

治疗间质性肺疾病的抗纤维化药物  
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  
2026 年 01 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 .....	8
(五) 安全性指标与药物暴露要求 .....	9
(六) 独立的数据监查委员会 (IDMC) 及盲态判定委员会	10
五、临床试验中的其他关注点 .....	11
(一) 临床药理学试验 .....	11
(二) 剂量探索试验 .....	13
(三) PPF 和 CTD-ILD 试验 .....	15
(四) 国际多中心试验 .....	16
(五) 老年人群试验 .....	17
(六) 儿童试验 .....	17
(七) 起草药品说明书 .....	17

六、参考文献..... 19

附录..... 21

## 一、概述

间质性肺疾病(ILD)是一组以肺泡单位炎症和间质纤维化为基本病变的异质性肺部疾病，包含多种累及肺间质的弥漫性病变，病因复杂。

ILD治疗药物包括激素类药物、免疫抑制剂、抗纤维化药物等。其中，抗纤维化药物主要用于特发性肺纤维化(IPF)，同时也用于其他纤维化性间质性肺疾病。目前全球范围内批准用于ILD(包括其相关亚型)的抗纤维化药物有吡非尼酮、尼达尼布等，另有在研的新机制药物及结构优化型药物。

本指导原则重点针对治疗ILD的抗纤维化药物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使用药物的重要依据。

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

IPF 是一种致病原因不明的 ILD，好发于中老年男性，具有组织病理学/影像学特征，表现为肺功能进行性下降，出现急性加重和呼吸衰竭，预后较差，未经治疗者中位生存期约为诊断后 2-5 年。IPF 的主要治疗方式为抗纤维化药物治疗，用于延缓肺功能下降和疾病进展。

进展性肺纤维化 (PPF) 和进行性纤维化性间质性肺疾病 (PF-ILD) 是近年来新提出的概念。虽然二者的具体定义有所差异，但均提示一类 ILD 患者的纤维化进展表现。既往在临幊上将纤维化病程呈进行性进展的 ILD 统称为 PF-ILD。PPF 是 PF-ILD 概念的演进和规范化，由美国胸科协会/欧洲呼吸学会 / 日本呼吸学会 / 拉丁美洲胸科协会 (ATS/ERS/JRS/ALAT) 在 2022 年提出。相比于 PF-ILD，PPF 具有更严谨的诊断标准，涉及高分辨率计算机断层扫描 (HRCT) 表现、肺功能指标下降程度、呼吸道症状恶化，以及排除其他导致肺功能下降/影像学进展的明确原因等层面。

准确理解 PPF 与 IPF 的关系在研发抗纤维化药物时非常重要。依照 PPF 的定义，IPF 理论上被包含在 PPF 中，因为 IPF 本身就符合进行性纤维化的特征，但在临床实践中，由于 IPF 已有明确的诊断和治疗路径，通常不会被额外标注为 PPF。诊断 PPF 的主要临床价值在于识别那些不符合 IPF 但是在疾病表现上确与 IPF 相似具有进行性加重的纤维化表现的患者，从而开展抗纤维化的治疗（联合/不联合病因治疗）。

结缔组织病相关肺纤维化（CTD-ILD）是 ILD 的重要亚型，由结缔组织病累及肺部所致，常见累及肺部的结缔组织病包括：系统性硬化症（SSc）、特发性炎性肌病（IIM）、类风湿关节炎（RA）、干燥综合征（SS）、混合性结缔组织病（MCTD）等，其治疗目标包括控制原发病和延缓纤维化进展，会涉及到抗纤维化药物的使用，因此，CTD-ILD 也是抗纤维化药物研发的目标适应症。

#### 四、III 期试验的关键设计要素

以 IPF 适应症为例，抗纤维化药物 III 期临床试验的关键设计要素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研究完成，或者直接进入安全性随访期。

在完成 III 期临床试验主要疗效评估目标后，以及满足安全性评价所需要的暴露量后，可以考虑进行长期安全性随访研究，以识别罕见不良反应、延迟发生的不良反应或长期使用面临的潜在风险。研究时长可覆盖 IPF 自然病程的关键进展期。此类研究通常不作为注册申报前的临床试验要求，但对于抗纤维化药物长期使用的获益风险评估及可能的剂量优化具有重要价值。

