

局部给药局部起效药物临床研发和评价的特殊技术考虑

赵 聪, 钱思源, 葛玉梅, 杨靖怡, 翟 云, 韵文萍, 谢松梅

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] **目的:** 针对局部给药局部起效药物的特殊性, 探讨并阐释其临床试验设计和评价的特殊考虑。**方法:** 在广泛调研国内外监管机构发布的局部给药局部起效药物研发技术指导原则及相关文献、梳理相关药物研发情况和审评实践的基础上, 结合案例分析和专家研讨意见, 探讨了不同注册类型下局部药物临床研发的技术标准。**结果与结论:** 申请人应基于药物临床需求和研发背景, 制定相应的研发策略。对于创新药, 除遵循创新药开展临床试验的一般考虑外, 还应结合药物的剂型特点、给药途径、应用部位等, 开展特定的研究。同时因局部药动学、药效学研究存在采样等技术难度或伦理问题, 药学质量研究和全面的非临床研究尤为重要; 改良型新药需结合改良前同活性成分药物的临床数据基础, 开展必要的探索性和确证性试验, 以证明改良型新药具有安全性和有效性等临床优势; 局部给药局部起效的仿制药, 则需在与原研参比制剂进行药学、非临床方面充分对比研究的基础上, 考虑开展必要的人体药动学、药效学甚至临床等效性对比试验等, 证明仿制药与参比制剂质量和疗效的一致性。

[关键词] 局部给药局部起效药物; 临床试验设计; 临床研发与评价; 技术考虑

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1915-08

Special technical considerations for clinical development and evaluation of locally applied locally acting drugs

ZHAO Cong, QIAN Si-yuan, GE Yu-mei, YANG Jing-yi, ZHAI Yun, YUN Wen-ping, XIE Song-mei
(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] **Objective:** Focusing on the specialty of locally applied locally acting drugs, we discuss and explain the special considerations in its design and evaluation of clinical trials. **Methods:** The technical guidelines on the research and development of locally applied locally acting drugs issued by domestic and foreign regulatory agencies and related literature were extensively investigated. The relevant drug research and development situation and review practice were combed. Combined with case analysis and expert discussion opinions, the technical standards for clinical research and development of local drugs under different registration types were discussed. **Results & Conclusion:** The sponsor should formulate the corresponding research and development strategy based on the clinical medication needs and developmental background. For the innovative drugs, in addition to following the general consideration of clinical trials of innovative drugs, specific studies should also be carried out at the same time considering the characteristics of drug dosage forms, the routes of administration, and application sites, etc. Meanwhile, due to the technical and ethical difficulties of sampling in local pharmacokinetics and pharmacodynamics research, pharmaceutical quality research and comprehensive non-clinical research are particularly important. Some necessary exploratory and confirmatory clinical trials should be carried out combining the clinical data of the original active ingredient to prove the clinical advantages in safety and effectiveness etc. of the improved drug. For generic drugs that is locally administered and locally acting, beside pharmacy and non-clinical comparative studies with the original reference preparations, the sponsors may also need to carry out necessary human pharmacokinetics, pharmacodynamics, and even clinical equivalence trials to prove the consistency of quality and efficacy of generic drugs and reference

[作者简介] 赵聪, 女, 医学硕士, 助理研究员, 研究方向: 新药技术审评。E-mail: zhaoc@cde.org.cn。

[通讯作者] 谢松梅, 女, 医学博士, 主任药师, 研究方向: 新药技术审评。E-mail: xiesm@cde.org.cn。

preparations.

[Key words] locally applied locally acting drugs; clinical trial design; clinical development and evaluation; technical consideration

局部给药局部起效药物 (locally applied, locally acting products, LALAP) 是一类应用于人体局部并在应用部位发挥作用的药物, 其具有直接作用于疾病的靶部位发挥疗效的特点, 同时可能因减少了系统暴露, 进而降低经口服或注射给药引起的系统性不良反应, 因此这类药物疗效直接、安全性良好。

局部给药局部起效药物因给药途径和临床治疗目的不同而涉及多种剂型, 主要用于皮肤、五官、呼吸、消化、外科、妇科等适应证领域, 包括: 皮肤外用制剂 (如乳膏、软膏、凝胶等)、眼用制剂 (如滴眼液、眼内注射液、眼用植入剂等)、滴耳剂、鼻用制剂 (如喷雾剂等)、呼吸系统吸入制剂 (如粉雾剂、气雾剂等)、妇科制剂 (如阴道栓剂、阴道片剂等)、经口或直肠给药而在消化道局部发挥作用的制剂等。

