

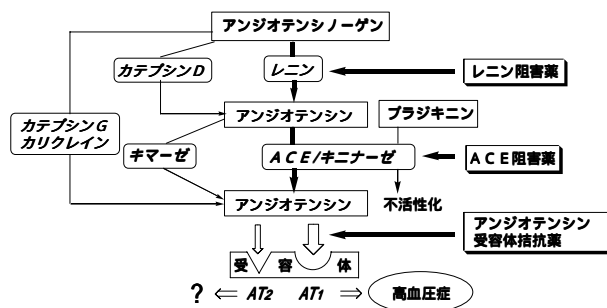
高血圧症治療薬 カンデサルタンシレキセチル

- 新規アンジオテンシン 受容体拮抗薬の創製 -

武田薬品工業(株)
医薬研究本部 化学研究所
久保恵司

1. はじめに

レニン・アンジオテンシン系(RAS)は重要な血圧調節系であり、高血圧症をはじめ心不全や糖尿病性腎症などの病態に関与している。この系の活性因子アンジオテンシン(A)は、その受容体に結合して血管収縮などを引き起こして血圧上昇など様々な生理作用を発揮するため、Aを抑制する方法論の研究がなされてきた。その結果、Aの生合成を阻害するアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が1980年代に高血圧症治療薬として開発されたが、これらの薬剤には作用機序に基づく咳等の副作用やACE以外の酵素系により生成するAの作用を抑制できないなど解決すべき問題点が残されていた。また、レニン阻害薬は未だ臨床応用されているものはない。一方、A受容体拮抗薬(ARB)は種々の生合成経路から生じるAと受容体レベルで拮抗するため、より選択的有効性の高い降圧薬になると期待されていた。



歴史的には、Aそのものを基にしたペプチド型受容体拮抗薬の研究が古くからなされていたが、低い経口吸収性・短い生体内半減期に加えて部分アゴニスト活性を有するなどの課題が未解決であり、医薬品としての価値はなかった。

2. 非ペプチド型A 受容体拮抗薬の発見

ペプチド型受容体拮抗薬の欠点を克服できると考えられる非ペプチド型受容体拮抗薬は、1970年代後半に当社で見いだされたベンジルイミダゾール-5-酢酸誘導体(2)が世界で最初の例である。2-アミノ-3,3ジクロロアクリロニトリル(ADAN(1))を用いた新規複素環化合物の合成・薬理研究から、CV-2198(2a)に利尿作用およびAによる血管収縮反応と昇圧反応を特異的に抑制する作用を発見した。さらにCV-2198(2a)の化学修飾を行った結果、利尿作用とA受容体拮抗作用が増強された2-フェニル誘導体CV-2973(2c)および強力なA拮抗作用を有するが利尿作用のない2-アルキル誘導体CV-2961(2b)を見いだした(図2)。

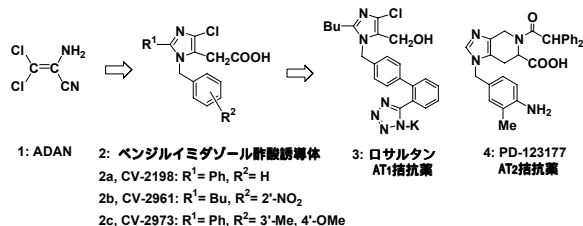


図2 非ペプチド型A 受容体拮抗薬の研究経緯

1982年、当社のベンジルイミダゾール酢酸誘導体(2)の特許公開は、これまでペプチド型拮抗薬一辺倒の研究に一石を投じ、A₁R₂Bの研究に新たな展開をもたらした。Parke-Davis や Du Pont の研究陣は 2b をリード化合物として新たに A₁R₂Bの研究に着手し、1987年にはこれら2社の特許が公開された。Parke-Davis はイミダゾピリジン誘導体 (PD-123177、4) を、Du Pont はビフェニルテトラゾール誘導体(ロサルタン、3)を見いだした(図2)。後に明らかになったように、前者はA₁受容体のサブタイプAT₂受容体に特異的で降圧作用を示さなかったのに対して、後者はサブタイプAT₁受容体に特異的で、経口投与により降圧作用を示した。

