

新生児におけるフェンタニルの有害反応と薬物動態の評価： 生理学的薬物動態モデリング&シミュレーションによるアプローチ

山本 和宏

Walaa Yousef Bassyouni Mahdy

藤岡 一路

矢野 育子

新生児におけるフェンタニルの有害反応と薬物動態の評価： 生理学的薬物動態モデリング&シミュレーションによるアプローチ

Evaluation of adverse reactions and pharmacokinetics of fentanyl in neonates: A physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation approach

山本 和宏^{*1} Walaa Yousef Bassyouni Mahdy^{*2} 藤岡 一路^{*3} 矢野 育子^{*4}

Key words：新生児、フェンタニル、生理学的薬物動態モデル、シミュレーション、用量設計

要 旨

目的 新生児に対するフェンタニルの最適な投与設計手法を開発することを目的に、生理学的薬物動態（PBPK）モデルを構築し、予測薬物動態（PK）パラメーターとフェンタニルによる有害反応（ADR）発現との関連を評価した。

方法 PBPK モデルを構築し、実症例に基づくシミュレーションによって推定された各種 PK パラメーターを ADR 発現患者と非発現患者で比較した。

結果 本研究で構築した PBPK モデルは、新生児の実症例における血清中フェンタニル濃度を精度良く予測した。ADR 発現患者においては、フェンタニルの予測濃度/用量比が有意に高かった。投与速度を減速したレジメンのシミュレーションでは、フェンタニル予測濃度が本研究データに基づく目標濃度域を推移した。

結論 PBPK モデリング & シミュレーションは、新生児における鎮静効果の維持と ADR の最小化のための個別化レジメンの設計を可能とする。

はじめに

フェンタニルは、新生児や小児の集中治療における鎮静に用いられる合成オピオイドである¹⁾。集中治療領域のガイドラインでは、人工呼吸中の疼痛とストレスの緩和に、フェンタニルの低用量持続点滴が推奨されており²⁾、諸外国では、2歳未満のICU入室患者に鎮静薬としてフェンタニルが適応外使用されることが多いが³⁾、新生児集中治療室（NICU）に入室する患者への最適な投与量や投与方法はまだ十分に確立されていない。循環動態の不安定な早産児に対するフェンタニルの

使用は、酸素飽和度（SpO₂）低下、乏尿、呼吸抑制などの重篤な薬物有害反応（ADR）をもたらすことから⁴⁾、リスクを軽減するための投与設計手法の確立が急務である。

新生児における薬物の投与量は、体格に合わせた調節を行った場合でも、薬物の蓄積が生じることがある¹⁾。現在、小児の投与量設計は、体重に基づく成人投与量からの線形外挿により算出することが多いが、この方法では薬物代謝や排泄能力の成熟の違いを考慮できない⁵⁾。成熟の変化を組み込んだ予測モデルの開発は、投与量の個別化と臨床転帰の向上において極めて重要である⁶⁾。特に、

^{*1} YAMAMOTO KAZUHIRO

^{*2} WALAA YOUSEF BASSYOUNI MAHDY

^{*3} FUJIOKA KAZUMICHI

^{*4} YANO IKUKO

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬学系）臨床基礎統合薬学分野、（元：神戸大学医学部附属病院薬剤部）
神戸大学医学部附属病院薬剤部、

Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Faculty of Medicine, Assiut University
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

神戸大学医学部附属病院薬剤部

フェンタニルは主に CYP3A4 により、一部は CYP3A5 により、不活性代謝物であるノルフェンタニルに代謝されるが、新生児では出生直後に胎児型 CYP3A7 アイソフォームから成体型である CYP3A4 に移行するため⁷⁾、他の成熟の変化も重なり、血中濃度の予測がより複雑である。また、小児や新生児の集団で薬物動態 (PK) 試験を実施することの倫理的・実践的な課題があり、このような集団におけるフェンタニルの PK を評価するためのデータが蓄積されていない。これらの課題に対処するためには、新生児の成熟を考慮した生理学に基づく予測 PK モデルが有用である。薬物固有の物性と生理的 PK の特性を統合した生理学的薬物動態 (PBPK) モデルは、小児患者に対する体重に基づく従来の投与設計法に代わる選択肢を提供できる可能性がある。

本研究は、新生児集団におけるフェンタニル用量設計手法を確立することを目的とし、早産児および正期産児を含む様々な集団にわたるフェンタニルの PK を予測するための PBPK モデリングおよびシミュレーションを実施し、予測される PK パラメーターとフェンタニルに関連する ADR の発現との関連を評価した。

方 法

ソフトウェア

PBPK モデルの構築とシミュレーションには、Simcyp Population-Based Pharmacokinetic Simulator version 23 (Certara UK Limited, Simcyp Division, Sheffield, UK) を用いた。文献に図示された血清中フェンタニル濃度の報告値は、WebPlotDigitizer Version 4.4 (PLOTCON 2017-Oakland, CA⁸⁾) を用いて数値化した。統計解析とグラフプロットには、R version 3.6.1 (R Core Team) および Microsoft Excel を用いた。

