

抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与 评价技术指导原则（试行）

二〇二一年十二月

目 录

一、前言.....	1
二、抗病毒作用机制研究.....	1
三、体外抗病毒试验.....	2
四、体内药效学试验.....	4
五、其他相关考虑.....	4

抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与评价 技术指导原则（试行）

一、前言

对于病毒感染性疾病，具有直接抗病毒作用的化学药物是重要的治疗手段之一。因此，抗病毒化学药物是治疗新冠病毒肺炎药物研发和评价的重点之一。该类药物在进入临床试验前，应提供非临床药效学研究的支持数据。

基于当前疫情、对新冠病毒感染病理病程的认知和试验资源的可及性等，为指导抗新冠病毒化学药物的研发与评价，特制定本指导原则。

本指导原则适用于拟通过直接抗病毒作用治疗新冠病毒感染的化学药物，并将根据新冠病毒感染的病毒学等研究进展不断完善和适时更新。

抗病毒药物的非临床药效学研究通常包括作用机制、体外抗病毒活性和体内抗病毒活性研究，三者相辅相成，共同提示抗病毒候选药物的有效性。理想的候选药物应作用机制和靶点明确，在体外试验中具有显著的抑制病毒复制的能力，并能在感染动物模型上验证其抗病毒作用。

二、抗病毒作用机制研究

掌握药物的抗病毒作用机制对完善药效学证据链和临床试验设计非常重要。建议提供如下作用机制研究的试验数据或文献资料：

- 药物阻止新冠病毒感染、抑制新冠病毒复制或抑制新冠病毒某些特定致病功能的能力。

- 药物作用的靶点（如病毒复制酶、蛋白酶、受体等）或作用于新冠病毒复制的哪个阶段（如病毒进入细胞、进入细胞核等）。

可提供支持药物作用机制的生物化学、结构学、细胞学、分子生物学等方面的数据。证明药物作用机制的数据包括但不限于受体结合、酶活性、药物与受体结合复合物的X-光晶体结构等。

应比较药物对病毒靶点及细胞或宿主蛋白作用的选择性，当宿主细胞中存在或可能存在与病毒靶点结构类似的蛋白时，该研究信息尤其重要。例如，若药物作用靶点是病毒聚合酶，建议通过比较对宿主细胞DNA聚合酶（如DNA聚合酶 α 、 β 及 γ ）的抑制活性，验证药物对病毒聚合酶的选择性抑制活性。

三、体外抗病毒试验

（一）试验材料要求

1. 病毒：应采用近期流行的毒株或变异株。建议根据新冠病毒变异情况，包括变异株流行情况、传染性、致病性等，参考WHO或我国卫生健康主管部门等权威机构发布的指导意见选择合适的病毒株。

2. 细胞：应选用对SARS-CoV-2敏感的传代细胞株。

3. 受试物：应采用能够代表临床试验样品质量和活性的受试物。

（二）体外抗病毒活性筛选

应在合适的体外试验系统中，获得以下关键数据：

半数细胞毒浓度（ CC_{50} ）：致 50% 细胞死亡所需的药物浓度，用以评价药物对细胞的毒性。

半数有效浓度（ EC_{50} ）：使病毒的复制水平降低 50% 的浓度，用以评价药物的抗病毒活性。

（三）体外筛选及评价指标

最重要的指标是选择指数（ SI ）（或称治疗指数（ TI ）），是指药物的细胞毒性效应浓度与抑制病毒复制效应浓度的比值，以证明药物的体外细胞毒性效应浓度远远大于抗病毒效应浓度，排除测得的体外抗病毒活性是由于宿主细胞死亡所致的可能。

选择指数（ SI ）的计算： $SI = CC_{50} / EC_{50}$

有研发前景的抗病毒药物，应抗病毒活性强、细胞毒性低，具有较大的选择指数。选择指数越大提示进一步筛选和研究的价值越大。

对于难溶/不溶性药物，体外选择指数可能较低，体外抗病毒活性试验的预测价值有限，宜采用感染动物模型进行体内抗病毒活性研究。对于前体药物，可采用活性物质进行体外抗病毒活性研究。

四、体内药效学试验

体内药效学研究对于进一步说明药物的抗病毒作用、指导临床试验设计有重要的价值。目前已有多种SARS-CoV-2感染动物模型用于预防性疫苗的非临床有效性评价。建议采用动物感染模型评价药物的体内抗病毒活性。病毒株、受试物的要求与体外抗病毒试验相同。

体内药效评价指标包括但不限于：一般观察（死亡率、体重变化、临床体征等）；病毒载量；大体检查；组织病理学（主要是肺）；血液学和血液生化指标（必要时）等。其中病毒载量和组织病理学检查是关键指标。必要时测定药物在动物体内的血药浓度和/或感染局部药物浓度，以提示有效性与药物暴露量的关系。

五、其他相关考虑

体外、体内抗病毒试验应设置合适的对照，如空白对照、溶媒对照和阳性药物或其他抗病毒药物对照，验证试验系统的可靠性，预测药物的临床治疗价值。。

在仅有体外抗病毒试验结果的情况下，需要结合其他研究（如蛋白结合率、组织分布、人体药代动力学）的结果预测体内是否能达到有效的抗病毒浓度。

必要时可阶段性地开展耐药性研究，进行耐药病毒株筛选、耐药株基因型分析/表性分析和交叉耐药性研究。

联合用药可参考上述原则进行研究，并提供组方和配比的
选择依据。