抗体偶联药物生产质量管理指南

2026 年 10 月

目 录

一、目的 3

二、适用范围 3

三、法规依据 3

四、基本原则 4

（一）ADC 产品简介 4

（二）ADC 产品特点与总体要求 5

五、抗体偶联药物生产质量管理要点 6

（一）质量管理体系 6

（二）厂房设施、设备 13

（三）物料和产品管理 24

（四）生产管理 29

（五）污染控制策略和交叉污染控制 37

（六）实验室管理与质量控制 46

六、参考资料 53

一、目的

为指导和规范抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate，ADC）生产企业的质量管理、生产管理、设施设备、物料管理及质量控制等生产质量管理活动，依据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》（以下简称 GMP）及其附录，结合 ADC 产品的特殊性和技术复杂性制定本指南。本指南同时作为药品监督管理部门开展相关现场检查的参考。

二、适用范围

本指南主要聚焦于有效载荷为小分子细胞毒性药物的 ADC 产品，对该类 ADC 产品的生产质量管理要求进行阐述。其他偶联药物如多肽偶联药物、抗体寡核苷酸偶联药物等也可参考本指南。

本指南适用于我国境内拟上市和已上市的 ADC 生产企业的生产质量管理活动与监管部门开展的现场检查工作，覆盖 ADC 产品全生命周期中与质量直接相关的环节，包括但不限于：抗体的生产，连接子、有效载荷、有效载荷-连接子的合成制备，ADC 原液制备，ADC 制剂生产，成品包装及与之相配套的全链条质量控制活动。

由于 ADC 产品行业的迅速发展，创新技术的不断涌现，未来可能会出现更加先进和完善的生产质量管理技术手段或者与本指南中内容不相适应的情形，据此，企业可提供详细的说明及科学、完整的支持理由和依据，以证明其生产质量管理方面的可控性。随着未来科学技术的发展、认知的深入和经验的积累，针对本指南内容后续将逐步修订和完善。

三、法规依据

1.《中华人民共和国药品管理法》

2.《中华人民共和国药品管理法实施条例》

3.《药品注册管理办法》

4.《药品生产监督管理办法》

5.《药品检查管理办法（试行）》

6.《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》及其附录

7.《中华人民共和国药典》

8.药品监督管理部门核准的制造及检定规程

四、基本原则

（一）ADC 产品简介

ADC 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型抗体药物。其中有效载荷是发挥治疗效应的功能组分，主要包括化学小分子类载荷，如高杀伤性的细胞毒性药物（微管抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、DNA 损伤剂等）；大分子类，如蛋白类载荷、酶类载荷；还有放射性同位素类载荷等。

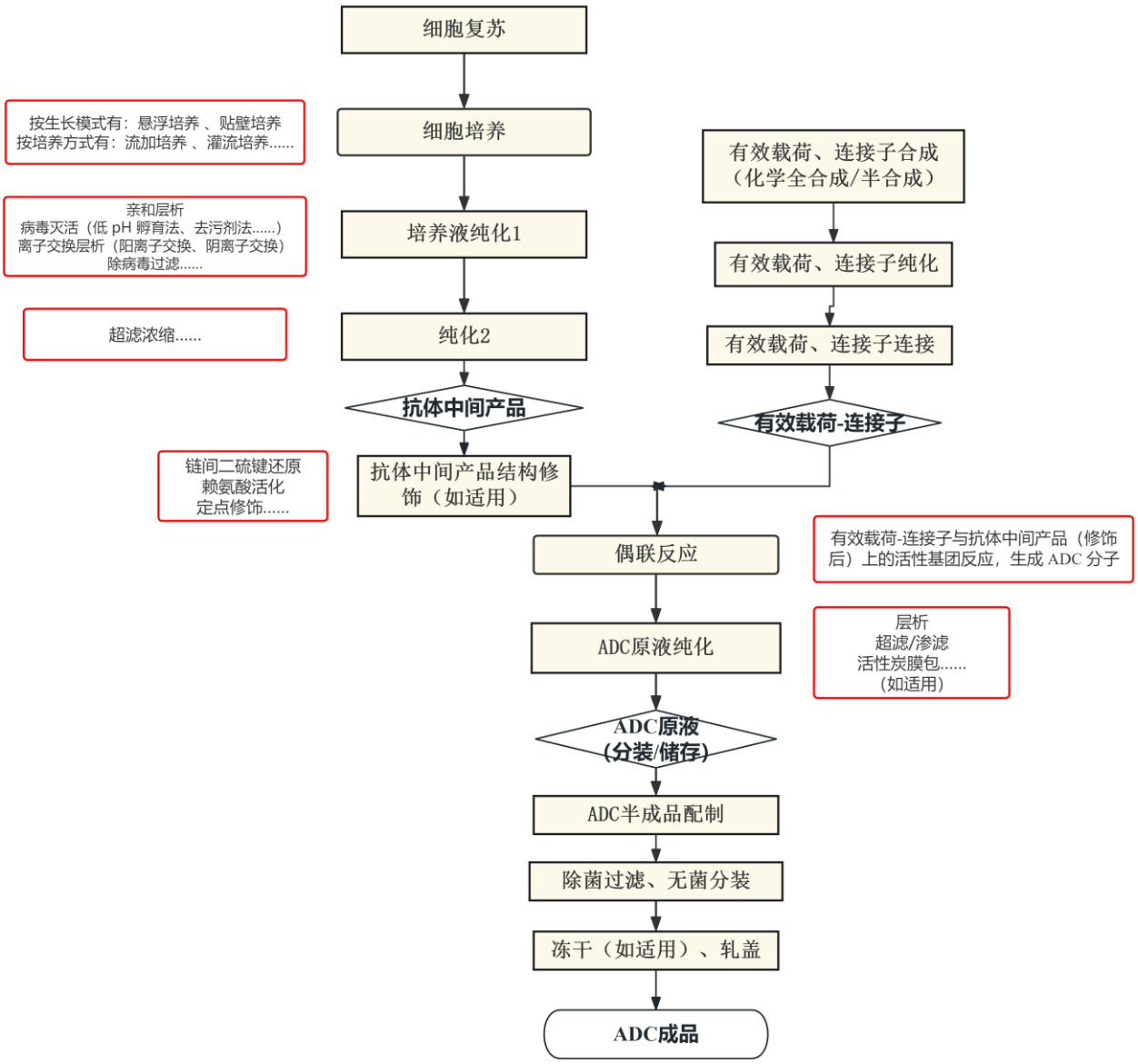
ADC 产品由抗体（抗体片段）、连接子和有效载荷组成，各组成部分如下表所示：

组成	举例
抗体	全抗体或全长 IgG（双/多特异性抗体）、Fab 片段、纳米抗体等。
连接子	不可裂解型（如硫醚键）；可裂解型，按机制分为酸敏感型（如腙键）、还原敏感型（如二硫键等）、酶敏感型（如肽键 Val-Cit、GGFG）等。
有效载荷	微管抑制剂、DNA 损伤剂、拓扑异构酶抑制剂、免疫激动剂等。

偶联方式一般有非定点偶联（如赖氨酸偶联、半胱氨酸偶联①）、定点偶联（如工程化半胱氨酸偶联、酶促偶联、糖基化位点偶联、非天然氨基酸偶联等）。

①注：链间二硫键全还原偶联时，抗体 4 对链间二硫键可提供 8 个固定偶联位点，从而制得均一的高载药（DAR=8）ADC 产品，行业内通常将其归入定点偶联范畴，如已上市的德曲妥珠单抗即采用该策略。

ADC 生产工艺通常包括以下环节：抗体中间产品制备，连接子、有效载荷、有效载荷-连接子制备，ADC 原液及制剂制备，示例见下图：



注：上图为目前已上市 ADC 产品的主流工艺，不适用于所有 ADC 产品。

（二）ADC 产品特点与总体要求

1.ADC 产品由抗体（或抗体片段）、连接子和有效载荷三部分组成，各组分的结构、作用机制、理化性质/生物学活性、杂质谱与潜在安全风险等各不相同，且偶联方式、DAR 值（Drug-to-Antibody Ratio，药物抗体偶联比）及 DAR 分布等直接影响产品的安全性与有效性。企业应基于产品知识、运用质量风险管理方法，结合产品设计、工艺复杂程度、生产操作方式、厂房设施设备的布局与配置等，对 ADC 产品生产质量管理全过程的风险进行系统识别、分析、评估与控制。

2.ADC 生产涉及抗体的细胞培养、纯化，有效载荷、连接子合成，偶联，无菌灌装等多类多步工艺，生产工艺复杂、生产周期长。企业应重点关注不同中间

产品生产过程的一致性和中间产品质量的稳定性。发生变更、偏差时，还应充分考虑对关联工艺和下游产品的影响。

3.ADC 产品污染风险高，抗体中间产品生物性原材料可能引入的病毒、支原体、TSE/BSE 因子等外源因子，以及有效载荷、连接子可能引入的合成反应副产物、催化剂残留、有机溶剂残留、异构体杂质等。企业应基于充分的风险评估，采取与已识别风险相适应的控制措施，如严格控制原辅材料质量，保证关键生产工艺稳定，生产操作区域隔离，使用密闭系统与一次性系统，采用合理的清洁与灭活程序，全过程人员与环境防护等。企业应制定污染控制策略（Contamination Control Strategy，CCS），并随着工艺、厂房等变更持续更新。

4.ADC 产品有效载荷通常为细胞毒性、高活性化学物质，不同有效载荷、不同 ADC 产品之间发生交叉污染可能带来高风险。企业应制定高毒性/高活性（以下简称高毒/高活）化学物质的职业防护控制措施，结合产品职业暴露等级（Occupational Exposure Banding，OEB）对人员、设备、环境实施分级防护；充分开展共线生产管理评估工作，避免不同 ADC 产品、不同批次产品之间发生混淆、差错与交叉污染。

5.ADC 生产常涉及药品上市许可持有人（以下简称持有人）与各受托分段生产场地、关键起始物料供应商、储运服务方、委托检验方等多方协同，质量责任划分复杂。持有人与所有相关方之间应签订协议，明确各方法律责任与质量管理责任；委托分段生产还应保障跨场地质量信息传递的及时性，确保委托分段生产模式下产品全链条质量可控。

五、抗体偶联药物生产质量管理要点

（一）质量管理体系

ADC 生产质量管理应遵循 GMP 及其附录的相关要求，并在此基础上充分考虑 ADC 产品的特殊性。

1.全生命周期质量管理体系

ADC 产品的“抗体-连接子-有效载荷”复合结构，可能涉及委托分段生产，其生命历程包括研发、技术转移、商业化生产及上市后等阶段，因此持有人需建立覆盖全生产链节点、跨场地、贯穿产品全生命周期的统一质量管理体系。同时企业需在该体系框架下建立符合 ADC 产品的 CCS，依托文件管理体系、质量风险

管理工具与持续改进机制，协同运行，系统性管控 ADC 生产过程中的污染与交叉污染、工艺相关杂质、产品相关杂质等风险，全面保障 ADC 产品全生命周期的质量安全。

（1）研发阶段

企业应基于质量源于设计（Quality by Design，QbD）理念，根据 ADC 产品质量概况（Quality Target Product Profile，QTPP），在评估识别 DAR 值、游离小分子、聚体等关键质量属性（Critical Quality Attributes，CQAs）的基础上，确定关键工艺参数（Critical Process Parameters，CPPs）并建立工艺设计空间或可接受范围。应根据 QTPP 及 CQAs 的控制需求，明确分析目标概况（Analytical Target Profile，ATP），研究开发满足 ATP 要求的分析方法。应综合工艺控制能力及分析方法控制能力，建立涵盖物料控制、工艺参数及过程控制、分析检测控制等要素的控制策略。研发阶段应确保全周期数据可靠，变更、偏差应纳入管理，关注对 CPPs、CQAs 及设计空间的影响，从失败的试验中获得知识并纳入研发知识管理体系。

临床试验用药品的制备应遵循 GMP 相关要求，盲法包装、标签应纳入管理并处于受控状态。偏差应按程序记录、调查，并评估对受试者与数据的影响，变更应开展风险评估与验证/确认，取样应在相应洁净级别下进行，留样满足稳定性与追溯性，应按放行标准放行产品。

（2）技术转移阶段

技术转移可发生在产品生命周期的各个阶段，企业应建立系统化的技术转移管理，覆盖转移计划、差距分析、风险评估、制定转移方案、依据确定的可接受标准开展可比性研究、文件管理与转移关闭全过程，确保技术转移前后产品质量的一致性和可控性。接受技术转移的企业应具备实施被转移的技术，持续生产出符合要求的产品的能力。技术转移过程中宜有具备交叉污染防控知识的专业人员参与。

企业应对人员、设施设备、工艺、物料、分析方法、文件体系、监管要求等方面进行差距分析与评估，识别转移双方在上述方面的差异及潜在风险；风险评估应作为技术转移计划的一部分，由转让方与接收方共同参与并随项目进展持续更新。

企业应对转移前后的工艺、产品质量及稳定性开展可比性研究。如 ADC 原液重点关注 DAR 值和/或 DAR 分布、游离有效载荷/有效载荷-连接子、产品相关杂质、含量、活性（生物学活性、结合活性）等 CQAs 一致性。涉及原料、中间产品、成品的关键分析方法应同步完成转移，应在接收方完成分析方法确认/验证，证明其在接收方条件下与转让方结果一致。技术转移应有完整的文件及记录，双方应制定合理的技术转移可接受标准，并在转移后持续监测实现闭环管理。

对于采用分段生产模式生产的 ADC 产品，涉及抗体中间产品、有效载荷/有效载荷-连接子、ADC 原液及制剂等多个技术转移节点，持有人应统筹管理各节点间的技术转移活动。

（3）商业化生产及上市后阶段

商业化生产及上市后阶段应建立稳定且持续改进的质量管理体系。商业化生产应开展工艺验证（Process Validation，PV）、持续工艺确认（Continued Process Verification，CPV），确保抗体中间产品、有效载荷-连接子、原液、制剂的 CPPs 和 CQAs 维持在验证确认的范围内。对于委托分段生产情形，持有人与生产企业应建立有效的质量管理环节衔接与协同机制。

应以药品 GMP 为基本准则，实现全质量管理体系持续改进，产品质量可控、安全有效：对偶联及纯化等关键工序建立适宜的过程控制策略，加强供应商管理与起始物料质量控制，保障生产连续性；不断健全变更控制、偏差处理、OOS 调查、质量风险管理和 CAPA 体系，通过年度质量回顾、趋势分析等对 DAR 值和/或 DAR 分布、游离毒素、聚集体、残留溶剂、活性等关键质量属性实施持续监测，结合持续稳定性考察确认工艺稳健、批间质量可控；开展上市后药物警戒与风险管理，重点监测 ADC 特有的脱靶毒性、免疫原性及长期安全性信号，建立不良反应报告与风险再评估机制；定期回顾 CCS、职业暴露防控措施有效性。