フェンタニル PBPK モデルの構築

フェンタニルの PBPK モデルは、多数の臨床

データを用いた多段階の手順により構築した。化合物の物性に関連する文献と関連する臨床研究からパラメーターを収集し、モデルに組み込んだ。日本人新生児患者集団モデルは、Simcyp が提供する新生児患者集団に小児日本人集団の特性を組み込むことで構築した。モデルの妥当性は、成人、小児および新生児患者に対する臨床研究の報告値を用いて検証した後に、実症例への適用を行った。

PBPK モデルの実症例新生児への臨床応用と血清中フェンタニル濃度測定

本研究は、後方視的観察研究として神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を得て実施した (No.B210177)。データ収集期間は 2017 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までであった。選択基準は、2017 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の間に神戸大学医学部附属病院の NICU に入院し、人工呼吸器装着のための鎮静を目的としてフェンタニルを投与された新生児であり、患者背景や臨床転帰のデータが入手可能な妊娠週数 (GA) が 25 週以上であった新生児とした。本試験の除外基準には、公開された研究情報に対して参加拒否を親権者が申し出た患者とした。血清中フェンタニル濃度測定用サンプルには、臨床検査用の残余血清検体を用い、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) による分析を株式会社 LSI メディエンス (東京、日本) に委託した。

Simcyp Simulator V22 Excel Plugin で利用可能な Virtual Twin 機能を使用して、本研究で登録した実症例の日本人新生児患者の個別パラメーターを有する仮想集団のフェンタニル薬物動態のシミュレーションを行った。このモデルには、年齢、性別、体重、身長、ボーラス投与などの実際の投与情報など、電子カルテから取得した特定の変数を組み込んだ。また、実症例の PK パラメーターを正確に反映させるため、Parameter Estimation (PE) モジュールにより実測値に適合させるための固有クリアランス (CL) を組み込んだ PE モデルを構築した。

薬物有害反応 (ADR) の評価

フェンタニルによる ADR は、酸素飽和度 (SpO₂) 低下、乏尿、徐脈、血圧低下と定義し、電子カルテに記録されたパルスオキシメトリーによる経皮的酸素飽和度、尿量および心電図の値を基に判定した。各 ADR の臨床的閾値は、SpO₂ 低下: SpO₂ <90%、乏尿: 出生 24 時間後の尿量 <1 mL/kg/h、徐脈: 心拍数 <100 bpm、血圧低下: 平均動脈圧 <30 mmHg として判定した。さらに、SpO₂ は、酸素補給を受ける新生児の推奨目標範囲 90–95% からの逸脱に基づいて、軽度 (SpO₂: 88–89%)、中等度 (SpO₂: 85–87%)、重度 (SpO₂: <85%) の 3 段階の重症度カテゴリーに分類した。

新生児に対するフェンタニルの投与設計手法

新生児におけるフェンタニルの目標濃度範囲を以下のスキームで設定した。まず、新生児がフェンタニルの投与を終了し、覚醒する時点のフェンタニル濃度の中央値を算出することで、鎮静効果が得られる最小の血清中濃度を特定した。次に、ADR 発現を最小化する血清中濃度の上限値を定義した。上限値は、本研究対象集団における ADR の発現に関連する PK パラメーターに基づき設定することとした。なお、濃度用量比 (CDR) は、点滴開始から終了までの AUC (AUC_{0-end}; ng/mL·h) を総投与量 (μg/kg) で除することで算出した。また、既報で報告されている ADR の閾値についても参照した。現在の標準的な投与レジメンによるフェンタニルの点滴投与を異なる GA 群においてシミュレーションし、設定した目標濃度範囲内を維持するかを評価した。さらに、目標濃度域に基づき投与レジメンを最適化するための代替レジメンを検討した。

統計解析

モデルの妥当性は、血清中フェンタニル濃度の文献報告値または実測値 (C_{obs}) と予測値 (C_{pred}) および 5–95 パーセンタイルの予測範囲を重ね合わせた visual predictive check により評価した。モデルの精度は、成人、小児、新生児の集団について、

C_{obs} と C_{pred} の相関を評価するとともに C_{obs}/C_{pred} 濃度比を算出した。変数の比較にはノンパラメトリック検定を適用した。ADR の発現に対する PK パラメーターのカットオフ値は、Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析により求め、ROC 曲線下面積 (AUROC) を用いて評価した。予測の偏りと精度の定量的評価は、それぞれ平均誤差割合 (ME%) ± 標準誤差 (SE) と二乗平均平方根誤差 (RMSE%) を用いて行った。

結 果

PBPK モデルの構築と成人モデルの性能評価

本研究において収集した全ての成人の血清中フェンタニル濃度の文献報告値は、予測された血清中フェンタニル濃度の 90% 予測区間内にあり、予測濃度の 0.5–2 倍の範囲にあった (データ未提示)。本解析における予測精度は、ME% ± SE が 1.40 ± 1.28%、RMSE% が 22.1% であった。

小児および新生児 PBPK モデルの外挿

出生後日数 (PNA) 1 日から 9 歳までの小児集団の血清中フェンタニル濃度のシミュレーションでは、文献から報告された血清中フェンタニル濃度の 97.4% が予測濃度の 0.5–2 倍の範囲内であった (図 1A、1B および 1C)。本解析における予測精度は、ME% ± SE 値が -8.72 ± 5.94%、RMSE% 値が 36.2% であった。白人の新生児集団では、文献から報告された血清中フェンタニル濃度の 90.4% が予測濃度の 0.5–2 倍の範囲内であった。予測精度は、ME% ± SE が 10.2 ± 10.2%、RMSE% が 52.0% であり、小児集団と比較してわずかに高い偏りを示した。

