

人用药品注册技术要求
国际协调会
ICH 三方协调指导原则

临床研究的一般考虑

ICH 指导委员会
1997 年 7 月 17 日
ICH 进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

E8 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
			2005 年 11 月
E8	ICH 进程第二阶段公众讨论 后被指导委员会批准	1996 年 11 月 7 日	E8

目前第四阶段版本

E8	第四阶段后编辑修改被指导 委员会批准, 适用于 ICH 三方 主体	1997 年 7 月 17 日	E8
----	---	--------------------	----

临床研究的一般考虑

目 录

1.目的	(245)
2.基本原则	(245)
2.1 临床研究对象的保护.....	(245)
2.2 设计和分析的科学方法.....	(246)
3.药物开发的方法学	(247)
3.1 开发计划中的考虑.....	(248)
3.2 一项临床研究的考虑.....	(255)
附录 相关 ICH 指导原则和主题	(259)

临床研究的一般考虑

1. 目的

在ICH的三方区域,随着药物开发策略及审评程序的发展,形成了关于人用药物临床研究及临床开发过程的一般考虑的区域性指南。本协调指南即来源于这些区域性文件及ICH指南。

ICH文件“临床研究的一般考虑”的目的在于:

- 1) 阐述在新药的个别临床研究或整体开发策略中,国际上普遍接受的原则与惯例。
- 2) 通过对基本原则、基本方法和相关术语达成的共识,益于评价与接受国外临床研究数据。
- 3) 概述了临床安全性和有效性的ICH文件,以便于使用者从中查阅与临床研究有关的指南。相应的ICH文件见附录1。
- 4) 分类提供临床安全性及有效性ICH文件中出现的与临床研究有关的术语并指明其文件出处。

为简明起见,本文件中使用术语“药物”(drug),并将该术语视为与包括疫苗和其他生物制品在内的“研究性(医药)产品”、“医药产品”及“药品”同义。该准则中所建立的一些原

则也适用于其他临床研究(例如:放射治疗、心理治疗、手术、医疗器具及替代治疗)。

2. 基本原则

2.1 临床研究对象的保护

在有关 GCP(ICH E6)的 ICH 指南中,介绍了有关对受试对象保护的原则和惯例。这些原则源于赫尔辛基宣言,在所有人体药物研究中都必须遵循这一原则。

在任何临床研究开始之前,其非临床研究或先前临床研究的结果必须足以证明:药物在所推荐的人体研究中有可接受的安全性。ICH M3 讨论了动物药理及毒理研究的目的与时间,为给定时间的临床研究提供数据。该类研究对生物科技产品的作用在 ICH S6 中介绍。

在药物开发的整个过程中,所有动物毒理及临床数据应由资深专家进行综合评价,以评估该药在受试对象中的安全性。参照这些研究结果,应对将要进行的、必要时对正在进行的研究作及时的、适当的调整,以保证受试者的安全。机构审查委员会/独立道德委员会、研究者及主办者共同承担保护临床受试者安全的责任,这些机构的责任在 ICH E6 中介绍。

2.2 设计和分析的科学方法

临床试验应根据合理的科学原则进行设计、操作、分析以达到预期目的；临床研究亦应出具恰如其分的报告。合理的药物开发的核心在于提出重要的问题并用适宜的研究来回答这些问题。任何研究的主要目的应该表达得简明扼要。

根据研究在药物临床开发中的发生时间或根据如表 1 所列的研究目的，可将临床研究分类(举例并不详尽完整)。药物系列研究的一个首要逻辑是：先前研究的结果应影响后续研究的计划。开发计划应经常随着研究结果而做适当的改变。例如，临床疗效验证的研究结果可能提示需要进行其他人体药理学研究。

如果遵循 ICH E5 及 ICH E6 指南，在 ICH 区域内，已获得国外研究数据后，应避免再收集类似的数据。(见 ICH E5)

