

【审评规范】

## FDA的“评估简化新药申请的仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案”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4月发布了“评估简化新药申请仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案”,全面而又具体地阐明FDA对仿制透皮和局部给药系统(TDS)可能的刺激性和致敏性人体内研究的设计和实施的建议。其中包括一般原则(一般考虑)、研究设计和实施、统计分析(刺激性分析和致敏性分析)、辅料TDS和阳性对照TDS以及部分(切割)TDS等。而中国目前还没有类似的指导原则,详细介绍FDA该指导原则主要内容,期望对中国仿制TDS刺激性和致敏性人体内研究与监管有所裨益。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局(FDA);仿制药;透皮和局部给药系统(TDS);人体内;皮肤刺激性;皮肤致敏性;指导原则

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)07-1431-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.006

### Introduction to FDA's *Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Generic Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry*

XIAO Huilai

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

**Abstract:** The *Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Generic Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry* released by the FDA in April 2023, comprehensively and specifically clarified the FDA's recommendations for the design and conduct of *in vivo* studies on the potential irritation and sensitization of generic transdermal and local drug delivery systems. This includes general principles (general considerations), study design and conduct, statistical analyses (irritation analysis and sensitization analysis), vehicle TDS and positive control TDS, as well as partial (Cut) TDS. However, there is currently no similar guidance in China. This article provides a detailed introduction to the FDA's guidance, with the expectation of being beneficial for the study and regulation of the irritation and sensitization of generic transdermal and local drug delivery systems in China.

**Key words:** FDA; generic; transdermal and topical delivery system (TDS); human *in vivo*; skin irritation; skin sensitization; guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年4月发布了“评估简化新药申请仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案”<sup>[1]</sup>,修订了2018年10月发布的“评估简化新药申请仿制透皮和局部给药系统的可能的刺激性和致敏性的指导原则草案”<sup>[2]</sup>。该修订的指导原则

由FDA药物评价与研究中心(CDER)的仿制药办公室与CDER的转化科学办公室合作编写,为评估拟议的透皮或局部给药系统(TDS)可能的体内皮肤刺激性和致敏性(I/S),提出了设计和实施研究的建议。该指导原则修订草案中的建议涉及为支持简化新药申请(ANDA)而提交的研究资料,修订后的

收稿日期: 2023-05-17

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

指导原则草案,旨在阐明FDA关于体内皮肤I/S研究的建议和期望。

中国目前还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则草案的内容,期望对中国仿制TDS的人体I/S的研究和监管有益。

## 1 该指导原则的前言

该指导原则对研究设计和实施提出了建议,这些研究用以评价拟议的TDS可能的体内I/S。首字母缩写TDS指的是透皮给药系统和局部给药系统,包括可能在其他地方描述或称为贴片(patch)、局部贴片(topical patches)或缓释膜(extended-release films)的产品。该指导原则中的建议,涉及为支持ANDA而提交的研究资料。新药申请或补充新药申请中表征可能的TDS刺激性或致敏性研究的建议,可能与支持ANDA的建议不同。在支持新药申请的研究中,TDS刺激性和致敏性的设计、实施和评估本质上是不同的,因为在这种情况下,TDS刺激性或致敏性通常不与参比制剂(RLD)对比评价。有关新药申请,请查阅“用于皮肤的局部药物引起的接触性皮炎:人体安全评估供企业用的指导原则”(2020年3月)<sup>[3]</sup>。FDA定期更新指南,最新版本的指南,请查看美国食品药品监督管理局指南网页<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>。

该指导原则修订了“评估ANDA透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案”<sup>[2]</sup>,此次修订对2018年原来的指导原则草案做了如下更新:(1)阐明了评价拟议TDS的可能的体内皮肤I/S研究设计和实施的建议;(2)明确了何时可能不需要评估,TDS产品可能的致敏性的体内研究;(3)为拟使用替代评分量表或替代方法,比较受试和参比TDS之间的I/S的申请人提供指导。

在该指导原则中,字母T(代表试验)将指作为ANDA对象的拟议仿制药,字母R(代表参照)将指参比制剂(RLD)和(或)标准制剂(reference standard product)。

