

E7

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH 三方协调指导原则

特殊人群的研究：老年医学

**ICH 指导委员会
第四版
1993 年 6 月 24 日**

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

特殊人群的研究：老年医学

I 目的

按照以公认的伦理和科学的原则为基础的协调指导原则进行临床试验程序是重要的，只有这样全球有价值的创新药物才能获得最大的效益。因为在未来的几年中，欧洲、日本、美国社会老年人口将迅速增加，老年人群药物的统一协调就成为一个重要的问题。由于老年人经常发生潜在的疾病，同时应用多种药物并由此出现药物相互作用的危险性，所以在这个人群用药需要特别注意。

II 总则

药物研究需要在包括老年人的所有年龄层中开展，因为药物在老年人中应用更广泛。进入临床试验的人群要能够充分代表即将接受该药物治疗的人群。

III 范围

本指南是主要适用于老年人应用的新药，因为该药即将治疗的是一种典型的老年病(如老年痴呆症)或该药即将治疗的人群中包含相当数量的老年病人(如高血压)。若有特殊原因，如

老年人常见的情况(如肝肾功能不全,心功能不全,伴随其他疾病或合并其他用药),并且未在目前的药物说明书中涉及,本指南也可应用于已开发药物的新剂型和新的复合制剂。本指南也同时适用于与老剂型在非老年病人中产生的效应比较,可能改变老年病人的反应新剂型和新的复合制剂(指安全性/耐受性或有效性)。本指南同样也适用于对老年人有明显应用价值药物的新用法。

如果不使用指南的话,必须由申办者或申办者与药物注册机构事先根据评估各年龄段疾病发病率、观察同类或同一适应证的不同药物的使用年龄段分布决定。

IV 人群的定义

老年人群定义为等于或大于 65 岁的患者,以上范围是为了本指南的目的而制定的,重要的是应尽量包含年龄在 75 岁以上的患者。临床方案通常不应包括人为规定的年龄上限切点,更重要的是不排除伴随其他疾病的患者。只有通过观察这些病人,才能观察到药物-疾病的相互作用。用药人群的年龄越大,越有必要在研究中包含高龄的老年人。

V 临床经验

在 3 期临床试验的数据库中应包含老年人(或依照申办者的意见在 2 期临床试验中就纳入)。老年人群需具有充分的代表性,以能够比较老年人和年轻患者的药物反应。对治疗不只是为了老年人作为目标人群的疾病的药物而言,至少需要 100 名老年患者进入试验以检测是否存在临床的重要差异。对于用于治疗相对较少见的疾病的药物,只需较少的老年患者。当治疗的疾病与年龄相关(如老年痴呆症),则老年病人需要占受试人群的绝大多数。

所有的临床资料都必须观察是否存在与年龄相关的差异,如不良反应发生率、疗效、和剂量-效应。如果这些一般观察分析显示有重要的差异性,那就需要更深入的评估。

根据申办者的意见,在一般观察分析中应用的老年人的资料可完全来源于或大部分是老年人的 3 期临床或 2/3 期临床试验,或来自仅在老年人实施的研究。在同一的研究中包含此二组人群,有利于应用同一方式获得的资料直接比较青年与老年患者,如果采用的是对青年与老年患者的独立研究,就很难比较。但是某些评估研究,例如认知功能的研究因需要特别的计划,其在独立的研究中完成得最好。

VI 药代动力学研究

绝大多数已知的青年和老年患者的重要差别是药代动力学差别,通常与肝肾排泄功能不全或药物-药物的相互作用有关。

很重要的是须确定老年人或是老年患者的药代动力学与青年成人有差异并指出引起差异的特征，例如肝或肾功能不全在各年龄人中均有但在老年人中更易出现。根据申办者的选择，与年龄相关的药代动力学差异资料可来源于药代动力学筛选试验或来源于在老年人或在有排泄功能不全的病人中进行的正式的药代动力学研究。

已知对某些药物或用药方式(如某些局部应用的药及一些蛋白质)而言，由于技术上的限制，如血药浓度低，将掩盖或限制研究与年龄相关的药代动力学差异性。

A 正式的药代动力学研究

正式的药代动力学研究可在健康的老年人或在需要用该药物治疗的志愿患者中进行。

初始的药代动力学研究是在恒定的条件下，在小样本的老年与年轻的受试者或病人之间探寻差异的预试验。有充分样本量的大型，单剂量药代动力学研究，其目的是得出老年或年轻受试者或患者有统计学差异。