表 1 根据研究目的的对临床研究分类的一种方法

研究类型	研究目的	举例
人体药理学	<ul style="list-style-type: none"> • 评价耐受性 • 药物动力学及药效学分类/描述 • 药物代谢和药物相互作用的研究 • 评估药物活性 	<ul style="list-style-type: none"> • 剂量—耐受性研究 • 单剂量、多剂量的药物动力学和/或药效学研究 • 药物相互作用研究
治疗作用探索	<ul style="list-style-type: none"> • 研究对于目标适应证的作用 • 为后续研究估计给药方案 • 为疗效确证研究的设计、终点、方法学提供依据 	<ul style="list-style-type: none"> • 使用替代品、药理学终点或临床措施，在小范围的精选人群中进行相对短期的最早期试验 • 剂量—效应探索研究
治疗作用确证	<ul style="list-style-type: none"> • 说明/确定疗效 • 安全性描述 • 为利益/风险关系评价提供足够依据以支持注册 • 确立剂量—效应关系 	<ul style="list-style-type: none"> • 适宜且良好的对照研究以确证疗效 • 随机平行的剂量—效应研究 • 临床安全性研究 • 死亡率/发病率结果的研究 • 扩大的无对照试验 • 对照研究
临床应用	<ul style="list-style-type: none"> • 改进对药物在普通人群、特殊人群和/或环境中的利益/风险关系的认识 • 确定较少见的不良反应 • 改进剂量推荐 	<ul style="list-style-type: none"> • 效力对照研究 • 死亡率/发病率结果的研究 • 其他治疗终点的研究 • 扩大的无对照试验 • 药物经济学研究

3.1 开发计划中的考虑

3.1.1 非临床研究

确定非临床研究的性质及其与临床试验相关的时间时，应考虑下列要素：

- 1) 计划在各患者中的药物总暴露量及持续时间
- 2) 药物的特征(例如:长半衰期，生物科技产品)
- 3) 预定治疗的病症
- 4) 在特殊人群中的使用(例如:育龄妇女)
- 5) 给药途径

ICH M3 及 ICH S6 介绍了临床试验需要参考非临床研究信息(包括毒理学、药理学及药物动力学)。

3.1.1.1 安全性研究

在首次进行人体研究之前，应认真查阅必须具备的非临床药物动力学、药理学及毒理学评价资料(见 ICH M3)，并根据这些资料确定人体研究的给药剂量。早期非临床研究资料应能充分帮助选择人用初始剂量和安全的暴露持续时间，这些资料也能提供新药的生理学及毒理学的相关信息。

3.1.1.2 药理学及药物动力学研究

临床探索及临床开发的基础和方向依赖于非临床研究所提供的药物动力学及药理学资料，其中包括以下信息：

- 1) 药物主要作用的药理学依据(作用机制)
- 2) 剂量-效应或浓度-效应关系及作用持续时间
- 3) 临床有效给药途径的研究
- 4) 系统一般药理学，包括药物对主要器官的药理作用和生理学效应
- 5) 吸收、分布、代谢和排泄的研究

3.1.2 研究性药物的质量

应很好的描述用于临床试验的处方特性，包括任何可获得的生物利用度资料。处方应与药物开发的周期相适应。较为理想的是，提供的制剂应适于进行一定剂量范围内的系列研究。在药物开发期间，可能使用一种药物的不同处方，利用生物等效性或其他方法将不同制剂联系起来，对解释整个开发计划中临床研究的结果是相当重要的。

3.1.3 临床研究的各周期

临床药物开发常被分为四个时间周期(周期 I~周期 IV)。应该指出的是周期的概念并不能为临床试验的分类提供足够的根据，因为一类试验可能发生在几个的周期中(见图 1)。以根据研究目的分类系统较为优越，这将在 2, 2 节中讨论。应明确周期

的概念仅是一种描述，而不是必需的模式。研究周期的概念并不意味着研究必须按照固定的顺序进行，因为对于某些药物来说，开发计划按照典型的顺序是不适宜或者不必要的。例如，尽管人体药理学研究一般是在 I 期进行，但在其他三期中也常进行很多此类研究，有时仍会被归入 I 期研究。图 1 显示了这两种分类系统间紧密而多变的联系。图中各点的分布说明研究类型并非开发周期的同义语。

药物开发理论上是一个有逻辑、有步骤的过程，在这一过程中，早期小规模研究的信息用于支持规模更大、目的性更强的后续研究。为了有效地开发新药，在开发早期必须确定研究药物的特性并据此制定适宜的开发计划。

