

E12A

人用药品注册技术要求
国际协调会

ICH 三方协调指导原则

抗高血压新药临床评价原则

当前原则文件

2000年3月2日

该起草文件已达成一致，由相应的 ICH 专家工作小组同意，根据国家或地区的程序由 ICH 指导委员会传给欧盟、日本和美国三方的管理机构以供内外咨询。

ICH原则草案
抗高血压新药临床评价原则
E12A

目录

前言.....	1
1. 有效性评价的一般原则.....	1
2. 研究人群.....	2
3. 抗高血压疗效的评价	2
3.1 抗高血压疗效评价的研究.....	2
3.2 药效动力学研究.....	3
3.3 量效关系.....	3
3.4 与标准治疗的比较.....	4
4. 安全性评价.....	4
5. 与其他抗高血压药物的联合应用.....	4
6. 复方药物.....	5
6.1 析因研究.....	5
6.2 对单一药物无反应人群的研究.....	5
附录.....	6

抗高血压新药临床评价原则

前言

本文件提供了抗高血压新药临床评价的一般原则。它介绍了ICH三方均接受的抗高血压药评价的核心原则，但仍存在某些地区特异性差异。这些差异今后将会统一，但在目前参考已存在的地区指导原则并在必要时与地区管理当局就特殊要求进行讨论是很重要的。本文件应与相关的ICH指导原则一同使用。

- E1：临床安全性评价时人群暴露的程度
- E3：临床研究报告的结构和内容
- E4：支持药物注册的量效关系信息
- E5：影响外国临床资料接受的种族因素
- E6：GCP指导原则
- E7：支持特殊人群的研究：老年人的用药
- E8：临床试验的一般考虑
- E9：临床试验的统计原则
- E10：临床试验中对照组的选择
- E11：儿科医药产品的临床研究

此外，尚有一些地区性的指导原则及指导原则草案

CPMP: 治疗高血压的医药产品临床研究指导原则

FDA: 抗高血压药物临床评价指导原则

MHW: 抗高血压药物临床评价指导原则

1. 有效性评价的一般原则

抗高血压药物有效性评价的基本原则是药物对收缩压和舒张压的作用。过去大多数药物研究的首要终点是舒张压。虽然目前所有的药物均能降低收缩压和舒张压，但由于认识到单一的收缩压升高或主要是收缩压升高有重要意义并是可治疗的危险因素，因此需要明确评价药物对收缩压的作用。许多采用干预因素的临床试验（包括使用低剂量和高剂量的利尿剂、利血平和 β 阻滞剂，常用作联合用药的一部分）对长时间的发病率和死亡率有一致的有利作用，对中风的一致性明显，但对心血管事件的一致性差。是否有一些药物或联合用药对所有的结果或部分结果有更好的作用尚不明确。

正式的发病率和死亡率研究对抗高血压药物的获批不是常规要求，具有说服力的阳性药对照的发病率和死亡率研究也不明确。大量正在进行的**研究**的结果会影响这种政策并修改要求。需要注意的是，即使药物的降血压效应已经证实，但若关注药物对死亡率和/或心血管发病率的有害作用则需进行转归研究。

2. 研究人群

参加抗高血压新药研究的患者应包括各种程度的原发性高血压患者。大多数应为轻中度高血压患者，预期参与研究的患者同时患有收缩期高血压和舒张期高血压。更多重度的高血压患者也可参与研究。除非他们所服用的药物干扰研究（如：心衰患者的标准治疗需服用一或几种药物且能产生与研究药物相似的影响血压药理作用的药物），否则患有伴随疾病（糖尿病和冠心病）的患者应参与研究。

通常，患有高血压所引起的继发性靶器官损伤者不入选安慰剂对照试验组，除非是极短期的试验；但是这些患者可入选阳性药对照试验组。应研究相关的人口统计学子集，包括男性和女性，人种/种族，青年人和/或老年人。特别年老体弱的患者（>75岁）也应入选。通常，相同的研究应采用全部的人口子集，而不是仅在子集中进行研究。这使得在相同的环境下进行亚组的比较更容易。例外的是严重程度的亚组研究，因为疾病的严重程度不同，所采用的试验设计不同。如果要了解药物在人群中的一些特殊作用，那么具有继发性高血压，单纯收缩期高血压，妊娠期高血压和儿童高血压患者均应进行分别研究。

