

**化学仿制药透皮和局部给药系统黏附性和刺激性/致
敏性评估临床试验技术指导原则
(试行)**

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 02 月

目 录

一、概述	1
二、黏附性评估的临床试验	1
(一) 总体设计考虑	2
(二) 关键设计要素	2
三、刺激性和致敏性评估的临床试验	7
(一) 总体设计考虑	7
(二) 关键设计要素	7
四、参考文献	14
附录	16

一、概述

透皮和局部给药系统（TDS）是通过皮肤给药，实现局部或全身治疗作用的制剂形式，通常具有特定处方、工艺或给药装置直接影响药物递送。由于存在上述特点，TDS 药物开发需要平衡局部的有效性和系统的安全性。黏附性能、皮肤刺激性和致敏潜力是影响其安全性和有效性的关键因素，因此临床研究应开展针对性临床试验进行充分考察。试验设计需结合药物的处方组成、剂型、给药装置、给药部位等特征进行综合考虑。

本指导原则适用于 TDS 的化学仿制药。常见适用的 TDS 包括可能描述或称为贴片、透皮贴剂或缓释膜的固态制剂产品。应用本指导原则时，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）、品种相关个药指南和其他国内外已发布的相关指导原则。

本指导原则内容仅代表药品技术审评机构当前观点，随着疾病认识的深入和药物研发的进展，相关内容需持续完善。参考本指导原则制定研发策略或进行试验设计并不能替代在临床研究各关键节点与药审中心的沟通交流，对于本指导原则未能覆盖的内容及可能存在的局限性，鼓励申请人与药审中心积极沟通，达成共识。

二、黏附性评估的临床试验

黏附性是 TDS 的关键质量属性，直接影响药物递送的准

确性和治疗效果的一致性。一般情况下，临床黏附试验作为支持其与参比制剂（RLD）一致性的重要数据，对于新患者人群、应用部位、敷用时间、规格以及药学变更（如处方、辅料、关键工艺变更）如影响黏附性也应考虑开展必要的研究。

（一）总体设计考虑

建议采用单次给药、随机、对照、评估者盲法设计。如采用开放设计，应提供充分数据证明试验结果无显著偏倚。可作为独立研究开展，也可与药代动力学研究合并进行。

（二）关键设计要素

1. 试验制剂

应使用拟申报上市的最终处方工艺生产的 TDS 进行试验，因为药物的处方工艺可能会影响产品的黏附特性。

建议使用拟上市药物 TDS 的最大规格进行试验，因为较大的 TDS 可能因身体运动引起的扭转应变和屈曲而增加脱落的风险，除非因产品特性或安全性问题另有说明。

2. 对照选择

一般情况下，仿制药 TDS 的皮肤黏附性评估试验应以 RLD 作为对照。此外，也可根据不同研究目的的具体情况选择合适的对照。

3. 研究人群

通常应包括健康男性和非妊娠、非哺乳期的女性，除非

对产品具体考虑另有说明。

应排除患有重大皮肤病、免疫系统疾病、皮肤癌或其他可能影响皮肤反应或免疫功能的疾病；近期（72 小时内）在贴敷部位使用过局部药物/抗组胺药；以及贴敷部位存在皮肤异常、近期晒伤、纹身等可能干扰试验评估的情况。

4. 贴敷条件

TDS 应贴敷于 RLD 说明书中用法推荐的部位。对于多部位适用的产品，应在黏附性最易受影响的适用部位进行测试。

部位准备：TDS 应贴敷于清洁、干燥、无创伤的皮肤。使用前应剪除（而非剃除）应用部位的毛发，以避免皮肤擦伤。参与者不得在 TDS 使用区域涂抹化妆品、乳霜、润肤露、粉剂或其他外用产品。

