

流感抗病毒药物临床试验技术指导原则
(征求意见稿)

二〇二〇年八月

目 录

一、疾病特征	4
二、目的和适用范围.....	5
三、临床试验设计的总体考虑.....	6
四、进入临床试验的条件	7
(一) 非临床药效学研究.....	7
(二) 非临床安全性研究.....	9
五、早期临床试验.....	10
(一) 药代动力学研究	10
(二) 药效动力学研究	11
(三) 建立模型.....	12
六、探索性临床试验.....	13
(一) 一般考虑.....	13
(二) 激发研究.....	15
(三) 重症流感探索性研究特殊考虑	16
(四) 流感大流行期间探索性研究特殊考虑.....	17
七、确证性临床试验.....	18
(一) 研究设计.....	18
(二) 研究人群及入排标准.....	25

(三) 盲法.....	29
(四) 给药方案.....	29
(五) 疗效终点.....	31
(六) 安全性指标及风险控制.....	36
(七) 试验周期和观察时间点.....	37
(八) 病毒学检测和耐药性监测	38
(九) 统计学考虑	41
(十) 风险-获益.....	46
八、特殊公共卫生情况下的技术考虑.....	47
九、参考文献	50
附录 1:	52
附录 2:	53

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爆发，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。无并发症的急性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，重症患者可发生急性肺损伤、全身炎症反应，最后出现急性呼吸衰竭综合征、全身多功能衰竭综合征及休克。

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定的流感疾病，并在某些情况下用

17 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
18 治疗 A 型和 B 型流感，例如：金刚胺类、神经氨酸酶抑制剂、
19 核酸内切酶抑制剂等，部分药物获得了预防适应症。

20 二、目的和适用范围

21 本指导原则在 2012 年 5 月国家局颁布的《预防和/或治疗
22 流感药物临床研究指导原则》基础上进行修订，目的是协助药
23 品研发者和临床研究者进行因 A 型（甲型）和 B 型（乙型）流
24 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
25 的急性单纯性流感和重症流感）的治疗和预防药物的临床研究。
26 本指导原则不适用于 C 型（丙型）流感治疗和预防药物，以及
27 流感疫苗和疫苗佐剂的临床研究。

28 本指导原则不包括对临床试验设计或统计分析一般问题
29 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
30 指导原则和 ICH 相关指导原则。本指导原则主要针对只在流感
31 药物临床研究中出现的特定试验和试验设计问题。本指导原则
32 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

33 非已经在特殊药政法规或法令要求中进行了说明。

34 三、临床试验设计的总体考虑

35 流感防治药物的临床试验一般是在自然发生的流感疾病
36 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
37 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
38 或同样有效。因此，应通过从细胞培养和动物研究产生的其他
39 数据以及流行时所收集到的临床数据，探索药物在不同病毒株
40 或病毒亚型间不同反应的潜在差异（包括从人感染中分离出的
41 禽类毒株）。

42 由于流行性和大流行性流感均牵涉到公共卫生的问题，因
43 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
44 挑战，以及研发药物新的给药途径都令人关注。建议设计的给
45 药途径应能提供支持性信息，使得研究过程中出现公共卫生突
46 发事件时可获得研究性药物。同时，建议在相应新药研究过程
47 中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
48 实药物疗效的方案。

49 因为感染人群广泛多样性，患有并存疾病可与流感疾病本
50 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
51 照的研究来产生可靠、安全性数据非常重要。申请者应该提供
52 临床试验的毒性分级方案。

53 四、进入临床试验的条件

54 (一) 非临床药效学研究

55 在开始临床试验前，应使用从人类临床感染和/或动物得到
56 的流感病毒（可以作为新临床毒株的来源）的多种类型、亚型
57 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
58 制不是直接抗病毒作用的候选药物，应进行细胞培养、生物化
59 学和基因学研究（如转基因小鼠靶点敲除，受体结合研究和氨
60 基酸序列同源性分析），以支持其动物毒性试验设计。不同的
61 作用机制可影响探索风险-获益平衡类型的研究（如预先存在免
62 疫异常的患者，针对疾病过程的免疫调节剂的可能作用）。

63 应在细胞培养试验中对候选药物的活性进行评估，并根据
64 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。

65 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
66 用，包括相似疾病或并发症有关的其他呼吸病毒和细菌。

67 动物试验可用于：

- 68 • 探索候选药物对抗不同流感毒株的活性，包括新型毒株；
- 69 • 探索接种量大小的效果；
- 70 • 比较给药方案与给药途径；
- 71 • 确定药物在适当解剖部位的浓度；
- 72 • 探索暴露-反应关系；
- 73 • 探索在免疫功能缺陷宿主中的活性；
- 74 • 鉴定病毒的抗性与传播性；
- 75 • 鉴定疾病发作时所对应的治疗时间。

76 动物试验计划应包括支持模型选择和特征的信息、模型中
77 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
78 时，应考虑一些因素，诸如病毒株和适应宿主要求的相关性、
79 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
80 应、可得到的与人暴露-应答和结果有关的资料。

81 细胞培养和动物模型试验不能替代临床试验，但是，它们
82 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。

