



中国生物制品学杂志

Chinese Journal of Biologicals

ISSN 1004-5503, CN 22-1197/Q

## 《中国生物制品学杂志》网络首发论文

题目: 新型冠状病毒变异株疫苗非临床研究评价的考虑  
作者: 尹华静, 王寅, 戴学栋, 吴爽, 尹茂山, 李峥, 孙涛, 王庆利  
DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.003645  
收稿日期: 2022-06-21  
网络首发日期: 2022-07-14  
引用格式: 尹华静, 王寅, 戴学栋, 吴爽, 尹茂山, 李峥, 孙涛, 王庆利. 新型冠状病毒变异株疫苗非临床研究评价的考虑[J/OL]. 中国生物制品学杂志. <https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.003645>



**网络首发:** 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认:** 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 新型冠状病毒变异株疫苗非临床研究 评价的考虑

尹华静, 王寅, 戴学栋, 吴爽, 尹茂山, 李峥, 孙涛, 王庆利  
国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

**关键词:** 新型冠状病毒; 新型冠状病毒变异株疫苗; 非临床研究评价  
**中图分类号:** R373.1 R392-33 **文献标识码:** A

新型冠状病毒(简称新冠)肺炎疫情自暴发至今已近3年,给全球人类健康、经济发展和社会稳定带来严重的负面影响,而预防用新冠疫苗是缓解和终止疫情的重要手段。目前国内已有多款新冠疫苗获批附条件上市,如灭活疫苗、重组蛋白疫苗和腺病毒载体疫苗等。

与大多数RNA病毒一样,新冠病毒易发生突变。随着新冠病毒在全球的广泛传播,变异株不断出现,其抗原性、传播能力和毒力与原始毒株均可能明显不同,影响了现有可用疫苗的有效性,新冠变异株疫苗的研发已成为全球关注的重点。为积极应对新冠肺炎疫情,加快相关疫苗研发,国家药品监督管理局药品审评中心疫苗审评团队结合国内疫情形势及疫苗接种情况、新冠变异株疫苗研发特点、国内研发现状、国际专题研讨会情况和专家讨论意见,参考国外发布的相关指导原则,形成了中国针对新冠变异株预防用疫苗的研发及评价共识。

本文基于目前形成的新冠变异株疫苗评价共识,结合国内疫苗研发现状以及沟通交流和审评中常见问题,阐明了非临床研究评价中的关注点及审评考虑,以期新冠变异株疫苗的非临床研究评价提供参考,此外,经新冠疫苗研发和评价积累的经验也将为以后其他创新性疫苗的研发奠定基础。

## 1 新冠变异株预防用疫苗

基于有无第一代疫苗的研发基础,现阶段针对值得关注的变异株(variants of concern, VOC)疫苗的研发主要分为以下几种情况:创新型新冠变异株疫苗、在第一代疫苗基础上开发的改良型新冠变异株疫苗,以及针对非当前流行株开发的新冠疫苗拟进

一步研发。

**1.1 创新型新冠变异株疫苗** 创新型新冠变异株疫苗是指无第一代疫苗研发基础,或无法从第一代疫苗研究数据获得支持的新冠变异株疫苗,一般是指未研发针对原型株的疫苗,直接进行变异株疫苗研发。以下两种情况应按照创新型疫苗研发策略开展非临床研究:第一代疫苗尚未进入临床试验或处于早期临床开发阶段(尚未完成II期临床试验),积累的非临床和临床安全性和有效性数据较少,在此阶段进行变异株疫苗研发;第一代疫苗虽已上市或已进入后期临床试验阶段,但变异株疫苗产生了可影响疫苗安全性和/或有效性的重大药学变更,无法桥接第一代疫苗的非临床研究数据。

创新型新冠变异株疫苗应参考《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》《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)》进行相应的非临床研究。笔者曾在《新型冠状病毒预防性疫苗非临床研究评价的考虑》一文中对相关技术要求进行了解读,可为创新型新冠变异株疫苗的研发提供参考<sup>[1-3]</sup>。临床试验开展前需完成的主要非临床研究内容包括动物免疫原性试验、动物保护力试验、n+1次重复给药毒性试验、局部刺激性试验、过敏试验等,以及结合疫苗特征需提供的其他安全性研究,如新佐剂或新辅料的安全性研究数据或核酸类疫苗的组织分布研究等。

此外,在动物免疫原性试验和/或攻毒保护试验中,建议研究疫苗对包括当前主要流行变异株的VOC真病毒的交叉中和活性,分析疫苗是否具有广谱作用;在动物免疫原性中,鼓励与其他已有人体有效性和安全性数据的第一代新冠疫苗进行头对头比较,为变异株疫苗研发的必要性以及优势提供依据。

