

# 人纤维蛋白原临床试验技术指导原则

## (征求意见稿)

### 目 录

一、前言 .....	1
二、临床试验的程序.....	3
三、针对成年及青少年受试者的临床试验.....	4
(一) 药代动力学研究 .....	4
(二) 有效性和安全性评价 .....	5
四、针对儿童受试者的临床试验.....	10
(一) 药代动力学研究 .....	10
(二) 有效性和安全性评价 .....	11
五、药学变更时的临床试验.....	11
六、风险管理计划 .....	12
参考文献 .....	12

1

2

# 人纤维蛋白原临床试验技术指导原则

3

## (征求意见稿)

4

5

### 6 一、前言

7 纤维蛋白原 (fibrinogen, Fg) 即凝血因子 I, 是一种分  
8 子量约为 340kDa 的可溶性血浆糖蛋白。通常情况下, 健康  
9 人血浆中含量约为 150 ~ 450 mg/dL, 消除半衰期约为 4 天。  
10 在凝血酶的作用下纤维蛋白原先形成蛋白单体再聚合为纤  
11 维蛋白, 直接参与凝血过程。此外, 纤维蛋白原还可介导血  
12 小板聚集反应, 促进凝血。

13 纤维蛋白原缺乏症, 分为先天性纤维蛋白原缺乏症  
14 (congenital fibrinogen deficiency, CFD) 和获得性纤维蛋白  
15 原缺乏症 (acquired fibrinogen deficiency, AFD)。CFD 是常  
16 染色体遗传性疾病, 包括血浆纤维蛋白原完全缺失或低于检  
17 测下限的无纤维蛋白原血症 (afibrinogenemia)、血浆纤维蛋  
18 白原水平 < 150 mg/dL 的低纤维蛋白原血症  
19 (hypofibrinogenemia)、血浆纤维蛋白原功能异常的异常纤  
20 维蛋白原血症 (dysfibrinogenemia)。AFD 是由肝实质病变引  
21 起纤维蛋白原合成不足导致, 也可能由于疾病或药物引起纤

22 纤维蛋白原消耗过度、纤维蛋白原溶解所致。

23 纤维蛋白原缺乏时的临床表现从无症状到危及生命的  
24 出血、血栓栓塞事件不等。对于纤维蛋白原缺乏症的急性出  
25 血治疗和围手术期出血管理，通常选用纤维蛋白原替代疗法。  
26 现阶段，临床上使用的含纤维蛋白原的产品主要是新鲜冰冻  
27 血浆、冷沉淀制剂和人纤维蛋白原制剂，均来源于人类供体  
28 血浆。

29 与新鲜冰冻血浆、冷沉淀制剂相比，人纤维蛋白原制剂  
30 是经过分离、纯化的浓缩制剂，临床输液所需体积更小，并  
31 可避免输注不必要的其他凝血因子；人纤维蛋白原制剂生产  
32 过程中包括经验证的病毒灭活工艺，其病毒灭活过程更加严  
33 格；新鲜冰冻血浆和冷沉淀制剂是按照输血进行管理，人纤  
34 维蛋白原制剂是作为药物进行监管，其上市前需要按照药品  
35 研发要求完成相应适应症的临床试验。

36 本指导原则主要适用于人纤维蛋白原制剂申请上市许  
37 可、或已上市产品发生药学变更需开展临床试验时提供建议。  
38 本指导原则主要对纤维蛋白原用于治疗先天性/获得性纤维  
39 蛋白原缺乏症患者的临床试验的关键内容进行了阐述，可能  
40 无法涵盖临床试验的所有内容，对于实际应用中的特定问题，  
41 应视具体情况具体研究决定。本指导原则亦将随科学技术发  
42 展和经验的积累而逐步完善。

43 应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理

44 规范的有关要求和相关技术指导原则。

## 45 二、临床试验的程序

46 人纤维蛋白原的临床适应症包括先天性纤维蛋白原缺  
47 乏症和获得性纤维蛋白原缺乏症，因此临床试验可根据拟申  
48 请适应症范围考虑相应的试验内容。

49 上市前，必须完成针对成年及青少年（ $\geq 12$ 岁）CFD受  
50 试者的临床试验。

51 针对CFD受试者的临床试验：首先，在成人和青少年（ $\geq$   
52 12岁）CFD受试者中开展单次给药的PK研究和初步安全性评  
53 价。然后，在成人和青少年（ $\geq 12$ 岁）CFD受试者中开展有  
54 效性和安全性评价。

