

抗肿瘤抗体偶联药物临床研究技术指导原则  
(征求意见稿)

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

## 目录

一、背景 .....	3
二、以临床需求为导向，合理设计 ADC .....	4
1、靶抗原.....	5
2、抗体.....	6
3、连接子.....	7
4、有效载荷.....	7
5、偶联方式.....	8
三、临床研发中的关注要点 .....	8
1、同一靶抗原不同药物间疗效的差异.....	8
2、同一药物针对不同靶抗原表达状态疗效的差异 .....	9
3、最佳给药方案的探索 .....	10
4、关注脱靶的安全性风险 .....	11
5、联合治疗.....	13
四、总结 .....	13
参考文献 .....	14

## 19 一、背景

20 细胞毒性化疗药物作为经典的抗肿瘤治疗选择，目前仍然是  
21 临床治疗大多数肿瘤时的常用药物。化疗药物能够强力抑杀快速  
22 增殖的肿瘤细胞，但也会误伤正常自然增殖的人体正常细胞（如  
23 骨髓细胞、消化道黏膜和毛囊等），有关不良反应常常限制其临  
24 床应用。随着人类基因组学和对肿瘤发生发展机制研究的不断深  
25 入，精准医学和个体化治疗的理念已深入人心并且在临床实践中  
26 得以成功验证。在此背景下，传统抗肿瘤药物的个性化治疗策略  
27 有待进一步研究和优化。

28 抗体偶联药物(Antibody-Drug Conjugates, ADC) 由靶向特  
29 异性抗原的抗体药物与有效载荷（如小分子细胞毒药物）通过连  
30 接子偶联而成，兼具传统小分子细胞毒药物的强大杀伤效应和抗  
31 体药物的肿瘤靶向性<sup>[1]</sup>。开发 ADC 药物的主要目标是通过将有  
32 效载荷靶向递送到特定部位，以实现有效载荷的全身暴露相对较  
33 低，有效地提高抗肿瘤治疗的获益风险比。

34 近年来，生物制药技术不断进步，推动 ADC 药物进入了高  
35 速发展阶段，尤其在肿瘤治疗领域，ADC 药物研发热度持续增  
36 长。随着 ADC 药物的靶点和适应症的不断扩大，ADC 药物正在  
37 引领一个新的靶向治疗新时代。

38 由于 ADC 药物在选取靶抗原、有效载荷、连接子以及偶联  
39 方式等方面各有不同，使其结构上存在多样性和复杂性；同时，  
40 ADC 药物并不简单地等同于抗体药物和有效载荷的联合，在临

41 床研发中存在诸多挑战，包括药代动力学的复杂性、肿瘤靶向和  
42 有效载荷释放不足以及耐药性等。本指导原则旨在对 ADC 类抗  
43 肿瘤药物的临床研发中需要关注的问题提出建议。

44 本指导原则适用于 ADC 类抗肿瘤药物。本指导原则仅代表  
45 药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发  
46 展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原  
47 则设计和实施临床试验时，请同时参考药物临床试验质量管理规  
48 范（Good Clinical Practice, GCP）、国际人用药品注册技术协调  
49 会（International Council for Harmonisation of Technical  
50 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国  
51 内已发布的相关指导原则。

## 52 二、以临床需求为导向，合理设计 ADC

53 ADC 药物主要由三个部分组成：负责选择性识别肿瘤  
54 细胞表面抗原的抗体，有效载荷（payload，如：负责杀死肿  
55 瘤细胞的小分子细胞毒药物），以及连接抗体与有效载荷的连  
56 接子（linker）。ADC 药物依靠抗体对肿瘤细胞相关抗原的特  
57 异性和靶向性而到达肿瘤细胞，并且通过内吞作用进入该  
58 细胞，连接子在细胞内受到低 PH 值或溶酶体酶促反应等  
59 作用下断裂，释放出有效载荷，从而导致肿瘤细胞死亡。

