オピオイドアゴニストとアンタゴニストの 脳レセプター結合占有率に基づいた分類

小滝 一・大谷 道輝・山田 安彦・澤田 康文・伊賀 立二

Classification of Opioid Agonists and Antagonists Based on Receptor Occupancy in the Brain

Hajime KOTAKI, Michiteru OHTANI, Yasuhiko YAMADA, Yasufumi SAWADA, Tatsuji IGA

*Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, Tokyo*

Summary

In order to classify opioid agonists and antagonists based on the receptor occupancy in the brain, the information on the therapeutic plasma concentration of these drugs and the binding affinity to μ opioid receptor was collected. The analysis was performed on eight opioid agonists (morphine, sufentanil, fentanyl, methadone, pethidine, levorphanol, buprenorphine and pentazocine) and two antagonists (naltrexon and naloxon) obtained data on the plasma concentration after therapeutic dosing, the plasma unbound fraction and dissociation constant (K_d) of the brain receptor binding. The mean plasma concentration and unbound plasma concentration varied 4000 and 10000 fold among the opioid agonists, respectively. Moreover, no difference in the plasma concentration or unbound plasma concentration was observed between the agonists and antagonists. On the other hand, the binding occupancy of the agonists to receptor (ranged 1.4–25.0%) calculated using the value of K_d with addition of sodium ions and therapeutic concentration of unbound drug was substantially smaller than that of the agonists (57.1–96.0%), although no difference in the binding occupancy calculated using the K_d without addition of sodium ions was observed between the agonists (ranged 1.8–89.0%) and antagonists (57.1–96.0%). From these results, the receptor occupancy of opioid calculated using the value of K_d with addition of sodium ions may be more useful index for the classification of opioid agonists and antagonists.

Key words : Opioid agonists, Opioid antagonists, Therapeutic plasma concentration, Receptor occupancy, Classification

はじめに

モルヒネに代表されるオピオイド系鎮痛薬（アゴニスト）は麻酔補助や手術後の鎮痛として、あ

るいは癌患者の疼痛緩解に繁用されている。一方、ナロキソンに代表されるオピオイド系遮断薬（アンタゴニスト）は麻薬あるいは麻薬拮抗薬による呼吸抑制の改善などを目的として使用されて

いる。

臨床的に有効と考えられているオピオイド系薬物の血中濃度は、薬物間で大きく異なる¹⁾。これは薬物のレセプター結合親和性が薬物間で異なることに起因しているものと推察される。したがって、各種オピオイド系薬物のレセプター結合占有率を指標として薬物を分類することが必要である。さらに、その分類に際しては、オピオイドアゴニストの *in vitro* での脳レセプター結合親和性は Na イオンや GTP の存在により影響を受けることが報告²⁾されていることから、これらの因子も考慮して検討しなければならない。

本研究では、オピオイド系薬物の血漿中濃度とレセプター結合親和性に関するデータから、至適レセプター結合占有率を計算し、アゴニストとアンタゴニストの分類を試みた。

方 法

薬物体内動態および脳レセプター結合親和性に関するデータの収集

臨床に使用されているオピオイドレセプターアゴニストとして、ペチジン、オキシモルフィン、レボルファノール、フェナゾシン、ペンタゾシン、メサドン、フェンタニル、ローフェンタニル、スーフエンタニル、モルヒネおよびブプレノルフィンの11種類を、アンタゴニストとしてナロキソンとナルトレキシソンの2種類を対象に、それらの血漿中濃度の時間推移に関するデータ、血漿中非結合型分率および脳レセプター結合に関する解離定数 (K_d) を文献検索により収集した。

平均血漿中総濃度と平均血漿中非結合型濃度の算出

収集したオピオイドレセプターアゴニストとアンタゴニストの臨床用量投与時の血漿中未変化薬物総 (結合型+非結合型) 濃度データから、時間 0 から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を求め、24で除して求めた値を平均血漿中未変化薬物総 (結合型+非結合型) 濃度 (C_p) とした。また、この C_p の値に血漿中非結合型分

