鼻用喷雾剂临床研究及评价要点

Key Points of Clinical Research and Evaluation of Nasal Sprays

张皖晋[1]，廖　萍[1*]，詹惠中[2]，张　菁[2]

（1. 上海药品审评核查中心，上海 201210；2. 复旦大学附属华山医院，上海 200040）

ZHANG Wanjing[1], LIAO Ping[1*], ZHAN Huizhong[2], ZHANG Jing[2]

(*1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Review, Shanghai 201210; 2. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040*)

摘要：鼻用喷雾剂因吸收快、起效快、可避免首过效应、生物利用度高等优势，在治疗局部和全身疾病方面展现出巨大潜力。但因作用部位的特殊性，且兼具药械组合产品属性，鼻用喷雾剂的临床研究及评价存在一些独特的挑战。例如，给药过程的控制、局部药代动力学、鼻黏膜的刺激性和安全性、特殊人群的关注等问题。文章基于国内外发布的相关指南与建议，结合对具体品种的临床审评报告和研究进展的解析，探讨了鼻用喷雾剂的临床评价要点考量，为鼻用喷雾剂的临床试验设计与实施，以及相关产品的审评和核查提供了参考。

关键词：鼻用喷雾剂；临床研究；药代动力学；有效性；安全性

中图分类号：R954；R955　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)10-1343-06

引用：张皖晋，廖　萍，詹惠中，等. 鼻用喷雾剂临床研究及评价要点[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(10): 1343-1348.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.015

鼻用喷雾剂系指由原料药物与适宜辅料制成的，可供喷雾器雾化的澄明溶液、混悬液或乳状液，具有给药方便、分布均匀、不易流失、吸收快、起效快、可避免首过效应、生物利用率高等优点[1]。鼻用喷雾剂是目前使用和研发较广泛的鼻用剂型。截至2024年8月20日，我国临床试验登记与信息平台显示，国内已登记98项鼻用喷雾剂注册临床试验[2]，而在美国国立卫生院临床试验网站（clinicaltrials.gov）登记的鼻用喷雾剂临床试验更是高达1 386项[3]。并且，该剂型的临床试验数量逐年增加，显示国内外企业对鼻用喷雾剂的研发热情持续上升。

鼻用喷雾剂具有较典型的药械组合产品特殊属性，工艺相对复杂，且作用部位特殊，在研制、临床研究、生产、审评、核查中有其特殊的考虑[4]。本文基于国内外发布的相关指南与建议，解析了具体品种的临床审评报告和研究进展，探讨了鼻用喷雾剂临床评价要点考量，以期为鼻用喷雾剂的临床试验设计与实施，以及相关审评、核查提供参考。

1　鼻用喷雾剂的作用类别

1.1　局部给药、局部起效药物

局部治疗药物主要直接作用于鼻腔黏膜或邻近组织，达到局部治疗效果。常见药物如糖皮质激素（如布地奈德、丙酸氟替卡松等，用于治疗过敏性鼻炎和鼻息肉）、减充血剂（如盐酸羟甲唑啉，用于缓解鼻塞症状）、抗过敏药（如色甘酸钠、氯雷他定等，用于治疗过敏性鼻炎）、抗感染药（如莫匹罗星等，用于治疗鼻腔局部感染）等。局部给药、局部起效能显著提高局部疗效，降低患者全身不良反应或用药风险，提高用药依从性。