如果发现了巨大的(具有潜在医学意义)年龄相关的差异，在初始的药代动力学研究后需进行一个多剂量，样本量充分的药代动力学研究，使得在稳定状态下老年人与年青人之间能显示出统计差异。

B 药代动力学筛选方法

申办者可选择利用一个与 3 期临床试验(如果申办者愿意可加上 2 期临床试验)联合的药代动力学筛选试验,以代替单独在老年人中进行药动学评估。此筛选试验是在恒定的条件下,从足够数量的 2/3 期临床试验的老年和年轻病人中在血药水平谷值(即在下次剂量前)或其他固定时间测得小数量(一个或两个)得血药水平,以观察可能存在老年人与青年人之间与年龄相关的药代动力学差异。在血药浓度检测之前记录给药时间,给药和饮食的关系,以及人口学与疾病因素的影响非常重要,例如肾功能的性别差异,有无肝病,消化道疾病或心脏病,体格大小及机体组成,和伴随的疾病等的影响是很重要的。

小的差异无重要的医学意义,当筛选发现了较大的差异且其结果尚能提供足够的信息时,需要进行正式的药代动力学研究。

药代动力学筛选方法的优点在于它能评估疗效,而不仅是评估年龄本身,而且还能评估与年龄相关的其他因素(如机体组成、其他药物、伴随的疾病)以及它们的相互作用。

VII 肝肾功能不全病人的药代动力学

肾功能不全具有年龄相关性,也可以发生在年轻患者中。因此这是普遍原则,而并不为本指南所特有,即主要通过肾脏

排泄的药物(药物母体或活性代谢物)的研究应确定肾功能改变对药代动力学的影响。本指南的主旨必须有药物的这方面资料,但这方面的信息也可以从肾功能不全的年轻人中获得。

同样主要经肝脏代谢或排泄的药物,或产生的活性代谢物,在老年人群中会产生一些特殊问题。该类药物的药代动力学研究需要在肝功能损害的年轻或老年志愿患者中进行。

如果由申办者选择药代动力学筛选方法(VI段,见上),如果有明确的肾功能不全或肝功能不全(根据药物清除模式)的病人已包含在内,而结果表明不具有重要医学意义的药代动力学差异,那些资料必须能够符合本老年人群规范的要求。

VIII 药效学/剂量-效应研究

迄今发现的与年龄相关的药效学差异(在所给的血药浓度下,疗效和副作用的增加和减少)太少,不能满足老年病人的剂量-效应或药效学研究的常规要求,则推荐在下述情况下作独立研究:

- 镇静/安眠药和其他精神药品或有重要的中枢系统作用的药物如抗组胺镇静药物。
- 当在 2/3 期临床试验的资料库中,年轻人与老年人亚组的比较提示存在具有潜在医学意义的显著年龄相关的药物疗效或不良反应差异,而且后者不能被药代动力学差异解释。

IX 药物-药物相互作用研究

老年患者比年轻患者更可能同时服用其他药物(当然这并不仅限于该人群)，因而在老年人作药物-药物相互作用研究有特别意义。这是一个一般原则，并不仅限于该指南，即药物或同时服用药物的治疗范围(如治疗剂量-毒性作用的范围)很窄，而且合并用药的可能性很大时，需要考虑做特异的药物-药物相互作用研究。所需进行的研究是不同的情况而定，但都遵循以下原则：

- 地高辛和口服抗凝药物相互作用的研究，因为很多药物能改变这些药物的血清浓度，而且在老年人中应用广泛，但治疗范围很窄。
- 主要在肝脏广泛代谢的药物，测定肝酶诱导剂(如巴比妥类)及肝酶抑制剂(如西咪替丁)的药效。
- 由细胞色素 P-450 酶代谢的药物，很有必要观察已知抑制剂，例如奎尼丁(作用于 P-450 2D6)或酮康唑和大环内酯类抗生素(由细胞色素 P4503A4 代谢)的作用。由于大量可影响其他药物代谢的药物出现，申办者必须注意这些情况。
- 研究被测药物与其他药物间的相互作用(除非已由药代动力学筛选研究除外了一些重要的相互作用)。