TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1
1. 非臨床試験計画概略 2
2. 薬理試験 2
2.1. 効力を裏付ける試験 2
2.2. 副次的薬理試験 4
2.3. 安全性薬理試験 4
2.4. 薬力学的薬物相互作用 4
3. 薬物動態試験 4
4. 毒性試験 4
5. 総括及び結論 4
6. 参考文献 5

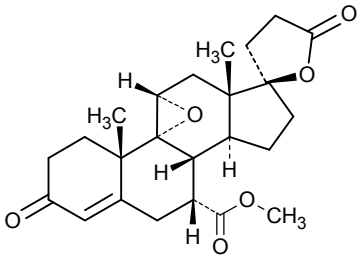
LIST OF FIGURES

Figure 1. エプレレノンの構造 2

1. 非臨床試験計画概略

エプレレノンは，鉱質コルチコイド受容体へのアルドステロンの結合を阻害する選択的抗アルドステロン薬である。既存の抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンと比較して，エプレレノンはヒトアンドロゲン，プロゲステロンおよびグルココルチコイド受容体に対する親和性が低い。エプレレノンの構造を Figure 1 に示す。

Figure 1.　エプレレノンの構造



エプレレノンは本邦において 2007 年 7 月に高血圧症の適応で承認されている。初回承認申請時に提出されたエプレレノンの非臨床試験成績により，本薬の高血圧症に関する有効性および臨床での長期間の投与に関する安全性が支持された。今回の「慢性心不全」の効能・効果を追加する一部変更承認申請では，効力を裏付ける試験として心不全動物モデルに対する効果を中心に記載し，副次的薬理試験では高血圧動物モデルにおける本薬の心保護作用について述べた。安全性薬理試験，薬物動態試験，毒性試験については初回申請時から新しい試験を実施していない。なお，本薬の高血圧症に対する既承認の臨床最大用量は 100 mg/日であり，今回申請する慢性心不全に対する臨床最大用量は 50 mg/日である。

2. 薬理試験

2.1. 効力を裏付ける試験

アルドステロンは心臓および血管に存在する鉱質コルチコイド受容体に対するホルモン作用を介して，心室肥大や線維症を惹起する等の有害な心血管作用を有することが知られている[1]。心不全および高血圧の動物モデルを用いてエプレレノンを評価した非臨床試験の結果はこの仮説を支持している。

ラットの大動脈狭窄による圧負荷モデルにおける心肥大はエプレレノン（100 mg/kg/日，混餌投与）による抗アルドステロン作用により抑制された。また，鉱質コルチコイド受容体に結合しアルドステロンによる活性化を阻害するグルココルチコイドを不活性代謝物に変換する 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2（11β-HSD2）を心臓に選択的に高発現させ，内因性のアルドステロンによる鉱質コルチコイド受容体の活性化を亢進させたトランスジェニックマウスを作成した。このマウスは血圧の上昇を伴わずに重度の心肥大を発症し，4～6 ヵ月齢で心不全により死亡した。当該マウスにエプレレノン（200 mg/kg/日，混餌投与）を 1 ヵ月齢から 2.5 ヵ月投与したところ，収縮期血圧の変化なしに心臓の構造的傷害および機能不全が改善された。

エプレレノンの有効性は心筋梗塞後モデルにおいても評価された。即ち，ラットの左冠状動脈を結紮することにより心筋梗塞を惹起し，心筋梗塞処置後 12～18 時間からエプレレノン投与（150 mg/kg，1 日 2 回経口投与）を開始したところ，梗塞治癒に重要な梗塞部位のコラーゲン沈

