

## FDA“乳糜泻：开发无麸质饮食辅助治疗药物供企业用的指导原则(草案)”介绍

王慧明, 萧惠来\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年4月发布了“乳糜泻：开发无麸质饮食辅助治疗药物供企业用的指导原则(草案)”。该指导原则草案提出了无麸质饮食辅助治疗药物临床试验方案的建议,详细说明了开发这类药物临床试验关键要素的许多具体建议,包括试验人群、试验设计、疗效及安全性评估等方面。而我国目前尚没有类似的指导原则。详细介绍FDA该指导原则草案主要内容,期望对我国这类药物开发的临床研究及其监管有帮助。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局(FDA); 乳糜泻; 无麸质饮食; 辅助治疗药物; 临床试验方案; 指导原则

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)01-0014-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.003

## Introduction to FDA's "Celiac Disease: Developing Drugs for Adjunctive Treatment to a Gluten-Free Diet Guidance for Industry (Draft)"

WANG Huiming, XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** The U. S. Food and Drug Administration (FDA) published in April 2022 "Celiac Disease: Developing Drugs for Adjunctive Treatment to a Gluten-Free Diet Guidance for Industry (Draft)." The draft guideline puts forward recommendations for clinical trial protocols for gluten-free dietary adjuvant therapeutic drugs, detailing many specific recommendations for the development of key elements of clinical trials of such drugs, including trial population, trial design, efficacy and safety evaluation, etc. China currently does not have similar guidelines. Introduce the draft guideline of FDA in detail, hoping to be helpful to the clinical research and supervision of the development of such drugs in China.

**Key words:** Food and Drug Administration (FDA); celiac disease; gluten-free diet; adjunctive treatment drug; clinical trial protocol; guidance

乳糜泻(CeD)是一种在遗传易感的儿童和成人中发生的累及小肠的慢性、多器官自身免疫性疾病。由于早期认识不足及检测技术的局限性,CeD被认为只发生在儿童时期,现在则认为可以发生在任何年龄段。全球CeD患病率约为1%,患者多见于女性<sup>[1]</sup>。中国曾被认为CeD发病率极低,然而近年来的研究显示,中国南方CeD血清学阳性率在高危人群为0.94%<sup>[2]</sup>,近年来发病率呈上升趋势。目前尚无治疗CeD的特效药物,终身严格无麸质饮食(GFD)是最基本、最有效的治疗方法。

美国食品药品监督管理局(FDA)在2022年4月发布了“乳糜泻：开发无麸质饮食辅助治疗药物供企业用的指导原则(草案)”<sup>[3]</sup>。该指导原则提出了FDA对CeD患者GFD辅助治疗药物临床开发方案的建议,详细说明了开发这类药物临床试验关键要素的许多具体建议,包括试验人群、试验设计、疗效及安全性评估等方面。而我国目前还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期望对我国开发这类药物的临床研究及其监管有所帮助。

收稿日期: 2022-11-25

第一作者: 王慧明,女,工程师,主要从事药品审评相关工作。E-mail:wanghm@cde.org.cn

\*通信作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail:penglai8051@aliyun.com

## 1 该指导原则的前言

该指导原则的目的是帮助申办方临床开发治疗成人CeD的GFD的辅助药物。在该指导原则中,除非另有规定,否则所有提及的药物均包括人用药物和治疗用生物制品。具体而言,该指导原则涉及FDA目前对下列药物临床试验的建议:根据《联邦食品、药品和化妆品法》505节[美国法典第21卷第355项(21 U.S.C.355)]和《美国联邦法规》第21卷第312和314部分(21 CFR 312与314)开发的药物和(或)根据《公共卫生服务法》第351节和21 CFR 601开发的生物制品,用于成人CeD作为GFD的辅助治疗。该指导原则还涉及合格标准、试验设计特征、疗效评估、临床结果评估和安全性评估的考虑因素。

