PK/PD 理論に基づいた薬効・薬理作用と 有害作用発現強度予測

澤田 康文

Quantitative Prediction of the Pharmacological Effects and Averse Reactions Based on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Yasufumi SAWADA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

Summary: For the quantitative estimation of the therapeutic/pharmacological effects and adverse/toxic reactions of drugs act on a specific receptor, we developed an integrated pharmacokinetic system incorporating pharmacokinetics, receptor occupancy theory and a ternary complex model. The developed system enabled to predict the optimal dosage for an investigational drug by using pre-clinical and clinical data (phase I study) under development, and to assess quantitatively the intensity of its adverse/toxic reactions, which may not be detectable in the trial stage. As for commercially available drug, the developed system may be useful to provide the optimal dosage regimen, which offers the desired therapeutic effects with minimum adverse/toxic effects. This methodology may be applied for the evaluation of the therapeutic and/or adverse effects of drugs with other mechanisms of action, such as an enzyme inhibitors/inducers, in future.

Key words: Drug, Pharmacokinetics, Receptor occupancy theory, A ternary complex model, Prediction, Dosage regimen

はじめに

生体内のレセプターと相互作用することにより、薬効・薬理作用を発揮する薬物が数多く開発され、種々のアンタゴニストおよびアゴニストが医薬品として疾病の治療に供せられている。これらの薬物群には、多種類の同種同効薬が開発されているが、それらの臨床薬学的比較が十分に行われていないため、臨床において薬物療法の多様化と混乱を招く一因となっている。たとえば β -遮断薬では、本邦で26種類もの同種同効薬が市販されており、それらの用量には薬物間で最大600倍の相違がみられているが、各薬物間での薬効・薬理作用および用法・用量の相違に関する理論的解析はなされていない。さらに β -レセプターを介する副作用・毒性作用として徐脈、悪夢、喘息様症状などが報告されているが、各薬

物間における副作用強度の定量的比較も行われていないのが現状である。これらの同種同効薬の薬物作用(薬効・薬理作用および副作用・毒性作用)の定量的評価が可能となれば、医療従事者が適切な薬剤の選択に基づく処方設計を理論的に実践することができ、薬物療法の質的向上に貢献できると考えられる。本研究では、非臨床と臨床試験データの統合による薬物作用の定量的評価法を確立し、医薬品の至適用法・用量の解析とその適正使用のための合理的な処方設計への応用を目的とした。

研究概要

アドレナリン、ドパミン、ムスカリン性アセチルコリン、ヒスタミン、およびオピオイドなどのレセプターと相互作用して薬効・薬理作用を発揮するアンタゴニストおよびアゴニストを対象に、薬物のレセプター結合占有

———さわだ やすふみ———

澤田康文：東京大学薬学部卒，東京大学医学部附属病院薬剤部を経て平成7年より九州大学薬学部(平成12年より九州大学大学院薬学研究院臨床薬学講座)．薬物治療の患者個別化のためのシステム構築を薬物動態の立場から研究している。

九州大学大学院薬学研究院臨床薬学講座 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

Fig. 1 Conception of this study

に着目して、結合占有率と薬物作用との関係を Fig. 1 に示した手順により検討した。

薬物体内動態とレセプター結合占有理論を基にした薬効・薬理作用の解析¹⁻⁶⁾

同種同効薬の薬物作用を解析する場合、薬物動態学および薬力学を加味したレセプター結合占有率が最も良い指標になると考えられる。レセプターへ結合する活性体が1種類の場合、そのレセプター結合占有率(Φ)は(1)式によって算出される。

$$\Phi = \frac{C}{K_d + C} \times 100(\%) \quad \dots\dots(1)$$

ここでCはレセプター近傍の薬物濃度(非結合型薬物濃度: nM), K_d はレセプター結合解離定数(nM)である。さらに活性代謝物が存在する場合には、レセプター部位において薬物とその活性代謝物とがお互いに拮抗することになる。薬物とその活性代謝物間において競合阻害形式がある場合は(2)式により表される(ここでは3種類の物質を想定している)。

