

TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1

緒言 2

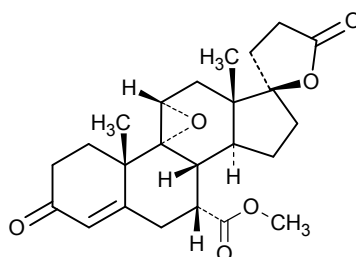
LIST OF FIGURES

Figure 1. エプレレノンの構造..... 2

緒言

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



本邦においてエプレレノンは 2007 年 7 月に高血圧症の適応で承認されているが、心不全の適応は取得していない。高血圧症の承認取得当時、すでに諸外国においてエプレレノンは心筋梗塞後心不全治療の標準薬として確立されており、本邦においても対面助言を経て心不全の適応取得を目的とした開発を進めていた。これと並行して、厚生労働省の未承認薬・適応外薬に係る開発の要望の公募が行われ、本薬に対し、日本心不全学会および日本循環器学会により、心筋梗塞後心不全に関する適応症の開発が要望された。その後、「第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 5 月に当社が開発要請を受けた。

エプレレノンの非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験および毒性試験）に関する資料は、初回承認申請時に提出済みである。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おらず、用法・用量は既承認の範囲内であるため提出すべき資料はない。

「効能・効果（案）」および「用量・用法（案）」を以下に示す（下線部は今回追加）。

【効能・効果】

セララ錠 25mg・50mg・100mg

高血圧症

セララ錠 25mg・50mg

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、 β 遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者

慢性心不全

【用法・用量】

高血圧症

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50 mg から投与を開始し、効果不十分な場合は100 mg まで増量することができる。

慢性心不全

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回25 mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回50 mg へ増量する。

ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25 mg から投与を開始し、最大用量は1日1回25 mg とする。

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	2
LIST OF FIGURES	2
1. まとめ.....	4
2. 効力を裏付ける試験.....	5
2.1. マウス慢性心不全モデルに対するエプレレノンの効果:アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤との比較 (報告書番号 D■■CM0036)	5
2.2. アルドステロン誘導性心不全トランスジェニックマウスモデルに対するエプレレ ノンの効果 (報告書番号 D■■CM0061)	5
2.3. 左室圧負荷による肥大性リモデリングに対するエプレレノンの効果(初回申請時提 出済参考資料 参ホ - 8)	7
2.4. ラット心筋梗塞後モデルにおける梗塞部位の治癒および心室リモデリングに対す るエプレレノンの効果 (報告書番号 BRD■■D1973a)	8
2.5. ラット心筋梗塞後モデルにおける心室リモデリングに対するエプレレノンの効 果: アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬との比較 (報告書番号 D■■CM0024)	8
2.6. SHHF ラットにおけるエプレレノンの短期間投与による効果: ACE 阻害薬との比較 (報告書番号 D■■CM0025)	10
2.7. SHHF ラットにおけるエプレレノンの長期間投与による効果 (報告書番号 D■■CM0083)	11
2.8. イヌにおけるエプレレノンの心不全の進展に対する効果(報告書番号 BRD■■D2120, BRD■■D2120-A1)	12
2.9. ヒト血中濃度との比較 (報告書番号 BRD■■D2139)	13
3. 副次的薬理試験.....	14
3.1. アルドステロン/食塩負荷高血圧による血管炎および心筋巣状壊死に対するエプレ レノンの抑制効果 (報告書番号 BRD■■D2054)	14
3.2. アンジオテンシン-II (Ang II) /食塩負荷心筋傷害モデルにおけるエプレレノンの効 果 (初回申請時提出済添付資料 ホ - 9)	15
3.3. L-NAME/Ang II/食塩負荷高血圧ラットモデル (初回申請時提出済参考資料 参ホ - 7)	16
4. 安全性薬理試験.....	17
5. 薬力学的薬物相互作用試験.....	17
6. 考察及び結論.....	17
7. 図表.....	18

LIST OF TABLES

Table 1.	心筋梗塞後ラットに対するエプレレノン, エナラプリルおよび両者の併用投与の 効果（投与 56 日）	9
Table 2.	SHHF ラットにおけるエプレレノン, エナラプリルおよび両者の併用投与によ る心および腎保護作用	11
Table 3.	SHHF ラットにおけるエプレレノンの長期投与の効果	12
Table 4.	イヌにおけるエプレレノン投与による虚血性心不全の進展抑制	12
Table 5.	ラットおよびヒトの薬物動態パラメータの比較	14

LIST OF FIGURES

Figure 1.	11 β -HSD2 高発現トランスジェニックマウスにおけるアルドステロン誘導性心 不全に対するエプレレノンの効果	7
Figure 2.	エプレレノンの心保護作用のメカニズム	13
Figure 3.	アルドステロン/食塩 4 週間負荷高血圧ラットにおけるエプレレノンの心保護 作用	15

略号および用語の定義一覧

略号, 用語	省略していない表現
11 β -HSD2	11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 ; 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2
ACE	angiotensin converting enzyme ; アンジオテンシン変換酵素
ADX	adrenalectomized ; 副腎摘出
α -MHC	α -myosin heavy chain ; α -ミオシン重鎖
Ang II	angiotensin-II ; アンジオテンシン-II
bFGF	basic fibroblast growth factor ; 塩基性線維芽細胞成長因子
BW	body weight ; 体重
COX-2	cyclooxygenase-2 ; シクロオキシゲナーゼ-2
CVF	collagen volume fraction ; コラーゲン容積分画
GC	glucocorticoid ; グルココルチコイド
CHF	chronic heart failure ; 慢性心不全
HW	heart weight ; 心臓重量
L-NAME	N ^o -nitro-L-arginine methyl ester
LVAd	left ventricular area in diastole ; 左室拡張期面積
LVAs	left ventricular area in systole ; 左室収縮期面積
LVEDV	left ventricular end diastolic volume ; 左室拡張末期容積
LVESV	left ventricular end systolic volume ; 左室収縮末期容積
LV EDWS	left ventricular end diastolic wall stress ; 左室収縮末期の壁応力
LVH	left ventricular hypertrophy ; 左室肥大
LVESP	left ventricular end systolic pressure ; 左室収縮末期圧
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure ; 左室拡張末期圧
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1 ; 単球走化性タンパク質-1
MI	myocardial infarction ; 心筋梗塞
MMP2	matrix metalloproteinase-2 ; マトリックスメタロプロテアーゼ-2
MMP9	matrix metalloproteinase-9 ; マトリックスメタロプロテアーゼ-9
OPN	osteopontin ; オステオポンチン
RAAS	renin angiotensin aldosterone system ; レニン - アンジオテンシン - アルドステロン系
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction ; 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	Sprague Dawley
SHHF	spontaneously hypertensive heart failure-prone ; 高血圧性心不全（ラット）
TG	transgenic ; トランスジェニック
+dP/dt	positive developed pressure over time ; （左室）内圧の陽性時間変化率

1. まとめ

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。エプレレノンは組み換えヒトステロイド受容体（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）を用いた *in vitro* 受容体活性化試験において、既存の抗アルドステロン薬であるスピロラクトンと比較して、これらステロイド受容体に対する活性が減弱している¹。

