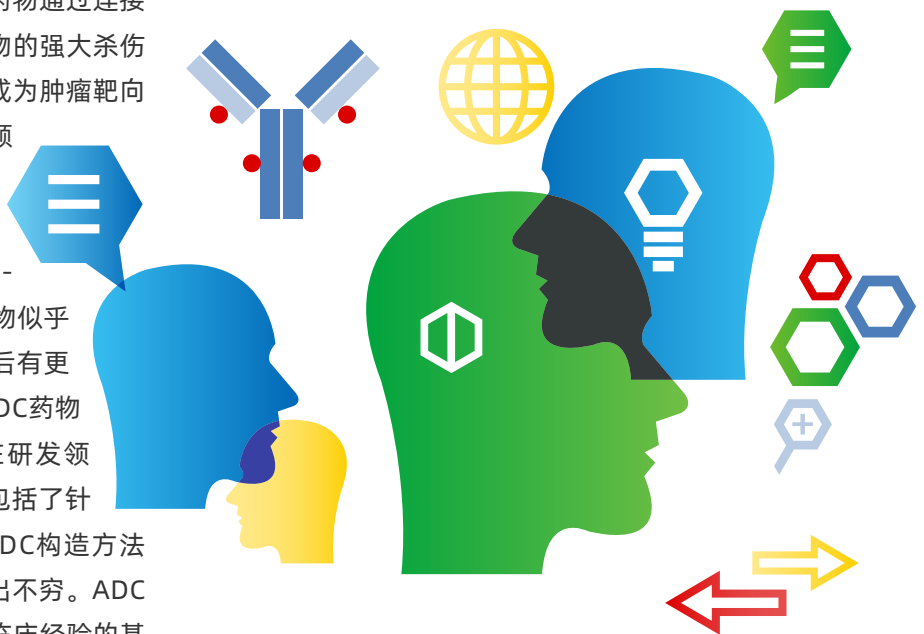


ADC分水岭： CDMO选择是通向成功的最后关隘

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。

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



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和到这些优质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OEB 5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——WuXiDAR4™，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。WuXiDAR4™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WuXiDAR4™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。



抗体偶联药物无锡生产基地（图片来源：药明生物）

