

年龄相关性黄斑变性治疗药物临床研究 技术指导原则

(征求意见稿)

2015年10月22日	指导原则大纲专家研讨会
2016年5月19日	初稿专家研讨会
2016年10月21日	第二稿专家研讨会
2018年11月20日	征求意见稿
2018年 月 日	

2018年11月20日

药品审评中心

1. 简介	4
1.1 背景	4
1.3 适用范围	6
2. AMD 治疗药物开发的整体考虑	7
2.1 遵循以目标为导向的原则	7
2.2 进入临床试验的前提	7
2.3 临床药理学研究	8
2.3.1 首次人体试验	8
2.3.2 药代动力学和药效动力学研究	9
2.4 探索性临床试验	11
2.5 确证性临床试验	12
3. 临床试验设计的考虑	12
3.1 总体设计考虑	12
3.2 受试者的选择	12
3.3 对照的选择	13
3.4 再治疗标准	14
3.5 研究周期和访视频率	14
3.5.1 研究周期	14
3.5.2 访视频率	15
3.6 疗效评价	15
3.6.1 探索性临床试验疗效指标	16
3.6.2 确证性临床试验疗效指标	17

3.7 安全性评价	19
3.8 补救治疗与合并用药	21
3.9 统计学考虑	21
4.参考文献	22
5. 附录（如适用）	23

1. 简介

1.1 背景

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是引起严重的、不可逆性视力损伤的主要原因^[1, 2]。该病多发生于50岁以上人群, 偶发于40-50岁人群。流行病学调查显示, AMD致盲者约占全球盲人的8.7%, 全球约有3000万AMD患者, 每年约有50万人因为AMD而致盲^[3]。我国50岁以上人群早期AMD的患病率在1.7%-9.5%之间, 晚期AMD的患病率在0.2%-1%之间^[3, 4]。AMD患病率随年龄增长而增高。

目前年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的发病机制尚不完全清楚, 一般认为是遗传因素与环境因素交互作用的结果。衰老、代谢减缓以及氧化损伤等导致 Bruch 膜增厚以及脂褐素沉积, 玻璃膜疣形成, 并产生慢性炎症刺激, 进而形成早期 AMD。随着病程发展, 炎症等反应不断放大, 最终可导致地图样萎缩 (Geographic Atrophy, GA)、和以脉络膜新生血管形成以及出血、渗出为特征的新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)。nAMD 是一种进展期 AMD, 可导致快速重度视力障碍, 是视力丧失和视力发病的主要原因 ([Bourne et al. 2013](#); [Wong et al. 2014](#))。临床可见黄斑区脉络膜新生血管 (CNV)引起的出血、视网膜内、视网膜下的积液、渗出性或出血性神经上皮 / 色素上皮脱离 (PED)等病变, 纤维血管性盘状瘢痕是新生血管性 AMD 最终的结局⁵。已知血管生成、炎症和氧化应激等多种生化和生物过程在 nAMD 的

发病机制中起作用。

年龄相关性黄斑变性（AMD）的诊断需要通过临床症状和相关眼部检查帮助诊断，眼部检查通常包括视力、远近最佳矫正视力、检眼镜（双目裂隙灯显微镜联合前置镜）及Amsler表检查等。

AMD治疗的首要目标是逆转或最大限度地减少患者视功能的丧失，以及提高视功能。目前，AMD的治疗包括观察、抗氧化维生素和矿物质补充物、玻璃体腔内注射抗VEGF药物、光动力疗法和激光光凝术。治疗的选择取决于病变的不同类型和不同阶段。近年来，新生血管性AMD治疗的进展较快。既往治疗手段包括：光凝治疗脉络膜新生血管，光动力疗法（Photodynamic therapy, PDT）治疗中心凹下脉络膜新生血管，以及手术治疗（如视网膜下膜取出新生血管膜、黄斑转位术等）。但，激光光凝治疗只能减缓严重视力下降的速度，手术治疗则因术后较高的并发症已很少使用。目前，随着抗VEGF药物的上市，PDT治疗也已不是首选治疗方法，抗VEGF药物成为临床一线治疗新生血管性AMD的手段。

