药学管理与信息

抗体偶联药物的小分子部分药学研究考虑

Pharmaceutical Research Considerations for Small-molecule Components in Antibody-drug Conjugates

马骏威，刘永辉，任连杰*

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100076）

MA Junwei, LIU Yonghui, REN Lianjie*

(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

摘要：抗体偶联药物（ADCs）通过将高活性有效载荷精准递送至靶细胞，实现了对细胞的特异性杀伤。通常，有效载荷先通过连接子化学结合形成有效载荷 - 连接子复合物，再与抗体偶联，组装为完整 ADCs。目前全球已上市的 ADCs 均用于肿瘤治疗。在我国，ADCs 作为生物制品进行注册管理，其中的有效载荷 - 连接子部分通常被视为传统小分子化合物。因此，ADCs 的研发与评价涉及多学科协同合作。目前，我国已发布了与 ADCs 相关的药学技术指导原则，明确了其中小分子部分的药学研究一般要求。该文章结合实际，从小分子部分的设计、生产工艺与控制、杂质分析、质量控制及稳定性研究等方面，深入探讨了其药学研究要点。

关键词：抗体偶联药物；小分子；有效载荷 - 连接子；杂质分析；质量控制

中图分类号：R979.1；R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)11-1464-07

引用：马骏威，刘永辉，任连杰．抗体偶联药物的小分子部分药学研究考虑［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(11)：1464-1470．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.014

抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADCs）是由靶向特异性抗原的抗体或抗体片段与有效载荷（payload）通过连接子（linker）偶联而成的一类创新药物[1]。ADCs 中抗体相当于“导航仪”，有效载荷相当于“炸弹”，连接子是连接二者的“纽带”。给药后，抗体将有效载荷带到特定部位，继而发挥靶向疗效。ADCs 的制备技术已从第一代（常规化疗药物 + 鼠源单克隆抗体）、第二代（活性更高的有效载荷 + 人源单克隆抗体），发展到第三代（定点偶联技术），其整体性能和治疗指数得到了大幅提升[2]。

近年来，ADCs 领域进展显著，全球已有十余款 ADCs 产品获批上市用于抗肿瘤治疗。研究[3]显示，ADCs 在临床试验中的失败率高达 70％以上，主要原因包括有效载荷的脱靶毒性、连接子稳定性不足，以及生产工艺方面存在缺陷等。鉴于 ADCs 结构复杂、作用机制特殊，为规范并指导其研发，我国于 2024 年发布了《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》[4]。该指导原则系统性地提出了对小分子部分、裸抗、ADCs 原液及制剂全过程的药学技术要求。考虑到小分子部分在 ADCs 药效发挥中的关键作用，本文围绕该部分的分子设计、生产工艺与控制、杂质分析、质量控制及稳定性研究等核心药学问题展开探讨，旨在为 ADCs 的开发提供参考。

1　ADCs 概况

1.1　小分子部分的基本组成

有效载荷和连接子通常经化学偶联形成有效载荷 - 连接子，再与抗体偶联制得 ADCs。有效载荷负责杀死肿瘤细胞，需要具有高细胞毒性、明确的靶点和作用机制，以及适合进行化学连接的位点；其毒性与活性是 ADCs 的关键因素。一般而言，有效

收稿日期：2024-05-13

作者简介：马骏威，副主任药师，从事化药的药学审评工作。

通信作者：任连杰，主任药师，从事化药的药学审评工作。

载荷要达到亚纳摩尔级细胞毒性（IC_{50}<0.1 nmol/L），以克服 ADCs 内吞效率低的问题。例如，常用有效载荷单甲基澳瑞他汀 E（monomethyl auristatin E，MMAE），可通过抑制微管聚合发挥作用，效价较传统化疗药物高 100 至 1 000 倍[5]。已上市 ADCs 中的有效载荷主要分为以下几类：①微管蛋白抑制剂，包括澳瑞他汀类物质 MMAE 和 MMAF（如 Adcetris、Padcev、Blenrep、爱地希、Polivy、Tivdak 等）、美登素（maytansine）类物质 DM1 和 DM4（如 Kadcyla 和 Elahere 等）；②拓扑异构酶抑制剂，喜树碱类（如 Enhertu 和 Trodelvy 等）；③ DNA 合成抑制剂，卡奇霉素（如 Mylotarg、Besponsa 等）；④其他类别，包括吡咯并苯二氮杂䓬（pyrrolobenzodiazepine，PBD）二聚体，可不可逆地与 DNA 小沟相结合，阻止复制，诱导细胞死亡（如 Zynlonta）[6]。此外，也有很多创新的有效载荷处于研发中，如 B 细胞超大淋巴瘤（B-cell lymphoma-extra large，Bcl-xL）抑制剂、mRNA 阻断剂、转录抑制剂、烟酰胺磷酸核糖转移酶抑制剂等[7]。

