

# 多施設臨床試験による新しいエビデンスの構築

Articles

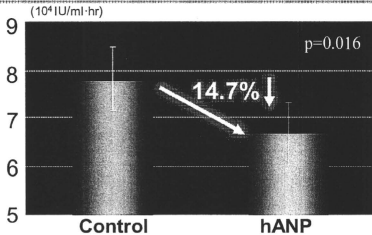
## Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials

Background: Human atrial natriuretic peptide (ANP) and nicorandil are adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction. We aimed to assess the effects of other human atrial natriuretic peptide (hANP) or nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment.

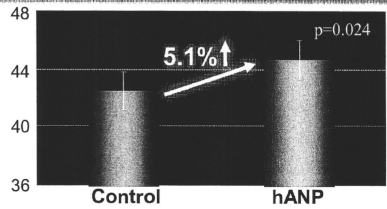
### SUMMARY

Background: Patients with acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy are at risk of cardiovascular events. We aimed to assess the effects of other human atrial natriuretic peptide (hANP) or nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment.

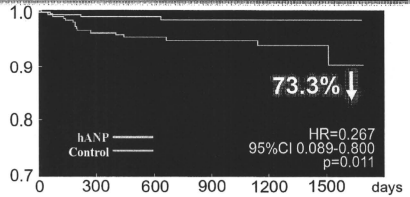
### hANPによる心筋梗塞サイズ縮小効果



### hANPによる慢性期左心機能改善効果



### hANPは、慢性期の心不全入院を抑制する



Lancet 370: 1483-1493, 2007

## 臨床研究を進めるにあたって: J-WIND研究の経験から

- 試験計画書の重要性  
運営、解析まで考えて計画する
- エントリー数を増やす工夫  
設定した症例数に達しないと統計的解釈は厳しくなる
- 欠損値をなくす工夫  
欠損値が多いと結果に影響を及ぼす
- データマネジメントの重要性  
エラーのデータは必ず発生する
- 事前統計解析計画書の重要性

# 試験の目的

急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬(エプレレノン)を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、比較試験にて検討する試験計画の立案を行った。

## 試験計画の立案

国立循環器病研究センター 心臓血管内科  
東京大学医学系研究科 循環器内科  
北里大学医学部 循環器内科  
山口大学医学系研究科 器官病態内科学

北風 政史  
永井 良三  
和泉 徹  
松崎 益徳

国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部  
国立循環器病研究センター 臨床研究部  
国立循環器病研究センター 心臓血管内科  
国立循環器病研究センター 心臓血管内科  
国立循環器病研究センター 心臓血管内科  
東京大学医学系研究科 循環器内科  
山口大学医学系研究科 器官病態内科学

山本 晴子  
朝倉 正紀  
横山 広行  
神崎 秀明  
高濱 博幸  
絹川 弘一郎  
小林 茂樹

### 生物統計家

国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部  
国立循環器病研究センター 臨床研究部  
大阪大学医学系研究科 医学統計学

嘉田 晃子  
上坂 浩之  
濱崎 俊光

# 本1年間の計画の経緯

- ✓キックオフ会議
- ✓実務者会議(心不全専門家を中心として)
- ✓生物統計家との詳細な打ち合わせ
- ✓高度医療制度の活用の検討
- ✓厚生労働省に相談
- ✓医師主導型治験の活用の検討
- ✓日本医師会治験促進センターに相談
- ✓医薬品医療総合機構に事前相談

## 試験の対象

### 急性心不全患者

#### 選択基準

- 1)1週間以内に呼吸症状が増悪した患者
- 2)左室駆出率が50%未満の患者
- 3)24時間以内に文書による同意が得られた患者

#### 除外基準

- 1)収縮期血圧が100mmHg未満の患者
- 2)急性冠症候群を呈した患者
- 3)アルドステロン拮抗薬(エプレレノンもしくはスピロラクトン)を内服している患者
- 4)腎機能障害を有する患者(血清クレアチニンが3以上)
- 5)医師が不相当と判断した患者

# 試験薬の用量および投与期間

## エプレノン群

エプレノン 25mg/日を1週間投与し、カリウム値上昇などの有害事象を認めない場合、50mg/日に増量し、3週間投与を継続する。

## プラセボ群

偽薬(エプレノン 25mg錠と同等)/日を1週間投与し、カリウム値上昇などの有害事象を認めない場合、偽薬(エプレノン 50mg錠と同等)/日に増量し、3週間投与を継続する。

