

呼吸道合胞病毒感染药物临床试验 技术指导原则

2023年4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、 早期临床试验.....	5
四、 探索性研究.....	6
(一) II 期临床试验设计	6
(二) 进入 III 期临床所需的数据	10
五、 确证性临床研究.....	10
(一) 研究设计.....	10
(二) 研究人群.....	12
(三) 入选标准.....	13
(四) 随机、分层和盲法	14
(五) 对照的选择.....	15
(六) 疗效终点.....	15
(七) 研究程序和评估时间	18

(八) 统计学考虑.....	19
六、其他特殊考虑.....	20
(一) PK/PD 考虑.....	20
(二) 临床病毒学注意事项.....	22
七、参考文献.....	23
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 syncytial virus ,RSV) 可以引起全年龄段人群的呼吸道感染, 尤其对于儿童患者, 以及存在免疫缺陷或合并基础疾病的成年人, 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占有所有ALRTI的28%, 其中RSV住院死亡患儿占ALRTI导致死亡病例的13%-22%。对合并基础疾病的成年患者分析数据显示, 在22-64%的慢性阻塞性肺病 (COPD) 急性加重患者和60-80%的哮喘加重患者中存在RSV感染; 心血管并发症住院患者中, 约22%存在RSV感染, 对于患有基础疾病的人群, RSV感染还会造成基础疾病的加重。

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流行季通常开始于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, 活动时间可能长达8个月。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。

本指导原则的目的是协助申办者开发用于治疗 and 预防呼吸道合胞病毒（RSV）感染引起的疾病的药物，体现了目前监管机构关于整体研发计划和临床试验设计的思考，以支持治疗和预防由 RSV 感染引起的疾病适应症的药物开发。本指导原则不涉及免疫调节剂、疫苗、血液制品的开发。

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

二、 整体研发策略

（一）目标人群

呼吸道合胞病毒感染治疗和预防药物的临床开发计划应首先关注有严重疾病风险的患者群体。根据RSV疾病的流行病学，高风险人群主要为24个月以下的婴幼儿。在6个月

以下的婴儿、1岁以下的早产儿、24个月以下且患有先天性心脏病（CHD）或早产儿慢性肺病（CLD）、免疫缺陷的婴幼儿中严重 RSV LRTI 的风险最高。

除了儿科人群，RSV LRTI 在老年患者中也很严重，因此也可在该人群中进行RSV药物（用于治疗 and 预防）的评估。RSV 临床试验可考虑的其他高危人群还包括免疫功能低下的患者（例如，造血干细胞或肺移植受者）和患有慢性心肺疾病（如肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病、充血性心衰等）等的患者。

（二）疗效考虑

不同的适应症、不同的人群应分别进行充分且对照良好的试验以支持其疗效。例如，一项成人治疗试验和一项儿童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应症的上市申请。

（三）安全性考虑

药物上市前应有充分的人群暴露数据。在开始儿科研究之前，应有充分的成人安全性数据支持用于儿科研究，应根据非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步药代动力学和安全性概况综合评估，要求至少应有

100 名或更多的成人暴露于药物，且暴露量应与预期拟定的儿科给药方案相近或更高。儿科患者的初步评估旨在表征药代动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全性或耐受性问题，则申办者可以扩大评估范围。

因为被感染的人群情况复杂，存在一系列可能与疾病和治疗产生相互影响的合并症，因此在拟定人群通过充分盲法、良好对照的临床试验获得的安全数据非常重要。新药申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拟定或更高水平的药物剂量的患者。对于RSV感染的治疗（例如，儿科患者的细支气管炎，成人的 RSV 肺炎），推荐至少300名患者；而对于预防适应症，建议至少在1,500名患者中开展充分的安全性评估。

