

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

胃食管反流病治疗药物临床试验 技术指导原则 (征求意见稿)

2024年2月

目录

16		
17	一、概述.....	3
18	(一) 疾病特点.....	3
19	(二) 目的和适用范围.....	3
20	二、总体考虑.....	4
21	(一) 适应症定位.....	4
22	(二) 疗效指标.....	5
23	三、临床药理学研究.....	7
24	四、探索性临床试验.....	8
25	五、确证性临床试验.....	9
26	(一) RE 治疗.....	9
27	(二) NERD 对症治疗.....	10
28	(三) 难治性患者的治疗.....	13
29	六、安全性评价.....	14
30	七、儿童胃食管反流病临床试验.....	14
31	(一) 儿童疾病特点.....	14
32	(二) 总体考虑.....	15
33	(三) 临床药理学和剂量探索研究.....	16
34	(四) 有效性研究.....	16
35	(五) 安全性研究.....	18
36	八、参考文献.....	18

37

胃食管反流病治疗药物临床试验

技术指导原则

一、概述

(一) 疾病特点

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是临床常见的消化系统疾病。临床表现多样, 烧心和反流是典型症状, 也有部分患者仅表现为非典型症状或食管外症状, 如胸痛、上腹痛、上腹胀、嗝气、咽喉不适、咳嗽、哮喘等, 严重影响患者的生活质量。

GERD 的治疗目标是促进黏膜愈合、控制症状、预防复发和并发症。调整生活方式是基础治疗手段, 药物治疗包括初始治疗和维持治疗。维持治疗可有长期维持治疗和按需治疗两种方式, 临床根据患者疾病严重程度、初始治疗疗效等进行选择。质子泵抑制剂 (PPI) 或钾离子竞争性酸阻滞剂 (P-CAB) 是目前治疗 GERD 初始和维持治疗的首选药物, 对于缓解症状还可能用到抗酸剂、胃肠促动力药等, 特定情况下可进行内镜下治疗和外科手术治疗。国内已有多个 PPI 和 P-CAB 批准用于 GERD, 普遍耐受良好且对大多数患者有效, 但仍有难治性 GERD 患者经充分抑酸 (足够的剂量和疗程) 治疗部分或完全无效。此外, 儿童 GERD 治疗选择非常有限。

(二) 目的和适用范围

60 本指导原则旨在为 GERD 治疗药物的研发提供技术指
61 导。

62 本指导原则适用于化学药品和治疗用生物制品的药物
63 研发，仅作为推荐性建议。应用本指导原则时，还应同时参
64 考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技
65 术协调会（ICH）和其他境内外已发布的相关指导原则。

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

69 本指导原则主要讨论 GERD 治疗药物研发中临床试验
70 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
71 般性问题可参考相关指导原则。

72 二、总体考虑

73 （一）适应症定位

74 根据内镜下有无食管黏膜破损，试验药物可定位于反流
75 性食管炎（reflux esophagitis, RE）或非糜烂性反流病（non-
76 erosive reflux disease, NERD）。RE 患者存在内镜下食管黏膜
77 破损，因此以黏膜愈合为主要治疗目标。NERD 患者具有显
78 著的临床症状负担，对生活质量产生显著影响，因此以症状
79 缓解为主要治疗目标。轻度 RE（洛杉矶分级 A 级）黏膜损
80 伤较轻，也可同时入选轻度 RE（洛杉矶分级 A 级）和 NERD
81 患者，以症状缓解为主要治疗目标。

82 研究药物还可定位用于抑酸剂治疗疗效不佳的难治性
83 人群，通常以缓解难治性患者的症状为主要治疗目标，同时
84 关注黏膜愈合。

85 (二) 疗效指标

86 1. 食管 pH 监测

87 通常进行 24 或 48 小时的 pH 值记录。常用的药效学指
88 标有：胃内 $\text{pH} > 4$ 的时间百分比、胃内 $\text{pH} > 6$ 的时间百分
89 比、胃内 pH 平均值和中位数等。

