

# 预防和/或治疗流感药物临床研究指导原则

## 一、前言

本指导原则的目的是协助药品研发者和临床研究者进行因 A 型（甲型）和 B 型（乙型）流感（包括季节性和大流行性流感）病毒所致疾病的治疗和/或预防药物的临床研究。本指导原则表明了国家食品药品监督管理局目前对该类药物临床总体研究方案以及相关研究设计的考虑，以支持流感药物的研发。本指导原则是在借鉴国内外相关指导原则和同类产品研发基础上，由药品审评人员、药物申办者、临床研究者经充分讨论后制定。随着流感治疗和预防科学研究的不断进展，本指导原则也可能作进一步修订。

本指导原则不适用于 C 型（丙型）流感治疗和/预防药物，以及流感疫苗和疫苗佐剂的临床研究。

本指导原则不包括对临床试验设计或统计分析一般问题的讨论。相关问题请查询国家食品药品监督管理局发布的其他相关指导原则和 ICH 相关指导原则。本指导原则主要针对只在流感药物临床研究中出现的特定试验和试验设计问题。

本指导原则只是说明本机构目前对该问题的看法，不具有法律强制性，除非已经在特殊药政法规或法令要求中进行了说明。

## 二、背景

有效的疫苗是控制流感传播的核心，抗病毒药物一般用于治疗确定的流感疾病，并在某些情况下用于疾病暴露前或暴露后的预防。抗病毒

药物已被批准用于治疗 and/或预防 A 型和 B 型流感，批准用于流感的抗病毒药物主要为金刚胺类和神经氨酸酶抑制剂。

最近对新型流感毒株大范围传播可能性的关注增加了人们对流感药物研发的兴趣，“人禽流感”、“大流行性流感”及“季节性流感”均成为公众关注的卫生问题，前两者的公众关注度甚至更高<sup>1</sup>。

### 三、研究方案

#### (一) 总则

一般是在自然发生的流感疾病传播情况下进行临床试验，以评价流感药物的疗效。需要注意的是，对治疗季节性流感有效的药物可能对大流行性流感无效或同样有效。因此，应通过从细胞培养和动物研究产生的其他数据以及流行时所收集到的临床数据，探索药物在不同病毒株或病毒亚型间不同反应的潜在差异（包括从人感染中分离出的禽类毒株）。

由于流行性和大流行性流感均牵涉到公共卫生的问题，因此，疾病

---

<sup>1</sup> “人禽流感”指许多流感病毒亚型和毒株中的任何一种，可能从禽类传播至人类，引起散发病例和群发病例、并进而获得能力得以在人与人之间迅速广泛传播。“流感”指在一定的时间内在一个群体或地区中发生的大量流感疾病病例。“大流行性流感”指主要来源于禽类、哺乳动物或基因重配株的一种毒株，其具有在人与人之间传播的能力，并显示为泛发性疾病的新病因，成为主要传染源或取代了以前在人群中传播的亚型（季节性流感）。尽管新型毒株散发病例引起对潜在大流行性毒株出现的关注，但是，目前还不能可靠地预计这些毒株的组成（甚至在其亚型水平上）。另外，基因变异很可能造成新毒株从散发性进展为大流行性。一旦大流行性毒株在人群中传播开，根据历史经验可以预计在大流行平息后，相同的亚型将继续传播几年。那么，该亚型将被视作季节性流感，有时其会被下一个大流行性流感病株变异体所取代（或成为主要传染源）。

的多变性、有限的治疗选择和研究新选择药物面临的挑战，以及研发药物新的给药途径都令人关注。建议设计的给药途径应能提供支持性信息，使得研究过程中出现公共卫生突发事件时可获得研究性药物。同时，建议在相应新药研究过程中提前制定转变为流行性和大流行性情况下进一步探索和证实药物疗效的方案。

因为感染人群广泛多样性，患有并存疾病可与流感疾病本身和治疗相互作用，所以在合适人群中进行充分盲态、严格对照的研究来产生可靠、安全性数据非常重要。申请者应该提供临床试验的毒性分级方案。

### 1. 非临床研究

在开始临床试验前，申办者应使用从人类临床感染和/或动物得到的流感病毒（可以作为新临床毒株的来源）的多种类型、亚型和毒株来研究候选药物的作用机制和抗病毒活性。对于作用机制不是直接抗病毒作用的候选药物，申请者应进行细胞培养、生物化学和基因学研究，以支持它们的动物毒性研究（如基因小鼠靶点敲除，受体结合研究和氨基酸序列同源性分析）。不同的可能作用机制可影响探索风险-获益平衡类型的研究（如预先存在免疫异常的患者，针对疾病过程的免疫调节剂的可能作用）。

在细胞培养实验中应对候选药物的活性进行评估，并根据这些结果，在适当的流感感染动物模型中评估其体内活性。申办者还应评估候选药物对其他模拟或加重流感的病原体的作用，包括相似疾病或并发症有关的其他呼吸病毒和细菌。

动物研究可用于：

- 探索候选药物对抗不同流感毒株的活性，包括新型毒株；

- 探索接种量大小的效果；
- 比较给药方案与给药途径；
- 确定药物在适当解剖部位的浓度；
- 探索暴露-应答关系；
- 探索在免疫功能缺失宿主中的活性；
- 鉴定病毒的抗性与传播性；
- 鉴定疾病发作时所对应的治疗时间。

