

· 药事管理 ·

FDA 对防滥用阿片类药物研究的要求

王玉珠, 萧惠来*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 阿片类处方药滥用在全球已成为严重的公共卫生问题, 防滥用阿片类制剂可不同程度地阻止其滥用。FDA 为鼓励、支持和加速研发可遏制滥用的阿片类产品, 于 2013 年公布了“防滥用的阿片类药物——评价和说明书”指导原则(草案)。介绍该指导原则的主要内容, 包括上市前的实验室破坏和提取研究、药动学研究、临床滥用可能性研究和上市后研究, 希望对我国这方面的研究和审评有帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 防滥用; 阿片类药物; 制剂; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)11-1311-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.028

Requirements by FDA for research on abuse deterrence of opioids

WANG Yu-zhu, XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: Abuse of opioids has become a serious public health problem in the world, and abuse deterrence of opioids could prevent abuse to varying degrees. To encourage, support, and facilitate the research and development on abuse deterrence of opioids, FDA announced the “Guidance for Industry: Abuse-Deterrent Opioids — Evaluation and Labeling (draft)” in 2013. This article introduces the main content of the guidance, including premarketing studies of laboratory manipulation and extraction studies, pharmacokinetic studies and clinical abuse potential studies as well as post-marketing studies. It is expected to be helpful for the research and review on this field in China.

Key words: FDA; abuse deterrence; opioids; formulation; guidance

处方阿片类镇痛药是现代疼痛管理的一个重要组成部分。然而, 这些产品的滥用和误用产生了日益严重的公共卫生问题。近年来, 随着品种和处方量的增多, 阿片类药物也越来越多地用于非医疗领域。据统计, 美国每年非医疗用途使用的阿片类药品价值 725 亿美元^[1]。在药物滥用的问题上, 阿片类镇痛药首当其冲。2011 年全球药品报告指出, 尽管全球可卡因、海洛因及大麻的需求呈下降趋势, 但是阿片类处方药的滥用却在上升。2011 年欧洲药物和药物成瘾监测中心年报也显示了类似情况^[2]。新的防滥用阿片类制剂可不同程度地阻止该类药被用作毒品。美国食品药品监督管理局(FDA)认为防滥用作用制剂研制是一项重大的公共卫生问题。为鼓

励、支持和加速研发可遏制滥用的阿片类产品, 2013 年 FDA 公布了“防滥用的阿片类药物——评价和说明书”指导原则(草案)^[3]。本文介绍该指导原则的主要内容——防滥用阿片类药物制剂的研究和评价, 阐述了防滥用作用制剂应进行的研究以及如何评价这些研究^[4]。防滥用科学是一门新兴学科而且处方技术及其评价这些技术的分析、临床和统计学方法发展迅速。我国目前尚没有相关指导原则, 希望本文对我国防滥用阿片类药物制剂研发和防滥用技术的发展和评价有所帮助。

1 防滥用阿片类药物制剂的类别

阿片类镇痛药可以多种方式滥用, 如可以整个吞服、粉碎后吞服、粉碎后鼻吸入、粉碎后抽吸或

收稿日期: 2014-08-08

作者简介: 王玉珠, 女, 副研究员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: wangyzh@cde.org.cn

*通信作者 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

粉碎溶解后注射。防滥用制剂应针对已知或预期的阿片类药物滥用的途径。

防滥用制剂一般分为以下 6 类。(1) 物理/化学屏障: 物理屏障可以防止咀嚼、压碎、切割、磨碎或碾碎; 化学屏障能抵抗用一般溶剂(如水、乙醇)或其他有机溶剂提取阿片类药物。物理和化学屏障可改变口服药物的物理形态使其较不适于滥用。(2) 激动药/拮抗药复方: 可加入阿片受体拮抗药干扰、减轻或对抗滥用的欣快感。拮抗药可被阻隔并且只有产品被处理后才被释放。如可做成一种制剂, 其中所含拮抗作用的药物被吞服时并没有临床活性, 相反, 如果被粉碎并被注射或鼻吸入时, 却能发挥其活性。(3) 厌恶: 一些药物可组成复方, 导致服前破坏剂型或超过指导剂量, 产生令人讨厌的作用。(4) 给药系统(包括储库型注射剂和植入剂): 某些药物释放设计或给药方法可阻止滥用。如肌肉注射的持续释放的储库型注射剂, 或皮下植入剂更难被有意毁坏。(5) 前体药物: 前体药物在胃肠道被转化之前没有阿片活性, 可能对静脉注射或鼻内途径的滥用无吸引力。(6) 合用: 上述两种或更多方法联合, 用于防止滥用。

