

薬剤紹介

カンデサルタンシレキセチル

小野善平*, 大島茂**, 谷口興一**

はじめに

レニン-アンジオテンシン(RA)系は、高血圧の発症維持に重要な役割を果たすとともに、動脈硬化や心血管系のリモデリングを促進し、臓器障害の進展に深くかかわっている。この系を選択的に遮断するアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)は、大規模臨床試験において降圧効果のみならず臓器保護効果も認められている¹⁻³⁾。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)はACE阻害薬に比べ副作用が少なく、発売当初から積極的に使用されていたが、最近になって続々と大規模臨床試験の成績が明らかになり、期待にたがわぬ結果が報告されるようになった⁴⁻⁶⁾。

カンデサルタンはわが国において開発され、ロサルタンに次いで二番目のARBとして1999年6月から本邦でも臨床使用が可能になっている。

化学構造と特性

カンデサルタンはベンズイミダゾール酢酸誘導体で、カルボキシル基とテトラゾール基という2

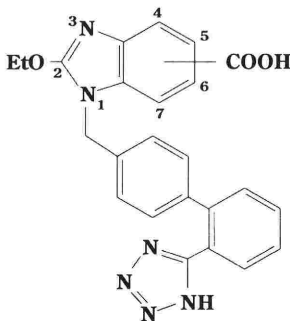
つの酸性基を持つことと、アルキル側鎖がテトラゾリルビフェニルメチル側鎖と隣り合う構造を持つことを特徴としている(図1)。この二つの構造的特徴により、カンデサルタンはAT1受容体に対して強力で長時間持続する結合能力を持ち、いわゆるinsurmountableな拮抗作用を示すと考えられている。

カンデサルタンシレキセチルはプロドラッグであり、小腸で活性体のカンデサルタンに変換される。代謝・排泄経路は肝腎双方からであるが、約60%が腎から排泄される⁷⁾。

降圧効果と忍容性

ACE阻害薬との比較では、カンデサルタンとエナラプリルの降圧効果および左室肥大退縮効果は同等であった。慢性腎炎患者においてのカンデサルタンとACE阻害薬投与群の比較では、両群に降圧の差は認めなかったが、カンデサルタン群で蛋白尿の減少効果が高く、またアルドステロンエスケープ現象も認めなかった⁸⁾。

カンデサルタンとロサルタンを連日投与した後、服薬を中断した時の降圧効果の持続性を比較検討



化合物	受容体結合阻害作用 ウサギ大動脈膜分画 Ki (nM)	血管収縮抑制作用 ウサギ大動脈切片 IC50 (nM)
7-COOH (カンデサルタン)	0.64	0.2
6-COOH	67.4	1.9
5-COOH	1,240	190
4-COOH	991	130

