

慢性鼻窦炎伴鼻息肉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

2025 年 9 月

目 录

一、概述.....	1
二、早期探索性临床试验.....	2
三、确证性临床试验.....	2
（一）总体设计.....	2
（二）试验人群.....	3
（三）研究周期.....	4
（四）对照的选择.....	5
（五）有效性终点.....	5
（六）安全性指标.....	7
四、临床试验特殊考虑.....	7
五、参考文献.....	8
六、附录.....	9
附录 1 鼻息肉评分（NPS）.....	9
附录 2 鼻塞评分(NCS)	11

一、概述

慢性鼻窦炎（chronic rhinosinusitis, CRS）在临床上可分为慢性鼻窦炎不伴鼻息肉（Chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP）和慢性鼻窦炎伴鼻息肉（chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP）。目前国内缺少CRSwNP大样本流调数据，据不完全统计，CRSwNP在人群中的发病率为1%至2.6%。

CRSwNP主要症状为鼻塞，黏性或黏脓性鼻涕，同时可伴有头面部胀痛，嗅觉减退或丧失，严重影响患者的生活质量。其发病机制复杂，涉及病原微生物、遗传、免疫机制和组织重塑等多种因素。CRSwNP常用的组织学分型上可分为嗜酸性粒细胞性和非嗜酸性粒细胞性，中国患者以后者多见。

鼻用糖皮质激素是临床推荐用于治疗CRSwNP的一线药物，临床实践中治疗药物还包括全身用糖皮质激素、抗组胺类药物、抗白三烯药物或其他对症治疗药物，药物治疗失败后手术治疗。近年生物制剂逐渐成为CRSwNP治疗的新方法。

本指导原则主要针对CRSwNP治疗创新药物的临床开发及确证性临床中试验设计的关键问题如药代动力学要求、受试者的纳入标准、对照的选择、用药周期、疗效终点、安全性评价等进行探讨。本指导原则不涵盖治疗CRSwNP的糖皮质激素创新药物的开发，涉及此类药物的开发可与监管机构另行沟通。

本指导原则不具有强制性的法律约束力，仅代表药品监管部门当前的观点和认知，根据科学研究的进展，将不断完善本指导原则中的相关内容。鼓励注册申请人针对CRSwNP开发中的技术问题与药品监管部门积极沟通和讨论，共同推动我国CRSwNP治疗药物的研发。

二、早期探索性临床试验

应根据 CRSwNP 疾病特点以及研究药物特性，制定适当的临床研发计划。

早期探索性试验，通常应在健康受试者中获得初步耐受性、安全性、药代数据后再在目标适应症人群中开展后续研究，以获得初步的耐受性、安全性、药代动力学和药效学特点，为确证性临床试验的给药方案等设计提供依据。探索性试验设计中研究人群、对照的选择等可参考关键临床试验设计中相关内容。应关注剂量探索研究是否开展以评估临床终点的试验，以及药效学指标是否能够充分体现临床获益。若为生物制剂，还应进一步考察免疫原性对研究药物耐受性、安全性、药代动力学和药效学的影响。

三、确证性临床试验

（一）总体设计

确证性临床试验建议采用随机、双盲、对照、平行分组试验设计。考虑有以下两种情形作为研究设计的考虑：

1. 单药治疗：仅使用试验药物作为试验组治疗药物。可

根据研究目的选择适当严重程度的人群。

2. 加载治疗研究设计：加载治疗研究人群通常病情更重，如中重度的患者。作为标准治疗加载疗法的药物一般要求在筛选前已稳定使用标准治疗适当的时间。建议在随机分组前设置适当时间的筛选导入，如 2-4 周，以评估 CRSwNP 症状严重程度并确定其是否符合入组标准。同时，可纳入对现有治疗应答不充分或不耐受的人群，应在临床试验中明确定义。

研究中禁用药物，在入组前应设定足够的治疗清洗期。

方案中应设计合适补救治疗，如鼻用糖皮质激素、全身用糖皮质激素、抗菌药物和手术。应结合药物作用机制、前期探索性数据等控制补救治疗开始的标准及时机，避免不必要的补救治疗影响试验药物疗效评估。如将糖皮质激素作为补救治疗，需详细规定激素种类、级别，剂量。方案中也应对全身用糖皮质激素等补救药物进行详细定义。研究者必须评估全身用糖皮质激素的总剂量、全身用糖皮质激素的疗程、每个疗程使用全身用糖皮质激素的天数，并定义疗程之间的最短间隔天数，避免连续治疗。应关注儿童使用糖皮质激素的选择、剂量调整、不良反应风险以生长发育方面的影响。

