
滥用-威慑性阿片类药物-评价和标签 行业指导原则

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药物审评和研究中心（CDER）

临床医学
2015年04月

滥用-威慑性阿片类药物-评价和标签 行业指导原则

另外的副本可从以下部门获得:

药品信息处对外信息办公室

马里兰州银泉市新罕布什尔大道 10903 号 2201 室, 邮编 20993-002

电话 301-796-3400; 传真: 301-847-8714

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

药物审评和研究中心(CDER)

临床医学

2015 年 04 月

目录

I. 前言	1
II. 背景.....	1
III. 防滥用产品.....	3
IV. 上市前研究.....	4
A. 实验室破坏和提取研究（第1类）	6
B. 药代动力学研究（第2类）	8
C. 临床滥用潜在性研究（第3类）	9
1. 盲法.....	10
2. 资格预审阶段.....	10
3. 评估阶段.....	11
4. 受试者	11
5. 给药途径、剂量选择、破坏方式和样品制备.....	12
6. 结果参数和数据解释.....	12
7. 数据解释.....	13
8. 统计分析.....	14
a. 背景.....	14
b. 主要分析.....	15
c. 次要分析.....	15
d. 多重性.....	17
V. 上市后研究（第4类）	17
A. 正式研究	18
1. 一般特点.....	18
2. 研究设计特点.....	19
B. 支持性信息	21
VI. 标签.....	22
VII. 额外研究需求.....	25

滥用-威慑性阿片类药物-评价和标签

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，请与本指导原则标题页所列的 FDA 工作人员联系。

I. 前言

本指南描述了 FDA 对于证明具有滥用-威慑型性质的具体制剂应进行的研究的最新见解。本指南给出了关于应如何实施和评价这些研究的建议，讨论了如何描述这些研究及其对药品标签的影响。

本指南旨在为希望开发具有潜在滥用-威慑型性质的阿片类药物制剂的申办者提供帮助，不适用于不具有潜在滥用性质的阿片或阿片类药物产品。

本指南也不解决滥用-威慑性阿片类药物产品仿制制剂开发或检验相关问题。FDA 计划在一个或多个将来的指南文件中解决此主题。

一般来说，FDA 的指南文件没有规定依法强制执行责任。相反，除非引述具体的监管或法规要求，指南描述的是本机构对此主题的最新见解，应该仅仅被视作建议。本机构指南中所使用的“应该”一词，指建议或推荐某事，并非必须执行。

II. 背景

处方阿片类药物产品是现代疼痛管理的一个重要组成部分。然而，这些产品的滥用和误用产生了日益严重的公共卫生问题。开发滥用-威慑性阿片类药物制剂是迈向创造更安全的阿片类镇痛药目标的一个潜在重要步骤。FDA 将这些产品的开发视作一项高度优先的公共卫生问题。

¹本指南由食品药品监督管理局药物审评和研究中心（CDER）麻醉、镇痛和成瘾产品处、监管政策办公室、监督和流行病学办公室、生物统计学办公室和控制物质工作人员共同拟定。

阿片类药物产品常常被破坏用于不同形式地滥用目的或使其失去缓释性质目的，因此迄今为止开发的大多数防滥用技术均旨在使破坏更困难或使被破坏产品滥用不具吸引力或徒劳无益。应注意的是，这些技术可成功地防止最常见滥用形式-吞服大量完整胶囊或片剂以获得欣快感这一点尚未得到证实。而且，一种产品具有滥用-威慑型这一事实并不是表示没有滥用风险，而是表示与不具有这些性质相比较滥用风险降低。阿片类药物产品必须最终能够输送阿片类药物给患者，因此这些产品总会有一些滥用。

对于本指南的目的，*滥用-威慑性*定义为有意义的防止滥用的性质，即使不能完全阻止滥用。*滥用*这一术语定义为有意的非治疗用途地使用药物制剂或原料药（即使一次）以获得希望的心理或生理效应²。滥用不同于误用，误用指有意的治疗用途但是不适当地使用药物制剂，明确地排除了滥用定义³。本指南使用*滥用-威慑性*术语而不是*防包装拆封*术语，因为后一术语指适用于某类药物、器械和化妆品的包装要求或与其联合使用⁴。

防滥用科学相对新颖，制剂技术以及评价这些技术的分析方法、临床方法和统计方法正在迅速发展。根据这一领域的发展中性质，FDA 计划对于潜在滥用-威慑性产品的评价和标签采取灵活的、适应性的方法。评价新分子实体滥用-威慑性的方法可能必须根据这些产品的特点和预期滥用途径进行调整。滥用-威慑性阿片类药物产品开发应以减少相似产品已知或预期发生的滥用的需求为指导。

FDA 预期市场将促进具有滥用-威慑性的产品不断发展，因此 对于建立滥用-威慑性特征无法设定绝对作用幅度。因此，FDA 计划在对评价产品滥用-威慑性研究的结果进行审核时考虑*总体证据*。

² Smith S M, Dart R C, Katz N P, et al. 2013. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain*, 154:2287-2296.

³ Ibid.

⁴ FDA 现行药物生产质量管理规范条例防包装拆封要求，见 21 CFR 211.132。还有 消费产品安全委员 (CPSC) 采纳的防毒包装法案和条例下防止儿童开启“特殊包装”要求，见 16 CFR 1700。

与所有NDA产品一样，FDA计划在现有治疗背景下考虑具有滥用-威慑性的阿片类药物产品。评价每种产品的滥用-威慑性所依据的标准将依赖于申请之时市场上滥用-威慑性产品和非滥用-威慑性产品的范围⁵。

滥用-威慑性一般仅通过与其它产品比较而建立。

FDA 鼓励可促进滥用-威慑性技术开发和评估的额外科学和临床研究。

FDA 认为在寻求确保疼痛患者适当获取阿片类药物产品时，关键是解决阿片类药物滥用这一问题。而且，重要地是一些临床环境仍可使用不具有滥用-威慑性的阿片类药物产品。例如，出现吞咽困难的临床关怀患者可能需要使用溶液形式或可以压碎的阿片类药物产品。

下一章节描述了滥用-威慑性产品类型。随后章节讨论了评估潜在滥用-威慑性产品影响而应进行的上市前研究和上市后研究。最后，提供了滥用-威慑性产品标签信息。

III. 滥用-威慑性产品

阿片类药物产品可以通过多种方式滥用。例如可以整个吞服、压碎后吞服、压碎后鼻吸入、压碎后抽吸或压碎溶解后注射。滥用-威慑性技术应针对已知或预期的申报产品相关滥用的途径。目前滥用-威慑性制剂一般分为以下 7 类：

1. *物理/化学屏障*-物理屏障可以防止咀嚼、压碎、切割、磨碎或碾碎；化学屏障（例如凝胶剂）可以防止用一般溶剂如水、模拟生物介质、乙醇或其它有机溶剂提取阿片类药物。物理和化学屏障可以限制机械破坏后药物释放或改变药物物理形式，从而使其不太适于被滥用。
2. *激动药/拮抗药复方*-可以加入阿片受体拮抗药干扰、降低或消除滥用产生的欣快感。拮抗药可被阻隔并且仅在产品破坏后才被释放。例如，可以做成这样一种制剂，其中所含拮抗药在产品被吞服时没有临床活性但是在产品被压碎后注射或鼻吸入时开始起作用。

