

薬剤紹介

新しい降圧薬 urapidil (Ebrantil®)

谷口興一*

1. はじめに

高血圧の発症とその持続に関しては、末梢血管抵抗の増大が重要な役割を占めることは周知の事実である。末梢血管抵抗の増大には、まず第一に血管平滑筋の緊張増加によって招来される。高血圧の持続により、血管壁の肥厚・増生など構築上の変化はもとより、心臓に対する後負荷の増大を招き、その結果、左室の拡大や肥大を伴ってくる。このような臨床的背景をもとに、血管拡張薬による末梢血管抵抗の減少をはかり、血圧下降により心臓の減負荷をもたらす治療が行われている。

最近、徐放性の血管拡張型降圧薬である urapidil (Ebrantil®) カプセルが研製薬において開発され、厚生省の認可を受けて、発売されることになったので、新しい降圧薬として紹介する。

2. 剤型とその特徴

Ebrantil は、西独の Byk Gulden 社の Klemm¹⁾ らにより合成された phenyl-piperazine 誘導体の一つである urapidil を有効成分とする徐放性降圧薬であり、1カプセル中に urapidil をそれぞれ 15 mg, 30 mg および 45 mg を含有する3種類の製剤がある。本薬剤は白色の硬カプセル剤で、内容物は白色～淡黄色の顆粒状で、臭いはなく、味はわずがち苦味を有する。

Ebrantil の一般名は urapidil、化学名は、6-[[3-[4-(O-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]amino]-1, 3-dimethyluracil であり、分子式は C₂₀H₂₉N₅O₃、分子量は387.48である。構造式は図1に示すとうりである。

3. 薬理作用

(1) 降圧作用

SHR、DOCA-食塩および腎性高血圧ラットに本剤の原末を単回あるいは2週間の反復経口投与した結果、用量依存性に血圧下降作用がみられたが、心拍数にはほとんど影響がみられなかった。徐放性の製剤では原末でみられた投与直後の著明な血圧低下はみられず、血圧の持続的な降圧パターンを認めた。徐放製剤でも血圧下降は用量依存性であった。

(2) 血行動態に対する影響

麻酔ネコの静脈内に投与した結果では、血圧下降と共に末梢血管抵抗の減少を認めたが、心拍出量は不変であった²⁾。また血圧が 60 mmHg 以上下降しなければ腎血流の減少はみられず、起立性低血圧は prazosin に比べて軽度であった³⁾。

4. 作用機序

(1) α 受容体に対する作用

ウサギ摘出大動脈において、urapidil は phenylephrine による収縮を用量依存的に抑制し、さらに血管平滑筋の効力化(動脈/静脈)を noradrenaline 収縮に対して比較すると、urapidil は prazosin に比べて弱いことが認められている。

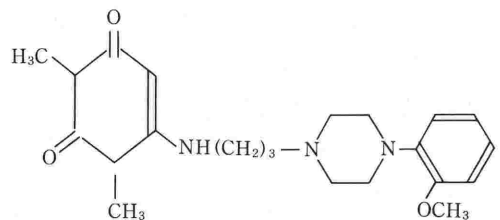


図1 Urapidil の構造式

*東京医科歯科大学第2内科

脊髄破壊ラットにおいて, phenylephrine による血圧上昇を urapidil は抑制するが, α_1 受容体遮断作用は α_2 受容体遮断作用より33倍も強力であった⁴⁾. また受容体結合実験においては, urapidil は α_2 受容体よりも α_1 受容体に90倍強力に結合し, α_1 受容体への高い親和性が認められる⁵⁾.

(2) β 受容体に対する作用

モルモット摘出心房筋に対する isoproterenol の心拍数および心収縮力増加作用を, urapidil は用量依存的に抑制し, propranolol の1/407および1/195という弱い β_1 遮断作用が認められる. また, モルモット気管支平滑に対する sulbutamol の弛緩作用を抑制はしたが, propranolol の1/3800であり, β_2 遮断作用はほとんどないと考えられる⁶⁾.

(3) 中枢性降圧作用

Urapidil は麻酔ラットの内蔵交感神経放電活性に対して, 3 mg/kg の静脈内投与により明らかな抑制を示した⁶⁾. 中枢における作用機序は明確ではないが, 高用量では中枢を介した降圧作用も有することが認められている.

(4) 内因性交感神経刺激作用

Reserpine 処理ラットを用い, urapidil 3 mg/kg 以上の静脈内投与を行った実験で, 心拍数の増加を認めるが, その増加作用は propranolol の前処置により抑制される⁶⁾. 以上の成績は, urapidil に軽い内因性交感神経刺激作用 (ISA) があることを示唆している.

以上の基礎データを総合すると, 本薬剤の作用機序は α_1 遮断作用が主体であるが, 軽度の β_1 遮断作用と中枢性の降圧作用も有するものと考えられる.

