

新型冠状病毒中和抗体类药物的研究进展与药学评价

贾东晨,吴舟一,于鹏丽

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 新型冠状病毒的反复感染仍威胁着全球公众健康。研究人员依然致力于从疫苗、小分子抗病毒药物和中和抗体等多方面开展研究,为新型冠状病毒各类变异株的感染寻找更为有效的预防、治疗手段。其中,中和抗体具有作用机制明确、安全性高、便于大规模生产等优势,是极具潜力的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗药物之一,国内外针对新型冠状病毒中和抗体的研发项目发展迅速,本文简要介绍新型冠状病毒中和抗体研究现状,重点结合审评实践,提出对于此类品种药学评价的特殊考虑,以期促进国内同类产品尽快实现产业化。

[关键词] 新型冠状病毒中和抗体;药学评价;特殊剂型

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2495-06

Research progress in SARS-CoV-2 neutralizing antibody products and pharmaceutical assessment

JIA Dong-chen, WU Zhou-yi, YU Peng-li

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] Repeated SARS-CoV-2 infections still threaten public health around the world. Researchers are still committed to carrying out research on vaccines, small molecular antiviral drugs, and neutralizing antibodies to find more effective means of prevention and treatment for the infection of various mutants of novel coronavirus. Among them, neutralizing antibodies have the advantages of clear action mechanism, good safety, and convenience for large-scale production, so they are one of the therapeutic class of drugs with best potential to treat COVID-19. The research and development projects for SARS-CoV-2 neutralizing antibodies have been developing rapidly both at home and abroad. This paper briefly introduces the research status of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, focusing on providing special considerations for pharmaceutical evaluation of these class of drugs in combination with the practice of drug evaluation to promote the industrialization of the same class of domestic products as soon as possible.

[Key words] SARS-CoV-2 neutralizing antibodies; pharmaceutical assessment; special dosage form

由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情仍未完全消散,反复感染仍威胁着全球公众健康,特别是老人及儿童,给经济和社会的发展带来了巨大的负担。目前,全球累计确诊病例超6亿

7 200 万例,累计病亡病例超684万例^[1]。

新型冠状病毒又称为SARS冠状病毒2型,属于巢病毒目(Nidovirales)冠状病毒科(Coronaviridae),病毒颗粒呈球形或椭圆形,具有多形性,直径约60~220 nm。病毒有包膜(envelope),包膜上存在棘突(spike),内部基因组为单股正链RNA(+ssRNA)。新型冠状病毒感染靶细胞是通过其表面的刺突蛋白(spike protein,S蛋白)与细胞受体血管紧张素转化

[作者简介] 贾东晨,女,主管药师,主要从事生物制品药学审评工作。E-mail:nmgjdc@126.com。

酶 2 (angiotensin converting enzyme, ACE 2) 特异性结合完成^[2]。

在疫情早期, Dejnirattisai 等^[3] 利用康复者血浆成功治疗了新型冠状病毒感染患者, 提示康复者血浆中具有中和活性的抗体, 对新型冠状病毒肺炎的治疗具有重要作用。但因血浆制品来源有限及病毒安全性风险等因素限制了该方法大规模应用于临床。当前治疗新型冠状病毒肺炎的主流方法包括中和抗体、小分子药物、中药。其中, 中和抗体(尤其是单抗)具有作用机制明确、特异性好、安全性高、便于大规模生产等优势, 已在病毒性传染病临床研究中展现良好疗效, 是极具潜力的新型冠状病毒肺炎治疗药物之一^[4]。本文简要介绍新型冠状病毒中和抗体研究现状, 重点结合审评实践, 提出对于此类品种药学评价的特殊考虑, 以期促进国内同类产品尽快实现产业化。

