

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32680

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20736

研究課題名（和文）高齢者における精神神経系薬の有害作用発現と多剤服用による相互作用の定量的評価

研究課題名（英文）Quantitative Assessment of Adverse Effects of Neuroleptics and Multiple Drug Interactions in the Elderly

研究代表者

岡田 章 (Okada, Akira)

武蔵野大学・薬学部・助教

研究者番号：50825320

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：PMDAの公開する医薬品副作用データベース等に集積された情報を解析し、高齢者で特に問題となっている老年症候群の症状を中心とした副作用発現の状況をスクリーニングした。高齢者に対して特に注意すべき代表的な薬物として加齢およびポリファーマシーの観点からトリアゾラム（TZR）を取り上げた。Greenblattらの報告（NEJM, 1991）よりTZR血中濃度および鎮静・認知機能の推移を抽出し、PK/PDモデルを構築した。高齢者（69歳）にTRZを投与した時、5.95時間後に血中濃度が0.44 ug/mLを下回るための投与量は0.156 mgと推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の医薬品副作用データベース（JADER）を用いた解析は、本邦におけるリアルワールドデータとして非常に有用であり、近年多くの報告がなされている。一方で、有害事象の定性的評価は可能であるものの、定量的評価の実施は難しい。本研究では、治験では得ることが難しい高齢者における長期間の薬物使用状況と薬物有害事象の傾向の把握及び薬物の生体内運命の数理的モデル解析による包括的な評価を行った。このような研究は現時点で少なく、本研究が先駆的な位置づけである。

研究成果の概要（英文）：We analyzed information collected in the PMDA's database on adverse drug reactions and screened for adverse drug reactions, focusing on symptoms of geriatric syndrome. Triazolam (TZR) was taken up as a typical drug to be taken care of in the elderly from the viewpoints of aging and polypharmacy. From a report by Greenblatt et al. (NEJM, 1991), we extracted the blood concentration of TZR and the changes in sedation and cognitive functions, and constructed a PK/PD model. When TRZ was administered to the elderly (69 years old), it was estimated that 0.156 mg of TRZ was required to lower the blood concentration below 0.44 ug/mL 5.95 hours after administration.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：データベース 薬物動態

## 1. 研究開始当初の背景

日本人の平均寿命は、一貫して右肩上がりであり上昇し、平成 29 年の厚生労働省の報告によれば、男性 81.09 歳、女性 87.26 歳と過去最高を更新した。本邦における高齢化の進展、特に 75 歳以上の高齢者の増加に伴い、高齢者に対する薬物療法の需要はますます高まっている。一方、高齢者は、加齢による生理機能の低下や併存疾患治療を目的とした医薬品の多剤服用等が問題として挙げられており、薬物治療の最適化は困難を極めている。ポリファーマシー是正と高齢者の特徴に配慮したより適切な薬物治療の実践のために、平成 29 年 4 月に「高齢者医薬品適正使用検討会」が設置され、高齢者での医薬品の安全性確保に関わる調査・検討に基づき、平成 30 年 5 月には「高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編)」が発出された。近年、新薬開発の成功確率の向上及び医薬品の適正使用推進を目指し、医薬品開発や承認審査における M&S の利活用が注目され、行政指針の策定が国内外で進んでいる。このような動向を背景に、医薬品開発の効率化や医療現場での医薬品の適正使用に資するためのアプローチとして M&S の意義は広く認識されるようになってきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、高齢者の医薬品安全対策において特に問題となっている精神神経用剤に焦点を当て、適正な用量調節の指針及びポリファーマシー是正に向けた薬物有害事象の把握とマネジメントに資するための体系的な情報収集と利活用のための枠組みの構築を目指す。

## 3. 研究の方法

本研究では、高齢者の医薬品安全対策において問題となっている精神神経用剤に焦点をあてる。「高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編)」の別表にまとめられている「A. 催眠鎮静・抗不安薬」、「B. 抗うつ薬」、「C. 認知症の行動・心理症状 (BPSD) 治療薬」について、適正な用量調節の指針及び薬物有害事象の把握とマネジメントに資するための体系的な情報収集及び利活用のための枠組みの構築を目指し、以下について検討した。

