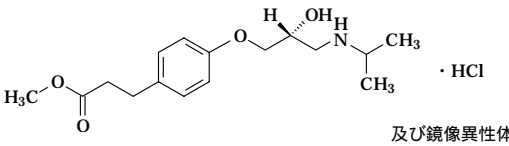
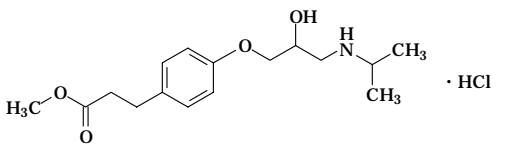
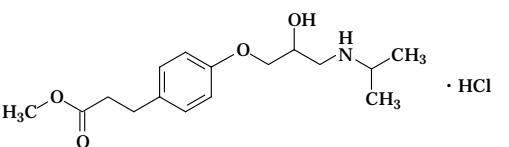
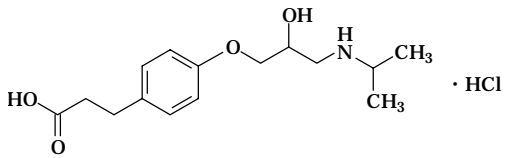


ホ . 薬理作用

1 . 効力を裏づける試験	186
総 括	186
(1) β -受容体遮断作用	192
(2) 内因性交感神経刺激作用(ISA : intrinsic sympathomimetic activity)	199
(3) 膜安定化作用(局所麻酔作用、MSA : membrane stabilizing activity)	200
(4) 心血行動態に対する作用	201
(5) 実験的不整脈モデルに対する作用	212
(6) 実験的心筋梗塞モデルに対する作用	216
(7) 糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響	219
(8) 他薬との併用作用	224
(9) 代謝物(ASL-8123)の β -受容体遮断作用	229
(10) d-ESL及びl-ESLの β -受容体遮断作用	231
2 . 一般薬理試験	235
総 括	235
(1) ESLの一般薬理試験	237
(2) 代謝物(ASL-8123)の一般薬理試験	240
(3) d-ESL及びl-ESLの一般薬理試験	243

水．薬理試験の項の略号一覧表

略 号 (略 称)	化 学 名 (一 般 名)	構 造 式	由 来
ESL	(±)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- poxylphenyl} propanoate monohydrochloride JAN(和名)：塩酸エスモロール JAN(英名)：esmolol hydrochloride r-INN(英名)：esmolol	 及び鏡像異性体	原 薬
d-ESL	(+)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- poxylphenyl} propanoate monohydrochloride	 ・ HCl	上記 ESL の d 体
l-ESL	(-)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- poxylphenyl} propanoate monohydrochloride	 ・ HCl	上記 ESL の l 体
ASL-8123	3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)pro- poxylphenyl}propanoic acid monohydrochloride	 ・ HCl	代謝物

略号 (略称)	内 容
APA	活動電位振幅
AP ₅₀	50%再分極時の活動電位持続時間
AP ₁₀₀	100%再分極時の活動電位持続時間
EC ₅₀	50%有効濃度
EC ₈₀	80%有効濃度
EC ₉₅	95%有効濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i.v.	静脈内投与
IC ₅₀	50%阻害濃度
ISA	内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity)
K _d	解離定数
K _i	阻害定数
LD ₅₀	50%致死量
LOQ	定量限界
LV dP/dt	左心室圧の最大変化率
MAC	肺胞内麻酔濃度(minimal alveolar concentration)
MSA	膜安定化作用(membrane stabilized action)
NE	ノルエピネフリン
NLA	ニューロレプト無痛法(Neurolept analgesia)
Post EC ₅₀	薬物投与後の50%有効濃度
Pre EC ₅₀	薬物投与前の50%有効濃度
QTc	QT 時間の補正值(QT 時間/心拍数)
RMP	静止膜電位
RPP	心拍数 × 血圧(Rate Pressure Product)
SNP	ニトロプルシドナトリウム
TOF	四連刺激
TTC	塩化トリフェニルテトラゾリウム
V _{max}	最大立ち上がり速度
WB-4101	2-([2,6-ジメトキシフェノキシエチル]-1,4-ベンジオキサン)塩酸塩

水 . 薬理作用.....添付資料水 - 1 ~ 22

参考資料

1 . 効力を裏づける試験.....添付資料水 - 1 ~ 19

参考資料

総 括

表水 - 1 効力を裏付ける試験成績に関する一覧表

試験項目		動物種	投与量又は 処理濃度	試験成績	試験施設	資料 番号
受 容 体 遮 断 作 用	- 受容体選択性(in vitro-摘出臓器)	モルモット	$3 \times 10^{-7} \text{M}$ ～ $3 \times 10^{-5} \text{M}$ (心房) $1 \times 10^{-5} \text{M}$ ～ $1 \times 10^{-4} \text{M}$ (気管、血管)	pA ₂ 値：右心房(1) = 6.82 気管(2) = 5.18 血管(2) = 4.79 1/ 2 比：右心房/気管標本 = 44.67 右心房/血管標本 = 108.43		水 - 1
	- 受容体選択性(in vitro-粗膜標本)	ラット	$5.65 \times 10^{-8} \text{M}$ ～ $1 \times 10^{-2} \text{M}$	Ki 値(nM)： 1-受容体 = 5.17×10^3 2-受容体 = 11.50×10^3 1-受容体 = 218.56×10^3 2-受容体 = 127.15×10^3 1/ 2 比： 2.23		水 - 2
	- 受容体遮断作用(in vivo)	イヌ	30、100、300 μg/kg/分 (i.v. 持続)	pA ₂ 値：心拍数 = 7.19 右心室収縮力 = 7.46 心拍数増加抑制作用(50% 抑制時の血中濃度)：0.19 μg/mL ¹⁾		水 - 3
	作用持続性	イヌ	10、30、100 μg/kg/分 (i.v. 持続)	心拍数増加作用の 50% 消失時間： 10 μg/kg/分：11.3 分、30 μg/kg/分：11.8 分、100 μg/kg/分：11.6 分		水 - 4
	刺激伝導系に対する作用	ウサギ	$1 \times 10^{-8} \text{M}$ ～ $1 \times 10^{-3} \text{M}$	洞結節拍動間隔、房室結節伝導時間に対する作用： $1 \times 10^{-4} \text{M}$ 以上で短縮 ノルエピネフリン誘発の伝導時間短縮作用： $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 以上で延長		参考 資料
		イヌ	$1 \times 10^{-8} \text{M}$ ～ $1 \times 10^{-3} \text{M}$	プルキンエ線維膜電位の抑制： $1 \times 10^{-4} \text{M}$ 以上 ノルエピネフリン誘発のプルキンエ線維自発拍動の抑制： $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 以上		
内因性交感神経刺激作用(ISA)		モルモット	$3 \times 10^{-9} \text{M}$ ～ $1 \times 10^{-3} \text{M}$	右心房の拍動数増加： $3 \times 10^{-8} \text{M} \sim 1 \times 10^{-5} \text{M}$ ($3 \times 10^{-6} \text{M}$ で最大 102.4%)		水 - 5
膜安定化作用(局所麻酔作用、MSA)		モルモット	1 ～ 10% 50 μL(角膜滴下)	膜安定化作用(局所麻酔作用)：5% 以上		水 - 6
心 血 行 動 態 に 対 する 作 用	無麻酔動物	イヌ	0.3、1、3 mg/kg (i.v. 急速)	呼吸数、血圧及び心拍数：影響なし 心電図 PR 時間の延長：3mg/kg 血漿中ドパミン濃度の減少：0.3 ～ 3mg/kg 全血中 ESL 濃度(投与後 1 分)：0.131 及び 0.114 μg/mL(0.3mg/kg)、0.206 ～ 0.558 μg/mL(1mg/kg)、1.34 ～ 2.05 μg/mL(3 mg/kg)、投与後 15 分で定量限界以下		水 - 7

ISA：内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity)

MSA：膜安定化作用(membrane stabilizing activity)

1)：参考資料 参照

表水 - 1 (続き 1)

試験項目			動物種	投与量又は 処理濃度	試験成績	試験施設	資料 番号
心 血 行 動 態 に 対 す る 作 用	麻 酔 動 物	セボフルラン麻酔	イヌ	0.3、1、3 mg/kg (i.v. 急速)	血圧、心拍数及び大腿動脈血流量の減少：0.3mg/kg 以上 腎動脈及び胸部大動脈血流量の減少：1mg/kg 以上 心電図 PR 時間延長、QTc 短縮：3mg/kg 全血中濃度(投与後 1 分)：0.318～0.539 µg/mL(0.3mg/kg)、1.00～2.63 µg/mL(1mg/kg)、4.63～10.4 µg/mL(3mg/kg)、 投与後 30 分で定量限界以下		ホ - 8
		プロポフォール麻酔	イヌ	1 mg/kg (i.v. 急速)	心拍数、大腿動脈及び胸部大動脈血流量：減少 全身末梢血管抵抗：上昇 心電図 PR 時間：延長 全血中濃度(投与後 1 分)：0.366～0.766 µg/mL、投与後 15 分で定量限界以下		
		NLA 麻酔	イヌ	1 mg/kg (i.v. 急速)	心拍数、大腿動脈及び冠動脈血流量：減少 心電図 PR 及び QT 時間：延長 全血中濃度(投与後 1 分)：0.771～1.01 µg/mL、投与後 15 分で定量限界以下		
デ 実 験 的 不 整 脈 モ		イソプロテレノール誘発頻脈モデル	イヌ	12.5～200 µg/kg/分 (i.v. 持続)	心拍数増加抑制用量(50%)：35.6 µg/kg/分		ホ - 4
		電気刺激誘発頻脈モデル	イヌ	30～1000 µg/kg (i.v. 急速)	心拍数増加抑制用量(50%)：249 µg/kg		ホ - 9
		ハロタン - アドレナリン誘発頻脈モデル	イヌ	10、100 µg/kg (i.v. 急速)	心拍数増加及び不整脈の抑制：10 µg/kg 以上		ホ - 10
0.1、1、10 µg/kg/分(i.v. 持続)	心拍数増加及び不整脈の抑制：1 µg/kg/分以上						
実験的心筋梗塞モデル			イヌ	0.3、1、3 mg/kg (i.v. 急速で 18 回)	梗塞率：1 mg/kg = 18.8% 3 mg/kg = 12.4% (生理食塩液 = 42.1%)		ホ - 11
糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響			イヌ	イソプロテレノール負荷 0.1、0.3、1mg/kg (i.v. 急速)	イソプロテレノールによる 心拍数の増加：抑制 拡張期血圧の低下：影響なし 血糖・脂質代謝、レニン活性及び遊離脂肪酸の上昇：影響なし		ホ - 12

表ホ - 1 (続き 2)

試 験 項 目		動物種	投与量又は 処理濃度	試験成績	試験施設	資料 番号
他 薬 と の 併 用 作 用	麻酔薬との併 用作用	モルモッ ト	$3 \times 10^{-6}M$	ESL の -遮断作用に対して：0.5 及び 1 MAC のセボフルラン及びイソフルラン は影響なし		ホ - 13
	筋弛緩薬との 併用作用	モルモッ ト	$3 \times 10^{-6}M$	ESL の -遮断作用に対して：EC ₉₅ の 3 倍量までの筋弛緩薬は影響なし 塩化サクシニルコリン、臭化ベクロニウ ムは EC ₉₅ の 10 倍量まで、塩化 d-ツボク ラリンは EC ₉₅ の 3 倍量まで影響なし		ホ - 14 ～ ホ - 16
			$3 \times 10^{-6}M$ 、 $3 \times 10^{-5}M$	塩化サクシニルコリンの筋弛緩作用に対 して：減弱 塩化 d-ツボクラリンの筋弛緩作用に対 して：影響なし		ホ - 17
	降圧薬との併 用作用	モルモッ ト	$3 \times 10^{-6}M$	ESL の -遮断作用に対して：ニカルジ ピンは増強、カプトプリルは影響なし		ホ - 18
		イヌ	25 ~ 400 µg/kg/分 (i.v. 持続)	降圧に用いる SNP 量：減少		参考 資料
代 謝 物 (ASL-8123) の 受容体遮断作用	- 受容体遮断 作用(in vitro)	モルモッ ト	$3 \times 10^{-5}M$ ~ $1 \times 10^{-2}M$	pA ₂ 値：3.73		参考 資料
	- 受容体遮断 作用(in vivo)	イヌ	0.2 ~ 25.6 mg/kg/分 (i.v. 持続)	心拍数増加抑制作用(50%抑制時の全血 中濃度)：293 µg/mL		
用 P- 及 び I-ESL の 受容体遮断作	- 受容体遮断 作用(in vitro)	モルモッ ト	$3 \times 10^{-7}M$ ~ $3 \times 10^{-5}M$ (心房) $1 \times 10^{-5}M$ ~ $1 \times 10^{-4}M$ (気管)	pA ₂ 値(心房)：d-ESL = 6.07、l-ESL = 7.36、ESL = 7.12 pA ₂ 値(気管)：l-ESL = 5.53、ESL = 5.41		ホ - 19
	受容体選択性 (in vitro-粗膜 標本)	ラット	$5.65 \times 10^{-8}M$ ~ $1 \times 10^{-2}M$	d-ESL Ki 値(nM)： 1-受容体 = 57.85×10^3 2-受容体 = 100.56×10^3 1-受容体 = 202.74×10^3 2-受容体 = 149.62×10^3 l-ESL Ki 値(nM)： 1-受容体 = 3.13×10^3 2-受容体 = 5.83×10^3 1-受容体 = 95.76×10^3 2-受容体 = 157.32×10^3 1/ 2 比：d-ESL=1.74、l-ESL=1.86		ホ - 2

効力を裏付ける薬理試験

ESL の α_1 -遮断薬としての特徴を明確にするため、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系を用い(1) α_1 -受容体遮断作用を検討した。また α_1 -受容体遮断薬は(2) 内因性交感神経刺激作用 (ISA : intrinsic sympathomimetic activity) 及び(3) 膜安定化作用 (局所麻酔作用、MSA : membrane stabilizing activity) の有無から分類分けされることからこれら 2 項目についても検討した。一般に α_1 -受容体遮断薬は心拍数の減少や、血圧の低下など心循環器系に対して影響を与えるため(4) 心行動態に対する作用を覚醒下及び麻酔下のイヌを用い検討した。 α_1 -受容体遮断薬は降圧作用や抗不整脈作用を示すが、ESL の抗不整脈作用を 3 種の(5) 実験的不整脈モデルを用い検討した。また、 α_1 -受容体遮断薬は心筋梗塞時の梗塞域を縮小する作用を有するが、ESL についても梗塞域縮小作用を(6) 実験的心筋梗塞モデルを用いて検討した。 α_1 -受容体遮断薬を長期連投した場合、 α_1 -受容体数の増加によるインスリン抵抗性の亢進、耐糖能の低下、血清トリグリセライド値の上昇などの、糖・脂質代謝が影響を受けることが知られており、ESL の(7) 糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響をイソプロテレノール負荷及びイソプロテレノール非負荷イヌで検討した。ESL は主として麻酔時の心拍管理に使用されるので、(8) 麻酔薬、筋弛緩薬及び降圧薬との併用作用について検討した。また、ESL は主代謝物として ASL-8123 が生成されるので、(9) 代謝物 (ASL-8123) の α_1 -受容体遮断作用や、ESL がラセミ体であり等量の d-ESL、l-ESL が含まれていることから、(10) d-ESL 及び l-ESL の α_1 -受容体遮断作用を検討した。

(1) α_1 -受容体遮断作用

α_1 -受容体に対する抑制作用から pA_2 値を算出し、 $1/2$ 比を用いて検討したところ ESL は α_1 -受容体選択性の高い α_1 -遮断薬であった。特に気管標本との対比においては、心臓選択性は既存の α_1 -選択性の高い α_1 -遮断薬である酒石酸メトプロロールに比べても高く (ESL 44.7、酒石酸メトプロロール 12.6、塩酸プロプラノロール 0.29)、ESL の呼吸器に対する作用は弱いことが示唆された。また、 α_1 -および α_2 -受容体に対する抑制作用から K_i 値を求め、ESL の心臓選択性の指標として算出した K_i 値 $2/K_i$ 値 1 比は既存の α_1 -選択性の高い α_1 -遮断薬である酒石酸メトプロロールに比べて高く (ESL 2.23、酒石酸メトプロロール 1.07、塩酸プロプラノロール 0.37)、ESL は選択的な α_1 -遮断薬であることが示された。

In vivo 試験において、ESL は持続静脈内投与によりイソプロテレノールによる心拍数増加作用及び右心室収縮力増加作用の用量 - 作用曲線を右方に平行移動させ、その pA_2 値はそれぞれ 7.19 ± 0.03 及び 7.46 ± 0.10 であった。また、ESL は持続静脈内投与により麻酔イヌのイソプロテレノール誘発の心拍数増加を安定して抑制した。投与中止後 ESL の作用は速やかに消失し、短時間作用型であった。一方、塩酸プロプラノロールの心拍数増加抑制作用は持続投与中漸増し、投与中止後 60 分でもその作用は消失しなかった。

ESL はウサギにおけるノルエピネフリン誘発による洞結節拍動間隔及び房室伝導時間の短縮を $1 \times 10^{-6} M$ 及び $1 \times 10^{-7} M$ で延長し、イヌにおけるノルエピネフリン誘発によるプルキンエ線維の自発拍動数の増加を同濃度で減少させた。一方、ESL がこれら心筋電気活動に対して直接影響するのは $1 \times 10^{-4} M$ 以上の濃度であった。従って、ESL が α_1 -受容体遮断作用を示す濃度 ($1 \times 10^{-7} M \sim 1 \times 10^{-6} M$) では心筋電気活動に直接影響を及ぼさなかった。

(2) 内因性交感神経刺激作用(ISA : intrinsic sympathomimetic activity)

ESL は弱い ISA を示した。 $3 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{M}$ で投与前に比べ摘出右心房の拍動数を僅かに増加させたが、その程度は塩酸アセプトロール及びピンドロールより少なかった。

(3) 膜安定化作用(局所麻酔作用、MSA : membrane stabilizing activity)

ESL は弱い MSA 作用を示した。モルモットの角膜反射を 5%以上の濃度で消失させた。塩酸プロプラノロールは 0.2%の濃度で MSA を示した。

(4) 心行動態に対する作用

無麻酔イヌでは、ESL は 0.3、1 及び 3mg/kg の急速静脈内投与により呼吸数、血圧及び心拍数に対し作用を示さなかった。0.3mg/kg 以上で血漿中ドパミン濃度の減少、3mg/kg で心電図 PR 時間の延長作用を示した。

セボフルラン麻酔イヌでは、ESL は 0.3mg/kg 以上で血圧、心拍数及び大腿動脈血流量の低下作用、1mg/kg 以上で腎動脈及び胸部大動脈血流量の減少作用、3mg/kg で心電図 PR 時間の延長及び QTc の短縮作用を示した。プロボフォール麻酔イヌでは、ESL は 1mg/kg で心拍数、大腿動脈及び胸部大動脈血流量の減少作用、全身血管抵抗の上昇及び心電図 PR 時間の延長作用を示した。NLA 麻酔イヌでは、ESL は 1mg/kg で心拍数の減少、大腿動脈及び冠動脈血流量の減少作用、心電図 PR 及び QT 時間の延長作用を示した。

ESL の全血中濃度は速やかに低下し、無麻酔イヌでは 3mg/kg で投与後 10 分以内、セボフルラン麻酔イヌでは 3mg/kg で投与後 30 分以内、プロボフォール及び NLA 麻酔イヌでは 1mg/kg で投与後 10 分以内に全血中から消失した。

(5) 実験的不整脈モデルに対する作用

3 種類の交感神経緊張型の実験的不整脈モデルを用い ESL の抗不整脈作用を検討した。ESL はペントバルビタール麻酔イヌへのイソプロテレノール投与及び星状交感神経節後神経の電気刺激による心拍数増加を抑制し、50%抑制用量はそれぞれ $35.6 \pm 4.5 \mu\text{g/kg/分}$ 及び $249 \mu\text{g/kg}$ であった。また、ハロタン麻酔イヌへのアドレナリン投与による心拍数増加及び不整脈を 10 及び $100 \mu\text{g/kg}$ の急速静脈内投与、1 及び $10 \mu\text{g/kg/分}$ の持続静脈内投与により抑制した。

(6) 実験的心筋梗塞モデルに対する作用

ペントバルビタール麻酔イヌの冠動脈閉塞 - 再灌流による心筋梗塞モデルにおいて、ESL の 1 及び 3mg/kg の反復急速静脈内投与による、梗塞率(虚血域に対する梗塞域の割合)はそれぞれ $18.8 \pm 7.4\%$ 及び $12.4 \pm 3.2\%$ で、生理食塩液投与群($42.1 \pm 5.9\%$)より有意に低値であった。ESL の急速静脈内投与による心筋梗塞の進展の抑制は、心拍数の減少や心仕事量の目安となる rate pressure product の減少とよく一致し、ESL の β -遮断作用に基づく効果であると考えられた。

(7) 糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響

ペントバルビタール麻酔イヌでは ESL 及び塩酸プロプラノロールの急速静脈内投与により心拍数、拡張期血圧は変化せず、糖・脂質代謝及びレニン分泌も変化しなかった。ペントバルビタール麻酔イヌにおけるイソプロテレノール負荷による心拍数の上昇及び拡張期血圧の低下に対し、ESL は心拍数の上昇を抑制し、塩酸プロプラノロールは心拍数の上昇、拡張期血圧の低下を抑制した。両薬物は糖・脂質代謝及びレニン活性を変化させなかった。

(8) 他薬との併用作用

0.5 及び 1 MAC のセボフルラン及びイソフルランはモルモット摘出右心房標本における ESL の α_1 -遮断作用に影響を及ぼさなかったが、(4)項に示したように、麻酔下(吸入、静脈、NLA)のイヌでは、ESL は無麻酔下より心行動態に強い作用を示した。筋弛緩薬のうち、塩化サクシニルコリン及び臭化ベクロニウムは EC_{95} の 10 倍量まで、塩化 d-ツボクラリンは EC_{95} の 3 倍量まで ESL の α_1 -遮断作用に影響を及ぼさなかったが、ESL は塩化サクシニルコリンの筋弛緩作用を減弱した。ESL の α_1 -遮断作用はカプトプリルにより変化しなかったが、ニカルジピンは増強した。また、ESL は SNP の降圧作用を増強した。

(9) 代謝物(ASL-8123)の α_1 -受容体遮断作用

ASL-8123 は摘出右心房のイソプロテレノール誘発による拍動数増加作用を抑制し、その pA_2 値は 3.73 ± 0.07 (ESL では 6.82)であった。また、ASL-8123 は麻酔イヌのイソプロテレノール誘発による心拍数増加を抑制し、50%抑制時の血漿中濃度は $293 \pm 65 \mu\text{g/mL}$ (ESL では $0.19 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$)であった。ASL-8123 は α_1 -遮断作用を有するが、その作用は ESL と比べ著しく弱かった。

(10) d-ESL 及び l-ESL の α_1 -受容体遮断作用

In vitro 試験において、d-ESL 及び l-ESL は摘出右心房のイソプロテレノール誘発の拍動数増加をほぼ同程度に抑制し、その pA_2 値はそれぞれ 6.07 及び 7.36 であった。また、d-ESL 及び l-ESL の α_1 -受容体に対する阻害定数(K_i 値)はそれぞれ 57.85×10^3 及び $3.13 \times 10^3 \text{ nM}$ であった。しかし、ラットに d-ESL 及び l-ESL を静脈内投与した in vivo 試験では 10mg/kg 投与時における心拍数の低下は d-ESL が最大 72 拍/分、l-ESL が最大 87 拍/分であり、大差はなかった。

(1) β_1 -受容体遮断作用……………添付資料ホ - 1 ~ 4
参考資料

ESL の β_1 -受容体遮断作用を、既存の β_1 -遮断薬である塩酸プロプラノロール(β_1 -受容体非選択性)、酒石酸メトプロロール(β_1 -受容体選択性)、 β_2 -遮断薬である WB-4101(β_1 -受容体遮断薬)及び塩酸ヨヒンビン(β_2 -受容体遮断薬)と比較検討した。なお、in vitro 試験には原薬を、in vivo 試験には製剤を用いた。

1) β_1 -受容体選択性(in vitro-摘出臓器)……………添付資料ホ - 1

方 法：雄性モルモット(Hartley 系、1 群 6 匹)の右心房、気管及び胸部大動脈血管を摘出し、マグヌス管に装着した。摘出心房、気管及び血管に ESL はそれぞれ $3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5}M$ 、 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}M$ 及び $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}M$ を作用させた。酒石酸メトプロロール及び塩酸プロプラノロールは摘出心房にそれぞれ $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}M$ 及び $3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}M$ 、気管にそれぞれ $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6}M$ 及び $3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-8}M$ 、血管にそれぞれ $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}M$ 及び $3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}M$ を作用させた。その後塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、用量 - 作用曲線を求めた。塩酸イソプロテレノールにより生じる拍動数増加作用(β_1)、塩化カルバミルコリンで収縮させた気管及び塩酸フェニレフリンで収縮させた血管の塩酸イソプロテレノールにより生じる弛緩作用(β_2)に対する各薬物の抑制作用は pA_2 値(塩酸イソプロテレノールの EC_{50} 値を用いて算出)として求め、これより β_1 -受容体選択性(β_1 / β_2)を算出した。

成 績：ESL は β_1 -受容体に対し濃度依存的に抑制作用を示し、その pA_2 値は右心房(β_1)、気管(β_2)、血管(β_2)でそれぞれ 6.82、5.18、4.79 であった。これらの値より算出した β_1 -受容体選択性(β_1 / β_2)の指標は右心房/気管で 44.67、右心房/血管で 108.43 であり、非選択性 β_1 -遮断薬である塩酸プロプラノロールで算出した 0.29、2.92 に比べ明らかに ESL の選択性の高さが示された。さらに、 β_1 -選択性 β_1 -遮断薬である酒石酸メトプロロールで算出した値 12.64 及び 328.13 と比べ気管に対しては ESL の方がより高い選択性を示した。なお、対血管では酒石酸メトプロロールの方が高い値を示したが、共にその比率は 100 以上と高く、共に高い選択性を示した(表ホ - 2)。

結 論： β_1 -受容体に対する抑制作用から検討した pA_2 値を用いて検討したところ ESL は β_1 -受容体選択性の高い β_1 -遮断薬であった。特に気管標本との対比においては、心臓選択性は既存の β_1 -選択性の高い β_1 -遮断薬である酒石酸メトプロロールに比べても高かった。

