

## 本周更新内容

### 目录

- 1.国家药监局药审中心关于发布《地舒单抗注射液生物类似药（肿瘤适应症）临床试验指导原则（试行）》的通告（2024 年第 38 号） ..... 1
- 2.国家药监局药审中心关于发布《治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导原则》的通告（2024 年第 39 号） ..... 2
- 3.国家药监局关于蜂胶口腔膜转换为乙类非处方药并修订药品说明书的公告（2024 年第 114 号） .....3
- 4.国家药监局关于保妇康凝胶转换为非处方药的公告（2024 年第 111 号） .....4

## 1.国家药监局药审中心关于发布《地舒单抗注射液生物类似药（肿瘤适应症）临床试验指导原则（试行）》的通告（2024年第38号）

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年09月18日

发布目的：为鼓励新药研发。

发布内容如下：

地舒单抗（Denosumab）是在中国仓鼠卵巢细胞中表达的全人源单克隆免疫球蛋白G2（IgG2）抗体，作用于核因子 $\kappa$ B受体激活因子（RANK）配体。地舒单抗注射液由美国安进公司研发上市，有用于不同适应症、装量和浓度均不相同的两个规格产品。在全球范围内，地舒单抗注射液以商品名XGEVA（以及在日本以商品名RANMARK）获批用于多发性骨髓瘤和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件（skeletal-related event, SRE）的预防，以及不适合手术的骨巨细胞瘤（giant cell tumor of bone, GCTB）成人和骨骼成熟的青少年患者的治疗。在一些国家，XGEVA还被批准用于双膦酸盐难治的恶性肿瘤高钙血症的治疗。地舒单抗注射液以商品名称PROLIA获批用于骨质疏松适应症的治疗。

2019年5月地舒单抗注射液（70mg/ml，120mg：1.7ml）在中国大陆获批上市，中文商品名为安加维，目前获批适应症包括：（1）用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤，包括成人和骨骼发育成熟（定义为至少1处成熟长骨且体重 $\geq$ 45kg）的青少年患者；（2）用于实体肿瘤骨转移患者或多发性骨髓瘤患者的治疗，以延迟或降低骨相关事件（病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗或骨手术）的发生风险。本文仅讨论应用于肿瘤患者的XGEVA生物类似药的研发考虑。

生物类似药研发总体思路是通过系统的比对试验为基础，证明试验药与原研药的相似性，支持其安全、有效和质量可控等方面与原研药的相似性。依据逐步递进的原则，分阶段进行药学、非临床、临床比对研究。

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计，证明试验药与原研药的相似性。临床试验设计要点：（一）药代动力学比对试验。建议采用单次给药的随机、双盲、平行对照的试验设计评价地舒单抗注射液PK特征的相似性。（二）临床安全有效性比对试验。建议在实体肿瘤骨转移患者中进行地舒单抗注射液生物类似药临床比对试验，临床比对试验的主要目的是证明试验药与原研药临床疗效的相似，推荐采用等效性设计，以进口原研药为对照，进行随机、双盲、平行对照试验，可根据瘤种、分期、既往治疗等因素

对研究人群进行分层。（三）其他需要重点关注的问题：1. 安全性和免疫原性研究。免疫原性研究应贯穿在生物大分子药物整个研发过程中；安全性考察在药代和安全有效性比对试验中均应进行考察，对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行分析，尤其是特定的重点关注的不良反应。2. 患者药代动力学研究。建议在患者临床比对试验时同步开展多次给药PK研究，以评估试验药与原研药在患者中的PK相似性，可考虑结合群体药代动力学方法进行分析。（四）适应症外推。在证明生物类似药与原研药具有相似性的前提下，地舒单抗注射液生物类似药可在原研药中国获批的两个肿瘤适应症之间进行适应症外推。

地舒单抗注射液生物类似药临床相似性研究应遵循生物类似药临床相似性评价的一般原则，目前认为临床相似性评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床安全有效性比对试验。鼓励研发企业与管理部进行沟通，探索更加简便高效的研究设计方法。

具体内容详见附件1《地舒单抗注射液生物类似药（肿瘤适应症）临床试验指导原则（试行）》。

## 2.国家药监局药审中心关于发布《治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导原则》的通告（2024年第39号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年09月18日

发布目的：为了鼓励治疗慢性心力衰竭领域药物创新研发，提供技术指导。

发布内容如下：

慢性心力衰竭（Chronic heart failure, CHF）是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变，使心室收缩和/或舒张功能发生障碍，从而引起的一组复杂的临床综合征，症状呈慢性进展性，死亡率和再住院率较高。目前，治疗慢性心衰的药物包括：1.有证据表明能降低死亡和/或心衰住院风险的药物；2.用于缓解症状和改善功能的药物。

本指导原则旨在为治疗慢性心力衰竭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。

临床药理学试验应在一定剂量范围内开展人体药代动力学试验，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；药效学试验需要对不同严重程度心功能分级的慢性心力衰竭患者进行研究（具体取决于目标适应症），药效学

试验应与药代动力学试验结合开展，以评价药物的剂量-暴露-效应关系；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。

探索性临床试验可识别出可能从试验药物获益的患者人群，探索药物剂量-暴露量-效应之间的关系，并明确有效剂量范围，为确证性临床试验提供给药方案的依据。

确证性临床试验应采用随机、双盲、对照设计。在多区域临床试验中，应关注药物的药动学/药效学（PK/PD）、疾病特征和临床实践方面存在的差异可能对种族敏感性的影响。建议在早期阶段加入全球研发，以获得中国患者人群的数据。应从试验人群、背景治疗、对照的选择、剂量选择、试验周期、有效性评价、安全性评价等方面进行综合考虑。

