

法規名稱：年老病患的藥品臨床試驗基準

時間：中華民國090年08月07日

第一章 通論

一、相關準則

為提昇國內臨床試驗水準，使執行臨床試驗有遵循之原則，本署乃參考本署已公告之「臨床試驗基準」及 ICH (International Conference on Harmonization) 藥品研發策略有關年老病患用藥的臨床試驗通則，制定本基準。

二、背景

因年齡導致產生藥品反應的差異性，可能來自藥動學之改變（藥品之吸收、分佈、代謝、排泄）或是藥效學的改變（對特定血中濃度或其他組織濃度的藥品反應）。老年人的年齡並非唯一會影響其藥動學或藥效學的因素，大部分與年齡相關的差異可能與年齡本身無關，而會發生於所有的年齡層；例如腎臟或心臟功能之衰退、併隨之疾病及併有治療，尤其是併用的藥品。試驗執行者應偵測病患本身會影響藥品療效的主要特質，並了解該特質之影響力，才可能選擇合適劑量以治療年老病患。目前現有與年齡相關的藥效學差異資料相當少，而且執行藥效學試驗以偵測這些差異的能力又不確定，因此只有在這些差異有疑慮時（如臨床試驗結果），或當這些差異相當重要時（如因為狹窄的治療指標），額外的研究以探測年輕與年老病患血中濃度／反應的曲線之差異，才有意義。如果在臨床試驗中包括了年輕與年老的病患，適當的分析每個病人的血中濃度資料，應可以探測與年齡或其他因素相關的重要藥效學差異。

三、適用範圍

藥品臨床試驗應包含所有適用之年齡層。參予臨床試驗病患須能代表將來使用該藥品的族群。本基準適用於任何上市後會用來治療年老病患的藥品，該藥品可以是用來治療老年人特有的疾病如老年癡呆症（Alzheimer's disease），或是該藥品治療常見於老年人的疾病，如高血壓。某些情況，例如腎臟、肝臟或心臟功能之衰退、併隨之疾病及併用之藥品，會影響已知藥品的藥效或藥動學，且仿單中缺乏這些資訊時，該藥品的新配方（new formulation）或新複方（new combination）亦適用本基準。本基準亦適用於可能常見於老年人的新適應症。廠商可與衛生主管機關諮商，並準備申請適應症流行率的資料

或同類藥品在不同年齡層使用的情形，討論是否需執行年老病患臨床試驗。

四、老年人的定義

老年人是65歲或以上的族群。執行可能用於老年人的藥品之臨床試驗時，儘可將年紀越老的病患納入試驗，且臨床試驗計畫書中不應設定年老病患的年齡上限。此外，若無特殊需要，臨床試驗也不應排除併有其他疾病之病患，因為唯有納入此類病患，才可能偵測出該藥品與疾病的交互作用。若可能使用此藥品的族群為年齡較大之族群時，則納入年齡較大的老年人的試驗設計更形重要。

第二章 臨床試驗之考量

參加臨床試驗的病患應代表該藥品在上市後使用的族群，因此可能用於老年人的藥品，臨床試驗時應納入合理數目的年老病患。通常，老年人應和年輕人納入同一試驗，這樣可以做直接比較。對於不是只發生在老年人的疾病，應納入年老病患至少 100名，這樣的人數通常已足以檢測出臨床上重要的差異。一般較不常見的疾病則可納入較少的年老病患。如果該藥品之適應症與年齡相關，則可以考慮只針對年老族群執行臨床試驗，這包括特殊的監測步驟，例如認知功能。另一種方法是將年輕與年老病患納入同一個臨床試驗之下，但依年齡區分，對年長者應特別照護或監測。

臨床試驗報告內容應包含療效、不良反應、劑量反應和藥品血中濃度－反應的分析，這些分析應考慮基礎人口特性（如年齡、性別、種族）以及病患特性（如腎功能、心臟功能、肝功能、併有疾病及併用藥品，包含酒精和尼古丁）的影響。在個別試驗及整體的有效性、安全性分析中均應執行以上分析。這些分析的結果可能顯示需要更多進行於年老族群或其他族群的劑量－反應（dose-response）或血中濃度－反應試驗。這些額外的試驗是否在上市之前或之後執行，可依其重要性來決定。