表ホ - 2 モルモット摘出右心房標本、気管標本及び血管標本による β_1 -遮断活性の比較

薬 物	一群 の数	右心房(β_1)	気管(β_2)	血管(β_2)	β_1 -受容体選択性 (β_1 / β_2)	
		pA_2 slope (95%信頼限界)	pA_2 slope (95%信頼限界)	pA_2 slope (95%信頼限界)	右心房/ 気管	右心房/ 血管
ESL	6	6.82 0.83 (0.70 - 0.95)	5.18 0.99 (0.77 - 1.21)	4.79 0.57 (0.30 - 0.84)	44.67	108.43
酒石酸メト プロロール	6	8.04 0.73 (0.61 - 0.86)	6.93 0.58 (0.27 - 0.88)	5.52 1.10 (0.83 - 1.37)	12.64	328.13
塩酸プロプ ラノロール	6	8.85 0.88 (0.68 - 1.08)	9.38 0.88 (0.60 - 1.15)	8.39 1.19 (1.07 - 1.32)	0.29	2.92

各数値は平均を表す。

心臓選択性の計算式 = antilog(右心房 pA_2 値 - 気管もしくは血管 pA_2 値)

2) -受容体選択性(*in vitro*-粗膜標本)

添付資料ホ - 2

方 法：雄性ラット(Wistar 系)の心臓(α_1 -受容体)、肺(α_2 -受容体)及び大脳(α_1 -及び α_2 -受容体)を採取し、粗膜標本を調製した。粗膜標本を放射標識リガンド及び各濃度の薬物を含む緩衝液に加え、23℃でインキュベート(α_1 -及び α_2 -受容体：45 分間、 α_1 -受容体：30 分間)した。ESL は 1×10^{-2} M を最高作用濃度とし、3 倍希釈系列で 5.65×10^{-8} M まで作用させた。酒石酸メトプロロールは 1×10^{-2} M(α_1 -及び α_2 -受容体)もしくは 1×10^{-3} M(α_1 -及び α_2 -受容体)を最高作用濃度とし、3 倍希釈系列でそれぞれ 5.65×10^{-8} M もしくは 5.65×10^{-9} M まで作用させた。塩酸プロプラノロールは 1×10^{-3} M(α_1 -及び α_2 -受容体)もしくは 1×10^{-6} M(α_1 -及び α_2 -受容体)を最高作用濃度とし、3 倍希釈系列で 5.65×10^{-9} M もしくは 5.65×10^{-12} M まで作用させた。-遮断薬である WB-4101 及び塩酸ヨヒンビン は 1×10^{-6} M を最高作用濃度とし、3 倍希釈系列で 5.65×10^{-12} M まで作用させた。反応停止後、粗膜標本に結合した放射活性を測定し、得られた放射活性より特異的結合量を求め、各薬物の各受容体に対する親和性の指標である阻害定数(Ki 値)を算出し、Ki 値 α_1 /Ki 値 α_2 より心臓選択性を算出した。

成 績：ESL は α_1 -、 α_2 -、 α_1 -及び α_2 -受容体に対し濃度依存的に抑制作用を示し、その Ki 値は $218.56 \pm 62.41 \times 10^3$ 、 $127.15 \pm 19.99 \times 10^3$ 、 $5.17 \pm 0.29 \times 10^3$ 及び $11.50 \pm 0.51 \times 10^3$ (nM)であった。 α_1 -及び α_2 -受容体に対する Ki 値から求めた α_1 -受容体選択性の指標(Ki 値 α_1 /Ki 値 α_2)は 2.23 であった。非選択性 -遮断薬である塩酸プロプラノロールで算出した 0.37 に比べ明らかに ESL の選択性の高さが示された。 α_1 -選択性 -遮断薬である酒石酸メトプロロールでは 1.07 であり、塩酸プロプラノロールに比べ α_1 -選択性であることが示されたが、その値は ESL に比べ低く、ESL は酒石酸メトプロロールに比べても α_1 -選択性が高いことが示された(表ホ - 3)。

結 論：-受容体に対する抑制作用から Ki 値を求め、ESL の心臓選択性の指標として算出した Ki 値 α_2 /Ki 値 α_1 は既存の α_1 -選択性の高い -遮断薬である酒石酸メトプロロールに比べて高く、より選択性が高いことが示された。また、 α_1 -及び α_2 -受容体に対してほとんど親和性を示さなかったことから、ESL は選択的な α_1 -遮断薬であることが示された。

表ホ - 3 ラット粗膜標本における α_1 -及び α_2 -受容体に対する選択性

薬 物	一群 の数	Ki 値(nM)				心臓選択性 Ki 値 α_2 / Ki 値 α_1
		α_1 -受容体	α_2 -受容体	α_1 -受容体	α_2 -受容体	
ESL	4~5	5.17 ± 0.29 ($\times 10^3$)	11.50 ± 0.51 ($\times 10^3$)	218.56 ± 62.41 ($\times 10^3$)	127.15 ± 19.99 ($\times 10^3$)	2.23
酒石酸メト プロロール	4~5	1.04 ± 0.21 ($\times 10^3$)	1.11 ± 0.10 ($\times 10^3$)	140.53 ± 13.64 ($\times 10^3$)	152.00 ± 13.03 ($\times 10^3$)	1.07
塩酸プロプ ラノロール	4~5	4.03 ± 0.28	1.47 ± 0.13	8.30 ± 0.54 ($\times 10^3$)	8.15 ± 1.31 ($\times 10^3$)	0.37
WB-4101	5	—	—	25.55 ± 1.06	—	
塩酸ヨヒン ビン	4	—	—	—	6.74 ± 0.29	

—：測定せず。各数値は平均値 \pm 標準誤差を表す。

心臓選択性の計算式 = Ki 値 α_2 / Ki 値 α_1

Ki 値の計算式 = $IC_{50}/(1+[L]/K_d)$ 、[L]：放射標識リガンド濃度(M)、K_d：飽和結合実験から得られた解離定数(M)

IC₅₀：特異的結合を 50%抑制する薬物濃度(M)

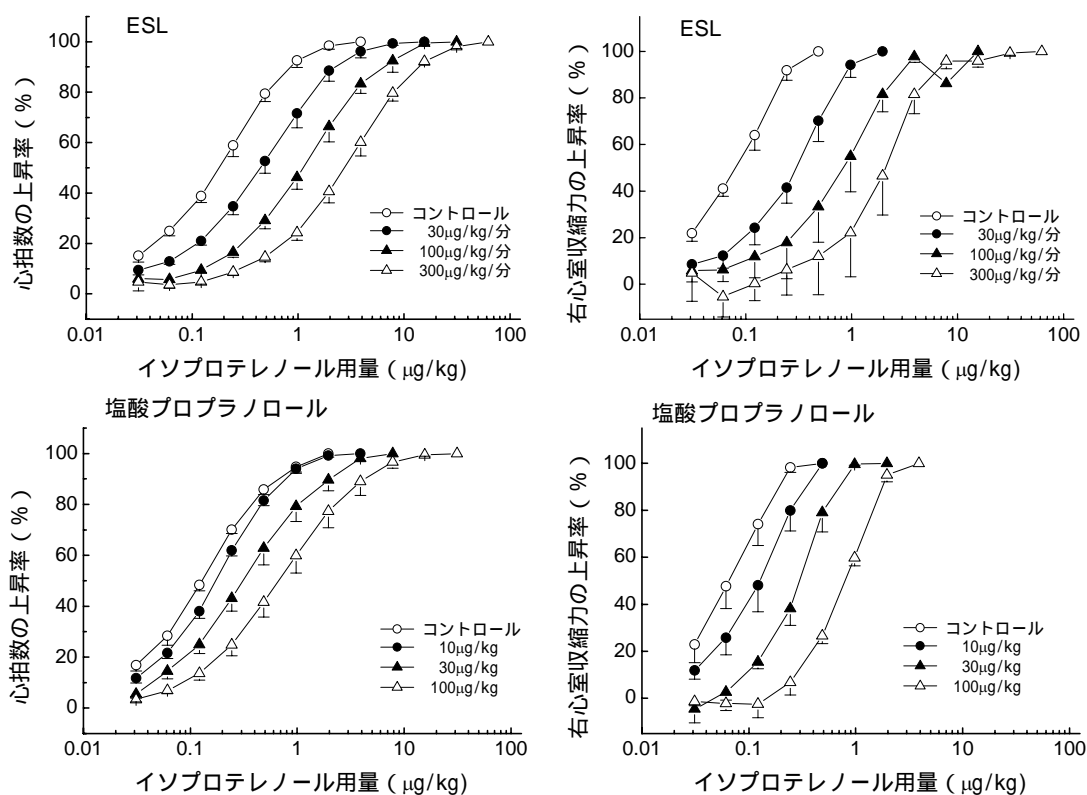
WB-4101：2-([2,6-Dimethoxyphenoxyethyl]-1,4-benzodioxane Hydrochloride

3) -受容体遮断作用(*in vivo*).....添付資料ホ - 3

方 法: 臭化ヘキサメトニウムを投与して自律神経節を遮断した雄性ビーグル(1 群 5 匹)を用いた。ペントバルビタール麻酔下に塩酸イソプロテレノールを低用量より累積的に静脈内投与し、心拍数及び右心室収縮力増加反応の用量 - 作用曲線を求めた。右心室収縮力は右心室に縫着したストレインゲージを用い張力から求めた。ESL 製剤は 30、100 及び 300 $\mu\text{g/kg/分}$ を低用量より静脈内持続投与し、各用量の投与開始後 20 分に塩酸イソプロテレノールを低用量より累積的に静脈内投与した。対照薬として用いた塩酸プロプラノロールは 10、30 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ を低用量より急速静脈内投与し、各用量の投与後 20 分に塩酸イソプロテレノールを低用量より累積的に静脈内投与した。イソプロテレノールによる心拍数増加作用及び右心室収縮力増加作用の抑制作用を pA_2 値(塩酸イソプロテレノールの ED_{50} 値を用いて算出)として求めた。なお、ESL 及び塩酸プロプラノロール投与前に得られた塩酸イソプロテレノールに対する用量反応をコントロールとした。

成 績: ESL はイソプロテレノールによる心拍数増加作用及び右心室収縮力増加作用の用量 - 作用曲線を右方に平行移動させた(図ホ - 1)。その pA_2 値はそれぞれ 7.19 ± 0.03 及び 7.46 ± 0.10 であった。対照薬として用いた塩酸プロプラノロールの pA_2 値はそれぞれ 7.05 ± 0.06 及び 7.41 ± 0.04 であった(表ホ - 4)。

結 論: ESL は持続投与、塩酸プロプラノロールは急速投与なので直接薬理活性を比較することはできないが、ESL は塩酸プロプラノロールと同様に *in vivo* においても α_1 -遮断作用を示した。



図ホ - 1 麻酔イヌのイソプロテレノール誘発頻脈及び右心室収縮力増加に対する ESL 及び塩酸プロプラノロールの抑制作用

各ポイントは平均値 \pm 標準誤差を表す。

表ホ - 4 麻酔イヌを用いて求めた ESL 及び塩酸プロプラノロールの pA_2 値及び Schild plot の slope

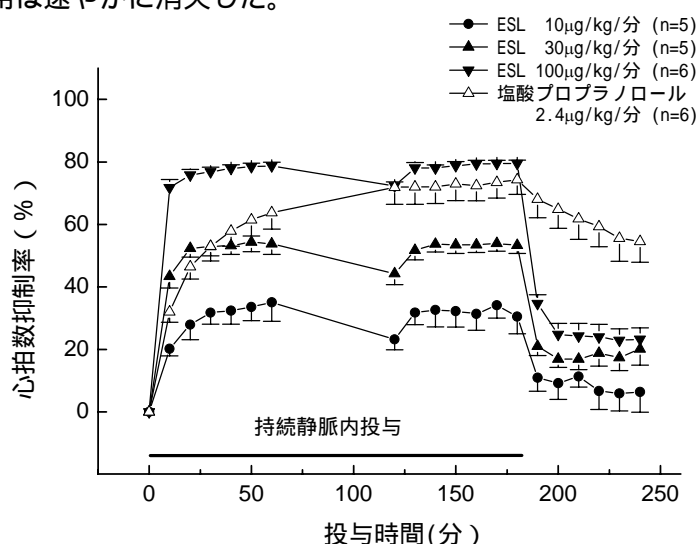
薬物	測定項目	一群の 数	$pA_2(\pm \text{標準誤差})$	Slope($\pm \text{標準誤差}$)	95%信頼限界
ESL	心拍数	5	7.19 ± 0.03	0.99 ± 0.07	0.84-1.14
	右心室収縮力	5	7.46 ± 0.10	0.89 ± 0.21	0.43-1.35
塩酸プロプラノロール	心拍数	5	7.05 ± 0.06	1.16 ± 0.16	0.82-1.51
	右心室収縮力	4	7.41 ± 0.04	1.13 ± 0.10	0.90-1.35

4) 作用持続性……………添付資料ホ - 4

方 法: ペントバルビタール麻酔した雄性ビーグル(1 群 5 ~ 6 匹)に塩酸イソプロテレノール 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与し心拍数を増加させた。ESL 製剤は 10、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、塩酸プロプラノロールは 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ をそれぞれ 180 分間持続静脈内投与した。心拍数増加の抑制率は薬物投与前の塩酸イソプロテレノール投与による心拍数の最大変化量を 100% とし、心拍数増加抑制作用を抑制率(%) として求めた。さらに薬物作用の持続性の指標として薬物投与終了直後の心拍数増加抑制作用を 100% とし、50% 回復に要する時間を求めた。

成 績: ESL は 10、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静脈内投与により用量に応じてイソプロテレノール誘発の心拍数増加を抑制し、180 分間の持続投与中安定した抑制作用を示した。投与中止によりその作用は速やかに消失し、50% 回復に要する時間はそれぞれ 11.3、11.8 及び 11.6 分であった。一方、塩酸プロプラノロールは 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静脈内投与によりイソプロテレノール誘発の心拍数増加を抑制し、180 分間の持続投与中その抑制作用は漸増した。投与中止後においても強い心拍数抑制作用を示し、50% 回復に要する時間は 60 分以上であった(図ホ - 2)。

結 論: ESL は用量に応じてイソプロテレノール誘発の心拍数増加を抑制し、投与終了によりその作用は速やかに消失した。



図ホ - 2 麻酔イヌのイソプロテレノール誘発心拍数増加に対する ESL 及び塩酸プロプラノロールの 3 時間持続静脈内投与による抑制作用

各ポイントは平均値 \pm 標準誤差を表す。

5) 刺激伝導系に対する作用……………参考資料

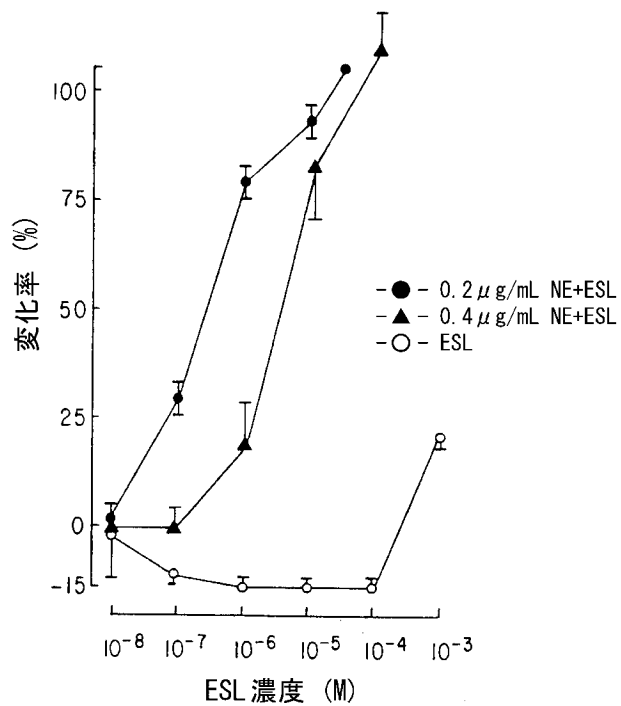
ESL の刺激伝導系に対する作用をウサギの洞房・房室結節及びイヌのプルキンエ線維を用いて検討した。

洞房・房室結節に対する作用(ウサギ)

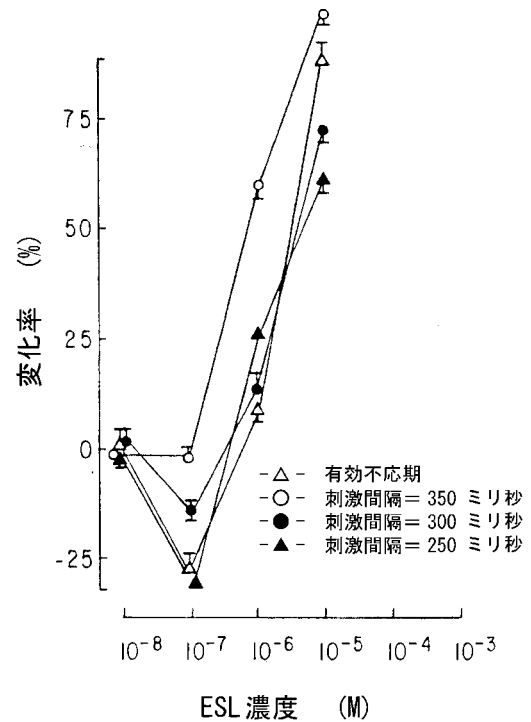
方 法：ウサギの心臓を摘出し、上大静脈、洞結節、分界陵、心房中隔、冠静脈洞、洞房結節及びヒス束を含む房室結節標本を作製し、組織チャンバーに固定した。膜電位は洞房結節及びヒス束の近傍で銀線電極を用い記録した。ESL $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-3} \text{M}$ を低濃度より順に 30～45 分間作用させ、ESL 単独及びノルエピネフリン(NE、洞房結節では 0.2 及び 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、房室結節では 0.1～0.2 $\mu\text{g/mL}$)誘発の拍動間隔及び房室結節伝導時間の短縮に対する影響を検討した。

成 績：洞房結節に対する ESL 単独の作用は $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ の濃度では拍動間隔を 6～15% 短縮させた。 $1 \times 10^{-3} \text{M}$ では拍動間隔を 345 ± 45 ミリ秒から 466 ± 44 ミリ秒に 35% 延長させた。0.2 $\mu\text{g/mL}$ の NE を添加したとき、拍動間隔を 379 ± 46 ミリ秒から 256 ± 48 ミリ秒に短縮させたが、これに ESL を作用させると、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ から用量依存性に拍動間隔を延長させ、 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ では 78% 延長させた。0.4 $\mu\text{g/mL}$ の NE を添加した場合、拍動間隔を 372 ± 35 ミリ秒から 234 ± 38 ミリ秒に短縮させたが、これに ESL を作用させると、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ までは影響が認められなかったが、この濃度以上では拍動間隔を延長させた(図ホ - 3)。房室結節に対する ESL 単独の作用は $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度では房室結節伝導時間に変化は認められなかったが、より高濃度では房室伝導時間の延長が認められた(図ホ - 5)。0.1～0.2 $\mu\text{g/mL}$ の NE を添加したとき、房室結節伝導時間を $65 \pm 8\%$ 短縮させたが、これに ESL を作用させると、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ では、刺激間隔が 300、250 ミリ秒及び有効不応期では伝導時間の短縮が認められた。NE により短縮させた房室結節伝導時間に対して、 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ の ESL により伝導時間が延長した(図ホ - 4)。

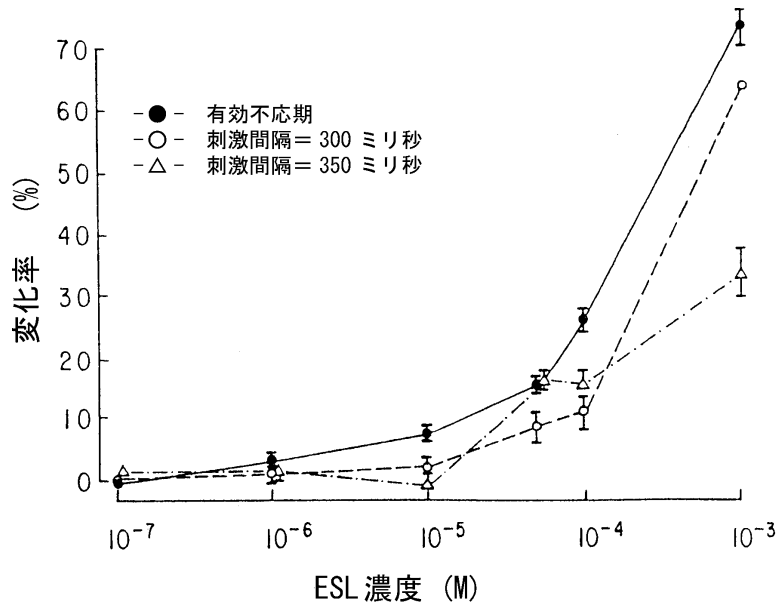
結 論：ESL は単独作用により洞房結節標本の拍動間隔を $1 \times 10^{-3} \text{M}$ の濃度で延長させたが、 $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ の濃度では 6～15% 短縮させた。この短縮は ESL の ISA 作用によると考えられた。ESL は単独作用により房室結節伝導時間を $1 \times 10^{-4} \text{M}$ 以上の濃度で延長させた。NE との併用作用では、刺激間隔が 300 及び 250 ミリ秒では房室結節伝導時間の短縮及び有効不応期の短縮が認められた。この短縮の原因の詳細は不明であるが、早い刺激間隔による心筋の興奮と ESL の ISA 作用が相加的に作用した結果と思われる。ESL が洞房結節及び房室結節の膜電位に直接影響を及ぼすのは $1 \times 10^{-4} \text{M}$ 以上の濃度であり、 β -遮断作用を示す濃度である $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6} \text{M}$ と 100 倍以上の乖離があることから、ESL の抗不整脈作用(頻脈の抑制)は β -遮断作用により生じることが確認された。



図水 - 3 ウサギ洞房結節標本の拍動間隔及び NE により短縮させた拍動間隔に対する ESL の作用
NE 作用により短縮させた拍動間隔を 0% とし、ESL 作用後の拍動間隔の延長を変化率(%)として示した。
NE: ノルエピネフリン



図水 - 4 ウサギ房室結節標本の NE により短縮させた房室結節伝導時間に対する ESL の作用
NE 作用により短縮させた房室結節伝導時間を 0% とし、ESL 作用後の伝導時間の延長を変化率(%)として示した。
NE: ノルエピネフリン



図水 - 5 ウサギ房室結節標本の房室結節伝導時間に対する ESL の作用

ブルキンエ線維に対する作用(イヌ)

方 法：雑種イヌの心臓を摘出し、右心室自由壁からブルキンエ線維を切り出し、標本を組織槽に固定し、銀線電極で電気刺激した。活動電位の記録には 3M 塩化カリウム微小ガラス電極を用いた。1 時間安定化した後、ESL の $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-3} \text{M}$ を低濃度より順に 15 ~ 30 分間作用させ、静止膜電位(RMP)、活動電位振幅(APA)、最大立ち上がり速度(Vmax)、50%及び 100%の再分極時の活動電位持続時間(AP₅₀、AP₁₀₀)を記録し、ESL の心筋活動電位に及ぼす影響を検討した。

また、ノルエピネフリン 0.2 ~ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ をブルキンエ線維に作用させ、自発拍動を誘発させた。ESL の $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-3} \text{M}$ を低濃度より順に 15 ~ 30 分間作用させ、ノルエピネフリン誘発の自発拍動に対する影響を検討した。

成 績：ESL は 1×10^{-7} 及び $1 \times 10^{-6} \text{M}$ で静止膜電位(RMP)を上昇させるが、 $1 \times 10^{-3} \text{M}$ で RMP を減少させ、また ESL は $1 \times 10^{-4} \text{M}$ で活動電位振幅(APA)、最大立ち上がり速度(Vmax)、50%及び 100%の再分極時の活動電位持続時間(AP₅₀、AP₁₀₀)を抑制した (図ホ - 6 及び表ホ - 5)。ノルエピネフリン 0.2 ~ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 誘発のブルキンエ線維自発拍動に対し、ESL は $1 \times 10^{-7} \text{M}$ で 13%減少させ、 α -受容体遮断作用を示した。

結 論：ESL はノルエピネフリン 0.2 ~ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 誘発のブルキンエ線維自発拍動を $1 \times 10^{-7} \text{M}$ で減少させるが、ブルキンエ線維膜電位は 10^{-4}M 以上の濃度で抑制した。臨床使用量である ESL 1mg/kg を急速静脈内投与した場合の、最高全血中濃度は約 1.0 $\mu\text{g/mL}$ であり(図ヘ - 11、269 頁)、モル換算すると約 $3 \times 10^{-6} \text{M}$ に相当する。臨床使用における全血中濃度は心筋膜電位に影響を及ぼす濃度の 1/30 以下であり、臨床において ESL が心筋膜電位に影響をおよぼす可能性は低いと考えられた。また、 1×10^{-7} 及び $1 \times 10^{-6} \text{M}$ の ESL による RMP の上昇は ESL の ISA 作用によると推測される。

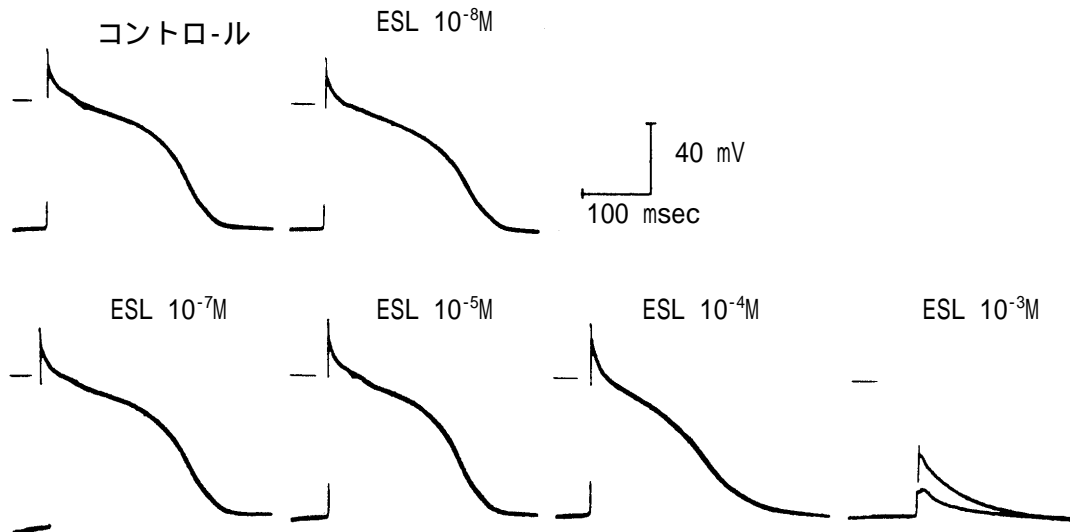
表ホ - 5 ESL のイヌブルキンエ線維活動電位に及ぼす影響

ESL 濃度(M)	RMP	APA	Vmax	AP ₁₀₀	AP ₅₀
コントロール	87.4 ± 3.3	122 ± 3.3	578 ± 117	313 ± 9	189 ± 17
10^{-8}	86 ± 6.5	121 ± 7	621 ± 87	338 ± 4	194 ± 9
10^{-7}	93 ± 1.2 *	125 ± 2	663 ± 5	325	197 ± 23
10^{-6}	91.5 ± 0.2 *	124 ± 3	607 ± 144	323 ± 15	191 ± 24
10^{-5}	91.2 ± 0.3	124 ± 3	569 ± 147	308 ± 13	178 ± 21
10^{-4}	84.9 ± 0.5	115 ± 8 *	134 ± 141 *	337 ± 13 **	134 ± 14 **
10^{-3}	48.8 ± 0.3 *	0	0	0	0

