

革新的医薬品の臨床試験における高齢者の参加 に関する重要な要素と試験設計上の考慮事項 (試行)

国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター

2025年10月

目次

一、 概要	1
二、 集団の代表性	2
(一) 一般的な適用シナリオ	2
(二) 年齢層の区分	3
(三) 試験の選択基準・除外基準	4
(四) 試験エンドポイント設計	5
三、 研究戦略	6
(一) 臨床薬理学研究における関連データの収集	6
(二) 探索的試験及び検証的試験における関連データの収集	7
(三) 市販後調査における関連データの収集	9
(四) モデリング及びシミュレーション技術の応用	10
(五) 新技術・新手法の応用	11
四、 ベネフィット・リスク評価	12
参考文献	15

一、 概要

高齢者は薬物療法の大きな恩恵を受ける。高齢者は臓器機能及び生理機能の低下、薬剤管理能力の低下、薬剤に対する感受性の亢進、耐性の低下を経験し、また、多疾患併存と多剤併用の場合が多く、自己リスク管理能力も相対的に弱いである。そのため、高齢者に薬剤を使用する際には、その安全性、有効性、そして使いやすさが特に重要である。

医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : ICH）ガイドライン「E7 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」によれば、高齢者に広く使用される薬剤については、高齢者を含むすべての年齢層を対象とした試験を実施する必要がある。潜在的な患者集団の年齢が高いほど、超高齢者を試験に含める必要性が高まる。

革新的医薬品の臨床試験の多くでは、高齢者集団の代表性が不十分である。高齢者の薬剤ニーズ、生理学的特徴、病態に適した試験設計要素が十分に組み込まれていない。また、データ分析においては高齢者に関する適切な評価が具体的に考慮されていないため、高齢者における医薬品使用のベネフィットとリスクを評価するための確固たるエビデンスを試験データから得ることが困難となっている。

本ガイドラインは、ICH E7を完全に実施しつつ、高齢者を対象とした革新的医薬品の臨床試験における重要な要素と試験設計上の重要な考慮事項を概説することを目的としている。医薬品臨床試験のプロセス全体や臨床試験設計に関連するすべての側面を網羅しているわけではない。本ガイドラインにおいて、「高齢者」とは65歳以上の集団を指す。

本ガイドラインは、医薬品規制当局の現在の見解と理解のみを示すものであり、強制的な法的拘束力はない。基礎医学研究及び臨床試験技術の進歩に伴い、本ガイドラインの内容は継続的に改善・更新される。治験依頼者、治験責任医師、及び医薬品規制当局は積極的にコミュニケーションを取り、議論することが推奨される。

二、集団の代表性

(一) 一般的な適用シナリオ

高齢者を対象とした医薬品臨床試験には、通常、次のシナリオが含まれる：①生活の質に重大な影響を与える慢性疾患又は再発性疾患（例：高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、慢性閉塞性肺疾患、慢性疼痛、睡眠障害、不安/うつ病）の治療又は改善。②重要な臓器の機能障害又は不完全機能（例：アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、慢性心不全、肝不全、腎不全）の治療又は改善。③高齢者に多い急性かつ重篤な疾患（例：急性心筋梗塞、脳卒中）又は悪性腫瘍の治療。④併存疾患又は機能異常の包括的治療（例：心血管疾患を併発した2型糖尿病）。⑤日常的な医療処置における薬物の使用（例：麻酔薬、筋弛緩薬、造影剤）。

高齢者向け医薬品の研究開発においては、特に上記のようなシナリオにおいては、臨床研究計画全体の中で、高齢者における医薬品の使用を裏付ける研究データの取得を検討することが推奨される。

(二) 年齢層の区分

臨床治療ニーズ、疾患の病因、病態生理学的及び疫学的特性、薬物動態学的及び薬力学的特性などの要因を十分に考慮することは、医薬品臨床試験において高齢者集団のさまざまな年齢層を選択するための一般原則である。上記の要因で年齢による明確な違いが見られない場合は、65～74歳、75～84歳、85歳以上など、実際の年齢で分けることも検討できる。既存のエビデンスが、同じメカニズム/ターゲットを有する医薬品の年齢層ターゲティングを裏付けている場合、対象とする高齢者集団の年齢範囲を裏付けるエビデンスとなる。

