

# 呼吸道合胞病毒感染药物临床试验 技术指导原则

2022 年 XX 月

## 目 录

一、 概述 .....	1
-------------	---

二、 整体研发策略 .....	2
(一) 目标人群 .....	2
(二) 疗效考虑 .....	3
(三) 安全性考虑 .....	3
(四) 研究过程中的剂量选择 .....	4
三、 临床药理学研究 (早期临床试验) .....	5
四、 探索性研究 (II 期临床试验) .....	6
(一) II 期临床试验设计 .....	6
(二) 进入 III 期临床所需的数据 .....	11
五、 确证性临床研究 (III 期临床试验) .....	11
(一) 研究设计 .....	11
(二) 研究人群 .....	13
(三) 入选标准 .....	14
(四) 随机、分层和盲法 .....	15
(五) 阳性对照 .....	15
(六) 疗效终点 .....	16
(七) 研究程序和评估时间 .....	19
(八) 统计学考虑 .....	20
六、 其他特殊考虑 .....	21

（一） PK/PD 考虑 .....	21
（二） 临床病毒学注意事项 .....	23
七、 参考文献 .....	24
附录: .....	26

# 呼吸道合胞病毒感染药物临床试验

## 技术指导原则

### 一、概述

呼吸道合胞病毒 (Respiratory syncytical virus ,RSV) 可以引起儿童、青少年及老人的呼吸道感染，尤其对于儿童患者，可能出现重症感染，以及呼吸系统后遗症等严重影响。RSV是世界范围内引起5岁以下儿童急性下呼吸道感染 (Acute lower respiratory tract infections,ALRTI) 最常见的病毒病原，是造成婴幼儿病毒性呼吸道感染住院的首要因素，有数据显示，RSV感染ALRTI占有ALRTI的28%，其中RSV住院死亡患儿占ALRTI导致死亡病例的13%-22%。

RSV感染呈全球广泛流行，流行受地理位置、温度和湿度等因素影响。我国北方地区RSV流行季开始于10月中旬至次年5月中旬，南方地区冬春季好发，与温度密切相关。RSV只有一个血清型，分为A、B 2个亚型，我国北方呈交替流行趋势。

目前，尚无RSV疫苗及确证有效的抗病毒药物用于RSV的治疗，国外有人源化特异性抗体可用于RSV预防，对RSV防治的手段有限。

1 本指导原则的目的是协助申办者开发用于治疗 and 预防呼  
2 吸道合胞病毒（RSV）感染引起的疾病的药物，体现了目前  
3 监管机构关于整体研发计划和临床试验设计的思考，以支持  
4 治疗和预防由 RSV 感染引起的疾病适应症的药物和生物制  
5 品的开发。

6 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不  
7 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，相关内容  
8 将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物  
9 临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调  
10 会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

## 11 二、 整体研发策略

### 12 （一） 目标人群

13 呼吸道合胞病毒感染治疗和预防药物的临床开发计划  
14 应首先关注有严重疾病风险的患者群体。根据RSV疾病的流  
15 行病学，高风险人群主要为婴儿和 24 个月以下的儿童。在  
16 6 个月以下的婴儿、1 岁以下的早产儿、24 个月以下且患  
17 有紫绀型先天性心脏病（CHD）或早产儿慢性肺病（CLD）的  
18 婴幼儿中严重 RSV LRTI 的风险最高。

19 除了儿科人群，RSV LRTI 在老年患者中也很严重，因  
20 此也可在该人群中进行RSV 药物（用于治疗 and 预防）的评估。

1 RSV 临床试验可考虑的其他高危人群还包括免疫功能低下  
2 的患者（例如，造血干细胞或肺移植受者）和患有慢性肺病  
3 （如囊性纤维化）的患者。

#### 4 （二）疗效考虑

5 不同的适应症、不同的人群应分别进行充分且对照良好  
6 的试验以支持其疗效。例如，一项成人治疗试验和一项儿童  
7 治疗试验可分别用以支持成人和儿童的治疗适应症；一项预  
8 防试验和一项治疗试验分别用以支持特定人群中这两种适  
9 应症的初始上市申请。

#### 10 （三）安全性考虑

11 药物上市前应有充分的人群暴露数据。在开始儿科研究  
12 之前，临床试验中至少应有 100 名成人暴露于药物，且暴  
13 露量应与预期拟定的儿科给药方案相近或更高)。而根据非  
14 临床药理学和毒理学结果，以及在成人中观察到的药物的初  
15 步药代动力学和安全性概况评估，在开始儿科研究之前可能  
16 需要更多的成人数据。儿科患者的初步评估旨在表征药代动  
17 力学并提供初步的安全性数据。如果在初始研究中未发现安  
18 全性或耐受性问题，则申办者可以扩大评估范围。

