

【 审评规范 】

关于抗体偶联药物生物分析策略及技术要点的若干考虑

刘淑洁¹, 刘美霞¹, 赵 芊², 刘少丹¹, 刘意林¹, 马婧怡¹, 王 静¹, 龚继芳³, 魏春敏¹, 贺锐锐^{1*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

2. 北京协和医院 临床药理研究中心, 北京 100730

3. 北京大学肿瘤医院, 北京 100142

摘要: 抗体偶联药物 (ADC) 结构复杂, 且结构与作用机制相关, 体内作用过程中存在多种机制相关的形式, 并且可能发生时间/过程依赖性变化, 因此药动学研究难度大。此外, 小分子载荷的毒性较大, 应特别关注脱靶、非预期释放或者代谢导致的风险或影响。采用恰当、准确可靠的分析方法表征 ADC 及各组成部分的药动学行为对 ADC 药物研究至关重要。结合 ADC 药物的偶联结构特点, 介绍 ADC 药物中 ADC、抗体或抗体片段、连接子和载荷等各种成分生物分析的策略及技术要点, 旨在为 ADC 药物以及其他偶联药物的研究和研发提供一定参考。

关键词: 抗体偶联药物; 抗肿瘤; 生物分析; 药动学; LC-MS/MS; ELISA

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)06-1873-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.002

Considerations on bioanalytical strategies and technical key-points for antibody-drug conjugates

LIU Shujie¹, LIU Meixia¹, ZHAO Qian², LIU Shaodan¹, LIU Yilin¹, MA Jingyi¹, WANG Jing¹, GONG Jifang³, WEI Chunmin¹, HE Ruirui¹

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

2. Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

3. Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Abstract: Antibody drug conjugate (ADC) has a complex structure, which is closely related to the mechanism of action. There may be various forms of existence during the action process of ADC, and the forms of existence may be time/process dependent, bringing difficulties for pharmacokinetic research. One form of the existence is the small molecule payloads, which have obvious toxicity, and should be paid attention to the risk of off-target, unexpected release or metabolism. It is crucial to build appropriate, accurate, and reliable analysis methods to fully characterize the pharmacokinetic behavior of ADC and its corresponding components. This article introduces the strategies and key points of bioanalysis for ADC, antibody or fragment, payloads, at the early drug discovery phase, preclinical studies, and clinical trials periods during ADC drug development. This paper is hope to provide certain references for the development of ADC and other conjugate drugs.

Key words: antibody drug conjugate (ADC); antitumor; bioanalysis; pharmacokinetics; LC-MS/MS; ELISA

抗体偶联药物 (ADC) 是一类由抗体或抗体片段、连接子和载荷组成的靶向生物药物。其结构为采用特定的连接子将靶标特异性的抗体与小分子

药物 (即载荷, 如高杀伤性的细胞毒性药物) 偶联起来^[1-6], 通常抗体或抗体片段 (下文统称抗体) 发挥靶向特异性, 载荷发挥药效如肿瘤杀伤作用; 有

收稿日期: 2026-01-20

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室课题《先进治疗药品体内过程评价方法》(2024SKLDRS0231)

作者简介: 刘淑洁, 副主任药师, 主要从事药理学研究和药品技术审评。E-mail: shjliu1983@126.com

*通信作者: 贺锐锐, 副主任药师, 主要从事药品技术审评。E-mail: herr@cde.org.cn

些情况下抗体也可发挥药效作用。载荷通常为相对分子质量小、药效强、血浆半衰期短的小分子化学药物,如微管抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、免疫调节剂等。

ADC 结合了靶组织的特异性和选择性,表现出较好的临床疗效和相对较好的安全性。自 2000 年首款 ADC 药物 Mylotarg (吉妥珠单抗奥佐加霉素) 获 FDA 批准以来^[7],截至目前,全球已有 19 种 ADC 药物获批上市,主要用于治疗血液恶性肿瘤和实体瘤等^[7-10]。随着抗体药物的发展、偶联技术的进步、生产工艺的不断完善等,ADC 疗效和应用不断得到拓展,研发的积极性持续高涨。目前超过 400 种 ADC 药物正处于不同的研发阶段,多款 ADC 药物已申报上市或正在开展临床研究。

