

# 美欧关于透皮贴剂临床研究要求的探究与思考

李金洲<sup>1</sup>, 马文艳<sup>2</sup>, 米璇<sup>2</sup>, 由春娜<sup>1\*</sup> [1. 烟台大学新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心, 分子药理和药物评价教育部重点实验室(烟台大学), 烟台 264005; 2. 绿叶制药集团有限公司, 烟台 264003]

**摘要** 目的: 为我国透皮贴剂的研发提供参考。方法: 通过查阅美国和欧盟药监机构官网, 就欧美关于透皮贴剂临床研究的要求及已上市透皮贴剂产品案例进行讨论和分析。结果与结论: 结合欧美经验及我国法规现状, 对我国透皮贴剂创新药、改良型透皮贴剂和透皮贴剂仿制药的临床研究要求分别提出了相应的思考建议: 透皮贴剂创新药需开展充分的体内外研究以揭示其安全性和有效性; 改良型透皮贴剂应与对照药开展桥接试验, 并侧重于揭示经皮给药的临床特点和特有的不良反应; 透皮贴剂仿制药可开展生物等效性试验、黏附性、皮肤刺激性和致敏性研究。

**关键词:** 透皮贴剂; 临床研究; 创新药; 改良型新药; 仿制药

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)06-0713-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.015

## Exploration and Thoughts about Clinical Research Requirements of Transdermal Patches in the US and Europe

Li Jinzhou<sup>1</sup>, Ma Wenyan<sup>2</sup>, Mi Xuan<sup>2</sup>, You Chunna<sup>1\*</sup> [1. Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University), Ministry of Education; Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. Luye Pharma Group Ltd, Yantai 264003, China]

**Abstract Objective:** To provide references for the research and development of transdermal patches in China. **Methods:** By referring to the official websites of US and EU drug regulatory agencies, the requirements of clinical research on transdermal patches and cases of marketed transdermal patches in Europe and the United States were discussed and analyzed. **Results and Conclusion:** Combined with the experience of Europe and the United States and the current situation of Chinese regulations, corresponding thoughts on the clinical research requirements of innovative drugs, modified drugs, and generic drugs of transdermal patches in China are put forward. Transdermal patch innovations need to be fully studied *in vitro* and *in vivo* to reveal the safety and efficacy. The modified transdermal patch should carry out a bridging test with reference drugs, and focus on revealing the clinical characteristics and specific adverse reactions of transdermal delivery. Transdermal patch generics could be subjected to bioequivalence tests (BE), adhesion, skin irritation, and sensitization studies.

**Keywords:** transdermal patch; clinical research; innovative drugs; modified drugs; generic drugs

透皮贴剂是一种运用经皮给药系统 (Transdermal Delivery System, TDS) 或经皮治疗系统 (Transdermal Therapeutic System, TTS) 释放药物, 从而产生治疗作用的制剂。我国国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 于2020年12月23日颁布的《化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则 (试行)》<sup>[1]</sup>, 以及《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2020年版四部贴剂通则<sup>[2]</sup>将透皮贴剂定义为用于完整皮肤表面并且能将药物输送透过皮肤进入血液循环系统起全身作用的贴剂。透皮贴剂使药物以恒定或接近恒定速度通过皮肤 (表皮、真皮和皮下组织) 进入人体血液循环, 可避免肝脏首过效应及在胃肠道的降解。透皮贴剂的特点: 可保持血药浓度稳定在有效的治疗浓度内, 避免口服等给药引起血药浓度的峰谷现象, 降低了毒副作用; 使用方便, 能够克服口服给药时儿童不愿吃药、老人吞咽能力差的弊端; 在用药过程中出现问题可随时停药, 使用灵活; 尽管有如此多的优点, 但是由于皮肤是限制体外物质吸收入体内的生理屏障, 且大多数药物透过该屏障的速度都很慢, 所以, 透皮贴剂通常需要给药几小时才能起效, 还有一些药物不能达到有效治疗浓度, 且部分对皮肤有刺激性和致敏性的药物不宜被设计成透皮贴剂。

