

附件

狼疮肾炎治疗药物临床试验技术指导原则

2023 年 9 月

目 录

一、概述	1
(一) 疾病特点.....	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、总体考虑	2
(一) 研究人群.....	2
(二) 疗效指标.....	3
(三) 其他考虑.....	4
三、临床药理学研究	4
四、探索性临床试验	5
五、确证性临床试验	5
(一) 总体设计.....	6
(二) 对照药的选择.....	6
(三) 受试者.....	6
(四) 治疗持续时间.....	6
(五) 疗效指标.....	7
1. 主要疗效指标	7
2. 次要疗效指标	8
(六) 合并治疗.....	8
(七) 补救治疗.....	8
六、安全性评价	9

七、参考文献 10

狼疮肾炎治疗药物临床试验技术指导原则

一、概述

(一) 疾病特点

狼疮肾炎 (lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 引起的肾脏损害。

系统性红斑狼疮是我国最常见的系统性自身免疫性疾病, 人群患病率为 30.13 ~ 70.41/10 万人。肾脏是系统性红斑狼疮最常累及的器官, 40% ~ 60% 的系统性红斑狼疮患者起病之初即有狼疮肾炎。狼疮肾炎是我国最常见的继发性免疫性肾小球疾病, 且狼疮肾炎容易复发 (复发率 33% ~ 40%)。我国狼疮肾炎的 10 年肾存活率 81% ~ 98%, 是终末期肾脏病 (end-stage kidney disease, ESKD) 的常见病因之一, 也是导致系统性红斑狼疮患者死亡的重要原因。

狼疮肾炎治疗目标是保护肾脏、阻止或延缓肾功能恶化, 降低慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 和肾衰竭的发病率和死亡率, 减少药物相关毒性。

狼疮肾炎治疗通常包括诱导缓解和维持治疗两个阶段, 主要根据病变活动性、肾脏病理类型、治疗反应等情况个体化选择治疗方案。目前, 批准用于治疗狼疮肾炎的药物很少, 其疗效有限

且存在一定的安全性问题。

（二）目的和适用范围

本指导原则旨在为狼疮肾炎治疗药物的临床试验提供技术指导。本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品的研发。本指导原则作为推荐性建议，应用时还应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）和其他境内外已发布的相关指导原则。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。

二、总体考虑

临床试验总体设计应结合药物特点、研发目标、临床试验目的等综合考虑。

（一）研究人群

评估肾脏结局的临床试验应纳入活动性狼疮肾炎患者。狼疮肾炎的诊断应符合公认的最新标准。需详细记录系统性红斑狼疮疾病活动、狼疮肾炎肾损害情况，包括尿蛋白程度、活动性尿沉渣和肾功能等变化情况。

需要通过肾脏活检的病理评估进行分类，明确肾脏病理类型，推荐采用 2018 ISN/RPS 修订的标准，并采用活动指数（AI）和慢性指数（CI）来反映狼疮肾炎肾脏的病理活动性和慢性程度。

肾脏活检应在尽可能接近研究治疗开始时进行，最佳时间是在随机分组前 6 个月内进行。不同病理类型的肾脏病变可能会合并存在，包括一些特殊的病变，如肾小管间质病变、血管病变（如狼疮血栓性微血管病）及狼疮足细胞病等均应进行相应的评估。

在随机分组时，应考虑基线水平不同对疗效评价的影响，可以进行分层随机（例如狼疮肾炎的组织学分型、尿蛋白水平和/或肾小球滤过率（GFR）等）。需详细记录可能影响肾脏结局的合并用药或其他相关因素，并应在试验设计和结果分析时加以考虑。

（二）疗效指标

狼疮肾炎治疗药物临床试验旨在评估药物的疗效、安全性等，包括临床显著性改善，如改善估算或实测肾小球滤过率（eGFR 或 mGFR），减轻肾损害，延缓慢性肾脏病进展、预防复发等。然而，鉴于狼疮肾炎的复杂性，仅通过单一指标评估疾病活动性不足以充分反映个体患者的治疗效果。建议采用经验证的复合指标评估疾病的活动性。目前推荐的疗效指标包括完全肾脏缓解率、部分肾脏缓解率、系统性红斑狼疮总体活动性（SLEDAI 或 BILAG 量表）、活动性尿沉渣、尿蛋白、血清肌酐和 GFR 值的变化等。