1 新型冠状病毒抗体类药物研究现状

1.1 靶点的筛选

新型冠状病毒主要的基因构成有复制酶复合体(ORF1ab)、S 蛋白、包膜蛋白(E 蛋白)、跨膜蛋白(M 蛋白)和核衣壳蛋白(N 蛋白)等。其中 S 蛋白包含 N 端的 S1 和 C 端的 S2 这 2 个亚单位, 前者特异性结合宿主细胞的受体, 后者介导膜融合过程^[2]。S1 亚基分为 N 端结构域(N-terminal domain, NTD)和受体结合域(receptor binding domain, RBD), S2 亚基包含膜融合过程所需的基本元件^[5-6]。

目前大多数抗新型冠状病毒中和抗体以 S 蛋白 RBD 的受体结合表位为靶点, 通过竞争结合阻断 RBD 与 ACE2 的相互作用, 达到中和病毒的目的^[7-8]。病毒 NTD 也可诱导出高活性的中和抗体^[9], 但由于其自身高度糖基化等特性, 中和抗体表位多集中在相似区域, 导致该类抗体抗新型冠状病毒突变逃逸的能力较差^[10]。S2 蛋白同样可诱导出中和抗体, 康复者血浆中存在能结合 S2 蛋白亚基的抗体^[11], 但此类抗体中和病毒的机制并不是直接阻断或者干扰病毒与细胞受体结合, 故中和活性较弱^[12-13]。

新型冠状病毒抗体类药物中和作用失效的原因之一是 S 蛋白发生点突变, 特别是 RBD 区域, 故目前较有效的策略是筛选多表位、多类型的中和抗体或采用多功能抗体组合, 以应对不同变种的新型冠状病毒感染^[14-15]。

1.2 剂型的选择

抗体药物一般需直接或间接通

过人体循环系统到达病灶, 从而发挥疗效, 注射给药是最常用的方式。注射给药包括静脉注射、肌肉注射和皮下注射。

静脉注射具有药物起效快、生物利用度高、可精准控制血药浓度等优势, 特别是在重症或者休克时能迅速补充药物和液体, 以达到快速救治的目的, 对抢救危重患者十分有利。目前, 大多数新型冠状病毒单抗采用了静脉注射的给药方式, 包括腾盛博药医药技术有限公司在国内获批上市的安巴韦单抗/罗米司韦单抗。但是静脉注射可能引起过敏性休克, 存在感染、静脉炎或药物外渗风险, 输液过程中需要训练有素的医护人员进行操作和监控。此外, 对于新型冠状病毒肺炎等呼吸系统传染性疾, 静脉注射后, 患者肺部和呼吸道局部抗体水平比血清中低 200~500 倍^[16], 因此需要较高的静脉给药剂量(克级), 中和抗体才能在呼吸道局部达到治疗浓度, 这在一定程度上增加了静脉用药风险。

药物经肌肉注射进入人体, 能够即时起效, 也可以利用缓释/控释注射剂达到药物缓释目的, 减少多次注射给患者带来的不适。阿斯利康公司用于新型冠状病毒暴露前预防的长效单抗组合 Evusheld 是采用肌肉注射的方式。与静脉注射途径相比, 肌肉注射安全性好且容易管理, 但是药物可能会引起局部刺激性反应, 起效时间比静脉注射慢, 药物的吸收取决于所选择的肌肉群和流向肌肉的血量。

皮下注射是将药物注入皮下疏松结缔组织内, 经毛细血管吸收, 快速产生药效。患者可自行操作, 具有较好的灵活性和依从性。目前暂无皮下给药途径的新型冠状病毒中和抗体获批上市。

鼻喷给药(或吸入式给药)是抗体药物的创新使用模式, 利用鼻腔喷雾的方式, 使抗体在呼吸道的局部浓度达到较高水平, 在降低系统用药带来安全风险的同时, 提高中和抗体在局部暴露后的预防效果。目前只有少数鼻喷或者吸入式给药的蛋白类药物(胰岛素、干扰素等)上市, 暂无鼻喷给药的新型冠状病毒中和抗体获批, 目前我国已有 3 款新型冠状病毒鼻喷中和抗体药物获批临床试验。由于鼻腔环境的特殊性, 在临床应用中需要关注喷鼻剂量和次数的合理性以及多次给药时间间隔的合理性。

