

附件 1

**慢性丁型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术
指导原则
(征求意见稿)**

2023 年 12 月

目 录

一、概述	3
二、早期临床试验	4
三、确证性临床试验	5
(一) 试验设计	6
(二) 受试人群	7
(三) 随机化、分层和设盲	8
(四) 给药方案	9
(五) 疗效终点	9
(六) 试验周期及随访评价	11
(七) 统计学考虑	13
四、安全性评价	14
五、临床病毒学注意事项	15
六、附录	18

1 一、概述

2 慢性丁型肝炎病毒（HDV）是一种复制缺陷型病毒，以
3 乙型肝炎病毒（HBV）表面抗原（HBsAg）作为其包膜蛋白。
4 因此，HDV感染仅发生在并发HBV感染的情况下。感染导致
5 的丁型肝炎可表现为HBV和HDV协同（Coinfection）或重叠
6 感染（Superinfection）。前者是指同时感染HBV和HDV，其
7 临床表现大多和急性自限性乙型肝炎相似，病程较短，预后
8 较好。后者是在慢性HBV感染的基础上再感染HDV，多数转
9 变为慢性丁型肝炎。本指导原则讨论范围主要为HBV/HDV
10 的慢性感染。

11 目前已发现八种HDV基因型（1-8），全球主要流行的是
12 基因型1。根据世界卫生组织的数据，估计全球有1500-2000
13 万人重叠感染HBV/HDV。此后，一项荟萃分析报告了更高的
14 全球HBV/HDV重叠感染患病率，为6200-7200万人。HDV高
15 患病率地区包括东欧和南欧、中东、中亚和北亚、亚马逊盆
16 地和非洲部分地区。不同流行病学研究提示我国抗-HDV IgG
17 阳性率有所不同，整体流行率较低（约0.6%-5%）。

18 相对于HBV单一感染，HBV/HDV重叠感染可能与更严
19 重的肝病相关，导致临床症状、生化指标和肝组织损伤加重，
20 疾病进展加快，肝硬化、肝细胞癌、肝功能失代偿和肝功能
21 衰竭的发病风险增加。尽管目前可用的HBV疗法可有效抑制

22 HBV复制，但HBsAg消失率仍然较低。在不发生HBsAg消失
23 的情况下，HDV感染持续存在。

24 因此，直接针对HDV的疗法可能具有临床益处。目前我
25 国尚无批准用于治疗慢性HDV感染的药物，临床上聚乙二醇
26 干扰素- α （PEG-IFN- α ）较为常用，但PEG-IFN- α 不良反应
27 多，持续病毒学抑制（治疗后6个月HDV RNA水平低于定量
28 下限）率仅25%-30%。此外，PEG-IFN- α 治疗后，晚期病毒
29 学复发较为常见，且尚不清楚在HBsAg持续阳性的情况下是
30 否可以实现HDV持续清除。

31 本指导原则主要适用于治疗慢性HDV感染的新药的临床
32 研发，不适用于辅助治疗和预防用药。应用本指导原则时，还
33 应同时参考药物临床试验质量管理规范、国际人用药品注册技
34 术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

35 本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具
36 有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的
37 相关内容将不断完善与更新。

38 二、早期临床试验

39 应在药物开发早期开展安全性及耐受性研究、药代动力
40 学（PK）研究，包括剂量递增研究、外在因素（例如，食物
41 效应研究、药物-药物相互作用研究）和内在因素的影响研究
42 等，为后续临床试验提供信息。

43 CHD 患者肝功能储备差,应特别关注肝功能不全受试者
44 和 CHD 患者的药代动力学研究。

45 CHD 治疗通常需要联合治疗,如拟与核苷类药物联合用
46 药,应在早期开展相关药物相互作用研究。如后期研究中可
47 能涉及两个新药联合用药共同开发,临床方面可参考《慢性
48 乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》中相关
49 章节。此类新药联合用药进入临床试验前,非临床研究应符合
50 合 ICH M3 及 ICH M3 Q&A 的要求。

