

复发性唇疱疹：治疗和预防药物进展

行业指南

指南草案

本指南发布仅为征求意见

关于本草案意见和建议请于联邦公报对指南草案的可用性通知公布之日起90天内提交。电子版意见请访问<http://www.regulations.gov>。书面版意见请邮寄至 Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见将会被编码列入联邦公报出版的可用性通知上。

如有关于草案文件的疑问，请致电Regina Alicisatos博士，301-796-1500。

美国卫生和人类服务部
食品药品监督管理局
药品评审研究中心 (CDER)

2016.7
临床/医学

复发性唇疱疹：治疗和预防药物进展

另外的副本来自：

通讯办公室，药品信息部
药物评审和研究中心
食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring 博士 20993-0002

电话：855-543-3784 或 301-796-3400；传真：301-431-6353；电子邮件：

druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.html>

美国卫生和人类服务部
食品药物管理局
药品评审研究中心（CDER）

2016.7
临床/医学

目录

I. 简介	1
II. 背景	2
III. 发展计划	3
A. 总则	3
B. 非临床发展因素	3
1. 药理学/毒理学因素	3
2. 病毒学因素	4
a. 作用机制	4
b. 细胞培养的抗病毒活性	4
c. 细胞毒性和线粒体毒性	4
d. 联合抗病毒活性	5
e. 动物模型中的活性	5
f. 耐药和交叉耐药	5
3. 早期临床因素	6
a. 研究药物	6
b. 已认证药物的新剂型或新给药途径	7
C. 2期和3期临床项目	7
1. 给药人群	7
2. 有效性因素	7
a. 治疗组	8
b. 预防组	8
3. 安全性因素	8
4. 具体疗效试验因素	9
a. 研究设计	9
b. 研究人群	10
c. 入组和排除标准	10
d. 随机、分层和盲法	11
e. 特殊人群	11
f. 剂量选择	12
g. 对照的选择	12
h. 有效终点	12
i. 研究步骤和评价时机	14
j. 终点判定	14
k. 统计学因素	14
1. 临床病毒学因素	15
m. 加速认证（H亚组）因素	16
n. 危险-受益因素	16
D. 其他因素	16
1. 危险管理	16
2. 相关非临床安全性	17
3. 药效学/药代动力学	17
4. CMC	17
5. 盲法因素	18
参考文献	19

复发性唇疱疹：治疗和预防药物进展 行业指南¹

待最终版本时本草案指南将会体现食品药品监督管理局（FDA 或代理）在本问题上的现状思考。本文未赋予任何人任何权利，并不具备 FDA 或公众约束力。如果情况满足应用状态和法规的需求，你可以有另外的选择。如果有另外可选择的方法，请联系列于首页上的 FDA 负责此指南的员工。

I. 简介

本指南的目的是对发起人在复发性唇疱疹（RHL）的预防和治疗的药物进展方面提供帮助。特别是本指南提出食品药品监督管理局关于支持抗病毒药物产品的总发展项目和临床试验设计的现状思考，这种药物的作用机制为其免疫活性阻止和治疗因单纯疱疹病毒 1 型或 2 型（HSV-1 或 HSV-2）所导致的 RHL。本指南草案聚焦来自于抗病毒产品部门（DAVP）、制药发起人、学术团体和公众的持久的辩论²。本指南不包括治疗系统性、生殖器的或播散性疱疹病毒感染，或免疫抑制群体的唇疱疹。

本指南不设计数据分析或临床试验设计的一般问题的讨论，这些问题分别见于 ICH 行业指南 E9 临床试验的统计学原理和 E10 临床试验对照组的选择及相关问题³。

总的来说，FDA 的指南文件不具备法律强制性。相反的，指南因作为推荐提出机构在一个问题上的现状思考，除非有特殊的法规或情况需要。机构指南使用词应该时，意味着意见或建议，但不是必须。

¹ 本指南由食品药品监督管理局药物评审和研究中心抗病毒药品部门准备。

² 除咨询指导外，鼓励发起人就治疗和预防 RHL 药物使用过程中出现的具体事宜联系相关部门讨论。

³ 我们定期更新指南，为了确保您掌握最新的临床指南，请点击FDA药物指南网页：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

II. 背景

疱疹病毒家族的病毒导致的感染越来越常见。其中较常见的感染形式表现为RHL，RHL由HSV-1型病毒而非HSV-2型病毒感染导致，HSV-1型病毒常常和生殖器疱疹相关

(Harmenberg, Öberg, et al. 2010; Cunningham, Griffiths, et al. 2012)。2005至2010年间美国的HSV-1的血清阳性率为53.9%，HSV-2型的血清阳性率为15.7% (Bradley, Markowitz, et al. 2014)。估计有20-40%的美国成人既往罹患RHL (Bader, Crumpacker, et al. 1978; Lowhagen, Bonde, et al. 2002)。