フェンタニルの代謝、排泄経路、薬物動態の成熟化

成人におけるフェンタニルの代謝・排泄経路は、CYP3A の割合が 59.7%、非特異的な肝代謝の割合が 31.6%、尿中排泄率が 8.7% と推定された (表 1)。一方、新生児においては、GA25 から GA40 にか

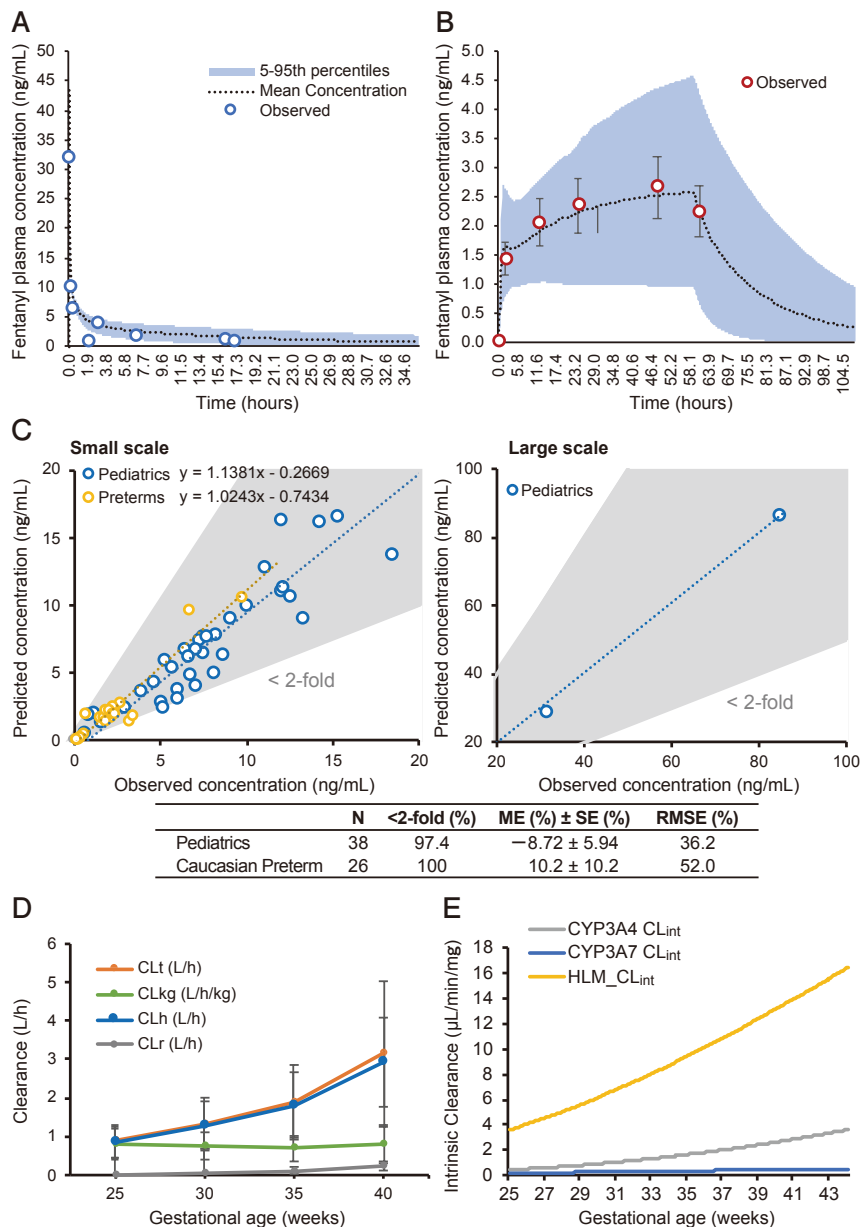


図1 新生児集団におけるPBPKモデルの妥当性評価

(A) 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のフェンタニル投与後の5人の小児患者⁹⁾に対するシミュレーションのVPC。(B) 1時間の10.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のフェンタニル負荷投与後、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の持続点滴を行った38人の早産新生児患者¹⁰⁾に対するシミュレーションのVPC。塗りつぶし部分は5-95パーセンタイルの範囲を示し、破線の黒線は予測平均フェンタニル濃度を示す。オープンサークルは文献報告値の平均 ($\pm\text{SEM}$) 血漿中フェンタニル濃度を示す。(C) 文献報告値⁹⁻¹⁶⁾ とPBPKモデルによる予測濃度について、左グラフは0-20 ng/mL の濃度範囲の相関を示し、右グラフは20-100 ng/mL の濃度範囲の相関を示す。(C) の表は、予測値の偏りと精度の定量的指標を示す。(D) 新生児の妊娠週数 (GA) によるフェンタニルのCLの変化。新生児を25週、30週、35週、および40週の妊娠週数に分類している。各GAの群において300人ずつのシミュレーションを行い、ひげは標準偏差を示す。CL_t: 総クリアランス、CL_{kg}: 体重あたりの総クリアランス、CL_h: 肝クリアランス、CL_r: 腎クリアランス。(E) 新生児の妊娠週数によるフェンタニルの固有クリアランスの変化。CYP3A4 CL_{int}: CYP3A4固有クリアランス、CYP3A7 CL_{int}: CYP3A7固有クリアランス、HLM CL_{int}: ヒト肝ミクロソーム (HLM) 固有クリアランス。

