

静注人免疫球蛋白治疗原发性血小板减少症 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

2021年2月

目 录

一、前言.....	1
二、上市前临床试验	2
(一) 试验设计	2
(二) 受试者人群	3
(三) 给药方案	3
(四) 合并用药	4
(五) 有效性评价	5
(六) 安全性评价	7
三、上市后临床试验	9
四、药学变更时的临床试验	9
五、风险管理计划	10
参考文献.....	10
附录.....	12
(一) 国家药品监督管理局发布的《关于修订静注人免疫球蛋白 和冻干静注人免疫球蛋白说明书的公告》(2019 年第 1 号) 中所 附的说明书	12
(二) EMA 关于 IVIg 的核心产品特性总结 (SmPC) 指导原则相关 内容	14

一、前言

静注人免疫球蛋白（immunoglobulin for intravenous administration, IVIg）系以健康人血浆为原材料制备而成，主要成分为免疫球蛋白G（immunoglobulin G, IgG）。目前IVIg用于临床的适应症按照作用机理不同分为两类，一类是替代疗法，用于原发或继发免疫球蛋白缺乏症的治疗；另一类是免疫调节，用于自身免疫性疾病如原发免疫性血小板减少症（primary immune thrombocytopenia, ITP）等的治疗。

本指导原则是针对IVIg用于治疗ITP的临床试验而制定。

ITP是一种获得性自身免疫性、出血性疾病。临床表现以皮肤粘膜出血为主，严重者可有内脏出血，甚至颅内出血。依据病程，ITP 可分类为：新诊断的ITP（确诊0-3个月的ITP患者）、持续性ITP（确诊后3-12个月血小板持续减少的ITP患者）和慢性ITP（血小板持续减少超过12个月的ITP患者）。

ITP 主要发病机制是由于机体对自身抗原的免疫失耐受，导致免疫介导的血小板破坏增多和巨核细胞产生血小板不足。阻止血小板过度破坏和促进血小板生成是不可或缺的ITP治疗方法。ITP 治疗目的是维持患者血小板计数在安全水平，防止严重出血发生。目前，治疗ITP的药物和手段包括糖皮质激素、静注人免疫球蛋白（IVIg）、血小板生成素受体激动剂、利妥昔单抗和脾切除术等。

IVIg可通过减少血小板的过度破坏而提升ITP患者的血

小板数量，其可能的机制在于IVIg具有免疫调节活性。目前没有数据支持不同IVIg产品具有相同的免疫调节活性，因此IVIg上市前有必要开展临床试验来证明其在ITP适应症的有效性与安全性。

本指导原则旨在为IVIg用于治疗ITP患者申请上市许可、或已上市产品发生重大药学变更需开展临床试验时提供建议，主要对IVIg用于治疗ITP的临床试验的关键内容进行了阐述，可能无法涵盖临床试验的所有内容，对于实际应用中的特定问题，应视具体情况具体研究决定。本指导原则亦将随科学技术发展和经验的积累而逐步完善。

应用本指导原则时，还请同时参考《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

二、上市前临床试验

(一) 试验设计

IVIg在上市前需在成年及青少年(≥ 12 岁)ITP患者中开展临床试验。鉴于IVIg的作用机理为通过减少血小板的过度破坏而提升ITP患者的血小板数量，因此主要疗效指标建议采用“提升血小板的有效率”。考虑到血小板计数的客观性，在严格受试者入排标准及合并用药的前提下，临床试验可采用单臂、开放标签试验设计。

样本量除需基于统计学假设计算外，还需满足可评价病例数不低于 60 例。

（二）受试者人群

应制定严谨的受试者入选和排除标准，充分考虑拟纳入受试者的 ITP 病程、既往治疗等情况。

入选标准：建议纳入 12-65 岁、持续性和慢性 ITP 患者，受试者基线血小板数 $< 30 \times 10^9/L$ 。入选的患者需要入组前至少 3 周未使用糖皮质激素、或入组前至少 3 周使用维持剂量糖皮质激素且首次给药后 4 周内未计划增加糖皮质激素剂量。针对不同的激素种类或明确有提高血小板计数作用的药物，可相应地考虑限定受试者在入组前的使用剂量和时间。

