

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指导委员会转给欧盟、日本和美国三方的管理机构以供内外咨询。

E12

版本历史

第一次 修订日期	历史	日期	新修订日期
当前指导原则版本			
E12A	经指导委员会批准作为原则文件，不受常规ICH步骤程序的约束。	2000年3月2日	E12

---

## ICH原则草案

### 抗高血压新药临床评价原则

2000年3月2日由ICH指导委员会签署

#### 目录

前言.....	- 1 -
1. 有效性评价的一般原则.....	- 2 -
2. 研究人群.....	- 2 -
3. 抗高血压疗效的评价.....	- 3 -
3.1 评价抗高血压疗效的研究.....	- 3 -
3.2. 药效动力学研究.....	- 4 -
3.3. 量效关系.....	- 4 -
3.4. 与标准治疗的比较.....	- 4 -
4. 安全性评估.....	- 5 -
5. 和其他抗高血压药物的联合应用.....	- 5 -
6. 固定复方制剂.....	- 5 -
6.1. 析因研究.....	- 6 -
6.2. 对单药无反应人群的研究.....	- 6 -
附录.....	- 7 -

---

## 抗高血压新药临床评价原则

### 前言

本文件规定了抗高血压新药临床评价的一般原则。文中描述的评价抗高血压药物的核心原则为ICH三方区域所接受，但存在某些地区性差异，这些差异今后可能会统一。目前尤为重要的是，应参考现有的地区性指导原则，并在必要时与当地监管机构就特殊要求进行讨论。本文件应与相关的ICH指导原则一同使用。

E1：临床安全性评价时的人群暴露程度

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，已有的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主要依据是药物对收缩压和舒张压的作用。过去大多数抗高血压药物研究的主要终点是舒张压。虽然目前所有的抗高血压药物均能降低收缩压和舒张压，但由于认识到单纯性收缩压升高或以收缩压升高为主的高血压是重要的且可治疗的危险因素，因此需要明确评价药物对收缩压的作用。既往开展了许多包括多项干预措施的临床试验（包括通常作为联合用药中一部分的低剂量和高剂量的利尿剂、利血平和 $\beta$ -受体阻滞剂），结果表明，这些干预措施对降低长期死亡率和发病率方面的获益一致，尤其对脑卒中的获益一致性明显，但对心血管事件的一致性差。与其它治疗相比，某些药物或联合用药是否对所有临床结局或特定的临床结局有更好效果尚不明确。

通常情况下，批准抗高血压药物并不要求开展正式的以死亡率和发病率作为结局终点的研究，并且对于这类针对发病率和死亡率的阳性对照研究，尚未明确定义哪种具有说服力。大量正在进行的以临床结局为试验终点的研究，其结果可能会影响上述政策并修订相关要求。需要注意的是，即使已经证实药物的降压作用，但出于对死亡率和/或心血管疾病发病率不利影响的特殊关注，仍可能需要进行以临床结局为试验终点的研究。

## 2. 研究人群

抗高血压新药研究应纳入各种程度的原发性高血压患者。其中，大多数受试者预期为轻中度高血压患者。参与研究的患者最好同时患有收缩期高血压和舒张期高血压。此外，更多重度高血压患者也应纳入研究。患有相关伴随疾病（如糖尿病和冠心病）的患者应参与研究，除非他们所服用的药物会干扰研究（如：心衰标准治疗通常要求患者服用一种或几种影响血压的药物，而这些药物在药理作用上可能与研究药物相似）。

一般情况下，除非是极短期的试验，存在高血压继发性靶器官损伤的患者不应纳入安慰剂对照临床试验，但这部分患者可纳入阳性药对照临床试验。研究应包括来自多个相关人口统计学特征子集的患者，包括男性和女性、与地区相关的人种/种族群体，青年和老年。老老年和虚弱的老年患者（如，年龄 $>75$ 岁）也应纳入。通常，相同的研究应包括全部的人口子集，而不是仅在子集中进行研究。这便于在相同的试验条件下进行亚组之间的比较。但病情严重的亚组例外，因为针对疾病的不同严重程度，采用的试验设计可能不同。如果要申请药物在某些特定人群中的适应症，如继发性高血压、单纯收缩期高血压、妊娠期高血压和儿童高血压患者，则应分别进行研究。

---

### 3. 抗高血压疗效的评价

#### 3.1 评价抗高血压疗效的研究

抗高血压药疗效评价研究的主要终点指标，是给药间隔末期（谷浓度）的血压与未给药时的基础血压的绝对变化值，同对照组绝对变化值之间的比较。同时，也可按预先定义的反应标准作为次要终点指标来评价疗效。通常，研究结束时药物对血压的影响是主要研究终点，但药物起效时间也很有意义，在一些研究中将其定义为每周或每两周测得的对药物谷浓度的反应。药物对血压的影响和量效关系应通过短期研究（4-12周）来描述，这种短期研究可采用安慰剂对照。同时，也应进行长期研究（≥6个月），从而明确药物的长期有效性及停药反应。

