

抗狂犬病病毒单克隆抗体新药临床试验

技术指导原则

(征求意见稿)

2021年07月

目 录

一、概述.....	1
二、临床试验的重点考虑	2
(一) 受试者	2
(二) 对照的选择	4
(三) 终点指标	4
(四) 用法用量	6
(五) 安全性评价	7
三、不同开发阶段的试验设计要点	7
(一) 早期临床试验	7
(二) 探索性试验	9
(三) 疗效确证性试验.....	10
(四) 上市后要求	12
四、试验的质量控制	12
(一) 机构选择	12
(二) 治疗标准化及培训.....	12
五、参考文献.....	13

抗狂犬病病毒单克隆抗体新药临床试验

技术指导原则

一、概述

狂犬病是由狂犬病病毒感染所致的一种动物源性传染病，病死率几乎100%。全球有100多个国家和地区有狂犬病流行，主要位于亚洲和非洲，在欧、美、日等发达国家通常被视为罕见病。我国是狂犬病的流行国家，狂犬病是我国传染病主要致死病因之一，呈现高度散发状态，是我国重要的公共卫生威胁。

狂犬病被动免疫是狂犬病暴露后预防的重要措施之一，其机制是在第一针狂犬病疫苗注射后至机体产生足量抗体之前的窗口期提供即时的免疫保护，在伤口局部浸润注射狂犬病被动免疫制剂，中和伤口清洗消毒后残留的病毒从而降低发病率。目前市售被动免疫制剂有人狂犬病免疫球蛋白（human rabies immune globulin, HRIG）和马源抗狂犬病血清（Equine rabies antiserum, ERA）。但上述制剂供应量有限，价格偏高，并有血清病类过敏反应和血源传播疾病的潜在风险。

抗狂犬病病毒单克隆抗体（anti-Rabies virus monoclonal antibodies，以下简称狂犬病单抗）因批间效价差异小、安全性提高、可大量制备，有替代HRIG、ERA的潜力，但临床研究尚缺乏技术指导。本指导原则旨在为狂犬病单抗新药临床

研发提供参考。

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，本指导原则中的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、临床试验的重点考虑

（一）受试者

1. 早期和探索性试验受试者选择

出于伦理和临床试验的可操作性考虑，早期和探索性试验阶段建议选择无狂犬病暴露、无狂犬病疫苗接种史的健康志愿者。早期试验以血清抗体活性水平为药效学指标，健康志愿者也能满足药效观察的需求。

2. 确证性试验受试者选择

确证性试验阶段受试者应代表临床实际用药人群。世界卫生组织（WHO）建议，对于狂犬病病毒Ⅲ级暴露和免疫功能低下的Ⅱ级暴露者，应在接种疫苗的同时对伤口进行彻底清洗并在周围浸润注射被动免疫制剂。由于细胞培养疫苗免疫后建立的免疫记忆几乎可维持终身，既往接种过狂犬病疫苗、免疫功能正常的再次暴露者无需使用被动免疫制剂。狂犬病单抗出于暴露后免疫的研发目的，应选择狂犬病毒暴露

且需要应用被动免疫制剂者，暴露定义应符合当前国家规范。参考当前狂犬病防控技术指南设定和临床研发实际，建议确证性试验受试者选择首次暴露的免疫功能正常的Ⅲ级暴露者。如有其他考虑，建议应与监管机构充分沟通。

具体制定受试者选择标准时，应对暴露动物和受试者的暴露身体部位进行规定，并在试验中记录具体情况。犬是我国狂犬病的主要传染源，约占95%，其次是猫，狐、狼、豺、鼬獾、貉、臭鼬和蝙蝠等是狂犬病的自然储存宿主，可感染狂犬病病毒成为传染源。应注意，暴露于蝙蝠均属于Ⅲ级暴露，啮齿类和兔形目极少感染和传播狂犬病，禽类、鱼类、昆虫类、爬行类不会传播狂犬病。

狂犬病潜伏期长短与病毒的毒力、侵入部位的神经分布等因素相关，病毒数量越多、毒力越强、侵入部位神经越丰富、越靠近中枢神经系统，潜伏期越短。头面部、手指、手臂、会阴部等神经终板丰富的部位暴露相比于其他部位暴露，以及多处暴露相比于单处暴露更高危，入组受试者应包括一定数量的相对高危暴露者。在募集受试者时，建议尽可能控制创面的大小、深度等，因外伤的复杂程度不同，暴露者可能患严重并发症以及继发的细菌感染，应保证组间研究基线一致。