60 ADC 药物的研发，应该本着以临床价值为导向<sup>[2]</sup>的原  
61 则，以解决临床需求为目标，积极开展作用机制研究，并  
62 以此为基础有针对性地精心设计 ADC，使其获益大于风险。

63 ADC 药物的研发立题在于克服有效载荷的限制性毒性、扩大治  
64 疗窗、提高抗肿瘤疗效。因此，理想的 ADC 药物在血液循  
65 环中应保持稳定性和完整性，精准地到达治疗目标，并最  
66 终在目标（肿瘤细胞）内释放有效载荷。

67 ADC 药物不同的结构特点可能导致其体内的代谢过  
68 程、发挥作用及其机制等特点各异，从而呈现不同的临床  
69 获益风险特征。由于 ADC 的构成因素复杂，当选择不同的  
70 靶抗原和抗体、不同作用和机制的有效载荷、不同的连接  
71 子及其偶联方式等，对其生物学效应都可能产生明显的影  
72 响。因此，鼓励研发人员开展相关的机制研究，深入探索  
73 ADC 药物的设计特点。ADC 药物的开发需要关注并综合考  
74 虑以下要素<sup>[3-5]</sup>：

## 75 1、靶抗原

76 与传统的细胞毒性化疗药物不同，ADC 药物通过靶向  
77 具有足量抗原表达的肿瘤细胞来递呈有效载荷，以达到扩  
78 大治疗窗的目的。

79 选择靶抗原时，在获得充分的基础研究信息，并明晰  
80 临床病理机制的基础上，精心寻找和选择靶抗原。目前，  
81 ADC 药物的靶抗原的选择已逐渐从传统的肿瘤细胞抗原  
82 扩展到肿瘤微环境中的靶抗原，例如基质和脉管系统等，  
83 可以作为 ADC 药物未来开发的有价值的靶抗原。

84 同时，为了提高靶向的精准性，在选择靶抗原时，通

85 常选择仅在肿瘤细胞中表达或仅在肿瘤细胞中高表达，而  
86 在正常组织中不表达或很少表达的抗原，或者至少限定在  
87 某些特定的组织中。选择的靶抗原应该有胞外域且为非分  
88 泌的，即靶抗原应该在肿瘤细胞表面表达，且在体循环中  
89 没有游离的靶抗原，从而避免由于循环中存在分泌的游离  
90 抗原致 ADC 结合到肿瘤部位之外的地方，从而导致 ADC  
91 靶向性降低，引发安全性问题。ADC 药物上相应的抗体部  
92 分与目标抗原结合后应该被有效内化，从而实现向细胞内  
93 精准递送有效载荷。

94 此外，选择靶抗原不仅需要关注疗效因素，同时也需  
95 要关注靶向及脱靶的安全性风险。

## 96 2、抗体

97 靶向抗原的抗体对于 ADC 的特异性结合至关重要。理  
98 想的抗体应与靶抗原的结合具有高度特异性、高亲和力，  
99 还应可以促进有效的内化，在体内表现出低免疫原性并且  
100 保持一定时长的药物半衰期，同时也需关注抗体本身是否  
101 具有一定的抗肿瘤活性。此外，需要关注的是，较高的亲  
102 和力会导致更快的内化，但同时也可能降低抗体对某些实  
103 体瘤的渗透；同时抗体的分子量大小也会影响肿瘤穿透效  
104 率。因此，需要根据拟开发肿瘤的细胞结构特点，在靶细  
105 胞的快速结合和内化效率的平衡中，选择与抗原表位亲和  
106 力恰当、分子量大小适当的抗体。

### 3、连接子

107

108 连接子作为将抗体与细胞毒性药物连接起来的桥梁，  
109 对于 ADC 的稳定性、有效载荷释放曲线有着显著的影响，  
110 从而影响药物疗效和安全性。目前，通常可将连接子的类  
111 型分为可裂解型和不可裂解型。对于可裂解型的连接子，  
112 需关注其是否足以识别循环系统和肿瘤细胞之间的环境差  
113 异，从而准确地释放游离的细胞毒药物。对于不可裂解型  
114 连接子，其最大优势在于可以降低脱靶毒性，但因其产生  
115 的游离有效载荷是亲水的且具有更低的膜渗透性，相应较  
116 难发挥有效载荷的旁观者效应。理想的连接子能够与抗体  
117 有最佳结合位点，不诱导 ADC 聚集，生理环境中保持稳  
118 定不易断链，到达肿瘤细胞中后有效释放。不同类型的连  
119 接子各有优势，在设计 ADC 药物时可以根据需求进行选  
120 择。

