

干眼药物研发成败案例分析

Analysis of success and failure in dry eye drug
development王瑾雯¹, 陈霞²

(1. 中国药科大学 基础医学与临床药学学院,
江苏 南京 211198; 2. 杭州泰格医药科技股份有
限公司, 浙江 杭州 310051)

WANG Jin-wen¹, CHEN Xia²

(1. School of Basic Medicine and
Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical
University, Nanjing 211198, Jiangsu
Province, China; 2. Hangzhou Tigermed
Consulting Co., Ltd., Hangzhou 310051,
Zhejiang Province, China)

作者简介: 王瑾雯(2001-), 女, 硕士研究生, 主
要从事药物临床试验方向的相关研究

通信作者: 陈霞, 博士, 首席医学官

MP: 13810506332

E-mail: conniechen@tigermedgrp.com

摘要: 干眼症由于缺乏泪液或泪膜不稳定引起患者眼部不适, 在亚洲患病率高达 30% ~ 50%。传统疗法存在疗效局限和频繁给药等问题, 导致新药研发持续活跃。本研究通过探索 2003 至 2023 年 12 种干眼新药研发过程, 结合美国食品药品监督管理局(FDA)指导原则剖析研发成败关键。研究发现成功药物核心策略包括灵活调整Ⅲ期终点, 严格遵循 FDA 三项疗效指标之一, 并保持Ⅱ期与Ⅲ期试验设计的一致性; 失败案例多因Ⅱ期设计缺陷导致, 例如小样本、缺乏安慰剂对照造成疗效高估, 进而引发Ⅲ期样本量不足, 也有药物因终点未及时调整而失败。干眼症药物研发须以严格的Ⅱ期临床试验为基础, 在Ⅲ期研究中优先选择 Schirmer 试验等客观终点指标, 并设置导入期以降低安慰剂效应, 同时满足 FDA 对样本量和终点指标等要求, 从而有效降低研发风险, 提高药物上市成功率。

关键词: 干眼症; 药物研发; 临床试验; 环孢素; 疗效终点

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.024

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)20-2993-08

Abstract: Dry eye disease causes eye discomfort in patients due to lack of tears or instability of the tear film and has a prevalence of 30% - 50% in Asia. Conventional therapies suffer from limited efficacy and frequent drug administration, leading to continued active research and development of new drugs. This research explores the development process of 12 new dry eye drugs from 2003 to 2023, and analyzes the key successes and failures of these drugs in the context of U. S. Food and Drug Administration (FDA) guidelines. The study found that the core strategies of successful drugs included flexible adjustment of phase III endpoints, strict adherence to one of the three FDA efficacy targets, and consistency between phase II and phase III trial designs. Failure cases were mostly due to deficiencies in the design of phase II trials, such as overestimation of the efficacy of the drug due to small samples and lack of a placebo control, which led to an insufficient sample size for phase III trials, and also due to the failure of the drug because of failure of endpoints to be adjusted in a timely manner. Dry eye drug development should be based on rigorous phase II clinical trials, prioritize objective endpoint indicators such as the Schirmer test in phase III studies, and set up an run-in period to reduce the placebo effect, as well as to meet the FDA's requirements on sample size and endpoint indicators, so as to effectively reduce the risk of research and development and improve the success rate of drug marketing.

Key words: dry eye disease; drug development; clinical trials; cyclosporine; efficacy endpoint

干眼症是一种由泪液分泌不足或泪膜不稳定引起的眼表疾病,患者常伴有眼部不适、视觉障碍及炎症反应。干眼患病率在欧美国家约为5%~15%,在亚洲则为30%~50%,且呈现女性高发、随年龄增长而升高的趋势,在高海拔地区干眼患病率达50%以上^[1-2]。尽管人工泪液、环孢素等传统疗法能短期缓解症状,但仍有部分患者对这些药物反应欠佳,且这些药物需要频繁给药,也给患者带来很多不便。受这些问题影响,干眼症治疗的新药研发仍有很高热度。2003年~2023年,干眼症Ⅲ期试验和在研药物数量均呈上升趋势,2020年底美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)颁布干眼药物指导原则后,Ⅲ期试验和获批上市的药物数量又有进一步增加。本文通过梳理近20年干眼症治疗药物的临床试验案例,深入探讨药物研发成败的关键因素,为未来研究提供借鉴。

