

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

(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 5 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
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.....	8
(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

1 一、概述

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

7 根据国际人用药品注册技术协调会（International
8 Council for Harmonisation of Technical Requirements
9 for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）发布的《E7 特
10 殊人群的研究：老年医学》指南要求，对于在老年人群中广
11 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
12 中开展，可能用药人群的年龄越大，越有必要在研究中包含
13 高龄的老年人。

14 在大多数创新药临床研究阶段，存在着老年人群代表性
15 不足，未能充分纳入匹配老年人群用药需求、生理特点、病
16 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的
17 考虑老年人群的相关评价，导致试验数据难以对药物在老
18 年人群使用的获益风险情况提供良好的评估证据。

19 本指导原则旨在完全实施 ICH E7 的前提下，提出老年
20 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
21 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

22 床试验设计相关的全部内容。本指导原则中老年人群指 ≥ 65
23 岁人群。

24 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
25 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
26 术的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。鼓
27 励申办者、研究者与药品监管部门积极沟通和讨论。

28 二、人群代表性

29 (一) 常见适用情形

30 以患者需求为核心，老年人群参与的药物临床试验通常
31 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
32 复发作性疾病（如高血压、糖尿病、骨质疏松、慢性阻塞性
33 肺病、慢性疼痛、睡眠障碍及焦虑抑郁状态等）；②治疗或改
34 善重要器官功能减退或功能不全（如阿尔兹海默病、慢性心
35 功能、肝功能及肾功能不全等）；③治疗老年人群高发的急危
36 重症（如急性心肌梗死、脑卒中等）或恶性肿瘤；④针对合
37 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
38 血管疾病），以及⑤常规医疗操作中药物的使用（如麻醉药、
39 肌松药、造影剂等）。

40 在涉及老年人群用药的研发过程中，尤其是针对上述情
41 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
42 持老年人群用药的研究数据。

43 (二) 年龄层的划分

44 充分考虑临床治疗需求、疾病的发病机制、病理生理学
45 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
46 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
47 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
48 足年龄进行划分，例如划分为 65-74 岁、75-84 岁和 85 岁及
49 以上。如果已有证据支持同机制/靶点药物的年龄层定位，可
50 以为纳入老年人群的年龄范围提供支持依据。

51 考虑临床上个体精准化治疗的需要，老年人群参与的创
52 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
53 方式，采用客观的生理性、功能性健康测量指标或表征工具
54 来反映老年人群的生物学年齡。

55 例如，衰弱在老年医学中常被用于描述随着年龄增长，
56 人体生理储备功能下降或失调、机体易损性增加、抗应激能
57 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，
58 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
59 进行受试者分层的方式，可以被考虑作为基于实足年龄划分
60 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
61 诊疗下药品获益风险评估的要求，也可以为临床个体精准化
62 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
63 试使用简易体能状况量表 (short physical performance

64 battery, SPPB)、步速测试、衰弱指数和 Fried 衰弱表型等
65 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,
66 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
67 物临床试验中。

68 关于实足年龄之外的补充表征工具的选择, 或是否接受
69 自行开发的表征评估工具, 建议与药监机构进行沟通。理想
70 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
71 量进行验证, 并易于理解和操作。

72 (三) 试验的入排标准

73 原则上, 药物临床试验的受试者应能够充分代表和反映
74 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
75 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
76 临床试验中, 直接获取该年龄段人群的试验数据至关重要,
77 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
78 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
79 究规划提供数据支持。

80 在制定老年人群参与的创新药临床试验的入排标准时,
81 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
82 或排除标准并非必要, 应考虑删除或修改, 以避免不必要地
83 限制老年人群的入组, 确保研究人群的代表性。例如, 当需
84 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

85 时，应基于具体的器官功能障碍标准设定排除条件，避免将
86 仅有轻度功能障碍的老年人群排除在外。

87 通常情况下，预期用药人群的年龄越大（尤其是涉及长
88 期或终身服药的情况），越有必要在临床试验中包含高龄老
89 年人群（通常为 75 岁及以上）。如果试验方案中设定了年龄
90 上限，必须提供充分的理由和依据，解释为何不在高龄老年
91 人群中收集试验数据。

