

FDA的《长效局部麻醉药开发供企业用指导原则草案》介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年3月发布了《长效局部麻醉药开发的供企业用的指导原则草案》。该指导原则针对长效局部麻醉药新药申请的不同适应证和说明书的声明,尤其是术后镇痛,提出了对这类药物开发和试验设计的详细而具体的许多建议,包括一般临床药理学、人因工程学评价、试验设计、临床有效性评价、临床安全性评价和说明书的声明等诸方面。而我国目前尚没有类似的指导原则,详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期望对我国这类药物的开发研究及其监管有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局(FDA); 新药申请; 长效局部麻醉药; 药物开发; 试验设计; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)06-1168-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.002

Introduction to FDA's *Development of Local Anesthetic Drug Products with Prolonged Duration of Effect Draft Guidance for Industry*

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) released the *Development of Local Anesthetic Drug Products with Prolonged Duration of Effect Draft Guidance for Industry* in March 2023. This guidance provides detailed and specific recommendations for the development and trial design of new local anesthetic drug products with prolonged duration of effect for different indications and claims of labelings, especially for postoperative analgesia, including general clinical pharmacology, human factors engineering evaluation, trial design, clinical efficacy evaluation, clinical safety evaluation, and labeling claims. However, there is currently no similar guidance in China. This article provides a detailed introduction to the FDA's guidance, hoping to be helpful for the development, research, and regulation of such drugs in China.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); new drug application (NDA); local anesthetic drug products with prolonged duration of effect; drug development; trial design; guidance

局部麻醉药在保持意识清醒的情况下,可逆地引起局部组织痛觉消失,能够保证手术或有创操作顺利进行,还能阻止伤害性刺激上传到中枢神经,不容易出现中枢易化、疼痛过敏等情况^[1]。长效局部麻醉药在临床上有很大的需求,如治疗术后疼痛、慢性疼痛等。

美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年3月宣布推出《长效局部麻醉药开发的供企业用的指导原则草案》^[2]。该指导原则草案反映该机构目前对计划提交新药申请(NDA)的长效局部麻醉药研

究的药物开发和试验设计问题的建议。该指导原则中的建议旨在帮助开发人员获取必要的的数据,以支持这类药物的不同适应证和说明书描述。该指导原则草案是由FDA药物评价与研究中心新药办公室麻醉、成瘾医学和疼痛医学处编制的。中国还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则,期望对我国这类药物的研究和监管有帮助。

1 该指导原则的前言

该指导原则的目的是帮助正在开发产生长时间持续术后镇痛的局部麻醉药的申请人,使其适于

收稿日期: 2023-04-14

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

通过《联邦食品、药品和化妆品法》(《FD&C法》)第505(b)节所述途径提交的新药申请。该指导原则不适用于符合《FD&C法》第505(j)(2)(C)条规定的简化新药申请或《公共卫生服务法》(Public Health Service Act)第351条规定的申请^[3]。

为了获得具体的局部麻醉药开发方案的帮助,申请人应联系药物评价和研究中心新药办公室的麻醉、成瘾医学和疼痛医学处。一般来说,FDA的指导原则文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述了该机构目前对某一主题的看法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词的意思是建议或推荐某事,但不是必须的。

2 该指导原则出台的背景

局部麻醉药可用于减轻疼痛感(即给予镇痛)或完全消除感觉(即给予麻醉)。给予这些药品,已被用于减少或消除与许多外科手术(如腹股沟疝修补术或全膝关节置换术)相关的疼痛。

局部麻醉药品以多种方式给药,包括皮下注射、伤口滴注或涂抹、神经周浸润(如外周神经阻滞)、筋膜平面阻滞(即腹横肌平面阻滞)或经神经轴索给药(即硬膜外、鞘内)。尽管慢性疼痛病因可能有其他给药模式(如深部交感神经阻滞),但该指导原则仅侧重于针对提供术后镇痛的给药方法。

局部麻醉药包括具有单一活性成分或多种活性成分的产品,例如与血管收缩剂(如肾上腺素)合用的局部麻醉药。此外,局部麻醉药可以是立即释放产品或调控释放产品(如延长释放注射混悬液)。此外,局部麻醉药可以使用各种类型装置给予。尽管不同的局部麻醉药具有不同的药动学(PK)特点,但通常它们的作用可持续数小时。然而,人们对减少或消除阿片类镇痛药的使用越来越重视,这导致局部麻醉药剂型的发展,这些剂型将药物产品的作用时间延长到数天,而不是数小时。