83 病毒学评估和耐药性监测构成抗流感病毒药物研究的整
84 体。在整个研究过程中，申办者应综合非临床和临床研究建议，
85 提出病毒学计划和建议。

86 (二) 非临床安全性研究

87 一般而言，流感药物非临床毒性研究的项目与试验设计与
88 其他抗微生物药物相似。尽管流感治疗通常是短期的，而预防
89 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
90 质和给药期限时，应当考虑在一系列的流感季节中治疗或预防
91 可能有多个过程，评估开展相关毒理学试验的必要性。例如，
92 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
93 致癌性试验，但是，如果药物拟用于预防流感，因其可能以周
94 期性方式频繁使用药物，应在上市申请前进行致癌性试验，是
95 否需要开展致癌性试验请参见 ICH S1A 指导原则《药物致癌性
96 试验必要性指导原则》。

97 五、早期临床试验

98 (一) 药代动力学研究

99 早期临床研究首先包括 I 期人体药代动力学 (PK) 和耐受
100 性研究。人体药代研究应关注给药途径的不同。对于流感药物，
101 可以考虑多种给药途径：口服、注射用药、吸入给药和鼻腔送
102 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
103 的浓度有关，尽管还不能够假定临床作用。但是，对于吸入和
104 鼻内给药，在典型流感的预防或治疗中，气管、支气管、细支
105 气管和肺上皮的药物浓度可能与抗病毒作用更加紧密相关。需
106 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
107 制，此时应考虑抗病毒药物需达到全身暴露。

108 可以分别由鼻吸/洗液、痰液（通常痰诱导）和支气管肺泡
109 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
110 期间，也可以使用成像技术。镓-99 闪烁显像法为目前用于定
111 量吸入和鼻内释药后肺、口咽和鼻咽腔中蓄积的药物剂量的技
112 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

113 置、剂型和给药途径。荧光显像（如 flurine 氟-19 成像）可以
114 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，
115 国内尚无充足的相关研究经验，而且上述方法不能直接用于药
116 品注册批准。但是，比较靶器官中的浓度与细胞培养 EC50 值
117 或从具有相似药物浓度的动物靶器官得到的抗病毒阳性数据
118 可能有助于药物临床试验的剂量选择。

119 (二) 药效动力学研究

120 病毒学应答或临床终点可用作暴露-应答评价中的应答度
121 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；
122 但是，鼻洗剂中的病毒滴度减少不得用作主要终点支持药物审
123 批。对于预防试验，应当使用临床终点（即在预防期间发生有
124 症状的、实验室证实的流感的受试者百分数）。应当根据所有
125 得到的数据评估各种指标与主要疗效终点之间的关系。

126 对于散发性人感染人禽流感毒株，可以对呼吸道和肠道所
127 得病毒样品进行分析，因为人禽流感病毒一般显示出 a-2-3 连
128 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

129 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
130 报告，表现为肠胃炎，但没有呼吸症状。

131 应当探索任何药物暴露相关的毒性，以评估暴露与不良事
132 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
133 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。

134 (三) 建立模型

135 在新药申请中，建议建立并提供 II 期和/或 III 期数据的暴露
136 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。

137 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
138 其他药物的研究得到的数据。在模型建立时，应当加入安慰剂
139 组中的疾病进展和应答。还应当收集人口学数据（如性别、种
140 族、年龄、体重和接种疫苗状态），并合并到暴露-应答模型中。

141 为了增进对暴露-应答关系的了解，建议收集病毒基因型信息，
142 以评估遗传性变型（基因型）、暴露与应答结果（包括但不限
143 于）、药物应答、疗效、安全性、毒性和总体生存率之间的关
144 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

145 需要考虑进行剂量调整和个体化。

146 六、探索性临床试验

147 (一) 一般考虑

148 II 期临床剂量探索研究的设计取决于III 期临床研究的人
149 群种类和研究用药物的起始安全性特征。特别建议申请者在设
150 计III 期临床试验前进行 II 期临床研究。从 I 期临床研究或激
151 发研究直接进展到III 期临床研究会产生产无法解释的或不能应
152 用的III 期临床数据，尤其是在不能明确确定剂量选择并缺乏
153 依据时。通常使用统计学把握度设计 II 期临床剂量探索研究，
154 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)。
155 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
156 状的数字趋势可用于以后III 期临床研究选择剂量的依据。

157 应指出的是，临床剂量-应答研究 (dose-response studies)
158 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
159 适当的终点，该类研究就可以提供充实的有效性证据。另外，
160 通过临床剂量-应答研究同时可以获得暴露-应答研究

161 (exposure-response studies) 数据, 后者可以为不同剂量、剂量
162 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
163 息可以:

- 164 • 帮助将体外抗病毒阳性 (EC₅₀) 与暴露量联系起来;
- 165 • 帮助将动物与人类试验的结果联系起来;
- 166 • 为使用合理的剂量范围设计临床终点试验提供指导;
- 167 • 在某些情况下, 鉴定抗不同流感类型和亚型的药物阳性特
168 征;
- 169 • 允许在不同的剂量下明确权衡获益与风险。

