

• 审评规范 •

FDA 对评价药物影响机动车驾驶能力的一般要求

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: 药驾(即在药物影响下驾驶)可诱发交通事故,是重要的公共健康问题。美国食品药品监督管理局(FDA)为促进相关研究,于2015年1月发布了《供企业用评价药物影响驾驶机动车能力指导原则(草案)》,详细阐述了精神活性药物损害驾驶能力研究的一般要求。介绍该指导原则的主要内容:评估驾驶损害的需要、评价药物对驾驶影响的分层方法以及相关药品说明书的撰写,期望对我国相关规范的制订、研究工作的开展以及药品说明书的撰写有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局(FDA);精神活性药物;驾驶能力;指导原则;药品说明书

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)04-0363-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.004

Requirements of FDA for evaluating drug effects on ability to operate a motor vehicle

WANG Yu-zhu, XIAO Hui-lai

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

Abstract: Drug driving (driving under the inference of drugs) can induce motor vehicle accidents (MVAs) and is a major public health problem. FDA issued the draft "Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle Guidance for Industry" in January, 2015 to promote the research in this area. The general principles of research on driving ability damaged by psychoactive drug are elaborated. The main contents of the guidance are introduced here, including the need to evaluate driving impairment, the tiered approach to evaluate drug effects on driving as well as the drugs' labeling. It is expected to be helpful to create corresponding guidance, do such research, and write its labeling in our country.

Key words: FDA; psychoactive drug; driving ability; guidance; drug labeling

驾驶机动车是一项非常复杂的活动,涉及认知、感知和机动车活动等广泛领域。药驾(即在药物影响下驾驶)是一种较为常见的社会现象。全球不同国家药驾所致交通事故发生率不尽相同,据美国卫生部药物滥用及心理卫生服务管理局回顾多项研究结果发现,在交通事故驾驶者中25%药物测试呈阳性,18%的车祸死者服用过药物。减少因药物损害驾驶能力而导致的机动车交通事故(MVAs)发生率已成为重要的公共健康问题。

为促进药物影响驾驶能力的研究,FDA于2015年1月发布了《供企业用评价药物影响驾驶机动车能力指导原则(草案)》(以下简称《指导原则》)^[1],

主要介绍精神活性药物对驾驶能力影响研究的一般要求,不涉及非精神活性药物、基础疾病、正常衰老等其他因素对驾驶能力的影响。我国目前尚无相关规范,但随着社会发展,我国机动车数量激增,为避免药驾的危害,不久的将来即会出台。本文介绍该《指导原则》的主要内容,包括评估驾驶损害的需要、评价药物对驾驶影响的分层方法以及相关药品说明书的撰写,期望对我国相关规范的制订、研究工作的开展以及药品说明书的撰写有所帮助。

1 评估驾驶损害的需要

在决定评价药物是否影响驾驶时,应首先考虑药物使用和预期患者群的情况。预期将长期(包括

收稿日期: 2015-03-19

作者简介: 王玉珠,女,博士,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,研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

网络出版时间: 2015-07-15 17:31:25

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150715.1731.010.html>

长期间歇性)应用于门诊患者的驾车成人的药品,最可能需要评价其对驾驶的影响。相反,限于幼儿或住院患者使用的药物将不需评价。建议与相关监管部门早期讨论,以决定在药物开发方案中是否需要评价对驾驶影响的研究。

对预期主要在夜间给予(如用于失眠和其他睡眠障碍)的有明显中枢神经系统(CNS)损害的药物,应予以重视,白天的后效应可能损害驾驶能力。

精神活性药物有时显示有提高驾驶能力的潜能(如减轻嗜睡),然而也可能会损害驾驶,如CNS兴奋药可能增加车祸风险。因此,对任何精神活性药物都应考虑安全驾驶的其他重要功能的全面数据。

如果建议已批准用于特定用途的活性成分以不同剂量或给药方案,用于不同的适应症,或用于没有足够的药物影响驾驶数据的新患者群,也可能需要驾驶研究。如大家熟悉的有CNS抑制活性的巴比妥类和苯二氮卓类药物,已被用于许多适应症,从焦虑到失眠再到全身麻醉,剂量和给药方案宽泛。在不同用途和患者群对驾驶能力的影响均可不同。