（二）试验人群

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。

CRSwNP 疾病发生的鼻息肉通常为双侧，需入选存在双

侧鼻息肉的患者。原则上应当设置入组的每侧鼻息肉内镜评分的最低阈值，如定位于中重度 CRSwNP，双侧鼻息肉评分均应满足中重度的定义。

鼻塞为 CRSwNP 的症状之一，入组时需要进行鼻塞评分，同时需要规定鼻塞症状持续时间。

CRSwNP 通常伴随嗅觉减退或丧失及流涕，且持续时间明确。这些症状体征也应在入选标准中予以详细规定。其他症状体征可包括上面部疼痛也可考虑作为入选标准之一。

纳入伴发哮喘的 CRSwNP 患者应限定哮喘病情情况，一般要求在筛选前一定时间内病情保持稳定。

筛选前规定时间内的鼻窦或鼻内镜手术或鼻中隔穿孔；筛选前规定时间内的急性鼻窦炎或上呼吸道感染；鼻腔肿瘤（恶性或良性）；真菌性鼻-鼻窦炎；存在与鼻息肉相关的其他诊断（即嗜酸性肉芽肿性多血管炎、杨氏综合征、原发性纤毛运动障碍、囊性纤维化）；药物性鼻炎；鼻中隔偏曲至少堵塞一个鼻孔；上颌窦后鼻孔息肉等情况均应当排除。

（三）研究周期

试验持续时间和疗效评估时间应根据治疗目标、药物作用机制、预期起效时间以及预期观察到临床获益的时间框架来确定。CRSwNP 是一种慢性疾病，一般建议试验双盲治疗期 52 周，但不应低于 24 周，应根据药物特性和给药间隔，考察长期和多次给药疗效和安全性。应有足够的停药后随访

89 时间。

90 （四）对照的选择

91 通常建议开展安慰剂对照的优效性临床试验，或开展阳
92 性对照的优效性或非劣效试验，选择合适的非劣性界值，选
93 择的阳性对照应已上市，且疗效安全性经过良好验证。

94 （五）有效性终点

95 主要终点：

96 推荐 NPS 和 NCS 为有效性评估的共同主要终点。鼻息
97 肉是 CRSwNP 重要体征，鼻息肉评分（Nasal polyp score,
98 NPS）是研究者在鼻内镜下对息肉大小进行评分。鼻塞是
99 CRSwNP 的主要症状之一，鼻塞评分（Nasal congestion score,
100 NCS）是受试者对鼻塞进行的自主评分。NPS 和 NCS 较基
101 线变化可以分别从鼻息肉客观变化和受试者主观感受两个
102 方面综合评价疗效。

103 NPS 评分通常建议至少由两名经过培训的医生评估员在
104 盲态下评估鼻内镜录像。若评估员之间存在重大分歧，应执
105 行方案中预先规定的判定程序。

106 NCS 评分建议使用能充分反映鼻塞程度的量表，如选择
107 包含文字表述的量表，每个回答选项都应定义明确，并代表
108 具有临床意义的等级和不同的应答类别，如语言评定量表
109 （VRS 量表）。

110 次要终点：次要终点的评估包括以下维度，应选择经验

证的评分量表进行评估。

疾病症状评估：（1）嗅觉评估（如 VRS 量表）为患者自述的嗅觉丧失情况，并通过定性访谈来确保受访者理解所有回答选项，建议方案中明确访谈的方法和标准。若使用气味识别测试来评估嗅觉丧失或减退，需考虑种族、文化背景、性别、性取向、年龄和嗅觉经验的影响；（2）患者报告的症状评分：建议针对例如前鼻或后鼻分泌物、面部疼痛或压迫感进行评估(如 VRS 量表)。(3)鼻部症状综合评分(TNSS)。

体征评估：在基线成像的基础上，对达到预先设定的最低阈值评分的受试者进行评估。推荐使用 Lund-Mackay 评分。

全身用糖皮质激素使用量的减少以及手术次数的降低：应明确定义手术治疗的类型，如鼻窦内窥镜手术等，并记录决定鼻息肉手术的时间。对于全身用糖皮质激素的治疗，应记录开始全身用糖皮质激素治疗的时间，以及全身用糖皮质激素使用的总剂量、疗程、使用天数。

