

人纤维蛋白原临床试验技术指导原则

（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2022 年 2 月

目 录

一、前言	1
二、临床试验的程序	3
三、上市前临床试验	3
(一) 药代动力学研究	3
(二) 有效性和安全性评价	5
四、上市后临床试验	10
五、药学变更时的临床试验	11
六、风险管理计划	11
参考文献	12

一、前言

纤维蛋白原（Fibrinogen, Fg）即凝血因子 I，是一种分子量约为 340kDa 的可溶性血浆糖蛋白。通常情况下，健康人血浆中含量约为 150 ~ 450 mg/dL，消除半衰期约为 4 天。在凝血酶的作用下纤维蛋白原先形成蛋白单体再聚合为纤维蛋白，直接参与凝血过程。此外，纤维蛋白原还可介导血小板聚集反应，促进凝血。

纤维蛋白原缺乏症，分为先天性纤维蛋白原缺乏症（congenital fibrinogen deficiency, CFD）和获得性纤维蛋白原缺乏症（acquired fibrinogen deficiency, AFD）。先天性纤维蛋白原缺乏症是常染色体遗传性疾病，包括血浆纤维蛋白原完全缺失或低于检测下限的无纤维蛋白原血症（afibrinogenemia）、血浆纤维蛋白原水平 < 150 mg/dL 的低纤维蛋白原血症（hypofibrinogenemia）、血浆纤维蛋白原功能异常的异常纤维蛋白原血症（dysfibrinogenemia）。获得性纤维蛋白原缺乏症可能由肝实质病变引起纤维蛋白原合成不足导致，也可能由疾病或药物引起纤维蛋白原消耗过度、纤维蛋白原溶解所致。

纤维蛋白原缺乏时的临床表现从无症状到危及生命的出血、血栓栓塞事件不等。对于纤维蛋白原缺乏症的急性出血治疗和围手术期出血管理，通常选用纤维蛋白原替代疗法。现阶段，临床上使用的含纤维蛋白原的产品主要是新鲜冰冻

血浆、冷沉淀制剂和人纤维蛋白原制剂，均来源于人类供体血浆。

与新鲜冰冻血浆、冷沉淀制剂相比，人纤维蛋白原制剂是经过分离、纯化的浓缩制剂，临床输液所需体积更小，并可避免输注不必要的其他凝血因子。人纤维蛋白原制剂生产过程中包括经验证的病毒灭活工艺，其病毒灭活过程更加严格。新鲜冰冻血浆和冷沉淀制剂是按照临床输血相关规定进行管理，人纤维蛋白原制剂是按照药品相关法律法规进行监管，其上市前应按照药品研发要求完成相应适应症的临床试验。

本指导原则主要适用于人纤维蛋白原制剂申请上市许可、或已上市产品发生药学变更需开展临床试验时提供建议。本指导原则主要对纤维蛋白原用于治疗先天性/获得性纤维蛋白原缺乏症患者的临床试验的关键内容进行了阐述，可能无法涵盖临床试验的所有内容，对于实际应用中的特定问题，应视具体情况具体研究决定。

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。

应用本指导原则时，还请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）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、临床试验的程序

人纤维蛋白原的临床适应症包括先天性纤维蛋白原缺乏症和获得性纤维蛋白原缺乏症，因此临床试验可根据拟申请适应症范围考虑相应的试验内容。

上市前应至少完成针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者的临床试验。

1. 针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者的临床试验

建议首先开展单次给药的药代动力学研究和初步安全性评价，然后开展有效性和安全性评价。

临床试验中，若纳入儿童受试者，建议在成人受试者中获得初步的安全性数据后再入组儿童受试者，并根据儿童受试者的特点，设计合理的给药剂量和采血时间点。

2. 针对获得性纤维蛋白原缺乏症受试者的临床试验

若产品上市拟申请用于获得性纤维蛋白原缺乏症患者的急性出血治疗和围手术期出血管理，应在完成针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者的有效性和安全性评价之后，再考虑在获得性纤维蛋白原缺乏症受试者中开展人纤维蛋白原的有效性和安全性评价。

三、上市前临床试验

（一）药代动力学研究

药代动力学研究是在先天性纤维蛋白原缺乏症受试者中评价外源性人纤维蛋白原单剂量输注后在人体内的代谢

过程，以指导临床用药。

入组受试者为临床确诊的先天性无纤维蛋白原血症或先天性低纤维蛋白原血症患者（功能性纤维蛋白原基线水平 $<50\text{ mg/dL}$ ）。受试者应处于非出血状态。

