オピオイドのPK/PD：オキシコドン静脈内投与後の血中および 効果部位濃度推移のシミュレーションと モルヒネおよびフェンタニルとの比較

湯浅 周^{*1,2}, 長尾清治², 壁谷めぐみ^{1,2}, 長岡雅敏^{1,2}

日比 聡¹, 長谷川慎一^{2,3}, 武内有城^{2,4}, 伊奈研次^{2,5}

名古屋記念病院薬剤部¹, 名古屋記念病院緩和ケアチーム²

名古屋記念病院麻酔科³, 名古屋記念病院外科⁴, 名古屋記念病院化学療法科⁵

PK/PD of Opioids: Simulation of Oxycodone Concentrations in Plasma and Effect Site after Intravenous Injection, and Comparisons with that of Morphine and Fentanyl

Shu Yuasa^{*1,2}, Seiji Nagao², Megumi Kabeya^{1,2}, Masatoshi Nagaoka^{1,2},

Satoshi Hibi¹, Shinichi Hasegawa^{2,3}, Yuki Takeuchi^{2,4} and Kenji Ina^{2,5}

Department of Pharmacy¹, Palliative Care Team², Department of Anesthesiology³,

Department of Surgery⁴, Department of Medical Oncology Nagoya Memorial Hospital⁵

〔 Received December 10, 2014 〕
〔 Accepted May 19, 2015 〕

Opioid analgesics such as morphine and fentanyl have been widely used for the treatment of cancer pain. The PK/PD for these opioids was mainly estimated in intraoperative plasma concentration and putative effect-site concentration by multi-compartment models including effect-site compartment. However, the PK/PD for the widely used opioid oxycodone has rarely been estimated. Leow *et al* measured both the plasma concentration of oxycodone and VAS after intravenous administration in cancer patient. Here, based on their report, we simulated the PK/PD for oxycodone and compared it with those for morphine and fentanyl.

After 5 min intravenous injection of opioid, the t_{max} of oxycodone was 14 min. With regard to the t_{max} of those opioids, morphine was 112 min, morphine-6-glucuronized metabolite was 352 min, and fentanyl was 2 min. Under the same conditions, time above 50% maximum concentration of the putative effect site concentration was 60 min in oxycodone. Regarding those of other opioids, morphine was 441 min, morphine-6-glucuronized metabolite was 997 min, and fentanyl was 22 min. As a result, after intravenous administration of a single dose of opioids, the rank order of pain relief duration time length was the following: morphine > oxycodone > fentanyl and that of pain relief onset time rapidity was the following: fentanyl > oxycodone > morphine. These simulations were thought to be useful information for planning how much opioid analgesic should be intravenously administered.

Key words — oxycodone, morphine, fentanyl, pain, effect-site compartment, PK/PD

緒 言

モルヒネ (Mor)¹⁻⁹⁾ およびフェンタニル (Fen)^{2,8-15)} 注射剤の PK/PD に関しては、効果部位コンパートメントを想定した薬効コンパートメントモデル^{16,17)}を用いて、主に手術中の血中および仮想効果部位濃度 (C_e) 推移の推定が行われている。

一方、オキシコドン (Oxy) についての報告はほとんど見られず、効果部位コンパートメントを想定した PK/PD の検討は Oxy を内服した際の瞳孔サイズの変動を評価した報告¹⁸⁾のみである。

薬効コンパートメントモデルは Sceiner ら¹⁹⁾により提唱された解析法であり、実際の薬効を反映したものとなる。効果と血中濃度の関係は時間的

*〒468-8520 愛知県名古屋市天白区平針4-305

なずれを生じ、その原因を明確に説明できない場合には作用部位として薬効コンパートメントを仮定し、血中濃度と作用部位濃度を速度定数で結びつける方法として用いられている。実際の作用部位中の薬物濃度は直接測定できないため、その代替として用いられており、そのための前提条件として、血中および作用部位中に存在する薬物が平衡状態にあり、薬物血中濃度と作用部位中濃度が平行に推移していることが挙げられる。²⁰⁻²²⁾

今回用いたオピオイド以外での薬効コンパートメントモデルの例として midazolam,²³⁾ diazepam,²³⁾ pentazocine,²⁴⁾ acetaminophen²⁵⁾ などがある。薬効コンパートメントモデルは作用機序が不明確な場合でも現象を正確につかむことにより再現性および有用性の高い PK/PD モデルを構築することができるとされている。

