カルシウム拮抗薬 DHP-218 の本態性高血圧症患者を対象としたプレパイロット試験

齊藤俊弘^{*1,††} 稲垣義明^{*1,†} 中村仁^{*2}
相磯敬明^{*3} 杉山吉克^{*4} 市川崇^{*5}
湯村保夫^{*6} 中村直人^{*7}

(受付: 1990年5月1日)

Pre-pilot Study of Calcium Antagonist DHP-218 in Patients with Essential Hypertension

Toshihiro SAITO^{*1,††} Yoshiaki INAGAKI^{*1,†} Yasushi NAKAMURA^{*2}
Takaaki AIISO^{*3} Yoshikatsu SUGIYAMA^{*4} Takashi ICHIKAWA^{*5}
Yasuo YUMURA^{*6} and Naoto NAKAMURA^{*7}

^{*1} Third Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chiba 280, Japan

^{*2} Department of Internal Medicine, Youkaichiba City Hospital

^{*3} Department of Internal Medicine, Chiba Prefecture Sahara Hospital

^{*4} Department of Internal Medicine, Yatsu Health Hospital

^{*5} Department of Internal Medicine, National Narashino Hospital

^{*6} Department of Cardiovascular Disease, Kimitsu Central Hospital

^{*7} Department of Internal Medicine, Chiba Social Insurance Hospital

The relationship between the plasma concentration and the hypotensive effect of DHP-218 after a single oral administration was investigated in 5 inpatients with essential hypertension. And, at the same time, a pre-pilot study of DHP-218 in essential hypertension was conducted in 20 patients using fixed and flexible dose method. Starting with the initial dose of 0.5 mg twice daily, the dosage was raised with a two-fold increase considering the effect and the tolerance of patients. The following findings were obtained from the studies.

1. The time course of plasma concentration of DHP-218 after a single oral administration to patients with essential hypertension was found to be almost the same as the result obtained in the phase I study.

2. The hypotensive effect of DHP-218 was parallel with the changes of the plasma concentration, and the effect lasted for 12 hr.

3. A significant decrease of blood pressure was observed at the dose of 1 mg/day.

^{*1} 千葉大学医学部第三内科 〒280 千葉市亥鼻 1-8-1

^{*2} 八日市場市立病院内科 ^{*3} 千葉県立佐原病院内科 ^{*4} 谷津保健病院内科

^{*5} 国立習志野病院内科 ^{*6} 君津中央病院循環器科 ^{*7} 千葉社会保険病院内科

†: 世話人, ††: 論文執筆者

From the evaluation of the hypotensive effect, a moderate or more-than-moderate decrease of blood pressure was observed in 18 out of the 20 cases at the maximum.

4. The hypotensive effect of DHP-218 was found to be dose-dependent: i. e., the cumulative percentages of hypotensive effect were 20%, 50%, 75%, and 90% at 1 mg, 2 mg, 4 mg, and 8 mg/day, respectively.

5. Four cases experienced side effects including headache and facial hot flush, which were regarded as typical adverse reactions of calcium antagonists. None of them required dose reduction or discontinuation of the drug and none were considered to be of any safety problem.

6. There were no changes in laboratory test findings after administration of DHP-218. The above findings suggested that DHP-218 can be expected to be a clinically useful antihypertensive drug having a long-lasting effect at low dosage level.

Key words: DHP-218, pre-pilot study, essential hypertension, plasma concentration, hypotensive effect

緒 論

本態性高血圧症の降圧治療は、長期継続治療を要するため、降圧薬の選択を慎重に行うことはもちろんのこと、なおかつ、できるだけ低用量で行い、副作用の発現を少なくすることが重要である。

カルシウム拮抗薬は末梢血管拡張作用により降圧効果を発現することから、現在臨床の場において降圧薬として広く使われているが、本態性高血圧症の降圧治療に、より適した薬剤という点で、低用量で確実な効果を発揮し、副作用が少なく、さらに作用持続時間の長い薬剤の開発が望まれている。

DHP-218 は日本新薬(株)で新規に合成されたジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬で、Fig. 1 に示す化学構造式を有している。

特徴的には、従来のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と比較して親水性に富み、経口服薬後の bioavailability が高く、また、心筋、房室伝導系に対する作用は弱く、血管平滑筋への選択性に優れており、かつ、その作用の持続時間も長いと