1 治疗药物研发现状

在ClinicalTrials.gov网站上以“dry eye disease”为关键词,检索到2003年1月1日到2023年12月31日的21年间全球共开展了177项干眼症药物Ⅲ期临床试验。经过人工精读,筛去非干眼症的临床试验33项、非新药验证性临床试验43项、试验状态为“进行中”的临床试验8项,剩余93项试验。根据试验标题、注册号和药物名称在PubMed、Springer、Embase、ScienceDirect、ClinicalTrials.gov网站等数据库和申办方公司官网检索试验结果,筛去试验数据不足的67项临床试验,最终25项Ⅲ期试验经筛选后纳入分析,涉及12种新药。其中,6种药物已成功上市,3种药物在试验失败后无进展,2种药物在试验失败后继续研发,1种药物已递交NDA申请,正在审批中。截至目前,FDA共批准了7种治疗干眼症(dry eye disease, DED)的药物,包括3种环孢素类药物,1种脂质调节剂全氟己基辛烷滴眼液,1种糖皮质激素类药物氯替泼诺,1种神经性乙酰胆碱受体蛋白 $\alpha 4/\beta 2$ 复合体抑制剂酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂和1种CD11a(白细胞粘附糖蛋白LFA-1 α)拮抗剂立他司特,这些获批药物的作用机制反映了干眼症治疗靶点的多元化趋势。下文将详细介绍环孢素类药物的研发案例,并对其他干眼症药物试验的成功和失败情况进行总结。

2 FDA对干眼症治疗药物的临床试验指导原则

FDA在2020年底发布了《Dry Eye: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry》,对干眼症治疗药物的临床试验设计提出了详细建议^[3]。

FDA要求干眼症药物的确证性临床试验采用随机、双盲、平行试验设计,证明试验药物的疗效显著优于对照组(如安慰剂),试验药可以是在标准治疗之上添加的辅助治疗。试验环境可以是自然暴露或者控制温湿度的挑战环境,可通过单日的控制环境试验或观察期 ≥ 2 周的自然暴露试验来展现疗效。若疗效试验周期较短,则安全性观察至少持续6周。目标人群应为有干眼症状的患者,包括不同性别、年龄、种族/民族和虹膜颜色的人群,特殊的干眼症患者(如由疤痕或结膜杯状细胞破坏引起)应单独研究。关键的确证性研究需包括至少两项独立的多中心试验,以证明药物对干眼症的疗效和安全性,主要疗效结果至少达到以下一项:①试验组与对照组在至少一个客观体征(如角膜荧光染色异常、泪膜破裂时间缩短)和一个主观症状(如视物模糊、砂砾感)上存在统计学显著差异,客观体征与主观症状的改善分别通过不同终点指标验证,允许在不同试验中分别证明;②角膜荧光染色完全消失的患者比例显著优于对照组;或③Schirmer泪液测试分数增加 ≥ 10 mm的患者比例显著优于对照组。安全性方面,指导原则要求纳入 ≥ 400 例使用拟上市剂量及给药频率的患者,申请人应确保提交上市申请前有300例完成 ≥ 6 周随访、100例完成 ≥ 12 个月随访。

3 环孢素类药物成败案例

环孢素通过抑制钙调磷酸酶来调节免疫反应,阻止T淋巴细胞的激活和炎性细胞因子的产生,从而抑制后续的炎症反应介质释放,治疗干眼症^[4]。环孢素眼用乳剂0.05%(商品名:Restasis,由Allergan公司生产)是2003年在美国上市的药物,其已被临床证实能有效增加泪液分泌,并显著减轻干眼症的症状和体征^[5]。

3.1 CEQUA

OTX-101(商品名:CEQUA,由印度太阳药业有限公司生产)是0.09%的环孢素纳米胶束水溶液,与已上市的0.05%的环孢素乳剂Restasis相比,非临床研究发现OTX-101给药后眼组织的药物浓度显著提高^[6]。申办方先开展了一项Ⅱ/Ⅲ期试验,共纳入455名患者,按1:1:1的比例随机分配至OTX-101 0.09%、OTX-101 0.05%或安慰剂组,每日2次给药。试验周期包括14 d的安慰剂导入期和84 d的治疗期。主要终点指标为第84 d丽丝胺绿结膜染色总评分(研究眼)和SANDE症状评分(双眼)相对于基线的变化。次要终点包括角膜荧光素染色总评分、泪

膜破裂时间和 Schirmer 试验结果。结果显示,两种浓度的 OTX-101 均较安慰剂组显著改善了结膜染色(0.05% OTX-101 *vs.* 安慰剂 = -1.9 (2.17) *vs.* -1.2 (2.17), $P=0.006$; 0.09% OTX-101 *vs.* 安慰剂 = -1.8 (2.27) *vs.* -1.2 (2.17), $P=0.0076$), 但 2 个浓度组间的疗效相近^[7]。两个治疗组的 SANDE 评分与安慰剂组均无显著差异。0.09% OTX-101 组 Schirmer I 增加 ≥ 10 mm 的患者比例显著高于安慰剂组(17.9% *vs.* 7.6%, $P=0.007$), OTX101 0.05% 高于安慰剂组但无统计学差异(13.3% *vs.* 7.6%)。2 种浓度 OTX-101 均安全性良好。基于此试验结果,申办方选择 0.09% OTX-101 剂量,把 Schirmer 试验增加 ≥ 10 mm 的患者比例作为主要终点,又进行了一项 III 期试验。