3. 抗高血压疗效的评价

3.1 评价抗高血压疗效的研究

评价抗高血压药疗效研究的最首要终点指标是给药间隔末期（谷值时）的血压与未给药时基础血压的绝对变化值同对照组绝对变化值之间的比较。次要终点指标可按先前定义的反应标准来评价。通常，研究结束时对血压的影响是首要的终点指标，但疗效作用随时程变化也是很有意义的，在很多研究中通过检查每周或每两周的谷值反应来获知。对血压的影响和量效关系可通过短期研究（4-12周）来描述，这种短期研究可采用安慰剂对照。长期研究（ ≥ 6 个月）也应进行，可以明确长期用药疗效及药物的停药效应。

因为血压的读数（除ABPM读数外）存在系统误差（偏倚），血压的自发性变化可能很大，阳性药的作用通常很小（与安慰剂相比，舒张压的变化多4-5 mm Hg），所以研究应采用盲法和安慰剂对照（见ICH E10）。通常，短期研究应采用安慰剂对照，与安慰剂对照研究一样，量效关系研究和阳性药对照研究也极力被推荐。有效性的

证明可采用多种对照、随机和短期研究设计，例如（见附录）：

- A) 单一固定剂量 vs. 安慰剂
- B) 非固定的调整剂量（根据反应）vs. 安慰剂
- C) 固定的调整剂量vs. 安慰剂
- D) 固定剂量，量效关系 vs. 安慰剂（可采用规定的剂量调整，再采用随机分配的固定维持剂量）
- E) 上述任一试验设计，均采用阳性药对照

用于观察有效性的长期研究（也可评估长期用药的安全性）常采用阳性药对照，更适宜的是在给药末期可采用安慰剂对照的随机停药研究以了解试验的敏感性（见ICH E10）并评价可能的停药反应。另一种可支持试验敏感性的阳性药对照的长期试验在开始时将患者随机分为三组（试验药组、阳性对照药组和安慰剂组），但安慰剂通常只使用较短时间（如一个月）。在安慰剂对照的随机停药试验结束后进行长期的开放研究也能观察药物的长期疗效。

近年来常采用ABPM研究将量效关系和阳性药对照进行合并研究，来观察药物在整个给药期间的的作用，但是在近似峰值和谷值（给药前）时测定血压的研究也应进行。在不同的地区可能还有不同的特殊要求。还可以在家里采用自动装置进行血压测定以获得额外的信息，但是装置应经过验证。如果峰效应和谷效应明显不同，则应缩短给药间隔进行研究。应对谷/峰比值进行评价。虽然建议采用严格的标准（如减去安慰剂的谷/峰比值 $\geq 50\%$ ），但对这些比值的解释仍是可商榷的。最主要关注的是在给药间隔的末期对血压有充分的控制，而在所期望的较长的给药间隔内（如对短效作用药物希望每日给药一次）在峰值时对血压没有过度的降低。血压的测定条件应很好的描述，并根据测定的时间、患者的体位和特定的测定程序进行标准化。

3.2. 药效动力学研究

应描述抗高血压药物的药效动力学特点。应进行研究以评价其对血流动力学、肾脏和神经内分泌等的影响。通常，描述这些效应的幅度、量效关系和时程是很有用的。这些研究通常采用安慰剂对照。

3.3. 量效关系

在随机、固定剂量的量效关系研究中应很好地描述抗高血压药物有利作用（血压）和不利作用的量效关系(D/R)。在这些研究中采用大量的剂量分组有利于量效关系的评价。如有可能的话，至少应采用三个剂量分组（除安慰剂组外）。虽然试验常采用随机、平行、固定剂量的量效关系设计（见ICH E4），但一些研究会采用安慰剂对照的剂量调整设计，以缩短固定剂量研究中的剂量范围，描述个体的量效关系。这些试验均能证实药物的抗高血压疗效。量效关系研究(见ICH E4)应明确量效关系曲线的关键部分，通过这个曲线可了解产生疗效的最小剂量、量效关系曲线斜坡部分的剂量、无作用或作用变小（最大作用剂量）的剂量。如果量效关系存在正相关，则即使未使用安慰剂，该量效关系研究也有用，只是对较低剂量提供的信息较少（需要进一步的研究）。如果所有剂量的作用都相同，则该量效关系研究不能提供有用的信息。