170 目前, 还不清楚什么暴露参数或 PD 应答参数能够最好地
171 预测抗流感的疗效结果。但是, 常常会测定病毒清除的持续时
172 间和临床症状, 如鼻塞、发热、咽痛、咳嗽、身痛、乏力、头
173 痛和恶寒/发汗。典型的流感主要限于呼吸道, 一般不会引起全
174 身性病毒血症; 但是, 有报告称从其他器官系统分离出了
175 A/H5N1 病毒 RNA。因此, 暴露-应答研究中病毒学参数的选择
176 可能取决于所研究的流感毒株。

177 (二) 激发研究

178 激发研究 (Challenge studies) 由申请人自愿选择进行。在
179 激发研究中, 对健康志愿者接种特定的流感病毒激发毒株, 并
180 在接种激发毒株前 (预防研究) 或后 (治疗研究) 给予研究用
181 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
182 毒, 它产生的症状要轻微一些。激发研究中的药效学 (PD) 终
183 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清
184 除的定量检测值。

185 这里提醒申请人关注的是, 激发研究可以提供有用的暴露
186 -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
187 条件下药物在人体的抗病毒活性。从激发研究得到的数据可以
188 为 II 期和 III 期临床研究的剂量选择提供信息, 还有利于探索
189 药物在不同的时间对病毒暴露所发挥的作用。但是, 由于与自
190 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
191 要轻微一些, 因此激发研究不能作为确证性试验以达到上市许
192 可的目的; 另外, 因为组织分布、病毒复制、宿主对新型毒株

193 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
194 差异，所以激发研究的结果不能预测对新传播型流感毒株和大
195 流行性毒株的治疗结果。

196 是否进行激发研究基于经充分安全性检测的激发毒株的
197 可用性以及激发研究的伦理学问题。由于伦理学、安全性和防
198 护问题，使用高致病性或未知致病性的新型毒株并不是一个好
199 的选择。

200 申请者应根据动物和人类 PK 和耐受性数据、细胞培养
201 EC50 值、动物模型 PK/PD 数据和其他任何相关信息提供激发
202 研究的剂量选择依据。

203 (三) 重症流感探索性研究特殊考虑

204 拟开发重症流感人群治疗的药物，多已经取得了一定的健
205 康受试者及流感患者药代、药效、安全有效性数据。但不同病
206 情严重程度患者的适宜剂型、给药方案及治疗反应，获益/风险
207 可能不同，故建议在开展重症流感 III 期确证性研究前先进行
208 探索性临床试验。

209 探索性临床试验阶段的主要目的是初步收集药物对于重
210 症流感的有效性和安全性数据，为 III 期试验选择研究人群、
211 剂型、给药方案（剂量和周期）以及确定终点指标提供支持。
212 根据重症流感人群定位，选择合适的患者。在临床剂量-效应研
213 究中同时可以获得暴露-效应研究数据。可以将病毒学指标作为
214 主要终点，次要终点应全面，包括临床症状体征变化、临床转
215 归、影像学变化等。

216 （四）流感大流行期间探索性研究特殊考虑

217 在流感大流行期间，特别是新的病毒株（病毒变异亚型）
218 出现，尚无有效治疗药物的情况下，出于解决临床急需，可考
219 虑平台设计等灵活的方式进行探索性试验，在一个试验中直接
220 对比不同药物、不同疗法，快速获知多种治疗方法的安全有效
221 性概貌，以便能够尽快筛选出有临床安全有效性提示信息的治
222 疗药物。

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

225 七、确证性临床试验

226 (一) 研究设计

227 1、治疗性研究：无并发症的急性流感

228 对于评价无并发症的轻度至中度流感治疗的研究，应该使
229 用安慰剂对照设计，而不是非劣效性设计。因为相对于这些人
230 群来说，接受安慰剂的风险很低，而且，已有治疗的疗效是有
231 限（时间-症状改善相差 1 天）且可变的，并不能够很好地进行
232 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
233 使得非对照的数据或历史对照难以解释或不足以支持研究用
234 药物的疗效。

235 目前认为，根据药物相对于安慰剂明显优效来批准抗流感
236 药物更为可靠。

237 除了安慰剂对照的研究之外，流感治疗研究还可以考虑下
238 列设计：1) 在其他方面健康的成人和儿童中使用已批准的抗
239 病毒药物（作为对照）进行优效性研究；2) 给予患有危及生
240 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

241 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
242 剂量，进行剂量-应答（浓度-应答）研究。

243 2、治疗性研究：重症流感住院患者

244 在尚无确证有效且获批的重症流感治疗药物的情况下，建
245 议采用随机、双盲、安慰剂平行对照、以公认的背景治疗为基
246 础的优效性比较加载设计，以显示研究用新药加上公认的背景
247 治疗优于公认的背景治疗（仅获批用于急性单纯性流感的药物
248 超出说明书范畴用于治疗严重的住院流感也可视为公认的背景
249 治疗）。

250 目前虽然仍尚无抗流感病毒药物获得重症流感适应症，基
251 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
252 续有确证有效的药物上市可作为标准治疗，且拟开发试验药物
253 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
254 药物），可以考虑阳性对照的非劣效设计。