Oxy は Mor や Fen 同様、がん性疼痛に対する鎮痛目的で広く使われているオピオイドであり、Mor や Fen と同様に C_e 推移の推定を行うことは、それぞれのオピオイドの投与設計を行う上でも有用と考えられる。

そこで、薬効コンパートメントモデルを用いて、がん患者について Oxy 注射剤投与後の血中濃度と visual analogue scale (VAS) 値の経時的推移を

測定した Leow ら²⁶⁾ の報告を基に Oxy の C_e 推移の推定を行い、Mor および Fen の各パラメータと比較した。

方 法

Oxy の血中濃度の推移については、Leow らの報告による静脈内投与後の血中濃度グラフから、投与後 0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360 分の数値を読み取り、残渣法および MULTI (神戸学院大学医療薬学のための Excel プログラム集 <http://www.pharm.kobegakuin.ac.jp/~bunseki/multi/yakubutudotai.html>, 2014 年 11 月 18 日) を用いた非線形最小二乗法を利用し、2-コンパートメントモデルとして各薬物動態パラメータを算出した。

C_e の推定式は微分方程式からフリーの数学解析ソフト Maxima (<http://maxima.sourceforge.net>, 2014 年 11 月 18 日) を用いて推定式を解き、3-コンパートメントモデルとした (図 1)。薬効コンパートメントモデルでは、仮定の効果発現部位を想定し、血液コンパートメントから薬効コンパートメントに移行する薬物量は無視できる量とするため、ほかのコンパートメントへの影響が殆どないとする

図 1 Oxy 点滴静脈内投与における PK/PD モデル

k_{12} , k_{21} , k_{10} : 各コンパートメントからの速度定数 (L/min), k_{e0} : 薬効発現の平行定数 (L/min), R_0 : 投与速度 (mg/min).

微小なコンパートメントと定義される。そのため、薬物が効果部位から中央コンパートメントに戻るのではなく、非可逆的に体外に失われても、不都合が生じないことから、実際には k_{e1} となるものを k_{e0} として扱った。²⁰⁾

また、同報告による VAS 値の経時変化を表したグラフから投与後 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 12, 24 時間の数値（最小 0.55, 最大 5.7）を読み取り、投与直前値を pain relief score (PRS) 0, VAS 値 0 を PRS 100 とし、PRS と C_e の関係がシグモイド曲線を描くと仮定し、PRS の 20 から 80 の間が最も直線性が高くなるように仮の薬効発現の平行定数 (k_{e0}) の値を決定した。次に、崙山らの方法²⁷⁾を参考に、用量反応関係を示すロジスティック曲線をあてはめるモデル式を以下の通りとした。

$$y = E_{\min} \quad (1)$$

$$y = E_{\min} + (E_{\max} - E_{\min}) / [1 + \exp \{-\gamma(x - EC_{50})\}] \quad (2)$$

$$y = E_{\max} \quad (3)$$

即ち、(1) 式は最小反応値であり、 $x = -\infty$ に相当する。(2) 式は用量反応関係を示すロジスティック曲線を当てはめるモデル式 (x : 対数用量, y : 対数用量 x における反応値, $E_{\min}$: 最小反応値, $E_{\max}$: 最大反応値, γ : 曲線の勾配, EC_{50} : 最大反応の半分の反応を示す対数用量) であり、(1) 式と (3) 式の間の値をとる。(3) 式は最大反応値であり、 $x = +\infty$ に相当する。

仮に $E_{\max}$ を 100, $E_{\min}$ を 0, EC_{50} を 0.5 ng/mL および γ を 1 とし、(2) 式から算出した PRS と実測 PRS の差が最小となるように、最小二乗法に

図2 A) Mor および代謝物 M6G の 8-コンパートメントモデルによる Mor 点滴静脈内投与における薬物濃度式
B) Fen の 4-コンパートメントモデルによる点滴静脈内投与における薬物濃度式

k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_{64} , k_{45} , k_{54} , k_{10} , k_{40} : 各コンパートメントからの速度定数 (L/min), k_{e0} , k_{me0} : 各薬効発現の平行定数 (L/min), R_0 : 単位時間当たりの投与量 (mg/min).

より, $E_{\max}$, $E_{\min}$, EC_{50} および γ を求めた.

