E5（R1）专家工作组

ICH E5（R1）指导原则：

接受国外临床试验数据的种族因素问与答

问答

E5（R1）问答

采纳于 2006年 06月 02日

国际人用药品注册技术协调会

瑞士日内瓦，Route P.O Box 1894，1215

电话： +41 (22) 710 7480- *admin@ich.org, http://www.ich.org*

E5 问答

文件历史

首次编码	历史记录	日期	新编码 2005 年 11 月
E5 问答	获 ICH 指导委员会批准	2003 年 11 月 11 日	E5 问答
E5 问答	新增问题获 ICH 指导委员会批准	2006 年 6 月 2 日	E5 问答（R1）

2005 年 11 月，ICH 指导委员会采用了新版 ICH 指导原则编码系统。新编码系统的目的是确保 ICH 指导原则的编号/代码更合理、一致且清晰。由于新系统适用于现行版本和新版 ICH 指导原则，因此在所有指导原则首页增加一项历史记录以说明指导原则的修订历史及最新版本。

ICH 指导原则中新编码系统的修订版本用（R1）、（R2）、（R3）来表示（取决于修订次数）。指导原则的附件或附录已并入核心部分并作为对核心指导原则的修订而标示出来（如 R1）。

为更好地了解正文内的参考文献，请参见以下 E5 指导原则文件修订历史。

E5

文件历史记录

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
E5	指导委员会批准进入第二阶段，并发布供公开征询意见。	1997 年 3 月 5 日	E5
E5	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给三个 ICH 监管机构采用。	1998 年 2 月 5 日	E5

现行第四阶段版本

E5	指导委员会批准的少量第四阶段后的编辑修正	1998 年 3 月 11 日	E5（R1）

最后一次更新：2006 年 6 月 2 日

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
1	**2003 年 11 月**	我计划在全球范围内研发一种新药。E5 能提供指导意见吗？	E5 正是为这种情况提供一些指导意见。E5 主要解决在一两个地区进行的研发项目如何在另一个地区获批的问题。E5 指出，通常情况下，如果在一个地区获得的临床数据符合新地区的证据要求，但需考虑到两个地区间可能存在的内在或外在种族差异性时，可以通过增加一个桥接研究使现有临床数据能够外推至新地区人群。桥接研究可以是药效学研究或完整的临床试验，也可能是剂量-效应关系研究。 桥接研究可允许将合适的临床数据集外推至新地区人群。它作为全球研发计划的一部分，即同时而不是依次在多个地区进行，能合理且有效地评估潜在的区域差异性。例如，如果在多个地区的临床研究中有足够数量的受试人群来自于新地区，则有可能通过分析这些研究中种族差异性的影响，来确定整个临床数据集是否与新地区一致。 在全球研究设计中需要考虑到的能影响新地区对于数据的接受程度的基本问题包括：a）对病情和患者的确定与诊断；b）对照组的选择；c）区域性的治疗目标或疗效指标的选择；d）安全性评估方法；e）医疗实践；f）临床研究持续时间；g）地区性合并用药；h）纳入受试者的严重程度分布；以及 i）剂量和给药方案的相似性。 为了确定您所提出的全球试验方案是否能符合特定地区的监管要

			求，建议与该地区的监管机构尽早协商与讨论。

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
2	**2003 年 11 月**	我已在一个地区进行了药物的临床研究，涵盖了安全性、有效性、给药方案等方面以及在特殊人群如肝/肾功能不全患者、老年人、儿童以及妊娠期和哺乳期妇女中的使用。如果我能成功证明该药物在一般人群中的安全性、有效性和给药方案信息能外推至新地区人群（如通过桥接研究），是否还需进一步解决特殊人群数据外推的问题？	通常，如果特殊人群研究在试验设计上足以满足新地区的监管要求（如包括适当范围的不同损伤程度的受试人群），但是试验是在新地区以外的地区进行的，如果有证据支持一般人群研究数据可以外推至新地区，那么可能不需要重新研究新地区的特殊人群问题。但需注意，对于特殊人群中的新适应症（如儿童抑郁症），新地区可能会要求进行单独的桥接研究。
3	**2003 年 11 月**	我认为我的药物对种族因素敏感，且在不同地区其应用的医疗环境也有所差异。这是否意味着在某一地区进行的有效性研究将无法支持在另一地区进行药品申报？	不是。假设发现新地区认为其研究结果与原地区具有相关性，则新地区的监管机构可能会要求在本地区进行对照临床研究，以确定药物的有效性（和/或解决其它问题）。但是，E5 指出，如果国外地区临床数据的其它方面均能符合新地区的所有要求，新地区可能会考虑仅进行一个单独的上述研究。如果新研究得出的结论与原地区相同，则原地区的临床数据被认为适用于新地区人群，因此无需进一步证实。在这种情况下，新地区的临床研究不一定需要用相同的剂量和治疗效应来证实之前在原地区的研究结果。在某些情况下，新地区可能会考虑要求额外的安全性数据。例如，如果新地区认为有必要使用更高的剂量或更高的给药频率，以及如果上述研究不是为了获得更多药代动力学结果，则申办者可能需要提供额外的安全性数据。

