

【审评规范】

FDA对开发尼古丁替代疗法药品的要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年2月发布了“供企业用戒烟及相关适应症: 开发尼古丁替代疗法药品的指导原则”(草案)。该指导原则介绍了FDA对尼古丁替代疗法(NRT)药品总体开发方案的建议, 而我国目前尚无类似指导原则。介绍该指导原则的主要内容, 期待对我国这类药的研发有益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 尼古丁替代疗法; 戒烟; 药品开发; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)09-1689-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.001

Requirements of FDA for development of nicotine replacement therapy drug products

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The FDA issued the *Smoking Cessation and Related Indications: Developing Nicotine Replacement Therapy Drug Products Guidance for Industry* (Draft) in February 2019. This guidance describes the FDA's recommendations regarding overall development programs to nicotine replacement therapy (NRT) drug products. There is no similar guidance in our country at present. This paper introduces the main contents of the guidance. It is expected to be beneficial to the research and development of this kind of drug products in China.

Key words: FDA; nicotine replacement therapy (NRT); quitting smoking; drug development; guidance

烟草依赖是一个重大的公共卫生问题,2005年全球因烟草造成的死亡者有540多万,超过了艾滋病、结核病以及疟疾死亡的总人数^[1]。尼古丁替代疗法(nicotine replacement therapy, NRT)属于药物戒烟的一种,是以非烟草的形式、小剂量、安全性好的尼古丁制剂取代烟草中的尼古丁,在使用一段时间后戒烟者尼古丁的摄取量逐渐减至最低,进而达到戒烟成功的目的,其代表药品有安非他酮(bupropion)和伐尼克兰(varenicline)^[2]。

美国食品药品监督管理局(FDA)于2019年2月发布了“供企业用戒烟及相关适应症: 开发尼古丁替代疗法药品的指导原则(草案)”^[3]。该指导原则反映了FDA目前对支持NRT药品用于戒烟和相关慢性适应症的总体开发方案的建议,其重点是NRT药

品研究特有的药物开发和试验设计问题,但是不涉及NRT药品的非临床开发建议。经口吸入途径的NRT药品的非临床开发,可见“供企业用经口吸入尼古丁类药品非临床试验指导原则(草案)”^[4]。我国吸烟人数众多,对NRT药品的需求也很大,但是目前尚无类似的指导原则。本文介绍该指导原则主要内容,期待有助于我国这类药物的研发。

1 建议支持批准的研究和申请类型

开发NRT药品的申办者应考虑下面推荐的研究和药物申请类型。

1.1 依赖于已批准的NRT药品的研究性NRT药品

1.1.1 已批准的NRT药品的仿制药 对于具有与已批准的参照NRT药品具有相同活性成分、剂型、规格、给药途径和说明书(除某些例外)的研究性

收稿日期: 2019-05-17

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

NRT 戒烟药品, 要进行比较生物利用度药动学(PK)研究, 以证实研究性NRT药品与列出的已批准的参照NRT药品具有生物等效性。对于这些药品, 只要它们是生物等效的, FDA认为如果研究性药品不声称比参照药品有任何额外的益处或优势, 则不需要进行额外的临床有效性试验。申办者应根据“联邦食品、药品和化妆品法”(FD&C法案)第505(j)条, 提交简化新药申请(ANDA), 以支持批准这种药品。

如果戒烟药品以其他方式满足依赖于已批准的NRT药品的ANDA要求, 但其目的是比已批准的NRT药品优越, 像预期指定加速开发方案那样(如有效性优越、安全性改进), 申办者应通过直接对比的临床试验, 证实这些改进。一般仅证明血浆浓度达到最大值所需时间较短[药动学(PK)较快], 不足以使药品符合加速开发方案。申办者可根据FD&C法案第505(b)(2)条提交新药申请(NDA), 以支持批准这类药品。

