

# 流行性感冒治疗和预防药物临床试验技术指导原则

二〇二一年一月

# 目 录

一、疾病特征.....	1
二、目的和适用范围.....	1
三、临床试验设计的总体考虑.....	2
四、进入临床试验的条件.....	3
(一) 非临床药效学研究.....	3
(二) 非临床安全性研究.....	4
五、早期临床试验.....	5
(一) 药代动力学研究.....	5
(二) 药效动力学研究.....	6
(三) 建立模型.....	7
六、探索性临床试验.....	8
(一) 一般考虑.....	8
(二) 挑战试验.....	9
(三) 流感大流行期间探索性试验特殊考虑.....	10
七、确证性临床试验.....	11
(一) 试验设计.....	11
(二) 试验人群及入排标准.....	17
(三) 盲法.....	20

(四) 给药方案 .....	20
(五) 疗效终点 .....	21
(六) 安全性指标及风险控制 .....	24
(七) 试验周期和观察时间点 .....	25
(八) 病毒学检测和耐药性监测 .....	26
(九) 统计学考虑 .....	26
(十) 获益-风险 .....	30
八、特殊公共卫生情况下的技术考虑 .....	30
九、参考文献.....	33
附录: .....	35

## 一、疾病特征

流行性感冒（简称流感）是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，几乎每年冬季在温带气候地区以及全年在热带气候地区会发生不同程度的流行或暴发，历史上曾出现过多次流感大流行，对公共卫生形成挑战。

流感患者和隐性感染者是流感的主要传染源。主要通过打喷嚏和咳嗽等飞沫传播，也可经口腔、眼睛等黏膜直接或间接接触传播，接触被病毒污染的物品也可引起感染。人群普遍易感。无并发症的单纯性流感的患者多可以自行恢复，药物治疗可以缩短病程，重症患者可发生病毒性肺炎、全身炎症反应，最后出现急性呼吸窘迫综合征、全身多器官功能障碍综合征及休克。

对于流感，治疗原则主要为尽早隔离、对症治疗、抗病毒治疗。重症病例治疗原则为积极治疗原发病，防治并发症，并进行有效的器官功能支持。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诊的流感疾病，并在某些情况下用于疾病暴露前或暴露后的预防。多种抗病毒药物已被批准用于治疗甲型和乙型流感，例如：金刚胺类、神经氨酸酶抑制剂、核酸内切酶抑制剂等，部分药物获得了预防适应症。

## 二、目的和适用范围

本指导原则在 2012 年 5 月国家局颁布的《预防和/或治疗

流感药物临床研究指导原则》基础上进行修订，目的是针对甲型（A型）和乙型（B型）流感病毒所致疾病（包括季节性和大流行性流感，以及无并发症的单纯性流感和重症流感），协助药物研发者和临床研究者进行治疗和预防用抗病毒药物的临床研究，不适用于丙型（C型）流感治疗和预防药物、以及流感疫苗或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。相关问题请参照国家药品监督管理局发布的其他相关指导原则和人用药品注册技术要求国际协调会议（ICH）相关指导原则。本指导原则主要针对只在流感药物临床试验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。

### **三、临床试验设计的总体考虑**

流感防治药物的临床试验一般是在自然发生的流感疾病传播情况下进行，以评价流感药物的疗效和安全性。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，应通过从非临床研究产生的数据以及疾病流行时所收集到的临床数据，探索药物对不同病毒株或病毒亚型的潜在反应差异（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，疾病的多变性、有限的治疗选择和研发新药面临的挑战，以及研发新的给药途径都令人关注。申办方在制定新药的研发策略时，应考虑到在研发过程中如若出现公共卫生突发事件，如何为尽快满足临床治疗需求提供支持性信息。同时，建议在相应新药研发过程中提前制定转变为流行和大流行情况下进一步探索和证实药物疗效的方案。

因为感染人群的广泛多样性，患者的合并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、严格对照的试验来产生可靠的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。

#### **四、进入临床试验的条件**

##### **（一）非临床药效学研究**

在开始临床试验前，应使用从人类临床感染者和/或动物（可以作为新临床毒株的来源）得到的流感病毒的多种类型、亚型和毒株来研究候选药物的作用机制和抗病毒活性。

应在细胞培养试验中对候选药物的活性进行评估，并根据这些结果，在适当的流感病毒感染动物模型中评估其体内活性。还应考虑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道病毒和细菌。

