抗体偶联药物的临床药理学考虑

行业指南

指导原则草案

本指导原则仅用于征求意见。

有关本指导原则草案文件的意见和建议应在《*联邦公报*》公布后的 90 日内提交。电子意见请提交至 https://www.regulations.gov。书面意见请提交至美国食品药品监督管理局*卷宗管理处* (HFA-305), 地址：5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有征求意见均应注明《*联邦公报*》所公布的对应备案编号。

有关本指导原则草案的任何疑问，请联系（CDER）临床药理学指南和政策办公室（CDER_OCP_GPT@fda.hhs.gov）或（CBER）交流、推广和发展办公室（800-835-4709 或 240-402-8010）。

美国卫生与公众服务部
美国食品药品监督管理局
药品评价与研究中心（CDER）
生物制品评价与研究中心（CBER）

2022 年 2 月
临床药理学

抗体偶联药物的临床药理学考虑

行业指南

更多信息请参阅：
通讯办公室，药品信息部
药品评价与研究中心
美国食品药品监督管理局
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
电话：855-543-3784 或 301-796-3400；传真：301-431-6353
电子邮件：druginfo@fda.hhs.gov
https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs
和/或
交流、推广和发展办公室
生物制品评价与研究中心
美国食品药品监督管理局
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128
Silver Spring, MD 20993-0002
电话：800-835-4709 或 240-402-8010
电子邮件：ocod@fda.hhs.gov
https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances

美国卫生与公众服务部
美国食品药品监督管理局
药品评价与研究中心（CDER）
生物制品评价与研究中心（CBER）

2022 年 2 月
临床药理学

目录

I. 简介……1
II. 背景……2
A. ADCs……2
B. ADC 用药方案的主要考虑因素……2
III. 临床药理学的考虑……4
A. 生物分析方法……4
B. 剂量和暴露-效应关系……5
C. 内在因素……6
D. QTc 评估……7
E. 免疫原性……8
F. 药物相互作用（DDIs）……8

包含不具约束力的建议

草案——不提供实施

抗体偶联药物的临床药理学考虑[1]

本指导原则草案在定稿后，将代表美国食品药品监督管理局（美国 FDA 或本机构）对这一主题的当前看法。它不赋予任何人权利，且对美国 FDA 或公众也不具有约束力。如适用，您可以使用满足法规和条款要求的替代方法。如需讨论替代方法，请与封面所列负责本指导原则的美国 FDA 工作人员联系。

I. 简介

本指导原则的目的是为了协助企业或其它参与者开发偶联小分子细胞毒药物或有效载荷的抗体偶联药物（Antibody-drug conjugates, ADC）提供建议。具体而言，本指导原则阐述了当前美国 FDA 对 ADC 开发方案的建议和临床药理学考虑，包括生物分析方法、用药方案、剂量和暴露-效应分析、内在因素、QTc 评估、免疫原性和药物相互作用（Drug-drug interactions, DDI）[2]。

本指导原则具体概述了 ADC 开发方案的临床药理学考虑点，并在适当的情况下参考了其它相关指导原则[3]。ADC 须遵守生物制品所有相关法律法规的约束，包括美国《公共健康服务法》（42 U.S.C. 262）第 351 节中所概述的关于产品开发、试验和审批的法律法规。鉴于 ADC 包含小分子药物[4]，适用于 ADC 的指导原则可能并不适用于其它生物制品。值得注意的是，本指导原则不限于任何特定形式的 ADC 开发，而有关特定形式 ADC 的监管要求和开发方案，应向美国 FDA 的审评部门提出相关问题。

除非纳入具体条款，本文件的内容不具有任何法律效力和公众约束力。本文件仅旨在向公众说明法律规定的现行要求。除非引用具体的法规或法定要求，否则包括本指导原则在内的美国 FDA 指导文件均应仅被视为建议。在本机构的指导原则中使用"应该（Should）"一词时，仅表示建议或推荐，而非必须。

---

1 本指导原则由药品评价与研究中心（CDER）临床药理学办公室和美国食品药品监督管理局（美国 FDA）生物制品评价与研究中心（CBER）共同编制。

2 本指导原则为偶联细胞毒性小分子药物或有效载荷的 ADC 提供建议，到目前为止，这类药物的主要适应症为肿瘤。本指导原则中讨论的内容可能并不完全适用于其他类型 ADC 的开发，因此应与美国 FDA 进行讨论。

