ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.6.1.　緒言

第一三共株式会社

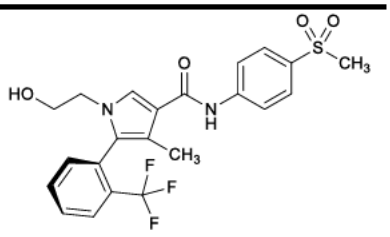
目次

1. 構造式及び主薬理作用 4
2. 申請効能又は効果、用法及び用量 4

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体

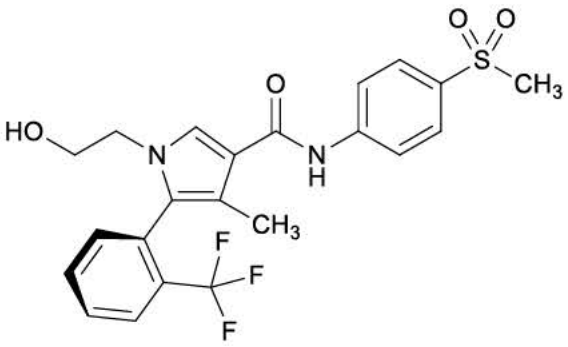
化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS 3150 (エサキセレノン)	(5*P*) 1 (2 hydroxyethyl) *N* [4 (methanesulfonyl)phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrrole 3 carboxamide	

1.　構造式及び主薬理作用

CS-3150 は第一三共株式会社が開発した新規非ステロイド性ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬で、MR を選択的に阻害することで降圧作用を示す経口の高血圧治療薬である。CS-3150 の構造式を図 2.6.1-1 に示す。CS-3150 は MR へのアルドステロンの結合を選択的かつ強力に阻害することで、既存の MR 拮抗薬より優れた降圧効果が期待される。さらに in vivo 試験では、スピロノラクトン及びエプレレノンよりも低用量で有意な昇圧抑制作用を示すとともに、尿中蛋白排泄量の増加抑制及び腎臓組織の病的変化（糸球体硬化、尿細管障害、間質の線維化）の有意な抑制を示したことから、強い降圧効果とともに腎保護作用が期待できる。安全性に関しては、CS-3150 が非ステロイド構造であること及び高い MR 選択性を有していることから、性ホルモンに関係した副作用のリスクの軽減が期待できる。

図 2.6.1-1　CS-3150 の化学構造



2.　申請効能又は効果、用法及び用量

これまでに得られた非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき、以下の内容で製造販売承認申請することとした。なお、申請製剤は 1 錠中に CS-3150 として 1.25、2.5、及び 5 mg を含有する。

申請品目	ミネブロ錠 1.25 mg／ミネブロ錠 2.5 mg／ミネブロ錠 5 mg
効能又は効果（案）	高血圧症
用法及び用量（案）	通常、成人には CS-3150 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。

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.6.2.　薬理試験の概要文

第一三共株式会社

目次

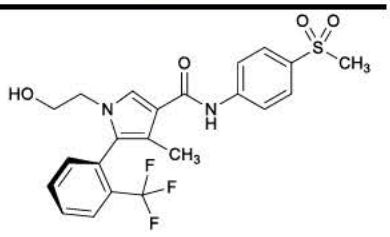
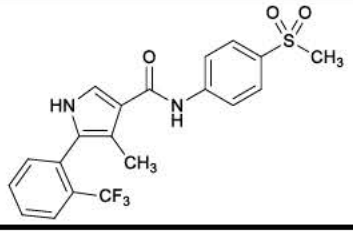
1. まとめ 4
1.1 効力を裏付ける試験 4
1.2 副次的薬理試験 4
1.3 安全性薬理試験 4
2. 効力を裏付ける試験 5
2.1 In Vitro 試験 5
2.1.1 アルドステロンとラット MR の結合に対する CS-3150 の作用 5
2.1.2 CS-3150 のラット MR に対する結合―Scatchard 解析― 6
2.1.3 ラット GR、AR、及びウサギ PR の結合に対する CS-3150 の作用 8
2.1.4 CS-3150 のヒト及びラット MR に対する作用 9
2.1.5 CS-3150 の各種ステロイドホルモン受容体に対する作用 11
2.1.6 CS-3150 の代謝物 R-413942 の MR 及び各種ステロイドホルモン受容体に対する作用 13
2.2 In Vivo 試験 15
2.2.1 両副腎摘出ラットでのアルドステロンによる尿中 Na^+/K^+濃度比の低下に対する CS-3150 の作用 15
2.2.2 Dahl 食塩感受性高血圧ラットでの CS-3150 の昇圧抑制作用及び腎保護作用 17
2.2.3 カニクイザルの尿中電解質に対する CS-3150 の作用 23
3. 副次的薬理試験 24
3.1 受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する in vitro 薬理学的作用（GLP 非適用） 24
4. 安全性薬理試験 25
4.1 心血管系に対する安全性薬理試験 25
4.1.1 hERG 電流に対する影響（GLP 適用） 25
4.1.2 心筋活動電位に対する影響（GLP 適用） 25
4.1.3 カニクイザル心血管系に対する影響（GLP 適用） 25
4.2 中枢神経系に対する安全性薬理試験 26
4.2.1 ラット中枢神経系に対する影響（GLP 適用） 26
4.3 呼吸系に対する安全性薬理試験 26
4.3.1 ラット呼吸系に対する影響（GLP 適用） 26
5. 薬力学的薬物相互作用 27
6. 考察及び結論 27
7. 参考文献一覧 28

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
APD_X	action potential duration at X% of repolarization	X%再分極時の活動電位持続時間
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration time curve up to 24 h	投与後 24 時間までの血漿中濃度 時間曲線下面積
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
^{3}H アルドステロン		D [1,2,6,7 ^{3}H(N)] アルドステロン
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
GR	glucocorticoid receptor	糖質コルチコイド受容体
hERG	human ether á go go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MC	methylcellulose	メチルセルロース
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
Na^+/K^+	sodium ion/potassium ion	ナトリウムイオン／カリウムイオン
PR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS 3150 (エサキセレノン)	(5*P*) 1 (2 hydroxyethyl) *N* [4 (methanesulfonyl)phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrrole 3 carboxamide	
R 413942	*N* [4 (Methanesulfonyl)phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrrole 3 carboxamide	

1. まとめ

1.1 効力を裏付ける試験

In vitro 受容体結合試験で、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ強いミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗作用を示し、その 50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 9.43、35.7、及び 713 nmol/L であった。Scatchard 解析により、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノン同様に競合拮抗作用を示した。糖質コルチコイド受容体（GR）、プロゲステロン受容体（PR）、及びアンドロゲン受容体（AR）に対する in vitro 受容体結合試験で CS-3150 は拮抗作用を示さなかった。

In vitro レポーターアッセイ試験で、CS-3150 はアルドステロンによる MR 活性化に対し濃度依存的な阻害作用を示し（IC_{50}：3.7 nmol/L）、その阻害作用は類薬のスピロノラクトン（IC_{50}：66 nmol/L）及びエプレレノン（IC_{50}：970 nmol/L）に比べ強かった。スピロノラクトンやエプレレノンは、ヒト GR、ヒト PR、及びヒト AR に対して阻害作用あるいは活性化作用を示したが、CS-3150 はこれらのステロイドホルモン受容体に対する作用は示さず、選択的な MR 拮抗薬であると考えられた。

In vivo 試験では、CS-3150 は単回経口投与で、両副腎摘出ラットのアルドステロン投与による尿中ナトリウムイオン／カリウムイオン濃度比（尿中 Na^+/K^+濃度比）の低下を 0.30 ～ 3.0 mg/kg の用量で抑制した。Dahl 食塩感受性高血圧ラットへの CS-3150 の 1 日 1 回、7 週間反復経口投与で、食塩負荷による血圧上昇及び尿中蛋白排泄量の上昇を用量依存的（0.5 ～ 2 mg/kg）に抑制するとともに、腎臓の病理組織学的変化（糸球体硬化、尿細管障害、間質の線維化）も抑制した。CS-3150 を単回経口投与したカニクイザルでは、24 時間尿中 Na^+/K^+濃度比が 0.30 mg/kg の用量より有意に増加した。

1.2 副次的薬理試験

CS-3150 は 10 μmol/L の濃度で受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 68 項目）に対して影響（50%以上の阻害作用）を及ぼさなかった。

1.3 安全性薬理試験

CS-3150 は、ラットへの単回経口投与で 1000 mg/kg まで中枢神経系及び呼吸系に対し影響を及ぼさなかった。心血管系に対しては、10 μmol/L 以上の濃度でヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）導入チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞において hERG 電流の抑制を示した（IC_{50}：27.8 μmol/L）。しかし、モルモット乳頭筋標本の心筋活動電位には最高適用濃度である 2.24 μmol/L まで影響を及ぼさなかった。また、CS-3150 はカニクイザルへの単回漸増経口投与で 1000 mg/kg まで心血管系に対し影響を及ぼさなかった。

これらの試験成績より、CS-3150 は中枢神経系、呼吸系、及び心血管系に対して、臨床上問題となる安全性薬理学的作用を示さないと判断した。

表 2.6.2.1-1　薬理試験一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	記載場所
効力を裏付ける試験				
MR に対する結合性	放射性リガンド結合アッセイ（ラット MR）	in vitro	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1 1
MR 拮抗様式	放射性リガンド結合アッセイ（ラット MR）	in vitro	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1 2
各種ステロイドホルモン受容体に対する結合性	放射性リガンド結合アッセイ（ラット GR ウサギ PR ラット AR）	in vitro	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1 3
MR 及び各種ステロイドホルモン受容体の転写活性に対する作用	レポーターアッセイ（ラット MR、 ヒト MR、ヒト GR ヒト PR、ヒト AR）	in vitro	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1 4
代謝物 R 413942 の薬理活性	レポーターアッセイ（ヒト MR、ヒト GR ヒト PR、ヒト AR）	in vitro	CS 3150 R 413942	4.2.1.1 5
アルドステロンによる尿中 Na^+/K^+濃度比の低下に対する作用	両副腎摘出ラット	単回経口	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1 6
Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける昇圧抑制作用及び腎保護作用	Dahl 食塩感受性高血圧ラット	反復経口	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	4.2.1.1 7 4.2.1.1 8 4.2.1.1 9
カニクイザルの尿中電解質に対する作用	カニクイザル	単回経口	CS 3150 エプレレノン	4.2.1.1 10
副次的薬理試験				
受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する作用	受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 68 項目）	in vitro	CS 3150	4.2.1.2 1
安全性薬理試験				
hERG 電流	hERG 導入 CHO 細胞	in vitro	CS 3150	4.2.1.3 1
乳頭筋活動電位	モルモット	in vitro	CS 3150	4.2.1.3 2
心血管系に及ぼす影響	カニクイザル	単回経口	CS 3150	4.2.1.3 3
中枢神経系に及ぼす影響	ラット	単回経口	CS 3150	4.2.1.3 4
呼吸系に及ぼす影響	ラット	単回経口	CS 3150	4.2.1.3 5

2.　効力を裏付ける試験

2.1　In Vitro 試験

2.1.1　アルドステロンとラット MR の結合に対する CS-3150 の作用

4.2.1.1-1

【方法】ラット（Slc:SD、雄、8 週齢）から摘出した腎臓のホモジネートを 120,000 × g で 1 時間遠心分離し、その上清を MR 画分として用いた。CS-3150（最終濃度 1×10^{-10} mol/L～1×10^{-6} mol/L）と D-[1,2,6,7-^{3}H(N)]-アルドステロン（最終濃度 4.9×10^{-9} mol/L）を混和した後、

MR 画分を加え 4°C で 18 時間静置した。受容体に結合した ^{3}H-アルドステロン量を放射線量より算出し、アルドステロンとラット MR の結合に対する各薬剤の阻害率をシグモイド E_{max} モデルに基づいて算出した。対照として、スピロノラクトン（最終濃度 3×10^{-10} mol/L～3×10^{-6} mol/L）、エプレレノン（最終濃度 1×10^{-8} mol/L～1×10^{-4} mol/L）、アルドステロン（最終濃度 3×10^{-11} mol/L ～ 3×10^{-7} mol/L）についても同様に評価した。