5. 臨床例における降圧効果

1) 臨床試験

著者ら⁷⁾ が行った初期臨床試験では, 外来患者14例に1日 40~80 mg (2回分服) を投薬し, 4~6週間の治療で有意の血圧下降を認め, また入院患者4例に対して1日 60~120 mg (2回分服) を投与し, 6~13日間の治療で有意の血圧下降を認めている.

本態性高血圧症を対象とし, urapidil 1日 30 mg を2回分割から投与を開始し, 十分効果が得

られない場合は, 60 mg, 120 mg と増量する12週間の多施設共同試験⁸⁾ において, urapidil 単独173例, thiazide 系利尿薬との併用290例のいずれにおいても有意の血圧下降が認められている. しかも, 両群とも心拍数にほとんど変化を認めず, また12週目まで徐々に血圧下降がみられている (図2).

多施設共同の長期臨床試験⁹⁾ においても, 1年以上にわたって降圧効果が持続し, 12週目までは, 比較的緩徐で有意の血圧下降が報告¹⁰⁾ されている. さらに, 腎性高血圧¹¹⁾¹²⁾ および褐色細胞腫¹³⁾ に対する臨床試験も試みられ, 有意の降圧効果が認められている.

2) 臨床薬理と血行動態

安静時血行動態の検討では, 心拍出量ならびに心拍出量に影響を及ぼすことなく, 血圧降下がみられる¹⁴⁾.

α_1 遮断作用に加えて軽度の β_1 遮断作用を特徴とする urapidil の臨床薬理学的位置づけを明らかにするため, 純粋な α_1 遮断薬である prazosin と β_1 遮断薬である metoprolol を対照薬として, 等尺性重負荷による afterload の増しに対する効果

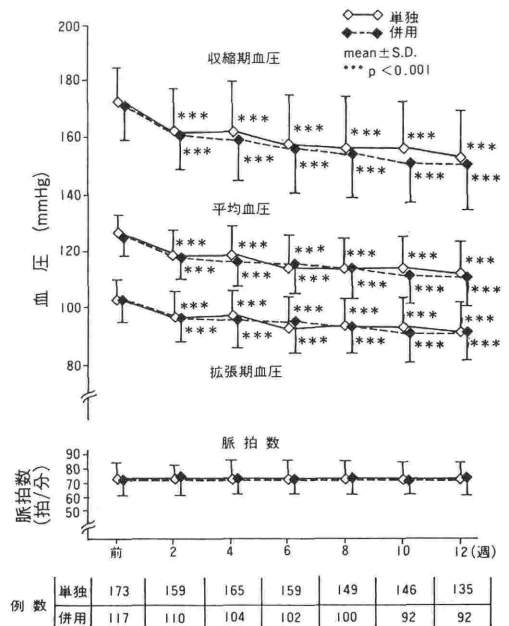


図2 多施設共同臨床試験の成績: 心拍数はほぼ不変であるが, 血圧は2週間目から有意の下降を示し, 12週目まで緩徐な下降がみられる (文献8).

を検討すると、metoprolol は末梢血管抵抗の上昇と心拍数の減少を認め、prazosin は末梢血管抵抗の低下と心拍数の増加がみられた。正準判別分析で得られた治療前後の差を直交座標で示すと urapidil は両者の中間に位置し、心拍数はほぼ不変、末梢血管抵抗の緩徐な低下がみられている(図3)¹⁵⁾。

体内薬物動態に関する検討をみると、ヒトに、urapidil 30 mg 1日2回、7日間の反復投与したときの初回投与後のデータでは、Cmax 200.9±24.0 ng/ml, Tmax 4.5±0.3 時間であり、7日間連続投与における最終投与後のデータでは、Cmax 268.1±49.4, Tmax 4.0±0.3 時間であった¹⁵⁾。また臨床例において血中濃度が最高となる Tmax も4~4.5時間とほぼ同等であった⁷⁾。

3) 副作用

本態性高血圧症、腎性高血圧症、および褐色細胞腫などすべての高血圧症患者989例における副作用の発現は180例で、発現率は12.8%であり、その主なものは、頭痛、頭重感、悪心、嘔気、嘔吐、立ちくらみなどであるが、その大半は軽度であり、市販のα遮断薬とほぼ同等である。

6. まとめ

新しく開発された phenyl-piperazine 誘導体で

ある urapidil は、弱いβ₁遮断作用と中枢作用を併せもつα₁遮断薬であり、その徐放剤である Ebrantil カプセルは緩徐な血圧下降が12週間以上も持続し、ハイブリッド効果により心機能にほとんど影響を与えず、臨床的に有用な降圧薬と考えられる。

