

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

日本薬局方 エプレレノン錠

セララ[®]錠 25mg**セララ[®]錠 50mg****セララ[®]錠 100mg**Selara[®] Tablets

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	セララ錠 25mg：1錠中 日局 エプレレノン 25.00mg セララ錠 50mg：1錠中 日局 エプレレノン 50.00mg セララ錠100mg：1錠中 日局 エプレレノン 100.00mg
一般名	和名：エプレレノン（JAN） 洋名：Eplerenone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年 7月31日 薬価基準収載年月日：2007年 9月21日 販売開始年月日：2007年11月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/

本IFは2024年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

【本資料で用いた略号】

略号	正式名称あるいは定義
ABPM	自由行動下 24 時間血圧測定
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ARB	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	薬物最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
DBP	拡張期血圧
FAS	最大の解析対象集団
IC ₅₀	50%阻害濃度
LVEF	左室駆出率
NT-proANP	心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NT-proBNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association)
RAAS	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
SBP	収縮期血圧
$t_{1/2}$	血中薬物の終末相の消失半減期
t_{max}	最高血中薬物濃度到達時間

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	59
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	59
2. 薬理作用	59
VII. 薬物動態に関する項目	64
1. 血中濃度の推移	64
2. 薬物速度論的パラメータ	70
3. 母集団（ポピュレーション）解析	71
4. 吸収	72
5. 分布	73
6. 代謝	75
7. 排泄	78
8. トランスポーターに関する情報	79
9. 透析等による除去率	79
10. 特定の背景を有する患者	80
11. その他	83

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	84
1. 警告内容とその理由	84
2. 禁忌内容とその理由	84
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	86
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	86
5. 重要な基本的注意とその理由	87
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	88
7. 相互作用	94
8. 副作用	101
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	111
10. 過量投与	111
11. 適用上の注意	111
12. その他の注意	111
IX. 非臨床試験に関する項目	112
1. 薬理試験	112
2. 毒性試験	114
X. 管理的事項に関する項目	118
1. 規制区分	118
2. 有効期間	118
3. 包装状態での貯法	118
4. 取扱い上の注意	118
5. 患者向け資料	118
6. 同一成分・同効薬	118
7. 国際誕生年月日	118
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	119
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	119
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	119
11. 再審査期間	119
12. 投薬期間制限に関する情報	119
13. 各種コード	120
14. 保険給付上の注意	120
XI. 文献	121
1. 引用文献	121
2. その他の参考文献	123
XII. 参考資料	124
1. 主な外国での発売状況	124
2. 海外における臨床支援情報	127
XIII. 備考	131
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	131
2. その他の関連資料	134

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セララ（一般名：エプレレノン）はファイザー社（旧ファルマシア社）で開発された選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であり、ミネラルコルチコイド受容体へのアルドステロンの結合を選択的に阻害する高血圧症・慢性心不全治療剤である。

アルドステロンは副腎皮質以外に心臓、血管壁でも産生されることが明らかとなっており、アルドステロンが作用するミネラルコルチコイド受容体も腎臓以外の心臓、血管壁及び脳など全身の様々な部位に存在していることが報告されている。アルドステロンが水、電解質の調整に関与することは古くから知られているが、心臓及び血管の線維化、心肥大、心室性不整脈、腎障害に関与していることも報告され、アルドステロンの心血管系疾患における重要性が改めて認識されている。

本剤は1996年に米国及び欧州で臨床試験が開始され、諸外国では主に「高血圧症」「心不全」を適応症として承認されている。

日本においては1997年から高血圧症の適応取得を目的とした臨床試験を開始した。その結果、日本人と欧米人の中で薬物動態及び高血圧症における用量反応に類似性が認められたことにより、これらの試験結果を基に承認申請し、有用性が認められたため2007年7月に「高血圧症」の承認を受けた。

その当時、本剤は諸外国においては既に心筋梗塞後心不全治療の標準薬として位置づけられており、日本においても心不全の適応を目的とした開発を進めていた。これと並行して、2010年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討結果を受けて、厚生労働省より心筋梗塞後の心不全に対する開発要請を受けた。その後2010年から慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を開始し外国で実施された EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られたことにより、これらの試験結果を用いて承認申請し、有用性が認められたため2016年12月に「慢性心不全*」の適応症の追加が承認された。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管された。

*：アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者

2. 製品の治療学的特性

1. 1) 血圧上昇と臓器障害に関わるアルドステロンを選択的にブロックすることにより、優れた降圧効果を示す。
[「V-5. (2) 臨床薬理試験 高血圧症」、「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照]
- 2) 1日1回の投与で、長期投与においても安定した血圧コントロールを示す。
[「V-5. (4) 2) 安全性試験 高血圧症」の項参照]
2. 1) 外国人の軽度の症状を有する慢性心不全患者 (NYHA 心機能分類Ⅱ、LVEF \leq 30%) に対し、標準治療への追加投与により、心血管死又は心不全による入院の低下が示されている (EMPHASIS-HF 試験)。
[「V-5. (7) 2) 慢性心不全①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141079 試験 (EMPHASIS-HF 試験)]」の項参照]
- 2) 日本人の慢性心不全患者において、EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果*が示されている (J-EMPHASIS-HF 試験)。
[「V-5. (7) 2) 慢性心不全②日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141114 試験 (J-EMPHASIS-HF 試験)]」の項参照]
- 3) 外国人の心筋梗塞後心不全患者に対し、標準治療への追加投与により、全死亡、心血管死又は心血管イベントによる入院の低下が示されている。
[「V-5. (7) 2) 慢性心不全③外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 (外国人データ、EPHESUS 試験)」の項参照]

* : 試験開始前に規定した一貫した結果の基準 : 主要評価項目のハザード比の点推定値が 1 未満

3. 副作用

高血圧症

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 3,353 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 上昇 48 例 (1.4%)、 γ -GTP 上昇 44 例 (1.3%)、消化不良 40 例 (1.2%)、AST 上昇 39 例 (1.2%)、筋痙攣 34 例 (1.0%)、高尿酸血症 34 例 (1.0%) 等であった。(承認時)

慢性心不全

国内及び外国臨床試験において、本剤 25~50mg/日又は 25mg/隔日を投与した症例 1,471 例中、副作用発現症例は 314 例 (21.3%) であり、主な副作用は高カリウム血症 107 例 (7.3%)、低血圧 23 例 (1.6%)、めまい 20 例 (1.4%)、腎機能障害 20 例 (1.4%) 等であった。(承認時)

- 重大な副作用として、高カリウム血症があらわれることがある。 [「VIII-8. 副作用」の項参照]

注) 国内における本剤の用法及び用量 : 高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1日1回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

本剤は、承認時（2007年7月31日）、以下の承認条件が付された。承認条件に基づき医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施し、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より承認条件解除に関する事務連絡を受け（高血圧症：2017年12月21日付、慢性心不全：2022年9月7日付）、承認条件が解除された。

【承認条件】（解除済み）

〈セララ錠 25mg・50mg〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（「V-5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セララ錠 25mg
セララ錠 50mg
セララ錠 100mg

(2) 洋名

Selara Tablets

(3) 名称の由来

セレクトィブ アルドステロン レセプター アンタゴニストに由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エプレレノン (JAN)

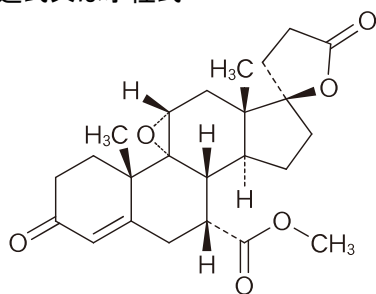
(2) 洋名 (命名法)

Eplerenone (JAN) 、Eplerenone (INN)

(3) ステム

アルドステロン拮抗薬、スピロノラクトン誘導体：-renone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₃₀O₆

分子量：414.49

5. 化学名（命名法）又は本質

9, 11 α -Epoxy-7 α -(methoxycarbonyl)-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21, 17-carbolactone (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SC-66110

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融解範囲：220～225℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

分子中にイオン化する基を持たない。

(6) 分配係数

7.1 (pH7.0、オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20} = -14.0 \sim -16.0^\circ$ (0.25g、アセトニトリル、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において、全ての試験項目でいずれも規格内であった。

各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	ポリエチレン袋	25℃・60%RH、 暗所	36 ヶ月	1. 外観 2. 類縁物質	規格内
加速試験		40℃・75%RH、 暗所	6 ヶ月	3. 水分 4. 含量	規格内
苛酷試験	ガラス瓶（開栓）	55℃・74%RH、 暗所	3 ヶ月	1. 外観 2. 類縁物質	規格内
	シャーレ*	総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	—	3. 含量	規格内

*ラップ（ポリ塩化ビニリデンフィルム）でシャーレを被う。また、アルミホイルで覆ったものを対照とした。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認法：

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

液体クロマトグラフィー










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
セララ錠 25mg				黄色 フィルムコート錠
	直径 5.6mm	厚さ 3.3mm	重量 89mg	
セララ錠 50mg				淡赤色 フィルムコート錠
	直径 7.1mm	厚さ 4.0mm	重量 175mg	
セララ錠 100mg				赤色 フィルムコート錠
	直径 9.5mm	厚さ 4.5mm	重量 350mg	

(3) 識別コード

セララ錠 25mg : 上面 NSR 25、下面 VLE

セララ錠 50mg : 上面 NSR 50、下面 VLE

セララ錠 100mg : 上面 NSR100、下面 VLE

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

セララ錠 25mg : 1錠中 日局 エプレレノン 25.00mg 含有

セララ錠 50mg : 1錠中 日局 エプレレノン 50.00mg 含有

セララ錠 100mg : 1錠中 日局 エプレレノン 100.00mg 含有

添加剤：

セララ錠 25mg：

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、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

セララ錠 50mg：

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、三二酸化鉄

セララ錠 100mg：

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、三二酸化鉄

(2) 電解質の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の製造工程中に混入する可能性のある類縁物質は、「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したように、いずれも品質に影響を与えない程度であった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において、全ての試験項目でいずれも規格内であった。

セララ錠 25mg 及びセララ錠 100mg の安定性試験結果

試験	保存形態	保存条件	保存期間	試験結果
				外観、分解生成物、溶出試験、崩壊試験 ^{※1} 、含量
長期保存試験	PTP 包装	25℃・60%RH、 暗所	36 ヶ月	規格内
	プラスチックボトル 包装 (500 錠)			規格内
加速試験	PTP 包装	40℃・75%RH、 暗所	6 ヶ月	規格内
	プラスチックボトル 包装 (500 錠)			規格内
苛酷試験	シャーレ ^{※2}	総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	—	規格内
	褐色ガラス瓶 (開栓)			55℃・74%RH、 暗所

※1 苛酷試験に崩壊試験は含まれない

※2 ラップ (ポリ塩化ビニリデンフィルム) でシャーレを被う。また、アルミホイルで覆ったものを対照とした。

セララ錠 50mg の安定性試験結果

試験	保存形態	保存条件	保存期間	試験結果
				外観、分解生成物、溶出試験、崩壊試験 ^{※1} 、含量
長期保存試験	PTP 包装	25℃・60%RH、 暗所	36 ヶ月	規格内
	プラスチックボトル 包装 (500 錠)			規格内
加速試験	PTP 包装	40℃・75%RH、 暗所	6 ヶ月	規格内
	プラスチックボトル 包装 (500 錠)			規格内
苛酷試験	シャーレ ^{※2}	総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	—	規格内

※1 苛酷試験に崩壊試験は含まれない

※2 ラップ (ポリ塩化ビニリデンフィルム) でシャーレを被う。また、アルミホイルで覆ったものを対照とした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

試験法：日局一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈セララ錠 25mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈セララ錠 50mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、700錠 [14錠 (PTP) ×50]、500錠 (瓶)

〈セララ錠 100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

瓶（プラスチックボトル）：高密度ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈セララ錠 25mg・50mg・100mg〉

高血圧症

〈セララ錠 25mg・50mg〉

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者
慢性心不全

〈解説〉

エプレレノンはステロイド骨格を有するミネラルコルチコイド受容体部位でのアルドステロンの競合的選択的阻害薬であり、全身の種々の組織においてアルドステロンに拮抗する。

高血圧症に対する本剤の効能又は効果は、国内外の本態性高血圧症患者を対象とした用量反応試験、本態性高血圧症患者、低レニン性高血圧症患者、収縮期高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験、本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験の試験成績を基に設定された。

慢性心不全に対する本剤の効能又は効果は、外国人慢性うっ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験、国内外の症候性心不全患者を対象とした用量反応試験、外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EPHESUS 試験）、外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EMPHASIS-HF 試験）及び日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験の試験成績を基に設定された。

〔「V-5. 臨床成績」の項参照〕

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈高血圧症〉

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。

〈慢性心不全〉

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。

ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

〈解説〉

〈高血圧症〉

外国人の本態性高血圧症患者を対象とした用量反応試験において、本剤は 50mg/日以上用量で拡張期血圧・収縮期血圧ともにプラセボに比し有意な降圧効果が認められた¹⁾。また、同試験において1日1回投与群と1日2回投与群の降圧効果を比較検討した結果、100mg/日での拡張期血圧以外は、両群間の有意な差は認められなかった。100mg/日投与における1日1回投与群と1日2回投与群の自由行動下24時間血圧測定 (ABPM) 各項目の平均変化量に有意な差はなく、1日1回投与約24時間後でも明確な降圧効果が認められた。

また、国内及び外国における本態性高血圧症患者を対象とした用量反応試験において、1日1回100mg投与で投与約24時間後でも明らかな降圧効果が認められており、ABPMにおいても24時間安定した降圧作用が確認されている^{2)、3)}。さらに外国第Ⅲ相試験においては、本剤の1日1回投与により、他の降圧薬と同程度の降圧効果が認められた。

以上より、本剤の用法は患者の利便性も考慮し、1日1回投与に設定した。

〈慢性心不全〉

日本人症候性心不全患者を対象に、3用量のエプレレノン (1日1回25mg、50mg又は100mg)又はプラセボを12週間投与する用量反応試験 (402試験)において、血清アルドステロンの第12週までの平均変化率について評価した。また、外国人症候性心不全患者を対象に、エプレレノン、プラセボ又はスピロノラクトンを投与する用量反応試験 (011試験)を行い、尿中アルドステロンを評価した。

いずれの試験においても用量依存的な増加が認められたこと及び1日1回50mg以上の用量でプラセボ群と比べて統計的に有意な増加が認められたことから、日本人と外国人におけるエプレレノンの臨床推奨用量及び最大用量は同様であると考えた。

また、上記日本人症候性心不全患者を対象に行った用量反応試験において、血漿活性レニン及び血漿総レニンの第12週の平均変化率については、1日1回25mg投与群を含むすべての用量のエプレレノン群においてプラセボ群との比較で統計的な有意差が認められたことより、日本人においてエプレレノン1日1回25mg投与がミネラルコルチコイド受容体に対する薬理学的作用を有することが示唆された。

[「V-5. 臨床成績」の項参照]

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

注) 国内における本剤の効能又は効果、用法及び用量：高血圧症、慢性心不全（アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者）を対象に、高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 CYP3A4 阻害薬と併用する場合には、本剤の投与量は1日1回25mgを超えないこと。[10.2、16.7.2 参照]

〈高血圧症〉

7.2 本剤の投与中に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/Lを超えた場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L以上の場合には直ちに中止すること。

〈慢性心不全〉

7.3 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/分以上50mL/分未満）のある患者においては、1日1回隔日25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回25mgへ増量する。なお、最大用量は1日1回25mgとすること。臨床試験で使用されたeGFRに基づく調節については「17.1.13、17.1.14 臨床成績」を参照すること。

7.4 定期的に血清カリウム測定を行い、表に従って用法・用量を調節すること。[8.1、11.1.1 参照]

表 血清カリウム値による用法・用量調節

血清カリウム値 mEq/L	用法・用量調節
5.0 未満	50mg1日1回の場合：維持 25mg1日1回の場合：50mg1日1回に増量 25mg 隔日の場合：25mg1日1回に増量
5.0～5.4	維持
5.5～5.9	50mg1日1回の場合：25mg1日1回に減量 25mg1日1回の場合：25mg 隔日に減量 25mg 隔日の場合：中断
6.0 以上	中断

中断後、血清カリウム値が5.0未満に下がった場合は、25mg 隔日にて再開することができる。

〈解説〉

〈効能共通〉

7.1 本剤とCYP3A4阻害薬であるクラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、サキナビル、フルコナゾールをそれぞれ併用した時の本剤の C_{max} （薬物最高血漿中濃度）及びAUC（血漿中濃度－時間曲線下面積）は単独投与時と比較して、それぞれ1.3～1.6倍及び2.0～3.3倍の増加が認められている^{4）、5）} [「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照]。

これらのCYP3A4阻害薬と本剤を併用する場合、10～200mgの用量範囲において本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量比例性が認められたことから、本剤の用量を1日1回50mgから1日1回25mgへ減量することにより、本剤の血漿中濃度を臨床推奨用量にて単独投与した時の血漿中濃度範囲内とすることが可能と考えられる。したがって、強力なCYP3A4阻害薬（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤及びエンシトレルビル フマル酸）以外のCYP3A4阻害薬と併用する場合は、本剤の用量を1日1回25mgを越えないこととした。

〈高血圧症〉

7.2 本剤の作用機序より血清カリウム値上昇の可能性があるため設定した。

本剤開発時の臨床試験においては、本剤投与後 2 回連続して血清カリウム値が 5.0mEq/L を超えた患者に対しては増量を行わないよう規定しており、その結果、第Ⅱ/Ⅲ相試験では血清カリウム値の上昇により薬物治療が必要となる症例は認められなかった。開発時と同様以上の基準を適用することによって、本剤投与による血清カリウム値の上昇を防止することが可能になると考え、本剤投与中に 5.0mEq/L を超えた場合には減量を考慮することとした。

同様に開発時の臨床試験において、本剤投与後 2 回連続して 5.5mEq/L を超えた患者に対しては減量あるいは投与中止の処置を行うこととしていたことから、本剤投与中に 5.5mEq/L を超えた場合は減量ないし中止すること。なお、本剤の臨床試験において、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上となり薬物治療等の処置が必要であった患者はいなかったが、安全性を確保するためにも 6.0mEq/L 以上の場合は本剤の投与を直ちに中止すること。

〈慢性心不全〉

7.3 高血圧症では、中等度以上の腎機能障害のある患者は禁忌であるが、慢性心不全においては、病態や患者背景、医療ニーズ等を考慮し、外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EMPHASIS-HF 試験）及び日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験において中等度の腎機能障害のある患者を組入れ対象とし、安全性確保の観点から高カリウム血症が発現するリスクを最小化する目的で、1 日 1 回隔日 25mg から開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から 4 週間以降を目安に 1 日 1 回 25mg に増量する投与方法を採用した。その結果を踏まえ、設定した。なお、最大用量は 1 日 1 回 25mg としている。

7.4 本剤の薬理的な作用メカニズムとして、アルドステロン作用を抑制することでカリウムイオンの排泄が抑制されるため、高カリウム血症の発現に注意を払う必要がある。

上記を考慮し、外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EPHESUS 試験）、外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EMPHASIS-HF 試験）及び日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験において、高カリウム血症の発現を最小化するために、無作為割り付けの 1 週間及び 4 週以降に血清カリウム値に従って投与量を調節するよう規定した。

その結果、有効性と安全性が確認されたことから、国内の慢性心不全適応における用量調節方法は血清カリウム値に基づいて調節する方法を採用した。

注) 国内における本剤の効能又は効果、用法及び用量：高血圧症、慢性心不全（アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者）を対象に、高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

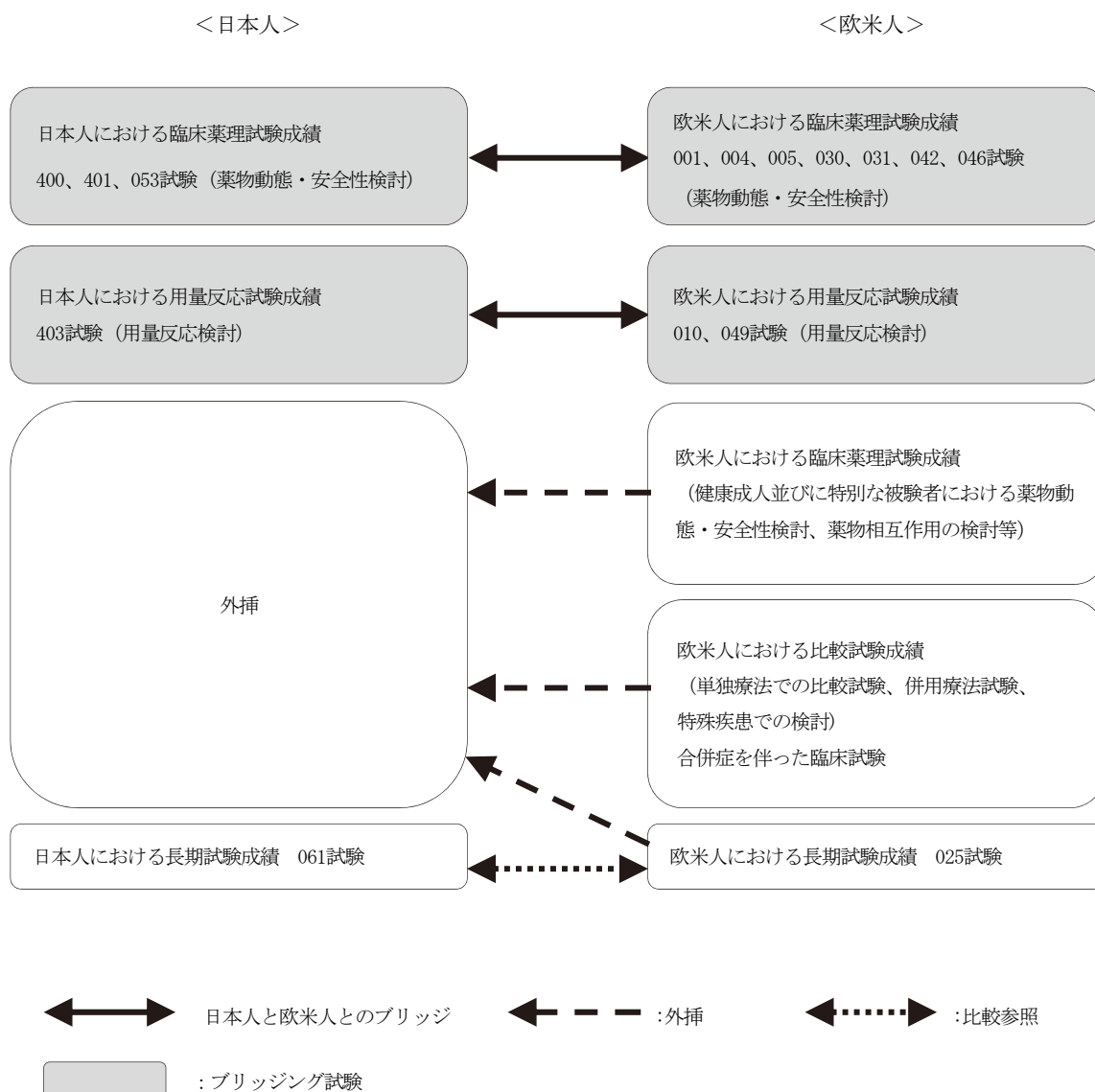
5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

高血圧症：

2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

(参考)



慢性心不全：

慢性心不全に対する本剤の評価は、日本人の症候性心不全患者を対象とした国内第Ⅱ相用量反応試験 [JE3-00-02-402 試験 (402 試験)]、日本人の慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [A6141114 試験 (J-EMPHASIS-HF 試験)]、外国人の慢性うっ血性心不全患者及び健康成人を対象とした外国第Ⅰ相 (薬物動態) 試験 (NE3-01-02-058 試験 (058 試験))、外国人の症候性心不全患者を対象とした外国第Ⅱ相試験 [IE3-97-02-011 試験 (011 試験)]、外国人の慢性心不全患者を対象とした外国第Ⅲ相試験 [A6141079 試験 (EMPHASIS-HF 試験)] 及び外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした外国第Ⅲ相試験 [IE3-99-02-035 試験 (EPHESUS 試験)] の臨床試験 6 試験結果から評価した。

EMPHASIS-HF 試験については、2 回目の中間解析時にプラセボ群に対する本剤群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致し、2010 年 5 月 26 日に被験者登録が中止されたため、2010 年 5 月 25 日をデータカットオフ日としたデータを評価資料とした。

国内において、海外と同様に慢性心不全患者の予後を主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検証する試験を実施するためには、数千例規模のプラセボ対照試験となり、このような臨床試験を実施することは非常に困難であると考えられた。このことから、J-EMPHASIS-HF 試験は、EMPHASIS-HF 試験と同様に「心血管死又は心不全による入院」を主要評価項目とし、プラセボと比較することを主要目的とし、優越性の検証ではなく、EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られることを確認することとした。

臨床データパッケージ

	国内臨床試験	外国臨床試験
第Ⅰ相試験	日本人健康成人における臨床薬理試験 400 試験 (単回投与試験)* 401 試験 (反復投与試験)* 053 試験 (反復投与試験)*	欧米人健康成人における臨床薬理試験 001 試験 (単回投与試験)* 004 試験 (反復投与試験)*
第Ⅰ相試験		欧米人慢性うっ血性心不全患者における臨床薬理試験 058 試験 (単回及び反復投与試験)
第Ⅱ相試験	402 試験 (日本人症候性心不全を対象とした第Ⅱ相試験) プラセボ, エプレレノン 25, 50, 100 mg QD	011 試験 (欧米人症候性心不全を対象とした第Ⅱ相試験) プラセボ, スピロノラクトン 25 mg QD, エプレレノン 25, 50, 100, 200 mg QD, 25 mg BID
第Ⅲ相試験	A6141114 試験 (日本人慢性心不全患者における比較試験) プラセボ, エプレレノン 25 mg EOD, 25, 50 mg QD, 任意漸増法	EMPHASIS-HF 試験 (外国人慢性心不全患者における比較試験) プラセボ, エプレレノン 25 mg EOD, 25, 50 mg QD, 任意漸増法 EPHESUS 試験 (外国人心筋梗塞後心不全患者における比較試験) プラセボ, エプレレノン 25, 50 mg QD, 任意漸増法

*高血圧症を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験

QD=1 日 1 回、BID=1 日 2 回、EOD=隔日

太枠：評価資料

国内での承認申請に用いた第Ⅰ～Ⅲ相試験
 (「慢性心不全」を効能又は効果とする承認申請時に追加した試験)

評価資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数)	投与期間	用法及び用量	有効性	安全性	薬物動態
第Ⅰ相試験 (NE3-01-02-058) [米国]	2期、非盲検	慢性うっ血性心不全患者 (8) 健康成人 (8)	第1期：単回 第2期：5日間	第1期：第1日目、50mg、単回経口投与 第2期：第3日目～第7日目、50mg QD、反復経口投与	—	○	○
第Ⅱ相試験 (JE3-00-02-402) [日本]	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同	症候性心不全患者 (プラセボ：38、25mg：37、50mg：39、100mg：38)	12週間	プラセボ、25、50、100mg QD 反復経口投与	○	○	—
第Ⅱ相試験 (IE3-97-02-011) [6カ国 (米国、フランス等)]	プラセボ・実薬対照、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同	症候性心不全患者 (プラセボ：55、25mg QD：63、50mg QD：55、100mg QD：50、25mg BID：52、スピロノラクトン 25mgQD：46)	16週間	プラセボ、25、50、100mg QD ^{a)} 、25mg BID ^{a)} 、反復経口投与 (13週～16週は2倍量) スピロノラクトン：25mg QD、反復経口投与	○	○	—
第Ⅲ相試験 (A6141079 (EMPHASIS-HF)) [29カ国 (米国、英国等)]	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同	慢性心不全患者 (プラセボ：1369 ^{b)} 、本剤：1360 ^{b)})	イベントが813件集積されるまで ^{c)}	開始4週間：プラセボ、25mg QD、反復経口投与 ^{d)} 第4週目以降：血清カリウム値に従って50mg QDを限度に投与量を調整 ^{e)}	○	○	—
第Ⅲ相試験 (A6141114 (J-EMPHASIS-HF)) [日本]	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同	慢性心不全患者 (プラセボ：110、本剤：111)	最長48ヵ月	開始4週間：プラセボ、25mg QD、反復経口投与 ^{d)} 第4週目以降：各来院時 (2、3、4ヵ月時は除く) に血清カリウム値に従い50mg QDを限度に投与量を調整 ^{e)}	○	○	○
第Ⅲ相試験 (IE3-99-02-035 (EPHESUS)) [37カ国 (米国、英国等)]	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同	急性心筋梗塞後の心不全患者 (プラセボ：3301、本剤：3307)	死亡例が1012例に達するまで	開始4週間：プラセボ、25mg QD、反復経口投与 第4週目以降：血清カリウム値に従って50mg QDを限度に投与量を調整 ^{f)}	○	○	—

BID=1日2回、QD=1日1回

a) カプセル：カプセル剤は国内未承認の剤形である。

b) データカットオフ：2010年5月25日時点

c) 2回目の中間解析時に501件の主要評価項目のイベントが解析され、プラセボ群に対する本剤群の優越性が事前に定められた中止基準に合致したため2010年5月26日に被験者登録を中止した (データカットオフ：2010年5月25日)。

d) eGFRが30～<50mL/min/1.73m²の被験者は隔日投与。無作為割り付け1週間後、血清カリウム値に従い投与量を調整し、その後も各来院時に血清カリウム値に従い投与量を調整。

e) eGFRが50mL/min/1.73m²以上の場合は50mg QDを、eGFRが30～<50mL/min/1.73m²の場合は25mg QDを超えないこととした。

f) 第4週に血清カリウム値が5.0mmol/L未満の場合、50mg QDに増量。その後も各来院時に血清カリウム値に従い投与量を調整。

注) 国内における本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性心不全 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者) を対象に、慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(2) 臨床薬理試験

高血圧症

1) 単回投与試験（第 I 相、400 試験）⁶⁾

日本人健康成人男性 30 例を対象に、本剤 50、100、200、400 又は 600mg（カプセル剤*）を空腹時単回経口投与した時の安全性及び薬物動態について検討した。

その結果、重篤な有害事象や中止にいたるような有害事象は発現せず、本剤 600mg までの単回投与は安全性及び忍容性に問題はなかった。[「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照]

（参考：外国人データ、第 I 相、001 試験）⁷⁾

欧米人健康成人男性 40 例を対象に、本剤 10、50、100、300 又は 1000mg（カプセル剤*）を空腹時単回経口投与した時の安全性及び薬物動態について検討した。

その結果、重篤な有害事象や中止にいたるような有害事象は発現せず、本剤 1000mg までの単回投与は安全性及び忍容性に問題はなかった。[「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照]

2) 反復投与試験（第 I 相、053 試験）⁸⁾

未治療軽症高血圧症患者を含む日本人健康成人 12 例を対象に、本剤 100mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与した時の安全性及び薬物動態について検討した。

その結果、有害事象は 10 例 16 件発現し、重篤なものは肝機能検査値 [ALT、AST、 γ -GTP] の高度な上昇 1 件が認められたが、食事の影響によるものと判断された。中止にいたるような有害事象は発現せず、問題となる蓄積性はなく、安全性及び忍容性に問題はなかった。[「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照]

*： カプセル剤は国内未承認の剤形である。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

(参考：日本人データ、第 I 相、401 試験)⁹⁾

日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 400mg (カプセル剤*) を 1 日 1 回食後 7 日間反復経口投与し、安全性及び薬物動態について検討した。

その結果、有害事象は軽度全身倦怠感 1 件が認められたが、重篤な有害事象や中止にいたるような有害事象は発現せず、問題となる蓄積性はなく、安全性及び忍容性に問題はなかった。[「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照]

(参考：外国人データ、第 I 相、004 試験)¹⁰⁾

欧米人健康成人男性 24 例を対象に、本剤 100、300 又は 1000mg (カプセル剤*) を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態について検討した。

その結果、2 件以上認められた有害事象は頭痛、排尿障害、腹痛、めまい、傾眠、歯肉出血、胸痛 (心外性) であった。重篤な有害事象や中止にいたるような有害事象は発現せず、安全性及び忍容性に問題はなかった。[「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照]

慢性心不全

単回及び反復投与試験 (外国人データ、第 I 相、058 試験)¹¹⁾

外国人慢性うっ血性心不全患者 8 例、健康成人 8 例を対象に、本剤 50mg を第 1 日目に単回投与し、48 時間の休薬期間の後、第 3～7 日目に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態に及ぼす慢性うっ血性心不全の影響を検討した。

その結果、有害事象は 4 例認められたが、重篤な有害事象や中止にいたるような有害事象は発現せず、安全性及び忍容性に問題はなかった。[「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照]

*： カプセル剤は国内未承認の剤形である。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(3) 用量反応探索試験

高血圧症

下記1)、2)、3)の第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照固定用量試験(010試験、049試験、403試験)より同様の用量反応性が認められた。[「V-5. (7) 1) ①用量反応試験」の項参照]

1) 第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照固定用量試験：400mg/日までの検討

(参考：外国人データ、010試験)¹⁾

本態性高血圧症患者417例を対象に、本剤50、100、400mg/日(カプセル剤*)及びプラセボを1日1回又は1日2回8週間経口投与した。プラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施し、安全性及び有効性の検討及び臨床用量・用法について推定した。

本剤は50mg/日以上での投与群でプラセボ投与群に比べ有意な降圧効果を認め($p < 0.05$)、総合的にみて本剤は50~400mg/日の範囲の用量反応性を示すと考えられた。投与約24時間後のトラフ時において明確な降圧効果が認められたことから、用法は1日1回投与を選択しうると考えられた。安全性については、有害事象の発現率及び有害事象による中止に関し投与量との相関性は示唆されなかったが、400mg/日投与群で血清カリウム値上昇($\geq 5.4\text{mEq/L}$)の発現頻度が10.0%(1日2回)又は12.5%(1日1回)と他の投与量群での発現率($\leq 2\%$)と比べて高かった。本剤群に発現した主な副作用は、頭痛24例、めまい7例、臨床検査異常6例、CK上昇5例であった。重篤な副作用は50mg/日群に胸痛1例が認められた。死亡例はなかった。

以上より、用量は50~400mg未満/日、用法は1日1回と推定された。

2) 第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照固定用量試験：200mg/日までの検討

(参考：外国人データ、049試験)³⁾

本態性高血圧症患者400例を対象に、本剤25、50、100、200mg/日及びプラセボを1日1回12週間経口投与した。プラセボ対照二重盲検群間比較試験を実施し、安全性及び有効性の検討を行った。

本剤は50mg/日以上での投与群でプラセボ投与群に比べ有意な降圧効果を認め($p < 0.05$)、総合的にみて本剤は50~200mg/日の範囲で用量反応性を示すと考えられた。安全性については、有害事象発現率において本剤投与群とプラセボ投与群に差は認められなかった。副作用は本剤群13.3~27.9%、プラセボ群22.2%に認められた。重篤な副作用及び死亡例はなかった。

