

薬剤紹介

新しいβ遮断薬ニプラジロールの
薬理作用と臨床効果について

岸田 浩*

ニプラジロール（商品名：ハイパジール）は興和(株)が開発された新しい降圧薬および抗狭心症薬であり¹⁾、非選択性β遮断作用とニトログリセリン様作用による血管拡張作用を有する新しいタイプの薬剤である²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。血管拡張は動脈のみならず、静脈にも認められる点が他の血管拡張作用をもつβ遮断薬と異なる。すなわち、末梢血管抵抗の上昇を抑制し、容量血管の拡張を増し、心臓に対する前負荷軽減作用も期待できる。

以上の薬理作用は狭心症や高血圧の治療薬として有用であると考えられ、とくに、各種心疾患の病態が明らかになるにつれ、拡張作用を有する薬剤の使用する機会が増加する傾向にある。したがって、本剤の特徴である血管拡張作用を併せもつβ遮断薬はその目的にかなった薬剤であるといえよう。本稿では、新しく市販されたニプラジロールの薬理作用の概略と狭心症および高血圧に対する治療薬としての有用性を紹介する。

1. ニプラジロールの薬理作用

ニプラジロールは図1に示す化学構造式を有する新しいタイプのβ遮断薬であり、非選択性β遮断作用は動物実験ではプロプラノロールに比し2～3倍、ヒトでは5～6倍強い。また、内因性交感神経刺激作用をもたず膜安定化作用はプロプラノロールよりも弱く、心筋収縮力抑制作用はプロプラノロールの1/3程度である¹⁾²⁾³⁾⁶⁾⁷⁾。

さらに、本剤は摘出血管のK拘縮に対してニトログリセリンと同様に平滑筋細胞の膜電位および

膜抵抗に影響を与えずに弛緩作用を示した。この弛緩作用はニトロキシ基およびα遮断作用によるが、α遮断作用の強さはフェントラミンやラベタロールより弱く、β遮断作用に比し1/100以下であり、血管拡張作用は主としてニトログリセリン類似の作用に基づくと考えられる²⁾⁵⁾。

本剤を無麻酔・無拘束の自然発症高血圧ラットに経口投与した実験によれば²⁾、図2に示す如く、収縮期・拡張期血圧ともに投与1時間後より有意に低下を認め、降圧作用は10時間以上持続した。一方、心拍数の減少はプロプラノロールに比し軽度であった。これらの降圧効果はプロプラノロールやピンドロールに比し早期から発現することも明らかにされ、かかる作用は血管拡張作用に基づくことが推測される⁸⁾。

一方、末梢血管抵抗は、麻酔下自然発症高血圧ラットにニプラジロールを静注した成績によれば⁹⁾、本剤の投与により血圧・心拍数および心拍出量の減少を認め、末梢血管抵抗は減少したのに対し、プロプラノロールでは上昇した。さらにニプラジロールは容量血管に対してもプロプラノロールに比し伸展性を示した。したがって、従来

