·热点·视点·观点·

DOI：10.12449/JCH260807

锚定乙型肝炎功能性治愈，构建中国特色乙型肝炎新药审评标尺
——《〈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》解读

梁携儿[1]，高沿航[2]，牛俊奇[2]，侯金林[1]

1 南方医科大学南方医院感染内科，广州 510515

2 吉林大学第一医院肝胆胰内科，传染病与病原生物学中心，长春 130061

通信作者：侯金林，jlhousmu@163.com（ORCID：0000-0001-8230-8583）

摘要：实现乙型肝炎功能性治愈（临床治愈）是当前肝病临床与新药研发的核心目标。2023年国家药品监督管理局药品审评中心发布《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》搭建顶层框架；2026年7月配套征求意见问答文件，为乙型肝炎新药研发提供切实的政策指导，对临床研究者、创新药企和肝病学科发展具有多重深远价值。

关键词：乙型肝炎病毒；功能性治愈；药物，临床试用；临床试验；技术指导原则

基金项目：国家科技重大专项课题（2025ZD1803701）

Targeting functional cure of hepatitis B and establishing a China-specific evaluation benchmark for novel hepatitis B drugs: Interpretation of Q&A Document for the technical guidance for clinical trials of therapeutic drugs for chronic hepatitis B virus infection

Liang Xie'er[1], *Gao Yanhang*[2], *Niu Junqi*[2], *Hou Jinlin*[1]

1. Department of Infectious Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of Hepatology, Center of Infectious Diseases and Pathogen Biology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130061, China

Corresponding author: Hou Jinlin, jlhousmu@163.com (ORCID: 0000-0001-8230-8583)

Abstract: Achieving the functional cure (clinical cure) of hepatitis B is the primary goal of current clinical hepatology and novel drug research and development. In 2023, the Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, issued Technical guidance for clinical trials of therapeutic drugs for chronic hepatitis B virus infection to establish a top-level regulatory framework. Supporting Q&A documents for public consultation were released in July 2026 to provide practical policy guidance for the research and development of novel hepatitis B drugs, which has far-reaching implications for clinical investigators, innovative pharmaceutical enterprises, and the development of hepatology.

Key words: Hepatitis B Virus; Functional Cure; Drugs, Investigational; Clinical Trial; Technical Guideline

Research funding: National Science and Technology Major Project (2025ZD1803701)

慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染仍是我国重大公共卫生难题，全国约7 500万慢性HBV感染者，面临终身核苷（酸）类似物[nucleos(t)ide analogues，NA]服药、肝硬化与肝细胞癌高发的现实困境[1-2]。实现乙型肝炎功能性治愈（临床治愈）是当前肝病临床与新药研发的核心目标。2023年，国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）发布《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则》（以

下简称“指导原则”），搭建了顶层框架[3]。2026年7月，配套征求意见问答文件（以下简称《问答》）正式落地[4]，针对近年来大量进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验的乙型肝炎治愈类新药研发中的痛点问题及试验设计中的模糊地带，给出了具备可操作性、量化标准与本土特色的统一技术规范。该文件既是对原有指导原则的细化延伸，也是贴合国内临床队列、药企研发现状、公共卫生需求的中国乙型肝炎新药审评的里程碑文件，对临床研究者、创新药企和肝病学科发展具有多重深远价值。

1 补齐顶层文件实操短板，统一全国临床试验技术口径

2023版指导原则确立了以停药后持续乙型肝炎病毒表面抗原（HBV surface antigen，HBsAg）清除+HBV DNA抑制为核心的疗效确证性试验逻辑，但缺乏分层入组标准、疗效量化阈值、NA停药流程、终点判定细则等实操条款。近年来国内数十条小干扰RNA、反义寡核苷酸、治疗性疫苗和免疫调节剂管线同步推进[5-7]，不同申办方试验方案设计差异巨大：基线HBsAg入组范围混杂、随访时长不统一、优效界值无统一标准、NA停药规则各行其是，造成临床数据横向无法对比、审评沟通成本居高不下，部分项目因方案设计缺陷被迫调整、延期，甚至撤回注册申请。