表1 成人および妊娠週数ごとの新生児集団におけるフェンタニル消失過程の代謝経路の割合

GA	fm _{CYP3A4}	fm _{CYP3A5}	fm _{CYP3A7}	fm _{Additional HLM}	fe _{renal}
GA25	11.4 ± 8.4	2.18 ± 3.63	4.63 ± 2.27	78.3 ± 11.7	3.49 ± 2.93
GA30	12.7 ± 9.2	2.44 ± 4.01	3.87 ± 1.85	75.8 ± 12.6	5.14 ± 4.20
GA35	14.0 ± 9.8	2.66 ± 4.34	3.16 ± 1.48	73.4 ± 13.4	6.81 ± 5.38
GA40	23.9 ± 20.3	4.20 ± 7.58	1.96 ± 1.49	62.7 ± 21.3	7.27 ± 6.00
Adult	55.9 ± 16.3	3.78 ± 9.22	0.04 ± 0.14	31.6 ± 16.7	8.70 ± 3.18

GA: 妊娠週数, fm: fraction of metabolism, fe: fraction of elimination
各集団において300人分のシミュレーションを行った。データは平均値 ± 標準偏差で示す。

けて、CYP3A4 の代謝割合が上昇すると共に非特異的な肝代謝割合が低下した。また、新生児はGA の増加に伴い総クリアランス (CL_t) と肝クリアランス (CL_h) の両方が顕著に増加した (図 1D)。体重あたりのクリアランス (CL_{kg}) はいずれのGA においてもほぼ一定の値であった。HLM CL_{int} はGA の増加により顕著に増大した (図 1E)。

実症例への PBPK モデルの適用

研究対象となる患者は 47 人であった。このうち、血清中フェンタニル濃度測定のための血清サンプルがない患者が 6 人いたため、PBPK モデルの予測性能評価は 41 人 (正期産児 4 人、早産児 37 人) を対象として行った。2 種のモデルにおける GA 群毎の実症例集団の C_{obs} と C_{pred} の相関と、予測精度を示す表を図 2 に示す。構築したオリジナルモデルを用いた予測では、本研究に登録された

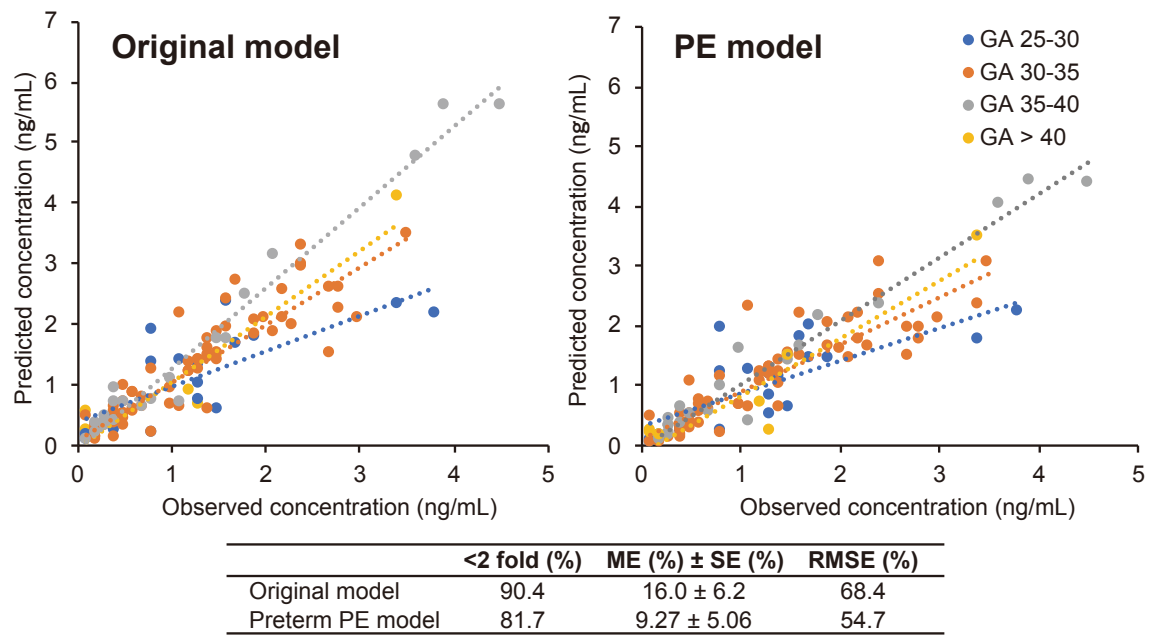


図 2 オリジナルモデルおよび PE モデルの各妊娠週数群における血清中フェンタニル濃度の予測値と観察値
破線は、妊娠週数群ごとの近似直線を示し、破線とサークルの色は特定の妊娠週数の群を示す。表は、各モデルにおける予測性能指標を示す。(n=41)

