

**治疗脂代谢紊乱药物临床试验  
技术指导原则**

2020年12月

# 目 录

一、适用范围.....	1
二、概述.....	1
三、临床开发的整体考虑.....	3
(一) 临床药理学研究.....	3
(二) 探索性临床试验.....	5
(三) 确证性临床试验.....	5
四、临床试验设计的关键要素考虑.....	6
(一) 研究人群.....	6
(二) 对照的选择.....	8
(三) 剂量选择.....	8
(四) 导入期.....	8
(五) 研究周期.....	9
(六) 有效性评价.....	9
(七) 安全性评价.....	15
主要参考文献.....	17

# 治疗脂代谢紊乱药物临床试验技术指导原则

## 一、适用范围

本指导原则旨在为治疗脂代谢紊乱药物的临床试验提供技术建议，适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发。

本指导原则主要讨论临床试验设计的重点关注内容。在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

本指导原则仅代表当前建议，将基于科学研究进展进一步更新。

## 二、概述

脂代谢紊乱指实验室检查的血脂水平异常，也称高脂血症、血脂异常。根据病因可分为原发性和继发性。临床分类包括高胆固醇血症、高甘油三酯（TG）血症、混合型高脂血症和低高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）血症。脂代谢紊乱最常见的是高胆固醇血症，即血清总胆固醇（TC）和/或低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）升高。高胆固醇血症可独立存在，也可同时伴随其他的脂代谢紊乱。混合型高脂血症是高胆固醇血症伴有TG升高和/或HDL-C降低等。

血清LDL-C增高是动脉粥样硬化发生、发展的主要危险

因素。流行病学证据显示血清胆固醇水平特别是血清LDL-C和冠心病（Coronary heart disease, CHD）风险之间存在强相关性和因果关系，动脉粥样硬化的其他临床表现（如脑血管病或外周血管疾病）也与血清LDL-C水平相关。血清胆固醇水平是连续变量，“血胆固醇正常”和“高胆固醇血症”之间的分界线是根据流行病学调查、实验室检测以及与临床疾病的相关性人为确定的。流行病学资料表明，血清TG水平轻至中度升高者患冠心病危险性增加。当TG重度升高时，增加急性胰腺炎的风险。低HDL-C水平，不管是否伴有LDL-C或TG升高，也被认为是一个心血管危险因素。但目前尚缺乏升高HDL-C水平和预防心血管疾病相关的直接证据，其治疗目标需要进一步确定。最近，有研究者认为脂蛋白（a）[Lp(a)]和载脂蛋白B（Apo B）也可能是心血管危险因素，并对之进行了一些研究。

调脂治疗的主要目的是降低与血脂升高相关的心血管疾病的发病率和死亡率。是否需要脂代谢紊乱进行干预的治疗决策不仅基于血脂水平，还基于多种危险因素对心血管总体风险的影响。在进行调脂干预前，应进行个体动脉粥样硬化性心血管疾病（Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）的风险评估，在此基础上，选择适当的干预方法。对于高胆固醇血症，影响LDL-C控制目标的因素主要包括：  
①动脉粥样硬化（CHD、缺血性卒中或外周血管疾病）；②

糖尿病；③慢性肾病；④心血管风险的综合评分；⑤单基因突变的血脂异常（如家族性高胆固醇血症）。单纯高甘油三酯血症的干预策略视其升高原因及其严重程度而定。

### 三、临床开发的整体考虑

#### （一）临床药理学研究

##### 1. 药效学研究

药效学研究应着重阐明作用机制和剂量-效应关系。应对其药效作用、作用持续时间、耐受性等进行评价。新型作用机制的药物应进行作用机制相关的药效学评价，探索特异性药效学指标。可使用血脂参数（如LDL-C、TC、TG等）、与作用机制或靶点相关的生物标记物（如PCSK9）等作为药效学评价指标。

根据非临床药代动力学研究结果，如果药物主要以代谢方式消除，还应阐明代谢产物对药物疗效或安全性的可能影响。药效学研究可以与剂量探索研究结合起来进行。根据作用机制或靶点，应对可能的脱靶效应进行考察，例如对血压的影响、免疫反应或补体激活等。如果在非临床研究或者早期临床阶段发现脱靶效应（如发现了白内障和肌病的毒性证据），则需在后续的临床试验阶段予以特别关注，并进行深入的考察和研究。

