ORIGINAL

健康人における Labetalol の薬物動態と薬理作用

海老原 昭夫* 田原 一二* 岡 太一*

(受付: 1981 年 4 月 24 日)

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Labetalol in Healthy Volunteers

Akio EBIHARA* Kazuji TAWARA* and Taichi OKA*

* Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical School

Labetalol, a newly developed α , β -blocking agent, was orally administered to 5 male healthy volunteers and its pharmacokinetics and pharmacodynamics were investigated.

Serum and urine concentration of labetalol was determined by fluorometry. The time course of the serum concentration was able to be fitted to the two compartment open model. The time to the maximum serum concentration was 1-1.5 hours, and the maximum serum concentration was 21.8 ng/ml after 50 mg dose, 59.7 ng/ml after 100 mg dose, and 163.3 ng/ml after 200 mg dose. The elimination half-life was 8.62-17.65 hours. The fraction of drug excreted in unchanged form into 0-24 hours' urine was about 2%.

Both systolic and diastolic blood pressures were significantly decreased by single oral dose of 50 mg, 100 mg and 200 mg in the supine, sitting and standing positions. The reduction of the blood pressure was bigger in standing position than in the supine and sitting positions. Exercise-induced elevation of systolic blood pressure and tachycardia were attenuated by the administration of labetalol. The percent reduction of exercise-induced tachycardia was significantly correlated with the logarithm of the serum concentration of labetalol.

In some subjects, scalp tingling, tiredness of the lower legs during exercise, drowsiness, nausea and postural dizziness were complained above the dose of 100 mg in this study.

* 自治医科大学臨床薬理学教室

〒329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺

Key words : labetalol, α , β -blocking agent, pharmacokinetics, pharmacodynamics

緒 言

1964 年 Prichard ら¹⁾が propranolol の降圧作用について報告して以来、 β 遮断薬の降圧作用に関する論文は夥しい数に上る。

Labetalol hydrochloride (以下 labetalol) は英国グラクソ社で開発された β 遮断薬であるが、従来の β 遮断薬と異なり α 遮断作用を併せもつことが報告され、すぐれた降圧薬として現在すでにイギリス、ドイツなどで広く降圧薬として用いられており、本邦においても臨床試験が進められている。

Labetalol のヒトにおける薬物動態についてはすでに Martin ら²⁾および Louis ら³⁾により報告されているが、いずれも投与後約 6~8 hr しか観察していないので、 β 相における除去半減期 $t_{1/2\beta}$ などの信頼すべき成績が得られていない。

今回著者らは健康成人志願者 5 名を対象として labetalol の 1 回経口投与試験を行い、本邦人における薬物動態ならびに薬理作用について検討した。

対象および方法

(1) 被験者

8 人の成人男子志願者から諸検査によって本試験に適切であると判断され、文書にて同意を示した 5 名を被験者とした。被験者の年齢は 22~26 歳 (平均 24.4 歳)、体重は 55~65 kg (平均 61.6 kg) であった。

(2) 試験薬剤

Labetalol 50 mg を含有する白色錠剤を用いた。

(3) 投与方法

試験は第 1 回、第 2 回、第 3 回に分け、それぞれ labetalol 50 mg 錠、1 錠 (50 mg)、2 錠 (100 mg)、4 錠 (200 mg) の 1 回経口投与を行い、各回の間にはそれぞれ 1 週間の休薬期をおいた。

投薬前日よりアルコール含有飲料、煙草、カフェイン含有飲料の摂取を禁止し、試験当日は午前 9 時に labetalol 錠を 1 回投与し、投与 2 hr 後に軽い朝食 (サンドウィッチ) を摂取させた。

(4) 検査

投与前、投与 1.5 hr 後、3 hr 後、8 hr 後、24 hr 後に次の諸検査を施行した。

i) 体位変換試験

まず被験者を仰臥位にして、次に坐位、さらに立位にして血圧および心拍数を測定した。体位変換後の血圧および心拍数の測定は体位変換後可及的速やかに行った。

ii) 亜最大運動負荷試験

体位変換試験後自転車型エルゴメーター (Jonas® 990) を用いて、亜最大運動負荷試験を行い、負荷前後の心拍数および血圧を測定した。運動負荷量は予備試験において各被験者ごとに運動時の心拍数増加曲線から判断して、心拍数がほぼ最大となる負荷量 (亜最大負荷量) をきめておき、各回の運動負荷試験においてはこれと同一の負荷を行った。

