

慢性肾脏病治疗药物临床试验
技术指导原则
(公开征求意见稿)

2022 年 11 月

目 录

| | |
|------------------|----|
| 一、概述及适用范围 | 1 |
| 二、总体考虑 | 3 |
| (一) 受试者 | 3 |
| (二) 疗效指标 | 4 |
| 三、临床药理学研究 | 6 |
| 四、探索性临床试验 | 6 |
| 五、确证性临床试验 | 7 |
| (一) 总体设计 | 7 |
| (二) 受试者 | 8 |
| (三) 对照药的选择 | 8 |
| (四) 基础治疗 | 8 |
| (五) 补救治疗 | 9 |
| (六) 治疗持续时间 | 9 |
| (七) 疗效终点 | 9 |
| 1. 主要疗效终点 | 9 |
| 2. 次要疗效终点 | 11 |
| 六、安全性评价 | 11 |
| 七、儿科人群临床试验 | 12 |
| 八、参考文献 | 13 |

慢性肾脏病治疗药物临床试验技术指导原则

一、概述及适用范围

慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）为肾脏结构或功能异常持续3个月以上，并对健康造成影响的一类疾病。慢性肾脏病的诊断标准包括发现1种或以上的肾损伤和/或肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）降低（小于60 mL/min/1.73 m²）大于3个月以上。肾损伤包括：（1）蛋白尿：尿白蛋白排泄率（urinary albumin excretion rate, UAER）≥30 mg/24小时；尿白蛋白/肌酐比（albumin-to-creatinine ratio, ACR）≥30 mg/g（≥3 mg/mmol），（2）尿沉渣异常，（3）肾小管功能障碍引起的电解质及其他异常，（4）组织学异常，（5）影像学检查异常，（6）肾移植病史。

慢性肾脏病根据病因、肾小球滤过率和白蛋白尿程度进行分类和分期。慢性肾脏病可由不同病因所致，如慢性肾小球肾炎、慢性肾小管间质性肾炎、慢性肾盂肾炎、遗传性肾脏病、糖尿病、高血压等。

根据改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）临床实践指南，慢性肾脏病根据肾小球滤过率降低程度分为5期。1期 GFR≥90 mL/min/1.73 m²，2期 GFR 60-89 mL/min/1.73 m²，3a期 GFR 45-59

21 mL/min/1.73 m², 3b 期 GFR 30-44 mL/min/1.73 m², 4 期 GFR 15-29
22 mL/min/1.73 m², 5 期 GFR<15 mL/min/1.73 m²。

23 对慢性肾脏病患者应至少每年评估一次肾小球滤过率和蛋
24 白尿。对于疾病进展风险较高, 和/或需根据肾小球滤过率和蛋
25 白尿结果调整治疗方案的慢性肾脏病患者, 应增加肾小球滤过率
26 和蛋白尿的检测评估频次。在评估时应考虑肾小球滤过率小范围
27 波动是常见情况, 并不一定代表病情进展。

28 肾脏疾病进展包括: (1) 慢性肾脏病分期进展并且估算肾小
29 球滤过率 (estimated GFR, eGFR) 较基线水平下降 25% 及以上;
30 (2) 发生终末期肾病 (end-stage kidney disease, ESKD); (3)
31 肾脏疾病快速进展定义为 eGFR 持续下降每年超过 5
32 ml/min/1.73m²。

33 目前, 治疗慢性肾脏病的主要目的是减慢肾小球滤过率降低
34 的速率、延迟终末期肾病和主要的并发症 (如心血管并发症等)
35 的发生时间。目前国内获批用于治疗慢性肾脏病的药品十分有
36 限, 在慢性肾脏病治疗领域迫切需要安全有效的治疗药物。

37 本指导原则旨在为慢性肾脏病治疗药物临床试验提供技术
38 指导, 适用于化学药品和治疗用生物制品, 仅作为推荐性建议。
39 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
40 (GCP)、国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 和其他境内外
41 已发布的相关指导原则。关于临床试验设计或统计学分析的一般