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。これはこれまで長らく考えられてきた主なアルドステロンの心-腎作用である。しかしながら、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²。さらに、副腎以外にも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}。このように、アルドステロンの多くの有害作用は腎臓以外に存在する鉱質コルチコイド受容体を介した作用であると考えられている。

エプレレノンは、効力を裏付ける試験として実施した、いくつかの虚血性または非虚血性の心不全動物モデルにおいて、左室リモデリングを抑制し、心機能を維持した。また、トランスジェニックマウスの心不全モデルにおいて、エプレレノンはアルドステロンの心臓の鉱質コルチコイド受容体の活性化によると考えられる左室肥大を抑制した。これら心保護作用は、血圧低下作用に依存していなかった。病態の早期または後期にエプレレノンを投与した心不全モデルにおいて、いずれの場合でも有効性が認められた。また、ラット心筋梗塞後モデルで梗塞後 24 時間以内におけるエプレレノンの投与により、梗塞治癒への有害作用または梗塞の拡大はみられなかったことから、ヒトの心筋梗塞当日におけるエプレレノンの投与は安全であることが示唆される。イヌの虚血性心不全モデルにおいて、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、毛細血管密度の増加や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、エプレレノンはアルドステロンで誘導される心筋細胞の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ の活性低下を抑制した。

副次的薬理試験として実施したラット高血圧モデルでは、エプレレノン投与は心臓での炎症促進性分子の発現を抑制することによって、その後の血管および心筋の傷害を減少させると考えられた。また高血圧モデルにおけるエプレレノンの心保護作用と類似の効果は副腎摘出によってもみられ、これらの心保護作用は顕著な血圧低下を伴っていなかった。

安全性薬理試験は、初回申請時資料概要中に記載済みであり、本申請では追加の資料はない。

以上の非臨床試験成績から、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と判断した。

2. 効力を裏付ける試験

2.1. マウス慢性心不全モデルに対するエブレレノンの効果：アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤との比較（報告書番号 D-CM0036）

本試験ではエブレレノンのマウス心不全モデルにおける心臓のリモデリング抑制および機能改善効果を検討し、ACE 阻害剤（エナラプリル）およびエブレレノンとエナラプリル併用投与による心保護作用と比較した。12 週齢の雄の C57BL/6 マウスを用い、左冠状動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞（MI）を惹起した。2 週間後、以下の通り群分けし 12 週間投与した。

- 1) MI 群（薬物投与なし、n=11）
- 2) MI+エブレレノン群（200 mg/kg/日、混餌投与、n=16）
- 3) MI+エナラプリル群（20 mg/kg/日、飲水投与、n=13）
- 4) MI+エブレレノン+エナラプリル群（上記用量を併用、n=12）

追加の群として偽手術群（結紮せず、薬物投与なし、n=13）を設定した。Tail-cuff 法を用いた収縮期血圧測定および超音波心臓検査を MI 前および MI 後経時的に実施した。12 週間投与後に試験を終了し、間質のコラーゲン分画および心筋細胞の横断面積を組織学的に評価した。エブレレノン投与は無処置の MI 群と比較して、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/体重比（MI 群および MI+エブレレノン群でそれぞれ、 492.1 ± 29.8 および 418.1 ± 12.1 mg/100 g 体重）、間質コラーゲン分画（同上、 $12.69 \pm 0.60\%$ および $9.48 \pm 0.46\%$ ）および心筋細胞横断面積（同上、 345.0 ± 9.1 および $290.5 \pm 6.8 \mu\text{m}^2$ ）を減少させた。一方、エブレレノン投与による有意な血圧変化は認められなかった。エナラプリル投与も同様の有効性を示したが、投与期間中有意な血圧低下がみられた（投与 12 週における MI 群および MI+エナラプリル群でそれぞれ、 99 ± 4 および 88 ± 3 mmHg）。なお、エナラプリルとエブレレノンの併用投与による、単剤投与の効果を超える付加的な改善効果は限定的であった。

以上より、心筋梗塞後マウスでエブレレノンはエナラプリルと同様に心不全の進展を抑制したが、エブレレノンの保護作用は血圧低下に依存せず生じたと考えられた。

2.2. アルドステロン誘導性心不全トランスジェニックマウスモデルに対するエブレレノンの効果（報告書番号 D-CM0061）

アルドステロンは心不全時に心筋の線維化および心肥大を起こすことが示唆されている。循環血中のグルココルチコイド（GC）濃度がアルドステロン濃度を大きく超え、GC がアルドステロンと同等の親和性で鉱質コルチコイド受容体に結合するということを踏まえると、当初、この事実は予想外であった。その後、GC と鉱質コルチコイド受容体の結合は、選択的に GC を不活性代謝物に変換する 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2（11 β -HSD2）によって制御されていることが分かり、これにより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が可能となる⁵。

生理的な条件下では心臓の鉱質コルチコイド受容体には過剰な循環血中 GC が結合し、アルドステロンによる活性化が持続的に阻害されている。そこで、心不全におけるアルドステロンの心臓への有害作用を説明するために、 α -ミオシン重鎖（ α -MHC）プロモーターを用いて心臓に選択的

に 11 β -HSD2 を高発現させたトランスジェニックマウスを作成し、心筋の鉱質コルチコイド受容体の活性化を亢進させた。4 つの樹立系統は 5 ヶ月齢において 11 β -HSD2 の高発現を認め、異なる程度で心肥大を発症し、このうち最も重症な系統について詳細に解析した。この系統のマウスでは、心臓の 11 β -HSD2 の発現が正常マウスより約 3800 倍以上に上昇しており、心臓の 11 β -HSD2 活性が 69 倍に増加した。3.5 ヶ月齢では、血圧の上昇を伴わずに重度の心肥大を発症し、すべてのマウスが 4~6 ヶ月齢で心不全により死亡した。1 ヶ月齢の雄のトランスジェニックマウスおよび正常マウスを無処置群およびエプレレノン投与群 (200 mg/kg/日、混餌投与) に群分けし 2.5 ヶ月間投与したところ、エプレレノンは心臓の構造的傷害および機能不全を改善した。エプレレノンを投与したトランスジェニックマウスの左室駆出分画 ($48 \pm 4\%$) は無処置のトランスジェニックマウス ($32 \pm 4\%$) と比較して増加した。一方、正常マウスの左室駆出分画 ($73 \pm 4\%$) は、エプレレノン投与によって変化しなかった (Figure 1)。また、トランスジェニックマウス無処置群と比較して、左室収縮末期容積 (LVESV, 無処置群およびエプレレノン群でそれぞれ、 0.06 ± 0.01 および 0.02 ± 0.00 mL) および左室拡張末期容積 (LVEDV, 同上、 0.08 ± 0.01 および 0.03 ± 0.00 mL) の両者はエプレレノン投与によって有意に減少し、正常マウス無処置群 (LVESV, 0.01 ± 0.00 mL および LVEDV, 0.02 ± 0.00 mL) と同程度にまで減少した。また、エプレレノン投与はトランスジェニックマウスの心臓重量の体重比 (心肥大) を減少させたが (HW/BW, 同上、 14.41 ± 1.63 および 9.85 ± 0.66 mg/g), トランスジェニックマウス無処置群 (105 ± 2 mmHg) と比較して、エプレレノン投与群 (104 ± 2 mmHg) の収縮期血圧は変化しなかった。しかしながら、血漿中のカリウム濃度はトランスジェニックマウス無処置群 (5.3 ± 0.1 mmol/L) と比較してエプレレノン投与群で有意に上昇 (6.0 ± 0.4 mmol/L) していた。以上の結果より、マウスにおいて 11 β -HSD2 の心筋での過剰発現は、心不全を誘発するが、エプレレノン投与によって心臓の構造および機能は改善した。よって、心臓の鉱質コルチコイド受容体のアルドステロン曝露は重篤な心筋傷害を誘発し、エプレレノンはその心不全に対して治療効果を示すものと考えられた。

