

附件

膀胱过度活动症药物临床试验指导原则

一、概述

本指导原则遵循药物临床试验的一般要求，阐明了膀胱过度活动症（Overactive Bladder, OAB）药物临床试验前提和基本技术要求，但并不能完全覆盖 OAB 临床试验可能会发生的各种具体情况。本指导原则为药品注册申请人和临床试验研究者在规划、设计、实施和监督临床试验以及收集和分析试验数据方面提供技术指导，使安全有效的 OAB 药物得以更好、更早地用于临床治疗。

本指导原则主要适用于 OAB 治疗用化学新药的临床试验。OAB 治疗用生物制品等的临床试验也可参照本指导原则。

二、膀胱过度活动症的临床特征及药物临床试验疗效评价

（一）定义

OAB 是一种以尿急为特征的症候群，常伴有尿频和夜尿症状，伴或不伴有急迫性尿失禁，没有尿路感染或其他明确的病理改变。OAB 在尿动力学上可表现为逼尿肌过度活动（Detrusor Overactivity），也可为其他形式的尿道-膀胱功能障碍。OAB 无明确的病因，不包括由尿路感染或其他膀胱尿道病变所致的症状。

（二）发病机制

OAB 可能包含且不限于以下发病机制：①神经源性学说：

中枢神经、外周神经尤其是膀胱传入神经的异常都可以导致 OAB 症状；②肌源性学说：逼尿肌平滑肌细胞的自发性收缩和肌细胞间冲动传递增强均可以诱发逼尿肌不自主收缩，产生 OAB 症状。

（三）药物临床试验疗效评价

疗效评价方法包括症状、生命质量及尿动力学检查的评价。

1. 症状及其相关评价指标

由于 OAB 是按照症状定义的，所以症状评价很重要。症状及相关评价指标必须与 OAB 具有高度相关性且其变化对患者非常重要。同时应确认观察症状及症状变化的方法是否合理。

（1）评价指标

与 OAB 高度相关的症状和评价指标包括：尿急次数、排尿次数、单次排尿量、尿失禁次数和尿失禁量（尿片使用数量）等。根据以上症状，以排尿日记为主，可以结合其他经确证的症状相关评分量表作为综合性观察指标。也可以单独观察其中排尿相关指标。

（2）评价方法

评价方法主要是排尿日记。排尿日记是指患者在至少 24 小时期间内针对自身的排尿情况进行的记录。记录内容包括排尿次数、排尿时间、单次排尿量、尿失禁次数、尿失禁量、尿片使用情况、尿急次数和水分摄取量等指标。记录排尿日记的天

数，应根据其观察对应的症状和患者群体的特点作出恰当的设置。如果仅观察排尿次数应至少记录 3 天，如果还需观察尿失禁次数，则应观察 1 周左右。在临床试验评价中，推荐以排尿日记为基础记录的排尿次数、尿急次数、尿失禁次数或将其同时作为观察指标。

2. 生命质量的评价

OAB 疗效评价包括经过验证的生命质量（Quality of Life, QoL）评价。评价 QoL 时，需要受试者针对一定期间的状态自行填写调查问卷。

鉴于 QoL 可以反映出包括排尿状态在内的受试者的整体状况，因此，QoL 评价可作为症状评价的补充和再确认方法。

3. 尿动力学检查的评价

尿动力学检查是一种下尿路生理机能检查。尿动力学检查中与 OAB 治疗药物评价高度相关内容包括尿流率测定、残余尿量测定、膀胱压力测定等。上述尿动力学检查的优势在于，与症状和 QoL 相比，其安慰剂效应小，在短时间内即可观察到变化。其劣势在于，与症状和 QoL 的相关性不确定，且部分属于有创性检查。因此，尿动力学检查可以在临床药理学评价中使用。