体位変換試験時、亜最大運動負荷試験時ともに心拍数はテレメーター型タコメーター (日本光電、RT-5) を用い、心電図の R 棘に同期させて求め、血圧は超音波ドップラー式自動血圧計 (Arterio-sonde®, 1015) を用いて測定した。

iii) 肺機能検査

肺機能検査器 (Monahan, M-403) を用い努力性肺活量 FVC、一秒量 FEV_{1.0}、ピークフロー PF を測定した。

iv) 心エコー図 UCG

投与前および投与 1.5 hr 後にエコーカルジオグラフ (フクダ、SSD-110S) を用い、Mモード心エコー図を撮影した。

(5) 血清中薬物濃度の測定

投与前、投与 1, 2, 3, 5, 8, 24 hr 後に肘静脈から採血を行い、血清中薬物濃度を測定した。

(6) 尿中薬物濃度の測定

投与後 0~2 hr, 2~5 hr, 5~8 hr, 8~24 hr の 4 回に分け, 投与後 24 hr の採尿を行い, 尿中薬物排泄量を測定した。血清中および尿中薬物濃度の測定は新日本実業東京研究所において蛍光法⁴⁾により行った。

(7) 成績の解析

i) 薬物動態の解析

個々の被験者についての血中濃度の値から判断して, それぞれ two compartment open model をあてはめ, 各種薬物動態値を算出した⁵⁾。また血中濃度曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ を算出し, 初回通過効果の限界を推測した。

Tab.1 Labetalol 投与後の自覚症状

被 検 者	自 覚 症
A	100mg, 200mg 服薬 0.5~10時間後頭皮のつっぱるような、 毛が立つような感じあり、 100mg 以上で運動時下肢がだるい
B	100mg 服薬 7時間半後200mg 服薬 1~2 時間後頭皮のつっぱる感じあり、 200mg 服薬30分後眠気悪心あり、 100mg 以上で運動時下肢がだるい
C	特別なことなし
D	200mg 服薬 2 時間後軽い頭痛あり (感冒)
E	200mg 服薬 3 時間後立ちくらみあり