Figure 1. 11 β -HSD2 高発現トランスジェニックマウスにおけるアルドステロン誘導性心不全に対するエプレレノンの効果

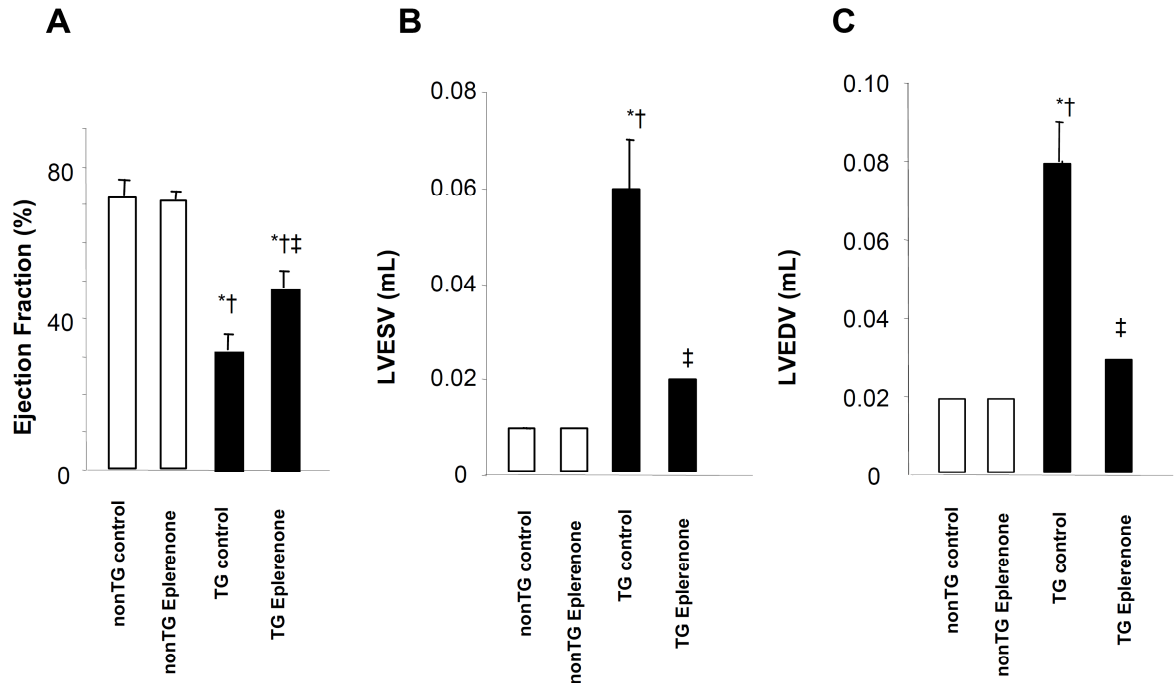


図 A は左室駆出分画，図 B は左室収縮末期容積（LVESV）および図 C は左室拡張末期容積（LVEDV）に対するエプレレノンの効果。nonTG control：正常マウス無処置群（n=7），nonTG Eplerenone：正常マウスエプレレノン投与群（n=9），TG control：トランスジェニックマウス無処置群（n=11），TG Eplerenone：トランスジェニックマウスエプレレノン投与群（n=11）。図中の棒およびエラーバーは平均値および標準誤差を示す。* $p<0.05$ 正常マウス無処置群との比較，† $p<0.05$ 正常マウスエプレレノン投与群との比較，‡ $p<0.05$ トランスジェニックマウス無処置群との比較（一元配置分散分析および最小有意差法）

2.3. 左室圧負荷による肥大性リモデリングに対するエプレレノンの効果（初回申請時提出済参考資料 参ホ - 8）

アルドステロンの血漿中濃度と高血圧患者の左室体積には有意な正の相関性がある⁶。ラットの圧負荷による心肥大モデルを用い，エプレレノンの左室肥大に対する抑制効果を評価した。3～4週齢の雄の Wistar 系ラットを用い，上行大動脈に内径 0.58 mm のクリップをかけることで動脈狭窄を作成し，圧負荷による左室肥大を誘発した。大動脈狭窄術の 6 週間後に，動物を群分けし，以下の投与を行った。

- 1) LVH（大動脈狭窄による左室肥大）群：薬物投与なし（n=35）
- 2) LVH+エプレレノン群：エプレレノン（100 mg/kg/日）を混餌投与（n=34）

なお，上記の投与群とは別に，対照として同様の手術で大動脈狭窄のみを行わなかった群（偽手術群）を設定した（n=26）。薬物投与は 15 週間行った。試験終了までに LVH 群で 8 匹，LVH+

エプレレノン群で4匹が死亡し、これらの動物は評価から除外した。心臓重量の体重比 (HW/BW) が偽手術群と比較して LVH 群で有意に増加した (偽手術群および LVH 群でそれぞれ、 3.5 ± 0.1 および 4.6 ± 0.2 g/kg)。エプレレノン投与は LVH 群と比較して、この比の増加を有意に抑制した (LVH+エプレレノン群で 4.1 ± 0.2 g/kg)。左室収縮末期圧 (LVESP) は LVH 群および LVH+エプレレノン群で同様に上昇した (偽手術群, LVH 群および LVH+エプレレノン群でそれぞれ、 105 ± 2 , 196 ± 4 および 194 ± 4 mmHg)。左室拡張末期圧 (LVEDP) は偽手術群と比較して LVH 群で上昇したが、エプレレノン投与によりその上昇は有意に抑制された (偽手術群, LVH 群および LVH+エプレレノン群でそれぞれ、 6 ± 0 , 14 ± 1 および 11 ± 0 mmHg)。

以上の結果より、圧負荷による左心室肥大は、エプレレノン投与により有意に抑制された。このことは、高血圧に伴う心肥大にアルドステロンが関与していることを示唆しており、エプレレノンはこのような高血圧に伴う心肥大に対する抑制作用を有していると考えられた。

2.4. ラット心筋梗塞後モデルにおける梗塞部位の治癒および心室リモデリングに対するエプレレノンの効果 (報告書番号 BRD-1973a)