1.3 已批准产品

为了治疗和预防新型冠状病毒感染, 美国 FDA 对新型冠状病毒相关疫苗和药物发布了紧急使用授权(emergency use authorization, EUA)。巴尼韦单抗(bamlanivimab)是全球首个获

得美国 FDA 授予 EUA 的新型冠状病毒中和抗体药物。随后 2 年时间内,在美国、欧盟、中国等国家陆

续有 8 种新型冠状病毒中和抗体单药或者组合获得 EUA 或上市批准,获批产品及其相关信息见表 1。

表 1 被授权紧急使用或批准上市的新型冠状病毒中和抗体药物

产品名称	商品名	给药方式	生产企业	批准时间	备注
巴尼韦单抗 (bamlanivimab)	LY-CoV555	静脉输注	礼来	2020 年	美国 EUA
巴尼韦单抗/埃特司韦单抗 (bamlanivimab/etesevimab)	LY-CoV555/LY-CoV016	静脉输注	礼来/AbCellera/君实	2020 年	美国 EUA
卡斯瑞韦单抗/依米得韦单抗 (casirivimab/imdevimab)	RONAPREVE	静脉输注	再生元/罗氏	2021 年	美国 EUA; 欧盟上市
索托韦单抗 (sotrovimab)	Xevudy	静脉输注	GSK/Vir	2021 年	美国 EUA; 欧盟上市
瑞达韦单抗 (regdanvimab)	Regkirona	静脉输注	Celltrion Group	2021 年	欧盟上市
安巴韦单抗/罗米司韦单抗 (amubarvimab/romlusevimab)	BR11-196/BR11-198	静脉注射	腾盛博药	2021 年	中国上市
bebtelovimab	LY-CoV 1404	静脉注射	礼来	2022 年	美国 EUA
替沙格韦单抗/西加韦单抗 (tixagevimab/cilgavimab)	Evusheld	肌内注射	阿斯利康/Vanderbilt University	2022 年	美国 EUA; 欧盟上市

此外还有近 30 个国产新型冠状病毒单抗药物处在临床试验的不同阶段,包括君实生物公司的 JS-016、神州细胞公司的 SCTA01、丹序生物公司的 DXP593 和 DXP604、迈威生物公司的 MW33、四川百利公司的 SI-F019、山东博安公司的 LY-CovMab 等,以上新型冠状病毒单抗均靶向 S 蛋白,采用注射给药方式。此外,另有 3 款鼻喷给药新型冠状病毒单抗药物也已获批临床试验,分别为华辉安建公司的 HH-120、中生集团武汉所的 F61 以及四川明道浩悦公司的 MY-586。

由于信息持续更新,故上述内容不能包含全部批准临床试验的中和抗体类药物。

2 药学研究与评价

新型冠状病毒变异较快,而目前研发、申报的中和抗体产品以单抗为主,通常只识别一个表位,抗变异能力稍显不足。此类产品开发周期较其他抗体类药物开发周期短,运用既往已有同类产品研发或生产的平台知识,既有利于新型冠状病毒中和抗体类药物的快速开发,也有助于当前对此类药物的评价,因此,鼓励研发者借助成熟的抗体类药物开发平台进行此类药物的开发与研制。所以,如何在确保产品安全及质量可控的前提下,快速推进新型冠状病毒中和抗体类药物研发进程,成为药学审评的关键。下文将主要结合此类产品在早期研发及申报临床试验阶段药学资料的评价展开讨论。

2.1 上游构建及细胞库建立的特殊考量

抗体筛选:在早期,研发者应结合抗体的作用特点及预期临床使用方式,明确中和抗体选择的合理性及立题的可行性。再结合常用的抗体筛选技术,对抗体进行筛选。这些技术在抗新型冠状病毒中和抗体筛选中均有不同程度的应用^[16]。抗体的溯源性尤为重要,如果抗体来自新型冠状病毒肺炎患者,研发者应收集提供患者详细的确诊信息、毒株型别及鉴定结果等资料。

