

特应性皮炎治疗药物临床试验

技术指导原则

2023 年 12 月

目录

一、概述.....	1
二、临床试验设计的考虑.....	2
(一) 探索性试验	2
(二) 关键临床试验设计的考虑	3
1. 对照的选择	4
2. 试验人群.....	4
3. 试验周期.....	5
4. 疗效指标.....	5
5. 伴随治疗.....	8
6. 安全性试验设计的考虑	9
三、儿科临床研发	10
(一) 儿科临床研发整体考虑	10
(二) 研发时机.....	10
(三) 临床试验.....	11
1. 药代动力学及安全性试验的考虑	11
2. 有效性试验的考虑.....	12

特应性皮炎治疗药物临床试验技术指导原则

一、概述

（一）背景

特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）是一种慢性瘙痒性炎症性皮肤病，主要影响儿科患者，同时也在成人中患病。特应性皮炎还会增加睡眠障碍，神经认知功能下降的发生率，并且影响患者和家属的生活质量，同时，特应性皮炎还与皮肤感染、哮喘、食物过敏、肥胖和高血压等合并症有关。特应性皮炎大多初发于婴儿期，1岁前发病者约占全部患者的50%，部分患者病情可以迁延到成年，但也有成年发病者。发达国家儿童特应性皮炎患病率约10-25%，成人患病率约2-8%，2014年我国12个城市1-7岁儿童特应性皮炎患病率达12.94%，1-12月婴儿特应性皮炎患病率达30.48%^[1]。我国特应性皮炎患病率近年来增长迅速。

特应性皮炎药物治疗的目标是减轻皮损严重程度，缩小皮损面积，缓解症状，减少病情复发，提高患者生活质量。特应性皮炎治疗药物包括外用治疗药物和系统治疗药物，目前外用治疗药物主要包括外用糖皮质激素（Topical corticosteroid, TCS）、外用钙调磷酸酶抑制剂（Topical calcineurin inhibitor, TCI）、外用磷酸二酯酶4（Phosphodiesterase-4, PDE-4）抑制剂等；系统治疗药物包

括传统的抗组胺药物、糖皮质激素等，以及蛋白酪氨酸激酶 (Janus Kinase, JAK) 抑制剂、治疗用生物制品如抗白细胞介素-4/13 单克隆抗体等。

(二) 目的及适用范围

本指导原则旨在为特应性皮炎治疗药物临床试验设计提供技术指导，适用于化学药品及治疗用生物制品的临床研发。根据特应性皮炎发病年龄低的特点，本指导原则还对儿科特应性皮炎临床试验进行了重点阐述。

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，相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请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) 和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、临床试验设计的考虑

申办方应根据不同年龄段人群的疾病特点以及研究药物特性，制定适当的临床研发计划。对于外用药物和系统用药，临床试验的策略与设计有所不同。

(一) 探索性试验

早期探索性试验为初步的人体安全性和临床药理学研究，目的是获得初步的耐受性、安全性、药代动力学和药效学特点，为确证性临床试验的给药方案等设计提供依据。通

常，应在健康受试者中获得初步耐受性、安全性、药代数据后再在特应性皮炎人群中开展后续研究。

在目标特应性皮炎患者中开展探索性试验可为疗效确证性试验设计提供数据支持。建议在药物研发早期同时观察药效学指标，如临床疗效指标和相关生物标志物（如可获得）等，应进行充分的给药方案（剂量和给药间隔等）探索，建立药物剂量-暴露-效应关系，为后期临床试验剂量选择提供支持。

外用药物探索性临床试验设计应参考《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》。建议在探索性临床试验中评估皮肤敏感部位（如四肢屈侧、间擦部位、外阴部和面部/发际线等）对药物的耐受性。

探索性试验设计中研究人群、对照的选择等可参考（二）关键临床试验设计中相关内容。

（二）关键临床试验设计的考虑

关键临床试验应采用多中心、随机、双盲、平行对照设计。可根据研究目的对试验人群按照年龄、体重、受累体表面积（Body surface area, BSA）、受累部位、基线疾病严重程度、国家或地区等进行分层设计。