心筋梗塞後の心臓における回復性の線維症はその治癒において重要である。アルドステロンの受容体を阻害することは、不適応性 (反応性) の線維症を抑制するが、回復性線維症および梗塞治癒に対する影響は明らかでない。本試験では、エプレレノンの心筋梗塞後の治癒および心室リモデリングに対する作用を調べた。雄の SD ラット (220~250 g) を麻酔下に開胸し、心臓を露出した。絹の縫合糸で左冠状動脈を起点から約 5 mm で結紮し心筋梗塞を惹起した。心筋梗塞後 3, 7 および 28 日において、梗塞の治癒および左室リモデリングを、梗塞部菲薄化比 (左室の自由壁厚を隔壁厚で除した値) および左室のコラーゲン容積分画率を測定することにより評価した。エプレレノン (150 mg/kg を 1 日 2 回、経口投与, n=6~11) または溶媒 (0.5%メチルセルロース, n=8~11) 投与は心筋梗塞処置後 12~18 時間に開始した。また、偽手術群 (絹縫合糸を結紮せず留置) も設定し溶媒を投与した (n=8~9)。

梗塞後 3, 7 および 28 日のいずれにおいても、梗塞のサイズに溶媒およびエプレレノン群間で有意な差はみられなかった。梗塞心筋中のコラーゲン容積分画 (CVF) によって表わされる梗塞コラーゲン沈着にエプレレノン投与による変化はなかった。さらに、菲薄化比 (梗塞拡大の指標) も、エプレレノンおよび溶媒群間で心筋梗塞 7 および 28 日において同様であった。一方、心筋梗塞後 28 日において、溶媒群では心筋の反応性線維症が有意に増加 (生存心筋中の CVF として、 $3.18 \pm 0.43\%$) したが、エプレレノン投与ラットの反応性線維症 (同、 $2.08 \pm 0.42\%$) は偽手術動物 (同、 $1.65 \pm 0.18\%$) と有意な差がないことから、エプレレノン投与による保護作用が示唆された。

以上の結果から、ラット心筋梗塞モデルにおけるエプレレノンの投与は、梗塞の回復を阻止しないと考えられた。むしろ、エプレレノン反復投与は、心筋梗塞後 28 日で心筋の反応性線維症を抑制する保護作用が認められた。

2.5. ラット心筋梗塞後モデルにおける心室リモデリングに対するエプレレノンの効果: アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬との比較 (報告書番号 D-1973b)

本試験では、エプレレノン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるエナラプリルおよび両者の併用投与による、心筋梗塞後の心臓の構造および機能に対する効果を比較検討した。雄の SD ラッ

ト (285～315 g) を麻酔下に開胸し、心臓を露出した。絹の縫合糸を左冠状動脈の起点から約 5 mm に留置し、結紮 (MI) または結紮せず留置 (偽手術) を行った。手術後 48 時間に、以下の投与群に無作為に群分けし、56 日間投与した。

- 1) 偽手術群 (薬物投与なし, n=20)
- 2) MI 群 (薬物投与なし, n=20)
- 3) MI+エブレレノン群 (100 mg/kg/日, 混餌投与, n=21)
- 4) MI+エナラプリル群 (10 mg/kg/日, 飲水投与, n=20)
- 5) MI+エブレレノン+エナラプリル群 (上記用量を併用, n=21)

左室の状態は超音波心臓検査でモニタリングし、試験終了時に左室の血行力学的評価を行った。また、心臓の形態学的評価を試験終了時に実施した。MI 群と比較して、MI+エブレレノン群は左室収縮期面積 (LVAs) および左室拡張期面積 (LVAd) によって測定された左室拡張亢進を有意に抑制した。心肥大のパラメータとして検討した心臓重量/脛骨長も MI 群と比較してエブレレノン投与により有意に減少した。さらに、心機能不全もエブレレノン投与により抑制された。MI+エブレレノン群の左室駆出分画および左室内圧の陽性時間変化率 (+dP/dt) (投与 56 日) は、MI 群と比較して有意に上昇した。同様の有効性はエナラプリルおよび併用投与でも得られたが、これらの投与により、収縮期血圧が試験期間終了時有意に減少した。以上より、エブレレノン、エナラプリルの単独投与ならびにエブレレノンおよびエナラプリルの併用投与はいずれも、心筋梗塞後の左室のリモデリングを抑制し、心筋機能を改善したが、エブレレノン単独投与では血圧低下を伴わずこの効果が認められた。

Table 1. 心筋梗塞後ラットに対するエブレレノン、エナラプリルおよび両者の併用投与の効果 (投与 56 日)

パラメータ	偽手術群	MI 群	MI +エブレレノン群	MI +エナラプリル群	MI+エブレレノン +エナラプリル群
LVAs (cm ²)	0.47 ± 0.01	1.09 ± 0.05*	0.94 ± 0.04*†	0.92 ± 0.03*†	0.94 ± 0.03*†
LVAd (cm ²)	0.91 ± 0.01	1.35 ± 0.05*	1.22 ± 0.03*†	1.20 ± 0.02*†	1.21 ± 0.03*†
心臓重量/脛骨長 (mg/mm)	2.98 ± 0.06	3.35 ± 0.06*	3.15 ± 0.05*†	2.87 ± 0.03†‡	2.86 ± 0.05*†‡
左室駆出分画 (%)	67 ± 0.6	30 ± 2*	37 ± 2*†	36 ± 2*†	35 ± 2*†
+dP/dt (mmHg/sec)	6444 ± 112	5698 ± 121*	6309 ± 189†	6894 ± 162*†‡	6773 ± 162†‡
収縮期血圧 (mmHg)	128 ± 2	131 ± 4	131 ± 3	113 ± 2*†‡	112 ± 2*†‡

* p<0.05, 偽手術群との比較, † p<0.05, MI 群との比較, ‡ p<0.05, MI+エブレレノン群との比較 (一元配置分散分析および最小有意差法)。値は平均値±標準誤差で示す。LVAs: 左室収縮期面積, LVAd: 左室拡張期面積, +dP/dt: 左室内圧の陽性時間変化率

2.6. SHHF ラットにおけるエブレレノンの短期間投与による効果：ACE 阻害薬との比較（報告書番号 D-XXXXXXXXXXCM0025）

高血圧性心不全（SHHF-Gmi-/fa^{sup}）ラットは非代償性の心不全を呈する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⁷。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。本試験では 14 ヶ月齢の雄の SHHF ラットを無作為に群分けし、13 週間以下の投与を行った。

- 1) 無処置群（薬物投与なし、n=11）
- 2) エブレレノン投与群（100 mg/kg/日、混餌投与、n=12）
- 3) エナラプリル投与群（10 mg/kg/日、飲水投与、n=12）
- 4) 上記の併用投与群（n=12）

