

## 薬剤紹介

## 持続性 Ca 拮抗薬塩酸エホニジピン

谷口興一\*, 大島 茂\*

## はじめに

Ca 拮抗薬は、ACE 阻害薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬及び $\alpha\beta$ 遮断薬と共に高血圧症に対する段階的薬物治療の第一選択薬のひとつである。投与初期に末梢血管拡張に伴う顔面紅潮、頭痛、頻脈などの副作用が挙げられるが、代謝系への影響も示さず、総じて高血圧症における安全性が良好であり、有効性においても優れていることから、高血圧症治療薬として重要な位置を占めている。

今年、新しく認可された塩酸エホニジピン (efonidipine hydrochloride) は、利尿作用、尿タンパク改善作用などの腎機能改善作用を有する、ジヒドロピリジン骨格にホスホン酸基を導入した Ca 拮抗薬である。これは、日産化学工業(株)で創製され、以後ゼリア新薬工業(株)と共同で研究開発が行われ、ゼリア新薬工業(株)からランデル錠という商品名で高血圧症治療薬として、1994年4月より発売されている。

## 薬剤の概要

塩酸エホニジピンの構造式は、図1に示すように、ジヒドロピリジン骨格の5位にホスホン酸基を導入し、ジヒドロピリジン骨格の安定化、Ca 受容体に対する高い選択性、特異的な組織親和性 (Ca 受容体に対する結合が遅く、解離も遅い) を有する薬剤で、分子式は  $C_{34}H_{38}N_3O_7P \cdot HCl \cdot C_2H_6O$ 、分子量は714.20である。ギ酸、ジメチルホルムアミドまたはピリジンに溶けやすく、メタノールにはやや溶けにくく、また無水エタノールには極めて溶けにくく、水、エチレングリコールまたはエーテルにはほとんど溶けない淡帯緑黄色～淡黄緑色の結晶性粉末である。製材は1錠中に塩酸エホニジピンを10 mgまたは20 mgを含有する白色～微黄白色のフィルムコーティング錠で、適応は高血圧症である。用法・用量は1日20～40 mgを1～2回分割経口投与で、1日の最大投与量は60 mgである。

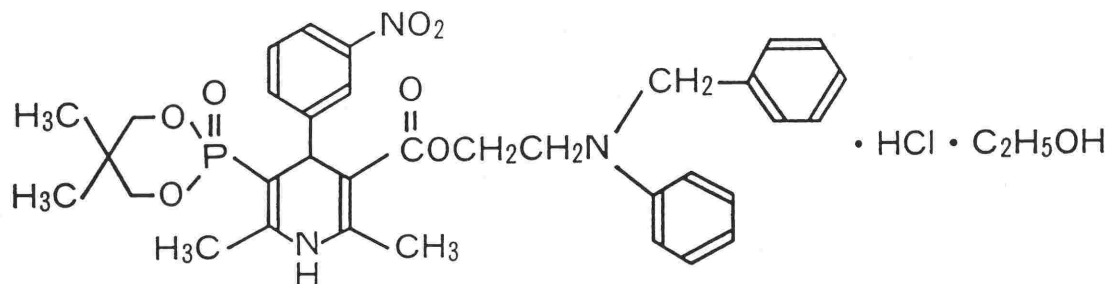


図1 塩酸エホニジピン (efonidipine hydrochloride) の構造式

\*群馬県立循環器病センター

健康成人に20 mg及び40 mgを単回投与した時の最高血中濃度 (C<sub>max</sub>)は、それぞれ11.7±2.4および17.9±2.7ng/mlである。最高血中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)はそれぞれ1.7±0.3および2.2±0.5時間であり、血中半減期 (t<sub>1/2</sub>)はそれぞれ1.4±0.1および2.2±0.3時間である。排泄は尿中には約2%とほとんど排泄されず、胆汁を介し糞中に排泄される。

本剤は上記のように血中半減期が比較的短いものであるが、ジヒドロピリジン受容体に対する結合様式が<sup>3</sup>H-ニトレンジピンの結合に比べ非常に遅く、また、過剰濃度の塩酸ニカルジピン添加による<sup>3</sup>H-ニトレンジピンの速やかな解離を示すのに対して、本剤の解離はかなり遅い<sup>2)</sup>(図2)。これが血中半減期が短いにもかかわらず、1日1回投与で十分に24時間、良好な血圧コントロールを可能にした一因である。

