

老年人群参与创新药临床试验的关键要素 及试验设计要点（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 10 月

目 录

一、概述	1
二、人群代表性	2
(一) 常见适用情形	2
(二) 年龄层的划分	3
(三) 试验的入排标准	4
(四) 试验的指标设计	5
三、研究策略	6
(一) 在临床药理学研究中采集相关数据	6
(二) 在探索试验及确证试验中采集相关数据	7
(三) 在上市后研究中收集相关数据	9
(四) 建模模拟技术的应用	10
(五) 新技术、新方法的应用	11
四、获益风险评估	12
参考文献	15

一、概述

老年人群是药物治疗的重要受益者。老年人群器官及生理功能减退，药物处置能力下降，对药物的敏感性增强，耐受性下降，存在多病共存与多重用药情况，自我风险管理能力也相对较弱，因此，当药品用于老年人群时，其安全、有效且使用便利的特征尤为重要。

根据国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）发布的《E7 特殊人群的研究：老年医学》指南要求，对于在老年人群中广泛应用的药物，药物研究需要在包括老年人群的所有年龄层中开展，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。

在大多数创新药临床研究阶段，存在着老年人群代表性不足的现象，未能充分纳入匹配老年人群用药需求、生理特点、病理状态等的试验设计要素，试验数据分析中也未能有针对性地考虑老年人群的相关评价，导致试验数据难以对药物在老年人群使用的获益风险情况提供良好的评估证据。

本指导原则旨在完全实施ICH E7的前提下，提出老年人群参与的创新药临床试验所涉及的一些关键要素及试验设计中的要点，并未涵盖药物临床试验的全流程或与药物临床试验设计相关的全部内容。本指导原则中老年人群指 ≥ 65 岁

人群。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着医学基础研究和临床试验技术的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。鼓励申办者、研究者与药品监管部门积极沟通和讨论。

二、人群代表性

（一）常见适用情形

老年人群参与的药物临床试验通常涉及以下情形：①治疗或改善严重影响生活质量的慢性或反复发作性疾病（如高血压、糖尿病、骨质疏松、慢性阻塞性肺病、慢性疼痛、睡眠障碍及焦虑抑郁状态等）；②治疗或改善重要器官功能减退或功能不全（如阿尔兹海默病、年龄相关性黄斑变性、慢性心功能、肝功能及肾功能不全等）；③治疗老年人群高发的急危重症（如急性心肌梗死、脑卒中等）或恶性肿瘤；④针对合并症或合并异常功能状态的综合治疗（如2型糖尿病合并心血管疾病）；⑤常规医疗操作中药物的使用（如麻醉药、肌松药、造影剂等）。

在涉及老年人群用药的研发过程中，尤其是针对上述情形进行药物开发时，鼓励在整体临床研究计划中考虑获得支持老年人群用药的研究数据。

（二）年龄层的划分

充分考虑临床治疗需求、疾病的发病机制、病理生理学和流行病学特征、药代动力学和药效学特征等因素是选择药物临床试验中老年人群不同年龄层划分的一般原则。如果以上因素并未提示明确的与年龄层相关的差异，可以考虑以实足年龄进行划分，例如划分为65-74岁、75-84岁和85岁及以上。如果已有证据支持同机制/靶点药物的年龄层定位，可以为纳入老年人群的年龄范围提供支持依据。

考虑临床上个体化精准治疗的需要，老年人群参与的创新药临床试验可能会涉及基于个体的真实衰老状态划分的方式，采用客观的生理性、功能性健康测量指标或表征工具来反映老年人群的生物学年龄。

例如，衰弱在老年医学中常被用于描述随着年龄增长，人体生理储备功能下降或失调、机体易损性增加、抗应激能力减退及维持内环境稳定能力减弱的状态。与实足年龄相比，利用衰弱评估工具表征老年人群衰弱状态，再根据衰弱状态进行试验参与者分层的方式，可以被考虑作为基于实足年龄划分方式的补充，不仅有助于满足目前常规采用的基于实足年龄诊疗下药品获益风险评估的要求，也可以为临床个体化精准治疗需求提供可参考的研究数据。目前已有药物临床试验尝试使用简易体能状况量表（short physical performance battery, SPPB）、步速测试、衰弱指数和Fried衰弱表型等衰弱

