**在临床试验中收集民族和种族数据**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布于2016年10月26日**

有关本文档的问题，请致电FDA少数民族健康办公室：240-402-5084，或邮箱：omh@fda.hhs.gov

**美国卫生和人类服务署（HHS）**

**食品药品监督管理局（FDA）**

**委员办公室（OC）**

**少数民族健康办公室（OMH）**

**妇女健康办公室（OWH）**

**药品评价和研究中心（CDER）**

**生物制剂评价和研究中心（CBER）**

**器械和放射卫生中心（CDRH）**

**2016年10月**

**临床医学**

**前言**

**公众评论**

您可以在任何时间向机构提交电子版评论或建议，网址为http://www.regulation.gov。纸质评论请提交至食品药品监督管理局档案管理办公室（5630 Fishers Lane，Rm 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852）。请为所有的评论注明文档编号FDA-2016-D-3561。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。您还可以向omh@fda.hhs.gov发送电子邮件请求以接收本指南的电子副本。

其他副本可以通过向委员办公室递交书面申请获取，地址为：少数民族健康办公室（10903 New Hampshire Ave.，WO1，Room 3331A，Silver Spring，MD 20993-0002），电话为240-402-5084，[邮箱为omh@fda.hhs.gov](mailto:邮箱为omh@fda.hhs.gov)。

**美国卫生和人类服务署（HHS）**

**食品药品监督管理局（FDA）**

**委员办公室（OC）**

**少数民族健康办公室（OMH）**

**妇女健康办公室（OWH）**

**药品评价和研究中心（CDER）**

**生物制剂评价和研究中心（CBER）**

**器械放射卫生中心（CDRH）**

**2016年10月**

**临床医学**

**目录**

**[I.](#_Toc498073289)****[前言](#_Toc498073289)** [5](#_Toc498073289)

**[II.](#_Toc498073290)****[范围](#_Toc498073290)** [2](#_Toc498073290)

**[III.](#_Toc498073291)****[背景](#_Toc498073291)** [4](#_Toc498073291)

**[A.](#_Toc498073292)****[健康与人类服务署报告和指南](#_Toc498073292)** [5](#_Toc498073292)

**[B.](#_Toc498073293)****[ICH E5——国外临床数据可接受性中的种族因素指南](#_Toc498073293)** [5](#_Toc498073293)

**[C.](#_Toc498073294)****[美国国立卫生院倡议，振兴法案](#_Toc498073294)** [5](#_Toc498073294)

**[D.](#_Toc498073295)****[FDA法规、指南以及2012年FDA安全与创新法案（FDASIA）第907章](#_Toc498073295)** [6](#_Toc498073295)

**[IV.](#_Toc498073296)****[在临床试验中收集民族和种族信息](#_Toc498073296)** [9](#_Toc498073296)

**[A.](#_Toc498073297)****[双问题格式](#_Toc498073297)** [9](#_Toc498073297)

**[B.](#_Toc498073298)****[自我报告](#_Toc498073298)** [9](#_Toc498073298)

**[C.](#_Toc498073299)****[种族](#_Toc498073299)** [10](#_Toc498073299)

**[D.](#_Toc498073300)****[民族](#_Toc498073300)** [10](#_Toc498073300)

**[E.](#_Toc498073301)****[使用更为详尽的民族和种族分类](#_Toc498073301)** [12](#_Toc498073301)

**[F.](#_Toc498073302)****[使用术语“非白种人”](#_Toc498073302)** [14](#_Toc498073302)

**[V.](#_Toc498073303)****[提交临床试验的民族和种族数据](#_Toc498073303)** [14](#_Toc498073303)

**[VI.](#_Toc498073304)****[参考文献](#_Toc498073304)** [15](#_Toc498073304)

**[VII.](#_Toc498073305)****[书目](#_Toc498073305)** [16](#_Toc498073305)

**[HHS政策与报告](#_Toc498073306)** [16](#_Toc498073306)

**[NIH政策、报告与资源研究中纳入妇女和少数民族作为受试者](#_Toc498073307)** [16](#_Toc498073307)

**[FDA法规、报告与法律](#_Toc498073308)** [16](#_Toc498073308)

**[FDA行业指南](#_Toc498073309)** [17](#_Toc498073309)

**[ICH指南](#_Toc498073310)** [18](#_Toc498073310)

**[其他资源](#_Toc498073311)** [18](#_Toc498073311)

**[NIH PHS累计纳入报告表](#_Toc498073312)** [18](#_Toc498073312)

**在临床试验中收集民族和种族数据**

**行业及FDA工作人员指南[[1]](#footnote-0)**

|  |
| --- |
| 本指南代表FDA目前关于此主题的思考。其不会为任何人赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用法律、法规的要求，可以使用替代方法。如果希望讨论一种替代方法，请联系与您医疗产品相关的FDA审查部门。 |

1. **前言**

本指南旨在为美国境内外开展的针对FDA监管范围内医疗产品临床试验中民族和种族数据的收集与报告的标准方法提供FDA的要求和建议。使用标准术语如年龄、生物性别、社会性别、民族和种族等可以确保子研究人群数据收集的一致性。推荐的标准化方法建立的依据是管理和预算办公室（OMB）指令15[[2]](#footnote-1)，制定的依据是平价医疗法案第4302章[[3]](#footnote-2)，HHS关于民族、种族、性别、母语、残障状态数据收集实施指南[[4]](#footnote-3)，以及FDA安全和创新法案[[5]](#footnote-4)（FDASIA）第907章行动计划[[6]](#footnote-5)。本指南列出了民族和种族的OMB分类，并描述了FDA推荐在医疗产品（药品、生物制剂和医疗器械）应用中使用该分类的理由。