3 本指导原则将会定期更新。有关指导原则的最新版本，请查阅美国 FDA 指导原则主页 https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents。

4 美国 FDA 认为 ADC 是由生物制品部分与药物部分的组合产品（详见 21 CFR 3.2(e)(1)；70 FR 49848，49857-49858（2005 年 8 月 25 日；2005 年 11 月 23 日生效）。参考行业指导原则《生物类似药开发和 BPCI 法案问答（修订版 1）》（2018 年 12 月）第 Q.II.3 章节中的说明，CDER 认为《公共健康服务法》第 351 条 BLA 的递交方式将适用于 ADC 的申请类型。

II. 背景

A. ADCs

ADC 由小分子药物（也称为有效载荷）和抗体或抗体片段组成，通过化学连接子偶联而成。抗体或抗体片段（将通称为抗体）是针对靶细胞表面所存在的特异性抗原进行选择或设计的，理想的抗原应是所治疗疾病特有的抗原（如肿瘤特异性抗原）。通常，当抗体与目标抗原结合时，ADC 将通过生理机制（如内吞作用）被内化，此时有效载荷将暴露于低 pH 的溶酶体环境或通过溶酶体酶对抗体/连接子的酶解反应而释放出来。释放出的有效载荷在靶细胞（如表达特定抗原的细胞）内发挥作用，同时最大程度地减少对非靶细胞（如不表达特定抗原的细胞）的影响。由于 ADC 的作用机制（Mechanism of action, MOA）是将有效载荷直接递送到特定部位，因此与小分子药物的口服或单药静脉注射方式相比，ADC 有效载荷的全身暴露可能更低。

本指导原则将使用以下术语：

- ADC – 通过化学连接子将至少一个有效载荷分子偶联到抗体或抗体片段（将通称为抗体）（即药物抗体比（Drug to antibody ratio, DAR）≥ 1）；
- 总抗体 – 偶联至少 1 个有效载荷分子和未偶联（未与任何有效载荷分子偶联）的抗体总和；
- 未偶联抗体 – 未偶联任何有效载荷分子的游离抗体（DAR = 0）；
- 未偶联的小分子药物或有效载荷 – 未与抗体偶联的游离小分子药物；
- 化学连接子 – 小分子药物或有效载荷与抗体间的连接化合物；
- ADC 组分 – 包括总抗体和未偶联有效载荷；
- 药理活性代谢产物 – 未偶联的小分子药物或有效载荷经代谢产生的具有药理学活性的代谢产物，用于评估有效性和安全性。另请参考美国 FDA 发布的指导原则《药物代谢产物的安全性试验》（2020 年 3 月）。

B. ADC 用药方案的主要考虑因素

ADC 结合了抗体针对特定靶点的选择性和小分子药物的药效。因此，在选择 ADC 最优的用药策略时，需要谨慎考虑抗体和有效载荷的药代动力学（Pharmacokinetics, PK）和药效学 （Pharmacodynamics, PD）之间的差异。由于有效载荷具有细胞毒性，其全身暴露相对微小的增加就可能导致严重的不良反应。因此，从安全性角度评估，有效载荷的毒性具有剂量限制性。鉴于此类挑战，早期开发时应全面了解 ADC 与各组分的药代动力学、药效学及其安全性和有效性间的关系，对于优化 ADC 用药方案至关重要。此外，非临床研究的结果也有助于对其理解的加深 [5]。

5 请参考美国 FDA 指导原则《S9 抗肿瘤药物非临床评价问答》（2018 年 6 月）。

1. 临床开发阶段的剂量选择

美国 FDA 鼓励 ADC 的首次人体研究采用较为宽泛的剂量范围，并在早期临床研究中（如临床 I 期或 II 期试验中的扩展队列）选择多剂量水平进行评估，以确定 ADC 的安全性和有效性。在选择一项或多项关键临床研究的用药方案时，还应考虑早期研究的总体耐受性。使用这些早期临床研究的数据进行暴露-效应分析，可用于评估 ADC 及其组分的暴露与安全性和/或有效性间的关系，也可用于一项或多项关键临床研究的剂量选择。此外，暴露-效应分析还可用于关键临床研究中为特定受试者人群选择用药方案（例如器官损伤的受试者）。利用其它支持性证据，例如药效学生物标志物和受体占位（Receptor occupancy, RO）/靶点作用（Target engagement, TE）的数据，作为一项或多项关键临床研究和/或特定受试者人群选择用药方案的依据。