### 4、有效载荷

121

122 有效载荷是在 ADC 内化到肿瘤细胞后发挥作用的小  
123 分子药物，目前最常使用的是小分子细胞毒药物。有效载荷  
124 是决定 ADC 药物杀伤力大小的关键因素，通常 ADC 在设  
125 计时，宜选择毒性效价高、生理条件下稳定、潜在药物相  
126 互作用（DDI）小、且可发挥旁观者效应的疏水性小分子药  
127 物。

## 5、偶联方式

有效载荷与抗体的偶联方式也是构建 ADC 的重要因素。偶联方式将影响药物-抗体比 (drug-antibody ratio, DAR), 以及 DAR 的分布特征。在选择偶联方式时, 通常需要兼顾考虑偶联方式的稳定性和 DAR 值的均一性; 同时, 还需要关注偶联位点是否会对 ADC 抗体与目标抗原的结合、ADC 的 PK 和其他特征产生影响。

### 三、临床研发中的关注要点

ADC 类药物在遵循一般药物研发原则及规律的基础上, 当前建议关注以下要点, 以期提高研发成功率:

#### 1、同一靶抗原不同药物间疗效的差异

基于作用机制, ADC 药物的人群选择策略主要集中在肿瘤细胞上靶抗原表达方面, 但针对同一靶抗原不同 ADC 药物在不同瘤种中的疗效各异。其原因可能为: ①由于 ADC 药物结构和作用机制的复杂性, 其疗效与抗体、连接子和毒素成分及其与肿瘤及微环境间的相互作用有密切关系, 造成了针对同一靶抗原的不同药物在各瘤种中的疗效迥异; ②在不同的肿瘤组织学类型中, 存在靶抗原的异质性、潜在肿瘤基因组的复杂性等差异, 均会影响 ADC 药物的递送以及抗肿瘤活性。以人表皮生长因子受体 2 (human epithelial growth factor receptor-2, HER2) 为靶抗原的 ADC 药物为



149 例，理论上其对 HER2 过表达/突变的肿瘤均有效，包括乳  
150 腺癌、胃癌、尿路上皮癌、结直肠癌和非小细胞肺癌等，但  
151 已有研究数据表明，针对 HER2 靶抗原的不同 ADC 药物，  
152 因为连接子、有效载荷及偶联方式的不同，可能呈现不完  
153 全相同的 PK、PD、有效性和安全性特征：如某一药物治疗  
154 HER2 阳性乳腺癌有效，但在 HER2 阳性胃癌患者中并未  
155 取得明显的临床获益；而另一药物在 HER2 阳性的乳腺癌  
156 患者和胃癌患者中均有效。

157 对于 ADC 药物来说，需要根据研发目的、临床前研究  
158 和早期临床试验的数据等，选择恰当的目标适应症。因此，  
159 建议在早期研究中充分探索在不同瘤种中的有效性数据，  
160 可采用多重扩展队列试验设计，同时入组多个不同瘤种的  
161 队列，比较广泛地探索其有效性、安全性和给药方案的合  
162 理性，为后续确定目标适应症提供充分依据。

## 163 2、同一药物针对不同靶抗原表达状态疗效的差异

164 由于 ADC 的抗体主要发挥靶向定位作用，把有效载荷精准  
165 地带至目标细胞内杀死肿瘤细胞，在这一过程中，有些药物还可  
166 产生旁观者效应 (bystander effect)，因此 ADC 可能不仅对靶抗  
167 原高表达肿瘤有效，对靶抗原中、低表达的肿瘤细胞是否具有抗  
168 肿瘤活性，也值得进一步探索。以目前进行的 ADC 药物临床试  
169 验的研究数据来看，某些 ADC 药物对于靶抗原中低表达的肿瘤  
170 也具有一定的抗肿瘤活性，如已有靶向 HER2 抗原的 ADC 药物