鉴于慢性心衰及其重要合并症（糖尿病、慢性阻塞性肺病、肾功能衰竭、恶病质和/或肌肉减少症、贫血）的患者常有多种合并用药，有潜在发生药物相互作用的可能，可能需要剂量调整，此类患者需要获得更多试验数据，必要时开展相应试验。对于老年、肝肾功能损害和伴有各种风险因素的患者，应考虑设置合理给药方案。

具体内容详见附件2《治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导原则》。

### 3.国家药监局关于蜂胶口腔膜转换为乙类非处方药并修订药品说明书的公告（2024年第114号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年09月14日

发布目的：为保障公众用药的可及性，指导公众合理用药。

发布内容如下：

为保障公众用药的可及性，指导公众合理用药，经国家药品监督管理局组织论证和审核，将蜂胶口腔膜由甲类非处方药转换为乙类非处方药，并对非处方药说明书进行修订。现将有关事项公告如下：

请相关药品上市许可持有人于2025年6月11日前，依据《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号）等有关规定，就修订说明书事项向省级药品监督管理部门备案，并将说明书修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位。

非处方药说明书范本规定内容之外的说明书其他内容按原批准证明文件执行。药品标签涉及相关内容的，应当一并修订。自补充申请备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。

具体内容详见附件3《非处方药说明书范本》。

#### 4.国家药监局关于保妇康凝胶转换为非处方药的公告（2024年第111号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年09月14日

发布内容如下：

根据《处方药与非处方药分类管理办法（试行）》（原国家药品监督管理局令第10号）规定，经国家药品监督管理局组织论证和审核，保妇康凝胶由处方药转换为非处方药。品种名单（附件1）及非处方药说明书范本（附件2）一并发布。

请相关药品上市许可持有人于2025年6月9日前，依据《药品注册管理办法》等有关规定，就修订说明书事项向省级药品监督管理部门备案，并将说明书修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位。

非处方药说明书范本规定内容之外的说明书其他内容按原批准证明文件执行。药品标签涉及相关内容的，应当一并修订。自补充申请备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。

详细内容见附件4-1《品种名单》，附件4-2《非处方药说明书范本》。

附件1

**地舒单抗注射液生物类似药  
(肿瘤适应症) 临床试验指导原则  
(试行)**

## 目录

一、概述.....	3
二、地舒单抗注射液生物类似药临床研究策略.....	4
三、地舒单抗注射液生物类似药临床试验设计要点.....	4
(一)药代动力学比对试验.....	5
(二)临床安全有效性比对试验.....	6
(三)其他需要重点关注的问题.....	8
(四)适应症外推.....	10
四、小结.....	10
附：.....	10
参考文献：.....	11

## 一、概述

地舒单抗（Denosumab）是在中国仓鼠卵巢细胞中表达的全人源单克隆免疫球蛋白 G2（IgG2）抗体，作用于核因子  $\kappa$ B 受体激活因子（RANK）配体。地舒单抗注射液由美国安进公司研发上市，有用于不同适应症、装量和浓度均不相同的两个规格产品，分别为：XGEVA（70mg/ml，120mg:1.7ml）和 PROLIA（60mg/ml，60mg:1ml）。在全球范围内，地舒单抗注射液以商品名 XGEVA（以及在日本以商品名 RANMARK）获批用于多发性骨髓瘤和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件（skeletal-related event, SRE）的预防，以及不适合手术的骨巨细胞瘤（giant cell tumor of bone, GCTB）成人和骨骼成熟的青少年患者的治疗。在一些国家，XGEVA 还被批准用于双膦酸盐难治的恶性肿瘤高钙血症的治疗<sup>[1]</sup>。地舒单抗注射液以商品名称 PROLIA 获批用于骨质疏松适应症的治疗。

2019 年 5 月地舒单抗注射液（70mg/ml，120mg:1.7ml）在中国大陆获批上市<sup>[2]</sup>，中文商品名为安加维，目前获批适应症包括：（1）用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤，包括成人和骨骼发育成熟（定义为至少 1 处成熟长骨且体重 $\geq$ 45 kg）的青少年患者；（2）用于实体肿瘤骨转移患者或多发性骨髓瘤患者的治疗，以延迟或降低骨相关事件（病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗

或骨手术)的发生风险。

本文在已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>基础上,结合地舒单抗注射液的特点,重点探讨当前普遍关注的临床研究策略和临床试验设计问题,以期为国内地舒单抗注射液生物类似药的临床研发提供参考。本文仅讨论应用于肿瘤患者的 XGEVA 生物类似药的研发考虑。

## 二、地舒单抗注射液生物类似药临床研究策略

生物类似药研发总体思路是通过系统的比对试验为基础,证明试验药与原研药的相似性,支持其安全、有效和质量可控等方面与原研药的相似性。依据逐步递进的原则,分阶段进行药学、非临床、临床比对研究。进行地舒单抗注射液生物类似药临床研发的首要前提是通过前期药学和非临床比对试验证明试验药与原研药相似,在此基础上,以在我国上市的原研药为参照药,开展药代动力学(PK)比对试验和临床安全有效性比对试验,以支持按生物类似药注册上市。

原则上,PK 比对试验需要进行健康受试者单次给药比对研究,验证试验药与原研药 PK 特征的相似性。临床安全有效性比对试验需选择已经获批适应症人群,与原研药进行“头对头”比较的临床等效性研究。