$$\Phi = \left[\frac{C_1}{K_{d1} \cdot \left(1 + \frac{C_2}{K_{d2}} + \frac{C_3}{K_{d3}}\right)} + \frac{C_2}{K_{d2} \cdot \left(1 + \frac{C_1}{K_{d1}} + \frac{C_3}{K_{d3}}\right)} + \frac{C_3}{K_{d3} \cdot \left(1 + \frac{C_1}{K_{d1}} + \frac{C_2}{K_{d2}}\right)} \right] \times 100(\%) \quad \dots\dots(2)$$

ここで下付きの数字は各々の親薬物(1)と活性体(2, 3)を示す。このレセプター結合占有率は薬物作用をより明確に表現し、薬物を評価するための共通の指標として有用であると考えられる。種々のアンタゴニストおよびアゴニストの常用量投与時の平均レセプター結合占有率を上記の式を用いて遡及的に算出した結果を、Table I に示す。アンタゴニストの平均レセプター結合占有率は、ムスカリン性アセチルコリンレセプターアンタゴニストを除いて57~86%と一定範囲の高い値が得られた。ムスカリン性アセチルコリンレセプターアンタゴニストのレセプター結合占有率は13.3%と他の薬物群に比べて低い値であった。これは、結合占有率が高くなると標的組織以外の組織の腺分泌をも抑制して副作用を惹起する危険性があり、治療効果が得られる範囲で結合占有率を低く抑える必要があるためと考えられた。一方、アゴニストのレセプター結合占有率はいずれも1~15%程度で、対応するアンタゴニストに比べて低い結合占有率を示した。アドレナリン β_2 -アゴニストの見かけのレセプター結合占有率の平均値は、結合解離定数の代りに EC_{50} 値を用いて求めた相対値であるため、真の結合占有率と異なり高い値が得られているが、各薬物間で一定範囲の値が得られた。このようなアンタゴニストおよびアゴニストの常用量投与時の平均レセプター結合占有率の特徴は、余剰レセプターの存在を示唆するものと考えられ、レセプター結合占有率は余剰レセプターの評価に

Table I Estimated average receptor occupancies after oral administration of therapeutic ordinary dose of various antagonists or agonists
<antagonists>

binding receptor	drug	indication	receptor occupancy (average±SD,%)
adrenaline	β_1 β -blockers	tachyarrhythmia, angina pectoris	85.6±11.8
	α_1 α -blockers	hypertension, urination disorder	84.8±2.9 83.8±3.9
dopamine D ₂	antipsychotics	schizophrenia	78.6±10.4
	stimulants of motility of digestive system	nausea, vomiting	69.8±13.5
histamine H ₂	H ₂ -blockers	peptic ulcer	78.6±5.76
		gastritis	65.1±7.69
muscarinic acetylcholine	drug for pollakisuria	pollakisuria, vomiting	13.3±1.5
potassium channel	sulfonylureas	diabetes mellitus	56.7±10.8
opioid	antinarcotics	respiratory failure	81.4±21.2

<agonists>

binding receptor	drug	indication	receptor occupancy (average±SD,%)
adrenaline β_2	β -stimulants	bronchial asthma	0.67 (salbutamol)
			37.9±16.7* (oral) 85.8± 9.4* (aerosol)
adrenaline α_1	α -stimulants	hypotension	0.46 (midodrine)
dopamine D ₂	dopamine D ₂ stimulants	Parkinson's disease	0.44 (bromocriptine) 0.37 (pergolide)
		hyperprolactinemia	2.4 (bromocriptine)
			14.1 (terguride)
opioid	narcotic analgesics	pain	13.5± 9.3

*: relative occupancy estimated by using EC₅₀ values.