**1.2 改良型新冠变异株疫苗** 改良型变异株疫苗是基于第一代疫苗研发,可从第一代疫苗研究数据获

通信作者: 王庆利, E-mail: wangql@cde.org.cn;  
孙涛, E-mail: sunt@cde.org.cn

得支持的新冠变异株疫苗。改良型变异株疫苗需要开展的非临床研究内容取决于第一代疫苗所处的开发阶段、积累的药学研究数据、已有的非临床和临床安全性和有效性数据。

若第一代疫苗已完成Ⅱ期临床试验,积累了一定的非临床和临床数据,可初步提示其有效性和安全性。在此阶段开发的改良型疫苗,若其药学改变仅限于毒株或抗原序列的替换,或除毒株或抗原序列替换外的其他药学变更不影响有效性或安全性,且临床免疫方案等与第一代疫苗相同,则可简化非临床研究。有效性方面,应进行与第一代疫苗头对头对比的动物免疫原性试验,应至少能证实改良型疫苗诱导的针对目标毒株和当下流行株的免疫原性优于第一代疫苗。鼓励采用相关动物模型进行保护力试验,分析对比第一代疫苗和改良型疫苗对原型株及 VOC 的交叉保护作用。安全性方面,需采用终产品进行刺激性和过敏性试验,在进入临床试验前通常不需要其他非临床安全性研究。若第一代疫苗在非临床/临床试验或临床实践中发现非预期安全性问题或存在特殊安全性担忧,应根据具体情况进行必要的非临床安全性研究,如毒性机制研究、重复给药毒性试验等。此外,如果第一代疫苗尚未开展生殖毒性试验,应在临床试验期间进行生殖毒性研究。若改良型疫苗的接种方案与第一代疫苗不同,应按照具体问题具体分析的原则制定改良型疫苗的非临床研究策略。

应按照基于科学、基于风险、具体问题具体分析的原则,综合考虑改良型疫苗的非临床研究策略。如根据对不同技术路线疫苗安全性和有效性的认知,也可能增加或减少某些非临床安全性研究;基于药学变更的具体特征,综合考虑可借鉴的第一代疫苗研究数据,在确保安全有效底线的前提下,简化非临床研究。如研发者在附条件上市第一代疫苗基础上,开发了针对包括当下流行株 Omicron 株在内的多价疫苗,存在可影响疫苗安全性和/或有效性的重大药学变更,考虑到含相同 Omicron 株抗原量的多价疫苗的保护力不低于 Omicron 株单价疫苗,结合改良型新冠变异株疫苗非临床桥接研究策略,可不必开展多价疫苗的保护力研究;但多价疫苗的免疫原性增强,可能会引起全身毒性反应的风险增加,因此需开展可支持临床方案的重复给药毒性研究。

**1.3 针对非当前流行株开发的新冠疫苗** 新冠病毒变异快,而有些针对当时 VOC 开发的新冠疫苗由于临床前研发周期长,原目标毒株已非当前流行株,但申请人拟继续研发。在已有非临床研究数据可提示

拟申报疫苗安全性及对预防原目标毒株感染所致疾病有效性的前提下,需进一步开展针对原目标毒株及当前流行株的真病毒交叉中和活性对比试验,提供针对当前流行株的有效性证据。针对非当前流行株开发的新冠疫苗诱导产生的抗体对当前流行株的真病毒交叉中和活性有不同程度的降低,在这种情况下应综合品种特点、中和活性下降程度、疫情形势、疫苗接种情况和/或可获得的人体数据,慎重考虑继续开发的必要性及研发策略。

## 2 常见问题

王寅等<sup>[4]</sup>曾在《新型冠状病毒预防性疫苗非临床研究中的常见问题》一文中归纳了当时沟通交流及审评过程的常见问题,本文仅对近期新发现的问题进行归纳,阐明审评的考虑和建议,为后续新冠疫苗的非临床研究提供参考。

**2.1 受试物的代表性** 非临床研究受试物应能代表临床试验拟用样品。若非临床研究样品与临床样品存在药学差异,应进行必要的非临床桥接研究,以评估药学改变对受试物有效性和安全性的影响。

如某些情况下,为加速新冠变异株疫苗进入临床试验,申请人以细胞池细胞株生产的样品开展非临床评价,但后续拟采用单克隆细胞株生产的样品开展临床试验。考虑到该药学变更可能影响疫苗的安全性和/或有效性,应至少开展变更前后的免疫原性对比研究,结合药学可比性研究结果,考虑需进一步开展的非临床安全性和/或有效性研究项目。

