

# 总局关于发布抗抑郁药的药物临床试验技术指导原则的通告

国家食品药品监督管理局2018年2月27日发布

## 一、概述

治疗抑郁症 (Major Depressive Disorder, MDD) 的药物 (以下简称抗抑郁药) 是全球药物研发的热点领域之一。在我国, 抗抑郁药研发方兴未艾, 但在临床试验设计和实施中存在诸多问题。为更好地鼓励我国抗抑郁药的创新研发, 提高新药研发的质量和效率, 特制订本指导原则。

本指导原则主要适用于在我国研发的抗抑郁创新药, 着重对确证性临床试验设计的考虑要点提出建议, 供药物研发的申办者和研究者参考。与其他各类创新药研发有共性原则的内容, 例如临床药理学研究、探索性临床试验、上市后研究的要求等, 未涵盖于本指导原则的范畴。应用本指导原则时, 还请同时参考药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP)、国际人用药品注册技术协调会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

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、基本原则

与其他创新药一样, 抗抑郁药的临床研发也应本着“以说明书为目标导向”的临床研究模式。整个临床研究计划要设定明确的终极目标与清晰的研究路径, 每个具体的临床试验应有明确的研究目的。

在每个临床试验结束后, 应及时进行阶段性获益与风险评估, 以决定终止或继续进行临床研究。

临床试验应科学地进行设计、实施和分析, 保证试验过程规范、结果科学可靠, 并完整真实地呈现在临床试验报告中。

在设计抗抑郁药临床试验时, 建议咨询有临床研究经验的精神科临床专家和统计学专家, 讨论确定试验方案。

## 三、确证性试验设计考虑要点

### (一) 研究目的

抑郁症是一种常见的心境 (情感) 障碍, 以情绪低落、思维迟缓、意志力减退为主要临床表现, 可伴有焦虑、激越、木僵、精神病性症状和自杀行为等。抑郁症为发作性疾病, 可单次或反复发作, 因此, 抑郁症的治疗模式为全程治疗, 即在充分缓解发作期症状的同时, 尽可能维持疗效以减少恶化或复发。

抗抑郁创新药的药物临床试验包括两个维度。第一, 症状维度: 证明药物对抑郁症核心症状的治疗作用; 或者证明在治疗核心症状基础上对伴发症状的治疗作用。第二, 疗程维度: 首先证明药物在急性期的治疗作用, 然后证明药物减少复发的治疗作用; 或者序贯性证明药物在急性期及其后持续的治疗作用。

## （二）受试人群

建议采用精神疾病的诊断和统计手册（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM）诊断系统进行受试人群的筛选。如果选择其他诊断系统，需提供选择依据。

建议采用基于 DSM 系统开发的、已被广泛验证的诊断性量表作为诊断用筛选工具，如《简明国际神经精神访谈》（Mini-international Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.）。

建议选择中度及中度以上严重程度的抑郁症患者作为受试人群。此类患者具有较广泛的就医及服药人群代表性，符合我国临床医疗实践。同时，选择此类患者也可以避免试验中过度的安慰剂效应对药物安全有效性评价的影响。如果选择轻度抑郁症患者，需提供选择依据。

基于量表评分的严重程度筛选，通常“中度及中度以上”的标准是汉密尔顿抑郁量表-17项（Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD-17）评分 $\geq 18$ 分，蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS）评分 $\geq 22$ 分，临床总体印象量表（Clinical Global Impressions Scale, CGI）评分 $\geq 4$ 分，量表示项分的要求可根据研究目的，在试验方案中予以明确规定。

## （三）对照药

建议根据试验设计类别合理选择对照药。如果采用优效设计，对照药可以是阳性药或安慰剂，如果采用非劣效设计，对照药应包括阳性药和安慰剂，即三臂试验。在三臂试验中，安慰剂可以作为内部质量控制的标准，保证研究结果的可靠性。

通常，阳性对照药建议选择药理学机制相似的药物。全新靶点/机制药物的试验，可以选择国内已上市的、临床应用广泛的、有循证证据的安全有效治疗药物作为阳性对照药。如有原研药品，建议作为首选。

## （四）评估指标

目前，无论是在临床诊疗中还是在药物临床试验中，对抑郁症严重程度及抗抑郁药疗效的评估尚缺乏可靠的客观指标。使用经过验证的具有良好信效度的量表是目前通行的评估方法。汉密尔顿抑郁量表（HAMD）和蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表（MADRS）已被证明在中国人群中具有良好的信效度，已广泛应用于在中国抑郁症患者中开展的药物临床试验。目前，建议在抗抑郁药临床试验中采用以上两个量表作为主要疗效指标评估工具。这两个量表在评估维度方面有所差别。在试验方案中，应说明所选择的量表的合理性。如果同时使用两个量表，在试验方案中，应说明哪个量表评分作为主要疗效指标。

