
杜兴氏肌萎缩及相关的抗 肌萎缩蛋白病：治疗药物 的开发

行业指导原则

指导原则草案

本指导原则仅供征求意见。

关于本草案的建议和意见请在《联邦公报》刊登关于指南草案有效性的通知后 60 天内提交。以电子形式提交至下述网站 <http://www.regulations.gov>，以书面形式提交至下述地址：Division of Dockets Management（HFA-305），Food and Drug Administration，5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852。所有建议均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的文件编号。

如对本草案文件存疑，请联系 Colleen Locicero，电话是 301-796-1114。

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药品评价和研究中心（CDER）

2015 年 6 月

临床/医学

杜兴氏肌萎缩及相关的抗 肌萎缩蛋白病：治疗药物 的开发

行业指导原则

如需更多副本，请联系：

通讯办公室，药物信息部

药物评估与研究中心

食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

Tel: 855-543-3784 或 301-796-3400; Fax: 301-431-6353; Email: druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药品评价和研究中心（CDER）

2015年6月

临床/医学

目录

I.	介绍	1
II.	背景	2
III.	开发项目	2
A.	一般考虑事项	2
	1. 早期临床开发的考虑事项.....	2
	2. 药物开发人群.....	3
	3. 疗效考虑事项.....	4
	4. 安全性考虑事项.....	4
B.	特定疗效试验的考虑事项	4
	1. 研究设计.....	4
	2. 研究人群.....	5
	3. 疗效终点.....	6
	4. 研究程序和评估时间.....	8
	5. 终点裁决.....	9
	6. 统计学考虑事项.....	9
	7. 加速批准 (H亚部分) 的考虑事项.....	10
	8. 利益-风险考虑事项.....	11
C.	其它考虑事项	11
	1. 相关的非临床安全性考虑事项.....	11
	2. 药代动力学/药效学考虑事项.....	11

杜兴氏肌萎缩及相关的抗肌萎缩蛋白病：治 疗药物的开发 行业指导原则¹

本草案一经定稿即代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请联系标题页上列出的负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。

I. 介绍

本指导原则旨在帮助申办者的杜兴氏肌萎缩（DMD）及相关的抗肌萎缩蛋白病，包括贝克氏肌萎缩（BMD），DMD-相关的扩张型心肌病（DCM）和女性中有症状的基因携带状态等治疗药物的临床开发。²尤其是，本指导原则提出了FDA目前对用于支持治疗以上一种或多种抗肌萎缩蛋白病适应症的药物的临床开发项目及临床试验设计的看法。肌萎缩最明显的病理学机制是骨骼肌和心肌退化，导致肌肉功能进行性丧失、呼吸衰竭、心功能衰竭以及过早死亡。本指导原则草案的意图是在神经学产品部、药物申办者、学术团体及公众中进行持久的集中讨论。³本指导原则并不包括治疗抗肌萎缩蛋白病肌肉退化的继发性并发症的药物（如用于治疗心功能衰竭和肺部感染的药物）的开发。

本指导原则前期由包括患者、患者父母及护理者、临床医生、科学专家和行业代表在内的利益相关者联盟独立编写，之后提交给FDA。在《联邦记事》通知中提供了该联盟提交的指导原则草案，以征求公众意见。在本指导原则的编写工作中，将独立编写的指导原则草案及所收到的公众意见均考虑在内。⁴

¹本指导原则由美国食品药品监督管理局药品评价和研究中心（CDER）神经学产品部编写。

²在本指导原则中，“药物”指的是人用药物及治疗性生物制品，除非另有说明。

³除了咨询指导原则之外，鼓励申办者联系神经学产品部以讨论在肌萎缩蛋白病药物的开发过程中遇到的特定问题。

⁴见 79 FR 52732，2014 年 9 月 4 日。

本指导原则不包括对统计分析或临床试验设计的一般问题的讨论。这些课题分别见ICH行业指导原则《E9 临床试验的统计规则》和《E10 临床试验中对对照组的选择及相关问题》⁵。

一般来说，FDA 指导原则并不构成法律上强制性的责任。指导原则描述了 FDA 对一个课题的当前看法，只能视为建议，除非它引用了特定的法规或法令。在 FDA 指导原则中使用的单词“应该”指的是建议或推荐，而不是要求。

