

《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）》起草说明

一、起草目的

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。2017 年,全球约有 8.5 亿人患肾脏疾病,120 万人死于 CKD,全球接受肾脏替代治疗的人数超过 250 万人,有研究预计到 2030 年时该人数将增加一倍,达到 540 万人。CKD 的疾病负担逐年上升。目前国内外有多个品种处于临床研发阶段。为规范和指导 CKD 治疗药物临床试验,制定本指导原则。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

2016 年 9 月 15 日欧盟发布《Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency》。

本指导原则起草前调研了 2012 年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）临床实践指南《KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease》等国内外 CKD 诊疗指南、教材书籍,CKD 在国内已批准上市药物相关信息,以及 CKD 在研药物的临床进展。

（二）指导原则制定、修订情况

本指导原则由药品审评中心化药临床二部负责组织起草。本项工作自 2022 年 4 月启动，2022 年 9 月形成初稿，2022 年 9 月 9 日-9 月 16 日征求药审中心内部相关专业意见，2022 年 10 月 14 日召开专家研讨会对初稿进行了讨论修订。2022 年 10 月 24 日部门技术委员会审议通过，形成征求意见稿。

（三）征求意见采纳情况

药审中心内部征求意见未收到意见或建议。

三、起草思路

结合以下资料起草本指导原则：2016 年 EMA 发布的行业指导原则《Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency》、2012 年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）临床实践指南《KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease》，其他国内外相关临床诊疗指南、教材书籍，已批准药物的临床研发经验和在研药物的临床研究进展等。

四、主要内容

指导原则主要讨论了 CKD 治疗药物临床试验设计的总体考虑、研究人群以及疗效终点等重点关注内容。仅作为推荐性建议。主要内容包括：概述及适用范围；总体考虑（受

试者、疗效指标); 临床药理学研究; 探索性临床试验; 确证性临床试验(总体设计、受试者、对照药的选择、基础治疗、补救治疗、治疗持续时间、疗效终点); 安全性评价; 儿科人群临床试验等内容。

本指导原则适用于 CKD 治疗药物的临床研发, 包括化学药品和治疗用生物制品。

关于主要疗效终点:

CKD 由多种病因引起, 是异质性强的一组疾病, 具有不同程度的肾功能受损、蛋白尿等临床表现。除肾脏终点事件代表 CKD 患者的晚期结局外, GFR 是公认的评价肾脏功能的最重要指标。蛋白尿是衡量 IgA 肾病等肾脏疾病严重程度的重要指标。

应根据试验目的、疾病严重程度等推荐不同疗效终点, 可采用复合终点事件或 GFR 平均变化率作为主要疗效终点, 建议首选终点事件作为主要疗效终点。

对于计划选择尿蛋白作为主要疗效终点者, 建议在临床研发早期与药品监管部门进行沟通。

关于治疗持续时间:

治疗持续时间通常根据受试者基线 CKD 分期、疾病进展情况、临床试验目、主要疗效终点等确定。

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, 治疗持续时间取决于预先设定的需要收集的事件数量。

对于以 GFR 平均变化率为主要疗效指标的临床试验，参考国内外已上市或在研药物临床试验设计，建议治疗持续时间应至少 24 个月。同时，增加了以“蛋白尿”为主要疗效终点时推荐的治疗持续时间的原则性表述，建议在临床研发早期与药品监管部门进行沟通。