

## 関越ラジレス座談会

# 直接的レニン阻害薬アリスキレン に関する新たなエビデンスと 臓器保護を視野に入れた 降圧治療における位置づけ



### ■ アリスキレンについての overview

松岡(司会) 新規の作用機序を有する薬剤の登場は、当該分野の研究の基礎・臨床両面において画期的な進展をもたらします。直接的レニン阻害薬(DRI)であるアリスキレンもまた同様であり、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系の研究に拍車をかけた印象があります。日本におけるアリスキレンの臨床応用からおよそ2年、この間に欧米を中心に新たなエビデンスが構築され、主要な臨床研究に関する報告が盛んに行われてきました。本座談会では、最新の知見も交えてアリスキレンのプロファイルを明らかにするとともに、同剤を用いた降圧治療が高血圧をベースとした臓器障害にどのように作用するのか、またその有用性を考慮した場合に将来の第一選択薬となる可能性はあるのかといった点について、ご出席いただいた高血圧・心臓・腎臓領域のエキスパートの先生方と議論していきたいと思っております。

まず、苅尾先生からアリスキレンについて overview をさせていただきます。

苅尾 今日の降圧療法は①24時間にわたり収縮期血圧を130mmHg未満に制御、②良好なサーカディアンリズム(昼間血圧に比較し夜間血圧が10~20%低下)、③適度なモーニングサージ(上昇は45mmHg未満、早朝血圧は平均血圧に対して15mmHg未満)を目標とし、これらを達成できる降圧薬が求められています。この評価基準に、アリスキレンの有効性を照らし合わせてみます。

アリスキレンは、約40時間というきわめて長い血中濃度半減期を特徴のひとつとしています。この半減期の長さを背景に、降圧効果は期待通り24時間にわたって発揮され、24時間自由行動下血圧が収縮期、拡張期

ともにプラセボに比べて有意に低下することがOhら<sup>1)</sup>によって検証されています。また、実臨床の場では患者の降圧薬飲み忘れをしばしば経験しますが、Palatiniら<sup>2)</sup>はその際の血圧変動をアンジオテンシンII(Ang II)受容体拮抗薬(ARB)イルベサルタン高用量、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)ラミプリル高用量と比較し、アリスキレン300mg/日投与群には他の2剤にみられた血圧上昇がなく、同剤の降圧効果は24時間を超えて持続することを示しています。

次に、アリスキレンが良好なサーカディアンリズム、すなわち夜間血圧の低下をもたらすかという点ですが、これについてはStantonら<sup>3)</sup>がARBロサルタンの最高用量100mg/日との比較試験を行っています。その結果、アリスキレン150mg/日群がほぼ同等に、300mg/日群はロサルタン群よりも自由行動下夜間血圧を5mmHg程度低下させることが示されました。

サーカディアンリズムは心血管イベントリスクとの関連において重要であり、われわれは高血圧・心筋梗塞後心不全患者111例を対象とした検討で、夜間収縮期血圧が120mmHg未満群は同以上群に比べ脳卒中の発症が有意に低いことを示しました<sup>4)</sup>。また、non-dipperは診察時および24時間収縮期血圧が同等でも、dipperに比べ左室心筋重量係数、同相対的壁肥厚、求心性心肥大、Na利尿ペプチド(ANP、BNP)レベルがいずれも有意に高いことを一般住民対象の検討で確認しています<sup>5)</sup>。これらの知見から、non-dipperでは特に心臓内部からの圧負荷が心筋のリモデリングを進展させる機序が亢進することがうかがわれます。前述のように、アリスキレンはnon-dipperの夜間血圧をdipperと同レベルに低下させることから、このような機序で生じる心不全の進展を阻止することが期待されます。事実、心不全合併高血圧患者を対象とした

