

## $\beta$ 遮断剤の運動負荷時血行動態に及ぼす作用 と血中濃度との関係

### — Nadolol と Propranolol との比較 —

中島光好\* 大口貞雄\* 橋本久邦\*

(受付：1984年4月12日)

Relation Between the Effect of Beta-blocking Agents on  
Hemodynamics During Exercise and Their Blood Levels

### — Comparison of Nadolol and Propranolol —

Mitsuyoshi NAKASHIMA\* Sadao OGUCHI\*  
and Hisakuni HASHIMOTO\*

\* Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of  
Medicine

Groups of 6 healthy male subjects were respectively given single oral doses of placebo, nadolol, 20, 40 or 80 mg (Corgard<sup>®</sup>, Squibb, England), or propranolol, 20 or 40 mg (Inderal<sup>®</sup>, ICI, Japan). Exercise tests using a bicycle ergometer were performed with the subjects in supine position before and at 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after administration.

The double products at rest and during exercise were most markedly inhibited at 2 hours after administration of either nadolol or propranolol. Subsequently, the action of propranolol rapidly diminished, whereas nadolol, at each dose level, showed significant inhibition.

The elimination half-lives of unchanged compounds in the blood were 14.0 hours for

---

\* 浜松医科大学薬理学教室  
〒431-31 浜松市半田町 3600

nadolol at 40 mg and 3.8 hours for propranolol at 40 mg, corresponding well with their pharmacological half-lives (17.9 hours and 7.2 hours, respectively).

Hemodynamic parameters, such as cardiac index (CI) and stroke index (SI), were most markedly inhibited at 2 hours after administration of nadolol or propranolol.

In nadolol-treated subjects, mild central nervous system symptoms occurred but all of these symptoms disappeared within 1 to 3 hours.

**Key words :** nadolol, propranolol, pharmacokinetics, pharmacodynamics

## 緒言

Nadolol (以下 Nad), 1-(tert-butylamino)-3-[(5, 6, 7, 8-tetrahydro-cis-6, 7-, dihydroxy-1-naphthyl)oxy]-2-propanol, は米国スクイブ社で開発された新しい $\beta$ 遮断剤で、現在、米国、英国、西独などの諸外国で承認、発売されている。その構造式は Fig. 1 に示すように propranolol (以下 Pro) に類似している。本剤は Fitzgerald の分類で IV 群に属するもので、内因性交感神経刺激作用、膜安定化作用および心臓選択性のない $\beta$ 遮断剤である<sup>1)</sup>が、生体内ではほとんど代謝を受けず、しかも長い血中半減期を有している<sup>2,3)</sup>。また、イヌおよびヒトの静脈内投与により腎血流量を増加させる特色を有している<sup>4)</sup>。

著者らは本剤の日本における臨床第 1 相試験として、健常者を対象に本剤の耐薬性、薬力学作用ならびに薬動力学作用を調べるとともに、Pro との作用の比較を行ったので報告する。この試験は 1979 年 7 月 17 日から同年 9 月 25 日にかけて、浜松医科大学応用生理共同実験室において実施した。

## 対象および試験方法

Placebo (以下 Pla) および Pro は浜松医科大学の男子学生志願者を、Nad は大日本製薬(株)男子志願者を対象に試験薬剤の前臨床試験成績および海外の臨床成績、試験の目的などについて十分に説明した後、書面で試験への参加に同意した者の中から、血圧、心電図(安静時および負荷時)、血液検査、肝機能検査、腎機能検査、検尿に加え

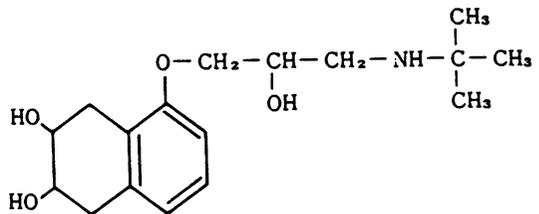


Fig. 1 Chemical structure of nadolol.

て胃・胸部レントゲン検査を行い、異常のない者を選択した。Pla および Pro 群は 6 名、平均年齢 22.3 歳(21~24 歳)、平均体重 61.6 kg (55~69 kg) で各被験者は Pla, Pro 20 mg および 40 mg をそれぞれクロスオーバー法にて 3 回服用した。Nad 群は 11 名、平均年齢 35.7 歳(30~40 歳)、平均体重 63.0 kg (50~70 kg) で、Nad 20 mg, 40 mg および 80 mg を各々 6 名に服用させた。従って、各被験者は 1~2 回の試験に参加した。なお、同一人に投与する場合は、投与間隔は 1 週間以上とした。試験薬剤は、1 錠中 Nad 40 mg および 80 mg を含有する錠剤 Corgard<sup>®</sup>、英国スクイブ社を用いた。Nad 20 mg 投与においては 40 mg 錠を 2 分割して用いた。Pro は市販の Inderal<sup>®</sup> 錠 20 mg を用いた。Pla は Inderal<sup>®</sup> 錠に外観が酷似している乳糖錠を用いた。

