新型冠状病毒中和抗体类药物非临床研究

技术指导原则（试行）

（征求意见稿）

药品审评中心

2021年4月

目 录

[一、前言 1](#_Toc70322869)

[二、基本考虑 1](#_Toc70322870)

[三、受试物要求 3](#_Toc70322871)

[四、药理学试验 3](#_Toc70322872)

[（一）体外作用机制研究 3](#_Toc70322873)

[（二）体外中和活性和耐药性研究 4](#_Toc70322874)

[（三）动物感染模型体内药效学试验 4](#_Toc70322875)

[（四）免疫学特性研究 5](#_Toc70322876)

[五、药代动力学试验 5](#_Toc70322877)

[六、毒理学试验 5](#_Toc70322878)

[（一）组织交叉反应 5](#_Toc70322879)

[（二）安全药理学试验 6](#_Toc70322880)

[（三）一般毒理学试验 6](#_Toc70322881)

[（四）免疫毒性 7](#_Toc70322882)

[（五）制剂安全性试验 7](#_Toc70322883)

[（六）特殊毒理学试验 7](#_Toc70322884)

# 一、前言

目前，临床急需针对新型冠状病毒（SARS-CoV-2）（简称：新冠病毒）的治疗和控制（预防）性药物。为积极应对新冠病毒感染肺炎（COVID-19）疫情，加速和促进新冠病毒中和抗体类药物（简称：新冠中和抗体）的研发，特制定本指导原则。

本指导原则基于当前的科学认知水平，同时考虑当前新冠病毒疫情的状态而制定，用于指导应急状态下新冠中和抗体的非临床研究。随着对新冠病毒及COVID-19认知的深入、非临床研究的进展情况，以及公共卫生状态的改变，本指导原则将适时更新。

# 二、基本考虑

本指导原则适用于新冠中和抗体类药物。新冠中和抗体以基因重组技术表达制备的单克隆抗体为主，其非临床评价应参考ICH S6（R1）、ICH M3（R2）等相关指导原则，同时应根据中和抗体特点和品种具体情况开展相关研究工作。

支持进行临床试验和上市的毒理学试验应遵循非临床研究质量管理规范（GLP）。对于因采用特殊试验系统而无法遵循GLP的要求的，应明确不遵循的情况，并评估其对总体安全性评价的影响。

新冠中和抗体的主要作用机制为靶向结合新冠病毒的包膜蛋白[通常为刺突蛋白（简称S蛋白），其介导病毒与宿主细胞上的受体人血管紧张素转化酶2（hACE2）结合]，阻止病毒吸附于易感细胞，进而阻断病毒进入胞内进行增殖。根据不同品种开发时的设计，新冠中和抗体可能还通过其它作用来发挥对感染细胞内病毒的清除作用。因此，新冠中和抗体的非临床研究中，应阐明并验证中和抗体的设计理念，表征其可能的作用机制。

基于其它病毒（如登革热病毒）的疫苗和抗体开发经验，抗体Fc段与宿主细胞表面Fc受体结合，有可能会导致抗体依赖增强效应（ADE），从而导致感染增强。目前尚不清楚抗体Fc段介导的功能效应在预防和治疗COVID-19中的作用及ADE风险。因此，应评估新冠中和抗体潜在的ADE风险。

新冠病毒作为一种RNA病毒，在流行传播过程中容易发生突变，这些突变（尤其是发生在结合表位附近的突变）可能会导致病毒变异株对新冠中和抗体的敏感性降低，因此建议测定中和抗体对正在流行或可能即将流行的临床分离株（包括变异株）的中和活性和耐受性。

新冠中和抗体直接作用于外源靶点（病毒），可考虑在一种合适的种属中进行短期安全性试验，同时结合组织交叉反应等试验综合评估中和抗体的非临床安全性。在疾病模型中的药效学试验中纳入安全性评价指标，对评估安全性也有一定的参考价值。

# 三、受试物要求

非临床研究用样品应能代表临床试验拟用样品。若产品在开发过程中发生工艺变更，应对变更前后的产品进行质量对比研究。当质量分析数据不足以确定可比性时，需进行非临床桥接研究，以评估药学质量差异对安全性、有效性和免疫原性等的潜在影响。

原则上，建议采用经筛选的单克隆细胞建库生产非临床研究用样品。若为缩短开发周期而在研发早期采用瞬转工艺或非单克隆细胞群生产，并采用此种样品进行非临床评价，在后续研究时需评估瞬转工艺或非单克隆细胞群造成产品质量差异对药学及非临床研究造成的影响。应建立起非临床研究用样品与拟进行人体试验用样品之间的相关性，进行质量可比性分析，从而为后续的人体试验提供安全性方面的支持。具体桥接性要求参见新冠中和抗体药学相关指导原则。

