

干眼治疗药物临床试验技术指导原则
（征求意见稿）

2022 年 11 月

目 录

一、概述.....	1
(一) 疾病特点及治疗现状	1
(二) 目的及适用范围	2
二、临床试验设计的总体考虑	3
(一) 研究人群	3
(二) 疗效评价	4
(三) 干眼挑战模型试验	5
三、临床药理学研究	6
四、探索性临床试验	7
五、确证性临床试验	8
(一) 总体设计	8
(二) 对照组	8
(三) 研究人群	8
(四) 研究周期	9
(五) 疗效指标	9
(六) 其他临床评价指标	11
六、安全性评估	11
七、参考文献	12

干眼治疗药物临床试验技术指导原则

一、概述

（一）疾病特点及治疗现状

1. 适应症特点

干眼，既往被称为“角结膜干燥症”、“干眼症”，是目前严重影响视觉与生活质量的常见眼表疾病。由于缺乏公认的诊断标准，干眼的流行病学研究始终是一项挑战。根据第2次国际干眼工作小组报告（Dry Eye Workshop II, DEWS II）报道，干眼的患病率为5~50%，亚洲为高发地区。我国干眼患病率不同地区差异较大，分布于6.1%-59.1%，高原地区的患病率高于平原地区，老年人的患病率明显高于年轻人群。

干眼为多因素引起的慢性眼表疾病，是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡，可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经异常，造成眼部多种不适症状和（或）视功能障碍。干眼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用于定义干眼。干眼有多种体征，但因患者而异。有文献研究表明，干眼中的客观体征与主观症状之间的相关性较低且常不一致。

干眼可按照发病原因及危险因素、泪液主要成分或功能异常以及干眼严重程度进行分类。

2. 临床治疗现状及需求

干眼的治疗原则是根据干眼的类型和程度给予长期和个体化治疗，治疗的基本原则是从简单到复杂、从无创到有创。主要包括针对病因的治疗、药物治疗和非药物治疗。

目前可用于干眼治疗的药物有：润滑眼表和促进修复类药物，包括人工泪液、促进泪液分泌的滴眼液、促眼表修复的滴眼液和眼用血清制剂；抗炎治疗药物，包括糖皮质激素类、免疫抑制剂、非甾体类抗炎药物（nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID）和免疫抑制剂；抗菌药物，包括局部用和全身用抗菌素。

在干眼治疗药物的临床研发中，由于疾病诊断和分类标准不统一、多因素影响疾病特征和进程、难以对受试者在访视前暴露的可变环境进行检测、受试者对主观问卷回答的内在变异性以及疾病状态检测的内在变异性等，均使干眼治疗药物的临床试验设计和评价面临巨大挑战。

（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。

应用本指导原则时，还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）和其

他境内外已发布的相关指导原则。

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、临床试验设计的总体考虑

（一）研究人群

干眼存在症状与体征分离的现象。因此，在入组受试者时，应首选纳入体征与症状表现一致的干眼患者。纳入的标准应同时包括客观体征和主观症状。

由于干眼为多因素引起的慢性眼表疾病，且目前干眼尚无统一的分类标准，故在开展干眼治疗药物的临床试验时，应充分考虑拟定受试者干眼的发病原因和危险因素等。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，疤痕继发的干眼（如放射性照射、碱烧伤、Stevens - Johnson 综合征、瘢痕性类天疱疮）或结膜杯状细胞破坏（如维生素 A 缺乏）。此外，严重的睑缘炎或明显的睑缘炎症可能会干扰对干眼治疗药物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。

干眼很少发生在儿科人群。申办方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。

（二）疗效评价

由于干眼存在症状与体征分离的现象，不同体征指标之间的关联度和稳定性亦欠佳，干眼的疗效评估常涉及体征和症状两方面，但当前尚未形成统一的疗效评价金标准。近年来，国内外已获批药物所采用的主要疗效指标不尽相同。

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

干眼临床试验最常采用的体征终点为角膜染色（corneal staining），染色情况可反映角膜的损伤程度，基于不同的评估方法和评分量表，可分为总体角膜染色评分和分区域角膜染色评分。角膜染色评分是近年来大多数获批的干眼治疗药物的主要疗效终点。泪膜破裂时间（tear film break up time, TFBUT）可反映泪膜的稳定性和功能，但是 TFBUT 因不同评估者和不同评估操作产生的变异较大。泪液分泌试验（Schirmer 试验）可反映泪液的分泌功能，但也存在一定的波动性。此外，基于对作用机制和预期临床定位，有干眼治疗药物采用结膜充血、结膜染色、渗透压等作为临床试验的观察指标。

症状终点多采用干眼问卷和量表，不同的问卷和量表在评价目的、问卷内容、目标人群、评价方法等方面存在差异。干眼问卷和量表主要涵盖频度和严重度两个维度，多主要用

于评估症状，常见的评估症状包括总体不适、干燥、灼烧、针刺、砂砾、异物、瘙痒、疼痛、眼酸、视觉相关症状、最差症状等；评估手段包括视觉模拟量表（VAS）、眼表疾病指数（OSDI）、干眼症状调查问卷（SANDE）、标准化患者干眼评估（SPEED）等。除了直接评价症状，也有问卷评价干眼相关的生活质量，如国家眼科研究所-视觉功能调查问卷（NEI-VFQ25）和干眼对日常生活质量影响评分（IDEEL）等。不同量表和问卷各有侧重和不足，应结合药品特点和临床定位选择经过验证的量表和问卷。