2 上市前研究

评价阿片类药物制剂防滥用特点的研究设计应科学严谨。一般考虑的重要因素包括阳性对照和参比药、测定方法、数据分析和受试者。防滥用制剂评价应考虑阿片类药物滥用的最常见途径。如果不知道药物经鼻内途径滥用, 评价鼻内途径滥用的研究就很不确切。总的来说, 口服途径是阿片类处方药滥用的最常见途径, 其次是鼻吸入和注射。FDA 灵活地评价可能滥用的阿片类药品。大多数情况下, 为了获得对产品可能滥用技术方面影响的完整和科学严密性的认识, 下列上市前 3 类研究都是需要的, 但在某些情况下, 则不需要全部 3 类数据。以下第 1 类研究结果可影响 2 类药动学研究设计, 第 2 类研究结果可影响 3 类研究的人类滥用可能性以及这些研究设计和目标的要求。

2.1 实验室破坏和提取研究(第 1 类)

1 类研究的目标应是评价消除或减弱制剂可能的防滥用性质的难易度。这些研究对了解制剂特点和效果至关重要。在方法学上, 研究设计应以制剂物理化学性质和适用于滥用者的方法为依据, 并应使用上市制剂进行。应考虑预料滥用者企图有意消除产品防滥用性质的机制以及患者可能无意或有意

改变制剂的方法, 后者可改变药物释放速率和数量, 如用酒精服用或产品被切割、咀嚼或压碎时, 可能出现剂量倾卸。试验应提供足以充分显示产品防滥用性质特点的资料(包括避开或消除那些性质所需的难易度)。

体外研究应该评价可破坏药物的简单和复杂的机械和化学方法, 如消除或减弱阿片类药物从缓释制剂的控制释放, 以便通过不同给药途径滥用; 制备其他给药途径的立即释放制剂; 把阿片受体拮抗药与阿片受体激动药分开, 从而破坏产品的防滥用性质。受试品应与合适的参比药对比机械破坏的难易度。应使用容易获得的器具, 如汤匙、刀具和咖啡研磨机, 评价压碎、切割、磨碎或碾碎产品制剂的能力。应特别注意在各种物理破坏方式后微粒大小的分布, 因为微粒大小会影响从被破坏产品提取阿片类药物的提取率。冷和热对机械破坏的影响也应进行研究。应设计提取率和溶解度研究, 确定是否有任何制剂成分可能不同程度被溶解和提取, 从而使滥用者可避开药物防滥用性质。在建立如何破坏产品方式之后, 应对从完整和破坏产品化学提取阿片类药物做出评价并应与选定的完整和类似破坏的参比药对比。应该用通常可获得的各种溶剂, 如水、乙酸、乙醇、异丙醇、丙酮、矿物溶剂及其可能相关的溶解特性如 pH 值、极性、质子的与非质子的, 测定从完整和被破坏的产品提取阿片类药物的难易度。还应测定时间、温度、pH 值和搅拌对溶剂提取的影响。对于含有 1 个以上药物的复方产品, 应设计提取率和溶解度研究, 确定复方中的任何药物是否能不同程度被溶解和提取。还应该用溶出方法的分辨力和耐用性比较完整的和被破坏的产品体外释药特性。

除物理和化学处理对产品影响的一般评价外, 还应获得下列重要途径的具体数据: 对可能鼻吸入的产品, 应确定微粒大小的分布; 对可能吸入的产品, 应测定盐型和碱型阿片类药物的汽化温度和降解温度; 对可能静脉注射的产品, 应测定最小注射容积的阿片类药物浓度和注射液体的黏滞度(通针性和可注射性)。

应评价的体外研究包括: (1) 限制通过压碎、磨碎、溶解破坏产品或限制通过其他方法改变产品制剂的完整性, 从而限制被破坏产品的吸入和/或溶解并限制掺入溶剂, 进而限制通过静脉或皮下注射; (2) 限制产品的阿片类药物的提取, 从而降低静脉