Tab.2 Labetalolの臥位、坐位および立位の血圧、心拍数におよぼす影響

用 量 (mg)	体 位	投 与 後 時 間 (hr)							
		0	1	2	3	5	8	24	
50	臥位	最大血压	112.0±1.4	107.2±1.2	108.4±3.1	106.4±1.7*	109.6±1.7	110.8±2.7	104.8±2.7**
		最小血压	70.4±3.0	69.6±3.7	68.8±3.2	68.0±2.8	62.0±4.3	64.0±5.3	62.4±1.3
		心拍数	62.0±2.3	63.5±5.4	64.0±3.6	60.8±2.4	53.6±4.3*	58.4±5.9	55.2±1.7
	坐位	最大血压	114.8±2.2	111.2±2.3	110.4±3.5	112.0±2.3	114.4±2.7	118.0±2.3	107.0±3.4
		最小血压	76.4±3.7	71.6±3.3	77.6±2.9	74.4±1.7	67.6±1.2	73.2±4.1	73.6±4.0
		心拍数	69.2±3.4	63.0±3.1*	68.5±3.8	67.2±2.4	60.4±1.3	65.6±4.1**	63.0±4.1
	立位	最大血压	115.6±2.3	116.4±3.3	112.4±2.3	107.6±3.2	114.4±1.7	112.8±3.3	110.0±3.8*
		最小血压	79.2±2.4	75.6±3.6	76.4±3.3	74.4±3.2	75.6±1.7	72.8±3.7*	72.8±3.0
		心拍数	74.6±3.5	69.2±3.8	66.4±3.3	67.6±3.5	67.6±1.7	66.4±3.7**	66.4±3.2
100	臥位	最大血压	102.4±1.2	101.2±1.5	101.2±1.2	104.4±2.3	107.2±2.9	105.2±1.0	105.6±2.0
		最小血压	67.2±1.4	68.4±3.8	66.8±3.1	65.2±1.7	55.2±3.4	62.0±1.1	65.6±2.9
		心拍数	59.5±0.5	60.0±3.7	60.0±2.3	57.2±1.4	48.8±3.4*	53.6±0.7	56.0±2.8
	坐位	最大血压	109.2±2.4	106.8±4.3	109.2±3.9	109.2±2.4	112.4±1.2	106.4±1.9	113.2±3.6
		最小血压	77.6±2.1	78.0±3.0	76.8±2.4	72.0±2.4	68.4±3.3	69.6±2.0*	69.2±3.5*
		心拍数	69.6±2.4	70.4±3.4	69.6±2.9	64.0±1.7	59.2±2.0	62.4±1.6*	58.8±2.4**
	立位	最大血压	105.2±2.9	104.8±2.7	105.6±1.5	105.6±1.2	108.0±1.7	104.0±2.1	106.0±2.6
		最小血压	74.8±2.7	77.2±3.6	77.6±1.9	76.0±1.7	77.6±1.7	76.8±2.8	73.2±3.6
		心拍数	67.6±2.4	69.2±3.5	70.8±2.0	67.2±0.8	69.6±2.3	68.0±2.6	62.0±3.0
200	臥位	最大血压	102.4±2.6	101.2±3.4	103.2±3.0	103.6±4.1	109.2±1.0*	107.2±2.9*	102.4±2.9
		最小血压	64.4±4.8	62.8±3.6	64.8±4.5	64.4±4.3	64.4±2.6	62.4±2.5	64.4±3.9
		心拍数	56.0±4.6	56.4±3.7	58.8±5.0	59.2±3.6	57.2±3.0	54.8±2.2	58.4±3.5
	坐位	最大血压	110.4±3.9	107.2±3.4	104.0±3.3	102.4±3.4*	105.2±2.3	104.4±3.1	108.8±3.5
		最小血压	77.2±3.3	74.0±4.1	70.0±3.8*	72.0±3.3	72.4±2.2	68.4±1.7**	73.2±4.0
		心拍数	70.0±2.8	67.6±3.7	60.8±5.3*	65.6±3.3	64.4±2.0	60.4±1.7**	67.2±3.7
	立位	最大血压	111.6±4.8	104.4±1.9	98.0±2.8**	96.0±2.8*	106.8±2.6	102.4±3.3	109.2±2.2
		最小血压	82.4±3.5	79.6±4.3	74.8±3.6**	75.6±2.7*	78.0±3.2	74.0±3.0*	78.8±3.2**
		心拍数	75.2±3.9	71.2±3.3	66.8±3.6	66.4±1.7*	69.6±3.2	64.8±3.3	70.0±2.2

単位 血圧: mmHg M±SE, n=5, * P<0.05, ** P<0.01 (投与前値との比較)

心拍数: 拍/分

ii) 薬力学の解析

薬物投与前における運動負荷直前の最大血圧, 心拍数をそれぞれ RBP_0 , RHR_0 , 運動負荷直後の最大血圧, 心拍数を EBP_0 , EHR_0 とし, 薬物投与後における運動負荷直前の最大血圧, 心拍数をそれぞれ RBP , RHR , 運動負荷直後の最大血圧, 心拍数を EBP , EHR として, 亜最大運動負荷による最大血圧上昇の抑制率

$$= \frac{(EBP_0 - RBP_0) - (EBP - RBP)}{EBP_0 - RBP_0} \times 100$$

亜最大運動負荷後心拍数減少率

$$[\%R]_{HR} = \frac{EHR_0 - EHR}{EHR_0} \times 100$$

の値を算出した。

iii) 統計学的解析

得られた結果は "対応のある t 検定法" を用いて検討した。

結 果

(1) 自覚症, 理学的検査, 臨床検査

被験者の自覚症状を Tab. 1 に示す. 50 mg 投与後にはなんら自覚症状を認めなかったが, 100 mg および 200 mg 投与後において 5 例中 2 例に頭皮異常感および運動時に下肢疲労感の訴えがあり, 200 mg 投与後において 1 例に眠気, 悪心, 他の 1 例に軽い立ちくらみの訴えがあった。

