

• 审评规范 •

FDA 对治疗酗酒药物临床研究的要求

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: 酗酒是世界范围内严重的公共卫生问题。目前治疗酗酒药物少而且疗效有限, 亟待开发新的疗法与药品。美国食品药品监督管理局(FDA)于2015年2月发布了有关治疗酗酒药物临床研究的指导原则(草案), 主要介绍了对这类药物临床研究的一般要求和对药效学研究的要求, 建议采取持续6个月的试验, 并以在观察期间没有任何酗酒天数患者的比例(无酗酒天数的百分率)为主要终点。介绍该指导原则的主要内容, 希望对我国这类药物的研究和注册审评有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 治疗酗酒的药物; 临床研究; 指导原则

中图分类号: R954.73 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)06-0603-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.06.004

FDA's requirements for clinical trial of drugs for treatment of alcoholism

XIAO Hui-lai

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

Abstract: Alcoholism is a major public health problem in the world. The drug for the treatment of alcoholism is little, the efficacy is limited at present, and the development is urgent. FDA issued Alcoholism: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (Draft) in February 2015. The general considerations and specific efficacy trial considerations for development program are described. FDA's current recommendation is for trials of 6 months, with a primary endpoint of the proportion of patients who do not have any heavy drinking days during the observation period (percent no heavy drinking days). This paper introduces the main contents of this guidance. It is hoped to be helpful for the research and the evaluation for registration of this kind of drug in our country.

Key words: FDA; drugs to treat alcoholism; clinical trial; guidance

酗酒系指连续不断自我给予乙醇, 而不顾身体和心理后果的行为。酗酒被认为是一种慢性、复发性疾病, 可能需要长期甚至终身治疗。治疗的目的是尽力改变饮酒行为, 但实际预期的效果应是身体和心理后果的改善。因此, 饮酒行为(特别是在临床试验过程中短暂的窗口期观察到的患者行为表现)被认为是一种替代终点, 而不是直接测定患者感觉或功能。

戒酒终点往往被认为是在临床试验条件下不可能达到的阈限, 而且是临床开发治疗酗酒药物的障碍。美国食品药品监督管理局(FDA)于2015年2月发布了有关治疗酗酒药物临床研究的指导原则(草案)^[1]。其目的主要是向药品注册申请人介绍可

能的戒酒替代终点。而我国目前还没有这类指导原则, 本文介绍该指导原则的主要内容, 包括一般原则和特定的药效学试验, 期望有助于我国研究开发治疗酗酒的药物, 也对于这类药物的注册审评和监管有所裨益。

1 一般要求

一般要求包括早期临床开发、药物开发人群、有效性和安全性4个部分。

1.1 早期临床开发

作为其早期阶段临床开发方案的一部分, 药品注册申请人(下简称申请人)应考虑药物-酒精相互作用以及可能需要进行规范的药物-酒精相互作用试验。在设计早期阶段的临床开发方案时, 申

收稿日期: 2015-08-10

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

请人也应了解并考虑到慢性酒精中毒或肝功能损害患者可能具有与一般人群不同的药动学或药效学特点。

1.2 药物开发人群

一般来说,这种适应症的目标人群应该是正在寻求治疗酗酒的成年人。一般给予酒精的早期阶段试验应在非寻求治疗个体中进行,尽管可能在有些情况下,给予寻求治疗的个体提供酒精是合理的。

为了达到儿科研究公平法案(PREA)^[2]的要求,可能需要在青少年(12~16岁)进行实验研究。申请人应评估寻求治疗人群的大小,以便确定是否可在这类人群进行研究。将根据这种评估结果考虑是否需要豁免。