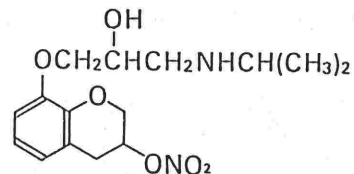
C₁₅H₂₂N₂O₆ M.W. 326.35

図1 ニプラジロールの化学構造式

*日本医科大学第一内科

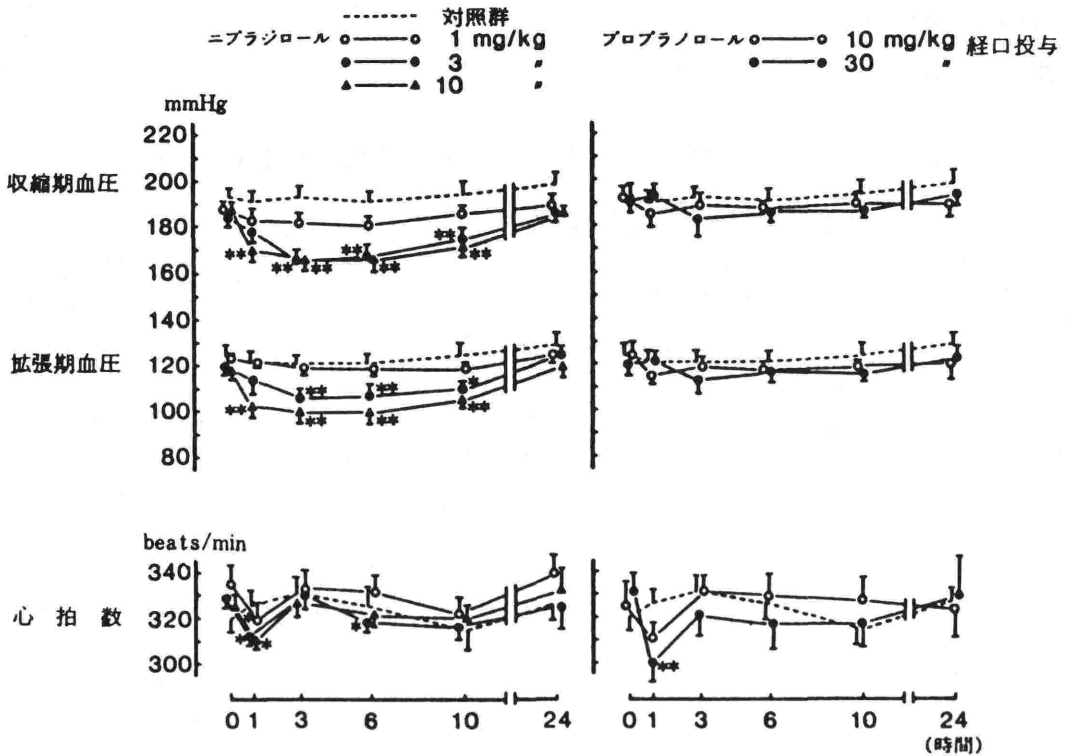


図2 無麻酔、無拘束の自然発症高血圧ラットの血圧および心拍数に対するニプラジロールおよびプロプラノロールの作用
 mean±SE, *p<0.05, **p<0.01
 (文献2)の Fig. 2. を改変)

より β 遮断薬の不都合な点とされている末梢血管抵抗の上昇が本剤によって抑制されたことは臨床降圧効果を期待するために有利である。

木下らは¹⁰⁾ 図3に示す如く、無麻酔犬の心外膜冠動脈において、拡張作用のあることを報告した。さらに上野らは¹¹⁾、冠動脈左回旋枝血管径と冠血流量におよぼす影響を調べた。その結果、ニフェジピンやニコランジルが血管径を拡張するとともに冠血流量も増加するのに対し、ニプラジロールはニトログリセリンと同様に血管径は拡張するが、冠血流量は増加しないと述べた。

血行動態的にプロプラノロールと最も異なる点は、左室拡張終期圧、左室内径、右房圧、中心静脈圧などの前負荷をプロプラノロールは増大させるのに対し、ニプラジロールは減少あるいは軽度増大にとどめている点である¹¹⁾¹³⁾。

以上の成績より、ニプラジロールの抗狭心症作用は心拍数減少、血圧低下、軽度心筋収縮力抑制

のみならず冠血管拡張作用と容量血管の拡張作用に基づく静脈還流量減少によることが示唆される¹²⁾¹³⁾。

ヒトに 1~24 mg 単回投与した時の血中濃度は投与後約2時間でピークに達し、最高血中濃度は 3 mg 投与で約 3 ng/ml、6 mg 投与で約 6 ng/ml であり、血中濃度の半減期は約4時間であった。血中には主として未変化体のニプラジロールと脱ニトロニプラジロールが存在し、尿中には主としてニプラジロールのグルクロン酸抱合体および脱ニトロニプラジロールが24時間で約60%排泄された¹⁴⁾。

ある種の β 遮断薬は脂質代謝に悪影響をおよぼすことが知られているが、本剤は脂質代謝にはかかる作用はなく、脳循環および腎機能についても悪影響はなかった。

●ニプラジロール 100 μg/kg 静脈内投与
○ニトログリセリン 15 " "

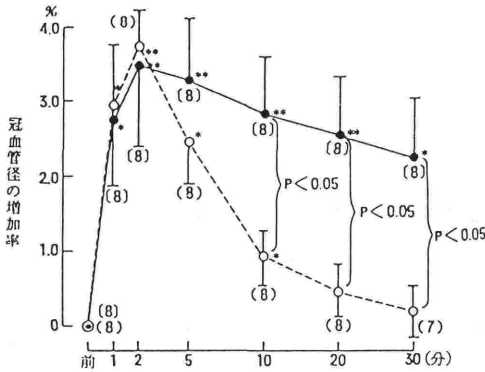


図3 無麻酔イヌの冠動脈径に対するニプラジロールおよびニトログリセリンの作用 mean±SE, *p<0.05, **p<0.01 (文献10)の図4より引用)