《指导原则》所述的驾驶损害研究可能无法在预期患者群进行,或者需要阻止有严重安全风险的药物研究纳入健康志愿者。根据具体情况并结合药品说明书,根据针对其余不确定因素收集的数据可能会很好地评价驾驶损害风险。

2 评价药物对驾驶影响的分层方法

FDA 建议评价驾驶损害可采用由药理学/毒理学、流行病学和标准化行为评估构成的分层评价法^[2]。该方法在药物开发早期获得的数据,可用于指导可能的后期损害数据的收集,以免把资源不必要地浪费在评价几乎不可能产生损害的药物上,或花费在没必要详细评价的已有明确适应症的损害很清楚的药物(如外科麻醉药物)试验上。药物开发早期,试验应针对损害敏感度高的药物,而开发后期则应设计阐明早期发现与临床相关性的研究。若已有资料提示有临床意义的损害风险,应重点研究以下内容:警觉/觉醒/失眠、注意力和处理速度、反应时间/精神运动功能、感知功能和执行功能,以上功能对驾驶能力是很重要的。

由于MVAs设为终点的随机对照试验不符合伦理学要求,且很难开展,因此药物对驾驶能力的影响不能用MVAs作为终点进行评估。需通过评估安全驾驶必要的CNS功能来评估导致MVAs的可能性。

驾驶损害概念复杂,涉及患者认知和感觉运动

多种功能的评价。把这种损害与药动学和给药剂量联系起来极其重要。驾驶损害不能完全用任何单一领域定义(如警觉);而临床有意义的损害证据可能足以做出药物损害驾驶的结论,并可作为监管行为的充分依据,即使是单一领域的证据。

2.1 药理学/毒理学

化学结构和受体结合特点可提示药物是否可能影响驾驶能力。如苯二氮卓结构的药物或促进 γ -氨基丁酸与其受体结合的药物可能有CNS抑制作用,应在临床研究中密切关注。然而,单凭结构与受体结合尚不足以得出药物不损害与大脑皮质功能相关的驾驶能力的结论(如在非临床研究中无法很好评估判断力)。由于非预期的偏离靶作用可能产生不良效应,因此主要作用机制同样不足以提供安全保证。

药动学特点对评价患者正在驾驶时药物可能造成损害的风险至关重要。血浆或脑组织半衰期对于预期主要只在夜间或预料患者不开车的其他时间起作用的药物非常重要。另一重要因素是血脑屏障穿透程度,如血脑屏障穿透差异可部分解释第一和第二代抗组胺药(H_1 受体拮抗剂)所致嗜睡差异。

非临床研究可提供预测药物损害驾驶能力可能性的有用数据。一般来讲,评估可能损害的非临床研究,应包括评估药物主要和次要靶点的体外结合实验板(*in vitro* binding panel);评估靶点药理学活性的体外/体内功能试验以及体内CNS安全药理学研究,并仔细评估可能预示损害CNS功能的体征。应考虑主要循环代谢物及母体化合物的人体药理活性和药动学。

2.2 流行病学

应在适应症和其他潜在偏倚的混杂中解释药物不良作用的流行病学数据,但相同或相似类别药物或具有类似活性药物的证据可提示药物对驾驶的影响。流行病学数据可能特别有益于了解与临床应用相关的各因素(如疾病-药物相互作用、药物-药物相互作用、用药错误)将如何影响新药对驾驶安全的作用。流行病学研究可提供临床研究人群不同重要性的风险信息。

流行病学数据可提示某种疾病(如发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停)或驾驶员亚群(如年轻男性)和MVA风险增加之间的关联性^[3]。

《指导原则》虽然重点限于药物对驾驶的影响,但在设计和解释驾驶研究时,考虑流行病学因素很重要。

流行病学数据一般不适合提供药物/药物类别

不增加 MVAs 风险或引起有临床意义的驾驶损害的证据。MVAs 是常见的,甚至在临床有意义损害的患者中,许多其他因素可导致车辆相撞,降低流行病学研究的把握度可确定可靠的风险增加。患者和其他疾病特定因素对 MVA 风险影响也很大,但在流行病学研究中难以显示和判定。