率 (f_p) を乗じて求めた値を平均血漿中非結合型濃度 (C_f) とした。

レセプター結合占有率の算出

Na イオン非存在下におけるレセプター結合占有率の算出: Na イオン非存在下での *in vitro* 脳レセプター結合実験より得られている各種薬物の解離定数の報告値を用い、脳内レセプター近傍の薬物濃度は血漿蛋白非結合型濃度に等しいと仮定して、レセプター結合占有率を次式により算出した。

$$\phi = [C_f / (K_d + C_f)] \times 100 \quad (1)$$

ここで ϕ はレセプター結合占有率 (%), K_d は薬物のレセプター結合に関する解離定数 (nM), C_f は薬物の血漿中非結合型濃度 (nM) を表す。

Na イオン存在下における占有率の算出: 各薬物の Na イオン存在下における K_d' 値と非存在下における K_d 値は、測定に用いた放射性リガンドの K_d^* , K_d^* 値と濃度 L' , L 値, およびその条件下でリガンドの結合を50%阻害するのに必要な各薬物の IC_{50} 値から、下記の(2)および(3)式を用いて算出できる。

$$K_d / K_d^* = IC_{50} / (K_d^* + L) \quad (2)$$

$$K_d' / K_d^* = IC_{50}' / (K_d^* + L') \quad (3)$$

ここで、 K_d は Na イオン非存在下における薬物のレセプター結合に関する解離定数、 K_d^* は Na イオン存在下における薬物のレセプター結合に関する解離定数、 L は Na イオン非存在下におけるリガンドの濃度、 L' は Na イオン存在下におけるリガンドの濃度を表す。

さらに、 K_d に対する K_d' の比は式(4)で表される。

$$(K_d' / K_d) \cdot (K_d^* / K_d^*) = [IC_{50} / (K_d^* + L')] / [IC_{50}' / (K_d^* + L)] \quad (4)$$

ここで、用いたリガンドの種類と濃度が同じであれば、 $K_d^* = K_d^*$, $L = L'$ であり、式(4)は式(5)になる。

$$K_d' / K_d = IC_{50}' / IC_{50} \quad (5)$$

したがって、本解析では Na イオン存在下 (100-

120 mM) における K_d' 値を, $[^3\text{H}]$ -ナロキソン (0.5 nM) を用いて測定された IC_{50} 値に対する IC_{50}' 値の比の報告値を, Na イオン非存在下における K_d' 値に乘じることにより算出した. ついで上記の式(1)により Na イオン存在下での占有率を算出した.

結 果

1. アゴニストとアンタゴニスト間の血漿中総濃度, 血漿中非結合同型, 分率および血漿中非結合同型濃度の比較

血漿中総 (結合同型 + 非結合同型) 濃度の時間推移データ, 血漿中非結合分率および K_d 値に関する情報が得られたオピオイド系薬物は, アゴニストの 8 種類とアンタゴニストの 2 種類であった (Table 1). Table 1 に示すアゴニスト間における 1 日の用量³⁾はフェンタニル 0.05~0.2 mg/日からペンタゾシンの 200~800 mg/日の範囲は 1600 倍であった. 一方, アンタゴニスト³⁾においてもナロキソンの 0.4~2 mg/日とナルトレキシンの 100 mg/日と 250 倍の大きな違いがみられた.

Table 1 Therapeutic dose and administration route of opioid drugs³⁾

Drug	Dose and route
Opioid agonists	
morphine	15 mg daily (iv, po)
sufentanil	up to 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (iv, im, po)
fentanyl	0.05–0.2 mg daily (iv)
methadone	15–40 mg daily (im, sc, po)
pethidine	
levorphanol	1.5–8 mg daily (po), 2–4 mg (im, sc), 1–2 mg (iv)
buprenorphine	0.9–2.4 mg daily (iv, im, sub, supp)
pentazocine	200–800 mg daily (iv, im, sc, po)
Opioid antagonists	
naltrexone	50 or 100 mg daily (iv, po)
naloxone	initial dose: 0.4–2 mg (iv), repeated if necessary at intervals of 2 to 3 min.

Administration route: iv; intravenous, im, intramuscular, po; oral, sub; sublingual, sup; rectal, sc; subcutaneous.