# 四、药理学试验

# （一）体外作用机制研究

应根据产品的设计理念进行相应的概念验证试验，表征中和抗体可能的作用机制。Ⅰ期临床试验前，应进行与新冠病毒S蛋白/S蛋白亚基/S蛋白受体结合区域（RBD）等的结合活性（包括对平衡解离常数KD的测定）、对靶蛋白与其受体（ACE2）的竞争结合活性/阻断作用等研究。结合活性研究中建议包含对S蛋白和/或S蛋白RBD突变体的研究。结合表位的保守性/多态性可能会影响抗体的结合，建议表征中和抗体的结合表位。

# （二）体外中和活性和耐药性研究

Ⅰ期临床试验前，应采用具有代表性的流行新冠病毒分离株（活病毒）和假病毒进行体外中和活性试验。

开发过程中应持续监测新冠病毒的基因组库，对于正在或即将流行、在靶表位附近有突变的变异株，应测定这些突变是否会影响抗体的中和活性。

在开发过程中，鼓励将病毒在含有抗体的体外培养细胞中连续传代，以了解中和抗体治疗的耐药性风险和特征。对于采用此种方式选择的耐药株，应进行表型和基因型鉴定，并评估耐药株对其他已批准中和抗体的交叉耐药性。

# （三）动物感染模型体内药效学试验

目前已有多种动物感染模型可用于新冠病毒药物研究和开发，包括hACE2转基因小鼠、仓鼠、雪貂、食蟹猴、恒河猴等。这些模型各有其优缺点，不同的模型组合可用于解决不同问题。

应采用合适的动物感染模型，考察中和抗体在动物体内是否有治疗和/或预防作用（基于其临床定位）。建议研究量效关系和时效关系。动物感染模型试验应在患者临床试验开展前完成。

对于体外试验提示有ADE风险担忧的中和抗体，应在动物感染模型试验中评估潜在的ADE风险，该试验应在首次人体临床试验前完成。

# （四）免疫学特性研究

作为单克隆抗体，应详细描述抗体的免疫学特性。应基于抗体特别设计相应的检测项目，包括Fcγ受体、人新生儿Fc受体（FcRn）、C1q的结合活性研究，评估Fc介导的功能效应（如ADCC、CDC、ADCP效应等）。ADE风险是中和抗体所特别关注的一种风险，应提供ADE风险评估资料。

# 五、药代动力学试验

应提供至少一种动物的药代动力学（PK）或毒代动力学（TK）试验数据，获得完整的药时曲线，明确其PK特征。

# 六、毒理学试验

# （一）组织交叉反应

应采用体外试验来评估中和抗体与一系列人体和/或动物组织的交叉反应性。体外组织交叉反应试验有助于毒理学的种属选择。若发现与人体组织有特异性的结合，应进一步研究，如采用与人体相似交叉反应模式的动物开展体内毒理学试验。

# （二）安全药理学试验

安全药理学试验可单独进行，也可结合在一般毒理学试验中。若结合于一般药理学试验中，应关注安全药理学指标的检测应符合评价的要求。

# （三）一般毒理学试验

新冠中和抗体直接作用于外源靶点，通常不会与人和动物组织/蛋白发生交叉反应，可采用一种动物种属（应说明种属选择的合理性及依据）开展一项短期的重复给药毒性试验用于支持临床试验和上市。

为加快新冠中和抗体的临床转化，扩展的单次给药毒性试验也可用于支持在健康受试者中进行的单次给药的Ⅰ期临床试验。临床试验期间再继续进行重复给药毒性试验，以用于支持后续临床试验和上市。扩展的单次给药毒性试验设计（动物数、检测时间点和终点指标等）应符合ICH M3（R2）的要求。

重复给药毒性试验的给药期限和恢复期应综合考虑人IgG抗体和中和抗体本身的半衰期、临床试验给药方案等因素，进行合理设计。

一般毒理学试验中应进行免疫原性评价，并分析其对PK和安全性评价的影响。

# （四）免疫毒性

建议在单次/重复给药毒性试验中进行免疫毒性考察，如免疫细胞表型分析、免疫球蛋白、细胞因子等的测定。

必要时采用体外试验或在体内药效学试验中评估潜在的免疫毒性风险，如体外细胞因子释放试验，在药效学试验中增加安全性评价指标。

# （五）制剂安全性试验

在开展临床试验前，应评估中和抗体终产品的潜在溶血性和给药局部刺激性风险，这些试验可单独开展，也可结合在单次/重复给药毒性试验中考察。

# （六）特殊毒理学试验

新冠中和抗体通常无需开展遗传毒性、致癌性试验。若在重复给药毒性试验和组织交叉反应试验中未发现明显的特殊担忧，一般不需要开展生殖毒性试验。对于临床拟用于妊娠妇女的或者儿童人群的新冠中和抗体，应至少采用新生儿/幼龄儿童的人体组织开展组织交叉反应试验。