

# **流感药物临床研究指导原则**

**Influenza: Developing Drugs for  
Treatment and/or Prophylaxis**

2009 年 2 月 美国 FDA 发布  
2009 年 6 月 药审中心组织翻译  
罗氏制药有限公司翻译  
百华协会审核  
药审中心最终核准

# 目 录

I. 前言 .....	1
II. 背景 .....	1
III. 研发方案 .....	2
A. 总则 .....	2
B. 3 期试验具体的疗效 .....	6
C. 其它 .....	15
参考文献 .....	18

# 流感药物临床研究指导原则

## I. 前言

本指导原则的目的是协助申办者进行 A 型和 B 型流感病毒（包括季节性和流行性各种病毒<sup>①</sup>）所致疾病的治疗和/或预防药物的临床研发，特别是本指导原则还表明了食品药品监督管理局（FDA's）目前对总体研发方案以及临床和非临床研究设计的考虑，以支持流感药物制剂的研发<sup>②</sup>。本指导原则主要在抗病毒产品部门（DAVP）、药物申办者、学术界与大众之间持续展开讨论<sup>③</sup>。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。

用于治疗或预防因新型流感病毒株产生的疾病，或在流感大流行情况下，考虑抗病毒药物发展的申办者，鼓励他们通过研究用新药申请前（IND 前）的咨询项目，在整个药物发展的过程中，经常与 FDA 交流探讨指导原则。根据是否符合指定标准，在研发期间的任何时候均可考虑快速审批资格的建议。

本指导原则不适用于 C 型流感治疗和/或预防药物的研发。并且，本指导原则也不适用于流感疫苗和疫苗佐剂的研发。关于疫苗的查询应联系生物制品审评和研究中心（CBER）。

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。关于这些主题，请查询 ICH 企业指导原则 E9 临床试验的统计原则和 E10 对照组的选择以及临床试验中的有关问题<sup>④</sup>。本指导原则主要针对只在流感研究中出现的特定药物研发和试验设计问题。

FDA 指导原则文件（包括本指导原则）不属于法律强制性义务，而只是说明本机构对本题目的目前看法，只能认为是一种建议，除非已经在特殊药政法规或法令要求中进行了指明。本机构指导原则中所使用的词汇“应该（should）”的意思是建议的或推荐的、不是要求的。

## II. 背景

有效的疫苗为流感控制中的核心要素，而抗病毒药物用于治疗确定的流感疾病、以及在选择性情况下用于疾病暴露后或暴露前的预防。抗病毒药物已被批准用于治疗或预防 A

---

① 流感病毒按类型（A、B 或 C）、亚型（尤其是对 A 型流感：H 和 N 编号，根据 16 种血凝素和 9 种神经氨酸酶突起抗原而定）、类型或亚型中的毒株命名。在每年流行性感冒的发作期间，B 型流感和 A 型流感的 2 种主要亚型（H3N2 和 H1N1）以不同的比例进行传播。同时，由于每种类型或亚型发生的抗原漂变而又产生了新的毒株出现。其它许多 A 型流感亚型均在其它寄生种属（尤其是鸟）中出现，从而可能引起偶然的散发性人类感染。已报告 C 型流感仅为散发性轻度疾病的病因，因而，至今为止还没有针对病毒进行药物或疫苗研发。

② 为了达到本指导原则的目的，除非另作说明，所有涉及到的药物均包括人用药品和治疗性生物制品。

③ 除了查阅指导原则之外，还鼓励申办者与相关审评科室联系，讨论流感药物制剂研发期间出现的细节问题。

④ 我们定期更新了指导原则。为了确保您得到最新版本的指导原则，请查询 CDER 指导原则网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

型流感、A 和 B 型流感、以及流感（未另作详细说明），这建立在传播的流感病毒株所引起疾病的研究基础上。批准用于流感的抗病毒药物分为 2 类，即金刚烷类和神经氨酸酶抑制剂，对其的研究和审批已经具有数十年的历史。

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<sup>①</sup>；但是，季节性流感也是公众关注的卫生问题。季节性与大流行性流感之间的紧密联系使得我们能在药物注册途径讨论中将它们一起考虑。

尽管在一些科学和媒体刊物中，术语“禽流感”、“流感”和“流感大流行”可以交换使用，但是，它们具有显著差异。禽流感指许多亚型和毒株中的任何一种，它可能从禽类传播至人类，引起散发病例和群发病例、并进而可获得能力得以在人与人之间迅速的广泛传播。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，额外的遗传基因改变很可能如同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）。