19 因为被感染的人群情况复杂，存在一系列可能与疾病和  
20 治疗产生相互影响的合并症，因此来自在拟定人群开展的充

1 分盲法、良好对照的临床试验的安全数据非常重要。新药申  
2 请所需的安全性数据多少取决于药物的获益风险情况、拟定  
3 适应症以及来自非临床毒理学研究的证据的综合评估。对于  
4 治疗和预防试验，安全性人群应包括在计划治疗期间暴露于  
5 拟定或更高水平的药物剂量的患者。对于严重 RSV 疾病的  
6 治疗（例如，儿科患者的细支气管炎，成人的 RSV 肺炎），  
7 推荐 300 至 5300 名患者；而对于预防适应症或治疗轻度  
8 至中度 RSV 疾病，建议至少在1,500名患者中开展充分的安全  
9 性评估。

10 治疗用生物制品的早期临床试验还应评估免疫原性对  
11 药代动力学、安全性和有效性的潜在影响。

12 申办方应提供充分的理由，支持评估RSV 预防药物用于  
13 特定人群。如果研究药物的获益风险评估显示有利，那么后  
14 续进一步评估该药物对低风险患者预防RSV可能是合适的。

#### 15 (四) 研究过程中的剂量选择

16 在药物研发过程中，应考虑人群特点、给药途径特点以  
17 及药物的ADME特点等，结合非临床研究数据，在早期研究中  
18 进行充分的药代和成人、儿科剂量探索，应基于儿科II期研  
19 究中建立的暴露-反应关系选择儿科III期临床试验剂量。基  
20 于患者因素（例如体重）的不同给药策略可能适合实现药物

1 目标暴露量，在III期阶段应考虑这些因素并进行前瞻性剂  
2 量调整。在III期试验中进行证实并进一步评估所选剂量的  
3 安全性和有效性。

4 对于某些药物，可以考虑不止一种给药途径；然而，不  
5 同的给药途径可能会出现剂量不同、以及不同的安全性和有  
6 效性情况。例如，对于中度 RSV 疾病，可能需要口服形式  
7 给药，而对于可能无法服用口服制剂的重症患者，可能更适  
8 用静脉内制剂。对于吸入途径药物，通过临床试验确定适  
9 当的初始剂量具有一定挑战。申办方应采用适当的预防措施  
10 和安全监测，来评估通过吸入途径给药的药物的安全性。  
11 因为对于患有肺部疾病的个体，吸入药物引起的不良反应的  
12 风险可能较高，该药物应首先在没有肺部疾病的成年人中进  
13 行，然后在既往患肺部疾病的成人中开展。

### 14 三、 临床药理学研究（早期临床试验）

15 早期临床试验的主要目标应该是确定药代动力学、安全  
16 性和抗病毒活性，并为后续临床试验的研究设计和剂量选择  
17 提供足够的依据。

18 应进行 I 期临床试验以评估研究药物的安全性、耐受性  
19 和药代动力学。通常建议在健康成人受试者中进行单次和/  
20 或多次递增剂量试验，以评估首次人体试验的安全性和药代



1 动力学。对于单克隆抗体类预防药物还可获得 RSV 特异性抗  
2 体衰减的水平（即预先存在的自然获得的中和抗体总量以及  
3 外源性中和抗体）。结合非临床病毒学数据，进而支持 II 期  
4 临床试验的剂量选择。

5 临床药理学对于确定每个患者群体的最佳药物剂量和  
6 时间至关重要。应结合非临床和临床数据进行药物血浆（肺  
7 部）PK / PD 分析；对于吸入给药产品，因为有独特的 ADME  
8 特征应予特殊考虑；测定支气管洗液或支气管肺泡灌洗液的  
9 药物浓度如存在困难，可测定其他部位药物浓度，包括血液  
10 和鼻洗液等。小分子药物和单克隆抗体应进行不同的药理学  
11 评估。建模和模拟方法可能有效地优化抗病毒治疗，PK / PD  
12 模型可用于选择最佳持续时间和剂量，并防止出现耐药性；  
13 基于生理学的 PK 建模方法可用于研究局部（肺）PK 和 PD。

#### 14 四、探索性研究（II 期临床试验）

##### 15 （一）II 期临床试验设计

16 探索性研究的主要目的是描述成人和儿童的安全性特  
17 征和概念验证，以及确定研究药物在药代动力学、安全性和  
18 抗病毒活性方面的最佳剂量和治疗持续时间，以及开始治疗  
19 的时间对疗效的影响。以下是成人和儿童 II 期临床试验的  
20 研究设计：

## 1. 成人 II 期 RSV 治疗性临床试验

目前尚不清楚在成人中测定药物抗病毒（抗 RSV）活性是否可以预测婴幼儿 RSV LRTI 的治疗效果。然而，在有症状的 RSV 感染的成人中获得概念验证的证据一定程度上可以支持婴儿和幼儿潜在临床受益。因此，建议在早期临床试验中评估药物在成人的抗病毒活性（使用病毒学指标）和临床体征和症状。概念验证临床试验可用的试验设计包括：