⁵对于控制物质法案（CSA）目的的滥用潜在性评价指南，请申办者参考 FDA 药物潜在滥用性评估行业指导原则草案。此指南从以下网址获得：

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198650.pdf>。

FDA 指南从以下网址获得：<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

3. *厌恶*-可以向产品中加入一些物质，这些物质在剂型被破坏或在高于所示剂量使用时产生令人不愉快的作用。例如，防滥用制剂可含有在其被压碎后鼻吸入时产生刺激鼻粘膜作用的物质。
4. *给药系统*（包括储库型注射剂和植入剂）-某些药物释放设计或给药方法可以防止滥用。例如，长效储库型注射剂或皮下植入剂很难被破坏。
5. *新分子实体和前体药物*-新分子实体（NME）或前体药物的性质包括需要酶活化、不同受体结合特点、中枢神经系统渗透缓慢或其它新作用。具有滥用-威慑性的前体药物可为体外转化为原形阿片类药物提供化学屏障，这可防止原形阿片类药物滥用。新分子实体和前体药物需要进行控制物质法案（CSA）目的的滥用潜在性评价。
6. *合用*-联合上述两种或以上方法，用于防止滥用。
7. *新方法*-上述类型未涵盖的新方法或技术。

IV. 上市前研究

首先，任何旨在评价阿片类药物制剂的滥用-威慑性特征的研究应科学严谨。这些研究设计的一般重要考虑包括阳性对照⁶和参比药物、结果参数、允许进行有意义统计分析的数据分析和受试者选择的适当性。

滥用-威慑性制剂评价应考虑非滥用-威慑性制剂或相似产品的已知滥用途径以及预期防止一种滥用途径可能导致另一种可能更危险的滥用途径。例如，如果已知一种产品通过鼻和静脉途径滥用，开发具有防鼻途径滥用性质而不具有防静脉途径滥用性质从而使滥用者从鼻途径滥用转为静脉途径滥用，而静脉途径引起传染疾病传播的风险更高。

另一个应考虑的概念是预期防滥用作用对产品总体滥用是否可产生有意义的影响。例如，速释（IR）阿片类药物和对乙酰氨基酚复方产品主要通过口服途径滥用。证明的防止鼻吸入途径滥用作用对减少产品总体滥用可能没有意义。

⁶对于本指南的目的，阳性对照为预期可引起可预测的阿片类药物样效应和已知具有滥用潜在性或滥用史的阿片类药物制剂或原料药。

FDA 对于评价潜在滥用-威慑性阿片类药物制剂致力于保留一种灵活的、适应性的方法。灵活性方面旨在允许申办者根据他们产品的滥用-威慑性和产品滥用途径调整开发项目。适应性方面旨在允许申办者在他们开发产品时考虑相关市售产品以便可使用适当的非滥用-威慑性参比药物物和滥用-威慑性参比药物物。例如，对于一些申报产品，适当的参比药物物可以是传统制剂。然而，如果有已批准的标签中描述有滥用-威慑性的相似产品，适当参比药物物应是这些滥用-威慑性产品之一。

以下章节描述了三类上市前研究。尽管任何研究滥用-威慑性技术的开发项目一般应包括来自所有三类研究的数据，但是也有例外。例如，一种含隔离拮抗剂的制剂可能被特意制成不能防止被压碎，因此检验产品的可注射性可能不相关。然而，在大多数情况下，为了获得一项或多项技术对产品滥用潜在性的影响的完整和科学严谨的认识，需要来自以下所有三类上市前研究的数据：

1. 体外实验室破坏和提取研究（第 1 类）
2. 药代动力学研究（第 2 类）
3. 临床滥用潜在性研究（第 3 类）

第 1 类研究结果可通过表明产生阿片类药物最大释放的破坏方法来影响第 2 类药代动力学研究和第 3 类临床滥用潜在性研究的设计。第 2 类研究结果可影响第 3 类临床滥用潜在性研究的需求以及这些研究的设计和目标。例如，如果经口或经鼻给予破坏产品后滥用-威慑性制剂缓释性质没有被消除和药代动力学特征保持不变，则不需要进行经口和经鼻途径滥用潜在性研究。

额外研究（即第 4 类研究）分析上市后数据以评估滥用-威慑性制剂对实际滥用的影响。非临床药物区分研究可用于药物滥用潜在性评价，但是它们在预测滥用-威慑性对人为行为的影响的应用尚未建立⁷。

⁷见 FDA 药物滥用潜在性评估行业指导原则草案，见 <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm198650.pdf>

A. 实验室破坏和提取研究（第 1 类）

第 1 类实验室研究的目标应是对消除或降低制剂潜在滥用-威慑性的难易程度进行评价，在设计第 2 类研究和第 3 类研究时应使用此信息。这些研究对于了解产品的特点和性能很关键⁸。

在方法学上，这些研究应根据产品的物理化学性质和滥用者可使用的破坏产品方法来设计，并应用于待上市制剂。申办者应考虑预期滥用者企图有意消除产品滥用-威慑性的机制以及患者可能无意或有意改变制剂的方法，后者可改变药物释放速率和数量（例如用酒精服用产品或产品被切割、咀嚼或压碎时，可能出现剂量倾卸）。试验应提供足以完全鉴定产品的滥用-威慑性的信息，包括趋避或消除这些性质的难易程度。在一些情况下，当设计体外研究时，从处方阿片类药物滥用者获得他们会如何破坏和滥用防滥用产品的信息可能会有帮助。

体外研究应评估各种可以破坏药物的简单和复杂的物理和化学方法，例如（1）通过不同给药途径消除或降低 ER 制剂中阿片类药物的控释达到防止滥用的目的；（2）制备替代给药途径的 IR 制剂；或（3）把阿片受体激动药和阿片受体拮抗药（如果有）分离开来，进而降低产品的滥用-威慑性质。这些研究的目标是破坏产品至消除其滥用-威慑性这一点。一旦获得此目标，不再需要采用更复杂方法继续试验。例如，如果一组条件下处理 10 min 可提取 90%阿片类药物，则不需再对同一条件下处理 30 min 进行检验。

供试产品应与参比产品对比机械破坏的难易程度。应评估使用易于获得的器具例如汤匙、刀具和咖啡研磨机压碎、切割、磨碎或碾碎产品制剂的能力。应特别注意每种物理破坏方法后的粒径分布，因为粒径可能影响从被破坏产品提取阿片类药物的提取率。还应研究冷和热对机械破坏的影响。

应设计提取率和溶解度研究，确定是否有任何制剂成分可能不同程度地被溶解和提取，从而使滥用者可趋避药物滥用-威慑性。除了提取率和溶解度研究外，应进行评估以确定通过调节 pH 是否可使游离碱形式的阿片类药物从溶液中沉淀出来。在建立了如何破坏产品的方法之后，应对完整和被破坏的产品进行化学提取阿片类药物，评估并与选定的完整的和类似破坏程度的参比药物进行化学提取阿片类药物的对比研究。

