
过敏性鼻炎： 治疗药物的研发 产业指南

指南草案

本指南文件发布的目的是为了征求意见

有关本草案的意见和建议必须在联邦公报发表指南草案可行性后的 60 天内提交。电子版意见提交至网址 <http://www.regulations.gov>。书面意见提交至 Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有的意见以案卷编号标记, 在联保公报发表可行性时列出。

有关本草案的问题请联系 Sofia Chaudhry, 电话 301-796-4157。

美国 卫生及公共服务部
食品药品监督管理局
药品评价与研究中心

2016 年 2 月
临床/科研
修订 1

过敏性鼻炎： 治疗药物的研发 产业指南

其他副本来源于

药物信息部门，通信办公室
药物评价与研究中心
食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002

电话：855-543-3784 或 301-796-3400；

传真：301-431-6353；

邮箱：druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国 卫生及公共服务部
食品药品监督管理局
药品评价与研究中心

2016年2月
临床/科研
修订1

目录

I.	引言	1
II.	背景	2
III.	整体情况——成人项目	2
	A. 试验数目	2
	B. 剂量	3
	C. 安全性监测	3
	D. 糖皮质激素的具体问题	4
	E. 专题产品的具体问题	4
IV.	整体情况——儿科项目	5
	A. 儿科剂量选择	5
	B. 安全性数据	5
	C. 糖皮质激素的具体问题	5
V.	草案内容与原理	6
	A. 试验设计	6
	B. 纳入标准	7
	C. 排除标准	7
	D. 盲法	8
	E. 配方和剂量方案	9
	F. 评估	9
	1. 患者依从性评估	9
	2. 抢救药物使用评估	9
	3. 评分系统	9
	4. 记录评分	10
	5. 不良反应事件记录	10
VI.	数据分析问题	10
	A. 症状评分	10
	B. 起效时间	11
VII.	固定剂量复合剂产品	12

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

过敏性鼻炎：

治疗药物的研发

产业指南¹

一旦最终确定本草案，能体现食品药品监督管理局（FDA 或其代理机构）关于这个专题当前的看法。本草案不为任何人建立任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。若在遵守相应的法律法规的情况下可寻找新途径。需联系 FDA 负责本指南的工作人员来讨论新途径，人员名单列于首页。

I. 引言

本指南旨在帮助申办方研发治疗儿童和成人过敏性鼻炎治疗药物²。指南内容包括在研发治疗季节性过敏性鼻炎（SAR）和常年性过敏性鼻炎（PAR）中试验设计，有效性，新药安全性的有关事项，安全性的定义。

本指南中的建议是根据治疗成人与儿童过敏性鼻炎临床试验的回顾和 FDA 代理机构目前关于季节性过敏性鼻炎（SAR）和常年性过敏性鼻炎（PAR）这两种疾病机制的理解中提出的重要问题的评估。季节性过敏性鼻炎（SAR）和常年性过敏性鼻炎（PAR）的病理生理学在产生化学介质和靶器官临床表现上类似，但在病因和持续时间上有所不同。关于季节性过敏性鼻炎（SAR）和常年性过敏性鼻炎（PAR）的临床试验设计项目也比较类似。因此，这两种类型在本指南中同样以过敏性鼻炎来治疗，在试验设计的建议上有所不同。鼓励申办方在临床试验开始前与审查部门讨论每个产品的试验设计细节和具体问题。

本指南不包含数据统计分析或临床试验设计的一般问题的讨论。这些问题的解决

¹ 本指南已由在美国食品药品监督管理局（FDA）的药品评价与研究（CDER）的肺、过敏、风湿产品各部门共同准备。

² 对于本指南的目的，药物产品这个词包括了合成过程中小分子或大分子活性部分，如果适用也包括给药装置。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

方案可分别在 ICH 工业指南找到，E9 临床试验统计方法和 E10 临床试验中对照组和相关问题的选择³。

本指南修订为 2000 年 4 月发布的产业指南草案，过敏性鼻炎：临床药物研发项目。参考接收的公众意见，对指南进行了合理的修订。

一般来说，FDA 指南文件不建立法律上可执行的责任。但是，指南描述的是代理机构关于某专题目前的想法，除非引用了明文规定或法定条件，否则只能被视为推荐。在代理机构指南中应该一词意味着建议或推荐，而不是需要。