##### 2. 药代动力学研究

应在一定剂量范围内开展人体药代动力学研究，以明确

药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄特征，用于支持后续临床给药方案。应开展剂型相关的生物利用度和食物影响研究，为制剂开发过程中处方优化或工艺变更等提供充分依据。

应根据非临床研究中获得的生殖毒性等研究结果，选择适宜性别的受试者开展人体药代动力学研究。

可通过质量平衡研究全面阐明药物及其代谢物在人体的排泄途径和程度。

对于半衰期较长的药物，应关注长期给药的蓄积可能性和稳态时暴露量。

### 3.药代动力学影响因素研究

开展适宜的人体药代动力学影响因素研究，可阐明年龄、性别、种族等因素对药物人体药代动力学特征的影响。如已有研究表明药物主要通过肝脏代谢和/或肾脏排泄，应开展肝和/或肾功能损害患者药代动力学研究，以支持相应的剂量调整方案。

### 4.药物相互作用研究

应根据药物的作用机制、体内吸收代谢清除过程、用药人群可能的合并用药情况以及同类作用机制的药物已知相互作用的信息，合理设计药物相互作用研究。

建议进行药物与潜在背景治疗药物之间的相互作用研究。如果目标适应症包括联合治疗，应考察试验药物与其他

调脂治疗药物之间可能的药效学和药代动力学相互作用。不同调脂药物的联合用药可能增强有效性，但也可能带来副作用，特别是由于药代动力学和/或药效学的相互作用导致发生肌病和/或肝功能损害。对于具有高心血管事件风险的患者，需要考虑与其他药物联合用药（例如抗血小板药和抗凝血药等）是否存在相互作用。

## （二）探索性临床试验

此类研究的目的是探索药物剂量 - 血药浓度 - 治疗反应之间的效应关系，并确定适宜的剂量范围，为确证性临床试验提供剂量选择依据。剂量探索研究一般应该遵循随机、安慰剂对照、双盲的原则，且至少研究3种剂量以便建立临床有效的剂量范围、最佳剂量及给药方案（如给药间隔等）。对于大多数剂量探索研究，一般采用固定剂量的平行组设计方法。设计应能显示不同剂量之间降脂效应的差别。

## （三）确证性临床试验

确证性临床试验要求采用随机、双盲、对照设计。

### 1. 单药治疗研究

单药治疗研究通常采用阳性对照、非劣效试验设计。在定义有临床意义的差异值或非劣效检验的界值时，应综合考虑临床意义和统计学因素。在短期试验中，可采用安慰剂对照的优效性试验设计，应恰当定义优效性检验的界值。含安慰剂的三臂非劣效试验可能是有价值的，但这取决于早期临

床研究中疗效的大小。

## 2.在其他调脂药物治疗基础上的联合用药

如果申报的适应症是作为在其他调脂药物（标准剂量的已上市药物）治疗基础上的联合用药，可在一种或多种其他调脂药物治疗后无充分疗效的患者中进行研究。疗效的充分性需要根据预期的降脂水平，并基于当前的标准来定义。可采用加载（*add-on*）试验，设置安慰剂组，并采用优效性设计。对于LDL-C升高的患者，在加载使用第二种调脂药物之前，应使用最大耐受剂量的他汀类药物。原则上，联合用药策略不能根据其单独对LDL-C和其他脂代谢参数（特别是TG和HDL-C）的作用，就被批准作为一线治疗，除非申请者能够证明该策略在心血管疾病发病率和死亡率上的获益。

## 四、临床试验设计的关键要素

### （一）研究人群

研究人群的选择取决于预期干预的脂代谢紊乱类型。可以选择原发性高胆固醇血症、或混合性高脂血症、或单纯高甘油三酯血症的成人患者进行研究。血脂异常的标准应采用国内外公认的临床诊断标准。入选人群的基线血脂水平可综合考虑研究人群的ASCVD风险等级来确定。不同ASCVD风险等级的研究人群调脂治疗的达标值水平不同。例如，我国临床治疗指南建议极高危者LDL-C<1.8 mmol/L；高危者LDL-C<2.6 mmol/L；中危和低危者LDL-C<3.4 mmol/L。



因不良反应而不耐受他汀类药物的患者应进行单独的研究，或在临床试验中作为预先规定的替换治疗组。他汀类药物不耐受目前尚无统一的定义，但至少应有两种不同他汀类药物（使用LDL-C水平达标所需的给药剂量）因不良反应而不耐受的证据。

