



注意缺陷多动障碍药物治疗现状及药物临床研究设计要点

耿莹 张豪 李强 孙艳喆 丛端端 蒋永麟 王丽卿 杨志敏*
(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] 注意缺陷多动障碍(ADHD)是最常见的儿童行为问题,对患者的学业、职业和社会生活等方面产生广泛而消极的影响。目前可用于ADHD治疗的药物非常有限且各有局限性,研发更多安全有效的ADHD治疗药物是临床迫切的需求。本文在汇总ADHD药物治疗现状的基础上,介绍了国家药品监督管理局药品审评中心发布的《注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则(试行)》中ADHD创新药的临床研究设计要点,以期使药品研发者和临床研究者对ADHD药物临床研究中的关键问题有所关注与思考。

[关键词] 注意缺陷多动障碍; 药物治疗; 药物临床研究; 指导原则; 设计要点

[中图分类号] R749.94; R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-3327(2021)11-0001-05
DOI 10.3969/j.issn.2096-3327.2021.11.001

Current Status of Drug Therapy and Key Points of Clinical Trials Design for Attention Deficit Hyperactivity Disorder

GENG Ying, ZHANG Hao, LI Qiang, SUN Yan-zhe, CONG Duan-duan, JIANG Yong-lin,
WANG Li-qing, YANG Zhi-min*

(Centre for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common behavior problem of children, which has a wide and negative impact on patients' academic, professional and social life. At present, the drugs available for ADHD treatment are very limited and each has its limitations. It is urgent to develop more safe and effective ADHD drugs to meet the clinical needs. On the basis of summarizing the current situation of ADHD drug treatment, this paper introduces the key points of clinical trials design of ADHD innovative drugs in the *Technical Guidance for Clinical Trials of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drugs (Trial)* issued by the drug evaluation center of the National Medical Products Administration, in order for drug developers and clinical researchers to pay attention to and think about the key problems in the clinical research of ADHD drugs.

[Key words] attention deficit hyperactivity disorder; medical treatment; clinical study of drugs; guiding principle; key point of design

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一种常见的慢性神经发育障碍,起病于童年期,影响可延续至成年,其主要特征是与发育水平不相称的注意缺陷和(或)多动冲动^[1-3]。

ADHD涉及全生命周期的损害,严重影响患者的学习、家庭和社会生活,还容易导致持久的行为和心理问题,存在损害个人或公共利益的隐患。全球儿童发病率约为7.2%^[4],60%~80%可持续至青少年期,50.9%持续到成年,成为成人ADHD^[1,5]。据统计,我国儿童ADHD患病率为6.26%(约2300万人)^[6]。

1 ADHD药物治疗现状

ADHD的病因和发病机制尚不完全清楚,主要与遗传易感性、环境因素等有关。由于ADHD病因及发病机制的复杂性,其治疗药物的研发进程相对

[收稿日期] 2021-10-08

[作者简介] 耿莹,女,主审审评员,专业方向:药品临床审评。

E-mail: gengy@cde.org.cn

[通讯作者] 杨志敏,女,高级审评员,专业方向:药品临床审评。

E-mail: yangzhm@cde.org.cn



缓慢,自1955年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首个明确用于ADHD治疗的哌甲酯开始,至今已有60余年。在漫长的研发探索中,最终成功上市的药品种类和数量仍非常有限,且各有其局限性。

截至目前,获批用于ADHD的药物(不包括可用于ADHD的抗抑郁药物)包括中枢兴奋剂类和非中枢兴奋剂类。中枢兴奋剂类药物只有哌甲酯、右哌甲酯、匹莫林(已撤市)、苯丙胺及其异构体;非中枢兴奋剂类药物仅包括选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀、中枢去甲肾上腺素调节药物可乐定和胍法辛。中枢兴奋剂类药物是目前ADHD的首选治疗药物,其药理作用可能是通过影响与注意力和冲动控制相关的脑部区域(如前额皮质、纹状体和小脑蚓部)而获得^[7]。中枢兴奋剂类药物的安全性风险及特殊的药品管理要求是限制其使用的主要原因,如心血管风险、精神症状(如幻觉、妄想)和滥用风险,美国FDA还曾为此发出警告^[8-9]。非中枢兴奋剂类药物可以弥补使用中枢兴奋剂的缺陷,但仍有一定局限性。如托莫西汀可以避免药品管控方面的特殊担忧,但可能会减缓儿童身高及体重的正常发育;可乐定和胍法辛的临床应用范围相对局限,大多与中枢兴奋剂类药物联用。我国批准上市的ADHD药物仅有哌甲酯和托莫西汀,右哌甲酯、苯丙胺及其异构体、可乐定和胍法辛仍处于临床试验阶段。

