

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

高齢者等における薬物動態を踏まえた用法用量設定手法の検討に関する研究

(H27-医薬-指定-013)

研究代表者 秋下雅弘

東京大学医学部附属病院 老年病科 教授

本研究の目的は、高齢者の薬物動態等を踏まえて、薬物有害事象を回避し、かつ有効性を維持するための用法用量設定手法の検討を行うことである。平成27年度に行った文献的調査に続き、国内外の臨床試験および高齢者の薬物療法ガイドラインの精査を行い、高齢者を対象とした薬物療法の問題点、および薬剤開発等の試験で検討すべき課題について研究グループ内で議論し、その結果を踏まえて考慮すべき点を研究グループの提案として取りまとめた。

これらの結果より、高齢者の薬物動態や特性・病態を考慮した臨床試験等のデータに裏付けられた用法用量の設定が必要であると考えられる。薬剤開発での反映については今後の課題である。

分担研究者

齊藤 和幸 (国立成育医療研究センター)

協力研究者

猪阪 善隆 (大阪大学大学院医学系研究科)

小島 太郎 (東京大学大学院医学系研究科)

小森 有希子 (医薬品医療機器総合機構)

熊谷 雄治 (北里大学医学部)

児玉 庸夫 (城西国際大学大学院)

A. 研究目的

平成27年度に引き続き、高齢者における薬物動態を踏まえた用法用量の設定手法に関する検討を進めている。

初年度である平成27年度の研究では、高齢

者の効果的で安全な用法用量を決定するにあたり、薬物の使用開始時に一般成人量より用量を変更して使用を開始するべきかどうか、現状について調査を行う目的で、高齢者薬物療法ガイドラインにおける適正用量の推奨や高齢者を対象とした薬物使用に関わるランダム化比較試験での低用量での有効性や安全性のエビデンスについて、文献的に調査を行った。その結果、高齢者においてもデータに裏付けられた臨床試験を行い、用量調節の有効性・安全性に関しての情報収集が必要であることが示唆された。

今年度は引き続き、国内外の臨床試験と高齢者の薬物療法ガイドラインの精査を行

い、高齢者を対象とした薬物療法の問題点、および薬剤開発等の試験で検討すべき課題について研究グループ内で議論しコンセンサスをまとめることを目的とした。

B. 研究方法

まず初めに、現行の「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」（平成5年12月2日薬新局第104号 厚生省薬務局新医薬品科長通知）および同ガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について（平成22年9月17日 厚生労働省医薬食品審査管理課）を精査し、その有用性と問題点につき検討した。

第2に、国内外の代表的な高齢者の薬物療法ガイドラインを精査し、高齢者において低用量を推奨するものについて検討を行った。薬物療法ガイドラインに関しては、国内外の代表的なもののうち3つ（米国の「Beers Criteria 2015」、欧州の「STOPP/START version 2」、日本老年医学会等の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」）について、適正な用量設定につき記載されているものを抽出した。

第3に、昨年度に続き、用量設定による効果と安全性を評価した論文をレビューすべく、検索エンジン PubMed に"low dose" または"high dose"、さらにこれらに“elderly”、“safety”、“randomized controlled trial”（ランダム化比較試験）でキーワードを入力し、検索された論文の中から経口薬以外を除外し、ランダム化比較試験を抽出した。その

うえで特に高齢者での低用量の有用性や安全性につき言及している論文を選び、評価を行った。

第4に、それ以外にも高齢者における低用量での使用方法を設定している内服薬につき探索し、その用量調節の方法につき検討を行った。

最後に、以上の結果も踏まえて、高齢者において用法用量設定を行ううえで評価を推奨する項目について、研究グループおよび腎機能に関しては日本腎臓学会にも諮り、提案をまとめた。

