薬剤性パーキンソニズム誘発危険性の定量的評価法の確立とその臨床応用

大谷 壽一, 澤田 康文

Development and Application of the Strategy for the Quantitative Prediction of Drug-induced Parkinsomisms

Hisakazu OHTANI and Yasufumi SAWADA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

Summary: Drug-induced parkinsonism is generally known as a side effect of antipsychotic drugs. Recently, the induction of parkinsonism has been reported with the use of various peripherally acting drugs such as calcium channel blockers, antiarrhythmic agents and so on. Therefore, it is eagerly required to quantitatively assess the extent of drug-induced parkinsonism prior to the dispensing of drugs. We have developed a strategy to quantitatively predict the intensity of drug-induced parkinsonism based on the receptor-occupancies of the dopamine D₁, D₂ and muscarinic acetylcholine (mACh) receptors *in vivo* and *in vitro*. First, we assessed the *in vivo* dopamine D₁, D₂ and mACh receptor occupancies in the striatum in mice after drug administration for twenty five drugs. Simultaneously, the intensity of catalepsy induced by these drugs were assessed in the same animals. The intensity of catalepsy can be predicted by *in vivo* occupancies of the dopamine D₁, D₂ and mACh receptors using a pharmacodynamic model. Second, we applied this pharmacodynamic model to predict quantitatively the risk of drug-induced parkinsonism in humans. The *in vivo* dopamine D₁, D₂ and mACh receptor occupancies of each drug in humans were estimated from the pharmacokinetic data in humans and the *in vitro* affinities for the receptors in mice. The estimated risk of each drug to induce parkinsonism well coincided with the incidence of parkinsonism reported during the clinical trial period. The pharmacodynamic model was applicable not only to an individual drug but also to a prescription. The clinical risk of every prescription to induce parkinsonism can be quantitatively predicted by this strategy from the set of pharmacokinetic data in humans and the affinities for the receptors of each drug in the prescription. Finally, we incorporated this model into a prescription-ordering system to develop a computer-aided drug information system for rational prescription. Developed system can display the risk of parkinsonism for an individual prescription and provide essential drug informations to the physician to prescribe. The developed system may be also applicable to quantitatively predict other receptor-mediated adverse reactions of drugs.

Key words: Parkinsonism, Receptor occupancy, Pharmacodynamic model, Computer-aided system

はじめに

パーキンソニズムは高齢者に比較的高頻度で発症し、筋肉の振せんや硬直などの運動機能障害を呈する神経疾患であり、QOL (quality of life) を著しく損なうために、その予防と治療は臨床上極めて重要な課題とされて

いる。その原因の一つに、医薬品の副作用、すなわち薬剤性パーキンソニズムがあるが、その発症頻度は、本態性パーキンソニズムと比較しても無視できないほど高いとされている。薬剤性パーキンソニズムは多くの場合、抗精神病薬の投与により発症することが多く、本態性パーキンソニズムと比較すると、いくつかの相違点が指

——おたに ひさかず——

大谷壽一：1990年東京大学薬学部卒。1994年、東京大学大学院薬学系研究科を中退し、東京大学医学部附属病院薬剤部助手として、臨床現場で血中濃度モニタリング(TDM)業務、薬剤管理指導業務(病棟業務)などの薬剤業務のかたわら、医薬品の薬効および副作用の予測に関する研究と学生の指導を行ってきた。1999年11月より、九州大学大学院薬学研究科(現：薬学研究院)助教授。博士(薬学)、薬剤師。

摘されている。しかし、両者の鑑別は容易ではなく、最終的な鑑別は、原因と思われる薬物の投与を中止することにより可能となる。また、薬剤性パーキンソニズムを契機に本態性パーキンソニズムへと移行する例も少なくないとされる。さらに、薬剤性パーキンソニズムは高齢者に多いが、現実的に多くの高齢者は複数の薬剤を投与されているため、こうした複数薬剤併用時の薬剤性パーキンソニズムの危険性を推定し、また、薬剤性パーキンソニズムが発症してしまった場合にその原因薬剤を特定することは、極めて重要な課題であるといえる。すなわち、薬剤性パーキンソニズム発現の初期段階で原因薬物を特定することは、副作用の軽減あるいは回避に直結するのである。特に、処方作成段階でその危険性が予測できれば、薬剤性パーキンソニズムは効果的に回避できると考えられる。

