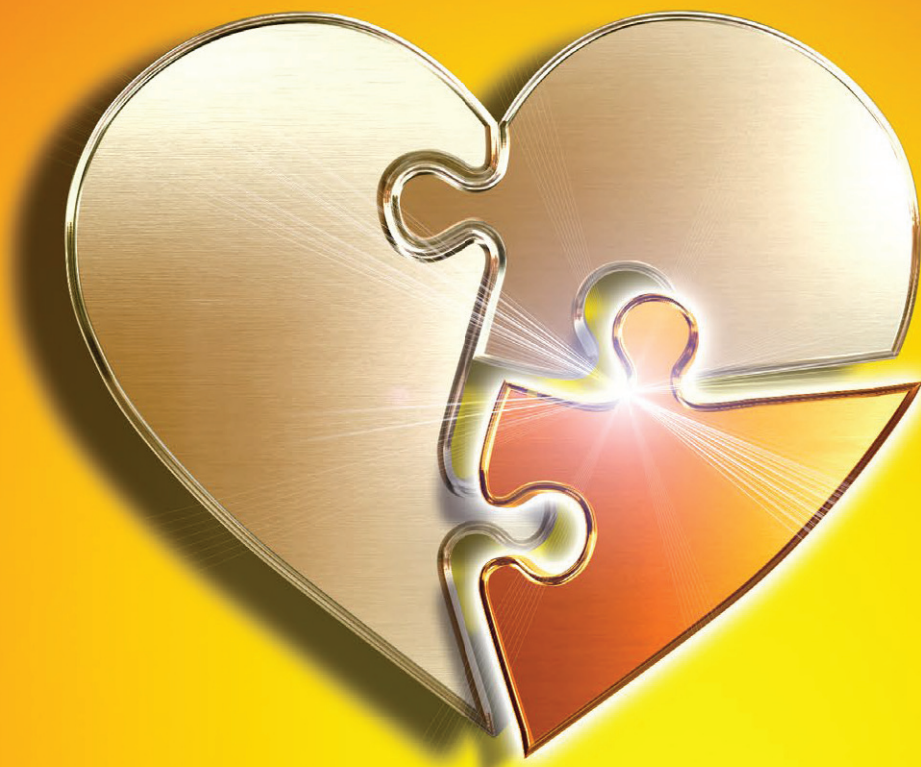




総合製品情報概要



選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

処方箋医薬品[※]

セララ[®]錠 25mg
50mg
100mg

日本薬局方 エプレレノン錠

薬価基準収載

注) 注意 — 医師等の処方箋により使用すること

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]



Contents

■ 開発の経緯	4
■ 特徴(特性)	5
■ 製品情報(ドラッグ・インフォメーション)	6
禁忌	6
組成・性状	6
効能又は効果	6
用法及び用量	7
用法及び用量に関連する注意	7
重要な基本的注意	8
特定の背景を有する患者に関する注意	8
相互作用	9
副作用	11
適用上の注意	13
■ 臨床成績	14
海外臨床試験データを日本人に外挿するためのブリッジング試験	14
本態性高血圧症に対する第Ⅱ相用量設定試験	16
各種高血圧症に対する降圧効果(第Ⅲ相試験)	18
併用投与時の降圧効果(第Ⅲ相試験)	20
長期投与時の降圧効果(第Ⅲ相試験)	22
外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験	24
日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験	25
外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験	26
安全性	28
参考情報	38
■ 薬物動態	42
血中濃度	42
分布	48
代謝	49
排泄	50
■ 薬効薬理	51
非臨床試験	51
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	59
安全性薬理試験	59
毒性試験	60
■ 有効成分に関する理化学的知見	61
■ 製剤学的事項／取扱い上の注意／包装／関連情報	62
■ 主要文献／製造販売業者の名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む) ..	63

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、現ヴィアトリス)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す。

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ます。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ましたが、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ます。

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ます。

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ました。その結果、日本人と欧米人の間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」の承認を受けました。

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ました。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ました。その後2010年から慢性心不全患者を対象とした国内第3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ました。

*:〈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

特徴(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します。(P.16～23、51参照)
 - 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します。(P.22、23参照)
-
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ます(EMPHASIS-HF試験)。(P.24参照)
 - 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*が示されています(J-EMPHASIS-HF試験)。(P.25参照)
 - 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ます。(P.26～27参照)

*: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

(P.11～12、28～37参照)

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(GPT)上昇48例(1.4%)、 γ -GTP上昇44例(1.3%)、消化不良40例(1.2%)、AST(GOT)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)(注:本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mgである。)

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。

製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

本資料は2024年10月(第7版)の電子添文に基づき作成しています。

2. 禁忌

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	セララ錠 25mg	セララ錠 50mg	セララ錠 100mg
有効成分(含量)	1錠中 日局 エプレレノン(25.00mg)	1錠中 日局 エプレレノン(50.00mg)	1錠中 日局 エプレレノン(100.00mg)
添 加 剤	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	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	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

3.2 製剤の性状

販 売 名	セララ錠 25mg	セララ錠 50mg	セララ錠 100mg
外 形	上面  直径 5.6mm	上面  直径 7.1mm	上面  直径 9.5mm
	下面  厚さ 3.3mm	下面  厚さ 4.0mm	下面  厚さ 4.5mm
側面	 重量 89mg	 重量 175mg	 重量 350mg
識 別 コ ー ド	VLE NSR25	VLE NSR50	VLE NSR100
色 調 等	黄色フィルムコート錠	淡赤色フィルムコート錠	赤色フィルムコート錠

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。

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	50mg 1日1回の場合：維持 25mg 1日1回の場合：50mg 1日1回に増量 25mg 隔日の場合：25mg 1日1回に増量
5.0～5.4	維持
5.5～5.9	50mg 1日1回の場合：25mg 1日1回に減量 25mg 1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。

製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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。

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。

10.相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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。

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塩酸 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。

製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ので、治療上必要と判断される場合のみ併用すること。 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ので、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。
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(スピロノラク톤)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。

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。

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]