# 評価項目

## 主要評価項目

2年間における複合的心血管イベント  
(心不全による入院もしくは死亡)

## 副次評価項目

1ヶ月後の6分間歩行距離  
1ヶ月後の血中BNP値  
1ヶ月後および1年後の左室駆出率

# 症例数および設定根拠

## 症例数

エブレノン群	145例
プラセボ群	145例

## 設定根拠

プラセボ群の2年後のイベント発生率を0.50、エブレノン群のイベント発生率をプラセボ群より30%のリスク減少を予想し、0.35とする。全対象者の登録期間を1年、観察期間を2年(最大観察期間3年)とした場合、ログランク検定、有意水準0.05(両側)、検出力80%の設定では、1群あたり138例となる。脱落症例を5%と見込み、1群あたり145例必要となる。

## まとめ

1. 我が国において、慢性心不全は医学的のみならず社会的な問題になっており、その病態・予後改善は循環器病医療関係者の急務である。
2. 慢性心不全の増悪に急性心不全化が重要な役割を果たしているにもかかわらず、この病態に対する介入はほとんどなされていないのが現状である。
3. 近年、急性心不全の病態にアルドステロンが増悪因子として注目されている。そこで本研究では、急性心不全症例において抗アルドステロンブロッカーの効果を検討する臨床研究の最適なプロトコルを作成した。
4. 自主臨床試験の計画からスタートし、高度医療制度の活用を検討したが、長期トラックを考えた上で、医師主導型治験の活用が望ましいと考え、日本医師会およびPMDAの事前相談を行い、現在、その方向で開発を進めている。

選択的アルドステロンブロッカー

処方せん医薬品<sup>※</sup>

日本標準商品分類番号
872149

# セララ<sup>®</sup>錠 25mg セララ<sup>®</sup>錠 50mg セララ<sup>®</sup>錠 100mg

Selara<sup>®</sup> Tablets 25mg

Selara<sup>®</sup> Tablets 50mg

Selara<sup>®</sup> Tablets 100mg

エプレレノン錠

	25 mg	50 mg	100 mg
承認番号	21900AMY00033	21900AMY00031	21900AMY00032
承認収載	2007年9月	2007年9月	2007年9月
販売開始	2007年11月	2007年11月	2007年11月
国際専売	2002年9月	2002年9月	2002年9月

貯 法：室温保存

使用期限：3年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えている患者〔高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕
- (3)微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者〔高カリウム血症を誘発させるおそれがある。〕
- (4)中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50 mL/分未満）のある患者〔高カリウム血症を誘発させるおそれがある。〕
- (5)重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者〔高カリウム血症等の電解質異常が発現するおそれがある。〕
- (6)カリウム製剤、カリウム保持性利尿薬を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (7)イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

## 【効能・効果】

高血圧症

## 【用法・用量】

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。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)CYP3A4阻害薬と併用する場合には本剤の投与量を1日1回25 mgとする。〔「相互作用」の項参照〕
- (2)本剤の投与中に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5 mEq/Lを超えた場合は減量しないし中止し、6.0 mEq/L以上の場合には直ちに中止すること。

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1)軽度の腎機能障害のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
  - (2)軽度～中等度の肝機能障害のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
  - (3)高齢者〔「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
  - (1)高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後（又は用量調節後）の1週間以内及び1ヵ月後に観察し、その後も定期的に観察すること。軽度の腎機能障害のある患者、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること。〔「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕
  - (2)軽度～中等度の腎機能障害のある患者では、高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まる可能性があるため、定期的に観察すること。
  - (3)肝機能異常がみられることがあるので、投与開始後1ヵ月を目処に肝機能検査値を観察し、その後も定期的に観察すること。
  - (4)低ナトリウム血症があらわれることがあるので、血清ナトリウム値を定期的に観察すること。
  - (5)降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
3. 相互作用
 

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。CYP3A4阻害薬及びCYP3A4誘導薬との相互作用は、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

## 【組成・性状】

### 1. 組成

1錠中：

成分	セララ錠 25 mg	セララ錠 50 mg	セララ錠 100 mg
有効成分 (含量)	エプレレノン (25.00 mg)	エプレレノン (50.00 mg)	エプレレノン (100.00 mg)
添 加 物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三酸化鉄