いわれている¹⁻⁴⁾。

他方、動物を用いた各種毒性試験においても、特異的な毒性所見は認められておらず、安全性においても問題のないことが確認されている⁵⁾。

健常成人を対象とした臨床第一相試験では 4 mg, 8 mg 単回服薬試験、1 回 4 mg, 1 日 2 回、5 日間の連続服薬試験が実施され、健常人に対しても安定した降圧効果が認められ、1 日用量 8 mg までの忍容性が確認されている⁶⁾。

今回、われわれは、5 例の本態性高血圧症入院患者を対象として DHP-218 単回服薬における血圧と薬剤の血中濃度を経時的に測定し、血中濃度推移と降圧効果の関係について検討したので報告する。また、20 例の本態性高血圧症患者を対象として、プレパイロット試験を実施し、DHP-218 の降圧効果、安全性ならびに至適臨床用量の予備検討を行ったので、あわせて報告する。

なお、本研究は昭和 62 年 7 月から平成元年 3 月までの期間に実施した。

方 法

I. 単回服薬試験

1. 対 象

Tab. 1 に示す施設に入院し、本試験に対する同意が得られた軽症ないし中等症の本態性高血圧症患者を対象とした。

年齢は 30 歳以上 69 歳以下とし、入院後約 7 日間のプラセボ服薬による観察期を設け、毎日同

Fig. 1 DHP-218 の化学構造式

Tab. 1 研究施設ならびに研究者名

研究施設	科名	研究者名
千葉大学医学部 附属病院	(第三内科)	稲垣義明, 齊藤俊弘, 外岡正英, 出口不二夫
八日市場市立病院	(内科)	中村 仁
千葉県立佐原病院	(内科)	相磯敬明
谷津保健病院	(内科)	杉山吉克
国立習志野病院	(内科)	市川 崇
君津中央病院	(循環器科)	湯村保夫
千葉社会保険病院	(内科)	鳩貝文彦, 中村直人, 高須準一郎

一時刻に臥位血圧を測定し、終りの2時点の平均値が収縮期血圧 150 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上を示し、重症度は WHO 病期分類の第Ⅰ期、第Ⅱ期および重篤な臓器障害を伴わない第Ⅲ期の患者とした。

ただし、下記に該当する患者は、原則として対象から除外することとした。

①心筋梗塞・脳卒中の既往のある患者（発症後6カ月未満）、②重症高血圧症・高血圧緊急症の患者、③心房細動あるいは高度の不整脈のある患者、④重篤な肝、腎機能障害のある患者、⑤妊婦または授乳中の婦人、⑥その他、担当医師が対象として不適当と判断した患者。

2. 試験方法

約7日間のプラセボ服薬による観察期の後、DHP-218 4 mg 錠を朝食後単回服薬し、Fig. 2 に示すスケジュールに従って服薬後 24 時間にわたる血圧・脈拍数ならびに血中濃度推移を測定した。

血圧・脈拍数は5分以上の安静後、臥位にて3

回以上測定し、近似する2回の測定値の平均を測定値とした。

血液はヘパリン添加真空採血管で採取し、ただちに冷却遠心後、得られた血漿を測定時まで凍結保存した。

血中 DHP-218 濃度の測定は日本新薬(株)にて行い、ベンゼン抽出後、高速液体クロマトグラフィーにより測定した⁷⁾。なお、検出限界は 1.0 ng/ml であった。

3. 解析方法

薬物動態学的パラメータまたは指標として最高血中濃度（以下 C_{max} と略）、最高血中濃度到達時間（以下 T_{max} と略）、血中濃度-時間曲線下の面積（以下 AUC と略）および消失半減期（以下 $t_{1/2}$ と略）を評価した。なお、 C_{max} 、 T_{max} は実測値より、AUC は台形法にて、 $t_{1/2}$ は消失相の濃度値について最小二乗法にてそれぞれ算出した。

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈拍数の検定は対応ある2群の t 検定にて行った。

また、血中濃度と降圧効果の関係は相関分析および回帰分析を用いて検討した。

II. プレパイロット試験

1. 対 象

本試験に対して同意が得られ、下記の条件を満たす軽症または中等症の本態性高血圧症患者を対象とした。

①プラセボ使用による2～4週間の観察期のうち、終りの2時点の坐位血圧が安定していて、そ

	単回服薬日								服薬翌日
服薬後時間	0	1	2	3	4	6	8	12	24
DHP-218服薬	○								
血 圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○
脈 拍 数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
採 血		○	○		○	○	○	○	○

Fig. 2 単回服薬試験スケジュール

Fig. 3 服薬スケジュール.