对于以临床结局终点为主要疗效指标的试验，应先对入选患者进行ASCVD风险等级评估。可选择同一风险等级或包括多个风险等级的患者人群进行研究，以便将试验结果推论到相应风险等级的患者。建议入选人群中纳入足够数量的动脉粥样硬化和/或2型糖尿病患者，以便进行亚组分析，并评估亚组结果与研究总体结果的一致性。这些研究可以纳入基线胆固醇水平处于边缘升高或正常的患者。

当申请特殊适应症时，例如家族性高胆固醇血症的患者（纯合子型和杂合子型），一般需要基于胆固醇水平和遗传特征，在相应人群进行专门研究。入选人群应根据临床、遗传和/或功能性的诊断标准进行确定，应当使用国内外公认的诊断标准。纯合子型家族性高胆固醇血症可采用中国《罕见病诊疗指南（2019年版）》中的诊断标准。

临床试验中应纳入足够数量的65岁和75岁以上老年人群以评估疗效和安全性，并关注治疗选择、参与试验的适宜性和全身健康状况。有时可能需要对这些老年人群进行特殊的研究，包括PK和剂量探索研究。

若药物目标适应症人群包括儿童，需要在儿科人群进行专门研究。

研究人群的样本量估计应根据治疗作用的预期、变异程度的估计、统计分析方法等来确定。所需样本量除应满足统计学的要求外，还需考虑安全性评价的要求。

## （二）对照的选择

对照的选择取决于临床试验设计（安慰剂或阳性对照）。因为已有安全有效的调脂药物，所以长期的、大规模或高风险患者的单药治疗研究通常不宜使用安慰剂作为对照。在某些特定目标人群中开展以临床获益为终点的试验时，如果没有确证的治疗药物，安慰剂对照的试验可能被接受。

阳性对照药应根据药理学分类、降脂效应类型和适应症等因素进行合理选择。阳性对照药应采用具有充分有效性和安全性数据支持的产品。在同一种类药物内进行比较时，应注意对照药的剂量是否合适。

## （三）剂量选择

确证性临床试验的剂量方案须根据在目标人群中进行的剂量探索试验结果来确定。对于老年患者和高危患者，应设置明确的剂量方案。

## （四）导入期

血脂代谢紊乱受饮食及生活方式的影响，调整饮食是干预血脂异常的基础。在筛选期后，研究随机分组前应有膳食

导入期，一般为4~8周。在膳食导入期内要进行饮食控制，给予低脂饮食。应记录饮食供给情况，并在整个试验期间维持不变。在研究单药治疗时，在随机入组前应确保原使用的调脂药物充分洗脱。

### （五）研究周期

探索性临床试验的研究周期一般为4周到3个月。因调脂药物通常需要长期用药，故确证性临床试验应设计足够周期（通常12个月）进行有效性和安全性研究。有效性研究周期取决于其预期结果，以及剂量滴定和达到最大效果的时间，对于已知作用机制的药物，应至少3个月；对于新作用机制的药物，最好达到12个月。如果使用更短的观察周期，应提供充分的支持性依据，并与监管机构沟通。

研究中需进行剂量调整时，每个剂量水平的治疗持续时间应当足够长以便评估疗效。

以临床获益为终点的试验需要进行大规模和长期的临床试验。

### （六）有效性指标

#### 1.探索性临床试验疗效指标

一般应根据研究目的和研究人群采用相应的血脂参数和/或作用机制或靶点相关的生物标记物（如PCSK9）等作为疗效评价指标。

#### 2.确证性临床试验疗效指标

## （1）主要疗效指标

主要疗效指标的选择取决于研究目的、研究人群和新药的作用机制等因素。

### 1) 心血管疾病发病率和死亡率

治疗脂代谢紊乱的主要目的是预防与血脂紊乱相关的心血管疾病的发病率和死亡率。作为一种理想的调脂药物，应证明其具有减少心血管疾病发病率和死亡的有益作用。

对心血管疾病发病率和死亡率进行评估的临床试验，可采用由主要心血管事件组成的复合终点（心血管死亡或全因死亡，非致死性心肌梗死、非致死性卒中），并由一个设盲的独立委员会来判定事件。如果选择心血管死亡率作为复合终点的组成成份，对非心血管死亡的影响也应加以考察。有的试验将其他事件纳入复合终点，例如短暂性脑缺血发作、无症状性心肌梗死、不稳定性心绞痛或治疗干预（需要PCI或搭桥），以提高统计学效率。不建议在复合终点中纳入定义不够客观的临床终点，因其会使结果的解释更为复杂化。如果纳入定义不够客观的临床终点，应提供相关的理由。建议使用临床指南或法规指导原则文件中的标准定义。