对全部咬伤暴露人群的动物进行病毒学检测以确定高危人群非常有临床意义，但难度较大，可在临床研究中以一

定比例的感染源采集样本进行病毒学检测。狂犬病潜伏期尚无任何确定明确的诊断方法，因此无需对受试者进行病毒学检测。

被动免疫制剂应尽早使用，最好在伤口清洗完成后立刻开始。疫苗应用7天后，主动免疫应答反应已经出现，此时再使用被动免疫制剂意义不大。临床试验中，为获得理想状态和结果，应对暴露后被动免疫时机进行规定，建议一般不超过暴露后24小时。

（二）对照的选择

在狂犬病预防用药临床试验中使用安慰剂对照是不伦理的，应选择目前现有的标准狂犬病被动免疫药物作为阳性对照。基于综合因素考虑，在无同类确证有效的药物上市的情况下，优先推荐HRIG作为阳性对照。如有其他选择，建议与监管机构沟通。

（三）终点指标

1. 临床结局

研究药物为狂犬病预防性用药，一旦发病临床结局为死亡，疾病的转归和结局是临床试验的理想终点。狂犬病潜伏期一般为1-3个月，极少数短至两周以内或长至一年以上。一旦发病，通常在临床症状出现后7-8天即到发病晚期，没有公认有效的治疗方法，病死率近100%。因而建议暴露后3个月是评价时间点之一，同时结合疾病临床特点，也应进行1年以

上的临床结局观察。可选择暴露后免疫程序之后1年的保护率（即无狂犬病死亡率）作为主要终点。

2. 血清学指标

目前的被动免疫制剂在伤口周围浸润注射，主要在伤口局部起中和作用，由于尚无公认有效的方法检测伤口处局部中和效果，一般选择血清学指标血清狂犬病毒中和抗体（**Rabies Virus Neutralizing Abs, RVNA**）水平作为药效学指标，间接检测免疫效果。新药最终是与狂犬病疫苗联用，与疫苗联用时测得的RVNA是单抗被动免疫与疫苗主动免疫的叠加效果。

WHO推荐抗狂犬病病毒中和抗体标准检测方法包括快速荧光灶抑制试验（**Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT**）和小鼠脑内中和试验（**Mouse Neutralization Test, MNT**），RFFIT方法也是我国现行药典规定的检测狂犬病病毒中和抗体的标准方法之一。对于狂犬病疫苗，WHO认为RVNA ≥ 0.5 IU/ml时，接种者才具备有效的保护能力。疫苗一般在接种后7-14天才能使机体出现足量抗体，在疫苗免疫后第14天，无论是否同时注射狂犬病被动免疫制剂，各年龄段人群体内中和抗体均可达到0.5 IU/ml。然而，被动免疫尚无RVNA有效阈值水平的推荐，HRIG是公认有效的被动免疫制剂，但其注射后7天内的RVNA水平通常不超过0.5 IU/ml。因此在疫苗产生的RVNA占主导地位前，被动免疫主要发挥

作用的阶段(一般为注射后7天内),狂犬病单抗产生的RVNA水平应与HRIG相当或更高。

临床试验期间需多次检测RVNA,观察RVNA检出率、活性水平、 ≥ 0.5 IU/mL的受试者比例等,检测时点至少应包括:用药前,注射新药第1、3、5、7、14天以及第14天后的多个时点(包括3个月、1年)。

建议进一步开展研究采集数据,支持血清学指标的科学性与合理性。例如结合临床结局,探索被动免疫保护有效阈值等。

3. 其他

被动免疫主要在伤口局部起病毒中和作用,血液的中和抗体水平不能说明伤口处的抗体浓度,新的检测方法及效果仍有待探索,鼓励在符合伦理的前提下在临床研究中展开探索。

(四) 用法用量

被动免疫是在疫苗诱导产生有效抗体前,迅速短暂的提供病毒中和抗体,而疫苗诱导产生的抗体可持续存在数年,因此被动免疫尚不能取代疫苗,应与疫苗联合应用。局部伤口的浸润注射对于使用疫苗后机体主动免疫产生的影响较小,狂犬病单抗与HRIG作用机制相同,其用法也应主要为伤口浸润注射,参考相关指南HRIG推荐用法设置。新的使用方法应有充分依据并进行相应研究。

新药的用量需经过探索，一方面剂量不能过低，应保证被动免疫的有效性；另一方面应考虑到，使用剂量过高会过度干扰疫苗的主动免疫保护作用。

（五）安全性评价

该类药物的使用属于暴露后预防，同时在实际情况下，临床应用存在部分非狂犬病毒暴露人群也使用被动免疫制剂，故本品安全性评价尤其需要关注。因狂犬病适应症临床结局的特殊性，新药的有效性（是否干扰疫苗、是否广泛覆盖狂犬病毒株）也是安全性评价的重要内容。