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

申办方应提供充分的理由，支持评估RSV预防药物用于特定人群。如果研究药物的获益大于风险，那么后续进一步评估该药物对低风险患者预防RSV可能是合适的。

（四）研究过程中的剂量选择

在药物研发过程中，应考虑人群特征、给药途径以及药物的ADME特点等，结合非临床研究数据，在早期研究中进行充分的药代和成人、儿科剂量探索，应基于儿科II期研究中建立的暴露-反应关系选择儿科III期临床试验剂量。基于患者因素（例如体重）的不同给药策略可能利于实现药物目标暴露量，在III期阶段应考虑这些因素并进行前瞻性剂量调整。应在III期临床试验中进行证实并进一步评估所选剂量的安全性和有效性。

对于某些药物，可以考虑不止一种给药途径；然而，不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效性情况。例如，对于中度 RSV 疾病，可能需要口服形式给药，而对于可能无法服用口服制剂的重症患者，可能更适用注射剂。对于吸入途径药物，通过临床试验确定适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和安全监测，来评估吸入途径给药的药物安全性。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行，然后在合并肺部基础疾病（如慢性阻塞性肺疾病、哮喘等）的成人中开展。

三、 早期临床试验

早期临床试验的主要目标应该是确定药代动力学、安全性和抗病毒活性，并为后续临床试验的研究设计和剂量选择

提供足够的数据库。

应进行 I 期临床试验以评估研究药物的安全性、耐受性和药代动力学。应在健康成人受试者中进行单次和/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动力学。对于单克隆抗体类预防药物还可获得 RSV 特异性抗体衰减的水平（即预先存在的自然获得的中和抗体总量以及外源性中和抗体）。结合非临床病毒学数据，进而支持 II 期临床试验的剂量选择。

应结合非临床和临床数据进行药物血浆（肺部）PK / PD 分析；对于吸入给药产品，因其 ADME 特征的特殊性应予额外考虑；鼓励测定支气管洗液或支气管肺泡灌洗液的药物浓度。如存在困难，也可采用适当的方法测定其他部位药物浓度进行探索，如鼻洗液等。小分子药物和单克隆抗体应进行不同的药理学评估。建模和模拟方法可能有效地优化抗病毒治疗，PK / PD 模型可用于选择最佳持续时间和剂量，并防止出现耐药性；基于生理学的 PK 建模方法可用于研究局部（肺）PK 和 PD。

四、 探索性研究

（一）II 期临床试验设计

探索性研究的主要目的是描述成人和儿童的安全性特

征和概念验证，以及确定研究药物在药代动力学、安全性和抗病毒活性方面的最佳剂量和治疗持续时间，以及开始治疗的时间对疗效的影响。以下是成人和儿童 II 期临床试验的研究设计：

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，应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。

概念验证临床试验设计，可在具有 RSV 急性感染症状的免疫功能低下者和/或老年人开展随机、双盲、对照的治疗试验，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等其他指标。应根据现行药物批准情况设计对照，可选择标准治疗进行加载设计的安慰剂对照优效设计。仅在有充分安全有效性数据的药物批准上市后，方可考虑选择非劣效设计。

2. 成人 II 期 RSV 预防试验

迄今，RSV 感染预防药物的开发主要集中在被动免疫预防，如通过施用抗体来预防疾病。RSV 感染免疫预防的科学基础是基于对婴儿 RSV 感染的观察性研究，该研究揭示了循环母体抗 RSV 抗体水平与疾病严重程度降低之间的相关性。开发用于 RSV 预防的新药可能需要在儿科研究之前首先在成人中进行概念验证试验。

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

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

目前境外已有单克隆抗体上市可用于被动免疫。如每隔 3 至 4 周注射一次的人源化单克隆抗体，以及具有长血清半衰期、流行季给药 1 次的改良单克隆抗体。中和抗体活性峰值和活性衰减曲线应在目标人群的试验中进行描述，以支持