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

製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

<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	

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。

臨床成績 高血圧症

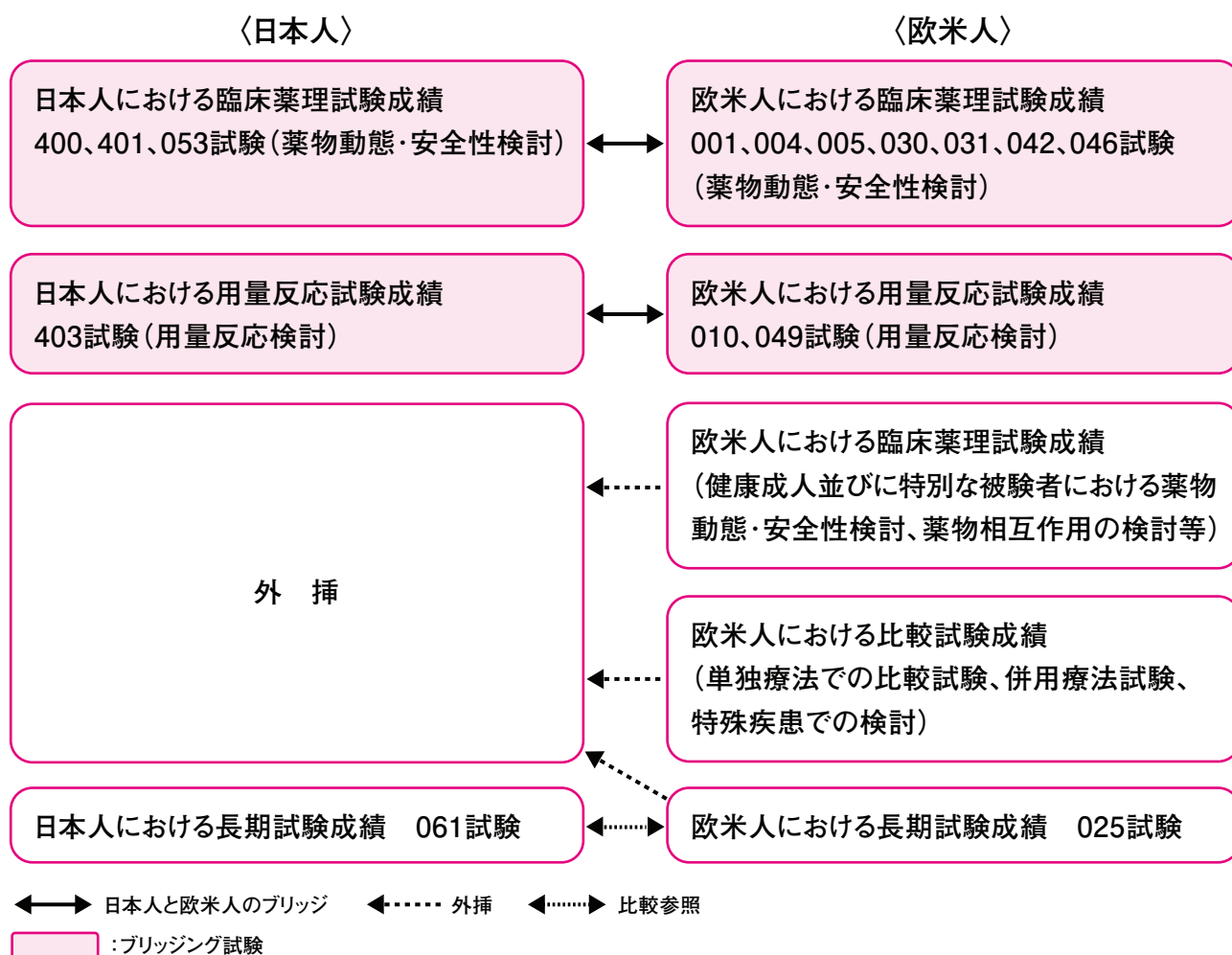
本剤は、第Ⅱ相試験までの臨床試験結果から日本人と欧米人の薬物動態、臨床効果、薬力学的作用に臨床上的相違は認められず、外国臨床成績を外挿することが可能であると判断されました。したがって、一部を除き国内での第Ⅲ相試験は実施されておりません。このため一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

「禁忌を含む注意事項等情報」等はP.6～13をご参照下さい。

海外臨床試験データを日本人に外挿するためのブリッジング試験

【ブリッジング試験について】

既に海外で臨床試験が行われているため、海外データを日本人へ外挿することの妥当性を確認するためにブリッジング試験を実施した。



本剤の用法及び用量は、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。」です。

【国内の試験について】

400試験：臨床薬理試験（薬物動態・安全性検討）

日本人健康成人男性30名（1群6例）にそれぞれエプレレノン50、100、200、400又は600mgを空腹時単回経口投与した時の薬物動態、安全性について検討した。

401試験：臨床薬理試験（薬物動態・安全性検討）

日本人健康成人男性6例に、1日1回食後にエプレレノン400mgを7日間反復経口投与した時の薬物動態、安全性について検討した。

053試験：臨床薬理試験（薬物動態・安全性検討）

日本人の未治療の軽度高血圧症成人男性患者を含む健康成人男性12例にエプレレノン100mgを1日1回7日間反復経口投与し、エプレレノン、SC-70303-FA及びエプレレノンの主代謝物と考えられるSC-71597の薬物動態について検討した。

403試験：用量反応試験

日本人の本態性高血圧症患者193例を無作為に割り付け、エプレレノン50、100、200mg及びプラセボ錠を1日1回8週間投与し、用量反応の検討を行った。

061試験：長期試験

日本人の本態性高血圧症患者104例を無作為に割り付け、エプレレノンを50～200mg/日の範囲で適宜増減し1日1回52週間投与し、安全性と有効性について検討した。

臨床成績 高血圧症

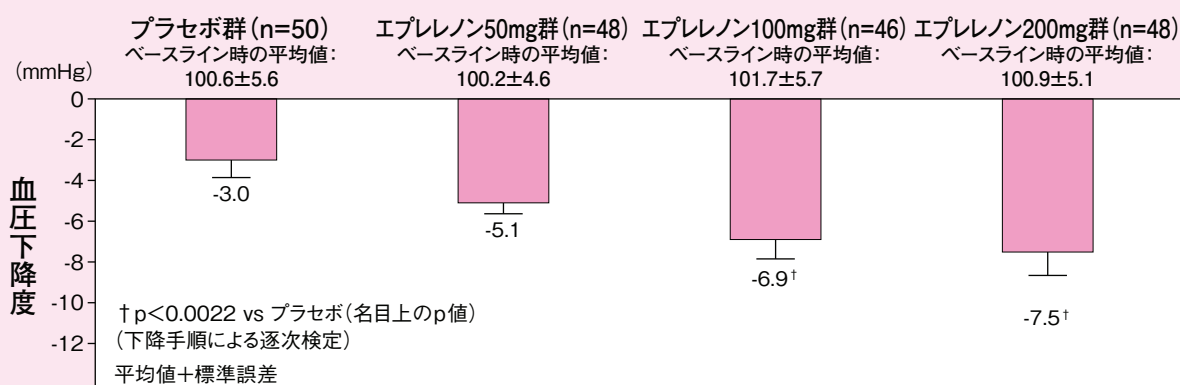
本態性高血圧症に対する第Ⅱ相用量設定試験¹⁾

1) Saruta, T. et al: J. Clin. Hypertens. 6(4): 175, 2004(承認時評価資料)
COI(ファイザー(現ヴィアトリス)は本試験をサポートし、著者にファイザー(現ヴィアトリス)の社員が含まれる)

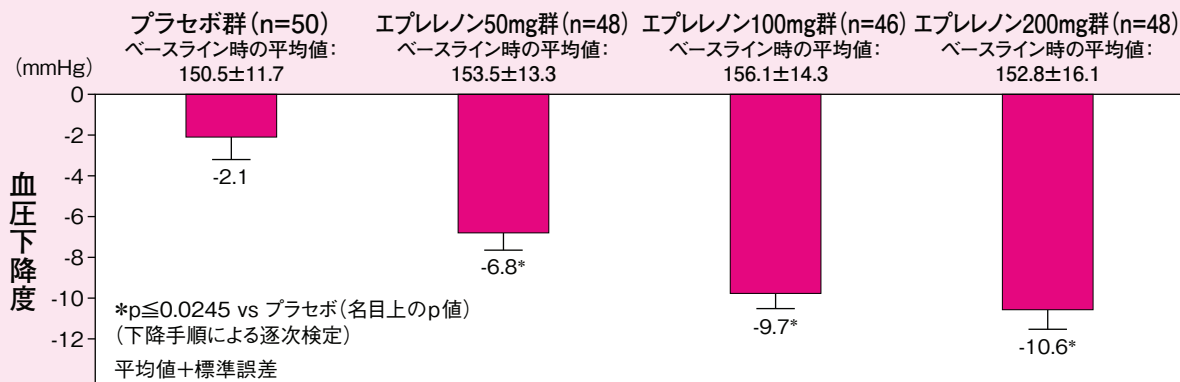
403試験

本態性高血圧症患者を対象とした8週間の二重盲検による用量設定試験を行った。その有効性と安全性の結果から、50～100mgを用法・用量とした。

主要評価項目：座位拡張期血圧のトラフ値のベースラインから8週時の変化量



副次評価項目：座位収縮期血圧のトラフ値のベースラインから8週時の変化量



目 的：日本人本態性高血圧症患者に対するエプレレノンの有効性及び安全性を評価する。
 対 象：軽度～中等度日本人本態性高血圧症患者193例
 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
 試験方法：エプレレノン50～200mgあるいはプラセボを1日1回8週間投与した。
 解析計画：ベースライン値を共変量、用量群及び施設を要因とした共分散分析モデル(ANCOVA)によりベースラインからの変化量の調整済平均を算出した。プラセボとの群間比較は下降手順による逐次検定で行った(有意水準:片側2.5%)。
 評価項目：〔主要評価項目〕座位拡張期血圧のトラフ値のベースラインから8週時の変化量
 〔副次評価項目〕座位収縮期血圧のトラフ値のベースラインから8週時の変化量、24時間ABPM、
 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系ホルモンプロファイルの変化の割合
 安 全 性：副作用の発現率は、エプレレノン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(GPT)上昇(50mg群6.1%、100mg群0%、200mg
 群8.3%、プラセボ群0%)、AST(GOT)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(GOT)上昇・ALT(GPT)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。