## （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、肺功能标准的内容。

IPF 多见于中老人人群，试验中通常纳入 $\geq 40$  岁患者，对年龄上限可不做限制，以更全面地反映实际患病人群的特征。如果限制年龄上限，建议在试验方案中提供科学依据。

试验参与者应符合 IPF 的临床诊断标准，目前通常参考《美国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科学会 ( ATS/ERS/JRS/ALAT ) 特发性肺纤维化诊断指南》2022 年版。使用中心审阅 HRCT 诊断 IPF 应符合其特征性影像学表现“普通型间质性肺炎 ( UIP ) ”或“可能普通型间质性肺炎 ( UIP ) ”；对于表现为“不确定 UIP”的患者，如果外科肺活检或经支气管冷冻肺活检的组织病理学特征显示为“UIP”或

“可能 UIP”也可用于确认 IPF 诊断。建议成立核心专家委员会，采用多学科讨论（MDD）进行试验参与者诊断等医学评价的审核确认。

通常基于以下两个指标来筛选并纳入肺功能轻度至中度损伤的试验参与者：用力肺活量占预计值百分比（FVC<sub>pp</sub>） $\geq 40\text{-}45\%$ ，血红蛋白校正后的一氧化碳总弥散量占预计值百分比（DLCO<sub>pp</sub>） $\geq 25\%$ 且 $< 90\%$ 。FVC<sub>pp</sub> $< 45\%$ 和 DLCO<sub>pp</sub> $< 25\%$ 提示肺功能损伤更重、急性加重风险更高、住院率和死亡风险增加、患者脱落率增加，降低试验数据可解读性。

建议重点关注的排除标准包括：患有严重或未得到良好控制的肺部疾病的患者【如显著气道阻塞（第一秒用力呼气容积 FEV<sub>1</sub>/用力肺活量 FVC 比值 $< 0.7$ ）、其他有临床意义的肺部异常、筛选前 3 个月内肺纤维化急性加重】；筛选前 4 周内和筛选阶段出现需要抗生素治疗的呼吸道感染、筛选时基于实验室检查或临床检查认为存在活动性感染（慢性或急性）证据；无法在试验过程中戒烟者等。

### （三）背景治疗与合并用药

IPF 属于高致死性疾病，现阶段抗纤维化药物是 IPF 药物治疗的首选方式，设置抗纤维化药物背景治疗符合 IPF 的医疗实践，即患者在使用已上市的抗纤维化药物的情况下，疾病仍然进展，存在优化治疗的需求。同时，由于背景治疗药物的给药方案已稳定，在可靠的分层随机设计下，背景治

疗不会对评估试验药物的有效性和安全性造成明显影响，还可用于观察不同抗纤维化药物相互之间的协同/拮抗作用，对指导临床合理用药及精准给药也有帮助。

根据药物临床定位，可选择纳入稳定接受抗纤维化药物治疗至少 12 周的患者（有背景治疗）和/或稳定未接受（或已停用）抗纤维化药物治疗（无背景治疗）至少 8 周，并且在整个试验期间应继续维持相同的剂量方案。

采用有背景治疗设计时，通常按照抗纤维化药物使用情况进行分层随机化，确保不同背景治疗在各组间分布均衡。统计中，在分析汇总结果的同时，也需要在不同背景治疗组或不同剂量间进行对比分析。

采用无背景治疗设计时，如临床治疗目标与已上市的抗纤维化药物基本一致，纳入稳定未接受抗纤维化药物治疗的患者，不涉及药理机制的协同/拮抗，试验数据主要用于证明独立治疗 IPF 的作用强度。此类设计中，标准抗纤维化治疗通常作为阳性对照药而非背景治疗药。另外，无背景治疗设计也可用于临床定位在标准抗纤维化治疗失败或者不能耐受患者的药物开发中。

其他允许的合并用药通常包括 IPF 症状（如咳嗽）治疗药物、短效和长效支气管扩张剂以及急性加重治疗药物等。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