2. 内在和外在因素的用药方案考虑

由于 ADC 的不同组分可独立地影响安全性和/或有效性，因此在基于内在和外在因素（如肝肾损伤、药物相互作用）进行剂量调整时将具有一定的挑战性。例如，当调整特定受试者人群的 ADC 剂量，使得与总体人群的某一组分暴露（通常是有效载荷）相匹配时，可能导致 ADC 暴露发生改变，进而影响有效性。然而，在 ADC 的研究方案中应始终评估内在和外在因素对药代动力学、安全性和有效性的影响，为特定受试者人群的用药提供说明。例如，在特定受试者人群中，药代动力学和风险-获益特征相比于总体人群如果没有显著变化，则不建议调整剂量。反之，如果不良事件的严重程度和发生频率比总体人群预期要高，但对于不能影响有效性又不能调整剂量的特定受试者人群，建议应避免用药。

关于剂量调整，建议相关的药代动力学、有效性和安全性数据可从以下研究中获得：

（1）参与剂量递增研究的器官损伤、或联合用药且存在药物相互作用的受试者（例如，与器官功能正常者或未服用存在药物相互作用的受试者相比，他们可作为低剂量组的交错队列）；

（2）纳入安全性和有效性研究的器官损伤、或联合用药且存在药物相互作用的受试者；

（3）进行器官损伤或 DDI 的独立研究。

值得注意的是，基于各类内在或外在因素而被纳入安全性和有效性研究的受试者，应根据有效载荷的吸收、分布、代谢和排泄（Absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME）以及早期研究中 ADC 安全性或有效性特点作为入组依据。此外，虽然 ADC 可能无法进行人体的物质平衡研究（Mass balance

studies），但可以尝试评估或预测有效载荷的人体消除途径，这包括早期临床试验或动物研究中评估有效载荷在尿液和粪便中的排泄代谢物以及有效载荷的体外分析结果。有关内在和外在因素的更多信息，请参阅以下相关章节。

III. 临床药理学的考虑

考虑到 ADC 由抗体、化学连接子和有效载荷组成，评估 ADC 的临床药理学可能比单独评估小分子或大分子更为复杂。

A. 生物分析方法

所有生物分析方法都应参考美国 FDA 发布的指导原则《生物分析方法验证》（2018 年 5 月）进行验证和报告。通常，首次人体研究应先测定 ADC、其它组分和药理活性代谢产物（如有）。在随后的开发中，应测定系统循环中可量化的 ADC、其它组分和药理活性代谢产物，并提供暴露-效应分析，详见第 III.B 节“剂量和暴露-效应关系"。当决定对 ADC 组分或药理活性代谢产物不进行测定时，应依据并考虑以下因素：

- 早期临床试验中的药代动力学特征（例如总抗体与 ADC 之间、以及未偶联有效载荷与药理活性代谢产物之间的全身暴露相关性）；
- 相关的非临床药理学、药代动力学或安全性数据（例如非临床研究的 ADC 相关作用机制、未偶联抗体的药理学活性和代谢产物的药理学活性）；
- 关于 ADC 各组分对安全性和/或有效性影响的初步暴露-效应关系。

例如，当使用灵敏度足够高的检测方法也无法测定未偶联有效载荷时，美国 FDA 可能建议不再对未偶联有效载荷进行测定。如果抗体组分仅起到选择性地递送有效载荷（即作为载体），且总抗体与 ADC 的浓度高度相关，则美国 FDA 可能建议不再对未偶联抗体进行测定。

应注意，对未偶联有效载荷的生物分析测定方法应具有足够的灵敏度，以检出分析物在全身暴露中可能具有临床意义的微小变化。此外，如果抗体的靶点能够以较高的水平进入到系统循环中，则建议开发能够区分靶点结合与未结合 ADC 的生物分析方法。更多信息请详见第 III.B 节"剂量和暴露-效应关系"。