得られた $E_{\max}$, $E_{\min}$, EC_{50} , γ および (2) 式を用いて C_e を求め, 初めに設定した k_{e0} 値から算出した C_e との差が最小となるように, 最小二乗法により k_{e0} 値を求めた.

以上より得られた k_{e0} 値から C_e 推移のグラフを作成した.

Mor のグラフ作成に対し, 鎮痛効果があるグルクロン酸抱合体代謝物の M6G も含め, 血中濃度は既報¹⁾のパラメータおよび6-コンパートメントモデルとした. また, C_e は Mor の k_{e0} は既報³⁻⁷⁾の平均値を, M6G の k_{e0} (k_{me0}) は既報⁵⁻⁷⁾の平均値を用い, それぞれの効果部位コンパートメントを含む8-コンパートメントモデル^{1,2)}とした(図2A). 以上から, それぞれの微分方程式を解いて推定式とし, C_e 推移のグラフを作成した.

Fen については, 血中濃度は既報¹⁰⁾のパラメータを用い, 3-コンパートメントモデルとして, グラフを作成した. また, C_e はモルヒネ同様に既報¹¹⁻¹⁵⁾の k_{e0} 値の平均を求め, 4-コンパートメントモデル(図2B)とし, 微分方程式を解いて推定式とし, C_e 推移のグラフを作成した.

各オピオイドを5分間点滴静脈内投与した時の, C_e の $t_{\max}$ および最大効果部位濃度の50%を超える時間を得られたグラフから求めた.

Mor については, 既報の Mor および M6G の C_e におけるそれぞれの EC_{50} ^{4,6,7)} を参考に, M6G を Mor に効力比換算し, Mor の C_e に加えた推移も合わせて検討した.

結 果

今回求めた Oxy のパラメータは表1の結果となった. Mor や Fen は多くの場合, 血中濃度について3-コンパートメントモデルとして扱われるが, Oxy は非線形最小二乗法により検討した結果, 2-コンパートメントモデルが当てはまった. 薬効発現の平行定数の k_{e0} あるいは k_{me0} 値の大きさは, 小さいものから M6G, Mor, Oxy および Fen の順であった(表1).

各オピオイドを5分間点滴静脈内投与した時の, 表1のパラメータを用いた血中および C_e の

表1 各オピオイドのパラメータ

パラメータ	Oxy ^{a)}	Mor ^{b)}	M6G ^{c)}	Fen ^{d)}
V_1 (L)	60.7	17.8	—	6.09
V_{m1} (L)	—	—	9.5	—
α (L/min)	0.0926	0.234	—	0.845
β (L/min)	0.0051	0.0104	—	0.0402
γ (L/min)	—	0.00136	—	0.00149
δ (L/min)	—	—	0.0343	—
η (L/min)	—	—	0.0069	—
k_{21} (L/min)	0.0239	0.026	—	0.102
k_{31} (L/min)	—	0.0018	—	0.00601
k_{54} (L/min)	—	—	0.0136	—
k_{64} (L/min)	—	—	0.0583	—
k_m (L/min)	—	—	0.137	—
k_{e0} (L/min)	0.0677	0.0038	—	0.119
k_{me0} (L/min)	—	—	0.00162	—

a) Leow ら¹⁹⁾の報告から算出して得られた値, b) 薬物動態パラメータ: Lötsch ら¹⁾, k_{e0} : 既報³⁻⁷⁾の平均値, c) 薬物動態パラメータ: Lötsch ら¹⁾, k_{me0} : 既報⁵⁻⁷⁾の平均値, d) 薬物動態パラメータ: Shafer ら¹⁰⁾, k_{e0} : 既報¹¹⁻¹⁵⁾の平均値.

表2 オピオイド5分間点滴静脈内投与後の C_e における $t_{\max}$ および最高濃度の50%以上の時間

オピオイド薬	C_e の $t_{\max}$ (min)	Time > 50% $C_{\max}$ (min) ^{a)}
Oxy	14	60
Mor	112	441
M6G	352	997
Fen	2	22

a) Time > 50% $C_{\max}$: 効果部位濃度の peak 値の50%以上の時間.

推移は図3の通りとなった. この場合, C_e の $t_{\max}$ は時間の短い順に Fen, Oxy, Mor および M6G であった(表2, 図4). また, C_e が最大値の50%を超える時間は, 短い順に Fen, Oxy, Mor および M6G であった(表2, 図4).

