

## 薬剤紹介

新しいカルシウム拮抗薬ニトレンジピンの  
薬理作用と臨床効果について

岸田 浩\*

ニトレンジピンは西ドイツ・バイエル社で開発されたジヒドロピリジン系に属する新しいカルシウム拮抗薬であり、ニフェジピンに類似した薬理作用をしめすが、作用の持続が長く、心抑制作用が弱いなどの特徴を有している<sup>1)</sup>。したがって、本薬剤の臨床的有用性は従来のカルシウム拮抗薬よりも優れた点を持つことが示唆された。本稿では最近市販されたニトレンジピンの薬理作用および臨床成績の概略を紹介する。

## 1. ニトレンジピンの薬理作用

ニトレンジピンの化学名は ethyl methyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-3, 5-pyridinedicarboxylate であり、その構造式を図1に示す。分子式は  $C_{18}H_{20}N_2O_6$ 、分子量は360.37、性状は黄色の結晶性の粉末で、クロロホルムには極めて溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

本剤は電位依存性 Ca チャンネルに特異的に結合し (KD=0.19 nM)、細胞外から細胞内への  $Ca^{2+}$  の流入を減少させることにより血管平滑筋を弛緩させ、血管抵抗を減少させることが知られ

ている<sup>1)</sup>。ウサギ大動脈摘出標本による  $K^+$  収縮の抑制は同用量でのニフェジピンに比べ持続的であった (ニトレンジピンの効果の半減期は5.4時間、ニフェジピン3.3時間)。また、ウサギ摘出大動脈における50%抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) は  $3.1 \times 10^{-9}$  mol/L で他のカルシウム拮抗薬に比べ強力である<sup>2)</sup>。さらに、その親和性は  $^3H$ -ニトレンジピン結合に対する50%抑制量から、ニトレンジピンはニフェジピンより特異的結合部位における親和性の高いことが示唆された<sup>3)</sup>。また、心血管系に対する本剤の作用はニフェジピンに比べ、血管に対して選択性が約5倍高かった<sup>4)</sup>。

本剤の冠血管における抗攣縮作用は、イヌ左冠動脈回施枝の摘出標本にて発生した周期的な収縮の振幅を濃度依存性に抑制したことより、本剤の抗攣縮作用が示唆された<sup>5)</sup>。さらに、ヒト屍摘出冠動脈にもニトレンジピンの抗攣縮作用を認めた。宮沢らによれば<sup>6)</sup>、図2に示す如く、摘出したヒト冠動脈を用い、 $PGF_{2\alpha}$  または KCL によって惹起した周期的収縮および緊張性収縮に対する本剤の作用を検討し、本剤は  $PGF_{2\alpha}$  による周期的収縮を消失し、KCL または  $PGF_{2\alpha}$  による緊張性収縮はニトレンジピンで抑制した。しかし、ニトレンジピンによる抑制作用は  $PGF_{2\alpha}$  収縮より KCL 収縮にてより著しいことから本剤は電位依存性 Ca-channel の阻害作用によって、ヒト冠動脈において抗攣縮作用を示す可能性が示唆された。

本剤の血行動態については、麻酔イヌにて本剤の投与により、持続的な冠動脈血流量の増加作用を示した<sup>4)</sup>。また、冠動静脈酸素較差を減少させ、心臓への酸素供給の増加を認めた<sup>4)</sup>。これらの結果は、虚血時の酸素需給の不均衡を改善することを示唆する。また、麻酔イヌにて本剤の静脈