171 在临床试验中证实其对于 HER2 低表达的肿瘤也具有明确的疗  
172 效。

173 因此，采取何种富集人群的临床开发策略对 ADC 药物的研  
174 发上市十分重要，鼓励研发人员在早期临床试验阶段就开展较为  
175 广泛深入的生物标志物探索研究，根据 ADC 的靶点特点探索预  
176 测性生物标志物、预后性生物标志物、药效学生物标志物等，根  
177 据生物标志物的不同特点，早期探索时灵活考虑用于患者筛选还  
178 是回顾性分析，积累数据考虑后续如何开发，为精准定位获益人  
179 群提供支持。同时，在研究中关注有效载荷的作用机制相关的生  
180 物标志物，也可能用于筛选最佳获益患者，并且通过观察低剂量  
181 水平给药的反应，扩大部分人群的治疗指数。

### 182 3、最佳给药方案的探索

183 合理的给药策略是影响 ADC 药物获益风险特征的关键因素。  
184 基于 ADC 药物的结构特征和作用特点，有效载荷毒性是主  
185 要的剂量限制因素，有效载荷系统暴露量相对较小程度的增加就  
186 有可能导致显著的不良反应。最佳给药策略的选择需综合考虑抗  
187 体和有效载荷之间的 PK、PD 差异，因此，在早期研究阶段全面  
188 了解 ADC 药物及其组成部分的 PK 和 PD，以及尽可能探索其与  
189 安全性和有效性结果之间的关系非常重要<sup>[6]</sup>，从而及时合理调整  
190 给药方案。例如，对由于血清峰浓度过高引起主要毒性的 ADC，  
191 可以采用有效低剂量的分次给药策略，降低血清峰值浓度，从而  
192 提高安全性和耐受性。

193 ADC 药物与细胞毒性药物和单克隆抗体相比，在体内的分  
194 布、代谢、和清除过程具有其自身特点。ADC 药物 PK 研究通  
195 常包括对偶联抗体、总抗体（偶联抗体和裸抗体）、非结合的小  
196 分子化合物及其活性代谢物（如果有）进行研究。为获得较充  
197 分的 PK、安全性和有效性数据以支持最佳推荐剂量和给药  
198 方案的确定，建议早期扩展研究可在安全剂量范围内选择  
199 多个候选给药方案进行剂量扩展探索研究，同时可充分借  
200 助模型模拟等方法，并结合同类靶点药物相关临床试验数  
201 据综合评估。

#### 202 4、关注脱靶的安全性风险

203 在 ADC 药物临床研发中，其安全性管理至关重要。对  
204 于 ADC 药物来说，抗体的特异性、连接子的稳定性、有效  
205 载荷的性质等因素都可能影响药物的安全性，使其具有单  
206 纯有效载荷不同的毒性特征。与靶向相关的安全性风险相  
207 比，脱靶相关的不良反应在多数情况下可能是 ADC 不良反  
208 应的主要因素<sup>[7]</sup>。

209 导致脱靶毒性的原因，可能包括：a、有效载荷释放到  
210 血液循环中（例如：由于连接子不稳定或细胞外蛋白酶使  
211 得载荷在细胞外释放）；b、非特异性内吞机制（例如巨胞  
212 饮作用和微胞饮作用）及受体依赖的内吞机制，能内化整  
213 个 ADC 或游离载荷；c、旁观者效应等。

214 同时，脱靶毒性与载荷所属类型或作用机制并不一定

215 有特异的关联，如一甲基澳瑞他汀 F (MMAF) 和一甲基澳  
216 瑞他汀 E (MMAE) 都属于微管蛋白抑制剂，但是 MMAF  
217 眼毒性常见，而 MMAE 眼毒性发生率并不高，但贫血、中  
218 性粒细胞减少等发生率较高。

219 上述原因导致在具有相同靶抗原或有效载荷的情况下，  
220 不同的 ADC 类药物可能呈现出不同的安全性特征，因此，  
221 在具有相同靶点、相似有效载荷、相似作用机制的 ADC 药  
222 物研发过程中，可相互参考的安全性风险特征和研发经验  
223 有限。在临床研发阶段，应该加强对于 ADC 药物安全性的  
224 监测和相关数据收集，充分揭示其安全性特征。对于独特  
225 的安全性特征，建议积极探索发生机制，如果无法在人体  
226 内完成研究和分析的，可进行非临床方面的探索。加强对  
227 安全性风险的分析 and 识别；加强研发全程的风险监测和控  
228 制，积极探索优化管理模式及有效治疗措施，保障受试者  
229 安全<sup>[8]</sup>。

