

**《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术  
指导原则》问答文件（征求意见稿）**

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年7月

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

## 一、概述

乙型肝炎病毒（HBV）感染是全球重大公共卫生问题，世界卫生组织提出 2030 年消除病毒性肝炎重大公共卫生威胁的目标。据推算，我国有 7500 万慢性 HBV 感染者。我国已批准多个核苷（酸）类似物（NAs）药物，现有 NAs 药物长期治疗能够达到病毒学抑制、耐药率低，显著降低肝硬化失代偿、肝细胞癌（HCC）和其他并发症的发生，降低肝脏相关和全因死亡率，但难以实现功能性治愈（又称临床治愈）。

在抗病毒治疗基础上，通过有限疗程治疗实现功能性治愈，可实现停药，进一步降低肝硬化、HCC 和其他并发症的发生，降低肝脏相关和全因死亡，降低疾病对患者社交工作生活的影响。

国家药品监督管理局药品审评中心 2023 年 4 月发布的《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》（下文简称 2023 年版《指导原则》）已提出功能性治愈新药（即以实现停止所有治疗药物 6 个月或更长时间下 HBV DNA 持续抑制伴 HBsAg 清除（伴或不伴 HBsAb 血清学转换）作为治疗目标）临床试验设计的建议。

本问答文件在 2023 年版《指导原则》的基础上，对于以功能性治愈或联合用药以 HBV DNA 抑制作为治疗目标的新药确证性临床试验设计和结果评价中的部分问题提出具体

22 技术建议。乙肝新药确证性临床试验设计和评价应同时参考  
23 2023 年版《指导原则》及本问答文件中的技术建议。

24 本问答文件仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不  
25 具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本问答文件  
26 中的相关内容将继续完善与更新。

## 27 二、功能性治愈临床试验目标人群如何选择？

28 2023 年版《指导原则》指出，“对于以 HBsAg 转阴为主  
29 要终点的临床试验，应明确说明允许纳入的 HBsAg 最低水  
30 平、最高水平和分层界值。”“如果在某试验中纳入多个患者  
31 人群，则申办方应考虑基于不同基线指标（如 HBsAg 水平、  
32 HBeAg 状态、HBVDNA 水平、HBV 基因型、或是否存在肝  
33 硬化、性别或既往治疗史等）进行分层随机化，并保证每层  
34 有足够的受试者，以提供足够有效的数据。”对此，进一步说  
35 明如下：

36 基于目前经验，对于功能性治愈目标的新药，确证性临  
37 床试验建议入选 HBsAg  $\geq 100$  IU/mL 的患者。如拟入选  
38 HBsAg  $< 100$  IU/mL 的患者，需提出充分依据，并与监管机  
39 构事先沟通。

40 强调应将基线 HBsAg 作为重要的分层因素，可结合目  
41 标人群选择合理的分层界值，例如 250 IU/mL、500IU/mL、  
42 1000IU/mL、1500IU/mL、3000IU/mL 等，应结合自然患者人

43 群充分考量每层受试者的占比，使每层受试者样本量具有代  
44 表性。

45 NAs 初治和 NAs 经治 HBV DNA 抑制、HBeAg 阳性和  
46 阴性的患者建议分别开展临床试验，当下临床试验主要以  
47 NAs 经治 HBV DNA 抑制、HBeAg 阴性作为研究人群。如在  
48 同一临床试验中纳入不同治疗史（NAs 初治/经治）、HBV  
49 DNA 状态（抑制/未抑制）、HBeAg 状态（阳性/阴性）的患  
50 者，应提出充分依据，与监管机构事先沟通，并将其作为重  
51 要的分层因素，使每层受试者样本量均具有代表性。

52 同时，若考虑入选 NAs 初治或 HBV DNA 未抑制的患  
53 者，应在 III 期前探索基线病毒载量对功能性治愈的治疗效  
54 果的影响。若考虑入选 HBeAg 阳性的患者，主要疗效终点应  
55 同时达到 HBeAg 持续转阴才能被认为是功能性治愈。