或皮下注射产品的可能性和/或使被破坏产品难于吸入注射器；(3) 为通过吹入或注射途径给予阿片类药物而破坏产品时，吹入或注射时可产生有害作用，或当通过口服给予产品并且有害成分被释入全身循环；(4) 当被破坏时，可导致阿片类药物拮抗药的释放，从而产生可降低产品药理作用的物质，或当通过注射或滥用的其他途径给予被破坏的制剂时，可产生轻至中度的药物戒断综合症；(5) 由于产品特性（如肌肉储库型注射剂或植入剂）限制使用者为滥用而破坏它的能力；(6) 一种前药在体外不能被破坏和释放可滥用的阿片类药物，因此，只有服后在胃肠道或全身循环中通过代谢释放阿片类药物。

2.2 药动学研究（第 2 类）

应认识到第 2 类临床药动学研究的目的是应该通过一种或多种途径给药，比较被破坏的制剂与完整制剂以及与被破坏的和完整的参比药制剂的药动学特点，了解制剂体内特点。如果食物和酒精改变制剂的药动学参数，应提供显示这些影响的数据。

在这些研究中应测定的阿片类药物及其有精神活性的代谢物的药动学参数包括峰浓度（ C_{max} ）、达峰时间（ t_{max} ）、曲线下面积（ AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ ）、AUC（如 $AUC_{0-30\ min}$ 或 $AUC_{0-2\ h}$ ）、终末消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）。如可能，应评估药物浓度上升速率，因为认为它在药物、制剂和给药途径中对滥用起不同的作用。为支持这些分析，重要的是样品采集和分析时间点足以覆盖完整的和被破坏的产品的即刻释放和缓释制剂效应的起始、高峰和消失。与即刻释放制剂相比，缓释制剂通常起效较慢和峰值浓度较低。原料药的不同给药途径（如口腔和鼻腔途径）的药动学参数各异。

如果食物明显增加完整制剂的全身暴露，应通过评估影响是否建立在原料药或制剂的基础上，以及是否随着完整的和被破坏的产品而存在，确定食物影响的潜在机制。当预料食物增加暴露时，应在可能的最大全身暴露的进食状态下，进行随后的经口的可能滥用研究。

作为这些研究的一部分，应收集不良事件。如如果被破坏的制剂经鼻吸入滥用，评估与鼻腔给药耐受性相关的不良事件可能是重要的。

2.3 临床滥用可能性研究（第 3 类）

第 3 类滥用可能性临床研究也是按照管制药品法案安排评估新药相对滥用可能性的重要方法。首

选的设计是随机、双盲、安慰剂对照和阳性对照的交叉研究。这些研究通常是在有药物滥用经历的人群进行。采用资格预审阶段确定可再现区分活性药物与安慰剂的受试者是通常采用的富集策略。这样可提高区分不同处理差异的研究效率。防滥用药物的临床滥用可能性研究的目的是评估可能防滥用制剂对预期某制剂引诱滥用者“喜欢”程度的影响。因此，这些研究的方法应符合这一目标。

2.3.1 盲法 滥用可能性的临床研究应采用随机、双盲、安慰剂对照和阳性药对照的交叉设计。因为研究对象是正在研究的原料药作用的消遣性毒品吸食者及其密友，应采用双模拟技术或其他技术，确保所有试验尽可能是盲法。然而，当不能维持研究药物和阳性对照的盲法时，替代设计可能是合适的。如当经鼻腔给药研究时，受试者可能发现受试药和安慰剂或阳性对照药容积和颜色的差异时，平行设计可能有。

盲法的选项包括在有预先插入吸管（便于经鼻吸入药物）的窄颈不透明容器中粉碎的研究药物的给药。虽然受试者不可能看到样品，但由于样品的物理性质，甚至样品间的质量差异，仍可能出现破盲。当研究涉及鼻腔给予被粉碎的产品时，应尽可能制作相似粒径分布的样品，并应在研究方案中提供样品制备的细节。

2.3.2 资格预审阶段 资格预审阶段的目的是提高检出药物和安慰剂各种制剂滥用可能性差异的研究效率。一般资格预审阶段应确保受试者可区分采用与临床阶段评估相同途径给予的安慰剂和与防滥用制剂相同阿片类药物的即刻释放制剂。阳性对照应包括小于或等于临床阶段评估选择的最小规格。如将在临床阶段评估 30 mg 剂量的阿片类药物，那么在资格预审阶段可采用 15 mg 剂量。