5 つ目の群として、SHHF ラットの心不全が加齢によるものではないことを確認するため、陰性対照群として同齢の SD 系ラット（薬物投与なし、SD 対照群、n=11）を供した。SD 対照群では心不全に関連する病態生理学的な変化はみられなかった。対照的に、無処置群（SHHF ラット）は重篤な非代償性心不全の進展に伴う顕著な心臓および腎臓の構造的および機能的障害がみられた。心肥大のパラメータとして検討した心臓重量/脛骨長の増加および腎機能障害のパラメータである尿タンパクの増加は、無処置群と比較して、エブ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、エブ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。心機能のパラメータとして検討した、左室駆出分画、LVESV および LVEDV についても、エブレレノン投与により左室駆出分画および LVESV が、エナラプリル投与では左室駆出分画、LVESV および LVEDV が無処置群と比較して有意に改善し、いずれのパラメータも併用投与により、単独投与群と比較して有意な改善効果を示した。左室のオステオポンチン（OPN）遺伝子発現は併用投与により、無処置群およびエナラプリル投与群と比較して有意に低下した。また、血漿中 OPN 濃度は、エナラプリル投与群で無処置群と比較して有意に低下し、併用投与群で無処置群およびエブレレノン投与群と比較して有意に低下した（Table 2）。

以上より、エブレレノンは SHHF ラットにおける心臓の構造的および機能的障害を中等度に改善した。また、エナラプリルとの併用投与によりさらに顕著な改善効果が認められ、エナラプリル単独投与と比較しても有意な上乗せ効果が認められた。

Table 2. SHHF ラットにおけるエプレレノン、エナラプリルおよび両者の併用投与による心および腎保護作用

パラメータ	SHHF ラット				SD 対照群
	無処置群	エプレレノン投与群	エナラプリル投与群	併用投与群	
心臓重量/脛骨長 (g/mm)	5.31 ± 0.29	4.86 ± 0.17	4.00 ± 0.08*†	3.36 ± 0.10*†‡	3.62 ± 0.15*
尿タンパク (mg/24 時間)	408.42 ± 84.18	342.64 ± 78.08	257.29 ± 15.94*	257.28 ± 62.86*	133.12 ± 34.77*
LVESV (mL)	0.65 ± 0.05	0.47 ± 0.05*	0.39 ± 0.02*	0.30 ± 0.02*†‡	0.22 ± 0.02*†‡
LVEDV (mL)	0.97 ± 0.06	0.83 ± 0.05	0.74 ± 0.02*	0.63 ± 0.03*†‡	0.60 ± 0.04*†‡
左室駆出分画 (%)	33 ± 2	45 ± 3*	47 ± 1*	53 ± 2*†‡	63 ± 1*†‡
OPN 発現量 ^a	18.62 ± 5.37§	10.96 ± 3.45§	8.69 ± 1.72§	3.55 ± 0.73*†§	1.22 ± 0.31
血漿中 OPN 濃度 (ng/mL)	51.83 ± 12.05	36.54 ± 5.63	25.26 ± 3.42*	17.38 ± 1.93*†	18.76 ± 2.21*

^a OPN mRNA とハウスキーピング遺伝子である cyclophilin mRNA との比。値は平均値 ± 標準誤差で示す。
LVESV：左室収縮末期容積，LVEDV：左室拡張末期容積，OPN：オステオポンチン。* p<0.05，無処置群との比較，† p<0.05，エプレレノン投与群との比較，‡ p<0.05，エナラプリル投与群との比較，§ p<0.05，SD 対照群との比較（一元配置分散分析および最小有意差法）

2.7. SHHF ラットにおけるエプレレノンの長期間投与による効果（報告書番号 D-XXXXXXXXXXCM0083）

SHHF ラットにおけるエプレレノンの短期間投与結果を補足するために、重篤な心不全が発症する前からエプレレノンを長期投与した場合の効果について同じモデル動物で評価した。3.5 ヶ月齢の雄の SHHF ラットを、無処置群（薬物投与なし，n=15）およびエプレレノン投与群（100 mg/kg/日，混餌投与，n=16）に無作為に群分けし 56 週間投与した。心不全の進展は試験期間中、超音波心臓検査および生化学的検査によりモニタリングした。エプレレノン投与は無処置群と比較して、心臓のリモデリングを有意に抑制し、心機能を有意に改善した。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 濃度が無処置群と比較して、エプレレノン投与により顕著に低下した（Table 3）。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（初回申請時提出済添付資料ホ - 2）。なお、エプレレノン投与による収縮期血圧の変化はみられなかった。

以上より、エプレレノン投与は SHHF ラットの心不全の進展に対して、病態の早期から長期間もしくは後期に短期間投与しても、いずれも有効であった。

Table 3. SHHF ラットにおけるエプレレノンの長期投与の効果

パラメータ	無処置群	エプレレノン投与群
LVESV (mL)	0.59 ± 0.05	0.42 ± 0.02*
LVEDV (mL)	0.94 ± 0.03	0.83 ± 0.03*
左室駆出分画 (%)	38 ± 3	50 ± 1*
OPN 発現量 ^a	1.84 ± 0.53	0.86 ± 0.10*
血漿中 OPN 濃度 (ng/mL)	134.0 ± 15.9	86.4 ± 12.1*

^a OPN mRNA とハウスキーピング遺伝子である cyclophilin mRNA との比。値は平均値±標準誤差で示す。* p<0.05, 無処置群との比較 (t-検定)。LVESV: 左室収縮末期容積, LVEDV: 左室拡張末期容積, OPN: オステオポンチン

2.8. イヌにおけるエプレレノンの心不全の進展に対する効果 (報告書番号 BRD D2120, BRD D2120-A1)

心不全では、アルドステロンは不適応性の左室リモデリングにつながる反応性の間質性線維症の形成に関連している。本試験では、イヌの慢性心不全モデルにおける左室機能不全の進展およびリモデリングに対するエプレレノン長期投与の効果について調べた。冠状動脈にマイクロスフェアを1週間以上の間隔を開けて逐次適用する冠内微小塞栓術により、14匹のイヌ（両性、1〜4歳齢）に心不全を発症させたところ、平均6.6週間（平均5.9回の塞栓術）で左室駆出分画が30〜40%減少した。最終塞栓形成術の2週間後、イヌに心臓カテーテルを挿入し、その24時間後にエプレレノン群（10 mg/kg を1日2回経口投与、n=7）および無処置群（n=7）に無作為に群分けし、3ヵ月間投与した。血行力学的測定、血管造影および超音波心臓検査を群分け前に行い、投与終了時に再度行った。また、投与終了時、左室の組織学的評価も実施した。無処置群では心不全モデルの進展によって、LVESV および LVEDV が投与終了時に有意に増加し、左室駆出分画は有意に減少した（Table 4）。一方、エプレレノン群のイヌでは、LVESV, LVEDV および左室駆出分画が3ヵ月間変化がみられず維持された。左室収縮末期の壁応力（LV EDWS）も無処置群で投与終了時に投与前値から有意に増加したが、エプレレノン群では有意に減少した。無処置群と比較して、エプレレノン群では心筋の毛細血管密度が有意に増加し（無処置群およびエプレレノン群でそれぞれ、1775.4 ± 63.4 および 2190.9 ± 57.2 capillary number/mm²），心筋細胞の横断面積が28%減少し、間質性コラーゲンの容積分画は37%減少した（Figure 2）。