在新药开发的过程中, 临床试验耗资和耗时基本均占整个周期的60%~80%。目前, 我国透皮贴剂的发展还不成熟, 其临床研究相关的具体技术要求尚不完善, 仅有2022年1月7日CDE发布的《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》。因此, 节约研发成本、加快我国透皮贴剂的上市进程, 科学、合理地设计透皮贴剂的临床研究将是趋势。本文就欧美关于透皮贴剂的临床研究的要求及实践进行综述, 并结合案例进行讨论和分析。

## 1 透皮贴剂创新药

对于新分子实体来说, 美国505 (b) (1) 和欧盟Full Application申报路径往往要求申请人提交完整的临床研究数据<sup>[3-4]</sup>。通常, 申请人需在少量

的健康志愿者身上开展 I 期研究以获得药物的基本安全性数据, 随后在小部分受试者身上开展 II 期研究以进一步获得安全性、对目标适应症的有效性数据, 而 III 期研究则重点考察药物的安全性和有效性。欧盟《调释制剂的药代动力学和临床研究评价》(Guideline on Pharmacokinetic and Clinical Evaluation of Modified Release Dosage Forms) 要求当一种新分子实体被开发成透皮贴剂时应开展体内和体外研究, 药代动力学应包括单剂量和多剂量, 同时考察剂量比例。此外, 还应考察贴片的皮肤刺激性、致敏性、光毒性及黏附性。评估黏附性时还应考虑外部因素的影响 (如外热或防晒霜), 若产品的预期患者中存在老年人, 应在皮肤状况与预期患者相似的受试者中进行以上皮肤测试<sup>[5]</sup>。

以欧美批准的罗替高汀贴片为例 (商品名: Neupro), 其临床研究主要包括了健康受试者和患者的药物代谢动力学 (Pharmacokinetic, PK) 和药效学 (Pharmacodynamic, PD) 研究, 例如代谢研究、物料平衡、内在因素、外在因素、耐受性、生物等效性研究等, 并考察了长期安全性。在有效性和安全性方面, 关键的 III 期研究 SP512、SP513 及 SP650 均与 SP506 显示出了相似的疗效结果, 且贴敷部位对临床疗效没有影响。但整个临床研究期间没有考察光毒性和外热的影响。

透皮贴剂创新药临床试验的关键在于证明药物的安全性和有效性, 临床药理学研究阶段应开展充分的单次和多次给药的 PD、PK 和药物相互作用研究。PK 方面可考察产品的 PK 特性、吸收、代谢与排泄、年龄、性别、人种及特殊人群的 PK 差异、剂量比例以及不同贴敷部位的生物利用度, 以及相关的体外研究, 例如酶和受体的作用。PD 方面可考察人体对新药的耐受剂量、不良反应、剂量-效应关系以及贴片的黏附性、刺激性和致敏性, II 期研究应考察剂量范围、为 III 期临床提供合适的给药方案并评估患者短期内的不良反应, 初步考察有效性和安全性。III 期研究可开展安慰剂或活性对照试验确证产品的安全性及有效性, 并评估长期安全性, 见表1。

