

急性非静脉曲张性上消化道出血治疗药物 临床试验技术指导原则

2021 年 06 月

目 录

一、适用范围	1
二、概述	1
(一) 适应症特点	2
(二) 临床治疗学现状及需求	2
三、总体考虑	4
(一) 受试者	4
(二) 疗效指标评价	4
1. 内镜评价标准	5
2. 临床评价标准	5
3. 评价时间点	6
(三) 方法学考虑	6
四、临床药理学研究	7
五、探索性临床试验	8
(一) 总体设计	8
(二) 量效关系评价	8
六、确证性临床试验	8
(一) 总体设计	9
(二) 受试者	9
(三) 给药剂量和治疗持续时间	10

(四) 主要和次要疗效指标	10
七、安全性评价	10
八、参考文献	11

急性非静脉曲张性上消化道出血治疗药物

临床试验技术指导原则

一、适用范围

本指导原则旨在为急性非静脉曲张性上消化道出血治疗药物研发提供技术建议。主要针对用于治疗胃或十二指肠溃疡等引起的上消化道出血，治疗其他原因如急性胃粘膜病变等引起的急性非静脉曲张性上消化道出血也可参考使用。本指导原则不涉及预防应激性溃疡、非甾体抗炎药相关溃疡引起的出血等。

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消化性溃疡出血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其他相关指导原则。对于其他原因引起的急性非静脉曲张性上消化道出血治疗药物的临床试验设计，建议与药品监管部门沟通。

（一）适应症特点

上消化道出血临床表现为呕血、黑便等，轻者可无症状，重者伴有贫血及血容量减少，甚至休克，危及生命。消化性溃疡出血是我国上消化道出血的首要病因，占比达 50%以上，为临床最常见的急症之一^[1,2,3]。国外一项包括 93 个临床试验的系统评价显示，其年发病率为 19.4~57.0/10 万，发病后 7 天再出血率为 13.9%，病死率为 8.6%^[4]。上世纪 90 年代，一项国外研究显示，根据内镜下出血性消化性溃疡的 Forrest 分级判断患者发生再出血的风险，Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、III 的再出血概率分别是 55%、55%、43%、22%、10%、5%^[5]。

（二）临床治疗学现状及需求

国内急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南^[4]建议早期对患者进行病情评估，在内镜下采用 Forrest 分级（Ia 喷射样出血、Ib 活动性渗血、IIa 血管裸露、IIb 附着血凝块、IIc 黑色基底、III 基底洁净）对出血溃疡进行再出血风险判断，根据病情、按照循证医学原则行个体化分级诊治。

临床常用止血措施包括内镜下止血和药物治疗，药物治疗主要是抑酸药的使用。

常用的内镜止血方法包括药物局部注射、热凝止血和机械止血 3 种。国内外临床诊治指南均推荐对再出血高危病变行内镜下止血治疗^[3,6-8]。然而，目前国内高危溃疡性出血患者接受内镜治

疗的比例仍然偏低，部分或大部分患者并不能及时获得内镜诊断分级和止血治疗，尤其是在基层医院。近年一项全国 1006 例的流行病学调查研究显示，我国的出血性溃疡中 43.4% 为 Forrest 分级 Ia ~ IIb，但其中仅有 25.2% 接受内镜下止血治疗^[9]。此外，首次内镜止血治疗成功后也可能发生再出血。一项北京某三甲医院 223 例患者的回顾性分析显示，Forrest 分级 Ia ~ IIb 首次内镜止血成功后发生再出血的比例为 15.2%^[10]。前述全国 1006 例的流行病学研究显示，Forrest 分级 Ia ~ IIb 患者内镜治疗后 3 天内再出血发生率为 10.9%^[9]。