51 在早期临床试验(如 Ib 期)中,申办方可在较短的治疗
52 期内(一到三个月,取决于药物的作用机制),测量 HDV RNA
53 水平,以评估药物的抗病毒活性。申办方应评估丙氨酸氨基
54 转移酶(ALT)的变化,作为一项关键次要终点。鼓励进行
55 多项病毒学及血清学指标的探索(包括慢性 HBV 感染的相
56 关指标)。

57 早期剂量探索试验鼓励首先在成年、无肝硬化患者或代
58 偿性肝硬化的患者中开展,以确定新药抗病毒活性和剂量-暴
59 露-反应。对于早期临床试验的一般要求和未尽事宜请参考
60 ICH 及国家药监局发布的其他相关指导原则和技术文件。

61 三、确证性临床试验

62 确证性临床试验目的在于确证研究药物对慢性 HDV 感
63 染患者的临床获益,为研究药物获得上市许可提供充分的证
64 据。

65 (一) 试验设计

66 在尚无确证安全有效的药物获批用于治疗慢性HDV感
67 染的情况下，Ⅲ期临床试验设计首选双盲、安慰剂对照。在
68 确证安全有效的抗HDV药物获批上市后，后续的新药临床试
69 验可采用阳性对照的优效性或非劣效性试验设计。

70 其他试验设计如下：

71 • 延迟启动设计，受试者随机接受研究药物（立即治疗
72 组），或者先接受一段时间的安慰剂，然后接受研究药物的
73 治疗（延迟治疗组）。相比于安慰剂对照组有早期显著改善，
74 则可证明有效性。

75 • 加载设计，比较研究药物+标准治疗与标准治疗单独使
76 用的随机对照优效性试验。虽然PEG-IFN- α 尚未获批用于治
77 疗慢性HDV感染，但其已广泛用于临床实践。此章节的标准
78 治疗主要指PEG-IFN- α 。在这种情况下，虽然疗效能够得到
79 证明，但其仅在研究药物与标准治疗联用时才会显示具有疗
80 效，不能明确研究药物单独使用是否具有临床价值的疗效。
81 同时，联合用药应有前期相关数据支持，临床试验中应密切
82 关注联合用药的安全性。

83 • 三臂试验设计，比较研究药物、标准治疗（PEG-IFN-
84 α ）和安慰剂的三组、随机、对照试验。考虑到PEG-IFN- α
85 用于慢性HDV感染目前的临床诊疗现状，在临床试验中使用
86 PEG-IFN- α 作为对照是可以接受的。但是，由于尚未确认

87 PEG-IFN- α 相对于安慰剂的治疗效果，因此应同时证明研究
88 药物优于安慰剂，以支持其疗效。PEG-IFN- α 和安慰剂之间
89 的比较可确定PEG-IFN- α 的效果，研究药物和PEG-IFN- α 之
90 间的比较有助于评价研究药物的疗效和安全性特征。

91 • 剂量/疗程比较设计，比较研究药物不同剂量和/或不同
92 治疗持续时间的随机对照优效性试验。

93 (二) 受试人群

94 1、病毒学和临床特征

95 申办方应在患者入组标准中包括以下病毒学和临床特
96 征：

- 97 • 明确的慢性乙肝病毒感染（HBsAg 阳性至少 6 个月）
- 98 • 慢性 HDV 感染的记录，定义为血清抗 HDV 抗体阳性
- 99 • 至少两次可量化 HDV RNA，间隔 1 个月以上，且入
100 组时应为可量化
- 101 • 在入组前至少 3 个月已开始接受稳定的抗 HBV 病毒
102 治疗，并且有 HBV DNA 抑制记录。

103 HDV 感染初治或经治的患者、ALT 正常或异常患者均
104 可入组（应确保 ALT 异常的患者占到一定比例）。应结合研
105 究药物作用机制、治疗目标、主要疗效终点等明确目标人群。
106 异质性大的人群不建议纳入同一个研究中。