* : p < 0.05, ** : p < 0.005

RPM : 静止膜電位、APA : 活動電位振幅、Vmax : 最大立ち上がり速度

AP₁₀₀ : 100%再分極時の活動電位持続時間、AP₅₀ : 50%再分極時の活動電位持続時間



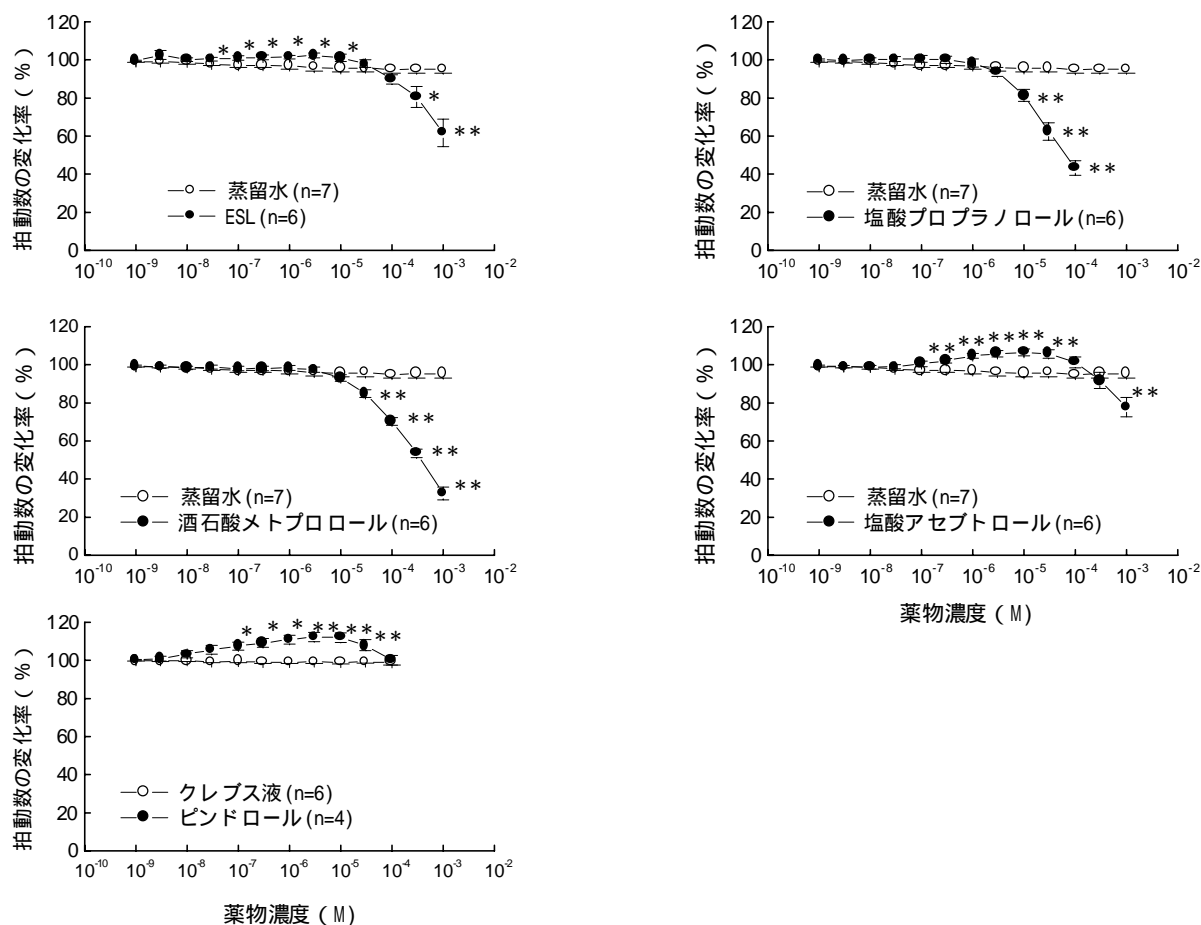
図水 - 6 イヌブレンエ線維の膜電位に対する ESL の抑制作用

(2) 内因性交感神経刺激作用 (ISA: intrinsic sympathomimetic activity).....添付資料水 - 5

方 法：試験前日にレセルピンを処理してカテコールアミンを枯渇させた雄性モルモット (Hartley 系、1 群 4~7 匹) の右心房を摘出し、マグヌス管に装着した。ESL は 1×10^{-9} ~ 1×10^{-3} M を低濃度より累積的に作用させた。ISA 作用を有さない - 遮断薬である塩酸プロプラノロール、酒石酸メトプロロール、ISA 作用を有する - 遮断薬である塩酸アセブトロール及びピンドロールは、それぞれ 1×10^{-9} ~ 1×10^{-4} M、 1×10^{-9} ~ 1×10^{-4} M、 1×10^{-9} ~ 1×10^{-3} M 及び 1×10^{-9} ~ 1×10^{-4} M を低濃度より累積的に作用させた。溶媒対照群として蒸留水もしくはクレブス液を用いた。薬物作用前の摘出右心房の自発拍動数を 100% とし、薬物作用後の拍動数から拍動数の変化率を求めた。

成 績：ESL は 3×10^{-8} ~ 1×10^{-5} M で投与前に比べ心房の拍動数を増加させ (1×10^{-6} M で最大 102.4%)、塩酸アセブトロール及びピンドロールはそれぞれ 1×10^{-5} M 及び 3×10^{-5} M で最大 106.5% 及び 112.3% に心房の拍動数を増加させた。酒石酸メトプロロール及び塩酸プロプラノロールは心房の拍動数を増加させなかった (図水 - 7)。

結 論：ESL は ISA 作用を有するが、既存の ISA 作用を有する - 遮断薬と比べ最大拍動数の上昇率は低く、その ISA 作用は弱かった。



図ホ - 7 モルモット右心房の拍動数に対する各種 - 遮断薬の内因性交感神経刺激作用

各ポイントは平均値 ± 標準誤差 を表す。

*及び**：溶媒対照群と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (unpaired t 検定)

(3) 膜安定化作用(局所麻酔作用、MSA : membrane stabilizing activity).....添付資料ホ - 6

方 法：雄性モルモット(Hartley 系、1 群 5 ~ 6 匹)の片眼に試験薬液 (50 μ L)を点眼し、他眼に生理食塩液(50 μ L)を点眼した。ESL は 1、2.5、5 及び 10%液を、膜安定化作用を有する - 遮断薬である塩酸プロプラノロールは 0.1%及び 0.2%液、局所麻酔薬である塩酸プロカインは 1 及び 2%液を用いた。膜安定化作用(局所麻酔作用)は経時的に角膜をブタ毛で刺激し、刺激した際に生じる角膜反射の消失を指標として求めた。

成 績：ESL は 5%以上の濃度で MSA を示した。塩酸プロプラノロールは 0.2%、塩酸プロカインは 1.0%以上の濃度で MSA を示した(表ホ - 6)。

結 論：ESL は MSA を示すが、その作用は塩酸プロプラノロールや塩酸プロカインと比べ弱かった。また ESL が膜安定化作用を示しうる濃度は臨床使用における全血中濃度 (1mg/kg 急速静脈内投与で最高全血中濃度は約 1.0 μ g/mL。図ヘ - 11、269 頁)の 50,000 倍以上であり、臨床使用において ESL が膜安定化作用を発現する可能性は極めて低いと考えられる。

表水 - 6 ESL のモルモット角膜反射による膜安定化作用(局所麻酔作用)

薬 物	濃 度 (%)	薬物処置後の時間(分)			
		1	5	15	30
ESL	生理食塩液 1	0/5 0/5	0/5 0/5	0/5 0/5	— —
	生理食塩液 2.5	0/6 0/6	0/6 0/6	0/6 0/6	— —
	生理食塩液 5	0/6 6/6*	0/6 5/6*	0/6 0/6	0/5 0/5
	生理食塩液 10	0/6 6/6*	0/6 6/6*	0/6 3/6	0/6 0/6
塩酸プロプラノロール	生理食塩液 0.1	0/6 3/6	0/6 0/6	0/6 0/6	— —
	生理食塩液 0.2	0/6 6/6*	0/6 6/6*	0/6 5/6*	0/6 0/6
塩酸プロカイン	生理食塩液 1	0/6 4/6*	0/6 0/6	0/6 0/6	— —
	生理食塩液 2	0/6 6/6*	0/6 6/6*	0/6 3/6	0/6 0/6

—：測定せず。

表に示した値は、角膜反射を消失した動物数/使用した動物数を表す。

*：生理食塩液と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ (Fisher の確率検定)

(4) 心行動態に対する作用……………添付資料水 - 7～8

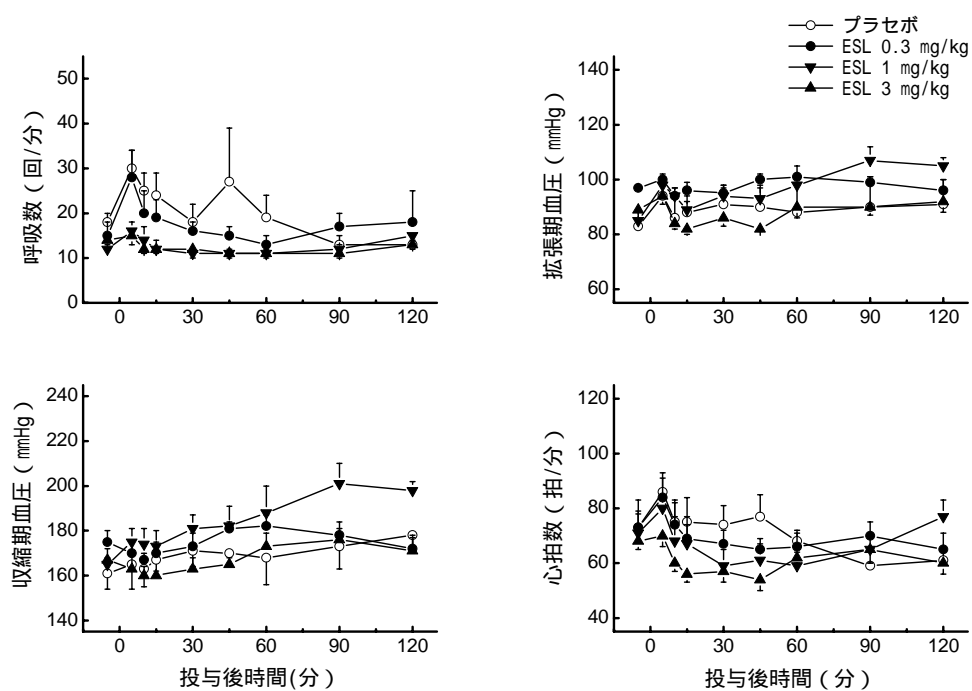
参考資料

1) 無麻酔動物……………添付資料水 - 7

方 法：雄性ビーグル(1 群 4 匹)に、ESL 製剤の 0.3、1 及び 3mg/kg を急速静脈内投与し、投与前及び投与後の呼吸数、血圧、心拍数及び心電図(PR 時間、QRS 間隔、QT 時間及び QTc)を測定した。また、血漿中カテコラミン(ノルエピネフリン、エピネフリン及びドパミン)濃度を投与前及び投与終了後 5、15、30、60 及び 120 分に、全血液中の ESL 濃度を投与終了後 1、5、15、30 分に、それぞれ HPLC を用いて内部標準法により測定した。なお、対照として ESL 製剤プラセボを用いた。

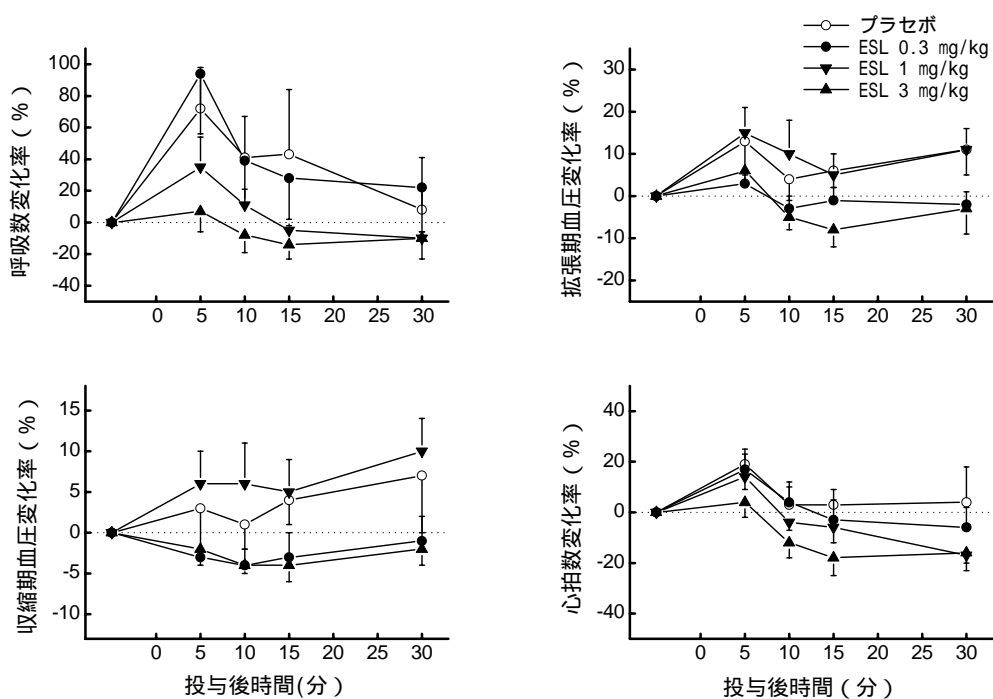
成 績：ESL は何れの投与量でも、呼吸数、血圧及び心拍数に対して作用しなかった(図ホ - 8、9)。心電図において、ESL は 3mg/kg で PR 時間を投与後 5～30 分に最大 22%延長させた(図ホ - 10)。ESL はいずれの投与量でも血漿中ノルエピネフリン及びエピネフリン濃度を変化させなかったが、ドパミン濃度は 0.3～3mg/kg の用量で減少した。全血中 ESL 濃度は、投与後 1 分において、0.3mg/kg で 0.131 及び 0.114 $\mu\text{g/mL}$ 、1mg/kg で 0.206～0.558 $\mu\text{g/mL}$ 、3mg/kg で 1.34～2.05 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与後 15 分で定量限界以下となった(定量限界：0.101 $\mu\text{g/mL}$ 、図ホ - 11)。

結 論：ESL は無麻酔イヌの心行動態に対し、3mg/kg の急速静脈内投与で呼吸数、血圧及び心拍数に作用しなかった。3mg/kg で心電図 PR 時間は延長した。0.3～3mg/kg で血漿中ドパミン濃度を減少したが、血漿中ノルエピネフリン及びエピネフリン濃度には影響しなかった。



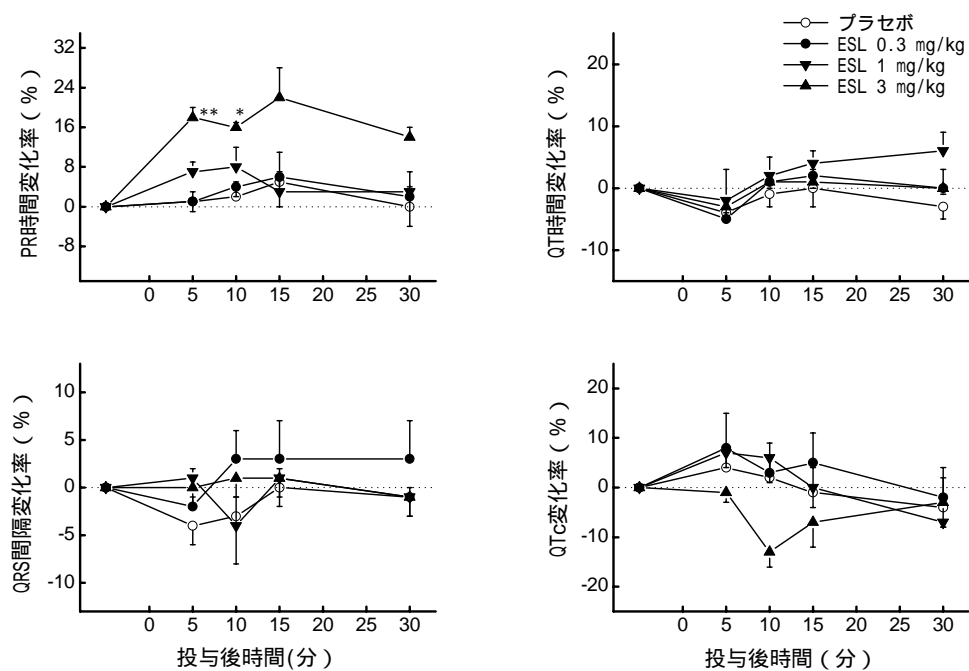
図ホ - 8 無麻酔イヌのESL静脈内投与による呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に及ぼす影響

各ポイントは平均 ± 標準誤差(n=4)を表す。



図ホ - 9 無麻酔イヌのESL静脈内投与による心行動態変化率の推移

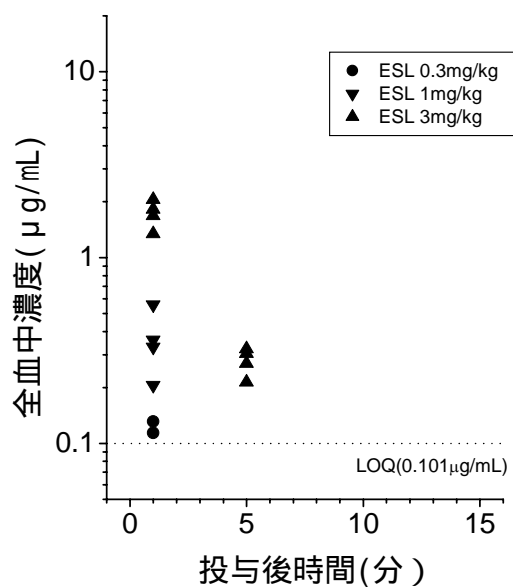
各ポイントは平均 ± 標準誤差(n=4)を表す。図はESL投与後30分までの変化率で示した。



図水 - 10 無麻酔イヌの ESL 静脈内投与による心電図変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

*及び**：溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)



図水 - 11 無麻酔イヌにおける全血中 ESL 濃度の推移

各ポイントは全血中 ESL 濃度を表す。

LOQ：定量限界

参考資料

方 法：1 群 4 匹の雄性ビーグルを用いた。セボフルラン麻酔では、吸入麻酔薬であるセボフルラン(1.5～2.5%)と笑気と酸素(笑気：酸素＝7：3)の混合ガスを用いた。プロポフォール麻酔では、プロポフォール 6mg/kg を急速静脈内投与し、その後 20～40mg/kg/時間の持続静脈内投与と笑気と酸素(笑気：酸素＝7：3)の混合ガスにより麻酔を維持した。NLA 麻酔では、ドロペリドール(0.75mg/mL)及びクエン酸フェンタニール(0.015mg/mL)の急速静脈内投与(1mL/kg)により麻酔し、その後ドロペリドール 0.5～1.5mg/kg/時間及びクエン酸フェンタニール 0.01～0.03mg/kg/時間の持続静脈内投与と笑気と酸素(笑気：酸素＝7：3)の混合ガスにより麻酔を維持した。麻酔イヌに ESL 製剤を急速静脈内投与(セボフルラン麻酔では 0.3、1 及び 3mg/kg、プロポフォール及び NLA 麻酔では 1mg/kg)し、血圧、心拍数、血流量(大腿動脈、腎動脈、胸部大動脈及び冠動脈)、及び心電図(PR 時間、QRS 間隔、QT 時間及び QTc)を測定した。全身末梢血管抵抗は平均血圧及び胸部大動脈血流量を基に算出した。血漿中のカテコラミン濃度及び全血中の ESL 濃度は 201 頁と同様に測定した。なお、対照として ESL 製剤プラセボを用いた。

成 績：セボフルラン麻酔下での血圧及び心拍数に及ぼす影響を図ホ - 12 に示した。セボフルラン麻酔単独では影響はなかった。セボフルラン麻酔下では、ESL のすべての投与量で心拍数は投与直後(0 分)～投与後 15 分まで減少した(最大 14%)。血圧は投与直後に収縮期血圧(9～31%)、拡張期血圧(15～37%)が減少し、大腿動脈血流量(20～52%)も減少した(図ホ - 13)。ESL の 1 及び 3mg/kg で腎動脈(30 及び 23%)は投与直後に、胸部大動脈血流量(37 及び 38%)は投与後 5 分に減少し(図ホ - 14)、3mg/kg で投与後 10 分に心電図 PR 時間が延長(12%)し、投与直後～投与後 5 分に QTc が短縮(最大 10%)した(図ホ - 15)。全血中 ESL 濃度は、投与後 1 分において、0.3mg/kg で 0.318～0.539 µg/mL、1mg/kg で 1.00～2.63 µg/mL、3mg/kg で 4.63～10.4 µg/mL であった。投与後 30 分で定量限界以下となった(図ホ - 24)。

プロポフォール麻酔下での血圧及び心拍数に及ぼす影響を図ホ - 16 に示した。プロポフォール麻酔単独では影響はなかった。プロポフォール麻酔下では、ESL の 1mg/kg で心拍数は投与直後～投与後 15 分に減少(最大 16%)し、大腿動脈血流量は投与直後～投与後 15 分に減少(最大 40%)し(図ホ - 17)、また、胸部大動脈血流量は投与直後～投与後 30 分に減少(最大 18%)し、全身末梢血管抵抗は投与直後～投与後 30 分に上昇(最大 24%)し(図ホ - 18)、心電図 PR 時間は投与直後～投与後 10 分に延長(最大 13%)した(図ホ - 19)。全血中 ESL 濃度は、投与後 1 分において 0.366～0.766 µg/mL であった。投与後 15 分で定量限界以下となった(図ホ - 24)。

NLA 麻酔下での血圧及び心拍数に及ぼす影響を図ホ - 20 に示した。NLA 麻酔単独では影響はなかった。NLA 麻酔下において、ESL は 1mg/kg で投与直後～投与後 15 分に心拍数(最大 17%)、大腿動脈血流量(最大 17%)は減少し(図ホ - 21)、また、冠動脈血流量は減少(最大 26%)し(図ホ - 22)、心電図 PR 時間(最大 16%)及び QT 時間(最大 16%)は延長した(図ホ - 23)。全血中 ESL 濃度は、投与後 1 分において 0.771～1.01

μg/mL であった。投与後 15 分で定量限界以下となった(図ホ - 24)。

血漿中カテコラミン濃度は、手術操作や外科的な傷害によると思われる影響により各群間で一定した値を示しておらず、評価しうるデータが得られなかった。

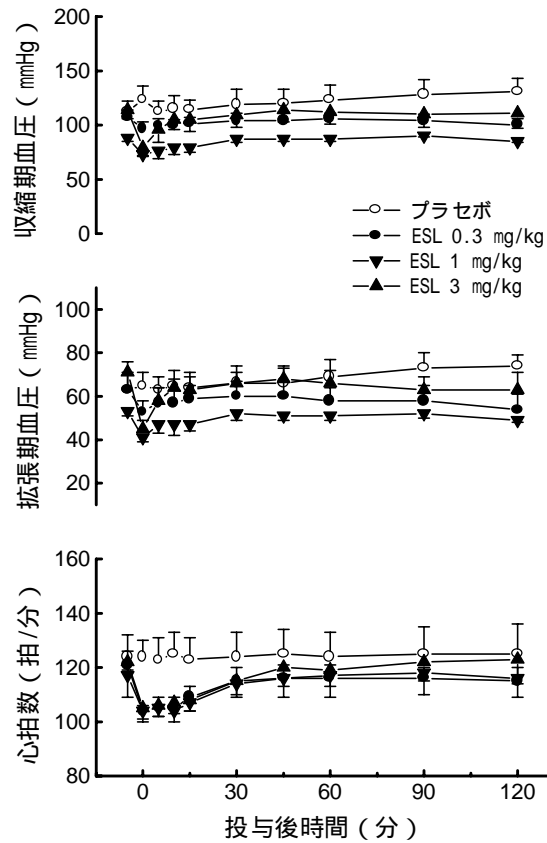
結 論：セボフルラン、プロポフォール、NLA 麻酔下のイヌにおいて、それぞれ ESL は 0.3 ~ 3mg/kg、1mg/kg、1mg/kg で血圧、心拍数、血流量及び心電図に対して影響を及ぼした。これらの変化は ESL の α -遮断作用により生じたと考えられる。

心電図に対しては、海外の試験においても同様の結果が得られている(参考資料)。すなわちペントバルビタール麻酔雑種イヌに ESL 310 μg/kg/分を持続静脈内投与すると、PR 時間は延長したが QRS 間隔には影響が認められなかった。また、300 ミリ秒で心房をペースングした場合、HV 時間には変化が認められなかったが、AH 時間、SH 時間は延長した。キニジンやプロカインアミドなどの class 1 抗不整脈剤では HV 時間を延長させることから、ESL はこれらとは異なった特徴を有し、ヒス束 - プルキンエ線維の伝導時間を遅延させないと考えられた。

ラットにおいても、セボフルラン麻酔下で ESL 0.1、1.0 及び 10.0mg/kg の急速静脈内投与により、心拍数は用量に応じて低下し、血圧は 10.0mg/kg で低下した(参考資料)。

一方、無麻酔イヌ(201 頁参照)では 3mg/kg で心行動態に作用を示さなかった。海外の試験においても同様の結果が得られている(参考資料)。すなわちペントバルビタール麻酔雑種イヌへの ESL 31 μg/kg/分の持続静脈内投与により拡張期血圧、平均血圧、心拍数、正及び負の LV dP/dtmax、rate pressure products 及び拡張期冠血流量は低下したが、無麻酔下ではさらに高用量投与しても心行動態に明確な作用は認められなかった。これらのことは ESL の心行動態に対する作用は麻酔下で生じやすいことを示している。同一投与用量で、麻酔下での全血中濃度は無麻酔下のそれより高い傾向を示した。また、麻酔薬は交感神経系や中枢神経系に作用し、心拍や血圧を正常な状態に維持しようとする恒常性が抑制されていると考えられた。ESL の α -遮断作用がそのまま心行動態に対する作用として反映されたものと考えられる。

