

**新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗及预防新药
临床试验技术指导原则（试行）
（征求意见稿）**

2021年08月

目录

一、概述	1
(一) 目的和适用范围	1
(二) 疾病特征	2
二、早期临床试验	3
三、探索性临床试验	5
四、确证性临床试验	5
(一) 新型冠状病毒肺炎治疗性研究	5
1. 研究目的	6
2. 总体设计	6
3. 试验人群	7
4. 给药方案及研究周期	8
5. 有效性终点	9
6. 评估及随访时间	12
7. 安全性指标及风险控制	13
8. 统计学考量	13
(二) 新型冠状病毒肺炎预防性研究	14
1. 研究目的	14
2. 总体设计	14
3. 试验人群	15
4. 给药方案及研究周期	15
5. 有效性终点	15
6. 随访时间	17
7. 安全性指标及风险控制	17

新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗及预防新药

临床试验技术指导原则（试行）

（征求意见稿）

一、概述

（一）目的和适用范围

2019 年底以来的新型冠状病毒肺炎疫情波及全球，由于有效的治疗手段非常有限，临床预防和治疗仍存在困难，新药的研发也成为临床急需。目前已有众多防治药物进入临床试验阶段。而新型冠状病毒肺炎是新出现的病种，与以往病毒性感染既有相似之处，又有不同之处，临床表现、疾病过程、对治疗的反应，以及疾病预后均有其特点。因而，药物临床试验如何结合疾病特点和临床实践进行针对性的设计，以期在有限的临床资源中，高效地获得科学、规范、可比的试验结果，成为重要的问题。

为促进新型冠状病毒肺炎抗病毒药物研发，规范临床试验设计，特制定本指导原则。本指导原则适用于预防、治疗新型冠状病毒肺炎的化学药物和生物制品（预防用疫苗和恢复期血浆治疗除外）。

本指导原则对临床试验方案的设计及需要重点关注的问题进行了讨论，旨在为新型冠状病毒肺炎抗病毒药物的临床试验设计、实施和评价提供一般性的技术指导和参考。由

于此类药物的临床实践和临床试验仍处于探索和发展阶段，本指导原则也会随着这些研究的进展而不断修订和完善，现阶段仅为基于目前认识及疫情控制需要下的考虑。申请人和研究者有创新性的设计也可与监管机构进行沟通交流。

本指导原则的使用应遵守我国的相关法律、法规和规章，并与其他相关技术指导原则相互参考使用。

（二）疾病特征

新型冠状病毒属于 β 属冠状病毒，有包膜，颗粒呈圆形或椭圆形，常为多形性，直径在60-140nm。具有较强的传染性，人群普遍易感，主要引起急性呼吸道感染性疾病，最常见的症状为发热和咳嗽，严重者可引起呼吸窘迫综合征甚至多器官功能衰竭。其主要传播途径为呼吸道飞沫和密切接触传播，也存在经气溶胶传播的可能。传染源主要是新型冠状病毒感染的患者，无症状感染者也可能是传染源。此外，目前全球已报道有多种新型冠状病毒变异株的出现，给治疗和预防带来了更多困难和挑战。

基于目前流行病学调查，潜伏期一般1-14天，多为3-7天。以发热、干咳、乏力为主要表现，部分患者以嗅觉、味觉减退或丧失为首发症状，少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、结膜炎、肌痛和腹泻等症状。重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和（或）低氧血症，严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝

血功能障碍及多器官功能衰竭等。部分重症、危重症患者病程中可为中低热、甚至无明显发热。多数患者预后良好，少数患者病情危重，多见于老年人、有慢性基础疾病者、晚期妊娠和围产期女性、肥胖人群。

新型冠状病毒肺炎及无症状感染者（没有临床症状，但病毒学核酸检测结果阳性）统称为新型冠状病毒感染。新型冠状病毒肺炎的临床分型分为：轻型：临床症状轻微，影像学未见肺炎表现。普通型：具有发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现。重型：符合下列任何一条：①出现气促，呼气频率 ≥ 30 次/分；②静息状态下，指氧饱和度 $\leq 93\%$ ；③动脉血氧分压（ PaO_2 ）/吸氧浓度（ FiO_2 ） $\leq 300\text{mmHg}$ ；④肺部影像学显示24-48小时内病灶明显进展 $>50\%$ 。危重型：符合下列任何一条：①出现呼吸衰竭，且需要机械通气；②出现休克；③合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。