臨床現場では個別化された正確な治療が必要であることを考慮すると、高齢者を対象とした革新的医薬品の臨床試験では、客観的な生理学的及び機能的健康測定指標や特性評価ツールを使用して高齢者の生物学的年齢を反映する、個人の真の老化状態に基づいた方法が採用される可能性がある。

例えば、老年医学におけるフレイルは、加齢に伴う身体の生理的予備能の低下や機能不全、脆弱性の増大、ストレス耐性の低下、恒常性維持能力の低下などを指すことが多い。実年齢と比較すると、フレイル評価ツールを用いて高齢者のフレイル状態を特徴づけ、その後、フレイル状態に基づいて治験参加者を層別化することは、実年齢に基づく層別化を補完するものと捉えることができる。これは、現在日常的に行われている実年齢に基づく薬剤のベネフィット・リスク評価の要件を満たすだけでなく、臨床現場における個別化医療の必要性に関する参考研究データも提供する。現在、一部の医薬品臨床試験では、高齢者人口統計学的特性の因子を補完するものとして、簡易身体能力バッテリー (short physical performance battery : SPPB) 、歩行テスト、フレイル指数、Friedフレイル表現型などのフレイル評価ツールの使用が試みられている。しかし、フレイル評価を支援するツールや基準は、臨床現場や医薬品臨床試験において

てまだ広く活用されていない。

実年齢以外の補足的な特性評価ツールの選択、又は独自に開発した特性評価ツールを受け入れるかどうかについては、医薬品規制当局と話し合うことが推奨される。理想的な特性評価ツールは、生理学的機能を判定する能力を持ち、十分なサンプルサイズによる検証が必要であり、理解しやすく操作しやすいものでなければならない。

（三）試験の選択基準・除外基準

原則として、医薬品臨床試験の参加者は、医薬品が市販された後の実際の医薬品使用者集団の特徴を十分に代表し、反映でき、対象集団における医薬品の有効性と安全性が十分に評価されることが保証される必要がある。高齢者を対象とする革新的医薬品の臨床試験においては、この年齢層から試験データを直接取得することが極めて重要であり、高齢者と非高齢者の比較解析にも役立つ。臨床開発の初期段階において高齢者を適切に組み入れることは、その後の研究計画を裏付けるデータを提供するために推奨される。

高齢者を対象とする革新的医薬品の臨床試験における選択基準・除外基準の設定には、十分な臨床的エビデンス又は科学的根拠が必要である。特定の選択基準又は除外基準が不要である場合は、高齢者の登録を不必要に制限することを避け、研究対象集団の代表性を確保するために、それらの削除又は修正を検討する必要がある。例えば、制御不能なリスクを回避するために重度の臓器機能障害を有する高齢患者を除外する必要がある場合、軽度の機能障害を有する高齢者が除外されることのないよう、特定の臓器機能障害基準に基づいて除外基準を設定する必要がある。

一般的に、対象患者集団の年齢が高いほど（特に長期又は生涯にわたる投薬を伴う場合）、高齢者（通常75歳以上）を臨床試験に含める必要性が高まる。試験プロトコルに年齢の上限が設定されている場合には、高齢者からデータを収集しない理由を説明する必要がある。

臨床研究全体の戦略において、検証的研究は通常、初期の研究段階の選択基準・除外基準の大部分を維持する。しかし、2つの段階の研究目的と試験デザインが異なる場合があるため、初期の研究段階の選択基準・除外基準は通常、より厳格になる。したがって、検証的研究のデザインにおいては、初期段階の基準の適用可能性を十分に考慮し、それらを直接適用して高齢者への参加を不必要に制限することを避ける必要がある。

現実には、高齢者は併存疾患や併用薬のハイリスク群となることが多い。高齢者を対象とした革新的医薬品の臨床試験では、選択基準・除外基準の設計において、併存疾患及び併用薬を包括的に考慮する必要がある。試験プロトコルには、疾患特性及び対象年齢層の一般的な特性に基づき、高齢者を組み入れるかどうか、またどのように組み入れるかを明確に規定し、代表性を確保する必要がある。