初始研究对短期安全性和耐受性进行早期评价，提供药效学和药物动力学信息，这些信息可为初始探索性治疗试验选择合适的剂量范围及给药方案。之后的治疗作用确证研究规模更大、耗时更长，并且涉及更多不同的病患群。剂量效应(信息应到规模的药效研究(见 ICH E4)。在整个开发过程中，新的研究数据可能提示需要额外的研究，这些研究一般是早期研究一部分。例如：一个后期试验得到的血中药物水平的数据提示需要进行药物相互作用研究；或不良反应提示需要进一步探索给药剂量和/或进行其他非临床研究。另外，为了支持同一药品通过新的上市申请(例如增加新的适应证)，药物动力学或治疗作用的探索研究可考虑在临床 I 期或 II 期中进行。

开发周期可研究类型间的联系

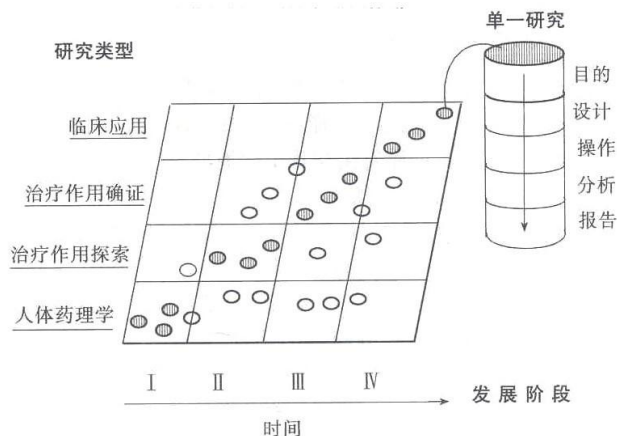


图 1 该图根据在新药每一临床研究阶段可能实现的目的展现了开发周期与研究类型间的关系，实心圆代表在某一周期中最常进行的研究类型，空心圆代表某些可能但较少进行的研究类型。每个圆代表一个研究。为了表明一个研究的研究过程。每个圆通过黑线加入圆柱中以描述每个研究的组成要素及顺序。

3.1.3.1 I 期（最典型的研究：人体药理学）

研究的新药首次用于人体即表明 I 期临床开始。

尽管人体药理学研究一般属于 I 期，但在药物开发过程的其他阶段这类研究仍可能遇到。I 期研究通常是非治疗目的，可能在健康志愿者或某类患者(如轻度高血压患者)中进行。具有显著潜在毒性的药物(如细胞毒性药物)通常选择患者作为研究对象。I 期研究可以是开放、自身对照的，也可以为了提高观察的有效性，采用随机和盲法。

I 期研究通常涉及以下一个或多个方面：

1) 初始安全性和耐受性评估

最初及其后在人体中使用受试新药通常是为了确定人体对预期在以后的临床研究中使用的药物剂量范围的耐受性，也可确定可能出现的不良反应的性质。这类研究应包括单剂量和多剂量给药方式。

2) 药物动力学

药物吸收、分布、代谢和排泄特征的确定通常贯穿整个开发计划。这些特征的初步确定是 I 期临床研究的一个重要目标。药物动力学可以由多个独立的研究、或者作为药效学、安全性和耐受性研究的组成部分进行评价。药物动力学的研究在评价药物清除率、预测母体药物或其代谢物可能的积聚及潜在的药物间相互作用等方面尤为重要。一些药物动力学研究常常在以后的各期研究中进行，以回答针对性更强的问题。对于许多口服药物，尤其是改变释放速度的药物来说，研究食物对生物利用度的影响是很重要的。亚人群组的药物动力学信息也应考虑在研究范围之内，例如：功能丧失(肾脏或肝脏疾患)、老年人、儿童、妇女及人种亚组等。药物间相互作用的研究对许多药物来说相当重要；这类研究通常在 I 期之后，但动物研究、体外代谢研究及潜在相互作用研究可能使之提前。

3) 药效学评价

根据药品和研究终点，药效学研究和血药浓度-效应研究(PK/PD 研究)可以在健康志愿者或有目标疾患的病例中进行。

若有适宜的方法，病例的药效学数据可以提供药物活性与潜在疗效的早期评估资料，而且可以指导今后研究的给药剂量和给药方案。

4) 药物活性的早期测定

对药物活性及潜在治疗利益的初步研究可以作为次要目标在 I 期进行。这类研究通常在以后各期进行，但如果药物在患者体内短期暴露即可较容易测定其活性，在 I 期进行该类研究也是适宜的。