《问答》针对性填补规则空白，形成一套闭环实操体系。

1.1 *规范目标人群分层准入标准* 《问答》明确确证试验优先纳入基线HBsAg≥100 IU/mL人群；若计划纳入HBsAg<100 IU/mL优势亚群，必须提前与CDE沟通并提供充分依据；强制要求按照NA初治/经治、乙型肝炎病毒e抗原（HBV e antigen，HBeAg）阴性/阳性、基线HBsAg水平分层随机，每层保证足够样本代表性，规避选择性入组夸大疗效的偏倚。针对HBeAg阳性受试者额外增设终点附加要求，需同步实现HBeAg持续转阴方可判定功能性治愈，贴合我国HBeAg阳性感染人群的疾病特征。

1.2 *量化疗效判定硬指标，终结评价标准模糊* 文件首次给出明确统计学与临床双重门槛——基线HBsAg≥100 IU/mL人群确证试验，试验组功能性治愈应答率点估计值≥20%、组间优效界值≥10%方可证明具备独立临床价值。该标准兼顾美国肝病学会/欧洲肝病学会专家共识[8]与国内Ⅱ期管线真实数据：单纯HBV抑制无法等同于临床获益，安慰剂组自然HBsAg清除率为0%～3%，若仅满足统计学显著而应答率过低，新药难以改变患者长期临床结局，从源头杜绝“微小统计学差异但无临床意义”的管线上市。同时清晰定义持续应答判定规则：停药后全程HBsAg<0.05 IU/mL、HBV DNA<10 IU/mL，仅允许单次一过性波动且关键评估节点无反弹，解决既往临床研究特别是真实世界队列随访终点界定混乱问题。

1.3 *标准化NA停药流程与随访周期* 统一NA停药流程，明确短NA单药诱导期需延长停药随访至36～48周，避免短期随访高估治疗应答持久性。国内真实世界数据证实，停药24～48周仍会出现HBsAg血清逆转，延长随访周期能够精准区分短期应答与稳定功能性治愈，保障新药长期获益证据可靠。

不同于欧美指南侧重西方人群、单一机制药物的设计思路，《问答》立足我国以NA经治HBeAg阴性人群为主的庞大临床队列，形成本土化、可量化、强约束的操作细则，彻底结束国内外乙型肝炎确证试验“各说各话”的无序状态，降低临床研究者与药企的方案设计试错成本。

2 树立以“乙型肝炎功能性治愈”为核心的研发导向，纠正研发赛道错位

当前乙型肝炎新药存在2类研发路径，即有限疗程追求HBsAg清除（功能性治愈）或持续HBV DNA抑制，以及长期联合仅提升病毒抑制。《问答》清晰划分2条路径的审评定位，传递明确政策导向。

优先鼓励有限疗程功能性治愈新药：将“停药后超过24周持续HBsAg和HBV DNA清除”定为确证试验黄金终点，适应证直接可申报“功能性治愈”，契合2030年消除病毒性肝炎的公共卫生目标，能够真正实现患者停药、降低远期肝硬化/肝癌风险，是临床最迫切未被满足的需求。

弱化单纯病毒抑制研发赛道：明确不推荐将“有限疗程仅实现HBV DNA抑制”作为主要疗效终点。现有NA已实现强效病毒抑制，仅提升病毒抑制深度无法带来明确远期临床获益，复发率居高不下，不具备独立临床价值，仅可作为次要终点辅助评价药物活性。

从严约束长期联合抑制类药物：若申请人坚持以长期HBV DNA抑制作为主要终点，则优效性界值应为20%或以上，大幅抬高该赛道上市门槛，引导行业资源从低价值单纯抑病毒管线转向具备治愈潜力的创新机制药物。

