

附件

# 控制近视进展药物临床研究 技术指导原则

2020年12月

# 目 录

一、概述.....	1
(一) 背景.....	1
(二) 目的.....	2
(三) 适用范围.....	2
二、临床研发的整体考虑.....	3
(一) 遵循以目标为导向的理念.....	3
(二) 进入临床试验的前提.....	3
(三) 临床研发整体计划.....	4
三、临床试验设计的考虑.....	5
(一) 总体设计考虑.....	5
(二) 受试者选择.....	6
(三) 对照的选择.....	8
(四) 疗效评价.....	9
1. 探索性临床试验疗效终点.....	9
2. 确证性临床试验疗效终点.....	9
(五) 近视进展影响因素相关评估.....	11
(六) 研究周期和访视频率.....	12
1. 研究周期.....	12
2. 访视频率.....	13
(七) 停药及再治疗标准的制定.....	13
(八) 安全性指标.....	14

四、参考文献..... 15

# 控制近视进展药物临床研究技术指导原则

## 一、概述

### (一) 背景

近视是全球严重的公共卫生问题之一。2010年，全球近视患病人群达到18.39亿，占总世界人口的27%，高度近视人群1.70亿，占2.8%，特别是东亚地区，如中国、日本、韩国和新加坡，近视患病率接近50%，远高于澳洲、欧洲和美洲。预计到2050年，近视的全球患病率将高达50%以上<sup>[1]</sup>。2016年，一项57904例样本的流行病学调查显示，我国华北、华东、华南、西南和西北地区抽取的6个省市的中小学生学习近视患病率为55.7%，其中6~8岁组、10~12岁组、13~15岁组和16~18岁组近视患病率分别为35.8%、58.9%、73.4%和81.2%<sup>[2]</sup>。流行病学数据显示，全球近视和高度近视患病率不断攀升，而社会、生活和环境因素的显著变化是影响近视患病率不断攀升、近视低龄化、重度化的重要原因之一<sup>[3]</sup>。

近视是一种最常见的屈光不正，是指在调节放松状态下，平行光线通过眼的屈光系统屈折后，焦点落在视网膜之前的一种屈光状态。常见的近视分类有三种：（1）根据屈光度大小，可分为轻度、中度及高度；（2）根据屈光成分是否异常，可分为屈光性近视和轴性近视；（3）根据是否发生病理学改变，可分为病理性近视和单纯性近视。儿童和青少年最为常见的近视类型是轴性单纯性近视。除引起远距视物模糊外，

近视，尤其是高度近视还可能引起黄斑出血、脉络膜新生血管化等严重并发症，损害视力相关的生活质量，增加视力相关工作难度<sup>[4]</sup>。

近视的发病机制目前仍未完全清楚。除外遗传因素，环境因素、调节过度、周边视网膜远视性离焦、形觉剥夺、神经递质等也可能在近视的发生发展中扮演着重要角色。

目前，框架眼镜是矫正儿童和青少年近视的主要方式。角膜接触镜可延缓儿童和青少年近视进展。成年患者可采用激光手术矫正近视。但，目前尚缺乏疗效和安全性明确的用于控制近视进展的药物，该疾病领域存在着未被满足的临床需求。

## （二）目的

本指导原则旨在为控制近视进展的新化学药物和生物制品的开发提供有关临床试验设计、实施和评价的方法学指导。

本指导原则是建议性的，不是药品上市许可的强制性要求。随着医学科学和医疗实践的发展，疾病诊断、治疗的手段会不断改进，药物临床试验的设计和评价方法也会随之更新。因而，本指导原则的观点为阶段性的，如果随着医学科学的发展出现了更加科学合理和公认的方法，也可以采用，但需提供支持性和验证性证据。

## （三）适用范围

本指导原则主要适用于控制近视进展新化学药物和生物制品的临床研究，重点讨论此类新药临床研发的整体考虑和临床试验设计的关键要素。本指导原则中所述近视主要指单纯性近视，主要包括眼球前后径过长（眼轴长度超出正常范围），而屈光力（角膜和晶状体等眼其他屈光成分的屈光性能）基本在正常范围的轴性近视。

本指导原则遵循ICH E8《临床研究的一般考虑》、ICH E11（R1）《儿科人群药物临床试验》、ICH E1《用于评估长期治疗非危及生命性疾病的药物临床安全性的人群暴露程度》，以及由CDE发布的《药物临床试验的生物统计学指导原则》等相关共性指导原则。

