

全身型重症肌无力治疗药物临床试验

技术指导原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 8 月

目录

一、概述	1
（一）疾病特点	1
（二）目的和适用范围	1
二、早期临床试验	2
三、确证性临床试验	3
（一）试验目的	3
（二）总体设计	3
（三）研究人群	4
（四）对照的选择	6
（五）研究周期	6
（六）疗效评价	7
（七）安全性考量	9
四、儿童全身型重症肌无力临床试验	9
五、参考文献	11

1 一、概述

2 （一）疾病特点

3 重症肌无力（myasthenia gravis, MG）是一种获得性神经
4 -肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病，根据受累肌群不同，
5 可分为眼肌型（ocular MG, oMG）和全身型（generalized MG,
6 gMG）。全身型重症肌无力可累及全身肌群，典型临床特征为
7 波动性肌无力和易疲劳，可严重影响患者的日常生活活动能
8 力和生活质量。约 10%的患者在短期内症状迅速恶化，发生
9 肌无力危象。重症肌无力的全球患病率约为 12.4/10 万人，
10 我国重症肌无力发病率约为 0.68/10 万人，年龄标准化死亡率
11 为 1.86/100 万人。

12 重症肌无力的发病机理尚未完全明确。乙酰胆碱受体
13 （acetylcholine receptor, AChR）抗体是最常见的致病性抗体；
14 针对突触后膜其他组分，包括肌肉特异性酪氨酸激酶受体
15 （muscle specific tyrosine kinase, MuSK）、脂蛋白受体相关蛋
16 白 4（lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4）等抗体，
17 均可能干扰 AChR 聚集、影响 AChR 功能及神经-肌肉接头信
18 号传递，参与疾病的发生发展。临床实践中的传统治疗药物
19 主要包括胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等；近年
20 来批准上市的多款新型生物制剂为患者提供了更多治疗选择，
21 但临床仍存在迫切需求。

22 （二）目的和适用范围

本指导原则旨在为全身型重症肌无力治疗药物的临床研发提供技术建议，适用于化学药品及治疗用生物制品的药物研发。

本指导原则主要讨论确证性临床试验设计需关注的重点内容。关于临床试验设计或统计学分析的一般性问题可参考其他相关指导原则。应用本指导原则时，还需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，相关内容将不断完善与更新。

二、早期临床试验

应根据全身型重症肌无力疾病特点以及研究药物特性，制定适当的早期临床研发计划，包括临床药理学研究和探索性临床试验等。

临床药理学研究是创新药临床研发的组成部分，建议结合研究药物特点和疾病特点，评价药物的人体耐受剂量范围、药代动力学（PK）特征、药效学（PD）特征和剂量-暴露-效应关系，为后期临床试验的给药方案提供数据支持。鼓励在早期临床研究阶段制定基于模型引导的药物研发计划。

探索性临床试验一般采用随机、双盲、平行对照设计。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。给药周期需结合药物作用机制、PK 和 PD 特征确定，尽可能地初步观察药物起效时间、效应达到平台的时间等。研究人群、对照的选择、疗效指标等可参考确证性临床试验设计中相关内容。对于靶点已知且其 PD 特征已较为充分表征的研究药物，可结合定量药理学研究方法采用相对灵活的研发策略和试验设计。

三、确证性临床试验

（一）试验目的

当前的全身型重症肌无力治疗药物可使绝大部分患者预后得到明显改善，肌无力危象发生率和死亡率低，因此主要治疗目标通常是改善症状。对于少部分病情较为危重、死亡率较高的患者，主要治疗目标可定位为改善临床结局（如降低死亡率等）。

（二）总体设计

确证性临床试验通常应采用随机、双盲、对照、平行分组试验设计。

对于改善症状的药物，根据药物的作用机制、预期疗效大小等，可以考虑单药治疗或加载治疗（add-on）设计。

1、单药治疗：仅使用试验药物作为试验组治疗药物。传统治疗（例如，胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制药物等）仍是目前临床推荐的一线用药，应根据药物的作用机制、

预期疗效大小等综合考虑是否适合作为单药治疗。建议纳入初治患者，如拟纳入经治患者，在随机入组前应有足够的既往治疗洗脱期，同时需关注洗脱期的药物改变可能导致患者病情迅速恶化的风险。