（1）残余尿量和尿流率测定

部分 OAB 治疗药物的药理作用是抑制逼尿肌收缩。可以通

过残余尿量测定和尿流率测定计算残余尿量和尿流率的变化，从而推算发现此类药物不良反应（尿潴留等）用量。推荐采用经腹超声波检查进行残余尿测定。

（2）膀胱压力测定

针对 OAB 实施的膀胱压力测定的主要目的是观察逼尿肌过度活动。观察指标包括逼尿肌不自主收缩的频率和幅值、膀胱顺应性、初始尿意膀胱容量、最大尿意膀胱容量等。其中，最大尿意膀胱容量变化的敏感性较高。如果用药后上述指标发生变化，可推测药物的药理作用。

为了保证对膀胱压力测定检查结果解读的客观性和统一性，最好由中心实验室或相当的机构作出集中判断。

4. 注意事项

（1）排尿相关行为受到受试者饮食、社会活动状况、排尿相关环境（例如附近是否有卫生间）等因素影响，无法通过短期（例如数小时）观察而作出评价。因此，应采用一段时间内的评价。

（2）症状相关指标的取值应该为一定时期内的平均值，（如 1 天、1 周等时间内的平均值），将用药前后的变化值作为疗效指标。数值变化可以通过前后差、前后比、变化率（前后差/前值）等方法计算，分析时应按照指标特征采用相应的统计学分析方法。

(3) 用药时间应根据该药物的特性决定。

(4) 由于下尿路存在性别差异，建议设计和分析时将性别作为分层因素。

(5) 药物对 **OAB** 的治疗效果是根据症状的变化确定的，而症状的评价是由受试者主观评判的，安慰剂效应较为明显。因此，在确证性临床试验中，评价药物有效性应采用安慰剂或标准对照的双盲试验。此外，在探索性研究中最好也包括安慰剂对照。

(6) 应遵守《药物临床试验的生物统计学指导原则》，选择全分析集 (**FAS**) 和符合方案集 (**PPS**) 等进行分析，并比较二者结论的一致性。

三、临床试验

在进行临床试验前，应全面了解拟进行临床试验的**OAB**药物的药学研究数据（包括结构、制备工艺、稳定性和质量控制等）和非临床研究数据（包括作用机理、药理毒理学、动物药代动力学、动物药代动力学/药效学等），熟悉其药学特点、药理学特征、可能的毒性靶器官等信息，并在临床试验的设计、实施和结果的分析中予以充分考虑。

在开展临床试验前，申请人要紧密结合立题目的，制定详细的临床试验计划和方案，并依据对阶段性研究结果的评估情况及时修订。

为保证临床试验结果科学可靠，过程规范，保护受试者权益并保障其安全，在临床试验过程中应严格执行《药物临床试验质量管理规范》。

在临床试验期间应同时参考相关临床指南。

（一）临床药理学研究

临床药理学研究的早期阶段，包括首次人体试验，通常是以相对限定人数的成年健康志愿者或者患者等为对象，重点确认受试者的安全性和耐受性，同时应进行药代动力学研究、饮食影响研究等；如果条件允许，应一并进行有效成分的药效学特性相关的初步研究，最好加入安慰剂用药组。

除健康成年人之外，如有必要，还可将正常老年人作为对象进行研究，或根据试验药物的药代动力学特征，在肝功能损害、肾功能损害等患者中进行研究。此外，为预测药物相互作用，可能需要采用指定药物实施联合疗法进行研究。实施过程中可参考《肝功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则》、《肾功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则》和《药物相互作用研究指导原则》。

1.用法和用量

需要开展单次给药和多次给药的临床研究。通常，通过单次给药试验确认了安全性和耐受性后再实施多次给药试验。

单次给药试验的首剂量通常以两种以上动物种属的非临床

试验推算的最大起始剂量为依据，进行选择。其后，在确认安全性和耐受性的同时逐渐增加剂量，直至达到或超过预计的最大临床剂量。

多次给药试验的剂量应以单次给药试验的结果和预测临床剂量为基础加以设定。原则上应进行多次给药，直至可推测受试者的血药浓度达到稳态。

2. 观察和检查指标

(1) 为评价药物安全性，应实施以下观察和检查指标。

- 主观症状
- 客观观察（体重、血压、脉搏、体温、心电图、视力、眼底等）
- 一般临床实验室检查（血液学检查、血液生化学检查、尿液检查等）
- 其他评价各类试验用药安全性所需的观察和检查项目