## 二、临床研发的整体考虑

### （一）遵循以目标为导向的理念

药物临床研发应以目标为导向，紧密围绕药品说明书的目标内容制定策略，并逐步实施。临床研究整体计划应能支持对研究药物用于目标适应症人群的获益/风险进行评估。整个临床研发计划要设定明确的终极目标及清晰的逐步递进的研究路径；每个具体的临床试验应以前期研究为基础，设定明确的试验目的，并进行科学的试验设计。

### （二）进入临床试验的前提

新药在进行首次人体试验前，应完成充分的药理学、非临床药代动力学和毒理学研究，以预测可能的临床有效性和

安全性。申请人应提供支持首次人体试验剂量选择的充分证据及预期暴露的安全范围，以充分保障受试者的安全。针对近视人群的特殊性，在进入儿科人群临床试验前，申请人应参考ICH M3 (R2) 《药物进行人体临床试验和上市许可申请的非临床安全性研究》中“12. 儿科临床试验”相关章节的建议和要求，综合考虑适应症、目标人群年龄阶段、成年动物或人体暴露的安全数据、给药周期、靶器官潜在发育毒性等开展必要的幼龄动物的毒性研究。

对于眼局部给药的药物，需评估药物局部暴露和系统暴露。对于存在系统暴露或者通过系统途径给药的药物，以及主要分布在眼局部且局部起效的药物的非临床研究要求，请参考由CDE发布的《年龄相关性黄斑变性治疗药物临床研究技术指导原则》中的相关内容。

### （三）临床研究整体计划

儿童及青少年期是近视进展的主要时期，控制近视进展的适应症人群主要为儿科人群，因此，对于控制近视进展药物的研发，应在研发早期即制定完善的临床研究整体计划。

研究显示0~12岁是眼轴快速增长的阶段，儿童在由正视眼转化为轻度近视眼的过程中，以眼轴增长为主。因此，药物研发时，应结合近视进展特点、药物作用机制和研发目的，选择适宜年龄阶段的儿科人群。

通常，控制近视进展新药的首次人体临床试验、早期探

索性临床试验，应首先在成年受试者中开展，以获得初步的成人用药的安全性和/或必要的有效性数据。在开展儿科患者临床试验时，应对与目标适应症人群相匹配的幼龄动物的毒理学研究数据、以及前期成年人安全性和耐受性等数据进行充分评估，如评估认为该药用于儿科人群临床试验的获益大于风险时方可在儿科人群中开展临床试验。儿童患者临床试验应逐步递进开展，包括药代动力学（PK）研究、药效动力学（PD）或PK/PD研究、探索性和确证性临床试验。

在进行儿科近视患者的疗效和安全性探索和确证临床试验时，应遵循由年长儿科人群至年幼儿科人群逐步递进研发的思路，通常应先获得在12岁及以上儿科人群的安全性和疗效证据，并在此基础上逐步推进至低龄儿科人群，如6~12岁儿科人群等。

### 三、临床试验设计的考虑

#### （一）总体设计考虑

临床试验设计应根据药物临床研发的不同阶段、研究目的、疾病特点、实施的可行性等综合考虑。

通常，探索性试验可采用更为高效和灵活的设计。确证性临床试验应考虑随机、盲法、对照设计，根据试验目的，设立明确的假设检验和足够的把握度，并能获得有效性评价的结论。统计学比较可以是优效性、非劣效性或等效性。根据药物研发的目的和当前的标准治疗，需合理选择对照治疗。

试验的统计学设计及考虑应参考ICH和国内相关统计学技术指导原则。

对于控制近视进展药物的确证性临床试验，建议采用随机、盲法、安慰剂对照的优效性设计，也可采用有确切疗效和安全性数据的治疗方法作为阳性对照的研究设计。

申请人应依据研究设计、对照的选择、研究药物的预期疗效等合理计算样本量。因儿童和青少年的近视伴随生长发育而进展，具有慢性和长期的特点，故需结合ICH E1的要求综合考虑样本量。