以下列出一些给特定的临床药理学研究案例，用以说明应何时考虑使用经过验证的生物分析方法对 ADC、其它组分和药理活性代谢产物（如有）进行定量分析。

- 对于器官损伤研究，应测定 ADC、未偶联有效载荷和药理活性代谢产物。如果与作用机制相关，则应测定总抗体。详见第 III.C.1 节"器官损伤"；
- 对于 QTc 评估，通常测定未偶联有效载荷和药理活性代谢产物即可。如果未偶联有效载荷的暴露量较低且难以定量时，可通过测定 ADC 随时间的动态变化来证明产品的用药情况。详见第 III.D 节“QTc 评估”；
- 对于 DDI 研究，如果生物分析方法的灵敏度能够充分表征相对较低的未偶联有效载荷的全身暴露水平，则仅测定未偶联有效载荷和药理活性代谢产物即可。此外，如果抗体在作用机制上可能作为受变药（Victim）或促变药（Perpetrator）[6] 参与药物相互作用，建议在相关研究中测定 ADC 或总抗体。详见第 III.F 节“药物相互作用（DDIs）”；
- 对于药代动力学的对比研究（如生产工艺变更、制剂变更），应测定 ADC 及其它组分的浓度。

B. 剂量和暴露-效应关系

除了评估 ADC 的剂量-效应关系外，还应对 ADC、其它组分和药理活性代谢产物（如有）进行暴露-效应分析，以确定其安全性和有效性。这些分析有助于支持剂量选择和剂量调整，如可参考美国 FDA 发布的指导原则《暴露-效应关系——研究设计、数据分析和监管申请》（2003 年 4 月）。在后期的开发中，可不进行 ADC 组分或药理活性代谢产物的暴露-效应分析，并提供相关理由（如有效载荷或药理活性代谢产物的全身暴露量较低、抗体无药理学活性、总抗体浓度与 ADC 浓度具有较高的相关性）。详见第 II.B.1 节"临床开发阶段的剂量选择"和第 II.B.2 节"内在和外在因素的用药方案考虑"。

此外，如果已知抗体的靶点能以较高水平进入到系统循环中，应仅对系统循环中未结合靶点的 ADC 和/或总抗体进行暴露-效应分析。此类分析的考虑因素包括：

- 系统循环中靶点结合 ADC 与靶点未结合 ADC（游离）的相对浓度；
- 靶点结合 ADC 与靶点未结合 ADC（游离）浓度之间的相关性；
- 靶点结合 ADC 仍保持药理学活性的可能性。

6 受变药指的是作为代谢酶底物的受试产品。促变药指的是作为代谢酶抑制剂或诱导剂的受试产品。更多信息，请参考美国 FDA 指导原则《体外药物相互作用研究——细胞色素 P450 酶和转运体介导的药物相互作用》（2020 年 1 月）。

C. 内在因素

可能影响 ADC、其它组分和药理活性代谢产物（如有）暴露的内在因素（如肝肾功能损伤、药物基因组学、体重、年龄、性别、种族），应在下列任一研究中进行评估：1）通过群体药代动力学（Population pharmacokinetic）分析的临床研究；2）设计开展独立研究。下文将详细说明器官损伤和药物基因组学的一些特殊考虑因素。

1. 器官损伤

未偶联有效载荷和药理活性代谢产物（如有）可通过肾脏或肝脏消除。肾功能或肝功能损伤会导致未偶联有效载荷的暴露量发生变化，从而影响 ADC 的安全性和/或有效性。因此，在所有的 ADC 开发方案中，应参考美国 FDA 发布的指导原则《肝功能损伤受试者的药代动力学：研究设计、数据分析以及对用药和说明书的影响》（2003 年 5 月），以评估肾功能和肝功能损伤对未偶联有效载荷的药代动力学影响[7]。

器官损伤对 ADC 或总抗体暴露的影响可能是相关的。例如，应用片段抗体作为骨架且 ADC 分子量小于 69 kDa 时，ADC 可通过肾脏途径清除。此外，在肝功能损伤的受试者中也观察到 ADC 暴露发生改变[8]。

申办者在递交器官损伤的评估中，应提供是否纳入 ADC、其它组分和药理活性代谢产物（如有）作为分析物的理由。在器官损伤的情况下，应考虑目标人群的药代动力学、安全性和有效性数据，并在适当时可对 ADC 的剂量进行调整。详见第 II.B.1 节"临床开发阶段的剂量选择"和第 II.B.2 节"内在和外在因素的用药方案考虑"。