3. カンデサルタンの発見

我々は、Du Pont が見いだしたテトラゾリルピフェニルメチル側鎖に着目するとともに、化合物(2)のA₁受容体拮抗作用発現において重要であった1)イミダゾール-5-酢酸部位、および2)2位アルキル側鎖、また3)A₁の受容体結合に重要なC末端フェニルアラニンのカルボキシル基を有する種々の複素環化合物をデザイン、合成した(図3)。これら合成化合物の多くにA₁受容体拮抗作用が認められたが、中でもベンズイミダゾール誘導体(5)は優れたA₁受容体拮抗作用を有し、その構造活性相関は極めて特徴的であった。即ち、1)2つの酸性基(カルボキシル基とテトラゾール環)、2)適切な長さのアルキル側鎖(例、エトキシ基)および3)テトラゾリルピフェニルメチル側鎖をもち、かつ4)

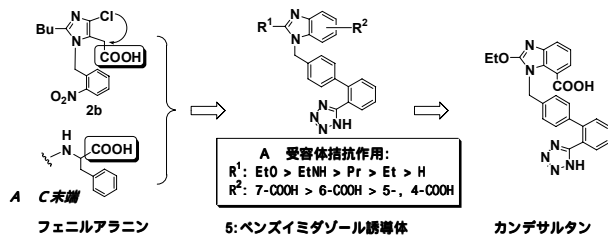


図3 カンデサルタンへのデザインと発見

これらの3つの置換基が隣り合う構造を持つことが強力なA₁受容体拮抗作用発現に必須であることが明らかになった。¹⁾表1に示したように7-カルボン酸体(カンデサルタン)が他の6-、5-、4-カルボン酸体に比べ、特に強力なA₁受容体拮抗作用を示した。²⁾

表1 2-エトキシベンズイミダゾールカルボン酸誘導体のA₁拮抗作用

| カルボキシル基の置換位置 | 受容体結合阻害作用 | |
|-----------------|------------------|--------------------------------|
| | ウサギ大動脈画分 Ki (nM) | 血管収縮抑制作用 IC ₅₀ (nM) |
| 7-COOH(カンデサルタン) | 0.64 | 0.2 |
| 6-COOH | 67.7 | 1.9 |
| 5-COOH | 1240 | 190 |
| 4-COOH | 991 | 130 |

4. カンデサルタンの化学構造と薬理学的特徴

カンデサルタンは、ウサギ胸部大動脈膜画分を用いたAT₁受容体結合阻害実験で強力かつ競合的に阻害(ki = 0.64 nM)したが、ウシ小脳膜画分のAT₂受容体に親和性はなくAT₁選択的であった。また、ウサギ胸部大動脈標本のA₁による収縮反応を濃度依存的に抑制したが、カリウム、ノルエピネフリン、セロトニン、プロスタグランジンF₂、エンドセリンによる血管収縮には影響しなかった。これらのことから、カンデサルタンはA₁に特異的でAT₁受容体選択的な拮抗薬であることが示された。³⁾血管のA₁による収縮抑制作用は、A₁による収縮曲線の最大収縮を抑制するinsurmountableな抑制様式を示した(pD'₂ = 9.97)。一方、ロサルタンはA₁の収縮曲線を右方へ平行移動させ最大収縮を抑制しないsurmountableな抑制様式を示した(pA₂ = 8.25)。⁴⁾さらに、³H]カンデサルタンを用いた受容体との結合・解離速度の実験結果より、カンデサルタンはA₁に比べてゆっくり結合し(結合速度定数、k₁ = 0.0059 min⁻¹nM⁻¹)、一旦結合すると解離しにくい(結合解離定数、k₋₁ = 0.0104 min⁻¹nM⁻¹)特性を有する事が明らかになった。⁵⁾