II. 背景

过敏性鼻炎及其亚型季节性过敏性鼻炎（SAR）和常年性过敏性鼻炎（PAR）的病理生理学和治理在过去的十年也有显著进展。过敏性鼻炎的患者可能同时存在鼻和鼻外症状。过敏性鼻炎主要的鼻症状是鼻痒（如鼻表面皮肤瘙痒），打喷嚏，流涕和鼻塞。鼻痒和喷嚏是由刺激感觉神经引起，而鼻塞是海绵状血窦充血至鼻血管舒张引起。流涕能由血管渗透压升高和腺体直接分泌引起。过敏性鼻炎相关的重要的鼻外症状包括眼痒，流泪，眼红，耳痒和/或上颚痒。

很多化学介质被认为和过敏性鼻炎相关。无论疾病不同的起因和时间模式，化学介质在季节性过敏性鼻炎（SAR）和常年性过敏性鼻炎（PAR）反应中作为调节剂。正因为如此，季节性过敏性鼻炎（SAR）和常年性过敏性鼻炎（PAR）的临床试验设计上的区别只有在临床相关领域出现。

III. 整体情况——成人项目

A. 试验数目

要在成人中批准一种新分子物质，FDA 代理机构建议至少两次合理的良好对照的三期临床试验来支持季节性过敏性鼻炎（SAR）或常年性过敏性鼻炎（PAR）为适应症。

或者，申办方可以提交一个季节性过敏性鼻炎（SAR）试验和一个常年性过敏性鼻炎（PAR）试验来支持两种适应症，如有两者均有合理的良好对照的三期临床试验，来证明药物治疗适应症的安全性和有效性。如果一种药物被批准为两种相关适应症中的一种，单独的临床试验可能支持另一种适应症的批准。举例来说，如果季节性过敏性鼻炎（SAR）的药物已经被批准使用，单独对于常年性过敏性鼻炎（PAR）的临床试验可能支持其治疗药物的批准。

³ 指南将定期更新。若你想获得指南最新版本，请在上 FDA 药物指南网页进行查看，具体网址：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

B. 剂量

试验药品的剂量-反应关系应在这些临床试验或专门的剂量范围试验中进行评估。剂量众多目的在于确定最佳给药剂量和给药频度，平衡获益与风险。理想情况下，药物剂量探索应该在真实环境中进行，因为其他暴露模型，例如公园或室内吸入试验可能不能预测真实临床反应情况。剂量选择同样应该在临床上有意义的试验终点进行，因为药效动力学指标无法提前预测。

C. 安全性监测

临床疗效试验必须处理安全性问题，例如监测不良反应事件，进行常规实验室检查（如血生化，肝功能，血细胞计数与分类），如有需要再做尿液分析和心电图（21 CFR 312.23(a)(6)）。对于季节性过敏性鼻炎（SAR）或常年性过敏性鼻炎（PAR）的三期临床试验，建议患者至少在最初的筛查和最后一次随访中进行常规实验室检查。

对于药物的全身生物利用度来说，代理机构建议一个安全的项目应包括一个彻底的心脏安全评估。一般来说临床上显著 QT 间期延长风险可能会使风险-获益不利于改善临床症状的过敏性鼻炎药物。临床心电图评估应该在临床研发较早阶段进行。ICH 产业指南 E14 中详细地描述了评估一种药物可能存在潜在延迟心肌复极的临床试验，QT/QTc 间期延长和非抗心律失常药物的致心律失常可能的临床评估。鼓励申办方在各自研发项目上关于合适的心脏安全性监测与审查部门进行联系。

对于某些种类的产品，申办方可能希望在安全数据库提供镇静方面与安慰剂比较的评估。充分进行镇静评估主要是因为个别患者出现不良反应事件报告为镇静和/或嗜睡（类似于申办方不良反应事件词典中定义的术语）。另外需要评估的，例如操作模拟试验，取决于各自产品的特点和预期用途。

长期的安全性数据包括至少评估 300 个患者 6 个月的情况，评估 100 个患者 1 年的情况，所有的患者数据库至少包括 1500 个患者。建议有足够数量的患者接受上市的最高剂量（详见 ICH 产业指南 E14，人口暴露程度以评估临床安全性：用于长期治疗的对生命无威胁的药物）。建议长期的安全试验中讲疗效终点的评估作为二次评估。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