第三章 藥動學試驗

年齡只是影響老年人藥動學的因素之一，但非最重要的因子。對

影響藥動學最重要的因素應直接評估，例如對經腎排泄藥品，腎功能是影響其藥動特性的重要因素。其他可能的影響如年齡，可以依以下第一節中所描述的篩檢方法來評估。如果篩檢不適當或未執行，或者該篩檢顯示年齡是一影響因素，則嚴謹而正式的藥動學試驗應在年老病患執行。

一、藥動學的篩檢

儘可能找出改變藥動學的所有因素是很重要的。但是，實際上只能執行有限的特殊交互試驗（藥品交互作用，藥品與疾病交互作用），而且通常只有懷疑有交互作用時，才作研究。使用藥動篩檢法，可從未被懷疑有不尋常藥動特性的病患中，找出具有不尋常藥動特性的次族群病患。

對於所有或大部分在第二階段臨床試驗或第三階段臨床試驗受試驗者而言，藥動篩檢包含取得一個或數個穩定狀態時的藥品血中濃度，以決定在特定給藥情況下，藥品血中濃度的變異性。關於上述藥動篩檢的方法與分析已經發表於 Sheiner, L.B., and Benet, L.Z.: Clin. Pharm. Ther. 38:481-187 (1985)。

只要受試驗者包括不同年齡、性別、種族、體重、胖瘦程度、病史、煙酒量、併用藥品等，即使只有一或兩個穩定狀態下之最低藥品血中濃度測量的粗略篩檢，也能回答一些簡單但重要的問題。使用多線性迴歸分析（或其他方法如混合作用模式）可決定出藥品在不同個體間藥品血中濃度之差異，以及相關的臨床特性，如年齡、性別、種族、體重、去除脂肪後之體重（lean body mass），和穩定狀態下最低藥品血中濃度的關係。亦可找出具有極端數值的受試驗者，這些病患往往需要進一步研究。

由上述試驗可得知是否老年人與其他年齡層的藥品血中濃度有所差異，亦可得知此種差異是否只單純因年齡不同，或者與年齡相關的其他因素有關。在粗略篩檢之下，只有相當大的差別才會被偵測出來，但以藥品血中濃度之變異而言，也只有相當大的差別才是重要的。當小差別是重要時，較嚴謹的篩檢可測出微小之差別（Sheiner and Benet L.Z.: Clin. Pharm. Ther. 38:481-187 (1985)），例如毒性與治療之藥品血中濃度比例很低的藥品。藥動篩選的一個可能重要的發現是，對於具有不同人口學特性（如年齡）或臨床特性（如使用其他藥品）的次族群，即使包含足夠的受試者人數，可能發現藥品血中濃度並無明顯差異。

藥動篩檢的重要優點是不需要前置假說，即可能測知未預期的結果。若篩檢時有不尋常且重要的發現，或許需要更進一步的試驗。因此，若有次族群（如特定年齡範圍、接受其他藥品者）有顯著較高或較低的藥品血中濃度，尤其是這會增加毒性或減少藥效時，可能必須證實此觀察及探究其原因。藥品的治療指標、毒性或藥效與藥品血中濃度之關係，將可決定此查證之重要性及時間點（藥品審核通過之前或在第四階段臨床試驗）。

篩檢或許也可以幫助解釋第二、三階段臨床試驗的結果，某些不尋常的藥效或不良反應可用病患的藥品血中濃度來解釋。利用臨床數據及篩檢結果應可以觀察出粗略的藥品濃度與反應間（Concentration-response）的關係。

二、嚴謹而正式的藥動學試驗

嚴謹而正式的藥動學試驗可以在健康的老年人或年老病患進行。選擇一個只納入少數受試者的小規模藥動學試驗，用來檢測在穩定狀態下（steady state），年老病患與年輕病患（或健康的老年人與年輕人受試者）之間達到一定程度的差異；或是採取一個較大規模、單一劑量的藥動學試驗，使年老病患與年輕病患（或健康的老年人與年輕人受試者）間，在統計上做有意義的比較。不管是採用那一種試驗，如果發現年老病患與年輕病患（或健康的老年人與年輕人受試者）間，具與年齡相關且臨床上重要的差異時，則必須進一步執行一個在穩定狀態下，有足夠受試者之多劑量藥動學試驗，在統計上作有意義的比較。

三、藥品與疾病和藥品交互作用關係

若併有疾病與併用藥品對試驗用藥的藥動學有很大的影響，可由藥動篩檢觀察出來。當試驗用藥之治療指標（毒性與治療劑量的比例）低，且該藥之適應症併存其他疾病，併用其他治療的可能性大時，應執行特定的交互作用試驗，這此試驗依個案而定，但應包括：

