

## 総説

# ダイレクト レニン インヒビター (Direct Renin Inhibitor: DRI)

廣岡 良隆\*

## はじめに

高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009) において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) と AT<sub>1</sub> 受容体ブロッカー (ARB) が高血圧治療の第一選択薬として位置づけられており、さらに心肥大、心不全、心筋梗塞、心房細動、蛋白尿、腎障害、糖尿病/メタボリックシンドローム、脳血管障害、高齢者においては積極的な推奨薬とされている。現在、ACE 阻害薬、ARB と同様に RAA 系に作用する阻害薬として「直接的レニン阻害薬 (Direct Renin Inhibitor: DRI)」が国内でも使用可能であり、本稿ではこのレニン阻害薬の特徴、ならびに臨床的意義について概説する。

## レニン阻害薬開発の経緯

レニン阻害薬としてアリスキレンが 2007 年に高血圧治療薬として米国で発売され、日本においても 2009 年に実地臨床に登場した。しかし、レニン阻害薬の開発の歴史は長く 1950 年代にまで遡る。なぜ、これほどまでに長い時間を有する事になったのかの理由は、レニンの動物種特異性が高いことでヒトでの検証が困難であったこと、抗レニン抗体、pep-statin のような非特異的蛋白分解酵素阻害剤、プロセグメント類似ペプチド、アンジオテンシノーゲン類似ペプチドが合成されたが、経口投与での吸収が悪い (バイオアベイラビリティ 2% 以下)、半減期が短い、降圧効果が不十分、コストが高い、などが挙げられる。その後、ヒトレニンの X 線構造解析によって、酵素の活性中心構造と

相互作用できる化合物を分子設計する事が可能となり、低分子で強力な阻害作用を有するアリスキレンが合成され、現在の高血圧治療の選択肢を広げる事となった。

## アリスキレンの薬理作用の特徴

アリスキレンは X 構造解析によって酵素の活性中心構造に結合するよう設計されているためレニンに対する特異性と親和性が極めて高い。血漿レニンに対する 50% 抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) は 0.6nmol/L と小さく、強いレニン阻害作用を有している。経口投与されたアリスキレンの生物学的利用は 2.7% と低い。しかし、服用後の血中濃度の立ち上がりは速く、1~3 時間でピークに達する。150mg (国内中心用量) の単回投与においても、アリスキレンの血中濃度は血漿レニン活性 (Plasma renin activity: PRA) を抑制するために必要な濃度の数倍まで上昇する<sup>1)</sup>。また、アリスキレンは体内で一部が脱メチル化を受けるが、大部分は代謝を受けることなく未変化体のまま胆汁を介して糞便中に排泄されるため腎機能障害、肝機能障害の影響をほとんど受けない。CYP450 の影響もほとんど受けないため、シメチジン、ワルファリンカリウム、NSAID などとの薬物相互作用の心配も少ない<sup>2)</sup>。

## アリスキレンの作用機序

ACE 阻害薬はアンジオテンシン I (Ang I) をアンジオテンシン II (Ang II) に変換するアンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin Converting Enzyme: ACE) を阻害することで Ang II の産生を抑制させる。しかし、ACE 阻害薬では抑制されないキマーゼなどが Ang I から Ang II へ変換させることが分かって