## （二）受试者选择

影响近视进展的因素众多，故选择具有代表性的受试者入组至关重要。入选受试者的年龄、种族和性别等人口因素，以及屈光不正和近视进展速率等生理因素均可能不同程度影响临床试验结果，因此，选择适宜的受试者，将为临床使用提供可靠的数据支持。申请人应依据药物特点和研究目的，选择适宜的受试人群，在试验方案中确定入选标准时，除明确年龄、疾病状态和严重程度外，申请人还应考虑受试者所处的生活环境、遗传等近视影响因素。

受试者入选标准应考虑以下方面：

适应症：

对于控制近视进展药物的临床试验，通常建议入选双眼低度和中度单纯性近视的儿童和青少年患者。低度和中度单

纯性近视是儿童及青少年近视的最常见类型，此类人群是控制近视进展的主要目标人群，因其仍属于近视进展的较早期阶段，可符合试验伦理学要求，并可对近视进展控制情况的评估提供良好的基线数据。

年龄范围：

应依据产品特点和临床研究目的，设计合理的年龄范围，并提供充分依据进行说明。眼屈光系统的生长发育与全身生长发育相协调，从婴幼儿到学龄期，人眼屈光状态处于动态变化中。在正视化过程中，眼轴长度和屈光成分的协调平衡至关重要。重要的影响眼球屈光状态的屈光成分有角膜曲率和前房深度等。新生儿眼轴长平均约为 17.0mm，眼球前后径 3 岁前增长较快。随后，眼轴不断增长，到 12 岁时可接近成人水平，约 24mm<sup>[6]</sup>。眼球发育的过程中，眼轴长度的增长伴随着角膜曲率的协同变化和前房深度的加深，三者共同参与屈光状态的变化<sup>[7]</sup>。因此，基于对儿童屈光系统发育的阶段性特点、用药的必要性、安全性以及参与临床试验并完成眼科检查的配合度等因素的综合考虑，建议选择 6 岁以上儿童。

近视程度：

推荐为屈光度 -1.00D 到-4.00D的低度和中度近视（使用经验证的方法进行睫状肌麻痹后验光），申请人亦可依据产品特点和临床研究目的做出调整并说明理由。

屈光度的测量需采用当前最敏感、可靠并经过验证的方

法，如等效球镜度数 (Spherical Equivalent Refraction, SE)，  
等效球镜度数=球镜度数 + 散光度数\*1/2, 它结合了球镜度数  
与柱镜度数，可为入组轻度散光的患儿的视力评估提供便利。

散光度数:

在不影响视力的前提下，散光度数应小于或等于1.50D。

屈光参差:

建议排除此类患者，或双眼等效球镜度数相差小于或等  
于 1.50D。

研究眼与非研究眼的确定:

由于研究排除了屈光参差的儿童近视患者，出于伦理学  
和双眼视觉的考虑，受试者的双眼均需要满足患低度和中度  
单纯性近视的临床诊断。

在临床试验期间及停药后观察期，对受试者双眼的给药  
和停药应保持一致。但是在入选和统计分析时，应在临床试  
验方案中事先规定某侧眼单眼入组，以便减少统计中的偏倚。

主要排除标准:

应排除可能影响药物疗效与安全性评价的眼部发育异  
常和其他疾病，如弱视等。

在特定时间内使用过阿托品或其他睫状肌麻痹药物，使  
用过角膜塑形镜、多焦隐形眼镜、多点近视离焦眼镜等光学  
方法，或使用过其他可控制近视进展的药物等。

### (三) 对照的选择

应根据研究目的和总体试验设计的考虑选择合理的对照。对于已有同类作用机制药物上市作为一线标准治疗的情况，出于伦理学考虑，通常应进行与已上市并具有充分安全性、有效性数据的标准治疗药物或治疗方法为阳性对照的临床试验。如无标准治疗，可以选择安慰剂对照。在选择对照药时，应尽量保证试验盲法的实施。

结合当前控制近视进展的治疗手段有限且长期安全性和疗效仍待确证的现状，考虑到近视患儿的控制进展治疗需求，可将研究药物作为在框架眼镜等光学矫正基础上的加载或联合治疗，建议首选安慰剂对照。为获得可靠的疗效及安全性数据，应在试验方案中明确规定对照组、加载或联合治疗方案，并在统计分析计划中予以体现。