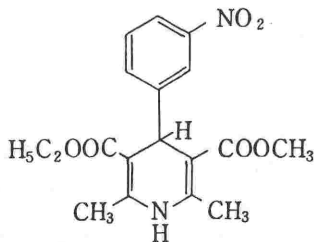


図1 ニトレンジピンの化学構造式

\*日本医科大学第一内科

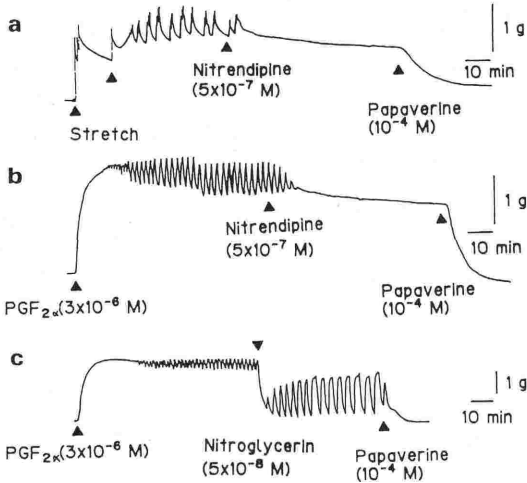


図2 張力負荷またはプロスタグランジン F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) によって誘発した周期的収縮に対するニトレンジピンおよびニトログリセリンの作用. 文献6) の図1を引用.

内投与にて、末梢血管抵抗および平均動脈圧は減少し、心拍数および心拍出量は用量依存的に増加した<sup>7)</sup>。左心室の dp/dt max はすべての用量で増加し、左心室拡張期圧は減少した。したがって、後負荷軽減作用も本剤の抗狭心症作用の一つと考えられる。

以上、本剤の薬理学的作用の特徴を図3にまとめた<sup>8)</sup>。冠血流量が著しく増加したのに対し、心筋収縮力および洞房・房室結節に対する作用は弱く、心室自動能に対しては作用しないことを示す。

## 2. ニトレンジピンのヒトにおける薬物動態

健康人に本剤を 10 mg 投与した時、約90%が吸収され血漿中未変化体濃度は投与後3~4時間で最高濃度に達し、その後消失は2相性を示し、T 1/2 βは約10時間であった<sup>9)</sup>。表1は本剤 10 mg および 20 mg 投与したときの血漿中未変化体濃度の時間的推移を示す<sup>9)</sup>。最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) は、10 mg 投与時で3.7時間、20 mg 投与時で3.3時間であり、最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は 10 mg 投与時で 6.6 ng/ml、20 mg 投与時で 10.2 ng/ml であった。10 mg 投与時の血漿中ニフェジピン濃度の推移は T<sub>max</sub> 0.8時間、C<sub>max</sub> 135 ng/ml であった。生物学的半減期 (T 1/2 β) はニトレンジピン 10 mg 投与例では9.2時間、20 mg 投与例では10~11時間であったのに

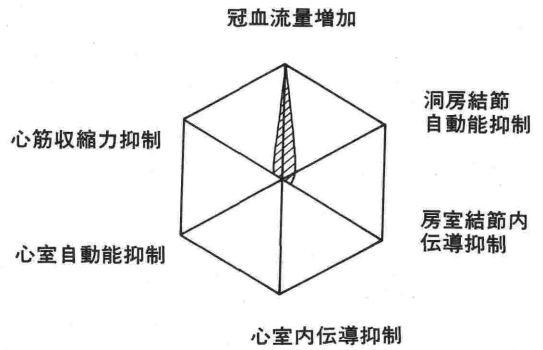


図3 ニトレンジピンの作用スペクトル. 冠血流量増加作用に比し、心筋収縮力抑制作用および刺激伝導系に対する作用は弱く、高い血管選択性を示す. 文献8) の Fig 9 を改変.

表1 1回経口投与試験および反復経口投与試験における薬物動態値 (平均±SD (n=6))

• 1回経口投与試験

投与量	T <sub>max</sub> , hr	C <sub>max</sub> , ng/ml	T 1/2 β, hr
NTD 10 mg	3.7±1.0	6.6± 5.1	9.2*
NTD 20 mg	3.3±1.4	10.2± 6.0	11.0, 10.3**
NFD 10 mg	0.8±0.2	135.4±22.5	3.2±1.1

\*: シミュレーション可能であった1例の値

\*\* : シミュレーション可能であった2例の値

文献9) の Tab. 1 を引用

対し、ニフェジピン投与時には平均3.2時間であった。したがって、ニトレンジピンの作用の持続が長いことを示す。

本剤の代謝・排出については、海老原らによれば<sup>9)</sup>、一回および反復経口投与試験ともに尿中に未変化体は検出されなかった。一方、Krol らの報告で<sup>10)</sup>は、20 mg 経口投与にて尿中への未変化体としての排泄は約0.1%であり、投与量の約85%が投与後4日以内に尿や糞中に排泄され、そのうち糞中への排泄は投与量のわずか約8%であった。

