

薬剤紹介

# カルシウム拮抗薬 nilvadipine の薬理作用と臨床効果について

巻口 宏平\* 谷口 興一\*

Nilvadipine (商品名：ニバジール) は、藤沢薬品工業(株)開発研究所で開発合成された薬剤で、1979年より開発に着手され、1989年4月に市販された dihydropyridine 系の Ca 拮抗薬である。本剤の特徴として、まず第一に Ca 拮抗作用が持続的であるということがあげられるが、これは徐放化製剤による作用ではなく、本剤の作用自体が持続的であることである。このため、1日2回の投与で24時間続く降圧効果が得られる。さらに、脳や冠動脈など重要臓器の血流量を増やす傾向があること、血管選択性が高く心臓抑制を起こしにくいこと、安全性にも優れていること、などが挙げられる。本稿では nilvadipine の薬理作用および臨床成績の概略を紹介する。

## 1. Nilvadipine の薬理作用

Nilvadipine は、化学構造上 nifedipine と関連した Ca 拮抗薬であるが、図1に示すように3位と5位、2位と6位の側鎖がそれぞれ非対照の化学構造を有している。化学名は 5-isopropyl 3-methyl 2-cyano-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridine dicarboxylate である。分子式は C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>、分子量は385.38、性状は黄色の結晶または結晶性粉末ではない。クロロホルム、アセトンに溶けやすく、エチルアルコールまたはエチルエーテルにはやや溶けにくく、水またはプロピレングリコールにはほとんど溶けない。

### 1) 血管選択性

in vitro における血管および心筋に対する作用をみるため、摘出イヌ冠動脈および摘出モルモツ

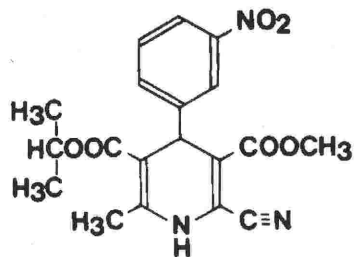


図1 ニルバジピンの化学構造式

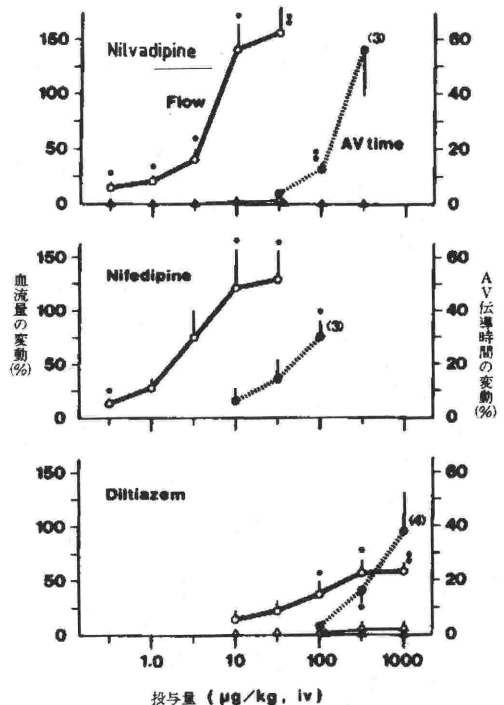


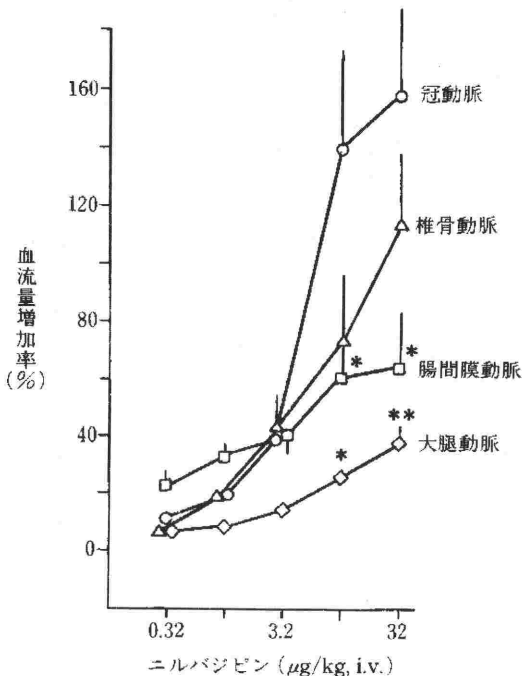
図2 麻酔開胸イヌにおけるニルバジピンの冠動脈血流量増加作用の差異 (n=5)。(文献2より引用)。

