

| | | | |
|--------|--|----------|------------|
| 登记号 | CTR20180335 | 试验状态 | 主动暂停 |
| 申请人联系人 | 陈天瑶 | 首次公示信息日期 | 2018-04-04 |
| 申请人名称 | 大冢制药株式会社/大冢制药株式会社德岛工厂/Sharp Corporation/ 大冢制药研发（北京）有限公司 | | |

一、题目和背景信息

| | |
|-----------|--|
| 登记号 | CTR20180335 |
| 相关登记号 | |
| 药物名称 | Brexpiprazole 片 |
| 药物类型 | 化学药物 |
| 临床申请受理号 | 企业选择不公示 |
| 适应症 | 企业选择不公示 |
| 试验专业题目 | 一项评价 Brexpiprazole 用于抑郁症附加治疗的疗效和安全性的 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验 |
| 试验通俗题目 | Brexpiprazole 用于抑郁症附加治疗的有效性和安全性研究 |
| 试验方案编号 | 331-403-00023 |
| 方案最新版本号 | V1.0 |
| 版本日期 | 2018-08-22 |
| 方案是否为联合用药 | 企业选择不公示 |

二、申请人信息

| | | | |
|---------|---|-----------|---------------------------|
| 申请人名称 | 大冢制药株式会社 大冢制药株式会社德岛工厂 Sharp Corporation 大冢制药研发（北京）有限公司 | | |
| 联系人姓名 | 陈天瑶 | 联系人座机 | 010-85182966 |
| 联系人手机号 | | 联系人 Email | chentianyao@cn.otsuka.com |
| 联系人邮政地址 | 北京市-北京市- 东方广场 C12 座, 11F | 联系人邮编 | 100738 |

三、临床试验信息

| | |
|--|---------|
| 1、试验目的 | |
| 本试验主要目的为以常规抗抑郁药治疗（ADT）疗效不佳的抑郁症成年患者为对象，验证 Brexpiprazole（2~3 mg/日）作为 ADT 的附加治疗抑郁症的有效性。次要目的为在抑郁症患者中评价 Brexpiprazole（2~3 mg/日）作为 ADT 的附加治疗抑郁症的安全性。 | |
| 2、试验设计 | |
| 试验分类 | 安全性和有效性 |
| 试验分期 | III 期 |
| 设计类型 | 平行分组 |
| 随机化 | 随机化 |
| 盲法 | 双盲 |
| 试验范围 | 国内试验 |
| 3、受试者信息 | |

