

# 塩酸キナプリル

安達 仁\*

## はじめに

塩酸キナプリルは、米国ワーナー・ランバート社で開発された、SH基を有さないACE阻害薬である。世界64カ国で販売されており、日本では吉富製薬株式会社に取り扱っている。

我が国では健康保険上、適応症は高血圧のみであるが、海外60カ国においては他のACE阻害薬同様、心不全治療薬としても承認されている。特に本剤は、組織移行性を高める3-isoquinolyl基を有するため、加水分解された活性物質のキナプリラートが、血管壁などの標的臓器において持続的なACE阻害作用を発揮する作用が強いのが特徴である。

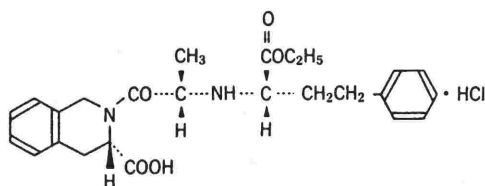
本稿では、塩酸キナプリルの薬理作用、副作用等とともに、強力な組織移行性がもたらす特徴について概説する。

## 薬理作用

塩酸キナプリルは、分子式  $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$ 、分子量474.98、化学名 (+)-(S)-2-[(S)-N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl] alanyl]-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride の化合物である。構造式は図1に示すごとくであり、加水分解されたキナプリラートが生体内で活性をもつ。

キナプリラートはアンジオテンシンII産生阻害による昇圧系の抑制と、ブラディキニン不活性化阻害による降圧系の増強を介して降圧作用を示す。キナプリラートは動脈・心臓・腎臓の組織ACEに高い親和性を示し<sup>1)</sup>、強力かつ持続的なACE阻害作用を示す<sup>2,3)</sup>。表1に示すごとく、ACE親和

塩酸キナプリル



キナプリラート (活性体)

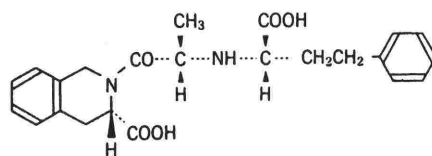


図1 塩酸キナプリルおよびその活性体であるキナプリラートの構造式

表1 各種ACE阻害薬のACE親和性とACE阻害作用

	ACE親和性の比較	ACE阻害作用の比較
キナプリラート	24.4	81.8
エナラプリラート	1	1
ベリンドプリラート	0.4	2.5
カプトプリル	0.7	0.2
リシノプリル	6.5	1
シラザプリラート	16.9	5.6
ベナゼプリラート	27.5	3.5

性とACE阻害作用はエナラプリルと比較してきわめて高く<sup>4)</sup>、降圧作用もエナラプリルと比較して、より強力かつ持続的である<sup>5)</sup>。そして本剤の降圧作用は、血漿よりも大動脈などの組織ACE阻害作用と、より相関すると報告されている<sup>6)</sup>。

\*群馬県立循環器病センター

健康成人に2.5から20 mgを1回経口投与したときのキナプリラートの血漿中濃度は、投与後1.3~1.8時間で最高濃度に達し、以後2相性の消失を示し、消失半減期は12.8~22.5時間である<sup>7)</sup>(図2)。

高血圧患者に10 mgを1回経口投与したときの血漿中キナプリラート濃度は、投与後2.3時間で最高濃度に達し、消失推移は健康成人に近似している<sup>8)</sup>(図3)。

腎機能障害を有する高血圧患者では、障害の程度(血清クレアチニン値)に伴ってキナプリラートの最高血漿中濃度持続時間曲線下面積(AUC)は増大し、AUCとクレアチニンクリアランスの逆数との間に有意な相関が認められた<sup>9)</sup>(図4)。

高齢者ではキナプリラートの最高血中濃度に差はないが、最高血漿中濃度到達時間が遅延し、AUCが大きく、消失速度定数は小さい。この違いは、高齢者ではキナプリラートへの加水分解速度および消失速度が減少するためと思われる<sup>10)</sup>(表2)。

肝障害者ではキナプリルからキナプリラートへの加水分解速度が減少し、キナプリラートの血漿中濃度が低下したが、キナプリラートの消失速度に変化は認められない<sup>11)</sup>(表3)。