各投与群は Fig. 2 に示すスケジュールで試験を実施した。

午前 7 時に普通の朝食を摂らせた後、午前 9 時半に約 80 ml の水とともに錠剤を服用させた。仰臥位にてエルゴメーター負荷試験を 3 min 間実施した。負荷量は 3 min 間の負荷終了時に心拍数が約 120 bpm まで上昇するように設定した。3

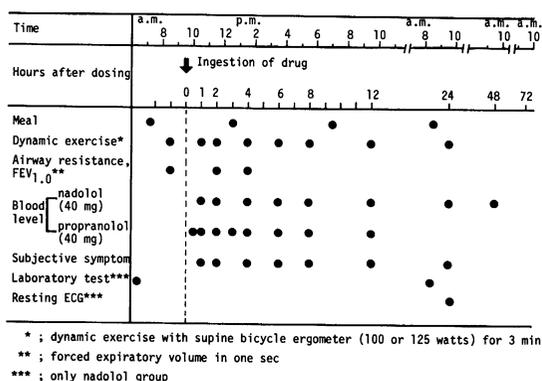


Fig. 2 Test schedule.

min 間の運動負荷により収縮期血圧がほぼプラトーに達することを、左手中指に装着した連続自動血圧記録装置<sup>5)</sup>により確認した。各被験者に対しては 100 または 125 Watt の負荷量で充分であった。心拍数は心電図の R 波をタクメーターに導き測定した。頸動脈波、心音図、心電図より PEPI (左室前駆出時間係数)、ET (左室駆出時間)、PEP/ET を測定し、心エコー図により心室内径を測定し、CI (心係数)、SI (心拍出係数)、EF (駆出率)、SVR (末梢血管抵抗) を算出した。なお、胸部インピーダンス・カルジオグラフィーも同時に測定し、心エコー図の補助手段として用いた。測定時間は負荷前、負荷開始後 3 min に行った。これらの測定を薬物服用前、服用後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hr 目に繰り返し行った。

気道抵抗 ( $R_{aw}$ ) および 1 秒率 ( $FEV_{1.0}$ ) を服用前と服用後 2, 4 hr の負荷前に測定した。これは、血中濃度がピークに達する時間は Pro と Nad ではそれぞれ 2<sup>9)</sup> および 4 hr 目<sup>9)</sup> であると考えたからである。

血中濃度の測定は Pro 40 mg 群、Nad 40 mg 群について行った。採血は Fig. 2 に示すスケジュールで行った。血漿中の Pro 濃度は Shand ら<sup>9)</sup> の蛍光定量法を一部変更した方法により測定した。なお、Nad 濃度はガスクロマトグラフィーによる定量法<sup>3)</sup>により大日本製薬(株)総合研究所薬物動態研究部において測定された。

自覚症状は所定の用紙に被験者自身に自由記載

させることにより調査した。安全性のチェックのため、服用前、服用後 24 hr、1 週間後の 3 回、血液検査、肝機能検査、腎機能検査、検尿を行った。

結果の統計処理については繰り返しのある二元配置の分散分析を用い、有意差のみられた要因の水準間の比較については Sheffé の方法を用いて検定した。また、図表中の投与前値との比較は Student の paired t-test を用いて検定した。

### 試験成績

#### (1) Double product

心筋酸素消費量を反映するといわれる<sup>7,9)</sup> double product (以下、DP) (収縮期血圧×心拍数) について、投与前値を 100% とした時の変化を Fig. 3, 4 に示した。Fig. 3 が安静時の変化であり、Fig. 4 は運動負荷時の変化である。

安静時の DP の変化では、Pla 群は投与後のすべての時間において有意な変化を示さなかった。Nad 20 mg 群の DP の抑制のピークは投与後 2 および 4 hr に見られ、その時の抑制率は共に 23.3% であり、投与前に比べて有意な抑制を示した ( $P < 0.01$ )。Nad 40 mg 群ではピークは投与後 2 hr にあり、30.8% の抑制率を示した ( $P < 0.01$ )。Nad 80 mg 群ではピークは投与後 1 hr に早まったが、抑制率は 24.8% と Nad 40 mg 群に比べて、やや低値を示した ( $P < 0.01$ )。ピーク後の経過については、Nad の各投与群ともに投与後 12 hr までピーク値に近い抑制率を示しており、投与後 24 hr でも Nad 20 mg 群で 18.6%、Nad 40 mg 群で 25.1%、Nad 80 mg 群で 20.7% の抑制率を示したが、投与前と比べて有意差が認められたのは Nad 40 mg 群と Nad 80 mg 群であった (共に  $P < 0.01$ )。

一方、Pro 20 mg 群では DP の抑制のピークは投与後 2 hr に見られ、その時の抑制率は 10.0% であった ( $P < 0.05$ )。Pro 40 群でもピークは投与後 2 hr に見られ、22.5% の抑制率を示した ( $P < 0.01$ )。その後は Nad 群と異なり、DP の抑制は減弱の経過をたどり、投与後 24 hr では投与前

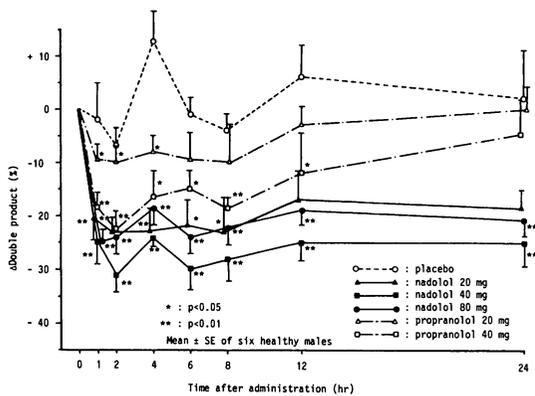


Fig. 3 Percentage changes in at rest double product after a single oral dose of nadolol, propranolol and placebo.