新生児患者の血清中フェンタニル濃度の90.4%が、予測濃度の0.5-2 倍の範囲にあり、本解析における予測精度は、ME% ± SE が 16.0 ± 6.2%、RMSE% が 68.4% であった。一方、非特異的な代謝の固有 CL を実症例の実測値に基づき適合させた PE モデルを用いた予測では、ME% ± SE が 9.27 ± 5.06%、RMSE% が 54.7% であった。以降のシミュレーションには PE モデルを用いた。

フェンタニルの PK パラメーターと ADR の関連性

研究対象者 47 人のうち、76.6% が投与期間中に少なくとも 1 つのフェンタニル関連 ADR を経験した。最も頻繁に観察された ADR は血圧低下で、

22 人 (46.8%) に発現し、次いで SpO₂ 低下が 20 人 (42.6%)、乏尿が 10 人 (21.3%)、徐脈が 4 人 (8.5%) であった。患者背景は ADR 発現群と非発現群に有意な差を認めなかった (表 2)。ADR 発現群の ADR 発現時血中濃度 (C_{incidence})、ADR 発現時間 (T_{incidence})、および投与開始から ADR 発現までの AUC (AUC_{0-incidence}) はいずれも、ADR 非発現群の最大血中濃度 (C_{max})、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) および投与開始から終了までの AUC (AUC_{0-end}) よりも有意に低かった。各 ADR 発現に関する解析では、重度の SpO₂ 低下を示した患者において CDr が有意に高く、CDr の中央値は 1.57 であったのに対し、SpO₂ 低下を示さなかつ

表2 フェンタニル投与開始時の患者背景およびPKパラメーター

	有害反応		p-value
	なし (n=11)	あり (n=36)	
妊娠週数 (weeks)	33.0 (30.3, 36.6)	33.1 (30.7, 36.3)	0.77
出生後日数 (days)	0.15 (0.12, 1.12)	0.24 (0.16, 0.62)	0.34
身長 (cm)	39.0 (36.4, 46.0)	43.2 (39.0, 46.6)	0.53
血清アルブミン (g/L)	31.0 (29.5, 33.5)	29.0 (28.0, 32.3)	0.074
血清クレアチニン (mg/dL)	0.70 (0.60, 0.86)	0.62 (0.57, 0.69)	0.17
体重 (kg)	1.94 (1.23, 2.71)	1.89 (1.42, 2.70)	0.73
Apgar score 5分値	9 (8, 9)	8.5 (8, 9)	0.56
フェンタニル総投与量 (μg/kg)	21.5 (17.4, 53.3)	52.7 (29.4, 91.1)	0.039
フェンタニル投与速度 (μg/kg/h)	1.10 (1.02, 1.40)	1.11 (0.84, 1.32)	0.32
フェンタニル総投与期間 (h)	21.5 (16.4, 42.3)	47.2 (34.4, 81.9)	0.008
C _{max} (ng/mL)	1.51 (1.31, 1.82)	1.89 (1.41, 2.40)	0.32
C _{incidence} (ng/mL)	—	0.86 (0.58, 1.38)	0.003 [†]
T _{max} (h)	18.8 (15.2, 42.3)	37.0 (27.9, 64.9)	0.074
T _{incidence} (h)	—	11.2 (5.7, 17.5)	0.007 [§]
AUC _{0-end} (ng/mL·h)	25.2 (12.7, 62.2)	60.0 (31.5, 144)	0.029
AUC _{0-incidence} (ng/mL·h)	—	4.92 (2.02, 18.0)	0.002 [*]
CDr ((ng/mL)/(μg/kg/h))	1.12 (0.71, 1.21)	1.29 (1.12, 1.57)	0.015

C_{max}: maximum predicted concentration, C_{incidence}: predicted concentration at the time of adverse events incidence, T_{max}: time to maximum concentration, T_{incidence}: time to adverse events incidence, AUC_{0-end}: area under the curve from time 0 to the end of the infusion, AUC_{0-incidence}: area under the curve from time 0 to the time of adverse events incidence, C_{ave}: average predicted concentration, CDr: average predicted concentration-to-dose ratio

[†]p-value compared to C_{max} of the patients without any toxicity

[§]p-value compared to T_{max} of the patients without any toxicity

^{*}p-value compared to AUC_{0-end} of the patients without any toxicity
データは中央値 (四分位範囲)で示す。