\*九州大学大学院医学研究院先端循環制御学

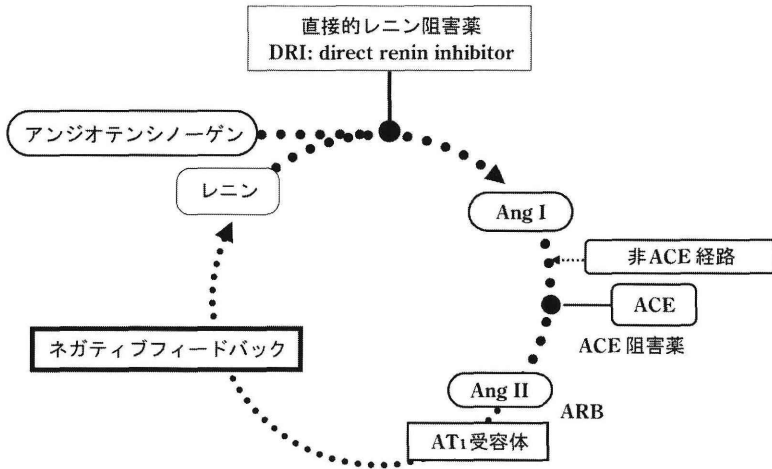


図1 DRI (直接的レニン阻害薬)の作用点  
(Azizi M, et al: J Hypertens 2006; 24: 243-56 より改変)

おり、ACE 阻害薬では Ang II の産生を完全には抑制できないことも理解されつつある。ARB は、Ang II が AT<sub>1</sub> 受容体 (1 型受容体) に結合することを阻害することで Ang II が作用を発揮することを抑制する。一方、レニン阻害薬であるアリスキレンはレニン自体の活性を直接阻害して作用を発揮する。レニンはアンジオテンシノーゲン (ATG) と結合して Ang I の遊離を促進するが、アリスキレンはこの結合を阻害することでレニンの活性を阻害する。よって、アリスキレンは RAA 系の再上流に位置するレニン活性を阻害し、その下流の RAA 系全体を抑制することが可能である (図1)。

ACE 阻害薬、ARB との違い

アリスキレンは ACE 阻害薬、ARB と同様に RAA 系を抑制する薬剤であるが、既に述べたようにアリスキレンは ACE 阻害薬、ARB と作用点が違うため、血中のパラメータへの影響が異なる (表 1)。ACE 阻害薬は作用機序から Ang II を低下させるが、negative feedback により、むしろ上流に位置する血漿レニン活性 (plasma renin activity: PRA) や Ang I を上昇させる。ARB は AT<sub>1</sub> 受容体に拮抗して Ang II の作用を抑制することにより PRA、Ang I のみならず Ang II も上昇させる。一方、アリスキレンは RAA 系の最上流に位置する血漿レニン活性を阻害し、下流の産生系を抑制するため Ang I、Ang II はともに低下する。したがって、従来の ACE 阻害薬、ARB との根本的な違いは ACE 阻害

表1 ACE 阻害薬、ARB、DRI の血中 RA 系のパラメータへの影響

	Ang I	Ang II	PRA
ACE 阻害薬	↑	↓	↑
ARB	↑	↑	↑
アリスキレン (DRI)	↓	↓	↓

(Müller DN, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 221-8より改変)

薬、ARB が PRA を亢進させるのに対し、アリスキレンは逆に低下させる点である。しかし、これらの違いが臨床においてどのような意義を持つかは現在のところ不明である。

アリスキレンの降圧効果

アリスキレンの降圧効果は ACE 阻害薬、ARB と同等以上であることが明らかにされている。海外データによれば、本態性高血圧患者 652 例 (平均年齢 56 歳) を対象にプラセボ、アリスキレン (75~600mg)、ARB (イルベサルタン 150mg) を用いて 8 週間の二重盲検比較試験が実施された (図2)。アリスキレンは、150mg と 300mg では用量依存性の効果が認められた。また、アリスキレン 150mg とイルベサルタン 150mg の降圧効果に差はなかった (イルベサルタンの国内における中心用量は 100mg)<sup>3)</sup>。また、アリスキレンの降圧効果は肥満度<sup>4)</sup>、性差<sup>5)</sup> には影響されないことも確認されている。有害事象の発現は、300mg まではプラセボと差がなく、

