

国家药监局药审中心关于发布《治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则》的通告（2022 年第 7 号）

发布日期：20220112

肺动脉高压是一种慢性、进展性疾病，可发展成右心衰竭甚至死亡，预后差。为指导我国治疗动脉性肺动脉高压新药的研发提供可参考的技术标准，药审中心组织制定了《治疗动脉性肺动脉高压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：治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则

国家药监局药审中心

2022 年 1 月 10 日

治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验 技术指导原则

二零二一年十二月

目 录

一、适用范围.....	1
二、概述.....	1
三、临床开发的整体考虑.....	2
（一）临床药理学研究.....	3
（二）探索性临床试验.....	4
（三）确证性临床试验.....	5
四、临床试验设计的关键要素.....	5
（一）研究人群.....	5
（二）背景治疗.....	6
（三）对照的选择.....	6
（四）剂量选择.....	6
（五）研究周期.....	6
（六）有效性评价.....	7
（七）安全性评价.....	10
主要参考文献.....	11

治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则

一、适用范围

本指导原则旨在为治疗动脉性肺动脉高压（Pulmonary arterial hypertension, PAH）药物的临床试验提供技术建议，适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发。本指导原则也适用于慢性血栓栓塞性肺高血压（Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH）。

本指导原则主要讨论临床试验设计的重点关注内容。在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

本指导原则仅代表当前建议，将基于科学研究进展进一步更新。

二、概述

正常成年人静息状态下肺动脉平均压（Mean pulmonary artery pressure, mPAP）上限不超过20 mmHg。

肺动脉高压（Pulmonary hypertension, PH）是指由多种异源性疾病（病因）和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变，引起肺血管阻力（Pulmonary vascular resistance, PVR）和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征，继而发展成右心衰竭甚至死亡。其定义为：海平面、静息状态下，经右心

导管检查测定的mPAP ≥ 25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。

肺动脉高压在临床上分为5大类(参见《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》)。动脉性肺动脉高压(PAH)是其中的第一大类,是指肺动脉(主要是肺小动脉)病变所引起的肺血管阻力和肺动脉压力升高,而肺小动脉楔压(Pulmonary artery wedge pressure, PAWP)正常,其血流动力学定义为mPAP ≥ 25 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg 和PVR >3 WU (1 WU=80 dyn $\cdot$ s $\cdot$ cm⁻⁵)。

欧洲流行病学研究显示,PAH发病率和患病率分别为5~10/百万人年和15~60/百万。PAH中以先天性心脏病相关PAH、遗传性PAH、药物和毒物相关PAH常见,疾病相关因素PAH中则以结缔组织病相关PAH最为常见。特发性肺动脉高压(IPAH)目前病因不明,国外注册登记研究报道IPAH最低患病率约为5.9/百万,属于罕见病。我国缺乏PAH的流行病学数据。

目前有多种针对PAH的靶向治疗药物,包括:内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂、前列环素类似物及前列环素受体激动剂。在急性血管反应试验阳性的PAH患者可使用钙通道阻滞剂治疗。已知PAH的发病机制涉及多个通路,提示可能需要不同作用机制的药物联合治疗。

三、临床开发的整体考虑

（一）临床药理学研究

1. 药效学研究

药效学研究应着重阐明药物作用机制和剂量-效应关系。建议采用血流动力学参数（如PVR、mPAP等）、血清生物标记物[例如：血浆B型利钠肽（BNP）、N末端B型利钠肽原（NT-proBNP）]等作为药效学评价指标，在PAH患者中进行药效学研究。新型作用机制的药物应开展相关研究，探索特异性药效学指标。如药物在体内代谢程度较高，还应阐明代谢产物对药物疗效或安全性的可能影响。药效学研究可以与剂量探索研究结合起来进行。

2. 药代动力学研究

应在一定剂量范围内开展人体药代动力学研究，以明确药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄特征，用于支持后续临床给药方案。应开展剂型相关的生物利用度研究，为制剂开发过程中处方优化或工艺变更等提供充分依据。对于口服剂型，一般应选择一个合适的剂量进行食物影响研究，考察食物对药物生物利用度的影响。

应根据非临床研究中获得的生殖毒性等研究结果，选择适宜性别和年龄的受试者开展人体药代动力学研究。药代动力学研究一般首先在健康受试者中进行，以减少疾病本身对结果判定的影响。患者与健康受试者的药代动力学特征可能存在差异，应开展适宜研究获得PAH患者中药代动力学信

