

ブロプレス®の誕生秘話

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

(Tel : 03-3278-2490)

創薬研究は、発見から製品化までの検討項目も多く、また、ターゲットとなる疾患に対する効果を学説どおりに的中させることも難しい。1970年代、武田薬品研究所では、アリナミンの代謝研究の中から、降圧利尿作用のある化合物を見出し、スクリーニングを開始した。その中から、ベンジルイミダゾール酢酸系の化合物が、利尿作用だけでは説明できない顕著な降圧作用を示すことを解明した。世界で初めての非ペプチド系アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) CV-2198の発見である¹⁾ (図1)。

この化合物をもとに、さらに強力な作用を有するCV-2973を見出し、臨床試験に臨んだ。しかし、期待された強力な降圧効果は得られず、関連化合物を含む特許だけは取得したものの、開発チームは解散となった。

ところが、この特許が公開された途端に、関連化合物の一つであるCV-2961に注目し、更なる研究を進める企業があった。米国のDuPont社である。1983年DuPont社は、ついにDuP753 (ロサルタン)の開発に成功した。1989年に、その成果が米

国の学会で発表されると、瞬く間に世界の注目を集めた。この衝撃は、武田薬品にももたらされ、開発チームは急遽再招集された。

世界初のARB開発メーカーの意地をかけ、この遅れを取り戻すとともに、ロサルタンを上回る効果 (Strong and Long) を有する化合物の創製を目標に、研究が再開された。多くの企業がARBの開発を進め、1日を争う熾烈な特許出願がなされる中、武田薬品は、一つの化合物にたどりついた。TCV-116:カンデサルタンの誕生である (図2)。

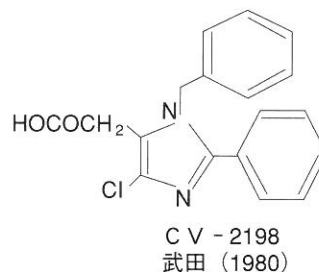


図1 世界で初めてのAⅡ受容体拮抗作用を持つ非ペプチド性化合物CV-2198

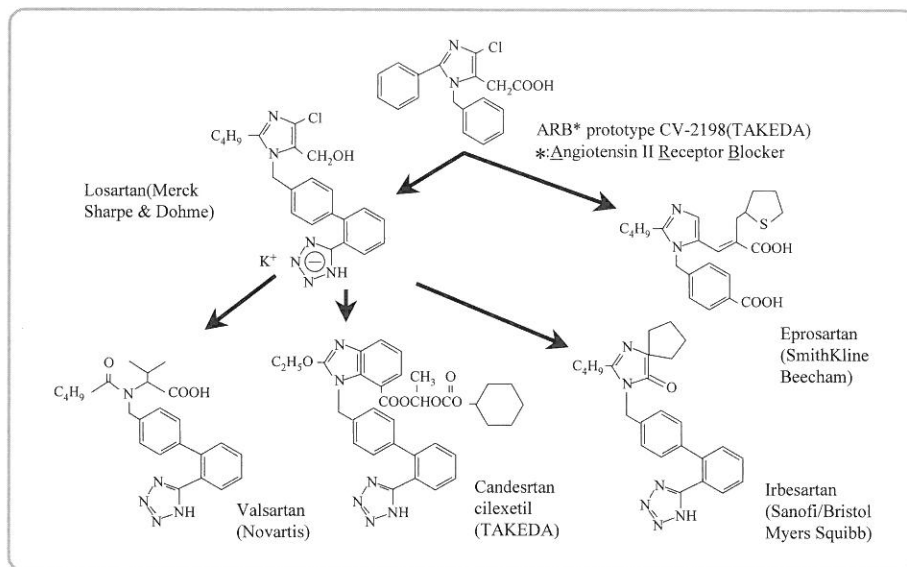


図2 非ペプチド型AⅡ受容体拮抗薬の開発

AT1受容体との結合力を高める目的でベンズイミダゾール基、さらに、その7位にカルボキシル基を導入した。それによって飛躍的な受容体結合親和性の向上が達成された¹⁾。

また、持続的な効果発現につながる受容体との解離半減期もきわめて長く、insurmountableな作用様式が確認された(図3)。動物試験では、きわめて少量で、強力かつ持続的な降圧作用を有することが示された。また、吸収性を向上させるプロドラッグ化にも成功し、臨床試験が開始された。

