

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

E7

现行 *第四阶段* 版本

1993 年 6 月 24 日

该指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并按照 ICH 工作程序，已递交管理部门讨论。在 ICH 工作程序的第四阶段，推荐最终草案给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

E7
文件历史

首次编纂	历史	日期	新编纂 2005年11月
E7	在第二阶段程序中由指导委员会批准，并向社会征求意见	1992年 9月16日	E7

现行第四阶段版本

E7	在第四阶段程序中由指导委员会批准，并推荐三方 ICH 监管机构采纳	1993年 6月24日	E7
----	-----------------------------------	----------------	----

特殊人群的研究：老年医学

ICH 三方协调指导原则

于 ICH 工作程序的第四阶段由 ICH 指导委员会批准

1993 年 6 月 24 日

I. 目的

为使有价值的创新药物全球研发达到最高效率，重要的是确保临床试验项目的执行符合以公认的伦理和科学原则为基础的协调指导原则。因欧洲、日本、美国社会老年人口会在未来几年中迅速增加，老年人群药物的统一协调便成为一个重要问题。由于老年人群经常发生基础疾病，同时存在伴随药物治疗及其必然的药物相互作用风险，所以这个人群用药需特别加以考虑。

II. 总则

对于在老年人中广泛应用的药物，药物研究需要在包括老年人的所有年龄层中开展。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

本指导原则主要适用于老年人应用可能性大的新分子实体，如拟治疗的疾病为典型的老年病（如阿尔兹海默病），或拟治疗的人群中包含相当数量的老年患者（如高血压）。在有特定原因需考虑老年人的常见情况（如肝肾功能不全，心功能不全、伴随疾病或伴随用药），而这些情况并未在现行说明书中涉及时，本指导原则亦适用于新剂型和已开发药物的新复方制剂。本指导原则也同时适用于，相对非老年患者，新剂型和新复方制剂可能以与已有剂型不同的方式改变了老年患者反应（指安全性/耐受性或有效性）。本指导原则同样也适用于对老年人有明显应用价值药物的新用法。

如果不执行本指导原则，建议由申办方，亦或申办方与药物注册监管机构根据各年龄段的患病率评估结果，或考察同类其他药物或相同适应症药物的使用年龄段分布情况事先决定。

IV. 人群的定义

老年人群定义为等于或大于 65 岁的患者，此范围是为了本指导原则的目的而规定的。然而，重要的是应尽量纳入年龄在 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，不排除伴随其他疾病的必要患者也很重要，因只有通过观察这些患者，才能检测到药物-疾病的相互作用。可能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足够数量的老年患者(在 2 期临床试验中可基于申办方的选择)。老年亚组需具有充分的代表性，以能够比较老年和年轻患者的药物反应。对治疗不只是以老年人为目标人群的疾病药物而言，试验至少需要纳入 100 名老年患者以检测是否存在临床重要差异。对于用于治疗相对罕见疾病的药物，老年患者数量可相对减少。当治疗的疾病与高龄相关(如阿尔兹海默病)时，则老年患者需要占受试人群的绝大多数。

应检验全部临床数据资料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。如果这些相对初步的概括分析显示有重要差异，便需要更深入的评估。

根据申办方的选择，在概述中使用的老年人数据可完全或大部分来源于 3 期临床或 2/3 期临床试验的老年患者，或来自专为老年患者实施的研究。在同一的研究中包含青年和老年患者组人群，使用数据获得方式相同，有利于直接对二组人群进行比较。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，最好在独立的研究中完成。

VI. 药代动力学研究

已知的青年和老年患者差别中最重要的是药代动力学差别，通常与肝肾排泄功能不全或药物-药物的相互作用有关。很重要的是确定老年人或是老年患者的药代动力学行为是否与年青成人有差异，并描述影响因素的作用特征，例如

肝或肾功能异常在各年龄人中均有但在老年人中更易出现。根据申办方的选择，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（见下文）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，将妨碍或限制研究与年龄相关的药代动力学差异。

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受试者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可以是在稳态的条件下进行的有限样本的预试验，以探索老年与年轻的受试者或患者之间的明显药代动力学差异。也可是一项充足样本量的大型、单剂量药代动力学研究，旨在比较老年和年轻受试者或患者之间的统计学差异的。

上述任何情形下，如果发现了大的（具有潜在临床意义）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，以比较在稳态下老年人与年青人之间的药代动力学差异。

B. 药代动力学筛选方法

申办方可选择利用一个与 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 PK 评估。此筛选过程是在稳态的条件下，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(即在下次给药前)或其他固定时间获得少量（一个或两个时间点)的血药水平测定值，以观察可能存在的老年人与青年人之间与年龄相关的药代动力学行为差异。重要的是，在血药浓度检测之前记录给药时间，考察给药和饮食的关系，以及检测人口统计学和疾病因素的影响，例如性别，肾功能，有无肝病、消化道疾病或心脏病，体型大小及机体组成，和伴随的疾病。

小的差异无重要的临床意义。当筛选发现了较大的差异，除非筛选结果获得的信息足够，均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多种效应，不仅是评估年龄本身的效应，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)的效应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。因此这是一般原则，而并不为本指导原则所特有，即主要通过肾脏排泄的药物(母药或活性代谢物)的研究应确定肾功能改变对药代动力学的影响。本指导原则适用范围的药物须获得药物的这方面的信息，当然这方面的信息也可以从肾功能不全的年轻人中获得。

同样地，主要经肝脏代谢或排泄的药物，或其活性代谢物，可能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不全的年轻或老年志愿患者中进行。

如果由申办方选择药代动力学筛选方法(VI段，见上文)，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，而结果表明不具有临床意义的重要药代动力学差异，那些信息可能足以符合本老年医学指导原则的要求。

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，以至没有必要将老年患者的剂量-效应或药效学研究作为常规要求。但以下情况，仍推荐进行独立研究：

- 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 期临床试验的数据库中，年轻人与老年人的亚组比较提示存在具有潜在临床意义的显著年龄相关的药物疗效或不良反应差异，且差异不能被 PK 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，因而老年人的药物-药物相互作用尤显重要。因此，这是一个一般原则，并不仅限于本指导原则，药物或可能的合并用药的治疗范围(如治疗剂量-毒性剂量的范围)很窄，而且合并用药的可能性很大时，需要考虑做特定的药物-药物相互作用研究。所需进行的研究必须根据具体情况而定，但均推荐遵循以下原则：

- 地高辛和口服抗凝剂的相互作用研究，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，并且治疗范围很窄。
- 主要经广泛肝脏代谢的药物，检测肝酶诱导剂(如巴比妥类)及肝酶抑制剂(如西咪替丁)的影响。
- 由细胞色素 P-450 酶代谢的药物，很有必要检测已知抑制剂，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 P450 3A4 代谢)的影响。由于可干扰其他药物代谢的药物快速增加，申办者应注意这些情况。
- 对于非常可能与受试药物联合使用的其他药物，应实施相互作用研究(除非药代动力学筛选已经排除了重要的相互作用)