

テルグリドの高プロラクチン血症治療効果のドパミン D₂ 受容体結合占有を考慮した PK/PD 解析

山田安彦,^{*,a} 入月直子,^a 高柳理早,^a 山本康次郎,^b 澤田康文,^c 伊賀立二^a

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Anti-hyperprolactinemic Effect of Terguride Based on Dopamine D₂ Receptor Occupancy

Yasuhiko YAMADA,^{*,a} Naoko IRIZUKI,^a Risa TAKAYANAGI,^a Koujirou YAMAMOTO,^b Yasufumi SAWADA,^c and Tatsuji IGA^a

Department of Pharmacy,^a University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan, Department of Pharmacy,^b Gunma University School of Medicine, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi 371-8511, Japan, and Department of Medico-Pharmaceutical Sciences,^c Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received December 16, 2002; Accepted January 9, 2003)

Terguride has been widely used for the treatment of hyperprolactinemia via partial agonistic action on dopamine D₂ receptors in the pituitary. The present study analyzed retrospectively the dopamine D₂ receptor binding occupancy (Φ) of terguride. The average Φ value was estimated to be 14.1% after oral administration of the average/standard therapeutic dose of terguride. Taking the intrinsic activity (α) into consideration, the value of $\alpha \cdot \Phi$ was 2.33%. These results suggest that the antihyperprolactinemic effect of terguride was elicited despite the low receptor occupancy. Furthermore, we developed a pharmacokinetic/pharmacodynamic model for ascertaining the serum prolactin-lowering effect of terguride, considering both the reversible binding to D₂ receptors and the effect on the increase rate in the prolactin level. The developed model fit well with the actual data. Although this model could be improved, it could explain the long duration of the antihyperprolactinemic activity of terguride and might be useful for designing its rational dosage regimen.

Key words—terguride; dopamine D₂ receptor occupancy, pharmacokinetic/pharmacodynamic model; antihyperprolactinemic activity; rational dosage regimen

緒 言

高プロラクチン血症治療薬としてドパミン D₂ 受容体アゴニストが開発され、テルグリドが臨床において繁用されている。テルグリドは 1 回 0.5 mg 1 日 2 回の用法用量で、乳汁漏出症に対して 86.4% の臨床有効率が得られている。¹⁾ 本研究では、テルグリドを常用量投与したときのドパミン D₂ 受容体への結合占有を既報告値から算出し、アゴニストであることからその内活性も考慮して検討した。さらに、高プロラクチン血症治療効果の時間推移を、受

容体結合を考慮した PK/PD モデルで解析し、適切な処方設計について検討した。

方 法

テルグリドの高プロラクチン血症治療効果を評価するために、その作用は受容体への薬物の結合占有に関連して発現されると仮定し、テルグリドの薬物動態学的パラメータと薬力学的パラメータを収集して、以下の方法を用いて遡及的に検討した。

1. テルグリドの薬物動態学及び薬力学的パラメータの抽出 テルグリドを単回経口投与した時の体内動態パラメータ（血漿中薬物濃度の時間推移、血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-∞})、血漿中蛋白非結合型分率など）を文献から収集した。^{2,3)} 薬物のドパミン D₂ 受容体結合親和性に関するデー

^{a)} 東京大学医学部附属病院薬剤部, ^{b)} 群馬大学医学部附属病院薬剤部, ^{c)} 九州大学大学院薬学研究院製剤設計学

e-mail: yamada-tky@umin.ac.jp

タとして, *in vitro* での ^3H -spiperone を用いた下垂体における受容体結合阻害実験から求めた解離定数 (K_I) を文献から収集した.⁴⁾ また, アゴニストであるため, テルグリドの内活性 (α) に関するデータを文献から収集した.⁵⁾ さらに, テルグリドを投与した後の血漿中プロラクチン濃度の時間推移に関するデータを文献から収集した.²⁾