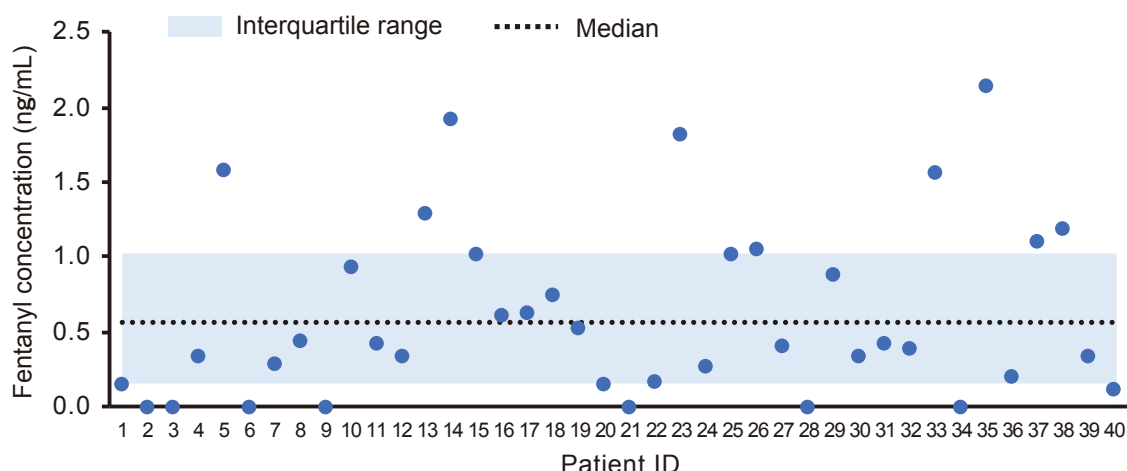


図3 フェンタニル投与終了後の覚醒時のフェンタニル濃度

覚醒時の血清中フェンタニル濃度の中央値は 0.56 ng/mL であり、破線の水平線で示す。塗りつぶしは四分位範囲を示す。各サークルは個々の新生児の覚醒時のフェンタニル濃度を表わす。

た患者では 1.16 であった ($p=0.028$)。

考 察

新生児に対するフェンタニルの投与設計と血中濃度モニタリング

フェンタニル投与終了後の覚醒時の血清中フェンタニル濃度の中央値は 0.56 ng/mL (四分位範囲: 0.16–1.02 ng/mL) であった (図 3)。また、目標濃度の上限值は、ADR の発現に関する文献と本研究の実症例による AUROC 分析の結果に基づいて設定した。すなわち、本研究対象における ADR の発現を予測するための C_{max} のカットオフ値は 1.73 ng/mL、AUROC は 60.1% であり参照すべき濃度として示した。また、国際法薬毒物学会 (The International Association of Forensic Toxicologists : TIAFT) が提唱するフェンタニルの毒性濃度の閾値として 2.00 ng/mL も参照した¹⁷⁾。2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の負荷投与に続き 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ を 40 時間持続点滴する標準的レジメンを PBPK モデルによりシミュレーションした結果、 C_{max} の範囲は 1.45–1.56 ng/mL であった (図 4A)。一方、持続点滴の速度を 0.85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ に変更した代替レジメンをシミュレーションした結果、 C_{max} の範囲は 1.23–1.32 ng/mL となった (図 4B)。

本研究では、PBPK モデルにより新生児の血清中フェンタニル濃度を精度良く予測することに成功した。また、個々の患者特性から予測された PK パラメーターと早産児におけるフェンタニル関連 ADR の発現との関連を明らかにし、ADR 発現の最小化に向けた代替レジメンの提案を行うに至った。

新生児患者における PBPK モデルの予測精度と妥当性評価

構築した PBPK モデルは、成人におけるフェンタニルの PK に対して頑健な予測性能を示し、正期産児および早産児を含む小児集団に外挿された。モデルは全体として許容可能な予測性能を示したが、成人 ($\text{ME}(\%) \pm \text{SE}(\%) : 1.40 \pm 1.28$, $\text{RMSE}(\%) : 22.1$) および小児患者 ($\text{ME}(\%) \pm \text{SE}(\%) : -8.72 \pm 5.94$, $\text{RMSE}(\%) : 36.2$) と比較して、新生児集団 ($\text{ME}(\%) \pm \text{SE}(\%) : 10.2 \pm 10.2$, $\text{RMSE}(\%) : 52.0$) ではわずかに偏りが確認された。新生児における偏りは、新生児に特有の生理学的特性と変動性に起因すると考えられる¹⁾。フェンタニルの代謝において、その 90% 以上が CYP3A4 を介する N-脱