表 1 Neupro 开展的临床研究<sup>[1-23]</sup>

研究编号	试验设计	受试者	研究目的 / 结果
I 期耐受性研究			
SP591	平行、开放, 单次给药	健康受试者	评估贴片的最大耐受剂量
SP709, SP511, SP666	随机、双盲、安慰剂对照、平行, 多次给药	健康受试者	评估剂量效应关系, 确定 5 种不同规格贴片的有效性、安全性和耐受性
SP629, SP673	安慰剂对照, 多次给药	健康受试者	贴片应用至同一部位 2~3 周后刺激性与安慰剂相当, 贴片的刺激性随贴片面积增加而增加, 致敏性方面较安慰剂显示较多的弱阳性反应
I 期体外研究			
SP840	开放, 单次给药	健康受试者	评估醛固酮水平
BA559-02, 635-03, BA475-02, DHGY-1012-00		健康受试者	细胞色素机制的表征, 测定罗替高汀在细胞色素 P450 诱导的人肝细胞中的潜力, 以及罗替高汀与细胞色素 P450、同工酶 3A4 和 2D6 的相互作用
DHGY-1031, BA507-02		健康受试者	罗替高汀跨膜运输的研究; 与血浆蛋白结合作用
I 期物料平衡研究			
SP734, SP743	开放, 单次给药	健康受试者	体外鉴定参与贴片代谢的磺基转移酶和葡萄糖醛酸转移酶, 基因多态性和联合给药不影响贴片代谢的潜在酶抑制
I 期 PK 特性研究			
SP503, SP630	随机、开放, 多次给药	健康受试者	没有 QT 延长; 贴片的 $T_{min}$ 发生在给药后 16~24 h, $T_{max}$ 发生在给药后 0~8 h, $C_{max}$ 通常高于 $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 9 mg 贴片的药物递送量为 6.6 mg/天, 递送量与载药量为非线性; 并考察了罗替高汀对多种激素的影响, 例如催乳素、HGH、LH、FSH、TSH 和醛固酮
SP502	开放、交叉, 单次给药	健康受试者	摘除贴片后血浆浓度的下降可用二室模型描述, 第一阶段半衰期约为 24 h, 第二阶段为 10~20 h
SP803, SP804, SP805	开放, 单次给药	帕金森患者	PK 初步评估, 静脉滴注 10 min 罗替高汀产生治疗效果所需剂量大约在 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 到 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 静脉 4 h 时大约为 $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 到 $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , 并推算罗替高汀的全身清除率
I 期代谢研究			
SP606, SP610	开放, 单次给药	健康受试者	经皮给药的清除率大于静脉注射, 贴片的绝对生物利用度在 30% 左右
I 期内在因素研究			
SP596	开放, 单次给药	健康受试者	贴片应用于黑人和高加索人的 PK 没有差异
SP717, SP718	开放, 单次、多次给药	健康受试者	贴片应用于日本和高加索人的 PK 没有差异, 女性拥有更高的暴露量

续表 1

研究编号	试验设计	受试者	研究目的 / 结果
SP672	开放、平行, 单次给药	肾脏疾病患者	肾功能损伤越大, 药物清除率越低, 血浆浓度越高
SP671	开放、平行, 多次给药	肝脏疾病患者	贴片的 PK 在健康和肝损伤患者中没有差异
I 期外在因素研究			
SP799, SP800, SP801	开放, 单次给药	健康受试者	评估相应处方所制备的贴片的 PK、安全性和有效性
SP626, SP651	开放、随机、交叉, 单次、多次给药	健康受试者	18 mg 贴片与 2 个 9 mg 贴片的生物利用度相当, 肩部血药浓度略大于臀部、腰部、上臂、腹部和大腿, 黏附性没有差异
I 期生物等效性研究			
SP581	开放、交叉, 单次给药	健康受试者	拟上市样品与临床试验用样品的生物利用度相当
I 期药物相互作用研究			
SP627	开放, 多次给药	健康受试者	罗替高汀与左旋多巴 / 卡比多巴不产生相互作用
SP628, SP670	开放, 多次给药	不宁腿综合征患者	罗替高汀与西咪替丁和多潘立酮不产生相互作用
II 期剂量范围、安全性和有效性研究			
SP540	单盲	帕金森患者	贴片的不良反应的严重程度随给药剂量增加而增加, 发生率变化不大
SP533	开放	帕金森患者	较慢的滴定计划可提高患者罗替高汀的耐受性
SP535, SP534	双盲、安慰剂对照、平行	帕金森患者	第一部分显示剂量滴定期可以让患者适应罗替高汀对化学受体触发区的影响, 并能给予受试者更高剂量的罗替高汀, 第二部分考察逐渐延长剂量滴定期的不良反应。患者白细胞和血小板数随罗替高汀剂量增加而减少, 停止增加罗替高汀剂量后, 白细胞和血小板数迅速回升, 并考察了催乳素水平
III 期患者安全性、有效性研究			
SP506	随机、双盲、安慰剂对照	帕金森患者	载药量为 4 mg 和 9 mg 的贴片在统计学上与安慰剂的疗效没有差异。载药量为 13.5 mg 和 18.0 mg 的贴片疗效在统计学上优于安慰剂
SP512, SP650	随机、双盲、安慰剂对照、平行	帕金森患者	第一部分评估 13.5 mg 和 18.0 mg 贴片的疗效和安全性, 第二部分评估贴片的长期安全性
SP513	随机、双盲、安慰剂和主动对照、平行	帕金森患者	第一部分评估贴片 18.0 mg、安慰剂和罗匹尼罗的疗效和安全性, 第二部分评估贴片的长期安全性