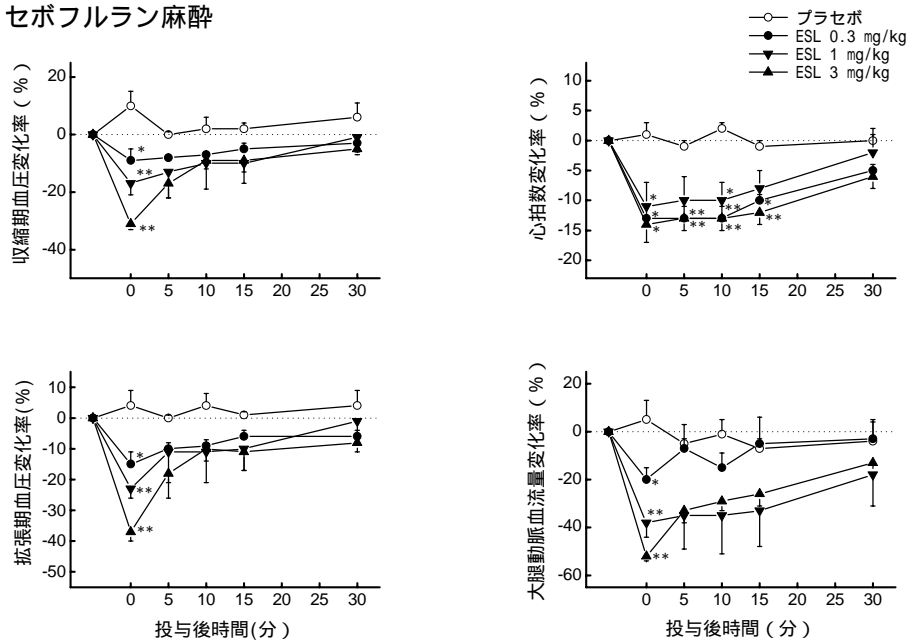
セボフルラン麻酔



図ホ - 12 セボフルラン麻酔イヌの ESL 静脈内投与による収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に及ぼす影響

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。

セボフルラン麻酔

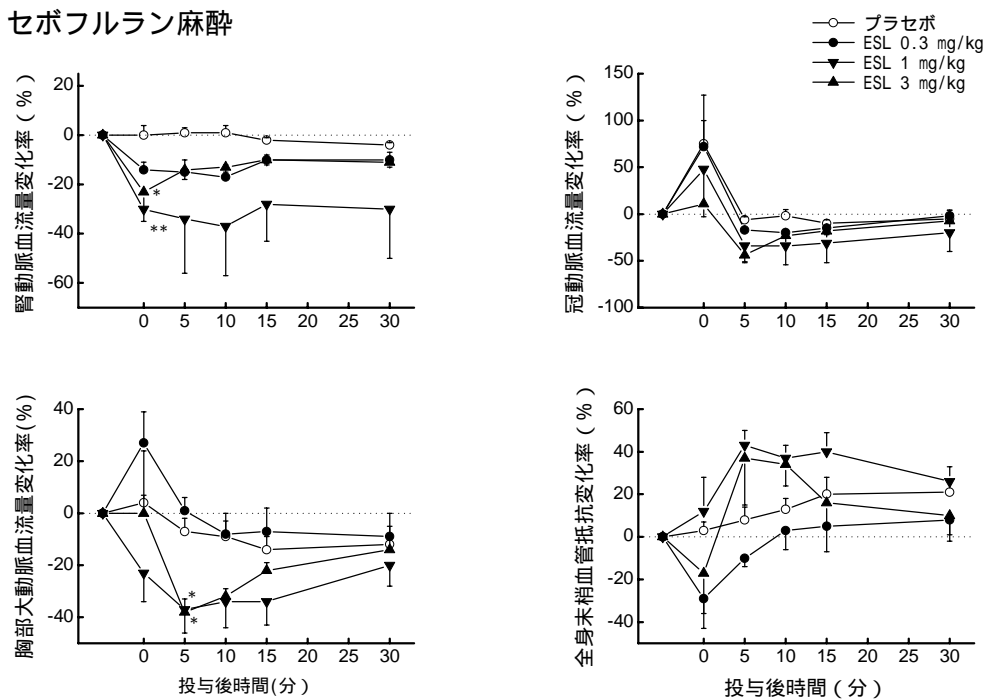


図ホ - 13 セボフルラン麻酔イヌの ESL 静脈内投与による心行動態変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

*及び**：溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

セボフルラン麻酔

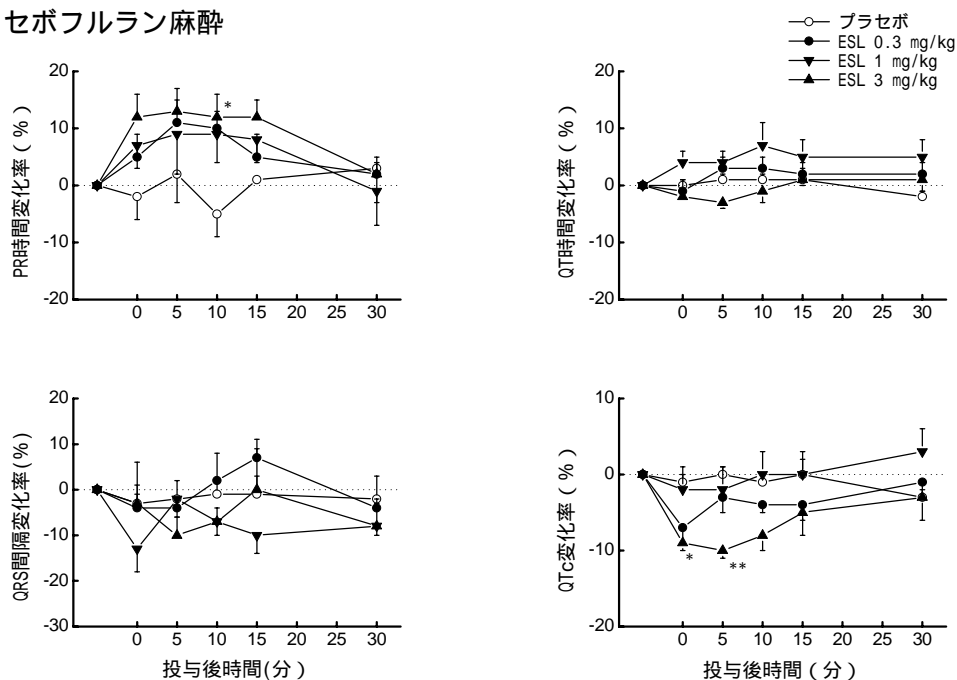


図表 - 14 セボフルラン麻酔イヌの ESL 静脈内投与による血流量変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

* 及び **: 溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

セボフルラン麻酔

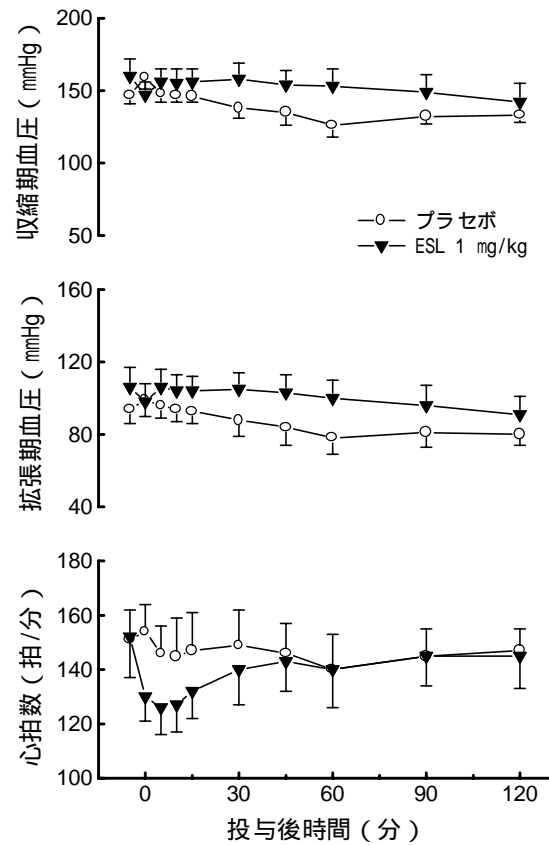


図表 - 15 セボフルラン麻酔イヌの ESL 静脈内投与による心電図変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

* 及び **: 溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

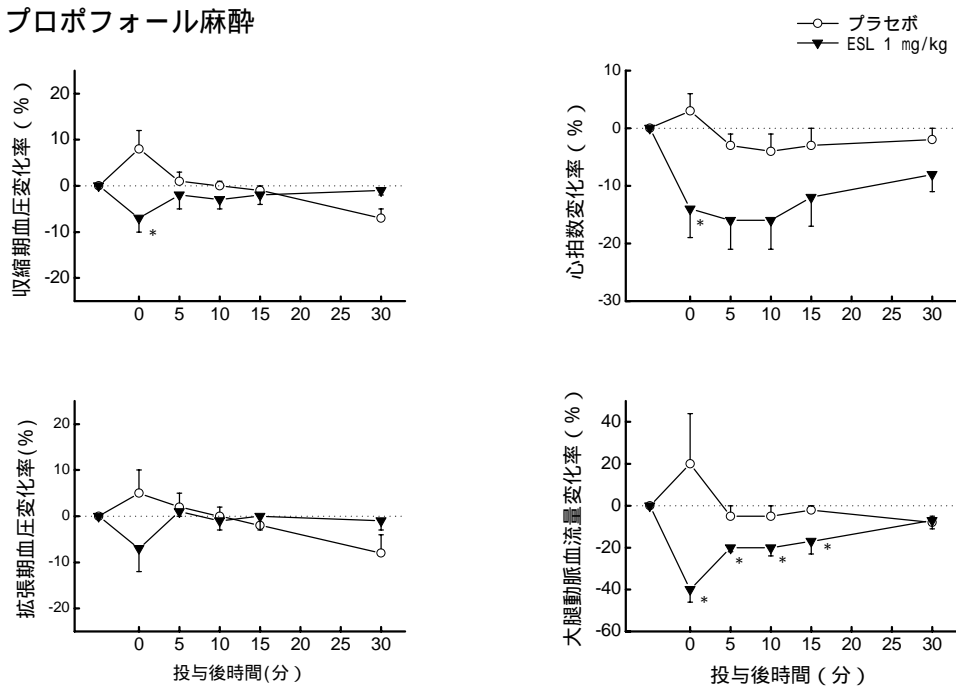
プロポフォール麻酔



図ホ - 16 プロポフォール麻酔イヌの ESL 静脈内投与による収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に及ぼす影響

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。

プロポフォール麻酔

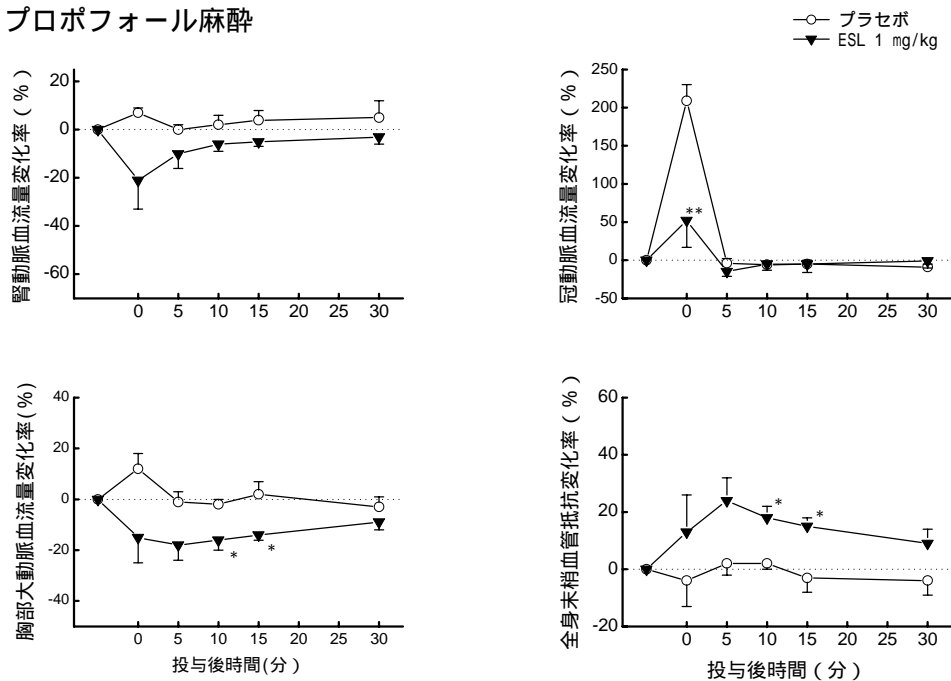


図ホ - 17 プロポフォール麻酔イヌの ESL 静脈内投与による心行動態変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

* : 溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ (Student の t 検定)

プロポフォール麻酔

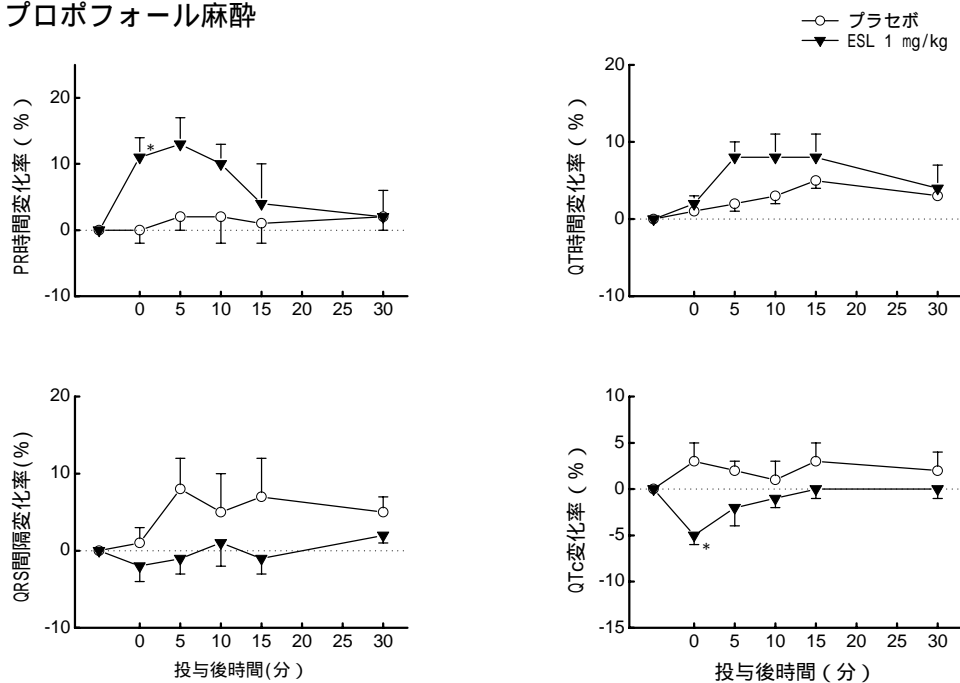


図ホ - 18 プロポフォール麻酔イヌの ESL 静脈内投与による血流量変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差(n=4)を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

*及び**：溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Student の t 検定)

プロポフォール麻酔

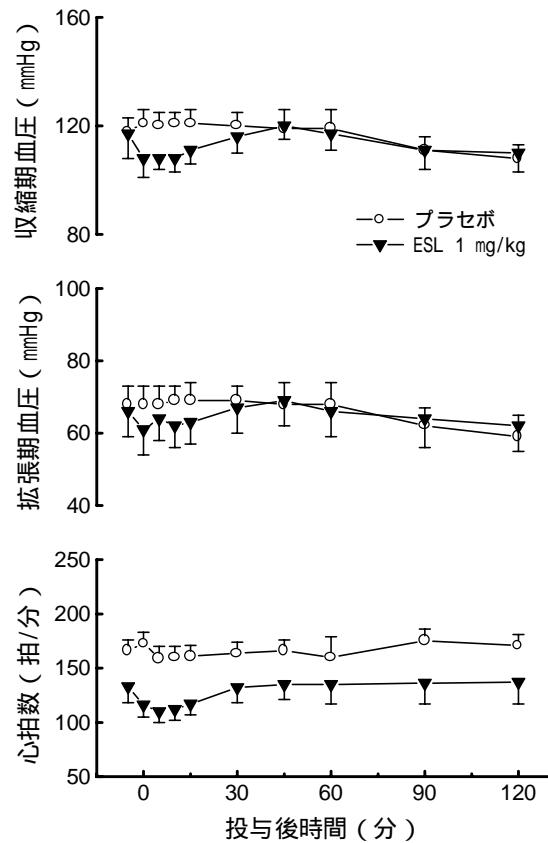


図ホ - 19 プロポフォール麻酔イヌの ESL 静脈内投与による心電図変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差(n=4)を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

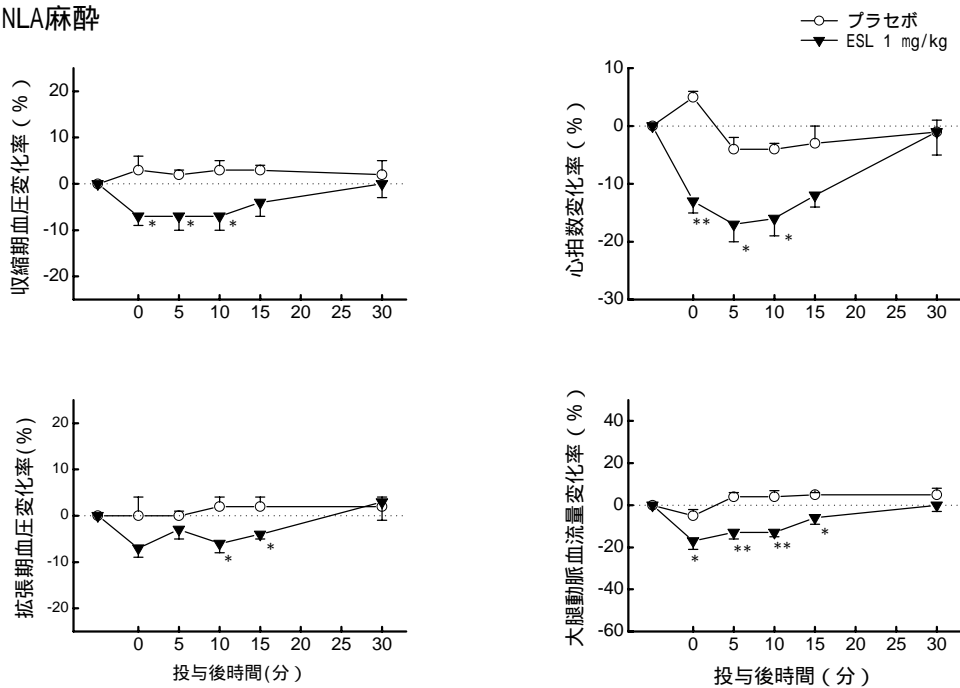
*：溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ (Student の t 検定)

NLA麻酔



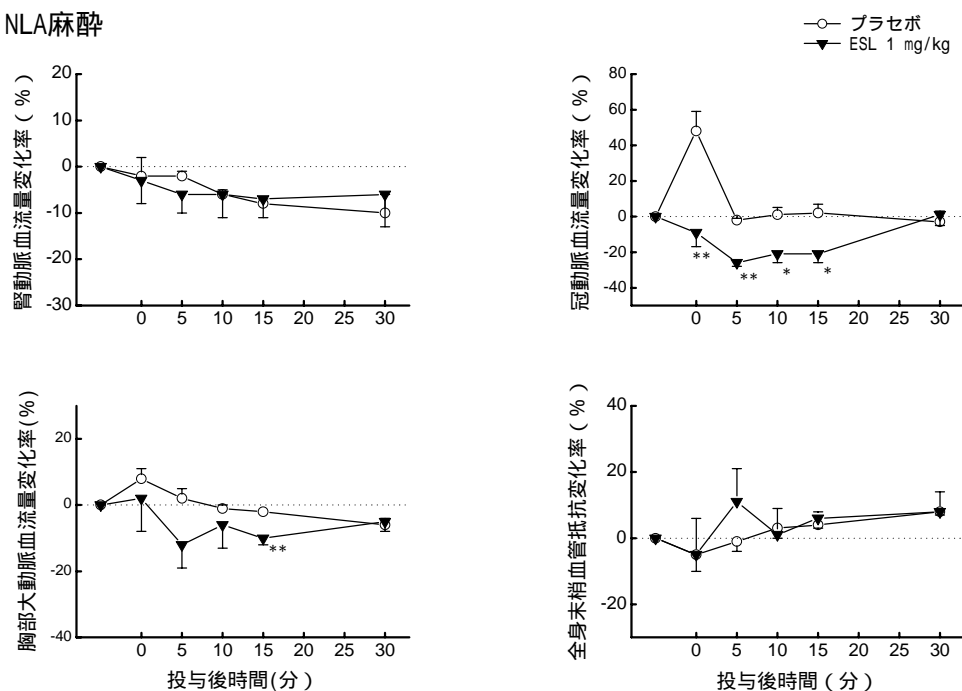
図ホ - 20 NLA 麻酔イヌの ESL 静脈内投与による収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に及ぼす影響
各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。

NLA麻酔



図ホ - 21 NLA 麻酔イヌの ESL 静脈内投与による心血行動態変化率の推移
各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=4) を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。
*及び**：溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Student の t 検定)

NLA麻酔

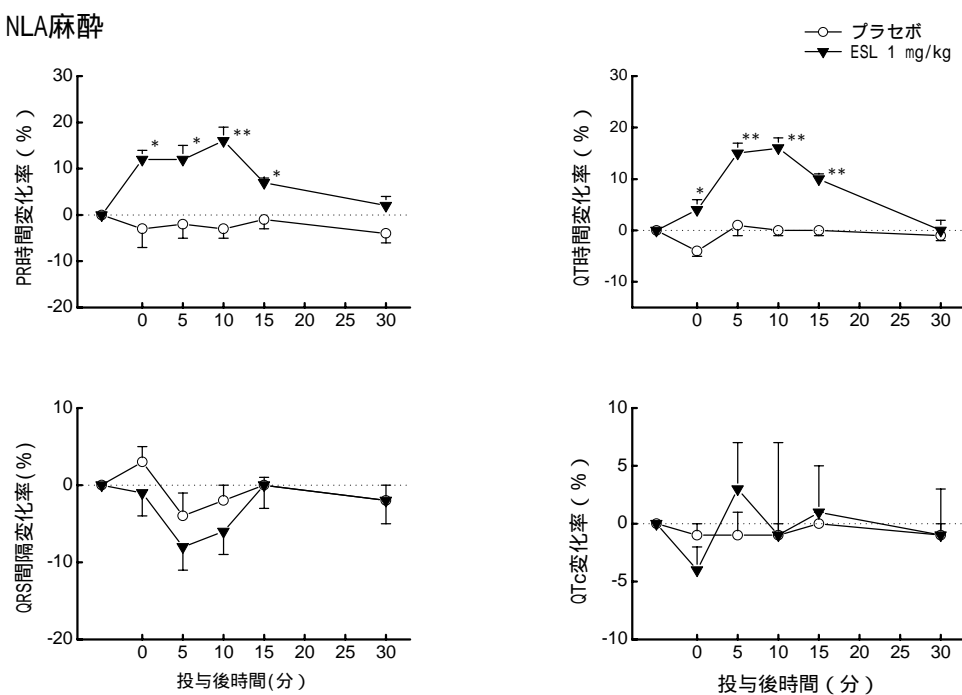


図水 - 22 NLA 麻酔イヌの ESL 静脈内投与による血流量変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差(n=4)を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

*及び**：溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Student の t 検定)

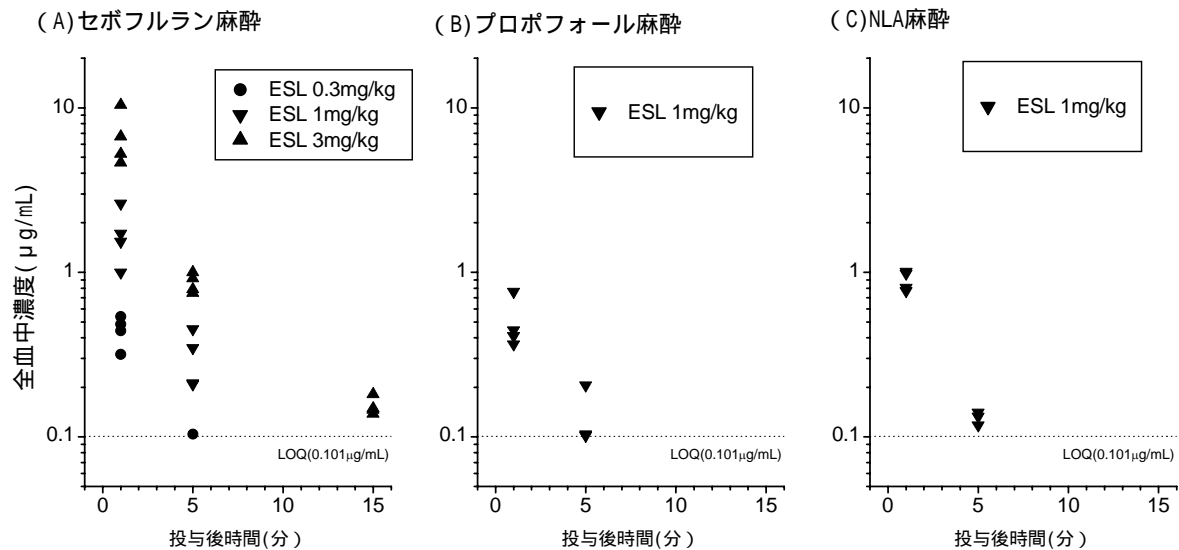
NLA麻酔



図水 - 23 NLA 麻酔イヌの ESL 静脈内投与による心電図変化率の推移

各ポイントは平均 ± 標準誤差(n=4)を表す。図は ESL 投与後 30 分までの変化率で示した。

*及び**：溶媒と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Student の t 検定)