动物研究计划应包括支持模型选择和特征的信息、模型中疾病自然史的信息以及建议的研究设计。当设计动物研究时，申办者应考虑一些因素，诸如病毒株和适应宿主要求的相关性、疾病在动物模型的自然史、病毒疫苗作用、药物/剂量和时间效应、可得到的与人暴露-应答和结果有关的资料。

细胞培养和动物模型研究不得作为临床试验的替代研究，但是，它们可以对临床试验设计作出重要贡献，包括剂量考虑和抗药性监测计划，并且，它们还能够辅助探索临床试验结果的普遍性。

病毒学评估和抗药性监测构成抗流感病毒药物研究的整体。在整个研究过程中，申办者应连同非临床和临床研究建议一起，提出病毒学计划和建议。

## **2. 早期临床研究**

### **2.1 激发研究 (Challenge studies )**

初始活性评估包括 I 期人体药代动力学 (PK) 和耐受性研究后，国外数个新药均进行了激发研究。在激发研究中，对健康志愿者接种特定的流感病毒激发毒株，并在接种激发毒株前 (预防研究) 或后 (治疗研

究) 给予研究用抗病毒药物。与自然发生的流感病毒相比, 激发毒株为减毒病毒, 它产生的症状要轻微一些。激发研究中的药效学 (PD) 终点包括临床呼吸症状、流出鼻涕的重量以及鼻清洗液中病毒清除的定量检测值。

激发研究由申请人自愿选择进行。这里提醒申请人关注的是, 激发研究可以提供有用的暴露-应答和安全性信息, 并且还有利于证明在流感季节之外的控制条件下药物在人体的抗病毒活性。从激发研究得到的数据可以为 II 期和 III 期临床研究的剂量选择提供信息, 还有利于探索药物在不同的时间对病毒暴露所发挥的作用。但是, 由于与自然发生的流感病毒相比, 激发毒株为减毒病毒, 它产生的症状要轻微一些, 因此激发研究不能作为确证性试验以达到上市许可的目的; 另外, 因为组织分布、病毒复制、宿主对新型毒株的应答等现象可能与已充分鉴定的激发毒株特征有着很大的差异, 所以激发研究的结果不能预测对新传播型流感毒株和大流行性毒株的治疗结果。

是否进行激发研究基于经充分安全性检测的激发毒株的可用性以及激发研究的伦理学问题。由于伦理学、安全性和防护问题, 使用高致病性或未知致病性的新型毒株并不是一个好的选择。

申请者应根据动物和人类 PK 和耐受性数据、细胞培养  $EC_{50}$  值、动物模型 PK/PD 数据和其他任何相关信息提供激发研究的剂量选择依据。

## 2.2 II 期临床剂量探索研究

II 期临床剂量探索研究的设计取决于 III 期临床研究的人群种类和研究用药物的起始安全性特征。特别建议申请者在设计 III 期临床试验前

进行 II 期临床研究。从 I 期临床研究或激发研究直接进展到 III 期临床研究会产生无法解释的或不能应用的 III 期临床数据，尤其是在不能明确确定剂量选择并缺乏依据时。通常使用统计学把握度设计 II 期临床剂量探索研究，以观察病毒清除的差异（如与基线比较的持续时间、数量差异）。包括临床症状差异作为次要终点。病毒学终点的差异与临床症状的数字趋势可用于以后 III 期临床研究选择剂量的依据。

应指出的是，临床剂量-应答研究（dose-response studies）是一类适当的、良好对照的研究，如果在适当的人群中测定了适当的终点，该类研究就可以提供充实的有效性证据。另外，通过临床剂量-应答研究同时可以获得暴露-应答研究（exposure-response studies）数据，后者可以为不同剂量、剂量方案或剂型的批准提供信息支持。根据研究终点，暴露-应答信息可以：

- 帮助将体外抗病毒阳性（ $EC_{50}$ ）与暴露量联系起来；
- 帮助将动物与人类试验的结果联系起来；
- 为使用合理的剂量范围设计临床终点试验提供指导；
- 在某些情况下，鉴定抗不同流感类型和亚型的药物阳性特征；
- 允许在不同的剂量下明确权衡获益与风险。

目前，还不清楚什么暴露参数或 PD 应答参数能够最好地预测抗流感的疗效结果。但是，常常会测定鼻洗液中病毒清除的持续时间和临床症状，如鼻塞、发热、咽痛、咳嗽、身痛、乏力、头痛和恶寒/发汗。典型的流感主要限于呼吸道，一般不会引起全身性病毒血症；但是，最近有报告称从其他器官系统分离出了 A/H5N1 病毒 RNA。因此，暴露-应

答研究中病毒学参数的选择可能取决于所研究的流感毒株。

## **(二) Ⅲ期临床试验具体考虑**

### **1. 研究设计**

#### **1.1 治疗性研究：无并发症的急性流感**

对于评价无并发症的轻度至中度流感治疗的研究，应该使用安慰剂对照设计，而不是非劣效性设计。因为相对于这些人群来说，接受安慰剂的风险很低，而且，已有治疗的疗效是有限（时间-症状改善相差 1 天）且可变的，并不能够很好地进行预测以充分支持非劣效性界值。并且，流感多变的临床过程也使得非对照的数据或历史对照难以解释或不足以支持研究用药物的疗效。

