

E7 专家工作组

ICH E7 指导原则：

特殊人群的研究：老年医学问与答

问答

E7 问答

采纳于 2010 年 07 月 06 日

国际人用药品注册技术协调会

瑞士日内瓦，Route P.O Box 1894, 1215

电话：+41 (22) 710 7480- admin@ich.org, <http://www.ich.org>

为了促进 E7 指导原则的实施，ICH 专家制定了一系列问答

E7 问答部分

文件历史

编 码	历 史	日 期
E7 Q&As	于 <i>第二阶段</i> 由 ICH 指导委员会批准	2009 年 9 月 18 日
E7 Q&As	于 <i>第四阶段</i> 由 ICH 指导委员会批准	2010 年 7 月 6 日

E7老年医学研究： 问答部分			
批准日期		问题	回答
1	2009年9月	为什么临床数据库中的老年患者需要有充分的代表性？	老年患者对药物治疗的反应在很多方面与年轻患者不同，尤其是75岁以上患者，差异更大。 a) 年龄相关的生理学改变可能影响老年人的药代动力学以及药效学效应，而这两者又会影响药物-效应和剂量-效应关系。 b) 老年患者往往存在伴随疾病，并且其合并用药可能与研究药物发生相互作用，因此更容易发生不良反应。不良反应可能更严重，或者患者耐受更差，因此会产生比非老年人群更为严重的后果。 随着老年人口（含75岁及以上）数量的增加，同时考虑到自1993年确立ICH E7指导原则后药代动力学和药效学方面的新进展，来自老年患者的数据（涵盖整个老年患者人群）在药物评价中变得更加重要。 从非老年人群得到的数据中并不能预测出老年人群中药代动力学、药效学、疾病-药物相互作用、药物-药物相互作用以及临床疗效等方面所有的可能差异。因为老年患者很可能存在伴随疾病、同时在接受合并用药，因此要评价一种药物用于老年人群的获益/风险平衡关系，在临床试验中则应该适当的纳入老年患者来代表这一群体。

E7老年医学研究： 问答部分			
批准日期		问题	回答
2	2009年9月	评价临床数据库中纳入的老年患者是否有具有充分的代表性应考虑哪些因素？	很重要的一点是，尽可能的保证临床研发项目中所纳入的人群能代表目标患者人群。如现行ICH指导原则E7中所述，申请人应提供疾病年龄相关的流行病学评估或者同类或同适应症其他药物治疗的年龄分布的分析。这样可说明药物的预期用途，进而影响上市申请过程中纳入老年患者的数量。 现行指导原则指出“对治疗不只是以老年人作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”。随着老年人群的复杂性（包括合并用药和伴随治疗）的认知程度增加和广泛认可，通常应在II期和III期临床试验数据库中纳入超过100名患者，并且应覆盖整个老年患者人群年龄谱。 在上市申请中，评价老年患者中疗效和安全性特征与非老年患者的一致性时，数据应代表不同年龄层（例如65岁以下、65-74岁、75-84岁和85岁及以上），依患者数量而定。 单一临床试验中老年患者的数量可能不够充足而无法进行这样的分析，则通常需要汇总数据。进行这类分析时要考虑研究间的一致性。

E7老年医学研究： 问答部分			
批准日期		问题	回答
3	2009年9月	制定临床研发项目计划时，是否存在需要重点考虑的特殊患者人群或特征？	老年患者往往存在伴随疾病并接受合并用药，可能与研究药物发生相互作用，患者更容易出现不良反应以及药物相互作用。因此应重点评价药物在这些患者中的安全性和有效性，并设计能够使他们参加研究的入选/排除标准。可能存在不愿意纳入出现不良结局风险较高的老年患者（所谓“脆弱”老年患者）的现象。然而在进行随机化时应注意使研究结果兼顾到研究药物和其他因素。 以上对于预期用于老年人的药物或非老年人特有疾病的治疗药物同样适用。
4	2009年9月	为了充分表征申请上市药物的安全性和有效性，临床研发项目应考虑哪些方面？	临床研发项目中的老年患者（包括接受合并用药和存在伴随疾病的患者）应具有适当的代表性，以充分表征老年人群用药的有效性和安全性，并且能够与非老年人群进行比较。上市申请时通常需要提供这方面的信息。 一般来说最好在同一研究中同时纳入非老年和老年患者，这样有助于观察到年龄相关的差异。某些情况下，在老年人群中进行独立研究则更为合适。 上市前临床研发项目中应尽可能的纳入接受合并用药以及存在伴随疾病的老年患者。某些情况下招募这样的患者会比较困难，因此收集上市后数据会更合适一些。然而在药物研发过程中应考虑到这些患者数据的必要性和充分性，并且在提交上市申请中予以讨论。如果申请人经过努力仍未能招募到足够的老年患者，应在研发过程中讨论上市后数据收集的特别计划，并在申请上市时提交。 在产品说明书中应体现老年患者相关信息（包括任何局限性）。

5	2009年9月	在制定临床研究计划时，是否存在与老年人群特有数据相关的顾虑？	应根据药物的作用机制和/或疾病特征，在老年人群中积极寻找特定的不良事件和年龄相关的有效性终点，如对认知功能、平衡与跌倒、尿失禁和尿潴留、体重下降以及肌肉衰减等方面的影响。可能需要进行特殊检测，例如要检测认知功能，申请人需参考疾病特定指导原则中有关老年患者有效性和安全性评估的明确建议。
6	2009年9月	根据自ICH 指导原则E7制定以来的药代动力学和药物间相互作用评价的最新进展，在开发拟用于老年患者的药物时，应考虑进行哪些研究？	应对老年患者（覆盖整个老年患者人群年龄谱）的药代动力学进行评价以鉴别年龄相关的差异，而这些差异是肾功能减退或者体重不同等其他因素无法解释的。肾功/肝功受损的潜在影响以及可能存在的药物相互作用通常在非老年受试者试验中进行评价。 如果临床试验中各个年龄层（包括65岁以上和75岁以上患者）都纳入了足够数量的患者，此时的群体药代动力学分析可提供所需的数据。群体药代动力学的适用性取决于几个因素，例如对目标人群的代表性、药物的药代动力学特点、给药方案以及分析要求。 在同一研究中对非老年与老年受试者进行比较（体重性别等相关变量都是匹配的），这样的特定药代动力学研究也可达到同样的目的。 有关药代动力学方法（群体药代动力学、设计合适的特定药代动力学研究）以及药物间相互作用评估的更多细节，可与监管机构进行讨论。