すでに述べたように、薬剤性パーキンソニズムはドパミン受容体アンタゴニストである抗精神病薬の副作用と

して広く知られているが、抗精神病薬以外にも脳循環代謝改善薬¹⁻³⁾、高血圧症治療薬などのカルシウム拮抗作用を有する薬物によっても、パーキンソン病の悪化やパーキンソニズムが起こることが報告されている⁴⁻⁶⁾。また最近では抗不整脈薬^{7,8)}あるいは局所麻酔薬⁹⁾などでもその発現が報告されており、さまざまな薬剤にパーキンソニズム誘発の危険性が潜んでいる(Table I)。我々も、頻尿治療薬であるプロピペリンによりパーキンソニズムが誘発した症例を見出している¹⁰⁾。以上のことから、抗精神病薬だけに注意していたのでは、薬剤性パーキンソニズムを効果的に防止することはできないことがわかる。

そこで我々は、これらさまざまな薬剤によるパーキンソニズムを回避するために、その危険性を定量的に評価するための方法論を構築し、さらにその方法論を臨床における処方設計支援に応用することを試みた。

薬剤性パーキンソニズムと薬物の化学構造

臨床においては、極めて多くの医薬品が使用されているため、薬剤性パーキンソニズムの誘発危険性を評価する上では一次スクリーニングが必要となる。そこでその方法としてまず我々は、構造活性相関に着目した。そして、薬剤性パーキンソニズムの症例が報告されている薬物について検討を行った結果、代表的なパーキンソニズム誘発薬物であるハロペリドールは、その分子内に「ジエチルアミノメチル基」を有していること、パーキンソニズムを誘発するその他の多くの薬物についても、分子内に同様の構造が含まれていることが見出された(Fig. 1)^{11,12)}。このように、このジエチルアミノメチル基が薬剤性パーキンソニズムの誘発に深く関係していると考えられたため、分子内にジエチルアミノメチル基を有する薬物を中心に、以下の動物実験によるスクリーニングとパーキンソニズム誘発危険性の定量的評価を行うこととした。

動物モデルを用いた薬剤性パーキンソニズムの評価と各種受容体結合占有率との関係解明

錐体外路症状を定量的に評価するための動物モデルとしては、マウスにおけるカタレプシー¹³⁾やポールテストなどが広く用いられている。特に、カタレプシーはパーキンソニズムの動物モデルとして最も広く用いられている。カタレプシーとは筋弛緩、あるいは意識の消失を伴わずに強制された不自然な姿勢を保持している状態と定義され、これは黒質・線条体のドパミン作動性神経系の抑制によるコリン作動性神経系の活動亢進により発現すると考えられている。事実、ほとんどの定型抗精神病薬はマウスにおいてカタレプシーを誘発することが知られている。そこで本研究においても、錐体外路症状の

Table I A list of drugs which are known to induce parkinsonism

<Antipsychotics>	<Antihypertensive agents>
Phenothiazines	Reserpine
Chlorpromazine	Resinamine
Levomopromazine	α -methyldopa
Prochlorperazine	Verapamil
Perphenazine	Diltizem
Trifluopetazine	Manidipine**
Fluphenazine	Amlodipine
Thioxanthenes	<Drugs affecting cerebral circulation>
Chlorprothixene	Flunarizine
Thiothixene	Cinnarizine
Butyrophenones	Tiaprider
Haloperidol	<Antiarrhythmic agents>
Timiperone	Amiodarone
Bromperidol	Aprindine
<Antidepressants>	<Antiallergic agents>
Sulpiride	Oxatamide*
Imipramine	<Antineoplastic agents>
Amitriptyline	Cyclophosphamide (CPA)
Amoxapine	<Local anesthetics>
Fluvoxamine	Procaine
<Gastrointestinal agents>	<Drugs affecting urinary organs>
Sulpiride	Propiverine
Metoclopramide	
Prochlorperazine	
Cisapride	
Domperidone*	
Perphenazine	
Ondansetron*	
Trimebutine	
Itopride*	

* : Extrapyramidal syndrome

** : Including the deterioration of parkinsonism

Fig. 1 Chemical structures of various drugs. The shadowed parts indicate a common structural feature (C-N(C₂H₄)-(C₂H₄-))

強度を示す指標としてカタレプシーを採用した。その強度は、マウスに薬物を投与後水平においた金属棒に両前肢をかけさせ、この不自然な姿勢を保持した時間を計測することにより評価した。

そして、さまざまな薬物についてカタレプシーを測定したところ、副作用の指標としてのカタレプシー誘発活性と、ドパミン D₁ および D₂ 受容体に対する結合親和性 K_i との間には、有意な相関があることが明らかになった¹¹⁾。薬剤性パーキンソニズムの発現は、さまざまな受容体が関与しているが、特に、ドパミン D₁ および D₂ の遮断や mACh 受容体の遮断が重要な役割を果たしていると考えられている (Fig. 2A)。そこで我々はまず、カタレプシーの強度と各種ドパミン D₁, D₂ および mACh 受容体に対する結合占有率とカタレプシー強度との関係を、*in vivo* 実験において明らかにすることとした。

