药学管理与信息

新药研发与临床研究中对于老年人群的若干考虑

丛端端，耿　莹，李　强，孙艳喆，闵柠柠，杨志敏 *
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：随着人口老龄化加剧，老年人群的用药需求日益迫切。老年人由于病理生理变化、多病共存和多重用药等情况，对药物的反应可能与年轻人存在显著差异，需要有针对性地进行药物研发和剂量调整。然而，老年人，尤其是高龄（80 岁以上）老人，往往被排除在临床研究之外。这导致缺乏足够的研究数据以支持该年龄组安全、合理用药。新药研发是一项关乎老年人福祉的重大课题，需要政府、医药企业、科研机构等多方携手合作，深入研究老年人群的用药特点，建立科学、合理的老年用药评估体系，通过政策导向和科学引导，来保障老年人群用药的安全性和有效性。文章基于我国老年人群中新药研发的现状及国内外监管科学的进展情况，探讨了针对老年人群的新药开发和临床研究的关键考虑因素。

关键词：老年人群；创新药；药品监管；临床设计；衰弱；适老化

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)09-1282-07

引用：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．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.017

Considerations for Older Adults in New Drug Development and Clinical Research

CONG Duanduan, GENG Ying, LI Qiang, SUN Yanze, MIN Ningning, YANG Zhimin*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: As the population ages, the need for medications tailored to older adults becomes increasingly critical. Due to pathophysiological changes, comorbidities, and polypharmacy, older adults may respond differently to drugs than younger individuals. This necessitates targeted drug development and adjusted dosages. However, older adults, particularly those over 80 years of age, are often underrepresented in clinical trials. This lack of research data hinders the safe and effective use of medications in this age group. New drug development and clinical research hold immense potential for improving the well-being of older adults. To achieve this, strong collaboration between governments, pharmaceutical companies, and research institutions is essential. In-depth studies on how medications interact with the aging body are crucial. Furthermore, establishing a robust scientific evaluation system, informed by both policy and scientific advancements, is paramount to ensure the safety and efficacy of medications for older adults. This article explores key considerations for new drug development and clinical research specific to this growing demographic, taking into account both domestic and international regulatory developments.

Key Words: the older population; innovative drug; drug regulation; clinical design; frailty; aging-friendly

人口老龄化已成为全球趋势，老年人群日渐成为药物治疗的主体。由于老年人病理生理状态复杂，常因衰老导致多器官功能下降、传染病易感，且常伴随多种疾病，存在不同程度的失能、失智、营养不足、心理和精神卫生等问题，用药后的药代和药

收稿日期：2024-06-05
基金项目：药品监管科学全国重点实验室课题（2023SKLDRS0141）
作者简介：丛端端（1990—），女，审评员，从事药品临床审评工作。
通信作者：杨志敏（1970—），女，高级审评员，从事药品临床审评工作。
E-mail：yangzhm@cde.org.cn

效特征可能与年轻人不同，常需调整用药剂量或方法以及合并用药，发生药物相互作用的风险也相应增加，因此更加需要综合、全面的药物管理。

目前药物研发中的临床试验多以年轻人为主要研究对象，老年人纳入较少，代表性不足，不能为老年人群用药的安全性和有效性提供充分指导。本文针对老年人群临床药物研发的一些关键考虑因素进行讨论，以期更好地满足这一人群的特殊需求。

1 老年人群的充分表征：关注复杂性和个体差异

在《中华人民共和国老年人权益保障法》中，我国把实际年龄 60 周岁以上的公民统称为老年人。与全球人口老龄化加剧的趋势一致，我国老年人群也呈现高龄化趋势，75 岁及以上人群在 65 岁及以上人群中占比已超过 35% [1]。在临床研究领域，通常将老年人群定义为 65 岁及以上。为了更好地根据年龄对患病风险、疾病进展和预后、治疗反应及合并症等进行预测，可以按照实际年龄将目标老年患者人群做进一步细分，如 65 ～ 74 岁、75 ～ 84 岁和≥ 85 岁 [2]。

