

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08919

研究課題名(和文)高齢者使用に関する医薬品情報収集・提供の現状分析と今後のあり方に関する研究

研究課題名(英文)Drug information and prescription for older adults

研究代表者

池田 正行 (Ikeda, Masayuki)

香川大学・医学部・客員研究員

研究者番号：10242215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我が国の高齢化は世界に例をみない速度で進行している。加齢に伴う臓器の機能低下やアドヒアランスの低下に代表される服薬行動面の問題等、高齢化は様々な面から医薬品のベネフィット・リスクバランスに影響する。我々は、高齢者の医薬品使用に関して、情報がどの時期にどの程度どのような観点から収集され、どのような形で情報提供されているのか明らかにし、結果として高齢者の医薬品使用ベネフィット・リスクバランスの向上に貢献することを目的として研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、既に添付文書の国際比較研究の実績を有する申請者が、そのデータと経験を活用し、これまで手をつけられていなかった高齢者への投与に関する情報提供に関して、日米欧の国際比較を行うと同時に、提供されている高齢者関連情報の根拠[収集時期、方法(臨床試験、市販後自発報告等)]を、当該医薬品の承認申請資料や市販後規制当局発出資料での高齢者関連情報まで検討して明らかにすることにより、それぞれの時期・方法で収集された情報の特性を分析し、高齢者関連情報収集と提供に影響した因子を明らかにした点にある。

研究成果の概要(英文)：The aging of Japanese population is progressing fastest in the world. Aging affects the benefit-risk balance of medicines from various aspects, e.g. behavioral problems such as decreased adherence and functional deterioration of organs. The aim of our study was to contribute the improvement of the benefit-risk balance of drug use in the elderly. For this purpose, we investigated how, when, and from what perspective information was collected, and in what form information was used regarding the drug use of the elderly.

研究分野：医薬品評価科学

キーワード：レギュラトリーサイエンス 高齢者 市販後安全性 承認審査 国際比較研究

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本の人口の高齢化は先進諸国でも類をみない速度で進行している(平成 28 年版高齢化白書 内閣府)。一般に高齢者ではポリファーマシー、認知機能低下による服薬アドヒアランスの低下、嚥下障害による服薬の障害等がより高率に生じる。また、腎・心を始めとする諸臓器機能や免疫能の低下、全身の動脈硬化進行、加齢に伴い有病率が上昇する疾患の存在等が医薬品のベネフィット・リスクバランスに対して大きく影響する。一方、個別医薬品の臨床開発では、「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」(ICHE7)において、75 歳以上の高齢者も含めた検討の必要性が指摘されているが、実際には被験者の安全性への配慮等から、治験に含まれる高齢被験者は少なく、承認前に十分な高齢者データが得られていない可能性が様々な疾患に対して報告されている(Arch Intern Med 2011;171:550, J Clin Oncol 2012;30:2036 等)。現行の国内医療用医薬品添付文書では「高齢者への投与」欄、米国 label では Geriatric Use 欄があるものの、内容は「高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。」等の医薬品特異的情報のない記載になることも多い。

以上のような承認前の状況ゆえに、市販後に効率的に情報を収集し、添付文書へ迅速に反映することが高齢者では一層重要となる。治験中あるいは市販後に判明した安全性・有効性に関わる重大な事項は、いずれの国においても添付文書に反映されるべきであるが、国・地域によって同一医薬品の添付文書内容が異なること(研究業績 10, 12, Clin Pharmacol Ther 2014;96:616 等)や、米国規制当局が承認した同一医薬品の先発・後発医薬品間で、安全性情報が異なることが報告されている(Pharmacoeconom Drug Saf 2013;22:294)。一方、国・地域によって同一医薬品の添付文書内容が異なることや、米国規制当局が承認した同一医薬品の先発・後発医薬品間で、安全性情報が異なることが報告されている。以上の状況を踏まえ、高齢者における医薬品関連情報収集・提供に関する系統的国際比較研究を行い、実態とその問題点を明確にすることで、高齢者にとってのベネフィット・リスクバランス向上に資する情報収集・提供の指針を示すことができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

特に高齢者に頻度が高く、かつ生命予後に重要な影響を与える悪性腫瘍と生活習慣病に注目して、これまで研究が極めて乏しかった高齢者への医薬品投与に関する情報提供について、日米欧の国際比較を行うことにより、高齢者関連情報収集と提供に影響した因子を明らかにする。これにより、今後の系統的かつより効率的な高齢者関連情報収集・提供のための有用な指針の作成に繋げることが本研究の目的である。具体的には以下の検討を行う。

