

---

# 评估药物对机动车驾驶能力的影响

## 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AaronSherman，联系电话：240-402-0493。

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 1 月  
临床/医学

---

# 评估药物对机动车驾驶能力的影响

## 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

Tel: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353; Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto: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1月

临床/医学

---

## 目录

I.	介绍.....	1
II.	背景.....	2
III.	评估驾驶能力受损的必要性.....	2
IV.	评估药物对驾驶的影响的分层方法.....	3
	A. 药理学/毒理学.....	4
	B. 流行病学.....	4
	C. 1期药物开发研究.....	5
	D. 2期和3期研究.....	6
	E. 驾驶研究.....	6
	F. 随机.....	7
	H. 暴露-反应模型.....	9
V.	标签.....	9

# 评估药物对机动车驾驶能力的影响

## 行业指导原则<sup>1</sup>

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，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，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。

### I. 介绍

本指导原则旨在帮助药物申办者评估精神药物对机动车驾驶能力的影响。尤其是，本指导原则提出了 FDA 对可能需要该类评估的 FDA 监控药物的当前看法<sup>2</sup>，以及该类评估必需进行的研究的类型。本指导原则草案的意图是在 FDA 内部、药物申办者、学术团体及公众中进行持久的集中讨论。

本指导原则没有说明用于收集关于驾驶能力的数据的特定方法或工具；而是列出了该类研究的一般原则和目标。经验表明，有多种方法可能适于提供必需的数据。关于特定药物的开发项目，应该与适当的审评部讨论将使用的方法。

本指导原则也没有说明基础疾病、正常衰老、或是与监控药物无关的其它因素（如驾驶时注意力分散，野蛮驾驶）对驾驶能力的影响。尽管精神药物是本指导原则的重心，但非精神药物可能会通过对功能的大量多样性影响，包括预期影响和继发性影响（如低血糖导致意识受损，扩瞳药导致视野受损）而影响驾驶能力。因此，考虑对驾驶的可能影响时并不仅限于精神药物，评估非精神药物的风险的方法应该以药物特定影响为指导，这些方法可能与本指导原则中描述的方法有很大的不同。

FDA 的指导原则，包括本指导原则，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

<sup>1</sup>本指南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。

<sup>2</sup>在本指南中，药物指的是人用药物及治疗性生物制品，除非另有说明。

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

驾驶是涉及认知、感知和运动的一系列复杂活动。降低药物损伤驾驶能力导致的机动车事故（MVA）的发生率是公众健康的重点。系统地发现导致 MVA 风险升高的药物是评估药物风险以及设计降低这一风险的策略的一个重要方面。

损伤驾驶能力的药物可能也会损伤判断自身受损程度的能力。因此，患者的自身认知通常不足以评估是否出现了驾驶能力受损或其受损程度，或风险是否已充分减轻。为了安全地使用药物，可能需要获得关于药物如何影响驾驶能力的客观信息。

## III. 评估驾驶能力受损的必要性

应评估的确定驾驶能力是否受损的首要考虑事项是药物的使用条件及适用的患者群。拟用于驾驶车辆的慢性（包括慢性-间歇性）成人门诊患者的药物可能最需要评估药物对驾驶能力的影响。相比之下，仅限于用于幼儿或住院患者的药物无需进行该类评估。建议及早与适当的审评部进行讨论以确定在任何开发项目中是否需要进行评估药物对驾驶能力的影响的研究。

对中枢神经系统（CNS）有明显影响且主要在夜间给药的药物（如治疗失眠和其它睡眠异常的药物）应引起注意，因为其残留的日间作用可能会影响驾驶能力。

在某些情况下，精神药物可能看起来会改善驾驶能力，例如通过减少嗜睡（这是 MVA 的已确认风险）。但是，药物可能有导致驾驶能力受损的可能性升高的额外作用；例如，对 CNS 的刺激作用可能会提高风险。因此，对于任何精神药物，都应考虑对安全驾驶有重要影响的其它功能的额外数据。

