

抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白治疗 COVID - 19 临床试验设计及进展

Clinical trial design and progress of anti - SARS - COV - 2 hyperimmune globulin for the treatment of COVID - 19

饶亚岚,王延琳,熊文翔,
于爱平,高晨燕

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京
100022)

RAO Ya - lan , WANG Yan - lin ,
XIONG Wen - xiang , YU Ai - ping ,
GAO Chen - yan

(Center for Drug Evaluation , National
Medical Products Administration , Beijing
100022 China)

收稿日期: 2021 - 06 - 28

定稿日期: 2021 - 07 - 20

作者简介: 饶亚岚(1976 -) ,女,博士,审评员,
从事生物制品临床审评工作

通信作者: 高晨燕,主任药师

Tel: (010) 85243053

E - mail: gaocyn@cde.org.cn

摘要: 严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS - CoV - 2)是2019冠状病毒病(COVID - 19)的病原体。本文重点综述目前抗SARS - CoV - 2超免疫球蛋白治疗COVID - 19临床试验进展,分析相关临床试验设计要点,为该类产品的临床审评及研发提供参考。截至2021 - 04 - 06,检索美国NIH的临床试验登记平台,可检索到十余项抗SARS - CoV - 2超免疫球蛋白治疗COVID - 19的干预性临床试验,目前开展临床试验的抗SARS - CoV - 2超免疫球蛋白主要是人源与马源制剂,这些试验多处于探索阶段的I / II期临床试验,仅有2项为拟入组受试者例数超过100例的II / III期临床试验。世界卫生组织及美国食品药品监督管理局均拟定了指南,对COVID - 19治疗药物临床试验的设计给出了一般性的建议,综述已有抗SARS - CoV - 2超免疫球蛋白临床试验的设计及进展,可以看到这些临床试验的设计与相关指南的建议基本一致。虽然目前进展最快的2项II / III期试验未达到主要疗效终点,但该类产品的临床试验进展将有利于优化后续试验的设计。

关键词: 2019冠状病毒病;严重急性呼吸综合征冠状病毒;超免疫球蛋白

DOI: 10. 13699 / j. cnki. 1001 - 6821. 2021. 21. 031

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001 - 6821(2021)21 - 2993 - 06

Abstract: Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS - COV - 2) is the pathogen of severe acute respiratory syndrome coronavirus disease (COVID - 19) . This paper focuses on the current progress of clinical trials of anti - SARS - COV - 2 hyperimmune globulin in the treatment of COVID - 19 , and analyzes the key points of clinical trial design , so as to provide reference for the clinical evaluation and development of such products. Up to April 6 , 2021 , more than ten interventional clinical trials of anti - SARS - COV - 2 hyperimmune globulin in the treatment of COVID - 19 have been retrieved by searching the clinical trial registration platform of American National Institutes of Health. At present , the anti - SARS - COV - 2 hyperimmune globulin in clinical trials are mainly human and equine derived preparations. Most of the registered clinical trials are exploratory phase I / II trials , and only two of them are phase II / III trials with more than 100 subjects. World Health Organization and American Food and Drug Administration have drawn up guidelines , which give general suggestions on the design of clinical trials of COVID - 19 therapeutic drugs. By reviewing the design and progress of registered clinical trials of anti - SARS - COV - 2

hyperimmune globulin, we can see that the design of these clinical trials is basically consistent with the suggestions of relevant guidelines. Although the two most advanced phase II / III trials have not reached the primary efficacy endpoint, the clinical trial progress of these products will help to optimize the design of follow-up trials.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; hyperimmune globulin

严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)的病原体。截至2021-04-06,全球范围内的COVID-19病例累计超过1.30亿例,死亡超过284万例^[1]。抗病毒药物瑞德西韦已在较充分临床试验中显示出治疗COVID-19的有效性。被动免疫疗法对COVID-19可能有效,特别是在患者尚未建立特异性免疫反应的疾病早期。针对COVID-19,可研发3种不同的抗体药物,包括COVID-19康复者血浆、抗SARS-CoV-2单克隆抗体和抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白(hyperimmune globulin)或称特异免疫球蛋白,这些候选药物的药效成分均是针对SARS-CoV-2的中和抗体^[2]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已先后发布COVID-19康复者血浆及多个抗SARS-CoV-2单克隆抗体治疗COVID-19的紧急使用授权^[3]。抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白为多克隆抗体制剂,是由人或动物血浆制备的血液制品,目前尚处于临床试验研发阶段。本文重点综述目前抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白治疗COVID-19临床试验进展,分析相关临床试验设计要点,为该产品的临床审评及研发提供参考。

