

局部给药局部起效药物临床试验 技术指导原则

药审中心

2021年10月

目 录

一、背景和目的.....	1
二、适用范围.....	2
三、局部给药局部起效药物的特点.....	2
四、临床试验设计的总体原则.....	3
1. 创新药.....	3
2. 改良型新药.....	4
2.1 已知活性成分的药物，以往未用于局部，但有系统 给药制剂上市.....	5
2.2 已有已知活性成分的局部给药局部起效制剂上市.....	6
3. 仿制药.....	6
五、临床试验的特殊考虑.....	7
1. 进入临床试验的前提.....	7
2. 临床药理学研究.....	7
2.1 临床药理学研究的整体考虑.....	7
2.2 局部药代动力学研究.....	8
2.3 局部药学研究.....	9
3. 探索性临床试验和确证性临床试验.....	10
4. 桥接研究.....	11
5. 等效性研究.....	13
六、结语.....	14

局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则

一、背景和目的

局部给药局部起效药物（locally applied, locally acting products, LALAP），是指应用于局部并在应用部位发挥作用的药物。

LALAP 涉及多种剂型，主要用于皮肤、五官、呼吸、消化、妇科等适应症领域，例如：皮肤外用制剂（如乳膏、软膏、凝胶等），眼用制剂（如眼膏、滴眼液、眼内注射液等），滴耳剂，鼻用制剂（如喷雾剂），呼吸系统用吸入制剂（如粉雾剂、气雾剂），妇科制剂（如阴道栓剂、阴道片剂），经口或直肠给药而在局部发挥作用的制剂（如栓剂）等。

该类药物的处方组成、药动学、药效学与系统给药的药物之间存在很大差异，在临床试验设计和审评评价方面具有其特殊性，且在开展局部药代学、药动学研究等方面一直存在着较大的困难和挑战。目前国内缺乏相应的技术指导原则。

本指导原则的起草旨在为企业研发局部给药局部起效药物提供指导和参考，为局部给药局部起效药物的科学评价提供技术支持。

局部给药局部起效药物的临床开发应遵循药物临床试验的一般原则，包括国内药物临床试验相关技术指导原则和国际人用药品注册技术协调会（ICH）相关技术指导原则。国

内相关技术指导原则有：《药物临床试验的一般考虑指导原则》、《药物临床试验的生物统计学指导原则》、《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》、《药物相互作用研究指导原则》等。

本指导原则是建议性的。随着医学科学和医疗实践的发展，药物临床试验的设计和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，但需提供支持性和验证性证据。

二、适用范围

本技术指导原则适用于局部给药局部起效药物的研发和评价，包含创新药、已知活性成分开发成为局部给药局部起效的改良型新药以及仿制药。

三、局部给药局部起效药物的特点

该类药物通常具有以下特点：

局部给药局部起效药物需要特殊的剂型使其存留于应用局部（如乳膏、凝胶）或以特定的剂型和装置（如粉雾剂及相应装置）使其到达特定部位而发挥局部治疗作用。除主要活性成份外，该类制剂往往还需要较多辅料以形成相应剂型。。因此，这类药物处方和剂型的选择和变化可直接影响药物的有效性和/或安全性。局部给药局部起效药物的临床试验设计需结合药物的处方、剂型、给药装置、给药部位等进

行综合考虑。

例如，用于治疗哮喘的经口吸入制剂，需要关注给药的吸入器装置，特别是药物流量依赖性粒度分布等，这将直接影响药物到达的部位，进而影响疗效；通过改变药物理化性质或通过改变药物中非活性成份使活性物质的渗透程度发生改变，就可能影响药物的安全有效性；此外，对于皮肤外用药物，药物载体本身的不同可能引起疗效和/或安全性方面的差异；药物中新辅料自身的安全性以及辅料与活性成分之间潜在的相互作用对于评估药物的安全性特征具有重要意义。

四、临床试验设计的总体原则

1. 创新药

对于局部给药局部起效的创新药，应按照创新药的研发思路，以目标为导向，逐步递进研发，开展全面的药学、非临床和临床研究。在开展临床试验前，申办方应根据适应症特点、临床需求和药物研发目标，制定整体临床研究计划，对药物的药动学特征、药效学特征进行评估，探索并确证研究药物用于拟定适应症的疗效和安全性。

此外，虽然应用该类药物的目的为在局部发挥药物效应，但仍有可能存在由于药物吸收入血导致的安全性风险。申办方应结合研究药物的非临床药代动力学特征以及既往相同或相似作用机制药物的人体药代动力学数据，初步评估局部