90 对于抑酸剂或可影响食管下括约肌 (LES) / 食管压力的
91 药物，建议在早期临床研发中采用该监测方法，以充分表征
92 药效学和量效关系。

93 2. 食管阻抗监测

94 单纯 pH 监测只能检测是否有酸反流，阻抗-pH 监测可
95 同时检测酸反流和非酸反流，可用于检测抑酸治疗无效或仅
96 部分有效的患者。

97 对于影响食管动力和/或压力的药物，建议在早期临床研
98 发中采用该监测方法，以充分表征食管压力变化以及试验药
99 物的药效学和量效关系。

100 3. 食管压力监测

101 食管测压可反映食管的动力状态，在早期临床试验中视
102 具体情况采用该方法。对于旨在改善食管动力的药物，食管
103 测压尤其有用和必要。其他机制的药物也可能影响测压结果，

104 如酸抑制会影响黏膜灵敏度，因此测压也有助于充分表征这
105 些药物的药效学特性。

106 4.内镜检查

107 在 RE 临床试验中，推荐使用洛杉矶分级入选或排除受
108 试者，并用于评价疗效。

109 为减少偏倚，应采取必要的标准化措施保证内镜检查的
110 质量，减少临床试验中心内部和各中心间洛杉矶分级诊断结
111 果的变异性，包括：要求研究人员具备相关经验、对内镜操
112 作和洛杉矶分级诊断制定标准操作规程并进行统一培训、建
113 立图像结果中心复核机制等。图像存储备查。

114 5.症状的量化

115 在以症状评估作为主要或关键次要疗效指标的临床试
116 验中，受试者入选和疗效评价时均应采用经过充分验证的症
117 状评估工具，建议采用 GERD 特定的且仅评估症状的工具，
118 症状应与生活质量分开评估。通常采用患者报告结局
119 （patient-reported outcome, PRO），由患者自己评估症状。对
120 于不能提供可靠自我报告的年龄较小儿童需要采用观察者
121 报告结局（observer-reported outcome, ObsRO），详见“七、儿
122 童胃食管反流病临床试验”。

123 若计划采用未经验证的症状评估工具，则应在试验药物
124 的研发过程中进行验证。在验证症状评估工具的早期临床试
125 验中，关注研究人群对目标人群的代表性，例如拟在难治性

126 患者临床试验中采用的症状评估工具是否在难治性患者中
127 进行过验证。

128 GERD 的典型症状烧心和反流应包含在症状评估工具中。
129 为保证受试者在使用工具时能够准确理解，烧心和反流的定
130 义应在方案中有详细描述。疗效的分析应建立在对烧心和反
131 流两个典型症状评价的基础上，并基于对症状严重程度和频
132 率的评价，包括症状完全缓解或症状改善。应事先对总体症
133 状评分有临床意义的最小改善（及其定义）进行验证，并在
134 确证性临床试验中预先定义有临床意义的最小改善。

135 6.生活质量

136 反流性疾病患者的生活质量会明显降低，应在次要终点
137 中评估健康相关生活质量改善情况，应采用适合疾病的生活
138 质量评估工具。

139 三、临床药理学研究

140 临床药理学研究以问题为导向，往往包含多个研究项目，
141 应尽早制定临床药理学研究的整体计划。

142 在药物的早期研发阶段，通常开展人体耐受性试验、PK
143 和 PK/PD 试验等。根据药物特点进行食管 pH 监测、阻抗监
144 测、压力监测等考察药效学。并进行充分的剂量-暴露-效应关
145 系研究，为后期给药方案的制定提供重要支持性依据。可采
146 用模型引导的药物研发策略。

147 早期研发阶段应针对药物体内处置过程关键环节，如关

148 键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等，参考相关指
149 导原则开展药物相互作用研究。群体 PK 分析也有助于描述
150 已知或新确定的药物相互作用的临床影响，并提供剂量调整
151 的建议。根据药物的代谢特点，关注 CYP450 代谢酶基因多
152 态性等遗传药理学特点对 PK、PD 的影响，结合暴露效应关
153 系评估是否需要剂量调整，以进一步支持后续临床试验
154 中剂量选择的合理性。