1.1.2 改变给药方式的药品改进 某些NRT药品可具有相同的给药途径(口服), 但个体使用提取尼古丁的方法可不同(如吞咽或在舌头上溶解)。为了审评这些药品, FDA将认为这些药品有不同的给药方式。例如, 提议的戒烟NRT口胶产品的不同给药方式, 可能涉及一种新的使用者提取方法, 如指导使用者按常规口香糖咀嚼口胶产品(吞咽液体), 而不是指导使用者重复咀嚼过程, 然后将口胶产品放在颊和牙龈之间, 如目前批准的戒烟NRT口胶产品说明书中所述。NRT药品给药方式(可能也影响给药途径或剂型)的其他实例, 可包括咀嚼、在口腔中溶解、喷雾到口腔中、吸入、吞咽、涂于皮肤、含漱、置于颊黏膜上。

寻求改变已批准的NRT药品给药方式的药品批准的申办者, 可信任该局以前对参照的NRT药物产品的全身安全性的评价结果, 只要申请资料证明这种信任在科学上是适当的(如通过PK研究证实研究性NRT药品提供了足够相似的尼古丁静脉血浆水平)。该局预计这类NRT药品不需要有效性试验, 申办者可提交505(b)(2)的NDA。

1.1.3 使用说明书不同 如果研究性NRT戒烟药品与已批准的NRT药品相似, 但申办者提出的使用说明与参照NRT药品不同(例如获得戒烟的新使用方案的说明), 该局预计申办者需要提交505(b)(2)NDA或完整的505(b)(1)NDA。FDA希望申办者进行PK研究和1项或多项临床有效性试验。例如, 研究性新NRT药品的有效成分和给药途径与已批

准的NRT药品相同, 但治疗方案不同(如逐渐减量戒烟), 单一的充分和良好对照的有效性试验和适当的PK桥接研究可能就足够了。

对于提出的非处方药(OTC)NRT药品, 除了证明在处方条件下有效性所需的其他研究外, 开发方案还应包括实际使用的有效性试验(见3.2节“OTC药品开发的序贯方法”)。正如下面所述, 对于这些非处方药NRT药品, FDA建议采取渐进的方法进行实际使用的有效性试验。

1.2 与已批准的NRT药品显著不同的NRT药品

1.2.1 新的给药途径 对于引入新给药途径的研究性NRT药品, FDA预计可能需要1项以上足够的严格对照的临床试验, 描述静脉血浆水平与戒烟有效性之间的关系, 因为PK特点可能与已批准的NRT药品大不相同, 而且有效性无法预测^[4]。FDA预计采用新的给药途径药品的申办者, 需要提交505(b)(2)NDA或完整505(b)(1)NDA。

1.2.2 新的适应症 目前, 所有已批准的NRT药品都被认为有助于戒烟。一些NRT药品也可证明降低前吸烟者复吸风险的有效性。

已批准的NRT药品的申办者(即批准用于戒烟), 拟寻求增加复吸风险降低的适应症, 应在近期戒烟人群(即在近1个月内戒烟的吸烟者)中进行1项临床有效性试验。支持该药品既往批准为戒烟治疗的数据可作为产品有效性的确证性证据^[5]。这些申办者可提交批准新适应症所需的有效性补充资料。关于主要终点的讨论见下文“3.5.1 降低复吸风险”。

申办者寻求新NRT药品(以前未批准用于戒烟)降低复吸风险适应症, 应在近期戒烟人群中进行2项临床有效性试验。FDA可能要求提出这种新适应症的药品提交505(b)(2)NDA或完整505(b)(1)NDA。

1.3 次要终点

申办者还可以寻求在已经被证明对戒烟或降低复吸风险有效的NRT药品的说明书中包含有关次级终点的信息。这类次要终点可包括使用为此目的充分开发的患者报告结局工具(patient-reported outcome instruments, PRO instruments), 获得减少前吸烟者吸烟的冲动或缓解其因环境引起的渴求感^[6]。

NRT药品帮助吸烟者戒烟的作用机制是通过改善尼古丁戒断的急性症状, 包括戒烟引起的尼古丁渴求感。那些已经证明对戒烟有帮助作用的药

品也在说明书中描述可缓解那些试图戒烟患者的戒断症状。此外,作为次要终点的申办者可以证明该药品可缓解不打算戒烟的吸烟者的戒断症状,可能包括说明书的用法说明,以涵盖这些人被要求戒烟和经历戒断的情况(如在乘飞机旅行时)。鉴于目前尚缺乏科学共识,无法确定如何仅对戒断症状产生临床相关的作用,FDA并不认为缓解戒断症状将被视为NRT药品的独立的适应症,而且NRT药品尚未被证明能有效地帮助戒烟。