| | |
|-------|---|
| 年龄 | 18岁(最小年龄)至65岁(最大年龄) |
| 性别 | 男+女 |
| 健康受试者 | 无 |
| 入选标准 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 受试者签署书面知情同意书 2. 在签署知情同意书时年龄为18~65周岁(含18和65周岁), 男女不限, 门诊患者 3. 根据精神疾病诊断与统计手册-第四版修订版(DSM-IV-TR)诊断标准诊断为抑郁症, 并且经国际神经精神科简式访谈问卷(MINI)确认的受试者, 此次抑郁发作\geq8周 4. 本次抑郁发作经1~3次抗抑郁药物规范治疗后疗效不佳, 且最近一次治疗必须为疗效不佳者(1~3次治疗包括筛选时受试者正在接受的任何抗抑郁药物治疗, 如果该治疗符合抗抑郁药规范治疗标准)【抗抑郁规范治疗的定义】: 以药品说明书规定的用法用量单药治疗6周以上, 如果联合用药治疗则3周以上。注意: 1~3次规范治疗中, 必须至少有一次为单药治疗6周以上。【疗效不佳的定义】: 患者根据视觉模拟评分法(VAS)自我评价抑郁症状严重程度改善$<$50%。 5. 在筛选和基线访视时, 汉密尔顿抑郁量表(HAM-D17)总评分\geq18分 6. 第8周访视HAM-D17总评分\geq14分 7. 第8周访视HAM-D17总评分相较于基线减分率$<$50% 8. 第2、4、6、8周时, CGI-I评分均\geq3分 |
| 排除标准 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 不愿或不能在试验期间及末次服药后30天内采取有效避孕措施的育龄期女性和男性受试者。 2. 妊娠期或哺乳期妇女; 筛选或随机前(72小时内)妊娠试验检测为阳性(尿或血清检测均可)。 3. 本次抑郁发作期间, 接受过抗抑郁药合并抗精神病药治疗。 4. 对方案指定的ADT过敏或不耐受, 或具有指定ADT药品说明书中的禁忌症。 5. 既往及当前有ECT治疗, 或因难治性抑郁植入迷走神经兴奋或深部脑刺激装置的受试者。 6. 当前需要住院治疗, 或在筛选前4周内因本次抑郁发作住院治疗。 7. 当前患有符合DSM-IV-TR除抑郁症之外的轴I诊断的疾病: 谵妄、痴呆、遗忘或其他认知障碍; 精神分裂症、精神病性症状及精神病性障碍; 双相I型或II型障碍; 进食障碍(包括神经性厌食症或暴食症); 强迫症; 惊恐障碍; 创伤后应激障碍。 8. 当前患有DSM-IV-TR轴II诊断疾病: 边缘型、反社会型、偏执型、精神分裂型、分裂型或表演型人格障碍。 9. 在本次抑郁发作期间出现幻觉、妄想或任何精神病性症状。 10. 筛选访视前6个月内符合DSM-IV-TR物质滥用标准或DSM-IV-TR物质依赖标准的受试者; 包括酒精和苯二氮卓类药物, 不包括咖啡因和尼古丁。 11. 在筛选访视前6周内或在试验期间接受新的心理治疗(个体、 |

| |
|---|
| <p>小组、婚姻或家庭治疗)的受试者。</p> <p>12. 有严重自杀倾向。在哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)“自杀意念”第4项回答“是”且在6个月内的最近一次发作符合这个C-SSRS第4项标准的受试者;或在C-SSRS“自杀意念”第5项回答“是”且在6个月内的最近一次发作符合这个C-SSRS第5项标准的受试者;或在C-SSRS“自杀行为”的5个项目(实际尝试、被中断的尝试、放弃的尝试、预备的行动或行为、自杀行为)的任何一个回答“是”且2年内最近一次发作符合这C-SSRS的“自杀行为”5个项目的任意一项的受试者;或以研究者的观点,受试者存在严重的自杀风险</p> <p>13. 病史或临床证据(即实验室检查、生命体征、或ECG等异常,研究者认为有显著临床意义)表明,在试验过程中受试者可能会发生任何急性、重要的不良事件或者对安全性/有效性评估产生影响。</p> <p>14. 有缺血性心脏病或心肌梗死、充血性心力衰竭(无论是否能够控制)、血管成形术、支架植入或冠状动脉旁路手术病史</p> <p>15. 患有I型糖尿病或控制不良的II型糖尿病。但是病情稳定的II型糖尿病患者可以参加本试验,须满足以下所有条件:糖化血红蛋白<7.0%,且筛选时血糖值必须≤ 125 mg/dL 或≤ 6.94 mmol/L(空腹)或<200 mg/dL 或<11.1 mmol/L(非空腹)。如果非空腹血糖≥ 200 mg/dL 或≥ 11.1 mmol/L,则必须再次检测受试者在空腹状态下的血糖,并且血糖值须≤ 125 mg/dL 或≤ 6.94 mmol/L,且受试者在筛选前已维持口服降糖药物治疗方案至少28天不变或病情通过饮食控制良好至少28天,且受试者在筛选前12个月内没有因糖尿病或糖尿病相关的并发症接受过任何住院治疗,且试验筛选期间受试者非新诊断的糖尿病。</p> <p>16. 控制不良的甲状腺疾病或游离甲状腺素(T4)检查结果异常。除非研究者确认受试者筛选前通过药物治疗病情已稳定90天以上。如果因为T4检查结果异常需要被排除而研究者判断适合入选的受试者,可与本研究的医学监查员讨论后决定是否纳入本研究</p> <p>17. 有神经阻滞剂恶性综合征(NMS)或5-羟色胺综合征病史</p> <p>18. 既往对一类以上药物有过敏反应(即,非不耐受)病史</p> <p>19. 有癫痫或癫痫发作病史,单次癫痫发作除外,例如,儿童期热性惊厥、创伤后或戒酒后的痫性发作</p> <p>20. 高血压控制不佳(任何体位下:舒张压[DBP]>95 mmHg),或者有症状性低血压或直立性低血压(直立性低血压定义为:仰卧位血压休息3分钟后测定的立位血压,收缩压(SBP)下降≥ 30 mmHg 或DBP下降≥ 20 mmHg 或者出现症状)</p> <p>21. 排除以下实验室检查结果和ECG检查结果的受试者:ECG检查中QTc间期≥ 450 ms(男性)或者≥ 470 ms(女性);血小板计数$\leq 75 \times 10^9/L$ (75000/mm³);血红蛋白≤ 90 g/L (9 g/dL);中性粒细胞$\leq 1 \times 10^9/L$ (1000/mm³);谷草转氨酶(AST)或谷丙转氨酶(ALT)> 2倍正常值上限;肌酐≥ 176.8 μmol/L (2 mg/dL);磷酸肌酸激酶> 3倍正常上限;糖化血红蛋白$\geq 7.0\%$</p> |
|---|

