

国家药监局药审中心关于发布《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》的通告（2023 年第 31 号）

发布日期：20230427

为指导慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物的科学研发和评价，提供可供参考的技术标准，药审中心组织制定了《慢性乙型肝炎病毒感染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：慢性乙型肝炎病毒感染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 4 月 25 日

附件

慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验 技术指导原则

2023 年 04 月

目 录

一、概述.....	1
二、临床药理学研究.....	2
三、探索性临床试验.....	3
四、确证性临床试验.....	8
（一）试验设计.....	8
（二）入组人群.....	12
（三）随机化、分层和设盲.....	13
（四）给药方案.....	14
（五）疗效终点及评价时间.....	14
（六）试验周期.....	17
（七）随访评价.....	18
（八）获益-风险评估.....	18
（九）统计学考虑.....	19
五、其他需要关注的问题.....	21
（一）新药的联合用药研究.....	21
（二）临床病毒学注意事项.....	25
（三）停药后复发.....	27
（四）耐药性的发生.....	27
（五）特殊人群研究.....	28
（六）安全性评价.....	32
六、附录.....	35
附录 1 缩略语表.....	35
附录 2 NAs 经治 CHB 受试者临床试验中安全性监测流程.....	37
附录 3 初治 CHB 受试者临床试验中安全性监测流程.....	39
七、参考文献.....	41

慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验 技术指导原则

一、概述

乙型肝炎病毒（HBV）感染是重要的全球公共卫生问题。尽管我国一般人群乙型肝炎表面抗原（HBsAg）流行率下降至5%-6%，但据此推算仍有约8600万慢性HBV感染者，大量感染者需要药物治疗。慢性乙型肝炎（CHB）临床治疗目标包括：最大限度地长期抑制HBV复制，减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌（HCC）和其他并发症的发生，改善患者生活质量，延长其生存时间；对适合条件的患者，通过有限疗程治疗，追求临床治愈（或功能性治愈）。

CHB新药临床试验的目的是评价其抗病毒疗效，观察其延缓疾病进展和获得临床治愈的有效性及安全性，并判断对疾病转归和结局（如改善/减少肝硬化、肝功能失代偿、HCC以及肝病相关死亡或肝移植）的影响。由于上市前临床试验的周期、受试人群范围和受试者数量存在局限性，在临床试验中通常难以观察到疾病转归和结局等临床终点。因此，应根据CHB的临床治疗原则和新药的作用机制，选择与临床终点最为相关的疗效指标（即与临床终点密切相关的替代指标）作为临床试验的主要评价指标，并确定足够长的试验疗程，

以便对新药的疗效和安全性做出客观评价。同时，在进行新机制、新靶点药物临床试验设计时，应重点考虑研究人群、应答指标、主要终点、治疗周期、巩固治疗时间和停药后随访，以及治疗中耐药监测和联合治疗方案等问题。

本指导原则主要适用于CHB新药的临床研发，不适用于CHB的辅助治疗和预防用药。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、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。

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。

二、临床药理学研究

首次人体研究通常建议在健康志愿者中开展，内容包括初步探索安全性和耐受性，以及药代动力学（PK）研究，感染者中进行的 Ib 期研究还可进行药效动力学（PD）研究。I 期研究目的是评价研究药物的人体耐受剂量范围、PK 特征以及暴露/效应关系，为后期临床试验给药方案的制定提供依据。由于 CHB 多需要长期给药，因此，除非受到试验药物毒性或药理作用禁忌的限制，多次给药耐受性试验给药时间应足够长，直至达到稳态，若药物及其代谢物血浓度不能达稳态，则应适当延长。

在药物临床开发过程中，申办方应尽早开展相关的临床药理研究（如食物影响研究，药物相互作用研究，肝肾功能损伤的特殊人群研究等），以在 III 期临床试验中能够正确选择食物条件、明确合并用药注意事项，并酌情考虑纳入肾功能和肝功能异常的患者。随着 CHB 治疗药物的不断发展，可能需要联合其他药物共同使用以达到治疗目标，申办方应进行评估并在合适的时间开展联合用药间相互作用研究。应在后续探索性和确证性临床试验中开展群体药代动力学分析，以描述已知或新发现的药物相互作用的临床影响，并帮助确定研究药物的给药剂量。

健康受试者首次人体试验及其他药代、安全性、生物利用度研究、食物影响研究等，可参照目前已发布的相关共性指导原则实施。

三、探索性临床试验

探索性临床试验的主要目的是收集新药短期或较长期抗 HBV 活性的数据并进行初步安全性观察，为疗效确证性试验设计中确定给药剂量和给药方案提供依据，并探索适用人群。

该阶段多采用随机对照的试验设计。对照组可根据试验目的不同，选择采用安慰剂对照、不同剂量对照或阳性对照。

在适宜的情况下，也可采用适应性设计等新颖研究设计方案，建议事先与监管机构沟通。

1. 受试者的选择

由于 HBV 感染自然病程和治疗程度的异质性，建议对受试者进行严格筛选，以保证受试者的同质性。早期临床开发阶段应主要集中在无肝硬化的成年慢性乙型肝炎人群：

（1）未经治疗的 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性的患者，或既往治疗过但已停药且存在病毒血症的患者；

（2）或正在接受 NAs 治疗并获得不同程度病毒学应答的 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性的患者。

在探索性临床试验中，也可考虑纳入其他有治疗需求的 HBV 感染临床情形的患者作为研究人群，应说明理由并提前与监管机构进行讨论。

2. 药代动力学和药效学

药代动力学方面，在 HBV 感染的受试者中进行的试验应评估所有受试者的 PK 以及药物暴露量（例如 C_{min} 、 C_{max} 及 AUC）与病毒学应答及毒性之间的关系。申办方可以在整个研发过程中采用密集采样和稀疏采样相结合的方法来确定研究药物的 PK 特征。例如，应在单药治疗的早期临床试验阶段进行密集采样，在较长期临床试验（如 II/III 期临床试验）中采用稀疏点采样，可将稀疏采血与密集采血的 PK 数

据相结合，进行群体 PK 分析。应收集尽可能多的受试者的多个稀疏 PK 样本，包括在关键病毒学指标评估时间点的样本，并记录给药时间和血浆采样时间。

药效学方面，应根据新药作用机制选择合适的受试者人群、确定相应的药效学指标（HBV DNA 或 HBsAg 或免疫指标等）。多数 HBV 感染治疗药物需要在患者中进行早期药效学探索；部分免疫调节类药物在健康受试者中可获得药效学指标的数据，如 Toll 样受体（TLR7 和 TLR8）激动剂。早期药效试验剂量的选择，通常结合体外药效学、非临床安全性研究和 I 期临床药代动力学、安全性数据综合考虑，一般应是游离血药浓度达到 EC₅₀ 值的数倍。如果血浆中的总（蛋白结合+游离）药物浓度和游离药物浓度与抗病毒活性无关，申办方可用其他相关组织中的药物浓度为剂量选择提供依据。早期临床试验可进行小样本、短疗程的药效学探索，并进行药动学/药效学评估，以便更全面地了解药物暴露/效应的作用特点，为后续临床试验和临床应用提供指导。药效动力学指标应多点采样。对于生物技术药品，还应关注免疫原性相关检测，如抗药抗体的变化。