2、加载治疗：如果计划在传统治疗的基础上使用研究药物，可以采用加载治疗设计。加载治疗设计的背景治疗方案一般要求在筛选前已稳定使用适当的时间（基于不同背景治疗药物进行合理定义），并在试验双盲期通常保持稳定的治疗剂量。同时，也可考虑在现有治疗应答不充分和/或不耐受的难治性人群中进行加载治疗设计，并在试验方案中对目标研究人群进行明确定义。

无论是单药治疗还是加载治疗，部分患者可能在治疗期间发生疾病恶化，尤其是可能发生肌无力危象，因此，建议在方案中设计合适的补救治疗方案，并在试验方案中应预先制定给予补救治疗的标准。接受补救治疗患者的后续统计分析策略应在试验方案中明确，建议将补救治疗作为伴发事件，并考虑适合的处理策略。

对于改善临床结局的药物，研究人群可能为病情较为危重的患者，通常应在标准治疗的基础上加载使用研究药物。

（三）研究人群

建议基于研发目标合理确定目标研究人群，入选和排除标准所定义的临床试验人群应反映药物的预期用途。试验参

与者应当符合全身型重症肌无力的诊断标准，同时，考虑到疾病严重程度和血清学状态等因素可能会影响治疗反应，建议在制定入选标准时纳入这些因素。为减少偏倚，必要时可对重要的关注因素采用分层随机化的方法。

1、疾病严重程度：美国重症肌无力基金会（Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA）临床分型是国际公认的重症肌无力症状严重程度的等级划分标准，建议基于研发目标选择合适的 MGFA 临床分型患者。对于改善症状的药物，可纳入 II 型-IVa 型（或 II 型-IV 型）患者；IVb 型或 V 型患者病情较为危重，可考虑作为改善临床结局药物的目标研究人群。

除外 MGFA 临床分型，建议同时采用重症肌无力日常生活活动能力量表（MG-Activities of Daily Living Profile, MG-ADL）评估疾病严重程度，或采用 MG-ADL 和重症肌无力定量评分量表（Quantitative Myasthenia Gravis, QMG）联合评估疾病严重程度。

2、血清学状态：重症肌无力的发病机理尚未完全明确且存在个体间差异，目前认为抗 AChR 抗体是最常见的致病性抗体，其他致病性抗体包括抗 MuSK 抗体、抗 LRP4 抗体等。不同血清抗体类型及其阳性或阴性状态对免疫通路相关靶点治疗药物的反应可能存在差异，因此，建议结合药物作用机制和前期研究数据等，在入选标准中考虑目标人群的血清抗

111 体类型及其阳性或阴性状态。如拟同时纳入不同的血清抗体
112 类型或同一血清抗体类型的阳性和阴性患者，建议不同亚组
113 的样本量足以评价研究药物在该亚组人群的安全有效性，并
114 应进行单独的统计分析。

115 （四）对照的选择

116 通常建议开展安慰剂对照或阳性对照的优效性临床试验，
117 也可以采用以安慰剂和阳性药物为对照的三臂设计。对于改
118 善症状的药物，由于疗效评价通常采用具有一定主观性的研
119 究者评估指标，仅采用与阳性对照药物对比的非劣效性设计
120 可能会降低疗效评价的敏感性，故一般不能接受仅与阳性对
121 照药物对比的非劣效性设计作为有效性的关键证据。目前尚
122 无药物批准用于改善临床结局，可在标准治疗的基础上采用
123 安慰剂对照。

124 （五）研究周期

125 当前对于全身型重症肌无力确证性临床试验的给药周期
126 和疗效评估时间尚未形成统一共识。申请人应结合前期探索
127 性研究的疗效和安全性数据，提供充分依据说明选择给药周
128 期和疗效评估时间的科学性和合理性。

129 试验持续时间和主要疗效指标评估时间点应根据治疗目
130 标、药物作用机制、预期起效时间以及预期观察到临床获益
131 的时间框架来确定。对于改善症状的药物，双盲治疗期通常
132 应足以观察药物达到效应平台期的疗效，可考虑选择 3-6 个