(1) 高齢者 (80 歳以上) における薬物有害作用発現の調査を目的として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の公開する医薬品副作用データベース (Japanese adverse drug event report database; JADER)、米国 FDA の公開する公開する医薬品副作用データベース (FAERS) および厚生労働省の公開するレセプト・特定健診情報の National Data Base に集積された情報を解析し、高齢者で特に問題となっている老年症候群の症状を中心とした副作用発現の状況を長期間にわたり調査した。

(2) 高齢者では、薬物代謝酵素シトクロム P450 の活性低下、腎排泄能の低下などが原因で、医薬品の消失が大きく低下するケースが散見される。また、高齢者では、一般的に併存疾患治療のため医薬品の併用療法を実施されているケースが大多数を占めている。データベース「Metabolism and Transport Drug Interaction Database」及び文献報告により、高齢者における生理機能の変化や併用薬の影響による医薬品生体内運命の変動を調査した。

(3) 別表 A~C で提示された薬物のうち、特定の代謝酵素・薬物トランスポーターの指標となるものをモデル薬物として取り上げ、2 の情報を組み込んだ数理的モデルを構築し、高齢者の医薬品生体内運命の変動を定量的に評価した。

(4) 医薬品との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、一般的に医薬品の曝露量と相関することが多く、血中薬物濃度の最大値 (Cmax) や area under the curve (AUC) が副作用発現の指標として用いられる。1~3 で得られた知見を統合し、M&S の手法を活用することで、実臨床で想定される様々な状況下での高齢者の薬物曝露を定量的に予測し、副作用発現の状況も加味した包括的な評価に基づき、用量調節指針を提案した。

## 4. 研究成果

加齢に伴う発現リスク上昇が顕著であった AE は、転倒・骨折であり、トリアゾラム (TZR)、フルニトラゼパム等において、加齢に依存した転倒・骨折の発現リスクの上昇傾向が顕著に観察された。抗うつ薬においては SSRI および SNRI において、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の発現リスクが高値を示した。

**(1) 処方実態の調査**

TRZは年間2億錠以上が処方されており、51.8%以上が70歳以上、25.4%は80歳以上で処方されていた。TRZ以外の催眠鎮静薬においてもほぼ同一の傾向が観察され、高齢者に対して特に汎用されている薬効群であった。TRZは典型的なCYP3Aの基質薬であり、阻害薬併用時にAUCは大きく増加する。特にAUCが1.25倍以上増加すると記載されている薬物との併用が354例(8.6%)であった、また、催眠鎮静薬の多くはCYP3Aで代謝され、flunitrazepam(657例)やetizolam(651例)と多く併用されていた。

Table 1. トリアゾラム処方実態の調査 [左: 年別総処方数(百万錠), 右: 年別処方率(%)]

Age	処方年度				
	2014	2015	2016	2017	2018
10-19	0.2	0.4	0.4	0.3	0.3
20-29	3.5	6.3	5.6	5.3	4.1
30-39	10.0	16.9	15.2	14.6	11.6
40-49	18.0	29.7	28.6	27.9	23.0
50-59	19.3	31.1	29.7	29.5	25.9
60-69	31.4	46.4	41.8	39.7	31.5
70-79	50.9	71.7	62.8	60.3	52.7
≥ 80	48.1	73.4	67.1	49.1	57.3
Total	181.4	275.9	251.2	226.8	206.5

**(2) 有害事象発現傾向の解析**

JADERの総報告件数は、被疑薬として登録された有害事象が1,013,290件、その内TRZの有害事象は875件であった。全体として意識障害や自殺念慮・自殺行動などの精神神経系症状の報告件数が多かった。FAERSの総報告件数は、被疑薬として登録されたAEが47,483,940件、その内TRZのAEは43,318件であった。加齢に伴い意識障害・せん妄・転倒・骨折・腎機能障害・不整が起こりやすい傾向にあった。高齢者は薬物代謝速度の低下に伴う翌朝へのキャリーオーバーが懸念されている。また併存疾患治療を目的とした医薬品の多剤服用により相互作用発現リスクも高いため、これらのAE発現リスクの増加に寄与した可能性が示唆された。