3.1.3.2 II 期(最典型的研究:疗效探索)

当把在患者中探索药物治疗效力作为首要目的而开始临床研究时，可认为 II 期临床研究开始。

初始的疗效探索研究可采用多种研究设计，包括同期对照和自身对照。随后的试验通常是随机化研究和同期对照研究，以评价药物治疗专一适应证的效力和安全性。典型 II 期临床的研究对象是经过相对严格筛选的患者，代表相对同质人群并应严密监控。

II 期研究的一个重要目标是为 III 期临床确定给药剂量和给药方案。II 期临床的早期研究常采用剂量递增设计(见 ICH E4)，以初步评价药物剂量-效应关系；后期研究采用公认的平行剂量-效应设计，确定药物对可疑适应证的剂量-效应关系(也可推迟到 III 期临床)。剂量-效应关系的确证研究可在 II 期，也可推迟到 III 期。II 期临床所用药物剂量经常但并非总是低于 I 期临床的最高剂量。

II 期临床研究的其他目的包括对潜在研究终点、治疗方案(包括合并给药)和目标人群(例如轻度、重度疾患比较)的评价, 研究结果可用于进一步的 II 期或 III 期研究。研究方法有探索分析、检查数据子集和多终点研究。

3.1.3.3 III 期（最典型研究:治疗确证）

当把论证或确定治疗利益作为研究的首要目的时, 可认为 III 期临床开始。

III 期临床设计是为了确证 II 期临床积累的原始证据, 这些证据证明药物对预期适应证和接受人群是安全有效的。III 期研究目的在于为获得上市许可提供足够的证据, 研究内容涉及剂量-效应关系的进一步探索, 或对更广泛人群、疾病的不同阶段, 或合并用药的用药研究。对于预计长期服用的药物, 药物延时暴露的试验通常在 III 期进行, 尽管此类研究可能开始 II 期(见 ICH E1)。ICH E1 和 ICH E7 中陈述了关于长期用药和老年人用药临床安全性数据库的全盘考虑。III 期临床研究为完成药物使用指南(正式药品信息)提供了最后一份所需要的信息。

3.1.3.4 IV 期（多形式研究:临床应用）

药物获准上市后开始 IV 期临床。临床应用研究不局限于以往对药物安全性、有效性和剂量界定的论证。

除常规监督外, IV 期研究通常在药物获准上市后进行, 并只涉及许可的适应证; 这类研究对药物获准上市并不是必需的, 但往往对药物的优化使用有重要作用。研究可能采取

任何一种形式，但都应有科学合理的目的，通常包括：附加的药物间相互作用研究、剂量-效应关系或安全性研究和支支持药物用于许可的适应证的研究，例如：死亡率/发病率的研究，流行病学研究。

3.1.3.5 与最初批准的用途无关的申请的研究

在获得最初的许可后，可以继续进行新适应证和改变适应证的研究、新给药方案、新给药途径、或其他患者人群的研究。如果是新剂量、新处方或合并用药研究，必须增加人体药理学研究，并且需要新的研究计划。

使用原始开发计划中或临床使用研究中的数据可以省略某些研究。

3.1.4 特殊考虑

当一些特殊环境或特殊人群作为开发计划的一部分时，也需要特殊考虑。

3.1.4.1 药物代谢研究

应确定主要代谢产物并进行详尽的药物动力学研究，代谢评价研究在整个开发计划内的时间取决于药物本身的性质。

3.1.4.2 药物间相互作用研究

如果药物代谢研究资料、非临床研究结果或相似药物的信息显示有药物间相互作用的可能，极力主张在临床研究阶段进行药物间相互作用的研究；若药物经常合并使用，那么在非临床研究或在人体研究(若适宜的话)中进行药物相互作用研究是