【結果】CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンは ^{3}H-アルドステロンとラット MR の結合に対して濃度依存的に拮抗作用を示し、その IC_{50} 値はそれぞれ 9.43、35.7、及び 713 nmol/L であった。（表 2.6.2.2-1）なお、陽性対照のアルドステロンの IC_{50} 値は 4.08 nmol/L であった。以上の結果から、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ強い MR 拮抗作用を示すことが示唆された。

表 2.6.2.2-1　^{3}H-アルドステロンの MR 結合に対する CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンの拮抗作用

評価化合物	IC_{50} (mol/L)
CS-3150	9.43×10^{-9}
スピロノラクトン	3.57×10^{-8}
エプレレノン	7.13×10^{-7}
アルドステロン	4.08×10^{-9}

IC_{50} 値は以下の計算式にて求めた。

$$Y \quad Ymin + (Ymax \quad Ymin)/\{1 + 10^{[\ \beta \times (X - ED0.5)]}\}$$

Y: 阻害率
Ymin: 0
Ymax: 100
ED0.5: IC_{50} 値の常用対数
β: 勾配 (ヒル係数)
X: 化合物濃度の常用対数

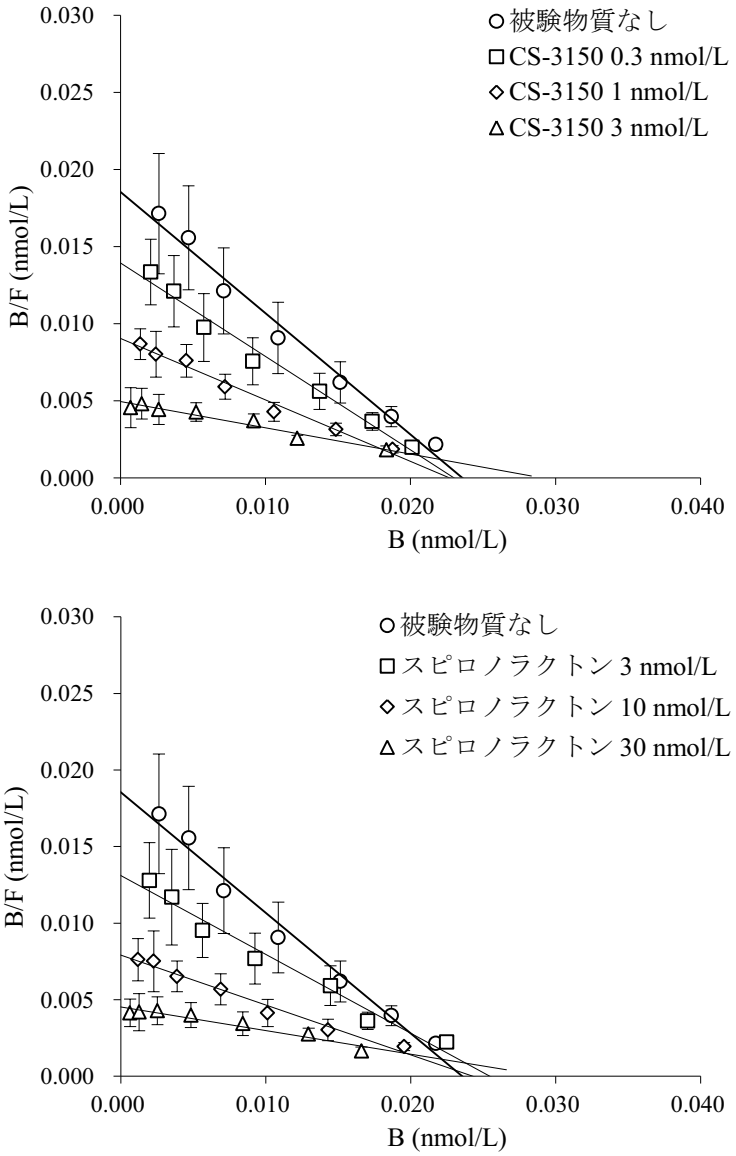
2.1.2　CS-3150 のラット MR に対する結合—Scatchard 解析—

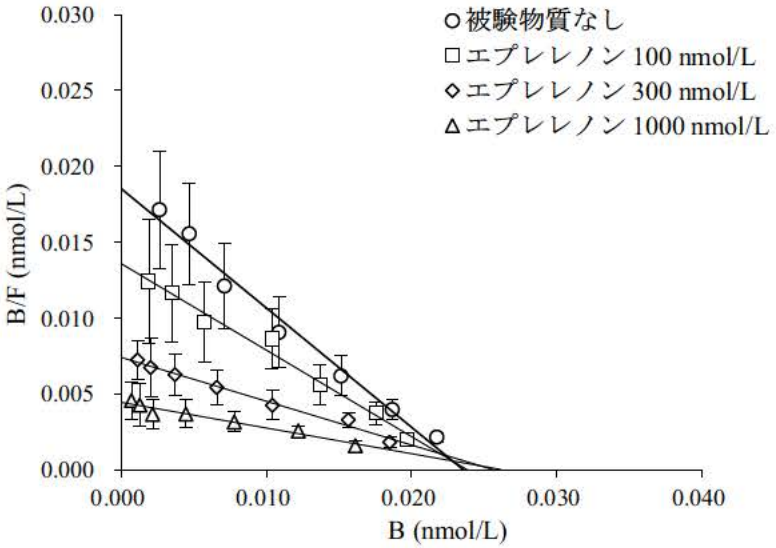
4.2.1.1-2

【方法】両副腎摘出 3 日後のラット（Slc:SD、雄、8～9 週齢）から摘出した腎臓のホモジネートを 120,000 × g で 1 時間遠心分離し、その上清を MR 画分として用いた。CS-3150（最終濃度 3×10^{-10} mol/L～3×10^{-9} mol/L）存在下あるいは非存在下で ^{3}H-アルドステロン（最終濃度 1.7×10^{-10} mol/L～1.1×10^{-8} mol/L 又は 1.4×10^{-10} mol/L～9.4×10^{-9} mol/L）と MR 画分を 4°C で 18 時間静置した。受容体に結合した ^{3}H-アルドステロン量を放射線量より算出し Scatchard 解析を行った。対照として、スピロノラクトン（最終濃度 3×10^{-9} mol/L～3×10^{-8} mol/L）、及びエプレレノン（最終濃度 1×10^{-7} mol/L～1×10^{-6} mol/L）についても同様に評価した。

【結果】CS-3150 はスピロノラクトン、及びエプレレノンと同様、アルドステロンの MR 結合に対して競合的な拮抗作用を示した。（図 2.6.2.2-1）

図 2.6.2.2-1　ミネラロコルチコイド受容体へのアルドステロン結合の Scatchard プロットに及ぼす CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンの影響





2.1.3　ラット GR、AR、及びウサギ PR の結合に対する CS-3150 の作用

4.2.1.1-3

【方法】ラット（Slc:SD、雄、8 週齢）から摘出した前立腺のホモジネートを 30,000 × g で 30 分間遠心分離し、その上清を AR を含む画分として用いた。ウサギ子宮（フナコシより購入）のホモジネートを 30,000 × g で 30 分間遠心分離し、その上清を PR を含む画分として用いた。ラット（Slc:SD、雄、8 週齢）から摘出した肝臓のホモジネートを 120,000 × g で 1 時間遠心分離し、その上清を GR を含む画分として用いた。

CS-3150（最終濃度 1×10^{-9} mol/L～1×10^{-5} mol/L）を各々の受容体に対する特異的な放射性標識リガンド AR: Methyltrienolone, [17alpha-methyl-^{3}H]- (3H-R1881)（最終濃度 4.5×10^{-10} mol/L～5.1×10^{-10} mol/L）、GR: Dexamethasone, [1,2,4,6,7-^{3}H(N)]-（最終濃度 4.9×10^{-10} mol/L～5.0×10^{-10} mol/L）、PR: Progesterone, [1,2,6,7-^{3}H(N)]-（最終濃度 1.4×10^{-9} mol/L）と混和した後、各受容体を含む画分を加え 4°C で 18 h 静置した。受容体に結合した各放射性標識リガンド量を放射線量より算出し、CS-3150 の各受容体に対する阻害率をシグモイド Emax モデルに基づいて算出した。対照として、スピロノラクトン（最終濃度 1×10^{-9} mol/L～1×10^{-5} mol/L）、エプレレノン（最終濃度 1×10^{-8} mol/L～1×10^{-4} mol/L）についても同様の評価を実施した。また陽性対象として AR に対しテストステロン（最終濃度 1×10^{-10} mol/L ～ 1×10^{-6} mol/L）、GR に対しデキサメタゾン（最終濃度 1×10^{-10} mol/L～1×10^{-6} mol/L）、及び PR に対しプロゲステロン（最終濃度 1×10^{-10} mol/L～1×10^{-6} mol/L）についても同様に評価をした

【結果】CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンの GR、PR、及び AR に対する IC_{50} 値を示した。（表 2.6.2.2-2）CS-3150 は、1×10^{-5} mol/L まで GR、PR、及び AR に対する拮抗作用を示さなかった。一方、スピロノラクトンは、GR、PR、及び AR に対して拮抗作用を示した。エプレレノンは、GR に対して拮抗作用を示したが、AR、及び PR に対して拮抗作用を示さなかった。これらの結果から、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ高い MR 選択性を有することが示された。

表 2.6.2.2-2　CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンの GR、PR 及び AR に対する IC_{50} 値

評価化合物	IC_{50} (mol/L) AR	GR	PR
CS-3150	NC (>1 × 10^{-5})	NC (>1 × 10^{-5})	NC (>1 × 10^{-5})
スピロノラクトン	1.33 × 10^{-7}	7.64 × 10^{-7}	1.20 × 10^{-6}
エプレレノン	NC (>1 × 10^{-4})	3.06 × 10^{-6}	NC (>1 × 10^{-4})
テストステロン (AR リガンド)	2.90 × 10^{-9}	-	-
デキサメタゾン (GR リガンド)	-	2.09 × 10^{-9}	-
プロゲステロン (PR リガンド)	-	-	1.79 × 10^{-8}

NC: 未算出
：実施せず
IC_{50} 値は以下の計算式にて求めた。
$Y = Ymin + (Ymax - Ymin)/\{1 + 10^{[\beta \times (X - ED0.5)]}\}$
Y: 阻害率
Ymin: 0
Ymax: 100
ED0.5: IC_{50} 値の常用対数
β: 勾配 (ヒル係数)
X: 化合物濃度の常用対数