Table 2 に, オピオイドアゴニストであるモルヒネ^{3,4)}, スーフェンタニル^{5,6)}, フェンタニル^{7,8)}, メサドン^{9,10)}, ペチジン^{11,12)}, レボルファノー

Table 2 Plasma concentration, plasma unbound fraction and plasma unbound concentration of opioid drugs

Drug	Dose (mg)	Therap. concn. (nM)	Mean plasma concn. (nM)	Unbound fraction	Mean plasma unbound concn (nM)
Agonists					
morphine	30 (po) ⁴⁾	73 $\pm$ 43 ¹⁾	48.4	0.65 ¹²⁾	14.5
sufentanil	0.03 (iv) ⁵⁾		0.1	0.08 ⁶⁾	0.01
fentanyl	0.17 (iv) ⁷⁾	44–89 ¹⁾	5.9	0.16 ⁸⁾	1.4
methadone	15 (po) ¹³⁾	870 ¹³⁾	161.6	0.20 ¹⁰⁾	33.0
pethidine	100 (po) ¹¹⁾	404–3316 ³⁾	153.5	0.27 ¹²⁾	138.6
levorphanol	2 (iv) ¹³⁾	38.1 ¹³⁾	4.6	0.60 ¹³⁾	2.8
buprenorphine	0.3 (sup) ^{14,15)}		0.4	0.04 ¹⁵⁾	0.02
	0.4 (sub) ¹⁶⁾		0.6		0.04
	0.6 (sup) ¹⁴⁾		1.3		0.05
pentazocine	100 (po) ¹⁷⁾		164.7	0.38 ¹⁸⁾	56.0
Antagonists					
naltrexone	100 (po) ¹⁹⁾	55.4–123 ¹⁹⁾	32.2	0.80 ²⁰⁾	25.8
naloxone	0.4 (iv) ²¹⁾		5.2	0.46 ²³⁾	14.1
	30 (iv) ²²⁾		128.0		58.9

Administration route: iv; intravenous, po; oral, sub; sublingual, sup; rectal. Mean plasma concentration was calculated by dividing the area under the plasma concentration–time curve (AUC) from 0 to 24 hr. Mean plasma unbound concentration was calculated as the product of the AUC and the plasma unbound fraction.

Table 3 Effect of Na⁺ on K_d value of opioid drugs

Drug	Main binding receptor ^{24,27)}	K _d (nM)	
		with Na ⁺	without Na ⁺
<u>Opioid agonists</u>			
morphine	μ	63.0 ²⁴⁾	1.80 ²⁴⁾
sufentanil	μ	0.31 ²⁵⁾	0.13 ²⁵⁾
fentanyl	μ	245.0 ²⁷⁾	7.0 ²⁴⁾
methadone	μ	117.6 ²⁷⁾	4.6 ²⁴⁾
pethidine	μ		385.0 ²⁴⁾
levorphanol	μ	8.3 ²⁷⁾	0.55 ²⁴⁾
buprenorphine	μ	1.1 ²⁶⁾	0.86 ²⁶⁾
pentazocine	μ	32.9 ²⁴⁾	4.7 ²⁴⁾
<u>Opioid antagonists</u>			
naltrexone	μ	1.08 ²⁴⁾	1.08 ²⁴⁾
naloxone	μ	1.80 ²⁾	1.80 ²⁴⁾

ル¹³⁾, ププレノルフィン¹⁴⁻¹⁶⁾, およびペンタゾシン^{17,18)}とアンタゴニストであるナルトレキソン^{19,20)}とナロキソン²¹⁻²³⁾の血漿中濃度データと非結合型分率を用いて求めたC_pとC_fの値を示す。臨床用量を投与したのちのC_pの値は、オピオイドアゴニストではスーフェンタニルの0.1 nMからペチジンの513.5 nMと約5000倍もの差があった。一方、アンタゴニストのC_pの値はナルトレキシソンの32.2 nM, ナロキシソンの5.2 nMと128.0 nMであり、アゴニストと比較するとその範囲は小さかった。血漿蛋白非結合型分率はアゴニストでは、ププレノルフィンの0.04からモルヒネの0.65の範囲にわたっていた。アンタゴニストでは0.46と0.80であった。C_fの値は、アゴニストではスーフェンタニルの0.01 nMからペチジンの138.6 nMの範囲にあった。また、アンタゴニストではナルトレキシソンの25.8 nM, ナロキシソンの14.1と58.9 nMであり、アゴニストとアンタゴニスト間に明瞭な差は認められなかった。

2. アゴニストとアンタゴニスト間のK_d値の比較

Table 3に*in vitro*脳レセプター結合実験により得られているオピオイド系薬物のNaイオン非存在下でのK_d値と、Naイオン非存在下と存在

下でのIC₅₀の比から算出したNaイオン存在下でのK_d値を示す²⁴⁻²⁶⁾。8種類のアゴニストと2種類のアンタゴニストの主たる結合部位はすべてオピオイドμレセプターであった²⁷⁾。アンタゴニストのナルトレキソンとナロキシソンのK_d値は、Naイオンの存在下で影響を受けなかった。一方、アゴニストはその影響を受け、Naイオン存在下でのK_d値はNaイオン非存在下でのK_d値に比べて大きくなり、ププレノルフィンの1.3倍からモルヒネとフェンタニルの35倍の範囲内で変化した。