2. テルグリドの常用量投与時の平均受容体結合占有率の解析 テルグリドのドパミン D_2 受容体への結合に関しては, 薬物と結合部位との関係が 1:1 でその結合は質量作用の法則に従うと考えられる. さらにアゴニストであるドパミンの濃度がその解離定数よりも非常に低いため, 受容体への薬物の結合量は式(1)で表現することができる.^{6,7)}

$$B = \frac{B_{\max} \cdot C_R}{C_R + K_I} \quad (1)$$

ここで, B は薬物の受容体結合量, B_{\max} は薬物の最大受容体結合量 (最大受容体含量), C_R は受容体近傍の非結合型薬物濃度である. 薬物と受容体との結合が受容体占有理論⁷⁻¹¹⁾に従うとすると, 薬物の受容体への結合占有率 (Φ) は式(2)で表される.

$$\Phi = \frac{B}{B_{\max}} \cdot 100 = \frac{C_R}{C_R + K_I} \cdot 100 \quad (2)$$

下垂体の受容体近傍の非結合型薬物濃度 C_R 値は, テルグリドの組織分布に特殊な能動輸送機構がなく, 血漿中の非結合型薬物のみが血管壁を単純拡散して末梢神経近傍の細胞間隙に至り瞬時に平衡状態となると仮定し, 血漿中非結合型薬物濃度 (C_f) で近似した ($C_R \cong C_f$). したがって, 式(2)は式(3)で近似できる.

$$\Phi = \frac{C_f}{C_f + K_I} \cdot 100 \quad (3)$$

テルグリドを常用量投与した後の平均受容体結合占有率を, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 値より求めた平均血漿中非結合型薬物濃度 (C_{ssf}) を式(3)に代入することにより算出した. そして, 常用量投与時の平均 Φ に内活性を乗じた値 ($\alpha \cdot \Phi$) を算出し考察した.

3. テルグリドの高プロラクチン血症治療効果の時間推移の解析 テルグリドの高プロラクチン血症治療効果の時間推移を, ドパミン D_2 受容体結合占有率とプロラクチン濃度の増加速度及び減少速度を考慮した PK/PD モデルを構築し解析した. ドパミン D_2 受容体アンタゴニストと受容体との結合が

瞬時に平衡になると仮定したとき, 算出した受容体結合占有率とプロラクチン濃度の上昇との間に良い相関が見られたことから,¹²⁾ アゴニストに関しても受容体の結合は瞬時に平衡になると仮定し, その後のプロラクチン濃度の低下を, プロラクチン濃度の増加速度と減少速度を考慮することにより, アゴニストの薬効を以下のようにモデル化した.

まず, 入力関数となる血漿中薬物濃度推移 ($C(t)$) を, 式(4)に示す吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルを用い, 非線形最小二乗法 (MULTI)¹³⁾ により実測値に当てはめ速度論パラメータを求めた.

$$C(t) = A \cdot D \cdot \{\exp(-ke \cdot t) - \exp(-ka \cdot t)\} \quad (4)$$

ここで, A は $ka \cdot F / Vd / (ka - ke)$, D は投与量, ke は消失速度定数, ka は吸収速度定数であり, F はバイオアベイラビリティ, Vd は分布容積である.

ドパミン D_2 受容体アゴニストが存在しないときのプロラクチン濃度の増加速度 (K_{S0}) は式(5)で表される.

$$K_{S0} = k \cdot P_0 \quad (5)$$

k 及び P_0 は, 各々薬物非存在下におけるプロラクチン濃度の減少速度定数と血漿中プロラクチン濃度である. ドパミン D_2 アゴニスト投与時には, プロラクチン濃度増加の一部がアゴニストの受容体結合占有率に関係して阻害されるものと仮定すると, アゴニスト投与時のプロラクチン濃度の増加速度 (K_S) は式(6)で表すことができる.

$$\begin{aligned} K_S &= K_{S0} \cdot \{\gamma \cdot (1 - \Phi/100) + (1 - \gamma)\} \\ &= K_{S0} \cdot (1 - \gamma \cdot \Phi/100) \end{aligned} \quad (6)$$

ここで, γ はプロラクチン濃度増加に関係するドパミン D_2 受容体刺激作用の寄与率を表す. また, 血漿中プロラクチン濃度 (P) の時間変化は, 式(7)となる.