以上より、臨床用量は50~200mg/日、用法は1日1回が適切と判断された。

*：カプセル剤は国内未承認の剤形である。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。

3) 第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照固定用量試験（ブリッジング、403 試験）²⁾

外国臨床試験成績の日本人への外挿の妥当性を評価するため、ブリッジング試験として日本人での用量反応性を検討する試験を実施した。なお、この試験のブリッジング対象となった試験は、海外第Ⅱ相臨床試験（010 試験：米国、049 試験：米国・ブラジル）の2試験である。

軽～中等度の本態性高血圧症患者に本剤 50～200mg/日を投与し、用量反応の検討を行った。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	軽～中等度の本態性高血圧症患者 [193 例：本剤群 143 例（50mg 群 49 例、100mg 群 46 例、200mg 群 48 例）、プラセボ群 50 例]
主な登録基準	スクリーニング期間 ・20～80 歳の男女 ・軽度～中等度高血圧症又は未治療（DBP 95～<115mmHg） プラセボ単盲検期間 ・血清カリウム濃度≥3.5mEq/L 及び ≤ 5.0mEq/L 二重盲検期間 ・DBP 95～<115mmHg 等
主な除外基準	・二次性高血圧症、高度又は悪性高血圧症 ・肥大型心筋症、あるいは NYHA 重症度分類Ⅱ～Ⅳ度でジゴキシン又は利尿薬治療が必要なうっ血性心不全 ・血清クレアチニン>1.5mg/dL、急性腎不全又は著明な腎機能不全 等
試験方法	本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、本剤 50mg、100mg、200mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間、経口投与した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：8週時のトラフ時DBP（カフ圧）のベースライン測定値との差 副次評価項目：日内変動に基づく24時間平均DBP及び平均SBPの変化 等 <u>安全性</u> 有害事象、理学的検査、臨床検査、バイタルサイン 等

NYHA 心機能分類は「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141079 試験 (EMPHASIS-HF 試験)]」の項参照

結果

有効性

主要評価項目である投与 8 週後の拡張期血圧（DBP）は 100mg/日以上投与群で、収縮期血圧（SBP）は 50mg/日以上投与群で、プラセボ群に比べ有意に低下し、降圧効果は 50～200mg/日の範囲で用量反応性が認められた。

投与 8 週後のトラフ時血圧の平均変化量

投与群	例数	トラフ時坐位 DBP（カフ圧）		トラフ時坐位 SBP（カフ圧）	
		平均変化量（mmHg） ±標準誤差	p 値*	平均変化量（mmHg） ±標準誤差	p 値*
プラセボ群	50	-3.0±0.95	—	-2.1±1.70	—
本剤群	50mg	-5.1±0.96	0.0584	-6.8±1.71	0.0245
	100mg	-6.9±0.99	0.0022	-9.7±1.78	0.0009
	200mg	-7.5±0.96	<0.0005	-10.6±1.71	<0.0005

* 下降手順による逐次検定

安全性

副作用の発現率は、本剤 50mg 群 40.8% (20/49 例)、100mg 群 28.3% (13/46 例)、200mg 群 41.7% (20/48 例)、プラセボ群 18.0% (9/50 例) であった。そのうち主な副作用は、ALT 上昇 (50mg 群 6.1%、100mg 群 0%、200mg 群 8.3%、プラセボ群 0%)、AST 上昇 (4.1%、0%、8.3%、0%)、 γ -GTP 上昇 (2.0%、2.2%、6.3%、0%)、めまい (4.1%、2.2%、0%、2.0%)、高尿酸血症 (6.1%、0%、4.2%、0%)、プロトロンビン減少 (4.1%、4.3%、0%、2.0%) であった。副作用による中止は、200mg 群に 2 例 [(AST 上昇・ALT 上昇 1 例、 γ -GTP 上昇 1 例)] であった。高カリウム血症は 200mg 群に 1 例のみ認められた。重篤な有害事象及び死亡例はなかった。

以上より、日本人における臨床用量は 50～200mg/日、用法は 1 日 1 回が妥当であると判断された。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

慢性心不全

「慢性心不全」に対する本剤の推奨用法及び用量は、国内第Ⅱ相用量試験（402 試験）、外国第Ⅱ相用量反応試験（011 試験）、国内第Ⅲ相試験（J-EMPHASIS-HF 試験）及び外国第Ⅲ相試験（EPHESUS 試験、EMPHASIS-HF 試験）から得られた臨床情報より設定した。

1) 第Ⅱ相プラセボ対照用量反応試験（402 試験）※

ACE 阻害薬又はループ利尿薬の投与を受けている日本人症候性心不全患者に、本剤 25～100mg を投与した時の安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	症候性心不全患者 [152 例：本剤群 114 例（25mg 群 37 例、50mg 群 39 例、100mg 群 38 例）、プラセボ群 38 例]
主な登録基準	20 歳以上の男女 以下に挙げる症候性心不全のすべての所見を有する者 ・ 治験薬初回投与前の 6 ヶ月以内の LVEF が 40% 以下 ・ 症例登録前の 6 ヶ月以内に NYHA 心機能分類クラスⅢ又はⅣの既往歴を有する ・ 症例登録時の NYHA 心機能分類がクラスⅡ～Ⅳ ・ 症例登録時にループ利尿薬又は ACE 阻害薬のいずれかの治療を受けており、登録後も継続治療する者 等
主な除外基準	・ 心臓移植手術を受けた者又は待機中の者 ・ 血流障害をきたす弁膜疾患を有する者 ・ 治験薬初回投与前の 3 ヶ月前に心筋梗塞を発症した、あるいは冠動脈形成術又はバイパス手術を受けた者 ・ 血清クレアチニン 2.0mg/dL を超える者 等
試験方法	本剤 25mg、50mg、100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：第12週又は最終来院時のRAAS（レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系）ホルモン ^{a)} 濃度、神経体液性因子 ^{b)} 濃度及びNYHA心機能分類のベースラインからの変化 副次評価項目：第12週又は最終来院時のトラフ時の坐位収縮期血圧及び拡張期血圧、並びにACE阻害薬又はループ利尿薬の併用用量のベースラインからの変化 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、12誘導心電図 等

a) 血漿総レニン及び血漿活性レニン、血清及び尿中アルドステロン

b) 血清NT-proBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント）、血漿BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）、血漿NT-proANP（心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント）

NYHA 心機能分類は「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照

結果

有効性

血清アルドステロン濃度では、用量依存性が認められ、本剤 50mg 群及び 100mg 群では、プラセボ群と比較してベースラインから有意に増加した ($p \leq 0.0016$ 、共分散分析)。なお、本剤 25mg 群では、有意差はみられなかったもののプラセボ群と比べ増加傾向がみられた。血漿総レニン濃度及び血漿活性レニン濃度では、本剤全群においてプラセボ群と比較してベースラインから有意に増加した ($p \leq 0.0071$ 、共分散分析)。血清 NT-proBNP 濃度では、本剤 100mg 群がプラセボ群と比較してベースラインから有意に減少した ($p = 0.0095$ 、共分散分析)。

NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は、本剤群とプラセボ群で有意な差はみられなかった。

RAAS ホルモン濃度及び神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率

	本剤群			プラセボ群
	25mg	50mg	100mg	
血清アルドステロン (ng/dL)	(N=34)	(N=35)	(N=35)	(N=37)
平均変化率	42.5	73.4	137.7	9.0
95%信頼区間 ^a	(15.09, 76.45)	(40.04, 114.72)	(91.98, 194.27)	(-11.47, 34.27)
p 値 ^b	0.0407	0.0016	<0.0005	
血漿総レニン (mU/L)	(N=34)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
平均変化率	14.6	35.0	27.5	-11.9
95%信頼区間 ^a	(-1.39, 33.11)	(16.08, 57.04)	(9.59, 48.46)	(-23.66, 1.73)
p 値 ^b	0.0071	<0.0005	<0.0005	
血漿活性レニン (mU/L)	(N=34)	(N=33)	(N=34)	(N=37)
平均変化率	55.2	79.9	54.2	-14.4
95%信頼区間 ^a	(14.94, 109.66)	(32.07, 145.01)	(13.68, 109.13)	(-35.79, 14.22)
p 値 ^b	0.0028	0.0027	0.0027	
血清 NT-proBNP (pmol/L)	(N=34)	(N=32)	(N=35)	(N=36)
平均変化率	-5.8	2.3	-16.1	3.5
95%信頼区間 ^a	(-15.02, 4.39)	(-8.13, 13.81)	(-24.38, -6.86)	(-6.41, 14.46)
p 値 ^b	0.4358	0.4358	0.0095	
血漿 BNP (pmol/L)	(N=35)	(N=34)	(N=33)	(N=37)
平均変化率	-13.4	4.5	-5.3	3.7
95%信頼区間 ^a	(-24.71, -0.37)	(-9.50, 20.64)	(-18.17, 9.51)	(-9.48, 18.88)
p 値 ^b	0.5283	0.5283	0.3929	
血漿 NT-proANP (pg/mL)	(N=35)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
平均変化率	-9.5	-4.8	-4.3	4.3
95%信頼区間 ^a	(-21.96, 5.00)	(-18.24, 10.79)	(-17.79, 11.47)	(-9.72, 20.56)
p 値 ^b	0.2692	0.2692	0.2692	

a. 投与群内のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間 (両側) は、投与群及び施設を因子、ベースラインを共変量とする共分散分析に基づき算出した。

b. 調整済み p 値。プラセボ群との比較は有効な最小用量を決定するために線形傾向対比を用いて規定していた逐次検定法に基づき実施した。片側 2.5% で検定した。p 値は投与群及び施設を因子、ベースラインを共変量とする共分散分析に基づき算出した。

安全性

副作用は、本剤 25mg 群 24.3% (9/37 例)、50mg 群 33.3% (13/39 例)、100mg 群 23.7% (9/38 例)、プラセボ群 36.8% (14/38 例) であった。そのうち主な副作用は、GGT 増加 (25mg 群 0%、50mg 群 2.6%、100mg 群 0%、プラセボ群 7.9%)、AST 増加 (0%、5.1%、0%、2.6%)、ALT 増加 (0%、5.1%、0%、5.3%)、クレアチニンホスホキナーゼ増加 (0%、0%、2.6%、5.3%)、高カリウム血症 (2.7%、5.1%、5.3%、7.9%)、BUN 増加 (0%、5.1%、5.3%、0%)、クレアチニン増加 (0%、0%、7.9%、2.6%) であった。重篤な副作用は、25mg 群 1 例 (心不全増悪・胸水)、50mg 群 1 例 (脳血管障害)、100mg 群 1 例 (死亡)、プラセボ群 1 例 (腎機能異常・凝固障害・肺塞栓症) に認められた。死亡例は本剤 100mg 群 1 例 (死亡 NOS) 及びプラセボ群 1 例 (肺塞栓症) の 2 例であった。

※) 社内資料

注) 国内における本剤の効能又は効果、用法及び用量：慢性心不全 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β 遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者) を対象に、慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

2) 第Ⅱ相プラセボ及び実薬対照用量反応試験（外国人データ、011 試験）※)

ACE 阻害薬又はループ利尿薬の投与を受けている欧米人症候性心不全患者を対象に、本剤 25～100mg（カプセル剤*）及びスピロラクソンを投与した時の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	プラセボ・実薬対照、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同
対象	症候性心不全患者（ITT） [317 例：25mg BID 群 52 例、25mg QD 群 62 例、50mg QD 群 55 例、100mg QD 群 49 例、スピロラクソン群 45 例、プラセボ群 54 例]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・LVEF が 40%以下 ・NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳ ・ACE 阻害薬又はループ利尿薬を含む標準的な治療を継続している症候性心不全患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・心臓移植手術を受けた者又は待機中の者 ・血流障害をきたす弁膜疾患を有する者 ・治験薬初回投与前の 3 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した、あるいは冠状動脈形成術又はバイパス手術を受けた者 ・不安定狭心症を有する者 ・血清クレアチニン 180 μmol/L 又は 2.0mg/dL を超える者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>第 1～12 週：</p> <p>本剤 25mg BID、25mg QD、50mg QD、100mg QD 又はスピロラクソン 25mg QD 又はプラセボを経口投与した。ただし 100mg QD は、50mgQD で投与を開始し、2 週間後に 100mgQD に増量した。</p> <p>第 13～16 週：</p> <p>本剤は第 1～12 週の投与量の 2 倍量（それぞれ 50mg QD、50mg BID、100mg QD、200mg QD）、スピロラクソン群は同用量（25mg QD）経口投与した。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：NYHA心機能分類、ナトリウム貯留スコア</p> <p>副次評価項目：RAASホルモン^{a)} 濃度、神経体液性因子^{b)} 濃度測定</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、臨床検査値</p> <p style="text-align: right;">等</p>

BID：1日2回、QD：1日1回

a) 血漿総レニン及び血漿活性レニン、尿中アルドステロン

b) 血漿BNP、血漿NT-proANP、エンドセリン

NYHA 心機能分類は「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照

*： カプセル剤は国内未承認の剤形である。

結果

有効性

NYHA 心機能分類はいずれの群においてもベースラインから改善がみられ、本剤 50mg QD 群のみプラセボ群との有意差が認められた（施設で層別した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定）。ナトリウム貯留スコアもいずれの群もベースラインから改善がみられたが、プラセボ群との有意差はなかった。尿中アルドステロン濃度、血漿活性レニン及び血漿総レニンは、それぞれベースラインからの変化量に有意な用量反応性が認められた。

ベースラインから第 12 週までの変化量

	本剤群				スピロノ ラクトン群	プラセボ群
	25mg QD	25mg BID	50mg QD	100mg QD	25mg QD	
NYHA 心機能分類	-0.3 (n=62)	-0.2 (n=52)	-0.2* (n=55)	-0.2 (n=49)	-0.3 (n=45)	-0.4 (n=54)
ナトリウム貯留スコア	-0.4 (n=61)	-0.6 (n=52)	-0.5 (n=54)	-0.4 (n=48)	-0.4 (n=45)	-0.5 (n=53)
尿中アルドステロン (nmol/24hr) **	7.8† (n=55)	29.9* (n=47)	30.5* (n=46)	23.4* (n=46)	24.3* (n=42)	0.1 (n=51)
血漿総レニン (mU/L) **	519.8 (n=58)	442.5* (n=46)	649.4* (n=49)	770.4* (n=48)	485.3* (n=42)	46.6 (n=52)
血漿活性レニン (mU/L) **	275.1 (n=58)	169.0 (n=46)	323.2* (n=49)	236.3* (n=48)	200.4* (n=42)	9.2 (n=52)
NT-proANP (pmol/L)	-56.9 (n=57)	-179.3 (n=45)	-122.1 (n=49)	-140.1 (n=46)	-235.9 (n=42)	-169.5 (n=52)
BNP (pmol/L)	-15.18 (n=57)	-13.80 (n=45)	-10.43 (n=49)	-14.59 (n=46)	-16.31 (n=42)	-8.67 (n=52)
エンドセリン (pg/mL)	-0.23 (n=57)	-0.49 (n=46)	-0.14 (n=49)	-0.04 (n=48)	0.76 (n=42)	-0.11 (n=52)

* プラセボ群との対比較で統計的に有意な差

† スピロラクトン群との対比較で統計的に有意な差

** 統計的に有意な用量反応性

施設で層別した CMH 検定

安全性

第 1～12 週に発現した有害事象は、本剤 25mg QD 群 60.3% (38/63 例)、25mg BID 群 80.8% (42/52 例)、50mg QD 群 63.6% (35/55 例)、100mg QD 群 66.0% (33/50 例)、スピロノラクトン 65.2% (30/46 例)、プラセボ群 70.9% (39/55 例) であった。

第 13～16 週に発現した有害事象は、本剤 25mg QD 群 31.4% (16/51 例)、25mg BID 群 47.8% (22/46 例)、50mg QD 群 44.0% (22/50 例)、100mg QD 群 37.5% (15/40 例)、スピロノラクトン群 39.5% (15/38 例) 及びプラセボ群 46.0% (23/50 例) であった。

第 1～12 週に発現した重篤な副作用は、本剤 25mg QD 群 2 例 4 件（心不全、脱水、浮動性めまい、呼吸困難）、25mg BID 群 2 例 2 件（胆石症、過換気）、50mg QD 群 2 例 2 件（心不全、脳血管障害）、スピロノラクトン群 3 例 3 件（背部痛、低カリウム血症、動悸）、プラセボ群 1 例 2 件（憩室炎、瘦孔）であった。

第 13～16 週に発現した重篤な副作用は本剤 50mg BID 群 2 例 2 件（低血圧、不安定狭心症）、200mg QD 群 1 例 1 件（痛風）で、他の投与群では認められなかった。

死亡例は本剤 25mg QD 群 1 例（心不全）、25mg BID 群 1 例（不整脈及び心停止）、50mg QD 群 1 例（脳血管発作）の 3 例であった。

※) 社内資料

注) 国内で承認されたスピロノラクトンの用法及び用量とは異なる。

国内における本剤の用法及び用量：慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

高血圧症

①本態性高血圧症患者を対象としたエナラプリルとの比較試験

(参考：外国人データ、016 試験)¹²⁾

本態性高血圧症患者を対象に、本剤 25～200mg 及びエナラプリル 5～40mg^{*1} を長期投与した時の有効性及び安全性を比較検討した。

*1：国内で承認されたエナラプリルの用法及び用量とは異なる。

試験デザイン	国際共同 ^{*2} 、実薬対照、多施設二重盲検比較試験(任意漸増法) *2：5カ国(米国、カナダ、ポーランド、ドイツ、スペイン)
対象	本態性高血圧症患者(499例：本剤群253例、エナラプリル群246例)
主な登録基準	<u>スクリーニング期間</u> ・18歳以上の男女 ・軽度～中等度高血圧症又は未治療(DBP90～<110mmHg) <u>プラセボ単盲検期間</u> ・血清カリウム値3.0～5.0mEq/L <u>二重盲検期間</u> ・DBP95～<110mmHg 及び SBP<190mmHg 等
主な除外基準	・二次性、重症又は悪性高血圧 ・血圧に影響する可能性のある全身薬物療法の使用 ・急性又は慢性肝疾患(下記のいずれかに該当した場合) ALT、AST：基準値上限の2倍を超える者 γ-GTP：基準値上限の3倍を超える者 ・血清クレアチニン高値により腎障害の疑いのある者 (男性では>1.5mg/dL、女性では>1.3mg/dL) 等
試験方法	本剤群又はエナラプリル群へ無作為に割り付け、本剤50mg/日及びエナラプリル10mg/日を初期投与量とし、任意漸増法にて本剤200mg/日及びエナラプリル40mg/日まで増量可能として、1日1回24週間経口投与後、血圧コントロール(DBP<90mmHg)が得られた症例にて、投与量を半量に強制減量し、更に6ヵ月間投与を継続した。減量後に血圧コントロールが不良(DBP≥90mmHg)となった場合には一度だけ倍量にした。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：投与24週間後のトラフ時DBP(坐位、カフ圧)における降圧効果 副次評価項目：投与12ヵ月後のトラフ時DBP(坐位、カフ圧)における降圧効果、投与24週及び12ヵ月後のトラフ時SBP(坐位、カフ圧)における降圧効果等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値 等

結果

有効性

有効性解析対象（本剤群 250 例、エナラプリル群 244 例）において、主要評価項目である投与 24 週間後の DBP は本剤群で -11.2mmHg 、エナラプリル群で -11.3mmHg と低下した。群間差の片側 95%信頼区間を求めたところ、信頼下限は -1.4mmHg であり、非劣性マージン -3mmHg よりも大きいことから、本剤群のエナラプリル群に対する非劣性が検証された。本剤はトラフ時 DBP 及び SBP ともにエナラプリルと同程度の降圧効果を示した。

投与 24 週間後のトラフ時血圧の平均変化量

投与群	例数 (N=494)	平均変化量 ±標準誤差	群間差 ±標準誤差	片側 95% 信頼下限	両側 95% 信頼区間	p 値*
DBP (mmHg)	本剤群 250 エナラプリル群 244	-11.2 ± 0.58 -11.3 ± 0.59	-0.1 ± 0.81	-1.4	[-1.7、 1.5]	0.910
SBP (mmHg)	本剤群 250 エナラプリル群 244	-14.5 ± 0.99 -12.7 ± 1.01	1.8 ± 1.40	ND	[-0.9、 4.6]	0.199

*ANCOVA に基づく比較
ND：実施せず

安全性

副作用の発現率は本剤群で 29% (74/253 例)、エナラプリル群で認められた有害事象のうち、薬剤との因果関係が「不明」と判定されたものは 20.7%、「多分関係あり」と判定されたものは 12.6% であった。本剤群で発現した主な副作用は、頭痛 27 例、めまい 6 例、嘔気 4 例、咳 4 例、消化不良 3 例、CK (CPK) 上昇 3 例であった。副作用による投与中止は 39 例（本剤群 17 例、エナラプリル群 22 例）であった。主な副作用は本剤群で低血圧 4 例、嘔気 4 例、頭痛 3 例であり、重篤な副作用は、本剤群 1 例（脳血管障害）であった。有害事象による死亡例はエナラプリル群 1 例が心筋梗塞と思われる心臓発作により死亡したが因果関係は否定された。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

②低レニン性高血圧症患者を対象としたロサルタンとの比較試験

(参考：外国人データ、019 試験)¹³⁾

低レニン性高血圧症患者を対象に、本剤 100～200mg 又はロサルタン 50～100mg を投与した時の降圧効果を比較検討した。

試験デザイン	国際共同*、実薬対照、多施設二重盲検比較試験（任意漸増法） *4カ国（米国、フランス、スペイン、英国）
対象	低レニン性高血圧症患者（168例：本剤群 86例、ロサルタン群 82例）
主な登録基準	<u>スクリーニング期間</u> ・18歳以上の男女 ・β遮断薬及びクロニジンを2週間以上服用せずに血漿レニン活性（朝）が $\leq 1.0\text{ng/mL/h}$ 、又は活性レニンが $\leq 25\text{pg/mL}$ (42.5mU/L) である。もしくは、低レニンの既往あり。 <u>プラセボ単盲検期間</u> ・血清カリウム値 $3.5\sim 5.0\text{mEq/L}$ <u>二重盲検期間</u> ・プラセボ単盲検期間の連続した2来院日で、 $90\leq \text{DBP} < 115\text{mmHg}$ 又は $\text{SBP} < 200\text{mmHg}$ 等
主な除外基準	・二次性又は悪性高血圧 ・血圧に影響する可能性のある全身薬物療法の使用 ・急性又は慢性肝疾患（下記のいずれかに該当した場合） ALT、AST：基準値上限の2倍を超える者 γ -GTP：基準値上限の3倍を超える者 ・血清クレアチニン高値により腎障害の疑いのある者 （男性では $> 1.5\text{mg/dL}$ 、女性では $> 1.3\text{mg/dL}$ ） 等
試験方法	本剤群又はロサルタン群へ無作為に割り付け、本剤 100mg/日又はロサルタン 50mg/日を初期投与量とし、任意漸増法にて本剤 200mg/日又はロサルタン 100mg/日まで増量可能として、1日1回16週間経口投与した。増量後も血圧コントロールが得られない（ $\text{DBP} \geq 90\text{mmHg}$ ）症例では、投与8週目からヒドロクロロチアジド 12.5mg/日を追加投与した（投与12週目に血圧コントロール不良（ $\text{DBP} \geq 90\text{mmHg}$ ）の場合、投与8週目にヒドロクロロチアジドを開始していない場合は 12.5mg/日追加投与、開始している場合は 25mg/日に増量した）。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：投与8及び16週間後のトラフ時DBP（坐位、カフ圧）における降圧効果 副次評価項目：投与8及び16週間後のトラフ時SBP（坐位、カフ圧）における降圧効果、ヒドロクロロチアジドの追加を必要とした症例の割合、有効例の割合 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値 等

結果

有効性

有効性解析対象（本剤群 80 例、ロサルタン群 81 例）において、主要評価項目である投与 8 週間後の DBP は、本剤群で -9.3mmHg 、ロサルタン群で -6.7mmHg と低下した。群間の差の片側 95%信頼区間を求めたところ、信頼下限は 0.4mmHg であり、非劣性マージンの -3.5mmHg を上回っていることから、本剤群のロサルタン群に対する非劣性が検証された。DBP の変化量は、本剤群でロサルタン群に比べ有意に大きかった ($p=0.050$, ANCOVA)。また、ヒドロクロロチアジドの追加投与が可能になった投与 16 週後の DBP は本剤群で -10.8mmHg 、ロサルタン群で -9.8mmHg と低下した。群間差の片側 95% 信頼区間を求めたところ、信頼下限は -1.4mmHg であり、非劣性マージンの -3.5mmHg を上回っていることから、単独投与で効果が不十分な症例にはヒドロクロロチアジドを併用した際の本剤群のロサルタン群に対する非劣性が検証された。

投与 8 週間後のトラフ時血圧の平均変化量

	投与群	例数 (N=161)	平均変化量 ±標準誤差	群間差 ±標準誤差	片側 95%	両側 95%	p 値*
					信頼下限	信頼区間	
DBP (mmHg)	本剤群	80	-9.3 ± 0.96	2.7 ± 1.34	0.4	[-0.0、 5.3]	0.050
	ロサルタン群	81	-6.7 ± 0.96				
SBP (mmHg)	本剤群	80	-15.8 ± 1.70	5.7 ± 2.37	ND	[1.0、 10.4]	0.017
	ロサルタン群	81	-10.1 ± 1.70				

*ANCOVA に基づく比較

ND：実施せず

安全性

副作用の発現率は本剤群で 34% (29/86 例)、ロサルタン群で認められた有害事象のうち、薬剤との因果関係が「不明」と判定されたものは 31.7%、「多分関係あり」と判定されたものは 7.3% であった。本剤群に発現した主な副作用は、頭痛 10 例、めまい 4 例、多汗 3 例、両下腿痙直 3 例、高尿酸血症 3 例であった。副作用による投与中止は 7 例（本剤群 1 例、ロサルタン群 6 例）、本剤群の副作用はめまいであり、複数例で中止の理由となった副作用は認められなかった。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

③黒人及び白人の本態性高血圧症患者を対象としたロサルタンとの比較試験

(参考：外国人データ、020 試験)¹⁴⁾

本態性高血圧症患者を対象に、プラセボ、本剤 50～200mg 又はロサルタン 50～100mg を投与した時の本剤の降圧効果及び安全性をプラセボ及びロサルタンと比較検討した。

試験デザイン	国際共同*、プラセボ及び実薬対照、多施設二重盲検比較試験(任意漸増法) *2カ国(米国、南アフリカ)
対象	本態性高血圧症患者 (551 例：本剤群 182 例、ロサルタン群 188 例、プラセボ群 181 例)
主な登録基準	<u>スクリーニング期間</u> ・18 歳以上の男女 ・軽度～中等度高血圧症又は未治療 (DBP95～<110mmHg)、SBP<180mmHg <u>プラセボ単盲検期間</u> ・血清カリウム値 3.5～5.0mEq/L <u>二重盲検期間</u> ・DBP95～<110mmHg 及び SBP<180mmHg 等
主な除外基準	・二次性、重症又は悪性高血圧 ・血圧に影響する可能性のある全身薬物療法の使用 ・急性又は慢性肝疾患 (下記のいずれかに該当した場合) ALT、AST：基準値上限の 2 倍を超える者 γ-GTP：基準値上限の 3 倍を超える者 ・血清クレアチニン高値により腎障害の疑いのある者 (男性では>1.5mg/dL、女性では>1.3mg/dL) 等
試験方法	本剤群、ロサルタン群又はプラセボ群の 3 群に無作為に割り付け、プラセボ、本剤 50mg/日又はロサルタン 50mg/日を初期投与量とし、任意漸増法にて本剤 200mg/日又はロサルタン 100mg/日まで増量可能として、1 日 1 回 16 週間経口投与した。
評価項目	<u>有効性</u> ：投与 16 週後における 3 群間で以下の項目を比較した。 主要評価項目：患者全体のトラフ時 DBP (坐位、カフ圧) の降圧効果 (プラセボとの比較) 副次評価項目：黒人と白人のトラフ時 DBP (坐位、カフ圧) における降圧効果 (プラセボとの比較)、患者全体、黒人及び白人のトラフ時 SBP (坐位、カフ圧) における降圧効果 (プラセボ及びロサルタンとの比較) 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値 等

結果

有効性

有効性解析対象（プラセボ群 177 例、本剤群 174 例、ロサルタン群 184 例）において、主要評価項目である投与 16 週間後における DBP は平均でプラセボ群 -5.3mmHg 、本剤群 -10.3mmHg 、ロサルタン群 -6.9mmHg と低下し、その変化量は本剤群でプラセボ群及びロサルタン群に比して有意に大きかった（対プラセボ群： $p<0.001$ 、対ロサルタン群： $p<0.001$ ）。人種別では、白人では両薬の降圧効果に有意差はなかったが、黒人では本剤がロサルタンに比し有意に大きかった（下表）。

全体、黒人及び白人におけるトラフ時血圧の平均変化量

投与群	例数	DBP			SBP		
		平均変化量 ±標準誤差	p 値*1		平均変化量 ±標準誤差	p 値*1	
			vs. プラセボ群	vs. ロサルタン群		vs. プラセボ群	vs. ロサルタン群
全体							
プラセボ群	177	-5.3 ± 0.65	—	—	-3.4 ± 1.05	—	—
本剤群	174	-10.3 ± 0.66	<0.001	<0.001	-12.8 ± 1.06	<0.001	<0.001
ロサルタン群	184	-6.9 ± 0.64	0.074	—	-6.3 ± 1.03	0.043	—
黒人							
プラセボ群	110	-4.8 ± 0.96	—	—	-3.7 ± 1.47	—	—
本剤群*2	108	-10.2 ± 0.94	<0.001	0.001	-13.5 ± 1.42	<0.001	<0.001
ロサルタン群	117	-6.0 ± 0.94	0.299	—	-5.3 ± 1.42	0.372	—
白人							
プラセボ群	67	-6.4 ± 1.04	—	—	-3.2 ± 1.78	—	—
本剤群*2	66	-11.1 ± 1.05	0.001	0.068	-12.3 ± 1.79	<0.001	0.126
ロサルタン群	67	-8.4 ± 1.03	0.148	—	-8.5 ± 1.76	0.031	—

*1：ANCOVA に基づく対比較

*2：人種間比較 プラセボ群の平均変化量で補正：DBP $p=0.633$ 、SBP $p=0.732$ ；ロサルタン群の平均変化量で補正：DBP $p=0.288$ 、SBP $p=0.077$

安全性

副作用の発現率は本剤群で 16%（29/182 例）、プラセボ群及びロサルタン群で認められた有害事象のうち、薬剤との因果関係が「不明」と判定されたものはそれぞれ 14.4%及び 11.2%、「多分関係あり」と判定されたものはそれぞれ 4.4%及び 2.7%であった。本剤群に発現した主な副作用は、頭痛 10 例、めまい 4 例、疲労 4 例であった。副作用による投与中止は 10 例（プラセボ群 4 例、本剤群 3 例、ロサルタン群 3 例）であった。重篤な副作用は最終投与日の翌日（投与開始 107 日目）に発現した本剤群 1 例（貧血）であった。死亡例は認められなかった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

④収縮期高血圧症患者を対象としたアムロジピンの比較試験

(参考：外国人データ、022 試験)¹⁵⁾

収縮期高血圧症患者を対象に、本剤 50～200mg 及びアムロジピン 2.5～10mg を投与した時の降圧効果を比較検討した。

試験デザイン	国際共同*、実薬対照、多施設二重盲検比較試験(任意漸増法) *5カ国(米国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、ニュージーランド)
対象	収縮期高血圧症患者 (269 例：本剤群 134 例、アムロジピン群 135 例)
主な登録基準	<u>スクリーニング期間</u> ・50 歳以上の男女 ・SBP150～<165mmHg 及び脈圧 70mmHg 以上又は SBP165～<200mmHg 及び DBP95mmHg 未満 <u>プラセボ単盲検期間</u> ・血清カリウム値 3.5～5.0mEq/L <u>二重盲検期間</u> ・SBP150～<165mmHg 及び脈圧 70mmHg 又は SBP165～<200mmHg 及び DBP<95mmHg 未満 等
主な除外基準	・二次性又は悪性高血圧 ・血圧に影響する可能性のある全身薬物療法の使用 ・急性又は慢性肝疾患(下記のいずれかに該当した場合) ALT、AST：基準値上限の2倍を超える者 γ-GTP：基準値上限の3倍を超える者 ・血清クレアチニン高値により腎障害の疑いのある者 (男性では>1.5mg/dL、女性では>1.3mg/dL) 等
試験方法	本剤群又はアムロジピン群へ無作為に割り付け、本剤 50mg/日又はアムロジピン 2.5mg/日を初期投与量とし、任意漸増法にて本剤 200mg/日又はアムロジピン 10mg/日まで増量可能として、1日1回24週間経口投与した。
評価項目	<u>有効性</u> ：投与24週後における2群間での以下の項目を比較した。 主要評価項目：トラフ時SBP(坐位、カフ圧)における降圧効果 副次評価項目：脈圧(SBP-DBP)の変化、DBP(坐位、カフ圧)のトラフ時降圧効果、動脈コンプライアンス 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値 等

結果

有効性

有効性解析対象（本剤群 128 例、アムロジピン群 132 例）において、主要評価項目である投与 24 週後の SBP は本剤群で -20.5mmHg 、アムロジピン群で -20.1mmHg と低下した。群間差の片側 95%信頼区間を求めたところ、信頼下限は -2.3mmHg であり、非劣性マージン -6mmHg よりも大きいことから、収縮期血圧の降圧効果は、本剤のアムロジピンに対する非劣性が検証された。一方、動脈コンプライアンスは脈波伝播速度 (PWV) を指標として検討し、両薬とも投与前後の比較で有意に PWV が低下し (ANCOVA)、動脈コンプライアンスの改善が示唆された。脈圧では本剤及びアムロジピンとも低下が認められたが、有意差は認められなかった。

投与 24 週後のトラフ時血圧の平均変化量

投与群	例数 (N=260)	平均変化量 ±標準誤差	群間差 ±標準誤差	片側 95% 信頼下限	両側 95% 信頼区間	p 値*
SBP (mmHg)	本剤群 128 アムロジピン群 132	-20.5 ± 1.14 -20.1 ± 1.13	0.3 ± 1.58	-2.3	[-2.8、 3.5]	0.826
DBP (mmHg)	本剤 128 アムロジピン群 132	-4.5 ± 0.71 -6.9 ± 0.70	-2.4 ± 0.99	ND	[-4.4、 0.5]	0.014