不涉及旨在预防CeD症状和体征的药物的临床开发,也不涉及作为CeD单一疗法的治疗(即替代GFD的治疗)。此外,并未涉及治疗无症状患者或持续症状的轻微或无组织炎症患者的CeD药物的临床开发。

该文件的内容不具有法律效力,也不意味着以任何方式约束公众,除非特别纳入合同。该文件仅旨在向公众明确法律规定的现有要求。FDA指导文件,包括该指导原则,应仅视为建议,除非引用了具体的监管或法定要求。“should”一词在FDA指导原则中是指建议或推荐某事,但不是必须的。

## 2 该指导原则出台的背景

CeD是一种自身免疫性疾病,膳食麸质可引发小肠炎症和绒毛萎缩,导致吸收不良和胃肠道症状。CeD的唯一治疗方法是严格的终身GFD<sup>[4]</sup>。CeD影响约1%的美国人口,其中女性占多数<sup>[5]</sup>。

吸收不良会导致胃肠道症状和体征,包括腹泻、腹痛、腹胀、呕吐、体质量减轻、贫血和微量营养素缺乏。CeD患者还可能出现肠外症状,如疲劳、头痛、抑郁、注意力难以集中、皮疹和关节痛。一些CeD患者无症状<sup>[4]</sup>。

CeD的诊断基于患者的病史、体格检查、血清学(如血清组织免疫球蛋白IgA)和小肠活检的组织学发现。正确的活检技术对确认诊断很重要。已经开发了多种组织学评分系统,包括绒毛萎缩、隐窝增生和上皮内淋巴细胞的评估,以确定和分类小肠炎症的严重程度

CeD患者的治疗目标包括消除肠道炎症和相关临床症状和体征。对于许多成年人来说,严格遵守GFD将导致组织学检查结果以及体征和症状的改善;然而,一些成年人可能无法实现黏膜的正常化<sup>[6-7]</sup>。此外,有意和无意的饮食偏离会导致疾病加重。CeD的

并发症包括生长不良、骨质疏松、牙釉质缺损、神经病变和维生素缺乏。虽然罕见,但是CeD患者可能出现严重并发症,如小肠淋巴瘤和腺癌<sup>[8]</sup>。

## 3 开发方案

### 3.1 建议申办方对于试验人群的考虑

**3.1.1 确定CeD的诊断** 通过诊断性食管胃十二指肠镜检查 and 多次十二指肠活检,确定CeD的诊断。应通过1次或2次十二指肠球部活检和至少4次十二指肠远端活检,以确定诊断<sup>[9]</sup>。诊断性内窥镜可以通过历史记录提供,也可以在筛查期间进行。

**3.1.2 组织学评价** 应进行食管胃十二指肠镜活检筛查,以确保患者在入组时符合组织学合格标准。FDA鼓励申办方使用中心阅片人,以确保组织学评价的一致性。

考虑到CeD的症状和体征具有异质性,并可能与其他胃肠道疾病的症状和体征重叠,在基线仅依靠症状评估而没有活性CeD的组织学证据,可能导致纳入非由CeD引起症状的患者(如功能性胃肠道疾病)<sup>[10]</sup>。

建议申办者采用临床认可的组织学评分法评估黏膜,包括对绒毛萎缩、隐窝增生和上皮内淋巴细胞浸润的评估(如改良的Marsh-Oberhuber分类法<sup>[11]</sup>)。申办方应在试验开始前就组织学评估的方法达成一致。

