

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH三方协调指导原则

人群暴露程度：评估非危及生命性疾病
长期治疗药物的临床安全性

ICH指导委员会
1994年10月27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，已递交监管机构讨论。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。

人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性

ICH三方协调指导原则

本指导原则的目的在于提出一套用于非危及生命性疾病长期治疗(超过6个月的慢性或间断使用)药物的安全性评估原则。在药物临床研究期间的安全性评价要求能定性和定量地描述与药物预期长期使用时间相一致的一段合理时间内药物的安全性特征。因此，在确定达到上述目标所必需的数据库规模时，药物暴露的持续时间及其与不良事件发生的时间和严重程度的关系是考虑要点。

为达到这一指导原则的目的，区分与药物不良事件相关的临床数据是来源于较短期的暴露研究还是较长期的暴露研究是相当有用的；长期暴露研究通常是非同期对照研究。要求很好地描述短期不良事件发生率(约1%的3个月累积发生率)。如果发生率在一段较长的时间内是变化的，这些不良事件应该根据它们的严重程度及其对药物风险-获益评估的重要性来描述。药物临床开发期间的安全性评价并不要求描述罕见不良事件的特征，例如发生率小于千分之一的事件。

临床研究设计能显著地影响对药物与不良事件之间的因果关系的判断。安慰剂对照试验允许将药物治疗组的不良事件发生率与被研究患者人群中不良事件的背景发生率直接比较。尽管一个使用阳性或活性对照的研究允许比较受试药物与对照药物间的不良事件发生率，但不能直接评价被研究人群中的不良事件的背景发生率。不设同期对照组的研究会使受试药物与观察到的不良事件之间的因果关系的评估变得更加困难。

以下是总体协定：

1. 一个协调的监管标准对于为预期用于非危及生命性疾病长期治疗的药物提供安全性评价数据库所必需的治疗程度和持续时间是相当

有价值的。尽管这一标准涵盖许多适应症和许多药物类别，但仍存在例外情况。

2. 药物临床安全性评价的监管标准应基于以往对药物不良事件(ADE)的发生及观察经验、测定特定频率ADE概率的统计学考虑以及实际的考虑。

3. 不同种药物的与治疗持续时间相关的ADE的发生信息仍不完整，为获得这些信息而进行的深入研究是有益的。

4. 已获知的信息显示极大部分ADE在药物治疗的最初几个月首次出现，而且最为频繁；以临床预期使用的剂量水平治疗一定数量的患者共6个月，患者的数量应足以描述这段时期内ADE的特征。

为达到这一目的，接受药物暴露的受试者组应足够大以观测较频繁发生的事件随时间是否增加或减少，同时观察合理频率(例如，总体范围为0.5%~5%)下延迟发生的事件。足够的患者数量通常为300~600例。

5. 有一点值得注意，即尽管通常不常见，一些ADE随时间的延长其频率和强度也增加；一些严重ADE可能仅在药物治疗6个月后发生。因此，一些患者的治疗时间应持续至12个月。在没有更多的关于ADE与治疗持续时间关系的相关信息时，选择一定数量的患者，使他们的随访持续至1年，在很大程度上是根据测定特定的ADE频率水平的概率和实际考虑而作出的判断。

100名患者接受药物暴露至少1年作为安全性评价数据库的一部分是可以接受的；数据应来源于前瞻性研究，这些研究应经过适当设计提供在临床预期使用剂量水平至少1年的药物暴露。在1年的药物暴露期间如果没有观测到严重ADE，那么这一患者数量可以提供合理的保证，保证1年累积真实发生率不大于3%。

6. 经研究药物治疗的个体总数(包括短期暴露)的期望值约为1500例。目前日本接受500~1500例患者：较少的患者数量存在的可能性是由于上市后药物的监测要求；对特定药物而言，实际病例数是由与药物及药物类别有关的已获知的信息决定的。

7. 有些情况临床安全性评价的协调的总体标准并不适用。这些例外情况的原因和实例见下文。预计其他的实例也可能出现。应被认识的一点是有效性验证所要求的临床数据库，偶尔可能比这一指导原则中要求的更大或要求对患者观察更长时间。

例外情况：

- a. 当有顾虑药物将导致迟发ADE或随时间的延长ADE的强度或频率增加时，需要更大和/或更长期的安全性数据库。这些顾虑可能来源于：
 - (1) 动物研究数据；
 - (2) 其他化学结构相关或药理学分类相关的药品的临床信息；
 - (3) 已知与上述ADE有关的药代动力学或药效学特征。
- b. 当需要对一个预期低频率的特定ADE的发生率作定量描述时，需要一个较长期的数据库；这种情况包括在相似药物中发生的一种特定的且已确定的严重ADE；或者在早期临床试验中观察到可能代表警告事件的一个严重事件。
- c. 当药物获益(1)太小(例如，在非严重疾病条件下的症状改善)；或者(2)仅有一部分接受治疗的患者能够体验(例如，对健康人群的某些预防性治疗)；或者(3)大小仍未确定(例如，以替代终点进行疗效确定)时，在决定风险/获益关系时需要较大的数据库。
- d. 当药物可能增加疾病本身就存在的显著的背景死亡率或发病率时，临床试验可能需要足够的患者数量以提供适宜的统计学效力，从而能检测到发病率或死亡率比基线条件下有预期设定的增加。
- e. 在一些条件下较少的患者数量是可以接受的，例如，预期的治疗人群数量较小时。

8. 根据治疗6个月的患者数据提出新药许可申请通常是合理的；在美国和日本，经12个月治疗的患者数据一经获得必须立刻提交，并且必须在获得新药许可之前提交，但在欧洲国家，12个月数据的提交可以在获得新药许可之后。在美国，那些被认定为优先药物(priority drugs)的药物，其首次递交的申请中必须包括经12个月治疗的患者数据。