应在研究方案中预先提出有助于确定可接受的安慰剂反应和可接受的阳性对照反应的受试者的合格标准。在设置可接受的安慰剂反应范围后，应选择可接受的阳性对照反应，以避免反应重叠。如果设置安慰剂和阳性对照之间药物喜欢评分差 15 分或更高，并设置可接受的安慰剂最大效应（ E_{max} ）反应范围是双向量表的 40~60 分，那么可成功地定义治疗阶段合适受试者阳性对照的喜欢评分等于或高于双向药物喜欢量表的 75 分。

2.3.3 评估阶段 可能的防滥用制剂应与用作阳性对照的制剂比较并且阳性对照应与安慰剂比较，以

便验证这项研究。对于可能有防滥用性质的即刻释放产品,阳性对照应该是相同阿片类药物的即刻释放制剂。对于可能有防滥用性质的缓释制剂,阳性对照可能是相同阿片类药物的即刻释放制剂、相同阿片类药物的缓释制剂,如果难获得,可以是已知被滥用的另一种缓释阿片类药物的被破坏型。被破坏的阿片类药物的实例包括口服给予的或置于口服液的被粉碎的缓释片。研究应包括至少两个阳性对照规格。

应收集与药效学结果相关的药动学数据。

2.3.4 受试者 研究应在有阿片类药物滥用经历的滥用者中进行,这些人有正在研究的滥用特有途径的经历。受试者应没有身体依赖性而且目前不应正在寻求或参与药物滥用的治疗。

应描述研究人群过去和目前药物使用和滥用的详细特点(如滥用药物、选择药物、滥用或戒断时间)。

2.3.5 剂量选择、破坏方式、参比药、给药途径和样品制备 应根据有关滥用途径的流行病学资料,选择给药途径。每种给药途径都要破坏可能防滥用的制剂和参比药,以便产生阿片类药物的最大释放和最高血浆水平。研究选择的阿片类药物的剂量应使阿片类药物滥用者产生高水平的喜欢。

鼻内及静脉给药途径提出了更多挑战。研究采用鼻内给药途径,样品制备非常重要。应根据样品制备详细方案,用同样的粒径分布制备可能防滥用制剂和参比药。

采用静脉给药研究,口服制剂用于静脉注射是不安全的。应该用静脉注射用、安全的商业产品制备注射溶液,代替被破坏的口服制剂。应根据被破坏的固体制剂的体外提取研究,外推阿片类药物的用量。

2.3.6 结果测定和数据解释 在可能滥用的研究中,评价药物主观影响的主要方法应采用标准化方法。统计分析方案应包括在研究方案中。

2.3.7 评估药物滥用可能性的方法 在典型的滥用可能性研究中,已采用数种方法测定预示滥用可能性的主观反应。其中视觉模拟评分法(VAS法)包括评估药物喜欢、效应好、效应不好和其他药物滥用相关效应以及情绪状态量表。

在评价可能的防滥用制剂的方法中,评价药物喜欢的VAS法是首选方法,因为它似乎最直接与滥用可能性相关。其他特别值得关注的方法包括总体

药物喜欢评估、高评估和复吸可能性评估。

这些方法可以采用单向或双向量表,而选择特殊的评分法应提出理由。一般情况下,建议采用主要测定药物喜欢的双向评分法。

2.3.8 数据解释 在防滥用阿片类药物所进行的滥用可能性临床研究中,主要分析 E_{max} 均数差。其他药效学指标包括除药物喜欢外的阳性主观效应(如复吸、高药物喜欢、总体药物喜欢)和其他与主观相关的评估,通常被认为是次要终点。重要的其他与主观相关的评估包括警觉、嗜睡、恶心以及当用鼻内途径时,鼻腔刺激、烧灼感、需要擤鼻涕、流鼻涕/鼻溢液、面部疼痛/压迫感和鼻充血。

某些申请人提供描述性统计,包括均数、标准差、中位数以及通过时间和处理计算所有药效终点的四分位距。什么是可能防滥用制剂和阳性对照被破坏和完整剂型之间的药物喜欢的临床显著差异,是一个需要进一步研究的范畴并将根据各原则评估。分析正在研究的可能防滥用制剂有关的滥用水平上市后的数据,将有助于支持滥用可能性研究的发现。

此外在解释滥用可能性研究结果时,应注意被破坏和完整制剂在效应开始、高峰时间和偏移中产生的主观效应的特点。完整和被破坏的可能防滥用制剂药物效应的开始上升速率,在防滥用特点总体分析时,应给予适当加权。较快起效或较短时间达到峰值效应,通常滥用可能性较大。效应的持续时间可能难以解释服用完整制剂时或服用被破坏制剂后产生的持续喜欢效应的制剂滥用可能性。

