

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

大森崇行

2023

略語

略語	用語の定義	
ALB	Albumin	アルブミン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence intervals	信頼区間
CLcr	Creatine clearance	クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
CWRES	Conditional weighted residuals	条件付重みつき残差
CYP	Cytochrome P450	シトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
IQR	Interquartile range	四分位範囲
NRS	Numerical rating scale	数値評価スケール
OFV	Objective function value	目的関数値
$Pain_{base}$	Baseline pain score	ベースライン疼痛
pcVPC	Prediction corrected visual predictive check	母集団予測値によって補正した視覚的事後予測性能評価
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態学
PLT	Platelet count	血小板数
PTZ	Pentazocine	ペンタゾシン
S. D.	Standard deviation	標準偏差
Scr	Serum creatinine	血清クレアチニン
S. E.	Standard error	標準誤差
T-Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
VPC	Visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
WBC	White blood cell count	白血球数

緒言.....	1
第1章 小児の薬物動態/薬力学モデルによるペンタゾシンの呼吸抑制作用の予測.....	4
第1節 序論.....	4
第2節 方法.....	5
第1項 対象.....	5
第2項 PKモデリング.....	7
第3項 PK/PDモデリング.....	7
第4項 モデル評価.....	7
第5項 ペンタゾシンによる呼吸抑制のシミュレーション.....	7
第3節 結果.....	9
第1項 PK/PDモデル構築.....	9
第2項 PTZによる呼吸抑制のシミュレーション.....	13
第4節 考察.....	22
第5節 小括.....	24
第2章 周術期のリアルワールドデータを用いたペンタゾシンの薬物動態/薬力学モデル構築.....	25
第1節 序論.....	25
第2節 方法.....	26
第1項 データソース.....	26
1) 母集団PKモデリングデータソース.....	26
2) PK/PDモデリングデータソース.....	26
第2項 母集団PKモデリング.....	29
第3項 PK/PDモデリング.....	29
第4項 共変量モデリング.....	30
第5項 モデル評価.....	30
第3節 結果.....	32
第1項 母集団PKモデリング.....	32
第2項 共変量モデリング.....	35
第3項 PK/PDモデリング.....	35
第4節 考察.....	41
第5節 小括.....	44
第3章 薬物動態/薬力学モデルによるペンタゾシン投与計画の最適化.....	45
第1節 序論.....	45
第2節 方法.....	46
第3節 結果.....	47
第4節 考察.....	54

第5節 小括	56
総括.....	57
学術雑誌掲載論文目録.....	58
謝辞.....	59
引用文献	60

緒言

医療技術の進展とともに薬物療法が高度化し、医療の質向上及び医療安全確保の観点から、チーム医療において薬剤師は薬物療法に主体的な参画が望まれている¹⁾。特に周術期の薬物治療管理は近年非常に複雑化している背景から、当該領域における薬剤師の役割は重要性を増している。2021年9月、厚生労働省は「現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスク・シフト/シェアの推進について」を発出し、周術期における薬剤管理等の薬剤に関連する業務に関し、積極的な薬剤師の活用について言及している²⁾。2022年の診療報酬改定で、薬剤師による周術期の薬物療法に関わる医療安全に関する取り組み実態を踏まえ、「周術期薬剤管理加算」が新設された³⁾。専任の薬剤師が周術期における薬物療法の有効性、安全性の向上に資する周術期薬剤管理を、病棟等において薬剤関連業務を実施している薬剤師等と連携して実施した場合に算定が可能となった。近年の先行研究において、手術予定患者を対象とした術前診察における薬剤師の介入効果として医療安全への貢献が報告されている⁴⁻⁷⁾。

周術期の薬剤管理において重要な観点の一つに術後疼痛管理がある。疼痛は患者の生活の質に大きな影響を与えるため、医療者は疼痛を適切に評価し管理することで、患者の身体・心理面への悪影響を最小限に努める必要がある。術後急性疼痛の不十分な管理は、慢性疼痛への移行だけでなく入院期間の延長につながるとされ⁸⁻¹⁰⁾、痛みに対する恐怖が引き起こす不動状態がリハビリテーションにも影響を与え、深部静脈血栓症¹¹⁾及び褥瘡¹²⁾といった合併症の発症につながる。これら疼痛による悪影響を軽減するため質の高い疼痛管理が重視されており、2022年の診療報酬改定で「術後疼痛管理チーム加算」も新設された³⁾。本加算は、質の高い疼痛管理による患者の疼痛スコアの減弱、生活の質の向上及び合併症予防等を目的として、麻酔科医師、看護師、薬剤師の3名以上から構成されるチームにおいて共同して疼痛管理を行った場合に、その活動を評価するものである。聖路加国際病院では患者の術後疼痛コントロール状況を numerical rating scale (NRS) にて評価し、術後疼痛に対する認知度向上を目的としたスタッフに対する教育及び質の改善を目的とした院内鎮痛ガイドラインを策定し経年変化を評価しているが¹³⁾、患者満足度調査における pain managementの項目が米国平均値¹⁴⁾と比較して低く、検討課題の一つとなっている。鎮痛薬を投与した時刻に関わらず、NRSの測定時刻が偏っており、鎮痛薬の効果及び追加投与が必要なタイミングを適切に評価できていない可能性が示唆された。

手術直後は誤嚥の危険性があり、鎮痛薬の投与経路は静脈内投与が選択されることが望ましい場合が多い。静脈内投与する鎮痛薬として一般的には、まず

アセトアミノフェンまたはフルルビプロフェンを投与し、効果が不十分な場合はペンタゾシン (PTZ) またはトラマドールを追加投与する。PTZまたはトラマドールでも効果がない場合には、オピオイドを投与することが多い。2017年4月、米国食品医薬品局 (FDA) は、12歳未満の小児及び授乳婦にトラマドールを使用しないよう勧告した。これはcytochrome P450 (CYP) の遺伝子多型である Ultra-Rapid Metabolizerにおいて、代謝物による重篤な呼吸抑制のリスクがあるためである¹⁵⁾。一方、PTZの代謝物は鎮痛作用への寄与が少ないと報告されており、小児ではPTZは安全で効果的な前投薬及び術後鎮痛薬として考えられている¹⁶⁻¹⁸⁾。

PTZは疼痛コントロールに広く使用されている薬剤である¹⁹⁻²¹⁾。PTZは混合アゴニスト/アンタゴニスト作用を有し、中枢の μ -オピオイド受容体及び κ -オピオイド受容体を介して刺激伝導系を抑制することによって鎮痛効果を発現する²²⁻²⁵⁾。その鎮痛効果はリガンドの受容体結合によるセカンドメッセンジャーが複雑なシグナル伝達を介して発現することが明らかにされている²⁶⁾。一方でPTZは嘔気、めまい、頭痛、不眠、血圧の上昇、呼吸回数の減少等のモルヒネ様の副作用を認め²⁷⁻²⁹⁾、過量投与及び乱用による致命的なケースが医原性に引き起こされていることが報告されている³⁰⁾。さらに不適切な自己注射等の依存症に陥る人の入口としても医原性のPTZ乱用が指摘されている³¹⁾。したがって、心理的・身体的依存性に注意した上で、PTZを選択することは重要である。このような背景から、PTZの鎮痛効果を正確に予測して患者の痛みを最小限にし、かつ副作用を最低限に抑えた適切な投与間隔での投与が非常に重要となる。

医薬品開発においては薬物動態学 (Pharmacokinetic, PK) /薬力学 (Pharmacodynamic, PD) モデリング及びシミュレーションを利用することが推奨されている^{32, 33)}。PK/PD モデルより得られた情報から臨床試験結果を予測することにより、成功確率の高い臨床試験計画の立案及び臨床試験を省略し、医薬品開発の効率化を図る model-informed drug discovery and development が提唱されている³⁴⁾。実臨床においては、患者の血中薬物濃度測定値とモデルから、患者個人のPKパラメータをベイズ推定によって算出し、血中薬物濃度の経時的推移を予測する投与計画の個別化がすでに適用されている³⁵⁾。近年では、鎮痛薬の様々なPK/PDモデリング及びシミュレーションが報告されており³⁶⁻⁴⁰⁾、これらを用いることで個々の患者の特徴及び特定のニーズ (疾患、年齢、体格、臓器機能等) に基づく個別化医療を提供することが可能となっている。

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投与を最適化することを目的とする。本論文では、第1章では小児におけるPK/PDモデルを構築し、PTZによる呼吸抑制作用の予測について検討した。第2章では周術期のリアルワールドデ

ータを用いたPTZのPK/PDモデル構築を行った。第3章では構築したPK/PDモデルを用いてPTZ投与計画の最適化について検討した。これらの検討により鎮痛効果を正確に予測して患者の痛みを最小限にし、かつ副作用を最低限に抑えた適切なPTZの投与間隔の検討を目的とした。

第1章 小児の薬物動態/薬力学モデルによるペンタゾシンの呼吸抑制作用の予測

第1節 序論

2017年4月、FDAは12歳未満の小児及び授乳婦にトラマドールを使用しないよう勧告した¹⁵⁾。これはCYPの遺伝子多型であるUltra-Rapid Metabolizerにおいて代謝物による重篤な呼吸抑制のリスクがあるためである。小児の術後疼痛に対して一般的にアセトアミノフェン、フルルビプロフェンが用いられるが、臨床の現場においては副作用に注意しながら小児にPTZを使用することがある。PTZの代謝物はトラマドールと異なり、鎮痛作用への影響が少なく⁴¹⁾、小児では比較的安全で効果的な前投薬及び術後鎮痛薬と考えられている¹⁶⁻¹⁸⁾。PTZはモルヒネ様の副作用として呼吸抑制が報告されており、Sadoveらは成人に30mgのPTZを投与したところ、呼吸回数の低下と一回換気量の増加を認めたと報告している⁴²⁾。また田中らは吸入麻酔による全身麻酔中にPTZ 1 mg/kgを静脈内投与し、PKモデルとして3-コンパートメントモデルを、PDモデルとして薬効コンパートメントモデルを用いて、呼吸回数を指標にモデリングした結果を報告している⁴⁰⁾。これらはPTZを単回投与した結果であり、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に対する安全性を検討するため、PTZの呼吸抑制効果に着目し、小児を対象とした文献データから血中薬物濃度の経時的推移を表す数理モデルであるPKモデルと、血中薬物濃度と薬効の関係を表すPDモデルを構築する。呼吸抑制の指標は呼吸回数及び酸素飽和度とした。得られたPK/PDモデルを用いて複数回投与による呼吸抑制についてシミュレーションを実施し、適切な投与間隔を検討することを目的とする。

第2節 方法

第1項 対象

Hamunen ら²⁹⁾が報告した眼科手術後小児10名(年齢(歳): 5.5 ± 1.5 、体重(kg): 22.0 ± 4.1)にPTZ 0.5 mg/kg投与後、0-150分後までの呼吸回数及び酸素飽和度のデータをWebPlotDigitizer software (Ankit Rohatagi, California, USA)を用いて取得した。患者の要約をTable 1-1に示す。

Table 1-1 Patient characteristics ²⁹⁾

No.	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	Duration of anesthesia (min)
1	4.3	17.5	110	95
2	4.3	23.0	114	95
3	4.8	19.0	111	80
4	5.2	17.0	111	70
5	6.1	22.0	121	92
6	6.8	23.0	121	63
7	6.9	20.0	115	90
8	7.0	21.0	117	60
9	7.8	27.0	134	55
10	8.8	30.0	142	55
Mean	5.5	22.0	120	75
S. D.	1.5	4.1	11	16

第2項 PK モデリング

Hamunen ら²⁹⁾の報告に基づき 3-コンパートメントモデルを用いた。また、論文中のコンパートメント間クリアランスについては、Cho らの報告した R の PKconverter パッケージを使用し、パラメータの変換を行った⁴³⁾。

第3項 PK/PD モデリング

解析ソフトウェアは NONMEM ver. 7.2 (Icon Development Solutions, Elicot City, MD, USA) を用いた。PD モデル構築は、PK モデルにより予測した PTZ 0.5 mg/kg 投与後の血中 PTZ 濃度及び文献より数値化した呼吸回数、酸素飽和度を用いて PD モデルを検討する逐次解析により行った。PD モデルは血中 PTZ 濃度依存的に呼吸回数、酸素飽和度に影響する間接反応モデルとした。呼吸回数、酸素飽和度推移を示す微分方程式を以下に示す。

$$\frac{dRespiratory\ Rate}{dT} = k_{in} \cdot \left(1 - \frac{Cp^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + Cp^{\gamma}}\right) - k_{out} \cdot Respiratory\ Rate, \quad (1)$$

$$k_{in} = Respiratory\ Rate_{base} \cdot k_{out}, \quad (2)$$

$$\frac{dOxygen\ Saturation}{dT} = k_{in} \cdot \left(1 - \frac{Cp^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + Cp^{\gamma}}\right) - k_{out} \cdot Oxygen\ Saturation, \quad (3)$$

$$k_{in} = Oxygen\ Saturation_{base} \cdot k_{out}, \quad (4)$$

ここで、 k_{in} と k_{out} はそれぞれ、時間 (t) と血中 PTZ 濃度 (Cp) のいずれの調節効果もなく、酸素飽和度及び呼吸回数減少を記述する速度定数である。 γ は形状パラメータ、 EC_{50} は呼吸回数及び酸素飽和度に対する PTZ 効果が半減する血中 PTZ 濃度である。

第4項 モデル評価

モデル評価として 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 S. E. を用いて選択した。

第5項 ペンタゾシンによる呼吸抑制のシミュレーション

投与間隔の違いによる PTZ の呼吸抑制への影響を調べるため、呼吸回数、酸素飽和度の経時的推移を指標としてシミュレーションを実施した。酸素飽和度の正常範囲は一般的な 96-99%とした。呼吸回数の正常範囲は年齢によって異なるため、Fleming らの報告に従い 20-25 回/分を指標とした⁴⁴⁾。添付文書には 3-4 時間毎に投与することが記載されていることを基準とし、投与間隔は 2、4、6 時間間隔としてシミュレーションした。また PTZ のクリアランスが減少した際の影響を調べるため、クリアランスを 20、40%減少した場合についても呼吸回数、酸素飽和度の経時的推移をシミュレーションした。グラフの作成には R

version 4.1.2 (the R foundation for statistical Computing) を使用した。

第3節 結果

第1項 PK/PD モデル構築

Fig. 1-1 に小児 PK/PD モデルを、Fig. 1-2 にモデル診断プロットを示す。文献より数値化した呼吸回数及び酸素飽和度の観測値とモデル予測値は近い値を示した。推定した PK/PD パラメータを Table 1-2 に示す。

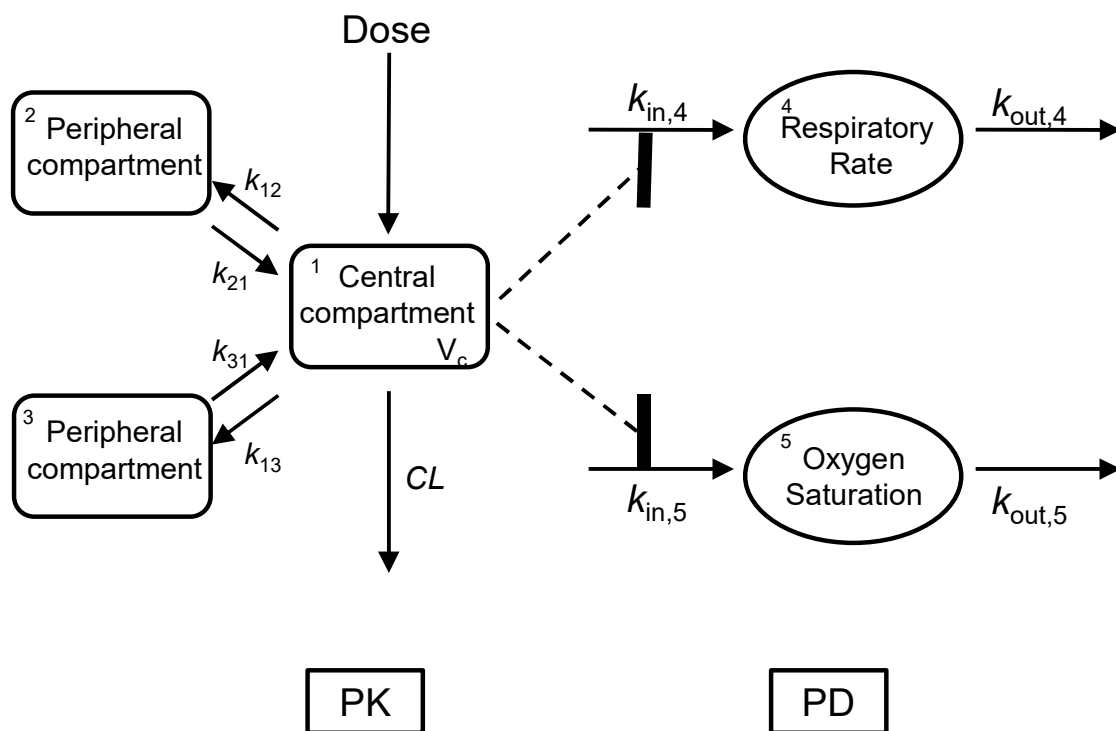


Fig. 1-1 Schematic representation of the PK/PD model for PTZ

Abbreviations: CL , clearance; V_c , volume of distribution in the central compartment; $k_{12, 21, 13, 31}$, first-order inter-compartmental transfer rate constant between central and peripheral compartments 2-3, respectively; $k_{in, 4}$, zero-order rate constant for the increase in the respiratory rate generation rate relative to the basal values; $k_{out, 4}$, first-order rate constant for decreases in the respiratory rate generation rate relative to the basal values; $k_{in, 5}$, zero-order rate constant for the increase in the oxygen saturation generation rate relative to the basal values, $k_{out, 5}$, first-order rate constant for decreases in the oxygen saturation generation rate relative to the basal values.

