

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH 三方协调指导原则

接受国外临床资料的种族影响因素

ICH 指导委员会

1998 年 2 月 5 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、日本和美国的监管机构采纳。

影响接受国外临床资料的种族因素

目 录

1.前言	(151)
1.1 目的.....	(151)
1.2 背景.....	(151)
1.3 范围.....	(152)
2.对包含国外临床资料资料集进行评估以符合 新地区管理要求	(153)
2.1 根据新地区管理要求的另加研究.....	(154)
3.评估在新地区延用的国外临床资料	(154)
3.1 药物种族敏感性的特征.....	(154)
3.2 桥接数据集.....	(155)
3.2.1 桥接数据集及桥接研究的定义.....	(155)
3.2.2 桥接研究的性质与范围.....	(156)
3.2.3 药物有效性的桥接研究.....	(158)
3.2.4 药物安全性的桥接研究.....	(158)
4.全球发展战略	(158)
5.总结	(159)
词汇表.....	(159)
附录 A： 内在和外在的种族因素分类	(163)

附录 B: 临床资料集 (CDP) 接受性的评估…………… (164)

附录 C: 对药动学、药效学和量效的思考…………… (165)

附录 D: 对种族敏感的药物…………… (166)

接受国外临床资料的种族影响因素

1. 前 言

本指南的目的是通过推荐一个用于评估种族因素对药物作用影响的框架, 即某一特殊剂量和给药方案对该药的安全性和有效性影响, 从而帮助药物在国际协调会议(ICH)地区注册。指南提供了协调和发展的策略, 在尽可能减少重复临床研究和为使病人受益迅速提供药物的同时, 又充分考虑种族因素的影响。该指南将被增补进 ICH 规范中。根据本文件的目的, 种族因素被定义为人群中与基因和生理性(内在的), 以及文化和环境(外在的)的特征有关的因素。(附录 A)

1.1 目的

- 描述国外临床资料中能便利应用于其他不同人群, 作为在新地区药物注册的基础的一些特征。
- 描述减少临床资料的重复和促进新地区应用国外临床资料的管理策略。

- 描述桥接研究的应用，必要时允许国外临床资料在新地区延用。
- 描述发展的策略，使其能针对性地反映种族因素对安全性、有效性、剂量和给药方案的影响。

1.2 背景

申请注册时，所有的地区都承认应用符合管理标准及该地区申请注册所要求的临床试验的国外临床资料的愿望。

但是考虑到种族差异可影响药物的安全性和疗效，新地区对国外临床资料荐的药物剂量和给药方案的可信度受到限制。这也是历史上药政管理当局要求这些用于申请注册的国外临床资料在新地区完全或大部分重复验证的原因之一。虽然人群中种族的不同会引起药物的安全性、疗效、剂量或给药方案的差异，但很多药物在不同地区人群之间仍有可相比的特征和作用。要求对每一个药物进行大量重复的临床评估将延迟新治疗措施的应用和药物开发资源的不必要浪费。

1.3 范围

本指南的基础提论是在新地区不必要重复进行临床药物开发的全部过程，并推荐全部或部分采用国外临床资料作为支持该药在新地区应用的审批。首先需要申明的是本指南并不是为

了在新地区申请注册药品而修改对临床数据的要求，而是指在
国外临床资料可能符合新地区的注册要求时，推荐采用国外临
床资料。临床资料集的所有数据资料，包括国外资料，必须符
合新地区研究设计和实施标准，遵循新地区管理条例的要求。
新地区可要求在该地区进行附加研究以完善临床资料集。

即使现有临床资料集符合新地区的管理要求，这些国外资
料是否被采纳还取决于它们能否被新地区的人群延用。当管理
当局或申办者认为在新地区人群中种族因素可能改变药物的安
全有效性时，申办者必须在新地区得出必要数量的临床资料，
使得临床资料在两地区之间能延用和桥接。