さらに、医薬品の非臨床研究データ、予備的な臨床研究データ（薬物動態及び安全性、忍容性試験、薬物相互作用試験など）、及び高齢者における同じメカニズム/ターゲットを有する医薬品の既知のベネフィット・リスク評価結果はすべて、高齢者の選択基準・除外基準を策定するための根拠として用いることができる。

（四）試験エンドポイント設計

高齢者を対象とした臨床試験では、観察エンドポイントは一般成人集団と同じであっても、いくつかの特有の要因を考慮する必要がある。例えば、測定可能な客観的有

効性エンドポイントについては、薬剤の作用の遅延効果や薬剤投与中止後の変化に焦点を当てる必要がある場合がある。一方、個人の感覚やパフォーマンスに基づく主観的有効性エンドポイントについては、有効性の程度の違いを考慮する必要がある。同じ観察エンドポイントにおいて、高齢者のデータ結果が一般成人集団と有意に異なる場合、その違いの臨床的意義（例えば、迅速な作用発現が必要か、あるいは一定水準の主観的経験改善が必要か）を明確にした上で、その違いの理由を徹底的に分析し、臨床治療ニーズに合わせて薬剤投与レジメンを調整する必要があるかどうかを評価する必要がある。

さらに、高齢者を対象とした臨床試験では、一般成人集団と同様の観察エンドポイントに加えて、特に超高齢者（例：75歳以上）を対象とした試験では、特定の有効性又は安全性エンドポイントの設計が必要となる場合がある。これらの特定のエンドポイントには、通常、認知機能への影響、併存疾患の悪化、重要臓器機能の低下、生活の質の改善、死亡率などが含まれる。これらのエンドポイントを組み込むことで、高齢者における薬剤の有効性と安全性をより包括的に評価し、この特別な集団の臨床ニーズをより適切に満たすことができる。

三、研究戦略

（一）臨床薬理学研究における関連データの収集

革新的医薬品の開発において、高齢者と一般成人の主な違いは、典型的には加齢に伴う臓器機能の生理学的变化によって特徴付けられる。例えば、加齢に伴う消化管吸収の低下は、胃や腸から吸収された薬物の生物学的利用能の低下につながる可能性がある。

高齢者を対象とした革新的医薬品の臨床試験では、この集団から薬物動態データを

収集する必要がある。高齢者における薬物動態挙動に関するこの分析は、薬物曝露-反応関係の比較分析（モデリング及びシミュレーション手法の活用を含む）をサポートする。

肝機能不全又は腎機能不全はあらゆる年齢層で発生する可能性があるが、高齢者ではより多く見られる。革新的医薬品の開発においては、投与量の決定や安全性リスクの特定を支援するために、肝機能不全又は腎機能不全患者における薬物使用に関する研究が一般的に必要とされる。肝機能不全又は腎機能不全のある患者を対象とした臨床試験が既に実施されている場合、あるいは同じメカニズム/ターゲットを有する医薬品が肝機能不全又は腎機能不全のある患者に及ぼす影響について比較的明確なエビデンスが得られている場合、肝機能又は腎機能が低下している高齢者を対象とした臨床試験への参加を検討する際には、肝機能又は腎機能不全のある患者に関する既存の研究情報を考慮し、選択基準・除外基準を合理的に設計し、リスク管理計画を精緻化することが極めて重要である。

通常の薬物相互作用試験は、高齢者における革新的医薬品の使用に関する研究的エビデンスを提供することができる。さらに、高齢者を対象とした革新的医薬品の臨床試験の結果は、試験で併用が許可されている薬剤と治験薬との間に臨床的に重要な相互作用があるかどうかに関する研究的エビデンスを提供することもできる。例えば、治験開始時に併用薬の投与量を一定に保ち、治験薬投与前と定常曝露量に達した後の併用薬の血中トラップ濃度を測定し、その前後の測定値を比較することで、有意な変化が認められれば薬物相互作用の可能性が示唆される。