除了高龄这一共同特征外，老年人群还具有复杂性，个体间差异较大，且实际年龄与人体的各项功能水平联系并不紧密。因此，在探讨临床相关事件的影响时，仅基于实际年龄的预测可能不够充分。近年来，在实际年龄之外，生理性、功能性健康指标被越来越多地用于老年人群的表征，并作为药物治疗反应和临床预后的风险分层因素和评估基础 [3]。

衰弱（frailty），在老年医学中常被用于描述随着年龄增长，人体生理储备能力下降或失调、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。对于老年患者，特别是衰弱的老年人，与一般成年人相比，出现不良临床结局的风险更高，更易受到药物不良反应的影响，而且更易发生意外伤害（如跌倒或骨折）、认知功能下降、残疾、急诊就诊、住院甚至死亡等情况 [4]。

EMA 于 2015 年率先发布《关于衰弱的考虑要点：临床试验人群基线特征的评估工具》[5]，尝试确定可用于表征参加临床试验人群衰弱状态的工具，并用以支持在衰弱的老年人中进行药物获益 - 风险评估，包括机体功能、认知功能、营养状况、多病共存、多重用药等多个评估维度，且各维度均已开发出可供使用的工具。老年综合评估（comprehensive geriatric assessment，CGA）[6] 作为跨学科的多维度综合性评估工具，在临床实践中适用范围广，是老年医学领域对衰弱进行完整评估的重要技术手段。但在临床试验中使用时，存在操作不便、耗时长、缺乏标准化、受评估者经验影响等局限性。在开展临床研究时，并不一定需要提供表征患者衰弱的各个维度的全面临床特征，可以根据适应证、所研究药物的药效学特征和临床试验开发计划的目标来选择特定维度的相关工具。评估工具应具有较好的信效度、实用性、客观性和敏感性，适用范围广且标准化程度高。

在上述列举的维度中，机体功能对于临床不良结局预测价值的现有研究证据最为充分，因此在希望广泛表征基线衰弱情况且未计划考察特定药效学特征的相关维度时，通常会首先选择机体功能这一维度进行考察。EMA 于 2018 年进一步发布了反思文件《机体衰弱：临床试验中老年人群基线表征的工具》[7]，首次从监管的角度，将对机体衰弱的评估作为对 ICH E7 指导原则和其问答文件中实际年龄以外人口学特征因素的补充，为在临床试验中获得衰弱老年人群的数据和阐明所研究的药物在该人群中的获益 - 风险提供了机会。该文件中重点推荐了 2 种对机体易损性、残疾和死亡预测价值较高的机体衰弱评估工具，即简易机体功能评估量表（short physical performance battery，SPPB）和步态速度（gait speed）测试，还简单介绍了衰弱指数（frailty index，FI）和 Fried 衰弱表型（Fried criteria）等可用工具。

目前，越来越多的针对老年人群的药物临床试验开始关注衰弱状态对药物治疗反应的影响，特别是心血管疾病和肿瘤领域的治疗药物研究，但绝大多数仍为回顾性研究和事后分析。有研究 [8] 前瞻性地纳入了对患者衰弱状态的评估，并根据衰弱状态开展了亚组分析。结果提示，对于不同的疾病领域和药物，患者的衰弱状态对于药物治疗反应的影响

并不完全一致，因此有必要在临床研究中予以评估。此外，对于衰弱评估工具的开发、验证、选择、应用，以及对评估结果的统计学分析等方面的考量仍有待进一步完善[8]。

2 适老化的药物研发设计

患者的需求是药物研发的基石。在聚焦老年人群的特有疾病和多发病、确保临床有效性和安全性的基础上，还应关注使用适宜性，结合老年人群的特点（如复杂的病理生理变化，认知、思维能力降低，感官和运动功能下降，健康素养下降等），在实际使用环境中考虑药物设计的各个方面（如剂型、给药途径、给药时间、间隔和持续时间、用药前操作和准备过程、给药装置的使用、包装设计、说明书等），在提高老年人群用药便利性的同时，减少用药差错的发生。