如果 2 个或多个抗体联合使用,或构建双特异性抗体,建议研发者关注其不同靶点/表位作用间的拮抗、协同、重叠、竞争等情况。伴随 Fc 改构的,关注改构对 Fc 效应功能及抗体依赖增强效应 (antibody dependent enhancement, ADE) 的可能影响等,开展相关研究及安全评估,初步排除 ADE 和免疫原性方面的风险。

工程细胞株构建:在抗体药物开发过程中,构建适用于工业生产的高表达稳定细胞株是最关键的步骤之一,其直接影响到药物的质量和疗效。宿主细胞重点关注外源因子、成瘤性和/或致癌性等可能引入的风险,鼓励使用已用于其他上市或已经进入临床试验产品的宿主细胞。工程细胞株构建往往需要有足够证据(如表位筛选研究、组织交叉试验等)证明目标蛋白与新型冠状病毒抗原有明确的特异性结合且与人体其他组织无交叉反应。细胞的单克隆性

验证在确保产品的质量均一性上也至关重要,无论是采用传统的有限稀释法或高通量自动化克隆分选系统^[3],研发者都应对细胞株的单克隆性进行相应研究。

细胞库:鉴于此类产品的时效性,为了推进研发进度,现阶段在申报临床试验时,建议至少建立一级生产用细胞库。部分研发者考虑采用瞬时转染技术、非单克隆细胞池技术或对现有品种进行剂型改良等方式以缩短早期研发时间,同时在临床试验期间进一步积累数据的基础上适时变更。尽管采用瞬转或稳定细胞池生产可以适当缩短工艺开发周期,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。研发者应根据疫情发展的急迫程度以及对产品工艺变化导致的影响产品质量的控制能力慎重考虑并制定早期工艺开发路线图。建议研发者采用经筛选的单克隆细胞建库生产临床试验样品。若采用瞬转细胞或稳转细胞池,由于每次生产均需重新进行转染,产品批间质量及稳定性一致性则成为重中之重,需要多批次的数据予以支持,特别关注瞬转技术、稳定细胞池造成的产品质量差异对药学、非临床研究以及临床试验的影响;建立起非临床研究用药物与拟进行人体试验用药物之间的相关性,为后续人体试验提供安全性方面的支持也非常必要。细胞库的检定通常按照《中华人民共和国药典》相关要求执行,特别关注外源因子、细胞致病性、病毒安全性等方面。

在临床试验过程中,根据经验的积累,研发者应逐步完善并规范建立三级细胞库并完成相应检定,包括生产终末细胞的细胞库建立及检定。

2.2 工艺与质量研究 生产工艺和质量研究具有阶段性及渐近性,需要研发者提前统筹安排相关工作。目前,对新型冠状病毒的知识积累仍较为有限,在申报临床试验阶段,研发者可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。由于抗体生产工艺相对成熟,研发者也可依靠成熟的抗体研发平台,结合细胞株及新型冠状病毒物理化学特性,在临床试验期间确定细胞培养、抗体纯化、制剂处方及处方工艺,建立质控方法及质量标准。

在早期研发及申报临床试验阶段,研发者尽可能多地积累工艺参数及控制数据是非常有必要的。通常情况下,在该阶段研究批次较少,重点关注代表性批次工艺,即药理毒理批次及临床试验批次工艺,特别关注安全性相关步骤及相应的污染控制,如发

