

附件

# 局部给药局部起效药物临床试验 技术指导原则

药审中心

2022年5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 已有系统给药药品上市, 开发同一活性成分的局部 药物 .....	5
2.2 已有局部给药局部起效药品上市, 开发同一活性成 分的局部药物 .....	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 .....	8
2.1 整体考虑 .....	8
2.2 局部药代动力学研究 .....	8
2.3 局部药效学研究 .....	9
3. 探索性临床试验和确证性临床试验 .....	10
4. 桥接研究 .....	12
4.1 已有系统给药药品上市, 开发同一活性成分的局部 药物 .....	12

4.2 已有局部给药局部起效药品上市, 开发同一活性成分的局部药物 .....	13
5. 等效性研究 .....	14
六、结语 .....	15
七、参考文献 .....	15

# 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。此类药物如出现全身作用，则被认为是非预期的药物作用。

局部给药局部起效药物涉及多种剂型，主要用于皮肤、五官、呼吸、消化、外科、妇科等适应症领域，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。

与系统给药药物相比，局部给药局部起效药物在处方组成、剂型特点、给药途径等方面具有特殊性，因此，应针对性进行临床试验设计和评价，包括局部给药后局部和全身的耐受性、安全性、局部和系统药代动力学、局部药效动力学、剂量探索等。

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。

本指导原则旨在基于局部给药局部起效药物的特点，为

此类药物的科学研究和评价提供针对性指导建议。对于随着医学科学技术的发展出现的更加科学合理和公认的工具和方法，也可考虑采用，但需提供支持性和验证性证据，并与监管机构沟通。

## **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化学仿制药。

## **三、局部给药局部起效药物的特点**

局部给药局部起效药物通常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）使其到达特定部位并留存于应用局部进而发挥局部治疗作用。

该类药物除主要活性成份外，往往需要较多辅料以形成相应剂型，其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，例如，通过改变药物理化性质或通过改变药物中非活性成分使活性物质的渗透程度发生改变就可能影响药物的安全性和/或有效性；此外，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。对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，进而影响有效

性和/或安全性。

由于存在上述特点，局部给药局部起效药物的临床研发应针对性开展临床试验，试验设计需结合药物的处方组成、剂型、给药装置、给药部位、非临床药代动力学、非临床药效动力学及毒性等特征进行综合考虑。

#### 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，除按照创新药研发的一般思路外，应考虑局部给药制剂的药物剂量与药物浓度和给药面积的大小密切相关，故应基于目标疾病、治疗靶部位及药物作用特点，在临床研发早期针对性探索研究以下内容：

(1) 局部给药后药物在局部的吸收和分布情况，关注不同药物浓度、不同给药面积下的局部和全身暴露情况，以评估其局部给药能否到达靶部位、靶部位的药物剂量或浓度是否足以发挥其药理作用，以及系统吸收可能带来的潜在安全性风险；(2) 依据目标疾病病损面积大小，考虑设计足够给药面积下的耐受性和安全性研究。这些探索性研究可为后续临床研究给药剂量、规格浓度、给药面积、给药间隔等设计提供充分支持性证据。

尽管应用该类药物的目的是在应用局部发挥药物效应，但仍有可能存在由于药物吸收入血导致的安全性风险。申请人应结合研究药物的非临床药代动力学特征、系统暴露相关

毒性等数据，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带来的安全性风险。如非临床研究数据提示研究药物可能存在系统吸收引起的全身或某些组织器官的不良反应，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

在已批准上市的具有同一已知活性成分药品基础上开发的境内外均未上市的局部给药局部起效的新剂型、新给药途径药物均属于改良型新药。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相比，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。根据现行《化学药品注册分类及申报资料要求》，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通常应能显著提高局部疗效；或在不降低局部疗效的同时，显著降低当前用药患者的不良反应或用药的相关风险，或显著提高患者用药的依从性。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 PK、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，故通常不一定需要进行完整的非临床和临床试验，申请人可基于已有研究数据，针对性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 已有系统给药药品上市，开发同一活性成分的局部药物

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给药途径、给药部位和局部制剂特点，对局部用药的剂量-暴露-效应关系、安全性和有效性特征进行全面的研究，应开展包括局部和全身的耐受性试验、药代动力学试验、剂量探索和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，并为最终确定的适应症、用法用量、规格等提供试验数据支持。药代动力学研究中应尽可能探讨局部药代动力学特征。

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，申请人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治疗和安全性。

## 2.2 已有局部给药局部起效药品上市，开发同一活性成分的局部药物

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，申请人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，开展制剂变化相关的临床试验，并明确其是否具有明显的临床优势。

## 3. 仿制药

局部给药局部起效的仿制药，申请人应全面了解已上市拟仿制药品的研发背景、药代动力学、药效动力学数据、有效性和安全性数据、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需求和价值，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。

申请人应基于药物特征，采取逐步递进的对比研究，依次开展药学、非临床和/或必要的临床对比研究，以支持仿制药与参比制剂的等效性评价。对于乳膏剂、乳剂等特殊制剂，如因制剂学等原因，难以通过药学和非临床对比研究评估仿制药与参比制剂的一致性，则应在药学对比具有基本一致性

（高度相似性）的基础上，进一步开展必要的非临床和临床对比研究。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。对于药学研究提示仿制药与参比制剂不一致的情形，申请人应进一步完善药学研究后，方可考虑开展后续研究。

在满足特定条件的情况下，申请人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。申请人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某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

申请人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或存在困难，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，申请人还需结合制剂学特点，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，

