

国家药监局药审中心关于发布《原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床试验技术指导原则》的通告（2023年第4号）

发布日期：20230213

为规范和指导原发性胆汁性胆管炎（PBC）治疗药物临床试验，提供可参考的技术规范，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床试验技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。
附件：原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床试验技术指导原则

国家药监局药审中心
2023年2月10日

相关附件

序号	附件名称
1	原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床试验技术指导原则.pdf

附件

原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床试验 技术指导原则

2023 年 2 月

目 录

一、适用范围	1
二、概述	1
(一) 适应症特点	1
(二) 临床治疗现状及需求	2
三、总体考虑	3
(一) 目标人群	3
(二) 疗效评价	3
(三) 其他考虑	6
四、临床药理学试验	6
五、探索性临床试验	7
六、确证性临床试验	8
(一) 用于一线治疗应答不佳或不耐受的患者	8
(二) 用于替代一线治疗	10
(三) 用于缓解 PBC 瘙痒症状	11
(四) 统计分析考虑	12
七、安全性评价	13
八、参考文献	14

原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床试验 技术指导原则

一、适用范围

本指导原则旨在为原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, PBC）治疗药物的研发提供技术指导。

本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发，仅作为推荐性建议。应用本指导原则时，还应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）和其他境内外已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。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。

二、概述

本指导原则主要讨论 PBC 治疗药物研发中临床试验设计的重点关注内容。关于临床试验设计或统计学分析的一般性问题可参考相关指导原则。

（一）适应症特点

原发性胆汁性胆管炎曾被称为原发性胆汁性肝硬化（primary biliary cirrhosis, PBC），是一种以肝脏为主要靶器官的自身免疫性胆汁淤积性疾病，呈慢性进展性，主要病理

改变为肝内小叶间胆管非化脓性炎症，最终导致肝纤维化及肝硬化，发病机制尚不完全清楚。主要发病人群为中老年女性，女性患病数约为男性 9 倍。

PBC 是一种全球性疾病，文献报道年发病率为 0.23 ~ 5.31/10 万，患病率为 1.91 ~ 40.2/10 万。一项荟萃分析估算我国 PBC 患病率为 20.5/10 万。随着对 PBC 的认识及临床诊断水平的提高，我国 PBC 患病率呈上升趋势。

该病的特点是血清中高滴度抗线粒体抗体（ anti-mitochondrial antibodies, AMA）、胆系酶谱升高及特征性的肝脏病理变化。大多数患者进展缓慢。早期 PBC 患者多无明显临床症状，部分患者可逐渐出现疲劳和皮肤瘙痒等，随着疾病进展，可出现胆汁淤积以及肝硬化相关的并发症和临床表现，合并其他自身免疫性疾病者，可有相应的临床症状。

（二）临床治疗现状及需求

PBC 的治疗目标在于延缓、阻止、逆转疾病的进展，改善临床结局，包括降低肝硬化及其并发症的发生，降低肝移植的需求，提高存活率，改善生活质量等。

熊去氧胆酸（ ursodeoxycholic acid, UDCA）是目前全球公认的 PBC 一线治疗用药，具有改善患者生化指标、缓解病理改变和延缓病程进展的作用，但约 40% 的患者对 UDCA 治疗应答不佳。国外有法尼酯 X 受体激动剂获批用于 UDCA 应答不佳或不耐受的患者。

总体而言，PBC 治疗领域药物选择有限，存在较大的临床需求。

三、总体考虑

药物临床试验的设计基于临床试验目的而定。

（一）目标人群

临床试验中受试者的具体选择取决于试验药物的预期临床定位。

在目前 UDCA 是唯一一线标准治疗的情况下，PBC 患者可以分为未使用 UDCA 的初治患者和已接受 UDCA 治疗的患者。其中，已接受 UDCA 治疗的患者包括 UDCA 生化应答、应答不佳和不耐受者。临床上部分患者 UDCA 应答不佳可能是因为 UDCA 使用剂量不足，因此既往 UDCA 的治疗剂量非常重要，研究中应预先明确。

PBC 患者入组临床试验应基于明确的 PBC 诊断，诊断标准应符合国内外临床诊疗规范。临床试验中入选人群应能够代表目标人群，除 PBC 特异性自身抗体(AMA/AMA-M₂、抗 gp120 抗体或抗 sp100 抗体)阳性者外，还需考虑包括 PBC 特异性自身抗体均为阴性者，具体比例可根据临床流行病学情况合理确定。特异性自身抗体均为阴性者基线入组时必须要有肝组织病理学的证据明确诊断。

