

嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药物临床试验

技术指导原则

(征求意见稿)

2025年7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) 临床整体研发计划	2
(二) 疗效评价	3
三、确证性临床试验.....	5
(一) 总体设计	5
(二) 受试者	5
(三) 给药剂量	6
(四) 合并治疗	6
(五) 疗效指标	6
(六) 统计分析考虑	7
四、安全性评价.....	8
五、儿童临床试验.....	9
(一) 总体考虑	9
(二) 临床药理学和剂量探索研究	9
(三) 有效性研究	10
(四) 安全性研究	11
六、参考文献.....	11

1

2 **嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药物临床试验**

3 **技术指导原则（征求意见稿）**

4

5 **一、概述**

6 **（一）疾病特点**

7 嗜酸性粒细胞性食管炎是一种慢性免疫或抗原介导的
8 食管疾病，临床特征为与食管功能障碍相关的体征和症状，
9 组织学特征为嗜酸性粒细胞主导的炎症。临床表现随年龄而
10 异。婴幼儿表现为发育停滞、喂养困难（呕吐、在进食固体
11 食物时停滞进食、拒绝进食）和持续的反流症状，学龄儿童
12 更多表现为烧心、反酸、呕吐或腹痛，青少年和成人常表现
13 为吞咽困难和食物嵌顿。如果不及时治疗，嗜酸性粒细胞性
14 食管炎会导致食管狭窄、吞咽困难和食物嵌顿风险。此外，
15 如果停止治疗可导致嗜酸性粒细胞性食管炎临床症状和组
16 织学活动复发。

17 近些年来该病在儿童及成年人中的发病率都有明显的
18 提高，目前成为年轻人出现慢性吞咽困难及食物嵌顿的主要
19 原因。文献报道北美及欧洲嗜酸性粒细胞性食管炎的预估发
20 病率为 5~10 例/100,000 人/年，患病率约为 50~100 例/100,000
21 人。我国尚缺少系统的流行病学研究数据，有限的区域性研
22 究显示我国成年人中嗜酸性粒细胞性食管炎患病率约为

23 0.05%-0.4%。

24 在嗜酸性粒细胞性食管炎患者中，临床表现和组织学活
25 动性可能互相不关联。患者的体征和症状可能会缓解或消退，
26 但组织学活动可能持续存在；反之，患者可能实现组织学缓
27 解，但临床症状持续存在。因此，嗜酸性粒细胞性食管炎的
28 治疗目标包括改善症状、控制食管的炎症反应及组织重塑、
29 改善患者生活质量。

30 (二) 目的和适用范围

31 本指导原则旨在为嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药物的
32 研发提供技术指导。

33 本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品的药物
34 研发，仅作为推荐性建议。应用本指导原则时，还应同时参
35 考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册
36 技术协调会（ICH）和其他境内外已发布的相关指导原则。

37 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
38 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原
39 则中的相关内容将不断完善与更新。

40 本指导原则主要讨论嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药物
41 研发中临床试验设计的重点关注内容。关于临床试验设计或
42 统计学分析的一般性问题可参考相关指导原则。

43 二、总体考虑

44 (一) 临床整体研发计划

45 应根据疾病特点以及研究药物特性，制定适当的临床研
46 发计划。

47 在多区域临床试验中，应关注临床药理和临床实践方
48 面存在的差异可能对种族敏感性的影响。建议在早期阶段
49 加入全球研发，以保证受试者能够充分代表中国人群。

50 临床药理学研究是创新药临床研发的组成部分，建议早
51 期制定创新药临床药理学研究的整体计划，制定研究计划时
52 需进行系统考虑。

53 探索性临床试验一般采用随机、双盲、安慰剂对照设计。
54 建议基于前期 PK/PD 评估结果设置多个剂量组，充分评价
55 药物的量效关系，为后续给药方案的选择提供依据。建议在
56 探索性试验中评估改良或新开发的临床结局评估（COA）工
57 具的度量性能，包括信度、效度以及检测变化的能力等。

58 （二）疗效评价

59 嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药物临床试验中，主要评
60 价症状、体征与组织学两个方面。

61 1. 症状和体征

62 对于症状和体征的评价，使用定义明确且可靠的COA
63 工具，并使用连续或分类量表对体征和症状进行评估，包括
64 患者报告结局（PRO）量表或观察者报告结局（ObsRO）量
65 表等。鼓励申办者尽早并在药物研发的重要节点与药品监
66 管部门对COA工具的开发进行沟通交流。