| | |
|--|---|
| | 22. 给药开始前两周内使用单胺氧化酶抑制剂（MAOI）（如，苯乙肼）治疗。 |
| | 23. 给药开始前一周内服用苯二氮卓类和/或催眠药（包括非苯二氮卓类镇静催眠药）。但非苯二氮卓类超短效镇静催眠药（即，唑吡坦、扎来普隆、佐匹克隆和艾司佐匹克隆）除外。 |
| | 24. 在过去 90 天内已经参加了一项临床试验或在过去一年内参加过 2 项及以上临床试验。 |
| | 25. 研究者判断不适合参加本试验，如认为不大可能遵循试验方案，在试验过程中可能需要使用试验禁止的合并用药。 |

4、试验分组

| 试验药 | 序号 | 名称 | 用法 |
|-----|----|-----------------------------|--|
| | 1. | 中文通用名： Brexipiprazole 片： | 用法用量：片剂：规格 1mg/片；口服，一天 1 次，每次 2~3 mg；用药时程：连续用药共计 6 周 |
| 对照药 | 序号 | 名称 | 用法 |
| | 1. | 中文通用名：安慰剂 | 用法用量：片剂：规格 1mg/片；口服，一天 1 次，每次 2~3 mg；用药时程：连续用药共计 6 周 |

5、终点指标

| 主要终点指标及评价时间 | 序号 | 指标 | 评价时间 | 终点指标选择 |
|-------------|----|--|--------|---------|
| | 1 | 蒙哥马利-艾斯伯格抑郁量表（MADRS）总分从第 8 周末到第 14 周末访视的变化 | 第 14 周 | 有效性指标 |
| 次要终点指标及评价时间 | 序号 | 指标 | 评价时间 | 终点指标选择 |
| | 1 | | | 企业选择不公示 |

| | |
|------------------|---|
| 6、数据安全监查委员会（DMC） | 无 |
| 7、为受试者购买试验伤害保险 | 有 |

四、研究者信息

| 1、主要研究者信息 | | | |
|-----------|-----------------------|------|------------------------|
| 姓名 | 王刚 | 学位 | 医学博士 |
| 职称 | 主任医师，教授 | 电话 | 010-58303063 |
| Email | gangwangdoc@gmail.com | 邮政地址 | 北京市-北京市-北京市西城区安康胡同 5 号 |
| 邮编 | 100088 | 单位名称 | 首都医科大学附属北京安定医院 |