根据不同的研发阶段和研发目的，申办方可以使用以下两种常用的方法，来描述药物暴露水平与病毒动力学或病毒

学抑制之间的关系。这两种方法都允许对相关协变量进行探索：

(1) 为支持 IIb 期或 III 期临床试验的设计，在选择剂量方案时，应考虑采用将药物浓度和病毒动力学联系起来的机理建模方法。该机理模型还应考虑研究药物耐药性的产生和预期患者群体的特征。对于联合治疗，可以把潜在的累加或协同抗病毒效果整合在模型中，以优化剂量组合。

(2) 病毒学抑制或病毒学失败受试者的比例与暴露量参数之间的关系，可作为药物活性和剂量选择的证据。病毒学失败定义为在药物治疗期间，对于药物依从性良好的患者，经确认，与 HBV DNA 的最低值相比，HBV DNA 上升 $\geq 1 \log_{10}$ 拷贝/mL（或 IU/mL）；或在 HBV DNA 低于 LLOQ 后又高于 LLOQ 至少 $1 \log_{10}$ 拷贝/mL（或 IU/mL）；或连续两次访视 HBV DNA 从未达到低于 LLOQ。暴露量参数例如最低血药浓度与药物浓度-时间曲线下面积等。

分析暴露量-效应与安全性之间的关系时，应考虑到由研究药物作用机制引起的目标药效学和脱靶效应，以及在试验用药组发生率更高的那些不良事件。

3. 疗效终点的选择

主要疗效终点的确定取决于新药的作用机制、治疗目标和受试人群。通常对于直接抑制 HBV 复制的药物，可以考

考虑纳入初治的受试者，主要终点可选择病毒学终点，评价的时间点为治疗 3-6 个月，并同时观察血清学、生化学等指标以及药物的安全性。对于以 HBsAg 消失和/或血清学转换为主要治疗目标的临床试验，可以考虑纳入 NAs 经治并达到病毒学抑制的受试者，此类患者 HBV DNA 可能已经低于检测下限，推荐在病毒学抑制的基础上，以 HBsAg (IU/mL) 的变化作为主要疗效指标，评价时间点可为 3-6 个月，根据药物机制、药代特性等决定评价时间点，在充分临床前和临床数据的支持下可考虑适当延长治疗时间以观察 HBsAg 消失和/或血清学转换。对于调节宿主免疫的药物，在探索 HBsAg 变化的基础上，也可将免疫学指标作为药效学评估指标之一。

申办者可在早期试验中进行探索性终点的评估，以收集数据从而支持后期试验中选择合适的终点，特别是在有限疗程临床试验中的评估。例如以下探索性终点：

- 治疗期间不同时间点 HBsAg 定量 (qHBsAg) 变化
- HBeAg 定量
- HBV RNA 定量
- HBV 核心相关抗原 (HBcrAg) 定量
- cccDNA 定量
- 来自整合 HBV 基因组片段的 HBsAg 定量
- HBsAg-抗 HBs 免疫复合物定量

以探索 cccDNA 为目的的研究鼓励采用探索性指标。

四、确证性临床试验

确证性临床试验目的在于确证研究药物对 CHB 患者的临床获益，为研究药物获得上市许可提供足够的证据。

（一）试验设计

根据治疗目标可以将 CHB 治疗新药分为长期治疗抑制病毒药物和有限疗程治疗药物。总体上由于 CHB 自然病程的异质性，建议进行随机、盲法、对照试验来确定疗效。但长期治疗抑制病毒的新药和有限疗程治疗的新药临床试验，建议采用不同的试验设计：

1、长期治疗抑制病毒的新药

研发 CHB 长期治疗抑制病毒的药物，申办方应考虑以下试验设计：

（1）一项研究药物与上市药物比较的随机对照优效性（或非劣效性）试验。主要疗效终点应为治疗 48 周后 HBV DNA 低于检测下限。合理的对照药物应该是在试验开始时，已经被指南推荐用于 CHB 的临床一线标准治疗药物。受试者可以是既往未接受过治疗或既往接受过治疗但已停药且能检测到 HBV DNA 的患者，也可以是正在接受 NAs 治疗但未获得完全病毒学抑制的患者，可以是 HBeAg 阳性受试者、HBeAg 阴性受试者或两类患者。在评价耐药性屏障较低的研

究药物作为单药治疗时，应解决与耐药性相关的潜在问题。对于非劣效设计，需要明确相比已上市药物的优势，并与监管机构讨论确定非劣效界值。

（2）一项比较研究药物联合已上市的 NAs 与 NAs 单药的“加载（add-on）”随机对照优效性试验。由于目前 NAs 单药通常能够获得良好的 HBV DNA 抑制效果，尚不清楚联合用药后多大程度的 HBV DNA 抑制的数值增量可以预测临床获益，因此建议考虑 HBsAg 清除率作为替代终点。如拟采用其他替代终点作为临床试验主要终点，应提供其与临床获益相关性的充分依据，并在试验开始前与监管机构进行讨论。

2、有限疗程治疗的新药

结合受试人群情况，进行 CHB 有限疗程治疗药物的研发可以考虑以下试验设计：

（1）正在接受 NAs 治疗的病毒学抑制的受试者
在接受 NAs 治疗达到病毒学抑制（HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性 CHB）的受试者中开展试验，若以停药后 HBV DNA 持续抑制伴 HBsAg 清除作为主要疗效终点，可以考虑在 NAs 作为背景治疗的基础上，以安慰剂为对照的优效性设计。主要疗效终点 HBsAg 清除和持续 HBV DNA 抑制应在停药后 6 个月进行评估，可能还需要进行额外的随访以监测停药后应答的持久性（即，持续 HBV DNA 抑制和 HBsAg 清除）。一

一般来说,停药是指终止所有治疗(即研究药物和 NAs 治疗)。

申办方应明确停药标准,并与监管机构进行沟通。为了证明停药后的持续缓解,申办方应在确证性临床试验期间,系统评估巩固治疗的持续时间,该巩固期定义为达到 HBsAg 清除后仍需的持续治疗的时间。根据具体研究药物的作用机制、药代特征等因素,巩固期的持续时间可能不同,建议至少 24 周。申办方可在此基础上对 HBsAg 清除后不同巩固治疗时长对停药后持久应答的影响进行探索。