### III. 研发方案

#### A. 总则

在传播自然发生的流感疾病环境下进行的临床试验，评价流感药物的疗效。但是，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它数据以及可行时所收集到的临床数据，探索药物在不同病毒株或亚型间药物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，以及药物发展的新途径都令人关注。设计的研发途径应能提供信息支持，研发过程中出现公共卫生突发事件时可获得研究性药物。另一个要考虑的重要问题是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。

#### 1. 非临床和早期临床开发

在开始临床试验前，申办者应使用从人类临床感染和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

---

<sup>①</sup> 请见 <http://www.pandemicflu.gov> 中的文件和信息。

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它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它呼吸病毒和细菌。

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
- 鉴定疾病发作的所对应的治疗时间

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详细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流感抗病毒药物研发的整体。从 IND 前互动开始，整个研发过程中，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。

#### a. 2A 期：激发研究

初始活性评估和 1 期人体药代动力学 (PK) 和耐受性研究后，数个申请者进行了激发研究。在激发研究中，对健康志愿者接种确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洗液中病毒清除的定量检测值。

激发研究可以提供有用的暴露 - 应答和安全性信息，并且还能够提供机会证明在流感季节之外的控制条件下药物在人类中的药理学抗病毒活性。从激发研究得到的数据可以为 2B 期和 3 期研究的剂量选择提供信息，并且还能够提供机会探索药物在不同的时间对病毒暴露所发挥的作用。但是，激发研究不得作为疗效试验以达到上市许可的目的，因为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；另外，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，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。

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。激发研究的建议应包括流感激发毒株的安全性检测和生物学新药临床研究申请

(IND) 状态 (CBER 中) 文件。适当协调、并咨询 CBER 的 INDs 审评人员对任何激发毒株的使用是非常重要的；由于伦理学、安全性和防范的原因，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 数据和其它任何相关信息提供激发研究的剂量选择原理。

#### b. 2 期剂量范围探索研究

2 期剂量范围探索研究的设计取决于 3 期研究的人群种类和研究用药物的起始安全性特征。我们特别建议申请者在设计 3 期试验前进行 2 期研究。从 1 期研究或 2A 期研究直接进展到 3 期研究会无法产生可以解释的或有用的 3 期数据，尤其是在不能明确确定剂量选择和方案时。通常使用统计学把握度设计 2 期剂量范围探索研究，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 3 期研究选择剂量的依据。

应指出的是，临床剂量 - 应答研究是一类适当的、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 (21 CFR 314.26)。另外，暴露 - 应答研究和研究内的分析可以为不同剂量、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：

- 帮助将体外抗病毒活性 ( $EC_{50}$ ) 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
- 提供指导原则以使用合理的剂量范围设计临床终点试验
- 在某些情况下，鉴定抗不同流感类型和亚型的药物活性特征
- 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，如鼻充血、发烧、咽喉痛、咳嗽、疼痛、乏力、头痛和恶寒/发汗。典型的流感疾病主要限于呼吸道，并且，它一般不会引起全身性病毒血症；但是，最近有报告称从其它系统器官部位分离出了 A/H5N1 病毒 RNA。因此，暴露 - 应答分析中病毒学参数的选择可能取决于所研究的流感毒株。我们鼓励申办者就他们选择的 PD 参数与 FDA 进行讨论。

研究设计的详细信息请见企业指导原则暴露 - 应答关系 - 研究设计、数据分析、药政注册申请和人群药代动力学以及 ICH 企业指导原则 E4 剂量 - 应答信息以支持药品注册。

## 2. 药物研发人群

尽管流感影响到整个人群，但是，3 期研发计划可以最初针对在其它方面健康个体无并发症的急性流感的治疗或预防。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，这些人群包括老年人、患有呼吸或心脏疾病的患者、免疫功能低下人群，他们无法同其它健康成人那样获得相同的利益或安全性特征。

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，流感药物研发项目可以包括不同的地理位置。包括北半球和南半球范围的研究方案，通过不同流感季节收集数据，可增加药

物研发效率。当申请者依靠外国数据时，他们应该用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美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美国相应情况的对比。

申办者也可以查询企业指导原则对外国临床研究结果的接受标准。

### 3. 有效性

流感治疗的疗效研究针对其它方面健康的急性无并发症的感冒患者的症状改善。但是，其它方面健康的人群大规模研究可能不适合于早期研发中要确定主要有限的安全性问题的某些药物。

一般而言，流感的治疗和预防适应症各不相同并且各适应症均应分别得到 2 项适当的、严格对照的研究支持。但是，根据其它支持性证据<sup>①</sup>，单项具有说服力的研究有时也可能足以支持各适应症。设计参数和研究人群不同的 2 项试验通常比 2 项设计相同的试验或单项大型试验更加有用。例如，1 项成人治疗研究和 1 项儿童治疗研究足以支持成人和儿童中的适应症。另外的特殊人群研究可以用于扩展和进一步定义适应症。根据剂量、疗程和研究人群，从不同的流感有关适应症（如急性无并发症的疾病治疗、需要住院的重度疾病治疗、暴露后预防和季节性预防）研究得到的数据可以在一定程度上支持安全性和疗效信息。