排除标准：基于受试者安全考虑，应参考产品特点、上市同品种的安全性信息和特殊人群等设立排除标准（参见附录）。

（三）给药方案

应结合产品特点，考虑 IVIg 合理的给药剂量和输注方案。针对 ITP 适应症，目前国内常见的 IVIg 给药方案包括：0.4 g/kg/天，给药 5 天；或 1 g/kg/天，给药 1-2 天。如果临床试验中考虑使用其它剂量和输注方案，建议结合临床实际进行论证并提供相关支持性数据和资料。

（四）合并用药

试验过程中，应记录在基线及临床试验过程中的所有合并用药，并评估其对疗效和安全性评价的影响。

1.糖皮质激素的使用

对于入组前（至少 3 周）未使用糖皮质激素的受试者，主要疗效观察期（首次给药后 7 天内）仍不可使用糖皮质激素，若需增加糖皮质激素使用，应视为 **IVIg** 治疗失败。

对于入组前至少 3 周持续使用维持剂量糖皮质激素、且在入组后 4 周内未计划增加糖皮质激素剂量的受试者，在主要疗效观察期内（首次输注 7 天内）糖皮质激素剂量可根据病情减少，如果受试者所需糖皮质激素的剂量增加，则应视为 **IVIg** 治疗失败；若需要调整激素种类，也应评估是否与治疗无效有关。

从受试者权益保护出发，疗效观察期内（首次输注 7 天至 4 周内）可结合受试者具体病情考虑糖皮质激素的具体使用，但须全面评估糖皮质激素对疗效评价的影响。

2.其他合并用药

主要包括血小板生成素受体激动剂、利妥昔单抗以及其他升血小板药物等，应根据其代谢特征和是否影响疗效评价具体规定禁用期。试验期间禁止使用其他 **IVIg** 产品、输血及其他血液制品。

（五）有效性评价

考虑到 IVIg 用于 ITP 患者的主要目的是通过减少血小板的过度破坏而提升血小板数量，因此，可从输注 IVIg 后一定时间内血小板的提升数量、提升速度以及相应的受试者比例考察 IVIg 的疗效。同时考虑到 ITP 是一种出血性疾病，因此须进行止血疗效评价。

主要疗效指标：

建议以“提升血小板的有效率”作为主要疗效指标，“提升血小板的有效率”定义为：首次输注 IVIg 后 7 天内血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 且提高到基线 2 倍以上的受试者比例。“提升血小板的有效率”应满足双侧 95%置信区间下限不低于 60%的疗效标准。

次要疗效指标：

可包括首次输注 IVIg 后 7 天内血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 且提高到基线 2 倍以上的到达时间和持续时间；首次输注 IVIg 后血小板计数达到的峰值、达峰时间；止血疗效评价等。

次要疗效指标还可包括完全反应（CR）、有效（R）、无效（NR）、复发的受试者数目和百分比，以及 CR 或 R 响应到达时间和响应持续时间。

完全反应（CR）、有效（R）、无效（NR）、复发、响应到达时间和响应持续时间的定义如下：

完全反应（CR）：治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ，且没

有出血，至少检测 2 次血小板计数，其间至少间隔 7 d。

有效 (R): 治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础血小板计数增加 2 倍且没有出血，至少检测 2 次血小板计数，其间至少间隔 7 d。

无效 (NR): 治疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9 / L$ 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血，至少检测 2 次，其间至少间隔 1 d。

复发: 治疗有效后，血小板计数降至 $30 \times 10^9 / L$ 以下或者不到基础值的 2 倍或者出现出血症状，至少检测 2 次，其间至少间隔 1 d。