D. 糖皮质激素的具体问题

通常鼻内糖皮质激素治疗的重要安全问题应该在成人临床项目中解决，其中包括：

- 用 24 小时尿游离皮质醇水平或 24 小时血浆皮质醇水平曲线下面积测量来评估使用试验药物预处理和治疗后至少 6 周的肾上腺功能。建议在这些试验中使用安慰剂和阳性对照。
- 在预处理和后续治疗中，用裂隙灯检查评估长期试验中可能出现白内障。
- 在预处理和后续治疗中使用眼内压力监测评估长期试验中青光眼的情况。

E. 专题产品的具体问题

鉴于局部毒性的风险，安全性监测应包括基线和连续鼻检查。预先设定的评级标准评估鼻腔刺激的存在（例如，粘膜水肿、红斑、流涕），溃疡和鼻中隔穿孔，有助于记录治疗期间的任何变化。

整个产品，包括专门的配送系统，在 21 CFR 3.2(e)中定义为药物-机械组合产品。合成配方，辅料，设备中的合成流程，或设备组成（如尺寸，结构材料，涂层）的改变可以改变传递特性，影响临床表现和产品的用户体验。因此，建议研发项目中的所有关键试验，包括剂量范围试验，疗效和安全性验证性试验使用即将上市的产品进行。此外，应在预期使用时提供新配送系统的性能和可靠性数据。

体外和临床过渡数据需要支持合成和配送过程中的任何变化。根据变化的性质和程度，改进后的产品可能会被视为一个新产品，需要一个具有有效安全试验结果的独立研发项目。建议申办方与审查部门讨论专题产品中任何可能的计划改变。

局部作用于鼻的产品的过渡性研究，特别是对于已暂停的产品，是一项重大的任务。可能适用于这样的过渡项目的准则在产业指南草案中有所概述，局部作用的鼻腔气溶胶和气雾剂的生物利用度和生物等效性研究⁴。

⁴ 本指南最终将代表 FDA 在此主题上的想法。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

IV. 整体情况——儿科项目

产品提出的儿科年龄范围，特别是对年轻患者，应由申办方根据疾病的患病率和该年龄组治疗需求进行调整。治疗 SAR 的产品一般应对 2 岁以上的儿童进行评估，而治疗 PAR 的产品一般应对 6 个月以上的儿童进行评估。对专题产品，需要额外考虑提出的年龄范围的配送系统是否合适。建议申办方在个例基础上与部门讨论儿科项目的具体问题，尽可能早讨论儿科配方和临床研发计划，因为根据儿科研究公平法案，申办方需要在 2 次总结会议后 60 天内递交儿科研究计划。建议申办方查阅食品药品监督管理局安全与创新法案修订的儿科研究公平法案⁵。

A. 儿科剂量选择

对于已经批准和/或充分研究的成人产品，但尚未在儿童上研究的产品，需要确定合适的儿科剂量。此外，应提供儿童年龄组的短期和长期治疗足够的安全性信息。对于已确定合理药代动力学（PK）/药效动力学（PD）的口服制剂，儿童的药代动力学数据可用来确定同等暴露的成年患者，从儿童的 PK 数据可用于确定可比成年患者的暴露和合适的儿科剂量。。

对于鼻内制剂，建议进行儿科患者的疗效试验，因为在评估局部生物利用度和局部疗效时，血浆药物水平不能持续检测到，也不够可靠。

B. 安全性数据

通常情况下，推荐鼻内产品额外 3 个月和口服产品额外 1 个月的儿科特殊安全数据。建议在对照试验中收集这些数据。然而，使用试验药品的儿科患者数量和使用时间具有个体差异，取决于预期的副作用，儿科药代动力学数据和安全问题。

C. 糖皮质激素的具体问题

对于鼻内糖皮质激素，建议使用安慰剂和阳性对照进行长达 6 周的下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）试验研究。这项试验是为了评估产品对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响，不仅限于其抑制作用。

⁵ 详见联邦食品，药品和化妆品法案第 505B（E）节，修订为食品和药品监督管理局安全与创新法案第 506 节，和儿科研究计划的产业指南草案：提交初始儿科研究计划的内容和过程与修订后的儿科研究计划。最后，本指南将代表 FDA 对这个专题的最新看法。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

