

附件

## 延缓慢性肾脏病进展的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 .....	1
二、总体考虑 .....	2
(一) 研究人群 .....	2
(二) 疗效指标 .....	5
三、临床药理学研究 .....	7
四、探索性临床试验 .....	8
五、确证性临床试验 .....	9
(一) 总体设计 .....	9
(二) 受试者 .....	9
(三) 对照药 .....	9
(四) 合并治疗 .....	10
(五) 补救治疗 .....	10
(六) 治疗持续时间 .....	10
(七) 疗效终点 .....	11
1. 主要疗效终点 .....	11
2. 次要疗效终点 .....	12
六、安全性评价 .....	14

七、特殊人群临床试验的考虑.....	15
(一) 老年人群.....	15
(二) 儿科人群.....	15
八、定义 .....	16
九、参考文献 .....	17

# 延缓慢性肾脏病进展的药物临床试验技术指导原则

## 一、概述

### （一）疾病特点

慢性肾脏病是指各种原因引起的肾损害，或肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）低于 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 持续 3 个月或以上，并对健康造成影响的一类疾病。据统计，全球慢性肾脏病患病率约为 10-15%，全球每年约有 120 万人死于慢性肾脏病。中国慢性肾脏病患病率约为 10.8%。慢性肾脏病已成为重大的公共卫生问题。

治疗慢性肾脏病的主要目的是减慢肾小球滤过率下降的速率、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。目前，仍缺乏安全有效的延缓慢性肾脏病的药物。

### （二）目的和适用范围

本指导原则旨在为延缓慢性肾脏病进展的药物临床试验提供技术指导，适用于化学药品和治疗用生物制品。本指导原则未讨论与罕见或特定疾病/病症相关的某些情况，如肾病综合征、溶血性尿毒症综合征等。

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。关于临床试验设计或统计学分析的一般性问题可参考相关指导原则。如采用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。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，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

药物临床试验的总体设计应基于药物特点、研究目标及试验目的等综合考虑。

### （一）研究人群

#### 1、人群代表性及入选标准的考虑

临床试验中的研究人群应能够反映预期的广泛目标人群。但存在安全性风险时，需要考虑对研究人群加以限制，尤其是在早期临床试验中。

入组受试者应能代表目标适应症人群，需要通过实验室检查和临床表现来确定慢性肾脏病的诊断。应详细记录每例患者的肾脏疾病的病因、分期、临床表现、合并症、并发症、合并用药以及与慢性肾脏病进展相关的风险因素等信息。慢性肾脏病分期标准应符合研究当时的共识。

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诊断具有重要意义。如果临床试验中具体诊断/治疗取决于肾脏疾病的组织学诊断（例如在机制或概念验证研究的情况下），可

考虑进行肾活检。但是，如果在临床医疗实践中不使用肾活检来确定关键研究的诊断（例如糖尿病肾病），则可考虑不进行肾活检。

多中心临床试验中入组受试者受地区特定政策和临床实践（例如不同地区医生对患者开始肾脏替代治疗的时机存在不同标准）的影响。因此，应充分考虑该研究中心入组患者的代表性和试验设计（例如分层随机）的影响。

## 2、影响结果评价的因素

尽可能采集患者正在服用的药品和膳食（例如低盐饮食、低磷饮食等）信息。应预先定义或排除可能影响临床试验结果的相关因素。应考虑这些影响试验结果的重要混杂因素，尝试将这些因素的影响降至最低，并通过适当分层随机等策略使组间基线保持均衡，或将这些因素纳入分析模型。

### （1）疾病进展风险因素的控制

应考虑并尽可能降低研究组间慢性肾脏病疾病进展风险因素差异的影响，这些风险因素包括：

- 易感因素，增加肾损害的易感性，如高龄、家族史和种族。
- 引发因素，直接引发肾损害，如糖尿病、高血压、特定自身免疫性疾病等，以及其他因素（如肾毒性药物）。
- 进展因素，导致肾损害恶化以及肾损害开始后肾功能迅速下降，如蛋白尿水平高、高血压、血糖控制不佳、肾毒性药物或

低血容量。

## (2) 合并治疗

对慢性肾脏病的病因（如高血压、糖尿病等）的治疗非常重要，应在临床试验设计中予以充分考虑。这些治疗包括：

- 控制血糖；
- 控制血压，除非必要，应避免使用二氢吡啶类钙通道阻断剂；
- 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂治疗；
- 他汀类药物治疗；
- 控制蛋白质摄入；
- 保持体液平衡，避免脱水；
- 为优化慢性肾脏病并发症（如电解质/磷酸盐/钙稳态失调）的背景治疗而采取的措施。

