

第17回 日本臨床薬理学会 1996年11月1～2日 東京・京王プラザホテル

新しい血管拡張性 β -遮断薬, ME3255 (Nebivolol) 反復投与時の循環動態に及ぼす影響

大橋 京一*¹ 木村 雅彦*¹ 梅村 和夫*²
西本 雅彦*¹ 小菅 和仁*¹ 近藤 一直*²
池田 康彦*² 磯崎 夕佳*² 島津 良比呂*²
水野 淳宏*² 中島 光好*²

Nebivololは内因性交感神経刺激作用を有しない新規開発中の β_1 選択性の β 遮断薬である。さらにNOの遊離促進作用に基づく血管拡張作用を有していることが示唆され、新しい機序による血管拡張性 β 遮断薬として臨床における有用性が期待されている¹⁾。Nebivololは*d*体と*l*体の光学異性体であり、*d*体は β 遮断作用を*l*体はNOの遊離促進作用を主に有している。我々は2.5mgから20mgの単回経口投与試験を実施し、安全性について問題がないことを確認している。今回neбиволolの反復経口投与試験を実施し、日本人における安全性、薬物動態、および循環動態について検討を加えた。

方 法

文書で本試験についての同意を得た健常成人男子8名を無作為にneбиволol投与群(n=6)とplacebo投与群(n=2)の2群に分けた。Nebivolol 10mgあるいはplaceboをsingle blind法により1日1回、7日間にわたり投与した。投与1日、7日目に経時的にneбиволolならびに水酸化代謝物の血漿中濃度および体位変換時の血圧、脈拍数を測定した。また、反復投与前日、1、4、7日目および反復投与終了翌日と終了7日目に心拍出力(COI), systolic time intervals (STI) を含

めた循環動態諸値を安静時に心エコー図法(Mモード, ドップラー法)を用いて測定した。また、投与終了7日目にも循環動態諸値を測定した。さらに、NOの関与を検討するため、血小板中、血漿中および尿中のc-GMP濃度について測定した。

結 果

Nebivololの反復投与により軽度の頭重感、摂取カロリーの取りすぎに起因すると思われる一過性のGPTの上昇を認めたが、耐薬性については問題ないものと思われた。投与7日目のneбиволolの薬物動態は1日目と比較すると*d*, *l*体ともにほぼ同じ値であるが、水酸化代謝物を含めた薬物動態においては*d*, *l*体ともに投与7日目のAUC (*d*体: 61.5 ± 20.5 vs 90.0 ± 25.9 , *l*体: 124.4 ± 52.9 vs 171.6 ± 77.7 ng·hr/ml), t_{1/2} (*d*体: 7.3 ± 2.8 vs 15.0 ± 4.2 , *l*体: 5.7 ± 1.3 vs 15.7 ± 7.3 hr) いずれも有意に高値を示した。血圧、心拍数はneбиволolの投与前に比し投与4日、7日目に僅かであるが有意に減少した。Double productはneбиволolにより投与1日目から有意に減少し、投与終了翌日まで有意の減少が持続した。COI, 1回拍出力(SVI)はneбиволolにより有意の変化は認めなかったが、総末梢血管抵抗(SVR)は減少傾向を示した。STIの前駆出期(PEP)と駆出時間(ET)の比であるPEP/ETは投与後4日目、7日目に短縮を認めた。この

*¹ 浜松医科大学臨床薬理学
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学薬理学

表 neбивolol 10 mg 反復投与時の1及び7日目の薬物動態パラメータ

試験日	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)	AUC(0-24hr) (ng·hr/ml)	AUC(0-∞) (ng·hr/ml)
d -neбивolol					
第1日目	0.74±0.18	1.7±0.5	8.2±2.3	4.7±1.7	5.9±1.7
第7日目	0.78±0.07	2.2±1.0	12.4±5.3	5.6±2.7	8.0±4.4
/ -neбивolol					
第1日目	1.11±0.29	1.7±0.5	10.7±5.4	5.0±2.3*	6.9±2.5
第7日目	1.08±0.19	2.2±1.0	11.5±4.4	6.5±3.4	9.4±4.2
d -neбивolol+OH metabolites					
第1日目	8.82±2.59	3.0±1.1	7.3±2.8*	61.5±20.5*	71.1±21.0*
第7日目	10.3±3.4	3.7±1.5	15.0±4.2	90.0±25.9	123.3±42.2
/ -neбивolol+OH metabolites					
第1日目	17.6±7.9	3.7±0.8	5.7±1.3*	124.4±52.9*	133.4±54.2*
第7日目	19.9±7.8	3.7±1.5	15.7±7.3	171.6±77.7	213.6±100.6

(*p<0.05)

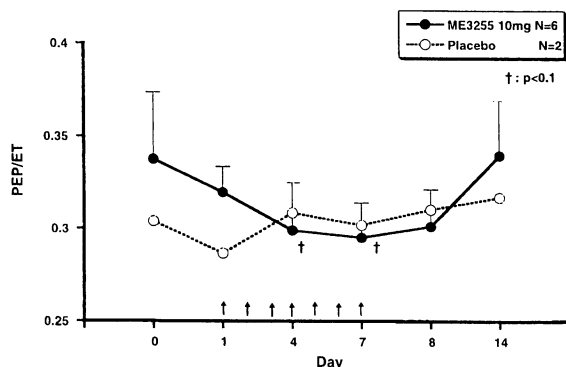


図1 Systolic time interval (STI) の変化

↑: neбивolol投与

変化はPEPの短縮とETの延長を反映した結果であり、投与終了翌日においてもこの変化の持続が認められた。血小板中および尿中のc-GMP濃度については有意の変化は認めなかった。

考 察

NebivololはSVRを減少させ、STIを短縮させた。これはneбивololの血管拡張作用を反映して

いるものと考えられる。NebivololはNOの遊離促進作用があり、血管拡張作用はNOを介するものであることが報告¹⁾されているが、今回の検討ではNOの関与について明らかにすることはできなかった。Nebivololの循環動態に及ぼす作用は1回投与時よりも反復投与時に明らかに認められ、De Creeらの報告²⁾と一致していた。この原因の1つとしてneбивololとneбивololの活性代謝物を含めたAUCが7日目に高値を示したためと考えられる。Nebivololは血管拡張作用を有するβ-遮断薬であり、左室機能に好ましい影響を与える可能性が示唆された。

文献

- 1) Cockcroft JR, Chowieczyk PJ, Brett SE et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: Evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 1067-1071, 1995.
- 2) De Cree et al., Cardiac haemodynamics of various β-blockers in volunteers. *Int J Clin Pharm Res* 12: 159-163, 1992.