与口服制剂、静脉用药等系统给药药物相比, 局部给药局部起效药物, 无论是创新药、改良型新药或是仿制药的研发均因剂型和给药途径的特点而存在特殊性。剂型的开发和创新是局部给药局部起效药物的研发重点, 特别是对于改良型新药而言。

我国药品监管机构既往均对局部给药局部起效制剂的技术要求有特殊考虑, 并对标准逐步提升。2007 年颁布的《药品注册管理办法》附件 2^[1], 明确了对于属注册分类 3 和 4 的化学药品, 且为局部用药, 仅发挥局部治疗作用的制剂, 可以免于进行人体药动学研究。2020 年最新颁布的《药品注册管理办法》不再详述不同注册分类药物的临床研发标准, 而是通过发布相关配套指导原则, 对不同申报情形下临床试验设计的技术要求及申报资料要求进行细化。2022 年 5 月 30 日, 我国国家药品监督管理局药品审评中心 (以下简称药审中心) 发布了《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》^[2], 旨在为工业界、研究者和监管机构在该领域药物的科学研发和评价提供有益参考。

为了帮助工业界和研究者更好地理解, 本文将在技术指导原则的基础上, 通过案例分析, 进一步阐释局部制剂的创新药、改良型新药及仿制药临床研发过程中对试验设计和评价的特殊考虑。

1 创新药临床试验设计的技术考虑

1.1 总体考虑 局部给药局部起效创新药的研发,

应遵循与系统给药创新药相同的新药临床试验一般规律, 基于非临床和既往药物开展的临床试验中积累的数据逐步递进实施。通常应在早期临床试验中收集耐受性数据、药动学、药效学以及支持剂量范围和/或给药方案选择的剂量-效应探索研究数据等, 从而为后续开展的确定性临床研究提供有用的信息。

在此基础上, 局部给药局部起效创新药的早期探索性临床试验, 需额外关注局部给药后人体局部的安全性、耐受性和药动学的研究与评价, 如局部刺激性、过敏性、光毒性、药物是否可到达靶部位及到达靶部位的时间和代谢情况以及靶部位药物浓度或剂量能否支持其在局部发挥疗效等。

局部制剂药物浓度的不同通常直接决定了药物作用于局部的剂量, 故应探索不同浓度下的剂量-暴露-效应关系。涂抹面积的不同导致药物系统吸收的量的不同。皮肤是人体最大的器官, 当患者存在大面积皮损时, 局部药物涂抹后, 仍可能导致大量系统吸收, 进而引发安全性问题。因此, 应在早期探索性临床试验中, 探索逐步递增药物浓度及涂抹面积下药物吸收入受试者体内的药物总量。

此外, 申请人应考虑在条件允许的情况下探索局部给药后靶部位的药动学和药效学特征, 建立剂量-暴露-效应关系, 为临床给药剂量的选择提供支持性证据。以皮肤外用创新药为例, 如要发挥疗效, 就需要在特定时间内有足够浓度的药物摄入皮肤内, 以发挥药理学作用^[3]。早期探索性临床试验应在规定剂型、浓度和剂量下, 根据目标适应证累及的病变靶部位, 探索试验药物渗透入相应皮肤层次的情况; 或在足够时间内, 有足够数量的药物到达并保持于目标靶部位皮肤组织中。局部药动学或药效学研究的缺乏或不充分, 可能会导致下一步试验研究无法开展, 临床研发陷入困境。

结合近年来药审中心对局部药物的审评情况看出, 因人体局部药动学研究仍存在诸多技术困难和/或伦理挑战, 缺乏验证的研究方法以及采样的有创性, 导致目前国内对于探索局部药动学和药效学临床试验的开展仍处于较初级的阶段, 申请人通常依据非临床研究和体外研究的数据作为非直接证据设计后续临床试验。但在一些局部用药制剂中, 如眼

膏或滴眼液的研发中,局部给药后采集房水、泪液等生物样本进行局部药动学参数的检测已是被广泛接受的局部药动学研究方法。随着技术方法的不断突破,局部药动学和药效学研究将会为创新药物的临床研发提供更多的参考信息。