**3.1.3 基线症状要求** 根据预先规定的入组标准,患者在基线应具有足够的症状,以便在试验期间观察治疗所致的改善。研究者应在标准化的病例报告中,记录体征和症状的类型和严重程度以及频率,以支持合格性。

**3.1.4 乳糜泻血清学** 可与临床和组织学检查结果结合使用,以帮助诊断CeD(如抗组织转谷氨酰胺酶或抗麦胶蛋白抗体)。然而,乳糜泻血清学检测还没有被器械和放射卫生中心批准用于监测疾病的进展或表明疾病的稳定或缓解。

**3.1.5 评估患者GFD** 由于严格遵守GFD是已知的治疗CeD的有效方法,因此患者在入组前应在预先规定的时间段(如1年)和整个试验期间,保持稳定的GFD。有CeD管理经验的营养师,应在筛选期间评估患者是否坚持GFD。

**3.1.6 招募临床相关人群** 申办方应招募反映临床相关人群特征的患者,包括种族和族裔,并应考虑临床试验地点,包括少数种族和民族比例较高的地理位置,以招募不同的研究人群<sup>[12]</sup>。

### 3.2 建议申办方对于临床试验设计的考虑

**3.2.1 试验设计类型** FDA建议申办方采用随机、双盲、安慰剂对照的试验设计。

**3.2.2 随机化前的筛选期** 在对患者进行随机化治疗前建议包括一个筛选期,以确认组织学上的合格标准,记录临床症状和体征的持续性,并培训患者和(或)护理人员适当地收集临床结果评估(COA)数据。

**3.2.3 试验时间和疗效评估的时间** 试验时间和疗效评估的时间应以治疗目标、药物的作用机制和预期起效时间以及预期观察到的临床获益的时间框架为指导。

对于打算作为GFD的辅助治疗而长期服用的药物,建议至少有52周的安慰剂对照治疗期,以便确定安全性和反应(疗效)持久性的特征。在整个52周的治疗期间,患者应继续使用GFD。对临床和组织学终点的主要疗效评估可在第24周。

在第52周应进行食管胃十二指肠镜检查,以评估反应的持久性。反应(疗效)的持久性对于诸如CeD等疾病尤其重要,如果长期不治疗或治疗不当,这些疾病可导致严重的临床后遗症。在第52周,持续和(或)恶化的潜在组织学炎症可能与预期的临床获益不一致,在评估获益和风险时将被考虑。

在提交注册申请时,应包括整个控制期(即共52周)的数据。申办方应与适当的审查部门讨论,在提交申请时应提供采用拟上市给药方案至少1年暴露的患者数量。

**3.2.4 GFD的评估** 申办方应包括对患者在治疗期间坚持GFD的评估。FDA认识到纳入每日饮食记录的局限性,因为在临床试验中,患者可能会通过或多或少地严格遵守GFD来改变行为。至少,FDA建议患者在试验期间记录任何有意或疑似无意暴露麸质的情况。

FDA建议有CeD管理经验的营养师参与评估患者在治疗期间对GFD的坚持情况。

**3.2.5 麸质激发试验设计考虑的因素** 申办方应在拟议试验中证明麸质激发的必要性。麸质激发期间麸质暴露的量和持续时间应合理。有严重麸质超敏反应或过敏反应史的患者,不应参与麸质激发。应在麸质激发前后进行组织学评价,以评价麸质暴露的反应。

### 3.3 建议申办方对疗效的考虑

**3.3.1 疗效评估** 旨在支持上市审批的试验,应评估药物对症状和体征以及相关潜在黏膜炎症的影响。因此,申办方应在3期试验中包括共同主要终点<sup>[13]</sup>,评估以下方面基线的改善或消除:临床上重要的体征和症状,使用定义明确和可靠的COA工

具;组织学,使用临床上公认的量表(如Marsh-Oberhuber分类)评估。

评估症状改善的主要终点应基于预先规定的CeD核心体征和症状,而不同于单个体征或症状。FDA推荐一个预先规定的次要终点,以评估在体征和症状以及黏膜炎症方面都获得改善的患者比例。

FDA认为体征和症状的改善和黏膜炎症可能不同时发生。为了告知终点评估的时间,申办方应根据药物作用机制和患者群,考虑症状和体征以及黏膜炎症的改善或消除的预期持续时间。