FDA建议申请人在考虑设计和实施可能适合支持拟用仿制TDS产品与其RLD生物等效性的研究时,参考该指导原则以及任何相关的具体产品指导原则(PSG)<sup>[4]</sup>和任何相关的企业用的指导原则<sup>[5-6]</sup>。FDA还建议申请人,定期访问FDA的网站,因为可能有其他的指导原则,有助于开发仿制TDS产品。

FDA鼓励寻求使用FDA在相关PSG中建议的替代方法设计和实施研究。评价T和R产品之间TDS的体内可能的I/S的申请人,与FDA联系,讨论拟议的替代方法,以评价该药物产品可能的I/S<sup>[7-9]</sup>。

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想法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在该机构指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐某事,但不是规定。

## 2 该指导原则出台的背景

TDS制剂的成分和组成,包括原料药的性质和(或)TDS材料阻止水蒸气从皮肤发散的程度,以及其他因素,如环境湿度或皮肤状态,可能刺激皮肤或导致致敏反应。皮肤致敏反应是指以前暴露过的物质引起的过敏性皮肤反应(即变应性接触性皮炎),通常以红、肿和痒为特征。这种反应可能使患者感到不舒服,并可能影响患者的依从性、皮肤渗透性和(或)TDS与皮肤的黏附性。这些可能影响的总体后果,可能对由此产生的药物输送特点产生不确定性,并对TDS的药物吸收速率和程度产生不确定性。因此在适当的情况下,申请人应使用适当设计的人体受试者皮肤I/S研究,对T和R TDS产品进行比较评估,以证明T TDS引起皮肤刺激或致敏反应的可能性并不比R TDS引起的反应更差(有关何时这类研究合适的信息,见下文的“一般考虑”)。

## 3 一般考虑

皮肤I/S研究旨在比较T和R TDS产品之间的相似性,以确定引起刺激和(或)致敏反应的可能性。TDS可能只在一些使用该产品的患者中引发这些反应,但即使这种情况发生的频率很低,不良反应也可能影响数千人。为了评价这种I/S的可能性,申请人应在至少200例可评价受试者中,比较T和R TDS产品(见第“4.1节”),并且该研究应在激发条件下进行(在同一个皮肤部位重复去除和重新给予TDS),以最大限度地提高研究期间,受试者群体发生刺激和(或)致敏反应的可能性。

在某些情况下,如果有充分的理由,或者FDA确定进行致敏评估是不必要的或不道德的,则可能没有必要进行体内研究,评估ANDA中提交的TDS产品的致敏可能性(如已知活性成分是皮肤增敏剂,或基于与TDS产品的成分和组成有关的信息或数据),以表明T产品不太可能比R产品更致敏。

环境温度或湿度的变化,包括常规淋浴期间TDS每天暴露在热和水中,可暂短地影响TDS制剂成分释放和渗透皮肤的速率。这种变化也可能影响TDS中和(或)TDS下的截留水分,这可能改变皮肤水合作用并影响制剂成分的生物利用度,进而可能改变I/S反应。因此,在设计其I/S研究时,申请人应考虑RLD的说明书任何使用条件,这些条件可能影响TDS产品的I/S可能性(如TDS偶然暴露在水中,如在洗澡或淋浴时,特别是对于耗时长达或大于24 h的TDS)。

除了可能由制剂成分的腐蚀性或免疫调节性质或皮肤对TDS封闭的药效反应引起的I/S反应外,皮肤也可能因去除TDS期间可能发生的物理损伤,而受到刺激。例如,如果TDS的黏附性使其在去除过程中剥离大部分角质层,则皮肤屏障损伤可能导致TDS去除部位的刺激,这也可能增加致敏反应的可能性。

#### 4 皮肤刺激性和致敏性的综合评价

##### 4.1 研究设计和实施

一般来说,FDA建议申请人进行评估者盲法随机研究,以支持他们对T和R产品的皮肤I/S特点的比较评估。研究人群通常应包括健康男性和未妊娠、非哺乳的女性,除非某些TDS产品与RLD说明书的使用条件一致的具体考虑,另有说明。在研究方案中,应预先规定拟使用的TDS规格的选择,并应视情况,根据拟议研究人群中TDS的使用,说明其合理性。