1.2　局部给药、作用于中枢神经系统或全身系统

部分药物可经鼻-脑途径进入中枢神经系统，为神经系统疾病的治疗开辟了非常有潜力的治疗途

收稿日期：2024-12-12

基金项目：2024年上海市药品监督管理局重大课题项目（ZX-2024-08）

作者简介：张皖晋，硕士，工程师，从事药品审评核查工作和监管科学研究。

通信作者：廖　萍，硕士，主管药师，从事药品审评核查工作及监管科学研究。

径。可经鼻给药的中枢神经药物包括镇痛类药物（如芬太尼鼻喷剂，用于治疗突发性疼痛）、治疗偏头痛药物（如舒马曲坦鼻喷剂）、术前镇静药（如右美托咪定鼻喷剂）、促进排乳药（如缩宫素鼻喷雾剂）等。部分药物还可通过鼻腔黏膜丰富的血管，进入系统循环，用于治疗全身性疾病，如用于治疗骨质疏松症的鲑鱼降钙素鼻喷剂。

另外，鼻用疫苗可将抗原或偶联修饰后的抗原递送到鼻腔黏膜表面[5]，诱导机体产生系统性免疫，尤其能诱导鼻腔黏膜产生特异性免疫球蛋白A（immunoglobulin A，IgA）抗体，如流感疫苗鼻喷剂等[6]。鼻用疫苗可弥补肌内注射疫苗预防上呼吸道病毒的常见缺陷。

2　临床试验前研究要点

2.1　药学研究

进入临床试验前，申请人应确保已完成一定的药学研究，包括原料药及辅料质量控制、制剂处方与工艺开发、质量控制研究、给药装置性能研究、包材相容性研究、稳定性考察等，确保处方工艺合理、包材安全稳定、产品质量可控[7—8]。除常规的药学研究外，鼻用喷雾剂作为较典型的药械组合产品，需特别关注给药装置与药物的匹配性，即需对组合使用的性能进行研究和控制[9]。研究项目包括递送剂量均一性、每喷主药含量、雾滴分布、小颗粒 / 雾滴中的药物量、喷雾模式、喷雾形态等[10]。

2.2　非临床研究

进入临床试验前，申请人应确保鼻用喷雾剂已具有较全面、系统的非临床安全性和有效性数据。在非临床研究中，除常规的毒理、药理和药代动力学（pharmacokinetics，PK）研究以外[11—12]，申请人还需结合鼻用喷雾剂特点，对药物作用机制、局部 / 全身药代动力学、药效学、给药装置评估、免疫原性（如抗体类药物、疫苗）等进行充分探索，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[13—14]。毒理研究方面，需特别关注药物对鼻黏膜的损伤情况[15]。另外，因鼻用喷雾剂具有经鼻入脑的可能性，因此建议关注药物对脑部及中枢神经系统的影响[16—17]。另外，有研究[18]显示，鼻用喷雾剂误吸入肺部后，粒径 <5 μm 的气溶胶颗粒会引起肺部并发症，建议关注药物吸入肺部后的影响。

非临床研究的种属选择和评价方面，基于啮齿类、犬及灵长类动物在鼻腔解剖结构的差异，需特别关注种属黏膜面积、鼻腔给药体积、黏膜厚度、黏膜血管分布、嗅神经分布等。在具体操作上，由于不同种属动物的鼻腔结构差异大，有的动物需进行手术操作（如封闭食管或插入气管插管），有的可能需采用移液管、喷雾器等给药。并且，不同种属动物对药物的反应也不相同，建议对试验操作进行标准化处理。

3　药代动力学研究

药代动力学是研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的过程。目前，药代动力学研究常用的方法为检测和分析人体体液如血液、尿液等，操作较为方便、易行。但鼻用喷雾剂的作用部位特殊，不同受试者的鼻腔结构差异大，且药物吸收速度快、吸收入血的药物浓度低，导致药代动力学研究的影响因素多、变异性大。因此，对于鼻用喷雾剂的研究，应根据制剂特点及临床研究操作空间的实际布局，合理制定给药和采血方案，培训给药者采用统一的手法用药，确保给药剂量标准化[19]。