需要观察的内容主要包括体格检查、生命体征、常规的实验室检查、心电图、全身反应、局部反应等。因品种特点有特殊考虑的，也需要注意到相应的安全性风险，并在临床试验中观察。单克隆抗体应关注局部注射反应、过敏反应、流感样症状、胃肠道症状、低血压等，结合品种临床前研究和同类品种的研发经验，对潜在风险设计风险控制措施。同时，大分子药物需要在临床试验中设计观察免疫原性，是否有抗药抗体（ADA）产生，并分析是否对药效和安全性造成影响。确证性临床研究安全性观察3个月至1年。

三、不同开发阶段的试验设计要点

（一）早期临床试验

早期临床研究应该包括人体耐受性、药代动力学（PK）、药效学（PD）研究和狂犬病单抗联合疫苗免疫的相互作用研

究。这些研究目的是评价狂犬病单抗的人体耐受剂量范围、PK特征、暴露/效应关系及其影响因素，为后期研究给药方案提供支持。

1. 人体耐受性、药代动力学、药效学研究

狂犬病被动免疫为短期用药，药效保持时间应至少为7天，一般不超过2周，狂犬病单抗的消除半衰期往往较长，因此通常只需注射一次，可只进行单次给药试验。建议在无狂犬病暴露、无接种史的健康受试者中进行单次注射给药、剂量递增研究，可采用随机、盲法、安慰剂对照设计，设置临床推荐剂量的HRIG组作为阳性对照，以确定未来临床试验的推荐剂量。

应充分研究狂犬病单抗在试验剂量范围内的药代动力学和药效学特性，检测指标分别为血清狂犬病抗体水平和中和抗体水平，建议根据狂犬病抗体水平随时间的变化设置多个采样点，考察血清狂犬病抗体水平和中和抗体水平随剂量变化的特征、个体间变异，以及影响变异的因素，考察狂犬病抗体浓度和中和抗体水平相互关系。

由于被动免疫制剂的应用特点，前期健康人临床试验采用的给药方法（具体给药途径、给药部位、单个注射部位用量等）与确证性试验中临床暴露者的实际用法会有所差异，因此应关注上述不同带来的药物暴露和药效学差异，模拟临床实际情况，开展必要的研究进行说明。

在建立了适当检测方法的前提下，还可在早期试验中检测狂犬病抗体的抗药抗体（ADA），以评估免疫原性以及免疫原性对狂犬病抗体药代、药效和安全性的影响。

2. 药物相互作用研究

狂犬病单抗通常与狂犬病疫苗联合应用，应考察两者联用的耐受性、药代动力学、药效学特征，条件许可时还可进行免疫原性检测。选择无狂犬病暴露、无接种史的健康受试者，进行平行组对照研究，分组应至少包括新药组、疫苗组、新药+疫苗组，可选择盲法。

使用RVNA 0.5 IU/ml阈值评估被动免疫对疫苗主动免疫的干扰，一般在注射后第14天及以后，受试者均应达到RVNA \geq 0.5 IU/ml。

3. 群体药代药效分析

健康受试者和暴露者体内药代动力学特征可能存在差异，故应在狂犬病暴露者的试验中也同时开展的人体药代动力学研究。可汇总早期和后期临床药理学研究的数据，进行必要的群体药代药效分析，以寻找药代药效的影响因素，如性别，体重，给药途径，暴露的伤口大小、深度、位置等。

（二）探索性试验

探索性临床试验阶段的主要目的是初步收集新药有效性和安全性数据，为疗效确证临床试验中给药剂量和方案提供依据。该阶段试验多采用随机、对照试验设计。受试者可

选择无狂犬病暴露、无接种史的健康受试者，以RVNA为药效和疫苗干扰性观察指标，并同时观察药物安全性。试验药物设置多个剂量组，通过与HRIG比较确定新药的剂量。探索性试验应合并使用疫苗探索，即不同剂量新药+疫苗与对照药+疫苗的对照研究。

早期和探索性研究可灵活设计。如设置的受试者、研究主要终点等一致，在保证研究质量和样本量的前提下，可以选择性与部分早期临床试验进行衔接合并，合理利用临床试验资源，提高研发效率。

（三）疗效确证性试验

疗效确证性试验目的是在探索性试验基础上、在目标人群中进一步确证临床获益情况，为新药上市提供充分有效性和安全性数据。

试验应在狂犬病流行的地区开展，采用多中心、随机、双盲、阳性对照设计。

受试者一般选择首次暴露的免疫功能正常的WHO III级暴露者，可考虑从相对低危的III级暴露者（如下肢伤口等）开始入组，如预先设置的中期分析显示无需停止试验，则可将受试人群扩大到相对高危III级暴露者。其他受试者的选择应有充分依据并与监管机构进行沟通。