カンデサルタンの化学構造上の特徴は2つの

酸性基を持つことにあり、テトラゾリルピフェニルメチル側鎖と2位エトキシ基とが受容体との1次の結合に重要な役割(アドレスドメイン)を果たし、7位カルボキシル基がAT₁受容体との結合をさらに強める2次的な役割(アンカードメイン)をしていると考えられる(図4)。²⁾そして、このような化学構造に起因する相互作用が、カンデサルタンはA受容体と特異的に結合し一旦結合すると離れにくい、すなわち薬理的にはinsurmountableな拮抗作用、臨床的には強い活性と長い持続性という特徴を発揮させていると推察される^{4, 5, 6)}。

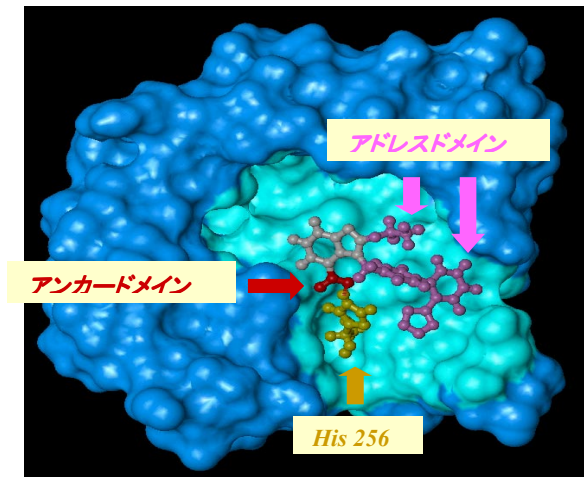


図4 カンデサルタンとA受容体との結合モデル

5. カンデサルタンシレキセチルの合成と薬理作用

ラットにおけるAによる昇圧反応をカンデサルタンは経口投与で強力かつ持続的に抑制($ID_{50} = 0.03 \text{ mg/kg}$)したが、薬物動態試験の結果、生物学的利用率(BA)は5%程度と低いものであり、経口剤として開発するには不十分と考えられた。その原因は分子内に2つの酸性基が存在することにあると考え、それらのプロドラッグ化による経口吸収性の改善を図った。7位カルボキシル基の低級アルキルエステル体は優れた経口吸収性を示したが、活性型へ変換されにくかったため、酵素的に加水分解されや

すく、β-ラクタム系抗生物質の領域で広く用いられているダブルエステルプロドラッグ体を合成し、そのBAを調べた。その結果、ベンズイミダゾール環7位カルボキシル基をプロドラッグ化したシクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル体(カンデサルタンシレキセチル)にBA改善に基づく持続的かつ強力な昇圧反応抑制作用を認めた(図5)。^{3, 7}

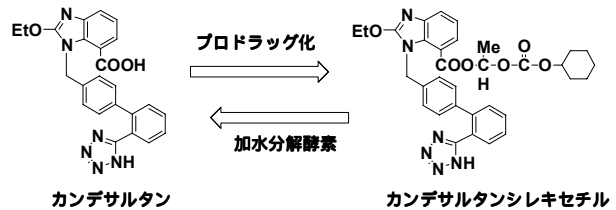


図5 カンデサルタンのプロドラッグ化

高血圧自然発症ラット(SHR)においてカンデサルタンシレキセチル(0.1, 1, 10 mg/kg, p.o.)の連続投与により用量依存的で24時間以上持続する降圧作用が認められ、そのED₂₅値は0.68 mg/kgであった。また、その間心拍数にはほとんど影響なく、休薬後血圧はゆっくりと元に戻りリバウンド現象は認められなかった(図6)。⁸⁾さらに、実験的高血圧動物モデル(2腎性高血圧ラットおよびイヌ、1腎性高血圧ラット)においても、カンデサルタンシレキセチルは低用量から持続的な降圧作用を示した。