## 三、地舒单抗注射液生物类似药临床试验设计要点

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计,证明试验药与原研药的相似性。

### （一）药代动力学比对试验

**试验设计：**建议采用单次给药的随机、双盲、平行对照的试验设计评价地舒单抗注射液 PK 特征的相似性。

**研究人群：**健康受试者是评价试验药与原研药药代动力学差异的敏感人群。PK 比对试验可选择健康成年受试者。地舒单抗的清除率和表观分布容积受体重影响，建议尽可能控制受试者体重在相对较窄的范围内。

**剂量及给药途径：**建议采用批准的临床治疗剂量，即：120mg/1.7ml/次，皮下注射。建议选择统一的注射部位。

**采样点设计：**PK 采样点设计以能够准确反映试验药和原研药整体 PK 特征为原则。PK 比对试验建议采集到给药后足够长时间的样品，应包括末端消除相，以评估试验药与原研药在血药浓度较低靶点介导消除机理占主导时的 PK 差异。通常  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  比值  $\geq 80\%$  是可以接受的，如果  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  比值  $< 80\%$  的受试者比例  $> 20\%$ ，则需充分评估试验结果的可靠性。

**终点指标与界值：**建议提供全面的 PK 参数，包括但不限于  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  比值、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $V_d$ 、清除率和消除半衰期等。PK 比对试验主要终点指标的选择是等效性评价的关键要素。建议  $AUC_{0-\infty}$  和  $C_{max}$  作为主要终点指标，试验药和原研药的  $AUC_{0-\infty}$  和  $C_{max}$  的几何均值比值的 90% 置信区间数值应不低于 80%，且不超过 125%。 $t_{max}$ 、

$V_d$ 、清除率和消除半衰期作为次要终点指标，以率比及置信区间或假设检验结果的方式描述比较结果。

**样本量：**确定 80%~125%的生物等效性界值之后，通常采用 0.05 的双单侧检验水准，80%或以上的检验效能，结合原研药既往信息及药代参数变异情况对样本量进行估算。

## （二）临床安全有效性比对试验

XGEVA 在全球范围内获批的适应症包括：（1）多发性骨髓瘤和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件的预防；（2）不适合手术的骨巨细胞瘤成人和骨骼成熟的青少年患者的治疗；（3）双膦酸盐难治的恶性肿瘤高钙血症的治疗。目前在中国仅获批前两个适应症，考虑到骨巨细胞瘤患者数量较少，且原研药在骨巨细胞瘤患者中未开展过随机对照临床试验，选择骨巨细胞瘤进行临床有效性比对试验实施困难较大，建议在实体肿瘤骨转移患者中进行地舒单抗注射液生物类似药临床比对试验。

**试验设计：**临床比对试验的主要目的是证明试验药与原研药临床疗效的相似，推荐采用等效性设计，以进口原研药为对照，进行随机、双盲、平行对照试验。可根据瘤种、分期、既往治疗等因素对研究人群进行分层。

**给药方案/剂量：**建议按原研药境外说明书中批准的给药方案和剂量给药，即：120mg/1.7ml/次，每四周一次，皮下注射。

**研究人群：**可入选不同原发部位的实体瘤患者进行临床比对试验。由于等效性界值计算所依据的研究人群主要以非小细胞肺癌和乳腺癌为主，因此推荐临床比对试验也选择相似的人群。

**主要终点指标：**主要研究终点的选择应基于能敏感甄别出试验药与原研药的临床疗效差异。多种骨代谢生化指标，如 I 型胶原 C 端肽 (CTx)、I 型胶原 N 端肽 (NTx)、骨特异性碱性磷酸酶 (BAP/BALP) 等，可用于评价骨代谢状态。在多项恶性肿瘤骨转移的临床研究中，经尿肌酐校正的尿 NTx (uNTx/uCr) 已被证明与骨相关事件的发生具有相关性<sup>[5-8]</sup>。XGEVA 的注册研究选取的主要终点为至首次 SRE 时间。由于观察到该终点差异的观测周期长，所需样本量较大，因此在地舒单抗注射液生物类似药研发的研究中可采取疗效替代终点，即骨转化指标 uNTx/uCr 距基线值变化的百分比作为主要终点。参考原研药临床研究资料，在地舒单抗注射液给药后，uNTX/uCr 快速、持续降低，尤其在第 13 周左右时，uNTX/uCr 降幅最大。由此推荐选择第 13 周 uNTx/uCr 对数值距基线对数值的变化作为主要终点。

不同原发部位的实体瘤患者、以及既往是否接受过双膦酸盐类药物治疗的患者，其 uNTX/uCr 基线值可能存在较大差异，由此导致主要终点测量值变异大。因此，在试验过程中应关注主要终点测量值的变异情况。

**等效性界值和样本量：**生物类似药临床疗效比较研究中，需要合理选择比值或差值作为主要终点指标的效应量。等效性界值一般基于原研药疗效的置信区间进行估算，并结合临床意义进行确定。原研药的疗效通常依据于原研药与标准治疗（或安慰剂）随机对照优效性研究的 Meta 分析结果得出。纳入 Meta 分析文献的选择、既往临床试验结果的利用等需要综合考虑目标适应症、国内外临床实践、种族差异等因素。

由于目前 XGEVA 与唑来膦酸两组第 13 周 uNTx/uCr 对数值较基线对数值变化结果的报道有限<sup>[9]</sup>，确定合理的等效性界值存在较大的挑战。现有的公开结果数据可见本文所附。若依据该数据并结合临床意义以及实践操作的可行性，等效性界值取值或可考虑设置为（-0.135，0.135）。在对临床有效性比对试验进行样本量计算时，通常将检验水准设置为双单侧 0.05，检验效能一般取值为 80%或以上。