然而，临床上对于AMD的治疗仍然面临一些未被满足的治疗学需求。例如，新生血管性AMD面临的难题包括：如何稳定或减缓疾病进程（诱导病理性脉络膜新生血管复合物退化，以及维持或提高长期疗效、减少视网膜萎缩和纤维化）、提高疗效、减轻患者治疗负担以及增加依从性等。而对于GA，如何控制及逆转其萎缩仍是其临床治疗学难点。

1.2 目的

本指导原则旨在为治疗年龄相关性黄斑变性的化学药物和生物制品的开发提供有关临床试验设计、实施和评价的方法学指导。

药物的临床开发首先要遵循药品临床试验的一般原则，如：《药物临床试验的一般考虑指导原则》^[10]、《药物临床试验的生物统计学指导原则》^[9]、《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》^[11]、《药物相互作用研究指导原则》^[12]等，同时也要遵循业已发布的其它相关临床试验技术指导原则。

本指导原则是建议性的，不是新药上市注册的强制性要求。随着医学科学和医疗实践的发展，疾病诊断、治疗的手段会不断改进，药物临床试验的设计评价方法也会随之更新。因而，本指导原则的观点为阶段性的，如果随着医学科学的发展出现了更加科学合理和公认的方法，也可以采用，但需提供支持性证据。

1.3 适用范围

本指导原则主要适用于治疗年龄相关性黄斑变性(AMD)的生物制品以及新化合物的临床研究，重点讨论基于进展期 AMD (新生血管性 AMD 和 / 或地图样萎缩) 的药物研发和试验设计原则，对于由于其他病因导致的脉络膜新生血管引起的视力损伤也可参考本指导原则相关建议。

2. AMD 治疗药物开发的整体考虑

2.1 遵循以目标为导向的原则

在药物临床整体研发策略上，应采用以目标为导向，并紧密围绕药品说明书制定的目标内容逐步开展的临床试验研发模式。整个临床研发计划要设定明确的终极目标与清晰的递进研究路径；每个具体的临床试验应有前期研究的基础，并设定准确的试验目的。同时，整体研究设计应能支持对研究药物的获益/风险评估。

2.2 进入临床试验的前提

新药在进行首次人体试验前，应完成充分的非临床药代动力学、药理学和毒理学研究，以预测可能的临床有效剂量，并提供充分的信息来支持首次人体剂量的选择和安全的暴露持续时间，以充分保障受试者的安全。

建议进行相关的体外药理试验，对药物与靶点的相互作用及作用机理有充分理解。比如抗VEGF药物与其作用靶点结合的亲和力与效能等参数。此外，尽可能采用动物疾病模型对药物进行临床前药理实验。但是，由于目前AMD尚缺乏临床直接相关的动物疾病模型，因此从临床前动物药理数据外推至人体，及预测人体的有效剂量需谨慎。

对于眼局部给药（例如：玻璃体内注射给药）的药物，需评估药物局部暴露和系统暴露两种情况。对于存在全身暴露的情况或者通过系统途径给药的药物，可参考常规的系统药代动力学的研究方法，提供该药物的系统暴露情况以及药物代谢、消除等时间动力学过程的数据。对于主要分布在眼局部的药物，建议提供相关的动物眼局部药物代谢动力学的数据，包括药物在房水、玻璃体液等的分布、代谢和消除过程。鼓励新方法和新技术的应用，包括核素分子影像技术以及药代动力学模型/模拟技术等。同时，在动物疾病模型中应尽可能同时观察药代、药效、毒性的相关性研究。通过局部给药后观察到的重要的临床疗效和/或者安全性指标的时间动态过程来评价药物可能的局部暴露与药效或者安全性之间的关系。

在正式启动临床试验前，应对药物的分布和靶点结合的情况进行研究，重点关注局部用药的全身暴露和非靶器官的分布和蓄积，以及全身用药后药物在眼部的分布和靶点结合情况等。

2.3 临床药理学研究

2.3.1 首次人体试验

基于伦理学、药物非临床获益/风险权衡的考虑，对于玻璃体内注射给药，AMD患者可作为早期探索性临床试验的首选人群；对于局部滴眼液、口服给药、静脉给药的药物，根据药物特点，可选健康受试者或AMD患者，遵循一般指南。