Table 4. イヌにおけるエプレレノン投与による虚血性心不全の進展抑制

パラメータ	無処置群		エプレレノン投与群	
	投与前	投与後	投与前	投与後
左室駆出分画 (%)	38 ± 1	31 ± 2*	37 ± 1	38 ± 1†
LVEDV (mL)	62 ± 4	68 ± 4*	73 ± 5	72 ± 5†
LVESV (mL)	38 ± 3	47 ± 3*	46 ± 3	45 ± 4
LV EDWS (g/cm ²)	67 ± 9	81 ± 7*	58 ± 7	33 ± 6*†

値は平均値±標準誤差で示す。* p<0.05, 投与前値との比較, † p<0.05, 投与後の無処置群との比較 (t-検定)

エプレレノンの心保護作用のメカニズムをさらに検討した（報告書番号 BRD D2120-A1）。比較のため同齢の正常イヌ（両性、n=7）を加えた。エプレレノン群は無処置（心不全）群と比較

して心臓のゼラチナーゼ活性の上昇を有意に抑制し、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) の mRNA 発現減少を有意に回復させた (Figure 2)。ゼラチナーゼであるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 2 および MMP9 活性はイヌの心不全モデルで上昇することが報告されている⁸。エプレレノンを投与したイヌの心臓におけるゼラチナーゼ活性の低下は心不全の進展抑制に寄与することが考えられる。さらに、エプレレノン投与したイヌの心臓における心筋の毛細血管密度の上昇は、部分的には血管新生を促進する bFGF の増加によるものと考えられる。これらの結果から、イヌの心不全モデルにおけるエプレレノンの長期投与が左室機能不全の進展を抑制し、左室リモデリングを抑制することが示唆された。

Figure 2. エプレレノンの心保護作用のメカニズム

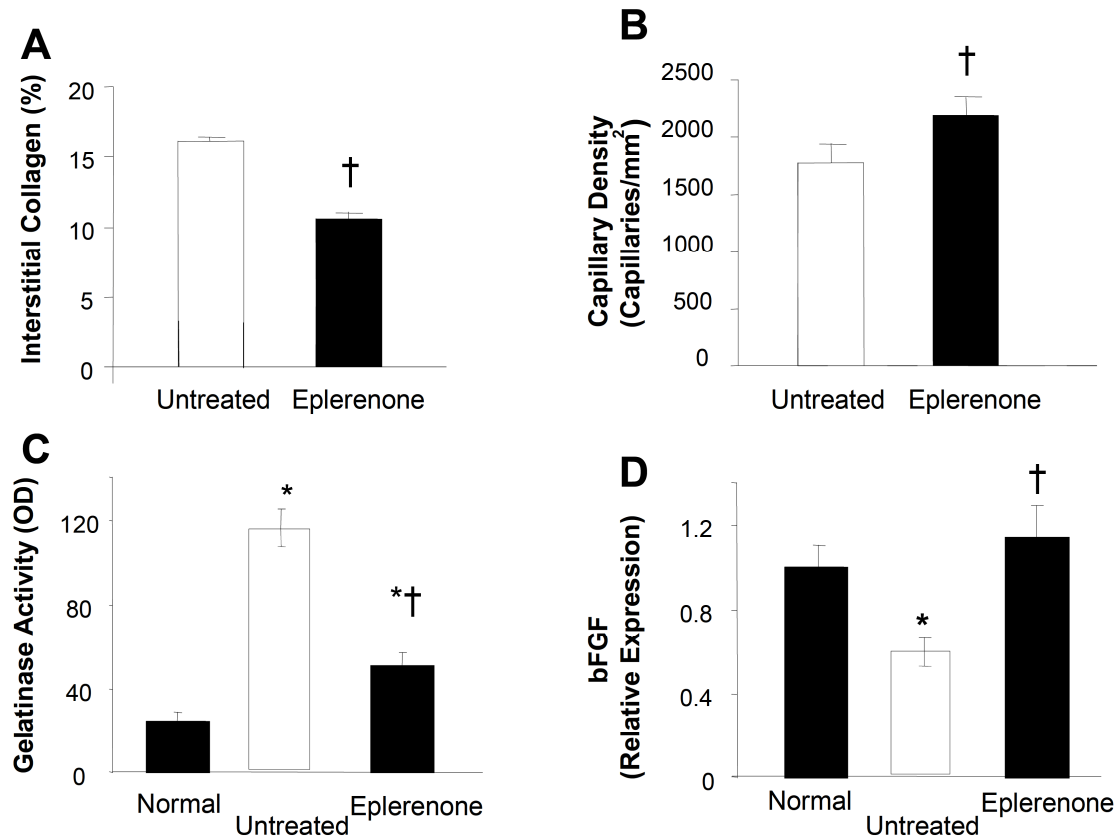


図 A, B, C, および D はそれぞれ、イヌ虚血性心不全モデルにおける心臓の間質性コラーゲン容積分画、毛細血管密度、ゼラチナーゼ活性 (光学密度で表示) および bFGF mRNA 発現量に対するエプレレノンの効果。Normal : 正常群, Untreated : (心不全+) 無処置群, Eplerenone : (心不全+) エプレレノン群。値は平均値±標準誤差で示す。* $p < 0.05$, 正常群との比較, † $p < 0.05$, 無処置群との比較 (一元配置分散分析および最小有意差法)

2.9. ヒト血中濃度との比較 (報告書番号 BRD-1111-D2139)

これまで記載したラット心不全モデルを用いた 4 試験において、エプレレノンを 100 mg/kg/日の用量で混餌投与した。これらの試験では、エプレレノン投与は左室肥大および左室リモデリングに対する抑制効果を示した。このときの曝露量をヒト曝露量と比較するため、ラットに同用量を投与した薬物動態試験を実施した。雄の正常 SD ラット (約 300g) にエプレレノン (100 mg/kg/

日)を混餌投与し、投与7日の6時点で採血して(n=4/採血時点)、C_{max}およびAUC値を求めた。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と類似していた(Table 5)。したがって、ラット心不全モデルにおける有効血漿中濃度はヒトで薬効を示す濃度と類似していると考えられた。

Table 5. ラットおよびヒトの薬物動態パラメータの比較

エプレレノン薬物動態 パラメータ	ラット (100 mg/kg/日)	ヒト心不全患者 (50 mgを1日1回, 5日間)
C _{max} (μg/mL)	0.612	1.418
AUC ₀₋₂₄ (μg•h/mL)	9.35	11.622

値はエプレレノン量(総濃度)の算術平均で示す。

3. 副次的薬理試験

3.1. アルドステロン/食塩負荷高血圧による血管炎および心筋巣状壊死に対するエプレレノンの抑制効果(報告書番号 BRD D2054)

一側性腎摘出した雄SDラットに対して1% NaCl/0.3% KClの飲水投与に加え、以下の投与群に群分けし、投与を行った。

- 1) 溶媒/食塩群：溶媒を浸透圧ミニポンプで皮下投与(3評価時点のトータルでn=31) ,
- 2) アルドステロン/食塩群：アルドステロン(0.75 μg/時)を浸透圧ミニポンプで皮下投与(3評価時点のトータルでn=28)
- 3) アルドステロン/食塩/エプレレノン群：アルドステロン(同上)に加えエプレレノン(100 mg/kg/日)を混餌投与(3評価時点のトータルでn=30)