1 抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白临床试验概况

2021-04-06,检索美国国立卫生院(National Institutes of Health, NIH)的临床试验登记平台“<https://clinicaltrials.gov/>”,限定检索条件为:COVID-19、SARS-CoV-2免疫球蛋白、干预研究,可检索到534项以COVID-19为适应症的干预性临床试验,这些试验涉及SARS-CoV-2相关抗体(包括康复者血浆、单抗、超免疫球蛋白)、疫苗以及抗体的诊断检测等。排除包括非特异的普通静注人免疫球蛋白(immunoglobulin for intravenous administration, IVIg)在内的其他试验,其中真正涉及抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的临床试验仅14项。这14项临床试验中,由人血浆制备的人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的临床试验8项;动物血浆制备的抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的临床试验为6项,其中4项为马来源,另2项分别为牛和鸡来源。这些临床试验的适应

症涉及轻、中、重度甚至危重度COVID-19,多数为中重度COVID-19,而且这些试验多为处于探索阶段的I/II期临床试验,仅有2项为拟入组受试者例数超过100例的II/III期临床试验。目前开展临床试验的抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白主要是人源与马源制剂。

2 人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的特点及临床试验

2.1 人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的概况

截至2021-04-06, Clinicaltrials 已登记了至少8项人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的临床试验,见表1。试验药即超免疫球蛋白的剂量约为 $100 \sim 400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,给药1~2d,已登记I/II期临床试验的目的之一通常为剂量探索。抗体的体外中和效价可为剂量选择提供依据,可以通过临床前研究来探索抗体的最低保护滴度,然而由于COVID-19大流行的紧迫性,临床前研究可能与临床试验同时进行,临床剂量将在临床试验中确定^[4]。目前已登记的人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白基本由COVID-19康复者血浆制备。

人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白通常采用普通IVIg的生产工艺,产品特征与普通IVIg类似。人免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)可分为5类,包括IgA、IgM、IgG等。人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的主要成分则是具有中和SARS-CoV-2活性的IgG抗体。人抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白制剂由康复者血浆制备时,其SARS-CoV-2中和活性约为康复者血浆的数倍^[5-6]。与康复者血浆治疗相比,接受超免疫球蛋白治疗的患者输注剂量更小,并可降低输血相关循环超负荷的风险,超免疫球蛋白通常要去除和严格控制抗ABO血型抗体、IgA抗体,降低了溶血风险,对于IgA缺乏的患者也更安全。此外,超免疫球蛋白相对于单克隆抗体的潜在优势在于所提供抗体的多样性,多样的抗体可阻断不同的病毒抗原表位,可能更好地应对病毒变异^[4-5,7]。

2.2 ITAC 临床试验进展

抗冠状病毒免疫球蛋白住院治疗(inpatient treatment with anti-coronavirus immunoglobulin, ITAC)(Clinicaltrials 登记号 NCT04546581)是目前进

表1 人抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白治疗 COVID-19 临床试验登记情况

Table 1 Registration of clinical trials of human anti-SARS-COV-2 hyperimmune globulin in the treatment of COVID-19

登记号(代码)	试验分期	受试者		例数	试验药物剂量	国家	试验进展
		人群					
NCT04383548	未分期	暴露后预防(A组)	中度 COVID-19(B组)	100	未知	埃及	尚未招募
NCT04395170	II/III	中度 COVID-19		75	100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 2 d	哥伦比亚	尚未招募
NCT04521309	I/II	重度、危重度 COVID-19		50	4个剂量(150-300 mg · kg ⁻¹ 1次)	巴基斯坦	完成
NCT04546581(ITAC)	III	中度 COVID-19		500	400 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 1次	美国	活跃 未招募
NCT04548557	III	中重度 COVID-19		60	未知	巴基斯坦	尚未招募
NCT04550325	I/II	中度 COVID-19		12	4 g	以色列	完成
NCT04555148	II	中度 COVID-19		60	3个剂量	韩国	招募中
NCT04661839	I	健康成人		56	3个剂量 1次或2次	美国	招募中

展最快、受试者例数最多的评估人抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白治疗 COVID-19 的 III 期临床试验,见表 1。