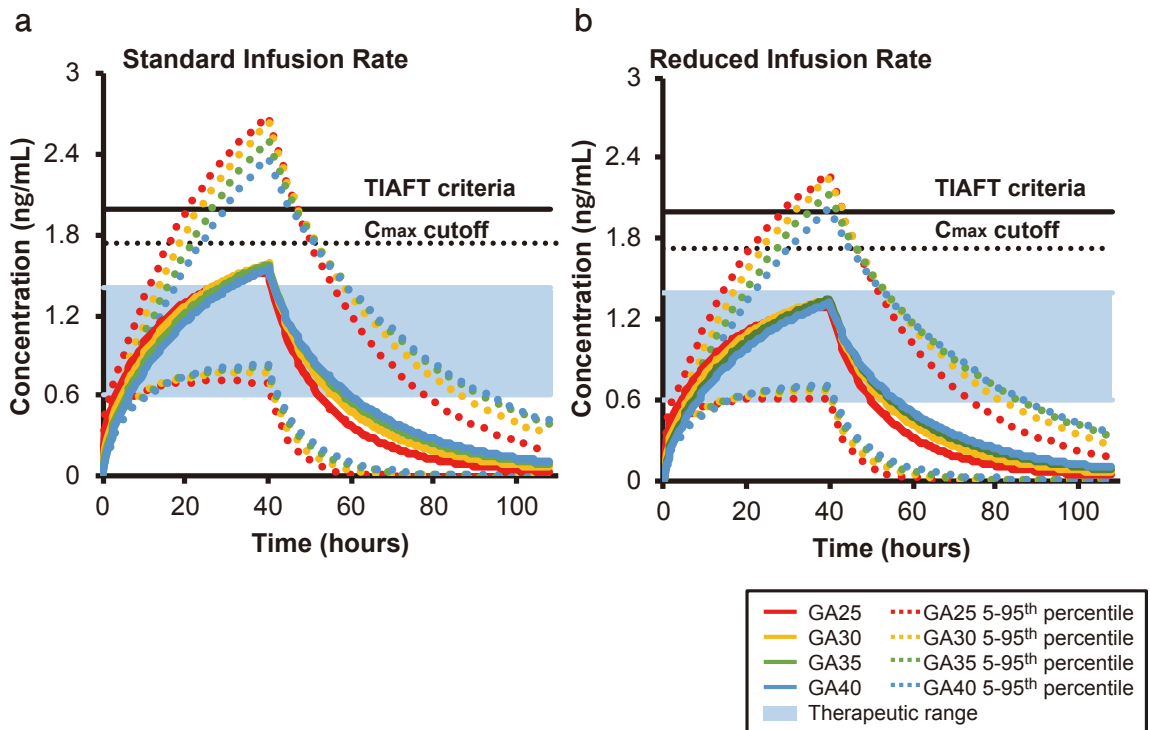


図4 標準および代替レジメン投与時のPBPKシミュレーション

(A) 標準的なフェンタニル投与レジメン (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の負荷投与後、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ を40時間かけて持続点滴)。(B) 代替レジメン (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の負荷投与後、0.85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ を40時間かけて持続点滴)。青色の塗りつぶし部分は、フェンタニルの目標濃度域 (0.6–1.4 ng/mL) を示す。着色した線は、各GA分類におけるフェンタニルの平均予測濃度と5–95パーセンタイル予測範囲を示す。黒の点線は、日本人の新生児集団から算出された最高濃度 (C_{max}) のカットオフ値を示す。黒の実線は、国際法薬毒物学会 (The International Association of Forensic Toxicologists : TIAFT) の提唱する閾値を示す¹⁷⁾。

アルキル化であり、不活性代謝物のノルフェンタニルが形成される⁶⁾。また、未変化のフェンタニルの約10%が腎臓から排泄される⁶⁾。本研究で推定された代謝経路の割合は既存の文献と一致している。特に、本研究では、フェンタニルの排泄の31.6%を占めるヒト肝ミクロソーム (Human Liver Microsomes : HLM) による不特定の肝代謝経路の寄与が大きいことを明らかにしており、既報でもフェンタニルの消失の60–70%が不特定のノルフェンタニル代謝外経路を介して起こることを示している¹⁸⁾。本研究における実症例のシミュレーションにおいてもHLMによる非特異的代謝の肝固有CLを適合させたPEモデルがオリジナルモデルと比較して高い予測精度を示した。この

不特定の肝代謝経路はGAが小さい新生児ほど寄与が大きくなり、CYPの寄与は小さくなること が示されたため、GAが小さい新生児集団におけるPKの予測には肝代謝経路の特定が重要となる。

推定PKパラメーターとADR発現との関連

本研究対象患者のADRは投与開始直後に発現することが多く、 $C_{\text{incidence}}$ などの発現時点のPKパラメーターは非発現群と比較して顕著に小さい値を示したが、 CDr のみ発現群で有意に高い値を示した。 CDr は見かけの CL_t の逆数を示し、 CL_t が小さい患者は体重あたりで同一の投与量を投与した場合に血清中濃度が高くなりやすいため、有害反応を起こしやすい可能性がある。免疫抑制薬、抗精神

病薬、抗てんかん薬の薬物血中濃度モニタリング (TDM) においては、CDr が薬物の代謝とクリアランスのばらつきを把握するための重要なツールであることが示されている¹⁹⁻²¹⁾。本研究では SpO₂ の重症度が CDr の上昇と相関することを明らかにし、新生児における呼吸抑制に血中濃度依存性があることが示唆された。すでに、フェンタニルの投与量のみでは SpO₂ 低下の重症度との間に相関関係がないことが知られており²²⁾、PK パラメーターを評価する重要性が示された。

フェンタニルの投与設計と血中濃度モニタリング

本研究では、対象集団の解析により得られた結果と文献の報告値を基に目標濃度域を設定した。目標濃度域の下限は、本研究で確認された覚醒時の血清中フェンタニル濃度の中央値である 0.56 ng/mL に基づくものであり、鎮静が不十分であることによる早期覚醒を防ぐための下限値となる。既報では、血清中フェンタニル濃度が 0.60 ng/mL を超えることで鎮痛効果が得られると報告されている⁸⁾。また、新生児のフェンタニル濃度が 0.60 ng/mL 付近で鎮痛効果が 100% に達したとする報告もあり²³⁾、本研究を支持するものである。目標範囲の上限は、文献による報告値を参照し 1.40 ng/mL とした。1.50-3.00 ng/mL のフェンタニル濃度は、呼吸機能において CO₂ の反応性を 50% 抑制し、特に、1.40 ng/mL 以上の濃度では、換気量が 12% 減少したと報告されている²⁴⁾。設定した目標濃度を標準的なフェンタニル投与レジメンによるシミュレーションにあてはめた結果、異なる GA 群間で C_{max} の中央値は 1.45-1.56 ng/mL であり、標準的なレジメンは目標濃度域を超える C_{max} をもたらす