环境模拟：试验应模拟真实使用条件，包括参与者活动不应受限，可进行日常活动（包括运动）；对于敷用期 ≥ 24 小时的产品，除非对产品具体考虑另有说明，应允许参与者进行常规沐浴或淋浴，且不对 TDS 采取额外的防水保护措施，除非 RLD 说明书有相应的使用要求；应记录可能影响黏附性的活动（如游泳、运动导致的出汗）。申请人可以考虑在临床试验方案中制定（如洗澡、运动等）标准化规则，以保证模拟环境的一致性。

禁止措施：禁止使用 RLD 说明书要求外的覆盖物或固

定装置，禁止有意重新贴敷已脱落部分、施加压力或不当地限制脱落。

5. 评估方法

评估工具：可采用视觉评估（主要方法），并使用经过验证的五点黏附性评分量表（见下表1）。可探索使用其他替代量表或新技术，但建议在研究开始前与药审中心沟通确定具体的研究策略。可使用辅助测量工具，但需确保不向 TDS 施加额外限制脱落的压力。

表 1、五点黏附性评分量表

评分	黏附表面积范围	临床表现描述
0	≥ 90%	TDS 基本无脱落
1	≥ 75% 至 <90%	仅边缘部分剥离
2	≥ 50% 至 <75%	不到一半的 TDS 脱离皮肤
3	>0% <50%	超过一半的 TDS 分离但未脱落
4	0%	TDS 完全脱离皮肤

评分记录：评估者应经过专业培训。尽量确保采用同一评估者评分，如采用不同的评估者，应对其进行统一培训并采用同一标准进行评估，每次黏附性评估应独立于先前的评估。观察者对前次评估结果保持盲态。记录该时间点的实际黏附百分比，若 TDS 完全脱落（0%黏附），则后续所有时间点均记录为 0%。

评估频率/时间：应在整个敷用期内多次、等间隔评估黏附性。敷用期 ≥ 7 天的 TDS：至少每日评估一次；敷用期 72 小时的 TDS：至少每 12 小时评估一次；敷用期 12 ~ 24 小时的 TDS：至少每 4 小时评估一次；敷用期少于 12 小时的 TDS，至少每 1 小时评估一次。如有必要，可根据具体品种情况增加评估次数。

评价指标：推荐使用平均黏附评分（MAS）作为黏附性的主要评价指标。MAS 需通过各评估时间点的单次黏附评分计算得出，并对所有等间距时间点（除基线时间点 t_0 外）取平均值。计算 MAS 时，应将基线时间点（ t_0 ）后各时间点观测到的最高黏附分值结转至后续时间点，直至出现更高分值。

影像记录：建议每次评估均拍摄照片作为辅助证据，但目前照片证据不适用于自动化或光度分析。

患者日记：建议通过患者日记收集临床试验过程中可能影响黏附性的相关事件，这对于评估含有高意外暴露风险的药物活性成分（如阿片类药物）的 TDS 或目标人群使用情况复杂时尤为重要。

患者日记主要记录内容包括但不限于：用药部位；多个等间隔时间点的黏附百分比估计；TDS 的重新按压、移除或更换的频率、日期、时间及原因；因局部不适取下 TDS 的时间，并尽可能拍照记录部位；可能影响黏附的日常活动（如淋浴、游泳、出汗活动）；敷用过程中遇到的局部问题（瘙痒、

烧灼感、移除困难、残留黏胶等)。

6. 终点指标与统计分析

统计分析应遵循现有指南 (ICH E9: 临床试验的统计学原则), 样本量应基于仿制药与 RLD 在药学、非临床及其他研究比对中观察到的差异进行估算。

申请人应首先定义符合方案集 (PPS), 该分析集应按每个 TDS 定义。以上试验数据的分析应包含所有 TDS 单元 (即每个完整或部分 TDS), 但需排除那些在试验早期因不可接受的刺激等原因被提前移除的 TDS 单元, 以及因非黏附相关原因 (如违反研究方案或发生不良事件) 在预定敷用期限结束前停用贴片的参与者。申请人应在试验报告中纳入描述被排除在 PPS 之外的参与者的个案报告, 并说明其排除原因。同时应在研究方案和统计分析计划中规定数据填补方法, 并预设敏感性分析。