目前临床常用的抑酸药物包括质子泵抑制剂（Proton Pump Inhibitors, PPIs）和 H₂ 受体拮抗剂（Histamine-2 Receptor Antagonists, H₂RAs）。公认的抑酸药治疗消化性溃疡出血的机制是，通过提高胃内 pH 值，既可促进血小板聚集和纤维蛋白凝块的形成，避免血凝块过早溶解，有利于止血和预防再出血，又可治疗消化性溃疡。国内临床诊治指南推荐：内镜治疗前采用大剂量 PPIs 可减少内镜下止血的需要、降低内镜治疗难度；内镜治疗后大剂量 PPIs 可以降低高危患者再出血率及病死率；对于低危患者，可采用常规剂量 PPIs 治疗，实用性强，适于基层医院开展^[3]。

目前国内已批准用于消化性溃疡出血的 PPIs 注射剂有：奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、艾司奥美拉唑、艾普

拉唑等；H₂RAs 注射剂有：雷尼替丁、法莫替丁、罗沙替丁等。

随着内镜和药物治疗的进步，消化性溃疡再出血率显著降低。尽管以 PPIs 制剂为代表的抑酸药物短期用于消化性溃疡出血普遍耐受良好且对大多数患者有效，但尚有一定改善空间，如：影响有效性方面的抑酸作用起效时间和维持时间、夜间胃酸控制效果、代谢酶遗传多态性等问题，以及药物相互作用和罕见的全血细胞减少、肝肾功能损害等安全性方面的问题。

三、总体考虑

药物研发临床试验的设计基于临床试验目的而定。

（一）受试者

应聚焦国内临床需求，符合国内临床实际和治疗目标，同时结合研究药物的特点。

一般来讲，重点关注的应是再出血高危患者。国内外诊治指南一致推荐高危患者在内镜治疗后静脉使用大剂量 PPIs 以降低再出血风险^[3,6-8]，这一观点已有国内外循证医学证据支持^[11-13]。因此，首先推荐入选高危患者（如：Forrest 分级 Ia ~ IIb），并在给药前根据诊治指南进行内镜止血治疗。

（二）疗效指标评价

有效性评价主要关注是否再出血，以及因出血导致的再次内镜治疗或外科手术、输血、死亡等相关情况。

如何判断再出血是有效性评价的关键。

1. 内镜评价标准

内镜检查客观性强、可靠性高。一般认为，内镜检查是否见活动性出血是最重要、最直观、最核心的疗效评价标准。Forrest 分级 Ia、Ib 定义为活动性出血。常规复查内镜可能面临患者依从性等方面的挑战，但对于药物研发的有效性评价是目前公认不可或缺的金标准。因为上述原因，可能造成一定的疗效指标缺失而影响有效性评价，可通过在试验设计和实施过程中采取相应措施尽量规避。

为减少偏倚，推荐采用中心阅片，应由两名及以上经过培训的消化内镜专家进行盲态下评价。图像存储备查。

2. 临床评价标准

临床评价标准中涉及的指标包括临床症状与实验室检查，如：血压、心率、呕血、黑便、血红蛋白、红细胞压积等。在临床诊疗实际中，上述指标是监测出血征象的常规项目，临床医师通常根据这些临床症状、生命体征和实验室检查结果综合判断患者是否有活动性出血。临床指标相对内镜检查结果而言更容易获得，能在一定程度上反映再出血情况，但是，用于药物研发的有效性评价可能存在一些缺陷，如：血红蛋白降低、黑便可能有一定延迟，血压、心率的影响因素较多，故而特异性不足等，缺乏灵敏性或可靠性，无法完全反应止血疗效。

推荐的临床评价标准：呕吐大量新鲜血液（>200ml），或者

出现以下三项中至少两项：①呕吐新鲜血液（<200ml），鼻胃管抽出新鲜血液，或正常大便后出现血便或黑便；②24 小时内血红蛋白下降 > 20g/L 或红细胞压积下降 > 6%，或 24 小时内输血量 ≥ 2 个单位而血红蛋白增加 < 10g/L 或红细胞压积增加 < 3%；③在血流动力学稳定后出现生命体征不稳定，即收缩压 < 90mmHg 或脉搏 > 110 次/分。