因为在儿童身上进行口服糖皮质激素作为阳性对照存在伦理问题，变换方式可能更合适。这些方式包括使用已批准的明确对下丘脑-垂体-肾上腺轴有效的鼻内糖皮质激素制剂。

基于有些信息表明鼻内糖皮质激素可能影响儿童正常速度，建议青春期前的儿童进行生长试验。如果试验批准后进行，申办方可能可以在新药申请的初审阶段使用足膝测量试验提供药效动力学生长数据。关于生长试验的设计和实施的建议在产业指南中概述，口腔吸入和鼻腔吸入糖皮质激素：对儿童生长影响的评估。鼓励申办方与审查部门讨论儿科生长试验设计的细节。

V. 草案内容与原理

A. 试验设计

以下是过敏性鼻炎（SAR 和 PAR）三期临床试验的一般问题。

- 推荐双盲法，安慰剂对照，平行组试验，最好磨合期使用安慰剂。磨合期使用安慰剂有助于在双盲法治疗前估计依从性和症状严重程度的最低水平。
- 建议双盲法治疗持续时间，对 SAR 试验至少 2 周，对 PAR 试验至少 4 周。
- 对于 SAR 试验，该机构建议草案包括不同试验中心的花粉计数测量计划。最终的报告可以记录患者在试用期内对相关过敏原的暴露。这些可能在试验过程中有助于收集雨天数量的数据和病人暴露于室外空气的程度。
- 对于 SAR 试验，鼓励患者在每个试验中心在进行随机化后较短时间内进入双盲部分，这样能减少暴露过敏原的变化。考虑到试验容量和天气的变化，随机化的时间段应该尽可能缩短。
- 很多患有 PAR 的患者同时患有 SAR。因此如果在季节过敏原较少的时间段进行 PAR 疗效试验可以尽可能减少对试验结果的影响。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

B. 纳入标准

以下是过敏性鼻炎三期临床试验纳入标准的一般情况：

- 在年长儿，青少年和成年人的 SAR 试验中，建议患者在进入试验前至少有两年的病史。该机构推荐记录皮肤敏感性测试（针刺或皮内注射法）或体外试验充分检测特异性免疫球蛋白 IgE（如放射过敏原吸附试验（RAST）），入组前 12 个月试验地理区域内相关季节过敏原放射免疫纸吸附试验（PRIST）。一般皮肤试验阳性定义为相对于稀释剂的对照组针刺试验大于或等于 3 毫米（mm）的风团或皮内试验大于或等于 7 毫米。体外试验阳性是由个体实验室参考标准确定。皮肤试验阳性或特异性 IgE 在体外试验阳性结合试验之前的过敏史符合纳入标准
- 对于 PAR 试验，对于常年过敏原（如尘螨，蟑螂，猫，狗，霉菌）过敏的试验患者进行针刺或皮内注射法皮肤敏感性测试（阳性标准如上）或体外试验充分检测特异性免疫球蛋白 IgE（如 RAST, PRIST）。建议在入组前 12 个月进行这些检查。患者应具有这些检测过敏原相应的过敏史
- 该机构建议患者在试验入组前 1 个月内不接受免疫治疗或治疗剂量变化。理想情况下，患者在整个试验中应保持相同的剂量。
- 患者应在试验注册时处于症状期或超过适当的最低水平。这可以通过评估主要终点时症状严重程度和要求至少有中度的严重程度或由试验的症状评分量表定义的大多数个体症状来确保。

C. 排除标准

以下是过敏性鼻炎三期临床试验排除标准的一般情况：

- 哮喘，除轻度间歇性哮喘外⁶，其中一些哮喘药物可能会改变过敏性鼻炎。

⁶ 详见国际心脏，肺，血液研究所，国际哮喘教育和预防项目“专家小组报告 3：哮喘的诊断与治疗指南”，具体网址为：
<http://www.nhlbi.nih.gov/healthpro/guidelines/current/asthma-guidelines/index.htm>.

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

- 慢性或间歇使用吸入、口服、肌肉注射、静脉注射和/或局部皮质激素治疗有效。
- 使用白三烯调节剂
- 使用长效抗组胺药
- 违禁药物或药物清除时间不足（特定药品种类）。以下清除时间一般足够：
 - 鼻内或全身糖皮质激素（1月）
 - 白三烯调节剂（1月）
 - 鼻内色甘酸（2周）
 - 鼻内或全身减充血剂（3天）
 - 西替利嗪，非索非那定，氯雷他定，地氯雷他定，羟嗪（5到10天）
 - 鼻内抗组胺药（3天）
 - 其他全身抗组胺药（3天）
- 由独立的研究者记录急性或严重慢性鼻窦炎的证据。
- 长期伴随药物的使用（如三环类抗抑郁药）会对研究产品的疗效产生影响。
- 对产品或其辅料的过敏史
- 患有继发于其他病因的鼻炎
- 患有单纯性眼疱疹或白内障（对鼻内糖皮质激素试验中），或有青光眼病史（对鼻内糖皮质激素或抗胆碱药试验中）
- 试验中的大部分时间要离开试验区域外出