臨床使用

通常、成人にはキナプリルとして5~20 mgを一日一回経口投与する。年齢・症状により適宜増減できる。

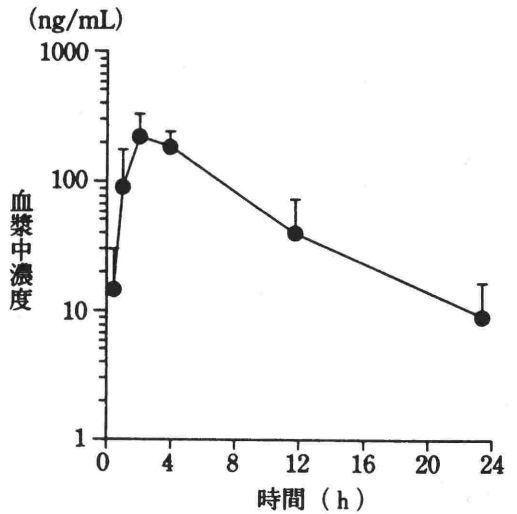


図3 本態性高血圧患者に塩酸キナプリル10 mgを単回経口投与したときのキナプリラートの血漿中濃度(平均値±標準偏差, n=8)

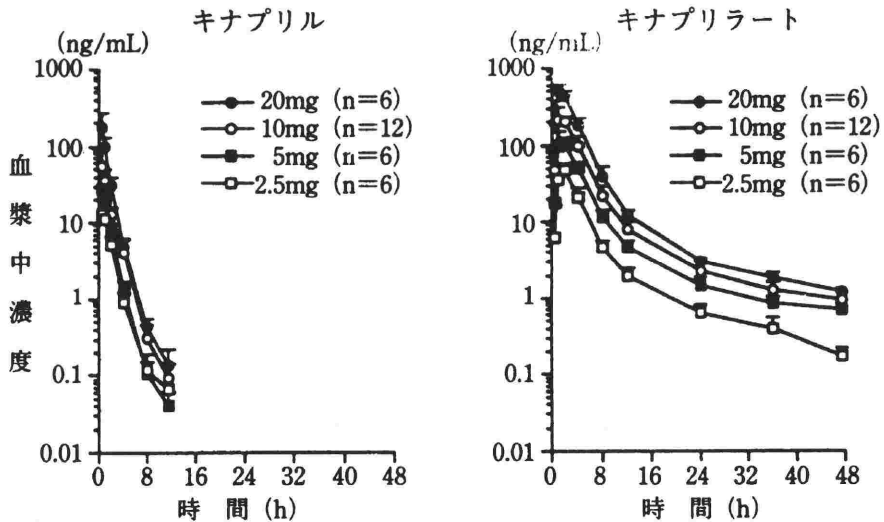


図2 健康成人男子に塩酸キナプリルを空腹時経口投与したときの血漿中濃度(平均値±標準偏差)

\*10 mg投与は2回の試験をプールして示した。

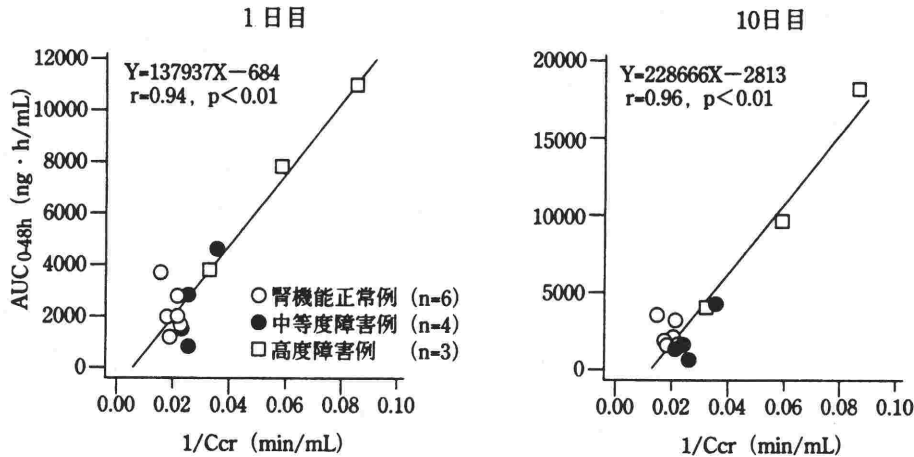


図4 腎障害者に塩酸キナプリル10mgを一日一回反復経口投与したときのAUCとクレアチニンクリアランス(CCr)との相関

表2 非高齢被験者および高齢高血圧患者に塩酸キナプリル40mgを1日1回反復経口投与したときのキナプリラートの薬物動態値 (平均値(相対標準偏差), n=15)