此外,一些局部麻醉药剂型可以是《美国联邦法规》第21卷第3.2(e)节[21 CFR 3.2(e)]定义的药物器械组合产品。例如,局部麻醉药可以嵌入或以其他方式包含在植入物中,该植入物控制药物释放或输送到周围组织的速率。在这种情况下,麻醉药物将是药物的组成部分,而植入物将是组合产品的器械组成部分。其他组合产品示例包括局部麻醉药预充注射器或小瓶中局部麻醉药和软件控制的输送装置的组合包装。

3 开发方案

长效局部麻醉药开发方案将在一定程度上取决于预期用途,如麻醉、镇痛或两者兼有,以及该原料药是否已被批准用于药品或是否是1种新的原料药。该指导原则重点是用于术后镇痛适应证的局部麻醉药的方案。

对于已批准的局部麻醉药的新剂型或先前已批准剂型的新处方,NDA可以作为独立申请[即505(b)(1)]或根据《FD&C法》第505(b)(2)条提交。对于作为独立申请提交的药品,除了支持制剂的安全性和有效性外,申请人还应计划提供确定该药品作为局部麻醉药的疗效和安全性的数据和(或)进行的研究。对于根据第505(b)(2)条提交的药品,支持批准该药品所需的研究数量和类型将取决于拟议的适应证、拟议的用法用量、先前批准的局部麻醉药品(即上市药品)的已知安全性和有效性特点、药品成分以及拟议药品相对于上市药品的其他特征(如体外药物释放曲线、给药装置、制剂)。

申请人应在开发初期与FDA药物评价与研究中心新药办公室麻醉、成瘾医学和疼痛医学处(下文简称“麻醉、成瘾医学和疼痛医学处”),讨论其开发计划,包括但不限于计划的比较生物利用度研究以及疗效和安全性研究。有必要进行疗效和安全性研究,以支持作为任何现有立即释放局部麻醉药的第1个调控释放制剂的药品,或与已批准的药品有显著差异(如在PK方面)的药品。

为了确保充分设计必要的疗效和(或)安全性研究,并包括拟用局部麻醉药的相关信息,局部麻醉药的开发方案应按以下顺序进行:

(1)申请人应进行体外研究,以确定药物释放特征。根据拟议的剂型,这些研究的类型和设计应在开发方案的早期与麻醉、成瘾医学和疼痛医学处讨论。

(2)申请人应进行初步PK研究,以确定在所需治疗期间提供靶PK和药效学(PD)特征的剂量和给药方案,包括本文第3.1节“一般临床药理学的考虑”中描述的PK参数。

(3)申请人应进行旨在支持拟议适应证的安全性和有效性研究。这些研究的数量、类型和设计应与麻醉、成瘾医学和疼痛医学处讨论,并将基于多种考虑因素,包括拟议的局部麻醉药是否:①是现有立即释放局部麻醉药的第1个调控释放剂型(即之前没有批准的调控释放剂型),并正在与拟议的局部麻醉药立即释放剂型进行比较。②与上市药

品相比有显著差异,即拟议的局部麻醉药的体外数据,如药物释放曲线与上市药品有显著差异;拟议的局部麻醉药具有新的特点,如给药,包括与上市药物相比,重复给药的时间间隔、剂量范围、给药途径等;1种促进药物输送的新型装置组成部分或辅料。在这种情况下,如果进行独立的疗效试验,该试验的安全性数据可能满足部分或全部安全性评价要求。

3.1 一般临床药理学的考虑

(1)在该指导原则中,除非另有说明,否则术语“药动学”是指全身药物暴露。在描述局部麻醉药的PK特点时,申请人应考虑和(或)阐述下列概念:由于这些产品的给药方法,测量局部药物浓度和描述局部药物暴露的PK特点可能具有挑战性。如果申请人打算收集局部药物暴露的PK样品并描述PK特征,申请人应提出准确测量局部药物浓度的可靠的方法学或方法,并在开发初期与麻醉、成瘾医学和疼痛医学处,讨论该建议。