⁸ 麻醉药&生命支持药顾问委员会和药物安全性&风险管理顾问委员会会议已经讨论过这一主题（NDA 022272，奥施康定，2008 年 05 月 05 日和 2009 年 09 月 24 日）。关于这些会议的更多信息，可在 FDA 网站获得，网址如下：
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndAnalgesicDrugProductsAdvisoryCommittee/UCM187082.pdf>

包含不具约束力的建议

应采用常用的（例如水、乙酸、乙醇、异丙醇、丙酮、矿物溶剂）和具有潜在相关溶解特点（例如 pH 值、极性、质子与非质子）的各种溶剂测定从完整产品和被破坏产品提取阿片类药物的难易程度。还应测定时间、温度、pH 和搅拌对溶剂提取的影响。对于含有一种以上药物的复方产品，应设计提取率和溶解度研究，确定复方中的任何活性成分是否能够不同程度地被溶解和提取。采样时间应尽早开始（例如 30 s）并持续直至至少 80% 阿片类药物被释放或达到 12 h。还应采用溶出方法的分辨力和耐用性比较完整产品和被破坏产品的体外释药特点。

除了物理和化学破坏对产品影响的一般评价外，还应获得下列重要途径的具体数据：

- 对于具有经鼻途径滥用潜在性的产品，应建立尝试通过各种方法破坏后的粒径分布，随后的研究应采用可提供最小粒径的方法。
- 对于具有抽吸滥用潜在性的产品，应测定在活性成分熔点至降解点范围内的温度气化产生的药物数量。这些评估应包括适当控制，例如盐形式和游离碱形式的纯活性成分。
- 对于具有注射滥用潜在性的产品，注射器中可获得的阿片类药物数量应基于完整的和被破坏的供试产品和参比药物以少量水（5-10 mL）为溶媒在室温和 90°C-95°C 条件下在有和无搅拌时提取 30 s 至 30 min 的研究。应记录阿片类药物提取量、溶液收集量和样品粘度。还应探索使样品进入注射器中和驱使样品通过不同口径针头的的能力。

体外研究应评价的结果类型举例说明如下。

1. 限制通过压碎、磨碎、熔解或通过其它方法改变完整制剂破坏产品从而经鼻途径滥用和/或溶出和溶于溶剂中进而通过静脉或皮下途径注射滥用的产品特点。

包含不具约束力的建议

2. 所尝试的各种提取方法后从产品提取进而经静脉或皮下途径注射滥用的阿片类药物数量和尝试溶出使药物进入注射器中遇到的任何障碍的描述。
3. 当制剂被破坏用于口服、鼻吸入或注射滥用时，从阿片受体激动药/拮抗药复方释放的阿片受体拮抗药的数量。
4. 体外破坏前体药物后释放的阿片类药物数量。

B. 药代动力学研究（第 2 类）

第 2 类临床药代动力学的目标应是，通过经一种或多种给药途径给药，对被破坏制剂与完整制剂以及与被破坏的和完整的参比制剂的药代动力学特征进行比较，了解供试制剂的体内特点。尽管新产品和参比药物应采用相同给药途径，但是如果特殊情况不允许这样做，应与 FDA 讨论研究设计。药代动力学研究所用的破坏方法应基于体外试验过程中探索的预期可产生最大药物释放的方法。所选取的给药途径应与申报产品相关，并且基于相似产品滥用的已知信息。注意，一些开发项目可能首选第 3 类研究结合药代动力学参数测定，这种情况下可能不需要单独的第 2 类研究。

一般来说，应研究口服给药途径的药代动力学特征。第 2 类研究的合适研究受试者包括用纳曲酮阻断阿片类药物药效作用的健康受试者。

根据不同产品，评价经皮途径的药代动力学特征可能也很重要。对于经鼻途径的药代动力学研究，根据制剂中辅料权衡受试者风险很重要。这些研究应仅招募有阿片类药物经鼻途径滥用史的受试者。与口服给药途径一样，一项临床滥用潜在性研究（采集样品，用于药代动力学分析）可能需要综合药代动力学评估和药效学评估。

这些研究应测定阿片类药物和任何精神活性代谢物的以下相关药代动力学参数：

- 最高浓度 (C_{max})
- 达最高浓度时间 (T_{max})
- 曲线下面积 (AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$)
- 相关部分AUC，包括早期时间点例如 $AUC_{0-30\text{ min}}$ 或 $AUC_{0-2\text{ h}}$ 、预期达 C_{max} 的时段
- 终末消除半衰期 ($T_{1/2}$)

应采用传统药代动力学研究设计（例如：交叉设计），通过生物等效方法分析研究结果。如可能应评估药物浓度上升速率，因为认为其在药物、制剂和给药途径之间的不同滥用潜在性中起作用⁹。为了支持这些分析，重要的是使样本采集和分析时间点足以覆盖完整的和被破坏的产品的IR和ER效应的起始、高峰和消失。另外，这些数据为计算相关部分药时曲线下面积所必需，应获得阿片类药物达最高浓度的时间。

如果食物和酒精可改变制剂的药代动力学参数，应提供鉴定这些效应的数据¹⁰。当食物显著地增加完整制剂的系统暴露量时，应通过评估此效应是基于原料药或是制剂和完整产品以及被破坏产品是否都存在此效应来建立食物效应潜在机制。当预期食物可增加暴露量时，随后的口服途径滥用潜在性研究应在进食状况下实施以使潜在系统暴露量达最大。

对于阿片类受体激动药/拮抗药复方，除了阿片类药物的药代动力学特征外，应定义完整产品以及被破坏制剂中阿片受体拮抗药的药代动力学特征。

与所有临床研究一样，应收集不良事件，那些可提供关于滥用-威慑性作用的额外认知的不良事件尤为重要。例如，如果被破坏制剂通过鼻吸入滥用，则评估与经鼻给药耐受性相关的不良事件很重要。

C. 临床滥用潜在性研究（第3类）

除了被FDA用于按照CSA建议评估含控制物质的药物制剂外，第3类临床滥用潜在性研究还是评估潜在滥用-威慑性的影响的重要方法。正如FDA关于此主题的指南中所讨论¹¹，首选设计是随机化、双盲、安慰剂对照和阳性对照的交叉研究。这些研究通常在有药物滥用经历的消遣性滥用者人群中实施。采用资格预审阶段（见以下第2节）确定可重现地辨别活性药物与安慰剂的受试者是常采用的富集策略，以提高建立区别治疗的研究效能。

⁹以下参考文献表明，起效快药物的滥用潜在性增加：

Abreu M E, Bigelow G E, Fleisher L, and Walsh S L. 2001. Effect of intravenous injection speed on responses to cocaine and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology*, 154:76-84.

de Wit H, Bodker B, and Ambre J. 1992. Rate of increase of plasma drug level influences subjective responses in humans. *Psychopharmacology*, 107:352-358.

de Wit H, Didish S, and Ambre J. 1993. Subjective and behavioral effects of diazepam depend on its rate of onset. *Psychopharmacology*, 112: 324-330.

