

治疗间质性肺疾病的抗纤维化药物
临床试验技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年9月

目录

一、概述.....	1
二、研发策略及试验设计的基本原则.....	2
三、疾病背景.....	3
四、III 期试验的关键设计要素.....	4
(一) 试验总体设计.....	4
(二) 受试者入排标准.....	5
(三) 背景治疗与合并用药.....	6
(四) 疗效指标与评估方法.....	8
(五) 安全性指标与药物暴露要求.....	10
(六) 独立的数据监察委员会 (IDMC) 及盲态判定委员会.....	11
五、临床研究中的其他关注点.....	11
(一) 临床药理学试验.....	11
(二) 剂量探索试验.....	14
(三) PPF 和 CTD-ILD 试验.....	15
(四) 国际多中心试验.....	16
(五) 老年人群试验.....	17
(六) 儿童试验.....	17
(七) 起草药品说明书.....	18

六、参考文献..... 18

附录..... 20

1 一、概述

2 间质性肺疾病(ILD)是一组以肺泡单位炎症和间质纤维
3 化为基本病变的异质性肺部疾病,包含多种累及肺间质的弥
4 漫性病变,病因复杂。

5 可用于治疗间质性肺疾病(ILD)的药物包括激素类药
6 物、免疫抑制剂、抗纤维化药物等。其中,抗纤维化药物主
7 要用于特发性肺纤维化(IPF),同时也用于其他纤维化性间
8 质性肺疾病。目前全球范围内批准用于间质性肺疾病(ILD)
9 (包括其相关亚型)的抗纤维化药物是吡非尼酮和尼达尼布,
10 另有在研的新机制药物及结构优化型药物。

11 本指导原则重点针对治疗间质性肺疾病的抗纤维化药
12 物 III 期试验的关键设计要素提出相关考虑(并未包含试验
13 方案的全部设计要素),同时提出临床研究中的其他关注点,
14 旨在规范此类药物的临床试验设计,提高研发的质量与效率。

15 对于创新药物临床试验需要遵从的一般原则在本指导
16 原则中不再赘述。应用本指导原则时,请同时参考药物临床
17 试验质量管理规范(GCP)、人用药品技术要求国际协调理事
18 会(ICH)和其他国内外已发布的相关指导原则。

19 本指导原则内容仅代表药品技术审评机构当前观点,随
20 着疾病认识的深入和药物研发的进展,相关内容需持续完善。
21 参考本指导原则制定研发策略或进行试验设计并不能替代
22 在临床研究各关键节点与药审中心的沟通交流,对于本指导

23 原则未能覆盖的内容及可能存在的局限性，鼓励申请人与药
24 审中心积极沟通，达成共识。

25 二、研发策略及试验设计的基本原则

26 药物研发贯彻以临床需求为导向的理念，把为患者提供
27 更优（更有效、更安全、更便利）治疗选择作为整体研发目
28 标。研发策略与试验设计始终围绕为药品说明书提供所需信
29 息这一目的，试验数据将以药品说明书为载体成为医生处方
30 药物及患者了解和使用药物的重要依据。

31 临床研究是具有内在逻辑性的科学实践过程，基于非临
32 床和既往临床研究积累的知识，在科学问题的引导下，通过
33 研究获得证据，指导后续研发，往复递进。在临床研究阶段，
34 通常从考察药物的人体耐受性及体内吸收代谢过程开始，过
35 渡到对药物治疗效应的探索与确证，进而完成支持药品进入
36 临床应用的获益风险评估。

37 具有可接受的获益风险比是药物获得上市许可的科学
38 标准。由于药物特征、应用目的、创新程度等方面存在差异，
39 不同药物的研发策略及试验设计可能不尽相同，但获得上市
40 许可的科学标准是统一的，即均应满足获益风险评估这一核
41 心目标。

42 药物全生命周期的规划与管理涵盖丰富的目的和任务，
43 涉及不同研发阶段，不仅是药物首次成功上市的关键，也是
44 持续提升药物价值的途径，包括扩展新适应症或特殊人群应

45 用、研发新剂型或途径、优化剂量方案等，以更好的适应临
46 床需求的动态变化，满足患者对药品治疗获益持续提升的期
47 待。在药物上市前研究阶段即开始考虑全生命周期的安排并
48 进行研究证据的储备是可行的，为后续扩展应用范围或满足
49 人群多样性治疗需求提速增效。