CR 或 R 响应到达时间: 从治疗开始到获得 CR 或 R 的时间。

CR 或 R 响应持续时间: 从获得 CR 或 R 到 CR 或 R 消失的时间。

建议血小板计数考察时间点为首次输注 IVIg 第 1-7、14、21、28 天，首次输注 IVIg 为第 1 天。止血疗效评价的考察时间点为首次输注 IVIg 第 1-7 天。除首次输注外，整个试验期间，若受试者发生出血，可根据受试者实际情况考虑再次使用试验药物并进行相应评价。

血小板计数相关参数均应使用平均值（含标准偏差）和中位数（含最小值和最大值）进行统计。

（六）安全性评价

产品安全性应基于所有的安全性研究结果进行评价。全面的基线数据和患者病史对于分析临床试验中发生的安全信号至关重要。应记录并在申报资料中报告整个临床试验中所有受试者发生的不良事件（AE）和严重不良事件（SAE），无论这些事件是否与试验药物相关，并分析不良事件的严重性、与产品的因果关系、结果和预期等。应结合同品种已知安全信号进行讨论分析。

为了客观评价临床试验中所有不良事件/严重不良事件与试验药物的关系，必要时可成立独立的数据安全监查委员会进行评价。

除了常规的安全性指标，还应结合血液制品和 IVIg 本身的特点考虑安全性观察指标，包括关注输液相关不良事件、血液传播相关病毒、电解质、凝血功能、直接抗球蛋白试验（Direct Antiglobulin Test, DAT; direct Coombs' test）等。

安全性评估应监测输注 IVIg 的短期耐受性（监测血压、心率、体温和其他不良事件）。在输液过程中及输液后 72 小时内开始的所有 AE 均应作为输液相关 AE 进行归类和分析，应评估 AE 与输液速度和剂量的相关性。

关于病毒安全性，研究者应按照临床试验的标准规范监测受试者的病毒安全性，收集并提供临床试验中输注 IVIg 患者的所有可用数据。申请人应证明已建立可以收集输注 IVIg

的患者信息、并能够对任何感染迅速进行检测和上报的系统。临床试验中发现相关病毒学标志物转阳时，需及时复查，并进行病毒核酸检测，必要时延长随访时间。

对其他传染性病原体进行安全监测的基本原则与病毒一致。

临床试验生物样本及备份样本的储存条件应根据生物样本拟保存的时间及相应的稳定性试验数据拟定，尤其对于备份样本，若无相关稳定性试验数据，则建议于-70℃保存，以备将来检测的需要。

安全性观察时间为受试者首次输注IVIg后至少3个月。

临床试验中应关注的其他安全性问题，包括过敏反应、血栓形成、肾功能损害、输血相关急性肺损伤、无菌性脑膜炎综合征、溶血反应等潜在风险，研究者应注意观察相应的实验室指标、临床症状和体征等，必要时可增加相应的实验室检查指标的检测次数或方案规定外的检测，以便尽早发现和及时处置。关于肾功能监测，尤其应关注有相关风险的患者和接受高剂量IVIg的患者。具体内容建议参考国内外同品种相关安全性信息，如：国家药品监督管理局发布的《关于修订静注人免疫球蛋白和冻干静注人免疫球蛋白说明书的公告》（2019年第1号）中所附的说明书、EMA关于IVIg的核心产品特性总结(summary of product characteristics, SmPC)指导原则等（参见附录）。

三、上市后临床试验

上市后须开展儿童（<12岁）ITP患者的临床试验。样本量主要依据统计学假设估算，两个年龄段（6-12岁、<6岁）的病例数保持均衡。儿童受试者基线血小板数应 $<20\times 10^9/L$ 。

其他试验要求可参考上市前临床试验要求。

安全性数据应包括一份关于儿童安全数据集的单独评估，该评估应与成人及青少年数据集进行比较，并在说明书中列出相关差异。

四、药学变更时的临床试验

药学变更可能改变IVIg的结构和活性，进而可能影响其临床疗效和安全性。药学发生变更时，须证明药学变更后产品在质量、安全性和疗效方面与变更前产品具有可比性。建议从质量考察开始，必要时可通过非临床或临床试验进一步验证。药学变更需开展的研究可参考相关指导原则。递交申请时需要说明药学变更对产品疗效和安全性可能造成的潜在影响，并对临床试验计划的合理性进行阐述和论证。