最初に、マウスにおいて、カタレプシー誘発に対するドパミン D₁ および D₂ 受容体の寄与を検討した¹⁴⁾。ドパミン D₁ 受容体の特異的遮断薬である SCH-23390、およびドパミン D₂ 受容体の特異的遮断薬であるネモナプリドをマウスに種々投与量の組み合わせで腹腔内投与後、カタレプシーの強度を測定した。その後直ちに、放

射標識した [³H]SCH23390 (2 μCi/body) または [³H]ラクロプリド (2 μCi/body) を腹腔内投与し、10分後に断頭し、線条体および脳を採取した (*in vivo* 逆滴定法)。小脳を非特異的結合とみなして、線条体における両受容体の *in vivo* 結合占有率を算出した。ドパミン D₁, D₂ 受容体占有率とカタレプシー強度の関係は、三元複合体モデルにより解析した。また、D₁, D₂ 受容体占有率とカタレプシー強度の関係は、両者の相乗的効果の寄与を考慮したモデルにより表現されるものと仮定し、両受容体の結合占有率からカタレプシーの強度を予測するための検量面を作成した¹⁴⁾ (Fig. 2B)。

続いて、mACh 受容体の寄与を評価した。SCH23390 およびネモナプリドの同時投与によって誘発されるカタレプシーに対するスコボラミンの影響を検討した。mACh 受容体の結合占有率を、特異的リガンドである [³H]QNB を用いて、*in vivo* 逆滴定法で測定した¹⁴⁾。その結果、得られた mACh 受容体の結合占有率とカタレプシー強度の関係を Fig. 2C に示す。

各種薬物によるカタレプシー誘発強度と *in vivo* 受容体結合占有率との関係

前節において特異的なリガンドを用いて構築した

Fig. 2 Relationship between the occupancies of dopamine D_1 , D_2 and mACh receptor and the intensity of catalepsy. (A) Schematic representation of potentiation and attenuation of catalepsy, (B) pharmacodynamic model to predict the intensity of catalepsy from dopamine D_1 and D_2 receptor occupancies, (C) the attenuating effect of mACh receptor.

Fig. 3 Dose-dependent induction of catalepsy by various drugs. Catalepsy was assessed 30 minutes after the administration of drug. Each point indicates mean $\pm$ s.e.m. from 5 to 10 experiments. All of data were cited from our previous report^{10,11,14-16}.

「D₁, D₂ 受容体占有率によるカタレプシーの予測検量面」と、「mACh 受容体占有率による補正」を用いることにより、実際のカタレプシー強度が予測可能か、検証を行った。対象薬物としてはハロペリドール、アモキサピン、スルピリド、フルナリジン、シンナリジン、チアブリド、ペントキシベリン、メトクロプラミド、シサブリド、トリメブチン、プロピベリン、オキシブチニン、ベラパミル、ジルチアゼム、アムロジピン、マニジピン、エタフェノン、アミオダロン、アプリンジン、オキサトミド、シクロホスファミド、プロカインを用いた。

Fig. 3 にはこれらの薬物をマウスに投与した際のカタレプシー強度の投与量依存性を示す^{10,11,14-16}。

またこれらの薬物について、各種受容体に対する *in vivo* 受容体結合占有率を測定した結果を **Table II** に示す。さらに、**Table II** に示した受容体結合占有率を **Fig. 2** に示した予測モデルに入力し、カタレプシー強度の予測値を算出した。この予測値を横軸に、**Table II** に示した実測値を縦軸にプロットし、モデルの予測性を検討したところ、両者の間には有意な相関が認められ

た¹⁶ (**Fig. 4**)。したがって、**Fig. 2** に示した予測モデルは、ドパミン D₁, D₂ および mACh の *in vivo* 受容体占有率からカタレプシーの強度を予測するのに有用であると考えられた。

ヒトにおける薬剤性パーキンソニズム誘発危険性の定量的予測法¹⁷⁾

以上の結果を用いて、ヒトにおける薬剤性パーキンソニズム誘発危険性の定量的予測法を構築した。まず入力関数として、薬物の体内動態に関するデータを文献的に収集した。用いたデータは、ヒトにおける常用量投与時の臨床血漿中濃度 (C_p)、ヒトにおける蛋白非結合型分率 (f_u) である。なお、中枢移行性に関するパラメータ (K_{pf, brain}; 中枢/血中非結合型薬物濃度比) が得られる場合はこれを用い、得られない場合は K_{pf, brain} = 1.0 とし、計算を行った。これらのデータより、臨床用量における脳内非結合型薬物濃度の推定値 C_{f, brain} を算出した (**Table III**)。また、各薬物のドパミン D₁, D₂ および mACh 受容体に対する結合阻害定数 (K_i 値) は、マウス

Table II Intensity of catalepsy and *in vivo* D₁, D₂ and mACh receptor occupancies of the tested drugs

