

附件

胃食管反流病治疗药物临床试验
技术指导原则

2024年7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) 适应症定位.....	2
(二) 疗效指标.....	3
三、临床药理学研究.....	5
四、探索性临床试验.....	6
五、确证性临床试验.....	6
(一) RE 治疗.....	7
(二) GERD 对症治疗.....	8
(三) 难治性患者的治疗.....	11
六、安全性评价.....	11
七、儿童胃食管反流病临床试验.....	12
(一) 儿童疾病特点.....	12
(二) 总体考虑.....	12
(三) 临床药理学和剂量探索研究.....	14
(四) 有效性研究.....	14
(五) 安全性研究.....	15
八、参考文献.....	16

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 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

本指导原则旨在为 GERD 治疗药物的研发提供技术指导。

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 GERD 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

（一）适应症定位

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

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

（二）疗效指标

1. 食管 pH 监测

通常进行 24 或 48 小时的 pH 值记录。常用的药效学指标有：pH \geq 4 的时间百分比、pH 平均值和中位数等。

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

2. 食管阻抗监测

单纯 pH 监测只能检测是否有酸反流，阻抗-pH 监测可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部分有效的患者。

对于影响食管/食管括约肌动力和/或压力的药物，建议在早期临床研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物的药效学和量效关系。

3. 食管压力监测

食管测压可反映食管的动力状态，在早期临床试验中视具体情况采用该方法。对于旨在改善食管动力的药物，食管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，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

些药物的药效学特性。

4. 内镜检查

在 RE 临床试验中，推荐使用洛杉矶分级入选或排除受试者，并用于评价疗效。

为减少偏倚，应采取必要的标准化措施保证内镜检查的质量，减少临床试验中心内部和各中心间洛杉矶分级结果的变异性，包括：要求研究人员具备相关经验、对内镜操作和洛杉矶分级制定标准操作规程并进行统一培训等。图像存储备查。

5. 症状的量化

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

若计划采用未经验证的症状评估工具，则应在试验药物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验中，关注研究人群对目标人群的代表性，例如拟在难治性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

进行过验证。

GERD 的典型症状烧心和反流应包含在症状评估工具中。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率的评价，包括症状完全缓解或症状改善。应事先对总体症状评分有临床意义的最小改善（及其定义）进行验证，并在确证性临床试验中预先定义有临床意义的最小改善。

6. 生活质量

反流性疾病患者的生活质量会明显降低，应在次要终点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质量评估工具。

三、临床药理学研究

临床药理学研究是创新药临床研发的组成部分，建议早期制定创新药临床药理学研究的整体计划，制定研究计划时需进行系统考虑。

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

早期研发阶段应针对药物体内处置过程关键环节，如关

键代谢酶或转运体的底物、诱导剂或抑制剂等，参考相关指导原则开展药物相互作用研究。根据药物的代谢特点，关注 CYP450 代谢酶基因多态性等遗传药理学特点对 PK、PD 的影响，结合暴露效应关系评估是否需要调整剂量，以进一步支持后续临床试验中剂量选择的合理性。

四、探索性临床试验

探索性临床试验一般采用随机、双盲、对照设计。

建议基于前期 PK/PD 评估结果设置多个剂量组，充分评价药物的量效关系，为后续给药方案的选择提供依据。对于 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，在分析量效关系时应充分考虑这些因素的影响。

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，可参考“五、确证性临床试验”的初始治疗周期。根据治疗定位，可能需要对不同的治疗持续时间进行探索，以支持确证性试验治疗周期。

疗效指标可参考确证性临床试验部分。

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

探索阶段的重要内容必要时应包括症状评估工具的开发和验证。

五、确证性临床试验

（一）RE 治疗

1. 初始治疗

随机、双盲、对照设计。目前 PPI 或 P-CAB 治疗 RE 的黏膜愈合率较高，因此 RE 临床试验中不建议进行安慰剂对照，可选用适当的 PPI 或 P-CAB 作为阳性对照药进行非劣效设计，非劣效界值同时考虑阳性对照药优于安慰剂和优于 H2 受体拮抗剂的程度。