因为存在以下原因，如血压读数（除ABPM读数外）容易存在系统误差（偏倚）、血压的自发性变化可能很大，以及阳性药的作用通常很小（与安慰剂相比，舒张压的常见变化为4-5 mm Hg），所以研究有必要在盲态下开展，并应包括安慰剂对照组(见ICH E10)。通常，短期研究应采用安慰剂对照设计。此外，强烈推荐开展量效关系研究，以及同时包括阳性药对照组和安慰剂对照组的研究。证明有效性可采用不同设计类型的随机、对照的短期研究，例如（也可见附录）：

- A) 单一固定剂量 vs. 安慰剂
- B) 选择性剂量调整（根据反应） vs. 安慰剂
- C) 强制性剂量调整 vs. 安慰剂
- D) 固定剂量，量效反应关系 vs. 安慰剂 (可采用强制性剂量调整，来达到随机分配的固定维持剂量)
- E) 上述任一试验设计，均包括阳性药对照组

常通过采用阳性药对照的长期研究（也是评估长期用药安全性所必需）来观察有效性。最好在给药末期开展安慰剂对照的随机停药研究，以评估检测方法的灵敏性（见ICH E10），并评价可能的停药反应。另一种可用于检测方法灵敏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、阳性药对照组和安慰剂组），但安慰剂通常只使用较短时间（如一个月）。长期开放性暴露后，进行安慰剂对照的随机停药研究也能显

---

示药物的长期疗效。

近年来常采用ABPM研究（可包括量效反应研究部分和一个阳性药对照组）来评估药物在整个给药期间的作用，也可以采用测定血压近似峰值和谷值（给药前）的研究。在不同的地区可能还有不同的特殊要求。亦可采用家庭自动电子血压计进行血压测定以获得额外的信息，但是电子血压计应经过验证。如果血压的峰效应和谷效应明显不同，则应开展缩短给药间隔的研究。同时，应对谷/峰比值进行评价。虽然建议采用严格的标准（如去掉安慰剂效应的谷/峰比值 $\geq 50\%$ ），但对这些比值的解释仍存在较大弹性空间。原则上应主要关注，既要在给药间隔末充分控制血压，又要在所预期的较长给药间隔内（如，对于短效药物，声称可做到每日给药一次），没有过度降低峰值血压。

此外，应根据血压测定时间、患者体位和特定的测定程序，对血压的测定条件进行充分描述和标准化。

### 3.2. 药效动力学研究

首先，应描述抗高血压药物的药效动力学特点。其次，通过开展研究，以评价药物对血流动力学、肾脏和神经内分泌等的影响。通常，描述这些效应的幅度、量效关系和时程非常有用。此外，这些研究通常采用安慰剂对照设计。

### 3.3. 量效关系

应该进行随机、固定剂量的量效关系研究，准确描述抗高血压药物的有利作用（血压）和不利作用的量效关系(D/R)。在这些研究中，剂量组越多越能更好地评价量效关系。如可能，应至少采用三个剂量组（除安慰剂组外）。虽然试验中常采用随机、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，通过适宜分析，以缩窄固定剂量研究中的剂量范围，并描述个体化的量效关系特征。上述两种设计，或其中的任何一种，均能为药物的抗高血压疗效提供证据。上述量效关系研究(见ICH E4)应能描述量效关系曲线关键部分的特征，并通过这个曲线确定产生疗效的最小剂量、曲线斜坡部分的剂量、最大作用剂量(超过该剂量后，再增加剂量，增效作用消失或变小)。如果量效曲线斜率为正值，即使未使用安慰剂，此量效关系研究也能显示药物疗效，只是对评价较低剂量所提供的信息较少（需要进一步的研究）。如果所有剂量的效果都相同，那么此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

---

对新药与现行标准治疗药物之间的比较研究，虽然不同地区的要求不同，但在所有地区，此类研究均有价值。为评价抗高血压药的疗效，均应通过设置安慰剂对照组或试验晚期阶段的安慰剂对照的随机撤药试验，来证明这类试验检测方法的灵敏性。对于短期研究，三臂(试验药物、阳性对照药和安慰剂)试验设计可能特别有用，它不仅能支持有效性，还能与标准治疗进行比较。如果效应值非常小(与安慰剂相比)，这种研究有助于了解发生这种现象的原因，其是与研究人群，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，阳性对照药的作用比试验药的作用更强)。对于试验周期较长的对照研究，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检测方法的灵敏性。

#### 4. 安全性评估

ICH E1建议，对于长期用药，1500名(其中，300~600个患者观察6个月, 100个患者观察1年)患者的数据量通常足够。但是也正如该指导原则所言，若准备使用抗高血压药物的无症状性高血压人群大量、长期用药，则该样本量太少。

除了常用的安全性评价指标外，还应关注血压的过度下降(低血压)，特别是发生在站立时(体位性低血压)及反弹现象。基于特定药物及其它观察值，研究药物对心脏节律、心脏传导、冠脉窃血、心血管疾病危险因素(如血糖、血脂)及靶器官损伤等产生的作用都具有价值。