も有用であると考えられる。

さらに、アンタゴニストおよびアゴニストの常用量、血漿中非結合型薬物濃度、およびレセプター結合占有率の各薬物群における変動係数を比較した結果、各アンタゴニストの薬物群におけるレセプター結合占有率の変動係数は平均 11.5±8.4% と、常用量および血漿中非結合型薬物濃度の変動係数に比べて 1/10 以下の非常に低い値であった。またアゴニストに関しては、 β_2 -アゴニストの見かけのレセプター結合占有率の変動係数は平均 22.6±17.0% であり、常用量および血漿中非結合型薬物濃度の変動係数に比べて約 1/5 以下の低い値であることが示された。

以上のことから各薬物の薬物動態および薬力学の相違を考慮したレセプター結合占有率は同種同効薬の薬効評価に有用な共通の指標となることが明らかとなった。

レセプター結合占有率による薬効・薬理作用の持続時間の解析¹⁾

薬物の血中濃度持続時間と薬物作用持続時間に相違がみられることがある。これらの相異を明らかにするために、薬物血中濃度の時間推移、レセプター結合占有率の時間推移、および薬効の時間推移の関係を検討することが必要である。 β -遮断薬においてもオクスプレノロールの消失半減期は 1.5 時間、ピンドロールは 3.5 時間であるが、常用量投与時の薬効持続時間は前者が 13.2 時間、後者が 8.3 時間と乖離している。これらをレセプター結合占有率の時間推移から検討した結果、結合占有率の半減期は前者が 21.3 時間、後者が 16.2 時間と薬効持続時間に対応する値が得られた。薬物の血中濃度推移からでは説明のできない薬効の持続時間をレセプター結合占有率から分類整理できる可能性が示され、そのプロフィールにより 1 日の投与回数、即ち適正な用法を予測

Fig. 2 Plasma concentration-time profiles (A) and β_1 -receptor occupancy-time profiles (B) after single oral administration of usual dose of various β -blockers

Closed symbol: drug administered once a day, Open symbol: drug administered three times a day

Fig. 3 The mechanism and analytical model for the pharmacological effects of drug after binding to the metabotropic transmission receptor (illustration of adrenaline β -receptor)

A; concentration of agonist, B; concentration of antagonist, T; concentration of transducer, AR; concentration of agonist-receptor complex, BR; concentration of antagonist-receptor complex, ART; concentration of agonist-receptor-transducer complex, ART_{B0} ; concentration of ART at B=0, K_A ; dissociation constant for AR, K_B ; dissociation constant for BR, K_{AR} ; dissociation constant for ART, R_0 ; total concentration of receptor, T_0 ; total concentration of transducer, Φ_A ; receptor occupancy of agonist, Φ_B ; receptor occupancy of antagonist, E_A ; effect of agonist, E_B ; effect of antagonist, E_{Amax} ; maximum effect of agonist, E_{Bmax} ; maximum effect of antagonist

することが可能と考えられた(**Fig. 2**).

レセプター結合占有率と細胞内情報伝達過程を基にした薬物作用の解析^{1,7)}

本研究で対象とした薬物はメタボトロピックトランス

ミッション型の膜レセプターと相互作用するものである。このタイプのレセプターは、レセプター蛋白質だけでは情報伝達機能を有しておらず、アゴニスト結合後にG蛋白質などの伝達器の介在により情報伝達が行われ、薬効を発現すると考えられる。アゴニスト(A)はレセプ

Fig. 4 Relationships between pharmacologic effects and receptor occupancies for various β -blockers
A: pharmacologic effect vs. β_1 receptor occupancy, **B**: pulmonary effect vs. β_2 receptor occupancy
 ■: metoprolol, ●: propranolol, ⊙: timolol, ○: atenolol, ◆: acebutolol, ×: oxprenolol, □: pindolol, △: befunolol