应根据所有测定结果发现的模式,总体评估滥用可能性。此外,应与其他阳性效应和阴性效应一起考虑研究结果,如药物喜欢反应的陡度以及与破坏制剂相关的喜欢效应持续时间的定性。

2.3.9 统计分析 分别按照背景、主要分析、次要分析进行介绍。

(1)背景 滥用可能性临床研究的总体目标是评估可能的防滥用制剂与没有防滥用性质的制剂(阳性对照)相比,一些可能的防滥用测定结果(如药物喜欢VAS)。可能防滥用制剂的反应与阳性对照相比明显降低是防滥用的证据。

阳性对照通常是有误用和滥用史的合适的阿片类镇痛药。试验药物将是可能防滥用的制剂。可能滥用的临床研究应通过阳性对照与安慰剂反应对比验证。此后,试验药物防滥用特性的评价将是主要

问题。这可以通过两种比较实现,一是比较阳性对照和受试药物的均数差及滥用可能方法的界值以及用双向 VAS 比较阳性对照和受试药物之间相对于阳性对照的药物喜欢差异。

临床研究数据的统计分析应首先做由表和图构成的描述性统计,其表包括均数(或中位数)、标准差和其他摘要统计数字,图包括每种处理重要反应的最小值、下四分位数、中位数、上四分位数和最大值。有用的图包括平均时间过程轮廓图、热点图和连续反应图。

(2) 主要分析 防滥用效应的主要分析应基于用防滥用界值修正的试验药物和阳性对照的压碎、咀嚼或其他处理方式的均数(或中位数)的比较。即 $\delta_1 > 0$ 时, $H_0: \mu_C - \mu_T \leq \delta_1$; $H_a: \mu_C - \mu_T > \delta_1$ 。由于阳性对照是一种阿片类药物,检验时也需要一个界值,即 δ_2 。那么,当 $\delta_2 > 0$ 时, $H_0: \mu_C - \mu_P \leq \delta_2$; $H_a: \mu_C - \mu_P > \delta_2$ 。 δ_1 和 δ_2 的实际值可随防滥用方法和给药途径而变化。研究前,申请人应复习文献并咨询相关专家,然后向 FDA 提交 δ_1 和 δ_2 值,以便讨论。FDA 还建议用 95% 置信区间法评估 $\mu_C - \mu_T$ 和 $\mu_C - \mu_P$ 的差。

(3) 次要分析 除主要分析外, FDA 建议对于滥用可能性临床研究,应对每个受试者采用 0~100 双向评分法的药物喜欢视觉模拟评分,进行可能防滥用制剂与阳性对照相比的降低率分析,这一分析是最重要的滥用可能性测定方法。受试者个体降低率定义如下:

$$\text{降低率} = (c_i - t_i) / (c_i - p_i), i = 1, 2, \dots, n$$

其中 c_i 、 t_i 和 p_i 分别是第 i 个受试者起的阳性对照、试验药物和安慰剂的 E_{\max} 值; n 是样本量。

然而,这个定义是有问题的,因为两个受试者试验药物和阳性对照具有相同 E_{\max} 值($t_1 = t_2$ 和 $c_1 = c_2$),则安慰剂反应越大,降低百分率就越大。用双向评分法的中位评分 50 替代 p_i 可得到降低百分率更恰当的定义;即

$$\text{降低率} = (c_i - t_i) / (c_i - 50), i = 1, 2, \dots, n$$

请注意,尽管大多数滥用可能性研究有资格预审阶段,大约 10% 受试者仍有安慰剂效应, p_i 超过 65,而在评估阶段则 5% 超过 77。因此,在计算降低率时有必要惩罚 p_i 值大的受试者。如降低率可乘以调整系数,当 p_i 约 50 或更小时,系数等于 1;而当 p_i 大时,则系数小于 1。申请人应与 FDA 讨论,在计算降低百分率时调整系数的必要性以及在最终

确定研究方案之前,规定使用惩罚的合理公式。

为了使用降低率评估防滥用效应,提供如下两种方法。①反应者分析法:反应者定义为至少具有某一预先确定的降低水平的受试者,如受试药物与阳性对照比, E_{\max} 降低 30% 或 40%。可用比例检验法验证零假设,即 50% 或更少的受试者为反应者。即 $H_0: p^* \leq 50\%$; $H_a: p^* > 50\%$ 。其中 p^* 表示反应者百分率。也可计算 p^* 的 95% 置信区间。