申办方在研究治疗期结束时,应采用明确的标准停止 NAs 治疗:(1)各治疗组同等适用;(2)方案中应有明确定义;和(3)标准应严格,如 HBsAg 清除。预期安慰剂组中应很少有受试者能达到这样的标准。停止 NAs 治疗的标准应基于临床证据,以确保终止 NAs 治疗不会对受试者造成安全性风险。如果拟采用生物标志物作为治疗终止的指标,在试验开始之前,申办方应当与监管机构进行讨论。此外,应制定停药后病毒学复发的补救治疗方案,切实保护受试者安全。申办方需在试验开展前应就停药标准及补救治疗方案与监管机构进行讨论。

申办方也可以采用停药 6 个月后 HBV DNA 抑制情况作为主要终点,通过优效性试验设计对研究药物与 NAs 的联合

方案和 NAs 单药方案进行比较，在没有 HBsAg 清除的情况下，评价在有限的疗程结束后，HBV DNA 持续抑制的情况。

（2）未经治疗，或既往治疗过但已停药且存在病毒血症的受试者

对于这部分受试者，可以采用停药后 HBV DNA 持续抑制伴 HBsAg 清除这一终点指标，来证明研究药物较阳性对照优效。对于根据现行指南无治疗指征的人群（例如，处于免疫耐受期的受试者），亦可使用上述终点指标来证明研究药物较安慰剂对照优效。在一些试验设计方案中，可在试验完成前，根据预先规定的期中分析结果，将安慰剂组的受试者转入活性研究药物组。申办方应前瞻性计划这些分析，并应在试验入组前与监管机构讨论。

3、新药联合用药的研发

两种以上新药联合用药的临床研发，通常将根据既往研究证明的联合用药和新药单药的作用、新药单药治疗和NAs单药治疗组设计的可行性以及其他因素，视具体情况确定相应III期研究设计。例如：

（1）如果综合非临床体内外研究和I期、II期试验的数据可以充分证明每种新药对联合用药的影响，则在NAs为背景治疗的基础上，III期临床试验中对比联合用药与安慰剂即足以确定有效性。

(2) 如果非临床体内外研究和I期、II期试验的数据不能充分证明联合用药中每种新药的影响，但能提供充分证据证明联合用药优于一种药物单独给药，则可能需要对联合用药及某个单药与安慰剂进行比较，以证明两新药均对联合用药的活性有影响。

I/II期试验中产生的非预期毒性(例如观察到的严重不良事件发生率高于预期发生率)是联合用药研发和开展III期试验存在的潜在问题，需要进行充分的获益-风险评估。可能需要开展其他研究，明确非预期毒性的来源并探索合适的给药方案，以在启动III期试验之前确定联合用药的适当剂量和频率。应在II期试验结束后与监管机构就III期试验设计的细节进行讨论。

(二) 入组人群

在新药临床试验中，应根据拟开发的适应症，对临床治疗的目标人群进行明确定义，并以此清晰定义入排标准，从而保证受试人群尽可能接近临床治疗目标人群。**CHB** 的疾病定义、诊断标准应符合当前学术界共识。主要入选标准如下(符合两个标准之一的患者可以入组)：

(1) **HBsAg** 或 **HBV DNA** 阳性至少 6 个月或肝组织活检结果显示慢性 **HBV** 感染。

(2) HBsAg 阳性, 伴抗 HBV 核心抗原 IgM 抗体 (抗-HBc IgM) 阴性 (需明确抗-HBc IgM 检测试剂盒的种类或滴度水平)。

在具体制定受试者选择标准时, 建议还要综合考虑病毒学、血清学、生化学和组织学等因素。对于以 HBsAg 转阴为主要终点的临床试验, 应明确说明允许纳入的 HBsAg 最低水平、最高水平和分层界值。应根据临床评估或既往肝活检结果 (如有) 记录入组时是否存在肝硬化。由于使用无创方法诊断肝硬化的标准尚未完全明确 (特别是在病毒学抑制的患者中), 因此在试验方案中, 如使用无创方法判断是否存在肝硬化, 应有文献支持, 给出这些方法的特点、灵敏度和特异度。

申办方应考虑在几类重要的 CHB 亚组中评估药物疗效, 包括但不限于: (1) HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性受试者; (2) 肝硬化受试者; (3) 失代偿期肝硬化受试者。

(三) 随机化、分层和设盲

随机、盲法试验可以有效减少临床试验的潜在偏倚。如果在某试验中纳入多个患者人群, 则申办方应考虑基于不同基线指标 (如 HBsAg 水平、HBeAg 状态、HBV DNA 水平、HBV 基因型、或是否存在肝硬化、性别或既往治疗史等) 进行分层随机化, 并保证每层有足够的受试者, 以提供足够有

效的数据。临床试验的盲法设计建议参考《药物临床试验盲法指导原则》。

（四）给药方案

“概念验证”和剂量探索阶段抗病毒活性试验的结果可用于指导后续试验中的剂量选择。鼓励申办方使用各种定量临床药理学方法，利用暴露量和药效学评估的全部可用信息，如评估靶点结合、HBsAg 下降、HBV DNA 下降、HBV RNA 下降和 HBcrAg 下降等生物标志物的变化，选择 III 期试验的剂量。

（五）疗效终点及评价时间

确证性临床试验主要终点的设定取决于新药的治疗目标，指标检测的方法学应经过验证，并统一在中心实验室进行检测。

1、主要终点

CHB 治疗新药的确证性临床试验可根据新药作用机制和治疗目标选择下列指标之一作为主要疗效终点：

（1）对于长期治疗抑制病毒为目标的新药确证性临床试验：

- 单药试验为治疗 48 周后 HBV DNA 抑制；
- 添加治疗试验通常可考虑 HBsAg 清除率，建议至少治疗 48 周；

(2) 对于有限疗程的新药确证性临床试验:

- 有限疗程结束后, 停止所有治疗药物 6 个月或更长时间 HBV DNA 的持续抑制;
- 有限疗程结束后, 停止所有治疗药物 6 个月或更长时间 HBV DNA 的持续抑制, 伴 HBsAg 清除(<0.05 IU/mL), 伴或不伴 HBsAb 血清学转换。

HBV DNA 抑制定义为低于定量检测下限 (LLOQ) 或 HBV DNA 未检出 (TND)。

HBsAg 转阴对于临床治疗是一个重要的目标, 目前也被认为是获得 HBV 功能性治愈的标志。由于 HBsAg 定量与临床应答之间的相关性尚未确定, 因此 HBsAg 较基线值的下降对 CHB 治疗应答的价值还有待讨论。

2、次要终点

在选定主要终点后, 新药的有效性仍需要次要终点 (例如 HBeAg 清除、HBeAg 血清学转换、ALT 复常等) 的数据支持。需要计算各指标的应答率及随时间变化的趋势, 关注有无病毒耐药及药物不良事件的发生。不同实验室检测的生化指标 (如 ALT 值) 可能存在差异; ALT 异常也常见于其它慢性肝病如非酒精性脂肪性肝病。

生化、血清学、病毒学和组织学终点可用于评估治疗的有效性。对于有限疗程的药物, 病毒学持续应答这一主要疗

效终点的最佳评价时间点为停止治疗后的 6 个月或更长时间。此外，评估有效性终点最合适的时间点取决于药物的作用机制。长期随访可能有助于确认治疗应答的持久性和评估临床结局。