另外，针对按照研究数据表格模型提交的标准数据集[[7]](#footnote-6)、以电子版通用技术文件（eCTD）[[8]](#footnote-7)提交的文件、以及FDA关于监管文件提交电子版格式指南中所规定的格式[[9]](#footnote-8)，本指南推荐了收集民族和种族临床研究数据的格式。

本文件旨在提供以下内容的指南：

* 达到1998年颁布的最终规定[[10]](#footnote-9)关于研究性新药（IND）申请和新药申请（NAD）中呈现人口学数据（也称为“人口学规定”），以及在生物制剂许可申请（BLA）和医疗器械应用中手机收集中组合种族数据的要求。
* 处理FDA安全和创新法案第907章行动计划关于改善人群亚组数据缺失，提高数据质量的要求。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本审查机构目前关于此主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **范围**

本文件旨在为临床研究中民族和种族数据的收集提供指导。本指南为民族和种族数据两步收集过程提供了清晰的建议，并用于支持FDASIA 907行动计划以提高人群亚组数据的完整性和质量。本指南取代2005年FDA指南在临床数据中收集民族和种族数据[[11]](#footnote-10)。

对于药品而言，人口学规定要求IND持有者在年度报告中以表格形式报告参与者的年龄、种族和性别[[12]](#footnote-11)，并要求NDA的申办方报告重要的人群亚组，包括种族亚组的有效性和安全性数据总结[[13]](#footnote-12)。FDA也强烈建议按照OMB标准和指南收集并报告种族数据（西班牙-拉丁裔/非西班牙-拉丁裔）。

本指南也旨在帮助申办方填写BLA。

对于医疗器械来说，FDA也建议申办方根据OMB的建议收集种族和民族数据，并在草案固定后按照指南文件及器械和放射卫生中心（CDRH）、生物制剂评价和研究中心（CBER）关于年龄/民族/种族指南文件草案的标准收集数据[[14]](#footnote-13)。

FDA希望申办方所纳入的研究参与者反映了在年龄、性别、民族和种族方面与临床问题相关的人群13。在研发的早期阶段，需要向机构提交用于讨论的临床相关亚人群纳入计划，对于药品和生物制剂则不得晚于2期会议。如果临床相关的亚人群参与数量不足，其数据分析结果会造成产品标签过程中的医疗产品安全性和有效性信息不足。在评价医疗产品的安全性和有效性过程中，患者特征如年龄、生物性别、社会性别、地理位置（如乡村）、情感、生理、感知觉功能等通常为重要的变量。但上述内容不在本指南解决的问题范围内。

本指南并不旨在确定临床研究中不同民族和种族人群的参与水平。与参与水平或试验样本大小相关的问题，申办方应在试验开始前就临床试验设计和人群亚组问题咨询评估部门相应的中心和办公室[[15]](#footnote-14)[[16]](#footnote-15)[[17]](#footnote-16)。

1. **背景**

在过去的数十年间，FDA以及医学界对于临床研究中民族和种族信息收集的观点发生了变化。

在提出本指南中的建议前，FDA面向众多专家和相关责任方公开征集了对涉及医疗产品的临床研究中的年龄、民族和种族因素进行评估的研究。在2014年4月1日，FDA举行了公开听证会[[18]](#footnote-17)获取针对FDASIA 907报告结论的反馈[[19]](#footnote-18)，征集在FDA监管范围内医疗产品批准申请过程中与人群亚组数据（即年龄、性别、民族和种族）的收集、分析、和可用性相关的问题和挑战。FDA也开放了公开的报告清单，供进一步报告补充18。2015年4月9日[[20]](#footnote-19)及2015年12月2日[[21]](#footnote-20)，多个政府机构、医疗专家团体、以及患者法律团体参加了公开工作坊，讨论确保临床试验参与者的多样性、包容性和有效性的策略。本指南反映了这些会议及其他公开会议产生的思考和建议。下面的内容是关于健康与人类服务署（HHS）、美国国立卫生院（NIH）和FDA采用OMB分类法报告民族和种族数据的简要历史。

* 1. **健康与人类服务署报告和指南**

1999年，HHS发布了报告，在HHS中推动民族和种族数据的收集和使用[[22]](#footnote-21)。该报告描述了HHS关于在HHS项目中收集和使用民族和种族数据的政策。该报告要求HHS所资助的项目中纳入民族和种族分类，并针对所有的HHS项目，包括健康和人类服务项目资助了数据收集和报告系统。该政策旨在（1）帮助监测HHS项目，（2）确定联邦基金是否非歧视性的使用，以及（3）促进不同机构之间标准民族和种族数据的可用性，协助HHS应对重大健康和人类服务问题。该政策于2011年进行了更新，明确指出在HHS数据系统收集和报告数据，或报告HHS资助的统计数据时[[23]](#footnote-22)，应当使用OMB政策指令15中的最低标准分类15。