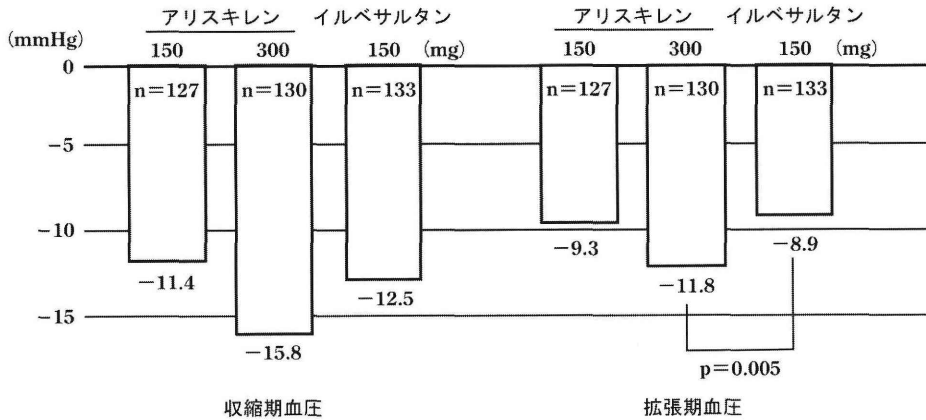


図2 アリスキレンの用量別降圧度のイルベサルタンとの比較(文献3より改変)

600mg では下痢の頻度が上昇したため欧米では、150mg/日と 300mg/日の用量が発売されている。効果の持続性はアリスキレンの大きな特徴である。プラセボとアリスキレンによる 8 週間の二重盲検比較試験では、アリスキレンは 24 時間にわたり安定した降圧効果が得られた。また、興味深いことにアリスキレンを中止して 2 週間後も有意な降圧効果が持続したことが報告されている<sup>6)</sup>。さらに、アリスキレン 300mg、イルベサルタン 300mg、ラミプリル 10mg (ACE 阻害薬) を 6~7 週間投与した後、投与を中止し、その 24 時間後に ABP の変化を比較した試験ではイルベサルタンの収縮期血圧の変化が +3mmHg、ラミプリルは +4.0mmHg であったのに対し、アリスキレンでは +1mmHg に留まり、アリスキレンが投与中止後の血圧上昇が有意に抑制された<sup>7)</sup>。このようなアリスキレンの降圧効果の持続性は血中半減期が ACE 阻害薬、ARB よりも長いことに由来していると考えられる(半減期；アリスキレン 40h、ACE 阻害薬 2~25h、ARB 2~24h)。また、アリスキレンの安定した降圧効果は早朝高血圧、夜間高血圧患者に有効であると同時に服薬コンプライアンスが悪い場合の血圧管理に有効である可能性がある。

現在、DRI は第一選択薬ではないため、他剤と併用され使用されており、有効な降圧効果が確認されている。たとえば、カルシウム拮抗薬(アムロジピンベシル酸塩 5mg) を 4 週間投与した後、効果不十分例にアリスキレン 150mg を併用した試験では、収縮期血圧で 4.6mmHg、拡張期血圧で 3.3mmHg の相加的な降圧効果が認められている<sup>8)</sup>。

利尿薬(ヒドロクロロチアジド：HCTZ 6.25~12.5mg)で降圧不十分な場合にもアリスキレンを併用することにより相加的な降圧効果が認められている<sup>9)</sup>。ARB との併用についても検討されており、プラセボ、アリスキレン 300mg、バルサルタン 320mg の単独投与と併用において 8 週間投与した試験では、24 時間の ABP 平均降圧では、プラセボが収縮期血圧 -1.3mmHg/拡張期血圧 -1.1mmHg、アリスキレン単独で -9.8mmHg/-7.1mmHg、バルサルタン単独で -10.1mmHg/-7.1mmHg、併用で -14.4mmHg/-10.3mmHg と、併用による降圧効果の増強が認められた<sup>10)</sup>。このように、アリスキレンは併用投与により更なる厳格な血圧コントロールが得られる。