50 三、疾病背景

51 特发性肺纤维化（IPF）是一种致病原因不明的 ILD，好
52 发于中老年男性，具有组织病理学/影像学特征，表现为肺功
53 能进行性下降，出现急性加重和呼吸衰竭，预后较差，未经
54 治疗者中位生存期约为诊断后 2-5 年。IPF 的主要治疗方式
55 为抗纤维化药物治疗，用于延缓肺功能下降和疾病进展。

56 进展性肺纤维化（PPF）和进行性纤维化性间质性肺疾病
57 （PF-ILD）是近年来新提出的概念，虽然定义的细节有所差
58 异，但均提示了一类有共性的 ILD 患者的纤维化进展表现。
59 既往在临床上将纤维化病程呈进行性进展的 ILD 统称为进行
60 性纤维化性间质性肺疾病（PF-ILD）。进行性肺纤维化（PPF）
61 是 PF-ILD 概念的演进和规范化，由美国胸科协会/欧洲呼吸
62 学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科协会（ATS/ERS/JRS/ALAT）
63 在 2022 年提出。PPF 相比于 PF-ILD 具有更严谨的定义和诊
64 断标准，涉及高分辨率计算机断层扫描（HRCT）表现、肺功
65 能指标下降程度、呼吸道症状恶化，以及排除其他导致肺功
66 能下降/影像学进展的明确原因等层面。

67 准确理解 PPF 与 IPF 的关系在研发抗纤维化药物时非常
68 重要。依照 PPF 的定义，IPF 理论上被包含在 PPF 中，因为
69 IPF 本身就符合进行性纤维化的特征，但在临床实践中，由
70 于 IPF 已有明确的诊断和治疗路径，通常不会被额外标注为
71 PPF。诊断 PPF 的主要临床价值在于识别那些不符合 IPF 但
72 是在疾病表现上确与 IPF 相似具有进行性加重的纤维化表现
73 的患者，从而开展抗纤维化的治疗(联合/不联合病因治疗)。

74 结缔组织病相关肺纤维化(CTD-ILD)是ILD的重要亚
75 型，由结缔组织病累及肺部所致，常见累及肺部的结缔组织
76 病包括：系统性硬化症(SSc)、特发性炎性肌病(IIM)、类
77 风湿关节炎(RA)、干燥综合征(SS)、混合性结缔组织病
78 (MCTD)等，其治疗目标包括控制原发病和延缓纤维化进
79 展，会涉及到抗纤维化药物的使用，因此，CTD-ILD也是抗
80 纤维化药物研发的目标适应症。

81 四、III期试验的关键设计要素

82 以IPF适应症为例，抗纤维化药物III期试验的关键设
83 计要素包括以下几个方面(并未包含试验方案的全部设计要
84 素)：

85 (一) 试验总体设计

86 III期试验通常采用随机、双盲、安慰剂对照设计，治疗
87 期至少52周。52周也是疗效指标的首要评估时点。根据研
88 究目的的不同，在52周访视完成后，受试者可继续接受盲态

89 试验药物治疗或者安慰剂组交叉接受试验药物治疗，直至最
90 终研究完成，或者在 52 周后进入安全性随访期。

91 可以考虑在完成 III 期试验主要疗效评估目标后，以及
92 满足安全性评价所需要的暴露量后，进行开放标签的以安全
93 性观察为目标的长期随访研究，识别罕见不良反应、延迟发
94 生的不良反应或长期使用面临的潜在风险。研究时长可覆盖
95 IPF 自然病程的关键进展期(IPF 患者生存期通常为 2-5 年)。
96 此类研究通常不作为注册申报前的临床研究要求，但对于抗
97 纤维化药物长期使用的获益风险评估及可能的剂量优化具
98 有重要价值。

99 (二) 受试者入排标准

100 建议重点关注 III 期试验受试者入选标准中涉及年龄、
101 疾病诊断、肺功能标准的内容。

102 IPF 多见于中老年人群，试验中通常纳入 ≥ 40 岁患者，对
103 年龄上限可不做限制，以保证试验中人群的代表性。如果考
104 虑对年龄上限加以限制，建议在试验方案中说明理由和依据。

105 受试者应符合 IPF 的临床诊断标准，目前通常参考《美
106 国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科学会
107 (ATS/ERS/JRS/ALAT) 特发性肺纤维化诊断指南》2022 年
108 版。使用高分辨率计算机断层扫描 (HRCT) 诊断 IPF 应符
109 合其特征性影像学表现“普通型间质性肺炎 (UIP)”或“可能
110 普通型间质性肺炎 (UIP)”，对于表现为“不确定 UIP”的患