推荐使用平均黏附评分 (MAS) 作为主要终点。申请人应比较仿制药 TDS 与 RLD TDS 的 MAS 差异。基于仿制药与 RLD TDS 的总体 MAS 的差值进行非劣效性检验时, 非劣效界值 (δ) 通常设定为 0.15, 该界值仅适用于前文描述的五点黏附量表中仿制药与 RLD TDS 的 MAS 差值。

此外, 建议申请人进行黏附性相关的描述性分析, 如 PPS 中的黏附评分频率、黏附评分 ≥ 2 分的受试者比例。

三、刺激性和致敏性评估的临床试验

皮肤刺激性和致敏性(I/S)是 TDS 安全性评价的重要组成部分。一般情况下,已知 RLD 存在皮肤刺激或致敏风险的仿制药应开展临床刺激和致敏试验,作为支持其在预期和非预期的施用部位反应方面不差于 RLD 的重要证据,对于 TDS 处方、辅料或生产工艺发生可能影响皮肤反应的关键变更,均需进行系统的皮肤 I/S 评估。如已有数据可以支持皮肤 I/S 评价,可与药审中心进行沟通。

(一) 总体设计考虑

建议采用随机、对照、评估者盲法的试验设计。若能够纳入足够数量的参与者,申请人可在一项研究中评价皮肤 I/S 反应。

为最大化暴露潜在 I/S 反应,研究应在“刺激条件”下进行,即将 TDS 按照 RLD 说明书中的推荐贴敷时间反复移除并重新贴敷于皮肤的同一部位。研究阶段通常包括 21 天诱导期、14~17 天的休息期和激发期。

应在移除 TDS 前的每个时间点评估皮肤黏附情况,以监测接触充分性,确保成功诱导皮肤 I/S 反应。

(二) 关键设计要素

1. 试验制剂

应使用拟上市的最最终处方和工艺生产的 TDS 进行试验,因为处方工艺可能影响产品 I/S 特性。

建议在安全用药剂量范围内,使用仿制药 TDS 的最大规格进行试验,以评估 I/S 反应最强的情况。如果因安全问题不允许同一受试者在 21 天的诱导期中同时敷用 2 种完整的 TDS,则可以考虑将原 TDS 切割成更小尺寸的 TDS 单元。在这种情况下,受试制剂和 RLD 均应具有可以非破坏性切割成较小 TDS 单元的设计。

2. 对照选择

一般情况下,仿制药 TDS 的皮肤 I/S 反应评估试验应以 RLD 作为对照。此外,也可根据不同研究目的的具体情况选择合适的对照。

若因安全问题导致无法进行常规的比对研究(包括使用仿制药和 RLD TDS),可以考虑通过测试辅料 TDS 或具有轻度刺激性(例如刺激性指数 $\leq 0.1\%$ 的十二烷基硫酸钠)的阳性对照 TDS,来评估仿制药 TDS 的皮肤 I/S 反应。辅料 TDS 应包含仿制药 TDS 中的所有非活性成分,并在除活性成分缺失外的所有方面与试验药品保持一致。

3. 研究人群

通常应包括健康男性和非妊娠、非哺乳期的女性,除非对产品具体考虑,另有说明。

应排除患有重大皮肤病、免疫系统疾病、皮肤癌或其他可能影响皮肤反应或免疫功能的疾病;近期(根据不同药物特点制定)使用过影响免疫或炎症反应的药物/治疗,或(72

小时内)在贴敷部位使用过局部药物/抗组胺药;贴敷部位存在皮肤异常、近期晒伤、纹身等可能干扰试验评估的情况。

4. 贴敷条件

部位准备和环境模拟方面的考虑与黏附性评估的临床试验一致。

若申请人在 I/S 研究期间借助胶带或覆盖物来确保 TDS 与皮肤的最大接触面积,应在研究方案中提前设定胶带或覆盖物加固分离 TDS 的标准。如果 TDS 经加固处理,应分别报告胶带或覆盖物区域与 TDS 贴敷区域的皮肤刺激反应。