艾曲帕米（etripamil）是一种新型钙通道阻滞药，其鼻腔喷雾剂被用于治疗阵发性室上性心动过速（paroxysmal supraventricular tachycardia）的发作。刘薇等[20]评价了艾曲帕米鼻喷雾剂在 12 例中国健康成年受试者中单次给药 70 mg 后的药代动力学特征。结果显示，t_{max} 的中位数（范围）为 4.00（3.00 ～ 5.00）min；给药后 25 min，艾曲帕米血浆浓度相比峰值已下降约 65%，50 min 内降幅接近 80%。这说明给药后艾曲帕米血浆浓度迅速达峰，随后在人体内迅速分布及清除。因此，合理的采血时间与操作设置，对结果有效性和准确性会产生重要的影响。

有学者[21]建议，鼻用制剂药代动力学试验的给药室可划分药物污染区、缓冲区和清洁区，给药人员及相关研究者、受试者均需穿戴隔离衣物、手套、帽子、口罩等。给药人员与受试者按照标准流

程进行给药，研究者需全程观察受试者吸气和呼气的流速和时长、胸廓起伏和呼吸节奏、给药完毕鼻腔是否有药液滴出等，以判断给药是否成功；质控人员在清洁区全程观察给药人员的给药手法、时间节奏控制，受试者的用药效果（如是否有药液流出），以及后续处理方法等，记录相关信息，以便后续分析和处理。

另外，还应根据药物的特性进行相应检查与评价，有效保障实验数据的准确性和可靠性。如国产 1.1 类新药 101BHG-D01 鼻喷雾剂 [22]，拟用于治疗变应性鼻炎所引起的喷嚏、流涕症状，是长效 M 受体拮抗药，抗胆碱能力强、疗效持续长，但可能会导致心脏安全性风险，因此建议在血样采集的同时，在给药后规定时间内开展心电监护和动态心电图采集，进行合理的方案设计与特殊情况预判。

对于局部作用的鼻用喷雾剂，仅分析血浆浓度可能还不足以反映药物在靶器官的暴露情况，有时需考虑开展局部药代动力学研究，研究药物及其代谢物在药物作用部位（鼻黏膜）的吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律 [10]。但由于取样方法的侵入性和技术难度，在实际应用中面临诸多困难和挑战，还需要进一步发展先进技术、工具和方法，尽可能明确药物是否到达靶部位、靶部位的药物浓度及代谢过程等。

WU 等 [23] 利用美国和中国检测的全身血浆药代动力学数据，基于人体呼吸系统生理学构建了半生理药代动力学（semi-physiologically based pharmacokinetic，semi-PBPK）模型，用于评估酒石酸伐尼克兰在呼吸系统不同组织中的吸收和分布。结果显示，54.7%的药物分布在鼻腔内壁，沉积到咽部和进入胃肠道的药物非常少。PBPK 模型具有一定的预测性和探索性，可以帮助解决鼻用喷雾剂药代动力学研究中无法检测局部组织药物浓度等困难。

4 有效性和安全性评价

4.1 临床试验设计的考虑

不同类型的鼻用喷雾剂可能会有不同的作用机制、适应证和潜在不良反应，评价鼻用喷雾剂有效性和安全性的临床试验可根据具体品种情况有针对性地进行设计。

以用于成人有或无先兆偏头痛的急性治疗的扎夫格普坦（zavegepant，NDA 216386）为例，申请人将其作为全新的化学分子实体，向 FDA 提交了大量的临床试验数据以证明安全性和有效性，包括 2 项证明其关键疗效的随机、双盲、安慰剂对照试验，2 项支持安全性的开放标签、重复给药试验 [24]（表 1）。

而以治疗癫痫的地西泮鼻用喷雾剂（商品名 Valtoco，NDA 211635）则是已上市品种改剂型的改

表 1 FDA 用于评价扎夫格普坦有效性和安全性的临床研究

Tab.1 Clinical Studies Conducted by the FDA to Evaluate the Efficacy and Safety of Zavegepant