如果器官损伤的受试者纳入关键性临床研究，且能够获得这些受试者的药代动力学、安全性和有效性数据，则可采用群体药代动力学的方法来评估器官损伤对未偶联有效载荷、药理活性代谢产物（如有）和/或 ADC 其它组分的影响。美国 FDA 的建议具体如下：

- 从非临床研究[9]和早期临床研究中获得充分的未偶联有效载荷、药理活性代谢产物和/或其它 ADC 组分的 ADME 信息，为关键临床研究纳入不同程度的器官损伤提供依据。更多相关信息，请参考美国 FDA 发布的指导原则《提高临床试验人群多样性——招募标准、入组实践和试验设计》（2020 年 11 月）和《癌症临床试验招募标准：器官功能障碍、既往或并发恶性肿瘤患者》（2020 年 7 月）；

7 另请参考美国 FDA 指导原则《肾功能损伤患者的药代动力学——研究设计、数据分析以及对剂量的影响》（2020 年 9 月）。该指导原则在定稿后，将代表美国 FDA 对这一主题的当前看法。

8 Sun, Q, S Seo, S Zvada, C Liu, and K Reynolds, 2020, Does Hepatic Impairment Affect the Exposure of Monoclonal Antibodies?, Clin Pharm Ther, 107(5):1256-1262.

9 请参考美国 FDA 指导原则《S9 抗肿瘤药物非临床评价问答》（2018 年 6 月）。

- 在关键临床研究中要设计足够的药代动力学采样点，以便准确评估器官损伤对未偶联有效载荷、药理活性代谢产物和/或其它 ADC 组分清除的影响。有关药代动力学采样的更多信息，请参考美国 FDA 发布的指导原则《群体药代动力学》（2022 年 2 月）；
- 对于器官损伤的受试者，应具有充分的安全性和有效性信息，以了解暴露变化产生（如有）的影响。值得注意的是，应根据具体情况与美国 FDA 预先讨论器官损伤受试者的入组数量，以提供充分的安全性和有效性信息。

也可以对器官损伤的受试者人群进行独立的研究（如剂量递增研究、药代动力学研究），以提供对这类受试者人群的用药指导。是否推荐或设计一项独立的研究取决于 ADC 自身的特性，例如：

- ADC 和/或未偶联有效载荷的 ADME 以及全身暴露的潜在变化（例如，未偶联有效载荷的全身暴露在临床上预期发生显著的变化，则建议开展独立的研究）；
- ADC 剂量和暴露-效应关系与有效性、以及未偶联有效载荷与安全性（例如，在不影响风险/获益比的情况下，平缓的有效性与暴露-效应关系和骤增的安全性与暴露-效应关系将允许以较低的起始剂量开展独立研究）；
- 在参与有效性和安全性研究的受试者中，尤其是器官损伤的受试者检测到与暴露变化相关的安全性提示。

2. 药物基因组学

参考美国 FDA 发布的指导原则《临床药物基因组学：早期临床研究的上市前评估和说明书建议》（2013 年 1 月），建议对影响 ADC 暴露或反应相关的基因型信息进行评估。对于 ADC，遗传药理学评估取决于 ADME、未偶联有效载荷的全身暴露、以及抗体在 ADC 中的作用机制，例如：

- 抗体靶点的遗传变异和/或表达将影响受试者对 ADC 治疗的反应；
- 未偶联有效载荷可通过肝脏中的代谢酶或转运体进行代谢或转运，这类蛋白的功能性遗传变异将表现为对代谢率的影响（如 CYP2D6，BCRP）；
- FcγRs 的功能性遗传变异可能影响 IgG 与 FcγRs 的结合，进而导致抗体依赖性细胞毒作用（Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC）发生变化，可能是影响 ADC 作用机制的因素之一。

D. QTc 评估

参考美国 FDA 发布的指导原则《E14 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长和致心律失常可能性的临床评估》（2012 年 10 月），所有 ADC 开发方案均应提交 QT 延长风险评估和 QT 评估拟议计划。通常，未偶联有效载荷是唯一被认

为具有潜在 QT 延长风险的 ADC 组分。因此，ADC 开发方案的 QT 评估计划应考虑小分子药物 QT 评估的所有因素。建议 QT 评估的所有分析都应结合有效载荷的 ADME 特性来确定。值得注意的是，在早期临床研究中，心电图（Electrocardiogram, ECG）监测结合足够灵敏的生物分析方法对未偶联有效载荷进行的测定，可被认为是充分的 QT 评估。如果未偶联有效载荷的暴露量较低且无法定量时，可通过测定 ADC 随时间的动态变化来证明产品的用药情况。