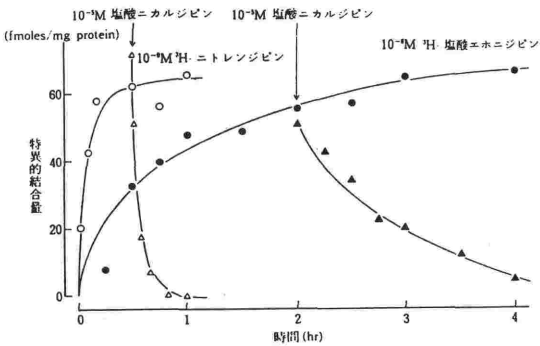


図2 塩酸エホニジピンのジヒドロピリジン受容体に対する結合及び解離 (文献2)

薬理作用

1) Ca受容体に対する選択性

ラットの膜標本により各種標準標識化合物を用い、それぞれの受容体に対する本剤の結合性についてみた結果、本剤はジヒドロピリジン受容体に対する<sup>3</sup>H-ニモジピンの結合に対して強い置換作用を示すが、その他のα<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β-アドレナリン受容体、ドーパミンD<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>受容体、ムスカリン受容体、μ, δ, κ-オピオイド受容体に対する置換作用は10<sup>-4</sup>Mでもほとんど示さない。以上のように、本剤はCa受容体に対する高い選択性を示すことが確認されている<sup>3)</sup>。

2) 降圧作用

高血圧自然発症ラット (SHR)、腎性高血圧ラット (RHR) およびDOCA-食塩負荷高血圧ラットなどで、本剤5 mg/kg以上の経口投与により、作用発現が緩徐で、作用持続時間の長い降圧効果が認められている。心拍数の増加、特に投与直後の急激な増加は小さい<sup>4)</sup>(図3)。

3) 腎に対する作用

腎に対する作用については、SHRに本剤5, 10, 20 mg/kgを1日2回15日間連続投与した結果、投与1, 3, 15日目の午前の投与後8時間の尿量および尿中電解質排泄量は、投与初日より尿量および尿中ナトリウム排泄量の増加が認められた。ま

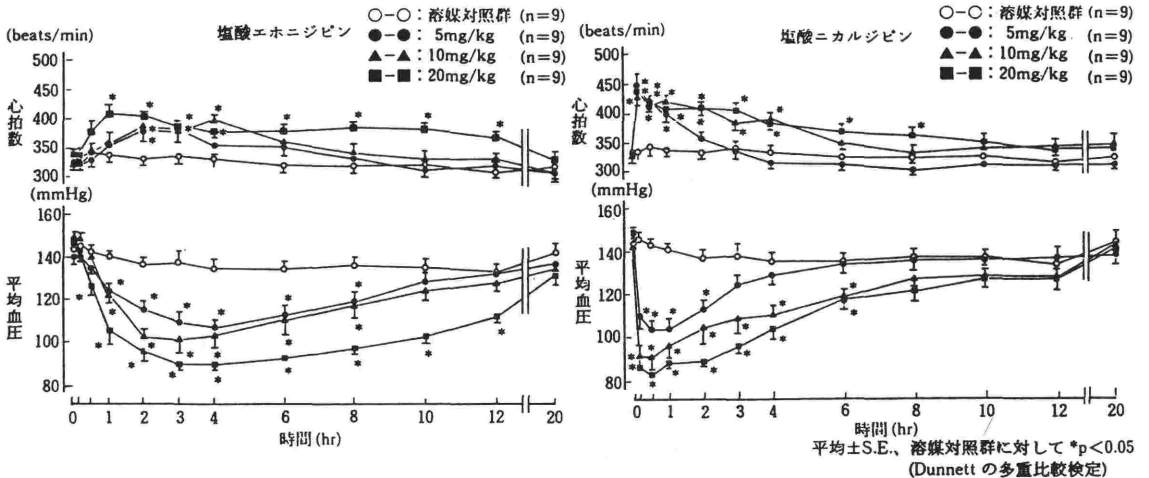


図3 血圧、心拍数に対する作用 (文献4)

