《抗体偶联药物非临床研究技术指导原则

（征求意见稿）》起草说明

抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）通常由抗体和小分子化合物偶联而成，通过抗体的特异性、靶向性，靶向运送小分子化合物至作用部位，不仅可提高药物治疗效果，还可降低小分子化合物对非靶组织、非靶细胞的毒性。近年，ADC已在肿瘤等疾病领域显示出巨大的应用潜力，全球已批准14个ADC药物上市，国内ADC药物的发展也较为迅速，已有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。目前ADC药物的研发一般参考ICH S9、ICH S6等相关指导原则，国内外尚无ADC药物的针对性指导原则。为更好指导和促进ADC药物的研究和开发，药理毒理学部撰写了《抗体偶联药物非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》，现将具体情况说明如下：

一、背景和目的

ADC一般由抗体、连接子和小分子化合物组成。此类药物兼具生物大分子药物和化学小分子药物的特征，其化学结构、作用机制、生物活性和药代动力学特征等具有特殊性。在此类药物的研发过程中，参考针对大分子非临床研究的指导原则ICH S6、针对晚期肿瘤适应症药物的指导原则ICH S9、以及ICH M3等指导原则时，可能会将ADC各组成部分割裂考虑，未基于其有机联系科学设计、实施非临床研究，从而导致不能充分评价其非临床药理作用、药代过程以及安全性风险。

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。

二、起草过程

本指导原则由药理毒理学部牵头，于2021年11月启动立项，广泛调研了ICH、FDA相关指导原则以及ADC药物相关文献，于2022年2月形成初稿 ；于2022年4月26日组织召开专家咨询会，邀请学术界、工业界专家对此类药物的特殊关键点进行充分讨论；于2022年6月20号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

本指导原则分别就抗体偶联药物的药理学、药代动力学、毒理学研究、人体首次临床试验起始剂量拟定以及支持临床试验和上市申请的分阶段非临床研究策略等内容进行了阐述。在遵循ICH 指导原则的基础上，对ICH 相关指导原则所涉及的内容进行了有机整合，对ICH 相关指导原则未涉及的内容，基于对ADC药物当前的认识，提出了指导和建议。

药理学研究方面明确了在临床试验开始之前，需完成药物作用机制、临床试验方案或适应症相关药理作用的初步研究；应关注ADC整体的药理/药效作用，以及各组成部分对药效作用的贡献；此外，还需阐明内化、定位、裂解等特征。

药代动力学研究方面，考虑到ADC药物特殊的结构特性，生物分析方法具有一定的复杂性，需关注其检测方法的适用性。药代研究中的检测指标通常包括偶联抗体、总抗体和游离小分子化合物；若小分子化合物为全新的化合物，或体内裂解后产生的游离小分子化合物/药理活性代谢产物为全新化合物，则应对其进行比较全面的药代动力学研究。

毒理学研究方面对支持ADC药物IND申请和上市申请的一般毒性、遗传毒性、生殖毒性、致癌性、免疫毒性、光毒性研究以及毒代研究所涉及的有别于一般药物的特殊情况进行了指导和建议。以期通过选择合适的动物种属、科学合理的试验安排，在人体试验前充分评价其毒性风险、毒性耐受剂量、毒性反应与药物暴露相关性，以保障受试者安全；在临床研究期间，上市申请前进一步获得其更长给药周期毒性反应特征和生殖毒性等特殊毒性反应特征，以支持大规模临床用药。

另外，本指导原则还阐述了ADC药物人体首次用药起始剂量拟定的一般考虑。同时，对支持临床试验和上市申请的分阶段非临床研究策略进行了指导和建议。