息，可采用患者中进行PK研究或者设计良好的群体药代动力学研究方法。

一般应通过物质平衡研究获得药物及其代谢产物在人体的消除途径和程度等信息。

3.药代动力学影响因素研究

开展适宜的人体药代动力学影响因素研究，可阐明年龄、性别、种族等因素对药代动力学特征的影响。如已有研究表明药物主要通过肝脏和/或肾脏消除，应开展肝功能损害和/或肾功能损害患者药代动力学研究，以支持相应患者的临床给药方案。

4.药物相互作用研究

应根据药物的作用机制、体内代谢消除过程、用药人群可能的合并用药情况以及同类作用机制的药物已知相互作用的信息，合理设计药物相互作用研究。

建议进行药物与潜在背景治疗药物之间的相互作用研究。如果目标适应症包括联合治疗，应考察试验药物与其他PAH治疗药物之间可能的药代动力学和药效学相互作用。

（二）探索性临床试验

探索性临床试验旨在识别可能从研究药物获益的患者人群，探索药物剂量-治疗反应之间的关系，并确定适宜的剂量范围，为确证性临床试验提供剂量选择依据。可在背景治疗基础上采用安慰剂对照，探索多个剂量对于运动耐量、

临床症状（NYHA /WHO心功能分级等）、血流动力学指标或临床终点(恶化/死亡)等的作用。六分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)是一种客观评价患者运动耐量的方法，6MWT的改善表现为六分钟步行距离(6-minute walk distance, 6MWD)的增加，可使用6MWD作为主要疗效评价指标。研究持续时间取决于终点的选择：在以6MWD作为疗效评价指标时，建议持续时间不短于12周；当使用临床症状作为疗效评价指标时，研究持续时间应足以显示疗效。

（三）确证性临床试验

确证性临床试验的设计应综合考虑拟定适应症、疾病的罕见程度和不良预后等因素。

确证性临床试验应采用随机、双盲、对照设计。如果研究药物是作为标准治疗基础上的“叠加（*add-on*）药物治疗”，可使用安慰剂对照，并采用优效性设计。如果采用活性药物对照，可采用非劣效试验设计，并应恰当定义非劣效检验的界值。

如果目标适应症人群仅针对罕见病患者（例如：特发性肺动脉高压），可考虑采用灵活的试验设计，但应提供充分的依据，并与监管机构沟通。

四、临床试验设计的关键要素

（一）研究人群

研究应明确规定PAH的诊断标准和临床类型。应根据临

床症状（NYHA/WHO心功能分级）、运动耐量和血流动力学指标等对患者的基线状态作出充分评估。如果声明药物针对某种病因、心功能分级的适用人群或特定的联合用药方案，则研究的相应亚组人群应有合理的代表性。鼓励以不同心功能分级患者作为目标人群进行研究。

（二）背景治疗

临床试验方案应明确允许的背景治疗，并尽可能标准化。背景治疗可以包括靶向药物。不允许把钙通道阻滞剂作为常规的背景治疗，仅在急性血管反应试验阳性的PAH患者可使用钙通道阻滞剂治疗。接受背景治疗的患者在入选临床研究之前应处于充分稳定的状态。如果试验采用联合治疗方案，接受联合治疗的入选人群应有足够的代表性，以保证研究数据能够支持联合治疗的结论。

（三）对照的选择

根据试验目的选择合适的对照药（安慰剂或阳性对照）。

阳性对照药应采用具有充分有效性和安全性数据支持的产品。

（四）剂量选择

确证性临床试验的剂量方案须根据在目标人群中进行的剂量探索试验结果来确定。

（五）研究周期

研究持续时间取决于主要疗效指标的选择。采用运动耐

量的改善作为主要疗效指标时，研究时间可以是3~6个月。采用至临床恶化的时间（Time to clinical worsening, TTCW）作为主要疗效指标时，研究时间通常需要至少6个月，但这还取决于事先定义的临床恶化时间的组成以及病情的严重程度。即使没有申报延长生存期的适应症，研究也应报告对死亡率的影响，这可通过一个开放的扩展研究来实现。

（六）有效性评价

目前已批准上市的PAH治疗药物，其有效性评价主要基于对运动耐量和/或临床终点的改善。建议考察新药对延长生存时间、临床恶化、临床症状以及生活质量的影响。如果临床试验纳入了症状较轻的患者，应选择能反映患者获益的适宜的有效性评价指标。

1. 主要疗效指标

可根据拟定的适应症采用相应的主要疗效指标。

（1）运动耐量

确证性临床试验最常用的主要疗效指标是6MWD。

当目标适应症仅限于改善运动耐量时，只要对生存时间没有负面影响，可选择6MWD作为主要疗效指标。应预先明确定义“最小的具有临床意义的差异”。研究结果的临床意义也应与其它疗效指标的作用一起综合考虑。

