

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 薬物相互作用・生理機能変化を踏まえた医薬品の投与最適化の評価・予測手法の研究開発

(英語) Study for scientific framework of model-based approach to establish optimal drug dosing recommendation incorporating drug interactions and physiological function

研究開発実施期間: 令和元年8月13日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 永井尚美
(英語) Nagai Naomi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 学校法人武蔵野大学・薬学部 薬学研究所・教授
(英語) Professor, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University,

II 研究開発の概要

研究開発の背景と目的

医薬品の臨床開発では、典型的な患者を対象にすることが多く、高齢者や小児、多剤併用患者等への投与指針や安全性に関する十分な情報を得ることは難しい。実臨床において、加齢及び付随する生理機能変化や複数の併存疾患の治療のための多剤服用に起因するポリファーマシー等の問題を回避し、特別な配慮が必要な高齢者等の多様な集団への適正な医薬品投与と有害事象のマネジメントに資する体系的な枠組みの構築が必要である。

薬物動態や相互作用に関わる理論・技術の進展を背景に、近年、本邦において、臨床薬理領域の指針の策定・改定が行われてきた。薬物相互作用の新しいガイドライン「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成30年7月23日薬生薬審発0723第6号)、医薬品の臨床薬物動態試験に関する通知を補完する「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン」(薬生薬審発0515第1号令和元年5月15日)、「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン」(薬生薬審発0608第4号令和2年6月8日)及び「生理学的薬物速度論モデルの解析報告書に関するガイドライン」(薬生薬審発1221第1号令和元年12月21日)が発出され、科学的知見を元に、薬物相互作用の評価やモデリング&シミュレーション(M&S)の基本的な考え方が示された。また、本邦における高齢化の進展に伴い、高齢者の特徴に配慮した薬物療法の実践、医薬品適正使用及び安全性確保が喫緊の課題

となっており、高齢者に対する薬物療法の適正化を目指し、「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」（平成 30 年 5 月 29 日医政安発 0529 第 1 号薬生安発 0529 第 1 号）及び「同（各論編（療養環境別）」（令和元年 6 月 14 日医政安発 0614 第 1 号薬生安発 0614 第 1 号）が発出された。このような動向を背景に、新医薬品の開発効率化や医療現場での適正使用に役立つ手法として M&S の意義が広く認識されるようになり、高齢者等の用量最適化のための M&S の利活用に関する報告も増えてきた。しかしながら、患者特性に応じた薬物相互作用評価や用量調節の根拠が明確に示されたものは少なく、既承認医薬品については、適切なモデル構築に必要な情報が必ずしも十分ではない。新たな指針の策定や規制の国際調和は進展しているものの、実臨床の場では、医薬品の投与最適化が期待される集団に対して、これら予測手法が効果的に活用されていない点が課題である。

本研究開発では、患者特性に配慮した薬物療法の実践が課題となっている高齢者を対象に、①種々の情報源を用いたリアルワールドデータの解析、②臨床試験の情報公開制度と新技術を利用した既存薬の情報集積、③数理モデルの構築と医薬品の投与最適化の検討の 3 課題を相互に連携させながら段階的に研究開発を進め、得られた情報の統合により、薬物相互作用・生理機能変化を踏まえた医薬品の投与最適化の評価・予測手法の提案と関連する資料の作成を行った。

研究開発の実施内容と成果

（１）種々の情報源を用いたリアルワールドデータの解析

医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER）に登録されたデータを用い、50 歳以上において 10 歳区分で検討した副作用発現リスクの傾向分析に基づき、80 歳以上の高齢者において薬物有害事象が増加していた 135 薬物を抽出した。これらの薬物について、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）のサンプリングデータセットを用いてポリファーマシーの実態、処方用量及び併用薬を調査した。さらに催眠鎮静薬、抗凝固薬及び治療薬物モニタリング（TDM）対象薬物のテオフィリンについては、添付文書の用法・用量と相互作用に係る注意喚起を踏まえた詳細な検討を行った。

80 歳以上の高齢者は、複数の医療機関を受診しており、且つ多剤併用の状態にあることが示された。催眠鎮静薬では、年齢による適宜増減の注意喚起が必ずしも徹底されていない医薬品や同種同効薬又は降圧剤との併用が認められ、転倒・骨折リスク上昇の可能性が示唆された。抗凝固薬では、出血リスク上昇は認められず、添付文書における用量調節指針による投与が医療現場で徹底されていると考えられたが、貧血のリスク上昇から内部出血の可能性が示唆された。テオフィリンでは、実医療における TDM 実施例が少数であり、中毒発現群では高用量投与の傾向が示された。モデル解析の結果より、高齢者、女性及び CYP1A2 基質薬の併用により、承認用量における低用量を投与した場合でも中毒域に達する可能性があることが示唆され、高齢者での TDM 実施の意義と必要性が示された。

本研究開発課題の成果から、医療現場で利用可能なデータベースの特徴を踏まえ、目的に応じてリアルワールドデータとモデル解析を組み合わせた総合的な評価を行うことにより、ポリファーマシーの実態把握と安全確保策に資する有用な知見が得られることが示された。