*ANCOVA に基づく比較

ND：実施せず

安全性

副作用の発現率は本剤群で 28% (38/134 例)、アムロジピン群で認められた有害事象のうち、薬剤との因果関係が「不明」と判定されたものは 19.3%、「多分関係あり」と判定されたものは 17.8% であった。本剤群に発現した主な副作用は、頭痛 12 例、両下腿痙直 4 例、末梢性浮腫 4 例、高カリウム血症 3 例、疲労 3 例であった。副作用による投与中止は 18 例（本剤群 7 例、アムロジピン群 11 例）であった。重篤な副作用は最終投与日の翌日（投与開始 114 日目）に発現したアムロジピン群 1 例（不安定狭心症）であった。死亡例は認められなかった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

⑤本態性高血圧症患者を対象としたアムロジピンの比較及び血圧日内変動試験

(参考：外国人データ、026 試験)¹⁶⁾

本態性高血圧症患者を対象に、本剤 50～200mg 又はアムロジピン 2.5～10mg を投与した時の投与した時の降圧効果を比較検討した。

試験デザイン	国際共同*、実薬対照、無作為割り付け、二重盲検比較試験(任意漸増法) *4カ国(ドイツ、オランダ、スペイン、英国)
対象	本態性高血圧症患者 (179 例：本剤群 88 例、アムロジピン群 91 例)
主な登録基準	<u>スクリーニング期間</u> ・18 歳以上の男女 ・軽度～中等度高血圧症又は未治療 (DBP95～<110mmHg)、SBP<180mmHg <u>プラセボ単盲検期間</u> ・血清カリウム値 3.0～5.0mEq/L <u>二重盲検期間</u> ・ABPM の平均 \geq 85mmHg ・DBP95～<110mmHg 及び SBP<180mmHg 等
主な除外基準	・二次性、重症又は悪性高血圧 ・急性又は慢性肝疾患(下記のいずれかに該当した場合) ALT、AST：基準値上限の 2 倍を超える者 γ -GTP：基準値上限の 3 倍を超える者 ・血清クレアチニン高値により腎障害の疑いのある者 (男性では>1.5mg/dL、女性では>1.3mg/dL) 等
試験方法	本剤群又はアムロジピン群へ無作為に割り付け、本剤 50mg/日又はアムロジピン 2.5mg/日を初期投与量とし、任意漸増法にて本剤 200mg/日又はアムロジピン 10mg/日まで増量可能として、1 日 1 回 16 週間経口投与した。
評価項目	<u>有効性</u> ：投与 16 週後における 2 群間での以下の項目を比較した。 主要評価項目：24 時間平均 DBP の降圧効果 副次評価項目：24 時間平均 SBP の降圧効果、トラフ時降圧効果(坐位、カフ圧) 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値 等

結果

有効性

有効性解析対象（本剤群 70 例、アムロジピン群 73 例）において、主要評価項目である投与 16 週後の ABPM による 24 時間平均 DBP は、本剤群で -7.5mmHg 、アムロジピン群で -10.2mmHg と低下した。群間差の片側 95%信頼区間を求めたところ、信頼下限は -4.5mmHg であり、非劣性マージン -4.0mmHg よりも小さいことから本剤群のアムロジピン群に対する非劣性は検証されなかった。副次評価項目である投与 16 週後の 24 時間平均 SBP は本剤群で -14.0mmHg 、アムロジピン群で -16.1mmHg と低下し、同群間に有意差は認められなかったが、本剤及びアムロジピンとも同程度と考えられた。

投与 16 週後の 24 時間平均血圧の平均変化量

投与群	例数 (N=143)	平均変化量 ±標準誤差	群間差 ±標準誤差	片側 95%	両側 95%	p 値*
				信頼下限	信頼区間	
DBP (mmHg)	本剤群 70	-7.5 ± 0.78	-2.7 ± 1.08	-4.5	[-4.9、 0.6]	0.013
	アムロジピン群 73	-10.2 ± 0.76				
SBP (mmHg)	本剤群 70	-14.0 ± 1.15	-2.1 ± 1.59	ND	[-5.3、 1.0]	0.185
	アムロジピン群 73	-16.1 ± 1.12				

*ANCOVA に基づく比較

ND：実施せず

安全性

副作用の発現率は本剤群で 19%（17/88 例）、アムロジピン群で認められた有害事象のうち、薬剤との因果関係が「不明」と判定されたものは 8.8%、「多分関係あり」と判定されたものは 12.1% であった。本剤群に発現した主な副作用は、頭痛 3 例、腹痛 3 例、めまい 2 例、嘔気 2 例であった。副作用による投与中止は 8 例（本剤群 2 例、アムロジピン群 6 例）あった。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

慢性心不全

①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験

[外国人データ、A6141079 試験 (EMPHASIS-HF 試験)]¹⁷⁾

収縮不全を伴う NYHA 心機能分類クラスⅡの慢性心不全患者を対象として、標準治療 (ACE 阻害薬、ARB (アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)、β遮断薬又は利尿薬) に加えて本剤又はプラセボを追加投与した時の有効性及び安全性を比較した (データカットオフ日: 2010 年 5 月 25 日)。

試験デザイン	国際共同*、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 *29カ国 (アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、ハンガリー、インド、アイルランド、イタリア、大韓民国、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ロシア連邦、シンガポール、スロバキア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、ウクライナ、アラブ首長国連邦、英国、米国、ベネズエラ)
対象	収縮不全を伴う NYHA 心機能分類Ⅱの慢性心不全患者 [2737 例 (full analysis set、FAS) : 本剤群 1364 例、プラセボ群 1373 例]
主な登録基準	55 歳以上の男女 以下に定義する慢性心不全を有すること ・罹病期間が 4 週間以上 ・LVEF が 30% 以下あるいは QRS 幅が 130msec 超の場合は 35% 以下である ・NYHA 心機能分類クラスⅡ ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬又は利尿薬のいずれかの治療を受けている無作為割り付けを基準となる心血管イベントによる入院の入院日から 6 ヶ月以内に実施できる 心血管イベントによる入院がない場合には、無作為割り付け前 15 日以内に測定した BNP が 250pg/mL 以上又は NT-proBNP が男性 500pg/mL 以上、女性 750pg/mL 以上である 等
主な除外基準	・無作為割り付け前 30 日以内に左室収縮不全及び臨床心不全を伴う心筋梗塞を発現した者 ・無作為割り付け前 30 日以内に心臓手術又は経皮的冠動脈インターベンションを受けた者 ・心不全の主な原因が手術可能な弁膜疾患、心膜疾患、閉塞性心筋症又は拘束性心筋症である者 (ただし、心不全の主原因が手術不可能な弁膜疾患の被験者は参加可能とした) ・心臓移植を待機中の者 ・無作為割り付け前 24 時間以内の eGFR が 30mL/min/1.73m ² 未満の者 等

<p>試験方法</p>	<p>本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、投与開始 4 週間は本剤 25mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した (eGFR が 30~<50mL/分/1.73m² の被験者は隔日で投与開始した)。 無作為割り付け 1 週間後、血清カリウム値に従い投与量を調整した。 4 週目の来院時に血清カリウム値を確認し、血清カリウム値が 5.0mmol/L 未満の場合、1 日 1 回 50mg に増量した (eGFR30~<50mL/分/1.73m² の被験者は 1 日 1 回 25mg に増量した)。 4 週目以降の各来院時に血清カリウム値を確認し、下表に従い、用量を調節した。</p> <p style="text-align: center;">4 週目以降の投与量の調整</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">K⁺ (mmol/L)</th> <th style="text-align: left;">eGFR30~49mL/min/1.73m²^a</th> <th style="text-align: left;">eGFR ≥50mL/min/1.73m²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><5.0</td> <td>投与量が 25mg QD の場合、投与量維持 (変更なし) 投与量が 25mg EOD の場合、25mg EOD から 25mg QD に増量</td> <td>投与量が 50mg QD の場合、投与量維持 (変更なし) 投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 50mg QD に増量^b 投与量が 25mg EOD の場合、25mg EOD から 25mg QD に増量</td> </tr> <tr> <td>5.0~5.4</td> <td>投与量維持 (変更なし)</td> <td>投与量維持 (変更なし)</td> </tr> <tr> <td>5.5~5.9</td> <td>投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 25mg EOD に減量 投与量が 25mg EOD の場合、投与を中断し、72 時間以内に K⁺ を再確認： ・ K⁺ < 5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・ K⁺ ≥ 5.0 : のモニタリングを継続し、K⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> <td>投与量が 50mg QD の場合、50mg QD から 25mg QD に減量 投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 25mg EOD に減量 投与量が 25mg EOD の場合、投与を中断し、72 時間以内に K⁺ を再確認： ・ K⁺ < 5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・ K⁺ ≥ 5.0 : K⁺ のモニタリングを継続し、K⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> </tr> <tr> <td>≥6.0</td> <td>投与を中断し、72 時間以内に K⁺ を再確認し、K⁺ < 5.0 の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> <td>投与を中断し、72 時間以内に K⁺ を再確認し、K⁺ < 5.0 の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> </tr> </tbody> </table> <p>QD : 1 日 1 回、EOD : 隔日投与 eGFR ≥50mL/min/1.73m² の場合は 50mg QD を、eGFR30~49mL/min/1.73m² の場合は 25mg QD を超えないこととする。 a. EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30~49mL/min/1.73m²」と転記したが、eGFR の区分としては「30~<50mL/min/1.73m²」であった。 b. 被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には、治験薬の投与量は 25 mg QD を超えてはならない。 CYP3A4 阻害薬には、エリスロマイシン、ベラパミル、アミオダロン、ジルチアゼム、フルコナゾールが含まれるが、これらに限らないこととした。</p>	K ⁺ (mmol/L)	eGFR30~49mL/min/1.73m ² ^a	eGFR ≥50mL/min/1.73m ²	<5.0	投与量が 25mg QD の場合、投与量維持 (変更なし) 投与量が 25mg EOD の場合、25mg EOD から 25mg QD に増量	投与量が 50mg QD の場合、投与量維持 (変更なし) 投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 50mg QD に増量 ^b 投与量が 25mg EOD の場合、25mg EOD から 25mg QD に増量	5.0~5.4	投与量維持 (変更なし)	投与量維持 (変更なし)	5.5~5.9	投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 25mg EOD に減量 投与量が 25mg EOD の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ < 5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ ≥ 5.0 : のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与量が 50mg QD の場合、50mg QD から 25mg QD に減量 投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 25mg EOD に減量 投与量が 25mg EOD の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ < 5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ ≥ 5.0 : K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	≥6.0	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ < 5.0 の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ < 5.0 の場合のみ 25mg EOD で投与再開
K ⁺ (mmol/L)	eGFR30~49mL/min/1.73m ² ^a	eGFR ≥50mL/min/1.73m ²														
<5.0	投与量が 25mg QD の場合、投与量維持 (変更なし) 投与量が 25mg EOD の場合、25mg EOD から 25mg QD に増量	投与量が 50mg QD の場合、投与量維持 (変更なし) 投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 50mg QD に増量 ^b 投与量が 25mg EOD の場合、25mg EOD から 25mg QD に増量														
5.0~5.4	投与量維持 (変更なし)	投与量維持 (変更なし)														
5.5~5.9	投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 25mg EOD に減量 投与量が 25mg EOD の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ < 5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ ≥ 5.0 : のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与量が 50mg QD の場合、50mg QD から 25mg QD に減量 投与量が 25mg QD の場合、25mg QD から 25mg EOD に減量 投与量が 25mg EOD の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ < 5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ ≥ 5.0 : K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開														
≥6.0	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ < 5.0 の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ < 5.0 の場合のみ 25mg EOD で投与再開														
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目：心血管死又は心不全による入院 副次評価項目：全死亡又は心不全による入院、全死亡、心血管死、すべての入院、心不全による入院、心血管イベントによる入院、全死亡又はすべての入院、心不全死又は心不全による入院 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値 等</p>															

NYHA 心機能分類は「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照

結果

有効性

有効性の解析は無作為に割り付けられたすべての被験者 (FAS) を対象に実施した (本剤群 1364 例、プラセボ群 1373 例)。

主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は本剤群 18.3% (249/1364 例)、プラセボ群 25.9% (356/1373 例) にみられ、本剤群でプラセボ群に比べて相対リスクが 37.0% 低下し有意な差がみられた ($p < 0.0001$, Wald 検定)。投与期間 (中央値) は本剤群で 533.0 日、プラセボ群で 494.0 日であった。 [「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照]

心血管死又は心不全による入院の解析結果

	本剤群 (N=1364)	プラセボ群 (N=1373)	ハザード比*	ハザード比の* 95%信頼区間	p 値*
心血管死又は心不全による入院	18.3% (249 例)	25.9% (356 例)	0.630	[0.535、0.741]	<0.0001
心不全による入院	12.0% (164 例)	18.4% (253 例)	0.576	[0.473、0.702]	<0.0001
心血管死	10.8% (147 例)	13.5% (185 例)	0.757	[0.609、0.941]	0.0120

* : ハザード比、ハザード比の 95% 信頼区間及び p 値は、投与群を主因子とし、年齢、eGFR、LVEF、BMI、ヘモグロビン、心拍数、収縮期血圧、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、左脚ブロックもしくは QRS 幅 130msec 超、心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

全死亡は本剤群 171 例 (12.5%)、プラセボ群 213 例 (15.5%) にみられ、本剤群でプラセボ群に比べて相対リスクが 23.9% 低下した ($p = 0.0081$ 、下表)。

全死亡又は心不全による入院、すべての入院、心不全による入院、全死亡又はすべての入院、心不全死又は心不全による入院、心血管イベントによる入院について、本剤群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた (下表)。

副次評価項目の解析結果

	本剤群 (N=1364)	プラセボ群 (N=1373)	ハザード比*	ハザード比の* 95%信頼区間	p 値*
	n (%)	n (%)			
全死亡又は心不全による入院	270 (19.8)	376 (27.4)	0.647	[0.552、0.757]	<0.0001
全死亡	171 (12.5)	213 (15.5)	0.761	[0.622、0.932]	0.0081
心血管死	147 (10.8)	185 (13.5)	0.757	[0.609、0.941]	0.0120
すべての入院	408 (29.9)	491 (35.8)	0.768	[0.673、0.876]	<0.0001
心不全による入院	164 (12.0)	253 (18.4)	0.576	[0.473、0.702]	<0.0001
全死亡又はすべての入院	462 (33.9)	569 (41.4)	0.751	[0.664、0.849]	<0.0001
心不全死又は心不全による入院	170 (12.5)	262 (19.1)	0.577	[0.475、0.701]	<0.0001
心血管イベントによる入院	304 (22.3)	399 (29.1)	0.694	[0.598、0.806]	<0.0001
致死性又は非致死性心筋梗塞	45 (3.3)	33 (2.4)	1.316	[0.839、2.064]	0.2321
致死性又は非致死性脳卒中	21 (1.5)	26 (1.9)	0.789	[0.443、1.406]	0.4213
除細動器の植込み	61 (4.5)	59 (4.3)	0.994	[0.694、1.424]	0.9754
心臓再同期療法の施行	33 (2.4)	41 (3.0)	0.770	[0.485、1.220]	0.2652
腎機能悪化による入院	9 (0.7)	8 (0.6)	0.971	[0.366、2.578]	0.9537
高カリウム血症による入院	4 (0.3)	3 (0.2)	1.154	[0.251、5.312]	0.8539

* : ハザード比、ハザード比の 95% 信頼区間及び p 値は、投与群を主因子とし、年齢、eGFR、LVEF、BMI、ヘモグロビン、心拍数、収縮期血圧、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、左脚ブロックもしくは QRS 幅 130msec 超、心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

安全性

安全性の解析は、治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者を対象に実施した（本剤群 1360 例、プラセボ群 1369 例）。

副作用の発現率は、本剤群で 20.6%（280/1360 例）、プラセボ群で 15.9%（218/1369 例）に認められた。そのうち、2%以上のものは高カリウム血症で、本剤群 6.6%（90/1360 例）、プラセボ群 2.8%（38/1369 例）であった。

有効性評価項目である全死亡（データカットオフ時点：2010 年 5 月 25 日まで）は、本剤群 171 例、プラセボ群 213 例に認められた。重篤な副作用の発現率は、本剤群 2.7%（37/1360 例）、プラセボ群 2.2%（30/1369 例）で認められた。器官別大分類で心臓障害に分類されるものが最も多く報告された（本剤群 22.5%、プラセボ群 28.7%）。

ガイドライン

以上より、NYHA 心機能分類クラスⅡの慢性心不全患者における本剤の有用性が示された。この結果を受け、欧州心臓病学会の急性及び慢性心不全のガイドライン（2012 年）¹⁸⁾ は、ACE 阻害薬（又は ARB）及びβ遮断薬が既に投与されている症候性心不全患者（NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳ）に対し、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を追加することを Class I、Level A として推奨した。

米国の心不全管理ガイドライン（2013 年）¹⁹⁾ も ACE 阻害薬（又は ARB）及びβ遮断薬が既に投与されている NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳの心不全患者に対し、抗アルドステロン薬を追加することを Class I、Level A として推奨した。

注) 国内における本剤の用法及び用量：慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

②日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141114 試験 (J-EMPHASIS-HF 試験)] ²⁰⁾

外国人慢性心不全患者 2737 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (EMPHASIS-HF 試験) が実施された。その後、日本人慢性心不全患者におけるエブレレノンの有効性及び安全性を検討することを目的に第Ⅲ相、二重盲検比較試験 (J-EMPHASIS-HF 試験) が計画された。しかしながら、国内において、海外と同様に慢性心不全患者の予後を主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検証する試験を実施するためには、数千例規模のプラセボ対照試験となり、このような臨床試験を実施することは非常に困難であると考えられた。このことから、EMPHASIS-HF 試験と同様に「心血管死又は心不全による入院」を主要評価項目とし、プラセボと比較することを主要目的とし、優越性の検証ではなく、EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られることを確認することとした。

本試験では、収縮不全を伴う日本人慢性心不全患者 (NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳ) を対象に、標準治療に加えて本剤又はプラセボを投与した時の有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	NYHA 心機能分類クラスⅡ以上の慢性心不全患者 [221 例 (FAS) : 本剤群 111 例、プラセボ群 110 例]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 55 歳以上の日本人男女 ・ 以下に定義する慢性心不全を有すること 罹病期間が 4 週間以上 LVEF が 30%以下あるいは QRS 幅が 130msec 超の場合は 35%以下であること NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳ ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬又は利尿薬のいずれかの治療を受けていること ・ 無作為割り付けを基準となる心血管イベントによる入院の入院日から 6 ヶ月以内に実施できること ・ 心血管イベントによる入院がない場合には、無作為割り付け前 15 日以内に測定した BNP が 250pg/mL 以上又は NT-proBNP が男性 500pg/mL 以上、女性 750pg/mL 以上であること
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為割り付け前 30 日以内に左室収縮不全及び臨床心不全を伴う心筋梗塞を発現した者 ・ 無作為割り付け前 30 日以内に心臓手術又は経皮的冠動脈インターベンションを受けた者 ・ 心不全の主な原因が手術可能な弁膜疾患、心膜疾患、閉塞性心筋症又は拘束性心筋症である者 (ただし、心不全の主原因が手術不可能な弁膜疾患の被験者は参加可能とした) ・ 心臓移植を待機中の者 ・ 無作為割り付け前 24 時間以内の eGFR が $\leq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の者

<p>試験方法</p>	<p>本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付け、投与開始 4 週間は本剤 25mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した (eGFR が 30～<50mL/分/1.73m² の被験者は隔日で投与開始した)。</p> <p>無作為割り付け 1 週間後、血清カリウム値に従い投与量を調整した。</p> <p>4 週目の来院時に血清カリウム値を確認し、血清カリウム値が 5.0mmol/L 未満の場合、1 日 1 回 50mg に増量した (eGFR30～<50mL/分/1.73m² の被験者は 1 日 1 回 25mg に増量した)。</p> <p>4 週目以降の各来院時 (2、3、4 ヶ月目は除く) に血清カリウム値を確認し、下表に従い、用量を調節した。</p> <p style="text-align: center;">4 週目以降の投与量の調整</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">K⁺ (mmol/L)</th> <th style="text-align: left;">eGFR30～<50mL/min/1.73m²</th> <th style="text-align: left;">eGFR≥ 50mL/min/1.73m²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: top;"><5.0</td> <td style="text-align: center;">投与量が 25mg QD の場合 ・投与量維持 (変更なし)</td> <td style="text-align: center;">投与量が 50mg QD の場合 ・投与量維持 (変更なし)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">投与量が 25mg EOD の場合 ・25mg EOD から 25mg QD に増量</td> <td style="text-align: center;">投与量が 25mg EOD/QD の場合 ・25mg EOD から 25mg QD に増量 ・25mg QD から 50mg QD に増量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.0～5.4</td> <td style="text-align: center;">投与量維持 (変更なし)</td> <td style="text-align: center;">投与量維持 (変更なし)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: top;">5.5～5.9</td> <td style="text-align: center;">投与量が 25mg QD の場合 ・25mg QD から 25mg EOD に減量</td> <td style="text-align: center;">投与量が 25mg/50mg QD の場合 ・50mg QD から 25mg QD に減量 ・25mg QD から 25mg EOD に減量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">投与量が 25mg EOD の場合 投与を中断し、72 時間以内に K⁺を再確認： ・K⁺<5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・K⁺ ≥5.0 : K⁺のモニタリングを継続し、K⁺が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> <td style="text-align: center;">投与量が 25mg EOD の場合 投与を中断し、72 時間以内に K⁺を再確認： ・K⁺<5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・K⁺ ≥5.0 : K⁺のモニタリングを継続し、K⁺が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥6.0</td> <td style="text-align: center;">投与を中断し、72 時間以内に K⁺を再確認し、K⁺が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> <td style="text-align: center;">投与を中断し、72 時間以内に K⁺を再確認し、K⁺が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開</td> </tr> </tbody> </table> <p>QD : 1 日 1 回、EOD : 隔日投与 eGFR が 50mL/min/1.73m² 以上の場合は 50mg QD を、eGFR が 30～<50mL/min/1.73m² の場合は 25mg QD を超えないこととした。 被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には、試験薬の用量は 25 mg QD を超えてはならないこととした。 CYP3A4 阻害薬には、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、フルコナゾール、サキナビル、ペラバミル塩酸塩が含まれるが、これらに限らないこととした。</p>	K ⁺ (mmol/L)	eGFR30～<50mL/min/1.73m ²	eGFR≥ 50mL/min/1.73m ²	<5.0	投与量が 25mg QD の場合 ・投与量維持 (変更なし)	投与量が 50mg QD の場合 ・投与量維持 (変更なし)	投与量が 25mg EOD の場合 ・25mg EOD から 25mg QD に増量	投与量が 25mg EOD/QD の場合 ・25mg EOD から 25mg QD に増量 ・25mg QD から 50mg QD に増量	5.0～5.4	投与量維持 (変更なし)	投与量維持 (変更なし)	5.5～5.9	投与量が 25mg QD の場合 ・25mg QD から 25mg EOD に減量	投与量が 25mg/50mg QD の場合 ・50mg QD から 25mg QD に減量 ・25mg QD から 25mg EOD に減量	投与量が 25mg EOD の場合 投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・K ⁺ <5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・K ⁺ ≥5.0 : K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与量が 25mg EOD の場合 投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・K ⁺ <5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・K ⁺ ≥5.0 : K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	≥6.0	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開
K ⁺ (mmol/L)	eGFR30～<50mL/min/1.73m ²	eGFR≥ 50mL/min/1.73m ²																		
<5.0	投与量が 25mg QD の場合 ・投与量維持 (変更なし)	投与量が 50mg QD の場合 ・投与量維持 (変更なし)																		
	投与量が 25mg EOD の場合 ・25mg EOD から 25mg QD に増量	投与量が 25mg EOD/QD の場合 ・25mg EOD から 25mg QD に増量 ・25mg QD から 50mg QD に増量																		
5.0～5.4	投与量維持 (変更なし)	投与量維持 (変更なし)																		
5.5～5.9	投与量が 25mg QD の場合 ・25mg QD から 25mg EOD に減量	投与量が 25mg/50mg QD の場合 ・50mg QD から 25mg QD に減量 ・25mg QD から 25mg EOD に減量																		
	投与量が 25mg EOD の場合 投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・K ⁺ <5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・K ⁺ ≥5.0 : K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与量が 25mg EOD の場合 投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・K ⁺ <5.0 : 25mg EOD で投与再開 ・K ⁺ ≥5.0 : K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開																		
≥6.0	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ が 5.0 未満の場合のみ 25mg EOD で投与再開																		
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：心血管死又は心不全による入院</p> <p>副次評価項目：全死亡、心血管死、すべての入院、心不全による入院、心血管イベントによる入院、全死亡又はすべての入院、心不全死又は心不全による入院、心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量 等</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、臨床検査値 等</p>																			

NYHA 心機能分類は「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照

結果

有効性

有効性の解析は、無作為に割り付けられたすべての被験者 (FAS) を対象に実施した (本剤群 111 例、プラセボ群 110 例)。

主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は本剤群で 29.7% (33/111 例)、プラセボ群で 32.7% (36/110 例) にみられ、本剤群のプラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は 0.85 [0.53、1.36] であり、ハザード比の点推定値が事前に規定した 1 を下回り、EMPHASIS-HF 試験 0.630 [0.535、0.741] と一貫した結果が得られた。投与期間 (中央値) は本剤群で 749.0 日、プラセボ群で 741.5 日であった。[「V-5. (7) 2) 慢性心不全②日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141114 試験 (J-EMPHASIS-HF 試験)]」の項参照]

心血管死又は心不全による入院の解析結果

	本剤群 (N=111)	プラセボ群 (N=110)	ハザード比*	95%信頼区間*
心血管死又は心不全による入院	29.7% (33 例)	32.7% (36 例)	0.85	[0.53、1.36]

*：ハザード比及びハザード比の95%信頼区間は、投与群を主因子とし、NYHA 心機能分類及び eGFR を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

副次評価項目では、全死亡及び心血管死を除き、全体的に主要評価項目と同様な結果が得られ、また、EMPHASIS-HF 試験と同様であった。

全死亡は、本剤群 17 例及びプラセボ群 10 例で報告された。治験薬の投与と死亡との時間的関連性では、死亡により治験薬の投与中止に至った症例は、本剤群で 6 例、プラセボ群で 5 例に認められ、また、治験薬の投与中止後 30 日以内の死亡例は、両投与群でそれぞれ 1 例であり、いずれも両投与群で同程度であった。一方、治験薬の投与中止後 30 日以上経過した後の死亡例は、本剤群で 10 例、プラセボ群で 4 例であった。

NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比	95%信頼区間
NYHA 心機能分類全体 (例数)	111	110		
クラス II	91	92		
クラス III/IV	20	18		
心血管死、心不全による入院、又は心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量				
NYHA 心機能分類全体	42 (37.8)	45 (40.9)	0.86 ^a	[0.56、1.31] ^a
クラス II	29 (31.9)	33 (35.9)	0.86 ^b	[0.56、1.31] ^b
クラス III/IV	13 (65.0)	12 (66.7)	0.86 ^c	[0.52、1.41] ^c
全死亡				
NYHA 心機能分類全体	17 (15.3)	10 (9.1)	0.82 ^d	[0.49、1.35] ^d
クラス II	10 (11.0)	6 (6.5)	0.88 ^c	[0.39、1.94] ^c
クラス III/IV	7 (35.0)	4 (22.2)	0.94 ^d	[0.43、2.07] ^d
心血管死				
NYHA 心機能分類全体	14 (12.6)	6 (5.5)	1.77 ^a	[0.81、3.87] ^a
クラス II	9 (9.9)	4 (4.3)	1.73 ^b	[0.79、3.78] ^b
クラス III/IV	5 (25.0)	2 (11.1)	1.74 ^c	[0.63、4.80] ^c
すべての入院				
NYHA 心機能分類全体	45 (40.5)	58 (52.7)	1.64 ^d	[0.59、4.53] ^d
クラス II	29 (31.9)	44 (47.8)	1.89 ^c	[0.55、6.52] ^c
クラス III/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	1.86 ^d	[0.54、6.38] ^d

NYHA心機能分類別の副次評価項目の解析結果（続き）

	本剤群	プラセボ群	ハザード比	95%信頼区間
心不全による入院				
NYHA心機能分類全体	27 (24.3)	33 (30.0)	0.75 ^a	[0.45, 1.25] ^a
クラスII	17 (18.7)	22 (23.9)	0.75 ^b	[0.45, 1.25] ^b
クラスIII/IV	10 (50.0)	11 (61.1)	0.73 ^c	[0.39, 1.38] ^c
			0.68 ^d	[0.36, 1.29] ^d
			0.81 ^c	[0.34, 1.92] ^c
			0.85 ^d	[0.36, 2.01] ^d
全死亡又はすべての入院				
NYHA心機能分類全体	48 (43.2)	61 (55.5)	0.66 ^a	[0.45, 0.97] ^a
クラスII	32 (35.2)	47 (51.1)	0.66 ^b	[0.45, 0.96] ^b
クラスIII/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	0.59 ^c	[0.37, 0.92] ^c
			0.56 ^d	[0.36, 0.88] ^d
			0.91 ^c	[0.44, 1.89] ^c
			0.98 ^d	[0.48, 2.03] ^d
心不全死又は心不全による入院				
NYHA心機能分類全体	29 (26.1)	33 (30.0)	0.81 ^a	[0.49, 1.33] ^a
クラスII	18 (19.8)	22 (23.9)	0.80 ^b	[0.49, 1.33] ^b
クラスIII/IV	11 (55.0)	11 (61.1)	0.78 ^c	[0.42, 1.45] ^c
			0.72 ^d	[0.39, 1.35] ^d
			0.88 ^c	[0.38, 2.04] ^c
			0.93 ^d	[0.40, 2.17] ^d
心血管イベントによる入院				
NYHA心機能分類全体	35 (31.5)	44 (40.0)	0.70 ^a	[0.45, 1.10] ^a
クラスII	23 (25.3)	32 (34.8)	0.70 ^b	[0.45, 1.10] ^b
クラスIII/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.66 ^c	[0.39, 1.13] ^c
			0.63 ^d	[0.37, 1.08] ^d
			0.85 ^c	[0.38, 1.90] ^c
			0.89 ^d	[0.40, 2.00] ^d
心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量				
NYHA心機能分類全体	38 (34.2)	43 (39.1)	0.83 ^a	[0.53, 1.28] ^a
クラスII	26 (28.6)	31 (33.7)	0.83 ^b	[0.54, 1.29] ^b
クラスIII/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.84 ^c	[0.50, 1.42] ^c
			0.80 ^d	[0.48, 1.36] ^d
			0.82 ^c	[0.37, 1.86] ^c
			0.90 ^d	[0.40, 2.01] ^d

例数 (%)

- a. NYHA心機能分類及びベースライン時のeGFR (30~<50mL/min/1.73m², ≥50mL/min/1.73m²) を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づく。
 b. NYHA心機能分類及びベースライン時のeGFR (30~<60mL/min/1.73m², ≥60mL/min/1.73m²) を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づく。
 c. ベースライン時のeGFR (30~<50mL/min/1.73m², ≥50mL/min/1.73m²) を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づく。
 d. ベースライン時のeGFR (30~<60mL/min/1.73m², ≥60mL/min/1.73m²) を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づく。

安全性

安全性の解析は、治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者を対象に実施した（本剤群 111 例、プラセボ群 110 例）。

有害事象の発現率は本剤群、プラセボ群でそれぞれ 91.9% (102/111 例) 及び 93.6% (103/110 例) であった。副作用の発現率は、本剤群で 30.6% (34/111 例)、プラセボ群で 26.4% (29/110 例) に認められ、そのうち、主なものは浮動性めまい（本剤群 5.4%、プラセボ群 1.8%）、血圧低下（3.6%、1.8%）、脱水（3.6%、0%）、高カリウム血症（3.6%、2.7%）及び低血圧（3.6%、3.6%）であった。重篤な副作用の発現率は、本剤群 3.6% (4/111 例)、プラセボ群 7.3% (8/110 例) で認められた。その内訳は、本剤群では脳梗塞 2 例、気胸、肺炎及び横紋筋融解症各 1 例で、プラセボ群では心突然死 2 例、狭心症、急性腎不全、失神、腎機能障害、意識消失及び糖尿病各 1 例であった。

有効性の評価項目である全死亡は、本剤群 17 例及びプラセボ群 10 例で報告されたが、時間的関連性よりこれらの死亡が本剤の投与に起因する合理的可能性は低かった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

2) 安全性試験

高血圧症

①日本人高血圧症患者を対象とした長期投与試験（061 試験）²¹⁾

日本人本態性高血圧症患者を対象として、本剤 50～200mg/日の長期投与における安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非比較、非盲検、オープン試験
対象	本態性高血圧症患者 104 例（有効性解析対象 103 例）
主な登録基準	スクリーニング期 <ul style="list-style-type: none"> ・ 20～81 歳の男女 ・ 血清カリウム値 3.5～5.0mEq/L スクリーニング・二重盲検期 <ul style="list-style-type: none"> ・ DBP：90～<110mmHg又はSBP：140～<180mmHgの高血圧症 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 二次性、重症又は悪性高血圧 ・ 急性又は慢性肝疾患（下記のいずれかに該当した場合） ALT、AST：基準値上限の2倍を超える者 γ-GTP：基準値上限の3倍を超える者 ・ 血清クレアチニン高値により腎障害の疑いのある者 （男性では>1.5mg/dL、女性では>1.3mg/dL） 等
試験方法	用量調整期（12週まで）：本剤 50mg/日から投与開始し、2週間毎に 50、100、200mg/日の範囲で適宜増減した。200mg まで増量しても効果不良の場合は他の降圧薬を1剤併用し、併用薬は適宜、変更及び用量調整した。 用量固定期（12週以降）：固定用量を52週まで投与した。
評価項目	<u>安全性</u> 主要評価項目：有害事象、中止の理由となった有害事象の種類と発現率 等 <u>有効性</u> 副次評価項目：トラフ時血圧の変化量、効果不十分 ²¹⁾ による累積中止率（%） 等

注1：DBP≥110mmHg、SBP≥180mmHgが観察された場合

結果

安全性

有害事象の発現率は 90.4%（94/104 例）で、そのうち発現率が 15%以上のものは、インフルエンザ様症候群 51.0%（53/104 例）、鼻炎 20.2%（21/104 例）、高トリグリセライド血症 19.2%（20/104 例）、偶発的損傷 16.3%（17/104 例）であり、副作用は 55.8%（58/104 例）であった。そのうち、高度な副作用として特異的 ECG 異常 1 例が認められた。