II. 背景

抗肌萎缩蛋白病是抗肌萎缩蛋白（dystrophin 蛋白）基因突变引起的，该突变降低了抗肌萎缩蛋白的数量和/或引起抗肌萎缩蛋白功能失常。这种功能失常导致肌肉退化，在部分患者中，还会导致下游的病理机制，包括干扰肌肉再生并导致运动功能丧失的炎症和纤维化，骨科并发症，以及最终的呼吸衰竭和心功能衰竭。最常见的抗肌萎缩蛋白病是 DMD，出生患病率大约为 1/6000 至 1/3500 名男性。DMD 通常是抗肌萎缩蛋白病最重度的表型，该病患者无法达到发育节点，在生命的前 10 年功能丧失，寿命显著缩短。BMD 与 DMD 相似，但通常出现症状的时间更晚，进展更缓慢。BMD 的特征是患者间的严重程度存在较大差异，部分患者的临床病程与 DMD 患者相同，但其他患者几乎无症状，甚至在部分病例中是完全没有症状。BMD 的出生患病率大约为 1/20000 名男性。DCM 是抗肌萎缩蛋白突变引起的，它主要影响心肌，相对不常见。最后，一些携带抗肌萎缩蛋白突变基因的女性出现与男性患者相似的肌肉退化。

III. 开发项目

A. 一般考虑事项

1. 早期临床开发的考虑事项

由于各种各样的原因，在这些疾病的药物开发过程中，药物开发者与抗肌萎缩蛋白病患者之间的关于药物安全性和疗效的问题的沟通十分重要。

- FDA 认识到，罹患生命威胁性、重度衰竭性疾病但该病的医疗需求未被满足的患者通常愿意接受程度更高且不确定性也更大的风险。⁶但是，很重要的一点是药物开发者需要从患者处了解到特定的患者情况

⁵我们定期更新指导原则。为确保您获得的是最新版的指导原则，请查阅 FDA 药物指导原则网页 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

⁶21 CFR 312.80, E 亚部分。

（如年龄、疾病分期、表型等）能接受什么样的治疗目标和风险忍受程度。例如，抗肌萎缩蛋白病更重度的表型患者与更轻度的表型患者之间，风险的忍受程度可能不同。随着药物开发的推进，药物的潜在治疗利益与风险变得越来越清晰，应进一步获得来自患者和护理者的信息。

- 一些抗肌萎缩蛋白病患者是儿童。在儿童中进行研究需考虑到特殊的伦理问题以及风险的类型和背景是否可接受。⁷在这些伦理考虑事项的许可范围内，即使可能有发生严重或不可逆性损害的风险，但如果该风险在该病表型的严重程度背景下是“合理的”，可能也允许在FDA监管框架下进行药物开发研究。⁸但是，患者和护理者在获得了关于潜在风险和治疗利益的清楚信息后，可以作出是否参加临床试验的适当决定。除了基于研究开始时已有的信息编写的知情同意书之外，至关重要的一点是新获得的安全性信息应该不间断地快速传递给研究患者及其护理者，以便他们可以重新考虑是否继续参加研究。

- 类似地，治疗目标可能根据患者特定情况（如年龄和疾病分期）有不同，受疾病影响最大的患者可以提供对于最适于指定为主要终点的治疗结局，如何评估这些结局最好，以及该病治疗的总体效果等问题的认识。

2. 药物开发人群

有必要了解抗肌萎缩蛋白病的试验药物在不同疾病分期和表型的患者中的安全性和疗效。除非在科学上认为有合理性，否则不可基于患者特征（如年龄或疾病分期）将患者不必要地排除于研究。入选标准较宽可能有利于更快速地入组，从而加快药物开发。证明一种试验药物的安全性和疗效通常需要药物开发的多个阶段及多项临床试验，导致入选不同疾病分期和表型的患者的可行性提高。

强有力的依据表明需要在早期治疗患者，因为尤其是保持肌肉的药物可以在肌肉健康恶化之前，对预后起到最大作用。但是，可能也需要在疾病的更晚期，包括呼吸和心脏的病理更明显的阶段，去了解药物的安全性和疗效。

⁷21 CFR 第 50 部分，D 亚部分。

⁸21 CFR 312.42。

3. 疗效考虑事项

与其它所有药物一样，有效性法规标准也适用于抗肌萎缩蛋白病的药物。但是FDA长期以来强调，对于医疗需求严重未满足的用于治疗严重疾病的药物，适于以运动灵活性同时保持适当的安全性和有效性保证作为药物的法规标准。⁹