（二）疗效评价

1.临床结局评价

临床结局终点是 PBC 疗效评价的硬终点。推荐包括以下事件的复合终点：出现肝硬化失代偿事件（腹水、食管胃底静脉曲张出血或肝性脑病等）、肝细胞癌、肝移植或肝病相关死亡等事件。对于无肝硬化的患者，还包括进展至肝硬化。

用于评价肝硬化临床结局的指标包括肝静脉压力梯度（Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPG）和肝功能 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型（Model for End-stage Liver Disease, MELD）评分的变化。

PBC 疾病进展缓慢，许多患者在相当长的观察时间内都没有出现相关的症状或并发症，发展到终末期肝病可能是一个数年到数十年的过程，且在药物有效的情况下会进一步延缓疾病的进展，因此较难在有限的时间跨度内研究长期临床结局。

2. 生化学评价

在自然史和 UDCA 试验中证明，碱性磷酸酶（ALP）和总胆红素两种生化学指标的下降与临床结局总体改善相关。

其他的生化学指标包括：与肝脏炎症/损伤相关的 γ -谷氨酰转移酶（GGT）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）；总胆汁酸、反映胆汁酸合成率的胆汁酸前体 C4(7 α -羟基-4-胆甾烯-3-酮)；血清免疫球蛋白 M(IgM) 等。

3. 影像学评价

磁共振弹性成像(Magnetic Resonance Elastography, MRE)和瞬时弹性成像(Transient Elastography, TE)等无创技术可以用于评价肝纤维化改变。影像学指标由于缺乏足够疾病特异的验证数据, 且受肝脏炎症、胆汁淤积、操作规范等因素影响较大, 目前在临床试验中建议作为协助疗效评价的手段。

4. 肝组织病理学评价

通过组织病理学评估疾病的分期和分级, 临床常用的组织学评分系统有 Ludwig、Scheuer 评分等, 建议经过充分评估后选择研究中拟使用的组织学评分系统。

早期试验可省略组织学评估; 后期临床试验中, 建议开展肝组织学评估, 可以选择在一定比例的受试者中进行。

组织病理学评价质量受多种因素影响, 包括活检方式、活检类型(粗针穿刺/楔形活检)、穿刺部位、穿刺针规格以及病理学专家评估等。为保证组织学样本的处理质量, 要求严格遵循病理样本标准操作程序(SOPs)。为减少组织病理学评价的差异, 病理读片应采用中心阅片, 建议由两名以上肝脏病理专家进行双盲读片。肝组织病理学样本 SOPs 可参考相关指导原则。

5. 临床症状评价

包括对 PBC 典型症状(瘙痒、疲劳等) 以及生活质量的评价。临床试验设计时可根据情况选择经过验证的量表或者开发新的症状评价工具, 以下列举了几种常见的症状评估量

表，但不代表这些量表均已经过验证。

常见的瘙痒评估量表有：视觉模拟量表（VAS）、数值评定量表（NRS）、5-D 瘙痒量表、ItchyQoL 等。瘙痒影响睡眠质量，因此也可纳入睡眠评估。常见的生命质量评估量表有 SF-36 等。

针对 PBC 症状评估的特定量表有 PBC-40 量表，其通过疲劳、瘙痒、全身症状、情绪、社会功能和认知功能 6 个维度评估患者生活质量，在 PBC 临床研究中较广泛的应用。

6.其他

用于预测 PBC 临床结局的模型，包括 UK-PBC 评分、PBC GLOBE 评分、梅奥风险评分等。

（三）其他考虑

既接受传统的临床研发设计，也接受适应性设计等新颖设计。如采用新颖设计，建议与药品监管部门事先沟通。

在多区域临床试验中，应关注临床药理和临床实践方面存在的种族差异可能带来的安全性和有效性影响。强烈建议在早期阶段加入全球研发，以保证受试者能够充分代表中国人群。

四、临床药理学试验

通常，临床药理学试验包括人体耐受性试验、药代动力学（pharmacokinetics, PK）、药效学（pharmacodynamics, PD）和 PK/PD 试验等。

由于治疗 PBC 的药物多需较长时间给药，因此除非受药物的毒性或药理作用所禁忌，在多次给药耐受性试验中给药的时间应足够支持后期临床试验的开展。

对于可能涉及到肝脏代谢或排泄的药物，在早期研发阶段通常应开展肝功能损害对药物 PK 的影响研究，为后续临床试验中合理的给药方案及剂量调整等提供支持。

在药物的早期研发阶段，可以根据情况考虑以生化学指标等作为药效学指标，进行小样本、短疗程的 PK/PD 评估，全面了解药物的暴露/效应作用特点，为后续临床试验提供指导。

早期研发阶段应针对药物处置过程关键环节，如：关键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等，参考相关指导原则开展药物相互作用研究。基于群体 PK 分析也有助于描述已知或新确定相互作用的临床影响，并提供剂量调整的建议。