の平均値が収縮期血圧 160 mmHg 以上、拡張期血圧 95 mmHg 以上の患者、②WHO 病期分類の第Ⅰ期、第Ⅱ期、および重篤な臓器障害を伴わない第Ⅲ期の患者、③年齢 30 歳以上 69 歳以下の男女、④入院・外来は問わないが試験期間中の変更は行わない。

なお、除外規定は単回服薬試験と同様とした。

2. 試験薬剤と服薬方法

試験薬剤は DHP-218 0.5 mg 錠, 1 mg 錠, 2 mg 錠, 4 mg 錠およびプラセボ錠を用い, Fig. 3 に示す fixed and flexible 法にて服薬を行った。

観察期は新規患者 2～4 週間、既治療患者 4 週間とし、プラセボ錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回朝夕服薬し、患者が選択基準を満たしていることを確認した。

治療期は 1～2 週間ずつ 4 期, 4～8 週間とし、DHP-218 を 1 回 1 錠, 1 日 2 回朝夕服薬した。初回服薬量は 1 回 0.5 mg とし 1～2 週間ごとに血圧を測定し、降圧目標 (収縮期血圧 150 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満、または収縮期血圧 20 mmHg 以上かつ拡張期血圧 10 mmHg 以上の降圧あるいは平均血圧 13 mmHg 以上の降圧) に達した場合は同用量で 1～2 週間治療を継続し、降圧目標に達しない場合は忍容性が良好ならば最高用量 8 mg/日まで倍量ずつ増量した。

ただし、治療期中、副作用等により服薬継続が困難な場合、減量あるいは服薬を中止することとした。

3. 併用薬剤

降圧効果に影響を及ぼすと判断される薬剤、すなわちカルシウム拮抗薬、降圧利尿薬、交感神経抑制薬、 β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、血管拡張薬、交感神経刺激薬等は併用禁止とした。精神安定薬、鎮静薬、睡眠薬等は原則として併用しないこととしたが、やむをえず併用する場合は観察期、治療期を通じてその種類、用法、用量を変更しないこととした。

降圧効果に影響を及ぼさない薬剤 (胃腸薬、ビタミン薬等) は併用しても差し支えないこととした。

4. 観察項目

i) 血圧、脈拍数

観察期 (1～2 週間ごと) ならびに各治療期終了日に、5 分以上の安静後、坐位にて 3 回測定し、近似する二つの値の平均値を測定値とした。

また、起立性低血圧の有無を調べるため、観察期終了日ならびに治療期最終日には坐位→臥位→立位の順で血圧を測定した。臥位および立位での測定はその体位をとってから 3 分後に行った。

ii) 臨床検査

観察期終了日および治療期最終日に血液学的検査 (赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球分類)、血液生化学的検査 (GOT, GPT, ALP, LDH, BUN, クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、血糖、Na, K, Cl, CPK)、尿検査、心電図および体重の測定を実施した。総コレステロール、中性脂肪、血糖は

可能であれば空腹時に測定した。

また、眼底検査、胸部X線および身長測定は観察期のみ実施し、PSP 15 分値は可能であれば観察期に測定することとした。

高血圧重症度は、WHO 基準および東大三内科判定基準（1984 年）により観察期に判定した。

iii) 自覚症状

観察期に認められる諸症状は自覚症状として、診察日ごとに症状の有無とその程度（－：なし，＋：かるい，++：つよい）を患者より聴取した。

iv) 副作用

観察期に認められずに治療期に発現した症状で本薬との因果関係を明白に否定できない場合、副作用として扱い、その内容、発現日、程度、処置、経過および本薬との関連性について調査した。程度は下記の3段階で決定した。

- ① 軽度：服薬量を変更せず継続治療が可能な軽い副作用
- ② 中等度：減量または治療処置を必要とする副作用
- ③ 重篤：試験薬剤の服薬中止を必要とする副作用