4. 安全性考虑事项

抗肌萎缩蛋白病试验通常应在可查阅实时、非盲态安全性数据的安全性评估委员（SAC）的监督下进行。SAC应频繁查阅新出现的安全性信号，必要时采取适当的措施以确保患者不处于不合理的风险伤害中。¹⁰

为了支持上市批准，药物安全性必须有充分数量及持续时间的患者暴露以了解药物风险。¹¹ FDA在确定所需的最低数量及持续时间的患者暴露时，通常会考虑到DMD和其它重度抗肌萎缩蛋白病的性质是严重且具有生命威胁性的。¹²显示具有重要治疗利益的药物可能只需提供为充分确认与治疗利益相对应的风险所需的安全性数据更少的安全性数据。在开发期间，应从不同疾病分期和不同严重程度的患者中尽可能多地采集安全性数据，尽可能包括疗效研究中不包括但基于其它数据有可能结论表明药物有效的患者的安全性数据。暴露于药物至少一年的、合理数量的患者的安全性数据通常适于支持药物用于DMD及其它重度抗肌萎缩蛋白病的长期治疗的批准。

用于治疗抗肌萎缩蛋白病的药物发生的值得关注的不良事件包括对于抗肌萎缩蛋白或其它肌肉组份的自身免疫加剧。对于通过提高骨骼肌的数量或活性而提高心脏的生理应激性的药物，或是对于可直接作用于心脏抗肌萎缩蛋白的药物，心脏病加重可能是一个需关注的问题。

B. 特定疗效试验的考虑事项

1. 研究设计

强烈建议采用随机、安慰剂对照试验，通常这是证明抗肌萎缩蛋白病治疗药物的疗效的最有效途径，但是在某些情况下，采用外部对照的试验（如历史对照试验）可能会被认为充分且良好对照的试验，可以或者有助于证明疗效以支持药

⁹21 CFR 312.80, E 亚部分, 拟用于治疗生命威胁性及重度衰竭性疾病的药物。

¹⁰见临床试验申办者指导原则《临床试验数据监查委员会的建立与操作》。

¹¹21 CFR 314.125(b)(2)

¹²21 CFR 314.105(c); 要求 FDA 执行其科学判断力以确定申办者为某种药物能达到法规标准而提供的数据及信息的种类及数量。

物批准。但是应指出的是，历史对照试验缺乏可降低偏倚的重要设计特征，如随机或治疗分配的遮蔽，并且通常只有在药物对不容易产生偏倚的客观终点的作用足够大时才具有说服力。¹³外部对照研究应展示详细的证据表明研究设计及执行充分控制了偏倚才具有说服力。例如，确认对照组在关键基线及预后变量方面（包括年龄，主要疗效测量参数以及疾病分期的其它测量参数的基线值，支持治疗的类型及强度、皮质类固醇或其它合并药物的剂量及治疗持续时间，基因型等）充分匹配至关重要。应尽可能降低潜在的偏倚来源，如在身体活动能力或功能测试期间进行鼓励的差异。另上，由于外部对照试验的固有限制，治疗作用必须足够大才能解读。

一般来说，抗肌萎缩蛋白病的药物开发项目应包括早期阶段的研究，这些研究通常持续时间较短。该类研究可以评估药物对生物标志物的作用，以发现最可能有效并且在持续时间更长的确定性试验中将研究的、有充分耐受性的剂量。

2. 研究人群

尽管有必要了解抗肌萎缩蛋白病的药物在不同疾病分期和基因型患者之间的安全性和疗效，但在有科学依据的情况下（如，针对特定抗肌萎缩蛋白突变的药物），药物开发可以针对某个已确定的疾病亚组。类似地，入组可以基于早期的生物标志物数据（即表明可能仅对通过该生物标志物确定的这部分患者才有临床利益）。

对于可以减少进一步临床衰退，但预期不会改善或逆转既存的肌肉功能失常的药物，考虑预后的富集因素可能是有用的（即根据采用的入选标准，所选择的患者特征可以预测在计划研究期间发生的充分程度的临床衰退）。该类标准可能包括在进入研究之前的快速恶化史，或是在入组时更重度的功能缺陷。

