

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 松 本 宜 明

(副査) 教授 鈴 木 豊 史 教授 辻 泰 弘

ペンタゾシン (PTZ) は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。患者の痛みを最小限に抑えるためには、PTZ の鎮痛効果を予測し、副作用の少ない適切な投与間隔で投与することが重要と考えられている。また、薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) モデリング及びシミュレーションは個々の患者の特性に基づいた個別化医療を提供することができる。一方、投与計画のエビデンスは臨床試験の結果より得られたものである。現実の環境であるリアルワールドにおいて治療された患者は厳密な組み入れ基準を満たした臨床試験参加者よりも不均一で多様であり創傷治癒過程の影響を受け、術後疼痛管理の予測が困難な場合がある。そこで、リアルワールドで PTZ を投与された周術期患者の症例について、PK/PD モデリング及びシミュレーションを行い、適正使用に関する有用な情報を示すことを目的とした。

第1章では、小児のPTZの呼吸抑制作用を予測するために、PK/PDモデリング及びシミュレーションを行った。眼科手術後の小児において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らの報告をデータソースとし、PKモデルは3-コンパートメントモデル、PDモデルは間接反応モデルを検討した。その結果、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減少した。クリアランスが20、40%減少した場合は、投与間隔2時間では呼吸回数が著明に低下し、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。小児のPTZ投与後の呼吸抑制を、呼吸回数及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できることを示した。

第2章では、周術期のPTZのPK/PDモデルを構築するために、PTZの母集団PK及びリアルワールドデータを用いたPK/PDモデルを検討した。Numerical rating scale (NRS)を疼痛の指標とし、2015年1月から2018年3月の間に聖路加国際病院整形外科において術後48時間以内にPTZ 15 mg/回を0-9回投与された患者を対象とした。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、疼痛の初期値をPainbaseとし、創傷治癒過程を表す時間依存効果及び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。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。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により、PK/PDモデルはvisual predictive check (VPC)により評価した。合計997点のNRSデータが収集され、Painbase NRS5及びPainbase NRS6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、Painbase NRS7においては予測値の信頼区間の幅が広く、NRS7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。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。

第3章では、PK/PDモデルによるPTZ投与計画の最適化を目的として、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。成人のシミュレーション条件としてPainbase NRS5の

場合、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。その結果、コントロールされた割合は、それぞれの投与間隔で 61.8、55.1、51.4% と良好であった。小児の鎮痛効果の推移は、小児の PK モデルに、構築した PD モデルを連結し、Painbase NRS6、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 の経時的推移のシミュレーションを行った。その結果、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。術後疼痛コントロールを良好にするためには、体重及び NRS 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できることを明らかにした。

以上より、リアルワールドデータを組み込んだ PTZ の PK/PD モデリング及びシミュレーションにより周術期患者の PTZ 投与計画の最適化が可能となり、さらに PTZ 投与後の鎮痛効果を評価する至適時間が明確になることで副作用を最小限に抑える適切な投与間隔を決定できることを明らかにした。これらの知見は、周術期における PTZ の適正使用に寄与するものと考えられる。よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 5 年 1 月 16 日