### 2.2 有效性试验

**2.2.1 免疫原性** 应根据疫苗类别及作用机理开展免疫原性研究,建议在多种动物种属中评价疫苗的免疫原性,既可观察有效性,也可为重复给药毒性试验等非临床安全性评价的动物种属选择提供依据。如某新冠疫苗仅在小鼠中开展免疫原性研究,在hACE2小鼠中评价保护力,但拟采用大鼠开展重复给药毒性试验,这种动物种属选择的依据是不充分的。

免疫原性试验确定的免疫程序,应与保护力试验、临床试验免疫程序相互支持。如某新冠疫苗小鼠免疫原性试验结果显示,0/14 d 程序的免疫效果优于0/28 d 程序,但申请人在未与0/21 d 程序进行免疫原性对比的情况下,就将临床免疫程序设计为0/21 d,是缺乏合理性依据的。

### 2.2.2 保护力试验

**2.2.2.1 动物模型** 创新型新冠变异株疫苗应至

少采用 1 种相关动物开展攻毒试验,现阶段常用动物模型有 hACE2 转基因小鼠、仓鼠及恒河猴等。部分研究者采用了瞬转 hACE2 小鼠模型进行攻毒试验。根据专家讨论达成共识:鉴于瞬转 hACE2 动物模型的肺部及游离受体表达情况、持续时间、转染量等不明确,不宜用于评价新冠疫苗的有效性。

根据《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)》,在攻毒试验中,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的标准。若在设定的检测时间点模型对照组大多数动物肺部病毒载量低于检测限和/或肺部病理损伤程度较轻,则不认为该模型建立成功,无法用于评价疫苗保护力。有研究显示,与原型株相比,当前流行株 Omicron 株对转基因小鼠、仓鼠的致病力均有所降低<sup>[5]</sup>,给新冠疫苗的动物体内药效学评价带来了一定挑战。但根据专家共识及部分在研新冠疫苗研究资料显示的 Omicron 株攻毒动物模型数据,指导原则中提出的模型建立标准及疫苗有效性标准仍是适用的评价指标。在此基础上,也鼓励研究者探索其他可用于体内保护力评价的药效学指标。

**2.2.2.2 试验设计** 试验建议采用当前主要流行株进行攻毒,同时评价该疫苗免疫后血清对主要流行株的交叉中和活性。

试验中采用的免疫剂量及免疫程序应能支持临床试验方案的有效性。某新冠疫苗恒河猴保护力试验中的给药剂量高于临床拟用剂量,这种情况下应关注非临床获得的有效剂量能否支持临床拟用剂量。某疫苗临床拟用免疫程序为 0/28 d,而动物攻毒试验采用 0/21 d 免疫,这种情况下应提供动物攻毒试验所用免疫程序能支持临床拟定免疫程序有效性的证据,如在所选动物模型上,0/21 d 免疫诱导产生的免疫应答水平不高于 0/28 d。

试验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测定,以肺部病毒载量下降( $\geq 2 \log$ )和肺部病理改善为有效性评价的基本要求。目前有研究显示,在某些 hACE2 转基因小鼠模型中,如 K18-hACE2 小鼠、CAG-hACE2 小鼠等,新冠病毒感染可导致动物死亡<sup>[69]</sup>。这种情况下,除评价疫苗对死亡率的降低作用外,仍需基于相同时间点肺部病毒载量下降和肺部病理改善程度进一步评价疫苗的有效性。