重篤な副作用は脳血管障害の 1 例であった。本試験において、死亡例はなかった。

副作用による投与中止は特異的 ECG 異常 1 例、脚ブロック 1 例の計 2 例であった。

有効性

本剤は試験期間を通してトラフ時 DBP 及び SBP がともに経時的に低下し、ベースラインからの最大変化（低下）は、24 週までに観察され、降圧効果が認められた。効果不十分による試験中止は 2.9%（3/103 例）で、中止時期はそれぞれ、6 週目、8 週目、及び 32 週目であった。以上より、本剤 1 日 1 回 50～200mg の長期投与は安定した血圧コントロールを得られると示唆された。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

②欧米人を対象とした長期投与試験（参考：外国人データ、025 試験）²²⁾

本態性高血圧症患者 586 例を対象に、任意漸増法による本剤 50～200mg の 1 日 1 回経口投与に、必要に応じ試験開始 3 ヶ月間は降圧薬 1 剤の追加併用を可能とした最長 16 ヶ月間の長期投与試験を実施し、安全性、忍容性及び有効性の検討を行った。

有害事象の発現率は 68.8% (403/586 例) で、そのうち発現率が 10%以上の有害事象は上気道感染 18.6% (109/586 例)、頭痛 13.0% (76/586 例) であり、副作用は 29.9% (175/586 例) であった。そのうち、高度の副作用は 16 例認められ、主なものは消化管障害（嘔吐、嘔気、消化不良及び下痢）と中枢・末梢神経系障害（めまい、頭痛及び偏頭痛）であった。

重篤な副作用は、4 例（心室性頻脈/偶発的損傷、高カリウム血症、下痢/腹痛/脱水（症）/腎機能異常及び嘔吐/嘔気/筋脱力/脱水（症）/低カリウム血症/低ナトリウム血症の各 1 例）であった。本試験において、死亡例は 1 例（心室性頻脈/偶発的損傷）であった。

副作用による投与中止は 5.1% (30/586 例) であった。そのうち、4 例以上で報告された事象は ALT 上昇（5 例）、 γ -GTP 上昇（4 例）、AST 上昇（4 例）であった。

以上より、臨床上危惧される安全性の問題点は認めなかった。また、血圧は投与 3 ヶ月後まで経時的に下降し、3 ヶ月以降は安定した降圧効果が認められた。

慢性心不全

EMPHASIS-HF 試験 4 年間

「V-5. (7) 2) 慢性心不全①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141079 試験 (EMPHASIS-HF 試験)]」の項参照

J-EMPHASIS-HF 試験 5 年間

「V-5. (7) 2) 慢性心不全②日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141114 試験 (J-EMPHASIS-HF 試験)]」の項参照

(5) 患者・病態別試験

高血圧症

①左室肥大を伴う高血圧患者を対象とした試験（参考：外国人データ）²³⁾

左室肥大を伴う本態性高血圧患者 202 例を対象に、本剤単独（50～200mg）、エナラプリル単独（10～40mg）及び本剤とエナラプリルの併用（本剤：50～200mg、エナラプリル：10mg）の 3 群にて 9 ヶ月間（強制漸増法）の二重盲検比較試験を実施し、本剤の高血圧に対する有効性及び安全性と左室肥大抑制効果を検討した。

主要評価項目である左室重量の変化量（平均変化量 $g \pm SE$ ）は本剤群、エナラプリル群、併用群でそれぞれ -14.5 ± 3.36 、 -19.7 ± 3.20 、 -27.2 ± 3.39 であった。また、血圧は各群でそれぞれ $-21.0 / -10.8 \text{ mmHg}$ (SBP/DBP)、 $-22.5 / -13.0 \text{ mmHg}$ 、及び $-27.0 / -13.2 \text{ mmHg}$ 低下し安全性及び忍容性に問題は無いことが示された。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

②アルブミン尿を有する2型糖尿病高血圧症患者を対象とした試験（参考：外国人データ）²⁴⁾

アルブミン尿を有する2型糖尿病高血圧患者266例を対象に、本剤単独（50～200mg）、エナラプリル単独（10～40mg）及び本剤とエナラプリルの併用（本剤：50～200mg、エナラプリル：10mg）の3群にて24週間（強制漸増法）の二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。血圧調節に関しては降圧作用と独立して臓器保護作用を検討するために各群共通の目標血圧を設定（DBP<90mmHg）、必要な場合はHCTZ又はアムロジピンの追加投与し血圧を調節した。その結果、トラフ時の降圧効果は、エプレレノン－19.5/－13.2mmHg（SBP/DBP）、エナラプリル－20.4/－15.0mmHg、両薬の併用－21.8/－16.2mmHgであり、併用でのDBP降圧効果はエプレレノンより有意に大きかった。また、血圧及び尿中アルブミン排泄量の併用投与による減少率は各単独投与に比し有意に大きく、有害事象の発現率に関しては、各群に差はなかったが、高カリウム血症の発現頻度はエナラプリル群に比較して、本剤群及び併用群で高かった（「VIII-2. 禁忌とその理由」の項参照）。

慢性心不全

該当資料なし

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容²⁵⁾

高血圧症

使用成績調査（調査期間：2008年5月～2012年4月）

高血圧症患者を対象に日常診療下での本剤の安全性、有効性を確認することを目的として使用成績調査を実施した。本剤は50～100mgを1日1回経口投与し、必要に応じて適宜増減しながら継続投与した。

安全性解析対象症例3166例において、副作用発現症例率は2.4%（75/3166例）で、主な副作用は、高カリウム血症0.6%、浮動性めまい0.2%、腎機能障害0.2%、血中カリウム増加0.2%であった。重篤な副作用は0.5%（16/3166例）に認められ、その内訳は、高カリウム血症0.3%、腎機能障害0.1%、血中カリウム増加0.1%、急性骨髄性白血病、食欲減退、肝機能異常及び薬物相互作用各0.03%であった。本調査で認められた副作用は、おおむね国内臨床試験でも認められており、特筆すべき新たな事象はなかった。患者背景因子別の副作用発現症例率のリスク比では統計的な有意差（ $p < 0.05$ ）が認められた、もしくは副作用発現症例率のリスク比が2以上であった患者背景因子は、年齢（65歳未満に対する65歳以上）、腎機能障害、開始時投与量、血清カリウム値、CCr、NYHA心機能分類であった。これらの症例において、多く認められた副作用は高カリウム血症であった。また、添付文書において禁忌に該当する中等度以上の腎機能障害（CCr < 50mL/分）がある症例では、高カリウム血症だけでなく全般的な副作用の発現割合が比較的高く、また重篤な副作用を発現したことから、腎機能障害を有する症例への投与には特に注意が必要であることが改めて確認された。

有効性評価対象1024例において、12週後の血圧の変化を検討した。本剤投与開始前の収縮期血圧（SBP）/拡張期血圧（DBP）は152.1±19.0/85.8±13.7mmHgであり、投与開始12週間後には134.8±15.2/77.7±11.4mmHgに低下した。変化量はSBP、DBPでそれぞれ-17.3±18.4mmHg、-8.1±11.8mmHgであった。また、患者背景因子別に血圧の変化を検討したところ、その変化は糖尿病や腎機能障害の合併症の有無、肥満（BMI ≥ 25kg/m²）の程度や治療抵抗性高血圧の有無で降圧効果に大きな差はみられなかった。

慢性心不全

1. 使用成績調査（調査期間：2017年7月～2020年6月）

慢性心不全患者の使用実態下における本剤の安全性、特に中等度腎機能障害を有する慢性心不全患者の使用実態下における本剤の安全性について把握することを目的として使用成績調査を実施した。本剤は25～50mgを1日1回経口投与し、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとした。なお、必要に応じて適宜増減しながら継続投与した。

安全性解析対象1,139例において、副作用発現割合は6.0%（68/1,139例）で、主な副作用は高カリウム血症16例、腎機能障害12例等であった。安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の使用成績調査での発現状況は表1のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表1 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,139例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
高カリウム血症 ^{※1}	3（0.3%）	20（1.8%）
低血圧関連事象 ^{※2}	1（0.1%）	16（1.4%）
重要な潜在的リスク		
腎機能障害 ^{※3}	1（0.1%）	13（1.1%）
CYP3A4 阻害薬との併用 ^{※4}	0	0

下記において、基本語を「PT」とする。

※1：使用成績調査の調査票の「有害事象」の頁で「高カリウム血症に関連する事象」又は「上記2つの事象に該当（「低血圧に関連する事象」かつ「高カリウム血症に関連する事象」）」にチェックが付いて報告された事象名のMedDRA PTのうち、本剤との因果関係を否定できない事象（副作用）

※2：使用成績調査の調査票の「有害事象」の頁で「低血圧に関連する事象」又は「上記2つの事象に該当（「低血圧に関連する事象」かつ「高カリウム血症に関連する事象」）」にチェックが付いて報告された事象名のMedDRA PTのうち、本剤との因果関係を否定できない事象（副作用）

※3：MedDRA PT 急性腎障害、慢性腎臓病、腎不全、腎機能障害

※4：使用成績調査の調査票の「前治療薬及び併用薬」の頁で「強力なCYP3A4阻害薬（イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、エンソトレルビル フマル酸）※併用禁忌」又は「その他のCYP3A4阻害薬」の併用「あり」と報告された症例（7例）に発現した副作用

重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象のうち、「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」^{a)}50例において、7例8件（高カリウム血症、徐脈、低血圧、薬疹、腎機能障害、浮腫、血圧上昇及び血中カリウム増加 各1件）の副作用が認められた。副作用発現割合は14.0%（7/50例）であり、「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」に該当しない症例での副作用発現割合（5.5%（60/1,085例））より高かった。

また、「腎機能障害を有する患者」における安全性として、推定クレアチニンクリアランス値別の副作用発現状況を検討したところ、推定クレアチニンクリアランス値が30 mL/min未満の症例、30 mL/min以上50 mL/min未満の症例、50 mL/min以上の症例における副作用発現割合はそれぞれ8.7%（8/92例）、9.5%（30/316例）、4.8%（25/524例）であった。推定クレアチニンクリアランス値

が 50 mL/min 以上の症例と比較して 30 mL/min 未満の症例及び 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の症例では副作用発現割合が高かった。

2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用^{b)}のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 88 例 102 件、予測できない重篤な副作用は 82 例 100 件、予測できない非重篤な副作用は 217 例 251 件であった。なお、感染症報告はなかった。再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で 5 件以上収集された副作用は表 2 のとおりであった。

表 2 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	288	351	82	100	217	251
代謝および栄養障害	20	20	13	13	7	7
低カリウム血症	11	11	11	11	0	0
神経系障害	19	19	2	2	17	17
味覚不全	8	8	0	0	8	8
心臓障害	18	18	14	14	4	4
心不全	8	8	8	8	0	0
胃腸障害	23	24	3	3	20	21
嚥下障害	11	11	1	1	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	31	34	14	14	17	20
死亡	7	7	7	7	0	0
状態悪化	5	5	5	5	0	0
浮腫	7	7	0	0	7	7
臨床検査	125	133	13	14	112	119
血圧上昇	8	8	0	0	8	8
血中アルドステロン増	8	8	1	1	7	7
加血中カリウム減少	54	54	8	8	46	46
糸球体濾過率減少	5	5	0	0	5	5
脳性ナトリウム利尿ペプチド減少	9	9	0	0	9	9
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	10	10	0	0	10	10

MedDRA/J version 23.1

- a) 使用成績調査の調査票の「病歴」の頁において「微量アルブミン尿または蛋白尿」かつ「糖尿病」に該当すると報告された症例。
- b) 再審査期間中に収集した情報のうち、使用理由が高血圧症の症例は原則として対象外としたが、慢性心不全を合併している場合は対象に含めた。

3. 有効性

有効性解析対象 1,139 例のうち、投与開始から 1 年 (52 週) 時点における死亡 (全死亡及び心血管死) は 44 例 (3.9%、44/1,139 例) で、このうち心血管死による死亡は 15 例 (死因の内訳: 心不全 7 例、心突然死 4 例、不整脈 3 例及び脳血管疾患 1 例) であった。承認時までの臨床試験 (国内第 III 相試験) 成績と直接比較することは困難であるものの、本調査の有効性解析対象のうち、承認時ま

での臨床試験（国内第Ⅲ相試験）の被験者に近い集団として抽出した、年齢 55 歳以上かつ左室駆出率 (LVEF) 35%以下の症例 110 例における死亡（全死亡及び心血管死）の発現率は 2.7% (3/110 例) (3.2 人/100 人年) で、臨床試験の結果（本剤投与群で 15.3% (17/111 例) (6.2 人/100 人年) より高くなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

本剤は、承認時（2007 年 7 月 31 日）、以下の承認条件が付された。承認条件に基づき医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施し、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より承認条件解除に関する事務連絡を受け（高血圧症：2017 年 12 月 21 日付、慢性心不全：2022 年 9 月 7 日付）、承認条件が解除された。

【承認条件】（解除済み）

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（「V-5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照）

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

(7) その他

1) 高血圧症

① 用量反応試験（日本及び外国人データ）^{1) ~3)}

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。

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変化

対象患者	投与量 (1日1回)	観察期間	例数	トラフ時血圧の変化 収縮期/拡張期 (単位: mmHg)
国内	50~100mg/日	8週	94	-6.8~ -9.7/-5.1~-6.9
外国	50~100mg/日	8週	102	-4.4~ -7.9/-4.4~-4.5
	25~100mg/日	12週	216	-5.7~-10.4/-3.7~-6.3

② 第Ⅲ相試験

単独投与試験（参考：外国人データ）^{12) ~16)}

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。

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変化

疾患名	観察期間	例数	トラフ時血圧の変化 収縮期/拡張期 (単位: mmHg)
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

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。

併用療法試験（参考：外国人データ）^{26）、27）}

本剤と他の降圧薬、ACE（アンジオテンシン変換酵素）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。

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変化

併用薬剤名	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
	89	ACE 阻害薬の単独療法
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
	80	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の単独療法
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
	66	カルシウム拮抗薬の単独療法
β遮断薬	69	エプレレノンとβ遮断薬の併用療法
	66	β遮断薬の単独療法

2) 慢性心不全

① 外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（外国人データ、EMPHASIS-HF 試験）^{17）}

収縮不全を伴う NYHA 心機能分類Ⅱの慢性心不全患者を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検並行群間比較試験の主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は以下のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較し統計的に有意な低下を認めた（ $p < 0.0001$ 、Wald 検定）。投与期間（中央値）は本剤群で 533.0 日、プラセボ群で 494.0 日であった。

主要評価項目の結果

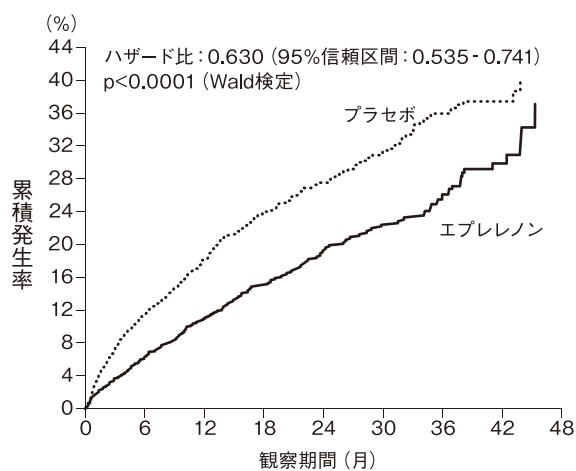
	本剤群	プラセボ群	ハザード比* (95%信頼区間)	p 値*
	発現例数 (割合)			
心血管死又は心不全による入院	249/1364 (18.3%)	356/1373 (25.9%)	0.63 (0.54-0.74)	<0.0001

*：ハザード比、ハザード比の95%信頼区間及びp値は、投与群を主因子とし、年齢、eGFR、左室駆出率（LVEF）、BMI、ヘモグロビン、心拍数、収縮期血圧、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、左脚ブロックもしくはQRS幅130msec超、心房細動を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

本剤 1 日 1 回 25mg で投与開始し（ただし、eGFR が 30～<50mL/分/1.73m² の被験者には、本剤隔日 25mg で投与開始）、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定した。なお、eGFR≥50mL/分/1.73m² の場合は 1 日 1 回 50mg を、eGFR30～<50mL/分/1.73m² の場合は 1 日 1 回 25mg を超えないこととした。

注) 国内における本剤の用法及び用量：慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

主要評価項目（心血管死又は心不全による入院）のKaplan-Meierプロット



リスク集合 (at risk数)	0	6	12	18	24	30	36	42	48
プラセボ	1373	1058	848	665	512	357	199	66	3
エプレレノン	1364	1101	925	730	562	386	232	76	3

ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類^{※)} : 心不全の重症度について用いられる分類

分類	心不全の重症度
クラス I	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
クラス II	軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
クラス III	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
クラス IV	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

※) 社内資料

[「V-5. (7) 2) 慢性心不全①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」 [A6141079 試験 (EMPHASIS-HF 試験)] の項参照]

注) 国内における本剤の用及び用量: 慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

② 日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 [A6141114 試験 (J-EMPHASIS-HF 試験)]²⁰⁾

収縮不全を伴う日本人慢性心不全患者 (NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ) を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は以下のとおりであった。投与期間 (中央値) は本剤群で 749.0 日、プラセボ群で 741.5 日であった。

主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比* (95%信頼区間)
	発現例数 (割合)		
心血管死又は心不全による入院	33/111 (29.7%)	36/110 (32.7%)	0.85 (0.53-1.36)

* : ハザード比及びハザード比の95%信頼区間は、投与群を主因子とし、NYHA 心機能分類及びeGFRを共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

本剤 1 日 1 回 25mg で投与開始し (ただし、eGFR が 30～<50mL/分/1.73m² の被験者には、本剤隔日 25mg で投与開始)、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定した。なお、eGFR≥50mL/分/1.73m² の場合は 1 日 1 回 50mg を、eGFR30～<50mL/分/1.73m² の場合は 1 日 1 回 25mg を超えないこととした。

[「V-5. (7) 2) 慢性心不全②日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」 [A6141114 試験 (J-EMPHASIS-HF 試験)] の項参照]

③ 外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 (外国人データ、EPHESUS 試験)

(参考情報)²⁸⁾

急性心筋梗塞後の外国人心不全患者を対象に、標準治療 (ACE 阻害薬、利尿薬、硝酸薬及びβ遮断薬を含む) に加えて本剤を投与した二重盲検並行群間比較試験の主要評価項目である全死亡、心血管死又は心血管イベントによる入院は以下のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較し有意な低下を認め (p=0.008、p=0.002、層別 log-rank 検定)。投与期間 (中央値) は本剤群で 440.0 日、プラセボ群で 441.0 日であった。

主な登録基準

- ・ 21 歳以上
- ・ 心不全、急性心筋梗塞及び左室機能不全 (LVEF が 40%以下) の臨床所見が認められた患者 (ただし、糖尿病を有する場合は心不全の臨床所見は不問とした)

主な除外基準

- ・ 弁膜疾患あるいは先天性心疾患が心不全の主原因である者
- ・ 緊急冠状動脈造影が必要になりそうな梗塞後狭心症を有する者
- ・ スクリーニング時の血清クレアチニンが 2.5mg/dL (221mmol/L) を超え、無作為割り付け前に 2.5mg/dL 以下に低下しなかった者
- ・ 無作為割り付け前に心臓移植手術を待機中の者

主要評価項目の結果

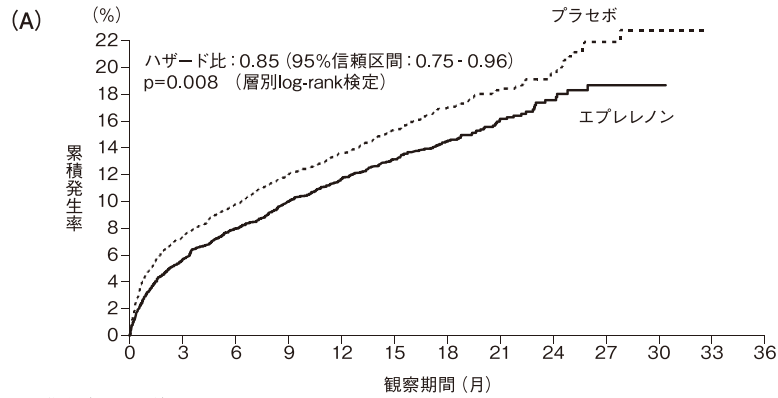
	本剤群	プラセボ群	ハザード比 ^a (95%信頼区間)	p 値 ^b
	発現例数 (割合)			
全死亡	478/3319 (14.4%)	554/3313 (16.7%)	0.85 (0.75-0.96)	0.008
心血管死又は心血管イベントによる入院	885/3319 (26.7%)	993/3313 (30.0%)	0.87 (0.79-0.95)	0.002

a : ハザード比及びハザード比の95%信頼区間は、地域で層別し、投与群を主因子としたCox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

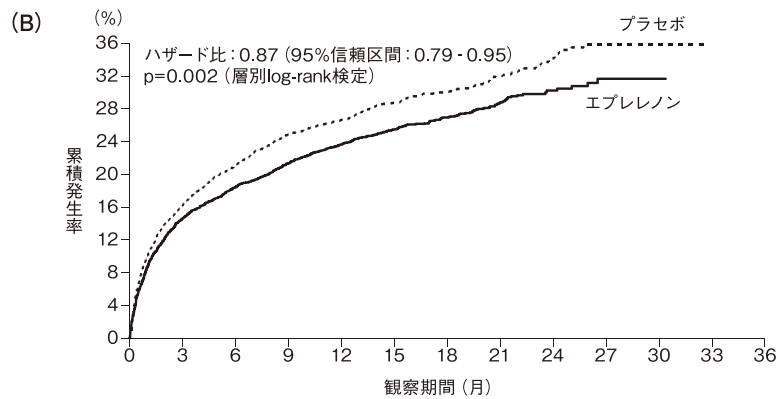
b : 地域で層別した log-rank 検定を用いて計算した。

本剤 1 日 1 回 25mg で投与開始し、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定した。なお、1 日 1 回 50mg を超えないこととした。

主要評価項目 [全死亡 (A)、心血管死又は心血管イベントによる入院 (B)] の Kaplan-Meier プロット



リスク集合 (at risk数)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
プラセボ	3313	3064	2983	2830	2418	1801	1213	709	323	99	2	0	0
エプレレノン	3319	3125	3044	2896	2463	1857	1260	728	336	110	0	0	0



リスク集合 (at risk数)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
プラセボ	3313	2754	2580	2388	2013	1494	995	558	247	77	2	0	0
エプレレノン	3319	2816	2680	2504	2096	1564	1061	594	273	91	0	0	0

注) 国内における本剤の効能又は効果、用法及び用量: 慢性心不全 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β 遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者) を対象に、慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

3) 長期試験（日本及び外国人データ）^{21)、22)}

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 を単独又は他の降圧薬と併用投与した結果、安定した降圧効果が維持された。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

K 保持性利尿薬（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン等）

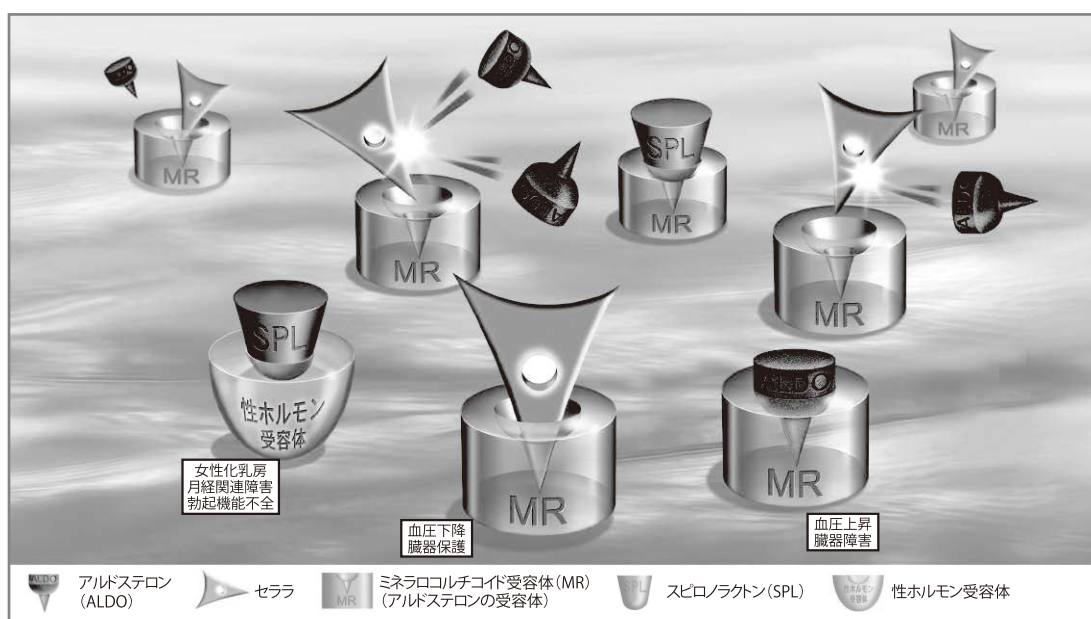
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁹⁾～³⁴⁾

エプレレノン²⁹⁾は細胞内に存在するミネラルコルチコイド受容体（MR）に結合し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）の最終産物であるアルドステロンのMRに対する結合を競合阻害する。アルドステロンは腎などの上皮細胞並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織におけるMR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上昇させ、左室リモデリング、左室肥大や心血管系の損傷を引き起こす。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泌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。

セララの作用機序²⁹⁾



1) 受容体結合及び特異性 (*in vitro*)

①ラットミネラルコルチコイド受容体に対する結合及び特異性²⁹⁾

エプレレノンは、ラットミネラルコルチコイド受容体に対するアルドステロンの結合を選択的に阻害し、非標識リガンドに対する相対的親和性は0.51であった。また、その他のステロイド受容体に対する作用は相対的に弱く、糖質コルチコイド受容体に対してはミネラルコルチコイド受容体に対する作用の1/20以下、アンドロゲン受容体及びプロゲステロン受容体に対する作用は、1/100以下であった。一方、エプレレノンのミネラルコルチコイド受容体に対する親和性は、スピロノラクトンと比較して1/20程度であった。

ステロイド受容体に対するエプレレノンの相対的結合親和性 (*in vitro*)

受容体	非標識リガンド (親和性=100%)	エプレレノン		スピロノラクトン	
		相対的親和性 (%)	n	相対的親和性 (%)	n
ミネラルコルチコイド	アルドステロン	0.51	7	11.0	7
糖質コルチコイド	デキサメタゾン	0.018	4	0.18	4
アンドロゲン	メチルトリエノロン	0.00076	6	0.91	7
プロゲステロン	プロゲステロン	<0.005 ^{a)}	5	0.70	5

親和性は%で表示： $(IC_{50s}/IC_{50t}) \times 100$ (%) (s: 非標識リガンド, t: 試験薬剤)。数値が高いほどその受容体に対する親和性が高いことを示す。

a) 本試験で用いた条件では溶解性の問題で、正確な値を求めることができなかった。

②アルドステロンによるヒトミネラルコルチコイド受容体活性化に対する作用^{※)}

COS7細胞に導入したルシフェラーゼ活性を指標に、アルドステロン刺激によるヒトミネラルコルチコイド受容体を介した転写活性化に対する作用を検討したところ、エプレレノンは受容体を介したアルドステロンの作用を濃度依存的に抑制した(50%阻害濃度: $IC_{50} = 291 \text{ nmol/L}$)。

※) 社内資料

③ヒト由来の各種ステロイド受容体を用いた受容体特異性の検討³⁰⁾

エプレレノンは、ヒトミネラルコルチコイド受容体へのアルドステロンの結合を濃度依存的に阻害した($IC_{50} = \text{約 } 0.5 \mu \text{ mol/L}$)。また、 $10 \mu \text{ mol/L}$ において、糖質コルチコイド受容体、プロゲステロン受容体及びアンドロゲン受容体に対しては、アゴニスト活性及びアンタゴニスト活性ともに、ほとんど示さなかった。

2) 受容体結合及び特異性 (ラット、ウサギ)

①ラットミネラルコルチコイド受容体拮抗作用の検討³⁵⁾

標識アルドステロンの結合を 50%阻害するのに必要な経口投与量は、エプレレノンでは 0.8mg/kg、スピロノラクトンでは 1.7mg/kg であり、*in vivo*におけるラットミネラルコルチコイド受容体拮抗作用はエプレレノンの方がスピロノラクトンよりも強かった。

②ラットミネラルコルチコイド受容体刺激阻害作用^{※)}

エプレレノンの *in vivo*における抗アルドステロン作用を、Kagawa らの方法を用いて検討したところ、エプレレノンの皮下投与は、尿中 Na^+/K^+ 比の減少を用量依存的に抑制し、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で統計学的に有意差が観察された。エプレレノンとスピロノラクトンとの間で抑制活性に大きな違いは見られなかった。

※) 社内資料

③ラットアンドロゲン受容体への作用²⁹⁾

テストステロン投与去勢雄性ラットにおいて、エプレレノンは 180mg/kg/日の経口投与でも、テストステロンによる標的臓器 (球海綿体筋、肛門挙筋、前立腺) の重量増加に対し影響を与えなかったが、精嚢重量に弱い増加抑制作用を示した。しかし、この抑制作用はスピロノラクトンの 1/10 程度であった。

④ウサギ/ラットプロゲステロン受容体への作用²⁹⁾

子宮内膜の組織学的変化を指標にした Clauberg test 及び成熟雌性ラットの排卵性周期への影響の 2 つの *in vivo* モデルのいずれにおいても、エプレレノンは 100mg/kg までの経口投与で、プロゲステロン様作用を示さなかった。

⑤ラット糖質コルチコイド受容体への作用^{※)}

胸腺重量に対する影響を指標に、糖質コルチコイド受容体への作用を *in vivo* で検討したところ、エプレレノンは 100mg/rat/日の経口投与で、糖質コルチコイド受容体に対しアンタゴニスト活性及びアゴニスト活性のいずれの作用も示さなかった。

※) 社内資料

3) 作用機序に関する試験 (ラット、*in vitro*)

①ラットアルドステロンによる Na^+ 再吸収促進作用に対する拮抗作用³¹⁾

エプレレノンはラットにおいて、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の経口投与でアルドステロン皮下投与による尿中 Na^+/K^+ 比の減少を有意に抑制した。

②ラット血管機能改善作用³¹⁾

エプレレノンは、ラットにおいて 11- β -HSD2 (11- β -ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼ 2 型) 阻害剤投与で誘発されるエンドセリンに対する血管の収縮性増強、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応の低下及び内皮細胞における eNOS 発現量の減少を有意に抑制した。

③アルドステロンの non-genomic action に対する作用 (*in vitro*)³¹⁾

摘出ラット大動脈標本において、エプレレノンはアルドステロン処理直後 (20 分後) に観察される Na^+/K^+ -ATPase 活性の低下を有意に抑制した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 高血圧に対する作用（ラット）

①アルドステロン持続投与/食塩負荷誘発性高血圧ラットに対する作用³⁶⁾

エプレレノン（100mg/kg/日、4週間混餌投与）は、アルドステロン持続投与/食塩負荷を行った一側腎摘出高血圧ラット（n=8）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脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHRSP）に対する作用³²⁾

エプレレノン（100mg/kg/日、2週間混餌投与）は、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHRSP）（n=8）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阻害薬であるリシノプリルとの併用により、降圧作用は増強された。

③Dahl 食塩感受性ラットに対する作用³⁷⁾

食塩感受性低レニン型高血圧の動物モデルである食塩感受性 Dahl ラット（n=6/群）において、エプレレノン（3～1000ng/hr、7週間皮下持続投与）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。

2) 慢性心不全に対する作用（マウス、ラット、イヌ）^{38)、39)}

エプレレノンは心不全動物モデル（マウス、ラット、イヌ）において、心機能関連のパラメータ（左室駆出分画など）を改善し、心保護作用（心肥大、左室リモデリングの抑制）を示した。

①慢性心不全マウスに対する作用

エプレレノン（200mg/kg/日、12週間混餌投与）は、心筋梗塞惹起後2週間の雄 C57BL/6 マウス（n=16）において、左室駆出分画及び心拍出量を改善し、左室収縮期面積、左室重量/体重比、間質コラーゲン分画及び心筋細胞横断面積を減少させた。血圧の変化はみられなかった。

②高血圧性心不全（SHHF）ラットに対する作用（短期間投与）

エプレレノン（100mg/kg/日、13週間混餌投与）は、雄の SHHF ラット（n=12）において、心肥大パラメータ（心臓重量/脛骨長の増加）及び腎機能障害パラメータ（尿タンパクの増加）を抑制した。また、ACE阻害剤であるエナラプリルとの併用により、心肥大パラメータはさらに改善された。

③SHHF ラットに対する作用（長期間投与）

エプレレノン（100mg/kg/日、56週間混餌投与）は、雄 SHHF ラット（n=16）において、心臓のリモデリングを抑制し、心機能を改善した。さらに、オステオポンチン（アルドステロン及び食塩負荷高血圧症ラットの心臓及び腎臓で高発現がみられる炎症性サイトカイン）の左室での遺伝子発現及び血漿中濃度を低下させた。なお、収縮期血圧の変化はみられなかった。

④慢性心不全イヌに対する心不全の進展に対する作用

エプレレノン（20mg/kg/日、3ヵ月間経口投与）は、イヌの慢性心不全モデル（n=7）において、左室収縮末期容積、左室拡張末期容積及び左室駆出分画はいずれも変化がみられず、左室収縮末期の壁応力、心筋細胞の横断面積及び間質性コラーゲン容積分画を減少させ、心筋の毛細血管密度を増加させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

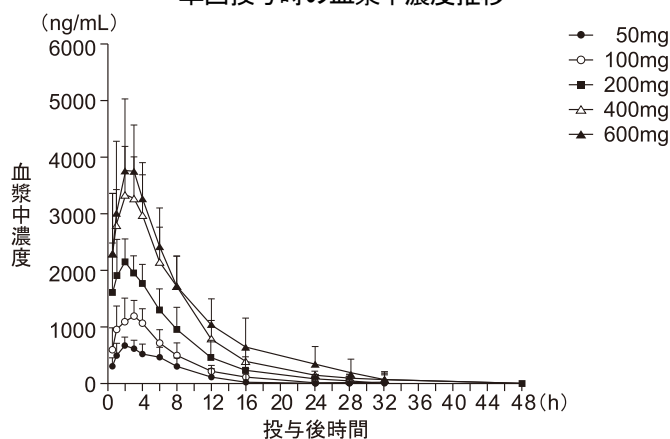
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁶⁾

日本人健康成人男性 30 例を対象に、本剤 50、100、200、400 又は 600mg (カプセル剤*) を空腹時に単回経口投与した時の本剤の薬物動態を検討した。

本剤投与後、血漿中濃度は速やかに上昇し、 t_{max} (最高血中薬物濃度到達時間) は 1.6~2.7 時間、 $t_{1/2}$ (血中薬物の終末相の消失半減期) は 3.0~5.0 時間であり、投与群間に差は認められなかった。また、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加は 50~200mg の範囲において概ね用量比例的であった。