连接子不仅要连接抗体和有效载荷，还需要在血液循环中维持稳定，同时在肿瘤细胞内可控地释放有效载荷[8]。因此，连接子特性决定了 ADCs 在体内的稳定性、靶向性和疗效。根据连接子的作用机制，目前已上市 ADCs 的连接子主要分为不可裂解型和可裂解型。可裂解型连接子是目前研究的重点，能利用肿瘤细胞与正常细胞的微环境差异，响应性断裂，从而提高药物的靶向性；但其稳定性不足，可能提前释放有效载荷，杀伤正常细胞[9]。根据裂解方式，可裂解型连接子可进一步分为酶裂解型和酸裂解型。酸裂解型连接子包括腙键类（如 Mylotarg 和 Besponsa）和碳酸酯键类（如 Trodelvy）；酶裂解型连接子主要有二肽和四肽连接子（如 Enhertu、Adcetris 和 Polivy）。其他研发中的连接子还包括谷胱甘肽（glutathione，GSH）可裂解连接子、生物正交可裂解连接子、Fe（Ⅱ）可裂解连接子和光响应性可裂解连接子等[10]。不可裂解型连接子在体内相对稳定，只有当 ADCs 进入肿瘤细胞并被溶酶体酶降解后，才会释放有效载荷。含有不可裂解型连接子的 ADCs 通常不能发挥旁观者效应，有效载荷的释放效率较差，应用受到限制。不可裂解型连接子主要包括马来酰亚胺基己酰基（maleimidocaproyl，MC）和 4- 马来酰亚胺基甲基环己基 -1- 羧酸盐（4-maleimidomethylcyclohexane-1-carboxylate，MCC），通过形成酰胺键（如 Kadcyla）或硫醚键（如 Blenrep）将有效载荷与抗体偶联。此外，也有药物由于其特殊结构而没有连接子，如 Akalux。

1.2 ADCs 小分子部分的化学偶联

ADCs 小分子部分涉及的化学偶联包括有效载荷偶联连接子、有效载荷 - 连接子偶联抗体。

有效载荷和连接子的连接位点通常包括以下几种①对氨基苄氧羰基基团（*p*-aminobenzyloxycarbonyl，PABC）。PABC 是目前使用非常多的自消除间隔基连接方式，位于有效载荷和连接子［如 MC- 缬氨酸 - 瓜氨酸（valine-citrulline，VC）］中间部分，通过酰胺键与连接子相连，通过碳酸酯键和氨基甲酸酯键与有效载荷上的羟基或胺基连接，如 Adcetris 和 Polivy。②碳酸酯键。它既是有效载荷和连接子的连接位点，也是释放有效载荷时的可裂解基团，一般通过活性碳酸酯中间体与有效载荷的羟基发生反应，如 Trodelvy。③酰胺键。肽类连接子最后一个氨基酸的羧基经活化后可与有效载荷的氨基缩合成酰胺键，经酶切后释放有效载荷，如 Enhertu。④另有腙键连接位点和二硫键连接位点，如 Mylotarg 和 Elahere[11]。

抗体与有效载荷 - 连接子发生偶联反应的传统位点有 2 种。①抗体中的半胱氨酸巯基和连接子中的马来酰亚胺发生迈克尔加成反应，如 Adcetris、Enhertu、Padcev 等。②抗体中的赖氨酸伯胺基与连接子中琥珀酰亚胺酯发生取代反应，如 Kadcyla、Besponsa 等。此外，新的定点偶联技术也在逐步发展，如在抗体中定点插入非天然氨基酸、酶催化位点或糖基化位点等[12]，未来有望用于 ADCs 的构建。

1.3 部分已上市 ADCs 分析

自 2000 年首个 ADCs 产品 Mylotarg 获批上市以来，全球已有 16 款 ADCs 产品上市，其适应证无一例外都与肿瘤治疗相关，主要靶点涉及 CD33、