2.质量风险管理

ADC 产品的工艺、设备、厂房和生产活动应按照质量风险管理（Quality Risk Management，QRM）原则进行管理，遵循国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）Q9（R1）的要求，以主动识别、科学评价和控制产品质量的潜在风险。QRM 的评估考虑，首先应是设施、设备和工艺的

适当设计，其次是实施设计良好的程序，最后使用监测系统表明设计和程序已正确实施并持续按预期执行。ADC 产品的质量风险管理还应特别考虑以下方面:

（1）工艺相关质量风险。企业在制定风险控制策略时要充分考虑 ADC 产品工艺特性，中间产品之间差异较大、工艺控制策略不同，应在有效载荷-连接子合成、抗体修饰、偶联反应、原液纯化等生产过程中采取相应的风险控制措施，如控制可偶联杂质含量、偶联投料比、pH、温度等工艺参数，控制聚体和非特异性偶联形成，有效去除游离小分子、未偶联抗体和 ADC 聚体杂质等。

（2）多场地协同风险。企业需对抗体、有效载荷/有效载荷-连接子、ADC 原液、ADC 成品的质量标准、生产工艺延续和累积影响等进行全面评估，确保生产链条稳定、协同。委托分段生产，持有人还应关注产品贮存、运输条件（冷链维持、冻融次数），不同场地质量标准衔接、质量信息传递的完整性与及时性等。

（3）污染、交叉污染风险。企业应结合 ADC 产品特性和工艺特点，对涉及高毒/高活物质暴露的工序，企业应对职业暴露风险进行评估，采取合适的控制措施，如专用设施/设备、屏障/密闭系统、合理的清洁验证/确认策略、活性成分残留监测等。还应关注和识别生产过程微生物、细菌内毒素、颗粒污染的风险并采取污染控制措施。

3.质量保证

质量保证是质量管理体系的核心，通过系统化活动，确保 ADC 产品持续符合预定用途与注册要求。

（1）偏差管理

企业至少应建立覆盖临床至上市后阶段的偏差管理制度，规定偏差的报告、记录、调查、处理程序以及采取的 CAPA，并有相应的记录。处理 ADC 产品相关的偏差，采取 CAPA 时应充分考虑 ADC 产品特性。

应有决策工具或流程对偏差进行有效识别，对识别出的偏差应及时汇报并记录，记录内容应准确、全面、客观。如有必要应采取紧急措施以避免影响的进一步扩大，对于可能造成人员安全的风险应制定紧急预案并定期演练。

偏差的调查和影响评估可使用故障树分析、失效模式与影响分析等科学工具，以保证调查和评估的充分性、全面性。偏差调查与评估小组应包括具备抗体和/或化学小分子生产、检验等相关专业知识的人员。

偏差的评估应充分考虑对关联工艺/产品的影响和累积效应，如处理抗体中间产品、有效载荷/有效载荷-连接子合成工序发生的偏差时应充分考虑可能会对偶联工序的影响，是否会导致 DAR 分布、溶剂残留的异常等。

涉及委托分段生产的，持有人应建立与各生产企业之间偏差处理沟通、协同调查与联合审批机制。

（2）变更控制

企业需建立 ADC 产品全生命周期的变更控制体系，确保所有变更风险可控。所有变更实施前，应完成全面风险评估，评估需结合 ADC 产品特性，重点关注变更对产品 CQAs（如 DAR 值、杂质残留等）、临床安全性与有效性、质量标准、生产工艺、产品稳定性，以及其他环节的影响。变更实施过程和完成后，需持续追踪变更实施情况、收集产品质量数据，开展变更评价，确认变更未对产品质量产生不利影响，达到预期目的。

考虑 ADC 产品特殊性及工艺复杂性，涉及中间产品的变更，还应考虑对下游工艺和 ADC 产品质量的影响，如有效载荷/有效载荷-连接子的工艺变更、合成物料变更，应重点关注其对可偶联杂质谱的影响。

涉及委托分段生产的，持有人应统筹全链条变更管理，建立变更控制沟通与协同审批机制。

（3）产品质量回顾分析

企业应按 GMP 要求建立产品质量回顾管理规程，对 ADC 产品开展质量回顾分析并形成书面报告。质量回顾分析时，对关键指标可使用统计学工具进行分析，并与上一年度/周期回顾数据进行对比分析，以识别趋势变化；对回顾中发现的异常趋势应进行有效分析，并制定相应的 CAPA。企业还应对关键质量和工艺数据进行趋势分析以便及时发现不良趋势或风险，确定产品及工艺改进的方向。

ADC 产品回顾应包含有效载荷-连接子生产质量回顾、抗体中间产品的生产质量回顾、ADC 原液及制剂生产质量回顾。ADC 产品回顾特别关注内容:

1）起始物料。需重点关注起始物料的变化情况，如生产工艺、质量标准是否变化、是否新增供应商等。

2）杂质控制。应关注工艺相关杂质和产品相关杂质含量变化趋势及产品中是否出现新的未知杂质，如可偶联杂质，不可偶联杂质（如溶剂、催化剂等），

大分子杂质（如未偶联抗体、非目标偶联中间体、聚体等）的控制情况；含有手性中心的物料还需关注异构体杂质控制。

3）DAR 值和（或）DAR 分布。DAR 值、DAR 分布直接影响药物的安全性和有效性，产品质量回顾时需重点关注影响 DAR 值、DAR 分布的工艺参数，如还原剂与抗体的摩尔比、反应温度、反应时间、pH、投料顺序、有效载荷-连接子与抗体的摩尔比等。

4）涉及委托分段生产的，持有人应结合各分段工序质量回顾数据及各场地衔接质量信息，对产品全链条进行统一的质量回顾分析，整体评估各工序生产管理、质量控制、跨场地运输控制、产品质量稳定性及质量对比分析。

（4）供应商管理

企业应基于质量风险评估，对药品生产、质量、运输贮存等所有环节涉及的物料、设备、服务类供应商实施管理。

企业可基于物料/生产用耗材的用途、用量、对 ADC 产品质量的影响、在后续生产过程中的工艺去除情况等，对物料/生产用耗材供应商进行分级管理，同时应满足《中华人民共和国药典》第三部通则 0232“生物制品生产用原材料及辅料质量控制”等管理要求。

对于主要物料供应商，企业应与其签订质量协议，明确供需双方所承担的质量责任，对其开展现场审计和周期性审计。

所有物料/生产用耗材的供应商均应经过批准。

持有人变更供应商，应对新的供应商进行质量评估，并按照药品变更管理要求开展相应研究，经批准、备案后实施，或者按照年度报告要求进行报告。

涉及委托分段生产的，持有人对所有环节供应商管理承担主体责任。持有人应建立统一的供应商管理规程，明确供应商准入、审核、变更及日常管理的标准和要求。

（5）物料和产品放行

企业应审核 ADC 成品、原液及其它中间产品的放行资料。涉及分段生产的，各场地质量管理部门及质量受权人应分别审核放行其生产及检验记录，持有人上市放行应审核各分段生产企业放行记录及跨场地运输记录，确认全链条合规后方可放行。产品放行审核要点包括但不限于:

1）批记录审核：审核抗体中间产品、有效载荷/有效载荷-连接子、ADC 原液、制剂全链条批记录。

2）风险与合规审核：审核批次结果超标（Out of Specification，OOS）/超趋势（Out of Trend，OOT）、偏差及输出的 CAPA、变更。

物料放行应审核供应商批次放行证明文件、检验报告、运输记录等，只有经质量管理部门批准放行并在有效期或复验期内的原辅料方可使用。

4.机构与人员

企业应建立与 ADC 产品生产活动相适应的组织机构，配备相关人员。

机构设置需覆盖 ADC 产品生产、质量管理和药物警戒等全流程活动。关键岗位人员需具备药学或相关专业背景，掌握 ADC 产品结构特性、CQA、生产工艺原理及高风险点控制要求。

生产和质量管理人员应开展 ADC 产品知识培训，涵盖高毒/高活物质管控、生物安全与交叉污染防控、职业暴露应急处置等内容。涉及高毒/高活物料操作及无菌工艺岗位的人员，企业应建立人员资质确认与持续培训体系，确保相关人员具备与岗位风险相匹配的知识与技能。参与产品放行审核/审批人员需具备生物制品、化学小分子理论知识，熟悉 ADC 放行审核要点，如 DAR 值、工艺/产品相关杂质残留、无菌保障等。

5.文件记录与数据可靠性

文件、记录和数据管理需覆盖 ADC 产品全生命周期质量管理活动，对文件、记录和数据的生成、处理、审核、报告、保存、备份及销毁等环节实施控制。企业应建立覆盖记录与数据全生命周期的数据可靠性管理体系，保证记录与数据真实、准确、完整、可追溯，符合 ALCOA+原则。

ADC 生产和检验数据（如偶联反应 pH、温度、搅拌转速、DAR 值、游离毒素含量、除病毒过滤完整性等）大多依赖电子系统采集与记录，相关管理应至少考虑：

（1）电子批记录系统及用于生产检验数据采集、存储和处理的计算机化系统应经验证，确认其功能、权限控制、时间戳及审计追踪满足预定用途。系统验证应遵循全生命周期管理原则，涵盖系统分类与风险评估、验证计划、IQ/OQ/PQ 实施、数据迁移验证及定期回顾。

（2）审计追踪应覆盖关键数据及电子记录的全部创建、修改、删除操作，审核频率不低于批记录审核频率，审核责任人应独立于数据产生人员。权限应按最小授权原则分配并定期复核，离岗人员权限应及时回收。

（3）CPPs 连续在线监控数据应具备实时报警和趋势分析功能；报警阈值应基于工艺验证结果设定，并随工艺变更定期评估与调整。

（4）电子数据应定期自动备份，备份数据的完整性与可恢复性应经验证，备份介质存放应符合规定要求；数据保存期限应予明确，系统退役时应确保历史数据在保存期内保持可读、完整与可获取。

涉及委托分段生产的，应建立持有人与各受托方之间的委托协议、质量协议、技术转移文件及衔接环节管控规程，明确各方职责；一方文件发生变更时，应及时更新至所有相关方。

持有人与生产企业和（或）分段生产企业之间应建立质量信息沟通与共享机制，由持有人统筹全流程技术转移、生产工序衔接、跨场地质量监控及质量协议执行，确保沟通顺畅、及时有效。共享内容可包括批记录、检验数据、偏差/OOS/OOT、变更、确认与验证、留样和稳定性考察等。同时应建立跨场地关键数据传递、接收和审核程序，明确数据转出方与转入方的审核职责及异常反馈机制，保障传递过程的完整性与准确性，宜采用统一或可对接的信息化平台。

6.投诉、退货、召回和药物警戒

企业应按相关法规要求建立投诉、退货、召回和药物警戒管理程序，并按程序执行。

7.自检

企业应基于 QRM 原则，结合企业实际产品组合、生产模式、工艺复杂度、合规历史、变更/偏差、上市后风险信号等实际情况，动态确定自检的范围、频次、深度和重点，制订并实施年度自检计划。自检计划应明确自检目的、检查范围与重点、组员构成、时间、CAPA 跟踪要求等。涉及分段/受托生产企业的，持有人应将对其开展质量审计的有关情况纳入自检报告。

（二）厂房设施、设备

厂房、生产设施、设备应根据 ADC 产品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险。

1.厂房设施

厂房与设施应与产品特性和生产操作相适应，厂房布局、设计与建造应便于清洁、维护和操作，并应根据工艺风险合理划分生产区、仓储区、质量控制区及辅助区等。生产区环境的空气洁净度级别应与产品工艺要求相适应，洁净区应维持必要的温湿度、压差和气流流型，并按要求开展环境监测。

有效载荷通常为细胞毒性类、高活性化学物质，ADC 原液和制剂通常亦具有相应的毒性活性，企业应通过生产设施的恰当设计和操作，防止交叉污染，其措施应与风险相匹配。特殊情况下，如采取特别防护措施并经必要验证，细胞毒性类、高活性产品可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备。企业应运用 QRM 原则评估和控制风险，结合产品特性、暴露程度，参照《药品共线生产质量风险管理指南》制定合理的共线控制策略。共线生产风险不可控的，如存在操作和/或技术措施不能充分控制风险，毒理学评估的科学数据不能支持风险可控，或者毒理学评估得出的相关残留限度不能通过验证的分析方法可靠地判定等情形，必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。

（1）抗体中间产品生产区

抗体中间产品生产区一般可划分为细胞复苏与扩增培养、发酵培养、收获、纯化、病毒灭活/去除、超滤、配制等区域，洁净度级别一般设置为 C 级，其中发酵培养、收获区域可设置为 D 级。各功能区人流物流应合理设计，压差梯度应合适。企业还应结合生产工艺，采取物理隔离或其他措施防止制品除病毒前后的交叉污染，最终病毒去除/灭活步骤后应是独立生产区域和设备，应配置独立的空气净化系统。病毒去除/灭活最终步骤前后的区域保持合理的压差，并避免病毒去除/灭活前的生产人员在生产过程中进入病毒去除/灭活后区域。

（2）有效载荷/有效载荷-连接子生产区

有效载荷/有效载荷-连接子生产区一般可划分为物料接收、称量、合成、精制、分装、废弃物暂存等区域，人、物流的流向应合理设计，宜采用单向流，避免交叉污染。

有效载荷/有效载荷-连接子生产过程需采取适当微生物控制措施，其精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应至少按照 D 级洁净区的要求设置。高毒/高活物质暴露操作应在隔离器中进行，同时为避免人员或物料的进出造成污染，可对周边操作间进行梯度压差设计。高毒/高活物质生产人员进出更衣，应采取防止有毒有害物质被人体带出的措施，如更衣室进出分开设置，进入采用正压气室，退出先雾淋再脱衣，并采用负压气室，防止活性物料或产品随人员流出。

生产区应有适度的照明，照明的照度和波长应经过评估或确认。目视操作区域的照明应满足操作要求，针对光敏感性产品特性，应采取避光控制措施，如配备黄光灯。

（3）ADC 原液生产区

ADC 原液生产区宜独立设置，洁净度级别宜为 C 级。可根据原液 OEB 等级和称量、偶联、纯化生产设备密闭性，评估设置合理的送回风策略。

1）有效载荷-连接子称量区

有效载荷-连接子称量区需充分考虑有效载荷暴露风险及暴露后应急处理措施，称量区相对于其他区域为相对负压，并采用全新风。OEB4 级及以上的有效载荷-连接子应在隔离器中称量、溶解。