図ホ - 24 麻酔イヌにおける全血中 ESL 濃度の推移

各ポイントは全血中 ESL 濃度を表す。

LOQ:定量限界

(5) 実験的不整脈モデルに対する作用……………添付資料ホ - 4、9～10

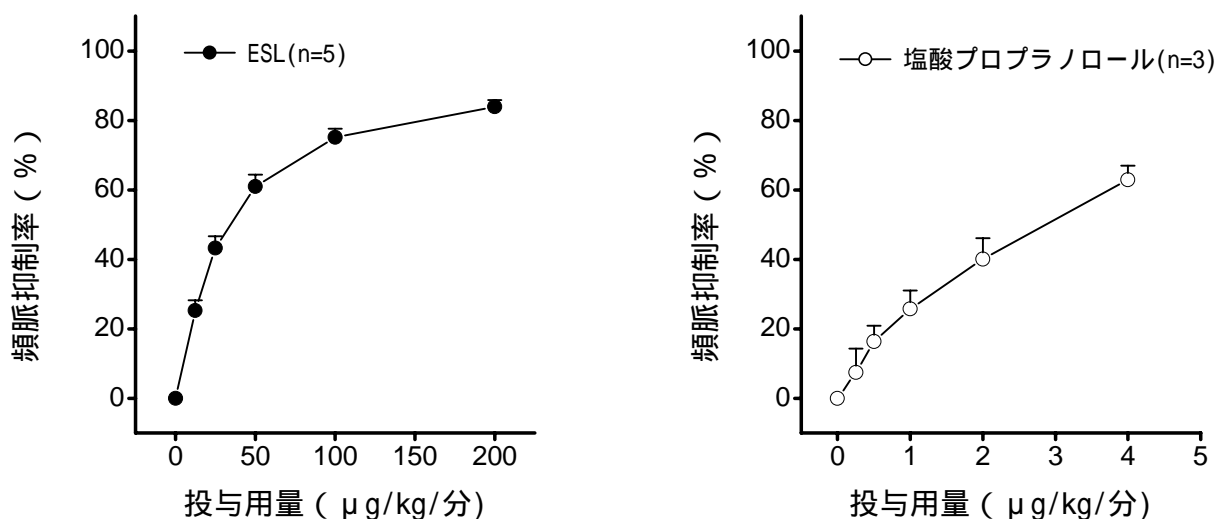
ESL の抗不整脈作用をイソプロテレノール誘発頻脈、電気刺激誘発頻脈及びハロタン - アドレナリン誘発不整脈モデルを用い検討した。

1) イソプロテレノール誘発頻脈モデル……………添付資料ホ - 4

方 法：ペントバルビタールで麻酔した雄性ビーグル(1 群 3～5 匹)に塩酸イソプロテレノール 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与し、心拍数を増加させた。ESL 製剤は 12.5、25、50、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 20 分間隔で増量しながら、塩酸プロプラノロールは 0.25、0.5、1、2 及び 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 60 分間隔で増量しながら持続静脈内投与し、イソプロテレノールによる心拍数増加の抑制率を求めた。抑制率(%)は薬物投与前の塩酸イソプロテレノール投与による心拍数の最大変化量を 100%とし、薬物投与後の心拍数から頻脈抑制率を求めた。また、抑制率より、50%抑制用量を求めた。

成 績：ESL 及び塩酸プロプラノロールはイソプロテレノールにより生じる心拍数の増加を用量に応じて抑制した(図ホ - 25)。ESL の 50%抑制用量は $35.6 \pm 4.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、塩酸プロプラノロールの 50%抑制用量は $2.7 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であった。

結 論：ESL はイヌにおけるイソプロテレノール誘発の心拍数増加を抑制し、その抑制作用の強さは、塩酸プロプラノロールの約 1/13 であった。



図ホ - 25 麻酔イヌのイソプロテレノール誘発頻脈に対する ESL 及び塩酸プロプラノロールの抑制作用

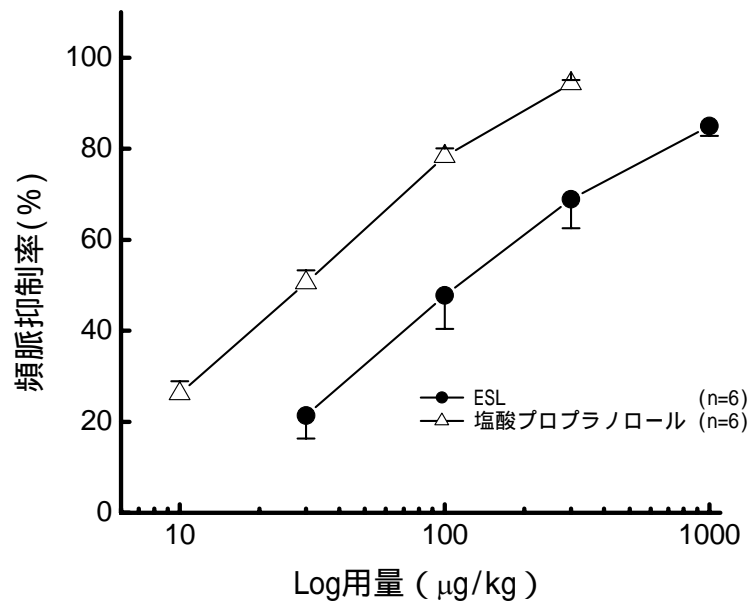
各ポイントは平均値 ± 標準誤差を表す。

2) 電気刺激誘発頻脈モデル……………添付資料ホ - 9

方 法：ペントバルビタールで麻酔した雌雄ビーグル(1 群 6 匹)の右星状交感神経節後神経に白金電極を装着し、最大心拍数増加の約 50%の増加を発現する周波数で刺激した。ESL 製剤は 30、100、300 及び 1000 µg/kg、塩酸プロプラノロールは 10、20、70 及び 200 µg/kg(累積投与量として 10、30、100 及び 300 µg/kg)を静脈内投与し、ESL 及び塩酸プロプラノロールで抑制作用が最大となるそれぞれ投与後 1 分及び 5 分の心拍数を測定した。抑制率(%)は薬物投与前の電気刺激による心拍数の最大変化量を 100%とし、薬物投与後心拍数から頻脈抑制率(%)を求めた。また、抑制率より、50%抑制用量を求めた。なお、ESL は作用消失の早い、塩酸プロプラノロールは作用消失の遅い - 遮断薬であるため(190 頁参照)、50%抑制用量は ESL では投与量、塩酸プロプラノロールでは累積投与量として求めた。

成 績：ESL 及び塩酸プロプラノロールは星状交感神経節後神経の電気刺激による心拍数増加を用量に応じて抑制した。その抑制率は、ESL では 30 µg/kg で 21.4 ± 5.1%、100 µg/kg で 47.8 ± 7.4%、300 µg/kg で 68.9 ± 6.4%及び 1000 µg/kg で 85.0 ± 2.2%、塩酸プロプラノロール(累積投与量として表示)では 10 µg/kg で 26.2 ± 2.7%、30 µg/kg で 50.6 ± 2.7%、100 µg/kg で 78.3 ± 1.8%及び 300 µg/kg で 94.3 ± 0.8%であった(図ホ - 26)。ESL の 50%抑制用量は 249 µg/kg、塩酸プロプラノロールの 50%抑制用量は 48 µg/kg であった。

結 論：ESL はイヌにおける電気刺激誘発の心拍数増加を抑制し、その抑制作用は、塩酸プロプラノロールの約 1/5 であった。



図ホ - 26 麻酔イヌの電気刺激誘発頻脈に対する ESL 及び塩酸プロプラノロールの抑制作用

各ポイントは平均 ± 標準誤差を表す

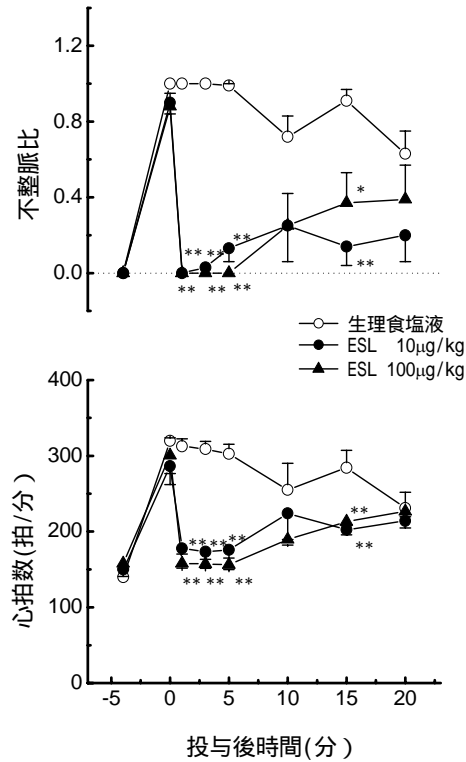
3) ハロタン - アドレナリン誘発頻脈モデル……………添付資料ホ - 10

方 法：ハロタン麻酔(1%)した雄性ビーグル(1 群 5 匹)にアドレナリン(1.5 ~ 5.5 μg/kg/分)を持続静脈内投与し、頻脈及び不整脈を誘発した。アドレナリン投与開始後 3 分から ESL 製剤は 10 及び 100 μg/kg を、塩酸プロプラノロールは 3 及び 30 μg/kg、塩酸ベラパミルは 30 及び 300 μg/kg を低濃度より急速静脈内投与した。また、ESL 製剤は 0.1 ~ 10 μg/kg/分を 20 分間持続静脈内投与した。各薬物投与前及び投与後の心拍数を測定し、また、抗不整脈作用は不整脈比(20 秒間あたりの心拍数に占める不整拍数)として求めた。コントロールとして生理食塩液を用いた。

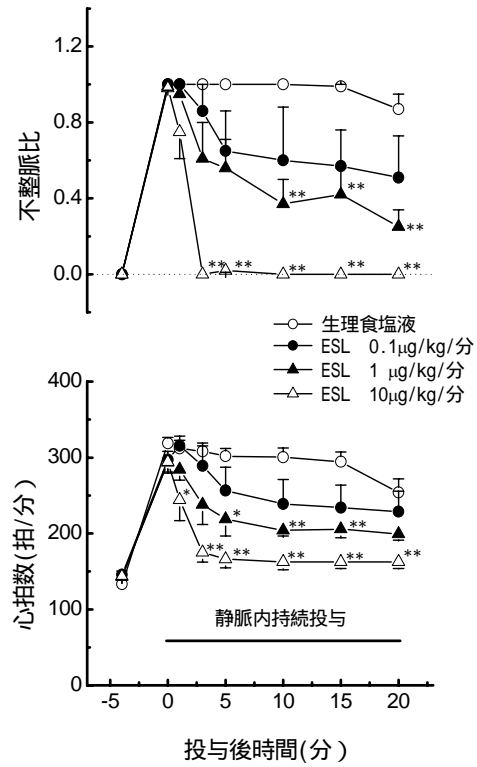
成 績：ESL は 10 μg/kg 以上の急速静脈内投与又は 1 μg/kg/分以上の持続静脈内投与により、ハロタン - アドレナリン誘発の心拍数増加を抑制し、また、不整脈比も有意に低下した(図ホ - 27)。塩酸プロプラノロール及び塩酸ベラパミルは 30 μg/kg 以上で抗不整脈作用を示した(図ホ - 28)。

結 論：ESL はイヌにおけるハロタン - アドレナリン誘発頻脈モデルにおいて抗頻脈及び抗不整脈作用を示した。

ESL急速投与



ESL持続投与

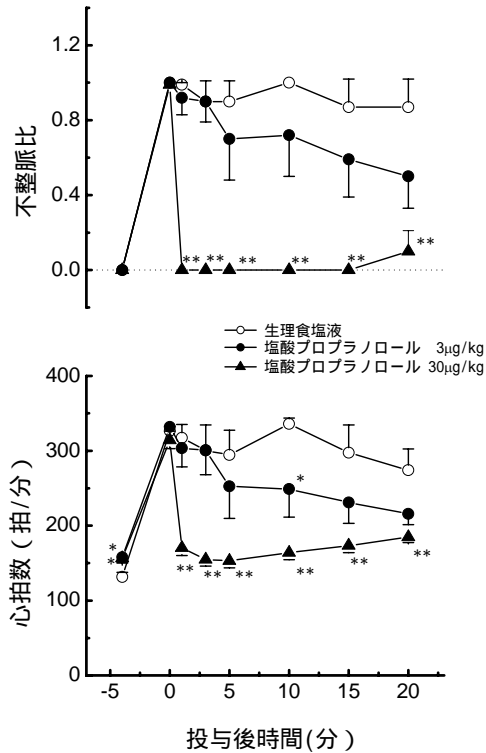


図ホ - 27 麻酔イヌのハロタン - アドレナリン誘発頻脈に対する ESL の抑制作用

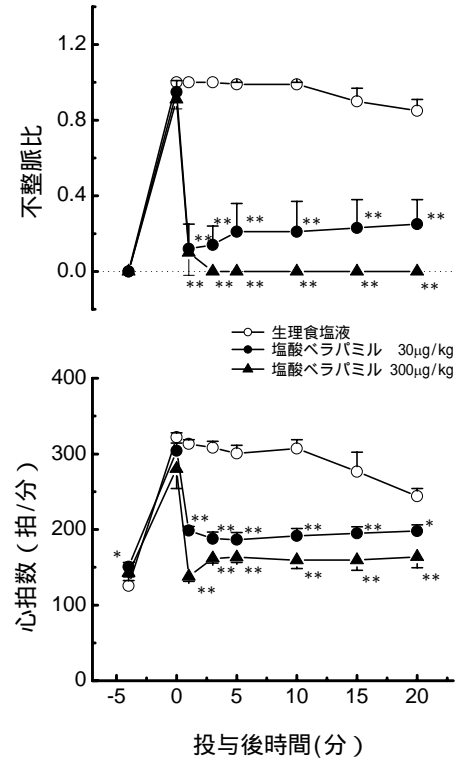
各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=5) を表す。

*及び**: 生理食塩液と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

塩酸プロプラノロール



塩酸ベラパミル



図ホ - 28 麻酔イヌのハロタン - アドレナリン誘発頻脈に対する塩酸プロプラノロール及び塩酸ベラパミルの抑制作用

各ポイントは平均 ± 標準誤差 (n=5) を表す。

*及び**: 生理食塩液と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

参考資料

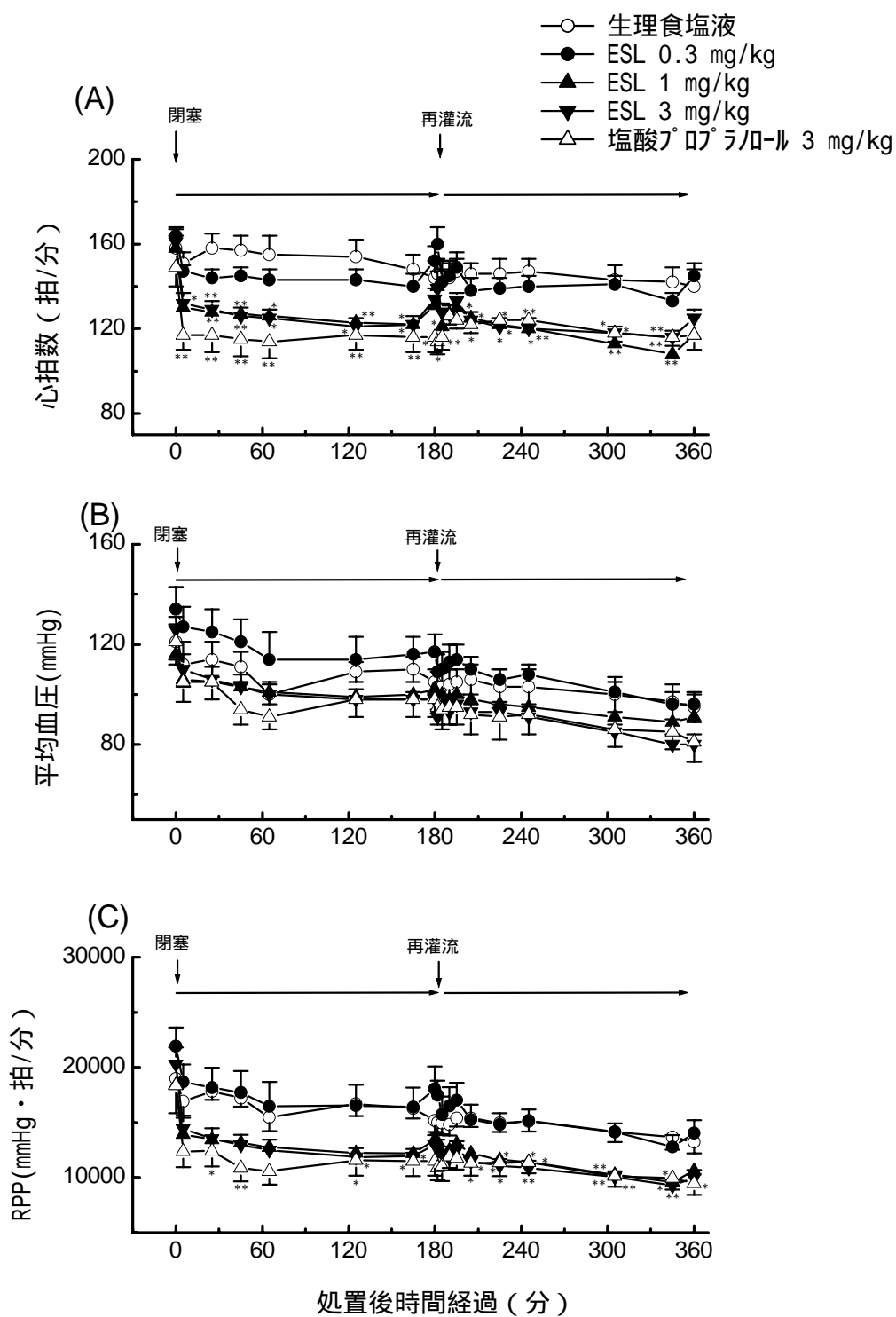
イヌ冠動脈閉塞 - 再灌流による心筋梗塞モデルを用い、ESL の薬理効果を検討した。

方 法：雌雄ビーグル(1 群 6 匹)を用い、ペントバルビタール麻酔下に心臓を露出した後、心嚢膜を切開し、その切開縁を開胸部周囲に固定した。左前下行枝の起始部から約 2 cm の部位を剥離し、動脈クレンメを用い 3 時間完全閉塞した後、3 時間再灌流することにより急性心筋梗塞モデルを作成した。ESL 製剤は 0.3 ~ 3mg/kg を閉塞直前及びその後の閉塞期間及び再灌流期間を通じて 20 分間隔で急速静脈内投与した。対照薬として用いた塩酸プロプラノロールは 3mg/kg を閉塞 5 分前に 1 回急速静脈内投与した。コントロールには生理食塩液を投与した。心拍数と平均血圧は冠動脈閉塞前、閉塞後及び再灌流時に測定した。心筋組織血流量は再灌流 15 分前に非放射性カラーマイクロスフェアを投与し、実験終了後心筋の虚血域及び梗塞域それぞれの中心域を外側及び内側に分け、色素抽出後、吸光度を測定しそれぞれの部位における血流量を算出した。また、虚血域及び梗塞域の面積は心臓を取り出した後大動脈から逆行性に 0.25% エバンスブルー、左冠動脈前下行枝の閉塞部から 1.0% 塩化 2,3,5-トリフェニルテトラゾリウム(TTC)を灌流染色し、染色後の心臓を心尖部より約 1cm 間隔に切断し、切断面積、虚血域面積(エバンスブルー非染色域)及び梗塞域面積(虚血域中の TTC 非染色域)を画像処理し、計測した。なお、各切断面を心尖部側より A、B、C とし、3 切断面の平均を D とし生理食塩液投与群と比較した。

成 績：ESL の投与により、心拍数はほぼ用量に応じて減少し、6 時間の反復投与においてほぼ一定の作用が維持された。平均血圧は経時的に減少したが、顕著な変化は認められなかった。心拍数と平均血圧の積で心仕事量の目安となる rate pressure product(RPP)は心拍数と同様に減少した(図ホ - 29)。心筋組織血流量は有意な変化を示さなかった(表ホ - 7)。ESL 1mg/kg 及び 3mg/kg 投与群ならびに塩酸プロプラノロール 3mg/kg 投与群の梗塞率(虚血域に対する梗塞域の割合)はそれぞれ $18.8 \pm 7.4\%$ 及び $12.4 \pm 3.2\%$ ならびに $16.3 \pm 4.4\%$ であり、生理食塩液投与群($42.1 \pm 5.9\%$)と比較し有意な低値を示し(図ホ - 30)、心筋梗塞の進展が抑制された。

結 論：ESL は麻酔イヌにおける冠動脈閉塞とその後の再灌流による心筋梗塞の進展を 1 及び 3 mg/kg の反復急速静脈内投与により抑制した。心筋組織血流量は変化しなかったもので、ESL の - 遮断作用による心拍数の減少及び心仕事量の目安である RPP の減少に基づく作用であると考えられた。

海外データにおいても同様の結果が得られている(参考資料)。すなわち、雌雄雑種イヌへの冠状動脈の閉塞による心筋梗塞モデル(1 群 5 匹)を用い、ESL 0.5mg/kg/分を閉塞前 20 分から再灌流後 4 時間まで持続静脈内投与すると、生理食塩液投与群では壊死率(%)は 24.0 ± 4.6 であったのに対し、ESL 投与群での壊死率は 7.5 ± 2.4 で有意に壊死の発現が抑制された。



図表 - 29 心筋梗塞モデルイヌに対する ESL 及び塩酸プロプラノロールの心拍数(A)、平均血圧(B)及び RPP(C)に及ぼす影響

RPP(rate pressure product) : 心拍数 × 平均血圧。

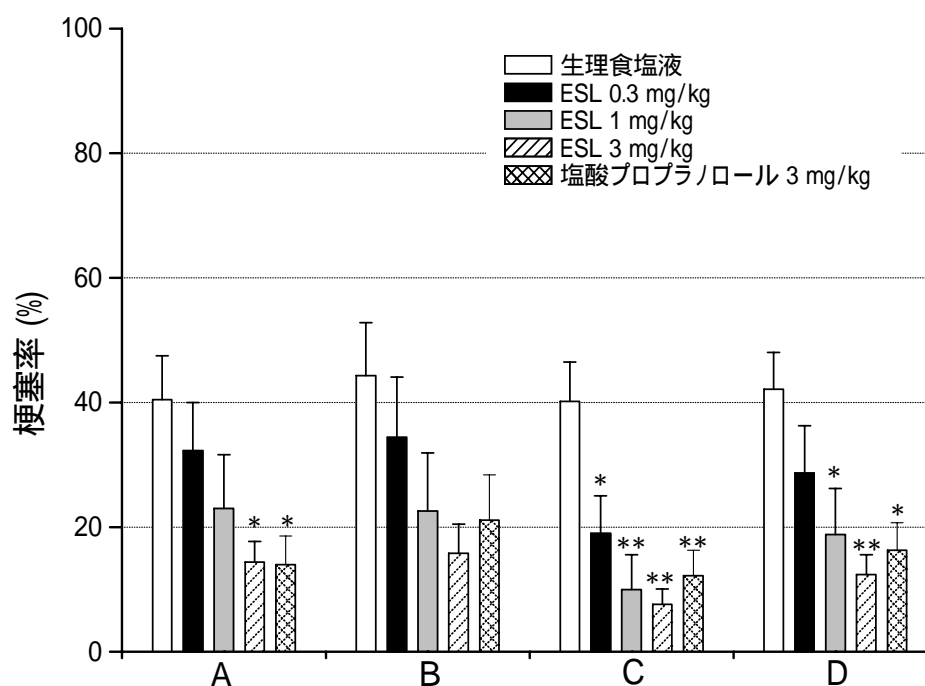
各ポイントは平均値 ± 標準誤差(n = 6)を表す。

*及び **: 生理食塩液と比較して有意差あり、p < 0.05 及び p < 0.01(Dunnett の多重比較検定)

表ホ - 7 心筋梗塞モデルイヌに対する ESL 及び塩酸プロプラノロールの局所心筋血流量に及ぼす影響

薬 物	投与量 (mg/kg)	一群 の数	局所心筋血流量(mL/分/g)			
			梗塞域		虚血域	
			外側	内側	外側	内側
生理食塩液		6	0.710 ± 0.238	0.601 ± 0.220	0.725 ± 0.253	0.828 ± 0.315
ESL	0.3	6(5)	0.916 ± 0.169	0.822 ± 0.077	0.841 ± 0.081	0.998 ± 0.083
	1	6	1.350 ± 0.236	1.077 ± 0.154	0.920 ± 0.113	1.241 ± 0.186
	3	6(5)	0.676 ± 0.186	0.571 ± 0.160	0.845 ± 0.241	0.975 ± 0.326
塩酸プロプラノロール	3	6	1.093 ± 0.271	1.007 ± 0.300	1.076 ± 0.206	1.141 ± 0.197

数値は平均 ± 標準誤差を表す。一群の数で 6(5)と表記しているのは、梗塞域、外側の ESL0.3 及び 3.0mg/kg 投与群で 1 例ずつ欠損値があったため。



図ホ - 30 心筋梗塞モデルイヌに対する ESL 及び塩酸プロプラノロールの梗塞率(%)に及ぼす影響

心臓を心尖部より 1cm 間隔で 3 切片切断し、心尖部側より断面 A、B、C とした。D は(A + B + C)/3 梗塞率(%) : (梗塞域面積/虚血域面積) × 100、各カラムは平均値 ± 標準誤差(n = 6)を表す。

*及び **: 生理食塩液と比較して有意差あり、p 0.05 及び p 0.01(Dunnett の多重比較検定)

(7) 糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響……………添付資料ホ - 12

イソプロテレノール非負荷及びイソプロテレノール負荷イヌでの糖・脂質代謝及びレニン分泌に及ぼす影響を検討した。

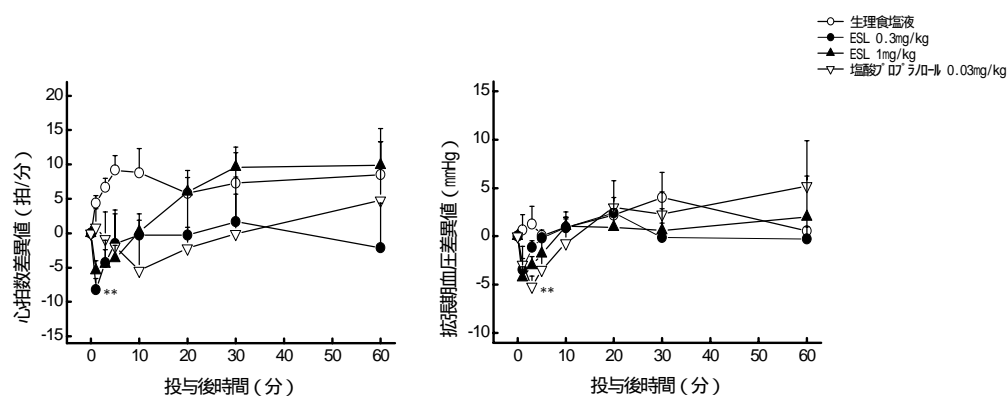
方 法：ペントバルビタール麻酔した雄性ビーグル(1 群 4～5 匹)を用いた。イソプロテレノール非負荷実験では、ESL 製剤は 0.3 及び 1mg/kg を急速静脈内投与し、投与前(0 分)及び投与後 1、3、5、10、30、60 分に頸動脈より採血した。イソプロテレノール負荷実験では、塩酸イソプロテレノール 0.1 µg/kg/分の持続静脈内投与開始後 10 分に ESL 製剤の 0.1、0.3 及び 1mg/kg を急速静脈内投与した。採血は塩酸イソプロテレノール投与前及び投与開始後 10 分(ESL 投与前)、ESL 投与後 1、3、5、10、30、60、120 分に頸動脈より行った。塩酸イソプロテレノールは 70 分間持続静脈内投与した。対照薬として塩酸プロプラノロール 0.03 mg/kg を急速静脈内投与した。心拍数及び拡張期血圧を測定し、また、レニン活性は放射免疫抗体法、インスリン濃度は酵素免疫抗体法、血糖値、トリグリセライド、総コレステロール、遊離脂肪酸、リン脂質、乳酸、ピルビン酸、アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸は自動化学分析装置を用いて測定し、乳酸/ピルビン酸比、アセト酢酸/3-ヒドロキシ酪酸比を算出した。