(2) 药代动力学

(3) 如有必要，应实施无创性尿动力学检查（尿流率测定、残余尿测定等）。

3. 临床评价

(1) 安全性评价

不良事件是指临床试验受试者接受试验用药物后出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或实验室检查异

常，但不一定能推论出与试验用药品有明确的因果关系。应将其内容、程度、发生时间/缓解时间、试验用药的服药情况、是否采取措施、经过等一一记入病例报告中，同时判断其与试验用药的因果关系。将无法排除其与试验用药之间因果关系的不良事件视为“药物不良反应”处理。

如果出现严重的和非预期的不良事件，临床试验责任医师应立即采取最恰当的处理，同时按《药物临床试验质量管理规范》的要求报告参与药物临床试验的有关各方。如果发现不良事件，应由临床试验责任医师判断中止/继续对该受试者使用试验用药，并记录不良事件的详细内容(症状、发生时间、程度、处理、持续时间、过程、结果)及其与试验用药之间的因果关系。观察严重不良事件或不良反应经过，原则上应持续至症状或临床检查异常变化消退为止。如果发现安全性存在问题，应研究其是否可以通过试验用药的毒性试验或药效药理试验预测。

(2) 药代动力学等评价

通过获得的药代动力学试验数据，评价试验用药的吸收、分布、代谢、排泄特征。

根据试验用药的药代动力学及药效学特性，推算合适的用法和用量，进入探索性临床试验。

4. 采用尿动力学检查进行的临床药理学研究

临床药理学研究一般在早期临床试验阶段进行，也可以根

据药物研发需要在其他阶段进行。

如有必要，可以少数 OAB 患者为对象，通过尿动力学检查探索试验用药的药理学效果，推算安全有效的用量。除了单独试验之外，还可以其他试验的部分患者为对象实施联合试验。

（1）试验对象

OAB 患者（重大并发症患者和难以评价有效性的患者除外）。

（2）试验方法

试验药物用药前、用药期间、用药结束后（或中止时）实施尿动力学检查。尿动力学检查的内容应根据试验用药的特性决定。

（3）临床评价

在整个试验期间，最好由同一位检查者使用同一检查器械对受试者进行检查。

通过膀胱压力测定，以不自主收缩的消失或压力降低、膀胱最大容量增加等为目标，确认试验用药的药效，推算有效的临床用量。

同时开展安全性评价。另外，通过尿流率测定或残余尿测定可发现过强的药理作用所导致的尿潴留等不良反应，并用于调整用药剂量。

（二）探索性临床试验

探索性临床试验以 **OAB** 患者为对象进行探索性研究、概念验证等，推算安全有效的用药剂量，明确临床疗效和不良事件的剂量反应关系，进而确定最佳的确证性临床试验的用法用量和适应证人群。

1. 试验对象

OAB 患者。

考虑到该阶段可获取的有效性和安全性用药相关信息极为有限，应排除重大并发症患者。此外，还应排除难以评价有效性的患者。

2. 试验方法

随机分成不同剂量组，进行组间比较试验。此时，最好采用含有安慰剂的至少 3 个剂量组进行双盲试验；必要时，还可增加阳性对照。

试验用药的用药期、用法用量是由评价方法和试验用药的性质决定的，应分别按照不同试验用药的特征科学合理设定。一般推荐探索性临床试验的持续时间应足够长，以便于涵盖达到最大效果的时间：对于新化合物，一般研究持续时间为 12 周；当已有同类别药物达到最大疗效所需时间的信息时，如果提供了充分的依据，可以采用较短的研究时间。