随着全球儿童健康卫生产业的发展,研发更多更好的ADHD创新药是临床的迫切需求,也是制药企业努力的方向。为鼓励ADHD药物研发,全球不同国家或地区的药品监督管理机构陆续出台了ADHD创新药临床研究设计的指导意见。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)于2010年7月发布了《治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)药物的临床研发指南》^[10];FDA于2019年5月发布了《注意缺陷多动障碍(ADHD):治疗用兴奋剂类药物研发指南》^[11];我国原国家食品药品监督管理局药品审评中心于2011年5月发布了《注意力缺陷多动障碍临床试验中的相关问题分析》。经过十年的审评经验积累,国家药品监督管理局药品审评中心于2021年初着手撰写了《注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则》^[12],用于指导在国内研发ADHD创新药的临床研究设计,供药品研发企业和临床研究单位参考。以下对该指导原则的要点

内容进行介绍。

2 指导原则要点

2.1 研究设计的基本原则

ADHD为儿童期起病的疾病,且儿童为主要患病者,因此,建议企业在研发ADHD药物时,首先进行以儿童ADHD患者为目标治疗人群的临床研究,之后可通过适当的研究扩展治疗人群至成人ADHD患者。

对于一般创新药,以儿童为受试者的临床研究通常启动较晚,如在获得成人患者初步疗效证据后再考虑进入儿童患者研究,且健康儿童的药理学数据通常不作为必须要求。ADHD药物研发有所不同,建议在获得充分的健康成人药理学和耐受性研究结果之后,尽早进入儿童直接参与的研究阶段,在儿童ADHD患者中完成药理学研究和全面的剂量探索与疗效确证研究,安全性证据也应从儿童ADHD患者中直接获得。

ADHD是一种慢性神经发育障碍,临床按照慢性病管理策略进行管理,应用长期治疗计划。因此,建议ADHD药物在批准上市前提供至少6周的短期疗效研究证据和至少6个月的维持疗效研究证据,以及至少1年的长期安全性研究证据,并且建议在上市后进行长期安全性随访研究。

根据ADHD疾病特征及目前对于ADHD药物研发的认识,在观察患者临床症状缓解的同时,应特别关注药物对患者功能损害的改善作用。因此,在ADHD药物的临床研究中,将症状改善纳入主要疗效终点分析的同时,功能改善的评估应作为关键次要终点进行观察,特别是在维持疗效研究中。

2.2 确证性试验设计要点

2.2.1 受试者选择

人群特征:学习能力损害是儿童ADHD患者的主要症状表现,因此建议纳入已进入学校进行学习活动的儿童ADHD患者。建议同时纳入男性和女性儿童ADHD患者。基于目前研究,虽然ADHD在男性中的发病率高于女性,比例约为5:1,但两性间在病因、病理机制、临床症状表现等方面并无本质差异。根据临床实践,4岁以上儿童即可进行ADHD症状筛查和评估。但是,对于不满6岁的ADHD患者,药物治疗并非首选治疗方式,而仅在症状造成多方面显著不良影响时才建议采用药物治疗。试验中使用的部分量表工具也缺乏6岁以下儿童应用的信效度证据。因此,建议选择6岁至不满18岁的儿童ADHD患者为受试者。如果计划纳入不满6岁的儿

