
人用抗体偶联药物制品总论

1 概述

人用抗体偶联药物(ADC)系由抗体和有效载荷(payload)通过连接子(linker)偶联而成的治疗用药物。抗体部分包括完整免疫球蛋白、具有特异性靶点的免疫球蛋白片段以及基于抗体结构的融合蛋白等;有效载荷包括微管蛋白抑制剂和DNA损伤剂等小分子细胞毒药物。

本总论是对抗体偶联小分子细胞毒药物生产和质量控制的通用性技术要求,其他偶联药物如抗体偶联核素药物、多肽偶联药物、抗体寡核苷酸偶联药物等也可参考本总论。

本总论重点阐述抗体偶联药物和其组成部分(抗体、有效载荷、连接子或有效载荷-连接子)的相关要求。涉及抗体的生产和质量控制,还应符合“人用重组单克隆抗体制品总论”和“人用重组DNA蛋白质制品总论”及本版药典相关各论的要求。ADC具体品种还应结合制品本身特性制定相关要求。

2 制造

2.1 基本要求

ADC的制造主要包括抗体制备、有效载荷、连接子或有效载荷-连接子制备、ADC原液制备及成品制备等过程。基于ADC具有复杂的质量属性,应在充分了解其质量属性和临床应用目的的基础上,以质量源于设计和风险评估等原则和理

23 念，确定相应的生产工艺和质量控制策略。应对每一步工艺
24 步骤进行充分开发和优化，根据对关键质量属性的影响确定
25 关键工艺步骤和工艺参数范围，并建立有效的质量管理体系，
26 从而保证制品的安全、有效和质量可控。

27 生产过程中使用的原材料和辅料应符合本版药典的相
28 关要求。生产质量管理应符合现行版中国《药品生产质量管
29 理规范》要求。

30 2.1.1 工艺验证

31 应采用经验证的生产工艺进行抗体、有效载荷、连接子
32 或有效载荷-连接子、ADC 原液和成品的制备。依据 ADC 制品
33 的关键质量属性，确定关键工艺参数及其范围，以确保工艺
34 过程的重现性以及制品质量的可控性和批间一致性。

35 抗体生产工艺验证参见“人用重组单克隆抗体制品总论”
36 工艺验证章节。

37 有效载荷、连接子或有效载荷-连接子工艺验证可参考
38 国内外相关指导原则和法规执行，应包括生产工艺一致性、
39 杂质去除、有机溶剂、残留等内容。

40 ADC 原液的生产工艺验证应至少包括生产工艺的一致性，
41 抗体中间体、有效载荷、连接子或有效载荷-连接子中间体批
42 次变化对偶联的影响考察，外源因子灭活或去除（如适用），
43 制品相关杂质和工艺相关杂质的去除，制品质量批间一致性，
44 以及对生产中直接接触制品的一次性材料溶/析出物的评估

45 和研究等。

46 ADC 成品的工艺验证应参考中国药典制剂通则和国内外
47 相关指导原则的要求展开，对灌装和冻干（如适用）等关键
48 工艺步骤及其参数进行确认，保证成品质量可控性和批间一
49 致性。

50 生产工艺验证应引入生命周期管理理念，展开持续工艺
51 监控和验证。

52 2.1.2 生产工艺变更

53 ADC 的抗体、有效载荷、连接子或有效载荷-连接子、ADC
54 原液以及成品的生产工艺变更应符合国家药品注册管理的
55 相关要求。应根据变更内容所涉及的组分或者步骤，在最适
56 宜的工艺步骤检测产品质量属性的变化情况，以证明变更前
57 后的 ADC 制品的质量特性具有可比性。

58 2.2 抗体

59 抗体部分制造和质量控制参考“人用重组单克隆抗体制
60 品总论”和相关各论要求。

61 2.3 有效载荷/连接子

62 2.3.1 连接子

63 连接子的作用是桥接抗体和有效载荷。有些连接子可单
64 独作为中间体用于抗体修饰；而另一些连接子则是与有效载
65 荷形成有效载荷-连接子结合物用于偶联反应。连接子主要
66 通过化学全合成或半合成制备，其制备工艺开发和质量控制