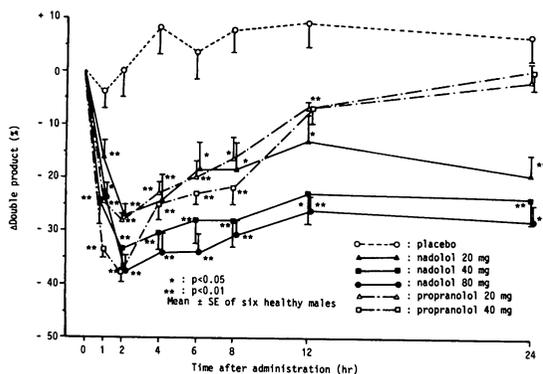


Fig. 4 Percentage changes in dynamic exercise double product after a single oral dose of nadolol, propranolol and placebo.

値近くまで復していた。

運動負荷時の DP の変化では、Pla 群は安静時と同様にすべての時間において有意な変化を示さなかった。Nad では各投与群ともに投与後 2 hr に抑制のピークが見られ、その時の抑制率は Nad 20 mg 群で 27.4%、Nad 40 mg 群で 33.3%、Nad 80 mg 群で 37.6%といずれも有意な抑制を示し (いずれも  $P < 0.01$ )、投与量の増加に応じて抑制率も増加する傾向が見られた。その後の経過については、Nad の各投与群ともに緩徐な抑

制の回復が見られているが、投与後 24 hr においても Nad 20 mg 群で 19.5%、Nad 40 mg 群で 23.7%、Nad 80 mg 群で 28.0%といずれも有意な抑制を示していた (いずれも  $P < 0.01$ )。

Pro 20 mg 群では抑制のピークは投与後 2 hr に見られ、その時の抑制率は 28.0%であり ( $P < 0.01$ )、Nad 20 mg 群のピーク時の抑制率と良く一致していた。Pro 40 mg 群でも抑制のピークは投与後 2 hr に見られたが、その時の抑制率は 38.0%であり ( $P < 0.01$ )、Nad 40 mg 群のピーク時の抑制率よりも Nad 80 mg 群のピーク時の抑制率に近い値を示した。Pro 群のその後の経過については Nad 群と異なり、急速な抑制の減弱を示し、投与後 24 hr では Pro 20 mg 群の抑制率は 1.9%、Pro 40 mg 群のそれは 0.1%と抑制は認められなかった。

安静時および運動負荷時の DP について、薬剤と時間を要因に、被験者を繰り返しとした二元配置の分散分析を行った所、安静時、運動負荷時ともに、薬剤と時間の 2 要因で有意差が認められた ( $P < 0.01$  および  $P < 0.001$ )。そこで、これらの有意差の認められた要因について、どの水準間で有意差があるのかを Scheffé の方法を用いて検定した。

その結果、安静時は Tab. 1 に示すごとく、薬剤間と比較において、Pla 群と Nad, Pro の各投与群、Nad の各投与群と Pro 20 mg 群、Nad 40 mg 群と Pro 40 mg 群、Nad 80 mg 群と Pro 40 mg 群、Pro 20 mg 群と Pro 40 mg 群との間に有意差が認められた ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。時間間の比較においては、有意差が認められたのは、投与後 2 hr と投与後 12 hr ( $P < 0.05$ )、投与後 2 hr と投与後 24 hr ( $P < 0.01$ ) の間のみであった。

運動負荷時の結果では Tab. 2 に示すごとく、Pla 群と Nad, Pro の各投与群、Nad 20 mg 群と Nad 80 mg 群、Nad 80 mg 群と Pro 20 mg 群との間に有意差が認められた ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。時間間の比較では、安静時と同様に投与後 2 hr と投与後 12 hr、投与後 2 hr と投与後 24 hr の間に有意差が認められた (共に  $P < 0.01$ )。

Tab. 1 Two-way Analysis of Variance with Repetition (resting double product)

| Factor | s.s.      | d.f. | M.S.     | F <sub>0</sub> |
|--------|-----------|------|----------|----------------|
| Drug   | 22609.862 | 5    | 4521.972 | 39.0970***     |
| Time   | 2275.269  | 6    | 379.212  | 3.2787**       |
| D x T  | 1784.847  | 30   | 59.495   | 0.5144         |
| R      | 24288.654 | 210  | 115.660  |                |
| Total  | 50958.632 | 251  |          |                |

| - Drug - |                          | - Time - |  |
|----------|--------------------------|----------|--|
| Pla      | <***<***<***<***<***<*** | 1h       | N.S., N.S., N.S., N.S., N.S., N.S., N.S. |
| Nad 20mg | N.S., N.S., >***, N.S.   | 2h       | N.S., N.S., N.S., N.S., >***, >***       |
| Nad 40mg | N.S., >***, >***         | 4h       | N.S., N.S., N.S., N.S., N.S., N.S.       |
| Nad 80mg | >***, >***               | 6h       | N.S., N.S., N.S., N.S.                   |
| Pro 20mg | <***                     | 8h       | N.S., N.S., N.S.                         |
| Pro 40mg |                          | 12h      | N.S.                                     |
|          |                          | 24h      |  |