评估工具，作为老年人群人口学特征因素的进一步补充，但支持衰弱评估的工具及标准尚未普遍用于临床诊疗及药物临床试验中。

关于实足年龄之外的补充表征工具的选择，或是否接受自行开发的表征评估工具，建议与药监机构进行沟通。理想的表征工具应具有生理功能的判断效力，需要经过足够样本量进行验证，并易于理解和操作。

（三）试验的入排标准

原则上，药物临床试验的试验参与者应能够充分代表和反映药品上市后实际用药人群的特征，以确保药物在目标人群中的有效性和安全性得到充分评估。在涉及老年人群的创新药临床试验中，直接获取该年龄段人群的试验数据至关重要，同时也能支持老年人群与非老年成人之间的对比分析。鼓励在临床研发的早期阶段即适当纳入老年人群，以便为后续研究规划提供数据支持。

在制定老年人群参与的创新药临床试验的入排标准时，需要有充分的临床证据或科学依据作为支撑。如果某些入选或排除标准并非必要，应考虑删除或修改，以避免不必要地限制老年人群的入组，确保研究人群的代表性。例如，当需要排除器官功能严重受损的老年患者以避免不可控的风险时，应基于具体的器官功能障碍标准设定排除条件，避免将仅有轻度功能障碍的老年人群排除在外。

通常情况下，预期用药人群的年龄越大（尤其是涉及长期或终身服药的情况），越有必要在临床试验中包含高龄老年人群（通常为75岁及以上）。如果试验方案中设定了年龄上限，应说明不在高龄老年人群中收集试验数据的原因。

在整体临床研究策略中，确证性研究阶段通常会保留早期研究阶段的大部分入排标准。然而，由于两个阶段的研究目的和试验设计可能不同，早期研究阶段的入排标准通常更为严格。因此，在确证性研究阶段的设计中，应充分考虑早期阶段标准的适用性，避免直接沿用而对老年人群的参与造成不必要的限制。

现实生活中，老年人群通常是伴随疾病和合并用药的高发群体。在涉及老年人群的创新药临床试验中，入排标准的设计应综合考虑伴随疾病和合并用药的情况。试验方案应根据疾病特征和目标年龄段治疗人群的一般情况，明确规定是否纳入及如何纳入这些老年人群，以确保其代表性。

此外，药物的非临床研究数据、前期临床研究数据（如药代动力学和安全、耐受性研究、药物相互作用研究等），以及同机制/靶点药物在老年人群中的已知获益风险评估结果，均可作为制定老年人群入排标准的依据。

（四）试验的指标设计

在老年人群参与的药物临床试验中，尽管观察指标可能与一般成人相同，但仍需考虑一些特殊因素。例如，对于可

测量的客观疗效指标，可能需要关注药效作用的延迟效应以及停药后的变化；而对于基于个体感受或表现的主观疗效指标，则需考虑药效程度的差异。如果在相同的观察指标上，老年人群的数据结果与一般成人存在显著差异，应在明确这种差异的临床意义（如是否需要快速起效，或是否需要达到一定标准的主观体验改善）的基础上，充分分析差异的原因，并评估是否需要调整药物剂量方案以满足临床治疗需求。

此外，除了与一般成人相同的观察指标外，老年人群的临床试验可能还需要设计一些特殊的疗效或安全性观察指标，尤其是在纳入高龄老年人群（如75岁及以上）的试验中。这些特殊指标通常包括对认知功能的影响、合并症的加重情况、重要器官功能的下降、生活质量的改善以及死亡率等。这些指标的纳入有助于更全面地评估药物在老年人群中的有效性和安全性，从而更好地满足这一特殊人群的临床需求。

三、研究策略

（一）在临床药理学研究中采集相关数据

在创新药研发中，通常是通过随年龄增加而出现的器官功能的生理学变化来表征老年人群与一般成人之间的主要不同。例如，胃肠吸收功能随着年龄增加而出现的衰退，可能导致通过胃或肠吸收的药物的生物利用度下降。

老年人群参与的创新药临床试验，会涉及采集老年人群的药代动力学数据，在分析药物在老年人群体内的药代动力

学行为的同时，支持药物暴露效应关系的对比分析（包括建模模拟方法的使用）。

肝或肾功能不全在各年龄段人群中均可能存在，但是在老年人群中更为常见。在创新药的开发中一般需包括对肝或肾功能不全人群用药情况的研究，以支持剂量方案的确定及安全性风险的识别。如果药物已经开展了肝或肾功能不全人群的临床试验，或者已获得了同机制靶点药物对于肝或肾功能不全人群影响的较为确定的证据，那么，在考虑肝肾功能衰退的老年人群参与临床试验时，应注意结合已知的肝或肾功能不全人群的研究信息，合理设计入排标准并细化风险控制计划。