1.1 人体激发试验 在健康成人中实验性地感染可接受/可获得的 RSV 攻击毒株，进行随机、双盲、安慰剂对照的治疗试验。实验性接种的受试者在接受研究药物之前应该已经确定感染。可以探索多个终点，例如 RSV 病毒载量的变化、RSV 特异性体征和症状评估评分以及呼吸道粘液重量。研究结果可能显示剂量、血浆暴露、对临床体征和症状的影响，以及病毒载量的减少，有助于选择方案进行进一步试验。此类试验也可用于评估 DAA 的联合用药与单药比较，以支持联合用药开发。

1.2 对具有 RSV 急性感染症状的免疫功能低下和/或老年人的随机、双盲、比对治疗试验 患者在接受研究药物之前应该已经确定感染。在 II 期试验中可以探索多个终点，例如 RSV 病毒载量的变化、临床症状评分的变化、住院时间以及疾病进展或消退的其他指标。应根据现行药物批准情

1 况设计对照，可以选择利巴韦林进行优效设计，或选择标准  
2 治疗进行加载设计的安慰剂对照优效设计。

3 这些试验设计各有利弊。尽管激发试验可能更容易进行，  
4 但因疾病较轻微且通常局限于上呼吸道，因此证明临床获益  
5 较为困难。因此，这些试验可能仅对证明抗毒活性有用。自  
6 然感染患者的随机对照试验在理论上比激发试验更复杂；前  
7 者更有可能纳入患有临床显著症状和下呼吸道疾病的患者，  
8 因此更有可能显示临床获益。最终，来自两种类型试验的数  
9 据可以一起用于支持成人和儿科适应症的进一步开发。

## 10 2. 成人 II 期 RSV 预防试验

11 从历史上看，RSV 疾病预防药物的开发集中在被动免疫  
12 预防，定义为通过施用抗体来预防疾病。RSV 疾病免疫预防  
13 的科学基础是基于对婴儿 RSV 感染的观察性研究，该研究  
14 揭示了循环母体抗 RSV 抗体水平与疾病严重程度降低之间的  
15 相关性。开发用于 RSV 预防的新药可能需要在儿科研究之前  
16 在成人中进行概念验证试验。

17 2.1 人体激发试验 以健康成年人为受试者，采用随机、  
18 双盲、安慰剂对照的设计，这些成年人先行使用了研究药物，  
19 然后接种可接受的 RSV 攻击毒株。主要终点可使用预防有症  
20 状的实验室确诊的 RSV 感染。

1           2.2 在有明确 RSV 疾病流行的中心、机构或地区，对老  
2 年人和/或免疫功能低下的成年人进行 RSV 预防的随机、双  
3 盲、比较试验 可选择实验室确认的、有症状的 RSV 感染的  
4 发生率作为主要终点，申办方应与机构就终点进行讨论。

5           2.3 对患有急性 RSV 感染症状的免疫功能低下和/或老  
6 年人进行的随机、双盲、安慰剂对照、比较治疗试验 试验  
7 可以提供概念证明的证据，支持 RSV 预防的潜在用途。患者  
8 在接受研究药物之前应该已经确定感染。在 II 期试验中可以  
9 探索多个终点，例如 RSV 病毒载量的变化、RSV 特异性  
10 体征和症状评估评分的变化、住院时间以及疾病进展或消退  
11 的其他指标。

12           目前境外已有单克隆抗体上市可用于被动免疫。虽然标  
13 准的人源化单克隆抗体可能每隔 3 至 4 周注射一次，目前正  
14 在研究具有长血清半衰期的改良单克隆抗体，以减少给药频  
15 次。中和抗体活性峰值和活性衰减曲线应在目标人群的试验  
16 中进行描述，以支持剂量选择。

### 17           3. 治疗和预防的 II 期儿科研究

18           目前学界认为，RSV 疾病的病理生理学在成人和儿童患  
19 者之间存在显著差异。婴儿和大龄儿童或成人呼吸道之间的  
20 主要生理和解剖学差异之一是婴儿的气道较小，似乎更容易

1 受到 RSV 感染引起的炎症的影响。因此，将成人的疗效数  
2 据外推至儿科患者是不可行的。申办方应开展充分的临床研  
3 究，评估抗病毒药物治疗儿科患者 RSV 感染的疗效和安全  
4 性。

5 在开始儿科研究之前，应在成人临床试验和幼年动物毒  
6 理学研究中证明安全性，以及成人有效性数据充分支持儿童  
7 人群的潜在获益。要考虑的试验类型可能因治疗和预防适应  
8 症而异。在开展儿科研究前，应就已获得的动物及成人研究  
9 数据及时与监管机构沟通。