成人原发性唇疱疹发作症状各异，从无症状到常常与后咽炎和扁桃体炎相关的急性自限性牙龈口腔炎不等 (Arduino 和 Porter, 2006)。发热、不适、头痛和咽喉疼痛为特征性表现，并在扁桃体和后咽部形成水疱。水疱破裂后形成溃疡性病灶并伴有灰色渗出物。这种口唇部病灶的原发感染发生于少于10%的患者。急性疱疹性牙龈口腔炎通常持续5至7天，2周内消退。病毒随后潜伏于感觉神经节，当再次激活时，病毒颗粒游走至皮肤和其他粘膜组织的感觉神经元导致THL的发生 (Harmenberg, Öberg, et al. 2010)。多种刺激因素均可导致病毒的再激活，包括暴露于紫外线光、发热、心理压力和月经来潮。这些复发性发作与病灶或非症状性病毒脱落相关。当症状出现时，病灶疼痛明显并且有损外观。

唇红部外缘是复发最常见的部位；平均约3到5处病灶存在。典型的发作经理一系列极端，包括前驱期，随后出现丘疹、或脓疱（水疱），和/或溃疡时期。前驱期包括先于皮肤损伤之前的感觉症状，通常4至5天消退。

大约25%至50%的RHL发作不会进展超过前驱期或丘疹期；这些通常为终止病灶 (Spruance, Overall, et al. 1977)。在免疫功能正常的患者中，前驱期的发作进展为自限性，通常8至10天自愈。

复发性唇疱疹的诊断基于其临床症状。即便可以检测，临床工作中HSV-1或HSV-2诊断性实验也不经常用到。如果需要，确诊须靠组织培养中分离到HSV，皮肤刮片的单克隆抗体的间接荧光染色或多聚酶链式反应。

RHL 的治疗方法有一些局部用药和系统性用药。对于抗病毒药物，治疗的目标是阻止病毒的复制以缩短症状持续时间，加速皮肤病灶的愈合。因 RHL 的发作是自限性，约需 5 至 10 天的时间，如果确需治疗或患者要求，应尽可能早开始治疗以保证最佳和最有利的治疗效果。迄今为止，尚无抗病毒药物证实可以预防 RHL 的发生。

III. 项目进展

A. 总则

与非临床发展和早期临床发展相关总则在本节进行概述。发起人也可以于提交研究性新药申请（IND）之前通过 IND 前咨询项目获得发展计划的法规性意见⁴。

B. 非临床发展计划

1. 药理学/毒理学因素

HSV 的抗病毒治疗的药理学/毒理学发展在研究需求、研究持续时间、时机、局部耐受性以及固定的药物组合⁵方面应该遵循非临床药物发展计划既有的指南⁵。

如果预期 HSV 暴露者进行抗病毒预防治疗，或治疗持续 26 周或更长时间（累积剂量超过一个自然年），为长期剂量治疗提供依据，应进行慢性毒性和致癌性研究。

如果既有的数据不支持试验⁶，非临床研究可以进行给药方式的更改（如口服改为局部外用）或已有药物剂型的更改。同样的如果更改常规给药方式导致全身吸收增加，应进行额外的药理学/毒理学研究。这种研究的需要与 DAVP 一同进一步讨论。

⁴ 详见FDA网站：

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/ucm077546.htm>.

⁵ 详见 ICH 行业指南 M3(R2)：人类临床试验和药品上市许可的非临床安全性指南

⁶ 详见行业指南和审查人员新配方药物产品和产品管理的备用路由的非临床安全性评价

2. 病毒学因素

非临床病毒学研究可以为剂量的选择和研究设计提供概念性依据和数据支撑的抗病毒要求。另外对抗病毒总发展的推荐可见 *抗病毒产品进展—向机构引导和提交病毒学研究—行业指南*。发起人可以通过先前提及的 IND 前期计划需求关于合适和非临床病毒学分析的意见。

a. 作用机制

抗 HSV 研究药物特异性抑制 HSV-1 和/或 HSV-2 复制或病毒特异性功能的机制应使用细胞培养, 生物化学、结构和/或基因研究, 包括关于病毒生存周期的相对时期的药效评估。作用机制研究应该包括评估特异性抗 HSV 活性的合适控制, 可以包括研究药物靶向抗 HSV-1 和/或 HSV-2 蛋白的活性、相关宿主蛋白和其他病毒的评估。

b. 细胞培养的抗病毒活性

HSV-1 和 HSV-2 为紧密相关但有不同的病毒, 均可导致 RHL。口服、静脉和经典药物的抗病毒活性应于细胞培养中评估抗 HSV-1 和/或 HSV-2 活性, 确定 HSV 感染宿主中口服或静脉药物代谢产物的目标血浆浓度。抗 HSV 活性研究应包括数次 (大于或等于 20 次) 不同地点不同事件分离 HSV-1 和 HSV-2 的评估, 绝大多数应该美国分离。其余应该从临床研究中非美国地点的相关国家分离。病毒复制受抑 50-90% 的有效浓度 (EC_{50} 和 EC_{90} 值) 应使用定量分析确定。发起人应考虑并与 DAVP 讨论研究药物的发展优势, 显示在美国感染人群的相对比例中比起 HSV-1 来说对 HSV-2 更具明显的活性。