### 2. 性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
セララ錠 25 mg				Pfizer NSR25	黄色 フィルムコート錠
	直径 5.6 mm	厚さ 3.3 mm	重量 0.09 g		
セララ錠 50 mg				Pfizer NSR50	淡赤色 フィルムコート錠
	直径 7.1 mm	厚さ 4.0 mm	重量 0.18 g		
セララ錠 100 mg				Pfizer NSR100	赤色 フィルムコート錠
	直径 9.5 mm	厚さ 4.5 mm	重量 0.35 g		

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム (塩化カリウム) グルココレカリウム (グルコソナク) アスパラギン酸カリウム (アスパラク) 等	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。
イトラコザール (イトリゾール) リトナビル (ノービア) ネルフィナビル (ピラセプト)	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	強力なCYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。〔薬物動態〕の項参照

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ ACE阻害薬 カaptopリル マレイン酸エナラプリル リゾプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセテル バルサルタン等 アリズキン シクロスロリン タクロリムス	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール サキナビル 塩酸ペラミビル等	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。〔薬物動態〕の項参照	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
CYP3A4誘導薬 アゼチタゾン ファントイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール等 セイヨウトドリゾウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤投与時は、これらの薬剤及びセイヨウトドリゾウ含有食品を摂取しないことが望ましい。〔薬物動態〕の項参照	これらの薬剤及びセイヨウトドリゾウにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿薬又はACE阻害薬との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進すると考えられているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	カリウム保持性利尿薬との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害等生ずるおそれがある。高カリウム血症の発現が報告されている。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることよって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	ミトタンの薬効を阻害 (シクロラクトン) が阻害するとの報告がある。

4. 副作用

国内及び外国臨床試験において、本剤25~400mg/日を投与した症例8,353例中、副作用発現症例は894例 (26.7%) であり、主な副作用は頭痛206例 (6.1%)、めまい88例 (2.6%)、嘔気65例 (1.9%)、高カリウム血症57例 (1.7%)、疲労52例 (1.6%)、ALT (GPT) 上昇48例 (1.4%)、 $\gamma$ -GTP上昇44例 (1.3%)、消化不良40例 (1.2%)、AST (GOT) 上昇39例 (1.2%)、筋虚脱34例 (1.0%)、高尿酸血症34例 (1.0%) 等であった。(承認時までの調査の集計) (注：本剤の国内承認用量は1日1回50~100mgである。)

(1)重大な副作用

高カリウム血症 (1.7%)：高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
皮膚		発疹、多汗	痒疹様、皮膚炎様、痒疹等、皮膚乾燥、皮膚神経性浮腫
筋・骨格	筋虚脱		関節痛、筋痛、筋力減
精神神経系	頭暈、めまい		異常感覚、知覚減退、眩暈、片頭痛、鬱鬱、起立性低血圧、低血圧、失神、不眠症、睡眠障害、神経過敏、不安、健忘
眼			眼痛、視覚異常、霧視、眼乾燥
消化器	嘔気、消化不良	下痢、腹痛、便秘	嘔吐、胃食道逆流、鼓腸膨脹、口内乾燥、食欲亢進
肝臓	ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、AST (GOT) 上昇		脂肪肝、ビリルビン増加、肝機能異常
代謝	高尿酸血症	高トリグリセリド血症、CK (CPK) 上昇	高血糖、コレステロール増加、A-F上昇、尿酸、痛風、高カリウム血症、LDH上昇、脱水、糖尿併発化、低ナトリウム血症、口渴
循環器		心悸亢進	ECG異常、狭心症、頻脈、期外収縮、不整脈、潮紅、脳血管障害
呼吸器		咳、感冒症状・上気道感染	呼吸困難、咽喉炎、鼻炎、副鼻腔炎、喘息・喘鳴、鼻出血
血液			貧血、ヘモグロビン増加、尿酸増多、好酸球増多、白血球増多、リンパ球増多、好塩球増多、血小板減少、白血球減少
腎臓・泌尿器		BUN上昇、頻尿	血中クレアチニン上昇、多尿、蛋白尿、夜間頻尿、血尿、尿路感染、尿比重増加、尿比重変動
生殖器		勃起障害	女性型乳房、リビド減退、月経異常
その他	疲労	末梢性浮腫、無力症、脚痛	四肢疼痛、骨節痛、ぼてり、凍瘡、倦怠感、耳鳴、味覚障害

