

# 催眠药物临床研究指导原则

Hypnotic Drugs——Clinical Evaluation

1997 年美国 FDA 发布

2009 年 11 月 药审中心组织翻译

天津武田药品有限公司翻译

百华协会审核

药审中心最终核准

# 目 录

I. 早期的 I 期试验 .....	1
A. 目的 .....	1
B. 受试者 .....	1
C. 设置 .....	1
D. 研究者 .....	1
E. 试验设计 .....	1
F. 安全性参数的评估结果 .....	3
G. 试验相关文件 .....	3
H. 药代动力学试验 .....	3
II. 晚期 I 期和 II 期试验 .....	3
A. 目的 .....	3
B. 受试者 .....	3
C. 设置 .....	4
D. 研究者 .....	4
E. 试验设计 .....	4
C. 安全性参数评估 .....	6
III. III 期试验 .....	7
A. 目的 .....	7
B. 受试者 .....	8
C. 设置 .....	8
D. 研究者 .....	8
E. 试验设计 .....	8
F. 安全参数评估 .....	10
G. 特殊研究 .....	10
参考文献 .....	11

# 催眠药物临床研究指导原则

## I. 早期的 I 期试验

### A. 目的

在早期的 I 期试验，总的目的是：

1. 提供药物安全性、药理作用和药物剂量相关不良反应的临床证据。
2. 当技术可行时，提供药物吸收、分布、代谢和排泄信息。

### B. 受试者

是指“健康”、反应灵敏的成年志愿者，并且已被完全告知试验性质、试验药物以及签署了书面知情同意书。“健康”的标准是指正常基线状态的体格检查，实验室检查以及其他临床试验的结果。

如果使用正常志愿者，必须要认识到其与在失眠患者试验的结果会有相对小的关联性，特别是他们对耐受不良反应或更大药物剂量的能力方面。

催眠药 I 期试验中，需将下列受试者排除：

1. 需要同时进行其它药物治疗的受试者；
2. 老年受试者；
3. 已获悉为酗酒者、有药物成瘾或药物滥用的受试者、既往有精神病史的受试者和通常不可靠的受试者。

### C. 设置

通常需要一个空间局限的环境，该环境下可进行 24 小时密切监测和治疗。所选设备能用于必需的实验室检查或分析样本的储存和运输。

### D. 研究者

能承担对所有试验受试者进行持续和全面评估的有临床药理学、心理学或内科学经验的研究者。

### E. 试验设计

在服用试验用药之前，所有受试者在一定时间内不应服用其他药物，以此确保不存在代谢方面或对临床症状产生影响。例如，如果以前所用药物的半衰期相对短，则洗脱期可能只要几天，而半衰期较长的其他药物的洗脱期会相应长些。

#### 1. 单次给药试验

在评估正常人服用催眠药的安全性和耐受性时，实际上不可能不考虑镇静催眠作用。因此，许多早期试验会评估正常状态下的药物的药理学活性和安全性。由于催眠药一般在睡觉时单次给药，所以单次给药评估的结果即可提供潜在的临床给药剂量的相关数据。因此，不需要进行单独每日剂量的试验。试验可以是开放性、单盲或双盲的安慰剂或活性药

物对照试验，而试验的分组可以是平行分组或非平行分组。

每个试验应该包括下列一般原则：

(a) 第一名受试者的起始剂量应该是最小的，并且该剂量应基于动物毒理学实验的结果，例如采用动物的最大非毒性剂量的分数值。

(b) 在每次给药前和给药后均应对受试者进行监测（这里指的是单次给药试验）以检查在给予同一名或其他受试者更高的单次给药剂量之前每次所给药剂量是否安全。

(c) 在重复给予受试者同样剂量或更高剂量的试验用药之前，应有充分时间间隔以确保“洗脱”效果（按动物实验结果推算人体的药代动力学和药理学数据）。

(d) 如果采用的是安慰剂对照试验设计，那么在最初试验时，应该检查药物对警觉度、情绪改变、判断能力、肌肉协调性、反射变化、反应时间、记忆力和其他不良反应的残留效应。

下面以一个 6 名受试者的开放性试验设计为例。一名受试者在“正常的”夜间睡眠后第二天早晨服用起始剂量的药物。随后监测一定时间范围内（如 2—3 天）的药物作用情况。如果没有药理学或毒理学作用发生，增加第一名受试者的给药剂量，同时第二名受试者开始给药。使用该方法，所有受试者都继续增加给药剂量，直至达到受试者的最大耐受剂量。