c. 细胞毒性和线粒体毒性

为评估抗 HSV 活性, 药物的细胞毒性应直接在细胞内定量分析, 计算 50% 的细胞毒性浓度 (CC_{50}) 和治疗指数 (CC_{50} 值/ EC_{50} 值)。在几个细胞分裂增殖情况下和非增殖情况下使用不同的细胞系和原代细胞培养进行细胞毒性评估。在合适的条件下利用脱氧核苷酸/脱氧核苷酸类似物评估骨髓前体细胞毒性。

所有药物的线粒体毒性评估应在含糖培养基和含半乳糖培养基进行 (Marroquin, Hynes, et al. 2007)。线粒体毒性评估应包含几个细胞分裂时期的药物暴露。如果可能的话, 应使用与研究药物同一类别的药物作为阳性对照进行线粒体毒性的研究。

核苷类似物抑制剂的活性三磷酸盐也应进行线粒体DNA和RNA多聚物的生化分析（Arnold, Sharma, et al. 2012）。

这些针对潜在细胞和线粒体毒性的生物化学和以细胞为基础的评估应作为体内毒性评估的补充，但不能替代体内研究。这些研究的结果应在体内毒性、非临床和临床药代动力学数据的背景下解释，以帮助评估临床风险。

d. 联合抗病毒活性

在计划早期，研究药物和已认证抗 HSV 药物的联合抗病毒活性关系应在细胞培养时明确，如为拮抗可预期在将来的联合治疗的结果。如果联合药物中有至少一个新的药物成分，应进行各组之间的拮抗作用评估⁷，发起人应提供联合指数值或两药联合个体的 EC₅₀ 值协同评分，研究应包括对照。关于可能系统暴露核苷酸和脱氧核苷酸 HSV 研究药物的联合抗病毒活性关系，在测试药物联合作用共感染模型前应同时评估治疗乙肝病毒、丙肝病毒和人类免疫缺陷病毒-1 的已认证药物。

e. 动物模型活性

在动物模型中 HSV-1 和 HSV-2 抗病毒活性对药物认证并不是必须的。但是，如果这些研究进行并支持 HSV 治疗项目，我们建议包含 HSV 亚型、每个动物的病毒载量数据时间历程图和耐药的评估。

f. 耐药和交叉耐药

氨基酸替代与研究药物的耐药相关，并可以通过对目标基因表型检测，使用合适的细胞培养确定折叠异常所致的敏感性。这些研究的结果可以用于：（1）确定耐药途径；（2）临床研究中证实耐药分析；（3）决定是否高度耐药或低度耐药的遗传阻挡；（4）预测是否耐药的遗传阻挡可以因研究药物浓度不同而表现功能不同；（5）评估潜在的和其他抗 HSV 药物交叉耐药可能性；尤其是更昔洛韦；（6）支持药物作用机制的假设。细胞培养中耐药病毒选择为临床分离表型评估提供重要的对照。

⁷ 详见行业指南抗病毒产品开发—开展和向机构提交病毒学研究

对已认证的药物和项目药物来说，如果可能的话，尤其是同类药物和不同类药物但针对同一蛋白或蛋白复合物，耐药研究可包括潜在的交叉耐药评估。研究药物的抗病毒活性评估可以针对同类药物已耐药突变病毒或针对已认证抗 HSV 药物耐药的病毒代表性样本。已发现治疗疱疹病毒的脱氧核苷类似物对人类免疫缺陷病毒-1 (HIV-1) 有抗病毒活性，并可以选择耐药性变异体 (Tachedjian, Hooker, et al. 1995; McMahon, Siliciano, et al. 2008; Lisco, Vanpouille, et al. 2008)。这种抗 HSV 药物的开发者应决定细胞培养活性部分抗 HIV-1 病毒活性。如果药物显示抗病毒活性，研究药物的耐药检测应确定选择性耐药 HIV-1 变异体的基因型和表型。耐药研究应包括针对已认证抗 HIV-1 的核苷酸逆转录酶抑制剂交叉耐药的评估。

3. 早期临床因素

这个开发阶段取决于治疗是否新药或已认证药物的新治疗指征有或没有新的给药途径或新剂型。所有病例中，DAVP 会咨询皮肤科和牙科以评估药物局部给药的皮肤安全性。

a. 研究药物

开发项目的口服或局部给药要求研究药物应该包括行业指南中、审查者和评论家探索性 IND 研究特指的标准 1 期安全性研究。1 期后，进展至概念验证和剂量范围的 2 期试验，强烈推荐 3 期建立耐受良好和有效剂量。尽管规模较小，2 期试验可以和 3 期试验具有同样的设计。主要目标是减少 RHL 发作的持续时间，至少半天。2 期试验的可以进入 3 期的数量取决于研究指导下治疗、安全性和至少一项试验得出的精确结果。