### （三）其他需要重点关注的问题

#### 1. 安全性和免疫原性研究

免疫原性研究应贯穿在生物大分子药物整个研发过程中。免疫原性主要通过检测抗药抗体（Anti-drugs Antibody ADA）和中和抗体（Neutralizing antibody, Nab）的发生率来评价。

免疫原性试验结果与检测方法的敏感性、特异性及药物耐受性高度相关，并且可能受以下几种因素的影响：血样的

处理、取样的时间、合并用药以及合并的疾病等。通常，免疫原性考察（包括 ADA 和 Nab）应在药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验中进行。推荐所有受试者均应进行免疫原性的考察，采样时间点设置应至少包括首次给药前，第 5 周或/和第 13 周，及末次给药后一个月，进而证实试验药在抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间和中和抗体发生率等方面与原研药相当。同时，所涉及研究应证明生物类似药与原研药在免疫原性方面不具有临床意义的差别。

地舒单抗注射液原研药的免疫原性较低，原研药说明书描述：“接受剂量范围为 30-180 mg 每 4 周一次或每 12 周一次长达 3 年的地舒单抗注射液治疗，少于 1%（7/2758）的患者结合抗体试验呈阳性。采用一种体外基于细胞的化学发光生物分析方法评估时，结合抗体试验阳性的患者中无 1 例中和抗体试验呈阳性”。建议对地舒单抗注射液生物类似药免疫原性的考察至少持续 1 年。

安全性考察在药代和安全有效性比对试验中均应进行考察，对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行分析，尤其是特定的重点关注的不良反应。

## **2. 患者药代动力学研究**

建议在进行患者临床比对试验时同步开展多次给药 PK 研究，以评估试验药与原研药在患者中的 PK 相似性。可考虑结合群体药代动力学方法进行分析。

#### (四) 适应症外推

在证明生物类似药与原研药具有相似性的前提下，地舒单抗注射液生物类似药可在原研药中国获批的两个肿瘤适应症之间进行适应症外推。

#### 四、小结

地舒单抗注射液生物类似药临床相似性研究应遵循生物类似药临床相似性评价的一般原则，目前认为临床相似性评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床安全有效性比对试验。本文对地舒单抗注射液生物类似药肿瘤适应症临床试验设计要点进行了阐述，鼓励研发企业与管理部进行沟通，探索更加简便高效的研究设计方法。

附：

XGEVA 临床研究(亚洲实体瘤骨转移)数据中，XGEVA 组和唑来磷酸组第 13 周 uNTx/uCr 对数值距基线对数值的变化结果：

	<b>XGEVA (n=322)</b>	<b>唑来膦酸 (n=154)</b>
对数标尺校正平均数(SE)	-1.709 (0.036)	-1.393 (0.052)
对数标尺治疗差异	-0.316	
95%置信区间	-0.440, -0.192	
P 值	<0.0001	
	中国受试者	乳腺癌受试者

	<b>XGEVA (n=296)</b>	<b>唑来膦酸 (n=147)</b>	<b>XGEVA (n=160)</b>	<b>唑来膦酸 (n=77)</b>
对数标尺校正平均数( SE )	-1.725 (0.037)	-1.409 (0.053)	-1.655 (0.050)	-1.289 (0.072)
治疗之间的差异( 95% CI )	-0.316 (-0.444, -0.188)		-0.366 (-0.539,-0.193)	

参考文献:

[1]XGEVA 美国说明书。

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125320s201lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125320s201lbl.pdf)

[2] 安加维中国说明书。

[3]国家药品监督管理局。生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）。

<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.

[4] Coleman R E, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. [J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(22):4925-4935.

[5] Saad F, Gleason D M, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19):1458-1468.

[6] Lipton A, Steger G G, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases.[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007, 25(28):4431.

[7] Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(10):1564-1571.

[8] <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=114273#documents-section>

# 治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导 原则

2024 年 9 月

# 目 录

一、概述.....	1
二、适用范围.....	2
三、临床药理学试验.....	2
(一) 药代动力学试验.....	2
(二) 药效学试验.....	3
(三) 药物相互作用研究.....	3
四、探索性临床试验.....	4
五、确证性临床试验.....	4
(一) 试验人群.....	5
(二) 背景治疗.....	6
(三) 对照的选择.....	6
(四) 剂量选择.....	7
(五) 试验周期.....	7
(六) 有效性评价.....	7
(七) 安全性评价.....	14
六、特殊人群试验.....	15
主要参考文献.....	17

# 治疗慢性心力衰竭药物临床试验技术指导

## 原则

### 一、概述

慢性心力衰竭（Chronic heart failure, CHF）是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变，使心室收缩和/或舒张功能发生障碍，从而引起的一组复杂的临床综合征，症状呈慢性进展性，死亡率和再住院率较高。流行病学调查显示，我国35岁及以上人群心力衰竭的患病率为1.38%，60~79岁人群为3.09%，80岁及以上人群达到7.55%。根据对患者初次评估左心室射血分数（Left ventricular ejection fraction, LVEF）的水平，可分为射血分数降低（HF with reduced EF, HFrEF, LVEF $\leq$ 40%）、射血分数轻度降低（HF with mildly reduced EF, HFmrEF, 40% < LVEF < 50%）和射血分数保留（HF with preserved EF, HFpEF, LVEF $\geq$ 50%）的心力衰竭。

目前，治疗慢性心衰的药物包括：1.有证据表明能降低死亡和/或心衰住院风险的药物，如血管紧张素转化酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂等；2.用于缓解症状和改善功能的药物，如利尿剂、洋地黄类和其它血管扩张剂等。

## 二、适用范围

本指导原则旨在为治疗慢性心力衰竭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（ICH）和其他国内已发布的相关技术指导原则。