2.1.4　CS-3150 のヒト及びラット MR に対する作用

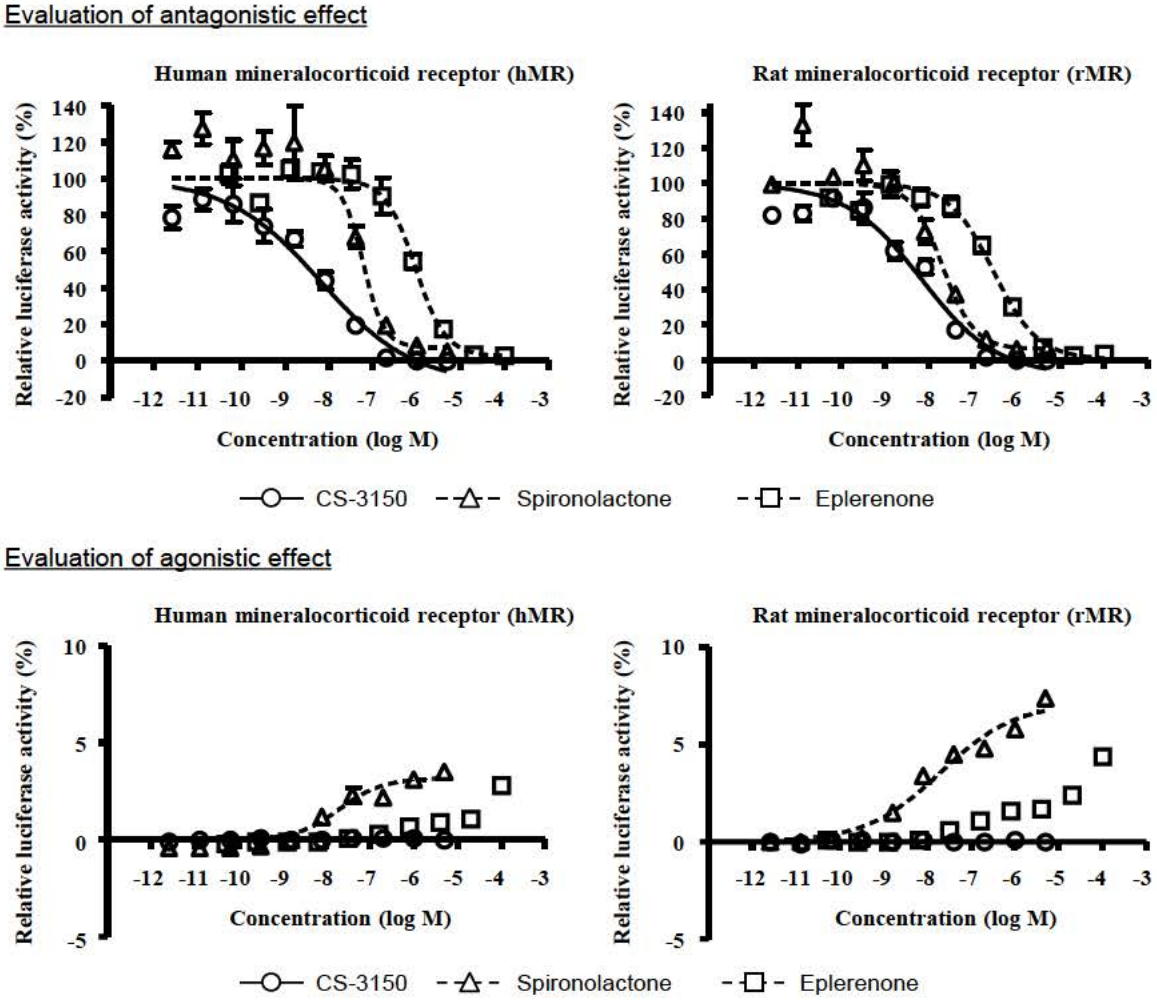
4.2.1.1-4

【方法】ヒト MR あるいはラット MR とルシフェラーゼレポーターベクターを強制発現させた 293A 細胞に対し、CS-3150（2.56 pmol/L～5 μmol/L）をアルドステロン（1 nmol/L）存在下あるいは非存在下で処理した後、ルシフェラーゼ活性を測定した。CS-3150 及びアルドステロンを処置しない際のルシフェラーゼ活性を 0%、アルドステロンのみを処置した際のルシフェラーゼ活性を 100%として、各薬物処置群の相対ルシフェラーゼ活性（%）を算出した。濃度依存性を解析し、ヒト MR 及びラット MR に対する阻害作用、活性化作用を評価し、さらにシグモイド E_{max} モデルに基づいて IC_{50} 値を求めた。対照として、スピロノラクトン（2.56 pmol/L～5 μmol/L）及びエプレレノン（51.2 pmol/L～100 μmol/L）についても同様に評価した。

【結果】CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンはアルドステロンによるヒト MR の活性化に対し濃度依存的な阻害作用を示し（$P < 0.0001$、Spearman's correlation analysis）、その IC_{50} 値はそれぞれ 3.7、66、及び 970 nmol/L であった。同様にラット MR に対しても濃度依存的な阻害作用を示し（$P < 0.0001$）、その IC_{50} 値はそれぞれ 4.9、23、及び 300 nmol/L であった。CS-3150 はヒト MR、ラット MR いずれに対しても活性化作用を示さなかったが、スピロノラクトン及びエプレレノンは用量依存的な活性化作用を示した（$P < 0.0001$）。（図 2.6.2.2-2、表 2.6.2.2-3）

これらの結果から、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ強い MR 阻害作用を有し、MR 活性化作用は有さないと考えられた。

図 2.6.2.2-2　CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンのヒト及びラット MR に対する作用



平均値±標準誤差、(N　5)
曲線は、シグモイド E_{max} モデルに当てはめて推定したシグモイド曲線。ただし、当てはめが適切でない場合はシグモイド曲線を表示していない。

表 2.6.2.2-3　ヒト及びラット MR に対する CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンの阻害作用

評価化合物	濃度	IC_{50} 値 [nmol/L]	
		ヒト MR	ラット MR
CS 3150	2.56 pmol/L ~ 5 μmol/L	3.7	4.9
スピロノラクトン	2.56 pmol/L ~ 5 μmol/L	66	23
エプレレノン	51.2 pmol/L ~ 100 μmol/L	970	300

2.1.5　CS-3150 の各種ステロイドホルモン受容体に対する作用

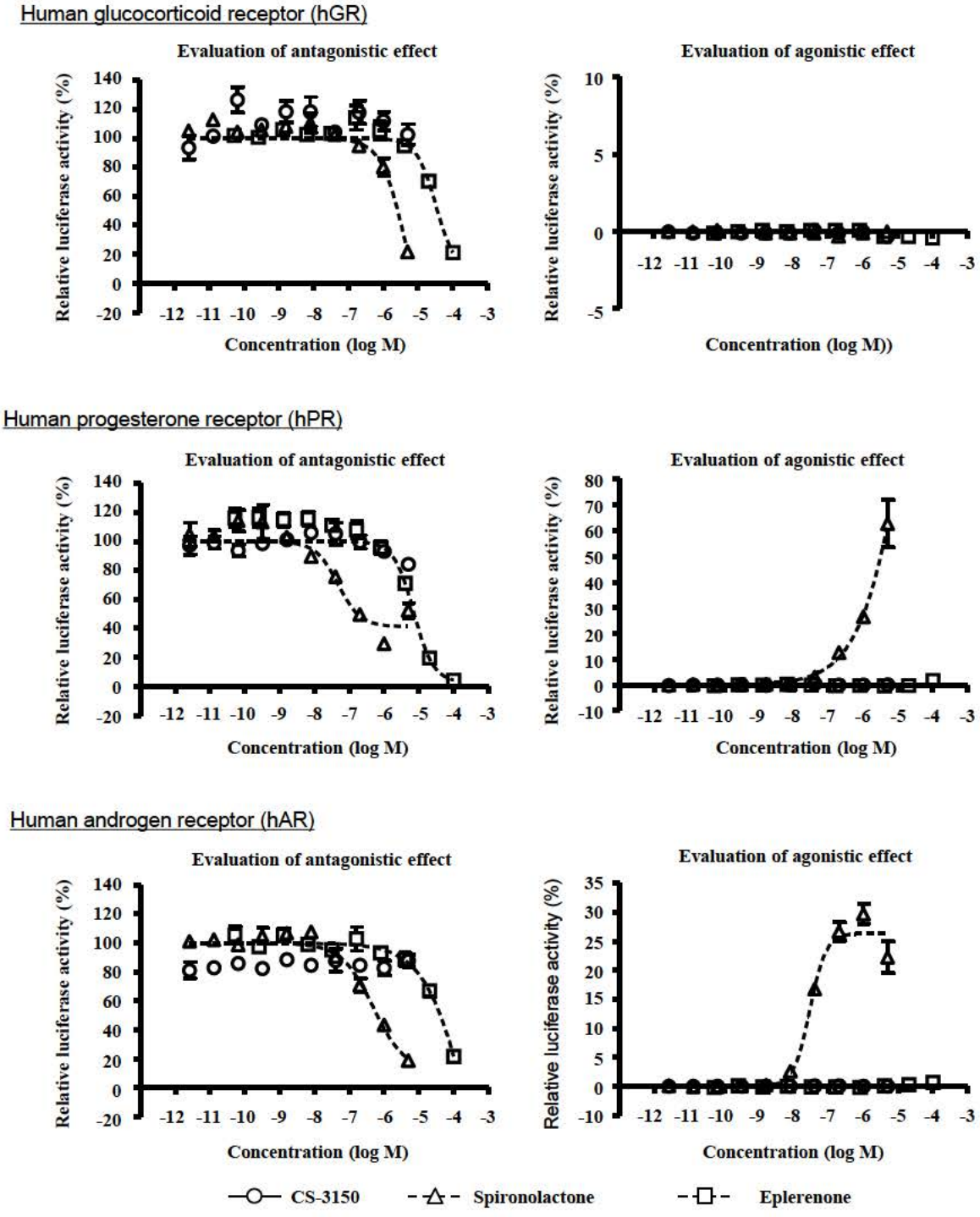
4.2.1.1-4

【方法】ヒト GR、ヒト PR、あるいはヒト AR とルシフェラーゼレポーターベクターを強制発現させた 293A 細胞に対し、CS-3150（2.56 pmol/L～5 μmol/L）を各受容体に対する特異的リガンド（ヒト GR：デキサメタゾン［1 nmol/L］、ヒト PR：プロゲステロン［1 nmol/L］、ヒト AR：スタノロン［1 nmol/L］）存在下あるいは非存在下で処理した後、ルシフェラーゼ活性を測定した。CS-3150 及び各リガンドを処置しない際のルシフェラーゼ活性を 0%、リガンドのみを処置した際のルシフェラーゼ活性を 100%として、各薬物処置群の相対ルシフェラーゼ活性（%）を算出した。濃度依存性を解析し、各種ステロイドホルモン受容体に対する阻害作用、活性化作用を評価した。さらにシグモイド E_{max} モデルに基づいて IC_{50} を求めた。対照として、スピロノラクトン（2.56 pmol/L～5 μmol/L）及びエプレレノン（51.2 pmol/L～100 μmol/L）についても同様に評価した。

【結果】CS-3150 は検討したいずれの受容体に対しても阻害作用及び活性化作用を示さなかった。一方、スピロノラクトンはヒト GR、ヒト PR、及びヒト AR に対し濃度依存的な阻害作用を示し（$P < 0.0001$、Spearman's correlation analysis）、その IC_{50} 値はそれぞれ 2.6、0.18、及び 0.64 μmol/L であった。さらにヒト PR、ヒト AR に対しては濃度依存的な活性化作用を示した（$P < 0.0001$）。エプレレノンもヒト GR、ヒト PR、及びヒト AR に対し濃度依存的な阻害作用を示し（$P < 0.0001$）、その IC_{50} 値はそれぞれ 36、7.4、及び 42 μmol/L であった。一方、エプレレノンは、いずれの受容体に対しても活性化作用は示さなかった。（図 2.6.2.2-3）

これらの結果から、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ高い MR 選択性を有すると考えられた。

図 2.6.2.2-3　CS-3150、スピロノラクトン、及びエプレレノンの各種ステロイドホルモン受容体に対する作用



平均値±標準誤差、(N　5)
曲線は、シグモイド E_{max} モデルに当てはめて推定したシグモイド曲線。ただし、当てはめが適切でない場合はシグモイド曲線を表示していない。