完全肾脏缓解应能代表肾功能有临床显著改善。例如同时满足以下两点可视为完全肾脏缓解：①尿蛋白定量 $<0.5\text{ g}/24\text{ h}$ 或尿

蛋白/肌酐比值(UPCR) $<0.5\text{g/g}$; ②eGFR 的降低 \leq 基线值的 10%~15%或 eGFR $\geq 90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。

部分肾脏缓解代表肾功能有临床改善, 能够将 GFR 维持在相对于基线值的预设范围内, 但未能达到完全缓解的程度。例如同时满足以下两点可视为部分肾脏缓解: ①尿蛋白定量较基线降低 $\geq 50\%$ 且小于 3.5g/24h , 或 UPCR 较基线降低 $\geq 50\%$ 且小于 3.0g/g ; ②eGFR 的降低 \leq 基线值的 10%~15%或 eGFR $\geq 90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。

应关注患者报告结局, 建议采用经过验证的量表评估生理、心理和社会影响, 如 36 条目简明健康量表 (SF-36)、疲乏严重程度量表 (FSS)、FACIT 疲乏量表或简明疲乏量表 (BFI) 等。

(三) 其他考虑

如采用适应性设计等新颖设计或涉及本指导原则未涵盖的内容, 建议与药品监管部门事先沟通。

在多区域临床试验中, 应关注疾病特征、药物的药代动力学/药效动力学 (PK/PD) 特点和临床实践等方面存在的差异可能对种族敏感性评价的影响。建议在早期阶段加入全球研发, 以获得中国患者人群的 PK、PD 或 PK/PD、有效性和安全性数据。

三、临床药理学研究

临床药理学研究应贯穿于药物临床试验始终。应根据药物特点, 参考相关指导原则, 选择适宜的人群, 进行相应的临床药理

学试验方案设计,并关注特殊人群(如:肝肾功能不全、老年人、儿童等)。

应充分阐明药物的剂量-暴露量-效应关系,了解药物的安全性,为后续临床试验选择合理的给药方案及剂量调整等提供依据。涉及到生物制品的,应关注药物的免疫原性及其对安全性与有效性的影响。

四、探索性临床试验

建议采用多中心、随机、双盲、在标准治疗基础上的安慰剂平行对照设计。

基于前期 PK/PD 研究结果,可设置多个剂量组进行药物的剂量-效应关系探索研究。对于在 2 种或 2 种以上自身免疫性疾病中进行研究的药物,在有充分理由的情况下,可在不同适应症之间进行剂量探索结果外推。

研究的持续时间取决于狼疮肾炎患者特征(例如肾脏损害的严重程度)、药物的作用强度、研究目的及相应的研究终点等。

疗效指标可参考确证性临床试验部分。

应尽早开展必要的药物-药物相互作用研究,评价临床实践中可能的合并用药(例如糖皮质激素、免疫抑制剂)对有效性和安全性的影响,并支持确证性研究中拟采用的合并用药设计。

五、确证性临床试验

（一）总体设计

建议采用多中心、随机、双盲、平行对照试验设计。确证性临床试验的研究周期较长，应在标准治疗的基础上进行研究，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时，才可接受非劣效研究设计。此类比较性研究必须具有试验灵敏度。对于加载试验，建议采用优效性设计。

（二）对照药的选择

安慰剂对照试验旨在评估试验药物的绝对疗效。阳性对照试验旨在证明试验药物优于或非劣于对照药物。不同临床试验入选人群的疾病严重程度、疾病进展风险以及评价有效的终点指标可能不同，应根据药物研发目标选择合理的对照药物。

（三）受试者

根据拟定适应症和研发目标制定具体的入选标准和排除标准。建议纳入临床活动性、经病理活检证实的狼疮肾炎患者。应评估疾病的严重程度（包括临床指标和病理改变）和既往药物治疗情况。

（四）治疗持续时间

狼疮肾炎是一种需要长期药物治疗的慢性疾病。狼疮肾炎临床试验中，应对药物诱导缓解和维持治疗的疗效、安全性进行全

面评估。诱导部分应答评估的最短用药持续时间应为 3-6 个月，诱导完全肾脏缓解评估的用药时间至少 1 年。对于同时用于诱导和维持治疗的药物，在达到缓解后，需要额外 1 年时间观察疗效的维持。对于仅研究维持疗效的临床试验，治疗时间至少 1 年。试验方案中应预先确定在诱导和/或维持期后免疫抑制剂逐渐减用的具体用药方案，并应在试验期间进行全面评估（如适用）。

