

附件 3

新型冠状病毒预防用疫苗非临床
有效性研究与评价技术要点（试行）

药品审评中心

2020 年 8 月

目录

一、前言.....	4
二、受试物.....	4
三、药效学研究.....	5
(一) 免疫原性.....	5
(二) 动物保护力.....	6
四、其他.....	8

一、前言

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新冠病毒感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。为了积极应对新冠肺炎的疫情，加快相关疫苗的研发，结合近期疫苗研发中出现的新问题、疫苗研发工作的新需要，特制定本技术要点，供研究与评价参考。

目前，新冠疫苗的研发主要包括病毒灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（DNA、mRNA）等。应根据各类疫苗特性开展相关药效学研究。

本技术要点是根据预防用疫苗相关非临床研究技术指导原则，同时考虑当前 COVID-19 病毒疫情的紧急状态，经过多次专家会议讨论，基于现有科学认知水平形成的共识，用于指导应急状态下新冠疫苗药效学的评价。鉴于生物医学新技术和基础免疫学的迅速发展，本技术要点将随着对新冠病毒生物学特性和新冠肺炎病理病程认知程度的深入、模型建立的进展、相关研究数据的积累和疫情形势的变化，不断进行完善和适时更新。

二、受试物

非临床研究用受试物应能代表临床试验拟用样品。

原则上应在基本生产工艺流程、主要工艺参数及制剂处

方初步确定后进行药效学研究，对可能影响疫苗质量属性的关键工艺（如制剂处方等）应尽量不做变更。应明确并提供非临床研究批次与申报临床样品的药学差异（如，规模、生产工艺参数、制剂处方等），并考虑和提供相应的考察指标证明产品质量的一致性。

若非临床研究样品与临床样品存在差异，应进行必要的桥接研究，以评估药学改变对受试物有效性和安全性的影响。

三、药效学研究

开展临床试验前，需提供疫苗免疫原性、体内保护力等药效学研究数据。

（一）免疫原性

应建立适当的试验方法评价疫苗的免疫原性。

临床前动物免疫原性试验不仅可以为疫苗进入临床试验提供支持，而且可以为安全性评价的试验方案设计（如实验动物选择、免疫途径、剂量、频率等）和临床试验方案的制订提供参考^[1]。

1. 试验设计

应根据疫苗类别及作用机理，开展免疫原性研究。考虑到新冠疫苗的有效性机制尚不清楚，建议在多种动物种属中评价疫苗的免疫原性，探索不同免疫剂量、免疫途径、免疫程序与免疫应答水平及持续时间的关系，并根据试验结果优化免疫程序，确定最低有效剂量。

对于含佐剂疫苗，需对添加佐剂的必要性及剂量的合理性进行探索。对于铝佐剂，可参照2019年国家药品监督管理局发布的《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》^[2]进行相关研究。

2. 评价指标

免疫原性试验考察疫苗在动物体内引起的与人体相关的免疫应答。体液免疫主要测定动物血清结合抗体和中和抗体效价，对于可同时诱导其他免疫应答（细胞免疫、黏膜免疫等）的疫苗，如核酸疫苗、鼻喷疫苗等，还需对疫苗诱导相应反应的类型和/或程度进行研究。必要时，疫苗在临床前还应进行其它与免疫应答有关的研究。

（二）动物保护力

应采用新冠病毒攻击试验评价疫苗的保护效果，建立免疫剂量与生物效价的关系。

1. 动物种属选择

应至少采用一种相关动物评价疫苗的保护力，病毒感染动物模型的临床病理特征及进展程度应与人相似。应探讨动物模型合理的攻毒时间、攻毒途径、攻毒剂量及攻毒后观察时间。

目前可用的动物种属包括恒河猴/食蟹猴、hACE2 转基因小鼠等，攻毒方式有滴鼻或气管插管，一般以动物形成中度及以上间质性肺炎和一定程度的病毒载量升高为模型建立

成功标准。不同实验室和动物种属的组织损伤和病毒载量升高程度可能存在差异。

采用动物免疫血清进行的攻毒试验不能替代疫苗免疫攻毒试验用于说明疫苗的保护作用。

2. 试验设计

应采用可进行统计学分析的动物数量开展试验。应根据疫苗自身特点和免疫原性试验结果，选择最佳免疫途径及免疫程序进行免疫，免疫途径应与临床免疫途径一致，所用免疫程序应能支持临床拟定试验方案的有效性。应根据疫苗免疫应答特征选择最佳攻毒时间，并采用临床分离病毒株进行攻毒。攻毒后观察时间应涵盖病毒载量达峰和/或疫苗最佳免疫应答时间，一般认为攻毒后7天达到病毒复制和组织损伤高峰，可根据疫苗免疫应答特点和动物毒性表现等具体情况适当调整观察时间。

3. 评价指标

一般包括体重、体温、肺组织病理学检查和病毒载量的测定，以肺部病毒载量下降（ ≥ 2 个log）和肺部病理改善为有效性评价的基本要求。根据不同实验室的条件和能力可进行其他指标检测，如咽拭子、鼻拭子、肛拭子、肺泡灌洗液病毒载量及肺部影像学等。建议测定中和抗体水平，探索抗体水平与病毒载量及肺部病理改变的相关性。

建议攻毒试验中观察抗体介导的感染增强作用

(antibody dependent enhancement, ADE)、疫苗增强性疾病 (vaccine-enhanced disease, VED) 相关指标, 结合疫苗诱导细胞免疫应答类型/程度, 初步评价疫苗潜在的 ADE、VED 风险。

四、其他

新冠疫苗有效性研究除参照本技术要点的建议外, 同时参考已发布的预防用疫苗研究的相关指导原则和技术规范等相关技术要求, 兼顾科学认知的深入, 不断完善和适时更新有效性研究与评价技术要点。

参考文献

[1] CDE. 《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》 [EB/OL]. [2008-09-04] (2020-04-14)

<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=5>

5

[2]NMPA. 《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》 [EB/OL]. [2019-12-09] (2020-04-14)

<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/372062.html>

创泽智能机器人集团主要产品



智能服务机器人



智能陪护机器人



安防巡检机器人



消毒机器人



智能党建机器人



智能教育机器人



智能导诊机器人



银行智能机器人



室外智能消毒机器人



多功能消毒机器人



全自动智能消毒杀菌机器人



智能医用消毒机器人



了解更多登录官网

www.chuangze.cn