剂量选择。

3. 治疗和预防的 II 期儿科研究

目前学界认为，RSV 疾病的病理生理学在成人和儿童患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，似乎更容易受到 RSV 感染引起的炎症的影响。因此，将成人的疗效数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究，评估抗病毒药物治疗儿科患者 RSV 感染的疗效和安全性。

在开始儿科研究之前，应在成人临床试验和幼年动物毒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症而异。在开展儿科研究前，应就已获得的动物及成人研究数据及时与监管机构沟通。

在成人概念验证和安全性得到证明后，可以纳入儿科患者。通常初始的儿科研究例数应较少，在其证明安全性后可以逐步扩大。儿科研究设计应类似于成人试验设计，但因为自然病程、临床表现可能不同（例如，喘息症状在儿童中很突出，但在成人中不明显），儿科人群选择的终点不同。

为了支持 III 期临床试验剂量选择，应在 II 期阶段开展充分的剂量探索试验。儿科的初始剂量选择应基于 PK/ PD

数据（如果有）、成人 I 期和 II 期试验的安全性数据、细胞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物毒理学研究的安全性数据。PD 数据可以包括 RSV 病毒载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，包括肝或肾功能不全的患者或同时服用其他药物的患者。

（二）进入 III 期临床所需的数据

在开展 III 期试验前与监管机构进行沟通时，应提供来自 II 期试验的全部数据，包括所有药代动力学、安全性、概念验证、抗病毒活性和剂量探索数据。药物开发计划中正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者人群进行 III 期试验。

五、确证性临床研究

（一）研究设计

1. RSV LRTI 的治疗临床试验

在缺乏适当的儿科 LRTI 抗病毒标准治疗情况下，可在婴儿中开展随机、双盲、安慰剂对照的加载试验设计用于证明研究药物的疗效。在这种情况下，可以将研究药物或安慰剂加载到当前的标准治疗中。根据 II 期临床试验的结果，在

III 期试验中可能需要额外的剂量探索以优化给药方案。拟定临床试验的设计还应取决于药物处方和给药途径。

而当批准了安全有效的抗 RSV 药物用于治疗 RSV LRTI 后，试验设计首先推荐使用阳性对照药的优效性或非劣效性设计。如果提出非劣效性设计，应提供科学的非劣效界值计算方法。

2. RSV LRTI 的预防试验

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

需根据研究人群决定选用阳性对照还是安慰剂对照，以及试验设计类型。对于已有 RSV 标准预防措施的人群，可将研究药物与批准的预防药物进行比较，采用随机、双盲、对照临床试验。此类试验可以评估研究药物相对阳性对照药的优效性。对于未批准 RSV 预防或当前没有标准预防措施的人群，安慰剂对照的优效性试验也可能适用。

在季节性流行 RSV 的地区进行试验时，应安排适当的招募期，以便受试者接受第一剂单克隆抗体的时间在 RSV 流行季前的一定时间内。在整个 RSV 季节给予的剂量则取决于 RSV 中和活性的血清半衰期。

（二）研究人群

对于治疗适应症，申办方应证明在初始儿科研究中评估的儿科患者群体的合理性。申办方应考虑多种因素，包括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题，该药物最初应重点用于患有严重疾病或有严重 LRTI 疾病风险的患者。

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

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

关设计。

（三）入选标准

对于治疗试验，应根据符合 RSV LRTI 的症状表现入组患者。LRTI 的体征和症状定义应在临床方案的入选标准中详细说明。可以在受试者筛选时使用快速检测方法，例如快速抗原测试，以选择登记最有可能被感染的个体，从而增加患者群体。然而，由于某些诊断分析（例如，快速抗原检测）可能因敏感性有限而将一些 RSV 感染患者漏筛，从而增加了筛查患者数量并在招募中引入偏差（即，试验人群可能反映那些感染了筛选试验敏感的病毒株的患者，而不是代表具有临床显著感染的患者）。RSV 感染都应采用灵敏的检测方法（例如实时逆转录聚合酶链反应（RT PCR））进行确认，并且各临床中心的检测方法、标准应统一。