成 績：イソプロテレノール非負荷イヌでは、心拍数は ESL0.3mg/kg 急速静脈内投与 1～20 分後まで軽微な低下傾向を示し、特に投与 1 分後では有意な減少を示した。ESL1mg/kg 急速静脈内投与群でも、投与 1～5 分後まで有意ではないが軽微な減少傾向を示し、さらに投与 20 分後以降は有意ではないが軽微な増加が認められた。また、塩酸プロプラノロール 0.03 mg/kg 急速静脈内投与では心拍数は投与 3～30 分後に有意ではないが軽微な減少傾向が認められた(図ホ - 31)。拡張期血圧は、ESL0.3 及び 1mg/kg 急速静脈内投与 1～5 分後、軽微ではあるが用量に応じた低下傾向が認められた。また、塩酸プロプラノロール 0.03 mg/kg 急速静脈内投与では、投与 1～10 分後まで拡張期血圧の低下傾向が認められ、投与 3 分後には有意な低下が認められた(図ホ - 31)。レニン活性(図ホ - 32A)、血糖値(図ホ - 32C)、乳酸/ピルビン酸比(図ホ - 32D)及び遊離脂肪酸濃度(図ホ - 32E)に有意な変化は認められなかった。インスリン濃度については、検出限界以下の検体が頻出したため結果を示す事はできなかった。

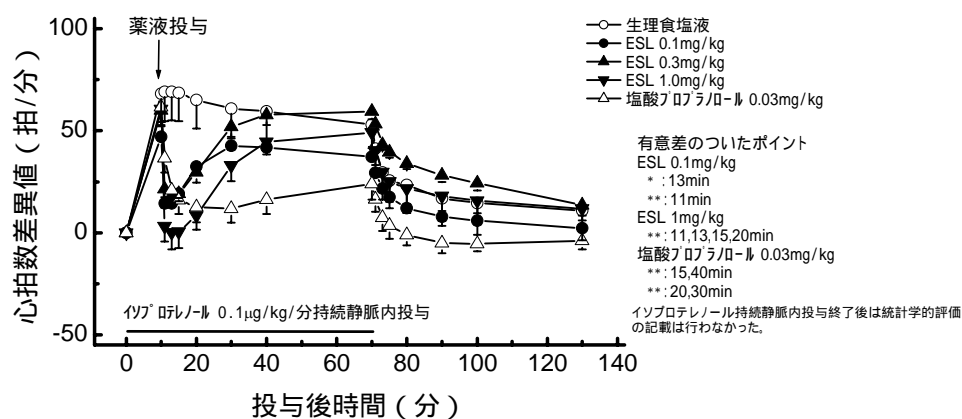
塩酸イソプロテレノール 0.1 µg/kg/分を持続静脈内投与したイヌでは、心拍数は上昇し、拡張期血圧は低下した(図ホ - 31)。レニン活性(図ホ - 32A)、インスリン濃度(図ホ - 32B)、血糖値(図ホ - 32C)、乳酸/ピルビン酸比(図ホ - 32D)及び遊離脂肪酸濃度(図ホ - 32E)は上昇した。ESL は 0.1～1mg/kg の急速静脈内投与により心拍数の増加を抑制したが、拡張期血圧の低下及びレニン活性、インスリン濃度、血糖値及び乳酸/ピルビン酸比の上昇に対して影響を及ぼさなかった。遊離脂肪酸濃度の上昇は ESL0.1～1mg/kg の急速静脈内投与により抑制されたが、用量に応じた反応ではなく、生理食塩液投与により認められる経時的な減少傾向と同程度であった。一方、塩酸プロプラノロールは 0.03 mg/kg の急速静脈内投与により心拍数の増加及び拡張期血圧の低下とともに抑制し、レニン活性、インスリン濃度、乳酸/ピルビン酸比及び遊離脂肪酸濃度の上昇を抑制したが、血糖値の上昇に対して影響を及ぼさなかった。

結 論：イソプロテレノール非負荷イヌでは ESL 及び塩酸プロプラノロールの投与による軽微な心拍数及び拡張期血圧の低下傾向が認められた。また ESL1mg/kg の投与により投与 20 分以降に有意ではないが軽微な心拍数の上昇は、生理食塩液投与群でも上昇していることから偶発的に生じたものと考えられる。また、レニン活性、血糖値、乳酸/ピルビン酸比及び遊離脂肪酸濃度は ESL 及び塩酸プロプラノロールの投与による変化を示さなかった。イソプロテレノール負荷イヌで ESL は心拍の上昇を抑制したが、拡張期血圧に影響を及ぼさなかったことから、ESL の α_2 -遮断作用は弱いことが示唆された。一方、塩酸プロプラノロールは心拍の上昇を抑制し、拡張期血圧の低下を抑制したことから α_1 -及び α_2 -遮断作用が共に発現すると思われる。また、遊離脂肪酸濃度は ESL は 0.1 ~ 1mg/kg の急速静脈内投与により抑制傾向が認められたが、用量に応じた反応ではないことから、偶発的に生じたものと考えられる。

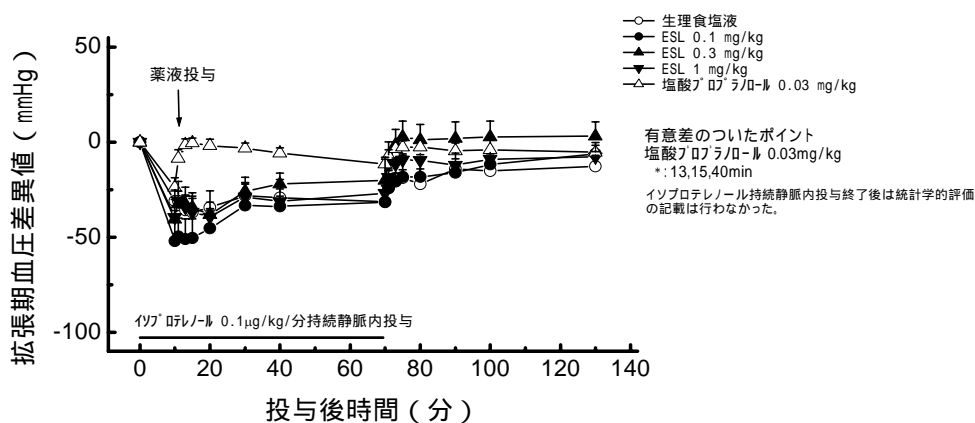
(A)



(B)



(C)

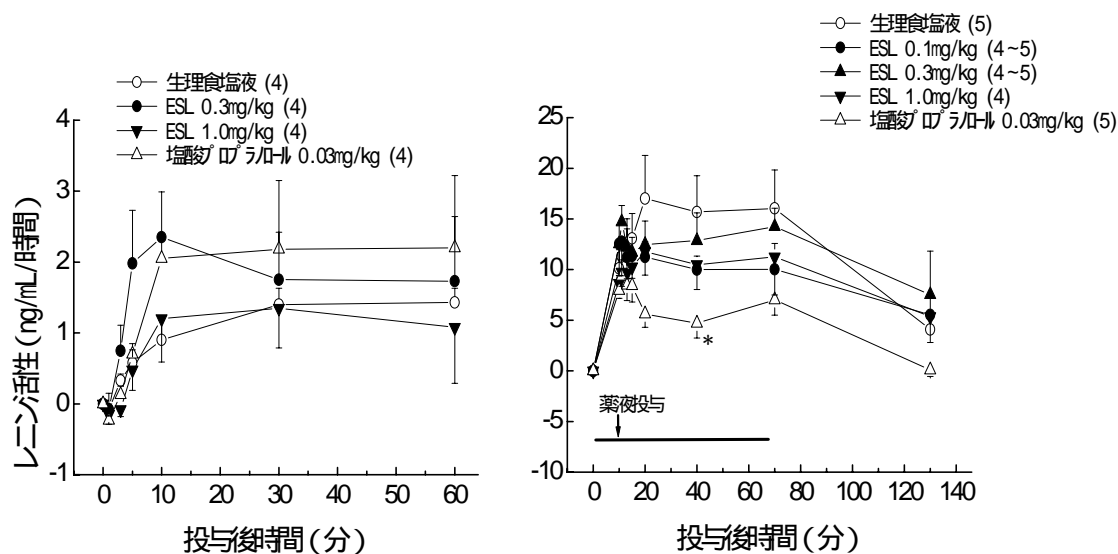


図ホ - 31 イソプロテレノール非負荷(A)及び負荷イヌ(B、C)の ESL 及び塩酸プロプラノロール急速静脈内投与による心拍数及び拡張期血圧に及ぼす影響

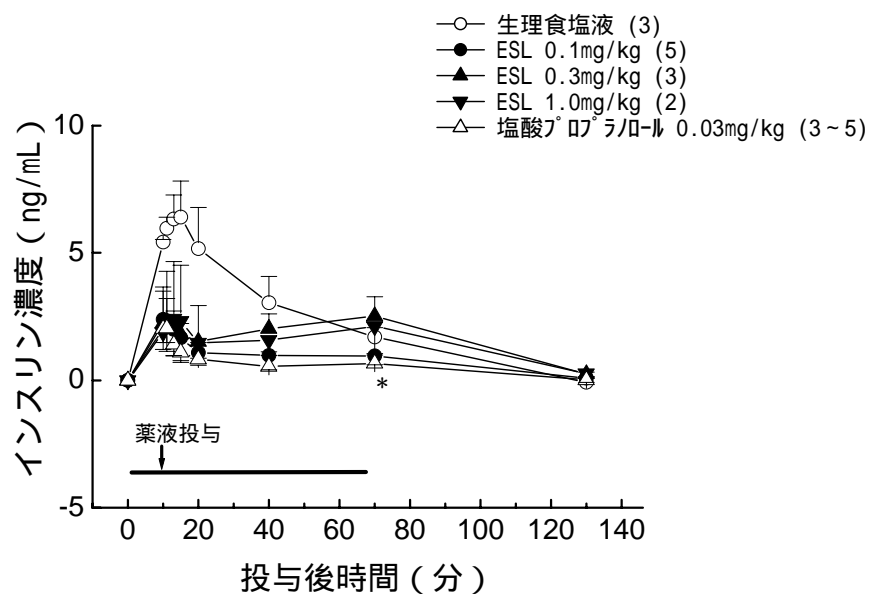
各ポイントは平均値±標準誤差 [(A) ; n=4、(B、C) ; n=5] を表す。

*及び** : 生理食塩液投与群と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett test)

(A)



(B)



図ホ - 32 ESL 及び塩酸プロプラノロールの急速静脈内投与による血液生化学的パラメータに及ぼす影響

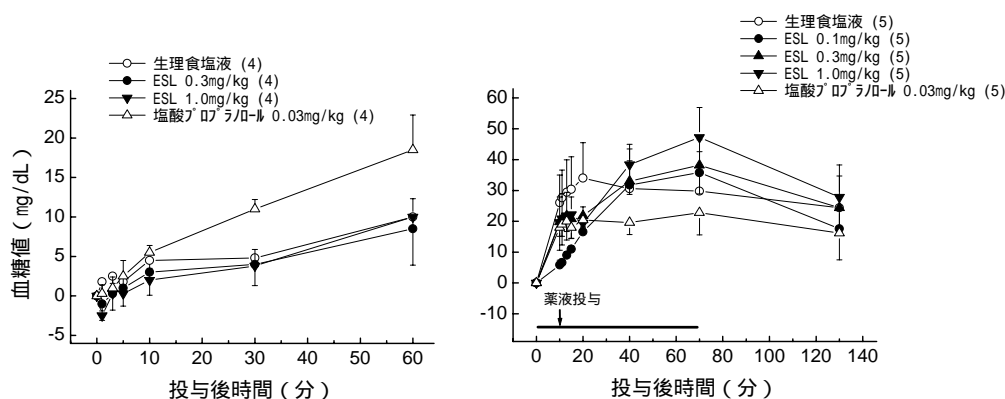
レニン活性(A)及びインスリン(B)に及ぼす影響

各ポイントは平均値±標準誤差を表す。(): 例数

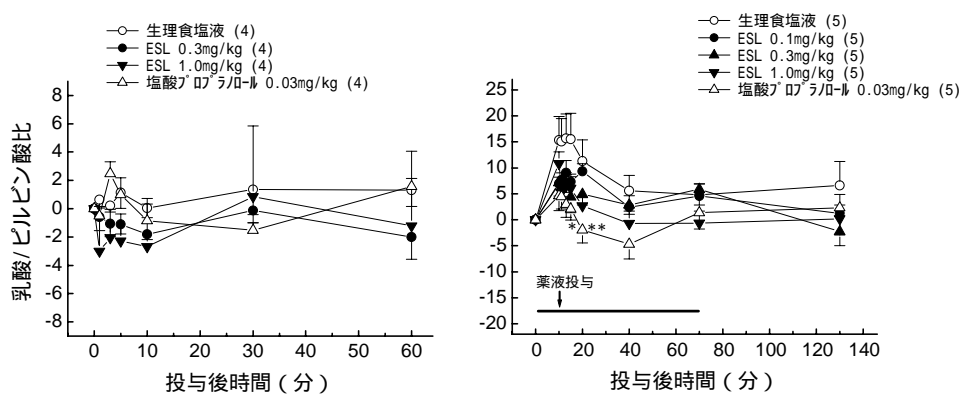
図中の横線は塩酸イソプロテレノール 0.1 µg/kg/分の投与を表す。

* : 生理食塩液投与群と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ (Dunnett test)

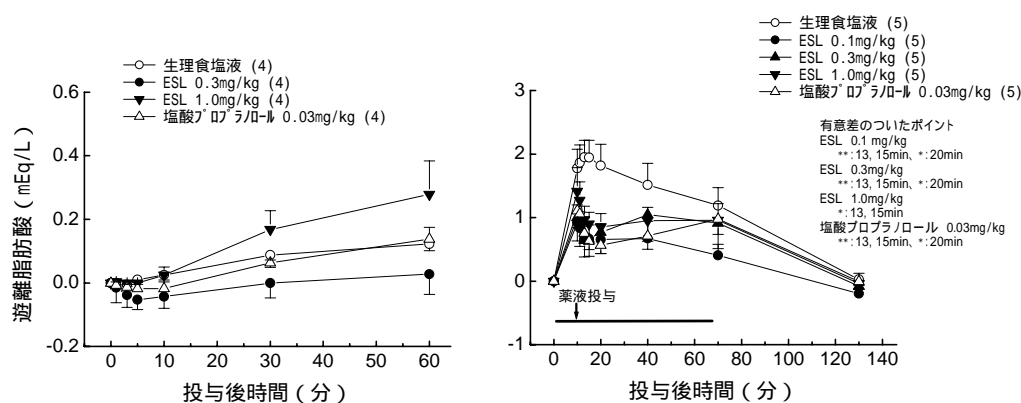
(C)



(D)



(E)



図ホ - 32 ESL 及び塩酸プロプラノロールの急速静脈内投与による血液生化学的パラメータに及ぼす影響

血糖値(C)、乳酸/ピルビン酸比(D)及び遊離脂肪酸(E)に及ぼす影響

各ポイントは平均値 ± 標準誤差を表す。(): 例数

図中の横線は塩酸イソプロテレノール 0.1 µg/kg/分の投与を表す。

*及び** : 生理食塩液投与群と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett test)

(8) 他薬との併用作用・……………添付資料水 - 13～18
参考資料

1) 麻酔薬との併用作用・……………添付資料水 - 13

方 法：雄性モルモット(Hartley 系、1 群 11～17 匹)の右心房を摘出し、マグヌス管に装着した。塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度(Pre EC₅₀)を求めた。 -受容体遮断作用を発現する濃度である ESL 3×10⁻⁶ M 単独もしくは吸入麻酔薬(セボフルラン、イソフルラン)0.5 又は 1.0 MAC 通気下に ESL 3×10⁻⁶ M を作用させ、1 時間後に再度塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度(Post EC₅₀)を求めた。吸入麻酔薬の併用による ESL の -遮断作用への影響は ESL 単独作用による Post/Pre 値と併用下での Post/Pre 値との比較により行った。

成 績：ESL 単独作用による Post/Pre 値は 15.25±1.11 であり、0.5 及び 1.0MAC のセボフルラン又はイソフルラン併用下の Post/Pre 値はそれぞれ 14.99±1.44 と 15.54±1.14 又は 19.45±1.73 と 18.58±2.00 で、単独作用との間に有意な差はなかった(表ホ - 8)。

結 論：吸入麻酔薬はモルモット摘出心房標本において ESL の 1-受容体遮断作用に影響を及ぼさなかった。

表ホ - 8 吸入麻酔薬併用下でのイソプロテレノールによるモルモット摘出右心房標本の心拍数増加に対する ESL の作用

薬 物	MAC	一群 の数	Pre EC ₅₀ (M)	Post EC ₅₀ (M)	Post/Pre
対照 (併用薬なし)		17	4.37×10 ⁻⁹ ±3.63×10 ⁻¹⁰	6.26×10 ⁻⁸ ±4.97×10 ⁻⁹	15.25±1.11
セボフルラン	0.5	15	4.95×10 ⁻⁹ ±3.12×10 ⁻¹⁰	7.19×10 ⁻⁸ ±6.62×10 ⁻⁹	14.99±1.44
	1	14	4.39×10 ⁻⁹ ±3.91×10 ⁻¹⁰	6.67×10 ⁻⁸ ±7.00×10 ⁻⁹	15.54±1.14
イソフルラン	0.5	15	4.65×10 ⁻⁹ ±4.90×10 ⁻¹⁰	8.54×10 ⁻⁸ ±6.97×10 ⁻⁹	19.45±1.73
	1	11	4.45×10 ⁻⁹ ±6.10×10 ⁻¹⁰	7.65×10 ⁻⁸ ±9.62×10 ⁻⁹	18.58±2.00

各ポイントは平均±標準誤差を表す。

Pre EC₅₀(M)：ESL 作用前の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

Post EC₅₀(M)：ESL 作用後の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

2) 筋弛緩薬との併用作用・……………添付資料水 - 14～17

筋弛緩薬との併用による -遮断作用に及ぼす影響・……………添付資料水 - 14～16

方 法：雄性モルモット(Hartley 系、1 群 8 匹)の右心房を摘出し、マグヌス管に装着した。塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度(Pre EC₅₀)を求めた。ESL 3×10⁻⁶M 単独及び ESL 3×10⁻⁶M と筋弛緩薬(塩化サクシニルコリン、塩化 d-ツボクラリン、臭化ベクロニウム)EC₉₅ の約 1 倍量、3 倍量及び 10 倍量を併用し、1 時間後に再度塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度(Post EC₅₀)を求めた。筋弛緩薬の併用による ESL の -遮断作用への影響は ESL 単独作用による Post/Pre 値と併用下での Post/Pre 値との比較により行った。

成績：ESL 単独作用による Post/Pre 値は 14.68 ± 1.14 であり、EC₉₅ の約 1 倍量、3 倍量の塩化サクシニルコリン又は塩化 d-ツボクラリン併用下の Post/Pre 値はそれぞれ 13.54 ± 1.43 と 16.92 ± 1.85 又は 12.12 ± 0.97 と 11.79 ± 1.44 で単独作用との間に有意な差はなかった(表ホ - 9)。塩化 d-ツボクラリンでは EC₉₅ の 10 倍量を作作用させると、Post/Pre 値は有意に低下したが、塩化サクシニルコリンの併用による Post/Pre 値単独作用によるその比に差は認められなかった(表ホ - 10)。臭化ベクロニウムでは EC₉₅ の 10 倍量を作作用させても有意な差は生じなかった(表ホ - 11)。

結論：イソプロテレノールによるモルモット摘出右心房の心拍数増加に対する ESL の抑制作用に対して塩化サクシニルコリン及び臭化ベクロニウムは EC₉₅ の約 10 倍量まで影響を与えなかった。塩化 d-ツボクラリンは EC₉₅ の 10 倍量で ESL の作用を減弱させた。

表ホ - 9 筋弛緩薬併用下でのイソプロテレノールによるモルモット摘出右心房標本の心拍数増加に対する ESL の作用

薬 物	濃度(M)	一群 の数	Pre EC ₅₀ (M)	Post EC ₅₀ (M)	Post/Pre
対照 (併用薬なし)		8	$3.93 \times 10^{-9} \pm 4.13 \times 10^{-10}$	$5.89 \times 10^{-8} \pm 8.55 \times 10^{-9}$	14.68 ± 1.14
塩化サクシニ ルコリン	5.74×10^{-6}	8	$4.72 \times 10^{-9} \pm 7.63 \times 10^{-10}$	$5.83 \times 10^{-8} \pm 5.98 \times 10^{-9}$	13.54 ± 1.43
	1.91×10^{-5}	8	$3.64 \times 10^{-9} \pm 5.17 \times 10^{-10}$	$5.62 \times 10^{-8} \pm 5.76 \times 10^{-9}$	16.92 ± 1.85
塩化 d-ツボク ラリン	1.25×10^{-6}	8	$3.79 \times 10^{-9} \pm 3.28 \times 10^{-10}$	$4.51 \times 10^{-8} \pm 3.79 \times 10^{-9}$	12.12 ± 0.97
	4.18×10^{-6}	8	$3.29 \times 10^{-9} \pm 3.81 \times 10^{-10}$	$3.75 \times 10^{-8} \pm 4.33 \times 10^{-9}$	11.79 ± 1.44

各数値は平均 ± 標準誤差を表す。

Pre EC₅₀(M)：ESL 作用前の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

Post EC₅₀(M)：ESL 作用後の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

表ホ - 10 筋弛緩薬併用下でのイソプロテレノールによるモルモット摘出右心房標本の心拍数増加に対する ESL の作用

薬 物	濃度(M)	一群 の数	Pre EC ₅₀ (M)	Post EC ₅₀ (M)	Post/Pre
対照 (併用薬なし)		8	$5.02 \times 10^{-9} \pm 7.01 \times 10^{-10}$	$5.34 \times 10^{-8} \pm 4.69 \times 10^{-9}$	12.18 ± 1.76
塩化サクシニ ルコリン	6.94×10^{-5}	8	$4.74 \times 10^{-9} \pm 3.22 \times 10^{-10}$	$6.36 \times 10^{-8} \pm 6.15 \times 10^{-9}$	13.32 ± 0.74
塩化 d-ツボク ラリン	1.26×10^{-5}	8	$5.03 \times 10^{-9} \pm 6.57 \times 10^{-10}$	$3.45 \times 10^{-8} \pm 3.61 \times 10^{-9}$	$7.32 \pm 0.72^*$

各数値は平均 ± 標準誤差を表す。*：対照と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ (Dunnett 型の多重比較検定)

Pre EC₅₀(M)：ESL 作用前の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

Post EC₅₀(M)：ESL 作用後の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

表ホ - 11 筋弛緩薬併用下でのイソプロテレノールによるモルモット摘出右心房標本の心拍数増加に対する ESL の作用

薬 物	濃度(M)	一群 の数	Pre EC ₅₀ (M)	Post EC ₅₀ (M)	Post/Pre
対照 (併用薬なし)		8	$3.13 \times 10^{-9} \pm 4.54 \times 10^{-10}$	$4.74 \times 10^{-8} \pm 4.79 \times 10^{-9}$	16.68 ± 2.00
臭化ベクロニ ウム	2.16×10^{-7}	8	$3.65 \times 10^{-9} \pm 3.04 \times 10^{-10}$	$4.07 \times 10^{-8} \pm 5.53 \times 10^{-9}$	11.31 ± 1.15
	6.48×10^{-7}	8	$2.05 \times 10^{-9} \pm 2.38 \times 10^{-10}$	$3.47 \times 10^{-8} \pm 3.80 \times 10^{-9}$	17.52 ± 1.91
	2.16×10^{-6}	8	$2.60 \times 10^{-9} \pm 4.21 \times 10^{-10}$	$3.79 \times 10^{-8} \pm 5.04 \times 10^{-9}$	15.14 ± 1.49

各数値は平均 ± 標準誤差を表す。

Pre EC₅₀(M)：ESL 作用前の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

Post EC₅₀(M)：ESL 作用後の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

- 方 法：雄性モルモット(Hartley 系、1 群 30 匹)の横隔膜を摘出し、マグヌス管に装着した。横隔膜神経を 20 秒毎に 0.2 ミリ秒、2Hz の矩形波電気刺激を 4 回連続的に与え(TOF 刺激)、モルモット横隔膜筋標本を収縮させた。EC₈₀ 濃度の塩化サクシニルコリン(6.15×10^{-6} M)及び塩化 d-ツボクラリン(1.05×10^{-6} M)を蒸留水併用下に作用させた場合の筋弛緩作用と ESL 3×10^{-6} M もしくは 3×10^{-5} M 併用下に作用させた場合の、電気刺激によって誘発されたモルモット横隔膜筋の収縮作用に対する筋弛緩作用を比較し、ESL による筋弛緩作用に及ぼす影響を検討した。筋弛緩作用は筋弛緩薬添加直前の TOF 刺激の 1 回目刺激(T1)による収縮を 100%としたときの筋弛緩薬添加後の T1 による最低収縮を%で表した。
- 成 績：脱分極性筋弛緩薬塩化サクシニルコリン及び非脱分極性筋弛緩薬塩化 d-ツボクラリンのモルモット横隔膜標本の筋弛緩作用(それぞれ EC₈₀ 濃度を用いた)に対して、ESL は 3×10^{-6} M では影響しなかったが、 3×10^{-5} M では塩化サクシニルコリンの筋弛緩作用を減弱した(表ホ - 12)。
- 結 論：モルモット横隔膜標本を用いた試験で、ESL は塩化サクシニルコリンの筋弛緩作用を減弱した。
- ヒトにおいては、ESL は塩化サクシニルコリンの筋弛緩作用時間を延長するとの報告や¹⁾、ロクロニウムの筋弛緩作用発現時間を遅延させるとの報告²⁾がある。今回得られた結果と、ヒトにおいての報告との関連は不明だが、ESL は筋弛緩薬の作用に影響を及ぼすと考えられた。