2020 年 10 月,美国 NIH 下属国立变态反应和传染病研究所发起了 ITAC 试验,试验中用到的人抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白由康复者血浆制备^[8-9]。这些超免疫球蛋白制剂由 4 家公司提供,其中 2 家公司为 CoVIg-19 血浆联盟成员。CoVIg-19 血浆联盟是由国际上拥有生产血浆衍生物质的生物制药公司组成,共同研发人抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白(命名为 CoVIg-19)^[10]。

ITAC 试验是一项国际多中心、适应性、随机双盲、安慰剂对照试验,评估人抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白治疗 COVID-19 成人住院患者的安全性、耐受性和疗效。受试者主要入选标准为 COVID-19 症状出现后 12 d 内,SARS-CoV-2 核酸检测阳性,因 COVID-19 住院等;主要排除标准为接受过抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白或 COVID-19 康复者血浆的患者,需有创通气、无创通气、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)、机械循环支持、持续加压治疗的患者等。拟入组 500 例患者,试验组与对照组的患者比例为 1:1,所有参与试验的患者均接受标准护理(standard of care,SOC)及瑞德西韦,试验组患者静脉输注 400 mg · kg⁻¹ 的试验药 1

次,对照组输注安慰剂,输注试验药后随访 28 d。数据监察委员会(data monitoring committee,DMC)将审查中期数据的安全性和有效性。

主要终点是比较试验组与对照组患者在随访第 7 天的临床状况,临床状况按等级量表(ordinal scale)可归为 7 个不同类别,依次为:无由 COVID-19 引起的限制性症状;存在由 COVID-19 引起的限制性症状;中度终末期器官功能障碍;严重的终末期器官功能障碍;危及生命的终末期器官功能障碍;终末期器官衰竭;死亡。主要终点以每个类别的患者比例表示。次要终点包括 28 d 全因死亡率,随访第 14、21、28 天的临床状况,临床状况进入 3 个最不利类别的时间、进入 2 个最有利类别的时间,肺部症状及血栓形成,中和抗体水平,不良事件(包括输液反应)等。

2021-04-02,CoVIg-19 血浆联盟宣布该临床试验未达到其疗效终点,试验中没有出现严重的安全信号,对试验结果的分析仍在进行中^[10]。

3 马抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白的特点及临床试验

3.1 马抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白的概况

截至 2021-04-06,Clinicaltrials 已登记了 4 项马抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白的临床试验,见表 2。

表2 马抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白治疗 COVID-19 临床试验登记情况

Table 2 Registration of clinical trials of equine anti-SARS-COV-2 hyperimmune globulin in the treatment of COVID-19

NCT 登记号	试验分期	受试者		试验药物			国家	试验进展
		适应症	例数	抗原*	抗体结构(代码)	抗体剂量		
NCT04494984	II/III	中重度 COVID-19	242	RBD	F(ab') ₂ (INM005)	4 mg · kg ⁻¹ 2 次	阿根廷	完成
NCT04514302	I/II	中重度 COVID-19	51	未知	F(ab') ₂	2 个剂量组(2 瓶或 6 瓶 1 次)	墨西哥	尚未招募
NCT04573855	I/II	中重度 COVID-19	41	未知	F(ab') ₂	未知	巴西	尚未招募
NCT04610502	II	中重度 COVID-19	26	S、E、M、N 蛋白	全长 IgG	10 mL 1 次	哥斯达黎加	活跃 未招募

*: 抗原是指免疫马的抗原,为重组表达的 SARS-CoV-2 的蛋白

SARS-CoV-2 病毒有4种主要结构蛋白:刺突(spike, S)蛋白、包膜(envelope, E)蛋白、膜(membrane, M)蛋白和核衣壳(nucleocapsid, N)蛋白。SARS-CoV-2与宿主细胞的结合是通过其S蛋白的受体结合域(receptor-binding domain, RBD)与宿主细胞的血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的蛋白质相互作用介导,因此针对RBD的抗体被认为可以阻止病毒进入宿主细胞^[11]。马抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白的抗原可为SARS-CoV-2的RBD,也可能是含有SARS-CoV-2的多种蛋白的混合抗原。马超免疫球蛋白为多克隆抗体,通常在其生产过程中通过胃蛋白酶处理去除了免疫球蛋白的Fc结构域,制备结构为F(ab')₂的制剂,从而可能降低血清病、抗体依赖性增强(antibody-dependent enhancement, ADE)的风险^[12-13]。