67 建议基于患者或观察者提供的嗜酸性粒细胞性食管炎
68 相关且有意义的体征和症状相关信息(如食物嵌顿)改良或
69 开发PRO或ObsRO量表。

70 如果患者仅能够报告部分体征和症状,可考虑同时收
71 集患者报告数据和观察者报告数据。若研究包含患者报告
72 数据和/或观察者报告数据,应在开发早期与药品监管部门
73 讨论统计分析计划。对于不能提供可靠自我报告的年龄较
74 小的儿童需要采用ObsRO,详见“五、儿童临床试验”。应
75 对患者进行充分的教育和培训,使其充分理解临床试验实
76 施中采用的COA工具的使用方法。

77 申办方还可评估已明确的嗜酸性粒细胞性食管炎体征
78 和症状对患者日常生活产生的重要和常见影响。

79 2.组织学

80 对于组织学的评价,应从近段和远段食管分别获取2~4
81 份活检样本。可从中段食管取活检样本进行额外评价。为降
82 低各研究中心间的潜在变异性,应记录高倍视野面积(以 mm^2
83 或 μm^2 为单位),并将嗜酸性粒细胞密度/ mm^2 纳入报告中。

84 对组织学检查结果的评价,应建立并严格遵循标准操作程序
85 (SOP),推荐采用中心阅片。

86 鼓励系统性收集额外的内镜检查结果,如水肿、食管黏
87 膜环、渗出、线形裂隙、狭窄;和组织学特征,如嗜酸性粒
88 细胞密度、基底区增生、嗜酸性粒细胞脓肿、嗜酸性粒细胞

89 表面分层、细胞间隙扩张、上皮层改变、上皮细胞角化不良、
90 固有层纤维化。

91 三、确证性临床试验

92 (一) 总体设计

93 推荐采用随机、双盲、安慰剂对照设计。

94 对于预期长期给药的药物，建议通过至少 24 周的治疗
95 期评价有效性，随后通过设置扩展期使总治疗期达到至少 52
96 周，以确保有足够的暴露来评估安全性特征和应答的持久性。
97 在递交注册申请之前，应获得治疗期和扩展期的长期数据。

98 在科学合理的情况下，在初步证明有效性后采用随机撤
99 药设计可能有助于评估复发率和重新给药的需求。

100 针对可能发生的疾病恶化风险，在方案中事先规定补救
101 治疗标准和补救治疗方案，以确保临床试验受试者安全。

102 (二) 受试者

103 无论是否有食管胃十二指肠镜的历史记录，所有患者均
104 应接受检查，以确保其在入组时符合组织学诊断。目前，嗜
105 酸性粒细胞性食管炎的组织学诊断标准为食管嗜酸性粒细
106 胞计数峰值 ≥ 15 /高倍视野。同时，入组临床试验的患者应具
107 有足够的症状。

108 应对内镜结果异常或可能存在胃或小肠疾病的成人患
109 者采集胃和十二指肠活检样本，以排除其他胃肠疾病。

110 应提供入选或排除食管狭窄患者的理由。如果有数据或

111 科学依据表明这些患者可能对拟定治疗有反应，建议纳入有
112 食管狭窄病史的患者。初次内窥镜检查时需要扩张食管的食
113 管狭窄患者应接受额外的筛选，根据扩张后临床体征和症状
114 是否持续存在确认是否符合标准。

115 (三) 给药方案

116 应根据治疗目标、药物的作用机制、预期起效时间以及
117 预期观察到临床获益的时间范围确定治疗持续时间和有效
118 性评估时间。给药剂量应有前期充分量效关系数据的支持。

119 (四) 合并治疗

120 饮食治疗是已知的嗜酸性粒细胞性食管炎有效治疗方
121 法，受试者的体征和症状可能高度依赖于进食行为，因此受
122 试者应在入组前和整个试验期间保持稳定的饮食。

123 对于质子泵抑制剂、白三烯抑制剂，或治疗合并疾病（例
124 如哮喘、过敏性鼻炎）的鼻用、吸入和/或口服局部给药或局
125 部作用的糖皮质激素药物，应在入组前和整个试验期间维持
126 稳定剂量。