为获得稳定可靠的数据，同时考虑到先天性纤维蛋白原缺乏症的发病率，药代动力学研究若仅纳入成人受试者，样本量至少10例；若试验中同时纳入儿童受试者，样本量至少16例，其中儿童受试者至少6例。

建议根据试验药的纤维蛋白原活性水平，并基于受试者纤维蛋白原基线水平，设计单次给药剂量。一般情况下，成人受试者的推荐给药剂量为 $60\sim 70\text{ mg/kg}$ 。

药代动力学参数应包括最大血药浓度（ $C_{\max}$ ）、药峰时间（ $t_{\max}$ ）、表观分布容积（ V_d ）、消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）、血药浓度-时间曲线下面积（AUC）、清除率（Clearance）、体内回收率（IVR）、增量回收率（incremental IVR）等。

最大血药浓度，指血浆中纤维蛋白原的峰值水平。纤维蛋白原水平即血浆中的纤维蛋白原检测值，其测定方法有多种，目前国内常用的方法是功能测定法，即采用基于凝固时间的Clauss法检测功能性的纤维蛋白原水平，也可以增加其他纤维蛋白原检测方法检测同一份血浆样本（如免疫测定法），从不同方面评估纤维蛋白原含量。

增量回收率，由输注结束后纤维蛋白原的峰值水平（ $C_{\max}$ ）

计算得出，单位为[mg/dL]/[mg/kg]，其计算方法如下：

$$\text{增量回收率}(\text{mg/dL})/(\text{mg/kg}) = \frac{\text{纤维蛋白原峰值}(\text{mg/dL}) - \text{纤维蛋白原基线值}(\text{mg/dL})}{\text{给药剂量}(\text{mg/kg})}$$

药代动力学研究的血浆样本检测建议在中心实验室进行，且应提供充分的方法学验证资料。

参与药代动力学研究的受试者可继续参加后续有效性和安全性评价。

（二）有效性和安全性评价

1. 先天性纤维蛋白原缺乏症

针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者的临床试验，可采用单臂试验设计。

受试者至少20例，其中若包含儿童受试者，儿童受试者不低于6例。入组的受试者为临床确诊的先天性无纤维蛋白原血症或先天性低纤维蛋白原血症患者，排除异常纤维蛋白原血症患者。进行按需治疗（自发性或创伤性）的急性出血受试者，其功能性纤维蛋白原水平应 < 50 mg/dL；计划择期手术（包括有创操作）的受试者，其功能性纤维蛋白原水平应 < 100 mg/dL。

给药剂量和持续时间取决于疾病的严重程度、出血的部位和程度以及患者的临床状况。所需剂量应根据试验药药代动力学特征和拟提升的人纤维蛋白原水平确定给药剂量。

$$\text{所需剂量} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) = \frac{\text{纤维蛋白原目标值}(\text{mg/dL}) - \text{纤维蛋白原基线值}(\text{mg/dL})}{\text{增量回收率的中位数}(\text{mg/dL})/(\text{mg/kg})}$$

在治疗期间，应监测受试者的纤维蛋白原水平，对于轻

微出血，推荐的血浆纤维蛋白原目标值为100 mg/dL；对于严重出血，推荐的血浆纤维蛋白原目标值为150 mg/dL。

1.1 有效性评价

可根据试验药的特征和试验目的设计合理的疗效评价指标和随访时间。

（1）主要疗效指标

一般情况下，主要疗效指标需同时考虑输注后纤维蛋白原提升水平和止血疗效。其中，针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者自发性或创伤性急性出血的按需治疗或计划择期手术（包括有创操作）的围手术期出血管理，应完成至少10例次出血事件的止血疗效评价。若试验中包含儿童受试者，其止血疗效评价不低于3例次。

①活性回收率（又称输注效率值）

通过计算所有受试者首次输注试验药后纤维蛋白原的活性回收率，评价纤维蛋白原提升水平。纤维蛋白原水平的检测时间点可考虑：首次给药前、给药后药峰时间（ $t_{\max}$ ）和给药后24小时。

活性回收率计算方法如下：

$$\text{活性回收率 (\%)} = \frac{\text{输注后纤维蛋白原实测值 (mg/dL)} - \text{纤维蛋白原基线值 (mg/dL)}}{\text{预期纤维蛋白原增加值 (mg/dL)}} \times 100\%$$