## 2 改良型透皮贴剂

与创新药不同的是,改良型透皮贴剂是在已上市的其他剂型制剂的基础上进行改良,其安全性和有效性已经得到了一定的确证,临床研究往往可以进行一定的简化,美国505(b)(2)、505(b)(1)和欧盟Hybrid Application途径都允许此类产品在申报时依赖已获批的口服或注射制剂的结论,提交原研的数据或相关的文献作为支持材料<sup>[3]</sup>。调释制剂的释药速率和/或给药途径与速释制剂不同,通常应与经批准的速释制剂进行充分的比较研究,评估调释制剂的暴露量、疗效和不良反应;可开展适当的单剂量、多剂量药代动力学、药效学和临床疗效/安全性研究。若调释制剂与对照药的活性物质或代谢物的全身暴露量相当,则不需要进行毒理学、药理学或确定药物内在特性的临床试验;如果有效性和安全性密切相关,则需要进行等效性研究。如果预计不同处方没有安全性的差异,仅考察疗效是可以接受的,

非劣效性的证明可能就足够了。改良型透皮贴剂还应考察贴敷部位的安全性和耐受性,以及贴片的残留量<sup>[5]</sup>,特以案例形式列举此类透皮贴剂在不同情况下所开展的临床研究。

案例一:通过美国505(b)(2)和欧盟Hybrid Applications途径获批上市的格拉司琼透皮贴片(商品名:Sancuso),适应症为化疗所致的恶心和呕吐(Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting, CINV),对照药为格拉司琼口服片和注射液(商品名:Kyrtil)。通过单次、多次给药研究表明,贴片与口服片和注射液的系统暴露量相当。随后考察了贴片的PK特性、剂量-效应关系、对QT周期的影响,以及贴敷部位、外热、年龄、体重及人种差异对贴片PK的影响,并考察了贴片的残留量、黏附性、刺激性和致敏性。而对代谢物的探索性研究没有进行详细的报道,但开展了一项非劣效的Ⅲ期研究,见表2。

表2 Sancuso 开展的临床研究<sup>[1]</sup>

研究编号	试验设计	受试者	研究结果
I 期 PK 特性研究			
392MD/4/C	开放, 单次给药	健康受试者	15 cm <sup>2</sup> 贴片的平均 T <sub>max</sub> 大约为 48 h; 腹部贴敷的暴露量较上臂贴敷高; 男性 C <sub>max</sub> 和 AUC 大于女性
I 期剂量 - 效应关系和生物等效性研究			
392MD/11/C	开放、交叉, 单次给药	健康受试者	3 种面积贴片的平均血浆浓度随剂量增大而增大; 52 cm <sup>2</sup> 贴片与 2 mg 口服片的 C <sub>avg</sub> 相当
392MD/41/C	开放, 多次给药	健康受试者	静脉注射和 52 cm <sup>2</sup> 贴片的系统暴露量相当; 考察了贴片的黏附性
I 期内在因素研究			
392MD/26/C	双盲、安慰剂对照, 多次给药	健康受试者	女性受试者的 C <sub>max</sub> 和 AUC 的均值是男性的 1.8 倍; 评估了贴片的刺激性和致敏性
SP-0101	随机、双盲、安慰剂对照, 单次给药	健康受试者	日本受试者的 PK 与非日本受试者相当
392MD/40/C	开放, 单次给药	健康受试者	受试者的年龄与体重对贴片的 PK 没有影响
I 期耐受性研究			
392MD/39/C	单盲、随机、安慰剂和主动对照	健康受试者	贴片对 QT 周期无临床上的显著影响; 评估了贴片的残留量和黏附性