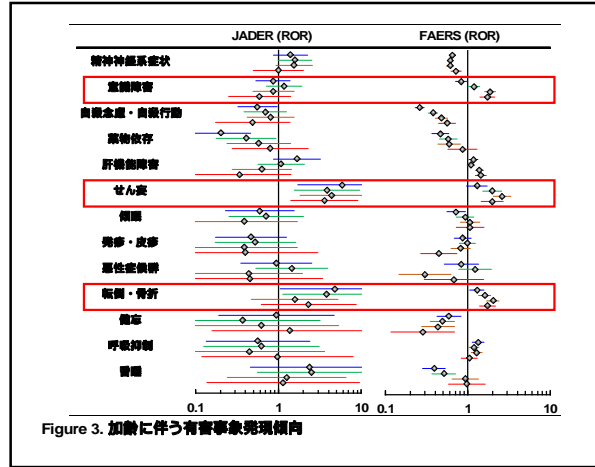


Figure 3. 加齢に伴う有害事象発現傾向

**(3) 数理モデルを用いた解析**

Greenblattらの報告より血中TRZ濃度、鎮静度及び認知スコアの推移を抽出し、PK/PDモデルを構築した。TRZを同用量投与した際、血中濃度は高齢者(69歳)の方が健康若年者(30歳)よりも高く推移した。また、0.250mg投与の健康若年者(30歳)と0.125mg投与の高齢者(69歳)の血中TRZ濃度推移は類似していた。鎮静度及び認知スコアは血中TRZ濃度依存的に推移していた。薬力学パラメータと血中TRZ濃度をプロットしたところ、時間的な薬効発現の遅れが観察されたため、PDモデルはエフェクトコンパートモデルを採用した。また、ROC曲線より血中濃度が0.44 µg/mLを超過するとAE発現リスクが上昇した。構築したモデルを用いてシミュレーションをしたところ、健康若年者(30歳)にTRZ 0.25 mg投与時の血中濃度が0.44 µg/mLを下回るのに要する時間は5.95 hrであった。一方、69歳にTRZを投与した時、5.95 hr後に血中濃度が0.44 µg/mLを下回るための投与量は0.15 mgであった。また、69歳に0.0625 mg(0.125 mgの半錠)を投与した際、5.95 hr後に血中濃度が0.44 µg/mLとなる併用可能なAUCR(CL/Fの低下率)の上限は2.27であった。特にTRZの曝露量に影響を及ぼす薬物の中で特に併用数の多かったシメチジン、ジルチアゼム、クラリスロマイシンおよびイトラコナゾールを代表的な薬-薬相互作用発現のリスク薬物として、69歳に対してTRZ 0.0625 mgと併用した時の血中濃度および鎮静・認知機能の推移をシミュレーションした。AUCRが2.27の時のピークの値は健康若年者と高齢者においてほぼ同じだった。AUCRが大きい薬物ほど消失が遅延し、AUCR 1のTRZの半減期は2.9hrに対し、AUCR 27.12のイトラコナゾールの半減期は69.84 hrであった。

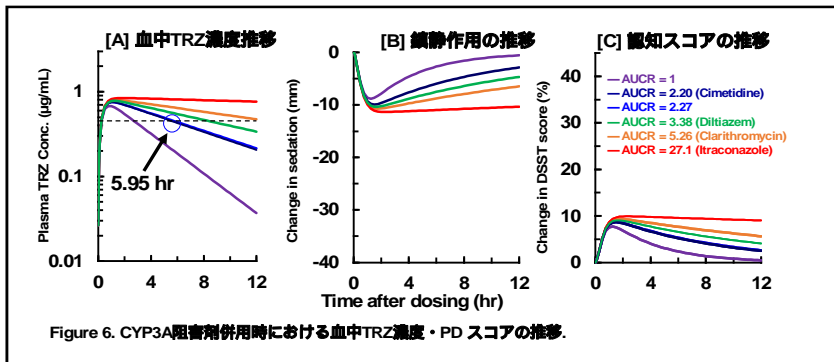


Figure 6. CYP3A阻害剤併用時における血中TRZ濃度・PDスコアの推移.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田 章, 高野 那津子, 世良 庄司, 永井尚美
2. 発表標題 高齢者におけるトリアゾラム至適投与法の検討.
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平沼 さつき, 岡田 章, 小川 拓也, 鈴木 浩史, 山田 博章, 永井 尚美
2. 発表標題 高齢者における催眠鎮静薬・抗不安薬の有害事象発現傾向の解析
3. 学会等名 第22回 日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 拓也, 岡田 章, 平沼 さつき, 鈴木 浩史, 山田 博章, 永井 尚美
2. 発表標題 高齢者における抗うつ薬およびBPSD治療薬の有害事象発現傾向の解析
3. 学会等名 第22回 日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------