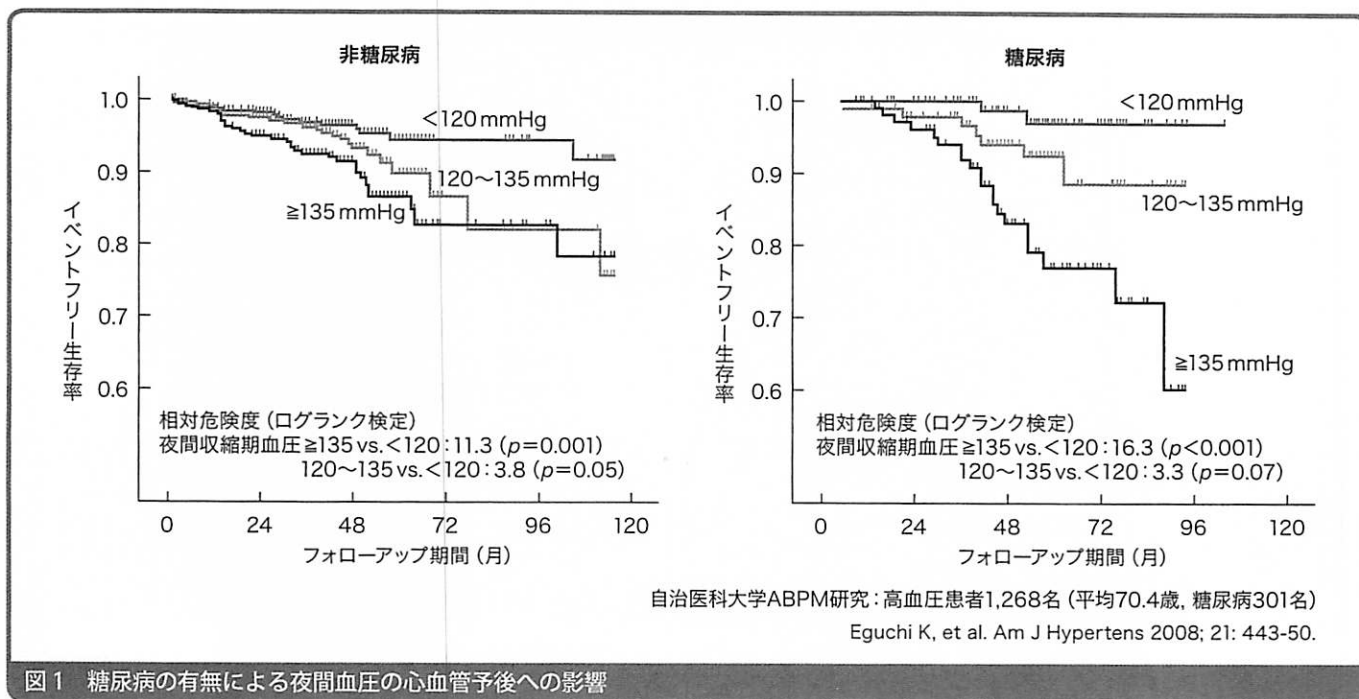


図1 糖尿病の有無による夜間血圧の心血管予後への影響

ALOFT 試験<sup>6)</sup>では、アリスキレンの追加投与によってBNP、NT-proBNPが有意に低下することが示されています。

また、non-dipperが糖尿病を合併すると心血管イベント発生リスクが有意に増加することが、高血圧患者1,268例を対象に糖尿病の合併の有無で比較した検討で明らかになりました(図1)<sup>7)</sup>。2型糖尿病腎症合併高血圧患者におけるアリスキレンの有効性を検討したAVOID試験<sup>8)</sup>は、腎症発症のサロゲートマーカーである尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)を評価したものであり、心血管イベント抑制をみたわけではありませんが、サーカディアンリズムの障害がアルドステロンの過分泌を招き、交感神経の活性亢進とともに食塩感受性を高め、夜間血圧の上昇から心血管イベントの発症に繋がるという理解に立つと、UACRの有意な低下も夜間血圧に対する同剤の作用を反映している可能性が考えられます。事実、AVOID試験ではALOFT試験でみられたアリスキレンによる尿中アルドステロンの有意な低下が再現されています。