目前认为，根据药物相对于安慰剂明显优效来批准抗流感药物更为可靠。

除了安慰剂对照的研究之外，流感治疗研究还可以考虑下列设计：  
1) 在其他方面健康的成人和儿童中使用已批准的抗病毒药物（作为对照）进行优效性研究；  
2) 给予患有危及生命的流感的受试者标准护理治疗（常规护理）作为对照进行优效性研究；  
和 3) 如果较高的剂量的应答显示显著大于较低的剂量，进行剂量-应答（浓度-应答）研究。

#### **1.2 治疗性研究：住院患者中的严重流感**

目前几乎没有抗流感病毒药物在住院的严重流感患者中进行了相应研究，也没有一个药物获得了相应适应症。由于还没有随机研究显示目前的抗病毒药物对严重流感的疗效，因此，不可能进行阳性对照的非劣效性研究。尽管缺乏研究显示抗病毒药物对严重流感治疗的益处，但

考虑到患有严重流感的住院患者使用安慰剂对照面临一定伦理问题。因此，建议采用以下研究设计以替代严重流感的安慰剂对照试验：1) 随机的剂量 - 应答研究，以证明显著的剂量 - 应答；和 2) 优效性附加药物研究，以显示研究用新药加上标准护理优于标准护理（仅获批用于急性单纯性流感的药物超出说明书范畴用于治疗严重的住院流感也可视为标准护理）。

由于流感的爆发流行不可预知，而且，入选严重的或住院患者很可能比入选无并发症的患者更加困难，因此，申请者应考虑选择多地区多中心进行研究。

### 1.3 预防性研究

国内临床实践中，为避免抗药性产生，对于普通季节性流感一般不常规推荐使用抗病毒药物预防流感。但在某些特殊情况下，如无法使用疫苗预防的人群（流感疫苗禁忌人群，如对鸡蛋或疫苗中其他成分过敏者、格林巴利综合症患者等），高危环境下人群，易感人群和高危人群（包括感染流感容易造成严重并发症的人员，如干细胞移植患者、器官移植患者），有时应用抗病毒药物进行非暴露后及暴露后预防具有一定积极意义。同时在紧急公共卫生状态（如新流感大流行）时，预防性疫苗尚难以及时获取的情况下，抗病毒药物预防性应用对切断传播途径，保护公众健康可能是十分必要的，尤其针对高危人群。因此，鼓励在相应新药研发中进行预防性研究，以为特殊情况下或紧急公共卫生状态下药物的使用提供支持性信息。

需要注意的是，由于导致大流行性流感或人禽流感（与季节性流感相比）或特殊流感亚型的毒株可能具有不同于临床试验研究毒株的毒力，



在以普通季节性流感患者为研究对象的预防性临床试验可能不能真正反映药物对新毒株的抗病毒作用，因而不能据此获得预防大流行性流感或人禽流感（与季节性流感相比）或特殊流感亚型的适应症。但是考虑到抗病毒药物的分子靶点一般不显示亚型特异性，相似的分子靶点从理论上推测可能具有一定作用，如果以普通季节性流感患者为研究对象的预防性临床试验可以支持药物预防普通季节性流感，那么该研究可以为紧急公共卫生状态下药物的紧急使用提供必要的支持性信息。另外，从高危人群研究得到的信息也可以帮助了解在流感大流行环境下一般人群可能出现的事件。例如，正如在幼儿和免疫低下的患者中所报告的一样，对流感具有较小免疫性、并具有较高或延长的病毒复制风险的人群研究结果可以提供一些有用信息，如抗药性产生的可能途径，以及在流感大流行环境下药物剂量或治疗时间与治疗结果之间的关系等。

预防性研究设计应包括以下两点内容：1）记录流感传播后在社区中的干预，以了解药物在一般意义上的预防作用；和 2）记录对暴露于确定的或临床假定病例的家庭或机构（如医院、养老院）的干预，以观察暴露后预防的作用。样本量和风险-获益评估可能受假定的暴露程度的影响。例如，家庭住户或疗养院的病毒接触者所处的疾病风险可能大于随机招募的社区居民。

在从公共医疗机构获得了关于药物预防的明确建议的情况下（如疗养院中开始爆发流感后），将不可能进行单纯安慰剂对照。一般情况下，可以考虑进行标准护理、安慰剂对照的试验。预防性研究设计时需要考虑以下方面：1）在预防研究中，安慰剂对照组有症状的感染率随季节和人群变化而发生很大的变化，而且，任何治疗组中患病结果的绝对数

量均可能很少；2) 接种疫苗的状态和传播的病毒毒株的变化也可以对试验结果产生影响；3) 非劣效性比较因观察到的流感患者数量很少，且得到的置信区间很大，导致很难确定新药的作用。如对两种阳性药物的预防作用进行比较，最终观察到的流感疾病患者很少或没有，该结果可能表明两种药物的作用相似或没有发生真正的流感爆发。

最直接的家庭流感预防研究设计是所有有感染症状的阳性病例均接受相同的处理（即所有患者均不使用任何阳性药物进行治疗，所有患者均使用同一研究药物进行治疗，或所有患者均使用特定的选择性干预进行治疗）。然后，以家庭为单位随机分配到研究用药物组或对照药物（如安慰剂）组，这样就可以使同一家庭的所有成员均接受相同的分配。该设计不能够提供关于阳性病例的治疗自身是否可以减少二代传播的信息，也不能够提供关于两种干预措施之间潜在的相互作用信息。