肺機能検査, UCG, 臨床検査成績にはいずれも異常を認めなかった。

(2) 体位変換による血圧と心拍数の変化

Tab. 2 に示すごとく labetalol 50 mg, 100 mg, 200 mg いずれの投与においても, また臥位, 坐位, 立位のいずれにおいても最大血圧および最小血圧の有意の低下, および心拍数の有意の減少を認めた. とくに体位変換による血圧変動については, 血圧に対する labetalol の効果が顕著に認められた 200 mg 投与 3 hr 後においては Fig. 1 にみられるように臥位から坐位をへて立位への体位変換によって最大血圧の有意の低下が認められた。

(3) 亜最大運動負荷による血圧と心拍数の変化

Labetalol 50 mg 投与後 8 hr で運動負荷後の最

Fig. 1 Labetalol 投与前後における体位変換時の血圧, 心拍数の変化
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (臥位との比較)

小血圧の有意の低下, 1.5 hr で運動負荷後心拍数の有意の低下がみられた. 100 mg では投与後 1.5 および 3.2 hr で運動負荷による心拍数増加の有意の抑制がみられた. 200 mg では投与後 24 hr で運動負荷後の心拍数の有意の減少, 1.5 hr で運動負荷による心拍数増加, 3.2 hr で運動負荷による最大血圧の上昇および心拍数増加の有意の抑制がみられた (Tab. 3).

(4) 血清中薬物濃度, 尿中排泄

50, 100 および 200 mg 投与時の, 被験者ごとの血清中薬物濃度の時間的推移を Fig. 2 に, また各投与量ごとに 5 例の平均値を Fig. 3 に示した. これら血中濃度の時間的推移には下記の 1 例を除いて two compartment open model が適用できた. 各被験者ごとのシミュレーション曲線より算出した薬物動態値および 24 hr 尿中排泄率を Tab. 4

Tab.3 運動負荷前後の血圧、心拍数および運動負荷による血圧、心拍数変動におよぼす labetalol の影響

用 量 (mg)		投 与 後 時 間 (hr)						
		0	1.5	3.2	8	24		
50	運動負荷前	最大血圧	120.0±1.8	117.8±3.6	116.0±5.5	121.6±2.6	118.4±2.5	
		最小血圧	86.6±4.4	82.2±3.6	76.6±5.8	80.2±2.7	81.2±3.2	
		心拍数	69.4±2.6	68.0±3.7	68.4±2.7	73.2±1.2	71.0±1.9	
	運動負荷後	最大血圧	171.6±4.8	164.4±3.3	172.2±7.1	179.2±3.0	179.4±7.1	
		最小血圧	75.2±5.8	64.6±2.8	69.8±2.7	63.4±2.8*	60.2±2.0	
		心拍数	148.8±2.9	140.0±3.5*	142.6±3.5	149.4±3.6	150.4±2.9	
	運動負荷 前後の変化	最大血圧	+51.6±4.7	+46.6±6.9	+56.2±8.6	+57.6±2.4	+61.0±6.3	
		最小血圧	-11.4±2.8	-17.6±3.2	-6.8±5.4	-16.8±2.0	-21.0±4.1	
		心拍数	+97.4±4.2	+72.0±2.8	+75.0±1.5	+74.8±3.1	+79.4±3.8	
	100	運動負荷後	最大血圧	115.4±3.7	109.4±3.5	114.6±3.8	116.2±2.7	114.6±1.3
			最小血圧	81.4±2.3	81.0±1.7	83.2±2.5	79.8±3.4	78.0±3.1
			心拍数	64.4±1.7	69.0±2.3	69.0±2.0	70.0±3.0*	65.6±2.6
運動負荷後		最大血圧	176.0±5.0	163.6±7.2	172.0±6.6	174.4±3.2	178.6±5.6	
		最小血圧	70.4±4.4	69.8±3.5	66.4±3.5	69.8±3.5	67.0±2.4	
		心拍数	145.2±2.2	133.8±3.0	136.0±3.9	145.0±3.2	144.0±2.6	
運動負荷 前後の変化		最大血圧	+60.6±3.8	+54.2±4.1	+53.4±7.9	+58.2±5.2	+64.0±6.2	
		最小血圧	-11.0±3.8	-11.2±4.4	-16.8±5.2	-10.2±2.3	-11.0±1.7	
		心拍数	+80.8±1.9	+64.8±2.4**	+68.0±3.2**	+75.0±3.9	+78.4±3.4	
200		運動負荷前	最大血圧	106.6±2.4	106.6±2.6	108.2±2.1	110.0±3.7	112.6±3.5
			最小血圧	80.2±3.0	74.0±4.2	77.6±4.1	76.4±3.0	77.2±4.4
			心拍数	61.8±1.6	66.4±3.0	67.2±2.9*	72.2±1.2**	77.6±8.1
	運動負荷後	最大血圧	169.8±5.8	160.0±6.3	151.8±5.3	160.2±3.3	174.0±1.7	
		最小血圧	65.4±1.9	65.8±1.1	65.8±2.5	62.8±3.1	63.8±3.2	
		心拍数	137.4±1.4	127.0±4.6	128.6±4.1	141.4±3.4	146.2±3.3**	
	運動負荷 前後の変化	最大血圧	+63.2±5.6	+53.4±6.1	+43.6±4.3*	+50.2±5.3	+61.4±4.4	
		最小血圧	-14.8±3.8	-8.2±4.2	-11.8±3.5	-13.6±3.3	-13.4±7.1	
		心拍数	+75.6±1.5	+60.6±3.7**	+61.4±3.4**	+69.2±3.0	+68.6±7.1	