DAVP 已收到了关于大流行性流感或禽流感（与季节性流感相比）或特殊流感亚型适应症的问题。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，而其它毒株仍然有活性。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，无法预测抗病毒药的作用，但是，如果分子靶点仍十分相似，可能有一些作用<sup>②</sup>。临床试验期间传播的毒株的资料是有用的并应收集，而且应与可能的结果联系起来。

如果流感药物研发细节符合下述注册途径要求，那么流感开发计划可以适合联邦法规第 21 章 312 款第 E 节（用于治疗危及生命和重度虚弱性疾病的药物）规定，即快速通道或优先审批。但是，21 CFR part 314，第 H 节<sup>③</sup>中使用替代终点进行加速审评并不适用于流感药物研发，因为，临床试验在短时间内评价临床获益，而且没有替代标记物能够被可靠地确定为可能合理地预测重要的临床结果。例如，病毒负荷或清除的测定还没有严格标准化或表现出与临床结果有关的特征，而且，大多数患者在进行或没有进行治疗的情况下病毒就被清除了。对相关部位的病毒负荷测定以及它们与临床结果的关系进行的探索性分析

---

<sup>①</sup> 企业指导原则提供人用药品和生物制品有效性的临床证据指出了需要的研究属性，以使用单项研究来支持药物或新适应症的批准。

<sup>②</sup> 一些研发建议可能基于预计与特定的分子发生相互作用的毒株，如反义寡核苷酸类、小型干扰 RNAs 和单克隆抗体类。由于已知毒株具有抗原飘逸的倾向，因此，难以保证计划的干预可以只与预计的未来大流行性毒株蛋白或 RNA 的单个特异部位结合。研发通常针对于循环和假定的未来大流行性毒株中的保守组分，而且，需要谨慎使用不同抗体或 RNA 片段的混合物，以将遗漏突变现象减到最少。

<sup>③</sup> 在 21 CFR part 601，第 E 节中综述了关于治疗性生物制品的类似加速审批规定。

可能有助于在以后理解临床样本中的病毒水平与临床结果之间的关系。

在某些情况下，使用含有 2 种或 2 种以上抗病毒药物的复方制剂所提供的利益可能大于各种单方药物。实例包括使用 2 种具有协同或加和抗病毒活性的药物治疗严重的危及生命的流感疾病，或者使用 2 种延迟药物抗药性的产生。但是，联合治疗可以导致毒性增强和不切实际的给药方案，和/或假定的抗病毒协同作用可能达不到具有临床意义的程度。研究设计应该包括关于证明联合治疗的每种组分均能够达到所希望的效果。确定每种组分的作用（一般使用析因设计）非常重要，不论建议的复方制剂是含有 2 种或 2 种以上的抗病毒药物（如共同包装的复方制剂或固定剂量复方制剂）还是药物与治疗性生物制品的复方制剂。关于固定剂量复方制剂的特殊药政考虑，申请者应该查询 21 CFR 300.50。

#### 4. 安全性

在合适人群中进行充分盲态，严格对照的研究来产生可靠、安全性数据库非常重要，因为感染人群广泛多样性，患有并存病可与疾病和治疗相互作用。新流感药物的申请应包括至少 1,500 位患者中得到安全性数据，这些患者使用的剂量及持续时间。如果在研发中确定了早期的安全性信号，则可能需要一个多于 1,500 位患者的安全性数据库。用于影响宿主细胞或宿主应答（而不是直接影响病毒）的药物可能需要对宿主变化的意外后果进行另外的评估。

申请者应该提供临床试验的毒性分级方案。可以使用常用的方案（如 AIDS 临床试验小组、国家癌症研究所或世界卫生组织），同时应该知道与处于较严重疾病风险的人群相比对流感研究中通常入组的健康人群使用相对较低的毒性分级可能不太会被接受，正如在癌症或人免疫缺陷病毒的药物临床试验中所观察到的现象一样。

#### B. 3 期试验具体的疗效

##### 1. 研究设计

###### a. 治疗研究：无并发症的急性流感

当不做治疗的预期严重性风险较小时，在设定的情况和人群中进行安慰剂对照研究是适当的。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，因为接受安慰剂的风险很低，而且，已有治疗的疗效是有限的（时间-症状改善相差 1 天）、可变的，并不能够很好地进行预测以充分支持非劣效性阈值。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进行解释或不足以支持研究用药物的疗效。