如果申办者需要一些附加的临床资料以满足新地区的管理
要求，则这些临床试验可以被设计成桥接研究(bridging study)。

因此申办者和新地区管理当局对注册申请的评估内容包
括：

- (1)完全遵循新地区管理要求；和
- (2)根据在国外研究基础把申请中的部分(大部分或甚至全
部)延用到新地区的可能性。

2. 评估含国外临床数据的临床资料符合新地区 管理要求的程度

地区管理当局根据它的质量和性质评估临床资料集及其国
外资料是否符合所有的管理条例，而不考虑它的地理来源，即

无论它全部来源于国外还是部分来源于国外而部分来源于即将申请注册的地区。符合所有的地区管理要求的临床资料集被定义为可通过审批的完整临床资料集。完整临床资料集中的国外临床资料是否被接受取决于它能否延用到新地区人群中。

在考虑延用之前，提呈给新地区的包括国外临床资料的完整临床资料集应当包括以下内容：

- 在外国人群众中充分的药动学、药效学、量效、安全性和有效性的特征；
- 确立药物量效、有效性和安全性的临床研究。这些研究包括：

- 参照新地区管理标准进行设计和实施例如对照的选择，且须参照临床试验规范(GCP)实施；
- 研究具有充分且良好对照；
- 运用能正确评价治疗的终点；
- 医学和诊断学评估临床疾病的方法能被新地区接受；
- 与新地区有关的人群药动学，甚至药效学和药效终点量效特征能在国外的具代表性的新地区人群中或在新地区全人群中执行。

针对临床试验的设计、实施、分析和报告各方面不同的 ICH 指南将实现完整临床资料集的概念。这些指南包括 GCP (E6)、量效评优点 (E4)、充分的安全性资料 (E1 和 E2)、在老年人

中实施研究(E7)、研究结果的报告(E3)、对临床试验的总体考虑(E8)及统计学考虑(E9)。临床试验对照组的选择指导尚待完善。

2.1 根据新地区管理要求的附加临床研究

当国外临床资料不符合新地区的管理要求，管理当局会要求增加临床试验，例如：

- 增加在特殊亚人群中的临床试验：如肾功能不全及肝功能不全的病人等；
- 在新地区应用不同的比较手段进行的临床试验以调适剂量和给药方法；
- 药物相互作用研究。

3.评估在新地区延用的国外临床资料

3.1 药物种族敏感性的特征

评估一个药物对种族因素的敏感性，必须了解它的药动学和药效学特征以及应用这些特征解释临床安全性和有效性。合理的评估方法在附录 C 中进行描述。药物的某些特性(化学分类，代谢途径，药理学分类)决定该药物更易受或不易受种族因素影响(附录 D)。药物的种族不敏感性，即不一定在不同的人

群中表现差异，将使国外临床资料更容易由一个地区延用到另一个地区中，而不必更多地桥接数据。

当通过不同地区的药物有效性进行了比较，药物对种族敏感或不敏感的因素将变得更好理解和记录。目前已清楚，如通过显示基因多态性的酶清除的特征及一个陡峭的量效曲线将更可能反映种族差异。相反，缺少代谢和主动排泄，广泛的治疗剂量范围，和平缓的量效曲线则不易出现种族差异。同类药物其他成员在新地区的临床经验也可提供药物对种族因素的敏感性。如果在新地区应用与原地区相同的给药剂量方案，对相同药理性的其他成员进行研究并得到证实后，很容易得出药物的药效学和临床行为在国外和新地区也是相同的结论。

3.2 桥接数据集

3.2.1 桥接数据集和桥接研究的定义

一个桥接数据集包括：(1)由完整临床资料集中选出与新地区人群相关的信息，包括药动学资料，任何药效学和剂量效应资料；(2)若需要在新地区的桥接研究将推断国外的有效性和/或安全性资料。