夜間から早朝にかけての過大な血圧上昇が有害であることは、夜間最低収縮期血圧と早朝収縮期血圧の差が55 mmHg以上をモーニングサージ群として非モーニングサージ群と比較したわれわれの検討で、多発性無症候性脳梗塞および脳卒中イベント発生率がいずれもモーニングサージ群で有意に高いことが判明していま

す<sup>9)</sup>。このことは、その後もこれを支持する報告が相次いでいることから明らかです<sup>10)</sup>。モーニングサージは24時間平均血圧とは独立した心血管疾患イベントリスクですが、治療可能な血圧変動といえます。モーニングサージはRAA系の活性化によって起こることも判明しており、降圧作用が24時間を超えて長時間持続するアリスキレンにはその抑制効果が期待されます。松岡 アリスキレンはきわめて長い血中濃度半減期を背景に、24時間を超える降圧効果の持続、夜間血圧の低下および過度のモーニングサージの抑制による心血管イベント発生リスクの軽減が期待できることを、多くのエビデンスから示していただきました。ここから各論に入っていきます。

### アリスキレンの薬理的アドバンテージ

松岡 最初のテーマは、アリスキレンの薬理的アドバンテージです。

石光 DRIは、RAA系阻害薬として最初に開発研究に着手されたにもかかわらず、レニンの基質特異性がきわめて高く動物実験が困難であったこと、きわめて低い生物学的利用能、あるいは高い製造コストといったハードルをなかなかクリアすることができず、アリスキレン以外のDRIはすべて開発を断念してきました。レニンの発見から百余年経過し、それらのことを