単回投与時の血漿中濃度推移



単回投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
50	2.7 ± 1.8	746 ± 115	3.01 ± 1.43	5280 ± 2170
100	2.3 ± 0.8	1330 ± 236	3.54 ± 0.906	9490 ± 3320
200	1.6 ± 0.9	2260 ± 443	4.25 ± 0.899	18800 ± 6920
400	2.2 ± 0.8	3530 ± 685	5.04 ± 1.99	31600 ± 8310
600	2.2 ± 0.8	4080 ± 935	3.92 ± 1.37	38400 ± 8080

平均値 ± 標準偏差

各 n=6

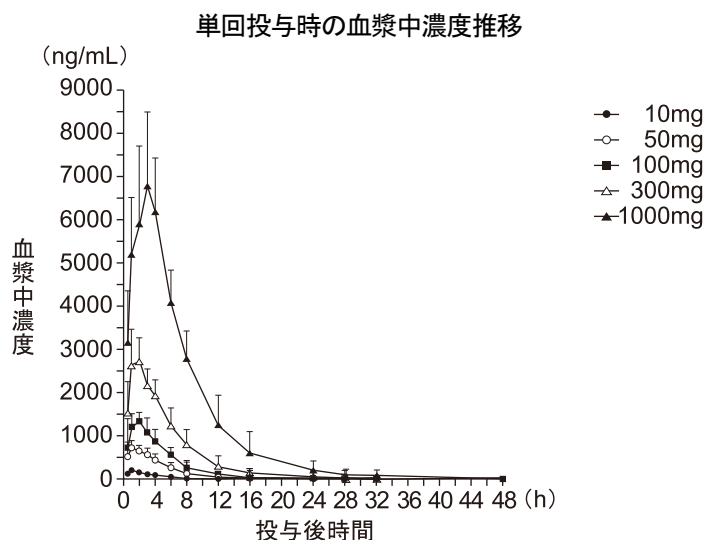
* : カプセル剤は国内未承認の剤形である。

注) 国内における本剤の用法及び用量 : 高血圧症では、通常、成人にはエブプレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブプレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

〈参考：外国人データ〉⁷⁾

外国人健康成人男性 40 例を対象に、本剤 10、50、100、300 又は 1000mg を単回経口投与した時の本剤の薬物動態を検討した。

本剤 10～300mg を投与後、血漿中濃度は速やかに上昇し、 t_{max} は 1.3～1.5 時間、 $t_{1/2}$ は 2.1～4.9 時間であった。また、 C_{max} 及び AUC_{0-96} の増加は 10～100mg の範囲において用量比例的であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-96} (ng · h/mL)
10	1.3 ± 1.1	191 ± 59.2	2.1 ± 0.7	942 ± 494
50	1.4 ± 0.8	797 ± 230	2.9 ± 1.4	4020 ± 1440
100	1.5 ± 0.9	1510 ± 220	4.9 ± 2.1	7940 ± 1880
300	1.5 ± 0.5	2970 ± 639	3.7 ± 1.4	18500 ± 5480
1000	2.5 ± 0.9	7260 ± 1200	15.1 ± 8.1	56400 ± 12800

平均値 ± 標準偏差

各 n=8

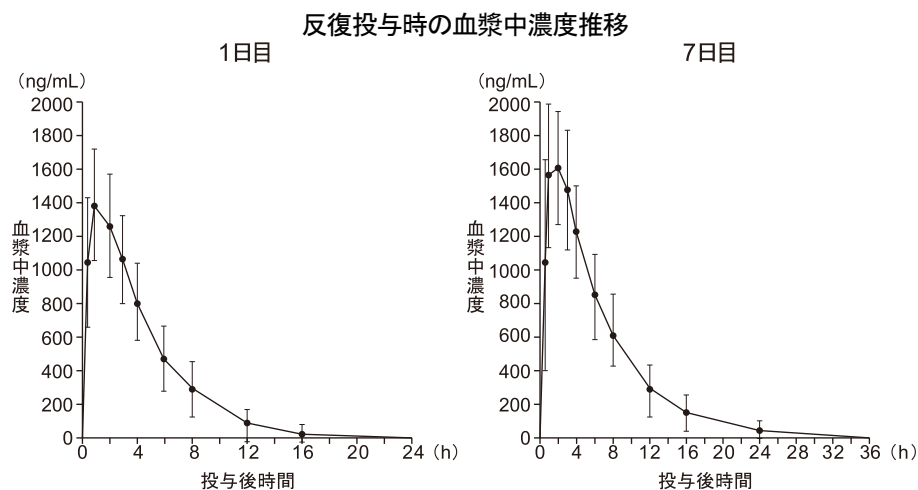
注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

2) 反復投与

i) 100mg/日における反復投与試験⁸⁾

未治療の軽度高血圧症成人男性患者を含む日本人健康成人 12 例を対象に、本剤 100mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。

本剤反復投与後 7 日目において、 t_{max} は 1.46 時間、 C_{max} は 1780ng/mL、 AUC_{0-24} は 12300ng・h/mL であった。1 日目と 7 日目の薬物動態パラメータを比較すると、 C_{max} 及び AUC の 7 日目/1 日目の比はそれぞれ 1.22 及び 1.61 であり、大きく異ならなかった。



反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	*AUC (ng・h/mL)
1 日目	1.42 ± 0.79	1460 ± 281	2.62 ± 0.734	7630 ± 2330
7 日目	1.46 ± 0.84	1780 ± 344	5.00 ± 1.74	12300 ± 3750

平均値 ± 標準偏差

n=12

※1 日目 : $AUC_{0-\infty}$ 、7 日目 : AUC_{0-24}

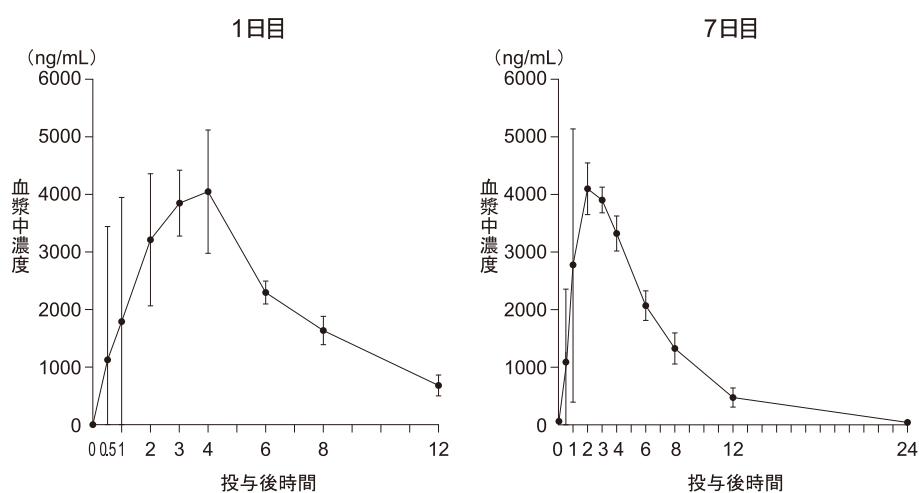
注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

ii) 400mg/日における反復投与試験⁹⁾

日本人健康成人男性6例を対象に、本剤400mg（カプセル剤*）を1日1回食後に7日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。

本剤反復投与後7日目において、 t_{max} は2.5時間、 C_{max} は4120ng/mL、 AUC_{0-24} は26300ng・h/mLであった。1日目と7日目の薬物動態パラメータを比較すると、 C_{max} 及び AUC_{0-24} の7日目/1日目の比はそれぞれ0.880及び0.862であり、有意差は認められなかった。また反復投与期間中、各投与日における投与後24時間のエプレレノン血漿中濃度の平均値は1日以降7日目まで、大きな変動を示さなかった。以上より、エプレレノンの薬物動態は反復投与によって変化せず、問題となる蓄積性はないことが示唆された。

反復投与時の血漿中濃度推移



反復投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)
1日目	3.0±1.1	4680±1170	—	30500±5360
7日目	2.5±1.8	4120±1600	3.81±1.43	26300±6840

平均値±標準偏差

n=6

—：算出せず

*：カプセル剤は国内未承認の剤形である。

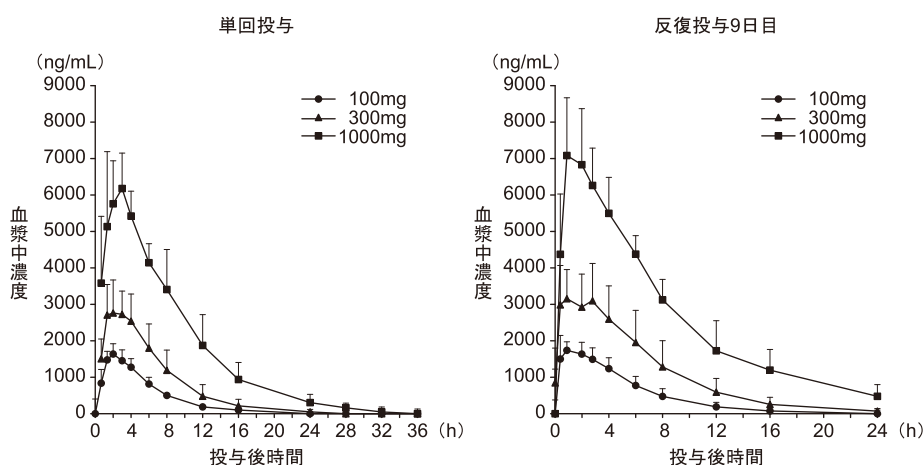
注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

〈参考：外国人データ〉¹⁰⁾

外国人健康成人男性 24 例を対象に、本剤 100、300 又は 1000mg を試験 1 日目に単回投与及び試験 3～13 日目に 1 日 1 回 11 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。

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。本剤反復投与 9 日目において、 t_{max} はそれぞれ 1.1、1.8 及び 1.4 時間、 C_{max} は 1900、3580 及び 7390ng/mL、 AUC_{0-24} は 11800、26500 及び 63200ng・h/mL であった。単回投与時と反復投与 9 日目の薬物動態パラメータを比較すると、 C_{max} の反復投与 9 日目/単回投与時の比はそれぞれ 1.09、1.11 及び 1.07、AUC は 1.04、1.11 及び 1.02 であり、反復投与によりエプレレノンの薬物動態は変化しないものと考えられ、蓄積性は認められなかった。

単回及び反復投与時の血漿中濃度推移



単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	*AUC (ng・h/mL)
単回投与	100	1.8±0.7	1750± 212	3.9±0.8	11300± 2620
	300	2.4±1.2	3230± 715	4.6±1.6	23900± 7930
	1000	2.0±1.3	6890± 910	8.7±4.2	62100± 11700
反復投与 9 日目	100	1.1±0.9	1900± 262	4.0±1.0	11800± 3210
	300	1.8±1.1	3580± 977	4.6±0.5	26500± 10400
	1000	1.4±0.6	7390± 1530	6.2±2.6	63200± 7730

平均値±標準偏差

n=8

※単回投与 (1 日目) : $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与 9 日目 : AUC_{0-24}

(3) 中毒域

該当資料なし

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

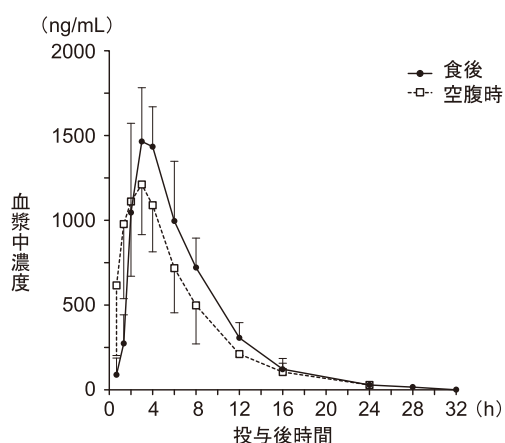
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁴⁰⁾

日本人健康成人男性 6 例に、2 期クロスオーバー法にて本剤 100mg を 1 日 1 回空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態を検討した。

投与後の血漿中濃度は空腹時及び食後投与群において速やかに上昇し、 t_{max} はそれぞれ 2.3 及び 3.2 時間であった。 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 9490 及び 11200 ng・h/mL、 C_{max} は 1330 及び 1530 ng/mL と食事による大きな影響は認められなかったが、統計学的有意差が認められた ($p < 0.01$, ANOVA)。

空腹時又は食後単回投与時の血漿中濃度推移



空腹時又は食後単回投与時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
空腹時	2.3 ± 0.8	1330 ± 236	3.54 ± 0.906	9490 ± 3320
食後	3.2 ± 0.4	1530 ± 263*	3.54 ± 0.570	11200 ± 2620*

平均値 ± 標準偏差

n=6

* $p < 0.01$ (ANOVA)

(参考：外国人データ)⁴¹⁾

①外国人健康成人男性 12 例に、2 期クロスオーバー法にて本剤 100mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した時の薬物動態について検討した。

本剤投与後、空腹時及び食後投与群において t_{max} はそれぞれ 1.29 及び 3.75 時間、 C_{max} は 1630 及び 1330 ng/mL であり、有意な差が認められたが ($p < 0.01$, ANOVA)、 AUC_{0-96} はそれぞれ 9200 及び 10200 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 3.37 及び 3.78 時間であり、有意な差は認められなかった。

②外国人健康成人 16 例に、本剤 100mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した時の薬物動態について検討した。

本剤投与後、空腹時及び食後投与群において t_{max} はそれぞれ 1.9 及び 2.6 時間であり、高脂肪食摂取群においてわずかに延長したが、 C_{max} はそれぞれ 1460 及び 1550 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 8420 及び 8800 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.8 及び 2.7 時間と同様の値であった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

2) 併用薬の影響 (外国人データ)

①ケトコナゾール (強力な CYP3A4 阻害薬) ⁴⁾

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_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.7 倍及び 5.4 倍増加した。

②エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、サキナビル、フルコナゾール及びクラリスロマイシン (CYP3A4 阻害薬) ^{4), 5)}

エリスロマイシン 500mg (1日2回)、ベラパミル塩酸塩 240mg (1日1回)、サキナビル 1200mg (1日3回)、フルコナゾール 200mg (1日1回) 及びクラリスロマイシン 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_{max} 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 ⁴²⁾

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 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍の増加であった。

④セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) ⁴³⁾

エプレレノン 100mg 及びセイヨウオトギリソウ 300mg (1日3回) を併用投与した時、エプレレノンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 0.7 倍及び 0.8 倍の減少であった。

[「VIII-7. 相互作用」の項参照]

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

<参考：ラット>^{※)}

雌雄ラットに ¹⁴C-エプレレノンを 15mg/kg にて単回静脈内及び経口投与した時の消失速度定数は、単回静脈内投与時の雄及び雌ラットにおいてそれぞれ 0.373 ± 0.031 、 $0.473 \pm 0.041h^{-1}$ 、経口投与時の雄及び雌ラットにおいてそれぞれ 0.676 ± 0.017 、 $0.502 \pm 0.006h^{-1}$ であった。

※) 社内資料

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(4) クリアランス

(外国人データ)¹¹⁾

外国人慢性心不全患者にエプレレノン 50mg を単回及び反復経口投与し、エプレレノンの経口投与後のクリアランスについて検討した結果、CL/F の平均値は第 1 日目：5.6L/h、第 7 日目：5.4L/h であった。

(5) 分布容積

(外国人データ)¹¹⁾

外国人慢性心不全患者にエプレレノン 50mg を単回及び反復経口投与し、エプレレノンの経口投与後の分布容積について検討した結果、見かけの分布容積 (V/F) の平均値は第 1 日目：45.5L、第 7 日目：34.6L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析法

(2) パラメータ変動要因

高血圧症 (外国人データ)

黒人及び白人の高血圧症患者の薬物動態を本剤 50mg 及び 100mg 1 日 1 回投与した時の血漿中濃度データを使用し、母集団薬物動態解析法で検討した。本剤の薬物動態は、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデルで記述された。性別、人種、糖尿病、エストロゲン療法、甲状腺療法、ヒスタミン₂受容体拮抗薬併用及びプロトンポンプ阻害薬併用の有無の影響を検討した結果、どの共変量も本剤の薬物動態に影響を及ぼさない事が示された。

慢性心不全

日本人慢性心不全患者の薬物動態を本剤 25~50mg 1 日 1 回投与もしくは 25mg 隔日投与した時の血漿中濃度データを使用し、母集団薬物動態解析法で検討した。本剤の薬物動態は、一次吸収及びラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルで記述された。年齢、性別、体重及びクレアチニンクリアランス* (CL_{cr}) の影響を検討した結果、CL_{cr} が 80mL/min から 50mL/min に低下した場合見かけのクリアランス (CL/F) は 25%低下すると推定された。また、体重が 80kg から 60kg に低下した場合、見かけの分布容積 (V/F) は 18%低下すると推定された。

*Cockcroft-Gault 式から算出される推定クレアチニンクリアランス

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

4. 吸収

(1) 吸収部位^{※)}

<参考：イヌ>

雌イヌ (n=4) にエプレレノン水溶液 7.5mg/kg を胃、十二指腸、空腸及び結腸から Chronic Intestinal Access Port (CIAP) を介して投与し、血漿中エプレレノン濃度推移を検討した結果、エプレレノンの吸収は十二指腸、空腸及び結腸のいずれも同程度であることが示された。

(2) 吸収率⁴⁴⁾

(外国人データ)

外国人健康成人男性を対象に、¹⁴C-エプレレノン 100mg を単回経口投与し、体内動態を検討した。その結果、エプレレノンは投与後速やかに吸収され、吸収率は66%以上であると考えられた。

(3) 腸肝循環^{※)}

<参考：ラット>

胆管カニュレーションを施した雌雄ラットに別の雌雄ラット(各n=3)の胆汁(¹⁴C-エプレレノンを20mg/kgにて単回経口投与して得られた胆汁)を十二指腸内投与した後の胆汁、尿及び糞中放射能排泄率を検討した。投与した胆汁中放射能に対する投与後48時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率は、雄ラットにおいてそれぞれ43.2%、5.9%及び43.2%、雌ラットにおいてそれぞれ73.8%、12.1%及び10.7%であった。以上より、再吸収率は雄ラットにおいて胆汁中放射能の少なくとも49.1%、雌ラットにおいては85.9%と考えられ、腸肝循環には性差が認められた。

※) 社内資料

(4) バイオアベイラビリティ

(外国人データ)⁴⁵⁾

外国人健康成人にエプレレノン 50mg を単回静脈内持続投与及び100mg を単回経口投与し、エプレレノンの経口投与後のバイオアベイラビリティについて検討した結果、その値は69.0%であった。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mg から投与を開始し、最大用量は1日1回25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性⁴⁶⁾

<参考：ラット>

Long-Evans 系雄性ラット (n=3) に¹⁴C-エプレレノン 20mg/kg を単回経口投与した 0.5 時間後における組織内放射能濃度は、血液で 4.90 μ g eq./g、脳で 0.516 μ g eq./g であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性⁴⁷⁾

<参考：ラット>

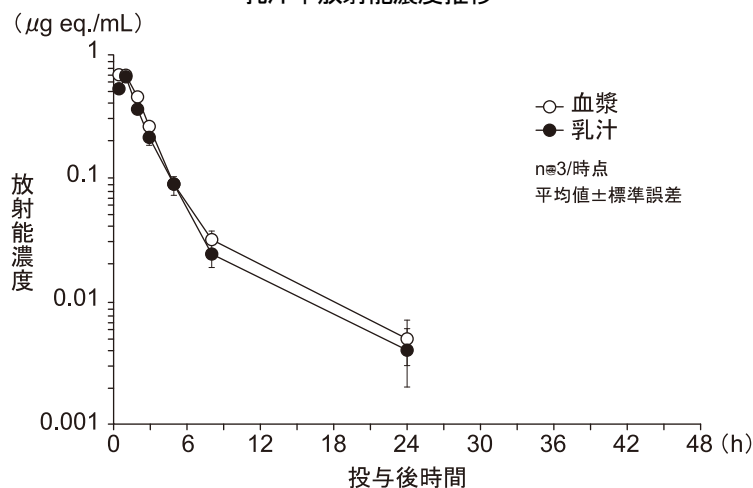
妊娠 6 日目のラット (n=4~5/群) に、エプレレノン 100、300 及び 1000mg/kg/日を妊娠 19 日目まで 1 日 1 回反復経口投与し、母体及び胎児ラット血漿中エプレレノン濃度を検討した。100mg/kg/日投与群では胎児の血漿中にエプレレノン検出されなかったが、300 及び 1000mg/kg/日投与群では母体血漿中濃度と同様又はそれ以上の濃度が検出され、エプレレノンは母体から胎児へ移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性⁴⁸⁾

<参考：ラット>

分娩後の授乳ラット (n=3) に¹⁴C-エプレレノン 2mg/kg を単回経口投与した時、血漿中放射能の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対する乳汁中のそれらの比はそれぞれ 0.96 及び 0.85 であり、薬物由来の放射能は速やかに乳汁へ移行し、その後血漿中放射能濃度と同様に消失することが示された。

分娩後授乳ラットにおける¹⁴C-エプレレノン 2mg/kg 単回経口投与時の平均血漿及び乳汁中放射能濃度推移



(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性⁴⁶⁾

<参考：ラット>

Long-Evans 系雄性ラット (n=3) に ¹⁴C-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高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低値を示した組織は眼（水晶体以外）、脳及び脊髄であった。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。

Long-Evans 系雄ラットにおける ¹⁴C-エプレレノン 20mg/kg 単回投与後の組織内濃度

組 織	組織内濃度 (μg eq./g)							
	0.5 時間	1 時間	3 時間	8 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間
血液	4.90	2.87	1.21	0.041	ND	ND	ND	ND
血漿	8.64	6.00	2.55	0.074	ND	ND	ND	ND
副腎	8.83	5.00	2.00	0.066	ND	ND	ND	ND
膀胱	5.92	8.97	8.05	0.267	ND	ND	ND	ND
大腿骨	2.10	1.59	0.613	0.075	0.005	ND	ND	ND
骨髄	4.37	2.91	1.33	0.092	ND	ND	ND	ND
脳	0.516	0.239	0.106	ND	ND	ND	ND	ND
屍体	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.006
盲腸	10.7	11.7	53.8	132	1.90	0.063	0.011	ND
眼（水晶体）	2.76	3.54	1.78	0.191	0.037	ND	ND	ND
眼（水晶体以外）	0.029	0.020	0.045	0.024	ND	ND	ND	ND
褐色脂肪	1.83	0.994	0.397	0.015	ND	ND	ND	ND
皮下脂肪	2.11	1.20	0.588	0.049	0.010	0.005	ND	ND
ハーダー腺	4.96	3.64	1.62	0.100	ND	ND	ND	ND
心臓	5.37	3.50	1.41	0.115	ND	ND	ND	ND
腎臓	10.1	7.55	3.18	0.174	0.036	0.023	0.023	ND
大腸	9.34	7.03	6.91	37.9	1.40	0.075	0.016	ND
肝臓	41.1	30.2	13.0	0.911	0.050	0.022	0.013	ND
肺	4.68	3.73	1.51	0.097	ND	ND	ND	ND
腸間膜リンパ節	2.89	2.09	1.32	0.639	ND	ND	ND	ND
大腿筋	4.36	3.63	1.55	0.068	ND	ND	ND	ND
脾臓	12.1	3.97	1.76	0.975	0.013	ND	ND	ND
脳下垂体	4.26	2.33	1.65	ND	ND	ND	ND	ND
前立腺	4.33	3.53	5.11	0.050	ND	ND	ND	ND
皮膚（白色）	4.47	3.33	1.26	0.060	ND	ND	ND	ND
皮膚（有色）	4.67	3.48	1.44	0.104	0.029	0.016	ND	ND
小腸	21.3	47.1	47.5	3.01	0.074	0.016	ND	ND
脊髄	0.63	0.388	0.121	ND	ND	ND	ND	ND
脾臓	4.17	2.59	1.06	0.027	ND	ND	ND	ND
胃	156	68.5	20.0	1.41	0.038	0.008	ND	ND
精巣	1.91	1.65	0.986	0.031	ND	ND	ND	ND
胸腺	4.33	2.86	1.17	0.022	ND	ND	ND	ND
甲状腺	5.95	3.08	1.70	ND	ND	ND	ND	ND
大静脈	8.89	3.06	1.16	0.123	ND	ND	ND	ND

NA：該当せず ND：検出されず
n=3、平均値

(6) 血漿蛋白結合率

1) *in vitro* ⁴⁹⁾

ヒト血漿を用いた *in vitro* 蛋白結合試験において、¹⁴C-エプレレノンの平均蛋白結合率は 0.02～60 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 α₁-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。

2) *in vivo* (外国人データ) ⁴⁴⁾

外国人健康成人男性に ¹⁴C-エプレレノン 100mg を単回投与し、血漿中蛋白結合率を限外濾過法にて検討した。投与後 1.5 時間における総放射能の平均血漿中蛋白結合率は 49.4%であった。

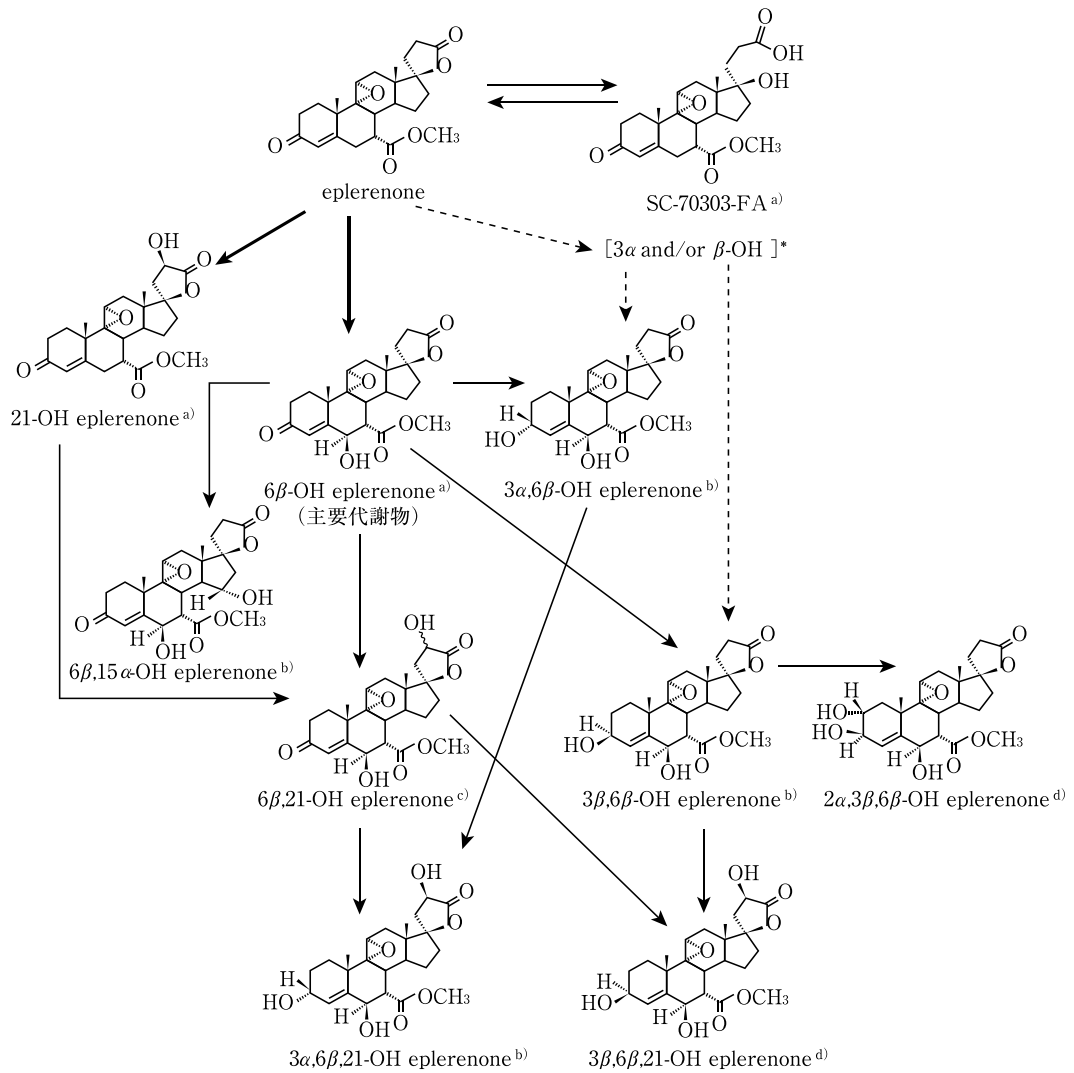
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 ^{44)、50)、51)、52)} (ラット、イヌ、マウス、ヒト)

¹⁴C-エプレレノンをラット、イヌ、マウス及びヒトに経口投与し、血漿及び尿糞中並びにラット胆汁中の代謝物の検索を行った結果、主な代謝部位は肝臓で、CYP3A4 により 6β 位が水酸化され、生成した代謝物はさらに水酸化を受けて代謝されると推定した。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

ラット、イヌ、マウス、ヒト（外国人データ）におけるエプレレノンの推定代謝経路



*: 同定されていない a) ヒト及びラット、イヌ、マウス b) ヒト及びラット c) ヒト及びラット、イヌ d) ヒト及びラット、マウス

*: 同定されていない

a) ヒト及びラット、イヌ、マウス b) ヒト及びラット c) ヒト及びラット、イヌ d) ヒト及びラット、マウス

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率⁵⁰⁾ (*in vitro*)

代謝酵素の寄与

ヒトチトクロム P450 (CYP) 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の cDNA 発現系細胞由来マイクロゾームと ¹⁴C-エプレレノンとのインキュベーションを行なった結果、エプレレノンは CYP3A4 により代謝され、その他の CYP 分子種では代謝されなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (*in vitro*)⁴⁴⁾

エプレレノンの主な代謝物は 6β-OH 体であった。

in vitro における 6β-OH 体のヒトミネラルコルチコイド受容体に対する作用は、エプレレノンと比較して 1/25 以下であった。

7. 排泄

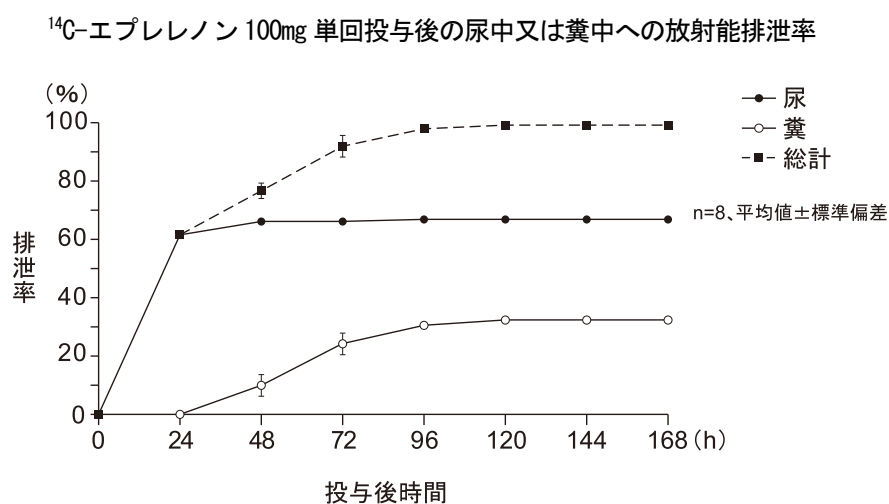
(1) 排泄部位及び経路⁴⁴⁾

尿及び糞中

(2) 排泄率

(参考：外国人データ)⁴⁴⁾

外国人健康成人男性 8 例に ¹⁴C-エプレレノン 100mg を単回経口投与した後の尿及び糞を用いて排泄率を検討した。その結果、放射能は大部分が投与 24 時間後までに尿中又は糞中に排泄され、168 時間までに回収された放射能は 98.5%であった。総放射能として尿中及び糞中に排泄された割合はそれぞれ投与放射能の 66.6%、32.0%であった。投与量の 2.5%が未変化体として尿糞中に回収された。



(3) 排泄速度

該当資料なし

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*)⁵³⁾

Caco-2 細胞単層膜におけるエプレレノンの flux ratio は、P-糖蛋白 (P-gp) の陰性対照物質であるマンニトールと同様で約 1 であったことから、エプレレノンは P-gp の基質ではないことが示された。

また、Caco-2 細胞単層膜及び MDR1 cDNA を導入した Caco-2 細胞を用いて、エプレレノン (50 及び 200 μ M) 存在下で阻害作用について検討した結果、P-gp の阻害剤のケトコナゾール及びベラパミル (約 50% の阻害) と比較して、50 μ M の濃度では P-gp の阻害作用はなかったが、200 μ M の濃度で弱い阻害作用を示し (約 32% の阻害)、 IC_{50} 値は 200 μ M 以上であることが示された。ヒトに臨床用量である 50mg を 5 日間投与した時 (058 試験)、ヒト消化管における管腔内での予測最高濃度は 483 μ M と予測最高濃度/ IC_{50} は 2.4 以下となることから、消化管における P-gp の *in vivo* での阻害作用は低いと考えられた。また、定常状態での総 C_{max} は 3.42 μ M であり、総 C_{max}/IC_{50} は 0.017 と 0.1 以下であることから、腎臓における P-gp の *in vivo* での阻害についても否定できると考えられた。

よって、エプレレノンは P-gp の基質ではなく、阻害作用も認められない。

9. 透析等による除去率

エプレレノンは血液透析では除去されない。

「VII-10. (3) 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照。

10. 特定の背景を有する患者

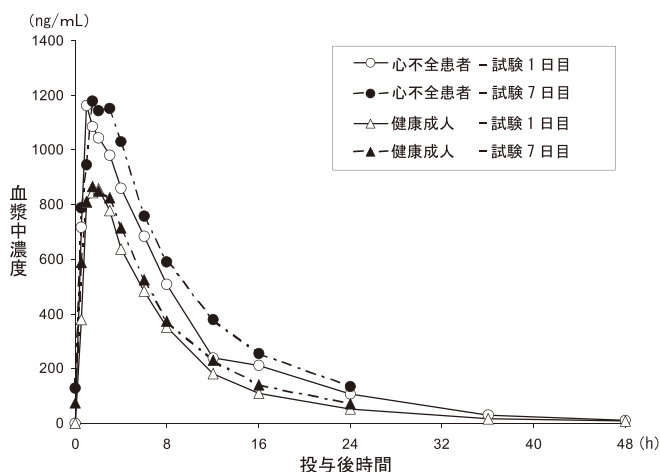
(1) 慢性心不全患者における薬物動態（外国人データ）¹¹⁾

心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ）8例及び健康成人8例を対象に、本剤50mgを試験1日目に単回経口投与し、試験3～7日目に1日1回5日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した（NYHA 心機能分類は「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照）。各健康成人は心不全患者と性別、年齢（±10歳）及び体重（±30%）を一致させた。

