

附件 1

**新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床
药学研究与技术资料要求指导原则
(试行)**

国家药品监督管理局 药品审评中心

二〇二〇年八月

目 录

一、前言	3
二、基本考量.....	3
三、生产用原材料研究.....	5
(一) 上游构建和细胞库.....	5
(二) 其它生产用主要原材料.....	7
四、生产工艺研究.....	7
五、结构确证及质量研究.....	8
(一) 结构表征分析.....	9
(二) 生物活性及免疫学特性.....	9
(三) 纯度和杂质.....	11
(四) 药理毒理和临床拟用样品批分析数据.....	11
六、制检规程草案和临床试验用样品的制造检定记录	12
七、初步稳定性研究.....	12
八、直接接触制品的包装材料和容器.....	13
九、采用瞬转或非单克隆稳定细胞池模式的考量.....	13
十、非注射剂型的考量.....	15
十一、临床期间的变更.....	16
十二、参考指导原则.....	17

一、前言

目前大部分针对新型冠状病毒（SARS-CoV-2）（简称：新冠病毒）的有效治疗和预防性中和抗体药物仍处在临床前研发阶段，为积极应对新冠肺炎疫情，加快新型冠状病毒中和抗体类药物（简称：新冠中和抗体类药物）研发和临床申报，我中心特制定本指导原则。

本指导原则适用于新冠中和抗体类药物申报临床阶段的药学研究。新冠中和抗体类药物以基因重组技术制备的单克隆抗体为主，也包括抗体片段、Fc 融合蛋白、双特异性抗体等。此类抗体药物有可能单独或联合用于新冠肺炎的治疗与预防。

二、基本考量

新冠中和抗体类药物的主要作用机制是中和新冠病毒，阻止病毒吸附于易感细胞，从而阻断病毒或其遗传物质进入胞内增殖，其药物研发原则上应遵循《中国药典》现行版和人用单克隆抗体质量控制技术指导原则，以及 ICH、WHO 等国际通用有关技术要求；并根据其作用机制、结构特点、结合能力及特异性等开展相关研究工作。新冠中和抗体类药物的研制、生产、检验必须符合生物安全管理的相关要求，严格执行国家的有关规定。临床试验用样品应在符合药品 GMP 条件下生产。

运用既往已有同类产品研发或生产的平台知识，既有利于新冠中和抗体类药物的快速开发，也有助于当前对此类药物的评价，因此鼓励申请人借助成熟的抗体类药物开发平台进行此类药物的开发与研制。为加速研发进度，申请人应对药物研制的重要工艺和质控环节开展研究，建立有效的生产工艺过程控制条件、技术参数及初步适用的质量控制标准等。申请人如使用快速的生产工艺过程监测和产品质量控制方法，需进行初步的方法学验证。应特别关注中和抗体中和活性检定方法的建立及验证，鼓励采用假病毒中和活性检测方法开展相关初步验证工作。

根据原《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》（局令第 21 号，2005）第七条的相关要求，申请人在临床试验申请前可提出可行性评价申请，并提交综述资料及相关说明。申请人在与国家药监局药品审评中心进行充分的沟通交流并符合相应条件后，实施应急情况下研究数据的滚动提交。申请人需根据突发公共卫生紧急状况，结合新药研发中药学研究的阶段性、渐进性特点，提前统筹新冠中和抗体类药物整体研发设计考虑，提交药学研发路线图、阶段性研究方案及各阶段风险控制的策略，阐明在各阶段简化或减免有关研究的依据和理由。资料格式内容推荐使用《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》格式，也可接受符合《药品注册管理办法》相关资料要求的格式。外文资料应当按照