3. アゴニストとアンタゴニスト間の脳レセプター結合占有率の比較

式(1)を用いて算出したオピオイド系薬物のレセプター結合占有率を**Table 4**に示す。Naイオン非存在下で得られているK_d値を用いて推定したアゴニストのレセプター結合占有率は、ププレノルフィンの1.8%からモルヒネの89.0%の広範囲にわたっており、アンタゴニストの占有率(57.1~96.0%)と明瞭な差がみられなかった。しかし、Na⁺イオン存在下でのアゴニストのレセプター占有率は1.4~25.0%の範囲内であり、アンタゴニストの占有率(57.1~96.0%)に比べて明らかに小さかった。

Table 4 Estimated receptor occupancy of opioid drugs in the brain

Drug	Dose (mg)	Receptor occupancy (%)	
		with Na ⁺	without Na ⁺
<u>Opioid agonists</u>			
morphine	30.0 ⁽⁴⁾	18.7	89.0
sufentanil	0.03 ⁽⁵⁾	3.1	7.1
fentanyl	0.17 ⁽⁷⁾	6.2	69.9
methadone	15.0 ⁽¹³⁾	21.9	88.7
pethidine	50.0 ⁽¹¹⁾		
levorphanol	2.0 ⁽¹³⁾	25.0	83.3
buprenorphine	0.3 ⁽¹⁴⁾	1.4	1.8
	0.4 ⁽¹⁶⁾	2.2	2.8
	0.6 ⁽¹⁴⁾	4.6	5.8
pentazocine	100.0 ⁽¹⁹⁾	16.9	28.9
<u>Opioid antagonist</u>			
naltrexone	100.0 ⁽¹⁹⁾	96.0	96.0
naloxone	0.4 ⁽²¹⁾	57.1	57.1
	30.0 ⁽²²⁾	91.0	91.0

考 察

Table 4 に示すように、より生理的な状態である Na イオン存在下での K_d 値を用いて算出したレセプター結合占有率にアゴニストとアンタゴニストで明確な差が見られた。すなわち、オピオイド系薬物のアゴニストはアンタゴニストに比較して、より小さなレセプター結合占有率で薬効が発現していることを、定量的に示すことができた。

In vivo 結合実験で得られるオピオイドアゴニストの脳レセプター結合親和性は、*in vitro* 結合実験で得られるよりも顕著に低くなることが報告され、その低下させる因子として、Na イオンや GTP の存在が考えられている²⁾。

本研究での K_d はすべてラットの脳を用いた報告値を使用した。動物種間の K_d 値については、ラットとマウスを用いたレセプター結合実験において、オピオイドアゴニストとアンタゴニストのレセプター結合親和性はほとんど同じであることが Magnan ら²⁴⁾によって報告されている。また、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬物、 β -プロ

ッカーについての研究結果では、レセプターの解離定数は種間に差がないことが報告されている^{28,29)}。これらのことから、オピオイド系薬物についても種差は少ないものと推察される。

ブプレノルフィンは一アゴニストとアンタゴニストの両方の性質を有する薬物であるが、臨床用量範囲内ではアゴニストとしての性質を示すので、本研究ではアゴニストに分類した。ブプレノルフィンが臨床効果を現していると考えられるレセプター結合占有率は、1.4~4.6%とアゴニストの中で最も小さかった。この小さい結合占有率で効果が発現することは、実験動物を用いたファーマコダイナミックスに関する研究における結果からも支持される³⁰⁾。また、スーフェンタニルも小さい結合占有率 (6%) で効果が発現することが推定された。スーフェンタニルは10%以下の脳内 μ オピオイドレセプター結合占有率であれば、完全に鎮痛効果が得られることが動物実験で報告されており³¹⁾、また、実験動物の50%が鎮痛効果を現す (ED₅₀) 時のレセプター結合占有率は2%程度であったことが示されている³²⁾。これらの結果もまた本研究で推定したスーフェンタニルの小さい結合占有率で効果が発現する結果を支持するものである。