由于运动耐量的改善与总体生存时间之间缺乏明确相关性，6MWT有其局限性。因此，当目标适应症是在长期研

究中延缓临床恶化时，可将6MWT的恶化（例如定义为6分钟步行距离较基线下降15%）与其它疗效指标结合起来使用。

如果采用其它测试运动耐量的方法（例如：心肺运动试验等），建议提前与监管机构沟通。

（2）全因死亡和至临床恶化的时间

全因死亡：

PAH是一种致命性疾病。改善症状不一定能延长生存时间，鼓励通过全因死亡考察新药对患者生存时间的影响。任何新药应证明对生存时间至少没有负面影响。只有基于以死亡作为主要疗效指标的长期对照研究结果，才能做出该药对于死亡率影响的结论。所有死亡数据及其潜在原因必须报告。虽然关注全因死亡率，但也应仔细研究死亡的确切原因，尤其是心血管死因。

至临床恶化的时间（TTCW）：

PAH是一种进展性疾病，病程中会发生临床恶化，例如：PAH相关的计划外住院，或WHO心功能分级恶化，或运动耐量下降等。从治疗开始到发生上述事件的时间间隔可用于药物的有效性评价，临床试验方案应对上述事件预先作出明确的定义。例如：PAH相关的计划外住院可定义为与PAH相关的右心衰竭、心律失常、晕厥、咯血、胸痛、呼吸困难等情况导致的住院。

复合终点：

鼓励采用死亡和TTCW的复合终点作为主要疗效指标。复合终点的构成可以根据疾病严重程度和病因而有不同，建议采用以下指标作为构成复合终点的组成成份：

1) 全因死亡。

2) 由以下至少一个参数确定的PAH相关的至临床恶化时间：

①发生PAH相关计划外住院。

②WHO心功能分级的恶化。

③运动耐量下降（如：六分钟步行距离较基线下降 $\geq 15\%$ ）。

④出现右心衰竭的体征或症状。

除上述指标外，也可以选择其他指标（例如：BNP或NT-proBNP水平升高等）。所选指标应经过充分验证确认其具有临床相关性，预先作出明确的定义。在确定复合终点时，应考虑每个组成成份预期的贡献。可根据研究人群的临床状况（如：病情严重程度）确定复合终点。上述终点事件应由盲化裁决委员会统一判定。

药物治疗对复合终点中各组成成份的影响也可作为次要疗效指标加以评估。

2. 次要疗效指标

（1）血流动力学参数

通过标准的右心导管检查测得的血液动力学参数包括：

肺血管阻力(PVR)、肺动脉平均压 (mPAP)、右心房压(Right atrial pressure, RAP)、心指数 (Cardiac index, CI)、心输出量 (Cardiac output, CO)等, 其中肺血管阻力 (PVR)和肺动脉平均压 (mPAP)较为常用。

影像检查(例如: 心脏核磁共振、PET扫描、超声心动图)可作为评估肺血管阻力和右心室功能的辅助手段。

(2) 生活质量

PAH治疗药物可能因其给药方式和/或相关不良反应影响患者的生活质量。因此, 评估指标应包括患者对于疾病及药物给其日常生活、身体、心理及社会功能和幸福感造成影响的感觉。

通常可通过生活质量调查问卷进行评估, 例如: 生活质量评分 (Quality of life, QOL)、SF-36健康调查简表(the MOS item short form health survey, SF-36)等。

(3) 生物标记物

基于目前的证据, 血浆BNP或NT-proBNP可能与PAH的严重程度相关, 可作为药物有效性评价的辅助指标。

(七) 安全性评价

PAH一般需要长期给药, 故应有足够的暴露时间和人群暴露数量进行安全性观察。应尽可能证明新药对临床恶化和死亡率没有不良影响。

从研究药物的临床前研究或者药理学分类可以推测其

可能的不良反应，对此类预期的不良反应须加以警戒监测，例如内皮素受体拮抗剂所致的肝毒性，或血管扩张剂所致的低血压。药物代谢涉及的特殊转运系统其固有的安全性问题同样要予以关注。应关注与其他药物联合使用的不良反应。

如果有本指导原则未涵盖的问题，建议与药品监督管理机构进行沟通交流。

主要参考文献

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 22 October 2009.
2. 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会，全国肺栓塞与肺血管病防治协作组，全国肺动脉高压标准化体系建设项目专家组. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版). 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. The European respiratory journal. 2019, 53(1):1801913.