



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2022 年 2 月發表「抗體藥品複合體產品於藥動/藥效之審查觀點考量」指引草案

發表單位： US FDA

摘要整理： 周筱樺

發表時間： 2022/02/07

內容歸類： PK/PD

類別： 指引草案

關鍵字： Antibody-drug conjugates (ADCs), clinical pharmacology; payload; linker

資料來源：[Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry-Draft Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 本指引為 US FDA 於 2022 年 2 月，針對開發抗體藥品複合體產品 (ADCs) 之廠商，提出其對此類產品於藥動/藥效部分之審查考量與建議所發布的指引草案。
 2. 此指引包含生物檢體分析方法、給藥方案的選擇、劑量(暴露量)-反應關係、內因性因素評估、QTc 評估、免疫原性評估與藥物交互作用試驗。此外，此指引並非針對單一 ADCs 產品所說明，且應一併參考其他適用於 ADCs 產品的法規。
 3. 此指引中各名詞定義說明如下：
 - (1) 抗體藥品複合體 (ADC)- 為抗體或抗體片段 (antibody or antibody fragment)，經由化學連接子 (chemical linker) 與至少一個小分子藥品 (payload molecule) 組合而成「即：藥品-抗體比例，至少為 1 (drug to antibody ratio of at least one; DAR ≥ 1)」。
 - (2) 總抗體 (Total antibody)- 未結合型抗體與結合型抗體之總和。
 - (3) 未結合型抗體 (Unconjugated antibody)- 未與任何一個小分子



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

藥品連接的游離態抗體(DAR=0)。

- (4) 未結合型小分子藥品(Unconjugated small-molecule drug or payload)-未與抗體連接的游離態小分子藥品。
 - (5) 化學連接子(Chemical linker)-連接抗體與小分子藥品間的橋接物。
 - (6) 抗體藥品複合體的組成部分(Constituent parts of the ADC)-包含總抗體與未結合型小分子藥品，以下簡稱為**組成部分**。
 - (7) 活性代謝物(Pharmacologically active metabolite)-由未結合型小分子藥品，經由體內代謝途徑所生成之具藥理活性的活性代謝物，具療效與安全性的貢獻。
4. 因抗體藥品複合體連結的小分子藥品多具細胞毒性，於體內暴露量的小幅改變，即可能引發明顯的副作用，因此，建議於開發過程中即早了解抗體藥品複合體及其組成部分的藥動與藥效特性，以及其與療效、安全性間的關係，以期能選出抗體藥品複合體產品之最合適劑量。除了解抗體藥品複合體的劑量-反應關係外，抗體藥品複合體、其組成部分與活性代謝物之暴露量-反應(針對療效、安全性兩部分)關係也建議評估，此有助於選擇合適的臨床劑量並可完備劑量調整之需求。若認為無須進行前述 ADC 組成部分與活性代謝物之暴露量-反應關係評估，可在開發的後期階段，提出合理論述支持之。
5. 因抗體藥品複合體本身的特性，故在分析上的要求會較單獨的小分子或大分子藥品更為複雜，且所有分析物的生物檢體分析方法皆須經過確效並完成試驗報告。
- 一般而言，首次人體臨床試驗(First-in-human)開始時，如果可以，應測量抗體藥品複合體、其組成部分「即：總抗體與未結合型小分子藥品」與活性代謝物的體內濃度。開發後期，應了解抗體藥品複合體、其組成部分與活性代謝物之可測得的體內濃度，以取得劑量(暴露量)-



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

反應關係。若要剔除測量前述的某項分析物，應對各分析物有完整了解後，甫可不對某項分析物進行檢測，如：若抗體藥品複合體的抗體部分僅擔任傳送小分子藥品的功能「即：作為載體，且總抗體濃度與抗體藥品複合體濃度具高度相關性，在此狀況下，可接受不對未結合型抗體進行分析檢測」。

6. 以下列出於部分特定的藥動學試驗中，須檢測的分析物項目：
 - (1) 器官(肝/腎)不全試驗：應檢測抗體藥品複合體、未結合型小分子藥品與活性代謝物的濃度；若總抗體有涉及其中，建議檢測。
 - (2) QTc 試驗：一般而言，測量未結合型小分子藥品與活性代謝物的濃度應已足夠。
 - (3) 藥物交互作用試驗(DDI)：應檢測未結合型小分子藥品與活性代謝物的濃度。若抗體部分的機轉可能涉及於 DDI 內，建議可測量抗體藥品複合體或總抗體的濃度。
 - (4) 藥動比較性試驗(如：製造廠變更、處方改變)：應檢測抗體藥品複合體與其組成部分的濃度。
7. 內因性因素：肝/腎功能不全、藥物基因體學、體重、年齡、性別及種族等內因性因素，皆可能影響抗體藥品複合體、其組成部分與活性代謝物的體內暴露量，可(1)藉由群體藥物動力學分析各臨床試驗內整合的共變數；或(2)執行特定的藥動學試驗兩方式，來評估前述各內因性因素的影響。
8. 對於所有的抗體藥品複合體，皆應提供其對 QT 延長風險的評估及擬定的 QT 評估計畫。一般而言，抗體藥品複合體中的未結合型小分子藥品，被認為是可能會造成 QT 延長的主要因素，因此，前述 QT 評估計畫須考量小分子藥品所有可能參與 QT 的因子。
9. 免疫原性評估：抗體藥品複合體誘發的免疫反應，可能來自抗體藥品複合體的任何組成部分，包含抗體、小分子藥品或連接子產生的抗原



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表位(epitopes)。因抗體藥品複合體的治療範圍大多狹窄，因此了解抗藥抗體的生成及其對藥動學、安全性與療效的影響十分重要。免疫原性的評估，可參閱相關指引「Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products (August 2014) 及 Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products—Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection (January 2019)」。

10. 藥物交互作用(DDI)試驗：未結合型小分子藥品與活性代謝物的體外 DDI 試驗評估，應包含於抗體藥品複合體的開發計畫中；如可，以 CYP 酵素代謝/運輸蛋白機轉相關的體外試驗(作為 DDI 中的加害者或是受害者)，皆須考慮。

可藉由體外試驗取得的結果，並考量前述小分子藥品與活性代謝物本身的分佈與排除性質，思考進一步的體內 DDI 試驗。US FDA 建議可執行其他藥品影響未結合型小分子藥品的 DDI 試驗「即：小分子藥品作為 DDI 中的受害者(victim)」；且依據未結合型小分子藥品的體內暴露量，再決定是否執行對其他藥品的 DDI 影響試驗「即：小分子藥品作為 DDI 中的加害者(perpetrator)」。前述詳細的體外或體內 DDI 試驗設計內容，可參閱先前已發表的指引「*In Vitro Drug Interaction Studies —Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions (January 2020)*及 *Clinical Drug Interaction Studies —Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions (January 2020)*」。下述情況下，US FDA 建議須評估抗體部分的 DDI 試驗，此為當抗體藥品複合體的用藥包含：

- (1) 併用藥品與 ADC 具相同的藥效作用(pharmacodynamic target)。
- (2) 併用藥品會阻礙或干擾含人類 IgG 抗體 Fc 區域的 ADC 與 FcRn 間的反應。



(3) 若 ADC 的藥動與免疫原性相關，須注意併用免疫抑制劑的 DDI。雖上述情況的發生機率不高，但建議申請者應儘可能思考與了解，將如何安全地併用抗體藥品複合體與其他藥物。

11. 上述各點僅列出此份指引中的重點項目，詳細內容仍請詳閱原文全文。