该种试验设计可以发现药物的安全剂量范围和粗略估算的有效给药剂量范围。

下面以另外一个评价催眠药药理学研究设计为例。在单盲或双盲试验中，每次给药以 4—6 名受试者为一组，起始剂量为推测的亚临床剂量，随后给予一系列引起日间镇静作用和日间催眠作用的给药剂量，当达到产生以痛觉消失和可唤醒的睡眠状态为特征的 I 期麻醉状态时才停止给予试验用药。每组 1 名或 2 名受试者应服用标准催眠药，如戊巴比妥钠。

可按如下方法检查药物对 CNS 的影响作用：

- (a) 由有经验的观察员对行为进行观察；
- (b) 药物对各种协同性、平衡性和反应时间方面检查结果的影响；
- (c) 药物作用高峰以及直至正常的间期时的头皮 EEG 记录结果的解释；
- (d) 记忆力缺损或健忘症检查；
- (e) 检查休息时每分钟通气量和对 CO<sub>2</sub> 的通气反应的影响。

也应检查药物对心血管系统的影响，可采用下列方法：通过检查倾斜 70 度对心输出量和外周血管阻力的影响，通过测量收缩时间间隔以及通过对标准 12 导联心电图的评估。

该种类型试验设计可用于评价药物起效情况及催眠作用时间；同时估计普通人群的常规催眠剂量、提供给药剂量安全性的界值并指出可能的不同于已知镇静催眠药不良反应以外的其他可能的不良反应。

## 2. 重复给药的耐受性试验

在对具有潜在的有效的一个剂量或多个剂量进行评估后，还需要对剂量进一步考察（如，预计治疗剂量和可能时再增加一次或两次治疗剂量）后，所定的固定给药剂量应该以最小给药剂量开始给药，并逐渐增加至最大剂量，也可以按每日一次单次给药，但给药时间长短不同（3—4 周）。更多深入的安全性研究的讨论内容参见第 II 章节（晚期 I 期和

II 期试验)。

至少应进行两个这样的有环境控制场所的研究，并且每个研究中都应纳入一小组健康受试者。试验应该是双盲、安慰剂对照的平行分组或不平行分组设计的试验。如果评估的给药剂量超过了两个固定剂量，那么应该追加该类试验（每个给药剂量水平一个试验）。和单次给药试验一样，也应该检查药物对警觉度、情绪改变、判断能力、肌肉协调性、反射变化、反应时间、记忆力和其他不良反应的残留效应。

在完成既定试验时，应进行撤药反应的评估，更好的方法是在患者不知晓的情况下给予安慰剂 1 周或 2 周后进行评估。

#### F. 安全性参数的评估结果

通常通过对基线和重复全面体格检查（生命体征评估）和实验室检查（评价血液系统、肝脏功能、肾脏功能和心血管系统）的结果进行安全性和/或毒理学的评价。这些指南中并不包括所有的特殊检查项目。检查的类型、程度和频率一部分是由用药类型、临床前信息、进展情况和药物的最终用途所决定。然而，给药期间，每周都应该收集随访数据，并且在停止给予试验用药后无论如何都应尽可能至少收集停药后第一周的数据。

#### G. 试验相关文件

所有试验的文件应该包括如下内容：

1. 受试者身份、人口统计学数据、有关病史、生命统计；
2. 治疗前和治疗后体格检查结果；
3. 给药剂量和用药剂量调整的详细情况；
4. 所有观察到的或报告的行为学和情绪反应；
5. 所有报告的或观察到的不良反应，不良反应的发生日期、严重程度和持续时间，研究人员对其是否与用药有关的判断结果；
6. 所有的实验室检查报告，包括个别实验室检查项目所用的正常值范围。

#### H. 药代动力学试验

在最初的单次和重复给药的安全性试验中，可能情况下均应测定药物的吸收、代谢和药物的半衰期，主要是因为这些数据与药物安全性和有效性评估直接相关。更多复杂的代谢研究相关试验可推迟至 II 期进行，因那时已经肯定了药物的有效性。