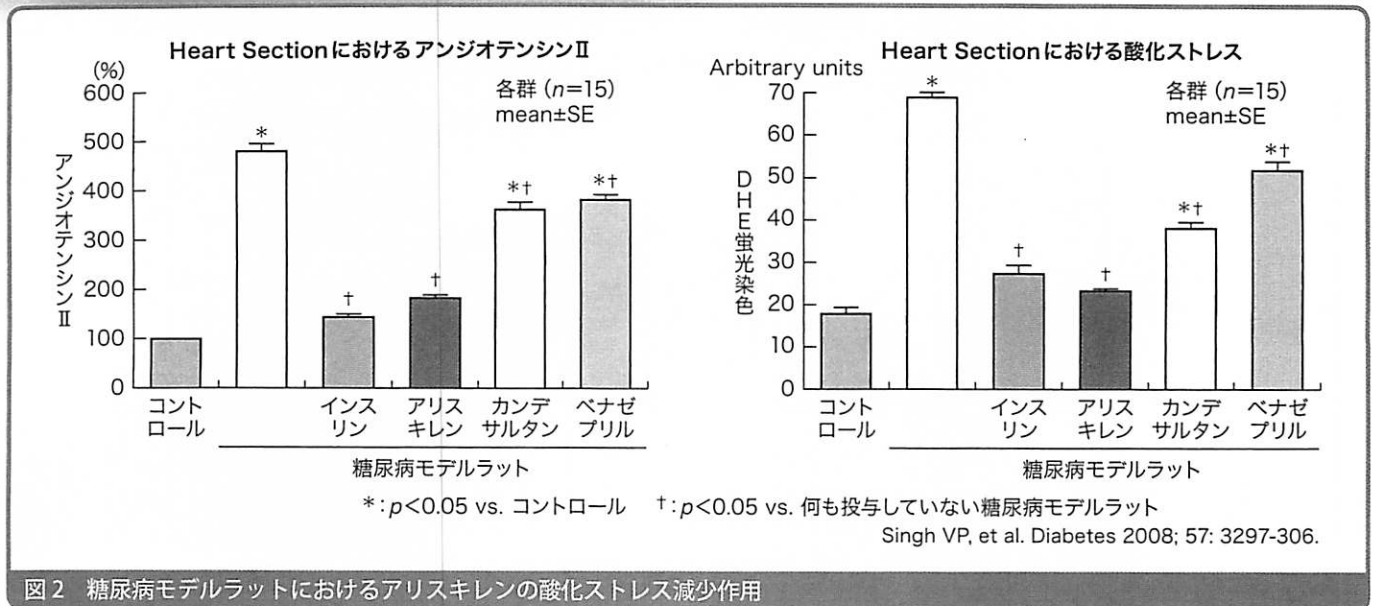


図2 糖尿病モデルラットにおけるアリスキレンの酸化ストレス減少作用

克服して初の DRI として臨床応用されたアリスキレンは、ACE 阻害薬や ARB による RAA 系阻害の結果、ネガティブフィードバック機構の亢進から生じる血漿レニン活性 (PRA) の上昇がみられないという特徴を有し、PRA 上昇を誘導する他の降圧薬との併用時にもこれを低下させることが示されています。また、苅尾先生も言及されたように、約 40 時間という血中濃度半減期の長さも従来の RAA 系阻害薬にはない薬理学的特徴で、本剤の臨床的有用性におけるアドバンテージとなっています。

さらに、アリスキレンは血中蛋白結合率が約 50% であることから細胞内への移行が可能であり、臓器局所で生じている RAA 系の活性を介した交感神経や酸化ストレスの亢進、炎症、血管肥大や線維化を抑制する作用が期待できます。事実、糖尿病モデルラットを用いた実験において、アリスキレン投与群の心臓局所における Ang II および酸化ストレスはコントロール群と同等であり、何も投与していない糖尿病モデルラット群に比べ双方とも有意に低下させることが示されています (図 2)<sup>11)</sup>。腎臓に集積する特徴も示され<sup>12)</sup>、これが抗蛋白尿作用<sup>8,13)</sup> となって現れると考えています。