对于针对特定突变的药物，申办者需要准确测定每名患者的抗肌萎缩蛋白突变后才能入组。即使是具有与突变无关的预期疗效的药物，也强烈建议进行该类检测，因为基因型-表型关联性的认识可能显示不同亚组之间的安全性和疗效存在差异。由于类似原因，强烈鼓励检测那些修改了表型的基因型额外基因座。

对于药物的疗效或安全性可能与患者的特定抗肌萎缩蛋白突变有关，或是与生物标志物相关的另一类型发现有关，应同时开发配套的诊断器械，诊断器械的临床性能和临床重要性采用来自药物临床开发项目的数据建立。但是，考虑到抗肌萎缩蛋白病是一种严重且具有生命威胁性的疾病，且目前缺乏令人满意的替代

¹³见 ICHE10。

疗法，FDA可能会在即使配套的诊断器械尚未获得批准或同意销售的情况下也同意这种药物上市，只要使用该药的利益较为显著，超过了使用尚未获批的配套体外诊断器械的风险。¹⁴这由FDA在产品审评中确定。

3. 疗效终点

对于抗肌萎缩蛋白病研究，目前尚无一套要求或推荐的临床结局测量方法。尽管已被开发用于抗肌萎缩蛋白病或相关疾病的临床试验和/或临床治疗的现有结局测量方法可能是适当的，但FDA也会考虑采纳能测量患者是否获得了有临床意义的作用的新的结局测量方法的提议。鼓励申办者提出（并且必要时开发）可有效、可靠地评估大范围的症状及疾病分期的患者的终点。在选择和/或开发疗效终点阶段早期，申办者应邀请FDA参与。必要时应包括对多个疗效终点的评估，以了解对于抗肌萎缩蛋白相关病理的作用范围，包括骨骼、呼吸、心肌功能，即使研究的主要终点只是这些测量参数中的某一个。

在抗肌萎缩蛋白病的药物开发中，可测量在大范围缺陷内的功能变化的疗效终点可以提供许多优势。这些终点可以提高有资格入选的患者人数，可以降低下限效应和上限效应导致信息遗漏的可能性，如果患者因不能完成某项功能或是在整个研究期间保持完全不能执行某项功能的状态而无法提供数据。由于类似原因，鼓励开发可评估不同疾病分期的功能的终点，例如通过合并步行和上半身功能进行评估。终点应有能力发现与基线相比改善或恶化，以捕捉可能的药物有利作用范围。

可以设计患者报告的结局（PRO），¹⁵包括对日常生活活动的监测，以评估大范围的疾病分期和严重程度的患者的能力及经验。PRO对于评估相对较小幅度的客观发现是否有临床意义有作用，并有助于评估治疗利益和风险。抗肌萎缩蛋白病的PRO工具通常包括的项目有限，这些项目旨在评估值得关注的治疗结局的最重要方面（如有助于与健康相关的生命质量的特定方面如身体功能）。篇幅太长的PRO工具可能会加重回答者的负担以及遗漏数据的可能性。过于广泛的PRO工具可能难以解读，并且对于主要关注的治疗结局的有意义变化可能不敏感。在患者不能报告自身情况的情况下（如幼小儿童），观察者报告的结局应基于护理者或其它观察者直接观察到的患者日常活动期间情况。

¹⁴见行业及美国食品药品监督管理局工作人员的指导原则《配套的体外诊断器械》（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm081752.htm>）。

¹⁵PRO 是基于直接来自患者（即研究受试者）的、关于患者自身健康状态的报告的测量方法，临床医师或其他任何人都不对患者的反馈进行修订或解读。

基于功能的疗效终点可以通过不同途径测量，包括基于活动能力的、证明患者有能力执行特定活动或一组活动（如，有能力进行活动[是或否]；执行活动所需的时间；或至发生能力下降或丧失事件的时间）的结局评估。对于能力仍在发育期间的幼小儿童，在达到某个发育节点背景下评估至发生事件的时间可能是适当的。

