

やくほう紙

第66号 <8月発行>
2014年(平成26年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 竹内 典子

アテディオ®配合錠

—選択的AT1受容体ブロッカー/持続性Ca拮抗薬合剤—

はじめに

至適血圧（収縮期血圧120mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満）を超えて血圧が高くなるほど、心血管病、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎臓病などの罹患リスクおよび死亡リスクは高くなることが明らかになっています¹⁾。降圧治療の目的は、食生活、身体活動、飲酒・喫煙などの生活習慣を見直し、降圧薬で血圧を降下させることにより心血管病の発症・進展・再発を抑制し、死亡を減少させることです。

降圧薬を服用し、血圧が140/90mmHg未満にうまくコントロールされている患者の割合は、過去30年間で上昇しましたが、男性で約30%、女性では40%と、まだまだ血圧が十分にコントロールされていません²⁾³⁾。

高血圧

診察室での血圧が、普段（家庭血圧<135/85mmHg）よりも高くなってしまふ白衣高血圧を除き、収縮期血圧140mmHg以上かつ/または拡張期血圧90mmHg以上の場合に、高血圧と診断されます。一方で診察室では正常域血圧であっても、家庭血圧が135/85mmHg以上となる仮面高血圧もあります。

高血圧治療の対象となるのは、診察室血圧が140/90mmHg以上のすべての高血圧患者です。ある特定の原因をもって血圧が高くなってしまふ二次性高血圧を除外したうえで、血圧値と血圧以外の危険因子（糖尿病、65才以上の高齢者、喫煙、脂質異常症、BMI \geq 25の肥満、メタボリックシンドローム、若年発症の心血管病の家族歴）、高血圧性臓器

障害や心血管病の有無によって、3段階のリスクレベルに分類します。そして、生活習慣の改善を指導したのち、個々の患者のリスクレベルに応じて降圧薬による治療開始時期が決定されます⁴⁾。高リスクの場合には、直ちに降圧薬治療が開始されますが、低リスクおよび中等リスクの場合には、生活習慣の改善による血圧値の変化を評価したうえで、降圧薬治療の必要性を検討します。

一般的な降圧目標は診察室血圧140/90mmHg未満、家庭血圧135/85mmHg未満です。後期高齢者や、糖尿病、CKD（蛋白尿陽性）、脳血管障害および冠動脈疾患の合併がある場合には、個別に降圧目標を設定する必要があります。

降圧薬

Ca拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬（含 α β 遮断薬）の5種類の主要降圧薬はいずれも心血管病抑制効果が証明されています。それぞれ積極的適応（表1）、禁忌や慎重投与となる病態が

表1 主要降圧薬の積極的適応

	Ca拮抗薬	ARB/ ACE阻害薬	サイアザイド系 利尿薬	β 遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
頻脈 (非ジヒドロピリジン系)	●			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
CKD (蛋白尿-)	●	●	●	
CKD (蛋白尿+)		●		
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS ³⁾		●		
骨粗鬆症			●	
誤嚥性肺炎		● (ACE阻害薬)		

*1 少量から開始し、注意深く漸増する。 *2 冠攣縮性狭心症には注意
*3 メタボリックシンドローム

文献(4)より引用

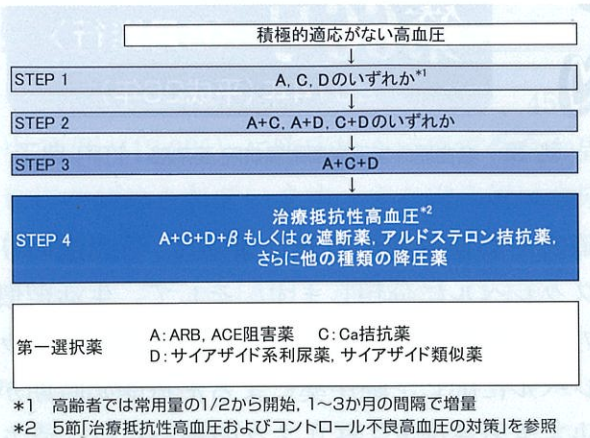


図1 積極的適応がない場合の高血圧治療の進め方
文献(4)より引用

存在し、それに合致した降圧薬が選択されます。そのなかでも、高血圧患者に広く最初に選択されるべき薬剤としては、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、少量の利尿薬が挙げられます。

一般的に降圧薬の投与にあたっては単剤を少量から開始しますが、副作用が現れる場合や、ほとんど降圧効果が得られない場合は他の降圧薬に変更します。降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与します。この場合、降圧薬の量を倍増するよりも、種類の異なる他の

