ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.2　緒言

第一三共株式会社

高血圧症は心血管病の主要なリスク因子である。また、慢性腎臓病又は末期腎障害の発症リスクを上昇させるともいわれている。NIPPON DATA 2010 によると、本邦での高血圧の有病者数は約 4300 万人と試算されており、人口の高齢化に伴いさらに増加することが予想されている[1]。

高血圧症の治療には、多くの場合、生活習慣の改善だけでは不十分で、薬物治療が必要となる[2]。高血圧治療ガイドライン 2014 では、カルシウムチャネル拮抗薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker: ARB）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme: ACE）阻害薬、サイアザイド系利尿薬、β 遮断薬の 5 種類が主要降圧薬とされているが、降圧薬 1 剤で降圧目標を達成することは多くの場合困難なため、異なる作用機序を持つ降圧薬の併用が推奨されている[2]。しかし、降圧薬の投与を受けても血圧が目標値に到達しないコントロール不良の高血圧症患者は一定数存在し、異なる 3 種類以上の降圧薬を併用しても血圧が目標値まで下がらない治療抵抗性高血圧も存在する[2]。このように、現状の高血圧治療にはアンメットメディカルニーズが存在する。

副腎皮質で産生され、レニン・アンジオテンシン系によっても産生が促進されるホルモンであるアルドステロンは、血液中のナトリウムやカリウムのバランスを制御し、体液量の恒常性の維持に寄与している。アルドステロンは、尿細管及び腸管上皮細胞に存在する鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor: MR）のリガンドであり、MR 拮抗薬は、アルドステロンの作用に拮抗することによって降圧作用を示す。高血圧治療ガイドライン 2014 では、MR 拮抗薬は降圧薬治療の第一選択薬として推奨されていないものの、治療抵抗性高血圧患者をはじめ、低レニン性高血圧症、心筋梗塞後や心不全を合併している高血圧症患者、二次性高血圧である原発性アルドステロン症に対しての使用が推奨されている[2]。さらに、近年 MR が関与する高血圧の病態が解明されつつあり、MR の活性化により高血圧を発症している患者に対しては、早期から MR 拮抗薬を投与することにより治療効果が期待できると考えられている[3,4]。

現在、MR 拮抗薬としてはスピロノラクトン及びエプレレノンが上市されているが、スピロノラクトンは、強い MR 阻害活性による降圧作用を示す一方、MR 選択性が低いため、女性化乳房などの性ホルモン受容体に関連した副作用を発現しやすいことが知られている[5,6]。エプレレノンはスピロノラクトンに比べて MR 選択性が高く、性ホルモン受容体関連の副作用が軽減されたが、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者及びクレアチニンクリアランス 50 mL／分未満の中等度以上の腎機能障害患者に対して投与禁忌となっている[5,7]。このため、既存薬による利益を享受できない患者に対しても新たな治療の選択肢となる MR 拮抗薬の開発が望まれている。

CS-3150（JAN: エサキセレノン）は、第一三共株式会社が開発している非ステロイド構造の新規経口 MR 拮抗薬であり、高い MR 選択性を有する。これまでに実施した CS-3150 の臨床試験成績から、本態性高血圧症患者に対して、エプレレノンと同程度の降圧効果、24 時間の持続的な降圧効果、長期投与での安定した降圧効果、及び他の降圧薬に上乗せ投与することによる降圧効果の増強が認められ、安全性プロファイルに大きな懸念はなかった。また、

エプレレノンでは治療できない中等度腎機能障害患者やアルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者での降圧効果が確認され、血清カリウム値の変動を含む安全性にも大きな問題は認められなかった。したがって、CS-3150 は、降圧治療が未治療、あるいは効果不十分な患者へのより優れた降圧治療を高血圧症の治療現場に提供しうる、MR 拮抗薬の新たな選択肢になるものと期待される。日本人での推奨用法・用量を裏付ける成績も得られたことから、下記の効能・効果（案)、用法・用量（案）にて製造販売承認申請することとした。

- 効能・効果（案）：高血圧症
- 用法・用量（案）：通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5 mg まで増量することができる。

参考文献

1. 三浦克之（研究代表者）. 厚生労働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 [internet]. 2013[cited 2017 Nov]. Available from: http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201222024A
2. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2014（JSH2014）. ライフサイエンス出版; 2014.
3. Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. Am J Hypertens. 2012;25(5):514-23.
4. 柴田洋孝, 伊藤裕. ミネラルコルチコイド受容体活性化の分子機構の最新の知見. 医学のあゆみ. 2012;243(3):219-24.
5. Sato A. Mineralocorticoid receptor antagonists: their use and differentiation in Japan. Hypertens Res. 2013;36(3):185-90.
6. アルダクトン A 細粒 10%／アルダクトン A 錠 25 mg／アルダクトン A 錠 50 mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2012 Oct.
7. セララ錠 25 mg／セララ錠 50 mg／セララ錠 100 mg [添付文書].ファイザー株式会社; 2016 Dec.