

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**STUDIES IN SUPPORT OF
SPECIAL POPULATIONS:
GERIATRICS**

Recommended for Adoption

at Step 4 of the ICH Process

on 24 June 1993

by the ICH Steering Committee

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

ICH 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

目 次 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. 緒言 | 1 |
| 2. ガイドラインの適用対象 | 1 |
| 3. 高齢者の定義 | 1 |
| 4. 臨床試験 | 2 |
| 5. 薬物動態試験 | 2 |
| 6. 薬力学的試験 | 3 |
| 7. 薬物相互作用試験 | 4 |
| 高齢者ガイドラインQ&A (案) | 5 |
| 全般事項 | 5 |
| 適用対象 | 5 |
| 臨床試験 | 6 |
| 薬物動態試験 | 6 |
| 薬物相互作用試験 | 7 |

1. 緒言

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的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く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および薬力学的*1 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。

*1 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) 試験計画およ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決定する必要がある。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および有効性、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*2 によって得られる。

*2 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 Ⅲ 相試験（必要と考えられる場合には、第 Ⅳ 相試験を含む）に

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高齢者に使用される医薬品の臨床評価法ガイドライン 333 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おこるが、非高齢者にもおこるので、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*3、または代謝物が薬理活性を有する薬物の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。

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。

*3 肝臓における薬物の代謝のうち酸化などの第 I 相反応は、抱合などの第 II 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。

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 Ⅰ 相、第 Ⅱ 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。また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。

高齢者ガイドラインQ&A（案）

全般事項

(1) 高齢者に対する臨床試験成績に関して、外国で実施された臨床試験データの受け入れについての考えを教えてください。

A. 外国で実施された臨床試験データの受け入れについては、昭和 60 年 6 月 29 日薬発 660 にてその要件、および留意点を示している。それによれば、吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、投与量設定に関する試験、比較試験は国内で実施された臨床試験データが必要とされている。

高齢者に限らず一般論として外国で実施された臨床試験の受け入れおよびその条件については、ICH（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）の場において検討中であり、そこでの結論を尊重して対応することと致したい。

(2) 本通知中に用いられている表現で「必要がある」と「重要である」、「望ましい」の区別理由を教えてください。

A. 本ガイドラインは、適用となる全ての医薬品に対応できるよう網羅的に書かれているため、個別のケースを取りあげ本ガイドラインを当てはめると過度と思われる部分、検討項目を追加した方が合目的的である部分、場合によっては不適切な部分等がある。

従って、これらの表現は実施する事項の選択、実施する程度、実施方法に幅をもたせたものであり、文章どおり解釈して個々の医薬品ごとに検討の有無の必要性を判断していただきたい。

適用対象

(3) 効能追加、剤型追加等の場合は、追加する効能、剤型についてのみ高齢者に対する検討を行えばよいのか。

A. そのとおりである。

(4) 「相当数」の具体的な目安を示していただきたい。

A. 本ガイドラインは、高齢者における新医薬品の臨床的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を概説した包括的なガイドラインであり、「相当数」を一律に規定することは不可能である。それゆえ、対象疾患の発生頻度、それに占める高齢者の割合、同種同効医薬品の使用状況等を参考に個別に判断していただきたい。

(5) 本ガイドラインを適合しない場合の理由の提示はどこで行えばよいのか。

A. 資料概要中に明示していただきたい。

臨床試験

(6) 「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」とあるが、一般指針との整合性について説明願いたい。また、対象の大部分が高齢者であるような疾患の場合に、前期第 Ⅲ 相試験から高齢者を対象とした試験を実施することは差し支えないか。

A. 薬剤によっては、通常の成人用量とは別に高齢者に対する用法・用量の設定の必要が生じる場合があると思われる。その際の用法・用量の設定のための臨床試験をここでは後期第 Ⅲ 相試験と位置づけ、後期第 Ⅲ 相試験を含めた。
また、後者については、前期第 Ⅲ 相より対象とすることで差し支えない。