Drugs	Dose mg/kg	Catalepsy sec	Relative intensity	Receptor Occupancy (%)		
				D ₁	D ₂	mACh
Haloperidol	0.5	71.7±7.9	1	25.0±5.3	87.2±6.5	9.7±8.7
Amoxapine	15	68.9±16.2	0.008	14.2±3.0	68.5±1.5	17.3±20.4
Sulpiride	100	67.1±9.0	0.0020	35.4±4.9	77.9±2.5	0
Flunarizine	10	17.9±6.8	0.01	28.7±8.1	68.3±9.7	26.7±3.9
Cinnarizine	12.5	12.3±1.75	0.002	0	27.8±12.3	0
Tiapride	50	24.4±4.8	0.02	36.2±5.4	56.4±3.3	0
Verapamil	25	11.0±2.7	0.0008	28.3±11.5	37.7±8.9	0
Diltiazem	50	17.2±2.2	0.002	37.8±15.4	25.7±8.3	0
Amlodipine	20	16.7±1.1	0.01	35.1±4.0	7.2±4.9	0
Manidipine	20	16.4±8.9	0.009	24.3±5.5	38.0±9.9	14.3±6.5
Etafenone	50	50.6±13.2	0.02	74.5±1.4	69.2±9.9	57.7±13.3
Amiodarone	200	54.3±8.4	0.002	35.8±3.5	46.6±5.7	29.2±7.9
Aprindine	30	51.8±7.2	0.01	44.4±4.4	30.2±2.2	0
Pentoxifyverine	50	43.3±23.8	0.002	61.7±8.9	17.3±2.3	28.9±5.5
Metoclopramide	5	41.0±4.3	0.003	2.3±0.5	88.6±0.6	11.5±4.6
Cisapride	500	53.7±7.7	0.0006	60.6±2.8	80.6±1.6	41.5±8.4
Trimebutine	1500	38.0±6.4	0.0001	4.4±14.8	38.0±15.6	0
Propiverine	75	28.0±9.4	0.003	39.7±2.8	24.4±5.1	30.4±4.8
Oxybutynin	75	2.9±2.1	0.0009	29.2±6.4	46.8±1.4	98.0±5.2
Oxatamide	1000	34.4±12.5	0.0001	8.0±6.9	54.4±8.9	35.7±10.8
Homochlorcyclizine	200	0	0	36.8±7.0	72.8±14.4	87.3±5.7
Meclizine	300	0	0	12.9±5.8	36.9±1.1	40.8±11.0
Hydroxyzine	100	0	0	58.7±7.9	75.1±6.0	48.8±10.6
Cyclophosphamide	15	0	0	0	0	0
Procaine	150	26.6±5.7	0.0005	49.2±4.5	18.8±3.7	57.4±16.9

[³H] SCH23390, [³H] raclopride and [³H] QNB were used for *in vivo* labeling of dopamine D₁, D₂ and mACh receptor, respectively. Relative intensity is a ratio of the inverse of dose at 20 sec as intensity of catalepsy to that of haloperidol. Data are mean ± S.E. (*in vivo* receptor occupancy; n=3-5, intensity of catalepsy; n=5-13).

Table III Pharmacokinetic parameters of twenty five tested drugs in humans obtained from literatures

Drugs	Dose mg/day	C ₀ nM	f _u	C _f nM
Haloperidol	6	5.11	0.0800	0.409
Amoxapine	50	119	0.706	84.0
Sulpiride	200	878	0.600	42.1 ¹⁾
Flunarizine	10	216	0.0726	15.7
Cinnarizine	50	323	0.0100	3.23
Tiapride	150	985	0.914	67.5 ²⁾
Verapamil	240	175	0.0630	11.1
Diltiazem	60	59.3	0.325	19.3
Amlodipine	5	12.3	0.0290	0.359
Manidipine	20	12.6	0.00700	0.0882
Etafenone	60	N.D.	N.D.	N.D.
Amiodarone	400	1750	0.0400	70.0
Aprindine	50	334	0.0470	15.7
Pentoxifyverine	120	N.D.	N.D.	N.D.
Metoclopramide	20	180	0.700	10.6 ³⁾
Cisapride	20	171	0.0250	4.28
Trimebutine	600	504	0.230	116
Propiverine	40	225	0.0880	19.8
Oxybutynin	3	9.29	0.162	1.50
Oxatomide	60	93.8	0.0400	3.75
Homochlorcyclizine	20	37.2	1.00 ⁵⁾	37.2
Meclizine	75	N.D.	N.D.	N.D.
Hydroxyzine	50	207	1.00 ⁵⁾	207
Cyclophosphamide	120 ⁴⁾	1790	0.820	1467
Procaine	600	N.D.	N.D.	N.D.