本指导原则适用于治疗慢性心力衰竭药物的评价，仅代表当前建议，将基于科学研究进展进一步更新。

## 三、临床药理学试验

### （一）药代动力学试验

应在一定剂量范围内开展人体药代动力学试验，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试验，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试验，考察食物对药物生物利用度的影响。

人体药代动力学试验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。考虑到心力衰竭患者中的药物吸收、分布、代谢和排泄以及不同组织中的递送可能会发生改变，需要在患者人群中进行药代动力学试验。

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。

此外，开展适宜的人体药代动力学影响因素试验，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，应在肝功能损害和/或肾功能损害患者中开展药代动力学试验，以支持相应患者的临床给药方案。

## （二）药效学试验

药效学试验一般包括（基于作用机制及靶点）药物对血流动力学参数（如每搏输出量、肺毛细血管楔压 [PCWP]）和心率的影响以及对心脏电生理、靶器官的影响。

需要对不同严重程度心功能分级的慢性心力衰竭患者进行研究（具体取决于目标适应症）。需要通过血流动力学评估药物的药效作用。若非临床数据或同类靶点药物提示药物对心脏电生理有影响，或药物作用机制涉及心脏电生理，则应充分探索药物潜在的致心律失常作用。如药物对心肌耗氧量以及冠状动脉血流有潜在影响，药效评价应包括相应的研究。

药效学试验应与药代动力学试验结合开展，以评价药物的剂量-暴露-效应关系。

## （三）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。

应考察试验药物与其他心衰治疗药物之间潜在的药代动力学和药效学相互作用，同时，应关注试验药物与慢性心力衰竭常见合并症用药之间的相互作用，并评估其对临床有效性和安全性的影响。

#### **四、探索性临床试验**

探索性临床试验可识别出可能从试验药物获益的患者人群，探索药物剂量-暴露量-效应之间的关系，并明确有效剂量范围，为确证性临床试验提供给药方案的依据。

剂量探索试验应确定安全有效的剂量范围。固定剂量试验可能有助于评估新药的有效性和安全性，可采用平行、双盲、安慰剂（或阳性药）对照设计。根据药物特征选择剂量探索试验的评价指标，应评估临床症状，同时根据药物作用机制选择其它相关指标进行评估，包括神经激素反应、功能状态、超声心动图参数和肾功能等。

在早期药物开发阶段，特别是在剂量探索试验中，可选择适当的生物标志物进行分析以提供药物的剂量选择依据。

根据药物的剂量-暴露量-效应关系信息，应酌情考虑在不同程度的慢性心力衰竭伴有肾功能不全和/或肝功能不全等特殊患者人群中确定确证性临床试验中适当的给药剂量和给药方案。

#### **五、确证性临床试验**

确证性临床试验应采用随机、双盲、对照设计。如果试

验药物是作为标准治疗基础上的“加载 (*add-on*) 药物治疗”，可使用安慰剂对照，并采用优效性设计。如果采用阳性药物对照，可采用优效或非劣效试验设计，并明确相应的评价标准（如恰当定义优效或非劣效界值）。

在多区域临床试验中，应关注药物的药动学/药效学（PK/PD）、疾病特征和临床实践方面存在的差异可能对种族敏感性的影响。建议在早期阶段加入全球研发，以获得中国患者人群的数据。

### （一）试验人群

临床试验的试验人群是被明确诊断为慢性心衰的患者。试验应尽可能纳入老年患者，如纳入一定数量大于75岁的老年患者人群。

应根据左心室功能（即左心室射血分数）对目标受试者进行分类，以区别射血分数减少的心力衰竭、射血分数轻度降低的心衰和射血分数保留的心力衰竭。一般应充分讨论并在试验方案中明确设定心衰分类所参照的超声检测方法和左心室射血分数界值。应在入选试验之前明确射血分数临界值。可在包括所有射血分数水平或局限于一个或两个射血分数水平患者亚组人群中开展试验。可以通过大样本临床试验对不同射血分数水平心衰患者的临床数据进行分层分析，或者仅纳入某一类心衰患者进行观察（如仅纳入射血分数减少的心力衰竭患者）。

除了通过左心室功能对慢性心衰患者进行分类以外，有时还需根据慢性心衰患者的病因进行分类，例如遗传因素以及特定心脏代谢表型（如淀粉样蛋白、药物诱导、肥厚型心肌病）导致的慢性心衰。应结合药物的目标适应症对试验人群进行定义和讨论。

因慢性心衰急性失代偿住院的患者在经标准治疗后病情稳定且未接受胃肠外给药治疗但仍在住院的患者可纳入试验，以评估住院期间、出院时或出院之后90天内药物的长期治疗效果。

在一些试验中，需要通过进一步限制LVEF界值或其它患者特征来富集终点事件数量。应在目标适应症人群具备外部有效性证据的前提下进一步讨论上述设计。该方法同样适用于通过预处理和对药物的耐受性来选择患者人群。

在年龄、性别、病理学、伴发疾病、疾病状态、疾病严重程度和症状持续时间等方面应在各组之间充分平衡，并进行必要的分层分组。

## （二）背景治疗

对于纳入II期和III期临床试验的受试者的背景治疗应符合相关的临床诊疗指南。

## （三）对照的选择

根据试验目的选择合适的对照（安慰剂或阳性药）。如果伦理学方面允许，尤其是试验药物作为已有治疗的加载用

药时，则首选安慰剂对照。

根据试验药物在治疗中的地位和采用参照治疗所确定的获益，也可采用阳性药对照的确证性试验，旨在证明试验药物与阳性对照药相比的非劣效性或优效性。阳性对照药应选择广泛应用、对相应适应症的疗效和安全性已被证实的药品，且预期在当前试验中可获得相似的效果。