- (1) 血糖降下薬の心血管イベント抑制効果の検証を目的とした大規模試験が示したエビデンスの検討
- (2) 糖尿病の診療における最重要エンドポイントとしてのヘモグロビン A1c(HbA1c)の妥当性の検討
- (3) 悪性腫瘍等におけるプレジジョン・メディシン(Precision Medicine、精密医療)と医薬品・診断薬の評価

3. 研究の方法

承認審査や添付文書に関連するデータは、各国の規制当局などから公表されているデータを用いた。エビデンス評価の推奨度に関しては DRUGDEX®(Thomson HealthcareSeries)を用いた。

4. 研究成果

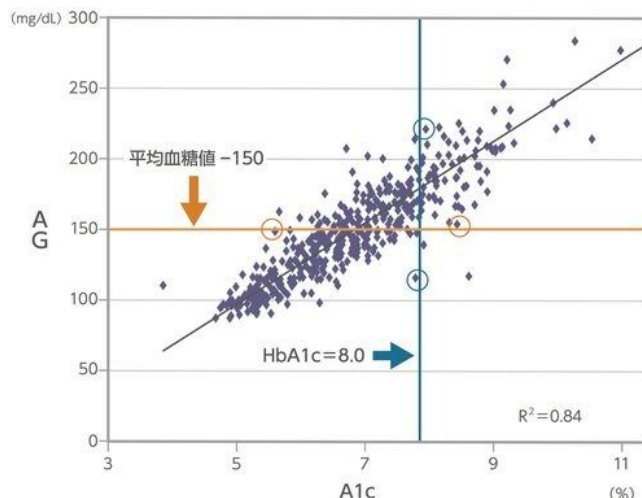
- (1) 血糖降下薬の心血管イベント抑制効果の検証を目的とした大規模試験が示したエビデンスの検討

【目的】糖尿病はそれ自体のコントロールに加え、合併症としての心血管イベントリスクも高齢化に伴い上昇する。2008 年に米国 FDA が策定したガイダンスに沿って行われた新規血糖降下薬の心血管系アウトカム試験(CVOTs)における、各群の血糖コントロールとアウトカムの関係を検討した。【対象と方法】結果が論文として発表・公開されている CVOTs について、試験デザイン、各群での血糖コントロールとアウトカムを比較検討した。【結果】DPP-4 阻害薬 4, GLP-1 受容体アゴニスト 7 (4), SGLT2 阻害薬 3 (2) の計 14 試験が見いだされ、いずれも二重盲検ランダム化プラセボ対照で実薬非劣性を検証するデザインで、血糖コントロールの群間不均衡を防止するためにオープンラベルでの血糖降下薬の追加投与が推奨されていたが、観察期間を通して、プラセボ群の HbA1c は実薬群よりも有意に高い群間不均衡が観察された(0.3 1.0%)。一方、実薬群で主要評価項目としての心血管イベントがプラセボ群に対して優越性を示したのは 6 試験(上記()内)であった。【総括】CVOTs で示された各血糖降下薬の有効性が血糖コントロールによるものか、あるいはそれ以外の pleiotropic effects によるものかを判別するためには、血糖コントロールの群間不均衡を考慮した再解析を行う必要がある。

- (2) 糖尿病の診療における最重要エンドポイントとしての HbA1c の妥当性の検討

HbA1c 値は血糖の他に赤血球寿命によっても変動する。たとえ血糖が一定でも赤血球寿命に影響する様々な疾患により HbA1c 値は変わる。身長や体重に個体差があるのと同様に赤血球寿命に

も個人差があり、血糖値が全く同じ動きをする糖尿病患者の間でも HbA1c は異なる値を示す。同じ HbA1c 値を示していても、平均血糖値は患者ごとで異なる。2019 年 3 月来、成人 2 型糖尿病患者の治療における HbA1c 目標値は 7~8% が 7% 未満かで、米国内科学会と米国糖尿病学会の間で論争になっている。しかし、“患者の赤血球寿命の違い”という個体差によって同じ血糖値を示す 2 人の患者の HbA1c 値は 1% 以上変わり得る。目標値を 7% 未満にするかどうかの議論以前に、HbA1c 値と平均血糖値との乖離に改めて目を向けるべきである。