C. 研究結果

最初に現行の医薬品の臨床評価法に関するガイドラインおよびその質疑応答集につき精査した。ガイドラインでは、高齢者の薬物療法の問題点は、主に臓器機能や多剤併用による薬物感受性や薬物動態への影響から来ると考えられ、そのために75歳以上の高齢者をも含めた試験が必要（後期第Ⅱ相以降が適切）としている。また、高齢者100例程度の成績を見るのが望ましいとしており、高齢者の安全性の評価を推奨する妥当な内容であった。一方、用量変化に伴う年齢に関連した薬力学的な評価は、向精神薬等一部は例外とされたが通常は必要としないとされていた。

質疑応答集では、「種々の年齢層により層別した解析結果」、「有害事象を生じる可能性が高い脆弱な高齢患者（いわゆる“frail” geriatric patients）」における評価、

さらには「高齢者集団に特有の有害事象の検討及び年齢に関連する有効性評価項目の検討を積極的に行う必要がある」などと踏み込んだ記載があり、全般的に現在でも十分使用できる内容と考えられた。

2番目の検討として国内外の代表的な薬物療法ガイドラインを検討した結果、表1の通り、欧州のSTOPP/START version 2では有害事象および効能からアスピリン（出血リスク）、ジゴキシン（ジギタリス中毒のリスク）、経口鉄剤（高用量で効果増大が確認できない）は低用量にとどめるよう記載されていた。米国のBeers Criteria 2015ではアスピリン（出血リスク）、ジゴキシン（ジギタリス中毒のリスク）などは低用量にとどめるよう記載されていた。わが国の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」には、ジゴキシン（0.125 mg/日以下）とスルピリド（50 mg/日以下）が記載されていたが、これとは別に同ガイドラインでは以下の薬剤について、有害事象のリスクから必要最小限にとどめるよう記載があった。

- 1) ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬、
- 2) 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、
- 3) ループ利尿薬、
- 4) アルドステロン拮抗薬、
- 5) H₂受容体拮抗薬、
- 6) チアゾリジン薬、
- 7) ムスカリン受容体拮抗薬

これらは、過剰作用や主たる副作用により深刻な有害事象が起りうることで理由とされていた。

3番目の研究では、高齢者での低用量使用

を推奨する論文のレビューを行い、1990年以降で52件のランダム化比較試験の文献が検索された。これらの中で、注射薬を対象とした研究やプロトコールのみ論文、高齢者を含まない研究を除外した。一般成人での推奨用量から調節された用量での有効性のみならず、安全性を確認する論文が18件検索された（表2）。この18件において評価された薬剤は、降圧薬の組み合わせが5件、スタチンが4件、リスペリドンなどの抗精神病薬が3件と続き、以下1件のみの報告であったのが、ビタミンD製剤、抗血小板薬、膀胱抗コリン薬、 α 遮断薬、アミオダロン、デスマプレシン（内用薬）であった。一部の結果を除き、検討された薬剤において低用量においても標準用量においても有効性・安全性が保たれているとするものが多く、ランダム化比較試験という特別な条件では、高齢者の実臨床における有害事象のリスクが十分に収集されていない可能性が示唆された。

4番目に、既存の薬剤ですでに高齢者を含め低用量での使用方法を設定している薬剤としては、抗凝固薬が抽出された。近年発売された抗凝固薬である直接経口抗凝固薬は4種類それぞれが個別の用量設定基準を有しており、表3の通り、非弁膜症性心房細動患者に対しては、腎機能や年齢、体重などによって減量基準を設けている。腎機能低下のみならず、高齢や低体重などフレイル（frailty）と関連する要素により薬物有害事象が増大する可能性があり、特にこれ

らの抗凝固薬では出血増大のリスクがあるため適切な減量を行うことが必要と考えられる。

最後に、高齢者において用法用量設定を行ううえで評価を推奨する項目について、研究グループおよび腎機能に関しては日本腎臓学会にも諮った結果について記載する。

まず、腎機能による用量調節に関しては、日本腎臓学会理事会に意見を諮った。その結果、腎機能低下のある患者における薬物動態の評価の必要性につき、「腎機能低下のある高齢者を対象に検討する必要はない」などとする現在のガイドラインは以下のように変更が望ましいと提言された。