人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2，HER2)、CD22、细胞黏附蛋白4(nectin-4)、B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen，BCMA)等；抗体类型包括人源化免疫球蛋白(immunoglobulin，Ig)G4(IgG4)和IgG1等，以及早期上市的ADCs中使用的鼠源抗体；有效载荷和连接子情况如上文所述。表1汇总了部分已上市ADCs产品的相关信息[13]。

2　ADCs小分子部分的监管现状

目前，FDA和EMA并未发布关于ADCs的药学相关指导原则。欧洲制药行业协会联合会(European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations，EFPIA)的多家企业就ADCs的药学监管问题发表了共识文章[14]。ADCs在我国按照生物制品注册管理，涉及多学科协同研究和评价。国家药品监督管理局药品审评中心于2024年2月正式发布了《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》[4]，主要针对ADCs产品申报上市阶段的药学研究提出建议性技术要求。其中，就小分子药学部分的开发理念、生产工艺开发、工艺优化、生产工艺的确认与验证、质量研究、质量标准、稳定性研究，以及包装及容器密封系统方面提出了明确的技术要求。有效载荷-连接子的药学研究基本要求可参考化学原料药相关技术要求。

3　小分子部分的药学研究考虑

2014—2023年间，ADCs相关临床试验数量的

表1　部分已上市ADCs产品信息汇总

Tab.1　Summary of Selected Marketed ADCs Products

商品名/通用名	靶点	适应证	抗体	连接子[2)]	有效载荷	最早获批年份及机构
Mylotarg/吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)	CD33	急性髓系白血病	人源化IgG4	腙键(可切割)和二硫键(不可切割)	卡奇霉素	2000年，FDA
Adcetris/维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)	CD30	霍奇金淋巴瘤、系统性间变性大细胞淋巴瘤	人鼠嵌合IgG1	可裂解二肽MC-VC-PABC	MMAE	2011年，FDA
Kadcyla/恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)	HER2	HER2阳性乳腺癌	人源化IgG1	不可切割酰胺键MCC	DM1	2013年，FDA
Besponsa/奥加伊妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)	CD22	成人复发性或难治性CD22阳性前体B细胞急性淋巴细胞白血病	人源化IgG4	可裂解腙键	卡奇霉素	2017年，FDA
Enhertu/德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan 德曲妥珠单抗)	HER2	乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌	人源化IgG1	可裂解四肽MC-甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(Gly-Gly-Phe-Gly，GGFG)	喜树碱衍生物	2019年，FDA
Padcev/维恩妥尤单抗(enfortumab vedotin)	nectin-4	尿路上皮癌	人源化IgG1	可裂解二肽MC-VC-PABC	MMAE	2019年，FDA
Polivy/维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin)	CD79b	弥漫大B细胞淋巴瘤	人源化IgG1	可裂解二肽MC-VC-PABC	MMAE	2019年，FDA
Blenrep/玛贝妥单抗(belantamab mafodotin)	BCMA	复发性或难治性多发性骨髓瘤	人源化IgG1	不可切割硫醚键MC	MMAF	2020年，FDA和EMA
Trodelvy/戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan)	滋养层细胞表面抗原-2(trophoblast cell surface antigen 2，TROP2)	三阴性乳腺癌、激素受体(hormone receptor)$^+$/HER2$^-$乳腺癌	人源化IgG1	可切割碳酸酯键	喜树碱类	2020年，FDA
Zynlonta/替朗妥昔单抗(loncastuximab tesirine)	CD19	复发性/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤	嵌合IgG1	可裂解二肽PEG8[1)]-缬氨酸-丙氨酸(Val-Ala，VA)-PABC	PBD	2021年，FDA

注：[1)]PEG8为含有8个PEG分子作为隔离区的可裂解连接子。

年增长率达到了 13.43％[15]，但临床试验失败率达 70％以上，主要归因于有效载荷的脱靶毒性、连接子的不稳定性及生产工艺缺陷[3]。以上数据表明，ADCs 的抗体、连接子和有效载荷都需进行充分设计与开发，严格把控生产和质量控制，每个环节对 ADCs 成功上市至关重要。

借鉴 ICH 系列相关指导原则的理念，并结合产品和工艺特点，研究者应从小分子设计着手，基于质量源于设计（quality by design，QBD）理念确定 ADCs 的关键质量属性，对生产工艺、质量特性进行多方面风险评估，积累有效载荷 - 连接子的设计、生产和质量控制研究经验，以加强质量控制。有效载荷 - 连接子的药学研究应遵循《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》[4] 的基本要求，既确保其与抗体稳定偶联，又能实现靶向释放。实现这样的要求需要对其结构进行优化设计。此外，有效载荷 - 连接子又是 ADCs 的一种“中间体”，与传统化学原料药存在一些差异，因此以下几方面的问题需要特殊考虑。