155 四、探索性临床试验

156 探索性临床试验一般采用随机、双盲、对照设计。

157 建议基于前期 PK/PD 评估结果设置多个剂量组，充分评
158 价药物的量效关系，为后续给药方案的选择提供依据。对于
159 RE，基线不同洛杉矶分级患者的黏膜愈合率和复发风险不同，
160 在分析量效关系时应充分考虑这些因素的影响。

161 研究时间取决于药物的作用机制、安全性和对于所选疗
162 效指标的预期作用，可参考“五、确证性临床试验”的初始治
163 疗周期。根据治疗定位，可能需要对不同的治疗持续时间进
164 行探索，以支持 III 期治疗周期。

165 疗效指标可参考确证性临床试验部分。

166 对于 NERD 治疗药物，建议在探索阶段考查是否会有相
167 当数量的患者接受试验药物治疗时仍会发展成 RE，并根据
168 情况设置必要的补救治疗措施。

169 探索阶段的重要内容必要时应包括症状评估工具的开

170 发和验证。

171 五、确证性临床试验

172 (一) RE 治疗

173 1.初始治疗

174 随机、双盲、对照设计。目前 PPI 或 P-CAB 治疗 RE 的
175 黏膜愈合率较高，因此 RE 临床试验中不建议进行安慰剂对
176 照，可选用适当的 PPI 或 P-CAB 作为阳性对照药进行非劣效
177 设计，非劣效界值同时考虑阳性对照药优于安慰剂和优于 H2
178 受体拮抗剂的程度。也可采用抑酸剂作为基础治疗的安慰剂
179 对照加载试验设计。

180 入选受试者应有内镜下食管黏膜破损的证据，建议基于
181 内镜诊断入选洛杉矶分级 B~D 级的受试者。若拟同时纳入洛
182 杉矶分级 A 级的受试者，入选时除内镜检查外，还需进行食
183 管反流监测以明确诊断。建议获得试验开始前 14 天内的内
184 镜结果。根据临床流行病学情况及前期探索性研究结果等合
185 理确定各个洛杉矶分级受试者比例，一般要求重度 RE(洛杉
186 矶分级 C 级和 D 级)受试者不低于总样本量的 20%，入组
187 时建议根据洛杉矶分级进行分层随机以确保组间均衡。如有
188 前期药效学证据支持，可仅入选严重程度较高的患者，但不
189 建议仅入选轻度患者。

190 排除上消化道恶性肿瘤、嗜酸细胞性食管炎、上消化道
191 畸形、食管裂孔疝或其他上消化道器质性疾病的患者。

192 若入选接受过抑酸剂治疗的受试者，通常需设置一个适
193 当的洗脱期，如 H₂ 受体拮抗剂 1 周，PPI 类药物 4 周。若试
194 验药物是在抑酸剂基础上的加载治疗，则无需洗脱，需要在
195 治疗前设置一个至少 8 周的导入期，记录导入期内疗效不佳
196 的情况。由于依从性不佳是抑酸剂治疗失败的重要原因之一，
197 因此导入期间应关注并仔细记录抑酸剂治疗的依从性。

198 主要疗效终点建议为内镜下所有黏膜破损完全愈合，次
199 要疗效终点包括典型反流症状（烧心和反流）的缓解。也可
200 采用黏膜愈合和症状缓解（基于经验证的症状评估工具）组
201 成的共同终点。其他次要终点包括所有反流相关症状缓解、
202 以及生活质量评估等。

203 RE 黏膜愈合的评价时间一般为 4~8 周。建议在 II 期研
204 究中探索不同的治疗时间，根据药效学特点和 II 期研究结果
205 选择 III 期试验的治疗周期。

206 2. 维持治疗

207 一般在确认初始治疗疗效后，再开展维持治疗研究。

208 随机、双盲、对照设计。可采用安慰剂或阳性对照。主
209 要疗效终点建议为在整个研究期间维持食管黏膜完全愈合。
210 试验周期至少 6 个月以充分证明长期有效性。并应考察长期
211 用药后是否可能出现停药后复发。