D. 盲法

因为过敏性鼻炎的试验终点基于主观性，所以盲法是决定性因素。确保试验药品的双盲过程应在草案中进行描述。如果无法做到双盲，应提供合理的解释，并讨论减少或消除误差的方法。对于局部鼻制剂，在草案中对阳性对照和安慰剂治疗的表现差异的描述（例如设备上的差异或在气味或配方的特性）有助于确定是否充分盲法试验。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

E. 配方和剂量方案

鼓励申办方提供用于上市的产品，安慰剂的特定配方，以及给药方案的描述。建议剂量范围试验和验证性试验使用即将上市产品。如果不是这样的话，申办方应该怎样安全有效地将研究使用的配方过渡到即将上市的合成配药。如果从一种到另一种合成配方的过渡是合理的，那其配方组成和试验批次应包含在各自药物的临床试验报告中。

F. 评估

以下是评估过敏性鼻炎三期临床试验的一般情况。

1. 患者依从性评估

试验草案和试验报告需提供以下信息，在试验过程中如何确定和记录试验药物的使用依从性，不依从患者和/或丢失的数据如何处理，要么在患者排除标准中，要么在数据上排除（例如下文中最后一次随访数据的使用）

2. 抢救药物使用评估

如果允许抢救药物在试验中使用，那么在试验草案中应说明抢救药物的使用在不同治疗组中如何分析。建议在临床试验报告中包含说明抢救药物在不同治疗组中使用情况的部分。

3. 评分系统

在过敏性鼻炎试验中评价疗效优先选择患者瞬时性反射性自评的全部鼻症状评分系统。这些评分一般包括以下 4 种鼻的症状：流涕，鼻塞，鼻痒和打喷嚏，限定为 0 到 3 级严重程度。根据药物作用机制，因症状的增减来增减评分是合理的。这些改变应与审查部门讨论。患者报告的全部鼻症状评分系统为最主要的有效性测量方式。

临床试验中使用的一般鼻症状评测系统可分为以下 0 到 3 级。

- 0 = 缺乏症状（没有体征/症状证据）
- 1 = 轻度症状（存在体征/症状，但是很少感觉到，容易忍受）

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

- 2 = 中度症状（能明确感受到体征/症状，难受但可以忍受）
- 3 = 重度症状（难以忍受的体征/症状，影响日常活动和/或睡眠）

不管选择的评分系统如何，应提供给患者症状评定量表的详细说明。包括如何正确完成症状日记的说明和不同等级的定义⁷。

4. 记录评分

该机构建议患者应在日记中记录他们的症状评分，至少与每日给药间隔时间一样频繁。建议收集反射症状评分（即一个预定时间周期如 12 小时后评估症状严重程度）和瞬时症状评分（即在下一次给药剂量前评估症状严重程度）。反射症状评分在一个预先设定的时间范围内评估总体疗效程度，而瞬时评分在给药间隔结束后平复疗效，可以用来评估起效时间。

5. 不良反应事件记录

建议不良反应事件在患者日常记录以及临床试验工作人员记录的随访次数上体现。

VI. 数据分析问题

A. 症状评分

在试验过程中收集基线和日常症状评分。在患者随机化前立即收集几天的基线症状评分，将用于评估各种治疗方式的基线可比性，以及随时间变化的疗效测定。

恰当的主要疗效终点是在整个双盲治疗期间（即 SAR 2 周，PAR 4 周）反射性总鼻症状评分（TNSS）从基线的变化。根据各类药物的评估，TNSS 被定义为至少存在以下 4 中鼻症状中的 3 中组成，流涕，鼻塞，鼻痒和打喷嚏。TNSS 中的鼻塞可能适用鼻内糖皮质激素或减充血剂，但可能不适合用抗组胺药，抗胆碱能药物，或色甘酸类似物。

⁷ 详见产业指南患者报告的结果测量：使用医疗产品研发来支持标签要求。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

