

《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》

（征求意见稿）起草说明

一、起草背景

局部给药局部起效药物涉及类型较多，可用于人体不同部位，并在皮肤、五官、呼吸、妇科、消化、外科等多个适应症领域发挥重要治疗作用。同时，局部给药局部起效药物因药物剂型众多、辅料复杂、给药途径多样，与系统给药药物相比，其在临床试验设计和审评评价时都存在一定的特殊性，且一直存在着较大困难和挑战。同时，目前国内仍缺乏相应的技术指导原则。因此，有必要针对局部给药局部起效药物的临床试验设计制定专门的指导原则，以助于后续规范研发和科学评价。

二、起草过程

本指导原则由化药临床二部牵头，自 2021 年 3 月启动，2021 年 7 月形成大纲及初稿，于 2021 年 9 月召开专家咨询会，对初稿进行了进一步的完善。后经化药临床二部技术委员会审核，形成中心内部征求意见稿。2021 年 10 月 28 日至 11 月 3 日，通过邮件征求了中心内部相关部门的意见，反馈意见的有化药临床一部、统计与临床药理学部，内容涉及临床药理学研究和仿制药等效性研究相关内容，起草小组根据反馈意见，进一步完善形成了此次公开征求意见稿。

三、主要内容

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。

本技术指导原则共有六个章节组成，分别为背景和目的、适用范围、局部给药局部药物起效药物的特点、临床试验设计的总体原则、临床试验的特殊考虑、结语。

第三章节局部给药局部药物起效药物的特点，着眼于与此类药物与剂型相关的特点，要求临床试验设计应结合药物的处方、剂型、给药装置、给药部位等进行综合考虑。

第四章节为临床试验设计的总体原则。在此章节下，将本技术指导原则中主要涉及的三种类型的药物研发的总体原则进行了阐述。

第五章节为临床试验的特殊考虑。此章节中分述了进入临床试验的前提、临床药理学研究、探索性和确证性临床试验、桥接研究和等效性研究，与第四章节中的创新药、改良性新药和仿制药相对应。

四、需说明的问题

目前，国内仍缺乏对局部给药局部起效药物临床试验相关技术的指导原则，对此类药物的临床试验的技术要求有待进一步明确。本技术指导原则重点讨论了三个方面的问题：

第一，基于局部给药局部起效药物给药途径和制剂特殊性，探讨了此类药物探索性临床试验设计的特殊考虑。与系

统给药系统吸收发挥疗效的药物相比,在早期探索性临床试验中,除关注给药剂量递增设计外,还需关注给药浓度、给药面积递增下的耐受性、安全性、药代动力学和初步药效学探索;由于人体局部药代动力学研究的技术和/或伦理挑战,对于给药间隔的探索往往需要非临床药代动力学等的支持。目前,国内局部给药局部起效药物创新研发中往往在早期探索性临床试验设计时存在上述方面的不足。

第二,局部药代动力学研究存在困难和挑战,但因其对药物是否可到达靶部位、靶部位浓度、持续时间、在靶部位的代谢特征、建立药物剂量-暴露量-效应关系,对预估临床疗效及制定后续临床试验给药方案等具有重要意义。因此,本技术指导原则鼓励申请人采用经过验证的新技术新方法开展局部人体药代动力学研究。

第三,基于创新药、改良型新药和化学仿制药三种情形特点,本技术指导原则进行了分别阐述,优化了不同研发背景及研究数据下,不同类型药物的临床试验要求。

本指导原则在系在既往对该类产品审评技术要求的基础上,参考了境外监管机构对局部给药局部起效药物相关指导原则进行制定。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累,后续将逐步修订和完善相关技术要求。