

第3回 日本臨床薬理学会 1982年12月3～4日 浜松

新しい $\alpha \cdot \beta$ 遮断剤 YM-09538 の健常人における薬物動態と薬理作用

浅野 雅晴*¹ 大 口 貞 雄*¹ 中 島 光 好*¹
橋 本 久 邦*¹ 小 黒 捷 義*¹ 宮 崎 三 弘*²

新しい $\alpha \cdot \beta$ 遮断剤 YM-09538 は α_2 より α_1 受容体を選択的に抑制し, β 受容体に対しては, β_1 , β_2 両受容体を非選択的に抑制する性質を有し, その α_1 遮断作用は phentolamine と同等で, β_1 遮断作用は propranolol の $1/2$ であり, 高血圧動物で降圧作用を起こすことが報告されている¹⁾. 今回, 我々は健常男子における YM-09538 の薬物動態ならびに薬理作用について検討した.

対象・方法 (1) 静脈内投与: 本研究に同意した健常男子 7 名 (年齢 24~45 歳, 平均 34.9 歳; 体重 51~68 kg, 平均 60.0 kg) に YM-09538 を 0.16 mg/kg 投与し, 血漿中および尿中未変化体濃度, 心拍数, 臥位血圧および指尖脈波を測定すると共に, 投与前および投与後 1 hr に運動負荷試験を行った. 運動負荷は臥位エルゴメーターによる単一負荷を 3 min 間行い, 負荷前および負荷終了前 30 sec に測定した臥位血圧および心拍数より double product を求めた. (2) 経口投与: 健常男子 18 名 (年齢 28~40 歳, 平均 32.7 歳; 体重 48~78 kg, 平均 62.9 kg) を 5 群に分け 12.5, 25, 50, 100, および 150 mg の単回経口投与を行った. また, 健常男子 9 名 (年齢 23~41 歳平均 32.8 歳; 体重 46~76 kg, 平均 60.9 kg) を 1 回 25 mg と 50 mg 投与の 2 群に分け, 12 hr 間隔・1 日 2 回投与による 3 日間の連続経口投与を行っ

た. 両実験で血漿中および尿中未変化体濃度, 心拍数および臥位血圧を測定した. 血漿中未変化体濃度は蛍光高速液体クロマトグラフィー²⁾, 尿中未変化体濃度は窒素検出器を備えたガスクロマトグラフィーで各々測定した. 結果は平均値 \pm 標準誤差で表し, 薬理作用の統計学的有意性は paired t-test を用いて検定した. また, YM-09538 投与前後に一般生化学, 血液および尿検査を行った.

結果 薬物動態: (1) 静脈内投与による YM-09538 の血中濃度曲線は投与 1~1.5 hr で β 相に移行する 2 相性を示し, この β 相より求めた消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 2.8 hr であった. Two compartment model により求めた YM-09538 の各薬動力学パラメーターは Tab. 1 に示した. 組

Tab. 1 Pharmacokinetic Parameters of YM-09538 following Intravenous Administration

Dose (mg/kg)	0.16
n	7
A ($\mu\text{g/ml}$)	0.85 \pm 0.09
B ($\mu\text{g/ml}$)	0.22 \pm 0.01
α (hr^{-1})	2.78 \pm 0.24
β (hr^{-1})	0.25 \pm 0.01
K_{12} (hr^{-1})	1.36 \pm 0.17
K_{21} (hr^{-1})	0.78 \pm 0.06
K_{e1} (hr^{-1})	0.88 \pm 0.06
V_{dss} (l/kg)	0.42 \pm 0.02
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	1.22 \pm 0.09
Clearance (l/hr/kg)	0.14 \pm 0.01
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.8 \pm 0.15