10 在成人概念验证和安全性得到证明后，可以纳入儿科患  
11 者。通常初始的儿科研究例数应该很小，但在其证明安全性  
12 后可以逐步扩大。儿科研究设计应类似于成人试验设计（即  
13 随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索试验），但因为自然病  
14 程、临床表现可能不同（例如，喘息症状在儿童中很突出，  
15 但在成人中不明显），儿科人群选择的终点不同。

16 为了支持 III 期临床试验剂量选择，应在 II 期阶段开  
17 展充分的剂量探索试验。儿科的初始剂量选择应基于 PK/ PD  
18 数据（如果有）、成人 I 期和 II 期试验的安全性数据、细胞  
19 培养和动物模型的抗病毒活性数据以及来自非临床幼年动  
20 物毒理学研究的安全性数据。PD 数据可以包括 RSV 病毒载  
21 量的变化以及体征或症状的改善。可能需要额外的临床药理

1 学评估来支持特定人群的适当剂量调整，包括肝或肾功能不  
2 全的患者或同时服用其他药物的患者。

### 3 (二) 进入 III 期临床所需的数据

4 在开展 III 期试验前与监管机构进行沟通时，应提供  
5 来自 II 期试验的全部数据，包括所有药代动力学、安全性、  
6 概念验证、抗病毒活性和剂量探索数据。药物开发计划中正  
7 在研究的所有方案都应支持选择合适的药物治疗方案和患  
8 者人群进行 III 期试验。

## 9 五、确证性临床研究（III 期临床试验）

### 10 (一) 研究设计

#### 11 1. RSV LRTI 的治疗临床试验

12 在缺乏适当的婴儿和儿童 LRTI 抗病毒标准治疗情况下，  
13 可在婴儿中开展随机、双盲、安慰剂对照试验用于证明研究  
14 药物的疗效。在这种情况下，可以将研究药物添加到当前  
15 的最佳背景治疗中，与最佳背景治疗加安慰剂进行比对。根  
16 据 II 期临床试验的结果，在 III 期可能需要额外的剂量探  
17 索以优化给药方案。拟定临床试验的设计还应取决于药物配  
18 方和给药途径。

19 而当批准了安全有效的抗 RSV 药物用于治疗 RSV LRTI

1 后，安慰剂对照试验可能不再适用（例如，评估严重或危及  
2 生命感染的试验），试验设计应包括使用优效性或非劣效性  
3 的阳性对照组。如果提出非劣效性设计，应提供科学的非劣  
4 效界值计算方法。

## 5 2. 严重 RSV LRTI 的预防试验

6 一些重要因素会影响 RSV 预防试验的设计，包括药物  
7 类型（例如单克隆抗体、小分子）、其 PK 和 PD 特性、治  
8 疗靶点以及药物本身或药物类别的安全性信息。

9 需根据研究人群决定选用阳性对照还是安慰剂对照，以  
10 及试验设计类型。对于已有 RSV 预防标准治疗的人群，可  
11 将研究药物与批准的预防药物进行比较，采用阳性对照、随  
12 机、双盲临床试验。此类试验可以评估研究药物相对阳性对  
13 照药的优效性。如果确定了非劣效界值并且有充分的理由，  
14 也可以考虑进行非劣效性设计。对于未批准 RSV 预防或当前  
15 没有标准治疗的人群，安慰剂对照的优效性试验也可能适用。

16 在 RSV 具有季节性的地区进行试验，应适当安排招募期，  
17 以便受试者接受第一剂单克隆抗体的时间不超过 RSV 流行月  
18 份前的规定周数。随后在整个 RSV 季节给予的剂量取决于 RSV  
19 中和活性的血清半衰期。在非季节性地区，建议连续给药，  
20 并持续收集病例直至足够进行主要分析。

## 1           (二) 研究人群

2           对于治疗适应症，申办方应证明在初始儿科研究中评估  
3           的儿科患者群体的合理性。 申办方应考虑多种因素，包括  
4           在特定人群中证明临床获益的可能性以及药物的安全性问  
5           题，该药物最初可能重点用于患有严重疾病或有严重 LRTI  
6           疾病风险的患者。

7           对于儿科患者的 RSV 预防适应症，应在那些具有发展  
8           为中度至重度 RSV LRTI 风险的患者（即婴儿和 24 个月以  
9           下的儿童）中进行初步的关键研究。 对于预防性试验，纳  
10          入严重 RSV 疾病风险的患者群体，例如出生后第一年的早  
11          产儿或出生后头两年患有 CHD 或 CLD 的婴儿，可能有助于  
12          更好地确定药物有效性。