#### アリスキレンの臓器保護効果

アリスキレンの特徴のひとつに、特定の組織に取り込まれて長く作用し続けるという点がある。実際に、動物実験においてアリスキレンを 2 週間投与した研究では、血漿濃度よりもはるかに高濃度のアリスキレンが腎臓内に分布しており、それが糸球体やその周辺の動脈に集中していたことが示されている。つまり、アリスキレンは腎臓や心臓、血管のような組織に多く分布し、長時間その組織に留まるような性質を持つ可能性がある。このことは、ACE 阻害薬や ARB には見られないことから、これらの薬剤よりもアリスキレンが組織内 RAA 系をより強力に、また持続的に抑制し、さらなる臓器保護効果につながる可能性を示している。また、実際に臨床においても複数の臓器保護のエ

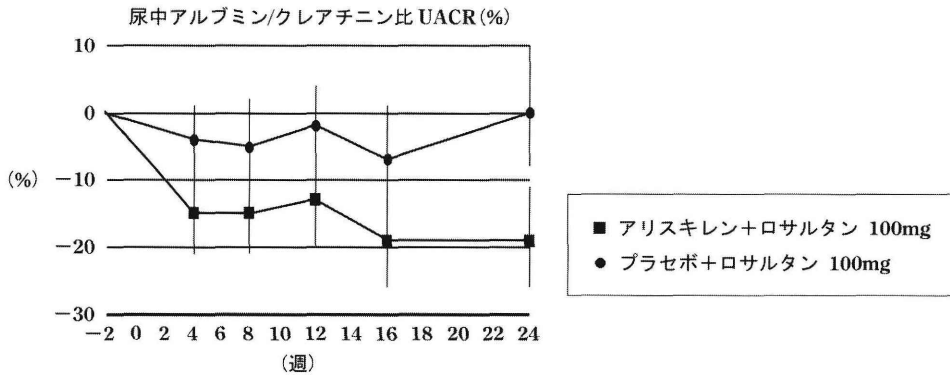


図3 高血圧合併2型糖尿病性腎症患者にアリスキレンを追加投与したときの効果 (AVOID 試験) (文献11より改変)

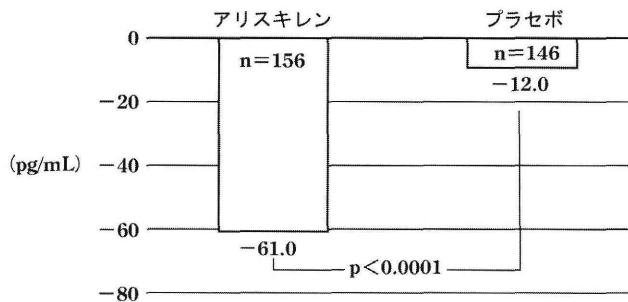


図4 高血圧合併心不全患者の標準治療にアリスキレンを追加投与したときの効果 (ALOFT 試験) (文献13より改変)

ビデンスが報告されている。

**A. 腎保護効果**

腎保護効果の検討については AVOID (Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes) 試験が報告されている<sup>11)</sup>。既に、ロサルタン(100mg/日)で治療を受けている高血圧合併2型糖尿病性腎症患者を対象に、アリスキレン 150mg/日を3ヵ月間投与し、さらに 300mg/日を3ヵ月投与した6ヵ月間のアリスキレン追加投与治療における腎保護効果をプラセボと比較した試験である。アリスキレン群において降圧とは非依存的に UACR(尿中アルブミン/クレアチニン比)を20%減少させることが示された(図3)。尿中アルブミンの低下はその後の心血管病の発症低下と高い相関性を持つことから、糖尿病性腎症の病態において有効な治療結果が期待できる。有害事象については血清カリウム値がアリスキレン追加群において上昇する傾向がみられたがプラセボ群との有意差は無かった。また、高血圧合併2型糖尿病性腎症患者を対象に、アリスキレン、イルベサルタン(ARB)、両薬剤の併用の

効果を比較した試験も実施されており、アリスキレンとイルベサルタンの併用がそれぞれの単独投与よりも降圧効果、UACRの減少が有意に優れていることが示されている<sup>12)</sup>。

