

《干眼治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

干眼是一种多因素引起的慢性眼表疾病，患病率高、严重影响患者视觉与生活质量、尚缺乏有效治疗手段。由于目前该病诊断和分类标准尚不统一、多因素影响疾病特征和进程、疾病症状和体征分离、患者感受和疾病状态检测的内变异性等，使干眼治疗药物的临床试验设计和评价面临巨大挑战。

为规范和指导干眼治疗药物的临床试验，满足干眼治疗药物创新研发的需要，药品审评中心组织起草了《干眼治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，旨在通过讨论干眼治疗药物研发中临床试验设计需特别关注的内容，为干眼治疗药物的临床研发和评价提供参考。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

经查询，目前仅美国 FDA 发布了相关指导原则《Dry Eye: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (2020)》，欧盟发布的《EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report (2012)》中有涉及干眼方面的工业界和监管机构讨论意见。此外，还查阅了《中国干眼专家共识：定义和分类(2020)》、《中国干眼专家共识：检查和诊断(2020

年)》、《中国干眼专家共识：治疗(2020年)》及相关文献，调研了已上市和在研的干眼治疗药物的临床试验情况。

(二) 指导原则制定或修订情况

本指导原则由药审中心化药临床二部牵头立项，起草工作自2022年4月末启动，2022年7月末形成大纲，指导原则核心工作组内部定期开会讨论，于10月中形成初稿。2022年10月24日-10月28日征求药审中心内部相关专业意见。2022年10月31日部门技术委员会审议通过，形成征求意见稿。

(三) 征求意见采纳情况

药审中心内部征求意见未收到或建议。

三、起草思路

本指导原则在美国FDA发布的《Dry Eye: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (2020)》基础上，参考了欧盟发布的《EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report (2012)》、结合《中国干眼专家共识(2020)》、相关文献、我国疾病背景情况、目前国内研发现状等综合考虑起草。

四、主要内容

本指导原则分为七个章节，分别为概述、临床试验设计的总体考虑、临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验、安全性研究和参考文献。主要内容如下：

概述包括疾病特点及治疗现状、目的及适用范围两部分。主要介绍了干眼的定义、病因、流行病学特征、疾病特点、治疗现状等，并提出了本指导原则的制定目的及适用范围。

临床试验设计的总体考虑包括研究人群、疗效评价、和干眼挑战模型试验三个部分。介绍了临床试验中受试者纳入标准、研究人群选择、儿科人群研究以及干眼治疗药物疗效评价的考虑，此外对干眼挑战模型试验的研究现状及其意义进行了讨论。

临床药理学研究部分从局部给药局部起效干眼治疗药物和全身用于眼治疗药物两方面，分别简要介绍了开展临床药理学研究需要关注的内容。

探索性临床试验部分介绍了该阶段的研发设计考虑，包括总体设计、给药方案的设置、研究周期、疗效指标的选择等，基本上为探索性临床试验的一般考虑。对于局部给药局部起效药物可参考《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》。

确证性临床试验部分从总体设计、对照组的选择和试验设计、研究人群选择、研究周期、疗效指标和其他临床评价指标六个方面，对确证性临床试验设计的关键要素进行了讨论。

安全性研究对安全性数据样本量和研究周期进行了讨论。

本指导原则适用于干眼治疗化学药品和治疗用生物制品的研发。不适用于干眼预防用药物。

五、需要说明的问题

1、对于干眼挑战模型试验，鉴于暴露于干眼室后的疗效评估可能有助于概念验证，以及剂量选择和评估生物标志物，因此建议申办方在早期探索性试验过程中开展干眼挑战模型试验。同时，也考虑到干眼挑战模型试验结果评估的局限性，指导原则中明确在如果没有自然环境暴露试验的情况下，其不能作为关键确证性临床试验。鼓励申办方可就拟采用干眼室用于测量疗效的设计与监管机构进行沟通。

2、因给药周期和观察周期与干眼的发病原因及严重程度、药物的作用机制特点、预期临床疗效等相关，故要求申办方提供充分依据说明选择给药周期和观察周期的科学性和合理性。同时，指导原则根据药物的起效时间或维持治疗时长的不同，分别推荐了有效性和安全性的研究周期。起效快或短期用药的药物，可考虑设置较短的研究周期。而对于起效时间慢或需长期维持治疗的药物，研究周期应相应延长。

3、为了确保对临床疗效的科学评价，并结合国内临床试验的实际情况，申办方可在一项临床试验或一项以上临床试验评价药物疗效，同时指导原则也提出两项确证性临床试验能够更好地反映疗效。