本文所述,如果包括足够数量的评价致敏性的受试者,FDA建议申请人在1项研究中评价皮肤刺激性和致敏性。建议的研究由下列2个阶段组成,每个阶段依次描述:(1)21 d的诱导期,随后是14~17 d的休息期;(2)激发期。

在诱导期,申请人应同时将所有TDS单元(即每个全部或部分(Partial)<sup>[10]</sup>T产品和每个全部或部分R产品)用于每个受试者。Partial是指原TDS单元(matrix TDS)被切割成更小尺寸的TDS单元。T和R产品用于同一解剖部位的对侧位置(例如,T产品在左臀部,R产品在右臀部);申请人应根据RLD说明书中的给药建议,选择解剖部位。

(1)在连续21 d内,应使用、移除TDS装置,并用新的TDS装置更换,与初始应用相同的皮肤部位的重复持续时间;除非相关PSG中另有说明,否则每个持续时间应代表RLD说明书的使用期。例如,3 d使用期的TDS,可以每3天去除1次,评估I/S,并

每3天更换到相同的皮肤部位,总共21 d。

(2)申请人应在每次TDS变化时,通过使用单独的评分表,分别评估受试者的“皮肤反应”和“其他效应”评分(两者均在下文中描述),评价受试者的刺激反应。

(3)对于经历过度刺激的受试者,TDS可以转移到新的部位,以完成21 d的诱导期,并继续研究的致敏部分。申请人应在其方案中预先定义,哪些标准可触发TDS移到新部位(由于被确定为过度刺激的皮肤反应)。例如,标准可以规定,如果综合评分大于或等于3,TDS可被移到新部位。

在激发期,申请人应同时将所有TDS单元(即每个全部或部分T产品和每个全部或部分R产品)用于每个受试者。T和R产品应用于同一解剖部位的两对侧位置(如T产品在左臀部,R产品在右臀部);申请人应根据RLD说明书中的给药建议选择解剖部位。

(1)TDS组应在天然皮肤部位(即在诱导期未施用TDS的部位)施用48 h,然后移除。

(2)申请人应在去除TDS后30 min、24 h、48 h和72 h评估受试者的皮肤反应。

(3)申请人应记录观察到的任何皮肤反应,并使用单独的评分表对受试者的“皮肤反应”和“其他效应”评分(两者均在下文中描述)进行叙述性描述。

(4)申请人应记录,研究人员对皮肤反应是否是接触致敏的看法。申请人应在其研究方案中预先规定,研究人员如何确定是否存在接触致敏。

(5)对于所有表现出潜在致敏反应的受试者,申请人应在最初的激发后4~8周进行再激发试验,并以与上述激发期相同的方式进行。

在诱导期和激发期,申请人应根据量表(表1、2)对受试者皮肤反应进行评分。

表1 皮肤反应  
Table 1 Skin reactions

皮肤外观	评分
没有刺激证据	0
难于察觉的轻微红斑	1
明显可见的红斑或轻微水肿或轻微丘疹反应	2
红斑和丘疹	3
明显水肿	4
红斑、水肿和丘疹	5
水泡疹	6
扩散到敷药部位之外的强烈反应	7

表2 其他效应  
Table 1 Other effects

观察结果	评分(等效数字)
没有其他效应或只有轻微的釉面外观	A (0)
明显的釉面外观	B (1)
有剥落和裂纹的釉面外观	C (2)
有裂缝的釉面外观	F (3)
覆盖TDS部位全部或部分的干燥浆液渗出物膜	G (3)
小点状糜烂和(或)结痂	H (3)

当观察到1个或多个“其他效应”时,申请人应将每个评分报告为皮肤反应数(字母综合评分)和数字总数(即数字“皮肤反应”评分+等效数字的“其他效应”字母的评分)。例如,皮肤反应6分加上有裂缝的釉面外观[F(3)]将等于9分。当没有观察到“其他效应”时,零分应适用于观察的“其他效应。”

拟使用这2种量表以外的替代量表的申请人,应在进行研究之前申请与FDA召开会议,讨论替代量表和拟议的统计分析方案(即提交ANDA前会议申请)。如果申请人使用这2个量表之外的量表(如捕捉皮肤反应的渐进变化的单个数字量表),对观察到的皮肤反应评分,则他们应该报告,根据其选择的替代量表的每个评分以及根据这2个量表的评分。