1) ; Caluculated from C_{CSF}/C_f=0.080 in rats
2) ; Caluculated from C_{CSF}/C_f=0.084 in humans
3) ; Caluculated from C_{CSF}/C_p=0.075 in rats
4) ; administered i.v.
5) ; assumed to be 1.00
N.D. ; not determined

Table IV The *in vitro* binding affinities of twenty five test drug for dopamine D₁, D₂ and mACh receptors

Drugs	K _i _{D₁} (nM)	K _i _{D₂} (nM)	K _i _{mACh} (nM)
Haloperidol	60	0.515	>10000
Amoxapine	200	58.4	379
Sulpiride	>10000	44.9	>10000
Flunarizine	905	71	3513
Cinnarizine	2900	76.4	290
Tiapride	>10000	49.1	>10000
Verapamil	>10000	1778	>10000
Diltiazem	7968	>10000	>10000
Amlodipine	>10000	7304	7070
Manidipine	124	117	>10000
Etafenone	2430	3920	184
Amiodarone	>10000	4000	2850
Aprindine	1400	1220	860
Pentoxifyverine	>10000	419	88.6
Metoclopramide	>10000	28.8	>10000
Cisapride	>10000	121	>10000
Trimebutine	>10000	8540	>10000
Propiverine	6520	4150	2780
Oxybutynin	>10000	376	1.22
Oxatomide	>10000	25	>10000
Homochlorcyclizine	1840	157	102
Meclizine	>10000	109	>10000
Hydroxyzine	>10000	378	>10000
Cyclophosphamide	>10000	>10000	>10000
Procaine	>10000	>10000	9430

[³H] SCH23390, [³H] raclopride and [³H] QNBf were used for *in vitro* labeling of dopamine D₁ receptor, D₂ receptor and mACh receptor, respectively.

Fig. 4 Relationship between observed values of catalepsy and those predicted by D₁, D₂ and mACh receptor occupancies. All of data were cited from our previous report^{10,11,14-16)}.

線条体膜標本を用いた *in vitro* 実験により実験的に求めた。我々が求めた各薬物のドパミン D_1 , D_2 および mACh 受容体に対する結合阻害定数 (K_i 値) を **Table IV** に示す。

続いて、得られた各受容体に対する K_i 値と $C_{f, \text{brain}}$ から、以下の式(1)を用いて受容体結合占有率 (Φ) を算出した。

$$\Phi = \frac{C_{f, \text{brain}}}{C_{f, \text{brain}} + K_i} \quad (1)$$

そして、得られた各受容体の占有率 Φ を先の検量面および補正直線に入力することにより、(ヒトにおける)カタレプシー強度評価値, C^{Human} を算出した。この値をハロペリドール常用量投与時のカタレプシー誘発強度値 ($C^{\text{Human}}_{\text{haloperidol}}$) に対する相対値 C^{relative} とし、これをヒトにおける薬剤性パーキンソニズムの危険度とした。

求められたヒトにおける各薬物を常用量投与時のパー

キンソニズムの危険度 C^{relative} を、各受容体の推定占有率とともに **Table V** に示す。**Table V** には、同時に各薬物の臨床試験段階における薬剤性パーキンソニズムおよび錐体外路症状の実際の発症率、ならびに現在までの臨床症例の有無をあわせて示した。**Fig. 5** にはこれら実際の症例と、推定されたパーキンソニズムの危険度 C^{relative} との関係を図示した。両者の間には比較的良好な関係が認められ、今回構築した方法により、ヒトにおける薬剤性パーキンソニズムの危険度を各薬物の体内動態とドパミン D_1 , D_2 および mACh 受容体に対する親和性から予測可能であることが示唆された。

複数薬剤による薬剤性パーキンソニズムの定量的予測法

臨床においては複数の薬剤を同時に投与されるケースが多い。このような場合、単独では薬剤性パーキンソニ

Table V The estimated receptor occupancies of dopamine D_1 , D_2 and mACh receptors in humans after ordinaty dosege regiment of test drugs (Φ_{D_1} , Φ_{D_2} , Φ_{mACh}), the predicted intensity values of catalepsy (C^{drug}), and clinical incidences of drug-induced parkinsonism