桥接研究的定义是在新地区进行研究以提供新地区药效学和/或有效性、安全性、剂量和给药方案的临床资料，使得国外的临床资料能延用到新地区人群。对药物疗效的桥接研究将给

新地区的人群提供另加的药动学资料。当不需桥接研究提供临床疗效的资料时，在新地区进行的药动学研究即可看做是桥接研究。

3.2.2 桥接研究的性质与范围

本指南建议当新地区管理当局收到符合它的管理要求的临床资料集时，管理当局应只要求递交在完整临床数据集中可延用到新地区的必须附加数据资料集。药物的种族敏感性将帮助决定这些资料的数量。多数情况下，在新地区进行的一个单一的临床试验就能成功地提供这些资料以满足由原地区延用到新地区的需要，不必再重复研究。值得注意的是虽然有时单一的桥接研究就足够作为药物延用有效性的临床资料，但实际上需要更多的研究以获得必要的资料。例如，需要用一个固定剂量和采用了临床观察终点的量效研究为桥接研究，短期的药理学终点研究将用来为较大有临床终点的研究选择剂量。

当管理当局要求，或申办者决定实施一个桥接研究，尽可能鼓励他们讨论决定实施哪种桥接研究。相对的种族敏感性将有助于决定桥接研究的要求与性质。对使用国外资料申请注册药物无经验的地区，即使该药物无种族敏感性，管理当局仍应要求一个桥接研究。当地区间互相接受的经验增加，对桥接研究的必要性会有更好的认识。希望随着经验丰富，对桥接研究资料的需求会降低。

延用由桥接研究资料中产出资料的能力的总体指南：

- (1) 如果桥接研究证实在新地区剂量反应、安全性和有效性是相同的，则该研究立即可说明其有能力桥接国外资料。
- (2) 如果一个正确实施的桥接研究表明在新地区不同的剂量下的安全性和有效性结果与原来地区无大的不同，如果可以进行充分的调整(用药动学和/或药效学的资料)，那么通过适当的剂量调整国外资料将有可能延用到新地区。
- (3) 如果设计的拟延用国外资料的桥接研究对确认不良事件对新人群的影响不够大，则必须增加安全性资料(3.2.4部分)。
- (4) 如果桥接研究不能证实其安全性和有效性，必须增加临床资料(如确证的临床研究)。

3.23 药物有效性的桥接研究

通常对种族因素不敏感的药物，所需桥接研究(如果需要的话)的类型取决于此类药物的经验和外在的种族因素(包括临床试验的设计与实施)对药物安全性和有效性的影响，以及量效可能存在的差异。对种族因素敏感的药物，如果两个地区人群有差异，通常需要桥接研究。

下面是举例证明不同情况下应考虑应用的桥接研究类型：

- **无桥接研究的情况**

某些情况下临床资料的延用可不需要进行桥接研究：

如果药物对种族不敏感并且外在因素如医疗措施与临床试验的实施在两地区大体相同。

如果药物对种族敏感，但两地区种族相似，并有药理学相类似药物有足够的经验，可保证该类药物对两地区病人的安全性，有效性、剂量和给药方法作用相似。这可能是对已知的相同的一类药物应用的实例，但在两地区不需完全相同。

• 应用药理学终点的桥接研究

如果两地区之间有种族差异，而且药物对种族敏感，但外在因素大致相同(如医疗实践，临床实验的设计和和实施)，且药物类别在新地区是很熟悉的，则在新地区应用反映药物相关活性的药理终点(建成的替代终点)进行对照的药效学研究，可保证在原来地区建立的有效性、安全性、剂量和给药方案适用于新地区。同时药动学(即血药浓度)监测可使这些研究更有说服力。

• 对照临床试验

在以下情况，必须在新地区设立对照试验，常为随机固定剂量的量效试验：

- (1) 对剂量的选择有疑问时；
- (2) 缺乏接受在国外进行的对照临床试验的经验；
- (3) 医学实践不同如合用的药物不同，临床试验的设计和/或实施不同；
- (4) 新地区对此类药物不熟悉。

根据这些具体情况，需要重复国外临床试验或采用标准临床终点进行短期的试验，或可以采用一个正确的替代终点如血压或胆固醇(在国外的三期临床试验中可能已用更长的研究与其他终点)。

如果药效学的资料提示地区间疗效有差异，通常有必要在新地区进行一个设有临床终点的对照试验。药动学的差异并不一定需要进行一个新的对照试验，因某些情况下，只需调整剂量而不需要进行新临床试验，但代谢方式的本质区别通常提示需要进行一个对照临床试验。