由于无法验证其他情况(如剂量以及合并使用的其他药物或酒精),因此上市后不良事件报告在用于识别损害驾驶的药物时应受到限制,但提示药物可能增加 MVA 风险。这类报告基本上不用于证明药物缺乏对驾驶有意义的不良影响,因为 MVA 的背景发生率很高。另外在上市后报告中难予证实 MVA 与年龄、性别、驾驶经验和其他因素的关系。此外,若患者和提供者均不知道药物损害可导致 MVA,可能发生漏报。

2.3 I 期临床研究

药物临床试验起始时(包括拟用于非 CNS 适应症的所有药物)均应评价对 CNS 的不良作用(如嗜睡、激越、眩晕)。出现 CNS 不良事件(即使在少数 I 期受试者)提示需要对 CNS 作用进行针对性研究。

对 CNS 影响的早期试验一般应重点关注特异性试验的敏感性。各种精神运动和神经心理学试验包括反应时间、分配性注意,选择性注意和记忆力的测定可能合适。早期研究通常包括比后期疗效研究使用的剂量更高的剂量,这可探索暴露-反应曲线大部分的 CNS 作用。对影响睡眠和觉醒药物的试验设计来讲,直接研究(如多次睡眠潜伏期试验或觉醒维持试验)可能有助于了解药物的疗效和安全性。对药物 CNS 作用的主观评价(如视觉模拟量表)可提供药物损害相关的主观感知程度的重要客观信息。

若有损害作用的初步证据,附加的 I 期研究应该在 II 和 III 期研究中可能的药物暴露全范围内研究 CNS 损害。研究应考虑包括活性代谢物以及在可能有较高暴露亚群(如代谢酶基因多态性)的暴露。

在 CNS 作用的研究中阳性对照对研究结果的解释很重要。若没有提供试验敏感性,阴性研究通常无法得出结论。若要研究损害,阳性对照还有助于了解损害的程度和持续时间。常用的阳性对照包括乙醇、有镇静作用的抗组胺药和苯二氮卓类药物。其他阳性对照可与 FDA 讨论是否合适。

2.4 II 期和 III 期临床研究

在 II 期和 III 期研究中,应测定可能对驾驶有影响的药物(有镇静作用的任何药物和在早期试验中

怀疑损害驾驶能力的药物)的血药浓度(包括原型药物和主要活性代谢物)。应提供影响血药浓度因素(如给药时间)的资料。在重复试验中应确认意外的高血药浓度(即异常值),以确定是方法学原因还是受试者个体间变异所致。

对早期开发中确定为“很可能引起损害的药物”,II 期和 III 期临床研究应监测精神活性作用的体征和症状,这些作用可能将个体置于不能接受的风险。虽然这种监测要受早期试验发现的不良作用的影响,包括嗜睡、眩晕、意识水平下降、注意力障碍、睡眠过度、昏睡、昏迷,精神障碍、木僵、意识状态的改变和麻醉的感觉等,但仍应广泛监测,要足以检测出此前未发现的作用,如损害执行功能或记忆力(如记忆缺失、记忆力损害、逆行性遗忘、遗忘症、完全性遗忘)。

应采用开放性和针对性方法用于不良作用研究。分析相关症状的受试者报告结果(如嗜睡量表)可能有助于量化严重程度。研究者应询问受试者(和家庭成员)对其驾驶能力的感觉;阴性反应提供的安全保证有限,但驾车或几乎车辆相撞时难以保持清醒的阳性报告很有意义。也可能需要客观的精神运动功能试验,以充分保护受试者安全。如治疗失眠的药物试验,在整个研究期间采用主观和客观方法,不时监测整个 III 期研究纳入的所有受试者的白天精神运动损害。

在 II 期和 III 期临床研究中,应记录 CNS 的不良作用时段和持续时间,这些信息可显示驾驶损害风险的时间效应特点。应具体询问患者驾驶时出现的药物不良作用。鼓励申请人在 III 期研究中收集实际的 MVA 数据和交通违章,尽管这类事件罕见。