Drugs	Φ_{D_1} %	Φ_{D_2} %	Φ_{mACh} %	C^{drug} sec	C^{relative}	frequency	case report
Haloperidol	0.677	44.3	0.00251	3.70	1	312/621 ¹	○
Amoxapine	11.6	31.1	6.49	5.02	1	0.952(64/6717) ²	○
Sulpiride	0.0	48.4	0.0	4.08	1	—	○
Flunarizine	1.71	18.1	0.445	1.28	0.4	0.025(1/3926) ³	○
Cinnarizine	0.111	4.06	1.10	0.179	0.05		
Tiaprider	0.0876	57.9	0.0587	6.64	2	1.51(98/6485) ⁴	○
Verapamil	0.0	0.618	0.0	0.0225	0.006	0(0/5069)	○
Diltiazem	0.241	0.0	0.0	0.0247	0.007	—	○
Amlodipine	0.0	0.00490	0.00506	0.000177	0	0(0/1103)	○
Manidipine	0.0711	0.0753	0.0	0.0111	0.003	0(0/865)	△ ¹
Etafenone	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—	—
Amiodarone	0.580	1.72	2.40	0.153	0.04	0.505(3/594) ⁵	○
Aprindine	1.11	1.27	1.79	0.203	0.06	—	○
Pentoxifyverine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0(0/469)	—
Metoclopramide	0.0608	23.1	0.0157	1.179	0.3	—	○
Cisapride	0.163	3.40	0.0	0.161	0.04	<1.0	○
Trimebutine	0.0	1.34	0.750	0.0491	0.01	0(0/62761)	○
Propiverine	0.303	0.475	0.707	0.0573	0.02	0(0/932)	○
Oxybutynin	0.0	0.399	55.2	0.0144	0.004	0.018(1/5459) ⁶	—
Oxatamide	0.0	13.1	0.0	0.557	0.2	0.014(1/7302) ⁷	○
Homochlorcyclizine	1.98	19.2	26.7	1.42	0.4	—	—
Meclizine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—	—
Hydroxyzine	0.0	35.4	0.0	2.21	0.6	—	—
Cyclophosphamide	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0(0/5021)	○
Procaine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	—	○

Φ : Receptor occupancy calculated from phamacokinetic parameters in human, C^{drug} : Intensity of catalepsy predicted by dopamine D_1 , D_2 and mACh receptor occupancies, C^{relative} : A ratio of C^{drug} to $C^{\text{haloperidol}}$, 1 : extrapyramidal syndrome, 2 : parkinsonism, ataxia, akathisa, dyabasia, dyskiasia, 3 : dysbasia, dyskinesia, 4 : akathisia, tremor, extrapyramidal syndrome, parkinson disease, aggravation of parkinsonism, muscular rigidity, dystonia, dyskinesia, bradykinesia, dysbasia, 5 : tremor, 6 : maniphalanx tremor, 7 : extrapyramidal syndrome, ND : not determined, — : no report, ○ : induction of parkinsonism, △ : aggravation of parkinsonism

Fig. 5 Relationship between the estimated risk of parkinsonism ($C_{relative}$) and the rate of parkinsonism observed during the clinical trial study ("Observed").

ズムの誘発危険性が低い薬剤であっても、それらを複数種類併用することにより、その危険性が累積的に高まる可能性がある。こうした複数の薬物が併用されるケースを考慮して、次に我々は複数の薬剤を含む処方について、処方全体としての薬剤性パーキンソンズム誘発危険性を定量的に評価することを試みた。複数の薬剤が投与された場合においても、これらの薬物の受容体における競合的結合を考慮することにより、ドパミン D_1 , D_2 および mACh 受容体の結合占有率を推定することが可能となる。n 種類の薬剤が併用された場合、各薬物のドパミン D_1 , D_2 および mACh 受容体に対する結合親和性をそれぞれ $K_{d, D1-n}$, $K_{d, D2-n}$, $K_{d, mACh-n}$ とし、各薬物の脳中非結合型薬物濃度を C_{fi} とすると、この処方による処方ドパミン D_1 , D_2 および mACh 受容体の受容体占有率 Φ_{D1} , Φ_{D2} および Φ_{mACh} はそれぞれ以下の(2)~(4)式によって表すことができる。

$$\Phi_{D1} = \sum_{i=1}^n \frac{C_{fi}}{C_{fi} + K_{d, D1-i} \left(1 - \frac{C_{fi}}{K_{d, D1-i}} + \sum_{j=1}^n \frac{C_{fj}}{K_{d, D1-j}} \right)} \quad (2)$$

$$\Phi_{D2} = \sum_{i=1}^n \frac{C_{fi}}{C_{fi} + K_{d, D2-i} \left(1 - \frac{C_{fi}}{K_{d, D2-i}} + \sum_{j=1}^n \frac{C_{fj}}{K_{d, D2-j}} \right)} \quad (3)$$

処 方 せ ん	
Rx	
アスペノンカプセル (25)	3 カプセル, 3 x 毎食後
プレンベラン錠 (5)	3 錠, 3 x 毎食後
カルスロット錠 (5)	1 錠, 1 x 朝食後
セルテクト錠 (30)	2 錠, 2 x 朝夕食後
7 日分	