1 生物样品分析对象

ADC 偶联结构复杂,进入体内后在发挥作用过程中可能存在多种机制相关的形式,如 ADC、游离抗体、游离载荷、连接子-载荷等,并且上述存在形式可能发生时间/过程依赖性的变化,因此 ADC 的药动学研究难度大,采用恰当、准确可靠的分析方法良好表征 ADC 及各组成部分,提供充分的药动学关键信息对 ADC 药物的研发至关重要^[11-17]。

在 ADC 体内的多种存在形式中,小分子载荷的毒性较大,脱靶、非预期释放或者代谢导致的风险或影响值得关注,建议在整个研发过程中均予以关注,给予充分表征和分析。

ADC 生物样品分析的对象可概括为 3 个方面:

(1) ADC 相关成分的定量分析: ADC 药物在生物样品分析中其存在形式通常包括 ADC、抗体或抗体片段、连接子和载荷以及载荷相关代谢产物。考虑作用机制相关性、生物分析方法等因素,通常可考虑测定总抗体(包括 ADC 中的抗体以及游离/非偶联抗体)、ADC、游离载荷、载荷相关代谢产物。还可以基于上述成分的定量分析结果来描述药物-抗体比 (DAR) 值。ADC 的 DAR 值及 DAR 值分布甚至体内外 DAR 值的变化对其安全性和有效性都有重要影响,应关注并加以表征^[2]。ADC 及相关组成成分的定量是 ADC 研发过程中生物样品分析的重点,为临床研发策略及给药方案的制定提供必要和关键信息,本部分内容亦是 ADC 上市注册申报资料中必要的组成部分,本文将重点对此部分内容进行阐述。(2) 抗药抗体的分析:包括 ADC 的抗药抗体及中和抗体测定,以表征 ADC 的免疫原性^[11,15]。(3) 其他:在非

临床研究阶段,往往还会开展放射性标记的物质平衡研究,获得其组织分布及代谢等结果^[2-3,12]。在非临床研究和临床试验阶段,开展必要的药效学研究,描述其作用机制及药效学结果。组织分布及相关药效学指标、生物标志物等需要准确定量。

2 生物样品分析策略

在药物研发的各个阶段,由于研究目的和研究基础不同,生物样品分析的策略、重点和难点可能有所不同^[13-15]。

在药物研发初期,需充分关注血浆/血清中 ADC 及各组成成分的定量分析,DAR 值及 DAR 值分布/变化亦为研究重点^[2-3],可为 ADC 的安全性和有效性提供重要信息。

临床前研究阶段是在动物体内对药物安全性和药理药效的初步探索阶段,研究基础较弱,所需获取的信息较多,因此涉及的分析方法最多。一般需全面关注 ADC 相关成分的定量分析,包括总抗体、ADC、偶联状态载荷、游离载荷、代谢物等。并基于上述成分的定量分析大致描述 ADC 的 DAR 值及 DAR 值分布,表征 ADC 的药动学,并充分关注小分子载荷的释放及代谢研究。

在临床试验阶段,从首次人体研究开始至临床研发后期,理想状况下,应检测并获得 ADC、抗体、载荷及药理学活性代谢物的数据,获得上述成分在一定剂量范围内的药动学特征,药物的药效/疗效以及安全性表现。基于上述数据开展充分的暴露-有效性、暴露-安全性关系分析,从而为后续研究的剂量选择提供依据^[1-3]。早期研究中应充分获得 ADC 及其组成部分的数据并能清晰阐明其中规律,如早期临床试验的药动学特征应充分表征总抗体和 ADC 浓度之间的相关性、游离载荷及药理学活性代谢物的全身暴露量。