②降低率中位数分析法:降低率的中位数是降低率集中趋势的描述方法。最多 50% 受试者降低率低于中位数和最多 50% 受试者降低率大于中位数。如如果降低率中位数等于 30%,就意味着大约 50% 受试者有大于或等于 30% 降低。为评估防滥用效应,可检测 H_0 : 中位数 $\leq DR\%$; H_a : 中位数 $> DR\%$ 。

其中 DR 表示防滥用效应的降低。如果降低率的分布是对称的,可用 Wilcoxon 符号秩和检验检验中位数 $\leq DR\%$ 的零假设,并且可用标准方法很容易地计算出中位数基于该检验的 95% 置信区间。

除了对临床研究结果进行主要分析外,申请人还应在统计分析计划中,预先确定将采用两种降低率分析方法中的哪一种,并且在最终确定研究方案之前,与 FDA 讨论,反应者分析法中的反应者定义或降低百分率中位数分析法中所用的 DR% 值。

3 上市后研究

上市前研究主要评估在受控条件下的产品防滥用性质。上市后研究目的是确定可能防滥用制剂上市是否导致与无防滥用性质的制剂上市的滥用估算相比,明显降低以人群为基础和使用为基础的滥用估算。

因为防滥用制剂对药物滥用实际影响的数据是有限的,能够检测滥用和滥用相关的临床结果(成瘾、过量、中毒和死亡)出现变化(作为药品防滥用制剂的结果)的上市后流行病学研究的最佳设计尚未确定。

广泛相关的行为、临床和社会因素可引起药物滥用并且对药物滥用的影响呈现多种方式。因此,药物滥用资料可有多种来源并要测定广泛的药物滥用指标。所以申请人可选择进行多种形式的研究,使用各种数据源和结果,也可选择收集其他非正式的或支持性的数据。申请人应向 FDA 提交正式研究方案建议和提供支持防滥用评估的支持性数据方案的建议。

正式研究有以下特点:使用可提供有意义的防

滥用测定方法的结果；做出的防滥用评估是全国有代表性的或是以一个大地地区数据为依据的；评估总体和具体途径的滥用和防滥用；有足够能力评估药物滥用有意义的改变。

可使用认为支持防滥用评价的资料，以便提供额外的社会、行为和临床方面的滥用背景。支持性数据可依赖于获得的滥用者消遣事件、态度和行为（如破坏原制剂）和不能直接被认为是滥用的其他信息（如有关处方药黑市价格的数据、社交网站的药物使用和滥用的信息）。支持性数据构成防滥用证据整体的一部分。

流行病学方法和构成评价防滥用制剂效应的正式上市后研究基础的数据源是发展中的，而且最佳做法尚未建立。根据该领域的当前状态，FDA 提出以下研究设计特点的基本指导原则，以便使 FDA 能评价可能防滥用制剂的正式研究结果：

(1) 应明确规定研究假设及其与评估防滥用的关系。研究假设还应包括研究的滥用途径。

(2) 在方案中应严谨定义药物滥用。

(3) 了解每个数据源对研究设计和解释至关重要。在方案中应提供每个数据源的描述并应包括是否和如何获取滥用的药物、研究结果、药物制剂和给药途径。

(4) 如果追踪研究非美国人群，应描述每个国家的数据源，医疗保健的应用，卫生保健系统和药物滥用的国家政策、模式和文化内涵以及这些差异可能如何影响研究的解释。

(5) 应仔细考虑每项研究人群的选择。应在方案中说明纳入的人群。至少有一项研究应包括高危人群，如已知药物滥用人群。

(6) 结果测定方法应合理。结果应包括报告的滥用和滥用后的临床结果。报告的滥用结果应包括发病率和滥用频率（如过去 30 d 里滥用天数）。临床结果应包括过量、中毒、成瘾和死亡的发病率和速率，过量、中毒和成瘾的严重性以及成瘾持续时间。

(7) 应解释结果测定方法的相关性。如果设计交叉研究对照，这些研究中的结果测定方法应尽可能相似。

(8) 参比药的选择，对决定药物滥用减少是产品防滥用性质的结果还是其他因素的结果（如教育方案、执法政策改变或其他干预措施）至关重要。如果已上市产品的防滥用制剂投放到市场，防滥用

