

**治疗慢性气道疾病的靶向炎症因子类生物制剂
临床试验技术指导原则
(试行)**

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 12 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 期临床试验的关键设计要素.....	4
（一）试验总体设计	4
（二）试验参与者入排标准	5
（三）背景治疗与合并用药	6
（四）疗效指标与评估方法	7
（五）安全性指标与药物暴露要求.....	8
五、临床试验中的其他关注点.....	9
（一）剂量探索试验	9
（二）试验数据外推	10
（三）判断疗效指标结果的临床意义	10
（四）阳性对照药设计	11
（五）联合治疗或多靶点制剂研发.....	11
（六）老年人群试验	12
（七）儿童试验	12
（八）起草药品说明书	13

六、参考文献.....	14
-------------	----

附录.....	16
---------	----

一、概述

慢性气道疾病的发病机制、症状表现及治疗选择均与炎症因子驱动的免疫应答相关，部分患者疾病特征符合以嗜酸性粒细胞（EOS）升高及白细胞介素-4/5/13（IL-4/5/13）通路激活为主的 2 型炎症（T2-high）亚型。

靶向炎症因子类生物制剂是目前慢性气道疾病治疗领域的研发热点。其中，作用机制涉及 2 型炎症亚型的已批准生物制剂包括抗 IgE 单抗、抗 IL-5/IL-5 受体单抗、抗 IL-4 受体单抗和抗 TSLP 单抗，获批适应症包括支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）等。另有多种新靶点生物制剂、结构优化型生物制剂、双靶点或多靶点生物制剂在研。

在本指导原则中，将哮喘和 COPD 统一表述为慢性气道疾病，所述建议主要针对靶向 2 型炎症亚型相关炎症因子类生物制剂，但并不排除一些同时作用于其他与慢性气道疾病相关免疫应答通路的制剂。

本指导原则重点针对此类药物 III 期临床试验的关键设计要素提出相关考虑（并未包含试验方案的全部设计要素），同时提出临床试验中的其他关注点，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。

对于创新药物临床试验需要遵从的一般原则在本指导原则中不再赘述。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试

验质量管理规范(GCP)、国际人用药品注册技术协调会(ICH)和其他国内外已发布的相关指导原则。

本指导原则内容仅代表药品技术审评机构当前观点,随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。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在药物研发各关键节点与药审中心的沟通交流,对于本指导原则未能覆盖的内容及可能存在的局限性,鼓励申请人与药审中心积极沟通,达成共识。

二、研发策略及试验设计的基本原则

药物研发贯彻以临床需求为导向的理念,把为患者提供更优(更有效、更安全、更便利)治疗选择作为整体研发目标。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药物及患者了解和服用药物的重要依据。

临床试验是具有内在逻辑性的科学实践过程,基于非临床和既往临床试验积累的知识,在科学问题的引导下,通过试验获得证据,指导后续研发,往复递进。在临床试验阶段,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临床应用的获益风险评估。

具有可接受的获益风险比是药物获得上市许可的科学标准。由于药物特征、应用目的、创新程度等方面存在差异,

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心目标。

药物全生命周期的规划与管理涵盖丰富的目的和任务，涉及不同研发阶段，不仅是药物首次成功上市的关键，也是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用、研发新剂型或途径、优化剂量方案等，以更好的适应临床需求的动态变化，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人群多样性治疗需求提速增效。

三、疾病背景

哮喘是由多种细胞以及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病，临床表现为反复发作的喘息、气短、胸闷、咳嗽等症状，不典型者可仅以咳嗽或胸闷为主要临床表现，同时具有气道高反应性和可变的气流受限，随着病程延长可导致气道重塑。哮喘可在任何年龄段发病，其治疗目标达到哮喘症状的良好控制，维持正常的活动水平，同时尽可能减少急性发作、死亡、肺功能不可逆损害和药物相关不良反应的风险。常规治疗药物类别包括吸入性糖皮质激素（ICS）、全身糖皮质激素、长效及短效 β_2 肾上腺素受体激动剂（LABA、SABA）、长效及短效抗胆碱能药（LAMA、SAMA）。

COPD 是一种以持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状为主要临床表现的慢性气道疾病，高发于老年人群，其治疗目标主要包括减少急性加重、延缓肺功能恶化、保持日常活动能力。常规治疗药物类别包括 LABA、LAMA 和 ICS。