¹⁰ FDA 已经发布了关于此主题的指南草案（药物滥用潜在性评估），定案后它将代表 FDA 关于这一主题的最新见解。

¹¹ Ibid

以下讨论了用于评估潜在滥用-威慑性的临床滥用潜在性研究所适用的额外考虑。对于根据第 1 类和第 2 类试验对破坏不敏感的产品,应与 FDA 讨论第 3 类试验的研究设计。

1. 盲法

临床滥用潜在性研究应采用随机化、双盲、安慰剂对照和阳性对照的交叉设计。由于研究受试者是消遣性滥用者并且熟悉所研究原料药的作用,因此应采用双模拟技术或其它技术,如可能确保所有试验保持盲态。然而,当交叉设计中无法保持研究药物和阳性对照盲态以及周期性治疗相互作用可能导致序列效应时,可使用替代设计。例如,当研究经鼻给药途径时,受试者可能能够看到供试药物和安慰剂或阳性对照之间体积或颜色的差异,或当破坏不可能产生相似结果时,例如压碎后粒径,这时可使用平行设计。在这种情况下,建议尽早与 FDA 讨论。

对于受试者经鼻吸入试验样品的临床滥用潜在性研究,通过与预先插入吸管连接的窄颈不透明容器给予样品可能有助于保持盲态。然而,即使受试者可能不能看到样品,但是因为具有相似粒径分布的样品的物理性质,仍可能发生破盲。在一些制剂中,压碎片剂/胶囊容量较高和粒径较大可能抑制完全经鼻给药,进而起到防滥用作用。为了能够评价这些作用,可能有必要维持潜在的滥用-威慑型制剂和参比药物之间片剂/胶囊的容量差异。为了便于保持盲态和维持交叉设计,可使用与各种不同容量或粒径的制剂相匹配的安慰剂。研究方案中应提供样品制备详情。

2. 资格预审阶段

资格预审阶段的目的是提高检出不同药物制剂和安慰剂之间滥用潜在性差异的研究效能¹²。一般来说,资格预审阶段应确保受试者可辨别通过评估阶段所计划的给药途径给予的安慰剂和正开发的防滥用制剂所含阿片类药物的传统 IR 制剂。研究中继续使受试者不能区分安慰剂和活性药物这几乎没有任何价值。阳性对照应包括小于或等于临床阶段评估所选择的最小规格。资格预审阶段的一个重要方面是评估受试者耐受研究剂量的能力。如果资格预审阶段中所使用的剂量低于评估阶段所计划的最低规格,则一些受试者可能不能耐受评估阶段中给予的更高剂量。因此,当耐受性可能构成问题时,特别是如果评估阶段中计划一个以上剂量时,资格预审剂量不低于最低计划剂量这可能是确立受试者可区分活性药物和安慰剂和可耐受待检测剂量范围内研究药物的最有效选择。例如,当临床阶段中将评估 30 mg 和 60 mg 剂量的阿片类药物时,资格预审阶段中可采用 30 mg 或 45 mg 剂量。

¹²资格预审阶段的另外一个优点是帮助使受试者熟悉并培训他们使用用于测定主观作用的各种量表和问卷。

研究方案应预先说明有助于确定受试者有可接受的安慰剂反应和可接受的阳性对照反应的合格标准。在设置可接受的安慰剂反应范围后，应定义阳性对照最大效应（ E_{max} ）的最小值。阳性对照 E_{max} 最小值可因参数和研究而异。然而，可接受的阳性对照反应不得与可接受的安慰剂反应范围重叠。

3. 评估阶段

潜在滥用-威慑型产品应与阳性对照对比、阳性对照应与安慰剂进行对比，以验证研究。对于具有潜在滥用-威慑性的 IR 产品，阳性对照应为同一种阿片类药物的 IR 制剂。对于具有潜在滥用-威慑性的 ER 制剂，阳性对照可以是同一种阿片类药物的 IR 制剂或是同一种阿片类药物的 ER 制剂。一般来说，这些研究应包括可产生高水平药物喜欢作用的一个阳性对照规格。然而，当评估经鼻途径药物喜欢作用时，使用两个阳性对照规格可能有助于确定伴有高药物喜欢评分的阳性对照规格和验证研究。

如果已批准产品不是用的同一种原料药时，阳性对照应根据药理学特征或非临床数据预期具有相似药效学作用的药物。在这种情况下，应与 FDA 讨论阳性对照选择。

4. 受试者

研究应在有阿片类药物滥用经历的消遣性滥用者中进行，这些人有正在研究的具体滥用途径的经历。受试者应无身体依赖性而且目前不应正在寻求或参与药物滥用的治疗，否则参与研究将使他们易于复吸。然而，根据正在研究的制剂，临床滥用潜在性研究可以在有身体依赖性的受试者中实施。例如，如果防滥用产品含有阿片类受体拮抗药，则有身体依赖性人群中的临床滥用潜在性研究不仅可提供药物喜欢信息，而且还可提供拮抗药除此人群戒断症状的能力的信息。

应获得研究人群过去和目前药物使用和滥用的详细特点（例如：滥用药物、选择药物、滥用或戒断时间）。

5. 给药途径、剂量选择、破坏方式和样品制备

应根据选择的途径被证明是相关滥用途径的流行病学数据选择给药途径。对于 NME，申办者应回顾供试产品相似产品的相关滥用途径并就选择的途径与 FDA 进行讨论。对于每一种相关给药途径，应根据第 1 类研究的结果破坏潜在防滥用产品和参比药物，以产生阿片类药物的最大释放和最高血浆水平。研究选择的阿片类药物的剂量应已知可使有阿片类药物滥用经历的非依赖性的消遣性滥用者产生高水平药物喜欢。

对于采用鼻内给药途径的研究，样品制备非常重要。应根据样品制备详细方案，必要时甚至可使用不同方法，使潜在防滥用产品和参比药物产生相似的粒径分布¹³。对于一些制剂，压碎后片剂/胶囊容量高或粒径大，这可能抑制完全鼻内给药，进而起到防滥用作用。为了评价这些作用，潜在防滥用产品和参比药物之间有必要保持片/胶囊的容量差异。

对于采用静脉给药途径的研究，因为制剂中使用的辅料，口服制剂用于静脉注射可能不安全。应使用已批准的市售的肠胃外产品（如果有）或适于制剂的产品制备注射溶液来代替被破坏的口服制剂。应根据被破坏的固体制剂的体外提取研究外推阿片类药物和阿片受体拮抗药（如相关）的用量。

6. 结果参数和数据解释

在滥用潜在性研究中，评价主观药物效应的主要方法应采用标准化工具。

¹³应提供现有的关于各种辅料通过鼻内途径使用的安全性相关信息。另外，除了其它措施外，一些申办者在滥用潜在性研究前实施了鼻内耐受性研究，以评价鼻腔刺激性、鼻充血和鼻溢液。