1.2 案例分析 受限于研发成本高、技术难度大、研发经验少,目前国内企业在局部给药局部起效的创新药物研发中,早期探索性临床试验往往不充分,针对性不强,常见问题包括:① 早期探索性临床试验不全面,往往仅在单一给药浓度下对不同给药频次进行疗效和安全性的探索,缺乏对不同药物浓度、不同给药面积的充分探索。② 局部药动学研究数据缺乏。对于局部使用的药物是否可到达靶部位,药物到达靶部位的时间、剂量及留存时间等通常缺

乏直接数据。③ 确证性临床试验设计关键要素的确定依据不充分。由于探索性临床试验的不全面、药动学和药效学数据的不充分,导致确证性临床试验中的关键要素如给药剂量、给药间隔的设计缺乏可靠的数据支持,增加了确证性临床试验失败的风险。

以获批用于2岁及2岁以上轻度至中度特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)患者的局部外用治疗的磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂克立硼罗软膏(crisaborole,商品名2% EUCRISA)的研发过程为例:申请人递交上市申请时,完成了23项临床试验,包括了7项在健康志愿者、7项在特应性皮炎患者和9项在银屑病患者中完成的临床试验。该药品在境外申报上市时,已完成的可用于支持特应性皮炎适应证的临床试验概况见表1^[4]。

表1 特应性皮炎适应证的临床试验概况

临床分期	研究设计和研究人群	研究治疗和持续时间
I 期临床	安全性、耐受性、药动学(PK)研究 随机、双盲、赋形剂对照、多队列、剂量递增设计 健康受试者,16例男性	在10%和35%体表面积(BSA)上涂抹2% crisaborole 软膏B和赋形剂 d 1和d 7, qd, d 2~d 6, bid
I 期临床	安全性、耐受性研究 单中心随机、观察者单盲、赋形剂对照设计 健康受试者,20例男性	AN2898 软膏、5% crisaborole 软膏、5% 软膏、赋形剂 封闭式用药面积2.5 cm ² , 4种药物均治疗5 d, qd
I 期临床	PK、安全性研究 单中心、开放性、非随机、吸收、代谢和排泄 健康受试者,6例男性	9.5 g 2% 软膏中含有单一外用治疗药物~100 μCi ¹⁴ C-AN2728 (~10% BSA)
I 期临床	皮肤安全性研究 单中心、随机、双盲、赋形剂对照设计 健康受试者,32例男性和女性	在扩展的区域、擦破的区域、外阴部以及面部/发际 线涂抹2% crisaborole 外用软膏和赋形剂,连续 21 d, bid
I 期临床	药物相互作用研究 开放性、药物间相互作用研究 健康受试者,24例男性和女性	第1阶段:单剂量25 mg 华法林 第2阶段:2% crisaborole 外用软膏, bid, 7 d 第3阶段:单剂量25 mg 华法林 d 1; 2% crisaborole 外用软膏7 d, bid
I 期临床	皮肤安全性研究 随机、对照试验,在健康志愿者中评价2% crisaborole 软膏的致敏潜力和 累积刺激潜在可能性,采用重复刺激斑贴试验和累积刺激设计 18~75岁健康男性和女性受试者,能够辨别红斑或色素沉着任何皮肤 类型 278例成人受试者:队列1:238例,队列2:40例	队列1:诱导剂涂抹9次,激发时涂抹1次 队列2:涂抹21次 队列1:诱导剂21 d, d 10~d 14 休息期,然后2 d 再 激发 队列2:给药21 d,用于评估累积刺激
I b 期临床	PK、安全性和有效性研究 多中心、开放性、最大使用条件下试验,评估安全性和PK 2~17岁轻度至中度AD男性和女性受试者 12~17岁受试者:AD累及≥25%可治疗BSA,不包括头皮/静脉通路区域 2~11岁受试者:AD累及≥35%可治疗BSA 34例儿童受试者	2% crisaborole 软膏 PK期:d 1和d 8, qd, d 2~d 7, bid 非PK期:d 9~d 28, bid