非临床研究可用于：

- 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；
- 确定药物在相关解剖部位的浓度；
- 探索暴露-反应关系；
- 探索在免疫功能缺陷宿主中的活性；
- 鉴定病毒的抗性与传播性；
- 鉴定治疗时间与疾病发作时间的关系。

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详细信息以及建议的研究设计。当设计动物研究时，应考虑一些因素，诸如宿主调整为动物后病毒株与临床的相关性、疾病在动物模型中的自然史、病毒疫苗作用、药物/剂量和时间效应、可得到的与人暴露-应答及临床结局有关的资料。

非临床研究不能替代临床试验，但是，它们可以有助于临床试验设计，包括剂量考虑和抗药性监测计划。

抗流感病毒药物研究应进行病毒学评估和耐药性监测。在整个研究过程中，申办方应综合非临床和临床研究目的，提出病毒学研究计划。

## （二）非临床安全性研究

一般而言，流感药物非临床安全性研究的项目与研究设计与其他抗微生物药物相似。尽管流感治疗通常是短期的，预防性用药也常常不会超过几周，但是在确定非临床安全性研究的

性质和给药期限时，应当考虑到，在一系列的流感季节中治疗或预防可能有多个过程，评估开展相关毒理学研究的必要性。例如，对于药物拟用于治疗流感一般不需要进行啮齿类动物的长期致癌性试验，但是，如果药物拟用于预防流感，因其可能被周期性地反复使用，应在上市申请前进行致癌性试验，是否需要开展致癌性试验请参见 ICH S1A 《药物致癌性试验必要性指导原则》。

## 五、早期临床试验

### （一）药代动力学研究

早期临床研究首先包括 I 期人体药代动力学（PK）和耐受性研究。人体药代研究应关注给药途径的不同。对于抗流感病毒药物，可以考虑多种给药途径：口服、注射用药、吸入给药和鼻内给药。对于口服和注射给药途径，推测作用部位的浓度与药物血浆浓度有关，但还不能以此推测抗病毒作用。但是，对于吸入和鼻内给药，在流感的预防或治疗中，与药物血浆浓度相比，其抗病毒作用与上呼吸道，以及气管、支气管、细支气管和肺上皮的药物浓度可能更相关。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有效的全身暴露。

可以考虑分别由鼻吸/洗液、痰液（通常痰诱导）和支气管肺泡灌洗液评估上呼吸道、气管支气管和肺中的药物浓度。此

外，也鼓励使用放射性同位素示踪等技术，包括采用分子影像的手段来探测定量吸入和鼻内释药后肺、口咽和鼻咽腔中蓄积的药物的动态分布及代谢情况，并对特定的给药装置、剂型和给药方式等因素进行更直接和深入的考察。鉴于这些方法均为探索性，国内尚无充足的相关研究经验，故不一定能直接用于药物的注册批准。但是，比较靶器官中的动态浓度变化，并结合细胞培养 EC50 值或从具有相似药物浓度的动物靶器官得到的抗病毒活性数据，可能有助于药物临床试验的剂量选择。

## （二）药效动力学研究

对药物的效应动力学进行评估，明确起效时间、效应维持强度等，为制定给药方案提供依据。病毒学应答或临床终点可用作暴露-应答和药物起效时间评价中的应答度量标准。鼻洗剂中的病毒滴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能作为关键性试验的主要终点支持药物审批。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，因为人感染禽流感病毒一般与人感染细胞的  $\alpha$ -2-3 唾液酸受体结合，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，最近有人感染禽流感的病例报告，表现为肠胃炎，但没有呼吸道症状。

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。

### （三）建立模型

在新药申请中，建议建立并提供基于II期和/或III期试验数据的暴露应答模型，以表征药物剂量、暴露与临床疗效和安全性之间的关系，为剂量选择和个体化用药提供依据，使患者获益最大化。

当开发暴露-应答模型时，应以安慰剂组的疾病进展（包含对标准治疗的应答）为基础，考察人口学数据（如性别、种族、年龄、体重和接种疫苗状态）、病毒基因型、可测定的基线指标等协变量对药物暴露与各种应答指标（包括但不限于病毒学应答、疗效终点、安全性指标和总体生存率等）间的量效关系的影响。此外，构建基于机制的模型时还可以参考从细胞培养、动物研究和同类其他药物的研究得到的数据。