単位 血圧：mmHg M±SE, n=5, * P<0.05, ** P<0.01 (投与前値との比較)
心拍数：拍/分

に示した. 100 mg 投与時の被験者Dの値はモデルにあてはめてシミュレーションすることが不可能であったので集計から除外した.

血清中薬物濃度曲線下面積 (y) と投与量 (x) とはよい相関 ($r=0.72$, $P<0.01$) を示し, その一次回帰直線は $y=4.21x-63.83$ の式で示されたが, この直線を外挿した切片が示す投与量は 12.5 mg であった (Fig. 4).

(5) 血清中薬物濃度と薬理作用 ($[\%I]$ SBP, $[\%R]$ HR) の関係

血清中薬物濃度と薬理作用 ($[\%I]$ SBP, $[\%R]$ HR) について

投与後の時間的推移を Fig. 5 に示した. これに

みられるように $[\%I]$ SBP, $[\%R]$ HR は大体血中濃度と平行して推移することが認められた. Labetalol の血清中薬物濃度と $[\%I]$ SBP および $[\%R]$ HR の間には有意の相関 (血中濃度と $[\%I]$ SBP; $r=0.29$, $P<0.05$, 血中濃度と $[\%R]$ HR; $r=0.57$, $P<0.01$, とともに $n=60$) がみられた.

考 察

Labetalol は経口投与後速やかに吸収される⁶⁾⁷⁾が, その血中濃度は比較的 low³⁾⁶⁾⁸⁾, また血中濃度の個人差が大であり²⁾⁶⁾, これは初回通過効果が大なることによると考えられている. 今回の成績で

Fig. 2 Labetalol 一回経口投与後の血清中薬物濃度

Fig. 3 Labetalol 一回経口投与後の血清中薬物濃度 (M $\pm$ SE, n=5)

も最高血清中濃度到達時間は1~1.5 hr と速やかであるが、最高血清中濃度は 50 mg 投与時に 21.8 ng/ml, 100 mg 投与時に 59.7 ng/ml, 200 mg 投与時に 163.3 ng/ml と低値であり、血清中濃度の個人差は 3~10 倍と大であった。

Martin らは 4 人の健常成人に 1.0 mg/kg の labetalol を 1 回静注し、その後の血中濃度曲線の終末部 (β 相) の最小二乗法から labetalol の除去半減期 $t_{1/2\beta}$ は 4 ± 0.5 hr であると述べている²⁾。Louis らは 7 人の重症高血圧の患者に 100 mg の labetalol を 1 回静注したときの血中濃度曲線から分布相 (α 相) の半減期は 22 min, 除去相 (β 相) の半減期は 3.16 hr という成績を報告している³⁾。

しかし Martin らは labetalol の投与後 6 hr ま

でしか血中濃度を測定しておらず、Louis らも投与後 8 hr までしか測定していない。今回の我々の研究では、健常人に labetalol を 1 回経口投与後、分布相 (α 相) における半減期 $t_{1/2\alpha}$ は、0.98~1.28 hr であり、除去相 (β 相) における半減期 $t_{1/2\beta}$ は 8.62~17.65 hr という成績を得た。本研究における $t_{1/2\beta}$ の値が従来の成績に比し大である理由として、本研究では labetalol 投与後 24 hr まで血中濃度の推移を追跡しているのに対して、従来の報告では観察時間が短かすぎることがあげられる。