2）偶联反应生产区

应根据有效载荷-连接子溶解液和偶联产物 OEB 等级和偶联反应设备选型，设置合理的控制策略，偶联反应区域宜设置为相对负压，使用密闭系统时，可合理利用回风。

3）原液纯化区

应基于 OEB 等级、纯化设备的密闭程度和生产操作确定环境控制要求，存在开放操作（如膜包/滤芯更换、设备连接与断开），原液纯化区域宜设置为相对负压并采用全新风。

4）原液分装区

ADC 原液分装操作分为人工分装和系统分装，应基于原液 OEB 等级、分装工艺、分装系统密闭性，经风险评估确定其洁净级别与控制要求，开放操作需在 A 级送风环境下执行，必要时采用屏障系统，并优先采用无菌连接/断开设备实现

中间产品容器与灭菌原液袋管路的对接/分离，以尽可能降低泄漏与微生物侵入风险。

（4）制剂生产区

1）配液区

配液区建议设置为相对负压区域，洁净度级别应设置为 C 级，应充分考虑原液泄漏风险并配置应急防护设备或设施。

2）灌装区

灌装区与相邻功能间，包括相邻洁净级别房间、人流/物流缓冲间、气锁间、轧盖区、内包清洗间等应保持合理的压差梯度。不同等级的相邻洁净室之间压差应≥10Pa；相同洁净度级别的不同功能区域/操作间之间，必要时也应保持适当的压差梯度。

企业应依据 ADC 产品的 OEB 等级，并结合有效载荷-连接子细胞毒性、抗体中间产品活性、操作暴露场景等综合评估暴露风险，匹配适配级别的隔离设备。配置隔离器的，灌装区洁净度级别可设为 C 级。

2.公用系统

空调系统应根据产品 OEB 等级和生产设备密闭性，评估设置合理的送回风策略，OEB4 级及以上产品生产区域应采用全新风，并为排风系统配置安全更换型高效过滤器。排至室外的废气应经过净化处理并符合要求，排风口应远离其他空气净化系统的进风口。产品 OEB 等级较低且经充分评估交叉污染风险较低的生产区域，方可考虑利用回风，必要时，回风口应配置安全更换型高效过滤器。安全更换型高效过滤器应定期检漏、更换。

对于高毒/高活物质生产区域的水系统，企业应采取必要的措施，防止对其他区域造成污染，如设置独立的循环分配系统；管路、接头应确保无泄漏风险；消毒方式选择需评估消毒剂对管道材质和密封件的相容性，避免腐蚀或降解。

工艺气体（氮气、压缩空气、氧气、二氧化碳等）在药品生产过程中与药品或设备部件接触。ADC 产品最终除菌级过滤器之后的工艺气体输送管道通常使用 316 及以上等级的不锈钢，并应进行灭菌。无菌操作使用的气体应在使用点通过除菌级过滤器过滤，除菌过滤器应进行完整性测试。高毒/高活物质生产区用气，企业应评估管道系统逆流的风险，并采取相关措施防止真空或压力系统关闭时发

生回流，如安装止回阀，止回阀应定期清洁。企业应根据工艺气体接触产品的不同阶段开展风险评估，据此制定工艺气体的控制指标及监测频次，并进行趋势分析和回顾。

3.设备

设备应与生产工艺和规模相适应，设备的设计、选型、安装、确认与维护应符合 GMP 要求。

企业应按 ADC 产品 OEB 等级、生产工艺合理选型设备，并配套必要的屏障系统、自动进出料系统、密闭系统等，ADC 产品生产优先采用密闭系统或一次性使用技术。企业应建立设备使用、清洁/灭活、维护保养的 SOP 并严格执行，使用时应监测设备关键参数；关键设备经过确认验证，其范围与深度应基于风险评估与对产品质量影响确定。

细胞毒性类、高活性产品生产宜使用专用设备。对于细胞毒性类、高活性产品（如有效载荷-连接子），其转移过程应使用密闭系统，转移容器及管路应完成密封性确认。企业应制定高毒/高活物料转移程序，明确人员防护、设备清洗/灭活方法和转移区环境监测要求，转移操作完成后对设备残留开展灭活效果和清洁效果确认，必要时进行交叉污染风险评估，具体要求参见本指南“（五）污染控制策略和交叉污染控制”。

企业应评估接触产品的设备/部件（层析填料、管路、超滤膜、一次性储液袋及过滤器等）与工艺溶剂的材质相容性，考察有机溶剂、酸碱溶液对设备的影响。

（1）屏障系统

企业应根据有效载荷/有效载荷-连接子及起始物料，ADC 中间产品、成品的 OEB 等级和生产设备密闭性及采取的防控措施，评估应采取的屏障技术。OEB4 级及以上的物料应使用密闭系统或在隔离器内操作。

1）隔离器正压/负压设计的选择应在风险分析中评估确定。通常情况，ADC 中间产品生产（如有效载荷-连接子的合成、称量，偶联，原液分装等）使用的隔离器内部应维持稳定的负压，一般相对于背景区域压差≤-10Pa，使用时对压差、关键参数进行连续监测与记录，并配备压差报警功能。

无菌生产且以产品保护为主要目的时，如制剂灌装工序使用隔离器，宜采用持续正压设计，正压范围≥10Pa，可通过适当的研究来确定合适的压差值。并配置声光报警，压差低于设定阈值时应立即报警。

隔离器应开展完整性验证，采用压力衰减法或示踪气体法等测定泄漏率，泄漏率标准应依据 OEB 等级及产品风险设定；换气次数、气流流型、压差维持能力及报警功能应经过验证确认。

隔离器 VHP 消毒程序应经过验证，验证内容至少包括 VHP 分布研究、生物指示剂挑战性试验、残留浓度监测及材料兼容性评估等；应建立 VHP 循环关键参数（浓度、温度、湿度、暴露时间）的监控与报警机制。

用于 OEB4 级及以上产品如有效载荷-连接子称量和暴露操作的隔离器应采用全新风，不利用回风，排风系统应配置安全更换型高效过滤器。

隔离器手套应按经验证的方法（如压力衰减法等）定期开展完整性测试。至少在每批次或阶段性生产的开始和结束时进行完整性测试，必要时在阶段性生产周期内增加测试次数。每次使用前及执行可能影响手套系统完整性的操作后，应进行目视检查。隔离器整体密封性，配套过滤器、高效过滤器的完整性应基于风险评估确定再确认周期。

物料进出隔离器应通过产品传输阀、真空输送、袋管系统或传递腔等方式实现安全物料转移，不得在生产过程中开启操作门；传递腔应具备消毒功能，确保物料传递过程不破坏隔离器内部环境。隔离器内部应考虑设有清洗装置，使用后对隔离器按照经验证的清洁/灭活方式进行处理。

有效载荷/有效载荷-连接子生产时，在隔离器内进行翻料、收料、包装等手套无法完成的大幅度操作时，可穿着半身服操作。半身服材质应不脱落纤维、不释放颗粒物，与隔离器接口、袖口、手套连接处应密封，面料、涂层及密封件应耐受清洁剂。使用后，应对隔离器（含手套、半身服）进行清洗/灭活，并基于风险评估对隔离器内部高风险点位（如手套口、半身服领口袖口、呼吸气路接口、接缝等)进行擦拭取样检测。半身服应确保操作人员呼吸区域有足够的新鲜空气，可采用经高效过滤的洁净空气或外接供气式呼吸防护器，OEB4 级及以上物料的操作应优先采用外接供气式呼吸防护器。

2）柔性隔离器仅适用于设备体积较大、刚性隔离器内部空间受限或不便于安装刚性隔离器，清洁方法难以有效验证、需要临时性替代方案的场景，企业应优先评估刚性隔离器的可行性。材质选择应考虑机械抗性、静电消散能力、溶剂耐受性。

柔性隔离器分为通风型与气泡式两类。通风型隔离器配备合适的风扇及进/排气过滤器，通常配置高效空气过滤器（H13/H14）或同等等级过滤器，以确保压差与气流控制。气泡式柔性隔离器一般在常压场景下使用。企业应充分评估使用风险和适用性，选择合适的柔性隔离器，用于 OEB4 级及以上产品生产应优先使用通风型柔性隔离器。

柔性隔离器通常限于单批次单次活动或某个品种的某个步骤周期内使用，使用周期根据产品特性、工艺条件及使用监测数据等评估决定。对于周期使用的柔性隔离器，企业应定期进行目视检查和功能测试，包括压力保持测试，以确保薄膜未受损或降解。周期性使用期间，不得破坏柔性隔离器腔体的完整性，不得直接打开腔体进行清洁/灭活/取料等操作，物料/中间产品/设备进出应通过传递接口实现。

使用前，企业应开展压力保持测试，并记录测试结果。使用时，应对腔室压力持续监测和报警。企业还应关注柔性隔离器密闭性验证和机械强度，避免机械破坏导致高毒/高活物料泄漏，其密闭性验证可采用含氧法或其他经验证的方法。

3）企业采用其他如限制进入屏障系统（Restricted Access Barrier System，RABS）、通风橱等屏障系统，应关注其运行时压差维持状态，必要时配置实时压差监测装置。

（2）偶联反应系统

常用偶联反应系统有一次性偶联反应系统和不锈钢偶联反应系统。

1）一次性偶联反应系统

一次性偶联反应系统应根据偶联反应关键工艺控制要求，配置相应的在线监控手段，如在线监测传感器等，以实现对 CPPs 的连续监控。

OEB4 级及以上物料使用一次性偶联反应系统，应采用全密闭设计的反应系统，或具备物料密闭投料、取样、转移等功能，使用前应检查其密闭性。

2）不锈钢偶联反应系统

不锈钢偶联反应系统同样建议采用全密闭设计，具备物料密闭投料、转移功能。不锈钢反应设备应尽量按品种专用，如共用，须充分评估共线风险，从产品毒性、残留物溶解性、清洁难度、检测方法灵敏度等多维度进行科学论证，制定经充分验证的清洁/灭活方案，明确清洁/灭活方法和可接受标准，确保目标物残留符合安全性限度要求，尤其关注是否存在可偶联残留物及其导致的风险。不锈钢偶联反应系统应制定针对目标残留物的专用清洁、灭活标准操作规程，分析方法需经确认或验证。

不锈钢偶联反应系统应具备偶联反应在线监控，在线清洁/在线灭菌（Clean-in-Place / Sterilize-in-Place，CIP/SIP）等功能，设备运行时超 CPPs 限值，超温、超压、泄漏可立即高/低报警或紧急停机。如有必要，可配备防爆电机、防静电接地，符合易燃易爆管控要求。

（3）反应釜、离心机、干燥设备

有效载荷/有效载荷-连接子合成工序常用的反应釜材料有搪玻璃、高硼硅玻璃、不锈钢、哈氏合金等；离心机按类型可分为碟片式、卧螺式、过滤式（含一次性滤袋）等，材料通常有不锈钢、哈氏合金等；干燥设备主要有真空干燥箱等。

企业应根据工艺条件（温度、压力、溶剂种类、pH、OEB 等级等）合理选材，并评估所选材料与工艺介质的相容性、耐腐蚀性、耐温耐压性及产品可能引入的金属离子或浸出物风险。企业应完成设备/工艺确认与验证，设备应根据工艺需求进行确认，如反应釜的容积、搅拌形式与转速范围、升温/降温速率、密封性能、温度与压力控制范围等；离心机的转速、时长及分离效果等；真空干燥箱的温度、真空度、干燥时长与干燥性能等。

（4）生物反应器

生物反应器是抗体中间产品细胞培养工序的核心设备，有一次性生物反应器和不锈钢反应器。

生物反应器应具备关键参数（如 pH、溶氧 DO、温度、搅拌转速等）的实时监测、记录保存和异常报警功能，并定期对控制系统及传感器进行确认与校准。企业应对生物反应器密封性进行检查，建立一次性生物反应器泄漏防控与泄漏后处理程序。

不锈钢生物反应器应完成设备/工艺确认与验证，CIP/SIP 程序、密封性应经过验证并定期再确认，配套 pH 电极、溶氧电极等关键传感器应定期校准。

（5）层析系统

层析系统是有效载荷/有效载荷-连接子制备、纯化，抗体中间产品纯化，ADC 原液纯化的常用设备。层析填料是纯化分离的核心介质，应按品种专用，其类型选择（如 Protein A 亲和、离子交换等）应依据工艺特性确定。

层析系统应采用全管路无盲管、无死角、无残留积液的结构设计，流体接触面的表面粗糙度应满足 CIP 清洗要求。

企业应建立层析填料的使用管理程序，明确在线/离线保存条件、保存液、置换周期等。企业应基于实验室研究和商业化生产研究数据合理确定层析填料的使用寿命，并在寿命周期内持续考察填料性能、中间产品质量及杂质去除效果、病毒清除验证效果（如适用）。企业应建立层析填料的清洗与再生程序，定期监控柱效、分离效果、压力参数等性能指标，据此确定填料更换标准。

直接接触产品的层析柱、管路等部件宜按品种专用，以降低交叉污染风险；如需共用，企业应充分评估共线风险，从产品毒性、残留物溶解性、清洁难度、检测方法灵敏度等多维度进行科学论证，制定经充分验证的清洁/灭活方案，明确可接受标准，确保目标物残留符合安全性限度要求。难清洁的零部件（如筛板）应按品种专用，避免因清洁不彻底导致交叉污染。

（6）超滤、纳滤系统

超滤和纳滤系统是抗体中间产品、ADC 原液浓缩换液及除病毒过滤工序的主要设备。超滤和纳滤膜通常为有机高分子膜（如聚醚砜、醋酸纤维素等），工艺含有机溶剂时，企业应评估膜材质与工艺溶剂的相容性。超滤、纳滤膜应按品种专用。

企业应建立超滤膜包的生命周期管理要求，包括：明确膜包完整性测试的标准与频次；监测水通量并建立可接受标准；明确膜包寿命及更换标准，并在生产规模下同步验证；明确膜包贮存条件与贮存方式，并经确认或验证；明确超滤膜包的清洗步骤，确认清洗效果；制定微生物与内毒素控制措施。

（7）灌装、轧盖设备

建议企业使用一次性灌装系统、一次性管路，以降低交叉污染风险。

灌装设备应配有在线环境监测功能。灌装装量在线或离线检测，检测频次应有规定，离线检测应考虑人员安全和交叉污染。

企业应采取相关措施阻断灌装产生雾滴、瓶壁残留微量 ADC 产品向外扩散，如灌装线隧道烘箱与灌装段屏障系统中间设置缓冲区，配置压差连续监测系统，关联触发声光报警系统等。

轧盖区域相对于灌装或产品进料区域应维持负压。轧盖设备应采用易清洗、防止铝屑散落设计，以降低药液残留风险。如对轧盖后瓶外壁进行清洗的，应控制清洗用水温度，应避免清洗过程对产品密封性和质量造成影响。