既報^{4,6,7)}の Mor と M6G との C_e における EC_{50} は Mor が 17~34 ng/mL, M6G が 743~745 ng/mL であり, それぞれの平均値から算出した Mor/M6G は 0.035 となった. この比率を用いた Mor 換算による C_e 推移は Mor 単独の C_e 推移とほぼ一致した.

考 察

今回, Oxy 注射剤の投与による k_{e0} 値を既報²⁶⁾の結果から算出したが, 内服についての報告値 0.1 (L/min)¹⁸⁾と近い値であった. 今回, Oxy は Leow ら²⁶⁾のデータから算出した値のみを扱い, Mor お

図3 各オピオイドの5分間の点滴静脈内投与後の濃度推移

A) Oxy (1.5 mg/kg), — Oxy 血中濃度, --- Oxy 効果部位濃度. B) Mor (1 mg/kg), — Mor 血中濃度, --- Mor 効果部位濃度, ----- M6G 血中濃度, ... M6G 効果部位濃度. C) Fen (0.02 mg/kg), — Fen 血中濃度, --- Fen 効果部位濃度.

図4 各オピオイドの5分間の点滴静脈内投与後における最大効果部位濃度に対する割合の推移

— Oxy, --- Mor, ----- M6G, - · - · - Fen.

よび Fen は複数の報告の平均値^{3-7, 11-15)}を扱ったが、同様に Oxy も多くの報告を基に平均値として扱うことが好ましいと考える。また、各オピオイドを単回投与した場合の鎮痛効果持続時間について Fen は Mor と比較し短いことが知られていたが、Oxy の鎮痛効果持続時間は Fen と Mor 間であると推定された (表2)。また、Mor 代謝物である

M6G の鎮痛効果は Mor と比較して弱いため、腎機能が問題ない場合においては、Mor のみを考慮すれば良いと思われる。

C_e は仮想の濃度であり、実際の効果発現部位の薬物濃度を直接表すものではないが、Oxy の仮想の C_e 推移は、脳脊髄液中の濃度推移²⁸⁾のパターンと類似しており、脳脊髄液濃度推移と鎮痛効果

推移は平行であると考えられた。また、Mor および M6G も同様に、C_e 推移は、脳脊髄液中の濃度推移²⁹⁾のパターンと類似していた。一方、Fen は C_e のピークが2分となるのに対し、脳脊髄液濃度のピークは10~40分にあり、^{30,31)} Oxy や Mor とは違った特徴を持っていると考えられる。

今回、中等度からの激しい痛みのあるオピオイドを初めて用いるがん患者に Oxy 注射剤を投与し、血中濃度と痛みの推移を調べた報告²⁶⁾を用いたが、これまでの報告の多くでは、オピオイドの PK/PD を投与後の血中薬物濃度と脳波、瞳孔サイズや電気刺激に対する閾値の変化と合わせて検討している。^{2-7, 11-15, 18)} がん患者の痛みは一定しないことが多く、また、VAS 値は患者の主観的な評価であり、その時の行動、時間帯や精神的状態にも影響を受けるため、³²⁾ 結果についてはそれも念頭に置いて考える必要がある。

Oxy, Mor および Fen について、動物での評価をした報告があるが、Imai ら³³⁾ はマウスの神経障害性疼痛のモデルに対し1日1回の間欠投与により、Fen のみ鎮痛効果が減弱した報告をしている。また、Nakamura ら³⁴⁾ は Oxy, Mo および Fen について、マウスを用いた評価から鎮痛効果と副作用の発現用量の関係を求める一方、単回投与後の血液中と脳脊髄液中の濃度の推移も調べている。脳脊髄液中濃度の変化において、ピークの早さが、Fen, Oxy, Mor であり、逆に脳脊髄液中濃度の残存時間の長さは、Mor, Oxy, Fen の順であり、本研究の結果とほぼ同様であり、動物実験の結果は臨床に十分参考になると考える。

最近、日本国内においてフェンタニル速放製剤が発売され、突出痛に対する効果が注目されている。ヨーロッパにおける突出痛の調査研究³⁵⁾では、痛みのピークは多くの場合0~5分から出現し、その中央値は30分、持続時間の中央値は30分で、多くが60分以内に治まる結果であった。今回の結果は注射によるもののため、フェンタニル速放錠について論じる場合は吸収過程を考慮する必要があるが、突出痛がみられた場合には、痛みがピークになる時間と効果部位濃度推移の時間が近いオピオイドを使用することが好ましく、痛みが消失してから効果のピークとなった場合には傾眠等の

