



Population pharmacokinetics of intravenous acetaminophen in Japanese patients who undergo elective surgery

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2018-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 今泉, 剛 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000239

論文内容要旨

しめい 氏名	いまいずみ つよし 今泉 剛
学位論文題名	Population pharmacokinetics of intravenous acetaminophen in Japanese patients who undergo elective surgery
静注用アセトアミフェンは術後鎮痛目的で手術中に投与される。しかしながら、全身麻酔下に手術を受けた日本人患者の静注用アセトアミフェンの薬物動態に関する情報はほとんどない。本研究の目的は公表されている薬物動態モデルの予測性能を評価し、全身麻酔下で手術を受けた日本人における静注用アセトアミノフェンの母集団薬物動態モデルを構築することである。 方法 倫理委員会の承認を得て、UMIN に登録した。全身麻酔下に待機手術を受ける患者より承諾を得て登録した。手術中に静注用アセトアミフェン 1g を 15 分、60 分、120 分かけて投与した。投与後 0 分から 480 分の間の各ポイント（15 もしくは 16 ポイント）で採血を行い、アセトアミフェンの血中濃度を測定した。測定した血中アセトアミノフェン濃度を用いて、既に公表されている 3 つの薬物動態モデルの予測パフォーマンスについて検証し、母集団薬物動態モデルの構築は NONMEM program による非線形混合効果モデルを用いて解析を行った。 結果 腹腔鏡もしくは下肢の手術を受けた 12 人の患者からのデータを分析した（男性：7、女性：5、年齢（中央値）：55 歳、体重（中央値）：63kg）。麻酔はレミフェンタニルとプロポフォールもしくはセボフルランで維持をした。得られた 185 のデータを用い既に公表されている薬物動態モデルの評価を行った。Würthwein らの静注用アセトアミノフェン薬物動態モデルに外挿した結果十分許容できる範囲であったが、Wang らおよび Owens らのモデルでは許容範囲外であった。静注用アセトアミノフェンの母集団薬物動態モデルは体重を共変数とする 2-コンパートメントモデルで説明できた。年齢や性別、クレアチニンクリアランスは共変数として有意な差を認めなかった。モデルの偏りと不正確さを評価する指標である MDPE と MDAPE はそれぞれ 1%と-10%と許容範囲内にあった。本研究の薬物動態モデルを用いて、シミュレーションを行い、静注用アセトアミノフェン 1g を体重の重い患者に投与した場合および緩徐に投与した場合は、低いピーク血漿濃度を示した。 結論 日本人患者の静注用アセトアミノフェンの母集団薬物動態モデルを構築し、それは十分許容できる範囲内のモデルであった。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 30 年 6 月 20 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 今泉 剛

学位論文題名 Population pharmacokinetics of intravenous acetaminophen in Japanese patients who undergo elective surgery
(待機的手術を受ける日本人患者における静注用アセトアミノフェンの母集団薬物動態)

本論文は、手術中の患者に投与したアセトアミノフェンの血中濃度を測定して、薬物動態モデルを作成したものである。手術中の患者にアセトアミノフェン 1g を投与し、15 分、60 分、120 分と投与時間を変えることでどのような薬物動態モデルが描けるのかを検討された。これまで欧米では 3 つのアセトアミノフェンの血中濃度の薬物動態モデルがあった。その 3 つのモデルに今回得られた血中濃度をプロットしたところ、WURTHWEIN MODEL が高い精度が得られた。しかし日本人にとってはこのデータは高く見積もられる傾向となった。これはアセトアミノフェンの代謝が人種によって異なるためと考えられる。このため、日本人に即した薬物動態モデルが必要となる。そこで今回の検討で得られた血中濃度をプロットして新たな薬物動態モデルを作成した。このモデルの偏りと不正確さの指標である MDPE と MDAPE の精度が高い結果となった。

現在の麻酔科学では、手術中に投与した薬剤の血中濃度を薬物動態モデルから推定し、効果のある濃度を設定するのに用いている。今回は頻用するアセトアミノフェンを 1g 投与したときの推移に関して日本人特有の新たな薬物動態モデルを作成したことが、臨床的に意義のある研究であると言える判断した。

申請者の論文は本学医学博士を授与するのに値すると判定したので報告する。

論文審査委員	主査	伊関	憲
	副査	下村	健寿
	副査	青田	恵郎