Labetalol は経口投与後の初回通過効果が大であると報告されている³⁾が、本研究では得られた血清中薬物濃度曲線下面積 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ をもとに Shand らの方法⁹⁾に従って初回通過効果をうける限界投与量を求めたところ、15.2 mg という値が得られた。

健常人で labetalol の臥位、坐位、立位の血圧および心拍数に対する作用を詳細に検討した報告は少ない。50 mg および 100 mg では血圧および心拍数に対する影響は軽度であったが、200 mg では血圧の低下および心拍数の減少が明らかであり、投与 2~3 hr 後に最大であった。Richard ら⁷⁾は 100~400 mg 投与量で健常人の坐位の血圧の低下を観察しているが、心拍数には変化がなかったと報告しており今回の結果とは相違がみられた。また服薬前には臥位、坐位、立位と体位を変換するに伴い最大血圧、最小血圧ともに上昇したが、服薬後には血圧の上昇は抑制された。今回の試験で

Tab. 4 Labetalol 50mg, 100mg, 200mg 一回経口投与後の薬物動態係数

		50mg 投与 (n=5)	100mg 投与 (n=4)	200mg 投与 (n=5)
最高血清中濃度到達時間	Tmax (hr)	0.97±0.18	1.22±0.61	0.76±0.21
最高血清中濃度	Cmax (ng/ml)	21.77±5.65	59.73±17.44	163.33±56.65
吸収速度定数	Ka (hr ⁻¹)	2.89±0.90	7.52±2.70	7.72±2.56
除去速度定数	α (hr ⁻¹)	0.60±0.08	0.60±0.11	1.00±0.24
	β (hr ⁻¹)	0.05±0.01	1.06±0.01	0.08±0.01
	Kel (hr ⁻¹)	0.17±0.02	0.15±0.02	0.25±0.03
除去半減期	t _{1/2α} (hr)	1.28±0.22	1.25±0.17	0.98±0.34
	t _{1/2β} (hr)	17.22±3.46	17.65±8.44	8.62±0.84
血清中濃度曲線下面積	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	198.81±40.51	533.98±95.58	874.48±226.10
尿中排泄率	fu (%)	1.70±0.3	1.90±0.4	2.00±0.3

(M±SE)

Fig. 4 Labetalol 一回経口投与後の血清中薬物濃度曲線下面積 AUC と投与量との関係 (M±SE, n=5)

は副作用として立ちくらみが観察されたが、これは体位変換試験の成績が示すようにこの薬は臥位の血圧よりも立位の血圧をより強く下げることと関連があると思われた。

Labetalol は運動負荷による最大血圧の上昇および心拍数の増加を抑制することはすでに報告⁷⁾ 10) されているが本研究においても同様の成績が得られ、さらに血清中薬物濃度と運動負荷後心拍数の減少率 [%R]HR および最大血圧上昇の抑制率 [%I]SBP の間に有意の相関がみられた。また血清中薬物濃度と [%R]HR の時間的推移はほぼ一致することが認められた。この結果は β 遮断薬で一般に認められるものであり, labetalol の β 受容体遮断作用に由来するものと考えられる。

本試験において頭部異常感、運動時下肢の疲労感、眠気、悪心、立ちくらみなどの副作用がみられたが、これらはすでに報告されているもの¹¹⁾ であり、本試験では 100 mg 以上の投与時に認められた。

Labetalol の β 受容体遮断作用には選択性がないとされているため¹²⁾、肺機能に影響することもあると考えられるが、本試験においては肺機能に対する影響は認められなかった。これは従来^{3)13) 14)15)} に一致する所見であった。

結 語

健康成人志願者を対象として labetalol を 50 mg, 100 mg および 200 mg 1 回経口投与し、その薬物動態ならびに薬理作用を検討した。

1) 臥位、坐位および立位のいずれにおいても最大血圧および最小血圧は低下し、心拍数は減少した。

2) 血圧の変化が最も明らかであった 200 mg 投与 3 hr 後では臥位から坐位をへて立位への体位変換によって最大血圧は低下した。

3) 亜最大運動負荷による最大血圧の上昇および心拍数の増加は抑制された。

4) 血清中薬物濃度の時間的推移には two compartment open model が適用できた。最高血清中濃度到達時間は 1~1.5 hr と速やかであったが、最高血清中濃度はやや低値であり、血清中濃

