

# 新型冠状病毒中和抗体类药物 技术资料要求（药学）（征求意见稿）

目前临床急需有效地针对新型冠状病毒（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的肺炎疫情，加快治疗和控制（预防）新冠病毒中和抗体类药物（简称：新冠中和抗体）的研发和用于临床，我中心特制定本技术资料要求。

## 一、基本考量

本要求适用于新冠中和抗体类药物研发和申报，以单克隆抗体为主，也包括抗体片段、Fc 融合蛋白、双特异性抗体等。

新冠中和抗体以结合新冠病毒，阻止病毒吸附于易感细胞，并使其不能穿入胞内进行增殖为主要作用机制。同时，此类抗体与新冠病毒形成的免疫复合物易被巨噬细胞吞噬清除，或通过激活补体导致病毒裂解。

新冠中和抗体多为采用基因重组技术表达制备的单克隆抗体，其药物研发原则上应遵循《中国药典》2015 年版人用重组 DNA 技术产品总论、人用重组单克隆抗体产品总论的要求，以及 WHO、ICH 等国际机构有关技术要求，同时应根据其作用机制、结构特点、结合能力及特异性等核心要点开展相关研究工作。既往已有的同类产品研发或生产的平台知

识运用既有利于新冠中和抗体的快速开发，也有助于应急新冠中和抗体药物的评价，故特别鼓励申请人借助成熟的单克隆抗体类药物开发平台进行此类药物的开发与研制。申请人需根据抗体作用机制、结构特点等，对研发制备工艺涉及的重要环节开展研究，建立有效的过程控制条件、技术参数及初步适用的质量控制标准等，使用快速过程监测和产品质量控制方法需进行方法学验证，特别关注中和抗体检定方法的建立及验证，鼓励企业转化中检院建立的假病毒中和抗体检测方法，并开展相关验证工作。

新冠中和抗体的研制、生产、检验必须符合生物安全管理，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 的条件下生产。

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，对于针对新冠肺炎（COVID-19）申请特别审批程序的药物，在提交注册申请前，可提出可行性评价申请，并提交综述资料及相关说明。申请人需根据突发公共卫生紧急情况新药研发中药学研究的阶段性、渐进性等特点，提前统筹新药整体研发设计考虑，提交药学研究路线图、阶段性研究方案及各阶段风险控制的策略。若有，阐释说明在各阶段简化或减免有关研究的依据和理由。提交资料前建议与药监及技术审评部门进行充分的沟通交流。符合条件的，实施应急情况下的研究数据的滚动

提交。

资料格式内容需符合《药品注册管理办法》(2007年版)附件3要求,CTD格式也可接受。若有可替代或适用的其它研究,或资料提交要点有不适用的内容,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。

本要求将根据对新冠病毒研究的进展情况适时进行修订。

## 二、研发中的关注点

### (一) 生产用原材料

#### 1. 上游构建

##### (1) 重组工程细胞的建立

重点关注中和抗体靶点选择的合理性,例如刺突蛋白(Spike protein)、受体结合区域(RBD)等;关注细胞系与转染方式选择的安全性考量,即:确保表达重组抗体与新冠病毒(流行株或代表株)有明确的特异性结合,且不与人体其它组织有交叉反应;同时,对宿主细胞及表达系统充分了解,评估外源因子污染情况及抗体稳定表达情况等。

明确目的基因的获得和基因、氨基酸序列情况。提供充分数据或证明性文件支持宿主细胞、病毒载体、质粒等来源清晰可溯源、安全可控。工程细胞株构建过程清晰,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

与新冠病毒抗原有明确的特异性结合，且不与人体其它组织有交叉反应。如果使用已用于其它上市产品的宿主细胞，可简化提供相关的证明性材料或承诺说明。

## (2) 采用非建库或非单克隆细胞库模式的考量

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。尽管瞬转工艺或非单克隆细胞群生产可以缩短工艺开发周期1个月左右，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紧迫程度、以及对产品工艺变化导致产品质量影响的控制能力制定早期工艺开发的路线图。

如果申请人拟采用瞬转工艺或非单克隆细胞群进行IND申报，需充分证明其建立的瞬转系统、非单克隆细胞群能支持后续研发，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。申请人需提供足够的工艺信息（至少覆盖三批样品），以证明瞬转工艺的稳健性及一致性；需提供至少三批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，以证明瞬转工艺的产品质量及稳定性批间一致。重点关注与受试者安全性相关的药学研究信息，如抗体亚型鉴定等，基于现有知识对杂质谱的解析，有关物质检查方法的专属性、灵敏度，潜在遗传毒性杂质分析和控制等。

若采用瞬转工艺或非单克隆细胞群生产，申请人后续

研究还需评估瞬转工艺、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；应建立起动物毒理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。如数据不足以支持安全性和批间一致性，将导致临床研究的停滞。

### **(3) 细胞库建立和检定**

参考《中国药典》2015年版要求，明确各级细胞库传代方法、制备过程、建库规模。提供全面的外源因子、病毒安全性等方面的检定报告。在应急状态下，至少建立一级生产用细胞库并完成全面检定。对于瞬时转染的细胞，应采用已经进行过检定的宿主细胞库生产。

对于稳转细胞，一般应提供细胞库细胞传代稳定性研究资料，鼓励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。在应急状态下，该部分可采用模拟传代方式开展相关研究，在适当传代代次进行有代表性的试验，至少应证明细胞传代稳定性可支持临床样品生产。