E5种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
4	**2003年11月**	我相信我的药物对种族因素不敏感，且在各地区间包括医疗实践等相关外在因素的差异没有意义。该药物的药代动力学对内在和外在因素也不敏感。在各地区间适应症的诊断和治疗也无显著性差异。但是，新地区管理局仍要求提供额外的安全性和有效性桥接研究。该要求是否与E5相矛盾？	不是，但您也可以与新地区监管机构就此问题进行商讨。E5明确指出，对桥接研究的要求始终只是一个判断性问题，并不能阻止新地区要求您进行桥接研究。E5特别指出，对其它地区的熟悉程度可能是决定新地区是否要求进行桥接研究的重要因素。E5期望新地区监管机构仅要求补充其它必需数据，以评估国外临床数据是否能外推到新地区人群，但是要求额外数据的数量则由监管机构自行议定。
5	**2003年11月**	我的药物已经在两个ICH地区获得批准。我将与第三个地区的监管机构进行会谈，以讨论上市药品注册申报问题。我相信新的监管机构应该会接受现有临床数据，且可能仅要求提供少量额外数据或无需提供。我应当提供哪些信息来保证无需提供其它额外数据呢？	有两个明确的问题需要考虑：1）数据集的充分性和2）桥接研究的必要性。您需要使监管机构确信已获得的数据足以充分符合新地区的监管要求，且适用于新地区人群。因此，您应证明您的研究数据如何满足新地区所有的监管要求。如果新地区认为不能接受对照组、主要终点或其他关键临床试验设计特征，您应该解释这些问题该如何考虑，以及为什么能够满足新地区的监管要求。 您还应说明为何临床数据和结果可以外推至新地区人群。在处理这个问题时，您应确定不同地区间存在差异的内在因素（如人种分布），并指出这些因素不会对药效造成显著性影响（即证实药物对所有种族因素不敏感）。用数据证明作用机制类似的化合物在两个地区的药理作用相似是非常重要的。

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
			您还应确定您认为与新地区的目标人群基本相似的外在因素（例如所研究的患者人群的诊断和处理），并解释为何所有显著性差异均不会对药物疗效的相关结论造成影响。 应当评价量效关系以判定其是否对内在或外在因素敏感，以及一个合适的给药剂量是否在不同个体或种族中发生明显的变化。
6	**2003** 年 **11** 月	我相信我的药物对种族因素不敏感，且同类药物在所有地区均具有相似的药理活性。但是，某些地区临床研究中所选用且被接受的研究终点和/或对照组在新地区却未被认可。E5 中是否有指出新地区应当接受上述有效性临床数据？	不是。E5 明确指出，只有当国外临床数据（来自不同地区）能满足新地区的所有监管要求时，上述情况才适用。E5 不会解决单个地区的监管要求。如果您选择的临床终点或对照组不被新地区所接受，且无法说服该地区的监管者，则 E5 将不适用。在早期与该地区监管者就研究终点、对照组、入选标准或诊断标准可能存在的差异进行讨论，应被认为是临床研究计划的一部分，以满足新地区监管要求。在该情况下，新地区监管者可以要求您使用经同意后的统一标准在新地区进行临床研究。

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
7	**2003** 年 **11** 月	我相信我的药物对种族因素不敏感。但是，在目标治疗领域，医疗实践和对某些药物的使用与主观需求方面存在明显差异。E5 是否有指出新地区应接受现有数据作为有效性的证据？	不是。如上所述，除了对种族差异的担忧之外，现有的数据不能适用于新地区对相关疾病的考虑，因此新地区可能不会接受现有的数据。
8	**2003** 年 **11** 月	我的药物已经被证实能有效预防某些临床事件的发生。但是，即使病理学结果相同，这些事件的发生率在新地区有明显不同。E5 是否有指出新地区应接受现有数据作为有效性的关键证据？	不是。可以肯定的是，在大多数情况下，在一个地区获得确定结果的研究，在另一地区则可能无需再重复。但也有例外。例如，如果某一事件的发生率在新地区确实较低，且两个地区的风险降低程度相同，那么新地区的受益患者实际人数将会有所减少，且不良反应会表现得更加重要，进而影响到药物的获益/风险比。某些情况下，新地区需要进行临床研究以评估药物的价值。
9	**2003** 年 **11** 月	我的药物已在一个地区被批准用于治疗多种适应症，并且在一项主要适应症的桥接研究中被证实能外推至新地区人群。这是否意味着在不提供额外临床数据的情况下，新地区会批准所有适应症的治疗。	不是。新地区是否要求提供额外的临床数据取决于具体情况，依赖于“桥接”适应症是否满足所有潜在种族差异性相关问题。例如，附加的适应症或许是主要适应症范围延伸（可能不要求补充进行桥接研究）或全新的使用范围（可能需要进行桥接研究）。建议早期与新地区监管者进行协商和讨论。