127 在试验过程中应关注并仔细记录合并治疗的情况。

128 (五) 疗效指标

129 1. 主要疗效终点

130 主要疗效终点推荐采用共同主要终点：评价症状和体征
131 的临床结局评估终点和组织学终点。在共同主要终点分析两
132 个终点均应达到统计学意义。

133 评价症状和体征的临床结局评估终点应使用定义明确
134 且可靠的 COA 工具。将 COA 终点作为连续变量分析时，如
135 患者报告的吞咽困难症状问卷（DSQ）评分较基线的变化，
136 建议使用基线值作为协变量，需关注疗效是否具有临床意义，
137 并提供相关支持证据。采用 COA 终点进行应答者分析时，
138 目标应答应为体征和症状完全消退。

139 组织学应答终点可采用达到食管上皮内嗜酸粒细胞数
140 峰值 ≤ 6 个/高倍视野的患者比例。建议通过评价治疗组间应
141 答者比例的差异分析组织学终点。

142 2.次要疗效终点

143 推荐（但不限于）：

- 144 · 食管嗜酸性粒细胞峰值计数较基线的变化。
- 145 · 接受补救治疗的受试者比例。
- 146 · 病理学评价，如嗜酸性粒细胞性食管炎组织学评分系
147 统（EoE-HSS）分期评分和分级评分较基线的变化。
- 148 · 内镜应答评价，如嗜酸性粒细胞性食管炎内镜参考评
149 分（EREFS）总分较基线的变化。
- 150 · 健康相关生活质量评价，使用经验证的生活质量评估
151 量表。

152 （六）统计分析考虑

153 统计分析（包括缺失数据处理）应与既定的估计目标对
154 应，且必须在研究方案中预先定义并阐明其合理性。拟定估

155 计目标应讨论如何处理重要的伴发事件，例如，在试验期间
156 开始使用全身性糖皮质激素药物治疗合并疾病、使用补救药
157 物或进行紧急食管扩张、饮食调整和适应性进食行为（如缓
158 慢进食、过度咀嚼、反复吞咽、用水送服食物等）等。

159 为了精确评价总体治疗效果，建议统计分析中对可能影
160 响有效性结果的基线患者特征进行校正，例如，存在食管狭
161 窄、饮食限制等。

162 为便于解释 COA 终点结果，应基于锚点的方法（例如，
163 以患者总体印象量表作为锚点）拟定有临床意义的患者自身
164 评分变化的适当范围，并使用各试验组汇总数据生成的经验
165 累积分布函数（eCDF）曲线进行补充。应进行各治疗组的
166 eCDF 曲线以及患者较基线变化的支持性描述性分析。

167 四、安全性评价

168 原则上遵循安全性评价的共性标准。对于长期给药的药
169 物需符合 ICH E1 对药物暴露量和暴露时间的要求。

170 对于糖皮质激素药物的试验，应在每次访视时进行体格
171 检查，以识别糖皮质激素过量相关的体征。建议通过促肾上
172 腺皮质激素（ACTH）刺激试验评估下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）
173 轴抑制潜能。应在 II 期和 III 期试验期间以及任何扩展试验
174 期间（包括治疗结束时、试验结束时或脱落时）和试验完成
175 后 6 周的预设时间点进行 ACTH 刺激试验。应密切随访治疗
176 结束时显示 HPA 轴抑制体征或 ACTH 刺激试验结果异常的

177 患者，直至完全缓解。

178 对于治疗性蛋白药物（如单克隆抗体）的试验，应在抗
179 药抗体评估中纳入中和能力检测。具体可参考《药物免疫原
180 性研究技术指导原则》。

181 五、儿童临床试验

182 （一）总体考虑

183 当有足够的证据支持研究药物对儿科嗜酸性粒细胞性
184 食管炎患者的安全性和预期获益后，应逐步递进开展儿科研
185 究。12~17 岁的青少年患者可与成人同步开展研究。

186 如果证实疾病和药物作用相似，则可考虑采用成人疗效
187 数据外推至儿童人群和/或大龄儿童人群的疗效数据外推至
188 低龄儿童人群的研发策略。建议评估试验药物在目标儿童人
189 群中适用的外推程度，参考相关指导原则，采集支持剂量选
190 择和疗效安全性评价所需要的 PK、PD、有效性、安全性数
191 据。如果考虑采用外推策略，建议与药品监管部门沟通。