3.4. 与标准治疗的比较

在不同地区，对新药与现行标准治疗药之间比较研究的要求不同，但所有的地区都对该比较性研究感兴趣。为了评价抗高血压药疗效，所有的试验均应通过安慰剂对照或在末期采用安慰剂对照的随机撤药试验来分析试验的敏感性。对于短期研究，试验设计采用一种三者同时进行安慰剂、阳性对照药和试验药的研究可能特别有用，它不仅能支持有效性，还能与标准治疗进行比较。如果作用比较弱（与安慰剂相比），这种研究有助于帮助了解发生这种现象的原因，是与研究人群，或其他的试验因素有关（试验药和对照药与安慰剂相比，作用均很弱），还是与药物本身有关（与安慰剂相比，对照药的作用比试验药的作用强很多）。对于长期对照研究，由于不可能同时采用安慰剂对照，因此应考虑采用3.1章节介绍的方法以证明试验的敏感性。

4. 安全性评估

ICH E1建议对于长期用药1500名(300-600个患者6个月, 100个患者1年)患者的数据量通常足够，但是也正如该指导原则所言若大量可能发展为高血压的无症状人群长期用药，则该数据量太少。除了常用的安全性评价指标外，还应特别关注血压的过度下降（低血压）站立性（体位性低血压）及反弹现象。对于某些特殊药物及其观察，还应研究其对心脏的节律、心脏传导、冠脉窃流效应、心血管疾病的危险因素（如血糖、血脂）及靶器官损伤的作用都是具有意义的。

5. 和其他抗高血压药物的联合应用

由于抗高血压治疗常需联合用药，所以研究抗高血压新药在此情况下的疗效和安全性也是很重要的。联合用药的信息可通过正规的析因研究或在长期或短期的临床研究中联合用药来获得。不同的地区可能对联合用药的临床研究有不同的要求。

对使用其他药物未能很好控制血压的患者，加药（add on）研究可提供试验药物疗效的信息。使用试验药时添加其他的药物以达到治疗目的也是有用的。

6. 固定的复方药物

了解固定的复方药物的安全性和疗效性有两种方法。与管理当局商议支持特殊适应症所需的特殊资料是有必要的。

6.1. 析因研究

在析因研究中，在短期的随机对照试验中安慰剂、一或多剂的试验药T和另一个药D单独给药或联合用药。在这样的试验中常可显示联合用药的作用比每个药单独使用的作用强。析因量效关系研究可对固定组合的最佳剂量提供更有用的信息，在此种研究中各个药物的多个剂量（如试验药T和另一个药D）与他们之间的联合应用可进行比较，如下所示。

安慰剂	T ₁	T ₂	T ₃
D ₁	T ₁ D ₁	T ₂ D ₁	T ₃ D ₁
D ₂	T ₁ D ₂	T ₂ D ₂	T ₃ D ₂
D ₃	T ₁ D ₃	T ₂ D ₃	T ₃ D ₃

这个设计可揭示试验药和另一个药的单药的量效关系，也可揭示试验药与另一个药不同剂量组合的量效关系，从而支持一个或多个固定组合。这些研究可通过各组的数据来揭示“反应层面”的关系。对每一个成分单用的研究及每一个成分都以低剂量的联合用药来明确其独特作用是必需的。