非常重要的,对一些已知能改变其他药物吸收或代谢的药物(见 ICH E7)或自身代谢或分泌会受其他药物影响的药物尤为重要。

3.1.4.3 特殊人群

人群中一些群体需要进行专门研究,因为在药物开发过程中他们有独特的风险/利益考虑,或者因为与一般成人比较,预计他们需要调整给药剂量或给药时间。在肾脏和肝脏功能不全患者中的药物动力学研究对评价可能发生的药物代谢或排泄的改变是很重要的。其他 ICH 文件介绍了老年病人(ICH E7)和不同种族病人(ICH E5)的这类问题。ICH M3 则介绍了支持特殊人群人体临床试验所需的非临床安全性研究。

对于易感人群,应特别重视与知情同意相关的伦理学问题,及应审慎遵循的程序(见 ICH E6)

a) 在妊娠期妇女中的研究

总的说来,如果研究药物并非计划用于妊娠期,妊娠期妇女应排除在研究之外;如果病患在服药期间怀孕,一般应中止治疗,除非治疗是安全的。妊娠期、胎儿和儿童的随访评价非常重要。同样,计划用于妊娠期的药物临床研究涉及妊娠期妇女,妊娠期、胎儿和儿童的随访评价也非常重要。

b)在哺乳期妇女中的研究

可行的话,应该检测药物或其代谢产物在人乳中的分泌。如果哺乳期母亲被招募进入临床研究,应该同时监测药物对期婴儿的影响。

c)在少儿中的研究

研究内容取决于对药物现有的了解，及由成人和其他年龄组少儿外推获得的可能性一些药物可能在早期开发阶段就用于少儿(见 ICH M3)。

对于期望用于少儿的药物，应在适宜的年龄组少儿中对其进行评价；如果临床研究涉及少儿，那么应从高年龄组开始，然后再扩大至低年龄组直至婴儿。

3.2 一项临床研究的考虑

在计划临床试验的目的、设计、操作、分析和报告时，应该遵循以下重要原则(见附录 1 各 ICH 指南)。在研究开始前，每一部分应明确写入设计方案中。

3.2.1 目的

研究目的应该清晰地陈述，要以包括探索或确证药物的安全性、和/或有效性特征、和/或评价药物动力学参数、药理学、生理学及生化作用。

3.2.2 设计

应选择合适的设计以获得需要的信息。研究设计包括平行对照、交叉、析因、剂量递增和固定的剂量-剂量效应(见 ICH E4、E6、E9 和 E10)。研究应选择合适的对照并应包括适当数量的对象以达到研究目的。应清晰陈述主要和次要终点及其分析计划(见 ICH E9)。通过临床指征、临床症状和实验室研

究监测不良反应的方法亦应描述(见 ICH E3)。设计方案中应说明对提前终止治疗的病例的随访程序。

3.2.2.1 对象的选择

选择受试人群应考虑到研究阶段和适应证(例如:早期研究中的正常健康对象、癌症患者或其他特殊人群)以及已有非临床和临床知识。在早期试验中被研究患者或健康志愿者的组群变异可以用严格的筛选标准限制在狭小的范围内,但当研究向前推进时,受试人群应扩大以反映目标人群。

根据开发进程和对安全性的关注程度,有的研究需要在严密监控的环境中进行(如住院)。

试验对象不应同时参加超过一个的临床试验,这是一个基本原则,但也有个别例外。没有经过脱离治疗间期的受试对象不应该重复进入临床试验,以确保安全性和避免延期效应。

育期妇女在参加临床试验时通常应采用高度有效的避孕措施(见 ICH M3)。

对于男性志愿者,应考虑试验中药物暴露对其性伙伴或子代的危害。当危害存在时(例如,试验涉及有诱变效力或有生殖系统毒性的药物),试验应提供合适的避孕措施。

3.2.2.2 对照组的选择

试验应选择适宜的对照组,包括安慰剂、无治疗对照、活性对照或受试药物不同剂量组间的对照。对照品的选择取决于试验目的(见 ICH E9 和 E10)。历史(外部)对照在有些情况下证明有效,但应特别注意减少错误的推论。

3.2.2.3 对象数量

试验规模受研究疾病、研究目的和研究终点的影响。样本大小的统计学评价应该根据治疗作用的预期量值、数据的变异度、指定的错误发生概率(小)(见 ICH E9)和对信息、人群子集或次要终点的期望。在一些条件下,确定药物的安全性需要较大的数据库。ICH E1 和 ICH E7 中建议评价药物治疗新适应证的安全性所需的最小数据量,但这一数量不是绝对的,在有些条件下可能不足(例如在健康志愿者中的长期使用)。