降圧薬を少量ずつ併用するほうが良好な降圧効果が得られることが知られています⁵⁾。併用が推奨される組み合わせは、①ACE阻害薬あるいはARBとCa拮抗薬、②ACE阻害薬あるいはARBと利尿薬、③Ca拮抗薬と利尿薬となります(図1)。

降圧薬配合剤の使用は、服薬錠数を少なくし、処方方を単純化し、アドヒアランスの改善に有用です。配合剤の薬価はそれぞれの単剤の合計よりも安価に設定されており、医療経済的にもメリットがあります。一方、配合剤は用量が固定されており、初期投与すると過度な血圧低下のおそれがあるため、まずは単剤ないしは2剤の併用から開始し、用量を固定したうえで、配合剤へと切り替えることが推奨されています。

■アテディオ配合錠(バルサルタン/シルニジピン配合錠)

アテディオ配合錠は、ARBに分類されるバルサルタン80mgとジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に分類されるシルニジピン10mgを含む配合剤です。心臓と腎臓、2つの臓器の保護効果を期待して、2014年5月に持田製薬より発売されました。

バルサルタンは、アンジオテンシンⅡ受容

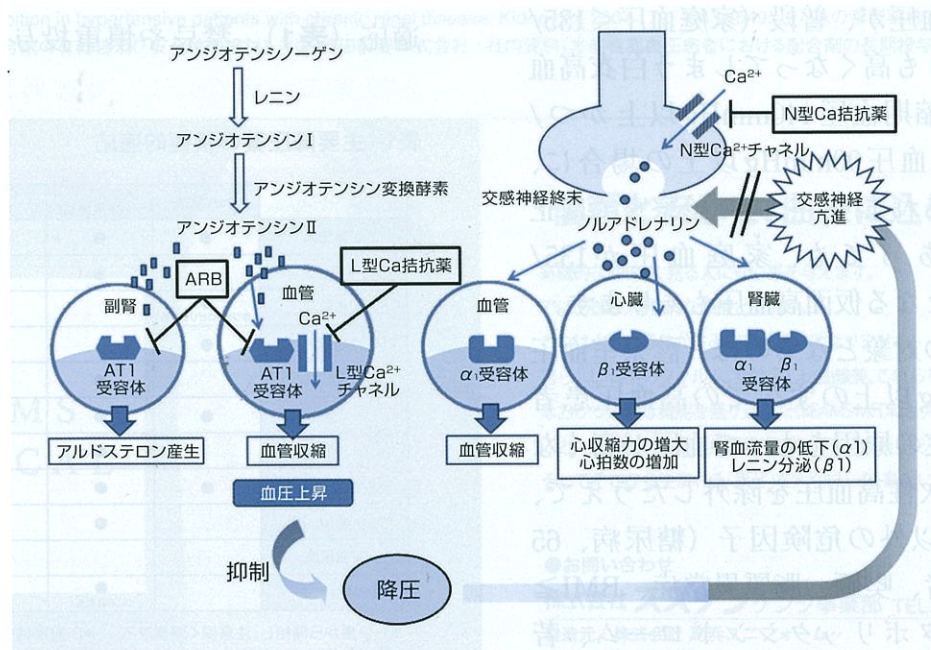


図2 アテディオ配合錠の作用機序

文献(6)より引用・改変

体のサブタイプであるAT1受容体に結合し、アンジオテンシンⅡによる強力な血管収縮作用、体液貯留作用、交感神経の活性化を抑制することによって降圧効果を発揮します。

シルニジピンは血管平滑筋細胞膜のL型Caチャンネルに作用してCa²⁺流入をブロックすることにより血管収縮を抑制し、降圧効果を発揮します。さらに、シルニジピンは交感神経終末に存在するN型Caチャンネルも同時にブロックすることにより、降圧に伴う交感神経の興奮によって引き起こされるノルアドレナリンの放出を抑制し、心拍数の上昇やストレス性昇圧を抑制する⁶⁾ほか、レニン分泌の抑制、アルドステロンの産生抑制⁷⁾に働くことから、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の悪循環を断ち切ることが期待されています(図2)。また、腎臓においては糸球体の輸出および輸入細動脈いずれをも拡張し、尿蛋白排泄量を減少させることから、優れた腎保護効果を発揮します⁸⁾。

単剤として成人には、バルサルタンは40～160mg、シルニジピンは5～20mgが用いられることを参考に、本剤は原則として、バルサルタン80mgおよびシルニジピン10mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合の切り替えとしての使用を検討することとなります。