根据构建的最终模型，采用模型模拟和实际数据验证的方式，确定合理的剂量和给药方案，并进一步优化不同子人群（如不同病毒基因型、不同种族等）的个体化给药方案。

在探索性临床试验中，有必要同时收集亚组人群的信息和状态，内因如性别、种族、年龄、体重等，外因如合并治疗、食物、接种疫苗状态等，初步评估内外因素对亚组人群的风险

程度。另外，结合潜在合并用药或/或候选药物的药动学特征，进行相应的药物-药物相互作用研究。

## 六、探索性临床试验

### （一）一般考虑

在III期临床试验前应进行II期临床试验，从I期临床试验或挑战试验直接进展到III期临床试验会产生无法解释的或不能应用的III期临床数据，尤其是在不能明确剂量选择且缺乏依据时。II期临床剂量探索试验的主要疗效终点可为病毒学指标，如病毒转阴时间或有临床意义的病毒载量的变化，以临床症状改善作为次要终点。病毒学终点与临床症状的变化趋势可作为后续III期临床试验的剂量选择依据。应有足够的样本量，以便能够观察、描述病毒清除的差异。

应指出的是，临床剂量-应答试验（dose-response trials）是一类适当的、良好对照的试验，如果在适当的人群中测定了适当的终点，该类试验就可以提供充分的有效性证据。另外，通过临床剂量-应答试验还可以获得暴露-应答试验（exposure-response trials）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：

- 帮助将体外抗病毒有效浓度（ $EC_{50}$ ）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，鉴定药物对不同流感类型和亚型的临床作用；
- 允许在不同的剂量下评估获益与风险。

目前，还未能确定哪种暴露参数或药效（PD）应答参数能够更好地预测抗流感的疗效结果，常常会测定病毒清除的持续时间和总体临床症状，包括鼻塞、发热、咽痛、咳嗽、身痛、乏力、头痛和恶寒/发汗。典型的流感其病毒主要限于呼吸道，也有报告称从其他器官系统检测出了甲/H5N1 病毒 RNA。因此，暴露-应答试验中病毒学参数的选择可能取决于所研究的流感毒株。

不同病情严重程度患者的给药方案、治疗反应及获益-风险可能不同。重症流感患者的药物剂量选择也应有充分临床数据支持，可以基于非临床药效、人体药代及单纯流感人群探索性试验数据的综合分析，也可以进行重症人群的剂量探索试验，或在 III 期试验中设置多个剂量组以明确重症患者合适的给药剂量。

## （二）挑战试验

挑战试验（Challenge studies）是对健康志愿者进行染毒并在染毒前（预防试验）或后（治疗试验）给予试验用抗病毒药物并观察有效性的试验。与自然发生的流感病毒相比，挑战毒株为减毒病毒，它产生的症状要轻微一些。挑战试验中的药效

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载量的定量检测值等。

挑战试验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。从挑战试验得到的数据可以为 II 期和 III 期临床试验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，需要提醒申办方关注的是，由于与自然发生的流感病毒相比，挑战毒株为减毒病毒，它产生的症状要轻微一些，因此挑战试验不能作为支持上市许可的疗效试验；另外，对于新传播型流感毒株或大流行性毒株，因为组织分布、病毒复制、宿主应答等现象可能与已充分鉴定的挑战毒株特征有着很大的差异，所以挑战试验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。

是否进行挑战试验应基于挑战毒株的安全性以及挑战试验的伦理学问题。基于伦理学、安全性和防护问题，应严格受试者选择且避免使用高致病性或未知致病性的新型毒株。仅在其他常规试验无法开展的时候，才考虑进行。

申请者应根据动物和人体 PK 及耐受性数据、细胞培养 EC<sub>50</sub> 值、动物模型 PK/PD 数据和其他任何相关信息提供挑战试验的剂量选择依据。

### (三) 流感大流行期间探索性试验特殊考虑

在流感大流行期间，特别是新型病毒株（病毒变异亚型）出现，尚无有效治疗药物的情况下，出于解决临床急需，可考虑平台设计等灵活的方式进行探索性试验。平台试验可在一个试验中以相同的设计（包括患者人群、背景治疗、终点指标、统计分析方法）直接对比不同药物、不同疗法（包括不同剂量、不同疗程、不同联合治疗方案等），快速获知多种治疗方法的安全有效性概貌，以便尽快筛选安全且有效的临床治疗药物。

