



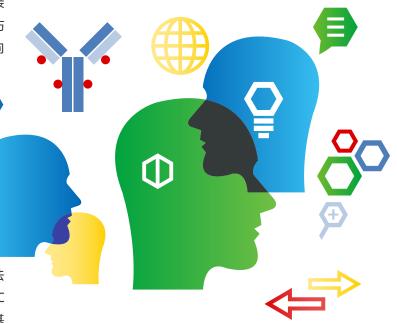
ADC分水岭: CDMO选择是通向成功的最后关隘

抗体偶联药物 (ADC) 是拥有细胞毒性的化疗药物通过连接 子与单克隆抗体偶联形成的, 因兼具小分子药物的强大杀伤 力和纯单抗高度的靶向性, 在过去十年间一跃成为肿瘤靶向 治疗的研究和发展热点。但ADC的发展并不顺 畅,自2000年首款ADC药物诞生后的十年里, ADC领域没有迎来一款新药。转折点出现在 2011年。随着第二款ADC新药Adcetris(Brentuximab vedotin) 获得FDA批准上市, ADC药物似乎 逐渐走出"迷雾"。这是一个分水岭时刻,此后有更 多的ADC药物上市。2011年至今获批的10款ADC药物 中,7款均为近三、四年获批。我们还看到在研发领 域,除肿瘤外,ADC的治疗用途在扩大。这些包括了针 对炎症和类风湿关节炎等的ADC药物。新的ADC构造方法 学,诸如新型连接子和更多的有效载荷,也层出不穷。ADC 的热潮绝非偶然,它是建立在三十年的研发和临床经验的基 础之上的。从目前各类生物医药企业的研发管线来看,约有 90个ADC候选药物处于临床开发阶段,有超过200个候选药 物则正处于临床前研究阶段。预计到2020年底,还将有 20-25个候选分子提交新药临床试验申请(IND)。这样的 IND申请递交数与过去两年同比18-20个持平且稍有上升。 ADC的一朝爆发也归功于药物研发者的坚持不懈。相比于第 一代ADC药物,在第二、三代ADC上,研发人员开发出了多

目前,一些大型药企在ADC领域开始大幅度增加投入。仅2020年9月,就有两笔引人注目的交易,突显出大制药公司对ADC领域的浓厚兴趣。其中,吉利德科学(Gilead Science)以约210亿美元收购Immunomedics,获得靶向Trop-2的first-in-class抗体偶联药Trodelvy(sacituzumab govitecan-hziy),用于治疗既往接受过至少2种疗法的转移性三阴性乳腺癌(mTNBC)成人患者;Seattle Genetics与默沙东公司(MSD)达成肿瘤领域的合作,将在全球范围内联合开发并推广靶向LIV-1的抗体偶联药物ladiratu

种定点偶联的方式、不同的连接子和毒素分子, ADC药物的

体内耐受性得到了极大的改善。



zumab vedotin。随着药物管线中ADC候选药物的不断丰富和大型制药公司的兴趣日益增加,我们可能已经到了期待已久的ADC大量成药时期。ADC大量成药时期

抛开最近成功的获批案例,ADC药物的原研团队还是面临着巨大的研发与生产上的挑战。挑战之一就是如何使原研团队同时兼备生物制剂、小分子开发生产、生物偶联的研发生产能力。这也使得目前70%-80%的ADC药物开发生产会采用合同研发生产组织(CDMO)形式进行。CDMO行业因此也快速响应市场需求,加大了投资,以快速推进合作伙伴研发管线为目标赋能药物开发。





由于受最优质的CDMO产能所限,对于一些初创企业来说, 考虑成本投入同时, 在研发过程中不得不思考如何抢到和这 些优质CDMO合作的机会,从而保证以最好的资源、最 快的速度推进候选药物的CMC(化学、生产和控制)

进程以及临床试验"。

过去,药物创新者需要至少3个或以上的CDMO分别就mAb, payload, linker, conjugation领域展开合作,才能将ADC推 向临床试验和市场。如果合作伙伴分布在不同国家和地区, 随之而来的便是复杂的全球供应链的挑战。随着ADC药物临 床研究不断推进、商业化需求不断攀升,越来越多原研公司 希望CDMO企业能通过"端到端"的模式,帮助简化药物从 开发直至上市阶段的CMC历程和全球供应链管理。抗体偶联

药物 (ADC) 是拥有细胞毒性的化疗药物通过连 接子与单克隆抗体偶联形成的,因兼具小分子药 物的强大杀伤力和纯单抗高度的靶向性, 在过去 十年间一跃成为肿瘤靶向治疗的研究和发展热

点。但ADC的发展并不顺畅,自2000年首款ADC药物诞生 后的十年里, ADC领域没有迎来一款新药。

挑战之二, 药物创新者是否具备足够的研发能力和实践经 验,能够将候选药物顺利地从临床前推向临床实验?面对复 杂的ADC药物研发,创新者们需要与多领域专家进行合作, 进行化学合成, 抗体生产与偶联生产。非"端到端"的模式 下,ADC药物DNA至IND阶段通常需24-30个月。因此简化 的平台流程、高效,专业的技术团队,基于全球质量体系加 速IND申报,也越来越受到原研公司,尤其是越来越多的受 限于内部资源和专业知识的小型生物技术公司的欢迎。