アルドステロン/食塩負荷は重篤な高血圧を引き起こし(負荷26日の収縮期血圧として、溶媒/食塩群およびアルドステロン/食塩群でそれぞれ、131±2および210±3 mmHg)、エプレレノン投与によって部分的に抑制された(アルドステロン/食塩/エプレレノン群：180±7 mmHg)。心筋傷害の経時的変化をみるために、1週、2週および4週間の負荷後において各投与群の心臓を調べた。有意な間質性コラーゲン分画の増加は試験期間を通してみられなかった。しかしながら、病理組織学的検査では冠動脈に重篤な血管炎がみられ、単球/マクロファージの細胞浸潤を伴っていた。エプレレノン投与は心筋血管炎および巣状壊死を減少させた。心筋および血管の傷害をスコア化したところ、アルドステロン/食塩を4週間負荷したラットにおいてみられたスコアの増加は、エプレレノン投与によって有意に減少した(Figure 3)。

[illegible]

アルドステロン/食塩群のラットでは、冠動脈病変は2週間で現れはじめ、周辺の心筋に広がり、巣状の虚血/壊死変化を生じた。心筋傷害の分子メカニズムを詳細に調べるために、炎症促進性分子の mRNA 量を定量的 RT-PCR により測定した。シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) (最大約4倍), 単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) (最大約4倍) および OPN (最大約13倍) の発現上昇が血管病変に先行して生じた。アルドステロン/食塩負荷7日後に発現する早期の炎症性分子およびその後の心筋および血管の傷害はエプレレノン投与で有意に抑制された。これらの結果より、血管炎がアルドステロン/食塩誘発性心筋傷害の初期症状であり、エプレレノンはアルドステロン/食塩負荷による早期の血管炎反応および続発する心筋の傷害を抑制することが示唆された。

心臓の血管障害におけるアルドステロンの役割をラットの Ang II/食塩負荷による高血圧および心筋傷害モデルで評価した。雄の Wistar ラットに 1% NaCl を飲水投与し、以下の投与群に群分けし 21 日間投与した。

- 1) 溶媒/食塩群 (n=10)
- 2) Ang II/食塩群: Ang II の 25 ng/分を浸透圧ミニポンプで皮下投与 (n=10)
- 3) Ang II/食塩/エプレレノン群: 上記に加え, エプレレノンの 50 mg/kg を 1 日 2 回経口投与 (n=10)
- 4) Ang II/食塩/ADX 群: 副腎摘出 (ADX) したラットに上記の通り Ang II を皮下投与 (n=10)

- 5) Ang II/食塩/ADX/アルドステロン群：ADX ラットにアルドステロン（20 µg/kg/日）を浸透圧ミニポンプで皮下投与し、上記の通り Ang II を皮下投与（n=10）

なお ADX ラットにはグルココルチコイドを補充するためデキサメタゾン（12 µg/kg/日）を皮下投与した。試験終了前日に収縮期血圧を tail-cuff 法により測定したところ、溶媒/食塩群と比較してすべての投与群で増加した（溶媒/食塩群：136 ± 6, Ang II/食塩群：203 ± 12, Ang II/食塩/エプレレノン群：196 ± 10, Ang II/食塩/ADX 群：181 ± 7, Ang II/食塩/ADX/アルドステロン群：237 ± 8 mmHg）。一方心肥大は心臓重量の体重比（HW/BW）で評価し、エプレレノン投与または ADX により有意に抑制された（溶媒/食塩群：2.8 ± 0.1, Ang II/食塩群：3.3 ± 0.1, Ang II/食塩/エプレレノン群：3.0 ± 0.1, Ang II/食塩/ADX 群：2.9 ± 0.1, Ang II/食塩/ADX/アルドステロン群：4.1 ± 0.2 mg/g）。心臓の病理組織学的検査では、Ang II/食塩群の 7/10 例および Ang II/食塩/ADX/アルドステロン群の全例のラットに血管および心筋に傷害が認められ、血管のフィブリノイド壊死、血管周囲への白血球浸潤および心筋梗塞巣が認められた。血管病変は炎症性メディエーター（COX-2 および OPN）の発現を伴っていた。血管および心筋の傷害は Ang II/食塩/エプレレノン群および Ang II/食塩/ADX 群では抑制され（それぞれ、1/10 例および 2/10 例に減少）、COX-2 および OPN の発現も減少した。さらに、エプレレノンは投与中、利尿およびナトリウム利尿を引き起こさなかった。これらのデータから、エプレレノンによる選択的アルドステロン阻害および ADX によるアルドステロンの減少が、Ang II/食塩負荷による心筋傷害において、類似の心保護作用を示すことが示唆された。さらに、エプレレノンの血管炎や心筋傷害に対する保護効果は、血圧ならびに水およびナトリウム排泄の変化とは関連しなかった。

3.3. L-NAME/Ang II/食塩負荷高血圧ラットモデル（初回申請時提出済参考資料 参ホ - 7）

血圧上昇、中等度の食塩摂取、RAAS の活性化および一酸化窒素産生抑制を合わせたラットモデルを用いて、心臓の傷害に介在するアルドステロンの役割を検討した。一酸化窒素合成酵素の阻害剤である N^o-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) は血管拡張因子としての一酸化窒素の産生を阻害し、血圧の上昇および心血管障害を引き起こす。本試験では、雄の Wistar ラットに 1% NaCl を 3 日間飲水投与させた後群分けし、以下の投与を実施した。

- 1) 食塩群：1% NaCl のみ 14 日間飲水投与（n=8）
- 2) L-NAME/Ang II/食塩群：L-NAME（40 mg/kg/日）および 1% NaCl を 14 日間飲水投与。L-NAME 投与 11 日より Ang II（225 µg/kg/日）を浸透圧ミニポンプで皮下投与した（n=8）
- 3) L-NAME/Ang II/食塩/エプレレノン群：L-NAME/Ang II/食塩群と同様の処置をしたラットにエプレレノン（50 mg/kg）を L-NAME 投与 0 日から 14 日まで 1 日 2 回経口投与した（n=8）
- 4) L-NAME/Ang II/食塩/ADX 群：L-NAME/Ang II/食塩群と同様の処置をしたラットの L-NAME 投与開始 3 日前に副腎摘出（ADX）を実施した。グルココルチコイドを補充するためデキサメタゾン（12 µg/kg/日、皮下投与）を副腎摘出後すぐに投与開始した（n=11）
- 5) L-NAME/Ang II/食塩/ADX/アルドステロン群：L-NAME/Ang II/食塩投与ラットに ADX を同様に実施し、デキサメタゾンに加えてアルドステロン（40 µg/kg/日、浸透圧ミニポンプで皮下投与）を L-NAME と同時に投与開始した（n=9）