一项4组的析因设计研究可以用于回答关于流感传播的问题（详见统计学考虑部分）。在该研究中，阳性病例和家庭接触者均被随机分配至治疗组或安慰剂组。

## 2. 研究人群

尽管流感影响到整个人群，考虑到易操作性等因素，III期临床试验最初可以在健康的、无并发症的急性流感人群中进行。但是申请者也应该对具有流感并发症高风险的人群进行研究，因为在健康成人中获取的安全有效性特征不能延伸到该类人群，而他们又是流感防治中需重点关注的人群。这些人群包括老年人、儿科人群、孕妇、患有基础性疾病人群（如患有呼吸或心脏疾病人群以及免疫功能低下人群），如上所述，在处于严重流感并发症风险的人群中，可能难以进行安慰剂对照研究，

建议进行剂量-应答研究、或者相对阳性对照或标准护理的优效性研究以进行疗效比较。

因为：①成人中可能存在事先暴露和对病毒具有免疫保护，这可能影响流感疾病和治疗应答，这不同于儿童；和 ②儿童与成人的病毒清除方式可能不同，因此不能从成人研究外推抗病毒药物在儿童中的疗效，故仅在儿童中进行 PK 和安全性研究将不能使药物获批用于儿科人群。为了获得相应适应症，申办者必需在儿科人群中进行具有临床疗效终点和完整的安全性评价的严格控制临床研究。

### 3. 入选标准

对于治疗性研究，入选标准应包括社区中记录的流感（即有流行病学证据）和临床流感样症状的发生，入选时受试者可同时进行快速病毒学实验室检测。

在入选标准中加入快速病毒学检测目的是使入选人群中有更多的受试者最终病毒学证据呈阳性。但是需要注意的是，目前所有的快速检测均具有局限性，而且，在发生季节性传染病期间，一些快速诊断的阳性和阴性预测值可能不会优于临床筛选标准。另外，新型流感毒株可能具有不同的检测性能和不同的最佳取样部位，而这不可能根据以前的传播毒株的研究进行预测。

需注意的是，疫苗接种量较高的人群可能通过减少对照组中疾病的发生率和严重度而降低显示治疗利益的可能性，或者如一些研究所示，如果预先存在的免疫力和药物治疗具有加和性或协同性，该人群实际上可能会增强治疗利益。如上所述，因为疫苗接种状况可能影响疗效结果，所以它应作为一个入选标准或分组因素。如果在接种疫苗相同的时间段

内服用抗病毒药物，抑制疫苗病毒的复制，药物可能在理论上对活病毒流感疫苗的应答产生有害作用；因此，最近接种过活病毒疫苗的人一般不得参加研究。另外，新药物对灭活疫苗的作用也不一定与以前临床的表现一致。因此，疫苗接种状况的认真记录和相互作用的适当分析是研究设计、执行和解释的重要部分。

#### 4. 盲法

由于临床有效性终点的主观性，以及流感自然多变性与药物有益或不良作用之间的潜在混淆性，强烈推荐使用双盲研究。

#### 5. 剂量选择和给药途径

动物研究、激发研究和剂量范围探索研究均有助于为关键性临床试验进行剂量选择。在所有这些研究中均可以评估暴露-应答关系，而且，还可以探索 PD 参数（如病毒清除率有关的参数）。如上所述，强烈建议申办者在设计 III 期临床试验前进行适当的 II 期临床研究。

对于一些药物，可以考虑多种给药途径，而且，由于给药途径不同，可能会出现不同的剂量、安全性和疗效问题。例如，口服形式可能适合无并发症的流感，静脉注射制剂可能更加适合不能够使用口服制剂的重病患者。对于吸入途径，根据非临床数据确定临床试验的剂量可能具有挑战性。另外，如果与季节性流感病毒比较，新毒株可在更大范围的器官内进行病毒复制，那么吸入用药可能不足以提供有效作用。应在已患有肺部疾病的患者中评价经吸入途径释放的药物的安全性，并进行适当的安全措施和监查，因为肺部疾病个体患者发生流感并发症和吸入性药物不良反应的风险可能最高。

## 6. 疗效终点

### 6.1 总则

终点可以包括合并的客观测定结果、卫生保健专业人员的评价和患者报告的症状。对于所有类型的流感研究，疗效终点没有明确标准化。大多数临床试验均需要设定多个次要终点以显示其作用与主要终点的一致性。需要注意的是，应当在方案中说明主要和次要终点的选择原理。

病毒学指标是一种替代终点，它不可作为主要终点用于流感抗病毒药物的审批。因为在流感研究中，病毒学参数未显示能够可靠地预测临床结果，所以临床试验通常对临床结果进行直接评估。但对于治疗和预防设计，病毒学测定为重要的次要终点，其可以用作研究入选标准或可评价性的一部分。病毒分析测定也有助于对预防试验中的终点进行实验室证实。特殊病毒亚型和毒株的鉴别也对次要分析具有重要意义。建议探索在相关部位进行定量培养以及病毒负荷（包括无症状性清除）与二代传播之间关系评估的方法学研究。

伴随使用症状缓解药物（如对乙酰氨基酚）可能增加终点评价的难度，如果使用，需在方案中明确规定，给药需标准化，且应进行用药的监测，以使合并用药所引起的偏倚减到最小。

### 6.2 无并发症的急性单纯性流感的治疗

在无并发症的急性流感治疗的成人研究中，主要临床终点建议为达到事先定义的症状改善水平的的时间。主要终点症状包括发热加一组流感症状（如头痛、身痛、咽痛、鼻塞、流涕）。次要临床终点建议为恢复正常活动的的时间和体温或主要终点所包括的其他各个症状消退的时间。