「未変化体あるいは肝臓により代謝された活性体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、加齢により腎機能低下が起こることに加え、高齢者に特有の因子が薬物動態に関与することから、若年者と比べて薬物動態が著しく異なる可能性がある場合は、腎機能低下のある高齢者でも個別に薬物動態を検討することが望ましい。まず、加齢により体脂肪は増加する一方で、除脂肪体重率および体水分量が減少する。また、高齢者は低栄養等により低アルブミン血症を呈することも多いが、蛋白結合率の高い薬剤は低アルブミン血症の影響を受ける。さらに、高齢者は多剤を併用していることが多く、腎排

泄時の薬剤相互作用を受けやすいため、有機アニオン輸送体基質、有機カチオン輸送体基質との相互作用の有無を検討することが望ましい。

従来は、糸球体濾過量を表示する際に体表面積補正を外した単位(mL/min)で表示されることが多かったが、最近では体表面積補正を行った単位(mL/min/1.73m²)で表示されていることが多い。高齢者では標準体型より小柄な場合が多いため、eGFR(mL/min/1.73m²)が実際のGFR(mL/min)より過大となる。そのため高齢者にeGFR(mL/min/1.73m²)を指標として薬物を投与すると、過剰投与となる危険性が高い。このように腎機能の指標として体表面積補正を行ったeGFR(mL/min/1.73m²)が使用されると薬物投与量が不適切となる恐れがあり、腎機能の指標としては、体表面積補正を外したGFR(mL/min)で記載されることが望ましい。なお、標準体型の人を対象として薬物動態検査を行った場合、推定Ccr(mL/min)値もしくはクレアチニンもしくはシスタチンCを用いた推定GFR (mL/min/1.73m²) 値をGFR(mL/min)値としても実臨床問題は少ない。」

以上の点を総括し、本研究グループとして、高齢者において用法用量設定を行ううえで特に検討が必要と考えられた薬剤・対象者属性・病態について表4に列挙し、以下に解説する。

1. 向精神薬、抗コリン薬

重篤な副作用を生じる恐れがあるため、Beers基準、STOPP/START、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015のいずれのガイドラインでも特に慎重な投与を要する薬剤 (potentially inappropriate medications) としている。安全性の評価のためには低用量での試験が重要と考えられる。近年新規作用機序の睡眠薬が上市されているが、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (z-drug) はいずれも転倒・骨折のリスクがあり、ベンゾジアゼピン系、抗コリン薬は長期投与により認知機能低下のリスクをも有する。この群の薬剤においては低用量での有効性・安全性を示すことが極めて重要である。

2. 抗血栓薬

血栓塞栓症を予防できる反面、頭蓋内出血などの出血のリスクを増大させることが知られている。表3の通り、直接経口抗凝固薬についてはすでに低用量を推奨する基準が定められており、抗血小板薬においても高用量での使用は推奨されない。新規薬剤でも高齢者における低用量での有用性・安全性を評価することが必要である。

3. 低体重、BMI低値

体重減少はフレイルの要素であり、高齢者ではしばしば認められる現象である。筋肉量の減少は血清クレアチニン値に影響があり、脂肪量低下やアルブミン低値は薬物分布・薬効に影響を与える。低体重、BMI低値は薬物動態・薬力学に影響を与える因子であるのみならず、転倒リスクや低栄養

を介して有害事象の結果が重篤になる恐れがあるため、薬剤の安全性評価に必要な項目と考えられる。

4. 腎機能低下

日本腎臓学会による提言の通り、高齢かつ腎機能低下を認める患者において薬物動態や薬力学を別途評価することが望ましい。

5. 肝機能低下

肝代謝能を評価するよい臨床指標はなく、今回の検討でも高齢患者での肝機能評価については抽出されなかったが、高齢患者では肝血流の低下などの加齢変化もあるため、引き続き肝機能低下の影響を評価することが望まれる。