试验药物外允许使用的药物，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

IPF 的临床治疗目标较为明确，包括减缓肺功能下降、延长生存期和控制伴发症状（如咳嗽、呼吸困难、气喘）。因此，抗纤维化药物的疗效指标选择应紧扣临床治疗目标。

临床试验证实，减缓 FVC 表征的肺功能下降与患者生存期延长显著相关。III 期临床试验优选 FVC 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 FVC 绝对值较基线的变化（基线与治疗后的差值）。FVC 是实测的用力呼气总量绝对值，直接反映肺容积实际变化，但会受到个体身高、年龄等因素的影响。

FVC<sub>pp</sub> 是实测 FVC 占同性别、年龄、身高、种族健康人群预测值的百分比，为通过标准化公式校正个体差异后所得的相对值数据。在样本量有一定保证且入选标准相对严格的试验中，FVC<sub>pp</sub> 与 FVC 的结果通常具有良好的趋势一致性，因此，将 FVC<sub>pp</sub> 设计为次要疗效指标并与 FVC 结果进行趋势分析是比较好的设计方式，利于判断药物减缓肺功能下降作用的稳健性。

其他重要研究目的还包括证明试验药物能够降低有临床意义的恶化事件，延长生存期，以及控制伴发症状，与这些重要研究目的相匹配的疗效指标包括：在试验期间至首次

发生以下任一疾病进展事件的时间 (FVC<sub>pp</sub> 相对于基线下降 > 10%、IPF 急性加重、首次因呼吸系统原因所致的住院或死亡), 发生 IPF 疾病进展的试验参与者比例 (如 FVC<sub>pp</sub> 相对于基线下降 > 10% 的试验参与者比例、DLCO<sub>pp</sub> 相对于基线下降 > 15% 的试验参与者比例), HRCT 表征的肺纤维化改变【例如, 定量肺纤维化 (QLF) 程度 (%) 较基线的变化】，IPF 症状 (例如, 咳嗽、呼吸困难、气喘、乏力) 变化及生活质量评估 (例如, 症状的视觉模拟 VAS 评分、6MWT 测定的步行距离、肺部纤维化对生活质量影响问卷 L-PF、King 间质性肺疾病简短量表 K-BILD)。另外, 在长期随访研究中, 可以设计总生存期 (OS) 指标, 最直接的反映 IPF 患者的临床治疗结局。与纤维化相关或与试验药物机制相关的生物标志物水平变化常作为探索性指标在试验中进行检测, 增加对疾病生物学和药物活性及安全性的认识和理解。

## (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。对于抗纤维化药物, 建议将胃肠道反应、肝损伤、血小板减少、其他肺部疾病及呼吸系统症状恶化等纳入重点监测。

观察期设置通常包含完整给药期及停药后一段时间。在观察期间设计实施的安全性评估指标可以是一致的, 也可以

针对不同评估时点增加或减少部分指标，取决于安全性评估目的与内容。

根据临床实践及治疗需求，抗纤维化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，同时，考虑其用于严重危及生命的罕见疾病，在一些条件下较少的人群暴露程度是可以接受的，可参考《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》。若使用“人年”标准，应避免纳入大量短期治疗的试验参与者(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(例如，6个月后出现的肝毒性)。

#### (六) 独立的数据监查委员会 (IDMC) 及盲态判定委员会

对于以延长生存或减少重要不良事件风险为研究目标的大样本、随机、多中心试验，尤其是存在安全性担忧或伦理学担忧，需要中期分析时，建议设立独立的数据监查委员会 (IDMC)。IPF 适应症的 III 期临床试验符合以上条件。独立的外部专家组在临床试验期间定期评估不断积累的安全性数据，以及关键的有效性终点数据，根据评估结果推荐给申请人关于研究调整、继续还是中断的建议。一般至少由治疗领域临床专家、统计专家组成，也可能根据研究需要增设其他领域专家。

另外，在判定疾病进展事件（IPF 急性加重、首次因呼吸系统原因所致的住院或死亡）及其发生时间时，特别是对于把疾病进展事件发生时间设计为关键次要疗效指标的试验，建议设置独立的盲态判定委员会，以最大程度确保标准一致性及判定结果的可靠性。