酵培养中的未处理细胞收获液检定情况、病毒去除/灭活工艺的验证情况等,充分保证受试者的安全性。

根据 ICH Q6B^[17] 理念,质量标准的制定需要一定数量批次数据的积累,在申报临床试验阶段,结合疫情防控形势,主要考虑代表性批次批间质量的一致性、可控性以及同类产品的差异。新型冠状病毒中和抗体质量研究通常包括结构表征、生物活性(亲和力、结合活性、中和活性等)、免疫学特性、纯度(分子大小变异体、电荷异构体)和杂质(工艺相关杂质、产品相关杂质)等。早期临床研究阶段,由于临床有效性表现尚不明确,对于质量研究也侧重于安全性,结构表征分析重点关注蛋白一级结构与初步的糖基化修饰及电荷异质性研究,关注糖基化位点及糖型分布,特别是有可能引起免疫原性的糖型。在生物学活性及免疫学特性方面,评价中和抗体中和新型冠状病毒的能力及特异性非常重要,特别是对于当前流行株的中和能力,在分子筛选阶段就确认抗体对新型冠状病毒的中和能力。纯度和杂质直接关系产品安全性,应在该阶段重点关注,采用多种检测方法(检测原理不同)联合检测分析代表性批次样品的纯度,对分子大小变异体(单体、聚合体或片段)、电荷变异体进行初步定量分析,并规定相应的可接受标准。研发者应对潜在工艺相关杂质进行分析检定,根据来源、风险及残留量等初步评估其安全性,如果给药剂量较大,需结合临床使用最大暴露量更严格地控制工艺有害残留。杂质残留的检测灵敏度应足够用于评估拟用临床剂量的安全性。

临床试验阶段应继续加强对工艺的控制,尽可能早地确定商业化批次规模及工艺,并对确定工艺进行全面的验证,以支持上市申报。该阶段需进行全面的质量研究,并根据多批次数据合理制定质量标准,原则上质量标准不低于同类产品。

2.3 不同剂型的特殊考虑 目前,喷鼻或者吸入式给药的新型冠状病毒抗体药物逐渐增加,其制剂配方需参考其他吸入式给药的蛋白类药物。对于增加雾化给药的品种,应结合拟使用的雾化器,参照《中华人民共和国药典》现行版吸入剂各项规定开展研究;对于增加鼻喷剂型的品种,参照《中华人民共和国药典》现行版鼻用制剂和喷雾剂项下有关的规定开展研究。在研的经鼻新型冠状病毒中和抗体药物多采用喷雾方式直接递送至上呼吸道,由于是对呼吸道黏膜局部给药,需要采取措施增加抗体在呼吸道表面的黏附以延长药效。此外,可根据喷鼻

的应用场景,考虑药物在常温下储存的可能性并开展相关的稳定性研究。

3 挑战

3.1 免疫逃逸 单抗类药物具有很高的特异性,但这也意味着关键表位的突变常常会导致抗体中和效力的丧失。新型冠状病毒所属的 RNA 病毒由于在复制过程中缺乏校对机制,极易发生基因突变。特别是 omicron 变异株,其在 RBD 上拥有超过 15 个突变位点,并持续以一种趋同进化的方式逐渐收敛至类似的免疫逃逸突变热点,如最新的全球流行株 BQ.1.1 及 XBB^[18]。而 RBD 为目前获批或在研新型冠状病毒中和抗体药物的主要靶点,这就直接导致了大部分中和抗体药物对现有流行株失效,包括最近被美国 FDA 撤回紧急使用授权的 bebtelovimab 和 evusheld。

通过比较不同表位中和抗体的广谱程度和中和效力,发现靶向 RBD 的抗体中和活性高,但容易因识别序列突变导致免疫逃逸,靶向 S2 亚基的抗体由于序列上较高的保守性,对冠状病毒具有极好的广谱性,但中和活性一般^[19]。因此在中和抗体的设计和筛选中,需要平衡抗体的中和效力与广谱性。可选择联用不同表位的中和抗体组成鸡尾酒,或设计双特异性抗体,产生协同效应,在一定程度上规避免疫逃逸风险。

