

嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药物临床试验

技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 12 月

目 录

一、概述.....	1
(一) 疾病特点.....	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、总体考虑	2
(一) 临床整体研发计划.....	2
(二) 疗效评价.....	3
三、确证性临床试验	5
(一) 总体设计.....	5
(二) 研究人群.....	5
(三) 给药方案.....	6
(四) 合并治疗.....	6
(五) 疗效评价.....	7
(六) 统计分析考虑	8
四、儿童临床试验	8
(一) 总体考虑.....	8
(二) 临床药理学和剂量探索研究	9
(三) 有效性评价	10
五、安全性评价.....	11
六、参考文献	12

一、概述

(一) 疾病特点

嗜酸性粒细胞性食管炎是一种慢性免疫或抗原介导的食管疾病，临床特征为与食管功能障碍相关的症状，组织学特征为嗜酸性粒细胞主导的炎症。临床表现随年龄而异。婴幼儿表现为发育停滞、喂养困难（呕吐、在进食固体食物时停滞进食、拒绝进食）和持续的反流症状，学龄儿童更多表现为烧心、反酸、呕吐或腹痛，青少年和成人常表现为吞咽困难和食物嵌顿。如果不及时治疗，嗜酸性粒细胞性食管炎会导致食管狭窄、吞咽困难和食物嵌顿风险。此外，如果停止治疗可导致嗜酸性粒细胞性食管炎临床症状和组织学活动复发。

近些年来该病在儿童及成年人中的发病率都有明显的提高，目前成为年轻人出现慢性吞咽困难及食物嵌顿的主要原因之一。文献报道北美及欧洲成年人中嗜酸性粒细胞性食管炎的预估发病率为 7.7 例/100,000 人/年，患病率约为 42.2 例/100,000 人。我国尚缺少系统的流行病学研究数据，有限的区域性研究显示我国成年人中嗜酸性粒细胞性食管炎患病率约为 0.05%-0.4%。

在嗜酸性粒细胞性食管炎患者中，临床表现和组织学活动性可能互相不关联。患者的症状可能会缓解或消退，但组织学活动可能持续存在；反之，患者可能实现组织学缓解，

但临床症状持续存在。因此，嗜酸性粒细胞性食管炎的治疗目标包括改善症状、控制食管的炎症反应及组织重塑、改善患者生活质量。

（二）目的和适用范围

本指导原则旨在为嗜酸性粒细胞性食管炎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。随着科学的研究的进展，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嗜酸性粒细胞性食管炎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）临床整体研发计划

应根据疾病特点以及研究药物特性，制定适当的临床研发计划。

在多区域临床试验中，应关注临床药理和临床实践方面存在的差异可能对种族敏感性的影响。建议在早期阶段

加入全球研发，以保证参与者能够充分代表中国人群。

临床药理学研究贯穿于创新药临床研发的全过程，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。

探索性临床试验一般采用随机、双盲、安慰剂对照设计。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。建议在探索性试验中评估改良或新开发的临床结局评估（COA）工具的度量性能，包括信度、效度以及检测变化的能力等。

在临床药理学、探索性临床试验基础上，应进一步开展确证性临床试验以支持研究新药的安全性和有效性评价，为上市批准提供充分数据（见“三、确证性临床试验”章节）。

（二）疗效评价

嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药物临床试验中，主要评价症状与组织学两个方面。

1. 症状

对于症状的评价，使用定义明确且可靠的COA工具，并使用连续或分类量表对症状进行评估，包括患者报告结局（PRO）量表或观察者报告结局（ObsRO）量表等。建议基于患者或观察者提供的嗜酸性粒细胞性食管炎相关且有意义的症状相关信息（如吞咽困难）改良或开发PRO或ObsRO量表。鼓励申办者尽早并在药物研发的重要节点与