212 （二）NERD 对症治疗

213 1. 初始治疗

214 建议进行随机、双盲、安慰剂对照、优效性设计。

215 对于治疗 NERD 的药物，主要根据存在典型症状且内镜
216 检查未见食管黏膜破损入选受试者。筛选前具有烧心和反流
217 2 个典型症状至少 3 个月，且在导入期内烧心和反流症状发
218 作具有一定的严重程度和频率，具体规定的严重程度和频率
219 应有合理依据，这可能取决于选用的症状评估工具。

220 试验也可入选 NERD 患者和轻度 RE(洛杉矶分级 A 级)，
221 在此情况下，若在获得内镜结果至入组期间接受了治疗，则
222 应在入选时重新检查之前诊断的 RE 是否已治愈。

223 排除人群同“五、(一) RE 治疗”。但应关注到，仅通过
224 典型症状和内镜下未见食管粘膜破损进行筛选，可能会同时
225 纳入功能性烧心、反流高敏感等功能性食管疾病的患者。如
226 果需要排除功能性食管疾病，可采用适当方法如食管阻抗-
227 pH 监测等。

228 结合纳入的受试者和症状评估工具，可考虑在入组时根
229 据症状严重程度进行分层随机。

230 主要疗效终点可以是受试者症状应答比例，应答的定义
231 应包括 2 部分：症状改善程度和疗效时程，例如在 4 周治疗
232 期中有 3 周达到症状完全缓解，疗效时程应基于定期症状评
233 估，如每周或最后一周。主要疗效终点也可以考虑无症状/症
234 状改善时间（天数）的比例。次要疗效终点包括症状严重程
235 度、生活质量评估等。如有轻度 RE（洛杉矶分级 A 级）患

236 者入选，在该亚组证明黏膜愈合应作为次要终点。

237 若仅评价初始治疗，主要疗效评价时间一般至少 8 周。
238 在同时评价初始治疗和维持治疗时，结合前期探索研究结果，
239 可以接受初始治疗阶段采用 4 周的主要疗效评价时间。

240 2.维持治疗

241 一般在确认初始治疗疗效后，再开展维持治疗研究。初
242 始治疗研究和维持治疗研究可在一个试验中开展，也可以分
243 别开展。

244 随机、双盲、对照设计。推荐安慰剂作为对照，也可另
245 外加入一种阳性对照。试验周期至少 6 个月以便充分证明长
246 期有效性。并应考察长期用药后是否可能出现停药后复发。

247 (1) 长期持续治疗

248 对于 NERD 的维持治疗，主要终点建议为，在整个研究
249 期间的维持应答率（根据初始治疗研究中采用的定义）。相应
250 的至复发/失败的时间可作为关键次要终点。

251 (2) 按需治疗

252 按需治疗是指出现症状时用药，缓解后停药，是临床常
253 见的处理慢性疾病症状波动的方式。临床一般见于 NERD 和
254 轻度食管炎患者采用按需治疗。此类临床试验应保证基线疾
255 病症状发作情况（严重程度、频率）组间均衡，在严格调整
256 生活方式的基础上开展。需事先明确按需给药方案（每次发
257 作后何时给药、给药剂量和次数、何时停止给药等）以及受

258 试者日记的记录要求。按需治疗疗效评估建议反映每次发作
259 按需给药后症状负担的缓解、缓解的时间，疗效观察时间内
260 症状发作次数，并关注无症状发作时间、疾病进展（如进展
261 为食管炎）、生活质量、治疗满意度等。申办方可在制定按需
262 治疗临床试验方案时就试验终点等关键要素与监管机构进
263 行沟通。

264 （三）难治性患者的治疗

265 对于治疗难治性患者，应对疗效不佳的具体判断标准进
266 行明确，并有相应依据。导致难治性 GERD 的原因很多，可
267 以根据试验药物的作用特点，考虑在筛选时增加食管反流监
268 测等适当的检查。