在典型的滥用潜在性研究中，已采用多种工具测定预示滥用可能性的主观反应。这些工具包括：

- 视觉模拟量表（VAS）-药物喜欢、好效应、差效应和其它药物滥用相关效应
- 情绪状态量表

由于滥用可能性最直接相关，因此药物喜欢VAS应是主要参数。其它特别值得关注的参数包括复吸可能性评估和总体药物喜欢评估¹⁴。

这些参数可以采用单向或双向量表评估，选择特殊量表应提供依据。一般来说，FDA建议用双向量表评估药物喜欢，用单向量表测定其它药物效应例如好效应和差效应。无论选择单向量表还是双向量表，FDA建议为了培训受试者目的，资格预审阶段和评估阶段中使用同一种量表。

7. 数据解释

在针对潜在滥用-威慑型阿片类药物制剂所实施的临床滥用潜在性研究中，主要分析应是基于完成研究受试者人群的主要参数 E_{max} ¹⁵平均值的差异。统计分析计划（SAP）应包含在研究方案中或在揭盲研究前作为单独文件提交。申办者应提供未完成受试者数据和脱落信息。为了确保充分的检验效能，申办者应考虑有受试者提前退出研究和相应地计划样本量计算。适当计划应避免任何需要替代未完成研究的提前退出受试者。

其它药效学参数，包括除药物喜欢外的阳性主观效应（如复吸、高药物喜欢、总体药物喜欢）和其它受试者评定评估，通常被视作次要终点。相关的其它受试者评定评估包括：警觉、嗜睡、恶心以及当采用鼻内途径时，鼻腔刺激、烧灼感、需要擤鼻涕、流鼻涕/鼻涕、面部疼痛/压迫感和鼻充血。

一些申报者提供描述性统计，包括按照时间和治疗计算所有药效终点的平均值、标准误差、中位数和四分位距¹⁶。什么构成潜在滥用-威慑型制剂和阳性对照被破坏和完整形式之间药物喜欢的临床意义的差异，这是一个需要进一步研究的领域，将根据具体情况具体评价。正研究的潜在滥用-威慑型产品相关滥用水平的上市后数据的分析可能有助于支持来自滥用潜在性研究的发现。

¹⁴总体药物喜欢测定使用者对药物的回顾性评估，而药物喜欢VAS测定使用者的即刻评估。

¹⁵一般来说，主要相关终点是药物喜欢，在给药后8h内获得 E_{max} 。然而，测定最大反应的时间范围将由被研究制剂的药代动力学和药效学参数确定。

¹⁶更多说明见统计分析章节。

另外，在解释临床滥用潜在性研究的结果时，应注意被破坏的和完整的制剂产生的主观效应在开始、高峰时间和消失方面的特征。对于完整的和被破坏的潜在滥用-威慑型制剂药物效应上升速率，在滥用-威慑性总体分析，应给予适当权衡。一般来说，作用起始越快或达峰效应时间越短，滥用潜在性越大。关于效应持续时间，可能很难解释以完整的或被破坏的形式服用时产生持续喜欢效应的制剂的滥用潜在性，尽管比阳性对照制剂短。

滥用潜在性总体评估应根据所有测定结果发现的模式。另外，应考虑被破坏制剂的药物喜欢反应陡度和喜欢效应持续时间这些发现的定性方面以及其它阳性效应和阴性效应。

8. 统计分析

a. 背景

临床滥用潜在性研究的总体目标是评估潜在防滥用产品（T）对比不具有潜在滥用-威慑型药物制剂（C）或新制阿片类药物产品（阳性对照）的一些滥用潜在性结果参数（例如药物喜欢 VAS）。潜在滥用-威慑型制剂的反应与阳性对照反应相比明显降低，证明具有滥用-威慑性。

临床滥用潜在性研究应通过 C 反应与安慰剂反应对比进行验证。然后，主要问题是 T 滥用-威慑性评估，可以通过比较 C 和 T 平均值差异与滥用潜在性界值和用双向 VAS 比较相对于 C 的 C 和 T 之间药物喜欢差异。

临床研究数据的统计分析应首先是由表和图构成的描述性统计，表包括平均数、标准误以及其它汇总统计：各治疗反应和各治疗之间反应配对差异最小值、Q1、中位值、Q3 和最大值，可使用的图包括平均时间过程、热点图¹⁷和连续反应图。

¹⁷ Chen L and Wang Y. 2012. Heat map displays for data from human abuse potential crossover studies. Drug Information Journal, 46:701:707

包含不具约束力的建议

以下分节描述了对于药物喜欢VAS，申办者用于主要分析E_{max}所应采用的统计检验。对于c分节中基于个体水平的T相对C药物喜欢降低百分比的分析，建议作为次要分析。

b. 主要分析

滥用-威慑型作用主要分析应基于压碎、咀嚼或其它方式破坏的T和C药物喜欢VAS平均值¹⁸差异和防滥用界值之间的比较。即检验：

$$H_0: \mu_C - \mu_T \leq \delta_1 \text{ versus } H_a: \mu_C - \mu_T > \delta_1$$

其中， $\delta_1 = \delta^* (\mu_C - 50)$ 并且 $0 < \delta^* < 1$ 。因为C是一种阿片类药物，验证试验还需要一个界值，称为 δ_2 ，即：

$$H_0: \mu_C - \mu_P \leq \delta_2 \text{ versus } H_a: \mu_C - \mu_P > \delta_2$$

其中 $\delta_2 \geq 15$ 。

双侧检验显著性水平为 2.5%。

δ_1 真实值与 μ_C 有关，因此，其可能因滥用潜在性参数和给药途径而所有不同。 δ^* 应在方案中预先规定。我们还建议采用 95%置信区间评估 $\mu_C - \mu_T$ 和 $\mu_C - \mu_P$ 。

c. 次要分析

除主要分析外，应对来自每例受试者的潜在滥用-威慑型产品 T 相对 C 的 0~100 双向评分量表上药物喜欢 VAS（0~100 双向评分量表）降低百分比进行分析。个体受试者降低百分比定义如下：

$$\square \square \% = \frac{c_i - t_i}{c_i - p_i} \times 100\% \quad i = 1, 2, \dots, n$$

其中 c_i 、 t_i 和 p_i 分别是来自第i例受试者的C、T和P的E_{max}值； n 是样本量。

¹⁸如果需要非参数方法，可使用 E_{max} 中位数差异分析。

然而，这个定义有问题，因为如果两个受试者对于T和C ($t_1=t_2$ 和 $c_1=c_2$) 具有相同的 E_{\max} 值，则安慰剂反应越大，降低百分比就越大。以双向评分量表上的中间评分 50 替代 p_i 可得到更恰当的降低百分比定义；即

$$p_i \% = \frac{c_i - t_i}{c_i - 50} \times 100\% \quad i = 1, 2, \dots, n$$

其中，我们假设 $c_i > 50$ 。如果一些受试者获得 $c_i \leq 50$ ，则定义降低%=0。

注意，尽管大多数滥用潜在性研究设有资格预审阶段，但是大约 10%受试者仍有安慰剂效应 $p_i > 65$ ，而在评估阶段 5%受试者的安慰剂效应 $p_i > 75$ 。因此，在计算降低百分比时有必要处置 p_i 值大的受试者。例如，降低百分比可以乘以调整系数，当 p_i 小于等于 50 时，系数等于 1；而当 p_i 大于 50 时，则系数小于 1。申请人应就计算降低百分比时调整系数的必要性以及在最终确定研究方案之前确定待应用处置的适当公式与FDA讨论。