在第二项 III 期试验中,共 744 名患者按 1:1 的比例随机分配至 0.09% OTX-101 组($n=371$)或安慰剂组($n=373$),每日给药两次,入排标准和实际患者的基线情况与前述试验基本一致。结果与前述 II 期试验相似,0.09% OTX-101 组 Schirmer 增加 ≥ 10 mm 的患者比例显著高于安慰剂组(16.6% *vs.* 9.2%, $P<0.001$),且耐受性良好^[8]。

申办方又进行了一项长期给药研究,共纳入 745 名患者,患者入排标准与前述试验相同^[9]。患者首先进入 12 周的双盲治疗阶段,分别接受每日 2 次、每次每眼 1 滴 0.09% OTX-101 或安慰剂滴眼;所有完成该阶段的患者进入长达 40 周的开放标签扩展阶段,此阶段两组均接受 0.09% OTX-101 滴眼液给药。双盲期结果显示,0.09% OTX-101 组 Schirmer 较基线增加 ≥ 10 mm 的患者比例显著高于安慰剂组(20.5% *vs.* 11.3%, $P=0.0005$)。在长期安全性扩展阶段,虽有 57.8% 的患者报告了不良事件,但无严重眼部并发症。

OTX-101 在开展 II/III 期试验时,主观终点未达到,客观终点结膜染色显示有效。结合 II/III 期试验结果和 FDA 建议,该项目在后续 III 期试验中未再使用主观指标作为主要终点,而选择 Schirmer 测试作为唯一的疗效终点指标,结果显示 OTX-101 较安慰剂有显著疗效,且 3 项 III 期试验的总暴露人群和暴露时间也都达到了 FDA 的安全性暴露要求,因此获批上市。

3.2 VEVYE

CyclASol(商品名:VEVYE,由 Harrow Health 公司生产)以全氟丁基戊烷(F4H5)为溶剂,巧妙解决了环孢素不溶于水的问题。该配方不含油类、表面活性剂

和防腐剂,显著提高了药品的生物利用度和耐受性^[10]。

申办方首先进行了一项 II 期双盲试验,共纳入 207 名患者,在 2 周导入期后,患者 1:1:1:1 随机分配到 CyclASol 0.05% ($n=51$)、CyclASol 0.1% ($n=51$)、安慰剂组($n=52$)和开放标签的 Restasis 组($n=53$),每日 2 次滴眼,持续 16 周。主要终点指标包括角膜荧光素染色(corneal fluorescein staining, CFS)总分和干眼症状的视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分^[11]。第 16 周与安慰剂比较数据只提及所有剂量组均有显著疗效;第 4 周时,CyclASol 在改善角膜和结膜染色方面优于安慰剂和 Restasis(CyclASol 0.05% -1.92 $\pm$ 2.108 *vs.* Restasis -0.85 $\pm$ 2.476, $P=0.0104$; CyclASol 0.1% -1.88 $\pm$ 2.046 *vs.* Restasis -0.85 $\pm$ 2.476, $P=0.0100$);但在干眼症状 VAS 评分上与 2 个对照组均无显著差异。而 CyclASol 0.1% 组 Schirmer 较基线增加 ≥ 10 mm 的患者比例显著高于安慰剂组(7% *vs.* 0%, $P=0.04$), CyclASol 0.05% 和 Restasis 的其他结果未披露。CyclASol 0.1% 与 CyclASol 0.05% 疗效相似且安全性相近,最终申办方选择用 CyclASol 0.1% 开展 III 期试验。

III 期 ESSENCE 试验共纳入 328 名患者,在 2 周导入期后,按 1:1 比例随机分配到 CyclASol 0.1% 组($n=162$)和安慰剂组($n=166$ 人),每日 2 次给药,持续 12 周^[12]。III 期试验的入排标准较 II 期增加了眼表疾病指数(OSDI)分 ≥ 20 的要求,对基线 Schirmer I 测量值的要求由 II 期试验的 2~8 mm 变为 1~10 mm。主要终点在第 4 周测量,客观指标仍为 CFS 总分,但主观指标变为眼表疾病指数(OSDI)评分。结果显示,CyclASol 0.1% 对角膜染色的改善显著优于安慰剂(-2.9 $\pm$ 2.59 *vs.* -2.2 $\pm$ 2.73, $P=0.0002$),但 OSDI 评分较安慰剂组无显著差异(-7.08 $\pm$ 18.650 *vs.* -5.37 $\pm$ 15.291, $P=0.2634$)。CyclASol 0.1% 组的 Schirmer 试验 I 结果改善 ≥ 10 mm 的患者比例高于安慰剂组,这种差异在第 2 周和第 12 周接近统计学显著(Fisher 检验: $P=0.0844$ 和 $P=0.0690$)。这项试验仍未达主观终点。