111 者，如果外科肺活检或经支气管冷冻肺活检的组织病理学特
112 征显示为“UIP”或“可能 UIP”也可用于确认 IPF 诊断。建议采
113 用多学科讨论（MDD）进行受试者诊断等医学评价的审核确
114 认。

115 通常达到重度肺功能损伤的 IPF 患者的肺纤维化程度较
116 重，抗纤维化药物干预效果有限，因此，试验中受试者肺功
117 能损伤的严重程度一般限定在轻度至中度范围。至少使用两
118 个肺功能指标来进行轻中度肺功能损伤患者的筛选，用力肺
119 活量占预计值百分比（FVC_{pp}）≥40%，血红蛋白校正后的
120 一氧化碳总弥散量占预计值百分比（DLCO_{pp}）≥25%且<
121 90%。

122 建议重点关注的排除标准包括：患有严重或未得到良好
123 控制的肺部疾病的患者【例如，显著气道阻塞（第一秒用力
124 呼气容积比值 FEV₁/FVC < 0.7）、其他有临床意义的肺部异
125 常、筛选前 3 个月内肺纤维化急性加重】；筛选前 4 周内出
126 现需要抗生素治疗的下呼吸道感染、筛选时基于实验室检查
127 或临床检查认为存在活动性感染（慢性或急性）证据；无法
128 在试验过程中戒烟者等。

129 （三）背景治疗与合并用药

130 IPF 属于高致死性疾病，现阶段抗纤维化药物是 IPF 药
131 物治疗的首选方式，设置抗纤维化药物背景治疗符合 IPF 的
132 医疗实践，即患者在使用已上市的抗纤维化药物的情况下，

133 疾病仍然进展，存在优化治疗的需求，同时，由于背景治疗
134 药物的给药方案已稳定，在可靠的分层随机设计下，背景治
135 疗不会对评估试验药物的有效性和安全性造成明显影响，还
136 可用于观察不同抗纤维化药物相互之间的协同/拮抗作用，对
137 指导临床合理用药及精准给药也有帮助。

138 通常允许同时纳入未接受过（或已停用）抗纤维化药物
139 治疗的患者（无背景治疗）和接受抗纤维化药物稳定治疗的
140 患者（有背景治疗）。无背景治疗定义为未接受过抗纤维化药
141 物治疗或者已停用抗纤维化药物治疗 ≥ 8 周。有背景治疗则要
142 求使用吡非尼酮或尼达尼布治疗的剂量方案不变已至少 ≥ 12
143 周，并且保证在整个试验期间继续维持相同的剂量方案。背
144 景治疗药物为吡非尼酮或尼达尼布，不建议将同时接受吡非
145 尼酮和尼达尼布治疗的情况纳入背景治疗。

146 采用背景治疗设计时，需要实施分层随机化，即按照“是
147 否使用抗纤维化药物”分层，确保各组基线均衡。统计中，在
148 分析汇总结果的同时，也需要在背景治疗组内和无背景治疗
149 组内不同药物或不同剂量间进行对比分析。

150 如果试验药物的临床治疗目标仅涉及用于无背景治疗
151 的 IPF 患者，即单药治疗 IPF，不与任何已上市的抗纤维化
152 药物合用，试验中可仅纳入无背景治疗的患者。此类设计常
153 见于与吡非尼酮或尼达尼布具有相同活性成分或者相似药
154 理机制的药物研发中，临床治疗目标与吡非尼酮或尼达尼布

155 基本一致，不涉及药理机制的协同/拮抗，试验数据主要用于
156 证明独立治疗 IPF 的作用强度（也包括与吡非尼酮或尼达尼
157 布的强度对比）。此类设计中，吡非尼酮或尼达尼布通常作为
158 阳性对照药而非背景治疗药。

159 其他允许的合并用药通常包括 IPF 症状（例如，咳嗽）
160 治疗药物，短效和长效支气管扩张剂（访视前需要停用），以
161 及急性加重救治药物等。建议对临床试验中的合并用药进行
162 明确严格的规定。对于除了试验药物之外的允许使用的药物，
163 无论是试验前即可使用还是试验中允许使用的，均应明确其
164 使用条件，列出可接受的剂量范围及使用期限。