研究目的	研究编号	试验设计	给药方案	研究终点	治疗时间	治疗患者人数	研究人群	研究中心数量
支持有效性和安全性	BHV3500-201	随机、双盲、安慰剂对照、剂量测定研究（关键疗效）	经鼻给药扎夫格普坦 5、10 或 20 mg	共同主要终点：给药后 2 h 疼痛消失，给药后 2 h 最令人烦恼的症状（most bothersome symptom，MBS）消失	单次给药	总人数 *n*=1 588，其中 5 mg 治疗组 *n*=388，10 mg 治疗组 *n*=394，20 mg 治疗组 *n*=403，安慰剂治疗组 *n*=403	每月有 2 ～ 8 次偏头痛发作；≥ 18 岁	82（美国）
	BHV3500-301	随机、双盲、安慰剂对照研究（关键疗效）	经鼻给药扎夫格普坦 10 mg	共同主要终点：给药后 2 h 疼痛消失，给药后 2 h MBS 消失	单次给药	总人数 *n*=1 282，其中，10 mg 治疗组 *n*=629，安慰剂治疗组 *n*=653	每月有 2 ～ 8 次偏头痛发作；≥ 18 岁	90（美国）
支持安全性	BHV3500-106	开放标签，每次重复给药	每日口服扎夫格普坦 100 mg	安全性 / 耐受性	8 周	总人数 *n*=364	健康成年受试者（≥ 18 岁）	10（美国）
	BHV3500-202	长期、开放标签扩展、重复给药	每月 8 次经鼻给药扎夫格普坦 10 mg	安全性 / 耐受性	52 周	总人数 *n*=600	健康成年受试者（≥ 18 岁）	63（美国）

良型新药，FDA 临床审评人员对其开放标签的药代动力学和安全性研究（DIAZ 001.04）及开放标签的长期安全性研究（DIAZ 001.05）进行审评，评价其用于成人和儿童癫痫患者的安全性[25]，而该药品的有效性评价则是通过比较生物利用度来确定的（表 2）。

4.2 入选标准、排除标准、退出 / 终止标准

为了最大程度保护被研究人群的安全，避免因原有鼻腔问题引发不必要的安全性风险，应排除试验中的干扰因素，提高数据的准确性。一般情况下，临床研究人群会排除有拟申报适应证以外的鼻部疾病或其他鼻部不适可能会影响试验结果的人群。例如，是否有慢性或复发性鼻出血、凝血功能障碍或其他可能导致临床上增加出血风险的情况；是否接受过鼻部或鼻窦手术（包括鼻烧灼术史）或这些部位是否受过严重创伤；是否存在血管息肉、严重的鼻中隔偏曲或严重的鼻道阻塞；是否正在接受鼻炎或鼻窦炎治疗，以及目前是否正在接受经鼻持续气道正压通气治疗（这是主要的排除标准之一）等。除以上标准以外，还应根据鼻用喷雾剂规格、给药装置、适应证特点、治疗原理等进行调整。

以治疗成人干眼症的酒石酸伐尼克兰鼻用喷雾剂为例，其在北美进行了 3 项临床试验[26]，除了上述排除标准外，还增加了关于眼部状态的考量，如是否做过角膜移植手术，是否使用隐形眼镜，以及是否伴有癫痫发作史等。

扎夫格普坦的临床审评报告[24]也显示，研究人员在筛选期、基线、给药前 24 h 和给药后 24 h（±30 min）均使用鼻窥器对受试者鼻道和鼻甲进行检查，及时记录受试者是否发生水肿或炎症及新发的鼻部不适。