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

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

若入选接受过抑酸剂治疗的受试者，通常需根据抑酸剂体内药代、药效特点等设置适当的洗脱期，如 H2 受体拮抗剂 1 周，PPI 类药物至少 2 周。

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

RE 黏膜愈合的评价时间一般为 4~8 周。建议在探索性试验中探索不同的治疗时间，根据药效学特点和探索性试验结果选择确证性试验的治疗周期。

2. 维持治疗

一般在确认初始治疗疗效后，再开展维持治疗研究。

随机、双盲、对照设计。可采用安慰剂或阳性对照。主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。试验周期至少 6 个月以充分证明长期有效性。并应考察长期用药后是否可能出现停药后复发。

（二）GERD 对症治疗

1. 初始治疗

建议进行随机、双盲、安慰剂对照、优效性设计。

根据目标适应症选择纳入的受试者人群。对于 NERD 治疗，主要根据存在典型症状且内镜检查未见食管黏膜破损入选受试者。对于 GERD 对症治疗，可入选 NERD 患者和洛杉矶分级 A 级的 RE，在此情况下，若在获得内镜结果至入组期间接受了治疗，则应在入选时重新检查之前诊断的 RE 是

否已治愈。

受试者筛选前具有烧心和反流 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应有合理依据，这可能取决于选用的症状评估工具。

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

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

主要疗效终点可以是受试者症状应答比例，应答的定义应包括 2 部分：症状改善程度和疗效时程，例如在 4 周治疗期中有 3 周达到症状完全缓解，疗效时程应基于定期症状评估，如每周或最后一周。主要疗效终点也可以考虑无症状/症状改善时间（天数）的比例。次要疗效终点包括症状严重程度、生活质量评估等。如有洛杉矶分级 A 级的 RE 患者入选，在该亚组证明黏膜愈合应作为次要终点。

若仅评价初始治疗，主要疗效评价时间一般至少 8 周。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，可以接受初始治疗阶段采用 4 周的主要疗效评价时间。

2. 维持治疗

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

随机、双盲、对照设计。推荐安慰剂作为对照，也可另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期有效性。并应考察长期用药后是否可能出现停药后复发。

(1) 长期持续治疗

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

(2) 按需治疗

按需治疗是指出现症状时用药，缓解后停药，是临床常见的处理慢性疾病症状波动的方式。临床一般见于 NERD 和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病症状发作情况（严重程度、频率）组间均衡，在严格调整生活方式的基础上开展。需事先明确按需给药方案（每次发作后何时给药、给药剂量和次数、何时停止给药等）以及受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按需给药后症状负担的缓解、缓解的时间，疗效观察时间内症状发作次数，并关注无症状发作时间、疾病进展（如进展为食管炎）、生活质量、治疗满意度等。申办方可在制定按需

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行沟通。

（三）难治性患者的治疗

对于难治性患者，应对疗效不佳的具体判断标准进行明确，并有相应依据。导致难治性 GERD 的原因很多，可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测等适当的检查。

需要在治疗前设置一个导入期，NERD 受试者导入期至少 4 周，RE 受试者导入期至少 8 周，记录导入期内疗效不佳的情况。由于依从性不佳是抑酸剂治疗失败的重要原因之一，因此导入期间应关注并仔细记录抑酸剂治疗的依从性。鉴于患者在导入期已接受过抑酸剂治疗，因此应在入选时重新检查之前诊断的 RE 是否已治愈。

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

主要疗效终点通常基于症状缓解进行评价，疗效终点和试验周期可参考“五（二）GERD 对症治疗”。对于基线时还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方面。