值得注意的是，2 期剂量反应试验是一类充分的和良好控制的试验，如果在合适的人群测试合适的终点可以为有效性提供实质性的证据 (21 CFR 314.126)。另外，试验的剂量暴露反应分析可以为不同剂量或剂量方案的认证提供额外的支持。

b. 先前已认证药物的新剂型和/或新的给药途径

先前已认证药物新剂型和/或新给药途径的早期临床开发项目应经 FDA 讨论。已认证药物的口服给药、现在发展的新治疗指征和/或剂量可能会需要更广泛的 1 期开发计划。但是，就像先前讨论的那样，口服药物产品改为局部用药产品可能需要经历皮肤科安全测试。概念验证的 2 期临床试验可能需要依赖剂型、给药途径和研究指导的剂量。

c. 2 期和 3 期临床开发

1. 药物开发人群

药物开发人群应包括有发展为复发性唇疱疹风险的免疫活性成人或青少年，定义为每年至少 4 次重复发作的人群。入组人群要求多次复发者优先是因为这类人群允许复发的首次症状和体征出现时就开始早期治疗。对预防性治疗来讲，入组人群有复发的可能性对显示预防性作用至关重要。入组 12 岁及以下（6-12 岁）儿童取决于成人试验或独立并行运行试验中药物的剂型和其安全性（例如：局部使用的药物产品）。建议与 FDA 讨论其可能性。

鉴于美国疾病流行性评估的结果，我们推荐为支持认证药物应用应对美国人有充分代表性。如果试验在美国之外进行，强烈鼓励发起人参考建议在行业指南列出接受国外临床研究，最后规定对相关因素的必要条件⁸“保护受试者：国外临床研究非新药应用下进行”⁸。

2. 有效性因素

对研究药物来讲，为支持目的治疗指征，强烈鼓励研究者进行 2 项充分的控制良好的 3 期研究（优势）。但是，每一个指征（治疗和预防）提交一项有说服力的并有临床意义的研究可以为两个指征的认证提供充分的有效性提供实质性证据。在已认证治疗 RHL 药物改进为预防指征的情况下，可以进行一项单个优势研究为目的指征提供有效的实质性依据。如果已认证药物治疗因 HSV-1 或 HSV-2 导致的疾病，现申请治疗 RHL，需要进行一项充分的控制良好的试验。如果仅申请预防性用药，那么强烈推荐 3 期试验的数据。

⁸ 73 FR 22800, 2008.4.28

具体的药效试验细节见 III.C.4. 章节。发起人应同时遵循为人类药物和生物制品的有效性提供临床证据的行业指南。

a. 治疗指征

总的来说，治疗性试验应该显示出较对照组更短的发作持续时间，至少少 1/2 天。RHL 的自然病程可能为 5-10 天，已认证的抗病毒药物可以减少 RHL 发作的持续时间，至少少 1/2 天视为临床获益。发起人可能考虑第二终点，如减少溃疡样病灶的数量、减低疼痛程度或增加终止病变的数量；但是应在设计关键试验前与 FDA 进行商讨得到 FDA 的同意。细节见于人类药物和生物制品的有效性提供临床证据的行业指南，对照临床疗效研究的数量需要支持新治疗的有效性。

总之，就像上述提到的那样，尽管主动控制的优势研究也可以考虑，RHL 的治疗指征试验应该是含有安慰剂的对照优势研究。

b. 预防治疗指征

RHL 的预防治疗指的是在危险人群中无复发或少复发。目前并没有药物通过 RHL 的预防性治疗；因此这个指征的试验应该含有安慰剂的对照优势研究。

当设计一个预防性试验时，应考虑到观察的持续时间（最好是 12 个月）和确定第一终点。适当的预防性研究的第一终点可以是大于 12 个月的时间接受抑制性治疗的患者观察到已证实的复发或第一次复发的时间，定义时间为从随机日期至 RHL 的发作日期。但是强建议提供超过 12 个月的复发次数。

有免疫活性的宿主中治疗和/或预防性治疗 RHL 的药物不适用于 21CFR 312 章节，E 分部，治疗危及生命的疾病和非常衰弱的患者，超出治疗设计，捷径，或因非危及生命和自限性的疾病而优先审查。

3. 安全因素

总之，建议发起人在 2 期总结会议上商讨适用药物的合适的安全数据库大小，在决定安全数据库大小时应考虑到用于治疗或预防性治疗药物指征的给药途径。安全数据库可包括成人和儿童两种。

对局部治疗来说，安全数据库需要局部安全研究。建议发起人与 DAVP 商讨这样的研究是否需要。

对新的既往未认证的药物产品来说可接受的安全数据库应研究入组人群的数量，因预防性用药存在长期治疗可能，应与 DAVP 商讨。我们预期接受口服或局部建议剂量进行系统性吸收研究最少需要 1000 人。但是无系统性吸收的局部药物建立安全数据库需要 500-1000 人。