临床分期	研究设计和研究人群	研究治疗和持续时间
I 期临床	安全性研究 单中心、随机、3 队列平行研究, 巢式交叉设计, 评估 2% crisaborole 软膏对 QT/QTc 间期的影响, 与赋形剂和莫西沙星阳性对照进行比较 18 ~ 45 岁健康受试者, 180 例	2% crisaborole 软膏或赋形剂 d 1, d 2 和 d 9, <i>qd</i> , d 3 ~ d 8, <i>bid</i> ; 莫西沙星片或安慰剂片 d 2 和 d 10
I 期临床	剂量探索研究 单中心、随机、研究者单盲、赋形剂和对比剂对照的银屑病斑块试验 银屑病患者, 12 例男性	5% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂、5% crisaborole 乳剂、risaborole 乳剂赋形剂、0.1% 倍他米松、0.1% 他克莫司 1.1 cm ² 封闭式用药, <i>qd</i> 给药, 给药 10 次, 共 12 d
I 期临床	剂量探索研究 单中心、随机、研究者盲、赋形剂和对比剂对照、剂量范围探索的银屑病斑块试验 银屑病患者, 12 例男性	0.5%、2%、5% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂、0.1% 倍他米松、0.1% 他克莫司 1.1 cm ² 封闭式用药, <i>qd</i> 给药, 给药 10 次, 共 12 d
I 期临床	剂量探索研究 单中心、随机、研究者单盲、赋形剂和对比剂对照、剂量范围探索的银屑病斑块试验 银屑病患者, 12 例男性	0.3%、1%、2% crisaborole 乳剂、Crisaborole 乳剂赋形剂、0.1% 倍他米松 1.1 cm ² 封闭式用药, <i>qd</i> 给药, 给药 10 次, 共 12 d
I 期临床	剂量探索研究 单中心、随机、观察者单盲、赋形剂和对比剂对照的银屑病斑块试验 银屑病患者, 12 例男性	5% AN2898 软膏、AN2898 软膏赋形剂、5% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂、0.1% 倍他米松 1.1 cm ² 封闭式用药, <i>qd</i> 给药, 给药 10 次, 共 12 d
I 期临床	安全性和 PK 研究 多中心、开放性、最大剂量使用系统暴露量 银屑病患者, 33 例男性和女性	25% ~ 80% BSA 2% crisaborole 外用软膏 d 1 和 d 8, <i>qd</i> , d 2 ~ d 7, <i>bid</i>
II b 期临床	剂量探索研究 单中心、随机、双盲、赋形剂对照、受试者自身双侧比较 银屑病患者, 35 例男性	5% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂 5 ~ 100 cm ² 连续 4 周, <i>bid</i>
II b 期临床	剂量探索研究 单中心、随机双盲、赋形剂对照、双侧比较 银屑病患者, 30 例男性	5% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂 5 ~ 100 cm ² 连续 12 周, <i>bid</i>
II b 期临床	剂量探索研究 多中心、随机、双盲、赋形剂对照、剂量范围探索的受试者自身双侧比较 银屑病患者, 145 例男性和女性	0.5%、2% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂 5 ~ 100 cm ² 连续 12 周, <i>qd</i> 或 <i>bid</i>
II b 期临床	疗效与安全性探索研究 多中心、随机、双盲、赋形剂对照、多中心、平行组 银屑病患者, 68 例男性和女性	2% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂 2% ~ 35% BSA 连续 12 周, <i>bid</i>
II a 期临床	疗效和安全性探索性研究 多中心、随机、双盲、赋形剂对照双侧病变比较, 评价安全性、耐受性和疗效 19 ~ 73 岁轻度至中度 AD 男性和女性受试者 46 例轻度至中度 AD 成人受试者	1% AN2898 软膏、AN2898 软膏、赋形剂、2% crisaborole 软膏、crisaborole 软膏赋形剂 连续 6 周, <i>bid</i>
II a 期临床	探索性研究 多中心、开放性试验设计, 评估安全性/耐受性、疗效和 PK 12 ~ 17 岁轻度至中度 AD 男性和女性受试者 23 例轻度至中度 AD 儿童受试者	2% crisaborole 软膏 PK 期: d 1 和 d 8, <i>qd</i> ; d 2 ~ d 7, <i>bid</i> 非 PK 期: d 9 ~ d 28, <i>bid</i>