2.1.6　CS-3150 の代謝物 R-413942 の MR 及び各種ステロイドホルモン受容体に対する作用

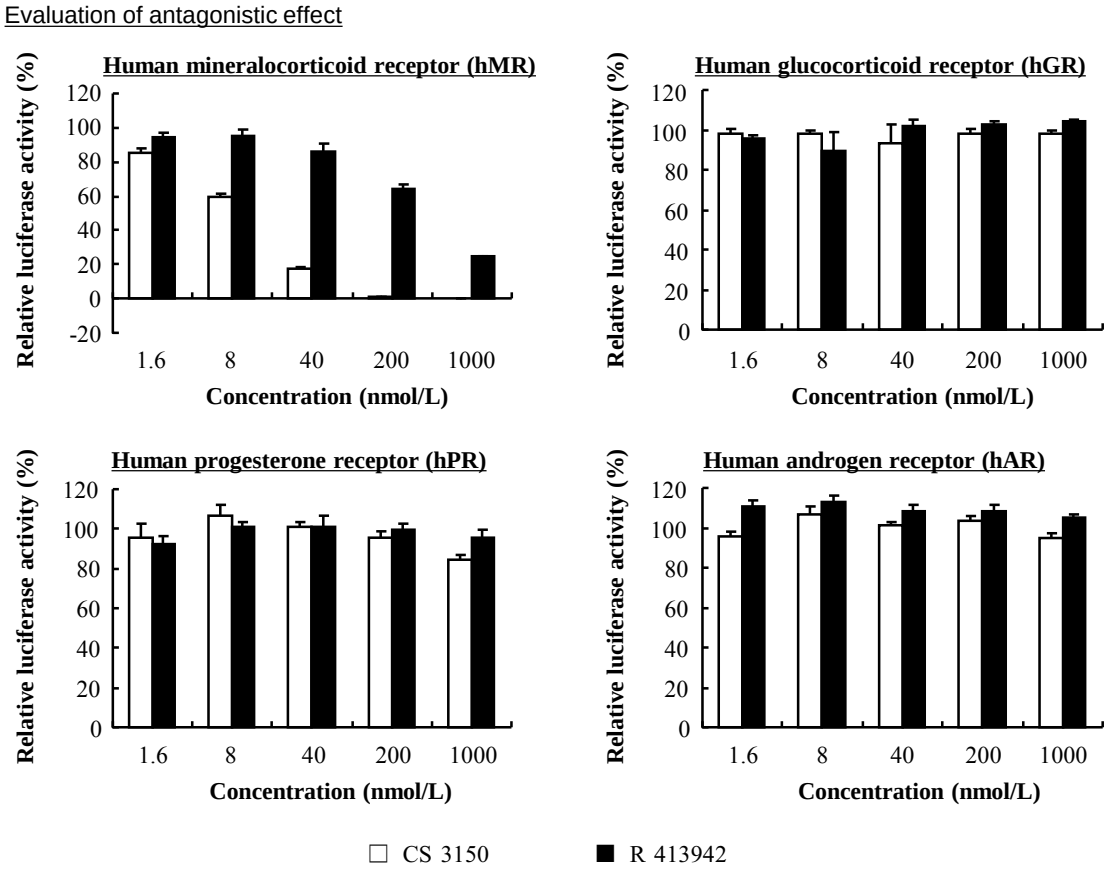
4.2.1.1-5

【方法】ヒト MR、ヒト GR、ヒト PR、あるいはヒト AR とルシフェラーゼレポーターベクターを強制発現させた 293A 細胞に対し、R-413942（1.6～1000 nmol/L）を各受容体に対する特異的リガンド（ヒト MR：アルドステロン［1 nmol/L］、ヒト GR：デキサメタゾン［1 nmol/L］、ヒト PR：プロゲステロン［1 nmol/L］、ヒト AR：スタノロン［1 nmol/L］）存在下あるいは非存在下で処理した後、ルシフェラーゼ活性を測定した。R-413942 及び各リガンドを処置しない際のルシフェラーゼ活性を 0%、リガンドのみを処置した際のルシフェラーゼ活性を 100%として、各濃度の R-413942 処置群の相対ルシフェラーゼ活性（%）を算出した。対照物質として同濃度の CS-3150 を用いた。

【結果】R-413942（40、200、及び 1000 nmol/L）はヒト MR に対して阻害作用を示したが、その阻害活性は、それぞれ 1.6、8、及び 40 nmol/L の CS-3150 の阻害活性に類似しており、CS-3150 より弱かった。R-413942 は、1000 nmol/L までヒト MR に対する活性化作用は示さなかった。さらにヒト GR、ヒト PR、及びヒト AR に対しても、R-413942 は阻害作用、活性化作用のいずれも示さなかった。（図 2.6.2.2-4、図 2.6.2.2-5）

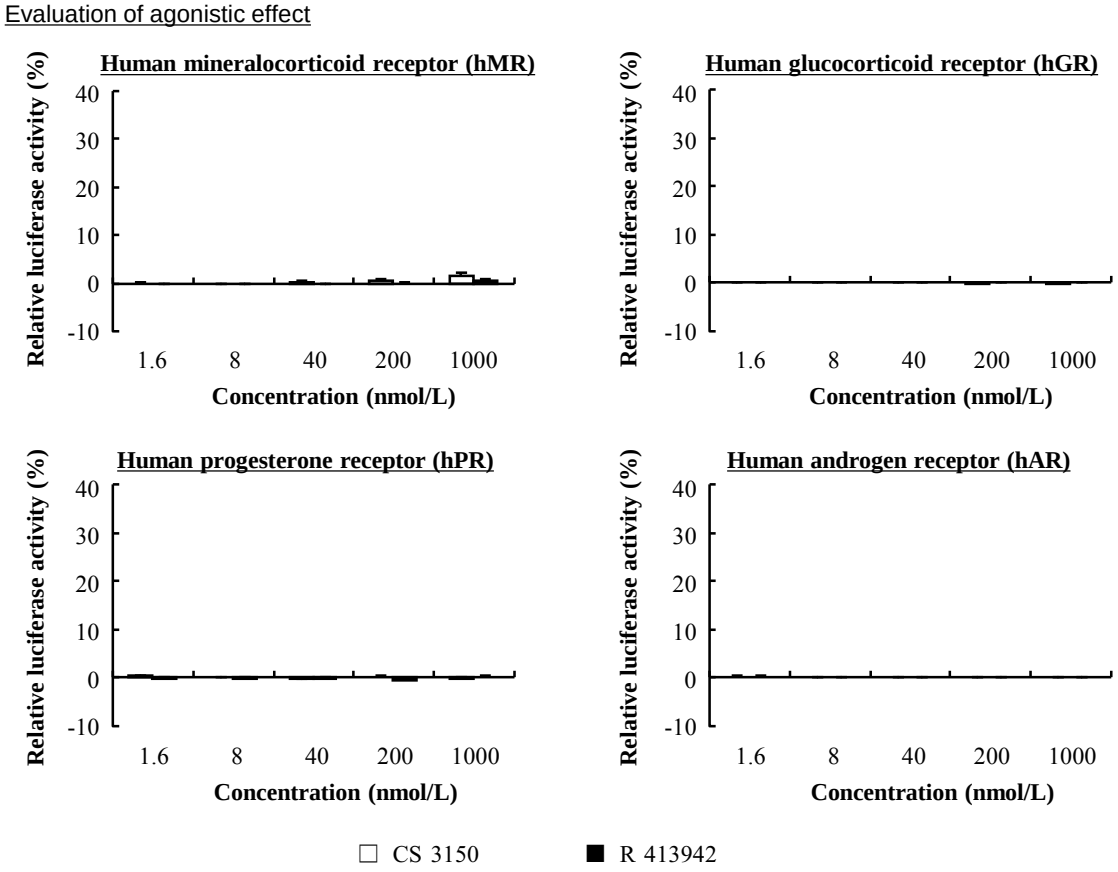
これらの結果から、R-413942 は CS-3150 に比べ活性は弱いが選択的な MR 阻害作用を有し、他のステロイドホルモン受容体に対する作用は有さないと考えられた。

図 2.6.2.2-4　CS-3150 の代謝物 R-413942 の各種ステロイドホルモン受容体に対する阻害作用



平均値+標準誤差、（N　5）

図 2.6.2.2-5　CS-3150 の代謝物 R-413942 の各種ステロイドホルモン受容体に対する活性化作用



平均値+標準誤差、（N　5）

2.2　In Vivo 試験

2.2.1　両副腎摘出ラットでのアルドステロンによる尿中 Na^+/K^+濃度比の低下に対する CS-3150 の作用

4.2.1.1-6

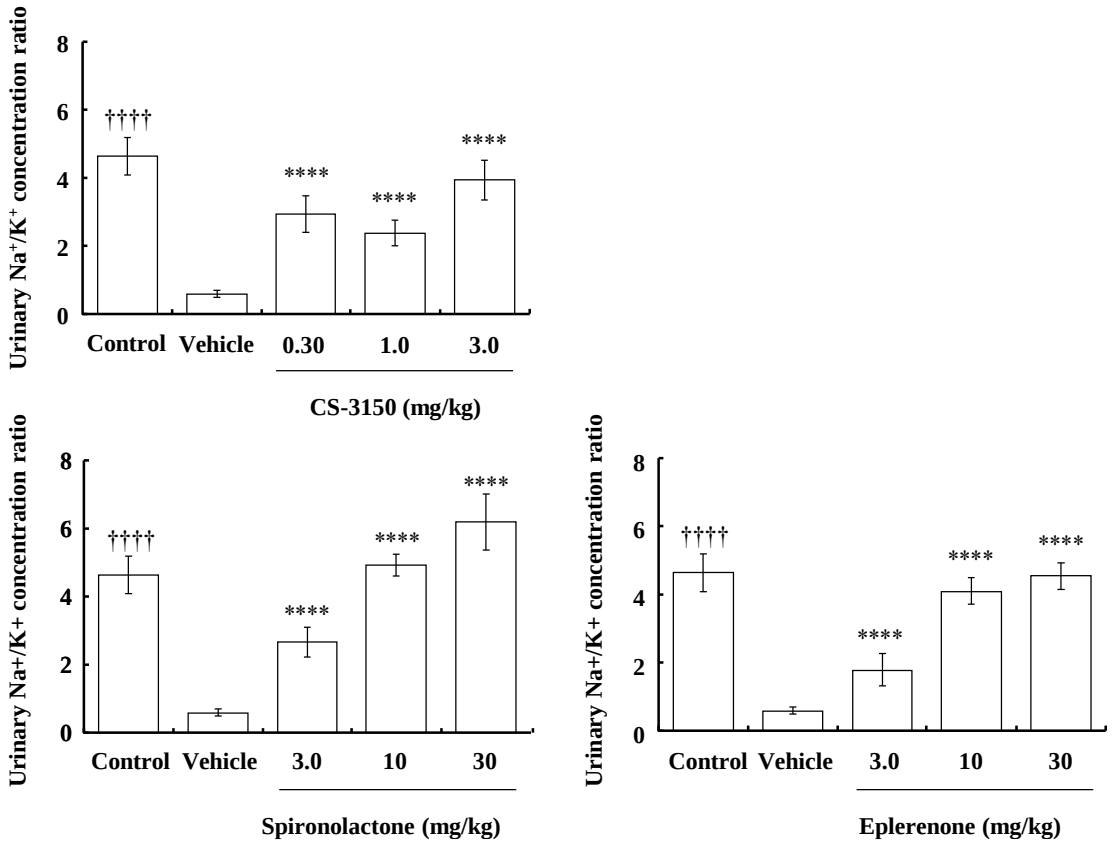
【方法】両副腎を摘出したラット（SD、各群雄性 8 例）を 1%食塩含有水を自由飲水させながら飼育し、副腎摘出の翌日より一晩絶食させた。CS-3150（0.3、1.0、及び 3.0 mg/kg）あるいは媒体（0.5%メチルセルロース［MC］）を単回経口投与し、1 時間後にアルドステロン（2 μg/kg）を皮下投与した。比較のためアルドステロン非投与群（対照群）、媒体とアルドステロンの投与群（媒体群）も設定した。アルドステロン投与 1 時間後に 3 mL の生理食塩液を全動物に腹腔内投与した。アルドステロン投与 4 時間後に尿を採取し、尿中 Na^+濃度及び K^+濃度を測定した。アルドステロンにより腎尿細管の MR が活性化されると尿中 Na^+/K^+濃度比は低下するため、MR 活性の指標として尿中 Na^+/K^+濃度比を算出し、アルドステロン投与による変動に対する CS-3150 の作用を評価した。対照として、スピロノラクトン（3.0、10、及び 30 mg/kg）及びエプレレノン（3.0、10、及び 30 mg/kg）を同様に評価した。

【結果】アルドステロン投与群（媒体群）では、対照群に対して尿中 Na^+/K^+濃度比が有意

に低下した。CS-3150 は、アルドステロン投与による尿中 Na^+/K^+濃度比の低下を抑制し（$P < 0.0001$、Spearman's correlation analysis）、その作用は 0.30 mg/kg 以上で有意であった。一方、スピロノラクトン及びエプレレノンも同様の作用を示し、いずれも 3.0 mg/kg 以上の用量で有意であった。（図 2.6.2.2-6、表 2.6.2.2-4）

これらの結果から、CS-3150 はラットで MR 阻害作用を示し、その作用はスピロノラクトン及びエプレレノンより強いと考えられた。

図 2.6.2.2-6　両副腎摘出ラットのアルドステロンによる尿中 Na+/K+濃度比低下に対する CS-3150、スピロノラクトン、又はエプレレノン単回経口投与時の作用



平均値±標準誤差（N　8）
††††: $P < 0.0001$　対照群と媒体群の比較、t 検定
****: $P < 0.0001$　媒体群と薬物処置群の比較、Dunnett 検定