要求提供中文译本。若有可替代或适用的其它研究，或资料提交项目有不适用的内容，申请人应提供相应说明及免除提交资料的支持理由和依据。

本指导原则将根据对新冠病毒认知和研究的进展情况适时进行修订。

三、生产用原材料研究

(一) 上游构建和细胞库

1. 工程细胞的建立

提供作用机制及立题依据资料。结合抗体作用特点及预期临床使用方式，说明中和抗体选择的合理性：目前大多新冠中和抗体以新型冠状病毒刺突蛋白（Spike protein）S1 亚基为靶点（也接受其它新型靶点），高亲和力结合病毒的受体结合区域（Receptor-binding domain, RBD），从而阻断受体结合域和人细胞表面的血管紧张素转化酶 2（Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2）结合，达到中和病毒毒力、缓解疾病症状、降低感染者死亡率的效果。需提供目的基因来源及筛选过程。如目的基因来自新冠患者，需提供患者确证信息、毒株型别及鉴定结果等。提供完整的抗体核苷酸序列和氨基酸序列，并建议与数据库收录的序列进行比较。建议初步开展单抗识别表位的研究，分析抗体 CDR 结合区域抗原决定簇的保守性。若两个或多个抗体联合使用，

需进行序列比较分析研究，并初步说明其不同靶点/表位作用间的拮抗、协同、重叠、竞争等情况。若对抗体 Fc 改构，应提供依据和支持性资料，关注改构对 Fc 效应功能及抗体依赖增强效应 (Antibody dependent enhancement, ADE) 的可能影响等。建议开展相关研究及安全评估，初步排除 ADE 和免疫原性方面的风险。

宿主细胞应来源清晰、可溯源，按照《中国药典》现行版要求进行全面检定，重点关注外源因子检查、成瘤性和/或致瘤性检查等，并提供相应检定结果。如果使用已用于其它上市或已经进入临床试验产品的宿主细胞，相关的资料部分可简化提供相应的证明性材料或只提供承诺说明。

工程细胞株构建过程应清晰，需说明传代、基因操作方式，克隆筛选及鉴定、检定情况，需有足够证据（如表位筛选研究、组织交叉试验等）证明目标蛋白与新冠病毒抗原明确的特异性结合，且与人体其它组织无交叉反应。

2. 细胞库建立和检定

在当前应急情况下，申请人应至少建立一级生产用细胞库，并明确细胞库传代方法、制备过程、建库规模；根据《中国药典》现行版要求完成细胞库全面检定，特别关注外源因子、细胞致瘤性、病毒安全性等。如采用快速检测方法，需进行验证。

应急情况下如无传代稳定性资料，应至少提供临床样品

生产终末细胞的外源因子检测及目的基因序列资料。鼓励申请人采用先进的技术方法对传代过程中目标基因序列及目的产物质量特性进行考察。

(二) 其它生产用主要原材料

其它生产用主要原材料质量应符合《中国药典》现行版相关要求。提供细胞基质以外的生产用其它原材料的来源及质量标准。当前应急情况下，建议申请人只采用非动物源性的原材料，如使用动物来源的原材料，应进行全面安全性评估。申请人应提供生产用主要原材料的来源（动物源或非动物源）证明性文件。鼓励采用已用于上市产品生产的原材料。

若使用一次性发酵袋/储液袋、滤膜/滤器、层析柱填料等，应进行相应的安全性评估，其质量应符合《中国药典》现行版相关规定，或与国际通行要求一致。

四、生产工艺研究

明确临床试验用样品的工艺流程和方法，提供临床批次所用工艺主要步骤的工艺参数及控制范围，特别关注安全性相关步骤。为保证产品安全性，申请人应关注发酵培养中的污染控制情况及相关检测结果，需提供临床批次代表工艺的未加工收获液（UPB）外源因子检定报告。如采用快速检测方法，需进行验证。申请人应关注实际的病毒去除/灭活工艺，

允许临床试验申请时采用 GMP 条件下 1 个生产批次开展病毒去除/灭活验证研究，通常每个步骤的病毒清除能力应至少由两次独立的研究加以重复验证。明确病毒去除/灭活验证过程中验证样品的代表性参数，包括蛋白含量、pH、过滤压力差、过滤量等，病毒去除/灭活验证结果应支持临床使用批次的病毒安全性。申请人应基于产品外源因子的潜在风险制定相应的控制措施，以保护受试者安全。