単回投与後、心不全患者及び健康成人において、 t_{max} は1.61及び1.58時間であった。 C_{max} はそれぞれ1180.86及び1011.14ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ では8957.38及び6961.13ng・h/mLと健康成人と比較して、それぞれ29%及び7%高値を示した。

反復投与5日目において、心不全患者及び健康成人の t_{max} は1.55及び1.76時間であった。 C_{max} はそれぞれ1277.44及び984.86ng/mL、 AUC_{0-24} では9331.42及び6776.82ng・h/mLと健康成人と比較して、それぞれ38%及び30%高値を示した。

単回及び反復投与時の血漿中濃度推移



単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	*AUC (ng・h/mL)
単回投与	健康成人	1.58	1011.14	5.23	6961.13
	心不全患者 (NYHA 心機能分類Ⅱ-Ⅳ)	1.61	1080.86	6.22	8957.38
反復投与	健康成人	1.76	984.86	—	6776.82
	心不全患者 (NYHA 心機能分類Ⅱ-Ⅳ)	1.55	1277.44	—	9331.42

ANCOVA モデルに基づく最小二乗平均値

n=16

※単回投与： $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与： AUC_{0-24}

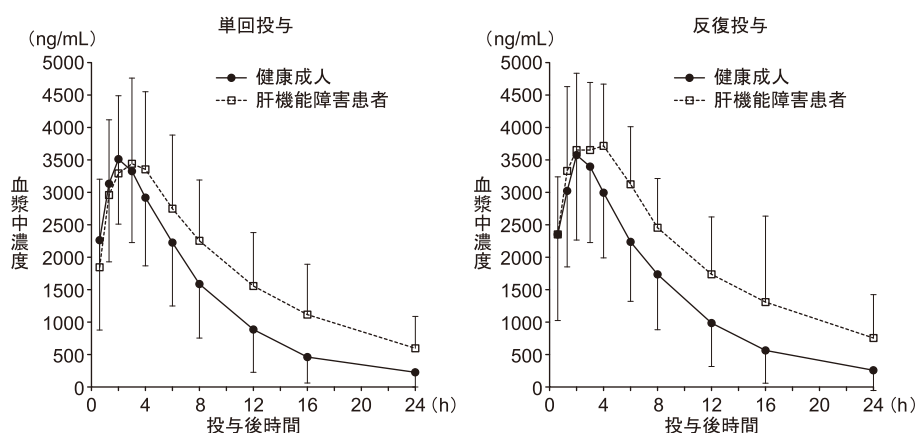
注) 国内における本剤の用法及び用量：慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）⁵⁴⁾

外国人健康成人 17 例及び中等度（Child-Pugh 分類クラス B*）の肝機能障害患者 18 例に、本剤 400mg を試験 1 日目に単回経口投与及び試験 3～7 日目に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。

本剤反復投与 5 日目において、健康成人及び肝機能障害患者の t_{max} はそれぞれ 2.12 及び 2.81 時間、 C_{max} は 3880 及び 4170ng/mL と同様の値を示した。AUC₀₋₂₄ は 33800 及び 48800ng・h/mL であり、肝機能障害患者における反復投与後の AUC₀₋₂₄ は健康成人と比較し、約 1.4 倍有意に高値を示した (p<0.05、ANCOVA)。

単回及び反復投与時の血漿中濃度推移



単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	*AUC (ng・h/mL)
単回投与	健康成人	2.03±1.01	3840±1090	6.31±2.35	31000±12000
	肝機能障害患者	2.56±1.08	3790±1350	6.78±1.73	51400±23900*
反復投与	健康成人	2.12±1.04	3880±1290	7.61±2.03	33800±15900
	肝機能障害患者	2.81±1.43	4170±1120	8.07±2.15	48800±16000*

平均値±標準偏差

健康成人：n=17、肝機能障害患者：n=18

*単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC₀₋₂₄

*p<0.05 (ANCOVA)

*Child-Pugh 分類：肝硬変の重症度について用いられる分類

Child-Pugh スコアによる重症度⁵⁵⁾

	スコア		
	1	2	3
脳症 (グレード)	—	1-2	3-4
腹水	—	軽度	中等度
血清ビリルビン (mg/dL)	<2	2-3	>3
[原発性胆汁性肝硬変の場合]	[<4]	[4-10]	[>10]
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
プロトロンビン時間	1-4 秒延長	4-10 秒延長	>10 秒延長

各スコアを合計して診断する。Child A：5～6 ポイント、Child B：7～9 ポイント、Child C：10～15 ポイント

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(3) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）⁵⁶⁾

外国人健康成人 31 例及び腎機能障害患者 33 例に、本剤 100mg を試験 1 日目に単回経口投与及び試験 4～8 日目に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。

本剤反復投与 5 日目において、健康成人及び腎機能障害患者の t_{max} は約 1～2 時間を示した。 C_{max} はすべての投与群において、約 1600～2200ng/mL を示し、健康成人と腎機能障害患者間に有意な差は認められなかった ($p>0.05$, ANOVA)。 AUC_{0-24} は、軽度及び中等度腎機能障害患者において約 12000～13000ng・h/mL を示し、健康成人に対する比率はそれぞれ約 1.0 及び 1.1 であり、有意な差は認められなかった ($p>0.05$, ANOVA)。重度腎機能障害患者では健康成人よりも約 1.3 倍高値を示し、また血液透析患者では 19%低値を示したものの、両者とも有意な差は認められなかった ($p>0.05$, ANOVA)。

腎機能障害患者及び健康成人における薬物動態パラメータ

反 復 投 与 5 日 目	対象*	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)
	健康成人	1.57±0.610	1870±519	11700±2530	8.89±1.98
	軽度 腎機能障害患者	2.29±0.953	1670±493	12000±5430	10.1 ±4.72
	健康成人	1.59±0.566	1560±466	11400±4190	9.75±3.16
	中等度 腎機能障害患者	2.00±0.901	1650±526	13300±7120	9.53±4.74
	健康成人	2.26±1.03	1780±500	12200±4430	9.16±3.22
	重度 腎機能障害患者	2.10±0.998	2160±701	16000±5790	6.96±2.44
	健康成人	2.14±0.627	1590±292	9120±2220	11.5 ±2.80
血液透析 患者	1.11±0.647*	1710±355	7330±1630	14.3 ±3.23	

平均値±標準偏差

各腎機能障害患者:n=7～9、健康成人:n=7～8

CL/F (CL: 全身クリアランス、F: バイオアベイラビリティ)

* $p<0.05$ (ANCOVA)

※腎機能別に、健康成人 (CLcr>80mL/min)、軽度腎機能障害患者 (CLcr=50～80mL/min)、中等度腎機能障害患者 (CLcr=30～49mL/min)、重度腎機能障害患者 (CLcr<30mL/min) に分けた。

注) 国内における本剤の効能又は効果、用法及び用量: 高血圧症、慢性心不全 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者) を対象に、高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

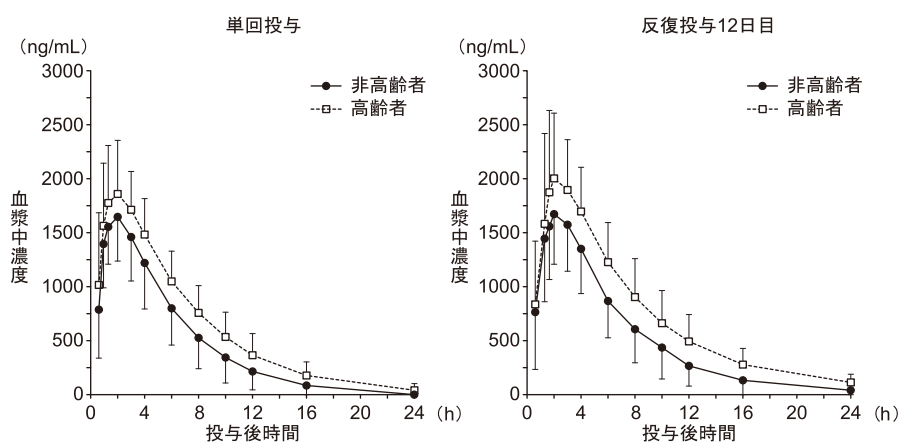
(4) 高齢者への影響 (外国人データ)⁵⁷⁾

外国人健康非高齢者 (年齢 22~45 歳) 及び健康高齢者 (年齢 65~76 歳) 48 例を対象に、本剤 100mg を試験 1 日目に単回経口投与及び試験 3~14 日目に 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。

単回投与後、高齢者及び非高齢者群において t_{max} は 1.81 及び 1.75 時間であった。

C_{max} はそれぞれ 1990 及び 1770ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ では 15200 及び 11300ng・h/mL と高齢者がそれぞれ約 1.1 倍、約 1.4 倍高値を示した。反復投与 12 日目に於いて、高齢者及び非高齢者群の t_{max} は 2.06 及び 1.96 時間であった。 C_{max} はそれぞれ 2220 及び 1860ng/mL、 AUC_{0-24} では 16900 及び 11900ng・h/mL であり、それぞれ高齢者が 22%及び 45%有意に高値を示した ($p < 0.01$ 、ANCOVA)。

単回又は反復投与時の血漿中濃度推移



単回又は反復投与時の薬物動態パラメータ

		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	*AUC (ng・h/mL)
単回投与	高齢者	1.81 ± 0.704	1990 ± 370*	4.24 ± 1.18	15200 ± 4800**
	非高齢者	1.75 ± 0.722	1770 ± 341	3.74 ± 2.10	11300 ± 4310
反復投与 12 日目	高齢者	2.06 ± 0.888	2220 ± 541**	—	16900 ± 5320***
	非高齢者	1.96 ± 0.896	1860 ± 419	—	11900 ± 4520

平均値 ± 標準偏差

各 n=24

※単回投与: $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与 12 日目: AUC_{0-24} 、—: 算出せず

* $p < 0.029$ 、** $p < 0.005$ 、*** $p < 0.001$ (ANCOVA)

11. その他

該当資料なし

注) 国内における本剤の用法及び量: 高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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 5.0mEq/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。]
- 2.3 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 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 [9.3.1 参照]
- 2.5 カリウム保持性利尿薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.6 イトラコナゾール、リトナビル含有製剤及びエンシトレルビル フマル酸を投与中の患者 [10.1 参照]

〈高血圧症〉

- 2.7 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。]
- 2.8 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50mL/分未満）のある患者 [9.2.3 参照]
- 2.9 カリウム製剤を投与中の患者 [10.1 参照]

〈解説〉

効能又は効果によって、禁忌が異なる患者背景は以下のとおりであるため注意すること。

患者背景	効能又は効果	慢性心不全	高血圧症
	腎機能障害のある患者	重度 中等度	禁忌 投与対象（慎重投与）
微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者		投与対象（慎重投与）	
カリウム製剤を投与中の患者		投与対象（慎重投与・併用注意）	

〈効能共通〉

- 2.1 一般的な注意事項として設定した。本剤に対して過敏症の既往のある患者では、再投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。したがって、本剤の投与に際しては問診を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴があることが判明した場合には、本剤を投与しないこと。

2.2 本剤は腎遠位尿細管及び集合管上皮細胞における Na⁺再吸収促進、K⁺排泄促進の作用を有するアルドステロンを阻害するため、高カリウム血症が増悪する可能性があることから設定した。高カリウム血症の定義については統一された値はないが、血清カリウム値が 5.0mEq/L 以上⁵⁸⁾ あるいは 5.5mEq/L を超える⁵⁹⁾ 等の基準が一般的に用いられている。

また、高カリウム血症はときに致死性の不整脈など重篤な症状を引き起こす場合があるため⁶⁰⁾、より安全な使用のために、高カリウム血症の患者もしくは投与前の血清カリウム値が 5.0mEq/L を超えている患者に対しては本剤の投与を禁忌とした〔高カリウム血症については「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照〕。

2.3 一般に腎障害患者に対し降圧作用を有する薬を投与すると降圧により腎血流量が減少し、さらに腎機能を悪化させる可能性がある。

高血圧症については、国内及び外国の二重盲検比較試験において、中等度以上の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50mL/分未満）で、クレアチニンクリアランスの低下に伴い血清カリウム値上昇のリスクが増加する傾向がみられたため、中等度以上の腎機能低下患者への投与を禁忌としている。

一方、慢性心不全患者では腎機能が低下している患者が多く認められ、かつ心不全は生活習慣病である高血圧症と異なり、生命予後に直接関わる疾患であるため、適切に安全管理を行いながら腎機能障害患者に本剤を投与することは有用であると考え、外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EMPHASIS-HF 試験）と同様に日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験において、eGFR30mL/分/1.73m²以上 50mL/分/1.73m²未満の中等度の腎機能障害患者も投与対象とした。これらの試験の結果、慢性心不全患者では中等度の腎機能障害患者に投与することが可能と判断されたため、慢性心不全では重度の腎機能障害患者を禁忌とした。

以上より、高血圧症では中等度以上（クレアチニンクリアランス 50mL/分未満）の、慢性心不全においては重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者への本剤の投与を禁忌とした〔「VII-10. (3) 腎機能障害患者における薬物動態」の項参照〕。

2.4 本剤は主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害、特に重篤な肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。軽度～中等度肝機能障害患者に対する本剤の影響を検討した試験では肝機能への悪影響は認められなかったが⁵⁴⁾〔「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照〕、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類*クラス C の肝硬変に相当）のある患者では、本剤投与時の薬物動態及び安全性の検討はされておらず、血清カリウム値等の電解質異常が発現するおそれがあるため、重度の肝機能障害のある患者に対しては本剤を投与しないこと。

*Child-Pugh 分類：肝硬変の重症度について用いられる分類

2.5 本剤の作用機序より、カリウム保持性利尿薬との併用により高カリウム血症を誘発する可能性があることから、高血圧症においては、カリウム保持性利尿薬及びカリウム製剤を併用禁忌と設定した。一方、過剰な体液貯留を伴う心不全患者の治療においては利尿を促進する必要があり、その過程において低カリウム血症を発症する懸念があるため、カリウム製剤の投与が必要となる場合がある。慢性心不全患者における医療ニーズ及び血清カリウム値の推移を継続的にモニタリングしながらエプレレノンの用量を調節することで高カリウム血症のリスクを最小化できると考えることから、慢性心不全の適応においては、カリウム保持性利尿薬を禁忌に、カリウム製剤を慎重投与及び併用注意と設定した。エサキセレノン（選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー）の添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項に、アルドステロン拮抗剤（エプレレノン）が記載されており、併用により血清カリウム値が上昇する可能性があることから、注意喚起を行うこととした。

2.6 本剤とケトコナゾール（経口剤：本邦未発売）の併用により、本剤の $AUC_{0-\infty}$ が約 5.4 倍、 C_{max} が約 1.7 倍増加した⁴⁾。本剤は主として CYP3A4 により代謝され、一般に強力な CYP3A4 阻害薬として知られるケトコナゾールと同程度の CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾール、リトナビル含有製剤及びエンシトレルビル フマル酸と本剤を併用した場合も同様に本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、本剤との併用は禁忌とした〔「VIII-7. 相互作用」の項参照〕。

〈高血圧症〉

2.7 外国において微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病高血圧患者 266 例を対象に、本剤 50～200mg/日、エナラプリル 10～40mg/日又は両剤（本剤 50～200mg/日＋エナラプリル 10mg）を 24 週間投与したところ、高カリウム血症の発現頻度は本剤群 16.1%でエナラプリル群 6.0%よりも有意に高く、併用群では 24.1%であった。

以上より、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う 2 型糖尿病高血圧症患者に本剤を投与した場合、高カリウム血症を誘発させるおそれがあることから、本剤の投与を禁忌とした。

なお、慢性心不全においては、日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験及び外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EPHESUS 試験）において、全体的な有効性の評価項目と安全性について、全体集団と明らかに異なる傾向は認められず、蛋白尿を伴う糖尿病を合併した慢性心不全患者においても本剤は有用であると考えことから、慢性心不全では禁忌の対象とはしていない。

2.8 〈効能共通〉の 2.3 参照

2.9 〈効能共通〉の 2.5 参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[7.4、11.1.1 参照]
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

〈解説〉

- 8.1 適切な血清カリウム値の測定時期及び間隔を検討するため、高血圧症患者を対象とした国内外臨床試験14試験の対象患者のうち、本剤単独投与又は併用投与を受けた軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50～70mL/分）の血清カリウム値上昇の初回発現時期を検討した。その結果、血清カリウム値上昇が認められた患者の半数以上において、本剤投与開始4週間以内あるいは増量後4週間以内に初回の血清カリウム値上昇が認められた。
- 本剤の作用機序より血清カリウム値上昇が起こる可能性は否定できないことから、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。

血清カリウム値上昇発現頻度（クレアチニンクリアランス 50～70mL/分の患者）

血清カリウム値	本剤単独投与 (160例)	本剤併用投与 (68例)	実薬対照 ^{a)} (118例)
K>5.5mEq/L	12/160 (7.5%)	8/68 (11.8%)	4/118 (3.4%)
投与開始4週間以内あるいは増量後4週間以内に血清カリウム値上昇(>5.5)が発現した患者	8/12 (66.7%)	5/8 (62.5%)	1/4 (25.0%)
K≥6.0mEq/L	4/160 (2.5%)	2/68 (2.9%)	1/118 (0.8%)
投与開始4週間以内あるいは増量後4週間以内に血清カリウム値上昇(≥6.0)が発現した患者	1/4 (25.0%)	2/2 (100.0%)	0/1 (0.0%)

(国内外の二重盲検比較試験14試験の集計)

a) 対照薬：エナラプリル、ロサルタン、アムロジピン

- 8.2 高血圧症患者を対象とした国内長期投与試験における有害事象にて、ALT上昇11.5%、AST上昇10.6%が認められたこと¹⁶⁾、また試験期間が1年以上の国内外臨床試験において、ALTが50U/L以上となった症例のうち初回発現時期が本剤の投与開始後1ヵ月以内であった症例が約30%であったことを考慮し、本剤投与開始後1ヵ月を目処に肝機能検査を行い、その後も定期的に観察すること。
- 8.3 高血圧症、慢性心不全共に国内外の臨床試験において、血清ナトリウム値が130mEq/L未満に低下した症例が報告されており、有害事象として報告があることから「その他の副作用」の項に副作用として低ナトリウム血症を記載している[「Ⅷ-8. (2) その他の副作用」の項参照]。本剤の薬理作用から血清ナトリウム値の低下が考えられること、血清ナトリウム値の平均変化量に用量依存性が認められること等から、本剤を投与する際には血清ナトリウム値を定期的に観察すること。

- 8.4 本剤の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 [「VIII-8. (2) その他の副作用」の項参照]、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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈慢性心不全〉

9.1.1 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者

より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

〈解説〉

- 9.1.1 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では血清カリウム値上昇の発現リスクが高く、1ヵ月後以降も頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈効能共通〉

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者

投与しないこと。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。 [2.3 参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害のある患者

より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

〈高血圧症〉

9.2.3 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50mL/分未満）のある患者

投与しないこと。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。 [2.8 参照]

〈慢性心不全〉

9.2.4 中等度の腎機能障害のある患者

より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

〈解説〉

〈効能共通〉

- 9.2 腎機能が低下するとカリウム排泄が低下し、高カリウム血症を引き起こす可能性がある。高血圧症患者においては中等度以上の腎機能障害患者及び微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者を、また慢性心不全においては重度の腎機能障害患者を禁忌とした上で、高血圧症患者においては軽度の、慢性心不全においては軽度及び中等度の腎機能障害のある患者に対しては、安全性を考慮して血清カリウム値を定期的に観察することにより、高カリウム血症発現のリスクを軽減できると考えた [「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照]。

- 9.2.1 腎機能障害のある患者では血清カリウム値上昇の発現リスクが高く、1ヵ月後以降も頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意が必要である。

〈慢性心不全〉

- 9.2.4 「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項及び本項「〈効能共通〉9.2.1」参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 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

投与しないこと。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。〔2.4 参照〕

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まるおそれがある。

〈解説〉

〈効能共通〉

- 9.3.1 本剤は主に肝臓で代謝されるため、試験を実施していない重度の肝機能障害を有する患者では血中濃度が上昇する可能性が否定できないことから重度の肝機能障害患者を禁忌とした〔「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照〕。

- 9.3.2 中等度の肝機能障害患者については、本剤 400mg を反復投与した場合、定常状態において、肝機能正常者に比し C_{max} に有意差は認められず、 AUC_{0-24} は 42% 増加したが、安全性については 5.5mEq/L を超える血清カリウム値の上昇は認められず、その他の安全性項目においても特に問題となる事項は認められなかった⁵⁴⁾。

高血圧症患者における国内外第 II / III 相臨床試験では急性又は慢性肝疾患患者を除外して実施しているが、肝疾患の病歴の有無による層別解析の結果からは、肝疾患が本剤による高カリウム血症の発現を高める要因であるという結果は示されなかった。しかし、十分な経験例がないことから、一般的注意として血清カリウム値上昇等の電解質異常に注意するよう注意喚起を行うことが適切と考えられる〔「VIII-2. 禁忌内容とその理由」及び「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照〕。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠ラット及びウサギにエプレ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胚数の増加が認められた。

〈解説〉

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠ラット及びウサギにエプレレノンを経口投与した試験において、エプレレノンは胎児に移行が認められたが、いずれの妊娠動物においても催奇形性は認められなかった。しかし、ウサギでは早期吸収胚数の増加が胎児毒性として認められている^{61)、62)}。以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する際には、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〔VII-5. 分布〕の項参照〕。

〔参考〕

胎児への移行性 (ラット)

妊娠 6 日目のラットにエプレレノンを 100、300 及び 1000mg/kg/日にて 1 日 1 回反復経口投与した時の妊娠 19 日目及び 20 日目における母体及び胎児ラット血漿中エプレレノン濃度を検討した。妊娠 20 日目の投与後 1 時間における胎児の血漿中には母体の血漿中濃度と同程度のエプレレノンが検出された。また、100mg/kg/日投与群では妊娠 19 日目の投与後 24 時間の母体血漿中にはエプレレノンが検出されたが、300、1000mg/kg/日投与群においては妊娠 19 日目の投与後 24 時間における胎児の血漿中にエプレレノンが検出され、いずれも母体の血漿中濃度と同様な値又はそれ以上の値を示した。以上より、エプレレノンを投与された妊娠ラットにおいてエプレレノンは母体から胎児へ移行することが示された。

エプレレノン 1 日 1 回反復経口投与時の
妊娠 19 日目及び 20 日目における母体及び胎児ラット血漿中エプレレノン濃度

	投与量 (mg/kg)	投与後 時間 (時間)	母体			胎児		
			平均値 (μ g/mL)	標準 誤差	N ^{a)}	平均値 (μ g/mL)	標準 誤差	N ^{b)}
妊娠 19 日目	100	24	0.0298	0.00973	4	0	0	3
	300	24	0.0358	0.0149	4	0.0220	0.0220	4
	1000	24	0.472	0.0972	4	0.479	— ^{c)}	2
妊娠 20 日目	100	1	5.66	0.284	5	4.52	0.420	5
	300	1	8.86	1.43	5	6.77	1.24	5
	1000	1	23.3	4.21	5	16.4	3.10	5

a) 母体の数、b) 同ラットより得られた胎児からプールされた血漿試料の数、c) n=2 のため算出せず

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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 ^{14}C -エプレ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。

〈解説〉

本剤の授乳婦における乳汁中移行性については不明だが、分娩後の哺育中ラットに ^{14}C -エプレレノンを経口投与した後の薬物由来の放射能は乳汁に移行することが報告されている。以上のことから、授乳中の女性への本剤の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること [「VII-5. 分布」の項参照]。

[参考]

乳汁への移行性 (ラット)

分娩後の授乳ラットに ^{14}C -エプレレノン 2mg/kg を単回経口投与した時、血漿の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ に対する乳汁のそれらの比はそれぞれ 0.96 及び 0.85 であり、薬物由来の放射能は速やかに乳汁へ移行し、その後血漿中放射能濃度と同様に消失した。

分娩後の授乳ラットに ^{14}C -エプレレノン 2mg/kg にて
単回経口投与した後の血漿及び乳汁中平均総放射能の薬物動態パラメータ

試料	C_{max} ($\mu\text{g eq. /mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g eq.} \cdot$ h/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq.} \cdot$ h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
血漿	0.675	0.5	2.22	2.25	5.03
乳汁	0.650	1.0	1.89	1.92	4.78

(n=3/時点)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。また、小児及び成人高血圧症患者での薬物動態の差を検討した結果、体重によって説明することができない差は認められなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

9.8.2 より頻回に血清カリウム値を測定すること。一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

〈解説〉

9.8.1 「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（平成9年4月25日薬発第607号）に従って設定した。

〔参考〕

降圧目標の設定や降圧薬の選択のために把握すべき病態—高血圧治療ガイドライン2019より—⁶³⁾ 高齢者は無症候性の臓器障害を複数有することが少なくない。また、高齢者では降圧目標や降圧スピードにこの設定において個別に判断すべき病態や、降圧薬の選択において把握しておくべき病態が存在する。

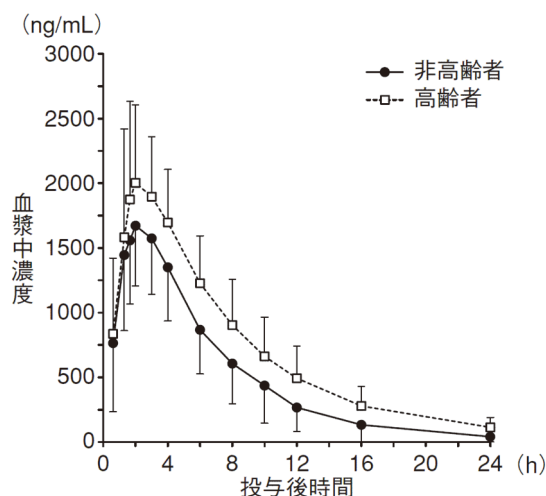
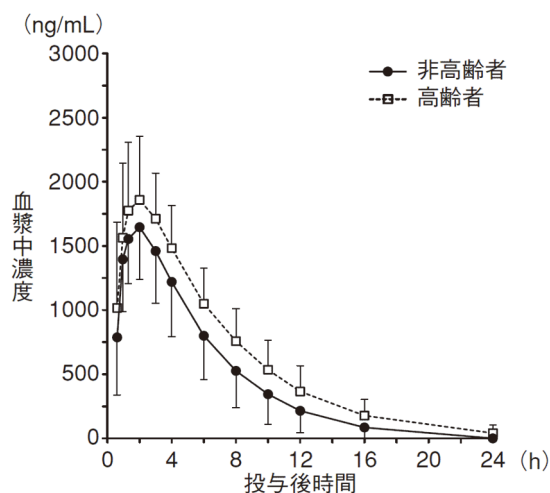
9.8.2 高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多いことから、投与にあたっては血清カリウム値を定期的に観察することが望ましいと考え設定した [「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照]。

〔参考：外国人データ〕

高齢者における薬物動態⁴³⁾

外国人の健康非高齢者24例(22~45歳)、健康高齢者24例(65~76歳)を対象に、本剤100mg/日を試験1日目に単回投与及び試験3~12日目に1日1回12日間反復経口投与した時の本剤の薬物動態を検討した。その結果、反復投与後、非高齢者に比較して高齢者の定常状態における本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ22%及び45%高値を示した。

健康高齢者及び健康非高齢者における100mg/日単回及び反復投与時の血漿中エプレレノン濃度推移
単回投与 反復投与



健康高齢者及び健康非高齢者における 100mg/日単回及び反復投与時のエプレレノンの薬物動態パラメータ

	対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC [※] (ng・h/mL)
単回投与	高齢者	1.81±0.704	1990±370	4.24±1.18	15200±4800
	非高齢者	1.75±0.722	1770±341	3.74±2.10	11300±4310
反復投与	高齢者	2.06±0.888	2220±541	—	16900±5320
	非高齢者	1.96±0.896	1860±419	—	11900±4520

平均値±標準偏差、n=24、—：算出せず

※単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC₀₋₂₄

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

〈解説〉

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 により代謝される⁵⁴⁾。なお、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ため、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈効能共通〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿薬 スピロラクトン（アルダクトン A） トリアムテレン（トリテレン） カンレノ酸カリウム（ソルダクトン） ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 エサキセレノン（ミネプロ） [2.5 参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル含有製剤（ノービア、パキロビッド） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） [2.6、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	強力な CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害する。

〈高血圧症〉

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 グルコン酸カリウム（グルコンサン K） アスパラギン酸カリウム（アスパラカリウム、アスパラ） ヨウ化カリウム 酢酸カリウム [2.9 参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

〈解説〉

〈効能共通〉

1) カリウム保持性利尿薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬との相互作用

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

2) イトラコナゾール、リトナビル含有製剤、エンシトレルビル フマル酸との相互作用

外国人の健康成人男性 18 例を対象に、2 期クロスオーバー法にてケトコナゾール（経口剤：本邦未発売）200mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復投与し、7 日目に本剤 100mg/日を併用単回投与した時の、ケトコナゾールが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した⁴⁾。その結果、本剤の単独投与時に比較して、ケトコナゾール併用時では、本剤の AUC_{0-∞}は約 5.4 倍、C_{max}は約 1.7 倍に増加し、これらの増加はいずれも有意であった。

よって、ケトコナゾール及びケトコナゾールと同程度の CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾール、リトナビル含有製剤及びエンシトレルビル フマル酸と本剤を併用した場合も同様に本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、本邦未発売のケトコナゾール（経口剤）を除くイトラコナゾール、リトナビル含有製剤及びエンシトレルビル フマル酸を併用禁忌に設定した [「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照]。

本剤の薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響

	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
本剤単独 (+プラセボ)	10200±3830	1580±323	1.72±0.64	3.63±1.29	10.8±3.0
本剤 +ケトコナゾール併用	53700±12600	2680±625	2.53±0.86	9.21±2.02	1.95±0.41
ケトコナゾール併用/ 本剤単独 (比)*	5.414*	1.681*	—	—	0.185*

平均値±標準偏差、n=18、—：算出せず、*p<0.001 (ANCOVA)

※各パラメータの対数変換値を用いて算出した最小二乗平均の比

〈高血圧症〉

カリウム製剤との相互作用

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

〈効能共通〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害薬 カプトプリル エナラプリルマレイン酸塩 リシノプリル水和物等 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チル バルサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス水和物 ドロスピレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
フィネレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるため、治療上必要と判断される場合にのみ併用すること。 併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察すること。	
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 サキナビルメシル酸塩 ベラパミル塩酸塩等 [7.1、16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるため、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4 誘導薬 デキサメタゾン フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.4 参照]	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オトギリソウ含有食品を摂取しないことが望ましい。	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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いわれているため、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、腎機能障害患者における重度の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によって、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。	ミトタンの薬効を類薬（スピロラクトン）が阻害するとの報告がある。

〈慢性心不全〉

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 グルコン酸カリウム アスパラギン酸カリウム ヨウ化カリウム 酢酸カリウム等	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。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

〈解説〉

〈効能共通〉

1) ACE 阻害薬、ARB、アリスキレン、シクロスポリン、タクロリムス、ドロスピレノン、フィネレノンとの相互作用

①ACE 阻害薬、ARB

ACE 阻害薬及び ARB は、本剤と同様にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) に作用することで、腎からのカリウム排泄を低下させ、血清カリウム貯留作用を上昇させる可能性があるため、本剤と併用することによりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。したがって、併用時には、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 [血清カリウム値の定期的な観察については「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照]。

[参考]

本態性高血圧症患者における本剤と ACE 阻害薬、ARB の併用による血清カリウム値の平均変化量

ACE 阻害薬、ARB の単独投与で血圧コントロールが不十分な軽度～中等度の外国人本態性高血圧症患者 341 例を対象に、本剤 50～100mg/日を 8 週間併用投与し、本剤併用投与の有効性・安全性をプラセボ対照二重盲検法にて検討した¹⁰⁾。その結果、有害事象の発現率に本剤併用群とプラセボ併用群の間に差はなく、また、本剤の併用による高カリウム血症発現率の増加は認められなかった。

ACE 阻害薬及び ARB 併用投与時の血清カリウム値の平均変化量

	ACE 阻害薬		ARB	
	プラセボ併用 (n=89)	本剤併用 (n=84)	プラセボ併用 (n=78)	本剤併用 (n=82)
ベースライン値 (mmol/L)	4.36	4.32	4.29	4.31
変化量 (mmol/L)	0.06±0.04	0.14±0.04	0.05±0.03	0.20±0.04*

*p<0.05 (ANCOVA)、平均値±標準誤差

②アリスキレン

アリスキレンフマル酸塩錠（直接的レニン阻害剤）の添付文書の「相互作用（併用注意）」の項に「カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリアムテレン等）」が記載されており、併用により血清カリウム値が上昇する可能性があることから、注意喚起を行うこととした。

③シクロスポリン、タクロリムス

本剤の作用機序から、シクロスポリン又はタクロリムスの併用により、血清カリウム値が上昇するおそれがあることから併用注意とした。

④ドロスピレノン

ドロスピレノンは、抗ミネラルコルチコイド作用を有しており、血清カリウム値が高い患者や腎機能障害患者ではカリウム保持性利尿薬との併用により、高カリウム血症を誘発する可能性がある。また、エプレレノンはカリウム保持性利尿薬と同様にアルドステロンの作用を阻害し、高カリウム血症を引き起こす可能性がある。併用時に高カリウム血症発現に関する注意喚起が必要と考え併用注意とした。

⑤フィネレノン

フィネレノン（非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬）の添付文書の「併用注意」の項に本剤の有効成分であるエプレレノンが記載されており、併用により血清カリウム値の上昇および高カリウム血症が発現するおそれがあることから、注意喚起を行うこととした。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

2) CYP3A4 阻害薬との相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。CYP3A4 阻害薬である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、ベラパミル塩酸塩と本剤を併用した時の薬物動態の結果から、これらの CYP3A4 阻害薬と併用する場合は、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるため、本剤の投与量は 1 日 1 回 25mg を超える投与は推奨されないと考えた [「V-3. 用法及び用量」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」] の項参照]。なお、CYP3A4 阻害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ため、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど慎重に投与すること。

①クラリスロマイシン⁵⁾

外国人の健康成人 12 例 (男性 9 例、女性 3 例) を対象に、本剤 100mg (1 日 1 回) とクラリスロマイシン 500mg (1 日 2 回) を併用投与し、クラリスロマイシンが本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤単独投与後と比較すると、クラリスロマイシンとの併用により、 $AUC_{0-\infty}$ は 12.5 から 39.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ に約 3.3 倍、 C_{max} は 1.97 から 2.53 $\mu\text{g/mL}$ に約 1.3 倍増加し、 $t_{1/2}$ は 3.54 から 9.85 時間に有意に延長し、 t_{max} はそれぞれ 1.96 及び 1.83 時間と同様の値を示した [「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照]。

