

テルミサルタン持続性サルタンの特徴

小野善平*, 谷口興一*

はじめに

高血圧症は脳心血管疾患の主要な危険因子であり、高血圧症の治療の目的は、血圧をコントロールするのみならず標的臓器障害や脳心血管疾患を予防し、生活の質・生命予後を改善する事にある。レニン-アンジオテンシン (RA) 系は、主要な活性物質であるアンジオテンシン II により血圧調節や体液量および電解質のホメオスタシスに重要な役割を果たすとともに、心肥大や動脈硬化の促進等、高血圧性臓器障害の進展にも重要な役割を果たしている。この RA 系の抑制は、降圧効果を超えた臓器保護効果を示すことが明らかになってきた。これまでアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬によるエビデンスは既に数多く集積しているが、最近になり大規模臨床試験に裏打ちされたアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) のエビデンスも出始め、ARB 自体のエ

ビデンスに基づいた処方が可能になってきた¹⁾。ARB は副作用も少なく、高血圧治療におけるその位置づけは今後益々大きくなっていくものと思われる。こうした中で、テルミサルタン (ミカルディス®) は本邦で使用可能な第 4 番目の ARB として、新たな特徴をもって登場した。

化学構造と特性

テルミサルタンの最大の特徴は、作用持続時間の長さである (表 1)²⁾。血中濃度半減期は 20~24 時間と ARB の中で最も長く、TP 比は 92% と他の ARB と比較して最も高い。この理由として、テルミサルタンのカルボン酸基 (-COOH) の部分が陰性に荷電していることにより AT₁ 受容体への高い親和性を示していること、および AT₁ 受容体への結合様式が insurmountable であることなどが考えられる (図 1)。

表 1 日本で発売されている ARB の比較一覧

	テルミサルタン	ロサルタン	カンデサルタン	バルサルタン
活性型への変換 AT ₁ における拮抗様式	なし insurmountable	あり 競合的拮抗/insurmountable (EXP 3174)	あり insurmountable	なし 競合的
AT ₁ への選択性 (倍)	27,000倍以上	1000倍	10,000倍以上	24,000倍以上
生体内利用率 (%)	43 (30~60)	33	34~56	25
半減期 (時間)	20~24	2	9	6
蛋白結合率 (%)	99.6	98.7	99.5	95
排泄経路 肝	≒100	65	67	80
(%) 腎	0.02	35	33	20
食事の影響	わずか	わずか	なし	40~50%吸収低下
T/P 比 (%)	92	60	≧80	60

*群馬県立心臓血管センター内科

薬理作用

テルミサルタンは降圧効果以外に、心肥大抑制効果や腎保護効果を示した^{3,4)}。さらに、ヒトより単離した血小板を用いてTXA₂アゴニストによる血小板凝集に対する抑制効果を4種のARBで比較検討したところ、カンデサルタンではTXA₁による血小板凝集能に影響を及ぼさず、バルサルタン、EXP3174(ロサルタンの活性化代謝物)では高用量群においてのみ血小板凝集能の抑制が認められ、ロサルタン及びテルミサルタンでは用量依存的に血小板凝集能の抑制が認められた(図2)⁵⁾。

体内動態

テルミサルタンは経口投与で約50%が消化管において速やかに吸収され、生体内利用率は約43%

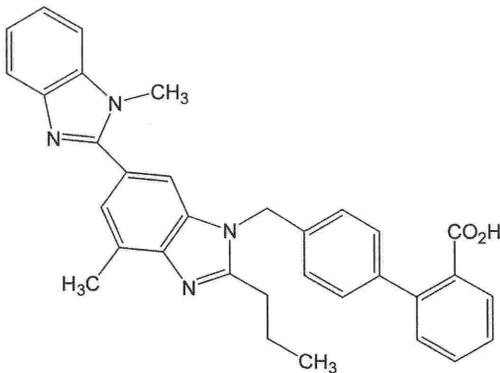


図1 テルミサルタンの化学構造式

である⁶⁾。投与4～6時間後に最高血中濃度に達し、血中濃度半減期は20～24時間とARBの中で最も長い⁷⁾。食事の有無による降圧効果への影響は少なく、投与量の調節は必要ないと考えられる⁸⁾。高齢者と非高齢者の比較においても、薬物動態パラメーターに顕著な違いは見られない。