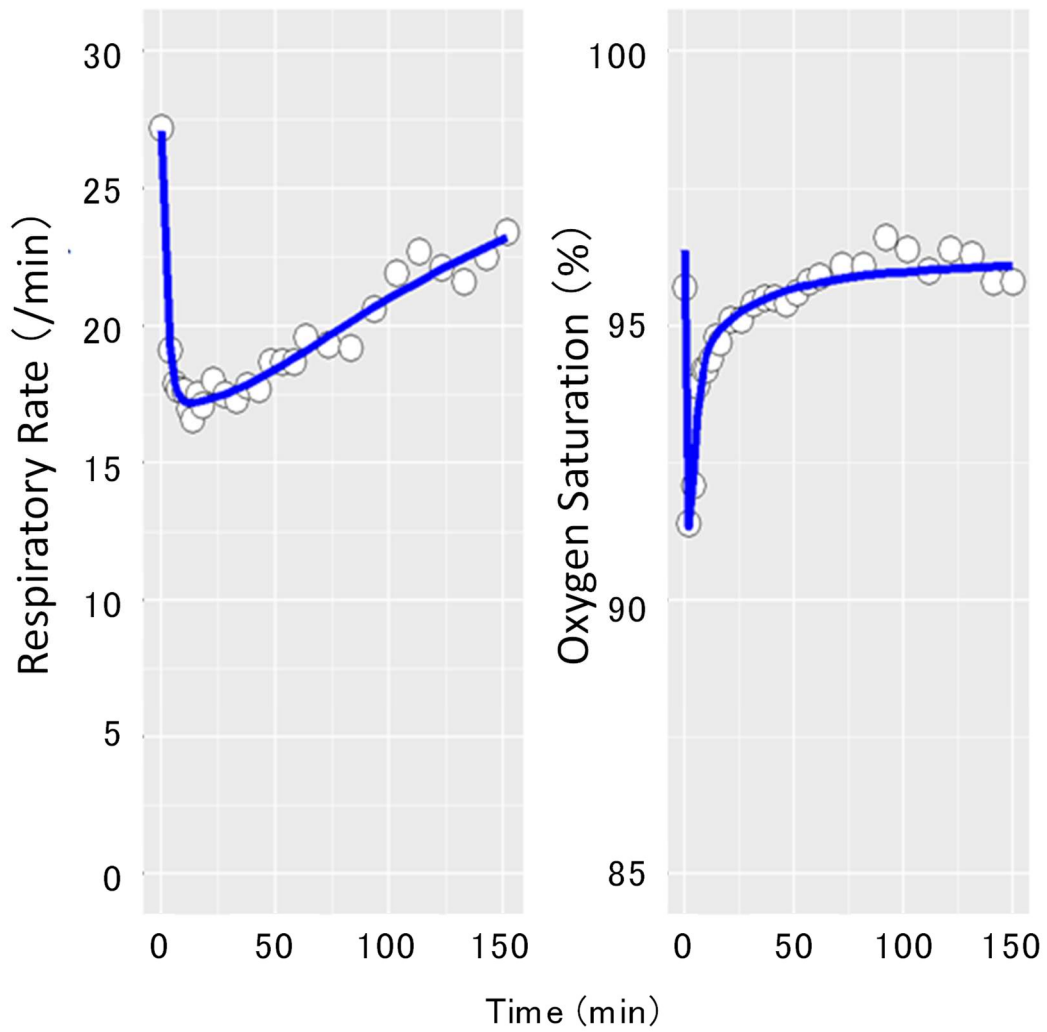


Fig. 1-2 Model diagnostic plots between observed and predicted values. Open circles represent observed values from Hamunen et al.²⁹⁾ and solid lines represent population predictions.

Table 1-2 Parameter Estimates of the PK/PD Model

Parameter	Original dataset		Range	
	Estimates	S.E.	Lower	Upper
			(Estimate - 1.96 ×S.E.)	(Estimate + 1.96 ×S.E.)
V_c (mL)	14800	-	-	-
k_{10} (/min)	0.0351	-	-	-
k_{12} (/min)	0.241	-	-	-
k_{21} (/min)	0.148	-	-	-
k_{13} (/min)	0.0534	-	-	-
k_{31} (/min)	0.0174	-	-	-
$k_{out, \text{respiratory rate}}$ (/min)	0.147	0.035	0.079	0.22
$EC_{50, \text{respiratory rate}}$ (ng/mL)	270	38.2	195.13	344.87
$E_{max, \text{respiratory rate}}$	1	-	-	-
$\gamma_{\text{respiratory rate}}$	0.827	0.15	0.53	1.13
$Respiratory\ rate_{base}$ (/min)	26.8	0.61	25.6	28.0
$k_{out, \text{oxygen saturation}}$ (/min)	0.669	0.15	0.37	0.97
$EC_{50, \text{oxygen saturation}}$ (ng/mL)	3840	1170	1546.8	6133.2
$E_{max, \text{oxygen saturation}}$	1	-	-	-
$\gamma_{\text{oxygen saturation}}$	1.29	0.18	0.94	1.64
$Oxygen\ Saturation_{base}$ (%)	96.4	0.23	95.9	96.9

Abbreviations: V_c , volume of distribution in the central compartment; $k_{12, 21, 13, 31}$, first-order inter-compartmental transfer rate constant between central and peripheral compartments 2-3, respectively; $k_{out, \text{respiratory rate}}$, first-order rate constant for decreases in the respiratory rate generation rate relative to the basal values; $k_{out, 5}$, first-order rate constant for decreases in the oxygen saturation generation rate relative to the basal values; $\gamma_{\text{respiratory rate}}$, $\gamma_{\text{oxygen saturation}}$, shape parameter, respectively; $EC_{50, \text{respiratory rate}}$, $EC_{50, \text{oxygen saturation}}$, plasma pentazocine concentrations that decrease k_{in} by 50%; E_{max} , maximum effect of PTZ; $Respiratory\ rate_{base}$, $Oxygen\ Saturation_{base}$, baseline respiratory rate and oxygen saturation, respectively.

第2項 PTZによる呼吸抑制のシミュレーション

Fig. 1-3にPTZ 0.5 mg/kg単回投与による血中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。単回投与の結果、呼吸回数及び酸素飽和度は一過性に低下を認めたが、呼吸回数は1時間程度で正常範囲に回復した。酸素飽和度の低下時間はさらに短く、速やかに正常範囲内に戻り、単回投与による呼吸抑制の影響は認められなかった。Fig. 1-4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時間では血中PTZ濃度はわずかに蓄積が認められ、呼吸回数は2回目投与後から小児の正常範囲を下回った。酸素飽和度についても正常範囲をわずかに下回った。Fig. 1-5及びFig. 1-6に投与間隔4、6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時間と異なり、呼吸回数及び酸素飽和度の低下は認められず、正常範囲内を推移した。

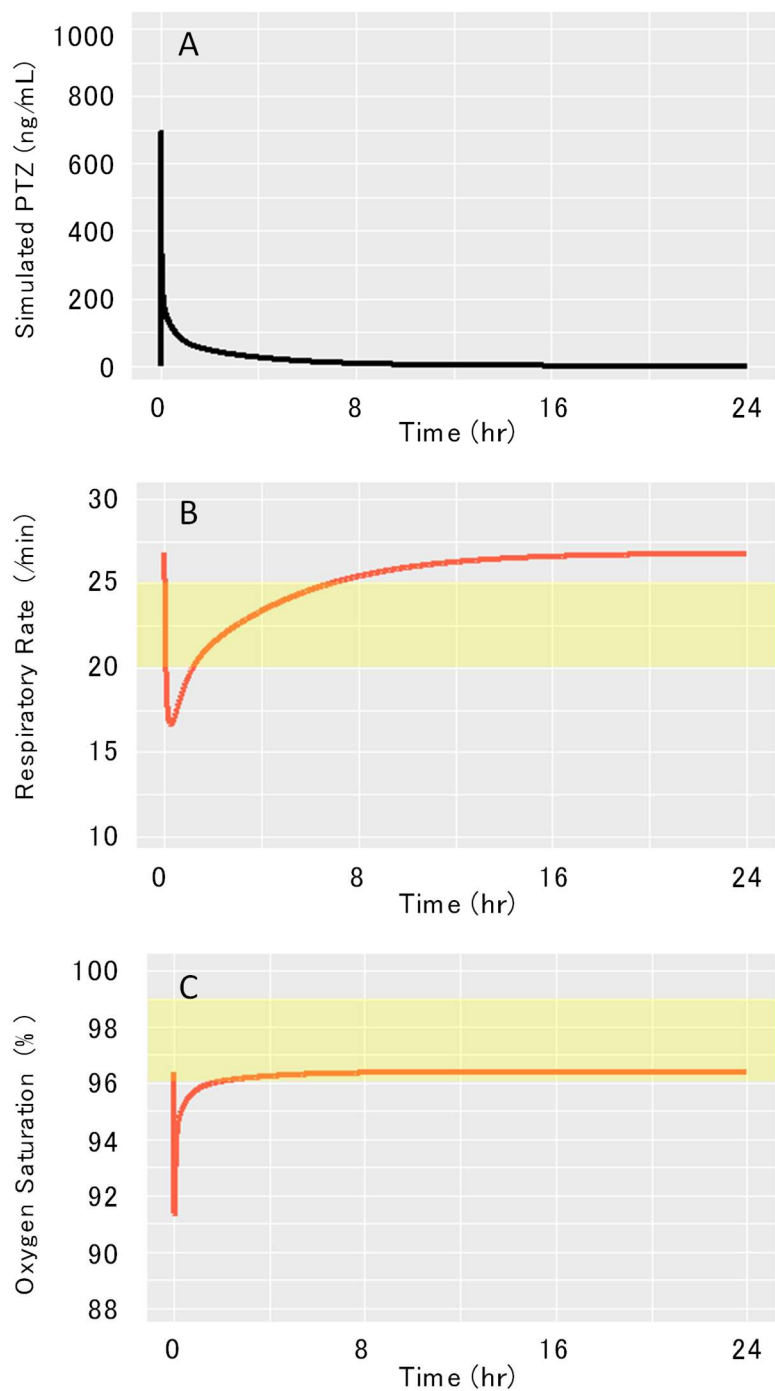


Fig. 1-3 Simulation curves after a PTZ dose of 0.5 mg/kg, single administration

A; plasma concentration of pentazocine, B; respiratory rate, C; oxygen saturation, yellow areas represent the normal ranges of respiratory rate and oxygen saturation, respectively.

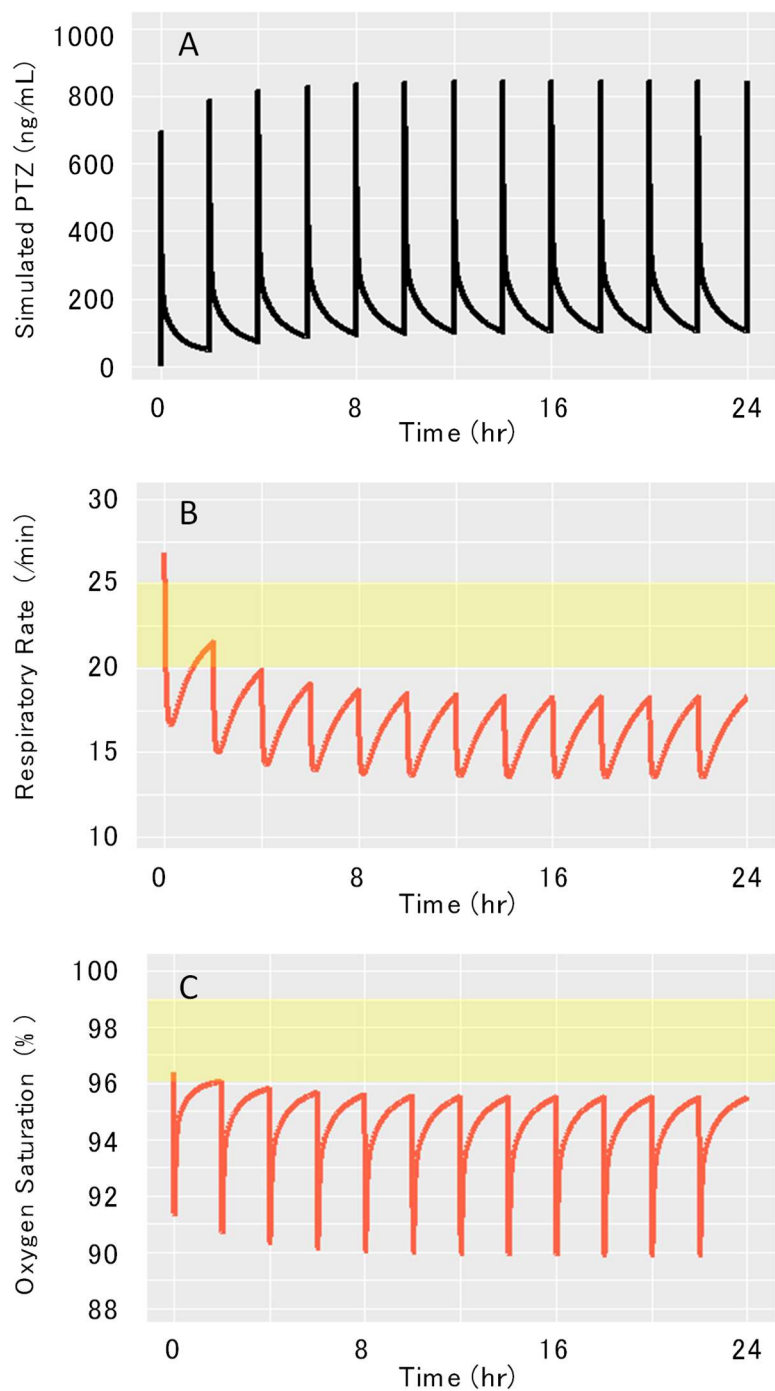


Fig. 1-4 Simulated curves for multiple doses of 0.5 mg/kg at 2 hour intervals
 A; plasma concentration of pentazocine, B; respiratory rate, C; oxygen saturation, yellow areas represent the normal ranges of respiratory rate and oxygen saturation, respectively.

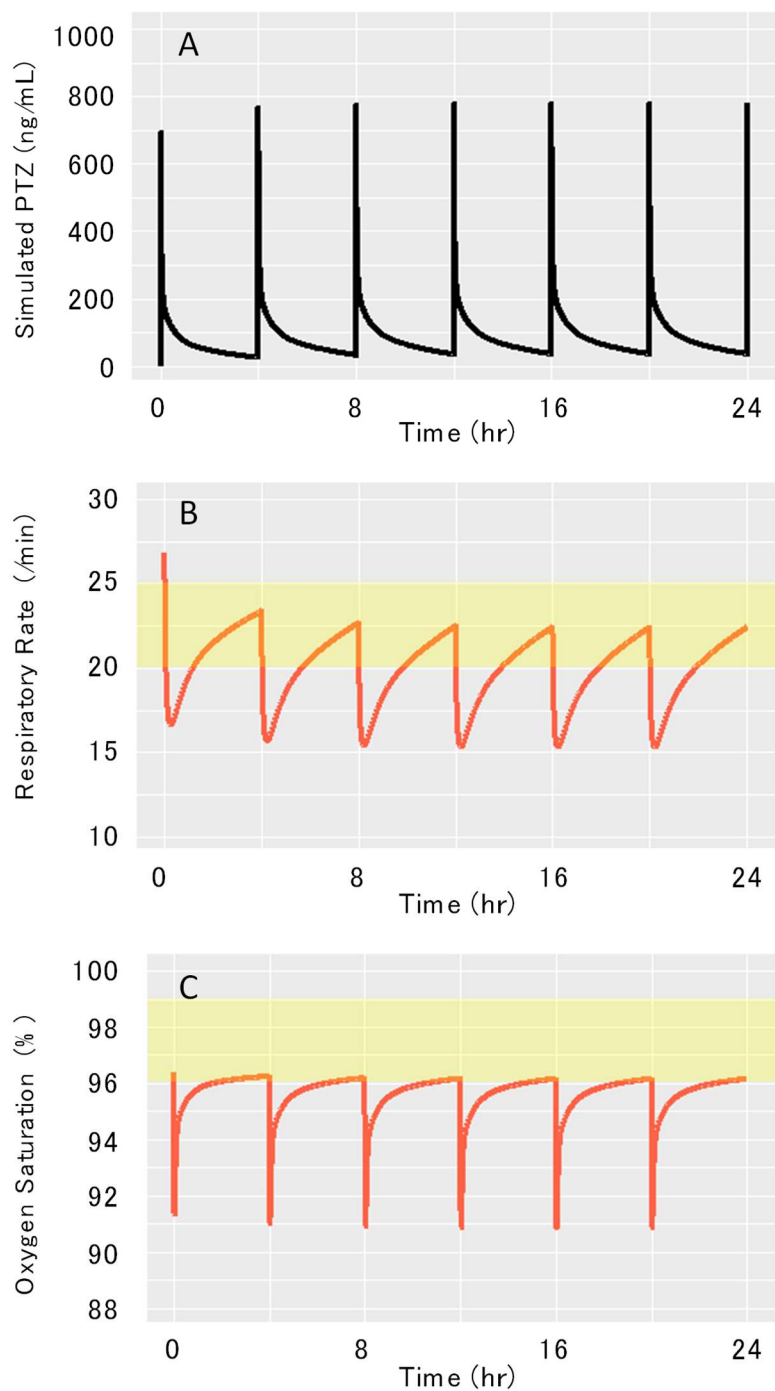


Fig. 1-5 Simulated curves for multiple doses of 0.5 mg/kg at 4 hour intervals

A; plasma concentration of pentazocine, B; respiratory rate, C; oxygen saturation, yellow areas represent the normal ranges of respiratory rate and oxygen saturation, respectively.