Fig. 6 A model of prescription used for the evaluation of the computer-aided drug information system for quantitative prediction of drug-induced parkinsonisms. (Aspenon = aprindine hydrochloride, Primperan = metoclopramide, Calslot = manidipine hydrochloride, Celtect = oxatamide)

$$\Phi_{mACh} = \sum_{i=1}^n \frac{C_{fi}}{C_{fi} + K_{d, mACh-i} \left(1 - \frac{C_{fi}}{K_{d, mACh-i}} + \sum_{j=1}^n \frac{C_{fj}}{K_{d, mACh-j}} \right)} \quad (4)$$

この、 Φ_{D1} , Φ_{D2} および Φ_{mACh} を、先の検量面および補正直線に適用することにより、処方全体としての薬剤

性パーキンソニズム誘発危険性を算出できると考えた。そこで、Fig. 6 に示す処方箋について、各薬物によるドパミン D₁, D₂ および mACh 受容体の受容体占有率および処方全体としての占有率、ならびにそこから得られる薬剤性パーキンソニズムの危険度(カタレプシー強度評価値)を Table VI に示した。

処方設計支援システムの構築¹⁸⁾

ここまでの検討で薬物の投与量、体内動態パラメー

Table VI The estimated occupancies of dopamine D₁, D₂ and mACh receptor by each drug, and total (cumulative) occupancies of these receptors by the set of drugs included in the prescription shown in Figure 6. The intensities of catalepsy by each drug and by the set of drugs included in the prescription were also shown in the lastline

	aprimidine	metoclopramide	manidipine	oxatomide	cumulative occupancies/intensity
Φ_{D_1} (%)	1.33	0.0319	0.0178	0.0	1.38
Φ_{D_2} (%)	1.52	13.6	0.0188	13.0	24.4
Φ_{mACh} (%)	2.14	0.00825	0.0	0.0	2.15
C _{drug} (sec)	0.243	0.623	0.0028	0.579	1.701

タ、各受容体に対する結合親和性のデータをもとに、特定の処方について、処方全体としての薬剤性パーキンソニズム誘発危険性を算出できることが示唆された。そこで、この方法論を処方作成システムに組み込み、処方設計の支援を行うためのシステムを試作することとした。システムとしては、Macintosh OS 8.6 上で動作するデータベースアプリケーションであるファイルメーカー Pro 3.0 を使用した。薬品マスタ上には商品名、一般名、単位、含量、常用量、用法、常用量投与時の血中濃度、蛋白非結合型分率、ドパミン D₁, D₂ および mACh 受容体に対する結合親和性を保持した。ドパミン D₁, D₂ および mACh 受容体に対する結合親和性については Table VI の値を用いた。

構築したシステムの処方入力画面を Fig. 7 に示す。ここでは、Fig. 6 の処方を入力したケースを示している。ここで処方終了ボタンを押下すると、Fig. 8 に示す薬剤情報提供画面が表示される。ここでは、薬剤性パーキンソニズムの危険度が視覚的に表示されるように設計した。危険度を表示するバーの下には、フルナリジンまたはハロペリドールをヒトに常用量投与した場合に想定される相対危険度(カタレプシー強度評価値)を表示した。これにより処方医は処方全体の危険度がフルナリジン単独投与時を上回るという情報を得て、薬物の変更を考慮できると考えられる。なお、この算出と表示に要する時間は 0.5 秒以下であり、処方作成に対して悪影響を与えることはないと思われる。

Fig. 7 A prescription ordering screen of the developed system.

Fig. 8 The screen which displays the estimated risk of parkinsonism ($C_{relative}$) being 1.701 for the inputted prescription.

Fig. 9 The screen after substituting Acenalin (cisapride) for Primperan (metoclopramide). The risk of parkinsonism ($C_{relative}$) was estimated to be reduced to 1.041.

ここで処方医が、メトクロプラミド(商品名; プリンペラン)にかえて、同じく胃炎に対して適応を有するシサプリド(商品名; アセナリン)を処方した場合の薬剤情報提供画面を Fig. 9 に示す。メトクロプラミドをシサプリドに変更することにより、カタレプシー強度評価値

は 1.04 と算出、表示され、危険尺度がフルナリジンよりも低くなっていることが確認できた。このように、処方変更によってパーキンソニズムの相対危険度が低い処方を選択することができる。このように、今回構築したパーキンソニズム誘発危険性の評価法を、実際の処方作

成システムに組み込むことにより、処方現場での個々の処方に対するリアルタイムの情報提供が可能となり、副作用の回避に大きく貢献できるものと考えられる。

ま と め

本研究により、特定の処方に関して、処方設計の段階で薬剤性パーキンソニズムの危険性を定量的に評価し、また原因となる薬剤を同定するための医薬品情報を提供することが出来るようになった。現在までの医薬品情報提供は、ほとんどが個々の「薬剤」についての情報であったが、本システムにより提供される情報は、個々の「処方」の情報である。個々の処方に関する情報を提供するシステムとしては、薬物間相互作用の危険性などを定性的に警告するシステムはあるものの、定量的な副作用情報を処方作成の段階で提供することができるシステムは、本システムが初めてのものである。こうした処方個別化情報に加えて、今後は、病態や遺伝的多型などを含めた体質、性差などの、患者側の要因を解明し、これらを今回構築したシステムに組み入れることにより、副作用予測の患者個別化が可能になり、personalized medicineを実現するための具体的な方法が構築できると考えられる。