根据研究目的、药物特征和适应症特点等，可以选择其他量表作为次要疗效指标评估工具，如临床总体印象量表、认知功能评价量表、性功能评价量表、生活质量评价量表、社会经济学评价量表等。在试验方案中，应说明所选择的量表的合理性。

通常，建议以试验观察终点相对于基线的主要疗效指标（量表评分）的变化值作为最主要的统计学分析对象，其统计学分析结果作为评价药物疗效的最主要的依据。有效率、缓解率和复发率作为人群获益的指标，在药品上市后的临床诊疗实践中具有重要的指导与参照意义。因此，基于主要疗效指标（量表评分）计算所得的有效率、缓解率和复发率通常作为关键次要疗效指标，是评价药物疗效的支持性依据。

有效（Response）是指治疗后抑郁症状减轻。通常以主要疗效指标（量表评分）变化率 $\geq 50\%$ 来定义。有效通常代表出现了有临床意义的疗效。如果使用其他“有效”定义，应在试验方案中阐明定义并提供依据。

缓解（Remission）是指治疗后抑郁症状几乎完全消失或完全消失。通常以主要疗效指标（量表评分）达到某个数值来定义，如汉密尔顿抑郁量表-17项（HAMD-17）评分 $\leq 7$ 分或蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表

(MARDS) 评分 $\leq 12$ 分。如果使用其他“缓解”定义,应在试验方案中阐明定义并提供依据。

复发(Recurrence)是指在本次抑郁发作缓解后,有临床意义的抑郁症状再次出现,被视作是新的又一次抑郁发作。

抗抑郁药常见的安全性风险包括但不限于:自杀风险、体重与代谢异常、锥体外系反应、心血管安全性风险、性功能障碍、5-HT 综合征与恶性综合征、中枢神经系统症状、血液学异常、撤药现象和药物依赖性等。在抗抑郁药的临床试验中,建议对已知安全性风险进行监测,同时,根据药物药理学机制及受试者特征,对潜在的其他安全性风险进行监测。

## (五) 试验类型

### 1. 短程试验

短程试验主要以证明药物在急性期阶段的治疗作用为目的。观察期(双盲治疗期)通常需要6—8周,观察对一次抑郁发作期的症状控制。

### 2. 长程试验

长程试验主要以证明药物减少复发的作用为目的。观察期通常不少于6个月。6个月并非强制规定的截止时间点,建议根据药物特征和研究目的,确定合理的观察期。

通常,长程试验有以下两种设计方法:

平行对照试验:可以是短程试验的延续,即扩展期试验。长程试验的主要疗效指标与短程试验相同。脱落率和复发率应作为关键次要疗效指标。

随机撤药试验:随机撤药试验分为两个试验阶段。第一个阶段所有受试者均服用试验药物,采用开放、非对照设计,建议持续治疗8—12周。随后进入第二个阶段,将治疗有效(量表评分变化率 $\geq 50\%$ )的患者随机分入试验药物组或安慰剂组,观察两组的复发情况。

## (六) 合并治疗

建议对临床试验中的合并用药进行明确严格的规定。

对于允许使用的合并用药,无论是试验前即可服用还是试验中允许服用的,均应明确其使用条件,列出可接受的剂量范围及使用期限。

心理咨询、支持性心理治疗和康复治疗等是抑郁症临床治疗中常见的辅助治疗方式。改良电抽搐治疗(Modified Electroconvulsive Therapy, MECT)、经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)、迷走神经刺激(Vagus Nerve Stimulation, VNS)、深部脑刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)等物理治疗,以及光照治疗、音乐疗法、运动疗法、针灸等其他治疗方法也已在临床上广泛使用或开始使用(有些治疗尚未获得抑郁症治疗的适应症)。这些方式本身可能对缓解抑郁症状有所助益,也可能会增加安慰剂效应,从而影响对试验药物安全有效性的客观评价,特别是当这些方式的运用在各个研究中心间不统一时。建议根据药物特征及治疗定位,预先在试验方案中明确规定是否允许使用辅助治疗方式,并对试验过程中发生的所有辅助治疗方式进行详细记录,在试验结果分析时,讨论其对药物安全有效性评价的影响。

## (七) 数据管理和统计分析

统计分析计划中应清晰描述主要指标和次要指标的定义,包括具体观察和测量的方法、观察时点、指

属性。如果主要指标需要通过计算得到，则需给出相应的计算公式。

临床试验的分析数据集一般包括意向治疗分析 (Intention to Treat Analysis, ITT) / 全分析集 (Full Analysis Set, FAS)、符合方案集 (Per Protocol Set, PPS)、安全性数据集 (Safety Set, SS)。通常，建议同时采用 FAS 和 PPS 进行主要疗效指标的统计分析，且要求对二者的结论进行比较分析。