目前临床上主要为一般支持对症治疗、保证充分热量、维持水电解质平衡，监测血常规和生化指标、监测动脉血气分析和胸部影像学等，必要时给予有效氧疗措施，重症、危重症患者需要呼吸、循环支持。

二、早期临床试验

早期临床药理学试验的目标是为未来研究推荐剂量探索范围，包括早期安全性、耐受性、药代动力学和药效学研究等。

已获批用于其他嗜肺病毒感染的药物可结合该药对其他嗜肺病毒的临床前药代药效结果，结合在新冠病毒中的临床前药效研究数据和在人体中的药代数据，估算其对新冠病毒的适用剂量。用于非嗜肺病毒的抗病毒药如拟用于新冠病毒肺炎的开发，不同病毒的体内分布和/或致病机制差异可能导致抗病毒药的给药途径和剂量不同。

新化合物的早期临床药理学试验一般以健康志愿者为对象，应首先进行人体安全性、耐受性和药代动力学研究。为尽早在人体内获得药效验证抗病毒机制数据，多剂量给药试验也可以在新型冠状病毒感染患者中进行，收集药效学数据。考虑到鉴于病毒感染后的动力学特征，应考虑尽早给药，并对给药疗程进行探索，药效学指标可包括：由呼吸道采集的病毒载量、氧合指标、胸部 CT、血和呼吸道样本中的免疫学指标等，可将临床结局作为探索性指标。试验中监测药效指标随药物暴露的变化，结合新冠病毒感染患者的一般临床进展特征，确定上述指标的测量时间和次数。

为了对抗新型冠状病毒的变异，可考虑开发联合应用的抗病毒药物，例如针对病毒不同作用靶点（或结合位点）的多重抗体组合、不同作用机制的抗病毒药物联合等。原则上应在分别对单个成分治疗进行概念验证后再进行联合治疗的探索，并对联合用药方案间进行药物相互作用的分析，对于特殊品种的特殊情况，鼓励申请人与监管机构进行沟通交

流。

考虑到老年人、儿童、免疫受损人群对病毒感染的反应可能不同于青壮年成人，将药代药效结果外推至这些特殊人群时应慎重，必要时可开展特殊人群的临床药理学研究；或者在大样本临床试验中进行稀疏药代采样，通过群体药代药效模型分析人群特征、伴随治疗等协变量对药物暴露和治疗结局的影响，确定是否需要调整剂量。

三、探索性临床试验

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，为选择 III 期研究人群、给药方案（剂量和周期），以及确定终点指标提供支持。

根据新药目标人群定位，选择合适的患者。目前还不清楚什么暴露参数或药效学应答参数能够更好地预测抗新冠病毒感染的疗效结果。可以将病毒学指标作为主要终点，临床转归、影像学变化等为次要终点，这些结果可作为确证性试验给药方案选择提供的依据。同时，在临床剂量-效应研究中获得暴露-效应研究数据，为不同剂量、剂量方案或剂型的选择提供信息支持。

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

四、确证性临床试验

（一）新型冠状病毒肺炎治疗性研究

1. 研究目的

普通型患者研究目的为评价新药用于治疗普通型新型冠状病毒感染的有效性和安全性。

重型和/或危重型患者研究目的为评价抗病毒药物用于重型及危重型新冠肺炎，通过抑制病毒复制或减轻肺损伤从而降低急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭、多脏器衰竭的发生和病死率的安全性和有效性。

2. 总体设计

在无法获得阳性药物的情况下，建议采用随机、双盲、安慰剂平行对照、以公认的背景治疗为基础的优效性比较加载设计。

随着随机对照试验等其他信息的出现，预期标准治疗可能会发生变化。如出现确证有效的药物上市可作为标准治疗，且拟开发试验药物与标准治疗作用机制相似（如标准治疗与试验药物均为直接抗病毒药物），可以考虑阳性对照的非劣效设计。