42 性问题可参考相关指导原则。

43 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
44 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
45 关内容将不断完善与更新。

46 二、总体考虑

47 药物研发临床试验的设计基于临床试验目的而定。

48 （一）受试者

49 临床试验中纳入的受试者应符合临床试验目的的要求。但如
50 果经分析发现存在较高安全性风险，则需要 在 临床 试验（至少在
51 早期临床试验）中对受试人群加以限制。

52 1.受试者基线情况

53 入组受试者应能代表目标适应症人群。应详细记录每例患者
54 的肾脏疾病的病因、分期、临床表现、合并症、并发症、合并用
55 药以及与慢性肾脏病进展相关的风险因素等信息。推荐采用
56 **KDIGO** 临床实践指南中慢性肾脏病定义和分期标准。

57 肾活检病理检查对多种原发性或继发性慢性肾脏病的正确
58 诊断具有重要意义。在临床试验中，如果具体诊断/治疗取决于
59 肾脏疾病的组织学诊断，则应进行肾活检。

60 尽可能采集患者正在服用的药品和膳食（例如低盐饮食、低
61 磷饮食等）信息。应预先定义或排除可能影响临床试验结果的合
62 并用药和其他因素。

63 2.保证组间基线均衡

64 关于基线因素，建议通过分组和/或将这些因素纳入分析模
65 型，分析时确定并考虑重要的混杂因素。某些类型的肾脏疾病可
66 能会出现自发缓解，例如特发性膜性肾病。应注意这些因素，通
67 过适当分层随机等策略，使组间基线保持均衡。

68 3.病因治疗

69 慢性肾脏病的病因治疗非常重要，在临床试验设计中应予以
70 充分考虑。

71 (二) 疗效指标

72 慢性肾脏病治疗的最终目标是保护肾功能、改善肾脏生存期
73 和总生存期。针对慢性肾脏病不同分期的药物，其治疗目的可能
74 不同，因此疗效指标会有所不同。目前，根据临床试验目的及临
75 床试验设计不同，评价指标推荐采用“发生肾脏终点事件及时
76 间”，或“肾小球滤过率平均变化率”。

77 1.肾脏终点事件

78 鉴于慢性肾脏病的复杂性，仅通过单一指标不足以充分描述
79 受试者的治疗效果。建议通过经验证的肾脏临床终点事件的复合
80 指标，综合评估药物对疾病的作用。

81 2.肾小球滤过率

82 可使用血清肌酐(伴或不伴胱抑素 C 测量值)和相应的 eGFR
83 评估肾功能。推荐使用慢性肾脏病流行病学协作组 (CKD-EPI)

84 公式。儿童、老年人需考虑年龄等因素，采用适当的肾小球滤过
85 率测算公式。无论 eGFR 采用何种测算方法，都需要考虑产生生
86 物标志物变异性的所有混杂因素及其对数据分析的影响。

87 如必需精确测定肾小球滤过率，例如当肾小球滤过率的下降
88 预期非常缓慢导致临床试验时间延长时，或由于用于测算的生物
89 标志物的非肾小球滤过率决定因素的变异性较大而无法可靠估
90 计肾小球滤过率时，建议使用实测肾小球滤过率(measured GFR,
91 mGFR)。

92 评估肾小球滤过率的降低时应考虑是否存在急性血流动力
93 学效应。应明确研究药物的急性效应和持久效应，在临床试验设
94 计时应根据急性效应的特定模式进行论证。探索性临床试验期间
95 应对包括急性效应的性质（例如血流动力学）、达到最大值和平
96 台期的时间（例如 3 个月后）、幅度、比例和可逆性进行详细描
97 述，并观察长期有效性。