107 入组时应进行基因型检测。结合当地基因型流行病学数
108 据，确保招募足够多的主要流行基因型的患者，以评价研究
109 药物在该人群的安全有效性。

110 在招募无肝硬化或代偿性肝硬化患者时，应考虑以下几
111 点：

112 • 应记录试验开始时患者是否存在肝硬化。在试验中，
113 如使用无创检查诊断肝硬化，应对检查方法进行验证，或提
114 供参考文献作为支持。

115 • 如拟纳入代偿性肝硬化患者，应结合研究药物作用机
116 制、前期安全有效性数据谨慎评估。

117 • 获得研究药物在无肝硬化和代偿性肝硬化患者中的安
118 全性和有效性数据之前，应在临床研究中排除失代偿性肝硬
119 化、或有任何肝脏失代偿事件病史的患者。

120 2、年龄特征

121 非临床安全性支持的情况下，如果前期研究在成人中未
122 见严重的安全性信号，III期临床试验在招募成年患者的同时
123 可考虑适当招募青少年（年龄 ≥ 12 岁至且 < 18 岁）患者。可
124 基于早期临床试验数据，使用定量药理学等方法预测青少年
125 人群的合理剂量。建议尽全力从该年龄组队列中获取确证性
126 药代动力学和安全性数据，作为初始上市注册申请数据的一
127 部分。

128 （三）随机化、分层和设盲

129 如果同一试验中包含多个亚群，可考虑根据关键变量分
130 层随机，例如是否存在肝硬化、ALT 是否异常、基线 HDV
131 RNA 水平、基因型以及患者地区分布。

132 (四) 给药方案

133 鼓励申办方基于早期研究数据，使用定量药理学方法优
134 化 III 期临床试验的剂量选择。

135 (五) 疗效终点

136 1、主要终点

137 首选主要疗效终点为临床结局的改善。出于试验周期、
138 可行性等考量，首次上市批准可能基于可合理预测临床获益
139 的替代终点。申办方应结合研究药物的作用机制、治疗目标
140 和策略等，选择合理的替代终点和评估时间，基本考虑如下：

141 (1) 以有限疗程为目标

142 对于 CHD 的新药确证性临床试验，主要疗效终点首选
143 停药后一段时间（至少 24 周）HDV RNA 持续抑制。HDV
144 RNA 抑制定义为低于定量下限（LLOQ）。

145 若新药同时对于乙肝功能性治愈预期有效，主要疗效终
146 点则可选择停药后一段时间（至少 24 周）HDV RNA 持续抑
147 制，伴 HBsAg 清除（ <0.05 IU/mL），伴或不伴 HBsAb 血清
148 学转换。

149 (2) 以长期治疗抑制病毒为目标

150 主要疗效终点首选治疗过程中(如治疗 48 周)HDV RNA
151 抑制。

152 目前尚无确证安全有效的 CHD 治疗药物获批上市,存
153 在急迫的临床需求。已有一些研究数据表明,HDV RNA 下
154 降 $2\log_{10}$ 与临床获益相关。如预期无法达到 HDV RNA 完全
155 抑制,也可考虑选择治疗过程中(如治疗 48 周)HDV RNA
156 下降 $\geq 2\log_{10}$ 联合 ALT 复常作为主要疗效终点。如选择该指
157 标作为主要疗效终点,应纳入基线 ALT 异常的患者。

158 主要终点评估的最佳时机尚不清晰。建议申办方在制定
159 III 期临床试验方案时就主要终点及评估时间的选择与监管
160 机构进行沟通。主要疗效终点指标的检测应统一在中心实验
161 室进行。确证性研究中主要疗效终点指标需采用已获批上市
162 的检测方法;如采用研究中的检测方法,在新药上市注册申
163 请前,该检测方法应获批上市。