被験者	薬物動態値			
	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	λ (h <sup>-1</sup> )
非高齢者 1日目	1.4 (43)	1007 (55)	3198 (55)	0.44 (21)
高齢者 1日目	1.9 (42)	990 (37)	5104 (47)	0.26 (18)
非高齢者 28日目	1.3 (37)	1012 (63)	2911 (48)	0.47 (17)
高齢者 28日目	1.6 (35)	1274 (28)	6352 (36)	0.27 (21)

表3 肝障害者に塩酸キナプリル20mgを単回経口投与したときの薬物動態値 (平均値, n=10)

薬物動態値	キナプリル			キナプリラート		
	障害者(A)	健康成人(B)	A/B	障害者(A)	健康成人(B)	A/B
t <sub>max</sub> (h)	1.7	0.7	2.4	3.1	1.7	1.8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	231	192	1.2	221	705	0.3
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	744	257	2.9	1558	3410	0.5

障害者の検査値 (平均値 (最低~最高値))

T-CHO : 180.2 (104.0~386.7) mg/dL  
 D-BIL : 2.49 (0.12~13.6) mg/dL  
 GOT : 110.8 (30~406) IU/L  
 γ-GTP : 271.1 (49~1212) IU/L  
 T-BIL : 5.16 (0.58~23.9) mg/dL  
 ALP : 156.1 (66~312) IU/L  
 GPT : 69.7 (11~249) IU/L

### 副作用と相互作用

副作用は表4に示すごとくである。ACE阻害薬使用時に悩まされる咳嗽は6.94%であり、ACE阻害薬の中では少ない部類に入る。

LDLアフェレーシス施行中の患者においてショックを起こしたことがあるため、併用は禁忌で

ある。他、併用注意薬については表5に示す。

### 内皮血管機能と塩酸キナプリル

先に触れたごとく、本剤は組織親和性が高い。これは、これからの高血圧や心不全患者の治療に新たな可能性を期待させる。すなわち、高血圧および心不全は、心臓のみに異常をきたす疾患では

表4 キナプリルの副作用

	承認時迄の調査
調査症例数	605
副作用発現症例数	64
副作用発現件数	75
副作用発現症例率	10.56
副作用の種類	副作用発現件数(%)
中枢・末梢神経系障害	10 (1.65)
頭痛	3 (0.50)
下肢しびれ感	1 (0.17)
めまい	1 (0.17)
立ちくらみ	1 (0.17)
ふらつき(感)	2 (0.33)
ふらつき(感)	2 (0.33)
もやもや感	1 (0.17)
聴覚・前庭障害	2 (0.33)
耳鳴	2 (0.33)
消化管障害	11 (1.82)
悪心	5 (0.83)
嘔吐	1 (0.17)
咽喉乾燥	1 (0.17)
胸やけ	1 (0.17)
胃部違和感	1 (0.17)
上腹部痛	1 (0.17)
便秘	2 (0.33)
胃不快感	1 (0.17)
心拍数・心リズム障害	1 (0.17)
心悸	1 (0.17)
呼吸器系障害	44 (7.27)
咽頭異和感	1 (0.17)
咳嗽	42 (6.93)
咽頭異物感	1 (0.17)
一般的全身障害	3 (0.50)
冷汗	1 (0.17)
倦怠(感)	1 (0.17)
気分不良	1 (0.17)
潮紅(顔面)	1 (0.17)

なく、血管内皮細胞の機能異常を主な病態とする血管病ともいえる疾患である。したがって、血管内皮細胞の機能異常を修復させる可能性をもつ本剤は、新たな治療効果をもたらす。