\* : P<0.05, \*\* : P<0.01, \*\*\* : P<0.001

Tab. 2 Two-way Analysis of Variance with Repetition (dynamic exercise double product)

| Factor | s.s.      | d.f. | M.S.     | F <sub>0</sub> |
|--------|-----------|------|----------|----------------|
| Drug   | 32108.307 | 5    | 6421.661 | 76.1781***     |
| Time   | 7634.681  | 6    | 1272.447 | 15.0946***     |
| D x T  | 5567.256  | 30   | 185.575  | 2.2014         |
| R      | 17702.586 | 210  | 84.298   |                |
| Total  | 63012.829 | 251  |          |                |

| - Drug - |                          | - Time - |  |
|----------|--------------------------|----------|--|
| Pla      | <***<***<***<***<***<*** | 1h       | N.S., N.S., N.S., N.S., N.S., N.S., N.S. |
| Nad 20mg | N.S., <***, N.S., N.S.   | 2h       | N.S., N.S., N.S., N.S., >***, >***       |
| Nad 40mg | N.S., N.S., N.S., N.S.   | 4h       | N.S., N.S., N.S., N.S., N.S., N.S.       |
| Nad 80mg | >***, N.S.               | 6h       | N.S., N.S., N.S., N.S.                   |
| Pro 20mg | N.S.                     | 8h       | N.S., N.S., N.S.                         |
| Pro 40mg |                          | 12h      | N.S.                                     |
|          |                          | 24h      |  |

\* : P<0.05, \*\* : P<0.01, \*\*\* : P<0.001

(2) 血漿中濃度と double product(DP)との相関  
 Nad 40 mg 群および Pro 40 mg 群の両群について、血漿中未変化体濃度の推移と運動負荷時 DP

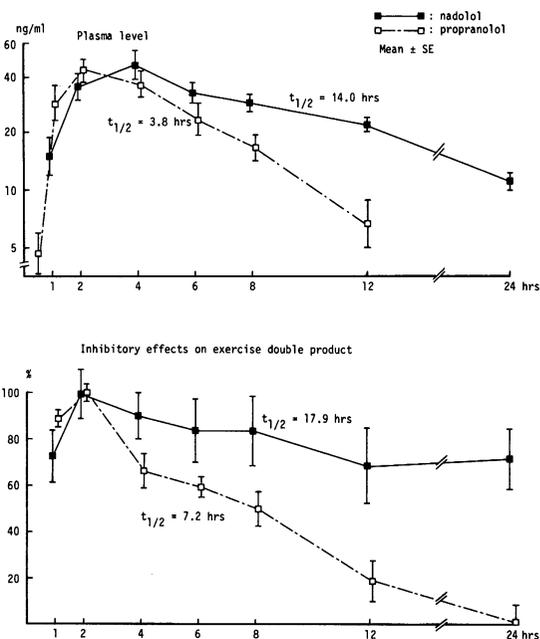


Fig. 5 Time course of plasma levels and effects of nadolol and propranolol after a single oral dose of 40 mg in 6 healthy males.

のピーク時の抑制率を 100%とした時の推移を対比させて、Fig. 5 に示した。

Nad 40 mg 群の血漿中濃度のピークは DP のピークよりもやや遅れて、投与後 4 hr に見られ、その時の濃度は 47.3 ng/ml であり、以後は 14.0 hr の半減期で減衰した。Pro 40 mg 群では血漿中濃度のピークは DP のピークと同じ投与後 2 hr に見られ、その時の濃度は 45.1 ng/ml であり、以後は 3.8 hr の半減期で減衰した。Nad 40 mg 群、Pro 40 mg 群ともに血漿中濃度の推移と運動負荷時 DP の推移は類似したパターンを示し、血中半減期の長さに応じて DP の抑制も持続する傾向にあった。

次に、Nad 40 mg 群と Pro 40 mg 群の各測定時点における血漿中濃度と、その時の DP の抑制率との相関を Fig. 6 に示した。Nad 40 mg 群では  $r=0.58$ 、Pro 40 mg 群では  $r=0.62$  の有意な相関が認められた (共に  $P<0.001$ )。

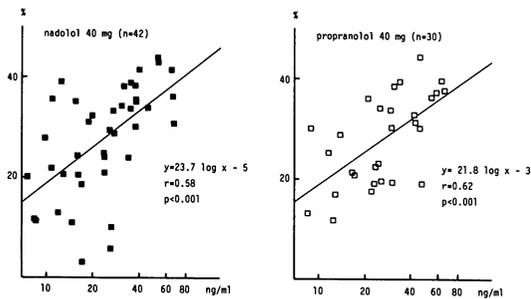


Fig. 6 Correlation of plasma levels of nadolol and propranolol with % reduction of double product after dynamic exercise in 6 healthy males.