根据目前的全球哮喘管理与预防策略（GINA）和全球慢性阻塞性肺疾病管理与预防策略（GOLD），对于常规治疗方案无法达到满意治疗效果的中重度患者，推荐靶向炎症因子类生物制剂作为附加治疗，进一步提高疾病控制水平。

四、III 期临床试验的关键设计要素

慢性气道疾病的临床治疗目标明确，均定位在减少急性发作/加重风险，延缓肺功能恶化和保持日常活动能力。哮喘和 COPD 的临床诊疗指南中推荐使用靶向炎症因子类生物制剂的判定标准同样具有相似性。因此，此类药物 III 期临床试验的关键设计要素趋于一致，差异点主要体现在与流行病学相关的入组年龄要求，以及与药物靶点/机制效应和患者炎症标志物水平相关的基线筛选标准，主要包括以下几个方面：

（一）试验总体设计

III 期临床试验通常采用随机、双盲、安慰剂对照设计，治疗期至少 52 周。52 周通常是疗效指标的首要评估时点。根据研究目的不同，在完成 52 周访视后，试验参与者可继续或转为接受盲态试验药物治疗至最终试验完成，或者直接进入安全性随访期。

对于给药间隔时间较长的药物（如给药间隔时间 ≥ 3 个月），可考虑适当延长治疗期以支持有效性和安全性评估。

（二）试验参与者入排标准

建议重点关注 III 期临床试验参与者入选标准中涉及年龄、疾病诊断、炎症标志物水平的内容。

对于哮喘适应症，应结合非临床研究及前期临床试验结果，遵循从成人和 ≥ 12 岁青少年，再扩展到 ≥ 6 岁至不满 12 岁儿童的原则逐步开展临床试验；成人临床试验需考虑纳入老年人群，以保证受试人群的代表性。对于 COPD 适应症，临床试验通常纳入 ≥ 40 岁试验参与者，对年龄上限可不作限制，以保证受试人群的代表性；如考虑对年龄上限加以限制，建议在试验方案中提供相应科学依据。

试验参与者应符合 GINA 或 GOLD 指南中临床诊断标准，基于不同疾病模型和药物机制，允许根据试验目的提高标准或扩展评估范围，可参考以下疾病严重程度筛选条件：具有频繁急性发作/加重史（过去 1 年内，有 ≥ 1 次重度急性发作/加重或有 ≥ 2 次中度急性发作/加重）；哮喘试验通常要求哮喘控制调查问卷（ACQ） ≥ 1.5 分、支气管舒张剂给药前第 1 秒用力呼气容积（FEV₁） $\leq 80\%$ 预计值等；COPD 试验通常要求支气管舒张剂给药后 FEV₁占预计值 30%-70%、改良呼吸困难量表（mMRC） ≥ 2 分、慢阻肺患者自我评估测试（CAT） ≥ 10 分等。

炎症标志物水平用于明确患者疾病表型、匹配目标定位人群。现阶段，III 期临床试验中最常采用的炎症标志物是外周血 EOS。在治疗慢性气道疾病的靶向炎症因子类生物制剂的 III 期试验中，通常可见如下设计：靶向炎症级联下游炎性细胞因子的药物，哮喘试验参与者基线 $\text{EOS} \geq 150/\mu\text{L}$ ，COPD 试验参与者基线 $\text{EOS} \geq 300/\mu\text{L}$ ；靶向炎症级联上游炎性细胞因子的药物，对 EOS 水平可不作要求，仅根据 EOS 水平进行分层。基线 EOS 水平可能基于药物靶点/机制效应的强度及临床治疗目标的提高（拟覆盖更广泛的目标治疗人群）而调整，如果有别于以上设计方式，建议在试验方案中详细说明理由和依据。除 EOS 外，III 期临床试验还可见呼出气一氧化氮（FeNO）作为炎症标志物。根据疾病与生物标志物研究进展，可能会支持在试验中纳入更多选择，可在试验方案中予以说明。

建议重点关注的排除标准包括：严重或未得到良好控制的肺部疾病或全身疾病（如恶性肿瘤、免疫类疾病）、感染类呼吸系统疾病（如活动性结核病、感染性肺炎）、正处于急性发作/加重期的患者等。