给药后是否存在系统吸收以及潜在的系统吸收的安全性风险。如非临床研究或其他证据提示研究药物可能存在较多的系统吸收，应在早期探索性临床试验和确证性临床试验设计中特别关注局部给药后系统吸收对安全性和疗效的影响，并设定相应的观察指标或终点。

创新药的确证性临床试验，通常应通过良好设计的临床试验证明药物对拟定适应症和目标人群安全有效，能为药物的上市许可提供充分的证据，并为拟定的药品说明书提供完整而全面的信息。

2. 改良型新药

在已批准生产上市的具有同一已知活性成分其他剂型药物基础上开发的境内外均未上市的一种新型局部给药局部起效制剂为本指导原则中所述改良型新药。这类改良型新药与具有相同活性成分的经系统给药系统吸收制剂在药物组成成分和剂型方面通常存在可直接影响药物的有效性和/或安全性的较大差异。此类改良型新药应具有明显临床优势。与系统给药系统发挥作用的制剂相比，局部给药局部起效药物或能在局部发挥相同或更好疗效的同时，还具有减少不良反应的潜在优势。当药理学和非临床研究结果提示将系统给药制剂的相同活性成分改良为局部制剂可为患者带来更好的潜在临床获益时，可考虑开发为局部给药局部起效制剂。

如拟用于与原剂型相同适应症时，因已有同活性成分经

系统给药系统吸收制剂的药代动力学（pharmacokinetics, PK）、药效动力学（pharmacodynamics, PD）、剂量-暴露-效应关系、安全性和有效性等研究数据可借鉴参考，故通常不需要进行全面、系统的非临床和临床研究，申办方可通过针对性地进行相关临床试验和/或桥接试验以用于支持其上市。如改良型新药拟用于全新的适应症，应参照创新药的研发要求，开展全面、系统的临床试验，原制剂的安全性数据可为改良型新药研发中的风险管理措施提供参考信息。

2.1 已知活性成分的药物，以往未用于局部，但有系统给药制剂上市

已知活性成分的药物，以往未用于局部，但有系统给药制剂上市，新研发的局部给药局部起效制剂应针对局部用药的药代动力学、药效动力学、剂量-暴露-效应关系、安全性和有效性特征进行全面的评估，开展包括耐受性（尤其是局部耐受性）试验、药代动力学试验、剂量探索和局部有效性试验、确证性临床试验等一系列试验，确保试验设计的系统性和全面性，并为最终确定的规格、适应症、用法用量等内容提供试验数据支持。

此类药物应重点评估改变给药途径后，局部给药的安全性和耐受性，以及给药后的局部吸收和暴露量是否能产生预期治疗效应。同时，由于其经系统给药系统作用的临床试验数据可一定程度提示局部给药的安全有效性，申办方可据此

开展相应的桥接研究、探索性研究和/或确证性研究等，以进一步明确将其开发为局部给药局部起效制剂用于拟定适应症的疗效和安全性。

2.2 已有已知活性成分的局部给药局部起效制剂上市

如拟开发的制剂已有已知活性成分的局部给药局部起效制剂上市，申办方应结合拟开发制剂较已上市局部给药局部起效制剂的差异和研发目的开展相应的研究，并明确其临床优势。

3. 仿制药

局部给药局部起效的仿制药，申办方应全面了解已上市拟仿制药品的研发背景、药代及药效动力学数据、安全性和有效性数据、上市后不良反应监测数据等，评估并明确拟仿制药品的临床价值，并按照国家药监局发布的《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》选择参比制剂。申办方应基于药物特征，采取逐步递进的对比研究，依次开展药学、非临床和/或临床对比研究。申办方应基于药物制剂学特点、药学和非临床对比研究的结果，如因制剂学等原因，药学和非临床对比研究难以明确仿制药与参比制剂的一致性，申请人可在前期研究的基础上，考虑开展必要的临床对比研究，可包含以PK、PD参数为终点的生物等效性研究，以及以临床指标为终点的等效性研究。

在满足特定条件的情况下，申办方可提出豁免临床试验

的申请，并提供相应的理由和支持性研究证据。申办方可参考国内发布的相关仿制药研究技术指导原则和/或国外先进监管机构对该具体品种的生物等效性指南等。

五、临床试验的特殊考虑

1. 进入临床试验的前提

申办方应对局部给药局部起效的创新药物进行全面的质量研究，包括性状、融变时限、溶出度（释放度）、有关物质、含量、微生物限度、抑菌剂及抗氧剂含量等相关关键质量指标。

由于局部用药制剂的特殊性，人体药代动力学研究和药效学研究存在困难，因此，在非临床研究中，除常规毒理、药理和药代动力学研究外，申办方还需紧密结合的制剂学特点，对药物作用机制、局部药代动力学和药效学特点等进行充分的探索，以期为后续人体临床试验中确定给药浓度和剂量、给药间隔等提供充分的支持性数据。