5. 评估方法

评估工具:应采用经过验证的标准化评分系统来评估皮肤反应。可以应用皮肤反应评分(0~7分)和其他效应评分(A-H)两项皮肤反应评分量表,对参与者的皮肤反应进行综合评分。

表 2、皮肤反应评分量表

评分	皮肤表现
0	无刺激迹象
1	难以察觉的轻微红斑
2	明显的红斑,或轻微水肿,或轻微丘疹反应
3	红斑和丘疹
4	明显水肿
5	红斑、水肿和丘疹

6	小疱疹
7	扩散到敷药部位外的强烈反应

表 3、其他效应评分量表

评分 (等效数值)	皮肤表现
A (0)	没有其他效应或只有皮肤表面轻微发亮
B (1)	皮肤表面明显发亮
C (2)	皮肤表面明显发亮，伴有脱皮和皲裂
F (3)	皮肤表面明显发亮，伴有裂纹
G (3)	覆盖全部或部分 TDS 部位的干燥浆液渗出物膜
H (3)	小点状糜烂和/或结痂

评分记录：评估者应经过专业培训。尽量确保采用同一评估者评分，如采用不同的评估者，应对其进行统一培训并采用同一标准进行评估，每次评估应独立于先前的评估。观察者为前次评估结果保持盲态。当观察到 1 种或多种“其他效应”时，应将每个评分报告为综合刺激性评分，即字母评分（A-H）和数字总数（即“皮肤反应”数字评分（0~7 分）+“其他效应”字母评分的等效数值（0/1/2/3））。

评估频率/时间：诱导期内，应在每次更换 TDS 时评估。激发期内，可能需要足够长的观察期以检测延迟反应和累积

效应,通常在 TDS 移除后继续观察 24 ~ 72 小时并进行评估。对于所有表现出潜在致敏反应的参与者,应在原始激发后 4 ~ 8 周重新进行再激发测试。

评价指标:推荐使用平均刺激评分(MIS)作为刺激性的主要评价指标,定义为评估时间点的总刺激得分之和除以评估总数。在每个受试者和每种产品的评估时间点,申请人应通过将“皮肤反应”评分与“其他效应”字母评分的数值等效值相加,计算出综合刺激评分。对于每位参与者和每种 TDS,申请人还应将各评估时间点的综合刺激评分之和除以总评估次数,得出 MIS 值。

影像记录:每次评估时,均应拍摄照片辅助视觉评估,但目前照片证据不适用于自动化或光度分析。

除上述评分系统外,申请人可探索使用其他替代量表或新技术,但建议在试验开始前与药审中心沟通确定具体的研究策略。对于某些产品(如已知活性成分是皮肤致敏剂),可能无需进行体内致敏性评估,这取决于产品的具体特性和既往相关数据。

6. 终点指标及统计分析

皮肤刺激性分析

统计分析应遵循 ICH E9,样本量估算与黏附性评估的临床试验考虑一致。PPS 应包含整个 21 天诱导期内按方案敷用于同一解剖部位,且无任何脱落超过 24 小时的 TDS 单元。

对于出现过度刺激性反应的受试者，可将 TDS(从治疗部位)转移至新部位以完成 21 天诱导期，并继续进行致敏性试验部分。申请人应在方案中预先设定触发转移标准，例如，可考虑以皮肤反应评分或综合评分达到或超过 3 分被判定标准，如有必要可考虑增加主观耐受性相关判定标准。若因过度刺激需移动或移除 TDS，应使用原始敷用部位的最后观察值结转（LOCF）并纳入 PPS。

需证明仿制药 TDS 的皮肤 I/S 反应不强于 RLD。应基于仿制药与 RLD TDS 的 MIS 总平均数的差值进行非劣效检验，非劣效界值(δ)通常设定为 0.20，该界值仅适用于前文描述的“皮肤反应”和“其他效应”评分量表中仿制药与 RLD TDS 的 MIS 差值。