#### （四）疗效评价

##### 1. 探索性临床试验疗效终点

探索性试验阶段可以对多种疗效指标进行研究，如屈光度较基线的变化值、眼轴长度较基线的变化值、角膜曲率较基线的变化值。然而，由于近视进展是长期和慢性的，短期疗效指标的参考意义可能有限。如选择短期疗效指标，应提供相关数据支持。

##### 2. 确证性临床试验疗效终点

应结合近视进展导致的功能学和形态学改变，对控制近视进展药物的疗效进行评价，建议重点关注屈光度（等效球

镜度数)和眼轴长度的变化情况。同时,事先在方案中明确具有临床意义的有效性的标准,必要时可与监管机构沟通。

主要疗效终点:

推荐屈光度较基线的变化值(以D为单位,等效球镜度数)作为主要疗效终点,或者屈光度较基线的变化值和眼轴长度较基线的变化值(以毫米mm为单位)联合作为主要疗效终点。

眼科检查时睫状体麻痹药物的使用应标准化。

主要疗效指标评价时间点的选择应根据疾病病程、药物作用至观察到明确疗效所需要的时间、对照药物的作用时间及效果等进行综合考虑。

目前,对于具有临床意义的控制近视进展的标准尚缺乏共识。但,与对照相比屈光不正的进展减少50%,或3年治疗后组间屈光度差异超过0.75D,可被认为具有临床意义。

次要疗效终点:

为更全面的评估药物的疗效,应在临床试验中全面评估受试者研究眼的功能性和形态学变化。推荐的次要疗效终点包括:

功能性指标:

研究周期内不同时间点,较对照组,减少了50%近视进展的患者比例;

研究周期内不同时间点,较对照组,减少了30%近视进

展的患者比例；

研究周期内不同时间点，屈光度较基线时进展超过-0.75D的受试者比例；

研究周期内不同时间点，屈光度改变小于或等于-0.25D、-0.50D、-0.75D、-1.00D、大于-1.00D的受试者比例等。

形态学指标：

角膜曲率、玻璃体腔深度、脉络膜厚度、眼轴长度较基线的变化情况，均可作为评估近视进展的次要疗效指标。

患者报告结局：

患者报告结局（patient-reported outcomes, PRO），是指来自患者、未经医生或其他人员解释或干涉的有关其健康状况和治疗效果的报告，区别于医生报告结局和研究者报告结局等，PRO也可包括患者对治疗的满意度和依从性等。

控制近视进展药物的目标人群为儿童和青少年，因此在试验设计中应考虑增加“患者报告结局”以更全面的评估临床有效性、安全性以及依从性，包括来自入组患儿报告的症状、视力变化、视觉相关的校内表现和体育活动参与度、用药依从性等，以及来自家长报告的视力相关的可观察行为。此类自填量表或问卷的设计应与儿童年龄相关的理解和语言表达能力等相适应。临床研究中应使用经过验证的患者报告结局。

#### （五）近视进展影响因素相关评估

视力的改善受多种因素影响。除药物潜在疗效外，其他因素如遗传、阳光下户外活动的时间、近距离用眼时间、电子屏幕使用时间、睡眠时间和质量、调节功能是否异常等均是影响近视进展的重要因素，因此在临床试验设计时应尽可能对潜在的影响因素予以充分考虑。

在试验方案中应对影响因素予以明确定义和分层，在筛选受试者时可通过多种方法如填写量表、医生评估等控制多种影响因素。为了明确近视的改善来源于药物疗效而非影响因素的变化，在临床研究的统计分析计划和临床试验过程控制中，也应考虑对影响因素相关内容进行明确规定，必要时，应制定亚组分析计划、分层随机化、规定退出试验标准等。

#### （六）研究周期和访视频率

因近视进展贯穿整个儿童及青少年时期，甚至是成年期，因此在临床研究中设定科学的符合临床实践的研究周期和访视频率尤为重要。

##### 1. 研究周期

基于近视进展的流行病学和病理生理特点，为充分评估药物控制近视进展效果的持续性，通常给药周期应不少于2年。为评估药物控制效果的稳定性或停止用药后潜在的反弹作用，应考虑设置必要的停药后观察期。因近视进展受季节变化影响，停药后的观察期推荐为12个月，如采用更短的周期需说明理由，提供相关证据并与监管机构沟通。申请人可