各症状测定应标准化，并建议提供确定依据。不建议将不同类型症

状的分数加合成总分数或成为症状曲线下面积，因为很难对不同症状严重程度单位进行统一。

主要分析人群应当包括确诊患有流感的所有受试者，而补充的分析还应当包括所有研究受试者。治疗或符合方案人群的探索性分析可能有助于找出剂量给药方法或指导说明中的问题。

### **6.3 重病住院患者的治疗**

对于需要住院的重病流感患者，建议的终点包括体征和症状、住院时间、对补充供氧或辅助通气的要求、死亡率。终点的选择可能因临床情况和/或病毒毒株不同而变化。病毒清除的持续时间为重要的次要终点，其可能有助于II期临床研究进行剂量比较或III期临床研究进行剂量选择。

### **6.4 预防**

预防性研究的主要终点应当是症状和实验室证实的流感的发生。受血清学抗体检测时间限制，一般选择症状记录加血清学定向培养用于鉴定实验室证实的症状性流感病例。对具有流感样症状（有或没有实验室证实）的所有受试者进行的补充分析可能是有用的次要终点，但是，它也可能反映的是症状与流感相似的非流感性疾病。

对实验室证实为流感感染的所有受试者（包括所有出现症状和无症状的受试者计数作为“预防失败”）进行的分析可能是一个有价值的次要终点。但是，还不清楚预防无症状感染的相关性，因为流感预防的目标是预防症状性疾病、而不是实验室鉴定的血清转化现象。一方面，完全避免感染可能会更好，因为无症状感染患者即使有预防药物存在也可能清除和传播病毒。另一方面，如果在停止预防药物后发生新的暴露，

无症状感染就可能会提供保护避免疾病发生。

除了上述通常的主要目标之外，分析在接受预防药物的流感疾病患者中疾病程度是否轻于未接受者也是有价值的。需注意的是，由于使用阳性药物的重要新发病例数相对较低，在大多数预防研究中，该结果可能难以评估。

### **6.5 治疗目的为减少并发症**

作为流感疾病的一部分，如果结果和症状更加适合作为多组分主要终点的一部分，则不应将它们分别视作并发症。如果在研究终点中建议需要抗生素治疗的并发症，那么，细菌并发症应当符合关于需要抗生素治疗细菌感染的定义标准和适当的治疗原则。例如，鼻窦炎或支气管炎的许多临床诊断可能为流感自身临床表现的一部分，因而可能不符合有关抗菌治疗的医疗准则。建议申请人提出潜在严重结果的预期定义（即使我们预计那些结果发生频率较少，并且因此可能没有足够的事件进行主要分析）来完成正确的次级分析。

如果研发新药的目的在于减少并发症，那么，流感并发症的评估就会非常重要，在方案中应规定并发症收集诊断与管理的细节信息。

### **7. 试验周期和观察时间点**

在治疗研究开始后不久的时间段内以及在预防研究中假定的暴露后进行集中深入的临床评估非常重要。流感典型的自限性病程导致不能在较晚的时间点观察药物的治疗作用。预防和治疗研究应当包括足够长的随访，以检测症状暂时改善后的复发情况、迟发的不良事件或耐药病毒的出现情况。研究方案应当包括经常性的自我评估，而观察者的评估频率较少或由自我评估结果引起。

## 8. 病毒学检测和耐药性监测

治疗性试验进行疗效评价时需使用有确切病毒学证据的受试者，即受试者明确有 A 型和 B 型流感病毒感染。判断药物的预防作用需考察经实验室证实的流感的发生情况。申请人应使用公认的能够提供确切病毒学证据的检测方法，目前建议为：病毒培养或血清学抗体检测。如前所述，治疗性试验病例入选时可进行快速病毒学实验室检测，进行该检测的意义在于可增加病毒学阳性病例的入组率，但不能作为病毒学阳性的确切证据。

如果采用试验性的未被国家食品药品监督管理局批准的诊断和检测方法，药物申办者应当提供有关方法学和操作的详细的信息，以评价该检测方法是否适合用于其建议的目的。

在评价抗流感药物治疗效果的研究中，应当在基线时（给药前）、治疗期间以一定的时间间隔和治疗后进行流感病毒培养。病毒清除时间为有价值的次要终点，但是，如果不常进行培养，就难以对其进行计算。抗流感病毒抗体测定应当在基线时和随访期间进行。

病毒学证据对药物的疗效评估非常关键。申请人应非常关注所提供的病毒学证据的质量，建立并遵循相应标准操作规程（SOP）。采集的标本种类，标本的采集方式，标本的保存、运送，标本的检测时机和检测方法等均应符合公认的方法或有关部门在特殊时期（如流感大流行期）提出的相应要求。血清学检测应使用标准化的方法，并提前提供进行检测的支持信息。

### 病毒分离

一般标本可采集鼻咽吸/洗液、鼻咽拭子、口腔含漱液、气管吸出物或肺标本等。一般标本在采集后检测前应 4℃ 保存，并于 24 小时内进



行检测。如不能尽快检测则冻存在 $-70^{\circ}\text{C}$ 或以上冰箱中。所有标本检测应在统一实验室(中心实验室)进行,异地检测也应由中心实验室复核,进行检测的实验室应具有业内认可的资质。