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

257 及时讨论。

258 3、预防性研究

259 国内临床实践中，为避免抗药性产生，对于普通季节性流
260 感一般不常规推荐使用抗病毒药物预防流感。但在某些特殊情
261 况下，如无法使用疫苗预防的人群（流感疫苗禁忌人群，如对
262 鸡蛋或疫苗中其他成分过敏者、格林巴利综合症患者等），高
263 危环境下人群，易感人群和高危人群（包括感染流感容易造成
264 严重并发症的人员，如干细胞移植患者、器官移植患者），有
265 时应用抗病毒药物进行非暴露后及暴露后预防具有一定积极
266 意义。同时在紧急公共卫生状态（如新流感大流行）时，预防
267 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
268 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
269 人群。因此，鼓励在相应新药研发中进行预防性研究，以为特
270 殊情况下或紧急公共卫生状态下药物的使用提供支持性信息。

271 需要注意的是，由于导致大流行性流感或人禽流感（与季
272 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

273 验研究毒株的毒力，在以普通季节性流感患者为研究对象的预
274 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，
275 因而不能据此获得预防大流行性流感或人禽流感（与季节性流
276 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
277 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
278 测可能具有一定作用，如果以普通季节性流感患者为研究对象
279 的预防性临床试验可以支持药物预防普通季节性流感，那么该
280 研究可以为紧急公共卫生状态下药物的紧急使用提供必要的
281 支持性信息。另外，从高危人群研究得到的信息也可以帮助了
282 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
283 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
284 疫性、并具有较高或延长的病毒复制风险的人群研究结果可以
285 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
286 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。

287 预防性研究设计应包括以下两点内容：1) 记录流感传播
288 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

289 2) 记录对暴露于确定的或临床假定病例的家庭或机构（如医
290 院、养老院）的干预，以观察暴露后预防的作用。样本量和风
291 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
292 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
293 区居民。

294 在从公共医疗机构获得了关于药物预防的明确建议的情
295 况下（如疗养院中开始爆发流感后），将不可能进行单纯安慰
296 剂对照。一般情况下，可以考虑进行标准护理、安慰剂对照的
297 试验。预防性研究设计时需要考虑以下方面：1) 在预防研究
298 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
299 大的变化，而且，任何治疗组中患病结果的绝对数量均可能很
300 少；2) 接种疫苗的状态和传播的病毒毒株的变化也可以对试
301 验结果产生影响；3) 非劣效性比较因观察到的流感患者数量
302 很少，且得到的置信区间很大，导致很难确定新药的作用。如
303 对两种阳性药物的预防作用进行比较，最终观察到的流感疾病
304 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

305 发生真正的流感爆发。

306 最直接的家庭流感预防研究设计是所有有感染症状的阳
307 性病例均接受相同的处理（即所有患者均不使用任何阳性药物
308 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
309 者均使用特定的选择性干预进行治疗）。然后，以家庭为单位
310 随机分配到研究用药物组或对照药物（如安慰剂）组，这样就
311 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
312 提供关于阳性病例的治疗自身是否可以减少二代传播的信息，
313 也不能够提供关于两种干预措施之间潜在的相互作用信息。

314 应事先进行确定并筛选家庭，该家庭应具有多个成员，且
315 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）
316 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
317 的设计：

318 ①指示病例未进行治疗，而且家庭中的所有接触者均随机
319 分配至同一治疗组（安慰剂或研究药物）。

320 ②指示病例进行治疗，而且家庭中的所有接触者均随机分

321 配至安慰剂或研究药物组。

322 ③具有 4 个组的析因研究，可以用于回答关于流感传播的
323 问题，在该设计中，阳性病例和家庭接触者均被随机分配
324 至治疗组或安慰剂组。包括指示病例（治疗或未治疗）与
325 治疗或未治疗的接触病例的 4 个组合：

- 326 - 治疗的指示病例和给予预防的接触病例；
- 327 - 治疗的指示病例和给予安慰剂的接触病例；
- 328 - 未治疗的指示病例和给予预防的接触病例；
- 329 - 未治疗的指示病例和给予安慰剂的接触病例。

330 如果治疗指示病例会减少对接触病例的风险，那么第二个
331 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
332 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
333 的益处，则建议使用第三个设计。

334 4、数据监查

335 对大样本量、安全性风险高、入选患者病情较重、包括适
336 应性特征复杂设计的临床试验，建议设立独立数据安全委员会

337 (iDMC) 或数据安全监查委员会 (DSMB)。对定期安全性数
338 据和关键疗效终点情况进行评估, 以及是否继续、修改或终止
339 试验。

340 (二) 研究人群及入排标准

341 1、无并发症的急性流感患者治疗性研究

342 尽管流感影响到整个人群, 考虑到易操作性等因素, III期
343 临床试验最初可以在健康的、无并发症的急性流感人群中进行。
344 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,
345 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
346 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
347 老年人、儿科人群、孕妇、患有基础性疾病人群 (如患有呼吸
348 或心脏疾病人群以及免疫功能低下人群), 如上所述, 在处于
349 严重流感并发症风险的人群中, 可能难以进行安慰剂对照研究,
350 建议进行剂量-应答研究、或者相对阳性对照或标准护理的优效
351 性研究以进行疗效比较。