童患者,需提供充分的依据。不建议纳入4岁以下儿童患者。

主要筛选标准:建议在儿童ADHD药物临床试验受试者筛选中,同时进行医生临床诊断、研究者评定确认诊断和观察者评定。建议采用精神疾病诊断和统计手册(*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM)诊断系统进行儿童ADHD诊断(医生临床诊断)。如果选择其他诊断系统,需提供选择依据。建议研究者采用学龄期儿童情感障碍和精神分裂症定式访谈问卷(kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children-present and lifetime versions, K-SADS-PL)进行评定,确认临床诊断。在观察者评定中,研究者可以采用定式访谈或半定式访谈方式从父母/监护人(或教师)处采集信息,获得对患者的症状评估。基于我国实际诊疗环境及试验条件,观察者评定通常由家长/监护人参与,当家长/监护人无法参与时,可以通过教师获得相关信息。建议采用基于DSM系统开发的、已被广泛验证的量表进行观察者评定,包括:ADHD评定量表(ADHD rating scales, ADHD-RS)父母评分版和教师评分版,或者ADHD筛查量表(Swanson, Nolan and Pelham rating scales, SNAP)父母评分版和教师评分版。

ADHD-RS由DuPaul、Power等人编制,直接来源于DSM的18项症状学标准,目前已更新至第四版(ADHD-RS-IV)。该量表包括父母版和教师版,版本内容相同,均由18个条目组成,包括9个注意缺陷条目和9个多动冲动条目,采用四级计分:“无”记0分、“有时”记1分、“经常”记2分、“总是”记3分。SNAP是由Swanson等人根据DSM中的ADHD诊断标准制定,目前已更新至第四版(SNAP-IV)。该量表包括父母版和教师版,版本内容相同。根据条目数不同,分为18个条目的SNAP-18、26个条目的SNAP-26,以及更多条目的SNAP-40和90等。SNAP-18的条目来自DSM中18条诊断标准;SNAP-26包括3项因子分:注意力不集中(条目1~9)、冲动/多动(条目10~18)、对立违抗(条目19~26);SNAP-40包括9项因子分:注意力不集中、冲动/多动、对立违抗、品行障碍、焦虑、抑郁、抽动障碍、学习问题、人际关系。量表采用四级计分:“从不”记0分,“偶尔”记1分,“经常”记2分,“总是”记3分。这两个量表在评估维度方面有重叠,表现在“注意力”和“多动冲动”的评估条目完全相同,均

来自DSM中18条诊断标准,用于评估ADHD症状。相比于ADHD-RS,SNAP还增加了对共患病、功能损害、精神病性症状等的评估。这两个量表均已广泛应用于在境内外开展的儿童ADHD药物临床试验中,且其中文版(父母版和教师版)已被证实具有可靠的信效度。为确保对疗效变化进行敏感观察,通常会选择基线时疾病达到一定严重程度的患者,例如:ADHD-RS-IV量表,男性总评分 ≥ 25 分和女性总评分 ≥ 22 分;SNAP-IV-18量表总评分 ≥ 26 分。当疾病亚型与临床研究目的相关时,可以考虑在方案中事先规定亚型的基线评分。

其他筛选标准还包括:功能评定量表,例如:Weiss功能缺陷量表,临床总体印象量表-疾病严重程度(clinical global impressions scale, CGI-S) ≥ 4 分,并排除合并其他精神障碍,如焦虑、抑郁、精神发育迟滞、人格障碍、癫痫等,或可能影响患者情绪行为的严重躯体疾病,可能增加受试者安全性风险的疾病也应排除,如先天性心脏病史或心脏手术史、一级亲属40岁以下猝死家族史、劳累时异于同龄人的呼吸急促或晕厥、心悸、心律失常、心源性胸痛病史等。

2.2.2 试验设计

短期疗效试验:建议ADHD药物在批准上市前提供至少6周的短期疗效研究证据。考虑到ADHD疾病病因学和病理生理特点的复杂性,以及应用主观评估工具进行疗效评估的多因素影响,对于全新作用机制的ADHD新药,建议至少开展2项随机、双盲、安慰剂对照、平行组设计的临床试验,对短期临床疗效进行确证及重复性验证。对于与已上市ADHD药物具有相同作用机制的新化合物,建议至少开展1项随机、双盲、三臂(安慰剂对照、阳性药对照)、平行组设计的临床试验,以证明试验药的短期疗效优于安慰剂和阳性药,或者短期疗效非劣效于阳性药但安全性优于阳性药或与阳性药相当。根据药动学研究结果及剂量探索结果,在确证性试验中进行适当的年龄段划分,常见的划分方式为“6岁至12岁”和“13岁至不满18岁”两个年龄段。如果药物在不同年龄段儿童中的药动学特征没有明显差异,且没有与年龄相关的特殊安全性风险时,也可以考虑不进行年龄段划分,但需要关注不同年龄段受试者的分布,试验结果应能够为不同年龄段受试者提供充分的安全性和有效性研究证据。