常规开展的药物相互作用研究可以为创新药在老年人群中的使用提供研究证据。同时，在老年人群参与的创新药临床试验中，其结果也可以为试验中允许合并使用的药物与试验药之间是否存在有临床意义的相互作用提供研究证据。例如，在试验开始即保持稳定合并使用剂量，在给予试验药之前、试验药达到稳态暴露之后，分别测得合并药物的血液谷浓度并进行前后对比，如果出现了明显变化，则提示药物相互作用的可能性。

（二）在探索试验及确证试验中采集相关数据

在药物临床试验中，针对老年人群的纳入策略应根据药物特性和研究目的进行合理设计，以确保研究结果的可靠性

和外推性。对于治疗典型的老年病或者老年人群多发病的药物，在探索性和关键性临床试验中，应纳入足够数量，且具有代表性的老年患者。对于老年人群和非老年人群一般共用的药物，可考虑采用的研究设计方式包括：将老年人群与非老年人群纳入至同一项研究中，进行共同分析，在试验中将老年人群作为与非老年人群独立的平行/嵌入队列纳入试验，并进行独立评价，开展老年人群的独立研究等。

1. 非独立的老年人群试验

非独立的老年人群试验是指在试验中同时纳入老年人群与一般成人。此类试验主要涉及两种方案设计。

第一种是采用分层随机化设计，以年龄或某些重要器官功能状态为关键因素进行分层。这种设计方式有助于分析比较老年人群与一般成人之间的效应差异，但由于研究样本量会基于整体试验的主要终点假设来确定，而无法支持老年人群的单独统计效能。

第二种是平行队列设计，在试验中设置老年人群队列，该队列可能不纳入到研究的主要分析，而是与主要研究队列平行进行并进行单独分析。此设计更适用于当老年人群与主要研究队列之间在给药方案、观察指标、疗程、随访方式或时间点、风险控制目标等方面不完全一致时，或者是试验的入排标准难以充分兼顾主要研究队列试验参与者和老年人群，而老年人群又是必要且重要的研究对象，需要获得其直

接的试验数据时。

2. 独立的老年人群试验

独立的老年人群试验是指在试验中只纳入老年人群，在方案中规定年龄下限（设置或不设置年龄上限）。开展独立的老年人群临床试验，其设计更易于与老年人群达到良好匹配，试验中的风险控制可以更为聚焦，数据分析相对简单，试验结果对老年人群用药的获益风险评估也更为直接，但可能存在招募慢的问题，在作为药品注册关键研究时，可能影响药物研发进度。

（三）在上市后研究中收集相关数据

作为药品全生命周期管理的关键环节，上市后通过真实世界研究和定量药理学等手段持续收集老年人群的用药数据，能够有效巩固对该人群用药有效性和安全性的认知。同时，持续更新药品说明书和标签信息，进一步提升老年用药相关信息的可用性和准确性，将会更好地保障老年人群的用药安全与疗效。

上市后研究的常见应用情形包括：验证药品在真实临床环境中对老年人群的实际效果，进一步揭示老年人群内不同亚组间的治疗获益差异；支持已获准用于一般成人或部分年龄段老年人群的药品，向更广泛的年龄段（如85岁及以上）扩展使用；优化给药剂量方案，如实现个体化剂量调整或用药方案简化，或改善用药体验，如通过药品使用行为研究进

行依从性评价，识别老年人用药误区并提供干预措施；收集长期安全性或特定安全性信息，如发现罕见或迟发不良反应，以及监测长期用药对老年人群的累积毒性。在特殊场景下应用的适用性评估，如在共病管理中评估药品的综合疗效与风险，或者评估在终末期老年患者中的适用性。

（四）建模模拟技术的应用

在老年人群创新药临床研究中，有多种建模与模拟方法可以综合应用，在为老年人群提供更安全、有效的药物治疗方案的同时，也显著提升了研发效率。

生理药代动力学（physiologically based pharmacokinetic, PBPK），可以通过整合生理特征、群体特征、药物活性成分及制剂特性，从机制层面解析药物的药代动力学行为。在老年人群研究中，PBPK模型通过调整成人模型中的生理参数，转化为适用于老年人群的模型，或通过调整系统参数细化建立不同年龄层老年人群的模型。该模型不仅能够预测老年人群与一般成人的药代动力学差异，如药物清除率及其变异性，还能为临床研究中的剂量选择和方案优化提供支持。此外，PBPK模型在预测多药联用时的药物相互作用方面 also 具有重要价值。

