

附件

# 双相障碍治疗药物的临床试验技术指导原则

## 一、概述

本指导原则主要适用于在我国研发的创新的双相障碍治疗药物，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。有关创新药研发共性原则的内容，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，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，双相障碍治疗药物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。

在设计双相障碍治疗药物的临床试验时，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

双相障碍（Bipolar Disorder, BD），又称双相情感障碍，一般是指既有躁狂或轻躁狂发作，又有抑郁发作的一类疾病。躁狂发作时，主要表现为情感高涨，兴趣和动力增加，言语行为增多等；抑郁发作时，主要表现为情绪低落，兴趣减退，思维行为迟滞等；也可表现为混合特征。部分患者伴发精神病性症状、焦虑症状、躯体化症状等。

双相障碍一般呈发作性病程，躁狂和抑郁常反复循环、交替往复或不规则等多样形式出现，也可混合存在。通常，躁狂发作持续 1 周以上，抑郁发作持续 2 周以上。双相障碍遵循“全病程治疗”原则，包括急性期、巩固期和维持期。急性期的治疗目标是尽快控制发作相症状，争取病情完全缓解；巩固期的治疗目标是保持急性期主要治疗药物的种类、剂量、用法不变，促使病情持续缓解；维持期的治疗目标是防止疾病复发。通常，急性期治

疗持续 6 至 8 周；抑郁发作的巩固期治疗持续 4 至 6 个月，躁狂或混合发作的巩固期治疗持续 2 至 3 个月；维持期治疗根据病情严重程度和发作特点等决定。

目前，治疗双相障碍的药物主要包括心境稳定剂、抗精神病药和抗抑郁药。通常认为，单药治疗或联合用药均可作为双相障碍患者的治疗选择。心境稳定剂和具有心境稳定作用的抗精神病药作为双相障碍的基础治疗药物。根据临床治疗需求，允许其他药物作为增效治疗药物联合用药，比如，抗抑郁药联合心境稳定剂用于双相障碍抑郁发作。

综上，双相障碍治疗药物的确证性临床试验的研究目的可以划分为以下四种情况：

第一种，证明单药（试验药）对双相障碍双相发作（躁狂发作和抑郁发作）均具有治疗作用。

第二种，证明单药（试验药）对双相障碍单相发作（躁狂发作或抑郁发作）具有治疗作用。

第三种，证明联合用药（试验药与基础治疗药物合用）对双相障碍双相发作（躁狂发作和抑郁发作）均具有治疗作用。

第四种，证明联合用药（试验药与基础治疗药物合用）对双相障碍单相发作（躁狂发作或抑郁发作）具有治疗作用。

原则上，四种情况均需要在确证药物缓解发作相急性期症状且短期安全性良好的基础上，进一步开展证明药物预防双相障碍反复发作和相对长期安全性的临床试验。

药物对轻躁狂的治疗作用可通过对躁狂的治疗作用外推获得。对轻躁狂的治疗作用不作为独立研究目的。

## (二) 受试者

建议采用国际疾病分类 ( International Classification of Diseases, ICD )或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。

建议采用基于 ICD 和 DSM 系统开发的、已被广泛验证的诊断性量表作为诊断标准化工具, 如《DSM 精神疾病用临床定式检查》( Structured Clinical Interview for DSM Disorders, SCID ) 或《简明国际神经精神访谈》( Mini-international Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I. )。

基于 DSM-5 诊断系统, 存在双相 I 型障碍和双相 II 型障碍两种常见的双相障碍分型。双相 I 型障碍是指至少包括一次躁狂发作, 常伴有一次或多次抑郁发作。双相 II 型障碍是指至少包括一次抑郁发作和一次轻躁狂发作, 从未有过躁狂发作。

在双相障碍治疗药物的确证性临床试验中, 应根据研究目的选择受试者。如果研究目的是证明药物对双相障碍抑郁发作的治疗作用, 可以选择双相 I 型抑郁发作或双相 II 型抑郁发作的患者。如果研究目的是证明药物对双相障碍躁狂发作的治疗作用, 应选择双相 I 型躁狂发作的患者。