3.2 抗体依赖性增强作用 已经在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 等多种冠状病毒感染中发现了潜在的 ADE^[20],因此在新型冠状病毒中和抗体药物研发中,需要重点关注 ADE 的潜在风险。越来越多的体外证据表明,新型冠状病毒感染中的 ADE 尽管很少观察到,但确实存在^[21]。然而,由于免疫系统和体内环境的复杂性,ADE 的产生机制和临床意义尚不明确。来自呼吸道合胞病毒、流感病毒和登革热的临床经验表明,可导致疾病的 ADE 效应很少被认为是人类宿主重度病毒感染的原因。根据大量新型冠状病毒肺炎患者接受康复期患者血浆治疗的情况,也并未发现 ADE 现象。不过还是有研究者提出了一些减少 ADE 风险的方法:针对 Fc 段进行改造,用 2 个亮氨酸取代 234 和 235 号残基(LALA 突变),可减少 Fc 介导的 ADE 效应^[22];对新型冠状病毒中和抗体进行岩藻糖基化修饰,可降低其与 FcR3a 受体的亲和力,从而减弱 ADE 效应^[23]。此外,新型的纳米抗体由于缺乏 Fc 段结构且保持了良好的中和活性^[24],也可以用来规避 ADE 风险。

3.3 效期 新型冠状病毒中和抗体使用相关的另一个关注点是效期。抗体药物效期相对较短,因此目前未经授权或撤销授权用于新型冠状病毒肺炎治疗的抗体在到期后可能需要进行废弃处理,这会造成极大的经济损失。为了解决这个问题,美国 FDA 基于实施稳定性数据,参考同类产品的有效期,经综合评估,延长了部分新型冠状病毒中和抗体药物的效期:REGEN-COV 从 24 个月增加到 30 个月^[25],sotrovimab 和 bamlanivimab 从 12 个月增加到 24 个月^[26-27],从而期望这些抗体能够在未来新型冠状病毒突变体上使用。然而,由于病毒变异和疫情发展是不可预测的,这些批次的抗体最终仍有可能被废弃。

4 结语

具有中和活性的单抗已被证明是一种有效用于新型冠状病毒感染的预防和治疗性药物^[28-29]。然而 omicron 变异株及其亚变体的出现,对现有新型冠状病毒中和抗体的有效性和使用前景提出了挑战。新型冠状病毒中保守表位的表征以及靶向这些表位的单抗的开发是当前新型冠状病毒中和抗体的研究方向。还有研究着眼于更具广谱性的泛冠状病毒中和抗体的开发,这类抗体具有更宽的广谱中和活性以及全新的中和机制,将为应对新型冠状病毒进一步变异及未来有可能新的冠状病毒暴发提供防治策略。随着对新型冠状病毒及中和抗体研究的逐步深入,药专业审评尺度及要求将更为清晰,鼓励企业针对变异株进行研发,在保证有效性和安全性的同时,帮助企业尽快推进研发进程。

[参 考 文 献]

- [1] Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Worldcountries overview; singapore [EB/OL]. [2023-01-30]. <https://coronavirus.jhu.edu/region/singapore>.
- [2] 鞠斌,周兵,张政. 抗新型冠状病毒中和抗体研究现状及展望 [J]. 中国科学基金,2022,36(4):624-629.
- [3] DEJNIRATTISAI W, ZHOU DM, GINN HM, et al. The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain [J]. *Cell*, 2021, 184(8): 2183-2200. e22.
- [4] 葛华,刁天喜. 抗新型冠状病毒中和抗体开发关键技术与产品特点探析 [J]. 军事医学, 2022, 46(12): 881-890.
- [5] WALLS AC, PARK YJ, TORTORICI MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 281-292. e6.
- [6] WRAPP D, WANG NS, CORBETT KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [7] SHI R, SHAN C, DUAN X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 120-124.
- [8] CORTI D, PURCELL LA, SNELL G, et al. Tackling COVID-19