以下提供了交叉设计研究用降低百分比评估防滥用作用的两种方法。注意，当采用平行设计时，个体受试者降低百分比不适用，而且主要分析可能也用作评估基于 $\mu_C - 50$ 相关的 $\mu_C - \mu_T$ 降低百分比的目的。

- 反应者分析法

反应者定义为具有T与C相比 E_{\max} 至少降低 $\delta * 100\%$ 的受试者。为了确保大多数受试者为反应者，可以用比例检验法检验 50%或以下受试者为反应者这一无效假设。即，检验：

$$H_0: p^* \leq 50\%; \quad H_a: p^* > 50\%$$

显著性水平为 2.5%，其中 p^* 表示反应者百分比。并计算 p^* 的 95%置信区间。

- 降低百分比中位数分析法

降低百分比 (ptr) 中位数是 ptr 集中趋势的描述方法。最多 50%受试者的降低百分比低于中位数和最多 50%受试者的降低百分比大于中位数。例如，如果降低百分比中位数等于 30%，这表示约 50%受试者的降低百分比大于或等于 30%。

为评估防滥用作用，我们可以检验：

$H_0: (ptr) \text{ 中位数} \leq DR\% \text{ versus } H_a: (ptr) \text{ 中位数} > DR\%。$

显著性水平为 2.5%，其中 DR 表示防滥用作用降低。为了与反应者分析法一致，我们建议 $DR\% = \delta * 100\%$ 。如果 ptr 呈对称分布，则可以采用 Wilcoxon 符号秩和检验法检验 (ptr) 中位数 $\leq DR\%$ 这一无效假设，并且采用标准方法可以很容易地计算出基于此检验的中位数 95% 置信区间。

除了临床研究中的主要分析外，申办者还应在他们的 SAP 中预先确定将采用两种降低百分比分析方法中的哪一种，并且在最终确定研究方案之前就反应者分析法中的反应者定义或降低百分比中位数分析法中所用的 DR% 值与 FDA 讨论。

d. 多重性

声称主要或关键次要终点结果具有显著性是否需要校正多重性因研究而异。关于多重性校正统计原则，申办者应参考人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 指南 E9 临床试验统计学原则¹⁹。

V. 上市后研究（第 4 类）

上市前研究主要评估控制条件下产品的滥用-威慑性。第 4 类上市后²⁰研究的目的是确定潜在滥用-威慑型产品上市是否可导致批准后环境中滥用、误用和相关不良临床结局（包括成瘾、过量和死亡）出现有意义地减少。由于被批准的滥用-威慑型产品越来越多，流行病学研究中观察到的减少量可能也会随之改变。因此，关于减少，在此时被认为有意义，而在彼时就可能被认为无意义。鉴于其变化性，无法定义被视作有意义地减少的数值阈值。

目前关于美国人群中滥用-威慑型产品对药物滥用影响的数据有限，因此上市后流行病学研究的最佳数据来源、研究变量、设计特征、分析技术和相关结果尚未完全建立。

¹⁹ ICH 指南可从 FDA 指南网页获得，网址如下：

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

²⁰ FDA 要求所有带有防滥用标签声称的阿片类药物进行上市后研究。关于上市后要求的更多信息，见

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Post-marketingPhaseIVCommitments/ucm070766.htm>

滥用-威慑型产品上市后评价分为两类-正式研究和支持性信息。申办者应向 FDA 提交滥用-威慑型产品的所有正式研究的研究方案。还可以向 FDA 提交支持性信息，但是不能替代正式研究。

广泛的相互关联的行为、临床和社会因素可导致药物滥用；因此，滥用-威慑型制剂作用可呈现多种方式。了解一种具体滥用-威慑型制剂的实际影响可能要求用许多研究设计来检查具体相关人群中不同滥用的相关结果。一般来说，应实施多项有许多数据来源的正式研究，以提供关于产品特异性滥用和一种滥用-威慑型产品对其它阿片类药物制剂相关结果的影响的认识。采用多研究设计也将有助于评估滥用-威慑型产品对全系列滥用相关结果的影响（即，成瘾、过量和死亡），确定并定量这些结果引起的相关临床事件。

意识到目前关于这一领域的看法可能会改变，以下分节提供了关于设计能够检测滥用-威慑型产品所致的滥用发生情况改变的上市后流行病学研究的建议。

A. 正式研究

1. 一般特点

正式研究具有以下特点：

1. 它们是假设驱动的、基于人群的、遵循药物流行病学质量管理规范²¹、²²的观察评价，使用可提供有意义的防滥用测定结果。
2. 它们收集一个或以上的可用于评估误用、滥用、成瘾、过量和死亡有意义地减少的结果。
3. 它们产生具有全国代表性的或以可以合理地外推至国家水平的多个大地区数据为依据的滥用和相关临床结局估计。在无全国外推数据的情况下，小型或区域研究可用于提供信息，但是必须附关于它们对适当解释的代表性和外推性的清楚解释。

²¹ 见 FDA 基于电子医疗数据实施和报告流行病学安全性研究的最佳实践指南，在以下网址获得：
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm243537.pdf>

²² 国际药物流行病学和风险管理学会药物流行病学研究管理规范指南，在以下网址获得：
http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm（2015年01月25日开始访问）

4. 它们评估防滥用产品滥用水平总体改变和具体途径（即注射、鼻吸入、抽吸）改变。
5. 它们的统计学检验效能足以评估有意义的药物滥用改变和持续时间足以检查防滥用产品上市后滥用趋势。研究所需持续时间依赖于许多因素，包括药物利用和市场份额、早期上市后防滥用数据、和处方阿片类药物或违禁药物市场改变。

2. 研究设计特点

构成评价滥用-威慑型制剂作用的正式上市后研究的流行病学方法和数据源正在发展中，最佳实践尚未建立。另外，鉴定对于了解产品对滥用相关不良事件的实际影响的最有益的相关临床事件这门科学也正在发展。根据这一领域的当前状态，我们提供了以下一些关于建议研究设计特征的基本指南，以便使 FDA 能够评价正式研究的结果：