### 血清抗体测定

应采取急性期(发病后7天内)和恢复期(间隔2-3周或以上)双份血清,负 $20^{\circ}\text{C}$ 保存直至检测。其抗体检测应在统一实验室(中心实验室)进行,该实验室应具有相应的资质。抗体检测应采用公认的方法,所用抗原应为当时流行株。如恢复期抗体效价比急性期高4倍或以上,一般可判断为流感病毒感染阳性。

在一些设计研究中,可能需要考虑疫苗与抗病毒药物之间的相互作用。应谨慎考虑对血清样品用作血清转化现象评估的时间,从而区分疫苗的抗体应答与作为诊断证明的感染有关的血清转化。

亚型和基因型确定可能对探索干预作用、以及在流感病毒传播预防的研究中确定病毒传播的来源非常重要。在临床试验中建议检查对研究药物的基线易感性和抗性的产生。如果没有良好标准化和一般公认的易感性检测方法,则应当保留样品以用于将来的检测。在某些情况下,多种易感性检测方法可能会有保证。例如,酶抑制检测可能有助于筛选样品,但是,它产生的结果可能不同于病毒产量检测,而两种检测结果可能对抗性评估均很重要。

对创新性药物,在非临床研究阶段应该尽可能的开展创新药物对所有已经造成流行的流感病毒株的药物敏感性研究;在临床研究阶段建议考虑制定详细的病毒耐药监测方案,方案应包括样品采集时间、检测特征(不同的流感类型和亚型)和检测方法,同时在研发过程中的适当的

阶段讨论更新的资料。由于潜在病毒决定簇传染性和毒性的复杂性以及多种突变的潜在性，因而应谨慎处理耐药病毒的问题。

## 9. III期临床研究的统计学考虑

申办者应当提供包括统计分析计划（SAP）的方案以进行审评。

### 9.1 治疗性研究

在无并发症的急性流感疾病的成人治疗性研究中，主要终点应当是达到定义的症状改善水平的时间。主要疗效分析应当针对于实验室证实的流感人群。由于在临床实践中有可能在诊断证实前作出治疗决定，因而安全性分析应当基于所有随机化的受试者。

在此类研究中，应对随机化的所有研究者进行分析。当入选标准设定十分宽泛，需要分组分析时，建议按从症状发生以后的时间分组。当在不同种类人群中进行研究，该人群的具体特征（如病毒毒株、吸烟状况、地理位置、使用非处方药治疗缓解症状、其他伴随治疗）都可能会影响疾病的自然发展或治疗作用的强度范围，因而，就需要考虑其他可能的分组变量。

在这些短期试验中，申办者应当避免对 ITT 感染人群中的受试者进行期中分析。SAP 中对缺失数据的处理应当有明确的规定。

### 9.2 预防性研究

在预防性研究中，主要终点应当是有症状的，实验室证实的流感的发生。

可以入选进预防性研究（每个研究均有自己的设计和分析考虑）的人群实例包括：家庭成员、健康成人群体和医护疗养所人群。

- 家庭

应事先进行确定并筛选家庭，该家庭应具有多个成员，且年龄分类适当。当在筛选家庭中报告有指示病例（即流感患者）时，该家庭就应当被随机分配至一个治疗组。有如下三种可能的设计：

①指示病例未进行治疗，而且家庭中的所有接触者均随机分配至同一治疗组（安慰剂或研究药物）。

②指示病例进行治疗，而且家庭中的所有接触者均随机分配至安慰剂或研究药物组。

③进行具有 4 个组的析因研究，其包括指示病例（治疗或未治疗）与治疗或未治疗的接触病例的 4 个组合：

- 治疗的指示病例和给予预防的接触病例；
- 治疗的指示病例和给予安慰剂的接触病例；
- 未治疗的指示病例和给予预防的接触病例；
- 未治疗的指示病例和给予安慰剂的接触病例。

如果治疗指示病例会减少对接触病例的风险，那么第二个设计所提供的预防检测把握度就会小于第一个设计。如果想要描述指示病例治疗对接触病例风险的益处以及接触病例预防的益处，则建议使用第三个设计。

在家庭研究中，整个家庭同时是随机化单位和分析单位。主要疗效分析应当比较治疗组之间至少有一个随机化接触病例发生有症状的、实验室证实的流感的家庭的百分数。换言之，如果家庭中有一个接触病例成为有症状的感染者，那么，这个家庭就可计数为感染家庭。如果没有一个接触病例成为感染者，那么，就认为这个家庭不属于感染家庭。次要分析还要比较阳性治疗与安慰剂治疗组之间发生有症状的、实验室证

实的流感的接触病例的百分数。

同一家庭中的不同接触病例接受不同用药方案的设计可能会引起大家对药物疗效的担忧，并产生了更多有关家庭内部关系的问题。与之相似，用各个接触病例作为分析单位的分析也可能产生同类问题。可以使用家庭规模分组法，但预计这不会使任何相应的把握度增加。

- 健康成人群体

对于健康成人的群体研究（如大学校园），应当在流感季节开始时对受试者进行筛选，在出现预定的流行病学信号时，即流感正在目标群体或较大的群体（如包含大学校园的县）中传播时，就将他们随机分配至对照组或试验预防组中。

- 疗养院

对于在疗养院进行的研究，筛选、随机化和分析与健康成人社区研究相似。疗养院研究应当包括更加谨慎的定义和临床终点监测，因为受试者可能缺乏自我评估能力，而且工作人员将对受试者健康状况的多个方面进行监测。后面的这些问题也适用于疗养院中的治疗研究。