在随后开展的 ESSENCE 2 试验中,共纳入 834 名患者,按 1:1 随机分为 CyclASol 0.1% 组($n=423$)和安慰剂组($n=411$),每日给药 2 次,持续 29 d。客观指标仍为角膜染色总分,主观指标为干眼症状评分^[13]。结果显示,CyclASol 0.1% 角膜染色总分改善较安慰剂组更显著(-4.0 *vs.* -3.6, $P=0.03$);2 组干眼评分均有改善(12.2 *vs.* 13.6, $P=0.38$),但组间

无显著差异。CyclASol 0.1% 组 Schirmer 增加 ≥ 10 mm 的患者比例显著高于安慰剂组 (11% *vs* 7%, $P=0.05$)。本试验中 Schirmer 测试的安慰剂组效应较Ⅱ期试验(0%)高,说明不同人群可能试验结果不同。本研究同样未达到主观终点。

围绕 VEVYE 开展的一项Ⅱ期和两项关键Ⅲ期试验均未达到主观疗效终点,表面上是三项部分失败的临床试验,但 FDA 审评认为,本品在Ⅱ期试验和 ESSENCE 2 试验预先设置的次要终点“Schirmer 增加 ≥ 10 mm 的患者比例”上分别展现了显著优于安慰剂组的效应,且所有试验也都证明 VEVYE 对角膜荧光染色有显著疗效,这些结果显示了本品对干眼症的疗效,并且符合 FDA 指导原则的要求。因此 FDA 经审评仍然批准了 VEVYE 的上市申请。

3.3 Voclosporin

Voclosporin (VOS)也是一种钙调磷酸酶抑制剂,其结构与环孢素相似,但分子的氨基酸-1侧链发生了修饰,使 VOS 的效力是环孢菌素 3~4 倍。一项小鼠研究发现,与安慰剂组相比,VOS 在保持干眼角膜屏障功能和防止结膜杯状细胞(goblet cell, GC)丢失方面更显著^[14]。

在Ⅱ期平行、随机、研究者设盲试验中,100 例患者被 1:1 随机分配接受 0.2% VOS 或 Restasis,1 天 2 次,连续 28 d^[15]。主要终点指标是第 1 d 滴注 1 min 后,用 VAS 评估个体的不适感。药物的耐受性没有差异;然而,VOS 组患者较 Restasis 组在 Schirmer 测试增加 ≥ 10 mm 的患者百分比(42.9% *vs.* 18.4%, $P=0.0055$)和荧光素角膜染色改善(-2.2 *vs.* -0.2 , $P=0.0003$)上均呈现统计学显著优势。

在Ⅲ期 AUDREY 试验中,508 例患者在 14 d 安慰剂导入期后按 1:1:1:1 比例随机接受 0.05% VOS ($n=127$),0.1% VOS ($n=126$),0.2% VOS ($n=128$)和安慰剂 ($n=127$)双眼给药,1 天 2 次,持续 12 周^[16]。结果显示,使用 VOS 0.05%、VOS 0.1% 和 VOS 0.2% 在第 4 周时 Schirmer 测试较基线增加 ≥ 10 mm 的患者百分比分别为 10%、9% 和 11%,而安慰剂组的患者比例为 5%。与安慰剂相比,VOS 0.05%、VOS 0.1% 和 VOS 0.2% 的比值比(Odds-Ratio)分别为 2.18、1.78 和 2.48,与安慰剂组的差异均不显著($P>0.05$)。主要终点未达到,试验失败。

作为一种环孢素类药物,Voclosporin 本身具有较好的研发前景,其Ⅱ期试验结果也提示了较好的疗效。但需要注意的是,Ⅱ期试验中,Voclosporin 组

Schirmer I 增加 ≥ 10 mm 患者百分比(42.9%)远高于前述其他环孢素制剂在相同测试上的结果,甚至该试验中对照药 Restasis 的效应(18.4%)也超过了前述新型环孢素制剂的效果,这说明小样本、无安慰剂对照、仅评估者设盲的试验结果可能具有误导性,需谨慎看待,如将此试验结果作为估算Ⅲ期样本量的依据,尤其要慎重。在高估疗效的情况下,Ⅲ期试验仅纳入了 508 例患者,却分配至 4 个治疗组,平均每组患者 126~128 例,远低于前述其他环孢素类药物确证试验的单组样本量(>300 例/组);而Ⅲ期试验中各试验组相对于安慰剂组的实际率差为 4%~6%,仅略低于或接近于前述 2 种环孢素类药物的试验结果,因此虽然疗效在数值上优于安慰剂组,却因为样本量估计不足未能达到主要终点。结合前述同类药物的研究结果,如果 Voclosporin 的Ⅲ期样本量足够大,未必不能达到主要终点。

