

第10回 日本臨床薬理学会 1989年11月14~15日 九段会館

新規 Ca 拮抗薬 NZ-105 のラットおよび健常人における薬理作用と薬物動態

佐藤隆一*¹ 水野淳宏*¹ 長嶋 悟*¹
 滝口祥令*¹ 金丸光隆*¹ 植松俊彦*¹
 中島光好*¹ 田中作彌*² 日比盛英*²
 齋藤照夫*³ 吉田泰久*³

高血圧症治療の第一次選択薬として、近年 Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬が取り上げられ、1983年の WHO/ISH の高血圧症治療指針にも加えられた。高血圧症治療では十分な降圧効果を示しつつ、諸臓器循環が良好に保たれ、また合併の頻度の高い糖尿病、腎障害、高脂血症等の疾患に悪影響を与えることなく、有効な薬剤が望まれている。

現在、Ca 拮抗薬には数多くの新規薬物が開発中であるが、その一つ NZ-105 のラットおよび健常人における薬理作用と薬物動態を検討し、降圧とともに持続性利尿作用を認めたので報告する。

方法：①自然発症高血圧ラットに NZ-105 および対照薬として nicardipine (NIC) 5, 10, 20 mg/kg を 29 日間連続経口投与し、血圧および尿量・尿中電解質 (Na, K) 排泄量を連日測定した。

②健常成人男子各 6 名に、NZ-105 10, 20, 40 mg の単回経口投与および、1 回 40 mg 1 日 2 回 7 日間連続経口投与を行い、血圧・脈拍数、尿量・尿中電解質排泄量および血中薬物濃度を測定した。

成績：①ラットでは NZ-105 および NIC とも投与初日より用量依存的な降圧作用が認められた。NZ-105 は投与後 3 時間をピークとする緩徐

で持続的な降圧効果を示したのに対し、NIC は投与後 1 時間をピークとし、3 時間後にはピーク時の約 1/2 までに降圧度は減少していた。また、投与後 15 日目および 29 日目でも NZ-105 は各用量とも投与初日に示した降圧効果を維持していたが、NIC は減弱する傾向を示した。

尿量・尿中 Na 排泄量については、NZ-105 および NIC とも投与初日で増加が認められ、NZ-105 が連続投与によっても用量依存的な増加が認められたのに対し、NIC は降圧作用と同様、減弱傾向が認められた。尿中 K 量に関しては、両薬物ともコントロールに比し、増加は認められなかった。

②健常人の単回投与時では投与後 3~6 時間をピークとする軽度の降圧が認められ、それに伴うと思われる反射性の脈拍数増加が高用量になるに従い発現した。7 日間連続投与時も単回投与時と同様な降圧傾向を示し、投与日数の経過にともない (対照とした) 投与前日の血圧日内推移に比べ、明らかに下降していた。また、投与初日で発現した脈拍数増加は連続投与するに従い認められなくなった。尿量・尿中電解質排泄量 Na/K 比は単回投与時では高用量になるに従い増加を示した。また、連続投与時の投与後 8 時間までの尿量は投与前日に比べ増加し、投与 4 日、7 日目では有意に投与前日のほぼ 2 倍量に増加した。また、投与終了翌日には、ほぼ投与前日の値に戻ってい

*¹ 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 日産化学工業株式会社

*³ ゼリア新薬工業株式会社

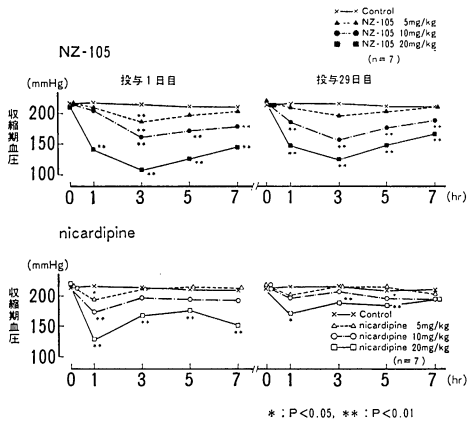


Fig. 1 SHR における血圧推移.

た. 尿中電解質排泄量 Na/K 比も投与前日に比し, 増加傾向を示した. 単回投与時の C_{max} および AUC_{0-24} は, 用量依存的に増加し, C_{max} は 10, 20, 40 mg 投与時でおおの 2.5±0.2, 11.7±2.4 および 17.9±2.7 ng/ml であり, AUC_{0-24} はおおの 2.0±0.5, 25.4±5.2 および 57.6±13.2 ng·hr/ml であった. T_{max} はおおの 1.3±0.3, 1.7±0.3 および 2.2±0.5 hr であった. $T_{1/2}$ は 20 mg 投与時 1.4 hr, 40 mg 投与時 2.2 hr であった. 連続投与時の各薬物動態パラメータは, 40 mg 単回投与時とはほぼ同様であった. 連続投与時においても薬物の蓄積は認められなかった.

結語: 1) SHR において, NZ-105 と nicardipine は明らかな降圧作用と, 利尿作用を認めたが, その作用は nicardipine の連続投与時では減弱する傾向にあった:

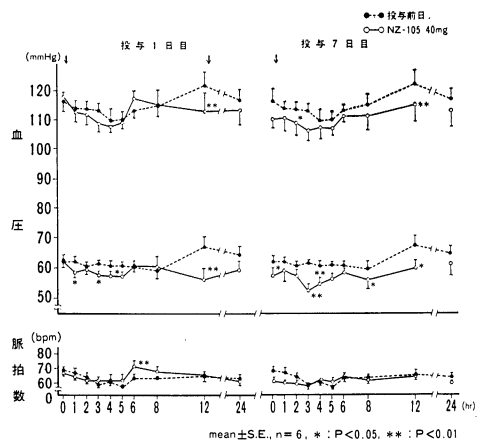


Fig. 2 健常人における血圧, 脈拍数の推移.

2) 健常人において, NZ-105 投与後, 持続的な降圧作用を示唆する所見が得られ, また投与前に比し明らかな尿量増加も認められた.

3) NZ-105 投与後の血漿中薬物濃度, AUC は用量依存的に増加し, 連続投与時にも蓄積性は認められなかった.

文献

- 1) Masuda, Y., Shigenobu, K., Kasuya, Y. et al.: Antihypertension effect of NZ-105, a novel dihydropyridine derivative. Jpn. J. Pharmacol., 46: 226 (1988).
- 2) Sakai, T. et al.: Hemodynamic effects of NZ-105, a novel dihydropyridine derivative in anesthetized dog. Jpn. J. Pharmacol., 47: 209 (1989).
- 3) Masuda, Y. et al.: Effects of NZ-105 on vascular smooth muscles and cardiac muscles. Jpn. J. Pharmacol., 47: 291 (1989).