由于 RSV 可能与其他常见呼吸道病毒合并感染，并且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患者的治疗效果。如拟开发的 RSV 抗病毒药物具有广谱抗病毒活性（例如，抗其他副粘病毒，如偏肺病毒），敏感性分析非常重要，可以考虑根据是否存在其他呼吸道病毒合并感染进行分层。通常，RSV LRTI 与伴随的或继发的细菌性呼吸道感染无关，因此建议排除需要抗感染药物治疗的合并其他呼吸

道病原感染的患者。

对于婴幼儿的 RSV 感染预防试验,应纳入有严重 RSV 感染危险因素的患者,例如早产、RSV 季节开始时的年龄较小患者,或伴有合并症。在儿科高危人群证实预防效果后,可拓展至普通婴幼儿人群开展试验。对免疫球蛋白制剂有过敏史的患者应排除在免疫预防试验之外。在同一 RSV 季节接受另一种 RSV 预防药物的患者也应排除在外。

(四) 随机和盲法

预防和治疗适应症的临床试验应采用随机、双盲和对照设计。鉴于终点的主观性和 RSV 疾病过程中的潜在变异性,治疗组分配时的双盲对于减少偏倚很重要。在盲法不可行的情况下(例如,在注射制剂的儿科新药研究中,通常难以使用安慰剂注射作为对照),应采取额外措施以尽量减少偏倚并确保随机化的完整性。

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

（五）对照的选择

对于不适合安慰剂对照的治疗试验的情况，阳性对照药物应当选择已批准用于该适应症的药物或公认的标准治疗。采用已批准上市药物作为对照时，如果考虑非劣效试验设计，则应提出科学的非劣效性阈值并证明其合理性，同时需要与监管机构讨论。

RSV 预防试验中，目前可以使用安慰剂对照，并设计为优效试验。在有预防药物获准上市后可考虑其作为阳性对照。

（六）疗效终点

目前尚未确定 RSV 治疗或预防临床试验的疗效终点，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 RSV 感染的可靠和稳健的终点。对于 RSV 感染的治疗，尚无合理预测临床反应的替代标志物。RSV 病毒载量的变化可能为 II 期 PK/PD 分析提供剂量范围的信息，但目前 III 期临床试验应以临床结局作为主要终点。

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

1. 治疗

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

治疗 RSV LRTI 的主要终点可以是达到具有明显临床意义改善的时间。另一个选择是可以在预先指定的时间点使用多维量表评估体征和症状改善/缓解的程度。对于重度的下呼吸道感染，可考虑采用 WHO 顺序量表。可开发适用于不同人群的测量体征和症状的标准化工具，支持稳健并重复测量 RSV 疾病的体征和症状。相关考虑因素应包括呼吸急促、缺氧和胸壁回缩等体征，以及咳嗽、喘息、嗜睡和喂养不良等症状。一些如发热、呼吸急促和使用辅助呼吸肌的体征，可能会更快消退，而其他症状，如喘息和咳嗽，可能会持续存在，应单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用于体征和症状评估的量表提供充分的依据。

可以考虑使用患者报告结局 (PRO) 工具来评估能可靠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群体（例如婴儿、幼儿、认知障碍），观察者报告结局 (ObsRO) 工具可能用于评估可观察到的 RSV 相关体征、事件和行为。常用的评分标准如 Wang 细支气管炎评分标准、改良 TAL 评

分标准等。但由于目前尚无经验证的 RSV 疾病体征和症状评分系统，申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具。

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

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

2. 预防

在儿科研究中，预防试验的主要终点应该是经实验室确认的，有症状的 RSV 感染的发生。过去，预防 RSV 相关住院事件被用于儿科患者的 RSV 预防药物批准；然而，由于 RSV 门诊管理的改善，预防 RSV 相关住院事件作为主要终点的效力已经降低，可作为次要终点。