92 在整体临床研究策略中，确证性研究阶段通常会保留早
93 期研究阶段的大部分入排标准。然而，由于两个阶段的研究
94 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
95 为严格。因此，在确证性研究阶段的设计中，应充分考虑早
96 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
97 成不必要的限制。

98 现实生活中，老年人群通常是伴随疾病和合并用药的高
99 发群体。在涉及老年人群的创新药临床试验中，入排标准的
100 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
101 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
102 否纳入及如何纳入这些老年人群，以确保其代表性。

103 此外，药物的非临床研究数据、前期临床研究数据（如
104 药代动力学和安全、耐受性研究、药物相互作用研究等），以
105 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，

106 均可作为制定老年人群入排标准的依据。

107 (四) 试验的指标设计

108 在老年人群参与的药物临床试验中，尽管观察指标可能
109 与一般成人相同，但仍需考虑一些特殊因素。例如，对于可
110 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
111 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
112 标，则需考虑药效程度的差异。如果在相同的观察指标上，
113 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
114 种差异的临床意义（如是否需要快速起效，或是否需要达到
115 一定标准的主观体验改善）的基础上，充分分析差异的原因，
116 并评估是否需要调整药物剂量方案以满足临床治疗需求。

117 此外，除了与一般成人相同的观察指标外，老年人群的
118 临床试验可能还需要设计一些特殊观察指标，尤其是在纳入
119 高龄老年人群（如 75 岁及以上）的试验中。这些特殊指标通
120 常包括认知功能的影响、合并症的加重情况、重要器官功能
121 的下降、生活质量的改善以及死亡率等。这些指标的纳入有
122 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
123 而更好地满足这一特殊人群的临床需求。

124 三、研究策略

125 (一) 在临床药理学研究中采集相关数据

126 在创新药研发中，通常是通过随年龄增加而出现的器官

127 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
128 不同。例如，胃肠吸收功能随着年龄增加而出现的衰退，可
129 能导致通过胃或肠吸收的药物的生物利用度下降。

130 老年人群参与的创新药临床试验，会涉及采集老年人群
131 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
132 学行为的同时，支持药物暴露效应关系的对比分析（包括建
133 模模拟方法的使用）。

134 肝或肾功能不全在各年龄段人群中均可能存在，但是其
135 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
136 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
137 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
138 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
139 功能不全人群影响的较为确定的证据，那么，在考虑肝肾功
140 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
141 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
142 控制计划。

143 常规开展的药物相互作用研究可以为创新药在老年人
144 群中的使用提供研究证据。同时，在老年人群参与的创新药
145 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
146 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。
147 例如，在试验开始即保持稳定合并使用剂量，在给予试验药

148 之前、试验药达到稳态暴露之后，分别测得合并药物的血液
149 谷浓度并进行前后对比，如果出现了明显变化，则提示药物
150 相互作用的可能性。

151 (二) 在探索试验及确证试验中采集相关数据

152 在药物临床试验中，针对老年患者的纳入策略应根据药
153 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
154 和外推性。对于治疗老年特有疾病或者多发病的药物，在探
155 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
156 的老年患者。对于老年人群和非老年人群一般共用的药物，
157 可考虑采用的研究设计方式包括：将老年患者与非老年患者
158 纳入至同一项研究中，进行共同分析，在试验中将老年人群
159 作为与非老年人群独立的平行/嵌入队列纳入试验，并进行
160 独立评价，开展老年患者的独立研究等。

161 1、非独立的老年人群试验

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

164 第一种是采用分层随机化设计，以年龄或某些重要器官
165 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
166 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
167 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
168 群的单独统计效能。

169 第二种是平行队列设计，在试验中设置老年人群队列，
170 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
171 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
172 要研究队列之间在给药方案、观察指标、疗程、随访方式或
173 时间点、风险控制目标等方面不完全一致时，或者是试验的
174 入排标准难以充分兼顾主要研究队列受试者和老年人群，而
175 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
176 验数据时。

177 2、独立的老年人群试验

178 独立的老年人群试验是指在试验中只纳入老年人群，在
179 方案中规定年龄下限（设置或不设置年龄上限）。开展独立的
180 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，
181 试验中的风险控制可以更为聚焦，数据分析相对简单，试验
182 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
183 在招募慢的问题，在作为药品注册关键研究时，可能影响药
184 物研发进度。