269 需要在治疗前设置一个导入期，NERD 受试者导入期至
270 少 4 周，RE 受试者导入期至少 8 周，记录导入期内疗效不
271 佳的情况。由于依从性不佳是抑酸剂治疗失败的重要原因之
272 一，因此导入期间应关注并仔细记录抑酸剂治疗的依从性。
273 鉴于患者在导入期已接受过抑酸剂治疗，因此应在入选时重
274 新检查之前诊断的 RE 是否已治愈。

275 可在抑酸剂治疗的基础上进行加载、安慰剂对照、优效
276 设计，抑酸剂治疗剂量应在研究中预先明确。

277 主要疗效终点通常基于症状缓解进行评价，疗效终点和
278 试验周期可参考“五（二）NERD 对症治疗”。对于基线时还
279 存在食管炎的难治性患者，黏膜愈合应作为疗效评价的重要

280 方面。

281 六、安全性评价

282 原则上遵循安全性评价的共性标准。

283 目前 GERD 已上市药物普遍耐受良好，因此，对于试验
284 药物安全性特征的可接受性相比之下要求较高。

285 GERD 为非危及生命的常见病，应遵循 ICH E1 对药物
286 暴露量和暴露时间的要求，除非试验药物仅开发 RE 初始治
287 疗适应症。

288 七、儿童胃食管反流病临床试验

289 (一) 儿童疾病特点

290 对于儿童，需要区分胃食管反流 (gastroesophageal reflux,
291 GER) 与 GERD。GER 是一种正常生理现象，一般不需要治
292 疗，而 GERD 是胃内容物反流至食管引起不适的症状或并发
293 症，进而影响生活质量。超过 2/3 的健康新生儿和婴儿有生
294 理性 GER，95% 的病例到 12~14 月龄时无需干预可自愈，出
295 生 1 年后发病率下降直至 12 岁，青春期时发病率再次增加。
296 婴儿期和幼儿期食管炎的患病率很低，仅在青春期增加到成
297 人的水平。

298 GERD 的临床表现随年龄而异，包括反流、呕吐、拒食、
299 生长影响，在能够主诉的患者中，还包括上腹部不适、烧心、
300 和腹痛等。对于年龄较小的患者，根据体征和症状进行诊断
301 更为困难，而对于青少年，仅通过症状可能足以初步诊断

302 GERD。为了确认是否存在食管黏膜破损，各年龄段均需要
303 内镜检查来诊断 RE。

304 (二) 总体考虑

305 当有足够的证据支持试验药物对儿童患者的安全性和
306 预期获益后，建议尽早开展儿童研究。需要考虑非临床研究
307 数据对于儿童临床试验拟入选的最小年龄、最大剂量和治疗
308 持续时间的支持。

309 婴幼儿、较大的儿童和青少年患者间存在较大差别，应
310 分别在不同年龄组中进行研发，具体年龄段分组应基于疾病
311 和药物特点，例如，为开发用于 RE 的 PPI 类药物，一般将
312 患者分为 1~11 月龄、1~5 岁、6~11 岁和 12~17 岁年龄组。
313 建议采用由大到小、逐步递进的方式对年龄范围内的儿童患
314 者开展研究。由于难以在新生儿中建立诊断，通常应将新生
315 儿（出生到 1 月龄）从临床试验中排除。

316 儿童研究过程中涉及到使用适合疾病和年龄特点的
317 PRO 和 ObsRO 工具。

318 如果证实成人和目标儿童患者的疾病和药物作用相似，
319 且暴露-效应关系相似，则可将有效性从成人外推至儿童。1
320 月龄至 17 岁儿童 RE 的初始治疗一般可接受外推，同时需要
321 结合试验药物的作用机制是否支持目标儿童与成人患者的
322 治疗反应相同。在 RE 维持治疗、NERD 对症治疗方面缺乏
323 外推经验，还需具体结合各年龄段疾病特点、药物机制、症

324 状评估工具等评估外推的适当性。建议评估试验药物在目标
325 儿童人群中适用的外推程度，参考相关指导原则，采集支持
326 剂量选择和疗效安全性评价所需要的 PK、PD、有效性、安
327 全性数据。如果考虑采用外推策略，建议与监管机构沟通。