此外,综合前述两个成功案例分析发现,环孢素类药物在开展干眼症研发时,无论过程中采用何种主观和客观疗效指标,最终获得 FDA 批准的关键疗效证据都来自 Schirmer 测试较基线增加 ≥ 10 mm 患者比例显著优于安慰剂组,而对于主观指标,包括 SANDE、OSDI 和 VAS 评分,即使是获批的 2 种环孢素药物都无法展现对主观症状的改善效应。这说明干眼症治疗药物的作用机制也可能影响显效的疗效指标。

4 其他干眼症治疗药物的研发总结和比较

表 1 和表 2 分别总结了 8 款研发成功或可能成功药物(含 1 款正在进行注册申请的药物和 1 款安全性暴露不足仍在研发中的药物)的Ⅱ期和Ⅲ期结果,以及 4 款研发失败药物的Ⅱ期和Ⅲ期结果。8 款研发成功或可能成功药物中,除 OC-01 是鼻喷给药外,其余 7 款均为滴眼液;4 款研发失败的药物中,除 CF101 是口服给药外,其余 3 款也都是滴眼液。

由 2 个表中总结的内容可知,在 8 款成功/部分成功药物的研发历程中,除了 OTX-101 未开展Ⅱ期试验外,其余 7 款药都进行了Ⅱ期试验并且都实现了部分成功,其中 3 款药(全氟己基辛烷、Lifitegrast 和 OC-01)Ⅱ期未做主观评估但客观指标显效,KPI-121 在主观和客观指标上都显效,环孢菌素 A 滴眼液-SHR8028 Ⅱ期客观指标显效但主观指标无效,Reproxalap 在挑战干眼室条件下开展Ⅱ期试验主观和客观指标均显效,Cenegermin 仅在 PPS 集达到组间显著差异。与此形成对比的是,4 款失败药物都开展了Ⅱ期试验,其中只有

表1 已上市或还在研发中的FDA干眼药物Ⅱ期和Ⅲ期试验结果

Table 1 Phase II and phase III trial results for FDA-approved and investigational dry eye drugs

药物	Ⅱ期结果	Ⅲ期-1结果	Ⅲ期-2结果	Ⅲ期-3结果	关键试验	研发结局
环孢菌素A滴眼液-SHR8028 机制:钙神经素抑制剂	客观:tCFS 0.05%和0.1%均成功 主观:VAS 0.05%和0.1%均失败 R:2w	客观:tCFS 0.1%成功 主观:OSDI 0.1%失败 R:2w	客观:tCFS 0.1%成功 主观:VAS 0.1%失败 R:2w	NA	2项试验均部分成功(仅客观) 2项次要终点Schirmer达到FDA要求	上市申请发生于FDA 2020年指导原则发布之后,注册成功
OTX-101 机制:钙神经素抑制剂	无Ⅱ期	客观:结膜染色 0.05%成功, 0.09%成功 主观:SANDE 0.05%失败, 0.09%失败 R:14-17d	客观:Schirmer增加≥10 mm百分比 0.09%成功 主观:无 R:14-17d	无Ⅲ期-3	1项(仅做客观)成功, 1项部分成功(仅客观);达到FDA指导原则要求的三项之一	成功
全氟己基辛烷 机制:脂质调节剂	客观:tCFS QID和BID均成功 无主观 R:2w	客观:tCFS QID成功 主观:VAS QID成功 R:2w	客观:tCFS QID成功 主观:VAS QID成功 R:2w	无Ⅲ期-3	2项主观客观均成功;达到FDA指导原则要求的三项之一	成功
KPI-121 机制:糖皮质激素受体激动剂、胞内磷脂酶A2激动剂	客观:结膜充血 0.25%成功 主观:眼部不适 0.25%成功 R:2w	客观:tCFS和结膜充血 0.25% tCFS失败, 结膜充血成功 主观:眼部不适 0.25%成功 R:2w	客观:结膜充血 0.25%成功 主观:眼部不适 0.25%失败 R:2w	客观:结膜充血 0.25%成功 主观:眼部不适 0.25%成功 R:2w	2项部分成功(1项仅客观达到, 1项仅达到1个客观终点), 1项成功(主观和客观);未达到FDA指导原则要求的三项之一	研发完成于FDA 2020版指导原则发布前,注册成功
Lifitegrast 机制:CD11a拮抗剂	客观:CAE下角膜染色 1.0%和5%成功, 0.1%失败 无主观 R:2w	客观:下角膜荧光素染色较基线变化 5.0%成功 主观:VR-OSDI 5.0%失败 R:2w	客观:下角膜荧光素染色较基线变化 5.0%失败 主观:VAS干眼 5.0%成功 R:2w	无 主观:VAS干眼 5.0%成功 R:2w	2项分别在主观和客观终点部分成功, 1项(仅做主观)成功;达到FDA指导原则要求的三项之一	成功
OC-01 机制:神经性乙酰胆碱受体蛋白α4/β2复合体抑制剂	客观:Schirmer变化 0.006 mg有疗效未作统计学分析, 0.03 mg和0.06 mg成功 无主观 无R	客观:Schirmer≥10 mm百分比 0.03 mg和0.06 mg成功 无主观 无R	无Ⅲ期-2	无Ⅲ期-3	1项(仅做客观)成功;达到FDA指导原则要求的三项之一	成功
Reproxalap 机制:反应性醛类抑制剂	客观:干眼室评估 Schirmer测试、结膜发红 0.25%有疗效未进行显著性分析	客观:结膜发红 0.25%有疗效未进行显著性分析	客观:Schirmer测试较基线增加≥10 mm百分比 0.25%成功	无Ⅲ期-3	1项成功, 1项(仅做客观)可能成功;达到FDA指导原则要求的3条之一	申请上市中