3. 评价时间点

应保证足够长的研究时间以观察再出血情况。不同时间的再出血风险不同，以 72 小时内风险最高，之后逐渐递减。研究显示，接受内镜治疗和未接受内镜治疗的高危患者治疗后 1~3 天、4~5 天、6~30 天再出血的发生率分别是 10.9%和 10.4%、3.6%和 3.7%、0.9%和 1.5%^[9]。因此，有效性评价时间点的选择需要考虑入选人群再出血风险（如：Forrest 分级，给药前是否进行内镜下治疗等因素）和药物预期作用等因素。临床试验中有效性评价时间点通常包括 3 天、5 天等。

无论使用哪种标准判断再出血，均应在方案中事先定义。并且，对于内镜评价标准和临床评价标准中涉及的每一项指标，均应明确检查的时间窗。考虑到临床实际情况比较复杂，一般认为，72 小时内镜检查时间超过 12 小时内（即 84 小时内）是可以接受的。

（三）方法学考虑

在入组前一定时间内（根据不同药物的药代动力学（Pharmacokinetics, PK）和药效学（Pharmacodynamics, PD）特点预先确定）及试验期间，所有使用抑酸药或其他止血药的患者均应排除。目前，临床上诊断为活动性出血的患者多数在急诊内镜前已常规使用静脉抑酸药，因此，需要特别注意患者在入组前是否接受这些可能影响有效性评价的合并用药等情况。

对于涉及主要疗效指标判断的内镜或临床指标检查时间超窗或者缺失，可能影响有效性评价，应参考相关的统计学指导原则，进行必要的敏感性分析，以进一步评价主要分析结论的稳健性。

四、临床药理学研究

通常，临床药理学研究包括人体耐受性试验、PK 和 PK/PD 试验等。

在药物的早期研发阶段，可以考虑在健康志愿者中以抑制胃酸分泌作用相关的指标作为药效学指标，进行 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。常用的药效学指标有：胃内 pH > 6 的时间百分比、胃内 pH > 4 的时间百分比、胃内 pH 平均值和中位数等。

早期研发阶段应针对药物体内处置过程关键环节，如关键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等，开展药物相互作用研究。根据药物的代谢特点，考虑 CYP450 代谢酶基因多态性等的

影响，必要时，对药物在不同代谢型受试者中的量效关系进行分层分析，以进一步支持后续临床试验中剂量选择的合理性。基于群体 PK 分析也有助于描述已知或新确定的相互作用的临床影响，并提供剂量调整的建议。

五、探索性临床试验

（一）总体设计

探索性临床试验一般采用随机、双盲、对照设计。

如果采用安慰剂对照，应考虑因目前该适应症领域在临床上已有多种有效治疗药物可供选择，可能会面临伦理学、可接受性等问题。如果采用阳性对照，应考虑该阳性药是否具有充分的临床有效性和安全性证据，是否能够反映临床标准治疗。

（二）量效关系评价

探索性临床试验应基于前期 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。消化性溃疡出血为急危重症，需要药物快速起效并达到满意的治疗目标，因此，在保证安全性可接受的前提下，探索性试验中选择的剂量和间隔应包括能够提供最大抑酸作用的给药方案。由于基线 Forrest 分级和给药前是否进行内镜下止血等不同情况下患者的再出血风险不同，在分析量效关系时应充分考虑这些重要因素的影响。

六、确证性临床试验

（一）总体设计

应采用随机、双盲、对照设计。基线 Forrest 分级以及给药前是否进行内镜止血治疗等因素都可能对预后产生显著影响，为减少偏倚，随机分组时可以考虑采用分层区组随机化的方法。

对照药的选择原则与探索性临床试验相同。阳性对照研究的目的既可以是证明研究药物与阳性药相比的优效性，也可以是证明其非劣效性。界值应遵循相关指导原则预先确定。不同临床试验入选人群基线再出血风险（包括给药前是否进行内镜止血）以及评价再出血的具体标准可能不同，在确定界值时需要关注。