如果申请人认为可能需要使用胶带或覆盖物,在I/S研究的相关持续时间内,保持TDS与皮肤的最大接触,那么使用胶带或覆盖物可能是合适的。申请人应在其研究方案中预先规定,使用胶带或覆盖物加固任何可脱离TDS的标准。如果TDS用胶带或覆盖物加固,则应将胶带或覆盖物区域的皮肤刺激,与TDS敷用区域相关的皮肤刺激分开报告。

在整个研究期间,申请人应在去除TDS之前的每个时间点,评估TDS对皮肤的黏附性,以监测适当激发诱导I/S必要的皮肤接触的充分性。因此,即使在使用胶带或覆盖物的情况下,也应根据TDS的表面积(不包括任何胶带或覆盖物)评估黏附性,以确保TDS在整个诱导期和激发期都能很好地黏附。FDA评估TDS黏附性的建议,在“评估ANDA透皮和局部给药系统黏附性”的供企业用的指导原则草案(2023年4月)中被描述<sup>[10]</sup>。

如果TDS完全脱离,受试者应在24 h内更换新的TDS并继续研究。受试者应在脱离发生时立即记录脱离的日期和时间,申请人应保存受试者生成的原始文件(如受试者日记)。如果TDS在21d的诱

导期内完全脱离超过24 h,申请人应将其排除在该产品的刺激性和致敏性分析之外,除非受试者因过度刺激而故意去除TDS。如果TDS在48 h激发期完全脱离超过24 h,申请人应将受试者排除在致敏性分析之外,除非受试者因过度刺激而故意去除TDS。

对于I/S研究,申请人应纳入足够数量的受试者,以确保其每个方案(PP)人群中至少包括200例可评价的受试者;然而,对于仅刺激性研究,PP人群中可评价受试者的数量可能有所不同(见第“4.2.1”节。用于仅进行刺激性研究的样本量的确定)。受试者不应在放置TDS的皮肤区域涂抹化妆品、护肤霜、乳液、粉末、酒精或其他局部产品,因为这些产品可能影响TDS的黏附性或刺激的可能性。此外,在施用TDS之前,应剪掉(而不是剃掉)受试者在施用部位的毛发。此外,申请人应建议,受试者避免将TDS敷用部位,暴露在外直接热源下,如加热垫、电热毯、加热灯、桑拿浴室、热水浴缸、热水床和(或)长时间的阳光直射。

下列清单规定了一些入选和排除标准,申请人可以用其选择受试者;然而,这些清单并不详尽,申请人可以酌情使用其他标准选择受试者。申请人应作为方案的一部分,描述纳入和(或)排除标准的依据,这些标准是下述标准的补充或与其不同。

#### (1) 入选标准

①年龄在18至65岁(含)之间的男性和女性(未妊娠、非哺乳)健康受试者。健康受试者通常是指18岁或18岁以上的不吸烟成年人,不存在病症或需要发挥生理作用的药物。

②有生育潜力的女性必须在研究之前至少14 d内和整个研究期间,准备避免性交或使用可靠的屏障避孕方法[如女用避孕套、子宫帽、宫内节育器、避孕海绵,或让她们的伴侣使用屏障方法(含杀精剂的避孕套)],或在研究前至少30 d,使用激素方法避孕并将在研究期间继续使用相同类型的激素避孕措施。

#### (2) 排除标准

①受试者正在妊娠或哺乳。

②重大皮肤病或病症的病史,如特应性、银屑病、白癜风,或已知改变皮肤外观或生理反应的病症(如糖尿病或卟啉病)。

③明显影响免疫反应的疾病病史[如原发性或获得性免疫缺陷(如HIV或艾滋病)、过敏性疾病(如过敏反应、哮喘或全身药物反应)、肿瘤(如淋

巴瘤或白血病)、类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮]。

④严重皮肤癌(如黑色素瘤或鳞状细胞癌)病史,但浅表性基底细胞癌除外,且不涉及TDS敷用部位。

⑤在研究治疗开始的3周内,使用以下药物或疗法:显著影响或增强对T或R药品的反应,或改变对T或R药品的炎症或免疫反应(如环孢菌素、他克莫司、全身或局部皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫球蛋白、卡介苗免疫疗法、单克隆抗体或放射疗法)。

