

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

現在、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)は昔からあるスピロラクトン(アルダクトン[®]A錠等)、その注射薬版カンレノ酸カリウム(ソルダクトン[®]注射等)、エプレレノン(セララ[®]錠等)、エキサセレノン(ミネパ[®])に加えて、昨年からフィネレノン(ケレンディア[®]錠)が発売され、今年6月から長期投与が可能になり処方を受ける薬局も多くなると予想されます。今度の学習会ではフィネレノンを取り上げることもあり今回は4種類の内服薬のMRAを比較してみました。

1) ミネラルコルチコイド受容体(MR)とは

副腎皮質で合成されるステロイドホルモンには糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ホルモンの3種類があります。この内の鉱質コルチコイドがミネラルコルチコイドでアルドステロンになります。アルドステロンは腎臓の遠位尿細管から集合管主細胞内に存在するミネラルコルチコイド受容体(MR)と結合してから核内に移動し特定のDNAに作用してアルドステロン誘導性蛋白質(AIP)を合成し管腔側のNaチャンネルを活性化しNa⁺の再吸収を促進したり、血管側のNaポンプを活性化し細胞内Na⁺の血管内移動と血管内K⁺の細胞内移動を促進します。そのためアルドステロンの作用が過剰になると高Na血症、浮腫、低K血症をひき起こします。またMRは腎臓尿細管ばかりでなく、腎糸球体、心臓、血管など全身に存在することが知られておりMRが過剰に発現したり活性化したりするとアルドステロンの作用が過剰になり各組織に炎症や線維化をひき起こします。

- ☛MRは糖尿病、肥満、食塩過剰摂取等の病的状態ではアルドステロンとは無関係に活性化されるといふ報告があります。つまりアルドステロン無しに活性化されたMRが核内へ移動してAIPを合成するという話になりますが、この詳細な機序は私には分かりませんでした。
- ☛進化の過程でMRの出現はアルドステロンの出現より早く、本来は糖質コルチコイドのコルチゾールの受容体であったとの説があります。一方コルチゾールが体内酵素で代謝されたコルチゾンがMRに作用しません(この周辺は甘草成分による偽アルドステロン症の発症機序になります)。

2) ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)とは

ミネラルコルチコイド受容体の過剰発現・活性化に伴うアルドステロンの過剰な作用を防止するためにMR拮抗薬のスピロラクトンが心不全増悪防止に利用されたり、アルドステロン合成を結果として抑制するアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)が慢性心不全に利用されているのは周知のとおりです。昨年登場したフィネレノン(ケレンディア[®]錠)はMRAの仲間ですが適応症が違っており「**糖尿病合併の慢性腎臓病**」に特化しているのが特徴です。3頁以降に4種類のMRAの比較表を掲示しましたので、それに基づいていくつかをまとめてみました。

3. 適応症

スピロラクトンが最も適応症が多く浮腫改善への適応もあり、心不全に対しても最もエビデンスが多い。フィネレノン以外は**高血圧**の適応を持っているが新製品がでるたびに適応症が限定されている。フィネレノン以外の3剤は**9. 禁忌**に「**重度腎障害**」が上げられているがフィネレノンは適応症が糖尿病性腎症とあえて腎症になっているためか禁忌に重度腎障害の記載がない。しかし「腎不全に陥った際や透析導入時には中止」となっているので腎機能の悪化に注意しながら腎症に利用される「毒をもって毒

を制する」的な印象が強い薬である。

5. ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗作用

アルドステロンのMRへの結合阻害作用をIC₅₀で見たもので数値が小さいほど阻害作用が強い。ミネプロ®とケレンディア®のインタビューフォームから引用した実験データで、両者の直接比較はないが数値からみてミネプロがやや強い阻害効果を示すと思われる。またエプレレノンの阻害作用は両薬のデータ共に弱いことを示している。とすればセララ®の臨床利用頻度はどれくらいあるのだろうか？