不同给药部位的PK特点可能不同,可能取决于总剂量、给药方法和解剖部位的血管分布。

申请人应描述申请人建议纳入药品说明书的每个解剖部位或给药途径的PK特点。如果申请人正在寻求在任何解剖手术部位给予拟议药物的广泛术后适应证,申请人应证明不同解剖部位和给药途径的PK特点的可预测性,或提供如何将数据外推到其他未研究部位的理由。

申请人应通过拟议的给药途径,在最高剂量下使用最大全身暴露量,评估安全性;然而,全身暴露通常与局部麻醉药的疗效无关。

申请人应考虑最后1次给药后药物完全清除的时间,以确定全身安全监测的持续时间,并确定追加给予局部麻醉药的适当时间。

(2)对于任何拟用的局部麻醉药,申请人应获得下列关键PK参数:PK曲线的形状、达到最大血浆浓度的时间(t_{max})、最大血浆浓度(C_{max})、全身暴露程度(AUC)最低(谷)血浆浓度(C_{trough})、多次给药后的蓄积(如适用)、末次给药后药物完全清除的预计时间。

(3)尽管证明与另一种批准的药品相比,全身药物暴露的药动学(包括AUC和 C_{max})没有临床显著差异,但延长有效期可能有助于批准,由于下列原因,可能需要进行额外的有效性和安全性研究:不同的局部麻醉药品成分可能有所不同,这可能影响药品的局部安全性和局部有效性。体外释放特

性可能因药物产品制剂而异,这可能影响局部药物暴露,即使全身药物吸收没有临床显著差异。局部麻醉药的全身吸收率也可能因所给药品的总剂量、给药途径和给药部位的血管分布而变化。因此,类似的AUC和 C_{max} 并不一定意味着2种药品的PK曲线的形状类似。2种不同药品之间相当的全身暴露水平(即全身药动学)可能无法反映同一给药部位局部药物浓度相当。由于局部药物浓度不一定与全身暴露相关,因此全身暴露不太可能证明局部效应相当。

(4)如果申请人决定仅对拟议的局部麻醉药进行相对生物利用度PK研究,并依赖FDA对上市药品的安全性和(或)有效性的发现,则可能需要下列数据:比较体外数据,如药品组成、制剂特性(如脂质体特性)、体外释放特性等。申请人可使用获得的体外数据,预示药品的体内PK特性。比较生物利用度PK研究,证明单次给药和多次给药相同的药品后,拟议的局部麻醉药的局部和全身暴露与上市药品相似。评估拟用制剂差异(体外特性)、用法用量等对局部药物暴露的影响,以及由此产生的局部安全性和局部有效性的数据。

(5)如果不需要临床研究,支持拟议的局部麻醉药疗效和安全性(局部和全身安全性),那么除了全身药物暴露外,申请人还需要提交数据,描述局部药物的暴露。由于长效局部麻醉药独特的产品特异性,如果申请人决定只进行相对生物利用度PK研究,支持其局部麻醉药,或者正在考虑利用可用的体外和体内数据,探索建模方法,申请人应在药品开发计划的早期与麻醉、成瘾医学和疼痛医学处,讨论这些计划。

3.2 人因工程学评价

申请人应在开发局部麻醉药的整个过程中,使用人因工程学(HFE)过程。在药品开发过程中,HFE过程的应用可最大限度地提高产品用户界面的可能性,该界面包括药品和用户之间的所有交互点(如输送装置、包装标签、说明书),允许预期用户在预期用途和使用环境中安全有效地使用。申请人应查阅FDA的相关指导原则文件,这些文件可提供有关人为因素和产品设计的信息^[4-8]。

3.3 试验设计

当申请人需要进行疗效试验时,申请人应考虑以下8点:(1)申请人应设计试验,证明该药物产品在寻求适应证的每个解剖部位和外科手术中使用是有效的。或者,申请人应为解剖部位和给药方