**3.3.2 临床结果评估** FDA鼓励申办方尽早在整个药物开发过程中的重要阶段,征求FDA的意见,以应对该患者群中COA研究的挑战<sup>[14]</sup>。FDA还鼓励申办方在药物开发过程中尽早获得患者的意见,以确定患者对疾病负担和治疗负担最关心的问题。

在测量CeD临床重要症状和体征的定义明确、可靠的患者报告结果(PRO)工具可用并被监管使用接受之前,FDA建议根据病人对CeD相关和重要症状和体征的意见,修改现有的工具或开发新的工具<sup>[15-16]</sup>。对于核心症状和体征的测量,申办方应使用每天评估的工具(如过去24h回忆时间、事件记录),患者可在每天的同一时间(如晚上睡前)或在事件发生时填写量表。

评估症状严重性的项目(如腹痛),应要求患者对过去24h内,特定症状的最糟糕体验评分。例如,项目响应选项可以基于口头评分量表(评分为无、轻度、中度、严重和非常严重,得分为0~4)或11分(即0~10)数字评分量表,其中0表示没有症状,10表示可能出现的最糟糕症状。

评估与事件相关的体征和症状(如腹泻、呕吐)的项目,应要求患者报告每次出现的特定体征或症状。频率应报告为24h内的确切发作次数,并向患者明确定义什么是一次发作,以确保患者内部和患者之间,报告症状或体征发生的发作次数的一致性。

申办方还可以使用与核心体征和症状分开的评分,评估CeD体征或症状对患者日常生活的重要和常见影响,作为次要或探索性终点。

FDA建议申办方在修改现有PRO工具或开发新的PRO工具时,使用第2阶段试验中获得的数据,帮助最终确定评分算法和终点定义。在第2阶段试验中试行拟议的PRO工具可以为申办方提供一个机会,评估工具的心理测量特性和性能(可靠性、有效性和检测变化的能力),并为解释临床上有意义的患者内评分变化提供指南和确认终点定义。试

用结果可进一步为第三阶段试验中拟议工具的实施计划提供信息。

**3.3.3 统计考虑** 疗效分析应包括所有随机患者。为了支持疗效,试验结果应证明两个主要终点(临床终点和组织学终点)的统计学意义。为了准确评估总体治疗效果,FDA建议统计分析调整,基线时可能影响疗效结果的患者特征,如年龄、疾病持续时间、疾病严重程度、先前坚持GFD的持续时间等。鉴于坚持GFD可能影响疗效结果,申办方应分析坚持无麸饮食的情况。

申办方应预先规定每个终点的主要估算值,并证明其有意义,并且可以用最小且合理的假设和拟议分析进行估算<sup>[17]</sup>。在确定估算值时,应考虑所有临床上重要的并发事件,如治疗中断。处理并发事件的潜在策略包括:并发事件后收集结果并用于分析的治疗原则策略;经历并发事件的患者被视为具有不利的结果(如,尚未达到临床或组织学改善)的复合策略。

申办方应在所有并发事件发生后继续跟踪患者,无论在初步分析中使用何种策略,以便于使用治疗原则策略进行重要分析。该方案应区分中止治疗的原因和退出研究的原因,并应包括跟踪患者在中止治疗和使用救援治疗后收集相关数据的计划。

申办方应预先规定敏感性分析,以评估主要和次要分析的结果,对缺失的数据假设是否可靠。这些敏感性分析应全面探索合理假设的空间。

FDA建议申办方使用基线值作为协变量,将COA终点作为连续变量或定序变量(ordinal variables)进行分析。对于COA终点,FDA不建议改变基于基线终点的百分比变化。COA终点组之间水平的平均差异虽小,但有统计学意义,可能无法确定该效应是否具有临床意义。为了帮助解释COA终点结果,申办方应提出一个患者认为有临床意义的适当范围内的患者评分变化,使用基于anchor-based法(如患者整体印象量表作为“anchor”),辅以使用跨试验组汇总数据的经验累积分布函数曲线。此外,申办方应提交治疗组的经验累积分布函数曲线和患者内基线变化的支持性描述性分析,以供审查。