临床分期	研究设计和研究人群	研究治疗和持续时间
II b 期临床	II 期多中心、随机、双盲、赋形剂对照双侧病变比较,评价安全性和疗效 12~17 岁轻度至中度 AD 男性和女性受试者,累及 $\leq 35\%$ BSA,躯干或 上肢(UE)/下肢(LE)有 2 个严重程度相似的靶病灶 10~500 cm ² ,间 距 ≥ 10 cm,特异性皮炎严重程度指数(ADSI)评分 ≥ 6 且 ≤ 12 ,红斑分 项评分 ≥ 2 86 例轻度至中度 AD 儿童受试者	2% crisaborole 软膏或 0.5% AN2898 软膏 涂抹 29 d, <i>qd</i> 或 <i>bid</i>
III 期临床	确证性临床研究 III 期多中心、随机、双盲、赋形剂对照试验 入选 ≥ 2 岁轻度至中度 AD[研究者静态总体评估(ISGA)评分为轻度(2) 或中度(3),且 $\geq 5\%$ 可治疗 BSA(不包括头皮)]男性和女性受试者 符合方案分析集(ITT):332 例男性,427 例女性,共 759 例 年龄:2~11 岁:468 例;12~17 岁:188 例; ≥ 18 岁:103 例 安全性:328 例男性,426 例女性,共 754 例	2% crisaborole 软膏, <i>bid</i> ,或赋形剂软膏, <i>bid</i> ,局部外用 研究产品涂抹, <i>bid</i> ,共 28 d
III 期临床	确证性临床研究 III 期多中心、随机、双盲、赋形剂对照试验 入选 ≥ 2 岁轻度至中度 AD[ISGA 评分为轻度(2)或中度(3),且 $\geq 5\%$ 可 治疗 BSA(不包括头皮)]男性和女性受试者 ITT:763 例 年龄:2~17 岁:657 例; ≥ 18 岁:106 例 安全性:757 例	2% crisaborole 软膏, <i>bid</i> ,或赋形剂软膏, <i>bid</i> ,局部外用 研究产品涂抹, <i>bid</i> ,共 28 d
III 期临床	长期安全性研究 多中心、开放性、长期安全性试验 入选 2~72 岁轻度至中度 AD 受试者 年龄:2~11 岁:308 例;12~17 岁:146 例; ≥ 18 岁:63 例,共 517 例	2% crisaborole 软膏, <i>bid</i> ,视需要 28 d/周期,最长持续 48 周

所有研究产品的给药途径均为局部外用,除了莫西沙星/安慰剂口服给药

申请人在共计 618 例健康志愿者、特应性皮炎或银屑病受试者中开展了 11 项全面的临床药理学探索研究,其中有 7 项研究在健康受试者中完成,包括了 1 项皮肤局部耐受性研究,评估了不同给药浓度下在完整皮肤上重复封闭式用药 5 d 后的局部耐受性;1 项在如破损皮肤、面部/发际线、外阴部等 13 个用药部位涂抹后的局部耐受性研究;1 项探索了在不同给药面积逐步递增设计下给药 1 周后是否出现药物蓄积的药动学和安全耐受性研究;1 项放射性标记的吸收、代谢和排泄研究,初步探明了约 25% 的给药剂量可经皮肤被吸收入体内;1 项全面 QT(TQT)研究显示在超大涂抹面积(30% BSA)或超治疗剂量(60% BSA)下对心室复极化无明显影响;1 项药物-药物相互作用研究评估了同时给予研究药物和华法林无药物间相互作用;1 项重复给药 21 d 后药物的致敏性和累积刺激性研究,提示了局部涂抹的安全耐受性良好。此外,还完成了 1 项在 2~17 岁特应性皮炎青少年和儿童患者中进行的使

用最大涂抹面积(27%~92% BSA)的药动学和安全耐受性研究;4 项在银屑病成年患者中完成的 I 期初步剂量探索临床研究,评估了不同给药浓度(0.3%、0.5%、5%)和不同外用剂型(软膏剂、乳剂)用于银屑病患者的初步疗效和安全性;1 项在银屑病患者中开展的使用 2% 软膏剂涂抹不同体表面积(5%~80% BSA)的药动学和安全耐受性研究。

在申请人开展特应性皮炎受试者的确证性临床试验前,还获得了在银屑病患者和特应性皮炎患者中完成的 2 项 II a 期和 5 项 II b 期临床研究,充分探索了不同皮损程度的受试者药物起效的时间、不同涂抹面积、不同给药浓度和给药频次下的用于治疗银屑病和特应性皮炎的疗效和安全性的差异。上述 I 期和 II 期临床试验的结果,使研究药物局部给药后受试者的局部耐受性、安全性、药动学特征以及初步的疗效概貌清晰,为开展特应性皮炎患者的确证性临床试验提供了良好的安全性和耐受性的数据基础,为关键设计要素,如受试者选择、给药剂量、给药