法之间的推断提供理由。(2)申请人应根据拟议的适应证和正在评估的人群,选择主要结果的衡量标准。如果有数个经过验证的工具,可用于评估结果,则由申请人自行选择工具;然而,申请人应该提供选择的理由。FDA将区分局部麻醉和局部镇痛的适应证。局部麻醉被定义为局部丧失所有感觉;局部镇痛被定义为局部疼痛减轻或消除。因此,评估疼痛程度的工具只能支持镇痛适应证。除了评价疼痛感外,还需要评价药物对其他感觉(如温度和压力)和运动参数的影响,以便在寻求局部麻醉适应证的情况下,充分评价药物的安全性特点。(3)申请人应在反映最终给药的患者群的人口统计数据中,评价药物。(4)申请人应进行盲法和随机对照试验,以评价药品开发方案的第I和第II期,确定和评价的剂量、方案和给药方法。(5)为了选择适应证的最佳给药方案,FDA建议申请人在III期临床试验之前,进行1项或多项剂量范围研究,或在充分且良好对照的III期临床试验中,评价数个剂量。申请人应评价产品的总剂量(如mg)、容积和浓度。此外,局部麻醉药研究的剂量选择应考虑药物的药理学特点、目标患者群和可能的合并用药。(6)对照应包括立即释放或调控释放的局部麻醉药,或两者兼而有之(如果适用),这些药物已被批准用于研究中的适应证。此外,其中1个阳性对照应反映当前的标准治疗。阳性对照试验可以采用优效性设计或非劣效性设计。申请人应就试验设计不同方面咨询麻醉、成瘾医学和疼痛医学处,包括非劣效性界值。在某些情况下,药品还可在设计的试验中自身比较,以评价不同浓度、剂量或给药方案的疗效。在这类试验中,2个治疗组之间疗效的显著差异(从统计学和临床角度来看)可以作为浓度、剂量或给药方案疗效的证据,该疗效被证明优于所评价的另1个方案。(7)申请人应考虑当前的临床实践(如多模式围手术期疼痛方案),并酌情将这些实践纳入研究药物和对照组,以获得具有临床意义且与医疗保健提供者相关的数据。(8)试验应包括给药后足够的受试者随访期,并在适当的时间间隔评估,以评价以下内容:全身和局部毒性;临床反应,包括有临床意义的益处和功能测量。

3.4 临床有效性评价

在开发计划的早期,申请人应决定将哪种制剂和给药方法推向市场。这包括但不限于装置设计的类型,以及它是FDA批准或准许的通用装置还是组合产品的装置组成部分。为了支持批准,申请人

应使用最终上市产品(包括药品制剂及其给药装置,如适用)和打算纳入PK研究和临床试验的药品说明书中的给药方案。如果使用的产品不是最终上市产品,申请人可能需要进行桥接研究或提供理由,解释制剂或装置的差异。

3.4.1 药效学特点 理想情况下,申请人能够在I期和II期临床试验期间研究药物的药效学特点,并用III期临床试验的结果证实。申请人应说明拟用适应证药物的起效时间和作用持续时间。如果申请人寻求1种以上的适应证,并且这些适应证在给药途径、需要麻醉或镇痛的时间长度或所需麻醉或镇痛水平(如术中与术后麻醉或镇痛)方面有显著差异,申请人应针对每个拟议的适应证,描述药物产品的作用开始和持续时间。如果重复给药是适当的,则这些信息应作为确定重复给药的基础。

此外,对于可以用于大小和血管分布(如膝关节后囊与腹腔的对比与胸腔的对比)不同的各种组织类型(如表皮、真皮、肌肉、神经、骨骼)和(或)解剖房室的药品,评价应该确定这些使用,是否可导致药品的起效或作用持续时间的显著差异。申请人应在其NDA提交资料中,包含有关这些差异的足够数据,以便给说明书提供充分信息并指导医疗保健提供者适当使用该药品。

3.4.2 适应证 一般来说,局部麻醉药的适应证将仅限于药物开发方案中研究的手术模型或解剖部位的类型。

(1)切口浸润或滴注:对于1种新的局部麻醉药,如果申请人提出针对手术或针对解剖部位的适应证,则至少需要2项充分且良好的对照研究。对于先前批准的局部麻醉药的调控释放制剂,如果申请人提出针对手术或针对解剖部位的适应证,则至少需要1项充分且良好的对照试验。对于一般的切口浸润或滴注适应证,申请人至少应在骨房室模型、大小软组织模型和高度血管化房室模型(如肋间)中确定疗效。然而,根据药物制剂、用法用量以及药物开发方案中证明的模型之间疗效的一致性,可能需要额外的模型。

