

# 薬物弁別—その方法と解釈に関する最近の傾向—

福田 幸 男\*

Drug discrimination—Review of recent trends of  
its methods and interpretations—

Sachio FUKUDA\*

## SUMMARY

The aim of this article is to review the topics of “drug discrimination”, especially the method of training, generalization test and interpretation of the results. The review was done with following three aspects. The first was to review the growth of the literatures on drug discrimination. Analysis of the bibliographic information help to quantify the recent research activity. The second was to review the methods of drug discrimination including the subjects, tasks, procedures, traing dose, routes of injection and kinds of reinforcer. The third was to review the generalization tests and the interpretations of the results, especially the stimulus properties of drug, pretreatment and so on.

薬物の刺激特性に基づく弁別行動を介してその薬物の特徴を記述する方法の一つとして、薬物弁別 (drug discrimination) 法がある。1970 年後半以降、行動薬理学、心理学、医学の領域で広く用いられるようになり、その結果多くの論文が公刊されるに至っている。福田 (1985) は三年前、その当時の薬物弁別の研究動向にふれ、方法論に関する新たな流れを指摘した。その後も多くの論文が次々に公刊され、方法論のみならず結果の分析や解釈等の問題も取り上げられるに至っている。

本論文は、過去三年間の薬物弁別に関する研究を中心にして、その新しい動向を探るとともに、今後の研究の方向を検討することを目的とする。

### 1. 薬物弁別の研究動向—文献検索の結果

薬物弁別に関する研究の最近の動向を知る上で一つの手掛かりを与えてくれるものとして、公刊された論文数があげられる。Stolerman ら (1982, 1985) は過去 30 年にわたる薬物弁別の論文数の変遷をまとめあげている (図-1 の右参照)。そして、1970年代後半から論文数の急激な増加が見られることを指摘している。

\* 心理学教室 (Dept. of Psychology)

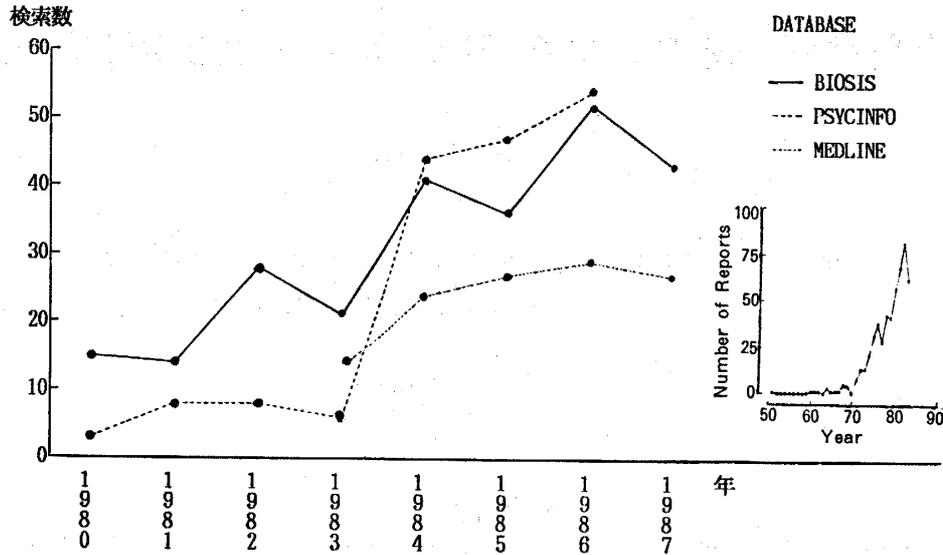


図-1 論文の検索数から見た薬物弁別研究の動向

(データベースとして BIOSIS PREVIEWS, PSYCINFO, MEDLINE を使用)

注 1 PSYCINFO は 1986 年までのデータである。

注 2 図中右に Stolerman and Shine (1985) の 1950-1983 年までのデータをプロットした図を示す。

同様の傾向は、身近で利用可能なデータベースの検索結果からも読みとれる。図-1 は心理学、医学、薬理学に関する三つの主要なデータベース (PSYCINFO, BIOSIS PREVIEWS, MEDLINE) におけるキーワード “*drug discrimination*” の検索結果をまとめたものである。Stolerman ら (1985) のデータが 1983 年までしかないので、その後の傾向についてはこの図から読みとることができる。図中における論文の総数の違いは、各データベースの収録対象の差異に帰せられる。したがって、その絶対数を云々することよりも、おのおののデータベースで、論文数の増加傾向が認められることに意味がある。