図1 化学構造式とAII拮抗作用

*群馬県立心臓血管センター内科, **同 循環器内科

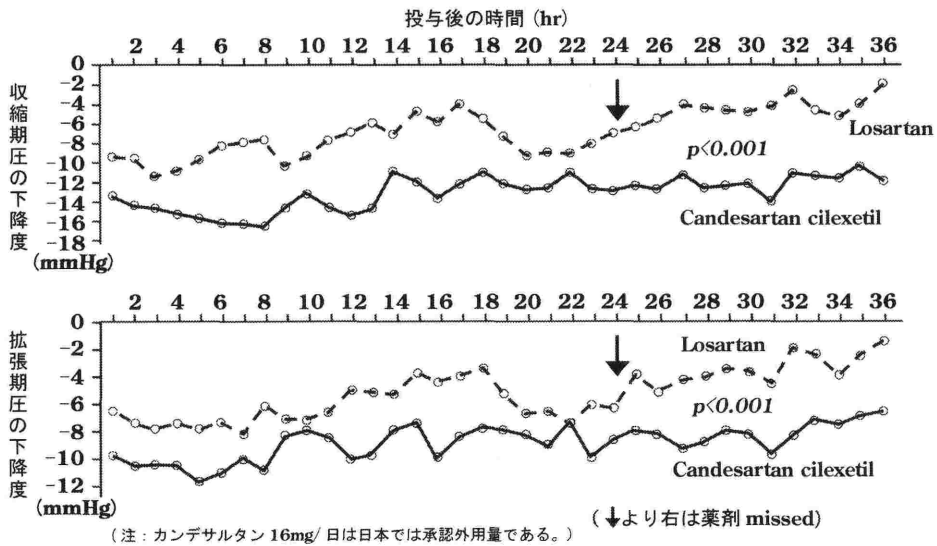


図2 ABPM に及ぼすカンデサルタン(16mg/日, 4週)とロサルタン(100mg/日, 4週)の影響

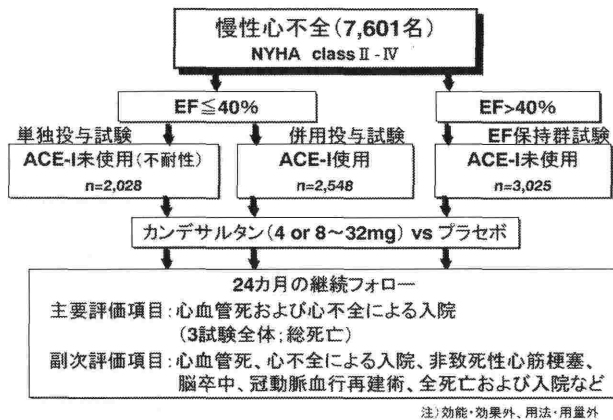


図3 CHARM 試験のデザイン

した試験では、カンデサルタン 16mg 投与群はロサルタン 100mg 投与群に比べ、服薬中止 36 時間後においても収縮期血圧および拡張期血圧の低下を認めた(図2)⁹⁾。カンデサルタン 8mg とアムロジピン 5mg が同等の降圧効果を示すことが報告されている。ACE 阻害薬やカルシウム拮抗薬、ベータ遮断薬、利尿薬で忍容性の悪い本態性高血圧患者に対し、カンデサルタンへの変更によるカンデサルタンの有効性と安全性を検討した試験では、副作用の発現率は 2.7% と極めて少なく、93% の患者で降圧効果と忍容性に問題はなく、他のクラスで副作用が出現した例であっても、カンデサルタンに変更することにより降圧治療を継続できること

が報告されている¹⁰⁾。

大規模臨床試験

A. CHARM試験(Candesartan in Heart Failure- Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)^{11~14)}

心不全患者の死亡率および入院率に対するカンデサルタンの影響を、プラセボを対照薬として検討した二重盲験試験で、26 カ国 618 施設において実施された。試験は 3 つの Arm, すなわち 3 種類の異なる対象群に対して独立した試験に分かれている(図3)。主要評価項目は心血管死および心不全による入院である。さらに、全体解析ではこの 3 つ

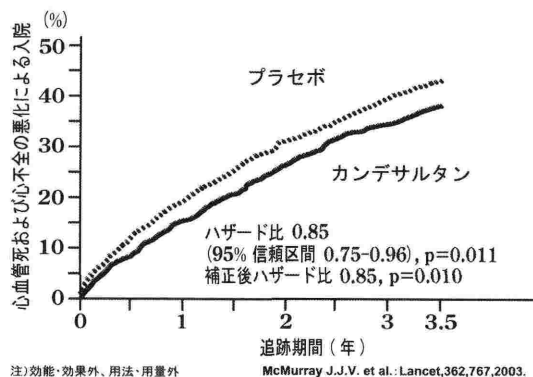


図4 CHARM 試験(併用投与試験):主要評価項目

の試験を統合しての解析がなされた。

単独投与試験は、ACE 阻害薬が咳などの副作用で服用できない心不全患者の予後が、カンデサルタンで改善するか否かを検討した試験である¹¹⁾。心血管死および心不全の悪化による入院のリスクは、ハザード比 0.77 (95%信頼区間 0.67~0.89)とカンデサルタン群で有意に減少していた。また、副作用による試験薬の中止率は、カンデサルタン群 30%プラセボ群 29%と同等で、忍容性にも優れていた。

併用投与試験は、すでに ACE 阻害薬を投与されている心不全患者に対してカンデサルタンを上乗せしたときの効果を検討した試験である¹²⁾。カンデサルタン上乗せ群で心血管死および心不全の悪化による入院は有意に低下していた(図4)。また、 β 遮断薬の有無や ACE 阻害薬の投与量別の効果についても検討したが、いずれにおいてもカンデサルタン上乗せの有用性が認められた。Val-HeFT 試験 (Valsartan Heart Failure Trial)⁵⁾では、ACE 阻害薬、 β 遮断薬、ARB の 3 剤併用は予後を悪化させる結果となり、神経体液性因子の過度の抑制は好ましくないとの懸念がひろまったが、今回の結果は、これを覆すものとなった。この差は、薬剤の種類や使用量の違いによるものかもしれないが、今後の検討が待たれる。