制剂上市前后滥用率进行对比，可提供防滥用重要信息。使用其他阿片类产品作为平行参比药，有助于澄清观察到的滥用减少是干预的结果，而不是防滥用制剂上市的结果。应清楚列出所有提出的阿片类参比药并在其后说明合理性。当参比药的原研药和仿制药都已上市，它们应包括在研究中，因滥用研究中使用的许多数据源只能识别活性成分，而不能区分原研药和仿制产品或区分多种仿制产品。

(9) 了解药物滥用背景率对方案设计和研究结果的解释是很重要的。对无防滥用性质的制剂应进行药物滥用发生率基线评估。

(10) 重要的是要控制可能会影响产品如何使用的可变因素和混杂因素。混杂因素可考虑包括地理变化和人口统计学特征。

(11) 提交的资料应讨论每种阿片类药物可利用度和高危人群大小如何影响分析、研究设计和解释。

(12) 提交的资料应在方案中提供统计分析的具体资料，包括预先提出的假设、方法和样本大小的估计。

(13) 定性评估应使用可用的仪器，这些仪器应被证明是方案中定义的药物滥用类型的有效测定方法并适用于研究的目标人群。如果需要特别研发针对一项研究的结果评估方法，应在主要研究之前的预试研究中测试。

(14) 滥用结果测定方法评估，应考虑平均水平和测定时间趋势。分段回归和断段时间系列方法可用于这一目的。

(15) 应有足够的时间观察结果测定，以便充分显示趋势。如果有季节性的或其他时间模式，那么趋势分析可能需要较长观察期。

(16) 测定结果的准确性也会影响所需的观测周期。有很大不确定性的测定结果（由于倚倚或变异）可能需要较长观察期。

(17) 如果测定方法的不确定性是突出特点并有足够的统计效能，在规定时间周期内测定结果的平均水平变化可以用很少的观察评估。在限定的时间周期内观察到的平均水平变化，并不排除有利或不利的趋势。

(18) 鼓励中期分析，但结果应被视为探索性的。

作为正式的研究案例，收集和提交其他支持数据的最佳做法仍在制定中。然而，下面是关于支持数据的一些基本建议：(1) 应清楚说明支持性数据的目的，并且应清楚说明这些数据如何有助于滥用

相关研究系列设计的理由。(2) 如果可获得有关资料, 应清楚描述支持性数据怎么是派生或取样人群的代表。(3) 应清楚描述如何测定暴露和结果以及如果可获得有关资料, 应清楚描述证明测定方案中定义的药物滥用的结果评估特点的证据。(4) 特别鼓励不同地域背景的支持性数据的分析。应考虑正式研究和支持性数据之间重叠地域的分析研究。(5) 应在方案中清楚说明支持性数据是描述性的还是分析性的。应提供统计功效和样本大小的描述。

4 结语

在我国, 阿片类镇痛药也有被吸毒者用作毒品的问题。王彦昌^[5]报道, 哌替啶是青岛市药物滥用排位第 2 位的药品, 部分来自医院, 因此医院的麻醉药品流失是一个不可忽视的问题。一些贩毒及吸毒者不择手段地到医院非法获得药品。FDA 公布的《防阿片类药物滥用的指导原则(草案)》给我国新药研究人员提示一个新的研究方向——研制防滥用

阿片类药物新制剂, 遏制阿片类镇痛药在我国和国外的滥用。该指导原则中提出的上市前的 3 类研究和上市后研究中较详细的研究方法和评价方法, 对我国也很有参考价值。

参考文献

- [1] 中国食品药品监管杂志编辑部. 阿片类镇痛药: 严峻的滥用与非医疗用途现状 [J]. 中国食品药品监管, 2011(12): 4.
- [2] 中国食品药品监管杂志编辑部. 处方药成瘾治疗: 任重道远 [J]. 中国食品药品监管, 2012(2): 5.
- [3] FDA. Abuse-Deterrent Opioids — Evaluation and Labeling – Draf. (2013-01-09). [2014-08-01]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064981.htm>.
- [4] 萧惠来. FDA 对阿片类镇痛药说明书的两则新要求 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 289-294.
- [5] 王彦昌. 阿片类药物滥用 380 例临床分析 [J]. 中华腹部疾病杂志, 2004, 4(12): 884-885.