薬物弁別に関するこの論文数の増加は何を意味しているのであろうか。まず、第一にあげられることは、薬物弁別への関心の高まりとそれに伴う研究者数の増加であろう。また、薬物弁別の手続きの標準化に伴い、ともすれば時間や手間のかかる方法として取り上げることに二の足を踏んでいた研究者の参加が促されたこともある。多くの研究者の参加は、必然的に公刊される論文の数に反映されるようになってくる。また、その中で、これまで取り上げられなかった新たな問題の提起もなされ始めることにもなる。

福田 (1985) は薬物弁別の研究をレビューする中で、当該薬物の弁別の可否、あるいは弁別可能な用量の決定、さらに進んで、般化テストの実施がこの研究のまず第一段階であったことを指摘した。また最近の傾向として、その手続きや方法論に関する論文数が増加しているとも指摘していた。現在、薬物弁別の研究は過去の研究の延長線上にある量的な発展とともに、一方で質的な転換が計られる時期にさしかかって来ているようである。

## 2. 薬物弁別の研究動向-方法に関する新たな試み

薬物弁別の標準的な手続きは、Colpaert ら (1976) の提案に基づきほぼ定着したと判断さ

れる。“*a 2-lever food-rewarded task* (餌を強化子とした2レバーのスキナー箱での薬物弁別手続き)”と言う表現で手続きの概要がわかり、現在公刊された論文の90%以上で採用されるに至っているからである。しかし、これが最終的で完全な手続きを意味するものではない。今なお、より完全な標準的手続きを一方で模索しているのである。

そこでまず、手続きを中心としてその方法における最近の動向から検討することにする。

**a. 被験体** 薬物弁別に用いられる被験体は主として *rat* と *monkey* であり、中でも *rat* の占める比率は大である。

ところが、最近の論文では、前者に加えてハト (*pigeon*) が被験体として数多く用いられるようになってきている。さらに、*mouse* や *baboon* も用いられるようになってきている。しかし、習得や般化テストの結果に種差が決定的な要因となることを示す論文は今のところ報告されていない。例えば、Ator and Griffiths (1986) は *baboon* と *rat* で、また Koek ら (1986) は *rhesus monkey* と *pigeon* でいずれも種差を見いだせなかったと報告している。現段階での被験体の選択は、実験の要因としてではなく、使い勝手を初めとする研究者の側の事情に規定されていると言っても過言ではない。しかし、被験体の選択に関して、注目に値する研究報告が *rat* でなされている。

#### ① Aged rat の使用

Amrick ら (1987) は 28 月齢の *rat* を被験体に用い、*diazepam* と *saline* の弁別が 5 月齢の *rat* と変わらないことを報告している。Aging (加齢) が弁別力と直接結びつかないことが示唆されたことになる。

#### ② Hypertensive rat (SH rat) の使用

Lal ら (1985) は *clonidine* がその antihypertensive action に基づく弁別刺激を生じしめることを SH rat と antihypertensive drug を用いることによって証明している。この方法は、疾病モデル動物の利用が増える中で、今後その数を増して行くように思われる。

#### ③ Dependent rat の使用

Holtzman (1985) は *morphine-dependent rat* を用いて、回避パラダイムでの弁別を取り上げている。この種の実験として、薬物への耐性をつけた *rat* を用いた例も発表されている。

さらに、人を被験体とした実験も最近相次いで報告されている。この場合、正常者を用いた場合 (Chait et al. 1985) と麻薬中毒患者を用いた場合 (Preston et al. 1987; Bickel et al. 1985) とがある。前者においては、21 歳から 35 歳までの健康人が訓練され、7 人中 5 人で *dextroamphetamine* と *saline* の弁別ができたと報告されている。質問紙調査も平行して行われ (Profile of Mood State)、その成果は薬物弁別の人への直接適用の可能性を示唆するものであった。後者においては、Preston らが 4 人の患者を用い、*hydromorphone* と *naloxone* および *saline* との 3 選択課題で弁別の成立を報告している。同様の報告は、*pentazocine* と *hydromorphone* と *saline* 間の弁別を取り上げた Bickel らの論文にも認められる。この場合にも、パフォーマンス (決められたコードでの報告) のみならず、主観的な測度が併用されている。この測度は言葉を有する人の場合の最大の特徴であ

り、実験可能な条件が整うならば、これまた今後研究の数が増加して行くものと予想される。しかし、人を被験体とする場合、倫理的問題をはじめとして立ちはだかる壁はなお厚い。