⑥研究治疗开始72 h内,使用抗组胺药或在TDS部位使用局部用药。

⑦受试者两手臂之间的皮肤颜色有明显差异,或存在皮肤病症、涂抹部位毛发过多、疤痕组织、纹身、开放性溃疡、近期晒伤或身体穿孔,这些都会干扰受试品的放置、皮肤评估或受试者对TDS的反应。

申请人应提供受试者在研究期间禁用的处方药和非处方药产品清单,例如可显著影响或增强受试者对T或R产品的反应,或可改变受试者对于该产品的炎症或免疫反应的药物或疗法(如抗组胺药、全身或局部皮质类固醇、环孢菌素、他克莫司、细胞毒性药物、免疫球蛋白、卡介苗免疫疗法、单克隆抗体或放射疗法)。

一般来说,受试者的身体活动在研究过程中不应受到限制。对于敷用时间长达或超过24 h的产品,FDA建议在研究期间可以按照RLD的说明书使用方式,常规洗澡或淋浴,并且在此类常规活动中,不应保护TDS不直接暴露在水中。

申请人应将他们的T和R产品,随机分配给皮肤部位,在方案中描述他们的随机化方法,并以XPT格式将随机化方案作为SAS传输数据集提供。

经过培训的观察者应在每次去除TDS时,对TDS的依从性和受试者的皮肤反应评分,申请人应尽量确保所有观察都采用同一评分者。如果不是所有观察都采用同一评分者,申请人应提供确保不同评分者评分一致的证据。由于T产品和R产品之间TDS的外观可能存在差异,观察者盲法是不可能的,尤其是需要直接观察TDS的黏附性时。然而,申请人应尽可能对I/S的评估采用盲法。

FDA推荐的评价刺激性的主要终点是平均刺激性评分(MIS)。在每例受试者和每个产品的每个评估时间点,申请人应通过“皮肤反应”分数加“其

他效应”字母分数的等效数字,计算综合刺激性评分。对于每例受试者和每种产品,申请人应将MIS计算为评估时间点上的综合刺激评分之和,除以评估总数。

申请人应在频率表中提交描述性刺激评分数据,说明每个TDS单元的数量和比例,以及每个评价时间点的皮肤反应数字评分和“其他效应”字母评分的每个组合。如果TDS因过度刺激而被移动或移除,则移除前在原始施用部位观察到的最后1次刺激评分被视为剩余时间点该部位TDS刺激程度的合理表示。这种方法被称为原始敷用部位的末次观测值结转法(LOCF)。频率表应反映LOCF后的刺激性评分。

## 4.2 统计分析考虑

**4.2.1 刺激性分析** 对于刺激性分析,申请人应在方案中定义,他们每个TDS的每个方案(PP)人群,而不是每个受试者。PP人群应包括在整个21 d的诱导期内顺序敷用于同一解剖部位的所有TDS单元,而没有任何超过24 h的脱离期。如果TDS因过度刺激而被移动或移除,则应将其包括在PP人群中,并使用原始敷用部位的LOCF。

申请人应比较T和R产品的每个受试者MIS(即上述主要终点)的总平均数。为了证明T产品与R产品相比,在MIS方面的非劣效性(NI),应根据评价T产品和R产品的MIS总平均数的差值,证明T产品在统计学上不劣于R产品,NI界值为0.20( $\delta=0.20$ )。0.20的NI界值表示基于先前描述的刺激量表的T和R产品之间的MIS总平均数的差值;该NI界值可能不适合用于基于其他刺激量表或数据转换(例如对数转换或向所有刺激评分添加常数)的MIS总平均数的差值或T和R产品之间的MIS总中位数的差值。