由于女性 PBC 患病比例较高，早期试验建议考虑到性别因素，同时纳入男性和女性受试者。

五、探索性临床试验

建议采用随机、双盲、对照设计。

可基于前期 PK/PD 评估结果设置多个剂量组，充分评价药物的量效关系，为后续给药方案的选择提供依据。

疗效指标可参考确证性临床试验部分。

研究时间取决于药物的作用机制、安全性和对于所选疗效指标的预期作用。对于改善疾病病程的试验药物，一般为12~24周。

对于缓解 PBC 瘙痒症状的试验药物，探索阶段的重要内容必要时应包括症状评价工具的开发和验证。

六、确证性临床试验

根据 PBC 当前诊疗和药物研发情况，将试验药物临床定位分为3类并分别阐述：用于替代一线治疗、用于一线治疗应答不佳或不耐受的患者、用于缓解 PBC 瘙痒症状。

（一）用于一线治疗应答不佳或不耐受的患者

1. 总体设计

随机、双盲、安慰剂或阳性对照设计。目前一般推荐安慰剂对照，如选择阳性对照，对照药应具备充分的疗效基础（包括对临床结局的改善）和可接受的安全性。

对于 UDCA 应答不佳的患者，应在 UDCA 的基础上进行加载治疗，UDCA 治疗剂量应在研究中预先明确；对于 UDCA 不耐受的患者，试验药物为单药治疗。

2. 受试者

纳入对 UDCA 应答不佳的患者，也可同时纳入不耐受 UDCA 治疗的患者。预计不耐受的患者在试验中占少数，应有数据支持两类人群的有效性。

入选标准中应明确对 UDCA 应答不佳的标准，如：使用

UDCA 治疗至少 6 个月， $ALP \geq 1.67$ 倍正常上限（upper limit of normal, ULN），具体可参考相关临床诊治指南。鉴于在试验过程中出现临床终点事件的可能性很大程度上取决于纳入标准的严格程度，因此可考虑选择以下标准：使用 UDCA 治疗至少 6 个月， $ALP \geq 1.67$ 倍 ULN 且总胆红素 $>ULN$ 。某些情况下，出于受试者安全性考虑，可能需要设定总胆红素上限。如有充分的理由，可以在 UDCA 应答标准中增加转氨酶、白蛋白、GGT 或梅奥风险评分等要求。

临床试验入选人群的性别比例应能够代表目标人群。女性 PBC 的患病率高于男性，因此临床试验中实际招募到的女性受试者可能占大多数，应有数据支持不同性别亚组与整体人群结果的一致性。

3. 疗效终点

首先推荐以临床结局作为主要疗效终点，确证试验药物对于改善疾病病程和预后的作用。对于已发生肝硬化患者，推荐采用临床结局为主要终点。对于不伴有肝硬化的 PBC 受试者，考虑到 PBC 患病率较低，疾病发展缓慢，使用临床结局终点进行研究通常是事件驱动的，研究难度较大，可接受替代终点作为主要疗效终点。替代终点可以选择 ALP 和总胆红素降低（包括百分比降低以及降低到特定阈值下）的受试者比例，结合所选择的纳入标准，设定主要疗效终点的适当阈值。可接受 $ALP < 1.67$ 倍 ULN 且 ALP 较基线下降 $\geq 15\%$ 且

总胆红素 $\leq$ ULN 这一标准。推荐采用更严格的阈值（如：最接近正常状态的阈值），具体阈值应基于充分的数据分析，建议提前与监管机构沟通。根据纳入标准，主要终点中可增加关于转氨酶、GGT 和/或梅奥风险评分的附加要求。试验药物应有至少 1~2 年的生化学疗效数据。

当前，替代终点与临床结局的因果关系尚未完全确立，因此以替代终点开展研究的试验药物，需有充分的次要终点评估以进一步支持替代终点的临床相关性，并应继续开展研究获得试验药物对临床结局终点改善的确证性证据。以安慰剂为对照的临床试验获得长期结果可能有一定挑战，建议设置合理的退出机制，以保证受试者利益。

次要疗效终点是支持疗效评价的重要内容，次要终点的选择也应具有一定临床相关性。建议包括但不限于：临床结局、生化学指标、肝纤维化/硬度值的非侵入性影像学检查、组织学检查、临床症状等。