疾病大流行期间，结合疫情实际情况，可以采用灵活的试验设计，例如剂量比较研究、平台研究、适应性设计等，应在早期与审评机构进行充分沟通。

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

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

3. 试验人群

试验人群的诊断和分型标准应参照国内外最新临床治疗指南或共识确定。试验人群选择确诊为新型冠状病毒感染，影像学有肺炎表现，临床分型为普通型、重型和/或危重型的患者。

新型冠状病毒肺炎全人群易感，但不同人群对不同作用机制的药物可能的治疗反应会有所不同，因而普通型患者中获取的安全有效性特征不能简单外推到重型及危重型患者。确证性临床试验可以同时考虑在普通型患者和重型/危重型患者中开展，以验证试验药物对不同严重程度疾病的安全有效性。重型及危重型患者可以纳入同一试验，但普通型患者不应与上述两型患者纳入同一试验。对于发病时间较长或病情较危重（主要病理生理为全身炎症反应引起的脏器损伤）的患者，研究者需慎重评估抗病毒药物给药的时机及获益预期，并制定相应的入排标准。

建议适当纳入具有并发症高风险的人群，例如老年人、基础患有心血管或呼吸系统疾病、糖尿病、慢性肾脏病、或其他合并症的患者，及免疫功能低下者（如 HIV 感染患者、器官移植受者或接受癌症化疗的患者）。

试验人群应是随机入组的，临床试验中应对试验人群按照性别、年龄、发病窗口期、合并疾病情况、地域等因素进行规定或分层登记/随机。应规定明确的受试者入选排除标准。

鼓励申办方在临床开发过程中早期与监管机构讨论儿童药物研发，包括成人疗效数据外推的可能性、支持剂量选择的合适的儿童受试者 PK 研究、儿童受试者批准前安全性考量推荐样本量。

4. 给药方案及研究周期

方案中列明试验药和对照药信息，试验药物给药剂量与给药方法根据疾病特征及药代、药效等前期研究数据决定。

试验组为基础治疗加载试验药物，对照组为基础治疗加载安慰剂，研究者可根据规范诊疗方案决定具体的基础治疗及持续时间。根据研究人群和治疗目标，背景治疗可以为当地医疗实践中的标准治疗或个体最优的综合治疗，在多中心研究中申办方需注意到各地背景治疗方案可能存在差异，应提前调研，尽量保证这种差异不对研究药物评价造成影响，或基于不同背景治疗进行分层分析。注意药物相互作用，不建议同时使用同机制抗病毒药物。对合并用药和既往用药进行登记。对于重型和/或危重型研究，允许挽救治疗，并应在方案中进行明确定义。

可以针对不同类型患者考虑多种给药途径，如口服制剂

适合普通型感染患者，而静脉注射制剂更适合不能使用口服药物的病情较重患者，吸入制剂可能适用全部患者人群。但应注意同一药物给药途径不同，可能会出现不同的剂量、安全性和疗效问题。对于吸入制剂，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患重症和吸入性药物不良反应的风险可能更高。

伴随使用症状缓解药物（如非甾体解热镇痛药）可能增加终点评价的难度，如果使用，需在方案中明确规定，给药需标准化，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。

建议制定明确的延长治疗的标准，对于已完成原定疗程但病情仍存在病毒持续复制证据的，或研究者预计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。

5. 有效性终点

目前新型冠状病毒肺炎治疗药物临床研究尚无公认的主要终点，申办方在研发过程中可与审评机构密切沟通。

（1）普通型受试者研究

在普通型新型冠状病毒感染治疗研究中，主要疗效终点建议为至临床改善/治愈的时间，方案中应事先明确临床改善/治愈的定义，一般参考当前临床治疗指南，可考虑包括临床症状、影像学、病原学的联合终点，其中症状、影像学改

善的评价应标准化，并有确定依据。若选择某一时间点的临床改善/治愈率，该时间点的确定需有数据支持。

对于普通型患者，避免发展为重型/危重型也是治疗的目标之一，因此受试者在病程中转化为重型/危重型的比例也是临床重点关注内容。在历史数据显示高转化率的地区，或者在存在疾病进展高危因素的特定人群，也可选择某一时间点的重型/危重型转化率作为主要疗效终点，但应关注相应的统计学考虑以及获得有临床意义的研究结果。如在重型/危重型转化率整体较低的情况下选择该主要终点，可能不易达到统计学显著。