Fig. 5 Labetalol 一回経口投与後の血清中薬物濃度と最大血圧上昇抑制率 [% I] SBP および運動負荷後心拍数減少率 [% R] HR

度の個人差は3~10倍と大であった。

5) 分布相(α 相)における除去半減期 $t_{1/2\alpha}$ は 0.98~1.28 hr であり, 除去相(β 相)における除去半減期 $t_{1/2\beta}$ は 8.62~17.65 hr であった。

6) 血清中薬物濃度曲線下面積 $AUC_{0-\infty}$ を用いて推定した初回通過効果をうける限界投与量は 15.2 mg であった。

7) 血清中薬物濃度と運動負荷後心拍数の減少率 [% R] HR および運動負荷後最大血圧上昇の抑制率 [% I] SBP との間には有意の相関がみられ, 血清中薬物濃度の時間的推移は [% R] HR の時間的推移とほぼ一致した。

8) 100 mg 以上を投与したのち副作用として頭皮異常感, 運動時下肢の疲労感, 眠気, 悪心, 軽い立ちくらみがみられた。なお肺機能検査, UCG, 臨床検査成績には異常を認めなかった。

文 献

- 1) Prichard, B. N. C. : Hypotensive action of pronethalol. *Brit. Med. J.*, **1** : 1227-1228 (1964).
- 2) Martin, L. E., Hopkins, R. and Bland, R. : Metabolism of labetalol by animals and man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **3** (Suppl) : 695-710 (1976).
- 3) Louis, W. J., Christophidis, N., Brignell, M. et al. : renin and catecholamines in acute and chronic treatment of resistant hypertension. *Aust N. Z. J. Med.*, **8** : 602-609 (1978).
- 4) Martin, L. E., Carey P. and Bland, R. : Assay of labetalol and its metabolites in biological fluids. Reid, E. (Ed.) : *Methodological Surveys in Biochemistry*, vol.7, Ellis Horwood Limited, Publishers, Chichester, U. K., 227-242 (1978).
- 5) Wagner, J. G. : *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois, 102-106 (1979).
- 6) Richards, D. A., Maconochie, J. G., Bland, R. E. et al. : Relationship between plasma concentrations and pharmacological effects of labetalol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **11** : 85-90 (1977).
- 7) Richards, D. A., Woodings, E. P., Stephens, M. D. B. et al. : The effects of oral AH 5158, a combined α and β -adrenoceptor antagonist, in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1** : 505-510 (1974).
- 8) Hopkins, R., Martin, L. E. and Bland, R. : The metabolism of labetalol in animals and man. *Biochem. Soc. Trans.*, **4** : 726-729 (1976).
- 9) Shand, D. G. and Rangno, R. E. : The disposition of propranolol. I. Elimination during oral absorption in man. *Pharmacology*, **7** : 159 (1972).
- 10) Collier, J. G., Dawnay, N. A. H., Nachev, CH. et al. : Clinical investigation of an antagonist at α -and β -adrenoceptors-AH 5158 A. *Br. J. Pharmacol.*, **44** : 286-293 (1972).
- 11) Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. et al. : Labetalol : A review of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*, **15** : 251-270 (1978).
- 12) Harichaux, P. and Hary, L. : Some complementary data on AH 5158, an inhibitor of both α -and β -adrenoceptors. *Br. J. Pharma-*

- col., 58 : 412 (1976).
- 13) Pearson, R. M. and Havard, C. W. H. : Intravenous labetalol in hypertensive patients treated with β -adrenoceptor blocking drugs. Br. J. Clin. Pharmacol., 3 : (Suppl) : 795-798 (1976).
- 14) Skinner, C., Gaddie, J. and Palmer, K. N. V. : Comparison of intravenous AH 5158 (ibidomide) and propranolol in asthma. Br. Med. J., 2 : 59-61 (1975).
- 15) Richards, D. A., Woodings, E. P. and Macnochie, J. G. : Comparison of the effects of labetalol and propranolol in healthy men at rest and during exercise. Br. J. Clin. Pharmacol., 4 : 15-21 (1977).