

ネプリライシン阻害薬



先月、慢性心不全治療の症例検討をしていた際にでてきた新薬(2020年8月発売)の話題になります。

1) ネプリライシンとは

活性中心に亜鉛をもつ糖蛋白質酵素(749個アミノ酸)の一つで、ナトリウム利尿ペプチド(ANPとBNP)、アンジオテンシンⅡ、ブラジキニン、サブスタンスP、グルカゴン、インスリン、オキシトシン、エンケファリン、アミロイドβなど様々な体内蛋白質やポリペプチドを分解するため基質特異性があまり無い酵素といえます(BNPの共分解物のNT-proBNPは何故か分解されません)。

☛BNPはネプリライシンの他にDPP-4(この阻害薬が糖尿病治療薬として利用されていますが心不全に有用かは不明)やMeprinAでも分解されるという報告があります。

2) ネプリライシン阻害薬が出てきた背景

慢性心不全は増悪、寛解を繰り返しながらゆっくりと進行していく疾患と言われています。心臓の機能が低下すると体内に心臓の働きを高めてやろうとする①心臓刺激因子と弱った心臓を保護してやろうとする②心臓保護因子が増加してきます。

①心臓刺激因子：ノルエピネフリン、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン、バソプレシン、エンドセリンなど。

☛これらは心不全初期には良い効果をもたらしますが、過度に作用すると心臓に負荷をかけて良くないのでβ遮断薬、ACE阻害薬、ARB、抗アルドステロン薬が利用されます。

②心臓保護因子：心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、アドレノメデュリン、一酸化窒素、アディポネクチンなど。

心不全ではいろいろな症状が出てきますが、その一つに浮腫があります。心臓の機能不全で血液の循環がうまく行かず全身性の浮腫を起こします。ここで心保護因子のナトリウム利尿ペプチド(たとえばBNP)が分泌されて利尿作用を促進して体内の余分な水分を体外へ排出してくれます。しかし体内にはネプリライシンというBNPを分解する酵素が存在していますから、せっかく心臓を保護しようと現れたBNPを分解してしまうので心不全には悪影響を与えます。ネプリライシンを阻害する薬があればBNPが温存され心不全による浮腫も軽減してくれるはずだというのがこの阻害薬出現のコンセプトだと思われれます。これまでは心臓刺激因子を抑制する薬が主でしたが、心臓保護因子を補強してくれる薬が出てきたと評価できるかもしれません。

3) ネプリライシン阻害薬とは

ネプリライシン阻害薬という単一製剤は無く、現在はARBの一つバルサルタンとの複合体製品として販売されています(エンレスト錠®。一般名：サクビトリルバルサルタン)。体内でバルサルタンと解離したサクビトリルがネプリライシン阻害薬になりますが、まだ不活性体でエステラーゼにより活性体(sacubitrilat：サクビトリラト)となって初めてネプリライシン阻害作用を示します。

ネプリライシンの基質特異性が低いいためネプリライシン阻害薬はアンジオテンシンⅡも結果的に温存させてしまいます。これは心臓刺激因子そのものですから、ネプリライシン阻害薬によって生じる不

都合さをARBによって相殺させようとする目的でバルサルタンが追加されています。ポリファーマシー問題からは心不全適応をもつからと言っても副作用防止のためのARB追加のようで何となく釈然としない思いがあります。さらにネプリライシンはブラジキニンを分解します。ACE(アンジオテンシン変換酵素)もブラジキニンを分解しますが、ACE阻害薬はACEを阻害してアンジオテンシンIIの生成を抑えると同時にブラジキニン量を増やすために空咳や血管浮腫の副作用を生じさせます。ネプリライシン阻害薬も結果的にブラジキニンを増やす方向に作用するため、血管浮腫発現防止という意味でACE阻害薬との併用は禁忌となっています。

4) サクビトリルバルサルタン(エンレスト錠®)について

臨床治験では対照薬をACE阻害薬エナラプリルに設定して比較試験を実施しています。海外では慢性心不全に使用する場合、エナラプリルの1日2回投与(日本では1日1回で、適応をもつARBも1日1回)が認められているためか、実薬、対照薬とも1日2回投与で臨床試験がされています。

海外の第Ⅲ相試験ではエンドポイントの心血管死、初回入院評価ではエンレスト®が有意に優れていたのですが、日本での第Ⅲ相試験では有意差は無かったとされています。欧米ガイドラインでは『症状のある左室駆出率低下例にはACE阻害薬から本剤への変更が推奨』されているそうです。

日本ではARBやACE阻害薬の慢性心不全への適応は1日1回投与ですから、1日2回投与では同等だったという結論は日本の1日1回投与よりは有用かもしれませんが、実際の比較試験をしているわけではないので、今後の評価を待つしかないとと言えるでしょう。これまで心不全への適応が無かったバルサルタンの、さらに1日2回投与という初の用法が認められた製剤と言えるかもしれません。

5) 長期投与で起こりうる副作用

ネプリライシンの基質特異性の低さが気になるところです。慢性心不全での治療は長期にわたる可能性があるためネプリライシンを阻害すると何が起こりうるのかを添付文書の副作用と関連づけて一覧表にしてみました。基質特異性の低い酵素の阻害剤は今後の副作用に注目すべきでしょう。(終わり)

温存される ペプチド/蛋白質	①想定される薬理作用・副作用 ②添付文書の副作用(温存が原因と想定されるもの。こじつけ的なもの含む)
Na利尿ペプチド (ANP&BNP)	①利尿作用、血管拡張作用 ②低血圧、失神・意識消失、各種めまい、動悸・頻脈、口渇
アンジオテンシンII	①血管収縮、アルドステロン産生(浮腫、高Na血症、低K血症) ②浮腫、低K血症 ➡ARB配合薬のため作用が相殺されている可能性有り。
ブラジキニン	①血管拡張、空咳、血管浮腫 ②低血圧、咳嗽、血管浮腫。失神・意識消失、各種めまい、動悸・頻脈。
サブスタンスP	①痛覚過敏、嚥下機能改善 ②関節痛、腰背部痛、筋肉痛、頭痛、しびれ
a. グルカゴン b. インスリン	①a. 血糖値上昇、b. 血糖値低下 ②a. 血糖値上昇、b. 重大な副作用に低血糖
オキシトシン	①乳汁分泌促進、子宮収縮 ②動物実験で胚・胎児死、催奇形性(但し、配合薬ARBの可能性が高い)
エンケファリン	①μ受容体刺激による鎮痛作用の増強、搔痒誘発 ②搔痒症
アミロイドβ	①脳内蓄積によるアルツハイマー型認知症誘発 ②無力症、倦怠感 ➡本353号での『生涯型副作用の認知症』につながる？