（一）交互作用試驗（Interaction Studies）

1. Digoxin 交互作用

許多藥品會改變 digoxin 的血中濃度，digoxin 經常使用在老年人並具潛在毒性，因此對大多數藥品而言，應該評估與 digoxin 的交互作用。

2. 會影響肝臟代謝的藥品

主要經由肝臟代謝的藥品，應評估該藥與肝臟酵素誘導劑（如

phenobarbital) 或抑制劑 (如 cimetidine) 合併使用之交互作用。特別值得一提的如 cytochrome P-450 debrisoquin hydroxylase 會被 quinidine 及其他藥品 (如 propafenone) 抑制, 使得病患原本快速代謝者因服用此類藥品而表現出緩慢代謝者的特性, 因此大多數會被此酵素代謝的藥品, 應探討其與 quinidine 的交互作用。

3. 其他藥品

其他特別可能與試驗用藥併用之藥品, 除非藥動篩檢或交互作用篩檢可證明重要的交互作用並不存在, 否則應研究其藥品交互作用。

4. 蛋白質結合試驗 (Protein Binding Studies)

會與血漿蛋白質大分子結合的試驗用藥可能會將其他藥品由結合處取代之, 如非類固醇類藥品 (NSAID's) 取代 warfarin, 反之亦然。這種交互作用可以由離體試驗簡便地觀察出來, 若臨床曾觀察到交互作用, 蛋白質結合試驗可以幫助了解此機制。

(二) 併有疾病及併用藥品與交互作用篩檢

若試驗用藥會用在特定併有疾病很可能發生的情況時, 治療族群應包括併有其他疾病之病患, 藥動篩檢可幫助決定併有疾病是否會影響試驗用藥之血中濃度, 而臨床觀察則可以測出與其他疾病相關的特殊不良反應。同樣地, 對於併用藥品, 篩檢可幫助評估其他藥品是否會影響試驗用藥之藥動學特質。在某些經常併用其他藥品的情況下, 應執行正式的交互作用試驗。例如不同類別的抗心絞痛藥品 (nitrate, beta-blocker, calcium-antagonist) 併用時, 即應正式研究這些藥品的併用時之藥效和耐受性。

試驗用藥也可能會影響其他藥品的藥動學, 關於此問題, 第二種篩檢機制「交互作用篩檢」可能有所助益, 如果第三階段臨床試驗包括使用多種其他藥品的病人, 其他藥品之最低血中濃度可以在使用試驗用藥之前得到, 也可以在試驗用藥達到穩定的血中濃度之後得到。因此應該可以測得試驗用藥對其他併用藥品的影響。執行上述試驗的障礙在於缺乏可信的測量其他藥品之血中濃度的方法。

四、腎功能不全的影響

凡顯著經由腎臟排泄的藥品 (原藥品或其活性代謝物) 應定義腎功能改變對該藥品藥動學的影響。應有資料證實不同程度腎功能不全者的

合理劑量調整說明。如要直接得到正確的肌氨酸酐清除率（creatinine clearance 簡稱 CCr），又不必讓病患住院以收集尿液，往往不大容易，因此在該藥品的仿單中，應標示 CCr，其可用測定血中肌氨酸酐濃度依體重和年齡來計算。以下由 Cockcroft 和 Gault 所定的公式 [(Nephron 16:31-41 (1976)]，是最常使用的。

$$\text{男性 CCr} = \frac{\text{體重 (公斤)} \times (140 - \text{年齡})}{72 \times \text{Cr (毫克/100 毫升)}}$$

$$\text{女性 CCr} = 0.85 \times \frac{\text{體重 (公斤)} \times (140 - \text{年齡})}{72 \times \text{Cr (毫克/100 毫升)}}$$

五、肝功能不全的影響

主要由肝臟代謝的藥品，尤其是經由氧化代謝或具活性代謝物者，使用於病患時，包括年老病患，應特別謹慎的，並應進行特別的藥動學試驗以探討肝功能降低所造成的影響，並尋找可能的藥品代謝或藥品交互作用之遺傳變異，然而，目前並無類似 CCr之於腎功能的肝功能測定指標可預估藥品排泄之變異如何改變，不過當出現肝硬化時，表非藥品的清除率（如 theophylline）可能會降低。在測量肝功能時，建議使用 FDA基準中所推薦之Child-Pugh分類法及半乳糖單點法（Galactose Single Point Method,GSP。用於評估國人常見肝病病患殘餘肝功能 [residual liver function]的方法），來定義肝功能及檢驗特殊代謝缺失對於新藥品藥動學的影響。（請參考本署制定之「肝功能不全病患的藥動學試驗基準－臨床試驗設計、數據分析以及對劑量調整與標示的影響」）