表ホ - 12 筋弛緩薬の筋弛緩作用に及ぼす ESL の作用

薬 物	濃度(M)	一群 の数	蒸留水	ESL 3×10^{-6} M	ESL 3×10^{-5} M
塩化サクシニルコリン	6.15×10^{-6}	30	$24.64 \pm 2.38\%$	$30.74 \pm 2.85\%$	$49.42 \pm 3.01\%^{**}$
塩化 d-ツボクラリン	1.05×10^{-6}	30	$24.64 \pm 1.38\%$	$23.93 \pm 1.27\%$	$20.49 \pm 1.29\%$

各数値は平均±標準誤差を表す。

**：蒸留水と比較して有意差あり、 $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

%は筋弛緩薬添加直前の T1 を 100%としたときの筋弛緩薬添加後最低 T1%を表す。

引用文献

- 1) Murthy V.S., et. al. : Effects of esmolol on circulatory response to intubation and succinylcholine-induced neuromuscular blockade in man. Anesthesiology, 63, 3A, 1985
- 2) Szmuk P., et. al. : The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. Anesth. Analg., 90, 1217-1219, 2000

3) 降圧薬との併用作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・添付資料ホ - 18

参考資料

降圧薬との併用による -遮断作用に及ぼす影響・・・・・・・・・・添付資料ホ - 18

方 法：雄性モルモット(Hartley 系、1 群 8 匹)の右心房を摘出し、マグヌス管に装着した。塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度(Pre EC₅₀)を求めた。ESL 3×10⁻⁶ M を単独で作用させた場合と、摘出心房の拍動数に影響を及ぼさない濃度の降圧薬(カプトプリル、ニカルジピン)併用下に ESL 3×10⁻⁶ M を作用させ、1 時間後に再度塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度(Post EC₅₀)を求めた。降圧薬の併用による ESL の -遮断作用への影響は ESL 単独作用による Post/Pre 値と併用下での Post/Pre 値との比較により行った。

成 績：カプトプリルの 1×10⁻⁵ 又は 1×10⁻⁴ M 併用下に ESL 3×10⁻⁶ M を作用させた場合の Post/Pre 値はそれぞれ 11.70±1.15 又は 12.38±1.19 で、併用による影響はなかった。一方ニカルジピンの 1×10⁻⁹ 又は 1×10⁻⁸ M 併用下に ESL 3×10⁻⁶ M を作用させた場合の Post/Pre 値はそれぞれ 13.92±0.95 又は 17.41±1.44 で、ニカルジピンは ESL の -遮断作用を有意に増強させた(表ホ - 13)。

結 論：ニカルジピンは ESL の -遮断作用を増強させた。Ca 拮抗薬は -遮断薬の遮断作用を増強することが知られており¹⁾、同様の結果が得られた。

表ホ - 13 降圧薬併用下でのイソプロテレノールによるモルモット摘出右心房標本の心拍数増加に対する ESL の作用

薬 物	濃度(M)	一群 の数	Pre EC ₅₀ (M)	Post EC ₅₀ (M)	Post/Pre
対 照 (併用薬なし)		8	3.59×10 ⁻⁹ ±3.61×10 ⁻¹⁰	3.92×10 ⁻⁸ ±3.09×10 ⁻⁹	11.76±1.70
カプトプリル	1×10 ⁻⁵	8	4.00×10 ⁻⁹ ±4.10×10 ⁻¹⁰	4.55×10 ⁻⁸ ±5.52×10 ⁻⁹	11.70±1.15
	1×10 ⁻⁴	8	3.60×10 ⁻⁹ ±6.08×10 ⁻¹⁰	4.13×10 ⁻⁸ ±4.74×10 ⁻⁹	12.38±1.19
ニカルジピン	1×10 ⁻⁹	8	3.38×10 ⁻⁹ ±2.03×10 ⁻¹⁰	4.69×10 ⁻⁸ ±3.90×10 ⁻⁹	13.92±0.95
	1×10 ⁻⁸	8	2.69×10 ⁻⁹ ±2.67×10 ⁻¹⁰	4.60×10 ⁻⁸ ±5.42×10 ⁻⁹	17.41±1.44*

各数値は平均±標準誤差を表す。*：対照と比較して有意差あり、p<0.05(Dunnett の多重比較検定)

Pre EC₅₀(M)：ESL 作用前の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

Post EC₅₀(M)：ESL 作用後の摘出右心房の拍動数を 50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度

引用文献

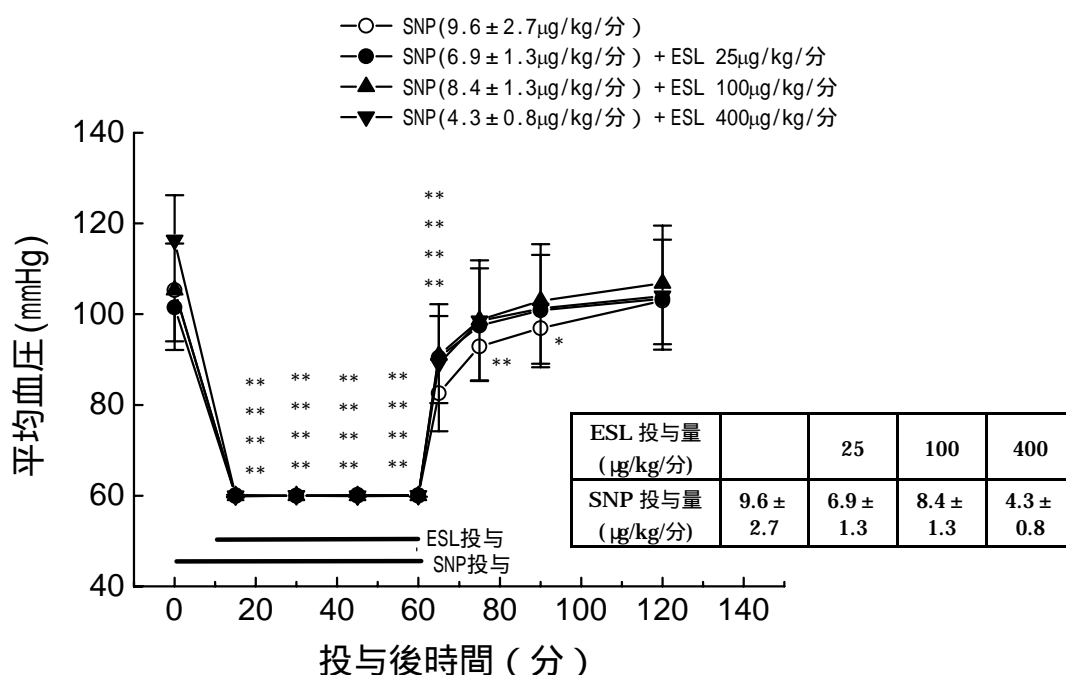
1) 飯家公夫他共著：疾患別薬理学 2.4 不整脈治療薬、廣川書店(1990)

ESLの降圧作用に及ぼす影響・・・・・・・・・・・・・参考資料

方 法：雑種イヌ(1 群 10 匹)を用い、セボフルラン麻酔下に 0.03%ニトロプルシドナトリウム (SNP)液を静脈内持続投与し、平均動脈血圧を 60mmHg に低下させた。ESL を平均動脈血圧が 60mmHg に低下した時点で 25～400 $\mu\text{g/kg/分}$ 静脈内持続投与し、その後 60 分間平均動脈血圧を 60mmHg となるよう SNP で維持し、使用した SNP 量を算出した。

成 績：ESL の併用投与により平均動脈血圧を 60mmHg に維持するよう SNP 投与量を調節すると、SNP 単独では $9.6 \pm 2.7 \mu\text{g/kg/分}$ であったが、ESL25、100 及び 400 $\mu\text{g/kg/分}$ 投与の併用投与により、SNP の投与量はそれぞれ 6.9 ± 1.3 、 $8.4 \pm 1.3 \mu\text{g}$ 及び $4.3 \pm 0.8 \mu\text{g/kg/分}$ (平均 \pm 標準偏差)と有意な差は認められないものの、ESL の併用投与時には SNP 投与量を減少させた。また SNP 単独投与では投与終了後 30 分まで低下が持続したが(図ホ - 33)、ESL 併用群では速やかに回復した。

結 論：SNP と ESL の併用投与による低血圧麻酔では ESL の投与量に応じて SNP の投与量を減少させた。



図ホ 33 セボフルラン麻酔イヌのニトロプルシドナトリウム(SNP)による降圧作用に対する ESL の影響

各ポイントは平均値 \pm 標準誤差(n = 10)を表す。

*及び**：投与前値(0 分値)と比較して有意差あり、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

(9) 代謝物(ASL-8123)の -受容体遮断作用.....参考資料

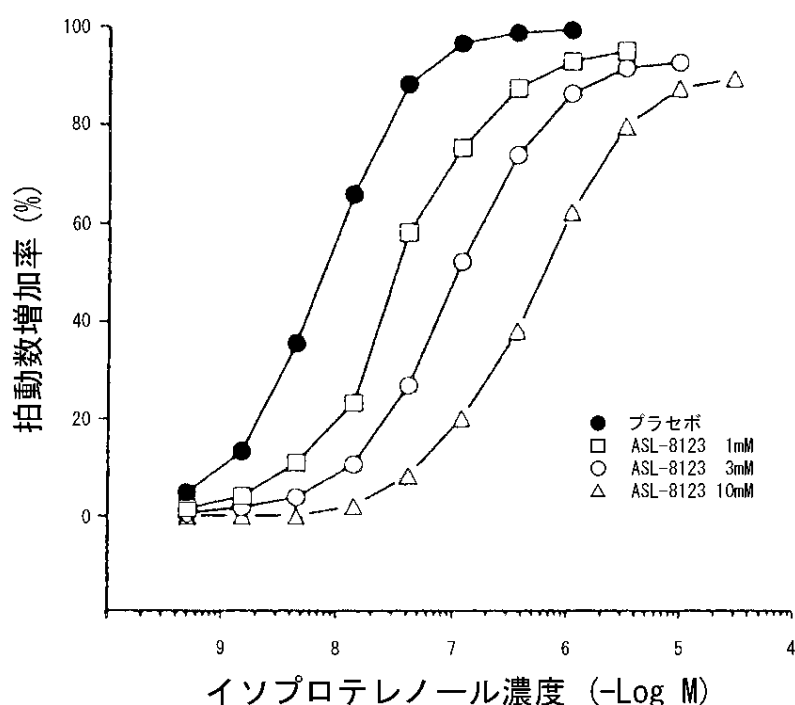
ESL の主代謝物である ASL-8123 の -遮断作用を *in vitro* 及び *in vivo* で、ESL のそれと比較した。

1) -受容体遮断作用(*in vitro*).....参考資料

方 法：モルモット(1群4～8匹)の右心房を摘出し、マグヌス管に装着した。塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ用量 - 作用曲線を求めた。ASL-8123 $3 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-2} \text{M}$ を作用させ、1時間後再度塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、拍動数の増加作用(1)に対する抑制作用を検討した。塩酸イソプロテレノールにより生じる拍動数増加作用(1)に対する抑制作用は pA_2 値(塩酸イソプロテレノールの EC_{50} 値を用いて算出)として求めた。

成 績：モルモット摘出右心房の自発拍動数に対して、ASL-8123 は $3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3} \text{M}$ で自発拍動数に影響しなかった。 $1 \times 10^{-2} \text{M}$ では自発拍動数を 25 ± 7 拍/分減少させた。ASL-8123 は、塩酸イソプロテレノールの用量 - 作用曲線を右方移行し(図ホ - 34)、その pA_2 は 3.73 ± 0.07 であった。

結 論：ASL-8123 は $1 \times 10^{-2} \text{M}$ でモルモット摘出右心房の自発拍動数を減少させた。ASL-8123 はイソプロテレノール誘発の摘出モルモット心房の拍動数増加作用(1)を抑制し、その pA_2 は 3.73 ± 0.07 であった。ESL の pA_2 は 6.82 であり(192 頁参照)、ASL-8123 の -遮断作用は ESL の 1/1000 以下であった。



図ホ - 34 イソプロテレノール誘発のモルモット摘出右心房拍動数増加作用に対する ASL-8123 の抑制作用

(Shaffer J.E. et al.: -adrenoreceptor antagonist potency and pharmacodynamics of ASL-8123, the primary acid metabolite of esmolol. J. Cardiovasc. Pharm. 11, 187-192, 1988)

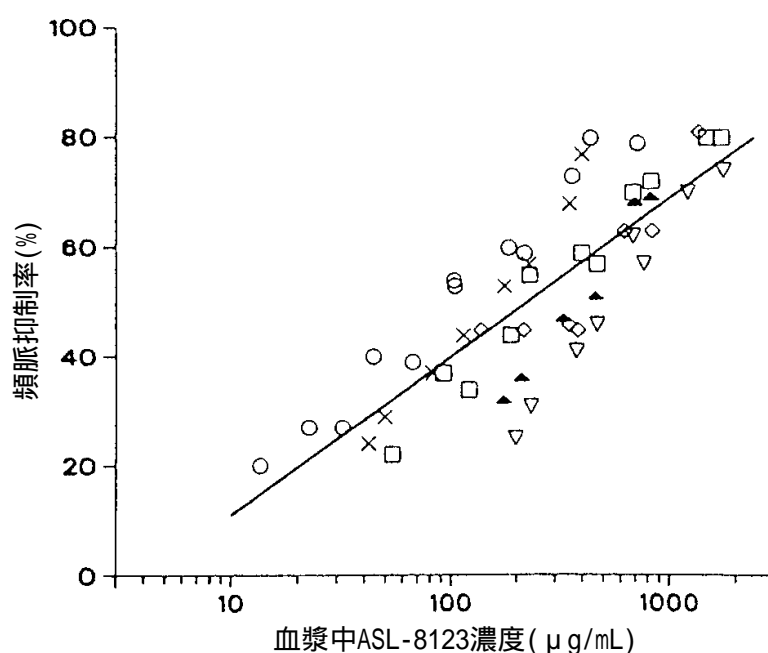
2) -受容体遮断作用(*in vivo*).....参考資料

方 法：迷走神経を切断した雌雄雑種イヌもしくはビーグル(1群6匹)に、ペントバルビタール + バルビタールの併用麻酔下で塩酸イソプロテレノール 0.5 $\mu\text{g/kg}$ を 10 分間隔で静脈内投与して心拍数を増加させるとともに拡張期血圧を低下させた。このイヌに ASL-8123 0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4、12.8 及び 25.6mg/kg/分を低用量より 20 分間静脈内持続投与し(累積投与量として 4.0、12.8、28、60、124、252、508 及び 1020mg/kg)、イソプロテレノール誘発の心拍数増加及び拡張期血圧低下作用に対する抑制作用を検討した。同時に ASL-8123 の血漿中濃度を測定し、イソプロテレノール誘発の心拍数増加を 50%抑制するのに必要な ASL-8123 の血漿中濃度を求めた。

成 績：心拍数は ASL-8123 の累積投与量 508 及び 1020 mg/kg により、それぞれ 15 ± 4 及び 22 ± 7 拍/分減少し、拡張期血圧は ASL-8123 の累積投与量 252 ~ 1020 mg/kg で有意に減少した。

イソプロテレノール誘発の心拍数増加作用を ASL-8123 は累積投与量として 12.8 ~ 1020mg/kg の静脈内投与により用量に応じて抑制した。イソプロテレノール誘発の拡張期血圧の減少作用を ASL-8123 は累積投与量として 252mg/kg 以上で低下させた。イソプロテレノール誘発の心拍数増加作用を 50%抑制する ASL-8123 の血中濃度は $293 \pm 65 \mu\text{g/mL}$ (図ホ - 35)(ESL では $0.19 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$ 参考資料)であった。

結 論：ASL-8123 はイソプロテレノール誘発の心拍数増加及び拡張期血圧の低下作用を抑制するが、ESL と比べ 1/1000 以下であった。



図ホ - 35 麻酔イヌのイソプロテレノール誘発心拍数増加の抑制率と ASL-8123 の血漿中濃度との回帰直線

各シンボルは個々のイヌ(5頭)からの血漿中 ASL-8123 濃度を表す。

(Shaffer J.E. et al.: α -adrenoreceptor antagonist potency and pharmacodynamics of ASL-8123, the primary acid metabolite of esmolol. J. Cardiovasc. Pharm. 11, 187-192, 1988)

(10) d-ESL 及び l-ESL の β -受容体遮断作用……………添付資料ホ - 2、19

ESL はラセミ体であり、等量の d-ESL、l-ESL が含まれている。d-及び l-ESL の β -受容体遮断活性を検討した。

1) β -受容体遮断作用 (*in vitro*)……………添付資料ホ - 19

方 法：雄性モルモット(Hartley 系、1 群 5～6 匹)の右心房及び気管を摘出し、マグヌス管に装着した。心房標本では、d-ESL、l-ESL 及び ESL はそれぞれ $3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5} \text{M}$ を作用させた。1 時間後塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、イソプロテレノールによる摘出右心房の拍動数増加作用(β_1)に対する抑制作用を求めた。気管標本では、塩化カルバミルコリンで気管を収縮させ、30 分後に d-ESL、l-ESL 及び ESL をそれぞれ $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ 作用させた。1 時間後塩酸イソプロテレノールを累積的に作用させ、イソプロテレノールによる摘出気管の弛緩作用(β_2)に対する抑制作用を求めた。イソプロテレノールにより生じる拍動数増加作用(β_1)及び気管弛緩作用(β_2)に対する抑制作用は pA_2 値(塩酸イソプロテレノールの EC_{50} 値を用いて算出)として求めた。

成 績：d-ESL、l-ESL 及び ESL はイソプロテレノールによる心房拍動数の濃度反応曲線を右方移行させ(図ホ - 36)、その pA_2 値はそれぞれ 6.07、7.36 及び 7.12 であった(表ホ - 14)。l-ESL 及び ESL はイソプロテレノールによる気管弛緩の濃度反応曲線を右方移行させ(図ホ - 37)、その pA_2 値はそれぞれ 5.53 及び 5.41 であった(表ホ - 14)。d-ESL は $1 \times 10^{-4} \text{M}$ によっても気管弛緩の抑制効果がほとんど認められず、その pA_2 値は求められなかった。

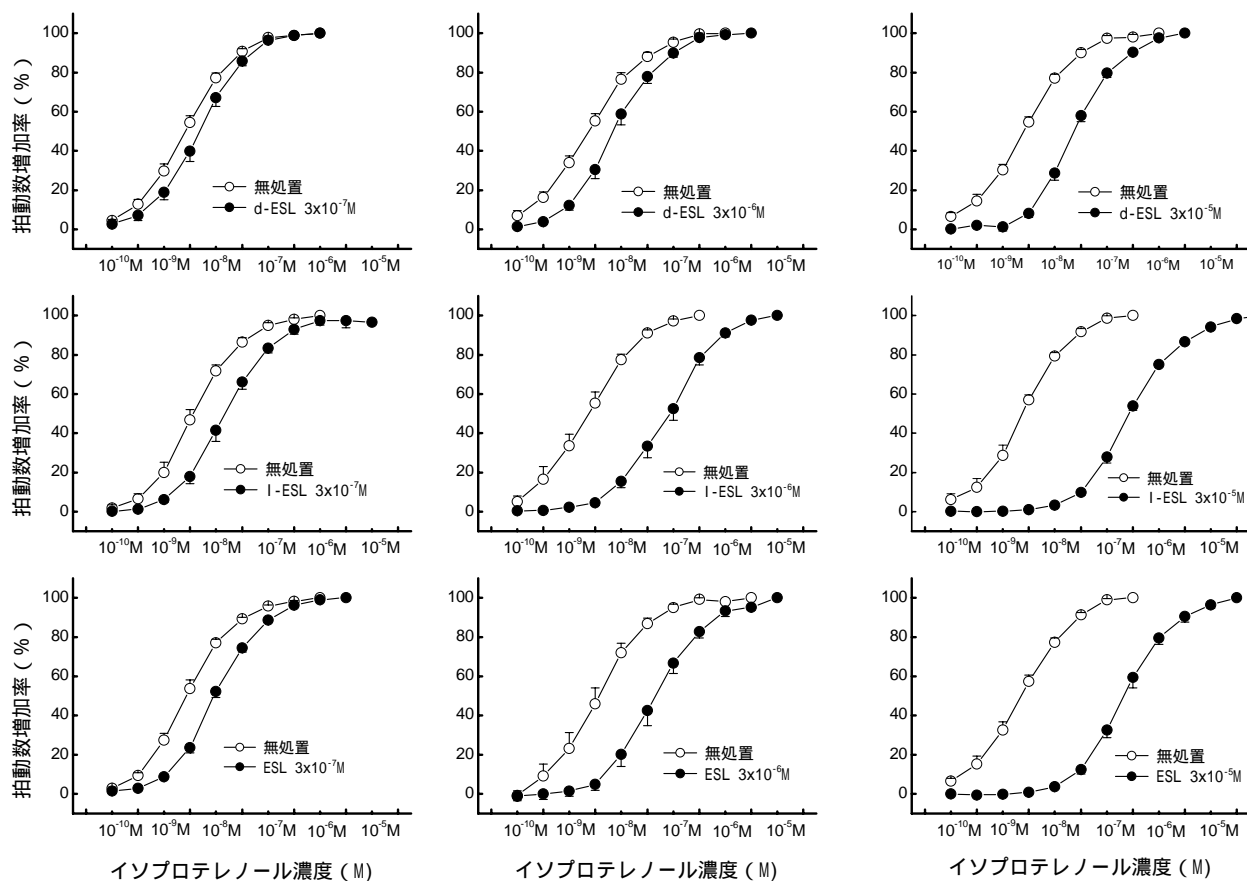
結 論：d-ESL、l-ESL 及び ESL は摘出モルモット右心房標本において同程度の β_1 -受容体遮断作用を示したが、気管標本では d-ESL はほとんど β_2 -受容体遮断作用を示さず、l-ESL と ESL は同程度の β_2 -受容体遮断作用を示した。

なお、ラットに d-ESL 及び l-ESL を静脈内投与した *in vivo* 試験では 10mg/kg 投与時における心拍数の低下は d-ESL が最大 72 拍/分、l-ESL が最大 87 拍/分であり、大差はなかった(243 頁参照)。

表ホ - 14 モルモット摘出右心房標本及び気管標本による β -遮断活性の比較

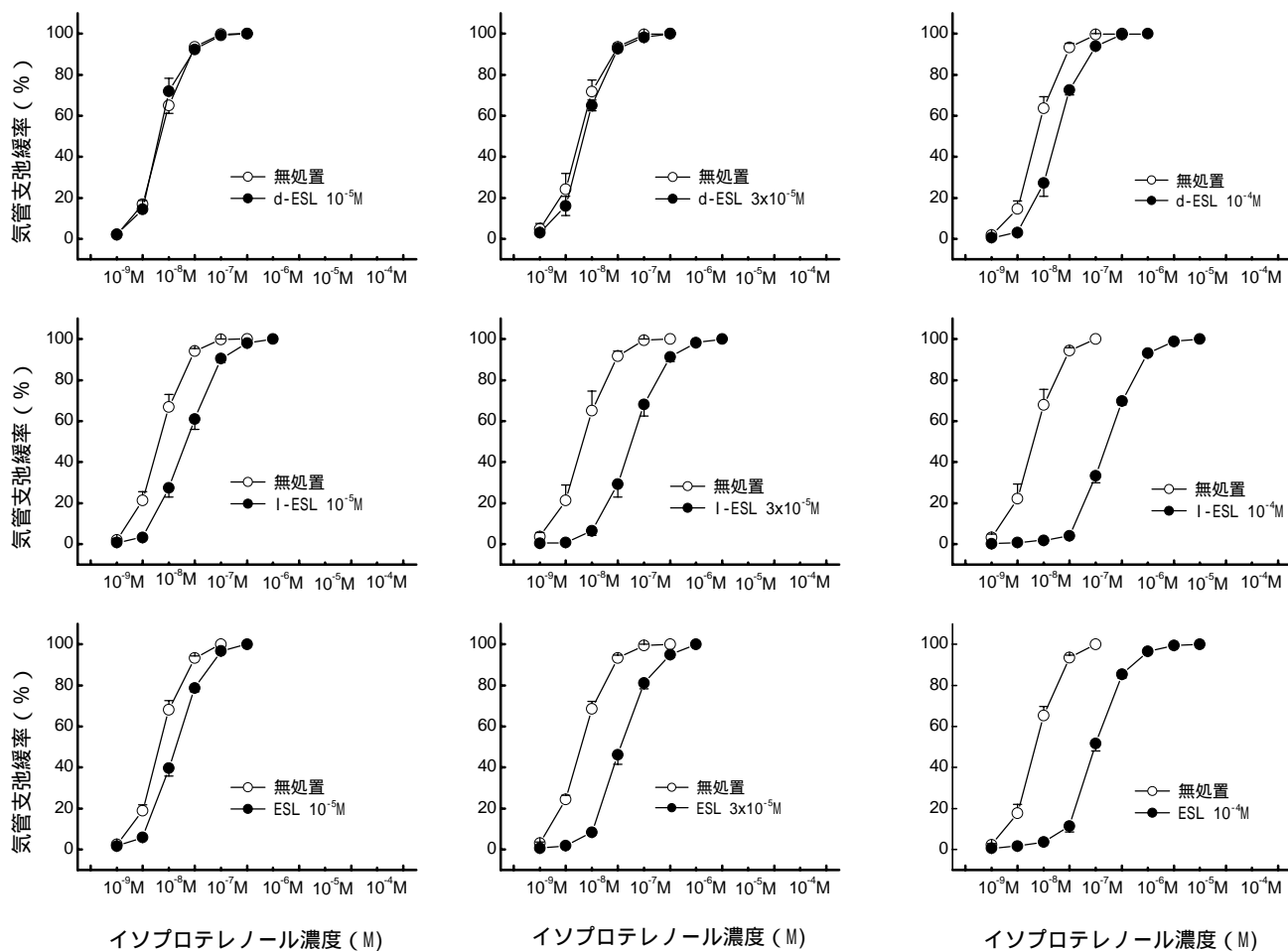
薬物	測定項目	一群の数	$pA_2(\pm \text{標準誤差})$	$\text{Slope}(\pm \text{標準誤差})$	95%信頼限界
ESL	右心房	6	7.12 ± 0.08	$0.75 \pm 0.07^*$	0.49-1.00
	気管	6	5.41 ± 0.04	$0.75 \pm 0.06^*$	0.51-1.70
d-ESL	右心房	6	6.07 ± 0.07	$0.65 \pm 0.09^*$	0.29-1.00
	気管	5～6	1)	1)	1)
l-ESL	右心房	6	7.36 ± 0.05	$0.78 \pm 0.04^*$	0.56-1.00
	気管	6	5.53 ± 0.04	0.91 ± 0.07	0.83-1.00