* 1. **ICH E5——国外临床数据可接受性中的种族因素指南**

1999年，作为美国及其他国家协调药品研发和监管技术需求的国际性合作（国际协调会议（ICH））的一部分，FDA颁布了标题为“E5国外临床数据可用性中的种族因素指南”的指南[[24]](#footnote-23)（63 FR 31790,1998年7月10日），该指南描述了在何种情况下一个地区收集的临床数据可以用于另外一个地区的药品或生物制剂注册或批准，并考虑了种族因素的影响。E5指南定义了种族因素对内部和外部因素两个方面的治疗影响。由于种族因素在某些亚人群组中会对治疗效果产生影响，因此E5指南提供了一般性框架来评价药品对种族因素的敏感性。特别是在E5指南的问答补充部分，指南将多地区临床试验研究作为评价治疗效果的异质性和可扩展性的方法之一。多地区临床试验会存在需要收集和自我报告民族和种族信息的特殊情况。

* 1. **美国国立卫生院倡议，振兴法案**

1993年，美国国立卫生院（NIH）振兴法案[[25]](#footnote-24)提出NIH要建立在NIH资助的临床研究中纳入妇女和少数民族的指南[[26]](#footnote-25)。2001年NIH提出[[27]](#footnote-26)，除非出现由NIH指南所确定的合理情况，否则必须在研究参与人员中纳入妇女和少数民族。另外，临床试验的研究设计应当尽量保证能够获取不同性别、不同民族和种族亚人群的信息，并考察这些人群之间的差异性作用。

NIH指南明确规定，在申请进行3期临床试验时，必须对现有证据进行评估，确定治疗的预期效果对于不同性别和种族/种族人群的差异是否具有重要的临床意义。如果已有的研究支持存在重要差异，则试验的主要问题和研究设计必须考虑此问题。例如，如果男性和女性患者对某种治疗的效果存在差异，则3期临床试验设计必须要回答两个独立的主要问题，即男性和女性分别的治疗效果问题。如果已有的研究支持该治疗在不同的性别或种族/种族群体之间不存在显著差异，则虽然强烈建议分为不同的性别和种族/种族进行入组和分析，但性别和种族/种族不要求作为受试者选择标准。如果已有的研究既不支持也不否定显著差异，则3期临床试验要求纳入充足且适当的不同性别和种族/种族参与者，保证治疗效果分析的真实性。但临床试验不要求提供上述比较的高统计效力的结果。

* 1. **FDA法规、指南以及2012年FDA安全与创新法案（FDASIA）第907章**

1997年，OMB发布了联邦机构收集和使用民族和种族数据修订版建议（政策指令15）2。OMB提出，民族和种族分类并非为人类学或基于科学的分类名称，而是用于描述当前社会的社会文化构成的分类方式。

根据2005年FDA的在临床试验中收集民族和种族数据指南11，FDA建议使用标准化OMB民族和种族分类进行临床试验的数据收集，其原因在于两个方面。首先，使用建议的OMB分类标准可以帮助确保提交至FDA的申请13中所使用的人群亚组的分析与其他政府机构所收集的数据一致。其次，人群亚组分类的一致性对于评估医疗产品在不同人群亚组中的安全性和有效性差异十分有用。如果要以有效的方式评估不同人群的潜在差异，使用统一的、标准的民族和种族分组方法十分重要。

FDA法规要求研究性新药（IND）[[28]](#footnote-27)的申办方报告研究初步计划入组的受试者总数量；目前研究已经入组的患者数量，并以表格形式呈现各年龄组、性别和种族人数；研究中已经达到预期人数的参与者数量；由于任何原因退出研究的数量。FDA关于NDA的规定要求申办方提供不同人群亚组（年龄、性别、种族和适用的其它人群分组）[[29]](#footnote-28)的安全性和有效性数据总结，以及对于特定人群分组是否需要修改剂量或用药间隔的分析[[30]](#footnote-29)。FDA建议在上述总结中确定参与者的种族和/或种族信息。

FDASIA的第907章要求机构建立报告[[31]](#footnote-30)“确定在提交至FDA的报告中应当包含不同人群亚组，包括性别、年龄、民族和种族等的临床试验参与和纳入的安全性和有效性数据等级”。第907章也规定FDA要建立行动计划明确“提高产品安全性和有效性数据总结和标签中对于不同人群亚组数据分析的完整性和质量的建议；对标签中纳入该数据，或缺少可用的该数据的建议；提高患者、医疗服务提供者和研究人员公开获取该数据便利性的建议。”在该行动计划下，FDA建立了本指南作为行动的一部分，来提高人群亚组数据的完整性和质量。

**人群亚组研究的相关性**

已有研究观察到美国的不同民族、种族人群亚组对于医疗产品的治疗效果存在差异[[32]](#footnote-31)。这些差异可能由于内部因素（如基因、代谢、排泄等）、外部因素（如饮食、环境、社会文化因素等）、或上述因素的交互作用（Huang 2008）[[33]](#footnote-32)。

FDA对2008年至2013年间的药物审批进行了回顾，发现约有五分之一的新药在不同的民族/种种族体中呈现出了不同的使用和/或有效性情况（Ramamoorthy 2015）[[34]](#footnote-33)。例如种族差异造成的皮肤结构和生理差异能够影响适用于皮肤疾病和局部适用的药品作用（Taylor 2002）[[35]](#footnote-34)。有研究表明不同民族和种种族体透析患者的死亡率存在差异[[36]](#footnote-35)。若干研究表明黑色人种对多种抗高血压药物（beta受体阻断剂和血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂）的作用有限（Exner 2001[[37]](#footnote-36)及Yancy 2001[[38]](#footnote-37)）。对细胞色素P450 2D6（CYP2D6）来说，有一种酶对于广泛应用的药物的代谢十分重要的，包括抗抑郁药物、抗精神病药物、beta受体阻断剂等，该类酶代谢较差的个体比例在白色人种[[39]](#footnote-38)（7-10%）和黑色或非裔美国人（3-8%）中药高于亚裔（Xie 2001）[[40]](#footnote-39)。抗惊厥药卡马西平[[41]](#footnote-40)引发的斯约综合征毒性表皮坏色溶解的发病率与HLA-B\*1502有很强的关联（Chung 2004[[42]](#footnote-41)），与非亚裔人口相比，该等位基因在亚裔人口（尤其是中国人）中的存在率非常高。（Huang 2006[[43]](#footnote-42)和Alfirevic 2006[[44]](#footnote-43)）。