5. 高齢者への投与

(1)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳虚脱等が起こるおそれがある) ので、患者の状態を観察しながら投与すること。

(2)高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症があらわれやすいため、血清カリウム値を定期的に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(妊娠中及びウサギにエプアレノンを経口投与した試験において、胎児に移行することが確認された。この時、催奇形性はみられなかったが、ウサギでは早期吸収数が増加が認められた。)

(2)授乳婦

授乳中の婦人に投与することと避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒトにおける本剤の乳汁中移行性については不明である。分娩後の哺育中ラットに<sup>14</sup>C-エプアレノンを経口投与した後の放射能は乳汁に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

## 8. 過量投与

### (1) 症状

本剤の過量投与に関する報告はないが、著しい血圧低下、高カリウム血症が主な症状と考えられるため下記の処置を参考にすること。

### (2) 処置

通常、次のような処置を行う。ただし、エプレレノンには血液透析によって除去されない。

- 1) 初期治療として嘔吐、胃洗浄、必要に応じて活性炭、緩下剤の投与を行う。
- 2) 著しい低血圧の場合、生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。
- 3) 高カリウム血症が発現した場合、血清カリウム値と臨床症状に応じて適切と思われる処置を行う。

## 9. 適用上の注意

### 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出し服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 【薬物動態】

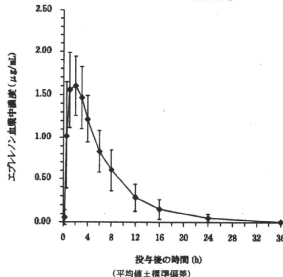
### 1. 血漿中濃度<sup>2)</sup>

#### (1) 健康成人（外国人及び日本人データ）

エプレレノン、欧米人健康成人（男性）において単回経口投与及び1日1回反復経口投与したところ、1.5時間後に平均最高血漿中濃度に達した。25~100mgまでの用量では最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）及び血中濃度曲線下面積（AUC）はともに用量に比例して増加した。反復投与後エプレレノンは2日以内に定常状態に達した。反復投与後のエプレレノン血漿中濃度に蓄積性は認められなかった。経口投与時のバイオアベイラビリティは89%であった。

日本人健康成人（男性）において、100mg反復投与後の血漿中濃度はC<sub>max</sub>にて78±0.34μg/mL、この時のAUC<sub>0-24</sub>、t<sub>1/2</sub>は、それぞれ12.3±3.7μg・h/mL、1.46±0.84h及び5.00±1.74hであり、これらの値は欧米人にエプレレノン100mgを反復投与した時の値に類似していた。100mg反復投与後の血漿中濃度推移を図1に示す。

図1 エプレレノン血漿中濃度推移



#### (2) 腎機能障害患者（外国人データ<sup>3)</sup>）

重度腎機能障害患者にエプレレノン100mgを反復投与した時、定常状態においてエプレレノンのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>は健康成人と比較してそれぞれ32%及び19%高値を示したが、有意な差ではなかった。エプレレノン反復投与後の血漿クリアランスとクレアチニンクリアランスに相関性は認められなかった。また、これらの患者において反復投与によるクレアチニンクリアランスの減少は認められなかった。エプレレノンは血液透析では除去されなかった。

#### (3) 肝機能障害患者（外国人データ<sup>4)</sup>）

中等度の肝機能障害患者において、エプレレノン400mgを反復投与した時の薬物動態について検討した。肝機能障害患者では、エプレレノン400mgを反復投与した時、定常状態においてエプレレノンのAUC<sub>0-24</sub>は、健康成人と比較して42%高値を示した。重度の肝機能障害患者における試験は行われていない。

（注：本剤の国内承認用量は1日1回50~100mgである。）

#### (4) 高齢者（外国人データ<sup>5)</sup>）

エプレレノン100mgを反復投与した時、非高齢者（18~45歳）に比べて高齢者（65歳以上）の定常状態におけるエプレレノンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ22%及び45%高値を示した。