选择安慰剂对照应采用优效性设计，选择阳性对照可采用优效性设计或非劣效设计，采用非劣效设计时阳性对照药

需有充分的疗效证据。对于系统治疗药物，应首先确证单药治疗疗效。如需联合治疗，应考虑开展联合用药的设计。

出于伦理考虑，长期试验应在方案中设计合理的补救治疗及统计分析计划。

1. 对照的选择

应根据研究目的和总体试验设计的考虑选择合理的对照。可选择安慰剂对照，以充分评估药物的疗效。出于伦理学考虑，建议尽可能选择具有充分有效性证据的已上市标准一线治疗药品作为阳性对照，以评估药物的疗效和临床价值。

2. 试验人群

应根据临床需求和药物特点确定试验目标人群。需采用经过验证的诊断标准（如 Hanifin & Rajka 标准、Williams 标准）及严重程度评估标准进行研究人群筛选。严重程度应包含皮损程度（体征）、皮损部位（头、颈部或其他部位）、疾病受累范围（受累体表面积）、症状（瘙痒等）及对生活质量的影响等多维度的综合评估。研究人群可分为轻至中度、中度、中至重度以及重度患者，试验方案应明确并细化严重程度评估的标准，例如，对于轻至中度患者，可考虑 IGA 评分 2 或 3，体表面积 $BSA \geq 5\%$ ；对于中至重度患者可考虑 EASI 评分 ≥ 16 ，IGA 评分 ≥ 3 ，体表面积 $BSA \geq 10\%$ ，瘙痒 NRS 评分 ≥ 4 作为标准，而对儿童患者也可考虑相对更小的受累面

积。特应性皮炎并且应在针对目标特应性皮炎入选患者分布应能代表相应严重程度，包括入选足够严重程度上限的患者。

特应性皮炎具有长期持续和反复发作的特点。患病期间疾病严重程度存在波动，因此入组时患者病史通常应至少 1 年，青少年及儿童患者入组时病史可适当缩短，通常应至少 6 个月。

为了体现受试者的真实基线疾病水平，对于既往接受过口服系统性治疗和光疗、生物制剂、外用药治疗的患者，应基于既往治疗药物半衰期特点等设置足够长的洗脱期。

3. 试验周期

应根据疾病严重程度、治疗目的、药物作用机制、药物起效及维持时间、药效强度、以及疗效和安全性特点等综合设置治疗周期。

对于需要长期用药的，通常需要评估至少 52 周治疗的长期疗效及安全性。

临床研发计划中应考虑评估停药后药物缓解/应答的维持时间，以及反跳和复发的情况。

4. 疗效指标

4.1 主要疗效指标

应根据研发药物的作用机制、治疗目的等特点设计药物疗效指标。主要疗效指标应能够反映皮损改善的情况。在确

证性临床试验中，通常选择以下两个指标作为共同主要指标，（1）湿疹面积和严重程度指数（EASI）相对于基线改善大于等于 75%的比例（即，EASI 75）；（2）研究者整体评估（IGA）量表评分为 0 分或 1 分（IGA 0/1）且较基线改善大于等于 2 分的患者比例。同时应结合品种特点及前期临床试验数据选择合适的评价时间点，必要时可与监管机构进行沟通。

若主要疗效指标采用上述两个终点之一作为单一终点，则需同时设置另一项指标作为关键次要疗效指标。例如，将 IGA 0/1 且较基线改善大于等于 2 分作为主要疗效指标时，还需设置 EASI 75 作为关键次要疗效指标。

如果研究药物是以改善瘙痒症状作为目标，可考虑将瘙痒严重程度数字评分量表（NRS）或视觉模拟量表（VAS）作为主要疗效指标。

试验设计应特别关注疗效指标评估的标准化。若选择其他的更加能够反映临床获益的主要疗效指标，应有充分的依据，并提前与监管部门沟通。

4.2 次要疗效指标

次要疗效指标应对治疗期间不同访视点的临床症状、体征、长期控制和生活质量等情况进行全面评估，以支持疗效的充分评价，包括但不限于：

- EASI50、EASI75 或 EASI90、EASI100 应答者比例、

EASI 评分较基线的变化；

- 皮损体表面积（BSA）百分比较基线的变化；
- 患者湿疹自我评价（POEM）评分较基线的变化；
- 瘙痒峰值 NRS 较基线的变化；
- 皮肤病生活质量指数（DLQI）等。

对于中重度特应性皮炎，还可考虑使用经过验证的疼痛量表进行疼痛评估。

根据特应性皮炎的疾病特点，还应对补救治疗情况、停药后复发或再治疗的情况进行评估。

应合理设置疗效评价的时间点，基于药物药代动力学特征、起效速度、疗效维持情况等合理设置疗效评价的时间点，确保充分观察药物起效和维持的特征。同时还应对停药后复发、反跳等合理设置观察时间点。

