

位の種類	博士	氏名	笹川 智貴
学位論文題目			
<p>Predictive performance of six compartmental pharmacokinetic models of rocuronium delivered by bolus followed by continuous infusion: Assessment of parameter sets determined using samples obtained after bolus infusion only</p>			
<p>(ロクロニウム単回投与から得られた薬物動態モデル6種類の単回・持続投与時における予測性能)</p>			
<p>共著者名 Kenichi Masui, Tomiei Kazama, Hiroshi Iwasaki</p>			
<p>未掲載</p>			
<p>研究目的</p>			
<p>非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムは間欠的単回投与や持続投与で患者に投与される。ロクロニウムは個体差の大きい中時間作用型薬剤であるため、適切な投与のためには筋弛緩モニタが使用される。加速度式トランスデューサを使用した筋弛緩モニタは安価、簡易で最も一般的な定量的モニタであるが、時にアーチファクトや患者の体動、安定しない反応のために術中使用が影響を受けることがある¹⁾。このような状況では筋弛緩モニタに加えて、適切に予測された予測血中濃度が臨床的に役立つかもしれない。一度筋弛緩モニタと予測血中濃度の関係性があきらかとなれば薬剤の効果は予測血中濃度を指標にして投与できうる。現在は薬剤投与補助モニタも予測血中濃度を表示している。ロクロニウムの予測血中濃度は薬物動態モデルを使用して計算することができる。ロクロニウムは単回投与や持続投与どちらでも投与されうる薬剤であるのでどちらの投与方法においても適切に血中濃度は予測されるべきである。過去に報告されたほとんどの薬物動態モデルは単回投与後のデータのみから作成されたものが多い。我々は以前にプロポフォールを単回投与して得られたデータから作られた薬物動態モデルは持続投与中の血中濃度を過小評価することを報告した²⁾。今回の研究では単回投与後のデータから作成された6種類の薬物動態モデルがロクロニウム単回投与と持続投与を組み合わせ投与をした場合の血中濃度を正しく予測できるかその予測性能を評価することである。</p>			

材 料 ・ 方 法

評価の対象としたロクロニウムの薬物動態モデルはそれぞれ報告した著者の名前から“Wierda,” “Szenohradzky,” “Alvarez-Gomez,” “Cooper,” “Magorian,” , “Kleijn” とした。これらのモデルは全てロクロニウムを単回投与した後に採血された血中濃度データから作成されていた。すべてのモデルの対象となった患者母集団は腎機能・肝機能共に正常であった。これらのモデルの予測性能を検証するために我々は日本で行われたロクロニウムの多施設第Ⅲ相試験、19人の血中濃度データを用い、投与量、投与時間から各モデルを使用して予測血中濃度を算出し、実際の血中濃度と比較した。

この第Ⅲ相試験では0.6mg/kg もしくは0.9mg/kg のロクロニウム単回投与の後に $7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持続投与が開始され筋弛緩モニタを用いて単収縮高が3-10%となるように適宜投与量が調整された。実測の血中濃度はロクロニウム持続投与直前、投与後60分、90分、持続投与停止直前の4ポイントが採血された。予測血中濃度の予測精度の評価には予測誤差 (PE)、予測誤差中央値 (MDPE)、絶対予測誤差中央値 (MDAPE)、揺らぎ (wobble)、予測誤差の傾き (divergence PE)、絶対予測誤差の傾き (divergence absolute PE) を用いた。

成 績

評価に用いた血中濃度の実測値の測定ポイント数は72ポイントで、ロクロニウムの実測濃度は $0.6\text{-}3.3 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ の範囲であった。また、測定時間は最長292分までのデータが含まれていた。各モデルの予測精度は Szenohradzky モデルは明かな過大予測 (MDPE -25.7%) の傾向がみられ、Wierda (20.7%)、Alvarez-Gomez (42.9%)、Cooper モデル (31.3%) では過小予測の傾向が見られた。Magorian と Kleijn モデルは適正範囲内に収まっていた。Szenohradzky モデルの wobble は4つのモデルと比較すると低値で (5.4%)、個体内変動が少なかった。Szenohradzky と Magorian モデル以外の他の4つのモデルでは Divergence PE が-10%を下回り有意に時間経過と共に予測精度が過小評価から過大評価へと変化していた。

考 案

ロクロニウム間欠的投与からのみのデータで作成された薬物動態モデルで間欠的投与と持続投与を組み合わせた投与中の血中濃度を予測する場合の各薬物動態モデルの予測性能は、Magorian と Kleijn モデルが受容できる予測性能を持っていた。また、Szenohradzky と Magorian モデルは長時間でも安定した予測性能を持っていた。以上より今回検討した6つのモデルの中では Magorian モデルが持続投与を含む投与方法の間でも最も受容できる予測性能を示すと考えられた。

MDPE や MDAPE は薬物動態モデルを外挿する場合に最も基本的な評価要素となる指標である³⁾。Magorian と Kleijn モデルは MDPE の受容できる範囲である-20%から20%、そして MDAPE が30%よりも