长期疗效试验:建议至少在1项试验中进行至



少6个月的维持疗效观察,提供维持疗效研究证据。6个月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。一般有以下两种设计方法:① 平行对照试验:可以是短期疗效试验的延续,即扩展期试验。试验的主要疗效指标与短程试验相同,脱落率和复发率应作为关键次要疗效指标。② 随机撤药试验:随机撤药试验分为两个试验阶段。第一个阶段所有受试者均服用试验药物,采用开放、非对照设计,建议持续治疗时间能够充分识别达到应答标准的受试者。随后进入第二个阶段,将治疗有效的患者随机分入试验药物组或安慰剂组,观察两组的复发情况。

长期安全性试验:按照 ADHD 临床诊疗常规,服药期通常超过1年,且至少在症状和功能完全缓解1年以上,才尝试停药。因此,除了在短期和长期疗效试验中获得的安全性证据之外(还包括 I ~ II 期试验数据),建议提供在儿童患者中观察期至少1年的长期安全性研究数据。样本量参考 ICH E1 制定。在药品批准上市后,建议进行长期安全性随访研究,并在首个再注册期内,按年度提交研究报告。

2.2.3 评估指标

有效性评估:① 主要疗效指标:目前,无论是在临床诊疗中还是在药物临床试验中,对 ADHD 严重程度及药物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。可以采用 ADHD-RS 量表(父母评分)或 SNAP 量表(父母评分)进行主要疗效终点评估,以治疗观察终点相对于基线的量表评分变化值作为主要统计学分析对象,其统计学分析结果作为评价药物疗效的最主要依据。如果同时使用这两个量表进行疗效评估,应在试验方案中说明以哪个量表评分作为主要疗效指标。除以上两个量表之外,还有其他可用于评估 ADHD 症状的量表工具,若申请人计划选择其他量表作为主要疗效指标评估工具,需提供选择依据。针对主要疗效指标的试验结果,在评估统计学显著性的基础上,还需评估结果的临床意义,具有临床意义的疗效是获益/风险评估的重要依据。② 次要疗效指标:根据研究目的、药物特征和适应症特点等,选择次要疗效指标及相应评估工具,如功能评定量表、临床总体印象量表、生活质量评价量表等。在长期疗效试验中,患者功能的改善情况应被重点关注,应将功能评定量表评定设计为关键次要疗效终点。建议将 ADHD-RS 和/或 SNAP

的因子分,以及基于 ADHD-RS 和/或 SNAP 计算的有效率纳入次要疗效指标分析。有效通常代表出现了有临床意义的疗效。有效率通常以主要疗效指标(量表评分)变化率 $\geq 50%$ (或 $\geq 40%$)的受试者百分比来定义。如果使用其他“有效率”定义,应在试验方案中阐明定义并提供依据。

安全性评估:在 ADHD 药物临床研究中,需重点关注的安全性评估指标包括但不限于:生命体征异常、心脏毒性(QT 间期延长)、内分泌系统不良反应(身高、体重、性成熟、激素水平变化等)、中枢神经系统不良反应(困倦、失眠、情绪不稳、焦虑、精神病性表现、食欲减退、自杀风险、药物依赖或成瘾风险、反跳和撤药反应等)、脑电图异常。长期安全性研究中,应重点监测药物对大脑和身体发育的影响。

2.3 特殊考虑

4岁至不满6岁儿童 ADHD 患者试验:如前所述,如果计划纳入不满6岁的儿童患者,需提供充分的依据。建议在至少已获得了6岁至12岁儿童患者完整充分的短期疗效证据后,再考虑扩展至更低年龄段儿童应用。计划开展4岁至不满6岁儿童患者试验的企业,需提前与药品审评中心进行沟通。考虑到临床症状表现、治疗目标以及患者对药物的反应可能存在差异,低龄患者需要的给药方案及安全性特征可能有所不同,因此,6岁及以上儿童患者的临床研究数据无法完全外推至4岁至不满6岁儿童患者。需单独开展4岁至不满6岁儿童患者的试验,不建议在6岁及以上儿童患者试验中同时纳入4岁至不满6岁的儿童患者。