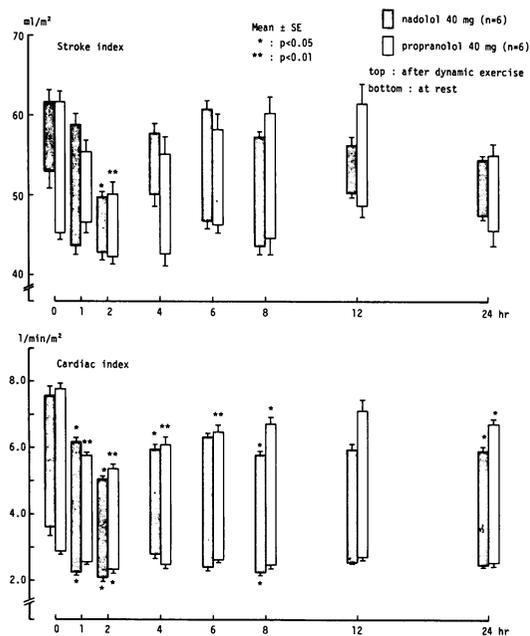


Fig. 7 Effects of nadolol and propranolol on stroke index and cardiac index.

Fig. 7 Effects of nadolol and propranolol on stroke index and cardiac index.

### (3) 心拍出係数 (SI) および心係数 (CI)

安静時および運動負荷時の SI と CI の推移を Fig. 7 に示した。

安静時の SI については、投与前は Nad 40 mg 群 53.5 ml/m<sup>2</sup>, Pro 40 mg 群 45.6 ml/m<sup>2</sup> であった。投与後 2 hr ではそれぞれ 43.0 ml/m<sup>2</sup>, 42.6 ml/m<sup>2</sup> と低下したが、共に有意の変化ではなかつた。

た。その後の経過においては、両群ともに SI の有意な低下は認められなかった。運動負荷時では、投与前は Nad 40 mg 群, Pro 40 mg 群共に 61.8 ml/m<sup>2</sup> であったが、投与後 2 hr ではそれぞれ 49.9 ml/m<sup>2</sup>, 50.8 ml/m<sup>2</sup> と有意な低下を示した (P < 0.05 と P < 0.01)。しかし、以後の経過においては SI の有意な変化は両群ともに認められなかった。

次に CI については、安静時は投与前 Nad 40 mg 群 3.61 l/min/m<sup>2</sup>, Pro 40 mg 群 2.91 l/min/m<sup>2</sup> であったが、Nad 40 mg 群では投与後 1 hr から有意な低下がみられ、投与後 2 hr では、Nad 40 mg 群 2.11 l/min/m<sup>2</sup>, Pro 40 mg 群 2.30 l/min/m<sup>2</sup> と共に有意な低下を示した (共に P < 0.05)。その後は Nad 40 mg 群で投与後 8 hr に有意な低下を認めた (P < 0.05) 以外は、有意な変化は認められなかった。一方、運動負荷時では投与前は Nad 40 mg 群 7.53 l/min/m<sup>2</sup>, Pro 40 mg 群 7.80 l/min/m<sup>2</sup> であったのが、投与後 1 hr から両群ともに有意な低下を示し、投与後 2 hr ではそれぞれ 5.04 l/min/m<sup>2</sup> (P < 0.05), 5.40 l/min/m<sup>2</sup> (P < 0.01) と、最大の低下を示した。その後も、Nad 40 mg 群では投与後 4, 8 hr, Pro 40 mg 群では投与後 4, 6, 8 hr に有意な低下が見られており、投与後 24 hr でも両群とも有意な低下が認められた (共に P < 0.05)。

### (4) PEPI, PEP/ET, 駆出率 (EF) ならびに末梢血管抵抗 (SVR)

安静時および運動負荷時ともに SI, CI が最も低下した投与後 2 hr における、PEPI, PEP/ET, EF ならびに SVR の変化を Fig. 8 に示した。

安静時の PEPI および PEP/ET は両群共に、投与前に比べて延長ないし増加を示したが、PEPI と PEP/ET の有意な変化がみられたのは Pro 40 mg 群のみであった (共に P < 0.01)。

EF については、両群ともに安静時、運動負荷時において低下が見られたが、有意差が認められたのは、両群ともに運動負荷時においてであった (P < 0.01 および P < 0.05)。

SVR については、Nad 40 mg 群では安静時お

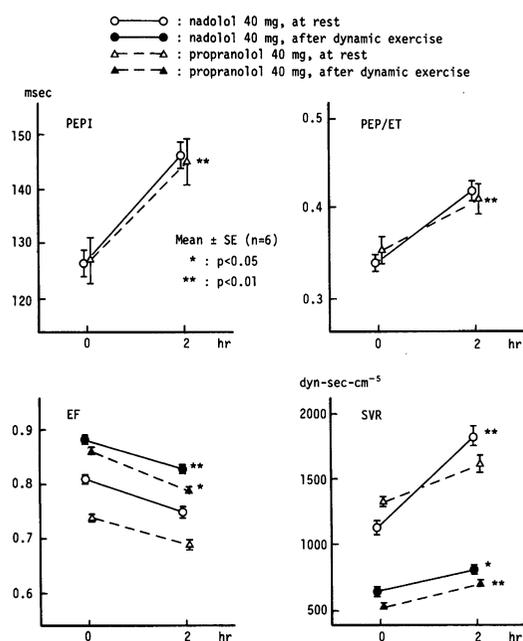


Fig. 8 Effects of nadolol and propranolol on PEP1, PEP/ET, ejection fraction and systemic vascular resistance after 2 hours of oral administration.