除了安慰剂对照的研究之外，流感治疗研究还应考虑下列设计：1) 在其它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。

在将来，有可能根据其相对于安慰剂有足够大的作用来批准抗流感药物，在非劣效性治疗研究中它们可能依次被用作活性对照。

###### b. 治疗研究：住院患者中的严重流感

住院患者中的严重流感患者获得治疗成为一个重要的公共健康的关注点。但是，几乎

没有抗病毒药物研究在该情况下进行，也没有批准的流感药物在严重流感或住院患者中有临床疗效明确显示。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，不可能进行活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，我们理解研究者对于将患有严重流感的住院患者随机分配到安慰剂对照组有顾虑。因此，以下就是替代严重流感的安慰剂对照试验的一种合理的研究设计：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 + 标准护理优于标准护理（如批准用于无并发症流感的药物，非常规性用于治疗严重的住院流感）。

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，申请者应考虑与具有广泛研究点的临床试验网络合作。

### c. 预防研究

预防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；和 2) 有记录暴露于确定的或临床假定的病例的家庭或机构。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），将不可能进行安慰剂对照。

在认为不必要进行预防的人群中，可以考虑进行标准护理、安慰剂对照的试验。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，任何治疗组中疾病结果的绝对数量均可能很少。接种疫苗的状态和传播的病毒毒株的变化也可以产生作用。非劣效性比较的结果数量很少以及得到的置信区间很大，这都可能使新药作用的确定变得困难。例如，如果对两种活性药物进行比较，而且，观察到的流感疾病患者很少或没有，那么，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症状感染的指示病例均接受相同的护理（即所有患者均不使用任何活性药物进行治疗，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，家庭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的相互作用的信息（如因为在指示病例中选择了和清除了耐药病毒而使预防作用降低了）。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，在该研究中，指示病例和家庭接触者均被随机分配至治疗组或安慰剂组。或者，在使用特定药物的情况下，申办方可以根据每个流感传播问题的重要性，考虑进行不同设计的两项或更多独立的研究。

## 2. 研究人群

如上所述，尽管流感影响到整个人群，但 3 期试验可以最初针对在其它方面健康的、且无并发症的急性流感人群中进行。然而，申请者也应该对具有流感并发症高风险的人群进行研究，这些人群包括老年人、他们患有潜在的呼吸或心脏疾病、以及免疫功能低下人群，他们不能获得相同利益或安全性特征的治疗。我们承认对高风险患者研究进行设计是一种挑战；但是，安慰剂对照设计的另一种可能的设计包括剂量 - 应答研究、活性对照的

优效性研究、复方制剂对比单方治疗的研究或单组安全性研究。

为了符合儿科研究公正法的要求以及对儿科年龄群扩展的治疗和/或预防适应症，申办者必需进行具有临床疗效终点和完整的安全性评价的严格控制的研究。PK 和安全性研究将不适用于对儿科年龄群适应症的扩展。我们不能从成人研究外推抗病毒药物在儿童中的疗效，因为：1) 成人中典型存在的事先暴露和免疫性可能影响流感疾病和治疗应答，这不同于儿童；和2) 儿童与成人中的病毒清除方式可能不同。

### 3. 入选标准

对于治疗研究，入选标准应包括社区中记录的流感和临床流感样症状的发生，并获得一般在治疗开始时无法得到的实验室检测证明。

在入选标准中加入快速检测可能导致产生更加可靠的流感阳性人群进行分析；但是，目前的所有检测均具有局限性，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。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。

疫苗接种状况可以作为一个人选标准或分组因素，它可能影响疗效结果。疫苗接种量较高的人群可能通过减少对对照组中疾病的发生率和严重程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的检测。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，最近已接受活病毒疫苗的人一般不得参加研究。所以，药物对应灭活疫苗的作用并非如先前临床表现。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，使得双盲治疗变得非常重要。

### 5. 特殊人群

处于流感并发症高风险的人群包括老年人、年轻人、孕妇和患有基础疾病的人群（如肺病、心脏病和免疫抑制疾病）。在处于严重流感并发症风险的人群中，可能不希望进行安慰剂对照研究，我们建议进行剂量 - 应答研究、或者相对活性对照或标准护理的优效性研究以进行疗效比较。

由于疾病结果、易发生药物不良事件和整体风险 - 获益等因素在高危人群中可能不同于一般人群，因此，申办者应考虑方案来获得特殊人群中的安全性和疗效信息。这些方案应在早期研发过程中进行讨论，并在信息可以指导这些研究时进行修订。从特殊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就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。

## 6. 剂量选择和给药途径

自然发生的流感疾病的动物研究、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，我们特别建议申办者在设计 3 期试验前进行适当的 2 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，新毒株在更大范围的器官系统与病毒复制联系在一起，那么吸入用药将不足以适用。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。