67 可参考化学药物研发与质量控制等相关技术指导原则进行。

68 连接子的质量控制应根据 ADC 制品的质量控制要求和连
69 接子在有效载荷-连接子合成、抗体修饰或偶联反应中的化
70 学反应特性和工艺特点合理选择质控项目和可接受范围。其
71 质量控制要求参见 2.3.2 有效载荷。

72 2.3.2 有效载荷

73 有效载荷的制备与连接子类似，有些 ADC 的有效载荷单
74 独作为中间体用于偶联反应，而另一些则是先与连接子形成
75 有效载荷-连接子结合物，再用于偶联反应。有效载荷的制备
76 要求可参考化学药物研发与质量控制等相关技术指导原则
77 进行。

78 应根据有效载荷对 ADC 质量的影响和 ADC 制品的质控需
79 要等，从有效载荷的结构特征、理化特性、纯度检查、含量
80 测定、细菌内毒素、残留有机溶剂等方面制定相应质控策略。

81 应对有效载荷进行化学结构确认，并在此基础上进行相
82 应的质量研究。对于含有手性中心的有效载荷，应对其起始
83 物料及合成中间体进行质量控制，并根据需要进行手性异构
84 体分析研究；如存在较多的手性中心，需要确定化合物的绝
85 对构型。应特别关注可与连接子和抗体反应的相关杂质；对
86 不与连接子和抗体反应的杂质，应根据工艺清除能力建立控
87 制限度；对未知杂质进行限度控制。另外，应对有效载荷展
88 开稳定性研究，选择适宜的贮存条件和贮存时间。

89 2.3.3 有效载荷-连接子

90 有效载荷-连接子制备要求可参考化学药物研发与质量
91 控制等相关技术指导原则进行。

92 有效载荷-连接子的质量控制与有效载荷的质量控制要
93 求一致。

94 2.4 ADC 原液

95 抗体偶联药物原液的生产通常包括抗体结构修饰、偶联
96 反应、纯化以及原液制备等步骤。根据分子设计和偶联技术
97 的不同，有些 ADC 包括以上所有步骤，有些则仅包含偶联反
98 应和后续操作。本部分重点阐述常规包含所有步骤的 ADC 原
99 液的生产控制要求，但其基本原则同样适用于其他类型的
100 ADC 原液生产。生产全过程应注意控制微生物污染（如细菌
101 内毒素等），在工艺开发的合适阶段应对直接接触产品的材
102 料开展相容性评价和研究。

103 2.4.1 抗体结构修饰

104 抗体结构修饰的目的是在抗体上引入可用于偶联反应
105 的活性基团。主要的抗体结构修饰方法有链间二硫键还原、
106 表面赖氨酸活化以及定点修饰活化等。

107 修饰的过程通常应考察反应体系中的不同影响因素，如
108 投料比例、反应液 pH、温度和反应时间等条件，制定合理的
109 工艺参数控制范围。根据修饰过程特性和整体偶联工艺的特
110 点，选择和设定合理的中间控制策略，确保修饰达到预设目

111 的。如修饰后抗体需要作为中间体，应建立相应的中间体质
112 量标准，并根据实际需求开展稳定性研究，设定适宜的贮存
113 条件和有效期贮存时间。

114 2.4.2 偶联反应

115 偶联反应是将有效载荷或有效载荷-连接子与修饰后抗
116 体上的活性基团反应并生成 ADC 分子的过程。与抗体结构修
117 饰的过程要求一致，应考察反应体系中各种影响因素，如投
118 料比例、反应液 pH、温度、反应时间以及有机助溶剂的种类
119 和浓度等条件对产品质量的影响，制定合理的工艺参数控制
120 范围，并根据需要设定中间控制策略。