98 3.尿蛋白

99 应使用定时（例如 24 小时）或非定时（随机）尿液采集定
100 量评估尿蛋白，包括 24 小时尿蛋白定量、ACR 或尿蛋白/肌酐
101 （Protein-to-creatinine ratio, PCR）比值。优先使用 ACR 而非 PCR，
102 特别是蛋白尿水平较低时。应在 ACR/PCR 结果异常后进行定时
103 尿样采集，以确认结果。定时尿样采集是临床试验期间评估治疗
104 有效性的首选方法。也可重复测定 ACR/PCR 代替定时尿样采集。

105 4.其它指标

106 患者主观感受，如虚弱疲劳、心理健康、治疗对日常生活的
107 影响等均会对治疗产生影响。因此，患者报告结局等指标也是慢
108 性肾脏病治疗效果评价的重要方面。

109 推荐在临床试验中收集健康相关的生活质量量表（HRQoL）
110 等患者报告结局指标。

111 **三、临床药理学研究**

112 临床药理学研究应贯穿于药物临床试验始终，根据慢性肾脏
113 病的不同病因和药物的特点进行相应的临床药理学方案设计。

114 根据药物研发目标，参考《肾功能损害患者的药代动力学研
115 究技术指导原则》，选择适当的慢性肾脏病分期患者人群，初步
116 了解药物在慢性肾脏病患者中的安全性，阐明药物的剂量-暴露
117 量-效应关系，为后续临床试验中合理的给药方案及剂量调整等
118 提供支持。涉及到生物制品的，应关注药物的免疫原性及其对安
119 全性与有效性的影响。

120 鼓励根据慢性肾脏病病因与药物作用机制，采用适宜的结
121 构、功能、免疫及其它类型生物标志物作为药效学相关标志物，
122 更好地进行药物有效性和安全性的伴随观察。

123 如果存在急性效应，应分析研究药物急性效应的特点。

124 **四、探索性临床试验**

125 除了在药品开发期间都需进行的常规剂量探索临床试验外

126 (参考 ICH E4 药品注册所需的量效关系信息), 还需要考虑以
127 下因素:

128 剂量探索临床试验中, 应考虑不同慢性肾脏病分期对 PK 变
129 化的可能影响, 最好采用平行、固定剂量设计, 设置足够数量的
130 剂量水平。推荐采用在背景治疗基础上的安慰剂对照试验设计。

131 探索性临床试验的主要终点可参考确证性临床试验的主要
132 终点(见“确证性临床试验”章节)。除这些终点外, 还可选择其
133 他探索性疗效指标, 如临床相关的轻度肾功能下降(例如, eGFR
134 降低 30%或 20%)。本指导原则第二部分“总体考虑”中描述的
135 mGFR 或 eGFR 的使用原则也适用于探索性试验。其他特定生物
136 标志物, 包括显著降低慢性肾脏病患者蛋白尿程度, 也是探索性
137 临床试验目的的合理选择, 或可作为相对短期临床试验中的支持
138 性终点。

139 五、确证性临床试验

140 (一) 总体设计

141 慢性肾脏病的病因较多, 包括原发性肾脏疾病、全身疾病导
142 致的继发性肾脏损害, 不同病因慢性肾脏病的发病机制、病理生
143 理、组织学变化不同。在开发慢性肾脏病治疗药物时, 建议根据
144 新药的作用机制及研发目的, 选择特定病因的慢性肾脏病人群进
145 行确证性临床试验。

146 建议采用多中心、随机、双盲、平行对照试验设计。慢性肾

147 脏病疾病病情和治疗方案较为复杂,应在标准治疗的基础上进行
148 研究。首选以阳性药物或安慰剂为对照的优效性试验设计。只有
149 在对照药的有效性确切,并且可以预先定义合理的非劣效界值
150 时,才可接受非劣效试验设计。非劣效界值应遵循相关指导原则
151 预先确定。

152 (二) 受试者

153 根据拟定适应症和临床试验目的制定具体的入选和排除标
154 准,可参考本指导原则第二部分“总体考虑”中相应内容。

155 (三) 对照药的选择

156 安慰剂对照试验旨在评估试验药物的绝对疗效,阳性对照设
157 计旨在证明试验药物优于或非劣于对照药物。不同临床试验入选
158 人群的基线疾病严重程度以及评价有效性的终点指标可能不同,
159 应根据药物研发目的选择合理的对照药物。