ター(R)と複合体を形成した後、さらにG蛋白質などの伝達器(T)と三元複合体(ART)を形成し、それが情報伝達系に作用して薬物作用を引き起こすことになる。一方、アンタゴニスト(B)はレセプター(R)と複合体を形成しても情報伝達を起こさないが、競合的にアゴニストのレセプターとの結合を阻害することにより薬効を発揮すると考えられる。このようなモデルを解くと、アゴニストの効果(EA), アンタゴニストの効果(EB)は各々のレセプター結合占有率と非線形の関係が得られる(**Fig. 3**)。

β -遮断薬の頻脈性不整脈治療効果と呼吸器系副作用に関して三元複合体モデルで解析した結果を**Fig. 4**に示した。レセプター結合占有理論と三元複合体モデルを統合することにより同種同効薬の結合占有率と薬物作用強度の関係を普遍化することができた。また、三元複合体モデルは余剰レセプターの概念を表現することができ、臨床におけるアゴニストとアンタゴニストのレセプター結合占有率と薬物作用との関係を理論的に解析できる可能性が示された。

適正な処方設計のためのレセプター結合占有理論の応用⁷⁻¹⁰⁾

副作用を軽減し、有効で安全な薬物療法のための処方設計の適正化へのレセプター結合占有理論の応用について β -遮断薬を例に検討した。

1. 薬物動態と薬力学を統合した β -遮断薬の呼吸器系副作用に対する安全係数

薬物の薬効・薬理作用と副作用・毒性作用を定量的に比較して安全性を評価するために、薬効に関係するレセプターへの結合親和性と副作用に関係するレセプターへの結合親和性の比が用いられている。これには薬効あるいは副作用を発現する部位中での薬物濃度が加味されておらず、常用量投与時の安全性の評価には必ずしも適切ではない。そこで従来の結合親和性の比をSI₁、薬物動態と薬力学を統合した結合占有率の比をSI₂、三元複合

Table II Cardioreslectivity indices (SI) of seven beta-blocking agents after oral administration of usual doses

Drug	Usual dose (mg/day)	Cardioselectivity	Cardioreslectivity index		
			SI 1	SI 2	SI 3
Acebutolol	450	+	32 (320)	3.1 (3.1)	5.9 (6.6)
Atenolol	75	+	30 (300)	3.5 (3.5)	6.5 (7.3)
Metoprolol	90	+	7.8 (78)	1.5 (1.5)	1.8 (2.0)
Oxprenolol	90	—	0.8 (8)	0.98 (0.99)	0.57 (0.64)
Timolol	15	—	0.4 (4)	0.96 (0.97)	0.62 (0.70)
Propranolol	60	—	0.3 (3)	0.72 (0.72)	0.21 (0.24)
Pindolol	22.5	—	0.1 (1)	0.99 (1)	0.89 (1)

() : Relative value to pindolol

体モデルにより推定した薬物作用の比を SI_3 として、 β -遮断薬の狭心症・不整脈治療効果と呼吸器系副作用の比としての心選択性を比較した。両作用において、 SI_1 で 300 倍もの相違が示されていたアテノロールとピンドロールが SI_2 , SI_3 では 3~7 倍の相違しか認められず、 SI_1 では安全性を過大評価する可能性が示され SI_2 , SI_3 の有用性が認められた (Table II)。

2. β -遮断点眼薬の全身性副作用低減化に向けた処方設計支援

β -遮断薬は点眼投与により緑内障の治療にも繁用されている。その投与量は経口製剤の 1/10 から 1/50 と非常に少ないにも関わらず、心疾患患者および呼吸器疾患患者には禁忌あるいは慎重投与と使用上の注意がなされている。これは、点眼投与後に鼻涙管や鼻粘膜から全身に吸収された β -遮断薬による全身作用の危険性によるものと考えられる。4 種の β -遮断点眼薬を両眼に 1 滴常用量投与後の血漿中薬物濃度推移は、循環器疾患に用いる経口常用量投与後の血漿中薬物濃度推移に比べて非常に低く、この値からでは全身性副作用の危険性を評