V) 合併症・偶発症

治療期に新しく発現した合併症、偶発症についてはその内容、発現日、程度、処置、経過および本薬との関連性について調査した。

5. 評価方法

i) 降圧効果

観察期の終りの2時点の平均値を観察期基準血圧とし、治療期の終りの2時点の血圧の平均値と比較して Tab. 2 に示す判定基準に従い7段階で評価した。なお、治療期の終りの2時点の服薬量が異なる場合には、最終の1時点の血圧を観察期基準血圧と比較した。

また、収縮期血圧と拡張期血圧との効果が一致

しない場合は、平均血圧を用いて評価した。

「下降」、「やや下降」と判定された例で、血圧が149/89 mmHg 以下に下降した場合は、判定をおのおの1ランクあげた。

ii) 自覚症状改善度

観察期および治療期最終日での自覚症状の有無、程度を比較して判定基準（++→－：改善，++→+，++→－：やや改善，++→++，++→+：不変，++→+，++→++：やや悪化，++→++：悪化，++→－：症状なし）に従い6段階で評価した。

iii) 概括安全度

副作用や合併症の発現、臨床検査値の異常変動の有無等を総合的に判断し、下記に示す5段階で評価した。

- ① 副作用なし
- ② 軽い副作用で臨床問題はない
- ③ 臨床問題はあるが継続服薬可能
- ④ 減量などの処置を必要とした
- ⑤ 中止

iv) 有用度

降圧効果、自覚症状改善度、副作用の有無等を総合的に判断し、本薬の高血圧症治療薬としての有用性を①きわめて有用、②有用、③やや有用、④無用、⑤禁使用、⑥判定不能の6段階で判定した。

6. 解析方法

血圧、脈拍数ならびに臨床検査値の推移の検討は対応ある2群のt検定にて行った。

成績

I. 単回服薬試験

1. 患者の背景

Tab. 3 に単回服薬試験対象とした入院患者5例の患者背景を示した。年齢37～58歳（平均50歳）、男性2例、女性3例でいずれもWHO病期

Tab. 2 降圧効果判定基準

	著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇
収縮期血圧 (mmHg)	－30 以上	－29～－20	－19～－10	±9	10～19	20～29	30 以上
拡張期血圧 (mmHg)	－15 以上	－14～－10	－9～－5	±4	5～9	10～14	15 以上
平均血圧 (mmHg)	－20 以上	－19～－13	－12～－7	±6	7～12	13～19	20 以上

Tab. 3 単回服薬試験対象患者の背景

No.	患者名	年齢 (歳)	性別	体重 (kg)	身長 (cm)	血圧 (mmHg)	脈拍数 (/min)	WHO 分類	合併症
1	F. A.	37	男	75	162	162/103	60	Ⅱ期	肝障害
2	H. H.	49	女	53	147	162/108	65	Ⅱ期	なし
3	F. M.	58	男	60	155	176/110	81	Ⅱ期	なし
4	K. M.	57	女	60	151	147/90	64	Ⅱ期	不整脈
5	H. M.	50	女	55	150	175/105	74	Ⅱ期	なし
平均値		50		61	153	164/103	69

Fig. 4 血中 DHP-218 濃度の推移
(5 例の平均値 $\pm$ S. E.)

Tab. 4 DHP-218 単回服薬時の薬物動態学的パラメータ (n=5)

パラメータ	平均値 $\pm$ 標準誤差
C_{max} (ng/ml)	27.8 ± 2.4
T_{max} (hr)	3.6 ± 0.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ hr/ml)	126.0 ± 7.6
$t_{1/2}$ (hr)	1.9 ± 0.2

分類第Ⅱ期の患者であった。

2. 血中濃度の推移

DHP-218 4 mg 単回服薬時の血中濃度の推移を Fig. 4 に、薬物動態学的パラメータを Tab. 4 に示す。

T_{max} は 3.6 時間で、 C_{max} 27.8 ng/ml に達し、 $t_{1/2}$ は 1.9 hr と早く、服薬 24 時間後には完全に血中から消失した。

3. 血圧・脈拍数の推移

単回服薬後の血圧・脈拍数の推移を Fig. 5 に

Fig. 5 血圧・脈拍数の推移
(5 例の平均値 $\pm$ S. E. *P<0.05)

示した。服薬 1 時間後から収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧ともに服薬前値と比較して有意に下降し、服薬後 4～6 時間後に最大降圧効果を示した。服薬 12 時間後においても服薬前値に比較して収縮期血圧で 24 mmHg、拡張期血圧で 17 mmHg の下降が認められたが、服薬 24 時間後の血圧値はほぼ服薬前値に復した。