121 2.4.3 ADC 纯化

122 ADC 纯化主要目的是去除工艺相关杂质和产品相关杂质。
123 工艺相关杂质主要包括残留的修饰用试剂（如催化剂、反应
124 酶、有机溶剂等）、未偶联的连接子、有效载荷或有效载荷-
125 连接子中间体；产品相关杂质主要包括生产工艺过程中所产
126 生的 ADC 聚合体和片段等，有些生产工艺还需通过纯化手段
127 去除部分偶联物亚类以调整 ADC 的载药量。应根据所需去除
128 杂质的特性选择合适的纯化手段和技术，并证明其去除有效
129 性。

130 2.4.4 原液

131 应符合“人用重组单克隆抗体制品总论”相关章节要求。

132 2.5 ADC 成品

133 应符合“人用重组单克隆抗体制品总论”相关章节要求。
134 ADC 成品原则上应来源于一批原液，不同批原液合批制为成
135 品的，应评估可能存在的风险并经批准。

136 3 质量控制

137 3.1 特性分析

138 应采用适宜的、先进的分析技术，从理化性质、免疫学
139 特性、生物学活性和杂质等角度进行全面的 ADC 特性分析。
140 结合对抗体的特性分析，充分了解偶联前后的相关特性变化，
141 提供尽可能详尽的信息以反映制品的质量属性，同时为制品
142 质量标准的建立提供依据。特性分析至少应包括以下几个方面。
143 面。

144 3.1.1 理化特性

145 应根据有效载荷和连接子的理化性质、偶联方式（氨基
146 偶联、巯基偶联及定点偶联等）以及产品的复杂性，采用具
147 有足够分辨率的可靠分析方法进行全面分析。

148 理化特性分析通常包括评估偶联工艺对抗体一级结构
149 的影响、确定有效载荷的主要偶联位点、药物抗体偶联比
150 （DAR）和药物载药量分布、分子大小变异体、电荷变异体以
151 及高级结构分析等。

152 3.1.1.1 一级结构和药物偶联位点

153 采用适当方法，如肽图法和质谱法，评估偶联工艺对抗
154 体一级结构（如氨基酸序列）和翻译后修饰（如糖基化修饰）

155 等的影响。如果已证实采用的偶联工艺过程不会影响糖基化
156 修饰,则偶联后的 ADC 可以不进行糖基化修饰相关特性分析。
157 此外,还可利用质谱法对 ADC 中有效载荷与抗体的主要偶联
158 位点进行鉴定和分析。

159 3.1.1.2 药物抗体偶联比 (DAR)

160 DAR 是每个抗体分子上偶联的有效载荷的平均数量,是
161 ADC 的关键质量属性之一,直接影响其安全性和有效性。应
162 根据连接子、有效载荷的化学性质以及偶联方式选择适宜的
163 分析手段,如紫外-可见分光光度法、高效液相色谱法及质谱
164 法等。连接子和/或有效载荷的疏水性和吸光度可能会干扰
165 DAR 的测定,在计算中应考虑。

166 3.1.1.3 药物载药量分布

167 药物载药量分布指偶联有不同数量有效载荷的 ADC 分子
168 分别占总的药物分子的比例。ADC 制品,尤其是采用非定点
169 偶联方式的 ADC,通常是包含了连接不同数量有效载荷的 ADC
170 分子混合物。应采用适宜方法,如高效液相色谱法、毛细管
171 电泳或质谱法等,测定不同载药量组分的分布。

172 3.1.1.4 分子大小变异体

173 应采用适宜的方法对 ADC 的分子大小变异体进行研究,
174 如分子排阻色谱法、非还原型和还原型十二烷基磺酸钠-聚
175 丙烯酰胺凝胶电泳、十二烷基磺酸钠-毛细管凝胶电泳或分
176 析型超速离心等。需要特别关注聚合物,因为许多与抗体偶

177 联的有效载荷具有较强的疏水性，在生产和贮存期间可能会
178 促进聚合体的形成。

179 3.1.1.5 电荷变异体

180 电荷变异体测定方法通常包括离子色谱、毛细管区带电
181 泳、毛细管等电聚焦电泳等。应结合产品特性，如有效载荷
182 -连接子的特性（其是电荷）以及偶联位点的选择（如赖氨酸、
183 链间巯基、半胱氨酸等）等，评估这些方法对 ADC 的适用性。