考虑到老年人群的复杂性和个体差异，可能需要开发一系列不同的给药途径、剂型和（或）规格的产品来满足老年人群差异化的需求。对于用于治疗老年人群特有疾病和多发病的创新药来说，在临床研究阶段尽早识别目标老年人群未满足的需求，明确研发的目标和方向，将有助于提高患者的依从性和治疗效果，提高药物研发的成功率。此外，药物研发者也应重视药品上市后的全生命周期管理，持续关注药品在老年人群中的使用情况，积极、主动地了解老年人群的用药体验和使用环节中遇到的突出问题，并根据获得的信息适时对产品设计进行调整。

国际上，适老化的药物研发设计已得到了广泛关注和积极推进。EMA 于 2013 年发布概念文件，倡议制定老年人群用药质量反思文件，确保在药物研发过程中考虑老年人群的具体需求[9]，并于 2020 年正式发布了老年人群用药研发反思文件，详细阐述了其在老年人群用药设计方面的监管期望和早期建议[10]。美国 FDA 于 2021 年举办了名为《迈向 2030：老年人群用药评价战略蓝图》的公共研讨会[11]，其中专门提到了老年适宜制剂、剂型和规格的可及性问题，并呼吁药物研发者、监管机构、医护人员、患者和照护者群体共同探讨对应的解决措施。在监管机构的整体考虑之外，美国、欧洲等国家和地区还设立了专门的基金支持药品适老化研究，同时建立了与之相应的合作机制，以推动研究成果的转化与应用。例如，欧盟资助的 AGePOP 项目，在研究与衰老相关的胃肠道生理变化和适宜老年人群的口服制剂开发的同时，还通过跨学科的培训项目，对相关领域的早期药物研发人员进行指导和培训。

我国在药物适老化研发设计方面也取得了一定的进展。2023 年 10 月，NMPA 发布了《药品说明书适老化及无障碍改革试点工作方案（2023 年第 142 号）》，从使用端的说明书设计和布局入手，指导试点企业按照药品说明书简化版、大字版、电子药品说明书（完整版）的编写指南完成适老化改造，帮助老年患者看清和理解说明书，促进安全、科学用药。此外，国内学者也积极开展研究，从宏观角度探讨我国药物适老化工作的现状与发展方向，例如：中国药品监督管理研究会的立项课题《国外药品适老化体系研究及对我国的借鉴》，结合国际经验，建议要建立我国药品适老化体系；在海南博鳌 2023 中医药高质量发展论坛上发布的《中国药品适老化研究报告》[12]，全面梳理了我国药品适老化现状，并提出了未来发展建议。

总体来看，我国药物适老化研发设计仍处于起步阶段，特别是在药物研发的早期阶段，适老化相关研究尚显不足，为老年患者设计和开发的剂型、剂量、规格还有待丰富，未来需要进一步引导和鼓励企业加大投入，加强药物适老化创新研发，为老年患者提供更多安全、有效、便捷的药物选择。

3 老年人群用药研发的基本策略

从非老年人群中得到的数据，通常无法用于预测老年人群用药后在临床药理学、有效性和安全性等方面展现出的所有特征。因此，为了能够更准确地评估药物在老年人群中的获益 - 风险平衡关系，在临床试验中获得能够代表临床实践中接受干预的目标老年人群的数据变得尤为重要。理想情况下，支持老年人群科学、合理和安全用药的信息应该在药品批准上市前获得。

3.1 药动学研究

研究表明，临床实践中大多数老年人出现的用药问题，都是因为年龄或者年龄相关状况（如年龄相关的生理学改变、伴随疾病、合并用药等）引起的药动学差异所导致的。因此，ICH E7 指导原则提出，可以通过在老年人群中开展正式的药动学研究或使用药动学筛选方法来了解老年人群的药动学特征[13]。

