

【要約】

Comparison of drug use in elderly patients between clinical practice and
clinical trials in Japan

(本邦における高齢者の薬剤使用に関する実臨床と治験との比較)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：宇山 佳明 客員教授)

種村 菜奈枝

【諸言】

日本における人口の高齢化は急速に進展しつつあり、1995年の高齢化率は、14.6%であったが、2050年には38.8%に達すると予測されている。これらの状況を鑑みると、実際の医療現場で高齢者に医薬品を使用した場合の安全性を担保することが僅々の課題となっている。

医薬品開発の過程で高齢者における適切な評価を推進するためICH E7 (1993) [1]とICH E7 Q&A (2010) [2]が、臨床試験における高齢者に関するガイドラインとして公表されている。これらは、対象疾患の実際の臨床における年齢分布も考慮した上で、治験に高齢者を十分に組み入れるよう求めている。しかしながら、高齢者は、加齢による身体的理由により、治験の対象集団から除外される傾向がある。その結果、治験で評価された集団と実際の患者集団との間で、年齢分布が大きく異なることが日本人を対象とした先行研究 [3]で明らかにされている。つまり、医薬品の承認時点において、日本人高齢者に関する十分な有効性、及び安全性に関するデータが集積・評価されていない可能性がある。

【目的】

本研究は、日本人を対象とした先行研究 [3]で実際の臨床に対して治験での組み入れ患者の割合が少ないことが明らかとなった関節リウマチ、2型糖尿病、高血圧、及びうつ病の4疾患を対象に、市販後における医薬品の使用実態、特に患者背景、薬剤使用量（処方量）、有害事象等を後ろ向きに調査し、高齢者の薬剤適正使用に関し、留意すべき事項を考察した。

【方法】

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）」を遵守し、大学院医学研究院倫理審査委員会にて平成25年3月8日に承認を得た後、研究を開始した。本研究は、「疫学研究に関する倫理指針に基づき、当院において、主任研究者等は、ポスター掲示等により本研究の実施を公開し、

対象者が本研究に協力していることを知る機会と協力を拒否できる機会を設けた。

対象集団

- (1) 関節リウマチ、2型糖尿病、高血圧、うつ病のいずれかの疾患を有する患者。
- (2) 2003年1月 - 2012年12月までの間に調査対象診療科において調査対象薬剤を1度でも服用したことがある外来患者。当該試験における調査対象の薬剤の抽出は、平成23年度までに「新有効成分含有医薬品」又は「新効能医薬品」として承認された品目のうち、GCP省令施行（平成10年4月）後に実施した pivotal 試験で実施された薬剤（配合剤は除く）であること、かつ調査対象期間は当院の電子カルテ導入年である2003年以降とした。
- (3) 有害事象（安全性）の評価は、「実際の臨床における薬剤使用量と承認用量で差異があり、承認時点において臨床試験における高齢者に関するガイドラインに沿って臨床試験の実施された薬剤で、かつ十分症例を確保できる疾患」を基準として選択し、その結果、関節リウマチを対象疾患としてタクロリムスを処方された患者を対象に実施した。

調査項目

患者背景、薬剤使用量（処方量）、臨床検査値（赤血球、白血球、ヘモグロビン、血小板、プロトロンビン時間、GOT、GPT、 γ -GTP、ALP、LDH、BUN、総ビリルビン、クレアチニン、グルコース、Na、K、尿検査）、調査対象薬剤の添付文書及び承認情報等、一般患者統計

評価項目

- (1) 実際の臨床における薬剤使用量（処方量）と承認用量との差異の有無
- (2) 薬剤使用量（処方量）に及ぼす患者背景の影響
- (3) 臨床検査値異常を視標とした有害事象（安全性）

統計解析

信頼区間の算出は信頼水準を両側 95%とした。統計解析ソフトは、SAS Enterprise Guide 5.1 を使用した。

【結果】

2 型糖尿病治療薬や高血圧治療薬の薬剤使用量（処方量）は、承認された標準の用量とほぼ同様であった。しかしながら、関節リウマチ治療薬やうつ病治療薬の薬剤使用量（処方量）は、承認された標準の用量よりも少なく、高齢になるほど低用量になる傾向が認められた。

タクロリムスを処方された 65 歳以上の関節リウマチ患者のうち 15.4～17.0% が、高齢者を対象とした治験における肝機能や腎機能に関する組み入れ基準を満たしていなかった。また、これらの患者での臨床検査値異常を視標とした有害事象を治験時と比較すると、11 の有害事象で発現率に差が認められ、多変量解析により検討した結果、併用薬数の増加が血糖上昇に関与している重要な因子であると考えられた。

【考察】

本研究より承認された用量と実際に臨床で処方されている用量に乖離があるか否かは、疾患ごとに異なっていること、そして、市販後の高齢者における安全性を、治験のデータから評価することは困難な場合もあることが明らかとなった。つまり、疾患によっては、高齢者への至適用量について更に検討が必要となる場合があると考えられ、高齢者における安全性については、市販後においても慎重に継続して評価していく必要があると考えられた。

【結論】

実際の臨床で対象となる高齢患者は肝・腎障害をはじめ多様な背景を有しており、本研究においても、治験に組み入れることは現実的に困難な場合が多いことが課題として浮かび上がった。これは、治験だけに焦点をあてた医薬品開発だけでは、高齢化社会に対応できなくなっていることを示唆する。

今後の医薬品開発においては、治験で可能な限り高齢者を組み入れるあらゆる方策を講じることが原則ではあるが、高齢者における医薬品の安全性を適切に評価するためには、新たな手法の導入や確立が急務であると考えられる。多様な背景を有する高齢患者における医薬品の有効性又は安全性を評価するためには、実際の医療現場におけるデータを活用すること、すなわち、電子診療情報の2次利用等を円滑に実施できる仕組みを確立することが一案であり、市販後において迅速かつ継続的に高齢者の臨床データを集積・評価していくことが重要と考えられる。

【引用文献】

1. Studies in Support of Special Populations : Geriatrics (ICH E7) (in Japanese). (1993) Ministry of Health, Labour and Welfare.
<https://www.pmda.go.jp/files/000156302.pdf>. Accessed 8 July 2015
2. Studies in Support of Special Populations : Geriatrics (ICH E7) Questions & Answers (in Japanese). (2010) Ministry of Health, Labour and Welfare.
<http://www.pmda.go.jp/files/000156457.pdf>. Accessed 8 July 2015
3. Asahina Y, Sugano H, Sugiyama E, Uyama Y (2014) Representation of older patients in clinical trials for drug approval in Japan. The journal of nutrition, health & aging 18 (5):520-523. doi:10.1007/s12603-014-0031-5