当合并用药使药物的用法明显不同或附加的治疗会改变药物的安全性或有效性，那么桥接研究应是一个对照临床试验。

3.2.4 药物安全性的桥接研究

即使国外临床资料已表明有效性和安全性，但有时在新地区仍需关注用药安全问题，这包括对在新地区常见不良事件发生率的精确估计以及对严重事件反应的监查(1%的发生率通常需要评估约 300 例病人)。依据关注安全问题的实质，在下述情况下需要安全性资料：

- 评估有效性的桥接研究，例如，因附上常见的不良反应发生率而量效的桥接研究更有说服力，也可指出在新地区更常发生的严重不良事件。在新地区中密切监测这样的试验将有助于认识这类严重事件。这可免去大量病人

接受治疗。不过一个小规模的安全性研究可在桥接研究之前进行并提供严重的不良反应不会高频率发生的保证。

• 如果不需要有效性桥接研究或有效性桥接研究规模过小或时间过短不足以提供充分的安全性信息，就需要进行独立的安全性研究，这种情况可见于以下情况：

- 国外临床资料中有严重不良反应的索引病例；
- 对国外地区报道的不良反应的关注的差异；
- 在新地区只有有限来源于药效桥接研究的安全性资料。

这些资料例如常见不良反应发生率或更严重的不良反应发生率，不足以延用到安全谱的重要方面。

4. 全球发展战略

在发展计划早期，不但药动学而且药效学和量效的定义可能有助于决定任何不可缺少的桥接研究的性质及被需要程度。拟全球推广的任何候选药物最好应有种族敏感和种族不敏感的特征（附录 D）。这些特征会在药物推广的早期临床试验中实施，例如在人体的药理学和治疗研究中。某些情况下，在完成临床资料收集之前与管理部讨论桥接研究的设计非常有益。然而分析完整临床资料集中的数据将决定桥接研究的必要性和类型。为了全球发展计划，研究需包含即将注册地区的人群代表，并按照 ICH 规范实施。

申办者可能希望在药物发展计划的后期评估新地区相关人群的药动学、药效学、剂量给药方案。药动学评估可采用过去的药动学研究或将人群药动学试验引入新地区或与新地区相关的人群中进行临床试验。

5. 总结

本指南描述申办者在新地区推广药品时如何处理种族因素可能对药物作用有效性和安全性及危险/受益评估的问题。只要来自国外的临床试验结果是按新地区的管理要求做出的，那么它们的结果可组成大部分，有时甚至是全部的为临床药物审批的临床资料集。在新地区中接受这样的国外临床资料可通过桥接研究实现，以便这些从国外地区的人群中获得的安全性和有效性资料能延用到新地区。

词汇表

充分良好的对照试验

一个充分和良好的对照试验具备以下特征：

- 设立的方案中有正确的对照作为比较，以提供对治疗效应量化的评估；
- 有减少治疗组病人分配和对治疗应检测评估中的偏倚方法；

- 对研究结果有按设计正确恰当的分析，以评价治疗的效果。

桥接数据集

从完整临床资料集中选择出的与新地区人群相关的信息，包括药动学资料 and 任何原始的药效学与量效资料。如果需要，从新地区桥接研究获得的另加资料，将使国外的有效性和安全性资料延用到新地区人群。

桥接研究

桥接研究的定义是在新地区进行的另加研究以提供新地区的安全有效性、剂量和给药方案的药效学临床资料。使得国外的临床资料可延用到新地区。这些研究包括另加的药动学资料。

完整的临床资料集

用于注册的含有符合新地区管理要求的临床资料 and 包含有与新地区相关的药动学资料的临床资料集。

对种族因素不敏感的药物

种族因素对其安全性、有效性或量效某特征对明确临床作用有最小的潜能影响的药物。

对种族因素敏感的药物

药动学、药效学或其他特征显示安全性、有效性或量效等明确临床作用有潜在的受内在和得先外在的种族因素影响的药物。

剂量

每次给药或每天用药的数量。

给药方法

在一段时间内给药的剂量、给药的途径、次数与给药间隔。

种族因素

“种族性”(ethnicity)词语来源于希腊语,意思是国家和人民。种族因素是与种族相关或与按共同特征与习惯聚集的大规模人群。种族性的定义包含有民族品行和遗传学的含义,比种族(race)更广义。种族因素又可分为内在的因素和外在的因素(附录 A)。