\*東京医科歯科大学霞ヶ浦分院内科

表1 摘出イヌ冠動脈および摘出モルモット心房でのニルバジピン, ニフェジピン, ジルチアゼムの Ca 拮抗作用 (n=3~6) (文献1より引用)

薬剤	Ca 拮抗作用 (pA <sub>2</sub> )		効力比 (A/B)
	冠動脈 (A)	左心房 (B)	
ニルバジピン	10.64±0.09 (1)	8.24±0.06 (1)	251
ニフェジピン	9.39±0.03** (1/18)	7.96±0.07** (1/2)	27
ジルチアゼム	7.92±0.05** (1/525)	6.85±0.06** (1/25)	12

pA<sub>2</sub>: Ca<sup>2+</sup> の濃度-作用曲線を2倍高濃度側に平行移動させるに要する Ca 拮抗薬のモル濃度の負の対数  
 \*\*: p<0.01 (ニルバジピンとの比較)



平均±SEを示す。  
 \* : p<0.05 (冠動脈との比較)  
 \*\* : p<0.05 (冠および椎骨動脈との比較)

図3 麻酔イヌの各種動脈におけるニルバジピンの血管拡張作用 (n=5~10). (文献2より引用, 一部改変).

ト心房を用いて nilvadipine, 同じ dihydropyridine 系の nifedipine および benzothiazepine 系の diltiazem の Ca 拮抗作用 (pA<sub>2</sub>) について比較検討した結果<sup>1)</sup>, 表1に示すように nilvadipine は冠動脈では nifedipine の18倍, diltiazem の525倍作用が強く, 心筋では nifedipine の2倍,

表2 高濃度 KC1 で収縮させた各種イヌ摘出動脈標本でのニルバジピンおよび他の Ca 拮抗薬の弛緩作用 (n=6). (文献2より引用, 一部改変).

動脈	50%弛緩濃度 (×10 <sup>-10</sup> M)		
	ニルバジピン	ニフェジピン	ニカルジピン
腸間膜動脈	17.9±2.2(=1)	87.7±17.3(=1)*	15.5±1.3(=1)
冠動脈	9.6±1.4(2)	89.1±4.6(1)**	7.4±1.4(2)
脳底動脈	3.3±0.4(5)	52.5±6.8(1.6)***	7.0±0.7(2)**
腎動脈	10.2±1.6(2)	88.1±23.4(1)*	16.2±4.4(1)
伏在動脈	45.2±15.5(1/3)	202.3±24.2(1/2)**	49.8±13.0(1/3)

値はすべて平均±SEを示す。

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (ニルバジピンとの比較)

( ) 内は腸間膜動脈弛緩作用 (=1) との相対効力比を示す。

diltiazem の25倍作用が強かった。従って, 相対的に nilvadipine は冠動脈に対しては200倍以上作用が強く, 血管選択性の物質であること, そして nifedipine, diltiazem に比べてもすぐれた血管選択性を有することが示唆された。同様の結果は <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> の取り込み試験でも認められた。