160 对照药及其剂量的选择将取决于拟定适应症、慢性肾脏病的
161 病因及病理类型和肾脏病进展的危险因素。通常,如果已经有获
162 国家药品监督管理机构批准的药物或包含该药物的治疗方案,推
163 荐与该药物或治疗方案进行比较研究。没有针对特定适应症的获
164 批药物或治疗方案时,或临床标准治疗方案中使用的是包含未获
165 批的药物的治疗方案时,应选择最佳的标准治疗方案。

166 (四) 基础治疗

167 由于慢性肾脏病基础病因多种多样,受试者可能存在多种合

168 并用药，且可能因受试者病情变化进行调整。应预先在临床试验
169 方案中对基础治疗进行明确规定，基础治疗应尽可能标准化且保
170 持稳定，同时尽可能保持组间均衡，综合考虑基础治疗对试验药
171 物治疗效果的评价产生影响。疾病加重导致基础治疗药物调整较
172 大，需对患者进行补救治疗的，应认为治疗失败。

173 (五) 补救治疗

174 针对可能发生的疾病恶化风险，需预先在方案中规定补救治
175 疗标准和补救治疗药物，以确保受试者安全。补救治疗需作为伴
176 发事件，构建估计目标，具体参见 E9R1。

177 (六) 治疗持续时间

178 通常应根据受试者基线慢性肾脏病分期、疾病进展情况以及
179 临床试验目的确定治疗持续时间。

180 在以临床结局复合终点为主要疗效指标的事件驱动试验中，
181 治疗持续时间取决于预先设定的需要收集的事件数量。

182 对以肾小球滤过率平均变化率为主要疗效指标的临床试验，
183 应根据基线至治疗结束（至少 24 个月）时肾小球滤过率的总斜
184 率，评估肾小球滤过率的下降速率。

185 对以蛋白尿为主要疗效指标的临床试验，需综合考虑治疗持
186 续时间，应与监管机构进行沟通，并提供充分依据。

187 (七) 疗效终点

188 1. 主要疗效终点

189 通常可采用复合临床终点事件或肾小球滤过率平均变化率
190 作为主要疗效终点，首选“发生肾脏终点事件及时间”的复合终点
191 作为主要疗效终点。

192 临床终点/结局是反映受试者肾功能变化、存活时间等的特
193 征性变量，对以晚期慢性肾脏病患者为研究对象的临床试验中，
194 建议采用“发生复合临床终点事件及时间”作为主要疗效终点。一
195 般情况下，复合临床终点事件包括：①接受肾移植，②维持性透
196 析至少 4 周，③因肾脏病导致的死亡，④心血管死亡，⑤GFR <
197 15 mL/min/1.73 m²持续至少 4 周，⑥GFR 持续下降（GFR 相对
198 于基线持续下降 ≥40%持续至少 4 周）。

199 肾小球滤过率能够客观地测量或评价肾功能，是公认的可代
200 表肾脏功能的最重要的客观测量指标。在以早期慢性肾脏病或进
201 展缓慢的慢性肾脏病患者为研究对象的临床试验中，可采用“肾
202 小球滤过率平均变化率”作为主要疗效终点。通常根据基线至治
203 疗期末肾小球滤过率总斜率的平均变化率评估药物疗效。但是，
204 对于有急性血流动力学效应药物的评估，需根据药物的急性血流
205 动力学效应特点，合理选择评估的起始时间点。

206 尿蛋白程度与肾脏终点事件和慢性肾脏病的进展存在一定
207 相关性。对以尿蛋白为主要表现且肾小球滤过率相对稳定、缺少
208 有效治疗药物的肾小球病，在提供疾病背景信息、尿蛋白与疾病
209 严重程度相关性等支持性资料的基础上，可考虑选用替代终点尿