### 56 三、功能性治愈临床试验的主要终点设计和结果的临床 57 价值如何考量？

58 2023 版《指导原则》指出，“HBsAg 转阴对于临床治疗  
59 是一个重要的目标，目前也被认为是获得 HBV 功能性治愈  
60 的标志。”有限疗程的新药确证性临床试验主要疗效指标可  
61 选择“有限疗程结束后，停止所有治疗药物 6 个月或更长时间  
62 间 HBV DNA 的持续抑制，伴 HBsAg 清除（ $<0.05$  IU/mL），  
63 伴或不伴 HBsAb 血清学转换。”“若以停药后 HBV DNA 持

64 续抑制伴 HBsAg 清除作为主要疗效终点，可以考虑在 NAs  
65 作为背景治疗的基础上，以安慰剂为对照的优效性设计”。对  
66 此，进一步说明如下：

67 功能性治愈为目标的新药确证性临床试验采用 NAs 作  
68 为背景治疗、安慰剂为对照的优效性设计，主要疗效指标为  
69 有限疗程结束后，停止所有治疗药物 6 个月或更长时间 HBV  
70 DNA 的持续抑制（LLOQ 为  $10\text{IU/mL}^1$ ），伴 HBsAg 持续清  
71 除（ $<0.05\text{IU/mL}^1$ ），伴或不伴 HBsAb 血清学转换。

72 为充分体现和评价新药的临床价值，除组间差异比较外，  
73 还应考虑试验组主要疗效指标患者比例的点估计值。对于试  
74 验入选人群为基线 HBsAg  $\geq 100\text{IU/mL}$  的，主要疗效指标组  
75 间比较的统计优效性界值建议为 10%或以上，且试验组的主  
76 要疗效指标应答率原则上需达到点估计值 20%或以上。

77 由于基线 HBsAg 水平显著影响乙肝功能性治愈率，如  
78 拟入选基线 HBsAg  $< 100\text{IU/mL}$  的受试者，为充分体现和评  
79 价新药的临床价值，试验组点估计值的目标应为更高的科学  
80 合理取值。具体取值应在临床试验设计阶段与监管机构沟通。

81 主要疗效指标应确保在 6 个月或更长时间的停药随访期  
82 内各随访点 HBV DNA 持续抑制和 HBsAg 持续清除，对持  
83 续抑制和清除应有明确定义（例如停止所有治疗药物后各访  
84 视点均为 HBsAg $<0.05\text{IU/mL}^1$  且 HBV DNA  $< \text{LLOQ}$ 。如有

85 HBsAg 血清学逆转和/或 HBV DNA 突破，通常最多不超过 1  
86 次，且不发生在主要疗效指标评估时间点及其前一个访视  
87 点)。如发现 HBV DNA 或 HBsAg > LLOQ，应尽快复测，排  
88 除检测方法学导致的误差。此外，随访点应足够密集，应在  
89 方案中明确规定各随访点的访视时间窗。

90 上述观点主要基于目前的临床需求、科学研究及新药研  
91 发现状，随着对疾病认识的加深、新药研发的进展和经验的  
92 积累，观点可能发生更新。

#### 93 四、功能性治愈临床试验中 NAs 停药标准及停药程序？

94 2023 版《指导原则》指出，“申办方在研究治疗期结束  
95 时，应采用明确的标准停止 NAs 治疗：(1)各治疗组同等适  
96 用；(2)方案中应有明确定义；和(3)标准应严格，如 HBsAg  
97 清除。”

98 对于 NAs 停药标准中的“HBsAg 清除”，应确保 NAs 停  
99 药评估时间点前至少 6 个月内 HBsAg 持续清除、HBV DNA  
100 持续抑制（例如在此期间各访视点均为 HBsAg<0.05 IU/mL<sup>1</sup>  
101 且 HBV DNA < LLOQ。如有 HBsAg 血清学逆转和/或 HBV  
102 DNA 突破，通常最多不超过 1 次，且不发生在 NAs 停药评  
103 估时间点及其前一个访视点）。