收集种族和/或种族数据对于确定人群特异的信号十分重要。如上所示，基因研究可能能够解释观察到的不同种族或种族群体间的药代动力学、有效性或安全性的差异，因此FDA也已经建议在临床试验中收集DNA样本[[45]](#footnote-44)。FDA也颁布了关于根据预先或预后的生物标志物（如基因型）选择临床试验参与者的策略指南[[46]](#footnote-45)。

1. **在临床试验中收集民族和种族信息**

下面讨论的分类标准为联邦报告提供了维护、收集和呈现民族和种族数据的最低标准。与OMB政策指令15一致，该分类标准中的类别为社会-政治产物，不应解释为科学或人类学本质的分类方式。该规则不应用于任何联邦项目参与资格的决定因素。该标准旨在为联邦机构提供统一、一致的民族和种族数据收集和使用一般框架。

本章的建议体现了机构对于更为一致的人群亚组数据收集的观点和期待。对于美国境内外开展的研究，机构推荐了以下基于线性OMB指令的民族和种族数据收集流程。这些建议与NIH指南中提出的民族和种族数据收集格式相一致[[47]](#footnote-46)。

* 1. **双问题格式**

为了与OMB和其他建议的良好规范相一致，FDA建议使用双问题格式获取民族和种族信息，在询问种族前首先询问种族。例如：

**问题1（首先回答）：**您认为您是否属于西班牙/拉丁裔？

**问题2（稍后回答）：**下列五项种族名称中哪种最符合您？可以选择多项。

* 1. **自我报告**

FDA建议受试者自主报告民族和种族信息，并且个体可以指定多个种族身份。如果通过自我报告的方式收集身份数据不可行（如受试者无法回答），则我们建议从近亲属或其它知情人处获取信息。民族和种族信息不应由开展试验的研究团队指定。

* 1. **种族**

对于种族信息，我们建议至少提供下列选项：

西班牙或拉丁裔：来自古巴、墨西哥、波多黎各、南美洲或中美洲、或其他西班牙文化或族源，无论种族。除“西班牙或拉丁裔”外也可使用术语“西班牙裔”。

非西班牙或拉丁裔

* 1. **民族**

对于民族，我们建议至少提供下列选项：

印第安人或阿拉斯加土著：带有北美洲或南美洲（包括中美洲）原住民血统的个体，且仍然维持部落身份或社群附属身份。

亚裔：带有远东、东南亚或印度次大陆原住民血统的个体，包括如柬埔寨、中国、印度、日本、韩国、马来西亚、巴基斯坦、菲律宾、泰国、越南等。

黑人或非裔美国人：带有非洲黑人血统的个体。除“黑人或非裔美国人”外也可使用“海地人”或“黑人”等术语。

夏威夷土著或其他太平洋岛国居民：带有夏威夷、关岛、萨摩亚或其他太平洋岛国血统的个体。

白人：带有欧洲、中东、或北非血统的个体。

我们建议提供选择一种或多种民族，或添加其他人群亚组的选项。对于多选问题我们建议使用“填写一项或多项”或“选择一项或多项”的指示说明。

申办方应当报告每项研究中自我报告为西班牙或拉丁裔的受试者数量。在报告分类汇总数据时，负责收集数据的人员应当分别提供填写（或选择）五种人种的受试者数量。除上述数字外，我们也鼓励数据收集人员提供详细的数据分布情况，包括关于民族问题所有可能的多选答案组合。如果不提供多选答案组合的详细情况，则至少应当提供报告“多个民族”的回答者总数量（见附录的NIH PHS入组入选报告表格[[48]](#footnote-47)）。

* 1. **使用更为详尽的民族和种族分类**

根据OMB政策指令15的建议，在特定的情况下，可能需要使用更为详细的民族和种族信息。例如在美国外开展的临床试验，FDA认为建议的民族和种族分类是在美国范围内建立的，这些分类对于描述其他国家的民族和种族可能是不够的。除此之外，白种人可能是带有欧洲、中东或北非血统的人群；亚裔则反映了从印度到日本的血统人群。

在合适的情况下，FDA建议根据地理区域的不同使用更为详细的分类方式，为申办方提供可以充分确定民族和种族信息的灵活性。根据2011 HHS关于民族、种族、性别、主要语言和残障状态数据收集标准实施指南4的规定，如果收集了细颗粒度或更为详细的种族或种族数据用于提高对受试者的了解，则FDA建议这些特征可以追溯至上文的D和C章节中列出的5项最低种族分类和2项最低种族分类。例如（来自上面参考的2011 HHS指南）：