3、其他终点

评估肝病进展的指标：评估疾病进展终点的试验可用于扩大适应症或扩展用药人群，但是在 CHB 病程到达晚期之前，事件发生率较低。因此对肝脏疾病进展的终点进行统计学意义上的严格评估可能具有挑战性。可以考虑以下参数或临床结局：

- 终末期肝病模型评分（MELD 评分）的变化
- Child-Turcotte-Pugh 评分的变化
- 出现肝硬化失代偿事件（出现腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血或肝性脑病任何之一）
- 发生 HCC
- 进展到需要行肝移植或导致死亡

如通过肝活检或无创方法评估治疗相关的肝纤维化或肝硬化逆转，可在药品说明书中进行说明。但是，在设计评估这些终点的研究方案时，申办方应该就所使用的无创方法与监管机构进行讨论。

患者报告结局指标：当申办方考虑在临床试验中纳入患者报告结局指标作为终点以评估治疗获益时，应在临床研发过程中与监管中心讨论患者报告结局工具。可参考相关指导原则。

（六）试验周期

基于 CHB 的疾病特点及新药的作用机制，试验周期需从评价疗效和安全性的角度综合考量。目前认为，对于长期治疗抑制病毒的新药，疗效确证性临床试验通常至少连续给药 48 周，并建议观察更长时间，在上市注册时至少需提供受试者连续用药 48 周的数据及评价结果。对于有限疗程的治疗药物，通常需要更长的试验周期，需要根据早期临床试验的结果来决定疗效确证性临床试验的给药时间，至少观察至停药后 24 周，停药标准应基于新药机制、治疗目标等确定。建议观察更长时间的持续疗效和安全性情况。

建议按时间顺序系统地评价抗病毒治疗应答结果，设计合理的访视点，进行初始应答、治疗结束时应答、持续应答的评价。

在研究方案中，建议说明确定治疗过程中访视、治疗结束时访视、治疗结束后访视等各访视时间点的依据。在研究报告中，建议按时间顺序系统地描述抗病毒治疗应答的特征，并需说明每次访视时所有缺失数据的原因。

（七）随访评价

CHB 新药进行注册时，建议确定可以暂时停药的时间点，制订明确的停药标准，并阐明整个系统性随访的持续时间及理由。

一般情况下，对于达到治疗终点而停药的受试者，应继续随访观察治疗结束后 24~48 周的持久应答情况，仍采用病毒学、血清学、生化学和/或组织学应答等评价指标。对于 NAs，用药 48 周时能够达到治疗终点而停药的受试者很少，因此对患者的随访评估应继续进行至上市后，在申请再注册时提供随访结果，以得到有关药物疗效和安全性评价的完整数据。对于新机制药物，需根据该药物的作用机制及前期临床试验观察到的结果，综合考量治疗后随访时长。

对于需长期服用的药物，建议在批准上市后继续进行长期治疗对临床转归影响的临床队列研究，以评价应答的持久性及肝脏相关终点事件（肝硬化、肝硬化失代偿、HCC、肝移植/肝脏相关死亡等）的发生率。应在申请注册时做出上市后临床研究计划，并说明其主要内容（如观察人数、观察时间及临床终点等）。

（八）获益-风险评估

应进行详细全面的获益-风险评估，来确保目标人群的获益大于潜在的风险。获益-风险评估要考虑到新药的治疗效果，

以及在基础疾病和现有适应症的治疗方案的背景下观察到的安全性状况。

（九）统计学考虑

在撰写临床试验方案时，应对估计目标、试验假设、样本量估计、统计分析方法以及所有其它相关环节进行陈述。为了提高疗效估计和推断的精度，申办方应考虑调整可预测结局的预定基线因素（如 HBeAg 状态、HBV DNA 水平和 HBsAg 水平等）。如果按基线协变量分层随机，则分析应考虑分层因素。应在方案中使用包含分层随机化的分析方法。对于上述内容还应在统计分析计划书中进行相应的详细描述，具体参照相关统计学指导原则。

1、分析人群

所有参加随机化并在试验期间接受至少一次治疗的受试者均应被纳入主要疗效分析。在任何一组中，进入随机化但未接受治疗的受试者的可能性都应控制在最小。统计分析计划中需明确描述分析数据集的定义。临床试验的分析数据集一般包括基于随机分组的分析数据集和安全性数据集。基于随机分组的分析数据集一般适用于人口学资料和基线特征的分析以及不同估计目标的评价。安全性数据集一般适用于安全性分析。

2、有效性分析

最主要的分析是比较试验各组之间应答者的比例，这一分析决定了药物疗效是否被充分证明。

对于亚组分析，主要疗效终点的分析应考虑到重要人口学资料和基线特征（例如，地理区域、性别、种族、年龄组、HBV 基因型、HBeAg 状态、筛选期 HBV DNA、基线体重和 BMI、基线 ALT、基线纤维化/肝硬化和对既往治疗方案的应答（如适用））。这些分析的目的是探索主要疗效终点在这些亚组之间是否具有一致性。

应调查和报告不同区域的治疗结果，以评估有效性结果的一致性。如果 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性受试者被纳入试验，还应分析 HBeAg 状态对治疗结果的影响。

3、估计目标

在临床试验过程中，可能会因病情变化或其他原因而提前终止治疗、转换治疗方案或接受额外的治疗，也可能在观察期内出现所规定的观察指标以外的事件（如死亡、肝移植等），这些均属于伴发事件。为保障临床试验中不同方面的参与者对治疗效应达成共识，应该参考 ICH E9(R1)对估计目标的有关建议，针对试验目的定义合适的估计目标，在临床试验方案中需要预先定义伴发事件和处理策略，采用与估计目标相对应的统计分析方法计算治疗措施的治疗效应并进

行敏感性分析，以便提供更符合临床实际场景的疗效信息，从而最大限度保障对治疗效应的客观估计。

4、缺失数据的处理

申办方应尽可能减少脱落。当脱落无法避免时，申办方应解释缺失数据的原因，并尝试明确未完成试验方案受试者的最终状态。受试者数据缺失或其他治疗结果缺失会给分析造成偏倚，因为未完成试验的受试者与完成试验的受试者，在测量到的和未测量到的指标上可能存在显著的差异。应在试验方案和 SAP 中预先规定分析中处理数据缺失的主要方法。敏感性分析应证明尽管存在数据缺失，主要分析结果亦足以证明研究结论的稳健性。

五、其他需要关注的问题

（一）新药的联合用药研究

目前对于CHB患者，抗病毒新药单药治疗很难实现停药或功能性治愈，可能需要多种不同机制药物联合用药。可以是新药与已上市药物的联合使用，也可能涉及两种或两种以上新药的联合使用。通常应在符合以下所有标准的情况下，才能进行两种以上新药的联合使用临床研究：（1）联合用药具有强有力的生物学依据（例如这些药物作用于不同靶点或针对发病机制的不同步骤，或在不同结合位点抑制相同的靶点以降低耐药性或降低剂量以实现毒性最小化）。（2）对联