理想情况下,ADC 中的载荷跟随抗体部分到达靶部位,抗体与其靶抗原结合后,通过内吞作用等作用机制,将有效载荷暴露于细胞内靶标,特异性发挥药效,从而降低全身非靶部位的暴露和毒性。但由于各种原因,载荷不可避免地会发生非预期解离或脱落,产生游离载荷,对安全性产生影响,故应关注。通常情况下,游离载荷的数据关系到药物的安全性信息,为必要的数据库。极特殊情况下,如游离载荷浓度较低,无法通过具有足够灵敏度的分析方法实现有效测定,应在注册申报资料中充分提供游离载荷无有效定量检测结果的依据和证据,

并对上述情况的影响进行评估。

若前期已获得充分的研究基础,如非临床药理学数据、早期临床药理学及安全性数据可充分阐述 ADC 的作用机制、非偶联抗体的药理学活性、代谢物的药理学活性等,且已初步总结获得了 ADC 及组成部分对安全性和/或有效性贡献的暴露-效应数据,经充分评估后,可考虑在后期临床研究中对 ADC 某个或某几个组成部分减少或不予检测。如:若 ADC 的抗体仅用于充当载体递送游离载荷,并且已有可靠研究结果显示总抗体浓度与 ADC 浓度高度相关,则可考虑不对总抗体进行定量检测。

考虑作用机制及研究目的,在部分独立的临床药理学研究中对生物分析有一定特殊考虑^[1,8,16-17]:

(1) 对于肝/肾功能不全人群研究,应检测 ADC、游离载荷和药理学活性代谢物。如果抗体亦发挥作用机制,还应检测总抗体。(2) 对于校正 QT 间期(QTc)评估,通常仅需检测游离载荷及药理学活性代谢物(如有)。(3) 对于药物-药物相互作用(DDI)研究,可基于灵敏度足够的生物分析方法对游离载荷及其药理学活性代谢物进行检测。但是,如果抗体预期以抑制剂、诱导剂或底物的形式参与 DDI,建议同时检测 ADC 或总抗体。(4) 对于药动学可比性研究(例如,对于生产工艺变更、处方变更前后产品),应对 ADC 及各组成部分的浓度进行检测。

3 生物样品分析方法

稳健的生物样品分析方法是获知 ADC 及各组成成分行为信息的前提。ADC 的生物分析方法具有一定的复杂性,在进行药动学样品生物分析前,需要根据 ADC 的组成、理化特性、体内代谢情况以及对检测灵敏度和线性范围的要求等因素,选择和建立合适的生物分析方法^[18-20]。对于拟在药品上市注册申报资料中提供的分析数据,相应分析方法应经过充分考察,建议参照 ICH《M10:生物分析方法验证及样品分析》相关要求^[21]进行方法学验证及生物样品分析。

值得一提的是,肿瘤细胞膜上的靶标蛋白可能会因酶切割、细胞凋亡等原因脱落进入血液循环。这些脱落靶标亦可能与抗体结合形成复合物,消耗药物并降低疗效。故当抗体靶标脱落至体循环并具有临床意义时,应开发可靠的生物分析方法,对循环中与脱落靶标结合的 ADC 和未与脱落靶标结合的 ADC 加以区分。

3.1 DAR 值

对于 DAR 值及 DAR 值分布,可以采用疏水作用色谱法-紫外检测(HIC-UV)方法以及液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)等方法^[9-10]。尤其是随着技术发展,可充分利用液相色谱-高分辨质谱(LC-HRMS)在蛋白分析方面的优势^[10]。

3.2 小分子载荷及其代谢物

小分子载荷及其代谢物的全身暴露可能较低,故其生物分析方法应足够灵敏,足以反映可能具有临床意义的全身暴露的微小变化。对于结合型载荷、游离型载荷以及载荷相关代谢产物的检测,一般采用 LC-MS/MS 方法^[8-9]。