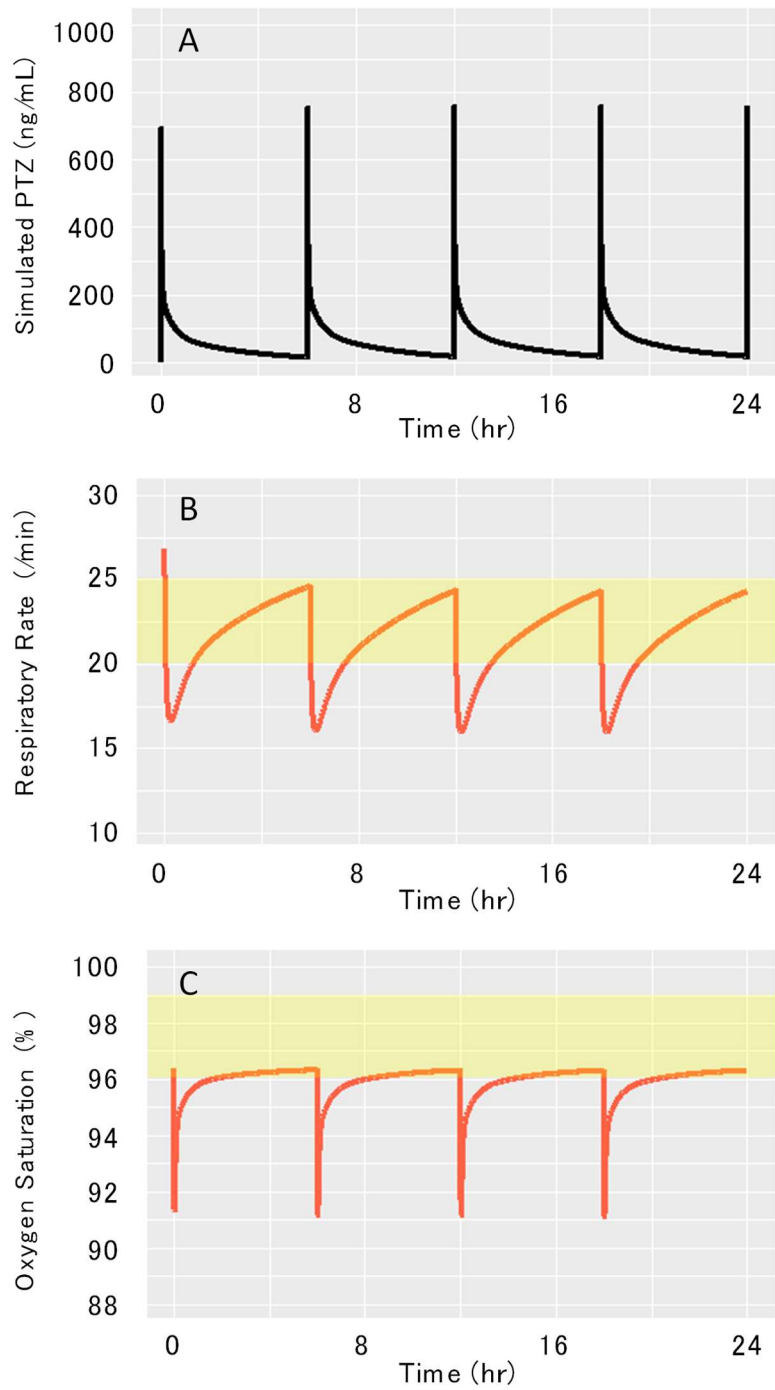


Fig. 1-6 Simulated curves for multiple doses of 0.5 mg/kg at 6 hour intervals

A; plasma concentration of pentazocine, B; respiratory rate, C; oxygen saturation, yellow areas represent the normal ranges of respiratory rate and oxygen saturation, respectively.

クリアランスが 20%及び 40%低下した場合における、投与間隔の影響を示す。Fig. 1-7 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を示す。投与間隔 2 時間ではクリアランスの低下により血中 PTZ 濃度の蓄積が認められ、クリアランスが 20%及び 40%低下した場合、呼吸回数及び酸素飽和度は著明に低下が認められた。Fig. 1-8 に投与間隔 4 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を示す。クリアランスが 20%低下した場合、血中 PTZ 濃度、呼吸回数、酸素飽和度ともにクリアランス正常の場合と差は認められず、正常範囲内で推移した。一方クリアランスが 40%低下した場合、呼吸回数、酸素飽和度は正常範囲を下回った。Fig. 1-9 に投与間隔 6 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を示す。投与間隔 2、4 時間と異なり、クリアランスが 20%及び 40%低下しても、呼吸回数及び酸素飽和度の低下は認められず、正常範囲内で推移した。

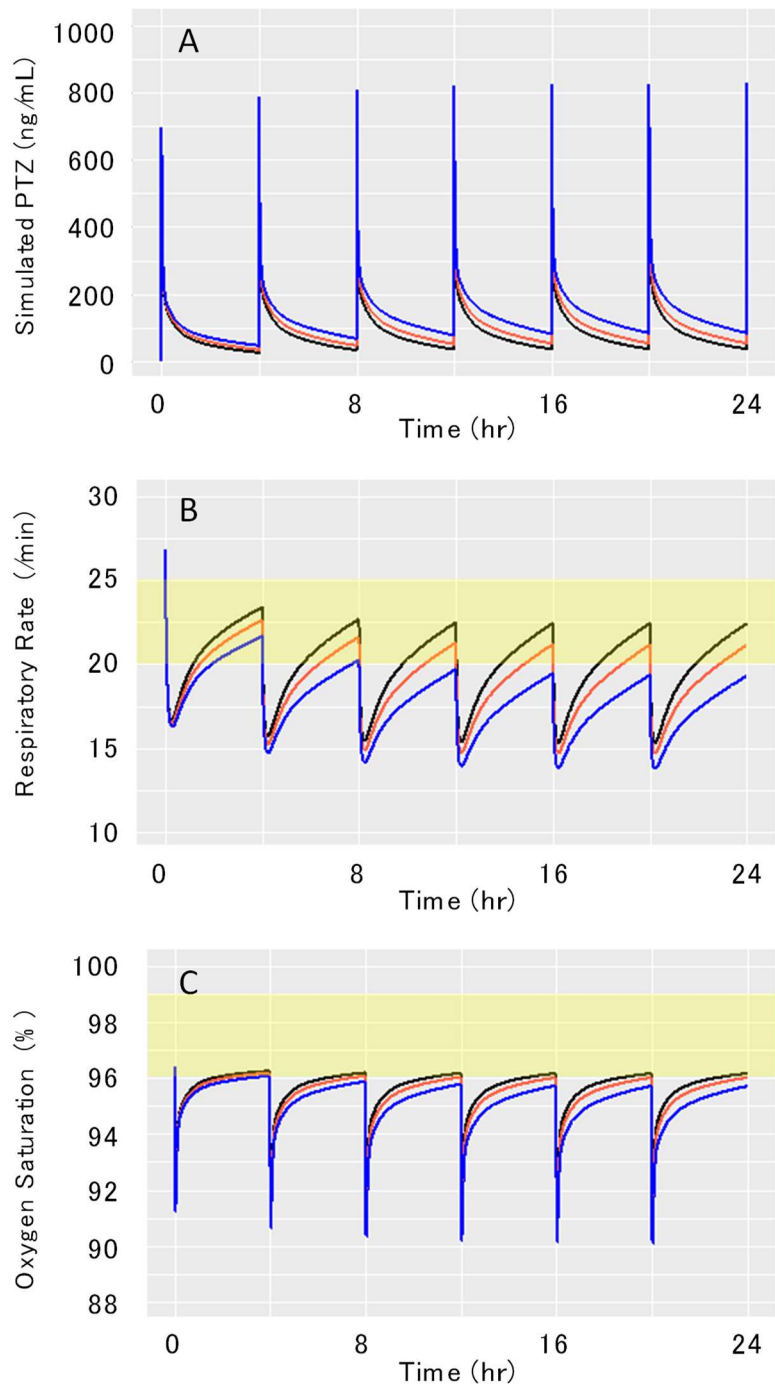


Fig. 1-7 Simulated curves for multiple doses of 0.5 mg/kg at 2 hour intervals for clearance changes

A; plasma concentration of pentazocine, B; respiratory rate, C; oxygen saturation. Black line represents normal clearance, red line represents 20% decreased clearance, and blue line represents 40% decreased clearance, yellow area represents normal range, respectively.

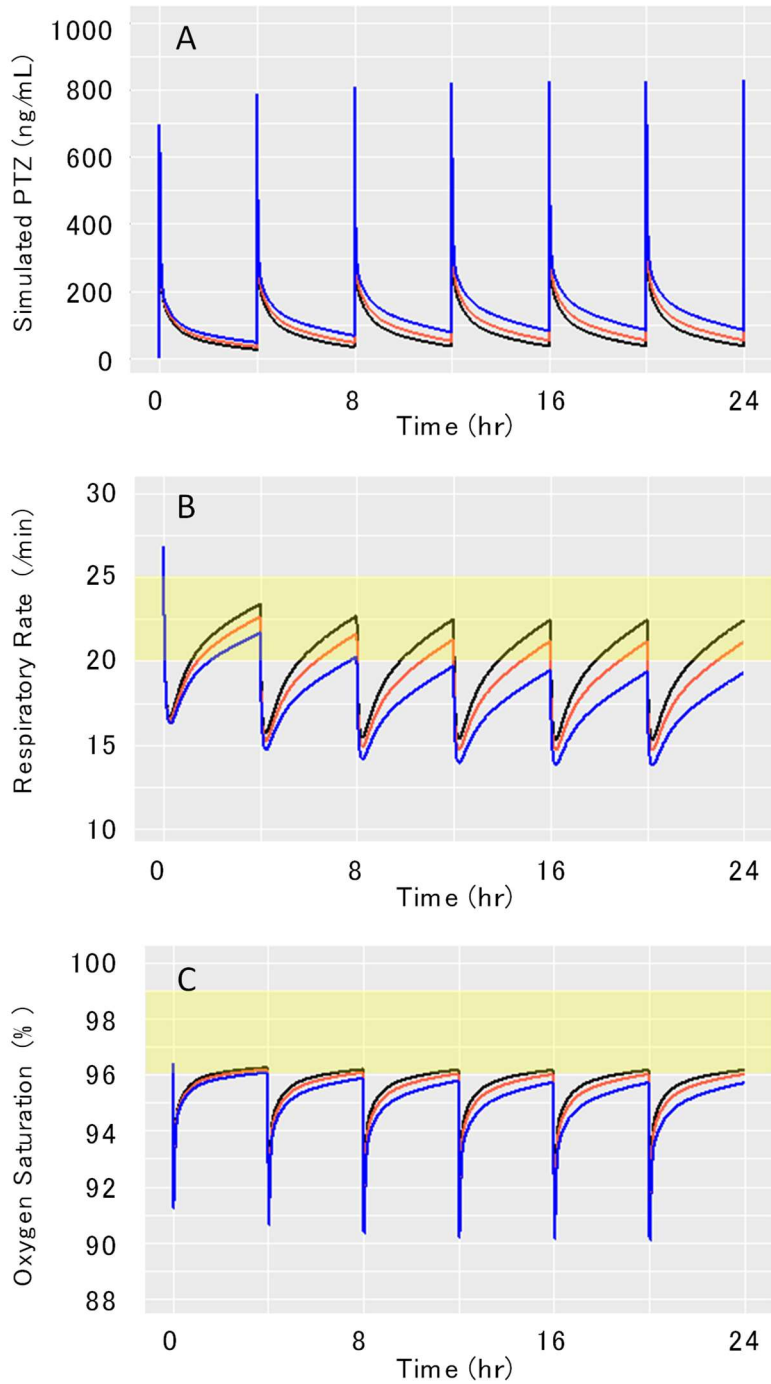


Fig. 1-8 Simulated curves for multiple doses of 0.5 mg/kg at 4 hour intervals for clearance changes

A; plasma concentration of pentazocine, B; respiratory rate, C; oxygen saturation. Black line represents normal clearance, red line represents 20% decreased clearance, and blue line represents 40% decreased clearance, yellow area represents normal range, respectively.

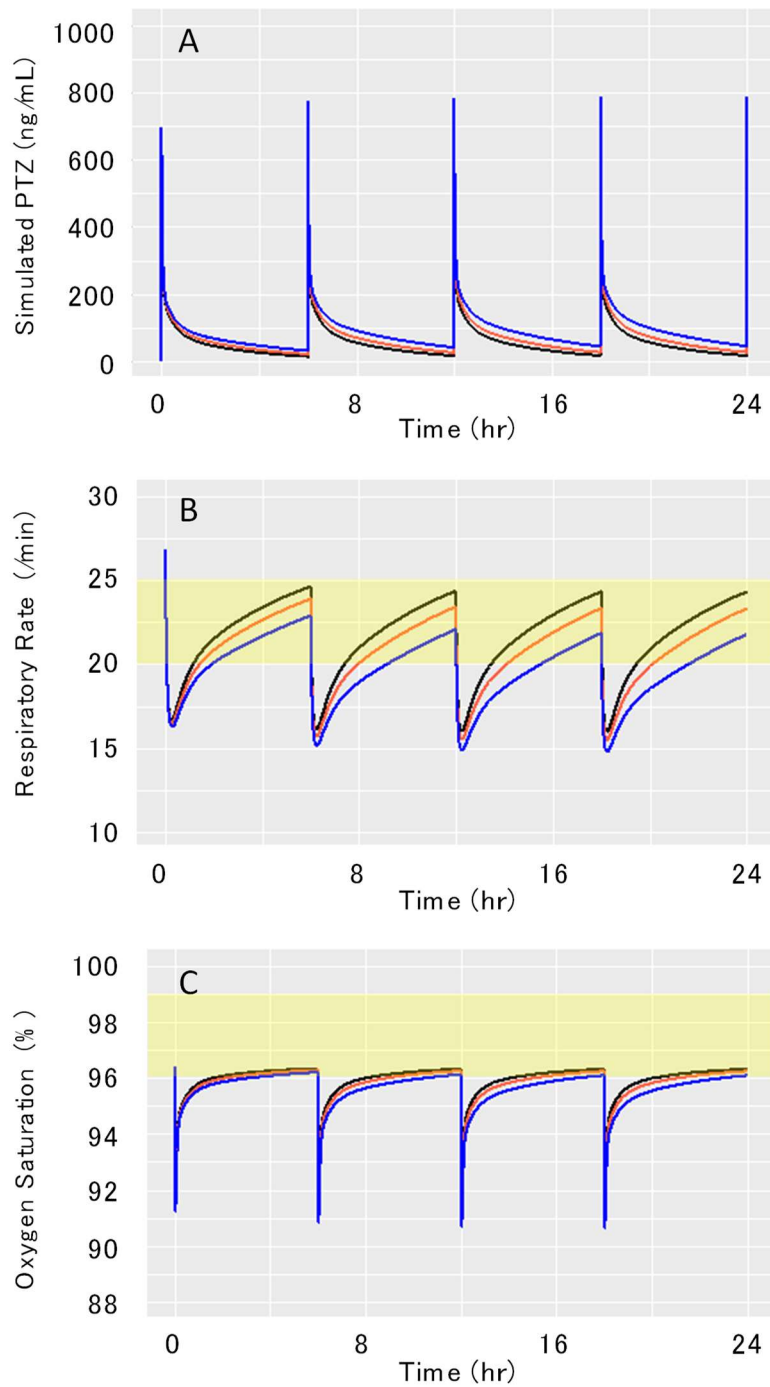


Fig. 1-9 Simulated curves for multiple doses of 0.5 mg/kg at 6 hour intervals for clearance changes

A; plasma concentration of pentazocine, B; respiratory rate, C; oxygen saturation. Black line represents normal clearance, red line represents 20% decreased clearance, and blue line represents 40% decreased clearance, yellow area represents normal range, respectively.