申报注册时，是否需要提供对心血管疾病发病率和死亡率的获益进行评估的临床研究数据，很大程度上取决于新药的作用机制、药理分类和目标人群。

### 2) 血脂参数

血脂参数应当在标准的膳食导入期（伴或不伴洗脱期）后空腹条件下进行检测。目前调脂药物大体上可分为两大类：主要降低胆固醇的药物和主要降低TG的药物。

### ① LDL-C

流行病学证据显示血清LDL-C水平和心血管风险之间存在相关性。已有大量临床研究数据证明HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类）降低LDL-C水平能够预测降低心血管疾病发病率和死亡率。对于原发性高胆固醇血症或混合性高脂血症，如果新药属于他汀类药物，可接受治疗后LDL-C水平的相对下降作为主要疗效指标和替代终点。对于其他新作用机制的药物，如果以治疗后LDL-C水平的相对下降作为主要疗效指标，需与监管机构沟通，并提供相关支持性证据。

对于以降低LDL-C作为治疗目标的新药，如果没有开展过以临床结局作为终点的临床试验而获得批准注册，在说明书中应特别指出其在心血管疾病发病率和死亡率方面的获益尚未进行评估。

### ② TG

虽然TG被认为是一个心血管危险因素，但当使用LDL-C和HDL-C水平的变化进行校正后，降低TG水平的临床获益证据仍有限。因此，对于单纯的高甘油三酯血症，治疗后TG水平的下降可作为主要疗效指标，但同时应将非-HDL-C作为关键次要疗效指标进行考察，并结合其潜在药理作用机制进

行综合评价。鼓励进一步开展探索临床获益的研究。

### 3) 其他

除了现有的定量改善血脂异常药物外，定性地改善血脂异常（如小而密或氧化LDL）也可能成为新型调脂药物的治疗目标，但是目前的经验有限。

#### (2) 次要疗效指标:

##### 1) 血脂参数

当LDL-C或TG作为主要疗效指标时，其他相关的血脂参数可作为次要疗效指标。

载脂蛋白A1（Apo A1）、Apo B、Apo B/Apo A1比例和Lp (a)等，仅在认为与临床结局相关时才考虑作为次要疗效指标。

##### 2) 血管损伤

心、脑、肾以及血管的损伤可能与心血管疾病的发病率和死亡率有关。血管损伤是动脉粥样硬化的重要表现。近年来，很多研究使用超声测量内膜中层厚度（Intima media thickness, IMT）、冠状动脉血管内超声（Intravascular ultrasound, IVUS）和核磁共振成像（Magnetic resonance imaging, MRI）等影像学方法用于评估血管（或靶器官）损伤和动脉粥样硬化负荷。各种影像学方法中，超声测量颈动脉内膜中层厚度（Carotid intima media thickness, cIMT）和冠状动脉IVUS在药物研发阶段（包括剂量探索研究）作为评估

动脉粥样硬化程度的方法可能更有价值和证据。然而，尚缺乏影像学指标的微小改变可能影响临床结局的证据，因此，上述影像学方法相关的指标尚不能作为替代终点，不能单独用于支持调脂药物的适应症。如果基于影像学评价指标申请适应症，需证明治疗后影像学指标的改变与临床结局（如全因死亡率或心血管死亡率）的影响之间的关联。

在II期或III期临床试验阶段，可采用的影像学指标包括治疗后IMT的减少、斑块体积或负荷的变化、斑块组成的变化以及不同部位斑块数量的减少。前述的几种方法（超声测量cIMT、IVUS、MRI）可用于检测这些影像学指标。影像学检测方法的标准化和检测结果的准确性应当经过充分的验证。无论使用何种方法，检测结果的准确性和可靠性都需要在每个具体的血管部位加以证明。

研究人员要接受全面的培训，阅读影像学图像的人员对治疗方法和研究组别应是盲态的。应由经验丰富的技术人员进行图像采集和分析，以确保质量可靠。推荐采用中心化实验室进行影像学检测，或可成立盲态影像学中心读片委员会，对不同研究中心的影像学检测结果进行统一的标准化读片。观察者之间的变异度应在研究报告中进行讨论。应尽可能减小变异度，并在研究报告中讨论该变异度对检测结果的影响。可考虑在一项研究中同时使用冠状动脉IVUS与超声测量cIMT两种方法。基于目前的证据水平，对以下两种方法进