一方、血行動態については、本剤投与後血圧は低下し、脈搏数は増加したがニトレンジピンの作用発現はニフェジピンに比し緩徐であった。また、ニトレンジピンの血中濃度と血圧の降下度は収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意の相関を認め、本剤の血中濃度半減期はニフェジピンに比し著しく長く、臨床における投与回数は一日一回で十分であると考えられた<sup>9)</sup>。柘山らによれば<sup>11)</sup>、ニトレ

ンジピンの薬物動態は腎機能が低下した症例と正常な症例との間に差は認められなかった。海外の報告によれば<sup>12)</sup>、ニトレンジピン 20 mg および 40 mg 一回投与にて投与後 1~2 時間で末梢動脈圧は 20%、肺動脈圧は 15% 低下し、その作用は 3 時間持続した。さらに、心係数の増加や double product の減少を認めた。また、末梢血管抵抗は 32%、肺血管抵抗は 25% 減少した。

### 3. ニトレンジピンの臨床効果

#### 1) 高血圧症に対する効果

臨床薬理試験の成績により、高血圧症患者に一日一回の投与にて降圧効果が期待された。ニトレンジピンの血圧日内変動に対する影響は<sup>13)</sup>、本態性高血圧症を対象として本剤 5~20 mg を一日一回単回投与した場合には一日の全血圧平均値を有意に低下させ、一日の全血圧の標準偏差への影響は認められなかった。さらに、本剤を一日 5~20 mg、5~7 日間以上連続投与した場合には図 4 に示す如く、降圧効果は一回投与群および二回投与群ともに観察期に比較して有意に 24 時間にわたって認められた。一日の全血圧の標準偏差や最大変動幅への影響はなく、一日一回投与群と二

回投与群で差は認められなかった。また、宮川らは<sup>14)</sup>、上腕動脈圧を観血的血圧測定法にて 24 時間記録した結果、本剤の投与前後において、個々のもつ血圧日内変動を損なうことなく、24 時間降圧効果を示した。

本態性高血圧症患者を対照とする二重盲検比較試験にて<sup>15)</sup>、ニトレンジピン一日一回 5 mg~10 mg での降圧効果は 68.8% であり、血圧は 2 週後には有意に下降し、12 週まで安定した降圧が得られた。対照薬としてのニカルジピン一回 10~20 mg、一日三回投与での効果と同等の成績が得られた。一方、ニトレンジピンの 1 年間にわたる長期投与にて本剤単独および降圧利尿剤併用投与群にて安定した降圧効果が認められた<sup>16)</sup>。吉永らによれば<sup>17)</sup>、重症高血圧症に対しても使用価値の高い薬剤であると評価された。副作用の発現は 13~15% 程度であり<sup>15) 16) 18)</sup>、顔面紅潮、頭痛、ほてり・熱感、動悸、浮腫などであった。したがって、本剤の高血圧症の対する有用性は一日一回 5~10 mg の投与にて十分期待できた。