在试验药物用药前、用药期间和用药结束后（或中止时）实施一般临床实验室检查（血液学检查、血液生化学检查、尿液检

查等)。如有必要,应根据试验用药的特性实施心电图检查。如果在试验药物用药期间实施心电图检查,应同时考虑试验用药的特性和受试者的负担,设定最佳间隔期。此外,根据试验用药的特性,有时需要在用药结束后一段时期内继续观察。

3.临床评价

(1) 有效性评价

确定主要评价指标(排尿次数、尿失禁次数、尿急次数等)。同时观察次要评价指标。

(2) 安全性评价

参考临床药理学研究结果,并遵照相关指导原则。

(3) 其他评价

如有必要,应进行稀疏点血样采集,测量药物浓度,进行群体药代动力学或群体药代动力学/药效学研究。

(三) 确证性临床试验

确证性临床试验采用已完成的临床试验中设定的推荐剂量,与对照药比较,确证试验用药对 **OAB** 的有效性和安全性。

1.试验对象

OAB 患者。

最好避免选择重大并发症患者,同时根据试验用药的特性加以判断,对药物有效性评价可能产生显著影响的症状引发的 **OAB** 患者也应排除在外。

建议考虑入组一定数量的老年患者,以评估在该人群中的

有效性和安全性。应注意年龄对有效性和安全性的影响。

2. 试验方法

一般采用平行对照双盲试验设计进行比较评价。此外，如果上一阶段试验对推荐剂量的验证并不充分，也可以设定多个剂量组同时检验推荐剂量。应根据试验用药特性设定最佳用药期（为合理评价研究用药的有效性，预期的研究持续时间至少为12周）。样本量的确定应满足统计学要求。

3. 临床评价

（1）有效性评价

与探索性临床试验相同。

（2）安全性评价

参照临床药理学研究结果，并遵照相关指导原则。

因为 **OAB** 是慢性疾病，需要至少覆盖 12 个月的安全性数据，并确立新的治疗干预的长期安全性。按照 **ICH E1** 指导原则的要求，通常应包括大样本量、具有代表性的患者人群数据，这些数据应符合指导原则关于人群暴露量的要求。根据特定的药代动力学特征，还应记录有临床意义的潜在药物相互作用。

长期用药试验的受试者与确证性临床试验相同的 **OAB** 患者，也可以直接将确证性临床试验受试者转入长期用药试验中。

出于安全性评价的考虑，在临床试验中应尽可能入选足够

人数的 65 岁以上受试者。

长期用药安全性数据的提交时间建议与主管当局进行沟通。

（3）其他评价

与探索性临床试验相同。

（四）上市后研究

参考《药物临床试验的一般考虑指导原则》实施上市后研究。

（五）儿童膀胱过度活动症临床试验

儿童 OAB 患者在膀胱测压评价时通常逼尿肌会过度活动。因此，儿童 OAB 与成人 OAB 不同。在下文中，简要描述了用于治疗儿童 OAB 药物的探索性临床试验和确证性临床试验的部分内容。儿童 OAB 药物药代动力学研究参照《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》。

1. 病因和诊断

许多儿童 OAB 的病因未知，被称为特发性 OAB。部分存在神经病理改变（最常见的是神经管发育不全），与神经源性逼尿肌过度活动症（Neurogenic Detrusor Overactivity, NDO）有关。NDO 的潜在后果更加严重，且影响上尿路：膀胱输尿管反流、肾积水、复发性肾盂肾炎和潜在的肾损害。下尿路症状（尿急症状）则没那么常见。

儿童膀胱控制的正常发育水平因人而异，在 5 岁以前，无法诊断为特发性 OAB。儿童中特发性 OAB 的一线治疗为行为治疗，包括提供信息和行为建议。在仅靠行为治疗无法控制症状时，可考虑药物治疗。

儿童特发性 OAB 的诊断主要基于症状，通过病史采集、体格检查和膀胱排尿日记获得。

2. 受试者的选择

特发性 OAB 和 NDO 应在单独的试验中分别进行研究。

OAB 儿童入组探索性临床试验和确证性临床试验不需要进行尿动力学检查。应入组 5 岁以上的特发性 OAB 儿童，该年龄以下可能无法确诊。尽管尿急通常是特发性 OAB 最突出的症状，在年幼儿童 (<11 岁) 的临床试验中，因为无法明确表述不同的膀胱感觉 (例如：尿急、充盈)，尿失禁、尿频可能是观察到的症状。