六、安全性评价

原则上遵循安全性评价的共性标准。

目前 GERD 已上市药物普遍耐受良好，因此，对于试验

药物安全性特征的可接受性相比之下要求较高。

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

七、儿童胃食管反流病临床试验

（一）儿童疾病特点

对于儿童，需要区分胃食管反流（gastroesophageal reflux, GER）与 GERD。GER 是一种正常生理现象，一般不需要治疗，而 GERD 是胃内容物反流至食管引起不适的症状或并发症，进而影响生活质量。超过 2/3 的健康新生儿和婴儿有生理性 GER，95% 的病例到 12~14 月龄时无需干预可自愈，出生 1 年后发病率下降直至 12 岁，青春期时发病率再次增加。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人的水平。

GERD 的临床表现随年龄而异，包括反流、呕吐、拒食、生长影响，在能够主诉的患者中，还包括上腹部不适、烧心和腹痛等。对于年龄较小的患者，根据体征和症状进行诊断更为困难，而对于青少年，仅通过症状可能足以初步诊断 GERD。为了确认是否存在食管黏膜破损，各年龄段均需要内镜检查来诊断 RE。

（二）总体考虑

当有足够的证据支持试验药物对儿童患者的安全性和

预期获益后，建议尽早开展儿童研究。需要考虑非临床研究数据对于儿童临床试验拟入选的最小年龄、最大剂量和治疗持续时间的支持。

婴幼儿、较大的儿童和青少年患者间存在较大差别，应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和药物特点，例如，为开发用于 RE 的 PPI 类药物，一般将患者分为 1~11 月龄、1~5 岁、6~11 岁和 12~17 岁年龄组。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者开展研究。由于难以在新生儿中建立诊断，通常应将新生儿（出生到 1 月龄）从临床试验中排除。

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

如果证实疾病和药物作用相似，则可考虑采用成人疗效数据外推至儿童人群和/或大龄儿童人群的疗效数据外推至低龄儿童人群的研发策略。1 月龄至 17 岁儿童 RE 的初始治疗一般可接受外推，同时需要结合试验药物的作用机制是否支持目标儿童与成人/大龄儿童患者的治疗反应相同。在 RE 维持治疗、GERD 对症治疗方面缺乏外推经验，还需具体结合各年龄段疾病特点、药物机制、症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儿童人群中适用的外推程度，参考相关指导原则，采集支持剂量选择和疗效安全性评价所需要的 PK、PD、有效性、安全性数据。如果考虑采

用外推策略，建议与监管机构沟通。

（三）临床药理学和剂量探索研究

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

在剂量选择和外推时，应考虑成人和儿童中所有 PK、PD 或其他可用的数据。可使用建模与模拟的方法来预测儿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。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型等。结合中国儿童实测数据、经过验证的不同年龄段儿童的模型可以更好地预测中国儿童暴露水平。也可以使用适应性研究设计进行剂量选择。

（四）有效性研究

1.RE 治疗

通过内镜下存在食管黏膜破损入选受试者，并对严重程度进行分级。除成人试验提及需排除的人群，在重度神经发育迟缓的儿童中，可能存在其他与 GERD 症状体征有关的病因。主要终点应为内镜下愈合，治疗 8~12 周进行评估。症状

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点。

2.GERD 对症治疗

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

12 岁至 17 岁青少年的主要终点应基于 PRO 工具评估症状。6 岁至 11 岁儿童可能能够可靠地报告症状，但是报告的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告的最小年龄，并与监管机构讨论，该年龄段儿童的临床表现也可能与年龄较大的儿童不同，首选的主要终点是基于 PRO 工具评估症状，或使用 ObsRO 评估可观察到的体征和行为指标。1 岁至 5 岁儿童应使用 ObsRO 工具评估主要终点。1 个月至 1 岁的婴儿 GERD 的自然史尚不完全清楚，疾病表现缺乏特异性，开展临床试验存在挑战，如计划开展该部分儿童临床试验，应就入排标准、评价指标等与监管机构沟通。

（五）安全性研究

所有年龄段的患者均应有足够的安全性数据。在适用有效性外推的情况下，参照人群（成人或其他儿童人群）的安全性数据可以作为儿童人群的参考，但通常还需要收集额外的儿童安全性信息。

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

八、参考文献

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

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

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

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