第4節 考察

小児に対してPTZは術後疼痛コントロールに使用される薬剤である。これまでのところ小児に対する呼吸抑制についてPK/PDモデリング及びシミュレーションを行った報告はされていない。本章ではPTZの呼吸抑制効果に着目し、呼吸回数、酸素飽和度を呼吸抑制の指標として、小児を対象とした文献データからPK/PDモデルを構築した。

オピオイドによる呼吸抑制は、用量依存的な延髄の呼吸中枢に存在する μ 受容体への直接作用によるもので、二酸化炭素に対する呼吸中枢の反応が低下することで呼吸回数が減少するとされる⁴⁵⁾。一方、痛みは呼吸を刺激することが知られ⁴⁶⁾、一般的にオピオイドを適切に投与する限り、呼吸回数は低下しないかまたは呼吸回数が低下しても1回換気量が増加するので低酸素血症になることはまれである。Sadoveらは成人に30mgのPTZを投与した際の呼吸回数の低下と1回換気量の増加を報告しているが⁴²⁾、疼痛が緩和されたことにより呼吸が正常範囲となった可能性が示唆される。なお、Sadoveらの報告における呼吸回数の下限は臨床における成人の正常範囲内であった。田中らの呼吸回数を指標とした薬効コンパートメントモデルを用いたPK/PDモデルにおいて、PTZの血中濃度推移に比べ呼吸回数の変化は遅れることを報告している⁴⁰⁾。また作用部位濃度の上昇とともに呼吸回数は減少し、血中PTZ濃度250ng/mLで最低呼吸回数に達し、その呼吸回数は平均10回/分であり、90分以内に成人の正常範囲に戻ったことを報告している⁴⁰⁾。本研究はPKモデルとして3-コンパートメントモデルを、PDモデルとして間接反応モデルを用いて小児にPTZ 0.5mg/kgを投与した結果である。本研究における呼吸回数に対する EC_{50} は270ng/mLであり、1時間程度で正常範囲に回復したことより、既報のシミュレーション結果と一致し、PK/PDモデルは妥当であると考えられる。

また、酸素飽和度に対する EC_{50} は呼吸回数と比較して高濃度域であった。PK/PDモデルを用いて、添付文書記載より短い投与間隔2時間でPTZを複数回投与した場合、血中濃度が蓄積し呼吸回数は正常範囲を下回り、酸素飽和度はわずかに正常範囲を下回った。クリアランスが40%低下した小児に対し、投与間隔2時間では著明に呼吸回数が減少し、酸素飽和度も正常範囲を大きく下回った。一般的に合併症としての低酸素血症は酸素飽和度90%以下とされ、小児に対する投与間隔2時間の頻回投与は低酸素血症のリスクが示された。クリア

ランスが40%減少した場合には、投与間隔4時間においても血中濃度は蓄積し、呼吸回数の減少が認められた。このため、クリアランスが低下している小児においては投与間隔を延長する必要があると示唆された。

小児の肝臓での代謝活性は生後速やかに発達し一般的には2-3年で成人レベルになるとされるが、オピオイドのグルクロン酸抱合は生後2年では成人のレベルに到達しないことが報告されている⁴⁷⁾。PTZの主な代謝経路はグルクロン酸抱合であり⁴⁸⁻⁵⁰⁾、小児においてPTZの代謝遅延による呼吸抑制について十分に留意する必要がある。構築したPK/PDモデルによって、クリアランスが低下している小児においては、投与2回目以降の呼吸回数及び酸素飽和度が副作用出現を早期に捉える指標となり、投与間隔2時間では呼吸抑制を引き起こすことを明らかにした。

本研究には限界がある。まず、Hamunennらの報告による小児10名の呼吸回数及び酸素飽和度は小児10名の平均値であるため、PK/PDパラメータの個体間変動を推定することが出来ない。今後データを集積し外部バリデーションを実施する必要があると考える。次に EC_{50} の予測精度である。平均体重22kgに対してPTZ 0.5 mg/kgを投与しているため、1回のPTZ投与量は11mgとなり、 EC_{50} には誤差が含まれる可能性があり、予測精度に影響を及ぼす可能性がある。

本研究によって小児のPTZ投与後の呼吸抑制について、呼吸回数及び酸素飽和度を指標として間接反応モデルを用いることで、精度良くそれぞれの経時的推移を記述することが可能となった。何らかの理由で肝機能障害が起きている小児において頻回使用は回避する必要があるものと考えられる。本研究によるPK/PDによって小児の術後患者におけるPTZの適切な投与間隔の知見を得た。PTZの呼吸抑制を予測する数理モデルを構築することにより、選択肢の限られる小児の術後疼痛コントロールにおいてPTZの適正使用につながるものと考えられる。

第5節 小括

PTZ を小児に投与することの安全性を検討するため、呼吸抑制効果に着目し PK/PD モデリング及びシミュレーションを実施した。構築した PK/PD モデルによって、クリアランスが低下している小児においては、呼吸回数及び酸素飽和度が副作用出現を早期に捉える指標となり、投与間隔2時間では呼吸抑制を引き起こすことを明らかにした。

第2章 周術期のリアルワールドデータを用いたペンタゾシンの薬物動態/薬力学モデル構築

第1節 序論

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る。米国ではFDAから Framework for FDA's Real-World Evidence Programが、欧州では欧州医薬品庁（EMA）からレジストリに基づく研究に関するガイドラインが発出される等、近年リアルワールドデータ活用について言及されている^{51, 52)}。本邦においても2021年「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について」の中で言及している。製造販売承認のための臨床試験は、有効性または安全性の評価のために対象患者を限定せざるを得ないことにより、有効性及び安全性に関する情報が限定される。リアルワールドデータが有効性及び安全性を説明するためのデータソースとして、一般化の観点から有益となる可能性があるとしている⁵³⁾。現実の環境で薬物を投与された患者を対象とした研究はPKまたはPDに影響を与える特徴を捉える可能性があり、NRS等の診療情報データベースに基づくリアルワールドデータも豊富に存在する。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ため、臨床試験の結果をそのままリアルワールドに外挿することは困難である。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薬効の経時的推移を表すPK/PDモデルを構築する必要がある。国内外において、周術期の患者を対象としてPTZ投与後のリアルワールドデータを用いたPK/PDモデル構築とシミュレーションは報告されていない。そこで本章では、リアルワールドデータによるPTZのモデル構築を行うことを目的とした。

第2節 方法

第1項 データソース

1) 母集団 PK モデリングデータソース

PTZ の母集団 PK モデル解析における血漿中濃度は、高橋ら⁵⁴⁾ 及び荒川ら⁵⁵⁾ の報告から取得した。高橋らは、PTZ 1 mg/kg を単回静脈内投与及び術中投与した成人患者 12 名 (年齢 (歳) : 43.8 ± 12.5、体重 (kg) : 58.7 ± 9.7) 及び PTZ 1 mg/kg の術中投与及びファモチジンを単回投与した成人患者 11 名 (年齢 (歳) : 40.8 ± 16.9、体重 (kg) : 52.4 ± 7.3) のデータを報告している。血漿は PTZ 投与後 5、30、90、150、210 分に採取され、ガスクロマトグラフィーで分析された。荒川らは、術後に PTZ 0.5 mg/kg を単回静脈内投与された成人患者 10 名 (年齢 (歳) : 38.8 ± 14.5) のデータを報告している。計 10 名に 0.5 mg/kg を静脈内投与し、1、2、3、5、10、15、20、30、45、60 分に血漿を採取した。

2) PK/PD モデリングデータソース

本研究は、聖路加国際病院 (研究番号 14-R143) 及び日本大学 (19-005-1) の臨床倫理審査委員会の承認を受けた。研究デザインはレトロスペクティブコホートとし、事前に不同意を示した患者については対象から除外した。対象は 2015 年 1 から 2018 年 3 月の間に整形外科手術を受け、術後 48 時間以内に PTZ 15 mg/回を 0-9 回投与された入院患者 520 名とした。鎮痛効果のバイオマーカーとして、一般的な次元質問票 NRS (0-10) を用いて評価した。NRS は、患者が痛みを 11 段階の単一スケール (0 : 痛みなし、10 : これまでに感じた最悪の痛み) で評価するものである。NRS スコアは、病棟の看護師が問診によって入力した。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算出に用いた。肝機能、腎機能、血球数等の生化学的、血液学的データは術前に測定した。除外基準は、(1) PTZ 過敏症及び副作用歴のある患者、(2) 重度の肝・腎機能障害及び意識障害が判明している患者、(3) 他の鎮痛薬を併用された患者、(4) NRS が PTZ 投与終了時刻より短時間 (数分以内) に評価された患者、(5) 術式が不明であった患者、(6) PTZ 投与後に効果が得られず、他の薬に切り替えた患者とした。Fig. 2-1 に血漿 PTZ 濃度-NRS 時間プロファイルを、Table 2-1 に患者背景を示す。Creatine clearance (CL_{cr}) は Cockcroft-Gault の式で serum creatinine (Scr) < 0.6 を切り上げて算出した。

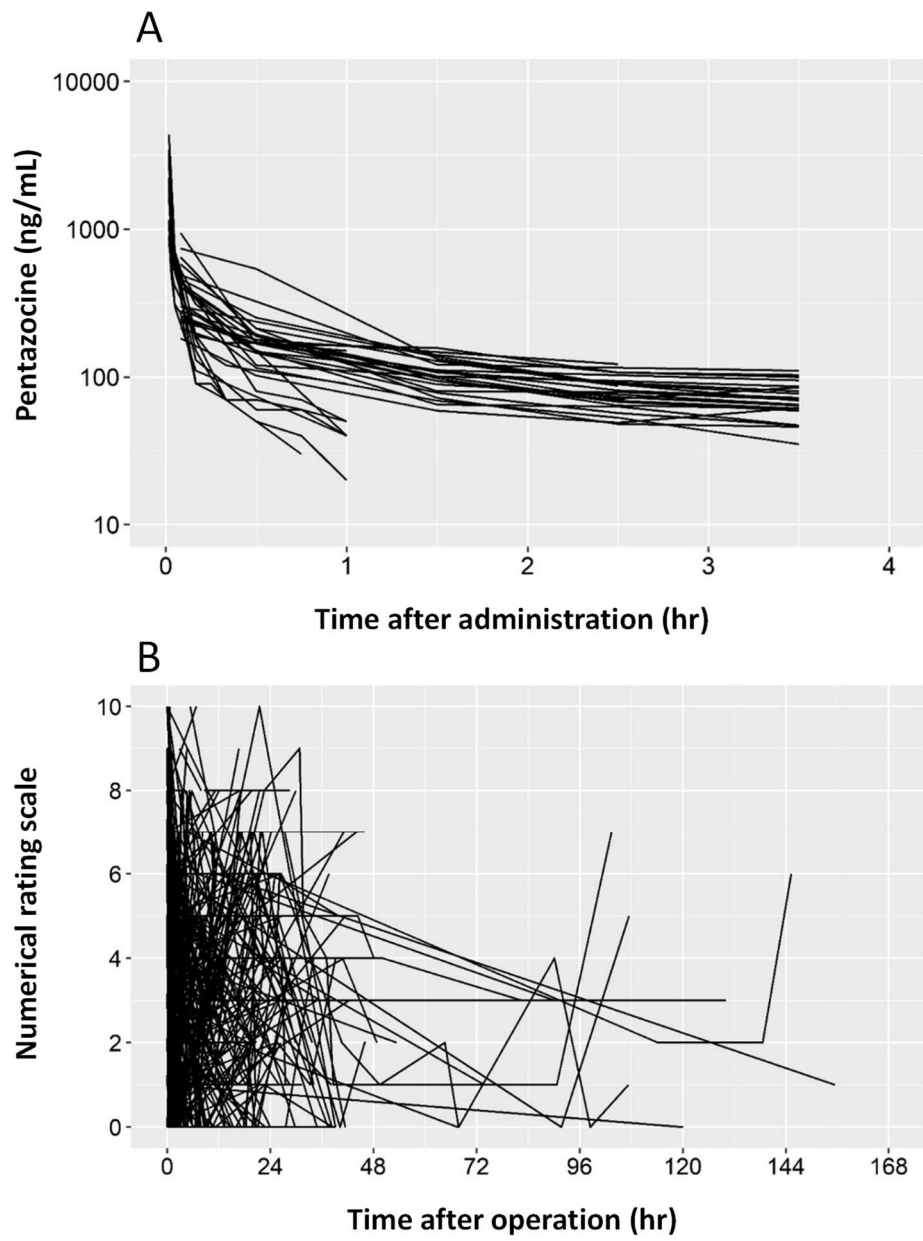


Fig. 2-1 Plasma concentration-time profiles after PTZ administration (A) and NRS-time profiles postoperatively (B)

Table 2-1 Patient characteristics

Characteristic	No.	Median	IQR		Range	
			25%	75%	Minimum	Maximum
No. of patients (male/female)	279/241					
NRS	997					
Age (years)		54	35	71	8	98
Height (cm)		164	157	170	97.4	194
Body weight (kg)		64.2	54.5	74.8	14	132
ALB (g/dL)		4.2	4.2	4.3	2	5.2
AST (IU/L)		22	19	26	9	148
ALT (IU/L)		19	15	27	5	256
T-Bil (mg/dL)		0.6	0.5	0.7	0.2	2
Scr (mg/dL)		0.72	0.6	0.84	0.11	13.8
CLcr (mL/min)		97.5	68.4	129.0	5.5	271.2
Hb (g/dL)		13.6	12.5	14.8	6.6	18.6
PLT ($\times 1000/\mu\text{L}$)		237	203.3	276.8	107	842
APTT (seconds)		28	26.3	30.1	21.4	72.9
WBC ($\times 1000/\mu\text{L}$)		6.6	5.6	7.8	2.9	18.8
CRP (mg/dL)		0.1	0.04	0.42	0	15.2

Abbreviations: ALB, albumin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-Bil, total bilirubin; Scr, serum creatinine; CLcr, creatine clearance; Hb, hemoglobin; PLT, platelet count; APTT, activated partial thromboplastin time; WBC, white blood cell count; CRP, C-reactive protein.

第2項 母集団 PK モデリング

母集団解析は、NONMEM version 7.4.3, PsN, Wings for NONMEM (<http://wfn.sourceforge.net/>) 及び R 4.1.2 を用いて実施した。血漿 PTZ 濃度プロファイルを記述する PTZ PK モデルとして、2-コンパートメントモデル及び3-コンパートメントモデルを検討した。これらの解析では、PK パラメータの個体間変動は指数誤差モデルを、個体内変動は比例誤差モデルを用いてモデル化した。相互作用を考慮した条件付き一次近似推定法 (FOCE-I 法) を用いた。また術中と術後の PTZ の PK に差はないと仮定した。

第3項 PK/PD モデリング

母集団 PD モデルは逐次解析で構築し、母集団 PK モデルは母集団 PK モデリングにおいて選択された 2-コンパートメントモデルを用いた。母集団 PD パラメータは観察された NRS を用いて推定し、母集団 PK パラメータは母集団 PK モデリングで推定された値に固定した。本試験のすべての患者データにおいて、PTZ は 15 mg の用量で単回または複数回投与された。NRS はモデリング上連続データとして扱った。患者の NRS の時間経過を説明するために、Fossler ら⁵⁶⁾の報告に基づいて、時間依存効果及び PTZ 効果を含む間接反応モデルを選択した。間接反応モデルにおける疼痛スコアの経時的変化は以下のように定義した。

$$\frac{dPain}{dt} = k_{in} \cdot \left(1 - \frac{PT_{max} \cdot t^{\gamma_{time}}}{PT_{50}^{\gamma} + t^{\gamma_{time}}}\right) \cdot \left(1 - \frac{E_{max} \cdot C_p}{EC_{50} + C_p}\right) - k_{out} \cdot Pain, \quad (1)$$

$$k_{in} = Pain_{base} \cdot k_{out}, \quad (2)$$

ここで、 k_{in} 及び k_{out} は、時間 (t) 及び C_p のいずれの調節効果もない痛みスコアの増加及び減少をそれぞれ記述する速度定数であり、 PT_{max} は時間の最大効果であり、 PT_{50} は時間効果が半減するまでの時間である。 γ_{time} は時間効果の形状パラメータ、 E_{max} は PTZ の最大効果、 EC_{50} は PTZ 効果の 50% 効果が得られる血漿 PTZ 濃度である。ベースライン疼痛 ($Pain_{base}$) は Gerbershagen ら⁵⁷⁾の報告に基づいて各手術で固定し ($Pain_{base}$ NRS 5: 260 例、 $Pain_{base}$ NRS 6: 158 例、 $Pain_{base}$ NRS 7: 20 例)、Gerbershagen らの報告に当てはまらない手術 (82 例) については推定した。 $Pain_{base}$ の個人間変動は式 (3)、(4) でモデル化した。

$$A = \text{Ln}\{\theta / (1 - \theta)\}, \quad (3)$$

$$Pain_{base} = 10 \cdot \exp(A + \eta_j) / (1 + \exp(A + \eta_j)), \quad (4)$$

$Pain_{base}$ は k_{in}/k_{out} で表される。これらのパラメータのうち 2 つしか独立して推定できないため、 $Pain_{base}$ と k_{out} でモデルをパラメータ化し、 k_{in} には $Pain_{base} * k_{out}$ の値を代入した。 EC_{50} の個人間変動は指数誤差モデルを、個体内変動は絶対

誤差モデルを用いてモデル化した。

PD モデルは、NONMEM の\$PRIOR NWPRI サブルーチンを用いることで推定を安定させた⁵⁸⁾。事前情報は、術後疼痛に対する時間依存的な鎮痛効果を報告した PK/PD モデルから選択し、時間依存的な鎮痛効果パラメータ (PT_{max} 、 PT_{50} 、 γ_{time}) の構造パラメータ (θ)、及び患者内変動パラメータ (σ) について NONMEM の\$PRIOR NWPRI サブルーチンを用いて推定した。 θ の事前情報を組み込むには、その事前パラメータ推定値の分散に、事前情報に関する不確実性を反映させる必要があるため、 σ の事前情報について、 σ の自由度は次の式で計算した。

$$df = 2 \cdot [\sigma^2 / (\text{standard error [S.E.] of } \sigma^2)]^2 + 1, \quad (5)$$