注) *saline* とは生理的食塩水 (0.9% の NaCl) である。

b. 課題 訓練の課題に関しては既に触れたように、2レバータイプの課題が主流であることに間違いはない。福田 (1985) は、新しい課題として以下の三つを指摘した。

① **three-choice drug discrimination** (3選択の薬物弁別)

Jarbe and Swedberg (1982) は色々なタイプの3選択の薬物弁別の可能性を示唆している。表-1はその例である。

理論的には、同時に異なるタイプ(分類)の薬物の弁別が可能となることから、般化テストにおける結果の解釈が容易になり正確でかつ詳細な薬物の分類が保証される。8方迷路あるいは16方迷路を用い、多肢選択がもし確立されるならば、このタイプの課題として究極の姿となる。問題は、課題の難易度であり、一定の時間内にできるか否かである。すでに述べた Bickle ら (1986) および Swedberg and Jarbe (1986) の実験では、

弁別ができることが報告されている。後者では、3選択の手続きとして、まず2選択 (drug vs drug) を経験させた後、*saline* を導入する方法を用いている。こうした手続き上の工夫が必要とされるかもしれない。

② **or drug discrimination**

薬物と *saline* との弁別という意味では、従来からの2レバータイプの課題となんら変わるところはないが、薬物を2つ以上組み合わせるところに特徴がある。Colpaert and Janssen (1982) に例をとるならば、*fentanyl* と *cocaine* のいずれかを投与されたときには薬物側のレバーの選択が求められる。このタイプの課題の特徴は、2つ以上の薬物の刺激特性の和を弁別刺激として用いるところにある。Colpaert らは、この考え方の延長線上に以下のような組み合わせを考えている。

- i) (*drug*) or (*drug antagonist*) vs *saline*
- ii) (*agonist*) or (*partial agonist*) vs *saline*
- iii) (*dose 1*) or (*dose 2*) vs *saline*

ただ、この場合にも基準到達までに時間を要すること、また得られた結果の解釈が難しいことが指摘されている。

表-1 薬物弁別の基本的パラダイム  
(Jarbe and Swedberg 1982)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a)	N	D	—
b)	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	—
c)	D <sub>A</sub>	D <sub>B</sub>	—
d)	N	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>
e)	N	D <sub>A</sub>	D <sub>B</sub>
f)	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
g)	D <sub>A</sub>	D <sub>B</sub>	D <sub>C</sub>
h)	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>B</sub>

注1 Rは求められる反応を示す。添字の数値は反応の種類をさす。

注2 Nは No drug, Dは Drug をさす。添字の数値は用量の種類をさす。添字のアルファベットは薬物の種類をさす。

注3 a)-c) までは2選択, d)-h) は3選択を示す。

注) dose 1, dose 2 とは同一の薬物で異なる用量をさす。

### ③ multiple drug discrimination

前述の or drug discrimination の拡張とも考えられる。ある薬物と他の薬物群 (one drug vs a group of other drugs) との弁別である。薬物の組み合わせにより、薬物群の刺激としての特異性を高めたり調整することが可能となる。しかしこの方法でも、解釈の難しさという問題はなお残る。

課題に関する最近の動向としては、課題そのものに関して新たな展開は認められないと結論づけられる。また、①, ②, ③で指摘された新たな課題も、①を除いては実際に使用されることは少なく、提言の段階から抜け出していない。

わずかに、新しい試みとして取り上げられるものとしては、*delayed matching-to-sample* を用いた Picker ら (1987) および *punishment* を用いた Mason ら (1987) の研究である。いずれにおいても、標準タイプの薬物弁別の成績との比較がなされており、パラレルな結果を得ている。このことから、これらの課題が有用であることが指摘されたことになるが、裏をかえせば、従来の方でも良いということにもなる。課題に伴う独自のメリットが見いだせないかぎり、多くの研究者が今後採用する課題とはなり得ないように思われる。

c. 訓練手続き 訓練の手続きについては、予備訓練時および習得時の双方について報告がみられる。

- ① 予備訓練 Overton (1979) は予備訓練時の *shaping* に二つのレバーのうち一つだけを使用可能とする *errorless shaping* を用いている。同様に福田 (1986) も *errorless shaping* の手続きを用いた実験を報告している。図-2 はその結果を示すものである。予備訓練における *shaping* の促進効果は認められるものの、習得時においてもなおこの手続きが有効であるというデータは得られていない。