表 2.6.2.2-4　両副腎摘出ラットのアルドステロンによる尿中 Na^+/K^+濃度比低下に対する CS-3150、スピロノラクトン、又はエプレレノン単回経口投与時の作用

群	用量 (mg/kg)	尿中 Na^+/K^+濃度比
対照群	0	4.65 ± 0.55††††
アルドステロン投与群（媒体群）	0	0.59 ± 0.11
CS 3150	0.30	2.94 ± 0.54****
	1.0	2.37 ± 0.38****
	3.0	3.93 ± 0.58****
スピロノラクトン	3.0	2.66 ± 0.44****
	10	4.93 ± 0.31****
	30	6.19 ± 0.82****
エプレレノン	3.0	1.77 ± 0.48****
	10	4.09 ± 0.39****
	30	4.54 ± 0.40****

平均値±標準誤差 (N 8)
††††: $P < 0.0001$ 対照群と媒体群の比較、t 検定
****: $P < 0.0001$ 媒体群と薬物処置群の比較、Dunnett 検定

2.2.2　Dahl 食塩感受性高血圧ラットでの CS-3150 の昇圧抑制作用及び腎保護作用

4.2.1.1-7, 4.2.1.1-8, 4.2.1.1-9

【方法】Dahl 食塩感受性高血圧ラット（各群雄性 10 例［媒体群のみ 15 例］）を 7 週齢より 8%食塩含有飼料で飼育することにより、食塩負荷を開始した。同時に CS-3150（0［0.5% MC］、0.25、0.5、1、及び 2 mg/kg）の経口投与（1 日 1 回）を開始し、7 週間反復投与した。血圧は非観血式血圧測定器を用いて 7 週齢（投与開始前）、9、11、及び 13 週齢で測定した。6 週齢（投与開始前）、10、及び 14 週齢で 24 時間尿を採取し、腎障害の指標である尿中の蛋白排泄量を測定した。また、7 週間の反復投与後 14 週齢で剖検し、採取した腎臓の病理標本を作製し、糸球体、尿細管、及び間質の病理組織学的評価を実施した。糸球体硬化及び尿細管障害は数値化して、スコアを計算した。線維化の面積を測定し、尿細管間質の線維化比率を計算した。対照としてスピロノラクトン（10、30、及び 100 mg/kg）及びエプレレノン（10、30、及び 100 mg/kg）を同様に評価した。12 週齢で、CS-3150 投与群の血液を投与前、投与 2、4、8、及び 24 時間後に採取し、血漿中 CS-3150 濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。

【結果】Dahl 食塩感受性高血圧ラットへの食塩負荷により収縮期血圧が経時的に上昇した。CS-3150 は食塩負荷による経時的な血圧上昇を用量依存的に抑制し（$P < 0.0001$、Spearman's rank correlation analysis）、11 及び 13 週齢では 0.5 mg/kg 以上の用量で有意な昇圧抑制作用を示した。スピロノラクトン及びエプレレノンも 11 及び 13 週齢では 100 mg/kg の用量で有意に血圧上昇を抑制したが、昇圧抑制作用の発現のための用量は CS-3150 に比べ明らかに高かった。（図 2.6.2.2-7）

Dahl 食塩感受性高血圧ラットへの食塩負荷により尿中蛋白排泄量が経時的に増加した。

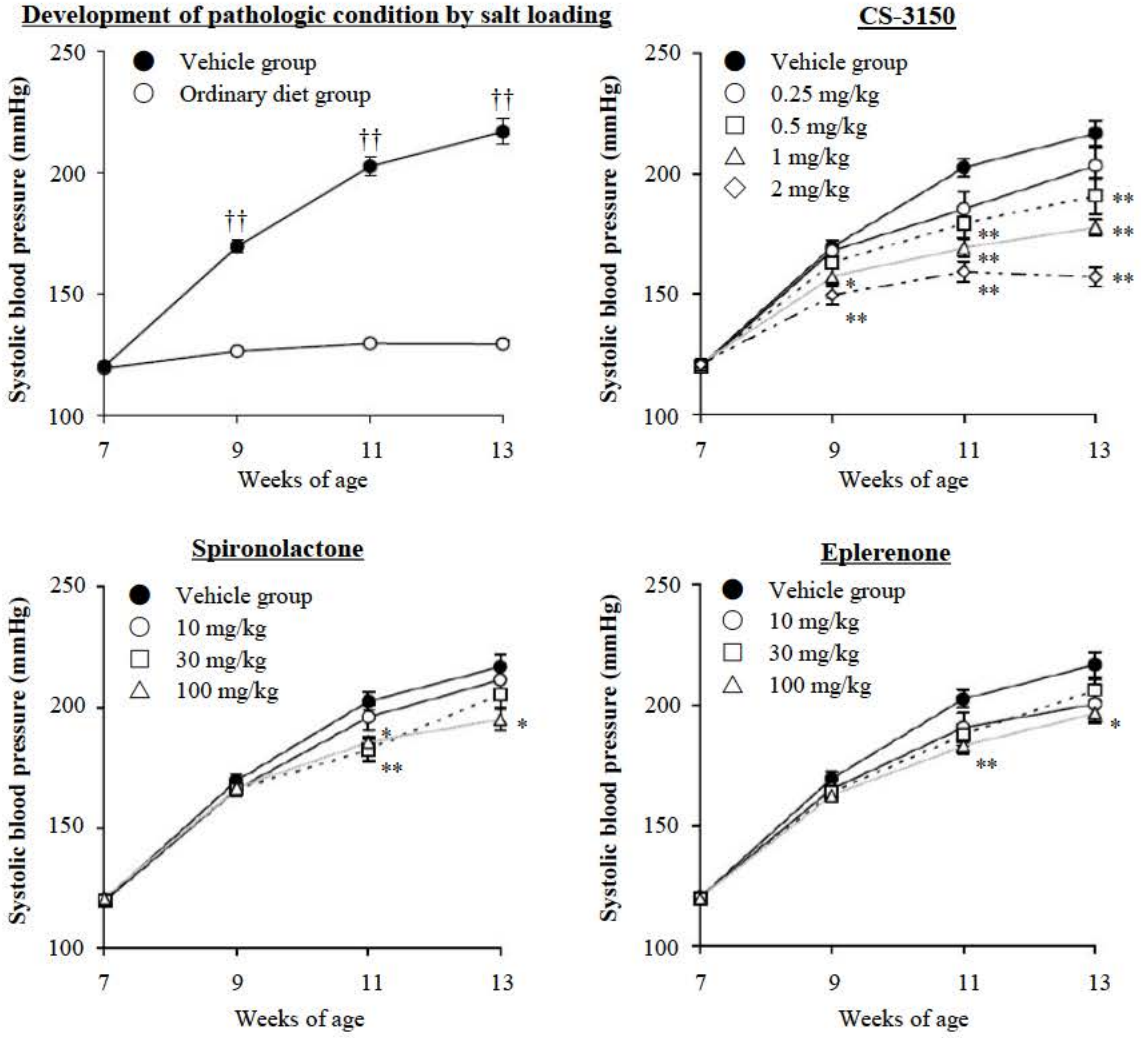
CS-3150 は尿中蛋白排泄量を用量依存的に抑制し（$P < 0.0001$、Spearman's rank correlation analysis）、14 週齢では 0.5 mg/kg 以上の用量で有意な抑制を示した。エプレレノンは 10 及び 100 mg/kg の用量で有意な尿中蛋白排泄量の抑制が認められたが、30 mg/kg では有意な抑制は認められなかった。スピロノラクトンはいずれの用量でも有意な抑制は認められなかった。（図 2.6.2.2-8）

腎臓組織の病理解析の結果、媒体群では明らかな糸球体硬化、尿細管障害、及び間質の線維化が認められた。CS-3150 は媒体群で認められたこれらの病変を有意に抑制した。有意な抑制効果は、糸球体硬化に対しては 0.5 mg/kg から、尿細管障害に対しては 1 mg/kg（髄質外層内帯部）あるいは 0.5 mg/kg（髄放線部）から、間質の線維化に対しては 1 mg/kg から認められた。エプレレノンも糸球体硬化及び間質の線維化を有意に抑制した。尿細管障害も有意に抑制したが、用量に応じたものではなかった。スピロノラクトンは 100 mg/kg で有意な糸球体硬化の抑制が認められたが、尿細管障害及び間質の線維化に対しては有意な作用が認められなかった。（図 2.6.2.2-9、図 2.6.2.2-10）

12 週齢の血漿中 CS-3150 濃度は用量の増加に伴って増加し、0.5 mg/kg での平均最高血漿中濃度（Cmax）及び投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）はそれぞれ 145 ng/mL 及び 1750 ng·h/mL であった。（表 2.6.2.2-5）

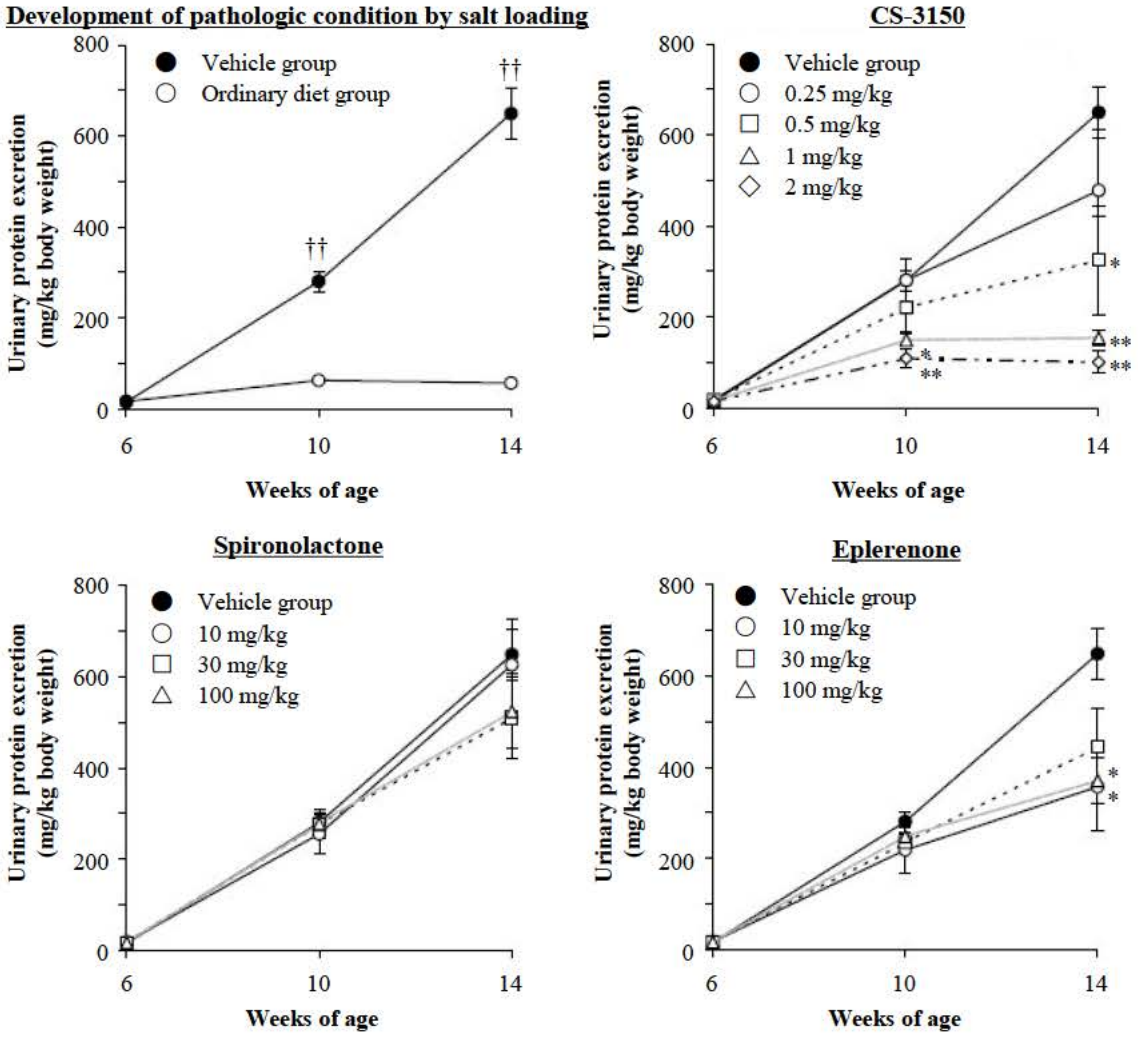
これらの結果から、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ、より強い血圧低下作用及び腎保護作用を示すと考えられた。

