L/N型Caチャネル拮抗薬「アテレック®」

持田製薬株式会社　マーケティング部　髙木　剛

資料請求先：新宿区四谷1丁目7番地（TEL：03-3358-7211）

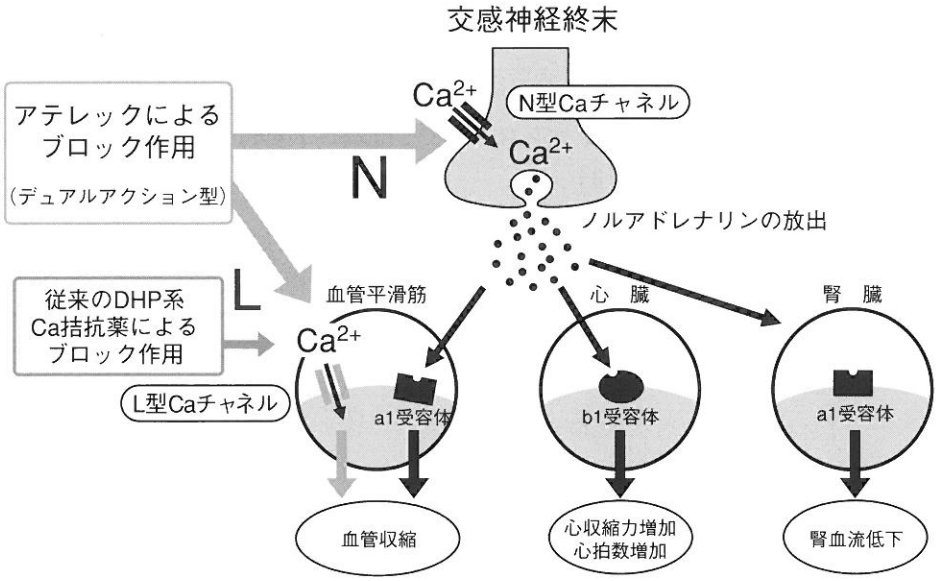
Ca拮抗薬の「進化」

アテレック®（一般名：シルニジピン）はジヒドロピリジン系のカルシウム（Ca）拮抗薬に分類されますが，本邦では類薬が10種類以上も市販されており，主に血圧降下薬として広く臨床で用いられています．アテレック®はその中でもN型Caチャネルという交感神経に存在するチャネルもブロックするという，他のCa拮抗薬にはみられない特徴を有しています．

もともと強力な降圧作用を持つCa拮抗薬は，かつては「両刃の剣」といえました．最初に登場したニフェジピンは強力な血管拡張作用による降圧の強さが特徴でしたが，反面，反射性の交感神経の活性化による心拍数増加の副作用がみられることがありました．短時間作用型ニフェジピンでは，かえって心疾患を増加させるというショッキングな報告もありました（Furberg CD. Circulation 1995：92：1326）．またこの薬剤は持続性が短く1日3回の服用が必要だということも克服しなければならない点でした．その後のCa拮抗薬の開発は，薬効の持続時間を延ばすことと，交感神経をいかに活性化させずに強力な降圧作用を得るかが課題となったわけです．

そのため，ひとつは交感神経を活性化させないよう，ゆっくり長時間作用するように製剤工夫をするか，主成分そのものを改良するという開発が進みました．

もう一方のアプローチとして，長時間作用はもちろん，薬理的に交感神経の活性化を抑える作用を持たせる方法があり，アテレック®はこちらの部類に入ります．アテレック®の作用は，他のCa拮抗薬と同様，血管平滑筋に存在するL型Caチャネルを



Pharm Med 2006;24(11):140.（一部改変）

L型CaチャネルとN型Caチャネルの存在部位とアテレックの作用

ブロックしますが，交感神経の終末に存在するN型Caチャネルに対するブロック作用も併せ持ちます．N型Caチャネルは交感神経からの神経伝達物質カテコラミンの放出を制御しており，ここをブロックするとカテコラミンの過剰放出はおこらず，交感神経の反射的な興奮が伝わらないようになります．実際にアテレック®を投与すると血圧は低下しますが，カテコラミンの血中濃度は上昇せず，結果として心拍数も増加しないことが動物や臨床で確認されており，他のCa拮抗薬とは異なる結果を示します．

■上市後に発見されたN型ブロック作用

しかしアテレック®のN型Caチャネルに対する作用は，最初から狙ったものではありませんでした．アテレック®は1995年に上市されたのですが，実はN型Caチャネルへの作用が明らかになったのは市販された後でした．

アテレック®は動物実験および臨床開発の段階ですでに心拍数の増加がみられないことがわかっていましたが，その作用は何によるものかは明確ではありませんでした．そこで開発メーカーの味の素株式会社の研究員により，従来のL型Caチャネルだけでなく，別のCaチャネルにも作用するかもしれないとの仮説が立てられ，そこからN型Caチャネルに対する作用の研究がスタートしました．プロジェクトチームを組み，丁寧な基礎実験を行った結果，分子レベル，組織レベル，生体レベルのすべてでN型Caチャネルに対するブロック作用を確認できたのです．アテレック®のN型Caチャネルへの作用が初めて論文発表されたのは，上市2年後である1997年ですので，まさに後から解明された付加価値といえるでしょう．

次に課題となったのは，このN型ブロック作用が頻脈抑制以外にどのようなメリットをもたらすのかを臨床で示すことでした．高血圧の患者さんで交感神経の亢進が関与するものとして，心疾患，腎疾患，早朝高血圧，ストレス性高血圧，そしてメタボリックシンドロームなどがあります．現在これらの病態でアテレック®の有用性を示す知見が集積されています．

■確実な降圧効果と付加価値のあるCa拮抗薬へ

2007年6月の欧州高血圧学会において，アテレック®の臓器保護効果を示した「CARTER試験」が発表されました．「CARTER試験」は，腎障害を合併した高血圧ですでにRAS阻害薬を使用している患者さんへ追加投与するCa拮抗薬として，L型Ca拮抗薬とアテレック®とでどちらが優れているか比較した試験です．結果はどちらのCa拮抗薬を追加投与した場合でも良好に血圧を下げ2群間には有意差はありませんでしたが，アテレック®併用群でのみ尿蛋白の減少がみられたという結果でした．

ARBやACE阻害薬を使用している患者さんで，血圧が十分下がらないためにCa拮抗薬を追加投与するケースは，先生方が日常診療で多く経験すると思いますが，「CARTER試験」の結果はその際のCa拮抗薬の選択に参考になるものと思います．

「両刃の剣」から「付加価値のあるCa拮抗薬」へ．これまで薬効の持続時間の観点から開発が進められてきたCa拮抗薬の中で，さらに進んだ世代のCa拮抗薬，いわば第4世代Ca拮抗薬として，今後もN型ブロック作用に基づく新たな価値をアテレック®に付加していきたいと考えています．