6. 認知機能低下、ADL低下

すでに日本糖尿病学会・日本老年医学会合同委員会による高齢者糖尿病の血糖コントロール目標、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2014などにおいて、認知機能やADLが低下している高齢患者については、管理目標値を緩めにする、あるいは治療の開始について慎重に検討することなどとしている。このような対象では、厳格な治療管理が安全に行い得ないばかりか有効性についても担保されないことが示唆されており、用法用量についてより慎重な設定試験の実施が推奨される。

6. 多疾患併存 (multimorbidity)、多剤併用 (polypharmacy)

高齢者はしばしば多数の疾患を併存し、そのため多剤併用となりがちである。そのため、複数の併存疾患があり多剤を服用す

る患者を含めた臨床試験も有用である。このような被験者から得られたデータこそ、実際の臨床現場で活かされるものと思われる。

7. 年齢（75歳以上など）

わが国では、すでに65歳以上の高齢者の半数が75歳以上であり、認知症や骨粗鬆症、肺炎など加齢に伴い有病率が増加する疾患では、特に75歳以上で高頻度にみられるものもある。高齢者といっても65歳～74歳の試験結果を75歳以上に直接当てはめるのは妥当でないし、急激に増えつつある85歳ないし90歳以上に外挿することはもってのほかである。薬剤を使用する対象者の年齢層にしたがった試験対象集団を設定するとともに、年齢層別の解析結果を示すことが望ましい。

D. 考察

現在、医薬品の開発にあたっては平成5年に通知された「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」に従いその安全性の検討がなされている。それによれば、65歳以上の高齢者を含めて有効性と安全性の評価を行うことが推奨されているが、このガイドラインあるいは質疑応答集の推奨を十分に取り込んだ臨床試験を行った上で承認を得る新薬は極めて少ない。高齢者では成人の推奨用量より少量が望ましいとする薬物療法ガイドラインが種々発表されているにも関わらず、開発段階において低用量投与の有効性と安全性が

検討されていないことが多い。Drug Information やインタビューフォームをみても、治験の結果に基づいた高齢者向け初期投与量の設定がされているものは少数である。文献レビューにおいても論文自体が少数であり、低用量を安全かつ有効性が高いとする論文もほとんど認めなかった。しかし、あらかじめ低用量での検討を開発段階で盛り込むことで、仮に有効性では標準用量にやや劣るにしても十分な安全性を示すことができれば、高齢者に安全に使用することが期待できるがゆえに、より多くの使用につながると思われる。

総括に挙げた項目は、高齢者の薬物有害事象のリスクとして報告されているものであり、開発段階からの検討が望まれる。疾患によっては、有病者が特に高齢者の中でも高齢層に多く認められるものもあり、その治療薬は有病者の年齢分布を考慮して有効性・安全性の評価が行われなければ、現実に使いやすいものとはならない。また、そのような評価が行われた同系統薬の方が推奨される結果にもつながる。開発段階からの高齢者の特性を考慮した試験の蓄積によって高齢者の薬物療法に関するエビデンスが充実することも期待される。

E. 結論

今回の検討によって、高齢者においても用法用量の調節に関して必要なデータを取得するための臨床試験を行い、適正な用法用量の設定と有効性・安全性についての情

報収集が必要であることが示唆された。認知症や要介護状態の高齢者が増加している昨今において、向精神薬や抗血栓薬などリスクを伴う薬剤についてはもちろんのこと、他の薬剤においても腎障害などの臓器障害、フレイルなど臨床の現場で処方される対象を意識して被験者を選定することが今後ますます重要になるであろう。また、今後開発される新薬については、今回提案した項目を可能な限り盛り込み、承認後にはそれらの情報が十分に提供されることを期待したい。

なし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

表1. 国内外の代表的な高齢者の薬物療法ガイドライン等にて低用量にとどめるべきとされる薬物

・ STOPP/START Ver 2

アスピリン (160mg 以下)

