

ICH人用药品注册技术要求国际协调会

E5 执行工作组问答 (R1)

现行版本

2006 年 6 月 2 日

ICH 秘书处, c/o IFPMA, 15, chemin Louis-Dunant, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

电话: +41 (22) 338 32 06 电传: +41 (22) 338 32 30

E-mail: admin@ich.org

网址: <http://www.ich.org>

为促进 E5 指导原则的执行，ICH 专家制定了一系列问答：

**E5 问答
文件历史记录**

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页首处增加一项历史记录以说明指导原则是如何发展的以及哪一版是最新版本。

ICH指导原则中新编码系统修订用 (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)。

为更好了解正文内的参考文献，请参见以下E5指导原则文件修改历史记录。

**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，并发布以公开征询意见。	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 注册机构采用。	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)
----	----------------------	-----------------	---------

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？	<p>E5正是为这种情况提供一些指导。E5主要解决在一个或两个地区进行的研发项目如何支持在另一个地区被批准通过。E5指出，通常情况下，如果一个地区所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，可以通过增加一个单一的桥接研究使现有临床资料能够沿用至新地区人群。桥接研究可以是药效学研究或完全的临床试验，也可能是剂量-效应研究。</p> <p>桥接研究可允许将合适资料集沿用至新地区人群。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地区差异性。例如，如果在多地区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，来确定整个临床资料集是否与新地区相关。</p> <p>在全球研究设计中需要考虑到的能影响地区自愿性的基本问题包括：a) 对疾病情况和患者的确定与诊断；b) 对照组的选择；c) 可选择有效性变量的地区性治疗目标或目的；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) 合格受试者的严重度分布；以及i) 剂量和给药方案的相似性。</p> <p>为了确定您所提出的全球方案是否能符合指定地区的管理要求，建议与该地区的管理机构尽早协商与讨论。</p>

E5 种族影响因素：问答

批准日期		问题	答复
2	2003 年 11 月	<p>我已在—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、儿童以及妊娠和哺乳期妇女中的使用。如果我成功证明该药物在普通人群中的安全性、有效性和给药方案信息能沿用至新地区人群（如通过桥接研究），是否还需进一步解决特殊人群数据的沿用问题？</p>	<p>通常，如果特殊人群研究在实验设计上足以满足新地区的管理要求（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，如果有证据支持普通人群研究资料可以沿用至新地区，那么可能无需重新研究新地区的特殊人群问题。但需注意，对在特殊人群中的新适应症（如儿童抑郁症），可能会要求在该地区进行单独的桥接研究。</p>
3	2003 年 11 月	<p>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药环境也有所差异。这是否意味着在某一地区进行有效性研究将无法支持在另一地区进行的药品申报？</p>	<p>不是。假设新地区发现与第一个地区进行的临床研究相关的问题，则新地区管理局可能会要求在本地区进行对照研究以确定药物的有效性（和/或解决其它问题）。但是，E5指出，如果国外地区临床资料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单一的上述研究。如果新研究资料得出结论与原地区的结论相同，则原地区的临床资料被认为符合新地区人群，因此无需进一步证实。在这种情况下，新地区研究无需用等同的剂量和治疗效应的大小来证实之前在原地区的研究结果。还有可能出现其它情况，即新地区认为有必要获得更多的安全性数据。例如，如果新地区认为有必要使用更高剂量或更高的给药频率以及如果上述结果不是药代动力学效应，则申办者可能需要提供额外的安全性数据。</p>

E5 种族影响因素：问答

批准日期	问题	答复
<p>4 2003年11月</p>	<p>我相信我的药物对种族因素不敏感且在各地区间外在因素的相关差异没有意义，包括医疗实践。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附加安全性和有效性桥接研究。该要求是否与E5相矛盾？</p>	<p>不是，但你也可以与新地区管理局就此问题进行讨论。E5明确指出，桥接研究的必要性只是判断性问题，且并不阻止新地区要求进行桥接研究。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期望新地区管理局仅要求补充其它必需数据以评估国外临床资料是否能沿用到新地区人群，但是补充资料的数量则由管理局自行议定。</p>
<p>5 2003年11月</p>	<p>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管理局进行会谈以讨论上市药品注册申报问题。我相信新的管理局应该会接受现有临床资料且可能仅要求提供少量补充数据或无需提供。我应当提供哪些信息来保证无需补充其它数据呢？</p>	<p>有两个明显的问题需要考虑：1) 资料集的充足性和2) 桥接研究的必要性。你需要使管理局确信已获得资料足以充分符合新地区的管理要求且适用于新地区人群。因此，你应指出你的资料已解决新地区的所有管理要求。对照组、主要终点或其它关键性临床研究设计特征的选择应不是新地区考虑接受的问题，你应解释这些问题该如何考虑以及为什么能够满足新地区的管理要求。</p> <p>你还应说明为何临床资料和结果可以沿用至新人群。在处理这个问题时，你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物作用造成显著性影响（即证实药物对所有种族因素不敏感）。用数据说明，在两个地区，药理学相关的化合物其药理学作用相同，这是非常有用的。</p> <p>你还应确定你认为在新地区的目标人群基本相似的外在因素（如</p>