#### (5) 食事の影響（外国人データ<sup>10)</sup>）

高脂肪含有食を摂取した欧米人健康成人における2種の試験において、エプレレノン100mg単回投与後のC<sub>max</sub>及びAUCの平均値は、空腹時と比較してそれぞれ1.17倍及び1.08倍、AUCにて1.17及び1.08倍であった。

## 2. 分布<sup>11)</sup>

ヒト血漿を用いたin vitro 蛋白結合試験において、<sup>14</sup>C-エプレレノンの平均蛋白結合率は、0.2~60 μg/mLの濃度範囲にて60.6%以下と低値を示した。エプレレノンの結合蛋白質は血清アルブミン及びα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質であり、それぞれの平均蛋白結合率は11.5%及び53.7%以下であった。エプレレノンと血球との特異的な結合は認められなかった。

### 【参考】<sup>12)</sup>

Long-Evans系雄性ラットに<sup>14</sup>C-エプレレノンを20mg/kgにて単回経口投与した後、消化管を除いた組織において、組織内放射能濃度が低値を示した組織は肝臓、脾臓及び腎臓であった。また、組織内放射能濃度が高値を示した組織は眼（水晶体以外）、脳及び骨髄であった。白色及び有色皮膚における組織内放射能濃度は同様な値を示したが、有色皮膚中放射能の消失半減期は白色皮膚中の消失半減期よりも高値を示した。

## 3. 代謝・排泄（外国人データ）<sup>13-15)</sup>

エプレレノンは主としてCYP3A4にて代謝される。In vitro 試験においてエプレレノンはCYP1A2、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9及びCYP2D6活性を阻害しなかった。臨床投与量にてヒト血漿中には抗アンドロステロン作用を示す代謝物は認められなかった。<sup>14</sup>C-エプレレノンを単回経口投与後、糞中及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の32%及び67%が排泄された。また未変化体として糞中及び尿中に投与量の2.5%が回収された。

## 4. 薬物間相互作用（外国人データ）

### (1) ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬）<sup>17)</sup>

エプレレノン100mg及びケトコナゾール（経口剤は国内未承認）200mg（1日2回）を併用投与した時、エプレレノンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ1.7倍及び1.5倍増加した。

### (2) エリスロマイシン、塩酸ペラバミル、サキナビル、フルコナゾール及びタラシロマイシン（CYP3A4阻害薬）<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>

エリスロマイシン500mg（1日2回）、塩酸ペラバミル240mg（1日1回）、サキナビル200mg（1日3回）、フルコナゾール200mg（1日1回）及びタラシロマイシン500mg（1日2回）とエプレレノン100mgを併用投与した時、エプレレノンのC<sub>max</sub>は1.3~1.6倍に、AUCは2.0~3.3倍に増加した。

### (3) グレープフルーツジュース<sup>19)</sup>

グレープフルーツジュースの摂取によりエプレレノン100mgを投与した後のエプレレノンのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ2.1倍及び1.3倍の増加であった。

### (4) セイヨウトグロソ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）<sup>20)</sup>

エプレレノン100mg及びセイヨウトグロソ300mg（1日3回）を併用投与した時、エプレレノンのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ0.7倍及び0.8倍の減少であった。

## 【臨床成績】

### 1. 用量反応試験<sup>21-23)</sup>

本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた（国内及び外国データ）。

表1. 本剤のベースラインに対する最終投与時のトランプ時血圧の変化

対象患者	投与量 (1日1回)	観察 期間	例数	トランプ時血圧の変化 収縮期/拡張期 (単位: mmHg)
国内	50~100 mg/日	8週	84	-6.8~-9.7/-5.1~-8.9
	50~100 mg/日	8週	102	-4.4~-7.9/-4.4~-4.5
外国	25~100 mg/日	12週	216	-5.7~-10.4/-3.7~-6.3

### 2. 詳細相試験<sup>24-26)</sup>

#### (1) 単投与試験<sup>24-26)</sup>

本態性高血圧症、低レニン性高血圧症及び収縮期高血圧症の各患者を対象に、本剤を1日1回50~200mgを投与した二重盲検比較試験において、高血圧症のタイプ別降圧効果は以下のとおりである（外国データ）。（注：本剤の国内承認用量は1日1回50~100mgである。）