疗效指标的判定具有一定的主观性，因此建议尽可能由相同评估者在所有访视时对受试者进行评价，避免主观偏倚。

4.3 疗效评估的其他考虑

随着对特应性皮炎的深入研究，新的临床结局评估工具不断被开发和验证。新工具应当能够稳健地反映在适宜患者群体的不同维度的临床获益。此外，由于新型治疗药物的不断研发，对于特应性皮炎的治疗目标会发生变化，必要时可考虑体现更佳疗效的终点来评估药物的临床价值，例如，前

期研究数据提示药物疗效显著时，可选择 EASI 90 应答者比例作为疗效评价指标。

5. 伴随治疗

5.1 基础治疗

通常情况下应在临床试验中使用标准皮肤护理，包括不具备药理活性的润肤霜、皮肤清洁以及避免触发疾病。探索性试验中皮肤护理的同质化比较重要，而确证性试验为了反映临床实践中的差异，无需进行同质化处理，但试验期间的皮肤护理方式不应改变。

5.2 合并治疗

特应性皮炎临床试验期间可继续施用的其他治疗，应在试验方案中进行明确定义，并充分评估伴随治疗对疗效的影响，如：有镇静作用和无镇静作用的抗组胺药；非特应性皮炎治疗目的的生物制剂及小分子药物；外用药物；抗生素和抗病毒药：根据适应症决定是否继续试验前的治疗。吸入型糖皮质激素：继续试验前的治疗。如经评估伴随治疗药物不适合在试验期间使用，则应详细列出不同药物相应的洗脱时间。入组前治疗的合并疾病在入组后也应允许治疗，并记录治疗情况。对可能影响特应性皮炎疗效评价的疾病及治疗，应进行评估。

5.3 补救治疗

对于纳入中重度特应性皮炎患者的试验，基于伦理考虑，方案中应设计补救治疗。应结合药物的作用机制、前期探索性数据等控制补救治疗的开始的标准及时机，避免不必要的补救治疗影响试验药物疗效评估。

6. 安全性试验设计的考虑

研发期间应采集尽可能多的安全性数据，包括系统安全性以及局部安全性信息（针对外用药物）。特应性皮炎的慢性病程特征可能使患者需要长期用药治疗，因此在临床试验中需关注长期安全性，药物总体暴露量和研究时间应符合 ICH E1《用于评估长期治疗非危及生命性疾病的药物临床安全性的人群暴露程度》及其他指导原则的相关要求。

由于某些治疗（如 TCS 系统用药）可能引起反跳效应或特应性皮炎加重（不同于非治疗期复发），因此安全性评价应纳入非治疗期的随访，随访时间应至少包括疗效预期持续的时间，合理设置安全性评价时间点以充分评估安全性。

临床试验中除常规关注的安全性事件以外，还需特别关注：药物是否会加重或增加特应性皮炎合并症及共病的风险；影响免疫系统的药物中发现的一些潜在安全性问题，包括感染和恶性肿瘤；抑郁和自杀倾向；局部耐受性等。

生物制品在临床试验中应同时检测免疫原性，并分析对药物疗效和安全性的影响。

三、儿科临床研究

（一）儿科临床研究整体考虑

儿科人群是特应性皮炎的主要患病人群，申请人应尽早考虑制定儿科研发计划，包括研发时间表、幼龄动物毒理研究、不同年龄段人群的临床试验设计等，儿科临床研发计划建议纳入疾病相关的全年龄组（如 3 月龄到 <18 岁）。

肝肾功能一般在儿童 2 岁时发育成熟，如果试验药物经肾脏或肝脏清除或可能存在肝肾毒性，早期临床试验不应纳入 2 岁以下儿童。如果研究药物可能存在激素效应，可将儿童受试者按 Tanner 分期进行分层研究。对有潜在中枢神经系统效应的药物，申办者在早期临床试验中可考虑排除 12 岁以下儿童。

（二）研发时机

特应性皮炎儿科患者的临床试验通常可在幼龄动物毒性数据和早期临床试验中成人患者初步疗效和安全性证据支持的基础上，尽早开展。应对全年龄范围内的儿童患者开展试验，可以按照青少年、儿童、幼儿、婴儿年龄段由高到低的顺序逐步进行。