（五）疗效指标

应基于新药作用机制、治疗学目标和研究目的等设计临床疗效指标。

1. 主要疗效指标

1.1 诱导完全肾脏缓解：评估诱导治疗的疗效，即达到完全肾脏缓解标准的受试者比例。

只有在前瞻性定义且相关性充分合理的情况下，部分肾脏缓解才能作为主要终点，此类情况建议与监管机构沟通。如果部分肾脏缓解作为主要终点，则完全肾脏缓解应作为关键次要终点。

1.2 维持完全肾脏缓解和/或预防狼疮肾炎复发：评估长期维持治疗的疗效，即维持完全肾脏缓解、预防狼疮肾炎复发（发生率及严重程度）的疗效。

1.3 预防长期损害，延缓慢性肾脏病的进展。目的是减慢 GFR 降低的速率、延迟终末期肾病和主要的并发症（如心血管并发症

等) 的发生, 疗效指标建议参考相关指导原则。

2. 次要疗效指标

达到部分肾脏缓解标准的受试者比例。

显示肾病活动性或慢性损害的实验室指标的变化, 如活动性尿沉渣、尿蛋白和肾功能 (包括血清肌酐和 GFR 值)。

是否有助于减少糖皮质激素和/或免疫抑制剂用药剂量的评估。

系统性红斑狼疮的临床指标: 是否存在系统性红斑狼疮表现, 评估系统性红斑狼疮总体活动性。

如果可能, 建议开始治疗 6 个月后行重复肾脏活检, 评估肾脏病理 (如活动性和慢性指数) 的变化。

长期肾脏结局指标: 进展为需要长期肾脏替代治疗和/或移植的终末期肾病。

(六) 合并治疗

在药物临床试验中, 合并治疗药物用法用量的变化可能会对试验药物治疗效果的评价产生影响。因此, 合并治疗应尽可能的标准化、保持稳定, 同时尽可能保持组间均衡。如果临床试验期间允许对某些合并治疗 (例如 ACEI 或 ARB) 进行调整, 需在临床试验方案中预先明确相应方案。

(七) 补救治疗

针对可能发生的疾病恶化风险，需在方案中预先明确补救治疗标准和补救治疗药物，以确保临床试验中受试者的安全。补救治疗需作为伴发事件，构建估计目标，具体参见 E9R1。

六、安全性评价

原则上遵循安全性评价的共性标准。

（一）需监测的特定不良事件

由于系统性红斑狼疮患者发生感染、心血管事件和恶性肿瘤的风险较大，因此应特别监测。由于肾脏是系统性红斑狼疮受累的重要靶器官，患者往往伴有肾功能损害，因此应充分监测新药对肾功能的潜在影响，以及因肾功能损害对药物排泄的影响。密切监测常见系统性红斑狼疮受累器官/系统相关的不良事件。必须获得长期随访数据。

（二）长期安全性

狼疮肾炎是一种慢性疾病，大多数药物需长期治疗。因此需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察，建议参考 ICH E1。建议在长期试验中设立独立数据监查委员会。狼疮肾炎临床试验中应特别关注以下安全性评价内容：

1. 狼疮肾炎治疗药物通常对机体免疫系统产生影响，应特别关注发生严重感染和肿瘤等风险的可能性。
2. 对于生物制剂，应关注其免疫原性，以及因免疫原性产生

的抗药抗体是否影响其长期有效性和安全性。合并使用免疫抑制剂可降低检测免疫原性的能力，在评价安全性时需要特别关注合并用药情况。

3.通过随机试验期间加强安全性评价可能发现与新药相关的罕见不良事件，但仍需要在大量人群中进行长期随访。

七、参考文献

[1] EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 26 February 2015.

[2] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南. 中华医学杂志,2019,99 (44): 3411-3455.

[3] 中华医学会风湿病学分会. 狼疮肾炎诊疗规范. 中华内科杂志, 2021,60 (9): 784-790.

[4] NMPA.药物临床试验的一般考虑指导原则.2017年1月18日.

[5] Ingeborg M. B,Suzanne W,Charles E. A, et al. Revision of the ISN/RPS classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified NIH activity and chronicity indices.Kidney Int. 2018;93 (4) :789-796.

[6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100 (4S) :S1-S276.