1) 試験で用いた最高濃度 10^{-4}M でもイソプロテレノールによる、弛緩作用を抑制しなかったため、算出できなかった。



図ホ - 36 イソプロテレノール誘発のモルモット摘出右心房拍動数増加作用に対する d-ESL、I-ESL 及び ESL の抑制作用

各ポイントが平均値 ± 標準誤差を表す。



図ホ - 37 イソプロテレノール誘発のモルモット摘出気管弛緩作用に対する d-ESL、l-ESL 及び ESL の抑制作用

各ポイントは平均値 ± 標準誤差を表す。

2) 受容体選択性(*in vitro*-粗膜標本)……………添付資料ホ - 2

方 法：雄性ラット(Wistar 系)の心臓(₁-受容体)、肺(₂-受容体)及び大脳(₁-及び ₂-受容体)を採取し、粗膜標本を調製した。粗膜標本を一定濃度の放射標識リガンド及び各濃度の ESL、d-ESL 及び l-ESL を含む緩衝液に加え、23℃ でインキュベート(₁-及び ₂-受容体：45 分間、 ₂-受容体：30 分間)した。ESL、d-ESL 及び l-ESL は $1 \times 10^{-2} \text{M}$ を最高作用濃度とし、3 倍希釈系列で $5.65 \times 10^{-8} \text{M}$ まで作用させた。対照薬として、
-遮断薬である WB-4101 及び塩酸ヨヒンピンは $1 \times 10^{-6} \text{M}$ を最高作用濃度とし、3 倍希釈系列で $5.65 \times 10^{-12} \text{M}$ まで作用させた。反応停止後、粗膜標本に結合した放射活性を測定した。なお、各薬物の親和性の指標である阻害定数は(Ki 値)は 193 頁と同様に求めた。

成 績： ₁-及び ₂-受容体に対する Ki 値は d-ESL が $57.85 \pm 1.83 \times 10^3$ 及び $100.56 \pm 6.01 \times 10^3$ 、l-ESL が $3.13 \pm 0.52 \times 10^3$ 及び $5.83 \pm 0.99 \times 10^3 (\text{nM})$ であり、d-ESL は l-ESL より高い Ki 値を示した。 ₁-及び ₂-受容体に対する Ki 値から求めた d-ESL 及び l-ESL の ₁/ ₂ 比はそれぞれ 1.74 及び 1.86 であった。 ₁-、 ₂-受容体に対する Ki 値は d-ESL 及び l-ESL でそれぞれ $202.74 \pm 34.53 \times 10^3$ 、 $149.62 \pm 34.95 \times 10^3$ 及び $95.76 \pm 9.97 \times 10^3$ 、 $157.32 \pm 19.78 \times 10^3 (\text{nM})$ であった。(表ホ - 15)。

結 論： ₁-及び ₂-受容体に対する親和性は l-ESL > ESL > d-ESL の順に高く、 ₁/ ₂ 比より算出した心臓選択性は ESL > l-ESL > d-ESL の順に高かった。 ₁-及び ₂-受容体に対する親和性は何れも弱かった。

表ホ - 15 ラット粗膜標本における ₁-及び ₂-受容体に対する選択性

薬 物	一群 の数	Ki(nM)				心臓選択性 Ki 値 ₂ / Ki 値 ₁
		₁ -受容体	₂ -受容体	₁ -受容体	₂ -受容体	
ESL	4 ~ 5	5.17 ± 0.29 ($\times 10^3$)	11.50 ± 0.51 ($\times 10^3$)	218.56 ± 62.41 ($\times 10^3$)	127.15 ± 19.99 ($\times 10^3$)	2.23
d-ESL	4 ~ 5	57.85 ± 1.83 ($\times 10^3$)	100.56 ± 6.01 ($\times 10^3$)	202.74 ± 34.53 ($\times 10^3$)	149.62 ± 34.95 ($\times 10^3$)	1.74
l-ESL	4 ~ 5	3.13 ± 0.52 ($\times 10^3$)	5.83 ± 0.99 ($\times 10^3$)	95.76 ± 9.97 ($\times 10^3$)	157.32 ± 19.78 ($\times 10^3$)	1.86
WB-4101	5	—	—	25.55 ± 1.06	—	
塩酸ヨヒン ピン	4	—	—	—	6.74 ± 0.29	

—：測定せず。各数値は平均値 ± 標準誤差を表す。

心臓選択性の計算式 = Ki 値 ₂/ Ki 値 ₁

Ki 値の計算式 = $\text{IC}_{50}/(1 + [\text{L}]/\text{Kd})$ 、[L]：放射標識リガンド濃度(M)、Kd：飽和結合実験から得られた解離定数(M)

IC₅₀：特異的結合を 50%抑制する薬物濃度(M)

WB-4101：2-([2,6-Dimethoxyphenoxyethyl]-1,4-benzodioxane Hydrochloride

総 括

ESL、その主代謝物である ASL-8123 及び ESL の光学異性体である d-ESL、l-ESL の一般薬理作用について各種実験動物を用いて検討した。

ESL は一般症状及び行動に対して、10mg/kg までの静脈内投与により特記すべき作用を示さなかった。自律神経系・平滑筋に対して、ESL は摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応に対して 1×10^{-5} g/mL (3×10^{-5} M) 以上及び 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) で抑制作用を示した。摘出輸精管のノルエピネフリンによる収縮を 1×10^{-3} g/mL (3×10^{-3} M) で抑制した。摘出子宮の自動運動に対して収縮高及び収縮頻度をそれぞれ 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) 以上の濃度で低下させ、オキシトシンによる収縮を 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) 以上で抑制した。呼吸・循環器系に対して、ESL は 1 ~ 10mg/kg の静脈内投与により用量に応じて心拍数を減少させ、3mg/kg 以上で投与直後に血圧を低下させ、3mg/kg 以上で総頸動脈血流量、10 mg/kg で上腸間膜動脈血流量を一過性に減少させた。また、ラット摘出大動脈のノルエピネフリン収縮に対して、 1×10^{-4} g/mL 以上の濃度で弛緩させた。血液系に対して、ESL は 10mg/mL で溶血作用を示した。中枢神経系、体性神経系、消化器系、水及び電解質代謝に対して、特記すべき作用を示さなかった。

ASL-8123 は一般症状及び行動に対して、100mg/kg の静脈内投与により反応性の低下、痛覚過敏及び恐怖反応を示したが、これらの症状は投与後 60 分以内に消失した。中枢神経系に対して、ASL-8123 は 10mg/kg 以上の静脈内投与により自発運動量を低下させた。ASL-8123 は 10% 液の局所処置により表面麻酔作用を示さなかったが、わずかに浸潤麻酔作用を示した。ASL-8123 は 1×10^{-3} g/mL で回腸平滑筋をわずかに弛緩させ、 1×10^{-4} g/mL 以上で摘出子宮の自動運動、 1×10^{-5} g/mL 以上で摘出子宮のオキシトシン収縮を抑制した。麻酔ラットを用いた実験において ASL-8123 は 100mg/kg の静脈内投与により血流量及び心拍数に影響を与えなかったが、血圧、呼吸数を低下させた。ASL-8123 は 3mg/mL 以上の濃度で溶血作用を示した。ASL-8123 はラット摘出大動脈のノルエピネフリン収縮に対して、 1×10^{-3} g/mL で影響しなかった。

ESL の光学異性体である d-ESL、l-ESL は一般症状及び行動に対して、2.5 ~ 20mg/kg の静脈内投与により反応性の低下を示したが、これらの症状は投与後 60 分以内に消失した。d-ESL 及び l-ESL は 1×10^{-4} g/mL までの濃度で摘出回腸の静止張力に対して影響を及ぼさず、摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応に対してそれぞれ 1×10^{-4} g/mL で抑制作用を示した。また、麻酔ラットを用いた実験において d-ESL は 5 ~ 20mg/kg の静脈内投与により用量に応じて心拍数を減少させた。l-ESL は 2.5 ~ 10mg/kg で用量に応じて心拍数を減少させた。収縮期血圧に対して、d-ESL は 10mg/kg で投与後 15 分に、20mg/kg で投与後 1 分に有意に低下させた。拡張期血圧に対して、d-ESL はほとんど影響を示さなかったが、l-ESL は上昇させた。ラット摘出大動脈のエピネフリン収縮に対して、d-ESL 及び l-ESL はそれぞれ 1×10^{-4} g/mL 以上の濃度で弛緩させた。

以上の結果から、ESL の光学異性体である d-ESL 及び l-ESL は一般症状に対して、いずれも反応性を低下させ、その作用に顕著な差は認められなかった。ASL-8123 も一般症状に対して反応性を低下させた。自律神経系及び平滑筋に対して、いずれもほぼ同等の作用を示し $1 \times 10^{-5} \text{g/mL}$ 以上の濃度で各収縮薬による収縮反応を抑制した。ESL の α -遮断作用濃度は $3 \times 10^{-7} \text{M} \sim 3 \times 10^{-6} \text{M}$ ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ 、192 頁参照)であり、平滑筋の各種収縮薬による収縮作用に対する ESL の抑制作用濃度は、 α -遮断作用を示す濃度の 10～100 倍以上の濃度であった。呼吸・循環器系に対して、ESL、d-ESL 及び l-ESL は静脈内投与により心拍数減少作用を示すが、この作用は α -遮断作用(192 頁参照)により生じたと考えられた。心拍数の減少作用は l-ESL、ESL、d-ESL の順に強い傾向(添付資料ホ - 22)を示したが、l-及び d-ESL は ESL と大きな差を認められなかった。ASL-8123 は 100mg/kg の静脈内投与によっても心拍数に影響を及ぼさず、また、摘出心房を用いた実験においても $1 \times 10^{-3} \text{g/mL}$ で拍動数に影響を及ぼさなかったことから、ASL-8123 の α -遮断作用は ESL のそれより著しく弱く、ESL の α -遮断作用は代謝されることによりほぼ消失すると考えられた。中枢神経系、体性神経系、消化器系、水及び電解質代謝に対して ESL、ASL-8123、d-ESL 及び l-ESL は作用を示さないか、もしくは軽微な作用であった。

(1) ESL の一般薬理試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・添付資料ホ - 20
参考資料

試験成績を表ホ - 16 に示した。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

特記すべき作用を示さなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

特記すべき作用を示さなかった。

3) 体性神経系に及ぼす影響

特記すべき作用を示さなかった。

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

ESL は 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) までの濃度で摘出回腸、 1×10^{-3} g/mL (3×10^{-3} M) までの濃度で輸精管及び子宮の静止張力に対して影響を及ぼさなかった。しかし、摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応をそれぞれ 1×10^{-5} g/mL (3×10^{-5} M) 以上及び 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) で抑制し、摘出輸精管のノルエピネフリンによる収縮を 1×10^{-3} g/mL (3×10^{-3} M) で抑制した。摘出子宮の自動運動の収縮高及び収縮頻度をともに 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) 以上の濃度で抑制し、オキシトシンによる収縮を 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) で抑制した。

また、ラット摘出大動脈のノルエピネフリン収縮に対して、 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-4} M) 以上の濃度で弛緩させた。

5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

ESL は 1、3 及び 10mg/kg の静脈内投与により呼吸数に影響を及ぼさなかった。血圧は 3mg/kg 以上の静脈内投与により、投与直後に一過性に低下した。心電図 PR 時間は 3 mg/kg 以上で延長したが、QT 時間、QRS 間隔及び QTc には影響しなかった。心電図の変化は投与後 15 分までに回復した。心拍数は 1 ~ 10 mg/kg で、用量に応じ減少し、投与後 45 分までに回復した。総頸動脈血流量及び上腸間膜動脈血流量は 3 mg/kg 以上及び 10 mg/kg で、一過性に減少した。

海外のデータにおいても同様の結果が得られており^{参考資料}、ウレタン麻醉下のラットに ESL 1.25 ~ 80mg/kg を急速静脈内投与すると、平均血圧の低下、心拍数の減少、脈圧の低下及び呼吸数の減少がそれぞれ 2.5、1.25、2.5 及び 40mg/kg 以上で認められた。

6) 消化器系に及ぼす影響

特記すべき作用を示さなかった。

7) 水電解質排泄に及ぼす影響

特記すべき作用を示さなかった。

8) その他(血液系に及ぼす影響)

ESL は 10mg/mL の濃度で溶血作用を示した。

表ホ - 16 ESL の一般薬理作用一覧表

試験項目	試験内容及び方法	動物種 (1群の数)	投与経路	投与量	試験成績の概要
一般症状・中枢神経系及び体性神経系に及ぼす影響	一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin の多次元観察法)	マウス (6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	特記すべき作用なし。
	自発運動量に及ぼす影響	マウス (15)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	睡眠時間に及ぼす影響 (チオペンタールナトリウム睡眠)	マウス (6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール法)	マウス (6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	鎮痛作用 (酢酸 Writhing 法)	マウス (6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	正常体温に及ぼす影響	マウス (6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	筋弛緩作用(懸垂法)	マウス (10)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸に及ぼす影響	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ~ 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-6} ~ 3×10^{-4} M)	1×10^{-5} g/mL(3×10^{-5} M)以上でアセチルコリン収縮を、 1×10^{-4} g/mL(3×10^{-4} M)の濃度でヒスタミン収縮を抑制した。
	摘出輸精管に及ぼす影響	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} g/mL (3×10^{-5} ~ 3×10^{-3} M)	1×10^{-3} g/mL(3×10^{-3} M)でノルエピネフリン収縮を抑制した。
	摘出子宮自動運動に及ぼす影響	ラット (4)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ~ 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-6} ~ 3×10^{-4} M)	1×10^{-4} g/mL(3×10^{-4} M)で収縮頻度及び収縮高を抑制した。
	摘出子宮のオキシトシン収縮に及ぼす影響	ラット (4)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ~ 1×10^{-4} g/mL (3×10^{-6} ~ 3×10^{-4} M)	1×10^{-4} g/mL(3×10^{-4} M)でオキシトシン収縮を抑制した。
	摘出血管に及ぼす影響	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ~ 1×10^{-3} g/mL (3×10^{-6} ~ 3×10^{-3} M)	1×10^{-4} g/mL(3×10^{-4} M)以上で胸部大動脈血管を弛緩させた。

表ホ - 16 (続き)

試験項目	試験内容及び方法	動物種 (1群の数)	投与経路	投与量	試験成績の概要
呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸運動 (呼吸数)	イヌ (3)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	血圧	イヌ (3)	静脈内	1、3、10 mg/kg	3mg/kg以上で、投与直後に一過性の血圧低下を認めた。
	心電図(第 誘導法)	イヌ (3)	静脈内	1、3、10 mg/kg	3mg/kg以上で、PR時間は延長したが、QT時間、QRS間隔、QTcは影響なかった。
	心拍数	イヌ (3)	静脈内	1、3、10 mg/kg	1～10mg/kgで、用量に応じた心拍数の低下を認めた。投与後45分までに回復した。
	総頸動脈血流量	イヌ (3)	静脈内	1、3、10 mg/kg	3mg/kg以上で、投与直後に一過性の血流量の減少を認めた。
	上腸間膜動脈血流量	イヌ (3)	静脈内	1、3、10 mg/kg	10mg/kgで、投与直後に一過性の血流量の減少を認めた。
消化器系に及ぼす影響	小腸輸送能	マウス (6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	胃液分泌	ラット (6～7)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	胆汁分泌	ラット (5～6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
排泄・電解質に及ぼす影響	尿・電解質排出	ラット (6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	腎血行動態	ラット (4～6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
血液系に及ぼす影響	血液凝固時間	ラット (5～6)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	血小板凝集	ラット (6～7)	静脈内	1、3、10 mg/kg	影響なし。
	溶血作用	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1、3、10 mg/mL	10mg/mL で溶血作用が認められた。

(2) 代謝物(ASL-8123)の一般薬理試験……………添付資料ホ - 21
試験成績を表ホ - 17 に示した。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

ASL-8123 100mg/kg の静脈内投与により投与後 5 分より反応性の低下、痛覚過敏、恐怖反応が 6 例中 1～2 例に認められたが、60 分以内でこれらの作用は消失した。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

ASL-8123 10mg/kg 以上の静脈内投与により投与直後に自発運動量は低下した。その後は生理食塩液投与群と同様の経過を示した。

3) 体性神経系に及ぼす影響

ASL-8123 1、3 及び 10%液の角膜局所処置により表面麻酔作用を示さなかったが、10%液の背部皮膚局所処置によりわずかな浸潤麻酔作用を示した。

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

モルモット摘出回腸の静止張力を 1×10^{-3} g/mL で弛緩し、アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮作用に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。モルモット摘出気管の静止張力を 1×10^{-3} g/mL で弛緩し、アセチルコリンによる収縮は 1×10^{-3} g/mL で増強、ヒスタミンによる収縮は 1×10^{-4} g/mL で抑制、 1×10^{-3} g/mL で増強した。自動運動を示すラット摘出子宮の収縮高は 1×10^{-4} 及び 1×10^{-3} g/mL で低下した。ラット摘出子宮の静止張力に対して、作用を示さなかったが、オキシトシン収縮反応を 1×10^{-5} g/mL 以上で抑制した。ラット摘出血管のノルエピネフリン収縮に対して、 1×10^{-3} g/mL で増強した。

5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔下ラットへの ASL-8123 100mg/kg の静脈内投与により血圧、呼吸数を投与 10 分後まで有意に低下させたが、血流量及び心拍数に影響を示さなかった。添加直後から添加後 15 分まで、モルモット摘出心房の拍動数に対して 1×10^{-3} g/mL で有意な低下を示し、収縮高に対して 1×10^{-3} g/mL で有意な抑制を示した。

6) 消化器系に及ぼす影響

特記すべき作用を示さなかった。

7) 水電解質排泄に及ぼす影響

特記すべき作用を示さなかった。

8) その他(溶血作用)

3mg/mL 以上の濃度で溶血作用を示した。

表ホ - 17 ASL-8123 の一般薬理作用一覧表

試験項目	試験内容及び方法	動物種 (1群の数)	投与経路	投与量	試験成績の概要
一般症状・中枢神経系及び体性神経系に及ぼす影響	一般症状及び行動に及ぼす影響(Irwin の多次元観察法)	マウス (6)	静 脈 内	10、30、 100mg/kg	10 及び 30mg/kg では一般症状及び行動に対して影響を及ぼさなかった。100 mg/kg では反応性の低下、痛覚過敏、恐怖反応を示したが、一過性であり、投与後 60 分以内でそれらの作用は消失した。
	自発運動量に及ぼす影響	マウス (6)	静 脈 内	1、3、10、 30、100 mg/kg	10mg/kg 以上で投与直後自発運動量は低下した。
	睡眠時間に及ぼす影響 (ペントバルビタール睡眠)	マウス (6)	静 脈 内	10、30、 100mg/kg	影響なし。
	抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール法)	マウス (6)	静 脈 内	10、30、 100mg/kg	影響なし。
	鎮痛作用(酢酸Writhing 法)	マウス (6)	静 脈 内	10、30、 100mg/kg	影響なし。
	正常体温に及ぼす影響	マウス (6)	静 脈 内	10、30、 100mg/kg	影響なし。
	局所麻酔作用	モルモット(6)	角膜滴下 (局所麻酔)	1、3、10 %	影響なし。
		皮内投与 (浸潤麻酔)	1、3、10 %	10%でわずかに浸潤麻酔作用を示した。	
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸に及ぼす影響	モルモット(6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} g/mL	静止張力を 1×10^{-3} g/mL で弛緩させ、アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮作用に対してほとんど影響を及ぼさなかった。
	摘出気管に及ぼす影響	モルモット(6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} g/mL	静止張力を 1×10^{-3} g/mL で弛緩させ、アセチルコリンによる収縮を 1×10^{-3} g/mL で増強、ヒスタミンによる収縮を 1×10^{-4} g/mL で抑制、 1×10^{-3} g/mL で増強させた。
	摘出子宮自動運動に及ぼす影響	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} g/mL	収縮高を 1×10^{-4} 及び 1×10^{-3} g/mL で低下させた。
	摘出子宮のオキシトシン収縮に及ぼす影響	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ~ 1×10^{-3} g/mL	静止張力に対して、作用を示さなかった。オキシトシン収縮反応を 1×10^{-5} g/mL 以上で抑制した。
	摘出血管に及ぼす影響	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} g/mL	ノルエピネフリン収縮に対して、 1×10^{-3} g/mL で増強した。

表水 - 17 (続き)

試験項目	試験内容及び方法	動物種 (1群の数)	投与経路	投与量	試験成績の概要
呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸数	ラット (6)	静脈内	10、30、100 mg/kg	100 mg/kg で顕著に呼吸数を低下させた。
	血圧	ラット (6)	静脈内	10、30、100 mg/kg	100 mg/kg で顕著に血圧を低下させた。
	心拍数	ラット (6)	静脈内	10、30、100 mg/kg	影響なし。
	頸動脈血流量	ラット (6)	静脈内	10、30、100 mg/kg	影響なし。
	摘出心房	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} g/mL	添加直後から添加後 15 分まで、拍動数に対して 1×10^{-3} g/mL で有意な低下を示し、収縮高に対して 1×10^{-3} g/mL で有意な抑制を示した。
その他 消化器、 水電解質、	小腸輸送能	マウス (6)	静脈内	10、30、100 mg/kg	影響なし。
	尿電解質排出	ラット (6)	静脈内	10、30、100 mg/kg	影響なし。
	溶血作用	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1、3、10 mg/mL	3 mg/mL 以上で溶血作用を示した。

(3) d-ESL 及び l-ESL の一般薬理試験……………添付資料ホ - 22
試験成績を表ホ - 18 に示した。

1) 一般症状に及ぼす影響

d-ESL は 5～20mg/kg の静脈内投与で、反応性の低下、体姿勢の異常、10～20mg/kg では触覚反応、5 および 20mg/kg で眼裂縮小、20mg/kg では恐怖を示し、これらは 4 匹中 1～2 例の動物で認められ、投与後 60 分以内に消失した。

l-ESL は 2.5～10mg/kg の静脈内投与で、反応性の低下、体姿勢の異常、眼裂縮小、恐怖、2.5 および 10mg/kg で触覚反応、痛覚反応、10mg/kg で身づくろい回数の増加、攻撃性を示し、これらは 4 匹中 1～3 例の動物で認められ、投与後 60 分以内に消失した。

2) 体性神経系に及ぼす影響

d-ESL 及び l-ESL は 5 及び 10%液の角膜への局所処置により、d-ESL は局所麻酔作用を示さなかったが、l-ESL は 10%液で局所麻酔作用を示した。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

d-ESL 及び l-ESL はモルモット摘出回腸の静止張力に対して、いずれも作用を示さなかった。摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミン収縮反応をいずれも 1×10^{-4} g/mL で抑制した。自動運動を示す摘出子宮の静止張力をいずれも 1×10^{-5} g/mL 以上で弛緩し、自動運動の収縮力及び収縮頻度をいずれも 1×10^{-4} g/mL で抑制及び減少した。摘出子宮の静止張力に対して、いずれも作用を示さなかった。摘出子宮のオキシトシン収縮反応をいずれも 1×10^{-4} g/mL で抑制した。ラット摘出胸部大動脈のエピネフリン収縮に対して、d-ESL 及び l-ESL は 1×10^{-4} g/mL でわずかに、 1×10^{-3} g/mL で弛緩させた。以上、自律神経系及び平滑筋に対して、光学異性体間で作用に差は認められなかった。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

収縮期血圧に対して、d-ESL は 10mg/kg で投与後 15 分に、20mg/kg で投与後 1 分に有意に低下させた。拡張期血圧に対して、d-ESL はほとんど影響を示さなかったが、l-ESL は上昇させた。心拍数に対して、d-ESL は 5～20mg/kg で心拍数を減少(10mg/kg で投与後 1 分に最大 72 拍/分減少)させ、l-ESL は 2.5～10mg/kg で心拍数を減少(10mg/kg で投与後 1 分に最大 87 拍/分減少)させた。以上、呼吸・循環器系に対して、l-ESL と d-ESL の作用に顕著な差は認められなかった。

5) その他(溶血作用)

d-ESL 及び l-ESL はいずれも 10mg/mL でわずかに溶血作用を示した。光学異性体間で作用に差は認められなかった。

表ホ - 18 d-及び l-ESL の一般薬理作用一覧表

試験項目	試験内容及び方法	動物種 (1 群の数)	投与経路	投与量	試験成績の概要
一般症状及び体性神経系に及ぼす影響	一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin の多次元観察法)	マウス (4)	静脈内	(d-ESL) 5、10、20 (l-ESL) 2.5、5、10 mg/kg	d-ESL において 5～20mg/kg の静脈内投与で、反応性の低下、体姿勢の異常、10～20mg/kg では触覚反応、5 および 20mg/kg で眼裂縮小、20mg/kg では恐怖を示し、これらは 4 匹中 1～2 例の動物で認められ、投与後 60 分以内に消失した。 l-ESL において 2.5～10mg/kg の静脈内投与で、反応性の低下、体姿勢の異常、眼裂縮小、恐怖、2.5 及び 10mg/kg で触覚反応、痛覚反応、10mg/kg で身づくろい回数の増加、攻撃性を示し、これらは 4 匹中 1～3 例の動物で認められ、投与後 60 分以内に消失した。
	局所麻酔作用	モルモット (6)	角膜滴下	5、10 %	d-ESL：影響なし。 l-ESL：10%で局所麻酔作用を示した。
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸に及ぼす影響	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL (公比 10)	d-ESL 及び l-ESL：モルモット摘出回腸の静止張力に対して、作用を示さなかった。 回腸標本のアセチルコリン及びヒスタミン収縮反応を 1×10^{-4} g/mL で抑制した。
	摘出子宮自動運動に及ぼす影響	ラット (4)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL	d-ESL 及び l-ESL：自動運動を示す摘出子宮を 1×10^{-5} g/mL 以上で弛緩した。 自動運動の収縮力及び収縮頻度を 1×10^{-4} g/mL で抑制及び減少した。
	摘出子宮オキシトシン収縮に及ぼす影響	ラット (4)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL (公比 10)	d-ESL 及び l-ESL：摘出子宮の静止張力に対して、作用を示さなかった。摘出子宮のオキシトシン収縮反応を 1×10^{-4} g/mL で抑制した。
	摘出血管に及ぼす影響	ラット (6)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ～ 1×10^{-3} g/mL (公比 3)	d-ESL 及び l-ESL は 1×10^{-4} g/mL でわずかに、 1×10^{-3} g/mL で胸部大動脈血管を弛緩させた。
呼吸・循環系に及ぼす影響	血圧	ラット (6)	静脈内	(d-ESL) 5、10、20 (l-ESL) 2.5、5、10 mg/kg	収縮期血圧に対して、d-ESL は 10mg/kg で投与後 15 分に、20mg/kg で投与後 1 分に有意に低下させた。 拡張期血圧に対して、d-ESL はほとんど影響を示さなかったが、l-ESL は上昇させた。
	心拍数				d-ESL：減少。10mg/kg で最大 72 拍/分(投与後 1 分) l-ESL：減少。10mg/kg で最大 87 拍/分(投与後 1 分)
その他	溶血作用	ラット (6)	<i>in vitro</i>	2.5、5、10 mg/mL	10mg/mL でわずかに溶血作用を示した。