$$dP/dt = K_S - k \cdot P \quad (7)$$

さらに, 血漿中プロラクチン濃度の変化 (P/P_0) は, 式(6)及び式(7)より, 式(8)となる.

$$\begin{aligned} d(P/P_0)/dt &= K_{S0} \cdot (1 - \gamma \cdot \Phi/100) / P_0 - k \cdot (P/P_0) \\ &= k \cdot (1 - \gamma \cdot \Phi/100) - k \cdot (P/P_0) \\ &= k \cdot \{1 - \gamma \cdot C_f / (K_I + C_f)\} - k \cdot (P/P_0) \end{aligned} \quad (8)$$

式(4)で算出した血漿中薬物濃度 (C) に血漿中非結合型分率 (f_u) を乗じて C_f を表現した式(8)を,

Table 1. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters of Terguride

	MW	Standard dose (mg/day)	AUC ^{2,3)} (ng·hr/ml)	fu ^{4,5)}	C _{ssf} (nM)	K _I ⁶⁾ (nM)	Φ (%)	α ⁷⁾	α·Φ (%)
Terguride	340.47	1.0	3.78	0.32	0.9	0.9	14.1	0.16	2.33

K_I: affinity to the dopamine D₂ receptor in rat pituitary membrane
 α: intrinsic activity (dopamine at 1.0)

テルグリドを投与後の血漿中プロラクチン濃度の変化(投与前の血漿中プロラクチン濃度に対する割合)の時間推移の実測値²⁾に、非線形最小二乗法(MULTI (RUNGE))¹⁴⁾を用いて当てはめ、 k , K_I , γ の値を求めた。

4. テルグリドの高プロラクチン血症治療における処方設計 テルグリドを常用量(1日1.0 mg)で用法に従って2回に分割して投与した時、1回で投与した時、及び半量を1回で投与した時の血漿中プロラクチン濃度の変化の時間推移をシミュレーションし、適切な投与設計を検討した。

結 果

1. テルグリドの薬物動態学及び薬力学的パラメータの抽出 テルグリドの文献検索から得られた薬物動態学的パラメータ及び薬力学的パラメータをTable 1に示す。²⁻⁵⁾

テルグリドのK_I値は低く、受容体への親和性は非常に高かった。一方、テルグリドの内活性(α)は0.16と非常に低く、テルグリドが部分アゴニストであることを示していた。

2. テルグリドの常用量投与時の平均受容体結合占有率の解析 テルグリドを常用量投与後の平均血漿中非結合型薬物濃度(C_{ssf})、平均受容体結合占有率(Φ)、及び内活性を加味した値(α·Φ)の算出値もTable 1に示した。テルグリドのΦ値は14.1%、α·Φ値は2.33%と低い値を示し、約85%程度の臨床有効率を得るには低い結合占有率で十分であることが示唆された。

3. テルグリドの高プロラクチン血症治療効果の時間推移の解析 テルグリドを0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mgの用量で経口投与後の血漿中濃度推移を、吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルで同時解析したときの当てはめ曲線をFig. 1に示した。

Figure 1に示すように、本モデルで血漿中濃度推移が解析できることが示唆され、この用量範囲にお

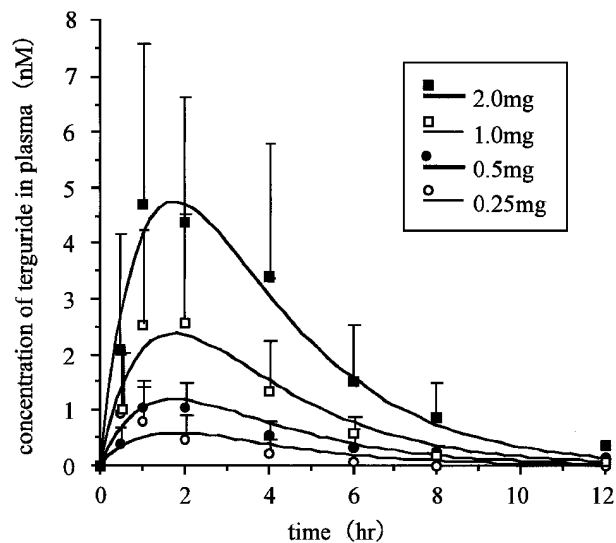


Fig. 1. Plasma Concentrations after Oral Administration of Terguride (symbols: observed data²⁾ (value±SD), lines: fitted curves)