②急性出血和围手术期出血管理的止血疗效评价

急性出血（自发性或创伤后）和围手术期出血管理的止血疗效评价可按照既定的“四级止血疗效评分量表”进行临床

评估，止血成功被定义为止血疗效评分分级为“极好”和“良好”的出血治疗或出血管理，评分标准可参考下表。

急性出血和围手术期出血管理的四级止血疗效评分量表

分级	急性出血	围手术期出血管理
极好	由施治医生进行临床评估，在无其他止血药物干预的情况下，立即并完全停止出血；和/或血红蛋白较该试验药输注前下降<10%。	手术中，失血情况低于或等于相同性别、年龄和身高且止血功能正常的患者在进行同类手术过程中的平均预期失血量。 手术后（24h），未出现非手术并发的出血或渗血，且所有手术并发的出血事件，使用该手术类型所预期的既定试验药物用量即可控制。
良好	由施治医生进行临床评估，在无其他止血药物干预的情况下，在预期时间内（24h）出血完全停止；和/或血红蛋白较试验药输注前下降<20%。	手术中，失血量高于止血功能正常的患者在进行同类手术过程中的平均预期失血量，但低于或等于最大预期失血量。 手术后（24h），未出现非手术并发的出血或渗血，同时，所有手术并发的出血事件均使用试验药物，但需增加（非该手术类型预期的）剂量或输注次数方可控制。
中等	由施治医生进行临床评估，24h内不能完全控制出血，需附加其他止血干预措施；和/或血红蛋白较试验药输注前下降达20%~25%。	手术中，失血量高于止血功能正常患者进行同类手术时的最大预期失血量，但出血可以控制。 手术后（24h），出现非手术并发的出血或渗血，同时，所有手术并发的出血事件均使用试验药物，但需增加（非该手术类型预期的）剂量或输注次数方可控制。
无效	由施治医生进行临床评估，24h内不能控制出血，或需改用其他的止血干预措施；和/或血红蛋白较输注试验药前下降超过25%。	手术中，不能控制的出血，需要改用其他凝血因子替代方案。 手术后（24h），不可控制的大面积/大量出血和渗血，需要使用其他药物进行替代治疗。

（2）次要疗效指标

包括凝血功能指标、对于每次新发出血治疗的给药剂量（包括平均注射剂量和总用量）、给药次数、输注试验药后纤维蛋白原水平达到预计值的受试者比例、输注试验药后不同纤维蛋白原水平的受试者比例等。

对于围手术期出血管理的临床疗效评价，还可以包括术中和术后24小时失血和输血需求等情况。

1.2 安全性评价

临床试验期间，应对所有接受纤维蛋白原的受试者进行包括生命体征在内的安全性评估，对出现的所有不良事件进行记录，并就其与受试药物的因果关系、严重性和预期结果进行分析判断。

除了血液制品常规的安全性指标，纤维蛋白原的安全性应重点关注包括血栓栓塞、过敏或超敏反应、免疫原性在内的不良事件。

病毒安全性方面，研究者应按照临床试验的标准规范监测受试者的病毒安全性。临床试验中发现相关病毒学标志物转阳时，需及时复查，并进行病毒核酸检测，必要时延长随访时间。对其他传染性病原体进行安全监测的基本原则与病毒一致。

血栓栓塞：

特别是大剂量或反复给予纤维蛋白原治疗有血栓形成

的风险，临床试验期间应密切观察受试者血栓形成的症状和体征，重点监测动、静脉血栓形成相关的生物标志物（如D-二聚体、FDP等），必要时可以辅助超声等影像学检查。

监测时间点的选择，应结合临床实际，重点选择易发血栓的监测时间点。

过敏或超敏反应：

受试者使用人纤维蛋白原制品后可能发生过敏或超敏反应，也可能与制品生产过程中使用的辅料等有关。

试验过程中应密切关注和监测过敏或超敏反应，如果发生过敏或超敏反应，应立即停止输注。如果发生过敏性休克，应实施标准的休克医学治疗。

免疫原性（抑制物）：

建议在中心实验室进行纤维蛋白原抑制物的检测，采样时间为首次输注前、输注后14天、1个月和出组前。样本检测前，须对检测方法进行充分的方法学验证。若抑制物检测结果呈阳性，则需要重新采集受试者的血样进行复检，并按严重不良事件报告。

对于产生抑制物的受试者，应根据受试者情况及临床治疗经验及时给予恰当的治疗。临床试验中应对疑似产生抑制物或已经产生抑制物的受试者的血浆样本进行妥善储存，以便在监管部门需要时再次实施抑制物分析。