4. 血中濃度推移と降圧効果の関係

Fig. 6 に DHP-218 4 mg 単回服薬後の血中濃度推移と降圧効果の関係を示した。なお、降圧効果は服薬前平均血圧からの降下度で示した。

降圧効果は血中濃度の上昇に伴い発現し、その関係はほぼパラレルで血中濃度が確認される服薬 12 時間後まで降圧効果が認められたが、DHP-218 が血中より消失した 24 時間後には降圧効果も認められなかった。

Fig. 6 血中濃度と降圧効果の関係
(5例の平均値 $\pm$ S.E.)

単回服薬後の各測定時刻における各症例ごとの
血中濃度と服薬前値に対する平均血圧の降下度の

Fig. 7 血中 DHP-218 濃度と降圧効果の関係

関係は Fig. 7 に示すごとく、その間に有意な相
関が認められた ($r=0.599$, $P<0.01$).

II. プレパイロット試験

1. 患者の背景

総症例数は 20 例で、安全性判定、有効性判定
から除外されるような問題症例はなく、全症例20
例について安全性判定、有効性判定を行った。

Tab. 5 に患者背景として、性別、年齢、入院外

Tab. 5 患者背景因子

項 目	例数	項 目	例数
性 別	男 7 女 13	1年未満	4
年 齢 (歳)	30~39 4 40~49 7 50~59 5 60~69 3 70~ 1	罹病期間	1~4年 5 5~9年 1 10年以上 5 不 明 5
入院外来	入院 2 外来 18	収縮期血圧 (mmHg)	150~159 1 160~169 14 170~179 2 180~189 1 190~199 1 200~209 1
WHO 病期 分類	I 期 8 II 期 12 III 期 0	拡張期血圧 (mmHg)	80~89 0 90~99 5 100~109 11 110~119 3 120~129 1
臓器重症度 (東大三内科分類)	0~6 20 7~10 0 11~ 0	平均血圧 (mmHg)	110~119 1 120~129 15 130~139 2 140~149 1 150~159 1
高血圧素因	なし 2 弱 5 強 8 不明 5		
合併症	なし 15 あり 5		

Tab. 6 降圧効果判定

著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇	計	下降率 (下降以上)
13 (65.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	0	0	0	0	20	18/20 (90.0)

() : %

来の別, WHO 病期分類, 東大三内科分類(1984年)による臓器重症度, 高血圧素因, 合併症の有無, 罹病期間, 観察期基準血圧を示した。

観察期基準血圧では 15 例が平均血圧 120~129 mmHg にあり, WHO 病期分類での第Ⅲ期の症例はなかった。

試験期間中の併用薬剤においても他の降圧薬, 降圧効果に影響を及ぼすような薬剤の併用はなかった。

最終服薬量は 1 mg/日が 3 例, 2 mg/日が 4 例, 4 mg/日が 6 例, 8 mg/日が 7 例であった。

服薬期間(治療期)は全例 4 週間以上で, 過半数の 14 例が 8 週間以上であった。

2. 降圧効果判定

降圧効果の判定結果を Tab. 6 に示す。総症例 20 例中, 「著明下降」13 例(65%), 「下降」5 例(25%)で, 18 例(90%)が下降以上と判定された。

降圧効果判定が下降以上になった時点での用量における用量別累積降圧効果を Tab. 7 に示した。1 mg/日で, 4/20 (20%), 2 mg/日までで, 10/20 (50%), 4 mg/日までで, 15/20 (75%)となり, 8 mg/日に至っては 18/20 (90%)となった。

3. 血圧・脈拍数ならびに平均服薬量の推移

血圧, 脈拍数の推移を Fig. 8 に示した。血圧は観察期 170/105 mmHg から治療Ⅰ期には, 156/99 と有意に下降した。その後, 徐々に血圧は下降し, 治療Ⅱ期は 150/95, 治療Ⅲ期は 144/93, 治療Ⅳ期は 139/88 へと有意に下降した。

脈拍数は観察期 75/min から治療Ⅰ期には 78 となり, 以後 79, 78, 82 となり, 有意な変動を示さなかった。

平均服薬量は, 治療Ⅱ期まで 1.1 mg/日→1.8 と増量され, 治療Ⅲ期で 3.0, 治療Ⅳ期で 4.9 であった。

Tab. 7 用量別累積降圧効果

服薬量	累積下降率 (下降以上)
1 mg/日	4/20 (20%)
~2 mg/日	10/20 (50%)
~4 mg/日	15/20 (75%)
~8 mg/日	18/20 (90%)

Fig. 8 血圧・脈拍数の推移

Mean±S. D. *P<0.05, **P<0.01 (paired t-test).