過量による副作用の発現が出やすいとされている。そのため、痛みのパターンにより、オピオイドの選択を考慮する必要性が高くなっている。

Leow ら²⁶⁾ は VAS 値を Oxy 投与後 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 12, 24 時間に測定し、5~8 分後に鎮痛作用が認められ、最も低値となるのが 0.5 時間であることを明らかにしている。また、Koch ら³⁶⁾ は腹部の術後の痛みに対し、Oxy と Fen はどちらも効果発現時間は 2~3 分とほぼ同じであったことを示している。本研究から得られた Oxy の C_e の t_{max} は 14 分であり、より早い時間における薬効評価に基づいた再評価が必要と考えられる。Mor はほかの文献からもシミュレーションにおける C_e の t_{max} が 90 分前後にあり、実際に静脈内投与後の痛み刺激に対する反応は同様の報告^{3,7)}がある。突出痛に対する Mor の最大効果発現までの平均時間は 17.7 分との報告³⁷⁾があり、シミュレーション結果とは時間に大きな差がある。この報告では基本となる1日量の1/5をレスキューとして5分間かけて投与し、95%に鎮痛効果が得られた。先述したように痛みのピークは多くの場合0~5分から出現し、その中央値は30分、持続時間の中央値は30分で、多くが60分以内に治まる結果の報告はあるが、早い段階の痛みに対しこの方法により十分に効果が得られている。一方、本邦では経験的に安全であるとして、より少ない1時間分の急速投与が推奨されている³²⁾が、本研究のシミュレーションの結果から、多くの場合突出痛が消失している³⁵⁾時間となる90分前後に C_e の t_{max} があり、その時間帯における過量の可能性も考えられ、どちらが良いのか検討が必要と考える。

Leow らは別の報告³⁸⁾で、がん患者12例にオキシコドン静脈内投与した後の痛みに対する VAS 値が、投与後4時間まで有意に低かったことを示している。Lenz ら³⁹⁾は術後の疼痛に対し、Oxy と Mor の静脈内投与において、術後0.5および1時間では、Mor 投与群と比較して、Oxy 投与群で VAS 値が有意に低かったこと、術後3および4時間後では逆にモルヒネの VAS 値が低い傾向にあったことを示している。Fen と Mor の術後の鎮痛効果の持続時間比較において、オピオイドの投与後患者に痛みを示すまでの時間が、それぞ

れ、 1.3 ± 0.8 時間、 4.3 ± 2.8 時間との報告⁴⁰⁾があり、また、Fen 静脈内投与後の術後疼痛に関する VAS 値は 30 分後が最低値だったとの報告⁴¹⁾もある。Oxy の持続時間については、これら報告と本研究結果とを照らして考えた場合、Oxy、Mor および Fen の鎮痛効果の最大時間および持続時間の相互の関係は同じであった。しかし、各報告の時間には幅があることも考慮する必要がある。

本研究の結果から、持続投与時のレスキューを考えた場合、Fen は効果の最大発現時間が早く、持続時間も短いため、突出痛への投与に適している。逆に Mor は効果の最大発現時間が遅く、持続時間が長いため、突出痛に用いた場合に、本来必要のない時間まで薬の効果が持続するため、眠気が出やすくなる可能性が推定される。一方、Oxy はその中間に位置するため、突出痛とベースとなる痛みの増強にもある程度は対応できると推定される。

実際ががん患者に鎮痛目的でオピオイドの投与を考える場合、痛みの程度、年齢、腎機能や肝機能の程度、イレウスの有無等により薬剤の選択や用量を考え、投与後も個々の鎮痛効果、傾眠等を経時的な変化を見ていくが、患者の状態、例えば腎機能が著しく低下した場合の Mor を投与した場合⁴²⁾や Oxy 投与時に CYP で代謝される薬物を併用した場合⁴³⁾に、効果部位濃度の推移はどう変わるのか等、状況に応じたシミュレーションが可能であれば、投与設計をする場合により良い参考となり得ると考える。