当所研究的药物为老年人与一般成人共患病用药，较常见的研发策略是先获得一般成年人的药动学信息，如该药物具有进一步开发前景，再补充老年人群药动学相关研究。对于此类研究药物，使用较多的是药动学筛选法。药动学筛选法，即在临床研究Ⅱ期和Ⅲ期中纳入尽可能广泛的患者，通过检测达到稳态后较少几个时间点（如稳态血药浓度谷值或其他固定时间点）的血药浓度，进而确定在给定剂量下显著影响血药浓度的因素[13]。该方法的优点在于不仅可以识别老年人群与一般成人是否存在血药浓度的差异，还可以进一步识别差异是源于年龄本身还是其他可能的影响因素（如其他年龄相关状况等），以及各种因素间的相互作用；而其缺点在于需要纳入足够数量、具有各种影响因素特征的患者，且在发现较大差异时，一般需要开展正式的药动学研究来进一步验证。

当所研究的药物为老年人群特有疾病用药时，通常需要在老年人群中开展正式的药动学研究。其他需要开展正式药动学研究的情况包括：药动学筛查提示具有潜在临床意义的年龄相关差异，不便或未开展药动学筛查的情况[14]。在初始阶段，可以先开展比较老年人和一般成人受试者间药动学差异的单剂量药动学比较研究，或者开展达到稳态条件情况下的小规模有限样本预试验；在发现存在较大年龄相关差异后，再进一步开展稳态条件下的多剂量药动学研究来进行验证[14]。

3.2 药效学研究

年龄相关的变化可以改变老年人群的疾病特征和临床表现，以及对药物的反应。例如：老年人群对于中枢神经系统药物的敏感性通常会增加，导致跌倒或发生认知功能障碍的风险增加；而对于 β- 受体激动药及阻滞药，敏感性均减弱[15]。对很多药物来说，老年人群和非老年人群间的药动学特征差异已能得到相对较准确的表征，并且根据影响暴露量的因素，可以适当调整给药剂量。但是，当前对于药物暴露量和治疗反应之间的关系，尤其是随年龄增长而改变的药效学，了解仍然有限。药效学作用可能涉及多种机制，受众多因素（如受体的数量和亲和力、信号转导机制、细胞反应和动态平衡机制，以及个体间变异性等）影响，并可能在体内多个部位发生，因此通常难以精确测量和验证[15]。

虽然药效学研究不像药动学研究那样容易实施，但为了更好地制定给药方案，确保老年患者用药的安全性和有效性，在药物研发过程中必须重视随年龄增长而发生的药效学变化。为此，除了依赖于试验数据的外推，应在临床试验中收集年龄相关的药效学数据，包括对疗效和与脱靶效应相关的药效学指标的评估，并应注意观察药效作用在给药期间和停药后的变化，以便为临床实践中可能面临的处方精简提供相应指导。研究年龄相关的药效学不仅有助于更好地了解老年人群中的药物反应，还能为人体衰老机制的研究提供更多数据支持。

3.3 模型引导的药物研发在老年用药研发中的应用

自 20 世纪末以来，定量药理学已逐渐被应用于药物研发及其全生命周期管理，通过适当的建模、模拟技术和统计方法，对所有可获得的数据（包括疾病的发病机制、药物药理学、可能影响目标患者人群药动学或药效学的各种内在和外在因素等）进行整合分析，有助于理解和预测药物在老年人群体内的作用行为，发现待解决的知识缺口和不确定性，进而推动对于临床试验设计和给药方案的优化。

生理药动学（physiologically based pharmacokinetic，PBPK）模型是药物研发中常用的定量分析方法，可以在不同的临床场景中通过整合生理特征、群体特征、药物活性成分以及制剂特征等建模，从机制角度描述药物的药动学行为，并支持药效学的预测。PBPK 模型目前已被广泛用于儿科药物研发，在剂量探索、临床试验设计、靶器官毒性预测等多方面发