価するのは難しいが、レセプター結合占有率の時間推移を用いることにより評価できることが分かった (Fig. 5)。これらの結果を用いて β -遮断薬の点眼後の血中濃度推移を解析し、脂溶性と静脈内投与時のパラメータから点眼後の血中濃度推移を推定し、それを入力関数にすることにより薬物の種類に関わらず全身性副作用の強度を定量的に予測するシステムを構築した (Fig. 6)。

新規発売となったベタキソロール点眼薬を投与した後の全身性副作用を、脂溶性と静脈内投与時のパラメータから推定した結果を Fig. 7 に示した。実測値と良く対応する値が得られ、 β -遮断点眼薬の全身性副作用の評価に有用であることが示された。

β -遮断点眼薬の全身性副作用を低減するために、点眼後の涙嚢部圧迫により血中への薬物の移行を減少させる方法が臨床で用いられている。チモロール点眼薬を通常投与した時と、点眼後涙嚢部を圧迫した時の、点眼 1 時間後の運動時心拍数減少および FEV₁ 減少効果を涙嚢圧迫時の血漿中薬物濃度を入力関数として推定した。涙嚢圧迫により心拍数減少率は 35%, FEV₁ 減少率は 50% に減少することがわかった。チモロール点眼薬の

Fig. 5 The receptor occupancy-time curves after oral or ophthalmic administration of four β -blockers

Fig. 6 Scheme for predicting the systemic adverse effects of ophthalmic β -blocker

Fig. 7 The predicted (—) and observed (symbol) values of plasma concentrations (A), receptor occupancies (B), decrease in exercise heart rate (C), and decrease in FEV₁ (D) after administration of 1% ophthalmic betaxolol

Fig. 8 Comparison between two different drug dosage regimens for atenolol

A: plasma concentration-time curves, B: receptor occupancy-time curves, C: predicted effect on exercise heart rate-time curves, D: predicted effect on FEV₁-time curves. ●■: 100 mg once a day (drug dosage regimen D₁), ○□: 50 mg twice a day (drug dosage regimen D₂). Shaded curved indicates transitory greater effect on FEV₁ for D₁ as compared with that for D₂.

場合、涙嚢圧迫は心臓および肺への全身作用の程度を減少させるのに有効であることが確認されたが、涙嚢圧迫でも FEV₁ 減少率は 16.5% も残存しており、呼吸器系全身作用を完全には防止できないことが判明した。

3. β -遮断薬の呼吸器系副作用低減化に向けた処方設計支援

薬物作用強度の予測システムを用いて、医薬品の種々の用法・用量における血中薬物濃度を入力関数として薬物作用を予測することにより、合理的な処方設計を支援することが可能である。呼吸器系疾患患者に慎重投与とされている β_1 -選択性のアテノロールを、1 日 1 回 100 mg 投与した時と 1 日 1 回 50 mg を 2 回投与した時の薬物作用を予測した結果、薬効・薬理作用としての心拍数減少率には両投与計画において大きな差はみられなかった。一方、呼吸器系副作用としての FEV₁ 減少率は 1 日 1 回 50 mg を 2 回投与した時のほうが 1 日 1 回 100 mg を投与した時に比べて最大値を 2/3 に抑えられ、呼吸器系副作用誘発の危険性を低減できる慎重投与の方法