近年、高齢者における血圧の降下と合併症の関係が問題にされているが、60 才以上の本態性高血圧患者における降圧効果は本剤一日一回 2.5

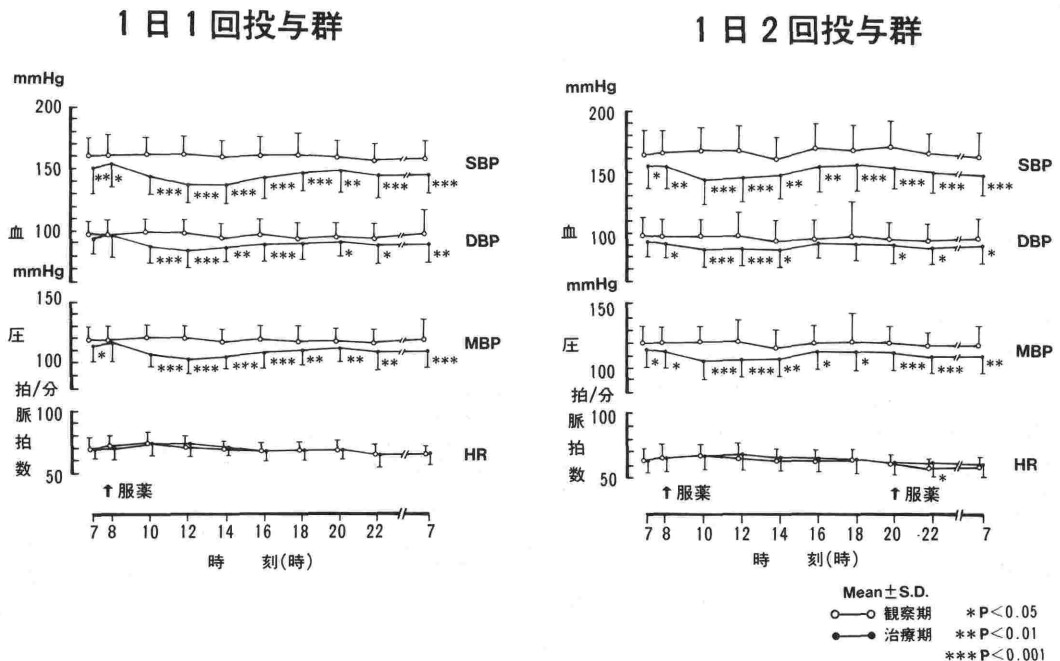


図 4 1日1回投与群(左側, 28(例)と1日2回投与群(右側, 33例)における血圧・脈拍数の日内変動。文献<sup>13)</sup>の図8, 図9を引用。

mg~20 mg 投与にて2週目で有意に下降し、過度の降圧に基ずく起立性低血圧や腎機能低下などの副作用および耐糖能の悪化なども認められなかった<sup>19)</sup>。尾前ら<sup>20)</sup>によれば、腎障害を伴う高血圧症患者でも有用であると評価された。一方、高血圧症に基ずく左室肥大例に本剤を3カ月間投与したところ、総末梢血管抵抗は低下し、血圧は有意に下降した。また、心室中隔厚、左室後壁厚および左室心筋重量は投与前に比し投与後有意に減少したため、本剤の心肥大に対する改善が示唆された<sup>21)</sup>。

高血圧症患者の治療目標は降圧効果のみならず臓器障害や虚血性心疾患を防止することである。そのためには、薬剤を長期にわたって継続することが重要であることから、副作用がなく、コンプライアンスに優れ、quality of life が良好であることが望まれる。ニトレンジピンの quality of life におよぼす影響をプロプラノロールを対照とした比較試験によれば<sup>22)</sup>、降圧効果は両薬剤ともにほぼ同等であったが活力・活動性、易疲労性、無力感はニトレンジピンで優れていた。したがって、本剤の降圧剤としての臨床的有用性は高いと考えられる。

## 2) 狭心症に対する効果

ニトレンジピンは前述の薬理学的作用に基ずき労作狭心症、労作兼安静狭心症、安静狭心症および異型狭心症に対して有効であることが期待され

た。外畑らによれば<sup>23)</sup>、労作狭心症を対象とした本剤の10 mg 単回投与による運動負荷試験にて、少なくとも7時間まで抗狭心症効果があると指摘した。

一方、本剤の一日一回10 mg 投与によって胸痛発作回数を主たる評価項目とした二重盲検比較試験によれば<sup>24)</sup>、2週投与後の患者の印象、狭心症状および心電図所見による全般改善度は“改善以上”が67%であり、対照薬としたニフェジピン(一日投与量30 mg, 3分服)の55%よりもうまわった。また、労作狭心症を対象とした運動負荷試験では<sup>25)</sup>、一日一回10 mg 投与による2週後のトレッドミル運動負荷試験成績は投与前に比し改善した。その改善率は64%であり、対照薬であるニフェジピン徐放錠(一日投与量40 mg, 2分服)のそれと同等であった。図5に示す如く、運動耐容時間および同一運動時間でのST下降度は延長、改善し、両薬剤間に有意差はなかった。また、観察期の運動時間と同一の運動時間でのdouble product は治療期にやや減少したのに対し、運動中止時のそれは観察期のそれよりやや増加傾向を示した。この運動終了時のdouble product の増加はニトレンジピンによる冠血流量の増加を示唆すると思われるが、同一運動時間のそれはわずかながら低値を示したことから、少なくとも一部には心筋酸素需要増加の抑制作用による効果も関与すると考えられる。