FDA预期评价NRT药品次要终点的申办者可在单次临床试验中证明有效性。试验的样本量应大到可提供足够的功效,证明对次要终点的治疗效应^[7]。寻求在批准的NRT药品说明书中纳入次要终点信息的申办者,将需要提交按照下文“3.5 其他有效性终点”中描述的支持性数据的NDA的有效性补充资料。

2 临床开发早期阶段的一般考虑

在临床方案第1阶段,申办者应纳入健康的有尼古丁经历的成人(通常为当前的吸烟者),并描述该药品的PK特征和任何变异来源(如使用者技术),以提供确定推荐剂量、给药间隔、使用说明等信息。该方案这一部分通常应与已批准的NRT药品的药动学比较。对于一些药品,方案第1阶段可包括与1种以上已批准药品的生物利用度比较。在某些情况下,当研究性NRT药品的PK曲线落在2个已批准的NRT药品曲线之间时,申办者可采用交叉策略。使用这种方法,该申请可以部分地信任该局先前对较高的尼古丁暴露药品的全身安全性的调研结果,并且部分地信任该局先前对较低尼古丁暴露药品有效性的调研结果。FDA注意到申办者使用交叉方法的能力取决于PK曲线的形状和交叉药品的相似性。

NRT药品临床开发早期应描述尼古丁剂量范围的药物活性特点。剂量范围的研究一般在第2阶段试验中进行。申办者应描述广泛吸烟人群的研究性NRT药品的药动学和毒性,不排除并发症和高风险不良事件的人群(如患有肝、肾、肺或其他器官损害的吸烟者、使用某些精神药品的吸烟者)。如果参考其他已批准的药品或文献也无法获得这种信息,则可能需要药物-药物相互作用研究,以评估与目标人群常用药物同时使用的安全性,包括其他戒烟药。对一些NRT药品也可能要求与给药途径有关的具体安全性研究(如皮肤致敏、口腔黏膜安全性、高或低pH值饮料的影响)、预测治疗持续

时间或药物产品新颖性的研究。

如果申办者试图反向设计剂量和给药方案,表明生物等效性与已批准的方案相一致,则该方案应切合实际,并与研究性药品的作用持续时间相关。否则,使用者就不太可能遵守用法说明。

3 有效性试验的一般考虑

对需要有效性试验的申请,应考虑以下6点:

3.1 所有NRT药品的总体有效性试验设计

申办者应该用随机、双盲、优效性试验设计,比较研究性NRT药品与安慰剂。研究性NRT药品在所有相关方面(外观、口感、质地等),应与安慰剂难区分。对于预期提升或改进现有治疗的NDAs(如“1.1.1 已批准的NRT药品的仿制药”的讨论),如果研究性NRT药品没有明显的安全性问题,申办者可使用已批准的NRT药品作为直接试验的阳性对照药,证明优于阳性对照。如果对研究性NRT药品的安全性问题仍然存在疑问,试验设计还应包括安慰剂对照。

受试者应随机分配到研究性NRT药品治疗组或对照组。申办者应提供针对吸烟者不同人群的研究剂量和方案数量的依据。如果其目的是吸烟者长期使用该药品(如为了降低复吸风险),申办者应测试1个以上剂量,并为每个剂量水平提供依据。纳入的受试者可根据以前尝试戒烟的次数、每天用香烟数量或依赖的严重程度分层,以确保显示各类别的结果。对于成人受试者,当按尼古丁依赖严重程度分层时,一些测试方法(如尼古丁依赖的Fagerstrom试验或首次吸烟方法基线评分)可用于处理分配。试验访问应大约每周1次,以监测不良事件和收集有效性数据。

在确认有效性访问时,应询问受试者自上次试验访问以来是否吸烟,并应收集吸烟或烟草暴露的生物标志物。至少应评估呼出的一氧化碳(CO)。FDA鼓励加入其他能区分烟草与NRT药品暴露的标志物。对于具有新型给药系统的研究性NRT药品,可能有必要证明常规试验(如呼出CO)不受该药品和(或)安慰剂使用的影响。