133 月；对于起效快的药物，也可考虑设置较短的双盲治疗期。全
134 身型重症肌无力是需要长期用药的慢性疾病，通常需要评估
135 至少 12 个月治疗的长期疗效及安全性。

136 对于改善临床结局的药物，可能需要进行长期随访，但目
137 前仍然缺少研究周期设计的可靠支撑依据，建议与监管机构
138 进行沟通。

139 （六）疗效评价

140 1、主要疗效指标

141 对于改善症状的药物，评价患者日常功能变化的指标可
142 较好地反映临床获益，可作为主要疗效指标。重症肌无力日
143 常生活活动能力量表（MG-ADL）是一种患者自评量表，已成
144 为国际公认的重症肌无力日常功能评价工具，可采用 MG-
145 ADL 评分相较于基线的绝对变化值或 MG-ADL 评分相较于
146 基线变化的应答率作为主要疗效指标。治疗应答应在试验方
147 案中预先定义，结合 MG-ADL 评分相较于基线下降幅度的临
148 床意义，通常认为达到 MG-ADL 评分相较于基线减少 ≥ 2 分
149 能够提示临床改善，可作为应答定义的最低界值；更高的应
150 答目标可包括 MG-ADL 评分相较于基线减少 ≥ 3 分或以上，
151 或达到最小症状表达（minimal symptom expression, MSE），
152 即 MG-ADL 评分为 0 分或 1 分。

153 对于改善临床结局的药物，可考虑将死亡率或生存时间
154 等作为主要疗效指标，如拟采用其他指标作为主要疗效指标，

155 建议与监管机构进行沟通。

156 2、次要疗效指标

157 (1) 基于 MG-ADL 评分变化的指标

158 MG-ADL 评分相较于基线的绝对变化值和应答率的临床
159 价值各有侧重，建议在选择其中一个指标作为主要疗效指标
160 时，将另一个作为次要疗效指标。

161 (2) 基于 QMG 评分变化的指标

162 QMG 评分是一种医生测量患者肌力耐力情况的量表，是
163 除 MG-ADL 外的另一个国际公认重症肌无力疾病严重程度评
164 价工具，建议将基于 QMG 评分变化的指标作为重要的次要
165 疗效指标。与 MG-ADL 评分类似，可包括 QMG 评分相较于
166 基线的绝对变化值，或是 QMG 评分相较于基线变化的应答
167 率。应答率应在试验方案中预先进行定义，通常认为 QMG 评
168 分相较于基线的变化 ≥ 3 分或以上。

169 (3) 其他次要疗效指标包括但不限于以下指标：

- 170 • 重症肌无力复合量表评分 (MGC)
- 171 • 生活质量评估：重症肌无力生活质量 15 项量表 (MG-
172 QoL15) 或其他生活质量量表
- 173 • 因病情恶化接受补救治疗的试验参与者比例
- 174 • 治疗应答时间 (基于 MG-ADL 评分或 QMG 评分)
- 175 • 临床恶化或重症肌无力危象的发生率
- 176 • 糖皮质激素减量情况 (调整糖皮质激素用量是研究目

177 标之一时)

178 • 生物标志物：结合药物作用机制选择适宜的生物标志
179 物，例如 IgG、抗 AChR 或 MuSK 抗体滴度水平等

180 (七) 安全性考量

181 通常应遵循新药安全性评价的一般原则。全身型重症肌
182 无力为一种慢性疾病，应收集试验药物至少 12 个月的长期安
183 全性数据。临床试验过程中，应常规对不良事件、实验室检
184 查、体格检查、生命体征、心电图等安全性指标的记录和分
185 析。

186 临床试验中除常规关注的安全性事件以外，还需特别关
187 注：对于影响免疫系统的药物，潜在的安全性风险包括感染、
188 恶性肿瘤，以及对疫苗接种的影响、乙型肝炎病毒再激活、潜
189 伏性或静止性结核感染转变为活动性结核等。应特别注意药
190 物作用机制或作用靶点相关的潜在安全性风险，例如靶向新
191 生儿 Fc 受体(FcRn)的抗体药物，通常需要关注白蛋白降低、
192 血脂异常等。治疗用生物制品在临床试验中应进行免疫原性
193 研究，并分析对药物疗效、安全性和药代动力学的影响。