在开展临床试验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 整体考虑

局部给药局部起效的创新药和改良型新药的早期探索临床研究总体思路与其他药物相同，但应特别关注局部耐受性和安全性、局部药代动力学、局部药效动力学等研究的设计和评价。

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。对于某些特殊适应症或特殊制剂，如其在健康受试者和患者中的药代特征和耐受性可能存在差异时，应在获得健康受试者相关数据基础上，考虑在临床研发早期即开展患者药代动力学、耐受性和安全性研究，以支持后续探索和确证性临床试验。

### 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，为后续临床探索和确证性试验中给药方案设计提供重要支持性依据。

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先进技术、方法、工具等开展局部药代动力学及局部药效学研究，所采用的先进技术、工具、方法学等应经过充分验证。

目前，对于皮肤外用药物，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，但這些方法均为有创方法，在健康者和部分皮肤病受试者中开展有一定难度，因此，鼓励申请人积极探索先进的无创采样和/或检测技术和方法进行局部药代动力学研究。

### 2.3 局部药效学研究

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，在受试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，获得关于药物有效性和安全性的初步信息，以确定是否可开展后续确证性试验。例如，拟开发用于特应性皮炎的外用乳膏剂，申请人应尽可能明确药物在表皮、真皮层等靶部位的分布和代谢情况，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，并应在早期探索中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。申请人应考虑随机、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、等效性或非劣效性。

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，局部给药药物应具有提高疗效，和/或改善安全性，和/或提高依从性，和/或其他临床方面的明显优势。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，申请人可考虑在符合伦理学要求的前提下选择改良型新药物、已批准阳性药物和安慰剂组进行三组比较的临床试验。

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，通常需开展相关临床试验和/或桥接研究。其中，桥接研究设计和评价要求视具体情况而定，申请人可就桥接研究设计相关问题与药审中心进行沟通交流。

##### 4.1 已有系统给药药品上市，开发同一活性成分的局部药物

根据拟开发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全面、系统的临床研究，以确证该局部给药局部起效药物用于新拟定的适应症的有效性和安全性。已知活性成分经系统给药的安全性、耐受性、药代动力学、药效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，申请人应开展必要的临床试验证明与经系统给药制剂相比，局部给药局部起效药物能显著提高局部疗效；或在不降低局部疗效的同时显著降低当前用药患者的不良反应或用药的相关风险，或显著提高用药

依从性等。如改良型新药旨在提高临床疗效，申请人应在已获批的目标适应症中，开展随机、阳性对照（选择境内已上市相同活性成分药品）、优效设计的确证性试验，以证实疗效的提高，除非有充分的理由，一般不接受等效或非劣效设计。如改良型新药旨在改善安全性，申请人应考虑通过随机、双盲、等效/非劣、与已上市被改良药品对照设计的确证性试验证实有效性等效/非劣效结论成立的前提下，改良型新药在安全性上取得有临床意义的改善。如旨在提供依从性，申请人应在前期研究的基础上，考虑开展随机对照临床试验验证改良型新药在保持有效性和安全性不劣于被改良药品的前提下，可显著提高患者的用药依从性。

#### 4.2 已有局部给药局部起效药品上市，开发同一活性成分的局部药物

对于申请不同适应症或申请不同给药方案的情形，应基于拟定适应症或拟定的不同给药方案进行相关临床试验，以证实其用于该适应症或采用新给药方案的安全性和有效性。该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。

对于申请的制剂为已上市制剂的不同剂型时，申请人应提供充分的依据明确新剂型的明显临床优势。申请人应开展安全有效性研究和/或药代动力学研究（申请人应尽可能开展局部药代动力学研究）。如有必要，还应进行考察药物吸收、



渗透特点和局部耐受性的研究。

## 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数据等具体情况，开展相应的临床对比试验，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，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，如难以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，通常局部PK参数为敏感的评价生物等效性的方法。但局部药代动力学的研究难度大，研究方法有待完善。由于血浆药物水平与局部有效性的相关性较低，故以血浆PK参数为终点的生物等效性试验不是显示等效的适宜方法，但此情形下生物等效性试验可在安全性方面有一定提示作用。本技术指导原则鼓励申办方开发和应用科学合理的经过验证的局部药代动力学研究方

法开展以PK和/或PD参数为终点的生物等效性研究。对于含皮质类固醇激素的外用制剂，可在药学对比研究达到高度相似性的基础上，后续采取皮肤变白试验（skin blanching study）这一体内药效学方法，以PD参数为终点来评估仿制药与参比制剂的等效性。

## 六、结语

对于局部给药局部起效药物的开发，应基于临床治疗学需求和价值，结合已有研究数据、药物制剂学（组成成分、剂型、规格、给药装置、给药部位等）特点等，开展全面而系统的临床试验或桥接研究，证实其与已上市药品用于拟定适应症的治疗等效性。局部给药局部起效药物的临床试验中应特别关注对局部药代、局部药效、局部安全性、耐受性等的充分探讨。由于局部给药局部起效药物研发情形复杂，应具体情况具体分析，本指导原则鼓励申请人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。

## 七、参考文献

1. 国家药品监督管理局药品审评中心，皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则（试行），2021.
2. 国家药品监督管理局药品审评中心，化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则，2005.
3. 国家药品监督管理局药品审评中心，化学药品改良型药品临床试验技术指导原则，2020.

4. ICH, E8 General Considerations for Clinical Trials, 1997.
5. EMA, Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents (CPMP/EWP/239/95), 1995.
6. EMA, Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents, 2009.
7. FDA, Guidance on Topical Dermatologic Corticosteroids: in vivo bioequivalence, 1995.