吸入装置释放抗病毒药物的使用服从 FDA 联邦法规 21 章第 3 款，法规提供了操作步骤来确定哪个 FDA 中心对复方药物制剂具有主要管辖权，而该制剂的组分可能要在不同的中心进行审评。一般而言，复方药物制剂由药品审评与研究中心（CDER）进行管理，因为药物显示了该产品的主要作用机制。根据每种组分的特殊属性，药品审评可包括各部门或中心之间的协商与合作。建议复方药物制剂的申请者应当保证提供了有关装置和此复方制剂中药物的足够的信息，包括审评可能需要的任何专利权信息。如果对哪个中心具有主要管辖权有疑问，在最初与 FDA 交流时可以要求给予确定答案。

## 7. 疗效终点

### a. 总则

终点可以包括合并客观测定结果、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；但是，在注册用的无并发症的急性流感研究中，已使用了定义的流感症状持续时间。最近，我们开始对患者报告的结果组分测定方法进行了重新评估<sup>①</sup>。由于在以往研究中流感疾病和药物作用的多变性，大多数临床试验均需要检查多个次要终点以显示作用与主要终点的一致性。主要和次要终点的原理均应当包括在方案申报资料中，并进行前瞻性讨论。

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。并且，还应当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开发。

伴随使用症状缓解药物可能增加终点评价的难度，但是，这很可能是无法避免的。如果方案使给药标准化、并进行测定，那么，合用药物引起的混淆可能会减少。

如果申请者提出了减少并发症的声明，那么，流感并发症的评估就会非常重要。可能

---

<sup>①</sup> 见企业指导原则草案患者报告的结果测定：用于医药产品研发以支持标签声明。在最终定案时，本指导原则将代表 FDA 目前对该主题的想法。对于最新版的指导原则，请查询 CDER 指导原则网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。

的话，应当对客观标准进行前瞻性描绘和论证，而且，在方案中还应当收集诊断与管理的细节信息。

#### b. 无并发症的急性疾病治疗

在无并发症的急性流感治疗的成人研究中，主要终点应当是达到了规定的症状改善水平的时间。主要终点内容包括发热加一组症状（如咳嗽、鼻炎、头痛、身体疼痛、咽喉痛）。次要临床终点应当是恢复正常活动的时间和退烧或主要终点所包括的其它各个症状消退的时间。

申办者应当建议、并提供对标准化的和/或仔细研究过的症状测定工具进行论证。我们不鼓励将不同类型症状的分数加在一起成一个总分数或成为症状曲线下面积，并且，由于使不同症状严重程度的单位统一起来存在着难度，考虑进行这些探索性分析。

主要分析人群应当包括确诊患有流感的所有受试者（意向性治疗（ITT）感染人群），而补充的分析还应当包括所有研究受试者（ITT 人群）。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。

#### c. 重病住院患者

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。在重病住院患者中，没有指定单个最佳终点，并且还应当对进一步讨论提供建议。病毒清除的持续时间为重要的次要终点，其可能有助于 2 期研究进行剂量比较或 3 期研究进行剂量选择。

#### d. 预防

预防研究的主要终点应当是症状性、实验室证实的流感的发生。症状日记加血清学定向培养或核酸扩增试验（NAATs）已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，它也可能反映出非流感疾病，其症状与流感相似，但对抗病毒药物不敏感，并推测其会降低作用强度。

应当对研究进行设计，这样就可以进行适当范围的次要分析，从而对所有数据得出总体结论。对实验室证实为流感感染的所有受试者（对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，无症状感染就可能提供保护避免疾病发生。

我们对于预防症状性流感疾病除了通常的主要目标之外，还对确定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产生了兴趣。因为使用活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。但是，如果在方案设计期间前瞻性包括了症状信息的适当收集，那么，此类疾病严重度的比较就会是有用分析而包括在研究设计中。

#### e. 并发症减少

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专家指导原则。例如，鼻窦炎或支气管炎的许多临床诊断可能为流感临床表现范围自身的一部分，因而可能不符合有关抗菌治疗的医疗准则。我们鼓励申办者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。

### 8. 研究步骤和评估时限

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。典型的自限性病程可能限制了在较晚的时间点观察治疗作用的能力。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。