4. 体位変換による血圧変動

観察期, 治療期に臥位, 立位の血圧測定を実施した 14 例について, 体位変換(立位-臥位)に伴う血圧変動を Fig. 9 に示した。

収縮期血圧, 拡張期血圧および平均血圧いずれも(立位-臥位)の値に観察期と治療期の間で有意な差は認められなかった。

Fig. 9 体位変換（立位-臥位）に伴う血圧変動

5. 自覚症状改善度

Tab. 8 に、自覚症状改善度を示した。

自覚症状改善度は「症状なし」と判定された15例を除いた5例について判定を行った。3例が

「改善」、2例が「やや悪化」と判定された。症状の内容としては、動悸、頭重感、顔面紅潮等であった。「改善」3例の内容は、労作時胸部不快感、動悸、息切れ、顔のほてり、頭重感、肩こりで、「やや悪化」2例の内容は動悸、肩こりであった。

6. 概括安全度

1) 副作用と臨床検査値

副作用は20例中4例に発現し、その内容、程度等を Tab. 9 に示した。

いずれも副作用の程度は軽度ないし中等度であり、DHP-218 の減量、服薬中止に至らず継続服薬可能であった。

臨床検査値では3例に異常変動がみられ、その内訳を Tab. 10 に示した。

GOT, GPT の異常変動については DHP-218 服薬終了3カ月後の追跡調査においても異常値 (GOT: 47 IU, GPT: 57 IU) を示した。この患者については、以前から合併症のアルコール性肝障害

Tab. 8 自覚症状改善度

改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	計	症状なし	改善率 (改善以上)
3 (60.0)	0	0	2 (40.0)	0	5	15	3/5 (60.0)
() : %							

Tab. 9 副作用発現症例一覧表

性別	年齢	症 状	発現時用量 (/日)	発現日 (日)	程度	本薬の 処置	その他の 処置	転 帰	持続日数	本薬との 関連性
女	49	顔のほてり	1 mg	4	軽度	継続	なし	服薬終了後14日目に消失	約 80	こい
女	38	頭 痛	1 mg	1	中等度	継続	鎮痛薬 服薬	鎮痛薬服薬により軽減、 本薬服薬終了後消失	約 50	こい
女	57	動 悸 胃部不快感	1 mg	1	軽度	継続	なし	服薬終了後消失	約 100	こい
			2 mg	50	中等度	継続	なし	消 失	約 14	うすい
女	43	食欲不振 痒痒感	4 mg	50	軽度	継続	なし	消 失	10	不明
			4 mg	60	軽度	継続	なし	消 失	2	不明

Tab. 10 臨床検査値異常発現症例一覧表

性別	年齢	発現時用量 (/日)	臨床検査項目	正常値範囲	臨床検査値(*: 異常値)			合併症
					観察期	治療期	追跡調査	
女	57	4 mg	好中球	38-58%	55	78*	57	な し
男	37	8 mg	GOT	8-35 IU	26	38*	47*	アルコール性肝障害 脂肪肝
			GPT	2-34 IU	33	43*	57*	
男	63	8 mg	AlP	2-11 KAU	8.8	15.9*	10.2	な し

Tab. 11 概括安全度

副作用なし	軽度副作用	継続服薬可能	減量を要した	服薬中止	計	安全率 (副作用なし)
15 (75.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	0	0	20	15/20 (75.0)

() : %

Tab. 12 有用度

きわめて有用	有用	やや有用	無用	禁使用	計	有用率 (有用以上)
10 (50.0)	7 (35.0)	3 (15.0)	0	0	20	17/20 (85.0)

