

# 論文の内容の要旨

氏名：大森崇行

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：薬物動態/薬力学モデルを用いた周術期におけるペンタゾシン投与計画の最適化に関する研究

## 緒言

ペンタゾシン（PTZ）は本邦において疼痛コントロールに広く使用されているが、オピオイド受容体に関連した呼吸抑制等の副作用が認められる。近年、鎮痛薬の様々な薬物動態（PK）/薬力学（PD）モデリングおよびシミュレーションが報告されており、これらを用いることで個々の患者の特性やニーズ（年齢、体格、臓器機能）に基づいた個別化医療を提供することが可能となる。エビデンスの大半は臨床試験の結果より得られたものであり、現実の環境であるリアルワールドで治療された患者は不均一で多様である。さらに、術後疼痛管理の予測が困難となる背景として創傷治癒過程の影響が無視できない。そこで本研究では PK/PD モデルを構築し、安全で効果的な投与計画を立案しシミュレーションすることによって、周術期患者における PTZ 投与の最適化を目的とする。

## 第1章：小児の PK/PD モデルによるペンタゾシンの呼吸抑制作用の予測

PTZ の副作用として呼吸抑制が報告されているが、複数回投与による呼吸抑制への影響は明らかにされていない。そこで本章では小児への安全性を検討するため、PTZ の呼吸抑制効果に着目し PK/PD モデリングおよびシミュレーションによって適切な投与方法について検討した。

【方法】データソースは、眼科手術後の小児（4-8 歳）に PTZ 0.5 mg/kg 投与後の呼吸回数、酸素飽和度の経時的推移を示した Hamunen らの報告より、画像数値化ソフトウェア WebPlotDigitizer を用いて抽出した。PK モデルは 3-コンパートメントモデルを、PD モデルは間接反応モデルを検討した。シミュレーション条件は、体重 22 kg、投与量 0.5 mg/kg、投与間隔 2、4、6 時間で投与した場合とし、血中 PTZ 濃度、呼吸回数、酸素飽和度の経時的推移を検討した。またクリアランスが 20、40%低下した場合について同様に検討した。

【結果】図 1 に小児 PK/PD モデルを、図 2 に投与間隔 2 時間による血中 PTZ 濃度、呼吸回数、酸素飽和度の経時的推移のシミュレーション結果を示す。投与間隔 2 時間では呼吸回数は 2 回目投与後から小児の正常範囲を下回り、酸素飽和度がわずかに低下した。クリアランスが 20、40%低下した場合、投与間隔 2 時間では呼吸回数は著明に低下し、酸素飽和度の低下も認められたが、投与間隔 6 時間では許容範囲内であった。

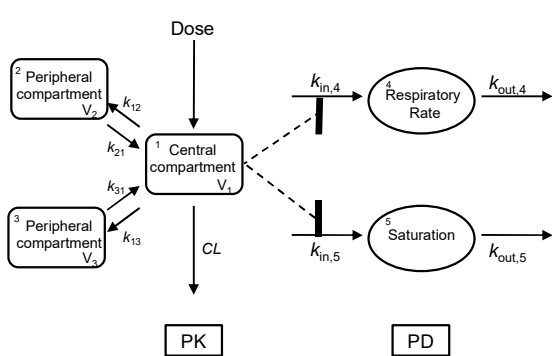


図 1 小児 PTZ PK/PD モデル

CL; クリアランス,  $V_i$  分布容積,  $k_{12, 21, 13, 31}$ ; 各コンパートメント間速度定数,  $k_{in, 4}$ ; 呼吸回数の 0 次生成速度定数,  $k_{out, 4}$ ; 呼吸回数の 1 次消失速度定数,  $k_{in, 5}$ ; 酸素飽和度の 0 次生成速度定数,  $k_{out, 5}$ ; 酸素飽和度の 1 次消失速度定数。