**种族数据标准**

您是否为西班牙/拉丁裔或西班牙裔？（可以选择一项或多项）

a. \_\_\_\_\_\_否，非西班牙、拉丁裔或西班牙裔

这些分类归为OMB标准中的西班牙或拉丁裔类

b. \_\_\_\_\_\_是，墨西哥人、墨西哥裔美国人、齐卡诺人

c. \_\_\_\_\_\_是，波多黎各人

d. \_\_\_\_\_\_是，古巴人

e. \_\_\_\_\_\_是，其他西班牙、拉丁裔或西班牙裔

**种族数据标准**

您的种族是什么？（可以选择一项或多项）

a. \_\_\_\_\_\_白人

这些分类为现有OMB标准的一部分

b. \_\_\_\_\_\_黑人或非裔美国人

c. \_\_\_\_\_\_印第安人或阿拉斯加土著

d. \_\_\_\_\_\_印度人

e. \_\_\_\_\_\_中国人

f. \_\_\_\_\_\_菲律宾人

这些分类归为OMB标准中的亚裔类

g. \_\_\_\_\_\_日本人

h. \_\_\_\_\_\_韩国人

i. \_\_\_\_\_\_越南人

j. \_\_\_\_\_\_其它亚裔

k. \_\_\_\_\_\_夏威夷土著

l. \_\_\_\_\_\_\_关岛或夏末落人

这些分类归为OMB标准中的夏威夷土著或其他太平洋岛国居民类

m. \_\_\_\_\_\_萨摩亚人

n. \_\_\_\_\_\_其他太平洋岛国居民

如果对于陈述种族或种族分类存在顾虑，我们鼓励申办方与恰当的评估部门讨论与种族或种族相关的问题。

* 1. **使用术语“非白种人”**

在联邦政府数据中，不可以使用“非白种人”的表述。在任何的出版物或报告文字中均不应当使用。

1. **提交临床试验的民族和种族数据**

对于IND、NDA和BLA，我们建议对所有的临床试验使用本指南中的民族和种族分类方式，根据人口学法规10 13提交表格形式的人口学数据。从2017年5月开始，CDER和CBER要求上市前申请通过电子版提交[[49]](#footnote-48)。CDER和CBER使用额CTD作为电子版申请标准。在提交电子版申请时，人口学数据的表述方式见于ICH M4E eCTD指南（低2.7.4.1.3章和表2.7.4.2）[[50]](#footnote-49)，该指南要求提交不同治疗组（例如活性药物组、安慰剂组）的表格形式的人口学数据（如年龄、性别、种族）[[51]](#footnote-50)。关于对民族和种族的描述，本指南前面的章节（第IV章）建议的分类方式提供了比ICH M4E eCTD指南更为详细的信息。对于相关的器械申请，我们建议按照本指南列出的内容，以及在最终确定后，遵守指南草案文件在医疗器械临床研究中心评估和报告年龄、民族和种族数据14的建议。

1. **参考文献**

Alfirevic A，Jorgensen AL，Williamson PR，Chadwick DW，Park BK，Pirmohamed M. 2006，“HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity,” Pharmacogenomics，7:813-818

Chung，WH，Hung，SI，Hong，HS，Hsih，MS，Yang，LC，et al，2004，“A Marker for Stevens-Johnson Syndrome,” *Nature*，428: 486.

Exner D，Dries D，Donamski M，and Cohn J，2001，“Lesser Response to Angiotensin­Converting-Enzyme Inhibitor Therapy in Black as Compared with White Patients With Left Ventricular Dysfunction,” *N Engl J Med*，344: 1351-1357.

Huang SM & Temple R，2008，“Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development，regulatory review，and clinical practice,” *Clin Pharmacol Ther*，84: 287-294

Hung SI，Chung WH，Jee SH，Chen WC，Chang YT，et al，2006，“Genetic Susceptibility to Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions,” *Pharmacogenetics and Genomics*，16: 297-306.

Ramamoorthy A，Pacanowski MA，Bull，J，and Zhang L，2015，"Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs," *Clin Pharmacol Ther，*97: 263-273.

Taylor S，2002，“Skin of Color: Biology，Structure，Function，and Implications for Dermatologic Disease,” *Journal of American Academy of Dermatology*，46: S41-62.

Xie H，Kim R，Wood A，and Stein C，2001，“Molecular Basis of Ethnic Differences in Drug Disposition and Response,” *Annu Rev Pharmacol Toxicol*，41: 815-850.

Yan，Guofen，et al.，2013，"The relationship of age，race，and ethnicity with survival in dialysis patients," Clinical Journal of the American Society of Nephrology，8.6: 953-961.

Yancy C，Fowler M，Colucci W，Gilbert E，Bristow M，et al.，2001，“Race and the Response to Adrenergic Blockade with Carvedilol in Patients with Chronic Heart Failure,” *N Engl J Med*，344: 1358-1365.

1. **书目**

**HHS政策与报告**

* DHHS数据收集项目中纳入民族和种族数据的政策声明（1997年10月24日）
* 在HHS中推动民族和种族数据的收集和使用（1999年12月1日）
* 美国HHS关于民族、种族、性别、母语、残障状态数据收集实施指南（2011年10月31日）

**NIH政策、报告与资源研究中纳入妇女和少数民族作为受试者**

* NIH 1993振兴法案，副标题B（PL 103-43）（1993年6月10日）
* NIH关于报告民族和种族数据的政策：临床研究受试者（2001年8月8日）
* NIH关于在临床试验中纳入妇女和少数民族作为受试者的指南（2001年10月）
* 2014年10月17日关于使用心新的入组管理系统的要求（2014年10月2日）
* NIH PHS入组入选报告表格（2015年3月25日）
* NIH政策实施篇：在涉及人类受试者的研究中作为受试者的妇女和少数民族入组