164 基于合理预测临床获益的替代终点的批准,将需要通过
165 临床结局终点进行后续确证。应收集临床结局终点数据作为
166 长期随访数据,以明确新药临床获益、建立替代终点与临床
167 结局之间的关系(详见试验周期与随访评价章节)。

168 目前的主要终点建议是基于临床治疗现状和现有临床
169 研究数据,可能随着临床研究的进展和上市药物的情况进行
170 更新。

171 2、次要终点

172 申办方应考虑以下次要终点:

- 173 • HDV RNA 下降 $\geq 2\log_{10}$
- 174 • HDV RNA 下降 $\geq 2\log_{10}$ 联合 ALT 复常
- 175 • HDV RNA 低于 LLOQ
- 176 • HDV RNA 的数值变化
- 177 • ALT 复常及数值变化
- 178 • HBV 相关指标 (HBV DNA、HBeAg、qHBsAg 等) 变
- 179 化
- 180 • 组织学应答或肝硬化变化
- 181 • 终末期肝病模型 (MELD) 评分的变化
- 182 • Child-Turcotte-Pugh 评分的变化
- 183 • 肝脏相关终点事件的发生 (肝硬化、肝硬化失代偿、
- 184 HCC、肝移植/肝脏相关死亡等)

185 此外,还可考虑将 qHBeAg (HBeAg 阳性患者)、HBcrAg、
186 HBV RNA、超敏 qHBsAg、qHBcAb、肝细胞 HDV RNA 和
187 HDAg 等作为探索性终点。

188 (六) 试验周期及随访评价

189 试验周期和随访时长应基于 CHD 的疾病特点、新药的
190 作用机制、治疗目标及前期研究数据等确定,需从评价疗效
191 和安全性的角度综合考量。

192 1、试验周期相关考量

193 对于长期治疗抑制病毒的新药，疗效确证性临床试验通
194 常至少连续给药 48 周，在常规上市注册申请时至少需提供
195 受试者连续用药 48 周的数据及评价结果。

196 对于有限疗程的治疗药物，给药时间的确定需有早期临
197 床试验数据的支持，主要终点的评估应在停药后一段时间
198 （至少 24 周），该时间点的数据及评价结果应在上市注册申
199 请时递交。鼓励申办方对研究药物的巩固治疗期和整体治疗
200 周期进行探索，为确定研究药物停药标准提供数据支持。一
201 般来说，停药是指终止研究药物治疗。同时，以乙肝功能性
202 治愈为目标的新药临床试验，应达到 HBsAg 清除、HBV DNA
203 及 HDV RNA 抑制，停药是指终止所有治疗（如研究药物和
204 NAs 治疗），方案中应规定 NAs 停药的评估时间点以及明确
205 的 NAs 停药标准：（1）各治疗组同等适用；（2）方案中应
206 有明确定义；和（3）标准应严格，如 HBsAg 清除。此外，
207 应制定停药后病毒学复发的补救治疗方案，切实保护受试者
208 安全。申办方需在试验开展前应就停药标准及补救治疗方案
209 与监管机构进行讨论。

210 2、随访评价相关考量

211 包括长期治疗抑制病毒和有限疗程的确证性临床试验，
212 到达主要疗效终点评估时间点后，均建议再进行更长时间的
213 随访评估，评估应答的持久性和长期安全性，仍采用病毒学、
214 生化学、血清学和/或组织学应答等评价指标，并向监管机构

215 递交相关随访结果。方案中应阐明整个研究系统性随访的持
216 续时间、访视点及理由。建议按时间顺序系统地评价治疗应
217 答结果，设计合理的访视点进行初始应答、治疗结束时应答、
218 持续应答的评价，并提供各访视时间点的设置依据。