## II. 晚期 1 期和 2 期试验

### A. 目的

在 II 期试验中，试验的总目的如下：

1. 确证可能对试验药物响应的失眠症种类；
2. 评估合适的临床给药剂量和药物作用时间；
3. 确证不良反应。

### B. 受试者

I 期晚期试验和 II 期早期试验可以根据可实行监督的程度，最初在住院患者或门诊患者男性和无妊娠可能的女性中进行。例如，门诊患者可以参加在睡眠实验室进行试验，因

为在睡眠试验室需要监督和监护程度很高。样本应该尽可能保持一致，并兼顾下列情况：年龄、性别、体重和治疗安排。类似在 I 期早期试验中描述的，用药后的安全应继续监测。而健康或睡眠良好的受试者不能参与有效性试验。

在 I 期晚期和 II 期早期试验中，评估的患者应规定没有合并药物治疗，并且不能有任何影响临床观察或实验室检查解释的任何器质性疾病。

1. 一般情况下，患者应合并各种失眠症状（如：入睡困难、睡眠维持困难、早醒或合并以上症状）的入院患者，另外，患者应符合下列条件：

- a. 病情稳定；
- b. 术后没有明显不适，并且无需同时进行可能会影响催眠效果评估的药物治疗；
- c. 和上述 b 中类似标准的康复状态；
- d. 无肝脏和肾脏功能失常或心肺功能失代偿；
- e. 既往药物反应史为阴性。

2. 对于睡眠实验室试验而言，患者可以是合并各种失眠症状的医学或精神门诊患者。

a. 这些患者同时符合上述的 a - e 的条件。

3. 排除标准（除了上述已列出的考虑内容以外）：

a. 已知酗酒者、药物成瘾者或药物滥用者、智力迟钝者以及那些既往有心理疾病病史者；

b. 使用其他催眠药或 CNS 用药的患者。

### C. 设置

1. 临床试验— I 期晚期和 II 期有效性测定试验要求在规定的时间内进行整晚的规范监测（观察）。应采用住院患者的安排进行试验。

2. 睡眠实验室的试验—由于睡眠实验室提供了可整夜连续监测睡眠的设备，患失眠症的门诊患者或志愿者可在该实验室进行试验。

### D. 研究者

研究者具有从事临床药理学、心理学或内科学研究的资格，并且这些研究者具有评价 CNS 药物临床试验的经验。这些研究人员应该了解使用研究用药的适用人群。研究人员必须对所有受试者进行定期和全面的评估。睡眠实验室试验的研究者也应该符合要求并且具有在睡眠实验室工作的经验。

### E. 试验设计

#### 1. 短期临床试验

应选择无偏倚的意向治疗人群样本中的受试者，同时这些患者应随机分入治疗组或采用分层随机方法进行分组。根据试验计划书的设计标准，受试者的既往用药史和失眠症类型应被登记在案。

每个受试者如果正在使用可能干扰试验用催眠药安全性和有效性评估的药物，受试者均应在进行试验治疗之前停药几天。具体停药的天数应根据受试者服药情况而定。不符合要求的受试者应被排除。

应该在所有患者开始试验之前即刻进行基线的检查。随访检查的频率可以是间隔几天

或几周。

I 期试验末，研究者可以通过几个非对照试验充分和灵活地探索新药的作用，并决定在双盲研究中的药物剂量范围。但必须注意到，从这些早期开放性试验所获取的信息只是构成了假设结论，该结论必须在随后的对照双盲试验中进行验证。开放性试验样本数目可能比较小，为了有利于对结果的解释，需要研究者在患者样本挑选和临床检查时保持一致性。

在 II 期试验中，所研究的新药应在双盲条件下与安慰剂进行对比，以对其有效性进行评价。其他试验应该包括药物治疗对照组和安慰剂组。药品的包装和编码应该以每名患者为单位进行安排，而不是以治疗组为单位进行安排。其他影响精神行为和有 CNS 抑制作用的药物需避免使用。如果使用了其他药物，应详细记录在案。

至少应该有 3 个、多次给药、连续若干夜晚进行的、随机、双盲、安慰剂对照、平衡平行分组试验采用组间比较方法对药物和安慰剂进行比较，且这些试验的失眠症患者数量应达到试验要求。如果需要在组内设计中比较药物和安慰剂，进行试验给药的连续 3—5 个夜晚之前，至少需要 3 个服用安慰剂的夜晚作为基线状态结果。在每个试验里，应选择预估有效的一个或几个剂量进行试验。本阶段，一定程度上是根据所选择的给药剂量、最终结果的情况、以及发生的不良反应的类型和严重程度决定是否需要进行三次以上的试验。如果后者存在药理学上的相关性，则需再进行更低给药剂量的试验。