该导向将重塑国内乙型肝炎创新药研发格局，倒逼药企布局小干扰RNA、反义寡核苷酸、免疫重建等具备清除HBsAg达到乙型肝炎功能性治愈潜力的前沿技术，减少同质化低水平重复研发，推动国内乙型肝炎新药赛道高质量发展。对于临床科室而言，统一的研发终点标准也让多中心临床试验数据具备横向对比价值，便于肝病团队开展治愈方案联合探索、分层人群精准治疗等转化研究。

3 平衡产业创新与患者获益，构建兼顾科学与民生的审评逻辑

《问答》的制定充分平衡药企创新投入、临床科学证据、广大乙型肝炎患者三重诉求，体现国内药品监管“科学监管、鼓励创新、保障患者获益”的核心思路。

循证制定量化阈值，拒绝单纯从严或宽松：文件起草团队梳理国内外20余项Ⅱ期在研新药数据，兼顾国内低基线HBsAg优势人群与高基线普通患者的应答差异，未照搬国外30%理想化治愈目标，折中设定20%最低应答门槛。此举既避免过低标准催生缺乏实际临床价值药物上市，亦不会因过高门槛阻断适用于中国人群的治愈疗法落地，从而兼顾创新企业的研发回报与大众的可及性。

分层灵活沟通机制，包容多元化创新设计：针对HBsAg<100 IU/mL人群、初治人群、特殊基因型、肝硬化人群等特殊入组方案，设置“事前与CDE沟通”通道，不采取一刀切禁止，为差异化创新管线留出研发空间。例如，针对基线低HBsAg优势人群的乙型肝炎治疗性疫苗新药探索方案、针对代偿期肝硬化患者的治愈探索，可通过提前递交依据定制试验方案，兼顾个体化临床研究需求。

强化长期复发风险管控，守护患者安全：统筹停药后随访、病毒反弹判定标准，从审评源头规避“短期转阴、长期复发”药物流入临床。大量真实世界研究证实，不稳固的HBsAg清除会带来肝炎再活动、肝衰竭风险，严格的随访要求本质是通过监管手段保障患者长期安全，避免新药带来远期医疗负担。

4 对临床肝脏病学科发展的深远影响

4.1 规范多中心临床研究体系，提升国内肝病循证医学质量 国内三甲医院是乙型肝炎新药临床试验核心承载平台，统一的入组分层、终点、随访标准将大幅提升多中心研究数据同质性，便于开展全国大样本整合分析，产出更高等级本土循证证据。未来围绕不同基线人群、不同药物联合方案、不同疗程设计的对比研究，数据可直接横向对标，助力《慢性乙型肝炎防治指南》持续更新中国本土治愈数据。

4.2 推动肝病临床诊疗理念迭代 长期以来，临床仅以病毒抑制作为治疗目标。《问答》从监管层面确立“功能性治愈是终极治疗终点”的权威定位，反向推动临床医师更新诊疗思维：对NA经治患者主动筛查低HBsAg优势人群，主动对接新药临床试验，优先为适合人群争取有限疗程治愈机会，逐步改变“终身服药”的传统诊疗模式。

4.3 搭建临床、药企、监管三方协同交流平台 文件起草阶段广泛吸纳肝病临床专家、药企研发人员意见，形成常态化产学研监管沟通范式。后续开展研究者发起的临床研究、药企设计注册试验均可对标统一技术框架，减少医患、研究者、企业、监管四方信息壁垒，从而加速治愈类新药从实验室走向临床一线。

5 局限与未来展望

《问答》目前为征求意见稿，随着新药作用机制的持续迭代、生物标志物证据的不断完善以及特殊人群临床数据的逐步积累，该文件将在后续工作中持续更新与完善。当前文件仍未细化特殊人群（儿童、孕妇、失代偿期肝硬化）治愈试验标准，同时，针对基因编辑等全新治愈手段的试验设计细则亦有待补充，上述内容将成为后续行业与监管机构共同推进完善的重要方向。