55 针对AFD受试者的临床试验：完成上述针对成人和青少  
56 年（ $\geq 12$ 岁）CFD受试者的有效性和安全性评价后，根据产  
57 品上市拟申请的适应症，若申请用于AFD患者的急性出血治  
58 疗和围手术期出血管理，应在成人和青少年（ $\geq 12$ 岁）AFD  
59 受试者中继续开展人纤维蛋白原的有效性和安全性评价。

60 针对儿童受试者的临床试验：完成针对成人和青少年  
61 （ $\geq 12$ 岁）CFD受试者的有效性和安全性评价后，根据产品  
62 上市拟申请适应症的人群范围，考虑在儿童（ $< 12$ 岁）CFD  
63 受试者中开展临床试验，包括PK研究、有效性和安全性评价，  
64 此部分试验可以在上市前或上市后开展。

### 65 三、针对成年及青少年受试者的临床试验

#### 66 (一) 药代动力学研究

67 主要开展针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者的单剂  
68 量药代动力学 (PK) 研究。

69 受试者至少10例, 年龄 $\geq 12$ 岁, 临床确诊的先天性无纤维  
70 蛋白原血症或先天性低纤维蛋白原血症患者 (功能性纤维蛋  
71 白原基线水平 $< 50$  mg/dL)。受试者应为非出血状态。

72 建议根据试验药的纤维蛋白原活性水平, 并基于受试者  
73 纤维蛋白原基线水平, 设计单次给药剂量。一般情况下, 推  
74 荐给药剂量为 $60 \sim 70$  mg/kg。

75 PK参数应包括最大血药浓度 ( $C_{max}$ )、药峰时间 ( $t_{max}$ )、  
76 表观分布容积 ( $V_d$ )、消除半衰期 ( $t_{1/2}$ )、血药浓度-时间  
77 曲线下面积 ( $AUC$ )、清除率 ( $Clearance$ )、体内回收率 ( $IVR$ )、  
78 增量回收率 ( $incremental IVR$ ) 等。其中, 最大血药浓度指血  
79 浆中纤维蛋白原的峰值水平。

80 纤维蛋白原水平即血浆中的纤维蛋白原检测值, 其测定  
81 方法有多种, 目前国内常用的方法是功能测定法, 即采用基  
82 于凝固时间的Clauss法检测功能性的纤维蛋白原水平, 也可  
83 以增加其他纤维蛋白原检测方法检测同一份血浆样本 (如免  
84 疫测定法), 从不同方面评估纤维蛋白原含量。

85 增量回收率, 由输注结束后纤维蛋白原的峰值水平  
86 ( $C_{max}$ ) 计算得出, 单位为 $[mg/dL]/[mg/kg]$ , 其计算方法如

87 下:

88 
$$\text{增量回收率(mg/dL)/(mg/kg)} = \frac{\text{Cmax(mg/dL)} - \text{纤维蛋白原基线值(mg/dL)}}{\text{给药剂量(mg/kg)}}$$

89 建议在中心实验室进行药代动力学研究的血浆样本检  
90 测，且有充分的方法学验证。

91 参与药代动力学研究的受试者可继续参加后续有效性和  
92 和安全性评价。

## 93 (二) 有效性和安全性评价

### 94 1. 针对先天性纤维蛋白原缺乏症受试者的临床试验

95 针对CFD受试者的临床试验，建议采用开放标签、非对  
96 照试验设计。

97 受试者至少20例，年龄≥12岁，临床确诊的先天性无纤维  
98 蛋白原血症或先天性低纤维蛋白原血症患者，排除异常纤维  
99 蛋白原血症患者。按需治疗（自发性或创伤性）急性出血的  
100 受试者，其（功能性）纤维蛋白原水平应 < 50 mg/dL；计划  
101 择期手术（包括有创操作）的受试者，其（功能性）纤维蛋  
102 白原水平应 < 100 mg/dL。

103 给药剂量和持续时间取决于疾病的严重程度、出血的部  
104 位和程度以及患者的临床状况。所需剂量应根据试验药PK特  
105 征和拟提升的人纤维蛋白原水平确定给药剂量。

106 
$$\text{所需剂量} \left( \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) = \frac{\text{纤维蛋白原目标值(mg/dL)} - \text{纤维蛋白原基线值(mg/dL)}}{\text{增量回收率的中位数(mg/dL)/(mg/kg)}}$$