6. 各種ステロイド受容体への選択性

スピロラク톤のアンドロゲン受容体とプロゲステロン受容体への作用は有名で男性の女性型乳房の副作用報告は私が病院現役時代にもよく聞いた。**7. 受容体関連副作用**でも性ホルモン関連副作用例が多い。エプレレノンは当初性ホルモン由来の副作用が少ない特徴で発売されていたが添付文書では性ホルモン関連の副作用に加え糖質コルチコイド受容体関連の高血糖の副作用も見られている。残るエサキセレノンとフィネレノンが他の受容体との結合が無いのに対し1/20以下でも作用があるために起こりうる副作用と思われる。**15. 構造式**をみてもエプレレノンはアルドステロンと同様ステロイド骨格を持っているとみなせる。他の2成分は**非**ステロイド骨格をしているものの構造配置的にステロイド骨格に似てMRへの結合につながるかもしれないが、この違いが他のステロイド受容体への結合を防いでいると思われる。ただ構造が違い過ぎると別の新たな副作用を引き起こす可能性もあり注意が必要。

8. 重大な副作用の高カリウム血症について

4成分とも高カリウム血症が上げられている。これは共通する薬理作用から考えて当然起こりうる副作用で、スピロラク톤以外でも低ナトリウム血症や利尿効果による体液量減少からの腎機能低下には注意が必要になる。アレルギー性と言われるスティーブン・ジョンソン症候群などの皮膚への重大な副作用はスピロラク톤だけの特徴的な副作用かもしれないが、構造上比較的近いエプレレノンでは報告がないので微妙な構造差が免疫系に及ぼす差になっているのかもしれない。

12. 定常状態の有無とMR拮抗薬(MRA)の作用発現時間について





一般に投与間隔の中に半減期が3つ以下の薬は、服用後4～5半減期後に定常状態になってから安定した薬効が期待できるとされている。単純に半減期から定常状態の有無を判断するとエプレレノンとフィネレノンは定常状態が無いため服用したその日のうちから何らかの効果があると考えられ、スピロラク톤とエサキセレノンは定常状態が存在するため服用してから2～3日後に安定した薬効が期待できると考えられる。しかし今回取り上げた4成分の作用機序はMRに作用してアルドステロンと競合してアルドステロンの作用を抑える薬で、一方のアルドステロンの作用はMRと結合した後にDNAに作用してAIPという蛋白質を発現してから初めて何らかの作用を示すため、そこにMR拮抗薬を投与してAIPの合成を抑制したとしても、それまでに合成されていたAIPは残存しているはずで、さらにそのAIPは直ぐには分解されないと考える方が普通だと思われる。たとえばスタチン系薬によってコレステロール合成が抑制され肝臓内コレステロールが減少することでLDL受容体蛋白質が発現するが、そのLDL受容体も直ぐには分解されず何度か再利用されて、スタチン系薬を中止したとしても、しばらく血中のLDLを低下し続けると言われている。AIPの分解速度は不明だが、MR拮抗薬を投与しても直ぐには効果は発揮されず、定常状態の無いMRAでも安定した効果が出るまでには若干の時間が必要だと思われる。

14. 排泄型について

4成分とも肝消失型薬と判断できたが、中等度肝障害時にAUCが正常時の40%上昇するエプレレノンとフィネレノンは重度肝障害時には投与禁忌となっている。血中濃度の上昇により利尿が進み循環血液量不足から腎機能が更に悪化するためと考えられる(最終的なまとめは表下に示しました)。