任何时候，生物统计学专家都应参与临床试验方案设计，包括受试者人数的确定和研究中的其他内容等。在确定一定试验设计前，应全面了解每个设计的优点、缺点和有效性标准。

#### a. 给药剂量

##### (1) 探索性、开放性试验

根据以前所有的数据（包括药代动力学数据）选定了初始给药剂量后，开放性试验的给药剂量一般增加至观察到满意的治疗反应为止。如果不良反应是一个显著的问题，应先停止增加给药剂量，必要时减低用药量或停药。

##### (2) 双盲、对照试验

给药剂量应该固定。

#### b. 有效性参数的评估

(1) 在晨起洗漱更衣后填写主观（患者评估）—睡醒后问卷<sup>①</sup>。最重要的可用于分析的参数是：

- (a) 睡眠诱导时间或睡眠潜伏期（至入睡的时间间隔）；
- (b) 入睡后夜间觉醒次数；
- (c) 是否存在过早的最后觉醒；
- (d) 总睡眠时间；

---

<sup>①</sup> 睡醒问卷是在服药后第二天早上洗漱更衣后获得的，而不是服药前。这有助于区别药物原因产生的第二天残留镇静作用与正常睡醒后产生的某种相似现象。如果第二天洗漱更衣后的镇静症状持续一上午，并且在之后一天内持续发生，即可以考虑药物会引起与药物相关的不良反应。此外，与不良反应、情绪和行为相关的问题也应在这一天中进行收集。

午住院活动时，应定期间隔一定的时间进行观察。总睡眠时间应在 7—8 小时范围内。所测量的参数和上述 a—e 的内容相同。

- (e) 药物“残留”；
  - (f) 可以增加其他参数，如：睡眠质量（有效睡眠或患者满意度）、做梦情况等。
- (2) 客观（护士/监护仪的评估情况）情况。从关灯直到恢复至常规的上

### C. 安全性参数评估

体格检查和临床实验室检查基本上和 I 期试验相同。

必须详细登记、评估和分析由药物导致的不良反应以及其他原因（如合并用药、安慰剂反应或治疗方法）导致的不良反应。如果不良反应很严重，可导致受试者中止试验的情况则需说明情况。

可以使用正确有效的量表和整体评估。如果研究人员有已被证实有效且可用于可靠性检验的评估用量表或评估方法，而且该研究人员具备使用这些量表或方法的丰富经验，则对这些研究人员而言可以选择上述方法进行测量。使用量表可以检查受试者白天使用催眠药是否会对情绪方面的症状产生影响。

#### 2. 短期睡眠试验

为了尽早确定化合物的催眠作用，在获得了初步的治疗剂量范围和短期安全性后应立即进行睡眠实验室研究。睡眠实验室提供了可靠的客观筛查药物作用的方法。

应该至少开展两项受试者人数为 12 名的睡眠实验室试验。该试验中，为了使受试者适应实验室的影响并保证基线睡眠测量结果的可靠性，应给予受试者至少 4 天连续服用安慰剂的夜晚监测。

给药治疗阶段应持续至少 5—7 个连续的夜晚，以保证测量试验用药的初始作用和短期作用。随后应该有一个至少 3 个连续夜晚的安慰剂撤药阶段。

监测记录应该在关灯后即刻开始，整个试验过程中都应保持受试者每晚 7—8 小时的总卧床时间。

本试验设计中的受试者采用自身对照与基线值进行比较。只要保证充足的洗脱期、相同的安慰剂基线和退出的设计，就可以进行试验药物和对照药物的交叉试验。

##### a. 给药剂量

给药剂量应该固定。

##### b. 有效性参数的评估

###### (1) 主观评估

评估方法和短期临床试验中所描述的方法一样。

###### (2) 客观评估（多导睡眠记录）

最重要的参数是：

- (a) 睡眠诱导时间或睡眠潜伏期（至入睡的时间）；
- (b) 开始睡眠后夜间觉醒的次数；
- (c) 早期最后觉醒；
- (d) 睡眠开始后的总觉醒时间；
- (e) 总睡眠时间；
- (f) 睡眠期变化，如 REM 或 NREM 睡眠，REM 潜伏期等。