需要设定多个次要终点以支持疗效。病毒学终点是重要的次要终点，包括病毒清除的持续时间、耐药性检测、是否反弹等。其他次要疗效终点建议包括：恢复正常活动的时间；体温；临床各个症状消退的时间；住院率和住院时间；ICU 住院率和住院时间；对补充供氧或辅助通气的要求；全因死亡率；病毒导致的肺部损伤；并发症情况；病毒抗体产生等。

（2）重型和/或危重型受试者研究

对于重症及危重症新冠肺炎的临床研究，主要终点首选临床结局（如全因死亡率）。文献显示，重型及危重型新冠肺炎病死率相对较高，特别是疫区患者，临床实践中临床医师尤为关注该部分患者最终临床结局。但全因死亡率在实际操作层面存在一定困难，往往只能在危重人群中使用。如果不

选择死亡率作为主要疗效终点的话，也应将其列为关键的次要疗效终点。

至临床改善/恢复时间或在预先指定时间点临床改善/恢复情况等作为终点评估该类药物的临床获益也被认为是可以接受的。临床改善/恢复需在方案中事先定义且改善程度应有明确临床意义，其评估工具应经过验证，推荐使用临床状态等级量表。也可在方案中自行定义，但应与监管机构事先进行沟通。评估工具需包括能够反映呼吸氧合的指标（如脱离氧疗并持续维持 24 小时或室内未吸氧的条件下能够达到 $SpO_2 \geq 93\%$ 并持续维持 24 小时等）和/或临床转归的指标等。指标应客观，不建议单独使用主观程度高的指标（如出院）进行评估。

若选择在预先指定时间点临床改善/恢复情况作为主要疗效终点，评估时间点的确定应有充分依据，应充分考虑药物代谢特征、入选患者的病情严重程度及病程等因素的影响，评估时间点过长或过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。

鼓励在临床研究早期就主要疗效终点与审评机构进行充分沟通。

建议与审评机构进行充分沟通

次要终点建议考虑以下指标：治疗至临床应答的时间（基于体温、症状、氧饱和度、呼吸状态、心率和住院状态

等指标)；机械通气发生率；机械通气持续时间；治疗至脱离氧疗的时间；入住重症监护病房（ICU）的发生率；入住ICU的持续时间；全因死亡率；胸部影像学改变；对于休克受试者，休克纠正时间；基于RT-PCR、病毒基因测序判定的病毒转阴时间；并发症的发生率；不良事件/严重不良事件累积发生率；药物相关安全性风险发生情况等安全性指标（如肝功能变化、肾功能变化、血细胞计数变化等）。

对于选择全因死亡率作为主要终点的研究，应在次要终点中纳入NEWS/NEWS2及/或7分等级量表。若主要终点选择其他指标，全因死亡率应作为关键次要终点。

6. 评估及随访时间

随访时间应足够长，以可靠的评估安全性和有效性，如在机械通气的患者中，4周的持续时间可能足以获得最重要的结局（如死亡率）。基线病情较轻的患者通常需要较长随访时间。同时，足够长的随访时间能够在初始缓解后监测症状复发、晚发不良事件、或耐药病毒和病毒反弹的出现。对于普通型新型冠状病毒感染，大部分是自限性病程，建议不能在较晚的时间点开始观察药物的治疗作用。

临床评估包括一系列指标如体温、咳嗽、呼吸频率、氧饱和度等，病毒学方面应定期进行RT-PCR监测，另外，建议进行肺部影像学检查，明确肺部病变转归。监测时间点应根据病情严重程度、疾病特征、监测项目等确定。

7. 安全性指标及风险控制

除常规安全性监测指标外，需针对药物特点制定相应观察项目。生物制品需要检测免疫原性。安全性评估（如生命体征、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知的潜在风险相匹配的时间表进行。

申办方应关注可能增加毒性风险的药物-药物相互作用的可能性，并提出控制策略。

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

8. 统计学考量

应在估算样本量时阐明研究假设，应有足够的样本量以确保评价有效性和安全性的检验效能。

应在方案中预先规定主要疗效分析，在所有接受随机分组的意向性治疗人群中进行主要疗效分析。常见的主要疗效分析包括：

- 二分类结局的分析：每个受试者都被分为“成功”或“不成功”的结局，用率差对各治疗组进行比较。

- 有序分类结局的分析：包括比例优势法、基于秩次的方法以及为每个类别赋予分值或权重后进行均数比较的方法。

— 生存分析：应使用比例风险模型或对数秩检验，并辅以各治疗组的 Kaplan-Meier 曲线显示。

为了提高治疗效果估计和推断的精确度，应考虑在主要疗效分析中调整预先指定的预后基线协变量（例如，年龄、基线严重程度、并发症），并提出评估率差的精确方法。如果含有不同基线严重程度的患者，应按基线严重程度进行亚组分析或交互作用分析，以评估不同的治疗效果。