流感现有的体外诊断检测使用了多种方法（从研究实验室规程到上市的检测试剂盒），检测可在任何地方完成，从几分钟到几天内完成。上市的流感检测试剂盒在设备仪器与放射健康中心（CDRH）进行调整管理，其包括几个速测法，用于在 30 分钟内检测病毒抗原或酶活性<sup>①</sup>。获得诊断样品特殊类型的能力、以及在感染情况下获得阳性结果的能力可能随一些因素而变化，如疾病严重度、年龄、时间、收集技术、新型病毒毒株的特征（如主要的解剖分布和病毒复制的部位）。目前，FDA 准许的流感快速诊断检测可以标记为检测 A 型流感、A 和 B 型流感（没有类型之间的区分）或检测和区分 A 与 B 型流感。对于 H5N1，最近已准许了一种亚型特异的 NAAT。对 A 型（或 A 和 B）流感标记的检测可能在分析检测中检出许多亚型，但是，临床使用经验还限于进行临床试验中的传播病毒的亚型和毒株。

用于临床试验、但未通过 CDRH 审核被 FDA 批准的诊断和监测检测方法被认为是试验性的。药物申办者应当提供有关方法学和执行的充分信息，以评价该检测方法是否适合用于其建议的目的。在临床试验中使用研究用检测方法不会构成 FDA 对检测方法的批准或认可。如果用于临床试验的建议诊断检测方法，FDA 以前没有批准，但因商业销售而最终可能开发了该检测方法，那么，申办者应尽早与 CDRH 和 CDER 进行讨论，以促进共同或协商审评，并在适当时给予意见。

在评价抗流感药物疗效的研究中，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病毒性流感培养（鼻和/或咽喉拭子或鼻洗液）。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

---

<sup>①</sup> CDRH 规定了流感的体外诊断检测，并已发表企业和 FDA 人员指导原则用于检测 A 型流感病毒的体外诊断装置：标签和药政注册途径（<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1594.html>），并确定在开发流感诊断和实验室安全检查时用于检测或检测和区分流感病毒的体外诊断装置的性能特征（<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1638.html>）、使用速测法检测 A 型流感病毒的注意事项（<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/tips/rapidflu.html>），其讨论了使用快速流感检测法在 30 分钟检测流感病毒抗原或病毒酶活性时的注意事项。

在基线时和随访期间（最好是诊断后约 4 周）进行。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。流感抗原的血清转化应答评估为增加 4 或 4 以上的因子，以辅助评价治疗研究中的流感诊断、并作为预防研究中实验室证实的症状性流感的结果定义的一部分。因此，一旦确定感染，评估抗病毒药物是否干预抗体应答（以避免治疗研究中出现混淆的作用）以及评价预防研究中对血清转化的作用程度就非常重要。

亚型和基因型确定可能对探索与干预作用的关系、以及在流感与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（潜在性的研究设计范围），应当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。申办者应查询目前关于病毒学研究和流感有关方面抗性数据递交的指导原则<sup>①</sup>。

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。

在研发的早期应当提供详细的病毒耐药监测方案，方案描述建议的分析、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，有时产生不同的补偿性后果，应谨慎处理耐药病毒的相对适合度问题。

## 9. III期研究的统计学

申办者应当提供包括统计分析计划（SAP）的方案以进行审评，并且在入选受试者前，方案应最终定稿并获得 FDA 同意。

### a. 治疗研究

在无并发症的急性流感疾病的成人治疗研究中，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，即使直到基线后才有定义的基线特征出现。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，随机化和分析单位是各个研究受试者。有十分宽入选窗口使分组变得有意义时，我们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史或治疗作用的强度范围，那么，就值得考虑其它可能的分组变量。

在这些短期试验中，申办者应当避免审查 ITT 感染人群中的受试者。应当有明确的计划来处理缺失数据。

### b. 预防研究

---

<sup>①</sup> 见企业指导原则抗病毒产品研发 - 进行病毒学研究、并向审评部门递交资料及其附件流感抵抗性数据递交的指导原则 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)。

在预防研究中，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、健康成人人群体和医护疗养所人群。

- 家庭

对于具有多个成员、且年龄分类适当的家庭，并事先进行确定和筛选。当在筛选家庭中报告指示病例时，该家庭就应当被随机分配至一个治疗组。有三种可能的设计，如下：

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。次要分析还要比较活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引起了药物共用的担忧，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，但预计这不会产生任何相应的把握度增加

- 健康成人人群体

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、随机化和分析应当与健康成人人群体社区研究相似。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的精神敏感度，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。

在疗养院和其它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测地发生变化，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。如果流感发作率很低，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适当的。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。由于活性预防组的失败倾向于较少，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。无证实的流感病例、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FDA进行任何检查时使用它们（21 CFR 312.62（c））。

## 10. 加速审批（第H节）

联邦法规第21章314款（CFR part 314），第H节中的规定（加速审批基于替代的研究终点，该终点被认为很可能预测对严重或危及生命疾病患者的临床利益）<sup>①</sup>未用于流感抗病毒药物的审批，而且，在大多数情况下它也不可能适用，因为通常的临床试验均包括对无并发症急性疾病的直接临床结果进行直接评估。另外，在流感研究中，病毒学参数也未显示能够可靠地预测临床结果。