#### （四）剂量选择

确证性临床试验的剂量方案通常根据在目标人群中进行的剂量探索试验结果来确定。

#### （五）试验周期

试验持续时间应覆盖主要疗效指标的观察周期。采用心脏功能状态的改善作为主要疗效指标时，应至少开展一项时间持续6个月的对照临床试验以充分获取药物的有效性证据，但需提供充分的长期安全性数据以确定药物的心血管安全性特征。

#### （六）有效性评价

慢性心衰的主要治疗目标是降低心血管死亡率以及预防临床状态恶化和住院，这些目标应作为慢性心衰新药开发的主要疗效评价指标。在特定患者人群中，运动能力和症状的改善也可以作为主要疗效评价指标。血流动力学指标的改善（如左心室射血分数、左心室重构和生物标志物）通常作为支持性疗效证据。HFrEF和HFpEF患者的治疗目标和评价

终点指标基本相同。

## 1.主要疗效评价指标

### (1) 死亡率

慢性心衰的主要治疗目标之一是降低死亡率，因此，可将死亡率单独作为主要疗效评价指标，或其与心衰恶化临床事件结合的复合终点作为主要疗效评价指标。

确证性临床试验的死亡率评估应包括全因死亡率和心血管死亡率。尽管心血管死亡能充分反映心力衰竭疾病进程的临床结局，但在许多情况下，特别是当非心血管死亡的预期发生率难以预测时，首选全因死亡率具有特别重要的意义。使用全因死亡率作为终点（或作为复合终点的组成部分）可以简化统计分析，因为所有死亡均被视为事件。无需通过依赖相关假设的统计模型处理非心血管死亡导致的潜在偏倚。

如果预期非心血管死亡的发生率可忽略不计（例如，基于先前对类似产品和/或患者人群的了解），因此估计的治疗效应存在重要偏倚的可能性较小，如果试验人群在非心血管死亡的基线风险方面可代表目标人群，则心血管死亡可作为主要终点（或作为复合终点的组成部分）。在这种情况下，应将全因死亡率作为次要终点（或作为复合终点的组成部分）。

在慢性心衰患者试验中，必须报告并集中裁定所有死亡

率数据。应尽量明确发生死亡的具体原因（如心源性猝死、泵衰竭、急性冠状动脉等事件）。

对于纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA) III 或 IV 级心力衰竭患者，如果新药在标准治疗的基础上，能够显著和持续地改善功能状态和缓解症状，即使不能提高生存率或降低住院率，也具有临床价值。

## （2）心衰恶化

心力衰竭恶化(Worsening of Heart Failure,WHF)可定义为已接受稳定治疗的慢性心衰患者因心力衰竭症状和体征加重而需要住院治疗或者急诊治疗的事件。

可将至首次因心力衰竭住院的时间（Time to first Heart Failure Hospitalisation,HFH）作为主要疗效终点的一部分或作为次要疗效终点，在方案设计时应统一受试者的入院治疗标准，避免由于不同研究中心间患者入院治疗的标准不同，对试验结果造成影响。

心衰恶化再次住院的临床事件在某些情形下可能对慢性心衰患者的预后具有重要的预测价值，但相关经验有限。多次心力衰竭住院事件会给患者带来很大的负担。如果考虑将多次住院事件纳入复合主要终点，则需要进一步论证和明确裁定事件和方法策略。复发性事件的分析 and 解释可能因某些终末事件（即死亡、心脏移植、左心室辅助装置（LVAD）植入）而变得复杂，这限制了每例受试者因心力衰竭住院总

次数。这些住院的“终末事件”及相应的处理方法通常应事先在临床试验方案和统计分析计划中明确阐述。

除了住院治疗，越来越多的心力衰竭恶化患者在非住院环境中得到医疗干预（例如急诊科）。可将未住院的心力衰竭恶化急诊室就诊事件作为终点事件，例如在急诊科静脉注射利尿剂等药物，但需明确裁定。心衰恶化住院事件属于重要的临床结果，反映了慢性心衰患者心功能和/或症状的恶化、日常活动的受限，以及生活中增加的风险与不便。将心衰恶化住院事件量化作为终点的方法包括住院与否、住院次数、初次住院时间、存活时间、出院时间和复发住院时间。门/急诊干预事件的量化方法可参照上述方法。

慢性心衰患者经常因非心脏源性或与心衰恶化无关的原因就诊于急诊室或住院。为了确定因心力衰竭住院或非住院治疗的心衰恶化事件，应提供导致心衰恶化的心脏失代偿的客观证据。在方案中应通过临床症状体征恶化、心脏超负荷证据和生物标志物变化严格定义心脏失代偿的标准，应包括对慢性心衰予以紧急治疗的需求（如提高利尿剂的剂量、静脉用利尿剂或静脉用血管扩张剂/强心剂等）。无论是否为主要复合终点的组成部分，此类事件都应予以充分记录，并集中独立判定。此外，应对于心力衰竭恶化的其它心血管诱因（非慢性心衰为主的）予以记录且进行裁定（如新发的心肌梗死或卒中等）。患者可能同时需要接受其他干预治疗，

