

世界の常識をかえた狭心症治療薬

塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサー®）

田辺製薬株式会社 医薬営業本部 製品育成部

[はじめに]

1969年にドイツのFleckensteinが、心筋の興奮収縮連関を強く抑制し、かつ、その作用が Ca^{2+} で拮抗されるプレニルアミンやベラパミルなどの薬物をCaアンタゴニストと呼んだ。1972年に彼らのグループが、これらの薬物が心筋のCa電流を選択的にブロックすること、そして、その作用機序がCaチャネルの選択的遮断であることを証明し、Caアンタゴニストは一挙に世界の生理学者や薬理学者の関心を集めるようになった。

[ジルチアゼム発見への道]

FleckensteinがCaアンタゴニストを提唱した少し前の1966年に、田辺製薬はベンゾチアゼピン骨格を持つ向精神薬の開発に着手した。その中で、当初期待された作用とは異なるが、驚くほど強い冠血管拡張作用を持つ化合物が見出された。1968年の早春のことであり、これがジルチアゼム開発の起源であった。

[Ca拮抗作用の発見]

作用機序を解明する過程で、 K^+ 脱分極筋標本で化合物と Ca^{2+} との競合関係をみたところ、濃度作用曲線が頭打ちの抑制ではなくほぼ平行移動した。さらに、モルモット摘出心筋、結腸紐や門脈を用いた電気生理学的実験で、ジルチアゼムのCa拮抗作用の本体は電位依存性のCaチャネルの遮断であることが確認された。Fleckensteinはベラパミルと全く構造が異なるジルチアゼムに当初多少の疑念を抱いたようであったが、後に田辺製薬で行われたジルチアゼムの電気生理学的研究成果をみて、これは自分が提唱しているCa拮抗薬だといった。新しい機

序の冠血管拡張作用による抗狭心症薬として、また、腎血管拡張作用による降圧薬としての期待も高まることになった。

[国内開発の歩み]

1960年代後半の狭心症治療は、いわゆる冠拡張薬が全盛の時代であったが、それらは正常な血管をより拡張するスチール現象の可能性が指摘され、真に有効な治療薬が求められていた。ジルチアゼムの国内開発試験は、本領域で初めてプラセボ対照多施設二重盲検法により実施され、担当医師をはじめ関係者全員が苦勞および緊張の連続であった。そして、1973年に医薬品製造承認が得られ、日本で初めて「Ca拮抗薬」を標榜し、販売名はドイツ語で心臓を意味する“ヘルツ”と、よりよくするという意味の“ベッセルン”を併せて、“ヘルベッサー Herbesser”と名付けられた。1973年2月の販売開始後、1982年に高血圧症の効能追加、1989年に注射剤、1991年にカプセル剤、1996年に小型カプセル剤の剤型を追加し、1998年には注射剤に関し、不安定狭心症の効能追加を取得した。

[ジャパンオリジンとして、日本から世界へ]

1973年に海外市場における開発が進められた。ただし当時、冠血管拡張作用を主作用とする薬物を狭心症治療に用いることは、欧米ではむしろ批判的であった。加えて日本の新薬開発力への評価は低く、欧米の循環器専門医はジルチアゼムに懐疑的で、興味を示す導出先は皆無という逆風の中にあった。1970年代後半になってようやく、日欧の心臓学者によって、冠動脈硬化に加えて冠動脈のスパズムが狭心症の主要病因であることが解明され、狭心症、とくに異型狭心症にジルチアゼムやニフェジピンが

●表 ジルチアゼムの主なエビデンス

疾 患	試 験 名	対 象 (症例数)	対 照 薬	主な成績
虚血性心疾患	DRS ¹⁾	非Q波心筋梗塞後 (N=576)	プラセボ	再梗塞が有意に減少
	MDPIT ²⁾	心筋梗塞後 (N=2,466)	プラセボ	肺うっ血のない患者で心イベントが 有意に減少
	DAISY ³⁾	不安定狭心症 (N=129)	ニトログリセリン	心イベントが有意に減少
	INTERCEPT ⁴⁾	急性心筋梗塞後 (血栓溶 解療法後) (N=874)	プラセボ	非致死性心筋梗塞・血行再建術施行が 有意に減少
高血圧症	NORDIL ⁵⁾	高血圧症 (N=10,881)	利尿薬/ β 遮断薬	脳卒中が有意に減少
その他	DiDi ⁶⁾	拡張型心筋症 (N=186)	プラセボ	心血行動態、自覚症状、運動耐容能が 有意に改良
	PIAF ⁷⁾	心房細動 (N=256)	アミオダロン	症状・QOL改善は同等

1) N Engl J Med 315: 423-429, 1986

2) N Engl J Med 319: 385-392, 1988

3) Lancet 346: 1653-1657, 1995

4) Lancet 355: 1751-1756, 2000

5) Lancet 356: 359-365, 2000

6) Circulation 94: 346-352, 1996

7) Lancet 356: 1789-1794, 2000

著効を示すと報告された。それを契機に、米国心臓病学会をはじめ世界各地でジルチアゼムを中心とするシンポジウムが開催されるようになり、並行して次々と海外でジルチアゼムが開発、発売されるに至った。現在、ジルチアゼムが狭心症や高血圧症の患者に処方されていない国はないといっても過言ではないほど、広く世界で受け入れられ、高い評価を受け続けている。

[EBMに耐えうる、数少ない ジャパンオリジナル]

ジルチアゼムは、多数存在するCa拮抗薬の中でも唯一のベンゾチアゼピン系Ca拮抗薬である。心収縮力に影響せず心拍数を適度に低下させる特徴的な性質と、Ca拮抗薬の中でも副作用が少ないことから、世界中で高く評価され、上市后四半世紀を経てもなお、エビデンスが蓄積され続けている(表)。海外論文は約8千報を数え、心筋梗塞二次予防効果

を検討したDRS,MDPITおよびINTERCEPT試験はジルチアゼムの虚血性心疾患領域における位置づけを決定的にした。また、降圧薬としても、心血管疾患の一次予防効果がNORDIL試験で証明されている。

[おわりに]

振り返れば、ジルチアゼムの発見は決して偶然ではなく、田辺製薬研究者の地道な努力の賜であり、世界に誇る薬剤に至るまでの育成は、日米欧の循環器系専門医の先生方の不屈の探求心に負うところが大きい。そのような歴史的重みを持つジルチアゼムは、20世紀のわが国の創薬に大きな足跡を残し、21世紀においても世界中で処方され続けるものと考えられる。