4.3 临床试验的实施

鼻用喷雾剂临床试验的实施对临床试验结果影响较大，需进行规范操作。例如，鼻用喷雾剂给药时不同的体位（如是否仰卧）可能会影响药物在鼻腔内的沉积与吸收，不同的仰头角度可能会影响药物通过鼻黏膜的效率进而影响吸收，装置的操作方式以及患者吸气和呼气方式也可能导致试验数据变异性增加。因此，鼻用喷雾剂给药需要一定的标准步骤和姿势。日记卡的设计应条目清晰，给药和观察记录应清晰、准确、完整、可追溯，如药物是否从鼻部滴落，滴落后是否进行了擦拭；给药后鼻黏膜敏感状况，是否打喷嚏，如是则应记录打喷嚏的情况；需提醒受试对象戴口罩打喷嚏，打完喷嚏后及时扔掉口罩；药物是否以非正常给药途径进入人体；是否有用错药物的情况（包括时间、剂量）等。

TRABUT 等[27]通过回顾性研究发现，在接受鼻喷雾剂治疗的 64 名患者中，只有 6%的患者遵循了所有的姿势要求，只有不到 50%的患者保有相对正确的姿势。该研究结果强调，在说明书中列明清晰、标准的给药步骤和给药位置，以及做出相关解释十分重要。

ROLLEMA 等[28]研究显示，不同的给药姿势

表 2　FDA 用于评价地西泮鼻用喷雾剂有效性和安全性的临床研究

Tab.2　Clinical Studies Conducted by the FDA to Evaluate the Efficacy and Safety of Diazepam Nasal Spray

研究编号	试验设计	给药方案	研究终点	治疗 / 随访时间	招募 / 完成人数	研究人群	研究中心数量
DIAZ 001.04	1 期，发作期 / 发作周期和发作间期癫痫患者的开放标签、药代动力学和安全性研究	在癫痫发作期间和非发作期间进行 2 次经鼻给予地西泮（剂量根据体质量确定：①在癫痫发作期或发作前后给药；②在无发作的间歇期再次给药），2 次给药之间至少间隔 14 d 清洗期	主要：比较成人和儿童患者在发作期 / 发作前后与间歇期经鼻给药地西泮的药代动力学特征。使用描述性统计数据进行安全性评估：不良事件、临床实验室评估、生命体征测量、心电图和体格检查结果	65 d	57	可能需要苯二氮䓬类药物来控制癫痫发作的癫痫患者	19（美国）
DIAZ 001.05	3 期，重复给药、开放标签，癫痫患者的安全性研究	根据需要对急性反复性癫痫发作（acute repetitive seizures，ARS）患者经鼻给药（基于体质量调整剂量），间隔 4 ～ 12 h	使用描述性统计数据评估安全性：不良事件、临床实验室评估、生命体征、心电图和体格检查结果	12 个月	153	伴有频繁突破性癫痫发作或 ARS 的癫痫患者	24（美国）

和部位会引起患者不同程度的不适，对中鼻道及中鼻甲产生不良影响，因此切勿将鼻内喷雾器尖端插入鼻壁。给药过程应关注受试者的感受，提高其依从性，避免未按规定剂量给药。如果受试对象自行用药，应确保受试者清楚给药方式与给药中的注意事项，宣教受试者在给药后的敏感时间段内，尽量不要有抬头、打喷嚏、擤鼻涕、按压或揉捏鼻部等动作，以免影响药物疗效，甚至安全性。

扎夫格普坦的临床试验[24]中要求受试对象在空腹过夜（禁食 10 h）后，严格按照药品手册单侧鼻孔给药，给药后保持直立坐姿 10 min，避免药物滴漏。给药后 2 h 内不允许擤鼻涕，若受试者打喷嚏或有滴鼻液从鼻内流出，必须告知工作人员。

4.4 鼻用喷雾剂的不良反应示例

①鼻黏膜刺激。经鼻腔给药的动物，鼻黏膜会受到药物刺激[29]。若受试者鼻腔较敏感，或药物剂量不当，可能会引起鼻腔刺激、刺痛或灼烧感。如含有盐酸萘甲唑啉的鼻喷雾剂，连续使用 1 周后，会出现鼻腔干燥、灼热感，并伴有轻微的鼻出血。