需在试验方案中预先定义变更背景治疗事件的标准，且应详细记录背景治疗变更的原因。

无论患者是否按照方案完成整个试验过程，均应针对关注的事件对其进行随访，如无其他说明，在主要分析中应纳入所有事件。

### （3）复合终点

包括死亡率（全因或心血管）和心力衰竭恶化临床事件的复合终点可作为主要疗效评价指标。此时，死亡率和心力衰竭恶化临床事件可单独作为次要疗效评价指标。

## 2.次要疗效评价指标

### （1）运动能力

运动能力的改善可作为次要疗效评价指标。

运动能力的改善应具有临床意义，并应评估其与患者报告结局改善的相关性，并且应充分了解产品的心血管安全性特征。

在某些患者人群，运动能力的改善也可以作为主要疗效评价指标。例如，对于存在未满足临床需求的特定患者人群（如终末期慢性心衰患者、慢性心衰伴恶液质、慢性心衰伴肥厚性心肌病等其它特定病因的慢性心衰患者），可考虑将运动能力的改善作为主要疗效评价指标。可能需要在上市后进一步开展确证性试验，以观察新药对心血管事件发生率和死亡率的影响。

慢性心衰患者的运动能力可通过运动试验进行客观评估。运动能力的评价方法包括心肺运动试验、平板或踏车运动试验及6分钟步行试验（6 minute walking test, 6MWT）等。这些方法适用于大多数慢性心衰患者。其它测试方法如爬楼试验、简易机体功能评估法（Short Physical Performance Battery，SPPB）或握力评估可能更适用于特定的患者人群（如老年、体弱患者、伴恶病质的患者等）。

运动试验应确定明确设计的方案。应预先设定亚极量运动试验的终止标准。首次采用运动方案（平板、踏车和摄氧量的测定）的患者应在其参加试验之前先熟悉该方法。重复性基线试验和重复性随访试验可降低结果的变异性并提高统计效能。

## （2）患者报告结局

患者报告结局（Patient reported outcomes, PROs）可包括症状（NYHA心功能分级）和生活质量（QoL）改善。慢性心衰患者的症状和生活质量改善具有重大意义，应结合主要治疗目标合理解读这些指标。症状改善的程度应具有临床意义，同时在长期治疗中可维持疗效。PRO通常可作为支持性的次要疗效评价指标。对于特定患者人群，药物对PRO的疗效可能与运动能力的改善具有相关性。如果患者由于身体受限而无法进行运动试验，在症状的改善程度与其他终点一致且充分了解药物心血管安全性特征的情况下，症状改善相

关的评估指标也可考虑作为主要疗效评价指标。有多种用于慢性心衰患者的治疗效果评估的QoL调查问卷。应针对疾病特点使用经过充分验证的调查问卷（如明尼苏达心力衰竭生活质量量表或堪萨斯城心肌病调查问卷等）。

### （3）血流动力学参数

在早期试验中，测量血液动力学参数的变化可能有助于阐明治疗药物的作用机制和有效剂量的探索。虽然某些血流动力学参数（如左心室射血分数、心脏指数、肺动脉楔压等）的恶化与临床预后不良有一定的相关性，但由于其与临床预后和/或症状的改善仍未建立充分的量效关系，一般情况下不作为确证性临床试验的主要疗效评价指标。多种无创和有创技术可用于测定血流动力学和左心室功能，包括心室内径、射血分数以及收缩和舒张功能的指标（如左室舒张末压[LVEDP]）。用于研究慢性心衰药物的血液动力学作用的技术须经过事先充分验证并确认。Swan-Ganz飘浮导管等有创技术，以及超声心动图、多普勒检查、放射性同位素心室造影术和心脏磁共振成像等无创技术已被证明可以提供客观与可量化的血流动力学参数。各个中心应明确制订标准操作规程，并进行人员培训，以减少变异。建议通过中心实验室分析降低变异性。

### （4）生物标志物

生物标志物在慢性心衰的确证性临床试验中通常不作

为主要终点，可用于评估心力衰竭患者的预后风险（如脑钠肽（BNP）和N末端B型利钠肽原（NT-proBNP）），有助于识别潜在的获益人群。

#### （5）植入式心脏复律除颤器记录的事件

植入式心脏复律除颤器（ICDs）可提高慢性心衰患者的生存率且可记录致死性的心律失常/心室颤动的发作。如果发生心室颤动或室性心动过速的患者因植入ICDs而出院或能够继续接受治疗，则可将该事件作为终点（相当于猝死），且此类事件的减少可作为疗效评价的指标。此类ICDs事件可包括电击或抗心动过速起搏以终止持续性室速。必须仔细鉴别患者所接受的ICD电击治疗是否正确与适当。纳入此类事件作为终点需要中心化统一裁定。

#### （七）安全性评价

慢性心衰通常需要长期药物治疗，应提供不良反应的长期数据，充分描述和详细记录临床试验过程中发生的所有不良反应，同时充分评估所研发的这一类药物特有的潜在不良反应。尤其应关注：

##### 心血管安全性：

如果新药没有开展心血管结局试验，则仍需提供心血管死亡率和全因死亡率数据，以确保能充分反映药物的心血管安全性特征。此类数据可源自数项试验或一项关键试验，这项关键试验的设计应符合以心血管死亡/全因死亡作为次要

终点，需详细定义可接受的非劣效性界值。

如果已有相同药理作用机制的药物证明了对死亡率的影响，这些同类药物的死亡率和其他安全性数据可作为支持性的参考依据。

低血压/心动过缓：

此类不良反应可为症状性或无症状性。应特别关注首剂现象以及增加剂量之后发生的低血压和心动过缓。

重要器官影响（心、脑、肾）：

可能需要观察对其他器官系统尤其是肾脏、心脏和脑血流的变化。尤其应关注肾功能和电解质评估。

对心律的影响：

对潜在致心律失常作用的试验非常重要。此类试验应包括心电图和持续动态心电图监测，也可能需要电生理学检查，在伴有心脏植入式装置的患者中也可以通过该装置记录事件。

致心肌缺血：

慢性心衰治疗中所采用的药物可能会增加心肌耗氧量，以及具有潜在的降压作用，可能引起心绞痛和心肌梗死。因此，安全性数据应包括该药物潜在致心肌缺血的详细信息。

## 六、特殊人群试验

鉴于慢性心衰及其重要合并症（糖尿病、慢性阻塞性肺病、肾功能衰竭、恶病质和/或肌肉减少症、贫血）的患者常

有多种合并用药，有潜在发生药物相互作用的可能，可能需要剂量调整，此类患者需要获得更多试验数据，必要时开展相应试验。对于老年、肝肾功能损害和伴有各种风险因素的患者，应考虑设置合理给药方案。