た、連続投与によっても、その効果の減弱はほとんどなく、有意な増加が用量依存的に認められる<sup>4)</sup>(図4)。

**臨床効果**

1) 高血圧症における臨床効果

塩酸ニカルジピン徐放カプセルを対照薬としてダブルダミー法を用い、二重盲験群間比較試験が実施され<sup>5)</sup>、対象患者は、軽症中等症本態性高血圧症の外来患者で、1日投与量は塩酸エホニジピンでは20~40 mg/日、1日1回投与、塩酸ニカルジピン徐放カプセルでは40~80 mg/日、1日2回投与、投与期間は12週間である。試験の結果、有効率は塩酸ニホニジピン群92.0%、塩酸ニカルジピン徐放カプセル群80.2%と有意差 (p<0.05) をもって塩酸ニホニジピン群が優れている(表1)。副作用は表2に示すように、塩酸ニホニジピン群では軽度なめまいが1例認められたのみであるが、塩酸ニカルジピン群では7例に副作用が認められ、その症状は、頭痛、顔面のほてり、動悸、嘔気、

下肢浮腫、上肢出血斑および手指の感覚異常であった。臨床検査値異常については表3に示すように、塩酸エホニジピン群で5例、塩酸ニカルジピン群で11例にみられ、総合的な安全率は「まった

表2 副作用とその内訳

薬 剤	ランデル数	塩酸ニカルジピン群
対 象 例 数	91	100
発 現 例 数	1	7
$\chi^2$ 検 定	$\chi^2=2.795$ N.S.	
発 現 件 数	1	8
発 現 率 (%)	1.1	7.0
中 止 例 数	0	1
頭痛		1
めまい	1	
顔面のほてり		1
動悸		1
嘔気		2
下肢浮腫		1
上肢出血斑		1
手指の感覚異常		1

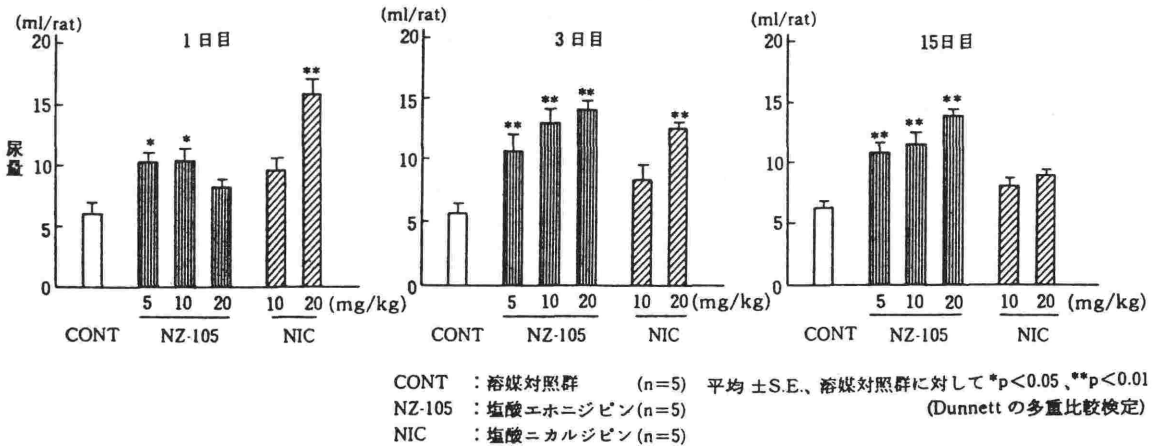


図4 反復投与における利尿作用 (文献4)

表1 降 圧 効 果

薬 剤	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能	計	U検定	有 効 率 (%)			
								全例	$\chi^2$ 検定	判定不能を除く	$\chi^2$ 検定
ランデル群	80	3	4	0	0	87	p<0.05	92.0	p<0.05	92.0	p<0.05
塩酸ニカルジピン群	73	13	4	1	2	93	(Z=2.158)	78.5	( $\chi^2=5.375$ )	80.2	( $\chi^2=4.148$ )

く問題なし」と判定されたものは塩酸ニホニジピン群93.1%、塩酸ニカルジピン徐放カプセル群81.7%と有意差 ( $P < 0.05$ ) をもって塩酸エホニジピン群が安全性にも優れている (表4)。以上のように本剤は塩酸ニカルジピン徐放カプセルに

