

附件

# 抗精神病药物的临床试验技术指导原则

## 一、概述

抗精神病药是指能够缓解精神病性症状并预防精神病性症状复发的一类药物。依照 DSM-5 诊断系统，精神分裂症谱系及其他精神病性障碍中的各种疾病，均可能使用到抗精神病药进行治疗。本指导原则中，抗精神病药是指用于治疗精神分裂症（Schizophrenia）的药物。

本指导原则主要适用于在我国研发的抗精神病创新药，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，抗精神病药的临床研究也应本着“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。

在设计抗精神病药临床试验时，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

精神分裂症是一种原因未明的疾病，由复杂病理机制导致的不同症状群构成。目前，精神分裂症主要依靠症状学及病程进行诊断，临床治疗也主要定位在缓解症状。精神分裂症的临床表现主要由阳性症状群、阴性症状群、认知功能障碍、情感症状和兴奋激越等组成，可以某一种为主，也可多种兼有。

因此，抗精神病药的确证性临床试验的主要研究目的可以划分为以下两种情况：

第一种，证明药物对精神分裂症整体症状的治疗作用（整体症状并非指疾病的全部症状，而是指在研究目的中不对症状进行阳性或阴性等的选择）。同时，根据药理学机制特点，可以将阳

性症状、阴性症状或认知功能障碍作为关键次要研究目的。在证明了药物对整体症状具有治疗作用的基础上，可以进一步分析是由哪个症状群的改善而主导了治疗作用的产生。

第二种，证明药物对精神分裂症某一种或几种症状群（阳性症状、阴性症状、认知功能障碍、兴奋激越等）的治疗作用。

依据《精神分裂症防治指南（第二版）》中建议，精神分裂症需要全程的长期治疗，包括急性期、巩固期（稳定期）和维持期（康复期）。急性期治疗的主要目的是降低精神病性症状和相关症状的严重性；巩固期治疗的主要目的是采用急性期所用的有效药物和剂量巩固治疗至少6个月，防止已缓解的症状复发；维持期治疗的主要目的是维持症状持续缓解，预防复发。维持治疗的时间在首发患者至少需要2年，一次复发的患者需要3至5年，多次复发的患者需要5年以上甚至终生。

因此，抗精神病药的确证性临床试验应证明药物在诊疗指南推荐的“全病程治疗”中能够实现对症状的良好控制，并具有可接受的安全性。试验应包括证明药物能够缓解症状和药物能够维持疗效两个部分，同时，相应提供短期安全性和相对长期的安全性证据。原则上，在确证药物能够缓解症状且短期安全性良好的基础上，还应进一步开展证明药物维持疗效和相对长期安全性的临床试验。

## （二）受试者

根据研究目的选择受试者。如果研究目的是证明药物对精神分裂症整体症状的治疗作用。通常，建议选择初次发作或多次发

作、处于急性发作期且目前未接受抗精神病药治疗的患者。如果必须使用正在接受抗精神病药治疗的患者，应设计足够时间的导入期对既往药物进行清洗。

如果研究目的是证明药物对精神分裂症某一种或几种症状群的治疗作用。应设计合理的入排标准，筛选符合研究目的的受试者。入排标准的考虑因素包括但不限于病史条件、病程条件、症状严重程度量表评分条件。如果采用加载试验设计，还应考虑基础治疗药物条件。

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精神分裂症整体症状的治疗作用，通常，建议阳性与阴性症状量表（The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）总分  $\geq 70$  分；临床总体印象量表-疾病严重程度（Clinical Global Impressions Scale-Severity, CGI-S）评分  $\geq 4$  分。量表单项分的要求可根据研究目的，在试验方案中予以明确规定。

如果研究目的是证明药物对精神分裂症某一种或几种症状群的治疗作用，应根据与研究目的的相关性确定量表中症状群评分标准。通常，建议 PANSS 量表中与研究目的相关或相关性强的关键条目的单项评分  $\geq 4$  分，必要时，与研究目的不相关或相关性弱的关键条目的单项评分  $\leq 3$  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