**成田** 腎組織に集積しているということでしたが、どのような蛋白に結合しているのでしょうか。

**石光** 集積が認められるのは腎糸球体と細動脈で、これは推測ですが、レニンあるいは(プロ)レニン受容体と結合したレニンへの結合を想定しています。

**山縣** 薬理学的な特徴を踏まえた場合、アリスキレン

の 1~2 年にわたる長期投与がより血圧を安定化するとか、蛋白尿の減少がより強力に現れる可能性があるのでしょうか。

**苅尾** 血中半減期の長さ、組織移行性の高さ、あるいは集積性から、長期投与で降圧の安定性が向上することは大いに期待できると思います。

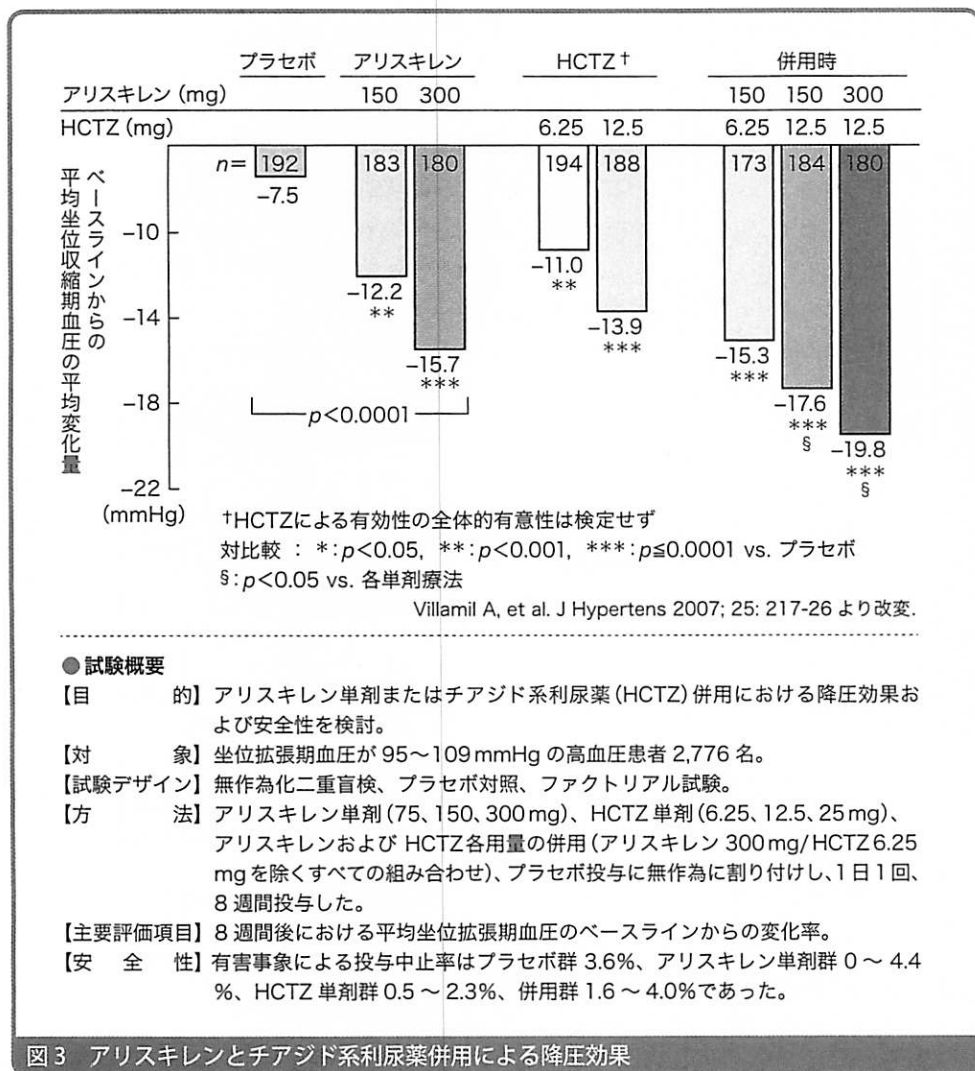
### アリスキレンの降圧効果と安全性

**松岡** 次は、アリスキレンの降圧効果と安全性です。

**成田** まず、アリスキレン単剤投与の降圧効果をみますと、イルベサルタン 150mg/日と比較して、アリスキレン 150mg/日は同等、300mg/日は拡張期血圧をより低下させ、その差は統計学的に有意でした<sup>14)</sup>。

他の降圧薬との併用時の降圧効果については、Villamil ら<sup>15)</sup> がチアジド系利尿薬 (HCTZ) と併用した場合、それぞれの単剤投与時よりも血圧が有意に低下することを示しています (図 3)。また Keith ら<sup>16)</sup> は、アリスキレンと HCTZ の併用と、Ca 拮抗薬 (CCB) アムロジピン単剤の降圧効果を末梢および中心血圧の双方で評価する検討を行いました。その結果、8 週後の両群の末梢血圧には差はありませんでしたが、平均中心収縮期血圧はアムロジピン単剤群 (-21.2 mmHg) に比べ、アリスキレン/HCTZ 併用群 (-30.1 mmHg) で有意な低下を示しました (平均血圧低下差 8.9 mmHg、95% 信頼区間 [0.9-17.0]、 $p = 0.031$ )。中心血圧は末梢血圧よりも動脈硬化進展や心血管イベント発症リスク





で、8 週後、16 週後、24 週後、32 週後の血圧が比較されました。その結果、16 週までは併用群の収縮期血圧が単剤群 2 群よりも有意に低いレベルで経過しました (平均血圧低下差 6.5 mmHg、95% 信頼区間 [5.3-7.7]、 $p < 0.0001$ )。24 週時点で 3 群間の差はなくなりましたが、これまでの疫学研究などでは早期のすみやかな降圧が長期予後を改善するとされており、安全性に関して併用群と 2 つの単剤群の間に差がなかったことも含め、最初から併用を考慮する治療を支持する成績と考えられます。