文 献

- 1) Klemm, K., Prusse, W., Kruger, U.: Synthese und physikalisch-chemische Eigenschaften des Antihypertensivums Urapidil. *Arzneim. Forsch.* 27: 1895~1897, 1977.
- 2) Schoentensack, W., Bischler, P., Dittmann, E-Ch, et al.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Antihypertensivums Urapidil auf den Kreislauf und die Kreislaufregulation. *Arzneim. Forsch.* 27:1908~1919, 1977.
- 3) 村井 健, 讚井和子, 村田隆彦・ほか: Urapidil の薬理作用(第1報). *応用薬理*, 33: 355~366, 1987.
- 4) Schoentensack, W., Bischler, P., Dittmann, E-Ch.: *New Drug Annual. Cardiovascular Drugs*, p. 19-48, Raven Press, New York, 1983.
- 5) Keller, K. J., Quest, J. A., Spera, A. C., et al.: Comparative effects of urapidil, prazosin and clonidine on ligand binding to central nervous system receptors, and heart rate in experimental animals. *Am. J. Med.* 77(4A):87~95, 1984.
- 6) 村井 健, 讚井和子, 村田隆彦・ほか: Urapidil の薬理作用(第2報)—Adrenaline 受容体及び血管に対する作用—. *応用薬理*, 33: 365~376, 1987.
- 7) Taniguchi, K., Nakamura, S., Iesaka, Y., et al.: Clinical evaluation of urapidil, a New Antihypertensive Drug: Preliminary findings in Japan. *Clin. Therap.* 7:559~567, 1985.
- 8) 石井當男, 金子好宏, 安田寿一・ほか: 本態性高血圧症に対する BKU (ウラビジル徐放性製剤) の臨床効果および至適用量の検討: 単独投与およびサイアザイド系降圧利尿薬併用投与時の多施設オープン試験. *Progress Med.*, 7:560~582, 1987.
- 9) 金子好宏, 塩之入洋, 安田寿一・ほか: 本態性高血圧症に対するα遮断薬 BKU (urapidil) の長期投与試験. *臨床と研究*, 64: 2218~2234, 1987.
- 10) 武田忠直, 金子好宏, 飯村 攻・ほか: α₁遮断薬 urapidil 徐放性製剤 (BKU) の重症高血圧に対する効果: 多施設共同研究. *Prog. Med.*, 7:583~596, 1987.
- 11) 土肥和紘, 斉藤 学, 紀川伊克: 腎機能低下を示す高血圧患者に対する BKU 反復投与時の薬物動態. *臨床薬理*, 17: 637~644, 1986.
- 12) 土肥和紘, 石川兵衛, 尾前照雄: 腎機能低下を伴う高血圧症患者に対する BKU (Urapidil 徐放製剤) の降圧効果と安全性の検討. *臨床と研究*, 64: 2279~2290, 1987.
- 13) 吉永 馨, 三浦幸雄, 飯村 攻・ほか: 褐色細胞腫に対する BKU の効果. *Prog. Med.*, 7:310~321, 1987.
- 14) 築山久一郎, 大塚啓子, 堀井昌子・ほか: 本態性高

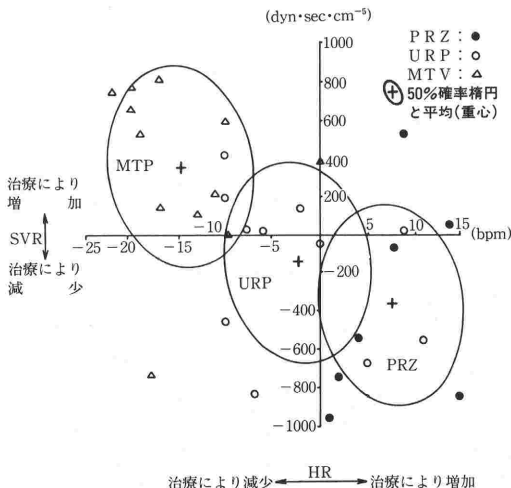


図3 正準判別分析で得られた心拍数(HR)と末梢血管抵抗(SVR)の治療前後における差を直交座標にとった平面上の分布で示すと、urapidil は metoprolol と prazosin の中間に位置する。

血圧症の循環動態に及ぼす upradil, dilevalol および acebutolol の効果. 臨床薬理, 18: 310~377, 1987.

- 15) 伊東春樹, 谷口興一, 小池 朗・ほか: 本態性高血圧患者の等尺性重量負荷時血行動態に対する urapidil の効果: α_1 遮断薬および β_1 遮断薬および

β_1 遮断薬との比較. 臨床薬理, 14: 611~618, 1987.

- 16) 小池勇一, 日野尚子, 大橋京一・ほか, : Urapidil 徐放製剤 (BKU) の健常人における薬物動態と薬理作用—反復投与の成績. 臨床薬理, 18: 579~588, 1987.

「ヘパリン・その臨床応用と周辺知識」

絶賛発売中

A5判 122ページ、兵庫県立淡路病院副院長 松尾武文著



— 目次から —

- 第1章 ヘパリン療法のいとぐち
- 第2章 ヘパリンの臨床応用をめざして
- 第3章 ヘパリン療法の実際
- 第4章 血液透析とヘパリン
- 第5章 ヘパリンをめぐる最近の動向

筆者談

「透析室やベットサイドで、ヘパリン療法を実施している臨床家が直面する疑問点に答える実務ハンドブックです」

発売元 **小玉株式会社 出版部**

東京都千代田区神田佐久間町3-2
TEL 03(864)8011 (大代表)