提供制剂处方的组成、选择依据。提供辅料来源及质量标准相关资料。产品使用的辅料应有安全性信息支持，建议申请人采用符合《中国药典》现行版标准的辅料。提供制剂工艺方法、关键工艺参数和过程控制资料。

由于应急状态下对新冠病毒知识积累有限，且研发早期批次和数据少，鼓励研究中采用尽可能多的过程控制指标以积累产品知识和工艺知识，为分析评估工艺放大中可能出现的问题及可比性研究奠定基础，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。

五、结构确证及质量研究

申请人应对代表性批次（药理毒理批次、临床样品批次）进行全面的特性分析和质量研究，二者质量应可比，且临床样品批相关杂质的含量应不高于药理毒理批。特性分析通常包括结构表征、生物活性（亲和力、结合活性、中和活性等）、

免疫学特性、纯度（分子大小变异体、电荷异构体）和杂质（工艺相关杂质、产品相关杂质）等。

（一）结构表征分析

表征分析通常包括临床试验用样品的蛋白一级结构及高级结构等研究。应急情况下，早期临床研究允许仅表征蛋白一级结构（如切糖前后分子量、还原前后分子量、质谱肽图及氨基酸覆盖率、N/C-末端序列、二硫键等），进行初步的糖基化修饰及电荷异质性研究，关注糖基化修饰位点及各种糖型分布，关注 CDR 区修饰对抗体活性的影响，鼓励进行样品留样用于后续高级结构的分析和可比性研究。若对氨基酸序列进行了改造，需对改构位点进行初步确证。

（二）生物活性及免疫学特性

进行临床试验用样品生物活性测定，包括与新冠病毒相关蛋白的亲合力、特异结合活性、ACE2 竞争结合活性、新冠病毒/假病毒中和或阻断生物学活性、体内法中和活性测定等。评价中和抗体中和新冠病毒的能力及特异性非常重要，应在分子筛选阶段就确认抗体对新冠病毒的中和能力。

临床试验用样品生产时采用新冠病毒特异性蛋白（如 S 蛋白 RBD、N 蛋白等）作为抗原进行结合活性检测的结果无法完全反映产品生物学活性的有效性，需建立抗体对新冠病毒

中和能力的检测方法。建议研发早期尽可能建立结合活性与中和活性并行检测方法，待积累产品开发各阶段的多批次数据后再考虑替代。如使用假病毒检测新冠单抗的中和活性，应说明假病毒中和活性与新冠病毒中和活性检测方法的相关性，提供中和活性方法学初步的验证研究资料；如有新冠中和抗体国家参考品发布，建议纳入活性评价中。若临床拟采用两种或以上抗体联合使用，除需进行每种抗体的中和活性检定外，还需考虑开展不同抗体间中和效能拮抗及协同作用的研究。

申请人应在临床试验前初步证实受体结合活性、补体依赖的细胞毒性作用 (Complement-dependent cytotoxicity, CDC) 和/或抗体依赖的细胞毒性作用 (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体介导的细胞吞噬效应 (Antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) 等 Fc 相关活性，基于抗体特点设计相应的生物活性检测项目，建立抗体依赖增强作用评价模型。如条件允许，鼓励在体外，使用人外周血细胞 (FcR 受体类细胞) 评价抗体介导的增强效应 (ADE)，或纳入早期抗体评估。

生物学活性是否足以用于新冠肺炎的治疗、控制等方面，尚需结合临床前研究，尤其是药效学试验结果进行综合评价。

(三) 纯度和杂质

申请人应采用多种检测方法（检测原理不同）联合检测分析临床试验用样品的纯度，对分子大小变异体（单体、聚合体或片段）、电荷变异体进行初步定量分析，并规定相应的可接受标准。