13          尽管大多数严重的 RSV 感染发生在婴儿身上，但其他人  
14          群也有患严重 RSV 疾病的风险。任何年龄的 HSCT 患者都  
15          可能患有严重的危及生命的 RSV 疾病，因此对 RSV 药物有  
16          很大的需求。根据干细胞移植的状态，HSCT 患者可能会受  
17          益于局限于上呼吸道的 RSV 感染的治疗，以减少向下呼吸道  
18          的进展。RSV 疾病的严重程度可能取决于免疫抑制的程度，  
19          由于移植的性质和对高度免疫抑制的需要，一些患者的风险  
20          较高。其他面临严重 RSV 疾病风险的人群包括囊性纤维化  
21          患者和老年人，尤其是长期居住在护理机构的老年人。研究



1 中可单独考虑相关设计。

### 2 (三) 入选标准

3 对于治疗试验，应根据符合 RSV LRTI 的症状表现入组  
4 患者。LRTI 的体征和症状定义应在临床方案的入选标准中详  
5 细说明。可以在受试者筛选时使用诊断测定，例如快速抗原  
6 测试，以选择登记最有可能被感染的个体，从而增加患者群  
7 体。然而，由于某些诊断分析（例如，快速抗原检测）可  
8 能因敏感性有限而将一些 RSV 感染患者漏筛，从而增加了筛  
9 查的患者数量并在招募中引入偏差（即，试验人群可能反映  
10 那些感染了筛选试验敏感的病毒株的患者，而不是代表具有  
11 临床显著感染的患者）。RSV 感染都应由中心实验室使用灵  
12 敏的检测方法（例如实时逆转录聚合酶链反应（RT PCR））  
13 进行确认。

14 由于 RSV 可能常见 与其他呼吸道病毒合并感染，并且  
15 由于病毒合并感染对症状缓解的影响尚不清楚，因此应记录  
16 合并感染并进行敏感性分析以评估合并和未合并病毒感染  
17 患者的治疗效果。如拟开发的 RSV 抗病毒药物具有广谱抗病  
18 毒活性（包括，例如，抗其他副粘病毒，如偏肺病毒），敏  
19 感性分析非常重要，可以考虑根据是否存在其他呼吸道病毒  
20 合并感染进行分层。通常，RSV LRTI 与伴随的或继发的细  
21 菌性呼吸道感染无关，因此建议排除需要抗菌药物治疗的潜

1 在伴随细菌性呼吸道感染的患者。

2 对于婴幼儿的预防试验，所有患者都应具有至少一个严  
3 重 RSV 感染的危险因素，例如早产、RSV 季节开始时的年  
4 龄较小或合并症。对免疫球蛋白制剂有过敏史的患者应排除  
5 在免疫预防试验之外。在同一 RSV 季节接受另一种 RSV 预  
6 防药物的患者也应排除在外。

#### 7 (四) 随机、分层和盲法

8 预防和治疗适应症的临床试验应采用随机、双盲和对照  
9 设计。鉴于终点的主观性和 RSV 疾病过程中的潜在变异性，  
10 治疗组分配时的双盲对于减少偏倚很重要。在盲法不可行的  
11 情况下（例如，在可注射研究制剂的儿科研究中使用可注射  
12 安慰剂对照），应采取额外措施以尽量减少偏倚并确保随机  
13 化的完整性。

14 要考虑的分层因素包括中度至重度 RSV LRTI 的已知风  
15 险因素，例如胎龄和实际年龄、合并症（例如 CHD 或 CLD）  
16 和地理区域。对于治疗适应症，要考虑的分层因素包括在  
17 同一 RSV 季节使用单克隆抗体（如有上市）进行预防、RSV 疾  
18 病的严重程度以及与其他呼吸道病毒的合并感染。

#### 19 (五) 阳性对照

1 对于不合适安慰剂对照的治疗试验，阳性对照药物应当  
2 选择已批准用于该适应症或公认的标准治疗（例如，利巴韦  
3 林用于治疗 RSV LRTI）。以利巴韦林作为阳性对照时建议进  
4 行优效性设计。采用其他已上市药物作为对照时，如果考虑  
5 非劣效试验设计，则应提出科学的非劣效性界值并证明其合  
6 理性，同时需要与监管机构讨论。

7 预防 RSV 的儿科患者的试验中，目前可以使用安慰剂对  
8 照，在有预防药物获准上市后应使用阳性对照。阳性对照试  
9 验可以设计为优效或非劣效试验。采用非劣效设计时申办方  
10 应与监管机构讨论建立适当的非劣效界值。例如以帕利珠单  
11 抗为阳性对照，预防住院被用作支持帕利珠单抗批准的主要  
12 终点，根据帕利珠单抗和安慰剂治疗在住院终点的疗效差异，  
13 可以用于确定在相近人群的预防性研究的非劣效界值。

#### 14 (六) 疗效终点

15 目前尚未确定 RSV 治疗或预防临床试验的疗效终点，  
16 申办方应与监管机构沟通并确定治疗和预防不同严重程度  
17 的 RSV 疾病的可靠和稳健的终点。对于 RSV 疾病的治疗，  
18 尚未确定合理预测临床反应的替代标志物。RSV 病毒载量的  
19 变化可能为剂量范围的 II 期 PK/PD 分析提供信息，但目前  
20 III 期临床试验应以临床结局作为主要终点。