今回、複数の報告値を加工して検討しているため、それぞれ年齢構成等に違いがあり、臨床での実際に使用した場合に、個々の患者の状態の変化を確認する必要がある。また、今回の検討結果は、薬物の血中濃度が 0 の状態における単回投与による結果であるが、持続投与中においては薬物の血中濃度はほぼ一定に推移し、線形性を示すため、今回の予測を応用することができ、シミュレーションより得られた結果から各オピオイド注射薬の持続投与中における追加投与によるレスキューの鎮痛効果の時間推移を予測することで、オピオイド製剤の選択に役立つと考えられる。

謝 辞

執筆に当たり、指導賜りました名古屋市立大学薬学研究科医療機能薬学専攻神経薬理学分野の大澤匡弘准教授に深く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Lötsch J, Skarke C, Schmidt H, Liefhold J, Geisslinger G, Pharmacokinetic modeling to predict morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations in healthy young volunteers, *Clin Pharmacol Ther*, 2002, **72**, 151-162.
- 2) Lötsch J, Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids, *J Pain Sympt Manag*, 2005, **29**, S90-S103.
- 3) Sarton E, Olofsen M, Romberg R, Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, Burm A, Teppema L, Dahan A, Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers, *Anesthesiology*, 2000, **93**, 1245-1254.
- 4) Dershwitz M, Walsh JL, Morishige RJ, Connors PM, Rubsamen RM, Shafer SL, Rosow CE, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers, *Anesthesiology*, 2000, **93**, 619-628.
- 5) Lötsch J, Skarke C, Schmidt H, Grösch S, Geisslinger G, The transfer half-life of morphine-6-beta-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers, *Anesthesiology*, 2001, **95**, 1329-1338.
- 6) Skarke C, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G, Lötsch J, Analgesic effects of morphine and morphine-6-glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers, *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **73**, 107-121.
- 7) Romberg R, Olofsen E, Sarton E, Hartigh J, Taschner PEM, Dahan A, Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine-6-glucuronide-induced analgesia in healthy volunteers: absence of sex differences, *Anesthesiology*, 2004, **100**, 120-133.
- 8) 内田 整, 鎮痛薬の PK/PD, CCU と ICU, 2008, **32**,

- 1111-1118.
- 9) 坪川恒久, Transitional opioidを使いこなそう！術後鎮痛の特徴と選択方法, *LISA*, 2007, **14**, 864-869.
  - 10) Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC, Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump, *Anesthesiology*, 1990, **73**, 1091-1102.
  - 11) Ebling WF, Lee EN, Stanski DR, Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics through computer stimulation I. The comparative clinical profiles of fentanyl and alfentanil, *Anesthesiology*, 1990, **72**, 650-658.
  - 12) Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR, EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil, *Anesthesiology*, 1985, **62**, 234-241.
  - 13) Scott JC, Stanski DR, Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation, *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, **240**, 159-166.
  - 14) Scott JC, Cooke JE, Stanski DR, Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil, *Anesthesiology*, 1991, **74**, 34-42.
  - 15) Lemmens HJM, Dyck JB, Shafer SL, Stanski DR, Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in drug development: application to the investigational opioid trefentanil, *Clin Pharmacol Ther*, 1994, **56**, 261-271.
  - 16) Stanski DR, Ham J, Miller RD, Sheiner LB, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during nitrous oxide-narcotic and halothane, *Anesthesiology*, 1979, **51**, 235-241.
  - 17) 杉山雄一, 山下伸二, 加藤基浩編, “ファーマコキネティックス—演習による理解”, 南山堂, 東京, 2003, pp249-279.
  - 18) Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: Role of circulating active metabolites, *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **79**, 461-479.
  - 19) Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J, Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine, *Clin Pharmacol Ther*, 1979, **25**, 358-371.
  - 20) 木山秀哉, 効果部位って何？ k_{e0} の謎に迫る, *LISA*, 2013, **20**, 1056-1062.
  - 21) 塩見真理, 緒方宏泰, PK/PD理論に基づく治療モニタリング, 薬局, 2004, **55**, 1627-1636.
  - 22) 松本宣明, 清水万紀子, 福岡正道, PK/PDモデリングの考え方, TDM研究, 2001, **18**, 6-14.
  - 23) Mould DR, DePeo TM, Reece S, Milla G, Limjuco R, Crews T, Choma N, Pate, Simultaneous modeling of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and diazepam, *Clin Pharmacol Ther*, 1995, **58**, 35-43.
  - 24) 田中秀太郎, 菊谷 武, 稲葉 繁, 全身麻酔下におけるペンタゾシンの薬物動態—薬効解析—呼吸数に及ぼす投与速度の影響—, 歯学, 1998, **86**, 54-63.
  - 25) Aoyama T, Kobayashi K, Oshima H, Suzuki T, Koyama Y, Kikutani T, Aoyama Y, Ohe Y, Matsumoto Y, Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation of acetaminophen analgesia in patients with chronic pain, 慢性疼痛, 2009, **28**, 117-121.
  - 26) Leow KP, Cramond T, Smith MT, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain, *Anesth Analg*, 1995, **80**, 296-302.
  - 27) 寄山陽二郎, 大橋雅津代, 高橋行雄, 薬理試験における統計解析のQ&A用量依存性データへの非線形モデルの活用, 日薬理誌, 2008, **132**, 199-206.
  - 28) Kokki M, Väitalo P, Kuusisto M, Ranta VP, Raatikainen K, Hautajärvi H, Kokki H, Central nervous system penetration of oxycodone after intravenous and epidural administration, *Br J Anaesth*, 2014, **112**, 133-140.
  - 29) Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, Schaeffeler E, Mikus G, Schwab M, Prange HW, Gleiter CH, Brockmöller J, Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short-term infusion of morphine, *Br J Clin Pharmacol*, 2002, **54**, 592-603.
  - 30) Schleime R, Benjamini E, Eisele J, Henderson G, Pharmacokinetics of fentanyl as determined by radioimmunoassay, *Clin Pharmacol Ther*, 1978, **23**, 188-194.
  - 31) Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, Kowalski SR, Cherry DA, Cousins MJ, Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical CSF following lumbar epidural and intravenous administration, *Pain*,