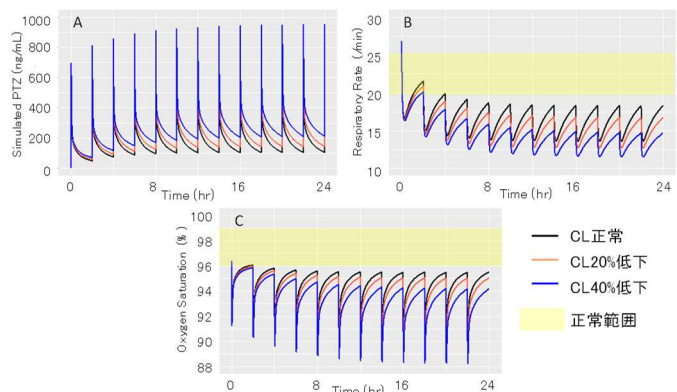


図 2 PTZ 投与量 0.5 mg/kg/回、投与間隔 2 時間で投与後のシミュレーション結果

A; PTZ 濃度の経時的推移, B; 呼吸回数の経時的推移, C; 酸素飽和度の経時的推移。

【考察】本研究によって小児の PTZ 投与後の呼吸抑制を、呼吸回数および酸素飽和度を指標とした間接反応モデルを用いることで、それぞれの経時的推移を記述することが可能と考えられる。

## 第2章：周術期のリアルワールドデータを用いたPTZのPK/PDモデル構築

周術期においては術後の時間経過とともに病態が変化するため、薬効の経時的推移の現実的な説明とならない。周術期患者の疼痛管理を適正に行うためには、周術期患者を対象とした鎮痛効果の経時的推移を表すPK/PDモデルを構築する必要がある。本章では、PTZの母集団PK及びリアルワールドデータを用いたPK/PDモデル構築を行うことを目的とした。本研究は、聖路加国際病院（研究番号14-R143）および日本大学（19-005-1）の臨床倫理審査委員会の承認を受けている。

【方法】PK/PDモデリングに必要な血漿中濃度データはTakahashiら、Arakawaらの報告よりデータを取得し、2-コンパートメントモデルおよび3-コンパートメントモデルを検討した。疼痛の指標はNumerical Rating Scale(NRS)とし、2015年1月から2018年3月の間に聖路加国際病院整形外科術後48時間以内にPTZ 15 mg/回を0-9回投与された患者520名（年齢8-98歳、体重14-132 kg）より取得した。PTZが48時間以内に投与されなかった患者のNRSは創傷治癒過程を表す時間依存効果を算出するために用いた。患者のNRSの時間経過を説明するために、創傷治癒過程を表す時間依存効果およびPTZの鎮痛効果をSigmoid Emaxモデルで表した間接反応モデルを選択した。またベースラインとなる疼痛の初期値( $Pain_{base}$ )は既報に基づいて各術式で固定し、既報に当てはまらない術式については $Pain_{base}$ を推定した( $Pain_{base}$  Estimated)。PK/PDモデルに影響を与える可能性のある共変量については年齢の他に生化学的検査値を共変量候補として検討した。最終的な母集団PKおよびPK/PDモデルは、モデル診断プロット、パラメータ推定値、パラメータ推定値の標準誤差、および目的関数値を用いて選択した。パラメータ推定値の不確実性はブートストラップ法を用いて評価し、リサンプリングは500回行った。母集団PKモデルはprediction-corrected visual predictive check (pcVPC)により、PK/PDモデルはvisual predictive check (VPC)により評価した。

【結果】合計997点のNRSデータが収集された。図3に母集団PKモデルのpcVPCを示す。図4にPK/PDモデルのVPCを示す。 $Pain_{base}$  NRS 5および $Pain_{base}$  NRS 6のVPCでは、観測値が予測値の信頼区間内であり、PK/PDモデルによる術後48時間における鎮痛効果予測は可能であった。一方、 $Pain_{base}$  NRS 7においては予測値の信頼区間の幅が広く、NRS 7を超える症例はモデルによる予測は困難であった。PK/PDモデルに影響を与える可能性のある共変量は検出されなかった。図5に最終的なPK/PDモデルを示す。