此外，经皮肤、粘膜、腔道等局部途径给药的创新药物，在临床应用前应研究其制剂在给药部位使用后引起的局部（如刺激性和局部过敏性等）和/或全身的毒性（如全身过敏性），以提示临床应用时可能出现的毒性反应、毒性靶器官和安全范围。

2. 临床药理学研究

2.1 临床药理学研究的整体考虑

局部给药药物的早期探索临床研究思路与其他药物相同。应基于对药物作用机制、非临床毒理和非临床药代动力学特征等的充分了解，设计此类药物的首次人体试验。通常开展单剂量给药和剂量递增安全耐受性研究、药代动力学研究和/或药效学探索研究。上述研究通常应考虑先在健康受试者开展，获得初步安全性和药代动力学数据后，开展多次给药研究和必要的探索性临床试验。如出于安全性考虑，可选择患者开展首次人体试验。对于首次人体试验或其他早期临床试验中安全性和耐受性的评估，申办方应同时关注系统和局部的安全性风险。

创新药或改良型新药，如系统暴露尚不明确，需开展系统药代动力学研究。某些特殊适应症或特殊制剂，在健康受试者和患者中的药代特征和耐受性存在差异，需关注健康受试者到患者的桥接。

2.2 局部药代动力学研究

局部药代动力学研究，对局部给药局部起效药物的研发和评价有重要意义，旨在研究局部作用药物及其代谢物在药物作用部位的吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律，可用于评估药物是否可到达靶部位、药物到达靶部位的浓度或剂量、药物在靶部位的代谢特征、建立药物剂量-暴露量-效应关系，为预估药物疗效及制定临床合理用药方案提供重要依据。

然而，受限于此类药物药代动力学研究生物样品采样、试验技术方法、药物临床试验伦理学等问题，局部药代动力学的研究和评价均面临诸多困难和挑战，较难获得药物是否到达靶部位、靶部位的药物浓度及代谢过程等的的数据。

本指导原则鼓励并支持药物研发企业或机构开发并在临床试验中应用科学先进的局部药代动力学采样、分析技术以及局部药效学研究等，如研究结果拟用于注册申请，则其方法学应经过充分验证。

以皮肤外用药物为例，目前我国常用的药代动力学检测方法主要有体外皮肤透皮吸收检测和全身药代动力学检测。但体外皮肤与在体皮肤存在主动转运过程和生理状态等差异，全身药代动力学参数亦无法反映药物在靶部位的实际过程。当前，有多种直接获取皮肤组织的采样方法如穿刺活检、刮取活检和皮肤表面活检可用于研究皮肤药代动力学，但皮肤活检采样的方法均为有创方法，在健康者和部分皮肤病受试者中开展难度大，申办方应在综合评估后尽量开展。

2.3 局部药学研究

局部给药局部起效药物的药效学研究应根据开发药物的特征设计。药效学研究、局部及血药浓度效应研究可以在健康志愿者或患者中进行。如果有适宜的测定方法，在患者中依据药效学数据可以对药物活性与潜在有效性进行早期评估，而且还可为随后开展的在目标适应症人群中进行的给

药剂量和给药方案的确定提供依据。

3. 探索性临床试验和确证性临床试验

在开展探索性临床研究时，申请人应结合适应症特点、药品的剂型、规格、给药途径，基于研究目的，对不同的亚组人群、给药途径、给药剂量、给药间隔、疗程、评价指标等方面进行充分探索，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。例如，拟开发用于特应性皮炎的外用乳膏剂，申办方应尽可能明确药物在表皮、真皮层及皮下组织的分布和代谢情况，早期探索性研究应考虑对不同涂抹面积、不同药物浓度、不同给药间隔等进行充分研究，以为后续确证性研究的给药方案选择提供依据；如拟开发滴眼液，应明确药物的在眼部的吸收路径、作用靶部位，并且应在早期探索中应考虑对给药浓度和给药频次进行充分研究。

在局部给药局部起效的确证性临床试验中，应基于数据对研究药物的局部及系统安全性，以及药物的有效性进行全面的获益-风险评估。确证性临床试验关键要素的确定通常需通过多项探索性试验的结果支持。申办方应考虑随机、盲法、对照设计。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，统计学比较可以是优效性、非劣效性或等效性。