1 强烈建议在 II 期试验中探索多个次要终点，包括临床  
2 和病毒学终点，以显示与主要终点的疗效一致性，并为关键  
3 III 期试验的终点选择提供支持。提交方案应包括所选择主  
4 要和次要终点的理由并进行论证。

## 5 1. 治疗

6 主要疗效终点应评估 RSV 疾病临床体征和症状的改善。  
7 RSV 疾病的持续时间通常很短（大多数儿童不到 2 周），因  
8 此需要临床试验在合理的时间范围内评估主要临床终点，而  
9 不是使用替代指标。

10 治疗 RSV LRTI 的主要终点可以是达到具有明显临床意  
11 义改善的时间。另一个选择可以是在预先指定的时间点使用  
12 多维量表评估体征和症状改善/缓解的程度。应开发测量体  
13 征和症状的标准化工具，支持稳健并重复测量 RSV 疾病的  
14 体征和症状。相关考虑因素应包括呼吸急促、缺氧和胸壁回  
15 缩等体征，以及咳嗽、喘息、嗜睡和喂养不良等症状。一  
16 些如发热、呼吸急促和使用辅助呼吸肌的体征，可能会更快  
17 消退，而其他症状，如喘息和咳嗽，可能会持续存在，应单  
18 独作为共同主要或次要终点评估。申办方应为拟定的终点和  
19 用于体征和症状评估的量表提供充分的依据。

20 可以考虑使用患者报告结局（PRO）工具来评估能可靠

1 地自我报告的成人和儿童的症状。对于无法自我报告的患者  
2 群体(例如婴儿、幼儿、认知障碍),观察者报告结局 (ObsRO)  
3 工具可能用于评估可观察到的 RSV 相关体征、事件和行为。  
4 由于目前尚无经验证的 RSV 疾病体征和症状评分系统,申  
5 办方应提议并提供标准化或经过充分研究的体征和症状测  
6 量工具的理由,并咨询监管机构以开发定义明确且可靠的工  
7 具。

8 主要终点的选定申请人应与监管机构进行充分沟通,可  
9 以使用复合终点或共同终点。未包含在主要终点中的临床相  
10 关指标应作为次要终点和探索性终点,包括:病毒学评估、  
11 预防住院、预防疾病进展、预防重症监护病房入院、氧疗支  
12 持的持续时间、住院持续时间、需要无创正压通气或机械通  
13 气、症状持续时间(如喘息和咳嗽)等。

14 鉴于患有 RSV 疾病的患者可能因各种原因住院和继续  
15 住院(例如,呼吸系统受损、无法口服水或营养),对诸如  
16 预防住院或住院时间等终点的解释可能并不容易。

## 17 2. 预防

18 在儿科研究中,预防试验的主要终点应该是实验室确认  
19 的 RSV LRTI 的发生。过去,预防 RSV 相关住院事件被用于  
20 儿科患者的 RSV 免疫预防药物批准;然而,由于 RSV 门诊

1 管理得到改善，预防 RSV 相关住院事件作为主要终点的效力  
2 已经降低。

3 人们对使用 RSV 预防药物来预防儿童后期的喘息或哮喘  
4 非常感兴趣。尽管目前预防药物的上市批准不需要评估喘息  
5 等症状的长期结果，但可以设计临床试验来评估药物对喘息  
6 的影响。预防哮喘的终点比减少长期喘息更具有临床意义，  
7 但评估预防哮喘的研究持续时间将更长，更难进行。如申请  
8 预防远期喘息适应症的试验设计和终点，申办方应与监管机  
9 构就研究计划进行讨论。

10 在成人试验中，预防试验的可能终点包括预防所有有症  
11 状的呼吸道感染、RSV LRTI（肺炎）或 RSV 上呼吸道感染  
12 进展为 LRTI。

### 13 （七）研究程序和评估时间

14 对于治疗试验，在治疗开始后应尽早开始密集的临床评  
15 估，因为既往健康儿童中，RSV 感染典型的自限性过程可能  
16 会限制在后期时间点治疗效果的检测能力。临床评估应每  
17 天至少进行 3 次。病毒学评估应按预先制定的时间采集的  
18 样本由中心实验室进行，应包括定量 RSV RT-PCR 和定量  
19 RSV 培养。临床评估可以包括连续测量呼吸频率、氧饱和  
20 度、呼吸功和通过口服补液维持体液平衡的能力。