## 五、临床试验中的其他关注点

### （一）临床药理学试验

临床药理学试验是药物临床研发的组成部分，临床药理学试验结果是支持剂量探索和 III 期临床试验设计的重要依据，也用于支持说明书相关条目的撰写。抗纤维化药物需遵循临床药理学试验的常规策略，与此同时，提醒关注以下内容：

**药物相互作用研究（DDI）：**抗纤维化药物的DDI研究通常分为两类。第一类是基于体外酶学、转运体等研究结果，决定需考察的可能影响试验药物体内暴露的代谢酶或转运体等，开展相应的临床DDI研究。第二类是与已上市抗纤维化药物的DDI研究，指导入排标准、合并用药、剂量调整等试验设计问题，并将作为药品说明书中相关内容的起草依据。考虑到IPF患者多为中老年人群，合并用药情况复杂，建议抗纤维化药物的DDI研究在注册申报前完成。

**肝/肾功能不全患者PK试验：**根据临床实践及治疗需求，抗纤维化药物会涉及肝脏和/或肾脏功能不全患者使用。建议

尽早评估肝/肾功能不全对药物PK的影响，以支持药品说明书中相应患者的用药信息指导。

**药效动力学试验 (PD试验):** 靶点驱动的抗纤维化药物研发目前较为普遍，即体外研究及非临床研究结果提示药物与纤维化产生或消除有关的潜在靶点的相关性。如果靶点在健康试验参与者和患者中都存在，药物效应研究可以最早开始于健康试验参与者的早期临床试验，在人体上获得药理学特性，支持PK/PD分析。通常，用于表征药物效应的指标有多种，包括生物标志物、替代终点、临床终点等。对于生物标志物可以选择研究结果提示与IPF疾病相关或与药物靶点相关的指标。基于循证医学证据，FVC与临床终点(生存期)存在明确的相关性，可定量并可动态观察，因此，如果涉及在早期临床试验中考察药物效应，一般优选FVC作为替代终点。临床终点 (IPF急性加重或生存期) 并不适用于健康试验参与者的研发。

**QT/QTc间期延长临床研究:** ICH要求所有具有系统生物利用度的非抗心律失常药物在上市前结合非临床和临床的研究数据，综合评估QT间期延长的风险，开展QT/QTc间期延长以及潜在致心律失常作用的临床试验，包括血药浓度 - QTc (CQT) 间期定量分析研究及可能涉及的全面QT研究 (TQT研究)。CQT研究通常在早期单次给药剂量递增和多次给药剂量递增阶段开展，结合CQT研究结果考虑TQT研究的

必要性，如需进行TQT研究，通常在III期临床试验开始前完成。CQT分析结果和/或TQT研究结果是指导III期临床试验设计中心电图监测的重要证据。

**种族桥接PK试验：**此类试验通常用于支持跨种族实施的国际多中心试验设计（在早期研究中已同步纳入不同种族试验参与者的策略除外）。通常首先基于在健康试验参与者和/或患者的密集和稀疏PK、PD数据，通过群体药代动力学模型（popPK）分析方法，量化PK、PD的个体间变异和随机变异，分析变异来源，评价是否有任何内在或外在协变量可解释PK的变异，如年龄、种族、体重、食物等，确定具有统计学意义的显著协变量，然后至少开展一项种族桥接PK试验，用于获得该种族人群PK参数及安全性特征数据，同时支持种族间暴露量差异的直接对比，验证popPK分析结果；若评估认为无开展种族桥接PK试验的必要性，需要提供科学依据。

**生物制品的临床药理学研究：**生物制品的临床药理学试验类别与设计的考量与化学药品有所不同。建议具体参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》。

## （二）剂量探索试验

抗纤维化药物剂量探索试验的研究目的通常包括考察试验受试者安全性特征、采集试验受试者PK数据并分析暴露效应关系、探索临床有效剂量范围、考察与已上市的抗纤维化药物合并使用时的暴露效应变化及分析可能的影响因素、

分析与药效相关的 PD 指标变化（包括生物标志物和肺功能指标），为 III 期试验设计提供依据。基于以上研究目的，可以设计相应的多项试验，也可以在一项试验中兼顾多个研究目的。