## (3) 其它影响因素

如果受试者随访期间肾功能突然下降且速度超过预期，可能需要重新评估患者病情。需要考虑的主要可能原因包括脱水（包括多尿或液体摄入不足、腹泻或呕吐）、肾毒性药物（非甾体抗炎药和一些具有特定肾毒性的药物，如化疗药物）、疾病复发、疾病加速、感染、梗阻和肾脏低灌注（由于心力衰竭、心肌梗死、快速性心律失常或肾动脉双侧狭窄者使用了血管紧张素转化酶抑制剂治疗等）。

某些类型的肾脏疾病可能在相当数量患者中出现自发缓解，例如特发性膜性肾病，当在目标入组人群中占比较大时，应在临床试验设计时予以充分考虑。

## （二）疗效指标

慢性肾脏病治疗的最终目标是保护或改善肾功能、改善患者总生存期。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床试验设计不同，主要疗效终点建议采用临床终点事件，或肾小球滤过率。

### 1.临床终点事件

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受试者的治疗效果。建议采用至发生临床终点事件的时间或临床终点事件的发生率作为疗效终点，综合评估药物对疾病的作用。

临床终点事件应在临床试验设计时预先进行定义，通常可选择：①接受肾移植，②维持性透析至少 4 周，③因肾脏病导致的死亡，④心血管死亡，⑤肾小球滤过率 $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 持续至少 4 周，⑥肾小球滤过率持续下降（肾小球滤过率相对于基线持续下降 $\geq 40\%$ 持续至少 4 周）。

### 2.肾小球滤过率

基于血清肌酐（伴或不伴胱抑素 C 测量值）估算的肾小球滤过率（estimated GFR, eGFR）可用于评估肾功能。应采用经

过验证的公式计算 eGFR，如可考虑使用慢性肾脏病流行病学协作组（CKD-EPI）公式来测算 eGFR。对于儿童、老年人需考虑年龄等因素，采用适当的肾小球滤过率测算公式。无论采用何种 eGFR 测算方法，都需要考虑使生物标志物（血清肌酐或胱抑素 C）产生变异的所有混杂因素及其对数据分析的影响。例如，要考虑临床上某些药物，如羟苯磺酸钙，对血清肌酐检测的影响，检测之前要及时停用相关药物。

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预期非常缓慢导致临床试验时间延长，或由于用于测算的生物标志物的非肾小球滤过率决定因素的变异性较大而无法得出可靠的 eGFR 时，建议使用实测肾小球滤过率（measured GFR，mGFR）。

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）、达到最大值和平台期的时间（例如 3 个月后）、幅度、比例和可逆性进行详细描述，并观察长期有效性。对存在急性血流动力学效应药物的疗效评估，需根据药物的急性血流动力学效应特点，合理选择评估时间点。

### 3.尿蛋白

使用定时（例如 24 小时）或非定时（随机时间）尿液采集定量评估尿蛋白，包括 24 小时尿蛋白定量、尿白蛋白/肌酐比（albumin-to-creatinine ratio, ACR）或尿蛋白/肌酐比（Protein-to-creatinine ratio, PCR）。考虑到昼夜变化，建议非定时（随机时间）尿液应采集晨尿。优先使用尿白蛋白/肌酐比而非尿蛋白/肌酐比，特别是蛋白尿水平较低时。应在尿白蛋白/肌酐比或尿蛋白/肌酐比结果异常后进行定时尿样采集，以确认结果。临床试验期间可选择定时尿液采集作为评估治疗有效性的方法，也可重复测定尿白蛋白/肌酐比或非尿蛋白/肌酐比，确定结果准确性，以代替定时尿样采集。

#### 4.其它指标

患者主观感受，如虚弱疲劳、心理健康、治疗对日常生活的影响等均会对治疗效果产生影响。因此，患者报告结局等指标也是慢性肾脏病治疗效果评价的重要方面，可在临床试验中收集健康相关的生活质量量表（HRQoL）等患者报告结局指标。

### 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的全过程，根据慢性肾脏病的不同病因和药物的特点进行相应的临床药理学（包括药物相互作用等）方案设计。

根据药物研发目标，参考《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》，选择适当的慢性肾脏病分期患者人群，初步了

解药物在慢性肾脏病患者中的药代动力学和安全性特征，阐明药物的剂量-暴露量-效应关系，为后续临床试验中选择合理的给药方案及剂量调整提供依据。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。