1. 应清楚地陈述研究假设及其与防滥用评估的关系。研究假设还应包括被研究的滥用途径。
2. 了解各数据源对于研究设计和解释很重要。方案中应提供各数据源描述，应包括数据源是否和如何收集滥用的药物、研究结果、药物制剂和途径。应清楚地描述数据源的采样方法、研究人群或汇集地²³。
3. 应仔细地考虑各研究中的人群选择。方案中应描述研究入选人群。应至少有一项研究包括高危人群，例如已知药物滥用者人群，但是正式研究不应仅限于高危人群。
4. 方案和研究报告应充分地定义研究结果。应解释结果参数选择依据。正式研究应全面收集所有相关结果：误用、滥用、成瘾、过量和死亡以及误用和滥用临床结局。总体和具体途径误用和滥用估计应包括滥用患病率和频率。如可能，临床结局应包括滥用结局严重程度（例如：成瘾或过量）。

²³见 FDA 基于电子医疗数据实施和报告流行病学安全性研究的最佳实践指南。

5. 研究方案中应包括基于人群的估计和基于药物利用的估计²⁴。基于药物利用的估计应使用多个分母。分母通常为处方数和缓释单位数（例如：片剂或胶囊）。应说明药物利用数据汇集区，特别是地方或地区人群。
6. 申办方应列出所有拟用阿片类参比药物物并描述纳入它们的依据。当市场上同时有原研参比药物物和仿制参比药物物时，如可能研究应包括所有这些药物，因为滥用研究中所用的许多数据源仅可辨别活性成分但是不能区分原研产品和仿制产品或各种仿制产品。应提供关于数据源以及研究参与人员能够准确区分不同阿片类产品和制剂的信息。参比药物物选择对于确定药物滥用减少是因为产品滥用-威慑性或是因为其它因素（例如：教育计划、处方药监测计划、法律实施政策变更和可获得其它药物）或长期趋势很关键。参比药物物选择依赖于所研究的具体滥用-威慑型产品和研究开始时阿片类药物市场环境。应使用多种参比药物物，以获得关于产品滥用-威慑性影响的最全面认识。对于假设目的，在数据收集前，研究方案中应选取一些参比药物物作为主要参比制剂并提供选择依据，而其余参比提供背景信息。一些潜在防滥用研究的参比药物物选择情况举例如下。

如果将一种已上市产品的滥用-威慑型制剂引进市场，主要参比药物应包括此产品的历史的和现有的非滥用-威慑型制剂（如可能，包括原研药和仿制药）。还应包括额外的个体阿片类药物产品，并应在研究开始前与 FDA 商议确定。

如果一种新滥用-威慑型产品没有同一种阿片类药物的历史或现有的非滥用-威慑型制剂，应在研究开始前通过 FDA 相互认可程序确定一组适当参比药物。适当主要参比药物举例包括带有相同活性基团的速释非滥用-威慑型产品和/或基线时上市后期间收集的市场份额和滥用估计相对稳定的非滥用-威慑型产品。相对较大基团产品也可以用作参比药物并可以帮助确定长期趋势。

如果有，具有相同活性基团但具有不同滥用-威慑性的产品可用作参比药物。

²⁴ Secora A, Dormitzer C, Staffa J, and Dal Pan G. 2014. Measures to quantify the abuse of prescription opioids: a review of data sources and metrics. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(12):1227-37.

7. 了解药物滥用背景率对于方案设计和研究结果解释很重要。应实施同一种阿片类药物的非滥用-威慑型制剂药物滥用率的基线评估，应提供基线期的依据。
8. 提交文件应包括 SAP。SAP 应包括参数定义、分析单位、模型说明、检验效能和样本量计算和任何额外的变量或预测因素。滥用结果参数评估应考虑平均滥用水平（将上市前和上市后与现有产品比较）（平均值分析）和趋势分析。
9. 统计模型应包括可能影响产品如何使用的变量以及其它相关混杂因素（例如：地理差异和人口统计学特征）。
10. 暴露参数和结果参数，包括自我评估，应在研究开始前验证。
11. 结果参数精密度对观察期也有影响。例如，暴露或研究变量测定中结果参数不确定性越大（因为偏倚或变异），需要的观察期可能越长。
12. 鼓励中期分析，但是由于它们是初步分析，因此应视作暂时结果。

B. 支持性信息

将可以用于提供关于滥用和防滥用的社会、行为和临床方面的额外背景的信息视作支持性信息。支持性信息可以是定性的或描述性的，可依赖于收集药物利用或处方模式、各种事件、滥用者态度和行为（例如：诱人）的数据源和可能不能被视作滥用的其它信息（例如：处方药市价数据、来自社会网站的药物使用和误用信息）。提供支持性信息的研究还可包括在较小型人群或亚组中实施的研究和可能不能广泛外推但是构成防滥用相关总体证据一部分的研究。

与正式研究的情况一样，收集和提交支持性信息的最佳实践仍正在发展。然而，以下是与支持性信息有关的一些基本建议。

1. 应清楚地说明支持性信息，应清楚地确定这些支持性信息如何构成申办者的滥用相关研究组合的一部分。
2. 应清楚地描述支持性信息如何代表作为其来源或取样的人群。

3. 应清楚地描述如何测定暴露和结果以及测定结果和相关主要结果之间的关系：误用、滥用、成瘾、过量和死亡。
4. 强烈鼓励收集来自特殊相关人群或不同地理环境的支持性信息。应考虑正式研究和支持性信息之间地理区域的重叠。

VI. 标签

标签中包含产品滥用-威慑性信息对于告知医疗卫生专业人员、患者群体和公众产品的滥用潜在性很重要。相应地，FDA 鼓励申办者申报这样的标签，标签中列出体外研究、药代动力学研究、临床滥用潜在性研究和正式上市后研究的结果并适当描述产品的滥用-威慑性。

关于上市前和上市后防滥用研究科学状态有一些重要概念应考虑，因为这些在标签中有体现。首先，正如本指南中所述，防滥用并不表示滥用证据。因此，标签应体现产品滥用-威慑性（如数据所支持），但是应包括仍可能滥用的警告。其次，上市前研究旨在证明可预示防止经特殊给药途径滥用作用的性质。关于上市前研究所证明的一些阿片类药物制剂滥用-威慑性与批准后环境中这些性质对滥用或滥用引起的不良事件的影响相关，FDA 具有的数据有限。尽管上市后研究可潜在地证明这些影响，但是在产品首次获得批准时尚无上市后研究发现。标签应体现上市前研究的预测性和包括相关已完成上市后研究的结果。

当上市前数据表明预期产品的滥用-威慑性可以导致产品滥用有意义地减少时，产品标签中应包括这些数据以及关于这些数据意义的准确描述²⁵。当上市后数据可以证明一种或以上途径滥用有意义地减少时，产品标签中应增加这些数据。然而，如果这些上市后数据未能证实滥用-威慑性可导致滥用减少或证明滥用途径改变代表更高风险时（例如：从口和鼻滥用转为静脉滥用），FDA 可确定需要修订标签。

标签中防滥用信息应描述产品的具体滥用-威慑性以及开发产品旨在防止的具体滥用途径。例如，对于限制滥用者压碎片剂和提取阿片类药物的能力的制剂，可以描述为限制破坏用于鼻吸入或注射目的，如果数据支持此声明。然而，为了使此描述准确和不令人误解，可能需要如上所述的适当警告。例如，产品标签应解释产品滥用-威慑性仅是使滥用更困难而不是使其不可能发生，而且这些性质对其它潜在滥用形式无防止作用。