发起人需要为临床试验提供毒性分级方案。可以应用常见的图式（如 AIDS 临床试验小组，国家癌症研究院或世界卫生组织），相对于癌症或人类免疫缺陷病毒感染人群的治疗药物的临床试验来说，如入组 RHL 临床试验的健康人群中毒性分级分配相对程度较低则不容易被接受。

4. 具体疗效试验的因素

a. 研究设计

合适的治疗和预防 RHL 的研究设计应符合以下条件：

● 治疗试验

到目前为止，大部分成功的符合 RHL 治疗指征试验包括双盲、安慰剂对照试验，重点在于在复发的症状体征出现时第一时间分配研究药物（或安慰剂）进行前瞻性早期治疗干预的主动治疗。鉴于 RHL 的自限性的疾病性质，这种安慰剂对照优势试验是提供有效性依据的最直接的方法。

非劣效性试验在 RHL 治疗中不可能，因为其治疗效果为不明显的和可变的（发作终点持续时间为 1/2 天的差别）。不可能预测到足以支持充分的非劣效性优势的预期结果。

另外对安慰剂对照试验来说，优势试验对主动控制（如已认证治疗 RHL 的抗病毒药物）也可以考虑。无对照非盲实验设计对申请治疗指征来说不合适。

治疗的持续时间取决于研究的药物剂型和是单剂量还是多种剂量。

- 预防试验

目前尚无通过认证预防 RHL 的药物；因此，因预防性指征的试验应为安慰剂对照优势试验。安慰剂对照试验考虑 RHL 疾病的自限性。与治疗指征实验设计相似，无对照非盲试验设计对评估 RHL 的预防不是合适的选择。

- b. 研究人群

像已谈到的一样，RHL 影响实质性美国人群的数量。3 期临床试验应该关注 RHL 在健康有免疫活动成人或儿童。见 III.C. 4. e..，特殊人群，讨论儿童和青少年。

- c. 入组和排除标准

总之，评估 RHL 治疗（或预防）的试验应在曾患疾病的人群中进行，这样可确保迅速识别复发状态，并在潜伏期尽可能早的开始自我治疗。入组保准应该列出：

- 入组曾患病患者既往 12 个月至少 4 次 RHL 发作的病史
- 至少半数发作应该自然病程出现水疱
- 至少半数发作前有前驱症状

注意：RHL 诊断无需培养或血清学依据。诊断为基于既往复发病史的临床诊断。但是，HSV-1 和 HSV-2 可能对研究药物产品有不同的反应，这可能影响准确的治疗结果（进一步讨论详见章节 III.C.4.1.，临床病毒学因素）。

既往接受过任何抗 HSV 治疗的患者（现症发作）应当排除。这些治疗包括处方药和非处方药。

如果患者有任何活动性恶性肿瘤或免疫缺陷疾病、需要免疫抑制药物治疗（例如：系统性激素治疗）或局部激素，或长期使用抗 HSV 药物的患者也应被排除在外。不能可靠的预期理解或满足评估疱疹病灶的患者，异常皮肤条件（如痤疮，湿疹，酒渣鼻，牛皮癣，白化病，或慢性 vesiculo-bullous 病）可能影响 RHL 原发区域的患者，已接种 HSV-1 疫苗（经典口腔疱疹）或 HSV-2（经典先天性疱疹）的患者均应排除入组。

d. 随机分层和盲法

考虑双盲，如果可能的话，RHL 自限性特征和多个终点对发起人来讲特别重要，如疼痛缓解事件或症状进展。

e. 特殊人群

特殊人群的 RHL 的研究列出如下：

● 儿童

关于儿童项目的决定可根据情况而定，但不仅仅是剂型和安全性有关。因此，鼓励发起人就儿童剂型和早期临床项目计划暂开探讨，因发起人需要遵循儿童研究平等法案（PREA）⁹进行儿童研究计划。以下探讨基于抗病毒药物预期在成人和儿童患者的作用类似的基础上。其他情况应就个案与 FDA 商讨。

成人和儿童（6 岁至 18 岁）患者 RHL 的病程和病理生理一致，抗病毒药物产品效果预期在儿童和成人是一致的，疗效推断基本满意。这种情况下可以考虑行药效动力学和安全性研究以支持治疗指征拓展至这些儿童年龄组患者。

一些研究表明 8 到 11 岁儿童每年的发病率据估计在 12%，12 至 17 岁的青少年 RHL 每年的发病率为 17%。因此儿童人群的研究需要在 PREA 的要求下进行¹⁰。6 岁以下儿童的唇疱疹通常为原发感染，并且不会复发（Rioboo Crespo Mdel R, Planells-del Pozo P, et al. 2005; Arduino, Porter, et al. 2008）。因此，6 岁以下儿童的研究部分放弃。6 至 17 岁的儿童患者研究如下：