(7) 「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」とあるが、この場合も非高齢者との比較を検討する必要があるのか。

A. 臨床での有効性、安全性について、あえて比較する必要はない。しかし、薬物動態については、得られた情報の範囲内で高齢者と非高齢者の比較を行っておくことは有益であると考ええる。

薬物動態試験

(8) 標準的な薬物動態試験とは、従来日本で行われてきたものと考えてよろしいか。また、その実施時期はいつごろが適当か。

A. よろしい。実施時期については、原則として非高齢者における薬物動態、安全性が確認された後に実施すべきであると考ええる。

(9) 標準的な薬物動態試験、および薬物動態スクリーニングを実施する際の注意点についてご教示願いたい。

A. 一般的に薬物の血中濃度は、クリアランスの変化だけではなくバイオアベイラビリティの変化によっても大きな影響を受けるため、薬物動態試験において 336 Topic E7 で高齢者と非高齢者との比較をする際は、バイオアベイラビリティに影響を与える要因についても十分考察していただきたい。

薬物動態スクリーニングを実施する際も、血中濃度に影響を与える要因（食事、胃酸度、肝・腎・心機能等）をできるだけ押さえて試験すれば薬物動態に影響を与える要因を検出しやすくすると考える。

(10) 腎機能低下または肝機能低下の患者における薬物動態の検討は、同意取得の難しさや被験者に対する副作用発現を危惧するなどの倫理的な観点からも実施が困難であると考えられる。どのような検討を考えればよろしいのか。

A. 通常は、軽度または中等度の腎機能、肝機能低下患者を含む患者群において薬物動態スクリーニングを実施することで有益な情報が得られると考える。すなわち、第相試験において登録された患者群について、特殊な症例を除外せずに全症例の解析を行い、腎機能、肝機能低下患者のデータを層別すれば、腎・肝機能低下が薬物動態に及ぼす影響についてある程度は明らかにすることができると考える。

そのためには、試験に組み入れられた当該患者の定常状態におけるトラフ(1~2点)、あるいは他の適切な時点における血中薬物濃度を測定し、併せて、例えば腎機能低下患者であればクレアチニンクリアランスを測定あるいは計算式を用いて推定し、両者の関係を検討する必要がある。

薬物相互作用試験

(11) 薬物相互作用の検討は、高齢者に限定されない内容と考えるが、本ガイドラインで取りあげた理由があれば教えていただきたい。

A. 指摘の通り、薬物相互作用の検討の必要性は高齢者に限ったことではない。本ガイドラインは、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法」について解説したものであり、当該薬剤が多剤併用の可能性の増す高齢者に使用されるという観点からも相互作用の検討がなされるべきであると考ええる。

(12) in vitro および動物実験で明らかな相互作用が認められた場合のみ、臨床試験で薬物相互作用を実施すればよいと考えるがいかがか。

A. 非臨床試験で示された相互作用が臨床での重篤な副作用につながる可能性があるならば、臨床においてそれ以上の検討を行うべきではない。使用上の注意にその旨を明記し、注意を喚起する必要がある。

逆に、基礎における一定の範囲での手法により相互作用が認められなくとも、臨床で幅広く使用された場合の相互作用の有無を予測するために、次の問での回答に示すような検討を行うことは、有益な情報をもたらすであろう。

(13) 相互作用の検討は、臨床試験として実施する必要があるのか。

A. 特別な臨床試験を実施する必要はない。第 相一般臨床試験等で併用薬の高齢者に使用される医薬品の臨床評価法ガイドライン 337 規定を多少緩めたプロトコールで試験を実施すれば、当該治験薬に併用される可能性の高い薬剤が併用されている症例が登録されることがあると思われるが、その際、併用薬の血中濃度あるいは他の指標を治験薬投与前及び投与中の適切な時点で測定しておけば、相互作用の有無を明らか

にすることができる。また、その中に高齢者が入っていれば、可能な範囲で年齢の影響も検討することが望ましい。