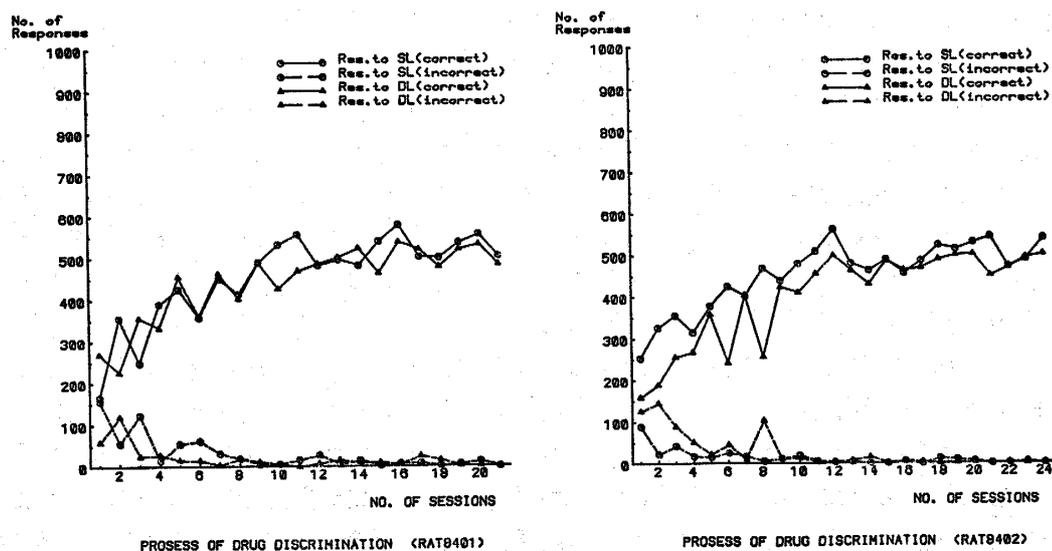


図-2 Errorless shaping による薬物弁別の習得過程 (福田, 1986)  
(SL: Saline appropriate lever, DL: Drug appropriate lever)

- ② 習得 習得に関しては、基準までの到達セッション数 (sessions to criterion: 以下 STC と略す) をいかに少なくするかが課題となる。Harris ら (1987) は、そのために、1セッションに2回の試行を実施する手続きを提案している。基本的には drug (cocaine または pentylenetetrazol) と saline の弁別である。1セッションはまず第一試行で saline を、続いて第二試行で drug または saline を投与することになる。こうすることによって、1日で従来の2セッションを消化することになり、実験期間の短縮が計られる。もちろん、この手続きでは必然的に saline 投与下での反応が数多く求められることになり、そのための対策が必要となってくる。効率を重視する立場から、Tomie ら (1987) は1セッションあたりの選択試行を1回に限定する手続き (discrete procedure) が、多数回の選択試行を許す従来の手続き (continuous procedure) と異なるか否かを検討している。この場合、1回の選択試行は強化子の放出後、レバーが引込むことによって終結する。習得訓練の初期において、1試行/1セッション群はレバー選択の潜時が長くなる傾向が認められたり、選択の正確さにおいて劣る点が認められるものの、時間の経過とともに、次第に格差を是正していくことが報告されている。したがって、訓練後半で評価するならば効率の良い手続きと判断できる。このような訓練手続きの工夫は今後の報告で多くなされてくるはずである。なぜなら、薬物弁別における実験上の最大のネックは訓練期間の長期化であり、その対応策が早急に求められているからである。

- d. 訓練用量 訓練用量の設定値によって薬物弁別の成績が左右されることは、すでに多くの研究者が指摘するところである。Overton (1982) は sodium pentobarbital の場合、2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg での STC がそれぞれ、>60, 19, 10, 3.2, 1.3, 1.3 となることを報告している。一般に訓練用量が高くなるにつれ、訓練に要する時間は短くなる。しかし、般化テストの成績から判断すると、訓練用量が低いほど薬物への感受性 (sensitivity) が高まる傾向が認められる。般化テストの結果を重視するならば訓練用量を低く設定しなければならないが、その一方で訓練に要する時間の問題が生じてくる。Beardsley ら (1987) は fading 法を導入し、この問題へ対応している。fading 法とは、最初の用量を比較的高めに設定し、その後、訓練の進行にあわせて、用量を徐々に低下していく方法である。phencyclidin 3.0 mg/kg を最終的に訓練当初の用量の1/8の0.375 mg/kg まで落とすことに成功している。この手続きは今後さらに利用が見込まれる。訓練用量を高くすることのデメリットの一つに耐性の問題があり、薬物の種類によって十分な配慮を要する必要があるからである。また、訓練用量の設定値の問題は、訓練期間の問題のみならず、般化テストの結果をも左右する。Stolerman ら (1984) は nicotine と saline との弁別において、nicotine 0.2 mg/kg または 0.4 mg/kg を訓練用量とした場合、anabasine と cytisine に対して部分的な般化しか認められなかったにもかかわらず、0.1 mg/kg の場合には完全な般化が認められたと報告している。これらから、般化テストの結果が、訓練用量に大きく依存することが指摘される。研究者としては、最適な用量をどのようにして決定するかが大きな問題である。
- e. 投与経路 薬物の投与経路に関する論文が最近相次いで公表されている。薬物実験に