ジゴキシン (0.125mg 以下)

鉄剤 (200mg 以下)

・ Beers Criteria 2015

アスピリン (325mg/日以下)

ジゴキシン (0.125mg/日以下)

ドキシペピン (6mg/日以下) 注. 日本未発売

レセルピン (0.1mg/日以下) 注. 第一選択としては推奨されない

・ STOPP-J

スルピリド (50mg 以下)

ジゴキシン (0.125mg)

表 2. 低用量の薬剤の有用性と安全性を評価した論文のレビュー

著者/年	雑誌	デザイン 期間、 N	対象	試験薬	対照薬	結果	安全性
1 Benetos A, 2000	Am Hear t J	RCT, 12 weeks, 164	Isolated systolic hypertension, ≥60 yrs	bisoprolol 2.5mg + HCTZ 6.25mg	amlodipine 5mg	The systolic and diastolic BP changes were similar	両群で有害事象 の頻度に差なし
2 Brodaty H, 2003	J Clin Psychiatry	RCT, 12 weeks, 337	Elderly patients with dementia and with aggressive behaviours	risperidone max 2mg/day	placebo	Low-dose risperidone resulted in significant improvement in aggression, agitation, and psychosis	錐体外路症状に 有意差なし
3 Brodaty H, 2005	Int J Geriatr Psychiatry	RCT, 12 weeks, 93	Elderly patients with dementia and with aggressive behaviours	risperidone max 2mg/day	placebo	Low-dose risperidone significantly reduces psychosis and improves global functioning	両群とも同等の 有害事象報告あり
4 Castaigne A, 1999	Clin Exp Hypertens	RCT, 12 weeks, 383	Patients with mild to moderate HT, 65-85yrs	perindopril 2mg + indapamide 0/625mg	placebo	Fixed low-dose Per/Ind is a safe and effective treatment	両群で有害事象 の頻度に差なし
5 Chalmers J, 2000	J Hypertens	RCT, 60 weeks, 383	Patients with mild to moderate HT, 65-85yrs	perindopril 2mg + indapamide 0/625mg	placebo	Fixed low-dose Per/Ind is a safe and effective treatment	両群で有害事象 の頻度に差なし
6 Chan P, 1995	Am J Hypertens	RCT, at least 3months, 60	Hypercholestrolemic hypertensive elderly	pravastatin 10mg	placebo	Low dose of pravastatin daily is a safe and effective method of reducing T Chol and LDL	深刻な有害事象 はなかった
7 Chan P, 1996	J Clin Pharmacol	RCT, 8weeks, 102	Hypercholestrolemic elderly	pravastatin 10mg +/-or squalene 860mg	placebo	Combination therapy significantly reduced T Chol and LDL than either drug alone	副作用に両群で 差なし
8 Chan P, 1997	J Clin Pharmacol	RCT, at least 3months, 76	Hypercholestrolemic hypertensive elderly	simvastatin 10mg	placebo	Low dose of simvastatin daily is a safe and effective method of reducing T Chol and LDL	副作用に両群で 差なし
9 Fiddes R, 1997	J Hum Hypertens	RCT, 8weeks, 204	Elderly patients with mild to moderate HT	indapamide 1.25mg	placebo	A low dose of inadapmide, 1.25mg, was effective as monotherapy	有害事象に両群 で差なし