续表 2

研究编号	试验设计	受试者	研究结果
I 期外在因素研究			
392MD/43/C	开放、随机、交叉	健康受试者	外热对贴片的 PK 没有影响；测定其释药速率为 3.1 mg/24 h
II 期剂量范围、安全性和有效性研究			
392MD/8/C	随机、双盲、平行	癌症患者	对于迟发 CINV，贴片与口服片疗效相当；对于急性 CINV，由于贴片初始浓度较低，导致其疗效略差于口服片，建议贴片应在化疗前 24~48 h 使用
III 期非劣效研究			
392MD/15/C	随机、双盲、平行、主动对照、单次给药	癌症患者	贴片与口服片的疗效相当；贴片的不良反应发生率略高于口服片；性别差异导致的 PK 差异并没有显示出疗效上的差异

案例二：利斯的明透皮贴剂（商品名：Exelon）通过美国 505（b）（1）途径获批上市，对照药为酒石酸利斯的明口服胶囊和溶液（商品名：Exelon），用于治疗轻度、中度和重度阿尔茨海默氏痴呆症（Alzheimer Disease, AD）及轻度至中度帕金森病痴呆。由于单次、多次给药研究结果显示贴片的系统暴露量高于口服胶囊和溶液，无

法使用口服制剂的安全性和有效性数据支持。因此开展了对比不同处方的 PK 后筛选处方、剂量比例、剂量-效应关系、代谢物对乙酰胆碱脂酶的抑制作用、人种差异、贴敷部位的生物利用度以及贴片的残留量、光毒性、黏附性和刺激性等临床药理学研究，并考察不同规格贴片疗效和安全性的 III 期研究，见表 3。

表 3 Exelon 开展的临床研究<sup>[1-2]</sup>

研究编号	试验设计	受试者	研究结果
I 期剂量-效应关系和生物等效性研究			
2331	开放、平行，多次给药	阿尔茨海默病患者	贴片以及胶囊的血浆暴露量随剂量的增长呈比例增长；20 cm <sup>2</sup> 贴片的 AUC <sub>24h</sub> 是 6 mg 胶囊的 1.8 倍，但是 C <sub>max</sub> 却低 1.5 倍；2 种给药形式均抑制了血浆中的胆碱酯酶，并且与药物剂量不相关；贴片的黏附性比较好
2332	开放、交叉，单次给药	健康受试者	对于老年受试者，10 cm <sup>2</sup> 贴片产生的血浆暴露量（AUC <sub>∞</sub> ）比 3 mg 口服溶液高 5.2 倍，而贴片的 C <sub>max</sub> 仅为口服溶液的 76.5%
I 期耐受性研究			
W160	开放，多次给药	健康受试者	评估贴片的皮肤刺激性
2333	双盲，单次给药	健康受试者	考察了贴片的潜在光毒性
2334	双盲，多次给药	健康受试者	考察贴片的潜在光毒性
I 期 PK 特性、代谢物和剂量研究			
W155	开放、交叉，单次给药	健康受试者	考察了 5 种不同处方贴片的黏附性、局部皮肤刺激性、安全性和耐受性以及药代动力学参数
1101	开放，多次给药	健康受试者	贴片 24 h 内的药物透皮吸收率与剂量无关，保持在 45.3%~49.7%；不同给药剂量时，贴片及代谢物的尿排泄率和药物的清除率基本一致，与给药量无关；随着给药剂量的增加，贴片对丁酰胆碱酯酶的抑制作用逐渐增加