方案、疗效评估时间点、样本量等均提供了前期充分的研究证据。

在充分探索的基础上,申请人开展了3项Ⅲ期确证性临床试验,对药物短期治疗与安慰剂相比的有效性和安全性以及长期用药的有效性和安全性进行了研究,提供了支持其上市的证据。

此外,针对特应性皮炎儿童患者多发的特点,申办方在I b期临床试验即开展了不同年龄段儿童患者的药动学 and 安全性研究,并在II b期临床试验纳入12岁以上儿童患者,在Ⅲ期临床试验纳入了2岁以上患者进行研究。需注意的是,建议此类疾病治疗药物尽早开展儿童患者研究,但均需基于药物毒性特点、给药途径、前期相关儿童人群的安全性数据等,在确保儿童患者安全性的前提下,方可进行。

2 改良型新药研发的特殊考虑

2.1 总体考虑 局部给药局部起效改良型新药常见的类型包括以下3种:第1种为改剂型药物。此类为最常见的类型,如将同活性成分的滴眼液剂型改良为眼用凝胶剂,患者因此增加潜在的临床获益:一方面,凝胶剂可减少眼局部刺激性,增加眼部舒适感;另一方面,凝胶剂可在眼表驻留时间增长,使药物在更长的时间范围内发挥药效,从而减少给药次数,增加患者用药依从性。第2种为增加全新适应证。第3种为采用新给药途径。

根据现行《化学药品注册分类及申报资料要求》,改良型新药为在已知活性成分的基础上进行优化且具有明显临床优势,境内外均未上市的药品。局部给药局部起效的改良型新药的临床优势,可从直接作用于靶器官/部位而显著提高疗效、降低安全性风险或提高依从性来体现。基于药物特点和数据基础,开展必要的临床试验以证明其临床优势。申请人应在充分评估研发背景及已上市药物已有临床试验数据的基础上,针对性开展探索性和确证性临床试验,减少不必要的临床试验。

对于拟用于全新适应证的改良型新局部药物而言,申请人应参照创新药的研发思路,通过全面、系统的临床试验来证明其用于新适应证人群的安全性和有效性。同活性成分经系统给药药物的不良反应等安全性风险,可作为开展局部改良型新药临床试验过程中已知和潜在的安全性风险,为制定相应风险管理措施提供依据,以更好地保护受试者安全。

已上市的系统给药药物拟通过改变给药途径,用于相同的适应证人群时,可通过合理的研发设计减少不必要的探索性临床试验。申请人应根据改良前同活性成分的药物临床研究数据和上市现状确定改良型新药的具体研发策略,制定研发计划,并就关键问题与监管机构沟通交流。

2.2 案例分析 痤疮是一种好发于青春期并主要累及面部的毛囊皮脂腺单位慢性炎症性皮肤病,中国人群的截面统计痤疮发病率为8.1%,3%~7%,痤疮患者会遗留瘢痕,给患者身心健康带来较大影响。目前轻度及轻中度痤疮可以外用药物治疗为主,中重度及重度痤疮在系统治疗的同时辅以外用药物治疗^[5]。目前临床使用的外用抗生素仅限于红霉素、林可霉素、氯霉素等,易诱导耐药,故对痤疮丙酸杆菌(*C. acnes*)更为敏感的外用制剂存在较大的临床需求。

2019年,盐酸米诺环素泡沫剂(商品名AMZEEQ, FMX-101)在境外获批用于治疗9岁及以上青少年和成人的中至重度非结节性寻常型痤疮的炎性病损,其研发过程可为改剂型、改给药途径的局部给药局部起效改良型新药的研发提供有益参考。在其上市前,已有同活性成分口服片剂和缓释片剂获批用于相同的寻常型痤疮适应证。将原有口服制剂改良为米诺环素泡沫剂,并通过局部涂抹给药,可更直接且高效地作用于*C. acnes*主要定居的毛囊皮脂腺单位,同时与口服米诺环素相比,减少了米诺环素的全身暴露量,进而减少了与口服给药途径相关联的治疗期间发生的安全性风险。同时,泡沫剂剂型亦可增加患者使用的舒适度。