着（回復性線維症）には影響を与えず，反応性線維症を抑制した。また，同じ動物モデルを用いた別の試験では，エプレレノン（100 mg/kg/日，混餌投与），アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるエナラプリル（10 mg/kg/日，飲水投与）および両者の併用を 56 日間投与することによる効果を検討した。いずれの投与群も左室拡張亢進および心肥大の抑制ならびに左室駆出分画の改善がみられたが，エプレレノンの心保護作用のみ血圧低下作用なしに認められた。さらに，心筋梗塞後モデルを用いた検討はマウスにおいても実施され，この試験ではエプレレノン（200 mg/kg/日，混餌投与）の 12 週間投与は，左室駆出分画および心拍出量を有意に改善し，左室収縮期面積，左室重量，間質コラーゲン分画および心筋細胞横断面積を減少させたが，有意な血圧低下はみられなかった。一方，エナラプリル（20 mg/kg/日，飲水投与）も同様の有効性を示したが血圧低下もみられた。

エプレレノンの有効性はイヌを用いた虚血性心不全モデルにおいても評価した。このモデルでは冠状動脈にマイクロスフェアを 1 週間以上の間隔で逐次適用する冠内微小塞栓術により左室駆出分画が 30～40%減少する心不全を発症させた。その後，エプレレノン（10 mg/kg，1 日 2 回経口投与）を 3 ヵ月間投与したところ，心不全の進展が抑制され，左室駆出分画が維持された（無処置群では有意に減少）。またエプレレノン群では，無処置群と比較して，心筋の毛細血管密度が有意に増加し，心筋細胞の横断面積および間質性コラーゲンの容積分画は減少した。またはエプレレノンは心臓のゼラチナーゼ活性の上昇を有意に抑制し，bFGF の mRNA 発現減少を回復させた。

心筋梗塞に加え，長期間の高血圧症は心不全の一般的な原因のひとつである。高血圧性心不全（SHHF-Gmi-/fa^{cp}）ラットは高血圧を伴う拡張型心筋症の先天性モデルで，ヒトの疾患状態のいくつかの症状を呈している[2]。SHHF ラットは週齢に応じて，心筋梗塞患者でみられる多くの生化学的および生理学的な代償性システムが活性化される。そこにはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）の活性化，利尿ペプチドの上昇，拡張末期容積の上昇，左室駆出分画の減少および腎機能不全が含まれる。SHHF ラットを用いてエプレレノンの有効性を評価した 1 つ目の試験では，14 ヵ月齢の SHHF ラットに，エプレレノン（100 mg/kg/日，混餌投与），エナラプリル（10 mg/kg/日，飲水投与）または両者の併用を 13 週間投与したところ，心臓および腎臓の構造的および機能的障害がエプレレノンもしくはエナラプリルの投与により抑制された。また，エプレレノンとエナラプリルの併用投与群では，心肥大パラメータがさらに顕著に改善した。2 つ目の試験では，3.5 ヵ月齢の SHHF ラットにおいて重篤な心不全が発症する前から，エプレレノン（100 mg/kg/日，混餌投与）を 56 週間投与したところ，心臓のリモデリングが抑制され，心機能が改善した。さらに，左室のオステオポンチン（OPN）遺伝子発現および血漿中 OPN 濃度がエプレレノン投与により低下した。OPN はアルドステロンおよび食塩負荷高血圧症ラットの心臓および腎臓で高発現がみられる炎症性サイトカインである。

ラットを用いた心不全モデルでは，エプレレノンは 100 mg/kg/日の混餌投与により有効性が確認された。正常ラットに同用量を投与して曝露量を検討したところ， Cmax および $AUC_{0\text{-}24}$ 値はそれぞれ，0.612 µg/mL および 9.35 µg•h/mL であった。これらの値は，慢性うっ血性心不全患者（外国人）にエプレレノンの 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの値（それぞれ，1.418 µg/mL および 11.622 µg•h/mL）と類似していた。

2.2. 副次的薬理試験

エプレレノンの心保護作用は，高血圧の動物モデルにおいても確認した。この作用は血圧低下作用を伴わない場合でも認められた。

一側性腎摘出したラットを用いたアルドステロン/食塩負荷高血圧モデルでは, 冠動脈に 2 週間後から血管炎が現れはじめ，心筋に巣状の虚血/壊死変化を生じた。また，これに先立ち炎症性分子であるシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2），単球走化性タンパク質-1（MCP-1）および OPN の発現上昇が認められた。エプレレノン（100 mg/kg/日，混餌投与）は炎症性分子発現およびその後の心筋および血管の傷害を抑制した。