（8）冻干机

对于涉及 OEB4 级及以上的有效载荷/有效载荷-连接子用冻干机，应配备隔离器进行装料、收料操作，以防止高毒/高活物料暴露。冻干机尾气应设置过滤措施（如安全更换型高效过滤器）以防止高毒/高活物料暴露扩散；工艺涉及高比例有机溶剂的（如乙腈、丙酮等），还应评估设备的防爆性能，并采取相应防护措施，如防静电、真空泵排气防爆等。

冻干机通常在有效载荷/有效载荷-连接子制备末端工序使用，应考虑微生物负荷和内毒素控制。

ADC 制剂的冻干生产应符合无菌制剂相关要求，进料系统应采用自动进出料方式，设置在隔离器中，以持续正压差方式实现全过程无菌保障。冻干机的清洁应重点关注液压杆、波纹管、小门及密封圈等位置的清洁与灭菌效果，必要时应基于风险评估开展难清洁部件的专用管理与定期更换。

（9）包装设备

OEB4 级及以上的 ADC 产品包装应考虑破瓶风险，配置必要的应急灭活防护设施，并制定有防止破瓶或破瓶处理的规定。

ADC 产品与非 ADC 产品共用包装设备时，推荐采用可有效降低破瓶发生概率的包装线，不建议使用刚性星轮作为包装线唯一导向方式。

4.清洁/灭活

企业应制定重复使用设备的清洁、灭活操作规程；清洁、灭活方法经过验证；明确设备使用寿命、更换周期，基于使用次数、清洁次数、完整性、性能变化制定更换/报废标准，不得超寿命使用；设备使用更换记录可追溯。

直接接触高毒/高活物质的设备，使用后应进行原位灭活。灭活后优先采用CIP 程序清洁；对不具备 CIP 条件或 CIP 喷淋无法全覆盖的设备，可在灭活后拆卸清洁，或采用经验证的密闭方式传出操作间清洁。一次性耗材可采用经验证的密闭方式传出操作间，并经验证灭活程序集中处理。废弃设备、管路系统应按照高毒性危险废弃物相关规定进行规范处置。灭活方法选择、灭活效果验证及清洁验证的特殊要求参见本指南“（五）污染控制策略和交叉污染控制”中“6.ADC 清洁验证与灭活特殊要求”。

（1）有效载荷/有效载荷-连接子生产设备清洁

根据有效载荷/有效载荷-连接子的溶解度特征，应选择溶解度好的有机溶剂或有机溶剂和水搭配。有效载荷/有效载荷-连接子除某些带聚乙二醇（PEG）结构的水溶性较好以外，一般为疏水的芳香环+脂链结构，水溶性较差，通常在 N,N-二甲基乙酰胺（DMAC）等大极性溶剂中溶解度较好，易通过清洗除去。对于具有回流功能的反应釜，应选择对目标产物有良好溶解能力的溶剂，优先选择回流或加热方式清洁。部分设备（如纳滤机）可能有不耐有机溶剂的部件，需要合理评估清洁溶剂。

对于有 CIP 功能的设备，如冻干机、制备设备，应按经验证的程序执行。

（2）ADC 产品设备清洁

ADC 产品生产设备清洁需重点控制抗体活性成分和小分子残留，同时关注修饰用试剂、催化剂、反应酶、有机溶剂等物料残留。

ADC 生产设备宜优先采用一次性使用系统，以降低清洁风险和活性药物暴露风险。确定需要重复使用的设备，其清洁方法应经过确认/验证。

企业应优先选用可实现固定 CIP 程序的生产设备，并确保 CIP 程序经过验证。如确需采用手动清洁，建议仅限于无法实现喷淋全覆盖或无法接入 CIP 回路的可拆卸零散器具。企业应充分评估手动清洁方法的有效性，并制定标准化操作规程，清洁过程应加强对人员的防护。

5.贮存设施设备

贮存区应配置足够空间，按品种、状态、批次有序存放，避免混淆、差错和交叉污染。

企业可结合自身仓储、生产排产等实际工况存储原辅料、ADC 原液/中间产品、成品，制定泄漏应急处置措施。若涉及易燃易爆物料，还应划分爆炸危险区域并制定相应防爆措施。

细胞毒/高活性化学物质建议存放于专用贮存设施中，或采取其他措施防止混淆、差错。

6.高毒/高活废弃物处理设施设备

高毒/高活废弃物，如生产/清洁废液、一次性耗材、过期物料、不合格品、实验废弃物等，应分类收集、单独处理、专管专排，不得与普通废水及一般固废混放、混流、混排。

高毒/高活废弃物处理区域宜独立设置，与其他功能区物理隔离。地面墙面用耐腐蚀、防渗材质，配备泄漏应急收集装置。

企业应配备密闭废液收集罐，具有防泄漏、防溢出、液位监测、超限报警等功能，并配备应急备用罐。企业应配套专用预处理系统，执行经验证的目标高活性物质灭活工艺，具备高活性物质漏液在线监测功能。

企业应配备固废灭活装置，如高压灭菌/化学灭活等，灭活工艺经验证确保目标高活性物质失活。灭活后固废按危险废物转暂存间待合规处置。

（三）物料和产品管理

ADC 产品的物料管理应覆盖生产涉及的细胞库、生产用原材料和辅料、包材与标签、生产用耗材等，规范各类物料验收、检验、贮存、放行及使用全流程管理；针对高毒/高活中间产品、不同场地之间中间产品应建立专项管控措施；严格落实包材与标签的管理，对接药品追溯系统完成批次溯源；同步建立温度敏感物料、中间产品及成品的运输确认与冷链管理体系，管控运输过程中各类影响因素。物料应结合产品实际用途和 QRM 原则实施分级管理，物料和产品质量控制应符合《中华人民共和国药典》、GMP 和注册相关要求。

涉及委托分段生产的，持有人应建立覆盖物料、中间产品、成品的取样、检验、留样和稳定性考察、放行等的管理制度，并统筹管理跨场地物料、中间产品的质量活动，相关活动应符合委托分段生产相关法律法规、规范要求。

1.生产使用物料

（1）细胞库的管理

细胞库的建立、维护、检定、储存和使用应符合《中华人民共和国药典》、GMP 生物制品附录和注册批准等相关要求。

应建立主细胞库、工作细胞库统一的接收、入库贮存、全项检定和质量放行全流程管理规程。生产、检定用各级细胞库均需按照注册批准质量标准完成检定并经质量部门放行后使用。细胞库代次应符合批准要求。

细胞库贮存区域应实行分区隔离管理，并建立人员授权制度，避免非授权人员接触细胞库。细胞库贮存期间，应对贮存条件（如液氮液位、温度等）设立合适的监控机制，贮存条件发生偏离时应有报警。任何偏离贮存条件的情况及纠正措施都应被记录，并评估其对细胞质量的影响。涉及细胞库转运的，应建立转运操作规程及控制措施。

（2）生产用原材料与辅料的管理

应建立原材料和辅料入库验收、检验放行的流程，物料经质量管理部门放行后方可用于生产。

原材料、辅料应按照其规定的条件贮存，关注避光、防氧化、环境湿度控制等特殊贮存要求，并在有效期内使用。存在特殊贮存条件的原材料与辅料，应建立管理策略，明确脱离冷链时长、避光防护、防氧化措施、无菌管控、环境湿度控制、开封后使用时限或使用次数限制，并经过确认且有稳定性研究数据予以支持。

基于 ADC 修饰和偶联反应的化学特性，还应关注有效载荷-连接子生产用起始物料中的杂质种类（如可偶联杂质、手性杂质、遗传毒性杂质、元素杂质），并设置合理的可接受标准。

应规定生产过程所用培养基、缓冲液的贮存条件与存放时限，且时限设置应有研究数据支撑，同时基于工艺风险评估制定培养基、缓冲液使用配套的质量控制策略，如过滤、微生物限度检查/无菌检查、细菌内毒素检测等。

（3）生产用耗材的管理

应综合评估生产用耗材使用用途、风险等级、耗材质量稳定性、供应商管理情况，制定生产用耗材的质量控制策略，包括但不限于入厂验收、定期抽检、使用前检查和定期供应商审计等，并建立相关流程和标准。

生产用耗材多由高分子材料制成，应优先选择相容性风险低、颗粒脱落或纤

维释放少、对蛋白/辅料吸附性及稳定性无影响的一次性组件。储存容器应结合内容物特性及贮存条件开展评估，根据需求选用耐低温 PP 桶、PC 瓶、PE 袋等容器；同时兼顾避光需求与容器密封完整性管控。

直接接触产品的生产用耗材，应结合耗材性质及生产工艺要求（如工艺步骤、使用条件、介质类型和稀释比例等）开展风险评估，以确定是否需要进行相容性等研究。当使用含有机溶剂（如二甲基亚砜 DMSO）的料液时，直接接触料液的耗材和组件（含管路、储液袋、垫片、滤器、搅拌组件等）均应完成化学相容性、吸附性及浸出物/析出物研究。

此外，一次性使用耗材还应结合工艺要求，综合考虑如一次性生物反应袋、储液袋等的盛装体积、贮存条件、管路使用压力、滤器载量等因素对使用效果的影响；对于一次性生物反应袋、储液袋、PC 瓶等无菌容器使用前应检查无菌性（如辐照标识等）及容器完整性；与培养基、细胞培养液接触的摇瓶、一次性生物反应袋、储液袋等一次性耗材应严格保证无菌，并重点关注其对细胞生长的影响。

（4）生产中使用酶的管理

在 ADC 偶联生产过程中，使用酶（如酰基转移酶、糖苷水解酶、氧化还原酶、糖基转移酶等）介导酶促定点偶联，特异性催化抗体与连接子-有效载荷结合。

酶属于外源蛋白，自产酶应确认其生产过程中使用的原材料，如使用动物源性原材料应结合工艺进行病毒安全性评估；其生产工艺参数应经过验证，建立合理的质量控制策略，酶的质量标准应按照《中华人民共和国药典》重组蛋白相关要求制定，包括纯度、活性、微生物等控制要求，并对其杂质进行研究和控制；应结合酶的贮存和使用条件进行稳定性考察。对于无商业标准品的自产酶，应选择代表性批次制备自产酶参考品，建立标定方法。

外购酶应参照上述要求对供应商开展审计与管理，并按物料管理要求执行入厂验收、检验与放行。

应规定生产中使用酶的贮存条件与存放时限，相关时限设置应有研究数据支撑，确保生产使用酶的质量符合控制要求。

（5）高毒/高活物料的管理

ADC 生产中的高毒/高活物料（如有效载荷-连接子的起始物料等）应根据毒

性数据开展风险评估并实施毒性分级，并依据分级结果确定防护管理要求。制定高毒/高活物料转移程序，包括人员防护、设备清洗/灭活方法、转移区环境监测等。

应优先选用专用储藏柜（冰箱）、库房（冷库），并配备密闭的二级容器（用于容纳主容器破损后泄漏的物料）等进行贮存。转移过程宜执行整件出入的原则，采用密闭容器或原始包装，并沿受控路径运输，以最大限度降低风险；同时应关注转移容器、管路材质兼容性，以及密封性验证方法。

有粉尘扩散风险的高毒/高活物料在隔离器中完成称量后，剩余物料应立即密封包装，对外表面实施灭活处理和清洁，方可传出隔离器，并退回专用贮存设施；转移操作完成后，应对设备表面残留进行灭活及清洁处理并定期进行确认，并开展交叉污染风险评估；对于称量后溶解并以溶液方式转运的物料，应开展溶液稳定性研究。

此外，企业应建立高毒/高活物料泄漏的应急处理预案，并对员工进行定期培训及考核。

2.中间产品特殊管理要求

（1）不同场地之间中间产品的管理

ADC 产品采用委托分段生产的，应建立不同场地间中间产品（如有效载荷-连接子、抗体中间产品、ADC 原液等）的转运、验收、检验和放行操作规程，确保全过程质量可控。

1）不同场地之间中间产品的转运

不同场地的中间产品转运时，运输方式应经过风险评估及充分验证，降低 ADC 中间产品受运输路线、交通工具、距离、时间、机械振动、运输温度等因素的影响。

中间产品冷链运输的设施设备验证、应急预案、连续温度监测及允许脱离冷链时间等要求参见本章节“4.运输确认与冷链管理要点”。

2）不同场地之间中间产品的验收、检验和放行

接收方应对上一场地的中间产品进行必要的入厂验收，验收内容应包括：出厂检验报告单和出厂放行单是否符合要求；包装容器的完整性，如是否有破损、防篡改装置（如有）是否完整等；运输温度是否连续且符合可接受标准；数量、

批号、标签、内容物等是否与发运单一致；确认运输过程中无其他可能对产品造成污染的风险。

应结合产品特性、运输验证和稳定性研究，基于风险评估制定上一工序中间产品入厂检验项目及标准，制定检验和放行操作规程，密切关注运输过程中可能影响安全性和有效性的质量变化情况；接收方入厂检验用样品如采用上一场地提前分装并随货附带的样品，企业应开展充分的评估与验证，确保提前分装的小包装样品的代表性。

持有人应与各受托生产企业签订质量协议，明确不同场地中间产品转运和入厂验收要求和职责，关注各分段/受托生产企业之间检验结果的对比分析。

（2）高毒/高活中间产品的管理

高毒/高活中间产品（如有效载荷、有效载荷-连接子）的管理参见本章节“1.生产使用物料（5）高毒/高活物料的管理要点”相关要求。

高毒/高活有效载荷、有效载荷-连接子可根据生产工艺需求在生产过程中按需完成定量封装，减少下一生产阶段过量发放及退库，包装规格和形式应经过充分评估和确认。

3.包材与标签管理

（1）包材管理

按照 ADC 产品的特点和工艺需求，设计、选择适配的药包材，建立部件尺寸及其允许偏差、匹配性等控制标准。

应根据 ADC 产品特性（如光敏性）制定合理的研究方案，对药包材的相容性进行评估和研究，并参照相关技术指导原则开展药包材的相容性研究。

应对密封工艺开展研究，在保持内容物完整的同时防止微生物侵入。参照相关密封性研究技术指南选择合适的密封性检查方法，并开展密封工艺验证与日常监测。

（2）标签管理

药品标签的设计应能够满足药品使用、贮存、运输的要求，确保货架期内的标签信息清晰可见，对于低温贮存的产品需考虑使用耐低温防脱落等特殊标签，必要时应对其进行性能测试，如黏附力、抗刮擦性和条码可读性。

（3）药品追溯系统管理

应依据相关法规建立药品信息化追溯体系，完成不同层级包装追溯码关联绑定，实现 ADC 产品全链条信息可查、来源去向全程可追溯。

4.运输确认与冷链管理

ADC 产品涉及的物料、抗体中间产品、有效载荷-连接子、ADC 原液及成品等部分为温度敏感物质，其质量属性易受运输过程中的温度波动、机械振动、光照等因素影响。企业应建立覆盖供应链全链条的运输确认与冷链管理体系，确保物料和产品在规定条件下从供应端转移至生产端、从生产端转移至销售端的全过程质量可控。