臨床効果

○単剤を比較対照とした検証試験⁹⁾

本態性高血圧症患者574例を対象に、観察期間として4週間のプラセボ投与後に、シルニジピン10mg単剤投与、バルサルタン80mg単剤投与またはアテディオ配合錠を1日1回朝食後に8週間経口投与しました。

収縮期血圧および拡張期血圧の降下度は、各々の単剤投与群に比較し、アテディオ配合錠投与群において有意に大きいという結果となりました(図3A)。観察期間中の血圧の推移をみると、アテディオ配合錠

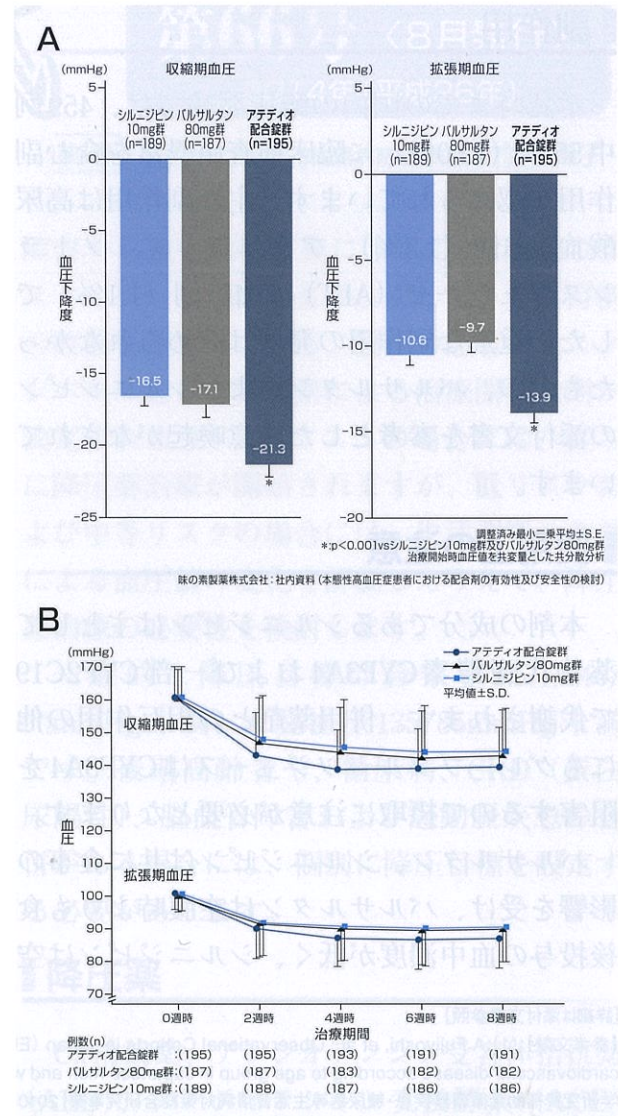


図3 8週間投与におけるアテディオ配合錠と各単剤の血圧下降度(A)と血圧推移(B)

文献(9)より引用

を投与した場合には、4週目まで血圧低下が続き、それ以降は低下したレベルで血圧が維持されました(図3B)。また、収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満となった患者の割合は、アテディオ配合錠投与群において46.7%、シルニジピン単剤投与群25.9%、バルサルタン単剤投与群25.7%であり、アテディオ配合錠の降圧効果の優越性が検証されました。

○長期投与試験¹⁰⁾

本態性高血圧患者128例を対象にアテディオ配合錠を1日1回朝食後に52週間投与したところ、その降圧効果は52週間にわたり安定して維持されました。

副作用

承認時までの国内の臨床試験では、459例中55例(12.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められています。主な副作用は高尿酸血症6例(1.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加5例(1.1%)でした。重篤な副作用の発現は認められなかったものの、バルサルタンおよびシルニジピンの添付文書を参考とした注意喚起がなされています。

使用上の注意

本剤の成分であるシルニジピンは主として薬物代謝酵素CYP3A4および一部CYP2C19で代謝されます。併用薬剤との相互作用の他にもグレープフルーツジュースはCYP3A4を阻害するので摂取に注意が必要となります。