3.1 有效载荷 - 连接子的设计

有效载荷和连接子结构的微小变化，可能会导致 ADCs 体内活性的差异。因此，优化设计有效载荷 - 连接子是 ADCs 开发成功的基础。有效载荷和连接子的设计需兼顾给药方案、药理活性、降低耐药性、增强体内稳定和精准释放等需求，也需要考虑不同组分的理化特性、化学反应性能、化学反应条件等多方面因素。如高活性有效载荷的脱靶毒性可通过结构修饰（如引入极性基团）来降低系统暴露风险。以 Kadcyla 的有效载荷为例，需平衡水溶性、血液中稳定性、化学可修饰性及高活性[16]。为实现与抗体偶联的预期效果，研究[17]通过增加磺酸基增加 Elahere 中连接子的亲水性，从而提高 ADCs 的活性。设计目的是否实现，需要选择合适方法进行确证，如选择合适的方法考察连接子酶切效率对有效载荷释放能力，以及连接子稳定性对“旁观者效应”的影响[18]。目前，ADCs 的设计和优化策略主要包括连接子优化、有效载荷创新、偶联方式优化和给药策略优化[7]。未来需要鼓励研发人员加强相关机制研究，将 ADCs 的设计作为重中之重，以提高 ADCs 开发的成功率。

3.2 生产及工艺控制

有效载荷 - 连接子多来源于化学合成，也有部分有效载荷通过发酵工艺制备。有效载荷 - 连接子的生产和工艺控制建议遵循 ICH Q7《原料药的药品生产质量管理规范指南》[19] 和 Q11《原料药开发和生产（化学实体和生物技术 / 生物实体药物）》[20] 的基本原则。有效载荷和连接子作为主要物料，应受到合理控制，保证其结构准确、质量稳定。鉴于 ADCs 生产的复杂性，抗体、有效载荷 - 连接子及 ADCs 的生产可能涉及不同的生产场地，药品上市许可人更应强化主体责任，确认委托生产企业的资质能力，加强物料和各生产环节的控制，特别是针对有效载荷等高活性物料。

随着研发阶段的进展，有效载荷 - 连接子的工艺和生产批量可能会有变化，也可能涉及有效载荷 - 连接子来自多个生产商的情况。考虑到有效载荷 - 连接子在体内行为的特殊性，建议研究者对不同开发阶段、不同生产商的有效载荷 - 连接子进行全面的质量桥接研究和评估，包括物料、工艺、批量及对 ADCs 质量的影响等。应特别加强关键临床用样品和商业化样品的质量对比研究。

3.3 杂质研究

杂质研究是 ADCs 质量控制的重要内容，建议参考 ICH Q3A（R2）《新原料药中的杂质》[21] 和 M7（R1）《评估和控制药物中 DNA 反应性（致突变）杂质以限制潜在的致癌风险》[22] 等指导原则开展研究。杂质研究应以 ADCs 整体质量控制为目标，综合考虑整体生产工艺的杂质风险及控制。从来源看，有效载荷 - 连接子的杂质分为有效载荷及其引入杂质、连接子及其引入杂质、有效载荷 - 连接子生产过程引入杂质以及降解杂质。因此，理解有效载荷、连接子、有效载荷 - 连接子以及 ADCs 的理化性质、合成工艺和降解途径，对于杂质分析非常重要。此外，建议考虑不同连接子的连接机制及释放机制，关注体内释放过程中可能产生的小分子杂质，尽管这类杂质在体外不一定会产生。不同来源及不同工艺阶

段引入的杂质，可基于后续清除、转化研究的情况，在不同阶段进行控制，并非完全依赖在有效载荷 - 连接子中进行控制。在对有效载荷、连接子以及生产的“中间体”控制良好的基础上，建议对有效载荷 - 连接子实测结果中超过 0.10％的有机杂质进行归属表征研究[13]。

