

溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则

（试行）

2021年2月

目 录

一、概述.....	1
二、临床试验设计要点.....	3
(一) 受试人群.....	3
(二) 给药方案.....	4
1. 给药途径.....	4
2. 剂量探索.....	4
3. 给药次数.....	5
4. 联合给药.....	5
(三) 药代动力学、免疫原性等其他探索性研究.....	5
(四) 疗效评价.....	6
(五) 安全性评价和随访.....	8
三、风险控制.....	8
参考文献.....	10

溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则

一、概述

溶瘤病毒是指可能选择性地在肿瘤细胞内复制进而裂解肿瘤细胞，但不影响正常细胞的一类病毒，包括 RNA 和 DNA 病毒，可以针对多种类型的肿瘤。其治疗肿瘤的机制在不断研究中，目前比较公认的几种主要机制为：病毒在肿瘤细胞中通过自身增殖直接裂解细胞；通过溶瘤病毒本身调控肿瘤细胞诱导肿瘤细胞凋亡及死亡；通过溶瘤病毒携带的相应药物或分子杀伤肿瘤细胞；通过裂解的肿瘤细胞释放的肿瘤特异性抗原，激活机体特异性免疫反应，增强全身抗肿瘤效应；通过感染肿瘤细胞在肿瘤细胞内激发抗病毒免疫机制，释放多种抗病毒因子和炎性因子，促进该肿瘤细胞或周边肿瘤细胞死亡等^[1]。早在上世纪中期，溶瘤病毒开始被尝试用于肿瘤治疗，随着肿瘤免疫治疗的发展，溶瘤病毒类药物在多种恶性肿瘤等中的治疗潜力得到越来越多的关注。迄今为止已有多数溶瘤病毒药物获得不同国家的药品监管部门的上市批准，应用于肿瘤的临床治疗中，如 2015 年溶瘤病毒药物 T-VEC 国外成功获得批准上市，用于治疗初次手术后复发的不可切除的皮肤、皮下和淋巴结病变的黑色素瘤^[2]，这进一步推动了溶瘤病毒类药物的研发。

目前已进入临床试验的溶瘤病毒其亲本株主要有腺病

毒、疱疹病毒、痘病毒等^[3]。在某些情况下，为了提高这些病毒的潜在效力或安全性，还对溶瘤病毒进行基因修饰。溶瘤病毒根据病毒种类不同，可通过局部或全身给药，目前适应症以实体瘤为主。在肿瘤治疗过程中溶瘤病毒的多功能特性使其具有与其他药物联用增效的潜力，目前已进入临床试验的联合应用的治疗手段包括放疗、化疗、免疫检查点抑制剂等。尽管如此，溶瘤病毒类药物的研发仍存在许多对监管方面的挑战，包括但不限于临床试验设计和药学方面的挑战。本指导原则主要适用于治疗恶性肿瘤的溶瘤病毒类药物的单用或联用的临床试验设计，包括探索性临床试验及确证性临床试验。此外，有关临床试验的共性规定与要求，申请人还应参照《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《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》等既往国内外发布的相关指导原则。对于一般药物临床试验需要遵从的原则以及与其他指导原则的重复内容在本指导原则中不再赘述。

本指导原则中的观点仅代表当前对溶瘤病毒类药物临床试验设计的一般性认识，不能涵盖在新药研发中遇到的所有情况。文中随着科学研究的进展，溶瘤病毒类药物开展临床试验时若干技术问题的建议和推荐的相关内容将不断完善与更新。在研发过程中可按照具体问题具体分析的原则，根据临床前得到的数据和既往相关品种的研究结果，科学设

计临床试验，及时完善试验设计和风险控制方案。

二、临床试验设计要点

类似其它抗肿瘤药物，溶瘤病毒的临床试验过程通常也分为：探索性临床试验及确证性临床试验。探索性临床试验是对药物的耐受性、安全性、免疫原性、药代动力学等进行初步研究，并对给药剂量、给药方案、瘤种有效性等进行初步探索，为后期试验方案的设计提供数据支持。确证性临床试验是在探索性临床试验基础上在某一或某几个特定瘤种进一步确证受试者临床获益和安全/耐受性，为获得上市许可提供足够证据。一般情况下确证性临床试验中采用随机对照设计，如果随机对照研究不可行，应说明理由并解释拟采用的试验设计的合理性。

在考虑溶瘤病毒临床试验设计时，需要重点考虑以下几个问题：

（一）受试人群

出于伦理的要求，通常情况下临床试验首先在对标准治疗无效或失败的受试者中进行，在获得确切安全性和疗效后，再逐步向疾病更早期的治疗阶段推进。

在探索性临床试验阶段，应参考临床前研究结果选择一个或多个瘤种进入临床试验，以获得该药物对不同瘤种敏感性的初步结果，而后在最具开发价值的某一/几个瘤种中进行拓展。

由于病毒的预存免疫可能影响药物的安全性及有效性，并据此改变给药途径、给药方案等，因此，需重点关注人群流行病学数据中人体内相关预存免疫的影响。如预存免疫对本品应用有影响，应在研究人群入排标准中加以限定。

