

国家药监局药审中心关于发布《抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）》《抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）》《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）》的通告（2021 年第 51 号）

发布日期：20211207

鉴于国内国际新冠疫情的发生发展及临床治疗需求，抗新冠病毒化学药物、治疗新冠病毒肺炎炎症药物和新冠病毒中和抗体类药物成为抗疫药物研发和审评审批的重点。为指导药物研发，药审中心组织制定了《抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）》《抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）》《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）》（见附件 1-3）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

- 附件：1.抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）
2.抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）
3.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）

国家药监局药审中心

2021 年 12 月 6 日

抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究 与评价技术指导原则（试行）

二〇二一年十二月

目 录

一、前言.....	1
二、抗病毒作用机制研究.....	1
三、体外抗病毒试验.....	2
四、体内药效学试验.....	4
五、其他相关考虑.....	4

抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与评价 技术指导原则（试行）

一、前言

对于病毒感染性疾病，具有直接抗病毒作用的化学药物是重要的治疗手段之一。因此，抗病毒化学药物是治疗新冠病毒肺炎药物研发和评价的重点之一。该类药物在进入临床试验前，应提供非临床药效学研究的支持数据。

基于当前疫情、对新冠病毒感染病理病程的认知和试验资源的可及性等，为指导抗新冠病毒化学药物的研发与评价，特制定本指导原则。

本指导原则适用于拟通过直接抗病毒作用治疗新冠病毒感染的化学药物，并将根据新冠病毒感染的病毒学等研究进展不断完善和适时更新。

抗病毒药物的非临床药效学研究通常包括作用机制、体外抗病毒活性和体内抗病毒活性研究，三者相辅相成，共同提示抗病毒候选药物的有效性。理想的候选药物应作用机制和靶点明确，在体外试验中具有显著的抑制病毒复制的能力，并能在感染动物模型上验证其抗病毒作用。

二、抗病毒作用机制研究

掌握药物的抗病毒作用机制对完善药效学证据链和临床试验设计非常重要。建议提供如下作用机制研究的试验数据或文献资料：

- 药物阻止新冠病毒感染、抑制新冠病毒复制或抑制新冠病毒某些特定致病功能的能力。

- 药物作用的靶点（如病毒复制酶、蛋白酶、受体等）或作用于新冠病毒复制的哪个阶段（如病毒进入细胞、进入细胞核等）。

可提供支持药物作用机制的生物化学、结构学、细胞学、分子生物学等方面的数据。证明药物作用机制的数据包括但不限于受体结合、酶活性、药物与受体结合复合物的X-光晶体结构等。

应比较药物对病毒靶点及细胞或宿主蛋白作用的选择性，当宿主细胞中存在或可能存在与病毒靶点结构类似的蛋白时，该研究信息尤其重要。例如，若药物作用靶点是病毒聚合酶，建议通过比较对宿主细胞DNA聚合酶（如DNA聚合酶 α 、 β 及 γ ）的抑制活性，验证药物对病毒聚合酶的选择性抑制活性。

三、体外抗病毒试验

（一）试验材料要求

1. 病毒：应采用近期流行的毒株或变异株。建议根据新冠病毒变异情况，包括变异株流行情况、传染性、致病性等，参考 WHO 或我国卫生健康主管部门等权威机构发布的指导意见选择合适的病毒株。

2. 细胞：应选用对 SARS-CoV-2 敏感的传代细胞株。

3. 受试物：应采用能够代表临床试验样品质量和活性的受试物。

（二）体外抗病毒活性筛选

应在合适的体外试验系统中，获得以下关键数据：

半数细胞毒浓度（ CC_{50} ）：致 50% 细胞死亡所需的药物浓度，用以评价药物对细胞的毒性。

半数有效浓度（ EC_{50} ）：使病毒的复制水平降低 50% 的浓度，用以评价药物的抗病毒活性。

（三）体外筛选及评价指标

最重要的指标是选择指数（SI）（或称治疗指数（TI）），是指药物的细胞毒性效应浓度与抑制病毒复制效应浓度的比值，以证明药物的体外细胞毒性效应浓度远远大于抗病毒效应浓度，排除测得的体外抗病毒活性是由于宿主细胞死亡所致的可能。

选择指数（SI）的计算： $SI = CC_{50} / EC_{50}$

有研发前景的抗病毒药物，应抗病毒活性强、细胞毒性低，具有较大的选择指数。选择指数越大提示进一步筛选和研究的价值越大。

对于难溶/不溶性药物，体外选择指数可能较低，体外抗病毒活性试验的预测价值有限，宜采用感染动物模型进行体内抗病毒活性研究。对于前体药物，可采用活性物质进行体外抗病毒活性研究。