219 3、临床结局数据相关考量

220 基于合理预测临床获益的替代终点获批上市的新药，建
221 议在上市后继续随访新药对临床结局的影响，评价肝脏相关
222 终点事件（例如肝硬化、失代偿性肝病、HCC、肝移植、肝
223 脏相关死亡等）的发生情况，以明确新药临床获益、为确立
224 替代终点与临床结局之间的关系提供更多证据。应在上市注
225 册申请时递交相关上市后随访或研究计划和方案，并在完成
226 研究、获得数据后递交至监管机构。

227 （七）统计学考虑

228 统计分析方法和问题的一般建议和注意事项，请参见
229 ICH 及国家药监局发布的相关指导原则。

230 III 期试验的首选主要终点，见上文“疗效终点”。关
231 于主要疗效终点的分析，申办方应考虑以下建议：

232 • 主要分析应比较试验治疗组间应答者的比例。该分
233 析可确定有效性是否可被证明。

234 • 主要疗效终点分析应基于人口统计学和基线特征
235 （如地理区域、性别、种族、年龄组、筛查 HDV RNA 水平、
236 HDV/HBV 基因型、基线体重和身体质量指数、基线 ALT、

237 基线纤维化程度、或是否存在肝硬化、对先前治疗方案的应
238 答），进行亚组分析。这些分析的目的是探索这些亚组之间
239 主要疗效终点结果的一致性。

240 如果采用阳性对照的非劣效性设计，申办方应说明拟定
241 的非劣效性界值的合理性，并与监管机构讨论。确定非劣效
242 性界值的更多信息，请参见相关指导原则行业指南。

243 四、安全性评价

244 （一）安全性数据库

245 首次上市申请应包括足够的安全性数据（如下所述），
246 从而对药物进行获益风险评估：

247 应有足够的样本量评估安全性。我国HDV慢性感染发病
248 率低，意向治疗人群较少，可考虑接受相对较小的安全性数
249 据库。建议提前就此与监管机构进行讨论。当非临床或临床
250 研究中出现安全性信号时，可能要求更大的安全性数据库，
251 或要求开展额外的安全性研究。对于已获批用于无肝硬化患
252 者或代偿性肝硬化患者的药物，将该药物的使用范围扩大到
253 失代偿性肝硬化人群所需的安全性数据库，取决于研究药物
254 的安全性特征，以及适应症人群的总体获益-风险特征。

255 （二）肝脏安全性评价

256 临床试验方案应预先设定包括在发生重大肝脏事件时
257 用于数据收集的方法。鼓励使用独立的裁决委员会来评价重
258 大肝脏事件，以确定这些事件是否代表药物相关毒性、与病

259 毒再活化相关的突然发作、或对病毒学感染的免疫反应。在
260 CHD治疗药物的临床试验中，应特别关注肝功能相关指标的
261 监测和管理，具体可参考《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物
262 临床试验技术指导原则》相关章节。

263 (三) 停药后复发

264 应特别注意，中断新药和NAs治疗后可能出现疾病复发，
265 包括病毒学复发和临床复发，尤其是应警惕可能出现HDV和
266 HBV感染的严重急性加重。需评价在停止治疗后至少24-48周
267 的时间里，有症状或无症状肝炎复发及肝功能失代偿发生的
268 风险。应通过至少数月的临床和实验室随访，密切监测肝功
269 能，并给予及时恰当的处理，在某些情况下，可能需要恢复
270 抗病毒治疗。申办方应在开发计划中充分监测和评估这些关
271 注点，并酌情在拟定的药物说明书中载明相关内容。

272 五、临床病毒学注意事项

273 临床病毒学评估的一般建议请参考 ICH 和国家药监局
274 发布的相关指导原则和技术文件。申办方应考虑以下 HDV
275 感染特定的建议：

276 (一) 病毒学评估

277 临床研究中的病毒学评估，建议使用批准上市的检测方
278 法（如有），并在中心实验室检测。如果采用仍在研究中的
279 检测方法，申办方应提供不同地理位置和不同时间点的病毒
280 序列的分析验证研究数据，明确该检测方法的性能特征，提