においては、投与経路は薬物の効果を規定する要因の一つとなる。ところが、これまでの薬物弁別の実験の中には投与経路を要因としたものは皆無であった。de la Garza and Johansen (1986) は *cocaine* と *saline* の弁別訓練を、筋注 (intramuscular) で行った後に、般化テストでは、筋注のみならず、静脈内 (intravenous), 胃内 (intragastrically) 投与を用いた。結果は、前二者と胃内とでは効果が異なる傾向が認められた。また、Lock and Holtzman (1985) は、静注での訓練の後、般化テストで *morphine* の脳室内投与を行っている。この実験では、脳室部位が *morphine* の弁別刺激の媒介に関与していることが想定され、その検証がなされた。さらに、Wessinger ら (1985) は、*phencyclidine* の腹腔内投与 (intraperitoneal) による訓練の後、*smoke inhalation* による般化テストを行ったことを報告している。*inhalation* については Rees ら (1985) が *toluene* を用いて *pentobarbital* 様の刺激効果を見いだしている。さらに、薬物の弁別刺激が中枢性なのかあるいは末梢性なのかを確かめる目的で、脳室内投与と腹腔内投与を比較している研究もある (Slifer and Balster 1985)。

f. 強化子及び強化数 弁別訓練に際して、強化スケジュールが重要な役割を果たすことは Koek and Slangen (1982) によりすでに指摘されている通りである。最近では、Risner ら (1985) が FR 10 と multiplu FI 300, FR 20 の比較をなす報告をしている。同様に、強化子についても、重要な役割りが予測されていたものの、これまで用いられてきた課題が主に餌あるいは電気ショックに限定されていたため、検討されることはなかった。de Witte and Gewiss (1986) は *alcohol* の2用量 (2 g/kg vs 0.5 g/kg) 間の弁別に際して、強化子として脳内刺激を用い、弁別が完成することを報告している。強化子としての脳内刺激と薬物との随伴性を高めることにより、般化テストの結果がより明確となることも示されている。このことは、脳内刺激が従来の強化子と同じ働きを示す事を意味し、脳内刺激の特性をこの種の実験に生かせる可能性を示すものである。強化数については、使用する強化スケジュールとの兼ね合いから論じられることが多い。de Vry ら (1984) は、標準的な手続きに採用される FR 10 のスケジュールの場合を例にあげ、用いる薬物によって規定される反応数の変動が強化数を結果として規定すること、そしてこのことが、おのおののレバーに対する反応の習慣強度を変えることを指摘している。そこで、*saline* セッション時の FR の比率を下げることで強化数を薬物セッションと調整したり、あるいは薬物セッションでの強化数に合わせることを試みた。結果は、習得のスピードアップが計られるとともに、反応のバイアスの解消、ED 50 値の低下をもたらした。この種の問題は、手続きの改善の中で今後とも考慮されるものとなっていくであろう。

### 3. 薬物弁別の研究動向—般化テストとその解釈への提言

薬物弁別に関心を集める理由の一つは、弁別訓練後の般化テストから多くの情報が得られるところにある。もちろん、薬物弁別が確実に形成されるという前提条件を満たした上での事である。方法論における種々の試みは、この点に集約される。その上で、般化テストに係わる色々な提言が検討されることになる。般化テストに関してこれまで指摘されてきたことは以下の点に要約される。

**a. テスト薬物に対する感受性をどう保証するか。**

この問題については訓練用量のところで既に触れたが、低用量で弁別が形成されていればいるほど、当該薬物に対する感受性が高くなることが White and Appel (1982) らによって報告されている。したがって、いかに低用量の実験を実施できるかが問題となってくる。