申请人应在0.05显著性水平检验下列假设:

$$H_0: \mu T - \mu R \geq \delta$$

$$H_1: \mu T - \mu R < \delta$$

$\mu T$ 和 $\mu R$ 分别是T和R产品MIS的群体总平均数,以及替代假设 $H_1$ 表示,T产品刺激性相对于R产品刺激性的NI。这些假设也可以表示为:

$$H_0: \mu D \geq \delta$$

$$H_1: \mu D < \delta$$

$\mu D$ 等于T和R产品MIS的总平均数之差: $\mu D = \mu T - \mu R$ 。当在配对研究中,没有缺失数据时,针对个体受试者 $j$ ,对配对每个受试者MIS( $\bar{X}_{jT}$ )之间的差值 $D_j$ 来讲, $\mu D$ 与群体平均数是一样的[ $D_j = \bar{X}_{jT} - \bar{X}_{jR}$ ,

$E(D_j) = \mu_D]$ 。

为了证明T产品具有可容许的刺激反应,申请人应设计并进行该指导原则的“第4.1节”所述的刺激性研究。如果只设计刺激性研究,申请人应招募足够数量的受试者,以使研究达到0.80或更高的水平。由于刺激量表的离散性和刺激数据的其他潜在问题,FDA建议申请人使用足够大的样本量,以确保任何大样本(渐进)高斯(Gaussian)假设的有效性(如果使用的话)。

申请人应最终确定其统计分析计划,详细描述计划分析的各个方面,然后再对数据进行揭盲;在提交ANDA时,应向FDA提供统计分析计划。

不完整的数据和与不依从性相关的数据,可严重影响NI研究的有效性。因此,FDA建议良好的研究设计和实施,以防止患者退出和不依从。如果出现任何1种情况,申请人应详细记录退出和(或)不依从的原因。尽管FDA建议将PP人群作为NI研究的主要分析人群,但FDA也对信息缺失和不依从的可能性特别关注。如果将使用LOCF以外的方法,估算因过度刺激而移动或移除的TDS的数据,申请人应在其方案中预先规定这些估算方法。FDA建议申请人进行预先规定的敏感性分析,以评价任何不平衡或信息缺失和不依从对NI结论的潜在影响。

对于刺激性评估,FDA还考虑其他临床相关数据,包括达到最大刺激性评分的TDS单元敷用数量,以及因过度刺激而停止产品敷用的受试者数量。相同的MIS可以通过少量的高分(如3分或更高)达到,这可能具有较大的临床意义,或者通过大量的低分(如1分)达到,其可能具有较小的临床意义。因此,很难确定给定MIS或给定的产品之间MIS差异的临床意义。

因此,除MIS外,FDA建议申请人评价每种产品过度刺激的受试者比例。T产品过度刺激的受试者比例不应高于R产品,并且T产品的刺激在敷药期不应早于R产品出现。就MIS而言,T产品不应劣于R产品,并且在刺激程度方面,T产品与R产品相比,不应显示有意义的差异。

**4.2.2 致敏性分析** 申请人应在方案中根据TDS而不是每个受试者定义用于致敏分析的PP人群。

用于致敏分析的PP人群应包括,在整个21 d诱导期和整个48 h激发期(没有任何超过24h的脱离期),敷用所有TDS单元。每个受试者返回试验,应在移除激发TDS后48 h和72 h,经过至少1次预先规定的评估。如果由于过度刺激而在48 h激发期

结束前移除TDS单元,则应在移除TDS后24 h、48 h和72 h评估敷用部位,并使用原始敷用部位的LOCF,将其纳入致敏分析。

对于每个TDS单元,应单独评价激发期去除TDS后,48或72h综合评分为2或更高的PP受试者的潜在致敏性。如果符合下列所有标准,申请人应考虑为可能致敏的受试者:

(1)受试者至少有1个评价时间点,处于激发期TDS去除后24 h以上(如48 h或72 h)。

(2)受试者在激发期的最后1次评价中,综合刺激评分至少为2分。

(3)如果受试者完成了再激发期,则在激发期和再激发期都符合上述两个标准。

48 h前消退的皮肤反应,通常被认为是由刺激而非致敏引起的。对于在激发或再激发期观察到的任何潜在致敏反应,申请人应提供理由支持T产品的致敏率与使用R产品观察到的致敏率相当。