**B. 心保護効果**

ALOFT (Aliskiren observation of heart failure treatment) 試験<sup>13)</sup>では、NYHA II-IV度でBNPが100pg/mL以上の症例をアリスキレン群156例、対照群146例に無作為に割り付けてBNP濃度の変化量を3ヵ月間比較した。アリスキレン群では61pg/mLの有意な低下が観察された(図4)。また、有害事象においては、腎機能障害、症候性低血圧、高カリウム血症の発現に差は認められず、心不全患者において有効性と安全性が確認された。一方、RAA系阻害薬とアリスキレンの併用が有益であることを支持しない成績も報告されている。ALLAY (Aliskiren in left ventricular hypertrophy) 試験では、左室肥大およびBMI>25kg/m<sup>2</sup>を伴う高血圧患者465例を対象にアリスキレン(150mg/日)単独投与、ロサルタン(50mg/日)単独投与、両薬剤の併用投与を

2週間治療後、各治療薬を2倍に増量し9ヵ月間行い、心肥大の抑制効果について左室重量係数(left ventricular mass index: LVMI)を用いて検討した<sup>14)</sup>。血圧の推移に関しては、3群間に有意差はなかったが、左室重量係数の減少率については、アリスキレン群で5.4%、ロサルタン群で4.7%と同程度(非劣性)の心肥大抑制効果が認められた。しかし、アリスキレンとロサルタンの併用投与群では6.4%の減少と単独群よりも減少傾向はみられたが有意差はなく、心肥大の治療においては両薬剤の併用するメリットは証明されなかった。有害事象については、3群間で有意差はなくアリスキレンとロサルタンの併用による血清カリウム値への有意な影響はなかった。このように ALLAY 試験において ALOFT 試験と対照的な結果が得られた理由としては心肥大の抑制効果を判定するには9ヵ月という期間が短かった可能性が考えられる。ASPIRE (A<sup>l</sup>iskiren study in post-MI patients to reduce remodelling)試験は、発症から7~42日以内の高リスク(駆出分画率[ejection fraction: EF] < 20%)の急性心筋梗塞患者820例を対象にACE阻害薬とβ遮断薬を含む標準治療にアリスキレンを追加投与し、左室リモデリングの抑制効果を検討した二重盲検試験である。追跡期間は36週間であり、一次エンドポイントの左室収縮末期容積(left ventricular end-systolic volume: LVESV)に関しては、アリスキレン群とプラセボ群で有意差は認められなかった。心血管死、心不全による入院、心筋梗塞の再発、脳卒中、蘇生した突然死の複合エンドポイントについても有意差はみられなかったため、ACE阻害薬とアリスキレンの併用による治療の有益性は証明されなかった。以上のように、アリスキレンとRAA系の併用投与による心保護効果を検討した複数の試験結果は有効性を支持するものとそうでないものの両方が報告されており、今後の検討課題である。

#### アリスキレンの臨床での位置付け

アリスキレンは、降圧効果の強さと持続性、安全性、さらには腎臓、心臓といった臓器保護作用を有することが確認されているため、今後、高血圧治療のみに留まらず、循環器疾患、糖尿病、腎疾患などを有する患者にも有効であると考えられ

る。しかし、ACE阻害薬、ARBとの使い分けについては今後更なる検討が必要である。これまでの腎臓、心臓における臨床データはUACR、BNPといったバイオマーカーがエンドポイントであることが多かった。現在、ハードエンドポイントとして心血管死+心不全による入院と設定した大規模臨床試験ATOMOSPHERE<sup>15)</sup>が現在進行中である。さらには、高齢患者におけるイベント発生率を検討するAPOLLO (A<sup>l</sup>iskiren prevention of later life outcomes)試験、急性非代償性心不全患者において生存率および再入院に対する効果を検討するASTRONAUT (A<sup>l</sup>iskiren trial on acute heart failure outcome)試験も進行している。これらの大規模臨床試験の結果に大いに期待したい。また、他のRAA系抑制薬との併用については2012年2月にEMA (European Medicines Agency)から、アリスキレンとACE阻害薬/ARBの併用は糖尿病または中等度以上の腎障害患者には禁止するという通告が出された。