在疗养院和其他社区居住者的预防研究中，随机化单位和分析单位是各个研究受试者。

预防研究中的统计把握度取决于方案定义的终点结果（症状性、实验室证实的感染）数量和干预的作用强度，而与入选的受试者数量无关。因此，预防研究的样本量应当根据预计的这些终点结果的数量和谨慎评估的作用强度而定。由于每年流感的发生率均不可预知地发生变化，所以，在一个流感季节期间，社区群体预防研究中的受试者数量可能少于预计的流感疾病患者数量。监测流感病例总数以观察数量是否少于预计

的数量是合理的。如果流感发生率很低，即使方案最初没有详细说明，继续研究至第二个流感季节也是可行的。如果此时流感疾病的总数仍不充分，那么，在第一个季节结束时不应当对结果揭盲。

对于预防研究，主要分析和把握度计算可以基于比较研究治疗组预防治疗失败情况（有症状的、实验室证实的流感）的几率比值比或相对风险。由于阳性预防组的失败可能性较低，应当使用精确的统计方法，而不是正常的近似值进行推理。

在具有少量治疗结果的研究中，将缺失数据减到最少非常重要。研究者应当努力获得受试者的最终状态，无论受试者进行或没有进行分配的治疗、在研究中或已中止了研究。如果在申办者使用完所有合理的方法说服受试者返回进行评价后，受试者仍没有返回，就应当收集并记录下列信息：受试者的状态（如确定是否还活着）、受试者和他或她的接触者对流感症状和不良事件的描述、以及受试者整体的身体状态。

日记卡缺失几天数据(如小于1周)的受试者或实验室证实为阴性，且缺失血清学评估随访的患者被认为是缺失数据。在社区和疗养院研究中，缺失数据的患者被视为没有症状的、非实验室证实的流感。对非证实的流感病例，且至少有一位接触病例退出研究的家庭被定义为具有缺失数据的家庭。在主要分析中，具有缺失数据，且没有确定的流感病例的家庭被视为没有症状的、非实验室证实的流感。

由于预防失败是根据流感症状和实验室证实（病毒检测）进行定义的，所以，这些症状的来源和这些检测的性能将对观察到的失败产生作用，从而对研究把握度和分析产生影响。检测特异性（即在样品确实为阴性时将样品划分为阴性的检测能力）可能具有最主要的影响。使用

具有高度特异性和灵敏度的检测法对增加研究把握度具有重要意义。

申办者必须保证保存了有关的研究记录（如日记数据和原始实验室图表的复印件），这样就可以在国家食品药品监督管理局进行任何检查时使用它们。

## **10. 风险-获益**

在整个研发过程中，均应当考虑流感干预潜在风险与获益之间的平衡情况。风险-获益的考虑可能会受到公共卫生需要状态（如流行性和大流行性流感的严重度、传播的流感毒株的毒性、疾病和并发症的流行病学、疫苗的可用性）和其他抗流感药物供应状况和明显作用等因素的影响。

### **(三) 其他**

#### **1. 相关的非临床安全性**

一般而言，预计流感药物的非临床毒性研究将与其他抗微生物药物的研究相似。一个常常被问到的关于流感药物的问题是是否需要动物毒理学数据以支持长期给药。尽管流感治疗通常是短期的，而预防性治疗常常不会超过几周，但是在确定非临床安全性研究的性质和持续时间时，应当考虑在一系列的流感季节中治疗或预防可能有的多个过程。例如，如果某种药物的适应症是治疗流感，那么，通常不需要在啮齿类动物中进行长期的致癌性研究。另一方面，如果药物适用于预防流感，就应当在审批前进行大鼠和小鼠致癌性研究，因为对于慢性或复发性疾病的治疗以周期性方式频繁使用药物应当得到此类研究的支持。ICH 企业指导原则 S1A《药物制剂啮齿类动物长期致癌性研究的要求》提供了关于哪些情况下应当进行致癌性研究的详细信息。

## 2. PK 和 PD

### 2.1 PK的测定

对于流感药物，已考虑了几种给药途径：口服、注射用药、吸入给药和鼻腔送入。对于口服和注射给药途径，推测药物血浆浓度与作用部位的浓度有关，尽管不能够假定临床作用。但是，对于吸入和鼻内给药，在典型流感的预防或治疗中，气管、支气管、细支气管和肺上皮的药物浓度可能与抗病毒作用更加紧密相关。需关注的是，人禽流感或新型流感毒株很可能在呼吸系统之外复制，此时应考虑抗病毒药物需达到全身暴露。

可以分别由鼻吸/洗液、痰液（通常痰诱导）和支气管肺泡灌洗液评估鼻腔、呼吸道和肺中的药物浓度。在流感药物研发期间，也可以使用成像技术。锎-99 闪烁显像法为目前用于定量吸入和鼻内释药后肺、口咽和鼻咽腔中蓄积的药物剂量的技术。锎-99 闪烁显像研究的主要目的是选择药物研发期间的装置、剂型和给药途径。荧光显像（如 flurine 氟-19 成像）可以评估呼吸道中的药物浓度。上述所有方法或多或少具有探索性，国内尚无相关研究经验，而且上述方法不能直接用于药品注册批准。但是，比较靶器官中的浓度与细胞培养  $EC_{50}$  值或从具有相似药物浓度的动物靶器官得到的抗病毒阳性数据可能有助于药物临床研究的剂量选择。