（二）受试者

受试者应符合消化性溃疡出血的诊断标准，内镜检查是确诊的关键，可明确病因并判断再出血风险。需要考虑年龄、性别、疾病严重程度、Forrest 分级以及给药前是否进行内镜止血治疗等。根据适应症定位制定具体的入排标准，尽可能接近预期的目标治疗人群。鉴于研究者判断具有一定主观性，如缺乏统一标准，可能造成一定偏倚，因此，不推荐由研究者视受试者情况决定是否行内镜治疗，建议在方案中明确是否进行内镜治疗的具体标准并说明依据，建立统一的标准操作规程。

出于保证受试者安全性的考虑，临床试验中一般需要考虑排除血流动力学不稳定者、内镜治疗失败需要手术者、伴有重要器官疾病者等严重情况。

（三）给药剂量和治疗持续时间

给药方案应有前期临床试验数据等科学支持，根据研究药物的作用机制和所选疗效指标的预期作用，基于量效关系和整体获益风险评估合理选择剂量、给药间隔和治疗持续时间。已上市 PPIs 注射剂一般仅短期用于不宜口服者，疗程多为 3~5 天，取决于无活动性出血可以改为口服的时间，后续改为口服标准剂量至溃疡愈合。

（四）主要和次要疗效指标

推荐以 72 小时再出血率或未再出血率作为主要疗效指标，根据内镜下是否见活动性出血进行判断。

推荐以下次要疗效指标：（1）根据临床评价标准进行判断的 5 天再出血率或未再出血率。（2）3 天内、5 天内的因出血导致的再次内镜治疗或外科手术率、输血率、输血量、死亡率等。

七、安全性评价

原则上遵循安全性评价的共性标准。

目前已上市药物短期用于消化性溃疡出血普遍耐受良好。因此，对于研究药物安全性特征的可接受性相比之下要求较高。

针对可能发生的再出血风险，根据诊疗规范监测出血征象，并在方案中事先规定补救治疗，以确保临床试验受试者安全。

八、参考文献

[1] 王海燕, 顿晓熠, 柏愚, 等. 中国上消化道出血的临床流行病学分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(2): 83-86.

[2] 王锦萍, 崔毅, 王锦辉, 等. 上消化道出血 15 年临床流行病学变化趋势[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(4): 425-431.

[3] 《中华内科杂志》, 《中华医学杂志》, 《中华消化杂志》, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018 年, 杭州)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(3): 173-180.

[4] Lau JY, Sung J, Hill C, *et al.* Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality[J]. *Digestion*, 2011, 84(2): 102-113.

[5] Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(11): 717-727.

[6] Karstensen JG, Ebigbo A, Aabakken L, *et al.* Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline[J]. *Endoscopy International Open*, 2018, 06: E1256–E1263.

[7] Laine L, Jensen DM. Management of Patients With Ulcer Bleeding[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(3): 345-360.

[8] Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, *et al.* Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline

Recommendations From the International Consensus Group
[published online ahead of print,2019 Oct 22].*Ann Intern Med*,
2019,10.7326/M19-1795.

[9] Bai Y, Du YQ, Wang D, *et al*. Peptic ulcer bleeding in China:
a multicenter endoscopic survey of 1006 patients[J]. *J Dig
Dis*,2014,15(1):5-11.

[10]张静, 张佳莹, 丁士刚, 等.内镜止血在急性非静脉曲张
性上消化道出血治疗中的临床价值[J]. 北京大学学报, 2012, 44
(4):582-587.

[11] Laine L , McQuaid KR . Endoscopic therapy for bleeding
ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of
randomized controlled trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009,
7(1): 33-47 .

[12] Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, *et al*. Intravenous
esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a
randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2009,150(7): 455-464.

[13] Bai Y, Chen DF, Wang RQ, *et al*. Intravenous esomeprazole
for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized trial in
Chinese patients[J]. *Adv Ther*, 2015,32(11):1160-1176.