如为已知活性成分开发为局部给药局部作用药物且用于原活性成分经系统给药已获批的适应症，局部给药药物应达到更佳的安全性、治疗等效性或其他临床优势。申请人通常应选择将已批准的含有相同活性成份的药品或当前标准治疗作为阳性对照。同时，由于安慰剂组能够确保试验对治疗组间的差异足够敏感，且考虑到预期的安慰剂效应和阴性对照的需要，申请人可考虑选择改良型新药物、已批准阳性药物和安慰剂组进行 3 组比较的临床试验。

在确证性临床试验中，主要疗效指标应选择已有公认的准则和标准、能高效且可信地反映患者真正获益的疗效指标，应尽量客观且可量化。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（如经口腔吸入、局部患处皮肤涂抹、滴眼、玻璃体内注射、缓释制剂植入物、经阴道给药等）、局部和系统吸收情况、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。例如针对皮肤局部用药可能引起某些特定的局部不良反应接触性皮炎，建议采用静态量表来评估皮肤体征，如红斑、水肿、糜烂；采用患者报告结局等指标评估瘙痒或烧灼感等症状；设定安全性评估的时间和频率以确定预期的不良反应；通过诊断性贴片试验或光贴片试验对药物（活性成分和赋形剂）引起的过敏性和光过敏性接触性皮炎进行描述和分析。

4. 桥接研究

对于改良型新药而言，桥接研究的类型和评价要求视具体情况而定，本指导原则鼓励申办方就桥接研究的类型申请与药审中心进行沟通交流。

对于已知活性成分药物但尚未开发为局部给药局部起效的制剂，可根据拟开发的适应症分为两种情形：一种是用于已知活性成分尚未获批的新适应症，另一种是用于已知活性成分已获批的适应症。

如拟用于全新的适应症，则应结合拟定适应症的特点进行去全面系统的临床研究，以确证该局部给药局部起效制剂用于新拟定的适应症的安全性和有效性。已知活性成分经系统给药的安全性、耐受性、药代动力学数据可考虑作为支持性数据。

如新开发用于局部给药的治疗药物拟用于同活性成分药物经系统给药已获批的适应症，则应达到原已知活性成分药物相当的疗效和/或更良好的安全性，申办方应开展必要的临床试验证明与经系统给药制剂相比，改良型新药在有效性上等效或优效，且安全性风险未增加（或更好），同时改良型新药可具有其他明显临床优势。

对于已有已知活性成分的局部给药局部起效制剂上市的改良型新药而言，当申请不同适应症或申请不同给药方案时的临床试验的考虑基本相同，即应基于拟定适应症或拟定的不同给药方案设计确证性或验证性临床试验，以证实其用

于该适应症或采用新给药方案的安全有效性。已上市局部给药制剂既往已获得的耐受性和药代动力学试验数据可作为支持性证据。当申请的制剂为不同剂型时，申办方应提供充分的依据明确新剂型的明显临床优势。申请人应开展的临床研究类型可包括安全有效性研究和/或药代动力学研究（尤其是局部药代动力学研究）。如有必要，还应针对吸收、渗透特点和局部耐受性开展研究。

5. 等效性研究

局部给药局部起效的仿制药的等效性评价，应基于仿制品与参比制剂在药学、非临床、临床方面的全面对比研究数据进行综合评价。临床对比研究的程度应基于局部药物制剂的复杂程度、质量和非临床对比研究等具体情况，开展相应的临床对比研究，以支持其等效性评价。

以临床指标为终点的生物等效性研究（临床疗效和安全性对比研究），应以考察研究药物与参比制剂的临床差异为研究目的。此类对比研究的试验设计，应基于参比制剂的临床特征，并结合综合评估后确定研究人群、给药途径和剂量、有效性终点、有效性评价时间点、研究周期、安全性指标、等效性界值等临床试验关键要素。

值得注意的是，局部给药局部起效药物的仿制药，如无法从药学和非临床对比研究中明确仿制药与参比制剂的一致性，对于多数局部给药局部起效药物而言，以PK参数为终

点的生物等效性试验仍然不是显示等效的适宜方法，这是因为血浆水平与局部有效性的相关性较低，此情形下生物等效性试验仅在安全性方面有一定提示作用。

六、结语

对于局部给药局部起效药物，应基于其活性成分药物的研发情况，以临床价值为导向，结合药物制剂学（组成成分、剂型、规格、给药装置、给药部位等）特点，开展全面而系统的临床研究或桥接研究，证实其用于拟定适应症的安全性和有效性或与已有品种的治疗等效性。局部给药局部起效药物的临床研究中应特别关注局部药代、局部药效、局部安全性、耐受性等。由于局部给药局部起效药物情形复杂，应具体情况具体分析，本指导原则鼓励申办方针对拟研发的局部给药局部起效药物进行研发和技术评价沟通交流。