（二）用于替代一线治疗

1. 总体设计

试验药物定位于可替代 UDCA，应进行随机、双盲、以 UDCA 作为阳性对照的优效或非劣效设计。

由于目前 PBC 已有一线治疗需要长期服药，试验药物的疗效需要长时间观察，因此出于维护受试者权益的考虑，用于一线治疗的试验药物，在开展确证性临床试验前，对于前

期临床有效性证据要求较高，特别是 UDCA 完全应答者。同时建议试验中设置合理的补救治疗。

2. 受试者

如果目标人群同时包括初治的 PBC 患者和已接受 UDCA 治疗的患者（包括完全应答和应答不佳者），建议预先规定不同人群在总体人群中所占比例。

对于初治患者，在基于明确的 PBC 诊断的同时，应有疾病的肝生化学指标异常，特别是 ALP 伴或不伴总胆红素升高。

3. 疗效终点

主要疗效终点可选择临床结局终点，确证试验药物对于改善疾病病程和预后的作用。

考虑到以临床结局为主要终点开展临床试验的长期性、可行性、伦理等挑战，可接受采用治疗至少 1 年时生化应答的受试者比例作为主要疗效终点，生化应答的具体标准应有临床结局终点改善的相关性证据，建议提前与监管机构沟通。同时需有充分的次要终点评估（如组织学等）以进一步支持主要终点的临床相关性。

（三）用于缓解 PBC 瘙痒症状

部分 PBC 患者有显著的临床症状负担，可以开发新的治疗方法改善患者的症状，而不是通常意义上的改善疾病病程。约 70% PBC 患者会出现瘙痒，并对生活质量产生显著影响，

因此此处仅重点讨论用于缓解 PBC 瘙痒症状的药物研发。

试验一般为随机、双盲、安慰剂对照设计，PBC 受试者应至少具有特定严重程度的瘙痒症状。疗效评价基于测量直接症状的工具，辅之间接评估症状产生的影响，通常采用患者报告结局（patient-reported outcome, PROs）进行评估。因此，主要疗效指标应基于直接评估瘙痒症状、标准化、经过验证的工具/量表，次要指标建议包括生命质量评估、睡眠评估、基于其他适合量表进行的瘙痒症状评估、与缓解瘙痒相关的药效学指标、PBC 相关肝生化指标和临床结局终点评估等。主要疗效评价时间可为 6 个月。

（四）统计分析考虑

在试验设计时应预先指明估计目标，用以反映试验旨在解决的科学问题。试验计划、设计、实施、分析和解释必须与估计目标相一致，统计分析（包括缺失数据的处理）应与既定的估计目标对应，且必须在研究方案中预先定义并阐明其合理性。具体内容参见 ICH E9（R1）。

在针对 PBC 患者开展的临床试验中，较常见的伴发事件包括治疗依从性差和使用了补救药物等，对每一种伴发事件应明确相适宜的处理策略。例如对使用了补救药物这一伴发事件，通常用复合策略处理更为适宜，尤其是在用于初治患者治疗的场景下，补救药物的使用应该视为治疗失败（相当于将主要疗效终点按最差情况处理）；对其他的伴发事件，可

考虑使用疗法策略处理，需要继续收集伴发事件发生后的患者随访数据，并将该数据用于主要分析，相当于将伴发事件作为了诊疗过程的一部分，尤其在主要疗效终点是生化学替代指标的情况下，上述策略是可行的。

对于临床事件硬终点，无论是否发生伴发事件，都应当持续随访患者直到研究结束、获得最终的临床结局。完整随访数据的重要性在于：与完成全部随访的患者相比，未完成随访的患者在临床预后上有潜在的差异（失访的原因可能与结局相关，提示非随机缺失的可能），直接将失访患者按删失处理可能会漏掉重要的信息并导致偏倚。对于确证临床结局获益研究期间的活检，由于只有在出现肝硬化可能性很高（例如基于非侵入性方法监测提示）的情况下才会安排在随访期间进行活检，因此若患者未进行计划的活检，应视为发生了临床终点事件。

七、安全性评价

原则上遵循安全性评价的共性标准。

由于 PBC 需要长时间的连续服药，因此需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察。建议在长期试验中设立独立的科学委员会。

临床试验中应特别注意区别 PBC 疾病波动和药物性肝损伤，建议尽可能获得肝组织检查结果。对于有潜在肝脏毒性的药物，应在临床试验中设立监测计划。

八、参考文献

1.EMA. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for chronic non-infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH) Draft.2018.11.15.

2.中华医学会肝病学会.原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021).中华内科杂志.2021.60(12):1024-1037.

3.张奉春,王立,帅宗文等.原发性胆汁性胆管炎诊疗规范(2021).中华内科杂志.2021.60(08):709-715.

4.You H, Ma X, Efe C, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int. 2022. 16(1): 1-23.

5.ZENG N, DUAN W, CHEN S, et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia - Pacific region: A systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int.2019.13(6): 788-799.