185 （三）在上市后研究中收集相关数据

186 作为药品全生命周期管理的关键环节，上市后通过真实
187 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
188 据，能够有效巩固对该人群用药有效性和安全性的认知。同
189 时，持续更新药品说明书和标签信息，进一步提升老年用药

190 相关信息的可用性和准确性，将会更好地保障老年患者的用
191 药安全与疗效。

192 上市后研究的常见应用情形包括：验证药物在真实临床
193 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
194 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
195 龄段老年人群的药品，向更广泛的年龄段（如 85 岁及以上）
196 扩展使用；优化给药剂量方案，如实现个体化剂量调整或用
197 药方案简化，或改善用药体验，如通过药物使用行为研究进
198 行依从性评价，识别老年人用药误区并提供干预措施；收集
199 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，
200 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
201 用的适用性评估，如在共病管理中评估药物的综合疗效与风
202 险，或者评估在终末期老年患者中的适用性。

203 （四）建模模拟技术的应用

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

207 生理药代动力学（physiologically based
208 pharmacokinetic, PBPK），可以通过整合生理特征、群体特
209 征、药物活性成分及制剂特性，从机制层面解析药物的药代
210 动力学行为。在老年人群研究中，PBPK 模型通过调整成人模

211 型中的生理参数，转化为适用于老年人群的模型，或通过调
212 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
213 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
214 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
215 化提供支持。此外，PBPK 模型在预测多药联用时的药物相互
216 作用方面也具有重要价值。

217 群体药动学 (population pharmacokinetics, PopPK) 可
218 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
219 度建模，得到 PK 参数的群体典型值及其变异，识别影响群体
220 PK 参数的协变量，并据此进行剂量选择和临床试验模拟，优
221 化给药方案。

222 建模模拟分析的准确性依赖于科学认知水平和系统参
223 数的可靠性。目前，将建模模拟与老年人群试验数据相结合
224 是较为理想的研究策略，既能节约研究资源、加速研发进程，
225 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
226 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
227 试验设计和决策。通过整合不同模型和分析方法，结合模型
228 预测与实测数据，不断迭代优化模型，为后续决策提供科学
229 依据。

230 (五) 新技术、新方法的应用

231 近年来，人工智能 (AI) 在药物产品生命周期中的应用

232 日益广泛，尤其是在老年人群的药物研发领域，相关技术的
233 进步有望加速安全有效药物的开发。结合当前 AI 在药物研
234 发中的应用情况，预计 AI 将在多个环节发挥重要作用。例
235 如，AI 可以整合多源数据（如自然史、遗传数据库、临床试
236 验数据）以深化对疾病的理解；可以辅助临床药代动力学和
237 暴露-反应分析的预测建模；可以用于患者风险分层和管理，
238 通过分析患者的特征（如年龄、性别、遗传信息、病史等），
239 来优化药物剂量和给药方案，促进富集试验设计；还可以作
240 为药物开发工具的重要组成部分，通过处理大规模数据（如
241 真实世界数据、数字健康技术数据），开发适宜的临床试验终
242 点，辅助临床结局的评估和生物标志物识别。在临床试验中，
243 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
244 保试验数据的可靠性。在药物上市后的监测阶段，AI 能够处
245 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
246 和长期效果，为老年人群的安全用药提供支持。

247 建议在针对老年人群的药物研发中计划使用 AI 模型时，
248 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
249 险进行充分沟通。详细描述拟使用的模型架构、数据来源、
250 训练过程和评估方法，以确保模型的透明性和可解释性。

251 四、获益风险评估

252 判断已有研究设计及试验数据是否足以支持老年人群

253 的获益风险评估，一般包括：是否足够检测出该药物在老年
254 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
255 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
256 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
257 时）。

259 如果判断为已有研究设计及试验数据是充分的，但未检
260 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
261 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
262 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，
263 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
264 情况给与适当警示，包括根据药代动力学数据或者模型模拟
265 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
266 特征的变化给与说明。

267 如果判断为已有研究设计及试验数据是充分的，且检测
268 出老年人群与一般成人在有效性和安全性上的差异，在一
269 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
270 确之后，会涉及对老年人群有效性和安全性特征的判断，从
271 而决策临床推荐剂量方案的可能调整，以及药品说明书中
272 信息的体现，包括特殊的指标监测或风险的处理。

273 如果判断为已有研究设计及试验数据是充分的，而一般

274 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
275 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
276 持药品说明书信息的产生。虽然，通常老年人群直接获得的
277 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
278 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
279 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
280 条目等内容进行补充也是有意义的。

281 如果判断为已有研究设计及试验数据不够充分时，例如，
282 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，
283 包括未纳入 65 岁及以上人群，且现有数据不支持建模模拟
284 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，
285 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
286 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
287 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。

288 参考文献

289 [1] FDA. Inclusion of Older Adults in Cancer Clinical Trials.
290 Guidance for Industry. 2022 年 3 月.