²⁵第 9.2 项下药物滥用和依赖性中应列出标签中防滥用信息。

包含不具约束力的建议

正如本指南开始时所述，FDA 对于滥用-威慑型产品评价和标签将采取一种灵活的、适应性的方法。FDA 希望申办者利用技术进步更新他们的制剂，并且希望相应地更新标签中防滥用相关声明。

此外，FDA 希望申办者将他们的制剂与同一种阿片类药物的已批准滥用-威慑型制剂进行比较。这些对比应基于相关试验类别。例如，如果申报产品抗破坏性不如批准产品，则申报产品可能不适合防滥用标签。

FDA 担忧随着时间推移，滥用者可能适应防滥用技术并且发现对抗它们的方法。如果滥用者可以战胜这种技术使其不再具有有意义的防滥用作用时，FDA 可要求修订标签。

如下所讨论的，一个具体产品其标签中防滥用信息的性质依赖于所进行研究类型以及这些研究的结果。由于无法提供足以支持各种类型声称的作用重要性的具体指南，FDA 将根据提供的数据评估所有申报的防滥用标签声明的适当性。

描述滥用-威慑性评价结果的信息可以用于支持基于来自三类上市前研究和第四类（上市后数据一经获得）研究的数据的标签声明。

支持防滥用标签所需的数据依赖于产品防滥用特点和滥用途径。一般而言，产品标签中所包含的大多数防滥用信息是基于多个类别研究的数据。

产品标签中应总结研究设计和实施的关键要素。第 1 类研究可以用一般术语描述，避免为消除产品滥用-威慑性创建路径。然而，第 2 类和第 3 类研究应充分详细地描述，包括第 3 类研究主要结果参数数据，以支持清楚的产品防滥用标签。

对于不同类型的防滥用作用，根据所进行的各种类别的上市前研究，标签中包含的信息举例如下。

- 第 1 类

对于这种产品，体外数据表明滥用-威慑型产品无法被压碎和用少量注射用溶液溶解或提取。在这种情况下，第 1 类体外数据可能足以支持标签中关于防止静脉途径滥用的声明（见第 IV 节上市前研究）。可能的标签文本：

进行了体外物理和化学破坏片剂研究以评价不同提取方法破坏制剂的能力。结果支持商品名可抵抗各种工具和溶剂的压碎、破坏和溶出，以及尽管被破坏，但是仍保留有一些缓释性质。

这些体外研究表明商品名具有预期防静脉滥用的物理和化学性质。然而，本品仍可能通过经口和鼻途径滥用。

- 第 1 类和第 2 类

对于这种产品，来自经口和经鼻给药途径研究的体内和药代动力学数据表明在被压碎或用各种溶剂溶出后阿片类药物的缓释性质没有发生改变。这些数据可能足以支持标签中关于防止经鼻和静脉途径滥用的声明。可能的标签文本：

进行了体外物理和化学破坏片剂研究以评价不同提取方法破坏制剂的能力，进行了经口和经鼻途径的药代动力学研究以确定破坏对药物释放的影响。结果支持商品名可抵抗各种工具和溶剂的压碎、破坏和溶出，以及尽管被破坏，但是仍保留有一些缓释性质。

这些体外研究表明商品名具有预期防止经口、鼻和静脉途径滥用的物理和化学性质。然而，本品仍可能通过完整产品经口途径滥用。

- 第 2 类和第 3 类

对于这种产品，药代动力学研究和临床滥用潜在性研究表明，阿片类药物和阿片受体拮抗剂复方产品在被压碎后释放阿片受体拮抗剂和当经口和鼻途径给药时阿片受体拮抗剂存在使得药物喜欢低于相似数量的阿片类药物单用。另外，采用与从压碎产品释放数量相同的阿片类药物和阿片受体拮抗剂模拟静脉滥用的另一项临床滥用潜在性研究也表明药物喜欢降低。

包含不具约束力的建议

药代动力学数据表明压碎的商品名可导致阿片类药物和阿片受体拮抗剂同时释放和快速吸收。这些数据以及来自经口和鼻途径临床滥用潜在性研究和一项模拟压碎商品名的静脉阿片类药物和阿片受体拮抗剂的临床滥用潜在性研究表明，商品名具有预期防止经口、鼻和静脉途径滥用的性质。然而，本品仍可能通过这些途径滥用。

基于第 1 类、第 2 类和第 3 类试验的所有这些声明应继之以下声明，即来自实验室研究和临床研究的数据不可能预测批准后环境中的滥用潜在性。

正如第 V 节中所讨论，来自各种来源的上市后数据可以证明产品的滥用-威慑性可导致永久的和相关的防滥用作用。这些数据可来自于适当设计、实施和分析的正式上市后研究和关于产品滥用的支持性信息。

FDA 目前正考虑将正式研究加上各种支持性信息（例如：关于处方药市值的数据）作为提供关于产品制剂对减少其滥用有实际影响的证据的可以接受来源。FDA 预期支持标签中关于证明产品可减少滥用的声明需要来自部分或全部三类上市前研究的数据以及上市后研究的数据（包括正式研究和支持性信息）。产品标签中描述所有这些研究的综合结果，包括具体的研究设计、实施、分析以及研究数据。

对具有滥用减少证据的产品，其标签举例如下：

这些数据表明，在社区环境中，相对于仅有同一种阿片类药物的非滥用-威慑型制剂时发生的滥用、过量和死亡水平，商品名滥用减少，这可归因于产品制剂可防止被破坏产品注射或鼻吸入滥用。然而，本品仍可能通过这些途径滥用，本品的滥用-威慑性不能防止通过完整制剂吞咽滥用。

VII. 额外研究需求

正如上所讨论的，防滥用科学相对新颖。涉及的技术以及评价这些技术的分析、临床和统计方法正迅速发展。因为这些原因，FDA 对于潜在滥用-威慑性阿片类药物产品评价和标签将采取灵活的、适应性的方法。另外，对于可以促进防滥用产品开发和评估的其它科学工作也仍有相当空间。特别是，FDA 鼓励关于以下主题的额外研究：

包含不具约束力的建议

- 不同制剂中阿片类药物药代动力学改变和这些相同制剂的临床滥用潜在性研究结果之间的定量联系。
- 用于分析临床滥用潜在性研究的最佳评估方法。
- 来自比较制剂的临床滥用潜在性研究的结果和这些制剂对社区环境中滥用影响之间的定量联系。
- 进一步了解用于评估防滥用产品对社区环境中滥用率影响的最佳研究方法。
- 开发一种社区工具（例如：一种简单的图形或图表），告知处方者关于产品对不同滥用途径的相对影响。

这些主题的进展可有助于申办者能够申报和 FDA 能够批准那些可以给出关于防滥用产品预期作用的更全面认识的标签。最终，这些领域的进展可减少准确评估防滥用产品和预测其对社区环境中滥用影响所需的信息量，进而有助于产品开发。