鼓励根据慢性肾脏病病因与药物作用机制，采用适宜的结构、功能、免疫及其它类型生物标志物作为药效学相关标志物，更好地评价药物有效性和安全性。

#### 四、探索性临床试验

药物临床研发期间除参考 ICH E4 (药品注册所需的量效关系资料)进行常规的剂量探索临床试验外，还需要考虑以下因素：

剂量探索临床试验中，应考虑不同慢性肾脏病分期患者药代特征的差异，合理设计量效关系研究。剂量探索研究最好采用平行、固定剂量组设计，应设置足够剂量组以供充分评价。建议采用在背景治疗基础上的安慰剂对照试验设计。

探索性临床试验的主要疗效终点可参考确证性临床试验的主要疗效终点（见“确证性临床试验”章节），还可选择其他探索性疗效终点，如临床相关的迟发轻度肾功能下降（例如，eGFR降低 30%）。mGFR 或 eGFR 也适用于探索性试验。其他特定生物标志物，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性疗效终点。

## 五、确证性临床试验

### （一）总体设计

慢性肾脏病的病因较多，包括原发性肾脏疾病、全身疾病导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行确证性临床试验。

建议采用多中心、随机、双盲、平行对照试验设计。慢性肾脏病病情和治疗方案较为复杂，应在标准治疗的基础上进行研究，旨在比较新治疗方案与成熟标准治疗的有效性或安全性。研究药物可替代延缓慢性肾脏病进展的既定治疗方案中的一种或几种治疗，从而改善有效性、安全性或依从性，可采取优效或非劣效设计；或作为在标准治疗基础上的叠加治疗，提高既定治疗方案的有效性，应采取安慰剂对照优效性设计。如果采用非劣效试验设计，非劣效界值应遵循相关指导原则预先确定，并与监管机构达成一致。

### （二）受试者

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准，可参考本指导原则第二部分“总体考虑”中（一）研究人群相应内容。

### （三）对照药

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。不同临床试验入选人群的基线疾病严重程度以及评价有效性的指标可能不同，应根据药物研发目的选择合理的对照药物。

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，建议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批的药物的治疗方案时，应选择最佳的标准治疗方案。

#### （四）合并治疗

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并用药，应预先在临床试验方案中对合并治疗进行明确规定（参考“二、总体考虑”中“合并治疗”相关内容），合并治疗应尽可能标准化、保持稳定，同时尽可能保持组间均衡，以减少合并治疗对试验药物治疗效果的评价产生的影响。

#### （五）补救治疗

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。补救治疗需作为伴发事件，构建估计目标。

#### （六）治疗持续时间

通常应根据受试者基线慢性肾脏病分期、疾病进展特点、药物作用强度、临床试验目的等确定治疗持续时间。

在以临床终点事件为主要疗效终点的事件驱动试验中，治疗持续时间取决于预先设定的需要收集的事件数量。

对以肾小球滤过率平均变化率为主要疗效终点的临床试验，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率变化，评估肾小球滤过率的下降速率。

## （七）疗效终点

### 1. 主要疗效终点

首选“至发生临床终点事件的时间”或“临床终点事件的发生率”作为主要疗效终点。也可选择“肾小球滤过率平均变化率”作为主要疗效终点。

临床终点事件应包括反映受试者肾功能变化、存活时间等的特征性变量，对以临床终点为主要研究目标的临床试验中，建议采用“至发生临床终点事件的时间”或“临床终点事件的发生率”作为主要疗效终点。如果是晚期或快速进展的疾病，应考虑将全因死亡作为临床终点的一部分。如果预期死亡事件发生率非常低，则可考虑将比较两组死亡率作为关键的次要疗效终点。

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（例如慢性肾脏病 1 期或 2 期）或进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，通常根据基线至治疗期末肾小球滤过率的平均变化率评估药物疗效。

由于临床治疗决策的差异(例如医生对开始透析的时间标准不同)可能会对主要终点产生影响，因此应计划进行敏感性分析。试验设计时应计划对试验结果进行额外评价，例如，独立盲态审查员应按照预先定义的规则评估开放性试验的结果。如果独立盲态审查员之间未达成一致，则应由集中盲态小组进行裁定。

## 2.次要疗效终点

(1) 应考虑的次要疗效终点包括：

- 临床终点中任一事件的发生情况；
- 不同时间点（如第 6、12、24、36 个月和 5 年）肾功能的变化；
- 尿蛋白的发生率或恶化；
- 至肾损害进展导致的慢性肾脏病分期变化的时间；
- 不同时间点的肾存活率，以及肾功能丧失的原因；
- 患者在不同时间点的生存情况，以及死亡原因；
- 首次心脑血管事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或因心力衰竭住院）的发生率和/或至首次发生心脑血管事件的时间；
- 生活质量（QoL），包括健康相关生命质量量表等。