いて用量比例性が確認された。同時当てはめで得られたパラメータは、 Vd/F が $204 \pm 87.6 l$, k_e が $0.414 \pm 0.0933 \text{ hr}^{-1}$, k_a が $0.759 \pm 0.112 \text{ hr}^{-1}$ であった。

テルグリドを0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mgの用量で経口投与後の血漿中プロラクチン濃度の変化を、解析で得られたパラメータを用いた血漿中濃度の時間推移を入力関数として、式(8)を用いて同時に当てはめた結果をFig. 2に示した。

本解析で得られた当てはめ曲線は、実測値と良く対応し、得られたパラメータは k が $0.807 \pm 0.235 \text{ hr}^{-1}$, K_I が $0.0347 \pm 0.0105 \text{ nM}$, γ が 0.604 ± 0.127 であった。

4. テルグリドの高プロラクチン血症治療における処方設計 テルグリドの常用量(1日1.0 mg)を用法に従って2回に分割して投与した時の血漿中濃度と血漿中プロラクチン濃度の変化をFig. 3に、テルグリドを1回0.5 mg 1日1回, 1回0.5 mg 1日2回, 1回1.0 mg 1日1回で投与した時の

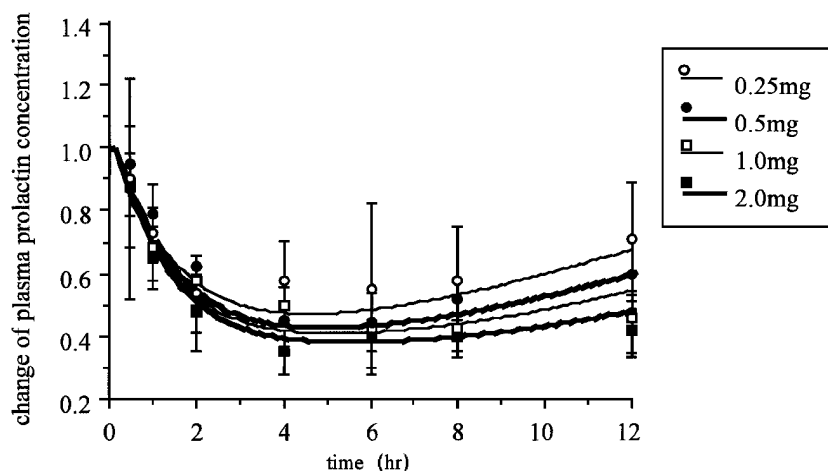


Fig. 2. Changes of Plasma Prolactin Concentrations after Oral Administration of Terguride (symbols: observed data²⁾ (value \pm SD), lines: fitted curves)

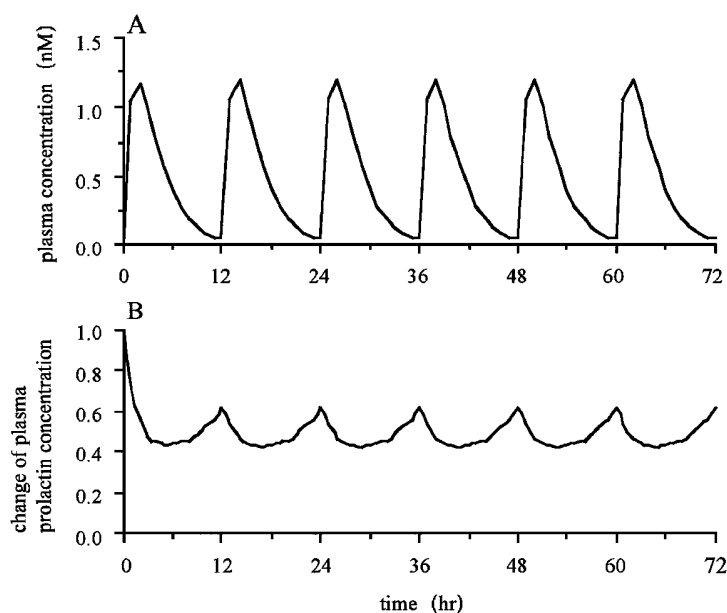


Fig. 3. Simulation Curves of Plasma Concentration (A) and Change of Plasma Prolactin Concentration (B) after Oral Administration of Terguride