(2)外周神经阻滞(如肋间沟神经阻滞):用于手术麻醉和镇痛的外周神经阻滞程序的类型有很大的差异。找到和达到目标神经的能力,随着目标神经周围的解剖(包括主要血管和其他组织)而变化,这将潜在地影响实现阻断的期望程度和持续时间所需的药物剂量和(或)容积。因此,从1种神经阻滞外推到另1种是很困难的。因此,适应证可能

仅限于在药物开发方案中已证实的安全和有效的神经阻滞。

(3)筋膜平面阻滞(如腹横肌平面阻滞):在筋膜平面阻滞中暴露于局部麻醉药的解剖组织的类型(如皮肤、皮下组织、脂肪、肌肉)可能与切口浸润或滴注(如仅皮肤、皮下组织、脂肪)和外周神经阻滞给药(如皮肤、皮下组织、脂肪、肌肉、神经鞘、大血管)显著不同。因此,在筋膜平面阻滞模型中证明安全性和有效性的研究,对于支持这种适应证是必要的。如果已经确定了用于切口浸润或滴注适应证或外周神经阻滞适应证的药品的有效性和安全性,那么对于筋膜平面阻滞适应证,将需要考虑至少1项附加的试验。或者,申请人可以提供基于证据的支持从切口浸润或滴注或外周神经阻滞,外推到筋膜平面阻滞的依据。申请人应就外推咨询麻醉、成瘾医学和疼痛医学处。

(4)神经轴索阻滞(如脊髓或硬膜外阻滞):开发用于轴索的长效局部麻醉药制剂具有挑战性,因为有安全性问题,如长期肌肉无力可能导致跌倒风险增加,头向扩散可能导致呼吸功能不全或全脊髓麻醉,以及由于长期暴露于药品而导致的脊髓或脊髓神经毒性。因此,申请人应在启动长效局部麻醉药用于神经轴索阻滞开发方案之前,咨询麻醉、成瘾医学和疼痛医学处。

3.4.3 固定的复方药品(FCDP) 就该指导原则而言,FCDP是指将2种或多种活性成分以固定剂量组合成单一剂型的产品。当开发FCDP时,申请人必须证明每种活性成分都对复方药品声称的效应发挥作用,如《美国联邦法规》第21卷300.50节(21 CFR 300.50)所定义。证明这种作用可能需要1个适当设计的析因试验。此外,拟议的活性成分组合的益处必须超过组合带来的任何额外风险^[9]。

3.4.4 组合产品 如果开发组合产品应酌情,在人为因素研究中,评估产品用户界面的设计,以证明拟议的组合产品用户界面除了考虑人为因素外,还允许安全有效地使用(见第3.2节“人因工程学评价”)。申请应涉及待上市组合产品的安全性和有效性,包括器械组成部分。此外,组合产品应遵守《美国联邦法规》第21卷第4部分A子部分(21 CFR part 4 subpart A)“组合产品现行生产质量管理规范要求”^[10]。器械组成部分的数据类型,超出了该指导原则的范围。长效局部麻醉组合产品的开发人员,应要求尽早与麻醉、成瘾医学和疼痛医学处开发讨论。

3.4.5 疗效终点和分析 评价局部麻醉药术后镇痛效应的推荐主要疗效终点是疼痛评分的AUC。用于评估疼痛的临床疼痛量表应在所研究的患者群中验证。评估方案应适合评价临床终点,并反映拟用局部麻醉药的PK和PD特点。由于PK和PD特点可能因每种药品而异,因此有必要在整个拟议的有效期内,最重要的是在接近末期的时间点,证明相较于对照药的优越性或非劣效性。

疗效分析应包括下列内容:(1)使用适当的统计方法比较主要终点。(2)如果线性模型假设成立,考虑调整预后协变量(如基线疼痛),以潜在地提高治疗效应估计的准确性和把握度。(3)预先规定重要的评价,包括处理急救药物使用的策略。(4)计划的敏感性分析,以评价丢失数据假设中违规的敏感性。(5)提交整个治疗期间的平均疼痛评分。这些疼痛曲线应证明在具有临床意义的试验期间,局部麻醉药相对于对照药的持续益处或相似性。