E. 免疫原性

ADC 的所有组分包括抗体、有效载荷或偶联连接子所产生的抗原表位均可能引起 ADC 的免疫反应。考虑到 ADC 相对较窄的治疗窗口期，评估 ADC 的免疫原性及其对药代动力学、安全性和有效性的潜在影响是非常重要的。应参考美国 FDA 发布的指导原则《治疗性蛋白产品的免疫原性评估》（2014 年 8 月）和《治疗性蛋白产品的免疫原性测定——开发和验证抗药抗体检测试验》（2019 年 1 月）进行多层级免疫原性评估，包括针对 ADC 的抗药抗体（Anti-drug antibodies, ADAs）确证评估。此外，可适当地开发多种分析方法来测定 ADC 各组分的免疫反应，例如由各组分间偶联所产生的额外表位或结构域。

F. 药物相互作用（DDIs）

ADC 开发方案应包括对未偶联有效载荷和药理活性代谢产物（如有）在体外进行的 DDI 风险评估，将其作为潜在的促变药和受变药，并应用 CYP 酶和转运体相关的检测方法进行分析，可参考美国 FDA 发布的指导原则《体外药物相互作用研究——细胞色素 P450 酶和转运体介导的药物相互作用》（2020 年 1 月）。根据有效载荷和药理活性代谢产物的处置和清除相关代谢酶和转运体的体外特征、有效载荷的毒性和/或有效性的潜在影响，美国 FDA 建议申办方将未偶联有效载荷作为受变药进行体内 DDI 评估。同时，尽管在表征未偶联有效载荷的全身暴露时可能相对较低，但确定其为潜在促变药的 DDI 评估是十分重要的。

应参考美国 FDA 发布的指导原则《临床药物相互作用研究——细胞色素 P450 酶和转运体介导的药物相互作用》（2020 年 1 月）进行体内 DDI 评估。可根据早期体外 DDI 分析结果和目标受试者人群联合用药的情况，对体内 DDI 进行表征并制定 DDI 风险评估和缓解策略。此外，当基于生理学的药代动力学分析适用于建模时，可参考美国 FDA 发布的指导原则《基于生理学的药代动力学分析——设计和内容》（2018 年 9 月）。

值得注意的是，在前瞻性设计的关键临床有效性研究中，充分表征体内 DDI 时应考虑以下因素：

- 联合用药可分为：敏感性底物（如果根据体外风险评估，未偶联有效载荷和/或药理活性代谢产物可能是潜在的促变药）、强或中度的诱导剂或抑制剂；

- 与治疗产品相关的联合用药时间；
- 联合用药的用药方案和途径；
- 预先计划（规定）的分析；
- 对联合用药中的受变药进行充分地药代动力学取样和测定。

此外，在某些情况下，美国 FDA 可能建议对抗体组分的潜在 DDI 进行评估[10]。如果 ADC 与下列药物联合用药时，则建议进行 DDI 评估：

- 与 ADC 具有相同药效学靶点的药物；
- 阻断或者干扰 ADC（含人 IgG Fc 结构域）与 FcRn 间相互作用的药物；
- 当 ADC 的药代动力学受免疫原性影响时所使用的免疫抑制剂。

尽管调整 ADC 用药剂量有时可能受到一定的限制，但申办方应设法了解其它药物是否可以安全的与 ADC 联合用药。

10 更多信息，请参考美国 FDA 指导原则《治疗性蛋白的药物相互作用评估》（2020 年 8 月）。该指导原则在定稿后，将代表美国 FDA 对这一主题的当前看法。