被批准用于特定用途的活性成份如果按不同的剂量或给药日程用于不同的适应症，或是用于该药是否会影响驾驶的信息不充分的新患者群，可能也需要进行驾驶研究。例如，已知会抑制 CNS 活性的药物如巴比妥类和苯二氮平类药物以宽范围的剂量和日程被用于包括焦虑、失眠和全麻在内的多种适应症。对驾驶能力的潜在影响可能在不同用途和患者群中会有差异。

本指导原则中描述的驾驶损害研究可能无法在预期的患者群中进行，或是需要调整与阻止健康志愿者入组的严重安全性风险相关的药物。根据特定情况，采用可采集的数据加上解释剩余不确定性的标签，可能足以解决驾驶能力损害的风险。

#### IV. 评估药物对驾驶的影响的分层方法

FDA建议采用*分层评估*<sup>3</sup>来评价驾驶能力损害，这些评估包括药理学/毒理学、流行病学和标准的行为评估。采用这一评估方法，在开发早期获得的药物信息可被用于指导是否需要在更晚期采集与损害可能性有关的数据，如此便不至于不必要地浪费资源去评估极少或无损害可能性的药物，或是去检测按适应症使用时有明确损害但不需要进行详细评估的药物（如用于手术麻醉的药物）。在药物早期开发中，检测应具有对损害的高敏感性。在之后的开发中，应设计研究以阐明早期发现的临床相关性。以下功能领域对于驾驶很重要，如果累积数据表明存在有临床意义的损害风险，应通过更具针对性的研究进行评估。

- 警惕性/唤醒/觉醒状态
- 注意力和处理速度
- 反应时间/精神运动功能
- 感觉-认知功能
- 执行功能

通过实际 MVA 风险无法评估药物对驾驶能力的影响，因为采用将 MVA 作为一个终点的随机、对照试验不符合伦理，并且规模太大也无法执行。应采用评估药物对于安全驾驶必需的 CNS 功能的影响的研究来评估引起 MVA 的可能性。

*驾驶能力损害*这一概念复杂，涉及到评估患者的多个认识功能和感觉运动功能。评估这一损害与药代动力学及药物剂量的关联性也至关重要。驾驶能力损害无法通过单个领域（如警惕性）来完整地定义；但是，有临床意义的损害的证明，即使是单个领域，可能也足以得出该药损害驾驶能力的结论，并且或许可以作为作出法规行动的充分依据。

---

<sup>3</sup>Kay, GG 和 BK Logan, 2011, 麻醉驾驶专家小组报告：评估药物损害驾驶能力的可能性的共识方案，DOT HS 811 438, Washington, DC: 国家公路交通安全管理局。

## A. 药理学/毒理学

药物的化学结构或受体结合情况可以表明对影响与驾驶相关的能力的可能性。例如，有苯二氮平类结构或是促进  $\gamma$ -氨基丁酸与其受体结合的药物可能有抑制 CNS 的作用，在临床研究中需要密切关注这一抑制作用。但是，仅凭结构和受体结合能力并不足以得出该药不会损害与驾驶相关的能力的结论，因为皮质功能（如判断力）并没有在非临床研究中进行充分的评估。类似地，主要作用机制可能并不足以再确认该药的安全性，因为非预期的脱靶效应可能会引起不良作用。

药物的药代动力学特性对于评估药物是否会引起患者在驾驶时的损害至关重要。血浆或脑组织的半衰期对于预期主要或仅仅在夜间起效的药物，或者是预期患者不驾驶车辆的其他时间起效的药物尤其重要。另一个重要因素可能是药物穿过血脑屏障的程度，第一代与第二代H<sub>1</sub>抗组胺药物引起的嗜睡差异表明部分是穿过血脑屏障的程度差异引起的。

非临床研究或许能提供预期药物是否会损害驾驶能力的有用数据。一般来说，用于评估行为损害的可能性的非临床研究应包括评估药物的主要和次要药理学靶标的一系列体外结合试验、评估在靶标的药理学活性的体外/体内功能试验、认真评估可能表明 CNS 功能受损的症状的体内 CNS 安全性药理学研究。应考虑主要循环代谢物及母体化合物在人体内的药理学活性和药代动力学。