②嗅觉消失、障碍。鼻用减充血剂可能导致鼻腔黏膜的干燥和刺激，从而影响嗅觉功能。药物引发的鼻窦炎、鼻息肉等疾病也可能会导致鼻腔通道阻塞，造成嗅觉减退或消失。

③鼻腔充血。鼻用喷雾剂长期过度使用，药物渗透压、pH 值都有可能导致鼻腔充血、反弹充血。此类不良反应需要由医生进行专业评估[30]，包括鼻测压法、峰值鼻吸气流量（peak nasal inspiratory flow，PNIF）、声学鼻测量法（acustic rhinometry，AR）和四相鼻测压法（four-phase rhinomanometry，4PR）等。

④过敏反应。部分人群可能对鼻用喷雾剂中的活性药物成分或防腐剂过敏，引起肿胀、瘙痒、发红和呼吸困难等过敏反应。

⑤鼻腔依赖。部分鼻用喷雾剂品种（羟甲唑啉鼻喷雾剂）如长期使用，可能会发生药物依赖，停止使用后因血管扩张引起鼻塞反弹，导致受试者难以停止使用。

⑥感染。长时间、大量使用鼻腔制剂，尤其是含有血管收缩剂的制剂，可能导致鼻腔黏膜干燥和免疫力下降，造成鼻窦炎、中耳炎、脑膜炎等感染。

⑦鼻中隔穿孔。频繁、高剂量使用皮质类固醇鼻喷雾剂，会抑制鼻中隔的修复和愈合能力，导致鼻中隔穿孔。

⑧局部作用的鼻用喷雾剂因产生系统吸收而导致的不良反应。例如：设计为局部作用的皮质类固醇鼻用喷雾剂，全身吸收可导致库欣综合征、肾上腺抑制或儿童生长抑制；局麻药的全身吸收可引起麻木、刺痛或头晕。

4.5 特殊人群关注点

特殊人群如儿童、老人、孕妇、哺乳期妇女等对药物的敏感性较高，需要特别注意监测药物的潜在影响，注意新发不良反应、严重不良反应等。咪达唑仑（midazolam，MDZ）鼻喷剂是 FDA 批准的首个用于治疗癫痫患者丛集性癫痫（cluster seizures，SCs）发作的药物，鼻内给药可实现快速（t_{max}=9.0 ～ 21.5 min）、持续、广泛吸收，患者给药后 10 min 内出现镇静，给药后 15 ～ 120 min 出现精神运动障碍高峰，适用于 12 岁及以上的患者[31]。健康老年人（≥ 65 岁）和成人（18 ～ 40 岁）的 I 期试验研究显示，老年人体内的药物暴露量（c_{max} 和 $AUC_{0\rightarrow\infty}$）更高，半衰期（$t_{1/2}$）更长。老年人对 MDZ 代谢物 1-羟基咪达唑仑的暴露量也更高。在 12 ～ 17 岁的青少年患者中，MDZ 的暴露量低于总体人群。另外，MDZ 也会通过人乳排泄，因此应谨慎用于哺乳期妇女。肾功能不全患者的 MDZ 及其代谢产物的半衰期可能会延长，需谨慎使用。

儿童的鼻腔较成年人面积小，剂量需要根据儿童的年龄和体质量进行适当调整，以确保药物的有效性和安全性。多剂量鼻用喷雾剂需谨防药物的过量使用，做好宣教与培训。需确保喷雾器易于操作，且喷雾的粒径适合儿童鼻腔的生理结构，以提高药物的沉积效率。应特别注意鼻用减充血剂的依赖性问题，建议限制连续使用时间，以防止儿童出现药物性鼻炎等问题。