## 11. 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，而且，在

---

<sup>①</sup> 相似的考虑适用于治疗性蛋白质类或单克隆抗体类，它们可能被建议按照21 CFR part 601，第E节中类似生物制品的条例进行研发。

本指导原则中的各个副标题中有所涉及。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）和其它抗流感药物供应状况和明显作用等因素的影响。

## C. 其它

### 1. 相关的非临床安全性

一般而言，我们预计流感药物的非临床毒性研究将与其它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 SI A 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

#### a. 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，尽管即使在这种情况下也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活性更加紧密相关。禽流感或新型流感毒株很可能在呼吸系统之外复制，从而迫使抗病毒剂进行全身性暴露。

可以分别由鼻洗剂、唾液（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。镓 - 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或质量百分数的技术。镓 - 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，而且，均未显示可以直接适用于药政注册目的，如标签或审批决定。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活性数据可能有助于药物临床研究的剂量选择。

#### b. 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，鼻洗剂中的病毒滴定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评估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，可以对咽喉和直肠所得病毒样品进行分析，因为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有肠胃炎，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。

#### c. 建立模型

在新药申请中（NDA），应当包括2期和/或3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、动物研究和同类其它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，我们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. 标签

患者使用标签对于流感药物非常重要，因为不熟悉药物的人可能会广泛使用药物。为此，是否需要对患者说明书或 MedGuide 给予此项要求取决于安全性担忧的程度和预计的特殊使用情况。如果为购买药物进行贮存，贮存药物有关的标签问题请见第 III 部分 C. 6. 节贮存的药物制剂。

### 4. 动物条例（第 I 节）

由于人们对使用动物模型进行流感药物研发具有很强的兴趣，因此，本节讨论了动物数据的几种特殊使用情况。

从动物研究得到的数据可以为人类研究设计提供支持信息，或者在某些情况下可以提供作出药政决定的支持信息。结合正在进行的临床试验研发计划，动物数据还可以帮助在研究用新药临床试验（IND）阶段或者从紧急使用授权机构（EUA）获取研究药物。但是，由于人类流感临床试验是可行的、且符合伦理道德，并且是鉴定安全性和疗效特征的最佳方法，因此，对于流感药物的审批，动物条例（21 CFR 314，第 I 节或相应的生物制品条例 21 CFR 601，第 H 节）并不是合适的途径。动物模型对于流感一般不具有特征或具有可靠的预测性。即使以前毒株的临床试验数据对于预测新型毒株结果的价值无法确定，但也不清楚新流行毒株的动物数据是否优于以前毒株的临床数据。另外，动物研究中使用的毒株可能与后来引起大规模人类疾病或大流行疾病的毒株具有实质性的差异。因此，病毒激发性动物的治疗试验不能够替代临床试验。

### 5. 紧急情况的使用

为了准备在流感大流行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办者准备可能适用于大流行性情况的方案，并且可以在紧急情况下迅速定案和实施。提前准备方案以用于紧急情况的理由包括：

- 提前考虑方案可能有助于促进紧急情况的准备情况和数据收集

- 通过指导作出继续或改变治疗干预的临床决定，方案可能有益于紧急情况下的患者。
- 方案可能支持其它正在制定中的方案修订或将来方案的开发
- 方案可能有助于避免资源继续转移至研究性干预的使用，干预随后显示缺乏疗效或有不可以接受的毒性。
- 随着大流行性疾病扩展到整个时期，方案可能增进对其它潜在的重要干预的了解
- 方案可能提醒卫生保健专业人员进行剂量调整和基本的安全性随访，从而可以帮助进行患者的管理和引起对较大的新安全性或耐药性问题的注意，这样就可以改善后来患者的管理。
- 从紧急情况下方案得到的数据有助于支持将来的药政管理行动。

当设计方案时，随着对于新型病毒毒株和相关疾病的认识的增加，申办者应当考虑收集由新型毒株所致疾病的自然史信息，灵活设计以包含广泛传播的轻度或重度疾病，以及加入监测和停止条例以促进研究设计的修改。

生物盾牌工程法 Project BioShield Act（公法 108 – 276）允许 FDA 在紧急情况宣布的有效期内授权在实际或潜在的紧急情况下使用未批准的药物或已批准药物的未批准用途。对于特殊的药物，如果得到的全部科学证据表明药物对诊断、预防或治疗严重或危及生命的疾病或病况有效，则可能发布药物紧急使用授权 EUA<sup>①</sup>。我们期望按 EUA 考虑使用的药物的数据可能远远多于所需要的数据，以支持按早期 IND 方案对受试者给药，这样就可以进行适当的风险 – 获益评价以决定 EUA 是否合理。