本剤の用法及び用量は、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。」です。

各種高血圧症に対する降圧効果(第Ⅲ相試験)²⁻⁷⁾ (海外データ)

2) Williams, G. H. et al.: Am. J. Cardiol. 93(8): 990, 2004(承認時評価資料)
COI(ファルマシア(現ヴィアトリス)は本試験をサポートし、著者にファルマシア(現ヴィアトリス)よりコンサルタント料を受領しているものが含まれる)

3) 社内資料:本態性高血圧症患者を対象とした比較試験(016試験)(承認時評価資料)

4) Weinberger, M. H. et al.: Am. Heart J. 150(3): 426, 2005(承認時評価資料)

COI(著者にファルマシア(現ヴィアトリス)の社員が含まれる)

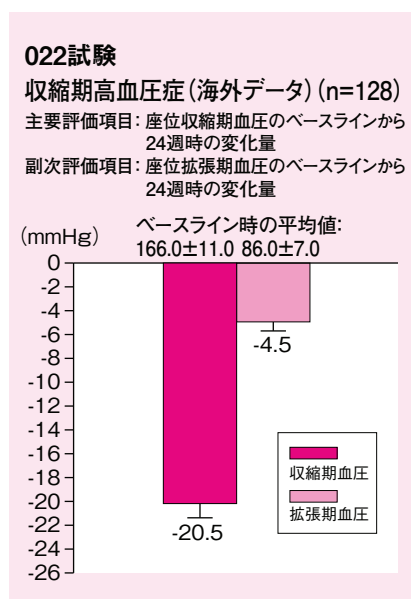
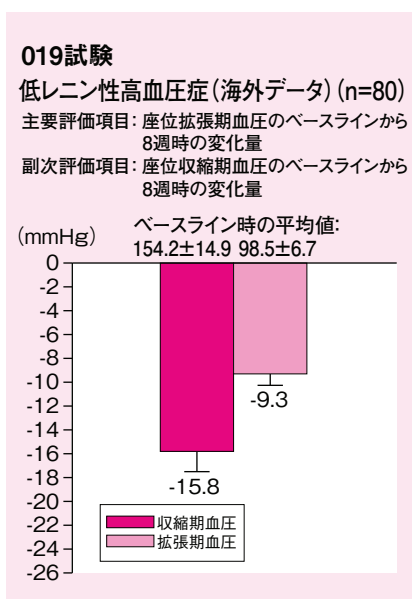
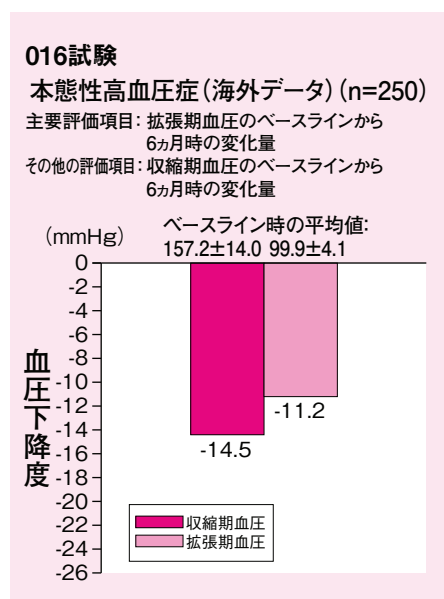
5) 社内資料:低レニン性高血圧症患者を対象とした比較試験(019試験)(承認時評価資料)

6) White, W. B. et al.: Hypertension 41(5): 1021, 2003(承認時評価資料)

COI(著者にファルマシアR&D(現ヴィアトリス)の社員が含まれる)

7) 社内資料:収縮期高血圧症患者を対象とした比較試験(022試験)(承認時評価資料)

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った。



本態性高血圧症(016試験)^{2,3)}

目的: 本態性高血圧症患者に対するエプレレノンの有効性を評価する。

対象: 外国人本態性高血圧症患者499例(エプレレノン群253例、エナラプリル群246例)

試験デザイン: 国際共同、実薬対照、多施設共同二重盲検試験

解析計画: 有効性の検討はITT解析で実施した。ベースライン値を共変量、投与群及び施設を要因とした2元配置共分散分析モデル(ANCOVA)によりベースラインからの変化量の調整済平均を算出した。

試験方法: エプレレノン50～200mgを任意漸増法にて1日1回6ヵ月間投与した。

評価項目: [主要評価項目] 拡張期血圧のベースラインから6ヵ月時の変化量

[副次評価項目] アルドステロン、総テストステロン、黄体ホルモン、総エストラジオール濃度及び尿中アルブミン・クレアチニン比

安全性: 副作用の発現率はエプレレノン群で29%(74/253例)、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エプレレノン群17例で、主な副作用は低血圧4例、嘔気4例、頭痛3例であり、重篤な副作用はエプレレノン群1例(脳血管障害)であった。エプレレノン群で有害事象による死亡例は認められなかった。

低レニン性高血圧症(019試験)^{4,5)}

目的: 低レニン性高血圧症患者に対するエプレレノンの有効性を評価する。

対象: 外国人低レニン性高血圧症患者168例(エプレレノン群86例、ロサルタン群82例)

試験デザイン: 国際共同、実薬対照、多施設共同二重盲検試験

解析計画: 有効性の検討はITT解析で実施した(無作為化され、1回以上血圧測定した患者をすべて含む)。ベースライン値を共変量、投与群及び施設を要因とした2元配置共分散分析モデル(ANCOVA)によりベースラインからの変化量の調整済平均を算出した。

試験方法: エプレレノン100～200mgを任意漸増法にて1日1回8週間投与した。

評価項目: [主要評価項目] 座位拡張期血圧のベースラインから8週時の変化量

[副次評価項目] 座位収縮期血圧のベースラインから8週時の変化量

安全性: 副作用の発現率はエプレレノン群で34%(29/86例)、主な副作用は、頭痛10例、めまい4例、多汗3例、両下腿痠直3例、高尿酸血症3例であった。副作用による投与中止はエプレレノン群1例(めまい)であった。エプレレノン群で重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

収縮期高血圧症 (022試験)^{6,7)}

目 的：収縮期高血圧症患者に対するエプレレノンの有効性を評価する。

対 象：外国人収縮期高血圧症患者269例(エプレレノン群134例、アムロジピン群135例)

試験デザイン：国際共同、実薬対照、多施設共同二重盲検試験

解析計画：主要評価項目についてはITT解析を実施した。ベースライン値を共変量、投与群及び施設を要因とした2元配置共分散分析モデル(ANCOVA)によりベースラインからの変化量の調整済平均を算出した。

試験方法：エプレレノン50～200mgを任意漸増法にて1日1回24週間投与した。

評価項目：〔主要評価項目〕座位収縮期血圧のベースラインから24週時の変化量

〔副次評価項目〕脈圧、拡張期血圧、24時間血圧、日中及び夜間の平均血圧、心拍数、cfPWV及びcrPWV、
24週時の微量アルブミン尿のベースライン時からの変化

安 全 性：副作用の発現率はエプレレノン群で28%(38/134例)、主な副作用は、頭痛12例、両下腿痙攣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エプレレノン群で7例、高カリウム血症2例、関節炎悪化、全身浮腫、胃食道逆流・異常感覚・不眠各1例であった。エプレレノン群で重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