および運動負荷時共に増加が見られたが ( $P < 0.01$  および  $P < 0.05$ ), Pro 40 mg 群では有意な増加が認められたのは運動負荷時のみであった ( $P < 0.01$ ).

#### (5) 気道抵抗 ( $R_{aw}$ ) および1秒率 ( $FEV_{1.0}$ )

Nad または Pro の血漿中濃度がピークに達すると考えられた投与後 2 hr および 4 hr に  $R_{aw}$  と  $FEV_{1.0}$  を測定し、投与前と比較した (Tab. 3).

Nad では各投与群ともに  $R_{aw}$ ,  $FEV_{1.0}$  の有意な変化は認められなかったが、Pro においては、40 mg 群において投与後 4 hr の  $R_{aw}$  が有意な増加を示した ( $P < 0.05$ ). Pro 20 mg 群では  $R_{aw}$ ,  $FEV_{1.0}$  の有意な変化は認められなかった。

#### (6) 副作用および臨床検査

本試験期間中に Nad の各投与群に認められた自覚症状としては、20 mg 群、40 mg 群で眠気が各 1 例、80 mg 群で頭痛・倦怠感・頭のふらつきが 1 例と眠気が 1 例に認められた。これらの症状はいずれも 1~3 hr 後には消失した。また、上記

Tab. 3 Airway Resistance ( $R_{aw}$ ) and Forced Expiratory Volume in One Sec ( $FEV_{1.0}$ ) before and after a Single Oral Dose of Nadolol, Propranolol and Placebo

| Drug              | n  | Item           | Time after administration |                  |                   |
|-------------------|----|----------------|---------------------------|------------------|-------------------|
|                   |    |                | before                    | 2 hour           | 4 hour            |
| Placebo           | 6  | $R_{aw}$ 1)    | $1.87 \pm 0.14$           | $2.10 \pm 0.40$  | $1.98 \pm 0.22$   |
|                   |    | $FEV_{1.0}$ 2) | $94.74 \pm 2.91$          | $94.33 \pm 2.86$ | $93.17 \pm 2.35$  |
| Propranolol 20 mg | 5† | $R_{aw}$       | $1.80 \pm 0.16$           | $2.22 \pm 0.28$  | $2.14 \pm 0.31$   |
|                   |    | $FEV_{1.0}$    | $97.76 \pm 1.38$          | $95.36 \pm 3.18$ | $95.94 \pm 1.25$  |
| Propranolol 40 mg | 5† | $R_{aw}$       | $1.72 \pm 0.08$           | $2.20 \pm 0.25$  | $2.12 \pm 0.19^*$ |
|                   |    | $FEV_{1.0}$    | $98.10 \pm 1.43$          | $98.41 \pm 0.70$ | $98.08 \pm 0.93$  |
| Nadolol 20 mg     | 6  | $R_{aw}$       | $1.60 \pm 0.08$           | $1.52 \pm 0.08$  | $1.48 \pm 0.10$   |
|                   |    | $FEV_{1.0}$    | $93.53 \pm 2.33$          | $91.60 \pm 2.68$ | $88.94 \pm 3.73$  |
| Nadolol 40 mg     | 6  | $R_{aw}$       | $1.37 \pm 0.11$           | $1.42 \pm 0.18$  | $1.37 \pm 0.16$   |
|                   |    | $FEV_{1.0}$    | $97.78 \pm 1.41$          | $95.80 \pm 2.71$ | $95.73 \pm 2.59$  |
| Nadolol 80 mg     | 6  | $R_{aw}$       | $1.40 \pm 0.11$           | $1.42 \pm 0.13$  | $1.33 \pm 0.13$   |
|                   |    | $FEV_{1.0}$    | $93.57 \pm 2.91$          | $92.62 \pm 3.35$ | $93.50 \pm 3.05$  |

1)  $R_{aw}$ ; cm H<sub>2</sub>O/l/sec 2)  $FEV_{1.0}$ ; %

Values are means  $\pm$  SE. \*;  $p < 0.05$

†;  $R_{aw}$  and  $FEV_{1.0}$  were not measured in one subject owing to circumstances.

