

附件

**抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）
（征求意见稿）**

2024年3月

目 录

| | |
|----------------------|----|
| 一、概述..... | 3 |
| 二、人体药理学和探索性临床试验..... | 4 |
| 三、确证性临床试验..... | 5 |
| (一) 试验目的..... | 5 |
| (二) 试验设计..... | 5 |
| (三) 试验人群..... | 6 |
| (四) 给药方案..... | 7 |
| (五) 有效性终点..... | 7 |
| (六) 治疗周期和随访周期..... | 9 |
| (七) 安全性评价..... | 10 |
| 四、参考文献..... | 11 |

抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）

一、概述

2022 年 5 月在非流行区发现的猴痘疫情，已波及全球 117 个国家和地区。猴痘是一种由猴痘病毒（Monkeypox virus, MPXV）感染所致的人兽共患病，临床主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大。MPXV 是对人类致病的 4 种正痘病毒之一，另外 3 种是天花病毒，痘苗病毒和牛痘病毒。

宿主动物、感染动物、猴痘病人是主要传染源。病毒经黏膜和破损皮肤侵入人体。人与人之间主要通过密切接触传播，亦可在长时间近距离接触时通过飞沫传播，接触病毒污染的物品也有可能感染。疾病潜伏期多为 6-13 天。发病早期出现发热、寒战、头痛、嗜睡、乏力等前驱症状。高达 90% 患者出现明显的浅表淋巴结肿大。发病后 1-3 天出现皮疹。病程约 2-4 周。猴痘为自限性疾病，大部分预后良好。严重病例常见于年幼儿童、免疫功能低下人群。目前国内临床缺乏确证有效的治疗药物，治疗主要包括对症支持治疗和继发性细菌感染的治疗。

对于猴痘抗病毒治疗尚存在较大的未被满足的临床需求，也有新药处于临床研发阶段。在新发生猴痘疫情以及未来疫情不确定的情况下，如何结合疾病特点和临床诊疗实践进行临床试验设计，以期在有限的临床资源中，高效的获得临床试验数据，成为重要的问题。

为推动猴痘新药的药物研发，指导临床试验设计，制定本指导原则。本指导原则适用于抗猴痘病毒药物，包括化学药品和治疗用生物制品。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。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、人体药理学研究和探索性临床试验

开展临床试验前，应进行药理学和非临床一般药理学、药效学、药代动力学和安全性研究，获得的研究数据经评估能够支持进入临床研究。

在药物开发早期须开展安全性及耐受性研究、药代动力学（PK）研究，并适时进行外在因素（例如，食物效应研究、药物-药物相互作用研究）和内在因素（例如，肾功能不全和肝功能不全受试者的 PK 研究）的影响研究等，对试验数据进行药物剂量-暴露关系分析，为后续临床试验提供信息，包括为后期临床试验给药方案的制定提供依据，以及在后续临床试验中能够正确选择进食条件、明确合并用药注意事项，并酌情考虑纳入肾功能和肝功能不全的患者。

目前的数据表明，部分猴痘患者合并人类免疫缺陷病毒（HIV）感染，该部分患者通常需要联合用药，如核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂等。因此，在开展关键临床试验前应考虑进行相关的药物-药物相互作用研究。

早期药效学试验，建议根据新药目标人群定位，选择合适的患者。目前，尚无确认的能够较好预测猴痘治疗药物临床疗效的暴露参数或药效学应答参数。可考虑将病毒学指标作为药效学终点，评估药物抗病毒活性，探索病毒学指标和临床结局间的相关性。但猴痘患者病毒学自然变化尚不清晰，同一痘不同时期或不同痘病毒载量不同，进行病毒学定量评估存在一定难度，应慎重选择病毒学评估方法，同时关注患者的临床结局。

对于早期临床试验的一般要求和未尽事宜请参考 ICH 及国家药监局发布的其他相关指导原则和技术文件。

三、确证性临床试验

（一）试验目的

确证性临床试验的目的在于，评价新药用于猴痘治疗的有效性和安全性。评估新药的临床获益-风险，为获得上市许可提供充分的证据。

（二）试验设计

在尚无确证安全有效的药物用于抗猴痘病毒治疗的情况下，建议采用随机、双盲、基础治疗加载的安慰剂对照设

计。如出现确证有效的药物上市作为标准治疗，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），可以考虑以其作为阳性对照药，进行阳性对照的优效或非劣效设计。

结合疾病情况，可以采用灵活的试验设计，例如适应性设计等，应事先与审评机构进行沟通。

由于疫情流行的特点，一些新药采取境外临床试验或国际多中心临床试验的方式开展确证性临床试验，应关注不同国家和地区的差异，例如受试者选择标准、背景治疗等，并关注临床试验的实施质量和管理措施。该类试验应与监管机构达成共识。

在估算样本量时，应阐述有效性研究假设，提供样本量估算参数及其依据，以确保估算的样本量在评价有效性时能够提供足够的检验效能。在估算样本量时同时也应符合安全性评价的要求。