可能性があった。本研究結果に基づき提案した代替レジメンによるシミュレーションでは、C_{max} の中央値が 1.23-1.32 ng/mL となり、多くの患者の血清中フェンタニル濃度が目標濃度域内で推移することを明らかにした。一方、代替レジメンを適用した場合でも一部の患者は血清中フェンタニル濃度が目標濃度域を超える可能性がある。したがって、投与開始 10-20 時間後に血清中フェンタニル濃度を測定し、推定されるクリアランスに応じて投与速度を調整することが推奨される。

結 論

本研究において構築した PBPK モデルは、早産児や正期産児を含む小児および成人集団において、フェンタニルの PK に対する頑健な予測能力を示した。本モデルにより、新生児集団におけるフェンタニルの PK と ADR 発現との関連が明らかにされた。投与終了後の覚醒時の血清中フェンタニル濃度の中央値と ADR 発現の閾値に基づく代替投与レジメンは、より安全で効果的なフェンタニル療法を提供する。

謝 辞

本研究に助成をいただきました公益財団法人臨床薬理研究振興財団に深く感謝申し上げます。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. *Clin Pharmacokinet* 2018; **57**: 125-49.
- 2) Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol* 2012; **4**: 53-63.
- 3) Fentanyl citrate [package insert]. *Pfizer Inc.* (最終アクセス日：2024年10月30日)
- 4) Rasool MF, Ali S, Khalid S, Khalid R, Majeed A, Imran I, et al. Development and evaluation of physiologically based pharmacokinetic drug-disease models for predicting captopril pharmacokinetics in chronic diseases. *Sci Rep* 2021; **11**: 8589.
- 5) Bellanti F, Della Pasqua O. Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; **67 Suppl 1**: 75-86.
- 6) Bista SR, Haywood A, Hardy J, Lobb M, Tapuni A, Norris R. Protein binding of fentanyl and its metabolite nor-fentanyl in human plasma, albumin and α -1 acid glycoprotein. *Xenobiotica* 2015; **45**: 207-12.
- 7) Li H, Lampe JN. Neonatal cytochrome P450 CYP3A7: A comprehensive review of its role in development, disease, and xenobiotic metabolism. *Arch Biochem Biophys* 2019; **673**: 108078.
- 8) Wojtyniak JG, Britz H, Selzer D, Schwab M, Lehr T. Data digitizing: accurate and precise data extraction for quantitative systems pharmacology and physiologically-based pharmacokinetic modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020; **9**: 322-31.
- 9) Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM, Hegland MG, Buckley JJ. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth Analg* 1986; **65**: 227-32.
- 10) Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Fellman V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *J Pediatr* 2000; **136**: 767-70.
- 11) Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. *Can J Anaesth* 1987; **34**: 152-5.
- 12) Gruber EM, Laussen PC, Casta A, Zimmerman AA, Zurakowski D, Reid R, et al. Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg* 2001; **92**: 882-90.
- 13) Gauntlett IS, Fisher DM, Hertzka RE, Kuhls E, Spellman MJ, Rudolph C. Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs: effects of age. *Anesthesiology* 1988; **69**: 683-7.
- 14) Norman E, Kindblom JM, Rane A, Berg AC, Schubert U, Hallberg B, et al. Individual variations in fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm infants. *Acta Paediatr* 2019; **108**: 1441-6.
- 15) Roth B, Schlünder C, Houben F, Günther M, Theisohn M. Analgesia and sedation in neonatal intensive care using fentanyl by continuous infusion. *Dev Pharmacol Ther* 1991; **17**: 121-7.
- 16) Collins C, Koren G, Crean P, Klein J, Roy WL, MacLeod SM. Fentanyl pharmacokinetics and hemodynamic effects in preterm infants during ligation of patent ductus arteriosus. *Anesth Analg* 1985; **64**: 1078-80.
- 17) Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2020; **24**: 195.
- 18) Ziesenitz VC, König SK, Mahlke NS, Skopp G, Haefeli WE, Mikus G. Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J Clin Pharmacol* 2015; **55**: 708-17.
- 19) Li Y, Dong N, Qin YX, Dai HR, Hu YH, Zhao YT, et al. Therapeutic drug monitoring of perampanel in children diagnosed with epilepsy: Focus on influencing factors on the plasma concentration-to-dose ratio. *Epilepsia Open* 2022; **7**: 737-46.

- 20) Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Correll CU, de Leon J, Schoretsanitis G. A systematic review of clozapine concentration-dose ratio from therapeutic drug monitoring studies in children and adolescents treated with clozapine for mental disorders. *Ther Drug Monit* 2024; **46**: 170-80.
- 21) Tomizawa M, Hori S, Inoue K, Nishimura N, Nakai Y, Miyake M, et al. A low tacrolimus concentration-to-dose ratio increases calcineurin inhibitor nephrotoxicity and cytomegalovirus infection risks in kidney transplant recipients: A single-center study in Japan. *Transplant Proc* 2023; **55**: 109-15.
- 22) Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 825-34.
- 23) Bardol M, Pan S, Walker SM, Standing JF, Dawes JM. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of analgesics and sedatives in children. *Paediatr Anaesth* 2023; **33**: 781-92.
- 24) Nozari A, Akeju O, Mirzakhani H, Eskandar E, Ma Z, Hossain MA, et al. Prolonged therapy with the anticonvulsant carbamazepine leads to increased plasma clearance of fentanyl. *J Pharm Pharmacol* 2019; **71**: 982-7.