- 1989, **38**, 253-259.
- 32) 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会編, “がん疼痛治療に関するガイドライン”, 金原出版株式会社, 東京, 2014.
  - 33) Imai S, Narita M, Hasimoto S, Nakamura A, Miyoshi K, Nozaki H, Harayama N, Takagi T, Suzuki M, Narita M, Suzuki T, Differences in tolerance to anti-hyperalgesic effects between chronic treatment with morphine and fentanyl under a pain-like state, *日本神経精神薬理学雑誌*, 2006, **26**, 183-192.
  - 34) Nakamura A, Hasegawa M, Ito H, Minami K, Koike K, Habu-Tomita N, Nanba K, Hamaguchi K, Noshi E, Hashimoto H, Nishino I, Okabayashi Y, Koyabu K, Kihara T, Iwamoto Y, Inoue Y, Narita M, Suzuki T, Kato A, Distinct relations among plasma concentrations required for different pharmacological effects in oxycodone, morphine, and fentanyl, *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2011, **25**, 318-334.
  - 35) Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, Slama O, Korhonen T, Filbet M, Poulain P, Mysrakidou K, Ardavanis A, O'Brien T, Wilkinson P, Garaceni A, Zucco F, Zuurmond W, Andersen S, Damkier A, Vejlgård T, Nauck F, Radbruch L, Sjolund KF, Stenberg M, Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients, *J Pain Symptom Manage*, 2013, **46**, 619-628.
  - 36) Koch S, Ahlburg P, Spangsberg N, Brock B, Tønnesen E, Nikolajsen L, Oxycodone vs. fentanyl in the treatment of early post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomised double-blind study, *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, **52**, 845-850.
  - 37) Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Bianchi M, Casuccio A, Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose, *J Pain Symptom Manage*, 2004, **27**, 352-359.
  - 38) Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T, Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer, *Clin Pharmacol Ther*, 1992, **52**, 487-495.
  - 39) Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J, A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled post-operative analgesia after laparoscopic hysterectomy, *Anesth Analg*, 2009, **109**, 1279-1283.
  - 40) Romagnoli A, Duration of action of fentanyl, *Anesthesiology*, 1973, **39**, 568-569.
  - 41) Glass PS, Estok P, Ginsberg B, Goldberg JS, Sladen RN, Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration, *Anesth Analg*, 1992, **74**, 345-351.
  - 42) Angst MS, Bühner M, Lötsch J, Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action, *Anesthesiology*, 2000, **92**, 1473-1476.
  - 43) Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer P, Desmeules JA, The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone, *Br J Pharmacol*, 2010, **160**, 907-918.