3.2 INM005 制剂的临床试验进展

阿根廷的 Immunova 公司研发了马抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白(命名为INM005),是以SARS-CoV-2的RBD为抗原免疫马,分离纯化具有SARS-CoV-2中和活性的F(ab)₂片段。INM005中和SARS-CoV-2病毒的效价大约为康复者血浆的50倍^[12]。

2020年8月至11月,Immunova公司开展了一项适应性、随机、对照、双盲II/III期临床试验(Clinicaltrials 登记号NCT04494984),评估INM005在中重度COVID-19成年患者中的药代动力学、疗效和安全性^[13]。受试者主要入选标准为COVID-19症状出现后10d内,SARS-CoV-2逆转录聚合酶链反应阳性,根据NIH标准诊断为中度或重度COVID-19而住院等;主要排除标准为对马血清或马蛋白有严重过敏反应,入住重症监护室(intensive care unit, ICU)和/或需要机械通气等。所有参与试验的患者均接受SOC,试验组患者间隔48hr 2次静脉输注4mg·kg⁻¹的INM005,对照组输注安慰剂。在首次给药后的28d内对患者进行随访。

主要疗效终点是首次用药第28天或出院时临床症状改善的患者比例。临床症状改善定义为根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的COVID-19临床等级量表评分至少降低2分。该量表评分具体规定如下:0分,无感染证据;1分,未住院,活动无限制;2分,未住院,活动受限;3分,住院,不需要补充氧气;4分,住院,需补充氧气;5分,住院治疗,需要无创通气或使用高流量氧气设备;6分,住院,接受有创机械通气;7分,住院,接受有创机械通气和附加器官支持-ECMO、加压器或肾替代疗法;8

分,死亡。次要和探索性终点包括INM005的药代动力学(pharmacokinetics, PK)、病毒载量变化、患者出院时间及比例、患者入住ICU时间及比例、第7天和第14天临床症状改善的患者比例、需有创机械通气的患者比例、全因死亡率等。安全性结果指标包括不良事件、特殊关注的不良事件(如注射部位反应或过敏反应)、实验室检测值、抗INM005抗体等。

该试验入组约60%受试者并随访28d后,按计划进行了中期分析,DMC建议按计划继续进行试验。该试验最终共入组245例患者,其中试验药(INM005)组118例,安慰剂组123例。受试者从症状出现到治疗的中位时间为6d,受试者在基线患有中重度COVID-19,其中39%为重度。

试验药与对照组的主要疗效终点即首次用药第28天或出院时临床症状改善的患者比例分别为89.8%和84.5%,相差5.3%($P=0.15$)。次要疗效指标方面,试验组相对对照组,首次用药第14天和第21天临床症状改善的患者比例增加($P<0.05$);临床症状改善或出院的时间明显缩短(均值分别为14.2和16.3d, $P<0.05$);首次用药28d的全因死亡患者比例(分别为6.9%和11.4%)、需有创通气的患者比例(分别为9.3%和13.9%)、入住ICU的患者比例(分别为12.7%和17.8%)均有所降低,但无统计学意义($P>0.05$)。此外,亚组分析结果显示,试验药对重度COVID-19和基线SARS-CoV-2抗体阴性的患者更有效,但重度患者的样本量有限。安全性方面,试验组和对照组的不良事件或严重不良事件的发生率无统计学意义的差异,特别关注的不良事件为轻度或中度,未报告过敏反应,研究者认为没有死亡与试验药物有关。

根据该项II/III期临床试验结果,虽然未达到主要疗效终点,阿根廷药品监管机构认为符合特殊条件下批准注册的相关条例,批准INM005用于治疗中重度COVID-19成人患者。与瑞得西韦类似,该药物可能对重度而非中度COVID-19的患者更有效^[13-14]。

4 抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白临床试验设计考量

FDA及WHO均拟定了指南,对COVID-19治疗药物临床试验的设计给出了一般性的建议,2个指南的建议基本一致^[15-16]。不同药物的作用机制不同,临床试验的具体设计(例如受试者人群、有效性终点、安全性评估、随访时间等)可能不同。结合已有抗SARS-CoV-2超免疫球蛋白临床试验的设计及进