如果药物可以用作紧急使用，那么，对具有支持信息的方案进行提前递交和审批有助于进行授权评价。尽管在评估有关紧急状态的最初信息后，方案修改可能得到批准，根据需要提前准备基本方案将会促进专家的讨论和审评、有助于在保留研究的完整性的同时对各种情况的灵活处理，以及机构审评委员会初步讨论和知情同意书的审批程序。

在大多数情况下，对按 EUA 使用药物的途径应当包括针对于流感药物研发的非临床和临床研究。从动物模型研究或人类激发研究得到的数据、以及联合其它各研发阶段的人类临床试验数据均有助于对 EUA 申请的评价。如果潜在的 EUA 申请者认为其 EUA 考虑因素是合理的，那么就鼓励该潜在申请者尽可能早地联系 FDA，并提供数据以支持这样的考虑。

尽管 INDs 和 EUAs 可能针对新抗病毒药物或目前药物的新用途，但是，需要的新信息数量可能不同，这取决于药物以前的经验和一些因素，如预计应用的人群（如没有其它治疗选择的重病患者的治疗对比不进行治疗也可能具有良好结果的低风险患者的预防）。

## 6. 贮备的药物制剂

可以考虑将具有充分安全性和疗效数据进行广泛研究使用的批准药物或研究用药物由合适的机构来进行贮备。我们不会对贮备用药物的选择和购买作出决定，但是，我们将对申请者关于贮备药品的特定生产过程、标签制定和包装的方案进行审评。在最初研究期间收集到的数据可以用于创建简单说明书，以在潜在性流感大流行期间使用。根据预计的分

---

<sup>①</sup> 见指导原则医用产品的紧急情况使用 (<http://www.fda.gov/oc/guidance/emergencyuse.html>)。

布模式以及是否可能提供另外的说明（如在流感大流行期间卫生保健专业人员可能无法提供适当的查询服务），需要对药品容器标签上说明的清楚度进行评估。加上有记录保存目的信息的可撕离标签对一些贮备状况是有帮助的。希望提出贮存有关包装或说明的申办者应当提供一些来自潜在性购买用户关注问题的信息，因为这些信息会影响到他们的包装或标签方案。应当提供文件以显示所递交的建议是如何阐述某些潜在购买者所要求的优先权、以及购买者和申办者如何计划处理有关建议的包装或说明书的任何缺陷。有关药物贮存的其它包装问题，请见第Ⅲ. C. 7. 节，CMC 考虑。

## 7. CMC

尽管我们预计流感药物的化学、生产和控制（CMC）数据将与其它具有相似用途和管理的药物 CMC 数据具有可比性<sup>①</sup>，但是，在急迫需要的情况下可以进行修正（如减少或修改预计的稳定性数据）。对于用于贮存的药物，可能会产生特殊的 CMC 考虑因素。例如，由于在流感大流行期间可能会需要将贮存药物迅速分发，但是这种分发可能达不到理想的状况，因此，将此类药物进行便于分发的包装可能会有益处。此类包装可以将药物包装在使用单位小瓶中、而不是装在需要药剂师分发适当数量的片剂或胶囊的散装包装中。与之相似的，对于非口服的贮备药物可以将其包装在一个小试剂盒中，里面含有所有相关的随身物品，如稀释剂、注射器、针头和释药装置，从而有助于在远程或紧急情况下快速释放药物。在大流行期间，将分散储存的物品组装在这种小试剂盒中的工作可能是不可行的。需要考虑的另一个因素是包装贴纸的使用，如果贮备药物的有效期延长了，就可以用包装贴纸重新进行贴标签（如使用瓶装来代替硬质泡沫塑料衬垫包装）。

如果开发了特殊的包装形式，就应当对其给予清楚的介绍，并对形式的选择进行科学论证。稳定性研究应当充分阐述药物可能贮存的所有气候带的情况。并且，还应当进行温度循环研究和湿度变化验证研究以支持药物贮存过程中经常遇见的温度超出和湿度变化等情况。

## 参考文献<sup>②</sup>

译略。

---

<sup>①</sup> 关于药物研发 CMC 的一般指导原则，可见 CDER 指导原则网页 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>。我们强烈建议对药物研发使用质量源于设计的方法和 ICH 企业指导原则 Q8（R1）药物研发和 Q10 药物质量系统和 ICH 企业指导原则 Q9 质量风险管理草案中描述的原则。

<sup>②</sup> 除非另作说明，这些指导原则均见 CDER 指导原则网页 <http://www.fda.gov/cder/guidances/index.htm>。