さらに、受容体を介する副作用の多くが、受容体結合占有理論により定量的に予測可能であると考えられている^{19,20)}。したがって本システムを、他の受容体を介する副作用に対しても適用すれば、処方作成段階で多くの副作用についてその危険性情報を提供できるような、次世代の処方設計支援システムへと発展させることができると考えられる。

文 献

- 1) Capella D., Laporte J. R., Castel J. M., Tristan C., Cos A. and Morales-Olivas F. J.: Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. *BMJ*. **297**: 722-723, (1988).
- 2) Micheli F. E., Fernandez Pardal M. M., Giannaula R., Gatto M., Parera I. C., Paradiso G., Torres M., Pikielny R. and Fernandez Pardal J.: Movement disorders and depression due to flunarizine and cinnarizine. *Mov. Disord.* **4**: 107-110, (1989).
- 3) Marti-Masso J. F. and Poza J. J.: Cinnarizine-induced Parkinsonism: Ten Years Later. *Mov. Disord.* **13**: 453-456, (1998).
- 4) Dick R. S. and Barold S. S.: Diltiazem-induced Parkinsonism. *Am. J. Med.* **87**: 95-96, (1989).
- 5) Sempere A. P., Duarte J., Cabezas C., Coria F. and Claveria L. E.: Parkinsonism induced by amlodipine. *Mov. Disord.* **10**: 115-118, (1995).
- 6) Nakashima K., Shimoda M., Kuno N. and Takahashi K.: Temporary symptom worsening caused by manidipine hydrochloride in two patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **9**: 106, (1994).
- 7) Werner E. G. and Olanow C. W.: Parkinsonism and amiodarone therapy. *Ann. Neurol.* **25**: 630-632, (1989).
- 8) Dotti MT. and Federico A.: Amiodarone-induced parkinsonism: A case report and pathogenetic discussion. *Move. Disord.* **10**: 233-4, (1995).
- 9) Gjerris F.: Transitory procaine-induced Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **34**: 20-22, (1971).
- 10) Matsuo H., Matsui A., Nasu R., Takanaga H., Naohide I., Fumitada H., Ohtani H. and Sawada Y.: Propiverine-induced Parkinsonism: A case report and a pharmacokinetic/pharmacodynamic study in mice. *Pharm. Res.*, **17**: 565-571, (2000).
- 11) Matsui A., Matsuo H., Takanaga H., Sasaki S., Maeda M. and Sawada Y.: Prediction of catalepsy induced by amiodarone, aprindine and procaine: Similarity in conformation of diethylaminoethyl side chain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **287**: 725-732, (1998).
- 12) Sawada Y., Nasu R., Matsuo H. and Ohtani H.: Relationship between structure and drug-induced parkinsonism. *Ann. Pharmacother.* **34**: 668, (2000).
- 13) Sanberg P. R., Bunsey M. D., Giordano M. and Norman A. B.: The catalepsy test: Its ups and downs. *Behav. Neurosci.* **102**: 748-759, (1988).
- 14) Haraguchi K., Ito K., Kotaki H., Sawada Y. and Iga T.: Prediction of drug-induced catalepsy based on dopamine D1, D2, and muscarinic acetylcholine receptor occupancies. *Drug Metab. Dispos.* **25**: 675-684, (1997).
- 15) Haraguchi K., Ito K., Kotaki H., Sawada Y. and Iga T.: Catalepsy induced by calcium channel blockers in mice. *Biopharm Drug Disp* **19**: 115-122, (1998).
- 16) Nasu R., Matsuo H., Takanaga H., Ohtani H. and Sawada Y.: Quantitative prediction of catalepsy induced by amoxapine, cinnarizine and cyclophosphamide in mice. *Biopharm. Drug Dispos.*, **21**: 129-138, (2000).
- 17) 那須理佐, 松尾浩民, 大谷壽一, 澤田康文: 日本薬学会第120年会要旨集(4), 岐阜, p. 101, (1999).
- 18) 大谷壽一, 那須理佐, 森千江子, 鶴原 潔, 澤田康文: 日本薬学会第120年会要旨集(4), 岐阜, p. 101, (1999).
- 19) 澤田康文, 山田安彦, 伊賀立二: 薬学雑誌, **117**, 65-90 (1997).
- 20) Yamada Y., Takayanagi R., Tsuchiya K., Ohtani H., Sawada Y., Iga T.: *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* (in press)