図 2.6.2.2-7　Dahl 食塩感受性高血圧ラットの食塩負荷による血圧上昇に対する CS-3150、スピロノラクトン、又はエプレレノン 7 週間反復経口投与時の作用



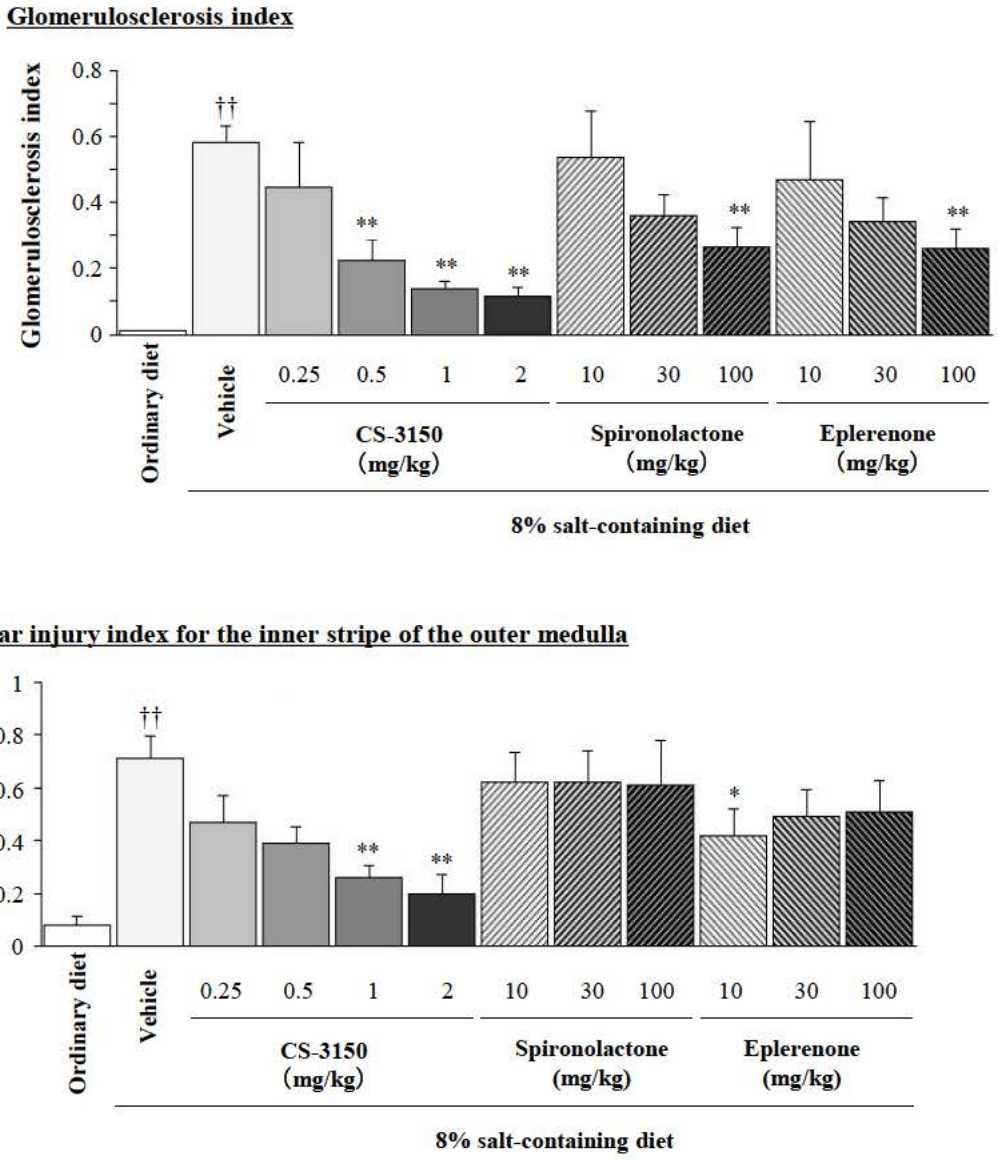
平均値±標準誤差（N　10、媒体群: N　15）
††: $P < 0.01$、普通食群と媒体群の比較、t test
*: $P < 0.05$、**: $P < 0.01$、媒体群と各薬物処置群の比較、Dunnett 検定

図 2.6.2.2-8　Dahl 食塩感受性高血圧ラットの食塩負荷による尿中蛋白排泄量上昇に対する CS-3150、スピロノラクトン、又はエプレレノン 7 週間反復経口投与時の作用



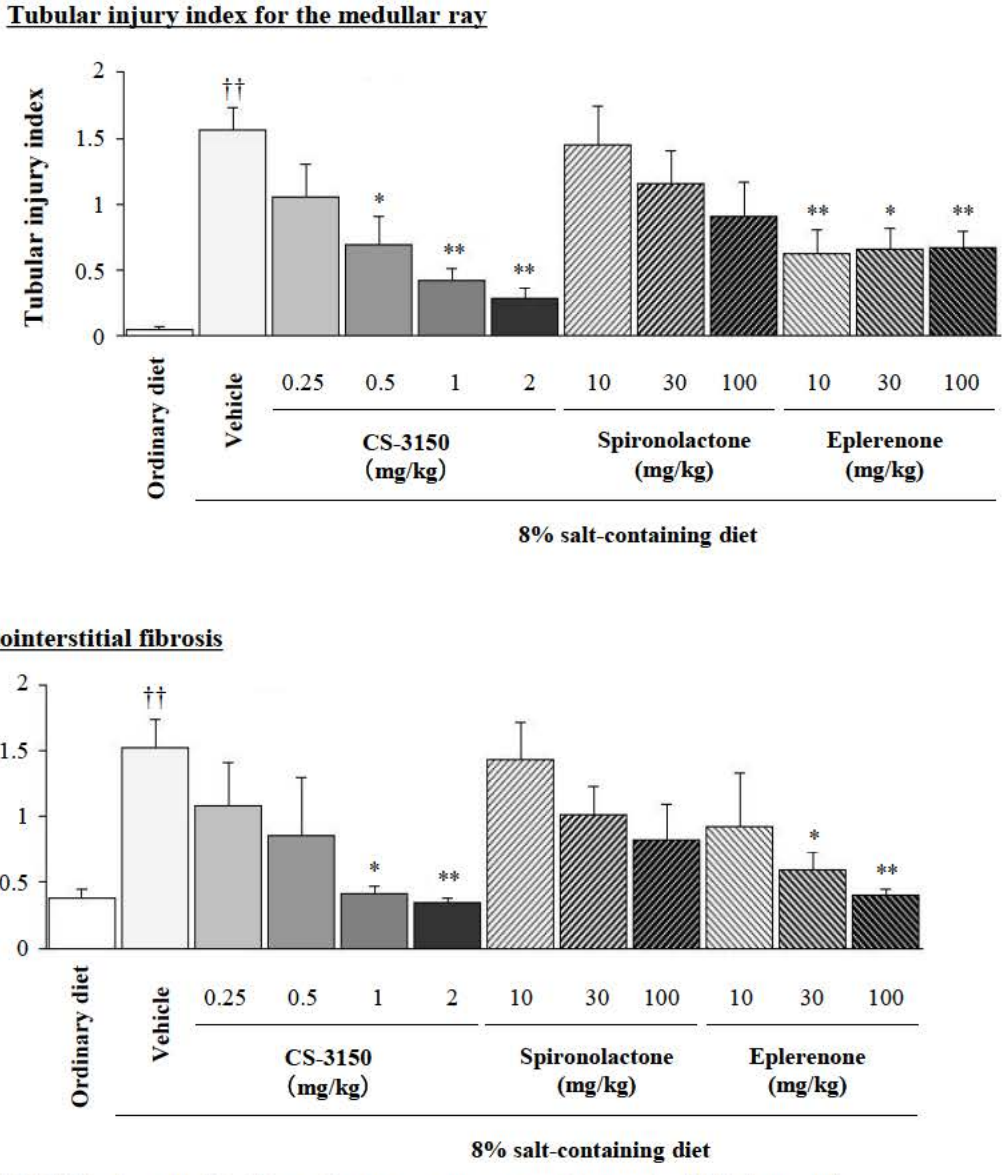
平均値±標準誤差（N　9～10、媒体群：N　15）
††: $P < 0.01$、普通食群と媒体群の比較、t test
*: $P < 0.05$、**: $P < 0.01$、媒体群と各薬物処置群の比較、Dunnett 検定

図 2.6.2.2-9　Dahl 食塩感受性高血圧ラットの食塩負荷による腎臓組織の病的変化（糸球体硬化及び髄質外層内帯部の尿細管障害）に対する CS-3150、スピロノラクトン、又はエプレレノン 7 週間反復経口投与時の作用



平均値+標準誤差（N　10［ただしエプレレノン 30 mg/kg のみ N　9］、媒体群：N　15）
糸球体硬化指数及び尿細管障害指数
††: $P < 0.01$、普通食群と媒体群の比較、Wilcoxon の順位和検定（正確な検定）
*: $P < 0.05$、**: $P < 0.01$、媒体群と各薬物処置群の比較（薬物別）、ノンパラメトリック Dunnett 検定（Joint ranking 法）

図 2.6.2.2-10　Dahl 食塩感受性高血圧ラットの食塩負荷による腎臓組織の病的変化（髄放線部の尿細管障害及び間質の線維化）に対する CS-3150、スピロノラクトン、又はエプレレノン 7 週間反復経口投与時の作用



平均値+標準誤差（N　10［ただしエプレレノン 30 mg/kg のみ N　9］、媒体群:N　15）
尿細管障害指数
††: $P < 0.01$、普通食群と媒体群の比較、Wilcoxon の順位和検定（正確な検定）
*: $P < 0.05$、**: $P < 0.01$、媒体群と各薬物処置群の比較（薬物別）、ノンパラメトリック Dunnett 検定（Joint ranking 法）
間質の線維化
††: $P < 0.01$、普通食群と媒体群の比較、t test
*: $P < 0.05$、**: $P < 0.01$、媒体群と各薬物処置群の比較（薬物別）、Dunnett 検定

表 2.6.2.2-5　Dahl 食塩感受性高血圧ラットに CS-3150 を反復投与後の血漿中 CS-3150 薬物動態パラメータ

PK パラメーター	投与量 (mg/kg)			
	0.25	0.5	1	2
Tmax (h)	4.8 (2.3)	3.6 (0.8)	3.6 (1.8)	3.8 (0.6)
Cmax (ng/mL)	52.2 (16.2)	145 (21)	353 (89)	806 (149)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	663 (193)	1750 (360)	4240 (610)	9530 (1740)