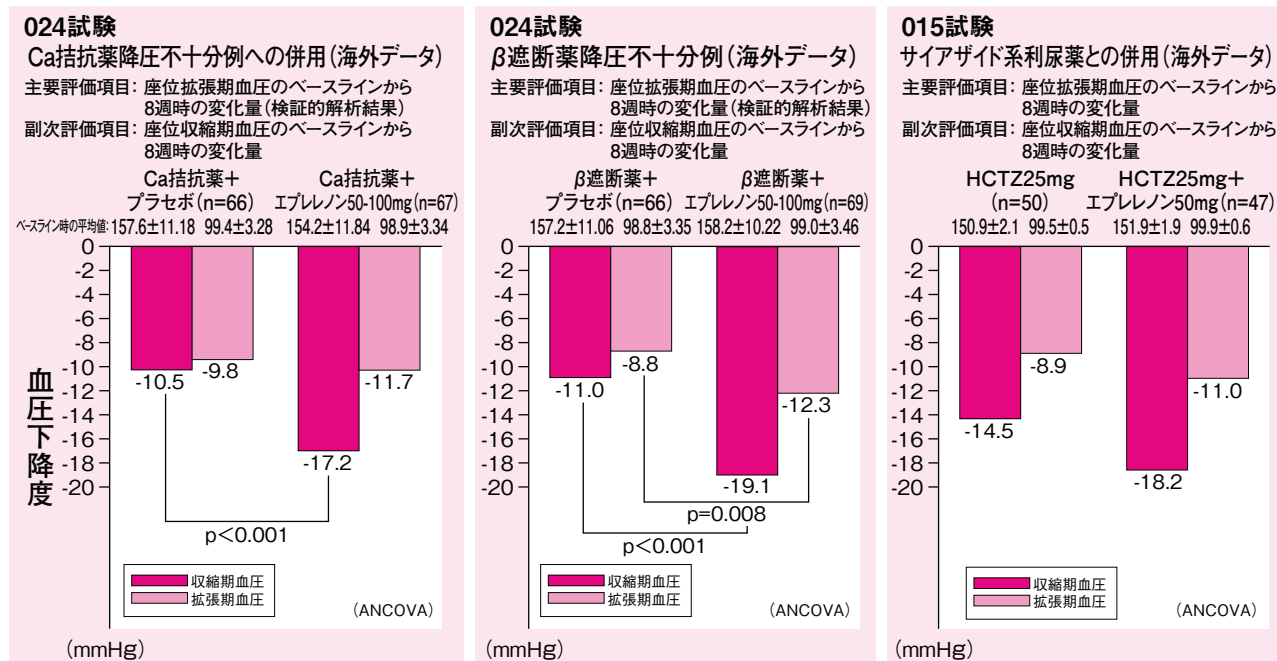
臨床成績 高血圧症

併用投与時の降圧効果(第Ⅲ相試験)^{8,9)} (海外データ)

8) 社内資料:Ca拮抗薬又はβ遮断薬との併用試験(承認時評価資料)

9) 社内資料:ヒドロクロロチアジドとの併用試験(承認時評価資料)

カルシウム(Ca)拮抗薬、β遮断薬降圧不十分例に対する本剤の併用、サイアザイド利尿薬と本剤との併用による降圧効果は以下のとおりであった。



Ca拮抗薬との併用(024試験)⁸⁾

目的: Ca拮抗薬とエプレレノン併用療法の有効性及び安全性を検討する。

対象: Ca拮抗薬服用外国人高血圧症患者137例

試験デザイン: 二重盲検無作為割付けプラセボ対照比較試験

解析計画: 降圧効果の評価は来院毎にベースライン値を共変量、投与群及び施設を要因とした2元配置共分散分析モデル(ANCOVA)に基づき、ベースライン値からの変化の調整済平均値により群間比較を行う(有意水準:両側5%)。

試験方法: エプレレノン50~100mg又はプラセボを1日1回8週間併用投与した。

評価項目: [主要評価項目]座位拡張期血圧のベースラインから8週時の変化量(検証的解析項目)

[副次評価項目]座位収縮期血圧のベースラインから8週時の変化量、血漿レニン、血清アルドステロン及び血清コルチゾールに対する影響

安全性: 有害事象の発現率はプラセボ併用群で22.4%(15/67例)であった。エプレレノン併用群では27.1%(19/70例)であり、エプレレノン併用群の主なものは頭痛7.1%(5例)、嘔気5.7%(4例)、疲労2.9%(2例)等であった。エプレレノンの作用機序に関連すると推察される有害事象は起立性低血圧(1例)であった。投与中止に至った有害事象は、エプレレノン併用群4例、心不全、暗点、めまい及び疲労、動脈瘤、各1例であった。重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。

β遮断薬との併用(024試験)⁸⁾

目的: β遮断薬とエプレレノン併用療法の有効性及び安全性を検討する。

対象: β遮断薬服用外国人高血圧症患者135例

試験デザイン: 二重盲検無作為割付けプラセボ対照比較試験

解析計画: 降圧効果の評価は来院毎にベースライン値を共変量、投与群及び施設を要因とした2元配置共分散分析モデル(ANCOVA)に基づき、ベースライン値からの変化の調整済平均値により群間比較を行う(有意水準:両側5%)。

試験方法: エプレレノン50~100mg又はプラセボを1日1回8週間併用投与した。

評価項目: [主要評価項目]座位拡張期血圧のベースラインから8週時の変化量(検証的解析項目)

[副次評価項目]座位収縮期血圧のベースラインから8週時の変化量、血漿レニン、血清アルドステロン及び血清コルチゾールに対する影響

安全性: 有害事象の発現率はプラセボ併用群で25.8%(17/66例)であった。エプレレノン併用群では26.1%(18/69例)であり、エプレレノン併用群の主なものは高カリウム血症5.8%(4例)、嘔気4.3%(3例)、気管支炎4.3%(3例)等であった。エプレレノンの作用機序に関連すると推察される有害事象は高カリウム血症(4例)であった。投与中止に至った有害事象は、エプレレノン併用群で高カリウム血症1例であった。重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。

サイアザイド系利尿薬との併用 (015試験)⁹⁾

目的：ヒドロクロチアジド (HCTZ) とエプレレノン併用療法の有効性及び安全性を検討する。

対象：外国人本態性高血圧症患者102例 (HCTZ群51例、エプレレノン群51例)

試験デザイン：二重盲検無作為割付けプラセボ及び実薬対照比較試験

解析計画：降圧効果の評価は、二重盲検期の観察ポイント毎にベースライン値を共変量、投与群を要因とした2元配置共分散分析モデル (ANCOVA) に基づき解析する。

試験方法：HCTZ25mg単独又はHCTZ25mg+エプレレノン50mgを1日1回8週間投与した。

評価項目：〔主要評価項目〕座位拡張期血圧のベースラインから8週時の変化量

〔副次評価項目〕座位収縮期血圧のベースラインから8週時の変化量、RAASホルモンの変化

安全性：有害事象の発現率はHCTZ25mg群で35.3% (18/51例) であった。エプレレノン併用群では37.3% (19/51例) であり、エプレレノン併用群の主なものはめまい9.8% (5例)、頭痛3.9% (2例)、疲労3.9% (2例) 等であった。エプレレノンの作用機序に関連すると考えられる有害事象は、高尿酸血症 (2例)、インポテンス (1例) であった。エプレレノン併用群の投与中止に至った有害事象は2例 (疲労、血中クレアチニン上昇) であった。エプレレノン併用群では重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

臨床成績 高血圧症

長期投与時の降圧効果(第Ⅲ相試験)¹⁰⁻¹²⁾ (日本及び海外データ)