In vivo においては<sup>2)</sup>, 麻酔開胸イヌに nilvadipine および diltiazem を静脈内投与し, 冠血流量を100%増加させる用量を (A) とし, 房室伝導を15%延長させる用量を (B), 房室ブロックが起こる用量を (C) とすると, 図2に示すように nilvadipine は nifedipine, diltiazem に比べて, 冠血流量を十分に増加させる用量では, 心機能抑制を示す房室伝導時間の延長作用は極めて弱かった。

## 2) 血管の部位特異性

図3に示すように, 麻酔イヌに nilvadipine を静脈内投与し, 各種動脈における血管拡張作用を血流増加作用の用量反応曲線で検討した結果<sup>2)</sup>, ニルバジピンは血圧調整に大きく関与している腸間膜動脈や大腿動脈に比べて, 椎骨動脈および冠動脈の血流量を選択的に増加させ, 部位特異性があることが示された。また, この部位特異性を表2に示すように高濃度 KC1 で収縮させた各種イヌ摘出動脈標本を用いて, nilvadipine, nifedipine, nicaldipine の50%弛緩濃度で比較検討した。その結果, nilvadipine は腸間膜動脈に比べて, 冠動脈, 脳底動脈, 腎動脈などの重要臓器の血管に対し, 2~5倍も作用が強いことがわかった。

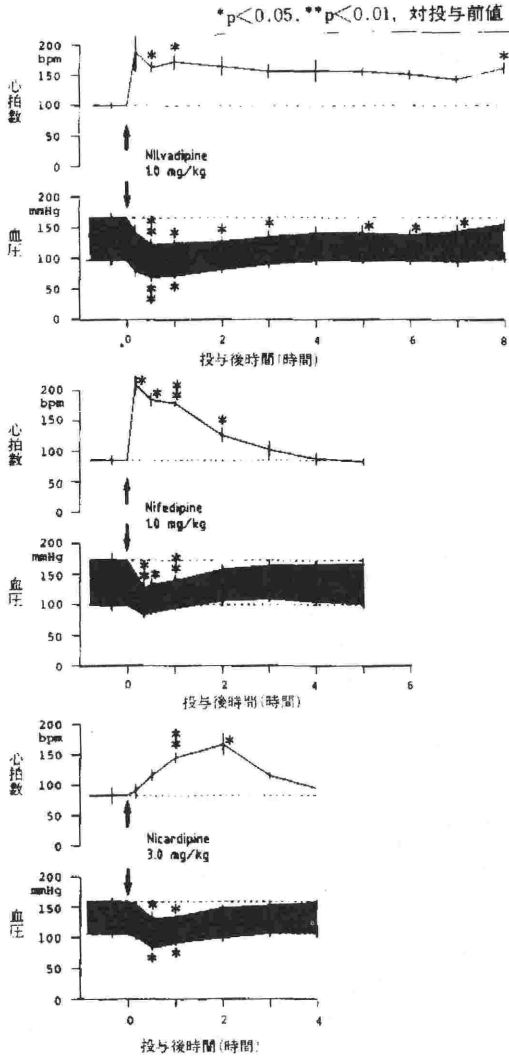


図4 腎性高血圧犬の血圧および心拍数に対するニルバジピン、ニフェジピンおよびニカルジピン経口投与作用。(文献1より引用)。

以上から、nilvadipine は降圧作用を起こす状態では脳および心臓の血流を下げず、むしろ増加させると考えられる。

### 3) 作用の持続性

図4に示すように、nilvadipine, nifedipine, nicaldipine の腎性高血圧イヌに対する作用の持続時間を、ほぼ同程度の降圧作用を示す用量と比較すると、nilvadipine は約8時間で、nifedipine, nicaldipine の約2時間に比べ、はるかに持続時間の長いことが示された。作用の持続性には血中濃度および組織内濃度が大きく関与しているが、