比べ有効性、安全性および有効性と安全性を総合的に判定した有用性とも優れた成績が得られている。

腎障害を伴う高血圧症 (腎実質性疾患を合併する高血圧症および血清クレアチニン値が1.5以上4 mg/dl未滿の腎障害を伴う本態性高血圧症) および重症高血圧症 (観察期においてCa拮抗薬以外の降圧薬治療下において拡張期血圧が110 mmHg以上) においても本剤10~60 mg/回 1日1回投与でそれぞれ100%、95.8%の高い有効率が認められている<sup>6,7)</sup>。

2) 患者における薬物動態

塩酸ニホニジピンを腎機能正常な本態性高血圧症患者および腎機能障害を伴う高血圧症患者 (尿蛋白陽性、かつ血清クレアチニン2 mg/dl以上) での薬物動態はおのおの  $C_{max}$ ,  $AUC$ ,  $t_{1/2}$  には有意差はなく同様な推移を示している<sup>8)</sup> (図5)。

肝機能障害を伴う本態性高血圧症患者 (インドシアニングリーン15分血中濃度停滞率 ( $RICG$ ): 11.8~43.2%) での薬物動態は、 $C_{max}$ ,  $T_{max}$  は  $RICG$  に影響されにくく、 $t_{1/2}$  および  $AUC$  は  $RICG$  30%前後以上で比較的影響がみられている<sup>9)</sup>。

表3 臨床検査値異常とその内訳

薬 剤	ランデル数	塩酸ニカルジピン群
対 象 例 数	87	92
発 現 例 数	5	11
$\chi^2$ 検 定	$\chi^2=1.424$ N.S.	
発 現 件 数	9	18
発 現 率 (%)	5.7	12.0
白血球数減少		1
好酸球増多	1	2
総コレステロール上昇		3
BUN上昇		1
尿酸上昇		1
K低下	1	
GOT上昇	3	4
GPT上昇	2	3
LDH上昇	1	2
総ビリルビン上昇		1
CK上昇	1	

表4 概括安全度

薬 剤	まったく問題がない	やや問題がある	問題がありうる	重大な問題がありうる	判定不能	計	U検定	安 全 率 (%)			
								全例	$\chi^2$ 検定	判定不能を除く	$\chi^2$ 検定
ランデル群	81	6	0	0	4	91	$P < 0.05$	89.0	$P < 0.05$	93.1	$P < 0.05$
塩酸ニカルジピン群	76	13	3	1	7	100	( $Z=2.333$ )	76.0	( $\chi^2=4.659$ )	81.7	( $\chi^2=4.254$ )

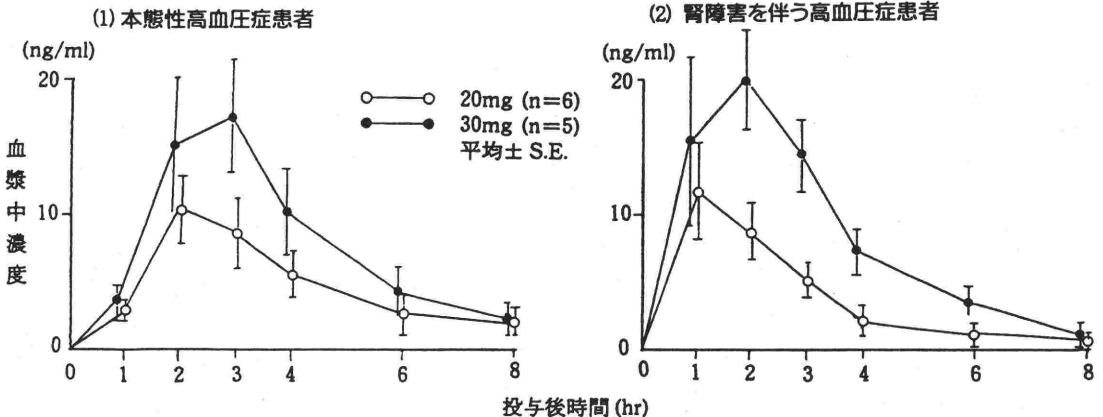


図5 塩酸エホニジピンの血漿中濃度推移に対する腎機能障害の影響 (文献8)