165 （四）疗效指标与评估方法

166 IPF 的临床治疗目标较为明确，包括减缓肺功能下降、
167 延长生存期和控制伴发症状（例如，咳嗽、呼吸困难、气喘）。
168 因此，抗纤维化药物的 III 期试验中，疗效指标选择也应紧扣
169 临床治疗目标。

170 用力肺活量（FVC）和用力肺活量占预计值百分比
171 （FVCpp）是肺功能检测的核心指标，均可用于表征肺功能
172 下降程度。临床研究证实，减缓 FVC 表征的肺功能下降与患
173 者生存期延长显著相关，因此，FVC 与 FVCpp 都是抗纤维
174 化药物临床试验中的重要疗效评估指标。FVC 是实测的用力
175 呼气总量（单位：mL），是绝对值数据，直接反映肺容积实
176 际变化，由于会受到个体身高、年龄等因素的影响，因此，

177 FVC 较适合受试者特征同质化较高的试验。FVCpp 是实测
178 FVC 占同性别、年龄、身高、种族健康人群预测值的百分比
179 (单位: %), 是通过标准化公式校正个体差异后所得的相对
180 值数据, 较大程度上消除了个体差异影响, 因此, 更适合跨
181 人群对比试验和长期随访试验。

182 III 期试验优选 FVC 作为主要疗效指标, 比较在 52 周持
183 续给药后试验药物与安慰剂组间 FVC 绝对值 (mL) 较基线
184 的变化 (基线与治疗后的差值)。在样本量有一定保证且入排
185 标准相对严格的试验中, FVCpp 与 FVC 的结果通常具有良
186 好的趋势一致性, 因此, 将 FVCpp 设计为次要疗效指标并与
187 FVC 结果进行趋势分析是比较好的设计方式, 利于判断药物
188 减缓肺功能下降作用的稳健性。

189 其他重要研究目的还包括证明试验药物能够降低有临
190 床意义的恶化事件, 延长生存期, 以及控制伴发症状, 与这
191 些重要研究目的相匹配的疗效指标包括: 在试验期间至首次
192 发生以下任一疾病进展事件的时间 (FVCpp 相对于基线下降
193 > 10%、IPF 急性加重、首次因呼吸系统原因所致的住院或死
194 亡); 发生 IPF 疾病进展的受试者比例 (如 FVCpp 相对于基
195 线下降 > 10% 的受试者比例、DLCOpp 相对于基线下降 > 15%
196 的受试者比例), HRCT 表征的肺纤维化改变【例如, 定量肺
197 纤维化 (QLF) 程度 (%) 较基线的变化】, IPF 症状 (例如,
198 咳嗽、呼吸困难、气喘) 变化及生活质量评估 (例如, 症状

199 的视觉模拟 VAS 评分、6MWT 测定的步行距离、肺部纤维
200 化对生活质量影响问卷 L-PF、King 间质性肺疾病简短量表
201 K-BILD)。另外,在长期随访研究中,可以设计总生存期(OS)
202 指标,最直接的反映 IPF 患者的临床治疗结局。与纤维化相
203 关或与试验药物机制相关的生物标志物水平变化常作为探
204 索性指标在试验中进行检测,增加对疾病生物学和药物活性
205 及安全性的认识和理解。

206 (五) 安全性指标与药物暴露要求

207 III 期试验中需持续监测不良事件,并重点关注药物相关
208 的不良反应及特殊风险。对于抗纤维化药物,建议将胃肠道
209 反应、肝损伤、血小板减少、其他肺部疾病及呼吸系统症状
210 恶化等纳入重点监测。

211 观察期设置通常包含完整给药期及停药后一段时间。在
212 观察期间设计实施的安全性评估指标可以是一致的,也可以
213 针对不同评估时点增加或减少部分指标,取决于安全性评估
214 目的与内容。

215 根据临床实践及治疗需求,抗纤维化药物的安全性评价
216 需遵从 ICHE1《人群暴露程度:评估非危及生命性疾病长期
217 治疗药物的临床安全性》中药物暴露量和暴露时间的要求[1]。
218 若使用“人/年”标准,应避免纳入大量短期治疗患者(仅为快
219 速累积人/年数据),而导致长期药物暴露不足的问题,漏检
220 重要的迟发不良反应(例如,6个月后出现的肝毒性)。