() : %

害、脂肪肝によると考えられる異常変動がみられており、今回の異常値についても本薬との因果関係については否定的であると推察された。

2) 概括安全度

以上の副作用、臨床検査値の異常変動を総合的に判断し評価した概括安全度を Tab. 11 に示した。

対象症例 20 例中、15 例が「副作用なし」と判定された。「軽い副作用で臨床問題なし」と判定された症例は 3 例あり、その内訳は、副作用発現症例の 2 例（顔のほてり、食欲不振・痒痒感）と GOT、GPT の異常変動を示した 1 例であった。

「臨床問題あるが継続服薬可能」と判定された症例は副作用発現症例の 2 例（頭痛、動悸・胃部不快感）であった。

7. 有用度

Tab. 12 に有用度を示した。対象症例 20 例中、17 例(85%)が有用以上と判定された。

考 察

カルシウム拮抗薬は、その末梢血管拡張作用により降圧効果を発現し、臨床の場において降圧薬として広く使われるようになり、近年、本態性高血圧治療薬の第 1 選択薬に位置づけられるまでになっている。

なかでも nifedipine, nicardipine, nilvadipine などのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、diltiazem や verapamil に比べて、心筋や房室伝導系よりも血管平滑筋に選択的に作用するため、降

圧薬として、臨床上高く評価されている。

DHP-218 は nifedipine, nicardipine, nilvadipine と同様、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬で、ジヒドロピリジン骨格の第 5 位に環状ホスホネート基を導入したことにより、経口服薬後の bioavailability が向上し、低用量で効果を発現することが、種々の動物を用いた前臨床試験において確かめられている^{1~4)}。

また、各種毒性試験においても特異的な毒性所見は認められず、安全性においても問題のないことが確認されている⁵⁾。

健常成人を対象とした臨床第一相試験では、単回服薬試験で 8 mg まで、5 日間の連続服薬試験で 1 回 4 mg、1 日 2 回までの用量で忍容性が確認されている⁶⁾。

今回、DHP-218 の降圧薬としての臨床評価に際し、まず、本態性高血圧症入院患者を対象とした単回服薬試験を実施し、血中濃度推移と降圧効果の関係について検討を行った。

対象患者は 5 例で血中濃度の推移、薬物動態学的パラメータは臨床第一相試験で得られた健常成人での値とほぼ一致し、本態性高血圧症患者においても健常人の場合と同様の生体内動態を示すと考えられた。

単回服薬 1 時間後から収縮期血圧、拡張期血圧ともに緩徐に下降し、服薬 6 時間後に最大降圧効果を示し、服薬 24 時間後には薬物の血中からの消失にともなって、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、ほぼ服薬前の値に戻った。血中濃度と服薬前

と比較した平均血圧の降下度の間には有意な相関が認められたことより DHP-218 の降圧効果は、ほぼ血中濃度の推移とパラレルに発現すると考えられ、回帰直線より求めた有効血中濃度すなわち平均血圧 13 mmHg 下降時の血中 DHP-218 濃度は 1.98 ng/ml であった。

単回服薬試験において測定した血圧は、収縮期血圧、拡張期血圧ともに服薬前値と比較すると服薬 12 時間後まで有意な下降を示しており、服薬 12 時間後の血中 DHP-218 濃度の平均値も 2.7 ng/ml と回帰直線より求めた有効血中濃度 1.98 ng/ml 以上であり、本薬 1 日 2 回服薬で血圧は良好にコントロールされるものと考えられた。

以上の成績より、引き続き実施したプレパイロット試験では用法を 1 日 2 回服薬と設定した。

DHP-218 を初めて本態性高血圧症患者へ連続使用するにあたり、初回服薬量を 1 回 0.5 mg、1 日 2 回とした。この用量はプレパイロット試験に先立ち実施した 4 mg 単回服薬試験で十分な降圧効果が認められたこと、臨床第一相試験において 2 mg 単回服薬から顔面紅潮等の末梢血管拡張作用に基づく自覚症状が認められたことなどから、安全性を考慮して、予想される臨床用量よりも十分低く設定した。そして、最高用量を 1 回 4 mg、1 日 2 回までとし、1, 2, 4, 8 mg/日の 4 段階の用量で順次、効果と忍容性を検討しながら倍量ずつ増量する fixed and flexible 法にて試験を実施した。

DHP-218 の降圧効果は初回服薬量 1 mg/日より認められ、以後増量にともない血圧は徐々に下降した。一方、脈拍数は治療期間中、有意に変動せず、カルシウム拮抗薬でしばしば経験する脈拍数の増加は推計学上、認められなかった。