⁹ 详见 PREA (公法 108-155, 联邦食品药品化妆品法案, 第 505B(e)(2)(A) 部分 (FD&C 法案); 21 U.S.C. 355B), 食品药品监督管理局安全和创新法案 (FDASIA) 修订 (公法 112-114)。也可见 *儿童研究计划* 行业指南草案: 提交首次儿童研究计划和修订儿童研究计划。最后, 指南将标注 FDA 对本题的当前意见。

¹⁰ 详见 PREA (公法 108-155, FD&C 法案 505B (e) (2) (A) 部分; 21 U.S.C. 355B) FDASIA 修订 (公法 112-114)。

--预后良好组抗病毒药物评价应在 6 至 11 岁儿童中进行。为评估药物的剂量和安全性至少需要 50 例儿童患者（年龄 6 至 11 岁）。

--预后良好组抗病毒药物获益评估应在 12 至 18 岁青少年中进行。为评估药物的剂量和安全性至少需要 50 例青少年患者（年龄 12 至 18 岁）。

- 其他特殊人群

研究中特殊人群的治疗疗效和安全性评估应与 DAVP 进行探讨。给药途径和局部用药系统吸收度决定是否需要进一步评估。

f. 剂量选择

动物实验和人类剂量范围试验可以为 3 期临床试验提供剂量选择上的帮助。暴露反应关系可以帮助引导剂量选择。应明确不同的药代动力学参数，如何病毒清除相关的参数和治愈时间。如前面所提到的，发起人应在设计 3 期临床试验前进行充分的 2 期试验。

对某些药物来说，可以考虑多于一种的给药途径。不同的给药途径可能带来不同剂量、安全性和疗效问题，例如，一些药物可以同时口服和局部用药，两种途径均需确定合适的剂量。

g. 参照的选择

RHL 为自限性疾病。因此，安慰剂比较组的设置应符合伦理，无论是治疗或预防组均需合适的优势试验设计。其他已认证的 RHL 的治疗也可作为治疗组优势试验的参照。

h. 疗效终点

治疗组和预防组的疗效终点讨论如下：

- 治疗组

DOE 终点提供 RHL 治疗有效性多数精确评估，因它监测研究中全方位的 RHL 发作的治疗疗效（如病灶消退的全过程）。

对水疱病灶的患者来讲，DOE 定义为从治疗开始到原发病灶的治愈（结痂脱落）。而那些无水疱发作的患者 DOE 的时间为从治疗开始至皮肤完全恢复正常或最后出现的症状消退。

--对 DOE 终点，应：

- 急性发作的评估频率
- 急性发作期间直至痊愈的每日随访
- 患者日志记录损伤病灶状态至少一日两次，以确保评估时间和病灶或疾病状态精确记录

--对 DOE 终点，应提供平均和中位值。评估 RHL 治疗的研究应有临床意义和统计学差异以得出可以减少发作持续时间的结论。有明显临床意义差异的 DOE 应该是平均值和中位值均显示治疗组至少缩短 1/2 天。

--第二终点应包括：

- 发起人评估进展为经典病灶的预防（终止病灶）
- 患者评估病灶疼痛时间
- 患者评估病灶疼痛严重程度
- 复发次数和治疗后复发时间

非盲法的第二终点，结果应该有临床意义和统计学差异。为控制总 I 型错误率测试策略应包括实验报告中的先验和统计分析计划书（SAP）。

注意：对复发频率评估，应在预先设定的时间段继续随访所有入组患者，应预先设置随访人群。

● 预防组

推荐第一终点应该是超过 12 月抑制性治疗的患者证实复发的数量或第一次复发的时间，第一次复发的时间是指随机时间起至 RHL 发作的时间。需要强调的是观察持续时间是最重要的。更短的观察时间，比如 6 个月，不足以收集合适数量的有意义事件。

i. 研究过程和评估时机

应提供入组和随机患者的研究治疗方案和指南，以便前驱症状出现时就可以尽可能早的开始治疗。

对治疗指征非常重要是临床评估的频率和评估者。对治疗指征来说，应由研究者在前驱症状开始 12 至 24 小时内进行评估、开始治疗（自行治疗）并此后研究者或次级研究者每日观察（尽可能多的进行评估）直至首发水疱病灶治愈或无水疱患者皮肤恢复正常。另外，患者需提供患者日志，最少一天两次记录症状，例如疼痛、压痛、刺痛、瘙痒、不适，以及疱疹病灶的时期（例如正常唇、红斑、丘疹、水疱、溃疡、结痂）。

对预防组来说，患者应在前驱症状或活动性病灶进展的 24 至 48 小时评估。应给予这些患者治疗建议。一个选择是继续研究药物治疗评估发作持续时间和其他第二终点一样。复发患者治疗的实验方案改变时应与 DAVP 商讨。

j. 终点裁决

总之，RHL 的药物治疗方案直接指向明确的首要终点，裁决可能是不需要的。对预防组也一样。

k. 统计学因素

实验开始前发起人应提供具有详细 SAP 说明试验假设和分析方法的实验报告。

● 治疗研究

成人 RHL 治疗研究的首要终点应该是 DOE 的减少。首要疗效分析应该基于组间 DOE 时间不同的基础上，采用合适的统计学方法统计事件时间数据。

评估应包括平均或中位 DOE。控制最少的缺失数据很重要，必须有明确的计划控制缺失数据。为了避免所有第二终点的总 I 型错误率导致盲法失败，计划应包括 SAP 的先验值。