药明生物与药明康德子公司合全药业通过紧密合作,打造了 ADC药物研发生产端对端、一站式服务平台,以提供抗体偶 联药所有从临床前到商业化生产所需要的CMC服务。药明生 物与合全药业分别在无锡和常州两地拥有抗体偶联药物开发





及生产基地,由于两地在1-2个小时的车程范围内,简化了 不同团队的合作和不同阶段物料之间的运输过程,进一步的 提高了效率。除了以上联动优势外,两个公司经验丰富、专 业技能过硬的工艺研发及生产专家团队也为在开发和生产过 程中顺利攻克技术难关提供了有力保障。

药明生物不仅拥有一站式的单克隆抗体CMC开发能力和广泛 的抗体生产能力,去年还在无锡单克隆抗体生产基地附近建 立了先进的GMP生物偶联生产园区以生产生物偶联剂、药品 灌装和冻干制剂。无锡生物偶联生产园区可以安全有效地处 理各种各样的甚至高至OEB5的有毒负载,将进一步扩大到包 括500L生物反应器和一个20平方米冻干机,并在未来几年持 续满足ADC行业日益增长的商业生产的需要。

此外,药明生物继续在缩短ADC开发时间方面处于行业领先 地位,成功地在15个月或更短的时间内将多个ADC项目引入 IND申请阶段,几乎将传统的开发时间缩短了一半。这些缩 短的时间表是由于良好的开发平台,高效的项目管理及供应 链系统。药明生物还将利用全球双厂生产策略赋能合作伙 伴,通过健全强大的供应链为客户提供符合全球质量标准的 生物药。

尽管ADC药物原研公司已经从过去的挫折中吸取了教训,将 有效载荷与抗体相结合以改善ADC的药代动力学特性,但挑 战仍然存在,特别是在控制与抗体结合的有效载荷分子数量 方面。药明生物ADC研究团队开发了一个创新技术平台—— WuXiDAR4TM,以帮助解决药物对抗体比率的控制,并进一 步推进生物偶联物的发展。WuXiDAR4TM平台极大地提高了 最终ADC产物DAR4 (每个单克隆抗体有4个有效载荷分子)的 比例,也提高了偶联效率。通过WuXiDAR4TM平台,严密控 制ADC产品的同质性,可以更准确地评估临床疗效,更重要 的是确保患者的安全。



一站式小分子、 原料药及中间体研发和生产基地 (图片来源:

合全药业已经建立起行业领先的高活原料药的从临床前到商 业化的研发和生产能力以及全程分析支持能力。位于上海金 山以及江苏常州的合全原料药及中间体研发生产基地拥有高 活原料药工艺研发实验室、公斤级cGMP实验室以及cGMP生 产车间,具有10多个1L-1,000L不同规模的反应釜,可以开 发所有常见化学反应,生产OEL低至10ng/m³的高活化合物。

同时, 合全的大量毒素分子和连接子资源为评估连接子/有 效载荷物提供了极大的灵活性。合全不仅可以提供MMAE/F, DM1/DM4, Calicheamicin, Duocarmycin, Doxoribicin, SN-38, PBD这些常用载荷药物,而且可以开发生产各种新型

载荷药物以及基于寡核苷酸和多肽的偶联化合物。合全的 "一站式"多肽及寡核苷酸平台,覆盖范围广,具有强大的 偶联化学能力,并恪守最高全球质量标准体系,目前已具备 支持新型药物分子从临床前开发直至商业化生产的能力。通 过在同一基地研发、生产和分析等各个团队之间的高效协 作,合作伙伴的药物上市进程也将大大缩短。截至现在,合 全药业所有基地均已通过全球主要监管机构多次审查,恪守 了业界最严格的EHS标准。从单克隆抗体、连接子、小分子 毒素以及偶联化学,再到生物偶联药供应链,药明生物和合 全药业各具有数百位科学家的研发团队。自2014年以来,已 有超70家全球客户以不同形式与药明生物和合全药业打造的 一站式抗体偶联药物平台展开合作,其中已完成14个IND项 目,另外有1个项目正处于临床III期,而这些项目的顺利进行 则离不开两家公司的能力与优势。目前,药明生物与合全药 业正在联合管理并推进30多个处于临床前至后期阶段的ADC 项目。

未来,我们以期通过端对端的平台能力、研发人员专业的知 识、丰富的项目管理经验、不同基地之间强大的协调联动能 力、以及全球质量体系, 赋能更多合作伙伴的抗体偶联药 物,助力其在抗体偶联市场上不断实现新突破。



GMP Cell Banking

QA Capacity



WuXi Biologics

Protein Characterization Viral safety **Payload Synthesis**

MAb Discovery & Cell Biology Process Development Polytral safety Formulation Development Chemistry MedChem APIViral safety Formulation Development Chemistry MedChem & Analysis Bioanalytical PD Regulatory Affairs Segmenting & Analysis Bioanalytical PD Regulatory Affairs Single-Source Supply Chain High Potency R&D Lab

Protein Characterization

注:本文由药明生物及合全药业联合翻译

文章来源:

[1] The Watershed Moment for ADCs has Arrived - a C&EN News Article Retrieved on Oct. 27, from OCTOBER 18, 2020 | APPEARED IN VOLUME 98, ISSUE 40, https://cen.acs.org/magazine/98/09840.html