107 在治疗期间，应监测受试者的纤维蛋白原水平，对于轻  
108 微出血，推荐的血浆纤维蛋白原目标水平为100 mg/dL；对于

109 严重出血，推荐的血浆纤维蛋白原目标水平为150 mg/dL。

## 110 1.1 有效性评价

111 可根据试验药的特征和试验目的设计合理的疗效评价  
112 和随访时间。

### 113 (1) 主要疗效指标

114 一般情况下，主要疗效指标需同时考虑输注后纤维蛋白  
115 原提升水平和止血疗效。其中，针对CFD受试者自发性或创  
116 伤性急性出血的按需治疗或计划择期手术（包括有创操作）  
117 的围手术期出血管理，应完成至少10例次出血事件的止血疗  
118 效评价（包括自发性或创伤后急性出血治疗以及围手术期出  
119 血管理）。

#### 120 ①活性回收率（又称输注效率值）

121 通过计算所有受试者首次输注试验药后纤维蛋白原的  
122 活性回收率，评价纤维蛋白原提升水平。纤维蛋白原水平的  
123 检测时间点可考虑：首次给药前、给药后药峰时间（tmax）  
124 和给药后24h。

125 活性回收率计算方法如下：

$$126 \text{ 活性回收率 (\%)} = \frac{\text{输注后纤维蛋白原实测值 (mg/dL)} - \text{纤维蛋白原基线值 (mg/dL)}}{\text{预期纤维蛋白原增加值 (mg/dL)}} \times 100\%$$

#### 127 ②急性出血和围手术期出血管理的止血疗效评价

128 以试验药在所有（自发性或创伤后）急性出血和围手术  
129 期出血管理的止血疗效作为主要疗效终点。止血疗效可按照  
130 既定的“四级止血疗效评分量表”进行临床评估，止血成功”

131 被定义为止血疗效评分分级为“极好”和“良好”的出血治疗或  
 132 出血管理，评分标准可参考下表。

133 **急性出血和围手术期出血管理的四级止血疗效评分量表**

分级	急性出血	围手术期出血管理
极好	由施治医生进行临床评估，在无其他止血药物干预的情况下，立即并完全停止出血；和/或血红蛋白较该试验药输注前下降<10%。	手术中，失血情况低于或等于相同性别、年龄和身高且止血功能正常的患者在进行同类手术过程中的平均预期失血量。 手术后（24h），未出现非手术并发的出血或渗血，且所有手术并发的出血事件，使用该手术类型所预期的既定试验药物用量即可控制。
良好	由施治医生进行临床评估，在无其他止血药物干预的情况下，在预期时间内（24h）出血完全停止；和/或血红蛋白较试验药输注前下降<20%。	手术中，失血量高于止血功能正常的患者在进行同类手术过程中的平均预期失血量，但低于或等于最大预期失血量。 手术后（24h），未出现非手术并发的出血或渗血，同时，所有手术并发的出血事件均使用试验药物，但需增加（非该手术类型预期的）剂量或输注次数方可控制。
中等	由施治医生进行临床评估，24h内不能完全控制出血，需附加其他止血干预措施；和/或血红蛋白较试验药输注前下降达20%~25%。	手术中，失血量高于止血功能正常患者进行同类手术时的最大预期失血量，但出血可以控制。 手术后（24h），出现非手术并发的出血或渗血，同时，所有手术并发的出血事件均使用试验药物，但需增加（非该手术类型预期的）剂量或输注次数方可控制。
无效	由施治医生进行临床评估，24h内不能控制出血，或需改用其他的止血干预措施；和/或血红蛋白较输注试验药前下降超过25%。	手术中，不能控制的出血，需要改用其他凝血因子替代方案。 手术后（24h），不可控制的大面积/大量出血和渗血，需要使用其他药物进行替代治疗。

134 **（2）次要疗效指标**

135 包括凝血功能指标、对于每次新发出血治疗的给药剂量  
 136 （包括平均注射剂量和总用量）、给药次数、输注试验药后



137 纤维蛋白原水平达到预计值的受试者比例、输注试验药后不  
138 同纤维蛋白原水平的受试者比例等。

139 对于围手术期出血管理的临床疗效评价，还可以包括术  
140 中和术后24h失血和输血需求等情况。

## 141 1.2 安全性评价

142 临床试验期间，需对所有接受纤维蛋白原的受试者进行  
143 包括生命体征在内的安全性评估，对出现的所有不良事件进  
144 行记录，并就其与受试药物的因果关系、严重性和预期结果  
145 进行分析判断。