续表 3

研究编号	试验设计	受试者	研究结果
I 期外在因素研究			
W159	开放、交叉, 单次给药	健康受试者	在上背部或下背部的使用没有观察到药物动力学的实质性差异
2338	开放、交叉, 单次给药	健康受试者	应用于上背部、胸部和上臂的 AUC 相当; 胸部和上臂部的 AUC 和 $C_{max}$ 的几何平均值比率的 90% CI 也在与上背部给药生物等效 (80% ~125%) 范围内; 贴片的黏附性不影响其在各个部位的 PK
I 期内在因素研究			
2335	开放, 单次给药	健康受试者	日本和高加索人之间没有明显的 PK 差异
II 期安全性和有效性研究			
C152	开放	阿尔茨海默病患者	FDA-Medical Review (s) -part2 未见具体研究细节
401	开放	阿尔茨海默病患者	考察了贴片的药代动力学参数
1201	开放	阿尔茨海默病患者	日本人体重与高加索人体重差异引起了利斯的明及其代谢物血浆浓度的差异
III 期安全性和有效性研究			
2320	双盲, 随机, 安慰剂和主动对照	阿尔茨海默病患者	与安慰剂相比, 20 cm <sup>2</sup> 和 10 cm <sup>2</sup> 贴片在治疗阿尔茨海默症方面具有相似的疗效, 但 10 cm <sup>2</sup> 贴片的耐受性更好; 20 cm <sup>2</sup> 贴片的安全性和耐受性特征与 6 mg 胶囊相似; 高加索人与东方种族之间的疗效没有明显差异
2320E1	2320 研究的开放扩展	阿尔茨海默病患者	评估贴片的长期疗效、安全性和耐受性
2340	双盲、随机、平行	阿尔茨海默病患者	15 cm <sup>2</sup> 贴片的疗效略优于 10 cm <sup>2</sup>
3- 重度 AD	随机、双盲	阿尔茨海默病患者	13.3 mg/24 h 贴片对重度阿尔茨海默症患者的疗效在统计学上显著优于 4.6 mg / 24 h 剂量
NCT01614886	双盲、随机、平行	阿尔茨海默病患者	贴片的耐受性、安全性以及有效性
NCT01399125	双盲、随机、平行	阿尔茨海默病患者	贴片的有效性、安全性和耐受性

改良型透皮贴剂的临床研究的关键在于与对照药进行单次、多次给药的生物等效性研究, 若二者生物等效, 可开展主动对照的 III 期非劣效试验; 若不等效, 则可能需要开展更多的 II 期和 III 期研究, 例如安慰剂和主动对照的等效试验, 以及长期安全性研究。此外, 可开展适当的药代或药效学研究, 例如考察酶的作用、PK 特性、剂量-效应关系、黏附性和残留量, 并考察年龄、性别、人种及

贴敷部位等对产品 PK 的影响, 当有不同剂量时还应评估剂量比例。

### 3 透皮贴剂仿制药

FDA 要求通过美国 505 (j) 途径申报的透皮贴剂仿制药需证明其活性成分、剂型、规格及给药途径等方面与已批准参比制剂等同, 并开展生物等效性 (Bioequivalency, BE) 研究, 仿制药与参比制剂需达到生物等效<sup>[12]</sup>。FDA 颁布了透皮贴剂的特定

产品的仿制药研究指南 (Product-Specific Guidances for Generic Drug Development) 以指导透皮贴剂仿制药的开发 (举例见表4)<sup>[13]</sup>。FDA对于透皮贴剂仿制药的临床研究要求主要包括: (1) 单次、两序