扩展成人 ADHD 适应症:ADHD 起病于童年期,60%~80%可持续至青少年期,约50%可延续至成年(≤ 65 岁)。因此,在临床实践中,成人 ADHD 也存在用药需求。成人 ADHD 适应症可以在儿童 ADHD 适应症获批后,通过扩大适应症的方式申报,或者在获得了较为完整的儿童 ADHD 安全性和有效性研究证据后,再考虑成人 ADHD 适应症的研发。由于临床给药方案(剂量递增速度及程度、最大剂量等)在成人和儿童 ADHD 患者中可能不同,临床研究中应特别关注药物在不同人群中的药动学差异。儿童 ADHD 适应症与成人 ADHD 适应症的临床研究证据不可进行完全外推。若首先开展了完整充分的儿童 ADHD 适应症的临床研究,且达到批准儿童患者使用的注册标准时,可以仅开展成人 ADHD 患者短期疗效试验,维持疗效和1年及更长期安全性试验



可以作为上市后研究要求。

安慰剂的使用: 采用安慰剂对照应当谨慎。在 ADHD 临床试验中,设计安慰剂对照是最佳选择时,才考虑使用安慰剂。通常,短程试验不会造成可预期的严重后果或不可逆的伤害,因此可以采用安慰剂对照。应结合药物作用机制及可能的潜在风险,在安慰剂对照的临床试验中,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。

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(Data and Safety Monitoring Board, DSMB; Data and Safety Monitoring Committee, 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;确保试验的完整性和可信性;及时、准确地将试验结果反馈到申办方。儿童精神疾病患者属于弱势群体,为保证受试者权益,确保试验的完整性和可信性,建议在 ADHD 创新药临床研究中建立 DMC。

客观检测指标的应用: 鉴于 ADHD 疾病病因学及病理生理特点的复杂性,迄今为止,还没有用于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。随着知识与技术的发展,在有合理依据的前提下,可以考虑将客观检测指标纳入 ADHD 药物临床研究中。

3 结语

近年来,随着系列改革政策的出台,儿童用药的研发越来越受到重视。ADHD 属于儿童常见精神障碍,但目前批准用于 ADHD 的药物十分有限,仍然存在未被满足的临床用药需求。为鼓励和推动 ADHD 药物研发、规范临床研究设计,国家药品监督管理局药品审评中心于 2021 年 9 月发布了《注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则(试行)》,旨在为 ADHD 创新药研发策略提供技术支持。

我国 ADHD 药物研发处于起步阶段,药物临床研究策略尚需随着经验的积累逐步完善。在此过程中,药品研发企业、临床研究单位及监管机构应展开积极沟通与交流,以建立更广泛的共识。

[参 考 文 献]

- [1] 陆林. 沈渔邨精神病学(第 6 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社 2018.
- [2] 郑毅, 刘靖. 中国注意缺陷多动障碍防治指南(第 2 版) [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社 2015.
- [3] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 等. 儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(10): 758-759.
- [4] WOLRAICH ML, HAGAN JF JR, ALLAN C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [J]. *Pediatrics* 2019, 144(4): e20192528.
- [5] 金星明, 禹东川. 注意缺陷多动障碍标准化门诊建设与规范化管理 [M]. 北京: 科学出版社 2019.
- [6] WANG T, LIU K, LI Z, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Psychiatry* 2017, 17(1): 32.
- [7] SINGH I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD [J]. *Nat Rev Neurosci* 2008, 9(12): 957-964.
- [8] VETTER VL, ELIA J, ERICKSON C, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder [corrected]: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing [J]. *Circulation* 2008, 117(18): 2407-2423.
- [9] ANTSEL KM, HARGRAVE TM, SIMONESCU M, et al. Advances in understanding and treating ADHD [J]. *BMC Med* 2011, 9: 72.
- [10] EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [EB/OL]. (2010-08-22) [2021-09-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-attention-deficit-hyperactivity_en.pdf.
- [11] FDA. Attention deficit hyperactivity disorder: developing stimulant drugs for treatment guidance for industry [EB/OL]. (2019-04-30) [2021-09-15]. <https://www.fda.gov/media/124334/download>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则(试行)》的通告 [EB/OL]. (2021-09-13) [2021-09-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2b0f84e0627bf8d61470246373e36e70>.

(实习编辑: 柴晓昕)