1 对于预防试验，所有发生 RSV LRTI（即预防失败）的  
2 患者都应接受中心实验室进行的病毒学评估，以确认 RSV  
3 感染。这些评估应包括定量 RSV RT-PCR 和定量 RSV 培养。  
4 由于可能合并感染，还应进行多种呼吸道病毒的诊断的检测  
5 试验。临床试验方案中应提供病毒学检测的性能特征和描述。  
6 目前，尚无用于定量 RSV RNA 的国际标准。申办方应在他  
7 们的检测分析中提供包括现有的研究间比较作为参考。

8 治疗试验应包括至少 21 天的随访，以检测初始改善后  
9 的症状复发、迟发性不良事件或耐药病毒的出现。预防试  
10 验的随访应维持药物的五个半衰期，以评估迟发性安全事件。  
11 治疗或预防研究的随访时间具体取决于人群（例如，具有长  
12 时间病毒排出的免疫功能低下的患者），可能需要更长的时  
13 间。

#### 14 （八）统计学考虑

15 申办者应当提供包括统计分析计划（SAP）的方案以进  
16 行审评。对于治疗试验，主要疗效分析应针对在基线经实  
17 验室确认的 RSV 感染人群，虽然有些人群在收集基线数据后  
18 才得以确认 RSV 感染。鉴于临床实践中的治疗决定可能会  
19 在确诊之前做出，安全性数据的分析应基于所有随机患者。  
20 对于预防性试验，主要疗效分析应包括在试验期间随机接受  
21 至少一剂指定治疗的所有患者。

1 在非劣效试验中，应在研究开始前与监管机构讨论并商  
2 定统计假设的非劣效性界值的选择。申办方应根据阳性对  
3 照的定量贡献的历史证据确定可靠的控制处理效果（M1）。  
4 这一贡献应在评估类似人群的试验中确定，该试验的随访时  
5 间与提议的试验相似。此外，非劣效性界值应小于 M1，以  
6 保持与阳性对照相比具有临床意义的重要效应。对于非劣效  
7 检验，申办者应采用针对多重比较或其他适当测试程序进行  
8 调整的双边 95% 置信区间。

## 9 六、其他特殊考虑

### 10 （一） PK/PD 考虑

#### 11 1. PK 检测

12 测量与 RSV 的预防或治疗相关的生理隔室中药物暴露  
13 的能力取决于给药途径和作用机制。例如，对于通过口服  
14 或非肠道途径递送的药物，血浆浓度可能很容易量化，但对  
15 于吸入或鼻内给药的药物，可能不太容易量化。此外，血浆  
16 浓度更可能反映预防性药物的全身免疫调节活性，局部暴露  
17 可能与用于治疗 RSV 感染的药物的抗病毒活性更相关。因  
18 此，对于吸入或鼻内给药的药物，应测量呼吸道上皮细胞中  
19 的药物浓度（根据鼻洗液、痰液和/或支气管肺泡灌洗液估  
20 算），以评估暴露与抗病毒活性的关系。支气管肺泡灌洗等



1 侵入性操作应可用于成年患者，而在儿科中不宜推荐。

2 无论给药途径如何，都应收集血浆药物浓度，因为在安  
3 全性评估期间应考虑到浓度影响。PK 样本的收集可能会受  
4 到评估中的患者群体（例如儿科患者）的限制；因此，样  
5 本收集时间表的设计应尽可能地提供信息。

## 6 2. PD 检测

7 由于对 RSV 疾病的不完全了解，阻碍了针对 RSV 的抗  
8 病毒活性选择稳健且可重复的 PD 标志物。目前，RSV 病毒  
9 学测量和与 RSV 疾病相关的临床症状的变化可作为暴露反应  
10 评估中的评价指标。申办方应根据生物学合理性选择反应指  
11 标，并应描述所选评价指标与主要疗效终点之间的关系。在  
12 方案制定期间，应与监管机构讨论并商定选定的指标。尽  
13 管信息有限，鼓励申办方将剂量/暴露-反应观察结果与 III  
14 期试验的结果综合评判，支持用药信息。

15 应通过暴露-反应分析评估与暴露相关的临床安全事件  
16 的可能性。药物暴露和毒性之间关系的表征将有助于描绘药  
17 物可耐受暴露的上限，并估计在预期暴露范围内发生不良事  
18 件的可能性。

## 19 3. 建模考虑

1 申办方应在临床开发过程中尽早探索疗效和安全性的  
2 暴露-反应关系（例如，在成人 II 期试验或之后）。可以使  
3 用基于生理的药代动力学分析和/或群体 PK/PD 分析。建  
4 模应酌情纳入非临床抗病毒活性、动物 PK、安全性和 PD 数  
5 据，以及成人 I 期和 II 期试验的数据，以及成人和婴儿  
6 之间的生理差异，以确定第一个婴儿试验的初始剂量。随  
7 着更多数据的可用，该模型应不断完善。目前尚不清楚源  
8 自成人和非临床数据的模型是否会直接适用于婴儿数据。  
9 但是，该模型应该是持续模型开发的起点。申办方应将安  
10 慰剂对照组的疗效和安全性数据纳入暴露反应模型，以便对  
11 研究药物的安全性和疗效进行有临床意义的解释。申办方应  
12 酌情评估人口统计和基线因素对模型的影响。与其他药物开  
13 发计划一样，了解疗效和安全性的暴露-反应关系将有助于  
14 在主要患者群体以及可能需要调整剂量的特定人群中进行  
15 剂量选择。