主代謝経路は肝におけるアシルグルクロン酸抱合であり、肝薬物代謝酵素チトクロームP-450による代謝は受けない。多くの薬物がチトクロームP-450により代謝されることから、他剤との薬物相互作用は少ない。数少ない例外として、ジゴキシンのC_{max}の上昇がみられたが、心電図波形への影響はなかった。臨床的意義は少ないと考えられているが、使用にあたって留意しておくべき点である。

排泄は胆汁を介してほぼ100%糞中に排泄され、尿中排泄率は1%未満である^{9,10)}。腎機能低下例でもテルミサルタンの体内動態は影響を受けないことが報告されている¹¹⁾。

臨床効果

1) 国内臨床試験成績

テルミサルタンは国内開発臨床総合成績において、81.4%と高い有効率を示した。また、重症高血圧患者、腎障害を伴う高血圧患者に対しても、高い有効率を示しており、種々の高血圧症に対して降圧効果が期待できる。また、現在上市されているARBの第Ⅲ相二重盲験比較試験を比較すると、テルミサルタンが最も高い有効率を示した(図3)。

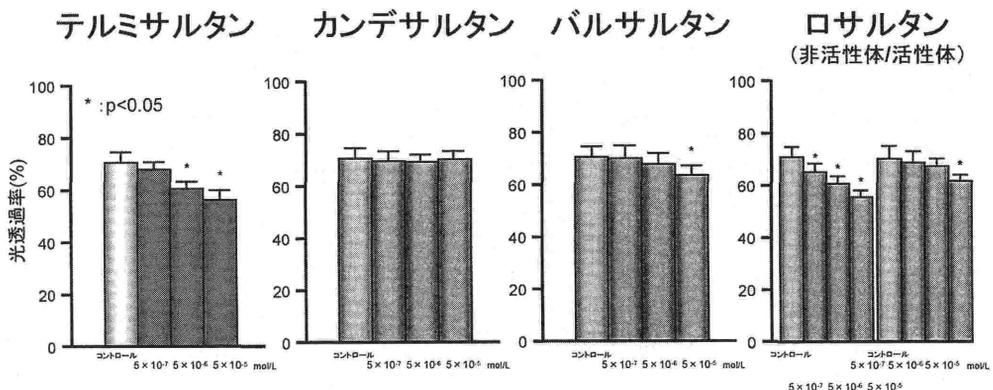


図2 各ARBの血小板凝集抑制作用

本態性高血圧患者を対象にテルミサルタンを56週間にわたり投与した長期投与試験では、投与2週間後より降圧効果が発現し、4週間後にほぼ安定し、試験終了時まで安定した降圧効果を示している。また、長期投与による副作用発現率の上昇も確認されていないことから、テルミサルタンは高い有効性及び安全性を有する事が示唆された¹²⁾。

2) 海外臨床成績試験

軽・中等症の本態性高血圧症患者に対してテルミサルタン40 mg (n=52)、ロサルタン (n=50) およびプラセボ (n=53) を6週間投与し、ABPMを用いて降圧効果及び安全性について比

較検討を行った。その結果、最も降圧効果が減弱してくる投与18~24時間後における収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) において、ロサルタン50 mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかったのに対し、テルミサルタン40 mg群ではプラセボ及びロサルタン50 mg群に比し有意な低下が認められた。また、24時間平均血圧においてもテルミサルタン40 mg群はロサルタン50 mg群に比し、有意な降圧効果が認められた(図4)¹³⁾。

軽・中等症の本態性高血圧症患者を対象にABPMを用いて12週間投与し、テルミサルタンの降圧効果をアムロジピン及びプラセボと比較検討した試験において、テルミサルタン群は24時間にわたってアムロジピン群と同等の降圧効果を示し、特に投与20~24時間後のDBPにおいてはアムロジピン群に比し、有意な血圧の下降が認められた(図5)¹⁴⁾。

テルミサルタンは24時間にわたり持続的かつ強力な降圧効果を示し、早朝の血圧上昇の抑制に有用な薬物であると考えられる。

3) 大規模臨床試験

テルミサルタンでは、現在 ONTARGET program が進行中である(表2)。本試験は約28,400例を対象とした大規模の試験プログラムで、ONTARGET (ongoing Telmisartan alone and in