### 3.4 建议申办方对安全性的考虑

鉴于在进行临床试验期间,研究药物的治疗效果尚不清楚,患者必须了解坚持GFD的重要性,并且应在知情同意书中告知不坚持的风险。

拟用于长期治疗的药物(如CeD)应将足够数量的患者暴露在即将上市的给药方案中至少52周,以确定药物的安全性<sup>[18]</sup>。

对于治疗性蛋白质产品(如单克隆抗体)的试

验,申办方应考虑《治疗性蛋白产品免疫原性评估》供企业用的指导原则(2014年8月)<sup>[19]</sup>中的建议。申办方应评估抗药物抗体的中和能力及其对临床疗效和安全性的影响。

申办方应前瞻性地计划安全性分析,以比较治疗组的风险(如,风险差异、相对风险、比率或风险比)以及所选指标的置信区间,以帮助量化治疗比较中的不确定性。申办方应通过研究对多项研究的综合数据进行分层分析。

## 4 结语

严格的GFD是迄今为止公认的治疗乳糜泻的最有效的治疗方法。乳糜泻的一些新型疗法的最终目标是能够有效控制病情进展,恢复正常饮食,减轻患者生活负担。但GFD在日常生活中很难避免偏离,即使能够保证GFD,也有约60%乳糜泻患者小肠黏膜病理改善并不明显,肠道微生态无法完全恢复,肠道症状易持续存在。目前,国际上广泛研究的乳糜泻新型疗法主要包括以补充肽酶、增强肠道屏障和隔离麸质蛋白为主的定量疗法和以诱导麸质蛋白耐受为主的定性疗法,微生物疗法等,但这些新型疗法尚存在诸多未解决的问题,有效性和安全性的临床试验尚处于探索研究阶段<sup>[20]</sup>。因此,探索GFD的辅助或替代疗法具有重要的临床意义。

FDA的《乳糜泻:开发无麸质饮食辅助治疗药物供企业用的指导原则(草案)》对GFD辅助治疗药物开发的临床研究方案的诸多方面,如试验人群、试验设计、疗效评估和安全性评估等,提出了很多具体建议。FDA该指导原则的启示主要有以下2个方面。

### 4.1 乳糜泻GFD辅助治疗药物临床研究应注意的问题

FDA该指导原则建议,临床试验人群应有活动性CeD的组织学证据,应做1次或2次十二指肠球部活检和至少4次十二指肠远端活检,采用临床认可的组织学评分法评估黏膜,确保患者在入组时符合组织学合格标准;患者在入组前应在预先规定的时段(如1年)和整个试验期间,保持稳定的GFD;对于拟长期治疗的药物,至少有52周的安慰剂对照治疗期,对临床和组织学终点的主要疗效评估可在24周;拟长期治疗的药物,暴露在即将上市的给药方案中至少52周,以确定药物的安全性。FDA有关GFD辅助治疗药物临床研究的这些建议,对我国这类药物的临床研究及其监管有很好的参考价值。