临床上使用されているアンタゴニストはナルトレキソンとナロキソンの2種類であった。これらのアンタゴニストは主として麻酔補助などにより現れる呼吸抑制と覚醒遅延の改善、および麻薬依存症の治療に使用されている。麻酔補助時のナロキソンのレセプター結合占有率については、投与量が0.4 mg と30 mg の場合について推定した (Table 4)。ナロキソンの臨床試験において、モルヒネ、フェンタニルなどの使用による術後に現れた呼吸抑制や覚醒遅延、ペチジン前投与によるふらつきの症状は、通常、1回0.2 mg の静注で改善されたことが報告されている^{33,34)}。一方、麻薬依存症患者に適用する場合、副作用発現を回避して臨床効果を得るためには12 mg の投与量が必要であることが報告されている³⁵⁾。このことは、ナロキソンの場合、より重症な患者ほど大き

な結合占有率 (90%以上) が必要であることを示唆している。

結論として、臨床用量におけるオピオイドアゴニストとアンタゴニストを分類・評価する場合、レセプター結合占有率はより有用な指標となりうることを示唆された。

要 約

臨床上使用されているオピオイド系アゴニストとアンタゴニストを脳内オピオイドレセプター結合占有率に基づいて分類するために、至適血漿中濃度とレセプター結合親和性などに関するデータを収集した。各薬物の臨床用量投与後の血漿中濃度、血漿中非結合型分率および脳内オピオイドレセプターへの解離定数 (K_d) の情報が得られたオピオイドアゴニスト (モルヒネ、スーフェンタニル、フェンタニル、メサドン、ペチジン、レボルファノール、ブプレノルフィン、およびペンタゾシン) とアンタゴニスト (ナルトレキソンとナロキソン) について解析した。薬物投与後の平均血漿中濃度および平均血漿中非結合型濃度の差は、アゴニスト間で各々4000倍と10000倍あり、また、アゴニストとアンタゴニストの間において両濃度には明瞭な差はみられなかった。一方、Na イオン非存在下で得られている K_d 値と非結合型薬物の治療濃度を用いて算出したアゴニストの結合占有率 (1.8–89.0%) はアンタゴニストの値 (57.1–96.0%) に比べて明瞭な差は見られなかったが、Na イオン存在下で得られている K_d 値を用いて算出したアゴニストのレセプター結合占有率 (1–25%) は、アンタゴニストでの値 (57–96%) に比べて十分に小さかった。これらの結果から、Na イオン存在下で得られる K_d 値を用いて算出されるレセプター結合占有率は、アゴニストとアンタゴニストを分類・評価する場合、より有用な指標となりうることを示唆された。

文 献

- 1) Swerdlow, B. N., Holley, F. O.; Intravenous anaesthetic agents pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Clin. Pharmacokinet.*, **12**: 79–110 (1987).
- 2) Rosenbaum, J. S. Holford, N. H. G. Sadee, W.; *In vitro* receptor binding of opioid drugs at the mu site. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **233**: 735–740 (1985).
- 3) Martindale-The extra pharmacopoeia, 29th ed., Ed. by Porfit, K., The Pharmaceutical press, London, pp. 844–847, 1304–1321, 1989.
- 4) 医薬品インタビューフォーム「MS コンチン錠10 mg」塩野義製薬 (1987).
- 5) Cohen S. E., Tan, S., White, P. F.: Sufentanil analgesia following cesarean section: Epidural versus intravenous administration. *Anesthesiol.*, **68**: 129–134 (1988).
- 6) Monk, J. P. Beresford, R. Ward, A.; Sufentanil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, **36**: 286–313 (1988).
- 7) Bower, S. and Hull, C. J.: Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. *Br. J. Anaesth.*, **54**: 871–877 (1989).
- 8) Meuldermans, W. E. G. Hurkmans, R. M. A. Heykants, J. J. P.; Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **257**: 4–19 (1982).
- 9) Inturrisi, C. E. Verebely, K.; The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **13**: 633–637 (1972).
- 10) Olsen, G. D.: Methadone binding to human proteins. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**: 338–343 (1973).
- 11) Verbeek, R. K., Branch, R. A., Wilkinson, G. R.; Meperidine disposition in man: Influence of urinary pH and route of administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**: 619–628 (1981).
- 12) Swerdlow, B. N., Holley, F. O.; Intravenous anaesthetic agents: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Clin. Pharmacokinet.*, **12**: 79–110 (1987).
- 13) Advances in pain research and therapy, ed. by K. M. Foley and C. E. Inturrisi, Raven Press (1986) pp. 217–224.
- 14) 花岡一雄, 稲田 豊, 山村秀夫, 宮本剛八郎, 小富正昭, 清水剛文: 塩酸ブプレノルフィン坐剤の臨床第 I 相試験. 臨床薬理, **19**: 641–647 (1988).
- 15) レバタン坐剤文献集, 大塚製薬 (1990).
- 16) Bullingham, R. E. S. McQuay, H. J. Porter, E. J. B. Allen M. C., Moor, R. A.; Sublingual buprenorphine used post operatively: Ten hour plasma drug concentration analysis. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **13**: 665–673 (1982).
- 17) Ehrnebo, M., Boreus, L. O., Lonroth, U.: Bioavailability and first-pass metabolism of oral pentazocine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**: 888–892