申请人应对潜在工艺相关杂质进行分析检定，根据来源、风险及残留量等初步评估其安全性，如果给药剂量较大，需结合临床使用最大暴露量更严格地控制工艺有害残留。杂质残留的检测灵敏度应足够用于评估拟用临床剂量的安全性。对于宿主细胞蛋白残留、宿主细胞 DNA 残留、牛血清白蛋白残留（如有）等药典中收录的项目，检测结果及拟定的可接受标准需不低于《中国药典》现行版标准。申请人应结合给药剂量，明确宿主细胞相关残留量计算方法及标准，并评估是否符合要求。

(四) 药理毒理和临床拟用样品批分析数据

提供药理毒理批次、临床拟用批次等多批产品检定结果，考察项目应尽量全面，包括但不限于纯度、活性、杂质残留等关键指标。如有，不能低于《中国药典》现行版对同类分子的要求。

对于早期临床试验用样品，可根据来源、风险及残留量的安全性水平等，列出潜在的杂质及当前拟定的质量标准，

至少对安全性相关项目的新建分析方法进行方法学验证，对其它分析方法进行适用性确认（建议结合毒理试验结果、文献资料、既往积累的认知信息等综合考虑，确保高风险杂质已去除或降低至可接受水平）。

六、制检规程草案和临床试验用样品的制造检定记录

提供确定用于临床试验的工艺、规模及生产线生产的样品的制造和检定记录。记录尽可能包括详细的制备控制技术条件和参数，便于溯源、事后分析改进、充实、完善相应的控制要求。

当前应急情况下，申报临床试验应至少提供一批拟用于临床试验样品的制造和检定记录，且批量需满足临床试验需求。在进行早期临床研究时，须对动物药理毒理研究样品、拟用于临床试验样品进行工艺、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。

七、初步稳定性研究

稳定性研究方案设计应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则。临床申报阶段应提供能够支持临床试验开展的稳定性研究数据，应提供代表性批次关键研究项目的代表性图谱，证明具初步的稳定性。

当前应急情况下，可接受只有 1 个代表性批次（应能代表用于人体临床试验的批次）的稳定性研究数据，实验条件及持续时间需能够支持临床试验的开展，后续继续完成本批次以及其他批次的稳定性研究，并滚动提交稳定性研究数据，若有异常，需采取措施并及时上报。

早期稳定性研究需要把中和抗体的生物学活性（亲和力、结合活性、中和活性）作为关键指标纳入考察项目，待积累产品开发各阶段的多批次数据后，再结合生物学活性的稳定性数据综合考虑完善后续稳定性研究。

八、直接接触制品的包装材料和容器

申请人需提供包材来源、质量标准等信息。鼓励采用已批准或已用于上市产品生产的包材、容器。

申请人需整体考虑给药方式与药品、稀释剂、给药组件等的相关性，如静脉注射给药，需关注稀释剂、药品、给药组件的相容性。

如涉及特殊给药装置，如无针注射器、雾化器、鼻喷装置等，需提交相关研究资料。如果有可替代或支持性的其它研究资料，应提交说明。

九、采用瞬转或非单克隆稳定细胞池模式的考量

为加快临床样品研究，部分申报单位提出采用瞬转或非

单克隆稳定细胞池技术进行药理毒理和/或早期临床样品工艺开发研究。尽管采用瞬转或稳定细胞池生产可以适当缩短工艺开发周期，但其带来的不同批次产品质量的不确定性和变异性也需格外关注。建议申请人根据疫情发展的急迫程度、以及对产品工艺变化导致的影响产品质量的控制能力慎重考虑并制定早期工艺开发路线图。原则上，建议采用经筛选的单克隆细胞建库生产临床试验样品。

如果申请人拟采用瞬转或稳定细胞池进行 IND 申报，需充分证明其建立的瞬转系统、稳定细胞池能支持后续研发，并提供种子/细胞库检定报告，确保转染稳定，无内/外源因子污染的风险。