终点的其它考虑事项包括以下：

- 在新生儿、婴儿和 4 岁以前的幼小儿童中，在 DMD 患者中已使用发育量表（如 Griffiths 精神发育量表或 Bayley 婴幼儿发育量表，第 3 版）。但是，应该与 FDA 讨论在临床试验中使用该类量表的适当性并征得其同意。
- 在 4~7 岁能走动的儿童中，与计时功能测试（如爬越 4 阶楼梯的时间，或步行/跑步 10 米的时间等）一样，North Star 步行评估可以作为总运动功能的有效测量方法。
- 对于提高或保持肌力的治疗，肌力测试可能是一个适当的终点，在 ≥ 5 岁的儿童中可以可靠地测试。肌力差异是否有临床意义应得到所观察到的作用幅度的支持，或是在充分的功能测量中观察到的药物作用的支持。在某些情况下，对肌力的作用也可以视为中间终点，用于支持加速批准。¹⁶
- 6 分钟步行测试（6MWT），或时间更短的测试如 2 分钟步行测试，可以测量肌力和耐力，对于至少 5 或 6 岁的患者可能是适当的。这些测试在年龄更大的患者中的使用挑战是失去步行能力这一下限效应。6MWT 测试结果变化的综合数据分析受到试验中入选或排除失去步行能力的患者这一因素的严重影响，因为这会导致 0 值。
- 对于失去步行能力的年龄更大的患者，有多种结局测量方法可用，主要测量的是上肢功能。

抗肌萎缩蛋白病的许多功能终点可能包括患者在临床环境下根据卫生保健专业人员的指示执行的任務。该类终点会受到患者努力的影响，和/或家庭成员、护理者、或医务人员的教导或鼓励的影响，应采用尽量减少偏倚的程序进行测试。例如，在测试期间对患者作出的鼓励应标准化，只要可操作，应由不了解临床过程或可能非盲态的不良事件的研究工作人员执行功能测试终点。

¹⁶见行业指导原则《严重疾病的加急项目-药物和生物制剂》。

抗肌萎缩蛋白病的疗效也可以通过呼吸和/或心脏终点的作用来证明，需考虑以下事项：

- 特定的临床呼吸结局可能包括睡眠低氧、阻塞性睡眠呼吸暂停、吸入性肺炎、进展为机械辅助通气。呼吸功能的其它测量参数，如肺活量、最大吸气压和最大呼气压，可能作为对呼吸肌功能的额外评估。与肌力一样，这些额外测量参数的结果差异是否有临床意义应得到所观察到的作用幅度的支持，或是在充分的功能测量中观察到的药物作用的支持。在某些情况下，对这些额外测量参数的作用也可以视为中间终点，用于支持加速批准。
- 对慢性心衰的有效性的证据一直依赖于在证实心衰和/或患有常见病因（如缺血性心脏病、高血压或心肌炎）引起的左室功能失常的成人患者中进行的随机、双盲临床试验。大部分这些试验的目的是检测结局（如生存期延长，或生存期延长加上心衰住院率下降这一复合终点）。这些试验不是仅仅采用运动能力改善作为终点，至少部分是因为改善了运动能力的心衰治疗对生存期有不良作用。针对基础病理的 DMD 治疗可能较少会产生该类问题，因此仅仅运动能力改善可视为是一个适当的终点。
- DMD 心肌病患者的自然历史数据目前有限，增加了开发可预测疾病进展或作为替代终点的测量参数的难度。FDA 建议，如果可行，申办者应在临床试验期间采集以下心脏数据：对研究人群的年龄和疾病分期适当的的心脏受累或心衰的体征和症状的定期评估，心脏用药清单，系列的心电图，系列的扫描研究（如超声心动图或心脏磁共振成像）。

抗肌萎缩蛋白在大脑中表达，抗肌萎缩蛋白病可能伴随认识与行为方面的影响。尽管影响行为的药物很多，不仅仅是抗肌萎缩蛋白病的药物（如，用于注意力缺陷多动症的药物），但如果证明对神经系统有特定的有利作用，该药可被批准用于治疗抗肌萎缩蛋白病（即，无抗肌萎缩蛋白突变的患者预期不会产生此治疗利益）。

4. 研究程序和评估时间

用于抗肌萎缩蛋白病长期治疗的药物应显示疗效至少持续 3 个月。对于预期能减缓功能衰退的药物，研究时长除了受到预测的药物疗效的影响之外，还必然会受到疾病进展率的影响。尽管在 DMD 患者中曾进行了持续一年的研究，但研究的持续时间应基于有科学依据的样本量计算，在适当的情况下，它包括安慰剂组中功能衰退的预计比率、预期的效应值、这些估计值的变异性、以及期望的统