②エリスロマイシン⁴⁾

外国人の健康成人 24 例 (男性 18 例、女性 6 例) を対象に、3 期クロスオーバー法にて本剤 100mg (1 日 1 回)、エリスロマイシン 500mg (1 日 2 回) 又は本剤とエリスロマイシンを併用投与し、エリスロマイシンが本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤単独投与後と比較するとエリスロマイシンとの併用投与により本剤の AUC_{0-24} は 9160 から 24800 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ に約 2.9 倍、 C_{max} は 1540 から 2480 ng/mL に約 1.6 倍増加し、有意差が認められた。また、 $t_{1/2}$ は 4.40 から 6.63 時間に延長し、 t_{max} はそれぞれ 1.96 及び 1.61 時間と同様の値を示した [「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照]。

③フルコナゾール⁴⁾

外国人の健康成人 17 例 (男性 14 例、女性 3 例) を対象に、2 期クロスオーバー法にて本剤 100mg (1 日 1 回) とフルコナゾール 200mg (1 日 1 回) を併用投与し、フルコナゾールが本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤単独投与後と比較すると、フルコナゾールとの併用により、本剤の $AUC_{0-\infty}$ は 10400 から 22400 $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ に約 2.2 倍、 C_{max} は 1580 から 2230 ng/mL に約 1.4 倍増加し、有意差が認められた。 $t_{1/2}$ は 3.47 から 5.99 時間に延長し、 t_{max} はそれぞれ 1.76 及び 1.77 時間であり変化は認められなかった [「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照]。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエブレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エブレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

④サキナビル⁴⁾

外国人の健康成人 24 例（男性 12 例、女性 12 例）を対象に、3 期クロスオーバー法にて本剤 100mg（1 日 1 回）とサキナビル 1200mg（1 日 3 回）を併用投与し、サキナビルが本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤単独投与後と比較すると、サキナビルとの併用により、本剤の AUC_{0-24} は 17200 から 33000ng・h/mL に約 2.1 倍、 C_{max} は 2170 から 2900ng/mL に約 1.4 倍有意に増加し、 $t_{1/2}$ は 4.87 から 6.45 時間に有意に延長した。また、 t_{max} はそれぞれ 2.33 及び 1.96 時間と大きな変化は認められなかった [「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照]。

⑤ベラパミル塩酸塩⁴⁾

外国人の健康成人 24 例（男性 15 例、女性 9 例）を対象に、3 期クロスオーバー法にて本剤 100mg（1 日 1 回）とベラパミル塩酸塩 240mg（1 日 1 回）を併用投与し、ベラパミル塩酸塩が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤単独投与後と比較するとベラパミル塩酸塩との併用投与により、 AUC_{0-24} は 12300 から 23600ng・h/mL に約 2.0 倍、 C_{max} は 1940 から 2630ng/mL に約 1.4 倍に増加し、 $t_{1/2}$ は 4.50 から 7.48 時間に延長し、これらの変化は有意であった。また、 t_{max} は 1.69 から 1.77 時間であり変化は認められなかった [「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照]。

3) CYP3A4 誘導薬、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品との相互作用⁴⁷⁾

外国人の健康成人 18 例（男性 11 例、女性 7 例）を対象に、本剤 100mg（1 日 1 回）とセイヨウオトギリソウ 300mg（1 日 3 回）を併用投与し、セイヨウオトギリソウが本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤単独投与後と比較するとセイヨウオトギリソウの併用により、本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.7 倍及び 0.8 倍と有意に減少した。その他の CYP3A4 誘導薬については本剤との併用試験は実施していないが、併用によって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ことから、CYP3A4 誘導薬及びセイヨウオトギリソウと本剤との併用は併用注意とした [「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照]。

本剤の薬物動態に及ぼすセイヨウオトギリソウの影響

	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
単独投与時	8610±3100	1510±463	1.86±0.871	3.30±1.79	13.1±4.91
併用投与時	5820±1510	1220±358	1.83±0.638	2.33±0.602	19.3±9.77

平均値±標準偏差、n=18

4) リチウム製剤との相互作用

本剤とリチウム製剤の相互作用は報告されていない。リチウムと利尿薬又は ACE 阻害薬を併用した患者においてリチウム中毒が報告されていることから、本剤とリチウム製剤を併用する場合は血中リチウム濃度に注意することが必要と考え併用注意とした。なお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蔵を促進するといわれているため、ナトリウムイオンを排泄することにより起こるものと考えられる。

注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100mg まで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして 1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50mg へ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25mg とする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

5) 非ステロイド性消炎鎮痛薬（インドメタシン等）との相互作用

非ステロイド性消炎鎮痛薬とカリウム保持性利尿薬の併用により、利尿薬の降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の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、非ステロイド性消炎鎮痛薬によるプロスタグランジン産生の抑制作用によって、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可能性が考えられ、本剤でも同様に相互作用の可能性のあることから併用注意とした。

6) ミトタンとの相互作用⁶⁴⁾

抗アルドステロン薬であるスピロラクトンがミトタンの薬効を阻害するとの報告があることから、スピロラクトン及びミトタン両薬剤の併用は禁忌とされている。本剤は抗アルドステロン薬であることからスピロラクトンと同様にミトタンの薬効を阻害する可能性が考えられるが、現時点で本剤とミトタンの相互作用の報告がないことから、併用注意とした。

〈慢性心不全〉

カリウム製剤との相互作用

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症（高血圧症の場合（1.7%）、慢性心不全の場合（7.3%））

[7.4、8.1参照]

〈解説〉

高血圧症の適応承認時までの国内及び外国臨床試験において、高カリウム血症の副作用は3,353例中57例（1.7%）、国内247例中3例、外国3,106例中54例に認められた。また、慢性心不全の適応申請時までの国内及び外国臨床試験において高カリウム血症の副作用は1,471例中107例（7.3%）に認められた。アルドステロンは、腎臓において K^+ の排泄を促す作用があり、エプレレノンはその作用を阻害するため、本剤の投与により、カリウム排泄が抑制され、血清カリウム値が上昇する可能性がある。高カリウム血症はときに致死性の不整脈など重篤な症状を引き起こす場合があるので、血清カリウム値を定期的に観察することが必要である。なお、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〔「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-10. 過量投与」の項参照〕。

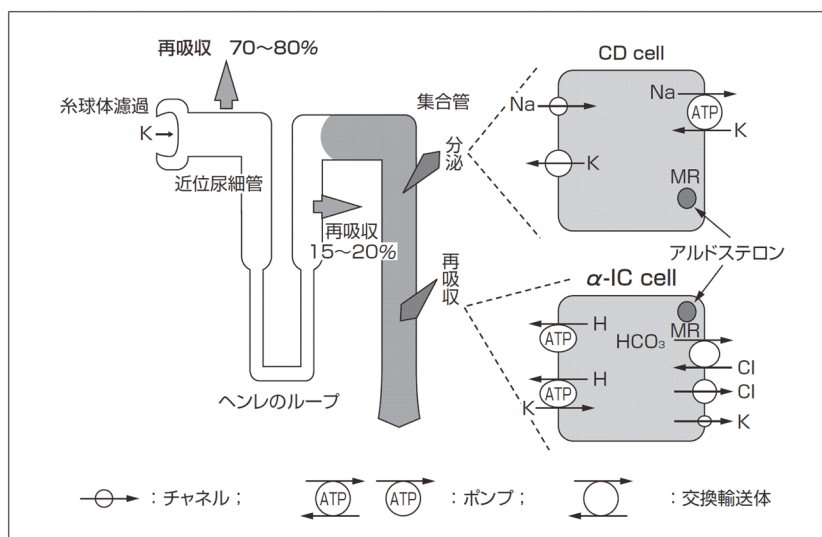
注) 国内における本剤の用法及び用量：高血圧症では、通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。慢性心不全では、エプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

[参考]

カリウム代謝機構とアルドステロン⁶⁰⁾

K⁺は細胞内液の主要陽イオンで、細胞外液中のK⁺の一部はNa⁺-K⁺ポンプを介して能動的に細胞内へ移行し、また細胞内のK⁺はK⁺チャネルを介して受動的に細胞外液に移行することによって、血漿K⁺濃度はコントロールされている。尿中にK⁺を分泌する機能は、集合起始部及び皮質集合管に存在する集合幹細胞(CD cell)がその機能を中心的に担っている。またK⁺欠乏時には髄質外層集合管に多く存在するα-間在細胞(α-IC cell)がK⁺保持に働くと考えられている。アルドステロンは、ミネラルコルチコイド受容体(MR)に結合後、CD cellでは管腔測膜のNa⁺-K⁺ポンプ活性を刺激し、Na⁺再吸収とK⁺分泌を刺激するとともに、α-IC cellではH⁺ポンプ活性、Cl⁻/HCO₃⁻交換輸送体活性を刺激し、H⁺分泌を刺激する。エプレレノン[®]は、MRをブロックすることによってアルドステロン作用を抑制するためCD cellからのK⁺分泌の障害によって高カリウム血症をきたすことが考えられる。

腎におけるK⁺輸送の概略と集合管でのK⁺分泌及び再吸収機序

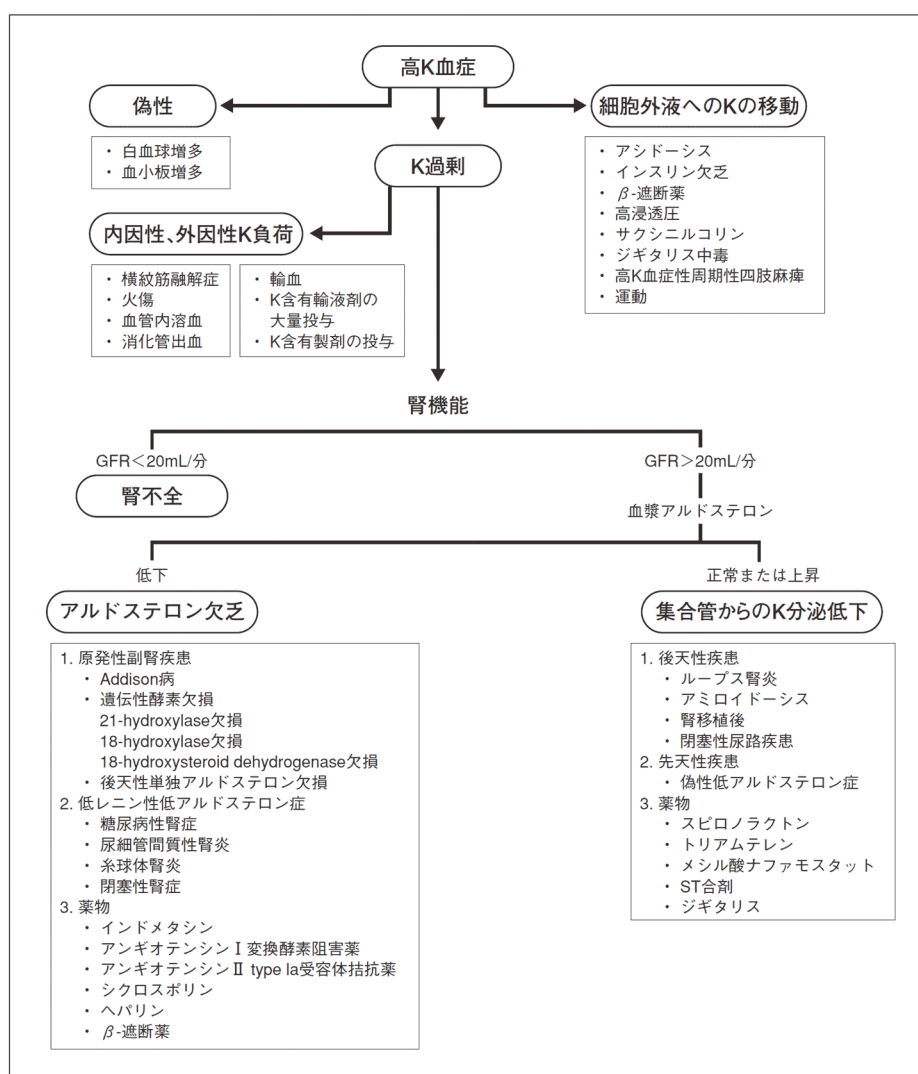


高カリウム血症の原因と鑑別⁶⁰⁾

高カリウム血症について、統一の定義はないが、血清カリウム値が 5.0mEq/L あるいは 5.5mEq/L を超える等の基準が一般的に用いられている。原因は①偽性高カリウム血症^{*}、②細胞外液へのK⁺の移動、③K⁺の正バランス（内因性・外因性K⁺負荷、腎からのK⁺排泄障害）に大別される。

※偽性高カリウム血症：溶血、白血球増多（5万以上）、血小板増多（75万以上）などでは、試験管内で細胞からの流出によりみかけ上、血清カリウム値が上昇する。また、採血時の駆血帯の緊縛が強いとその部位の筋肉からK⁺が遊出してくることがある。血清カリウム値が高値であるにもかかわらず、心電図変化のない時は偽性高カリウム血症を念頭におき、再検、再評価を行うことが必要である。





高カリウム血症の原因と鑑別



高カリウム血症の症候⁵⁹⁾

高カリウム血症の徴候としては、神経・筋症状が特徴的で、しびれ感などの知覚異常、味覚異常、筋力低下、脱力感、四肢麻痺、徐脈、不整脈などが認められる。また、悪心・嘔吐・下痢・イレウスなどの消化器症状も出現する。これらの症状は低カリウム血症の症状に類似しているため注意が必要である。心毒性をきたす場合は緊急の処置が必要となる。

高カリウム血症の心電図変化と治療概略

血清カリウム	心電図		処置
偽性 高カリウム血症	正常		不要 溶血、白血球増多、血小板増多 のチェック
5.5~6mEq/L	T波増高のみ		脱水・アシドーシスの改善、カリウム制限病態に応じて利尿薬
6~8mEq/L	P波減高 QRS幅拡大 T波増高		カルチコール グルコース・インスリン メイロン（アシドーシス時） カリメート、ケイキサレート
8mEq/L以上	P波消失 QRS幅拡大著明 （サインカーブ様）		上記に加え透析の準備

高カリウム血症の処置⁵⁹⁾

高カリウム血症の対応としては、①心筋の細胞膜電位の安定化、②細胞内への移行を促す、③カリウムの体外への除去などがある。

緊急時の高カリウム血症の治療

作用機序	治療法	用法及び用量	作用時間	注意事項
Kの心毒性拮抗	グルコン酸カルシウム	カルチコール 5～20mL をゆっくり (4mL/分) 静注、効果なければ5分後に繰り返す	数分で発現し 30～60分持続	心電図モニター下に実施。ジギタリス中毒に注意
細胞外へのK移行	インスリン+グルコース	速効型インスリン10単位を10%ブドウ糖500mL に添加して点滴 (30分以上かける)	5～10分で作用発現し、4～6時間持続	血糖チェック 高血糖 (>250mg/dL) 存在時はブドウ糖減量
	炭酸水素ナトリウム	メイロン 50mL を 15～30分で静注投与		Na 負荷に注意。カルチコールと混和は禁忌
Kの体外への除去	利尿薬	フロセミド 20～40mL 静注	利尿開始から持続中は効果を示す	脱水、高度腎不全には不適。無尿時には尿路閉塞チェック
	陽イオン交換樹脂	カリメート、ケイキサレート 50g を 2%メチルセルロース液 100～200mL に懸濁し注腸投与。30～60分腸内停留。4～6時間後に繰り返す	30～60分で作用発現	懸濁にソルビトールを使用しないこと 心不全、腎不全ではカリメート、アーガメイトゼリー、高Ca血症ではケイキサレートを選択する
		カリメート、ケイキサレート、アーガメイトゼリー 30g 経口で投与	2～3時間で発現し 4～6時間持続	
	透析	血液透析又は腹膜透析	透析開始数分で効果発現	

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈高血圧症〉

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
血液およびリンパ系障害			貧血、溢血斑
代謝および栄養障害	高尿酸血症	高トリグリセリド血症	高血糖、口渇、痛風、高カルシウム血症、脱水、糖尿病悪化、低ナトリウム血症、食欲亢進
精神障害			不眠症、うつ病、神経過敏、不安
神経系障害	頭痛、めまい		異常感覚、起立性低血圧、傾眠、知覚減退、眩暈、片頭痛、失神、健忘
心臓障害		心悸亢進	頻脈、期外収縮、不整脈、狭心症
血管障害			低血圧、脳血管障害
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳、感冒症状・上気道感染	呼吸困難、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻出血、喘息・喘鳴
胃腸障害	嘔気、消化不良	下痢、腹痛、便秘	嘔吐、口内乾燥、胃食道逆流、鼓腸放屁、味覚倒錯
肝胆道系障害			脂肪肝、肝機能異常
皮膚および皮下組織障害		発疹、多汗	そう痒症、皮膚疾患、蕁麻疹、皮膚乾燥、血管神経性浮腫
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣		関節痛、筋痛、四肢疼痛、背部痛、筋脱力、攣縮
腎および尿路障害		頻尿	多尿、蛋白尿、夜間頻尿、血尿、尿路感染
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫、無力症、胸痛	潮紅、ほてり、疼痛、倦怠感
臨床検査	ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、AST 上昇	CK 上昇、BUN 上昇	ECG 異常、血中クレアチニン上昇、単球増多、コレステロール増加、尿比重減少、Al-P 上昇、好酸球増多、プロトロンビン減少、尿比重増加、リンパ球増多、好塩基球増多、LDH 上昇、白血球増多、尿糖、ビリルビン増加、ヘモグロビン増加
眼障害			眼痛、視覚異常、眼球乾燥、霧視
耳および迷路障害			耳鳴
生殖系および乳房障害		勃起障害	女性化乳房、リビドー減退、月経異常

〈慢性心不全〉				
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			限局性感染、ウイルス感染、耳感染、上気道感染	咽頭炎
血液およびリンパ系障害			貧血	好酸球増加症
内分泌障害				甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害			脱水、痛風、高尿酸血症、食欲減退、高カルシウム血症、糖尿病、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症	高コレステロール血症
精神障害			不眠症、うつ病	
神経系障害	めまい	頭痛	失神、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、記憶障害	
心臓障害		心不全増悪	動悸、徐脈、心室細動、心房細動、頻脈	左室不全
血管障害	低血圧		起立性低血圧、静脈障害	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽	
胃腸障害		腹痛、嘔気	下痢、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口内炎、便秘、口内乾燥、放屁	
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	多汗症、発疹	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、筋痙縮	背部痛	
腎および尿路障害	腎機能障害	腎不全	頻尿、慢性腎臓病	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	疼痛、倦怠感、胸痛、発熱	無力症
臨床検査		血中クレアチニン増加、BUN上昇	上皮成長因子受容体減少、糸球体濾過率減少、体重増加	血中ブドウ糖増加
耳および迷路障害			耳鳴	
生殖系および乳房障害			女性化乳房	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			膀胱新生物	

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表（高血圧症）									
		国内	外国	合計			国内	外国	合計
安全性解析対象例数		247	3106	3353					
副作用発現例数（%）		91 (36.8)	803 (25.9)	894 (26.7)					
分類	有害事象	国内 例数	外国 例数	合計	分類	有害事象	国内 例数	外国 例数	合計
自律神経系障害	緑内障	1	0	1	肝臓・胆管系障害	肝機能異常	4	0	4
一般的全身障害	無力症	0	17	17	肝臓・胆管系障害	γ-GTP 上昇	16	28	44
	背（部）痛	2	10	12		脂肪肝	5	0	5
	骨痛	1	1	2		AST 上昇	15	24	39
	胸痛	2	15	17		ALT 上昇	16	32	48
	嚢胞	1	0	1		筋・骨格系障害	筋（肉）痛	1	13
	末梢性浮腫	0	29	29	新生物（腫瘍）	腫瘍	1	0	1
	インフルエンザ様症候群	5	4	9	血小板・出血凝固	溢血斑	1	2	3
	偶発的損傷	1	2	3	障害	歯肉出血	1	0	1
	臨床検査異常	3	8	11		プロトロンビン減少	7	0	7
	倦怠（感）	2	1	3	精神障害	食欲不振	1	0	1
疲労	0	52	52		傾眠	1	10	11	
					思考異常	1	1	2	
心・血管障害（一般）	特異的 ECG 異常	7	3	10	抵抗機構障害	単純疱疹	1	1	2
中枢・末梢神経系 障害	両下腿痠直	1	33	34	呼吸器系障害	気管支炎	1	1	2
	めまい	8	80	88		咳	5	23	28
	頭痛	5	201	206		呼吸困難	1	11	12
	異常感覚	1	14	15		咽頭炎	2	4	6
消化管障害	腹痛	3	18	21		鼻炎	4	1	5
	便秘	1	19	20		喀痰増加	2	0	2
	下痢	3	24	27		上気道感染	3	12	15
	消化不良	2	38	40	皮膚・皮膚付属器官	皮膚炎	1	1	2
	消化管良性腫瘍	1	0	1	障害	発疹	0	17	17
	痔核	2	0	2		多汗	0	17	17
	嘔気	1	64	65		蕁麻疹	2	1	3
	口腔内痛	1	0	1	泌尿器系障害	蛋白尿	3	5	8
	口内炎	1	0	1		BUN 上昇	3	15	18
	異常便	1	1	2		血中クレアチニン上昇	3	10	13
聴覚・前庭障害	耳異常	1	0	1		膀胱炎	1	1	2
心拍数・心リズム 障害	脚ブロック	2	0	2		血尿	1	3	4
	期外収縮	5	1	6		夜間頻尿	1	4	5
	心悸亢進	4	16	20		尿意切迫	4	0	4
代謝・栄養障害	CK 上昇	4	24	28		尿異常	19	0	19
	糖尿病悪化	1	2	3	男性生殖（器）障害	インポテンス	0	20	20
	糖尿	3	1	4	血管（心臓外）障害	脳血管障害	1	2	3
	痛風	1	3	4	視覚障害	眼の異常	1	0	1
	高コレステロール血症	6	5	11		網膜障害	1	0	1
	高血糖	6	10	16	白血球・網内系障害	好酸球増多（症）	6	1	7
	高カリウム血症	3	54	57		顆粒球増多（症）	1	0	1
	高マグネシウム血症	1	1	2		白血球増多（症）	5	1	6
	高リン酸塩血症	2	0	2		白血球減少（症）	1	0	1
	高トリグリセリド血症	15	15	30		リンパ球増多（症）	4	1	5
	高尿酸血症	13	21	34		リンパ球減少	1	0	1
	LDH 上昇	3	1	4		単球増多（症）	12	0	12
	アルカリフォスファターゼ上昇	1	8	9					
	口渇	2	4	6					

（承認時）

副作用発現状況一覧表（慢性心不全）

合計								
安全性解析対象例数	1471							
副作用発現例数（%）	314（21.3）							
分類	有害事象	例数	%	分類	有害事象	例数	%	
感染症および寄生虫症	限局性感染	2	0.1		口内乾燥	2	0.1	
	ウイルス感染	1	0.1		胃障害	1	0.1	
	耳感染	1	0.1		過敏性腸症候群	1	0.1	
	上気道感染	1	0.1		消化不良	1	0.1	
	肺炎	1	0.1		腸憩室	1	0.1	
血液およびリンパ系障害	貧血	2	0.1	放屁	1	0.1		
代謝および栄養障害	高カリウム血症	107	7.3	肝胆道系障害	肝機能異常	3	0.2	
	脱水	5	0.3	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	13	0.9	
	痛風	5	0.3		多汗症	2	0.1	
	高尿酸血症	4	0.3		発疹	2	0.1	
	食欲減退	3	0.2		脂漏性皮膚炎	1	0.1	
	高カルシウム血症	2	0.1		湿疹	1	0.1	
	糖尿病	2	0.1		掌蹠角皮症	1	0.1	
	高トリグリセリド血症	1	0.1		皮膚乾燥	1	0.1	
	高血糖	1	0.1		痒疹	1	0.1	
	低ナトリウム血症	1	0.1		蕁麻疹	1	0.1	
	血液量減少症	1	0.1		筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	7	0.5
	口渇	1	0.1	筋痙縮		7	0.5	
	精神障害	不眠症	5	0.3		背部痛	2	0.1
うつ病		3	0.2	リウマチ性障害		1	0.1	
不安		1	0.1	横紋筋融解症	1	0.1		
神経系障害	めまい	20	1.4	筋骨格硬直	1	0.1		
	頭痛	9	0.6	骨炎	1	0.1		
	失神	4	0.3	四肢不快感	1	0.1		
	感覚鈍麻	3	0.2	腎および尿路障害	腎機能障害	20	1.4	
	末梢性ニューロパシー	3	0.2		腎不全	7	0.5	
	記憶障害	2	0.1		頻尿	5	0.3	
	錯覚	1	0.1		慢性腎臓病	2	0.1	
	振戦	1	0.1	多尿	1	0.1		
	嗜眠	1	0.1	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	7	0.5	
	心臓障害	心不全増悪	12		0.8	疼痛	4	0.3
動悸		3	0.2		倦怠感	3	0.2	
心房細動		2	0.1		胸痛	2	0.1	
徐脈		2	0.1		発熱	2	0.1	
心室細動		2	0.1		インフルエンザ様疾患	1	0.1	
頻脈		2	0.1		胸部不快感	1	0.1	
急性心筋梗塞		1	0.1		腫脹	1	0.1	
心室性頻脈		1	0.1		浮腫	1	0.1	
心停止		1	0.1		潮紅	1	0.1	
伝導障害		1	0.1	臨床検査	血中クレアチニン増加	11	0.7	
血管障害	低血圧	23	1.6		BUN上昇	8	0.5	
	起立性低血圧	3	0.2		上皮成長因子受容体減少	5	0.3	
	静脈障害	3	0.2		糸球体濾過率減少	3	0.2	
	間欠性跛行	1	0.1		体重増加	2	0.1	
	血腫	1	0.1		ウエスト周囲径増加	1	0.1	
	高血圧	1	0.1		血中コレステロール増加	1	0.1	
	毛細血管脆弱	1	0.1		血中トリグリセリド増加	1	0.1	
	脳血管発作	1	0.1		前立腺特異性抗原増加	1	0.1	
	脳梗塞	1	0.1		体重減少	1	0.1	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	4	0.3	臨床検査異常	1	0.1	
咳嗽		3	0.2	心雑音	1	0.1		
咽喉乾燥		1	0.1	眼障害	視力障害	1	0.1	
気管支障害		1	0.1		白内障	1	0.1	
気胸		1	0.1	耳および迷路障害	耳鳴	2	0.1	
胸膜炎		1	0.1		生殖系および乳房障害	女性化乳房	6	0.4
肺障害		1	0.1			乳頭痛	1	0.1
鼻炎		1	0.1	勃起不全		1	0.1	
鼻出血		1	0.1	良性前立腺肥大症		1	0.1	
胃腸障害		腹痛	10	0.7	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	膀胱新生物	2	0.1
	嘔気	10	0.7	骨髄異形成症候群		1	0.1	
	下痢	5	0.3	前立腺癌		1	0.1	
	腹部不快感	5	0.3	乳癌		1	0.1	
	嘔吐	4	0.3	乳房新生物		1	0.1	
	胃炎	3	0.2	傷害、中毒および処置合併症	引っかき傷	1	0.1	
	口内炎	3	0.2		体液を介した曝露	1	0.1	
	便秘	3	0.2		動物咬傷	1	0.1	

副作用名はMedDRA Ver. 18.0Iに基づき記載

（承認時）

[参考：使用成績調査結果]

副作用発現状況一覧表（高血圧症）

		合計
調査症例数		3166
副作用等の発現症例数（%）		75（2.37）

副作用等の種類別発現症例又は件数	率（%）	副作用等の種類別発現症例又は件数	率（%）
感染症および寄生虫症	1（0.03）	胃潰瘍	1（0.03）
帯状疱疹	1（0.03）	下痢	1（0.03）
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1（0.03）	便失禁	1（0.03）
急性骨髄性白血病	1（0.03）	肝胆道系障害	2（0.06）
血液およびリンパ系障害	1（0.03）	肝機能異常	1（0.03）
リンパ節炎	1（0.03）	肝障害	1（0.03）
代謝および栄養障害	25（0.79）	皮膚および皮下組織障害	5（0.16）
高カリウム血症	20（0.63）	光線過敏性反応	1（0.03）
高尿酸血症	1（0.03）	発疹	3（0.09）
食欲減退	1（0.03）	薬疹	1（0.03）
脱水	1（0.03）	腎および尿路障害	10（0.32）
低ナトリウム血症	2（0.06）	腎機能障害	7（0.22）
神経系障害	10（0.32）	多尿	1（0.03）
感覚鈍麻	1（0.03）	頻尿	1（0.03）
頭痛	1（0.03）	夜間頻尿	1（0.03）
浮動性めまい	7（0.22）	一般・全身障害および投与部位の状態	4（0.13）
痙攣	1（0.03）	倦怠感	1（0.03）
耳および迷路障害	1（0.03）	浮腫	1（0.03）
耳閉	1（0.03）	末梢腫脹	1（0.03）
心臓障害	1（0.03）	薬物相互作用	1（0.03）
動悸	1（0.03）	臨床検査	11（0.35）
血管障害	3（0.09）	血圧低下	1（0.03）
起立性低血圧	1（0.03）	血中カリウム増加	6（0.19）
低血圧	2（0.06）	血中クレアチニン増加	2（0.06）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.03）	血中コレステロール増加	1（0.03）
咽頭浮腫	1（0.03）	血中尿素増加	1（0.03）
胃腸障害	6（0.19）		
悪心	3（0.09）		

MedDRA/J17.1のPTで集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して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ある。

〈解説〉

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTP誤飲対策について」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験⁶⁵⁾

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理作用として、一般症状及び行動・中枢神経系、呼吸・循環器、消化器系及び水・電解質代謝系に及ぼす影響について検討した。次表に試験成績をまとめて示した。

	試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動・中枢神経系に及ぼす影響	一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 法)	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	100 及び 300mg/kg で一般症状に影響なし 1000mg/kg で投与 0.5 及び 1 時間後に軽度な自発運動の低下、投与 0.5、1 及び 2 時間後に眼裂狭窄が観察され、3 時間後には正常状態に回復
	一般症状 (FOB)	ラット、雌雄 (6)	経口	15, 45, 150 mg/kg	4 日間投与の結果、影響なし
	自発運動量	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	100、300mg/kg で影響なし 1000mg/kg では投与 0.5 及び 1 時間後に自発運動量低下 (軽度)
		ラット、雌雄 (6)	経口	15, 45, 150 mg/kg	4 日間投与の結果、45、150mg/kg (♀) で 1 日目及び 150mg/kg (♂) で 1 日目と 4 日目に自発運動量減少 (軽微)
	行動及び神経系に及ぼす影響	マウス、雄 (4)	経口	30-1000 mg/kg	300 及び 1000mg/kg で一過性の鎮静作用
	フィソスチグミン誘発中毒に及ぼす影響	マウス、雄 (10)	経口	50mg/kg	影響なし
	チオペンタール睡眠に及ぼす影響	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	影響なし
	抗痙攣作用 最大電撃痙攣	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	作用なし
	ペンテトランゾール誘発性痙攣 (50 又は 150mg/kg、i. p)	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	作用なし
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	作用なし
	体温に及ぼす影響 正常体温	ラット、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	1000mg/kg で、投与 1 時間後に有意な体温低下 (2 時間後に回復)
	アポモルヒネ誘発低体温	マウス、(6)	経口	25, 50mg/kg	作用なし
	呼吸・循環器系に及ぼす影響	気道抵抗・動的肺コンプライアンス・最大呼気量・最大心内圧曲線・呼吸数・一回換気量・分時排出量・吸気及び呼気時間・呼吸量・血圧・心拍数・心電図	モルモット (麻酔)、雄 (3)	静脈内持続投与 ^{*1}	負荷量/維持量 0.4675/0.405 1.4025/1.215 4.675/4.05 mg/kg
死亡率・臨床検査・体重・心電図・心血管系測定・血行動態・血液・臨床症状		イヌ (覚醒)、雄 (2-4)	静脈内持続投与 ^{*2}	負荷量/維持量 0.24/0.06 0.52/0.17 1.88/0.59 mg/kg	負荷 15 分、維持 15 分で、影響なし
呼吸・血圧・心拍数・血流量・心電図 (P-R 間隔、QRS 複合体及び QTc 間隔)		イヌ (麻酔) 雄、(3)	静脈内	1, 2, 4mg/kg	影響なし
hERG チャネルに対する作用		HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	1.5, 15 µmol/L	15 µmol/L で 12.1% 抑制 (軽微)
及ぼす影響 消化器官系に	腸管内輸送能に対する作用 (炭末輸送)	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	1000mg/kg で輸送能低下 (軽度)
及ぼす影響 水・電解質代謝系に	尿量及び尿電解質	ラット、雄 (6)	経口	100, 300, 1000 mg/kg	100mg/kg で尿中 Na ⁺ 濃度上昇 300mg/kg で Na ⁺ 及び Cl ⁻ 総排泄量増加 1000mg/kg で尿中 Na ⁺ 濃度上昇、Na ⁺ 及び Cl ⁻ 総排泄量増加 100mg/kg より Na ⁺ /K ⁺ 比上昇

*1: 負荷量を 15 分かけて静脈内投与した後、維持量を 45 分かけて静脈内持続投与した。

*2: 負荷量を 15 分かけて静脈内投与した後、維持量を 15 分かけて静脈内持続投与した。

(3) その他の薬理試験

1) 腎保護作用 (ラット)

エプレレノン 100mg/kg/日の経口投与で、1%NaCl 含有飲料水及び低カリウム、低蛋白質飼料で飼育した脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) (n=9/群) の収縮期血圧に影響を与えなかったが、尿中蛋白質排泄の亢進及び体重増加率の減少を有意に抑制した ($p < 0.05$: Student's t-test)。また、対照群の動物で観察された糸球体及び血管損傷を有意に抑制した ($p < 0.05$: Fisher's exact test)。

2) 脳保護作用 (ラット)

エプレレノン 100mg/kg/日の経口投与で、1%NaCl 含有飲料水及び低カリウム、低蛋白質飼料で飼育した SHRSP (n=7~8/群) の収縮期血圧に影響を与えなかったが、生存率を有意に延長させた ($p < 0.05$: nonparametric analysis)。1例を除き 18 週齢まで脳卒中の兆候は現れず、また脳の組織学的検討結果においても、対照群で見られる脳血管損傷や脳実質部の損傷が低減していた。

3) 心保護作用 (ラット)

エプレレノン 100mg/kg/日の混餌投与で、1%NaCl/0.3%KCl 含有飲料による食塩負荷及びアルドステロンを持続皮下投与したラット (n=28~31/群) の心筋及び血管の傷害を有意に抑制した ($p < 0.05$: one-way ANOVA followed by the Least Significant Differences method)。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

概略の致死量は下表のとおりである。

投与経路 \ 動物種	ラット ⁶⁶⁾		イヌ ⁶⁷⁾
	雄 (n=5/群)	雌 (n=5/群)	雄 (n=2/群)
経口	>2000mg/kg		>2000mg/kg