3.3 总抗体及 ADC

对于总抗体和 ADC,目前采用较多的分析方法为酶联免疫吸附(ELISA)和液相色谱-质谱联用仪(LC-MS)方法^[7-8,16]。

LC-MS/MS 技术是将液相色谱(LC)的高效分离能力与质谱(MS)强大的鉴定和定量能力相结合的分析技术。随着接口技术[从热喷雾电离到电喷雾电离(ESI)/大气压化学电离(APCI)]、质谱技术(从四极杆到 Orbitrap 高分辨)和液相技术[(从高效液相色谱(HPLC)到超高效液相色谱(UPLC))]三要素的发展,LC-MS 成为了现代分析科学的不可或缺的工具。随着超高效液相色谱-电喷雾-高分辨质谱(UPLC-ESI-HRMS)的发展,以及亲和捕获技术等应用,该技术已经成为生命科学、生物医药等领域不可或缺的大分子分析工具。采用 LC-MS 可以实现分析抗体、小分子载荷以及两者的偶联比例和位点的分析,这是其他技术难以实现的。其具有高特异性和高灵敏度、高通量、无需特定抗体等优点,而且可以提供详细的结构信息,但该技术的应用依然面临一定挑战,如样品前处理复杂、数据分析复杂、设备成本高,对操作人员有一定要求等。

ELISA 方法是一种基于抗原-抗体特异性结合反应,并利用酶标记物进行放大和显色,从而对目标物进行定性和定量分析的经典生物化学技术。根据结合过程,ELISA 法可以分为直接法、间接法、夹心法、竞争法等。ELISA 法具有高灵敏度($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 级别)、高特异性、高通量、操作简便、成本较低、结果直观等特点。但该方法需要高质量、高特异性的捕获抗体-检测抗体对,若抗体特异性不高,可能导致假阳性结果。测定过程相对耗时繁琐,且定量范围受

限、可能存在钩状效应。另外 ELISA 方法获得信息较为单一,不能直接提供 ADC 药物的 DAR 信息。

总体而言,ELISA 法利用抗体的特异性进行靶向检测,适用于已知目标物的高通量、低成本筛查和定量。LC-MS 利用物理化学性质进行分离和鉴定,更适用于未知物探索、多组分同时分析、结构鉴定以及没有合适抗体时的精确定量。两者和其他药效学指标的检测方法共同构建了 ADC 药物研发中的主要检测技术体系。

3.4 免疫原性

对于抗药抗体和中和抗体的测定,常用的有 ELISA 方法,电化学发光法 (MSD) 等^[8-10,15]。

3.5 其他检测

对于开展放射性标记物质平衡研究的生物分析,通常需要使用放射性和非放射性的分析方法。对于生物样品的放射性分析,可使用放射性计数技术进行定性、定量分析,例如:液体闪烁计数 (LSC)、加速器质谱 (AMS)、HPLC 串联放射性检测器等,并应对方法的准确性和可靠性进行确认^[22]。

对于药效学指标和/或生物标志物,可根据相关指标的具体特点采用相应的生物样品分析方法。如对于 Trop2 靶点蛋白,其表达水平与肿瘤的侵袭性和转移呈正相关,其检测可采用全自动免疫组织化学法等。

4 案例分析

维泊妥珠单抗 (POLIVY 优罗华) 由罗氏制药研发,通过其中靶向 CD79b 蛋白的单克隆抗体,将细胞毒性的小分子载荷单甲基澳瑞他汀 E (MMAE, C₃₉H₆₇N₅O₇) 递送至肿瘤细胞,抑制癌细胞生长,主要用于治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL),于 2019 年在 FDA 首次获批上市^[8]。药物 DAR 值为 3~4。