挥辅助作用，国内外药品监管机构也已发布了多个与之相关的指导原则[16—18]。PBPK 模型在老年人群中的应用尚处于起步阶段，但也有相似的应用潜力。目前已有较成熟的 PBPK 建模软件包[19]，包含了与高龄相关的系统特异性参数。因此，可尝试借鉴儿科用药研发的策略，在经过验证的一般成人 PBPK 模型基础上，通过纳入与年龄相关的病理生理变化来表征和预测药物在老年人群中的剂量 - 暴露关系及疗效和安全性。需要注意的是，PBPK 模型的发展依赖于生理 / 药理过程及其数学模型描述的可信度。因此，为进一步完善模型机制，仍需要深入理解老年人群的病理生理特征，积累相关信息（包括前瞻性的数据收集）。此外，应系统探索 PBPK 模型在老年用药研发中的最佳实践，并就其验证标准建立共识，使其切实助力研发和监管决策。

群体药动学（population pharmacokinetics，PopPK）建模也是老年用药研发中常见的定量分析方法，在 ICH E7 问答文件也被提及[1]。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。此外，PopPK 还可用于评估药物暴露的一致性及其对临床结局的影响。

在研发过程中，不同模型及分析方法可以互为补充，结合模型分析结果和实测研究结果，不断迭代，更新模型和模型预测，可以辅助后续的研发决策。已有学者提出在老年用药研发中协同使用不同的定量方法和前瞻性临床试验来优化后续临床试验设计和决策的策略[20]。目前，模型引导的药物研发（model-informed drug development，MIDD）在国内老年用药研发中的整体使用率较低，其作为研发和监管决策工具的潜力仍有待进一步发掘。

3.4 探索性和关键性临床试验

为了适应人口老龄化趋势，聚焦老年人群的特殊药物治疗需求，ICH E7 指导原则及其问答文件建议，在Ⅱ期和Ⅲ期临床研究数据库中应包含足够数量的老年患者；同时要求纳入的老年人群应具有充分的代表性，需覆盖整个老年患者人群的年龄谱。在此基础上，指导原则中提出了至少需要纳入 100 名老年患者以检测有临床意义的差异的具体要求。对于治疗老年特有疾病或者多发病的药物，老年人群应占受试人群的绝大多数，而对于治疗相对罕见疾病的药物，老年受试者人数可以相对减少[13]。总体而言，临床试验中老年患者的代表性并不需要精确匹配疾病人口统计学结果，但在适当情况下证明目标老年患者的富集，有助于科学、有效地评估该人群的获益 - 风险比。

对于老年人群和非老年人群共用药，可将老年患者与非老年患者纳入同一项研究中，也可开展老年患者的独立研究（包括在大规模试验中，将老年人群作为与非老年人群独立的平行 / 嵌入队列纳入并评价），2 种选择各有利弊。前者更常用，可对老年人群与非老年人群进行同期直接比较，更有助于观察到年龄相关差异；而后者在设计和执行方面可以更加贴合老年人群的特点，易充分覆盖整个老年人群，且更充分地考察老年人群中的各种潜在影响因素。

2019 年 11 月 5 日，NMPA 发布“关于适用《E1：人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》等 15 个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告”，要求自公告发布之日起 6 个月后启动的药物临床研究的相关要求适用 ICH E7 及其问答文件。在 2020—2023 年 NMPA 药品审评中心发布的《中国新药注册临床试验进展年度报告》中，虽然仅在老年人群中开展的临床试验项数仍然较少（<5 项），但含老年受试者的临床试验在以受理号登记的新药临床试验中占比均超过了 70%，最高达 74.5%。在指南建议和监管倡议的引导下，大多数临床试验在规划时已考虑老年人群应纳入的数量和比例，但是更高龄（≥ 75 岁）、多病共存、多重用药以及更衰弱的老年人在临床试验中代表性不足，仍然是亟须解决的重要问题。