ALTITUDE (A<sup>l</sup>iskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal disease endpoints)試験は高危険因子を合併した糖尿病性腎症患者に対し、ARBもしくはACE阻害薬とアリスキレン300mgを併用した際の心・血管死、腎死について検討したもので2009年に研究をスタートした<sup>15)</sup>。35歳以上の2型糖尿病患者で、尿中アルブミン/クレアチニン比が200mg/gCr以上、eGFR(推定糸球体濾過量)が30~60mL/min、心・血管病の既往がある患者が対象であるこの研究は約8,600人の大規模・国際共同研究であり、アリスキレン投与による心・血管死、心筋梗塞、脳血管イベント、心不全による予期せぬ入院、末期腎不全への移行、血中クレアチニン値の2倍化がプラセボ群と比較してどのようになるかを検討しており、世界から注目されていた試験であった。しかし、同試験の中間解析の結果から非致死性の脳卒中、腎合併症、高カリウム血漿、低血圧の発現率がプラセボ群と比べアリスキレン群で高かったため、2011年12月にこの試験の継続中止が発表された。この結果を受け、2012年1月に、①糖尿病患者にはアリスキレンとARB/ACE阻害薬は併用しない、②アリスキレンとARB/ACE阻害薬を既に併用中の糖尿病患者ではアリスキレンを中止する、③ARB/ACE阻害薬を投与中の糖尿

病患者にはアリスキレンは投与しない、④医師への相談なしにアリスキレンとARB/ACE阻害薬との併用を中止しないように患者に指導する、との留意点が示された。また、その後2012年6月には添付文書の禁忌の項に「ACE阻害剤又はARBを投与中の糖尿病患者(ただし、ACE阻害剤又はARB投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)」と記載が変更されている。また、2012年8月ミュンヘンで開催されたESCにおいて詳細な解析結果が発表されたが、脳卒中の発現率においてはアリスキレンとプラセボの間に有意差は認められなかったが、依然として高カリウム血症、低血圧の有害事象はアリスキレン群で高頻度であった。本試験は対象者の約32%をアジア人が占めており日本人も参加していることから、今後はアジア人のみの解析や日本人のみの解析など、さらに詳細な解析結果を待ち、我々の日頃の診療にアリスキレンがどのように役立つかが検討する必要がある。

#### おわりに

今回、DRI(Direct Renin Inhibitor)であるアリスキレンについて概説した。RAA系抑制薬の中でも最も古くから研究されているのにも拘らず、ACE阻害薬、ARBに次いで3番目に臨床の現場に登場した新規薬剤であるアリスキレンは、ACE阻害薬やARBとは作用点が違うことから両薬剤とは違ったベネフィットが期待されるとともに、今後の大規模臨床試験の結果が待たれる。

#### 文 献

- 1) Brown MJ: Aliskiren. *Circulation* 2008; 118: 773-84.
- 2) Vaidyanathan S, Camenisch G, Schuetz H, et al: Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren in combination with digoxin, atorvastatin, and ketoconazole in healthy subjects: the role of P-glycoprotein in the disposition of aliskiren. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1323-38.
- 3) Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al: Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8.
- 4) Jarugula V, Yeh CM, Howard D, et al: Influence of body

weight and gender on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antihypertensive efficacy of aliskiren. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1358-66.

- 5) Gradman AH, Weir MR, Wright M, et al: Efficacy, safety and tolerability of aliskiren, a direct renin inhibitor, in women with hypertension: a pooled analysis of eight studies. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 721-9.
- 6) Oh BH, Mitchell J, Herron JR, et al: Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1157-63.
- 7) Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, et al: Maintenance of blood pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 93-103.
- 8) Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, et al: Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 742-50.
- 9) Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al: Renin inhibition with aliskiren provides additive anti-hypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26.
- 10) Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al: Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-9.
- 11) Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
- 12) Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al: Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32: 1873-9.
- 13) McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al: Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
- 14) Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al: Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators: Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker lisartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530-7.
- 15) Parvin HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al: Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal End-points (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-71.