### 4.2 我国应加强乳糜泻GFD辅助治疗药物的临床研究

在我国乳糜泻发病率不容忽视,1项针对乳糜泻高危人群专项研究结果显示:在慢性腹泻成年患者中,乳糜泻发病率大于6.5%,而在具慢性腹泻症

状的儿童中,此发病率高达11.9%;73名20~64岁的腹泻型肠易激综合征患者中,有6人(8.2%)诊断为乳糜泻;另一研究结果显示282名18~23岁的腹泻型肠易激综合征患者中,5例(1.77%)乳糜泻血清抗体检测阳性;由此可见,乳糜泻在中国并不罕见<sup>[2]</sup>,并且发病率呈上升趋势。如上所述GFD疗法尚不能满足临床治疗CeD的需要,估计我国乳糜泻患者将对GFD辅助治疗药物有较大需求,建议我国加强乳糜泻GFD辅助治疗药物的临床研究,促进这类药物问世,满足国内外临床对这类药物的需求。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 袁娟丽,蒋旭,胡帅,等. 乳糜泻研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(11): 4510-4515.  
Yuan J L, Jiang X, Hu S, et al. Research progress of celiac disease [J]. J Food Safe Qual Insp, 2015, 6(11): 4510-4515.
- [2] 刘秀莹,周琬琰,吴为. 中国南方乳糜泻易患人群的相关抗体测定及临床特征分析 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(6): 539-543.  
Liu X Y, Zhou W Y, Wu W, Detection of antibodies and analysis of clinical characteristics in the susceptible population of chylodiarrhoea in south China [J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(6): 539-543.
- [3] FDA. Celiac Disease: Developing Drugs for Adjunctive Treatment to a Gluten-Free Diet Guidance for Industry (Draft) [EB/OL]. (2022-04-28)[2022-10-16]. <https://www.fda.gov/media/158016/download>.
- [4] Green P H R, Cellier C. Celiac disease [J]. N Engl J Med, 2007, 357(17): 1731-1743.
- [5] Rubio-Tapia A, Ludvigsson J F, Brantner T L, et al. The prevalence of celiac disease in the United States [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(10): 1538-1544.
- [6] Wahab P J, Meijer J W R, Mulder C J J. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery [J]. Am J Clin Pathol, 2002, 118(3): 459-463.
- [7] Rubio-Tapia A, Rahim M W, See J A, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(6): 1412-1420.
- [8] Catassi C, Bearzi I, Holmes G K T. Association of Celiac Disease and Intestinal Lymphomas and Other Cancers [J]. Gastroenterology, 2005, 128(4 Suppl 1): S79-S86.
- [9] Rubio-Tapia A, Hill I D, Kelly C P, et al. ACG Clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(5): 656-676.
- [10] Drossman D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and rome IV [J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1262-1279.
- [11] Oberhuber G. Histopathology of celiac disease [J]. Biomed Pharmacother, 2000, 54(7): 368-372.
- [12] FDA. Guidance for Industry Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs [EB/OL]. (2020-11-13) [2022-11-16]. <https://www.fda.gov/media/127712/download>.
- [13] FDA. Draft guidance for industry Multiple Endpoints in Clinical Trials [EB/OL]. (2022-10-21)[2022-11-16]. <https://www.fda.gov/media/162416/download>.
- [14] FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. (2009-12-09) [2022-11-16]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [15] FDA. Guidance for industry, Food and Drug Administration staff, and other stakeholders Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input [EB/OL]. (2020-06-16) [2022-11-16]. <https://www.fda.gov/media/139088/download>.
- [16] FDA. Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholder [EB/OL]. (2022-02-25)[2022-10-11]. <https://www.fda.gov/media/131230/download>.
- [17] ICH. E9(R1) Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the guideline on Statistical Principles for Clinical Trials [EB/OL]. (2019-11-20) [2022-10-11]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_1203.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf).
- [18] FDA. Guidance for industry Premarketing Risk Assessment [EB/OL]. (2005-03-29)[2022-10-11]. <https://www.fda.gov/media/71650/download>.
- [19] FDA. Guidance for industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products [EB/OL]. (2014-8-13) [2022-10-11]. <https://www.fda.gov/media/85017/download>.
- [20] 董晓倩,许洪伟. 乳糜泻新型疗法的研究进展 [J]. 山东医药, 2022, 62(1): 102-104.  
Dong X Q, Xu H W. Research progress of new therapy for celiac disease [J]. J Shandong Med, 2022, 62(1): 102-104.

[责任编辑 李红珠]