L-NAME 投与 14 日に試験終了した。収縮期血圧を L-NAME 投与前および投与開始後経時的に測定した。L-NAME/Ang II/食塩群では食塩群と比較して顕著な血圧上昇（L-NAME 投与 13 日における食塩群および L-NAME/Ang II/食塩群に収縮期血圧はそれぞれ、 139 ± 4 および 180 ± 5 mmHg）を示し、エプレレノン投与によって有意な血圧低下はみられなかった（L-NAME/Ang II/食塩/エプレレノン群： 177 ± 8 mmHg）。同様に、ADX によっても L-NAME/Ang II/食塩負荷による収縮期血圧は低下しなかった（L-NAME/Ang II/食塩/ADX 群： 176 ± 3 mmHg）。心臓の病理組織学的検査では、L-NAME/Ang II/食塩負荷ラットで冠動脈血管傷害および心筋壊死がみられた。半定量的傷害スコア（心筋傷害を、0：傷害なし、4：左室または右室に 50%以上に広がる広範な壊死と評価する 0 から 4 のスケール）では、L-NAME/Ang II/食塩負荷による心筋傷害は、エプレレノン投与または ADX で顕著に減少した。加えて、エプレレノン投与または ADX を実施した心筋壊死の程度は食塩群と同程度であった。さらに、ADX による保護作用はアルドステロン投与により完全に消失した。本高血圧ラットモデルにおけるエプレレノンの心保護作用は、小型の冠状動脈および細動脈のフィブリノイド壊死の抑制することにより、その後の心筋壊死を抑制したものと考えられた。本試験ではエプレレノン投与および ADX の両者とも血圧の低下に依存せず心筋傷害を効果的に減少させ、Ang II 誘導性心筋傷害の一部がアルドステロンを介している仮説を支持する。これらの結果は、高血圧や心不全などのアルドステロンまたは Ang II が関与する心臓血管系疾患に対するエプレレノンの有効性をさらに支持するものと考えられる。

4. 安全性薬理試験

該当資料なし。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

6. 考察及び結論

エプレレノンは異なる動物種を用いた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。これらのモデルには、マウスおよびラットを用いた冠状動脈結紮モデル、心臓で 11 β -HSD2 を高発現させたトランスジェニックマウス、ラットの大動脈を狭窄することによる圧負荷モデル、高血圧性心不全を自然発症する（SHHF）ラット、およびイヌを用いた心筋虚血による心不全モデルが含まれる。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、エプレレノンの投与期間、病態の早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。

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。高血圧モデル動物におけるエプレレノンの心保護作用は、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。また、ウサギにおいて、アルドステロンは心筋細胞の Na⁺-K⁺-ATPase の活性を低下させることが報告されており⁹、Na⁺-K⁺-ATPase の阻害は心肥大に関連するシグナル伝達経路の活性化に関与していることから¹⁰、アルドステロンの Na⁺-K⁺-ATPase に対する作用は心不全における左室肥大を

引き起こす可能性がある。さらに、アルドステロンを投与したウサギから単離した心筋細胞の $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 電流の減少はエプレレノンを併用投与することによって回復することが報告されている¹¹。したがって、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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ の機能回復によっても説明できる可能性がある。

エプレレノンの心保護作用は、血圧低下または明らかな利尿およびナトリウム利尿の作用がない場合でも示された。また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たと判断した。

7. 図表

概要文本文中に掲載した。

参考文献

- ¹ エプレレノン初回申請時資料概要 ヒト由来の各種ステロイド受容体を用いた受容体特異性の検討 (添付資料ホ-5)
- ² 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.
- 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 Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988;242:583-5.
- ⁶ Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:17A-20A.
- ⁷ Singal PK, Dixon IMC, Beamish RE, Dhalla NS. *Mechanisms of Heart Failure*, 91-106. Kluwer Academic; 1995.
- ⁸ Kawamoto RM, Suzuki G, Morita H, et al. Matrix metalloproteinase 2 and 9 activity is increased in dogs with progressive left ventricular failure. *Circulation* 2001;104(Supplement II):738.
- ⁹ Mihailidou AS, Bundgaard J, Mardini M, et al. Hyperaldosteronemia in rabbits inhibits the cardiac sarcolemmal Na⁺-K⁺ pump. *Circ Res* 2000;86:37-42.
- ¹⁰ Kometiani P, Li J, Gnudi L, et al. Multiples signal transduction pathways link Na⁺/K⁺-ATPase to growth-related genes in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1998;273:15249-56.
- ¹¹ Mihailidou AS, Mardini M, Funder JW, et al. Mineralocorticoid and angiotensin receptor antagonism during hyperaldosteronemia. *Hypertension* 2002;40:124-9.

TABLE OF CONTENTS

2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....	2
-----------------------	---

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：エプレレノン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
マウス慢性心不全モデルに対するエプレレノンの効果：アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤との比較	マウス	混餌	Pharmacia	D■■CM0036	4.2.1.1.1
アルドステロン誘導性心不全トランスジェニックマウスモデルに対するエプレレノンの効果	マウス	混餌	Pharmacia	D■■CM0061	4.2.1.1.2
左室圧負荷による肥大型リモデリングに対するエプレレノンの効果	ラット	混餌	■■■■■	BRD■■D2065	初回申請時提出済参考資料 参ホ - 8
ラット心筋梗塞後モデルにおける梗塞部位の治癒および心室リモデリングに対するエプレレノンの効果	ラット	経口	Pharmacia	BRD■■D1973a	
ラット心筋梗塞後モデルにおける心室リモデリングに対するエプレレノンの効果：アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬との比較	ラット	混餌	Pharmacia	D■■CM0024	4.2.1.1.4
SHHF ラットにおけるエプレレノンの短期間投与による効果：ACE 阻害薬との比較	ラット	混餌	Pharmacia	D■■CM0025	4.2.1.1.5
SHHF ラットにおけるエプレレノンの長期間投与による効果	ラット	混餌	Pharmacia	D■■CM0083	4.2.1.1.6
イヌにおけるエプレレノンの心不全の進展に対する効果	イヌ	経口	Pharmacia	BRD■■D2120, BRD■■D2120-A1	4.2.1.1.7
ヒト血中濃度との比較	ラット	混餌	Pharmacia	BRD■■D2139	4.2.1.1.8

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：エプレレノン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
副次的薬理試験					
アルドステロン/食塩負荷高血圧による血管炎および心筋壊死に対するエプレレノンの抑制効果	ラット	混餌	Pharmacia	BRD [REDACTED] D2054	4.2.1.2.1
アンジオテンシン-II (Ang II) /食塩負荷心筋傷害モデルにおけるエプレレノンの効果	ラット	経口	Searle	BRD [REDACTED] D2117a	初回申請時提出済添付資料 ホ - 9
L-NAME/Ang II/食塩負荷高血圧ラットモデル	ラット	経口	-	Endocrinology, Vol. 141, page 3871-3878	初回申請時提出済参考資料 参ホ - 7

ACE : angiotensin converting enzyme, Ang II: angiotensin-II, L-NAME: N^ω-nitro-L-arginine methyl ester, SHHF: spontaneously hypertensive heart failure-prone