合用药和单一新药活性的全面非临床特性分析，或对既定生物标志物的短期临床研究表明，联合用药相较于现有治疗有显著的治疗获益，且优于单药。使用非临床模型时，应证明联合用药具有实质性活性，且比单药具有更高的活性，可产生更持久的缓解（例如延迟耐药性）或获得更好的安全性特征。（3）有令人信服的理由表明不能独立成药（例如针对所关注疾病的单药治疗会导致耐药，作为单药治疗时，预期其中一种或两种药物的药效非常有限）。

此类联合用药进入临床试验前，非临床研究应符合ICH M3及ICH M3 Q&A的要求。

对此类药物的研发，早期人体研究的主要目的是分析单药和联合用药的安全性和药代动力学，并提供数据支持II期试验中联合用药的剂量选择。

1、安全性研究

应在I期研究中，以与单药研发相同的方式进行每种单药的安全性研究。主要根据单药I期研究的安全性数据，确定联合用药的起始剂量、剂量递增时间间隔及剂量递增幅度。由于可能存在叠加毒性，因此在某些情况下，联合用药的I期安全性研究也很重要。对于上述安全性研究，可以采用序贯试验，在该试验中，受试者先接受药物A，然后接受药物B，之后再接受药物A+药物B。

2、临床药理学

应在I期研究中，以与单药研发相同的方式进行每种单药的临床药理学研究，包括生物利用度评估、药代动力学特性分析和质量平衡研究。应进行单药的药效学研究，并分析其剂量-暴露-反应关系。可使用单药或联合用药评价内在因素和外在因素对药代动力学、药效学以及暴露-反应影响的研究。必要时研究药物基因组学的作用，并在联合用药研发计划中纳入相关内容，以确定药代动力学或药效学变异的潜在来源。

如果可行，应对联合用药中使用的每种单药的剂量反应进行评价，研究结果用于确定后续联合用药研究的剂量。如果单药不能单独给药，或在单独给药时无活性或活性极小，应采用合适的试验设计，评估联合用药中使用的每种药物的不同剂量。具体可与监管机构进行沟通。

3、概念验证（联合用药）

一般来说，析因设计为联合用药的首选。但在某些情况下，联合用药中使用的一种或多种药物不适合作为单药治疗使用，或联合用药中使用的单一药物仅能作为单药治疗在短时间内给药。在这种情况下，析因设计的适用性有限。有以下试验设计可供选择：

（1）每种新药单独给药均具有活性，可单独给药

每一药物作为单药治疗存在不确定性时可采用析因设计。如果非临床体外、体内研究或早期临床研究表明，每种新药均具有一定的活性，联合用药具有更大的活性，且无需考虑耐药的快速发生。因NAs是CHB的有效标准治疗，故可以采用将每个治疗组接受的药物与NAs联合用药的研究设计（AB+NAs v. A+NAs v. B+NAs v.安慰剂+NAs）。在适当情况下，还可采用适应性试验设计，最初使用上述治疗组，并在发现单药治疗的活性远低于联合用药的活性时提前终止单药治疗组。

（2）联合用药中使用的单药不能单独给药

如果非临床体外、体内研究或早期临床研究表明，不能单独使用组合中的单个新药（如已知该新药单药使用无效），通常应采用加载设计。

（3）当单独给药时，联合用药中使用的一种新药具有活性，另一种新药无活性或活性极低

如果非临床体外、体内研究或早期临床研究表明，联合用药中使用的一种新药无活性或活性极低，另一种药物活性适中，但联合用药具有更高的活性，通常需要对活性更强的药物进行更严格的审查，且应在探索性研究中将该活性更强的药物作为单药进行研究。在这种情况下，可采用AB+NAs

v. A+NAs v.安慰剂+NAs，来阐述概念验证和每种新药的贡献。

如果联合用药中的非活性药物仅通过增加活性药物的全身浓度来对联合用药的活性产生影响，则人体药代动力学数据应提供充分的证据支持非活性药物的影响。通常需要对联合用药进行确证性研究，以提供联合用药有效性证据。

因免疫耐受期尚无有效的标准治疗方案，因此如果开发针对免疫耐受期人群的新药联合用药研究，可与安慰剂进行比较，具体的研究设计、对照组的选择等需要在试验开始前与监管机构进行讨论。

（二）临床病毒学注意事项

用于 HBV 定量、基因型和表型分析的样本应在治疗和随访期间的不同时间点采集。样本采集的时间应基于对疗效的初步观察、以及治疗中和治疗后的持久性。应确定基线病毒株和病毒学治疗失败病毒株的基因型和表型。有限疗程治疗方案完成后 HBV DNA 可能在达到持续抑制前出现一过性升高。在方案制定期间，应与监管机构讨论区分 HBV DNA 治疗失败和一过性升高的方法。

应比较基线和治疗期间病毒学失败分离株的基因型，并确定新出现的耐药相关碱基替换/突变。应对研究药物基因

型耐药的受试者的 HBV DNA 在 HBV 基因组框架内进行克隆，并确定其对研究药物的敏感性。

- 目前 HBV 可被鉴别的基因型有 10 种(基因型 A 到 J)，此外 A 到 F 基因型还有不同亚型。不同的 HBV 基因型/亚型编码不同的病毒蛋白，并且可能对研究药物产生不同的应答。如果研究药物仅对某些基因型/亚型有效，那么会在临床试验中对药物的有效性产生影响。因此，建议在基线时确定 HBV 感染的基因型/亚型，以确定研究药物是否对所有 HBV 基因型/亚型都有抗病毒活性。对于基线时 HBV DNA 得到抑制的受试者，可使用既往基因型评估结果（如有）。

- 对于耐药性分析，在治疗中或随访阶段样本中出现的基线样本没有的靶蛋白的氨基酸序列或基因组靶向药物的 DNA 序列的任何改变（包括混合的变化），均可被报告为在治疗期间出现的变异。此外，应该对基线样本进行分析，以识别与研究药物抗病毒活性相关的 HBV 基因多态性。

- 在 HIV 和 HBV 合并感染的患者中，某种抗病毒药物可能会作用于两种不同病毒中类似的病毒蛋白，因而有存在出现耐药的风险。鉴于这种风险的存在，我们建议在恰当的时机，对 HIV-1 和 HBV 病毒蛋白的耐药和交叉耐药进行评估。

- 对于临床试验中的所有病毒学评估，我们建议使用已获批的检测方法，并在同一个中心实验室完成这些评估。申办方可以从当地的实验室检测中收集结果，但要确定所使用的检测方法。如果使用实验性检测方法，除了提供方法学的详细描述之外，还应提供通过使用不同时间和不同地域分离株进行的分析，从而验证研究所确定的检测方法的性能特征。对于需要通过检测以确定感染人群（例如，特定基因型或耐药人群）是否受益的药物，可能需要一些伴随的检测诊断。

