

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）

二〇二一年十二月

目 录

一、前言.....	1
二、基本考虑.....	1
三、受试物要求.....	3
四、药理学试验.....	3
(一) 体外作用机制研究.....	3
(二) 体外中和活性和耐药性研究.....	4
(三) 动物感染模型体内药效学试验.....	4
(四) 免疫学特性研究.....	5
五、药代动力学试验.....	5
六、毒理学试验.....	5
(一) 组织交叉反应.....	5
(二) 安全药理学试验.....	6
(三) 一般毒理学试验.....	6
(四) 免疫毒性.....	7
(五) 制剂安全性试验.....	7
(六) 特殊毒理学试验.....	7

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）

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。为积极应对新型冠状病毒肺炎（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，以及公共卫生状态的改变，本指导原则将不断完善和适时更新。

二、基本考虑

本指导原则适用于新冠病毒中和抗体类药物。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，其非临床研究应参考 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。

支持进行临床试验和上市的毒理学试验应遵守药物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守 GLP 要求的，应明确不遵守的情况，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），S 蛋白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，进而阻断病毒进入细胞内进行增殖。根据不同品种的设计，新冠中和抗体还可能通过其他作用机制来清除感染细胞内的病毒。因此，在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。

基于针对其他病毒（如登革热病毒）的疫苗和抗体开发经验，抗体 Fc 段与宿主免疫细胞表面 Fc 受体结合，有可能会 导致抗体依赖的增强效应（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（尤其是发生在抗原表位附近的突变）可能会导致病毒变异株对新冠中和抗体的敏感性降低，因此应测定新冠中和抗体对近期流行的临床分离株（包括变异株）的中和活性。

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动物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来综合评估中和抗体的非临床安全性。在疾病

动物模型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。

若在研发早期采用瞬转工艺或非单克隆稳定细胞池生产，鉴于其带来的不同批次产品质量的不确定性和变异性，需慎重考虑临床试验前是否采用此类工艺生产的样品开展非临床研究。若采用，则在后续开发过程中应进行非临床研究用样品与临床拟用样品之间的可比性研究，具体要求参见新冠中和抗体药学研究相关指导原则。

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，应进行新冠中和抗体与新冠病毒 S 蛋白/S 蛋白亚基/S 蛋白受体结合区域（RBD）等的结合活性和

平衡解离常数 (K_D) 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。

结合的抗原表位的保守性/多态性可能会影响新冠中和抗体的结合，从而影响新冠中和抗体对病毒（包括变异株）的中和活性，建议表征新冠中和抗体结合的抗原表位。另外，抗原表位研究也有利于新冠中和抗体可能的联合用药的开发。

（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新冠病毒临床分离株（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变异，进行病毒变异株的体外中和活性分析，并结合新冠中和抗体结合的抗原表位研究结果，研究和分析这些突变对新冠中和抗体中和活性的影响。

在开发过程中，建议将病毒在含有新冠中和抗体的条件下体外培养连续传代，以了解病毒对新冠中和抗体的耐药性风险和特征。对采用此种方式选择出来的耐药株，应进行基因型和表型鉴定，并评估耐药株对其他新冠中和抗体产品的交叉耐药性。

（三）动物感染模型体内药效学试验

目前已有多种 SARS-CoV-2 动物感染模型可用于新冠病

毒药物的研究和开发,包括 hACE2 转基因小鼠、仓鼠、雪貂、食蟹猴、恒河猴等。

应采用合适的动物感染模型,考察新冠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。

对于体外试验提示可能有 ADE 风险的中和抗体,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

应详细描述新冠中和抗体的免疫学特性。应基于抗体的特征设计相应的检测项目,包括 Fc γ 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 风险是新冠中和抗体需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种属(应说明种属选择的合理性)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新冠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试验的动物种属选择，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。当发现与某种组织的特异性结合有潜在安全性担忧时，应进一步研究，以阐述这种结合的临床相关性。

（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。若结合于一般毒理学试验中，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）开展一项短期的重复给药毒性试验用于支持临床试验和/或上市。

为加快新冠中和抗体进入临床试验，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) 指导原则的要求。

重复给药毒性试验的给药期限和恢复期应综合考虑人 IgG 抗体和新冠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，并分析其对药物暴露和安全性评价的影响。

（四）免疫毒性

应在单次/重复给药毒性试验中考察免疫毒性，如进行免疫细胞表型分析、免疫球蛋白、细胞因子等测定。

必要时采用体外试验或在体内药效学试验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等。

（五）制剂安全性试验

在开展临床试验前，应评估新冠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，也可结合在一般毒理学试验中考察。

（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。若临床拟用于妊娠妇女，申请上市前应至少采用人胎儿组织开展组织交叉反应试验。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。