（二）探索的試験及び検証的試験における関連データの収集

医薬品臨床試験においては、研究結果の信頼性と外挿性を確保するため、医薬品の特性と研究目的に基づき、高齢者集団への組み入れ戦略を合理的に設計する必要があ

る。典型的な老年疾患又は高齢者に多い疾患を治療する医薬品については、探索的臨床試験及びピボタル臨床試験に、十分な数の代表的な高齢患者を組み入れる必要がある。高齢者集団と非高齢者集団の両方で一般的に使用される医薬品については、以下の試験デザインが考えられる。共同解析のために高齢者集団と非高齢者集団の両方を同じ試験に含める、独立した評価のために高齢者集団を独立した並行コホート/組み込みコホートとして試験に含める、高齢者集団を対象とした独立した試験を実施する。

1. 非独立高齢者集団試験

非独立高齢者集団試験とは、高齢者と一般成人を同時に対象とする試験を指す。これらの試験には、主に2つの試験デザインが用いられる。

1つ目は、年齢又は特定の重要臓器の機能状態によって層別化された層別ランダム化試験デザインである。このデザインは、高齢者と一般成人間の効果差の解析と比較を容易にするが、サンプルサイズは試験全体の主要エンドポイントの仮定に基づいて決定されるため、高齢者集団のみの統計的検出力を支持することはできない。

2つ目は、高齢者コホートを試験に含める並行コホートデザインである。このコホートは主要な解析には含まれない場合もあるが、主要コホートと並行して実施され、個別に解析される。このデザインは、高齢者集団と主要コホートが投与計画、観察エンドポイント、治療期間、追跡方法又は時点、リスク管理目標に関して完全に一致していない場合、又は試験の選択基準・除外基準が主要コホートの参加者と高齢者集団の両方を十分に考慮できない場合で、高齢者集団が必要な重要な研究対象であり、高齢者集団からの直接的な試験データが必要な場合に適している。

2. 独立高齢者集団試験

独立高齢者集団試験とは、高齢者のみを登録し、プロトコルに年齢の下限値（年齢の上限値の有無は問わない）を規定する試験である。独立高齢者集団臨床試験を実施することで、対象集団とのマッチング、リスク管理の焦点の絞り込み、データ分析の簡素化、高齢者における医薬品使用のベネフィットとリスクのより直接的な評価が可能になる。ただし、被験者の登録に時間がかかる場合があり、医薬品承認申請のためのピボタル試験として使用した場合、医薬品開発の進捗に影響を与える可能性がある。

（三）市販後調査における関連データの収集

医薬品のライフサイクル管理全体の重要な部分として、リアルワールドリサーチと定量的薬理学を通じて、市販後に高齢者層から継続的に医薬品データを収集することで、この集団における医薬品の有効性と安全性に関する理解を効果的に強化することができる。さらに、医薬品の添付文書とラベルの情報を継続的に更新することで、高齢者における医薬品使用に関する情報の入手可能性と正確性が向上し、この集団における医薬品の安全性と有効性をより確実に確保できる。

市販後調査の一般的な応用シナリオとしては、実際の臨床現場で高齢者集団に及ぼす医薬品の実際の効果を検証し、高齢者集団内の異なるサブグループ間での治療ベネフィットの相違をさらに明らかにすること、一般成人又は高齢者の特定の年齢層向けにすでに承認されている医薬品をより広い年齢層（例：85歳以上）に拡大することをサポートすること、個別の投与量調整の実現や投与量計画の簡素化などの投与計画の最適化、薬物使用行動研究による服薬遵守の評価、高齢者の投薬に関する誤解の特定、介入策の提供などの服薬体験の改善、まれな副作用や遅発性の副作用の特定、高齢者集団における長期使用の累積毒性のモニタリングなどの長期安全性又は特定の安全性情報の収集などが挙げられる。合併症管理における薬剤の全体的な有効性とリスクの

評価や、末期疾患の高齢患者への適用性の評価など、特定のシナリオに対する適用性評価もある。

(四) モデリング及びシミュレーション技術の応用

高齢者向け革新的医薬品の臨床研究では、様々なモデリング及びシミュレーション手法を組み合わせて適用することで、高齢者にとってより安全で効果的な薬物治療オプションを提供するとともに、研究開発効率を大幅に向上させることができる。