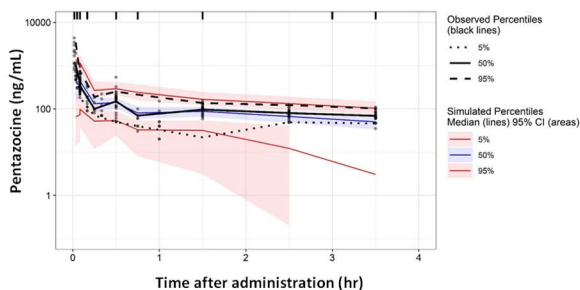


図3 母集団PKモデルの prediction-corrected visual predictive check

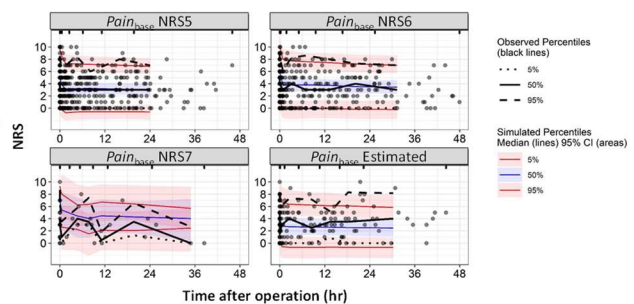


図4 PK/PDモデルの visual predictive check

【考察】周術期におけるPTZ投与後の鎮痛効果は、PKモデルは2-コンパートメントモデル、PDモデルは創傷治癒過程を表す時間依存効果とPTZによる鎮痛効果を組み込んだ間接反応モデルを用いて記述可能であることを明らかにした。本研究のPDのデータソースは132 kgまで患者データを含めて解析しており、高度肥満患者におけるPTZ投与後のシミュレーションも可能にした。本モデルは他の鎮痛剤に応用することが可能であり、創傷治癒過程による鎮痛効果と薬剤による鎮痛効果を分離して評価できると考えられる。

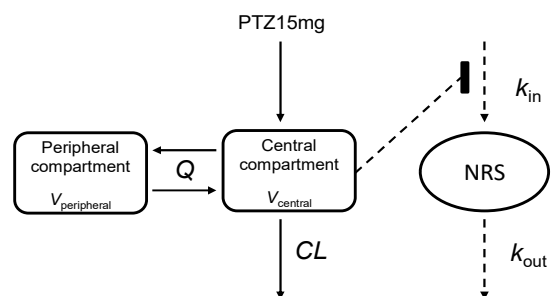


図5 周術期PTZ PK/PDモデル

CL; クリアランス,  $V$ ; 分布容積,  $Q$ ; コンパートメント間クリアランス,  $k_{in}$ ; NRSの0次生成速度定数,  $k_{out}$ ; NRSの1次消失速度定数。

### 第3章：PK/PDモデルによるPTZ投与計画の最適化

整形外科手術の中でも人工膝関節置換術や人工股関節全置換術は極めて術後疼痛の強い術式の一つであり、疼痛強度はNRS 5, 6とも報告されている。周術期における患者の術後疼痛と副作用を最小限に抑えるために、構築したPK/PDモデルによるシミュレーションを実施し、適切な投与間隔を検討した。

【方法】成人のシミュレーション条件は  $Pain_{base}$  NRS 5 および  $Pain_{base}$  NRS 6, 体重 40, 80, 120 kg, 投与量 PTZ 15 mg/回とした。モンテカルロシミュレーションにより 1000 人の仮想患者に投与間隔 4, 8, 12 時間で複数回投与し、術後 48 時間の 80% となる 38.4 時間以上にわたって NRS < 3.5 にコントロールされた割合を算出した。小児の鎮痛効果の推移は、小児の PK モデルに、第 2 章で構築した PD モデルを連結し、シミュレーションした。小児のシミュレーション条件は  $Pain_{base}$  NRS 6, 体重 22 kg, 投与量 0.5 mg/kg, 投与間隔 2, 4, 6 時間で投与した NRS の経時的推移をシミュレーションした。また PTZ のクリアランス低下時の影響を調べるため、クリアランスが 20, 40%低下した場合についても同様に検討した。