表2. 本剤のベースラインに対する最終投与時のトランプ時血圧の変化

疾患名	観察 期間	例数	トランプ時血圧の変化 収縮期/拡張期 (単位: mmHg)	
			収縮期	拡張期
本態性高血圧症	16週	174	-12.8/-10.3	
	16週	84	-15.0/-10.5	
	24週	250	-14.5/-11.2	
低レニン性高血圧症	8週	80	-15.8/-9.3	
収縮期高血圧症	24週	128	-20.5/-4.5	



(2)併用療法試験<sup>29),30)</sup>

本剤と他の降圧薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬及びβ遮断薬との併用による降圧効果は以下のとおりである(外国データ)。

表3. 本剤のベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の变化

併用薬名	例数	トラフ時血圧の変化	
		収縮期/拡張期 (単位: mmHg)	
ACE阻害薬	85	エプレレノンとACE阻害薬の併用療法	-13.4/ -9.9
	89	ACE阻害薬の単独療法	-7.5/ -8.0
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	82	エプレレノンとアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用療法	-16.0/-12.7
	30	アンジオテンシンII受容体拮抗薬の単独療法	-9.2/ -9.3
カルシウム拮抗薬	67	エプレレノンとカルシウム拮抗薬の併用療法	-17.2/-11.7
	66	カルシウム拮抗薬の単独療法	-10.5/ -9.8
	69	エプレレノンとβ遮断薬の併用療法	-19.1/-12.3
β遮断薬	66	β遮断薬の単独療法	-11.0/ -8.8

3. 長期試験<sup>17),18)</sup>

本態性高血圧症(軽症～中等症)患者に、最長60週間1日1回50～200mgを単投又は他の降圧剤と併用投与した結果、安定した降圧効果が維持された(国内及び外国データ)。(注:本剤の国内承認用量は1日1回50～100mgである。)

【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>19)-20)</sup>

エプレレノンは鉱質コルチコイド受容体に結合し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)のホルモンであるアルドステロンの結合を阻害する。アルドステロンは腎などの上皮組織並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織における鉱質コルチコイド受容体に結合し、ナトリウム再吸収及びその他の機序を介して血圧を上昇させる。エプレレノンはこれらのアルドステロンの作用を阻害することで降圧作用を発揮するものと考えられる。エプレレノンはレニン分岐へのアルドステロンによるネガティブフィードバックを抑制するため、血漿中レニン活性及び血清中アルドステロン濃度を持続的に上昇させるが、これらの上昇はエプレレノンの作用を減弱しない。

2. 受容体結合の選択性<sup>20),21)</sup>

エプレレノンは、ラット及びヒトの鉱質コルチコイド受容体に選択的に結合する。糖質コルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性は、鉱質コルチコイド受容体に対する親和性と比べて1/20以下であった。ラットを用いた試験で、臨床投与量のエプレレノンには、鉱質コルチコイド受容体以外のステロイドホルモン受容体への作用に起因する副作用は認められなかった。

3. 高血圧に対する作用<sup>20)-22)</sup>

- (1)エプレレノンは、アルドステロン・持続投与/食塩負荷を行った一侧腎摘出高血圧ラットにおいて、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した。
- (2)エプレレノンは、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット(SHRSP)において、2週間の投与期間中、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した。また、ACE阻害薬であるリシナプリルとの併用により、降圧作用は顕著に増強された。
- (3)食塩感受性低レニン型高血圧の動物モデルであるDahl食塩感受性ラットにおいて、エプレレノンは4週間の持続投与で収縮期血圧に対し用量依存的な降圧作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

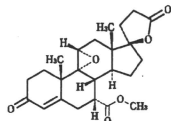
一般名: エプレレノン (Eplerenone)

化学名: 9,11 α-Epoxy-7 α-(methoxycarbonyl)-3-oxo-17 α-pregn-4-ene-21,17 β-carbolactone

分子式: C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>

分子量: 414.49

構造式:



【製造販売】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7



性状: 白色～黄白色の粉末である。アセトニトリル、ベンジルアルコール又はクロロホルムに溶解せず、メタノールや酢酸ににくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