首次人体试验的主要研究终点为安全性和耐受性考察，关注眼局部和全身安全性。应进行单剂量和多剂量给药后人体安全耐受性考察。对于单抗类药物或者融合性蛋白等生物制品，还需同时考察其免疫原性。

首次人体试验应基于非临床安全性信息，采用合适的剂量递增方案，对不同剂量水平进行研究，以提供安全性和耐受性前期数据，并尽可能探讨最大耐受剂量

各种给药途径的药物，尤其是玻璃体注射的药物，在开展首次人体试验时，应全面观察眼局部和全身安全性，包括不良事件、系统眼科检查等（详见 3.7 部分）。局部不良反应需关注药物相关和给药方式相关的不良反应。

2.3.2 药代动力学和药效动力学研究

在早期探索性研究中，应尽可能开展全面的药代动力学（PK）和药效学（PD）研究。不论是系统或眼局部用药，都需根据药物的实际分布情况开展相应的药代动力学研究。

鉴于房水、玻璃体与视网膜紧密靠近并邻接，房水和玻璃体液可较血液更好地反应视网膜的变化，因此，房水和玻璃体采样有助于了解眼部药代动力学、药物靶点作用（VEGF抑制）和临床疗效持续时间之间的关系。但，基于伦理考虑，难以采集足量的玻璃体或房水等眼局部组织液进行眼局部药代动力学研究，对此，建议尽可

能选择适宜取样的患者（如拟行玻璃体切除的患者等），在确保患者安全且患者知情同意的情况下进行稀疏采样，以进行局部药代动力学研究。同时，也鼓励申办者采用无创的先进方法在确保患者安全的前提下探索眼局部药代和/或药效情况。鼓励申办者建立适当的数学模型，通过动物试验数据和/或人体稀疏采样研究数据外推人体眼局部的药代动力学参数并进一步探讨药物的局部暴露与临床疗效和安全性的关系。

检测药效学 and 安全性生物标志物有助于确认药物局部暴露以及与相关药效学/安全性标记物的相关性。其中，药效学生物标志物应基于对年龄相关性黄斑变性发病机制的了解和药物作用机制特点进行选择，包括测定不同时间点体循环和/或房水、玻璃体中游离分子靶点（如游离VEGF等）浓度，尽可能探讨眼局部有关血管生成（包括但不限于VEGF，VEGF-受体、血小板源生长因子等）和炎症（包括但不限于IL-1b、IL-6及自分泌运动因子）等相关的生物标志物，以更好了解患者对药物反应的变化及其原因。

对于眼局部给药，游离药物的全身暴露可能影响或干扰重要的系统信号通路，从而产生严重的全身性不良反应，故应进行全身药代动力学研究，根据药物的吸收、分布、代谢、消除特征，合理设计采样时间，尽可能建立系统暴露量与全身相关不良反应的关系。同时，应关注血液游离药物、蛋白结合药物、药物-受体结合物、

抗药抗体以及中和抗体浓度变化特征，以及血眼屏障对不同个体间药物吸收变异度影响。

由于年龄相关性黄斑变性多发于 50 岁以上患者，故应基于药物的代谢消除方式，开展老年人、肝、肾功能不全受试者的系统药代动力学研究，必要时，应在临床试验过程中进行开展群体药代动力学研究，以及相应的剂量-暴露-效应关系研究，以了解影响药物药代动力学特征、有效性和安全性的内在因素，以及相应人群的剂量调整。

AMD 患者多发于老年患者，故需考虑开展与糖尿病、高血压等老年常见疾病治疗药物的潜在相互作用研究。

2.4探索性临床试验

在早期临床试验中应开展探索性研究，获得关于药物安全性和有效性的初步信息，以确定是否推进到确证性试验。探索性研究可针对不同的人群、给药方式、剂量、疗程、评价指标等方面开展。