试验过程中应尽量减少数据缺失。应在研究方案中对“停止使用研究药物”和“退出研究评估”进行区分，鼓励停止治疗的受试者继续留在研究中，并继续跟进关键结果。

对于主要分析，死亡不应被视为数据缺失或删除，应作为一个非常不利的可能结局纳入终点。无论选择的主要终点是什么，全因死亡率分析都是重要的。

（二）新型冠状病毒肺炎预防性研究

1. 研究目的

评价试验药物阻断新型冠状病毒传播的有效性和安全性。

2. 总体设计

随机、双盲、安慰剂平行对照研究，优效性试验设计。以目前的标准隔离观察措施为基础。

样本量建议综合考虑流行病学情况，包括疾病发生和流行情况，应符合统计学原则和安全性评价的要求。

3. 试验人群

暴露后预防试验：新冠肺炎确诊患者和/或无症状感染者的密切接触者（密切接触者的定义可参考最新版《新型冠状病毒肺炎防控方案》等权威疫情防控文件）。

暴露前预防试验：无症状的新型冠状病毒暴露高风险人群（例如医护人员）。

感染新型冠状病毒患者的确诊标准应参照国内外最新临床治疗指南或共识确定。

应规定明确的受试者入选、排除标准。对于预防性药物，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。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人群中具有高风险并发症的人群范围。

应对试验人群按照性别、年龄、合并疾病情况、地域等因素进行分层。

4. 给药方案及研究周期

试验组为试验药物联合标准隔离观察措施，对照组为安慰剂联合标准隔离观察措施。

试验药物给药周期、给药剂量应根据前期研究数据（药代动力学、药效学数据），并参考必要的治疗用药情况确定。

5. 有效性终点

主要终点：观测期内确诊新型冠状病毒肺炎的发病率。

整个临床试验期间和各个试验中心应统一检查和确诊方法。应事先明确观测期，其确定需结合新药半衰期等影响因素综合考量。

有效性是指受试人群在使用预防药物后，相对于未使用预防药物的受试人群所减少疾病发病的程度，即发病率下降的百分率。同时发病率下降的百分率应具有预防学意义。

次要终点建议探索受试人群确诊后：

重型、危重型患者的比例；

无症状感染者比例；

新冠病毒感染的比例；

机械通气发生率；

机械通气持续时间；

至脱离氧疗的时间；

入住重症监护病房（ICU）的发生率；

入住ICU的持续时间；

病毒感染相关并发症的发生率；

病毒导致的肺部损伤；

全因死亡率；

基于RT-PCR、病毒培养法判定的病毒转阴时间及各时间

点的病毒载量等。

分析接受预防药物的患者的疾病程度是否轻于未接受预防药物的患者也具有一定价值。但需注意的是，由于使用试验药物的新发病例数可能相对较低，该结果可能难以评估。

6. 随访时间

为评估试验药物的有效性，根据新型冠状病毒感染的潜伏期特点，随访时间一般不少于一个平均潜伏期(如 14 天)。

为评估试验药物的安全性，应随访足够长的时间，观察不良事件的情况，包括不良事件的类型、不良事件的发生率、严重程度和时间以及严重不良事件等。

7. 安全性指标及风险控制

由于预防用药的特点在于其用药人群涉及面广（包括儿童、老年人）、人数众多，因此，应首先确保其用于人体的安全性。

应随访足够长的时间，观察不良事件的情况，包括不良事件的类型、不良事件的发生率、严重程度和时间以及严重不良事件等。

除常规安全性监测指标外，需针对药物特点制定相应观察项目。同时针对品种的已确定风险、潜在风险等制定相应的风险控制措施。

建议设立数据监测委员会，确保受试者安全和试验的完整性。

在伦理学方面，应更注意对受试者权益的维护。