であることを理論的に示すことができた (Fig. 8)。

4. β -遮断薬の中枢性副作用軽減化に向けた処方設計支援

β -遮断薬の精神・神経系副作用として、睡眠障害などが報告されており、4 種類の β -遮断薬について睡眠障害の危険性に関する解析を行った。睡眠障害の程度は β -遮断薬を常用量で 10 日間投与した時の夢の発現回数、途中覚醒の回数、夜間覚醒の時間、および早朝の起床日数で評価した報告値を用いた。 β -遮断薬の末梢および中枢におけるレセプター近傍の薬物濃度として、各々血漿中非結合型薬物濃度および脳脊髄液中薬物濃度を用いた。各薬物の体内動態パラメータ、物理化学的パラメータ、および中枢性 β -レセプター結合占有率と睡眠障害スコアとの関係を検討した結果、中枢性 β_2 -レセプター結合占有率が睡眠障害誘発の良い指標になることが示唆された (Table III)。

β -遮断薬投与時の睡眠障害などの中枢毒性低減化のための処方設計として、メトプロロールの投与方法につい

Table III The correlation coefficients between PC, Dose, C_{ss}, C_{ss} f, C_{csf}, $\Phi_{\beta 1}$, or $\Phi_{\beta 2}$ for β -blockers and the scores of sleep disorders

Scores of sleep disorders	PC	Dose	C _{ss}	C _{ss} f	C _{csf}	$\Phi_{\beta 1}$	$\Phi_{\beta 2}$
Number of recalled dreams	0.28	-0.59	-0.78	-0.79	-0.69	0.284	0.958*
Number of remembered awakening	0.153	-0.548	-0.913	-0.917	-0.268	0.539	0.953*
Awakening at night	0.700	-0.140	-0.836	-0.863	-0.744	-0.128	0.761
Early awakening	0.388	-0.419	-0.951*	-0.953*	-0.488	0.298	0.938

*: $p < 0.05$, Φ : central receptor occupancy **Fig. 9** Comparison of receptor occupancies between different drug dosage regimens for metoprolol

て、1日120 mgを徐放錠で1回朝に投与した時と、3回に分割して普通錠で投与した時のレセプター結合占有率の時間推移を検討した。夜間の睡眠中の心臓での β_1 -レセプター結合占有率は両投与計画間で同様のプロファイルが得られたが、脳内 β_2 -レセプター結合占有率は普通錠投与のほうが低く、睡眠障害の危険性が少ないことが示された。また、夕方の投与量を調節することが可能であれば、さらに睡眠障害の危険性を低減できることがわかり、より確実な慎重投与の方法であることを理論的に示すことができた(**Fig. 9**)。

5. β -遮断薬の離脱症状低減化に向けた処方設計支援

β -遮断薬は急な投与中止により症状の悪化などの離脱症状を起こすことが知られている。そのため臨床において β -遮断薬の中止が必要な場合には、徐々に減量して中止する必要がある。レセプター結合占有を基に β -遮断薬投与後の β -レセプター数の変化を考慮したモデルを構築し、 β -遮断薬の離脱症状の解析と回避法への応用の可能性を検討した。離脱症状の指標としては、心

Fig. 10 The predicted (—) and observed (symbol) values of isoprenaline CD₂₅ values after withdrawal of pindolol (20 mg/day), propranolol (240 mg/day), metoprolol (300 mg/day)

拍数を毎分25拍増加させるのに必要なイソプレナリンの量であるCD₂₅の報告値を用いた。レギュレーション変化は投与中止後の β -遮断薬の結合占有率に関して1次過程で正常化するものとした。イソプレナリンのレセプターへの結合占有量はCD₂₅値を投与時には一定であるとCD₂₅値を記述する式を展開し解析に用いた。ピンドロール(20 mg/day)、プロプラノロール(240 mg/day)、メトプロロール(300 mg/day)を繰り返し投与して中止した後の離脱症状は、本モデルで解析可能であることが示唆された(**Fig. 10**)。

解析により得られたパラメータを用いてシミュレーション解析した結果、消失半減期の長い薬物は離脱症状を起こしがたいこと、投与量を徐々に減量することにより離脱症状を回避できることなどを理論的に説明できる可能性が示された(**Fig. 11**)。