探索性临床试验设计应基于早期临床药理学研究结果，明确剂量耐受范围之后，设计剂量探索试验，以确立临床疗效与剂量间的反应关系。建议采用临床有效性指标进行评价，包括功能学指标和形态学指标（详见3.6.1）。建议同时采用能够反映疾病病程或病情严重程度的生物标志物、药效学指标进行探索研究阶段的有效性评价。

剂量探索试验的周期应根据探索试验的目的进行设计。重要的考虑因素包括，但不限于：观察达到药物起效和持续作用所需的时间、患者人群、对照药物的选择、试验药物不同剂量组之间有效性与安全性的差别等。

2.5 确证性临床试验

在临床药理学、探索性临床试验基础上，开展进一步确证性临床试验以支持产品的安全性和有效性，评价患者的临床有效性和安全性，并用于支持获益/风险评估。确证性临床试验应对试验药物的疗效进行准确的估计。药物疗效的说明既要证明主要假设的统计学意义，还要评估疗效具有临床意义。

3. 临床试验设计的考虑

3.1 总体设计考虑

临床试验的总体设计应根据临床试验的不同阶段、研究目的、疾病特点、实施的可行性，采用相应的设计方案。

探索性试验设计通常可采用相对更为灵活的设计。确证性临床试验则须有明确的假设检验，并获得有效性评价的结论。设计类型可以是优效性设计、非劣效性或等效性设计，也可以采用包括安慰剂和阳性治疗对照的三臂试验设计。

3.2 受试者的选择

受试人群应能够充分代表目标适应症人群的患者特征。通常考虑的特征包括但不限于：

根据研究药物的作用机制特点及已知和潜在安全性风险等，针对性选择受试人群。通常包括一般入选/排除标准和研究眼眼部入选/排除标准。一般入选/排除标准需根据目标人群特征明确患者年龄范围、知情同意、基础疾病和伴随疾病情况、是否需避孕、既往治疗史、是否有伴随治疗等标准。研究眼入选/排除标准通常需从功能学和形态学的两个方面进行评估，包括最佳矫正视力，中心视网膜厚度、病灶面积等（详见3.6疗效指标部分）。入选患者的视功能损伤和病变形态学的严重程度，应根据研究药物的特点、目标受试人群、不同试验阶段和目的等因素综合评估后进行设计。选择进展期AMD作为受试人群时，应区分GA或nAMD等。

考虑到眼部特点，应在方案中明确研究眼与非研究眼的确定标准。

3.3 对照的选择

应根据试验的目的和总体设计选择合适的对照组。对照可以选择现有标准治疗、安慰剂等。安慰剂对照可以采用假注射等形式，以保证盲法的实施。对于已有同类作用机制药物上市作为一线标准治疗的情况，出于伦理学考虑，通常应进行以已上市标准一线治疗药物为阳性对照的临床试验。

3.4 再治疗标准的制定

如果拟评估按需给药（PRN）的疗效和安全性，应在试验设计中明确给药方案与再治疗标准，并提供科学性依据。具体标准制定时，应考虑活动性病变的持续存在、活动性病变的重新出现，或无应答状态。

3.5 研究周期和访视频率

3.5.1 研究周期

年龄相关性黄斑变性作为一种长期的退行性病变，通常情况下疾病进展较为缓慢，新生血管存在反复发作的情况，因此在制定临床方案时应综合试验目的、主要评价指标、以及人体对药物治疗的反应等设计适宜的研究周期以评价药物有效性和/或安全性。

对于确证性临床试验，鉴于早期、中期AMD及进展期GA的疾病进程缓慢，研究持续时间应在1至数年；根据nAMD病变持久易复发的特点，研究持续时间应足以观察疗效和复发情况，通常应在12个月及以上。

研究周期的不同可能会产生不同的疗效结论，如短期内可显著改善终点指标，或具有长期疗效等。为得到不同的结论，通常需要进行多项独立的试验。如果一项试验是为了得出多个结论，则需要预先做详细合理的规划。