（三）背景治疗与合并用药

根据临床诊疗指南，在经过足量足疗程的激素联合支气管扩张剂治疗后，如果疾病症状仍未达到良好控制，可以根据炎症标志物水平及共病情况等，选择合并使用靶向炎症因

子类生物制剂。因此，需要在 III 期临床试验中设计背景治疗。

对于哮喘试验，背景治疗通常包括接受稳定剂量中/高剂量 ICS 联合至少一种其他控制药物（如 LABA、LAMA 或白三烯受体拮抗剂等）等规范治疗 ≥ 3 个月。对于 COPD 试验，背景治疗通常包括接受稳定剂量 ICS+LABA+LAMA 或 LABA + LAMA（如 ICS 不适用）等规范治疗 ≥ 3 个月。

建议对临床试验中的合并用药进行明确严格的规定。对于除了试验药物之外的允许使用的药物，无论是试验前即可使用还是试验中允许使用的，均应明确其使用条件，列出可接受的剂量范围及使用期限。

（四）疗效指标与评估方法

III 期临床试验疗效指标的选择紧扣慢性气道疾病的临床治疗目标，即减少急性发作/加重风险，延缓肺功能恶化和保持日常活动能力。

III 期临床试验优选急性发作/加重的年化发生率（事件数/人年）作为主要疗效指标，比较在 52 周持续给药后试验药物与安慰剂组间差异。哮喘急性发作的评估标准一般包括以下内容（至少满足一项）：全身性糖皮质激素（口服、静脉或肌肉注射途径给药）连续使用 ≥ 3 天，或因哮喘发作住院治疗 ≥ 24 小时，或急诊就诊且需使用全身性糖皮质激素。COPD 中度急性加重定义为需要全身性糖皮质激素（例如，肌肉注

射、静脉注射或口服)和/或抗生素治疗的 AECOPD; 重度急性加重定义为需要住院、急诊室/急救机构观察 > 24 小时或导致死亡的 AECOPD。

采用 FEV₁作为次要或关键次要疗效指标。使用 FEV₁规律监测肺功能变化, 例如, 在 24 周或 52 周持续给药后试验药物与安慰剂组间肺功能改善的差异, 评价药物对肺功能的长期改善作用(对于 COPD 试验, 此指标对于评估有效性具有重要价值); 12 周的 FEV₁组间对比数据可用于观察早期肺功能改善, 验证机制有效性和起效时间。

与改善肺功能、保持日常活动能力及减少激素依赖相关的其他疗效指标包括: 至首次出现急性发作/加重的时间、其他肺功能指标变化、急救药物使用情况、糖皮质激素减量或无口服激素情况(对于哮喘试验, 此指标对于评估有效性具有重要价值)、影像学所示的气道及肺部变化(如高分辨率 CT 定量分析气道重塑或肺气肿程度)、生物标志物变化、ACQ-5、哮喘生活质量问卷(AQLQ)、呼吸症状评分(E-RS)、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)、呼吸困难指数(BDI/TDI)、mMRC 等, 可根据不同疾病模型选择应用。

(五) 安全性指标与药物暴露要求

III 期临床试验中需持续监测不良事件, 并重点关注药物相关的不良反应及特殊风险。对于治疗慢性气道疾病的靶向炎症因子类生物制剂, 建议关注与机制/靶点特征相关的安全

性特征，包括嗜酸性粒细胞增多、免疫原性、过敏反应、感染风险等，以及注射部位反应。

观察期通常包含完整给药期及给药后随访期。观察期的安全性评估指标可在试验期间保持一致，也可根据安全性评估目的与内容在不同评估点增加或减少部分指标。

根据临床实践及治疗需求，此类药物的安全性评价需遵从 ICH E1《人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》中药物暴露量和暴露时间的要求。若使用“人年”标准，应避免纳入大量短期治疗患者（仅为快速累积“人年”数据），而导致长期药物暴露不足的问题，漏检重要的迟发不良反应（如6个月后出现的肝毒性）。

五、临床试验中的其他关注点

（一）剂量探索试验

剂量探索试验的设计可以与 III 期临床试验基本保持一致，其研究目的与结果分析也遵循药物临床试验的一般原则。同时，考虑到剂量探索试验设计方面的灵活性，可以在以下维度进行加强或补充，例如，建立药物与炎症标志物抑制率间的量效关系或者将试验中炎症标志物的实际抑制率与疾病疗效相关的目标抑制率进行对比分析，建立不同基线炎症标志物水平的亚组以支持 III 期临床试验参与者的富集选择。