2. ニプラジロールの臨床効果

1) 高血圧症に対する効果

血圧日内変動試験によれば¹⁵⁾、本剤 6~12 mg/日 を朝・夕の2回投与にて24時間にわたり安定した降圧作用が得られた。これらの降圧効果は3日目から有意に下降し、拡張期血圧についても投与後7日目に有意に下降し、他のβ遮断薬にくらべ早期に降圧効果が認められた。

したがって、ニプラジロールは1日 6mg~18mg, 2回投与にて降圧効果が期待されるため、かかる用法・用量にて12週間投与による多施設二重盲検比較試験が本態性高血圧症を対象として施行された。対照薬としてはプロプラノロール(1日 60~120mg, 3分服)が用いられたが¹⁶⁾、その降圧効果(下降以上)は単独療法でニプラジロール投与群 48.3%, プロプラノロール投与群41.4%であり、ピンドロールを対照とした試験では¹⁷⁾ニプラジロールの降圧効果は63.4%, ピンドロール57.9%であり、両試験ともに本剤がまさった。サイアザイド併用試験¹⁸⁾においても降圧効果は本剤で54.3%, プロプラノロール投与群で60.0%であり、両群間に差を認めなかった。これらの降圧効果はWHO分類のいずれの病期においても効果に差を認めず、長期にわたり安定した降圧効果が得られた¹⁹⁾。本剤の副作用は9.2~14.3%であり、とくに重篤なものは認められなかった。し

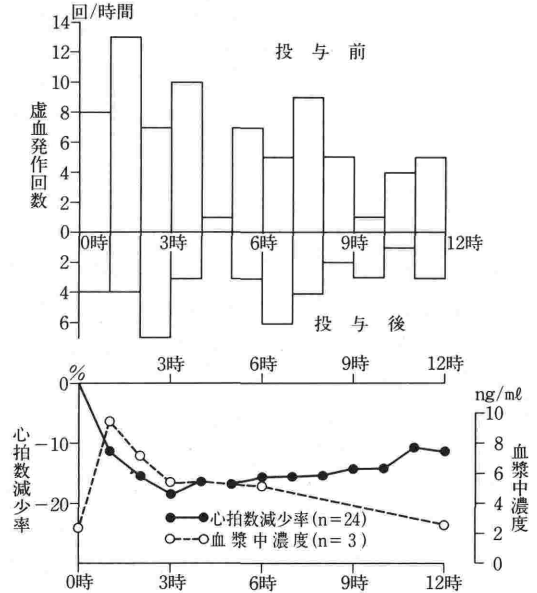


図4 ニプラジロール投与前後の虚血発作回数、心拍数減少率とニプラジロール血漿中濃度の推移

たがって、ニプラジロールは早期より安定した降圧効果が得られ、高血圧の病期や年齢に関係なく、安全に使用される薬剤であるといえよう。

2) 狭心症に対する効果

ニプラジロールは狭心症を対象としたオープン試験にて²⁰⁾ 1日2回朝・夕投与ですぐれた効果が得られ、副作用は少なく、その至適用量は1日 6~12mg であることが指摘された。また、1回 6mg 単回投与による運動耐容能試験によれば²¹⁾、投与後運動耐容時間の延長は7時間後でも認められた。また、運動終了時の収縮期血圧は有意に低下したが心拍数の減少作用は軽度であり、Pressure rate product の抑制作用はほとんど認められなかった。

一方、著者は²²⁾、本剤の抗狭心症および抗虚血効果が1日2回投与で充分得られるか否かを検討する目的で、狭心症患者を対象としてホルター心電図法を用いて調べた。1日の平均投与量は5.8±1.7mg で、1日2回投与とした。1例当りの平均ST下降回数は投与前 8.1±6.1回/日、投与後3.8±3.0回/日であり投与後減少した。さらにニプラジロールの血漿中濃度と本剤投与前後における心拍数減少作用と虚血発作回数の推移を図4に示す。虚血発作回数は12時間にわたり抑制傾

向を示し、心拍数の減少は投与後1時間目 $9.5 \pm 12.6\%$ 、3時間目 $18.3 \pm 11.4\%$ とピークに達し、その後心拍数の減少は回復傾向を示したが、12時間目にも $12.0 \pm 8.8\%$ と減少した。また、このうち3例に1回6mg、1日2回投与中における本剤の血漿中濃度を測定した結果、投与1時間後 $9.5 \pm 2.4 \text{ ng/ml}$ 、2時間後 $7.1 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$ 、3時間後 $5.3 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ 、12時間後 $2.3 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$ であり、本剤の血漿中濃度の推移と心拍数および虚血発作回数の減少との時間的経過の間にはほぼ一致した成績が得られた。