- セララ錠25 mg: 100錠 (PTP)
- セララ錠50 mg: 100錠 (PTP), 700錠 (PTP), 500錠 (瓶)
- セララ錠100 mg: 100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料: 日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験 (L20070426120)
- 2) 社内資料: 日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験 (L20070426123)
- 3) 社内資料: 日本人健康(未治療軽度高血圧を含む)成人男性を対象とした反復投与試験 (L20070426124)
- 4) 社内資料: 単回経口投与後のバイオアベイラビリティの検討 (L20070426125)
- 5) 社内資料: 欧米人健康成人男性を対象とした単回投与試験 (L20070426126)
- 6) 社内資料: 欧米人健康成人男性を対象とした反復投与試験 (L20070426127)
- 7) 社内資料: 健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態 (L20070426128)
- 8) 社内資料: 健康成人及び肝機能障害患者における薬物動態 (L20070426129)
- 9) 社内資料: 薬物動態に及ぼす年齢の影響 (L20070426130)
- 10) 社内資料: 欧米人健康成人における単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響 (L20070426131)
- 11) 社内資料: *In vitro*における蛋白結合率及び結合蛋白質 (L20070426132)
- 12) 社内資料: ラットにおける単回経口投与後の臓器・組織内濃度 (L20070426133)
- 13) Cook, C. S. et al.: Drug Metab Dispos 30 (12): 1344, 2002 (L49990143734)
- 14) 社内資料: 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 (L20070426134)
- 15) 社内資料: ヒト血漿中代謝物 (L20070426135)
- 16) Cook, C. S. et al.: Drug Metab Dispos 31 (11): 1448, 2003 (L20031027063)
- 17) Cook, C. S. et al.: Xenobiotica 34 (3): 215, 2004 (L20040517049)
- 18) 社内資料: 薬物相互作用の検討/クラリスロマイシン (L20070426130)
- 19) 社内資料: 薬物相互作用の検討/グループルーツジュース (L20070426137)
- 20) 社内資料: 薬物相互作用の検討/セント・ジョンズ・ワート (L20070426138)
- 21) Saruta, T. et al.: J Clin Hypertens 6 (4): 175, 2004 (L20040413075)
- 22) Weinberger, M. H. et al.: Am J Hypertens 15 (8): 709, 2002 (L49990131592)
- 23) White, W. B. et al.: Am J Cardiol 92 (1): 38, 2003 (L20030816167)
- 24) Plack, J. M. et al.: J Am Coll Cardiol 41 (7): 1148, 2003 (L49990147722)
- 25) 社内資料: 二重盲検法による本態性高血圧症に対する有効性及び安全性 (L20070426139)
- 26) Williams, G. H. et al.: Am J Cardiol 93 (8): 990, 2004 (L20040414047)
- 27) Weinberger, M. H. et al.: Am Heart J 150 (3): 426, 2005 (L20060202191)
- 28) White, W. B. et al.: Hypertension 41 (5): 1021, 2003 (L20030606134)
- 29) Krum, H. et al.: Hypertension 40 (2): 117, 2002 (L20031027049)
- 30) Van Mieghem, W. et al.: Eur Heart J 23 (Suppl): 211, 2002 (L20070621085)
- 31) 社内資料: 長期投与時の有効性及び安全性 (L20070426140)
- 32) Burgess, E. D. et al.: Clin Ther 25 (9): 2388, 2003 (L20040106026)
- 33) de Gasparo, M. et al.: J Pharmacol Exp Ther 240 (2): 650, 1987 (L49990100432)
- 34) 社内資料: ヒト由来各種ステロイド受容体における特異性 (L20070426141)
- 35) 社内資料: 降圧作用の作用機序 (L20070426142)
- 36) 社内資料: 脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットに対する作用 (L20070426143)
- 37) Blasi, E. R. et al.: Kidney Int 63 (5): 1791, 2003 (L49990150042)
- 38) 社内資料: Dahl食塩感受性ラットに対する作用 (L20070426144)

【文献請求先】

【主要文献】に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
學術情報ダイヤル 0120-664-647  
FAX 03-3379-3053

試験デザインドラフト

急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を  
評価する臨床試験

版	第0.1版	2010/06/07
	第0.2版	2010/11/08
	第0.3版	2010/12/28
	第0.4版	2011/01/11
	第0.5版	2011/01/19
	第0.6版	2011/02/15