3.2 OTC药品开发的序贯方法

开发OTC药品的申办者应该记住通常不可能在1次试验中回答所有监管问题。因此,这些NRT药品的开发方案可能包括数个试验,以确定和完善适当的给药方案和自助材料,然后再进行支持批准的真实世界(real-world)或实际使用试验。

申办者应起草可能接近上市药品实际的说明

书并制定说明书理解力研究中列入的试验。说明书理解力试验过程应该是反复的,并且应该导致产生最被理解的说明书^[8]。如果药品有使用说明,那么应该在人的因素研究(human factors study)中测试这些说明,以证明消费者能够理解如何使用该药品的说明^[9]。

在开发的早期阶段,说明书理解力和人的因素研究是必要的,因为如果NRT药品整套方案(例如产品或方案、自助材料)没有按预期去做,可能很难确定失败的原因。此外,产品的后续改变可能需要在额外的临床试验中重新试验。

然后,申办者应向临床试验受试者提供包含NRT药品的整套方案。包括与该药品一起上市的计划中的药品实际说明书以及任何使用说明或自助材料。在试验人员协助下确保受试者遵循说明书上的用法说明的有效性试验,应提供证据证明药品是有效的(如果使用得当)。然而,至少1项有效性试验应该包括所有人群,而且在这种试验中临床试验人员不提供如何使用药品的培训和教育。这种真实世界或实际使用的试验旨在提供证据,证明消费者可以在没有帮助的情况下根据说明书可有效和安全地使用该药品。

一般来说,OTC开发方案最好以下列渐进和序贯的方式进行:形成性说明书理解力研究(formative label comprehension study);形成性人的因素研究(formative human factors study)(如果相关);临床试验,包括试验人员的培训或教育;利用临床试验结果的精细说明书的关键说明书理解力和人的因素研究;没有接受培训或教育的试验人员的实际使用试验。在某一开发阶段也可能需要1项或多项自我选择研究,以评估药品的使用是否仅限于预期人群(如那些想戒烟的人,而不是不吸烟者)和(或)对该药品没有禁忌的人群^[10]。请注意,申办者根据药品的具体情况可将自我选择的内容纳入真实世界或实际使用的试验中。

3.3 研究人群

一般情况下适用于戒烟的NRT药品的3期临床试验应研究想戒烟的18岁及18岁以上的经常吸烟者,包括与NRT药品的目标人群相似的合并症的受试者。在某些情况下,申办者可以考虑要求受试者每天用某种最小数量的香烟。例如,如果研究性NRT药品提供尼古丁剂量超过轻度吸烟所释放的尼古丁(即每天吸烟10支或更少)。某些适应症的有效性试验可能需要最近戒烟者人群,而不论其采

用何种方法。关于儿科人群研究的讨论见“4.1 儿科人群”。

3.4 戒烟有效性终点

戒烟试验的终点是整个有效性确定期内不吸烟的受试者比例。如果研究性NRT药品治疗比安慰剂处理达到戒烟的受试者明显地多,那么就认为试验证明有效。然而,FDA将在其效益-风险评估中考虑其效应的大小。一般情况下,戒烟被定义为在有效性确定期的整个过程中,通过受试者自我报告和生物验证,间隔大约1到2周不用香烟。在某些情况下,自我报告和核查访问之间的间隔较长是可以接受的(如超过3个月的试验)。对于有效性确定期较长的6个月或12个月的试验,申办者可以考虑将戒烟定义为包括最多允许的香烟数量^[11]。有效性确定期一般从治疗的第1天到治疗的最后1天。有效性确定期的持续时间,应足以证明预期的治疗时间是合理的。因此,申办者拟定说明书疗程6个月的研究性NRT药品应该得到6个月的戒烟资料的支持。如果因为作用机制、药动学或其他因素,预计治疗效应在开始给药时不会立即出现,那么可在方案规定的宽限期之后开始的一段时间内确定有效性。申办者应证明任何此类宽限期的期限是合理的。