首要疗效分析应在意向治疗人群中进行，意向治疗人群指所有开始治疗的随机患者。所有随机患者均需进行安全性分析。需要注意的是应评估所有 RHL 患者，而不仅是发出水疱的患者。

● 预防治疗

预防研究的首要终点应该是超过 12 个月的抑制性治疗后已证实复发的患者数量或自随机时间起至 RHL 发作的第一次复发的时间。但是就像 III.C.2.b 章节讨论的那样，预防指征强烈推荐超过 12 个月的复发患者的数量入组。

控制最少的缺失数据很重要，研究者应尽力获得分配治疗时患者最终状态，无论是入组后还是研究终止时。首要分析应在意向性治疗人群中进行，所有失访/丢失和退组的患者均应考虑复发可能（如：治疗失败）。应用合适的敏感性分析评估结果的坚固性，以控制缺失数据。

1. 临床病毒学因素

HSV-1 和 HSV-2 具有不同的病毒蛋白，可对研究药物有不同的反应，如果药物仅对 HSV1 型有效，而临床研究人群感染了两种类型，这样可以影响临床试验的疗效。因此，发起人可以可能熊瑶考虑 HSV 的感染类型，以确定研究药物是否对 HSV 两种类型均有抗病毒活性。临床试验报告应包括针对入组患者 HSV 类型的表型的分析，并提供分析的特征。但是，RHL 的诊断是临床诊断；因此，病毒学确诊研究并不是强制的。

总之，复发病灶的 HSV-1 或 HSV-2 不可能在潜伏期持续存在；因此，有免疫活性的患者的病毒耐药分析不是强制的。如果耐药相关目的基因区域基线或紧急替代，发起人可以考虑在治疗失败患者（病灶愈合失败）中进行耐药分析。

治疗或随访标本的目的蛋白的氨基酸序列的有任何改变，包括混合，而非基线样本，可以报告为治疗上有进展。另外，基线样本应进行 HSV 基因多态性分析，因其和研究药物不同抗病毒活性相关。DAVP 应参考大多数现行耐药数据。

如果可以的话，临床试验的病毒学评估应使用 FDA 认证的分析 and 中心实验室。发起人可以当地实验室收集数据，并确定使用分析。如果研究药物使用，应提供不同事件不同地点分离的病毒性能特征。

m. 快速认证（H 分部）因素

21CFR314 部分的法规，H 分部（基于合理的代理终点可能预测重症或危及生命疾病的患者临床受益的加快认证），尚未用于治疗 RHL 抗病毒药物的认证，大部分情况下不适合，因为 RHL 不是一个严重的可以危及生命的疾病。

n. 危险受益考虑

总体的危险受益评估应该基于这种非重症和自限性的疾病本身。在有免疫活性的患者中 RHL 不会导致危及生命的并发症，而且已有认证的抗病毒药物可以使用。在治疗指征方面，临床受益应大于毒性风险。就像前面讨论的一样，较已认证药物显示出较大的疗效改进是困难的。更具安全性和耐受性对目标人群来说更重要。另外，其他超越标准治疗的好处，比如跟短的持续剂量或方便的给药途径可改善患者的忠诚度，这是总的评价上的考虑因素。

对预防指征来说，因免疫活性人群为目标人群，这些人群具有相对良好的复发条件，因此药物安全性显得至关重要。对慢性抑制性药物，累积剂量的安全性或长期剂量应该被重视。因为现尚无预防性治疗 RHL 的认证药物，总的评价应依赖于复发频率减少或无复发的临床受益的水平。

C. 其他因素

D. 其他因素

1. 风险管理因素

因 RHL 的自限性特征，最小风险策略通常不需要。

2. 有关非临床安全性因素

总之，可预料对抗 RHL 药物活性的非临床毒性研究与其他抗微生物药物研究相似。要问的一个问题是动物毒性数据支持长期药物治疗是否是必须的。尽管 RHL 治疗通常是 5 到 10 天，决定非临床安全研究的持续时间和性质应该考虑到多疗程治疗和长期预防的可能性。

例如，如果药物指征是治疗 RHL，那么不需要进行齧齿类动物的长期的致癌性研究。另一方面来说，药物治疗是预防 RHL，那么认证前需进行齧齿类和非齧齿类大鼠和小鼠的 6 月毒性研究。当频繁间隙药物暴露用以治疗和预防慢性或复发疾病超过 6 个月的情况下，需要长期持续研究。ICH 行业指南 *S1A 生物制药长期齧齿类致癌性研究* 提供是否进行致癌性研究的具体信息。当设计试验时，发起人应该遵循 ICH 行业指南 *M3 (R2) 人类临床试验和药品上市许可的非临床安全性指南*。