该药物中的载荷 MMAE 已在 ADC 中广泛应用,具有高活性、靶向性和旁观者效应,可显著提升肿瘤治疗的精准性和疗效。已有研究结果表明该物质化学结构稳定,在血浆、肝溶酶体等环境中不易降解。MMAE 主要经肝脏代谢,通过胆汁分泌和粪便排泄,部分经尿液排出,且其代谢产物活性较低。综合上述特点,在其临床前和临床研究中,针对游离及结合的 MMAE 原型进行了密切跟踪分析。

4.1 分析策略

临床前进行了药理学、药动学/毒代动力学、一般毒性、遗传毒性、致癌性、生殖毒性等研究,上

述研究中检测了抗体、ADC、MMAE 以及代谢物,并描述了各自药动学特征。

本品注册申报时开展了 4 项临床研究,对抗体、ADC 以及游离 MMAE 进行了测定。基于相关数据获得了药动学特征,并进行了定量药理学分析。

临床前还开展药理药效研究以及分布、代谢/消除研究。

4.2 分析方法

本品药物开发中使用了多种分析方法,对于抗体、总抗体以及 ADC,使用或者交叉使用了 ELISA 方法、免疫亲和 LC-MS 方法;对于偶联或者游离的 MMAE,采用 LC-MS/MS 方法进行检测^[2,8]。

4.2.1 ADC 及相关成分的定量分析

(1) ELISA 方法测定抗体和 ADC: 抗体 (游离及偶联状态,即总抗体) 以及 ADC 浓度采用半均相测定法 (SHA) 测量,使用人或食蟹猴的 15 个氨基酸肽链捕获目标待测物,并使用连有辣根过氧化物酶 (HRP) 的生物素化羊抗人 Fc 抗体进行检测。(2) 免疫亲和 LC/MS 方法测定抗体和 ADC: 临床前和临床试验阶段,采用了 LC-MS 方法测定维泊妥珠单抗和/或 ADC 中的抗体。首先在 96 孔板中对血浆中的维泊妥珠单抗和 ADC 内标物进行抗体特异性的免疫亲和捕获并进行富集。用木瓜蛋白酶消化固定的 ADC,释放游离的 MMAE 和内标分析物,随后用 500 μL 的乙醇-水 (体积比 70:30) 进行洗脱。将洗脱液用 50 °C 的氮气流挥干,将得到的固体用 50 μL 的水溶解。该样品使用 500 μL 的乙腈/甲醇 (体积比为 70:30) 进行蛋白沉淀,取其上清液用 50 °C 的氮气流挥干,再用 250 μL 的甲醇/水/甲酸 (体积比 50:50:0.1) 溶解。使用 LC-MS/MS 正离子电喷雾模式对最终提取物定量分析。其中 MMAE 定量离子对为 m/z 718.7/152.2, MMAE IS 定量离子对为 m/z 732.7/170.2。该方法定量范围为 0.5~50.0 nmol·L⁻¹。(3) LC-MS/MS 方法测定 MMAE: 偶联状态的 MMAE,采用亲和捕获方法捕获 ADC 后用酶切方法释放 MMAE,而后采用 LC-MS/MS 方法进行测定。游离 MMAE,临床前阶段通过固相萃取 (血浆) 或液-液萃取 (尿液和粪便匀浆) 从生物基质中提取游离 MMAE,再使用 LC-MS/MS 法测定。临床阶段人血浆中的游离 MMAE 则采用蛋白沉淀提取。取部分上清液用 40 °C 的氮气流挥干,后用水/甲酸 (体积比 100:0.1) 复溶。使用经验证的 LC-MS/MS 正离子电喷雾模式对提取物进行分析。该方法定量

范围为 0.035 9~17.900 0 ng·mL⁻¹。

4.2.2 抗药抗体的定量分析 采用配体结合试验平台,对本品抗药抗体进行测定。其中临床前研究显示,在抗药抗体(ADA)阳性和 ADA 阴性的动物中,ADC 的暴露并无明显影响。

4.2.3 其他 药理药效学实验:开展了与靶标 CD79b 的结合力实验、Fcγ 受体的结合力实验等,采用了结合或竞争结合的方法,用流式细胞仪进行检测。以及放射性标记的竞争结合实验,并测定其中的放射性信号。