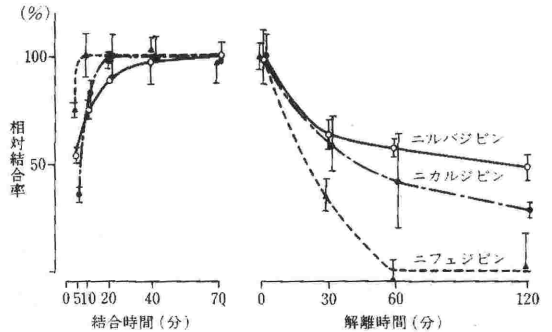


図5 各種Ca拮抗薬のラット大動脈膜組織への結合性および解離性(文献3より引用)。

レセプターとの結合状態も一部関与すると考えられる。各種Ca拮抗薬のラット大動脈膜組織への親和性について検討した結果<sup>3)</sup>、図5に示すように、nilvadipine は他のCa拮抗薬に比べ、組織に対しゆっくりとレセプターに結合し、徐々に離れていくことが示された。

## 2. Nilvadipine の薬物動態<sup>4)</sup>

Nilvadipine 溶液はラットおよびイヌにおいて、消化管で速やかに吸収、代謝され、効率よく排泄される。Nilvadipine 10 mg/kgをラットに経口投与したときの平均血漿中濃度は、15分で 52.2 ng/ml に達し、その後最高60分以下の半減期で消失した。[<sup>14</sup>C] nilvadipine (10 mg/kg) 経口投与72時間後の糞中および尿中には、投与量のそれぞれ69.3%、24.3%が排泄されていた。また、経口ないしは静脈内投与のいずれにおいても尿中または胆汁中にニルバジピン未変化体は検出されなかった。ラットおよびイヌのいずれにおいても、nilvadipine は主として、dihydropyridine 環の酸化反応およびエステル基の加水分解反応により代謝される。

1錠中に 6 mg の nilvadipine を含有する錠剤を8例の健常被験者に単回投与したところ、血漿中の最高濃度は投与1.1時間後の 5.67±0.54 ng/ml で、その後血漿中 nilvadipine は半減期

3.46時間で消失した。また9例の健常被験者へ2 mg錠を1日3回または4 mg錠を1日3回、7日または14日間投与した連続経口投与試験では、nilvadipineの体内への蓄積は認められなかった。

### 3. Nilvadipine の臨床効果

本態性高血圧症に対する nilvadipine の臨床効果について以下に述べる。

#### 1) 血圧日内変動に及ぼす影響<sup>5)</sup>

Nilvadipine 1日2回投与、3回投与とも1日中有意な降圧効果が認められ、脈拍数はやや増加傾向を示した。1日の全血圧測定値の標準偏差、最大変動幅ともに、nilvadipine 投与前後において差はみられなかった。

#### 2) 多施設共同による有用性の検討<sup>6)</sup>

Nilvadipine 投与による降圧効果について、下降以上を示したものは、単独群では2 mg 1日2回は34.4%、4 mg 1日2回は70.1%、6 mg 1日2回は96.1%であり、併用群では2 mg 1日2回は41.8%、4 mg 1日2回は74.6%、6 mg 1日2回は96.5%であった。副作用の認められたものは、全体の16.9%であったが、末梢血管拡張作用あるいは降圧作用によると考えられる顔面熱感、顔面紅潮、動悸、頭痛、めまいが主なもので、重篤な副作用は認められなかった。

本態性高血圧症に対する nilvadipine の至適用量は降圧効果と副作用発現率の両面から総合的に検討し、2 mg 1日2回ないし4 mg 1日2回が適当と考えられた。

#### 3) 長期投与における有効性と安全性の検討<sup>7)</sup>

Nilvadipine 1年間長期投与時の検討により、12週以降52週まで観察期基準血圧と比べ、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な下降を維持し、一方、脈拍数に大きな変動は認めなかった。また薬剤耐性の発現もなく安定した降圧効果が認められ、副作用も重篤なものはみとめられなかった。