類似の動物モデルとして，ラットにアンジオテンシン-II（Ang II）/食塩負荷することにより心筋傷害を惹起させた。このモデルでは，エプレレノン（50 mg/kg，1 日 2 回経口投与）は血圧低下作用を示すことなしに心肥大および心筋傷害を抑制した。また，（一酸化窒素合成酵素の阻害剤である）N^{ω}-nitro-L-arginine methyl ester（L-NAME）/Ang II/食塩負荷高血圧モデルにおいてもエプレレノン（50 mg/kg，1 日 2 回経口投与）は心筋傷害を抑制し，有意な血圧低下はみられなかった。これらの試験でのエプレレロンと類似の心保護作用は副腎摘出（ADX）によっても認められ，さらにアルドステロンを投与することにより ADX による保護作用は消失した。

2.3. 安全性薬理試験

該当資料なし

2.4. 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし

3. 薬物動態試験

該当資料なし

4. 毒性試験

該当資料なし

5. 総括及び結論

エプレレノンはいくつかの心不全動物モデルにおいて病態の進展を抑制し，左室リモデリングが抑制され，心臓の機能が維持された。これらのモデルにおけるエプレレノンの有効性は，心不全の原因および血圧低下作用に依存せず，病態の初期または後期に投与するかに関わらず認められた。また，ラット心筋梗塞後モデルでは，梗塞後 24 時間以内にエプレレノンの投与を開始したが，梗塞の治癒に対する有害な影響または梗塞の拡大はみられず，ヒトで心筋梗塞の発症日にエプレレノンを投与しても梗塞の治癒に有害な影響は与えないことが示唆された。

アルドステロンは腎臓においてナトリウムの再吸収を促進し，血液量および血圧を調節する。さらに，現在ではアルドステロンが腎臓ではなく，心臓および血管に存在する鉱質コルチコイド受容体に対するホルモン作用を介して，有害な心血管作用を有することが知られている[1]。また，副腎以外のアルドステロン生合成に関わる酵素が心臓，血管および脳で同定されている[3, 4]。エプレレノンの高血圧モデル動物における心保護作用は，少なくとも部分的には心臓における炎症促

進性分子の発現を抑制することにより，その後の血管および心筋の傷害を抑制したと考えられた。イヌの虚血性心不全モデルでは，エプレレノンは左室リモデリングおよび機能障害の進展を抑制し，毛細血管密度の有意な増加および心筋のゼラチナーゼ活性の上昇抑制と関連していた。またウサギを用いた検討から[5]，心不全における本薬の心保護作用は，アルドステロンによって阻害される Na^+-K^+-ATPase の機能回復によっても説明できる可能性がある。

ラットの心不全モデルで有効性が認められ用量（100 mg/kg/日，混餌投与）における曝露量は慢性心不全に対する臨床用量（50 mg/日）におけるヒト曝露量と同等であった。

以上の非臨床試験成績から，エプレレノンは心臓に存在する鉱質コルチコイド受容体の活性化による有害作用を阻害することで心保護作用を示すものと考えられ，今回効能追加を申請する慢性心不全の適応症におけるエプレレノンの有効性が支持されるものと判断した。

6. 参考文献

1 Lombès M, Farman N, Bonvalet JP, et al. Identification and role of aldosterone receptors in the cardiovascular system. Ann Endocrinol (Paris) 2000;61:41-6.

2 Singal PK, Dixon IMC, Beamish RE, et al. Mechanisms of Heart Failure, 91-106. Kluwer Academic; 1995.

3 Takeda Y, Yoneda T, Demura M, et al. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. Hypertension 2000;36:495-500.

4 MacKenzie SM, Clark CJ, Fraser R, et al. Expression of 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain. J Mol Endocrinol 2000;24:321-8.

5 Mihailidou AS, Mardini M, Funder JW, et al. Mineralocorticoid and angiotensin receptor antagonism during hyperaldosteronemia. Hypertension 2002;40:124-9.