第4項 共変量モデリング

母集団 PD モデリングでは、年齢、albumin (ALB)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、total bilirubin (T-Bil)、Scr、CLcr をモデル中の連続共変量候補として検討した。C-reactive protein (CRP) は人工膝関節全置換術と正の相関があると報告されている⁵⁹⁾ためこれも評価した。

連続共変量は母集団の中央値で除して正規化し、power model を用いて組み入れの有無を検討した。連続共変量の欠測データは中央値を用いて補填した。

$$P_i = P_{pop} \cdot (\text{covariate}/\text{median covariate})^\theta, \quad (6)$$

ここで、 θ は共変量のスケールファクターで、共変量とパラメータの関係の大きさを表す。カテゴリカルデータとして、65歳をカットオフ値とする年齢と性別を用いた。カテゴリカル共変量は以下のようにモデル化した。

$$P_i = P_{pop} \cdot (1 + n \cdot \theta), \quad (7)$$

ここで、 n は指標変数 (0/1) である。共変量の選択は、forward step と backward step の方法で行い、有意水準 1% で共変量を追加した後、フルモデルから有意水準 1% で有意でないものを削除し最終モデルとした。

第5項 モデル評価

最終的な母集団 PK 及び 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 S.E. 及び objective function value (OFV) 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。PK パラメータが体重に比例するモデルとしているため母集団 PK モデルは、prediction corrected visual predictive check (pcVPC) により評価した。PK/PD モデルは共変量が検出されず、モデルに組み込まれていないため、visual predictive check (VPC) により評価した。

最終モデルは1000回の確率論的シミュレーションして作成されたVPCにより評価した。pcVPC及びVPCは、Wings for NONMEM及びRのtidyvpcパッケージを介してNONMEMで実施した⁶⁰⁾。分析のために得られたNRSの内、術後48時間以降のサンプル数は1%に満たなかったため、VPCは術後48時間で評価した。

第3節 結果

第1項 母集団 PK モデリング

母集団 PK パラメータ推定値とブートストラップ結果を Table 2-2 に示す。パラメータの不確かさは許容範囲内であった。pcVPC を Fig. 2-2 に示す。予測補正された観測値のパーセンタイルが、予測値の 2.5 および 97.5 パーセンタイルの 95%CI 内にほぼ収まっていた。

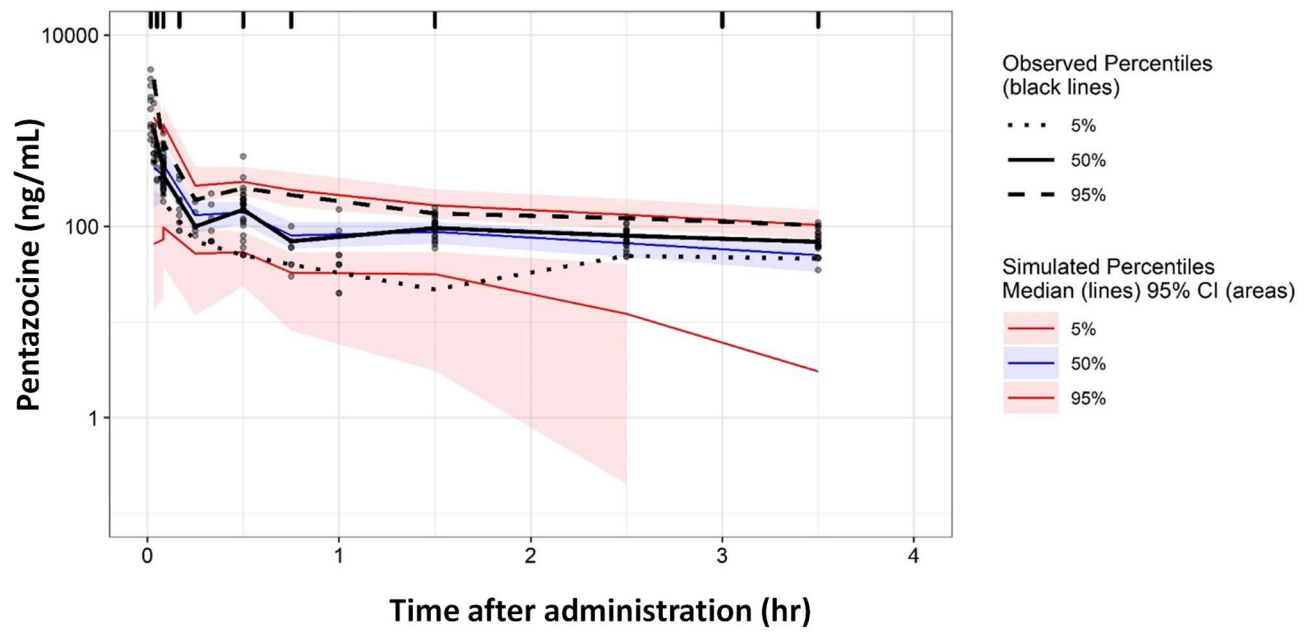


Fig. 2-2 Prediction-corrected visual predictive check for PK model
 X-axis and Y-axis represent the time after administration and prediction-corrected observed and predicted values, respectively.

Table 2-2 Parameter estimates of the PK model

Parameter	Original dataset		Range		Bootstrap result (n = 500)		
	Estimates	S. E.	Lower	Upper	Median	Lower	Upper
			(Estimate - 1.96 × S. E.)	(Estimate + 1.96 × S. E.)		2.5%	97.5%
V_c (L/kg)	1.04	0.237	0.58	1.5	1.03	0.639	1.56
CL (L/h/kg)	1.19	0.171	0.85	1.53	1.23	0.854	1.68
Q (L/h/kg)	3.44	0.332	2.79	4.09	3.48	2.79	4.29
V_p (L/kg)	3.02	0.524	1.99	4.05	2.90	1.89	4.15
ω^2_{Vc}	1.76	0.430	0.92	2.6	1.72	0.93	2.49
ω^2_{CL}	0.339	0.125	0.09	0.58	0.33	0.08	0.65
ω^2_Q	0.220	0.0618	0.1	0.34	0.20	0.07	0.40
ω^2_{Vp}	0.789	0.215	0.37	1.21	0.79	0.32	1.24
ω_{Vc-CL}	-0.478	0.119	-0.71	-0.24	-0.60	-0.833	-0.11
ω_{CL-Q}	0.0374	0.0664	-0.09	0.17	0.15	-0.784	0.71
ω_{Q-Vc}	0.271	0.133	0.01	0.53	0.42	0.006	0.96
ω_{Q-Vp}	0.164	0.104	0.19	0.6	0.39	-0.21	0.89
ω_{CL-Vp}	-0.295	0.102	-0.49	-0.10	-0.59	-0.807	-0.25
ω_{Vc-Vp}	1.15	0.301	0.56	1.74	0.96	0.236	1.00
σ	0.158	0.0162	0.13	0.19	0.16	0.129	0.19

Abbreviations: S.E., standard error; V_c , volume of central compartment; CL , clearance; Q , inter compartmental clearance between central compartment and peripheral compartment; V_p , volumes of distributional peripheral compartment; ω^2_{Vc} , interindividual variability of V_c ; ω^2_{CL} , interindividual variability of CL ; ω^2_Q , interindividual variability of Q ; ω^2_{Vp} , interindividual variability of V_p ; ω_{Vc-CL} , covariance between interindividual variability of V_c and CL ; ω_{CL-Q} , covariance between interindividual variability of CL and Q ; ω_{Q-Vc} , covariance between interindividual variability of Q and V_c ; ω_{Q-Vp} , covariance between interindividual variability of Q and V_p ; ω_{CL-Vp} , covariance between interindividual variability of CL and V_p ; ω_{Vc-Vp} , covariance between interindividual variability of V_c and V_p ; σ , intra-individual variability

第2項 共変量モデリング

年齢、性別、AST、ALT、T-Bil、CLcr、ALB、CRP いずれの項目において有意な共変量は認められなかった。

第3項 PK/PD モデリング

最終的な PK/PD モデルを Fig. 2-3 に示す。PK/PD パラメータ推定値、S. E.、ブートストラップ法による結果を Table 2-3 に示す。ブートストラップ CI は、オリジナルデータセットにおける CI と近似した。VPC を Fig. 2-4 に示す。VPC では、観測値を記述する各パーセンタイルは、シミュレーション濃度における各パーセンタイルの 95%CI にほぼ収まっていた。母集団 PK モデル及び PK/PD モデルのモデル診断プロットを Fig. 2-5 及び 2-6 に示す。PTZ の効果については、観測値と予測値の間に合理的な一致が見られた。

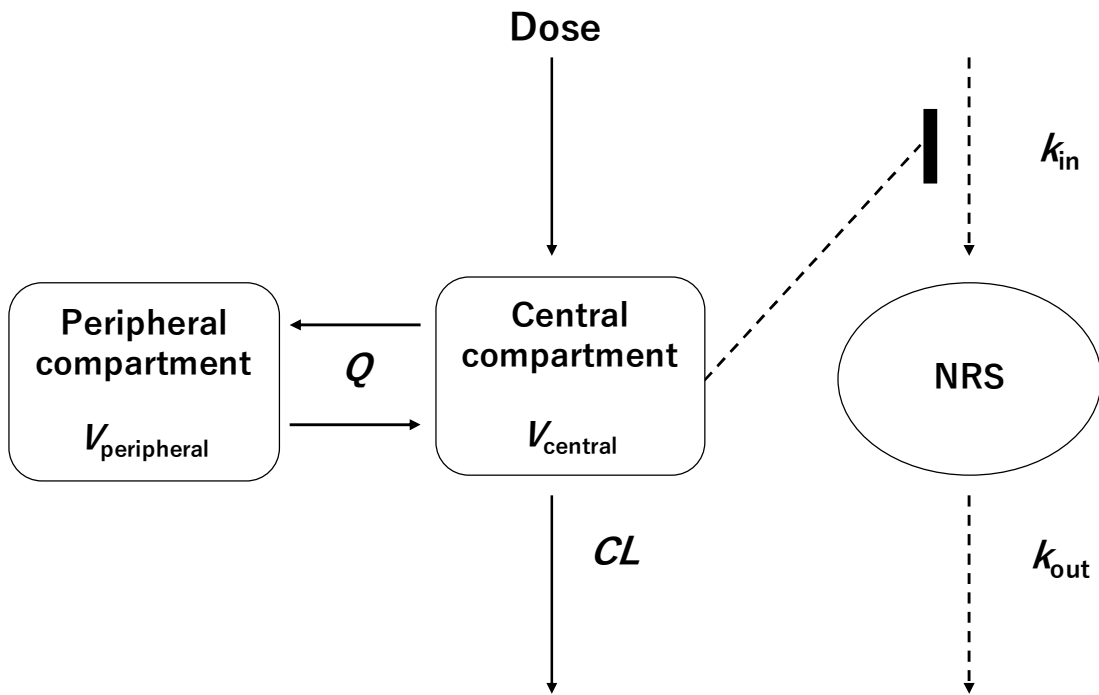


Fig. 2-3 Schematic representation of the PK/PD model for PTZ used to describe NRS pain scores and effects of PTZ

Abbreviations: CL , apparent clearance; k_{in} , zero-order rate constant for increases in pain scores (NRS) generation relative to basal values; k_{out} , first-order rate constant for decreases in pain scores (NRS) generation; Q , apparent intercompartmental clearance; V_c , apparent volume of distribution in the central compartment; V_p , apparent volume of distribution in the peripheral compartment.

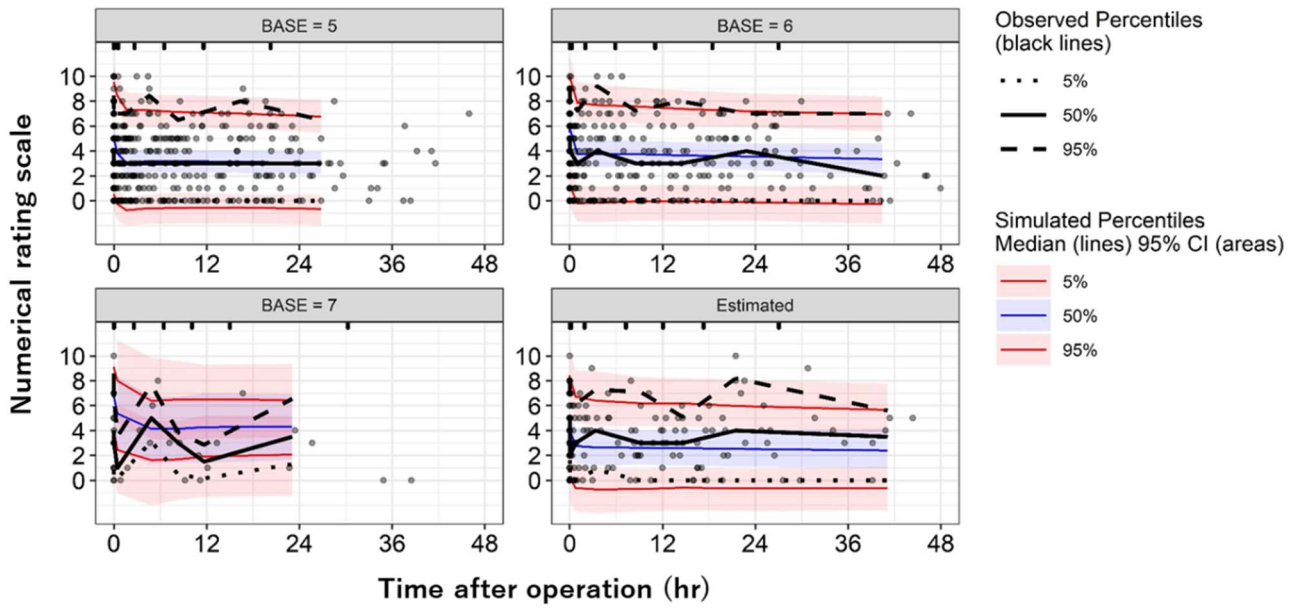


Fig. 2-4 Visual predictive check for PK/PD model
 X-axis and Y-axis represent the time postoperatively and observed and predicted values, respectively.

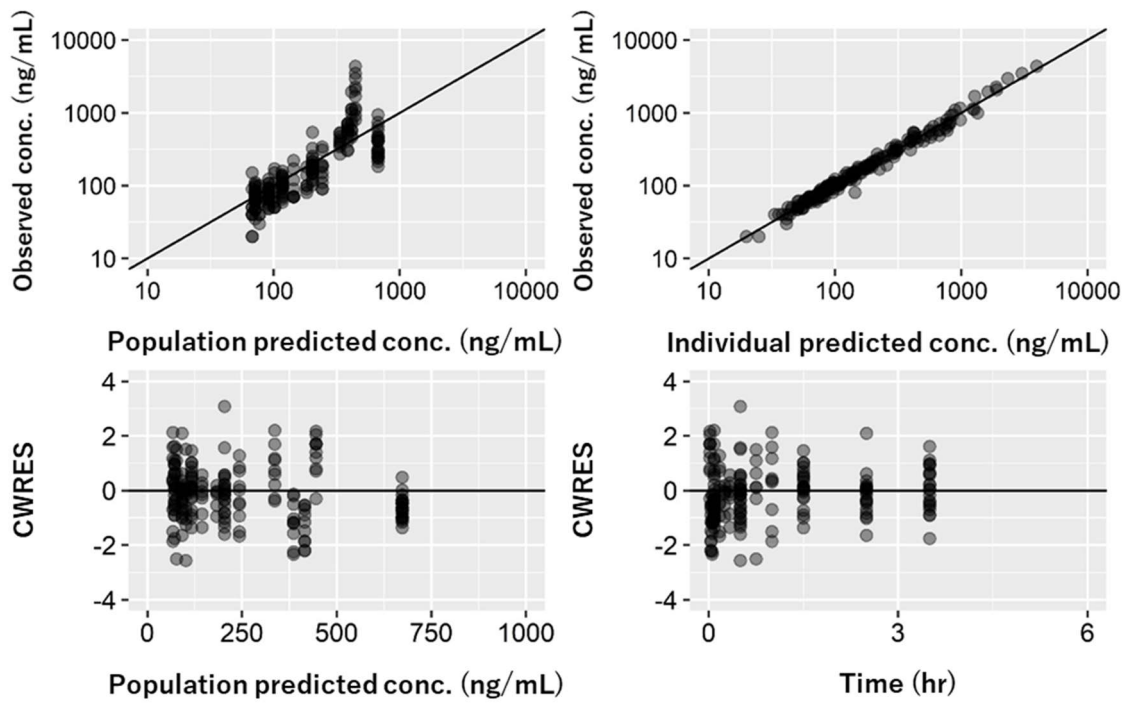


Fig. 2-5 Goodness-of fit plots of population PK model of pentazocine
 CWRES: conditional weighted residuals.