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 clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 20 July 2017.
2. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).
3. Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development. June 2019.
4. The American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY.
5. 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组、中国医师协会心力衰竭专业委员会、中华心血管病杂志编辑委员会。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》。《中华心血管病杂志》2018年10月第46卷第10期。
6. 《慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识（2022）》
7. 《2020年中国心力衰竭医疗质量控制报告》
8. 《射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识（2023）》。

## 附件 3

# 非处方药说明书范本

## 蜂胶口腔膜说明书

请仔细阅读说明书并按说明使用或者在药师指导下购买和使用

[药品名称] 蜂胶口腔膜

通用名称:

汉语拼音:

[成份]

[性状]

[功能主治] 清热止痛。用于复发性口疮。

[规格] 每片 1 厘米×1.3 厘米

[用法用量] 用时剪下一片直接贴于患处，一日 3 次。

[不良反应] 监测数据显示，本品可见以下不良反应报告：局部红肿、嘴麻木、皮疹、瘙痒、头晕、呕吐、恶心等。

**[禁忌]**

对本品及所含成份过敏者禁用。

**[注意事项]**

1.忌烟、酒及辛辣、油腻食物。

2.不宜在用药期间同时服用温补性中药。

3.孕妇慎用。年老体弱者应当在医师指导下使用。

4.使用中如出现局部红肿、皮疹、头晕、呕吐、恶心等症状者应当停用，症状严重者应当去医院就诊。

5.用药 3 天症状无缓解，应当去医院就诊。

6.过敏体质者慎用。

7.本品性状发生改变时禁止使用。

8.请将本品放在儿童不能接触的地方。

9.如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或者药师。

[药物相互作用] 如与其他药物同时使用可能会发生药物相互作用，详情请咨询医师或者药师。

[贮藏]

[包装]

[有效期]

[执行标准]

[批准文号]

[说明书修订日期]

[药品上市许可持有人]

名 称:

注册地址:

邮政编码:

电话号码:

传真号码:

网 址:

[生产企业]

企业名称:

生产地址:

如有问题可与药品上市许可持有人联系

附件 4-1

品种名单

序号	药品名称	规格	类别	备注	(双跨) (申报类别)
1	保妇康凝胶	每支装 2 克 (含莪术油 80 毫克)	甲类		双跨 (中药一类)

## 附件 4-2

# 非处方药说明书范本

## 保妇康凝胶说明书

请仔细阅读说明书并按说明使用或在药师指导下购买和使用

[药品名称]保妇康凝胶

通用名称:

汉语拼音:

[成份]

[性状]

[功能主治]行气破瘀，生肌止痛。用于湿热瘀滞所致的带下病，症见带下量多、色黄、时有阴部瘙痒；霉菌性阴道炎见上述证候者。

[规格] 每支装 2 克（含莪术油 80 毫克）

[用法用量] 外用。每晚 1 次，每次 1 支，连用 7 日为一疗程。用药方法：洗净外阴部，仰卧，膝盖弯曲，将塑料瓶上管口轻轻插入阴道内约 7-8 厘米，然后慢慢挤压药瓶，将药物推入阴道内，卧床过夜，为防止药物变稀流出阴道污染衣物，可加用卫生护垫。或者在医生指导下用药。

[不良反应]监测数据显示，本品可见以下不良反应报告：用药部位灼烧感、瘙痒、皮疹、红肿、疼痛、不适，阴道出血，皮疹，恶心，腹痛，过敏反应等。

[禁忌]

- 1.孕妇禁用。
- 2.对本品及所含成份过敏者禁用。

[注意事项]

- 1.本品为阴道给药，禁止内服。
- 2.忌辛辣、生冷、油腻食物。
- 3.无性生活史妇女不宜使用；月经期及阴道局部有破损者不宜使用。
- 4.外阴白色病变、糖尿病所致的瘙痒不宜使用。
- 5.带下伴血性分泌物，或者伴有尿频、尿急、尿痛者，应当去医院就诊。
- 6.哺乳期妇女、绝经后患者，应当在医生指导下使用。
- 7.治疗期间忌房事。用药期间注意卫生，防止重复感染。
- 8.用药前应当先用温开水清洗外阴，给药时应当洗净双手。
- 9.用药部位如有烧灼感等不适时应当停药，严重者应当向医生咨询。
- 10.用药 7 天症状无缓解，应当去医院就诊。
- 11.过敏体质者慎用。

12.本品性状发生改变时禁止使用。

13.请将本品放在儿童不能接触的地方。

14.如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或者药师。

[药物相互作用] 如与其他药物同时使用可能会发生药物相互作用，详情请咨询医师或者药师。

[贮藏]

[包装]

[有效期]

[执行标准]

[批准文号]

[说明书修订日期]

[药品上市许可持有人]

名 称：

注册地址：

邮政编码：

电话号码：

传真号码：

网 址：

[生产企业]

企业名称：

生产地址：

如有问题可与药品上市许可持有人联系