- with neutralizing monoclonal antibodies [J]. *Cell*, 2021, 184 (12): 3086 – 3108.
- [9] CHI X, YAN R, ZHANG J, *et al.* A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2 [J]. *Science*, 2020, 369 (6504): 650 – 655.
- [10] CERUTTI G, GUO YC, ZHOU TQ, *et al.* Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29 (5): 819 – 833. e7.
- [11] WU F, WANG A, LIU M, *et al.* Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications [J]. *medRxiv*, 2020, 4 (20): 1101 – 1120.
- [12] PINTO D, SAUER MM, CZUDNOCHOWSKI N, *et al.* Broad betacoronavirus neutralization by a stem helix-specific human antibody [J]. *Science*, 2021, 373 (6559): 1109 – 1116.
- [13] ZHOU PP, YUAN M, SONG G, *et al.* A human antibody reveals a conserved site on beta-coronavirus spike proteins and confers protection against SARS-CoV-2 infection [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14 (637): eabi9215.
- [14] 武刚, 王军志. 治疗性新型冠状病毒抗体的研究进展 [J]. *生物医药前沿*, 2022, 31 (21): 2073 – 2081.
- [15] CHAN CEZ, SEAH SGK, CHYE H, *et al.* The Fc-mediated effector functions of a potent SARS-CoV-2 neutralizing antibody, SC31, isolated from an early convalescent COVID-19 patient, are essential for the optimal therapeutic efficacy of the antibody [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (6): e0253487.
- [16] DEFRANCESCO L. COVID-19 antibodies on trial [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38 (11): 1242 – 1252.
- [17] ICH. ICH Q6B: Specifications: test procedures and acceptance criteria for Biotechnological/biological products [EB/OL]. (1999 – 03 – 10). <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [18] CAO YL, JIAN FC, WANG J, *et al.* Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution [J]. *Nature*, 2023, 614 (7948): 521 – 529.
- [19] CHEN YJ, ZHAO XY, ZHOU H, *et al.* Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23 (3): 189 – 199.
- [20] KARTHIK K, SENTHILKUMAR TMA, UDHAYAVEL S, *et al.* Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16 (12): 3055 – 3060.
- [21] WANG S, WANG JC, YU XJ, *et al.* Antibody-dependent enhancement (ADE) of SARS-CoV-2 pseudoviral infection requires Fc γ RIIB and virus-antibody complex with bivalent interaction [J]. *Commun Biol*, 2022, 5 (1): 262.
- [22] SHI R, SHAN C, DUAN XM, *et al.* A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2020, 584 (7819): 120 – 124.
- [23] LARSEN MD, DE GRAAF EL, SONNEVELD ME, *et al.* Afcylosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity [J]. *Science*, 2021, 371 (6532): eabc8378.
- [24] SUN DP, SANG Z, KIM YJ, *et al.* Potent neutralizing nanobodies resist convergent circulating variants of SARS-CoV-2 by targeting diverse and conserved epitopes [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4676.
- [25] ASPR Program Offices. FDA Authorizes Shelf-Life Extension for REGEN-COV from 24 months to 30 Months [EB/OL]. (2022 – 06 – 27) [2022 – 11 – 20]. <https://aspr.hhs.gov/COVID-19/Therapeutics/updates/Pages/important-update-27June2022.aspx>.
- [26] LARKIN HD. Expiration dates extended on COVID-19 monoclonal antibody therapies [J]. *JAMA*, 2022, 328 (1): 11.
- [27] Shelf-Life Extension of Evusheld under Emergency Use Authorization [EB/OL]. (2022 – 06 – 28) [2022 – 12 – 13]. <https://aspr.hhs.gov/COVID-19/Therapeutics/updates/Pages/important-update-28June2022.aspx>.
- [28] 武刚, 王军志. 治疗性新型冠状病毒抗体的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31 (21): 2073 – 2081.
- [29] 陈艳芳, 邓西龙, 梁嘉碧. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引 [J]. *今日药学*, 2022, 32 (8): 561 – 572.

编辑: 蒋欣欣 / 接受日期: 2023 – 10 – 30