**b. 般化テストの簡便化**

弁別訓練に要する時間の問題同様、般化テストに要する時間をいかに少なくするかも問題となる。般化テストにおける被験体のレバー選択がまさにこの実験の中核をなすと考えると、できるだけ多くの薬物そして薬量を使いたいと研究者が望むのは当然のことである。しかし、それに伴い、般化テストの実施に時間がかかるようになるのは必然である。その間にあって、常に同じ感受性を被験体に維持させなければならないという問題も生じる。また、時間の延長は当然の事として、薬物に対する耐性の発達の可能性を意味する。Bertalmio ら (1982) はこの問題に対して “cumulative does method” による般化テストの簡便化を提唱している。しかし、この方法は、その後の研究で採用されるに至っていない。

般化テストにかかわる最近の問題は、テストの方法そのものよりも、むしろ得られた結果の解釈あるいはさらに進んで薬物の刺激特性そのものに触れるものである。以下それらの動向を記述してみる。

**c. 薬物の刺激特性**

Duncan (1986) は外受容性刺激として光刺激と触刺激、内受容性刺激として *d-amphetamine* と *sodium pentobarbital* を用いた。訓練は基本的には2種の薬物間の弁別であるが外受容刺激も何れか一方の薬物と組み合わせられている。例えば *d-amphetamine* と光刺激、*sodium pentobarbital* と触刺激という組み合わせである。外受容刺激と内受容刺激との行動の統制力に関する相対的な強さの評価は、テスト時の組み合わせの変化 (mismatch) によって可能となる。テストは外受容性刺激のみの提示下でなされ、その際、薬物の投与は一切ない。もし、外受容性刺激の行動統制力が薬物にまさるならば、訓練時に結びついたレバーへの選択がなされるはずである。実際には、*d-amphetamine* 0.5 mg/kg と *sodium pentobarbital* 4 mg/kg 間の弁別時においてのみ、外受容性刺激の行動統制力が薬物を上回った。この結果から、行動の統制力に関する相対的な強さに違いはあるものの、行動を統制するメカニズムは共通であることが示唆された。

**d. 薬物の前処置と般化テスト**

般化テストに移行する際になされる薬物の前処置がその後の結果を左右するとの報告が Harris ら (1986) によってなされている。*pentylentetrazol* と *saline* との弁別が完成した後、*nicotine* 0.64 mg/kg を急性投与すると、35%しか薬物レバーに般化しなかった。ところが、*nicotine* 1.25 mg/kg を21日間慢性投与し、その後休薬すると *saline* 投与下で薬物レバーの選択が最大 50% も認められた。このことは、*nicotine* の慢性投与後の休薬が、*pentylentetrazol* 様の刺激を産み出すことを意味している。その急性効果とは極めて対照的である。このように、同一薬物でも、投与の方法により異なる効果をもたらすこ

とがありうる事が指摘されてきている。

また, Cunningham ら (1986) は *MAO inhibitor* の7日間の連続投与により, 一旦確立された *LSD* と *saline* との弁別がその後の般化テストで見られなくなった事を報告している(薬物レバーの選択率 29%)。もちろん, この処置の影響を受けない薬物もあった。一方, 前処置によって弁別力が強化される場合も報告されている。Sign and Schechter (1986) は *nicotine* 0.4 mg/kg あるいは 0.2 mg/kg の投与により *ethanol* と *saline* の弁別力が増すと報告している。こうした研究は, 当該薬物の agonist, antagonist の研究や receptor の研究とも関連してくる。

#### e. 耐性と般化テスト

薬物弁別における耐性の問題は最近の論文でしばしば取り上げられるものの一つである。耐性の発達に関しては, 第一義的には処置される薬物に規定されるものの, Sannerud and Young (1987) の指摘のように訓練時の条件にも左右される。薬物弁別における耐性の発達に関しては, Schechter (1986) が *levocatinone* 0.6 mg/kg と *saline* の弁別において10日間8時間おきの投与によって耐性が付くことを報告している。また, Haug (1984) は *diazepam* 5 mg/kg, 10 mg/kg で耐性が発達すること, そして 3 mg/kg でも投与回数が多くなると, 弱い耐性が認められることを示している。耐性の発達は薬物に対する感受性の低下を意味し, 般化テストの結果の意味を低下するものである。

#### f. その他

Goudie (1985) は薬物の刺激特性の時間的変化を報告している。*cathinone* をテスト実施の 15, 30, 60, 120 分前に投与することにより, この薬物の刺激特性の時間的変化が観察される。結果は時間の経過とともに *salin* 側のレバーの選択が多くなった。これから, 薬物投与のタイミングの問題も配慮しなければならない問題となる。