根据产品特点、临床试验目的及安全性评价的需要，制定更长的研究周期，如3~5年。

研究周期的不同可能会产生不同的疗效结论，如短期内可显著改善终点指标，或具有长期疗效等。为得到不同的结论，通常需要进行多项独立的试验。如果一项试验是为了得出多个结论，则需要预先制定科学合理的设计方案。

## 2. 访视频率

应根据不同的目标人群、不同药物特点、给药方案、有效性评价指标和安全性评价指标设计的需要综合确定试验访视频率。对处于近视进展阶段的儿童和青少年，应考虑较为频繁的访视次数，以充分评估研发药物用于近视进展的安全性和疗效、病情的波动情况、以及环境等外界因素对视力的影响等。在临床试验初期，建议设定相对频繁的访视间隔以充分评估药物的安全性和近视进展相关环境等因素的影响。当临床试验进入长期安全性随访期或停药后观察期，可结合药物安全性特点及近视进展的特点，选择合理的访视周期，如每1个月进行一次访视。

### （七）停药及再治疗标准的制定

因近视进展伴随着儿童及青少年的发育同步进行，受试者通常需长期用药。如拟评估间断给药等灵活治疗方案的疗效和安全性，则应在试验设计中明确停药标准和再治疗标准，并提供科学性依据。停药标准制定时，应考虑以下情形，如

随访至1年时，受试者近视出现明显进展；研究期内，受试者出现严重并发症；药物对受试者的学习和生活产生严重不良影响等。

再治疗标准制定时，应考虑近视进展的持续存在，或无应答状态。

#### （八）安全性指标

近视的发展呈慢性进展性，通常需长期给药控制，故在考察控制近视进展药物的安全性时，受试人群的暴露程度应遵循ICH E1的要求。安全性指标的设计应基于对研究药物作用机制特点、给药途径、局部和系统吸收情况、非临床安全性信息、同类药物已知安全性信息和潜在风险等的综合评估而确定。

对于近视儿科人群安全性应予以特殊考虑。在进行临床试验设计时，应基于非临床幼龄动物的安全性数据制定具有针对性的安全性指标和风险控制策略。如研究药物存在系统吸收或某些特殊情况，应特别关注药物对儿童的长期影响，包括对生长发育和器官功能成熟的影响。因此，应该就适当的生长发育和器官功能的基线评估和定期随访观察制定计划，必要时与监管部门进行讨论。

安全性指标中，应重点关注长期用药产生的局部不良反应，如细菌性角膜炎等，以及因系统暴露产生的全身不良反应，应同时涵盖常规的安全性监测项目，以及与药物机制相

关、与儿科人群相关的特异性的安全性指标。例如，对于M受体阻滞剂类药物，除观察常规安全性指标外，还应着重观察如瞳孔扩大、畏光、近距离阅读困难、行为活动受限、调节功能异常（调节幅度、调节灵敏度、调节滞后量）等不良事件的发生情况。

安全性指标包括：死亡、严重不良事件和不良事件、临床实验室检查（血液学、血生化、尿液）、眼内压（Intra Ocular Pressure, IOP）监测、生命体征、心电图（Electrocardiogram, ECG）、近视相关的眼科检查（眼内压测定、眼底检查、裂隙灯活组织显微镜检查等）等。

应记录不良事件发生的严重程度、发生频率、转归，通过评估与药物剂量和治疗持续时间相关的变化等来评估与药物的相关性。由于眼科疾病的特殊性，在收集眼部不良事件和严重不良事件时应同时包括研究眼（即根据入选/排除标准选择的接受研究治疗的眼）和对侧眼。

在计划长期给药的临床试验中，应基于安全保障的需要，考虑是否有必要建立独立的数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC），以审查研究期间报告的安全性事件，并提供建议。

#### 四、参考文献

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends

from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123:1036-42.

2. 周佳, 马迎华, 马军, et al. 中国 6 省市中小學生近视流行现状及其影响因素分析. *中华流行病学杂志*. 2016;37:29-34.

3. Vitale SJ, Mitchell P, Frisvold DE, et al. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(12):1632.

4. Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*. 2012;32:3-16.

5. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The Association between Near Work Activities and Myopia in Children—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10:e0140419.

6. ES D, D A. *System of ophthalmology*. St. Louis: Mosby. 1970;15:227—311 . .

7. Wong HB, Machin D, Tan SB, et al. Ocular component growth curves among Singaporean children with different refractive error status. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51:1341-7.