目前优先推荐HRIG作为阳性对照，进行清创处理+疫苗+新药与清创处理+疫苗+HRIG的对比研究。

首选临床结局作为主要疗效终点，如暴露后免疫程序之后1年的保护率（即无狂犬病死亡率）。也可以考虑选择用药后早期时间点（一般为第3-7天，具体由前期试验结果支持，最多至第7天）的RVNA几何平均滴度作为主要疗效终点。推荐非劣效设计或优效设计，选择非劣效设计时，其非劣效界值的确定至关重要，建议基于前期研究数据和历史文献，合理确定非劣效界值。应根据试验设计的选择和统计学方法，进行样本量的计算。

对于次要终点，建议包括：用药后第3、5、7、14天及14天以后等多个不同时点的RVNA检出率、几何平均滴度和相对抗体阳性率（RVNA \geq 0.5 IU/mL）；受试人群的狂犬病发病率和生存率。如以早期RVNA几何平均滴度作为主要疗效终点，则上市前至少应提供3个月的临床结局观察数据，如临床试验显示新药的有效性和安全性良好，临床结局的长期观察（至少1年）可在上市后提供。

建议在确证性临床试验中同时采集一定数量暴露者的药代动力学数据，分析药代动力学的影响因素。

根据WHO的统计数据，40%狂犬病病例为15岁以下的儿童，鼓励在新药研究中纳入儿童受试者，为临床用于儿童提供依据，建议在药代/药效研究和成人确证性研究的基础上，考虑尽早制定儿科临床研究计划，开展相应研究。

完成免疫功能正常暴露人群研究后，在有证据可以预测

新药在免疫功能抑制者、合并人类免疫缺陷病毒感染者、肝肾功能失代偿者等人群中的安全有效性的情况下，可进行相应人群的临床试验。

（四）上市后要求

如新药以RVNA水平作为主要终点开展研究上市，在未获得充分临床结局数据前，仅可用于二线适应症，即当HRIG不可获得时方可使用。上市后除原有试验继续观察临床结局外，还应继续开展临床结局为终点的临床研究和扩大样本的安全性研究，如结果支持，可扩展至一线适应症。

四、试验的质量控制

在狂犬病临床试验中需注意临床试验的质量控制，包括但不限于：

（一）机构选择

我国狂犬病多发于农村地区，暴露者被动物咬伤后，一般就近选择医院急诊或疾控中心处理，因此临床试验机构选择需注意。既要便于募集受试者，开展临床试验，又要特别关注研究机构应符合资质、有足够研究能力。

（二）治疗标准化及培训

暴露后预防处置首先要尽早进行伤口局部处理，包括对每处伤口进行彻底的冲洗、消毒及后续的外科处置，这对于预防狂犬病发生，避免继发细菌感染具有重要意义，临床试验方案中应参照国家发布的处置规范规定一套标准作业程

序（SOP）。狂犬病单抗的用法为伤口浸润注射，每个受试者情况一般会有区别，研究人员操作主观差异性大，因此也需要详细的治疗SOP，并对研究者人员进行培训。

五、参考文献

1. 周航, 李昱, 陈瑞丰, 陶晓燕, 于鹏程, 曹守春, 李丽, 陈志海, 朱武洋, 殷文武, 李玉华, 王传林, 余宏杰. 狂犬病预防控制技术指南（2016版）[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(2): 139-163.

2. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report[J]. World Health Organization technical report series. 2013. 982.

3. WHO. Rabies vaccines: WHO position paper[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2018, 16(93): 201-220.

4. 殷文武, 王传林, 陈秋兰, 董关木, 李玉华, 朱武洋, 刘斯, 陈庆军, 吕新军, 朱政纲, 陶晓燕, 李昱, 牟笛, 王显军. 狂犬病暴露预防处置专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(7): 668-679.

附录：

缩略语表

ADA: anti-drug antibody, 抗药抗体

ERA: Equine rabies antiserum, 马源抗狂犬病血清

HRIG: human rabies immune globulin, 人狂犬病免疫球蛋白

MNT: Mouse Neutralization Test, 小鼠脑内中和试验

PD: Pharmacodynamics, 药效动力学

PK: Pharmacokinetics, 药代动力学

RFFIT: Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, 快速荧光灶抑制试验

RVNA: Rabies Virus Neutralizing Abs, 狂犬病毒中和抗体

SOP: Standard operating procedures, 标准作业程序

WHO: World Health Organization, 世界卫生组织