基于量表评分的严重程度筛选与研究目的的相关。如果研究目

的是证明药物对双相障碍抑郁发作的治疗作用，通常建议汉密尔顿抑郁量表-17项（Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD-17）评分 $\geq 18$ 分，或蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS）评分 $\geq 22$ 分。如果研究目的是证明药物对双相障碍躁狂发作的治疗作用，通常建议Young躁狂量表（Young Mania Rating Scale）评分 $\geq 20$ 分。

如果选择其他诊断系统、诊断标准化工具、基于量表评分的严重程度筛选标准等，应在试验方案中阐述依据。

### （三）试验类型

双相障碍治疗药物的确证性临床试验应包括证明药物能够缓解发作相急性期症状和药物能够预防双相障碍反复发作两个部分。

#### 1.短程试验

短程试验的主要目的是证明药物缓解发作相急性期症状的作用。如果研究目的是针对躁狂发作，观察期（双盲治疗期）通常不少于4周；如果研究目的是针对抑郁发作，观察期（双盲治疗期）通常不少于6周。

#### 2.长程试验

长程试验的主要目的是证明药物预防双相障碍反复发作的作用。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。如果研究目的针对

躁狂发作，观察期通常不少于 8 周；如果研究目的针对抑郁发作，观察期通常不少于 16 周。

随机撤药试验：随机撤药试验分为两个阶段。

第一阶段：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 6 至 8 周（包括滴定导入期和至少 4 至 6 周的剂量稳定期）。

第二阶段：符合要求的受试者进入双盲期，随机分入试验药组或安慰剂组，观察两组的复发情况。受试者持续接受治疗直至达到预先规定的复发标准或研究结束标准，如在观察到多少起复发事件之后结束试验或期中分析结果阳性（试验药组优于安慰剂组）的情况下结束试验。

本指导原则中建议的观察期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，并在试验方案中阐述依据。

#### （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，对双相障碍严重程度及药物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。

目前，建议在双相障碍药物临床试验中采用 Young 躁狂量表作为躁狂发作主要疗效指标评估工具，采用 HAMD 或 MADRS 作为抑郁发作主要疗效指标评估工具。

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、焦虑评价量表、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，应阐述所选择的量表的合理性依据。

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）的变化值作为短程试验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急性期疗效的最主要的依据。在以药物的维持疗效为研究目的的长程试验中，根据试验设计，可以采用短程试验主要疗效指标的延续观察或者采用复发相关指标作为主要疗效指标。

有效率、缓解率和复发（复燃）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（复燃）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。

有效是指治疗后症状减轻，代表出现了有临床意义的疗效。通常，以主要疗效指标（量表评分）变化率 $\geq 50\%$ 来定义。

缓解是指治疗后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 Young 躁狂量表评分 $\leq 5$ 分；HAMD-17 评分 $\leq 7$ 分或 MARDS 评分 $\leq 12$ 分。

复发是指在经过一段没有或几乎没有症状的时间后，主要精神病性症状的重新出现。在药物临床试验中，复发能够较全面和确切的反映疾病与药物治疗效果之间的关系。复燃是指本次发作

时的症状在停止药物治疗后即刻或几乎即刻再次出现或加重，通常用于描述用药时间过短（相对不当的治疗行为）以至于症状未达到良好控制的情况。无论是复发还是复燃都是具有临床意义的指标，可以根据药物特点和研究目的进行选择，需在试验方案中阐述合理依据并给出明确的量化标准。

转相是指处于抑郁/躁狂相发作的患者在治疗（包括药物或其他物理治疗）期间出现符合躁狂或轻躁狂/抑郁发作的症状，符合症状及病程标准，并且症状持续时间超过了抑郁/躁狂相治疗药物的效应持续时间。

目前没有统一的对于双相障碍有效（率）、缓解（率）、复发（率）、复燃（率）、转相（率）等指标的量化标准。建议进行充分调研和文献汇总，结合临床经验与专家共识，确定明确的可操作性的量化标准，在试验方案中进行阐述，并提供依据。