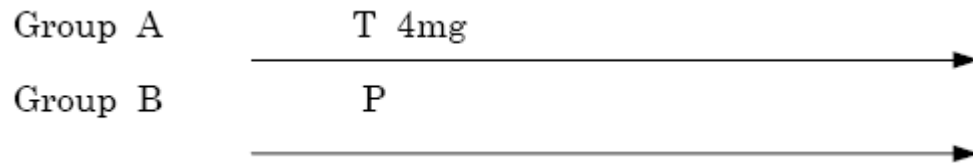
6.2. 对单个药物无反应人群的研究

可对两个单药均无反应的患者（如给予该药后，舒张压 >90 mmHg）观察复方药物的作用来了解复方药物的安全性和有效性。在某些情况下，管理当局可能只要求患者对其中的一个成分无效即可。

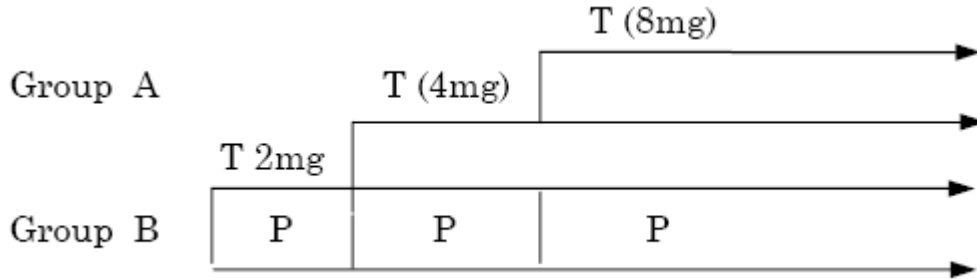
附录

短期研究设计 (T: 试验药 P: 安慰剂)

A. 单一固定剂量 vs. 安慰剂

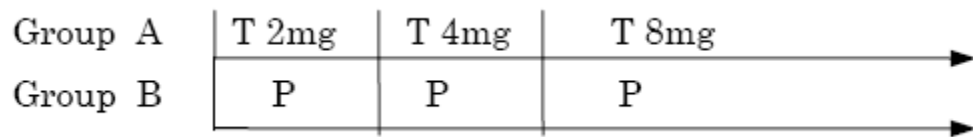


B. 非固定的剂量调整（根据反应）vs. 安慰剂

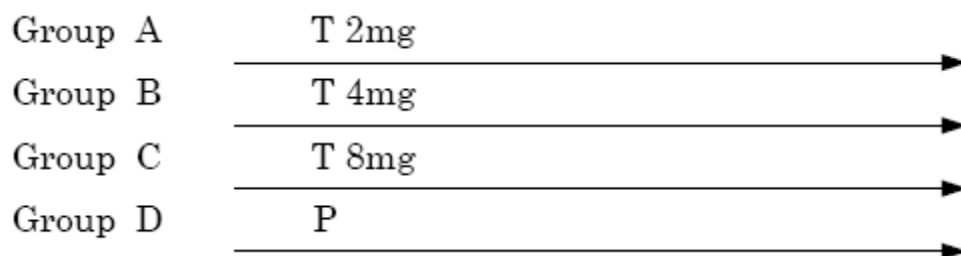


() : 需要根据治疗目标的需要

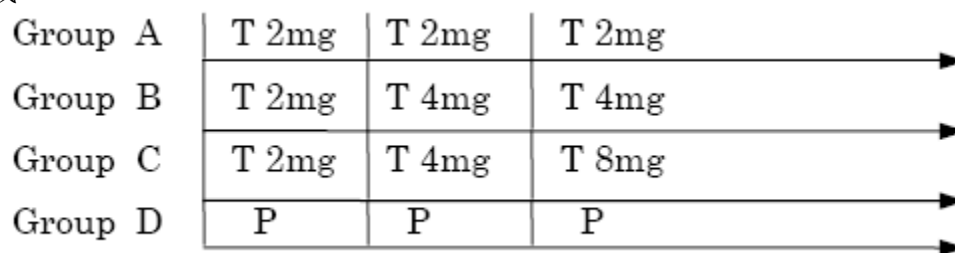
C. 固定的剂量调整 vs. 安慰剂



D. 固定剂量，量效关系 vs. 安慰剂（可采用固定的调整剂量，再采用随机设定的固定维持剂量）



或



E. 上述任一试验设计，同时采用阳性对照药