为合理利用临床试验资源、提高研发效率，探索性试验可灵活设计，具体应与监管机构沟通。

## 七、确证性临床试验

### （一）试验设计

#### 1、无并发症的单纯性流感患者治疗性试验：

无并发症的单纯性流感治疗的试验应该使用安慰剂对照的优效性设计，而不是阳性药对照的非劣效性设计。因为对于这些人群来说，接受安慰剂的风险很低；评价指标多为临床症状等主观指标；而且，目前已有治疗的疗效有限（例如症状改善时间缩短1天）且存在个体差异，并不能够很好地进行预测以充分支持非劣效性界值的选择。此外，流感病程多变，故非对照或历史对照的数据难以解释或不足以支持试验用药物的疗效。故目前认为，根据药物相对于安慰剂显示出明显优效，来批准抗流感药物更为可靠。但除了安慰剂对照的试验之外，在其他

方面健康的成人和儿童中也可使用已批准的抗病毒药物（作为对照）进行优效性试验。

## 2、重症流感患者治疗性试验：

在尚无确证有效且获批的重症流感治疗药物的情况下，建议采用随机、双盲、安慰剂平行对照、以统一的背景治疗为基础的加载治疗优效性设计，以证明试验用新药加上背景治疗的疗效优于统一的背景治疗（仅获批用于单纯性流感的药物超说明书用于治疗重症流感住院患者也可视为统一的背景治疗）。

目前虽然仍尚无抗流感病毒药物获得重症流感适应症，基于重症流感患者病情较重，安慰剂对照有其伦理问题，故如后续有确证有效的药物上市可作为标准治疗。如果拟开发试验药物与标准治疗作用机制相似（如标准治疗与试验药物均为抗病毒药物），可以考虑阳性药对照的非劣效设计。进行临床试验申报前，需就设计与监管机构进行沟通。

随着对疾病认识的加深或其他相关信息出现（如标准治疗的改变），可能导致方案进行修订，鼓励申办方与监管机构及时讨论。

## 3、预防性试验

国内临床实践中，为避免抗药性产生，对于季节性流感一般不推荐大范围或常规使用抗病毒药物预防流感。但在某些特殊情况下，如接种疫苗后尚未建立稳定免疫力的高危人群、因

禁忌症未接种疫苗或接种疫苗后难以获得有效免疫力（如各种原因所致的严重免疫缺陷、所接种疫苗株与此次流行毒株抗原差距性较大）的高合并症风险人群、与流感并发症高危人群密切接触的卫生保健人员或 $\geq 1$ 岁儿童、流感暴发期间护士家庭成员或居住长期护理机构人群等，应用抗病毒药物进行暴露前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（如新型流感大流行）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试验，从而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依据。

需要注意的是，由于导致大流行性流感或人感染禽流感（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受试毒株的毒力，以季节性流感患者为试验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感染禽流感（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，如果以季节性流感患者为试验对象的预防性临床试验可以支持药物预防季节性流感，那么该试验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，从高危人群试验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患者中所报告的一样，对流感具有较小免疫性、且具有较高致病风险或病毒复制延长风险的人群试验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局之间的关系等。

预防性试验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) 记录对暴露于确诊的或临床疑似病例的家庭或机构（如医院、养老院）的干预，以观察暴露前或后预防的作用。样本量和风险-获益评估可能受暴露程度的影响。例如，同一居住单元的住户或疗养院的暴露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（如疗养院中开始暴发流感后），将不可能进行单纯安慰剂对照。一般情况下，可以考虑进行标准治疗为基础的安慰剂对照的加载比较试验。预防性试验设计时需要考虑以下方面：1) 在预防试验中，安慰剂对照组有症状的感染率很大程度上会随季节和人群变化，而且，任何治疗组中实际感染的人数可能很少；2) 接种疫苗的状态和正在流行的流感病毒毒株的变化也会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人数很少，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真正出现流感暴发。

最直接的家庭流感预防的暴露后试验设计是接触所有存在症状的指示病例的人均接受相同的处理（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试验药物进行治疗，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试验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接触者均接受相同的分配。该设计不能够提供关于治疗指示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相互作用的信息。若拟开发试验药物抗病毒作用较强，鼓励申办方考虑以指示病例和其家庭成员为单位随机分配到两组，仅指示病例接受试验用药物组或对照药物（如安慰剂），对其家庭成员作密切观察，以观察该药物减少二代传播的能力。