应保证入组的受试者在年龄和/或体重亚组的分布具有代表性。

3. 研究目的和临床疗效指标

开发用于儿童特发性 OAB 新药的首要目的是在治疗过程中获得改善和/或在完成治疗后治愈。受试者报告的结果应为主要终点，应通过日记进行记录 (尿频和尿失禁事件)，应完成 3-7 天记录。

在特发性 OAB 儿童的探索性临床试验-确证性临床试验研究中，包括如下疗效指标：

- 平均单次尿量（推荐的主要疗效指标）
- 最大单次尿量
- 平均日间尿失禁次数/24 小时
- 平均夜间尿失禁次数/24 小时
- 干燥（未失禁）天数/7 天
- 平均日间排尿次数/24 小时
- 平均尿急次数/24 小时
- 残余尿量

评价以上指标相对于基线的变化。

此外，研究应包括经过验证的生命质量问卷作为次要疗效指标。

4. 研究设计

特发性 OAB 的儿童临床试验中，建议使用安慰剂对照。

5. 剂量选择和有效性研究

通常需要在儿童人群中进行剂量探索性研究。如果已经建立了成人的剂量范围，可以将获得与成人中相似的暴露水平作为合理的起始点。剂量（范围）的选择可以建立在年长的儿童/成人中获得的药代动力学和药效学数据，再结合已知的体格和身体成熟程度的影响所建立模型的预测值基础上。也可以使用模型优化

的其他方法，例如采样时间点或不同分层中的受试者人数。因为在儿童受试者中进行频繁采样，伦理上不可行，以及出于现实原因的考虑，群体药代动力学建模是首选的数据分析方式。为了建立儿童中的最终剂量方案，需要进行剂量探索性临床研究。的持续时间应足够长，以涵盖达到最大效果的时间，研究持续时间最少六周。

为了在儿童中对研究用药的有效性进行合理评价，对特发性 OAB 的确证性临床试验的持续时间预期为 3 个月。预计在全部治疗效果已经明确时和 3 个月研究期结束时，进行主要终点评价。

6. 安全性

因为 OAB 治疗可能持续很长时间，对儿童的随访应持续 12 个月，以证明长期用药安全性。在研究最初的 3 个月后，如果能够合理的理由，可以按照开放性研究实施扩展研究。治疗儿童 OAB 新药的安全性评价取决于在成人中的安全性特征。应特别关注对尿潴留以及成长和发育的影响。

四、名词解释

- 1.尿急：指一种突发、强烈，且很难被延迟的排尿欲望；
- 2.急迫性尿失禁：指与尿急相伴随、或尿急后立即出现的尿失禁现象；
- 3.尿频：患者主观感觉排尿次数过于频繁，诊断标准为日间排尿 8 次及以上；

4.夜尿：夜间（睡后到起床时间）因尿意而觉醒排尿次数 1 次及以上，其原因可能为夜间多尿、睡眠障碍或 OAB 等。

五、参考文献

1.膀胱过度活动症诊断治疗指南（2014 版）

2.EMA.Guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence.1 January 2014.

3.MHLW.「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について.<http://www.mhlw.go.jp>, 2006-06-28.

4.ICH E1.The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drug Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions.

5.CFDA.药物临床试验质量管理规范（修订稿）.2016 年 12 月

6.CFDA.药物临床试验的一般考虑指导原则.2017 年 1 月

7.CFDA.药物临床试验的生物统计学指导原则.2016 年 6 月

8.CFDA.肝功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则.
2012 年 5 月

9.CFDA.肾功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则.
2012 年 5 月

10.CFDA.药物相互作用研究指导原则.2012 年 5 月

11.CFDA.儿科人群药代动力学研究技术指导原则.2014 年 7 月