281 供详细描述；当其作为主要终点时，应确保新药上市注册申
282 请前，该检测方法应获批上市。病毒载量应以每毫升国际单
283 位（IU/mL）报告。

284 由于 HDV 需要 HBV 包膜蛋白进行传播，临床疗效评估
285 应包括 HDV 和 HBV 两者的病毒学参数。

286 应在治疗和随访期间的多个时间点，采集用于 HDV 和
287 HBV 定量、基因型和表型分析的样本。

288 在可行的情况下，建议确定基线时存在的 HDV 和 HBV
289 基因型/亚型，从而确定研究药物是否对试验中出现的所有
290 HDV/HBV 基因型/亚型具有抗病毒活性。

291 （二）耐药性评估

292 一般而言，对于 HDV 感染的治疗，病毒学失败的定义
293 为，确认 HDV RNA 水平较最低值升高 $\geq 1.0 \log_{10}$ IU/mL（假
294 设与基线相比，初始应答至少为 $1.0 \log_{10}$ IU/mL）或 HDV
295 RNA 在低于 LLOQ 后可量化。一般而言，病毒学无应答的定
296 义为 HDV RNA 水平较基线下降小于或等于 $\leq 1.0\text{-}\log_{10}$
297 IU/mL。

298 耐药性的基因型评估应包括 HDV 基因组测序，对于通
299 过 HBV 包膜蛋白或 NTCP 受体起作用的药物，在可行的情
300 况下对 HBsAg preS1 编码区进行测序。治疗中或随访中的样
301 本出现的不在基线样本中的靶点蛋白的氨基酸序列（或基因

302 组靶向药物的核苷酸序列)的任何改变(包括混合),可以
303 报告为出现治疗过程中的耐药突变。

304 在可行的情况下,耐药性的表型评估应包括进行细胞培
305 养的 HDV 变异株分析,并确定对研究药物的耐药情况。

306 对于具有宿主靶点的药物,应报告中国主要种族群体中
307 的靶点多态性,并在临床试验中评估其对疗效的影响。

六、附录

附录1. 缩略语表

ALT	Alanine Aminotransferase , 丙氨酸氨基转移酶
CHB	Chronic Hepatitis B, 慢性乙型病毒性肝炎
CHD	Chronic Hepatitis D, 慢性丁型病毒性肝炎
DNA	DeoxyriboRibonucleic Acid, 脱氧核糖核酸
HCC	Hepatocellular Carcinoma, 肝细胞癌
HBcrAg	HBV Core-related Antigen, HBV 核心相关抗原
HBeAg	Hepatitis B e Antigen, 乙型肝炎 e 抗原
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody, 抗-HBs
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen, 乙型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B Virus, 乙型肝炎病毒
HDAg	Hepatitis D Antigen, 丁肝抗原
HDV	Hepatitis D virus, 丁型肝炎病毒
LLOQ	Lower Limit of Quantification, 定量检测下限
NAs	Nucleos(t)ides Analogs, 核苷(酸)类似物
PCR	Polymerase Chain Reaction, 聚合酶链式反应
PD	Pharmacodynamics, 药效学
PEG-IFN-α	Pegylated inteferons α , 聚乙二醇干扰素- α
PK	Pharmacokinetic, 药代动力学
qHBcAb	Quantitative HBcAb, 乙型肝炎核心抗体定量
qHBeAg	Quantitative HBeAg, 乙型肝炎 e 抗原定量
qHBsAg	Quantitative HBsAg, 乙型肝炎表面抗原定量

RNA	Ribonucleic Acid, 核糖核酸
------------	------------------------

附录2. 参考文献

- 1、 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Chronic Hepatitis D Virus Infection: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2019.
- 2、 Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM, on behalf of the 2022 AASLD–EASL HBV–HDV Treatment Endpoints Conference Faculty, Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD–EASL HBV/HDV treatment endpoints conference, Journal of Hepatology (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.002>.
- 3、 国家药监局药审中心，慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则