慢性心不全患者では、運動時の血管拡張反応が低下し、これは、運動時の易疲労感や呼吸困難感の原因となる。この血管拡張反応低下の一因として一酸化窒素(NO)の産生不足がある<sup>12)</sup>が、このNO産生の低下にアンギオテンシンIIが関与している。アンギオテンシンIIはNADH/NADPHオキシダーゼ系を刺激して・O<sub>2</sub>産生を促し、これがNOの機能を障害して血管拡張反応に異常をきたすと考えられている。したがって、アンギオテンシンIIの作用を抑制すれば血管拡張反応の異常を改善することができるはずである。TREND(Trial on Reversing Endothelial Dysfunction)試験では、このことが臨床的に証明された<sup>13)</sup>。この試験は、正常血圧の、冠動脈形成術を必要とする1枝または2枝の冠動脈病変を有し、かつ血管再建術未処置で狭窄度40%未満の隣接主要冠動脈枝を有する患者を対象としたもので、アセチルコリンによる血管収縮反応が塩酸キナプリルまたはプラセボ投与6ヶ月後にどのように変化するかを検討したも

表5 キナプリルとの併用注意薬 [併用禁忌]

薬物名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸セルロースを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行(LDLアフェレーシス)	ショックを起こすことがある。	ショック発現の機序については、不明である。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析(AN69 <sup>®</sup> )	アナフィラキシー様症状を発現することがある。	AN69 <sup>®</sup> 膜という多陰イオン体により血中キニン系の代謝が亢進しブラジキニン産生の増大をもたらす、さらにACE阻害剤によりブラジキニン代謝が妨げられて、ブラジキニンの蓄積をもたらすと考えられているが、明らかではない。

[併用注意]

薬物名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリアムテレン等)カリウム製剤	高カリウム血症、不整脈があらわれることがある。	本剤はアンジオテンシンII生成抑制により、アルドステロン分泌を低下させ、Naイオンを排泄、Kイオンを保持する。特に腎機能障害のある患者で注意すること。
炭酸リチウム	外国において、他のACE阻害剤(カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル)との併用により、リチウム中毒(運動失調、振戦、下痢、脱水状態、低血圧、乏尿)が報告されているので、リチウムと併用する場合は、血中リチウム濃度に注意する。	機序は確立されていない。
テトラサイクリン	テトラサイクリンの効果を減弱する。	賦形剤として本剤に含有されている炭酸マグネシウムがテトラサイクリンと難溶性のキレートを形成することによってテトラサイクリンの吸収低下が起ると考えられる。
インドメタシン	外国において、他のACE阻害剤との併用により、有意ではないが降圧作用が減弱するとの報告がある。	インドメタシンのシクロオキシゲナーゼ活性阻害により、ACE阻害剤のPGE <sub>2</sub> 、I <sub>2</sub> の産生が抑制されるため、それらの有する血管拡張作用、Na排泄作用がブロックされて降圧作用が減弱すると考えられる。

のである。その結果、図5に示すように、標的セグメントではプラセボ群に比して、キナプリル群では、投与6ヶ月後に血管収縮性が有意に減少した。また、全セグメントにおいても同様な傾向が

認められた(図6)。このように、高血圧がなく、動脈硬化が50%以下の状態であっても、血管壁局所のアンジオテンシンⅡが血管内皮細胞機能を障害し始めており、組織移行性の強い塩酸キナプリルはこれを早期からは正しうることが示された。

おわりに

塩酸キナプリルは日本で10番目に発売されたACE阻害薬である。ACE阻害薬が多数販売されているなかで、血管内皮機能障害に対する有用性が示された本薬物は、高血圧のみならず、血管病ともいえる慢性心不全や虚血性心疾患の治療にも有用なものであると考えられる。