（２）臨床試験の情報公開制度と新技術を利用した既存薬の情報集積

本研究開発課題では、新たな解析手法・技術を開発し、多数の臨床試験データのモデル基盤メタ解析に基づく疾患・被験者集団に依存した相互作用リスクと要因分析、治療効果や安全性に関わる因子の探索、既承認医薬品の代謝に関わる *in vitro* 情報の集積と評価を実施した。

肝代謝型薬物における既報の母集団解析から年齢が共変量であった 18 薬物を選択し、年齢がクリアランスに及ぼす影響のモデル構築を行った。40 歳時点から年単位 0.8%の割合で代謝酵素の分子種には依存しない肝クリアランス減少が示され、肝重量及び肝血流量に基づく定量的な肝クリアランス予測に役立つ知見が得られた。複数の CYP 分子種に対する阻害の影響を *in vitro* カクテル試験により同時に評価するとともに、日米

副作用自発報告データベースを用いた解析により、シクロフォスファミドとポリコナゾール併用時に認められる脱毛や好中球減少症は CYP2B6 を介した新規機序による相互作用に起因する可能性を見出した。シクロフォスファミドによる薬物療法では、CYP2B6 を介した相互作用の可能性に留意した適正なマネジメントの必要性が示唆された。循環器領域で用いる血圧や心拍数等の標準的な臨床評価指標から、日常診療では評価が困難な心血管系パラメータを数理モデルにより算出、心不全患者に対する治療効果予測及び患者特性に関する新規の評価指標を提唱した。同様なアプローチにより、高齢患者の多いパーキンソン病や呼吸器領域の薬物治療における長期病態進行予測を行った。

本研究開発課題の成果から、肝クリアランスの定量的予測、*in vitro-in vivo* 評価法による相互作用予測の精度向上、また、治験情報の利点をクリニカルクエスションの解消に役立てるための新しいアプローチにつながる有用な知見が得られた。

(3) 数理モデルの構築と医薬品の投与最適化の検討

研究開発課題①で実施した医薬品副作用データベース解析から、加齢に伴いせん妄の発現リスク上昇が顕著であり、CYP 分子種による代謝が主たる消失経路であるフルニトラゼパムを選定し、文献情報と *in vitro* 代謝試験に基づき生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを構築して、加齢及び付随する生理機能変化、内的・外的要因を考慮した薬物濃度推移予測と投与最適化の検討を行った。構築した PBPK モデルに基づくシミュレーション検討により、加齢に伴う消失半減期の延長及び血中トラフ濃度の増加が示唆され、医療系データベース解析で認められた高齢者における薬物有害事象の増加と対応した結果であった。

モデルを用いた薬物相互作用解析へのバイオアベイラビリティ情報の有無が与える影響について、被相互作用薬としてフルニトラゼパムと代謝及び腎排泄により消失するメトプロロール、相互作用薬としてエリスロマイシンとキニジンを用いた検討を実施した。被相互作用薬のバイオアベイラビリティが不明な場合、肝代謝型薬物のモデル構築に必要な固有クリアランス等のパラメータの推定が困難であること、腎排泄を受ける薬物においても精度良い相互作用予測に支障を来すことが示された。

本研究開発課題の成果から、PBPK モデル解析を実臨床の場で精度良く実施するために必要なモデルパラメータと留意点、また、医薬品開発段階で静脈内投与を実施して薬物動態パラメータを収集・医療現場に提供することの意義を実例に基づき整理した。市販医薬品ではバイオアベイラビリティが不明な場合も多く、適正使用に資する有用な知見が得られた。

(4) 研究開発課題：薬物相互作用・生理機能変化を踏まえた数理モデルに基づく医薬品の投与最適化の評価・予測手法の研究開発（総括）

研究開発 3 課題の成果に基づき、実臨床における数理モデルの有効な利活用及び薬剤師等が行う血中濃度推移や投与最適化の評価・予測、ポリファーマシーマネジメントの実践に役立つ情報を整理して、関連分野の学術大会でシンポジウムを企画し、産官学の関係者との情報共有と意見交換を行った。また、近年の承認医薬品の情報、本研究開発の成果を含めた薬物動態領域の最新知見及び薬物相互作用ガイドラインに係る検討内容をとりまとめ、本邦医療現場での利用を想定した薬物動態学的機序に基づく相互作用評価と適正なマネジメントに資する医薬品の分類と代表的な薬物リストを公表した。当該リストを元に、高齢者の特徴に配慮した薬物療法の実践に役立つよう検討を行い、高齢者での使用が想定され特に注意が必要な薬物のリストを最新化した。

(5) 成果発表

研究開発最終年度において、関連分野の学術大会でシンポジウムを企画、成果を発表した。

- ・ 第 11 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（令和 3 年 9 月 18 日）

シンポジウム 10：数理モデルに基づく医薬品の投与最適化の評価・予測手法：高齢患者集団におけるポリファーマシーマネジメントへの活用

- ・ 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会（令和 3 年 12 月 10 日）

シンポジウム 34（学術委員会企画シンポジウム）：高齢患者集団におけるポリファーマシーマネジメント：数理モデル及び医療系データベース解析の利活用

医療系データベース解析に基づき、本邦医療現場での薬物有害事象発現状況と医薬品の使用実態を品目横断的に解析し、特に注意が必要な薬物の基礎データを発表した（J Clin Pharm Ther 2022;1-6. doi: 10.1111/jcpt.13670）。