应分析每晚的数据，并根据所有情况，按夜间的不同时段对每晚的数据进行分析。应该收集7—8小时范围内的数据。每次给药时和退出试验时的情况均应和基线状态进行对比。

c. 安全性参数的评估

安全性评估方法与短期临床试验中所述的方法相同。

d. 睡眠实验室方法

在出版的医学文献中都记载了用于睡眠实验室的有关监测记录和睡眠评分办法，以及采用睡眠实验室评估药物作用的方法。

### 3. 慢性耐受性试验（安全性）

通常，该类试验应在早期有效性研究之前的 I 期试验中进行。但是，对于催眠药而言，早期有效性试验只进行几天的研究，因此人体慢性安全性试验可以推迟至确定了试验用药短期安全性和有效性后再进行。

这些试验的目的是进一步评估更多志愿者用药的安全性。

最好有两名研究人员参与试验，也必须有足够数量的受试者参与试验。试验应该是随机、双盲、安慰剂或活性药物对照设计，可以是平衡或不平衡的平行分组。由于这些试验的研究有一定的周期，所以最好选择有失眠症的志愿者而非睡眠正常者。同样，受试者在研究的整个周期不应该服用安慰剂，而此时应考虑使用活性对照药。

对于该试验，也应进行在早期 I 期试验中，进行治疗前的体格检查，并与药物性质和以前用药相关的实验室安全性检查，包括血液检查、肾脏功能和肝脏功能以及其他特殊检查评估（EEG、ECG、眼部检查、呼吸相通和心血管系统检查）。即使以前的试验中没有提示有必要进行上述所述的特殊检查，两组中也应有比例受试者进行相关研究。在试验治疗期间和退出试验之后，所有上述的观察项目应该在合适的时间间隔内重复进行，而检查的时间间隔根据试验用药的特点和以前的用药经验决定。

如果可能，在治疗前应对警觉、情绪、判断力、协调性、反射、反应时间以及其他行为学检查方面进行评估，也应该以适当的时间间隔重复检测服药期间不同药物剂量和停药后的日间残留效应。

试验应进行8—12周，试验的开始给药剂量为估计的最小有效剂量，并不断增加至夜间可以服用的可耐受最大治疗剂量。试验结束后，应再服用两周安慰剂。并对潜在的癫痫发作或其他撤药现象进行特别监测，同时应参考药代动力学试验中获得的数据继续监测一段时间。

## III. III 期试验

### A. 目的

1. 在不同患者人群中，扩大并验证药物的临床有效性和有效性持续时间。
2. 提供明确的药物对某种失眠症类型有效的信息。
3. 建立相似人群实际治疗使用的最佳给药剂量。
4. 建立用药6个月的药物的持续有效时间。

5. 建立每日给药6个月的用药安全性。

## B. 受试者

与Ⅱ期试验的要求要同。在Ⅲ期中，更大规模和更多人种的人群样本被纳入研究。同时研究人员可以根据样本的特点进行分析并更精确的评价药物作用，以便更多的了解药物对不同特点样本的影响，然后找出最具影响的亚组样本。引起绝对多数失眠症问题的五种情况是紧张或危机状态、身体健康问题、心理方面异常、撤药性失眠症以及年龄。患慢性或重度失眠症的大多数门诊患者的诊断分类为神经症或人格障碍，这些患者有焦虑症或抑郁症的慢性病史，或者存在混有抑郁症的焦虑症。在有效性试验中，正常或睡眠良好者的受试者不允许参加试验。

在对照试验提示药物具有催眠作用后，本期试验的晚期研究可以暴露药物对存在器质性或功能性疾病且需合并用药的患者有效性和安全性。

如果动物生殖系统和致畸试验的结果令人满意，那么也可将育龄妇女纳入试验。

小儿可在个别提供了临床用药保证且最大限度保证安全的试验中参与研究。老年患者一般也应分别进行研究，这是因为不同年龄组对药物的反应性可能差别很大。

## C. 设置

可以是多样的，如入院患者、门诊患者、执业者、精神病患者、非精神病患者、特殊或一般从业者。

## D. 研究者

合格的且对催眠药或其他 CNS 活性药物的临床评估有兴趣的内科医生。这些研究者应该了解可能使用研究用药的适用人群。研究者必须能够对所有受试者进行定期和全面的评估。

## E. 试验设计

在催眠药Ⅲ期试验评估阶段，最重要的完成对照试验以进一步确证药物的催眠作用。Ⅲ期的试验设计指南一般和Ⅱ期试验设计相似。然而，为了适应试验目的、试验设置、研究人员和受试者的更大程度的变化，需要对对照组、试验周期、给药剂量和不干扰有效性试验设计进行调整（推荐进行生物统计学方面的咨询）。