352 对于治疗性研究, 入选标准应包括社区中记录的流感 (即

353 有流行病学证据) 和临床流感样症状的发生, 入选时受试者可
354 同时进行快速病毒学实验室检测。

355 在入选标准中加入快速病毒学检测目的是使入选人群中
356 有更多的受试者最终病毒学证据呈阳性。但是需要注意的是,
357 目前所有的快速检测均具有局限性, 而且, 在发生季节性传染
358 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
359 筛选标准。另外, 新型流感毒株可能具有不同的检测性能和不同
360 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
361 行预测。

362 2、重症流感患者研究

363 试验人群的诊断标准应参照国内外最新临床治疗指南或
364 共识确定。试验人群选择确诊为流感(包括或不包括结合临床
365 表现及流行病学疑似流感) 并符合重症标准的患者。

366 应规定明确的受试者入选排除标准。在入排标准的确定方
367 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,
368 不建议入选病情过重、预期寿命过短的患者。已有研究采用英

369 国国家早期预警评分（NEWS/NEWS2 评分）作为评估工具进
370 行患者入选。

371 流感病毒全人群易感，但不同人群对不同作用机制的药物
372 可能的治疗反应会有所不同，因而无并发症的急性单纯性流感
373 患者中获取的安全有效性特征不能简单外推到重型流感患者。
374 无并发症的急性单纯性流感患者不应与重症流感患者纳入同
375 一试验。

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

379 3、预防研究

380 暴露后预防试验：已确诊流感患者的密切接触者（根据主
381 要疫区隔离管理的定义）。

382 暴露前预防试验：无症状的流感暴露人群（例如医护人员）。

383 应规定明确的受试者入选、排除标准。对于预防性药物，
384 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

385 除标准不宜过多，否则可能会影响临床试验的代表性和适用性。
386 建议包括具有高风险并发症的人群，具体参见治疗性研究试验
387 人群中具有高风险并发症的人群范围。

388 4、儿童人群

389 出于以下考量，不能从成人研究外推抗病毒药物在儿童中
390 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，
391 这可能影响流感疾病和治疗应答，这不同于儿童；②儿童与成
392 人的病毒清除方式可能不同。故仅在儿童中进行 PK 和安全性
393 研究将不能使药物获批用于儿科人群。为了获得相应适应症，
394 申办者必需在儿科人群中进行具有临床疗效终点和完整的安全
395 性评价的严格控制临床研究。

396 5、其他考量

397 需注意的是，疫苗接种量较高的人群可能通过减少对照组
398 中疾病的发生率和严重度而降低显示治疗利益的可能性，或者
399 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
400 性或协同性，该人群实际上可能会增强治疗利益。如上所述，

401 因为疫苗接种状况可能影响疗效结果，所以它应作为一个入选
402 标准或分组因素。如果在接种疫苗相同的时间段内服用抗病毒
403 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
404 疫苗的应答产生有害作用；因此，最近接种过活病毒疫苗的人
405 一般不得参加研究。另外，新药物对灭活疫苗的作用也不一定
406 与以前临床的表现一致。因此，疫苗接种状况的认真记录和相
407 互作用的适当分析是研究设计、执行和解释的重要部分。

408 (三) 盲法

409 由于临床有效性终点的主观性，以及流感自然多变性与药
410 物有益或不良作用之间的潜在混淆性，强烈推荐使用双盲研究。

411 (四) 给药方案

412 动物研究、激发研究和剂量范围探索研究均有助于为关键
413 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
414 -应答关系，而且，还可以探索 PD 参数（如病毒清除率有关的
415 参数）。如上所述，强烈建议申办者在设计 III 期临床试验前进
416 行适当的 II 期临床研究。

417 对于一些药物，可以考虑多种给药途径，而且，由于给药
418 途径不同，可能会出现不同的剂量、安全性和疗效问题。例如，
419 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
420 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
421 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
422 节性流感病毒比较，新毒株可在更大范围的器官内进行病毒复
423 制，那么吸入用药可能不足以提供有效作用。应在已患有肺部
424 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
425 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
426 和吸入性药物不良反应的风险可能最高。

427 对于重症流感研究，试验组为公认的背景治疗加载试验药
428 物，对照组为公认的背景治疗加载安慰剂，研究者可根据规范
429 诊疗方案决定具体的背景治疗及持续时间。申办方及研究者应
430 结合目标人群病情严重程度、伦理等综合考虑，决定公认的背景
431 治疗是否包括抗流感病毒药物（如神经氨酸酶抑制剂），并
432 在方案中明确规定。

433 建议制定明确的延长治疗标准及延长治疗方案，对于已完
434 成原定疗程但病情仍需治疗的患者需延长治疗，例如仍进行机
435 械通气、血氧仍低、仍发热、严重免疫功能低下、研究者预计
436 延长治疗可使受试者临床获益等情况，可酌情考虑延长治疗。

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

440 (五) 疗效终点

441 1、一般考虑

442 终点可以包括合并的客观测定结果、卫生保健专业人员
443 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
444 没有明确标准化。大多数临床试验均需要设定多个次要终点以
445 显示其作用与主要终点的一致性。需要注意的是，应当在方案
446 中说明主要和次要终点的选择原理。