221 (六) 独立的数据监察委员会 (IDMC) 及盲态判定委员会

222 对于以延长生存或减少重要不良事件风险为研究目标
223 的大样本、随机、多中心试验，尤其是存在安全性担忧或伦
224 理学担忧，需要中期分析时，建议设立独立的数据监察委员
225 会 (IDMC)。IPF 适应症的 III 期试验符合以上条件。独立的
226 外部专家组在临床试验期间定期评估不断积累的安全性数
227 据，以及关键的有效性终点数据，根据评估结果推荐给申请
228 人关于研究调整、继续还是中断的建议。一般至少由治疗领
229 域临床专家、统计专家组成，也可能根据研究需要增设其他
230 领域专家。

231 另外，在判定疾病进展事件 (IPF 急性加重、首次因呼
232 吸系统原因所致的住院或死亡) 及其发生时间时，特别是对于
233 把疾病进展事件发生时间设计为关键次要疗效指标的试
234 验，建议设置独立的盲态判定委员会，以最大程度确保标准
235 一致性及判定结果的可靠性。

236 五、临床研究中的其他关注点

237 (一) 临床药理学试验

238 临床药理学试验是药物临床研发的组成部分，临床药理
239 学试验结果是支持剂量探索和 III 期试验设计的重要依据，
240 也用于支持说明书相关条目的撰写。抗纤维化药物需遵循临
241 床药理学试验的常规策略，与此同时，提醒关注以下内容：

242 药物相互作用研究 (DDI): 抗纤维化药物的DDI研究

243 通常分为两类。第一类是基于体外酶学、转运体等研究结
244 果，决定需考察的可能影响试验药物体内暴露的代谢酶或
245 转运体等，开展相应的临床DDI研究。第二类是与已上市抗
246 纤维化药物（吡非尼酮和尼达尼布）的DDI研究，指导入排
247 标准、合并用药、剂量调整等试验设计问题，并将作为药
248 品说明书中相关内容的起草依据。考虑到IPF患者多为中老
249 年人群，合并用药情况复杂，建议抗纤维化药物的DDI研究
250 在注册申报前完成。

251 肝/肾功能不全患者PK试验：根据临床实践及治疗需
252 求，抗纤维化药物会涉及肝脏和/或肾脏功能不全患者使
253 用。建议尽早评估肝/肾功能不全对药物PK的影响，以支持
254 药品说明书中相应患者的用药信息指导。

255 药效动力学试验（PD试验）：靶点驱动的抗纤维化药物
256 研发目前较为普遍，即体外研究及非临床研究结果提示药
257 物与纤维化产生或消除有关的潜在靶点的相关性。如果靶
258 点在健康志愿者和患者中都存在，药物效应研究可以最早
259 开始于健康志愿者的早期临床研究，在人体上获得药理学
260 特性，支持PK/PD分析。通常，用于表征药物效应的指标有
261 多种，包括生物标志物、替代终点、临床终点等。对于生
262 物标志物可以选择研究结果提示与IPF疾病相关或与药物靶
263 点相关的指标。基于循证医学证据，用力肺活量FVC与临床
264 终点（生存期）存在明确的相关性，可定量并可动态观

265 察，因此，如果涉及在早期临床研究中考察药物效应，一
266 般优选FVC作为替代终点。临床终点（IPF急性加重或生存
267 期）并不适用于健康受试者的研究。

268 QT/QTc间期延长临床研究：ICH要求所有具有系统生
269 物利用度的非抗心律失常药物在上市前结合非临床和临床
270 的研究数据，综合评估QT间期延长的风险，开展QT/QTc间
271 期延长以及潜在致心律失常作用的临床研究，包括血药浓
272 度 - QTc（CQT）间期定量分析研究及可能涉及的全QT
273 研究（TQT研究）。CQT研究通常在早期单次给药剂量递增
274 和多次给药剂量递增阶段开展，结合CQT研究结果考虑TQT
275 研究的必要性，如需进行TQT研究，通常在III期试验开始前
276 完成。CQT分析结果和/或TQT研究结果是指导III期试验设
277 计中心电图监测的重要证据。

278 种族桥接PK试验：为了支持跨种族实施的国际多中心
279 试验设计，通常首先基于在健康志愿者和/或患者的密集和
280 稀疏PK、PD数据，通过群体药代动力学模型（popPK）分
281 析方法，量化PK、PD的个体间变异和随机变异，分析变异
282 来源，评价是否有任何内在或外在协变量可解释PK的变
283 异，如年龄、种族、体重、食物等，确定具有统计学意义
284 的显著协变量，然后至少开展一项种族桥接PK试验，用于
285 获得该种族人群PK参数及安全性特征数据，同时支持种族
286 间暴露量差异的直接对比，验证popPK分析结果。