一般来说,比较治疗组在单个时间点的平均疼痛评分变化,并不是疗效的合适分析,因为这种比较可能很难从临床角度进行解释。因此,申请人应评估一系列时间点,特别是关注接近末期的时间点,这些时间点可以证明延长的疗效(如48~72 h)。申请人可以根据情况评价其他后续时间点。

AUC方法是指定时间范围内的加权平均值。权重由每个观察到的疼痛评分之间的时间长度决定。益处包括能够改变计划观察的时间(如在治疗早期的短时间间隔,以捕捉到作用开始的时间),并通过在给予急救药物前,记录非计划疼痛评分,说明急救药物的使用。

随着时间的推移,疼痛评分可以这样呈现:当给出整个术后治疗期间的疼痛曲线时,包括每个术后时间点的平均疼痛评分的点估计和95%置信区间;在1个疼痛评分图中,显示试验受试者在整个术后时间段内,意向治疗受试者的疼痛评分。

在特定的时间点,在同一治疗组中,一些试验受试者可能结果很好;而另一些受试者结果不佳,然而,平均组反应可能是好的。1种方法是比较达到预先规定的成功标准的受试者数量,即应答者分析。重要的是应答者分析应纳入主要终点改善的标准,以及使用急救药物的标准和其他结果测量。FDA鼓励申请人在II期临床试验期间,探索各种结果测量和应答者定义,为在III期试验中使用应答者分析作为主要分析提供依据。

申请人应联系麻醉、成瘾医学和疼痛医学处,

就试验终点的充分性以及具体的局部麻醉药开发方案的额外分析提出建议。

如果申请人决定同时采用手术麻醉和术后镇痛适应证,申请人应在药品开发过程的早期,与麻醉、成瘾医学和疼痛医学处讨论这类计划。

3.5 临床安全性评价

申请人应酌情解决拟用的长效局部麻醉药的下列安全问题:(1)与正在开发为调控释放制剂的立即释放局部麻醉药相关的所有既定安全风险,以及延长其作用时间的潜在一般安全影响。(2)药品制剂或新型装置或装置组成部分中任何新型非活性成分的安全性。(3)给药部位局部暴露的风险(如感染、伤口裂开、神经毒性)。(4)全身暴露风险(即局部麻醉药全身毒性评估)。(5)长期或永久性神经功能障碍的风险,或未解决或持续的感觉或运动障碍的任何后果(如跌倒、无法进行身体康复)。必须证明感觉和(或)运动功能完全恢复。(6)重复给药的安全性,包括时间框架和剂量调整(如有必要)。(7)合并用药(如与立即释放的局部麻醉药、肾上腺素等麻醉辅助药合用)的安全性和互换性。

4 说明书描述的考虑

4.1 优越性描述

对于处方信息中的优越性描述,申请人需要在重复充分和良好对照的试验中,使用临床相关的疗效或安全性终点,证明拟议的局部麻醉药,在统计和临床角度上优于批准的药品,并就每个拟议的适应证,与批准的药品进行直接比较^[11]。此外,为了描述优越性,申请人必须确立拟议产品与批准的药品相比的阳性获益——风险状况。

4.2 新的终点

评估其他有临床意义的终点,如减少住院或再次住院、急诊就诊或阿片类药物滥用导致的死亡,以及提高恢复工作、上学或其他生产活动的能力,是重要的公共卫生问题。FDA认识到评估这些结果可能需要比通常为获得上市批准而进行的试验更大规模的试验。然而,收集有临床意义的结果数据是非常有价值的,FDA鼓励申请人考虑收集这些数据,即使并非支持监管决定。此外,使用这些结果作为临床试验终点可以为纳入FDA批准的说明书提供依据。

申请人应支持具有证明临床上有意义的益处的数据的新终点。可能需要进行额外的研究,以开发或更好地定义仪器,用于测量这些患者报告的结果^[12]或临床试验中的其他新终点(如康复或恢复的

改善)。对于与减少阿片类镇痛药使用有关的终点、抵免阿片类药物(Opioid-Sparing)声明以及支持这类声明所需的数据,申请人应查阅《急性疼痛非阿片类止痛药开发的供企业用的指导原则草案》^[13]。