- 鼓励申办方在研发早期提交耐药监测计划。
- 在长期随访中一旦检测到 **HBV DNA**，都应进行基因分型，以确定检测到的 **HBV DNA** 是复发还是再感染。

（三）停药后复发

对于有限疗程的新药，应特别注意在治疗结束后可能出现的复发，包括病毒学复发和临床复发，尤其是要评价在停止治疗后至少**24-48**周的时间里，有症状或无症状肝炎复发及肝功能失代偿发生的风险，并给予及时恰当的处理。

（四）耐药性的发生

在**CHB**治疗新药临床试验中，不同作用机制的新药发生耐药的机制可能是不同的。目前认为，至少可能包括**HBV**耐药变异株的出现以及免疫相关耐药性两个方面。

HBV是高变异的病毒，可以在慢性持续感染过程中自发变异，也可以在人体的免疫压力下发生变异，还可以在各种抗病毒药物的治疗压力下发生变异。出现获得性耐药变异株是一个需要关注的重要问题。应当在治疗期间、治疗结束时以及长期随访阶段，监测耐药性的发生；如果发生病毒学突破，则应对病毒株进行基因测序分析，并在继续治疗和长期随访阶段，监测出现耐药株患者的临床转归（包括肝病恶化等）情况。作为监测工作的一部分，鼓励研究耐药株传播的可能性。

另一方面，免疫调节相关的新型治疗药物也有发生耐药的可能，其耐药机制复杂，鼓励提前与监管部门进行讨论沟通，根据治疗靶点的特性进行探索跟踪。

评估抗HBV新药发生耐药的可能性，是临床试验期间和研究结束后监测工作的重要组成部分。如果出现耐药，应当执行事先确定的临床处理方案（如停药、换药或加药），并对这些患者进行密切监测。有关耐药性的数据和治疗结束后复发的数据，是长期随访资料的重要组成部分，应定期报告。

（五）特殊人群研究

在完成肝功能代偿期的活动性CHB患者的临床试验后，在有证据可以预测新药在下列人群中可能安全有效的前提下，可根据新药机制、研究目的等在下述特殊人群中开展研

究：非活动性HBsAg携带状态、免疫耐受期患者、肝功能失代偿的CHB患者、原位肝移植（OLT）患者、合并丙型肝炎病毒（HCV）、丁型肝炎病毒（HDV）、人类免疫缺陷病毒（HIV）等其他病毒感染的患者、NAs耐药患者及儿童CHB患者。

1、HBV/HIV 合并感染患者

HBV/HIV 合并感染患者的总体治疗目标与针对 HBV 单独感染人群的目标相同。申办方可考虑在评价有限疗程 HBV 治疗的临床试验中纳入合并感染 HIV 的受试者。如果有充分的理由排除 HBV/HIV 合并感染患者，则应在方案中说明。

在评价有限疗程的 HBV 治疗方案时，同时使用对 HBV 也有有效的抗 HIV 逆转录病毒药物（例如，HIV 核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂）可能会对 HBV 研究药物的停药评估产生影响，还可能会混淆有效性结果的解读。由于 HIV 和 HBV 治疗之间的各种相互作用，建议申办方与监管机构讨论研究计划。

2、HBV/HDV 合并感染的患者

HDV 感染仅发生在与 HBV 共同感染的情况下。与 HBV 单独感染相比，HBV/HDV 合并感染会导致更严重的肝脏疾病，有更高的风险进展为肝硬化、HCC 和失代偿期肝病/肝衰竭。

治疗 HBV/HDV 合并感染者的最终目标是清除或长期抑制这两种病毒。清除 HBsAg 的 CHB 治疗可能最终也会使 HDV 感染清除。HDV 感染常常导致 HBV 的自发性抑制，特异性的针对 HBV 的治疗药物对两种病毒之间相互作用的影响很难预测。当 HDV 治疗开始后 HDV 被抑制时，需要考虑 HBV 再激活的可能。为了降低 HBV 再激活和相关肝炎发作的风险，患者最好在接受 HDV 治疗前接受 NAs 治疗或起始联合 NAs 治疗。关于在 HBV/HDV 合并感染患者中进行临床试验的技术建议超出了本指导原则的范围，建议直接与监管机构讨论研发计划。

3、儿科患者

鼓励申办方开发 CHB 治疗药物的儿童人群适应症，建议在成人中初步证明了新药的安全性和疗效之后，再开展不同年龄儿童患者中的临床试验。由于活动性的肝脏疾病在 HBV 感染的幼儿中并不常见，因此在大多数研发项目中，一般不建议纳入 2 岁以下的儿科患者。

总的来说，儿科临床试验可以在成人 II 期临床试验表明安全性并提供了初步的有效性证据后启动。鉴于 CHB 感染的自然史，儿科患者中病毒复制和宿主免疫应答之间的动态关系可能与在成人中观察到的结果不同，因此，并非总能对

有效性进行外推，而应根据研究药物的作用机制和所评价的儿科年龄组，具体分析有效性外推的可行性。

在可能将有效性从成人患者外推至儿科患者的情况下，在成人中确定药物的关键 PK 参数后，儿科研发计划可侧重于在依据现行治疗指南有治疗指证的儿科人群中，确定达到与成人有效暴露量相似的儿童暴露量所需的给药方案。鼓励申办方应获得额外的临床数据用来评估药物是否有与在成人患者中类似的抗病毒活性，鼓励尽早与监管机构讨论儿科患者的试验设计。

在成人中没有严重安全性信号的情况下，申办方可在 III 期成人试验中招募青少年患者（在本指导原则中，指 12 岁至 18 岁以下），或与 III 期成人试验同时进行专门的青少年试验。

通常，非青少年儿科人群（在本指导原则中，指 2 岁至 12 岁以下）应根据年龄或体重分组进行试验。入组的首选标准应是体重而不是年龄，因为大多数抗病毒药物基于体重给药。此外，在临床研究中，申办方应该平行招募各队列而不是先后招募，除非因药物有特定的与安全性相关的或与药物代谢相关的因素，需要采取不同的方法。儿科治疗试验（例如，II 期或 III 期）的剂量选择应依据儿科研究初始 PK/安全

性阶段生成的 PK 数据以及可用建模和模拟结果等。申办方应在启动 II 期或 III 期儿科试验前与监管机构讨论剂量选择。

儿科试验还应获得支持在儿科人群中安全性的数据。一般来说，建议使用约 100 例接受拟定剂量和疗程的受试者构成安全性数据库。受试者应在该项研究所要求的儿科年龄组中充分分布。应从儿科试验中收集长期随访数据，以评估治疗反应的长期安全性和持久性。如果成人临床试验表明，在不同肝纤维化阶段，安全性或剂量存在差异，每个研究中心也应该使用最合适的方式评估儿科受试者是否存在肝硬化。