建议至少开展一项随机、双盲、安慰剂对照的剂量探索试验，治疗期至少 12 周。12 周也是疗效指标的首要评估时点。根据研究目的的不同，可设计更长治疗期的剂量探索试验，例如，设计 24 周疗效指标分析，观察肺功能改善的持续性（或更佳的疗效获益趋势），或者设计更长期的安全性观察。入选标准、背景治疗与合并用药、疗效指标及安全性指标等的设计基本与 III 期临床试验一致。

剂量探索试验中其他疗效指标的选择及不同指标间结果的一致性有助于判断药物暴露效应关系，决策有效剂量范围，以及挖掘药物的额外治疗获益。针对 FVC 指标可以扩展多维度分析，包括 FVC 绝对值下降随时间的变化（4 周、8 周、12 周的持续变化趋势）、FVC<sub>pp</sub> 绝对降幅 $\geq 10\%$  的试验参与者百分比（提示发生疾病进展）、FVC 较基线未下降的试验参与者百分比（提示疾病控制相对稳定）。使用 HRCT 测定的 QLF 评分代表纤维化组织占肺总容量的百分比，该评分在检测轻度纤维化方面具有良好的灵敏度，且与 FVC<sub>pp</sub>、DLCO、呼吸困难具有较好的相关性。慢性咳嗽是 IPF 患者疾病进展（例如，至死亡或肺移植的时间）的独立预测因素，可以被

用作剂量探索试验的次要疗效指标，观察重要伴发症状的缓解。

IPF 适应症的临床试验常见脱落率较高的情况，并且可能随着试验时间的延长而增加，因此应在试验设计时对关键评估时点的可分析样本量有充分预期，否则将增加疗效分析的复杂性。在允许使用背景治疗时，背景治疗组内和无背景治疗组内的对比分析可能凸显亚组内样本量不足的问题，也需要在试验设计时予以考虑。

### （三）PPF 和 CTD-ILD 试验

抗纤维化药物通常会选择以 IPF 为首个适应症进行系统的临床试验，支持 IPF 作为独立适应症的批准，随后，采用确证的 IPF 有效剂量范围开展 PPF 的 III 期临床试验，支持 PPF 适应症的扩展。同步开展 IPF 与 PPF 的临床试验也是一种可行策略，通常在健康志愿者 PK 特征及安全耐受范围基本明确后，同步设计开展包含有 IPF 和 PPF 队列的剂量探索试验，再根据试验结果分别开展 IPF 和 PPF 的 III 期临床试验。因目标治疗人群不同，IPF 和 PPF 试验设计的主要差别体现在入排标准，PPF 通常允许入选 $\geq 18$  岁患者，且诊断为除 IPF 以外的进行性纤维化 ILD，可以接受稳定剂量（通常 $\geq 12$  周）的免疫抑制剂类药物治疗。

CTD-ILD 或其细分亚型（例如，SSc-ILD）的治疗包括控制原发病和延缓纤维化进展，也可作为抗纤维化药物的目标

适应症。基于目前认知，相应适应症的研发通常有两种策略，一种是在治疗原发病的基础上进一步证明对原发病伴发的肺纤维化有改善作用，另一种是证明对 IPF 或 PPF 治疗有效的基础上进一步证明对 CTD-ILD 或其细分亚型有效。相比于 IPF，针对 CTD-ILD 或其细分亚型的试验设计，同样以入选标准为主要差异，其试验参与者特征应符合原发病诊断标准以及在接受原发病标准治疗基础上仍存在进行性肺纤维化表征，在疗效指标选择上也可根据临床治疗定位进行优化，除了以 FVC 为基本的肺功能评估指标之外，通常也会设计与原发病改善相关的指标和/或生存期指标。为了提升 CTD-ILD 或其细分亚型药物临床研发效率，可能涉及与致病因素或疾病进展因素相关的富集策略，建议在沟通交流中提出相应的临床研发计划和科学依据。

#### （四）国际多中心试验

抗纤维化药物的国际多中心试验设计应首先考虑跨地区/种族间疾病特征的相似性和临床诊疗方式的差异。背景治疗（或其他在试验中必须使用的治疗方式或检测方式）可及性方面的差异可能影响试验设计和结果分析，例如，部分境外批准用于 PPF 或 SSc-ILD 的药品尚未在境内上市。在申请国际多中心试验时，建议对此类问题进行说明，并提供可行的设计考虑及风险控制策略。

