

「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」について

（平成5年12月2日 薬新薬第104号
各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局新医薬品課長通知）

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と、患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

このような要請に答えるため、日・米・EC三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

本ガイドラインは、高齢者に使用される医薬品の臨床試験について、ICHにおける三極の合意事項に基づき、その標準的と思われる方法を示したものである。

貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

なお、既存のガイドラインに示されている対象患者の年齢範囲及び高齢者を対象とした臨床試験の実施時期の考え方については、本ガイドラインを優先させて適用することとする。

（別添）

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

1 諸言

高齢者では、老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患を伴う場合が多いこと、また薬物併用に基づく相互作用発現の可能性が増すことなどから、高齢者の薬物療法に対してより適切な情報を提供する必要がある。本ガイドラインは、現在までの医薬品についての経験をふまえ、高齢者における新医薬品の臨床の有効性と安全性を検討するための臨床試験の標準的方法について概説したものである。

高齢者における薬物療法に関する多くの問題点は、年齢に関連する腎機能、肝機能、心機能などの変化および多剤併用などに基づき薬物感受性と薬物動態学的変化に由来する。したがって臨床試験も高齢者と非高齢者との薬物動態学的及び薬力学的*差異の有無およびその評価に重点を置いたものでなければならない。

*薬物動態学(pharmacokinetics)とは、薬物の体内での動き、すなわち吸収、分布、代謝、排泄に関する研究を意味し、薬力学(pharmacodynamics)とは、薬物の生体に対する作用または臨床効果に関する研究を意味する。

2 ガイドラインの適用対象

- (1) このガイドラインは、原則として新医薬品（法第14条の2第1項第1号で規定するもの）のうち、新有効成分含有医薬品（昭和55年5月30日薬発第698号厚生省薬務局長通知第1の1の五に該当するもの）に適用される。ただし、その他の新医薬品にあっても、高齢者に対する有効性と安全性に関して既承認医薬品と異なる反応が予測される場合、または高齢者に対する既承認医薬品の成績が得られていない場合には、本ガイドラインが適用される。
- (2) 新医薬品の対象疾患の年齢分布や同種同効医薬品の使用状況などにより、予測される使用患者群の年齢分布を考慮し、当該新医薬品が承認後に相当数の高齢者に使用されることが予測される場合には、本ガイドラインが適用される。
- (3) 本ガイドラインを適用しない場合にはその理由の説明が必要である。
- (4) 試験計画及び被験者選択の倫理的および科学的妥当性については、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)に基づき、臨床試験の全体を通じて常に検討されなければならない。

3 高齢者の定義

本ガイドラインにおいては65歳以上を高齢者と定める。

高齢者の病態を規定する因子は年齢のみではないが、試験対象例の年齢分布は、承認後の使用予測を参考にして決定する必要があり、75歳以上の高齢者をも含めることを検討する必要がある。また通常試験計画にて恣意的な年齢の上限を設定することは適切ではない。

4 臨床試験

- (1) 高齢者に対する臨床試験が実施される前に、非高齢者（65歳未満）において実施された薬物動態試験及び有効性、安全性に関する臨床試験の成績を検討することが望ましい。
- (2) 高齢者を対象とした臨床試験の実施は、原則として後期第Ⅲ相以降が適切である。高齢者を対象とした臨床試験の実施方法には、他の年齢層と同一の試験に含めて実施する場合と高齢者のみを対象とする試験を別に実施する場合が考えられる。高齢者の臨床試験に際しては、用法・用量または有効性と安全性の評価法に関して特別な配慮が必要となる場合がある。

- (3) 一般的に高齢者の被験者数は、高血圧症の如く高齢者においても非高齢者においても多い疾患については、非高齢者における成績と比較して統計的に考察が可能な被験者数であることが望ましい。一般には全相を通じて高齢者計 100例程度の成績が必要であるが、比較的稀な疾患についてはより少数の高齢者でもよい。対象疾患が主として高齢者にみられる場合には被験者は主として高齢者であることが必要である。

5 薬物動態試験

薬物動態試験は、薬物の体内動態が、高齢者と非高齢者との間で異なるか否かを確かめることを目的として実施する。薬物動態の年齢による相違に関する情報は、標準的な薬物動態試験または薬物動態スクリーニング^{*1}によって得られる。