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
10	**2003** 年 **11** 月	E5 曾表述过这样的原则，即随着对地区间接受国外临床数据经验的增加，对于哪些情况下需要进行桥接研究有了更好的理解，因此可以期望随着这些经验的增加，地区间对桥接研究的需求也会逐渐减少。该原则是否仍有效？	是，这是我们所期望的。随着每个地区执行 E5 指导原则积累经验的增加，将会继续增加新地区对是否有必要进行桥接研究的理解。随着上述经验的增加，可以期望地区间对桥接研究的需求也会逐渐减少。
11	**2006** 年 **11** 月	印象中 E5 桥接研究通常是在原地区临床数据完成后实施。这是否正确？ 在某些情况下想要达到桥接研究的目的，可以通过在相同研究方案下进行多地区临床研究，需要保证每一个地区均□□足够数量的患者，从而得出药物在所有地区的有效性结论。请对多地区临床研究的设计、分析和评价方面的考虑提供指导性意见。	通过桥接研究，可以允许将研究数据从一个地区外推至另一个地区。尽管 E5 指出研究数据可以外推至新地区，但这并不表示另一个地区的桥接研究必须在整体研发之后进行。Q1 答复中明确指出，为了尽早获得桥接数据，全球药物研发计划可以在多个地区同时进行早期研究。这样可以加速完成全球临床研发计划，并有助于药品在所有地区的注册申报。因此，桥接研究可以在全球研发计划开始时、进行中或结束时开展。以多地区临床试验来作为特定地区的桥接研究，需要获得该地区有说服力的研究结果。这是因为该地区研究结果可以使该地区监管者确认药物的有效性，且可以“桥接”注册申报中其他地区的研究结果。

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
			出于桥接目的的多地区临床研究，可以在计划全球同步注册的研发方案中实施。该研究目的是：1）证实药物在该地区的有效性和 2）比较不同地区的研究结果以确定药物对种族因素不敏感。应确定主要终点并被各地区所认可，在相同研究方案的条件下收集所有地区的所有主要终点数据。如果不同地区所采用的主要终点有差异，则应收集所有地区的用于比较所有主要终点的数据。 对于一个预期可以作为桥接研究的试验，应考虑以下几点： **计划** 多地区试验需满足申报地区在研究设计和分析方面的监管要求（见 Q1 答复）。通常，多地区研究应包括足够数量的受试者以便具有足够的把握度来合理地证明药物在每个申报地区的有效性。研究设计上的细微差异（如年龄入选标准、合并用药等）是可以接受的，鼓励与监管机构在前期讨论这些问题。对于安全性评价，尽可能就不同地区间安全性信息的收集和评价方法达成一致是十分重要的。 **分析** 对于以桥接为目的的多地区研究，提供各个地区有效性和安全性

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
			结果是至关重要的，并应关注常规分析结果（如人口统计学和基线指标、患者分布）。检查不同地区间疗效的一致性也是非常重要的。在量效关系研究中，从有效性和安全性方面对地区内和不同地区间均进行量效关系分析尤为关键。 **评价** 由于分析检测有明显地区域性，因此很难概括出怎样的研究结果会被判定为可信的，但可以通过“说服力级别”进行描述。 1. 立足于独立的区域性结果 最具有说服力的结果是在整个研究中证实药物的疗效，同时各个地区也能证实研究结果具有统计学意义。此外，比较不同地区间结果也非常重要。 2.区域性结果无显著性，但各个地区间结果相似 虽然整个研究证实了药物的疗效，但按照区域分析可能显示某特定地区未获得显著性结果，但临床数据仍可能说服该地区监管者。

E5 种族影响因素：问答			
批准日期		问题	答复
			如果各地区间结果比较，其终点有一致性趋势，或在量效关系研究中各个地区表现出相似的量效关系，则可以支持该药物对内在或外在因素不敏感的结论。其他数据，例如在地区内（间）已经批准了同类药物，也可以用于支持桥接研究结论。 **其他考虑事项** 本问答对使用多地区研究作为桥接研究的问题进行了讨论。多地区研究还具有其他用途。例如，在研发的早期，这种多地区研究可以对在不同地区的在探索性条件下对各个研究终点进行比较，以便为全球同步研发计划提供指导意见。