## B. 流行病学

关于药物不良作用的流行病学数据应在适应症和其它潜在偏倚的混合背景下解读，但是相同或相似类别的药物，或作用特征相似的药物可能会引起该药对驾驶能力的影响的关注。流行病学数据对于理解与实际临床使用相关的不同因素（如药物-疾病相互作用，药物-药物相互作用，给药错误等）是否可能影响一个新药对驾驶安全性的作用尤其有用。流行病学研究可能会提供在明显有别于临床试验的研究人群的药物实际使用者中的风险的信息。

流行病学数据可能显示某种特定疾病（如嗜眠发作，阻塞性睡眠呼吸暂停）或驾驶者分类（如年龄男性）与MVA风险升高之间的关联性。<sup>4</sup>尽管本指导原则的重点仅限于药物对驾驶的影响，在设计或解读驾驶研究时，将流行病学信息纳入考虑可能很重要。

---

<sup>4</sup>LeRoy, A and ML Morse, 2008, 多种药物与车祸：数据库分析，美国交通部，国家公路交通安全管理局，DOT HS 810-858。

但是,流行病学数据通常很难提供令人信服的证据表明一种药物或药物类别并未提高 MVA 的风险或引起有临床意义的驾驶能力损害。MVA 常见,即使是在产生了有临床意义的损害的患者中,也有很多其它因素会引起发生车祸,这降低了流行病学研究可靠地发现风险上升的效能。患者群和其它疾病特定因素对 MVA 风险也有重大影响,但是在流行病学研究中很难表征和调整。

上市后不良事件报告对于发现损害驾驶能力的药物的作用有限,因为无法核实关键的使用情况,如剂量、或同时使用其它药物或喝酒,但可能表明该药在某些情况下提高了 MVA 风险。该类报告基本上不能证明一个药物对驾驶不会产生有意义的不良作用,因为 MVA 的背景发生率较高,并且已认识到 MVA 与年龄、性别、驾驶经验以及在上市后报告中很少记录的其它多个因素有关。此外,如果患者和信息提供者不明白一个药物的损害可能会导致 MVA,可能会被报告遗漏。

### C. 1 期药物开发研究

从人体首次研究开始,所有药物,包括预期无 CNS 指征的药物,都应评估对 CNS 的不良作用(如嗜睡、烦躁、头晕)。CNS 不良事件即使只是在小部分 1 期受试者中发生,也表明需要对 CNS 作用进行更特定的研究。

对 CNS 作用的早期试验通常应更多地关注灵敏性,而不是专属性。不同的精神运动和神经心理学试验,包括测量反应时间、注意力分散、选择性注意力、以及记忆力可能是适当的。早期研究通常包括高于后期疗效研究将使用的剂量,这提供了在暴露-反应曲线的一大段时间内探索 CNS 作用的机会。对于预期会影响睡眠和觉醒的药物,定向研究(如多次睡眠潜伏期试验或觉醒状态维持试验)可能有助于了解药物的安全性和疗效。对 CNS 作用的主观评估(如通过视觉模拟量表)或许能提供对客观证明了药物相关损害的主观意识程度的重要信息。

如果有初步证据表明产生损害,应进行额外的 1 期研究以探察在 2 期和 3 期研究中可能出现的药物暴露完整范围内的 CNS 损害。研究应考虑到活性代谢物以及在药物暴露可能更高的亚人群(如药物代谢酶遗传多态性人群)中的暴露。

CNS 作用研究中的阳性对照对于研究的可解读性至关重要。没有证明试验灵敏性的阴性研究通常是无法解读的。即使是显示存在损害的研究,阳性对照对于了解损害的幅度及持续时间也是有用的。常用的阳性对照包括乙醇、具有镇静作用的抗组胺药、以及苯二氮平类药物。其它阳性对照可能也是适当的,可以与 FDA 讨论。

## D. 2 期和 3 期研究

对驾驶可能有影响的药物（如有镇静作用的药物，或是在早期试验中怀疑会损害驾驶能力的药物），在 2 期和 3 期研究中应测量血药浓度，包括主要的活性代谢物浓度。应记录影响血药浓度的因素，如给药时间。非预期的高血药浓度（即离群值）应复查确认，以确定该结果是方法问题引起的或是患者间变异性。