#### 4) 老年者高血圧患者における検討<sup>8)</sup>

老年者本態性高血圧症患者に nilvadipine 4 mg 単回経口投与を行ない、体内動態および降圧効果を検討したが、老年者における体内動態は腎機能により影響を受けず、また過度の降圧を示した症例はなく、腎機能の低下した老年者も含め、一般高血圧症患者と同一用法、用量の投与が可能と考

えられた。

#### 5) 合併症を有する高血圧症での検討

合併症を有する高血圧症を治療する場合、薬剤の使用禁忌が問題となるが、腎機能障害例での検討<sup>9)</sup>では透析例を含めて、nilvadipine の体内動態に変動を認めず、安全性が確認されている。また、糖尿病合併症例においても<sup>10)</sup>空腹時血糖およびインスリン分泌反応には影響を与えなかった。

血清脂質に与える影響について<sup>11)</sup>は、nilvadipine 投与により、血清総コレステロールおよびLDLコレステロールが低下し、HDLコレステロールには変化がみられなかった。

### 4. Nilvadipine の将来について

Nilvadipine は強い冠血管拡張作用を有しており、今後虚血性心疾患への応用が期待できる。また、ウサギでの動脈硬化の進展に対する作用の検討<sup>12)</sup>で示されているように、大動脈の粥状硬化の進展抑制作用と血管内膜でのコレステロール沈着抑制作用および内膜肥厚抑制作用を有しており、ヒトにおいても動脈硬化症の予防薬あるいは治療薬となる可能性が示唆される。

### 文 献

- Ohtsuka M, Koibuchi Y, Sakai S et al: Effects of nilvadipine on the cardiovascular system in experimental animals. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 38: 1605-1618, 1988.
- Ohtsuka M, Ono T, Hiroi J et al: Comparison of the cardiovascular effect of FR34235, a new dihydropyridine, with other calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 5: 1074-1082, 1983.
- Matsuo M, Koibuchi Y, Ohtsuka M et al: Binding of nilvadipine, a new calcium entry blocker, to rat aortic and guinea pig left ventricular membranes. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 39: 576-579, 1989.
- Ohtsuka M, Ono T, Shibayama F et al: Nilvadipine. *Cardiovasc Drug Rev* 6: 97-115, 1988.
- 梶原長雄, 金子好宏, 池田正男・他: 本態性高血圧症におけるFK235の血圧日内変動に及ぼす影響. *臨床と研究* 62: 3971-3980, 1985.
- 池田正男, 金子好宏, 石井當男・他: 本態性高血圧症に対するFK235の有用性の検討—単独投与および降圧利尿薬との併用投与による多施設オープン試験. *臨床と研究* 63: 2017-2030, 1986.
- 金子好宏, 池田正男, 石井當男: 本態性高血圧症に対するFK235の長期投与における有効性と安全性の検討. *Ther Res* 5: 1157-1173, 1986.

- 8) 萩原俊男, 大塚篤弘, 熊原雄一・他: 老年者高血圧症患者における nilvadipine (FK235) 単回投与後の体内動態および降圧効果。Geriat Med 24 : 1439-1445, 1986.
- 9) 大倉誉暢, 伊藤 晃, 宮内 潤・他: 腎機能障害者における Ca 拮抗薬 nilvadipine の体内動態について。臨床医薬 2 : 1497-1506, 1986.
- 10) 阿部祐五, 菊池宏明, 松井元右・他: 糖尿病に合併した高血圧症を対象とした Nilvadipine の臨床検討。医学と薬学 16 : 1599-1604, 1986.
- 11) 堀内 至, 川本敏雄, 岡本光師・他: Nilvadipine の脂質代謝に対する影響と降圧効果。Geriat Med 24 : 1671-1679, 1986.
- 12) Koibuchi T, Sakai S, Miura S et al : Suppression of atherogenesis in cholesterol-fed rabbits treated with nilvadipine, a new vasoselective calcium entry blocker. Atherosclerosis 79 : 147-155, 1989.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*