（二）试验数据外推

靶向炎症因子类生物制剂除了研发用于慢性气道疾病之外，通常同步进行皮肤疾病、消化系统疾病等领域的研发，有时，慢性气道疾病并不作为首个申报注册的适应症，而是在非呼吸系统适应症获得批准后或者已进入临床试验后期阶段时才启动研发。这种情况下可能涉及不同适应症临床试验数据的外推。

目前考虑，此类药物研发建立在炎症标志物驱动的精准人群定位及靶向效应作用上，在不同适应症各研究阶段的试验设计中纳入炎症标志物作为与疾病治疗结局具有明确相关性的 PD 指标，引导剂量选择及获益风险评估。因此，在有明确科学合理的数据支持下，可以接受在不同适应症上渐进式的临床研发策略。数据外推策略主要涉及临床药理学数据、一定条件下的剂量探索试验数据以及支持安全性评估的暴露量数据。如有数据外推计划，建议至少在开展 III 期临床试验前与药审中心进行沟通整体策略。

（三）判断疗效指标结果的临床意义

在剂量探索试验及 III 期临床试验中均可能涉及判断疗效指标结果是否具有临床意义。基于文献调研情况，对于有临床意义的疗效指标界值，目前尚无国际公认统一判断标准。在哮喘已批准上市药物的临床试验中，曾见采用 52 周急性

发作年化率相比于安慰剂组降低 $\geq 50\%$ （或 30% ）和 FEV₁改善 $\geq 100\text{ml}$ 作为判断临床意义的参考标准。

目前考虑，对疗效指标结果进行有无临床意义的判断有助于剂量选择和获益风险评估，但由于其判断标准尚未形成普遍共识，因此，不建议将单一指标或部分指标的判断结果作为全面反应药物治疗价值的绝对参考，仍需结合药物临床试验的完整数据综合判断。

（四）阳性对照药设计

目前批准用于治疗慢性气道疾病的靶向炎症因子类生物制剂数量有限，部分仍处于靶点/机制验证、适应症或人群扩展等研发阶段，尚未作为标准治疗予以广泛认可。因此，与安慰剂对比的 III 期临床试验结果是现阶段支持此类药物有效性评估的主要研究证据。但是，需要关注在已上市制剂基础上研发长效制剂时，如果药物作用靶点/机制、制剂物质基础及临床治疗目标未发生变化，仅以减少给药频率为研发目标时，需要考虑在适当的研发阶段及合适的试验中设计阳性药对照，与阳性药的直接对比数据有助于获益风险的评估，以及体现新药临床价值。

（五）联合治疗或多靶点制剂研发

炎性机制相关的慢性气道疾病的治疗本身即具有复杂性，因此，通过不同靶点/机制药物的联合治疗或者使用多靶点制

剂，可能对提高临床治疗效果有帮助，建立更好的获益风险特征。

在计划联合治疗或研发多靶点制剂时，建议考虑以下条件：联合治疗/多靶点协同效应的合理性（包括非临床研究结果、文献数据、同靶点/机制药物联合或协同的临床试验结果等），单药/单靶点用于慢性气道疾病的临床试验数据（包括人体耐受性数据、药代动力学数据、药物相互作用数据、量效关系数据、与有效性相关的替代终点或临床指标数据等）。

（六）老年人群试验

对于涉及老年患者广泛使用的药物，需要在研发策略及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虑。根据临床实践及治疗需求，治疗慢性气道疾病的靶向炎症因子类生物制剂可以参照 ICH E7《特殊人群的研究：老年医学》指南要求，允许在包括老年人群的年龄层中开展临床试验。涉及老年人群的试验或者考虑适老化设计时，可以参考《老年人群参与创新药临床试验的关键要素及试验设计要点（试行）》《创新药研发中涉及适老化设计时的一般原则及考虑要点（试行）》《药品说明书中涉及老年人群用药信息的撰写要点（试行）》。