低値という基準を満たした (Magorian: MDPE -1.8% MDAPE 20.3%, Kleijn: MDPE 5.7% MDAPE 22.2%)。しかし Kleijn モデルは divergence PE が-15.1%と有意に 0 よりも低値をとり、長時間投与での予測精度が変化してしまうことが示唆された。これらのことから Magorian モデルが推奨されると考える。過去の報告では薬剤が間欠的投与された血中濃度のデータから作成された薬物動態モデルは持続投与中の血中濃度を低く予測することが知られている。しかし今回の検討では Magorian モデルは我々の仮説に反して受諾できる予測性能を示した。この理由については不明な点が多いが、モデルの作成方法が関与している可能性が示唆される。薬物動態モデルの作成法には mixed-effects modeling approach や standard two-stage approach があるが、Magorian と Kleijn モデルは mixed-effects modeling approach で作成されており、これら二つが他のモデルよりも予測性能が高かったことはモデル作成法の影響があったことが伺える。今回の研究の制限として人種差の影響が懸念され、特に Kleijn モデルには人種の要素が含まれていたが、アジア人と非アジア人の予測血中濃度の差は $0.03 \mu\text{g/mL}$ しかなく、ほとんど影響がないと考えられた。

結 論

ロクロニウム単回投与から得られた血中濃度より作成された薬物動態モデル 6 種類において、Magorian モデルは持続投与を含む薬剤投与中の血中濃度を予測できた。今回のように薬物動態モデルを外挿して使用する場合は薬物動態モデルの妥当性が検証されるべきである。このような薬物動態モデルの外挿では mixed-effects modeling approach で作成された薬物動態モデルは standard two-stage approach で作成された薬物動態モデルよりも予測性能が高いかもしれない。

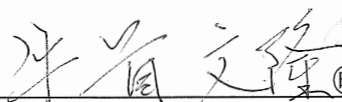





引 用 文 献

1. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:82-9.
2. Miyabe-Nishiwaki T, Masui K, Kaneko A, Nishiwaki K, Nishio T, Kanazawa H. Evaluation of the predictive performance of a pharmacokinetic model for propofol in Japanese macaques (*Macaca fuscata fuscata*). *J Vet Pharmacol Ther*. 2013;36:169-73.
3. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, et al. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg*. 2010;111:368-79.

参 考 論 文

1. 笹川智貴, 岩崎寛, ロクロニウムの上手な使い方 麻酔維持におけるロクロニウムの使い方
日本臨床麻酔学会誌, 28, 4, 655-669, 2008
2. 笹川智貴, 岩崎寛, 神経筋接合部を意識した筋弛緩投与方法とモニタリング 効果部位を意識した
筋弛緩薬投与, 臨床麻酔科学会誌, 29, 1, 2-14, 2009
3. 笹川智貴, 岩崎寛, 筋弛緩薬をしっかり管理・投与する～コントロールされた筋弛緩の必要性
～, 日本臨床麻酔学会誌, 30, 5, 751-758, 2010
4. Shigeaki Otomo, Hajime Iwasaki, Kenichi Takahoko, Yoshiko Onodera, Tomoki Sasakawa,
Takayuki Kunisawa, Hiroshi Iwasaki, Prediction of Optimal Reversal Dose of Sugammadex after
Rocuronium Administration in Adult Surgical Patients(成人におけるロクロニウム投与後の筋
弛緩に対するスガマデクスの至適拮抗投与量の予測) Anesthesiology Research and Practice
Volume 2014, Article ID 848051, 5 pages

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	笹川 智貴
<p>審査委員長  </p> <p>審査委員  </p> <p>審査委員  </p>			
<p>学位論文題目</p> <p>Predictive performance of six compartmental pharmacokinetic models of rocuronium delivered by bolus followed by continuous infusion: Assessment of parameter sets determined using samples obtained after bolus infusion only</p> <p>(ロクロニウム単回投与から得られた薬物動態モデル6種類の単回・持続投与時における予測性能)</p>			

非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムは、その適切な投与のため一般的に筋弛緩モニタが使用される。しかし、筋弛緩モニタは時に不安定な反応を示し、筋弛緩薬の術中使用に影響を与える。そこで、筋弛緩モニタに加え、血中濃度の適切な予測が臨床的に重要な課題と考えられる。

本研究は、ロクロニウム単回投与後の血中濃度データから作成された6種類の薬物動態モデルが、単回投与と持続投与を組み合わせた場合の血中濃度を正しく予測できるかその予測性能を評価した。実際には、日本で行われたロクロニウムの多施設第Ⅲ相試験、19人の血中濃度データを用い、投与量、投与時間から各モデルを使用して予測血中濃度を算出し、実際の血中濃度と比較した。

本研究の結果、各薬物動態モデルのロクロニウム血中濃度を予測する性能では、Magorian と Kleijn モデルが良好な結果を示した。また、長時間での安定した予測性能では、Szenohradzky と Magorian モデルが良好な結果を示した。したがって、Magorian モデルが最も優れた予測性能を示すことが明らかとなった。本研究は、ロクロニウムの血中濃度を正確に予測するモデルの存在を裏付けた初めてのものであり、筋弛緩薬の術中使用の安定性を考慮すると、その臨床的意義は大きいと思われる。

なお、論文提出者に対し各審査委員より、本論文とその関連領域に関して試問が行われ、適切な回答が得られた。

以上より、本論文は博士の学位論文として適切であると判定した。