已上市产品发生重大药学变更，如不能排除药学变更对IVIg结构和活性的影响，可能影响产品疗效和安全性，需开展新的临床试验，临床试验要求与新药上市前一致（参考上述第2部分的内容），上市后重点收集安全性信息。

五、风险管理计划

风险管理计划应结合产品特点，并基于风险管理计划的一般指导原则进行制定。制定的风险管理计划应包括但不限于本部分论述的内容，可从以下几点进行考虑：在上市前临床试验中，应根据受试者人群特征、产品特点等内容设置合理的风险管理计划；上市后风险管理计划中，需要对未纳入临床试验的人群制定风险管理计划和药物警戒计划，未纳入临床试验的人群主要是基于前期临床试验相关的患者排除标准而得出，该部分人群可能成为 IVIg 的潜在使用人群，但限于临床试验设计且无法从临床试验中获得其使用 IVIg 的信息；风险管理计划中应包含对重要的已识别风险、重要的潜在风险及非预期风险的监控及处理措施。

IVIg 可能的安全风险包括：输液反应、超敏反应、血栓栓塞、急性肾功能衰竭、无菌性脑膜炎综合征、溶血性贫血、输血有关的急性肺损伤、干扰血清学检测和病毒感染等（参见附录）。

参考文献

[1] EMA.Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3[EB/OL]. 28 June 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig>.

[2] EMA.Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 5[EB/OL]. 28 June 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal->

immunoglobulin-intravenous-administration-ivig.

[3] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识 (2016年版). 中华血液学杂志, 2016, 37 (2): 89-93.

[4] 国家卫生健康委. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范. 全科医学临床与教育, 2019,17 (12): 1059-1062.

[5] 刘新光, 候明. 成人原发免疫性血小板减少症研究与诊治国际共识报告更新 (2019版) 解读. 中华血液学杂志, 2020, 41 (2): 89-92.

[6] 国家药品监督管理局.关于修订静注人免疫球蛋白和冻干静注人免疫球蛋白说明书的公告 (2019年第1号) [EB/OL].2019-1-15.
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/334461.html>.

附录

IVIg 在国内外已上市多年，其在临床使用中已有较多的安全性信息。输注 IVIg 的相关不良反应和特殊注意事项，可参考国内外同品种相关安全性信息。现作为附录，供临床试验中的排除标准设定、安全性评价和风险管理参考。

(一) 国家药品监督管理局发布的《关于修订静注人免疫球蛋白和冻干静注人免疫球蛋白说明书的公告》(2019 年第 1 号)中所附的说明书

【不良反应】

1. 国外临床试验

同类的国外上市产品在超过 5%的临床试验受试者中观察到以下常见不良反应：头痛、寒战、发热、疼痛、乏力、背痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、输液部位反应、皮疹、瘙痒、荨麻疹、高血压、低血压、心动过速等。