（1）采用冷链运输时，应对冷链运输设施或设备进行验证。企业应基于风险评估制定运输确认方案，对运输条件进行验证；运输确认应模拟实际运输最差条件，评估运输过程中温度、湿度、振动、冲击及光照等变量对产品质量的潜在影响；对于需要冷链运输的物料和产品，应在空载和负载条件下分别进行运输容器/车辆温度分布研究。

（2）ADC 中间产品及成品应依据稳定性研究数据和贮存条件要求，在批准的运输温度范围内转移，成品的运输温度范围应与标签标示的贮存条件保持一致；对于特殊贮存温度要求的中间产品（如-20℃或更低温度贮存），应采用经验证的运输方案（如干冰保温箱、液氮罐或深冷冷藏车）进行运输。

（3）运输过程中应配备连续温度记录装置，进行连续的温度监测与记录。温度记录设备应经过校准，采集频率应足以捕捉温度偏离事件；应依据脱离冷链时间和温度对产品质量影响的相关研究，确定可允许的脱离冷链时间和可接受的温度限度；应设定温度报警阈值，明确偏离后的应急响应程序（如就地隔离、转运至备用冷链设施、质量评估等）。运输交接时应核对温度记录，确认全程处于验证范围内；若发生温度偏离，应按照偏差管理程序进行记录、调查及质量评估。

（4）应制定冷链运输的应急预案，对运输途中可能发生的设备故障、异常天气影响、交通拥堵等突发事件制定应对措施。

（5）高毒/高活物料的运输除满足冷链要求外，还应符合危险品运输法规及环境健康安全（EHS）管理要求；运输包装应具备防泄漏、防破损、防污染功能，并贴有明确的危险品标识和应急联络信息；应制定运输途中泄漏、破损、被盗等突发事件的应急预案，配备应急处置包和洗消物资。

（6）委托第三方运输产品的，应对第三方运输公司运输条件和运输产品的质量保障能力进行审计，并签订运输质量协议。企业应定期回顾运输确认数据、温度偏差事件等冷链运输相关资料；当运输路线、季节、承运商或包装方式发生变更时，应启动变更控制程序，必要时重新进行运输确认。运输确认报告、温度记录、偏差调查及质量评估文件应纳入产品档案长期保存。

（四）生产管理

ADC 产品的生产包含抗体中间产品、有效载荷-连接子制备及偶联纯化等多个环节，生产工艺复杂，工艺控制点较多，企业应建立覆盖生产全流程的管控要求，严格按照法规和注册批准工艺组织生产活动。

严格抗体中间产品、有效载荷-连接子、ADC 原液的批量管理，基于整个工艺路线设计上下游匹配的产量，原则上应避免多批次抗体中间产品、有效载荷-连接子、ADC 原液合批生产操作。若进行合批生产操作，应对合批的叠加风险进行充分评估，并进行合批工艺验证。

应对生产过程的工艺时限进行控制，各中间产品的贮存容器、温度、时限应有明确规定，并有验证数据支持。

ADC 产品生产全过程应当评估有效载荷-连接子、中间产品及成品的光敏感性。对光敏感的物料与产品，应建立并执行避光措施，明确规定避光控制条件，避免因光照引发产品降解及有关杂质水平升高。

本章节所述生产工艺过程及管理要求基于目前已上市 ADC 产品的基本工艺，随着技术不断革新，不同企业在抗体中间产品制备、有效载荷与连接子合成、偶联反应的工艺上可能存在差异。企业可结合本指南制定符合自身工艺需求的生产过程控制策略；检查员应按照批准的工艺开展检查。

1.抗体中间产品生产

ADC 产品生产所需抗体中间产品其生产和过程控制要求与普通抗体药物基本一致，一般包括工作种子经复苏、逐级扩培表达生产出目的产物，经收获、层析纯化、病毒灭活/去除、超滤浓缩换液等，其质量属性直接影响最终 ADC 产品的安全性和有效性。如采用双特异性或多特异性抗体的，应关注半抗体、错配体等相关杂质对 ADC 纯度、均一性与稳定性的潜在影响；采用赖氨酸介导偶联的，应当关注表面可及赖氨酸分布的一致性，以及赖氨酸 ε-氨基、N 末端 α-氨基等潜

在偶联位点的反应活性；采用半胱氨酸介导偶联的，应关注二硫键完整性、三硫键水平、游离巯基含量及半胱氨酸相关变异体，避免引发 DAR 分布偏移、产品聚集等质量风险；采用糖基定点偶联的，应关注抗体糖型均一性，避免因糖型差异造成偶联效率下降及位点特异性降低等风险。

因此企业应结合 ADC 产品分子设计、偶联机制及后续工艺特点，基于风险评估、工艺研究和工艺表征数据，明确影响 ADC 产品质量的抗体中间产品的 CQAs 和 CPPs 控制范围，并建立生产全过程的控制策略。

2.有效载荷与连接子生产

（1）合成反应工艺

有效载荷-连接子的合成反应通常涉及缩合反应、脱保护反应等。

1）起始原料质量标准：关注有关物质、未知杂质的限度。若水分和溶剂影响反应转化和杂质谱，需关注其含量和溶剂杂质情况。

2）反应参数：关注可能影响反应转化率/产品质量的参数，如物料投料比例、反应温度、pH、反应时间和终点判断等。

3）反应检测：关注反应检测的淬灭条件、淬灭后到检测过程的稳定性、取样代表性、样品处理方式等。

（2）反应后处理工艺

反应后处理目的是去除反应体系中的过量试剂、缩合剂、副产物及残留溶剂，分离出后续纯化的粗产物，同时维持有效载荷-连接子的化学稳定性。

1）萃取与洗涤：关注萃取溶剂种类、有机相和水相的体积比以及萃取次数。需要破乳处理的，关注分液温度及静置时间。

2）浓缩与溶剂置换：通常使用旋转蒸发仪或薄膜蒸发器进行浓缩，需关注水浴温度和真空度以及浓缩终点的确定。若浓缩后产物需进入反相液相色谱制备系统纯化，必要时需进行溶剂置换，应关注溶剂置换过程中产品的稳定性，并监控残留溶剂的限度。

（3）制备纯化工艺

有效载荷-连接子通常采用制备型液相色谱（Prep-HPLC）或层析纯化，以去除异构体、杂质等。应建立适宜的纯化方法及过程控制。纯化过程应关注上样量、流速、柱效及流动相组成，如采用梯度洗脱，应关注梯度程序与批准工艺的一致

性。产品收集时应关注检测波长及收集阈值。馏分进行合并的，应制定详细的合并标准，对合并馏分进行纯度、含量等监测，并建立回收率标准。

（4）析晶工艺

对于可结晶的固体产物，通过析晶进一步提高纯度和晶型稳定性。应关注析晶温度范围、降温速率、搅拌速度、养晶时间及晶种加入时机。析晶结束后关注终点的判断标准，评估并监测杂质清除的效果。

（5）干燥工艺

实现固液分离及干燥，获得符合粒度与溶剂残留要求的中间产品。通常可使用过滤干燥和冷冻干燥的方式。

1）过滤干燥工艺

可选择常压过滤、减压抽滤或离心过滤等。应关注滤膜/滤布材质、孔径以及洗涤溶剂种类、体积比、洗涤次数等，并监测滤液澄清度及洗涤终点。干燥过程可采用真空干燥箱或三合一干燥器等。应关注干燥温度、真空度、时间，并监测干燥失重，残留溶剂情况等。

2）冷冻干燥工艺

若有效载荷-连接子为热敏或不稳定的无定形固体，需冻干成粉末以长期保存。预冻阶段应关注预冻温度、降温速率及保温时间，确保制品完全冻结。干燥阶段应关注搁板温度、真空度、升温速率等。通过压力升高测试判断干燥终点。冻干后监测残留水分及有关物质变化。

3.偶联反应及 ADC 原液制备

ADC 原液生产一般包括抗体修饰（如适用）、偶联反应、纯化、超滤以及原液制备等步骤。

抗体结构修饰的目的是在抗体上引入可用于偶联反应的活性基团，主要的抗体结构修饰方法可分为非定点偶联与定点偶联修饰两类。非定点偶联工艺通常采用还原剂打开抗体链间二硫键，生成游离巯基作为反应位点，与有效载荷-连接子进行随机偶联。工艺过程应重点控制二硫键还原位点与还原比例（如适用）、偶联位点及药物结合数量，同时对非特异性偶联及副反应进行有效控制。定点偶联工艺通常通过酶促糖链改造、特定氨基酸位点修饰等方式，在抗体固定位点引入反应性基团，实现位点特异性偶联。工艺应重点控制偶联位点特异性、DAR 值精

准度及非目标位点副反应；涉及酶催化反应的，还应对酶残留进行检测，并对安全性风险开展充分评估。

应结合工艺特点开展杂质去除研究，并建立中间过程控制策略，应关注副产物、修饰剂、酶残留等杂质的去除与控制。中间产品应建立相应质量控制标准，并根据实际需求开展稳定性研究，确定适宜的贮存条件与贮存时限。

（1）抗体中间产品化冻（如适用）

抗体使用前转移至化冻间或专用设备进行化冻，化冻过程应对温度进行监测记录，并规定合理转移时限。化冻过程应关注温度、时长、混匀方式等，化冻工艺（室温/专用设备）应经过验证。基于抗体的稳定性和对后续偶联工艺的影响，应尽量避免抗体中间产品的反复冻融，如需冻融，应验证冻融次数，并有相应数据支持。化冻后中间产品贮存条件与时间应经过验证。

（2）抗体修饰

抗体修饰主要方式包括链间二硫键还原、赖氨酸活化、定点修饰等。应通过工艺研究建立合理的工艺参数范围与中间控制策略，确保修饰程度均一、过程稳定、质量可控。

1）修饰前缓冲液置换（如适用）

通常使用超滤对缓冲液进行置换，膜包的生产商、型号、材质、孔径应与批准的一致。超滤过程应关注膜包载量、通量、浓缩体积、跨膜压、换液倍数等工艺参数与批准工艺的一致性，并对蛋白含量、纯度等进行监控。

2）修饰反应

应关注反应体系蛋白含量，各修饰试剂与抗体的投料比例（质量比、摩尔比等）应经过验证。通常应关注溶液添加顺序、添加速度、添加时长及搅拌转速，确保混合均匀。

修饰反应过程应关注 CPPs 及范围，如 pH、温度、时间、搅拌转速等。建立中间控制策略，确保修饰程度符合预设要求。应明确规定反应终止条件及控制参数，避免过度修饰或副反应。

（3）偶联反应

偶联反应是将有效载荷-连接子与抗体/修饰后抗体共价结合、生成 ADC 分子的核心工艺单元，偶联全过程应建立过程控制、质量监测要求，确保偶联过程稳

定可控、DAR 值及分布符合预期、有效载荷-连接子与工艺相关杂质得到有效控制，保障 ADC 原液批间质量一致性。偶联反应工艺控制:

1）应明确反应体系蛋白含量、各物料投料比例、添加顺序、添加速度及搅拌转速，确保体系混合均匀，并进行混合均匀性验证。

2）应建立有效载荷-连接子用量计算方法，基于摩尔比/当量比精准确定投料量。

3）应关注偶联反应 CPPs 范围，如 pH、温度、时间、搅拌转速等，关键参数宜采用连续在线监控并实现数据可追溯。

4）应关注有机助溶剂种类与浓度对反应效率、抗体稳定性及产品质量的影响，明确控制范围与残留限度。

5）应明确反应起点确认方式，建立中间控制策略，监测项目至少包括 DAR 值及 DAR 分布、未偶联抗体等。双载荷 ADC 产品应重点控制两种有效载荷-连接子对应的目标 DAR 值、偶联位点选择性及 DAR 分布均一性。

6）应明确反应终点判断方式。如采用淬灭终止反应，应关注淬灭剂种类、浓度、加入方式、终止反应后产品稳定性及杂质谱变化等，并应经工艺研究与验证确认。

（4）层析工艺

ADC 产品层析纯化主要用于去除工艺相关杂质和产品相关杂质。工艺相关杂质包括残留修饰试剂、生产用酶、金属催化剂、副产物、有机溶剂、未偶联连接子、游离有效载荷-连接子等；产品相关杂质包括聚合体、片段、非目标偶联亚类等，并可通过纯化优化 ADC 产品 DAR 分布。应根据杂质特性选择适宜纯化技术，并进行杂质去除效果验证。

1）应明确层析工艺参数：柱床高度、柱床直径、载量、线性流速/保留时间、缓冲液体系样品 pH 及电导、目标峰收集范围等；应建立收峰判定标准，保证批间一致性。多循环运行时，应明确最大循环次数，验证多循环间产品质量（纯度、DAR 分布、杂质水平等）一致，监控循环间色谱图谱。应进行工艺相关杂质和产品相关杂质去除研究，并进行工艺验证。

2）应明确层析柱性能监测指标（如柱压、柱效、对称因子），并在填料生命周期内持续监测评估。

（5）除病毒过滤（如适用）

抗体中间产品、生产用酶等原则上应在各自生产工艺中评估其病毒风险，其安全性应符合 ICH Q5A 的要求。采用修饰/偶联后除病毒过滤工艺的，应评估料液中有机助溶剂、残留有效载荷-连接子等对除病毒滤器相容性及病毒截留性能的影响，并进行病毒去除效果验证。应基于验证的工艺参数范围对过滤压力、温度、流速等进行控制，过滤后滤器进行完整性测试。

（6）超滤

超滤换液工序所使用膜包的生产商、型号、材质、孔径应与批准的一致。应关注膜包载量、通量、浓缩倍数、跨膜压、换液倍数等工艺参数与批准工艺的一致性，并验证超滤换液对游离毒素、残留连接子、有机助溶剂的去除能力，建立中间控制限度。

（7）原液处方配制（如适用）及分装

1）应明确辅料添加计算公式、添加顺序、添加速度。

2）应明确原液过滤器生产厂家、材质、型号，明确过滤动力学参数（最大过滤体积、压力或滤速、时长等），应规定过滤前微生物限度标准，过滤前后应开展过滤器完整性测试。

3）应确认原液处方配制及分装过程均一性。

4）应明确原液贮存条件和时间，应有相应稳定性研究数据支持。

5）应完成原液生产中所有产品接触类一次性组件的相容性研究，保障产品安全性。

6）应明确原液贮存容器，密闭系统（一次性袋、瓶盖塞等）应有密闭性验证支持；储存原液的密闭系统相容性、密封性研究资料应齐全。

7）ADC 原液反复冻融可能会导致蛋白变性、聚集、毒素脱落、纯度下降、杂质升高，直接影响药物安全性与有效性，ADC 原液不宜反复冻融，确需冻融的，应当开展冻融研究，严格限定冻融次数并制定冻融操作流程。