对于在早期开发中发现有高度可能性引起损害的药物，在 2 期和 3 期研究中应监测患者是否出现了可能使其处于不可接受的风险的精神活动影响的体征和症状。这一监测应以更早期试验中发现的不良作用（如嗜睡、头晕、意识水平下降、注意力分散、睡眠过度、倦怠、神智受损、昏迷、意识状态改变、吸毒后的感觉等）为指导，监测范围应足够宽，以便能检测到之前可能没发现的影响，如执行功能或记忆力受损（如失忆、记忆力受损、逆行性遗忘、遗忘症、全面性遗忘）。

关于不良作用的开放性提问与针对性提问都应使用。测量所关注的症状的特定患者报告结局，如睡眠量表，可能有助于量化其严重程度。研究者应询问患者（适当时还可询问其家庭成员）对驾驶能力的感觉；阴性反馈提供了有限的安全性再确认，但在驾驶或差点发生车祸期间难以保持清醒的阳性报告会明显受到关注。还可能需要对精神活动功能进行客观检测，如“章节 IV.C, 1 期药物开发研究”中的描述，以保护患者的充分安全性。例如，对于失眠药的试验，直至 3 期研究的所有入组患者在研究期间均通过主观和客观测量方法，每隔一段时间检测日间精神运动损害。

在 2 期和 3 期研究中，应记录 CNS 不良作用的发生时间及持续时间，因为这一信息有助于了解对驾驶能力损害的风险的时序性作用。应有针对性地询问患者在驾驶期间是否发生了药物不良作用。也鼓励申办方在 3 期研究中采集实际 MVA 及交通违反方面的数据，尽管该类事件通常罕见。

## E. 驾驶研究

如果累积数据表明有引起驾驶能力损害的可能性，可能需要进行表面有效性高于 CNS 功能一般测试的专向性 *驾驶研究* 以进一步评估这一损害的临床影响。该类研究可以通过实际机动车或驾驶模拟机来进行。

驾驶是一种多层面的活动，任何驾驶测试可能都无法全面了解可能损害驾驶能力的不同类型的药物影响。例如，在单调的驾驶环境中维持驾驶车道位置的持续能力已被用于评估与药物有关的嗜睡，但它在执行功能方面能提供的信息明显

很少，这在出现新的或多种需求情况（如可能要求先行适应机动车速度的情况，或开车/停车的决定）的驾驶场景中能更好地检测。

在专向性驾驶研究中应包括阳性对照组和安慰剂组。阳性对照应基于在所关注的有临床意义的驾驶能力损害阈值时该阳性对照能确认试验灵敏性的能力来选择。一个很重要但不是唯一的衡量基准是在选择阳性对照时考虑不同血液水平的酒精（包括本身就属于违法驾驶的酒精水平）引起的损害。阳性对照可能是标签中详细说明了关于驾驶能力损害的 FDA 已批准药物。

来自可能使用该药的人群的驾驶研究入组患者，包括老年人，而不是健康志愿者，几乎一直很重要的一点是告知疾病-药物相互作用。但是，在某些情况下，可能得出的结论是健康志愿者与患者之间的差异小到健康志愿者也可以纳入研究。

一般来说，应进行研究以评估药物暴露的初始作用以及长期暴露后的作用。半衰期较长的药物或活性代谢物在长期给药后的血药水平可能明显高于单次给药后的血药水平，导致长期给药后的损害大于初次使用后的损害。应检测何时达到母药和/或活性代谢物的最高水平。但是，药物初始暴露的损害可能大于长期暴露的损害，因为随着时间流逝，可能会发生药理学耐受性。即使发生了耐受性，通常也是不完整的耐受性，可能只是在暴露持续时间延长之后发生。因此，很重要的一点是确定所发生的任何耐受性的时程及程度，以充分告知患者如何安全使用。