申请人应报告,被认为可能对T和(或)R产品过敏的受试者的各自数量。

申请人应提供描述性统计数据,比较可能对每个TDS单元过敏的受试者的数量和比例,以及对每个TDS单元过敏的受检者数量和比例。

申请人应提供频率表,显示每个TDS单元在激发期的敷用数量,以及每个评价时间点的每个具体综合“皮肤反应”数字评分和“其他效应”字母评分。

对于所有受试者,在激发期去除TDS后48 h或72 h,至少有1个2分或以上的综合刺激评分,申请人应提供表格,显示每个受试者在诱导和激发期,每个评价时间点的实际评分。

在某些情况下,如果提供了充分的理由,或者FDA确定进行致敏评估是不必要或不道德的(如已知活性成分是皮肤致敏剂,或者基于与TDS产品成分和组成相关的信息或数据),以表明T产品不太可能比R产物更致敏,则可能没有必要对TDS产品进行体内致敏性评价。

### 4.3 辅料TDS和阳性对照TDS

如果安全问题,不允许通常的比较研究(包括使用T和R产品),则可以通过试验辅料TDS与产生轻度刺激的阳性对照TDS(如小于或等于0.1%的十二烷基硫酸钠),评估T产品引起皮肤I/S的评价。辅料TDS应包含T产品中的所有非活性成分,并且除不存在活性成分外,其他方面均与T产品完全相同。如果辅料TDS中的非活性成分与T产品中所含的成分不同,或含量与T产品不同,则申请人应清

楚地描述其差异,并提供数据表明差异不影响T产品的安全性或申请人对研究结果的解释。

对于将辅料TDS与阳性对照TDS比较的皮肤I/S研究,申请人应使用与该指导原则的“第4.1”和“第4.2”节中,建议的T和R产品比较,基本相同的方法,但辅料TDS应作为T产品,阳性对照TDS应作为R产品。

申请人应确保阳性对照在诱导期能够持续引发并维持刺激反应。阳性对照既不能持续引发刺激反应,也不能维持刺激反应,这可能会混淆研究结果的解释,并损害研究的有效性。

不建议在I/S研究中包括多个候选阳性对照TDS产品,并此后在统计分析中选择一个作为阳性对照TDS与辅料TDS比较。相反,建议在I/S研究之前预先选择一个合适的阳性对照,作为阳性对照TDS。

#### 4.4 部分(切割)TDS

如果安全问题不允许在21 d的综合I/S研究中,在同一受试者同时敷用2种完整的TDS,则可以将原TDS单元切割成更小尺寸的TDS单元。在这种情况下,T和R产品都应该有,可以非破坏性切割成较小贴片的设计。申请人不应为了在该研究中使用较小的TDS而单独生产1批产品。当使用切割TDS时,该指导原则的第IV.A节和第IV.B节中提供的一般建议适用。

#### 5 不良事件数据的总体评估

申请人应在其分析中包括所有至少接受1次给药的TDS的受试者。该分析应包括所有TDS单元(如T产品和R产品)有关任何敷用部位不良事件的比较。申请人应报告所有不良事件,包括全身不良事件。对于任何与敷用部位相关的不良事件,申请人都应报告不良事件是否与T产品或R产品有关。

申请人应在其研究报告中记录所有敷用部位反应(包括受试者主诉,如干燥、瘙痒、烧灼感、疼痛或酸痛),与“皮肤反应”和“其他效应”评分分开。此外,申请人应详细说明主诉适用的任何敷用部位。研究报告还应包括频率表,该表应列出敷用部位反应,并比较T产品和R产品之间敷用部位反应的严重程度。

#### 6 提交数据的格式

申请人应查阅提交给CDER研究数据的网页,了解有关数据标准的信息。

申请人应提供规定文件的XPT格式SAS传

输数据集。如果申请人采用估算,则应在估算后提交原始数据和分析数据。

#### 7 结语

FDA的“评估简化新药申请仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案”全面而又具体地阐明了,FDA对仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性人体内研究的设计和实施的建议。其中包括一般原则(一般考虑)、研究设计和实施、统计分析(刺激性分析和致敏性分析)、辅料TDS和阳性对照TDS以及部分(切割)TDS等。该指导原则草案启发最大的有下列两个方面。