FDA认为4周是确定有效性的绝对最短时间。戒烟短于4周的受试者的比例被认为没有提供足够的信息,因为这种短期戒烟并不能给健康带来益处。同样,浮动的有效性确定期(如连续4周)也不被视为提供足够的信息,因为在治疗期间复吸的受试者不能被视为成功的戒烟者。

3.5 其他有效性终点

3.5.1 降低复吸风险 寻求降低复吸风险适应症的申办者,应提供临床试验的证据,表明最近戒烟者(即在过去1个月内戒烟的人)[不论采用何种方法,即使不使用NRT或其他药物(突然戒烟)],可受益于NRT药品治疗的1个疗程,降低复吸风险。旨在支持这一维持性适应症的临床试验,应在方案中预先规定复吸定义,确定戒烟窗口至少6个月至1年,并采用受试者未复吸的比例作为主要终点。

这些临床试验可以采用双盲、安慰剂对照设计,近期的戒烟者被随机分为治疗组或安慰剂组,接着是评价复吸的有效性确定期。或者,可采用随机戒断设计——开放标记药品治疗周期的应答者被随机地继续使用该药品,或者用盲法被切换到匹配的安慰剂组,然后是评价复吸的有效性确定期。

3.5.2 在前吸烟者减少吸烟冲动和缓解环境诱发的渴求感 前吸烟者即使那些长期成功戒烟的人,可能有渴望吸烟的感到不舒服的发作。这些发作可能由以前与吸烟有关的环境或暗示引起。即使复吸风险低的成功戒烟者,这些刺激的冲动或渴求感的经历是不愉快的,并可作为治疗的目标。

已经证明戒烟或降低复吸风险有效的药品可能在说明书中包括根据适当的试验在前吸烟者缓解吸烟冲动和环境诱发渴求感的有效性资料。

申办者应确定或制定适合于使用的PRO工具,并招募报告曾有冲动和渴望感并关注找到缓解这种症状方法的前吸烟者^[7]。

3.5.3 缓解与戒烟尝试无关的戒断症状 已经证明戒烟有效或降低复吸风险的药品可在说明书中包括缓解与戒烟无关的戒断症状的有效性资料。申办者寻求确定其NRT药品缓解与戒烟尝试无关的戒断症状的有效性,可采用适当设计的PRO工具,在行为药理学实验研究中证明这种效应^[6]。

3.6 新的戒烟和降低复吸风险方案

NRT药品可以多种方式使用,以达到戒烟或降低复吸的风险。FDA认为这些是治疗方案,而不是单独的适应症。申办者认为对戒烟或减少复吸风险有效的任何治疗方案都可用上述设计的随机、双盲试验评价。这包括随着时间的推移,受试者在使用药品的同时逐渐减少吸烟(即减少到戒烟)的方案,以及在受试者计划戒烟日之前(即前处理)引入药品的方案,或申办者可能希望研究的其他方案。在各种情况下,设计和终点都如上所述。

申办者应特别注意为受试者提供如何遵循新方案的清楚的用法说明。可能需要2期初始试验和说明书适当性的说明书理解力研究(针对OTC药品)。

证明特殊组合的NRT药品有效性的临床试验,应采用随机、双盲、双模拟、析因设计。应证明每个组分对有效性的作用。这类试验的设计和终点如上所述。申办者在确定试验之前应评价2期试验的最佳剂量组合。

如上文“3.2 OTC药品开发的序贯方法”所述,正在开发OTC用的替代方案的药品应在实际使用的有效性试验中证明替代方案的有效性。

关注研究新的NRT方案(为处方或OTC使用)或戒烟NRT药物组合的申办者,应酌情与药品评价和研究中心(CDER)的麻醉、镇痛和成瘾产品处或非处方药产品处以及医疗器械和辐射健康中心的