由于溶瘤病毒类药物激活肿瘤免疫的作用机制，在处理不良反应时如果有可能用到免疫抑制剂，则在入组受试者时，为保护受试者安全，建议排除有免疫缺陷的受试者。对于患有其他基础疾病的受试者，如需要进行抗病毒治疗，应考虑合并用药是否会对溶瘤病毒疗效产生影响。

(二) 给药方案

1. 给药途径

具体给药途径应根据瘤种和药物特点来选择。选择给药途径前应进行科学评估，包括所选的给药途径的合理性，及病毒在非靶点的复制可能等方面。从安全性风险的角度考虑，一般情况下，当拟治疗适应症为实体瘤时，推荐首先采用局部给药途径（如瘤内给药）进行探索，积累相关安全性数据后，再探索全身给药。

2. 剂量探索

由于溶瘤病毒产品的复杂性和动物模型的限制，如果非临床研究数据无法充分提供足够的安全性信息，则在受试者中进行剂量探索研究时应谨慎选择起始剂量和给药剂量范围，为后期确认性临床试验设计提供充分的依据。

如采用瘤内多点注射给药时，应科学设定总给药剂量。对于经过改造后表达特定细胞因子和抗体的溶瘤病毒类药物，应综合考虑这些表达物本身的作用及叠加溶瘤病毒后的协同效应，合理设定首次人体试验用剂量。

3. 给药次数

如果临床前研究数据不足以提示多次给药的疗效和安全性，建议首先进行单药单次治疗的探索，然后再开展单药多次给药。在单药单次剂量递增阶段，如某一剂量组所有受试者未完成安全性评估、剂量组安全性未确认前，不建议让受试者接受该剂量多次给药。在进行多次给药时，应设定明确的停药标准和/或最大给药次数。

4. 联合给药

溶瘤病毒药物联合其他药物使用，应基于临床前研究的数据。建议在获得单药治疗的安全耐受剂量后，可开展联合治疗临床试验。联合给药剂量探索方案参考单药给药剂量探索方案（如给药间隔、给药次数等）。

（三）药代动力学、免疫原性等其他探索性研究

临床研究阶段建议进行药代动力学研究，包括生物分布、病毒排出等内容，并建议关注临床样本采集方式、样本采集频率和监测周期的持续时间。应该从病毒的生物学特性，包括复制能力、免疫原性、持续性和潜伏期、靶向性、减毒产品的稳定性等，以及药物给药途径来考虑^[4]。由于给药后病

毒在某些组织中进行复制，应设计足够的监测频率和持续时间^[5]。如果溶瘤病毒表现出潜伏再激活，其探索性研究的持续时间可能更长^[4]。

检测肿瘤内溶瘤病毒的存在和/或分布可能很困难，但如果可以进行肿瘤切除或活检，肿瘤病理学可以提供有价值信息^[5]。由于存在伦理和临床操作可行性的限制，设置多个时间点监测组织中分布规律可能难以实行，鼓励在合适的时间点，在征得受试者知情的前提下，通过活检的方法采集标本，检测肿瘤组织中的各项指标，积累科学数据。除常规检测外，鼓励监测分布，同时应关注活检对疗效评价的影响。鼓励进行疗效相关的生物标志物的探索。

溶瘤病毒的中和抗病毒抗体对疗效的影响目前尚不清楚，可能会干扰病毒在体内的分布^[5]。对病毒的预存免疫（体液免疫和/或细胞免疫）可能影响给药途径、给药剂量和给药次数。因此，监测对溶瘤病毒及表达产物的免疫反应十分重要。

（四）疗效评价

总生存期是迄今为止评价抗肿瘤药物疗效最可靠的临床试验终点，通常是首选终点。而对于生存期较长的瘤种或后续治疗干预较多的情况，可选择合理的替代终点。此部分内容可参考药审中心 2012 年发布的《抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则》^[6]。

有别于化疗或生物治疗等系统给药，目前治疗实体肿瘤的大多数溶瘤病毒采用局部给药方式，这些试验的主要终点通常是肿瘤反应率或基于近期疗效评估的无进展生存期(PFS)。由于，溶瘤病毒的主要作用机制中包括对目标病灶的直接溶瘤效果和对未给药的远隔病灶的旁观者效应（又称远端效应），因此溶瘤病毒即使采用瘤内给药，其疗效评价，包括靶病灶选择、测量等应能全面的反映抗肿瘤效果，全身疗效评估仍是溶瘤病毒有效性的主要证据之一。对适宜的非给药病灶进行科学的监测和评估，可以提供溶瘤病毒旁观者效应的必要证据。