これらの問題は今後の研究活動の上で慎重に扱わなければならない問題と位置づけられる。冒頭触れたように, 薬物弁別に関する研究の発展はその具体的成果とともに新たな問題の提起をもたらした。われわれはこれに対してその解決を早い機会に計らねばならない。

注) 文中でイタリック体で示した語句は一部を除いて薬物名である。

薬物弁別の図式は基本的には, ある薬物と *saline* との弁別であり, 文中で特に触れない場合はこれに該当する。

### REFERENCES

- Amrick, C. L., and Bennett, D. A. 1987, A comparison of diazepam stimuli in aged and adult rats. *Psychopharmacology*, 93, 292-295
- Ator, N. A., and Griffiths, R. R. 1981, Discriminative stimulus effects of atypical anxiolytics in baboon and rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 237, 393-403
- Bickle, W. K., Preston, K. L., Bigelow, G. E., and Liebson, I. A. 1985, Three-way drug discrimination in post-addict volunteers: Hydromorphone, pentazocine, and saline. *Problems of drug dependence, National Institute on Drug Abuse Monograph*, 67, 177-183
- Beardsley, P. M., Balster, R. L., and Salay, J. M. 1987, Separation of the response rate

- and discriminative stimulus effects of phencyclidine: Training dose as a factor in phencyclidine-saline discrimination. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241, 159-165
- Bertalmio, A. J., Herling, S., Hampton, R. Y., Winger, G., and Wood, J. H. 1982, A procedure for rapid evaluation of the discriminative stimulus effects of drugs. *J. Pharmacol. Methods*, 7, 289-299
- Chait, L. D., Hlenhuth, E. H., and Johanson, C. E. 1985, The discriminative stimulus and subjective effects of d-amphetamine in humans. *Psychopharmacology*, 86, 307-312
- Colpaert, F. C., Nimegeers, C. J. E., and Jansen, P. A. 1976, A theoretical and methodological considerations on drug discrimination learning. *Psychopharmacologia*, 46, 199-177
- Colpaert, F. C., and Janssen, P. A. 1982, Factors regulating drug cue sensitivity: the effects of does ratio and absolute dose level in the case of fentanyl dose discrimination. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 258, 283-299
- Cunningham, K. A., Carroll, B. A., and Apple, J. B. 1986, Effects of repeated administration of the monoamine oxidase inhibitor phenelzine on the discriminability of d-lysergic acid diethylamid (LSD) and 1-(m-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP). *Psychopharmacology*, 89, 134-135
- de la Garza, R., and Johanson, C. E. 1986, The discriminative stimulus properties of cocaine and d-amphetamine: The effects of three routes of administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 765-768
- de Vry, J., Koek, W., and Slangen, J. L. 1984, Effects of drug-induced differences in reinforcement frequency on discriminative stimulus properties of fentanyl. *Psychopharmacology*, 83, 257-261
- de Witte, P., and Gewiss, M. 1986, Effects of variations of reinforcement magnitude on alcohol discrimination using intracranial stimulation as the reinforcer. *Physiology and Behavior*, 36, 1005-1008
- Duncan, P. M. 1986, The effect of training does on discrimination of compound drug-exteroceptive stimuli. *Psychopharmacology*, 90, 543-547
- 福田幸男 1985, 薬物弁別—その手続きと使用の問題点について 横浜国立大学教育紀要, 25, 197-208
- 福田幸男 1986, 薬物弁別法の標準化への試み—予備訓練における Errorless shaping 導入の効果— 心理機能 (知覚・学習・意識) のメカニズムに関する生理心理学的研究, 22-26
- Goudie, A. J. 1985, Temporal parameters of the discriminative stimulus and ratesuppressant properties of the psychostimulant DL-cathinone. *Psychology and Psychiatry*, 13, 966-967
- Harris, C. M., Emmett-Oglesby, M. W., Robinson, N. G., and Lal, H. 1986, Withdrawal from chronic nicotine substitutes partially for the interoceptive stimulus produced by pentylentetrazol (PTZ). *Psychopharmacology*, 90, 85-89
- Harris, C. M., Wood, D. M., Lal, H., and Emmett-Oglesby, M. W. 1987, A method to shorten the training phase of drug discrimination. *Psychopharmacology*, 93, 435-436
- Holtzman, S. G. 1985, Discriminative stimulus effects of morphine withdrawal in the dependent rat: suppression by opiate and nonopiate drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 233, 80-86
- Haug, T. 1984, Tolerance to the depressant effects of diazepam in the drug discrimination paradigm. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 21, 409-415
- Koek, W., Wood, J. H., Jacobson, A. E., and Rice, K. C. 1986, Metaphit, a proposed phencyclidine-like behavior effects and evidence of absence of antagonist activity in pigeons and in rhesus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 237, 386-392
- Koek, W., and Slangen, J. L. 1982, Effects of reinforcement differences between drug and saline sessions on discriminative stimulus properties of fentanyl. In Colpaert, F. C. and Slangen, J. L. (eds.) *Drug discrimination*, Elsevier, 343-354

