

附件 1

注意缺陷多动障碍（ADHD）药物

临床试验技术指导原则

（征求意见稿）

2021 年 4 月

目录

一、概述	3
二、基本原则	4
三、儿童 ADHD 患者为受试者的确证性试验设计考虑要点	5
(一) 受试者选择	5
1、人群特征	5
2、主要筛选标准	6
(二) 试验设计	9
1、短期疗效试验	9
2、长期疗效试验	10
3、长期安全性试验	10
(三) 评估指标	11
1、有效性评估	11
2、安全性评估	12
四、特殊考虑	13
(一) 4 岁至不满 6 岁儿童 ADHD 患者试验	13
(二) 扩展成人 ADHD 适应症	13
(三) 安慰剂的使用	14
(四) 数据和安全监察	15
(五) 客观检测指标的应用	15
五、参考文献	15

一、概述

注意缺陷多动障碍（Attention deficit and 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。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。

ADHD属于儿童常见精神障碍，但目前临床可用于ADHD的药物十分有限，仅有中枢兴奋剂，以及以选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和 α_2 肾上腺素能受体激动剂为代表的非中枢兴奋剂。随着全球儿童健康卫生产业的发展，研发更多更好的ADHD新药是临床的迫切需求，也是制药企业为之努力的方向。为鼓励和推动ADHD药物研发，规范临床研究设计，特制定本指导原则。

本指导原则主要适用于在我国研发的ADHD创新药，着重对确证性临床试验设计的考虑要点提出建议，供企业和临床研究单位参考。需要开展确证性临床试验的ADHD改良型新药，以及需要开展验证性临床试验的仿制药，也可以参考本指导原则中技术标准进行试验方案设计的考量或优化。与其他各类创新药研发有共性原则的内容，例如临床药理学研究、探索性临床试验、上市后研究的要求等，未涵盖于本指

导原则。

应用本指导原则时，应同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他境内外已发布的相关技术指导原则。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、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，且健康儿童的药代动力学数据通常不作为必须要求。ADHD 药物研发有所不同，建议在获得健康成人药代动力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，需要在儿童 ADHD 患者中完成药代动力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。

三、儿童 ADHD 患者为受试者的确证性试验设计考虑要点

（一）受试者选择

1、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。

2、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：注意缺陷多动障碍评定量表（Attention Deficit and Hyperactivity Disorder-RS, ADHD-RS）父母评分版和教师评分版，或者注意缺陷多动障碍筛查量表（Swanson,Nolan and Pelham Rating Scales, SNAP）父母评分版和教师评分版。

注意缺陷多动障碍评定量表（ADHD-RS）是由 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 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。

注意缺陷多动障碍筛查量表（Swanson,Nolan and Pelham Rating Scales, SNAP）是由 Swanson 等根据 DSM 中的 ADHD 诊断标准制定，目前已更新至 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”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, 而 SNAP 相比于 ADHD-RS, 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-疾病严重度(CGI-S) ≥ 4 分, 并排除合并其他精神神经障碍, 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。

（二）试验设计

1、短期疗效试验

考虑到 ADHD 疾病病因学及病生理特点的复杂性，以及应用主观评估工具进行疗效评估的多因素影响，对于未在我国境内上市的全新作用机制的 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。

对于与已上市的 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或阳性药，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。

根据药代动力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代动力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。

2、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：

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。

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 8-12 周。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。

3、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。

（三）评估指标

1、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）或者 SNAP 量表（父母评分）进行主要疗效终点评估，以试验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，在试验方案中，应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 $\geq 40\%$ ）来定义。如果使用其他”有效”定义，应在试验方案中阐明定义并提供依据。

2、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。

四、特殊考虑

(一) 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,需提前与药审中心进行沟通。

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。

(二) 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),成为成人ADHD。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代动力学差异。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。

（三）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。

（四）数据和安全监察

临床试验数据监察委员会（Data Monitoring Committees, DMCs）也称为数据和安全监察委员会（Data and Safety Monitoring Boards, DSMBs; Data and Safety Monitoring Committees, DSMCs），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。

（五）客观检测指标的应用

鉴于ADHD疾病病因学及病生理特点的复杂性，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。

五、参考文献

1. EMA. Overview of comments received on “Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)”. 2011.

2. FDA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Developing Stimulant Drugs for Treatment Guidance for Industry.2019.
3. 中华医学会儿科学分会发育行为学组. 注意缺陷多动障碍早期识别、规范诊断和治疗的儿科专家共识. 中华儿科杂志. 2020, 58(3): 188-193.
4. 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 儿童注意缺陷-多动障碍中药新药临床试验设计与评价技术指南. 药物评价研究. 2015, 38(5): 472-479.
5. 郑毅,刘靖. 中国注意缺陷多动障碍防治指南.2版. 中华医学电子音像出版社, 2015.
6. 杜亚松. 儿童心理障碍诊疗学. 人民卫生出版社, 2013.
7. 陆林. 精神病学.第 6 版. 人民卫生出版社, 2018.