3) 内服MR拮抗薬の比較表

項目\一般名	スピロノラクトン	エプレレノン	エサキセレノン	フィネレノン
1. 先発薬品名	アルダクトンA	セララ	ミネプロ	ケレンディア
2. 発売年	1962年	2007年	2019年	2022年
3. 適応症	高血圧。心性浮腫(うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍の浮腫・腹水、栄養失調性浮腫。原発性アルドステロン症。	高血圧。慢性心不全(ACEI、ARB、β遮断薬、利尿薬等基礎治療中の患者)。	高血圧。	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(末期腎不全又は透析施行中患者除く)。
4. 投与量	1日50~100mgを分割(適宜増減) ☛腎機能、血清K値への注意があるが投与量への反映は無い。	高血圧(1日1回50~100mg)。心不全(1日1回25~50mg。中等度腎障害時隔日25mg等条件有り) ☛いずれも血清K値に応じた対応をする。	1日1回2.5~5mg。 ☛腎機能、血清K値に応じた投与量や中止が設定。	標準化eGFR別に設定 1日1回20mg(60以上)、60未満は10mgから。 ☛血清K値により中止あり。
5. アルドステロンMR 活性化IC ₅₀ 値 (in vitro)	35.7 nM ^{\$}	713 nM ^{\$}	9.4 nM ^{\$}	—
	28 nM [*]	990 nM [*]	—	17 nM [*]
\$はミネプロ、*はケレンディアのインビュフォームから。自社製品を最良と記しているが共通してエプレノンのMR阻害活性が極端に低くなっている。				
6. 各種ステロイド受容体への選択性	IFではテストステロン合成阻害を紹介、ラング・テール薬理学ではアンドロゲン受容体とプロゲステロン受容体への弱い遮断が紹介されている。	他のステロイド受容体に対する親和性は鉱質コルチコイド受容体の1/20以下。	他のステロイド受容体への結合、活性化はない。	アンドロゲン、プロゲステロン、エストロゲン、グルコルチコイド受容体に結合しない。
7. 他ステロイド受容体関連副作用	女性型乳房、乳房腫脹、陰萎、多毛、無月経、音声低音化等	女性化乳房、月経異常、勃起障害、高血糖、糖尿病悪化	関連副作用記載無し	関連副作用記載無し
8. 重大な副作用	高K血症、低Na血症、代謝性アシトシス等。急性腎不全。中毒性表	高K血症	高K血症	高K血症

項目\一般名	スピロラクトン	エプレレノン	エサキセレノン	フィネレノン
	皮壊死融解症(TEN)・皮膚粘膜症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)			
9. 禁忌	無尿又は急性腎不全、高K血症、アジソン病、タクロイムス・エプレレノン・エサキセレノン・ミト坦投与中、本剤過敏	重度腎障害、高K血症等、MR拮抗薬投与中、イトラコザール・リトナビル・ネフィパビル投与中、 <u>重度肝障害</u> 、本剤過敏、(高血圧)糖尿病性腎障害、中等度腎障害、K剤投与中	重度腎障害、高K血症等、MR拮抗薬投与中、K剤投与中、本剤過敏 ●強いCYP3A4阻害薬は併用注意扱い	高K血症、アジソン病、 <u>重度肝障害</u> 、イトラコザール・クラリスロマイシン等投与中、本剤過敏
10. T _{max}	2.8h	1.5h	3.0h	0.75-1h
11. 半減期 t _{1/2}	α相;1.8h、β相;11.6h	5h	18.6h	2.0h
12. 定常状態	1日1回 24/11.6=2<3⇒有り	24/5=4.8>4⇒無し	24/18.6=1.3<3⇒有り	24/2=12>4⇒無し
13. 代謝	肝代謝、一部グルクロン酸抱合、CYP 関与該当資料無し	CYP3A4で代謝 併用禁忌相互作用あり	CYP3A4/5、グルクロン酸抱合 併用注意の相互作用あり	主に CYP3A4、一部 CYP2C8 併用禁忌相互作用あり
14. 排泄型	Rr:??;肝消失型と推測。肝障害時高K血症の恐れありとの記載。	Rr:3.6%;肝消失型 中等度肝障害時 AUC42%増加	Rr:1.8%;肝消失型 中等度肝障害時 AUC10%増加	Rr:??;肝消失型と推測 中等度肝障害時 AUC38%増加
15. 構造式	ステロイド構造 	ステロイド構造 	非ステロイド構造 	非ステロイド構造 

以上のように同効薬を表形式で比較すると何か見えてくるものがあるというのが私のこれまでのやり方でしたが、皆さんには何か見えてきたものがあったでしょうか？今回の学習会は適応症が「**糖尿病性腎症の腎機能悪化抑制効果**」に特化したフィネレノンでしたが日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験では有意差をもってプラセボよりも**17.5%**の抑制効果を示しました(イベント発生率プラセボ群**21.1%**、フィネレノン群**17.8%**)ですが、この発生率の低下に臨床的有用性があるかは判断に迷うところです。また試験結果を**日本人**だけを抽出して分析すると主要評価項目のハザード比がプラセボの**0.91**でわずかに抑制効果がありそうですが95%信頼区間が**0.60~1.39**でした。比で1を越す部分があると有意に**抑制効果があるとは言えない**と私は思っているのですが…。フィネレノンはまだ発売間もないので日本人でどれだけ有用なのか今後の報告が待たれますが、効果より高K血症のリスクが大きいのではないかと心配にもなります。(終わり)