第四章 藥效／劑量－反應試驗

由年齡相關的藥效差異（例如在某特定之藥品血中濃度，年齡對藥效或副作用之影響是加強或減低），目前所知太少，因此無需特別在老年族群身上作常規的藥效或臨床試驗。從包含有年輕與年老病患的臨床試驗觀察比全是老年人的臨床試驗，更可測得是否有重要的年齡差異。將病患以年齡分層，則可得到較敏感的評估，是最好的試驗方法。

但在某些情況下，如鎮定劑、安眠藥和其他主要作用於中樞神經系統的藥品，則必須單獨施行老年族群臨床試驗。其他臨床試驗的分析結果有時也會顯示單獨需要年老病患試驗。這些指標包含界定藥效、不良反應的劑量－反應關係，尤其是最低有效劑量及較高劑量對中樞神經系統影響等。必要時，亦須考慮執行特殊藥品與疾病的交互作用試驗。

對於年輕與年老病患可能產生不同藥品反應之評估重點，應在於可能存在的藥動學差異，該藥動學的差異通常比已知之藥效學差異更為常見。大部分年老病患的用藥問題來自因年齡不同而產生之藥動學改變，或是與年齡相關的狀況如腎功能不全、心臟衰竭、用多種藥品等。

此外，藥動學差異較易察覺，一但建立測量藥品及其代謝物的方法（此方法通常在藥品研發早期即已建立），評估受年齡相關的影響之技術即已存在。正式的藥動學試驗可以解釋特殊族群的疑問，而在第三階段臨床試驗執行「藥動篩檢」（Pharmacokinetic screen）更可以提高對於次要族群及個人之藥動學的偵測。於第三階段臨床試驗的病患中，僅採取少數的血樣決定藥品血中濃度，則可能測出個人的非典型的藥動學型態（atypical pharmacokinetic behavior），例如 Encainide 的緩慢代謝者，另外，也可以測出次要族群中的之細微差異，例如不同年齡、性別、種族或具有特殊疾病、併用藥品等。

新藥申請（NDA, New Drug Application）時，劑量反應、血中濃度反應資料是很重要的。對一個可測量的藥效指標如血壓、心室過早跳動率（rate of ventricular premature beats），是可預期從不同族群觀察到劑量反應，尤其這些差異對藥品的安全性、有效性有很重要的影響。但是，當藥效指標無法立刻從一個小族群評估時（例如治療憂鬱症、焦慮症），好的劑量反應資料則不易得到，在此小族群的次族群（例如老年人）則更甚。要測量不同次族群中的臨床療效或不良反應的差異是可能的，觀察到的差異可以反映藥動學差異或藥效學差異，例如對藥品不尋常的藥理反應。

最後要強調藥動學評估之重要性的理由在於：務必先執行藥動學評估，方可正確地研判藥效學的差異性或相關性。當族群與血中濃度間有合理的相關性存在時，即可評估不同組間藥效學的差異

性或是建立血中濃度與藥物反應之關係。因此必須有足夠的藥動學資料，讓試驗主持人藉此選擇足以在不同次族群中達到相當血中濃度的適當劑量，或是調整劑量到相似之血中濃度相似情況下，比較小組間的差異。

參考文獻

1. 行政院衛生署（1997）. 藥品臨床試驗申請須知（臺北）
2. 行政院衛生署（1999）. 藥品查驗登記審查準則（臺北）
3. 行政院衛生署（2000）. 藥品非臨床試驗安全性規範（臺北）
4. 行政院衛生署（2000）. 臨床試驗基準（臺北）
5. 行政院衛生署（2000）. 藥品非臨床試驗優良操作規範（臺北）
6. 行政院衛生署（2001）. 肝功能不全病患的藥動學試驗基準（—臨床試驗設計、數據分析以及對劑量調整與標示的影響）
7. Guideline for the Study of Drugs, Likely To Be Used in the Elderly. FDA, USA, 1989.
8. ICH E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, 1993.