为了更好地通过临床试验获得老年人群用药的安全性和有效性信息，提高老年受试者的代表性，可采取以下支持策略，并尽可能消除老年人参与研

究的障碍。

3.4.1 适当放宽对于老年人群的入组限制

在关键性临床试验中，过于严格的排纳标准会限制研究结果的外推应用价值。目前老年人群参与试验面临的限制（如年龄、功能状态、特定器官功能、合并疾病、合并用药等）较多，应在试验设计时充分讨论这些限制要求的必要性。如果能通过采取适当措施，如在药物开发早期评估药物相互作用、使用定量药理学技术辅助剂量方案设计、对于合并疾病进行稳定控制等，安全且合乎伦理地纳入老年人群，就应该尽一切努力满足其参与试验的需求。

3.4.2 在临床试验中使用老年评估工具

适当的老年评估工具如前述的衰弱表征工具，可作为基于实际年龄的治疗分配策略的有效补充。根据健康或不同的衰弱程度对治疗进行分层，可以在保证纳入人群更具代表性的同时，直接对比并评估健康或不同衰弱程度下治疗药物的有效性和安全性，帮助发现影响特定患者依从性的原因，以便采取针对性的预防和干预措施。此外，老年评估工具还可用于监测受试者在研究过程中的健康状况变化，辅助安全性风险评估和相应管理计划的制定。

3.4.3 试验设计和实施过程中的适老化考虑

可以在试验设计和实施中的多个环节采取适老化措施。①在保持科学、合理的前提下，使用老年受试者更易接受的简单、易懂语言，并且使用的文字字体和格式应更清晰、易识别。②与非老年患者相比，老年患者可能需要研究者更多的关注、更充足的沟通和访视时间。建议对与老年患者沟通的研究人员进行相应的培训，以应对老年患者的特殊需求，也可以考虑纳入老年医学专家以提供指导和支持。③在试验中纳入一些实用性的设计要素，以增加试验实施的灵活性，减轻患者参与试验的负担，如考虑适当利用数字健康技术开展去中心化临床试验，将研究工作扩大至传统临床试验中心以外的需要长期照护和生活辅助的老年人群，通过患者的日常诊疗记录收集数据等。此外，在进行疗效评价时，应注意选择适宜老年人的评价指标和终点，某些自评价量表虽已被广泛使用，但如果过于复杂，就不适用于认知功能显著下降的老年人；而对于预期寿命有限、非常虚弱的老年人，在临床获益方面，相比延长寿命，可能会更加看重生活质量的改善。

在涉及老年人的前瞻性试验中，数据缺失的问题比较多，如受试者可能因疾病进展或死亡而退出或失访；因认知功能下降、衰弱程度加重而无法配合采样或疗效指标评价。在设计临床试验时，应做好缺失数据的预防和处理，选择适当的统计学方法来减少因缺失数据所带来的偏倚。

3.5 上市后研究

尽管应尽一切努力确保上市前的临床试验能够充分反映药品上市后在目标人群中的有效性和安全性，但临床试验与临床实践仍然会存在差距。因此，在药物获批后，持续评价药品的有效性和安全性十分重要。作为药品全生命周期管理的一部分，上市后通过真实世界研究和定量药理学等方法继续收集老年人群的用药数据，有助于巩固对于该人群用药有效性和安全性的认知。应注意及时根据上市后研究新获得的证据，持续更新药品说明书和标签信息，提高老年用药相关信息的可用性，并根据 NMPA 的具体要求，积极响应药品说明书适老化及无障碍改革的试点工作。

4 结语

老年用药物研发是医药领域亟待解决的重大课题，关系到老年人的健康福祉以及国家医疗战略的实施，近年虽已取得一些成就，但在药物研发和监管决策方面仍有知识缺口和不确定性。为了更好地推动老年用药物的研发，需要深入了解老年人群药物评价领域的现状，明确存在的问题和挑战，进而更有针对性地制定应对策略。儿科药物研发已有较多成功的经验，可以从中汲取经验，探索适用于老年用药物的研发路径。从监管角度，应鼓励并支持与老年用药评估相关的研究，并在其基础上尝试构建老年用药物开发的临床技术指导原则体系，以支持老年用药物的开发和评价，集合产业界、学术界和患者团体的智慧和力量，不断提升老年用药物研发的质量和效率，以期更好地满足老年人的健康需求，为建设健康中国贡献力量。