应事先确定筛选家庭的标准，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（安慰剂或试验药物）组。

- 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试验药物组。
- ③ 指示病例均随机分配至安慰剂或试验药物组，家庭中的所有接触者不进行抗病毒治疗（发现感染后可考虑给予抗病毒治疗）。
- ④ 具有 4 个组的析因试验，可以用于回答关于流感传播的问题，在该设计中，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。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者；
  - 治疗的指示病例和给予安慰剂的接触者；
  - 未治疗的指示病例和给予预防的接触者；
  - 未治疗的指示病例和给予安慰剂的接触者。

如果治疗指示病例会减少对接触者的风险，那么第二个设计所提供的预防效果的检测检验效能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预防对接触病例的益处，则建议使用第三个设计。

#### 4、数据监查

对大样本量、安全性风险高、入选患者病情较重、包括适应性特征复杂设计的临床试验，建议设立数据安全委员会（DMC）。定期对安全性数据和关键疗效终点情况进行评估，

从而及时就是否继续、调整或终止试验作出决策。

## （二）试验人群及入排标准

### 1、无并发症的单纯性流感患者治疗性试验

尽管流感影响到整个人群，考虑到易操作性等因素，III期临床试验可以在最初健康的、无并发症的流感人群中进行。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、患有基础疾病的人群（如患有呼吸或心脏疾病的人群以及免疫功能低下的人群），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试验，建议进行剂量-应答试验、或者相对阳性对照或标准治疗的优效性试验以进行疗效比较。

对于治疗性试验，入选标准应包括临床流感样症状的发生，入选时受试者快速病毒学实验室检测阳性。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。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，而这不可能根据以往传播毒株的试验进行预测。

### 2、重症流感患者治疗性试验

试验人群的诊断标准应参照国内外最新的权威临床诊疗指

南或共识确定。试验人群选择为确诊流感并符合重症标准的患者。

应规定明确的受试者入选排除标准。在入排标准的确定方面，要结合试验可操作性综合考量入选患者的病情严重程度，不建议入选病情过重、预期寿命过短的患者。已有试验采用临床评分量表作为评估工具进行患者入选，使用此类量表应注意本地化验证。

流感病毒人群普遍易感，但不同人群对不同作用机制的药物的治疗反应可能会有所不同，因而在无并发症的单纯性流感患者中获取的安全有效性证据不能简单外推到重型流感患者。无并发症的单纯性流感患者不应与重症流感患者纳入同一试验。

试验人群应是随机入组的，临床试验中应对试验人群按照性别、年龄、发病时间、合并疾病情况、地域等因素进行规定或分层登记/随机。

### 3、预防性试验

暴露后预防试验：已确诊流感患者的密切接触者（根据主要疫区隔离管理的定义）。

暴露前预防试验：存在较高暴露/感染风险的人群（如医护人员或住院非流感患者）。

应规定明确的受试者入选、排除标准。对于预防性药物，由于用药涉及的人群范围可能较广，其入选标准不宜过严，排

除标准不宜过多,否则可能会影响临床试验的代表性和外推性。建议包括具有并发症高风险的人群,具体参见治疗性试验受试人群中具有并发症高风险的人群范围。

#### 4、儿童人群

出于以下考量,不能从成人试验外推抗病毒药物在儿童中的疗效: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,因此不同于儿童;②儿童与成人的病毒清除方式可能不同。故在儿童中仅进行 PK 和安全性试验将不足以支持药物获批用于儿科人群。为了获得相应适应症,申办方必需在儿科人群中进行具有临床疗效终点和完整安全性评价的严格控制的临床试验。

对于婴幼儿,出于伦理考虑,可参考大龄儿童患者的疗效和安全性数据,只进行单臂的疗效和安全性试验。

#### 5、其他考量

需注意的是,疫苗接种量较高的人群可能因为对照组中疾病的发生率和严重度下降使显示治疗获益的可能性减少,或者如一些试验所示,如果预先存在的免疫力和药物治疗具有相加性或协同性,该人群实际上可能会增加治疗获益。如上所述,因为疫苗接种状况可能影响疗效评估,所以它应作为一个入选标准、基线参数或分层因素。如果在接种活疫苗相同的时间段内服用抗病毒药物,在理论上,抗病毒药物可能抑制疫苗毒株

的复制进而降低机体对活病毒流感疫苗的应答；因此，最近接种过活病毒疫苗的人一般不得参加试验。另外，新药对灭活疫苗的影响也不一定与以前的药物一致。因此，疫苗接种状况的认真记录和相互作用的适当分析是试验设计、执行和解释的重要部分。

