

二手的科学家，非医生，只谈科学不做临床建议。（已复工，咨询请走付费，谢谢）

[阅读原文](#)

刚好近期美国的 Moderna 公司推出的新冠病毒 mRNA 疫苗便是声称没有进行动物实验直接进行的临床试验。我们先姑且来分析下此案例。Moderna 的新冠疫苗 mRNA-1273 在没有动物实验数据的情况下，进入临床 I 期实验，并预计招募总共 45 名健康人进行试验。我国差不多同时期进入动物试验的新冠疫苗是由天津康希诺公司联合军科院研制的重组腺病毒载体新冠疫苗，据我所知，该疫苗是在小鼠和非人灵长类中进行了药效试验之后，才申请进入的临床，只是因为开始时间早加上政府绿灯，因此能很快推上临床，其临床 I 期预计总共招募 108 名健康人进行试验。据公开的消息以及时间线推算，这两个疫苗相较于传统的疫苗开发，由于特殊时期政府监管绿灯，临床前研发时长都极大缩短。依据公开的信息，我们可以大致猜测其临床前研发都做了什么以及相对于传统研发路径都省略了什么：两个公司在如此短时间内开发疫苗，在疫苗的序列构建策略上应该都没有进行过全面比对筛选，猜测只通过理论研究设计了 1~2 中抗原设计。两个公司都有各自成熟的疫苗开发平台以及相关完备的评价体系或合作伙伴，他们在临床前均对疫苗产品进行了安全性评估试验，主要包括在啮齿类动物、兔子和猴子体内的安全性评估。由于这种安评试验通常是方法固定，在快速拿到产品之后，通常一个月左右时间即可完成绝大多数试验。因此，我觉得他们两个都做了动物安评试验，且应该在提交申请时其动物试验长效毒性试验结果均还没有出，只不过由于其类似产品已经积累了多次相关数据，监管部门可能会开绿灯先批后补该数据；康希诺做了动物药效试验，应该可以证明其疫苗产品在小鼠和猴子体内都能诱导中和行抗体，而中和行抗体的检测可以在军科院完成，因为其很早就拿到了临床毒株，建立中和行试验应该在拿到毒株后第一时间就在进行；而 Moderna 没有做的，恰恰应该时这部分药效动物试验。这是因为一方面特殊时期，另一方面美国本身 FDA 曾出台过这样的指导意见，可以在保证安全性的前提下，不用在动物体内进行药效试验。这是因为一方面有的药物开发没有动物模型，无法进行动物药效学测定；另一方面动物试验的结果往往并不能真实反应在人体中的结果。只不过这在疫苗领域应该是还没有先例了。Moderna 要走无动物药效数据临床 I 期，依据指导意见，其临床 I 期的试验规模必须缩小在一定的范围，即刚好能证明其一期临床终点即可；我觉得这也是为什么 Moderna 临床 I 期招募人数远少于康希诺的原因之一。综上所述，Moderna 的 mRNA 疫苗跳过的是动物药效学试验，其动物安评试验应该是做了的。即该产品能在一定范围内保证临床的安全性，而不敢保证其有效性。要说有什么危险，我认为针对该案例，可能有两点：临床 I 期试验失败：这种失败可能由两种原因导致，一种是因为没有动物实验，所以临床实验室各种条件没有设计好，比如剂量、免疫次数等没有先在动物实验中摸索一个参考值，导致药效不及预期；另一种可能是由于

I 期招募的人数少，导致结果偏差很大，不能形成足以推动其进入 II 期临床的结论性数据；由于新冠病毒有其特殊性：理论上，在时间允许的情况下，该疫苗在动物实验中应该摸索是否有疫苗诱导的病毒感染增强作用。在 SARS 的疫苗开发过程中，发现免疫了疫苗的动物在感染病毒时，会有更大的病理性损伤；换句话说，如果是在临床应用中，SARS 疫苗免疫后的人群，其重症率可能反而高于未免疫的人群。不过该理论未在人体中证实，只是在动物实验中有部分证据。因此，既然新冠病毒和 SARS 相似，理应在动物体内评价该疾病增强效应，以评估其在临床阶段的风险。如果没有动物试验，万一临床上疫苗免疫后重症率反而增加，这将是一场更大的灾难。除了上述 Moderna 的新冠病毒疫苗之外，药物开发中还有一类试验，同样也存在跳过动物药效学试验而直接进入人体试验的情况。（当然，前提是安全性评估是安全的，这一点很重要）这便是当该疾病的药效无法在动物体内评估，或缺少相应的动物模型时，即可在保证安全性的情况下，少范围直接进行非注册类临床研究，研究领域涵盖自体干细胞和免疫细胞治疗技术、基因治疗技术、异基因干细胞移植技术、瘤苗治疗技术等。与美国大多数细胞治疗临床试验在获得 FDA 的 IND 许可后才进行的情况不同，我国除干细胞相关的非注册临床研究向国家卫生计生委和食药监总局备案外，绝大多数细胞治疗的临床研究仍是以第三类医疗技术的形式开展的非注册临床研究，在开展临床研究前并未向药品审评部门提交过 IND 申请。更多的是通过医院的伦理审查之后，在临床上进行研究性质的试验。例如在

近段时间由于新冠病毒疫情爆发以及 mRNA 疫苗技术的火热而被大家熟知的上海斯微生物。该公司算得上国内最早从事 mRNA 疫苗开发的公司，技术背景也是过硬的，但是猜测由于传统疫苗领域的准入门槛太高，暂未获得疫苗上市许可，因此，其开发的产品方向最初集中在肿瘤疫苗领域。（肿瘤疫苗属于治疗性疫苗，不同于传统预防性疫苗，治疗性疫苗在我国应暂时归属为药品类，监管方式和疫苗不同）其对外宣称具有的临床数据，即是其肿瘤疫苗产品在其合作医院开展的非注册临床研究。并且由于他们开展的是以 neoantigen 为主的肿瘤个性化疫苗研究方向，每个病人定制化治疗，当然动物试验的药效学即使有相关数据，可参考性也较弱。比较适合题主所说的这类跳过动物试验进行的临床研究。当然，斯微生物这种情况一方面也是无奈之举，在中国逐渐收紧疫苗开发企业的大框架下，新技术和小公司想要分一块蛋糕几乎可能，只能报大腿，或跳出传统疫苗领域。如果他们能在此次新冠疫苗开发中表现亮眼，说不定可能在未来有机会切入这块巨大的市场，先给他们加油。其次，他们公司刚起步就选择了个性化肿瘤疫苗这个方向，可以说也是非常大胆，因为失败率很高，虽是无奈之举，但也极易把自身拖入泥潭。希望他们未来能积极开拓肿瘤疫苗之外的领域，或者找到一些靠谱的合作伙伴降低风险，这就要看其 CEO 的人脉和眼光了。说了这么多，总结回答题主的问题：研制疫苗时，跳过动物试验直接进入人体试验最大的危险在于临床试验失败，潜在风险可能由疫苗自身机制不清导致，但都不一定会发生。

[阅读原文](#)