| 2、各参加机构信息 | | | | |
|-----------|-------------------------|---------|-------|-----------|
| 序号 | 机构名称 | (主要)研究者 | 国家或地区 | 省(州)-城市 |
| 1 | 首都医科大学 附属北京 安定医院 | 王刚 | 中国 | 北京市 -北京市 |
| 2 | 北京回龙观 医院 | 谭云龙 | 中国 | 北京市 -北京市 |
| 3 | 天津安定医 院 | 王丽娜 | 中国 | 天津市 -天津市 |
| 4 | 山西医科大 学第一医院 | 张克让 | 中国 | 山西省 -太原市 |
| 5 | 山西医科大 学第二医院 | 田峰 | 中国 | 山西省 -太原市 |
| 6 | 西安交通大 学医学院第 一附属医院 | 陈策 | 中国 | 陕西省 -西安市 |
| 7 | 西安市精神 卫生中心 | 吴斌 | 中国 | 陕西省 -西安市 |
| 8 | 山东省精神 卫生中心 | 待定 | 中国 | 山东省 -济南市 |
| 9 | 河南省精神 卫生中心 | 潘苗 | 中国 | 河南省 -新乡市 |
| 10 | 郑州大学第 一附属医院 | 宋学勤 | 中国 | 河南省 -郑州市 |
| 11 | 驻马店精神 病医院 | 郭华 | 中国 | 河南省 -驻马店市 |
| 12 | 南京脑科医 院 | 谢世平 | 中国 | 江苏省 -南京市 |
| 13 | 上海市同济 医院 | 陈峥 | 中国 | 上海市 -上海市 |
| 14 | 湖州市第三 人民医院 | 贾锦峰 | 中国 | 浙江省 -湖州市 |
| 15 | 武汉市精神 卫生中心 | 房茂胜 | 中国 | 湖北省 -武汉市 |
| 16 | 江西省精神 病院 | 李侃 | 中国 | 江西省 -南昌市 |
| 17 | 湖南省脑科 医院 | 程明 | 中国 | 湖南省 -长沙市 |
| 18 | 中南大学湘 雅二医院 | 罗学荣 | 中国 | 湖南省 -长沙市 |
| 19 | 重庆市精神 卫生中心 | 谭小林 | 中国 | 重庆市 -重庆市 |
| 20 | 昆明医学院 | 许秀峰 | 中国 | 云南省 -昆明市 |

| | | | | |
|----|-----------------|-----|----|----------|
| | 第一附属医院 | | | |
| 21 | 贵阳医学院 第一附属医院 | 王艺明 | 中国 | 贵州省 -贵阳市 |
| 22 | 深圳市康宁 医院 | 张迎黎 | 中国 | 广东省 -深圳市 |

五、伦理委员会信息

| 序号 | 名称 | 审查结论 | 批准日期/审查日期 |
|----|-----------------|-------|------------|
| 1 | 首都医科大学安定医院伦理委员会 | 修改后同意 | 2018-02-12 |

六、试验状态

| | |
|--|----------------|
| 1、试验状态 | |
| 主动暂停（鉴于目前试验进展及预计未来几年内的入组预期，无法在专利期到期前完成试验并获得上市许可，我方于2019年2月27日根据总部指示，终止开发331-403-00023MDD适应症。因此终止试验；） | |
| 2、试验人数 | |
| 目标入组人数 | 国内：1100人； |
| 已入组人数 | 国内：65人； |
| 实际入组总人数 | 国内：65人； |
| 3、受试者招募及试验完成日期 | |
| 第一例受试者签署知情同意书日期 | 国内：2018-05-23； |
| 第一例受试者入组日期 | 国内：2018-05-23； |
| 试验暂停日期 | 国内：2019-03-25； |

七、临床试验结果摘要

| 序号 | 版本号 | 版本日期 |
|----|-----|------|
|----|-----|------|