对使用 RSV 预防药物来预防儿童后期的喘息或哮喘值得

关注。尽管目前预防药物的上市批准不需要评估喘息等症状的远期结局，但可以设计临床试验来评估药物对喘息的影响。预防哮喘的终点比减少长期喘息更具有临床意义，但评估预防哮喘的研究持续时间将更长，更难进行。如申请预防长期喘息适应症的试验设计和终点，申办方应与监管机构就研究计划进行讨论。

在成人试验中，预防试验的终点可能包括预防所有有症状的呼吸道感染、RSV LRTI、或 RSV 上呼吸道感染进展为 LRTI。

（七）研究程序和评估时间

对于治疗试验，在治疗开始后应尽早开始密集的临床评估，因为既往健康儿童中，RSV 感染典型的自限性过程可能会限制在后期时间点治疗效果的检测能力。临床评估应在固定的时间点检测且每天至少进行 3 次。病毒学评估应按预先制定的时间采集的样本由中心实验室进行定量 RSV RT-PCR 检测。临床评估可以包括连续测量呼吸频率、氧饱和度、呼吸功和无需静脉补液即可维持体液平衡的能力。

对于预防试验，所有发生有症状 RSV 感染(即预防失败)的患者都应接受中心实验室进行的病毒学评估，以确认 RSV 感染。这些评估应包括定量 RSV RT-PCR 检测。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。目前，尚无用于定量 RSV RNA 的国际标准。申办方应在他们的检测分析中提供包括现有的研究间比较作为参考。

治疗试验应包括至少 21 天的随访，以检测初始改善后的症状复发、迟发性不良事件或耐药病毒的出现。预防试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。治疗或预防研究的随访时间根据具体的人群特点（例如，具有长时间病毒排出的免疫功能低下的患者），可能需要更长的时间。

（八）统计学考虑

申办者应当在临床试验方案明确统计分析计划（SAP）。对于治疗试验，主要疗效分析人群应针对在基线经实验室确认的 RSV 感染人群，虽然这些人群在收集基线数据后才得以确认 RSV 感染。鉴于临床实践中的治疗决定可能会在确诊之前做出，安全性数据的分析应基于所有随机分组患者。对于预防性试验，主要疗效分析人群应包括在随机分组后的试验期间接受至少一剂指定治疗的所有患者。

在非劣效试验中，应在研究开始前与监管机构讨论非劣效设计的合理性以及非劣效界值的选择。申办方应根据阳性

对照的效应估计量的历史证据确定可靠的对照组处理效应 (M1)。这一效应估计量应在评估类似人群的试验中确定, 该试验的随访时间与拟开展的试验相似。此外, 非劣效性界值应小于 M1, 以保持与阳性对照相比具有临床意义的重要效应。对于非劣效检验, 申办者应采用双侧 95% 置信区间, 涉及多重比较时, 应采用其他适当方法进行多重性调整或校正。

统计方面相关设计同时应符合 ICH、以及药审中心发布的相关统计学指导原则。

六、其他特殊考虑

(一) PK/PD 考虑

1. PK 检测

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

操作根据临床情况具体考虑应用。

无论给药途径如何，都应检测血浆药物浓度，并对浓度相关的安全性进行评估。PK 样本的收集可能会受到评估中的患者群体（例如儿科患者）的限制；因此，样本收集时间表应尽可能地提供信息。

2. PD 检测

由于对 RSV 相关感染的不完全了解，选择针对 RSV 的抗病毒活性的稳健且可重复的 PD 标志物较为困难。目前，RSV 病毒学测量和与 RSV 疾病相关的临床症状的变化可作为暴露反应评估中的评价指标。申办方应根据生物学合理选择反应指标，并应描述所选评价指标与主要疗效终点之间的关系。在方案制定期间，应与监管机构讨论并商定选定的指标。尽管信息有限，鼓励申办方将剂量/暴露-反应观察结果与 III 期试验的结果综合评判，支持用药信息。