抗精神病药的确证性临床试验应包括证明药物能够缓解症状和药物能够维持疗效两个部分。

#### 1. 短程试验

短程试验的主要目的是证明药物缓解症状的作用。观察期（双盲治疗期）通常需要至少 6 周。

#### 2. 长程试验

长程试验的主要目的是证明药物维持疗效的作用。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。观察期通常不少于 6 个月。

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 12 周（包括滴定导入期和至少 6 至 8 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。

从稳定期进入双盲期时，受试者须符合以下标准：稳定期内剂量无变化，或者剂量变化在方案事先规定的允许范围内；没有复发事件；PANSS 总分 $<70$ （根据研究目的允许相应调整）；和/或 PANSS 量表中与研究目的相关或相关性强的症状群的单项评分 $\leq 3$ 分（根据研究目的允许相应调整）。

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，对精神分裂症严重程度及抗精神病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。

PANSS 可以区别精神分裂症各个症状群，不仅能够评估精神分裂症整体症状及其严重程度改善，也可以评估各个症状群及其严重程度改善，具有症状严重程度的详细操作标准，具有良好的信效度，是抗精神病药研发中应用最广泛的量表。目前，建议在抗精神病药的确证性临床试验中采用 PANSS 作为疗效指标评估工具，包括主要疗效指标，以及以症状群为对象的次要疗

效指标。

次要疗效指标的评估工具，包括临床总体印象量表、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。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。缓解至少包括两个维度：症状维度和时间维度，即症状明显改善或消失，并且，能够维持一段时间（通常为 6 个月）。

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。

复发时间指自症状缓解后记录到首个复发事件之间的时间。在随机撤药试验中，指自随机分组至双盲期治疗中记录到首个复发事件之间的时间。试验方案中应对复发事件及复发给出具体的可操作性的量化标准，如：复发是指出现以下任一情况：住院治疗（复发前未住院，由于精神分裂症症状恶化而住院）；增加门诊就诊频率或需要紧急干预；需要改变治疗方案；出现有临床意义的异常行为，如伤人、自杀或自伤等；PANSS 总分及单项分的变化（应给出量化标准）。

目前没有统一的对于精神分裂症有效（率）、缓解（率）、复发（率）、复燃（率）、复发时间等指标的量化标准。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。

抗精神病药常见的安全性风险包括但不限于：锥体外系反应、心血管安全性风险、自杀风险、体重与代谢异常、性功能障碍、恶性综合征、中枢神经系统症状、血液学异常等。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、康复治疗 and 物理治疗等是精神科临床中常见的辅助治疗方式。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. 老年人群

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。

建议根据药物特点、治疗定位和人群特征等，考虑在抗精神

病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(世界卫生组织 WHO 定义为  $\geq 65$  岁) 临床试验的必要性和可能性。

## 2. 儿科人群

精神分裂症起病于青壮年。在儿童中患病率低, 症状不典型, 确诊难度大。因此, 不建议在  $\leq 12$  岁的精神分裂症患者中开展抗精神病药的临床试验。

应首先在成人中开展确证性临床试验, 证明抗精神病药治疗成人精神分裂症安全有效, 之后, 可以考虑扩展抗精神病药的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抗精神病药临床试验。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。

在儿科人群中开展抗精神病药的临床试验时, 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, 在抗精神病药临床试验中应重视对儿科人群自杀风险的监测。

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时, 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) 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, 建议在抗精神病药的临床试验中建立 DMC。

### (三) 客观检测指标的应用

鉴于精神分裂症病生理特征的复杂性, 迄今为止, 还没有用于精神分裂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步, 在有合理依据的前提下, 可以考虑在抗精神病药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.精神分裂症防治指南(2015年版)
- 3.CDE.治疗精神分裂症药物临床试验的一般考虑.2011年7月
- 4.CDE.治疗精神分裂症药物临床评价的考虑要点.2011年6月
- 5.CDE.药物临床试验的一般考虑.2017年1月
- 6.CDE.药物临床试验的生物统计学指导原则.2016年6月

7.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

8.CFDA.儿科人群药物临床试验技术指导原则.2016年3月

9.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

10.国际人用药品注册技术协调会（ICH）系列指导原则

11.EMA.Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Schizophrenia. October 2012.

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