192 儿童研究过程中涉及到使用适合疾病和年龄特点的
193 PRO 和 ObsRO 工具。

194 （二）临床药理学和剂量探索研究

195 在选择各年龄或体重组的起始剂量和最终剂量时，应考
196 虑成人和/或儿童中所有 PK、PD 或其他数据。可在所有数据
197 的基础上应用群体 PK 建模，因为这种方法可进行广泛的协
198 变量分析，量化体重、年龄和其他协变量的影响。在此之前，

199 需要获得所有年龄组的 PK 数据。若研究目的为达到某个相
200 同的暴露量（如：成人暴露量），则可采用这些协变量分析
201 的结果，以确定是否需要在不同年龄组采用不同剂量。

202 （三）有效性研究

203 需要进行食管胃十二指肠镜来确定嗜酸性粒细胞性食
204 管炎的组织学诊断。在行诊断性食管胃十二指肠镜期间，应
205 采集所有儿童患者的胃和/或十二指肠活检样本，以排除其他
206 病因。入组时应酌情排除胃和/或十二指肠活检样本检查结果
207 异常的儿童患者，因为这可能表明存在其他诊断结果。

208 12 岁至 17 岁青少年的有效性评价参考成人。如果在
209 成人研究中纳入青少年患者，数量应充足，具体可根据流行
210 病学情况而定。

211 由于 1 岁至 11 岁儿童嗜酸性粒细胞性食管炎的临床症
212 状存在显著变异性和异质性，且儿童与成人患者的组织学特
213 征相似，推荐组织学终点为主要有效性指标，评价症状和体
214 征的临床结局评估终点为次要终点，其他次要有效性指标可
215 参考成人。在临床表现评价方面，一些学龄儿童患者可能能
216 够使用简易图形量表报告腹痛严重程度，但可能无法可靠
217 有效地报告其他重要体征和症状。对于不能提供可靠自我
218 报告的年龄较小的儿童，在采用 ObsRO 时不应要求观察者
219 代评患儿无法被观察的情况（如腹痛严重程度），应仅评估
220 可观察到的患儿体征、行为或患儿主诉的感受。

221 儿童嗜酸性粒细胞性食管炎的评价指标除组织学、症状、
222 内镜下表现外，还应包括生长指标，如身高、体重和 BMI。

223 (四) 安全性研究

224 对于使用糖皮质激素药物的试验，应测量儿童患者的身
225 高情况，并精确记录至 0.1cm。应具体说明测量身高的方案
226 (例如，无袜子、鞋子或帽子；三次可重现的测量结果；校
227 准频率)。应获得 Tanner 分期，并根据青春期分期(即青春
228 期前和青春期后)分析生长数据。此外，应在儿童人群中单
229 独评价这些治疗引起 HPA 抑制的可能(见“四、安全性评价”)。

230 对于可能影响骨矿化的药物，应在研发早期制定其对骨
231 密度和骨成份影响的评估计划。

232 六、参考文献

233 [1]FDA.Eosinophilic Esophagitis:Developing Drugs for
234 Treatment Guidance for Industry. September 2020

235 [2]NMPA.《以患者为中心的药品临床试验设计技术指导
236 原则(试行)》.2023年7月.

237 [3]NMPA.《以患者为中心的药品临床试验实施技术指导
238 原则(试行)》.2023年7月

239 [4]ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of
240 Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol 2025;120:31–59

241 [5]李可敏,李景南.嗜酸性粒细胞性食管炎的诊断及治疗.
242 中华内科杂志 2021,60(1):66-70.

243 [6]Shi YN, Sun SJ, Xiong LS, Cao QH, et al. Prevalence,
244 clinical manifestations and endoscopic features of eosinophilic
245 esophagitis: a pathological review in China. J Dig Dis. 2012
246 Jun;13(6):304-9.

247 [7]Ma X, Xu Q, Zheng Y, et al. Prevalence of esophageal
248 eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults: a population-
249 based endoscopic study in Shanghai, China. Dig Dis Sci. 2015
250 Jun;60(6):1716-23.

251 [8]胡佳慧,周晓莹,喻芳,等. 中国成年嗜酸细胞性食管炎
252 患者的临床特征分析[J]. 中华内科杂志,2025,64(03): 212-219.