10) 社内資料:長期投与時の有効性及び安全性(承認時評価資料)

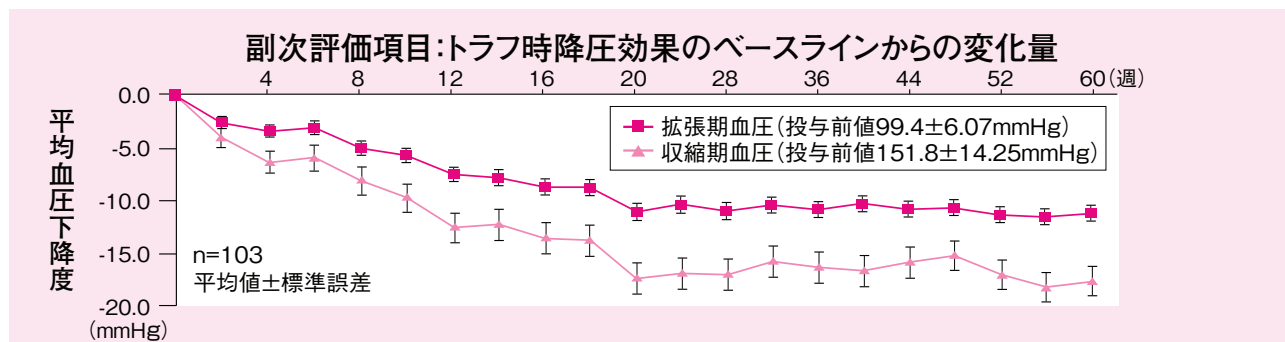
11) Burgess E. D. et al.: Clin. Ther. 25(9): 2388, 2003(承認時評価資料)

COI(ファルマシア(現ヴィアトリス)は本試験をサポートした)

12) 社内資料:欧米人を対象とした長期投与試験(025試験)(承認時評価資料)

061試験¹⁰⁾

日本人本態性高血圧症患者に、本剤50～200mgを1日1回最長60週間、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。



目的:日本人本態性高血圧症患者におけるエプレレノンの1日1回(50～200mg/日の範囲で適宜増減)長期投与(52週間)における安全性と有効性について検討する。

対象:本態性高血圧症患者104例

試験デザイン:多施設共同非比較非盲検試験

試験方法:エプレレノン50～200mgを任意漸増法にて1日1回最長60週まで投与した。

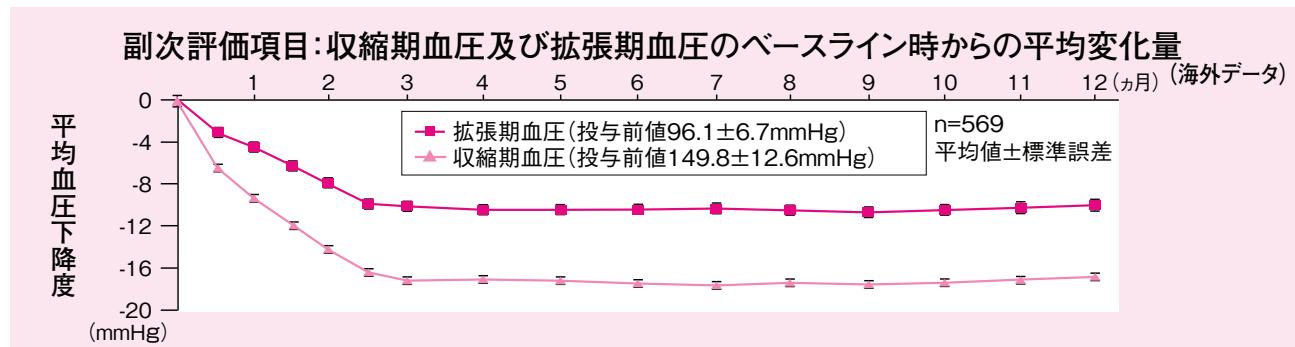
評価項目:[主要評価項目]有害事象、副作用

[副次評価項目]トラフ時血圧のベースラインからの変化量

安全性:有害事象の発現率は90.4%(94/104例)で、主なものはインフルエンザ様症候群51.0%(53例)、鼻炎20.2%(21例)、高トリグリセライド血症19.2%(20例)等であった。重篤な有害事象は3例で、偶発性損傷、脳血管障害、狭心症、胃腸出血で、脳血管障害のみ治験薬との因果関係が不明であった。本試験において、死亡例はなかった。有害事象による投与中止は5例で、治験薬と因果関係が否定できなかった2例は、特異的ECG異常1例、脚ブロック1例であった。

025試験(海外データ)^{11,12)}

外国人本態性高血圧症患者に、本剤50～200mgを1日1回最長16ヵ月間、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。



目的：本態性高血圧症患者に対するエプレレノンの長期投与の安全性と有効性について評価する。

対象：外国人本態性高血圧症患者586例

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照試験

試験方法：エプレレノン50～200mgを任意漸増法にて1日1回最長16ヵ月まで投与した。

評価項目：〔主要評価項目〕拡張期血圧のコントロール不良による累積中止率

〔副次評価項目〕治療不履行又は4ヵ月後の中止率、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースライン時からの平均変化量、及びレスポンスの割合

安全性：有害事象の発現率は68.8% (403/586例) で、主なものは上気道感染18.6% (109例)、頭痛13.0% (76例)、インフルエンザ様症候群7.3% (43例) 等であった。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 (GPT) 上昇 (5例)、 γ -GTP 上昇 (4例)、AST (GOT) 上昇 (4例) であった。

本剤の用法及び用量は、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。」です。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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。

臨床成績 慢性心不全

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)^{13,14)}(海外データ)

13) Zannad F. et al.: N Engl J Med. 364(1): 11, 2011(承認時評価資料) COI(ファイザー(現ヴィアトリス)は本試験をサポートし、著者にファイザー(現ヴィアトリス)の社員、ファイザー(現ヴィアトリス)より講演料、旅費を受領しているものが含まれる)

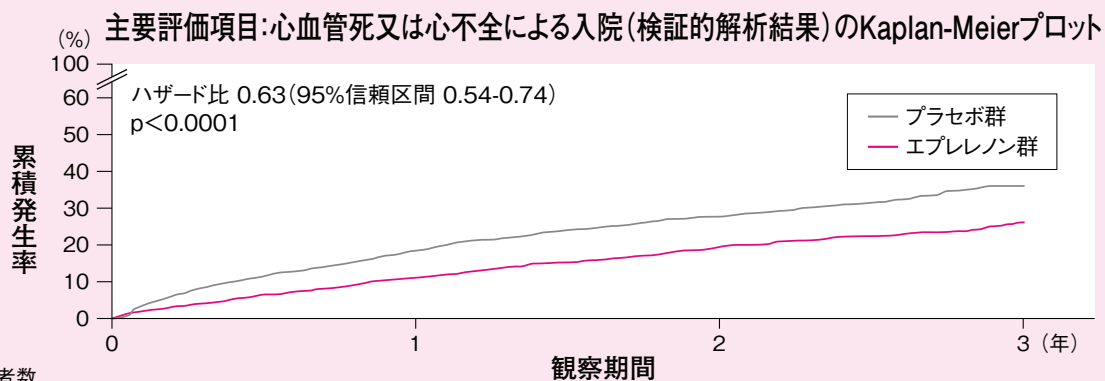
14) 社内資料:外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験(承認時評価資料)

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結果、心血管死又は心不全による入院について、本剤群でプラセボ群と比較し、有意な低下を認めた($p < 0.0001$; Cox比例ハザードモデル)。

主要評価項目 (検証的解析結果)	エプレレノン群	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	249/1,364 (18.3%)	356/1,373 (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、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。