104 在严格的 NAs 停药标准前期下，申请人应基于新药的作用  
105 机制等特点及前期临床试验数据综合考量 III 期临床试验

106 中 NAs 单药治疗期的设计，需事先与监管机构达成一致。如  
107 NAs 单药治疗期较短或不设 NAs 单药治疗期，可能会缩短  
108 停新药后的随访时间，这种情况下，可能需要递交长于 24 周  
109 （如 36 周或 48 周等）停药随访的 DNA 持续抑制+HBsAg 持  
110 续清除数据，以充分观察停新药后的 HBsAg 血清学逆转，以  
111 免高估新药疗效。

## 112 五、功能性治愈新药的适应症如何表述？

113 对于以有限疗程停药后 HBV DNA 持续抑制伴 HBsAg  
114 持续清除作为治疗目标的新药，适应症建议表述为：功能性  
115 治愈。

## 116 六、有限疗程抑制病毒的新药临床研究考量？

117 2023 年版《指导原则》显示，对于有限疗程的新药确证  
118 性临床试验可考虑“有限疗程结束后，停止所有治疗药物 6  
119 个月或更长时间 HBV DNA 的持续抑制”作为主要疗效终点。

120 参考《慢性乙型肝炎防治指南（2022 年版）》中对于 NAs  
121 疗程的推荐，由于停药后病毒学复发率高，单 HBV DNA 抑  
122 制尚不能达到 NAs 停药标准、无法实现有限疗程。同时，单  
123 HBV DNA 持续抑制作为有限疗程的治疗目标与临床结局之  
124 间的关系尚未确立，也无充分循证证据支持科学合理的目标  
125 值选择。

126 基于目前的认识，不建议将其作为乙肝有限疗程新药研  
127 发的主要目标和主要疗效指标。可将“有限疗程结束后，停止  
128 所有治疗药物 6 个月或更长时间 HBV DNA 持续抑制  
129 (LLOQ 为 10IU/mL<sup>1</sup>) 伴 HBsAg < 100 IU/mL”作为功能性治  
130 愈新药关键性临床试验的次要疗效指标，以全面评估新药临  
131 床疗效。

### 132 七、长期治疗抑制病毒的新药临床试验的主要终点设计 133 和评价如何考量？

134 2023 年版《指导原则》显示，研发 CHB 长期治疗抑制  
135 病毒的药物，可考虑采取比较研究药物联合已上市的 NAs  
136 与 NAs 单药的“加载 (add-on)”随机对照优效性试验。对  
137 此，进一步说明如下：

138 目前已有多个机制靶点的功能性治愈新药进入临床研  
139 发阶段，临床实践中也以功能性治愈作为新的治疗目标。因  
140 此新药联合 NAs 长期治疗抑制病毒的治疗目标不是首先鼓  
141 励的研发方向。

142 如拟将此作为新药的主要治疗目标，应入选 NAs 稳定治  
143 疗无法达到 HBV DNA 抑制的患者，且将基线 HBV DNA 水  
144 平作为重要的分层因素，应结合自然患者人群充分考量每层  
145 受试者的占比，使每层受试者样本量具有代表性。

146           2023 年版《指导原则》显示“尚不清楚联合用药后多大  
147 程度的 HBV DNA 抑制的数值增量可以预测临床获益,因此  
148 建议考虑 HBsAg 清除率作为替代终点”。如申请人坚持在关  
149 键性临床试验中采用 HBV DNA 抑制 (LLOQ 为 10IU/mL<sup>1</sup>)  
150 作为主要疗效指标,为确保新药的临床获益,主要疗效指标  
151 应答率组间比较的统计优效性界值应为 20%或以上。

152

153

154

155

156

157

158

159

160           注 1: HBV DNA 和 HBsAg 检测的 LLOQ 未来可能随  
161 着检测试剂盒的发展发生变化,新药临床试验中采用的标准  
162 应考虑相应调整。