バルサルタン、シルニジピンは共に食事の影響を受け、バルサルタンは空腹時よりも食後投与の血中濃度が低く、シルニジピンは空

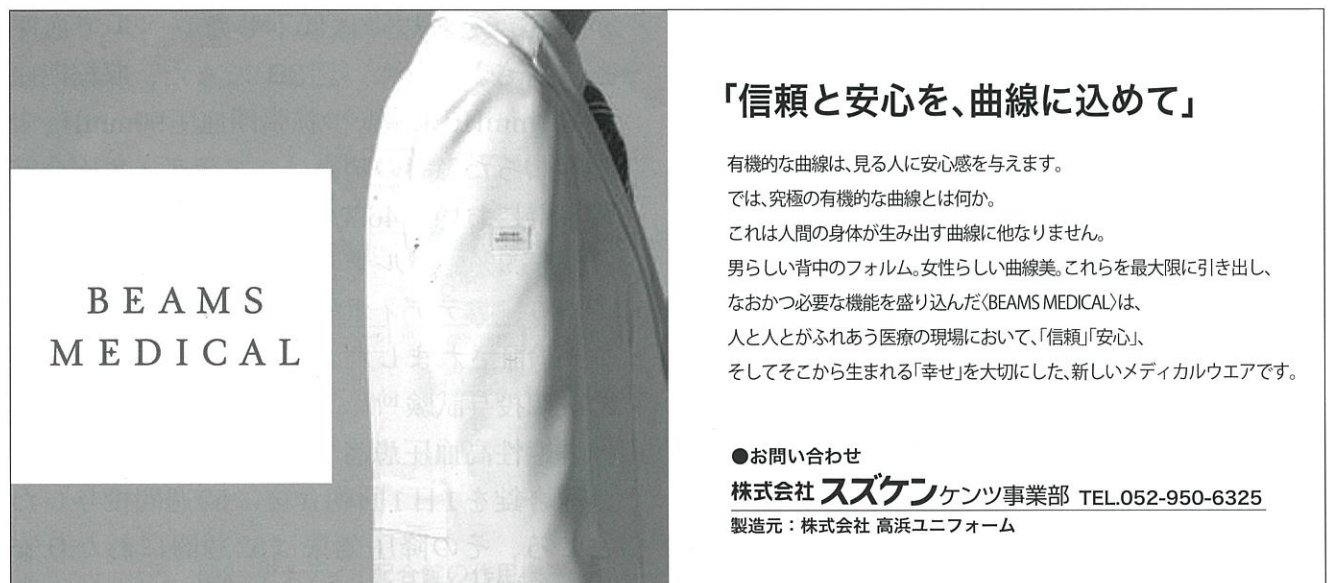
腹時よりも食後投与の血中濃度が高くなります。臨床試験で有効性・安全性が確認されたのは「1日1回朝食後」であり、安定した降圧効果を得るためには、決められた用法を守るよう伝えることが大切です。

おわりに

本邦では服薬アドヒアランスの改善を目的とした降圧薬配合剤が続々と登場していますが、本剤はL/N型Caチャンネルブロック作用をもつシルニジピンを配合する初めてのARB/Ca拮抗薬配合剤であり、降圧に加え、降圧時のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の悪循環を断ち切ることによる心腎保護作用が期待されています。『高血圧治療ガイドライン2014』ではARBとCa拮抗薬の組み合わせが第一選択の一つに位置付けられており、本剤は臨床試験において優れた降圧効果を示したことから、降圧目標の達成に大きな役割を担うことが期待されます。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) A Fujiyoshi, et al; Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012; 35: 947-953. (2) 三浦克之(研究代表者). 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書. 2013. (3) K Miura, et al. Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ J* 2013; 77: 2226-2231. (4) 日本高血圧学会: 高血圧治療ガイドライン2014 (5) DS Wald, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300. (6) A Takahara. Cilnidipine: a new generation Ca²⁺ channel blocker with inhibitory action on sympathetic neurotransmitter release. *Cardiovasc Ther* 2009; 27: 124-139. (7) S Aritomi, et al. Effects of an N-type calcium antagonist on angiotensin II-renin feedback. *Hypertens Res* 2011; 34, 193-201. (8) T Fujita, et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007; 72, 1543-1549. (9) 味の素製薬株式会社: 社内資料(本態性高血圧患者における配合剤の有効性及び安全性の検討) (10) 持田製薬株式会社: 社内資料(本態性高血圧患者における配合剤の長期投与時の安全性及び忍容性の検討)



「信頼と安心を、曲線に込めて」

有機的な曲線は、見る人に安心感を与えます。

では、究極の有機的な曲線とは何か。

これは人間の身体が生み出す曲線に他なりません。

男らしい背中フォルム。女性らしい曲線美。これらを最大限に引き出し、なおかつ必要な機能を盛り込んだ「BEAMS MEDICAL」は、人と人がふれあう医療の現場において、「信頼」「安心」、そしてそこから生まれる「幸せ」を大切にしたい、新しいメディカルウェアです。

●お問い合わせ
株式会社 **スズケン** ケンツ事業部 TEL.052-950-6325
製造元: 株式会社 高浜ユニフォーム