药品监管部门对COA工具的开发进行沟通交流。

如果患者仅能够报告部分症状，可考虑同时收集患者报告数据和观察者报告数据。对于不能提供可靠自我报告的年龄较小的儿童需要收集观察者报告数据，详见“四、儿童临床试验”。应对患者进行充分的教育和培训，使其充分理解临床试验实施中采用的COA工具的使用方法。若研究包含患者报告数据和/或观察者报告数据，应在开发早期与药品监管部门讨论统计分析计划。

申办方还可评估已明确的嗜酸性粒细胞性食管炎症状对患者日常生活产生的重要和常见影响。

2.组织学

对于组织学的评价，应从近段和远段食管分别获取2~4份活检样本。可从中段食管取活检样本进行额外评价。目前，嗜酸性粒细胞性食管炎的组织学诊断标准为食管嗜酸性粒细胞计数峰值 $\geq 15/\text{高倍视野}$ 。为降低各研究中心间的潜在变异性，应记录高倍视野面积（以 mm^2 或 μm^2 为单位），并将嗜酸性粒细胞密度/ mm^2 纳入报告中。对组织学的样本采集和结果的评价，应建立并严格遵循标准操作程序（SOP），推荐采用中心阅片以确保组织学评价结果的一致性。

鼓励系统性收集组织学特征，如嗜酸性粒细胞密度、基底区增生、嗜酸性粒细胞脓肿、嗜酸性粒细胞表面分层、细胞间隙扩张、上皮层改变、上皮细胞角化不良、固有层纤维

化。

3. 内镜表现

鼓励系统性收集内镜检查结果，如水肿、食管黏膜环、渗出、线形裂隙、狭窄等。

三、确证性临床试验

(一) 总体设计

推荐采用随机、双盲、安慰剂对照设计。

应根据治疗目标、药物的作用机制、预期起效时间以及预期观察到临床获益的时间范围确定治疗持续时间和有效性评估时间。对于预期长期给药的药物，建议通过至少 24 周的治疗期评价有效性，随后通过设置扩展期使总治疗期达到至少 52 周，以确保有足够的暴露来评估安全性特征和应答的持久性。在递交注册申请之前，应获得治疗期和扩展期的长期数据。

在科学合理且符合伦理的情况下，在初步证明有效性后采用随机撤药设计可能有助于评估复发率和重新给药的需求。

针对可能发生的疾病恶化风险，在方案中事先规定补救治疗标准和补救治疗方案，以确保临床试验参与者安全。

(二) 研究人群

在筛选期确认参与者应同时具有足够的症状（如典型的吞咽困难）以及组织学活动性，并排除其他疾病。嗜酸性粒

细胞性食管炎的组织学诊断需通过食管胃十二指肠镜检查和活检确定。

无论是否有食管胃十二指肠镜的历史记录，所有患者均应接受检查，以确保其在入组时符合组织学诊断。应对内镜结果异常或临床症状提示可能存在胃或小肠疾病的成人患者采集胃和十二指肠活检样本，以排除其他胃肠疾病。

应提供入选或排除食管狭窄患者的理由。如果有数据或科学依据表明这些患者可能对研究新药有反应，建议纳入有食管狭窄病史的患者。初次内窥镜检查时需要扩张食管的食管狭窄患者应接受额外的筛选，根据扩张后症状是否持续存在确认是否符合标准。

（三）给药方案

给药方案（剂量、间隔等）应有前期充分量效关系数据的支持。治疗持续时间的确定参见“三、（一）总体设计”。

（四）合并治疗

饮食治疗是已知的嗜酸性粒细胞性食管炎有效治疗方法，参与者的症状可能高度依赖于进食行为，因此应在入组前和整个试验期间保持稳定的饮食。

对于质子泵抑制剂、白三烯抑制剂，或治疗合并疾病（例如哮喘、过敏性鼻炎）的鼻用、吸入和/或口服局部给药或局部作用的糖皮质激素药物，应在入组前和整个试验期间维持

稳定剂量。

在试验过程中应关注并仔细记录合并治疗的情况。

(五) 疗效评价

1. 主要疗效终点

主要疗效终点推荐采用共同主要终点：评价症状的临床结局评估终点和组织学终点。在共同主要终点分析中两个终点均应达到统计学意义。

评价症状的临床结局评估终点应使用定义明确且可靠的 COA 工具。推荐将临床结局评估终点作为连续变量分析（如患者报告的吞咽困难症状问卷（DSQ）评分较基线的变化），建议使用基线值作为协变量，需关注疗效是否具有临床意义，并提供相关支持证据。如果采用应答者分析，目标应答应为症状完全消退。