447 病毒学指标不可作为主要终点用于流感抗病毒药物的审
448 批。因为在流感研究中，病毒学参数未显示能够可靠地预测临

449 床结果，所以临床试验通常对临床结果进行直接评估。但对于
450 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
451 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
452 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
453 别也对次要分析具有重要意义。建议探索在相关部位进行定量
454 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
455 评估的方法学研究。

456 伴随使用症状缓解药物（如对乙酰氨基酚）可能增加终点
457 评价的难度，如果使用，需在方案中明确规定，给药需标准化，
458 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。

459 2、无并发症的急性单纯性流感的治疗

460 在无并发症的急性流感治疗的成人研究中，主要临床终点
461 建议为达到事先定义的症状改善水平的时间。主要终点症状包
462 括发热加一组流感症状（如头痛、身痛、咽痛、鼻塞、流涕）。
463 次要临床终点建议为恢复正常活动的时间和体温或主要终点
464 所包括的其他各个症状消退的时间。

465 各症状测定应标准化，并建议提供确定依据。不建议将不
466 同类型症状的分数加合成总分数或成为症状曲线下面积，因为
467 很难对不同症状严重程度的单位进行统一。

468 主要分析人群应当包括确诊患有流感的所有受试者，而补
469 充的分析还应当包括所有研究受试者。治疗或符合方案人群的
470 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
471 题。

472 3、重症患者的治疗

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

476 首选临床结局（如全因死亡率）。但全因死亡率在实际操
477 作层面存在一定困难，往往只能在死亡发生率较高的危重人群
478 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
479 列为关键的次要疗效终点。

480 已有重症流感研究采用开始治疗至临床改善（恢复）的时

481 间 (time to clinical improvement/recovery, TTCI/TTCR) 作为主
482 要疗效终点。临床改善 (恢复) 应具有明确的临床意义并在方
483 案中进行清晰定义。临床改善 (恢复) 可使用临床状态等级量
484 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
485 在方案中自行定义, 但应与监管机构事先进行沟通。需包括能
486 够反映肺部氧合情况的指标 (如呼吸室内空气条件下能够达到
487 $SpO_2 \geq 92\%$ 并维持 24 小时) 和/或临床转归指标等。指标应客
488 观, 不建议单独使用主观程度高 (如至出院时间) 的指标进行
489 评估。

490 也有重症流感研究采用在预先指定的时间点基于临床状
491 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
492 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
493 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
494 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。

495 鼓励在临床研发早期就主要疗效终点与审评机构进行充
496 分沟通。

497 次要终点应全面，应为对疾病临床症状和体征、临床转归
498 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
499 估。建议考虑以下指标：全因死亡率；治疗至临床应答的时间
500 （基于体温、症状、氧饱和度、呼吸状态、心率和住院状态等
501 指标）；机械通气发生率/机械通气持续时间/机械通气撤机率或
502 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
503 率；入住 ICU 的持续时间；胸部影像学改变；对于休克受试者，
504 休克纠正时间；基于 RT-PCR、病毒基因测序判定的病毒转阴
505 时间和/或病毒载量变化；并发症的发生率；不良事件/严重不
506 良事件累积发生率；药物相关安全性风险发生情况等安全性指
507 标（如肝功能变化、肾功能变化、血细胞计数变化等）。

508 4、预防

509 预防性研究的主要终点应当是症状和实验室证实的流感
510 的发生。受血清学抗体检测时间限制，一般选择症状记录加血
511 清学定向培养用于鉴定实验室证实的症状性流感病例。对具有
512 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

513 分析可能是有用的次要终点，但是，它也可能反映的是症状与
514 流感相似的非流感性疾病。

515 对实验室证实为流感感染的所有受试者（包括所有出现症
516 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
517 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
518 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
519 鉴定的血清转化现象。一方面，完全避免感染可能会更好，因
520 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
521 毒。另一方面，如果在停止预防药物后发生新的暴露，无症状
522 感染就可能会提供保护避免疾病发生。

523 除了上述通常的主要目标之外，分析在接受预防药物的流
524 感疾病患者中疾病程度是否轻于未接受者也是有价值的。需注
525 意的是，由于使用阳性药物的重要新发病例数相对较低，在大
526 多数预防研究中，该结果可能难以评估。

527 (六) 安全性指标及风险控制

528 除常规安全性监测指标外，需针对药物特点制定相应观察

529 项目。生物制品需要检测免疫原性。安全性评估(如生命体征、
530 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
531 知的潜在风险相匹配的时间表进行。

532 申办方应关注可能增加毒性风险的药物-药物相互作用的
533 可能性, 并提出控制策略。

534 应制定风险控制措施, 包括已识别风险、潜在风险、未知
535 风险以及系统性风险制定相应措施, 特别是当药物紧急临床试
536 验研发时, 可能存在很多未知风险, 包括药物相互作用等。应
537 考虑全面的处置措施。

538 (七) 试验周期和观察时间点

539 在治疗研究开始后不久的时间段内以及在预防研究中假
540 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
541 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
542 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
543 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
544 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