以外の症状として、運動負荷中および負荷後に足(膝)の疲労感を訴えた者がかなりの割合で認められた。

Pla 群、Pro 群では上記の足(膝)の疲労感以外の訴えは認められなかった。

Nad 群において投与前後で実施した臨床検査では、特に問題となるような異常変動は認められなかった。また、Nad 投与後 24 hr に安静時心電図を記録したが、Nad 20 mg 群、Nad 40 mg 群で各 2 例、Nad 80 mg 群で 3 例に洞性徐脈が認められた以外は、心電図上の変化は認められなかった。

## 考 察

Nadolol は内因性交感神経刺激作用、膜安定化作用のみならず心臓選択性も有していない  $\beta$  遮断剤であるが<sup>1)</sup>、生体内で代謝を受けず<sup>2)</sup>、腎から排泄されるため<sup>3)</sup>、血中の消失半減期が長く、そのために  $\beta$  遮断作用が持続的であるのが特徴とされている。欧米諸国では 1 日 1 回投与が可能な  $\beta$  遮断剤として、すでに市販されている。

今回、日本における nadolol の臨床第 1 相試験を実施するに当たり、耐薬性の検討に加えて、運動負荷試験を施行して本剤の特徴とされている  $\beta$  遮断作用の持続性について、placebo や propran-

olol を対照薬に用いて比較検討した。

Nadolol の初回投与量については、薬理実験の成績<sup>1)</sup>で nadolol は propranolol と同程度の強さの  $\beta$  遮断力を示していることや、米国、英国における臨床用量が、1日 40 mg から投与を開始することになっているので、今回の試験においては、日本における propranolol の通常の 1 回服用量と等しく、米国、英国の半量に相当する 20 mg から投与を開始し、耐薬性を検討しながら、40 mg、80 mg に増量した。

$\beta$  遮断作用を臨床薬理的に検討する方法として、運動負荷試験は広く用いられている<sup>2)</sup>が、今回は double product 以外の諸循環指標も同時に測定する必要上、仰臥位でのエルゴメーター負荷試験を実施し、心エコー図を撮影出来るように配慮した。

安静時および運動負荷時の double product は、nadolol, propranolol とともに投与前および placebo 投与時に比べて有意な抑制を示した。Nadolol の各投与群の抑制のピークは投与後 1~2 hr に見られ、その時の抑制率は安静時、運動負荷時共に 20 mg 群よりも 40 mg 群や 80 mg 群の方がより大きかったが、40 mg 群と 80 mg 群の間には一定の関係は見られなかった。

Double product の抑制の持続性については、nadolol の各投与群は投与後 24 hr まで有意な抑制を示したのに対して、propranolol の両投与群では投与後 24 hr には抑制は見られず、nadolol の作用が持続的であることが認められた。

両剤の持続性の相違に関して、血中未変化体濃度の推移と double product の推移の関連性について検討した所、double product より求めた薬力学的半減期は nadolol 40 mg 群で 17.9 hr, propranolol 40 mg 群では 7.2 hr であり、血中消失半減期はそれぞれ 14.0 hr と 3.8 hr であり、各薬剤における両半減期は良い対応を示した。また、nadolol 40 mg 群、propranolol 40 mg 群の血中濃度とその時の double product の抑制率の間には、それぞれ  $r=0.6$  の有意な相関が認められた。以上の結果より、 $\beta$  遮断作用と血中未変化体濃度と

の間には相関関係があるものと考えられる。

Vukovich ら<sup>10)</sup>も健常人および軽症本態性高血圧症患者に対して、nadolol, propranolol 他 4 種の  $\beta$  遮断剤 (pindolol, atenolol, timolol, oxprenolol) のトレッドミル運動負荷時の  $\beta$  遮断作用を、クロスオーバー法により検討している。その成績によると、血中半減期の長いものほど薬力学的半減期も長く、上記 6 種の  $\beta$  遮断剤の中で、nadolol は血中半減期、薬力学的半減期とも一番長かったと報告している。

今回の試験において、心エコー図や胸部インピーダンス・カルジオグラフィ等も同時に記録し、心係数 (CI) や心拍出係数 (SI) 等の諸循環指標の変化についても検討を加えたが、測定値の信頼性の点から、今回の試験においては心エコー図の結果より諸循環指標を算出し、胸部インピーダンス・カルジオグラフィより求めた値は参考に止めたが、心エコー図とほぼ同様な傾向であった。

Nadolol は膜安定化作用を有していないため<sup>11)</sup>、麻酔イヌ<sup>12)</sup>や粥状硬化ウサギ<sup>12)</sup>およびモルモット摘出心房<sup>13)</sup>の実験において、propranolol と異なり心筋抑制作用を示さないと報告されているが、今回の成績では、nadolol は propranolol と同様に心機能の抑制が認められた。これは心筋抑制作用によるものでなく、 $\beta$  遮断作用によるものであると考えられる。

Nadolol は脂溶性が極めて低いため、血液-脳関門を通過し難い  $\beta$  遮断剤といわれているが<sup>13)</sup>、今回の nadolol の各投与群において、眠気、頭痛、倦怠感、頭のふらつき等の軽度の中樞神経系作用と思われる症状が一過性に出現した。Nadolol と同様に血液-脳関門を通過し難いといわれている atenolol や practolol でも中樞神経系症状が報告<sup>14)15)</sup>されているので、 $\beta$  遮断剤の血液-脳関門通過度と中樞神経系症状との関連については今後検討すべき問題であろう。

以上のごとく、nadolol は double product の抑制を指標とした  $\beta$  遮断作用の臨床薬理的な検討において、その作用は 24 hr 持続することが認めら