按照杂质是否与抗体偶联，可将有效载荷 - 连接子中的杂质分为可与抗体偶联杂质和不与抗体偶联杂质 2 类。可与抗体偶联杂质在 ADCs 中非常难量化且难以去除。此类杂质应遵从质量控制前移的思路，在有效载荷 - 连接子生产阶段进行严格控制。不与抗体偶联的杂质可能是工艺杂质，也可能是降解杂质。不与抗体偶联的工艺杂质通常能在制备 ADCs 的后续超滤 / 渗滤等步骤中被清除，且在 ADCs 中可实现准确定量。应评估与验证后续步骤对此类杂质的清除能力，基于清除和转化研究的数据，可以接受其在有效载荷 - 连接子中有较高的水平。而对于不与抗体偶联的降解杂质，建议结合杂质降解机制，在有效载荷 - 连接子、ADCs 原料药和制剂工艺开发阶段均开展影响因素和强制降解研究，确认其降解途径和降解水平，并考察此类杂质在正式稳定性研究中的变化情况，必要时在 ADCs 中进行控制。

3.4　质量控制

有效载荷 - 连接子作为 ADCs 的“中间体”，建议参照化学原料药的相关要求制定合理的质量标准，控制项目通常包括外观、鉴别、含量、杂质（有机杂质、残留溶剂、元素杂质、手性杂质、水分等）等，项目设定建议参考 ICH Q6A《新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质》[23] 的基本原则。

杂质限度的制定建议参考 ICH Q3[21] 和 M7[22] 等指导原则的基本原则，也需要结合小分子杂质含量、与抗体的偶联能力、给药剂量和频率，以及适应证等综合确定。值得注意的是，有效载荷 - 连接子相关的小分子杂质在 ADCs 中残留时，能够进一步“稀释比例”。目前业界较多采用杂质在 ADCs 中的质量分数作为杂质限度制定依据，拟定了较高的杂质限度。由于有效载荷 - 连接子是一种“中间体”，从现有化学药品技术要求分析，上述杂质限度制定依据存在一定的合理性。与传统化学药物不同，ADCs 的有效载荷需要在体内经历释放过程才能发挥作用。目前，业界对 ADCs 的认知和实践经验仍较为有限，尤其是关于其中可能存在的可偶联杂质。不同结构的连接子 - 有效载荷所形成的可偶联杂质，可能会对 ADCs 在体内的活性与安全性产生重要影响。因此，笔者认为无论从研发还是监管角度出发，简单地将小分子杂质在 ADCs 中的质量分数作为确认杂质限度的主要依据，存在较大的不确定性。杂质属于药品中不期望出现的物质，可能对药品安全性和有效性产生巨大影响，因此应尽量从工艺设计和参数控制方面入手，降低杂质水平。另外，杂质限度过高对工艺稳健性的指示能力也会提出挑战。建议在保证安全性的基础上，平衡风险和获益情况、工艺控制能力、稳定性变化等，综合确定杂质限度。

3.5　稳定性研究

有效载荷 - 连接子的稳定性研究建议遵循 ICH Q1《原料药和制剂的稳定性试验》[24] 基本原则。建议考察、积累有效载荷、连接子本身的稳定性和降解基本信息，作为有效载荷 - 连接子稳定性研究的额外支持。有效载荷 - 连接子通常具有活性较高的基团，除长期和加速稳定性研究外，还应根据产品特点开展高温、高湿、光照、氧化等条件下的稳定性研究，以确认其降解途径和潜在降解杂质。有效载荷 - 连接子后续还需与抗体进行偶联反应，因此建议考察有效载荷 - 连接子在偶联溶剂体系中的稳定性。另外，为支持生物医药产业高质量发展，国家药品监督管理局制定了《抗体偶联药物分段生产试点注册申报技术要求》[25]，明确重点关注运输过程中中间产品的质量控制，开展运输确认研究 / 运输稳定性研究。这些要求也都适用于有效载荷 - 连接子。

4　总结与展望

近年来，新的高活性有效载荷、连接子技术、定点偶联技术不断发展，加速推动了 ADCs 技术的迭代。ADCs 的安全性、有效性、质量可控性不断提升，多个 ADCs 产品的上市为肿瘤治疗提供了新的治疗

手段。人工智能技术在 ADCs 筛选、优化等领域的应用，将可能加速 ADCs 的发展进程，并成为我国 ADCs 实现从“跟跑”到“并跑”飞跃的关键机遇期。此外，ADCs 已在多种非肿瘤疾病领域展开深入研究，涵盖自身免疫性疾病、感染性疾病及代谢性疾病等，具有广阔的未来发展前景[26]。无论是技术革新，还是适应证领域的持续拓宽，都为 ADCs 的研发与监管带来了全新挑战。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》的通告（2024 年第 14 号）[EB/OL]. (2024-02-07)[2025-05-01]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/923172e1cf1c6eb92737c21ef3b93bc4.