ラット及びイヌのいずれも 2000mg/kg 投与において死亡はみられなかった。ラットでは同用量において毒性徴候も認められなかった。イヌは 500mg/kg (嘔吐、振戦等) から 2000mg/kg (横臥、痙攣等) まで用量に相関して毒性は増強したが、すべての症状は投与翌日以降に回復を示した。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス経口 13 週間毒性試験⁶⁸⁾

CD-1 マウス (雄雌 n=25/群) にエプレレノン 100、250、500 及び 1000mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した。その結果、一般状態及び体重に影響はなく、器官の障害を示唆する病理組織学的所見もみられなかった。本試験における無毒性量は、1000mg/kg/日と考えられた。

2) ラット経口 13 週間毒性試験⁶⁹⁾

CD (Sprague-Dawley) ラット (雄雌 n=20~30/群) にエプレレノン 20、100 及び 500mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した。その結果、100mg/kg/日群の雄で甲状腺濾胞上皮肥大の発現頻度の増加が、100mg/kg/日群の雌で副腎皮質球状帯肥大の発現頻度の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 20mg/kg/日と考えられた。

3) ラット経口 26 週間毒性試験⁶⁹⁾

CD (Sprague-Dawley) ラット (雄雌 n=35~50/群) にエプレレノン 30、100 及び 500mg/kg/日を 26 週間反復経口投与した。その結果、各投与群の雄で慢性進行性腎症 (CPN) 発現頻度と重症度の増加及び尿中蛋白の増加が、500mg/kg/日群の雌で CPN 発現頻度と重症度の増加、尿中蛋白の増加と甲状腺重量の増加を伴う甲状腺濾胞上皮の肥大あるいは過形成が認められたことから、本試験における無毒性量は雄では 30mg/kg/日未満、雌では 100mg/kg/日と考えられた。

4) ラット経口 1 年間毒性試験⁶⁹⁾

CD (SD) IGS ラット (雄雌 n=85/群) にエプレレノン 20、75 及び 250mg/kg/日を 1 年間反復経口投与した。その結果、各投与群の雄では CPN の重症度及び尿中蛋白の増加が、75mg/kg/日群の雌では、CPN の重症度及び尿中蛋白の増加並びに甲状腺濾胞上皮肥大の発現頻度の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は雄では 20mg/kg/日未満、雌では 20mg/kg/日と考えられた。

5) イヌ経口 13 週間毒性試験⁷⁰⁾

ビーグル犬 (雄雌 n=4~6/群) にエプレレノン 15、100 及び 300mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した。その結果、300mg/kg/日群で体重及び摂餌量の顕著な減少、血清電解質の異常が認められ、雌雄各 1 例を切迫屠殺した。また、雄では各投与群で投与量に相関した前立腺重量の減少と病理組織学的な未発達も認められ、雌では 100mg/kg/日群で体重増加抑制と副腎皮質球状帯肥厚の発現頻度の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は雄では 15mg/kg/日未満、雌では 15mg/kg/日と考えられた。

6) 雄イヌ経口 13 週間毒性試験⁷⁰⁾

ビーグル犬 (雄 n=6~12/群) にエプレレノン 1.5、5 及び 25mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した。その結果、25mg/kg/日で前立腺の重量減少及び未発達と副腎皮質球状帯肥厚がみられたことから、本試験における無毒性量は 5mg/kg/日と考えられた。

7) イヌ経口 1 年間毒性試験⁷⁰⁾

ビーグル犬 (雄雌 n=8~12/群) にエプレレノン 1.5、5 及び 100mg/kg/日を 1 年間反復経口投与した。その結果、100mg/kg/日群では雌雄で体重増加抑制と副腎皮質球状帯過形成の発現頻度の増加、雄で前立腺の重量減少と未発達が認められたことから、本試験の無毒性量は雌雄とも 5mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験⁷¹⁾

突然変異誘発性については細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験により、染色体異常誘発性についてはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験及びラット骨髄を用いた小核試験により検討し、いずれも陰性であった。代謝活性化により *in vitro* でもヒトにおける主要代謝物が認められた。不定期 DNA 合成試験によりラット肝臓における DNA 修復をみたが、陰性であった。

(4) がん原性試験

① p53 ヘテロノックアウトマウスを用いた 6 ヶ月間経口投与がん原性試験⁷²⁾

p53 ヘテロノックアウトマウス (雄雌 n=15/群) にエプレレノン 100、300 及び 1000mg/kg/日を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与した。その結果、1000mg/kg/日を投与しても、エプレレノンに起因する発がんは認められなかった。

②ラットを用いた2年間反復経口投与がん原性試験⁷²⁾

Cr1 : CD (SD) IGS BR ラット (雄雌 n=85/群) にエプレレノン 20、75 及び 250mg/kg/日を 1 日 1 回 2 年間反復経口投与した。その結果、250mg/kg/日で雄に体重増加抑制がみられたが、生存率にはエプレレノンの影響はみられなかった。CPN の発現頻度あるいは重症度の増加が 75 及び 250mg/kg/日群の雄と各投与群の雌で認められ、腎臓尿細管腺腫の統計学的に有意な増加が 250mg/kg/日の雌で認められたが、腎臓尿細管癌を含む悪性腎臓腫瘍の発現を増加させることはなかった。

③制限給餌下におけるラットを用いた2年間経口投与試験⁷²⁾

Cr1 : CD (SD) IGS BR ラット (雄雌 n=85/群) にエプレレノン 250mg/kg/日を 2 年間強制経口投与した。その結果、自由摂餌下と比較して明らかに CPN の重症度が軽減し、腎臓腫瘍の発現にも統計学的な有意差は認められず、エプレレノンには直接的な発がん性はないと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットの生殖能及び初期胚発生から着床にいたるまでの影響⁶¹⁾

Cr1 : CD (SD) IGS BR ラット (雄雌 n=25/群) にエプレレノン 100、300 及び 1000mg/kg/日を雌は交配前に 14 日間以上投与し、無処置の雄と交配後、妊娠 7 日まで投与を継続した。雄は交配後に投与を開始し、70 日以上投与して 2 回目の交配を無処置の雌と行った。

その結果、300 及び 1000mg/kg/日群の雄と 1000mg/kg/日群の雌で体重及び摂餌量の減少が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雄で 100mg/kg/日、雌で 300mg/kg/日と考えられた。1000mg/kg/日群の雄で精囊・凝固腺重量の減少及び着床前胚死亡率の増加が認められたことから、雄の生殖能に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。一方、雌の生殖能及び胚・胎児に対する影響はいずれの群でも認められなかったことから、雌の生殖能及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 1000mg/kg/日と考えられた。

2) ラットの胚・胎児に及ぼす影響⁶¹⁾

Cr1 : CD (SD) IGS BR ラット (雌 n=25/群) にエプレレノン 100、300 及び 1000mg/kg/日を、妊娠 6～17 日に反復経口投与した。その結果、300 及び 1000mg/kg/日で母体の体重及び摂餌量の減少が認められたが、母体の生殖能に対する影響はいずれの群でも認められなかったことから、母体の一般毒性に対する無毒性量は 100mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と考えられた。胎児では、1000mg/kg/日で体重の減少が認められたことから、胎児に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。1000mg/kg/日の用量でも、ラットに催奇形性は認められなかった。

3) ウサギの胚・胎児に及ぼす影響⁶²⁾

ニュージーランド白色種ウサギ（雌 n=25/群）にエプレレノン 20、100 及び 300mg/kg/日を、妊娠 7～20 日まで反復経口投与した。その結果、300mg/kg/日で母体の体重及び摂餌量の減少がみられ、早期吸収胚数の増加が認められたことから、母体の一般毒性及び生殖能、胎児に対する無毒性量はいずれも 100mg/kg/日と考えられた。母体の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量におけるエプレレノンの曝露量（非結合形薬物の AUC_{0-24h}）は、ヒトに 100mg を投与した時の約 8.3 倍（妊娠 19 日）であった。なお、母体に対して毒性発現のみられた 300mg/kg/日の用量でも、ウサギに催奇形性は認められなかった。

4) ラットにおける出生前及び出生後発育に及ぼす影響⁶¹⁾

Cr1 : CD (SD) IGS BR ラット（雌 n=25/群）にエプレレノン 100、300 及び 1000mg/kg/日を、妊娠 6 日から出産 20 日まで反復経口投与した。その結果、300 及び 1000mg/kg/日で母体の体重及び摂餌量の減少が認められたが、母体の生殖能に対する影響はいずれの群にもみられなかったことから、母体の一般毒性に対する無毒性量は 100mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日と考えられた。F₁ 出生児では、1000mg/kg/日で体重減少が認められたことから、F₁ 出生児に対する無毒性量は 300mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁷³⁾

モルモットを用いた全身性能動アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及びマウス-ラットを用いた受身皮膚アナフィラキシー反応のいずれの試験においてもエプレレノンには抗原性を示さなかった。

2) 依存性⁷⁴⁾

エプレレノン是一般毒性試験及び一般薬理試験において中枢神経作用を示さず、また退薬症状もみられなかったため依存性試験は実施されていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：セララ錠 25mg・50mg・100mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 エプレレノン 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

(「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：セララを服用される患者さんへ

「X III-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：カンデサルタン シレキセチル、エナラプリルマレイン酸塩、スピロノラクトン等

7. 国際誕生年月日

2002年9月27日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セララ錠 25mg	2007年7月31日	21900AMY00033	2007年9月21日	2007年11月13日
セララ錠 50mg	2007年7月31日	21900AMY00031	2007年9月21日	2007年11月13日
セララ錠 100mg	2007年7月31日	21900AMY00032	2007年9月21日	2007年11月13日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2016年12月19日セララ錠 25mg・50mg

「アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者 慢性心不全」の効能又は効果、用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

セララ錠 25mg・50mg・100mg：高血圧症

再審査結果通知日：2017年12月21日

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）」第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、薬生薬審発1221第4号（平成29年12月21日付）により再審査結果が通知された。再審査結果に伴う「効能又は効果」及び「用法及び用量」の変更はない。

セララ錠 25mg・50mg・100mg：慢性心不全

再審査結果通知日：2022年9月7日

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）」第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、薬生薬審発0907第1号（令和4年9月7日付）により再審査結果が通知された。再審査結果に伴う「効能又は効果」及び「用法及び用量」の変更はない。

11. 再審査期間

セララ錠 25mg・50mg・100mg：高血圧症

8年：2007年7月31日～2015年7月30日（終了）

セララ錠 25mg・50mg：アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者 慢性心不全

4年：2016年12月19日～2020年12月18日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
セララ錠 25mg	2149045F1029	2149045F1029	118176002	620005824
セララ錠 50mg	2149045F2025	2149045F2025	118177702	620005825
セララ錠 100mg	2149045F3021	2149045F3021	118178402	620005826

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Weinberger, M. H. et al. : Am J Hypertens. 2002 ; 15 (8) : 709-716 (PMID : 12160194)
- 2) Saruta, T. et al. : J Clin Hypertens. 2004 ; 6 (4) : 175-185 (PMID : 15073471)
- 3) White, W. B. et al. : Am J Cardiol. 2003 ; 92 (1) : 38-42 (PMID : 12842242)
- 4) Cook, C. S. et al. : Xenobiotica. 2004 ; 34 (3) : 215-228 (PMID : 15204695)
- 5) 社内資料：薬物相互作用の検討/クラリスロマイシン
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3 (2) 5) (xvi)
- 6) 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
- 7) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3 (2) 1) (i) i)
- 8) 社内資料：日本人健康（未治療軽度高血圧症を含む）成人男性を対象とした反復投与試験
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1 (2) 3))
- 9) 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
- 10) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3 (2) 1) (ii))
- 11) 社内資料：慢性心不全患者における薬物動態
(承認年月日：2016.12.19、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 12) Williams, G. H. et al. : Am J Cardiol. 2004 ; 93 (8) : 990-996 (PMID : 15081441)
- 13) Weinberger, M. H. et al. : Am Heart J. 2005 ; 150 (3) : 426-433 (PMID : 16169319)
- 14) Flack, J. M. et al. : J Am Coll Cardiol. 2003 ; 41 (7) : 1148-1155 (PMID : 12679215)
- 15) White, W. B. et al. : Hypertension. 2003 ; 41 (5) : 1021-1026 (PMID : 12682082)
- 16) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト4 (1) 5))
- 17) Zannad F et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 (1) : 11-21 (PMID : 21073363)
- 18) McMurray, John J. V. et al. : European Heart Journal. 2012 ; 33 (14) : 1787-1847 (PMID : 22611136)
- 19) Yancy, CW. et al : Circulation. 2013 ; 128 (16) : e240-327 (PMID : 23741058)
- 20) 社内資料：日本人慢性心不全患者を対象とした第3相試験
(承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.3.2.2、2.7.3.3.2.2)
- 21) 社内資料：長期投与時の有効性及び安全性
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト4 (4) 1)
- 22) Burgess, E. D. et al. : Clin Ther. 2003 ; 25 (9) : 2388-2404 (PMID : 14604739)
- 23) Pitt, B. et al. : Circulation. 2003 ; 108 (15) : 1831-1838 (PMID : 14517164)
- 24) Epstein, M. et al. : J Am Coll Cardiol. 2002 ; 39 (5 Suppl. A) : 249A
- 25) 高橋 尚子ほか：Progress in Medicine. 2016 ; 36 (3) : 371
- 26) Krum, H. et al. : Hypertension. 2002 ; 40 (2) : 117-123 (PMID : 12154100)
- 27) Van Mieghem W. et al. : Eur Heart J. 2002 ; 23 (Suppl) : 211
- 28) Pitt B et al. : N Engl J Med. 2003 ; 348 (14) : 1309-1321 (PMID : 12668699)
- 29) de Gasparo, M. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1987 ; 240 (2) : 650-656 (PMID : 2949071)
- 30) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1 (2) 1) (iii))
- 31) 社内資料：降圧作用の作用機序 (承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1 (2) 4)

- 32) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1(1)1(iii))
- 33) 藤田敏郎監修, アルドステロンとRAAS, エルゼビア・ジャパン, 2003
- 34) Delyani, J. A. et al. : Cardiovasc. Drug Rev. 2001 ; 19 (3) : 185-200 (PMID : 11607037)
- 35) 社内資料：In vivoにおけるラット鉍質コルチコイド受容体拮抗作用の検討
- 36) Blasi, E. R. et al. : Kidney Int. 2003 ; 63 (5) : 1791-1800 (PMID : 12675855)
- 37) 社内資料：Dahl 食塩感受性ラットに対する作用
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1(1)1(i))
- 38) 社内資料：心不全動物モデルにおける作用 (承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2.1)
- 39) Suzuki, G. et al. : Circulation. 2002 ; 106 (23) : 2967-2972 (PMID : 12460880)
- 40) 社内資料：日本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
- 41) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1(3)3)
- 42) 社内資料：薬物相互作用の検討/グレープフルーツジュース
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3(2)5(xv))
- 43) 社内資料：薬物相互作用の検討/セント・ジョーンズ・ワート
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3(2)5(iv))
- 44) Cook, C. S. et al. : Drug Metab Dispos. 2003 ; 31 (11) : 1448-1455 (PMID : 14570778)
- 45) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3(2)1(i)i))
- 46) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2(2)1(i))
- 47) 社内資料：ラットにおける胎児への移行性
- 48) 社内資料：ラットにおける乳汁への排泄
- 49) 社内資料：In vitroにおける蛋白結合率及び結合蛋白質
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2(2)4(i))
- 50) Cook, C. S. et al. : Drug Metab Dispos. 2002 ; 30 (12) : 1344-1351 (PMID : 12433801)
- 51) 社内資料：肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2(3)3)
- 52) 社内資料：ヒト血漿中代謝物 (承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2(3)1iv)
- 53) 社内資料：排出トランスポーターに関連した薬物相互作用
(承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.2.2.1.1)
- 54) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1(3)5)
- 55) Charles, M. B. et al. : New Eng J Med. 1966 ; 274 (9) : 473-481 (PMID : 5904286)
- 56) 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
(承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1(3)6)
- 57) 社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響 (承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1(3)7)
- 58) 秋山 由里香ほか：Medicina. 2003 ; 40 (11) : 1837
- 59) 守山 敏樹：Medical Practice. 2003 ; 20 (8) : 1393
- 60) 武藤 重明ほか：日本内科学会雑誌. 2003 ; 92 (5) : 728
- 61) 社内資料：ラットにおける生殖発生毒性試験
- 62) 社内資料：ニュージーランド白色種ウサギにおける生殖発生毒性試験
- 63) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：“第8章 高齢者高血圧”
高血圧治療ガイドライン 2019. 2019 : 140

- 64) Wortsman, J. et al. : JAMA. 1977 ; 238 (23) : 2527 (PMID : 578890)
- 65) 社内資料 : 一般薬理
- 66) 社内資料 : ラットにおける単回経口投与毒性試験
- 67) 社内資料 : イヌにおける単回経口投与毒性試験
- 68) 社内資料 : CD-1 マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験
- 69) 社内資料 : ラットを用いた反復経口投与毒性試験
- 70) 社内資料 : イヌを用いた反復経口投与毒性試験
- 71) 社内資料 : 遺伝毒性
- 72) 社内資料 : がん原性
- 73) 社内資料 : 抗原性
- 74) 社内資料 : 依存性

2. その他の参考文献

- 1) 藤島一郎 監修、倉田なおみ 執筆 : 内服薬経管投与ハンドブック第2版 じほう 2006 : 37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

エプレレノンは、米国において2002年9月に高血圧症、2003年10月に心筋梗塞後のうっ血性心不全を適応症として承認されて以来、世界60ヵ国以上で承認を取得している（2023年10月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる部分がある。

4. 効能又は効果

〈セララ錠 25mg・50mg・100mg〉

高血圧症

〈セララ錠 25mg・50mg〉

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者

慢性心不全

6. 用法及び用量

〈高血圧症〉

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。

〈慢性心不全〉

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。

ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

国名	米国										
販売名	Inspra（インスプラ）										
会社名	Viatrix Specialty LLC										
効能又は効果	<p>心筋梗塞後のうっ血性心不全 本剤は、急性心筋梗塞後のうっ血性心不全（左室駆出率40%以下）による臨床症状を有する患者のうち症状が安定している患者において生命予後を改善する効能が示されている。</p> <p>高血圧 本剤は、高血圧症の治療を適応とし、降圧効果を示す。血圧を低下させることにより、主に脳卒中や心筋梗塞といった致死性及び非致死性の心血管系イベントのリスクを低下させる。これらの効果は、多種多様なクラスに分類される他の高血圧治療薬との比較試験において認められている。</p>										
剤型・含量	<p>25mg 錠剤：エプレレノンを含む。</p> <p>50mg 錠剤：エプレレノンを含む。</p>										
用法及び用量	<p>心筋梗塞後のうっ血性心不全 1日1回25mgから投与を開始し、患者の忍容性が良好であれば4週間以内に推奨用量である1日1回50mgに増量する。 本剤の投与開始後は表1に示すとおり血清カリウム値に基づいて用量を調節すること。</p> <p style="text-align: center;">表1. 心筋梗塞後のうっ血性心不全における用量調節</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">血清カリウム (mEq/L)</th> <th style="text-align: center;">用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">< 5.0</td> <td>隔日 25mg から 1日 1回 25mg に増量 1日 1回 25mg から 1日 1回 50mg に増量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.0–5.4</td> <td>調節なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.5–5.9</td> <td>1日 1回 50mg から 1日 1回 25mg に減量 1日 1回 25mg から 隔日 25mg に減量 隔日 25mg から 中断</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥ 6.0</td> <td>休薬し、血清カリウム値が 5.5mEq/L 未満に低下した時点で隔日 25mg から再開</td> </tr> </tbody> </table> <p>高血圧 本剤の推奨開始用量は1日1回50mgである。本剤は4週間以内に治療効果が最大になる。1日1回50mgで効果不十分な患者には、本剤を1日2回50mgに増量すること。 本剤を100mg以上投与しても降圧効果は増強せず、高カリウム血症のリスクが上昇するため、これより高用量は推奨されない。</p> <p>推奨されるモニタリング 本剤の投与開始前、投与開始又は用量調節から1週間以内及び1ヵ月後に血清カリウムを測定すること。その後も血清カリウムを定期的に測定すること。 中等度のCYP3A阻害薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の投与開始後、3日から7日以内に血清カリウム及び血清クレアチニンを測定すること。</p> <p>中等度のCYP3A阻害薬併用における用量変更 中等度のCYP3A阻害薬（エリスロマイシン、サキナビル、ベラパミル、フルコナゾールなど）の投与を受けている心筋梗塞後のうっ血性心不全患者では、本剤の用量は1日1回25mgを超えないこと。中等度のCYP3A阻害薬の投与を受けている高血圧症患者では、1日1回25mgから投与を開始する。効果不十分な患者には、本剤を最大1日2回25mgに増量することができる。</p>	血清カリウム (mEq/L)	用量調節	< 5.0	隔日 25mg から 1日 1回 25mg に増量 1日 1回 25mg から 1日 1回 50mg に増量	5.0–5.4	調節なし	5.5–5.9	1日 1回 50mg から 1日 1回 25mg に減量 1日 1回 25mg から 隔日 25mg に減量 隔日 25mg から 中断	≥ 6.0	休薬し、血清カリウム値が 5.5mEq/L 未満に低下した時点で隔日 25mg から再開
血清カリウム (mEq/L)	用量調節										
< 5.0	隔日 25mg から 1日 1回 25mg に増量 1日 1回 25mg から 1日 1回 50mg に増量										
5.0–5.4	調節なし										
5.5–5.9	1日 1回 50mg から 1日 1回 25mg に減量 1日 1回 25mg から 隔日 25mg に減量 隔日 25mg から 中断										
≥ 6.0	休薬し、血清カリウム値が 5.5mEq/L 未満に低下した時点で隔日 25mg から再開										

代表的な添付文書（英国）の概要

2024年3月改訂版

国名	英国															
販売名	Inspira（インスプラ）															
会社名	Upjohn UK Limited															
効能又は効果	<p>本剤は、β遮断薬などの標準治療に追加し、左室機能不全（左室駆出率 40%以下）及び亜急性心筋梗塞後の心不全による臨床症状を有する患者のうち症状が安定している患者での心血管系疾患による死亡及び罹患リスクの低減。</p> <p>本剤は、適切な標準治療に追加し、NYHA 心機能分類クラス II（慢性）の心不全及び左室収縮機能不全（左室駆出率 30%以下）を有する成人患者での心血管系疾患による死亡及び罹患リスクの低減に適応となる。</p>															
剤型・含量	<p>25mg 錠剤：エプレレノン を 25mg 含有する。</p> <p>50mg 錠剤：エプレレノン を 50mg 含有する。</p>															
用法及び用量	<p>各患者に応じて用量を調節するため、25mg 及び 50mg の製剤がある。最高用量は 1 日 50mg とする。</p> <p>心筋梗塞後の心不全患者 本剤の推奨維持用量は 1 日 1 回 50mg とする。投与は 1 日 1 回 25mg から開始し、血清カリウム値を考慮して、4 週間以内に目標用量の 1 日 1 回 50mg まで漸増することが望ましい（表 1 参照）。通常、急性心筋梗塞後 3 日から 14 日以内に本剤の投与を開始すること。</p> <p>NYHA 心機能分類クラス II（慢性）の心不全患者 NYHA 心機能分類クラス II の心不全患者には、1 日 1 回 25mg から投与を開始し、血清カリウム値を考慮して、4 週間以内に目標用量の 1 日 1 回 50mg まで漸増することが望ましい（表 1 参照）。血清カリウム値が 5.0mmol/L を超える患者には本剤の投与を開始しないこと。</p> <p>本剤の投与開始前、投与開始又は用量調節から 1 週間以内及び 1 ヶ月後に血清カリウムを測定し、その後も必要に応じて血清カリウムを定期的に測定すること。投与開始後は、表 1 に示すとおり血清カリウム値に基づいて用量を調節すること。</p> <p style="text-align: center;">表 1. 投与開始後の用量調節</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">血清カリウム (mmol/L)</th> <th style="text-align: center;">処置</th> <th style="text-align: center;">用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"><5.0</td> <td style="text-align: center;">増量</td> <td>隔日 25mg から 1 日 1 回 25mg に増量 1 日 1 回 25mg から 1 日 1 回 50mg に増量</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.0–5.4</td> <td style="text-align: center;">維持</td> <td>用量調節なし</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5.5–5.9</td> <td style="text-align: center;">減量</td> <td>1 日 1 回 50mg から 1 日 1 回 25mg に減量 1 日 1 回 25mg から隔日 25mg に減量 隔日 25mg から中断</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥6.0</td> <td style="text-align: center;">中断</td> <td>該当せず</td> </tr> </tbody> </table> <p>血清カリウム値が 6.0mmol/L 以上となったことにより、本剤の投与を中断した後は、血清カリウム値が 5.0mmol/L 未満に低下した時点で、隔日 25mg から本剤の投与を再開することができる。</p>	血清カリウム (mmol/L)	処置	用量調節	<5.0	増量	隔日 25mg から 1 日 1 回 25mg に増量 1 日 1 回 25mg から 1 日 1 回 50mg に増量	5.0–5.4	維持	用量調節なし	5.5–5.9	減量	1 日 1 回 50mg から 1 日 1 回 25mg に減量 1 日 1 回 25mg から隔日 25mg に減量 隔日 25mg から中断	≥6.0	中断	該当せず
血清カリウム (mmol/L)	処置	用量調節														
<5.0	増量	隔日 25mg から 1 日 1 回 25mg に増量 1 日 1 回 25mg から 1 日 1 回 50mg に増量														
5.0–5.4	維持	用量調節なし														
5.5–5.9	減量	1 日 1 回 50mg から 1 日 1 回 25mg に減量 1 日 1 回 25mg から隔日 25mg に減量 隔日 25mg から中断														
≥6.0	中断	該当せず														

NYHA 心機能分類は「V-5. (7) 2) ①外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における 9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠ラット及びウサギにエプレ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胚数の増加が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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¹⁴C-エプレ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。

出典	内容
米国の添付文書 (2023年7月)	<p>Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>The available data from published case reports on eplerenone use during pregnancy are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, adverse maternal or fetal outcomes. In animal studies, no adverse developmental effects were observed when eplerenone was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures 32 and 31 times, respectively the human exposure at the 100 mg/day therapeutic dose. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Clinical Considerations</p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death. Pregnant women with hypertension should be carefully monitored and managed accordingly.</p> <p>Pregnant women with heart failure are at increased risk for preterm birth. Stroke volume and heart rate increase during pregnancy, increasing cardiac output, especially during the first trimester.</p> <p>Clinical classification of heart disease may worsen with pregnancy</p>

	<p>and lead to maternal death. Closely monitor pregnant patients for destabilization of their heart failure.</p> <p>Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>There are no human data available on whether eplerenone is present in human milk, or has effects on breastfed infants or on milk production. Eplerenone was present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.</p>
<p>オーストラリアの分類： (The Australian system for prescribing medicines in pregnancy)</p>	<p>B3 (2024年7月)</p> <p><参考：分類の概要></p> <p><u>オーストラリアの分類：The Australian system for prescribing medicines in pregnancy</u></p> <p>B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児に関する記載

本邦における 9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年7月)	<p>Pediatric Use</p> <p>In a 10-week study of 304 hypertensive pediatric patients ages 4 to 16 years treated with INSPRA up to 100 mg per day, doses that produced exposure similar to that in adults, INSPRA did not lower blood pressure effectively. In this study and in a 1-year pediatric safety study in 149 patients (age range 5 to 17 years), the incidence of reported adverse events was similar to that of adults.</p> <p>INSPRA has not been studied in hypertensive patients less than 4 years old because the study in older pediatric patients did not demonstrate effectiveness.</p> <p>INSPRA has not been studied in pediatric patients with heart failure.</p>

出典	記載内容
英国の SPC (2024年3月)	<p>Paediatric population</p> <p>A population pharmacokinetic model for eplerenone concentrations from two studies in 51 paediatric hypertensive subjects of ages 4 to 16 years identified that patient body weight had a statistically significant effect on eplerenone volume of distribution but not on its clearance. Eplerenone volume of distribution and peak exposure in a heavier paediatric patient are predicted to be similar to that in an adult of similar body weight; in a lighter 45 kg patient, the volume of distribution is about 40% lower and the peak exposure is predicted to be higher than typical adults. Eplerenone treatment was initiated at 25 mg once daily in paediatric patients and increased to 25 mg twice daily after 2 weeks and eventually to 50 mg twice daily, if clinically indicated. At these doses, the highest observed eplerenone concentrations in paediatric subjects were not substantially higher than those in adults initiated at 50 mg once daily.</p> <p>Pharmacodynamic properties</p> <p><u>Paediatric population:</u></p> <p>Eplerenone has not been studied in pediatric subjects with heart failure.</p> <p>In a 10-week study of paediatric subjects with hypertension (age range 4 to 16 years, n=304), eplerenone, at doses (from 25 mg up to 100 mg per day) that produced exposure similar to that in adults, did not lower blood pressure effectively. In this study and in a 1-year paediatric safety study in 149 subjects (age range 5 to 17 years), the safety profile was similar to that</p>

	<p>of adults. Eplerenone has not been studied in hypertensive subjects less than 4 years old because the study in older paediatric subjects showed a lack of efficacy.</p> <p>Any (long term) effect on hormonal status in paediatric subjects has not been studied.</p>
--	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉砕

セララ錠の粉砕時の安定性

試料：セララ 50mg 錠

試料の調整方法：乳鉢を用いて粉砕する

保存条件：①30℃75%RH, 室内散光 (遮光開栓ガラス瓶)

②30℃75%RH, 室内散光 (透明開栓ガラス瓶)

③30℃75%RH, 室内散光 (遮光密栓ガラス瓶)

④30℃75%RH, 室内散光 (透明密栓ガラス瓶)

測定時期：開始時, 7日 (168hr), 14日 (336hr), 30日 (720hr)

試験項目：外観は肉眼にて観察、含量は定量法にて測定、水分は乾燥減量法にて測定

試験回数：外観1回、含量・水分定量3回 (結果は3回の平均値を示した)

試験結果：セララ 50mg 錠

保存条件	測定項目	測定時期			
		開始時	7日 (168hr)	14日 (336hr)	30日 (720hr)
①	外観	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	97.5 [100]	97.8 [100]	95.9 [98]	89.8 [92]
	水分 (%)	2.65	3.20	2.98	4.01
②	外観	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	97.5 [100]	97.7 [100]	96.6 [99]	90.1 [92]
	水分 (%)	2.65	3.23	2.97	4.05
③	外観	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	97.5 [100]	98.9 [101]	98.3 [101]	90.5 [93]
	水分 (%)	2.65	1.97	2.05	2.94
④	外観	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末	ごくうすいピンク色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	97.5 [100]	98.8 [101]	97.5 [100]	90.5 [93]
	水分 (%)	2.65	2.05	2.22	3.44

注) 本剤を粉砕しての投与は弊社としては推奨していない。

(社内資料)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

崩壊懸濁試験

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾に準じて実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ディスペンサー内に薬剤を入れ 55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。 ・5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察する。 ・5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。 ・この中止する薬品のうち、以下の条件【※】に合致した錠剤はコーティング破壊をしてから、また、カプセル剤は開封して充填薬をディスペンサー内に入れてから、同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。 																			
試験結果	<table border="1" data-bbox="419 857 1410 1048"> <thead> <tr> <th rowspan="2">剤型</th> <th colspan="3">崩壊懸濁試験^{a)}</th> </tr> <tr> <th>5分</th> <th>10分</th> <th>コーティング破壊</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セララ錠25mg</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>セララ錠50mg</td> <td>×</td> <td>○</td> <td></td> </tr> <tr> <td>セララ錠100mg</td> <td>×</td> <td>×</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 崩壊懸濁する場合を○、しない場合を×とした。</p>	剤型	崩壊懸濁試験 ^{a)}			5分	10分	コーティング破壊	セララ錠25mg	○			セララ錠50mg	×	○		セララ錠100mg	×	×	○
剤型	崩壊懸濁試験 ^{a)}																			
	5分	10分	コーティング破壊																	
セララ錠25mg	○																			
セララ錠50mg	×	○																		
セララ錠100mg	×	×	○																	

(社内資料)

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

通過性試験

試験方法	<p>試験方法：「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾に準じて実施。</p> <ul style="list-style-type: none"> 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約2～3 mL/秒の速度でサイズ8Fr.（フレンチ）、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.のチューブに注入し、通過性を観察する。 8Fr.チューブを通過した薬品については、再度懸濁液を作成し、18Fr.ガストロボタンフィーディングチューブに注入してその通過性を観察する。 また、薬を注入した後に適量の水を注入してチューブ・ガストロボタン内を洗う時、注入器内・チューブ・ガストロボタン内に薬が残存しているかどうかによりその通過性を観察する。 																																														
試験結果	<table border="1" data-bbox="478 696 1355 1431"> <thead> <tr> <th>剤型</th> <th>チューブサイズ</th> <th colspan="2">結果^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">セララ錠25mg</td> <td>8Fr.</td> <td>○</td> <td rowspan="6">フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ガストロ^{b)}</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">セララ錠50mg</td> <td>8Fr.</td> <td>○</td> <td rowspan="6">フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ガストロ^{b)}</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">セララ錠100mg</td> <td>8Fr.</td> <td>○</td> <td rowspan="6">フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし</td> </tr> <tr> <td>12Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>14Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>16Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>18Fr.</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ガストロ^{b)}</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 通過性の問題が無い場合を○問題がある場合を×とした。</p> <p>b) ガストロボタンフィーディングチューブ</p>	剤型	チューブサイズ	結果 ^{a)}		セララ錠25mg	8Fr.	○	フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロ ^{b)}	○	セララ錠50mg	8Fr.	○	フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロ ^{b)}	○	セララ錠100mg	8Fr.	○	フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし	12Fr.	○	14Fr.	○	16Fr.	○	18Fr.	○	ガストロ ^{b)}	○
剤型	チューブサイズ	結果 ^{a)}																																													
セララ錠25mg	8Fr.	○	フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし																																												
	12Fr.	○																																													
	14Fr.	○																																													
	16Fr.	○																																													
	18Fr.	○																																													
	ガストロ ^{b)}	○																																													
セララ錠50mg	8Fr.	○	フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし																																												
	12Fr.	○																																													
	14Fr.	○																																													
	16Fr.	○																																													
	18Fr.	○																																													
	ガストロ ^{b)}	○																																													
セララ錠100mg	8Fr.	○	フラッシュ水60mLでチューブ内に残存なし																																												
	12Fr.	○																																													
	14Fr.	○																																													
	16Fr.	○																																													
	18Fr.	○																																													
	ガストロ ^{b)}	○																																													

(社内資料)

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：セララを適正にご使用いただくために
- ・患者向け資料：セララを服用される患者さんへ

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部

〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