## （五）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，抗纤维化药物研发可以参照 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）》。

## （六）儿童试验

儿童间质性肺疾病是一类复杂且高度异质性的罕见呼吸系统疾病。ILD 在儿童中更为罕见，患病率远低于成人。基于目前认知，部分 ILD 的病因及肺纤维化过程可能在儿童与成人间具有相似性，但循证证据仍然有限。因此，申请人在研发抗纤维化药物时，若考虑进行儿童应用扩展，建议尽早与药审中心进行沟通。

## （七）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（IPF、PPF、CTD-ILD 或其细分亚型）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] 国家药品监督管理局. 《创新药临床药理学研究技术指导原则》 [EB/OL]. 2021年12月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a3d3a4768b26c49fc425f6c31d7ad6db>.
- [4] 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》 [EB/OL]. 2022年1月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=80595fbe5802cf1b95f2246a67b2896d>.
- [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>

E=cba72026cf190193a1269cc815650a6b

- [8] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
- [9] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082.
- [10] Kim GHJ, Weigt SS, Belperio JA, et al. Prediction of idiopathic pulmonary fibrosis progression using early quantitative changes on CT imaging for a short term of clinical 18-24-month follow-ups. *Eur Radiol.* 2020;30(2):726-734.
- [11] Kim GHJ, Goldin JG, Hayes W, Oh A, Soule B, Du S. The value of imaging and clinical outcomes in a phase II clinical trial of a lysophosphatidic acid receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211004238.
- [12] Ryerson CJ, Abbritti M, Ley B, Elicker BM, Jones KD, Collard HR. Cough predicts prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2011;16(6):969-975.

## 附录

### 缩略语表

缩略语	英文全称	中文全称
6MWT	6-Minute Walking Test	6分钟步行试验
ATS/ERS/ JRS/ALAT	American Thoracic Society/ European Respiratory Society / Japanese Respiratory Society /Asociacion Latinoamericana De Torax	美国胸科协会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科协会
CTD-ILD	Connective Tissue Diseases- Associated Interstitial Lung Disease	结缔组织病相关间质性肺疾病
DDI	Drug-drug interaction	药物相互作用研究
DLCO	Diffusing capacity for carbon monoxide	一氧化碳弥散量
DLCOpp	Diffusing capacity for carbon monoxide Predicted Value Percentage	一氧化碳弥散量占 预计值百分比
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 second	1秒用力呼气量
FVC	Forced vital capacity	用力肺活量
FVCpp	Forced vital capacity Predicted Value Percentage	用力肺活量占预计 值百分比
GCP	Good clinical practice	药物临床试验质量 管理规范
HRCT	High-resolution computed tomography	高分辨率计算机断 层扫描
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
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立的数据监查委 员会
IIM	Idiopathic inflammatory	特发性炎性肌病

	myopathy	
ILD	Interstitial lung disease	间质性肺疾病
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特发性肺纤维化
K-BILD	The King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire	国王简明性间质性肺疾病问卷
L-PF	Living with pulmonary fibrosis questionnaire	肺纤维化患者生活质量问卷
MCTD	Mixed connective tissue disease	混合性结缔组织病
OS	Overall Survival	总生存期
PD	Pharmacodynamic(s)	药效学
PF-ILD	Progressive fibrosing interstitial lung disease	进行性纤维化性间质性肺疾病
PK	Pharmacokinetic(s)	药代动力学
popPK	Population pharmacokinetic(s)	群体药代动力学
PPF	Progressive Pulmonary Fibrosis	进展性肺纤维化
QLF	Quantitative Lung Fibrosis	定量肺纤维化
QT	ECG interval from the start of the QRS complex to the end of the T wave	从 QRS 复合波开始至 T 波结束的 ECG 间期
RA	Rheumatoid arthritis	类风湿关节炎
SS	Sjogren syndrome	干燥综合征
SSc	Systemic sclerosis	系统性硬化症
UIP	Usual interstitial pneumonia	普通型间质性肺炎
VAS	Visual analogue scale	视觉模拟评分