分布研究:单次 iv 给予 ¹²⁵I 或 DOTA-¹¹¹In 标记抗体的 ADC 或维泊妥珠单抗抗体,在给药后 14 d 内多个时间点收集血液及器官组织。所有样品均使用 γ-计数器进行分析,少数血浆样品同时采用在线 SEC-HPLC-放射性探测器检测。

组织分布和消除代谢研究:给予维泊妥珠单抗-^{[3}H]MMAE,通过液闪计数器来测量血液或组织匀浆的放射性,并采用 LC-MS 或者 LC-MS/MS 进行检测,以获知其代谢和消除。

5 结语

由于 ADC 药物相对复杂的结构、体内作用过程和存在形式,以及小分子载荷相关的安全性风险,所以恰当、准确可靠的分析表征方法和分析策略对其研发至关重要。本文结合国内及国际监管机构审评技术要求,介绍了 ADC 药物生物样品分析常用的分析手段,阐述了 ADC 药物各个研发阶段的分析策略及重点,旨在为 ADC 药物研发中合理开展生物样品分析,提供必要的数据库提供建议。近年来,随着科学技术的发展,其他偶联药物,如蛋白偶联药物、抗体放射性偶联药物、多肽偶联药物、核酸偶联药物等也在不断得到开发并取得进展^[23],本文所述的生物样品分析策略和分析技术也可为上述偶联药物提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2025-07-29) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cd5df3f8a1acf4daa7a467c008e9a6ae>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for Clinical Pharmacology Research Techniques of Antibody Conjugated Drugs. [EB/OL]. (2025-07-29) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cd5df3f8a1acf4daa7a467c008e9a6ae>.

org.cn/main/news/viewInfoCommon/cd5df3f8a1acf4daa7a467c008e9a6ae.

[2] Han T H, Gopal A K, Ramchandren R, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an Antibody-Drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(8): 866-877.

[3] FDA. Clinical Pharmacology Considerations for Antibody-Drug Conjugates Guidance for Industry [EB/OL]. (2024-03-01) [2026-05-08]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-antibody-drug-conjugates-guidance-industry>.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗体偶联药物非临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2023-09-27) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopagezdzyIdCODE=42d891ebccbcece7dd757d6429acff33>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for Non Clinical Research Techniques of Antibody Conjugated Drugs [EB/OL]. (2023-09-27) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopagezdzyIdCODE=42d891ebccbcece7dd757d6429acff33>.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤抗体偶联药物临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2023-04-06) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopagezdzyIdCODE=f56c86315fba3e5b2f61a602bcd89b66>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for Clinical Research Techniques of Anti tumor Antibody Conjugated Drugs, [EB/OL]. (2023-04-06) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopagezdzyIdCODE=f56c86315fba3e5b2f61a602bcd89b66>.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则 [EB/OL]. (2023-02-08) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopagezdzyIdCODE=d1192a5f7a84678c651906de90c389e1>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidelines for Pharmacological Research and Evaluation Techniques of Antibody Conjugated Drugs [EB/OL]. (2023-02-08) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopagezdzyIdCODE=d1192a5f7a84678c651906de90c389e1>.

[7] Food and Drug Administration Drug Review. Application Number: 761060orig1s000/761060orig2s000, Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (S), [EB/OL]. (2017-01-09) [2026-05-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761060Ori