投与期間中央値 エプレレノン群:533.0日、プラセボ群:494.0日



目的:収縮不全を伴うNYHA心機能分類Ⅱの慢性心不全患者に対するエプレレノンの有効性を評価する。

対象:収縮不全を伴うNYHA心機能分類Ⅱの慢性心不全患者2,737例

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

解析計画:有効性の解析は無作為化されたすべての患者(FAS)を対象に、Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。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、ヘモグロビン値、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間隔130msec超、心房細動を共変量とし、有意水準は0.05とした。

試験方法:エプレレノン25mgあるいはプラセボを1日1回(eGFRが30~<50mL/min/1.73m²の被験者は隔日)投与し、1週間後に血清カリウム値に従い用量を調節した。4週目以降、血清カリウム値が5.0mmol/L未満の場合、1日1回50mg(eGFRが30~<50mL/min/1.73m²の被験者は1日1回25mg)に増量した。用量調節後は、原則1週間後に血清カリウム値を確認した。

結果項目:[主要評価項目]心血管死又は心不全による入院(検証的解析項目)

[副次評価項目]全死亡又は心不全による入院、全死亡、心血管疾患を原因とする死亡、全入院、心不全による入院、心血管疾患を原因とする入院等

安全性:治療薬と因果関係を否定できない有害事象の発現率は、エプレレノン群で20.6%(280例)、プラセボ群で15.9%(218例)であった。主なものは、エプレレノン群で高カリウム血症6.6%(90例)、腎機能障害1.4%(19例)、低血圧1.1%(15例)、プラセボ群で高カリウム血症2.8%(38例)、浮動性めまい1.6%(22例)、悪心1.0%(14例)であった。治療薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、エプレレノン群で37例、プラセボ群で30例であった。主なものは、エプレレノン群で高カリウム血症13例、腎機能障害5例、心不全4例、プラセボ群で腎不全、腎機能障害各6例、高カリウム血症4例であった。投与中止に至った有害事象は、エプレレノン群で188例、プラセボ群で222例であった。主なものは、心不全(エプレレノン群 54例、プラセボ群60例)、死亡(エプレレノン群16例、プラセボ群12例)、高カリウム血症(エプレレノン群15例、プラセボ群12例)であった。死亡に至った因果関係を否定できない有害事象は、エプレレノン群5例、プラセボ群で4例であった。エプレレノン群で心停止、高カリウム血症、心不全、死亡、心室細動各1例、プラセボ群で死亡2例、心不全、高カリウム血症各1例であった。

6.用法及び用量(抜粋)

<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。

日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験(J-EMPHASIS-HF試験)^{15,16)}

15) Tsutsui H. et al.: Circ J 82(1): 148, 2017(承認時評価資料) COI(ファイザー(現ヴィアトリス)は本試験をサポートし、著者にファイザー(現ヴィアトリス)の社員、ファイザー(現ヴィアトリス)より講演料、コンサルタント料を受領しているものが含まれる)

16) 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(承認時評価資料)

収縮不全を伴う日本人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結果、心血管死又は心不全による入院について、EMPHASIS-HF試験と一貫した結果が得られた*。

*: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

主要評価項目 (検証的解析結果)	エプレレノン群	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。

投与期間中央値 エプレレノン群:749.0日、プラセボ群:741.5日

目的: NYHAⅡ以上の日本人慢性収縮期心不全患者に対するエプレレノンの有効性を評価する。

対象: NYHAⅡ以上の日本人慢性収縮期心不全患者221例

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

解析計画: 有効性の解析は無作為化されたすべての患者(FAS)を対象に、群間比較にはCox比例ハザードモデルまたはKaplan-Meier法を用いた。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。

試験方法: エプレレノン25mgあるいはプラセボを1日1回(eGFRが30~<50mL/min/1.73m²の被験者は隔日)投与し、1週間後に血清カリウム値に従い用量を調節した。4週目以降、血清カリウム値が5.0mmol/L未満の場合、1日1回50mg(eGFRが30~<50mL/min/1.73m²の被験者は1日1回25mg)に増量した。用量調節後は、原則1週間後に血清カリウム値を確認した。

評価項目: [主要評価項目]心血管死または心不全による入院(検証的解析項目)

[副次評価項目]全死亡または心不全による入院、全死亡、心血管疾患を原因とする死亡、全入院、心不全による入院、心血管疾患を原因とする入院等

安全性: 治験薬と因果関係の否定できない有害事象の発現率は、エプレレノン群30.6%(34例)、プラセボ群26.4%(29例)であった。主なものは、エプレレノン群は浮動性めまい5.4%(6例)、血圧低下、脱水、高カリウム血症、低血圧各3.6%(4例)、プラセボ群は低血圧3.6%(4例)、高カリウム血症2.7%(3例)、心突然死、血圧低下、糖尿病、浮動性めまい、意識消失、急性腎不全各1.8%(2例)であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、エプレレノン群で4例、プラセボ群で8例であった。その内訳は、エプレレノン群で脳梗塞2例、気胸、肺炎、横紋筋融解症各1例、プラセボ群で心突然死2例、狭心症、急性腎不全、失神、腎機能障害、意識消失、糖尿病各1例であった。投与中止に至った有害事象は、エプレレノン群で19例、プラセボ群で20例であった。その内訳は、エプレレノン群で心不全4例、高カリウム血症、脳梗塞、浮動性めまい各2例、心サルコイドーシス、悪心、胃腸炎、脱水、結腸癌、肺の悪性新生物、認知症、くも膜下出血、痒疹各1例、プラセボ群で心不全8例、うっ血性心不全、医療機器関連感染、播種性結核、高カリウム血症、再発食道癌、遠隔転移を伴う前立腺癌、直腸癌、脳梗塞、腎不全、腎機能障害、薬疹、末梢動脈閉塞性疾患各1例であった。死亡に至った因果関係を否定できない有害事象は、エプレレノン群2例、プラセボ群2例に認められた。エプレレノン群で横紋筋融解症、心不全各1例、プラセボ群で心突然死2例であった。

J-EMPHASIS-HF:因果関係を否定できない有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA v18.0)	エプレレノン群 (n=111)	プラセボ群 (n=110)
胃腸障害	4(3.6)	0
悪心	2(1.8)	0
一般・全身障害及び 投与部位の状態	3(2.7)	2(1.8)
疲労	2(1.8)	0
心突然死	0	2(1.8)
臨床検査	7(6.3)	4(3.6)
血中カリウム増加	3(2.7)	1(0.9)
血圧低下	4(3.6)	2(1.8)

器官別大分類 基本語 (MedDRA v18.0)	エプレレノン群 (n=111)	プラセボ群 (n=110)
代謝及び栄養障害	10(9.0)	6(5.5)
脱水	4(3.6)	0
糖尿病	0	2(1.8)
高カリウム血症	4(3.6)	3(2.7)
高尿酸血症	2(1.8)	1(0.9)
神経系障害	9(8.1)	6(5.5)
浮動性めまい	6(5.4)	2(1.8)
意識消失	0	2(1.8)
腎及び尿路障害	2(1.8)	6(5.5)
急性腎不全	0	2(1.8)
血管障害	4(3.6)	6(5.5)
低血圧	4(3.6)	4(3.6)

例数(%)

いずれかの投与群で2例以上(安全性解析集団)

臨床成績 慢性心不全

本剤は国内・国外の臨床試験を基に評価され、承認されました。国外で実施した試験において、一部承認外の内容が含まれております。

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)^{17,18)}(海外データ)

17) Pitt B. et al: N Engl J Med. 348(14): 1309, 2003(承認時評価資料) COI(ファルマシア(現ヴィアトリス)は本試験をサポートし、著者にファルマシア(現ヴィアトリス)の社員、ファルマシア(現ヴィアトリス)よりコンサルタント料を受領しているものが含まれる)

18) 社内資料:外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験(承認時評価資料)