146 除了血液制品常规的安全性指标，纤维蛋白原的安全性  
147 应重点关注包括免疫原性、血栓栓塞并发症、过敏或超敏反  
148 应在内的不良事件。

149 病毒安全性方面，研究者应按照临床试验的标准规范监  
150 测受试者的病毒安全性。临床试验中发现相关病毒学标志物  
151 转阳时，需及时复查，并进行病毒核酸检测，必要时延长随  
152 访时间。对其他传染性病原体进行安全监测的基本原则与病  
153 毒一致。

### 154 血栓栓塞并发症：

155 特别是大剂量或反复给予纤维蛋白原治疗有血栓形成  
156 的危险，临床试验期间应密切观察受试者血栓形成的症状和  
157 体征，重点监测动、静脉血栓形成相关的生物标志物（如D-  
158 二聚体、FDP等），必要时可以辅助超声等影像学检查。

159 监测时间点的选择，应结合临床实际，重点选择易发血  
160 栓的监测时间点。

161 **过敏或超敏反应：**

162 受试者使用人纤维蛋白原制品后可能发生过敏或超敏  
163 反应，也可能与制品生产过程中使用的辅料等有关。

164 试验过程中应密切关注和监测过敏或超敏反应，如果发  
165 生过敏或超敏反应，应立即停止输注。如果发生过敏性休克，  
166 应实施标准的休克医学治疗。

167 **免疫原性：**

168 建议在中心实验室进行纤维蛋白原抑制物的检测，采样  
169 时间为首次输注前、输注后14天、1个月和出组前。样本检测  
170 前，须对检测方法进行充分的方法学验证。若抑制物检测结  
171 果呈阳性，则需要重新采集受试者的血样进行复检，并按SAE  
172 报告。

173 对于产生抑制物的受试者，应根据受试者情况及临床治  
174 疗经验及时给予恰当的治疗。临床试验中应对疑似产生抑制  
175 物或已经产生抑制物的受试者的血浆样本进行妥善储存，以  
176 便在监管部门需要时再次实施抑制物分析。

177 **2. 针对获得性纤维蛋白原缺乏症受试者的临床试验**

178 针对AFD受试者的临床试验，建议采用双盲、随机、阳  
179 性对照试验的非劣效试验设计。

180 样本量根据统计假设估算。对于获得性纤维蛋白原缺乏

181 症受试者来说，发病原因多种，疾病临床表现多样且严重程  
182 度各异。可以选择单一病因或非单一病因引起的AFD受试者，  
183 可包括(自发性或创伤性)急性出血患者或计划择期手术(包  
184 括有创操作)患者。除上述针对CFD受试者的考虑外，还需  
185 根据具体情况制定相应的入排标准。

186 建议根据受试者病情及临床检验结果(包括凝血试验指  
187 标和纤维蛋白原水平等)综合考虑，确定给药方案。

### 188 有效性和安全性评价

189 可参考针对CFD受试者的有效性和安全性评价。

190 对于获得性纤维蛋白原缺乏症受试者，需充分考虑治疗  
191 原发病的合并用药对试验药疗效评价的影响。

192 此类受试者除了纤维蛋白原水平降低，往往同时伴有其  
193 他凝血因子水平的异常，因此应考虑在临床试验过程中重点  
194 监测凝血、抗凝血、纤溶系统的变化，密切关注血栓形成及  
195 其风险评估。

## 196 四、针对儿童受试者的临床试验

### 197 (一) 药代动力学研究

198 应在至少10名，年龄<12岁(非出血状态)CFD受试者  
199 中进行单剂量的PK试验。

200 在充分考虑儿童受试者的临床实际的基础上，结合成人  
201 和青少年CFD受试者的临床试验结果设计合理的给药剂量和  
202 采血时间点。

203 其余内容可参考针对成人和青少年CFD受试者的药代动  
204 力学研究要求。

## 205 (二) 有效性和安全性评价

206 针对<12岁CFD受试者的(自发性或创伤性)急性出血  
207 的按需治疗或计划择期手术(包括有创操作)的围手术期出  
208 血管理,应完成≥10例受试者的≥10例次出血事件(包括急性  
209 出血治疗和围手术期出血管理)的止血疗效评价。