【結果】図 6 に  $Pain_{base}$  NRS 6, 体重 80 kg, PTZ 投与量 15 mg/回の投与間隔 4, 8, 12 時間で投与した仮想患者 1000 人の鎮痛効果推移をシミュレーションした結果を示す。表 1 に  $Pain_{base}$  NRS 5 および 6 の体重 80 kg の患者に PTZ 15 mg を投与間隔 4, 8, 12 時間で投与し、術後 48 時間の 80% となる 38.4 時間以上にわたって NRS < 3.5 にコントロールされた割合をシミュレーションした結果を示す。投与間隔 4 時間の投与において、 $Pain_{base}$  NRS 5 では 61.8, 55.1, 51.4%とコントロール良好であったが、 $Pain_{base}$  NRS 6 では 48.5, 40.0, 37.4%でコントロールは不十分であった。小児において、投与間隔 2, 4, 6 時間で投与した結果、いずれの投与方法においても NRS < 3.5 にコントロールされた。

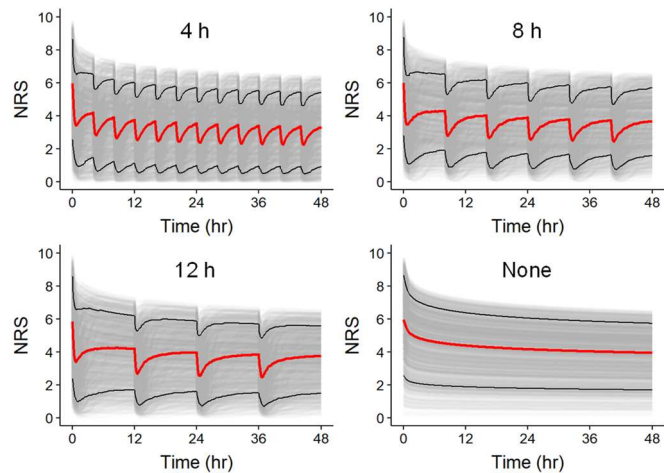


図 6 体重 80 kg の仮想患者に PTZ 投与量 15 mg/回を投与間隔 4, 8, 12 時間で投与した鎮痛効果推移  
黒線: 10%, 90%点, 赤線: 50%点, グレー: 個別推移。

表 1 仮想患者 1000 人に PTZ を投与し、38.4 時間以上 NRS < 3.5 にコントロールされた人数

Body weight (kg)	Dosing interval					
	4 h		8 h		12 h	
	$Pain_{base}$ : NRS 5	$Pain_{base}$ : NRS 6	$Pain_{base}$ : NRS 5	$Pain_{base}$ : NRS 6	$Pain_{base}$ : NRS 5	$Pain_{base}$ : NRS 6
40	655	536	574	435	538	395
80	618	485	551	400	514	374
120	584	459	532	388	500	364

PTZ dose: 15 mg.

【考察】術後疼痛コントロールを良好にするためには、体重及び疼痛の程度を用い、構築したモデルによるシミュレーションから追加投与、投与間隔を検討することが有用と考えられる。また小児においては、疼痛コントロールは十分であったが、頻回投与は呼吸抑制のリスク上昇に留意する必要があると考えられる。

## 総括

術後疼痛コントロールの予測が困難となる創傷治癒過程の影響を考慮して、リアルワールドデータを組み込んだ PTZ の PK/PD モデル構築およびシミュレーションによって周術期患者の PTZ 投与計画の最適化を行った。これらの結果は、PTZ 投与後の鎮痛効果を評価する至適時間について明確にし、副作用を最小限に抑える適切な投与間隔を決定することを可能にし、周術期における PTZ の適正使用につながるものと考えられる。