なお、国内でアリスキレンについて報告されている副作用は重篤なものはなく、安全性に関して大きな問題はないと考えています。

苅尾 ACCELERATE 試験ではアムロジピンとの併用が検討されていますが、HCTZ との併用の方がより早期に大

きな降圧が得られたのではないのでしょうか。

との相関性が高いとされており、興味深い結果となっています。

ACCELERATE 試験<sup>17)</sup> では、アリスキレンとアムロジピンを最初から併用した群とそれぞれを単剤で開始し、投与量の倍加を経て最終的に併用した群の降圧効果が比較されています。対象は本態性高血圧患者 1,254 例で、2~4 週間のプラセボ投与による run-in period を経てアリスキレン 150 mg 群、アムロジピン 5 mg 群、両剤併用群に 1:1:2 の割合で無作為に割り付けられました。治療開始 8 週後に、全薬の投与量を倍加、さらに 8 週後にアリスキレン単剤群にはアムロジピンを、アムロジピン単剤群にはアリスキレンを併用、3 群ともアリスキレン 300 mg/アムロジピン 10 mg/日の併用という同一レジメンで 8 週間治療を行い、治療開始後 24 週時点で血圧が 140/90 mmHg を超えている場合は HCTZ 12.5 mg/日を追加するという試験デザイン

大きな降圧が得られたのではないのでしょうか。

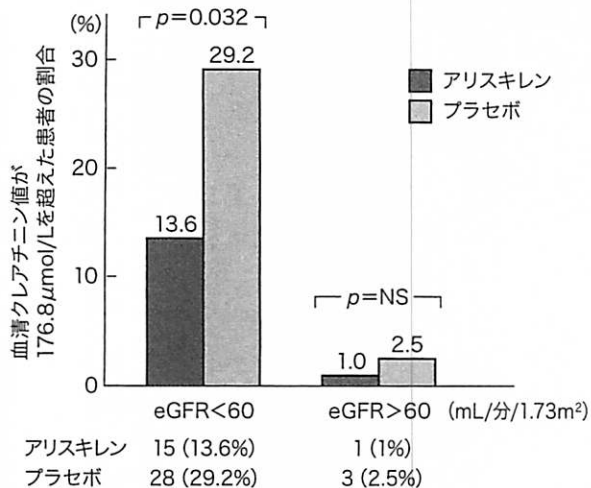
成田 虚血性病変の合併を考慮して、より安全な CCB を選択したと理解しています。

## アリスキレンによる降圧治療における臓器保護作用への期待

### 1. 心保護作用について

松岡 アリスキレンには、降圧を介した臓器保護が期待されています。まず、倉林先生から心保護についてお話しいただきます。

倉林 高血圧患者における心保護は強心薬と利尿薬に始まり、β遮断薬や RAA 系阻害薬の併用によって死亡率の改善が図られてきましたが、完全なイベント発生抑止が達成されたわけではなく、DRI に対し大きな期待がかけられています。



	eGFR < 60	eGFR > 60
アリスキレン	15 (13.6%)	1 (1%)
プラセボ	28 (29.2%)	3 (2.5%)

Persson F, et al. Diabetes Care 2010; 33: 2304-9 より作図.

● 試験概要

- 【目的】 2型糖尿病腎症合併高血圧患者に対し、アリスキレンを追加したときの尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) をプラセボと比較。
  - 【対象】 2型糖尿病/蛋白尿\*をともなう軽症~中等症の高血圧患者 599 名。
  - 【試験デザイン】 無作為化二重盲検、プラセボ対照、多施設共同並行群間比較試験。
  - 【方法】 観察期はロサルタン100mg を含む至適降圧治療を 12 週間行った。治療期は平均坐位収縮期血圧が150mmHg 未満かつ平均坐位拡張期血圧が95mmHg 以下の対象をプラセボ群 (298 例)、アリスキレン150mg 群 (301 例) に無作為に割り付けし、1 日 1 回朝 8:00 頃 12 週間経口投与した。プラセボおよびアリスキレンを倍量にして、さらに 12 週間投与した。治療期間もロサルタン100mg を含む至適降圧治療は継続した。
  - 【主要評価項目】 24 週後におけるUACR のベースラインからの変化率。
  - 【安全性】 有害事象による投与中止率はプラセボ群 6.4 %、アリスキレン群 5.6%であった。
- \*: UACR : 300~3,500 mg/g

図 4 CKD ステージ別の血清クレアチニン値が 176.8 μmol/L を超えた患者の割合 (AVOID 試験事後解析の結果から)

