

附件

干眼治疗药物临床试验技术指导原则

2023 年 9 月

目 录

一、概述.....	1
(一) 疾病特点	1
(二) 目的及适用范围	2
二、临床药理学研究.....	2
三、探索性临床试验.....	3
四、确证性临床试验.....	4
(一) 总体设计	4
(二) 对照组	4
(三) 研究人群	5
(四) 研究周期	5
(五) 疗效评价	6
(六) 其他临床评价指标	8
五、安全性评价.....	8
六、参考文献.....	9

干眼治疗药物临床试验技术指导原则

一、概述

(一) 疾病特点

干眼，既往被称为“角结膜干燥症”、“干眼症”，是明显影响视觉与生活质量的常见眼表疾病之一，严重的干眼对生活质量的影晌与透析和严重的心绞痛相当。据报道，干眼患病率在欧美国家约为 5~15%，在亚洲则为 30~50%，女性多见，且患病率随年龄增长而增高。我国干眼患病率约为 6.1%-59.1%，不同地区差异较大，高原地区的患病率高于平原地区。

干眼为多因素引起的慢性眼表疾病，可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经感觉异常，造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍。干眼患者的临床表现具有高度异质性，没有单独的症状或一组症状可特定用于定义干眼。干眼有多种体征，但不同患者的体征因病因、严重程度、病程等存在差异。研究显示，干眼的客观体征与主观症状之间的相关性较低且常不一致。

干眼可根据其类型和严重程度考虑病因治疗及对症治疗。干眼治疗领域的药物选择及疗效有限，存在较大的、未满足的临床需求。目前可用于干眼治疗的药物主要包括两大类：润滑眼表和促进修复类药物以及抗炎治疗药物。由于多

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在变异性等，使干眼治疗药物的临床试验设计和评价都面临挑战。

（二）目的及适用范围

本指导原则旨在为用于干眼治疗的化学药品和治疗用生物制品的临床研发提供技术指导，不适用于干眼预防用药物。

本指导原则重点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。关于临床试验设计或统计学分析的一般性问题可参考其他相关指导原则。此外，应同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）等相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、临床药理学研究

干眼治疗药物多为局部给药局部起效，对此类药物临床药理学研究的一般考虑，可参考《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》。对于全身用干眼治疗药物，除了观察全身用药后的系统暴露，还应重点关注全身用药后的眼局部药代动力学和局部药效学方面的特征。

干眼治疗药物的局部药代动力学研究，应在使用药物后

对眼部进行生物样本采集，包括泪液等。申请人应考虑在非临床研究阶段开展全面的眼部药代动力学研究，获得的非临床研究数据可能为推测药物在人眼局部的药代动力学特征和安全性提供帮助。

三、探索性临床试验

建议采用随机、双盲、对照设计。可基于前期药代动力学、药效动力学评估结果设置多个剂量组和/或给药方案（不同的药物浓度、给药剂量、给药频次、给药周期等），充分评价药物的量效关系，为后续确证性临床试验给药方案的选择提供依据。研究周期取决于药物的作用机制、安全性和对于所选疗效指标的预期作用、以及前期非临床研究数据。疗效指标可参考确证性临床试验部分。

在探索性临床试验阶段，传统的环境暴露试验和受控环境（控制室内温度、气流、湿度等）下的干眼临床试验均可接受。

传统的环境暴露试验可较好的反映干眼患者所处的自然生活环境，但生活环境中混杂多种可能影响干眼发病及疗效评估的因素，故传统环境暴露试验的疗效分析存在一定的难度。使用干眼受控环境可以降低不稳定外界环境因素对眼表的影响，减轻评估中的干扰。将患者暴露于干眼受控环境后的疗效评估可能有助于概念验证、剂量选择和生物标志物的评估。但由于受控环境下的干眼临床试验所选择的富集人

群可能无法完全代表目标人群，且可能会导致试验药物的疗效被高估，故如果没有自然环境暴露试验，仅受控环境下的干眼临床试验不能作为关键确证性临床试验支持药物上市。

如申请人拟开展受控环境下的干眼临床试验，所使用的受控环境需经过验证，并在临床试验方案中提供相关适用性依据。

四、确证性临床试验

（一）总体设计

建议在干眼患者中开展随机、双盲、平行对照的确证性临床试验。在临床试验中，试验药物可作为单独的治疗药物，亦可作为现有标准治疗的加载治疗药物。

（二）对照组

干眼治疗药物在临床试验中常常表现出较高的安慰剂效应、均值回归、人群异质性明显等特点，并且现有治疗药物疗效证据少，阳性对照药可选择范围有限。通常选择试验药物的溶媒作为确证性临床试验的对照药。临床试验应证明，试验药相较于对照药具有统计学意义和临床意义的优效性。

如选择阳性对照药开展确证性临床试验，需关注在干眼治疗的临床试验中，即使所选择的阳性对照药在既往临床试验中曾证明过有效，但有效结果在新的临床试验中或难以复现，存在试验失败的风险。鉴于此，可考虑：（1）在临床试验中同时设置阳性和阴性对照（三臂研究），试验药和阳性

对照药之间进行等效性或非劣效性设计，且均优效于阴性对照；（2）如临床试验中无阴性对照，应证明试验药相较于阳性对照药具有统计学意义和临床意义的优效性。

（三）研究人群

干眼为多因素引起的慢性眼表疾病，应结合试验药物的作用机制，充分考虑干眼的病因、影响因素、严重程度等，合理选择受试者。干眼临床试验应纳入眼部不适主诉符合干眼症状的患者。入选标准应同时包括客观体征和主观症状。