**2.2.3 其他问题** 在检测中和抗体时,采用假病毒中和试验检测抗体中和活性的方法尚未获得充分验证,其试验结果与有效性的相关性尚不明确,因此需

采用真病毒进行中和抗体检测。

### 2.3 重复给药毒性试验

**2.3.1 动物种属** 为充分提示免疫反应可能带来的毒性,疫苗重复给药毒性试验应在有免疫原性反应的相关动物种属上进行。因此通常应首先进行多种动物种属的免疫原性研究,在此基础上选择相关动物种属进行重复给药毒性试验。

**2.3.2 试验设计** 参考《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》,重复给药毒性试验基于动物抗体产生特征一般采取 2~3 周给药间隔,旨在暴露最佳免疫应答下的毒性,但需关注不同疫苗在所选动物种属中的免疫应答特征差异。某新冠疫苗免疫间隔研究显示,间隔 28 d 的免疫效果优于间隔 14 d,重复给药毒性试验给药间隔设计为 14 d。这种情况下需说明给药间隔设计的合理性,分析该给药间隔设计是否能充分暴露最佳免疫应答下的毒性。另一新冠疫苗免疫间隔研究显示,0/7 与 0/14 和 0/21 d 免疫诱导免产生免疫应答水平未见明显差异,提示如果在兔中进行安全性评价,选择间隔 7 d 给药具有一定合理性;但该疫苗采用食蟹猴进行重复给药毒性试验,给药间隔 7 d,免疫原性结果显示,食蟹猴首次免疫后 14 d 才检测到抗体,提示抗体产生存在种属差异,结合食蟹猴抗体产生特征,认为该给药间隔设计缺乏合理性。

**2.4 佐剂** 新冠疫苗处方中一般会加入佐剂以增强免疫应答水平,降低抗原使用量。所选佐剂除传统铝佐剂外,还有选择已用于其他上市疫苗的新型佐剂,如 CpG 1018、MF59 或 AS03 等。研发者一般会选择与已上市新型佐剂基本相同的处方,在免疫原性试验中探索疫苗添加佐剂的必要性、佐剂种类及佐剂/抗原配比。考虑到这些新型佐剂已获得了一定的非临床/临床应用数据,可提示佐剂本身的安全性特征,其安全性评价一般可在重复给药毒性试验中设置佐剂对照组,用于分析非预期疫苗异常反应与佐剂和/或抗原的相关性,而无需单独开展佐剂的安全性评价。

对于完全无安全性数据参考的全新佐剂,应进行完整的佐剂非临床安全性评价。此外,佐剂的添加在提高有效性的同时,也可能带来新的安全性风险。预防性疫苗是用于健康人群,可接受的安全性风险相对更低,在含佐剂疫苗研发过程中不能一味追求免疫应答升高,应慎重评价佐剂带来的安全性风险。

**2.5 非临床桥接研究** 在发生药学变更时,根据该变更对疫苗安全性和/或有效性的影响情况以及药学可比性研究结果,可能需开展非临床桥接研究。需

要强调的是,非临床桥接研究的目的主要是评价药理学变更带来的产品是安全性和/或有效性差异,以桥接已有的非临床/临床研究数据,因此应设置变更前样品对照组,进行变更前样品终产品的头对头对比试验。

### 3 小结

尽快研制出可有效缓解和终止疫情的预防用疫苗是研发者及监管机构的共同目标。本文对新冠变异株疫苗的非临床研究评价技术要点结合沟通交流及审评过程中的常见问题进行梳理总结,以期新冠变异株疫苗的研发提供参考。新冠疫苗的研发可能是个长期的课题,新冠病毒转归、疫苗接种策略、新冠变异株疫苗研发的必要性和策略以及新佐剂研发和评价等仍需积累数据有待进一步探讨。但经新冠疫苗研发和评价积累的经验将为以后创新性疫苗的研发奠定坚实的基础。

### 参考文献

- [1] 药品审评中心. 新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-08-14)[2022-06-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c>.
- [2] 药品审评中心. 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)[EB/OL]. (2020-08-14)[2022-06-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cbbbe5b191c1110c4b73bbca35b3e0c>.
- [3] 尹华静, 王寅, 吴爽, 等. 新型冠状病毒预防性疫苗非临床研究评价的考虑 [J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33 (4): 486-488.
- [4] 王寅, 尹华静, 王庆利, 等. 新型冠状病毒预防性疫苗非临床研究中的常见问题 [J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33 (7): 837-839.
- [5] HALFMANN P J, IIDA S, IWATSUKI-HORIMOTO K, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters [J]. *Nature*, 2022, 603 (7902): 687-692.
- [6] ZHENG J, WONG L R, LI K, *et al.* COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice [J]. *Nature*, 2021, 589 (7843): 603-607.
- [7] OLADUNNI F S, PARK J G, PINO P A, *et al.* Lethality of SARS-CoV-2 infection in K18 human angiotensin converting enzyme 2 transgenic mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 6122.
- [8] ROSENFELD R, NOY-PORAT T, MECHALY A, *et al.* Post-exposure protection of SARS-CoV-2 lethal infected K18-hACE2 transgenic mice by neutralizing human monoclonal antibody [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 944.
- [9] ASAKA M N, UTSUMI D, KAMADA H, *et al.* Highly susceptible SARS-CoV-2 model in CAG promoter-driven hACE2-transgenic mice [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (19): e152529.

收稿日期:2022-06-21

编辑:王佳凤