计学把握度。持续时间 18~24 个月的疗效研究可以大幅提高统计学把握度，而总开发时间仅轻微延长。

5. 终点裁决

在心血管研究中通常采用对心脏终点的盲态裁决，如果采用了心脏终点如心衰或因心脏问题住院，应考虑采用这一方法。对于复合性呼吸终点，如吸入性肺炎，也应考虑进行裁决，因为可能会出现模棱两可的病例。功能终点，如从地板抬起的能力或步行能力，通过裁决来解决潜在的混杂因素如可逆性损害可能是有益的。

6. 统计学考虑事项

一般来说，抗肌萎缩蛋白病的统计方法与其它疾病领域所使用的统计方法相似，如其它指导原则中的描述。申办者可以使用提高研究效率的设计（如适应性设计¹⁷）。

对于基于功能能力的持续测量结果的疗效评估，通常应该对每个治疗组的自基线变化进行统计分析，通过对比在一个或多个特定时间，治疗组与对照组之间的平均变化来评估治疗作用。平均变化一般需按基线测量结果进行调整以提高发现治疗作用的统计学把握度。

如果可操作，通过获得多次基线评估（如进行两次 6MWT，之间间隔一周），可以降低变异性。对于需要特定程度的身体残疾（如 6MWT 距离不到 350 米）才能入组的研究，作为衡量患者的入选资格的筛选评估不能作为基线评估。在筛选评估之后应进行单独的基线评估以避免回归到平均值。对于抗肌萎缩蛋白病，申办者也可以考虑对这一方法稍作修改，评估坡度的自基线变化（或变化率）。鉴于典型的自基线变化评估只考虑两个测量结果（治疗前和某个特定时间点的治疗后），评估坡度变化需考虑每名患者的多次测量结果，从而可能会提高发现治疗差异的统计学把握度。

通过基于一个或多个预后因素进行分层入组会提高随机程序产生平衡的治疗组的可能性。对于幼小儿童，分层可能基于下肢肌力或步行能力这些参数，而对于年龄更大的儿童，肺和心脏的状态可能是适当的分层因素。但是，如果是规模较小或中等的样本量，该类变量应该仅限于谨慎选择的变量。

¹⁷见行业指导原则草稿《药物和生物制剂的临床试验的适应性设计》。在形成终稿时，该指导原则将代表 FDA 目前对这一课题的看法。

7. 加速批准 (H 亚部分) 的考虑事项

在抗肌萎缩蛋白病患者中,在生化、细胞或组织水平能可靠反映骨骼肌的健康及数量的生物标志物在不同的药物开发程序中可能都是有用的,包括作为预后、预测性、药效学的生物标志物,或者在某些情况下,如果有充分的科学证据支持并且有可接受的分析方法,也可作为替代终点以支持加速批准。单个生物标志物测量在不同的情况下可以有不同的功能;例如,基线的抗肌萎缩蛋白表达可能是患者预后的一个标志物,而抗肌萎缩蛋白增多可以反映药物的生物学活性,指导药物开发的重要方面,如剂量选择和给药途径。即使得出的结论是该生物标志物不能作为一个替代终点,基于生物标志物的阳性发现也有助于支持该药的作用机制,有助于发现待研究或待治疗的适当患者群,或支持在其它终点方面的发现的有效性。为了支持抗肌萎缩蛋白病的整体药物开发的持续进展,很重要的一点是纳入有临床意义的终点的试验在可行的范围内包括尽可能多的生物标志物以帮助建立该类生物标志物与临床终点之间的关联性。

一个生物标志物预测抗肌萎缩蛋白病患者的临床获益的可能性与以下因素密不可分:生物标志物的变化幅度,所检测的生物标志物所在的组织。生物标志物变化的意义也可能依赖于患者的年龄或疾病分期,或其它患者因素,如炎症或对于抗肌萎缩蛋白或其它肌肉组份的自身免疫性。在执行研究之前,应证明分析的有效性充分,在执行研究期间,应充分评估生物标志物分析的性能特征,包括质量-控制检测和结果的记录。

功能性抗肌萎缩蛋白的缺陷似乎是引起抗肌萎缩蛋白病有症状的、功能性的后果的直接原因,因此有必要特别关注将抗肌萎缩蛋白作为一个生物标志物,并作为加速批准的可能替代终点,也特别关注改善功能性抗肌萎缩蛋白和/或功能类似或相关的其它蛋白(如 utrophin 蛋白,截短的抗肌萎缩蛋)的药物。