184 某些情况下，如有效载荷的结构特殊性（疏水性强或不
185 同结构间动态转化）、有效载荷-连接子引入电荷基团消耗抗
186 体上的电荷（如赖氨酸偶联）等，可能会导致单一的分析方
187 法无法全面地反映 ADC 的电荷异质性。应在充分理解分析方
188 法原理的基础上，选择一种或多种方法进行分析，必要时可
189 采用其他分析方法进行补充，如采用肽图谱法间接评估偶联
190 对抗体本身电荷异质性的影响。

191 3.1.1.6 高级结构

192 蛋白质的高级结构由氨基酸序列和翻译后修饰共同决
193 定。圆二色光谱（CD）、差示扫描量热法（DSC）、动态光散射
194 法（DLS）和红外光谱法（IR）等方法可用于表征 ADC 的生物
195 物理学特性。然而，相对于常规抗体，ADC 的高级结构分析
196 可能会因为偶联了连接子和有效载荷而变得更加复杂。

197 此外，ADC 的高级结构还可通过生物学功能确证，能够
198 反映产品功能活性的体内或体外生物活性检测方法，可作为

199 高级结构的补充确证方法。

200 3.1.2 生物学活性

201 ADC 的主要作用机制是通过抗体与靶抗原结合，在靶细
202 胞内或细胞外释放有效载荷并发挥其生物学活性功能。应基
203 于产品特点和作用机制建立可反映体内药效机制的生物学
204 活性分析方法。

205 应采用适宜方法（如 ELISA 或表面等离子体共振法等）
206 来评估偶联对抗体免疫学性质（如抗原结合活性）的影响。
207 ADC 应保持其与靶抗原结合的特异性及各批次之间结合活性
208 的一致性。

209 若 Fc 介导的效应子功能（ADCC, CDC, ADCCP 等）可能影
210 响药物的有效性，或表现出效应子结合功能相关的非特异性
211 毒性，则应进行相应的生物学活性评估。

212 3.1.3 杂质分析

213 3.1.3.1 工艺相关杂质

214 应尽可能分析鉴定潜在的工艺相关杂质（如游离有效载
215 荷及其相关物质、残留溶剂及重金属等），并根据情况进行定
216 性和/或定量评价。对于 ADC 中残留游离有效载荷的测定，可
217 以沉淀蛋白质（包括 ADC 分子上偶联的有效载荷），然后检测
218 上清液中残留的游离有效载荷，也可采用其它样品制备方法。

219 3.1.3.2 产品相关杂质

220 应对产品相关杂质，如二硫键错配变异体、未偶联抗体、

221 杂质偶联 ADC、未偶联连接子、游离有效载荷及其衍生物、
222 副反应产物等，进行研究，根据情况进行定性和/或定量评价。

223 3.1.3.3 污染物

224 应严格避免和/或控制污染物，包括所有偶然引入的、且
225 不属于生产工艺预期使用的物质（如微生物、内毒素、其它
226 可能涉及的外源因子等）。

227 3.1.4 蛋白质含量

228 建议采用适宜的物理、化学或免疫学方法测定蛋白质含
229 量。如测定 ADC 的消光系数后，可采用分光光度法在约 280nm
230 处测定蛋白浓度。对于 ADC，除抗体部分外，还应考察有效
231 载荷或有效载荷-连接子对约 280nm 处吸光度测量值的潜在
232 贡献，如发现明显干扰，在供试品浓度计算中应纳入适当的
233 校正因子。

234 3.1.5 标准物质

235 选择已证实足够稳定且适合临床试验的一个（多个）批
236 次，或用一个代表批次作为标准物质，用于鉴别、理化性质
237 和生物学活性等各种分析，并按特性分析要求进行全面分
238 析鉴定。标准物质的建立及制备可参考“生物制品国家标准
239 物质制备和标定”的相关要求。