また高齢者高血圧症患者（65歳以上）での薬物動態も通常の高血圧症患者と比べて有意差は認められない<sup>10)</sup>(図6)。

血液透析中の慢性腎不全を伴う高血圧症患者において、透析時の動脈側と静脈側の血中濃度に差は認められず本剤の透析性はみられない<sup>11)</sup>。

3) 腎に対する作用

本態性高血圧症患者を対象として、本剤20または30 mgとプラセボ錠をクロスオーバー法により投与し、腎に対する作用を検討した結果、本剤30 mg投与により有意に平均動脈圧および腎血管抵抗を減少させ、腎血流量および尿量を有意に増加させ糸球体濾過値の増加傾向が認められている<sup>12)</sup>(表5)。また、腎障害に伴う尿蛋白について検討した結果でも、治療前に比べ治療後では有意に改善が認められている<sup>6)</sup>(表6)。

4) 狭心症に対する臨床効果

安定した労作狭心症、労作・安静狭心症、安静狭心症患者を対象とした初期臨床試験の成績<sup>13)</sup>、ならびに、塩酸エホニジピン20, 40, 60 mgを1日1回投与し、狭心症に対する有効性、安全性および至適用量を多施設二重盲比較試験により検討した<sup>14)</sup>結果をみると、自覚症状改善度は20, 40, 60 mg投与群でそれぞれ改善以上が、64.5, 75.9, 77.4%に認められている(表7)。運動負荷心電図改善度はそれぞれ48.0, 56.5, 51.9%であり(表8)、全般改善度はそれぞれ67.7, 79.3, 87.1%であり(表9)、安全性についても特に問題となるものはみられていない。以上のように、塩酸エホニジピンは、狭心症治療薬としても有用であることが示唆されている。

表5 塩酸エホニジピンの腎循環動態に及ぼす影響(文献12)

	20mg投与 (n = 6)		30mg投与 (n = 6)	
	プラセボ投与群	20mg投与时	プラセボ投与群	30mg投与时
平均動脈圧 (mmHg)	114.6±4.1	108.6±4.1	117.2±4.0	104.6±5.3*
糸球体濾過値 (ml/min/1.74m <sup>2</sup> )	79.7±14.5	86.3±12.9	82.0±17.3	94.5±18.0†
腎血流量 (ml/min/1.74m <sup>2</sup> )	728.0±167.0	977.6±288.7	780.2±159.0	1078.5±169.4*
濾過率	0.25±0.11	0.23±0.09	0.19±0.02	0.17±0.03
腎血管抵抗 (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·1.74m <sup>2</sup> )	14397.5±3785	12476.8±1932	12476.8±1932	8237.2±1952*

平均±S.E. †: P<0.1  
\*: P<0.05

表6 腎障害を伴う高血圧症患者での尿蛋白に及ぼす影響(文献6)

尿蛋白重症度	治療期終了時					
	-	±	+	++	+++	
観察期	-	1				
	±	1				
	+	1	3	8		
	++			2	7	
	+++	1			1	3
McNemar 検定	P<0.01				χ <sup>2</sup> =7.111 P=0.008	

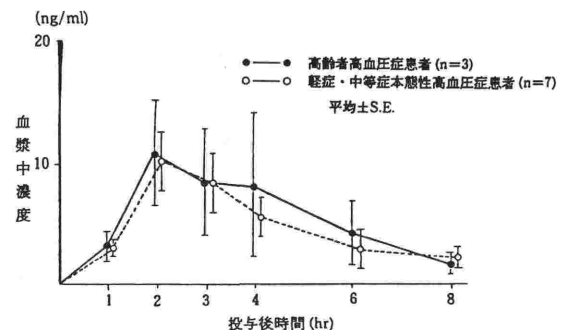


図6 高齢者における塩酸エホニジピンの血漿中濃度推移(文献10)

表7 自覚症状改善度

群	評価	著名改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上(%)*
20mg群		4	16	4	7			31	64.5
40mg群		4	18	7				29	75.9
60mg群		9	15	5	2		1	32	77.4