平均（標準偏差）, N　10

2.2.3　カニクイザルの尿中電解質に対する CS-3150 の作用

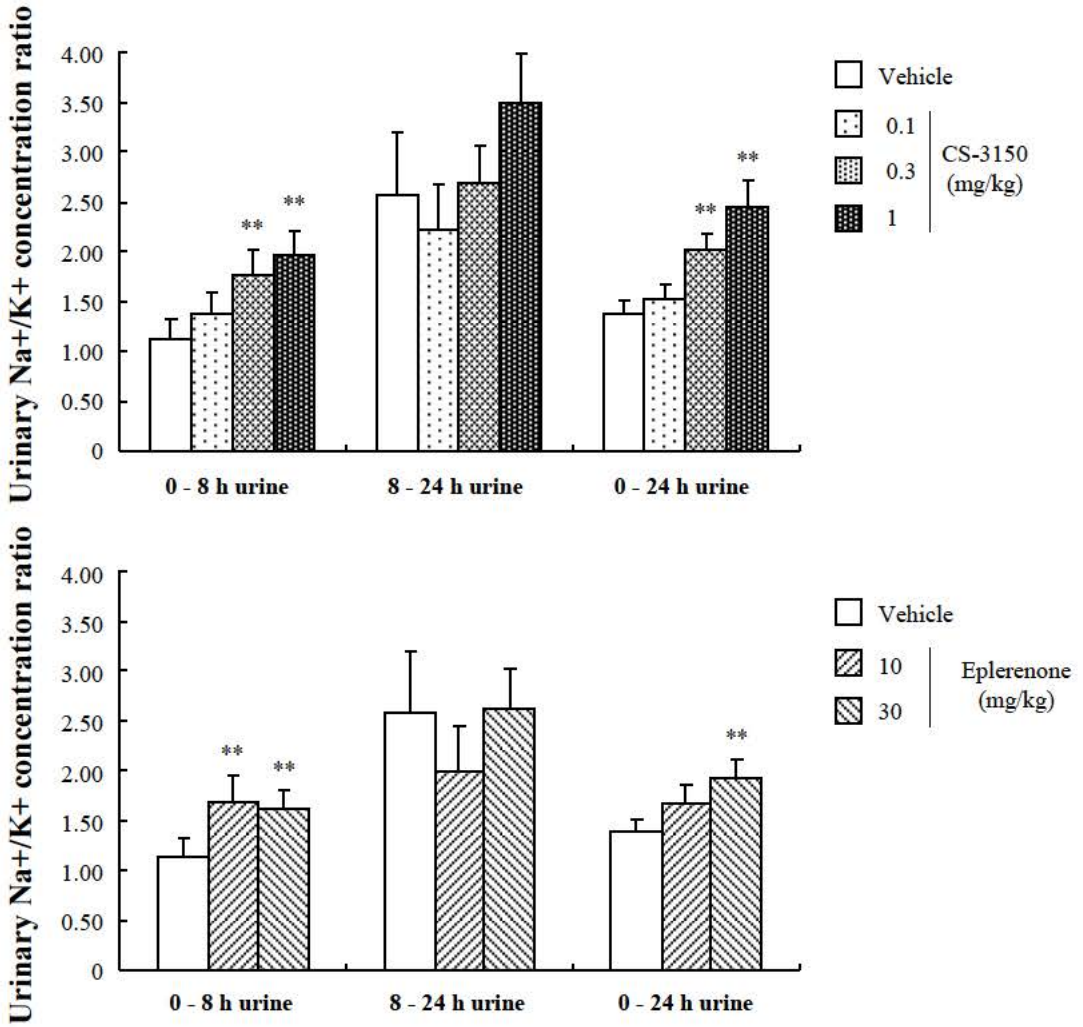
4.2.1.1.-10

【方法】カニクイザル（3.13～3.66 kg、雄性 10 例、crossover）に CS-3150（0 [0.5% MC]、0.1、0.3、及び 1 mg/kg）を単回経口投与し、その後 0～8 時間（0～8 h 尿）、8～24 時間（8～24 h 尿）の 2 期間で蓄尿し、それぞれ尿量、尿中 Na^+濃度及び K^+濃度を測定し、尿中 Na^+/K^+濃度比を算出した。さらに 24 時間分（0～24 h 尿）の総尿量、尿中 Na^+/K^+濃度比を算出した。投与 8 時間後に血漿中 CS-3150 濃度測定用に血液を採取し、LC-MS/MS で測定した。対照として、エプレレノン（10 及び 30 mg/kg）を用いた。

【結果】CS-3150 は 0.3 mg/kg 以上の用量で 0～8 h 尿の尿中 Na^+/K^+濃度比を増加させた。エプレレノンも Na^+/K^+濃度比の上昇を示したことから、この作用は MR 阻害に基づくものと考えられた。（図 2.6.2.2-11）両薬剤ともに尿量には変化が認められなかった。投与 8 時間後の 0.1、0.3、及び 1 mg/kg 投与群の平均血漿中 CS-3150 濃度は、それぞれ 7.31、23.5、及び 81.1 ng/mL であった。

これらの結果から、CS-3150 は in vivo（カニクイザル経口投与）においても、MR 阻害作用を示し、その作用はエプレレノンより強いと考えられた。

図 2.6.2.2-11　カニクイザルの尿中 Na^+/K^+濃度比に対する CS-3150 又はエプレレノン単回経口投与時の作用



平均値+標準誤差、(N　10、crossover)
**: $P < 0.01$ 媒体群と CS 3150 処置群、及び媒体群とエプレレノン処置群の比較、Dunnett 検定

3.　副次的薬理試験

3.1　受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する in vitro 薬理学的作用（GLP 非適用）

4.2.1.2-1

【方法】受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 68 項目）に対する CS-3150（10 μmol/L、N = 2）の in vitro 薬理活性をラジオリガンド結合アッセイ及び酵素アッセイにより評価した。

【結果】CS-3150 は、受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素のいずれの項目に対しても影響（50%以上の阻害作用）を及ぼさなかった。

4.　安全性薬理試験

4.1　心血管系に対する安全性薬理試験

4.1.1　hERG 電流に対する影響（GLP 適用）

4.2.1.3-1

【方法】hERG 導入 CHO 細胞（1 濃度 5 細胞）に CS-3150 を処理し、パッチクランプ法を用いて hERG tail current（以下、hERG 電流）を測定した。CS-3150 の適用液への溶解性を考慮し 30 µmol/L を最高濃度とし、以下 10 及び 3 µmol/L を設定した。陰性対照として媒体（0.5%ジメチルスルホキシド［DMSO］）を、陽性対照として E-4031 の 0.1 µmol/L を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.2.4-1 に示す。CS-3150 の 3 µmol/L では、hERG 電流に影響は認められなかった。CS-3150 の 10 及び 30 µmol/L における hERG 電流は、それぞれ処理前の 76.70%及び 47.28%（補正抑制率の平均値はそれぞれ 22.46%及び 52.20%）と、濃度依存的に抑制された（IC_{50}：27.8 µmol/L）。E-4031 は hERG 電流を有意に抑制した。

これらの結果から、CS-3150 は 10 µmol/L 以上で hERG 電流抑制作用を有すると判断した。

4.1.2　心筋活動電位に対する影響（GLP 適用）

4.2.1.3-2

【方法】Hartley 系雄性モルモットから単離した乳頭筋（1 濃度 5 標本）に CS-3150 を処理し、微小電極法により活動電位に対する作用を評価した。適用濃度は CS-3150 の適用液への溶解性を考慮して最高濃度を 3 µmol/L とし、低濃度を 1 µmol/L に設定した。灌流系適用後の CS-3150 濃度はそれぞれ 2.24 及び 0.74 µmol/L であった。解析項目として 90%及び 30%再分極時の活動電位持続時間（APD_{90} 及び APD_{30}）、APD_{30} と APD_{90} の差、静止膜電位、活動電位振幅、及び最大立ち上がり速度を評価した。陰性対照として媒体（0.5% DMSO）を、陽性対照として E-4031 の 0.1 µmol/L を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.2.4-1 に示す。CS-3150 の最高適用濃度である 2.24 µmol/L まで、いずれのパラメータにおいても変化は認められなかった。E-4031 は APD_{90}、APD_{30}、及び $APD_{30\text{-}90}$ を有意に延長させた。

これらの結果から、CS-3150 は 2.24 µmol/L までモルモット乳頭筋標本の心筋活動電位に対し影響を及ぼさないと判断した。

4.1.3　カニクイザル心血管系に対する影響（GLP 適用）

4.2.1.3-3

【方法】カニクイザル（5 歳齢、1 群雄 4 例）に CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、100、及び 1000 mg/kg を 7 日間隔で単回漸増経口投与し、心血管系に対する影響を無麻酔及び非拘束下でテレメトリーシステムを用いて評価した。投与前並びに投与 1、2、4、7、及び 24 時間後の血圧（収縮期、拡張期、及び平均血圧）、心拍数、及び心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、及び QTc［Bazett の式で補正］）を解析した。また、投与直後から投与後約 24 時間までの心電図波形を確認した。さらに、一般状態、体重、及び摂餌量についても評価

した。

【結果】試験成績を表 2.6.2.4-1 に示す。最高投与量の 1000 mg/kg まで、血圧、心拍数、心電図パラメータ、心電図波形、体重、及び摂餌量に、投薬に起因した変化は認められなかった。その他、一般状態において、1000 mg/kg では未吸収の被験物質に起因すると考えられる便色の異常（灰白色）が投与 24 時間後の観察時に 2 例で認められた。

これらの結果から、CS-3150 は 1000 mg/kg までカニクイザル心血管系に対し影響を及ぼさないと判断した。

4.2　中枢神経系に対する安全性薬理試験

4.2.1　ラット中枢神経系に対する影響（GLP 適用）

4.2.1.3-4

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、7 週齢、1 群雄 6 例）に CS-3150 の 0（0.5%MC）、10、100、及び 1000 mg/kg を単回経口投与し、一般状態及び行動を Irwin 法の変法により評価した。観察は投与前並びに投与 2、4、7、及び 24 時間後に行った。

【結果】試験成績を表 2.6.2.4-1 に示す。最高投与量の 1000 mg/kg まで投薬に起因した変化は認められなかった。

これらの結果から、CS-3150 は 1000 mg/kg までラット中枢神経系に対し影響を及ぼさないと判断した。

4.3　呼吸系に対する安全性薬理試験

4.3.1　ラット呼吸系に対する影響（GLP 適用）

4.2.1.3-5

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、7 週齢、1 群雄 8 例）に CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、100、及び 1000 mg/kg を単回経口投与し、呼吸機能（呼吸数、一回換気量、及び分時換気量）を全身プレチスモグラフィー法により評価した。測定は投与前並びに投与 2、4、7、及び 24 時間後に行った。

【結果】試験成績を表 2.6.2.4-1 に示す。最高投与量の 1000 mg/kg まで投薬に起因した呼吸機能の変化は認められなかった。

これらの結果から、CS-3150 は 1000 mg/kg までラット呼吸系に対し影響を及ぼさないと判断した。

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験成績

試験種	動物種 （系統）	投与法 （媒体）	用量 (mg/kg)	性別及び 1 群動物数	特記すべき所見
hERG 電流	hERG 導入 CHO 細胞	in vitro	0、3、10、 30 μmol/L	5 細胞	3 μmol/L：影響なし 10 μmol/L：22.46%抑制 30 μmol/L：52.20%抑制 （IC_{50}：27.8 μmol/L）

乳頭筋活動電位	モルモット（Hartley）	in vitro	0、0.74、2.24 μmol/L	雄 5 標本	影響なし
心血管系	カニクイザル	経口（0.5% MC）	0、10、100、1000	雄 4 例	影響なし
中枢神経系	ラット（F344/DuCrlCrlj）	経口（0.5% MC）	0、10、100、1000	雄 6 例	影響なし
呼吸系	ラット（F344/DuCrlCrlj）	経口（0.5% MC）	0、10、100、1000	雄 8 例	影響なし

5. 薬力学的薬物相互作用

CS-3150 の薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

6. 考察及び結論

In vitro 受容体結合試験で、CS-3150 はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ強い MR 拮抗作用を示し、その IC_{50} 値はそれぞれ 9.43、35.7、及び 713 nmol/L であった。GR、PR、及び AR に対する in vitro 受容体結合試験で CS-3150 は拮抗作用を示さなかった。

In vitro レポーターアッセイ試験において、CS-3150 はアルドステロンによるヒト MR 活性化に対して強い阻害作用（IC_{50}：3.7 nmol/L）を示し、その阻害活性はスピロノラクトン及びエプレレノンに比べ強かった。CS-3150 の活性代謝物 R-413942 も CS-3150 に比べ弱いながらヒト MR 阻害作用を示した。スピロノラクトンやエプレレノンは MR 以外のステロイドホルモン受容体（ヒト GR、ヒト PR、及びヒト AR）に対して阻害作用あるいは活性化作用を示したが、CS-3150 及び R-413942 はいずれの受容体に対しても阻害作用及び活性化作用を示さず、選択的な MR 拮抗薬であると考えられた。

In vivo 試験において、CS-3150（単回経口投与）は、両副腎摘出ラットにアルドステロンを投与した際の尿中 Na^+/K^+濃度比の低下を 0.30～3.0 mg/kg の用量で有意に抑制した。Dahl 食塩感受性高血圧ラットでは、食塩負荷による血圧上昇を CS-3150（1 日 1 回、7 週間反復経口投与）は 0.5 mg/kg 以上の用量で有意に抑制した。同モデルでは食塩負荷による尿中蛋白排泄量の上昇も CS-3150 は用量依存的に抑制し、腎臓組織の病的変化（糸球体硬化、尿細管障害、間質の線維化）も抑制した。また、CS-3150 を単回経口投与したカニクイザルでは、24 時間尿中 Na^+/K^+濃度比が 0.3 mg/kg の用量より有意に増加した。