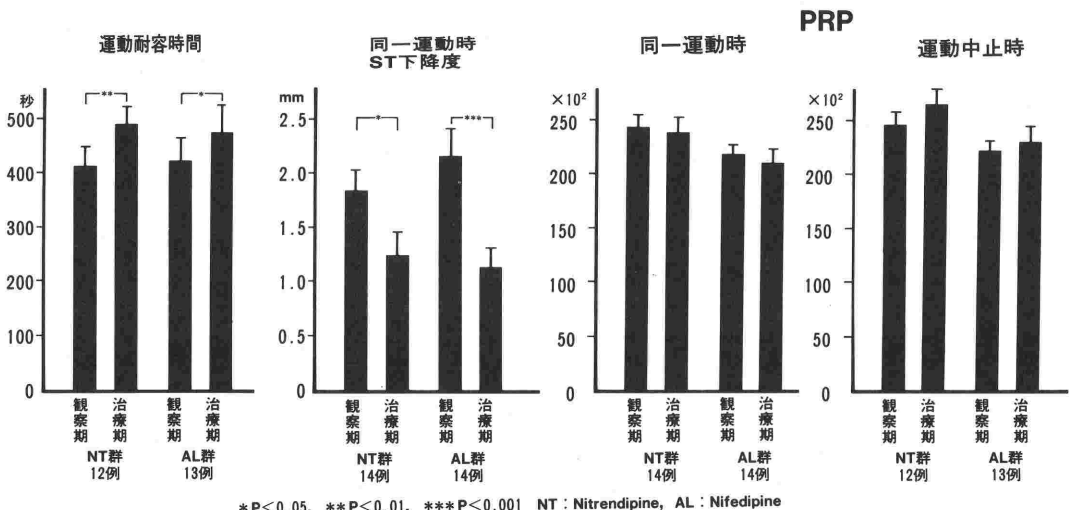


図5 運動負荷試験における運動耐容時間、同一運動時 ST 下降度および PRP の成績、文献<sup>25)</sup> の表7を改変。

異型狭心症に対するニトレンジピンの効果をホルター心電図にて検討した結果によれば<sup>26)</sup>、図6に示す如く、観察期にはST上昇回数は86回であったが、治療一期(一日一回10mg)では14回、治療二期(一日一回20mg)では9回と著明に減少した。発作の好発時間帯は夜間・早朝に認められるが、投与後には抑制された。また、症状に基づいて判定された狭心症改善度は“改善以上”が治療一期で72.2%、治療二期で90.0%であった。このニトレンジピンの成績はニフェジピン<sup>27)</sup>、ジルチアゼム<sup>27)</sup>、ニコランジル<sup>28)</sup>、ニルバジピン<sup>29)</sup>の有効率とほぼ同様であった。それらの薬剤の投与回数は2~4回であったのに対し、本剤による成績が一日一回の投与で得られたことは注目に値する。従来の抗狭心症薬の場合、早朝の発作抑制のために夜中に服用することが希ではなく、患者の負担が大きかったのに対して、本剤の場合、就寝前の服用によってそのような負担を取り除くことができると考えられる。

一方、斎藤ら<sup>30)</sup>は心筋梗塞の既往を有する労作狭心症を対象としたニトレンジピンの運動負荷

時血行動態を検討した。本剤を一日一回10mg、一週間投与した。投与後の運動負荷時血行動態では、心係数の増加、総末梢血管抵抗の低下、肺動脈圧上昇の抑制、左室駆出分画低下の軽減が認められたことから、本剤は心機能を低下させることなく、抗狭心症効果を現すと考えられる。

以上より、ニトレンジピンは一日一回10~20mg投与でいずれのタイプの狭心症にも有用性が認められた。

### 3) ニトレンジピンの将来について

本剤は高血圧症や狭心症に有効であること明らかにされた。さらに多くの患者に使用し本剤の特徴や安全性を検討すべきである。今後、高血圧症患者における脳血管障害や虚血性心疾患の発症頻度の減少、動脈硬化進展の防止および狭心症や心筋梗塞の予後の改善についても明らかにすることが必要である。さらに、近年注目されている無症候性心筋虚血に対する治療評価や心不全および特発性心筋症などの心機能に対する効果の検討も重要である。本剤はこれらの治療薬としての有用性が期待されるため、今後の研究が待たれる。