生理学的薬物動態 (physiologically based pharmacokinetic : PBPK) は、生理学的特性、集団特性、有効成分、製剤特性を統合することにより、薬物の薬物動態挙動をメカニズムレベルで解析することができる。高齢者集団研究では、成人モデルの生理学的パラメータを調整することでPBPKモデルを高齢者集団に適応させたり、システムパラメータを調整することで様々な年齢層の高齢者向けのモデルを改良したりすることができる。このモデルは、薬物クリアランス率やその変動性など、高齢者と一般成人の薬物動態の違いを予測できるだけでなく、臨床研究における投与量選択やレジメンの最適化にも役立つ。さらに、PBPKモデルは、多剤併用療法における薬物相互作用の予測にも有用である。

母集団薬物動態 (population pharmacokinetics : PopPK) は、複数の研究データを効果的に統合し、多数の散在サンプルにおける薬物濃度をモデル化することで、PKパラメータの典型的な母集団値と変動を取得し、母集団PKパラメータに影響を与える共変量を特定し、この情報を投与量選択や臨床試験シミュレーションに活用して投与計画を最適化できる。

モデリング及びシミュレーション分析の精度は、科学的理解のレベルとシステムパラメータの信頼性に依存する。現在、高齢者集団試験のデータとモデリング及びシミュレーションを組み合わせることは、研究資源を節約し、開発プロセスを加速し、予測データのみに依存することによる限界を回避するため、比較的理想的な研究戦略である。高齢者向け医薬品の開発においては、複数の定量的手法と前向き臨床試験を相乗的に活用することで、臨床試験の設計と意思決定をさらに最適化することができる。様々なモデルと分析手法を統合し、モデルの予測値と測定データを組み合わせることで、モデルを継続的に反復・最適化することができ、その後の意思決定のための科学的根拠が得られる。

（五）新技術・新手法の応用

近年、医薬品ライフサイクルにおける人工知能（Artificial Intelligence : AI）の応用は、特に高齢者向け医薬品開発の分野において、ますます広がっている。関連技術の進歩は、安全で効果的な医薬品の開発を加速させると期待されている。医薬品開発におけるAIの現状を踏まえると、AIは今後、様々な段階で重要な役割を果たすことが期待される。例えば、AIは、自然史、遺伝子データベース、臨床試験データなどの複数のソースデータを統合することで、疾患への理解を深めることができる。また、臨床薬物動態及び曝露反応分析の予測モデリングを支援したり、患者のリスク層別化と管理、年齢、性別、遺伝情報、病歴などの患者特性の分析による薬剤の投与量と投与計画の最適化、エンリッチメント試験デザインの促進などに活用することができる。AIは医薬品開発ツールの重要な構成要素としても機能し、大規模データ（リアルワールドデータやデジタルヘルステクノロジーデータなど）を処理して適切な臨床試験エンドポイントを開発し、臨床アウトカムの評価やバイオマーカーの特定を支援する。臨床試験において、AIは治験薬のプロトコルに対する患者の遵守状況を監視・確認し、試験データの信頼性を確保するのに役立つ。医薬品の市販後調査段階では、AIは大規模な

リアルワールドデータを処理・分析し、副作用を迅速に検出し、長期的な薬物効果をより適切に評価し、高齢者における安全な医薬品使用をサポートする。

高齢者を対象とした医薬品開発においてAI技術の活用を計画する際には、懸念事項、AIモデルの適用シナリオ、潜在的なリスクについて、事前に規制当局と十分なコミュニケーションを取ることが推奨される。モデルの透明性と解釈可能性を確保するために、提案されるモデルアーキテクチャ、データソース、学習プロセス、評価方法について詳細な説明を提供する必要がある。

高齢者を対象とした医薬品開発においては、AI技術に加えて、他の新しい技術や手法の探求も奨励されている。

四、ベネフィット・リスク評価

既存の試験デザイン及び試験データが高齢者におけるベネフィット・リスク評価を裏付けるのに十分であるかどうかを判断するには、一般的に、高齢者と一般成人の間での薬剤の有効性と安全性の違いを検出するのに十分かどうか（一般成人における有効性及び安全性に関するエビデンスが十分であり、一般成人における承認が高齢者における承認の前提条件である場合）、又は高齢者における薬剤の有効性と安全性をサポートするのに十分かどうか（一般成人における承認が高齢者における承認の前提条件でない場合）が含まれる。