210 蛋白作为主要疗效终点，并应与监管机构就临床试验方案有关问
211 题进行讨论。在通过临床试验证明新药具有降低尿蛋白的疗效
212 后，还应继续开展以肾小球滤过率和/或临床结局为终点的临床
213 试验，确证新药的临床疗效和安全性。

214 2.次要疗效终点

215 根据临床试验持续时间，应考虑以下次要疗效终点：

- 216 • 发生主要疗效终点中任一事件；
- 217 • 不同时间点（如第 6、12、24、36 个月和 5 年）的肾小球
218 滤过率；
- 219 • 与基线相比治疗后尿蛋白的变化；
- 220 • 慢性肾脏病分期的变化；
- 221 • 患者在不同时间点的生存情况，以及死亡原因；
- 222 • 首次心脑血管事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死、非
223 致死性卒中或因心力衰竭住院）的发生；
- 224 • 生活质量（QoL）终点，包括健康相关生命质量（HRQoL）
225 量表等。

226 以上次要疗效终点没有按优先级进行排序。

227 六、安全性评价

228 慢性肾脏病需要长期治疗，故需要有足够的暴露量和暴露时
229 间进行安全性观察，参考 ICH E1。原则上遵循安全性评价的共
230 性标准，应常规收集记录治疗中出现的不良事件、临床实验室检

231 查结果和生命体征测量结果以评估安全性。

232 如果受试者在随访期间肾功能突然下降，应通过全面评估明
233 确其发生原因、诱发因素及转归，需慎重分析肾功能突然下降与
234 试验药物的相互关系。应注意收集相关数据，分析治疗过程中肾
235 功能突然下降的发生原因及转归。

236 临床试验中还应特别关注以下安全性评价内容：

237 1.根据药物作用机制、非临床研究及前期临床试验中发现的
238 潜在安全性问题，设定有针对性的安全性观察指标，特别关注并
239 识别可能与研究药物有关的肾脏安全性问题。

240 2.肾脏疾病与原非肾脏疾病的基础疾病，特别是心血管疾病
241 之间可能相关。应在慢性肾脏病患者中评价与原基础疾病相关的
242 任何损害，建议参考相应的指导原则，设定有关安全性评价指标。

243 3.慢性肾脏病自然病程中，以及临床试验中使用的药物都可能
244 导致以下安全性问题：例如新发糖尿病、高脂血症、肾损害加
245 重、心血管并发症、伤口愈合并发症、或合并使用免疫抑制剂的
246 其他已知不良反应，应与试验用药相关的安全性问题加以鉴别。

247 七、儿科人群临床试验

248 应根据疾病的流行病学特点确定儿科人群的药物研发计划
249 和进入儿科临床试验的合适时间，当有足够数据支持研究药物对
250 儿科患者的安全性和预期获益后，尽早开展儿科临床试验。具体
251 的儿科临床试验计划的制定建议参考 ICH E11（用于儿科人群的

252 医学产品的临床研究)。

253 八、参考文献

254 [1] EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal
255 products to prevent development/slow progression of chronic renal
256 insufficiency, 15 September 2016.

257 [2] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation
258 and Management of Chronic Kidney Disease.

259 [3] Andrew S. Levey, Kai-Uwe Eckardt, Nijssje M. Dorman, et
260 al. Nomenclature for kidney function and disease: executive
261 summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global
262 Outcomes (KDIGO) consensus conference. European Heart Journal
263 (2020) 41, 4592–4598.

264 [4] 王海燕, 肾脏病学.第 3 版.出版地: 人民卫生出版社,
265 2008 年.第 1813 页~第 2178 页.

266 [5] Adeera Levin, Rajiv Agarwal, William G.Herrington, et al.
267 International consensus definitions of clinical trial outcomes for
268 kidney failure: 2020. Kidney International. October 2020, Volume
269 98, Issue 4, 849-859.

270 [6] Teresa K. Chen, Daphne H. Knicely, Morgan E. Grams.
271 Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management A Review.
272 JAMA. 2019;322(13):1294-1304.