- g1s000Orig1Orig2s000ClinPharmR.pdf.
- [8] Food and Drug Administration Drug Review. Application Number: 761121orig1s000 Clinical Pharmacology Review (S) [EB/OL]. (2019-06-10) [2026-05-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761121Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [9] Liu X N, Xu T, Zhang N, et al. Bioanalysis for PK for antibody drug conjugates using ligand binding assay-challenges and bioanalytical strategies [J]. *Bioanalysis*, 2025, 17(16): 1057-1065.
- [10] Gorovits B. Bioanalysis of antibody-drug conjugates [J]. *Bioanalysis*, 2015, 7(13): 1559-1560.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物免疫原性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-03-29) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopagezdyzIdCODE=7e37810560d2acae0277334400aa3320>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for drug immunogenicity research techniques [EB/OL]. (2021-03-29) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopagezdyzIdCODE=7e37810560d2acae0277334400aa3320>.
- [12] Yin L, Xu A Y, Zhao Y M, et al. Bioanalytical assays for pharmacokinetic and biodistribution study of antibody-drug conjugates [J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51(10): 1324-1331.
- [13] Hoofring S A, Lopez R, Hock M B, et al. Immunogenicity testing strategy and bioanalytical assays for antibody-drug conjugates [J]. *Bioanalysis*, 2013, 5(9): 1041-1055.
- [14] Mu R P, Yuan J Q, Huang Y, et al. Bioanalytical methods and strategic perspectives addressing the rising complexity of novel bioconjugates and delivery routes for biotherapeutics [J]. *BioDrugs*, 2022, 36(2): 181-196.
- [15] Naseer Khan R M, Zeng Y, Lanahun A A, et al. Recent advances in bioanalytical methods for quantification and pharmacokinetic analyses of antibody-drug conjugates [J]. *AAPS J*, 2025, 27(6): 138.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药临床药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-12-20) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopagezdyzIdCODE=a3d3a4768b26c49fc425f6c31d7ad6db>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for clinical pharmacology research techniques of innovative drugs [EB/OL]. (2021-12-20) [2026-05-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopagezdyzIdCODE=a3d3a4768b26c49fc425f6c31d7ad6db>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-12-29) [2026-05-08]. <http://assist1.cdeapp.org.cn/office/officeWorkNews/showcodeWid=7bfb04dc428fd8c931c7c364e9c5b36e&wtype=2>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for Pharmacokinetic Studies in Patients with Renal Insufficiency (Trial) [EB/OL]. (2021-12-29) [2026-05-08]. <http://assist1.cdeapp.org.cn/office/officeWorkNews/showcodeWid=7bfb04dc428fd8c931c7c364e9c5b36e&wtype=2>.
- [18] Kaur S. Bioanalysis special focus issue on antibody-drug conjugates [J]. *Bioanalysis*, 2013, 5(9): 981-983.
- [19] Huang Y, Mou S, Wang Y D, et al. Characterization of antibody-drug conjugate pharmacokinetics and *in vivo* biotransformation using quantitative intact LC-HRMS and surrogate analyte LC-MRM [J]. *Anal Chem*, 2021, 93(15): 6135-6144.
- [20] Yin F, Adhikari D, Sun M H, et al. Bioanalysis of an antibody drug conjugate (ADC) PYX-201 in human plasma using a hybrid immunoaffinity LC-MS/MS approach [J]. *J Chromatogr B*, 2023, 1223: 123715.
- [21] ICH. M10 Guideline Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis [EB/OL]. (2022-05) [2026-05-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/M10_Guideline_Step4_2022_0524.pdf. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwyj/gzwyjyp/20171009164201907.html>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则 [EB/OL]. (2024-01-12) [2026-05-08]. <http://assist1.cdeapp.org.cn/office/officeWorkNews/showcodeWid=c28ce887feb1e3605abca4f131d6bbcd&wtype=2>. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guiding principles for the study of material balance in the human body using radioactive labeling technology [EB/OL]. (2024-01-12) [2026-05-08]. <http://assist1.cdeapp.org.cn/office/officeWorkNews/showcodeWid=c28ce887feb1e3605abca4f131d6bbcd&wtype=2>.
- [23] Ding D, Zhao H T, Wei D L, et al. The first-in-human whole-body dynamic pharmacokinetics study of aptamer [J]. *Research*, 2023, 6: 126.

[责任编辑 刘东博]