2. 国内上市后监测

本品及同类的国内上市产品监测到如下不良反应/事件，由于这些不良反应/事件是在无法确定总数的人群中自发报告的，因此不能准确估算其发生率：

(1) 全身性损害：畏寒、高热、胸痛、不适、苍白、乏力、眶周水肿、水肿、全身酸痛等。

(2) 皮肤及其附件损害：斑丘疹、红斑性皮疹、局限性皮肤反应、表皮松解、多发性红斑、皮炎（如大疱性皮炎）、出汗增加等。

(3) 免疫功能紊乱和感染：过敏反应、过敏样反应、输液反应、过敏性休克等。

(4) 心血管系统损害：紫绀、心悸、高血压、心律失常等。

(5) 神经系统损害：头晕、昏迷、意识丧失、震颤、肌肉不自主收缩、感觉减退等。

(6) 呼吸系统损害：呼吸困难、呼吸急促、呼吸暂停、喘息、喉头水肿、呼吸功能不全、输血相关急性肺损伤、低氧血症等。

(7) 血管损害和出凝血障碍：潮红、静脉炎等。

(8) 精神障碍：激越、精神障碍、嗜睡等。

(9) 代谢和营养障碍：高血糖。（注：药品成份中含糖类的，注明此项）

(10) 血液系统损害：白细胞减少、中性粒细胞减少、粒细胞缺乏等。

3. 国外上市后监测

同类的国外上市产品还监测到如下不良反应/事件，由于这些不良反应/事件是在无法确定总数的人群中自发报告的，因此不能准确估算其发生率：

(1) 皮肤及其附件损害：史蒂文斯-约翰逊综合征等。

(2) 神经系统损害：癫痫发作、无菌性脑膜炎等。

(3) 呼吸系统损害：急性呼吸窘迫综合征、肺水肿、支气管痉挛等。

(4) 血管损害和出凝血障碍：血栓形成等。

(5) 血液系统损害：血浆黏度增加、溶血反应等。

(6) 泌尿系统损害：肾功能损害等。

【注意事项】

1. 监测急性肾功能衰竭患者的肾功能，包括血尿素氮、血肌酐和尿量。对于肾功能不全或衰竭的患者，要以最小的速度输注。易感患者使用本品可能引起肾功能异常。使用含蔗糖的本品患者，更易引起肾功能异常和急性肾功能衰竭。

2. 可能发生血栓性事件。监测有血栓形成事件已知危险因素的患者；对有高粘血症风险患者的血液粘度进行基线评估。对于有血栓形成风险的患者，要在最小剂量下缓慢输注。

3. 可能发生无菌性脑膜炎综合征，特别是在高剂量或快速输注时。

4. 可能发生溶血性贫血。监测溶血和溶血性贫血患者的临床体征和症状。

(二) EMA 关于 IVIg 的核心产品特性总结 (SmPC) 指导原则相关内容

为避免发生潜在并发症，需采取以下措施：1) 严格按照

临床试验方案或说明书规定的输注速度进行IVIg输注。以较慢的初始速度进行静脉输注，如果患者耐受性良好，可逐步提升至最高速度。如果发生不良反应，则必须降低给药速度或停止输注，此后所需治疗要根据不良反应的性质和严重程度来决定；2) 整个输液期间，密切监测和观察患者症状和体征。特别是首次输注IVIg的患者、变更IVIg产品种类的患者或距离上次输注间隔时间较长的患者，应在医院内完成输注并密切监测第一次输注期间至输注后的1小时内患者症状和体征。对于其他患者，应观察到给药后至少20分钟。

对于所有患者，静脉输注IVIg时均要求：IVIg输注前要充分水化；监测尿液排出量；监测血清肌酐水平；避免同时使用髓祥利尿剂。

患者输注IVIg后可能发生如下的反应，对此须特别注意并采取预防措施。

(1) 输液反应：某些不良反应（例如头痛、面部潮红、寒栗、肌痛、喘鸣、心动过速、腰痛、恶心、低血压）可能与输液速度有关，且这些不良反应可能更常见于以下患者：1) 首次输注IVIg的患者，或在极少数情况下变更IVIg产品种类的患者、或距离上次输注间隔时间较长的患者；2) 患有未经治疗的感染或潜在的慢性炎症患者。

(2) 过敏反应：过敏反应比较少见。下列患者可能出现过敏反应：有抗-IgA抗体且无法检测到IgA的患者；对人正常

免疫球蛋白以往治疗已耐受的患者。万一出现休克，应立即实施标准休克治疗。

(3) 血栓栓塞：有临床资料表明，输注 IVIg 和血栓栓塞事件有关，例如心肌梗死、脑血管意外（包括中风）、肺栓塞及深静脉血栓形成有关。深静脉血栓形成可能与高危患者输注高剂量免疫球蛋白导致血液粘度相对增加有关。对于肥胖患者及已存在血栓风险因素（如高龄、高血压、糖尿病伴有血管疾病或血栓病史、获得性或遗传性易栓症、长期制动、患有使血液粘度升高的疾病等）的患者，开处方及输注 IVIg 时需要谨慎。对于存在血栓栓塞不良反应风险的患者，在给予 IVIG 时应以最小的速率及适宜的剂量进行输注。