特别值得关注的是，可评价药物在预防慢性肾脏病相关并发症的发生或进展方面的获益，可通过评估并发症首次开始治疗或通过评估认为需要加强合并治疗的时间点进行获益的评价。但这些疗效指标是否可作为主要或次要终点目前还未得到充分验证。

(2) 可考虑的探索性疗效终点包括：

- 第二次心血管事件的发生率和/或至第二次心血管事件的时间；

- 高血压的发生率和/或至首次/加强降压治疗的时间；

- 血脂异常的发生率和/或至首次/加强降脂治疗的时间；

- 贫血的发生率和/或至首次/加强贫血治疗的时间；

- 骨和矿物质代谢障碍的发生率和/或至首次/加强骨和矿物质代谢障碍治疗的时间；

- 代谢性酸中毒的发生率和/或至首次/加强代谢性酸中毒治疗的时间；

- 营养不良的发生率和/或发生营养不良的时间；

- 需限制水钠摄入事件的发生率和/或至首次/加强限制水钠摄入治疗的时间；

- 高钾血症的发生率和/或至首次/加强高钾血症治疗的时间。

开始首次合并治疗或加强合并治疗的标准均可能受到不同研究者主观判断的影响。为了便于解释这些数据并避免偏倚，应

在方案中对这些标准进行预定义，并监测研究者执行时的依从性。

## 六、安全性评价

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间进行安全性观察（参考 ICH E1）。原则上遵循安全性评价的共性标准，应常规收集记录治疗中出现的不良事件、临床实验室检查结果和生命体征测量结果以评估安全性。

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，分析治疗过程中肾功能突然下降的发生原因及转归。

临床试验中还应特别关注以下安全性评价内容：

- 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，特别关注并识别可能与研究药物有关的肾脏安全性问题。仔细评价研究药物或合并治疗的潜在肾脏毒性，分析特定肾脏毒性事件的程度和至该事件的时间，从而评估耐受性及对目标适应症的影响。鼓励对新的和现有的早期安全性信号候选生物标志物进行研究确认，如肾损伤分子 1（KIM-1）或中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）。

- 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

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。

3.慢性肾脏病自然病程，以及临床试验中使用的药物可能导致重叠的安全性信号：例如新发糖尿病、高脂血症、肾损害加重、心血管并发症、伤口愈合并发症、或合并使用免疫抑制剂的其他已知不良反应，应针对这些信号进行专门研究，以对疾病自然病程和试验用药相关的安全性问题加以鉴别。

## 七、特殊人群临床试验的考虑

### （一）老年人群

高龄是慢性肾脏病的重要危险因素，器官移植受者的年龄也越来越大。因此确证性临床试验中应包括足够数量的老年患者，对年龄上限不设任何限制（参考 ICH E7 特殊人群的研究：老年医学）。肾功能的准确测量（根据不同年龄特点，采用合适的肾小球滤过率测算公式），以及针对并发症（例如心血管疾病、糖尿病、肾性骨病）的最佳治疗对老年人群非常重要。

### （二）儿科人群

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和进入儿科临床试验的合适时间，当有前期数据支持的情况下，尽早开展儿科临床试验。具体的儿科临床试验计划的制定建议参考 ICH E11（用于儿科人群的医学产品的临床研究）。

应在儿童中进行药代动力学和安全有效性临床试验，以充分

评价与儿童慢性肾脏病发生或进展相关的问题，如（1）全身系统疾病的治疗，以及增加肾脏疾病风险的相关因素（例如糖尿病、高血压）；（2）钠和磷酸盐过量、代谢性酸中毒和贫血（缺铁和补充红细胞生成素）、高尿酸血症、高脂血症等的预防。临床试验中应采用合适的肾小球滤过率测算公式，如改良的 Schwartz 公式。

## 八、定义

肾损害包括：（1）蛋白尿：尿白蛋白排泄率（urinary albumin excretion rate, UAER） $\geq 30$  mg/24 小时；尿白蛋白/肌酐比 $\geq 30$  mg/g（ $\geq 3$  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。

慢性肾脏病分期：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 $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，2 期 GFR 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，3a 期 GFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，3b 期 GFR 30-44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，4 期 GFR 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，5 期 GFR $<15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。

肾脏疾病进展包括：（1）慢性肾脏病分期进展并且估算肾小球滤过率（eGFR）较基线水平下降 25%及以上；（2）发生终末期肾病（end-stage kidney disease, ESKD）；（3）肾脏疾病快速进

展定义为 eGFR 持续下降每年超过 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。

上述定义应符合研究当时的共识。

## 九、参考文献

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

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

[3] KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Glomerular Diseases。

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

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

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

[7] Teresa K. Chen, Daphne H. Knicely, Morgan E. Grams.

Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management A Review.  
JAMA. 2019;322(13):1294-1304.