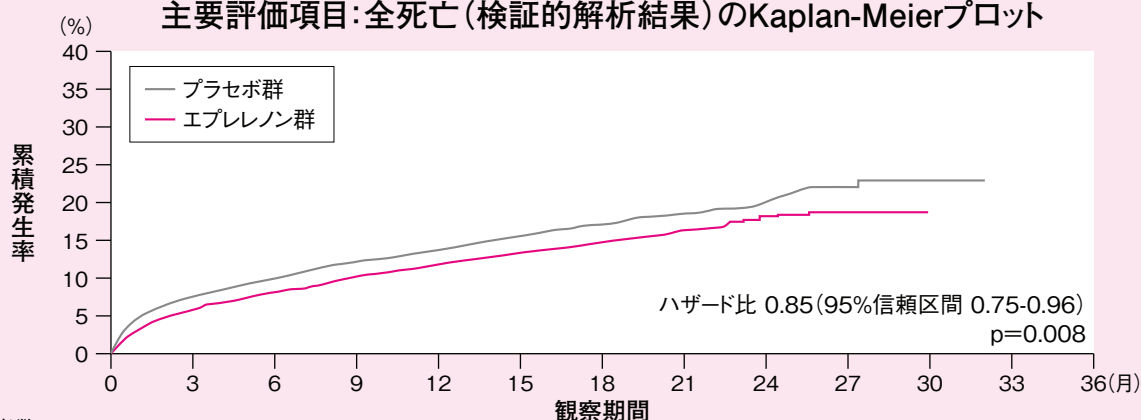
急性心筋梗塞後の心不全患者を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した結果、全死亡、心血管死又は心血管イベントによる入院について、本剤群でプラセボ群と比較し、有意な低下を認めた($p=0.008$, $p=0.002$; 層別log-rank検定)。

主要評価項目 (検証的解析結果)	エプレレノン群	プラセボ群	ハザード比 (95%信頼区間)	p値*
	発現例数 (割合)			
全死亡	478/3,319 (14.4%)	554/3,313 (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	885/3,319 (26.7%)	993/3,313 (30.0%)	0.87 (0.79-0.95)	0.002

*: 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。p値は、地域で層別したlog-rank検定を用いて計算した。

投与期間中央値 エプレレノン群:440.0日、プラセボ群:441.0日

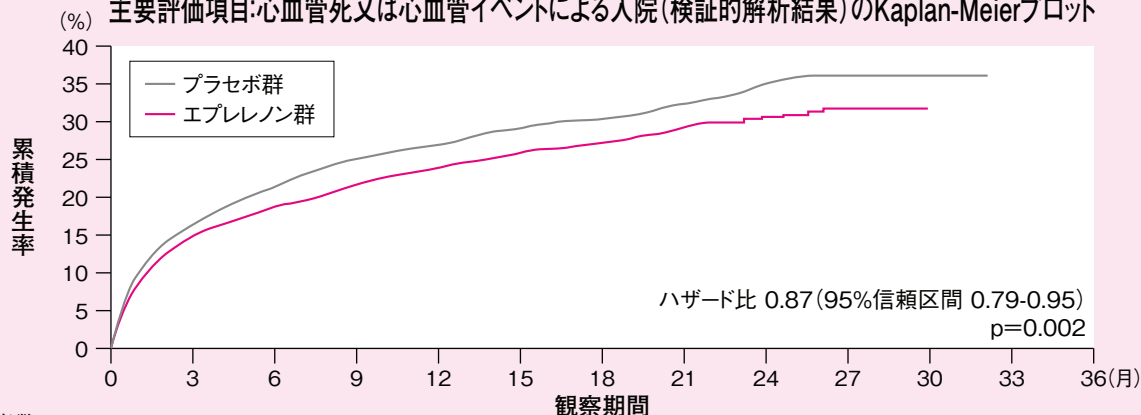
主要評価項目:全死亡(検証的解析結果)のKaplan-Meierプロット



被危険者数

プラセボ群	3,313	3,064	2,983	2,830	2,418	1,801	1,213	709	323	99	2	0	0
エプレレノン群	3,319	3,125	3,044	2,896	2,463	1,857	1,260	728	336	110	0	0	0

主要評価項目:心血管死又は心血管イベントによる入院(検証的解析結果)のKaplan-Meierプロット



被危険者数

プラセボ群	3,313	2,754	2,580	2,388	2,013	1,494	995	558	247	77	2	0	0
エプレレノン群	3,319	2,816	2,680	2,504	2,096	1,564	1,061	594	273	91	0	0	0

- 目的：エプレレノン投与が心筋梗塞後の心不全患者の死亡、心血管イベントなどに及ぼす影響を検討する。
- 対象：ACE阻害薬/ARB、 β 遮断薬、利尿薬、冠血行再建術などで標準治療中の急性心筋梗塞後（3～14日後）の左室機能不全（LVEF $\leq$ 40%）及び心不全患者6,632例
- 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、並行群間試験
- 試験方法：対象患者にエプレレノン25mg/日またはプラセボを4週間投与し、その後エプレレノン群では50mg/日に増量した。投与中に血中カリウム値が5.5mmol/Lを超えた場合は5.5mmol/L未満になるまでエプレレノンを減量、または一時的に中断した。平均追跡期間は16カ月であった。
- 評価項目：〔主要評価項目〕全死亡、心血管死又は心血管イベントによる入院（検証的解析項目）
〔副次評価項目〕全死亡又は全入院、心血管死
- 解析計画：主要及び副次評価項目の解析はITTを実施し、群間比較は地域で層別化したCox比例ハザードモデルを用いて推定した。地域で層別し、投与群を因子としたCox比例ハザードモデルを用いた。p値の計算には、層別log-rank検定を用いた。有悪水準は全死亡0.04、心血管死または心血管イベントによる入院0.01とした。
- 安全性：因果関係が否定できない有害事象はエプレレノン群で19.1%（630例）、プラセボ群で18.1%（597例）、主なものはエプレレノン群で高カリウム血症2.9%（95例）、浮動性めまい1.7%（57例）、低血圧1.3%（43例）、プラセボ群で高カリウム血症1.6%（54例）、浮動性めまい1.5%（50例）、下痢1.0%（34例）であった。
因果関係が否定できない重篤な有害事象はエプレレノン群で158例、プラセボ群で107例、主なものはエプレレノン群で高カリウム血症、腎機能異常各18例、低血圧10例、心筋梗塞9例、プラセボ群で心不全12例、突然死10例、脳血管障害7例等であった。
投与中止に至った有害事象はエプレレノン群で163例、プラセボ群で155例、主なものはエプレレノン群で高カリウム血症22例、腎機能異常、心筋梗塞各13例、心不全、脳血管障害各12例、プラセボ群で心不全27例、腎機能異常13例、高カリウム血症10例等であった。
因果関係が否定できない死亡に至った有害事象はエプレレノン群59例、プラセボ群で47例、主なものはエプレレノン群で突然死6例、心筋梗塞5例、呼吸困難、腎機能障害各4例、プラセボ群で突然死10例、心不全、腎機能障害各5例であった。

本剤の効能又は効果は高血圧症、慢性心不全*です。

*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

臨床成績 高血圧症

安全性

(1) 項目別副作用発現率 (承認時)

高血圧症

	国内における臨床試験	外国における臨床試験	合計
安全性評価対象例数	247例	3,106例	3,353例
副作用発現例数 (%)	91例 (36.8)	803例 (25.9)	894例 (26.7)