安全性分析的资料主要来源于受试者的主诉、症状、体征以及实验室检查结果等。建议对不良事件采用统一的编码词典进行编码，比如药事管理的标准医学术语集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)。对不良事件的分析，应按事件发生的频数、频次和发生率描述，进行组间发生率的比较。

期中分析的时点、具体实施方式和所采用的  $\alpha$  消耗函数等应当事先制订计划并在试验方案中阐明。对于确证性临床试验，原则上不得进行计划外期中分析。

## 四、特殊考虑

### (一) 特殊人群试验

#### 1. 老年人群

抑郁症在老年人群 (世界卫生组织定义为  $\geq 65$  岁) 中并不少见。建议根据药物的药理学机制，考虑在抗抑郁药的临床试验中纳入部分老年患者或者单独开展老年患者临床试验的可能性。

老年患者的药代动力学和 / 或药效学特性有可能与成人患者存在差异。老年患者的给药剂量，需有可靠的研究数据予以支持。

#### 2. 儿科人群

抑郁症在儿科人群中的临床表现与成人人群基本一致。扩展抗抑郁药的适应症范围至儿科人群符合临床需求。建议根据药物的药理学机制，考虑在抗抑郁药的临床试验中纳入部分儿童和 / 或青少年患者或单独开展儿童和 / 或青少年患者临床试验的可能性。

已批准用于成人抑郁症的药品申请用于儿童和 / 或青少年抑郁症患者时，请参考国内外发布的相关指导原则。

儿科人群的自杀风险是已知的抗抑郁药安全性风险之一，在抗抑郁药临床试验中应重视对受试者自杀风险的监测。

儿科人群的表达能力和对病症的理解程度不如成人，在进行信息收集和报告的时候，应采用适宜的交流手段和评估工具，如专为儿科人群开发的评估量表。

### (二) 增效治疗试验

增效治疗 (Augmentation Treatment) 是指使用一种药物增强另一种药物的疗效，仅在单药治疗后症状缓解不充分时采用。通常，增效药物单独用于抑郁症治疗时没有临床意义的症状改善。

在增效治疗试验中，应纳入对单药治疗部分有效的患者，而不应纳入完全无效的患者。在试验方案中需对“部分有效”的判定标准进行明确规定并提供依据。

在平行对照的短程增效治疗试验中，受试者在接受开放的基础抗抑郁药治疗的同时，随机接受增效药物或安慰剂治疗。在长程增效治疗试验中，可采用类似于抑郁症单药维持疗效的随机撤药试验设计，以证明短程增效治疗的疗效能够维持。随机方法是：在初期基础抗抑郁药联合增效药物治疗有效的受试者 (量表评分变化率  $\geq 50\%$ ) 被随机分入下列两个治疗组：增效联合治疗组或基础抗抑郁药治疗组。

### （三）数据和安全监察

临床试验数据监察委员会 (Data Monitoring Committees, DMCs) 也称为数据和安全监察委员会 (Data and Safety Monitoring Boards, DSMBs ; Data and Safety Monitoring Committees, DSMCs), 由一组具备相关专业知识和经验的与试验无任何利益关系的专业人员组成, 定期对试验数据进行分析评价。其职责是: 确保受试者安全和利益; 确保试验的完整性和可信性; 及时、准确地将试验结果反馈到申办方。

精神疾病患者属于弱势群体, 为了保证受试者的权益, 同时, 为了确保试验的完整性和可信性, 建议在抗抑郁药的临床试验中建立 DMC。

### （四）客观检测指标的应用

鉴于抑郁症病生理特征的复杂性, 迄今为止, 还没有用于抑郁症筛查或症状评估的客观检测指标被广泛认可或被推荐使用在药物临床试验中。但是, 相关研究与探索已在逐步开展, 比如药物基因组学、生物标志物、神经影像学、微生物学、神经免疫等。

随着知识与技术的进展, 在有合理依据的前提下, 可以考虑在抗抑郁药早期临床研发中纳入生物标记物等客观监测指标。

## 五、参考文献

1. CFDA. 药物临床试验质量管理规范 (GCP) .2003 年 8 月
2. 国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 系列指导原则
3. 中国抑郁障碍防治指南 (2015 年版)
4. CFDA. 药物临床试验的生物统计学指导原则 .2016 年 6 月
5. CDE. 药物临床试验数据管理与统计分析和报告指导原则 .2016 年 7 月
6. CFDA. 儿科人群药物临床试验技术指导原则 .2016 年 3 月
7. CFDA. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则 .2017 年 5 月
8. FDA. 临床试验数据监察委员会的建立与工作技术指导原则 .2006 年 3 月
9. CDE. 治疗抑郁症药物临床试验设计中的一般考虑 .2013 年 1 月
10. CDE. 治疗抑郁症药物临床评价的考虑要点 .2013 年 1 月
11. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. May 2013.