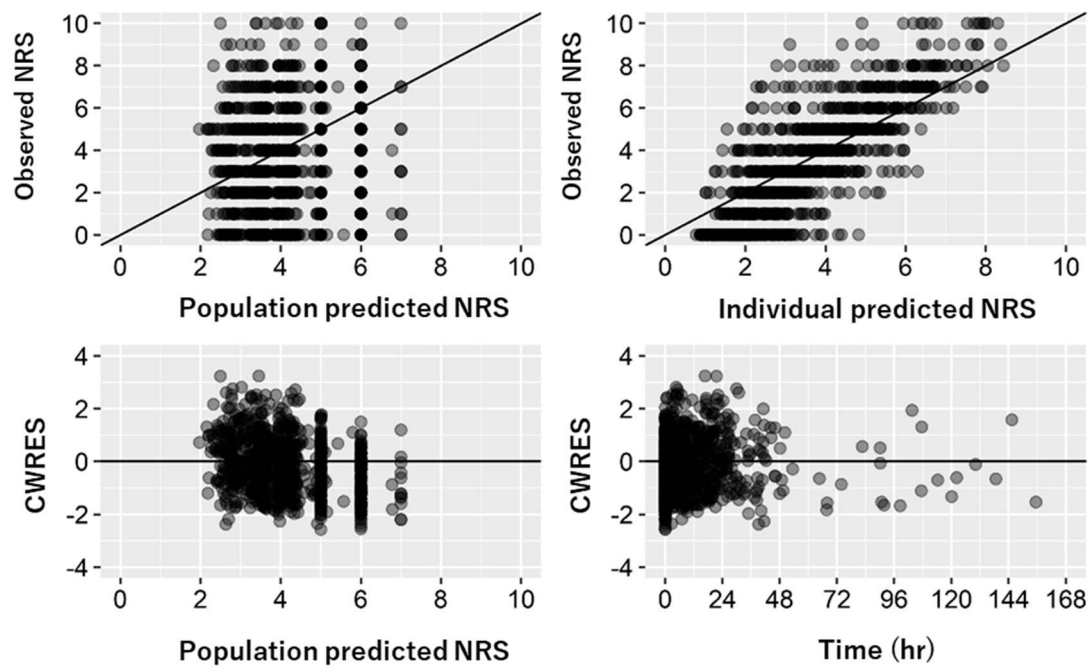


Fig. 2-6 Goodness-of-fit plots of population PK/PD model of pentazocine
 CWRES: conditional weighted residuals.

Table 2-3 Parameter estimates of the PK/PD model

Parameter	Original dataset				Bootstrap result (n = 500)		
	Estimates	S.E.	Lower	Upper	Median	Lower	Upper
			(Estimate - 1.96 × S.E.)	(Estimate + 1.96 × S.E.)		2.5%	97.5%
<i>Pain</i> _{base}							
(×10 Pain scale)	0.397	0.0485	0.30	0.49	0.390	0.319	0.461
<i>PT</i> ₅₀ (h)	17.1	0.204	16.7	17.5	17.1	17.0	17.9
<i>PT</i> _{max}	0.567	0.00266	0.56	0.57	0.55	0.396	0.70
γ _{time}	0.373	0.129	0.12	0.63	0.38	0.0044	1.84
<i>EC</i> ₅₀ (ng/mL)	144	16.5	111.7	176.3	143	48.4	1747
<i>E</i> _{max}	1 fixed	-	-	-	-	-	-
<i>k</i> _{out} (/h)	2.82	0.268	2.29	3.35	2.75	0.961	10.70
ω^2 _{Painbase}	1.32	0.0089	1.30	1.34	1.3	1.02	1.69
ω^2 _{EC50}	4.03	0.0816	3.87	4.19	4.23	2.12	10.5
σ	1.78	0.0404	1.70	1.86	1.78	1.67	1.89

Abbreviations: *Pain*_{base}, baseline pain score; *PT*₅₀, time to half-maximal effect; *PT*_{max}, maximum effect of time; γ _{time}, shape parameter for time effect; *EC*₅₀, PTZ concentration associated with the half-maximal effect, *E*_{max}, maximum effect of PTZ; *k*_{out}, first-order rate constant for decrease in pain; ω^2 _{Painbase}, interindividual variability of *Pain*_{base}; ω^2 _{EC50}, interindividual variability of *EC*₅₀; σ , intra-individual variability.

第4節 考察

臨床試験は、ある患者集団における薬効を、治療開始時と治療中または治療後の1つ以上の時点の病状を比較することで評価するものである。従来の臨床試験のPK/PD解析では薬物が存在しない場合のモデルパラメーター値は経時的に不変であり、生理機能はベースラインで一定であると考えられている。しかし、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。本研究では、全身循環を記述するPTZの母集団PKモデルとして2-及び3-コンパートメントモデルを検討した。3-コンパートメントモデルは全ての個体間変動を考慮したモデルの他に、個体間変動パラメータを減らして検討したが、ブートストラップ法の結果末梢コンパートメントの個体間変動の下限が0に近いパラメータが認められた。全ての個体間変動及び共分散の相関係数を考慮した2-コンパートメントモデルは、3-コンパートメントモデルと同等のOFVであったため、PKモデルは2-コンパートメントモデルを選択した。母集団PKモデルのデータソースは、術中・術後の血液サンプルを採取した文献である。これらの文献は採血時期が異なるため、PKパラメータの推定に交絡が生じる。そこで、術中と術後でPTZのPKに差がないものと仮定し、母集団PKモデルを作成した。PDモデルはFosslerらの報告に基づいて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PK/PDモデルを構築した⁵⁶⁾。PTZ投与60分以降における血中濃度の低濃度域において推定精度の低下を認めたが、PK/PDモデルの EC_{50} は144 ng/mLであり、PK/PDモデルの鎮痛効果の推定精度には影響しないと考えられる。本研究で得られた母集団PKパラメータは既報の範囲内であり、体重40-80 kgのシミュレーションでは妥当であると考えられる^{61, 62)}。またRitschelらは体重95.5 kgの患者のPKパラメータを算出しており⁶¹⁾、本研究の母集団PKパラメータと同じであった。

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ず、臨床試験の結果をそのままリアルワールドに外挿することが困難なことがある。また、臨床の現場では倫理的観点からプラセボを投与することは出来ない。本研究では、創傷治癒過程を表す時間依存効果を組み込むことでPTZを投与していない整形外科手術患者の術後疼痛推移を記述することを可能にした。この創傷治癒過程は、他の鎮痛剤に応用が可能であり、創傷治癒過程と薬剤による鎮痛効果を分離して評価することを可能とする点で有用性が高いものと考えられる。

PTZによる鎮痛効果はリガンドの受容体結合によるセカンドメッセンジャーが複雑なシグナル伝達を介して発現することが明らかにされており²⁶⁾、通常血

中濃度と鎮痛効果には時間のずれがある。このため直接反応モデルではなく間接反応モデルを用いた。しかし、PTZ の鎮痛効果には ceiling effect があることが知られているため、このモデルを他のオピオイドに適用する場合は注意が必要である。

周術期患者を対象とした試験において、年齢、性別及び CLcr が PK パラメータに影響を及ぼすことが知られている^{63,64)}。PTZ は一部未変化体で尿中に排泄されるが、大部分は肝臓で CYP 代謝及びグルクロン酸抱合反応により代謝される。また、肝硬変患者では PTZ のクリアランスが低下することが報告されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。モルヒネのグルクロン酸抱合体及びブプレノルフィンの代謝物は鎮痛作用を示すことが知られているが、PTZ の代謝物は鎮痛作用にほとんど影響しないと報告されている⁴¹⁾。PK モデル構築後、PK モデル構築に関与した患者以外の患者を対象に PD モデル構築を行う逐次解析を実施した。PK 共変量が PD パラメータの共変量として検出されるため⁶⁵⁾、ALB、AST、ALT、T-Bil、CLcr を PD パラメータの共変量として検討したが、いずれの共変量もモデルを有意に改善しなかった。Pisanu らは、急性疼痛に対するオピオイドの投与 30 分後の反応に性差を認めなかったことを報告している⁶⁶⁾。Filligim らも PTZ の鎮痛効果に性差を認めなかったことを報告している⁶⁷⁾。Abou らはモルヒネの kinetics-PD モデルを構築する際に年齢、性別、体重を考慮したがモデルを有意に改善する共変量は見出せなかった⁶⁸⁾。本研究において PK/PD モデルで解析した患者の検査値の範囲は狭く、共変量としてほとんど影響を及ぼさなかったものと考えられる。オピオイド受容体感受性には個人差が認められ⁶⁹⁾、遺伝子多型はオピオイドの使用と関連している⁷⁰⁾。したがって、この情報を取り入れてモデルの検証を行う必要がある。また、疼痛は概日リズムを示すことが知られており、内因性オピオイド系の生理機能は概日リズムによって制御されていることが報告されているため^{71,72)}、今後は概日リズムをモデルに取り入れることが必要である。

本研究には、いくつかの潜在的な限界がある。モデルの効果推定は単一施設の後方視的研究に基づいているため、バイアス及び未知の交絡因子を回避することができなかった。まず、PTZ の鎮痛効果にはプラセボ効果が含まれており、NRS には主観的・感情的な痛みの要素があり、PTZ の効果を過大評価する可能性は否定できない。プラセボ効果を比較する研究は倫理的な理由から行わなかった。痛みの評価尺度としては visual analog scale (VAS) が広く報告されているが、高齢者及び認知障害者では複雑で誤差が大きいため⁷³⁾、本研究では NRS を痛みの評価に使用した。NRS は VAS と正の相関を示すが⁷⁴⁾、プラセボ効果の判別は困難であった。第二に、医療従事者側のバイアスの可能性があった。当院では定期的に患者満足度調査を実施し、術後急性痛に対する意識向上のため

の院内教育及び質向上のための院内鎮痛ガイドライン等の経年変化を評価している。そのため、意識の変化がバイアスとして計測データの結果に含まれる可能性がある。第三に、 EC_{50} の予測精度である。日本における術後鎮痛のための PTZ の成人投与量は 15 mg である。これは体重に関係なく 1 回の投与量であるため、 EC_{50} には誤差が含まれる可能性がある。また、得られた NRS は術後 48 時間以内のものが多いため、48 時間以降は予測精度が低下する。さらに、PTZ 投与後数時間経過しても全く反応しない患者は、他の薬剤との併用及びスイッチングに関する倫理的配慮から、データクリーニング時にデータ解析から除外された。そのため、術後 NRS ≥ 7 の患者が少なく、予測精度に影響を及ぼした可能性がある。

第5節 小括

周術期患者の疼痛を適切に管理するためには、周術期患者におけるリアルワールドデータを用いて PK/PD モデルを構築する必要がある。本研究では体重 40-120 kg、NRS 5-6 の患者における PTZ の PK/PD モデルを構築し、臨床における PTZ の鎮痛効果推移の予測を可能にした。

第3章 薬物動態/薬力学モデルによるペンタゾシン投与計画の最適化

第1節 序論

整形外科手術の中でも人工膝関節置換術及び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^{57,75)}。周術期の疼痛コントロールの予測が困難となる背景として、術後の創傷治癒過程による影響も無視できない。Siらは、人工膝関節全置換術において、術後1日目から5日目までの安静時痛と歩行時痛が経時的に改善したことを報告している⁵⁹⁾。厚生労働省は「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について」の中で、リアルワールドデータの利活用として、治療効果の推計による閾値の適切な設定及び、有効性及び安全性の補足的な説明等を挙げている⁵³⁾。本章では、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ことを目的に、第1章及び第2章において構築したPK/PDモデルを用いて、臨床場面を想定したシミュレーションを実施することで、成人及び小児の鎮痛効果推移を確認し、適切な投与間隔を検討した。

第2節 方法

PK/PD モデル構築で得られた母集団平均値及び個体間変動の分散を用いて、モンテカルロシミュレーションにより仮想患者 1000 人の分布を発生させた。Gerbershagen らの報告に基づき、ほとんどの患者が $Pain_{base}$ NRS 5 (260/520 人)、 $Pain_{base}$ NRS 6 (158/520 人) に分類されていたため、 $Pain_{base}$ NRS 5 及び $Pain_{base}$ NRS 6 における鎮痛効果をシミュレーションした。成人のシミュレーション条件は体重 40、80、120 kg、投与量は PTZ 15 mg/回とした。Kapstad らは変形性股関節症または膝関節症患者の軽度から中等度の痛みのカットポイントを 4 と報告していることから⁷⁶⁾、良好な疼痛コントロールのための要約パラメータを $NRS < 3.5$ とした。単回投与では、術後仮想患者 1000 人中、 $NRS < 3.5$ を達成した割合を算出した。複数回投与の場合は、術後 48 時間の 80% となる 38.4 時間以上に渡って $NRS < 3.5$ にコントロールされた割合を算出した。グラフの作成には R version 4.1.2 (the R foundation for statistical Computing) を使用した。小児の鎮痛効果の推移は、第 1 章に示した小児の 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 の経時的推移とした。また PTZ のクリアランス減少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。

第3節 結果

$Pain_{base}$ NRS 5 及び 6、体重 40、80、120 kg の術後仮想患者に PTZ 15 mg を単回投与した結果を Fig. 3-1、3-2 に示す。 $Pain_{base}$ NRS 5、体重 40、80、120 kg の成人患者に PTZ 15 mg を単回投与した結果、投与 1 時間以内に NRS < 3.5 となった割合はそれぞれ 73.4、67.5、63.3%であった。一方、 $Pain_{base}$ NRS 6 ではそれぞれ 65.7、57.4、53.8%であった。 $Pain_{base}$ NRS 5 及び 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をシミュレーションした結果を Fig. 3-3、3-4 に示す。また Table 3-1 に $Pain_{base}$ NRS 5 及び 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。体重 80 kg の仮想患者に PTZ 15 mg/回を投与間隔 4 時間で投与した場合は、 $Pain_{base}$ 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%でありコントロールは不十分であった。

$Pain_{base}$ NRS 6、体重 22 kg の小児術後仮想患者に PTZ 0.5 mg/kg を投与間隔 2、4、6 時間で投与した鎮痛効果推移をシミュレーションした結果を Fig. 3-5 に示す。小児においては $Pain_{base}$ NRS 6 において、クリアランスが正常である場合、成人と同様に投与 1 時間以内に NRS < 3.5 となった。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。

Table 3-1 Number of patients with NRS of < 3.5 for > 38.4 h of the 48-h postoperative period in 1000 virtual postoperative patients

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

Abbreviations: NRS, Numerical rating scale; *Pain*_{base}, baseline pain score.

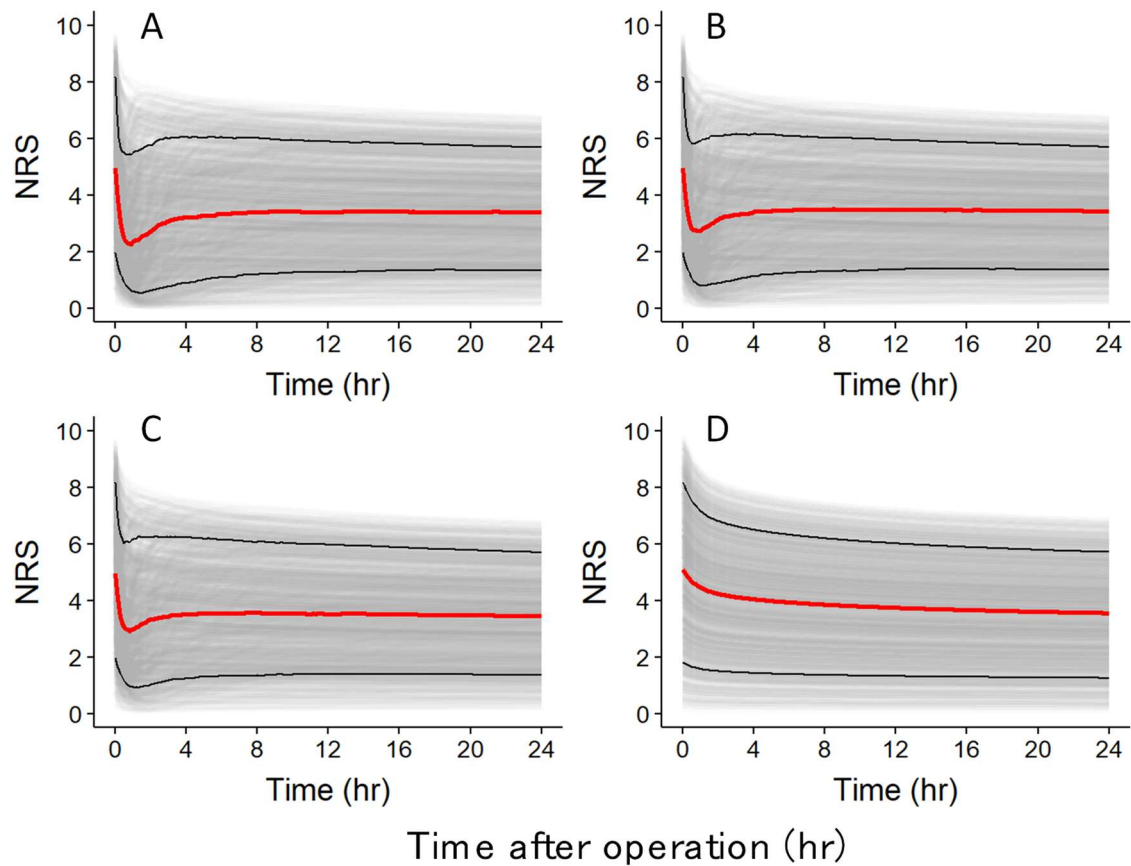


Fig. 3-1 Simulation of the pain-time curves after single administration. Simulated pain-time curves after 15 mg single administration in the case of 40 (A), 80 (B), 120 (C) kg body weight and no-administration (D), respectively. Red line represents median value of 1000 simulations. Black lines represent 10th and 90th percentiles, respectively. $Pain_{base}$ was set as 5 value. Thin gray lines represent individual simulation curves.