驾驶能力损害的研究应评估预期在临床使用中可能会出现药物最大暴露时的影响，这包括患者在使用允许的合并药物时可能会出现药物暴露，或是特定遗传特点或其它特征的患者在相同剂量时可能产生的更高药物暴露。在其它非选择的研究受试者人群中，收集该类信息的一个有效策略是使用高于拟上市剂量的研究剂量。

对于某些预期在夜间给药的药物，包括用于治疗睡眠失常的药物，即使是在次日（尤其是在早晨）药物水平预期降低的情况下也不能假设没有不良 CNS 作用，可能需要在给药后的日间进行以血液水平为指导的关于 CNS 作用的重点研究以了解驾驶风险。

## **F. 随机**

以下描述了检测药物对驾驶能力的急性影响（一次剂量）和慢性影响（举例为 1 周）的典型随机程序。

举例的设计是随机、双盲、双模拟、安慰剂对照和活性对照、多次口服剂量、4个阶段的交叉研究。在1~4治疗阶段内，受试者以双模拟（安慰剂至少大致匹配）的形式随机接受以下治疗：

- A. 高剂量的试验药物 8 天
- B. 低剂量的试验药物 8 天
- C. 阳性对照，第 1 和 8 天
- D. 安慰剂

任何受试者在每个治疗阶段之间都应至少有 5 个半衰期的洗脱期。在每个治疗阶段开始时（在首次或几次给药后）以及在研究阶段结束时进行驾驶试验。

表 1 列出了每个阶段的治疗分配。

表 1. 治疗分配

N	阶段 1 (8 天)	洗脱	阶段 2 (8 天)	洗脱	阶段 3 (8 天)	洗脱	阶段 4 (8 天)
	A		C		D		B
	B		D		C		A
	C		B		A		D
	D		A		B		C

### G. 终点分析

尽管基于平均作用的安全性终点分析可以提供信息，但许多药物的药物暴露（如 $C_{max}$ ，曲线下面积，组织水平）在患者之间存在数量级以上的差异。因此，平均变化可能无法发现药物暴露程度较高的患者发生的有临床意义的损害。尽管患者之间的药效学敏感性差异通常比药物暴露差异更少被人了解，但也会导致平均变化的分析不能敏感地发现部分患者中的有临床意义的损害。

基于不良作用的终点的部分缺陷可以通过缓解者分析来解释，评估药物vs.安慰剂治疗患者中超过有临床意义的损害的预定阈值的患者比例，或是在了解损害程度时值得关注的更大和更小的其它阈值的患者比例。用于该类分析的统计检验称为*对称性分析*，因为它检验的是超过和低于阈值的变化（药物减去安慰剂）分布是否在 0 周围对称分布。<sup>5</sup>

<sup>5</sup>Laska, E, M Mersner, J Wanderling, 2012, A Maximally Selected Test of Symmetry About Zero, Stat Med, 31:3178-91.

## H. 暴露-反应模型

建立药物浓度（暴露）与驾驶试验终点（反应）之间的关系可能对计划和解读驾驶研究有帮助。暴露-反应关系可以探察未曾直接研究的给药方案，预测驾驶试验终点的不同内在/外在因素的作用，提示亚人群中的剂量调整，并提示标签内容。因此，应采集关于适当的药物及代谢物暴露和驾驶试验终点的与时间匹配的数据。药物或代谢物浓度与终点变化之间的关系应采用回归技术进行分析。暴露-反应分析的一般考虑事项请见行业指导原则《暴露-反应关系：研究设计、数据分析和法规应用》。<sup>6</sup>

## V. 标签

应在标签中的“临床研究”章节中描述评估重要安全性终点如驾驶能力损害的研究，包括对设计（如研究人群，终点，统计分析方法）和相关结果的概述。<sup>7</sup>来自驾驶研究的安全性信息根据情况应纳入到其它章节，包括但不限于“警告和注意事项”、“患者咨询信息”和FDA批准的患者标签（如患者信息、用药指导原则）。

---

<sup>6</sup>我们定期更新指南。为确保您获得的是最新版的指南，请查阅 FDA 药物指南网页 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

<sup>7</sup>见行业指南《人用处方药和生物制剂的标签的临床研究章节-内容及格式》。