これらの試験成績より、CS-3150 は MR を選択的に阻害する MR 拮抗薬であり、高血圧症患者で降圧作用及び腎保護作用が期待できると考えられた。

副次的薬理試験では、CS-3150 は 10 μmol/L の濃度で受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 68 項目）に対して影響（50%以上の阻害作用）を及ぼさなかった。

安全性薬理試験では、CS-3150 はラットへの単回経口投与で 1000 mg/kg まで中枢神経系及び呼吸系に対し影響を及ぼさなかった。心血管系に対しては、CS-3150 は hERG 導入 CHO 細胞において 10 μmol/L 以上の濃度で hERG 電流の抑制を示した（IC_{50}：27.8 μmol/L≒12,968 ng/mL）。表 2.6.2.6-1 にヒト曝露量と安全性薬理試験及び一般毒性試験の濃度あるいは曝露との比較を示す。臨床における CS-3150 の 1 日最大投与量は 5 mg であり、この用量

における定常状態の Cmax は 95.98 ng/mL（非結合型濃度として 1.73 ng/mL）と推定されている。CS-3150 による hERG 電流抑制の IC_{50} 値をヒトにおける非結合型薬物濃度と比較すると 7496 倍の乖離があり、hERG 電流の抑制はヒトにおける曝露に比べ非常に高い濃度で認められた変化であった。一方、モルモット乳頭筋標本を用いた心筋活動電位実験、カニクイザルを用いた心血管系安全性薬理試験、及び一般毒性試験では、溶解性や経口吸収性の限界から hERG 電流阻害濃度付近の高曝露下での評価はできなかったが、ヒトにおける非結合型薬物濃度と比較して、それぞれ 604 倍、45.5 倍、及び 29.4～33.5 倍まで影響のないことが確認された。したがって、臨床において CS-3150 が QT 間隔及び QTc を延長するリスクは低いと判断した。

これらの試験成績より、CS-3150 は中枢神経系、呼吸系、及び心血管系に対して、臨床上問題となる安全性薬理学的作用を示さないと判断した。

表 2.6.2.6-1　非臨床試験における心室再分極過程に対する影響と臨床血漿中 CS-3150 濃度（非結合型濃度の比較）

試験種		濃度・投与量	Cmax（ng/mL）	血漿蛋白結合率 (%)	非結合型濃度（ng/mL）	ヒト血漿中濃度との乖離
hERG 電流	IC_{50}	27.8 μmol/L	－	－	12,968	7496 倍
モルモット乳頭筋活動電位	無影響濃度	2.24 μmol/L	－	－	1045	604 倍
カニクイザル心血管系	無影響量	1000 mg/kg	3420 a)	97.7% b)	78.7	45.5 倍
カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与	心電図に対する無影響量	300 mg/kg／日	雄：2520 c) 雌：2210 c)	97.7% b)	雄：58.0 雌：50.8	雄：33.5 倍 雌：29.4 倍
ヒト臨床試験（J202 試験）		5 mg／日 d)	95.98 e)	98.2% b)	1.73	1.00 倍

－: データなし
a): カニクイザル 28 日間反復投与毒性試験における投与初日の Cmax を引用
b): In vitro 血漿蛋白結合試験
c): 投与 273 日
d): J202 試験（5.3.5.4 1 参照）における投与用量
e): 投与 27 日

7.　参考文献一覧

なし

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.6.3.　薬理試験概要表

第一三共株式会社

目次

1. 薬理試験：一覧表 2
2. 効力を裏付ける試験 4
3. 副次的薬理試験 6
4. 安全性薬理試験 7
5. 薬力学的薬物相互作用試験 8

1. 薬理試験：一覧表

被験物質:CS-3150、R-413942

試験の種類	試験系	被験物質	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						
MR に対する結合親和性	放射性リガンド結合アッセイ	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1 1
MR に対する拮抗様式	放射性リガンド結合アッセイ	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1 2
各種ステロイドホルモン受容体に対する結合親和性	放射性リガンド結合アッセイ	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1 3
MR の転写活性に対する作用	レポーターアッセイ	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	in vitro	第一三共（株）	[redacted]	4.2.1.1 4
各種ステロイドホルモン受容体の転写活性に対する作用	レポーターアッセイ	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	in vitro	第一三共（株）	[redacted]	4.2.1.1 4
代謝物 R 413942 の薬理活性	レポーターアッセイ	CS 3150 R 413942	in vitro	第一三共（株）	[redacted]	4.2.1.1 5
アルドステロンによる尿中 Na^+/K^+濃度比の低下に対する作用	両副腎摘出ラット	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	単回経口	第一三共（株）	[redacted]	4.2.1.1 6
Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける昇圧抑制作用及び腎保護作用	Dahl 食塩感受性高血圧ラット	CS 3150 スピロノラクトン エプレレノン	反復経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1 7 4.2.1.1 8
「Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける CS 3150 の昇圧抑制作用及び蛋白尿抑制作用」に係るラット血漿中濃度測定	Dahl 食塩感受性高血圧ラット	CS 3150	反復経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1 9
カニクイザルの尿中電解質に対する作用	カニクイザル	CS 3150 エプレレノン	単回経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1 10

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
副次的薬理試験						
受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する影響	ラジオリガンド結合アッセイ	CS 3150	in vitro	[redacted].	[redacted]	4.2.1.2 1
安全性薬理試験						
hERG 電流に及ぼす影響	hERG 導入 CHO 細胞	CS 3150	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3 1
心筋活動電位に対する影響	モルモット乳頭筋	CS 3150	in vitro	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3 2
カニクイザル心血管系に及ぼす影響	カニクイザル	CS 3150	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3 3
ラット中枢神経系に及ぼす影響	ラット	CS 3150	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3 4
ラット呼吸系に及ぼす影響	ラット	CS 3150	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3 5
薬力学的薬物相互作用試験						
該当する試験はない。						

2. 効力を裏付ける試験

被験物質: CS-3150、R-413942

試験の種類	試験方法	投与方法	用量又は濃度	試験結果	報告書番号	記載箇所
MR に対する結合親和性	MR へのアルドステロン結合に対する拮抗作用を、放射性リガンド結合アッセイにより評価	in vitro	CS 3150: 0.1 nmol/L～1 µmol/L	MR 拮抗作用（IC_{50} 値）; 9.43 nmol/L	[redacted]	4.2.1.1 1
MR に対する拮抗様式	MR へのアルドステロン結合の Scatchard プロットに及ぼす影響を、放射性リガンド結合アッセイにより評価	in vitro	CS 3150: 0.3, 1, 3 nmol/L	競合拮抗作用を確認	[redacted]	4.2.1.1 2
各種ステロイドホルモン受容体に対する結合親和性	GR へのグルココルチコイド、AR へのアンドロゲン、及び PR へのプロゲステロン結合に対する拮抗作用を、放射性リガンド結合アッセイにより評価	in vitro	CS 3150: 1 nmol/L～10 µmol/L	GR、AR、及び PR 拮抗作用（IC_{50} 値）; > 10 µmol/L	[redacted]	4.2.1.1 3
MR の転写活性に対する作用	MR に対するアゴニスト／アンタゴニスト作用を、レポーターアッセイにより評価	in vitro	CS 3150: 2.56 pmol/L～ 5 µmol/L	アゴニスト作用（最大濃度での相対ルシフェラーゼ活性） ヒト MR; 0.0%、ラット MR; 0.0% アンタゴニスト作用（IC_{50} 値） ヒト MR; 3.7 nmol/L、ラット MR; 4.9 nmol/L	[redacted]	4.2.1.1 4
各種ステロイドホルモン受容体の転写活性に対する作用	GR、PR、及び AR に対するアゴニスト／アンタゴニスト作用を、レポーターアッセイにより評価	in vitro	CS 3150: 2.56 pmol/L～ 5 µmol/L	アゴニスト作用（最大濃度での相対ルシフェラーゼ活性） GR; 0.3%、PR; 0.2%、AR; 0.0% アンタゴニスト作用（IC_{50} 値） GR; > 5 µmol/L、PR; > 5 µmol/L、AR; > 5 µmol/L	[redacted]	4.2.1.1 4

試験の種類	試験方法	投与方法	用量又は濃度	試験結果	報告書番号	記載箇所
代謝物R 413942の薬理活性	R 413942の、MR、GR、PR、及びARに対するアゴニスト／アンタゴニスト作用を、レポーターアッセイにより評価	in vitro	R 413942: 1.6 nmol/L～1 μmol/L CS 3150: 1.6 nmol/L～1 μmol/L	MRに対してアンタゴニスト作用を示したが、CS 3150に比べ弱かった。 MRに対するアゴニスト作用、GR、PR、及びARに対するアゴニスト／アンタゴニスト作用のいずれも示さなかった。	[redacted]	4.2.1.1 5
アルドステロンによる尿中Na^+/K^+濃度比の低下に対する作用	両副腎摘出ラットに単回経口投与して、アルドステロン投与による尿中Na^+/K^+濃度比の低下に対する阻害作用を評価	単回経口	CS 3150: 0.3, 1, 3 mg/kg	用量依存的に、アルドステロン投与による尿中Na^+/K^+濃度比の低下を抑制（0.3 mg/kgから有意な作用）	[redacted]	4.2.1.1 6
Dahl食塩感受性高血圧ラットにおける昇圧抑制作用及び腎保護作用	Dahl食塩感受性ラットに7週間反復経口投与して、食塩食負荷により惹起される血圧上昇及び腎障害に対する抑制作用を評価	反復経口	CS 3150: 0.25, 0.5, 1, 2 mg/kg	用量依存的に、食塩負荷による経時的な血圧上昇を抑制（0.5 mg/kg以上の用量で有意な作用 [13週齢時]） 用量依存的に、食塩負荷による経時的な尿中蛋白排泄量の増加を抑制（0.5 mg/kg以上の用量で有意な作用 [14週齢時]） 糸球体硬化、尿細管傷害、及び間質の線維化を、0.5～1 mg/kgから有意に抑制 血漿中CS 3150濃度は用量増加に伴って増加（0.5 mg/kgでの平均Cmax: 145 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$: 1750 ng·h/mL[12週齢時]）	[redacted]	4.2.1.1 7 4.2.1.1 8 4.2.1.1 9
カニクイザルの尿中電解質に対する作用	カニクイザルに単回経口投与して、尿中Na^+/K^+濃度比に対する影響を評価	単回経口	CS 3150: 0.1, 0.3, 1 mg/kg	0.3 mg/kg以上の用量で、0～8h尿（投与8時間後までの尿）の尿中Na^+/K^+濃度比を増加	[redacted]	4.2.1.1 10

3. 副次的薬理試験

被験物質: CS-3150

試験の種類	試験方法	投与方法	用量又は濃度	試験結果	報告書番号	記載箇所
受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素に対する影響	ラジオリガンド結合アッセイ	in vitro	10 µmol/L	影響なし（計 68 項目）	[redacted]	4.2.1.2 1

4. 安全性薬理試験

被験物質: CS-3150

評価対象となる組織	試験系 （動物種／系統）	投与方法	用量（mg/kg）	性別及び 1 群動物数	特記すべき所見	GLP 適合	報告書番号	記載箇所
心血管系	hERG 導入 CHO 細胞	in vitro	0、3、10、30 µmol/L	5 細胞	10 µmol/L 以上で hERG 電流抑制（IC_{50}: 27.8 µmol/L）	適	[redacted]	4.2.1.3 1
	モルモット乳頭筋／Hartley	in vitro	0、0.74、2.24 µmol/L	雄 5 標本	影響なし	適	[redacted]	4.2.1.3 2
	カニクイザル	単回経口	0、10、100、1000	雄 4 例	影響なし	適	[redacted]	4.2.1.3 3
中枢神経系	ラット／F344/DuCrlCrlj	単回経口	0、10、100、1000	雄 6 例	影響なし	適	[redacted]	4.2.1.3 4
呼吸系	ラット／F344/DuCrlCrlj	単回経口	0、10、100、1000	雄 8 例	影響なし	適	[redacted]	4.2.1.3 5

5.　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験はない。