210 在充分考虑儿童受试者的临床实际的基础上,其余内容  
211 可参考针对成人和青少年CFD受试者的有效性和安全性评价。

## 212 五、药学变更时的临床试验

213 药学变更可能对人纤维蛋白原的分子结构和生物学特  
214 性产生影响,进而可能影响临床疗效和安全性。如果不能排  
215 除上述影响,应考虑开展试验证明生产工艺变更后制品在质  
216 量、安全性和疗效方面与变更前制品具有可比性。药学变更  
217 需开展的研究建议参考国家药监局发布的相关办法、要求和  
218 指导原则。

219 递交申请时需要说明药学变更对产品疗效和安全性可  
220 能造成的潜在影响,并对临床试验计划的合理性进行阐述和  
221 论证。

222 药学变更后制剂若需开展临床试验,至少应在≥12岁  
223 CFD受试者中开展试验,试验技术要求参考上市前该人群临  
224 床试验。

## 225 六、风险管理计划

226 风险管理计划应结合产品特点，并基于风险管理计划的  
227 一般指导原则进行制定。

228 制定的风险管理计划应包括但不限于本部分论述的内  
229 容，可从以下几点进行考虑：在上市前临床试验中，应根据  
230 受试者人群特征、产品特点等内容设置合理的风险管理计划；  
231 上市后风险管理计划中，需要对未纳入临床试验的人群制定  
232 风险管理计划和药物警戒计划。未纳入临床试验的人群主要  
233 是基于前期临床试验相关的患者排除标准而得出，该部分人  
234 群可能成为纤维蛋白原的使用人群，但限于临床试验设计而  
235 无法从临床试验中获得其使用人纤维蛋白原的信息；在风险  
236 管理计划中应包含对重要的已识别风险、重要的潜在风险及  
237 非预期风险的监控及处理措施。

238 人纤维蛋白原已识别和可能的安全风险包括：输液反应、免  
239 疫原性反应、血栓栓塞并发症、过敏或超敏反应和血液制品  
240 病原体传播感染等。

## 241 参考文献

- 242 [1] FDA. Summary Basis for Regulatory Action - RiaSTAP. [2009-1].  
243 [http://wayback.archive-](http://wayback.archive-it.org/7993/20170723024922/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM244507.pdf)  
244 [it.org/7993/20170723024922/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccine](https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM244507.pdf)  
245 [s/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasm](https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM244507.pdf)  
246 [aProducts/UCM244507.pdf](https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM244507.pdf).  
247 [2] FDA. Summary Basis for Regulatory Action - FIBRYNA. [2017-6].  
248 <https://www.fda.gov/media/106381/download>.

249 [3] EMA. Guideline on core SmPC for human fibrinogen products. [2015-7].  
250 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-smpcfor-human-fibrinogen-products_en.pdf)  
251 [summary-product-characteristics-smpcfor-human-fibrinogen-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-smpcfor-human-fibrinogen-products_en.pdf).  
252 [4] EMA. Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of  
253 Therapeutic Proteins. [2007-1]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf)  
254 [guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf)  
255 [proteins\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-pharmacokinetics-therapeutic-proteins_en.pdf).  
256 [5] Ashok Roy, Sophia Stanford, Sean Nunn, et al.. Efficacy of fibrinogen concentrate  
257 in major abdominal surgery - A prospective, randomized, controlled study in  
258 cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. *J Thromb Haemost*, 2020,18(2):  
259 352–363.  
260 [6] Keyvan Karkouti , Jeannie Callum , Vivek Rao ,et al. Protocol for a phase III, non-  
261 inferiority, randomised comparison of a new fibrinogen concentrate versus  
262 cryoprecipitate for treating acquired hypofibrinogenaemia in bleeding cardiac surgical  
263 patients: the FIBRES trial. *BMJ Open*, 2018,8(4): e020741.  
264 [7] Claudia Djambas Khayat , Mohamed El Khorassani , Thierry Lambert , et al.  
265 Clinical pharmacology, efficacy and safety study of a triple-secured fibrinogen  
266 concentrate in adults and adolescent patients with congenital fibrinogen deficiency. *J*  
267 *Thromb Haemost*,2019,17(4):635-644.  
268 [8] Claudia Djambas Khayat , Mohamed El Khorassani , Selin Aytaç, et al.  
269 Pharmacology, Efficacy and Safety of a Triple-Secured Fibrinogen Concentrate in  
270 Children Less than or Equal to 12 Years with Afibrinogenaemia. *Thromb*  
271 *Haemost*,2020,120(6):957-967.