在获得充分的非临床数据、成人初步疗效和安全性数据、青少年药代特征等的基础上，未显示额外年龄相关安全性担忧时，可考虑尽早纳入 12 岁及以上儿科患者。基于目前已有

的特应性皮炎治疗手段，以及对儿科受试者的保护，建议在获得较高年龄段儿科患者的药代动力学以及疗效和安全性数据后，开展低年龄段儿科患者的药代动力学试验，在此基础上考虑开展低年龄段的确证性临床试验。

如需早期开展低年龄段儿科人群的试验，应有充分的获益-风险评估支持。当预计在低年龄段儿科人群中会出现某种特定安全性担忧（如由于代谢器官发育尚不成熟），需要更为谨慎的获益-风险评估。关于儿科研发的计划和时机，请基于产品特点，尽早与监管机构沟通。

（三）临床试验

1. 药代动力学及安全性试验的考虑

对于系统治疗药物，通常应开展儿童全年龄段特应性皮炎患者安全性和药代动力学研究，考虑采用可最小化抽血次数和抽血量的药代动力学研究方法，包括群体药代动力学（PopPK）等。应在每个儿童年龄组中的足量患者中观察发育差异对药代动力学的影响。

对于外用治疗药物，健康受试者皮肤结构完整，药物的吸收不足以预测特应性皮炎患者的经皮吸收水平，另外儿童的体表面积/体重比值更高，且皮肤屏障功能尚未发育成熟，预计儿童（尤其是婴儿和幼儿）对外用药物的系统暴露水平高于成人，因此应在特应性皮炎儿童患者中开展外用治疗药

物的安全性和药代动力学研究。

安全性方面，应根据目标适应症、药物清除速率、预期作用时间和潜在不良反应来确定每种药物在儿童临床试验中的随访持续时间。某些安全性问题可能无法在儿科试验开展前确定，如长期潜在不良反应、罕见不良反应等。

另外，儿童成长过程中需要进行一系列常规免疫接种。中重度特应性皮炎儿童患者可能存在免疫功能异常，容易出现皮肤感染和对某些疫苗免疫应答不佳。这些患者接种活疫苗或减毒疫苗有引发严重不良反应的风险。因此，对于参与系统免疫调节药物临床试验的特应性皮炎受试者，应采取相应措施尽量减少研究药物对疫苗接种的影响。

2. 有效性试验的考虑

虽然成人和儿童特应性皮炎患者在病理生理学方面存在一定差异，但从疾病危险因素、皮肤炎症和对已有治疗药物的应答情况来看，对成人有效的治疗在儿童患者中也会出现类似的疗效。如该药物的作用机制明确，儿童临床试验设计可参考成人临床试验。对于系统治疗药物，如果在成人和儿童间存在相似的暴露-效应关系，那么相对于外用治疗药物，儿童人群可更大程度的借鉴成人疗效数据，进行试验设计。对于外用治疗药物，由于儿童的体表面积/体重比值高于成人，且外用药物的系统暴露通常与局部吸收和疗效无关，

成人暴露效应关系计算通常不适用外推至儿童，故应考虑在不同年龄儿童或青少年人群开展临床试验以证明其有效性。

四、参考文献

1. 中国特应性皮炎诊疗指南（2020版）
2. Siegfried EC, et al. Developing drugs for treatment of atopic dermatitis in children (≥ 3 months to <18 years of age): Draft guidance for industry. *Pediatr Dermatol* 2018 May; 35(3):303-32
3. Atopic Dermatitis: Timing of Pediatric Studies During Development of Systemic Drugs Guidance for Industry. FDA

附录 1 中英文对照表

AD : Atopic dermatitis, 特应性皮炎

BSA: Body surface area, 体表面积

EASI: eczema area and severity index, 湿疹面积及严重程度指数

IGA: investigator' s global assessment, 研究者整体评分

PDE-4: phosphodiesterase-4, 磷酸二酯酶-4

PK: Pharmacokinetics, 药代动力学

POEM: The Patient-Oriented Eczema Measures for Eczema, 患者湿疹自我评价

PopPK: Population Pharmacokinetics, 群体药代动力学

DLQI: Dermatology Life Quality Index, 皮肤病生活质量指数

TCI: Topical calcineurin inhibitor, 外用钙调神经磷酸酶抑制剂

TCS: Topical corticosteroid, 外用糖皮质激素