**FDA法规、报告与法律**

* 1997食品药品监督管理局现代化法案（公法105-115，1997年11月21日）
* 研究性新药申请和新药申请（21 CFR 312和314，1998年2月11日）
* 2007食品药品监督管理局修订案（FDAAA），公法编号110-85，联邦食品药品与化妆品法案第901章（2009年9月）
* FDA安全与创新法案（公法编号112-114（2012年2月9日））
* FDA报告：FDA批准的医疗产品人群亚组数据的收集、分析和可用性（2013年8月）
* FDA完善人群亚组数据的收集和使用的行动计划（2014年8月）
* 食品药品监督管理局（FDA），1998，“研究性新药申请和新药申请”（21 CFR 314.50（b），2015年4月1日）

**FDA行业指南**

* *在药物临床评价中研究和评估性别差异指南（1993年7月）*
* *药品临床评估的一般性思考（21 CFR 312和314，1998年2月11日）*
* *IDE政策和流程指南（1998年1月）*
* *申请的临床与统计章节格式与内容（1998年7月）*
* *M4E：CTD有效性（2001年8月）*
* *针对老年人的标签内容和格式（2001年10月）*
* *肝功能损害患者的药代动力学：研究设计、数据分析和对剂量和标签的影响*（2003年5月）
* *在临床试验中收集民族和种族信息*（2005年9月）
* *人类处方药物和生物产品的标签，临床研究章节——内容与格式*（2006年1月）
* *人类处方药物和生物产品的标签，不良事件章节——内容与格式*（2006年1月）
* *临床药代动力学：早期临床试验和上市前评估及标签建议*（2013年1月）
* *医疗器械关键临床研究和设计考虑*（2013年11月）
* *医疗器械临床研究性别特异数据评估*（2014年8月）
* *药品和生物制剂儿童研究的一般性临床药学考虑*（2014年12月）
* *使用电子版提交监管文件——标准化研究数据*（2012年12月）
* *使用电子版提交监管文件——使用**eCTD格式提交特定人用药品产品申请和相关申请*（2012年12月）
* *有效性综合总结行业指南*（2015年10月）
* *人类免疫缺陷病毒-1感染：用于治疗的抗病毒药物研发*（2015年11月）
* *研究数据技术性合规指南*（2016年3月）
* 指南草案：*糖尿病：研发用于治疗和预防的药物的治疗性生物制剂*（2008年2月）
* 指南草案：*肾功能损害患者的药代动力学：**研究设计、数据分析和对剂量和标签的影响*（2010年3月）
* 指南草案：*药物相互作用研究——研究设计、数据分析和对剂量和标签的影响*（2010年2月）
* 指南草案：*支持人用药品和生物制剂批准的临床试验充实策略*（2012年12月）
* 指南草案：*慢性病性肝炎病毒感染：研发用于治疗的直接作用的抗病毒药物*（2016年5月）
* 指南草案：*医疗器械临床试验中的年龄、民族和种族数据的评估和报告*（2016年6月）

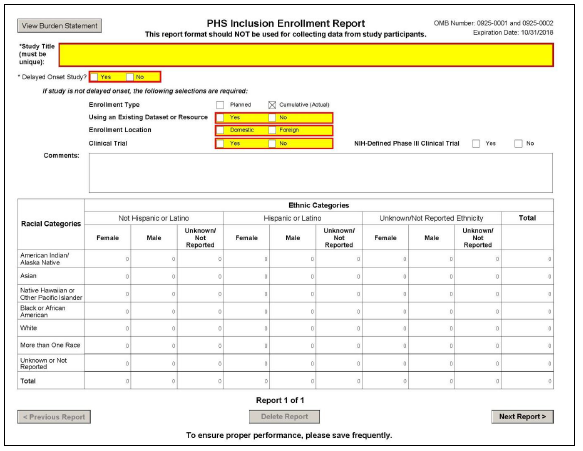
**ICH指南**

* ICH，*E7支持特定人群的研究：老年人*（1993年6月24日）
* ICH，*E4支持药品注册的剂量效应信息*（1994年3月）
* ICH，*E5国外数据可接受性的种族因素*（1998年2月5日）
* ICH，*E11在老年人人群中进行医疗产品的临床研究*（2000年7月20日）
* ICH，*M4人类药品注册的一般性技术文件*（2004年1月13日）

**其他资源**

* 总审计局，FDA需要确保处方药品测试中纳入更多性别差异研究，GAO/HFD-93917（1992年10月）
* 管理和预算办公室：联邦民族和种族数据分类标准（1994年6月9日）
* 管理和预算办公室（OMB）指令编号15，联邦民族和种族数据分类标准修订版（1997年10月30日）
* 2002儿童良好药品法案（公法107-109）（2002年2月4日）