試験終了時の最終降圧効果判定では 20 例中 13 例 (65%) が著明下降、18 例 (90%) が下降以上と判定され、高い有効性が得られた。

また、用量別の累積降圧効果では初回服薬量の 1 mg/日で 4 例 (20%)、2 mg/日までで 10 例 (50%)、4 mg/日までで 15 例 (75%) が下降以上の降圧効果を示し、用量依存的にその降圧効果は増大した。

これらの成績から、DHP-218 は本態性高血圧症患者に対し 1~8 mg/日で降圧効果を示し、その効果には用量相関性があることが明らかとなった。

体位変換による血圧変動に対しては本薬はまったく影響を及ぼさず、また、ふらつき等の副作用もなく、起立性低血圧を引き起こすような傾向は認められなかった。

4 例に発現した副作用のうち、顔のほてり、動悸、頭痛は、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬にしばしばみられるもので末梢血管拡張作用に基づくものと考えられた。

その他の副作用は本薬との関連性がうすいか、あるいは不明のもので治療継続中に自然消失した。

これら副作用は、軽度もしくは中等度で、DHP-218 の減量、服薬中止に至った症例はなく、とくに問題となるものではなかった。

臨床検査値においても、1 例に観察された GOT, GPT の上昇が本薬との因果関係において否定的であることからとくに問題となるような変動はないと考えられた。

以上の成績から、20 例という少数例の試験ではあるが、DHP-218 は 1~8 mg/日という低用量で降圧効果を示し、その効果には用量相関性がみられ、また、安全性においても特に問題はないことが明らかとなり、1 日 2 回服薬による降圧薬としての臨床的有用性が示唆された。

結 論

本態性高血圧症入院患者 5 例を対象に DHP-218 の単回服薬試験を実施した。また、本態性高血圧症患者 20 例を対象に DHP-218 を 1 回 0.5 mg、1 日 2 回服薬から、効果と忍容性を勘案しながら倍量ずつ増量する fixed and flexible 法によってプレパイロット試験を実施し、以下の成績を得た。

1) 本態性高血圧症患者における DHP-218 の生体内動態は健常人の場合とほぼ同じであった。

2) 単回服薬後の DHP-218 の降圧効果は、ほぼ血中濃度推移と平行して発現し、服薬 12 時間

後まで持続する降圧効果が認められた。

3) DHP-218 初回服薬量 1 mg/日から有意な血圧下降が認められ、降圧効果判定では、20 例中 18 例が下降以上と判定された。

4) 用量別累積降圧効果では、1 mg/日で 20 %、2 mg/日までで 50%、4 mg/日までで 75%、8 mg/日に至り 90% を示し、降圧効果に用量相関性が認められた。

5) 副作用は 4 例に発現したが、頭痛、顔のほてり等、カルシウム拮抗薬に典型的なもので、DHP-218 の減量、服薬中止には至らず、特に問題となるものではなかった。

6) DHP-218 服薬前後における臨床検査値に临床上、問題となるような変動は認められなかった。

以上のように DHP-218 は低用量で作用持続の長い降圧薬として、その临床上の有用性が期待された。

文 献

- 1) Kimura, Y., Kimura, K., Enomoto, H. et al.: Cardiovascular effect of a new dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforsch./Drug Res.*, **36**: 1336-1344 (1986).
- 2) Kimura, Y., Kimura, K., Enomoto, H. et al.: Antihypertensive effect of a new dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforsch./Drug Res.*, **36**: 1329-1335 (1986).
- 3) Miura, Y., Kimura, K., Enomoto, H. et al.: Effect of a new dihydropyridine calcium antagonist on vascular smooth muscles, cardiac muscles and [^3H]-nitrendipine binding. *Arzneimittelforsch./Drug Res.*, **36**: 1323-1328 (1986).
- 4) Taira, N., Takahashi, K., Hosono, M.: Effect of DHP-218, a novel dihydropyridine phosphate, an atrioventricular nodal conductivity compared with its vascular effect in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **10**: 274-279 (1987).
- 5) 日本新薬株式会社: DHP-218 前臨床試験概要. 社内資料.
- 6) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦ほか: Ca 拮抗剤 DHP-218 の臨床薬理学的検討 (未発表).
- 7) 日本新薬株式会社: DHP-218 技術報告書, 社内資料.