287 生物制品的临床药理学研究：生物制品的临床药理学
288 试验类别与设计的考量与化学药品有所不同。建议具体参
289 考《创新药临床药理学研究技术指导原则》。

290 (二) 剂量探索试验

291 抗纤维化药物剂量探索试验的研究目的通常包括考察患
292 者安全性特征、采集患者 PK 数据并分析暴露效应关系、探
293 索临床有效剂量范围、考察与已上市的抗纤维化药物合并使
294 用时的暴露效应变化及分析可能的影响因素、分析与药效相
295 关的 PD 指标变化(包括生物标志物和肺功能指标),为III期
296 试验设计提供依据。基于以上研究目的,可以设计相应的多
297 项试验,也可以在一项试验中兼顾多个研究目的。

298 建议至少开展一项随机、双盲、安慰剂对照的剂量探索
299 试验,治疗期至少 12 周。12 周也是疗效指标的首要评估时
300 点。根据研究目的的不同,可设计更长治疗期的剂量探索试
301 验,例如,设计 24 周疗效指标分析,观察肺功能改善的持续
302 性(或更佳的疗效获益趋势),或者设计更长期的安全性观察。
303 入排标准、背景治疗与合并用药、疗效指标及安全性指标等
304 的设计基本与 III 期试验一致。

305 剂量探索试验中其他疗效指标的选择及不同指标间结果
306 的一致性有助于判断药物暴露效应关系,决策有效剂量范围,
307 以及挖掘药物的额外治疗获益。针对 FVC 指标可以扩展多
308 维度分析,包括 FVC 绝对值下降随时间的变化(4 周、8 周、

309 12 周的持续变化趋势)、FVCpp 绝对降幅 $\geq 10\%$ 的受试者百分
310 比(提示发生疾病进展)、FVC 较基线未下降的受试者百分
311 比(提示疾病控制相对稳定)。使用 HRCT 测定的 QLF 评分
312 代表纤维化组织占肺总容量的百分比,该评分在检测轻度纤
313 维化方面具有相关良好的灵敏度,且与 FVCpp、DLCO、呼
314 吸困难具有较好的相关性。慢性咳嗽是 IPF 患者疾病进展(例
315 如,至死亡或肺移植的时间)的独立预测因素,可以被用作
316 剂量探索试验的次要疗效指标,观察重要伴发症状的缓解。

317 IPF 适应症的临床试验常见脱落率较高的情况,并且可
318 能随着试验时间的延长而增加,因此应在试验设计时对关键
319 评估时点的可分析样本量有充分预期,否则将增加疗效分析
320 的复杂性。在允许使用背景治疗时,背景治疗组内和无背景
321 治疗组内的对比分析可能凸显亚组内样本量不足的问题,也
322 需要在试验设计时予以考虑。

323 (三) PPF 和 CTD-ILD 试验

324 抗纤维化药物通常会选择以 IPF 为首个适应症进行系统
325 的临床研究,支持 IPF 作为独立适应症的批准,随后,采用
326 确证的 IPF 有效剂量范围开展 PPF 的 III 期试验,支持 PPF
327 适应症的扩展。同步开展 IPF 与 PPF 的临床研究也是一种可
328 行策略,通常在健康志愿者 PK 特征及安全耐受范围基本明
329 确后,同步设计开展包含有 IPF 和 PPF 队列的剂量探索试验,
330 再根据试验结果分别开展 IPF 和 PPF 的 III 期试验。因目标

331 治疗人群不同，IPF 和 PPF 试验设计的主要差别体现在入排
332 标准，PPF 通常允许入选 ≥ 18 岁患者，且诊断为除 IPF 以外
333 的进行性纤维化 ILD，可以接受稳定剂量（通常 ≥ 12 周）的
334 免疫抑制剂类药物治疗。