续表 1 (Continued tablet 1)

药物	Ⅱ期结果	Ⅲ期-1 结果	Ⅲ期-2 结果	Ⅲ期-3 结果	关键试验	研发结局
Cenegermin 机制: 重组人神经生长因子	主观: 干眼室评估眼部干涩 VAS 评分	无主观	无主观			
	0.25% 有疗效未进行显著性分析	无 R	无 R			
	无 R					
	Ⅱ期-1 客观: Schirmer I 较基线变化 (FAS 和 PP 分析集)	客观: Schirmer 增加 ≥ 10 mm 百分比	客观: Schirmer 增加 ≥ 10 mm 百分比	无Ⅲ期-3	2 项(仅客观)部分成功; 但试验组安全性暴露量不足 100 例。	仍在研发中
	TID BID 在 FAS 中均失败, PP 中均成功	TID 成功	TID 成功			
	无 R	主观: SANDE				
	Ⅱ期-2 主观: SANDE	TID 失败	主观: SANDE			
	一天 6 次失败	无 R	TID 失败			
	无 R		无 R			

tCFS: Total corneal fluorescein staining, 总角膜荧光素染色; R: Run-in period, 导入期; VAS: Visual analogue scale; SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye, 干眼症状评估; OSDI: Ocular surface disease index, 眼表疾病指数; d: Day, 天; w: Week, 周; NA: Not available, 无法获得

表 2 研发失败和无进展的干眼药物Ⅱ期和Ⅲ期试验结果

Table 2 Phase II and phase III trial results for failed and stalled dry eye drugs

药物	Ⅱ期结果	Ⅲ期-1 结果	Ⅲ期-2 结果	Ⅲ期-3 结果	关键试验	研发结局
Tanfanercept 机制: TNF- α 抑制剂	客观: 角膜下染色 0.25% 失败, 0.1% 失败 主观: 眼部不适评分 0.25% 失败, 0.1% 失败 无 R	客观: 角膜下染色 0.25% 失败 主观: 眼部不适评分 0.25% 失败 R: 2w	客观: 中央角膜染色评分 0.25% 失败 主观: 干眼评分 0.25% 失败 R: 2w	无Ⅲ期-3	2 项主观客观均失败	Ⅲ期试验失败后仍在研发中
Voclosporin 机制: 钙神经素抑制剂	无 主观: VAS 滴注不适 0.2% 与安慰剂相比无差异 无 R	客观: Schirmer 增加 ≥ 10 mm 百分比 0.05%、0.1%、0.2% 均失败 无主观 R: 14-17d	无Ⅲ期-2	无Ⅲ期-3	1 项(仅主观)失败, 1 项(仅客观)失败	Ⅲ期试验失败后无进展
OCU-310 机制: 肾上腺素能受体 α -2 家族激动剂)、糖皮质激素受体激动剂、胞内磷脂酶 A2 激动剂	客观: 无 主观: VAS 评估耐受性 OCU-310 联合皮质类固醇和单药较安慰剂好但无 P 值 无 R	客观: 丽丝胺绿结膜染色评分 OCU-310 失败 主观: SANDE OCU-310 失败 无 R	无Ⅲ期-2	无Ⅲ期-3	1 项主观客观均失败	Ⅲ期试验失败后无进展
CF101 机制: A3 腺苷受体激动剂	客观: Schirmer 测试、泪膜破裂时间和角膜荧光素染色改善 $>25\%$ 1 mg CFS 成功, 其余失败 无主观 R: 2w	客观: CFS 完全清除受试者人数 1 mg 和 0.1 mg 失败 无主观 R: 2w	无Ⅲ期-2	无Ⅲ期-3	1 项(仅客观)失败	Ⅲ期试验失败后无进展