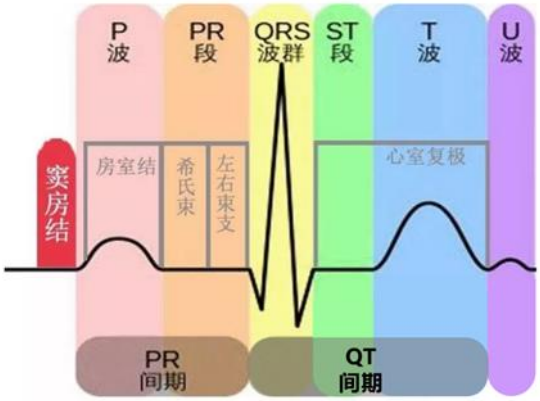
结语

目前，抗体偶联药物（Antibody‐drug conjugates, ADC）是抗肿瘤新型药物研发最热门的领域之一。国家药品监督管理局（中国 NMPA）为进一步规范抗体偶联药物的研究与评价，指导企业更为科学地进行 ADC 的临床研发，2023 年连续发布两篇 ADC 相关指导原则《抗肿瘤抗体偶联药物临床研发技术指导原则》（2023-04-07）和《抗肿瘤抗体偶联药物临床研发技术指导原则》（2023-09-27），足以证明国家对 ADC 类药物的重视与期待。

为了深入比较与解读中美两国监管机构对 ADC 药物指导原则和规范的异同，康维讯生物公共宣传团队和技术团队对美国 FDA 发布的《Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates》（2022-02-07）译为中文，以专业的视角帮助读者快速解读全文内容。美国 FDA 指导原则对于我国 ADC 新药研发也具有一定的参考价值与意义，有利于我国 ADC 创新药企业与国际接轨，提高国际竞争力，助力国内对 ADC 新药的研发与监管。

名词解析

- **交错队列（Staggered cohort）**：当缺乏相关治疗产品的人体用药经验时，同时对多名受试者直接进行治疗可能带来不合理的安全性风险。为了解决该问题，首次人体研究中可设计交错队列，以限制发生非预期的安全性风险。在交错队列中，对一名或一组受试者进行治疗后，将设置一个特定的随访间隔，然后再对下一名或下一组受试者进行治疗。例如，在剂量递增的研究中，第一组的前几名与后几名受试者可能进行交错用药，在各剂量组之间也可以进行交错用药。根据安全性的风险程度，在每个新队列中均可对特定受试者设置交错用药。在第 II. B. 1 节中，美国 FDA 建议对参与剂量递增研究的器官损伤、或联合用药且存在药物相互作用的受试者在设计用药方案时，应考虑到 ADC 对该类受试者可能比器官功能正常或未服用存在药物相互作用的受试者具有更高的安全性风险，因此建议针对此类受试者设计用药方案时，在剂量递增研究的低剂量组中设置交错队列，以最大程度地降低安全性风险。
- **QT/QTc**：在 ADC 的临床研究中，未偶联有效载荷具有 QT 间期延长的潜在风险，因此需要充分的 QTc 评估。正常心电传导路径所对应心电图各波段如图，QT 间期指从 Q 波起始至 T 波（非 U 波）结束，包括 QRS 波时限、ST 段长度、T 波宽度。由于 QRS 波时限代表心室除极时间，T 波宽度代表心室快速复极时间，因此 QT 间期是对心室电活动总时间的测量。正常 QT 间期范围是 0.35~0.43s，其影响因素可能包括性别、年龄、自主神经状况、药物等诸多方面。但是，如果临床研究仅以 QT 间期的绝对值进行测定和评价，可能不够准确。为了使不同受试者间的 QT 间期具有可比性，将引入心率变量作为矫正因子，即 QTc 间期是经过心率矫正的 QT 间期，以此进行临床研究中的 QTc 评估。



- **促变药（Perpetrator）**：能够抑制或诱导代谢酶和/或转运体进而使得暴露发生变化的药物产品。
- **受变药（Victim）**：能够作为代谢酶和/或转运体底物的药物产品。
- **处置（Disposition）**：机体对药物的处置包括吸收、分布、代谢和排泄过程。
- **受体占位（Receptor occupancy, RO）/靶点作用（Target engagement, TE）**：受体占有是检测抗体类药物对细胞表面靶点占据的程度，是评价这类药物靶点作用水平最直接的药效动力学指标。
- **物质平衡研究（Mass balance studies）**：物质平衡研究通常采用放射性同位素示踪方法（常规和微量放射性示踪技术）或非放射性标记法（如 F-NMR、质谱定量）开展。其中放射性同位素（通常为 14C）示踪方法开展的人体物质平衡研究是全面、直接地获得药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄等信息的常用方法，为物质平衡研究的“金标准”。 物质平衡研究通常在药物开发的临床试验早期进行放射性/非放射性标记人体物质平衡研究，以便尽早发现是否存在物质平衡回收率低的问题，以及复杂代谢产物和高比例循环产物等情况，以获得全面的临床药代动力学数据。
- **FcRn（Neonatal Fc receptor）**：FcRn 可以和 IgG 的 Fc 结构域结合，阻止 IgG 分子被溶酶体裂解，可以起到延长 IgG 体内半衰期的作用，参与到 IgG 的体内转运、维持和分布代谢过程中。

原文

FDA. Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates[EB/OL]. (2022-02-07). [2023-10-20]. https://www.fda.gov /media /155997 /download.