外在的种族因素

外在的种族因素是与居民居住地环境和文化相关的因素。外在的因素大多由文化和行为所决定,而较少由遗传因素决定。举例说外在的因素包括该地区社会与文化的各方面,例如医疗措施,饮食,吸烟,饮酒,大气污染和阳光照射,社会经济状况,服药依从性,特别重要的是对其他地区研究结果的信赖和在临床试验设计和实施中的行为。

内在的种族因素

内在的种族因素是指帮助判断与鉴别亚人群的因素和可能影响临床资料在地区间延用的因素,例如,基因的多态性,年龄,性别,身高,体重,瘦肉量,机体构成和器官功能不全。

国外临床资料的延用

由国外的人群中获得的药物安全性、有效性和剂量-效应资料推广应用到新地区人群中。

国外临床资料

在新地区以外(如国外地区)中产生的临床资料。

ICH 地区

欧共体，日本，美国。

新地区

即将申请注册的地区。

新地区的人群代表

在新地区包括主要种族人群的群体。

药动学研究

研究药物在体内的处理过程，包括血药浓度和它的代谢(有时测尿和组织中的浓度)随时间变化的检测。药动学是研究药物在血中或其他相关的部位吸收、分布、代谢和排泄。当结合药效学检测 (PK/PD 研究)，能反映药物浓度的范围与药效学效应的程度及时间的关系。

药效学研究

对个体中药物的药理或临床效果进行研究，描述药物浓度与剂量或药物浓度的关系。药效学效应有可能是潜在的不良反应(如三环类的抗胆碱作用)，对其活性的测定可能与临床受益(如对 β 阻滞剂的各种测定，对 ECG 检查间期的影响，ACE 的抑制作用或血管紧张素 I 或 II 的反应)、短期所需的效果，通常是替代的终点(血压、胆固醇)，或最终的计划的临床受益有关(如对疼痛、抑郁、猝死的影响)。

群体药动学研究

群体的药动学研究是一个建立在群体基础上的对系统血药浓度检测的评估。通常从参加临床试验的所有或某个亚群中选择处于稳定状态每个病人两个或更多的样本进行研究。

治疗剂量范围

最低有效剂量与可获得的最大效应的剂量之间的范围。

附录 A

内在和外在的种族因素分类

内因		外因
遗传学	生理和病理情况	环境的
性别	年龄 (儿童-老年)	气候 日照 污染
	身高 体重	文化 社会经济因素 教育状况
	肝脏 肾脏 心血管功能	语言
	ADME 受体敏感性	医疗措施 疾病定义/诊断 治疗方法
种族		吸烟 [±]
药物代谢的 基因多态性		饮酒 饮食习惯 应激

遗传性疾病	疾病	管理规范/GCP 方 法学/终点
-------	----	---------------------

ADME (吸收、分布、代谢、排泄)