3.5.2 访视频率

应根据不同的目标人群、不同药物特点、给药方案、有效性评价指标和安全性评价指标设计等的需要综合确定试验访视频率。

3.6 疗效评价

根据年龄相关性黄斑变性的病理生理学、临床症状等特点，该疾病治疗药物的疗效评价指标通常应包括功能学指标、形态学指标以及视力相关的生活质量的评估。其中，功能学指标和形态学指标为研究者评估的指标，视力相关的生活质量的评估为患者评估的指标。通过研究者和患者两方面的评估有助于更为准确地反映疗效结果。

功能学指标包括，采用早期治疗糖尿病视网膜病变研究（ETDRS）视力表评估研究眼的最佳矫正视力（BCVA）较基线变化的情况（包括视力稳定、提高或在一定范围内下降（如下降小于15个字母）等），以及视野阈值、色觉敏感度、视觉电生理检查振幅和潜伏期等功能学指标变化。

形态学指标包括，采用光学相干断层扫描（OCT）测定的中心视网膜厚度；采用眼底镜检查、眼底照相术、眼底荧光素血管造影、眼底自发荧光等检查方法对研究眼视网膜血管的解剖状态进行评估，包括总病变面积、脉络膜新生血管（CNV）面积、荧光素渗漏等评估病灶大小相对基线的变化情况。

视力相关生活质量的评估，采用美国国家眼科研究所25项视觉功能问卷（NEI VFQ-25）来评估患者对视觉相关机能和视觉相关生活质量的感知。核心测定指标包括25个项目，含11个视觉相关子量表和1个健康总体状况项目。子量表评分包括一般视觉、眼部疼痛、近距离活动、远距离活动、社会功能、精神健康、角色困难、依赖、驾驶、色视觉和外周视觉。

应注意，主要和关键次要有效性指标的选择必须是经过临床试验验证的、学术界公认的终点指标（如采用ETDRS视力表，VFQ-25视功能量表等评估的终点）。关键性的试验方案设计中选择的主要眼底影像学检查评估的形态学疗效指标（如眼底彩照、荧光素血管造影、脉络膜血管造影、光学相干断层扫描、自发荧光等）应由读片中心统一评估以保证数据的一致性与标准解读。并且，在试验开始之前，所有研究人员、操作人员、评估人员均应经过系统专业培训和资格认证（如视力评估认证、眼底影像学检查认证等），并应对视力检查室、仪器设备、系统、软件等评估方法和工具进行验证。

随着科学技术的不断进步，申办者应尽可能采用更为先进、可靠的检查设备、工具和方法，对新药疗效进行评价。当采用新方法进行评价时，需进行评估和验证，并提供支持性证据。

3.6.1 探索性临床试验疗效指标

探索性试验阶段可以对多种疗效指标进行研究，如BCVA较基线改善的字母数，或平均中心视网膜厚度、渗漏面积等OCT或FA影像学指标，或NEI VFQ-25视功能量表等，可根据药物的特点选择相应的疗效指标进行充分的探索，为后期确证性试验提供充分的信息和依据。

3.6.2 确证性临床试验疗效指标

在确证性临床试验中主要疗效指标应选择已有的、公认的准则和标准,能高效且可信地反映患者真正获益，尽量客观且可量化。确证性试验是根据试验的主要目的直接提出并事先定义假设，在试验完成后进行检验的对照试验。通常，通过确证性试验提供支持新药上市的有效性和安全性的有力证据。

目前，相对于早期和中期AMD，对AMD的药物研发主要集中于进展期AMD，所以以下讨论主要针对进展期AMD。但随着医学科技的进展，将来如有针对早期和中期AMD治疗的研究药物，则其疗效评价的重点应关注如何降低进展期疾病的发生率以及延缓疾病的进展。

主要疗效终点：

对于新生血管性AMD，建议采用“治疗12个月时BCVA较基线改善的字母数”和“BCVA较基线改善15个字母的受试者的比例”。对于地图样萎缩，可根据研究进展考虑选择功能性和/或形态学指标作为主要疗效指标，可采用与基线相比，黄斑区地图样萎缩面积的改变或CNV的发生”等形态学指标作为主要疗效指标。临床