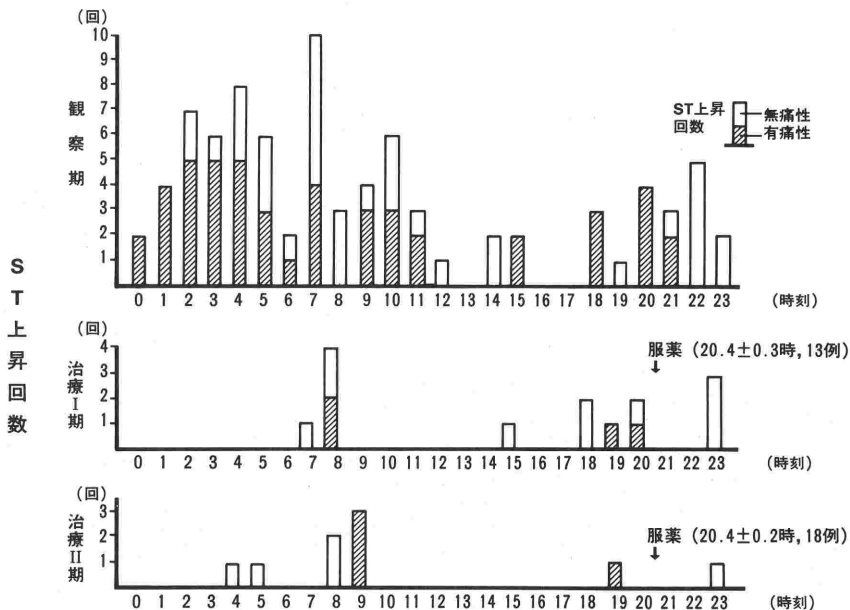


図6 異型狭心症におけるニトレンジピン投与前後のST上昇回数および投与時刻とST上昇出現時間帯との関係。文献26)の図5を改変。

## 文 献

- 1) Stoepel K, Heise A, Kazda S: Pharmacological studies of the antihypertensive effect of nitrendipine (BAY e 5009). *Arzeim-Forsch.* 31: 2056-2061, 1981.
- 2) Towart R: Effect of nitrendipine (BAY e 5009), nifedipine, verapamil, phentolamine, papaverine and minoxidil on contractions of isolated rabbit aortic smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 4: 895-902, 1982.
- 3) Ehlert FJ, Itoga E, Roeske WR et al: The interaction of [<sup>3</sup>H] nitrendipine with receptors for calcium antagonists in the cerebral cortex and heart of rats. *Biochem Biophys Res Comm* 104: 937-943, 1982.
- 4) 川原公規, 佐藤裕行, 乾 淳: Nitrendipine の心血管系への作用. *日薬理誌* 92:397-410, 1988.
- 5) Altura BM and Altura BT: Nitrendipine. *Urban & Schwarzenberg, Baltimore and Munich*, 1984.
- 6) 宮沢 功, 細田瑛一: Nitrendipine のヒト屍摘出冠動脈における抗攣縮作用. *脈管学* 29: 471-474, 1989.
- 7) Kazda S: Hemodynamic effects of Bay e 5009 on dogs after intravenous administration. Bayer report.
- 8) Satoh K, Wada S, Taira N: comparative study of coronary vasodilators and cardiac effects of nitrendipine by use of isolated, blood-perfused dog heart preparations. *Arzneim-Forsch* 36:35-39, 1986.
- 9) 海老原昭夫, 藤村昭夫, 梶山博行・他: Nitrendipine の臨床薬理—日本人健康人における一回経口投与試験および反復経口投与試験. *臨床薬理* 19: 689-704, 1988.
- 10) Krol GH, Lettieri JT, Yeh SC et al: Disposition and pharmacokinetics of <sup>14</sup>C-nitrendipine in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 9: S122-S128, 1987.
- 11) 柗山幸志郎, 小野山薫, 江藤胤尚・他: 腎機能低下例における Ca 拮抗薬 Nitrendipine の薬物動態. *臨床と研究* 65: 3947-3956, 1988.
- 12) Wermuth G, Stoepel K: Acute hemodynamic action in patients with essential hypertension. Bayer report.
- 13) 尾前照雄, 池田正男, 伊藤敬一・他: 本態性高血圧症における Nitrendipine の血圧日内変動に及ぼす影響. *臨床と研究* 65: 3619-3635, 1988.
- 14) 宮川具己, 太田敬一, 栃久保修・他: 本態性高血圧症における Nitrendipine の降圧効果に関する24時間無拘束観血血圧測定法による検討. *薬理と治療* 16: 3877-3883, 1988.