6 结语

从2023年顶层指导原则构建框架，至2026年配套问答文件细化落地，CDE完成了中国首个完整、量化且具有本土化特征的乙型肝炎功能性治愈新药审评体系的构建。该文件不仅是一份临床试验操作手册，更是引领我国乙型肝炎从“病毒抑制时代”迈向“功能性治愈时代”的政策风向标。对于临床肝脏病医师而言，需深入理解文件标准，规范开展新药临床研究，并精准筛选具有治愈优势的患者群体；对于创新药企，该文件清晰界定了研发赛道与疗效门槛，有助于减少盲目投入；对于千万慢性HBV感染者，这一统一且严谨的审评标尺将筛选出真正能够实现停药、降低肝癌风险的优质治愈新药，从而为2030年消除病毒性肝炎这一重大公共卫生威胁筑牢药物研发根基。立足本土循证医学证据、对标国际前沿标准、兼顾临床实际需求，该审评体系将持续推动中国肝病诊疗与新药创新迈向世界前列。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：侯金林负责课题设计,撰写论文;梁携儿、牛俊奇和高沿航参与拟定写作思路,修改论文;侯金林、梁携儿、牛俊奇和高沿航收集数据,分析资料,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.

[2] You H, Maiwall R, Chen J, et al. APASL clinical practice guidelines on the management of chronic hepatitis B infection: A 2026 update[J]. Hepatol Int, 2026. DOI: 10.1007/s12072-026-11108-1. [Epub ahead of print]

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2023-04-25)[2026-07-16]. https://www.cde.org.cn/main/att/download/dcb4a9d069bffa935f7481f35139509b.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidance for clinical trials of therapeutic drugs for chronic hepatitis B virus infection[EB/OL]. (2023-04-25)[2026-07-16]. https://www.cde.org.cn/main/att/download/dcb4a9d069bffa935f7481f35139509b.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心.《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[EB/OL]. (2026-07-06)[2026-07-16]. https://www.cde.org.cn/main/att/download/b5c643fc45ce555042ba839e8d94c10f.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Q&A Document for the technical guidance for clinical trials of therapeutic drugs for chronic hepatitis B virus infection[EB/OL]. (2026-07-06)[2026-07-16]. https://www.cde.org.cn/main/att/download/b5c643fc45ce555042ba839e8d94c10f.

[5] Hou J L, Lim S G, Buti M, et al. Phase 3 results of bepirovirsen treatment for chronic hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 2026, 394(24): 2395-2406. DOI: 10.1056/NEJMoa2515131.

[6] Hou J L, Zhang W H, Xie Q, et al. Xalnesiran with or without an immunomodulator in chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2024, 391(22): 2098-2109. DOI: 10.1056/NEJMoa2405485.

[7] Fanning G C, Zoulim F, Hou J L, et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: Towards a cure[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(11): 827-844. DOI: 10.1038/s41573-019-0037-0.

[8] Ghany M G, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference[J]. J Hepatol, 2023, 79(5): 1254-1269. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.002.

收稿日期：2026-07-08;**录用日期：**2026-07-20

本文编辑：葛俊

引证本文：梁携儿, 高沿航, 牛俊奇, 等. 锚定乙型肝炎功能性治愈,构建中国特色乙型肝炎新药审评标尺——《〈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》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(8): 1778-1781.
Liang Xie'er, Gao Yanhang, Niu Junqi, et al. Targeting functional cure of hepatitis B and establishing a China-specific evaluation benchmark for novel hepatitis B drugs: Interpretation of Q&A Document for the technical guidance for clinical trials of therapeutic drugs for chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(8): 1778-1781.

·消息·

《临床肝胆病杂志》封面获评中国科协“创新视觉”十大封面

2026年6月5日,中国科协科技期刊集群“创新视觉”封面设计活动正式启动,旨在充分展现我国科技期刊在科学内容可视化呈现方面的创新活力。活动累计征集到全国153本科技期刊的封面设计作品286件,经网络投票及专家综合推选,共60个优秀封面入围终选。终选由7位权威专家组成评审小组,围绕科学表达、视觉创意、美学设计等维度对终选封面逐一综合评审,《临床肝胆病杂志》第41卷第5期“风湿免疫病与肝脏”专刊主题封面脱颖而出,获评十大“创新视觉”封面。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2026年8月25日