疗效视功能的改善作为关键的次要疗效指标。评价和随访的时间点的选择应根据疾病病程、药物作用至观察到明确指标需要的时间、对照药物的作用时间及效果等进行综合考虑。

次要疗效终点：

次要终点评估其他可能与主要目的有关的支持性指标或者是与次要目的有关的疗效指标，通常应选择与AMD疾病直接相关，具有临床意义的疗效指标。

对于新生血管性AMD，可考虑的次要有效性指标包括但不限于：

视功能指标，根据ETDRS视力表评估，最佳矫正视力较基线改善大于5、10、15个字母，最佳矫正视力较基线丧失小于5、10、15个字母的患者百分比；最佳矫正视力改善大于等于30个字母的百分比（必要时）；视力达到20/40或更佳的受试者比例；视力达到20/200或更佳的比例；等。

视网膜形态学指标，根据OCT评估，CRT相对于基线的变化；脉络膜新生血管（CNV）面积相对于基线的变化；根据FA评估，荧光素渗漏完全消退的比例、荧光素渗漏面积相对于基线的变化、总损伤面积相对于基线的变化、视网膜内无积液的患者比例、视网膜下无积液的患者比例、视网膜下和视网膜内无积液的比例；等。

视力相关生活质量评估，NEI VFQ-25量表总评分相对于基线的变化；NEI VFQ-25子量表（近距离运动、远距离活动、视力依赖性）评分相对于基线的变化；等。

按需给药（prn治疗）有效性评估（如有）：注射次数等。

上述疗效终点和相应的分析计划应在试验方案中预先说明（至少在数据库锁定之前）。

3.7 安全性评价

对于年龄相关性黄斑变性治疗药物的安全性评价，研究患者人群的暴露程度应遵循ICH E1A的建议。需要获得短期对照研究以及长期对照和/或开放研究的数据。

安全性指标的设计应基于对研究药物作用机制特点、给药途径（如玻璃体内注射、缓释制剂植入物等）特点、非临床安全性信息、同类药物已知安全性信息和潜在风险等综合评估后确定。

安全性评价需同时评估眼局部安全性和全身安全性。安全性指标包括：死亡、严重不良事件和不良事件、临床实验室检查（血液学、血生化、尿液）、眼内压（IOP）监测、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、国际标准化比值、心电图（ECG）、生命体征、眼科检查（眼内压测定、间接检眼镜、裂隙灯活组织显微镜检查等）等。

安全性评价应关注以下方面：（1）严重的（危及视力的）眼部不良事件：视力下降>30个字母且持续1小时以上；视力下降到光感或以下水平且注射后持续1小时以上；需要医学干预或手术干预来预防永久性失明的不良事件；重度眼内炎症等；（2）需关注的其它眼部不良事件：包括任何眼内炎症；治疗无效的新发IOP及需要治疗的IOP，角膜水肿，巩膜病变、研究眼的BCVA出现任何突然的、临床上显著的降低等）；（3）需关注的其它不良事件：包括免疫原性导致的非感染性眼部炎症、动脉血栓栓塞事件（ATE）、免疫原性相关的全身性反应、高血压、鼻粘膜的糜烂和溃疡、视网膜色素上皮（RPE）撕裂、胚胎-胎儿毒性等。（4）玻璃体内注射等操作相关的不良事件，包括感染性眼内炎风险、视网膜脱落/撕裂、医源性创伤性白内障等。

对于特殊给药途径（如：玻璃体内注射或植入）的研究药物，应尽可能分析不良事件、具有临床意义实验室检查异常、眼科检查异常等的发生是与研究药物本身相关的，还是与给药操作相关的。对于操作相关安全性风险，试验中应制定合理的风险控制措施，如参照国际或国内相关标准制定标准操作流程，并培训相关研究人员。

应记录不良事件发生的严重程度、发生频率、转归，通过评估与药物剂量和治疗持续时间相关的变化等来评估与药物的相关性。由于眼科疾病的特殊性，在收集眼部不良事件和严重不良事件时应