既存の試験デザイン及び試験データが十分であると判断され、高齢者と一般成人の間で有効性及び安全性の差が検出されない場合、一般成人における推奨臨床用法・用量並びに対応する有効性と安全性の特性が明らかにされた後、高齢者に対する用法・用量を調整しないことは許容される。ただし、高齢者が薬剤に対してより感受性が高い可能性に基づき、薬物動態データ又はモデルシミュレーション結果に基づく代謝指

標の変化及び高齢者集団における対応する潜在的な影響の説明を含む、適切な警告を医薬品の添付文書に含めることができる。

既存の試験デザイン及び試験データが十分であると判断され、高齢者と一般成人との間で有効性及び安全性に差が検出された場合、一般成人における推奨臨床用法・用量並びにそれに対応する有効性と安全性の特性が明らかにされた後、高齢者集団における有効性と安全性の特性を評価することが必要となる。これにより、推奨臨床用法・用量及び添付文書に反映される情報（特別な指標のモニタリングやリスク管理を含む）を調整するか否かの判断につながる。

既存の試験デザイン及び試験データが十分であると判断され、一般成人における承認が高齢者集団における承認の前提条件とならない場合、推奨臨床用法・用量及び添付文書における補足情報は、主に高齢者集団の試験データに基づいて決定することができる。一般に、市販後、より広範な集団において医薬品が使用される場合のリスク特定においては、高齢者集団から直接得られた安全性データの方が有用であるが、高齢者を対象とした試験ではサンプルサイズと観察期間に限界があることを考慮すると、添付文書の安全性に関する項に一般成人のデータを参照して補足することも意義がある。

既存の試験デザイン及び試験データが不十分であると判断された場合、例えば、臨床試験プロセス全体が高齢者集団における医薬品の使用をサポートする研究目的を含んでおらず、65歳以上の集団を含めず、既存のデータがモデリング及びシミュレーション分析をサポートしておらず、高齢者集団に関するデータの量又は質が分析結果の信頼性をサポートすることが難しい場合、又は革新的なメカニズムの標的薬を特別な集団で使用する際にリスク管理を考慮する必要がある場合は、高齢者集団に対する推奨臨床用法・用量について明確な意見を導き出すことは通常不可能であり、医薬品の添付文書に高齢者集団の使用に関する情報を作成することをサポートすることはできない。

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 (DR AFT) [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 Development 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] (旧) 国家食品医薬品監督管理総局. 「小児用医薬品の臨床試験に関する技術ガイドライン」 [EB/OL]. 2016年3月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>

[13] 国家医薬品監督管理局. 「小児用医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」 [EB/OL]. 2020年12月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a7877f685d3bba36e942144b9d618d0b>

[14] (旧) 国家食品医薬品監督管理総局. 「小児集団における薬物動態試験に関する技術ガイドライン」 [EB/OL]. 2014年7月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d70358ce5fa15ef1f567e1a0837b9de1>

[15] 国家医薬品監督管理局. 「小児集団向けの医薬品研究開発における生理学的薬物動態モデルの適用に関する技術ガイドライン」 [EB/OL]. 2023年3月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=05491ca1e5d56557219001c3c08cc0c5>

[16] 国家医薬品監督管理局. 「モデルを活用した医薬品の研究開発に関する技術ガイドライン」 [EB/OL].2020年12月.<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?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 Pharmacokinetic 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] 趙建中、王水強.高齢者向け医薬品の臨床試験で注意すべきいくつかの問題[J].中國臨床薬理学雑誌、2010,26(005):382-385.

[26] 叢端端、耿瑩、李強、他.新薬開発と臨床研究における高齢者集団に関するいくつかの考慮事項[J].中国医薬工業雑誌、2024,55(9):1282-1288.

[27] 李麗、楊進波.薬物相互作用の臨床研究戦略と生理学的薬物動態モデルの応用の進歩[J].中国臨床薬理学・治療学、2019,24(10):7.