四、体内药效学试验

体内药效学研究对于进一步说明药物的抗病毒作用、指导临床试验设计有重要的价值。目前已有多种SARS-CoV-2感染动物模型用于预防性疫苗的非临床有效性评价。建议采用动物感染模型评价药物的体内抗病毒活性。病毒株、受试物的要求与体外抗病毒试验相同。

体内药效评价指标包括但不限于：一般观察（死亡率、体重变化、临床体征等）；病毒载量；大体检查；组织病理学（主要是肺）；血液学和血液生化指标（必要时）等。其中病毒载量和组织病理学检查是关键指标。必要时测定药物在动物体内的血药浓度和/或感染局部药物浓度，以提示有效性与药物暴露量的关系。

五、其他相关考虑

体外、体内抗病毒试验应设置合适的对照，如空白对照、溶媒对照和阳性药物或其他抗病毒药物对照，验证试验系统的可靠性，预测药物的临床治疗价值。。

在仅有体外抗病毒试验结果的情况下，需要结合其他研究（如蛋白结合率、组织分布、人体药代动力学）的结果预测体内是否能达到有效的抗病毒浓度。

必要时可阶段性地开展耐药性研究，进行耐药病毒株筛选、耐药株基因型分析/表型分析和交叉耐药性研究。

联合用药可参考上述原则进行研究，并提供组方和配比的选择依据。

抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学 研究与评价技术指导原则（试行）

二〇二一年十二月

目 录

一、前言	1
二、总体考虑	1
三、体外药效学	2
四、体内药效学	2
五、结语	3

抗新冠病毒肺炎炎症药物非临床药效学研究 与评价技术指导原则（试行）

一、前言

新冠病毒感染在临床上可发展为高炎症应答（Hyperinflammatory Response, HIR）所导致的重症肺炎。因此，抗炎症药物是治疗新冠病毒肺炎药物研发的重点之一。该类药物在进入临床试验前，应提供非临床药效学研究的支持数据。

基于当前疫情的状态、对新冠病毒肺炎病理生理过程的认知和试验资源的可及性等，形成本指导原则，供研究与评价参考。

本指导原则适用于具有抗炎作用、机制明确、拟用于治疗新冠病毒肺炎炎症的化学药品和生物制品。

随着对新冠病毒生物学特性和新冠病毒肺炎病理病程认知的深入、药效学模型研究的进展、相关研究数据的积累和疫情形势的变化，本指导原则将不断完善和适时更新。

二、总体考虑

抗炎症药物的非临床有效性评价要点包括：作用机制清晰，理论和临床靶点依据充分；能有效抑制与新冠病毒肺炎相关的高炎症应答；可明显改善高炎症应答引起的肺部病理损伤。

有效抑制高炎症应答是指在体外和/或体内试验中，与对照组相比，给药组与人新冠病毒肺炎炎症发生发展相关的促炎细胞因子水平显著下降；明显改善肺部病理损伤是指在体内试验中，与对照组相比，给药组动物的肺部病理损伤明显减轻或进行性病理改变缓解。

三、体外药效学

（一）作用机制研究：应明确抗炎症药物发挥抗炎作用的作用靶点，及其与人新冠病毒肺炎炎症的相关性。

（二）在细胞水平评价抗炎症药物的抗炎作用：根据目前的认知，IL-6、TNF- α 、VEGF、IL-1 β 、IL-17、IFN- α 、IFN- γ 等促炎细胞因子在新冠病毒肺炎炎症的发生发展过程中可能起关键作用。在细胞模型中，抗炎症药物应能够显著降低其中一种或几种细胞因子的浓度，或降低其他有临床相关性证据的细胞因子浓度。

四、体内药效学

（一）在至少一种炎症动物模型中观察到抗炎症药物可使血和/或肺组织中相关促炎细胞因子水平显著下降。

（二）在至少一种炎症动物模型中观察到抗炎症药物改善肺部炎症性病理损伤（如：肺泡渗出、血栓形成等）或缓解进行性病理改变。

（三）现有新冠病毒感染模型在模拟人新冠病毒肺炎的高炎症状态和肺泡炎及其严重程度尚存在局限性。即便如

此，仍鼓励选择合适的新冠病毒感染动物模型，验证抗炎症药物在新冠病毒感染状态下的体内改善肺部病理损伤、抑制促炎细胞因子的作用。

上述（一）、（二）项为评价抗炎症药物体内有效性的必要条件，根据具体情况，可分别开展研究，也可合并研究。在体内药效学研究中可同时考察重症发生率和/或死亡率等指标。

五、结语

新冠病毒肺炎是一种多因素、多步骤、连续反应导致的复杂、渐进性炎症，临床上对其发病机制和病理病程的研究和认知在不断深入。不同抗炎症药物的作用靶点也不同。研究者应根据抗炎症药物的作用机制和特点，选择与临床相关的体外体内模型和评价指标开展非临床药效学研究，以支持药物进入临床试验。

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。