在进行泡沫剂的研发时,申请人重点关注了以下问题:①以高于临床拟用剂量局部涂抹用药后,系统暴露量是否会高于已上市口服制剂,进而带来相关安全性风险或不能按原预期降低系统暴露量。②改良的泡沫剂是否可递送到皮肤靶部位,且达到有效抗菌药物浓度并发挥药效。③改良的泡沫剂用于相同的适应证人群时,是否可达到较好的疗效。基于上述重点问题,申请人开展了系列研究:首先对拟定浓度的外用制剂与口服制剂的全身暴露情况和安全性进行比较,在成人中至重度痤疮患者中开展了一项评估比较已上市缓释片剂和改良新泡沫剂的生物利用度研究,研究结果显示拟定浓度的外用制剂在临床预期最大涂抹面积下的系统暴露量远低于口服制剂。此外,申请人还在儿科痤疮受试者开展

了一项单中心、非随机、开放标签研究,评估了连续7 d 最大程度使用米诺环素泡沫剂后的系统药动学特征及安全耐受性。基于此,申请人在后续研发中未再进一步评估局部给药后的系统药动学特征,而是通过结合已在非临床阶段完成的用于评估不同给药浓度的外用制剂在特定时间段内的渗透程度和渗透率的皮肤给药递送研究、微生物学研究等数据,为Ⅱ期和Ⅲ期临床研究确定给药浓度和给药间隔提供

了数据支持。此外,申请人还基于本品皮肤涂抹给药的特点,完成了对光毒性、致敏性、累计刺激性、皮肤光过敏反应等局部安全性评价研究。在确证性临床试验中,申请人证明了该药物用于寻常型痤疮患者的有效性和安全性,其递交上市申请时共完成了6项Ⅰ期临床试验、1项Ⅱ期临床试验、3项Ⅲ期临床试验,详见表2^[6]。

表2 FMX-101 临床研究列表

临床分期	研究设计和研究人群	研究治疗和持续时间
Ⅰ期临床	最大使用条件下评估比较米诺环素缓释片和FMX-101的米诺环素生物利用度 单中心、非随机化、开放标签、阳性对照、2周期、2交叉临床试验,单片剂SOLODYN,随后为多剂量FMX-101 4% 中度至重度痤疮的成人受试者,18~35岁,30例	米诺环素缓释片,1 mg·kg ⁻¹ 单剂量,口服;FMX-101 4%,4g,qd,局部用药,共持续21 d
Ⅰ期临床	最大使用条件下评估FMX-101 4%的米诺环素生物利用度 单中心、非随机化、开放标签、1阶段。FMX-101 4%多剂量 中度至重度痤疮的儿科受试者,9~16岁11个月,20例	FMX-101 4%,4g,qd,局部用药,涂抹面部、颈部、上胸部、肩部、上臂和背部多部位,共持续7 d
Ⅰ期临床	皮肤安全性研究-光毒性,评价FMX-101在正常皮肤上局部外用的光毒性可能性 单中心、随机化、对照、受试者内比较研究 健康成年男性及女性志愿者18岁及以上,32例	在封闭条件下,伴随或不伴随照射,在背部肩胛下区域以4组局部外用FMX-101 4%及溶媒泡沫,给药后3和24 h进行照射
Ⅰ期临床	皮肤安全性研究-致敏性,评价将FMX-101重复局部外用用于正常皮肤后的致敏性可能性 单中心、随机化、对照、评价者设盲、受试者内比较研究 健康成年男性及女性志愿者,18岁及以上,233例	封闭性斑贴试验条件下,在诱导期内,向背部肩胛下局部外用FMX-101 4%约0.2 mL,每周3次,持续3周,激发期时qd。另有溶媒泡沫,阳性(十二烷基硫酸钠)和阴性(生理盐水)对照;在6~8周内共使用10个贴片
Ⅰ期临床	皮肤安全性研究-累计刺激性,评估重复局部外用FMX-101 4%后导致皮肤刺激性的可能性 单中心、溶媒对照、随机化,外用药物部位 健康男性和女性受试者,18岁及以上,42例	FMX-101 4%和溶媒每日局部外用,共21 d。14 d恢复期后,局部外用FMX-101 4%和溶媒,qd,共2 d。连续使用21个贴片
Ⅰ期临床	皮肤安全性研究-光敏性,评估FMX-101 4%的光过敏反应的可能性 单中心、溶媒对照、随机化,外用药物部位 健康男性和女性受试者,18岁及以上,56例	在封闭式斑贴条件下给予局部外用FMX-101 4%和溶媒,qd,共21 d,伴随3 d 1次UV照射治疗部位。14 d恢复期后,局部外用FMX-101 4%和溶媒,qd,共2 d
Ⅱ期临床	剂量范围探索,评估每日局部外用2剂FMX-101治疗中度至重度面部痤疮的安全性和有效性 多中心、双盲、溶媒对照、随机化(1:1:1) 男性和女性中度至重度面部痤疮受试者,12~25岁,139例	FMX-101 1%,qd,持续12周 FMX-101 4%,qd,持续12周 溶媒泡沫,qd,持续12周
Ⅲ期临床	长期安全性和有效性-评估每日局部外用治疗中度至重度面部痤疮的安全性和有效性;评估长期用药的安全性 多中心、双盲、溶媒对照、随机化(2:1,活性药物:溶媒);开放标签活性治疗扩展 9岁及以上,患有中度至重度面部痤疮的男性和女性受试者,双盲(DB)阶段:466例,开放标签(OL)阶段:284例	FMX-101 4%或溶媒对照,局部用药,qd,共12周。随后扩展进行开放标签活性治疗,长达额外9个月,qd用药