4.ADC 成品生产

ADC 成品生产工艺与常规单克隆抗体制剂工艺基本一致，主要包含原液化冻、配制（如适用）、混匀、除菌过滤、灌装、冻干（如适用）、轧盖、清洗（如适用）、包装等关键操作单元。ADC 产品分子结构更为复杂，生产过程存在蛋白

聚集、毒素脱落等风险。应结合产品理化特性，明确 ADC 原液化冻温度、化冻时长、冻融次数、配制和混匀参数、过滤压差、灌装时长、预冻、升华及解析干燥等 CPPs，保障工艺稳定性与产品质量均一性。冻干箱应建立清洁和灭活程序。轧盖应建立容器密封完整性检测方法，防止产品泄漏和人员暴露。成品灯检应关注可见异物及外观异常，出现变色或明显可见颗粒时应调查是否与偶联工艺或制剂稳定性相关。ADC 产品外包工序应建立经确认的包装操作程序，包装工艺发生变更需经过评估和验证，包装过程应控制环境温度，避免产品脱冷链，包装应防止混淆和差错，标签应标注高毒/高活警示信息。

ADC 制剂灌装完成后，如容器外壁存在高毒/高活药液（ADC）残留，应对容器外壁开展清洗或擦拭，避免外包装污染操作人员、环境，干扰检验结果。清洗外壁的方法应经验证；处理后不得损害容器密封完整性与标签。外壁清洗后应进行残留擦拭检测，确保清洗效果。

制剂生产全过程应遵循无菌生物制品和高毒高活产品管控要求，对生产环境、设备状态、物料转移等实施全流程控制。

5.工艺验证与持续工艺确认

（1）验证原则

工艺验证旨在证明确定的生产工艺能够在拟定工艺条件下持续稳定生产出符合预定质量标准的产品。工艺验证应当遵循产品生命周期管理原则，结合验证的原因和时机确定验证类型，包括首次商业化规模生产工艺验证、工艺再验证和持续工艺确认。在新产品、新处方、新工艺、新设备正式投入生产使用前，应采用前验证方法完成工艺验证并达到设定要求。

（2）ADC 产品工艺验证总体要求

应制定验证主计划（Validation Master Plan，VMP）明确验证范围、验证策略、组织职责及实施时间计划等内容。开展工艺验证前，应完成厂房、设施与设备的确认工作，包括安装确认/运行确认/性能确认、关键计量仪表校准、计算机化系统验证等相关活动。针对 ADC 产品，工艺验证应采用分阶段实施策略：先分别完成抗体中间产品、有效载荷-连接子、ADC 原液的工艺验证，在此基础上再开展制剂工序的工艺验证。

应基于 QRM 原则确定验证的批次数量，通常应当在商业规模生产条件下至少进行连续 3 批成功的工艺验证。如需采用其他验证批数，需要证明其合理性。

（3）ADC 原液工艺验证

在抗体中间产品、有效载荷-连接子分别验证完成后，宜采用 3 批抗体中间产品+3 批有效载荷-连接子（若采用其他验证策略，应充分论证），完成至少连续 3 批商业化规模 ADC 原液工艺验证，证明偶联及纯化工艺持续稳定、批间质量均一。验证内容一般包括:

1）工艺参数控制稳定性与操作重现性;

2）DAR 值及分布、游离毒素、聚体、片段等质量属性批间一致性;

3）工艺相关杂质（有机溶剂、修饰试剂、残留有效载荷-连接子等）去除效果与残留控制;

4）生产设备或组件中的残留物水平，如残留的产品（降解产物）、清洁剂及微生物等;

5）设施设备确认与工艺匹配性。

（4）持续工艺确认

上市后应基于风险评估建立持续工艺确认方案，对抗体中间产品、有效载荷-连接子、ADC 原液的 CPPs 与 CQAs 进行持续监测，并采用统计分析工具进行趋势分析，定期评估工艺稳定性，确保生产过程持续受控。

（五）污染控制策略和交叉污染控制

ADC 产品兼具生物制品工艺复杂性与高毒/高活化学品风险属性，生产过程除存在常规微生物、微粒污染风险外，高毒/高活物料所致的交叉污染较为显著。ADC 产品生产企业应依托 QRM 建立覆盖全生命周期的污染及交叉污染管控体系，采取适配 ADC 产品控制措施，保障生产合规与质量安全。CCS 与交叉污染控制应与变更控制、偏差、CAPA 等要素协同闭环，动态适应风险变化。

1.ADC 产品特有的污染与交叉污染风险

ADC 产品因其分子结构及偶联生产工艺特点，企业在落实生物制品无菌保障基础上，应重点强化高毒/高活化学品污染防控。开展 ADC 共线生产评估时，应充分分析偶联物毒理学与药理学特性，对抗体、连接子、有效载荷全部组分开展毒性、活性评价，除参照细胞毒性类、高活性药品共线管控要求外，还应评估

不同产品间可偶联杂质带来的特殊交叉污染风险。

（1）高毒残留交叉污染风险

高毒/高活有效载荷微量残留即可造成严重交叉污染，带来患者安全隐患。残留可接受限度应基于毒理学数据推导，以此作为清洁验证的判定依据，不应直接采用通用 10ppm 限度或仅以目视无残留作为 ADC 清洁合格标准。设备清洁、消毒应建立书面规程并完成验证，残留物、清洁剂可接受限度结合设备用途确定，清洁后应去除清洁剂、消毒剂残留并做好设备防护，防止再次污染。

（2）有效载荷降解产物毒性风险

有效载荷在清洁、灭活过程可能发生降解，部分降解产物毒性高于母体化合物，不同有效载荷降解路径存在明显差异，如部分酯类有效载荷碱性水解可能产生遗传毒性杂质，降解产物应开展结构鉴定与毒性评估，纳入风险评估范畴。

（3）可偶联杂质偶联副反应风险

设备残留的可偶联杂质可在工艺条件下与后续批次抗体发生偶联，生成非预期 ADC 杂质，影响产品纯度与质量一致性。

（4）DAR 相关杂质污染风险

DAR 值为 ADC 产品的 CQA 之一，不完全偶联产物发生交叉残留，会影响后续批次的 DAR 测定结果，该风险应纳入交叉污染评估，清洁验证中应评估不完全偶联物残留对 DAR 的潜在影响。

（5）非共价结合残留风险

有效载荷-连接子可通过非共价作用吸附在设备表面，常规 CIP 手段难以彻底清除。应评估有效载荷-连接子在 316L 不锈钢、硅胶、全氟烷氧基树脂（PFA）等常见接触面的吸附特性，清洁验证应验证 CIP 对该类非共价结合残留物的去除能力。

（6）N-亚硝胺类杂质风险

有效载荷-连接子合成及偶联过程中可能产生 N-亚硝胺类杂质，应纳入污染控制范畴。应按照致突变杂质相关指南（如 ICH M7）开展风险评估，必要时确定可接受摄入量并建立控制策略。

（7）工艺操作衍生污染风险

有效载荷-连接子冻干工序存在粉尘扩散风险；偶联工艺所用有机溶剂易引

发设备材质老化、颗粒脱落，引入工艺杂质。冻干机及装载、卸载区域设计应最大限度降低人员干预。冻干机灭菌频率应结合设备选型和污染风险确定，并纳入 CCS 管理。自动化或密闭屏障保护冻干机的灭菌频率应科学论证并记录。使用 DMSO、DMF 等有机溶剂时，应评估其与设备材质、一次性系统相容性，开展可提取物与浸出物（E&L）研究，避免浸出物影响药品质量与安全性。

（8）一次性使用系统质量风险

一次性系统在转运、装配及使用过程中存在微粒、纤维脱落风险，颗粒物混入药液引入工艺杂质，还存在材质浸出物释放、密封失效等风险。应加强供应商管控，针对上述风险开展组件相容性、系统完整性及工艺适用性验证，保障生产全过程受控。

（9）多组分残留的清洁验证检测风险

清洁验证应覆盖抗体、游离有效载荷、完整偶联 ADC，各组分理化性质、溶解性差异显著，应建立专属、灵敏的检测方法；分析方法应完成方法学验证；宜选用高灵敏度检测手段；检测方法的灵敏度应适配残留限度控制要求，分析方法的定量限应低于相应可接受限度，满足残留检测要求。针对可偶联杂质，若所用方法无法达到所需灵敏度，应评估替代方法适用性，结合偶联反应动力学论证残留量是否足以引发非预期偶联。

2.基于风险的 CCS 基本原则

CCS 建立应充分理解 ADC 产品特性、生产工艺与现有控制手段，依托 QRM 原则，最大限度降低微生物、微粒、细菌内毒素、病毒/支原体污染和高毒化学污染两类风险。

CCS 应系统识别全流程污染源，明确各类风险对应的预防、控制、持续改进措施，与质量管理体系深度融合。联动偏差、变更、CAPA 形成闭环；单个控制措施的有效性应综合整体控制组合评价，不得孤立评价，建立定期回顾更新机制。

工艺设施设计阶段应优先选用成熟可靠技术，从源头降低污染风险；新建、改造项目遵循 QbD 原则，同步建立 CCS 并评估其适用性。

应定期审核 CCS 风险评估文件，确保与实际生产一致；持续评价 CCS 实际运行效果，新识别风险通过 CAPA 闭环整改，实现 CCS 持续改进。CCS 至少每年开展一次评审，评审结果应纳入企业的年度质量回顾。

3. CCS 系列文件构成

CCS 实施基于工艺 QRM，遵循 ICH Q9（R1）风险管理流程，分四阶段建立适配 ADC 的 CCS 文件体系。

第一阶段，建立 CCS 管理规程与框架。明确适用范围、管理原则、职责、流程、文件管理要求。

第二阶段，识别污染源，建立污染源清单。ADC 应重点关注特殊污染源。

第三阶段，差距分析与风险控制。采用风险管理工具开展差距分析与剩余风险评估，结合工艺验证、无菌工艺模拟、环境监测数据制定控制措施，将风险降低至可接受水平。

第四阶段，CCS 汇总报告与更新。CCS 汇总报告至少包含以下内容：总体控制目标；风险控制原则；污染源清单及风险等级；关键控制点与控制参数；技术、管理控制措施；监测项目、频率、取样点、可接受标准；剩余风险可接受结论。定期回顾、新增产品、重大变更、重大偏差、法规更新、CAPA 等识别出新风险应更新 CCS 文件。

4.基于风险的交叉污染控制措施

ADC 产品交叉污染控制的核心目标为防止不同产品、不同批次间发生污染物转移，避免起始物料、中间产品或成品受到外源物质污染，降低患者因使用污染药品产生不良反应的潜在安全风险。

交叉污染控制应当与生产控制策略和设施设备紧密衔接，与生产场地质量管理整体策略相关联。ADC 产品生产控制策略和厂房设施详细要求已在本指南相关章节进行描述，本章节重点描述人员防护与更衣确认、生产车间物品传递与进出程序、环境与职业暴露监测和异常工况防护等方面措施。

（1）交叉污染源分类

交叉污染的发生途径主要包括残留、机械转移及空气传播，同时应通过标识管理、状态管控与复核程序防范混淆引发的人为交叉污染。企业应对公用系统开展交叉污染风险评估，并针对各类途径制定相应控制措施。每年开展交叉污染风险回顾，必要时更新控制策略。引入新产品、发生工艺/设备变更、设施布局及公用系统改造或与交叉污染相关的偏差时，应重新评估并更新控制策略。

（2）基本原则

企业开展交叉污染控制质量风险管理活动，应遵循法规与人员安全优先原则、持有人主体责任原则、全生命周期原则、科学合理原则及风险-收益平衡原则。

（3）人员防护与更衣确认

人员是高毒/高活物料暴露和交叉污染最活跃的媒介，评估交叉污染控制措施时应同步考量职业人员保护，确保同时满足 GMP 要求及人员安全要求。企业应建立与产品 OEB 等级相匹配的人员防护体系，并通过验证确认其防护有效性。

1）企业应建立人员权限管理程序，通过门禁系统、SOP 执行记录及电子系统权限设置，确保人员活动区域、操作范围与岗位授权相匹配。进入高毒/高活区域的人员数量应基于风险评估进行限制，非必要人员不得进入。

2）进入高毒/高活区域的人员应按照产品 OEB 等级穿戴相应的个人防护装备（Personal Protective Equipment，PPE），至少包括防护服、双层手套及眼部防护等。PPE 的选用应经过风险评估，确认其对目标高毒/高活物质的阻隔性能，并兼顾操作舒适性与无菌操作要求。

3）更衣程序应经过验证，验证方法可采用模拟污染法（如更衣前在人员手部或衣物表面涂抹荧光示踪剂或无害替代物，更衣后检测 PPE 表面及人员暴露部位的残留水平）。更衣验证应覆盖最差条件（如紧急进入、长时间操作后的 PPE 更换），并设定可接受标准。验证结果应证明更衣程序能够有效防止污染物从受控区域向非受控区域扩散。

4）高毒/高活区域内应限制人员活动范围和操作动作，禁止不必要的走动、交谈及物品携带。人员离开高毒/高活区域前，应在规定区域按规范完成 PPE 脱卸，脱卸顺序应经过设计，避免已污染外层接触皮肤或洁净内层。脱卸后的 PPE 应作为高毒/高活废弃物处置，不得重复使用。

5）企业应定期对人员开展防护知识再培训及实操考核，培训内容应包括 PPE 正确穿戴与脱卸、泄漏应急处置、紧急撤离路线及洗消程序。发生人员意外暴露或防护失效时，应立即启动紧急处置程序，实施现场原位灭活、医学评估及事件调查。异常工况下的应急处置按本节（6）执行。

6）企业应建立人员健康监测计划，发生人员意外暴露时，应立即启动健康评估与医学随访。

（4）生产车间物品传递与进出程序

高毒/高活物料、中间产品、成品及生产废弃物的传递与进出是交叉污染和人员职业暴露的关键路径，企业应建立覆盖传递全过程的管控程序。

1）生产车间物品进入高毒/高活区域前，应在传递舱（间）完成表面清洁消毒处理。传递舱（间）应具备互锁功能，维持合理的压差梯度，防止污染物外溢。清洁消毒效果应经过验证，清洁消毒方法（如表面擦拭消毒、VHP 表面熏蒸）应经过确认，并设定可接受标准。

2）文件、记录及电子设备进入高毒/高活生产区域，应基于交叉污染风险评估实施管控。纸质文件应采用密封袋装，电子设备宜采用专用防护外壳或区域专用配置。上述物品进入及转出时应经表面灭活处理，灭活方法应经过验证确认。生产记录宜优先采用电子化替代方案，减少纸质记录的传入传出。