（三）试验人群

试验人群应符合临床目标治疗人群，可根据国内外最新临床诊疗指南或共识明确诊断，进一步规定明确的入选、排除标准。

试验人群选择有相应临床症状同时实验室猴痘病毒核酸检测阳性的患者。如：实验室确诊（PCR）的猴痘患者，至少有一个活动、未结痂的病变。

建议适当纳入具有并发症高风险的人群，例如免疫功能低下人群。目前猴痘患者部分合并 HIV 感染，建议关注受试者 HIV 感染情况，考虑纳入一定比例的 HIV 感染者。严重病例也常见于儿童患者，鼓励申办方在临床开发过程中早期与审评机构讨论儿童药物研发，包括成人数据外推的可能性、儿童受试者的药代动力学研究、儿童安全性评估等。具体研究方法可参考 ICH 及其他相关指导原则和技术文件。

（四）给药方案

试验药物给药周期、给药剂量的确定应根据疾病特点、前期研究数据（药代动力学、药效学数据）等，必要时与监管机构进行沟通。

试验组为标准治疗添加试验药物，对照组为标准治疗添加安慰剂。研究者可根据诊疗方案决定具体的标准治疗，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。在多中心研究中应关注标准治疗可能存在的差异。

（五）有效性终点

目前猴痘治疗新药临床试验尚无公认的主要疗效指标，申办方应在研发过程中与监管机构进行密切的沟通。药物临床试验的主要疗效指标应有临床意义，可直接衡量患者的生存、功能或感觉方面的临床获益。建议根据疾病的流行病学特征，选择适宜的主要疗效指标。

首先推荐在适当时间点死亡或疾病进展的受试者比例

作为主要疗效指标。在疫情流行中死亡或转重症率整体较低的情况下，可考虑在历史数据显示死亡率或转重症率较高的地区或存在疾病进展高危因素的特定人群中开展研究。应在方案中明确规定受试者疾病进展的标准。

主要疗效指标也可选择在适当时间点所有病变（包括皮肤和黏膜）消退的时间。病变消退的时间，试验组相比于安慰剂组的变化应具有临床意义。方案中应事先明确病变消退的定义。同时，应对评估时间进行明确规定。

应对研究者在病变临床评价方面进行培训，减少研究者间评价的变异性。可根据从症状出现到随机化的时间以及基线严重程度分层，对主要疗效指标进行分析。

如使用其他主要疗效指标，建议提前与药审中心进行沟通。

需要设定多个次要疗效指标以支持疗效。次要疗效指标包括：

（1）在适当时间点全因死亡率（使用病变消退时间作为主要疗效指标时）；

（2）在适当时间点疾病进展的受试者比例（使用病变消退时间作为主要疗效指标时）；

（3）在适当时间点所有病变（包括皮肤和黏膜）消退的时间（使用死亡率或疾病进展发生率作为主要疗效指标时）。

(4) 病毒学指标。如适当时间点病毒清除率，血液、口咽部、直肠和皮肤拭子首次病毒转阴时间。应在方案中对病毒采集部位等进行明确的规定。

(5) 在适当时间点出现至少一种并发症的患者比例(应明确定义，对研究人员进行培训)，并发症包括泌尿生殖系统(如尿潴留)，下呼吸道(如肺炎、需要氧气)，眼部损害(如角膜炎)，神经系统损害(如脑炎)，心脏损害(如心肌病、心肌炎)，重度脱水，继发性细菌性皮肤感染，重度疼痛；

(6) 症状和体征消退的时间(应限制在重要的症状体征)。症状包括疲劳、难受、恶心、呕吐、腹痛、厌食、咳嗽、吞咽困难、吞咽痛、发热、头痛、口腔疼痛、排尿疼痛、直肠痛；体征包括淋巴结病变、眼部病变、咽炎、尿道炎、直肠炎；

(六) 治疗周期和随访周期

为评估药物的有效性，根据疾病特点制定观察周期，并规定观察的频次以及每次观察时间点。可能根据疾病流行病学的变化产生变化。

应随访足够长的时间，观察不良事件的情况以可靠评估安全性，以及获得最重要的临床结局(如死亡)。同时，能够在初始缓解后监测症状是否复发、迟发不良事件和不良反应，以及耐药病毒的出现。

（七）安全性评价

常规安全性监测指标包括不良事件（AE）、严重 AE（SAE）、重度 AE、药物相关 AE、导致退出研究的 AE、整个治疗期间的 AE 发生率等。以及临床实验室参数和生命体征的值以及相对于基线的变化。

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。治疗用生物制品需检测免疫原性。

同时针对品种已确定风险、潜在风险等制定相应的风险控制措施。应关注可能增加毒性风险的药物-药物相互作用的可能性。

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。

四、参考文献

[1]国家卫生健康委办公厅. 猴痘防控技术指南(2022年版).

<http://www.nhc.gov.cn/yjb/s3577/202207/acd6016aaca543e29c16deb9b5ea3303.shtml>

[2] WHO. Towards the development of a global CORE protocol for evaluation of treatments for MPX Leveraging the Congolese Experience.

<https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/07/10/default-calendar/towards-the-development-of-a-global-core-protocol-for-evaluation-of-treatments-for-mpx-leveraging-the-congolese-experience>

[3]FDA Center for Drug Evaluation and Research(CDER). Guidance for Industry; Mpox: Development of Drugs and Biological Products.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/mpox-development-drugs-and-biological-products-guidance-industry>