2. 获得性纤维蛋白原缺乏症

针对获得性纤维蛋白原缺乏症受试者的临床试验，建议采用随机、双盲、阳性对照的非劣效试验设计。

获得性纤维蛋白原缺乏症的病因较多，疾病临床表现也呈多样性且严重程度各异。临床试验可以选择单一病因或非单一病因引起的获得性纤维蛋白原缺乏症患者，可包括（自发性或创伤性）急性出血患者或计划择期手术（包括有创操作）患者。

建议根据受试者病情及临床检验结果（包括凝血试验指标和纤维蛋白原水平等）综合考虑，确定给药方案。

有效性和安全性评价

可参考针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者的有效性和安全性评价。

对于获得性纤维蛋白原缺乏症受试者，还需充分考虑治疗原发病的合并用药对试验药疗效评价的影响。

此类受试者除了纤维蛋白原水平降低，往往同时伴有其他凝血因子水平的异常，因此应考虑在临床试验过程中重点监测凝血、抗凝血、纤溶系统的变化，密切关注血栓形成及其风险评估。

四、上市后临床试验

若上市前临床试验中未纳入儿童受试者，可在上市后开展针对先天性纤维蛋白原缺乏症儿童受试者的临床试验。

应首先在至少6例受试者中开展药代动力学研究，然后开展有效性和安全性评价，应完成 ≥ 10 例受试者的 ≥ 5 例次出血事件（包括急性出血治疗和围手术期出血管理）的止血疗效评价。

在充分考虑儿童受试者临床实际的基础上，其他内容可参照上市前临床试验。

五、药学变更时的临床试验

药学变更可能对人纤维蛋白原的分子结构和生物学特性产生影响，进而可能影响临床疗效和安全性。如果不能排除上述影响，应考虑开展证明生产工艺变更后制品在质量、安全性和疗效方面与变更前制品具有可比性的研究，具体要求可参考相关的药学变更研究技术指导原则。

递交变更申请时，需要说明药学变更对产品疗效和安全性可能造成的潜在影响，并对临床试验计划的合理性进行阐述和论证。

经评估如需开展临床试验，至少应在先天性纤维蛋白原缺乏症受试者中开展试验，临床试验的具体要求可参考上市前该人群临床试验。

六、风险管理计划

风险管理计划应结合产品特点，并基于风险管理计划的一般指导原则进行制定。

制定的风险管理计划应包括但不限于本部分论述的内

容，可从以下几点进行考虑：在上市前临床试验中，应根据受试者人群特征、产品特点等内容设置合理的风险管理计划；上市后风险管理计划中，需要对未纳入临床试验的人群制定风险管理计划和药物警戒计划。未纳入临床试验的人群主要是基于前期临床试验相关的患者排除标准而得出，该部分人群可能成为纤维蛋白原的使用人群，但限于临床试验设计而无法从临床试验中获得其使用人纤维蛋白原的信息；在风险管理计划中应包含对重要的已识别风险、重要的潜在风险及非预期风险的监控及处理措施。

人纤维蛋白原已识别和可能的安全风险包括：血栓栓塞、过敏或超敏反应、免疫原性、输液反应和血液制品病原体传播感染等。

参考文献

- [1] FDA. Summary Basis for Regulatory Action - RiaSTAP. [2009-1]. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723024922/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM244507.pdf>.
- [2] FDA. Summary Basis for Regulatory Action - FIBRYNA. [2017-6]. <https://www.fda.gov/media/106381/download>.
- [3] EMA. Guideline on core SmPC for human fibrinogen products. [2015-7]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-smpcfor-human-fibrinogen-products_en.pdf.
- [4] EMA. Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. [2007-1]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic>

proteins_en.pdf.

[5] Ashok Roy, Sophia Stanford, Sean Nunn, et al.. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery - A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. *J Thromb Haemost*, 2020,18(2): 352–363.

[6] Keyvan Karkouti , Jeannie Callum , Vivek Rao ,et al. Protocol for a phase III, non-inferiority, randomised comparison of a new fibrinogen concentrate versus cryoprecipitate for treating acquired hypofibrinogenaemia in bleeding cardiac surgical patients: the FIBRES trial. *BMJ Open*, 2018,8(4): e020741.

[7] Claudia Djambas Khayat , Mohamed El Khorassani , Thierry Lambert , et al. Clinical pharmacology, efficacy and safety study of a triple-secured fibrinogen concentrate in adults and adolescent patients with congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost*,2019,17(4):635-644.

[8] Claudia Djambas Khayat , Mohamed El Khorassani , Selin Aytaç, et al. Pharmacology, Efficacy and Safety of a Triple-Secured Fibrinogen Concentrate in Children Less than or Equal to 12 Years with Afibrinogenaemia. *Thromb Haemost*,2020,120(6):957-967.