本剤の抗狭心症薬としての有効性を評価するためにプロプラノロールを対照として多施設二重盲検比較試験が行われた²³⁾。ニブラジロールは1日12mg、分2、プロプラノロールは1日60mg、分3とし、両薬剤ともに4週間投与した。狭心症状改善度(中等度以上)はプロプラノロール投与群では43.2%、ニブラジロール投与群69.7%、有用度は各々38.5%、73.3%であり、いずれも本剤の方が有意に高率であった。有効性を狭心症の病型別にみると労作狭心症のみならず労作兼安静狭心症にも同様の改善効果が認められた。安静時発作にも有効であったのは本剤の冠血管拡張作用に基づくことが考えられるが今後さらに多数例での検討が必要であろう。一方、副作用は11.3%であり、軽度の徐脈、めまい感、全身倦怠感など、とくに中止するほどのものではなかった。

さらに、抗狭心症薬の客観的な評価方法であるトレッドミル運動負荷試験によってニブラジロール1週間連続投与の効果をプロプラノロールを対照として比較した²⁴⁾。両薬剤ともに投与前に比し、投与後運動耐容時間およびST 1mm下降に至るまでの時間は延長し、同一運動時間でのST下降度も改善した。これらの結果に基づいた運動負荷試験改善度は本剤では87.5%、プロプラノロール投与群84.6%であり、本剤の方がややまさった。

以上の成績より、ニブラジロールは抗狭心症薬として従来のそれと同等あるいはそれ以上の効果が期待できると考えられる。

3. ニブラジロールの将来性について

β 遮断薬は狭心症、高血圧および不整脈の治療薬として広く用いられている。さらに近年、急性心筋梗塞後の再発予防としての有効性も報告され

ているが、かかる β 遮断薬はいずれも内因性交感神経刺激作用がなく心拍数の抑制作用を有するタイプに認められ、心筋虚血に対する予防効果が主な作用であると考えられる。

心筋虚血は心筋梗塞や狭心症のみならず高血圧性心疾患にも認められ、不整脈発生の原因ともなりうるが、その心筋虚血は午前中に多く認められる。午前中に出現しやすい機序は明らかでないがカテコラミンやコルチゾールの分泌亢進、血小板凝集能の亢進あるいは冠動脈トームスの亢進などが考えられる。一部の β 遮断薬は凝集能や冠動脈のトームスに悪影響をおよぼすことが知られているが、冠血管拡張作用を有し、凝集能にも悪影響を及ぼさない本剤は心筋虚血に対する治療薬として有望であるといえよう。しかし、心筋虚血の発生機序は複雑であり、今後病態生理の解明とともにその治療対策についてもさらに検討する必要があると考えられる。

ま と め

ニブラジロールはニトログリセリン様の血管拡張作用と β 遮断作用を併せもつ新しいタイプの降圧剤および抗狭心症薬である。本剤は6~12mgを1日2回に分割経口投与にて有効性が認められるが、今後さらに多数例における治療効果や安全性の評価が必要である。

文 献

- 1) Uchida, Y.: Cardiovascular effect of [3, 4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-nitro-2H-1-benzopyran] (K-351). *Jpn Heart J* 23:981-988, 1982.
- 2) Uchida, Y., Nakamura, M., Shimizu S, et al: Vasoactive and β -adrenoceptor blocking properties of 3, 4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran (K-351), a new antihypertensive agent. *Arch Int. pharmacodyn.* 262:132-149, 1983.
- 3) 白沢義暲, 河田光雄, 藤井幹雄, 他: Nipradilolの循環器系に対する作用. *応用薬理* 30:1027-1044, 1985.
- 4) Asada, H., Nanjo, T., Itoh, H., et al: Effects of 3, 4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran, K-351, on smooth muscle cells and neuromuscular transmission in guinea-pig vascular tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 223:560-572, 1982.
- 5) Kou K and Suzuki H: Effects of 3, 4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran (K-351) and its