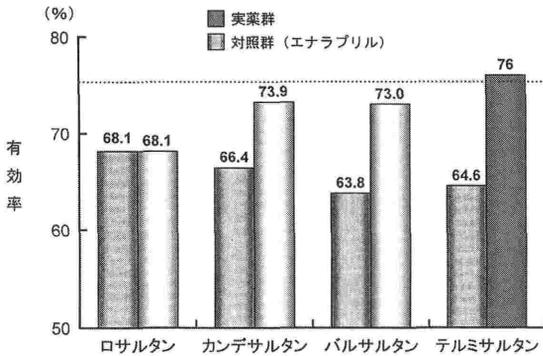


図3 各ARBの国内第Ⅲ相二重盲験比較試験

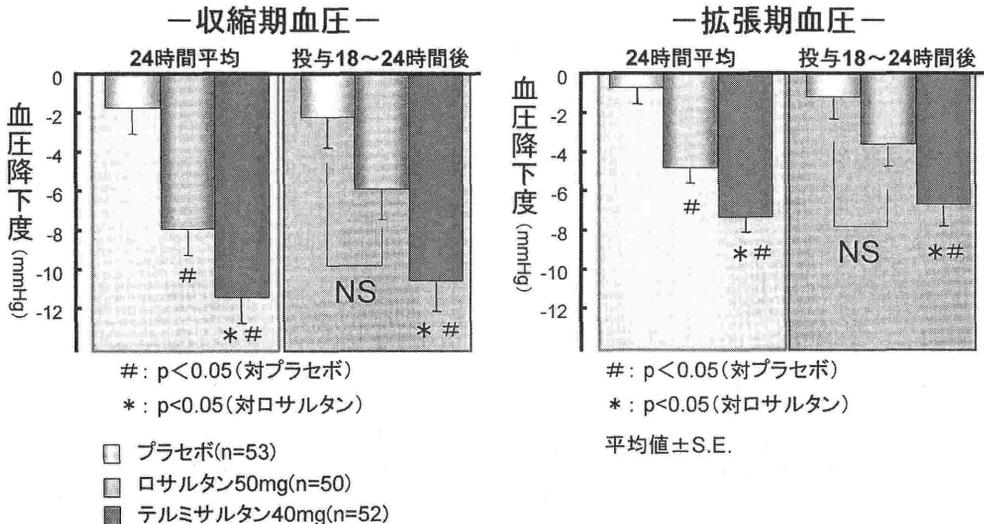


図4 テルミサルタンおよびロサルタンの24時間平均、ならびに投与18~24時間後における血圧下降度

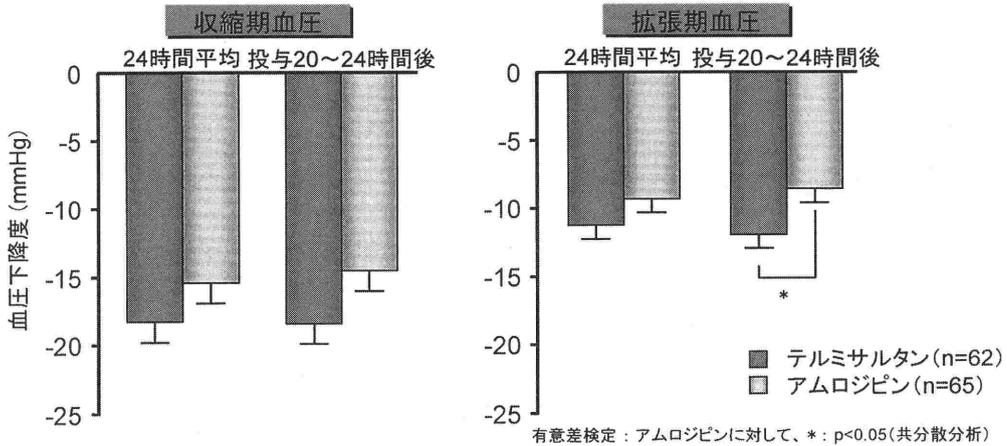


図5 テルミサルタンおよびアムロジピンの24時間平均、ならびに投与20~24時間後における血圧下程度

表2 テルミサルタンの大規模臨床試験

試験名	目的	症例数	対照薬	結果
ONTARGET	心血管リスク因子を有する患者における心血管死、心筋梗塞および脳卒中の発症抑制を検討	23,400	ラミプリル	進行中 2007年終了予定
TRANSCEND	咳などによりACE阻害薬投与が困難な患者における心血管死、心筋梗塞および脳卒中の発症抑制を検討	5,000	プラセボ	進行中 2007年終了予定
DETAIL	2型糖尿病かつ早期糖尿病性腎症を伴う高血圧症患者の腎臓への効果を検討	252	エナラプリル	進行中 2004年終了予定

combination with Ramipril global endpoint trial) 試験と、TRANSCEND (Telmisartan randomised assessment study in ACE-i intolerant subjects with cardiovascular disease) 試験から成る。