335 CTD-ILD 或其细分亚型（例如，SSc-ILD）的治疗包括控
336 制原发病和延缓纤维化进展，也可作为抗纤维化药物的目标
337 适应症。基于目前认知，相应适应症的研发通常有两种策略，
338 一种是在治疗原发病的基础上进一步证明对原发病伴发的
339 肺纤维化有改善作用，另一种是证明对 IPF 或 PPF 治疗有效
340 的基础上进一步证明对 CTD-ILD 或其细分亚型有效。相比
341 于 IPF，针对 CTD-ILD 或其细分亚型的试验设计，同样以入
342 排标准为主要差异，其受试者特征应符合原发病诊断标准以
343 及在接受稳定剂量背景治疗基础上仍存在进行性肺纤维化
344 表征，在疗效指标选择上也可根据临床治疗定位进行优化，
345 除了以 FVC 为基本的肺功能评估指标之外，通常也会设计
346 与原发病改善相关的指标和/或生存期指标。

347 （四）国际多中心试验

348 抗纤维化药物的国际多中心试验设计应首先考虑跨地区
349 /种族间疾病特征的相似性和临床诊疗方式的差异。背景治疗
350 （或其他在试验中必须使用的治疗方式或检测方式）可及性
351 方面的差异可能影响试验设计和结果分析，例如，部分境外
352 批准用于 PPF 或 SSc-ILD 的药品尚未在境内上市。在申请国

353 际多中心试验时，建议对此类问题进行说明，并提供可行的
354 设计考虑及风险控制策略。

355 （五）老年人群试验

356 对于涉及老年患者广泛使用的药物，需要在研发策略及
357 试验设计中对老年患者的用药体验及获益风险评估有所考
358 虑。根据临床实践及治疗需求，抗纤维化药物研发可以参照
359 ICH E7《特殊人群的研究：老年医学》指南要求，允许在包
360 括老年人群的年龄层中开展临床试验。

361 涉及老年人群的试验或者考虑适老化设计时，可以参考
362 《老年人群参与创新药临床试验的关键要素及试验设计要
363 点（征求意见稿）》《创新药研发中涉及适老化设计时的一般
364 原则及考虑要点（征求意见稿）》《药品说明书中涉及老年人
365 群用药信息的撰写要点（征求意见稿）》。

366 （六）儿童试验

367 儿童间质性肺疾病是一类复杂且高度异质性的罕见呼吸
368 系统疾病。间质性肺疾病在儿童中更为罕见，患病率远低于
369 成人。基于目前认知，部分间质性肺疾病的病因及肺纤维化
370 过程可能在儿童与成人间具有相似性，但循证证据仍然有限。
371 因此，申请人在研发抗纤维化药物时，若考虑进行儿童应用
372 扩展，建议尽早与药审中心进行沟通。

373 (七) 起草药品说明书

374 建议药品说明书中【适应症】根据药物临床试验结果确
375 证的疾病模型（IPF、PPF、CTD-ILD 或其细分亚型）进行起
376 草。【用法用量】内容与【适应症】中疾病模型相对应，如果
377 不同疾病模型的剂量方案一致，可以合并撰写。

378 药品说明书中【适应症】【用法用量】等条目的内容需要
379 根据试验结果进行判定，以最终审批确认的内容为准。申请
380 人可以在申报上市前的沟通交流中针对药品说明书关键条
381 目内容提出起草意见。

382 六、参考文献

- 383 [1] ICHE1. 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗
384 药物的临床安全性. 1994年10月.
- 385 [2] ICH E7. 特殊人群的研究: 老年医学. 1993年6月.
- 386 [3] 国家药品监督管理局. 《创新药临床药理学研究技术指导
387 原则》[EB/OL]. 2021年12月. [https://www.cde.org.cn/zdyyz/
388 /domesticinfopage?zdyzIdCODE=a3d3a4768b26c49fc425f6
389 c31d7ad6db](https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a3d3a4768b26c49fc425f6c31d7ad6db)
- 390 [4] 国家药品监督管理局. 《老年人群参与创新药临床试验的
391 关键要素及试验设计要点（征求意见稿）》.
- 392 [5] 国家药品监督管理局. 《创新药研发中涉及适老化设计时
393 的一般原则及考虑要点（征求意见稿）》.
- 394 [6] 国家药品监督管理局. 《药品说明书中涉及老年人群用药

395 信息的撰写要点（征求意见稿）》。

396 [7] Raghu G, Ghazipura M, Fleming TR, et al. Meaningful
397 Endpoints for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Clinical
398 Trials: Emphasis on 'Feels, Functions, Survives'. Report of a
399 Collaborative Discussion in a Symposium with Direct
400 Engagement from Representatives of Patients, Investigators,
401 the National Institutes of Health, a Patient Advocacy
402 Organization, and a Regulatory Agency. *Am J Respir Crit*
403 *Care Med.* 2024 Mar 15;209(6):647-669.