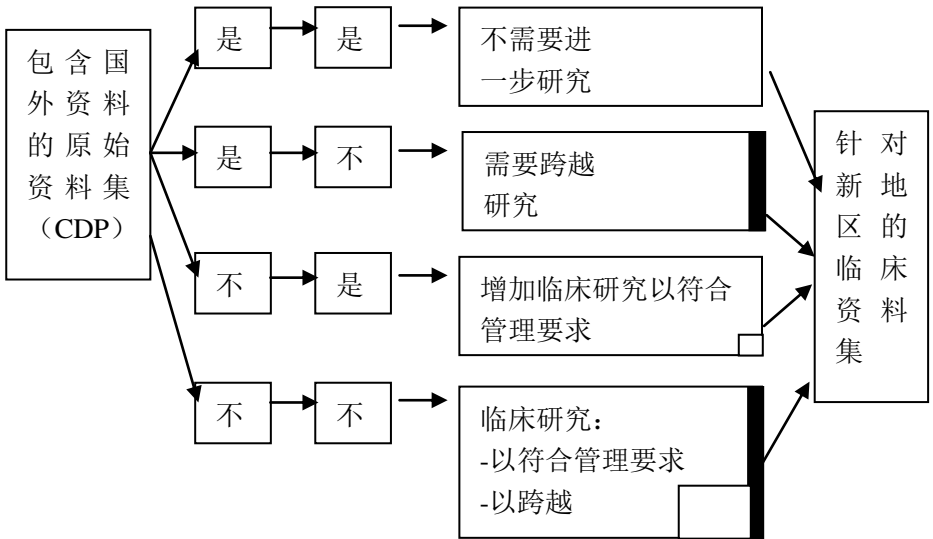
附录 B

临床资料集 (CDP) 接受性的评估

新地区临床资料集的评估 在新地区需要更进一步的临床研究 新地区的接受性接受性

问题 1 问题 2 问题 3 问题 4

符合管理要求? 有合适的国外资料沿用?



附加的临床研究



跨越研究

附录 C

对药动学、药效学和量效的思考

在与 ICH 区域最相关的主要三大种族群(亚洲人种、黑色人种和白色人种)中,注册药品必须评估药动学、药效学以及它们的可比性。基本的药动学评估需阐明药物吸收、分布、代谢、排泄(ADME),如适宜药物-食品、药物-药物的相互作用。

两个地区之间充分的药动学比较将帮助在新地区合理选择进一步的药动学和临床研究(桥接研究)的种类。与药动学不同的是,人群的差异可能与内在的种族因素有关,而且差异是很容易确定的。药效学反应(临床疗效、安全性和量效)可能受种族内外因素的影响,且很难鉴别,除非在新地区进行临床试验。

ICH-E4 部分描述了各种剂量-效应评估的方法。通常在国外的研究中量效需评估药理学作用和临床终点二者。能代表新地区人群的国外研究需要评估药理学作用,包括量效。根据不同情况,在新地区不一定需要关于临床疗效和量效的资料。例如,当药物分类相似且其药理学作用与临床疗效及量效密切相关时,这些国外的药效学资料就足以用于申请注册,那么在新地区的量效和临床终点观察可不需要/药效学的评估和可能的

临床评估(包括量效)非常重要,因为在新人群中反应曲线可能会迁移。已有这方面的例子报道,例如黑人血压对血管紧张素转换酶抑制剂的作用反应低下。

附录 D

对种族敏感的药物

依据种族因素对一个药物的药动学和药效学以及治疗作用的潜在影响而得出的药物特征,有助于决定在新地区选择何种桥接研究。种族因素对药物的影响取决于该药的药理学分类、适应证和患者的年龄与性别。没有一个药物的特性能预测其对种族因素的相对敏感性。对桥接研究种类的选择是一个最终决策,而对药物种族敏感性的分析有助于作出决策。

以下所述的药物性质提示该药可能对种族因素不敏感:

- 线性药动学(PK);
- 在推荐剂量和给药方案范围内安全性和有效性二者均呈平直的药效学曲线(PD)(效应.浓度)(这意味着该药有较好的耐受性);
- 广泛的剂量范围(可能又是一较好耐受性的指标);
- 代谢少或以多种途径代谢;
- 高生物利用度,不受饮食吸收作用的影响;
- 蛋白结合率低;
- 药物-药物,药物-饮食,药物-疾病的相互作用小;

- 非全身作用方式；
- 被不恰当使用的几率小。

以下所述药物特性表明其对种族因素敏感：

- 非线性药动学；
- 在推荐剂量和给药方案范围内安全性和有效性均呈陡峭的药效学曲线(很少的剂量变化引起巨大的作用改变)；
- 一个狭窄的剂量范围；
- 高代谢，特别是通过单一途径代谢，增加了药物-药物相互作用的可能；
- 通过药酶进行的代谢具有遗传多态性；
- 前体给药，具有潜在种族差异的酶的转化能力的药；
- 受试者间有高度的生物利用的影响；
- 低生物利用度，易受饮食吸收作用的影响；
- 在多种药物联合应用中应用率高；
- 易被不恰当使用，如镇痛及镇定药。