组织学应答终点可采用达到食管上皮内嗜酸粒细胞数峰值 ≤ 6 个/高倍视野的参与者比例。建议通过评价治疗组间应答者比例的差异分析组织学终点。

2. 次要疗效终点

推荐在随机对照期和扩展期评估以下次要疗效指标（但不限于）：

- 食管嗜酸性粒细胞峰值计数较基线的变化。
- 接受补救治疗的参与者比例。
- 病理学评价，如嗜酸性粒细胞性食管炎组织学评分系

统（EoE-HSS）分期评分和分级评分较基线的变化。

- 内镜应答评价，如嗜酸性粒细胞性食管炎内镜参考评分（ERES）总分较基线的变化。
- 健康相关生活质量评价，使用经验证的生活质量评估量表。

（六）统计分析考虑

统计分析（包括缺失数据处理）应与既定的估计目标对应，且必须在研究方案中预先定义并阐明其合理性。拟定估计目标应讨论如何处理重要的伴发事件，例如，在试验期间开始使用全身性糖皮质激素药物治疗合并疾病、使用补救药物或进行紧急食管扩张、饮食调整和适应性进食行为（如缓慢进食、过度咀嚼、反复吞咽、用水送服食物等）等。

为了精确评价总体治疗效果，建议在试验设计与分析时对可能影响有效性结果的患者基线特征予以考虑，例如，存在食管狭窄、饮食限制等。

为便于解释临床结局评估终点结果，应基于锚点的方法（例如，以患者总体印象量表作为锚点）拟定有临床意义的患者自身评分变化的适当范围，并使用各治疗组汇总数据生成的经验累积分布函数（eCDF）曲线进行补充。应进行各治疗组的 eCDF 曲线以及患者较基线变化的支持性描述性分析。

四、儿童临床试验

（一）总体考虑

当有足够的数据支持研究药物对儿童嗜酸性粒细胞性食管炎患者的安全性和预期获益后，应逐步递进开展儿童研究。12~17岁的青少年患者可与成人同步开展研究。

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。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，建议与药品监管部门沟通。

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。

（二）临床药理学和剂量探索研究

在选择各年龄或体重组的给药剂量时，应考虑成人和/或儿童中PK、PD以及暴露-效应关系数据，同时收集不同年龄层药物代谢酶、排泄特征及转运体数据。可在已有数据的基础上应用群体PK建模，考察试验药物的PK参数与体重、体表面积及年龄等其他协变量的关系，并评估对PK参数的影响。当成人和儿童人群目标适应症疾病进展、治疗反应以及暴露-效应关系相似时，通常先基于已有的信息，进行推算或建模模拟，推测能够达到与成人暴露相似的预测剂量，而后开展研究，确认预测剂量获得的暴露与成人暴露相似后，可基于成人PK/PD数据，桥接剂量及有效性数据。

(三) 有效性评价

需要进行食管胃十二指肠镜来确定嗜酸性粒细胞性食管炎的组织学诊断。在行诊断性食管胃十二指肠镜期间，应采集所有儿童患者的胃和/或十二指肠活检样本，以排除其他病因。入组时应酌情排除胃和/或十二指肠活检样本检查结果异常的儿童患者，因为这可能表明存在其他诊断结果。