### （三）盲法

由于临床有效性终点的主观性，以及流感自然变化与药物有益或不良作用之间的潜在混淆性，强烈推荐使用双盲试验设计。

### （四）给药方案

动物研究、挑战试验和剂量范围探索试验均可作为关键性临床试验的剂量选择提供依据。在所有这些试验中均可以评估暴露-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，强烈建议申办方在设计 III 期临床试验前进行适当的 II 期临床试验。

对于一些药物，可以考虑多种给药途径。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症患者。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，新型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暴露。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，并采取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更高。

对于重症流感试验，试验组为背景治疗加载试验药物，对照组为背景治疗加载安慰剂，研究者可根据诊疗规范决定具体的背景治疗及持续时间。申办方及研究者应结合目标人群病情严重程度、伦理等综合考虑，决定背景治疗是否包括抗流感病毒药物（如神经氨酸酶抑制剂），并在方案中明确规定。

建议制定明确的延长治疗标准及延长治疗方案，对于已完成原定疗程但存在病毒持续复制证据的，可酌情考虑延长治疗。

注意药物相互作用，对合并用药和既往用药进行登记。对于病情较严重患者的试验，允许挽救治疗，并应在方案中进行明确定义。

## （五）疗效终点

### 1、一般考虑

病毒学指标不可作为主要终点用于流感抗病毒药物的审批。因为在流感试验中，病毒学参数未显示能够可靠地预测临床结局，所以临床试验通常直接评估临床结局。但对于治疗和预防试验，病毒学指标为重要的次要终点，其可以用作试验入选标准或评价内容的一部分。

伴随使用症状缓解药物（如非甾体解热镇痛药）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。

## 2、无并发症的单纯性流感患者治疗性试验

在治疗成人无并发症的单纯性流感的试验中，主要临床终点建议为达到事先定义的症状改善的时间。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至正常活动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计算症状曲线下面积，因为很难对不同症状严重程度的单位进行统一。

## 3、重症流感患者治疗性试验

对于重症流感的临床试验，目前尚无确定的公认的主要终点选择。建议选择临床终点，指标应能评价临床症状、功能恢复或生存情况，具体可有以下选择：

首选临床结局（如全因死亡率）。但全因死亡率在实际操作层面存在一定困难，往往只能在死亡率较高的危重人群中使用。如果不使用死亡率作为主要疗效终点的话，也应将其列为关键的次要疗效终点。

已有重症流感试验采用开始治疗至临床改善（恢复）的时间（time to clinical improvement/recovery, TTCI/TTCR）作为主要疗效终点。临床改善（恢复）应具有明确的临床意义并在方案中进行清晰定义。临床改善（恢复）可使用临床状态等级量表或临床症状体征量表作为评估工具，量表应经过验证；也可在方案中自行定义，但应与监管机构事先进行沟通。量表需包括能够反映呼吸氧合的指标（如室内未吸氧的条件下能够达到 $SpO_2 \geq 92\%$ 并持续维持 24 小时）和/或临床转归的指标等。指标应客观，不建议单独使用主观程度高（如至出院时间）的指标进行评估。

也有重症流感试验采用在预先指定的时间点基于临床状态等级量表评估的临床状态改善情况作为主要疗效终点。评估时间点的确定应有充分依据，应充分考虑药物代谢特征、入选患者的病情严重程度及病程等影响因素，评估时间点过长或过短均可能导致试验结果不能反映药物实际安全有效性特征。

鼓励在临床研发早期就主要疗效终点与审评机构进行充分沟通。

次要终点应全面，应为对疾病临床症状和体征、临床转归和结局、病毒学转归、肺部影像学转归及药物安全性的综合评估。建议考虑以下指标：全因死亡率；治疗至临床应答（基于体温、症状、氧饱和度、呼吸状态、心率和住院状态等指标）

的时间；机械通气发生率/机械通气持续时间/机械通气撤机率或撤机时间；治疗至脱离氧疗的时间；入住重症监护病房的发生率；入住ICU的持续时间；肺部影像学改变；对于休克受试者，休克纠正时间；基于RT-PCR、病毒基因测序判定的病毒转阴时间和/或病毒载量变化；并发症的发生率；不良事件/严重不良事件累计发生率；药物相关安全性风险发生情况等安全性指标（如肝功能变化、肾功能变化、血细胞计数变化等）。