E5 种族影响因素：问答

批准日期	问题	答复	
		<p>研究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作用相关结论造成影响。</p> <p>应当评价量效关系以决定是否其对内在或外在因素敏感，以及在不同个体或种族群中合适的给药剂量是否会发生明显的变化。</p>	
6	2003 年 11 月	<p>我相信我的药物对种族因素不敏感且该类药物在所有地区均具有相似的活性。但是，某些地区临床研究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资料？</p>	<p>不是。E5明确指出，只有当国外临床资料（来自不同地区）能满足新地区的所有管理要求时，上述情况才适用。E5不会解决单个地区的管理要求。如果你选择的临床终点或对照组不被新地区接受，且无法说服该地区的管理者，则E5将不适用。与该地区管理者就研究终点、对照组、入选标准或诊断标准可能存在的差异早期进行讨论，被认为是临床研究计划的一部分，以满足新地区管理要求。在该情况下，新地区管理者可以要求你使用经同意后的统一标准在新地区执行临床研究。</p>
7	2003 年 11 月	<p>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？</p>	<p>不是。如你所述，除了种族差异问题外，现有的数据不能引用到新地区对疾病的相关考虑，因此新地区不能接受现有的数据。</p>
8	2003 年 11 月	<p>我的药物已经被证实能有效预防某些临床事件。但是，即使病理学结果相同，这些事件的发生率在新</p>	<p>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</p>

E5 种族影响因素：问答

批准日期		问题	答复
		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？	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-风险关系。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沿用至新地区人群。这是否意味着在不提供补充资料条件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补充资料取决于具体情况，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（可能不要求进行补充桥接研究）或全新的使用范围（可能需要进行桥接研究）。建议与新地区管理者进行早期协商和讨论。
10	2003年11月	E5曾表述过这样的原则，即随着对国外地区临床数据的地区间认可经验的增加，对在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，这是所期望的。每个地区执行E5指导原则的经验积累会继续增加其对新地区是否有必要执行桥接研究的理解。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先地区临床资料完成后执行。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，即涵盖来	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指出研究数据可以沿用至新地区，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。在Q1答复中明确指出，在全球药物研发计划中在多个地区进行的早期研究是可行的，以便桥接数

E5 种族影响因素：问答

批准日期	问题	答复
	<p>自所有地区的足够数量的患者以获得药物在所有地区有效性的结论来实现。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。</p>	<p>据可以尽早的被利用。这样可以加速完成全球临床研发计划并有助于在所有地区的新药申报。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。以多地区试验来作为特定地区的桥接研究，需要获得有说服力的该地区研究结果。这是因为本地区研究结果可以说服该地区管理者相信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。</p> <p>出于桥接目的的多地区试验可以在计划全球同步注册的全球研发方案中进行。该研究目的是：1)显示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。应确定主要研究终点并被各地区所认可，在相同研究方案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资料数据。</p> <p>对于一个预期可以作为桥接研究的试验，应考虑以下几点：</p> <p>计划</p> <p>多地区试验需满足申报地区在研究设计和分析方面的管理要求（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，来合理的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，并鼓</p>

E5 种族影响因素：问答

批准日期	问题	答复
		<p>励与管理机构进行前期讨论。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。</p> <p>分析</p> <p>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变量、患者分布）。检查不同地区间效果的一致性也是非常重要的。在剂量效应研究中，从有效性和安全性方面对地区内和不同地区间均进行剂量效应关系分析尤为关键。</p> <p>评价</p> <p>由于测定有明显地区性，因此很难概括出怎样的研究结果会被判定为可信服的，但可以对“说服力级别”进行描述。</p> <p>1.立足于独立的区域性结果</p> <p>最具有说服力的结果是在整个研究中证实药物的作用，以及各个地区也能证实具有统计学意义的研究结果。此外，比较不同地区间结果也非常重要。</p> <p>2.区域性结果无显著性，但各个地区间结果相似</p> <p>虽然全部研究证实了药物作用，但是按地区划分的研究分析结果可能显示有一个地区未获得显著性结果，但临床资料仍可能说服该地</p>

E5 种族影响因素：问答

批准日期	问题	答复
		<p>区管理者。如果各地区间结果比较，其终点有一致性趋势，或在剂量效应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或在或外在因素不敏感的论点。其他数据，例如在地区内（间）同一种类已批准药物，也可以用于支持桥接研究结论。</p> <p>其他考虑事项</p> <p>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，多地区研究可以在外沿条件下对不同地区间的各个研究终点进行比较以便为同步全球研发计划提供指导意见。</p>