545 我评估结果引起。

546 临床评估包括一系列指标如体温、咳嗽、呼吸频率、氧饱
547 和度等，病毒学方面应定期进行 RT-PCR 监测，另外，建议进
548 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
549 情严重程度、疾病特征、监测项目等确定。

550 (八) 病毒学检测和耐药性监测

551 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
552 者，即受试者明确有 A 型和 B 型流感病毒感染。判断药物的预防
553 作用需考察经实验室证实的流感的发生情况。申请人应使用公认的
554 能够提供确切病毒学证据的检测方法，目前建议为：病毒培养或血
555 清学抗体检测。如前所述，治疗性试验病例入选时可进行快速病毒
556 学实验室检测，进行该检测的意义在于可增加病毒学阳性病例的入
557 组率，但不能作为病毒学阳性的确切证据。

558 如果采用试验性的未被国家药品监督管理局批准的诊断和检
559 测方法，药物申办者应当提供有关方法学和操作的信息，以
560 评价该检测方法是否适合用于其建议的目的。

561 在评价抗流感药物治疗效果的研究中，应当在基线时（给
562 药前）、治疗期间以一定的时间间隔和治疗后进行流感病毒培
563 养。病毒清除时间为有价值的次要终点，但是，如果不常进行
564 培养，就难以对其进行计算。抗流感病毒抗体测定应当在基线
565 时和随访期间进行。

566 病毒学证据对药物的疗效评估非常关键。申请人应非常关
567 注所提供的病毒学证据的质量，建立并遵循相应标准操作规程
568 （SOP）。采集的标本种类，标本的采集方式，标本的保存、运
569 送，标本的检测时机和检测方法等均应符合公认的方法或有关
570 部门在特殊时期（如流感大流行期）提出的相应要求。血清学
571 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。

572 病毒分离

573 一般标本可采集鼻咽吸/洗液、鼻咽拭子、口腔含漱液、气
574 管吸出物或肺标本等。一般标本在采集后检测前应 4℃保存，
575 并于 24 小时内进行检测。如不能尽快检测则冻存在-70℃或以
576 上冰箱中。所有标本检测应在统一实验室（中心实验室）进行，

577 异地检测也应由中心实验室复核，进行检测的实验室应具有业
578 内认可的资质。

579 血清抗体测定

580 应采取急性期（发病后 7 天内）和恢复期（间隔 2-3 周或
581 以上）双份血清，负 20℃保存直至检测。其抗体检测应在统一
582 实验室（中心实验室）进行，该实验室应具有相应的资质。抗
583 体检测应采用公认的方法，所用抗原应为当时流行株。如恢复
584 期抗体效价比急性期高 4 倍或以上，一般可判断为流感病毒感
585 染阳性。

586 在一些设计研究中，可能需要考虑疫苗与抗病毒药物之间
587 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
588 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
589 血清转化。

590 亚型和基因型确定可能对探索干预作用、以及在流感病毒
591 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
592 中建议检查对研究药物的基线易感性和抗性的产生。如果没有

593 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
594 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
595 有保证。例如，酶抑制检测可能有助于筛选样品，但是，它产
596 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
597 性评估均很重要。

598 对创新性药物，在非临床研究阶段应该尽可能的开展创新
599 药物对所有已经造成流行的流感病毒株的药物敏感性研究；在
600 临床研究阶段建议考虑制定详细的病毒耐药监测方案，方案应
601 包括样品采集时间、检测特征（不同的流感类型和亚型）和检
602 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
603 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
604 在性，因而应谨慎处理耐药病毒的问题。

605 (九) 统计学考虑

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

609 1、治疗性研究

610 在流感治疗性研究中，虽然主要疗效分析应当针对于实验
611 室证实的流感人群，但由于在临床实践中有可能在诊断证实前
612 作出治疗决定，在此类研究中，应基于 ITT 原则对随机化的所
613 有受试者进行分析。

614 当入选标准设定十分宽泛，需要亚组分析时，建议按从症
615 状发生以后的时间分组。当在不同的亚组人群中进行研究时，
616 该人群的具体特征（如病毒毒株、吸烟状况、地理位置、使用
617 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
618 自然发展或治疗作用的强度范围，因而需要考虑其他可能的分
619 组变量。

620 由于这些研究多为短期试验，申办者应当避免进行期中分
621 析。此外，对缺失数据的处理应当有明确的规定。

622 安全性分析应当基于所有接受治疗的受试者。

623 2、预防性研究

624 在预防性研究中，主要终点应当是有临床症状且实验

625 室证实的流感的发生。

626 • 家庭

627 在家庭研究中，整个家庭同时是随机化单位和分析单位。

628 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

629 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，

630 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

631 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，

632 那么，就认为这个家庭不属于感染家庭。次要分析还要比较阳

633 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

634 的接触病例的百分数。

635 同一家庭中的不同接触病例接受不同用药方案的设计可

636 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

637 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

638 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

639 会使任何相应的把握度增加。

640 • 健康成人群体

641 对于健康成人的群体研究（如大学校园），应当在流感季
642 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，
643 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
644 传播时，就将他们随机分配至对照组或试验预防组中。