## 1 背景

急性心不全治療は、利尿剤、強心薬による心不全症状の改善を目的とした治療が主である。一方、慢性心不全治療は、強心薬を中心とした治療から、臓器保護を考えた治療へとパラダイムシフトが起こった。急性心不全に対しても、臓器保護を考えた治療が重要であると考へた。RALES 試験で、非選択的アルドステロン受容体拮抗薬による心不全患者の予後改善効果が示された。しかし非選択性による副作用である女性化乳房が高頻度に出現し、選択的アルドステロン受容体拮抗薬が開発され、欧米においては心不全の適応承認がなされた。そこで、臓器保護を考慮した急性心不全治療の開発として、アルドステロンに注目した急性心不全治療を探索する。

## 2 目的

急性心不全患者に対して、急性期に選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）を投与することにより、急性心不全患者の予後改善効果が得られるか否かを、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、比較試験にて検討する。

## 3 方法

### 3-1 対象患者

急性心不全患者

選択基準

- 1) 1 週間以内に呼吸症状が増悪した患者
- 2) 左室駆出率が 50%未満の患者
- 3) 24 時間以内に文書による同意が得られた患者

除外基準

- 1) 収縮期血圧が 100mmHg 未満の患者
- 2) 急性冠症候群を呈した患者
- 3) アルドステロン拮抗薬（エプレレノンもしくはスピロノラクトン）を内服している患者
- 4) 腎機能障害を有する患者（血清クレアチニンが 3 以上）
- 5) 医師が不適当と判断した患者

### 3-2 試験薬の用量および投与期間

エプレレノン群

エプレレノン 25mg/日を 1 週間投与し、カリウム値上昇などの有害事象を認めない場合、50mg/日に増量し、3 週間投与を継続する。

プラセボ

### 3-3 評価項目（主要および副次）

#### 主要評価項目

2年間における複合的心血管イベント（心不全による入院もしくは死亡）

#### 副次評価項目

1ヶ月後の6分間歩行距離

1ヶ月後の血中BNP値

1ヶ月後および1年後の左室駆出率

### 3-4 試験期間

登録期間 1年

観察期間 2年

### 3-5 観察項目

	スクリーニング	開始前	開始1週間後	開始1ヶ月後	開始3ヶ月後	開始6ヶ月後	開始1年後	中止時
同意取得	●							
被験者背景	●							
心不全症状 (NYHA分類 <sup>1</sup> )	●	●	●	●	●	●	●	●
身体活動能力 (SAS分類)			●	●		●	●	
Noria分類	●	●						
血圧・心拍数	●	●	●	●	●	●	●	●
血算・生化学	●		●	●	●	●	●	●
BNP	●		●	●	●	●	●	●
6分間歩行				●				
心臓超音波検査 <sup>2</sup>	●		●			●	●	
MRI (?)				(●)				
併用薬	●	●	●	●	●	●	●	●
12誘導心電図	●	●	●	●	●	●	●	●
複合心血管イベント	←							→
有害事象	←							→

1 NYHA分類 NYHA I度～NYHA IV度の4段階で心不全症状を分類する

2 心臓超音波検査にて、下記の項目を観察する

左室拡張末期径・左室収縮末期径・左室駆出率・左房容積・E/A・Dct・E'・下大静脈径・弁逆流の程度など

### 3-6 試験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、探索的、比較臨床試験

### 3-7 症例数および統計解析

プラセボ群の2年後のイベント発生率を0.50、エプレレノン群のイベント発生率をプラセボ群より30%のリスク減少を予想し、0.35とする。全対象者を2年間観察する場合、口

グラント検定、有意水準 0.05 (両側)、検出力 80%の設定では、1 群あたり 170 例必要となる。

また、登録期間を 1 年、観察期間を 2 年 (最大観察期間 3 年) とした場合、1 群あたり 138 例必要となる。

### 3-8 研究組織

#### 試験計画運営委員会

主任研究者	北風政史	国立循環器病研究センター
分担研究者	永井 良三	東京大学
	和泉 徹	北里大学
	松崎益徳	山口大学
	浅沼博司	京都府立医科大学
	横山広行	国立循環器病研究センター
	山本晴子	国立循環器病研究センター
	神崎秀明	国立循環器病研究センター
	朝倉正紀	国立循環器病研究センター
	高濱博幸	国立循環器病研究センター
	嘉田晃子	国立循環器病研究センター
	上坂浩之	国立循環器病研究センター