- Jarbe, T. U. C., and Swedberg, M. D. B. 1982, A conceptualization of drug discrimination learning. In Colpaert, F. C. and Slangen, J. L. (Eds.) Drug discrimination, Elsevier, 327-341
- Lal, H., and Yaden, S. 1985, Discriminative stimuli produced by clonidine in spontaneously hypertensive rats: generalization to antihypertensive drugs with different mechanisms of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232, 33-39
- Locke, K. W., and Holtzman, S. G. 1985, Characterization of the discriminative stimulus effects of centrally administered morphine in rat. *Psychopharmacology*, 87, 1-6
- Mason, P., Skinner, J., and Luttinger, D. 1987, Two tests for antianxiety effect of clinically anxiety attenuating antidepressants. *Psychopharmacology*, 92, 30-34
- Overton, D. A. 1979, Influences of shaping procedures and schedules of reinforcement on performance in the two-bar drug discrimination task: A methodological report. *Psychopharmacology*, 65, 291-298
- Overton, D. A. 1982, Comparison of the degree of discriminability of various drugs using the T-maze drug discrimination paradigm. *Psychopharmacology*, 76, 385-395
- Picker, M., Massie, C. A., and Dykstra, L. A. 1987, Evaluation of the effects of opioid agonists and antagonists under a delayed matching-to-sample procedure in pigeons. *Psychopharmacology*, 93, 230-236
- Preston, K. L., Bigelow, G. E., Bickle, W., and Liebson, I. A. 1987, Three-choice drug discrimination in opioid-dependent humans: Hydromorphone, naloxone and saline. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243, 1002-1009
- Rees, D. C., Coggeshall, E., and Balster, R. L. 1985, Inhaled toluene produces pentobarbital-like discriminative stimulus effects in mice. *Life Science*, 37, 1319-1325
- Risner, M. E., Jackson-Smith, P. A., and Cone, E. J. 1985, Discriminative stimulus properties and schedule effects of fencamfamine in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23, 449-456
- Sannerud, C. A., and Young, A. M. 1987, Environmental modification of tolerance to morphine discriminative stimulus properties in rats. *Psychopharmacology*, 93, 59-68
- Schechter, M. D. 1986, Induction of and recovery from tolerance to the discriminative stimulus properties of 1-cathinone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 25, 13-16
- Signs, S. A., and Schechter, M. D. 1986, Nicotine-induced potentiation of ethanol discrimination. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 769-771
- Slifer, B. L., and Balster, R. L. 1985, A comparison of the discriminative stimulus properties of phencyclidine, given intraperitoneally or intraventricularly in rats. *Neuropharmacology*, 24, 1175-1179
- Stolerman, I. P., Baldy, R. E. and Shine, P. J. 1982, Drug discrimination procedure: A bibliography. In Colpaert, F. C., and Slangen, J. L. (Eds.) Drug discrimination, Elsevier, 401-448
- Stolerman, I. P., Garcha, H. S., Pratt, J. A., and Kumar, R. 1984, Role of training dose in discrimination of nicotine and related compounds by rats. *Psychopharmacology*, 84, 413-419
- Stolerman, I. P., and Shine, P. J. 1985, Trends in discrimination research analysed with a cross-indexed bibliography, 1982-1983. *Psychopharmacology*, 86, 1-11
- Swedberg, M. D. 1986, Drug discrimination procedures: Differential characteristics of the drug A vs drug B and the drug A vs drug B vs no drug case. *Psychopharmacology*, 90, 341-346
- Tomie, A., People, L., and Wagner, G. C. 1987, Effects of single or multiple choice trials per session on drug discrimination performance. *Psychopharmacology*, 92, 529-535
- Wessinger, W. D., Martin, B. R., and Balster, R. L. 1985, Discriminative stimulus properties

- and brain distribution of phencyclidine in rats following administration by injection and smoke inhalation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23, 607-612
- White, F. J., and Apple, J. B. 1982. Drug sensitivity of individual rats determines degree of drug discrimination. *Psychopharmacology*, 76, 20-25