生活质量（HRQoL）评估：鼻腔鼻窦结局测试（SNOT-22）问卷。

健康结局评估：欧洲多维健康量表（EQ-5D-5L）、36 项健康调查简表（SF-36）、劳动生产率和活动障碍问卷-总体健康（WPAI-GH）。

伴随疾病评估：鼻吸气峰流量（PnIF）、哮喘控制问卷。

由于患者报告的症状可能每天都有所变化，建议使用数

天或数周内每日评分的平均值来为每位受试者确定基线和关键时间点的评分。

患者评估的相关量表应被受试者充分理解，包含如何完成量表的说明以及量表中不同等级或类别的定义。对于每日日记，建议使用提醒功能来鼓励受试者坚持每日报告。推荐使用电子日记，可自动标注时间，提高数据质量，可及早发现依从性的问题，还可设置提醒功能。回顾性评估的时间应适当，应能反映过去 24 小时内最严重程度。

（六）安全性指标

CRSwNP 为一种慢性疾病，应收集试验药物的长期安全性数据。暴露量应符合 ICHE1。同时，应有足够的受试者接受拟上市的最高剂量。

临床试验过程中，常规对不良事件、实验室检查、体格检查、心电图等安全性指标的记录和分析。

此外，还需特别关注：影响免疫系统的药物中潜在安全性问题，包括感染和恶性肿瘤等。生物制品在临床试验中应同时检测免疫原性，并分析对药物疗效和安全性的影响。

四、临床试验特殊考虑

目标适应症人群：

CRSwNP 发病机制复杂，涉及多种免疫细胞和炎症因子，其中组织分型嗜酸性和非嗜酸性 CRSwNP 的发生存在人种和地区差异。嗜酸性 CRSwNP 的评估标准包括组织学证据和

155 外周血证据。组织学评估标准为嗜酸性粒细胞占炎性细胞总
156 数的比例以及高倍镜下嗜酸性细胞的个数；外周血评估标准
157 为嗜酸性粒细胞百分比。目前组织学和外周血均未形成公
158 认的国内和国际标准。

159 总体上，目标人群的选择应当考虑以下因素：药物研发
160 目标、药物作用机制和特点，组织学和外周血证据、CRSwNP
161 地域分布特征，有效性能否覆盖 CRSwNP 全人群等。申请人
162 可就研发计划与监管机构进行沟通。

163 关于伴发哮喘的考虑：

164 CRSwNP 患者中有相当比例人群伴有哮喘，临床试验可
165 能会纳入一定比例伴发哮喘患者，应进行亚组分析。试验中
166 应评估哮喘合并用药是否对 CRSwNP 临床试验疗效产生影
167 响，在入选人群和临床试验中对哮喘合并用药进行适当限定，
168 包括但不限于使用剂量、时间、频率和种类等，也可考察哮
169 喘合并用药的减量或停止使用的情况。

170 五、参考文献

171 [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学
172 会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断
173 和治疗指南(2018) [J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019 年,
174 第 54 卷, 第 2 期.

175 [2] FDA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Developing
176 Drugs for Treatment Guidance for Industry[OL]. Jun 2023.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-search>.

[3] Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2021, 11(3): 213-739.

[4] Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and Management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 29-36.

[5] Hong HY, Chen TY, Yang QT, et al. Chinese Expert Consensus on the Use of Biologics in Patients with Chronic Rhinosinusitis (2022, Zhuhai)[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2023, 85(3): 128-140.

六、附录

附录 1 鼻息肉评分（NPS）

NPS 评分	鼻息肉大小
0	无息肉
1	中鼻道可见小息肉，大小未超过中鼻甲下缘
2	中鼻道息肉超过中鼻甲下缘
3	中鼻道息肉至下鼻甲下缘，或评分为 2 的息肉同时伴有中鼻甲内侧大息肉，超过中鼻甲下缘
4	息肉完全或者接近完全阻塞鼻腔下部，即至鼻

	底
--	---

192 注：左、右侧分别评分。

193 最终得分：为左右侧评分相加（总分为 8 分）。

194

195 附录 2 鼻塞评分(NCS)

196 通常用语言评估量表（VRS），为 0~3 分，其中 0 分为
197 无症状、1 分轻度症状、2 分中度症状、3 分为严重症状）。

198 表- 症状严重程度评分

量表 症状	
0	无症状
1	轻度症状
2	中度症状
3	重度症状

199