3）生产废弃物（含一次性耗材、废液、废过滤器、废包装等）应按照高毒/高活废弃物分类管理，在产生点即完成灭活或密封包装。废弃物转出高毒/高活区域前，应确认包装完整及标识正确，转移路线应与其他物料路线物理隔离或时间隔离。废弃物暂存区域应具备防泄漏、防交叉污染设施，并定期清理。

4）企业应建立物料、物品传递台账与追溯系统，记录名称、数量、传递时间、传递人员、灭活/灭菌方法及复核人签名等。发生传递环节偏差（如包装破损、标识脱落、路线交叉）时，应启动调查，评估其对产品质量及环境的影响。

（5）环境与职业暴露监测

ADC 产品生产过程中，高毒/高活物料可经机械转移、空气传播等途径释放至生产环境，造成环境表面污染及人员吸入暴露风险，企业应建立环境与职业暴露监测计划:

1）表面残留监测: 企业应建立 ADC 产品生产区域的环境表面残留监测方案，重点覆盖高风险操作区域（如高毒/高活物料称量、偶联反应、冻干后处理等区域）的设备表面、墙面、地面及人员接触面，监测高毒/高活物质的残留水平。表面残留可接受限度应依据基于健康的暴露限值（Health-Based Exposure Limit，HBEL）推导确定。

2）空气暴露监测：企业应评估高毒/高活物质的空气传播风险，必要时在选定的采样点开展定点采样，采样点宜设置于高风险操作位置附近，以验证密闭系统的有效性并评估操作过程中的暴露风险。

3）人员暴露监测：经职业暴露风险评估确定为高风险及以上的操作岗位，宜开展操作人员个体采样，评估人员防护措施的有效性，个体采样器的佩戴位置及进气口方向应符合工作场所有害物质监测采样相关标准的要求。该监测应与人员表面微生物监测相区分。

4）趋势分析：环境残留及空气监测数据应纳入定期趋势分析，监测结果出现异常升高或持续上升趋势时，应及时启动调查并采取纠正措施。

（6）异常工况防护

高毒/高活区域应基于风险评估制定异常工况应急预案，重点防范停电、空调净化系统故障、压差失效、密闭系统破损、高毒/高活中间产品泄漏及人员意外暴露等突发情形。

1）企业应配备应急电源或备用通风系统，确保高毒/高活区域在突发停电期间维持必要的压差梯度，防止高毒/高活物质外泄。应急电源的切换时间及持续供电能力应经过确认。

2）密闭系统、屏障系统发生压差异常或完整性失效时，应立即停止操作，并对已暴露中间产品的污染范围进行评估。发生高毒/高活中间产品泄漏时，应启动泄漏应急响应：疏散无关人员、划定污染隔离区、使用专用吸附材料处置泄漏物，处置人员应穿戴与产品 OEB 等级相适配的个人防护装备。

3）企业应针对液体泄漏与固体粉尘泄漏，基于物料、中间产品毒性及暴露风险分别制定相应的防护与处置措施。

4）发生人员意外暴露或防护装备破损时，应立即撤离至安全区域，执行紧急灭活程序，并开展健康评估。评估及处置情况应予以记录。

5）恢复生产前，应对受影响区域开展环境残留监测与清洁确认，对设备完整性及产品质量风险进行评估，并记录处置过程。产品存在潜在污染的，应按照偏差管理程序进行调查与处置。

5.ADC 产品共线评估要求

对于 ADC 产品与其他产品的共线生产，应充分评估偶联产物的毒理学与药理学特性，依据有效载荷-连接子及抗体的活性，综合判断产品各组分是否属于高毒/高活物质。

共线评估应区分每日允许暴露量（Permitted Daily Exposure，PDE）与职业暴

露限值(Occupational Exposure Limit，OEL)的限度用途，OEL 不得直接替代 PDE。HBEL 评估报告的编制人员应具备药学、药理学、毒理学等专业背景，并具有药物毒理风险评估实践经验。

（1）共线生产决策框架

共线生产决策应始终以科学的毒理学风险评估为核心依据，并遵循以下原则：

1）法规明确要求使用独立或专用厂房、设施、设备的，应按要求执行。

2）应依据每日允许暴露量（PDE）/可接受日暴露量（ADE）值进行科学评估，评估结果表明现有控制措施无法将风险控制在可接受水平的（如 PDE 值极低、存在遗传毒性或生殖毒性等），应采用专用设施或设备。

3）应评估清洁方法能否将残留清除至可接受限度以下，以及残留限度能否通过已验证的分析方法可靠检出。无法满足的，应采用专用、独立的厂房、生产设施和设备。

4）可采取特别防护措施并有必要的验证数据支持的，可通过阶段性生产方式共用同一生产设施或设备。无法满足的，应采用专用设施或设备。

5）引入新产品和（或）发生变更以及定期回顾时，应评估其对现有共线策略及清洁验证的影响，以及风险控制水平的持续稳定性与有效性。

（2）可偶联杂质特殊风险

可偶联杂质除常规残留风险外，还存在与后续产品发生偶联副反应的特殊风险，其风险独立于常规 PDE 限度评估。即使可偶联杂质残留低于清洁验证限度，偶联反应动力学条件允许发生偶联副反应的，仍应评价其对产品质量的影响。

（3）引入新品种的共线专项评估

企业在现有共线生产设施中引入新的 ADC 产品时，应开展以下专项评估：

1）毒理学数据评估：收集新产品的完整毒理学数据，与现有共线品种的毒理学数据进行对比分析。新产品的毒性等级远高于现有品种的，应重新评估整体共线策略。

2）清洁适用性评估：评估现有清洁方法对新产品的清洁效果，重点关注有效载荷-连接子的溶解度特征、在设备表面的吸附特性、降解产物的毒性等。现有清洁方法不适用的，应开发新清洁方法并完成验证。

3）残留检测能力评估：评估现有残留检测方法能否有效检出新产品的目标

残留物，重点关注可偶联杂质对后续产品的潜在影响。

4）交叉污染途径评估：系统评估新产品引入后交叉污染途径的变化风险，重点关注高毒/高活物料称量、溶解、转移等操作环节的暴露风险。

综合上述评估结果，按照共线评估流程作出共线、阶段性共线或专用的决策。受托企业应形成清晰明确的共线评估结论，并及时将引入新品种的共线生产风险评估情况通报所有共线品种持有人。

6.ADC 清洁验证与灭活特殊要求

清洁验证的一般要求应符合相关指南规定。ADC 产品同时含有大分子抗体与小分子有效载荷-连接子，理化性质与毒理学特征差异显著，且偶联工艺存在可偶联杂质、降解产物及表面吸附等特有风险，清洁验证与灭活还应满足以下特殊要求：

（1）清洁验证关键要点

1）多组分分别管控：应针对抗体、有效载荷-连接子及完整 ADC 分别建立检测方法与可接受限度，不得以单一组分的清洁结果代表整体清洁效果。应分别依据各组分的 HBEL 计算最大允许残留量（Maximum Allowable Carryover，MACO），共线设备的清洁可接受限度应取各组分 MACO 中的最低值。

2）可偶联杂质与残留形态：清洁验证应单独评估可偶联杂质的去除效果，其残留水平应结合后续工艺的偶联反应条件评估确定。应建立专属、灵敏的检测方法并经验证，必要时在清洁验证方案中单独设置可偶联杂质的检测项目。针对有效载荷-连接子等低限度残留物，应评估分析方法的灵敏度与专属性能否满足检测要求。有效载荷残留的检测应能区分游离态与偶联结合态，避免低估游离有效载荷的实际残留水平。

3）清洁与灭活方法：宜优先采用一次性系统或经验证的在线清洁（CIP）程序；大分子（抗体）组分清洁过程可采用降解方式降低其生物活性。小分子（有效载荷-连接子）组分应关注清洁过程生成毒性更强降解产物的风险，宜先灭活后清洗。

4）取样点与最差条件：ADC 产品最难清洁部位的确定应重点关注偶联反应设备的搅拌桨、罐底、阀门密封件、密封垫圈及一次性系统连接接口等易吸附有效载荷-连接子的部位；最差条件评估应考虑有效载荷-连接子在设备表面吸附后

的放置时间延长、处方中辅料对残留物溶解行为的影响及灭活工序与清洁工序的衔接间隔等因素。

5）清洁目标物选择：ADC 产品应同时评估抗体与有效载荷-连接子的清洁特性差异：毒性强、反应活性高的组分即使微量残留仍可构成较高污染风险，应优先纳入目标物清单；易通过非共价作用吸附于设备表面、清洁过程可能形成抗体聚集体或降解产物毒性更强的组分，应作为最难清洁情形重点验证。

（2）废弃物、废液灭活要求

1）直接接触高毒/高活中间产品的设备、器具在清洗前，以及废液、废弃物在处置前，应实施灭活。

2）灭活效果应经过验证，验证内容应包括方案设计（明确灭活对象、目标及可接受标准）、挑战性试验（采用最难灭活条件验证）、残留检测（确认灭活后残留物可清除）、重现性确认及定期再评估（基于风险评估确定再验证周期）。灭活效果应量化评价，可接受标准应基于风险评估确定：生物灭活（病毒、微生物）可采用对数降低值（LRV）评估。有效载荷等化学物质的降解失活，以灭活处理后残留量低于可接受限度作为判定依据。灭活操作过程应全程记录，废弃耗材应按照高毒/高活废弃物规范处置。

3）废液经化学、热灭活后，应对灭活产物的毒性开展评估，避免生成毒性更高的次生杂质。

4）灭活方法的选择应综合考虑目标污染物类型、材料兼容性、残留安全性及验证可行性等因素，并遵循有效性、安全性、兼容性、可验证性、环保性、经济性及法规符合性原则。常用灭活方法包括：碱性条件灭活（如氢氧化钠），通过碱性水解破坏蛋白及核酸结构，适用于 CIP 碱洗及病毒灭活，兼具清洁功能，但对部分芽孢效力有限，应评估其对设备材质的腐蚀性；氧化剂灭活（如次氯酸钠），通过氧化作用破坏生物活性，适用于设备表面及废液灭活，起效快、成本低，但对金属有腐蚀性且可能存在残留；热灭活（如湿热灭菌），通过高温使蛋白变性失活，适用于器具及密闭系统，效果可靠且无化学残留，但不适用于不耐高温材料；汽化过氧化氢（VHP）灭活，通过强氧化自由基作用，适用于隔离器及密闭空间，无液态残留，但受湿度影响较大、对复杂结构穿透能力有限。

（六）实验室管理与质量控制

企业应基于 QRM 的原则，结合 ADC 独特的 CQA，建立与其风险等级相适应的质量控制实验室管理体系。风险管理应贯穿实验室设计、分析方法生命周期、样品管理、仪器管理、检验全过程控制、稳定性研究、超标结果调查和数据管理等全过程。ADC 质量控制实验室管理除应遵循 GMP 通用要求外，需额外关注 ADC 独有的质控方法、高毒/高活样品管理等。实验室一般包括理化实验室、微生物实验室、分子生物学实验室及活性实验室等。

对涉及委托检验的，持有人应考核受托方的资质和能力，签订质量协议，定期审计。受托检验单位不得再次委托外部检验。对委托分段检验情况，需关注多家企业间的数据互相转移及管理，保障数据转移过程中的准确性。因 ADC 的检验涉及抗体、有效载荷、连接子或有效载荷-连接子、ADC 原液、制剂等环节，委托方应具备足够的专业知识和能力对受托方进行监督管理。

1.实验室人员

质量控制实验室的人员配置应与 ADC 产品的检验项目、批量及检验频次相适应。关键检验岗位至少应包括：理化检验、生物学活性检验、免疫学检验、色谱/质谱分析、微生物检验及稳定性管理等专业技术人员。

从事 ADC 产品检验的人员除接受 GMP 基础培训和实验室相关管理知识外，还应接受以下专项培训并经考核合格后方可独立上岗：（1）ADC 产品结构特征、作用机制及 CQAs 和检定技术，如分子排阻色谱（SEC）、疏水作用色谱（HIC）、反相色谱（RP-HPLC）、液相色谱-质谱联用（LC-MS）、活性（如生物学活性、结合活性）等 ADC 特性分析方法；（2）高活性细胞毒素的毒性分级、安全操作规范及应急处置；（3）密闭系统操作、隔离器使用及个人防护装备等相关安全防护知识；（4）含高毒/高活残留物废弃物的分类、灭活与处置要求。

人员培训效果应定期评估。从事高毒/高活物质检测的人员应进行健康监护，建立职业健康档案，并定期进行健康状况评估。

2.设施和环境

实验室的设置应能满足 ADC 检验工作的需要，并确保设施的环境条件满足工作的需要。各种设施应布局合理、设计科学、运转正常，并具有必要的功能划分、区间隔离和系统标识，以有效地避免可能对检验工作造成的不利影响，并能够防止样品污染和造成人员危害，保证人员安全、环境安全及试验质量。理化试

验、生物检定、微生物和分子生物学实验室应彼此分开。

实验室应具备标准物质、样品的接收、贮存、配制及配制后受试样品保管的独立房间或者区域，并采取必要的隔离措施，以避免可能发生的交叉污染或者相互混淆，相关的设施应满足不同的标准物质、样品对于贮存温度、湿度、光照等环境条件的要求，以确保其在有效期内保持稳定。应设置专门的留样室、稳定性考察室及对照品贮存区域，其温湿度控制应满足 ADC 产品及其组分的贮存要求。

ADC 质量控制实验室应基于产品的光稳定性数据和关键物料的光敏感性评估，对实验室区域实施光照分级管理。涉及 ADC 原液、有效载荷-连接子中间体、游离细胞毒素及其溶液的光敏感操作区域，如样品接收与分装区、称量区、溶液配制区、涉及 DAR 值和游离毒素检测的样品前处理区。该类区域应经确认，应配备不引发或最小限度引发光降解的照明光源。必要时配备黄光灯。

对湿度敏感的样品（如部分活性酯），称量、配样区域应控制湿度；称量、配样等涉及样品暴露的区域需要做好环境通风等适宜措施，减少环境中存在的有机蒸气带来的样品污染风险。

ADC 质量控制实验室的选址与布局应充分考虑高毒/高活物质的暴露控制要求。实验室应与生产区、办公区有效隔离，并根据检验活动中涉及物质的 OEB 等级、暴露量和操作频次，实施分级分区管理。应建立防止毒性暴露和污染控制的程序。涉及高毒/高活物质（OEB4 级及以上）的称量、溶解、稀释、前处理等操作，应在专用区域或专用隔离器或装置内进行，并采取密闭系统操作。高毒/高活样品处理区应设置独立的供排风系统，排风经高效空气过滤器或其他经验证有效的处理措施后方可排放，防止交叉污染和环境污染。