*¹ 浜松医科大学薬理学教室

☎430-31 浜松市半田町3600

*² 筑波大学医学部臨床医学系内科

Tab. 2 Pharmacokinetic Parameters of YM-09538 following Oral Administration

Dose (mg/man) (mg/kg)	12.5	25	50	100	150
n	2	2	4	4	6
T _{max} (hr)	4	3	4	2	2
Cp _{max} (μg/ml)	0.197	0.491	0.870	1.761	2.809
t _{1/2} (hr)	3.0	3.0	3.0	3.5	2.9
AUC (μg·hr/ml)	1.63	3.47	5.86	11.95	20.74
Systemic bioavailability	94.9	117.2	89.5	108.1	116.0

織への移行速度(K₁₂)は1.36/hr, 排泄速度(K_{el})は0.88/hr, 分布容量(V_{dss})は0.42 l/kg, クリアランスは0.14 l/hr/kgであった。尿中未変化体排泄率は投与後24 hrで投与量の34%であった。(2)単回経口投与時の薬動力学パラメーターはTab. 2に示した。最高血中濃度(Cp_{max})は投与量に比例して増加し, また血中濃度曲線下面積(AUC)は投与量に応じて原点を通る直線上に乗った。最高血中濃度到達時間(T_{max})は2~4 hrであり, その後の消失半減期(t_{1/2})は約3 hrといずれの投与量においてもほぼ一定であった。尿中未変化体排泄率はいずれの投与量においても投与24 hrで19~26%であった。(3)連続経口投与した時の血中濃度は第1日目に投与後3~4 hrでCp_{max} 0.30 μg/mlに達し, その後のt_{1/2}は約4.3 hrであった。連投3日目においてもCp_{max}は0.36 μg/ml, t_{1/2}は約4.4 hrと連投期間中ほとんど変化しなかった。50 mg投与群においても連投期間中, Cp_{max}, T_{max}, t_{1/2}はほとんど変化しなかった。

薬理作用: YM-09538は静脈内および経口いずれの投与においても心拍数を増加することなく降圧作用を発現した。YM-09538の0.16 mg/kg静脈内投与においては, 投与後6 hrにわたり心拍数に変化を与えることなく臥位収縮期血圧を有意に低下すると共に指尖脈波の波高を有意に増加し, 安静時および運動負荷時のdouble productを有意に低下した。投与前後に行った一般臨床検査ではYM-09538による異常は認められなかつ

た。自覚症状においては静脈内投与した1例において投与後1 hrに軽い起立性低血圧様の症状が認められた。

考察 静脈内および単回経口投与により得られたAUCより求めたYM-09538のsystemic bioavailabilityはほぼ100%であり, 更にYM-09538経口投与後のAUCは投与量に応じて原点を通る直線上に乗っていたことから, propranolol³⁾やlobetalol⁴⁾とは異なり, YM-09538はヒトにおいて経口吸収が高く, 初回通過効果を受けにくい化合物であることが明らかとなった。また, YM-09538は連続経口投与によってもCp_{max}, T_{max}, t_{1/2}がほとんど変化しなかったことから, 連続投与による蓄積性はないことが示唆された。

YM-09538は心拍数増加を起こすことなく臥位血圧を低下し, 指尖脈波波高を増大し, 運動負荷時のdouble productを抑制したことから, 本剤のα・β両受容体遮断作用がこれらの現象に重要な役割を果たしていることが示唆された。

文 献

- 1) Takenaka, T., Shiono, K. and Honda, K. et al.: Antihypertensive and adrenoceptor blocking properties of new sulfonamide-substituted phenylethylamines. Clin. Exper. Hyper.-Theory and Practice, A4: 125-137 (1982).
- 2) Kamimura, H., Sasaki, H. and Kawamura, S.: Determination of the α, β-adrenoceptor blocker YM-09538 in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J. Chromatogr., 225: 115-121 (1981).
- 3) Shand, D. G. and Rangno, R. E.: The disposition of propranolol. I Elimination during oral absorption in man. Pharmacology, 7: 159-168 (1972).
- 4) Martin, L. E., Hopkins, R. and Bland, R.: Metabolism of labetalol by animals and man. Br. J. Pharmac., supplement 3: 695-710 (1976).