#### 4、预防性试验

预防性试验的主要终点应当是实验室确诊伴或不伴有症状的流感的发生。一般选择RT-PCR和/或血清病毒培养用于鉴定实验室确诊的流感病例。受实验室确诊时间限制，对有或没有流感样症状的所有受试者进行的补充分析可能是有用的次要终点。

对实验室确诊的流感感染的所有受试者（无论是否出现症状均视为“预防失败”）进行分析可能是一个有价值的次要终点。

除主要终点外，在接受药物预防流感的受试者中观察暴露后感染的疾病程度是否轻于未接受药物预防者也具有研究价值。需注意的是，使用试验药物会导致新发病例数相对较少，在大多数预防试验中，该结果可能难以评估。

#### （六）安全性指标及风险控制

除常规安全性监测指标外，需针对药物特点制定相应观察

项目。生物制品需要检测免疫原性。安全性评估（如生命体征、实验室检查、心电图等）应按照与疾病严重程度和试验药物已知的潜在风险相匹配的时间表进行。

申办方应关注可能增加毒性风险的药物-药物相互作用，并提出控制策略。

应制定风险控制措施，根据已识别风险、潜在风险、未知风险以及系统性风险制定相应措施，特别是在应急状态下药物临床研发时，可能存在很多未知风险，包括药物相互作用等。应全面考虑处置措施。

#### （七）试验周期和观察时间点

在治疗试验开始后不久的时间段内以及在预防试验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。预防和治理试验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。试验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。

临床评估包括一系列指标如体温、咳嗽、呼吸频率、氧饱和度和度等，病毒学方面应定期进行 RT-PCR 检测，另外，建议进行肺部影像学检查，明确肺部病变转归。监测时间点应根据病情严重程度、疾病特征、监测项目等确定。

## （八）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，即确诊为甲型或乙型流感病毒感染的受试者。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。申办方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：中心实验室进行病毒培养、RT-PCR 或血清学抗体检测。

申办方在评价抗流感药物治疗效果的试验中，应当在基线时（给药前）、治疗期间（以一定的时间间隔）和治疗后进行病原学检测。病毒清除时间为有价值的次要终点，应关注检测时间和频率。

## （九）统计学考虑

除了临床试验方案之外，申办方还应当提供统计分析计划（SAP）以进行审评。统计学考虑应当在临床试验方案和 SAP 中事先说明。

### 1、治疗性试验

在流感治疗性试验中，若入选标准为流感样症状，则主要疗效分析应当针对实验室确诊的流感人群，但由于临床实践中有可能在诊断证实前作出治疗决定，在此类试验中，应基于 ITT 原则对随机化的所有受试者进行分析。若入选标准为实验室确诊的流感患者（需后续中心实验室结果验证），则应基于 ITT 原则进行分析。

当入选标准设定十分宽泛，需要亚组分层随机和进行亚组分析时，建议按从症状发生以后的时间分组。当在不同的亚组人群中进行试验时，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疗效大小，因而也需要考虑其他可能的分组变量。

由于这些试验多为短期试验，申办方应当避免进行期中分析。此外，对缺失数据的处理应当有明确的规定。

安全性分析应当基于所有接受治疗的受试者。

## 2、预防性试验

在预防性试验中，主要终点应当是实验室确诊的流感的发生。

### • 家庭

在家庭试验中，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且发生实验室确诊的流感伴或不伴有症状的家庭的百分数。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。次要分析还要比较试验药治疗组与安慰剂治疗组发生实验室确诊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检验效能增加。

- 健康成人群体

对于健康成人的群体试验（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试验，筛选、随机化和分析与健康成人社区试验相似。疗养院试验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试验。

在疗养院和其他社区居住者的预防试验中，随机化单位和分析单位是各个试验受试者。

预防试验中的统计检验效能取决于方案定义的终点结果（实验室确诊的感染）的数量和干预的作用强度，而与入选的受试者数量无关。因此，预防试验的样本量应当根据预计的这

些终点结果的数量和保守评估的作用强度而定。由于每年流感的感染率均不可预知地发生变化,所以,在一个流感季节期间,社区群体预防试验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。如果流感感染率很低,即使方案最初没有详细说明,继续试验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。