5 结语

鼻用喷雾剂是一种具有广阔应用前景的药物剂

型，但其临床应用需要更加全面、系统地评价。充分的药学研究和非临床评价是鼻用喷雾剂进入临床试验的必要前提条件。临床试验中，严格的受试者筛选与入组标准、规范的临床试验操作与实施、完整且准确的数据采集与管理、全面的安全性评估与监测、科学的数据统计分析等是临床试验成功的关键，可最大限度地确保临床试验的科学性、可靠性，为鼻用喷雾剂的上市审评提供科学依据，惠及患者。

免责声明：本文表述内容为作者个人观点，不代表任何单位和组织的意见。

参考文献：

[1] 张皖晋, 王　茜, 李　刚, 等. 中国鼻用喷雾剂注册临床试验近 10 年现状分析 [J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2860-2864.

[2] 国家药监局药审中心. 药物临床试验登记与信息公示平台 [EB/OL]. [2024-8-20]. http://www. chinadrugtrials. org. cn.

[3] 美国国立卫生院. Clinical trials[EB/OL]. [2024-8-20]. https://clinicaltrials. gov/.

[4] 廖　萍, 曹　萌, 张景辰, 等. 经鼻给药的机遇与挑战 [J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2761-2765.

[5] 甘　莉, 危　军, 甘　勇, 等. 新的疫苗技术——鼻腔疫苗 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, **41**(4): 298-304.

[6] 马琳莎, 贾国舒, 周一萌, 等. 鼻用生物制品的进展与挑战 [J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2802-2810.

[7] 陈　洁. 肾上腺素鼻喷剂临床前研究 [D]. 天津: 天津科技大学硕士学位论文, 2024.

[8] 童　颖, 李文博. 混悬型鼻喷雾剂的喷雾特性评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(8): 1100-1106.

[9] 赵荣军, 陈红叶, 陈祝霞, 等. 鼻喷雾剂雾滴粒径的一致性分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 539-542.

[10] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品仿制药混悬型鼻用喷雾剂药学研究技术指导原则》的通告 (2024 年第 28 号)[EB/OL]. [2024-12-10]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/08c9eabefc0e0fd20276d7a5e5979d81.

[11] 高亚东, 江文明, 乐　健, 等. 3 种上市鼻喷雾剂的鼻黏膜渗透性和安全性评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(10): 1458-1464.

[12] 郭家旺, 邵智慧, 王　健. 鼻黏膜给药制剂局部毒性评价方法 [J]. 世界临床药物, 2014, **35**(7): 426-430.

[13] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》的通告 (2022 年第 32 号)[EB/OL]. [2024-08-20]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/f993bea8924aff71b361ad907612dbcd.

[14] KELLER L A, MERKEL O, POPP A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(4): 735-757.

[15] 高亚东, 江文明, 乐　健, 等. 3 种上市鼻喷雾剂的鼻黏膜渗透性和安全性评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(10): 1458-1464.

[16] PIRES P C, SANTOS A O. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: a review of non-clinical brain targeting studies [J]. *J Control Release*, 2018, **270**: 89-100.

[17] 包圆圆, 鲍涛涛, 吴　慧, 等. 多奈哌齐经鼻给药小鼠血脑药物测定及药动学研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(4): 498-504.

[18] KOZLOVSKAYA L, ABOU-KAOUD M, STEPENSKY D. Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route [J]. *J Control Release*, 2014, **189**: 133-140.

[19] FDA. Guidance for industry - bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action [EB/OL]. [2023-06-26]. https://www. fda. gov/media/70867/download.

[20] 刘　薇, 曹国英, 余姝彦, 等. Etripamil 鼻喷雾剂在中国健康成年受试者中单次给药的药代动力学研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, **40**(13): 1948-1952.

[21] 王泽娟, 陈　刚, 刘晓娜, 等. 鼻用药物制剂药动学试验的关键环节探讨 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, **42**(12): 798-800.

[22] 刘　敏, 储楠楠, 黄　凯. 在鼻喷雾剂新药 I 期临床研究中开展精准化临床管理的探讨 [J]. 药品评价, 2023, **20**(7): 788-792.