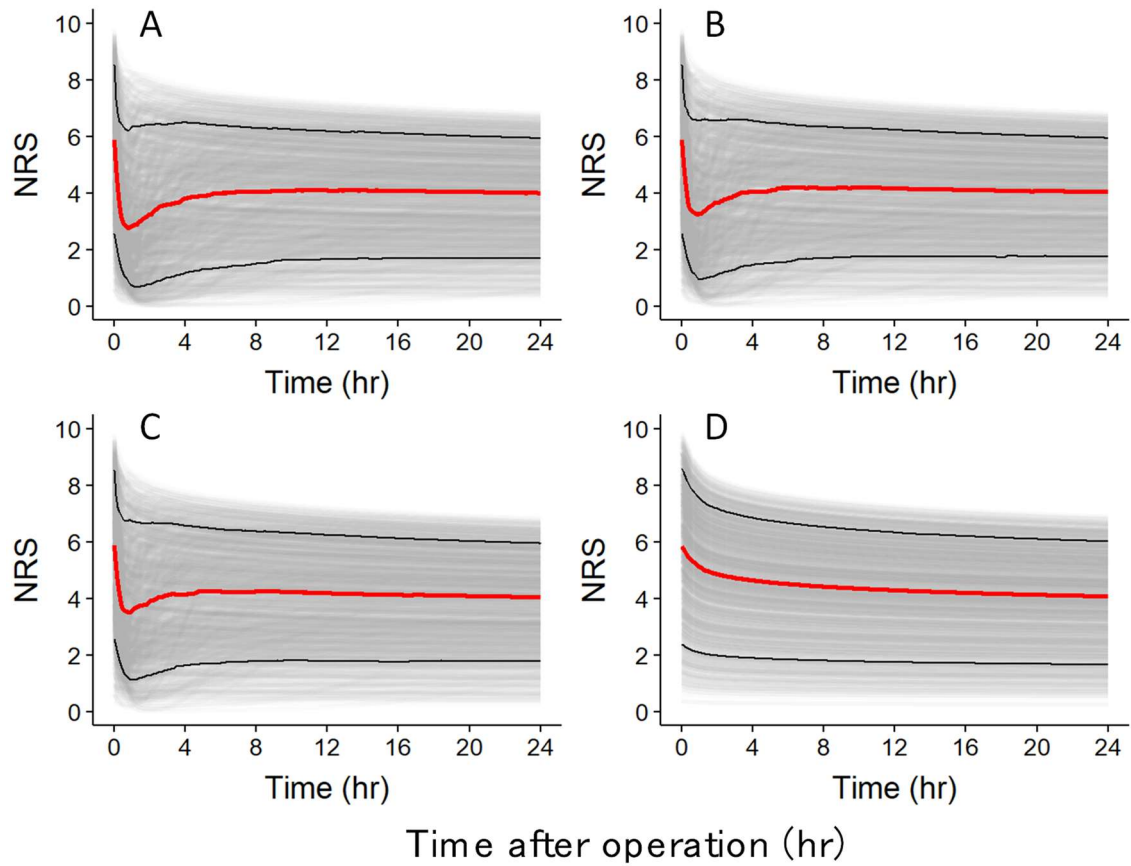


Fig. 3-2 Simulation of the pain-time curves after single administration. Simulated pain-time curves after 15 mg single administration in the case of 40 (A), 80 (B), 120 (C) kg body weight and no-administration (D), respectively. Red line represents median value of 1000 simulations. Black lines represent 10th and 90th percentiles, respectively. $Pain_{base}$ was set as 6 value. Thin gray lines represent individual simulation curves.

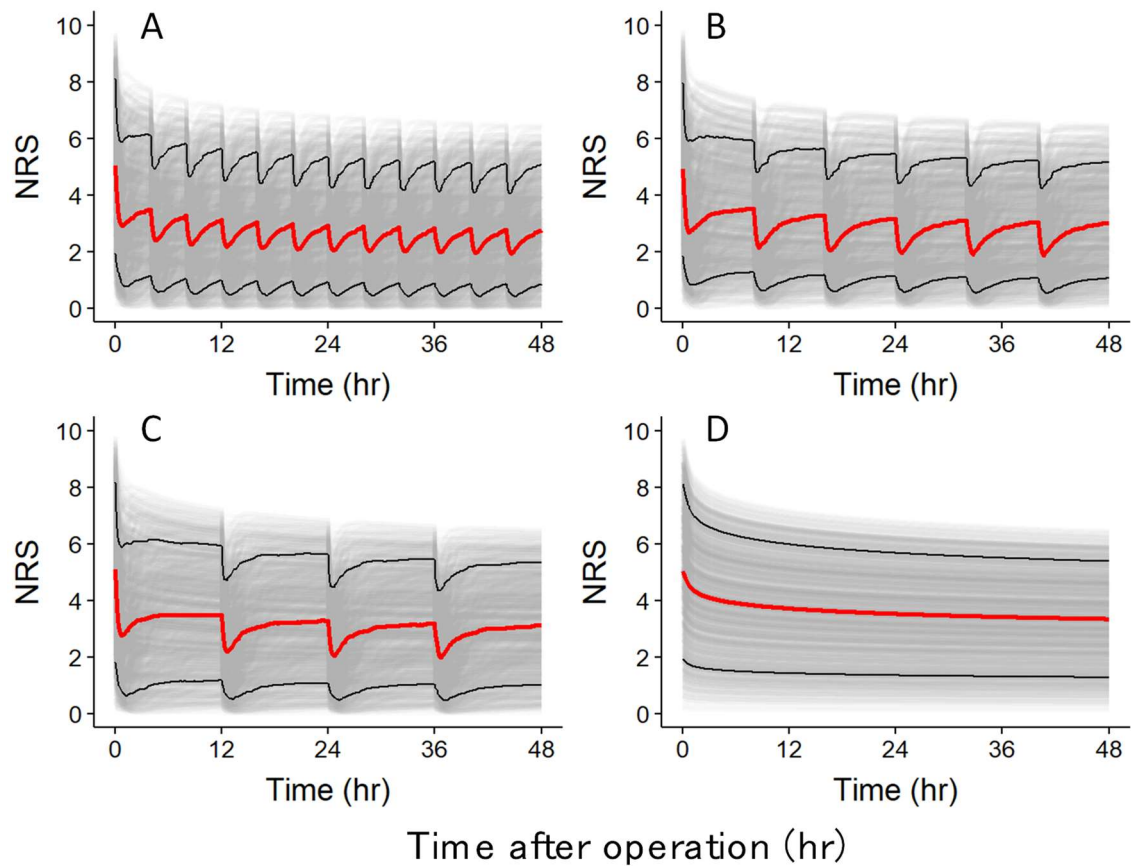


Fig. 3-3 Simulation of the pain-time curves after multiple administrations. Simulated pain-time curves after 15 mg multiple administrations in the case of 4 h (A), 8 h (B), and 12 h (C) every and no-administration (D), respectively. Red line represents median value of 1000 simulations. Black lines represent 10th and 90th percentiles, respectively. Thin gray lines represent individual simulation curves. Body weight was set as 80 kg. $Pain_{base}$ was set as 5 value.

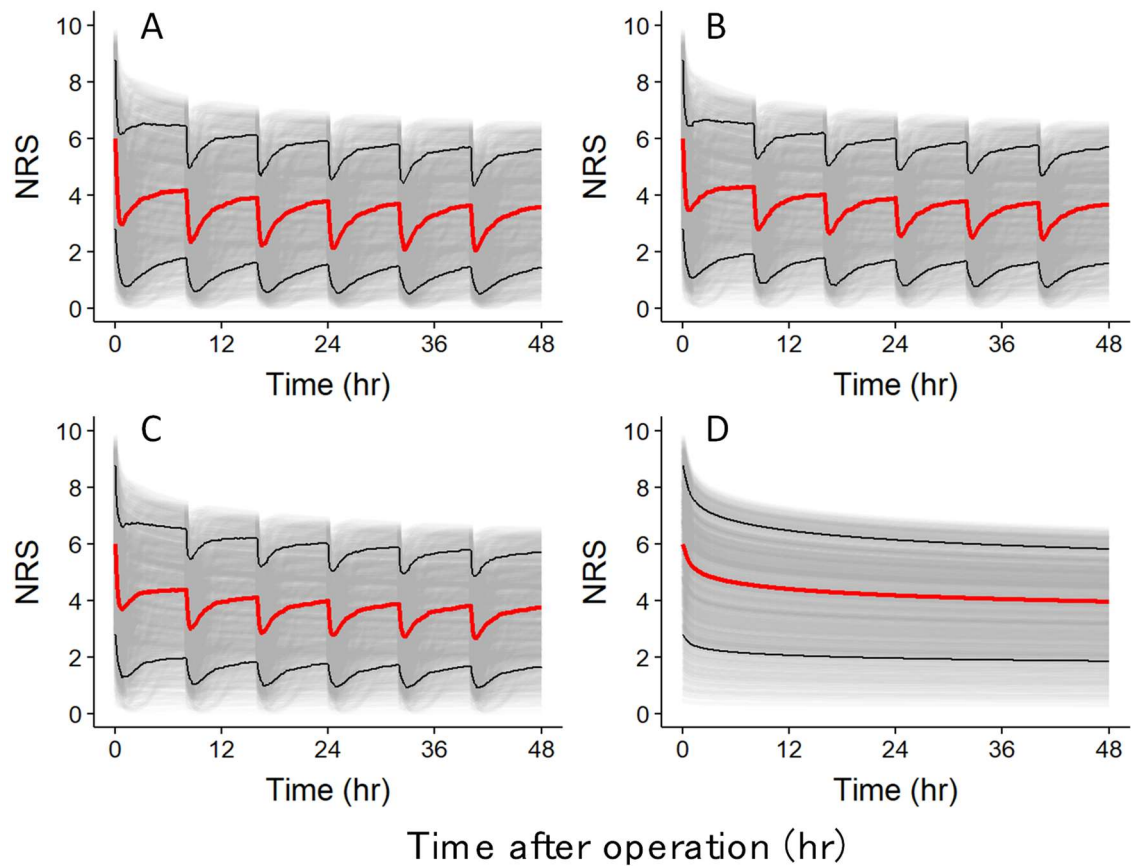


Fig. 3-4 Simulation of the pain-time curves after multiple administrations
 Simulated pain-time curves after 15 mg multiple administrations in the case of 4 h (A), 8 h (B), and 12 h (C) every and no-administration (D), respectively. Red line represents median value of 1000 simulations. Black lines represent 10th and 90th percentiles, respectively. Thin gray lines represent individual simulation curves. Body weight was set as 80 kg. $Pain_{base}$ was set as 6 value.

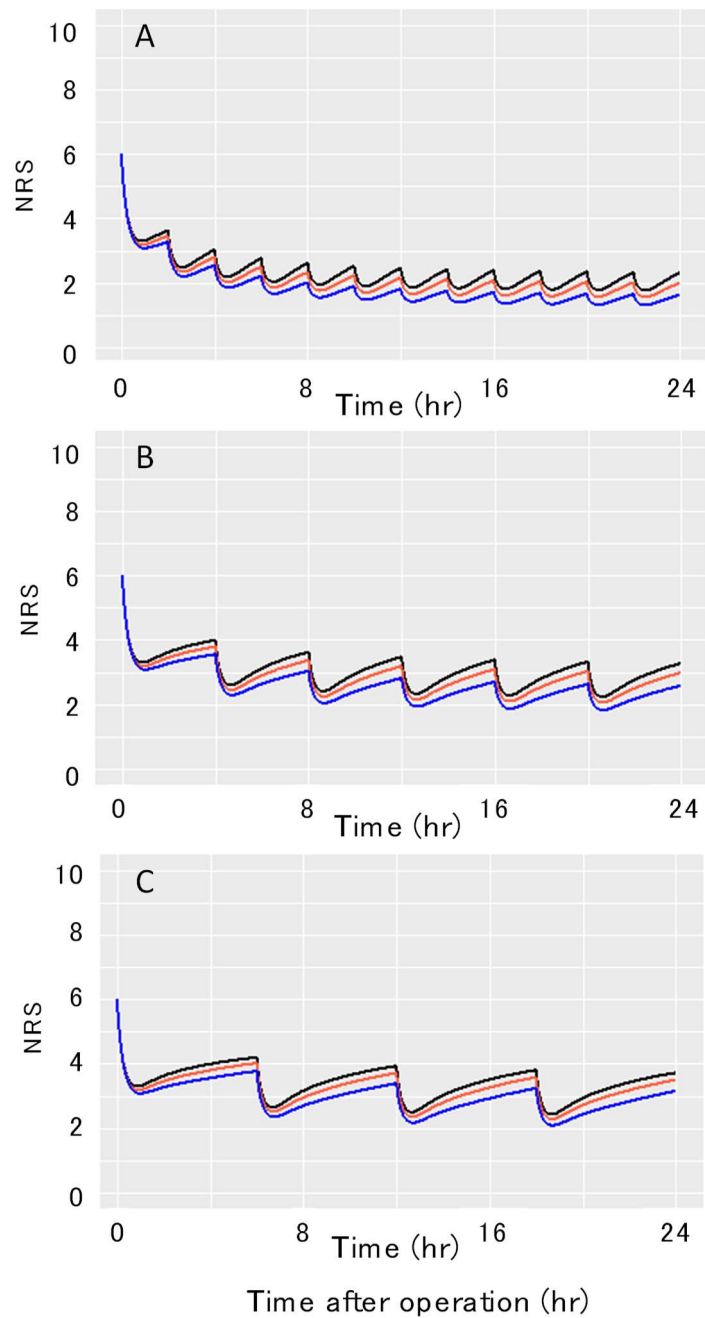


Fig. 3-5 Simulation of the pain-time curves after multiple administrations. Simulated pain-time curves after 0.5 mg/kg multiple administrations in the case of 2 h (A), 4 h (B), and 6 h (C) respectively. Black line represents median value of normal clearance simulation. Red line represents median value of 20% decreased clearance simulation. Blue line represents median value of 40% decreased clearance simulation. Body weight was set as 22 kg. $Pain_{base}$ was set as 6 value.

第4節 考察

痛みは患者の生活の質に影響し、術後の急性痛がコントロールされないと入院期間の延長及び慢性痛につながることを報告されているため、医療従事者は適切なタイミングで鎮痛剤の効果を評価し、投与間隔を検討する必要がある。周術期患者においては、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はならない。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 モデルを用いて、臨床場面を想定して PK/PD モデルによるシミュレーションを実施し、成人及び小児の鎮痛効果推移を確認し、適切な投与間隔を検討した。

シミュレーション結果を先行研究結果と比較することで、本研究で構築したモデルを外部評価した^{21, 46, 77-79)}。ヒトにおける薬効は PTZ 静脈内投与後 30 分以内に発現し始め、2-6 時間持続すると報告されている⁷⁷⁻⁷⁹⁾。静脈内投与は分布による消失が早いため、PTZ 中空坐剤による鎮痛効果を検討した既報においては、耐えられない疼痛を訴えるまでの時間は 6.3-12.7 時間と報告している¹⁹⁾。PK/PD モデルによる PTZ 単独投与のシミュレーションの結果、投与直後から薬効が認められ、約 1 時間で薬効が最大となり、その後 4 時間程度で薬効が消失し、既報の結果と同様であった。Farrar らは、NRS の 2 点または 30% の減少が臨床的に重要な差を表すと報告している⁸⁰⁾。本研究で構築した PK/PD モデルは NRS 2 点または 30% の減少を認め、臨床的に重要な差を表している。Abou らは PK データが得られないモルヒネ滴定データと VAS のベースラインを用いて、整形外科手術患者におけるモルヒネの疼痛発現抑制効果の時間経過を間接反応モデルで表現する Kinetic-PD モデルを構築している⁶⁸⁾。本研究のモデルも Abou らの報告と同様に、PTZ 投与後に疼痛が経時的に減少していく推移を示している。これらの結果から本研究で構築したリアルワールドデータを用いた PK/PD モデルによるシミュレーションは妥当であると考えられる。

本研究の PD のデータソースは 132 kg まで取り込んで解析しているため、高度肥満患者に対する外挿が可能と判断し、120 kg までのシミュレーションを行った。 $Pain_{base}$ NRS 5 の場合、PTZ 15 mg を 8-12 時間おきに投与すると、体重 40-80 kg の患者の約 50% が概ね NRS < 3.5 にコントロールできた。一方 $Pain_{base}$ NRS 6 の場合、体重 40 kg の患者では投与間隔 4 時間の複数回投与により NRS < 3.5 にコントロールできるが、体重 80-120 kg の患者では PTZ 15 mg 単独での疼痛コントロールは困難である可能性が示唆された。本邦では PTZ の投与量は 1 回 15 mg 投与とし、その後必要に応じて 3-4 時間毎に追加投与、症状により適宜増減としている。日本麻酔科学会監修の麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版においては、術後鎮痛として PTZ を使用する場合、1 回 30 mg、必

要に応じて 3-4 時間ごとに追加投与の記載がされている⁸¹⁾。本文中では示していないが、本モデルを用いて PTZ 30 mg 投与によるシミュレーションを実施しているが、著明な薬効の増強は期待できなかった。このため、体重 40-80 kg で術後の $Pain_{base}$ NRS 5 の場合は 8-12 時間ごとに追加投与を検討し、体重にかかわらず術後の $Pain_{base}$ NRS 6 以上の場合は多剤併用鎮痛を検討すべきと考えられる。さらに 100 kg 以上の人は全体の約 2.5%とデータ数が少ないため、肥満患者に対する推定精度については考慮する必要がある。

小児においては、 $Pain_{base}$ NRS 6 において、クリアランスが正常である場合、成人と同様に投与 1 時間以内に $NRS < 3.5$ となり、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概ね $NRS < 3.5$ にコントロールされた。第 1 章で投与間隔 2 時間では呼吸抑制を示し酸素飽和度が低下している。投与間隔 4 時間ではクリアランスによっては呼吸抑制を示し、酸素飽和度が低下した。すなわち小児においては、投与間隔を 4-6 時間以上空けることで、良好な術後疼痛コントロールが得られるだけでなく、副作用を回避することが可能であることが明らかとなった。

第5節 小括

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モデルを用いて、臨床場面を想定してPK/PDモデルによるシミュレーションを実施した。シミュレーションの結果、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。

総括

第 1 章では小児への安全性を検討するために、PK/PD モデルを用いて PTZ による呼吸抑制について検討し、不適切な頻回投与は呼吸抑制を引き起こし酸素飽和度が低下することを明らかにした。第 2 章では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による鎮痛効果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 モデルを構築し、臨床における PTZ の鎮痛効果推移の予測を可能にした。第 3 章では、患者の術後疼痛と副作用を最小限に抑えるために第 1 章、第 2 章で構築した PK/PD モデルを用いて臨床場面を想定したシミュレーションを実施し、成人と小児における PTZ の投与計画の最適化を行った。

以上より本研究は、副作用を最小限に抑える適切な投与間隔の決定及び 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、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。

学術雑誌掲載論文目録

本学位論文は、以下の論文を基礎とするものである。

Takayuki Omori, Takahiko Aoyama, Aoi Miyamoto, Yoshiaki Matsumoto.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation of the Analgesic Effects of Pentazocine Using Perioperative Real-World Data.

Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2022; 45 (12): 1754–1763.

謝辞

本研究の遂行および本論文を作成するにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました日本大学教授 松本宜明先生に深甚なる謝意を表します。

本論文の御審査頂き、貴重なご助言を賜りました日本大学薬学部教授 鈴木 豊史 先生、日本大学薬学部教授 辻 泰弘 先生に深謝申し上げます。

本研究において、多大なる御指導を戴き、御激励を賜りました日本大学薬学部専任講師 青山 隆彦 先生に心より深く感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、御協力と御激励を賜りました日本大学薬学部専任講師 宮本 葵 先生を始め、日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室の方々に心より感謝いたします。

最後に、本論文作成にあたり終始応援し支えてくれた良き理解者である妻 祥乃に心から感謝します。

引用文献

- 1) 厚生労働省：医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について，医政発 0430 第 1 号，平成 22 年 4 月 30 日．<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0512-6h.pdf>，2022 年 11 月 18 日参照
- 2) 厚生労働省：現行制度の下で実施可能な範囲におけるタスク・シフト/シェアの推進について，医政発 0930 第 16 号，令和 3 年 9 月 30 日．https://www.hospital.or.jp/pdf/15_20210930_01.pdf，2022 年 11 月 18 日参照
- 3) 厚生労働省．令和 4 年度診療報酬改定について．https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html，2022 年 11 月 18 日参照
- 4) 栗原綾子，田島博樹，上島健太郎，井上忠夫：血液凝固に影響を与える薬剤を服用中の患者に対する検査・手術前の服用薬管理，日本医療マネジメント学会雑誌，11，201-204 (2010)．
- 5) 楠本梨賀，満田正樹，佐向美帆子，中谷亮介，浅井茂夫：術前患者支援センターにおける術前中止薬への関与と評価：日本病院薬剤師会雑誌，51，63-66 (2015)．
- 6) 宮田祐一，大森俊和，須賀明輝，小沼俊也，橋本夏実，増田貴信，小川恭世，堀井孝太，門倉麻希子，大塚秀人，宮坂善之，仲鉢英夫：周術期の医療安全における薬剤師術前患者面談の有用性評価，日本病院薬剤師会雑誌，53，1143-1148 (2017)．
- 7) 大森 崇行，阿部 猛，川名 賢一郎，片山 正夫，長坂 安子，後藤 一美：周術期管理チームにおける薬剤師による術前麻酔科外来業務介入の実態調査と効果の検証，日本病院薬剤師会雑誌，55，631-636 (2019)．
- 8) Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367, 1618-1625 (2006)．
- 9) Hansen RN, Pham A, Strassels SA, Balaban S, Wan GJ. Comparative analysis of length of stay and inpatient costs for orthopedic surgery patients treated with iv acetaminophen and opioids vs. iv opioids alone for post-operative pain. *Adv. Ther.*, 33, 1635-1645 (2016)．
- 10) Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*, 377, 2215-2225 (2011)．
- 11) Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*, 321, 1493 (2000)．
- 12) Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC,

- Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth. Analg.*, 86, 598-612 (1998).
- 13) 福井次矢監修: Quality indicator「医療の質」を測り改善する, 聖路加国際病院の先端的試み. *インターメディカ*, (2018).
 - 14) Hospital Consumer Assessment of Healthcare Providers and System: Summary of HCAHPS Survey Results. https://hcahpsonline.org/globalassets/hcahps/summary-analyses/results/2017-12_summary-analyses_state-results.pdf, 2022年11月18日参照
 - 15) U.S. Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>, 2022年11月18日参照
 - 16) Rita L, Seleny F, Goodarzi M. Comparison of the calming and sedative effects of nalbuphine and pentazocine for paediatric premedication. *Can. Anaesth. Soc J.*, 27, 546-549 (1980).
 - 17) Rita L, Seleny FL. Ketamine hydrochloride for pediatric premedication. II. Prevention of postanesthetic excitement. *Anesth. Analg.*, 53, 380-382 (1974).
 - 18) Waterworth TA. Pentazocine (Fortral) as postoperative analgesic in children. *Arch. Dis. Child.*, 49, 488-490 (1974).
 - 19) 三鍋敦子, 大坂麻里枝, 浅利遙, 松本宜明, 渡辺善照, 松本光雄: 中空坐剤による注射用ペンタゾシン投与の術後疼痛に対する効果, *基礎と臨床*, 25, 2871-2876 (1991).
 - 20) 大坂麻里枝, 三鍋敦子, 浅利遙, 松本宜明, 渡辺善照, 松本光雄: 中空坐剤を用いて投与されたペンタゾシンの体内動態, *臨床麻酔*, 15, 1037-1040 (1991).
 - 21) Berkowitz, B. A., Asling, J. H., Shnyder, S. M., Way, E. L. Relationship of pentazocine plasma levels to pharmacological activity in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10, 320-328 (1969).
 - 22) Suzuki T, Suganuma T, Nishino J, Hanano M. Pharmacokinetics of pentazocine and its occupancy of opioid receptors in rat brain. *Biol Pharm Bull.*, 20, 1193-8 (1997).

- 23) Shu H, Hayashida M, Arita H, Huang W, Zhang H, An K, Wu G, Hanaoka K. PTZ-induced antinociception is mediated mainly by μ -opioid receptors and compromised by κ -opioid receptors in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 338, 579-587 (2011).
- 24) Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs*, 41, 326-344 (1991).
- 25) Gilbert PE, Martin WR. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 198, 66-82 (1976).
- 26) Kelly, E., Bailey, C. P., Henderson, G. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. *Br. J. Pharmacol.*, 153, S379-S388 (2008).
- 27) Goldstein G. Pentazocine. *Drug Alcohol Depend.*, 14, 313-323 (1985).
- 28) Pandèle G, Nivoche Y, Marty J, Desmots JM. Comparison of nalbuphine and pentazocine in the treatment of postoperative pain by self-administration. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 8, 85-89 (1989).
- 29) Hamunen K, Olkkola KT, Seppälä T, Maunuksela EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentazocine in children. *Pharmacol. Toxicol.*, 73, 120-123 (1993).
- 30) Challoner KR, McCarron MM, Newton EJ. Pentazocine (Talwin) intoxication: report of 57 cases. *J. Emerg. Med.*, 8, 67-74 (1990).
- 31) Ambekar A, Rao R, Mishra AK, Agrawal A. Type of opioids injected: does it matter? A multicentric cross-sectional study of people who inject drugs. *Drug Alcohol Rev.*, 34, 97-104 (2015).
- 32) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Challenges and Opportunities Report, (2004). <http://wayback.archive-it.org/7993/20180125035500/https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM113411.pdf>, 2022年11月18日参照
- 33) Chien, J. Y., Friedrich, S., Heathman, M. A., de Alwis, D. P., & Sinha, V. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation. *The AAPS journal*, 7, E544-E559 (2005).
- 34) EFPIA MID3 Workgroup, Marshall SF, Burghaus R, Cosson V, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*,

- 5, 93-122 (2016).
- 35) Darwich AS, Ogungbenro K, Vinks AA, Powell JR, Reny JL, Marsousi N, Daali Y, Fairman D, Cook J, Lesko LJ, McCune JS, Knibbe C, de Wildt SN, Leeder JS, Neely M, Zuppa AF, Vicini P, Aarons L, Johnson TN, Boiani J, Rostami-Hodjegan A. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 101, 646-656 (2017).
 - 36) Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, Tomioka S, Matsumoto Y, Ohe Y. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. *Biol. Pharm. Bull.*, 30, 157-161 (2007).
 - 37) Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Kanagasundaram S, Mahadevan M. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology*, 90, 411-421 (1999).
 - 38) Imaizumi T, Obara S, Mogami M, Iseki Y, Hasegawa M, Murakawa M. Population pharmacokinetics of intravenous acetaminophen in Japanese patients undergoing elective surgery. *J. Anesth.*, 31, 380-388 (2017).
 - 39) Yassen A, Olofson E, Dahan A, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effect of buprenorphine and fentanyl in rats: role of receptor equilibration kinetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313, 1136-1149 (2005).
 - 40) 田中 秀太郎, 松本 宜明, 鈴木 康生, 山根 健, 松本 光雄, 稲葉 繁: 呼吸数を指標とした全身麻酔中ペンタゾシンの薬物動態-薬効解析, *日本臨床麻酔学会誌*, 17, 39-44 (1997).
 - 41) Berkowitz B. Influence of plasma levels and metabolism on pharmacological activity: pentazocine. *Ann. NY Acad. Sci.*, 6, 269-81 (1971).
 - 42) Sadove M, Balagot RC, Pecora FN. Pentazocine—a new nonaddicting analgesic. Preliminary single-blind study. *JAMA*, 189, 199-202 (1964).
 - 43) Cho H, Lee EK. PKconverter: R package to convert the pharmacokinetic parameters. *Transl. Clin. Pharmacol.*, 27, 73-79 (2019).
 - 44) Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*, 19, 1011-1018 (2011).

- 45) Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br. J. Anaesth.*, 100, 747-758 (2008).
- 46) Sarton E, Dahan A, Teppema L, et al. Acute pain and central nervous system arousal do not restore impaired hypoxic ventilatory response during sevoflurane sedation, *Anesthesiology*, 85, 295-303 (1996)
- 47) Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey RH, Rodeck B, Manns MP. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. *Gut*, 50, 259-65 (2002).
- 48) Pittman KA. Pentazocine in rhesus monkey plasma and brain after parenteral and oral administration. *Life Sci. I.*, 12, 131-143 (1973).
- 49) Lötsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. *Clin. Pharmacokinet.*, 43, 983-1013 (2004).
- 50) Neal EA, Meffin PJ, Gregory PB, Blaschke TF. Enhanced bioavailability and decreased clearance of analgesics in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 77, 96-102 (1979).
- 51) U.S. Food and Drug Administration: Framework for FDA's Real World Evidence Program. (2018), <https://www.fda.gov/media/120060/download>, 2022年11月18日参照
- 52) European Medicines Agency: Guideline on registry-based studies. (2021), https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en-0.pdf, , 2022年11月18日参照
- 53) 厚生労働省: 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について, 薬生薬審発 0323 第1号, <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0010.pdf>, 2022年11月18日参照
- 54) 高橋 敏, 工藤 剛, 工藤 美穂子, 松木 明知, 尾山 力, 李 汝浩: H2 受容体拮抗薬ファモチジンの血漿ペンタゾシン濃度に及ぼす影響, *麻酔*, 37, 701-706 (1988).
- 55) 荒川 佳子, 田中 博文, 尾谷 静子, 後藤 康之: 術後患者におけるペンタゾシンの薬動力学, *麻酔*, 30, 356-361 (1981).
- 56) Fossler MJ, Sadler BM, Farrell C, Burt DA, Pitsiu M, Skobieranda F, Soergel DG. Oliceridine (TRV130), a novel G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor, demonstrates a predictable relationship between plasma concentrations and pain relief. I: Development of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J. Clin. Pharmacol.*, 58, 750-

- 761 (2018).
- 57) Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*, 118, 934-944 (2013).
 - 58) Chan Kwong AHP, Calvier EAM, Fabre D, Gattacceca F, Khier S. Prior information for population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis: overview and guidance with a focus on the NONMEM PRIOR subroutine. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, 47, 431-446 (2020).
 - 59) Si HB, Yang TM, Zeng Y, Zhou ZK, Pei FX, Lu YR, Cheng JQ, Shen B. Correlations between inflammatory cytokines, muscle damage markers and acute postoperative pain following primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 18, 265 (2017).
 - 60) Aoyama T, Hirai T, Tsuji Y, Miyamoto A, Itoh T, Iwamoto T, Matsumoto Y. External evaluation of a bayesian warfarin dose optimization based on a kinetic-pharmacodynamic model. *Biol. Pharm. Bull.*, 45, 136-142 (2022).
 - 61) Ritschel WA, Hoffmann KA, Willig JL, Frederick KA, Wetzelsberger N. The effect of age on the pharmacokinetics of pentazocine. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 8, 497-503 (1986).
 - 62) Agurell S, Boréus LO, Gordon E, Lindgren JE, Ehrnebo M, Lönroth U. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of pentazocine in patients: assay by mass fragmentography. *J. Pharm. Pharmacol.*, 26, 1-8 (1974).
 - 63) Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Niemi M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in elderly patients. *Clin. Pharmacokinet.*, 50, 121-129 (2011).
 - 64) Owens KH, Murphy PG, Medlicott NJ, Kennedy J, Zacharias M, Curran N, Sreebhavan S, Thompson-Fawcett M, Reith DM. Population pharmacokinetics of intravenous acetaminophen and its metabolites in major surgical patients. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, 41, 211-221 (2014).
 - 65) Lacroix BD, Friberg LE, Karlsson MO. Evaluation of IPPSE, an alternative method for sequential population PKPD analysis. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, 39, 177-93, (2012).
 - 66) Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mameli S, Pisanu GM, Campesi I, Leggio

- L, Agabio R. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.*, 148, 104447 (2019).
- 67) Fillingim RB, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, Price DD, Staud R. Experimental pain models reveal no sex differences in pentazocine analgesia in humans. *Anesthesiology*, 100, 1263-1270 (2004).
- 68) Abou Hammoud H, Simon N, Urien S, Riou B, Lechat P, Aubrun F. Intravenous morphine titration in immediate postoperative pain management: population kinetic-pharmacodynamic and logistic regression analysis. *Pain*, 144, 139-146 (2009).
- 69) Packiasabapathy S, Horn N, Sadhasivam S. Genetics of perioperative pain management. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 31, 749-755 (2018).
- 70) Henker RA, Lewis A, Dai F, Lariviere WR, Meng L, Gruen GS, Sereika SM, Pape H, Tarkin IS, Gowda I, Conley YP. The associations induced sedation. *Biol. Res. Nurs.*, 15, 309-317 (2013).
- 71) Miguel Asai MA, Lilian Mayagoitia LM, David García DG, Gilberto Matamoros-Trejo GM, Marcela Valdés-Tovar MV, Phillipe Leff PL. Rat brain opioid peptides-circadian rhythm is under control of melatonin. *Neuropeptides*, 41, 389-97 (2007).
- 72) Koyanagi S. Chrono-Pharmaceutical Approaches to Optimize Dosing Regimens Based on the Circadian Clock Machinery. *Biol. Pharm. Bull.*, 44, 1577-1584 (2021).
- 73) Kremer E, Atkinson HJ, Ignelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain*, 10, 241-248 (1981).
- 74) Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs.*, 20, 88-93 (1997).
- 75) Choi S, O'Hare T, Gollish J, Paul JE, Kreder H, Thorpe KE, Katz JD, Mamdani M, Moisiuk P, McCartney CJ. Optimizing Pain and Rehabilitation After Knee Arthroplasty: A Two-Center, Randomized Trial. *Anesth. Analg.*, 123, 1316-1324 (2016).
- 76) Kapstad H, Hanestad BR, Langeland N, Rustøen T, Stavem K. Cutpoints for mild, moderate and severe pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee ready for joint replacement surgery. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 9, 55 (2008).
- 77) Piepenbrock S, Zenz M, Gorus R, Link J, Reinhart K. Buprenorphine and

- pentazocine for postoperative analgesia. A double blind study following abdominal surgery. *Anaesthesist*, 32, 601-609 (1983).
- 78) 百瀬 隆, 伊東 和人, 榎本 尚美, 与五沢 利夫, 山田 満, 久家 輝義, 橘 直矢, 山村 秀夫: 術後疼痛に対するブトルファノールの鎮痛効果 - ペンタゾシンとの二重盲検比較試験 -, *麻酔*, 31, 736-747, (1982).
- 79) Neeraj, Yadav S, Gupta A. Efficiency of pentazocine for post-operative analgesia: a comparative prospective study. *Int. J. Sci.*, 4, 20-26 (2016).
- 80) Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94, 149-158 (2001).
- 81) 公益社団法人日本麻酔科学会: 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン, 第3版. https://anesth.or.jp/files/pdf/analgesics_and_antagonists_20190905.pdf, 2022年11月18日参照