それらを Fig. 4 に示した。

解析の結果、テルグリドの k_e 値から求めた消失半減期は 1.7 時間と短い、1 日 2 回の投与で安定したプロラクチン低下作用が得られることが確認された。また、1 日 1 回の投与では効果の変動が大きいことが示唆された。

考 察

薬物作用は作用部位における薬物濃度によって決定される。薬物作用が受容体を介して発現される場

合、作用部位近傍の薬物と受容体との結合についての関係を定量的に記述することは重要である。受容体と薬物が結合してからの薬物作用が受容体結合占有理論に従うならば、薬物の受容体結合占有率が治療効果の良い指標になると考えられる。本研究では、テルグリドの高プロラクチン血症治療効果を、受容体結合占有率、内活性を考慮した PK/PD モデルにより解析し、適切な処方設計について検討した。

本解析において、薬物の作用部位における組織間隙中濃度の見積りは重要な問題である。テルグリド

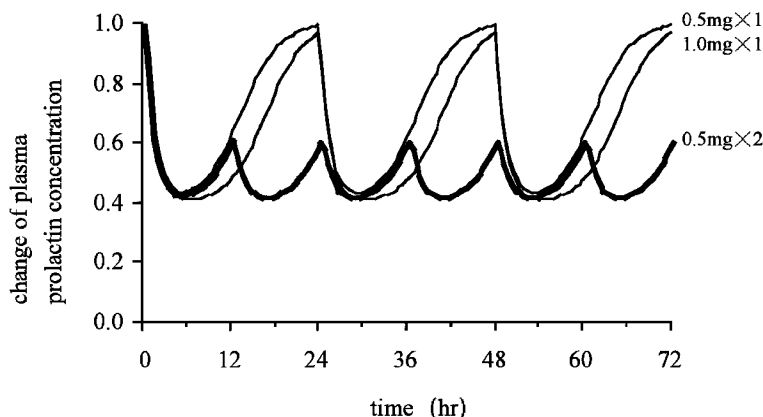


Fig. 4. Simulation Curves of Changes of Plasma Prolactin Concentrations after Oral Administration of Terguride at Various Dosage Regimens

の場合、その作用点が血液脳関門の影響を受けない脳下垂体であるため、血漿中非結合形薬物濃度を受容体近傍の非結合型薬物濃度として近似したことは妥当であると考えられる。また本解析では、既存の K_1 値として動物の組織におけるデータを用いたが、 K_1 値の種差は小さいことが報告されているため、ヒト組織でのデータが得られない場合には、代用可能と考えられる。¹⁵⁾ 解析の結果として、テルグリドの高プロラクチン血症治療における常用量投与時の平均受容体結合占有率は 14.1% と低い値であった。さらに、テルグリドは部分アゴニストであるため、^{16,17)} その内活性を考慮した $\alpha \cdot \phi$ 値は 2.33% であった。これは低い結合占有率で十分な臨床効果を発揮できることを示しており、余剰受容体の概念からも説明可能な結果と考えられた。臨床で用いられている他のドパミン D_2 アゴニストであるブロモクリプチンを常用量で投与した後の平均受容体結合占有率を同様の方法で算出した値は 2.4% であった。ブロモクリプチンには活性代謝物が存在するため、¹⁸⁾ その正確な値の算出には代謝物を含めた詳細な検討が必要であるが、テルグリドと同様に低い結合占有率で十分な臨床効果が発現すると推測された。

