

**慢性乙型肝炎肝纤维化治疗药物
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

2026 年 9 月

目 录

一、概述	1
(一) 疾病特点	1
(二) 目的和适用范围.....	1
二、总体考虑	2
(一) 目标人群	2
(二) 疗效评价	3
三、临床药理学研究	4
四、探索性临床试验	5
五、确证性临床试验	6
六、安全性评价	9
七、参考文献	9

一、概述

（一）疾病特点

肝纤维化是指肝细胞外基质（即胶原、糖蛋白和蛋白多糖等）的弥漫性过度沉积与异常分布，是肝脏对慢性损伤的病理性修复反应，是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中的关键步骤和影响慢性肝病预后的重要环节。肝纤维化进一步发展可引起肝小叶结构紊乱，肝细胞结节性再生，形成假小叶结构即肝硬化，临床上可见肝功能减退和门静脉高压症表现。肝纤维化在组织学上是可逆的，而肝硬化逆转较为困难，但仍有少部分可逆。乙型肝炎病毒（HBV）感染是重要的全球公共卫生问题，我国仍有约 7500 万慢性 HBV 感染者，在我国慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）是导致肝纤维化的主要病因之一。

肝纤维化治疗旨在阻止或逆转肝纤维化，改善患者的肝脏功能与结构，延缓肝硬化及其失代偿期的发生，改善患者生活质量与延长其生存。肝纤维化治疗包括针对病因的治疗和抗肝纤维化治疗 2 个方面。CHB 肝纤维化目前主要通过病因治疗（即抗病毒治疗）进行防治，然而单纯抗病毒治疗不能完全解决肝纤维化的问题，特别是对于显著纤维化和肝硬化患者。目前尚无公认特异有效的 CHB 抗纤维化化学药物和生物制剂，临床对于 CHB 抗肝纤维化治疗药物存在需求。

（二）目的和适用范围

本指导原则旨在为 CHB 肝纤维化治疗药物的研发提供技术指导，仅适用于抗纤维化药物。

本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发，仅作为推荐性建议。应用本指导原则时，还应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）和其他境内外已发布的相关指导原则。

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

本指导原则主要讨论 CHB 肝纤维化治疗药物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统计学分析的一般性问题可参考相关指导原则。

二、总体考虑

药物临床试验的设计基于临床试验目的而定。

（一）目标人群

临床试验中试验参与者的具体选择取决于试验药物的预期临床定位。

临床试验试验参与者为 CHB 引起的肝纤维化患者，因此试验参与者应基于明确的 CHB 诊断和肝纤维化诊断，且 CHB 是导致肝纤维化的主要原发病因，即一般需要排除其他原发肝脏疾病。CHB 诊断标准应符合国内外临床诊疗规范。目前肝活组织检查（以下简称肝活检）仍然是肝纤维化诊断

的“金标准”，在肝纤维化药物研发中，肝组织病理学是确证性临床试验试验参与者诊断及主要终点的评价指标。常见的组织学评价系统包括 Ishak、Scheuer、Metavir、Knodell 评分系统等。同时鼓励探索无创指标作为筛选肝纤维化试验参与者的方法。

（二）疗效评价

1. 临床结局评价

临床结局评价推荐包括以下事件的复合终点：肝纤维化进展至肝硬化、出现肝硬化失代偿事件（腹水、食管胃底静脉曲张出血或肝性脑病等）、肝细胞癌、肝移植或肝病相关死亡等事件。

2. 肝组织病理学评价

肝组织病理学评价指标主要为纤维化的逆转，并同时评价炎症的改善。

组织病理学评价的质量受多种因素影响，包括活检方式、活检类型（粗针穿刺）、穿刺部位、穿刺针规格以及病理学专家评估等。为保证组织学样本的处理质量，要求严格遵循病理样本标准操作程序（SOPs）。为减少组织病理学评价的差异，病理读片应采用中心阅片，建议由两名以上肝脏病理专家进行双盲读片。肝组织病理学样本 SOPs 可参考相关指导原则。