**NIH PHS累计纳入报告表**





1. 本指南由全机构民族和种族工作组制定，工作组成员来自美国食品药品监督管理局（FDA）的委员办公室（OC）、少数民族健康办公室（OMH）、妇女健康办公室（OWH）、公共健康策略和分析办公室（OPHSA）、生物制剂评价和研究中心（CBER）、药品评价和研究中心（CDER）、和器械放射卫生中心（CDRH）。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 管理和预算办公室（OMB）指令15，民族和种族联邦数据分类标准修订版（1997年10月30日），见于<https://www.whitehouse.gov/omb/fedreg_1997standards>。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 患者保护和平价医疗法案，公法111-148，第4302章（42 U.S.C. § 300kk）（2010年3月23日），见于[https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CREC-2009-11-19/pdf/CREC-2009-11-19-pt1-PgS11607-3.pdf#page=127](https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CREC-2009-11-19/pdf/CREC-2009-11-19-pt1-PgS11607-3.pdf" \l "page=127)。 [↑](#footnote-ref-2)
4. HHS关于种族、族群、性别、母语、残障状态数据收集实施指南（2011年10月31日），见于<https://aspe.hhs.gov/sites/default/files/pdf/76331/index.pdf>。 [↑](#footnote-ref-3)
5. FDA安全和创新法案（FDASIA），公法112-144（2012年7月9日），见于<https://www.congress.gov/bill/112th-congress/senate-bill/3187>。 [↑](#footnote-ref-4)
6. FDA关于促进人群亚组数据收集和可用性的行动计划（2014年8月），见于<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Lefislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM410474.pdf>。 [↑](#footnote-ref-5)
7. CDISC标准化研究数据表格模型（SDTM）、分析数据模型（ADaM）、操作数据模型（ODM），<http://www.cdisc.org/system/files/members/standard/study_data_tabulation_model_v1_4.pdf>。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 提交电子版监管数据——人用药品产品应用和使用eCTD规范进行相关提交：行业指南（2015年5月），见于<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 提交电子版监管数据——标准化研究数据：行业指南（2014年12月），见于<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM292334.pdf>。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 63 FR 6854（1998年2月11日）（编于21 CFR 312.33(a)(2)和21 CFR 314.50(d)(5)），<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-02-11/pdf/98-3422.pdf>。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 在临床数据中收集种族和族群数据（2005年9月），http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf [↑](#footnote-ref-10)
12. 在某些FDA文件中，术语生物性别和社会性别可以混用。但根据2001年美国国立卫生院达成的共识报告（美国国立卫生院，生物性别和社会性别的生物学差异理解委员会。探索生物学对人类健康的贡献：性别是否重要？，国家科学院，2011），上述两个数据有根本性区别，应当始终如一地用于描述研究结论。Sex（生物性别）是对生命体的分类，通常根据染色体组决定的生殖器官和功能，将生命体分为男性和女性。而社会性别指的是个体对于男性或女性的自我表征，或社会机构根据个体的性别表征对个体的回应。社会性别源于生物学，但经过环境和经验的塑造。由于在本政策文件中引用了不同的法律法规，因此“生物性别”和“社会性别”会根据引用的不同原材料来使用。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 21 CFR § 312.33(a)(2)（2015年4月1日），也见于21 CFR § 314.50(d)(5)(v)和(vi)(a)关于NDA中提交人口学数据的部分，见于<http://www.ecfr.gov/cgi-bin/textidx?SID=41aa69ac1cd29cf7eb1c3b24d764f310&mc=true&node=se21.5.314_150&rgn=div8>。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 指南草案：在医疗器械临床研究中评估和报告年龄、种族和族群数据（2016年6月），见于<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM507278.pdf>。纳入指南草案仅为了文件的完整性。作为指南草案，其在最终版本发布前不会正式施行。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 器械和放射卫生中心，<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/ucm347835.htm>。 [↑](#footnote-ref-14)
16. CBER办公室和分部，<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm122875.htm>。 [↑](#footnote-ref-15)
17. CDER办公室和分部，<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm075128.htm>。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 公开听证会通知：FDA监管范围内医疗产品批准申请过程中人群亚组数据的收集、分析、和可用性行动计划，79 FR 42，12134（2014年3月4日），见于<https://www.federalregister.gov/articles/2014/03/04/2014-04625/action-plan-for-the-collection-analysis-and-availability-of-demographic-subgroup-data-in>。 [↑](#footnote-ref-17)
19. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM397391.pdf。（2014年4月1>日） [↑](#footnote-ref-18)
20. 卫生院工作坊：确保临床试验参与者的多样性、包容性和有效性的策略（2015年4月9日），见于<http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/SelectPops/HealthDisparities/2015-APR-09.aspx>。 [↑](#footnote-ref-19)
21. FDA公开会议：临床试验——评估多样化人群的安全性和有效性，80 FR 210, 66909（2015年10月30日），见于<https://www.federalregister.gov/articles/2015/10/30/2015-27728/clinical-trials-assessing-safety-and-efficacy-for-diverse-populations-public-meeting-request-for>。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 在HHS中推动民族和种族数据的收集和使用（1999年12月1日），见于<https://aspe.hhs.gov/report/improving-collection-and-use-racial-and-ethnic-data-hhs>。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 2016年9月21日，HHS发布了临床试验注册和结果信息提交的最终规定（42 CFR第11部分）。在全面实施后，最终指令要求如果在试验中收集了种族和族群数据，则在总结结果信息中要提交该数据。见于<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-09-21/pdf/2016-22129.pdf>。 [↑](#footnote-ref-22)