在双盲治疗期间的瞬时 TNSS 中基线的改变为一个合适的关键的次要终点，用来评估给药间隔合适程度。研发项目应在给药间隔结束时体现产品和安慰剂之间的显著性差异。

在设计过敏性鼻炎草案时，鼓励申办方在疗效终点量化定义一个临床上有意义的变化，并提供此选择的理由。该草案的统计部分应包括使用此值的功效计算，并应前瞻性地讨论如何处理在分析计划中处理丢失的数据。

除了在整个双盲阶段评估产品疗效，附加数据展示有助于评估疗效。这些包括：

- 显示在反射性和瞬时性症状评估中早上和晚上各自的症状评分。
- 显示分别在反射性和瞬时性症状评估中试验前几天的疗效数据。此数据显示也可以将早上和晚上的评分分开。可以有助于起效时间的评估。
- 显示每个星期的反射性和瞬时症状评估的疗效数据。这有助于临床试验中起效时间和持续时间的测定。
- 显示包括总体症候群在内的个体症状评分的疗效数据

其他病人的额定和医生的额定措施，可以包括作为次要疗效终点。例如，与过敏性鼻炎相关的眼部症状的评估可能是适用于某些产品。病人的评分，反射性和瞬时总的眼部症状评分，类似的评分系统用于鼻症状，可以用来支持列入标签中的相关信息。从疾病特异性生活质量的措施的信息也可以被认为是包含在标记。我们预计从至少两个试验复制数据，以支持包括在标签这样的措施。

B. 起效时间

过敏性鼻炎产品起效时间的定义是患者期待看到的他们过敏性鼻炎症状明显减少的点。对过敏性鼻炎来说，第一个时间点是治疗开始时与安慰剂相比，产品显示了主要疗效终点从基线开始巨大的变化，证明了从这一点到预计给药间隔结束产品的耐受性。

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

由于起效时间信息可能包含在分类中，建议至少有两个临床试验来支持特定的起效时间要求。无论任何提出的要求，在研发过程中评估起效时间是非常有用的。这两个试验不需要在设计上相同，也没有必要同时评估 SAR 和 PAR。因为起效时间是一个很大的药效动力学的问题，可以使用很多不同的试验设计。以下是已使用的三种类型：

1. 过敏性鼻炎的标准三期临床疗效试验，症状评分数据收集于前几天。
2. 一个单剂量，安慰剂对照的平行小组试验患者在公园环境中，在那里患者暴露在室外季节相关过敏原中，给药后，在每小时基础上评估鼻症状。
3. 室内吸入试验（又称环境暴露单元（EEU））让先前无症状的患者在控制室内暴露于相关的过敏原中（通常是一个季节性的过敏原，如豚草），给药后，在每小时基础上评估鼻症状。

起效时间数据可以来自这三个设计中的任何一个。然而，如果环境暴露单元（EEU）和/或公园试验用来支持起效时间要求短于 3 期临床试验中的起效时间，该机构建议，其可被复制的结果可被认为是独立的有益的。这是由于这些试验的持续时间较短和进行过程中有限的设置和方式。不管怎样，来自 3 期临床试验的用于批准的起效时间信息和室内外试验一起也可以包括在提出的说明书中，以反映真实环境下的治疗试验。

VII. 固定剂量复合剂产品

除了在 21 CFR 300.50 中概述的关于固定剂量复合剂产品研发的一般原则，对过敏性鼻炎复合剂产品的其他考虑因素包括如下：

- 应支持复制每个单药治疗组分的贡献，适当设计和进行试验比较对复合剂产品中的每个组成部分。各成分与复合剂产品的治疗差异应具有临床意义和统计学意义。
- 应确定每个单独组分的剂量和给药方案的疗效和安全性（即单药治疗组分应在一个有效的剂量和给药方案下进行测试）。
- 对于局部作用的产品，复合剂产品和每个组分之间的药物差异可能会掩盖在临床试验中使用的复合剂产品的每一个的组分的比较。因此，上市销售产品

包含不具约束力的建议

草案—非执行文件

的比较不适用于析因比较。为了复合剂产品研发项目，申办方可能需要研发单药治疗对比产品。

- 应排除对复合剂产品其中一个组分失效的患者，除非有正当的理由可以例外。

鉴于固定剂量复合剂产品研发项目的复杂性，鼓励申办方在研发项目的早期与审查部门讨论单药治疗组合和试验设计细节。