結 語

レセプターと相互作用する臨床で繁用されている多種多様な医薬品(アゴニストおよびアンタゴニスト)の薬効・薬理作用と副作用・毒性作用の定量的評価は、非臨床試験(*in vitro*, *in vivo* 動物実験)と臨床試験(第I相試験)により得られたデータの薬物動態理論、レセプター結合

Fig. 11 Predicted isoprenaline CD25 values after withdrawal of propranolol (240 mg/day)

The shadow areas represent the increased β -adrenergic receptor sensitivity. A; Gradual propranolol withdrawal (The daily dosage was reduced by 60 mg every 3 days with the smallest dosage being 60 mg/day), B; Gradual propranolol withdrawal (Prolonged small dose propranolol therapy was administrated as 30 mg daily for 14 days), C; Abrupt propranolol withdrawal

占有理論，および三元複合体モデル等を用いた総合的解析に基づいて可能である。そして，本研究で構築した解析システムを用いることにより，医薬品開発時において非臨床試験と第 I 相臨床試験データから薬効・薬理作用に焦点を当てた最適な用量・用法を推定でき，臨床試験段階では明らかとなっていない副作用・毒性作用発現強度の定量的評価もできる可能性が認められた。さらに，医薬品の臨床使用においては，薬物の体内動態データを本システムの入力関数として用いることにより，適切な薬効・薬理作用の発現と副作用・毒性作用の低減を目的とした合理的な薬物投与計画を設定できる可能性が示され，医薬品の適正使用のための新しい方法論を構築することができた。

文 献

- 1) 澤田康文，山田安彦，伊賀立二：Quantitative evaluation of pharmacological effects and adverse effects based on receptor occupancy theory., 薬学雑誌, 117: 65-90 (1997).
- 2) Yamada Y., Ito K., Nakamura K., Sawada Y., Iga T.: Prediction of therapeutic doses of beta-adrenergic precursor blocking agents based on quantitative structure-pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship., *Biol. Pharm. Bull.*, 16: 1251-1259 (1993).
- 3) Yamada Y., Sawada Y., Takayanagi R., Ito K., Nakamura K., Iga T.: Prediction of therapeutic doses of antipsychotic drugs as dopamine D2 receptor antagonists: Approach based on receptor occupancy theory., *Xenobio. Metabol. Disp.*, 8: 247-261 (1993).
- 4) Sugiura M., Sawada Y., Yamada Y., Nakamura K., Iga T.: Prediction of therapeutic doses of sulfonylureas based on receptor occupancy theory., *Xenobio. Metabol. Disp.*, 7: 233-241 (1992).
- 5) Ito K., Yajima N., Ohtani H., Yamada Y., Nakamura K., Sawada Y., Iga T.: Prediction of the therapeutic dose for β -stimulants based on preclinical data: Application of oral dosage forms and aerosols to asthmatic patients., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 21, 133-144 (1993).
- 6) Kotaki H., Ohtani M., Yamada Y., Sawada Y., Iga T.: Classification of opioid agonists and antagonists based on receptor occupancy in the brain., *Xenobio. Metabol. Disp.*, 9: 573-579 (1994).
- 7) Yamada Y., Matsuyama K., Ito K., Sawada Y., Iga T.: Risk assessment of adverse pulmonary effects induced by adrenaline β -receptor antagonists and rational drug dosage regimen based on receptor occupancy., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 23: 463-478 (1995).
- 8) Yamada Y., Shibuya F., Hamada J., Sawada Y., Iga T.: Prediction of sleep disorders induced by beta-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 23: 131-145 (1995).
- 9) 山田安彦，澤田康文，伊賀立二： β -遮断薬による副作用の予測—レセプター結合占有からのアプローチ—，薬理と治療, 23: 27-33 (1995).
- 10) 山田安彦，高柳理早，山本康次郎，小滝 一，澤田康文，伊賀立二：日本薬学会第 117 年会，東京(1997).