此外，建议申请人进行皮肤刺激性相关的描述性分析。包括报告每种皮肤反应（红斑、水肿等）的发生率和严重程度等级，达到最大刺激评分的 TDS 应用次数，以及因过度刺激中止产品应用的参与者数量等。

皮肤致敏性分析

推荐以每种 TDS 中观察到的可能存在潜在致敏反应的参与者数量和百分比(%)为致敏性分析的主要终点，定义为激发期移除后 48 或 72 小时的刺激评分 ≥ 2 分。试验应入组充分数量的参与者，确保试验中可以观察到足够支持评估的致敏性人数。

致敏性分析的 PPS 应包括完成完整 21 天诱导期和 48 小时激发期（无任何脱落超过 24 小时）的所有 TDS 单元。应在激发期 TDS 移除后 48 或 72 小时，至少完成进行 1 次评估。若激发期因过度刺激在 48 小时前移除 TDS，应在移除后 24、48 及 72 小时评估应用部位，并使用 LOCF 将其纳入致敏分析。

对于在激发期 TDS 移除后 48 或 72 小时出现综合评分 ≥ 2 的每个 TDS 单元，需评估其潜在致敏性。若满足以下全部标准，则判定参与者存在潜在致敏：

- 在激发期 TDS 移除后超过 24 小时(如 48 或 72 小时)，至少完成 1 次评估；
- 最后 1 次激发期评估的综合刺激评分 ≥ 2 ；
- 若完成再激发测试，则在激发期和再激发期均需满足上述 2 个标准。

移除贴剂后 48 小时内消退的皮肤反应通常被认为是因刺激而非致敏引起。对于激发期或再激发期的潜在致敏反应，申请人需证明仿制药与 RLD TDS 的致敏性相似。应统计可能过敏的参与者数量，并对每个 TDS 单元进行数量和比例的描述性分析。同时提供频率表，展示激发期内每个 TDS 单元的敷用数量，及评价时间点的皮肤反应数字评分和其他效应字母评分。对于所有在激发期去除 TDS 后 48 或 72 小时，有 1 个 2 分及以上综合刺激评分的参与者，应提供表格，显示

在诱导期和激发期各时间点的实际评分。

四、参考文献

- [1] FDA. Assessing Adhesion With Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry [EB/OL]. Apr 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-adhesion-transdermal-and-topical-delivery-systems-andas-draft-guidance-industry>.
- [2] FDA. Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Generic Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs Draft Guidance for Industry [EB/OL]. Apr 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-irritation-and-sensitization-potential-transdermal-and-topical-delivery-systems-andas>.
- [3] EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms [EB/OL]. Nov 2014. <https://www.ema.europa.eu/en/pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms-scientific-guideline>.
- [4] 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 年 5 月. [ht](https://www.cde.org.cn/)

[tps://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0696b4ad8d10ed92e6c68caa8098ea78](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0696b4ad8d10ed92e6c68caa8098ea78).

- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心.《局部起效化学仿制药体外释放(IVRT)与体外透皮(IVPT)研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2025年6月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=791aef825833db91de2170550fe18da4>.
- [6] FDA. Assessment of Adhesion for Topical and Transdermal Systems Submitted in New Drug Applications [EB/OL]. Jul 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessment-adhesion-topical-and-transdermal-systems-submitted-new-drug-applications>.

附录

缩略语表

缩略语	英文全称	中文全称
TDS	Transdermal and Topical Delivery Systems	透皮和局部给药系统
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	国际人用药品注册技术协调会
RLD	Reference Listed Drug	参比制剂
PPS	Per-Protocol Set	符合方案集
I/S	Irritation and Sensitization	刺激性和致敏性
MAS	Mean Adhesion Score	平均黏附评分
MIS	Mean Irritation Score	平均刺激评分
LOCF	Last Observation Carried Forward	最后观察值结转