ONTARGET 試験は、心血管リスクファクターを有する患者における心血管死、心筋梗塞および脳卒中の発症抑制についてテルミサルタンの効果を、HOPE 試験で有用性が確立されたラミプリルと比較検討する。TRANSCEND 試験は、咳などにより ACE 阻害薬に忍容性の悪い症例約5,000例を対象に、心血管系イベント抑制効果を検討している。また、テルミサルタンの腎臓に対する効果を検討する DETAIL (multicentre diabetes exposed to Telmisartan and Enalapril) 試験も現在進行中である¹⁵⁾。

終わりに

近年、早朝高血圧と脳心血管系疾患の発症との関連が注目されてきており、脳心血管疾患の発症抑制を目的とした早朝の血圧コントロールの重要性が指摘されている。このため、1日1回服用で、翌日の早朝まで血圧のコントロールが可能な作用持続時間の長い薬物の必要性が高まってきている。テルミサルタンは本邦で使用できる ARB のの中では作用時間をもっとも長く、その効果が期待される。

文 献

- 1) 小野善平, 谷口興一: ロサルタン (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の特徴と降圧療法における位置づけ) 循環制御 23: 207-210, 2002
- 2) 日和田邦男: テルミサルタン. 血管医学 3(5): 571-576, 2002

- 3) Wagner J, Drab M, Bohlender J, et al : Effects of AT1 receptor blockade on blood pressure and the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain. *Clin Exp Hypertens* 20 : 205-221, 1998
- 4) Boem M, Lee M, Kreutz R, et al : Angiotensin II receptor blockade in TGR(mREN2)27:effects of renin-angiotensin-system gene expression and cardiovascular functions. *J Hypertens* 13 : 891-899, 1995
- 5) Monton M, Jimenez A, Nunez A, et al : Comparative effects of angiotensin II AT-1-type receptor antagonists in vitro on human platelet activation. *J Cardiovasc Pharmacol* 35 : 906, 2000
- 6) Stangier J, Schmid J, Turck D, et al : Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered[14C]Telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 40 : 1312-1322, 2000
- 7) 荻原俊男, 南美美子, 甲斐沼正ら : 高血圧患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬 BIBR277 (テルミサルタン)の薬物動態試験. *薬理と治療* 30(Suppl) : S271, 2002
- 8) 入江 伸, 荻原俊男, 多々見真司 : アンジオテンシンII受容体拮抗薬 BIBR277 (テルミサルタン) カプセルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響. *薬理と治療* 30 (Suppl) : S201-208, 2002
- 9) 荻原俊男, 東 純一, 多々見真司, 他 : アンジオテンシンII受容体拮抗薬 BIBR277 (テルミサルタン) の第I相単回投与臨床試験. *薬理と治療* 30(Suppl) : S7-32, 2002
- 10) 荻原俊男, 東 純一, 多々見真司ら : アンジオテンシンII受容体拮抗薬 BIBR277 (テルミサルタン) の第I相反復投与臨床試験. *薬理と治療* 30 (Suppl) : S33-50, 2002
- 11) 荻原俊男ら : 腎障害を伴う高血圧患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬 BIBR277 (テルミサルタン)の薬物動態の検討. *薬理と治療* 30(Suppl) : S183-199, 2002
- 12) 荒川規矩男, 阿部圭志, 猿田亨男ら : 軽症・中等症本態性高血圧患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬 BIBR277 (テルミサルタン) の長期投与における安全性および有効性の検討. *薬理と治療* 30 (Suppl) : S209-234, 2002
- 13) Mallion JM, Siche JP, Lacourciere Y, et al : ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 13 : 657-664, 1999
- 14) Lacourciere Y, Lenis J, Orchard R, et al : A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit* 3 : 295-302, 1998
- 15) Rippin J, et al : Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications* 16 : 195-200, 2002