EF 保持群試験は、左室駆出率 (EF) が 40%以上と、収縮機能を保持している心不全患者を対象とした試験である¹³⁾。心血管死と心不全による入院を合わせた複合エンドポイントでは、カンデサルタン群で改善傾向を示しているが有意差までに至らなかった。しかし、心不全で入院した患者数は

有意に減少しており、QOL や医療経済的な面において有用性が示された。

全体解析：主要評価項目である総死亡は、背景因子による補正後で有意に低下していた。総死亡を心血管死と非心血管死に分けて解析すると、非心血管死はプラセボ群との間に差は認めなかったが、心血管死はカンデサルタン群で 12%の有意な低下を認めた。この傾向は低 EF 群の 2 試験でより顕著であった。また、糖尿病の新規発症率もカンデサルタン群で低下していた¹⁴⁾。

B. ACCESS 試験 (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors)¹⁵⁾

脳卒中急性期の患者における AII 受容体拮抗薬の効果を調べた無作為二重盲験試験である。当初 500 人を目標としたが、342 人が登録された段階でエンドポイントに差が出たために試験は中止され、339 人に対して解析が行われた。一次エンドポイントである 3ヵ月後の合併症と死亡率については差を認めなかったが、二次エンドポイントである 12ヵ月後の複合イベント(総死亡、脳イベント、心血管イベント)は、カンデサルタン群で有意に発症が減少していた。カンデサルタン群とプラセボ群の間に血圧の有意差を認めなかったことから、降圧効果とは独立したカンデサルタンの脳保護作用が示唆された。これまで、脳梗塞急性期に血圧を下げるのは禁忌とされてきただけに、注目すべき結果であり、今後の知見の集積が待ち望まれる。

C. SCOPE 試験 (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)¹⁶⁾

70~89 歳の高齢者高血圧患者を対象に、カンデサルタンの心血管イベント、認知機能等に対する影響を検討した二重盲験プラセボ対照比較試験である。カンデサルタン投与群で非致死性脳卒中の発症率が 28%有意に減少した。また、両群とも認知機能の下降はわずかであり、痴呆の発症率はこの年齢層の一般人口での発症率に比べて低値を示し、高齢の高血圧患者における降圧治療の意義が示された。

おわりに

高血圧治療の目的は、臓器障害の発症を予防して生命予後の改善や健康寿命の延伸、生活の質 (QOL) を維持亢進させる事にある。その目的達成

のためには、十分な降圧と高血圧治療の継続が必要となる。降圧治療の中断の主要な原因は、血圧降下薬の副作用である。カンデサルタンをはじめとするARBの副作用の発現率はプラセボと同等であることが示されており、今後の高血圧治療においてARBはますます重要な役割を果たすことが期待される。また、超高齢化を迎えたわが国において、健康寿命を損なう主要原因が脳卒中後遺症であることを考えるとき、ACCESS試験やSCOPE試験で得られた知見は、今後の高血圧治療の効果に対し大いなる期待を抱かせてくれる。

文 献

- 1) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
- 2) Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al: Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction. : a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
- 3) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- 4) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- 5) Cohn JN, Tognoni G: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
- 6) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 7) de Zeeuw D, Remuzzi G, Kirch W: Pharmacokinetics of candesartan cilexetil in patients with renal or hepatic impairment. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 2): S37-42.
- 8) 熊谷裕生, 佐方克史, 松浦友一ら: 慢性腎炎におけるARBとACEIの腎保護効果の比較. *日本臨床* 2002; 60: 2005-13.
- 9) Lacourciere Y, Asmar R: A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1181-7.
- 10) Porcelatti C, Omboni S: Switching from ACE inhibitors, beta-blockers, calcium antagonists or diuretics to candesartan improves efficacy and tolerability. *Blood Press* 2002; 11: 310-9.
- 11) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
- 12) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
- 13) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
- 14) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
- 15) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al: The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
- 16) Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.