## 16 (二) 临床病毒学注意事项

### 17 1. 用于筛查的 RSV 诊断分析和事件

18 RSV 感染的诊断应由中心实验室使用对 RSV A 和 RSV  
19 B 敏感和特异的检测确认。某些 RSV 抗病毒药物可能会抑制  
20 RSV 诊断试验；例如，某些抗 RSV 单克隆抗体已被证明会  
21 与特定诊断检测中使用的抗体竞争，从而降低检测灵敏度。

1 申办方应确定研究药物对市售诊断测定的敏感性的影响，特  
2 别是在临床试验中使用的那些。这些评估应使用与药物使用一  
3 致的药物浓度进行。

## 4 2. 耐药性分析

5 患者可能因感染对研究药物有抗药性的病毒而无法进  
6 行 RSV 预防或治疗。耐药病毒可以传播（例如，患者感染  
7 了具有影响药物敏感性的多态性的病毒）或被选择（即，在  
8 药物存在下复制后在患者体内选择耐药病毒）。

9 应对来自治疗失败患者的基线和失败后分离物进行基  
10 因型表征和比较，以确定是否存在耐药病毒，如果存在，则  
11 耐药病毒是否存在于基线或患者体内。如果 RSV 分离株的  
12 基因型分析确定出现了一种表达新突变的病毒，则应对其进  
13 行表型表征。

## 14 七、参考文献

15 1.FDA.Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing  
16 Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment Guidance for  
17 Industry. October 2017

18 2.EMA.Guideline on the clinical evaluation of medicinal  
19 products indicated for the prophylaxis or treatment of  
20 respiratory syncytial virus (RSV) . October 2018

1           3. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识.  
2 中华实用儿科临床杂志 .2020(04):  
3 241-242-243-244-245-246-247-248-249-250.

4           4.Beigel JH, Nam HH, Adams PL,et al.Advances in  
5 respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th  
6 isirv Antiviral Group conference. Antiviral Res. 2019  
7 Jul;167:45-67. doi:10.1016/j.antiviral.  
8 2019.04.006. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30974127;  
9 PMCID:PMC7132446.

10           5.Wegzyn C, Toh LK, Notario G, et al. Safety and  
11 Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of  
12 Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A  
13 Systematic Review. Infect Dis Ther. 2014 Dec;3(2):133-58. doi:  
14 10.1007/s40121-014-0046-6.Epub 2014 Oct 9. PMID:  
15 25297809; PMCID: PMC4269625.

16           6.Simões EA, Carbonell-Estrany X, Guilbert T,et al.  
17 Clinical Endpoints for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis  
18 Trials in Infants and Children in High-income and  
19 Middle-income Countries.Pediatr Infect Dis J. 2015  
20 Oct;34(10):1086-92. doi: 10.1097/INF.0000000000000813.  
21 PMID: 26121204.

22           7.McKimm-Breschkin JL, Jiang S, Hui DS,et al.Prevention

1 and treatment of respiratory viral infections: Presentations on  
2 antivirals, traditional therapies and host-directed interventions at  
3 the 5<sup>th</sup> ISIRV Antiviral Group conference. Antiviral Res. 2018  
4 Jan;149:118-142. doi:  
5 10.1016/j.antiviral.2017.11.013. Epub 2017 Nov 21. PMID:  
6 29162476; PMCID: PMC7133686.

7 8.Lambkin-Williams R, Noulin N, Mann A,et al. The  
8 human viral challenge model: accelerating the evaluation of  
9 respiratory antivirals,vaccines and novel diagnostics. Respir Res.  
10 2018 Jun 22;19(1):123. doi: 10.1186/s12931-018-0784-1. PMID:  
11 29929556; PMCID: PMC6013893.

12 附录：

13 缩略语表

14 RSV: Respiratory syncytical virus, 呼吸道合胞病毒

15 ALRTI: Acute lower respiratory tract infections, 急性下呼吸道  
16 感染

17 CHD: Cyanotic congenital heart disease,紫绀型先天性心脏病

18 CLD: Chonic lung desease,早产儿慢性肺病

19 ADME:Absorption、Distribution、Metabolism、ande Excretion,

- 1 吸收、分布、代谢、排泄。
- 2 DAA: Directly acting antiviral agents, 直接作用的抗病毒药物
- 3 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation, 造血干细胞移
- 4 植
- 5 PRO: Patient-reported outcome, 患者报告结局
- 6 ObsRO: Observer-reported outcome, 观察者报告结局