3. 药代动力学/药效学因素

RHL 药物应考虑不同的给药途径：口服、局部和口腔给药。对于口服给药，血浆药物浓度假定和作用部位的浓度接近，尽管临床疗效的预测不能假设。但是对于局部或口腔给药，真皮层的药物浓度可能会更好的接近抗病毒活性。总之，目标器官的细胞培养 EC_{50} 值或动物实验中目标器官的抗病毒活性数据的比较浓度会对初始临床试验的浓度选择提供帮助。

临床终点可用作暴露反应评估的反应指标。对预防试验来说，应该使用临床终点。这些评估和首要疗效终点的关系应该是基于所有可用数据的评估。

任何药物暴露相关毒性应该用来评估药物浓度和毒性事件的关系，识别最高耐受剂量，确定药物暴露不良反应事件的可能性。这些信息也可以帮助特殊人群的剂量调整和药物相互作用。

4. CMC 因素

我们预计 RHL 药物的化学、工业和对照 (CMC) 数据和其他药物比起来有相似的使用和给药途径。

5. 盲法考虑因素

对 RHL 指征来说无特殊的盲法考虑因素。

参考文献

- Arduino PG and Porter SR, 2006, Oral and Perioral Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Infection: Review of Its Management, *Oral Dis.*, May;12(3):254-70.
- Arduino PG and Porter SR, 2008, Herpes Simplex Virus Type 1 Infection: Overview on Relevant Clinico-Pathological Features, *J Oral Pathol Med*, 37:107-21.
- Arnold JJ, Sharma SD, Feng JY, Ray AS, Smidansky ED et al., 2012, Sensitivity of Mitochondrial Transcription and Resistance of RNA Polymerase II Dependent Nuclear Transcription to Antiviral Ribonucleosides, *PLoS Pathog*, 8(11):e1003030.
- Bader C, Crumpacker CS, Schnipper LE et al., 1978, The Natural History of Recurrent Facial Oral Infection With Herpes Simplex Virus, *J. Infect. Dis.*, 138:897-905.
- Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, and McQuillan GM, 2014, Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2-United States, 1999-2010, *J Infect Dis.*, 209(3):325-33.
- Cunningham A, Griffiths P, Leonec P, Mindeld A, Patel R, Stanberry L, and Whitley R, 2012, Current Management and Recommendations for Access to Antiviral Therapy of Herpes Labialis, *Journal of Clinical Virology*, 53:6-11.
- Harmenberg J, Öberg B, and Spruance S, 2010, Prevention of Ulcerative Lesions by Episodic Treatment of Recurrent Herpes Labialis: A Literature Review, *Acta Derm Venereol*, 90:122-130.
- Lisco A, Vanpouille C, Tchesnokov EP, Grivel JC, Biancotto A, Brichacek B, Elliott J, Fromentin E, Shattock R, Anton P, Gorelick R, Balzarini J, McGuigan C, Derudas M, Götte M, Schinazi RF, and Margolis L, 2008, Acyclovir Is Activated Into a HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor in Herpesvirus-Infected Human Tissues, *Cell Host Microbe*, 4(3):260-270.
- Lowhagen GB, Bonde E, Eriksson B, Nordin L, Tunback P, and Krantz I, 2002, Self-Reported Herpes Labialis in a Swedish Population, *Scand. J. Infect. Dis.*, 34:664-667.
- Marroquin LD, Hynes J, Dykens JA, Jamieson JD, and Will Y, 2007, Circumventing the Crabtree Effect: Replacing Media Glucose With Galactose Increases Susceptibility of HepG2 Cells to Mitochondrial Toxicants, *Toxicol. Sci.*, 97(2):539-547.
- McMahon MA, Siliciano JD, Lai J, Liu JO, Stivers JT, Siliciano RF, and Kohli RM, 2008, The Antiherpetic Drug Acyclovir Inhibits HIV Replication and Selects the V75I Reverse Transcriptase Multidrug Resistance Mutation, *J Biol Chem.*, 283(46):31289-31293.
- Rioboo-Crespo Mdel R, Planells-del Pozo P, and Rioboo-García R, 2005, Epidemiology of the Most Common Oral Mucosal Diseases in Children, *J Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Nov Dec;10(5):376-87.
- Spruance SL, Overall Jr JC, Kern ER, Krueger GG, Pliam V, and Miller W, 1977, The Natural

History of Recurrent Herpes Simplex Labialis: Implications for Antiviral Therapy, *N Engl J Med*, 297:69-75.

Tachedjian G, Hooker DJ, Gurusinghe AD, Bazmi H, Deacon NJ, Mellors J, Birch C, and Mills J, 1995, Characterisation of Foscarnet-Resistant Strains of Human Immunodeficiency Virus Type 1, *Virology*, 212(1):58-68.