

治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则

（征求意见稿）起草说明

为鼓励治疗肺动脉高压药物研发，进一步规范和指导治疗动脉性肺动脉高压药物的临床试验，提供可参考的技术规范，药品审评中心组织起草了《治疗动脉性肺动脉高压药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。现将有关情况说明如下：

一、起草背景

动脉性肺动脉高压（PAH）是一种慢性、进展性疾病，可发展成右心衰竭甚至死亡，预后差。其中特发性肺动脉高压已列入我国2018年发布的《第一批罕见病目录》。目前能治疗PAH的药物较少，存在着迫切的临床需求。

近年来，针对治疗PAH的药物成为当前的一个研发热点。根据中心审评工作和引导工业界研发的需要，有必要制定PAH药物研发技术指导原则。经过充分调研国外相关指南情况以及征求专家意见，起草了本指导原则，为治疗PAH新药的研发提供有关临床试验设计、实施和评价的方法学指导。

二、起草过程

本指导原则由化药临床二部牵头，于2018年11月启动起草工作。2018年12月19日，药审中心组织了拟定本技术指导原则的专家研讨会。此次研讨会明确了本技术指导原则

的主要框架，并对疗效指标等关键要素进行了讨论。会后，经工作组充分调研和讨论，在欧盟 EMA 指导原则的基础上，参考国外相关指南进展情况，结合审评实践，于 2021 年 4 月形成初稿。经药审中心内部征求意见，部门技术委员会审核，形成征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则分为四个章节。第一个章节是适用范围，阐明了本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发。第二个章节是概述，主要介绍了肺动脉高压的概念、疾病特点、流行病学数据和治疗现状等背景内容。第三个章节是临床开发的整体考虑，从临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验三个方面进行阐述。第四个章节是临床试验设计的关键要素，从研究人群、背景治疗、对照的选择、剂量选择、研究周期、有效性指标和安全性指标等方面，分别阐述了各个关键要素的重点关注内容。

对于有效性评价，应根据拟定的适应症定位选择相应的主要疗效指标，包括：运动耐量方面的评价指标（六分钟步行距离等）、全因死亡和至临床恶化的时间，或者复合终点。复合终点中列举了经过验证的常用指标，申办方也可以选择其他指标（例如血浆 B 型利钠肽或 N 末端 B 型利钠肽原水平升高等），但要求所选指标应具有临床相关性，预先作出明确的定义，并需经过研究验证。对于安全性评价，考虑 PAH

一般需要长期给药，故应有足够的暴露时间和人群暴露数量进行安全性观察，但不同靶点新药的安全性风险不同，需具体问题具体分析。