当通过对照试验确定试验用药具有催眠效果时，应考虑进行更多的开放性试验。当然，由于缺少对照组进行对比，这些试验具有内在风险，例如很难对一些非预期的发现进行解释。然而，这些发现可以帮助我们通过回顾已完成试验或正在进行的其他对照试验作出认定或推翻假设。这些试验非常重要，可以为新药提供确证有效的支持，并且提供有意义的安全性数据支持，同时可以提供更多的用药经验（通常在正常医疗经验下）。当多个研究者通过独立的试验而收集到类似结果时，更加证实了结果的正确性。

也可以进行一些与基本催眠要求以外的试验对患者进行评估。对于其这些试验，几个双盲试验已经足够。这些试验开始前，有必要进行一些开放性试验以使研究人员熟悉试验用药的活性以及特定治疗情况或特殊人群的正常给药剂量范围。在这些人群（如老年人）试验中，可以对相应的临床药理学和治疗试验进行修改（如不必包括其他试验的所有参数），以评估药物的耐受性、有效性和安全性。

长期的安全性评估试验应该是开放性试验和对照性试验。对于对照试验而言，可以使用不平衡的分组设计，如 30 名试验药和 20 名对照药。

与长期用药安全性有关的数据应该从多个研究中获取，而非来自某一个孤立的、正规的试验中获取的。例如，治疗性试验中，如果显示药物有效，可以继续给患者提供试验用药。

所有对照试验都应该随机化和双盲设计。短期、中期和长期试验都应该采用安慰剂和/或标准参考用药做对照。给药剂量应该按人群类型和试验安排进行调整。

### 1. 短期临床试验

a. 服用安慰剂当夜的睡眠会受到前一夜给予的催眠药物的影响，例如，该药的后遗效应可以改善睡眠，而该药的某种戒断作用则可能恶化睡眠。因此，这些试验中单独配对夜晚（两个连续的夜晚）设计应用的都是前一个夜晚服用安慰剂，后一个夜晚服用安慰剂或者试验药物的方案。上百名住院或门诊失眠患者接受了评估，每个试验研究的确切人数将由生物统计学分析确定。

b. 由合适数量的失眠患者参加的比较药物和安慰剂疗效的多中心、连续夜晚（3—7 个用药日）、随机、双盲、均衡、平行分组研究。为了在组内比较药物和安慰剂的疗效，在连续 3—7 个夜晚服用试验药物前需要至少有 3 个连续的服用安慰剂的夜晚作为基线值。如果使用交叉试验设计，则在不同治疗间需要一个合适的药物洗脱期。

### 2. 中期临床试验

是指合适数量的住院或门诊失眠患者参加的连续给药 2—3 周的试验。这些研究可以采用组内或组间设计，但所有试验都必须包括 3 个连续服用安慰剂的夜晚作为基线值和 3 个安慰剂戒断的夜晚的试验，以便恰当评估戒断作用。例如，药物的戒断作用可导致比基线水平更差的睡眠。当研究对象为住院患者时，可以通过护士监测收集到许多客观数据。并且所有患者在每日清晨应报告他们自己评估的睡眠时间和质量。

### 3. 中期睡眠试验研究

最少还需进行两个独立的睡眠实验室研究，分别在两个不同的实验室开展，且至少有 12 名受试者参与。实验设计应该相同，这样实验数据既可单独分析又可做汇总分析。给药期至少为 2 周，之前需要有至少 4 个夜晚服用安慰剂，以便使受试者适应睡眠实验室和采集基线数据，之后还要有 3 个夜晚服用安慰剂，用于评估戒断作用。

没有必要对在睡眠实验室里的所有夜晚都进行记录。但是，在每种条件下选择的样本，例如，短期用药、中期用药和戒断期都要允许再适应，并且最少记录 3 个连续的夜晚。

### 4. 长期临床试验

目前尚无良好的催眠药 III 期长期临床试验设计。在过去，通常是通过与历史做对照评价新药的安全性。即使采用了一种标准的催眠药作为平行对照也依然问题重重，如很难确定零假设，缺乏必要的知识判断受试者是否在整个试验期都需要服用催眠药。