实验室应建立针对高毒/高活物质残留的清洁确认程序并经验证。使用后的器具、工作台面、仪器接触部位应进行灭活处理（如采用经验证的碱液、氧化剂或其他有效灭活方式），灭活效果应经过验证。清洁后的残留水平应符合可接受标准，并定期进行表面擦拭监测。

实验室应根据所处理的高毒/高活物质 OEB 等级，在相关区域醒目位置张贴毒性警示标识、安全操作指南和应急处置流程图。涉及高毒/高活操作的区域应配备紧急冲淋装置、急救药品和解毒剂。

若高毒/高活样品集中收集后交由第三方机构处置，需关注废弃物暂存设备和

暂存区域的毒性富集情况如何监控等，保障毒性物质不泄漏。

仪器分析区（如 HPLC、LC-MS 等）应与样品前处理区适度分离，色谱仪器应配备适当的废液收集与灭活措施。

从事分子生物学检测活动的实验室的设施应符合国家相应规定，并采取有效措施防止交叉污染。

用于数据采集、传输、储存、处理、归档等的计算机化系统（或者包含有计算机系统的仪器设备）应进行适当验证。计算机化系统所产生的电子数据应有审计追踪的功能，以确保数据的可追溯性、可靠性和有效性。

3.样品管理

需建立样品的全生命周期管理规程，明确样品接收、分发、转移、检验、贮存和销毁等阶段的管理要求。样品接收、贮存、销毁区域需要恰当的防护措施；应通过合理的方法区分高毒/高活样品和常规样品，避免混淆与交叉污染。需按样品的性质，选择合理的样品贮存条件，如对吸湿性及光敏性有效载荷-连接子，可通过加干燥剂、铝箔袋等方式保障样品稳定；对光敏性 ADC 样品，应避光贮存。对于其样品贮存条件、分装、转运方式、取样均应经过确认/验证。ADC 产品、有效载荷/有效载荷-连接子、中间产品通常对温度极为敏感，企业应在转移/运输的全过程确保样品处于受控的冷链状态和样品完整性。一般采用保温箱/冷藏箱。

应建立样品的标识系统，以防止样品的混淆。每个样品在接收时均应被赋予唯一的编号。该编号需贯穿样品全生命周期，即从样品接收到报告出具的全过程，确保可追溯性。

多数 ADC 产品因偶联小分子而更不稳定，应关注中间体/中间产品、成品复溶后（如有）的稳定性，并按稳定性研究结果制定各类样品的检验过程管理要求，如冻融次数、检验时效等。

ADC 产品一般情况下具有一定的毒性，应进行风险评估，根据样品的 OEB 等级、样品的物理状态（液体或固体粉末）等风险因素建立实验室毒性样品管理规程，确保在样品运输、接收、贮存、分发、复溶、检验中对人员和环境的危害可控。

4.标准物质管理

企业应建立标准物质管理程序。管理规程应考虑包括其质量标准、制备、表

征、检验、标定/复标、分装、批准、贮存、使用和稳定性研究等。对涉及多次开瓶取用的标准品/对照品，应有使用次数和开瓶有效期的研究数据支持。

ADC 使用的药品标准物质主要包括标准品、生物参考品、对照品、检验用菌毒种，主要用于原材料及辅料、抗体中间产品、有效载荷-连接子中间体、ADC 原液与成品等鉴别、含量与有关物质检查等，应优先使用国家标准物质。

ADC 产品多属于新分子实体的药品，一般较难获得国际标准品/对照品或国家标准品/对照品作对比。企业应建立经过质量特性分析的内部一级参考品，该参考品应采用能够代表生产和临床研究用样品的代表性批次制备。用于产品批检验的内部二级工作参考品应用一级参考品标化。如能获得适宜的国际标准品或国家标准品，则应尽可能用其标化参考物质。标准物质的制备、标定和贮存等过程应符合国家有关标准物质制备和标定的相关要求。对于标定定值的测量方法应经方法学验证/确认，证明其准确可靠。对于企业候选一级标准物质还应进行均匀性和稳定性评估。凡成批制备并分装成最小包装单元的候选药品标准物质，必须采用适宜的方法进行均匀性评估。企业一级候选标准物质应在规定的贮存或使用条件下，定期进行相应特性、量值的稳定性评估。

应选择适当贮存条件以保证标准物质足够稳定，即标准物质的保存条件在其有效期内必须能够确保其纯度/含量、生物活性（如有）稳定。一般生物活性标准物质的贮存条件应比相应的药物原料和成品更加严格，因此标准物质贮存条件与药物原料和成品可能不同。对新建标准物质应进行稳定性考察或质量监测，并进行趋势分析。可开展不同温度（如-20℃、4℃、25℃）、复融等条件下的稳定性研究，用于评估标准物质的降解速率，以及描述其稳定性特征。

用于有效载荷、有效载荷-连接子含量和有关物质检查用的对照品，也应按照《中华人民共和国药典》进行定性（结构确证）、定量、纯度及有关物质检查、水分等测定，用于定量分析对照品应根据标准物质的特性和具体情况确定理化性质分析项目，如性状、熔点、比旋度、晶型以及干燥失重、引湿性等。同时确定纯度及有关物质的检查项，如反应中间体、副产物及相关杂质等。定值的测量方法应经方法学考察证明准确可靠。

更换标准物质时，企业应发起变更控制程序，并应进行标准物质原批次与替换批次的相关性研究，并对替换批次标准物质活性和含量进行标定，其质量特性

和生物学活性指标相同或接近。原则上应溯源至上一级标准物质，以保证其赋值的可溯源性和准确性。

另外，对 ADC 产品相关物质、产品相关杂质和工艺相关杂质亦需分别建立企业对照品或参考品。如果适用，企业应制定参考品/对照品制备和/或纯化的规程。企业建立的一级参考品/标准品/对照品应包括对于质量特性分析、贮存条件和用于保证参考品稳定性的制剂处方等研究内容。

5.分析方法验证、转移及持续确认和维护

分析方法验证、确认及转移参照《中华人民共和国药典》、ICH Q2 及相关技术指南执行，证实方法能满足其既定用途。在产品生命周期内，如分析方法发生变更，应评估变更对分析方法性能的影响，进行适宜的方法学验证，并对变更前后方法进行桥接对比研究，确保新旧方法的可比性或新方法不劣于旧方法，必要时根据新方法制定适宜的质量标准。对自建方法应按风险评估结果制定分析方法性能持续监控的计划，若方法性能出现明显漂移、波动过大或方法原因导致的异常事件过多等，需开展必要的调查研究，必要时需考虑方法优化。

（1）ADC 原液及成品的方法验证中的关注点举例如下:

1）鉴别：需重点验证方法专属性，评估方法能否区分未偶联抗体与 ADC。

2）生物学活性：需充分评估方法能否反映 ADC 的全部作用机制，必要时可通过制备抗体、ADC 对照样品等方式进行专属性验证。

3)蛋白质含量:需考察生产工艺样品缓冲液体系、游离抗体、游离有效载荷、有效载荷-连接子等组分对蛋白质含量检测的影响，验证方法在实际样品基质中的适用性与准确性，消除基质干扰带来的检测偏差。

4）DAR 值、DAR 分布：应关注样品中游离有效载荷/有效载荷-连接子、游离抗体对方法的潜在干扰，必要时可制备不同 DAR 值、不同 DAR 分布的代表性样品进行验证。

（2）有效载荷-连接子的方法验证中的关注点举例如下:

有效载荷-连接子有关物质检测的方法验证，需聚焦专属性、溶液稳定性及方法耐用性三大维度，具体如下:1)重点关注方法专属性，系统考察主峰与各已知、未知杂质的分离度，确认无共洗脱现象，确保有关物质可有效分离、精准检出；2）针对稳定性较差的有效载荷-连接子，需规范样品配制、转运及检测全流程的

防护控制，采取避光、除氧等必要防护措施；3）同时充分开展溶液稳定性验证，考察样品在配制后、检测周期内的稳定性变化，确保检测过程中样品无降解、检测结果真实可靠；4）部分有关物质检测方法对仪器设备、色谱耗材依赖性较强，需全面开展耐用性验证，系统评估不同品牌、型号的检测仪器及不同批次、规格色谱柱对检测结果的影响，证实方法具备良好的抗干扰能力与通用性。

6.检验过程管理

应建立检验过程控制管理程序，监控检验活动的有效性和结果质量。质量控制应有适当的方法和计划并加以评价，将风险管理贯穿检验检测质量管理全过程，并对检验数据进行趋势分析，及时处置实验室偏差、OOS、OOT 并定期回顾。

（1）应建立物料、中间产品、待包装产品和成品检验操作规程，规定所用方法、仪器和设备，检验操作规程的内容应与经确认或验证的检验方法一致。操作人员应按照批准的操作规程检验并填写检验记录和出具检验报告，检验过程应有可追溯的记录并复核，确保结果与记录一致，符合数据可靠性要求。

（2）应建立实验室偏差、OOS、OOT 的调查处理流程，调查产生的原因，并制定纠正预防措施，避免类似问题的再次发生。异常趋势定义应清晰明确。初步调查显示未发现实验室明显差错，应开展全面的调查。实验室进行假设性测试应有详细方案明确检测目的和数据评价标准并经批准。应对复检或重新取样的前提条件以及检验结果的处理，制定清晰明确流程。同时需关注实验室原因的 OOS 的调查结果和无效 OOS 数量，以及 OOS 的根本原因是否清晰。在调查中可按具体情况额外考虑 ADC 的特殊性；有效载荷-连接子/有效载荷中有关物质超标或异常趋势时，风险评估应考虑对后续工艺及产品质量的影响。ADC 样品尤其是稳定性样品中游离有效载荷/有效载荷-连接子超标或趋势异常时，应该关注杂质的种类及影响等。

（3）检测用关键试剂/耗材（如试剂盒等）供应商，应与方法学验证要求的试剂级别和供应商保持一致；关键试剂/耗材供应商应进行管理。若变更关键试剂/物料（如试剂盒等）的供应商、货号，需基于风险评估开展必要的桥接、及/或适宜的方法学验证。试剂试液的使用有效期应经过研究；应按照规定的贮存条件在有效期内使用试剂和溶液。

7.稳定性考察

ADC 稳定性考察应遵循基于风险与产品特性的分段质量控制原则。在常规稳定性考察基础上，需重点关注 ADC 产品专属 CQAs 的稳定性变化趋势，全面评估产品在既定贮存条件下的质量稳定性与有效期合规性。关键监测指标至少包括: 产品聚体含量、DAR 和/或 DAR 分布特征、相关工艺杂质（如游离有效载荷、有效载荷-连接子）及其降解衍生物的含量变化。

抗体中间产品和有效载荷-连接子也应纳入稳定性考察计划中，抗体中间产品关键监测指标至少包括: 纯度、聚体含量、电荷异构体、抗原结合活性及微生物等指标。作为高毒/高活小分子组分，应考察指标至少包括其纯度、有关物质（尤其是降解产物或异构化产物）、含量及水分等指标。

稳定性检验所用的检验方法应经过验证并能指示稳定性。

稳定性考察样品应采用与实际生产相同的容器密封系统。包装规格应经评估并具有代表性。企业应规定稳定性放样和取样、检测时限，当超出规定时限时应进行评估。

六、参考资料

[1] 国家药品监督管理局.国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告（2023 年第 132 号）[S]. 2023.

[2] 国家药品监督管理局.国家药监局关于加强药品受托生产监督管理工作的公告（2025 年第 134 号）[S]. 2025.

[3] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.药品共线生产质量风险管理指南 [S]. 2023.

[4] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.抗体类药品现场检查指南 [S]. 2023.

[5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.药品 GMP 指南-无菌制剂: 下册 [S]. 2023.

[6] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.生物制品分段生产现场检查指南 [S]. 2024.

[7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.清洁验证技术指南 [S]. 2025.

[8] 国家药品监督管理局药品食品审核查验中心。制药用水检查指南 [S]. 2026.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心.化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）[S]. 2020.

[10] 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 [S]. 2024.
[11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 [S]. 2025.
[12] 中国医药企业管理协会 EHS 专业技术委员会.中国制药工业 EHS 指南（2025 版）[S]. 2025.
[13] 国家市场监督管理总局，国家标准化管理委员会. 个体防护装备配备规范 第 1 部分: 总则: GB 39800.1—2020[S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.
[14] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国安全生产法[Z]. 2021 年修正. 北京: 中国法制出版社, 2021.
[15] 中华人民共和国卫生部. 工作场所空气中有害物质监测的采样规范: GBZ 159—2004[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
[16] 中华人民共和国卫生部. 工作场所空气有毒物质测定 药物类化合物: GBZ/T 160.79—2004[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
[17] ICH. Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients[S].
[18] ICH. Q8 (R2) Pharmaceutical Development[S].
[19] ICH. Q9 (R1) Quality Risk Management[S].
[20] ICH. Q10 Pharmaceutical Quality System[S].
[21] ICH. Q2 (R2) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology[S].
[22] ICH. Q3A Impurities in New Drug Substances[S].
[23] ICH. Q5A (R2) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin[S].
[24] ICH. Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products[S].
[25] ICH. Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products[S].
[26] ICH. Q14 Analytical Procedure Development[S].
[27] ICH. M7 (R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk[S].
[28] EMA. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities: EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012[S].
[29] EMA. Questions and Answers on setting health based exposure limits: EMA/CHMP/SWP/246844/2018[S].
[30] PIC/S. PE 009-17, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products[S].
[31] PIC/S. PI 046-1, Risk Assessment Tool for Cross Contamination[S].
[32] PIC/S. Aide-Memoire on Cross Contamination Risks[S].
[33] EUROPEAN COMMISSION. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products[S].

[34] USP. USP <800> Hazardous Drugs — Handling in Healthcare Settings [S].
[35] ISPE. Risk-MaPP, A Risk-Based Approach to Establish Health-Based Exposure Limits: 2nd Edition[S].
[36] ISPE. Containment for Potent Compounds Good Practice Guide[S].
[37] PDA. Technical Report 29, Points to Consider for Cleaning Validation[S].
[38] PDA. Technical Report 44, Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products[S].
[39] WHO. TRS 1044 Annex 2, Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals[S].
[40] European Parliament and Council. Regulation (EU) 2016/425 of the European Parliament and of the Council of 9 March 2016 on personal protective equipment and repealing Council Directive 89/686/EEC[Z]. Official Journal of the European Union, L 81: 51-98, 2016.
[41] Occupational Safety and Health Administration. Personal Protective Equipment: 29 CFR Part 1910, Subpart I (§1910.132-1910.138)[Z]. Washington, DC: U.S. Department of Labor, 1994.