##### 7.1 中国有必要制定仿制透皮和局部给药系统对人体刺激性和致敏性研究的指导原则

FDA该指导原则草案是其2018年发布的“评估ANDA仿制透皮和局部给药系统的可能的刺激性和致敏性的指导原则草案”<sup>[2]</sup>修订版。5年后的第1次修订版内容更趋完善和实用。

而中国目前还没有类似的指导原则,国家药品监督管理局药品审评中心2021年3月发布的“皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)”<sup>[11]</sup>,提出了对这类仿制药开发过程中药学研究、非临床研究和生物等效性研究的技术要求,但没有涉及人体刺激性和致敏性研究要求。国家药品监督管理局药品审评中心2022年5月发布的“局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则”<sup>[12]</sup>的“结语”中,虽然提及局部给药局部起效药物的临床试验中,应特别关注对局部药代、局部药效、局部安全性、耐受性等的充分探讨。但该文件也并未涉及具体的人体刺激性和致敏性研究。因此,我国有必要制定和发布仿制透皮和局部给药系统对人体刺激性和致敏性研究的指导原则,以便使其研究和监管规范化。

##### 7.2 在仿制透皮和局部给药系统的刺激性和致敏性研究中应特别注意的事项

FDA的“评估简化新药申请仿制透皮和局部给药系统可能的刺激性和致敏性的供企业用的指导原则草案”<sup>[1]</sup>,对仿制透皮和局部给药系统的人体刺激性和致敏性研究,提出了许多有意义的研究建议。其中有些对我国这方面的研究和监管有重要参考价值,应特别关注,尤其是在我国还没有类似指导原则的情况下。下面列举一些内容(实际工作中不限于此):(1)在1项研究中包括评价皮肤刺激性和致敏性;(2)皮肤反应评分的两个量表一皮肤反应量表和其他效应量表;(3)每个方案人群中至

少包括200例可评价的受试者;(4)应尽量确保所有观察都采用同一评分者。应对皮肤反应的评估采用盲法;(5)T产品和R产品的MIS总平均数差值的NI界值为0.20。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] FDA. Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Generic Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry1 [EB/OL]. (2023-04-13)[2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/167073/download>.
- [2] FDA. Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Generic Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-10-09 ) [2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/117569/download>.
- [3] FDA. Contact Dermatitis From Topical Drug Products for Cutaneous Application: Human Safety Assessment Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-03-06)[2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/135888/download>.
- [4] FDA Product-Specific Guidance for Generic Drug Development [EB/OL]. (2022-12-11)[2023-04-14]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/product-specific-guidances-generic-drug-development>.
- [5] FDA. Draft Guidance for Industry Assessing Adhesion With Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs [EB/OL]. (2023-04-12) [2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/167043/download>.
- [6] FDA. Draft Guidance for Industry Ransdermal and Topical Delivery Systems — Product Development and Quality Considerations [EB/OL]. (2019-11-21)[2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/132674/download>.
- [7] FDA. Manual of Policies and Procedures (MAPP) 5220.8 Evaluating Requests for and Conducting Product Development and Pre-Submission Pre-ANDA Meetings [EB/OL]. (2022-10-05) [2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/130874/download>.
- [8] FDA. Guidance for Industry Controlled Correspondence Related to Generic Drug Development [EB/OL]. (2022-12-21)[2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/164111/download>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Formal Meetings Between FDA and ANDA Applicants of Complex Products Under GDUFA [EB/OL]. (2022-10-05) [2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/107626/download>.
- [10] FDA. Draft Guidance for Industry Assessing Adhesion With Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs [EB/OL]. (2023-04-13) [2023-04-14]. <https://www.fda.gov/media/167043/download>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 皮肤外用化学仿制药研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-03-03) [2023-04-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535>. Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidance for the Research Technology of Chemical Genetics for Skin External Use (Trial) [EB/OL]. (2021-03-03) [2023-04-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e790f4ad1cb21091e5a8bf4a107c535>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2022-05-30) [2023-04-14]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>. Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidance for Clinical Trial Techniques of Locally Administered and Locally Effective Drugs [EB/OL]. (2022-05-30)[2023-04-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f993bea8924aff71b361ad907612dbcd>.

[责任编辑 李红珠]