在开展临床试验前，申办方可就用于测量疗效变量的评分方法或量表与监管机构进行沟通，并在申报资料中提供所选择评分方法或量表的适用性依据。

（三）干眼挑战模型试验

传统的环境暴露试验可较好的反应干眼患者所处的自然生活环境，从中获得的疗效及安全性数据通常更贴近临床诊疗实践。但考虑到生活环境暴露中可混杂多种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。

干眼挑战模型试验一般通过干眼室完成。干眼室是一种标准化的环境室，通过调节室内的温湿度、气流和光照条件，模拟日常干燥环境（如暖气环境、飞机机舱等），在受控环境试验中采用 1 天（必要时可能更长时间）的给药及观察周

期可用于评估受试者在干眼室环境下眼表状况的改变。在进入干眼室前、干眼室内和出干眼室后可对受试者体征或症状进行测量，评估进出干眼室前后眼表状况的变化。使用干眼室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，以更准确地评估药物治疗干眼、改善眼表稳态和补偿机制、保护眼表的作用。

干眼室已应用于在欧美开展的干眼临床试验中，除可减少临床试验中外界因素干扰外，能较为客观的反映干眼的眼表补偿机制受损的情况和药物的治疗保护作用，主要用于筛选体征和症状一致且具有改善可能的受试者，亦可用于疗效终点的评估。

在早期探索性试验过程中，建议申办方开展干眼挑战模型试验，暴露于干眼室后的疗效评估可能有助于概念验证，以及剂量选择和评估生物标志物。但由于干眼挑战模型试验选择的富集人群可能无法完全代表目标人群，而且可能会高估试验药物的疗效，因此如果没有自然环境暴露试验，仅干眼挑战模型试验不能作为关键确证性临床试验。在开展临床试验前，申办方可就拟采用干眼室用于测量疗效的设计与监管机构进行沟通，并在申报资料中提供干眼室的适用性依据。

三、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》。其中，局部药代动力学研究应考虑在使用药物后对眼各部位进行生物样本采集，但除泪液采集外，其他部位采样多为创伤性的，因此目前难以在人体开展全面的局部药代动力学研究。申办方可以考虑在非临床研究阶段开展在人体无法实现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。同时，也鼓励申请人积极探索先进的无创采样和/或检测技术和方法进行人眼局部药代动力学研究。在临床研发早期，申请人可就局部药代动力学研究计划和方案与监管机构进行沟通交流。

对于全身用于眼治疗药物，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。

四、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（PK）、药效动力学（PD）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。

对于局部给药局部起效药物探索性临床试验的一般考

虑，可参考《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则》。

五、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，并且疗效证据充分的已批准药物少，阳性对照药可选择范围有限。

水是干眼局部治疗已知的有效成分，因此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。

在选择阳性对照药开展确证性临床试验时，结合既往案例，即使有已知的有效疗法，也可能无法再次证明其疗效。在缺乏良好的分析验证（敏感性）方法（如同时设置阳性和阴性对照）的情况下，不推荐等效性或非劣效性试验设计。

（三）研究人群

干眼的内外源影响因素多，患者人群异质性强，需要更好地界定试验人群，不仅要考虑到症状和体征的严重程度，还必须考虑到干眼的发病原因。干眼治疗药物的研发往往选择中重度患者，同时根据不同药物特定的作用机制和主要疗

效终点设定明确的入选标准。

目前国内外缺乏统一或公认的干眼诊断标准，可根据干眼患者的主观症状、干眼问卷量表或眼表疾病指数、泪膜破裂时间（非接触式或荧光素染色法）、Schirmer I 试验（无麻醉）等进行诊断。泪膜稳定性及眼表细胞染色的结果可分别作为干眼严重程度的评价指标之一。

（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。申办方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）疗效指标

申办方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。也可以考虑在一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，两项确证性临床试验能够更好地反映疗效。

推荐可以选择以下证据用于支持干眼治疗药物的疗效：

(1) 至少一个客观体征指标和至少一个主观症状指标中，试验组与对照组存在统计学显著差异；

(2) 试验组与对照组在角膜染色完全缓解的患者百分比之间存在统计学显著差异；

(3) 在 Schirmer 泪液试验评分中，试验组与对照组在实现 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。

建议申办方选择多个维度的体征和症状指标对于干眼治疗药物的疗效进行充分全面的评价，具体如下：

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 泪液试验评分降低（麻醉或不麻醉）。

干眼的症状评价指标包括但不限于视力模糊、对光敏感、有沙质或异物感、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。

（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。
- 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。

六、安全性评估

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 名或更多的使用试验药物（其浓度和

使用频次与申报上市药物一致) 患者完成治疗。

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, 申办方应确保至少 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, 建议申办方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。

七、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. 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类 (2020 年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422.

3. 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 检查和诊断 (2020 年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(10): 741-747.

4. 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 治疗 (2020

年) [J]. 中华眼科杂志,2020,56(12):907-913.

5. 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.

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

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

8. 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

9. 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.