(4) 急性肾功能衰竭：接受 IVIg 治疗的患者出现急性肾功能衰竭的病例已有报道。在大多数情况下，风险因素是已确定的，如肾功能不全、糖尿病、低血容量、超重、年龄超过 65 岁等。输注 IVIg 之前，应评估肾脏功能。对于有急性肾功能衰竭风险的患者，应以最小速度和适宜剂量输注 IVIg。如果肾功能受损，应考虑停用 IVIg。

文献报道，肾功能障碍和急性肾功能衰竭与输注含有蔗糖、葡萄糖或麦芽糖等辅料的 IVIg 有关，其中以蔗糖作为稳定剂的产品占了较大的比例。对于存在急性肾功能衰竭风险的患者，尤其要关注这些辅料带来的风险。

(5) 无菌性脑膜炎综合征：已有报道无菌性脑膜炎综合

征（aseptic meningitis syndrome, AMS）的发生与 IVIg 治疗有关，特别是在高剂量（2 g/kg）或快速输注时，通常在 IVIG 治疗后的几个小时至 2 天内开始出现。停止 IVIg 治疗后，AMS 在几天内得以缓解且无后遗症。

（6）溶血性贫血：IVIg 产品含有血型抗体，可能导致直接抗球蛋白反应（Coombs' 试验）阳性，少数情况下出现溶血。IVIg 治疗后可通过促进红细胞螯合而发生溶血性贫血，因此应对输注 IVIg 患者进行临床体征及溶血症状监测。

（7）中性粒细胞减少症/白细胞减少症：有报道称，IVIg 治疗后可出现短暂的中性粒细胞数量减少和/或偶发的中性粒细胞减少症，有时会很严重。这种情况通常发生在输注 IVIg 后的几小时或几天内，并在 7 至 14 天内自行消退。

（8）输血有关的急性肺损伤：在输注 IVIg 的患者中，有输血相关急性肺损伤（transfusion related acute lung injury, TRALI）的报道。TRALI 的症状表现为严重缺氧、呼吸困难、气促、紫绀、发热和低血压，这些症状一般发生在输液 6 小时内（通常在 1-2 小时内）。因此，必须对输注 IVIg 的患者进行监测，如果发生肺部不良反应必须立即停止输注。TRALI 是一种潜在的威胁生命的状况，需要立刻进入 ICU（intensive-care-unit）处理。

（9）血清学检测的干扰：输注免疫球蛋白后，患者血液中各种被动转入的抗体短暂增多，导致血清学检测呈假阳性。

抗红细胞表面抗原（如 A、B、D）抗体的被动转入可能会干扰一些红细胞抗体的血清学试验，比如直接抗球蛋白试验（DAT，直接 Coombs' 试验）。

（10）可传染性病原体：IVIg 的原料来自健康人血浆，虽然对原料血浆进行了相关病原体的筛查，并在生产工艺中加入了去除和灭活病原体的措施，但理论上仍存在传播某些已知和未知病原体的潜在风险。

此外，给予免疫球蛋白可能削弱减毒活病毒疫苗（如麻疹、风疹、腮腺炎和水痘）的疗效，这种影响可持续至少 6 周甚至长达数月。给予 IVIg 后，须经过 3 个月的间隔才能再进行减毒活疫苗接种。对于麻疹疫苗接种者，IVIg 对疗效的影响可能持续长达 1 年，因此接种麻疹疫苗后应核查抗体状态。接受大剂量（2 g/kg）IVIg 的患者，建议间隔 8-9 个月后接种含麻疹成分的疫苗。（参见“特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十——静脉注射免疫球蛋白使用者的预防接种”，中国实用儿科杂志，2019, (34)5:336-337.）