

研究結果報告書（概要）

研究課題名：高齢者における医薬品評価の現状と課題

主たる研究者（所属部署）： 朝比奈 泰子（新薬審査第二部）

【目的】

本研究では、高齢者に関する市販後の注意喚起状況を、承認前に得られている高齢者データの特徴と併せて検討することにより、疾患ごとの特徴や承認後の効率的な情報収集・調査を行う上で注意すべき点を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】

A. 承認前に得られている高齢者データの特徴の分析：高齢患者が多いことが想定される疾患領域（2型糖尿病、高血圧症、関節リウマチ、非小細胞肺癌、うつ病、アルツハイマー型認知症）で平成24年度までに承認された品目について、pivotal試験へ的高齢者の組入れ状況、治験の選択・除外基準等を調査した。

B. 使用上の注意の改訂指示に関する解析：PMDAのホームページから平成10年度～平成24年度指示分の高齢者に関する使用上の注意の改訂指示を抽出し、医薬品の薬効分類（ATC分類）、効能・効果、措置内容、販売開始年月、販売開始から改訂までの期間、改訂根拠等を調査した。

【結果・考察】

A. 治験に組み入れられた被験者と実臨床の患者の年齢分布の乖離は、疾患によって様々であったが、高血圧症においてはより顕著であった。75歳以上の高齢者については、疾患領域によらず、治験への組入れが十分ではなかった。治験の高齢者と実臨床の患者の乖離の原因は明確ではないが、一つの原因としては治験で設定された年齢制限があると考えられた。

B. 平成10年から平成24年までに発出された使用上の注意の改訂3440件のうち、73件（2.1%）が高齢者関連の改訂だった。「循環器」「その他」の疾患領域において高齢者関連の改訂が多いことが示された。高齢者関連で新規の副作用として注意喚起されている事象は、誤嚥、腸閉塞等高齢者特有の事象であった。平成16年から平成24年までに発出された使用上の注意の改訂1563件のうち、36件（2.3%）が高齢者関連の改訂だったが、まったく新規の注意喚起はこれらのうち19%（7件）と多くはなかった。高齢者関連の改訂の約半数は、既知の事象について高齢者でのより高いリスクを示すものだった。改訂根拠はほとんどが国内自発報告及び海外規制当局の措置であり、高齢者関連の改訂につながるような情報源は十分ではないことが示唆された。

【結論】

ICH E7ガイドラインで述べられているとおり、明確な理由のない、治験から的高齢者の除外は望ましいことではないが、合併症、併用薬、frailtyといった理由により、治験に組み入れることができない患者はいる。一方で、市販後に、高齢者と非高齢者で異なるベネフィットリスクバランスが示唆されることも少なくないことから、承認前に高齢者と非高齢者のリスクの違いについて評価することが重要である。治験への組入れの十分性に対して、市販後の高齢者の使用が多い疾患領域について、このようなニーズはとりわけ高いと考えられる。

高齢者におけるリスクベネフィットバランスの適正化のためには、引き続き、治験においてより積極的に高齢者を組み入れると共に、高齢者と非高齢者のリスクベネフィットの違いをより適切に評価できる方法論の開発・利用も重要と考えられる。さらに、承認後、よりタイムリーにリスクを抽出・明確化するための調査や臨床試験の計画についても検討が必要と考えられる。

研究成果の発表

学術誌への発表：

Asahina Y, Sugano H, Sugiyama E, Uyama Y. Representation of older patients in clinical trials for drug approval in Japan. *J Nutr Health Aging* .18(5):520-23, 2014

Cerreta F, Temple R, Asahina Y, Connaire C. Regulatory activities to address the needs of older patients. *J Nutr Health Aging*. 19(2):232-3, 2015.

Asahina Y, Sugiyama E, Sugano H, Uyama Y. Elderly-specific revisions of drug prescribing information in the postmarketing environment in Japan. *Journal of Aging Research & Clinical Practice*. accepted.

講演等：

Asahina Y. Drug Development for Older Population in Japan: Current Status and Challenges. 49th DIA Annual meeting, Boston, USA、2014年6月

朝比奈泰子、菅野弘美、杉山恵梨、宇山佳明. 高齢者における医薬品評価の現状と課題、第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014年12月