器械评估办公室联系,讨论该药品的开发方案。

4 其他考虑

4.1 儿科人群

为了符合《儿科研究权益法案》(PREA)(21 U.S.C.355c),新活性成分、新适应症、新剂型、新给药方案或新给药途径的NDA,必须包含足以评估所要求适应症的药物安全性和有效性的数据,以支持所有儿科亚群的用法用量,除非该要求被豁免或推迟。申办者必须提交初步的儿科研究计划(iPSP),概述其在儿科人群中进行的研究计划,并在第2期会议结束后60天内,提出PREA要求试验的任何豁免、部分豁免或延期要求的计划,除非FDA和申办者同意另一提交日期。申办者应查阅供企业用儿科研究计划指导原则草案:提交初次儿科研究计划的内容和程序以及修订的初始儿科研究计划^[12]。

用于戒烟或相关适应症的NRT药品的iPSP,应包括对儿童吸烟人群规模的最新估计、青少年所用的NRT药品和戒烟服务以及在儿童人群进行NRT药品临床研究的可行性^[13]。鉴于烟草产品的使用经常在青少年早期开始,批准戒烟的药品有可能使儿童受益,并可在儿童中使用。根据当前幼童吸烟的流行程度,该局已豁免PREA对12岁以下患者NRT药品临床研究的要求,因为该年龄组临床研究非常不可行。然而,FDA的看法可能会改变,并且在任何特定的儿科年龄组豁免临床研究的任何请求都应包括适当的理由。如果该局确认对12岁及12岁以上儿童患者研究是极不可行的,或者提交了对支持PREA规定的不同豁免标准的数据,该局也可批准豁免这些人群的PREA研究。

成人受试者的有效性数据不能外推到儿童患者,因为成人和儿童吸烟者之间的烟草使用模式和尼古丁依赖模式不同。因此,如果需要儿童人群的儿科评估,则应在相关的儿童年龄组中确定有效性。儿童患者的剂量选择应基于青少年PK数据,任何PRO工具都应适合于青少年人群。

PREA规定的研究是依据在成人批准或寻求的适应症。有兴趣的申办者还可提交拟议的儿科研究申请,即FDA根据“儿童最佳药物法”发布的儿童研究的儿科数据的书面申请,如FD&C Act505A(d)(1)(A)和21 U.S.C.355a(d)(1)(A)节所述。

4.2 行为咨询

行为咨询(如果提供)应该标准化。此外,对于儿科患者,行为咨询应该是适合儿童发育的,并且

拟用于这种儿科人群。对于处方药,提供的咨询在典型的初级保健环境实施应该是可行的。行为咨询可以在试验访视时提供,但是申办方应该在方案中定义行为咨询,并且在各试验点应标准化。如果包括更复杂或更广泛的行为方案,申办者可考虑上市药品是研究的特定行为治疗的辅助药。如果行为咨询与拟OTC上市药品一起提供,那么行为咨询应该是可能与药品一起上市的自助模式。

4.3 统计方面的考虑

4.3.1 分析人群 接受任何治疗的受试者(包括那些只接受自助材料的人以及因没有基线后有效性评价而终止试验的人),应该包括在视为主要终点的无反应者(持续吸烟者)的意向治疗人群中。方案应明确说明相关的主要估计值。

安全性人群应包括至少接受1次给与NRT药品,并被评价了任何治疗安全性信息的所有随机受试者。未返回任何治疗评价的受试者应被排除在计算不良事件发生率的分母之外。

4.3.2 缺失有效性数据 方案应该解释如何处理与主要估计值相关的缺失数据以及描述插补间歇性缺失数据受试者的吸烟状态信息的计划。一般来说,在间隔紧密的有效性确定访问的试验中,如果失访前后受试者已证实确实戒烟,并且在失访时自我报告戒烟,那么申办者可认为1次失访是受试者戒烟。如果受试者在有效性确定期内两次或两次以上失访,或者在该期间结束时该受试者数据丢失,或者如果该受试者在有效性确定期结束前退出试验,不论退出时吸烟状态如何,申办者都应认为该受试者没有戒烟。

5 戒烟的临床受益

戒烟可以降低患肺部疾病和心脏疾病以及与吸烟有关的某些癌症的发病率。对于已证明对戒烟或减少复发风险有效的NRT药品,申办者不需要提供额外的数据,包括说明书中关于戒烟或维持戒烟的治疗益处的信息。