(3) 悪性腫瘍等におけるプレジジョン・メディシン (Precision Medicine、精密医療) と医薬品・診断薬の評価

次世代シークエンサーとコンパニオン診断薬 (CDx complimentary diagnostics) に対する日本における規制の展望

高齢化が進むに従ってリスクも増す悪性腫瘍の診断・治療の両面で精密医療の果たす役割は年々拡大している。その精密医療において、バイオマーカーと治療薬の 1 対 1 対応シナリオ ('one biomarker/one drug' scenario) は既に実用性を失い、今や複数のバイオマーカーが複数の腫瘍・複数の抗悪性腫瘍薬に対応する、複雑極まりないシナリオを踏まえて悪性腫瘍の診療を行う時代となっている。その複雑なシナリオを支えるのが、次世代シークエンサー (NGS) である。複数の癌遺伝子変異を同時に検査できる NGS は、従来のコンパニオン診断薬に比べ、治療だけでなく、悪性腫瘍の病態の理解や疫学の面でも圧倒的に有利な立場にある。一方、NGS が普及すればするほど、日本を含めた各国の規制当局は、従来の医薬品・医療機器のリスク・ベネフィットプロフィールよりもはるかに複雑な、NGS が提供する遺伝子情報に対応することが要求される。

コンパニオン診断薬の開発・承認申請に対する日本の規制当局の立場

癌診療における精密医療の進歩に伴い、コンパニオン診断薬 (CDx) は抗悪性腫瘍薬投与のためだけではなく、悪性腫瘍以外の疾患、病態の診断、治療の可否、モニタリングにも重要な役割を果たすようになってきている。一方で日本の規制当局は、世界一の速度で進行する高齢化や、医療費の増加、医療技術評価 (HTA health technology assessment) といった問題への対応も要求されている。

コンパニオン診断薬の開発における臨床試験のデザイン

コンパニオン診断薬 (CDx) の臨床性能を検討するための臨床試験には、その目的と開発段階によって様々なデザインがある。特に近年、再現性によって結果を保証することが困難な臨床試験において、デザインと手続きの妥当性から結果を保証して、ベイズ流の方法により質の高い臨床試験を行う事例が増えている。効率的かつ倫理的な試験デザインの開発は、資源を有効に活用するという観点から今後ますます重要になるであろう。本稿ではランダム化対照試験の標準的方法、および探索的臨床試験のデザインとして有用であるベイズ流の方法の両者を解説した。

添付文書に記載されたゲノム薬理学バイオマーカーの解釈：日米の比較研究

多くの添付文書がゲノム薬理学バイオマーカー (PGBMs) に関する情報を含んでいるが、いずれの国においても添付文書における PGBMs の記載と、その測定を目的としたコンパニオン診断薬 (CDx) の承認および測定方法の保険償還の状況は必ずしも一致していない。つまり PGBMs 測定による投与対象者の限定、用法・用量の変更が添付文書で推奨されていても、その測定方法が保険償還されている、あるいは CDx が承認されているわけではない。この背景を踏まえ、日米間での添付文書への PGBMs の記載状況、当該 PGBMs に対する対応の PharmGKB によるレベル分け、当該 PGBMs 測定用の CDx 承認と測定方法の保険償還の状況の比較を行った。結果、PharmGKB による PGBMs への対応のレベル分けは、PGBMs 測定の保険償還の状況を反映しており、診療における当該 PGBMs 測定へのアクセスのしやすさの目安となることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M	4. 巻 43
2. 論文標題 Pharmacogenomic biomarkers: Interpretation of information included in United States and Japanese drug labels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Pharm Ther	6. 最初と最後の頁 500-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.12692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Todaka K, Kishimoto J, Ikeda M, Ikeda K, Yamamoto H.	4. 巻 52
2. 論文標題 Impact of Risk-Benefit Perception and Trust on Medical Technology Acceptance in Relation to Drug and Device Lag A Tripartite Cross-Sectional Survey	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ther Innov Regul Sci	6. 最初と最後の頁 629-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2168479017739267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M	4. 巻 10
2. 論文標題 Approval status and evidence for WHO essential medicines for children in the United States, United Kingdom, and Japan: a cross-sectional study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharm Policy Pract	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40545-016-0094-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M	4. 巻 NA
2. 論文標題 Regulatory perspectives on next-generation sequencing and complementary diagnostics in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Expert Rev Mol Diagn	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14737159.2020.1728256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiamazawa R. Ikeda M	4. 巻 12
2. 論文標題 Imbalance in glycemc control between the treatment and placebo groups in cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Policy Pract	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40545-019-0193-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda M, Shimazawa R	4. 巻 20
2. 論文標題 Challenges to hemoglobin A1c as a therapeutic target for type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gen Fam Med	6. 最初と最後の頁 129-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgf2.244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Jan Trost Jorgensen	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 508
3. 書名 Companion and Complementary Diagnostics From Biomarker Discovery to Clinical Implementation	

1. 著者名 Il-Jin Kim	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Jenny Stanford Publishing	5. 総ページ数 270
3. 書名 Companion Diagnostics (CDx) in Precision Medicine	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	嶋澤 るみ子 (Rumiko Shimazawa) (00411083)	東海大学・医学部・教授 (32644)	