参考文献：

[1] 杜　鹏．中国人口老龄化现状与社会保障体系发展［J］．社会科学文摘，2023, **7**(2)：31-46．

[2] ICH．E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions & Answers［EB/OL］．(2010-07-06)［2024-06-05］．https://database．ich．org/sites/default/files/E7_Q%26As_Q%26As．pdf．

[3] DENKINGER M, KNOL W, CHERUBINI A, *et al*．Inclusion of functional measures and frailty in the development and evaluation of medicines for older adults［J］．*Lancet Healthy Longev*, 2023, **4**(12)：e724-e729．

[4] 余　洋，吕　洋．衰弱研究进展［J］．实用老年医学，2018, (5)：492-496．

[5] EMA．Points to consider on frailty: evaluation instruments for baseline characterisation of clinical trial populations［EB/OL］．(2015-12-16)［2024-06-05］．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-guideline/draft-points-consider-frailty-evaluation-instruments-baseline-characterisation-clinical-trial-populations-first-version_en．pdf．

[6] 陈旭娇，严　静，王建业，等．中国老年综合评估技术应用专家共识［J］．中华老年病研究电子杂志，2017, (2)：1-6．

[7] EMA．Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials［EB/OL］．(2018-01-09)［2024-06-05］．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-physical-frailty-instruments-baseline-characterisation-older-populations-clinical-trials-first-version_en．pdf．

[8] NGUYEN T N, AHMAD F, LINDLEY R I．Frailty in clinical drug trials: frailty assessments, subgroup analyses and outcomes［J］．*Br J Clin Pharmacol*, 2024．DOI: org/10．1111/bcp．16034．

[9] EMA．Concept paper on the need for a reflection paper on quality aspects of medicines for older people［EB/OL］．(2013-03-20)［2024-06-05］．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-reflection-paper-quality-aspects-medicines-older-people-first-version_en．pdf．

[10] EMA．Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population［EB/OL］．(2020-10-15)［2024-06-05］．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en．pdf．

[11] LIU Q, SCHWARTZ J B, SLATTUM P W, *et al*．Roadmap to 2030 for drug evaluation in older adults［J］．*Clin Pharmacol Ther*, 2022, **112**(2)：210-223．

[12] 曾亮亮．《中国药品适老化研究报告》发布［EB/OL］．(2023-12-06)［2024-06-05］．http://www．jjckb．cn/2023-12/06/c_1310753819．htm．

[13] ICH．Studies in support of special populations: geriatrics E7［EB/OL］．(1993-06-24)［2024-06-05］．https://database．ich．org/sites/default/files/E7_Guideline．pdf．

[14] 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, (5)：382-385．

[15] STEGEMANN S．Developing drug products in an aging society: from concept to prescribing［M］．［S．l．］: Springer Chem, 2016: 145-148．

[16] 国家药品监督管理局药品审评中心．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］．(2023-03-28)［2024-06-05］．https://www．cde．org．cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=05491ca1e5d56557219001c3c08cc0c5．

[17] FDA．Physiologically based pharmacokinetic analyses--Format and content guidance for industry［EB/OL］．(2018-08)［2024-06-05］．https://www．fda．gov/media/101469/download．

[18] EMA．Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation［EB/OL］．(2018-12-13)［2024-06-05］．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-and-simulation_en．pdf．

[19] DEMEESTER C, ROBINS D, EDWINA A E, *et al*．Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling of oral drug absorption in older adults--an AGePOP review［J］．*Eur J Pharm Sci*, 2023, **188**: 106496．

[20] SCHLENDER J F, VOZMEDIANO V, GOLDEN A G, *et al*．Current strategies to streamline pharmacotherapy for older adults［J］．*Eur J Pharm Sci*, 2018, **111**: 432-442．