在对儿科人群进行药物评估时，必须使用儿科组别能够接受的药物剂型。成人剂型通常被认为适合于青少年患者，但更小的患儿可能无法吞咽药片，可能需要不同的剂型。因此，应尽早开始研发合适的儿科剂型。

（六）安全性评价

通常，对于治疗 CHB 的药物，安全数据库的要求参照 ICH E1 执行。根据药物安全性情况和在研发过程中确定的关注点，可能需要更大的数据库或长期的治疗后随访。

除常规安全性监测外，安全性监测计划还应考虑药物的作用机制，因为在治疗期间和治疗停止后，特定药物可能存在不同的安全性问题。如与免疫调节治疗相关的一些显著安全性问题是免疫介导的肝炎发作和自身免疫性疾病（例如，

检查点抑制剂治疗后观察到的免疫相关不良事件），NAs 有引起线粒体功能障碍的风险，小干扰 RNA（small interference RNA, siRNA）可能出现脱靶效应。在临床试验方案中应预先规定治疗期间和停止治疗后肝炎发作的确定和监测的具体标准。早期试验中观察到的安全性特征应用于指导制定后期试验的监测计划。

在 CHB 治疗药物的临床试验中，应特别关注肝功能相关指标的监测和管理。与 CHB 治疗相关的 ALT 和 AST 水平反复升高包括三种类型：宿主免疫清除相关、病毒诱导、或药物诱导所致。应当注意，除 ALT 及 AST 外，还应关注总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)水平及凝血功能(PT、PTA 或 INR)的变化，以及早期症状和体征（如乏力、食欲减退、恶心、呕吐、右上腹不适等）。临床试验方案应该包括发生严重肝脏不良事件时的数据收集方案，以确保这些病例的相关数据可用于进一步评估、判断和区分潜在的病因。在临床研发的过程中，应系统地评估所有严重肝脏相关事件所造成的危害，鼓励独立数据委员会进行评估。对于可能出现的肝功能异常应制定详细、明确、有针对性的管理预案，包括密切监测复查、暂时停用试验药物、恢复试验用药及永久停药的标准等（参考附录 2 和附录 3）。

在停止抗 HBV 治疗后，特别是在没有实现 HBsAg 清除的情况下，可能出现 HBV 感染的严重急性加重。在终止抗 HBV 治疗后，应通过实验室随访和临床随访对受试者进行密切监测。随访持续时间应考虑具体研究药物的作用机制和半衰期。在某些情况下，可能需要重新启用抗 HBV 治疗。重新开始治疗的详细计划和标准应在临床试验方案中预先规定。

对于获批用于非肝硬化或代偿期肝硬化患者的药物，若计划向失代偿期肝硬化人群中推广使用时，需增加研究药物在失代偿期肝硬化患者中使用的安全性数据和目标人群总体的获益-风险特征。类似地，在其他亚群中（例如在 HBV 与 HDV 共感染的患者中）获得的安全性数据，对于某些临床研发计划可能是非常重要的。鼓励申请人在开始 III 期临床试验之前，就安全性相关的内容（包括但不限于安全性数据库的大小）与监管机构进行讨论。

建议预先设立数据和安全监测委员会（DSMB），并在试验中按预先确定的标准操作程序开展工作，从而保护受试者的安全性、保证试验的可靠性及试验结果的有效性。

六、附录

附录 1 缩略语表

ALT	Alanine Aminotransferase ， 丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate Aminotransferase， 天门冬氨酸氨基转移酶
BMI	Body Mass Index， 体重指数
cccDNA	Covalently Closed Circular DNA， 共价闭合环状 DNA
CHB	Chronic Hepatitis B， 慢性乙型病毒性肝炎
DBIL	Direct Bilirubin， 直接胆红素
DLT	Dose-limiting Toxicity， 剂量限制性毒性
DSMB	Data and Safety Monitoring Board， 数据和安全监测委员会
HCC	Hepatocellular Carcinoma， 肝细胞癌
HBcrAg	HBV Core-related Antigen， HBV 核心相关抗原
HBeAb	Anti-HBe Antibody， 抗-HBe
HBeAg	Hepatitis B e Antigen， 乙型肝炎 e 抗原
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody， 抗-HBs
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen， 乙型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B Virus， 乙型肝炎病毒
HCV	Hepatitis C Virus， 丙型肝炎病毒
HDV	Hepatitis D virus， 丁型肝炎病毒
HIV	Human Immunodeficiency Virus， 人类免疫缺陷病毒
INR	International Normalized Ratio， 国际标准化比值
LLOQ	Lower Limit of Quantification， 定量检测下限

MTD	Maximum Tolerated Dose, 最大耐受剂量
NAs	Nucleos(t)ides Analogs, 核苷（酸）类似物
PCR	Polymerase Chain Reaction, 聚合酶链式反应
PD	Pharmacodynamics, 药效学
PK	Pharmacokinetic, 药代动力学
PT	Prothrombin Time, 凝血酶原时间
PTA	Prothrombin Activity, 凝血酶原活动度
qHBsAg	Quantitative HBsAg, 乙型肝炎表面抗原定量
SiRNA	Small Interference RNA, 小干扰 RNA
SOC	Standard of Care, 标准治疗
TBIL	Total Bilirubin, 总胆红素
TND	Target not Detected, 未检出

附录2 NAs 经治 CHB 受试者临床试验中安全性监测流程

ALT 急性升高	TBIL/DBIL 急性升高 ^a	肝脏相关症状	处理措施
基线正常: ALT $\geq 5 \times$ ULN 基线异常 ^b : ALT $\geq 3 \times$ 基线水平 (或 $\geq 3 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 300 U/L (以先出现者为准)	正常 Gilbert 综合征的患者: 较基线 TBIL 无变化	无	3-5 天内复查 ALT、AST、ALP、TBIL、INR、白蛋白、HBV DNA ^d , 密切监测 ^e 直到恢复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。
基线正常: ALT $\geq 8 \times$ ULN 基线异常 ^b : ALT $\geq 5 \times$ 基线水平 (或 $\geq 5 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 500 U/L (以先出现者为准)	正常 Gilbert 综合征的患者: 较基线 TBIL 无变化	无	2-3 天内复查 ALT、AST、ALP、TBIL、INR、白蛋白、HBV DNA ^d , 如果持续异常, 考虑中断研究药物并密切监测 ^e 至恢复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。 如果确认是自限性且非药物导致, 可考虑再次使用研究药物。
基线正常: ALT $\geq 3 \times$ ULN 基线异常 ^b : ALT $\geq 2 \times$ 基线水平 (或 $\geq 2 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 300 U/L (以先出现者为准)	正常 Gilbert 综合征的患者: 较基线 TBIL 无变化	严重乏力、恶心、呕吐、右上腹痛	立刻中断研究药物 ^f 。2-3 天内复查 ALT、AST、ALP、TBIL、INR、白蛋白、HBV DNA ^d , 密切监测 ^e 直至恢复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。 如果确认是自限性且非药物导致, 可考虑再次使用研究药物。
基线正常: ALT ≥ 3 ULN 基线异常 ^b : ALT ≥ 3 基线水平 (或 $\geq 3 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 300 U/L (以先出现者为准)	TBIL $\geq 2 \times$ ULN Gilbert 综合征的患者: 2 $\times$ DBIL	无	立刻中断研究药物 ^f 。2-3 天内复查 ALT、AST、ALP、TBIL、INR、白蛋白、HBV DNA ^d 。密切监测 ^e 直至恢复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。 如果确认是自限性且非药物导致, 可考虑再次使用研究药物。