同时包括研究眼（即根据入选/排除标准选择的接受研究治疗的眼）和对侧眼。

在计划长期给药的临床试验中，应建立一个独立的数据监测委员会（IDMC），以审查研究期间报告的安全性事件（包括血栓栓塞事件（心肌梗塞、中风和血管死亡）等）并提供建议。

对于生物制剂，应采用经过验证的方法评估药物的免疫原性反应（抗药抗体的检测等），并分析免疫原性反应对药物 PK、PD、疗效和安全性的影响。

3.8 补救治疗与合并用药

需在研究方案预先明确是否允许使用针对疾病人群的补救治疗。如果允许使用，还应在方案中明确规定实施补救治疗的标准（如视力下降或眼底病灶活动的情况等）、补救治疗的种类和给药方案、如何处理接受补救治疗的受试者（如终止试验治疗或退出试验等）以及该受试者的试验数据。

方案中应明确是否有合并治疗，包括研究眼和非研究眼合并治疗的情况，如有，应基于药物作用特点等，明确允许使用的治疗和禁止使用的治疗，以避免影响疗效和安全性的评价。

3.9 统计学考虑

应参照ICH相关指导原则进行设计。

临床试验中样本量的估计和非劣效界值的设计一般根据主要终点指标数据进行计算，可以参考已发表的资料或探索性试验的结果。若采用有效性指标计算样本量，如采用视网膜形态学改变等指标时，应说明该其与主要终点指标的关系并阐述使用这样的有效性指标的理由。

4.参考文献

1. Liang, Y.B., et al., *Prevalence and Causes of Low Vision and Blindness in a Rural Chinese Adult Population: The Handan Eye Study*. Ophthalmology, 2008. **115**(11): p. 1965-1972.e1.
2. Xu, L., et al., *Causes of Blindness and Visual Impairment in Urban and Rural Areas in Beijing: The Beijing Eye Study*. Ophthalmology, 2006. **113**(7): p. 1134.e1-1134.e11.
3. Yang, K., et al., *Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in a Rural Chinese Population: The Handan Eye Study*. Ophthalmology, 2011. **118**(7): p. 1395-1401.
4. Ye, H., et al., *Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Urban Chinese Population in China: The Jiangning Eye Study*The Jiangning Eye Study. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014. **55**(10): p. 6374-6380.
5. Chen, S.-J., et al., *Prevalence and Associated Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Chinese Population in Taiwan: The Shihpai Eye Study*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2008. **49**(7): p. 3126-3133.
6. Li, Y., et al., *Prevalence of Age-related Maculopathy in the Adult Population in China: The Beijing Eye Study*. American Journal of Ophthalmology, 2006. **142**(5): p. 788-793.e1.

7. 美国眼科学会, *眼科临床指南*. 2006.
8. Wong, C.W., et al., *Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians*. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2016. **53**: p. 107-139.
9. CFDA, *药物临床试验的生物统计学指导原则*. 2016.
10. CDE, *药物临床试验的一般性考虑指导原则征求意见稿*. 2015.
11. CFDA, *化学药物临床药代动力学研究技术指导原则*. 2005.
12. CFDA, *药物相互作用研究指导原则*. 2012.
13. CFDA, *药物重复给药毒性研究技术指导原则*. 2014.
14. CFDA, *药物非临床药代动力学研究技术指导原则*. 2014.
15. CFDA, *药物临床试验数据管理和统计分析的计划和报告指导原则*. 2016.
16. CFDA, *临床试验数据管理工作技术指南*. 2016.

3.眼底病学 p407,7.

5. 附录（如适用）

附录 1 VFQ-25 视觉功能问卷中文版

Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD,
National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test
Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute
Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1050–
1058.

附录 2 ETDRS 视力评分表

Ferris F.L., 3rd, Kassoff A., Bresnick G.H., Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol.1982;94:91–96.

致谢：

专家组：眼科：王宁利、黎晓新、陈有信、马进、孙晓东、张风、魏文斌、张军军、于文贞；临床药理：江骥、崔一民、杨劲；统计：贺佳、凌莉。