- 15) 尾前照雄, 池田正男, 飯村 功・他: 本態性高血圧症に対する nitrendipine の臨床的有用性の検討—塩酸 nicardipine を対照とした二重盲検比較試験. *医学のあゆみ* 148: 687-708, 1989.
- 16) 尾前照雄, 池田正男, 伊藤敬一・他: 本態性高血圧症に対する Nitrendipine の長期投与における有効性と安全性の検討. *臨床医薬* 4: 2041-2066, 1988.
- 17) 吉永 馨, 阿部圭志, 石井當男・他: 重症高血圧症に対する Nitrendipine の臨床評価. 4: 1881-1901, 1988.
- 18) 尾前照雄, 池田正男, 飯村 功・他: 本態性高血圧症に対する Nitrendipine の降圧効果と安全性の検討 (単独療法: 併用療法) —多施設共同研究. *臨床と研究* 65: 3636-3656, 1988.
- 19) 永川祐三, 明渡陽子, 折茂 肇: 高齢者の本態性高血圧症に対するカルシウム拮抗薬, Nitrendipine の有効性と安全性の検討. *診療と新薬* 25: 1799-1808, 1988.
- 20) 尾前照雄, 猿田享男, 小野山薫・他: 腎性高血圧症に対する Nitrendipine の有用性の検討. *臨床と研究* 66: 239-253, 1989.
- 21) Grossman E, Oren S, Garavaglia GH, et al: Systemic and regional hemodynamic and humoral effects of nitrendipine in essential hypertension. *Circulation.* 78:1394-1400, 1988.
- 22) Zachariah PK, Brobyn R, Kann J, et al: Comparison of quality of life on Nitrendipine and Propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 (Supp. 4): S29-S55, 1988.
- 23) 外畑 巖, 野田省二, 都築雅人・他: Treadmill 運動試験による Nitrendipine の抗労作狭心症効果の臨床評価—二重盲検交差法による Placebo との比較. *臨床医薬* 4: 2271-2289, 1988.
- 24) 池田正男, 加藤和三, 戸山靖一・他: Nitrendipine の狭心症に対する臨床評価—Nitrendipine を対照とした多施設二重盲検比較試験. *臨床医薬* 4: 2291-2313, 1988.
- 25) 加藤和三, 岸田 浩, 杉本恒明・他: 狭心症患者の運動耐容能に対する Nitrendipine の効果—Nifedipine 徐放錠を対照とした二重盲検比較試験. *臨床と研究* 65: 3981-3994, 1988.
- 26) 岸田 浩, 加藤和三, 戸山靖一・他: Nitrendipine の異型狭心症に対する臨床効果の検討—24時間連続記録ホルター心電図による評価. *Ther Res* 9: 999-1013, 1988.
- 27) Kimura E and Kishida H: Treatment of variant angina with drugs. A survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation.* 63:844-848, 1981.
- 28) 岸田 浩, 村尾 覚: Nicorandil 異型狭心症に対する臨床的検討—特にホルター心電図による評価. *最新医学* 40: 2115-2123, 1985.
- 29) 岸田 浩, 戸山靖一, 矢永尚士・他: 異型狭心症に対する24時間連続記録ホルター心電図を用いた nilvadipine の有用性に関する検討. *診断と治療* 12: 2607-2617, 1986.
- 30) 斎藤俊弘, 蒔田国伸, 依光一之・他: 陳旧性心筋梗塞を伴った労作性狭心症における Nitrendipine の運動負荷時血行動態に及ぼす影響. *臨床薬理* 20: 373-380, 1989.