1.3 有效性

一般来说,将需要两个足够的良好对照试验,支持这一适应症有效性的主张。

1.4 安全性

从样本大小和观察期长短两方面看,安全数据库要足够大,以便评估拟用于慢性病治疗药物的安全性。

安全性数据库的大小取决于许多因素,包括药物是新分子实体(NME)还是已知原料药的新制剂、临床试验安全性结果的性质以及正在开发药物的非临床数据。对拟用于治疗酗酒的NME的安全性评价,FDA建议申请人参考供企业用国际人用药注册技术协调会议(ICH)指导原则E1A——“评估拟用于长期治疗非危及生命疾病药物临床安全性的人群暴露程度”^[3],以及参考“供企业用上市前风险评估指导原则”^[4]。这些指导原则提出了最小数据库的建议。有多种理由可解释安全性数据库大于这些建议的合理性(其中有许多理由在这些指导原则中被讨论),包括获得较多临床数据才出现的安全性信号。

酗酒适应症药物新制剂的安全性数据库大小,应反映与这种药物现有制剂的差异以及根据这些差异预计的安全性数据的差距。一般支持安全用药应收集的拟用新制剂安全性数据的量,取决于药动学和给药途径的差异。为确定以前批准的用于酗酒适应症或其他适应症药物安全性数据库患者合理的数量,申请人考虑以前研究的患者群和评价酗酒人群之间差异的程度,并且考虑这种差异是否改变不良反应的风险。

2 对特定药效试验的要求

对特定药效试验的要求需要注意试验设计、试验人群、纳入标准、特殊人群、对照的选择、疗效终点、终点的判定7个方面。

2.1 试验设计

酗酒临床试验应设计为随机、安慰剂对照的优效试验,其最短持续时间为6个月,主要终点以反应率为依据。应答者可定义为在观察期根本不饮酒的患者或在观察期无酗酒天数的患者。建议做应答者分析,因为需要计算组平均值,如,用各处理组患者不饮酒天数的百分率或酗酒天数百分率难于解释个体患者的临床受益。应答者分析可阐明个体化方式处理的临床重要效应,并有利于风险-受益比较。应答者分析还可揭示患者小亚组中临床上有重要作用的药物效应。

根据美国国家酒精滥用和酒精中毒研究所(NIAAA)委托的临床试验条件和观察条件的纵向数据未发表的分析,选择主要终点和应答者定义。从未超过酗酒限量患者的酒精相关后果最小,更谈不上随访时会有复发。戒酒也可以用作主要终点应答者的定义。

根据显示较短持续时间(如12周)饮酒模式的数据,推荐的试验持续时间,可能不稳定或不代表未来的经历^[5],并且可能对预测持续的治疗反应太短暂。在仅3个月(12周)持续时间的试验中,采用直接测定临床效益的方法研究许多其他慢性疾病已经得到公认。然而,停止饮酒或避免酗酒不易逆转与酗酒相关的问题。为积累临床获益,必须长期追踪饮酒行为目标的变化(间接测量)。

据了解,戒酒期在酒精依赖个体中很常见:在一项调查中^[6],报告至少持续3个月的戒酒期占62.3%。这使得难于在短暂的酗酒治疗试验中显示治疗效果。

一些人认为戒酒试验持续1年可能比较合适。在酗酒研究领域,认为表明稳定状态或持续缓解的戒酒持续时间通常被设定为12个月。一旦戒酒试验设计很好地确立,持续数年随访,观察到许多患者是稳定的模式^[7]。然而,有数据表明戒酒6个月是5年随访戒酒的预测指标^[8];为了实际需要,FDA建议采用至少6个月治疗观察期的试验。

既不戒酒又不酗酒应答者的定义,需要更多的数据支持作为临床受益的有效替代指标的饮酒行为模式。

申请人可选择治疗应答者的其他定义,但必须提交数据以证明他们选择的目标饮酒模式是有效的临床受益的替代指标。

2.2 试验人群

试验人群应该是需要药物治疗的酗酒患者。通常用精神疾病诊断和统计手册(DSM)标准,定义成瘾人群。然而,DSM 最新版本(DSM-V)在酒精使用障碍(AUD)项下,包含所有有问题的酒精使用。因为如果纳入 DSM-V 中的所有 AUD 患者,将包括轻度或早期饮酒问题的患者,所以 AUD 的通用名称采用模糊的酗酒临床试验试验人群的定义。因此,申请人应建立充分定义可从药物治疗获益的 AUD 严重程度的患者群的合适标准。可把 AUD 的 DSM 诊断标准作为基础,然后用可确定适合药物治疗的 AUD 患者群的其他关键因素予以扩充。这可能包括符合特定的 DSM-V 诊断标准的要求,或现有的其他特征的要求,如主观失去控制过度饮酒。