（七）儿童试验

哮喘在儿童和青少年人群中常见且高发，临床诊疗标准明确，该适应症的药物研发常规包括儿童和青少年应用的扩

展。在考虑研发策略及试验设计时，可以参考 ICH E11(R1)《用于儿科人群的医学产品的药物临床研究》、ICH E11A《儿科外推》，以及其他国内外发布的儿童试验相关指导原则。针对 COPD 适应症的药物研发不涉及儿童试验。

(八) 起草药品说明书

建议药品说明书中【适应症】根据药物临床试验结果确证的疾病模型（哮喘、慢性阻塞性肺疾病 COPD）及相应的试验参与者入排标准（例如，嗜酸性粒细胞水平）进行起草。

【用法用量】内容与【适应症】中疾病模型相对应，如果不同疾病模型的剂量方案一致，可以合并撰写。

药品说明书中【适应症】【用法用量】等条目的内容需要根据试验结果进行判定，以最终审批确认的内容为准。申请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目内容提出起草意见。

六、参考文献

- [1] ICH E1. 人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性. 1994 年 10 月.
- [2] ICH E7. 特殊人群的研究：老年医学. 1993 年 6 月.
- [3] ICH E11(R1). 用于儿科人群的医学产品的药物临床研究. 2017 年 8 月.
- [4] ICH E11A. 儿科外推. 2024 年 8 月.
- [5] 国家药品监督管理局. 《老年人群参与创新药临床试验的关键要素及试验设计要点（试行）》. [EB/OL]. 2025 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b02f383a02ffc9089eedce36dd4412ee>.
- [6] 国家药品监督管理局. 《创新药研发中涉及适老化设计时的一般原则及考虑要点（试行）》. [EB/OL]. 2025 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4644a30742c0172e9d94257450624a3a>.
- [7] 国家药品监督管理局. 《药品说明书中涉及老年人群用药信息的撰写要点（试行）》. [EB/OL]. 2025 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=cba72026cf190193a1269cc815650a6b>.
- [8] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会, 中国哮喘联盟. 重度哮喘诊断与处理中国专家共识 (2024). 中华医学杂志, 2024, 104 (20) :1759-1789.

- [9] Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-Strategy-Report_2025-WEB-WMS.pdf.
- [10] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
<https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
- [11] Brusselle, Guy G, and Gerard H Koppelman. “Biologic Therapies for Severe Asthma.” *The New England journal of medicine* vol. 386,2 (2022): 157-171.
- [12] Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193-198.
- [13] Saha S , Brightling C E .Eosinophilic airway inflammation in COPD[J].*International Journal of COPD*, 2006, 1(1).
- [14] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824.
- [15] Zhang Q, Fu X, Wang C, et al. Severe eosinophilic asthma in Chinese C-BIOPRED asthma cohort. *Clin Transl Med*. 2022;12(2):e710.

附录

缩略语表

缩略语	英文全称	中文全称
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire-5	哮喘控制调查问卷-5
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire	哮喘生活质量问卷
BDI/TDI	Baseline Dyspnea Index & Transition Dyspnea Index	呼吸困难指数
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
EOS	Eosinophil granulocyte	嗜酸性粒细胞
E-RS	The Evaluating Respiratory Symptoms	呼吸症状评分
FeNO	Fractional exhaled Nitric Oxide	呼出气一氧化氮
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in the first second	第 1 秒用力呼气容积
GCP	Good clinical practice	药物临床试验质量管理规范
GINA	Global initiative for Asthma	全球哮喘管理和预防策略
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease	全球慢性阻塞性肺疾病管理与预防策略
ICH	International council for harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	国际人用药品注册技术协调会
ICS	Inhaled Corticosteroids	吸入性糖皮质激素
IL-4	Interleukin-4	白细胞介素-4
IL-5	Interleukin-5	白细胞介素-5
LABA	Long-Acting Beta-Agonists	长效 β_2 肾上腺素受体激动剂

LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonists	长效抗胆碱能药
mMRC	(Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale	改良呼吸困难量表
PD	Pharmacodynamics	药效学
SABA	Short-Acting Beta-Agonists	短效 β_2 肾上腺素受体激动剂
SAMA	Short-Acting Muscarinic Antagonists	短效抗胆碱能药
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire	圣乔治呼吸问卷
T2-high	T2-high	2 型炎症
TSLP	Thymic Stroma Lymphopoietin	胸腺基质淋巴细胞生成素