- dinitrated derivative on smooth muscle cells of the dog coronary artery. *Brit J Pharmacol* 79: 285-295, 1983.
- 6) Kodama, I., Anno, T., Toyama, J., et al: Electrophysiological effects of nipradilol (K-351) on isolated rabbit hearts and guinea pig ventricular muscular. *J Cardio pharmacol.* 7:1013-1019, 1985.
 - 7) 海老原昭夫, 近藤和興, 大橋京一: Nipradilol (K-351) の健常人における薬物動態と薬理作用—Propranolol との比較. *臨床薬理* 17: 391-401, 1986.
 - 8) Yamauchi, Y., Ikuta, J., Shimizu, S., et al: Hypotensive effect of long-term Nipradilol administration to spontaneously hypertensive rats. *Pharmacometrics* 35:345-350, 1988.
 - 9) 清水貞宏, 生田殉也, 山内洋一, 他: 高血圧ラットにおける Nipradilol の降圧作用ならびに循環動態に及ぼす影響. *薬理と治療* 14: 609-623, 1986.
 - 10) 木之下正彦, 山口信一郎, 高橋正行, 他: 覚醒犬の心外膜冠動脈と冠動脈抵抗血管に対する抗狭心薬の作用—Nipradilol と Nitroglycerin の比較. *脈管学* 26: 271-275, 1986.
 - 11) 上野 昭, 他: Nitrogen oxide 関連薬物の large coronary artery に及ぼす影響. 第26回日本脈管学会総会, 1985.
 - 12) 井上 清, 桑木綱一, 白井徹郎, 他: Nipradilol の pharmacokinetics と血行動態作用について. *Ther Res* 2:93-102, 1985.
 - 13) Fujii, M., Shirasawa, Y., Kondo, S., et al: Cardiovascular effects of nipradilol, a beta-adrenoceptor blocker with vasodilating properties. *Jpn. Heart J.* 27:233-250, 1986.
 - 14) Yoshimura, M., Kojima, J., Ito, T. et al: Pharmacokinetics of nipradilol (K-351), a new antihypertensive agent, in Human. *臨床薬理* 16: 679-691, 1985.
 - 15) 上田英雄, 金子好宏, 蔵本 築, 他: 降圧剤 K-351 の本態性高血圧症の血圧日内変動に及ぼす影響について. *Ther Res* 2:739-753, 1985.
 - 16) 上田英雄, 尾前照雄, 武田忠直, 他: 本態性高血圧症に対する Nipradilol (K-351) の単独投与による降圧効果ならびに有用性の検討. Propranolol を対照とした二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* 139: 537-556, 1986.
 - 17) 山田和生, 村上暎二, 服部 信, 他: 本態性高血圧症に対する Nipradilol (K-351) の単独投与による臨床効果ならびに有用性の検討—二重盲検法による pindolol との比較検討. *Ther Res* 4:1289-1320, 1986.
 - 18) 上田英雄, 金子好宏, 蔵本 築, 他: 本態性高血圧症に対する Nipradilol (K-351) とサイアザイド系利尿薬併用時の臨床効果—Propranolol を対照とした多施設二重盲検比較試験. *臨床評価* 15: 73-106, 1987.
 - 19) 金子好宏, 塩之入洋, 飯村 攻, 他: 本態性高血圧症に対する Nipradilol (K-351) 長期投与による降圧効果と安全性の検討. *Ther Res* 5:135-154, 1986.
 - 20) 上田英雄, 加藤和三, 長田洋文, 他: 新しいタイプの抗狭心症薬 Nipradilol (K-351) の臨床効果—多施設によるオープン試験成績. *Ther Res* 4: 763-781, 1986.
 - 21) 野田省二, 小出正文, 都築雅人, 他: Treadmill 運動試験による K-351 の抗狭心症効果の検討—単回経口投与による検討および propranolol との比較. *臨床薬理* 16: 165-166, 1985.
 - 22) 岸田 浩, 斉藤 勉, 子島 潤, 他: 労作狭心症に対する K-351 (Nipradilol) の薬効評価—Holter 心電図法による判定. *診断と治療* 73: 2287-2292, 1985.
 - 23) 上田英雄, 加藤和三, 内田康美, 他: Nipradilol の狭心症に対する臨床効果の検討—Propranolol との多施設二重盲検群間比較試験. *臨床と研究* 63: 4109-4124, 1986.
 - 24) 上田英雄, 加藤和三, 飯沼宏之, 他: 多施設共同トレッドミル運動試験による抗狭心症薬の薬効評価—封筒法による Nipradilol (K-351) と Propranolol の比較試験. *Ther Res* 5:155-170, 1986.