应通过暴露-反应分析评估与暴露相关的临床安全事件的可能性。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件的可能性。

3. 建模考虑

申办方应在临床开发过程中尽早探索疗效和安全性的暴露-反应关系（例如，在成人 II 期试验或之后）。可以使用基于生理的药代动力学分析和/或群体 PK/PD 分析。建模应酌情纳入非临床抗病毒活性、动物 PK、安全性和 PD 数据，以及成人 I 期和 II 期试验的数据，综合成人和婴儿之间的生理差异，以确定第一个婴儿试验的初始剂量。随着更多数据的可用，该模型应不断完善。目前尚不清楚源自成人和非临床数据的模型是否会直接适用于婴儿数据。但是，该模型应该是持续模型开发的起点。申办方应将安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。与其他药物开发计划一样，了解疗效和安全性的暴露-反应关系将有助于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剂量选择。

关于建模的具体考量，同时请参考药审中心发布的《模型引导的药物研发技术指导原则》等相关技术要求。

（二）临床病毒学注意事项

1. 用于筛查的 RSV 诊断分析考量

RSV 感染的诊断应使用对 RSV A 和 RSV B 敏感和特异的检测确认。某些 RSV 抗病毒药物可能会抑制 RSV 诊断试

验；例如，某些抗 RSV 单克隆抗体已被证明会与特定诊断检测中使用的抗体竞争，从而降低检测灵敏度。申办方应确定研究药物对市售诊断测定的敏感性的影响，特别是临床试验中需使用的。这些评估应使用与药物使用一致的药物浓度进行。

2. 耐药性分析

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

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

七、参考文献

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

2.EMA.Guideline on the clinical evaluation of medicinal

products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) . October 2018

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

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

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

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

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

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

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

9. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic advances in respiratory disease* 2016; 10(2): 158-74.

附录：

1.Wang 细支气管炎评分标准

分值	呼吸频率 (次/分)	喘鸣	呼吸肌肉凹陷 (三凹征)	一般症状
0	≤30	无 [*]	无	正常
1	31-45	呼气末或用听诊器可闻及	仅见于肋间隙	-
2	45-60	整个呼气相或不用听诊器与呼气时可闻及	胸骨上凹可见	-
3	> 60	呼气相和吸气相不用听诊器可闻及	严重并伴有鼻翼扇动	激惹、嗜睡、喂食困难

*如因进气量极小而听不见气喘，请评为 3 分

严重程度分级：

< 5 分：轻度；≥5- < 9：中度；≥9：重度

2. 改良 TAL 评分系统

评分	呼吸频率 (次/分钟)	喘鸣	SpO ₂	辅助呼吸肌活 动
0	< 30	无	> 95	无 (吸气时无 肋间凹陷)
1	30-45	仅呼气末期 喘鸣	94-95	++; 可见轻度肋 间凹陷, 无点 头呼吸或气管 内陷
2	46-60	使用听诊器 可闻及全呼 气相以及吸 气相喘鸣	90-93	+++; 中度肋间凹 陷, 无点头呼吸 或气管内陷
3	> 60	不需听诊器 即可闻及全 呼气相以及 吸气相喘鸣	< 89	++++; 中度肋间 凹陷, 伴点头呼 吸或气管内陷

满分 12 分, 分值高表示病情重

缩略语表

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

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

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

CLD: Chonic lung desease, 早产儿慢性肺病

ADME: Absorption、 Distribution、 Metabolism、 ande Excretion, 吸收、分布、代谢、排泄。

DAA: Directly acting antiviral agents, 直接作用的抗病毒药物

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation, 造血干细胞移植

PRO: Patient-reported outcome, 患者报告结局

ObsRO: Observer-reported otcome, 观察者报告结局