肿瘤的缓解评估通常采用 WHO 标准或国际行业通用标准最新版，比如，实体瘤的缓解评价标准可参考广泛接受的 RECIST。虽然基于免疫治疗相关疗效评价标准的主要终点尚未被普遍接受以支持药品监管审批，但由于溶瘤病毒的免疫治疗作用机制还有可能引起肿瘤的假性进展，因此在探索性临床研究阶段可以考虑同时采用基于免疫治疗相关疗效的评估，以便更好的反映这种情况。

统计学是临床试验设计、实施和分析的有力工具，在药物的临床研发过程中发挥重要作用。尤其在开展确证性试验时，需要事先根据试验目的提出统计学假设，并于试验结束后严格按照预先设定的分析计划完成假设检验。对于药物疗效的评价除了需要证明关键假设的统计学意义之

外，还需要评估试验药物疗效具有临床意义。

（五）安全性评价和随访

安全性评价参考常见不良反应事件评价标准（NCI-CTCAE，最新版）的定义和标准。还应考虑溶瘤病毒特有的安全性风险，如潜伏再激活、野毒株回复突变等，设定足够的随访时间。随访持续时间应能提供初步的有效性证据和病毒存续时间，并应考虑病毒潜伏再激活的可能。建议根据不同病毒的风险和特性，对存在长期潜伏风险的病毒，其安全性应进行更长时间的随访至连续不再检测出病毒。

已有文献报道在部分临床试验中观察到溶瘤病毒与放疗、化疗、免疫检查点抑制剂等联合应用时毒副反应增加，申请人应根据相关药物文献及临床前研究中观察到的毒性反应制定相应风险控制措施。

三、风险控制

目前溶瘤病毒均是能够复制的活病毒，可能会从接受治疗的患者传播给与患者密切接触的个人，包括亲属和医护人员，并有可能脱落到自然环境中。虽然溶瘤病毒经常被基因改造以限制其致病性，病毒脱落仍然是可能的，应关注此类药物生物安全性风险。因此，在产品立项阶段应考虑所选病毒株的合理性，充分调研亲本毒株的流行分布、生物学特性、宿主媒介、感染和致病机理等，包括毒株回复突变可能的生物安全危害和对环境的影响，以及是否适合临床应用。在非

临床研究阶段，应取得必要的研究数据后方可考虑进行临床试验。在进入临床试验前，应根据产品特点，包括不同亲本毒株来源、不同基因修饰、不同给药方式，并考虑病毒在非靶点的复制潜力、回复突变的可能性等，制定切实可行的风险控制措施，并在申请临床试验时提交单独的风险控制计划，在临床方案和风险控制计划中应明确暂停/终止临床试验的条件。此外，应针对特定的溶瘤病毒制定适宜的监测方法及其伴随的样本采集、分析方法、截止阈值等。在临床试验阶段中充分收集不良反应数据，密切监测病毒脱落。根据安全性数据，及溶瘤病毒存在可复制功能、免疫原性、其在宿主中存续或潜伏时间、再激活可能等，不断完善风险防控措施。若溶瘤病毒经基因工程改造，其对宿主器官或组织的嗜性可能会发生改变，还应警惕其出现与亲本毒株不同的安全性风险。

在出现非预期目标病毒复制的情况下，应考虑针对出现不期望的溶瘤病毒复制或病毒变异提前准备控制措施和药物。

临床试验中关注病毒对易感人群的传染力及播散的信号，针对受试者亲属、研究人员、孕妇、儿童、免疫缺陷人群等特定群体制定风险控制措施。有整合风险的病毒应对特定的人群，如孕妇或儿童等禁用。临床试验实施过程中应对溶瘤病毒药物、毒种和生物排出样本的采集、保藏、携带、

运输和使用实行分类管理，对受试者接触的环境设施进行无害化处置，包括安全防护、消毒、隔离和医疗废弃物处置等，对相关人员包括研究者、受试者、密切接触者进行传染病防治知识、技能的培训，必要时进行医学观察和隔离。

参考文献

- [1] Hamid O, Hoffner B, Gasal E, *et al.* Oncolytic immunotherapy: unlocking the potential of viruses to help target cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2017, 66(10):1249.
- [2] <https://www.fda.gov/media/94129/download>
- [3] Ibrahim R E, Itzel B-V, Toru I, *et al.* The Current Status and Future Prospects of Oncolytic Viruses in Clinical Trials against Melanoma, Glioma, Pancreatic, and Breast Cancers. *Cancers* 2018, 10(10): 356.
- [4] FDA. Guidance for Industry: Design and analysis of shedding studies for virus or bacteria-based gene therapy and oncolytic products. 2015.
- [5] ICH. Considerations: Oncolytic Viruses. 2009.
- [6] 药审中心. 抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则. 2012 年.