文 献

- 1) Johnston CI, Jandeleit K, Mooser V, et al : Angiotensin-converting enzyme and its inhibition in the heart and blood vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 Suppl B : S6-S11, 1992
- 2) Kinoshita A, Urata H, Bumpus FM, et al : Measurement of angiotensin i converting enzyme inhibition in the heart. *Circ Res* 73 : 51-66, 1993
- 3) Nakajima T, Yamada T, Setoguchi M, et al : Prolonged inhibition of local angiotensin-converting enzyme after single or repeated treatment with quinapril in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Phramacol* 19 : 102-107, 1992
- 4) Jhonston CI, Mendelsohn FAO, Cubela RB, et al : Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissues: Studies ex vivo after administration of ACE inhibitors. *J Hypertens* 6(Suppl 3) S17-S22, 1988
- 5) 矢岡 修, 青木一巳, 中島 透ら : 各種高血圧モデルにおける新規アンジオテンシン変換酵素阻害薬キナプリルの降圧作用. *日薬理誌* 102 : 35-45, 1993
- 6) Kaplan HR, Taylor DG, Olson SC, et al : Quinapril- A preclinical review of the pharmacology pharmacokinetics and toxicology. *Angiology* 40 : 335-350, 1989
- 7) まき山幸志郎, 東 純一, 吉田弘之ら : Quinapril の第一相試験成績. *薬理と治療* 19 : 1863-1894, 1991
- 8) 後藤淳郎, 名越 洋, 山田 薫ら : アンジオテンシン変換酵素阻害薬 Quinapril の降圧機構に関する検討—単回投与によるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系, カリクレイン・キニン系, 血圧の変動および薬物動態—. *臨床医薬* 9 (Suppl 7) : 91-104, 1993
- 9) 小野山薫, 田中宏志, 石田伊都子ら : アンジオテンシン変換酵素阻害薬 Quinapril の薬物動態および安全性の検討. *臨床と研究* 70 : 2593-2601, 1993
- 10) 若年および高齢志願者におけるキナプリル (CI-906) とその活性代謝物 (CI-928) の単回及び反復経口投与時の薬物動態 : Warner-Lambert Research Report I
- 11) アルコール性肝硬変続発性肝障害を有する患者におけるキナプリル (CI-906) 及び活性代謝物 (CI-928) の単回経口投与時の薬物動態 : Warner-Lambert Research Report II

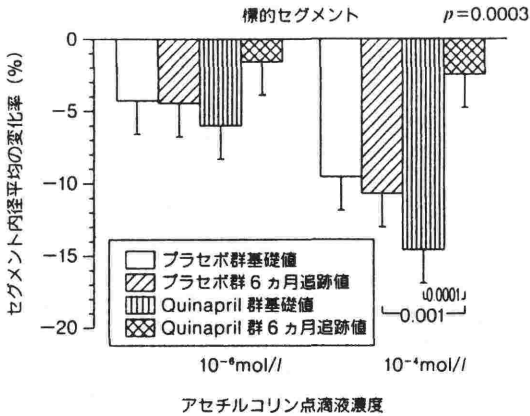


図5 プラセボ群とキナプリル群における標的セグメント内径の基礎値/追跡値変化率

データはアセチルコリン点滴液の濃度により層別化されている。キナプリル群では $10^{-4}$ mol/l液に対する応答性が有意に改善されている(総体的  $p=0.0003$ )。同濃度のアセチルコリン液に対するキナプリル群内の収縮反応の改善度 ( $p<0.0001$ )、ならびにプラセボ群との間の群間の血管収縮反応追跡値の改善にも有意差 ( $p<0.001$ ) が認められる。

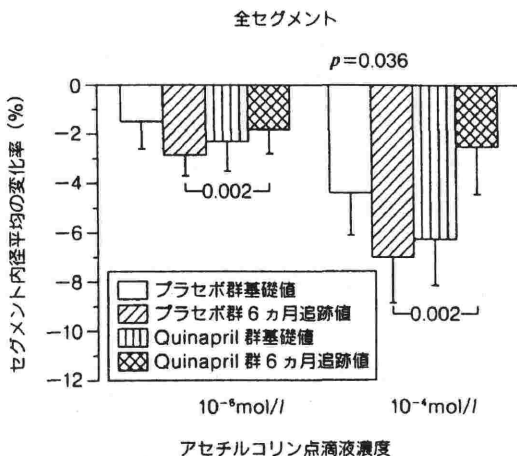


図6 全セグメントについての内径平均の変化率

図5と同じ形式を使用している。測定結果も図5に示した解析結果と一致している。加えて、低濃度アセチルコリン液に対する反応においても、キナプリル投与群ではプラセボ群に比し、6ヶ月間投与後の血管収縮反応が有意に改善されている。

- 12) Adachi H, Nguyen PH, Wasserman K, et al : Nitric oxide production during exercise in chronic heart failure. *Am Heart J* 133 : 196-202, 1997
- 13) Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al : Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 94 : 258-265, 1996