- (1977).
- 18) Ehrnebo, M., Agurell, S., Boreus, S. O., Gordon, E., Lonroth, U.: Pentazocine binding to blood cells and plasma protein. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**: 424-429 (1974).
- 19) Verebey, K., Volavka, J., Mule, S. J., Resnick, R. B.; Naltrexone: Disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**: 315-328 (1976).
- 20) Gonzalez, J. P., Brogden, R. N.; Naltrexone: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*, **35**: 192-213 (1988).
- 21) Ngai, S. H., Berkowitz, B. A., Yang, J. C., Hempstead, J., Spector, S.: Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man. *Anesthesiol.*, **44**: 398-401 (1976).
- 22) Albeck, H., Woodfield, S., Kreek, M. J.: Quantitative and pharmacokinetic analysis of naloxone in plasma using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and solid-phase extraction. *J. Chromatogr.*, **488**: 435-445 (1985).
- 23) Asali, L. A., Brown, K. F.; Naloxone protein binding in adult and foetal plasma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **27**: 459-463 (1984).
- 24) Magnan, J., Paterson, S. J., Tavani, A., Kosterlitz, H. W.: The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **319**: 197-205 (1982).
- 25) Leysen, J. E., Gommeren, W.; *In vitro* binding of 3H-sufentanil, a superior ligand for the μ -opiate receptor. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **260**: 287-289 (1982).
- 26) Villiger, J. W., Taylor, K. M.; Buprenorphine: Characteristics of binding sites in the rat central nervous system. *Life Sci.*, **29**: 2699-2708 (1981).
- 27) 小川紀雄編, 新脳のレセプター, 世界保健通信社, (1989), pp. 328-354.
- 28) 山田保彦, 高柳理早, 伊藤清美, 中村幸一, 澤田康文, 伊賀立二: 抗精神病薬 (ドパミン D2 レセプターアゴニスト) の指摘投与量の予測-レセプター理論に基づいたアプローチ. *薬物動態*, **8**: 247-261 (1993).
- 29) Yamada, Y., Ito, K., Nakamura, K., Sawada, Y., Iga, T.: Prediction of therapeutic doses of beta-adrenargic receptor blocking agents on quantitative. *Biol. Pharm. Bull.*, in press.
- 30) Ohtani, M., Kotaki, H., Sawada, Y., Iga, T.; Comparative analysis of buprenorphine and nor-buprenorphine induced analgesic effects based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *J. Exper. Pharmacol. Ther.*, submitted.
- 31) Stanley, T. H., Leysen, J., Niemegees, C. J. E., Pace, N. L.: Narcotic dosage and central nervous system opiate receptor binding. *Anesth. Analg.*, **62**: 705-709 (1983).
- 32) Rosenbaum, J. S., Holford, N. G., Sadee, W.: Opiate receptor binding effect relationship: Sufentanil and etorphine produced analgesia at the μ -site with low fractional receptor occupancy. *Brain Res.*, **291**: 317-324 (1984).
- 33) 釘宮豊城, 森田茂穂, 稲田 豊, 他: 術中モルヒネおよびペンタゾジン投与症例に対するナロキソン呼吸抑制拮抗効果について. *麻酔*, **31**: 1365-1375 (1982).
- 34) 橘 直美, 吉川秀康, 丸山秀人, 他: NLA 後の中枢性呼吸抑制に対するナロキソンによる拮抗の研究. *麻酔*, **32**: 43-52 (1983).
- 35) Culpepper-Morgan, J. A., Inturrisi, C. E., Portenoy, R. K., Foley, K., Houde, R. W., Marsh, F., Kreek, M. J.: treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: A pilot study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**: 90-95 (1993).