プロプレス[®]は、臨床においても通常用量4-8mg、最大用量12mg(1日1回)と、他社ARBと比較し、ワンオーダー低い用量で期待どおりの降圧効果を示した。1999年に国産初のARBとして本邦で承認されると、多くの臨床現場で期待をもって使用され始めた。他社のARBとの直接比較試験において、36時間にわたる優れた降圧持続性が示され、「Strong and Long」は臨床の場でも証明された²⁾。世界約90カ国で承認され、SCOPE試験では、高齢高血圧患者の非致死性脳卒中を有意に抑制し、その意義が示された³⁾。さらに、心不全患者を対象としたCHARM試験では、これまでのARBにない有効性が示され⁴⁻⁷⁾、本邦においても、2005年慢性心不全の効能を取得する唯一のARBとなった。

一方、高血圧治療に関しては、2000年に、日本初の高血圧治療ガイドラインが公表され、降圧薬の使用に関する一定の指針が示されたが、指針の根拠と

すべき日本人のエビデンスは、きわめて少なかった。そこで、日本人高血圧患者を対象にして、日本高血圧学会後援のもと、CASE-J試験が開始された。CASE-J試験は、日本人の心血管ハイリスク症例を対象にアムロジピンを対照薬として実施された試験である。2006年の国際高血圧学会(ISH)にて発表され、カンデサルタンは、アムロジピンと同等のイベント発症抑制効果に加えてアムロジピンを上回る糖尿病新規発症抑制効果や心肥大退縮効果を示した。また、本年の欧州高血圧学会において、慢性腎臓病(CKD)合併例に対して、腎イベント(血清クレアチニン値の倍化、末期腎不全への進行)の相対リスクを57%も有意に低下させることも発表された。

日本で生まれたARB:プロプレス[®]は、世界で広く使用され、更なる有用性が検討されている。高血圧や心不全の患者さんの治療に、プロプレス[®]が少しでも多く貢献できることを願う次第である。

[出典]

- 1) Naka T et al : Curr Pharm Des 5 :453-472, 1999.
- 2) Lacourciere Y et al : Am J Hypertens 12 : 1181-1187, 1999
- 3) Lithell H et al : J Hypertens 21 : 875-886, 2003
- 4) Pfeffer MA et al : Lancet 362 : 759-766, 2003
- 5) McMurray JJV et al : Lancet 362 : 767-771, 2003
- 6) Granger CB et al : Lancet 362 : 772-776, 2003
- 7) Yusuf S et al : Lancet 362 : 777-781, 2003

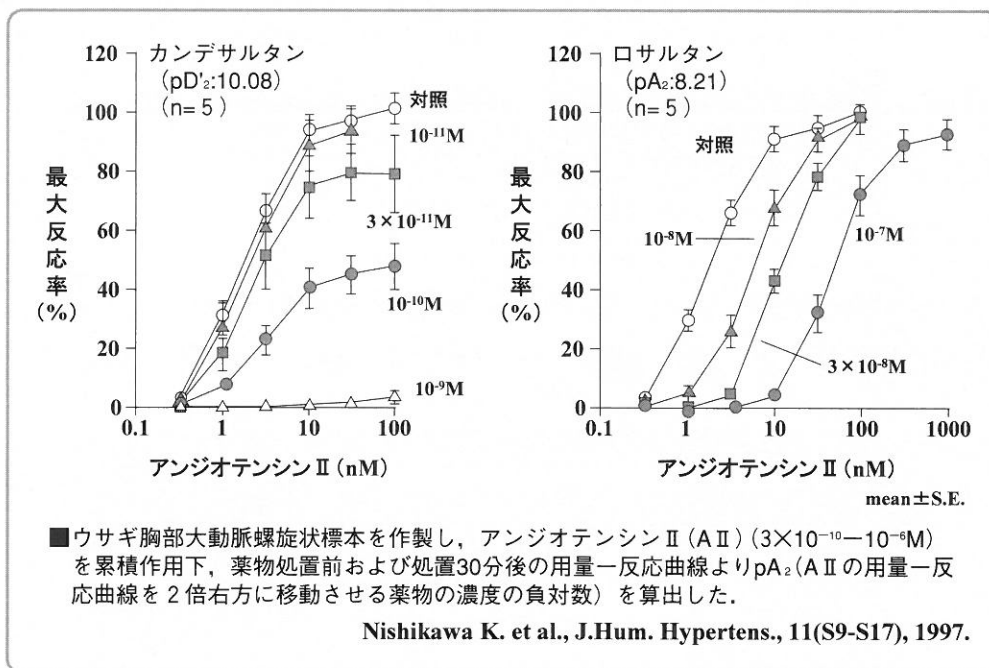


図3 AII収縮作用に対する拮抗様式(大動脈標本)