### 2.2 PD的测定

病毒学应答或临床终点可用作暴露-应答评价中的应答度量标准。鼻洗剂中的病毒滴定度已用作病毒学应答的测量指标；但是，鼻洗剂中的病毒滴度减少不得用作主要终点支持药物审批。对于预防试验，应当

使用临床终点（即在预防期间发生有症状的、实验室证实的流感的受试者百分数）。应当根据所有得到的数据评估各种指标与主要疗效终点之间的关系。

对于散发性人感染人禽流感毒株，可以对呼吸道和肠道所得病毒样品进行分析，因为人禽流感病毒一般显示出 a-2-3 连接的唾液酸最高的亲和力，在流感感染的禽类中，该物质为肠和肺上皮组织中主要的受体类型。另外，最近有人禽流感病例报告，表现为肠胃炎，但没有呼吸症状。

应当探索任何药物暴露相关的毒性，以评估暴露与不良事件之间的关系，确定最高耐受暴露量，确定在一定的暴露量下发生不良事件的概率。该信息还可以指导特殊人群的剂量调整。

### **2.3 建立模型**

在新药申请中，建议建立并提供 II 期和/或 III 期数据的暴露应答模型，以鉴定药物浓度与疗效和安全性之间的关系特征。当开发暴露-应答模型时，应考虑从细胞培养、动物研究和同类其他药物的研究得到的数据。在模型建立时，应当加入安慰剂组中的疾病进展和应答。还应当收集人口学数据（如性别、种族、年龄、体重和接种疫苗状态），并合并到暴露-应答模型中。为了增进对暴露-应答关系的了解，建议收集病毒基因型信息，以评估遗传性变型（基因型）、暴露与应答结果（包括但不限于）、药物应答、疗效、安全性、毒性和总体生存率之间的关系。如果可测定的基线因子为具有临床意义的协变量，则可能需要考虑进行剂量调整和个体化。



### 3. 特殊公共卫生情况下的技术及管理考虑

基于最近对新型流感毒株大范围传播可能性的关注，相关创新性药物研发时也要考虑其用于大流行性流感或人禽流感（与季节性流感相比）或特殊亚型流感的可行性。如前所述，一般而言，抗病毒药物的分子靶点不显示亚型特异性；但是，抗药性毒株可在不同亚型和亚型内出现，而其他毒株仍然有活性。对于具有较小或没有人群免疫力和不同于临床试验研究毒株的毒性因子的新毒株，无法预测抗病毒药物对其的作用，但是，如果分子靶点仍十分相似，从理论上推测抗病毒药物可能对新毒株有一些作用。为帮助分析药物对可能出现的新毒株的作用，在临床试验期间应关注并收集传播毒株的资料，并及时分析。

为了准备在流感大流行或人禽流感情况下使用抗病毒药物，鼓励拥有已批准的或研究用抗病毒药物的申请人准备可能适用于大流行性或人禽流感情况的方案，并且可以在紧急情况下迅速定案和实施。另外，在紧急公共卫生情况下，不排除使用未批准的药物或已批准药物的未批准用途。

流感在全世界以不同的季节性出现，但引起洲际间爆发流行的病毒毒株常常相似。由于难以预计特定区域内爆发流感的时间和强度，因此建议境外申请人在设计流感药物研发项目时考虑有中国的试验数据以支持在中国的上市批准。但在紧急公共卫生情况下，不排除依据国外数据支持相应药物在国内的紧急使用。当申请者依靠外国数据时，应该提供研究所在国家的下列资料支持国外数据：正在传播的流感毒株、临床疾病特征、研究人群人口学特征、医疗护理标准以及其它医疗干预使用情况。应根据通用的药物管理政策评估国外数据与中国药物获批可能的

相关性，同时考虑研究执行标准、研究人群人口学特征、研究点检查可行度以及疾病表现的适用性和常规医疗护理与中国相应情况的对比。

需要说明的是，特殊公共卫生情况的紧急使用（包括未获批的药物的紧急使用，或已批准药物未批准用途的紧急使用，以及依据国外数据支持相应药物在国内的紧急使用）并不意味着药物获得常规批准。因为特殊公共卫生情况下会导致药物紧急使用的利益-风险评估不同于常规批准。但申请人可在紧急公共卫生情况的使用过程中及时、规范地收集数据，进而支持药物获得常规批准，或获准增加大流行性流感或人禽流感（与季节性流感相比）或特殊亚型流感等适应症。

## 参考文献

### [1] **Guidances relevant to general safety and efficacy determinations**

Draft guidance for industry *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*

Guidance for clinical trial sponsors *Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees*

Guidance for industry *Acceptance of Foreign Clinical Studies*

Guidance for industry *Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products*

Guidance for industry *Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products*

Guidance for industry *Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials*

ICH guidance for industry *E1A The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions*

### [2] **Guidances relevant to clinical pharmacology and exposure-response assessments**

Guidance for industry *Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications*

Guidance for industry *Population Pharmacokinetics*

### **3.Guidances relevant to nondrug influenza interventions (vaccines and diagnostics)18**

Draft guidance for industry and FDA staff *Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses*

(<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1638.html>)

Guidance for industry *Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines* ([www.fda.gov/cber/gdlns/panfluvac.htm](http://www.fda.gov/cber/gdlns/panfluvac.htm))