\*: 判定不能を除く

表8 運動負荷改善度

群	評価	著名改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上 (%)*
20mg群		3	9	5	7	1	3	28	48.0
40mg群		3	10	5	2	3	2	25	56.5
60mg群		2	12	6	5	2	3	30	51.9

\*：判定不能を除く

表9 全般改善度

群	評価	著名改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計	改善以上 (%)*	Jonckheere の検定
20mg群		2	19	7	3	0	0	31	67.7	P < 0.05 z = 2.084 P = 0.019
40mg群		3	20	5	1	0	0	29	79.3	
60mg群		6	21	1	3	0	1	32	87.1	

\*：判定不能を除く

表10 有用度

薬剤	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	計	U検定	有用率 (%)			
								全例	$\chi^2$ 検定	判定不能を除く	$\chi^2$ 検定
ランデル群	78	4	4	0	1	87	P < 0.01	89.7	P < 0.01	90.7	P < 0.01
塩酸ニカルジピン群	67	15	8	1	4	98	(Z = 2.881)	70.5	( $\chi^2 = 9.112$ )	73.6	( $\chi^2 = 7.586$ )

副作用

副作用は、ほてり (1.8%)、頭痛・頭重 (1.3%)、動悸 (1.3%) などの症状が主で、悪心、胸やけなどの消化器症状や発疹などの過敏症状は700例あまりの症例中でおのおの1例認められたのみである。塩酸エホニジピンに特有な副作用は認められていない。症状の程度も軽く、服薬を継続しても消失または慣れてしまう程度のもものがほとんどであり、本薬剤の副作用発現率は他のCa拮抗薬に比べて低いようである。

結語

新しいCa拮抗薬、塩酸エホニジピンの特長は、経口投与後の血中濃度の半減期が約2時間であるにもかかわらず、作用が24時間持続する点である。降圧作用は緩徐に出現するため治療前後の血圧の急激な変化がなく、反射性の頻脈もまったくないか弱い。降圧効果は軽症、中等症、重症高血圧症、または腎障害を伴う高血圧症に対して、他のジヒ

ドロピリジン系Ca拮抗薬よりも有効性が高く、安全性についても優れている。腎に対しては、腎血流量、糸球体濾過値の増大、利尿作用および尿蛋白改善作用が報告されているが、作用機序については、従来言われているように、糸球体における輸入細動脈の拡張に比べて輸出細動脈の拡張が大きいことによるものだけではないように思われる。しかし、その詳細については現段階では明らかにされていない。

現在、本剤は狭心症治療薬および脳循環改善薬としても開発中である。

文献

- 1) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦ほか: 臨床薬理 22: 673-383, 1991
- 2) 山下 徹, 増田幸則, 粕谷 豊ほか: Jap. J. Pharmacol 57: 337-348, 1991
- 3) 丹波雅之, 野崎正勝, 鶴見介登ほか: 日薬理誌 100: 59-66, 1992
- 4) 増田幸則, 重信弘毅, 粕谷 豊ほか: Arch. in t. Pharmacodyn 304: 247-264, 1990
- 5) 山田和生, 石井當男, 谷口興一ほか: 医学のあゆみ

- 161 : 275-292, 1992
- 6) 山田和生, 石井當男, 阿部圭志ほか : 薬理と治療 19 : 4903-4922, 1991
- 7) 山田和生, 稲垣義明, 荒川規矩男ほか : 薬理と治療 19 : 4885-4902, 1991
- 8) 横山正一, 鎗木恒男, 森 典子ほか : 日腎誌 34 : 199-205, 1992
- 9) 江口豊寿 : 薬理と治療 20 : 289-296, 1992
- 10) 佐藤友英, 武士仁彦, 石川智子 : 薬理と治療 2 : 89-95, 1992
- 11) 西山敬介, 猪狩友行 : 薬理と治療 20 : 297-303, 1992
- 12) 谷口興一, 富田公夫, 飯野靖彦ほか : 臨床と研究 68 : 3135-3144, 1991
- 13) 谷口興一, 赤塚宣治, 前田 茂ほか : N2-105の狭心症に対する初期臨床試験成績 (投稿中)
- 14) 山田和生, 谷口興一, 杉本恒明ほか : 塩酸エホニジピン (N2-105) の狭心症に対する臨床評価—多施設二重盲検法による用量設定試験— (投稿中), 1995