译文

康维讯生物. 抗体偶联药物的临床药理学考虑(译) [EB/OL]. (2023-10-20) [2023-10-20]. 康维讯生物官方公众微信号中回复“KPRLT02“，即可获得原文件下载链接.

参考文献

国家药品监督管理局. 抗肿瘤抗体偶联药物临床研发技术指导原则[EB/OL]. (2023-04-07) [2023-10-20]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=f56c86315fba3e5b2f61a602bcd89b66.

国家药品监督管理局. 抗体偶联药物非临床研究技术指导原则[EB/OL]. (2023-09-27) [2023-10-20]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=42d891ebccbcece7dd757d6429acff33.

免责声明

本指导原则译文来自康维讯生物公共宣传团队，仅为中文直译，不代表美国 FDA 及相关机构发布指导原则的任何立场或表述。本译文仅供信息交流及一般参考之用，文中观点不代表康维讯生物立场，亦不代表康维讯生物支持或反对文中观点。本文不可直接作为决策内容，康维讯生物不对任何主体因使用本文内容而导致的任何损失承担责任。仅供科学研究交流使用，不用于任何商业目的。

因译者专业能力有限，译文中如有不当或错误之处，敬请谅解，恳请读者批评指正@康维讯生物官方公众号。欢迎个人转发与分享，谢绝媒体或机构未经授权以任何形式转载至其他平台。申请转载授权请给微信公众号后台留言或发送消息，并注明转载名称及 ID。本文来自康维讯生物公共宣传团队，欢迎转发分享及合理引用，引用时请在显要位置标明文章来源；如需转载，请给微信公众号后台留言或发送消息，并注明公众号名称及 ID。

关于康维讯生物

康维讯生物技术有限公司由经验丰富的生物分析专家团队领衔成立，提供全方位、一站式的生物分析服务，涵盖临床前/临床药代动力学、药效学、免疫原性、生物标志物，中心实验室样本管理；以及高端分析仪器、高值耗材、试剂研发销售等业务。公司已建成免疫检测分析平台、分子检测分析平台以及细胞学分析平台等技术平台，并在温州设有高端分析仪器、高值耗材和试剂的 CRI 研发中心，在苏州吴中生物医药产业园设有 3,000 平米 GLP 检测服务实验室，包括适合 CGT 和 ADC 产品生物分析的十万级净化实验室，BSL-2 级实验室，PCR 分析实验室，配备生物分析专业管理系统和高端/专业检测仪器，实验室 GLP 质量体系可同时满足全球监管机构的申报要求。



康维讯生物团队累积了多年的生物分析经验，将坚持“推动生物行业发展，助力新药研发”的使命，以助力创新型药物上市为己任，致力于成为全球药企生物分析最值得信赖的合作伙伴。康维讯生物以创新技术为基石，一方面提供质高价优、符合全球监管机构要求的生物分析服务，助力药物研发企业降低研发成本，提高申报成功率，加速申报进程；另一方面研发并提供高端分析仪器和高值耗材试剂产品，助力分析行业构建低成本的产业链生态，并进一步打造高度自动化、高灵敏度的分析检测能力。康维讯生物已经开发出助力生物分析实验室自动化的板式自动化操作平台和支持细胞治疗产品研发的细胞分选仪。康维讯生物肩负两大业务版图为双轮驱动，以塑造成生物分析 CRO 领域的国际化品牌与形象。

2023 年，康维讯生物已荣获：第四届国际细胞与基因治疗中国峰会最具潜力的 CGT CRO TOP10；中国生物医药产业价值榜最佳服务供应商 TOP10；第五届生物药开发者创新大会年度最优品质服务奖；第五届亚洲生物制药创新峰会最具潜力的 ADC 与双抗药物生物分析 CRO TOP10。

更多信息，请访问康维讯生物官方网站：

www.kanwhish.com