#### 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很重要。联合用药信息可通过正式的析因研究，或在长期或短期临床研究中的联合用药来获得。不同地区可能对联合用药的临床研究有不同的要求。

对其他药物未能很好控制血压的患者，可通过加载(add on)研究提供添加试验药物之后的疗效信息。此外，在使用试验药时，通过添加其他药物，以达到治疗目标的研究也有价值。

#### 6. 固定复方制剂

为获得用于支持固定复方制剂的安全有效性数据，可采用以下两种组合研究的方法。同时，针对用于支持特定适应症所需的特定资料，有必要咨询当地监管机构。



## 6.1. 析因研究

在析因研究中，通过短期随机对照试验，将对安慰剂、单个剂量或多个剂量的试验药物T和另一药物D，进行单独给药或联合用药研究。此类试验中常可用于说明联合用药的作用强于任何一种药物单独使用。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，在此类研究中，可对每种药物（如试验药T和另一种药D）的多个剂量之间，以及每种药物之间的联合应用进行比较，如下所示。

安慰剂	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
D <sub>1</sub>	T <sub>1</sub> D <sub>1</sub>	T <sub>2</sub> D <sub>1</sub>	T <sub>3</sub> D <sub>1</sub>
D <sub>2</sub>	T <sub>1</sub> D <sub>2</sub>	T <sub>2</sub> D <sub>2</sub>	T <sub>3</sub> D <sub>2</sub>
D <sub>3</sub>	T <sub>1</sub> D <sub>3</sub>	T <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	T <sub>3</sub> D <sub>3</sub>

此类试验设计既可揭示试验药物和另一药物单独给药之间的量效关系，也可揭示试验药物与另一种药物不同剂量组合之间的量效关系，从而可能支持一个或多个固定剂量组合。这些研究通过利用所有治疗组的数据来揭示"响应曲面"关系。此外，可能有必要对每种单药的低剂量给药以及低剂量的单药联合给药分别进行研究，以明确其特定临床价值。

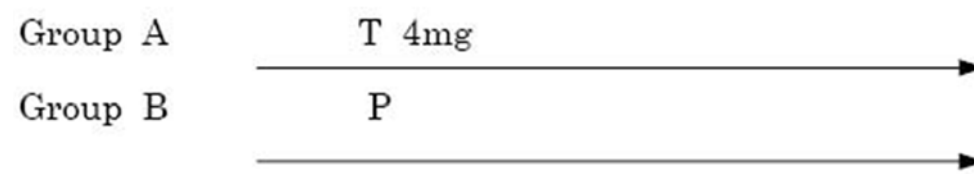
## 6.2. 对单药无反应人群的研究

为评价联合用药的安全性和有效性，也可在对两个单药均无反应（如给予单药后，舒张压>90 mmHg）的患者中开展联合用药研究。在某些情况下，当地监管机构只要求在对其中一个成份无反应的患者中开展试验。

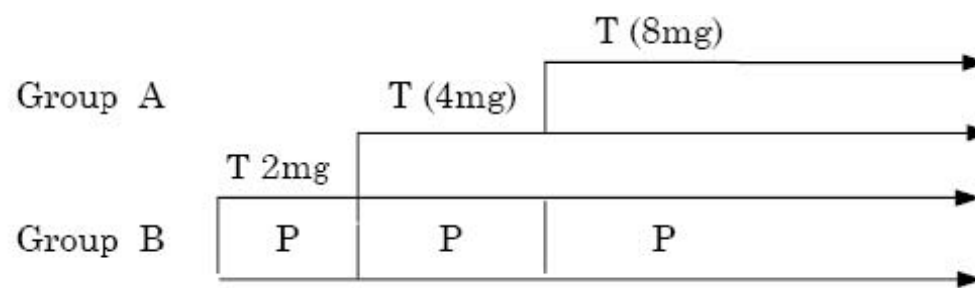
## 附录

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

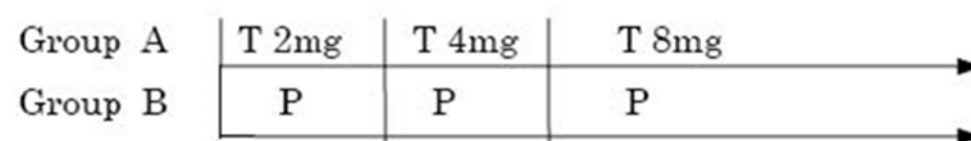


B. 选择性剂量调整 (根据反应) vs. 安慰剂



( ) : 根据治疗目标的需要

C. 强制性剂量调整 vs. 安慰剂



D. 固定剂量, 量效关系 vs. 安慰剂 (可采用强制性剂量调整, 来达到随机分配的固定维持剂量)

---

Group A	T 2mg	→
Group B	T 4mg	→
Group C	T 8mg	→
Group D	P	→

或

Group A	T 2mg	T 2mg	T 2mg	→
Group B	T 2mg	T 4mg	T 4mg	→
Group C	T 2mg	T 4mg	T 8mg	→
Group D	P	P	P	→

E. 上述任一试验设计，同时采用阳性对照药