[23] WU X F, ZHANG F, YU M Y, *et al*. Semi-PBPK modeling and simulation to evaluate the local and systemic pharmacokinetics of OC-01 (varenicline) nasal spray [J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 910629.

[24] FDA. Zavzpret - clinical review(s) [EB/OL]. [2024-12-10]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216386Orig1s000MedR. pdf.

[25] FDA. Valtoco - clinical review(s) [EB/OL]. [2024-12-10]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/

（下转第 1364 页）

途进行了布局。其他制药企业在新晶型、联合用药、新用途以及新剂型等不同维度优化技术，对厄达替尼外围专利进行布局。

在厄达替尼的中国专利申请中，国内申请人的数量占据压倒性优势。可见，国内制药企业对厄达替尼表现出强烈的兴趣。如何在厄达替尼的二次创新及仿制药中占得先机，对国内制药企业来说，既是机遇又是挑战。希望国内创新主体合理规避专利侵权风险，根据自身特点和优势进行研发，以在厄达替尼的二次创新中取得突破。

参考文献：

[1] VERSTRAETA M, DEBUCQUOY A, GONNISSEN A, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the radiosensitizing effect of a selective FGFR inhibitor (JNJ-42756493) for rectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, **15**: 946.

[2] PERERA T P S, JOVCHEVA E, MEVELLEC L, *et al*. Discovery and pharmacological characterization of JNJ-42756493 (erdafitinib), a functionally selective small-molecular FGFR family inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, **16**(6): 1010-1020.

[3] MARKHAM A. Erdafitinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, **79**(9): 1017-1021.

[4] FDA. Balversa (erdafitinib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2019-04-12) [2025-04-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212018s001lbl.pdf.

[5] 李　潇, 张艳华. 首个转移性膀胱癌靶向治疗药物厄达替尼的药理作用及临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(10): 1093-1096.

[6] CARDENAS L, DIBAJNIA P, LALANI A K. The emerging treatment landscape of advanced urothelial carcinoma [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2021, **15**(4): 247-252.

[7] MCCONKEY D, CHOI W, SHEN Y, *et al*. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: a phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer [J]. *Eur Urol*, 2016, **69**(5): 855-862.

[8] 陈本川. 治疗成人尿路上皮癌新药——厄达替尼 (erdafitinib) [J]. 医药导报, 2019, **38**(12): 1690-1697.

[9] FREYNE E J E, ASTEX T L, BERDINI V, *et al*. Pyrazolyl quinazoline kinase inhibitors: WO, 2011135376A1 [P]. 2011-04-28.

（上接第 1348 页）

nda/2020/211635Orig1s000MedR. pdf.

[26] FDA. Tyrvaya-clinical review(s) [EB/OL]. [2024-12-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213978Orig1s000MedR. pdf.

[27] TRABUT S, FRIEDRICH H, CAVERSACCIO M, *et al*. Challenges in topical therapy of chronic rhinosinusitis: the case of nasal drops application – a systematic review [J]. *Auris Nasus Larynx,* 2020, **47**(4): 536-543.

[28] ROLLEMA C, VAN ROON E N, DE VRIES T W. Inadequate quality of administration of intranasal corticosteroid sprays [J]. *J Asthma Allergy*, 2019, **12**: 91-94.

[29] HOU H P, LI Y J, XU Z Y, *et al*. Applications and research progress of traditional Chinese medicine delivered via nasal administration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, **157**: 113933.

[30] BOZDEMIR K, KORKMAZ H, FRANZESE C B. The evaluation of the nose, nasal cavity and airway [M]// CINGI C, BAYAR MULUK N. All Around the Nose. Switzerland: Springer Cham, 2020.

[31] FDA. Drug approval package: nayzilam - clinical review(s) [EB/OL]. [2024-12-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211321Orig1s000TOC.cfm.