抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与评价技术指导原则（试行）

（征求意见稿）

药品审评中心

2021年8月

目 录

[一、前言 1](#_Toc36460519)

[二、抗病毒作用机制研究 2](#_Toc36460520)

[三、体外抗病毒试验 3](#_Toc36460521)

[四、体内抗病毒试验 4](#_Toc36460527)

[五、其他相关考虑 5](#_Toc36460528)

抗新冠病毒化学药物非临床药效学研究与评价

技术指导原则（试行）

（征求意见稿）

一、前言

对于病毒感染性疾病，具有直接抗病毒作用的化学药物是最主要的治疗手段之一。根据国际国内共识，在新冠病毒感染的早期阶段尽快开展抗病毒治疗是非常必要的。因此，抗新冠病毒化学药物是防控新冠病毒肺炎药物研发与评价的重点之一。为达到“安全守底线、疗效有证据、质量能保证”的要求，该类药物在进入临床试验前，应提供非临床药效学研究数据支持。

基于当前疫情、对新冠病毒肺炎病理病程的认知和试验资源的可及性等，为指导抗新冠病毒化学药物的研发与评价，特制定本指导原则。

本指导原则适用于拟通过直接抗病毒作用治疗新冠病毒感染的化学药物，并将根据新冠病毒肺炎的病毒学等研究进展适时做进一步修订。

抗病毒药物的非临床药效学研究通常包括作用机制、体外抗病毒活性和体内抗病毒活性研究，三者相辅相成，共同提示抗病毒候选药物的有效性。理想的抗病毒候选药物应作用机制和靶点明确，在体外试验中具有明显的抑制病毒复制的能力，并能在感染动物模型上验证其治疗作用。

二、抗病毒作用机制研究

掌握药物的抗病毒作用机制对完善药效学证据链和临床试验设计非常重要。应提供如下作用机制研究的试验数据或文献资料：

* 证明药物具有特异性地抑制新冠病毒感染、复制或抑制新冠病毒特定功能的能力。
* 阐明药物作用的靶点（如病毒复制酶、蛋白酶等）或作用于新冠病毒复制的哪个阶段（如病毒进入细胞、进入细胞核等）。

可提供支持药物作用机制的生物化学、结构学、细胞学、分子生物学等方面的数据。证明药物作用机制的数据包括但不限于受体结合、抑制酶活性、确定抑制剂与受体复合物结合的X-光晶体结构等。

应比较药物对病毒靶点及细胞或宿主蛋白作用的选择性，当宿主细胞中存在或可能存在与病毒靶点结构类似的蛋白时，该研究信息尤其重要。例如，若药物作用靶点是病毒聚合酶，建议证明药物对病毒聚合酶的抑制活性，同时比较其对宿主细胞的DNA聚合酶（如DNA聚合酶α、β及γ）的抑制活性。

三、体外抗病毒试验

（一）试验材料要求

1．病毒：应采用经相关部门确证的临床分离的SARS-CoV-2毒株（建议包括近期流行株）。

2．细胞：应选用对新冠病毒敏感的传代细胞株。

3．受试物：应采用能够代表临床试验样品质量和活性的受试物。

4．其他：试验须在生物安全3级试验室进行，毒种的管理和使用须符合国家的有关规定。

（二）体外抗病毒活性筛选

应在合适的体外试验系统中，获得以下关键数据：

半数细胞毒浓度（CC50）：致50%细胞死亡所需的药物浓度，用以评价药物对细胞的毒性。

半数有效浓度（EC50）：使病毒的复制水平降低50%的浓度，用以评价药物的抗病毒活性。

（三）体外筛选指标及评价标准

体外抗病毒活性筛选最重要的指标是选择指数（SI）（或称治疗指数（TI）），是指药物的细胞毒性效应与抑制病毒复制效应的比值。

需要证明药物在体内可达到的浓度下具有抗病毒活性，同时该浓度下药物不会对细胞产生毒性作用。排除测得的体外抗病毒活性是由于宿主细胞死亡所造成的可能。

选择指数（SI）的计算：SI = CC50/ EC50

对于作用机制为直接抗病毒的药物，应具有高的抗病毒活性，同时具有低的细胞毒性，即具有较大的选择指数。选择指数越大越可能具有进一步的筛选和研究价值。

对于难溶/不溶性药物或前体药物，体外选择指数可能较低，体外抗病毒活性试验的预测价值有限，因此采用感染动物模型进行体内抗病毒活性研究可能更为重要。

四、体内抗病毒试验

体内药效学研究对于进一步说明药物的抗病毒作用、指导临床试验设计有重要的价值。目前已有多种SARS-CoV-2动物感染模型用于预防性疫苗的非临床有效性评价。建议采用动物感染模型评价药物的体内抗病毒活性。病毒株、受试物、实验室要求参考体外抗病毒试验。动物感染模型的评价指标可包括但不限于：动物感染病毒后的发病率和死亡率、症状（如肺部炎症、神经系统症状、体重下降等）、组织病理学变化、不同时间点的体内病毒载量、在发生病毒反弹的动物体内耐药株的分离和鉴定等。必要时测定药物在动物体内的系统暴露量和/或感染局部暴露量。

五、其他相关考虑

在体外、体内抗病毒试验中可通过设空白对照、溶媒对照和阳性药物或其他抗病毒药物对照验证试验系统的可靠性，进一步明确药物的抗病毒活性，预测其临床治疗价值。

在仅有体外抗病毒试验结果的情况下，还可能需要结合其他研究（如蛋白结合率、组织分布、人体药代动力学（如有））结果预测体内是否能达到有效抗病毒浓度。

必要时可阶段性地开展耐药性研究，进行耐药病毒株筛选、耐药株基因型分析/表性分析和交叉耐药性研究。

联合用药可参考上述原则进行研究，并提供组方和配比的选择依据。