CFS: Corneal fluorescein staining, 角膜荧光素染色; R: Run-in period, 导入期; VAS: Visual analogue scale; SANDE: Symptom Assessment in Dry Eye, 干眼症状评估; OSDI: Ocular Surface Disease Index, 眼表疾病指数; d: Day, 天; w: Week, 周; NA: Not available, 无法获得

CF101 在探索性客观终点(未做主观评估)中显示了疗效,但该指标与Ⅲ期试验的客观终点不同;Voclosporin 的Ⅱ期试验采用阳性药对照并显示客观指标有效,但Ⅲ期试验改为安慰剂对照设计,客观指标未达到终点;还有 OCU-310 的Ⅱ期试验仅进行耐受性研究,未探索药物对主观和客观指标的疗效;剩余 1 款药物(Tanfanercept)的Ⅱ期试验主观和客观评估均无效。由此可见,在干眼症治疗药物研发中,Ⅱ期试验疗效终点、对照组等设计要素与Ⅲ期设计的一致性,以及Ⅱ期疗效探索的结果成败都可能影响关键试验和研发结局的成败。

此外,8 种成功药物共开展了 17 项Ⅲ期关键试验,7 种药物做了 2 项及以上Ⅲ期试验,仅 OC-01 做了 1 项Ⅲ期试验,与Ⅱ期结果一起支持产品上市。在 17 项Ⅲ期试验中,7 项试验达到了客观终点但未达到主观终点,1 项试验达到了部分客观终点(结膜充血达到但未达 tCFS 终点)、未达到主观终点,3 项Ⅲ期试验达到了 Schirmer 测试的客观终点但未评估主观终点,3 项Ⅲ期试验主观终点和客观终点均达到,2 项Ⅲ期试验未达到客观终点但达到主观终点,1 项Ⅲ期试验达到主观终点但未评估客观终点。为了获得充分证据支持注册,有 5 种药物在第一项Ⅲ期之后调整了后续Ⅲ期试验的主要终点,包括 2 种药物(SHR8028 和 Lifitegrast)更换了主观终点但保留原客观终点或免去客观终点,2 种药物(OTX-101 和 Reproxalap)把客观指标换为 Schirmer,同时免去主观终点,1 种药物(KPI-101)保留原主观终点但免去了客观终点。相比之下,4 种失败药物共开展了 5 项Ⅲ期关键试验,其中 3 项主观和客观终点均未达到,2 项仅做了客观终点未评估主观终点,但是也没有达到客观终点。有 1 种药物(Tanfanercept)在第一项Ⅲ期失败后,在第二项Ⅲ期中同时更换了主观和客观终点,但仍未达到主要终点,其余 4 种药都只做了 1 项Ⅲ期试验,结果失败后未再继续研发。

以上分析表明,干眼症药物的关键试验很容易出现仅达到主观终点或仅达到客观终点的部分成功情况,在此背景下,很多申办方都会参考 FDA 的注册要求,采取在后续Ⅲ期试验中更换主要终点的策略,以获得支持药物上市的必要证据。在更换终点指标时,如果考虑到主观终点更难达到,很多申办方倾向于将客观终点更换为 Schirmer 测试,以避免同时验证主观疗效的风险。而对于 FDA 指导原则认可的另一种可展现疗效的单项客观终点角膜

荧光染色消失的患者比例,目前尚无干眼症药物在关键研究中使用。相反,如果第一项关键试验既没有达到主观终点也没有达到客观终点,多数申办方都会放弃进一步研发。

5 小结

本文首先通过对 3 种环孢素类滴眼液的研发历程比较,分析了药物研发失败的原因。通过分析发现,Ⅱ期试验对照组设置给研究结果带来的潜在信息偏倚,以及结合外部数据评估Ⅱ期试验对照组结果的可靠性并合理估算Ⅲ期试验所需的样本量,是影响 Voclosporin 研发成败的核心因素。

在此基础上,本文又对其他研发成功或失败的干眼症治疗药物进一步做了分析。结果发现,对于干眼症治疗药物的研发而言,Ⅱ期探索性试验是否失败,以及Ⅱ期试验在终点选择、对照组设置等关键因素上与Ⅲ期试验的异同都是影响药物最终研发结局的重要因素。另一方面,干眼症药物的关键试验存在较大不确定性,即使Ⅱ期试验成功,也不能确保Ⅲ期试验一次性完全达到主要终点,大多数Ⅲ期试验都只达到了部分主要终点,因此不得不在后续试验中结合 FDA 指导原则要求更换部分终点指标,以获取完整的疗效证据。而研发失败的药物通常Ⅱ期未采用合理的设计进行疗效探索,或者Ⅱ期未获得疗效显效的证据,在此基础上,Ⅲ期试验很容易发生客观终点及主观终点均未达到的情况,多数申办方在这种情况下只能进一步研发。此外,在成功研发的干眼药物中有一半以上试验设置了导入期,而研发失败的药物大多没有设置,这提示导入期的设置或许能够清除安慰剂效应,更好发挥出试验组药效。由于机制不同,药物试验周期和终点评价时间差异性较大,失败药物(除口服 CF101 外)Ⅲ期试验平均主要终点评价时间和平均用药时长为 42.5 天,CF101 因剂型原因终点评价时间为 24 周,相对较长;而成功和正在研发药物(自然暴露环境下)终点指标评价的时长为 48 天,Reproxalap 在单日控制环境试验下测量终点;且在同机制药物中发现失败的 Voclosporin Ⅲ期试验用药时长和主要终点评价时间点与同靶点已上市的 VEVYE 一致,试验依旧失败。由此可看出失败和成功试验的用药时长差异性不大,试验失败与终点评价时间长短可能关联性较弱。