2.5 驾驶研究

如果累积数据提示可能有驾驶损害,可能需要投入比一般的 CNS 功能试验更好的表面效度,以便更好评估临床损伤效应。这种研究可在实际车辆或驾驶模拟器进行。

驾驶是多方面的活动,且任何特定驾驶试验均不可能显示所有不同类型损害驾驶的药物影响。如持续保持在单调驾驶环境中行驶车道位置的能力已被用于评估与药品有关的嗜睡,但这种试验很少提供执行功能信息。评估对新情况或更高要求情况的驾驶能力(如可能要求预期适应车辆速度,或走/不走的决定)时,最好使用执行功能试验。

阳性对照组和安慰剂组应包括在专门的驾驶研

究中。应根据有临床意义的驾驶损害阈值确认的检测灵敏度选择阳性对照。选择阳性对照时考虑的重要而非唯一的原则是各种乙醇血液浓度所致的损害,包括违章驾驶的浓度。阳性对照可以是FDA已批准的有驾驶损害详细说明的药物。

纳入驾驶研究的患者,来自可能使用药物的人群(包括老年人,而不包括健康志愿者)。但有时可能得出以下结论:健康志愿者和患者之间的差异足够小,小到可以将健康志愿者作为受试者。

一般来讲,药驾研究需评价药物暴露的初始作用和长期暴露后的作用。半衰期长的药物或活性代谢物可导致血液浓度明显高于长期使用引起较大损害(与初始给药相比)的单次给药。应在母体药物和/或活性代谢物达到最大血液浓度时进行试验。然而,初始暴露于药物可能比长期暴露损害更大,因为随着时间的推移,可能产生药理耐受性。即使产生耐受性也通常不完全,且可能仅在长时间持续暴露后出现。因此,重要的是确定任何耐受性产生的时间过程和程度,以指导患者安全使用药物。

驾驶损害研究应评估预期临床应用中的最大暴露时的药物作用,包括服用允许合并用药患者可能

遇到的暴露,或同一剂量可导致暴露较高的特殊遗传特性或其他特性的患者。研究剂量高于拟上市剂量可能是在研究受试者的其他非选择人群中积累数据的有益策略。

不能认为拟夜间给药药物(如用于睡眠障碍的药物)的CNS不良作用,在次日白天特别是早晨不会出现预期低浓度,并可能需要重点研究给药后白天的CNS效应(受血液浓度影响),以揭示驾驶风险特点。

2.6 随机

下面就通过一个药物对驾驶能力急性(单次给药)和较长期(本例中为1周)影响试验的典型随机化方案设计的实例来说明这个问题。

采用随机、双盲、双模拟、安慰剂和阳性对照的多口服剂量、四周期交叉研究。受试者随机分配到4个试验组,随后以双模拟方式依照表1顺序接受4种处置:A处置为高剂量受试药8d;B处置为低剂量受试药8d;C处置为阳性对照,分别于第1d和第8d接受;D处置为安慰剂。各处置之间至少有5个半衰期的洗脱期,在每个研究周期开始(第1次给药或少次数给药后)和结束时进行驾驶试验。

表1 各试验组的依序处置情况

Table 1 Treatment assignments of experimental groups

组别	1期(8d)	洗脱	2期(8d)	洗脱	3期(8d)	洗脱	4期(8d)
第1组	A		C		D		B
第2组	B		D		C		A
第3组	C		B		A		D
第4组	D		A		B		C

2.7 终点分析

虽然基于平均效应的安全终点分析可提供有用信息,但是许多药物的暴露(如 C_{max} 、AUC、组织浓度)在不同受试者可有一个或数个数量级差异。因此,平均变化可能检测不出药物暴露高的受试者临床有意义的损害。受试者药效学敏感性差异与药物暴露差异,可能导致平均变化分析对受试者亚群有临床意义的损害不敏感。

可以通过响应分析解决平均效应终点的一些缺点。响应分析评估药物与安慰剂受试者的比例,超过有临床意义损害的预定阈值或其他阈值(较大和较小),对解释损害程度很重要。由于是检测高于和低于阈值变化(药物减去安慰剂)的分布在零左右是否对称^[4],因此该统计检验称为对称性分析。