12岁至17岁青少年的有效性评价参考成人。如果在成人研究中纳入青少年患者，数量应充足，具体可根据流行病学情况而定。

由于1岁至11岁儿童嗜酸性粒细胞性食管炎的临床症状存在显著变异性和平质性，且儿童与成人患者的组织学特征相似，故可考虑采用组织学终点为主要有效性指标（见“三、（五）1. 主要疗效终点”），评价症状的临床结局评估终点为次要终点，其他次要有效性指标可参考成人。在症状评价方面，一些学龄儿童患者可能能够使用简易图形量表报告腹痛严重程度，但可能无法可靠有效地报告其他重要症状。对于不能提供可靠自我报告的年龄较小的儿童，在采用ObsRO时不应要求观察者代评患儿无法被观察的情况（如腹痛严重程度），应仅评估可观察到的患儿行为或患儿主诉的感受。

儿童嗜酸性粒细胞性食管炎的评价指标除组织学、症状、内镜下表现外，还应包括生长指标，如身高、体重和BMI。

五、安全性评价

原则上遵循安全性评价的共性标准。建议对药物总体暴露程度、总体安全性特征、以及提示药物重要安全性风险的严重不良事件、其他重要医学事件、特别关注的不良事件等进行分析。对于长期给药的药物，上市申请时需提供至少 100 例患者接受药物临床预期使用剂量水平暴露至少 1 年的安全性数据。上市后应在临床使用中进一步收集安全性数据，以支持药品全生命周期获益-风险评估。

对于糖皮质激素药物的试验，应在每次访视时进行体格检查，以识别糖皮质激素过量相关的体征。建议通过促肾上腺皮质激素（ACTH）刺激试验评估成人和儿童下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴抑制潜能。应在 II 期和 III 期试验期间以及任何扩展试验期间（包括治疗结束时、试验结束时或脱落时）和试验完成后 6 周的预设时间点进行 ACTH 刺激试验。应密切随访治疗结束时显示 HPA 轴抑制体征或 ACTH 刺激试验结果异常的患者，直至完全缓解。此外，对于儿童，还应关注激素对生长发育的影响。应测量儿童患者的身高情况，并精确记录至 0.1cm。应具体说明测量身高的方案（例如，无袜子、鞋子或帽子；三次可重现的测量结果；校准频率）。应获得 Tanner 分期，并根据青春期分期（即青春期前和青春期后）分析生长数据。

对于可能影响骨矿化的药物，应在研发早期制定其对骨

密度和骨成份影响的评估计划。

对于治疗性蛋白药物（如单克隆抗体）的试验，可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》。关注免疫原性对药物安全性的影响。

六、参考文献

[1]FDA.Eosinophilic Esophagitis:Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry[EB/OL]. September 2020.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/eosinophilic-esophagitis-developing-drugs-treatment-guidance-industry>

[2]国家药品监督管理局.《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》[EB/OL].2023年7月.
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=92122cd363a052ee70be9f40e4487409>

[3]国家药品监督管理局.《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》[EB/OL].2023年7月.
<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=f a322e171cb0c7d0c47de8e944b7e29b>

[4]Dellon ES, Muir AB, Katzka DA, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis[J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(1):31-59.

[5]李可敏,李景南.嗜酸性粒细胞性食管炎的诊断及治疗

[J].中华内科杂志, 2021, 60 (1) : 66-70.

[6]Shi YN, Sun SJ, Xiong LS, et al. Prevalence, clinical manifestations and endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a pathological review in China[J]. J Dig Dis, 2012, 13(6):304-9.

[7]Ma X, Xu Q, Zheng Y, et al. Prevalence of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults: a population-based endoscopic study in Shanghai, China[J]. Dig Dis Sci. 2015, 60(6):1716-23.

[8]胡佳慧, 周晓蓥, 喻芳等. 中国成年嗜酸细胞性食管炎患者的临床特征分析[J]. 中华内科杂志, 2025, 64(03): 212-219.

[9]Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review[J]. JAMA, 2021, 326(13):1310-1318.

[10]Navarro P, Arias Á, Arias-González L, et al. Systematic review with meta-analysis:the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(9):1116-1125.