病情严重的特定干眼患者群体通常应被视为独立的适应症人群，与常见干眼患者人群分开研究。例如，继发于瘢痕的干眼（如放射性照射、碱烧伤、Stevens - Johnson 综合征、瘢痕性类天疱疮）或严重的结膜杯状细胞破坏（如维生素 A 缺乏）。此外，明显的睑缘炎症或睑板腺功能障碍会干扰对临床试验结果的解释，此类情形的干眼患者也应与常规干眼患者人群分开研究。

对受试者进行人口学统计时，应依据性别、不同年龄段、种族/民族、虹膜颜色等进行分组分析。

干眼在儿科人群的患病率逐年上升。申请人应依据成人疗效和安全性数据、非临床研究数据等，综合考虑儿科人群研发计划。

（四）研究周期

当前对于干眼确证性临床试验的给药周期和观察周期

尚未形成共识。申请人应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。

确证性临床试验的研究周期和主要疗效指标的评价时间点应根据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、前期探索性研究的疗效和安全性数据确定。对于起效快或短期用药的药物，可考虑设置较短的研究周期。建议在自然环境暴露试验中采用持续 2 周或更长时间的给药周期评估药物的有效性，如果有效性试验的周期较短，需开展至少持续 6 周治疗的安全性试验。对于药物作用机制与免疫因子活性等相关，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，建议 6 个月用于初步疗效评估，安全性评估建议一般 12 个月。

（五）疗效评价

干眼治疗药物的疗效评估方法需要根据药物的预期临床定位和作用机制进行明确，应包含体征和症状。

干眼存在症状和体征分离的现象，因此申请人可以在一项临床试验中将某项症状的改善和某项体征的改善作为联合主要终点，同时证明药物在改善症状和体征方面的有效性。也可以考虑在两项以上的临床试验中分别证明药物在改善症状或体征方面的有效性。例如一项临床试验将症状的改善作为主要终点，则可将重要的体征改善作为该临床试验的关键次要终点，反之亦然。不同临床试验中同一症状或体征改

善的趋势应一致。

鉴于干眼的内外源影响因素多，环境、生活习惯等都可能影响疗效，造成临床评价困难，通常两项确证性临床试验能够更好地反映疗效。

推荐选择以下证据之一用于干眼治疗药物疗效的评价：

(1) 至少一个预先指定的客观体征指标和至少一个预先指定的主观症状指标中，试验组与对照组存在统计学显著差异；

(2) 试验组与对照组角膜染色完全消除的患者百分比之间存在统计学显著差异；

(3) Schirmer 试验（泪液分泌试验）中，试验组与对照组实现 10 毫米或以上增幅的患者百分比之间存在统计学显著差异。

同时，建议申请人选择多个维度的体征和症状指标对干眼治疗药物的疗效进行充分全面的评价。干眼的体征评价指标包括但不限于角膜染色、结膜染色、泪膜破裂时间减少和 Schirmer 试验（泪液分泌试验）评分降低（麻醉或不麻醉），建议对评估者的检查操作和结果判定进行培训。干眼的症状评价指标包括但不限于视物模糊、对光敏感、有沙质或砂砾感、眼部刺激、眼部疼痛或不适以及眼部瘙痒，受试者可以自行确定自己眼部不适的术语用来代替其他术语。

主观症状的改善也可以通过患者实现症状完全消除的

百分比之间的统计学显著差异来证明。不建议使用比“症状或体征完全消除”低的标准对应答率进行分析评价。

可采用量表和/或问卷评价干眼相关症状和生活质量，应结合药品特点和临床定位选择经过验证的量表和/或问卷。申请人应就用于有效性评估的评分方法、问卷或量表与监管机构进行沟通，并在临床试验方案中提供所选择的评分方法、问卷或量表适用性的依据。

建议至少有一项临床试验所用样品的处方与最终拟上市的处方一致。

（六）其他临床评价指标

建议至少对双侧眼睛进行以下评估，并分别报告每只眼睛的情况（无论治疗的是单眼或双眼），考察有效性和安全性：

- 每次访视时的最佳矫正远视力（距离 4 米或以上）。
- 每次访视给药前、后患者舒适度的评价。
- 裂隙灯眼前段检查，包括角膜、结膜、前房、虹膜、眼睑和睫毛。至少应涵盖以下时间节点：基线、试验中期、治疗结束和停止治疗 2 周后。
- 至少一项临床试验中，在基线、试验结束时或第 3 个月访视时（以较晚者为准）进行内皮细胞计数、全身临床和实验室评估以及扩瞳眼底检查。

五、安全性评价

临床试验应纳入足够多的患者，以识别发生率 $\geq 1\%$ 的药物不良事件。建议 400 名或更多的患者使用试验药物（试验药物的浓度和使用频次不低于上市推荐的浓度和使用频次）完成治疗。

安全性研究周期可根据药物的起效时间或维持治疗时长的不同确定。在提交上市申请前，申请人应确保至少 300 名患者在治疗开始后完成至少 6 周治疗的随访，以及至少 100 名患者在治疗开始后完成 12 个月治疗的随访。

对于在已上市相同剂型、相同给药途径以及相同或较低浓度药物基础上研发的改良型药物，建议申请人确保在上市申请中提供至少 100 名患者接受至少 6 个月治疗的安全信息。

六、参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. Dry Eye: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/144594/download>.

2. 韦振宇,刘含若,梁庆丰. 我国干眼流行病学的研究进展[J]. 中华眼科医学杂志(电子版),2020,10(1):46-50.

3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3):334-365.

4. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf. 2017;15(3):539-574.

5. European Medicines Agency. EU Regulatory

Workshop – Ophthalmology – Summary and Report.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-regulatory-workshop-ophthalmology-summary-report_en.pdf

6. Ousler GW 3rd, Rimmer D, Smith LM, Abelson MB. Use of the Controlled Adverse Environment (CAE) in Clinical Research: A Review. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(2):263-276.