展,可以看到这些临床试验的设计与相关指南的建议基本一致。

4.1 试验设计

FDA 的指南主要是针对 II / III 期临床设计,建议在随机、安慰剂对照、双盲临床试验中采用优效设计对药物进行评价。在某些情况下,也可以考虑阳性药对照的优效或非劣效设计。所有试验组均以 SOC 为基线治疗。试验应持续足够的时间以评估安全性和有效性。当有令人信服的临床前或初步临床证据时,可以直接进行足够规模和适当设计的试验,以充分评估药物的有效性与安全性。在有限信息支持潜在疗效的情况下,可以在登记大量受试者之前对潜在获益进行初步评估。如果试验可能提前停止,或对受试者样本量、药物剂量或其他设计的调整,需前瞻性地设计(即适应性设计)。鼓励设立独立的 DMC 来确保受试者的安全和试验的准确,DMC 的职责包括评估期中分析结果,判断是否调整试验并提出建议。WHO 的指南建议试验可分为 2 个阶段进行:探索阶段和关键阶段。探索阶段试验受试者样本量可为 50 ~ 100 例,以了解受试者招募的速度与试验方案的可行性,为关键阶段试验的设计提供依据。统计学方面,WHO 与 FDA 的指南均建议所有随机入组受试者应纳入主要分析,应制定充分详细的统计分析计划。

具有中和特定病原体抗体的人超免疫球蛋白多年来一直用于治疗狂犬病、破伤风和乙型肝炎等各种感染^[4-5]。马超免疫球蛋白也已用于人类临床紧急情况的处理,如蛇咬伤和蝎子蜇伤、严重中毒(破伤风毒素、地高辛和肉毒杆菌毒素),以及禽流感等严重传染病^[12-13]。关于抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白,ITAC 试验及 INM005 制剂的临床试验的设计具有相似性,均为适应性、随机双盲、安慰剂对照试验的 II / III 期试验,均以 SOC 为基线治疗,设立了 DMC 并预先设计期中分析,首次用药后随访 28 d。对于这类产品,也可以在 II / III 期试验前,开展 I / II 期试验以探索试验药剂量、PK 特征以及初步的有效性和安全性。

4.2 受试者人群

受试者人群可包括门诊患者和住院患者,应记录 SARS - CoV - 2 感染的实验室检测结果,依据受试者基线疾病严重程度进行分型。用于描述疾病严重程度的标准应包含客观指标,不同机构(如 NIH 与 WHO)推荐的 COVID - 19 分型标准有差异^[2,17]。对于抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白,受试者人群通常为中重度 COVID - 19 且处于病程早期(10 d 左右)的住院患者。

4.3 有效性终点

有效性终点的选择取决于受试者人群、临床情况和疾病基线严重程度。WHO 的指南认为全因死亡率是一个重要的结果,但取决于探索阶段观察到的发生率。有效性终点应为临床改善和/或生存率的综合指标,在随机分组后预先指定的时间进行评估,WHO 给出了衡量疾病严重程度随时间变化的临床等级量表,分值越大越危重,FDA 的指南也建议以类似的量表进行疗效评价。重要的终点指标还有:有创机械通气、ICU、住院、呼吸衰竭、持续的临床恢复(如症状改善、恢复正常呼吸)、临床改善的时间、疾病的生物学和免疫学标志物等。

关于抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白,ITAC 试验及 INM005 制剂的临床试验均以依据临床等级量表进行临床症状改善的评估为主要疗效指标,次要终点包括全因死亡率、中和抗体水平、给药后不同时间点临床症状改善情况等。COVID - 19 临床等级量表种类较多,具体规定不同,如 INM005 制剂的试验选择 WHO 的标准,ITAC 试验则不同,但这些等级量表共同点在于涵盖了 COVID - 19 患者经历的疾病进展过程^[8,13-14]。

4.4 安全性考虑

FDA 的指南认为,重要的是要将广泛的受试者人群纳入充分和良好控制的临床试验,尽可能多地获取药物的安全信息。支持 COVID - 19 适应症所需的安全数据库的大小和组成取决于适用人群、治疗效果、药物毒性以及先前使用该药物(可能还包括类似药物)的临床经验等因素。安全评估应按时间表进行,依据疾病严重程度和研究药物的潜在风险确定。

抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白需特别关注输液反应(或注射部位反应)与过敏反应。人抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白与 IVIg 的安全性类似。IVIg 通常可以耐受,常见的不良反应轻微、具有自限性,但已知高危患者可能发生包括血栓、肾功能不全和死亡等严重不良反应。潜在的风险有输血反应(如输血相关急性肺损伤、输血相关循环负荷、溶血反应)、输血相关病毒感染。ADE 是这类产品潜在的理论风险,到目前为止这方面的研究还相当缺乏^[2,18]。马抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白相对于人是异源物质,要关注血清病,并监测抗药抗体。目前已完成的 ITAC 试验及 INM005 制剂的临床试验均未出现严重的安全信号。