行讨论。

### **超声测量颈动脉内膜中层厚度（cIMT）：**

超声测量cIMT需要获得右侧和左侧颈总动脉、颈动脉球部和颈内动脉的图像。需预先定义IMT在干预前后具有临床意义的差异值，并充分证明与临床的相关性。推荐预先选择12个颈动脉段，以最大IMT的平均值变化作为主要检测指标。因为短期的研究可能得不出结论，治疗时间跨度需要大约18~24个月。如果选择较少的颈动脉段，需要充分说明理由。平均IMT已经被一些研究团队认为是一个相关的检测指标，但还需要更多的支持性证据。可以考虑使用一些次要检测指标：①治疗24个月后的复合cIMT参数(左侧和右侧的颈总动脉、颈动脉球部和颈内动脉)相对于基线的绝对变化值；②双侧颈总动脉远端壁平均IMT斜率的差异；③双侧颈总动脉远端壁平均和/或最大IMT的变化；④每年的超声检查测量中线性斜率的变化比例；以及⑤6个动脉段远端壁的最大cIMT的平均值。

### **冠状动脉血管内超声（IVUS）：**

为了使IVUS方法能够检测出影像学变化，基线时相关冠状动脉的管腔内径狭窄程度至少要达到20%。冠状动脉IVUS是一种有创的检查方法，但应尽量在相似的条件，在同一动脉段进行至少两次测量（如基线和治疗结束）。对于冠状动脉IVUS方法，推荐将斑块体积变化的百分比(与基线相比)



作为主要检测指标。总斑块负荷或总动脉粥样硬化体积是其他可选择的检测指标。需证明所选的检测指标具有临床意义。此外，还需要考察治疗干预对管腔内径的影响。

#### （七）安全性指标

临床试验期间发生的所有不良事件或不良反应必须完整记录，并分别分析不良事件/不良反应、脱落、死亡以及临床实验室检查结果。

在临床开发的早期阶段（最好是在II期临床试验阶段），应前瞻性地设计一个监测和评估潜在不良事件的总体安全性评价计划。

应基于研究药物的作用机制以及其它药物发现的潜在安全性信号，以及非临床和临床研究结果，对特定靶器官进行安全性监测。特别注意以下方面：

##### **肝脏：**

肝功能检查应按照公认的标准进行常规检测和分析。不同程度肝损害（Child-Pugh分级）患者的信息应纳入申报资料。

##### **肌肉：**

多种调脂药物均与有肌肉症状的肌酸磷酸激酶（CK）升高相关。应当特别注意肌病的症状和体征。建议在临床试验中积极询问肌肉症状，并把CK水平作为常规安全性评价的内容。严重的肌病通常罕见，可考虑上市后药物警戒和/或风险

控制计划来监测CK水平和肌肉症状。在整个临床研发计划中，应使用标准的ICH国际医学用语词典（MedDRA）来定义肌病/肌肉毒性。

### **肾脏：**

非临床研究已发现某些调脂药物对肾小管细胞存在肾毒性效应。此外，已知某些调脂药物在肾功能损伤的患者中，肌肉相关的不良反应更为严重。因此，在临床研究中应予以关注。

### **糖代谢：**

关注对糖代谢异常和新发糖尿病风险的影响，建议在临床试验中对空腹血糖、新发糖尿病进行监测。

### **免疫原性：**

对于近几年来新出现的抗体类药物和其他生物制品，如PCSK9抗体等，应当在整个临床开发过程中关注免疫原性和潜在的过敏反应的风险。

### **心血管安全性：**

非临床和临床研究数据应能充分表征研究药物的心血管安全性特征，以便在申报上市时能够进行心血管安全性的评估。对于新作用机制的药物，或者心血管安全性尚未明确或有质疑的药物（例如研究药物对另一个心血管危险因素具有负面影响）特别需要进行心血管安全性评估。

结合非临床研究数据及其他相同类别或不同类别调脂

药物的安全性数据，对临床试验中关于心血管发病率和死亡率的数据进行全面的分析和心血管安全性评估。应尽可能证明新药对心血管发病率和死亡率没有不良影响。

如果有本指导原则未涵盖的问题，建议与药品监督管理机构进行沟通交流。

### 主要参考文献

1. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. 23 June 2016.

2. 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验的一般考虑指导原则. 2017年1月.

3. 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验非劣效设计指导原则. 2020年7月.

4. 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）. 中国循环杂志，2016，31（10）：937-950.