テルグリドによる血漿中プロラクチン濃度の低下と血漿中薬物濃度との間に時間的乖離（ヒステリシス）が見られるが、プロラクチン濃度の増加速度と減少速度を考慮することにより、薬理効果の時間的変化を理論的に解析できることが示唆された。しかし、このとき得られたテルグリドの K_1 値は 0.035 nM であり、実測値の 0.9 nM より小さく推定され

た。本解析では、受容体の他に伝達器を加味した三元複合体モデルを用いた解析を試みたが、解析に必要なデータがすべて得られなかったため、結合占有率と効果との関係を線形と仮定して行った。そのため、結合占有率と効果との関係が飽和型の非線形性を示すものであれば、結合占有率と濃度との関係が非線形領域になるよう、 K_1 値は実際の値より小さく見積もられてしまうと考えられる。今後新たなデータが報告されれば、それらを組み入れた三元複合体モデルを用い、より精度良く解析可能になると考えられる。また、 γ 値として 0.60 が得られたが、これは下垂体からのプロラクチン放出が、ドパミン D_2 受容体で主に制御されているものの、他の生理的なプロラクチン放出促進因子（PRF）、プロラクチン放出抑制因子（PIF）などの影響を受けるためと考えられる。¹⁹⁾

これらの解析結果を基に、種々の用法・用量でテルグリドを投与した場合について検討した結果、テルグリドの血漿中プロラクチン濃度の低下作用にノンコンプライアンスが及ぼす影響が大きいことが示された。すなわち、1日1回の投与では服用量を増加しても一定の作用が得られないことが分かり、安定した治療効果を得るためには1日2回服用することの必要性が示唆された。また、テルグリドの血中消失半減期は 1.7 時間と短い、1日2回の投与で安定したプロラクチン低下作用が得られることが理論的に確認された。

REFERENCES

- 1) Teluron[®], Statement of virtues.
- 2) Miyake K., Taniguchi O., *Kiso to Rinsho*, **27**, 2077–2111 (1993).
- 3) Teluron[®], Interview form.
- 4) Mizokawa T., Akai T., Nakada Y., Yamaguchi M., Nakagawa H., Hasan S., Retting K.-J., Wachtel H., *Jpn. J. Pharmacol.*, **63**, 269–278 (1993).
- 5) Lahti R. A., Figur L. M., Piercey M. F., Ruppel P. L., Evans D. L., *Mol. Pharmacol.*, **42**, 432–438 (1992).
- 6) Yamada Y., Sawada Y., Takayanagi R., Ito K., Nakamura K., Iga T., *Xenobiotic Metabolism and Disposition*, **8**, 247–261 (1993).
- 7) Yamada Y., Ito K., Nakamura K., Sawada Y., Iga T., *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 1251–1259 (1993).
- 8) Clark A. J., *J. Physiol.*, **61**, 530–546 (1926).
- 9) Ariens E. J., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **99**, 32–49 (1954).
- 10) Nickerson M., *Nature*, **178**, 697–698 (1956).
- 11) Stephenson R. P., *Br. J. Pharmacol.*, **11**, 379–393 (1956).
- 12) Movin-Osswald G., Hammarlund-Udenaes M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **274**, 921–927 (1995).
- 13) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 879–885 (1981).
- 14) Yamaoka K., Nakagawa T., *J. Pharm. Dyn.*, **6**, 595–606 (1983).
- 15) Sawada Y., Yamada Y., Iga T., *J. Pharm. Soci. Jap.*, **117**, 65–90 (1997).
- 16) Yamaguchi M., Kimura K., Akai T., Nakada Y., Nakagawa H., *Behav. Pharmacol.*, **2**, 233–240 (1991).
- 17) Akai T., Yamaguchi M., Mizuta E., Kuno S., *Ann. Neurol.*, **33**, 507–511 (1993).
- 18) Valente D., Delaforege M., Urien S., Guivarc'h D., Vienet R., Grognet J. M., Ezan E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**, 1418–1424 (1997).
- 19) Osako F., Morikawa K., Nakano A., Taniguchi A., *Jpn. J. Clin. Med.*, **51**, 2592–2597 (1993).