645 • 疗养院

646 对于在疗养院进行的研究，筛选、随机化和分析与健康成
647 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
648 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
649 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
650 题也适用于疗养院中的治疗研究。

651 在疗养院和其他社区居住者的预防研究中，随机化单位和
652 分析单位是各个研究受试者。

653 预防研究中的统计把握度取决于方案定义的终点结果（症
654 状性、实验室证实的感染）数量和干预的作用强度，而与入选
655 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
656 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

657 感的发生率均不可预知地发生变化，所以，在一个流感季节期
658 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
659 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
660 量是合理的。如果流感发生率很低，即使方案最初没有详细说
661 明，继续研究至第二个流感季节也是可行的。如果此时流感疾
662 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
663 揭盲。

664 对于预防研究，主要分析和把握度计算可以基于比较研究
665 治疗组预防治疗失败情况（有症状的、实验室证实的流感）的
666 几率比值比或相对风险。由于阳性预防组的失败可能性较低，
667 应当使用精确的统计方法、而不是正常的近似值进行推理。

668 在具有少量治疗结果的研究中，将缺失数据减到最少非常
669 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
670 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
671 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
672 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

673 (如确定是否还活着)、受试者和他或她的接触者对流感症状
674 和不良事件的描述、以及受试者整体的身体状态。

675 日记卡缺失几天数据 (如小于 1 周) 的受试者或实验室证
676 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。
677 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、
678 非实验室证实的流感。对非证实的流感病例, 且至少有一位接
679 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
680 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
681 没有症状的、非实验室证实的流感。

682 由于预防失败是根据流感症状和实验室证实 (病毒检测)
683 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
684 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
685 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
686 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
687 检测法对增加研究把握度具有重要意义。

688 (十) 风险-获益

689 在整个研发过程中，均应当考虑流感干预潜在风险与获益
690 之间的平衡情况。风险-获益的考虑可能会受到公共卫生需要状
691 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
692 性、疾病和并发症的流行病学、疫苗的可用性）和其他抗流感
693 药物供应状况和明显作用等因素的影响。

694 八、特殊公共卫生情况下的技术考虑

695 基于最近对新型流感毒株大范围传播可能性的关注，相关
696 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
697 （与季节性流感相比）或特殊亚型流感的可行性。如前所述，
698 一般而言，抗病毒药物的分子靶点不显示亚型特异性；但是，
699 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
700 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
701 株的毒性因子的新毒株，无法预测抗病毒药物对其的作用，但
702 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
703 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
704 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

705 分析。

706 为了准备在流感大流行或人禽流感情况下使用抗病毒药
707 物，鼓励拥有已批准的或研究用抗病毒药物的申请人准备可能
708 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
709 下迅速定案和实施。

710 流感在全世界以不同的季节性出现，但引起洲际间爆发流
711 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
712 时间和强度，因此建议境外申请人在设计流感药物研发项目时
713 考虑有中国的试验数据以支持在中国的上市批准。但在紧急公
714 共卫生情况下，不排除依据国外数据支持相应药物在国内的紧
715 急使用。当申请者依靠外国数据时，应该提供研究所在国家的
716 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、
717 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
718 况。应根据通用的药物管理政策评估国外数据与中国药物获批
719 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、
720 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

721 中国相应情况的对比。

722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741

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
食品药品监督管理总局，2012年5月

[2] 流行性感冒诊疗方案（2018 年版），国家卫生和计划
生育委员会、国家中医药管理局，中国感染控制杂志，2018,17
(2)：181-184

[3] 流行性感冒诊疗方案（2018 年版修订版），国家卫生
健康委员会，传染病信息，2018,31 (6)：500-504

[4] GBD 2017 Influenza Collaborators, The Lancet
Respiratory Medicine, 2019,7:69-89

[5] Immunity. 2017; 46(5):875-890.e876

[6] Huang JB, Li HY, Liu JF, et al. J Thorac Dis. 2015;
7(12):E672-7

[7] Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or
Prophylaxis, CDER FDA, April 2011

[8] Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing
Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment. CDER FDA.
October 2017

[9] COVID-19: Developing Drugs and Biological Products
for Treatment or Prevention, CDER FDA, May 2020

743 附录 1:

744 临床等级量表 (Clinical Ordinal Scale)

745

746 住院康复量表:

747 1、不住院

748 2、非 ICU 住院, 不需要吸氧

749 3、非 ICU 住院, 需要吸氧

750 4、ICU 住院, 不需要有创机械通气

751 5、需要有创机械通气

752 6、死亡

753 附录 2:

754 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 (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

755

756 注: C 为意识模糊, V 对声音有反应, P 对疼痛有反应, U 无
757 反应。

758 0 分, 至少每 12 小时进行监测。继续常规 NEWS 监测。

759 1-4 分, 至少每 4-6 小时进行监测。护士对患者进行评估, 决
760 定是否需要增加监测频率和/或提高护理级别。

761 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
762 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。

763 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,
764 具有急救能力的医疗团队对患者进行进行紧急评估 (包括具有
765 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
766 构, 如 ICU, 在有监控设备的环境中进行治疗。