a. TBIL 和 DBIL 用来鉴别 Gilbert 综合征和溶血引起的间接高胆红素血症与肝损伤。

b. 基线水平升高定义为 ALT $\geq 1.5 \times$ ULN。

c. 在治疗期间, 当患者的 ALT 水平稳定下降时 (> 50%的基线水平), 应以 ALT 的新低值作为

基线，作为此后诊断 DILI 的参考。

- d. 其他 HBV 相关的检查推荐：HBsAg 定量，HBeAg 定量，anti-HBs 定量。
- e. 监测的频率可根据临床情境和肝损伤的严重程度调整。
- f. 决定中断试验药物和停药应同时考虑其他原因导致的肝生化指标异常，包括 HBV 再激活和研究药物的半衰期以及给药间隔等。在某些情况下，以 NAs 为背景治疗的临床试验可以继续使用 NAs。

附录3 初治 CHB 受试者临床试验中安全性监测流程

ALT 急性升高	TBIL/DBIL 急性升高 ^a	肝脏相关症状	处理措施
基线正常: ALT $\geq 5 \times$ ULN 基线异常 ^b : ALT $\geq 3 \times$ 基线水平 (或 $\geq 3 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 500 U/L (以先出现者为准)	正常 Gilbert 综合征患者: 较 基线 TBIL 无变化	无	3-5 天内复查 ALT、 AST、ALP、TBIL、 INR、白蛋白、HBV DNA ^d , 密切监测 ^e 直到恢 复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。
基线正常: ALT $\geq 8 \times$ ULN 基线异常 ^b : ALT $\geq 5 \times$ 基线水平 (或 $\geq 5 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 800 U/L (以先出现者为准)	正常 Gilbert 综合征患者: 较 基线 TBIL 无变化	无	2-3 天内复查 ALT、 AST、ALP、TBIL、 INR、白蛋白、HBV DNA ^d , 如果持续异常, 考虑中断研究药物并密切 监测 ^e 至恢复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。 如果确认是自限性且非药 物导致, 可考虑再次使用 研究药物。
基线正常: ALT $\geq 3 \times$ ULN 基线异常 ^b : ALT $\geq 2 \times$ 基线水平 (或 $\geq 2 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 500 U/L (以先出现者为准)	正常 Gilbert 综合征患者: 较 基线 TBIL 无变化	严重乏力、恶心、呕 吐、右上腹痛	立刻中断研究药物 ^f 。2-3 天内复查 ALT、AST、 ALP、TBIL、INR、白蛋 白、HBV DNA ^d , 密切监 测 ^e 直至恢复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。 如果确认是自限性且非药 物导致, 可考虑再次使用 研究药物。
基线正常: ALT ≥ 3 ULN 基线异常 ^b : ALT ≥ 3 基线水平 (或 $\geq 3 \times$ 最低值 ^c) 或 ≥ 300 U/L (以先出现者为准)	TBIL $\geq 2 \times$ ULN Gilbert 综合征患者: 2 $\times$ DBIL	无	立刻中断研究药物 ^f 。2-3 天内复查 ALT、AST、 ALP、TBIL、INR、白蛋 白、HBV DNA ^d 。密切监 测 ^e 直至恢复至最低值。 评估 ALT 升高的病因。 如果确认是自限性且非药 物导致, 可考虑再次使用 研究药物。

a. TBIL 和 DBIL 用来鉴别 Gilbert 综合征和溶血引起的间接高胆红素血症与肝损伤。

b. 基线水平升高定义为 ALT $\geq 1.5 \times$ ULN。

c. 在治疗期间, 当患者的 ALT 水平稳定下降时 (> 50%的基线水平), 应以 ALT 的新低值作为

基线，作为此后诊断 DILI 的参考。

- d. 其他 HBV 相关的检查推荐：HBsAg 定量，HBeAg 定量，anti-HBs 定量。
- e. 监测的频率可根据临床情境和肝损伤的严重程度调整。
- f. 决定中断试验药物和停药应同时考虑其他原因导致的肝生化指标异常，包括 HBV 再激活和研究药物的半衰期以及给药间隔等。在某些情况下，以 NAs 为背景治疗的临床试验可以继续使用 NAs。

七、参考文献

- 1、 U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration Center for Drug
Evaluation and Research (CDER). Chronic hepatitis
B virus infection: developing drugs for
treatment: draft guidance for industry. 2022.
- 2、 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版). 中华肝脏病杂志. 2019, 27 (12): 938-961.
- 3、 Cornberg M, Lok AS-F, Terrault NA, et al.
Guidance for design and endpoints of clinical
trials in chronic hepatitis B – Report from the
2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints
Conference. J Hepatol. 2020, 72 (3): 539-57.
- 4、 孔媛媛, 刘晓清, 尤红, 等. 乙型肝炎创新药物临床试验设计的方法学考量. 中华肝脏病杂志. 2020,
28 (08): 658-661.
- 5、 侯金林, 魏来, 王贵强, 等. 乙型肝炎临床治愈: 共识与争议. 中华肝脏病杂志. 2020, 28 (08): 636-639.

- 6、 牛俊奇, 张洪, 尤红, 等. 乙型肝炎创新药物临床试验设计的临床考量. 中华肝脏病杂志. 2020, 28(8): 654-657.
- 7、 国家药品监督管理局及国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范 (2020).
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml>. 04/27/2020.
- 8、 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验数据监查委员会指导原则 (试行)
<http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=316eeded88351dbb>. 09/23/2020.
- 9、 Fontana RJ, Avigan MI, Janssen HLA, et al. Liver safety assessment in clinical trials of new agents for chronic hepatitis B. J Viral Hepat. 2020, 27(2): 96-109.
- 10、 Treem WR, Palmer M, Lonjon-Domanec I, et al. Consensus Guidelines: Best Practices for Detection, Assessment and Management of Suspected Acute Drug-Induced Liver Injury During Clinical Trials in Adults with Chronic Viral Hepatitis and Adults with Cirrhosis Secondary to Hepatitis B, C

and Nonalcoholic Steatohepatitis. Drug Saf. 2021,
44 (2): 133-165.

- 11、 专家意见编写组. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物临床试验技术指导原则专家意见. 中华肝脏病杂志. 2022,
30(5):493-504.