291 [2] FDA. The Study of Drugs Likely to Be Used in The Elderly.
292 Guidance for Industry. 1989 年 11 月.

293 [3] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations
294 —Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs.
295 Guidance for Industry. 2020 年 11 月.

296 [4] FDA. Geriatric Information in Human Prescription Drug and
297 Biological Product Labeling. Guidance for Industry (DRAFT). 2020
298 年 9 月.

299 [5] FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human
300 Prescription Drug and Biological Products — Content and Format.
301 Guidance for Industry. 2016 年 12 月.

302 [6] FDA. Postmarketing Approaches to Obtain Data on
303 Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and
304 Biological Products. Guidance for Industry. 2023 年 8 月.

305 [7] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics
306 - Scientific Guideline. 1994 年 6 月.

307 [8] ICH. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics
308 Questions & Answers. 2010 年 7 月.

309 [9] EMA. Reflection Paper on The Pharmaceutical Development
310 of medicines for use in the older population. 2021 年 5 月.

311 [10] EMA. Reflection Paper on Physical Frailty: Instruments for
312 Baseline Characterisation of Older Populations in Clinical Trials.
313 2018 年 1 月.

314 [11] WHO. Guidance for Best Practices for Clinical Trials. 2024.

315 [12] 儿科人群药物临床试验技术指导原则. 2016 年 3 月.

316 [13] 儿科用药临床药理学研究技术指导原则. 2020 年 12 月.

317 [14] 儿科人群药代动力学研究技术指导原则. 2014 年 7 月.

318 [15] 生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技
319 术指导原则. 2023 年 3 月.

320 [16] 模型引导的药物研发技术指导原则. 2020 年 12 月.

321 [17] Stegemann Sven. Developing Drug Products in an Aging
322 Society: From Concept to Prescribing. Vol. 24. Springer, 2016. [10]
323 Jacobson R M , Pignolo R J , Lazaridis K N .Clinical Trials for Special
324 Populations: Children, Older Adults, and Rare Diseases[J].Mayo
325 Clinic proceedings. 2024(2):99.

326 [18] Cerreta F, Iskra E B, Cupelli A, et al. Medicines for an Aging
327 Population: The EMA Perspective and Policies[J]. Journal of the
328 American Geriatrics Society, 2024.

329 [19] Newman J C, Milman S, Hashmi S K, et al. Strategies and

330 Challenges in Clinical Trials Targeting Human Aging[J]. Journals of
331 Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences,
332 2016, 71(11): 1424-1434.

333 [20] Chung J Y. Geriatric Clinical Pharmacology and Clinical
334 Trials in the Elderly[J]. Translational and Clinical Pharmacology,
335 2014, 22(2): 64-69.

336 [21] Yu L, Li X , Zhang P ,et al. Ethical Guidance for Geriatric
337 Clinical Research in China[J].Aging Medicine, 2020, 3(4).

338 [22] Wu X, Sia J, Liu C D. Physiologically Based
339 Pharmacokinetic Model for Older Adults and Its Application in
340 Geriatric Drug Research[J]. Current drug metabolism, 2023,
341 24(3):211-222.

342 [23] Cui C, Valerie Sia J E, Tu S, et al. Development of a
343 Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Population Model
344 for Chinese Elderly Subjects[J]. British Journal of Clinical
345 Pharmacology, 2021, 87(7): 2711-2722.

346 [24] 赵建中,王水强.老年人用药的临床试验需关注的几个问
347 题[J].中国临床药理学杂志, 2010, 26(005):382-385.

348 [25] 丛端端,耿莹,李强,等. 新药研发与临床研究中对于老年
349 人群的若干考虑[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(9): 1282-1288.

350 [26] 李丽,杨进波.药物相互作用临床研究策略及基于生理的

351 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.