230 同时，还需要关注有效载荷的代谢和细胞内作用途径  
231 也可能存在种族间的差异，从而产生安全性差异。因此对  
232 于全球同步开发的 ADC 药物，鼓励在临床早期即入组适当  
233 比例的中国受试者，充分表征在中国人群中的 PK 和 PD 特  
234 征、安全性和耐受性，为关键研究中中国人群给药剂量的  
235 选择、安全性风险的管理提供合理的依据。

## 236 5、联合治疗

237 为了获得更佳疗效和克服耐药性，联合治疗也已成为抗肿瘤  
238 药物的重要研究方向。合理的联合治疗策略可有效的增加 ADC  
239 药物的抗肿瘤活性。目前 ADC 类药物可能的联合增效机制包括  
240 如下：①促进抗肿瘤免疫：ADC 药物可诱导免疫原性细胞死亡，  
241 改变肿瘤组织的免疫微环境，当与免疫治疗联合使用，可以发挥  
242 协同抗肿瘤活性，这很大程度上取决于有效载荷的特性。②增加  
243 ADC 向肿瘤组织的输送：例如靶向 VEGF 信号通路的药物，可  
244 能通过促进肿瘤血管正常化来改善 ADC 向肿瘤组织的输送。③  
245 联合后增强有效载荷活动和/或合成的杀伤力。④调节抗体靶蛋  
246 白表达：增加肿瘤细胞表面靶抗原表达的药物可能会促进抗体抗  
247 原结合。另外，增强抗原转换或降解的药物可能会促进 ADC 药  
248 物的摄取和有效载荷的切割和释放等。鼓励申请人参考 NMPA 发  
249 布的《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指导原则》<sup>[9]</sup>，进行 ADC  
250 药物的联合探索研究，关注药物相互作用、联合是否增效以及是  
251 否会增加安全性风险，若联合治疗导致某一 AE 的增加，需进行  
252 相关机制的研究。

## 253 四、总结

254 随着科学技术的进步，后续将不断有新的 ADC 产品被开发  
255 运用到临床试验中，比如双表位或双靶点 ADC、使用两种不同  
256 的有效载荷组合等。但可预期的是，与目前已有 ADC 药物一样，

257 其每一个组成部分都可能会直接影响产品的安全性和有效性。因  
258 此在 ADC 药物临床研发过程中，除了必须遵循抗肿瘤药物的一  
259 般研发规律，还应该注重以临床需求为出发点，结合分子结构和  
260 机制特征，关注临床研发要点，深入探索分析自身临床优势，合  
261 理制定开发策略。

262

## 263 参考文献

- 264 [1] Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy.  
265 Lancet Oncol. 2016,17(6) : e254-e262.
- 266 [2] 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临  
267 床研发指导原则》的通告（2021年第46号）。  
268 [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e)  
269 [ab2f538e](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e).
- 270 [3] Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for  
271 targeted cancer therapy. Signal Transduct Target Ther. 2022 , 7(1):93.
- 272 [4] Hafeez U, Parakh S, Gan HK, et al. Antibody-Drug Conjugates for Cancer  
273 Therapy. Molecules. 2020 , 25(20):4764.
- 274 [5] Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer. Lancet. 2019 ,  
275 394(10200):793-804.
- 276 [6] FDA: Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates  
277 Guidance for Industry.  
278 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-guidance-industry)  
279 [documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-guidance-industry)  
280 [guidance-industry](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-guidance-industry)
- 281 [7] Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug  
282 conjugates for cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2021 ,18(6):327-344.
- 283 [8] 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会等，抗体药物偶联物治

284 疗恶性肿瘤临床应用专家共识（2020版）.中华肿瘤杂  
285 志,2021,43(1):1-14.  
286 [9] 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药联合治疗临床试验技术指  
287 导原则》的通告（2020年第55号）.  
288 [https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e81](https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e819c219775bd81850&rddt=1)  
289 [9c219775bd81850&rddt=1](https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=70c43f6aac23f2e819c219775bd81850&rddt=1)