如果申请人计划将新的终点纳入局部麻醉药开发方案,FDA特别鼓励申请人在药物开发过程的早期,与麻醉、成瘾医学和疼痛医学处,讨论这类计划。

5 结语

FDA《长效局部麻醉药开发的供企业用的指导原则草案》,针对长效局部麻醉药新药申请的不同适应证和说明书的声明,尤其是术后镇痛,提出了对这类药物开发和试验设计的详细而具体的建议,包括一般临床药理学、人因工程学评价、试验设计、临床有效性评价、临床安全性评价和说明书的声明等诸方面。其中对我国相关部门的启示有下列2个方面。

5.1 FDA比较突出的长效局部麻醉药的开发建议

该指导原则中有些观念和具体建议对我们有很好地参考价值,包括但不限于:(1)研究局部麻醉药的PK特点,应有准确测量局部药物浓度的可靠方法。应提供拟纳入药品说明书的每个解剖部位或给药途径的PK特点。(2)应在开发局部麻醉药的整个过程中,使用人因工程过程。(3)应区分局部麻醉和局部镇痛的适应证。评估疼痛程度的工具只能支持镇痛适应证。镇痛适应证除了评价疼痛感外,还需要评价药物对其他感觉(如温度和压力)和运动参数的影响。(4)疗效分析应评估一系列时间点,特别是关注接近末期的时间点,这些时间点可以证明延长的疗效,而不是评估单个时间点。(5)应证明适应证的每个解剖部位和外科手术中使用的有效性。应针对每个拟议的适应证,描述药物产品的作用开始和持续时间。适应证将仅限于药物开发方案中研究的手术模型或解剖部位的类型。(6)临床安全性评价应包括给药部位局部暴露的风险和全身暴露风险。

5.2 中国应制定和发布长效局部麻醉药开发的研究指导原则

长效局部麻醉药可用于局部麻醉,亦可用于镇痛,减少或消除与许多外科手术(如腹股沟疝修补术或全膝关节置换术)相关的疼痛。近年来人们对减少或消除阿片类镇痛药的使用越来越重视,导致局部麻醉药剂型的发展,这些剂型将药物产品的作

用时间延长到数天而不是数小时。为满足临床的这种需求,中国有必要制定和发布长效局部麻醉药开发的研究指导原则,指导长效局部麻药的研究开发和相应的监管。本文介绍的FDA指导原则可作为制定这一指导原则的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 尹芹芹, 张文胜. 长效局部麻醉药物的研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41(8): 574-578.
Yin Q Q, Zhang W S. Research advance in long-lasting local anesthetics [J]. Progr Pharm Sci, 2017, 41(8): 574-578.
- [2] FDA. Development of Local Anesthetic Drug Products with Prolonged Duration of Effect Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-03-15) [2023-03-24]. <https://www.fda.gov/media/166210/download>.
- [3] FDA. Determining Whether to Submit an ANDA or a 505 (b)(2) Application Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-05-10) [2023-03-24]. <https://www.fda.gov/media/124848/download>.
- [4] FDA. Guidance for Industry Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors [EB/OL]. (2016-04-12) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/84903/download>.
- [5] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices [EB/OL]. (2016-02-03) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/80481/download>.
- [6] FDA. Guidance for Industry Safety Considerations for Container Labels and Carton Labeling Design to Minimize Medication Errors [EB/OL]. (2022-05-18) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/158522/download>.
- [7] FDA. Draft Guidance for Industry and FDA Staff Contents of a Complete Submission for Threshold Analyses and Human Factors Submissions to Drug and Biologic Applications [EB/OL]. (2022-10-01) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/122971/download>.
- [8] FDA. Draft Guidance for Industry and FDA Staff Human Factors Studies and Related Clinical Study Considerations in Combination Product Design and Development [EB/OL]. (2016-02-03) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/96018/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination [EB/OL]. (2013-06-14) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/80100/download>.
- [10] FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products [EB/OL]. (2017-01-11) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/90425/download>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL]. (2006-01-24) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/72140/download>.
- [12] FDA. Guidance for Industry Clinical Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. (2009-12-09) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [13] FDA. Draft Guidance for Industry Development of Non-Opioid Analgesics for Acute Pain [EB/OL]. (2022-02-09) [2023-03-15]. <https://www.fda.gov/media/156063/download>.

[责任编辑 李红珠]