临床分期	研究设计和研究人群	研究治疗和持续时间
Ⅲ期临床	长期安全性和有效性-评估每日局部外用治疗中度至重度面部痤疮的安全性和有效性;评估长期用药的安全性 多中心、双盲、溶媒对照、随机化(2:1,活性药物:溶媒);开放标签活性治疗扩展 9岁及以上,患有中度至重度面部痤疮的男性和女性受试者,DB阶段:495例,OL阶段:373例	FMX-101 4%或溶媒对照,局部用药,qd,共12周。 随后扩展进行开放标签活性治疗,长达额外9个月,qd用药
Ⅲ期临床	安全性和有效性-评估qd局部外用治疗中度至重度面部痤疮的安全性和有效性 多中心、双盲、溶媒对照、随机化(1:1,活性药物:溶媒) 9岁及以上,患有中度至重度面部痤疮的男性和女性受试者,1488例	FMX-101 4%或溶媒对照,局部用药,qd,共12周

如已有局部给药局部起效的药品上市,拟开发为具有同一活性成分的新局部药物,申请人应明确研究目的,在研究确认其安全性、有效性的同时,开展相关比较研究,以证明新的局部制剂明显的临床优势。

3 仿制药研发的特殊考虑

根据现行《化学药品注册分类及申报资料要求》中化学药品注册分为3类和4类,仿制药应与参比制剂的质量和疗效一致。对于局部给药局部起效药物的仿制药,基本研发思路与经系统给药的仿制药相同,但因受限于此类药物的特殊剂型,如软膏剂、凝胶剂、混悬剂、乳剂等,从与参比制剂的质量对比研究中,往往难以得出仿制药与参比制剂质量一致的结论,故通常需要开展必要的非临床对比研究甚至临床等效性研究来证明仿制药和参比制剂的疗效一致性。

对于某些可能会导致全身暴露的局部作用药物,当全身暴露存在一定的全身不良反应风险时(如类固醇皮质激素类产品等),应首先开展仿制药与参比制剂之间人体药动学对比试验,明确仿制药在系统暴露量上不高于参比制剂,以支持其系统吸收相关的安全性评价。

4 结语

局部给药局部起效药物是临床治疗学上常用的一大类药物,其具有局部使用后药物易达病变部位

直接发挥疗效且减少全身吸收带来的不良反应等优点。该类药物用途广泛、剂型多样,科学、规范、全面的相关研究将为此类药物的临床应用提供充分且可靠的安全有效性证据。基于目前国内局部给药局部起效药物的研发现状,本文从不同类型的局部给药局部起效药物的研发特点出发,探讨了各类型局部制剂的临床研发的关键技术标准,以期为此类药物的研发和评价提供有益参考。随着研究方法和技术手段的进步,鼓励采用更多先进的、可靠的方法用于此类药物的早期探索性研究,以期为确保性临床试验提供有力的数据支持。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则[S]. 2022.
- [3] 谢松梅. 创新性皮肤局部外用药物研发应关注皮肤药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(4): 313-315.
- [4] USA FDA. Center for drug evaluation and research application. number: 207695orig1s000 medical review[EB/OL]. [2023-06-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207695Orig1s000MedR.pdf.
- [5] 中国痤疮治疗指南专家组. 中国痤疮治疗指南(2019修订版)[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(9): 583-588.
- [6] USA FDA. Center for drug evaluation and research application. number: 212379orig1s000 multi ~ discipline review[EB/OL]. (2018-10-12)[2023-06-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212379Orig1s000MultidisciplineR.pdf.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-08-15