应强调轻度 AUD 患者可能从非药物干预获益。因此,他们不是治疗酗酒药物的目标人群。这表明,其风险-受益计算不同于需要药物治疗的患者,而且他们的安慰剂反应率高,可使临床试验证明疗效复杂化。因此,指南建议有问题的患者分类为:轻度酒精使用障碍、中度酒精使用障碍或滥用而未成瘾者(一般不是理想的研究人群)3类。

2.3 纳入标准

在能允许作为药物治疗结果的饮酒行为变化检测的筛选前,患者这段时间应有酗酒发作史。提示临床上有明显戒断症状史的患者可被纳入,但方案中应包括监测退出和提供必要治疗的程序。

应根据推测的药物作用机制,决定纳入在基线饮酒的患者或在纳入时已停止饮酒的患者。推测某些药物可通过阻断酒精作用(即消除其行为),而有效地帮助患者戒酒。另外一些药物有益于一旦戒酒成功可降低复发风险。

2.4 特殊人群

在酗酒患者中通常看到的有一系列并发症的患者(包括肝损伤),应纳入临床试验。

2.5 对照的选择

申请人应使用安慰剂对照。阳性对照也可包括在试验中。然而,如若判断是否相对优效,则涉及特殊的试验设计方案,这种方案应证明研究药物有意义的临床获益超过对照药。对照药应使用有效剂

量和合适人群,以便支持比较要求。

2.6 疗效终点

试验应测定各处理组中,观察期达到和维持目标饮酒模式(临床获益的有效替代指标)的比例。下面两个选项可用作目标饮酒模式,并且不需要任何额外的数据支持该模式作为临床获益有效替代指标。申请人应与有关部门讨论其他选择。

2.6.1 戒酒 如上所述,可采用完全戒酒作为目标饮酒模式的试验。

2.6.2 不酗酒 可采用不酗酒作为目标饮酒模式的试验。这是基于数种方法证明支持这种模式作为临床获益的有效替代指标。数个未发表的分析支持这些方法,但也有发表的研究确认这些分析。

2.7 终点的判定

可使用时间线返回法(time-line follow-back method, TLFB)收集患者饮酒资料^[9]。简单地说,TLFB 是借助日历回顾性再现每天饮多少酒。最初,开发了由研究助理管理的 TLFB,但包括计算机管理在内的其他技术也已被开发。回顾窗可长达3个月。一般认为 TLFB 数据不能精确地反映患者饮酒状况;但已普遍认为 TLFB 提供对变化敏感的合理预测。

需要注意的是,如果申请人只关注记录戒酒与任何饮酒,或遵循不严格限制与任何违反酗酒限制,那么没有必要使用 TLFB 方法再现逐日的饮酒量。其他一些方法可充分获得判定患者是应答者还是非应答者的必要资料。酒精调查组与国家酒精研究中心的 2009—2010 年美国全国酒精调查采用的下列问题:“想想各种酒精饮料,即瓶或罐装啤酒的任何组合、杯装葡萄酒、含任何类别烈性酒的饮料或冷饮料、风味麦芽饮料或预装鸡尾酒。在这个问题上,1 标准杯酒等于 12 盎司瓶或罐装啤酒或冷饮料、5 盎司杯装葡萄酒或 1 小杯(1.5 盎司)烈性酒。在过去的 12 个月,您 1 天最多饮几标准杯酒?”(注:1 盎司=29.571 mL)

任何自我报告法都应该用某种类型的生物学方法证实。目前,还没有理想的用于可靠地捕获任何饮酒或酗酒情况的生物标志物,但收集生物学数据的某些尝试有增加自我报告准确性的作用。此外,严重醉酒的患者不可能提供可靠的回顾性报告。因此,每次访问至少应包括酒精呼气测试。