10	Gu S, 2009	Chin Med J	RCT, 7 days before & 10days after CABG, 210	Senile patients undergoing off-pump CABG	Amiodalone 10mg/kg before and 200mg after CABG	placebo	Low dose oral amiodarone appeared to be cost-effective in the prevention and delay of new-onset AF.	両群で有害事象の頻度に差なし
11	Hansen KE, 2015	JAMA Intern Med	RCT, 1year, 230	Post menopausal women, ≤75years	daily 800IU Vit D3 and/or monthly 50,000IU VitD3	placebo	High dose VitD3 therapy did not translate into beneficial effects on BMD, muscle functions, or falls	両群で転倒や身体機能に差なし
12	Ito H, 2001	J Atheroscler Thromb	RCT, mean 3.9 years, 665	Hypercholestrolemia, 60yr or older	pravastatin 5mg	pravastatin 10mg-20mg	Standard dose is more effective	有害事象は両群とも低く、いずれも治療中止により軽快
13	Kosilov KV, 2014	Urol Int	RCT, 2months, 177	Elderly patients with OAB	trospium 15mg + solifenacin 5mg or trospium 30mg + solifenacin 10mg	placebo	The combination of low dose trospium and solifencin provides good clinical and urodynamic effect.	口腔乾燥は高用量群で多かった。
14	Liu H, 2009	Urology	RCT, 28 days, 355	Stage 1 or 2 HT and LUTS (IPSS≥10)	amlodipine 5mg + terazosin 2mg	amlodipine 5mg or terazosin 2mg	Combination therapy appears to be a safe and effective to control both conditions.	どの群とも忍容性良好
15	Roe MT, 2013	Circulation	RCT, ≤30months, 515	Medically manged patients with ACS, ≥75yrs	prasgrel 5mg + aspirin	clopidogrel 75mg + aspirin	No differences in ischemic or bleeding outcomes with both treatment	両群で有害事象の頻度に差なし
16	Shimosawa T, 2007	Hypertens Res	RCT, 4 months, 31	Hypertensive patients	losartan 50mg + HCTZ 12.5mg	candesartan 8mg + amlodipine 5mg	The efficacy of reducing BP was similar.	L/H 群で軽度の有意な K 値低下あり
17	Street JS, 2000	Arch Gen Psychiatry	RCT, 6 weeks, 206	Nursing home residents with AD and BPSD	Olanzapine 5, 10, or 15 mg/day	placebo	Low dose olanzapine was superior in treating agitation/aggression and psychosis	認知機能、錐体外路症状、中枢に有意差なし
18	Wang CJ, 2011	J Urol	RCT, 12months, 115	BPH with nocturia, nocturnal polyuria and IPSS≥14	desmopressin 0.1mg	placebo	Low dose oral desmopressin is an effective and well torelated treatment	深刻な低 Na 血症でないが、有意な Na 減少あり。

表3. 非弁膜症性心房細動に対する直接経口抗凝固薬の減量基準

<p>ダビガトラン</p> <p>標準用量300mg/日</p> <p>以下の患者で 220mg/日に減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度の腎障害 (CLCr 30-50ml/分) ・P-糖蛋白阻害薬 (経口薬) 併用 <p>以下のような出血の危険性が高い判断される患者では、220mg/日への減量を考慮。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・70歳以上 ・消化管出血の既往 	<p>リバーロキサバン</p> <p>標準用量15mg/日</p> <p>以下の患者で 10mg/日に減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度の腎障害 (CLCr 30-49ml/分) <p>CLCr 15-29mL/minの患者では使用適否を慎重に検討した上で、10mg/日にて投与。</p>	<p>アピキサバン</p> <p>標準用量10mg/日</p> <p>以下の患者で 5mg/日に減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次の基準のうち2つ以上該当した場合 <ol style="list-style-type: none"> 1. 80歳以上 2. 体重60kg以下 3. 血清Cre値 1.5mg/dL以上 	<p>エドキサバン</p> <p>標準用量60mg/日</p> <p>以下の患者で 30mg/日に減量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重60kg以下 <p>なお、腎機能 (CLCr 50ml/分以下) や併用薬 (P-糖蛋白阻害作用を有する薬剤) に応じて30mg/日に減量して投与。</p>
---	--	---	---

(各薬剤の添付文書をもとに作成)

表4. 高齢者の用法用量設定で検討が必要な事項

- 向精神薬、抗コリン薬、抗血栓薬
- 低体重、BMI低値
- 腎機能低下
- 肝機能低下
- 認知機能低下、ADL低下
- 多疾患併存、多剤併用
- 年齢 (75歳以上など)