抗体偶联药物非临床研究技术指导原则

（征求意见稿）

2022年7月

**目 录**

[一、前言 3](#_Toc107823865)

[二、基本原则 3](#_Toc107823866)

[三、非临床研究 4](#_Toc107823867)

[（一）药理学 4](#_Toc107823868)

[（二）安全药理学 5](#_Toc107823869)

[（三）药代动力学 5](#_Toc107823870)

[（四）毒理学 6](#_Toc107823871)

[1、一般毒理学 7](#_Toc107823872)

[2、遗传毒性 9](#_Toc107823873)

[3、生殖毒性 9](#_Toc107823874)

[4、致癌性 10](#_Toc107823875)

[5、免疫原性/免疫毒性 10](#_Toc107823876)

[6、光安全性 11](#_Toc107823877)

[7、组织交叉反应 11](#_Toc107823878)

[8、制剂安全性 11](#_Toc107823879)

[9、毒代动力学 12](#_Toc107823880)

[三、支持临床试验和上市的非临床考虑 12](#_Toc107823881)

[1、人体首次用药的起始剂量 12](#_Toc107823882)

[2、支持临床试验和上市的非临床研究 13](#_Toc107823883)

[四、参考文献 14](#_Toc107823884)

**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上的一类生物技术药物，旨在增强药物靶向性和稳定性、减少临床毒副反应、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，抗体通常选用可内吞的抗体，主要作用是靶向性介导抗体依赖性细胞吞噬；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抗体偶联药物，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。本指导原则描述了其他相关指导原则未涵盖的特殊情况。

ADC是生物大分子与化学小分子的结合体，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确证性非临床研究所用受试物应能充分代表临床试验拟用样品；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，药物的次要药效学特征有助于药物毒性风险的评价。

对于ADC，在早期研发中，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活性，可能的靶抗原相关药理作用，以及Fc效应，如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或主要的药理活性代谢物进行作用机制研究。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或药理活性代谢物（参见注释, 下文统称为游离小分子化合物）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，尽管荷载的小分子化合物为已上市药物，仍需要关注由于裂解、切割方式的不同生成新的游离小分子化合物的情况，在这种情况下需按照新化合物所遵循的原则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。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的药代动力学研究内容主要包括：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）的血浆等介质中考察ADC的体外稳定性。

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的ADC （如靶向脑部的ADC），需要进行组织分布研究。通常，可以放射标记小分子化合物对其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。ADC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可能会增加或加重抗体靶结合组织毒性反应。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，药物经过分解代谢以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安全性研究相关种属的选择一般遵循抗体药物相关种属选择的基本原则。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，应关注在所选动物种属中小分子化合物的毒性风险是否充分暴露。如果游离小分子化合物为新化合物或者毒性特征不明确，则至少需要在一个相关动物种属中对其毒性进行单独考察，可以单独开展试验，也可以在ADC的毒性研究中设置单独给药组。若在啮齿和非啮齿两个种属开展了ADC毒性研究，游离小分子化合物毒性的单独考察首选啮齿动物，除非在啮齿动物中没有活性。对于全新的小分子化合物，还应以具体问题具体分析为原则，采用小分子化合物遵循的原则对其相关动物种属进行评估，如有必要，需要采用代谢相关动物种属进一步对小分子化合物毒性进行研究。当游离小分子化合物在人体中有高比例代谢产物，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。当游离的小分子化合物为已上市药物，无需对其毒性进行单独研究。

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，整体ADC的毒性研究可在一种动物种属中进行研究，小分子化合物的毒性研究考虑见上文所述。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各组成部分对最终毒性的贡献。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评价。ADC潜在的遗传毒性来自于游离小分子化合物。应基于ADC的理化性质和体内裂解特征等因素确定具体需对哪些分子开展相关遗传毒性研究。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在上市申请时，通常应至少完成胚胎-胎仔发育毒性试验。

对于生物制品，通常在一种药理相关动物种属中评价生殖毒性。如果抗体与大鼠或兔的靶抗原不结合，那么在大鼠和兔可能不能识别抗原介导的生殖毒性反应。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。

**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产物）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/或其代谢产物浓度。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。

**三、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STD10（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，为了保障受试者的安全，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，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**

通常，支持临床试验的非临床研究设计应适应早期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，非临床毒性研究应至少给药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临床Ⅱ期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，非临床研究期限应支持临床试验计划。

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。应在早期开发、开展首次临床试验前获得上述信息。

ADC的其他研究可遵循ICH M3、ICH S6、ICH S9指导原则中建议的分阶段研究原则。

**注释：**游离小分子化合物是指机体中未与抗体偶联的小分子化合物，其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（如氨基酸）的荷载小分子化合物，其有可能有药理活性，有可能没有药理活性；药理活性代谢物是指具有药理活性的未与抗体偶联的小分子化合物，其可能与上述游离小分子化合物为同一化合物，也可能是游离小分子化合物的活性代谢产物。

**四、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 pharmaceuticalsS6(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 prologation) by human pharmaceuticals. S7B. 2005.