アリスキレンの心保護作用については、苅尾先生も紹介された ALOFT 試験で検討されています。同試験では安定した心不全合併高血圧患者 302 例を対象に、心不全合併高血圧の標準治療にアリスキレン 150mg/日を追加した群とプラセボ追加群とで、治療開始から 12 週後の血漿 BNP 濃度のベースラインからの変化量を比較しました<sup>18)</sup>。その結果、アリスキレン群におけるベースラインからの血漿 BNP 濃度の低下はプラセボ群に比べ有意に大きく、これは NT-proBNP に

ついても同様でした。また、ALLAY 試験<sup>19)</sup> では左室肥大を伴う高血圧患者を対象に、ロサルタンとの併用療法による左室肥大退縮効果のロサルタン単剤療法に対する優越性が検討されましたが、数値的には優れていたものの統計学的有意差には至らず、優越性は証明されませんでした。なお、同時に検討されたアリスキレン単剤療法のロサルタン単剤療法に対する非劣性は見事に証明されています。また、心臓に関連するサロゲートマーカーの試験として ASPIRE 試験、AVANT-GARDE 試験などの結果もすでに得られており、心臓に関するエビデンスの構築も進んでおります。

以上はすべてサロゲートマーカーによる検討です。目下、慢性心不全患者を対象に心不全死および心不全関連再入院までの期間というハードエンドポイントを評価する大規模臨床試験 ATMOSPHERE が進行中です。

2. 腎保護作用について

松岡 アリスキレンの腎保護作用について、山縣先生に解説していただきます。

山縣 2型糖尿病腎症合併高血圧患者を対象にアルブミン尿減少効果をみた AVOID 試験<sup>8)</sup> において、アリスキレンはロサルタンをベースとした至適治療への有意な上乘せ効果を示しました(図 4 下欄)<sup>20)</sup>。その後、同試験の事後解析が行われましたので紹介します。

まず、eGFR が 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の被験者を除き、無作為化以前の腎機能で慢性腎臓病 (CKD) ステージ 1~3 に分けた解析が行われました。いずれの群もアリスキレン群とプラセボ群の UACR に差はなく、CKD ステージ 3 では血清クレアチニン値が 176.8 μmol/L (2.0 mg/dL) を超えた患者の割合がアリスキレン群で有意に低値でした。高カリウム血症の発現に差はなかったのですが、CKD ステージ 3 では 5.5 mmol/L を超える患者割合がアリスキレン群で数値的には高いという結果でした。また、無作為化前の血圧レベルで 3 群に分けた事後解析<sup>21)</sup> では、血圧コントロール不良 (140/90 mmHg 以上) 群で、アリスキレン群に比べプラセボ群の eGFR が有意に低下していた、すなわちアリスキレン群の方が腎機能を維持できていたという結果が報告されています。

同じ研究グループが AVOID2 試験<sup>22)</sup> も行っています。2型糖尿病を合併する軽症から中等症の高血圧患者 26 例を対象に、アリスキレン 300mg/日、イルベサルタン高用量、両剤併用、プラセボを 8 週間ごとにク

ロスオーバーするデザインで、主要評価項目は尿中アルブミン排泄率(UAER)、副次評価項目は24時間平均血圧とGFRです。検討の結果、プラセボ群に比べ実薬群のUAERはいずれも有意に低下、併用群の低下は単剤群のいずれに対しても有意に大でした。この結果についてPerssonらは、アルブミン尿を伴う2型糖尿病合併高血圧患者に対するアリスキレンとイルベサルタンの併用による抗蛋白尿効果は、それぞれの単剤療法よりも優れると結論づけています。なお、ここでもアリスキレン群のGFRの低下は他の群に比べて少ないという結果が得られています。

## アリスキレンが今後果たす役割

### ～好適病態、第一選択薬としての可能性

**松岡** ありがとうございます。最後に、ここまでの議論も踏まえてアリスキレンにどのような役割が期待されるか、好適病態をあげていただくとともに、第一選択薬としての可能性についてもご意見をいただきたいと思います。

**荻尾** 好適病態としては、体液貯留型の non-dipper、riser、CKD、拡張不全も含めて心不全合併高血圧、食塩感受性亢進あるいは食塩摂取過剰例があげられます。特に、non-dipper型高血圧では第一選択薬になり得ると考えています。

