关性、  
418 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  
419 学、PK或安全性数据可充分阐述ADC的作用机制、非偶联抗  
420 体的药理学活性、代谢物的药理学活性等。③已获得了ADC  
421 组成部分对安全性和/或有效性贡献的初步暴露-效应数据。

422 若游离载荷浓度较低，无法通过具有足够灵敏度的分析  
423 方法实现有效测定，可考虑不对游离载荷定量检测。如果  
424 ADC的抗体仅用于充当载体递送游离载荷，并且总抗体浓度  
425 与ADC浓度基本一致且高度相关，则可能考虑不对总抗体进  
426 行定量检测。抗体靶标脱落至体循环中具有临床意义时，则  
427 开发的生物分析方法应能区分未靶标结合的ADC（即，游离

428 ADC) 和靶标结合ADC。

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

432 1.对于肝/肾功能不全研究, 应检测ADC、游离载荷和药  
433 理学活性代谢物。如果机制相关, 还应检测总抗体。

434 2.对于QTc评估, 通常仅需检测游离载荷和药理学活性  
435 代谢物。

436 3.对于DDI研究, 如果使用足够灵敏的生物分析方法可  
437 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  
438 性代谢物。但是, 如果抗体预期以抑制剂、诱导剂或底物的  
439 形式参与DDI, 也建议在相关研究中检测ADC或总抗体。

440 4.对于药代动力学可比性研究(例如, 对于生产工艺变  
441 更、处方变更前后产品), 应检测ADC及其组成部分的浓度。

#### 442 四、其它考虑

443 近年来, 随着生物制药研发技术的不断进步, ADC得到  
444 了快速发展。目前 ADC的靶点和适应症不断扩大。新类型  
445 的ADC研发不断出现, 与目前已有的ADC一样, 新类型的  
446 ADC结构中的各个组成部分以及偶联方式、DAR值等都可  
447 能会影响到药物的安全性和有效性。应基于其结构特点、作

448 用机制、作用人群等因素开展临床药理学研究，阐明药物安  
449 全耐受性，充分探索安全性和有效性的 E-R 关系及其关键影  
450 响因素，为目标适应症人群/亚人群、用法用量的优化等提供  
451 依据，并支持后续研究决策、风险获益评估和注册申报。

## 452 五、参考文献

453 1.国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物非  
454 临床研究技术指导原则，2023.9。

455 2.国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物临  
456 床临床研究技术指导原则，2023.4。

457 3.国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物药  
458 学研究与评价技术指导原则，2023.4。

459 4.国家药品监督管理局药品审评中心，药物免疫原性研  
460 究技术指导原则，2021.3。

461 5.国际人用药品注册技术协调会指导原则，M10: 生物分  
462 析方法验证及样品分析，2023.7。

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

465 7. 国家药品监督管理局药品审评中心，化学药创新药临  
466 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，  
467 2021.12。

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

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

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

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

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

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

## 481 附录：术语

482 本指南中使用了以下术语：

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

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

488 非偶联抗体: 不与任何载荷偶联的抗体, 即 DAR 为 0 的  
489 抗体。

490 总抗体: 非偶联与偶联抗体 (ADC 中抗体) 的总和。

491 连接子 (Linker): 抗体与载荷之间的化学连接分子。

492 游离载荷: 未与抗体偶联的小分子药物。

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

495 药理学活性代谢物: 与有效性及安全性有关的非偶联载  
496 荷的代谢物。

497 抗药抗体 (Anti-Drug Antibody, ADA): 一般是指免疫  
498 原性指免疫系统,对进入人体的药物产生的免疫应答,可以改  
499 变单抗药物的药代动力学、药效学、安全性和有效性,并可  
500 能引起额外副反应。

501 中和抗体 (Neutralizing Antibody, Nab): 指能够干扰药  
502 物与其靶点相互作用的抗药抗体。

503 剂量限制性毒性 (Dose-limiting Toxicity, DLT): 定义为  
504 不可归因于疾病或正在研究的疾病相关过程的毒性, 并且可  
505 能与服用研究药物有关。

506 最大耐受剂量 (Maximum tolerated dose, MTD): 毒性/  
507 耐受性试验中未产生不可接受毒性的最高的剂量。