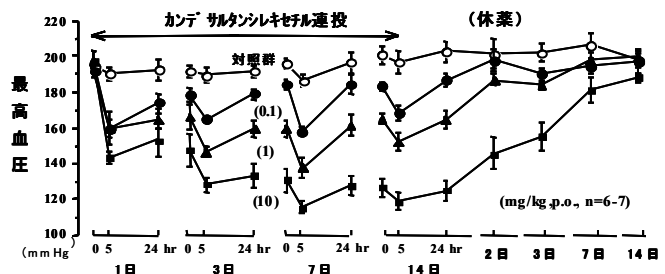


図6 SHRにおけるカンデサルタンシレキセチルの降圧効果

6. 臨床試験、申請、承認、発売

日本における臨床試験成績(928例)では、⁹⁾軽・中症本態性高血圧症患者および腎障害を伴う本態性高血圧症患者においてカンデサルタンシレ

キセチル 2~12mg/日の 8~12 週間の投与による有効性はそれぞれ 72 および 63%で、副作用の発現率はそれぞれ 9.9 および 7.3%であった。また、本態性高血圧症外来患者(262 例)を対象にしたカンデサルタンシレキセチル(4~12mg/日)とマレイン酸エナラプリル(5~20mg/日)の 12 週間単独投与における降圧作用および安全性を二重盲検群間比較法で検討した。¹⁰⁾その結果、カンデサルタンシレキセチルおよびマレイン酸エナラプリルの有効率はそれぞれ 74%および 66%で、両群間は同等であった。また、安全面では概括安全度判定および副作用に関してカンデサルタンシレキセチルの安全性が有意に高かった。特に咳の発現はカンデサルタンシレキセチルの 1.5%に対しマレイン酸エナラプリルでは 15%と ACE 阻害薬での発現率が有意に高かった。これらの成績から、本薬 4~12mg での降圧作用はマレイン酸エナラプリル 5~20mg と同等であり、その用量別累積有効率の比較から本薬の通常 1 日用量は 4~8mg と判断された。さらに、心肥大を伴う高血圧症患者では心機能を悪化させること無く左心室肥大を改善した。上記の試験成績をもとに 1996 年 8 月に製造申請し、1999 年 2 月製造承認、同年 6 月より発売(商品名:プロプレス)された。

一方、海外での臨床試験は国内とほぼ同時期にドイツで開始され、その後スウェーデン、さらにヨーロッパ全域、北米大陸へと日米欧 3 極で行われた。1996 年 9 月に英国で申請、1997 年 4 月英国での承認後、EU での相互承認を得て、1997 年 10 月 20 日にスウェーデンを皮切りにヨーロッパ各国で Blopress(英、仏以外)、Amias(英)、Kensen(仏)の商品名で発売された。米国では AstraZeneca が 1998 年 10 月より Atacand の商品名で販売している。カンデサルタンシレキセチルは 2003 年 1 月現在 66 カ国で発売され、さらに、南北米大陸、豪州、アジアなど、11 カ国で承認または申請済みである。

7 . 終わりに

1999 年の WHO / I S H 高血圧治療ガイドライン、2000 年日本高血圧学会による高血圧治療ガイドラインにおいて、ARB が初めて高血圧症治療薬の第一次選択薬として位置付けられた。すなわち、ARB には次世代の高血圧症治療薬として大きな期待が寄せられている。

8 . 参考文献

- 1) Kubo K. *et al.*, *J. Med. Chem.* **36**, 1772 (1993)
- 2) Kubo K. *et al.*, *J. Med. Chem.* **36**, 2182 (1993).
- 3) Shibouta Y. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **266**, 114 (1993).
- 4) Noda M. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* **46**, 311 (1993).
- 5) Ojima M. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **319**, 137 (1997).
- 6) Inada Y. *et al.*, *J. Hum. Hypertens.* **13** (Suppl 1), S75 (1999).
- 7) Kubo K. *et al.*, *J. Med. Chem.* **36**, 2343 (1993).
- 8) Inada Y. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**, 1540 (1994)
- 9) Ogihara T. *et al.*, *J. Human Hypertens.* **13**, S27-S31 (1999).
- 10) Arakawa K. *et al.*, *臨床医薬* **14**, 871-918 (1998).