若采用瞬转技术产品用于早期临床，申请人需提供足够的工艺信息（至少覆盖三批可代表瞬转工艺条件的样品），以证明瞬转技术的稳健性及一致性；需提供至少三批代表性样品的全面特性分析（如翻译后修饰等）、质量研究、及稳定性分析数据，并提供三批样品制造和检定记录，以证明瞬转技术的产品质量及稳定性批间一致。应重点关注与受试者安全性相关的药学研究信息，包括杂质谱等，关注有关物质检查方法的专属性、灵敏度研究以及潜在遗传毒性杂质分析和控制等（目前不鼓励瞬转样品进入人体临床试验）。

若采用稳定细胞池生产，申请人需提供稳定细胞池支持临床样品生产的传代稳定性信息，代表性批次（药理毒理批

次、临床样品批次)的工艺信息、特性分析(如翻译后修饰等)、质量研究及稳定性分析数据,以证明稳定细胞池传代及生产的稳健性及质量一致性。

若采用瞬转或稳定细胞池生产,申请人后续研究还需评估瞬转技术、稳定细胞池造成的产品质量差异对药学、非临床研究以及临床试验的影响;应建立起非临床研究用药物与拟进行人体试验用药物之间的相关性,从而为后续的人体试验提供安全性方面的支持。如数据不足以支持产品安全性和批间一致性,将导致临床研究的停滞。

建议申请人临床试验期间对非单克隆稳定细胞池继续进行单克隆筛选,确认单克隆性,建立二级细胞库,对细胞库开展生物安全性和传代稳定性研究。

十、非注射剂型的考量

对于增加雾化给药的品种,应结合拟使用的雾化器,参照《中国药典》现行版吸入剂各项规定开展研究并提供相关研究资料,提供雾化相关药物研究资料、雾化使用方法、雾化前后质量的对比研究等资料,按照拟定的使用方法,进行临床使用中稳定性等研究。

对于增加鼻喷剂型的品种,请提供鼻喷制剂相关研究资料,包括:提供喷雾剂制剂处方、工艺流程、关键工艺参数、设备、过程中控制等工艺相关研究资料;明确中试生产规模、

批量；参照《中国药典》现行版鼻用制剂和喷雾剂项下有关的规定开展研究，提供相关研究资料；提供内包材、鼻喷装置的来源、质量标准、包材/器械批准证明性文件及相容性研究资料。

十一、临床期间的变更

药品在研发阶段、尤其是研发早期，药学变更往往是不可避免的。鼓励采用工艺代表性批次开展临床前药理毒理研究及临床试验研究。建议在 I/II 期临床阶段就建立与产品安全相关的过程控制（包括工艺参数和可接受标准）；在早期建立尽可能多的过程控制指标以积累产品知识和工艺知识，为工艺变更中可能出现问题的评估及相应可比性研究奠定基础，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。在 III 期临床阶段采用与未来商业化生产规模相当的工艺和标准。

临床期间一般伴随生产规模放大、工艺优化等持续变更，应开展充分的可比性研究，评估变更对产品质量的潜在影响。需提前进行可比性研究的设计，包括取样批次、步骤、需要开展的检测等，尤其需关注各个研发阶段的代表性留样问题。此外，对纯度、生物学活性等关键指标标准品的全面研究有利于保证产品质量及标准品的可溯源性。如药学可比性分析研究不足以支持变更未对产品产生不利影响的结论，可能需要补充非临床、甚至临床研究数据。

十二、参考指导原则

新冠中和抗体类药物的药学研究除参照本指导原则的建议外，还可参考已发布的指导原则和技术规范等相关技术要求开展研究工作，注意采用时需兼顾科学认知的动态更新。以下指导原则供参考：

《中国药典》“人用重组 DNA 技术产品总论”；

《中国药典》“人用重组单克隆抗体产品总论”；

人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则（2008 年）；

人用单克隆抗体质量控制技术指导原则（2008 年）；

重组制品生产用哺乳动物细胞质量控制技术评价一般原则（2008 年）；

生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价技术审评一般原则（2008 年）；

新药 I 期临床试验申请技术指南（2018 年）。