れ、また、double productの抑制率から算出した薬力学的半減期は、1日3回投与を必要とするpropranololの約2.5倍であったことから、今後の臨床試験においては1日1回の投与で有効性が期待出来るものと考えられる。

また、nadololの心機能に対する抑制作用の強さは、propranololと同程度であり、nadolol投与後24hrに記録した安静時心電図において、洞性徐脈を半数近く認めたことから、今後の使用に際しては徐脈や心不全徴候に対する注意が必要であろう。

### 結 語

(1) Placebo, nadolol 20 mg, 40 mg, 80 mgならびにpropranolol 20 mg, 40 mgを健常男子各6名に1回経口投与し、仰臥位エルゴメーター負荷試験を投与前、投与後1, 2, 4, 6, 8, 12, 24hrに実施した。

(2) 安静時および運動負荷時のdouble productは、nadololおよびpropranololの投与により投与後2hrで最も強く抑制された。その後は、propranololにおいては急速な作用の減弱がみられたのに対して、nadololでは各投与量ともに投与後24hrまで有意な抑制を示した。

(3) 血中未変化体濃度の消失半減期はnadolol 40 mgで14.0 hr, propranolol 40 mgで3.8 hrであり、それぞれの薬力学的半減期17.9 hr, 7.2 hrと良い対応を示した。

(4) 心係数(CI)、心拍出係数(SI)等の諸循環指標は、nadolol, propranololともに投与後2hrで最も強く抑制された。

(5) Nadolol投与例に、軽度の中樞神経系作用と思われる症状がみられたが、いずれも1~3hr後には消失した。

なお、本論文の要旨については1980年8月3日の第1回国際臨床薬理学会(ロンドン)(ポスター・セッション)および1980年11月25日の第1回日本臨床薬理学会(東京)において発表した。

### 文 献

- 1) Lee, R. J., Evans, D. B., Baky, S. H. et al. : Pharmacology of nadolol (SQ 11725), a  $\beta$ -adrenergic antagonist lacking direct myocardial depression. *Eur. J. Pharmacol.*, 33 : 371-382 (1975).
- 2) Dreyfuss, J., Griffith, D. L., Singhvi, S. M. et al. : Pharmacokinetics of nadolol, a beta-receptor antagonist : administration of therapeutic single- and multiple-dosage regimens to hypertensive patients. *J. Clin. Pharmacol.*, 19 : 712-720 (1979).
- 3) 山口俊和, 関根 豊, 橋本昌久 :  $\beta$ 遮断剤Nadololのヒトにおける生体内動態. 薬理と治療, 11 : 5151-5156 (1983).
- 4) Hollenberg, N. K., Douglass, F. A., Mckinstry, D. N. et al. :  $\beta$ -Adrenoceptor-blocking agents and the kidney : effect of nadolol and propranolol on the renal circulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 7, Suppl. 2 : 219 S-225 S (1979).
- 5) Nakashima, M., Suzuki, K., Hashimoto, H. et al. : Evaluation of a noninvasive automatic continuous systolic blood pressure monitor and a noninvasive deep body thermometer for clinical trials-Comparison of three acute hypotension cases-. 臨床薬理, 10 : 541-546 (1979).
- 6) Shand, D. G., Nuckolls, E. M., Oates, J. A. et al. : Plasma propranolol levels in adults with observations in four children. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 11 : 112-120 (1970).
- 7) Robinson, B. F. : Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation*, 35 : 1075-1083 (1969).
- 8) Fletcher, G. F., Cantwell, J. D., Edward, W. W. et al. : Oxygen consumption and hemodynamic response of exercises used in training of patients with recent myocardial infarction. *Circulation*, 60 : 140-144 (1979).
- 9) 木之下正彦, 福原武久, 尾崎信之ほか : 安静時並びに臥位運動負荷時血行動態に及ぼす $\beta$ 遮断剤の影響. 臨床薬理, 11 : 171-178 (1980).
- 10) Vukovich, R. A., Foley, J. E., Brown, B. et al. : Effect of  $\beta$ -blockers on exercise double product (systolic blood pressure  $\times$  heart rate). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 7, Suppl. 2 : 167 S-172 S (1979).
- 11) Gibson, J. K., Gelband, H., Bassett, A. L. et al. : Direct and beta adrenergic blocking actions

- of nadolol (SQ 11725) on electrophysiologic properties of isolated canine myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **202** : 702-710 (1977).
- 12) Lee, R. J., Dickerson, D. D., Fulmor, I. E. et al. : Direct myocardial depressant effects of several  $\beta$ -adrenergic blocking agents in the unanesthetized atherosclerotic rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **158** : 147-150 (1978).
- 13) Mckinstry, D. N. and Dreyfuss, J. : Pharmacokinetics of nadolol. Royal Society of Medicine : International Congress and Symposium Series No. 37, p. 31-38 (1980).
- 14) 大島研三, 池田正男, 金子好宏ほか : Atenololの本態性高血圧症に対する臨床効果—二重盲検法による propranolol との比較対照試験—. *医学のあゆみ*, **118** : 52-66 (1981).
- 15) Frishman, W., Silverman, R., Strom, J. et al. : Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 4. Adverse effects. Choosing a  $\beta$ -adrenoceptor blocker. *Am. Heart J.*, **98** : 256-262 (1979).