[2] 李 静, 伍玉琳, 马翠翠, 等. 抗体偶联药物的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2023, **38**(5): 586-592.

[3] DRAGO J Z, MODI S, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, **18**(6): 327-344.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》的通告（2024 年第 14 号）[EB/OL]. (2024-02-07)[2025-05-01]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/923172e1cf1c6eb92737c21ef3b93bc4.

[5] DUCRY L, STUMP B. Antibody-drug conjugates: linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies[J]. *Bioconjug Chem*, 2010, **21**(1): 5-13.

[6] GOLI N, BOLLA K P, TALLA V. Antibody-drug conjugates (ADCs): potent biopharmaceuticals to target solid and hematological cancers- an overview[J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2018, **48**: 106-117.

[7] KOSTOVA V, DÉSOS P, STARCK J B, *et al*. The chemistry behind ADCs[J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2021, **14**(5): 442.

[8] 吴雪瑶, 刘 阳. 抗体偶联药物的研究进展[J]. 离子交换与吸附, 2024, **40**(2): 127-137.

[9] JUNUTULA J R, RAAB H, CLARK S, *et al*. Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, **26**(8): 925-932.

[10] SU Z, XIAO D, XIE F, *et al*. Antibody-drug conjugates: recent advances in linker chemistry[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(12): 3889-3907.

[11] van DELFT F, LAMBERT J M. Chemical linkers in antibody-drug conjugates (ADCs)[M]. London: The Royal Society of Chemistry, 2021.

[12] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries[J]. *Protein Cell*, 2018, **9**(1): 33-46.

[13] COLOMBO R, TARANTINO P, RICH J R, *et al*. The journey of antibody-drug conjugates: lessons learned from 40 years of development[J]. *Cancer discovery*, 2024, **14**(11): 2089-2108.

[14] FDA. Regulatory considerations for antibody-drug conjugates[EB/OL]. https://fda. report/media/85350/rjorie-Shapiro--Ph. D. -% 28OBP% 29--October-18--2012--AAPS-Annual-Meeting. pdf.

[15] 戴逸飞, 谢雨佳, 杨 娇, 等. 抗体偶联药物新药临床研究申请阶段药学研究关注点[J]. 中国新药杂志, 2025, **34**(1): 35-42.

[16] ERICKSON H K, WIDDISON W C, MAYO M F, *et al*. Tumor delivery and *in vivo* processing of disulfide-linked and thioether-linked antibody-maytansinoid conjugates[J]. *Bioconjug Chem*, 2010, **21**(1): 84-92.

[17] AB O, WHITEMAN K R, BARTLE L M, *et al*. IMGN853, a folate receptor-α (FRα)-targeting antibody-drug conjugate, exhibits potent targeted antitumor activity against FRα-expressing tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, **14**(7): 1605-1613.

[18] SINGH A P, SHARMA S, SHAH D K. Quantitative characterization of *in vitro* bystander effect of antibody-drug conjugates[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2016, **43**(6): 567-582.

[19] ICH. ICH harmonised guideline: good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7[EB/OL]. [2025-05-01]. https://www. cde. org. cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/ba5110faef2acef5072ec3e58ab22cc0.

[20] ICH. ICH harmonised guideline: development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) Q11[EB/OL]. [2025-05-01]. https://www. cde. org. cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/6ea3d10b2be92c29e5e0214801eeae25.

[21] ICH. ICH harmonised guideline: impurities in new drug

substances Q3A(R2)[EB/OL]. [2025-05-01]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q3A_R2__Guideline. pdf.

[22] ICH. ICH harmonised guideline: assessment and control of DNA reactive(Mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7(R1)[EB/OL]. [2025-05-01]. https://www. ema. europa. eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-scientific-guideline.

[23] ICH. ICH harmonised tripartite guideline: specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A[EB/OL]. [2025-05-01]. https://www. ema. europa. eu/en/ich-q6a-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical-substances-scientific-guideline.

[24] ICH. ICH Harmonised Guideline: stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)[EB/OL]. [2025-05-01]. https://database. ich. org/sites/default/files/ICH_Q1EWG_Step2_Draft_Guideline_2025_0411. pdf.

[25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《抗体偶联药物分段生产试点注册申报技术要求》的通告(2024年第47号)[EB/OL]. (2024-11-07)[2025-05-01]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/612aa2c85a18c269b8d352202865b71e.

[26] MULLARD A. Antibody-oligonucleotide conjugates enter the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **21**(1): 6-8.