鼓励申办者考虑使用其它生物标志物,如那些通过磁共振成像或磁共振波谱测量的生物标志物。影像检查的优势是其非侵入性,能评估大量的肌肉样本,可以在多个时间点重复进行,能评估身体包括心机的多个区域。

在某些情况下,可以基于中间临床终点(如肌力和某些呼吸功能测量,如上讨论)进行加速批准。中间临床终点是对治疗作用的测量,其测量时间可以早于对不可逆性发病或死亡(IMM)的作用的测量时间,被认为有合理的可能性能预测药物对 IMM 的作用或其它临床利益。基于该类中间临床终点的批准将在加速批准通道中考虑,不属于完全批准,只有在完全批准时才必需确定药物对 IMM 的作用或其它临床利益以确认导致获得批准的预测临床利益。考虑基于某个中间

临床终点获得加速批准的开发项目的申办者应该在药物开发早期与神经学产品部讨论其开发项目。

8. 利益-风险考虑事项

FDA 在作出关于抗肌萎缩蛋白病的药物的法规决定时，将考虑到患者及护理者对风险的忍受程度，以及该病性质是严重且生命威胁性的。如果药物有可能延缓重要能力（如行走）的丧失，患者及护理者可能愿意忍受产生损害的较大风险。但是，风险的忍受程度在个体之间有差异，并且会受到疾病分期和严重程度的影响；FDA 在作法规决定时会考虑到这些异质性。

在执行治疗利益-风险评估时，FDA 会考虑现有证据的完整性。例如，对于一个有较大风险的药物，如果敏感测量肌肉功能的样本量较小，则 PRO 提供的治疗作用的临床影响的证据可能会成为治疗利益-风险评估的重要基础。

C. 其它考虑事项

1. 相关的非临床安全性考虑事项

非临床研究提供了重要信息，依据这些信息可以确定是否有合理的安全性执行临床试验，以及如何选择临床剂量和监测。对于缺乏治疗或治疗不充分的严重、生命威胁性疾病，从总体来说，如果有科学依据，允许基于少于正常的非临床试验开展临床试验可能是适当的。在某些情况下，如果基于已获得的非临床和临床数据有合理性，人体给药的持续时间可能会超过非临床研究的给药持续时间。鼓励申办者在临床开发早期咨询神经学产品部。

对于拟用于治疗大部分抗肌萎缩蛋白病的药物，通常致癌性研究可在批准后进行。

2. 药代动力学/药效学考虑事项

考虑到DMD和其它重度抗肌萎缩蛋白病等疾病的性质是严重且生命威胁性的，不太可能需要典型系列的临床药理学检测来支持新药的批准。例如，如果患者群和药物代谢途径的综合考虑显示对药代动力学或药效学出现有临床意义的影响的可能性较小，肾或肝损害研究或许可以推迟到获得批准后进行，或甚至被豁免。鼓励申办者在临床开发早期咨询神经学产品部。

在药物开发过程中，应定义并根据需要评价一种试验性新药与抗肌萎缩蛋白病患者中常用的其它药物之间的药代动力学和/或药效学相互作用，作为对药物

安全性和有效性的充分评估的一部分。抗肌萎缩蛋白病患者中常同时使用添加剂、中药、饮食调整，应考虑试验药物对药代动力学和药效学的影响。

申办者应探索药物暴露（在血浆或其它生物体液中的药物浓度）与临床研究中采集的疗效和安全性终点之间的关系。采用在早期剂量探索研究中发现的生物标志物的药物暴露-反应关系可能有助于发现验证性研究的剂量/给药方案，以及是否需要根据不同的外在/内在因素（如药物-药物相互作用、年龄等）进行剂量调整。重要的是，这些关系对验证性研究得出的有效性证据也有帮助。在分析中使用的反应变量应包括预定的主要和次要终点，以及在疗效和安全性研究中采集的生物标志物的结果。

3. 标签的考虑事项

鼓励进行入组不同疾病分期和表型的患者的疗效研究，即使是来自较少人数的不同疾病亚组患者的数据，也可能有助于支持某个包括更广泛患者组的适应症。仅限入组特定疾病分期或表型的适应症的抗肌萎缩蛋白病疗效试验不太可能获得批准，除非所证明的作用可能仅限于该特定分组或是在其它组中的风险不可接受。