对于预防试验,主要分析和检验效能计算可以基于比较试验治疗组预防治疗失败情况(实验室确诊的流感)的几率比值比或相对风险。由于试验药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试验中,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、在试验中或已中止了试验。如果在申办方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受试者被认为是缺失数据。在社区和疗养院试验中,缺失数据的受试者被视为没有症状的、

非实验室确诊的流感。对非证实的流感病例，且至少有一位接触病例退出试验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、非实验室确诊的流感。

预防失败是根据实验室确诊（病毒检测）进行定义的，所以，这些检测的性能将对观察到的失败产生作用，从而对试验检验效能和分析产生影响。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试验检验效能具有重要意义。

#### （十）获益-风险

在整个研发过程中，均应当考虑流感干预获益与潜在风险之间的平衡。获益-风险评估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及相互作用等因素的影响。

### 八、特殊公共卫生情况下的技术考虑

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。对于免疫力低下的人群和毒性因子不同于临床试验受试毒株的新毒株，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试验用抗病毒药物的申办方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。

流感在全世界以不同的季节性出现，但引起洲际间暴发流行的病毒毒株常常相似。由于难以预计特定区域内暴发流感的时间和强度，因此建议境外申办方在设计流感药物研发项目时考虑有中国患者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，不排除依据合理的方式，例如种族敏感性分析、中国病毒株的体外研究数据，结合国外数据支持相应药物在国内的获批。当申请者依靠外国数据时，应该提供试验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、试验人群人口学特征、治疗方案以及其它医疗干预的使用情况。应根据通用的药物管理政策评估国外数据与中国药物审评审批的相关性，同时考虑试验执行标准、试验人群人

口学特征、研究中心核查可行性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。

## 九、参考文献

- [1] 《预防和/或治疗流感药物临床研究指导原则》，国家食品药品监督管理局，2012年5月
- [2] 国家卫生和计划生育委员会、国家中医药管理局. 流行性感  
冒诊疗方案（2018年版）. 中国感染控制杂志. 2018,17（2）：  
181-184
- [3] 国家卫生健康委员会. 流行性感  
冒诊疗方案（2018年版修  
订版）. 传染病信息. 2018,31（6）： 500-504
- [4] GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and  
hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infection,  
2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.  
Lancet Respir Med, 2019, 7(1): 69-89
- [5] Huang JB, Li HY, Liu JF, et al. Histopathological findings in a  
critically ill patient with avian influenza A (H7N9). J Thorac Dis.  
2015, 7(12): E672-7
- [6] Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis,  
CDER FDA, April 2011
- [7] Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral  
Drugs for Prophylaxis and Treatment. CDER FDA. October 2017
- [8] COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for  
Treatment or Prevention, CDER FDA, May 2020
- [9] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性

感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识. 中华医学杂志.  
2016, 92 (2): 85-90

附录：

## 重症患者入选和疗效评价量表举例

### 一、7分临床等级量表（Clinical Ordinal Scale）

- 1、不住院，活动无限制
- 2、不住院，活动有限制
- 3、住院，不需要吸氧
- 4、住院，需要吸氧
- 5、住院，不需要机械通气或高流量吸氧装置
- 6、住院，机械通气或 ECMO
- 7、死亡

### 二、英国国家早期预警评分（NEWS/NEWS2）

生理参数	评分						
	3	2	1	0	1	2	3
呼吸速率（每分钟）	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO2 量表 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO2 量表 2 (%)	≤83	84-85	86-87	供应空气情况下 88-92 ≥93	供应氧气情况下 93-94	供应氧气情况下 95-96	供应氧气情况下 ≥97
供应空气还是氧气？		氧气		空气			
收缩压（mmHg）	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
脉率（每分钟）	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
意识水平				警觉			CVPU
体温（℃）	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

注：C 为意识模糊，V 对声音有反应，P 对疼痛有反应，U 无反应。

0 分，至少每 12 小时进行监测。继续常规 NEWS 监测。

1-4 分，至少每 4-6 小时进行监测。护士对患者进行评估，决定是否增加监测频率和/或提高护理级别。

5-6 分，至少每 1 小时进行监测。护士立即通知医生并要求医生对急症患者进行紧急评估，在有监控设备的环境中进行治疗。

7 分及以上，持续监测重要生命体征。护士立即通知医疗团队，具有急救能力的医疗团队对患者进行紧急评估（包括具有较好气道管理能力的医生），考虑将患者转至 2 或 3 级护理机构，如 ICU，在有监控设备的环境中进行治疗。