群体药动学(population pharmacokinetics, PopPK)可以有效地整合多组研究数据，对大量稀疏采样的个体药物浓度建模，得到PK参数的群体典型值及其变异，识别影响群体PK参

数的协变量，并据此进行剂量选择和临床试验模拟，优化给药方案。

建模模拟分析的准确性依赖于科学认知水平和系统参数的可靠性。目前，将建模模拟与老年人群试验数据相结合是较为理想的研究策略，既能节约研究资源、加速研发进程，又能避免单纯依赖预测数据的局限性。在老年用药研发中可协同使用多种定量方法和前瞻性临床试验，进一步优化临床试验设计和决策。通过整合不同模型和分析方法，结合模型预测与实测数据，不断迭代优化模型，为后续决策提供科学依据。

（五）新技术、新方法的应用

近年来，人工智能（Artificial Intelligence, AI）在药物产品生命周期中的应用日益广泛，尤其是在老年人群的药物研发领域，相关技术的进步有望加速安全有效药物的开发。结合当前AI在药物研发中的应用情况，预计AI将在多个环节发挥重要作用。例如，AI可以整合多源数据（如自然史、遗传数据库、临床试验数据）以深化对疾病的理解；可以辅助临床药代动力学和暴露-反应分析的预测建模；可以用于患者风险分层和管理，通过分析患者的特征（如年龄、性别、遗传信息、病史等），来优化药物剂量和给药方案，促进富集试验设计；还可以作为药物开发工具的重要组成部分，通过处理大规模数据（如真实世界数据、数字健康技术数据），开发适

宜的临床试验终点，辅助临床结局的评估和生物标志物识别。在临床试验中，AI还可以帮助监测和确认患者对研究药物方案的依从性，确保试验数据的可靠性。在药物上市后的监测阶段，AI能够处理和分析大规模的真实世界数据，及时发现药物的不良反应，更好地评价药物的长期效果，为老年人群的安全用药提供支持。

建议在针对老年人群的药物研发中计划使用AI技术时，事先与药监机构就关注的问题、AI模型的使用情景和潜在风险进行充分沟通。详细描述拟使用的模型架构、数据来源、训练过程和评估方法，以确保模型的透明性和可解释性。

除AI技术之外，在针对老年人群的药物研发中，也鼓励对其他各种新技术、新方法的应用展开探索。

四、获益风险评估

判断已有研究设计及试验数据是否足以支持老年人群的获益风险评估，一般包括：是否足够检测出该药物在老年人群和一般成人之间的有效性和安全性差异（一般成人的有效性和安全性证据已充分，且一般成人批准作为老年人群批准的前提时），或者，是否足以支持该药物用于老年人群的有效性和安全性（一般成人批准不作为老年人群批准的前提时）。

如果判断为已有研究设计及试验数据是充分的，但未检测出老年人群与一般成人在有效性和安全性上的差异，在一

般成人的临床推荐剂量方案及相应的有效性和安全性特征明确之后，不对老年人群的剂量方案进行调整是可以接受的，但在药品说明书中可以基于老年人群对药物敏感性更高的情况给予适当警示，包括根据药代动力学数据或者模型模拟结果，对影响代谢的指标及相应的可能涉及的老年人群效应特征的变化给予说明。

如果判断为已有研究设计及试验数据是充分的，且检测出老年人群与一般成人在有效性和安全性上的差异，在一般成人的临床推荐剂量方案及相应的有效性和安全性特征明确之后，会涉及对老年人群有效性和安全性特征的判断，从而决策是否需要调整临床推荐剂量方案，以及药品说明书中信息的体现，包括特殊的指标监测或风险的处理。

如果判断为已有研究设计及试验数据是充分的，而一般成人批准不作为老年人群批准的前提时，可主要以老年人群产生的试验数据为主要依据来确定临床推荐剂量方案及支持药品说明书信息的产生。虽然，通常老年人群直接获得的安全性数据对于药品上市后在更广泛人群中使用时的风险识别更有价值，但考虑到老年人群参与试验的样本量及观察疗程等的局限性，参考一般成人数据对药品说明书中安全性条目等内容进行补充也是有意义的。