**石光** 糖尿病、CKD、心機能低下を合併する高血圧、レニン活性の亢進例、日内血圧変動の大きなケース、non-dipperに好適です。第一選択薬となるか否かは、今後のハードエンドポイントを評価する試験の成績にかかっていると思います。

**山縣** 従来のRAA系阻害薬については、併用で蛋白尿が減少したという報告はありません。アリスキレンは併用することで抗蛋白尿効果が向上することを示した初のRAA系阻害薬であり、その意義は大きいと考えています。腎臓への集積、血清カリウム値を比較的上昇させない、腎機能を低下させにくい、24時間を超える降圧効果の持続を考えた場合、高血圧をベースに生じる腎障害に好適であり、アリスキレンを先行して他のRAA系阻害薬を追加するという選択もあると考えています。

**成田** 従来の降圧薬は、PRAを上昇させるものがほとんどでした。こういった降圧薬で十分な血圧コントロールが得られない場合の追加薬として、アリスキレン

の有用性はきわめて高いと思います。第一選択薬に位置づけるには、長期的な臨床効果の確認が必要です。アリスキレンが登場したことでレニン、プロレニン、(プロ)レニン受容体といった構成要素に注目が集まり、RAA系の新たな理解が進展しつつある状況にも大きな意義があると感じています。

**倉林** 高血圧をもとに生じた臓器障害に悩まされる患者にとって、アリスキレンの登場は福音といえます。アリスキレンの位置づけは、レニン、プロレニン、(プロ)レニン受容体と病態の関係についての解明が進むことで決まるという側面もあるのではないのでしょうか。

**松岡** アリスキレンの降圧効果は現行の第一選択薬に優るとも劣らず、その持続性は明らかに優れています。臓器保護に関するエビデンスも蓄積されつつあり、腎血流量を増加させ、PRAのレベルとは無関係に降圧効果を示すなど、従来のRAA系阻害薬とは異なる特徴を有するようです。安全性についても良好なプロファイルを示していますし、第一選択薬としての必要条件は備わっているといえます。後は、ハードエンドポイントでのエビデンスの集積という、十分条件の整備を待つばかりというところでしょうか。

先生方、本日はご出席いただきましてありがとうございました。

## 文献

- 1) Oh BH, et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1157-63.
- 2) Palatini P, et al. J Hum Hypertens 2010; 24: 93-103.
- 3) Stanton A, et al. Hypertension 2003; 42: 1137-43.
- 4) Komori T, et al. Hypertens Res 2008; 31: 289-94.
- 5) Hoshida S, et al. Am J Hypertens 2003; 16: 434-8.
- 6) McMurray JJV, et al. Circ Heart Fail 2008; 1: 17-24.
- 7) Eguchi K, et al. Am J Hypertens 2008; 21: 443-50.
- 8) Parving HH, et al. N Engl J Med 2008; 358: 2433-46.
- 9) Kario K, et al. Circulation 2003; 107: 1401-6.
- 10) Kario K. Hypertension 2010; 56: 765-73.
- 11) Singh VP, et al. Diabetes 2008; 57: 3297-306.
- 12) Feldman DL, et al. Hypertension 2008; 52: 130-6.
- 13) Persson F, et al. Diabetologia 2010; 53: 1576-80.
- 14) Gradman AH, et al. Circulation 2005; 111: 1012-8.
- 15) Villamil A, et al. J Hypertens 2007; 25: 217-26.
- 16) Keith C, et al. J Clin Hypertens 2011; 13: 366-75.
- 17) Brown MJ, et al. Lancet 2011; 377: 312-20.
- 18) Pilz B, et al. Hypertension 2005; 46: 569-76.
- 19) Solomon SD, et al. Circulation 2009; 119: 530-7.
- 20) Persson F, et al. Diabetes Care 2010; 33: 2304-9.
- 21) Persson F, et al. CJASN 2011; 6: 1025-31.
- 22) Persson F, et al. Diabetes Care 2009; 32: 1873-9.