2.8 暴露-反应模型

建立药物浓度(暴露)和驾驶试验终点(反应)关系有助于驾驶研究设计和结果解释。暴露-反应关系可经非直接研究提供准确的给药方案,预测各种内在和外在因素对驾驶终点的影响,提出亚群的剂量调整并为说明书提供数据。因此,应收集药物或代谢物暴露与驾驶试验终点的时间-匹配数据。可使用回归方法分析药物或代谢物浓度与终点变化之间的关系。暴露-反应分析的一般考虑问题可在《供企业用的暴露-反应关系——研究设计、数据分析和监管应用指导原则》^[5]中查到。

3 说明书

重要安全性终点研究(如驾驶损害)结果应在说明书[临床研究]部分描述,包括设计(如研究人

群、终点、统计分析方法)的简要说明及研究结果^[6]。来自驾驶研究的安全性资料应包括在说明书的其他部分(如合适),包括但不限于[警告和注意事项]、[患者咨询信息]和FDA批准的患者说明书(如《患者信息》、《用药指南》)。

4 结语

精神活性药物和其他一些药物(如抗组胺药、解热镇痛药、抗高血压药、抗心绞痛药和降血糖药等)可损害驾驶能力,在这些药物影响下驾车,可导致车祸、致残,甚至致命。FDA新近公布的《评价药物影响驾驶机动车能力指导原则》对精神活性药物影响驾驶能力的评价提出了一般要求,指出评价中应关注的用药情况和受试者群,详细阐述了由药理学/毒理学、流行病学和标准化的行为评估构成的分层评估方法,以及药品说明书中应描述的相关内容和位置,对这方面的深入研究显然具有积极意义。该《指导原则》也说明非精神活性药物可通过影响多种功能而损害驾驶能力,评价这类药物风险的方法可能与其描述的方法完全不同。

我国10%交通事故由药驾所致^[7]。上海及周边地区驾驶人员服用精神活性药物(不包括酒精)后驾驶机动车的阳性率为10.1%^[8]。我国药驾的研究处于起步阶段^[9]。该《指导原则》无疑对我国推动这方面工作有很好参考价值。我国可以参考和借鉴FDA该《指导原则》的科学理念和方法,并结合我国具体国情制订相应规范。FDA该《指导原则》对我国精神活性药物损害驾驶能力的注册审评和相关药品说明书的监管都有启示。在我国相应规范出台前,生产损害驾驶能力的精神活性药物的厂家可参考FDA该《指导原则》,加强说明书相关内容的撰写,以便保护用药者驾驶安全,防范相关交通事故的出现。

参考文献

- [1] FDA. Evaluating drug effects on the ability to operate a

motor vehicle guidance for industry(draft) [EB/OL]. (2015-01-15)[2015-03-10].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm430374.pdf>.

- [2] Kay G G, Logan B K. A consensus protocol for assessing the potential of drugs to impair driving [R]// National Highway Traffic Safety Administration. Drugged driving expert panel report. Washington DC. 2011.
- [3] LeRoy A, Morse M L. Analysis of Databases [R]// National Highway Traffic Safety Administration. Multiple medications and vehicle crashes. Washington, DC. 2008.
- [4] Laska E, Meisner M, Wanderling J. A maximally selected test of symmetry about zero [J]. *Stat Med*, 2012, 31: 3178-3191.
- [5] FDA. Guidance for industry exposure-response relationships—study design, data analysis, and regulatory applications [EB/OL]. (2003-05-05) [2015-03-10]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072109.pdf>.
- [6] FDA. Guidance for industry clinical studies section of labeling for human prescription drug and biological products — content and format [EB/OL]. (2006-01-18)[2015-03-10].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075059.pdf>.
- [7] 王艳梅, 陶秀华. 基于药物的不良应对驾驶员的影响及防治策略 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(12): 1356-1360.
- [8] 仓勇, 卓先义, 刘伟, 等. 交通安全中精神活性药物的影响与对策研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2009.
- [9] 李强, 付青姐, 李明春, 等. 国内外药物对驾驶的影响研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(10): 759-762.