24. E5国外临床数据可用性中的族群因素指南，见于<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Step4/E5_R1__Guideline.pdf>。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 1993年NIH振兴法案，（(PL 103-43），（1993年6月10日），见于<https://grants.nih.gov/grants/olaw/pl103-43.pdf>。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 1993年NIH振兴法案，（(PL 103-43），副标题B（1993年6月10日），见于<http://orwh.od.nih.gov/about/pdf/NIH-Revitalization-Act-1993.pdf>。 [↑](#footnote-ref-25)
27. NIH关于在临床研究中纳入妇女和少数族群的政策和指南（2001年10月），见于<https://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines_amended_10_2001.htm>。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 21 CFR § 312.33(a)(2)，见于<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.33>。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 21 CFR § 314.50(d)(5)(v)和(vi)(a)（2015年10月）。也可参照有效性综合总结行业指南，见于<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079803.pdf>。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 根据21 CFR 314.101(d)(3)，如果NDA不完整，不包含21 CFR 314.50所要求的所有信息，则机构可能会拒绝签署NDA。因此，如果对于药品适用人群，包括恰当的人群亚组如性别、年龄和族群等的安全性和/或有效性评估不足，则机构可能会拒绝该申请。参见FDA的政策和流程手册，新药办公室，良好审查规范：拒绝文件（2013年10月10日），见于<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM370948.pdf>。 [↑](#footnote-ref-29)
31. FDA报告，FDA批准的医疗产品人群亚组数据收集、分析和可用性（2013年8月），见于<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM365544.pdf>。 [↑](#footnote-ref-30)
32. 事实上，2005年6月，FDA批准了BiDil，为第一种由FDA批准用于治疗特定种族患者疾病的药物。该药物被批准用于治疗黑色人种的心力衰竭。申请人在一般人群中开展了两项试验，结果并没有出现效果，但BiDil在黑种人患者中存在效果。随后该公司在1050例自我报告为黑种人的患者人群中进行了研究，结果显示该药物安全有效。 [↑](#footnote-ref-31)
33. Huang SM & Temple R, 2008, “Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice,” Clin Pharmacol Ther, 84: 287-294 [↑](#footnote-ref-32)
34. Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull, J, and Zhang L, 2015, "Racial/ethnic differences in drug disposition andresponse: review of recently approved drugs," Clin Pharmacol Ther, 97: 263-273 [↑](#footnote-ref-33)
35. Taylor S, 2002, “Skin of Color: Biology, Structure, Function, and Implications for Dermatologic Disease,” Journal of American Academy of Dermatology, 46: S41-62 [↑](#footnote-ref-34)
36. Yan, Guofen, et al., 2013, "The relationship of age, race, and ethnicity with survival in dialysis patients," Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 8.6: 953-961. [↑](#footnote-ref-35)
37. Exner D, Dries D, Donamski M, and Cohn J, 2001, “Lesser Response to Angiotensin Converting-Enzyme Inhibitor Therapy in Black as Compared with White Patients With Left Ventricular Dysfunction,” N Engl J Med, 344: 1351-1357 [↑](#footnote-ref-36)
38. Yancy C, Fowler M, Colucci W, Gilbert E, Bristow M, et al., 2001, “Race and the Response to Adrenergic Blockade with Carvedilol in Patients with Chronic Heart Failure,” N Engl J Med, 344: 1358-1365. [↑](#footnote-ref-37)
39. 本指南中用于描述不同种族和族群群体的术语均参考OMB。 [↑](#footnote-ref-38)
40. Xie H, Kim R, Wood A, and Stein C, 2001, “Molecular Basis of Ethnic Differences in Drug Disposition and Response,” Annu Rev Pharmacol Toxicol, 41: 815-850. [↑](#footnote-ref-39)
41. 卡马西平上市后药品安全信息（2007年12月12日），见于<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm>。 [↑](#footnote-ref-40)
42. Chung, WH, Hung, SI, Hong, HS, Hsih, MS, Yang, LC, et al, 2004, “A Marker for Stevens-Johnson Syndrome,” Nature, 428: 486. [↑](#footnote-ref-41)
43. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, et al, 2006, “Genetic Susceptibility to Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions,” Pharmacogenetics and Genomics, 16: 297-306 [↑](#footnote-ref-42)
44. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. 2006, “HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity,” Pharmacogenomics, 7:813-818 [↑](#footnote-ref-43)
45. 行业指南：临床药物基因组学：早期临床研究上市前评估及标签建议（2013年1月），见于<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>。 [↑](#footnote-ref-44)
46. 指南草案：支持人用药品和生物制剂批准的临床试验充实策略，见于<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm332181.pdf>。 [↑](#footnote-ref-45)
47. NIH关于在临床研究中纳入妇女和少数族群作为受试者的政策和指南（修订版，2001年10月），见于<https://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines_amended_10_2001.htm>。 [↑](#footnote-ref-46)
48. NIH PHS入组入选报告表格（2015年3月25日），见于http://grants.nih.gov/grants/forms/inclusion-enrollment-report.pdf。 [↑](#footnote-ref-47)
49. 以电子版格式提交监管文件——使用eCTD格式提交特定的人用药品产品应用和相关申请：行业指南（2015年5月），见于<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM333969.pdf>。 [↑](#footnote-ref-48)
50. M4E指南修订版：完善ICH有效性数据格式和收益-风险信息结构——M4E（2016年6月15），见于<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4E_R2_Efficacy/M4E_R2__Step_4.pdf>。 [↑](#footnote-ref-49)
51. ICH M4 eCTD文件建议临床试验中收集特定类型的人口学信息，但并没有对数据应如何展示和记录提供硬性要求，例如“如果控制试验中某人群分组的相对暴露率要高于整体，则可能需要提供独立的表格。”以何种方式总结人口学数据取决于需要传递的数据的本质。对于某些试验来说，展示某个人群亚组的特征在另外一个分组中的分布式有意义的信息（例如参加控制实验的男性和女性的年龄分布）。 [↑](#footnote-ref-50)