建议由非提供咨询的工作人员收集酒精使用数据。其目的是减少患者为避免治疗医生期望落

空, 而可能隐瞒饮酒。

如果申请人只关注记录患者是应答者还是非应答者, 没有必要精确地再现试验的每天饮酒量, 而且有确保不太可能丢失数据的方法。即使失去随访, 对已经获得有效性调查期间酗酒天数的患者也可做出判定。如果可以通过电话找到一直到退出时都符合应答者定义的患者, 可以询问他或她“自从我们上次看到您之后, 您曾经饮酒的最大数量是多少?” 如果患者表明他或她至少有1天酗酒, 那么可判定那个患者的结果而不考虑丢失。可对持续自我报告遵守不酗酒限制的患者提出怀疑, 因缺乏生物学验证或其他自我报告的确认; 这些患者在不同的敏感性分析中, 可能包括应答者或非应答者。只有对直到丢失随访点时, 符合应答定义而又不能找到的患者才应认为确实无法判定。在试验注册时特别要注意获取联系信息, 可限制结果数据真正丢失的患者数。

3 结语

FDA 的治疗酗酒药物临床研究的指导原则主要介绍了对该类药物临床研究的一般要求和特定药效试验的要求。FDA 目前建议采取持续6个月的试验, 并以在观察期间没有任何酗酒天数患者的比例(无酗酒天数的百分率)为主要终点。

饮酒是一种颇为悠久而普遍的生活习惯和社会风俗, 如今却越来越成为世界各国严重的公共卫生问题。统计显示我国居民饮酒率为61.1%, 酒精依赖的发生率为3.18%, 近年来在我国因过量饮酒造成的各种危害和酒依赖患者逐年增多^[10]。然而, 治疗酒精滥用和成瘾的药物数量有限, 并且疗效欠佳^[11], 亟待开发这类新药。对FDA发布的治疗酗酒药物临床研究的指导原则进行仔细解读与理解, 对于我国治疗酗酒新药研发有一定参考价值, 对创建我国相应指导原则以及这类注册药物的评价和监管也有借鉴意义。

参考文献

[1] FDA. Alcoholism: Developing Drugs for Treatment

Guidance for Industry (draft) [EB/OL]. (2015-02-11) [2015-06-06]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM433618.pdf>.

[2] American Congress. Pediatric Research Equity Act (PREA) [EB/OL]. (2003-12-03) [2015-06-06]. <https://www.govtrack.us/congress/bills/108/s650/text>.

[3] ICH. E1A The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions [EB/OL]. (1995-03-01) [2015-06-06]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073083.pdf>.

[4] FDA. Premarketing Risk Assessment [EB/OL]. (2005-03-24) [2015-06-06]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072002.pdf>.

[5] Zweben A, Cisler R A. Clinical and methodological utility of a composite outcome measure for alcohol treatment research [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27: 1680-1685.

[6] Schuckit M A, Tipp J E, Smith T L, et al. Periods of abstinence following the onset of alcohol dependence in 1853 men and women [J]. *Stud Alcohol*, 1997, 58: 581-589.

[7] Dawson D A, Goldstein R B, Grant B F. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: A 3-year follow-up [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31: 2036-2045.

[8] Weisner C, Ray G T, Mertens J R, et al. Short-term alcohol and drug treatment outcomes predict long-term outcome [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2003, 71: 281-294.

[9] Sobell L C, Maisto S A, Sobell M B, et al. Reliability of alcohol abusers' self 340 reports of drinking behavior [J]. *Behav Res Ther*, 1979, 17: 157-160.

[10] 王凌燕. 90例酒依赖者血液生化水平分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2011, 17(2): 88-89, 92.

[11] 梁建辉, 刘青. 酒精成瘾治疗药物药理活性筛选和药效学评价技术平台的研究 [J]. *山西大同大学学报: 自然科学版*, 2009, 25(1): 45-47.