複数の医薬品又は *in vivo* と *in vitro* 情報を同時に解析する新たな手法による薬物動態学的相互作用の予測系の構築（Drug Metab. Pharmacokinet. 39, 100396, 2021）、臨床試験公開情報を活用したモデル基盤メタ解析に基づき、高齢患者の多い代表的な疾患の長期病態進行と影響因子の予測（J. Clin. Med. 9(8), 2676; <https://doi.org/10.3390/jcm9082676>, 2020; CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 10(9):1081-1091, 2021.）及び加齢に伴う肝クリアランス低下の定量的な評価（Clin Pharmacokinet, 61(2):295-305, 2021.）を行い、発表した。

本邦医療現場での使用の点から留意すべき医薬品を選定して、代表的な薬物代謝酵素とトランスポーターの分子種毎に基質、阻害薬及び誘導薬に分類、薬物動態学的機序に基づく薬物相互作用リスクの体系的評価と適正なマネジメントに資する医薬品リストをとりまとめ、発表した（Drug Metab. Pharmacokinet. 41, 2021, doi:10.1016/j.dmpk. 2021.100414.）。

研究開発の意義と将来展望

本研究開発は、近年発出された関連指針を踏まえ、実臨床の場でモデリングとシミュレーションの理論や技術を有効に活用して、患者特性を踏まえた医薬品の投与最適化や薬物有害事象のマネジメントに資する評価・予測手法の枠組みを構築することを目標とした。医療系データベースの解析に基づく高齢者でのポリファーマシー実態の報告と特に注意が必要な薬物の安全確保策のための提案を行うとともに、患者特性を踏まえた用量調節と相互作用予測のための数理モデルの利活用に資する留意点や必要な情報を整理し、医薬品開発や医療現場への提案及び資材の作成を行った。本研究開発で収集された基盤データや薬学的エビデンスは、特別な配慮が必要な高齢者以外の集団における医薬品適正使用に応用可能である。将来的に、高齢者の医薬品適正使用の指針への反映や肝及び腎等の薬物消失臓器の機能障害患者に対する臨床薬理試験等の新たな行政指針策定に繋がることが期待される。

Patient populations with specific backgrounds, such as populations of the elderly, children, or patients with polypharmacy, are usually not enrolled in clinical trials for drug approval. Therefore, it is difficult to obtain sufficient information on safety in these patient populations as well as the proper dosing guidelines during the drug development process. It is thus necessary to avoid problems related to polypharmacy and age-dependent changes in physiological functions and to establish a scientific framework that contributes to both the appropriate drug dosing and the proper management of adverse events in such special populations.

The goal of this research project was to develop a framework for a model-informed approach that enables optimization of drug dosing by incorporating patient information on drug interactions and physiological functions. The project conducted to investigate drug safety in an elderly population by coordinating three sub-research projects: 1) cross-product analysis of adverse event risks using real-world data, 2) model-based meta-analysis of clinical trial data and accumulation of *in vitro*

metabolism information for approved drugs, and 3) effective application of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model in clinical practice.

The actual status of polypharmacy in the elderly, drug selection and dosing adjustment to avoid adverse drug events were clarified based on the real-world data in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database and the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB Japan). The use of a comprehensive evaluation combining various medical databases and model analyses will contribute understanding of the actual drug treatments and the development of proper dosing guides to ensure safety for elderly patients. The risk factors for drug interactions, age-dependent pathological conditions and changes in physiological function were investigated by model-based meta-analyses of multiple clinical trial data. We found both the quantitative prediction of liver clearance, and the identification of risk factors potentially affecting the therapeutic effect and safety. A new *in vitro*–*in vivo* evaluation approach that improves the accuracy of drug interaction prediction was also established. Representative drugs were selected, based on the necessity of ensuring safety and pharmacokinetic characteristics, and a mathematical model was constructed for dose optimization with consideration for drug interactions and changes in physiological functions. The findings will contribute to the development of specific warnings under various situations expected in clinical practice and proposals for the development of dose-adjustment guidelines and clinical drug development incorporating quantitative information.

The results obtained from these three sub-research projects were integrated, and a dose adjustment strategy and information materials that contribute to the practice of optimal drug therapy were proposed, particularly for some representative drugs that require attention in the elderly. The model-informed evaluation and prediction approach, basal data and pharmaceutical evidence provided by this research project can be utilized in clinical practice, based on related theories and regulatory guidelines. The outcomes of this research project will be applicable to the proper use of drugs in other special populations. In the future, the results obtained from this project will be reflected in the guidelines of appropriate medications for elderly patients, in addition to contributing to studies for the development of new regulatory guidelines, such as clinical pharmacology studies for patients with hepatic or renal dysfunction. The outcomes of this research were published as following papers.