3. 影像学评价

瞬时弹性成像（Transient Elastography, TE）和磁共振弹性成像（Magnetic Resonance Elastography, MRE）等无创技术可以用于评价肝纤维化改变。影像学指标由于缺乏足够疾病特异的验证数据，且受肝脏炎症、胆汁淤积、操作规范等因素影响较大，目前在临床试验中建议作为协助疗效评价的手段。

4.血液学评价

目前尚缺乏准确性高的肝纤维化血液学指标，部分以血液学检查结果为参数的肝纤维化无创指标如肝纤维化 4 项（FIB-4）、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数（APRI）、增强型肝纤维化检测（ELF）等评估可能有一定意义。

病毒学指标包括：病毒学相关的 HBV DNA、HBsAg 等，其他的生化指标包括肝脏炎症/损伤相关的胆红素、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、 γ -谷氨酰转移酶（GGT）等。

另外，鼓励探索无创指标作为肝纤维化疗效评价的方法。

三、临床药理学研究

临床药理学研究是创新药临床研究的重要组成部分，建议结合慢性乙型肝炎肝纤维化疾病特点、治疗药物长期用药、联合标准抗病毒治疗的特点，尽早制定临床药理学研究的整体计划，并围绕后续剂量选择、给药疗程和合并用药等进行

系统考虑。

在早期研发阶段，通常开展人体耐受性试验、PK 和 PK/PD 试验等。鼓励采用模型引导药物研发（MIDD）支持药物研发，可基于群体药动学、生理药动学和暴露-效应分析等定量药理技术方法支持给药方案的探索和优化。对于慢性乙型肝炎肝纤维化治疗药物，建议结合其肝内作用特点，充分探索药物的剂量-暴露-效应关系。在暴露-效应分析中鼓励根据药物作用机制和治疗目标进行药效学和生物标志物探索，为后续给药方案选择提供依据。

由于该类药物常需较长时间给药，除非受药物的毒性或药理作用所限制，多次给药耐受性试验中给药的时长应充分支持后期临床试验的开展。

对于可能经肝脏代谢、分布或排泄的药物，通常应尽早开展肝功能损害对药物 PK 的影响研究，为后续临床试验的入排标准、合理的给药方案及剂量调整等提供依据。

CHB 患者常规合并基础的抗病毒药物治疗，应重点关注与常用抗病毒药物联用时的药物相互作用及其临床意义。

四、探索性临床试验

早期概念验证可采用影像学方法入选试验参与者，主要疗效指标可采用无创标志物，包括影像学等。研究时间取决于药物的作用机制、安全性和对于所选疗效指标的预期作用，应有足够长的终点观察时间。

后期探索一般采用随机、双盲、安慰剂对照设计，建议参考确证性临床试验部分将肝组织病理学作为主要的入选标准和疗效指标。应保证足够长的研究时间以观察组织学改善，通常至少要达到 12 个月，同时尽可能收集临床结局数据。

探索性临床试验阶段建议基于前期 PK/PD 评估结果设置多个剂量组，充分评价药物的暴露-效应关系，为后续给药方案的选择提供依据。鉴于既往核苷（酸）类似物（NAs）治疗情况及治疗时长会影响肝纤维化逆转和相关终点的解释，建议在设计和分析时充分考虑其影响。在探索阶段收集必要的合并用药信息。

五、确证性临床试验

1. 总体设计

随机、双盲设计。

应在标准抗病毒治疗（如 NAs）作为背景治疗的基础上，进行以安慰剂为对照的优效性设计，NAs 治疗应为标准治疗方案。

2. 试验参与者

试验参与者为 CHB 引起的肝纤维化患者，建议纳入具有明确 CHB 诊断且经肝组织病理学确诊纤维化的患者。CHB 诊断标准应符合国内外临床诊疗规范。试验参与者肝纤维化分期的具体选择建议同时结合临床需求、试验药物的作用机