如果判断为已有研究设计及试验数据不够充分时，例如，整体临床研究过程中未涉及支持老年人群用药的研究目标，

包括未纳入65岁及以上人群，且现有数据不支持建模模拟分析，老年人群数据的量或质量难以支持分析结果的可靠性，也包括创新机制靶点药物用于特殊人群时在风险控制方面的考虑等，通常是无法得出老年人群临床推荐剂量方案的明确意见的，无法支持药品说明书中老年人群应用信息的产生。

参考文献

[1] FDA. Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trials. Guidance for Industry[EB/OL]. Mar 2022.

[2] FDA. The Study of Drugs Likely to Be Used in The Elderly. Guidance for Industry[EB/OL]. Nov 1989.

[3] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations —Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs. Guidance for Industry[EB/OL]. Nov 2020.

[4] FDA. Geriatric Information in Human Prescription Drug and Biological Product Labeling. Guidance for Industry (DRAFT) [EB/OL]. Sep 2020.

[5] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format. Guidance for Industry[EB/OL]. Dec 2016.

[6] FDA. Postmarketing Approaches to Obtain Data on Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and Biological Products. Guidance for Industry[EB/OL]. Aug 2023.

[7] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - Scientific Guideline[EB/OL]. Jun 1993.

[8] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions & Answers[EB/OL]. Jul 2010.

[9] EMA. Reflection Paper on The Pharmaceutical Develop

ment of medicines for use in the older population[EB/OL]. May 2021.

[10] EMA. Reflection Paper on Physical Frailty: Instruments for Baseline Characterisation of Older Populations in Clinical Trials[EB/OL]. Jan 2018.

[11] WHO. Guidance for Best Practices for Clinical Trials [EB/OL]. 2024.

[12] （原）国家食品药品监督管理总局.《儿科人群药物临床试验技术指导原则》[EB/OL]. 2016 年 3 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>

[13] 国家药品监督管理局.《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》[EB/OL]. 2020 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a7877f685d3bba36e942144b9d618d0b>

[14] （原）国家食品药品监督管理总局.《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》[EB/OL]. 2014 年 7 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d70358ce5fa15ef1f567e1a0837b9de1>

[15] 国家药品监督管理局.《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》[EB/OL]. 2023 年 3 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=05491ca1e5d56557219001c3c08cc0c5>

[16] 国家药品监督管理局.《模型引导的药物研发技术指导原则》[EB/OL]. 2020 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=e0651af6eba8cc2f5f31efb7add1f0a0>

[17] Stegemann Sven. Developing Drug Products in an Aging Society: From Concept to Prescribing. Vol. 24. Springer, 2016.

[18] Jacobson R M , Pignolo R J , Lazaridis K N .Clinical Trials for Special Populations: Children, Older Adults, and Rare Diseases[J].Mayo Clinic proceedings. 2024(2):99.

[19] Cerreta F, Iskra E B, Cupelli A, et al. Medicines for an Aging Population: The EMA Perspective and Policies[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2024.

[20] Newman J C, Milman S, Hashmi S K, et al. Strategies and Challenges in Clinical Trials Targeting Human Aging[J]. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2016, 71(11): 1424-1434.

[21] Chung J Y. Geriatric Clinical Pharmacology and Clinical Trials in the Elderly[J]. Translational and Clinical Pharmacology, 2014, 22(2): 64-69.

[22] Yu L, Li X , Zhang P ,et al. Ethical Guidance for Geriatric Clinical Research in China[J].Aging Medicine, 2020, 3 (4).

[23] Wu X, Sia J, Liu C D. Physiologically Based Pharm

acokinetic Model for Older Adults and Its Application in Geriatric Drug Research[J]. Current drug metabolism, 2023, 24(3):211-222.

[24] Cui C, Valerie Sia J E, Tu S, et al. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Population Model for Chinese Elderly Subjects[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 87(7): 2711-2722.

[25] 赵建中,王水强. 老年人用药的临床试验需关注的几个问题[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(005): 382-385.

[26] 丛端端,耿莹,李强,等. 新药研发与临床研究中对于老年人群的若干考虑[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(9): 1282-1288.

[27] 李丽,杨进波. 药物相互作用临床研究策略及基于生理的药动学模型应用进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(10): 7.