5 讨论

尽管抗 SARS - CoV - 2 超免疫球蛋白的疗效还有待更多的临床试验数据的支持,超免疫球蛋白相对

其他抗体药物有其优势,比如相对康复者血浆,超免疫球蛋白给药途径更简单、更易保存、安全性更好;相对单克隆抗体,超免疫球蛋白为多克隆抗体制剂,可能更好地应对病毒变异。由于越来越多的报告显示 SARS-CoV-2 变异株对单克隆抗体 bamlanivimab 具有抗药性,FDA 于近期撤销了该单克隆抗体单独用于治疗 COVID-19 的紧急使用授权^[2-3]。与人抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白相比,马抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白的中和抗体效价可能更高、给药剂量更低。虽然目前进展最快的 2 项 II/III 期试验未达到主要疗效终点,但该类产品的临床试验进展将有利于优化后续试验的设计。目前已在 Clinicaltrials 登记临床试验的人抗 SARS-CoV-2 超免疫球蛋白基本由康复者血浆制备,相信随着 COVID-19 疫苗的广泛有效运用,会有疫苗免疫健康人的血浆制备的制剂开展临床试验。

参考文献:

- [1] WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports: Weekly operational update on COVID-19 - 6 March 2021 [EB/OL]. Geneva: WHO. 2021-04-06 [2021-05-20]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- [2] NIH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines [EB/OL]. Bethesda: NIH. 2021-04-21 [2021-05-20]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [3] FDA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) EUA Information [EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2021-04-06 [2021-05-20]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covid19drugs/>.
- [4] MORABITO C J, GANGADHARAN B. Active therapy with passive immunotherapy may be effective in the fight against COVID-19 [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(5): 835-837.
- [5] VANDEBERG P, CRUZ M, DIEZ J M, et al. Brief report: Production of anti-SARS-CoV-2 hyperimmune globulin from convalescent plasma [J/OL]. *Transfusion*, 2021-04-14 [2021-05-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.16378>.
- [6] ALI S, UDDIN S M, ALI A, et al. Production of hyperimmune anti-SARS-CoV-2 intravenous immunoglobulin from pooled COVID-19 convalescent plasma [J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(5): 397-407.
- [7] LI Q, WU J, NIE J, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity [J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1284-1294.
- [8] NIH. Inpatient treatment with anti-coronavirus immunoglobulin (ITAC) [EB/OL]. Bethesda: NIH. 2021-02-15 [2021-05-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04546581>.
- [9] NIH. NIH clinical trial testing hyperimmune intravenous immunoglobulin plus remdesivir to treat COVID-19 [EB/OL]. Bethesda: NIH. 2020-10-08 [2021-05-20]. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19-clinical-research>.
- [10] TAKEDA. CoVig-19 plasma alliance announces topline results from NIH-sponsored clinical trial of investigational COVID-19 hyperimmune globulin medicine [EB/OL]. OSAKA: Takeda. 2021-04-02 [2021-05-20]. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/>.
- [11] JIANG S, HILLYER C, DU L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(5): 355-359.
- [12] ZYLBERMAN V, SANGUINETI S, PONTORIERO A V, et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina [J]. *Medicina (B Aires)*, 2020, 80(Suppl 3): S1-S6.
- [13] LOPARDO G, BELLOSO W H, NANNINI E, et al. RBD-specific polyclonal F(ab')₂ fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial [J/OL]. *E Clin Med*, 2021. 2021-04-11 [2021-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8037439/>.
- [14] BEIGEL J H, TOMASHEK K M, DODD L E, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1813-1826.
- [15] FDA. COVID-19: Developing drugs and biological products for treatment or prevention guidance for industry [EB/OL]. Silver Spring: FDA. 2021-02-01 [2021-05-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>.
- [16] WHO. WHO R&D blueprint - novel coronavirus COVID-19 therapeutic trial synopsis [EB/OL]. Geneva: WHO. 2020-02-18 [2021-05-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>.
- [17] WHO. Clinical management of COVID-19: living guidance [EB/OL]. Geneva: WHO. 2021-01-25 [2021-05-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
- [18] EMA. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5 [EB/OL]. Amsterdam: EMA. 2018-06-28 [2021-05-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig>.

(本文编辑 孟海峰)