6 结语

“供企业用戒烟及相关适应症:开发尼古丁替代疗法药品的指导原则”回答了许多NRT药品研究特有的药物开发和试验设计问题。其中指出FDA根据开发的NRT药品与已批准的NRT药品相似或差别程度不同,对其临床研究有不同的要求。譬如,对开发已批准的NRT药品的仿制药,只要求比较生物利用度PK研究,而对开发新给药途径的NRT药品,则要求1项以上严格对照的临床试验。

该指导原则重点讨论了有效性试验的问题。指出一般应采用随机、双盲、优效性试验设计;应提供吸烟者不同人群的研究剂量和方案数量的依据;有效性访问应询问受试者自上次试验访问以来是否吸烟并应收集吸烟或烟草暴露的生物标志物;介绍了OTC药品开发应采用的序贯方法;指出3期临床试验研究人群一般应为想戒烟的18岁及18岁以上的经常吸烟者;戒烟试验的有效性终点是整个有效性确定期内不吸烟的受试者比例。FDA该指导原则对我国尼古丁替代疗法药品开发和监管有重要的参考价值。

烟草依赖是一种慢性病,世界卫生组织确认其是人类健康的最大威胁。尼古丁替代疗法是当前世界上应用广泛、被临床研究证实的有效的戒烟方法之一,早已得到世界卫生组织和美国FDA的认可与推荐。我国是世界最大的卷烟生产和消费国^[2]。目前,我国吸烟者已达3.01亿,约占世界吸烟总人数的30%,为了保护国民健康,戒烟任重而道远^[14]。而我国尼古丁替代疗法及其产品的研发却相对缓慢,这类药品的开发状态与严峻的戒烟形势极不相称。通过借鉴发达国家的经验,期待有关部门行动起来,积极控烟,并加快尼古丁替代疗法药品的研究。

参考文献

- [1] Chaiton M, Diemert L, Cohen J E, et al. Estimating the number of quit attempts it takes to quit smoking successfully in a longitudinal cohort of smokers [J]. BMJ Open, 2016, 6(6): e011045.
- [2] 唐晓瑞. 医病共享决策之戒烟 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(29): 294-295.
- [3] FDA. Smoking Cessation and Related Indications: Developing Nicotine Replacement Therapy Drug Products Guidance for Industry(Draft) [EB/OL]. (2019-02-21) [2019-04-19]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM631719.pdf>.
- [4] FDA. Nonclinical Testing of Orally Inhaled Nicotine-Containing Drug Products Guidance for Industry(Draft) [EB/OL]. (2018-08-03) [2019-04-19]. <https://www.fda.gov/media/115150/download>.
- [5] FDA. Guidance for Industry1 Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products [EB/OL]. (1998-05-14)[2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/71655/download>.
- [6] FDA. Guidance for Industry1 Patient-Reported Outcome

- Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [EB/OL]. (2009-12-08) [2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>.
- [7] FDA. Multiple Endpoints in Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-01-12) [2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/102657/download>.
- [8] FDA. Guidance for Industry Label Comprehension Studies for Nonprescription Drug Products [EB/OL]. (2010-08-03) [2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/75626/download><https://www.fda.gov/media/75626/download>.
- [9] FDA. Human Factors Studies and Related Clinical Study Considerations in Combination Product Design and Development [EB/OL]. (2016-02-03) [2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/96018/download>.
- [10] FDA. Guidance for Industry Self-Selection Studies for Nonprescription Drug Products [EB/OL]. (2013-04-10) [2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/81141/download>.
- [11] West R, Hajek P, Stead L, et al. Outcome Criteria in Smoking Cessation Trials: Proposal for a Common Standard [J]. *Addiction*, 2005, 100(3): 299-303.
- [12] FDA. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Guidance for Industry(draft) [EB/OL]. (2016-02-22) [2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/86340/download>.
- [13] FDA. Guidance for Industry How to Comply with the Pediatric Research Equity Act(draft) [EB/OL]. (2005-09-07) [2019-05-13]. <https://www.fda.gov/media/71897/download>.
- [14] 郝素华, 郝琳, 王伟刚, 等. 专科医院医务人员控烟干预效果评价 [J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(6): 793-796.