404 [8] Raghu G , Collard H R , Egan J J ,et al.An official
405 ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary
406 fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and
407 management[J].*American Journal of Respiratory and Critical*
408 *Care Medicine*, 2011, 183(6):788-824.

409 [9] du,Bois,Roland,et al.Efficacy and Safety of Nintedanib in
410 Idiopathic Pulmonary Fibrosis (vol 370, pg 2071,
411 2014)[J].*New England Journal of Medicine*, 2015.

412 [10] Kim GHJ, Weigt SS, Belperio JA, et al. Prediction of
413 idiopathic pulmonary fibrosis progression using early
414 quantitative changes on CT imaging for a short term of clinical
415 18-24-month follow-ups. *Eur Radiol.* 2020;30(2):726-734.

416 [11] Kim GHJ, Goldin JG, Hayes W, Oh A, Soule B, Du S. The
417 value of imaging and clinical outcomes in a phase II clinical
418 trial of a lysophosphatidic acid receptor antagonist in

419 idiopathic pulmonary fibrosis. Ther Adv Respir Dis.
420 2021;15:17534666211004238.

421 [12] Ryerson C J , Abbritti M , Ley B ,et al.Cough predicts
422 prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J].Respirology,
423 2011, 16(6):969-975.

424 [13] Raghu G, Ghazipura M, Fleming TR, et al. Meaningful
425 Endpoints for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Clinical
426 Trials: Emphasis on 'Feels, Functions, Survives'. Report of a
427 Collaborative Discussion in a Symposium with Direct
428 Engagement from Representatives of Patients, Investigators,
429 the National Institutes of Health, a Patient Advocacy
430 Organization, and a Regulatory Agency. Am J Respir Crit
431 Care Med. 2024;209(6):647-669.

432

433 附录

434 缩略语表

缩略语	英文全称	中文全称
6MWT	6-Minute Walking Test	6分钟步行试验
ATS/ERS/ JRS/ALAT	American Thoracic Society/ European Respiratory Society / Japanese Respiratory Society /Asociacion Latinoamericana De Torax	美国胸科协会/欧洲呼 吸学会/日本呼吸学会/ 拉丁美洲胸科协会
CTD-ILD	Connective Tissue Diseases- Associated Interstitial Lung Disease	结缔组织病相关间质性 肺疾病
DDI	Drug-drug interaction	药物相互作用研究
DLCO	Diffusing capacity for carbon monoxide	一氧化碳弥散量

DLCOpp	Diffusing capacity for carbon monoxide Predicted Value Percentage	一氧化碳弥散量占预计值百分比
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second	1 秒用力呼气量
FVC	Forced vital capacity	用力肺活量
FVCpp	Forced vital capacity Predicted Value Percentage	用力肺活量占预计值百分比
GCP	Good clinical practice	药物临床试验质量管理规范
HRCT	High-resolution computed tomography	高分辨率计算机断层扫描
ICH	International Council for Harmonisation	国际人用药品注册技术协调会
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立的数据监察委员会
IIM	Idiopathic inflammatory myopathy	特发性炎性肌病
ILD	Interstitial lung disease	间质性肺疾病
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特发性肺纤维化
K-BILD	The King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire	国王简明性间质性肺疾病问卷
L-PF	Living with pulmonary fibrosis questionnaire	肺纤维化患者生活质量问卷
MCTD	Mixed connective tissue disease	混合性结缔组织病
OS	Overall Survival	总生存期
PD	Pharmacodynamic(s)	药效学
PF-ILD	Progressive fibrosing interstitial lung disease	进行性纤维化性间质性肺疾病
PK	Pharmacokinetic(s)	药代动力学
popPK	Population pharmacokinetic(s)	群体药代动力学
PPF	Progressive Pulmonary Fibrosis	进展性肺纤维化
QLF	Quantitative Lung Fibrosis	定量肺纤维化
QT	ECG interval from the start of the QRS complex to the end of the T wave	从 QRS 复合波开始至 T 波结束的 ECG 间期

RA	Rheumatoid arthritis	类风湿关节炎
SS	Sjogren syndrome	干燥综合征
SSc	Systemic sclerosis	系统性硬化症
UIP	Usual interstitial pneumonia	普通型间质性肺炎
VAS	Visual analogue scale	视觉模拟评分

435