尽管如此，确定催眠药物在长期使用是否会产生耐受是十分重要的。并且获得不同年龄合并或不合并用药患者的长期安全性数据也是非常重要的。

可以考虑开展治疗周期为 24 周的几种类型的慢性失眠的试验：

- a. 使用一种标准参照药物的双盲平行组研究，或在较短期的研究中使用安慰剂；
- b. 采用标准参照药物的双盲交叉设计试验研究；
- c. 采用标准参照药物和安慰剂的双盲交叉设计试验研究；
- d. 组内试验设计，其中包括至少 3 个服用安慰剂的基线值夜晚和戒断期夜晚，以便于准确评估戒断作用。此外，由于大多数催眠药物在连续服用两周后会失去疗效，因此服用安慰剂得到的基线值可用于更好地评估出现耐受或失效。

在上述 a 和 c 中，由于脱落率很高，长期使用安慰剂对照是很不现实的。所以，在长期临床试验中使用标准参考药物是十分必要的。

对于门诊患者将实行每日登记或电话报告的方式。登记将不仅仅提供疗效数据，还能够提供可能影响疗效的信息，如一过性情绪低落、精神刺激、过度摄取咖啡因、饮酒、服用制酸剂和睡前大量进食。

### 5. 长期睡眠实验室研究

由于睡眠实验室研究只需要较少的受试者参与，并且依从性较好，因此长期睡眠实验室研究远比长期临床试验研究可行。催眠药物的长期睡眠实验室研究既需要测定催眠药的疗效是否可以维持，还要明确是否存在短期研究中发现不了的过度使用药物导致的睡眠改变。

最少还需进行两个独立的睡眠实验室研究，分别在两个不同的实验室开展，且至少有 12 名受试者参与。实验设计应该相同，这样实验数据既可单独分析又可做汇总分析。试验需要包括至少 4 个服用安慰剂的夜晚，用于适应实验室和获取基线值，至少 4 周的连续用药期和至少 3 个服用安慰剂的戒断期夜晚，用于评估可能存在的戒断作用。没有必要记录在睡眠实验室的每个夜晚。但是，在每种条件下选择的样本，例如，短期用药、中期用药和戒断期都要允许再适应，并且最少记录 3 个连续的夜晚。

#### F. 安全参数评估

与 II 期试验的参数大致相同。常规的“安全性”实验室检查将在第一个月每隔一周进行一次，并在随后的服药期内降低频率进行。相同的监测将持续至随后的戒断期。

#### G. 特殊研究

1. 体外条件下的蛋白结合实验。
2. 可以进行与酒精的药物相互作用和与其它药物的相互作用研究。
3. 药物对重要生命指征（如呼吸、血压和循环）影响的研究。此方面大多数信息可从 1 期研究中获得。
4. 药物依赖性产生和潜在滥用的测试。之前需在合适的动物模型中进行药物依赖性测定，如狗或猴。
  - a. 需要进行临床试验用于评估类似催眠的主观效果及其导致的增强疗效。最好采用先前服用过这类药物的受试者。还应采用标准的催眠药（通常是巴比妥类药物）作为对照。并且同时监测主观效果（如“似乎”）和客观指标。
  - b. 考虑到该类药物的有害作用和实施困难，并没有进行常规的人类躯体依赖性直接测

试。该实验将在动物水平进行。

5. 药物对睡眠期干预的疗效作用测试。这些测试将包括对运动协调性、反应时间、记忆等评估。

6. 对于能够改变特殊睡眠期特点以及激素释放规律的药物还应进行神经内分泌功能的睡眠实验室研究。例如，生长激素的分泌方式表现为其血浆峰浓度和慢波睡眠有一定关系。反之，影响慢波睡眠的药物可能影响生长激素分泌。

## 参考文献

1. Kales, A. , Kales, J. D. , Bixler, E. O. and Scharf, M. : Methodology of sleep laboratory drugevaluation, in Kagan, F. , Harwood, T. , Rickels, K. , Rudzik, A. , and Sorer, H. , editors: Hypnotics: Methods of development and evaluation, New York, 1975, SpectrumPublicatiohs, pp. 109 – 126.

2. Lasagna, L. : The pharmacological basis for the effective use of hypnotics. Pharmacology-for Physicians 1: 1 – 4, 1967.

3. Rechtschaffen, A. , and Kales, A. , editors: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health ServicePublication No. 20 ~4, Washington, D. C. , 1968, U. S. Government Printing Office.