列、两周期、双交叉的BE试验。(2) 一项单次、双序列、两周期、双交叉的黏附性试验。(3) 随机、评估者盲法、受试者个体内重复的皮肤刺激性和致敏性试验。

表4 FDA对部分透皮贴剂仿制药的BE要求<sup>[1-23]</sup>

通用名称	BE试验	黏附性研究	皮肤刺激性和致敏性研究	多规格豁免要求
利斯的明透皮贴剂	试验设计: 单次、两序列、两周期交叉; 规格: 9.5 mg/24 h; 受试者: 健康男性和非妊娠、非哺乳期女性、一般人群	试验设计: 单次、两序列、两周期交叉; 规格: 9.5 mg/24 h; 受试者: 健康男性和非妊娠、非哺乳期女性、一般人群	试验设计: 随机、评估者盲法、受试者个体内重复; 规格: 4.6 mg/24 h (剂量: 4.6 mg/24 h TDS的一半); 受试者: 健康男性和非妊娠、非哺乳期女性、一般人群	1) 9.5 mg/24 h的BE研究可接受。2) 所有规格的体外溶出试验可接受。3) 所有规格的处方比例相似。
丁丙诺啡透皮贴剂	试验设计: 单次、两序列、两周期交叉; 规格: 20 μg/h; 受试者: 健康男性和非妊娠、非哺乳期女性、一般人群	试验设计: 单次、两序列、两周期交叉; 规格: 20 μg/h; 受试者: 健康男性和非妊娠、非哺乳期女性、一般人群	试验设计: 随机、评估者盲法、受试者个体内重复; 规格: 赋形剂TDS和阳性对照; 受试者: 健康男性和非妊娠、非哺乳期女性、一般人群	1) 20 μg/h的BE研究可接受。2) 所有规格体外溶出度试验可接受。3) 所有规格处方比例相似。
雌二醇透皮贴剂	试验设计: 单次、两序列、两周期交叉试验; 规格: 0.1 mg/24 h; 受试者: 不吸烟、绝经后无雌激素治疗禁忌症的妇女	试验设计: 单次、两序列、两周期交叉试验; 规格: 0.1 mg/24 h; 受试者: 不吸烟、绝经后无雌激素治疗禁忌症的妇女	试验设计: 随机、评估者盲法、受试者个体内重复; 规格: 0.025 mg/24 h; 受试者: 不吸烟、绝经后无雌激素治疗禁忌症的妇女	1) 0.025 mg/24 h的BE研究可接受。2) 所有规格的体外溶出试验可接受。3) 所有规格处方的比例相似。

欧盟2001/83/EC法令Article 10(1)条款要求仿制药与参比制剂在活性成分、用法用量和剂型上一致且生物等效。欧盟对透皮贴剂仿制药的临床研究要求<sup>[12]</sup>包括: (1) 开展单次和多次给药的BE试验, 若单次给药最大规格的受试制剂的结果表明, 受试制剂和参比制剂AUC (0-∞) 的几何均值的比的90%置信区间范围落在AUC (0-τ) 的几何均值的比的90%置信区间范围内, 则不必开展多次给药研究; (2) 开展多次、安慰剂对照、平行、三周期研究评估皮肤刺激性和致敏性; (3) 在BE试验期间评估黏附性, 也可以开展额外的试验; (4) 考察潜在光毒性。若所有规格处方组成和比例一致, 则仅需考察最大规格。一般建议受试者为健康受试者, 若出于安全性的考虑也可以使用患者作为受试者。

德国LuyePharma AG生产的利斯的明透皮贴剂

仿制药以《国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十二批)的通告》(2019年第56号)公布的原研产品为参比制剂, 在我国完成的BE研究结果显示, 该产品与原研Exelon生物等效, 且黏附性和皮肤刺激性与原研相似, 安全性和耐受性良好, 证实该产品质量和疗效与原研一致。且该仿制药按照《总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》(2016年第51号)化学药品新注册分类5.2及质量和疗效一致性评价要求进行审评获批。可见透皮贴剂仿制药的临床研究主要在于开展BE试验, 并考察贴片的皮肤刺激性、致敏性, 以及黏附性。

#### 4 结语

目前, 我国透皮贴剂创新药的临床开发可主要参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》<sup>[17]</sup>、《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代



动力学研究技术指导原则》<sup>[18]</sup>、《创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》<sup>[19]</sup>等,但指南中尚缺乏对透皮贴剂创新药的具体要求;改良型透皮贴剂临床开发的相关指南主要有《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则(试行)》<sup>[20]</sup>和《改良型新药调剂剂临床药代动力学研究技术指导原则》<sup>[21]</sup>,但仅是针对改良型透皮贴剂的PK研究作出了指导;而对于透皮贴剂仿制药来说,我国缺少特定品种的研究指南,仅有《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》<sup>[22]</sup>和《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》<sup>[23]</sup>等指导原则。

我国法规对于透皮贴剂临床开发的要求亟待完善。对于现行法规中未能涉及的部分,申请人也可参考欧美透皮贴剂相关指南进行产品开发,并与我国药审中心审评团队开展积极的沟通交流,以获取临床试验方案的指导意见<sup>[24]</sup>。综上,对于透皮贴剂的临床开发提出以下思考建议:①透皮贴剂创新药需开展充分的体内外研究以揭示药物的安全性和有效性。②改良型透皮贴剂应与对照药开展桥接试验,并侧重于揭示经皮给药的临床特点以及不良反应。③透皮贴剂仿制药可根据具体品种特点,有选择地开展BE试验、黏附性、皮肤刺激性和致敏性研究,用以证明与参比制剂的质量和疗效一致性。