3.2.2.4 效应变量

应预先定义效应变量,描述观察和定量方法,观察方法应客观、适时、适地(见 ICH E9)。

研究终点是用于评估与药物动力学参数、药效学测定、药物疗效和安全性等药物作用有关的效应变量。主要终点应反映临床相关作用,并根据研究的主要目的选择;次要终点评价药物其他作用,后者可以与主要终点相关或不相关。研究终点及其分析计划应在设计方案中预先特别指明。

替代终点是与临床重要结果相关的终点,但其本身并不是临床利益的衡量指标,合适的时候,替代终点可以作为主要终点(当替代终点极可能或已知可以合理地预测临床结果时)。

用于评价研究终点的方法,主观或是客观,都应经确证并符合准确度、精密度、回收率、可靠性及响应(不同时间的灵敏度)的合适标准。

3.2.2.5 减少或评价偏差的方法

设计方案应确定治疗组的分配方法和盲法(见 ICH E9 和 ICH E10)。

1) 随机化

在对照试验中，随机化分配是确保受试组间可比性和减小选择偏差可能性的优先方案。

2) 盲法

盲法是减弱或减小研究结果偏差的一个重要手段。因为使用安慰剂或其他遮蔽干扰的方法，治疗分配方案不为研究参与者所知，试验倾向于单盲研究；当参与治疗或进行临床评价及数据分析的研究者或主办者也不知道治疗分配方案时，研究是双盲的。

3) 依从性

用于评价病患对受试药物使用情况的方法应在设计书上指明，确切的使用情况应记录在案。

3.2.3 操作

研究应根据本指南的原则操作，应符合 ICH E6 及其他相关 ICH 指南（见附录 1）中的相应规则。研究必须遵照设计方案；如果设计方案需要修改，必须提供研究方案附件以阐明修改的合理性(见 ICH E6)。在研究中必须提供即时的不良事件报告并应记录在案。向相关官方组织快速报告安全性数据、安全性报告的内容和报告数据的保密等方面的相关规则见 ICH E2A、ICH E2B 和 ICH E6。

3.2.4 分析

研究方案中应有专门的分析计划，后者应与研究目的和研究设计相适应。

设计方案中应考虑对象分配方法、效应变量的评价方法、被检验的特定假设以及包括早期研究中断和违背计划书等一般问题在内的分析步骤。应阐明使用的统计方法，包括任何计划内的中期分析的时间选择(见 ICH E3、IQH E6 和 ICH E9)。

临床试验结果的分析应与设计方案中预先陈述的计划相一致，任何与计划的偏离都应在研究报告中阐明。研究方案的设计(ICEE6)、试验结果的分析计划和统计分析(ICH E9)以及研究报告(ICH E3)的详细指导原则可见于其他 ICH 指南。

尽管在有些研究中先期中断是正式认可的，通常都希望将研究进行到底。在这种情况下，设计方案中应阐明关于统计意义的整体水平以及疗效的样本估计量的调整需要的约定统计学意义(ICH E9)。

在所有临床试验中都应收集安全性数据，绘制表格并根据不良事件的严重性和可能的因果关系分类收集(见 ICH E2A)。

3.2.5 报告

临床研究报告应按照其他 ICH 指南(见 E3 和 E6)所概括的方法书写。

附录 相关 ICH 指导原则和主题

代码	主题
E1	人群暴露程度：评价无生命威胁条件下长期治疗药物的临床安全性

E2A	临床安全性数据管理：定义和快速报告的标准
E2B	临床安全性数据管理：传送个体病例安全性报告的数据要素
E2C	临床安全性数据管理：上市药品的定期安全性更新报告
E3	临床试验报告的结构和内容
E4	支持药物注册的量效信息
E5	接受外国临床资料的种族因素
E6	临床试验管理规范
E7	特殊人群的临床试验：老年人
E8	临床试验的一般考虑
E9	临床试验统计学指导原则
E10	临床试验中对照组的选择
M3	为进行药品人体临床试验而开展的非临床安全性研究
S6	生物科技产品的安全性研究