^{*1} 薬物動態スクリーニングとは、個々の患者から得られた少数（1～3点）の血中濃度データを集積し、母集団ファルマコキネティクス(population pharmacokinetics)によって薬物動態の変動要因の解析を行う方法をいう。

(1) 標準的な薬物動態試験

標準的な薬物動態試験による検討においては、まず定常状態下での小規模な予備試験か、または高齢者と非高齢者の薬物動態を統計的に比較するのに十分な、より大きな規模での単回投与試験のいずれかを行う。

そのいずれかの場合において、大きな（すなわち「医学的に重要である可能性のある」、以下同じ）差が得られた場合には、次に、定常状態における高齢者と非高齢者の間で統計解析が可能な規模の試験を行わなければならない。

この標準的な薬物動態試験は、対象疾患を有する高齢者を被験者とするのが望ましいが、健常高齢者を対象とすることもできる。

(2) 薬物動態スクリーニング

薬物動態の検討は、第 相試験（必要と考えられる場合には、第 相試験を含む）において薬物動態スクリーニングを実施することによって代用することもできる。このスクリーニングでは、通常、定常状態における一点か二点のトラフ（定常状態で次の投与の直前）、あるいは他の適切な時点における血中薬物濃度を測定する。その際、与薬時刻と採血時刻、食事との関係をも記録することが重要である。また通常、薬物動態に年齢による大きな差があれば検出できるだけの十分な数の患者を対象としなければならない。

スクリーニングにより大きな差がみられ、その結果が薬物動態指標の差について十分な情報をもたらさない場合には、標準的な薬物動態試験が必要となることもある。

(3) 腎機能低下または肝機能低下のある患者における薬物動態

未変化体または活性代謝物が主として腎臓から排泄される薬物については、腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響を明らかにする必要がある。腎機能の低下は加齢に伴って起こるが、非高齢者にも起こるので、腎機能低下の影響を明らかにする必要があるのは高齢者の場合に限られたことではない。腎排泄性薬物については、腎機能低下のある患者での薬物動態の検討が必要であるが、腎機能低下のある高齢者を対象に検討する必要はない。

同様に、主に肝臓で代謝される薬物、特に肝臓で酸化により代謝される薬物^{*1}、または代謝物が薬理活性を有する薬物代謝についての情報は、高齢者にとって重要である。肝機能低下による影響に関する情報を得るために、特に肝機能低下のある患者（高齢者である必要はない）での薬物動態の検討を行うことが望ましい。

^{*1} 肝臓における薬物の代謝のうち酸化などの第 相反応は、抱合などの第 相反応に比して、加齢に伴い変化することが多いとされている。

腎機能低下または肝機能低下のある患者を含む薬物動態スクリーニングにおいて、医学的に重要な薬物動態的差異が示されなかった場合には、それ以上の検討は不要である。

6 薬力学的試験

年齢に関連した薬力学的な差（薬物反応性の年齢による増減）についての用量反応またはその他の薬力学的な検討は、通常は必要としない。ただし、次のような薬物の場合には検討が望ましい。

- (1) 鎮静薬、睡眠薬など、中枢神経系に対して強い作用を持つ薬物
- (2) 臨床第 相、第 相試験において、有効性または副作用に関して年齢による大きな差が示された薬物

7 薬物相互作用試験

他剤と併用されることが多い薬物で、治療域の狭い薬物の場合には、相互作用に関する検討を行うべきである。検討が必要な事項、実施時期等は薬物により異なるが、通常、次のような薬物については以下の検討が望ましい。

- (1) ジゴキシンとの相互作用を検討する。多くの薬物がジゴキシンの血中濃度を変化させることが報告されている。まだジゴキシンは高齢者に広く処方されており、治療域が狭いため中毒を起こす可能性が指摘されて

いる。

- (2) 主に肝臓で代謝される薬物に関しては、肝臓の酵素を誘導する薬物（フェノバルビタール）および阻害する薬物（シメチジンなど）との相互作用を検討する。
- (3) 蛋白結合の強い薬物、例えば経口抗凝血薬（ワルファリンカリウム）などとの併用が予測される場合には、それらとの相互作用を検討する。
- (4) その他の薬物で、当該薬物と特に併用される可能性のあるものに関して相互作用を検討する。