制、前期研究数据以及获得确证临床获益的试验结果等方面进行考虑，一般可考虑选择具有显著肝纤维化及其以上分期（以 Ishak 评分为例建议选择 ≥ 3 期）的患者，并建议将纤维化严重程度作为分层随机因素之一，根据临床流行病学情况及前期探索性研究结果等合理确定不同严重程度受试者比例。

有多项文献显示既往是否使用 NAs 治疗、以及使用 NAs 的时长会影响肝纤维化逆转，建议结合治疗需求、前期研究结果等对 III 期试验参与者基线 NAs 使用情况进行规定，并根据上述因素进行分层随机（可事先设定相应比例），具体分层标准结合文献和前期研究证据确定。

肝组织活检至入组的时间窗一般不超过 6 个月，在该时间窗内需注意患者是否接受可能影响肝组织学变化的干预。文献报道在开始 NAs 治疗后的不同时间阶段纤维化逆转速度不同，建议申请人基于试验参与者所处背景 NAs 的治疗阶段进行评估，充分减少背景治疗在活检时间窗中对肝组织学基线评价的影响造成的偏倚。

建议排除严重的肝损害或肝硬化失代偿的人群。HBV 感染应是导致肝纤维化的主要原发病因，因此一般需要排除其他原发肝脏疾病病因。考虑到对肝纤维化的影响和试验参与者代表性，可入选合并单纯性脂肪肝的患者，但应排除代谢相关脂肪性肝炎的患者。

3.疗效指标

首先推荐以临床结局作为主要疗效指标，确证试验药物对于改善疾病预后的作用。考虑到 CHB 肝纤维化一般病程较长，使用临床结局终点研究难度较大，主要疗效指标也可接受治疗持续时间至少 12 个月时肝组织病理学肝纤维化改善的替代指标。Ishak 评分系统是国际上用于前后病例对照研究评估肝纤维化变化最敏感和最常用的方法，可以选择 Ishak 纤维化评分下降 ≥ 1 期的试验参与者比例作为替代指标，治疗持续时间至少 12 个月。应制定上市后研究计划，持续开展研究获得试验药物对临床结局终点改善的证据，以支持药品全生命周期获益风险评估。

临床试验如拟选择其他替代指标，建议有充分数据支持并与监管机构沟通。

次要疗效指标建议包括但不限于以下内容：

- 纤维化进展（如 Ishak 评分增加 ≥ 1 期）、纤维化稳定（纤维化无变化且炎症分级不增加）的试验参与者比例；
- 组织学评分下降不同程度的试验参与者比例，如 Ishak 评分下降 ≥ 2 期、 ≥ 3 期等的试验参与者比例，纤维化完全逆转的比例；
- 肝组织学炎症分级改善的比例；
- 影像学检查 TE、MRE 等；肝纤维化血清学相关指标；

-
- 对抗病毒治疗疗效的影响：HBV DNA 持续抑制率（定义为低于定量检测下限）、下降幅度；HBsAg 定量；
 - 肝生化指标胆红素、ALT、AST 的变化；
 - 临床结局事件发生情况。

4.合并用药

建议关注可能影响疗效评价的合并用药，通常在临床试验中避免使用。在研究方案中详细记录合并用药相关信息。

六、安全性评价

原则上遵循安全性评价的共性标准。

由于肝纤维化需要长时间的连续服药，因此需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察。

临床试验中应特别注意区别疾病波动和药物性肝损伤，建议尽可能获得肝组织检查结果。对于有潜在肝脏毒性的药物，应在临床试验中设立监测计划。

七、参考文献

[1]陆伦根,尤红,谢渭芬,等. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (10): 2163-2172.

[2]国家药品监督管理局. 《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》[EB/OL]. 2023 年 4 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5bebddb98aae85a980181683a910788e>.

[3]尤红,王福生,李太生,等. 慢性乙型肝炎防治指南

199 (2022 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26 (3): 457-478.

200 [4]Hui Z, Yu W, Fuzhen W, et al. New progress in HBV

201 control and the cascade of health care for people living with HBV

202 in China: evidence from the fourth national serological survey,

203 2020. Lancet Reg Health West Pac. 2024;51:101193.