240 3.2 制品检定

241 ADC 原液及成品的检定与人用单克隆抗体制品相似，需
242 要考虑其鉴别、纯度、含量和效价等。然而，由于 ADC 的结

243 构复杂性以及有效载荷的存在，需要特别考虑某些特定的性
244 质，某些主要源于抗体的质量属性（如糖基化和其他翻译后
245 修饰等）应在抗体的生产和检定时进行适宜的控制。抗体的
246 检定参见“人用重组单克隆抗体制品总论”。

247 纳入 ADC 质量标准中的检定项目与可接受标准，应结合
248 临床和非临床经验、代表工艺的多批次样品的数据、生产批
249 次间一致性的数据以及稳定性研究数据等综合确定。ADC 制
250 品的质量检定应至少包括以下项目。

251 3.2.1 鉴别

252 鉴别方法应具有基于产品分子结构和/或其他特性的高
253 度专属性。基于产品特性，鉴别可能需要采用一种或多种理
254 化、生物学和/或免疫化学方法（如 ELISA、iCIEF、肽图等），
255 以尽可能证实其产品中的两种必需成分（抗体和有效载荷）。

256 3.2.2 抗体药物偶联比和药物分布

257 应测定 DAR 和药物分布，并设定可接受标准，检测结果
258 应在规定范围内。

259 3.2.3 纯度和杂质

260 3.2.3.1 分子大小变异体

261 应采用适宜的方法（如 3.1.1.4 所列方法）检测供试品
262 分子大小变异体，并设定可接受标准，检测结果应在规定范
263 围内。

264 3.2.3.2 电荷变异体

265 应采用适宜的方法（如 3.1.1.5 所列方法）检测供试品
266 电荷变异体，并设定，可接受标准，检测结果应在规定范围内。

267 3.2.3.3 游离有效载荷/有效载荷-连接子

268 游离有效载荷/有效载荷-连接子的含量应纳入制品质
269 量标准中，检查结果必须符合规定的范围。

270 3.2.3.4 未偶联抗体

271 应对未偶联抗体的含量进行控制，通常应纳入制品质量
272 标准，检查结果必须符合规定的范围。

273 3.2.3.5 其他杂质

274 应基于风险评估确定工艺相关杂质的控制方法。在某些
275 情况下，经评估后可在适当步骤中对偶联工艺中的关键杂质，
276 如偶联溶剂残留、定点偶联的酶等，进行检查以达到杂质控
277 制的目的。

278 3.2.4 蛋白质含量

279 应采用适宜方法测定原液和成品的含量，如紫外分光光
280 度法。

281 3.2.5 生物学活性分析

282 应根据 ADC 的作用机制，建立基于细胞杀伤的 ADC 生物
283 学活性测定方法，以证明其具有靶点依赖性的细胞毒性。如
284 靶点结合测定法（如 ELISA、表面等离子共振等）可提供更
285 多的产品质量信息，经评估后必要时也可将其纳入常规放行
286 检验。

287 3. 2. 6 安全性试验

288 涉及原液安全性的相关检测项目应根据原液制备可能
289 引入的安全性风险而定，通常包括微生物限度、细菌内毒素
290 检查等。成品的安全性检测应至少包括无菌、细菌内毒素、
291 异常毒性（如适用）等。

292 3. 2. 7 其他检测项目

293 应根据相关制品的特性和剂型而定。应包括但不限于外
294 观、可见异物、不溶性微粒检查、pH 值、渗透压摩尔浓度、
295 装量/装量差异、稳定剂和水分测定等。

296 **4 保存、运输及有效期**

297 制品应符合“生物制品分包装及贮运管理”规定，在合
298 适的环境条件下贮存和运输。自生产之日起，按批准的有效
299 期执行。

300 **5 标签**

301 标签应符合“生物制品分包装及贮运管理”要求和国家
302 相关规定，标示内容至少应包括：

- 303 (1) 每瓶或每 1ml 的活性单位（如必要）；
304 (2) 每瓶 ADC 含量或蛋白质含量；
305 (3) 每瓶标示装量；
306 (4) 冻干制剂复溶液体的名称、体积及复溶后的使用期
307 限；
308 (5) 使用前进行适量稀释（如果需要）；

(6) 有效期。

309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330