参考文献:

- [1] 国家药监局药审中心. 干眼治疗药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. 2023-09-28[2025-07-06]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b2d2499e80e81bdb193f010>

- caa0183aa.
- [2] 韦振宇, 刘含若, 梁庆丰. 我国干眼流行病学研究进展[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2020, 10(1):46—50.
- [3] Center for Drug Evaluation and Research. Dry eye: Developing drugs for treatment guidance for industry [EB/OL]. 2020-12-14 [2025-07-06]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dry-eye-developing-drugs-treatment-guidance-industry>.
- [4] FRUMAN D A, KLEE C B, BIERER B E, *et al.* Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(9):3686—3690.
- [5] SALL K, STEVENSON O D, MUNDORF T K, *et al.* Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease[J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(4):631—639.
- [6] WEISS S L, KRAMER W G. Ocular distribution of cyclosporine following topical administration of OTX-101 in New Zealand white rabbits[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019, 35(7):395—402.
- [7] TAUBER J, SCHECHTER B A, BACHARACH J, *et al.* A Phase II/III, randomized, double-masked, vehicle-controlled, dose-ranging study of the safety and efficacy of OTX-101 in the treatment of dry eye disease[J/OL]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12:e1921—e1929. 2018-10-02 [2025-11-07]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6174300/>
- [8] GOLDBERG D F, MALHOTRA R P, SCHECHTER B A, *et al.* A phase 3, randomized, double-masked study of OTX-101 ophthalmic solution 0.09% in the treatment of dry eye disease[J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(9):1230—1237.
- [9] SHEPPARD J, BERGMANN M, SCHECHTER B A, *et al.* Phase 3 efficacy (Worse-Eye Analysis) and long-term safety evaluation of OTX-101 in patients with keratoconjunctivitis sicca[J/OL]. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15:e129—e140. 2021-01-12 [2025-07-07]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7811471/>
- [10] GEHLSSEN U, BRAUN T, NOTARA M, *et al.* A semifluorinated alkane (F4H5) as novel carrier for cyclosporine A: A promising therapeutic and prophylactic option for topical treatment of dry eye [J]. *Graefes Arch for Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(4):767—775.
- [11] WIRTA D L, TORKILDSEN G L, MOREIRA H R, *et al.* A clinical phase II study to assess efficacy, safety, and tolerability of waterfree cyclosporine formulation for treatment of dry eye disease [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(6):792—800.
- [12] SHEPPARD J D, WIRTA D L, MCLAURIN E, *et al.* A water-free 0.1% cyclosporine A solution for treatment of dry eye disease: Results of the randomized phase 2B/3 ESSENCE study [J]. *Cornea*, 2021, 40(10):1290—1297.
- [13] AKPEK E K, WIRTA D L, DOWNING J E, *et al.* Efficacy and safety of a water-free topical cyclosporine, 0.1%, solution for the treatment of moderate to severe dry eye disease: The ESSENCE-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2023, 141(5):459—466.
- [14] ALAM J, DE SOUZA R G, YU Z, *et al.* Calcineurin inhibitor voclosporin preserves corneal barrier and conjunctival goblet cells in experimental dry eye[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, 36(9):679—685.
- [15] CLINICALTRIALS. GOV. Ocular tolerability of voclosporin ophthalmic solution versus restasis® in subjects with dry eye disease [EB/OL]. 2021-07-08 [2025-07-12]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597139?aggFilters=phase:3%20&cond=Dry%20Eye%20Disease&start=2003-01-01_2023-12-31&term=NCT03597139&sort=StudyFirstPostDate&rank=1.
- [16] CLINICALTRIALS. GOV. Dose ranging study to assess the efficacy and safety of voclosporin ophthalmic solution in subjects with dry eye syndrome (AUDREY) [EB/OL]. 2021-12-10 [2025-07-12]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04147650?aggFilters=phase:3%20&cond=Dry%20Eye%20Disease&start=2003-01-01_2023-12-31&term=NCT04147650&sort=StudyFirstPostDate&rank=1.

(收稿日期 2025-08-01)