透皮贴剂逐渐成为制药企业开发的热门剂型,发展前景广阔,其独特的给药途径及临床优势,也给患者带来了新的用药选择。本文就欧美关于透皮贴剂的临床研究的要求及实践进行了综述,期望为该类产品的发展提供参考。

#### 参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药透皮贴剂药学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-12-23) [2021-07-28]. <http://www.cde.org.cn/attachmentout.do?method=list&id=b3eeaaa0895fab32>.
- [2] 中华人民共和国药典 四部: 通则<0121>贴剂[S]. 2015.
- [3] FDA. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [EB/OL]. (2009-03-29) [2021-07-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>.
- [4] European Commission. Directive 2001/83/EC of the

European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use[EB/OL]. (2001-11-06) [2021-07-28]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20121116>.

- [5] EMA. Guideline on the Pharmacokinetic and Clinical Evaluation of Modified Release Dosage Forms[EB/OL]. (2014-11-20) [2021-07-28]. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf).
- [6] FDA. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) Part 1[EB/OL]. (2007-05-09) [2022-01-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/021829s000\\_ClinPharmR\\_P1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021829s000_ClinPharmR_P1.pdf).
- [7] FDA. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) Part 2[EB/OL]. (2007-05-09) [2022-01-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/021829s000\\_ClinPharmR\\_P2.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021829s000_ClinPharmR_P2.pdf).
- [8] FDA. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) Part 3[EB/OL]. (2007-05-09) [2022-01-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/021829s000\\_ClinPharmR\\_P3.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021829s000_ClinPharmR_P3.pdf).
- [9] FDA. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) [EB/OL]. (2008-09-12) [2022-01-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2008/022198s000\\_ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022198s000_ClinPharmR.pdf).
- [10] FDA. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) Part 1[EB/OL]. (2007-07-06) [2022-01-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/022083s000\\_ClinPharmR\\_P1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022083s000_ClinPharmR_P1.pdf).
- [11] FDA. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) Part 2[EB/OL]. (2007-07-06) [2022-01-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/022083s000\\_ClinPharmR\\_P2.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022083s000_ClinPharmR_P2.pdf).
- [12] FDA. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA[EB/OL]. (2013-12-05) [2021-07-28]. <https://www.fda.gov/media/87219/download>.
- [13] FDA. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development[EB/OL]. [2021-10-08]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/product-specific-guidances->

- generic-drug-development.
- [14] FDA. Draft Guidance on Rivastigmine[EB/OL]. (2019-11) [2021-10-08]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_022083.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022083.pdf).
- [15] FDA. Draft Guidance on Buprenorphine[EB/OL]. (2020-06) [2021-10-08]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_021306.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021306.pdf).
- [16] FDA. Draft Guidance on Estradiol[EB/OL]. (2019-11) [2021-10-08]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/PSG\\_203752.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_203752.pdf).
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药临床药理学研究技术指导原则[EB/OL]. (2021-12-20) [2022-01-16]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/c112595c3756d295bac6b0b35260f6fb>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2021-12-29) [2022-01-16]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/33a5713f23aefd17dab434d746440981>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2022-01-07) [2022-01-16]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/9e300db9e6e7888466b3893305e82aba>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品改良型新药临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-13) [2021-07-28]. <http://www.cde.org.cn/attachmentout.do?method=list&id=50c889e9c59a644b>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 改良型新药调释剂临床药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2022-01-07) [2022-01-16]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/d6c1a23008ca63be2d490b70fef9bf3e>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2016-03-08) [2021-11-03]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfo?page?zdyyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物制剂人体生物利用度[EB/OL]. (2005-03-18) [2021-11-03]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfo?page?zdyyzIdCODE=90be26c277291c580525d2a50c45ae6b>.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物研发与技术审评沟通交流管理办法[EB/OL]. (2020-12-10) [2021-07-28]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=40e0b5b571f206e1>.

(收稿日期 2021年12月12日 编辑 肖妍)