194 四、儿童全身型重症肌无力临床试验

195 儿童重症肌无力以眼肌型多见，很少向全身型转化，故儿
196 童全身型重症肌无力患者相较于成人更为罕见。

197 整体研发策略的考虑：

198 儿童全身型重症肌无力治疗药物的整体研发策略可参考

199 ICH E11 和成人用药数据外推至儿科人群等相关指导原则。
200 当有足够的非临床研究数据和早期临床试验中成人患者初步
201 疗效和安全性数据支持的基础上，建议结合制定的外推计划，
202 尽早开展儿童研究。

203 低龄儿童、较大的儿童和青少年患者间在器官发育成熟
204 度、体液组成、药物代谢等方面可能存在较大差别，应分别
205 在不同年龄组中进行研发，可以按照青少年、较大的儿童、低龄
206 儿童由高到低的顺序逐步进行。具体年龄段分组应基于疾病
207 和药物特点进行划分。一般情况下，可考虑将 12~17 岁、6~11
208 岁分别作为一个年龄组；更低年龄段的年龄组划分或采用其
209 他的年龄组划分，建议必要时与监管机构进行沟通。

210 **有效性方面的考虑：**

211 考虑儿童全身型重症肌无力的罕见性，在充分评价成人
212 和儿童疾病特点、药物药理作用以及治疗反应的相似性下，
213 推荐采用成人疗效数据外推至儿童人群和/或大龄儿童人群
214 的疗效数据外推至低龄儿童人群的策略。建议充分评估试验
215 药物在目标儿童人群中适用的外推程度，并在剂量选择和外
216 推时重点考虑成人和儿童的 PK、PD 或其他可用的临床药理
217 学数据。可使用建模与模拟的方法来预测儿童人群的药物暴
218 露量，以支持儿童临床试验设计和剂量选择，并在后续开展
219 的儿童临床试验中验证拟定剂量的合理性。

220 建议在儿童临床试验中同步收集临床药理学数据和有效

221 性数据，进行模型验证以及考察拟定剂量的合理性。

222 **安全性方面的考虑：**

223 在适用有效性外推的情况下，参照人群（成人或其他儿童
224 人群）的安全性数据可以作为儿童人群的参考，但通常还需
225 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、
226 影响生长发育的安全性问题。

227 建议根据药物清除速率、预期作用时间和潜在不良反应
228 等因素综合考虑儿童临床试验长期安全性观察的持续时间。

229 鉴于儿童全身型重症肌无力的罕见性，申报上市时可能
230 基于有限的样本量进行安全性评估，故通常需考虑在上市后
231 更大样本量中收集安全数据。

232 **五、参考文献**

233 [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国重症肌无
234 力诊断和治疗指南（2025 版）[J]. 中华神经科杂志, 2025,
235 58(7):721-741.

236 [2] Meisel A, Saccà F, Spillane J, et al. Expert consensus
237 recommendations for improving and standardising the assessment
238 of patients with generalised myasthenia gravis[J] . Eur J Neurol,
239 2024, 31(7) : e16280.

240 [3] MUPPIDI S, SILVESTRI N J, TAN R, et al. Utilization of MG-
241 ADL in myasthenia gravis clinical research and care[J]. Muscle
242 Nerve, 2022, 65(6):630-639.

243 [4] Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. MG-ADL: still a

244 relevant outcome measure[J]. Muscle Nerve, 2011, 44(5):727-731.
245 [5] LI J, WENG S, LIN S, HUANG L, et al. Evaluation of the
246 Quantitative Myasthenia Gravis Score and grip strength in
247 Chinese patients with myasthenia gravis: an observational study[J].
248 Front Neurol, 2021, 12:782980. DOI: 10.3389/fneur.2021.782980.
249 [6] Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, et al. Minimal clinically
250 important difference in myasthenia gravis: outcomes from a
251 randomized trial[J]. Muscle Nerve, 2014, 49(5):661-665.
252 [7] 罗苏珊, 周昊, 岳耀先, 等. 重症肌无力危象前状态管理
253 专家共识(2024)[J]. 中国临床神经科学, 2024, 32(3):241-251.