328 (三) 临床药理学和剂量探索研究

329 儿童人群的临床药理学研究通常需收集不同年龄段的
330 PK、PD 及其影响因素数据，支持最优剂量方案的探索与确
331 定，以及安全性、有效性评估。抑酸剂的 PD 研究需要包括
332 pH 监测，另外在婴幼儿中加用阻抗监测以提高鉴别反流相
333 关症状的准确性。对于促动力药等调节胃食管反流频率的药
334 物，建议进行食管阻抗监测，必要时进行食管压力监测。

335 在剂量选择和外推时，应考虑成人和儿童中所有 PK、
336 PD 或其他可用的数据。可使用建模与模拟的方法来预测儿
337 童人群的药物暴露量，以支持儿童临床试验设计和剂量选择。
338 目前常用的模拟暴露量的方法包括考虑异速生长法或生长
339 发育影响因素的群体药代动力学模型和生理药代动力学模
340 型等。结合中国儿童实测数据、经过验证的不同年龄段儿童
341 的模型可以更好地预测中国儿童暴露水平。也可以使用适应
342 性研究设计进行剂量选择。

343 (四) 有效性研究

344 1.RE 治疗

345 通过内镜下存在食管黏膜破损入选受试者，并对严重程

346 度进行分级。除成人试验提及需排除的人群，在重度神经发
347 育迟缓的儿童中，可能存在其他与 GERD 症状体征有关的病
348 因。主要终点应为内镜下愈合，治疗 8~12 周进行评估。症状
349 改善可作为次要终点，也可以与内镜下愈合组成共同主要终
350 点。

351 2.NERD 对症治疗

352 一般建议入选有症状且内镜下未见食管黏膜破损的患
353 者。部分患儿单独通过生活方式调整可有效缓解症状，而无
354 需药物治疗，特别是较小年龄儿童，在入选受试者时需要关
355 注。除成人试验提及需排除的人群外，还应排除存在幽门螺
356 杆菌感染的儿童。主要终点基于症状评估，在能够可靠自我
357 报告症状的年龄较大儿童中使用 PRO，在婴儿和无法自我报
358 告的年龄较小儿童中使用 ObsRO，治疗 8~12 周进行评估。

359 12 岁至 17 岁青少年的主要终点应基于 PRO 工具评估症
360 状。6 岁至 11 岁儿童可能能够可靠地报告症状，但是报告的
361 程度在这个年龄范围内可能不同，因此应评价能可靠自行报
362 告的最小年龄，并与监管机构讨论，该年龄段儿童的临床表
363 现也可能与年龄较大的儿童不同，首选的主要终点是基于
364 PRO 工具评估症状，或使用 ObsRO 评估可观察到的体征和
365 行为指标。1 岁至 5 岁儿童应使用 ObsRO 工具评估主要终
366 点。1 个月至 1 岁的婴儿 GERD 的自然史尚不完全清楚，疾
367 病表现缺乏特异性，开展临床试验存在挑战，如计划开展该

368 部分儿童临床试验，应就入排标准、评价指标等与监管机构
369 沟通。

370 (五) 安全性研究

371 所有年龄段的患者均应有足够的安全性数据。在适用有
372 效性外推的情况下，成人安全性数据可以作为儿童人群的参
373 考，但通常还需要收集额外的儿童安全性信息。

374 需要特别关注只在儿童发生、影响生长发育的安全性问
375 题。若在婴儿患者使用新型抑酸剂，需要特别关注进行深度
376 抑酸后胃肠道感染等风险。

377 八、参考文献

378 [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组，胃肠功能
379 性疾病协作组，食管疾病协作组. 中国胃食管反流病诊疗规
380 范. 中华消化杂志，2023，43(09):588-598.
381 DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20230626-00289

382 [2]中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病
383 专家共识[J]. 中华消化杂志.2020,40(10):649-663.

384 [3]EMA. Guideline on the evaluation of drugs for the
385 treatment of Gastro-oesophageal reflux disease. 17 March 2011.

386 [4]FDA. Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease:
387 Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (DRAFT
388 GUIDANCE) . October 2017.