## **2、其它生产用主要原材料**

应急情况下建议只采用无动物源性成分的原材料，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及质量标准。生产用原材料应符合《中国药典》2015年版相关规定或与国际通行要求一致。鼓励采用已用于上市产品生产的原材料。

## （二）生产工艺研究

明确临床试验用样品的工艺流程和工艺方法，初步说明工艺的合理性和稳健性，提供临床批次所用工艺的关键工艺参数及控制范围，关注实际的病毒去除/灭活工艺，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。在符合 ICH 通行指导原则的前提下，允许临床试验申请时采用 1 个 GMP 批次开展病毒去除灭活验证研究，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。提供初步的未处理收获液或生产终末细胞外源因子检定报告。

明确制剂处方的组成、选择依据。提供辅料来源及质量标准相关资料。建议申请人采用符合《中国药典》2015 年版标准的辅料。

由于应急状态下对病原体知识积累有限，且研发早期批次和数据少，鼓励研究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，并为工艺放大中可能出现的问题及其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。研发初期，至少提供可支持开展临床试验用抗体的制备工艺控制要求。

## （三）质量研究

申请人应按照《中国药典》2015 年版“人用重组单克隆抗体制品总论”对代表性批次进行全面的特性分析和质量研究。特性分析通常包括结构表征、活性（结合活性、生

物学活性等)、免疫学特性、纯度(分子大小变异体、电荷异构体等)和杂质(工艺相关杂质及产品相关杂质)等。申报时提供常规放行检验分析和采用先进的分析技术进行的质量研究和特性分析研究数据。

## 1、结构表征分析

表征分析通常包括蛋白一级、二级、高级结构、二硫键分析、糖基化、翻译后修饰、电荷异质性等研究。除常规放行检验项目外,不同作用机制、不同靶点的抗体特异性存在差异,鼓励对影响抗体活性或安全性的其它结构特征开展研究。

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、序列覆盖率、N-末端均一性、C-末端均一性等),但需有足够的样品留样用于后续二级及高级结构等的可比性研究分析。

## 2、活性及免疫学特性

功能性生物活性测定,如与新冠病毒相关蛋白的特异性结合活性、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,应在分子筛选阶段确认抗体对新冠病毒的中和能力。在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检测方法，对中和抗体生物学活性进行测定。鼓励申请人转化中检院建立的假病毒中和抗体检测方法，并开展相关验证工作。建议研发早期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关联性，提供方法学验证研究资料；如有新冠病毒中和抗体国家参考品发布，建议纳入活性评价中。

需证实 Fc 活性（受体结合活性、CDC 和/或 ADCC 活性等）情况。根据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。

### 3、纯度和杂质

申请人可根据以往对相关产品的研究经验，采用适宜的方法（鼓励采用几种方法联合检测分析）检测供试品纯度。申请人应分析生产工艺、贮存、和/或用于保存的密封容器中产生的、和/或稳定性研究批次中发现的所有潜在杂质，包括工艺相关杂质和产品相关杂质。

对于早期临床试验申请，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，至少对安全性相关的方法进行方法学验证，对其它分析方法进行确认或初步验证（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)。

对于开发后期临床试验,除了早期临床试验申请提供的信息之外,还需进一步进行杂质的分离、鉴别、对生物活性影响的分析。考虑其在生产和贮存期间是否显著增加及其与抗体有效性的相关性,确定是否纳入过程控制或放行标准;对于需纳入质控体系的项目应随研究的逐步推进加强标准要求,如果通过工艺验证可有效清除,可结合工艺进行控制,不列入放行标准中。

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药典标准。

#### 4、临床样本批分析数据

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,包括但不限于杂质残留、纯度、活性等关键指标。如有,不能低于药典要求。

#### (四) 制检规程草案、临床试验用样品的制造和检定记录

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。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。

原则上,申报临床试验应提供能代表临床样品工艺的三

批产品的制造和检定记录，且批量需满足临床试验需求。应急情况下，申报临床试验应至少提供能代表临床样品工艺的一批动物药理毒理样品和一批拟进行临床实验用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，对动物药理毒理研究样品、拟进行临床试验用样品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。

为确保瞬转工艺产品批间质量的一致性，瞬转工艺生产产品需提供三批样品制造检定记录。

#### **（五）初步稳定性研究**

稳定性研究与评价应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则开展研究。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。

应急情况下，可接受 1 个代表性批次的稳定性研究，实验条件及持续时间需可支持临床试验，后续继续完成稳定性研究，进行滚动提交稳定性研究数据，若有异常，需及时上报。

稳定性研究需要把针对新冠病毒的生物学活性或结合活性作为关键指标纳入考察。

为确保瞬转工艺产品批间稳定性的一致性，瞬转产品需提供三批样品的稳定性研究数据。

## （六）直接接触制品的包装材料和容器的选择依据及质量标准

鼓励采用已批准或已用于上市产品生产的包材、容器。

如涉及特殊给药装置，如无针注射器等，需提交相关研究资料或其它适用的支持资料。

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》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研究等研究。

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》鼻用制剂和喷雾剂项下有关的各项规定开展研究，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。

如果有可替代或支持性的其它研究资料，应提交说明。

## （七）临床期间变更

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）及关键步骤的可接受标准；在早期建议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，以对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 期临床前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，对取样批次、步骤、需要开展的检测予以提前布局，尤其需关注各个研发阶段的代表性留样问题。此外，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，可能需要补充非临床、甚至临床研究数据。