双相障碍治疗药物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、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）对照药

建议根据研究目的、试验设计类别、评估指标等合理选择对照药。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。

安慰剂对照的临床试验应严格执行试验方案规定的退出与终止程序，最大程度地降低受试者风险。必要时，可考虑在严密管理与监测的精神科病房内开展安慰剂对照的临床试验。

#### （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精神科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)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（有些治疗尚未获批适应症）。这些方式本身可能对缓解症状有所助益，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、指标属性。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. 高龄/老年人群

50 岁后首发的双相障碍、双相障碍患者进入老龄、继发于躯体疾病或物质依赖等的老年期双相障碍在临床中并不少见。建议根据临床需求和药物特点等，考虑在双相障碍治疗药物的临床试验中纳入部分高龄/老年人群或者单独开展高龄/老年人群临床试验的必要性和可能性。

高龄/老年患者的药代动力学和/或药效学特性有可能与年轻成人患者存在差异。高龄/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

双相障碍主要发病于成人早期。在儿童中，特别是低龄儿童中患病率低，症状不典型，确诊难度大。因此，不建议在 <6 岁的儿科人群中开展双相障碍治疗药物的临床试验。

应首先在成人中开展确证性临床试验，证明药物治疗成人双相障碍安全有效，之后，可以考虑扩展适应症范围至儿科人群，具体方法参考相关指导原则。不建议在缺乏成人安全有效性数据时，直接在儿科人群中开展双相障碍治疗药物的临床试验。由于筛选标准、评价标准及安全性监测等方面难以达到充分一致，不建议在成人确证性临床试验中同时纳入儿科人群患者。

在儿科人群中开展双相障碍治疗药物的临床试验时，应首先

评估儿科人群的临床表现与成人的相似性，考虑儿科人群中存在的一些与年龄相关的症状特点。

儿科人群的自杀风险是已知的精神科药物安全性风险之一，在双相障碍治疗药物的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，仅在使用基础治疗药物后症状缓解不充分时采用。通常，增效药物单独用于双相障碍治疗时不产生有临床意义的症状改善或无法满足治疗要求。

在增效治疗试验中，应纳入对基础治疗药物部分有效的患者，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。

通常，在平行对照的增效治疗试验中，受试者在接受开放的基础治疗药物的同时，随机接受试验药（增效治疗药物）或安慰剂治疗。在证明预防复发疗效的随机撤药试验中，受试者在接受开放的基础治疗药物联合增效治疗药物治疗达到疗效稳定后，随机接受基础治疗药物或继续保持稳定时的联合治疗方案。

## （三）数据和安全监察

临床试验数据监察委员会（Data Monitoring Committee，

DMC) 也称为数据和安全监察委员会 (DSMB; DSMC), 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; 确保试验数据的完整性和可信性; 及时、准确地将试验结果反馈到申办方。

精神疾病患者往往属于弱势群体, 为了保证受试者的权益, 同时, 为了确保试验数据的完整性和可信性, 建议在创新的双相障碍治疗药物的临床试验中建立 DMC。

#### (四) 客观检测指标的应用

鉴于双相障碍病生理特征的复杂性, 迄今为止, 还没有用于双相障碍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步, 在有合理依据的前提下, 可以考虑在双相障碍治疗药物的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. 沈渔邨. 精神病学 (第 5 版)
2. 中国双相障碍防治指南 (2015 年版)
3. 双相障碍抑郁发作药物治疗专家建议. 2013 年 7 月
4. CDE. 治疗双相障碍的药物临床试验设计考虑要点. 2013 年

2月

5.CDE.治疗双相障碍的药物临床有效性和安全性评价要点.2013年2月

6.CDE.药物临床试验的一般考虑.2017年1月

7.CDE.药物临床试验的生物统计学指导原则.2016年6月

8.CDE.药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则.2016年7月

9.CFDA.儿科人群药物临床试验技术指导原则.2016年3月

10.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

11.国际人用药品注册技术协调会（ICH）系列指导原则

12.EMA.Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder. October 2001

13.FDA.Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees for Clinical Trial Sponsors. March 2006.