分類	副作用	発現例数 (%)	
		国内	外国
一般の全身障害	無力症	0 (0.0)	17 (0.5)
	背(部)痛	2 (0.8)	10 (0.3)
	骨痛	1 (0.4)	1 (0.0)
	胸痛	2 (0.8)	15 (0.5)
	嚢胞	1 (0.4)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	29 (0.9)
	インフルエンザ様症候群	5 (2.0)	4 (0.1)
	偶発的損傷	1 (0.4)	2 (0.1)
	臨床検査異常	3 (1.2)	8 (0.3)
	倦怠感	2 (0.8)	1 (0.0)
	疲労	0 (0.0)	52 (1.7)
心・血管障害(一般)	特異的ECG異常	7 (2.8)	3 (0.1)
中枢・末梢神経系障害	両下腿痙直	1 (0.4)	33 (1.1)
	めまい	8 (3.2)	80 (2.6)
	頭痛	5 (2.0)	201 (6.5)
	異常感覚	1 (0.4)	14 (0.5)
消化管障害	腹痛	3 (1.2)	18 (0.6)
	便秘	1 (0.4)	19 (0.6)
	下痢	3 (1.2)	24 (0.8)
	消化不良	2 (0.8)	38 (1.2)
	消化管良性腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
	痔核	2 (0.8)	0 (0.0)
	嘔気	1 (0.4)	64 (2.1)
	口腔内痛	1 (0.4)	0 (0.0)
	口内炎	1 (0.4)	0 (0.0)
	異常便	1 (0.4)	1 (0.0)
聴覚・前庭障害	耳異常	1 (0.4)	0 (0.0)
心拍数・心リズム障害	脚ブロック	2 (0.8)	0 (0.0)
	期外収縮	5 (2.0)	1 (0.0)
	心悸亢進	4 (1.6)	16 (0.5)

分類	副作用	発現例数 (%)	
		国内	外国
代謝・栄養障害	CK (CPK) 上昇	4 (1.6)	24 (0.8)
	糖尿病悪化	1 (0.4)	2 (0.1)
	糖尿	3 (1.2)	1 (0.0)
	痛風	1 (0.4)	3 (0.1)
	高コレステロール血症	6 (2.4)	5 (0.2)
	高血糖	6 (2.4)	10 (0.3)
	高カリウム血症	3 (1.2)	54 (1.7)
	高マグネシウム血症	1 (0.4)	1 (0.0)
	高リン酸塩血症	2 (0.8)	0 (0.0)
	高トリグリセリド血症	15 (6.1)	15 (0.5)
	高尿酸血症	13 (5.3)	21 (0.7)
	LDH 上昇	3 (1.2)	1 (0.0)
	アルカリフォスファターゼ上昇	1 (0.4)	8 (0.3)
肝臓・胆管系障害	口渇	2 (0.8)	4 (0.1)
	肝機能異常	4 (1.6)	0 (0.0)
	γ-GTP 上昇	16 (6.5)	28 (0.9)
	脂肪肝	5 (2.0)	0 (0.0)
筋・骨格系障害	AST (GOT) 上昇	15 (6.1)	24 (0.8)
	ALT (GPT) 上昇	16 (6.5)	32 (1.0)
	筋(肉)痛	1 (0.4)	13 (0.4)
新生物(腫瘍)	腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)
血小板・出血凝固障害	溢血斑	1 (0.4)	2 (0.1)
	歯肉出血	1 (0.4)	0 (0.0)
	プロトロンビン減少	7 (2.8)	0 (0.0)
精神障害	食欲不振	1 (0.4)	0 (0.0)
	傾眠	1 (0.4)	10 (0.3)
	思考異常	1 (0.4)	1 (0.0)

・国内1例以上又は、国内外発現率0.5%以上の副作用
 ・()内の数値は四捨五入して小数点第1位まで記載

安全性

分類	副作用	発現例数(%)	
		国内	外国
抵抗機構障害	単純疱疹	1 (0.4)	1 (0.0)
呼吸器系障害	気管支炎	1 (0.4)	1 (0.0)
	咳	5 (2.0)	23 (0.7)
	呼吸困難	1 (0.4)	11 (0.4)
	咽頭炎	2 (0.8)	4 (0.1)
	鼻炎	4 (1.6)	1 (0.0)
	喀痰増加	2 (0.8)	0 (0.0)
	上気道感染	3 (1.2)	12 (0.4)
皮膚・皮膚付属器障害	皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.0)
	発疹	0 (0.0)	17 (0.5)
	多汗	0 (0.0)	17 (0.5)
	蕁麻疹	2 (0.8)	1 (0.0)
泌尿器系障害	蛋白尿	3 (1.2)	5 (0.2)
	BUN上昇	3 (1.2)	15 (0.5)
	血中クレアチニン上昇	3 (1.2)	10 (0.3)
	膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.0)
	血尿	1 (0.4)	3 (0.1)
	夜間頻尿	1 (0.4)	4 (0.1)
	尿意切迫	4 (1.6)	0 (0.0)
	尿異常	19 (7.7)	0 (0.0)

分類	副作用	発現例数(%)	
		国内	外国
男性生殖(器)障害	インポテンス	0 (0.0)	20 (0.6)
血管(心臓外)障害	脳血管障害	1 (0.4)	2 (0.1)
視覚障害	眼の異常	1 (0.4)	0 (0.0)
	網膜障害	1 (0.4)	0 (0.0)
白血球・網内系障害	好酸球増多(症)	6 (2.4)	1 (0.0)
	顆粒球増多(症)	1 (0.4)	0 (0.0)
	白血球増多(症)	5 (2.0)	1 (0.0)
	白血球減少(症)	1 (0.4)	0 (0.0)
	リンパ球増多(症)	4 (1.6)	1 (0.0)
	リンパ球減少	1 (0.4)	0 (0.0)
	単球増多(症)	12 (4.9)	0 (0.0)

・国内1例以上又は、国内外発現率0.5%以上の副作用
 ・()内の数値は四捨五入して小数点第1位まで記載

本剤の用法及び用量は、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。」です。

臨床成績 慢性心不全 安全性

(2) 項目別副作用発現率(承認時) 慢性心不全

		合計			合計
安全性評価対象例数		1,471例	副作用発現例数(%)		314例(21.3)
分類	副作用	発現例数(%)	分類	副作用	発現例数(%)
感染症及び寄生虫症	限局性感染	2(0.1)	心臓障害	心房細動	2(0.1)
	ウイルス感染	1(0.1)		徐脈	2(0.1)
	耳感染	1(0.1)		心室細動	2(0.1)
	上気道感染	1(0.1)		頻脈	2(0.1)
	肺炎	1(0.1)		急性心筋梗塞	1(0.1)
血液及びリンパ系障害	貧血	2(0.1)		心室性頻脈	1(0.1)
				心停止	1(0.1)
代謝及び栄養障害	高カリウム血症	107(7.3)		伝導障害	1(0.1)
	脱水	5(0.3)	血管障害	低血圧	23(1.6)
	痛風	5(0.3)		起立性低血圧	3(0.2)
	高尿酸血症	4(0.3)		静脈障害	3(0.2)
	食欲減退	3(0.2)		間欠性跛行	1(0.1)
	高カルシウム血症	2(0.1)		血腫	1(0.1)
	糖尿病	2(0.1)		高血圧	1(0.1)
	高トリグリセリド血症	1(0.1)		毛細血管脆弱	1(0.1)
	高血糖	1(0.1)		脳血管発作	1(0.1)
	低ナトリウム血症	1(0.1)		脳梗塞	1(0.1)
	血液量減少症	1(0.1)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	4(0.3)
	口渇	1(0.1)		咳嗽	3(0.2)
精神障害	不眠症	5(0.3)		咽喉乾燥	1(0.1)
	うつ病	3(0.2)		気管支障害	1(0.1)
	不安	1(0.1)		気胸	1(0.1)
神経系障害	めまい	20(1.4)		胸膜炎	1(0.1)
	頭痛	9(0.6)		肺障害	1(0.1)
	失神	4(0.3)		鼻炎	1(0.1)
	感覚鈍麻	3(0.2)		鼻出血	1(0.1)
	末梢性ニューロパシー	3(0.2)	胃腸障害	腹痛	10(0.7)
	記憶障害	2(0.1)		嘔気	10(0.7)
	錯感覚	1(0.1)		下痢	5(0.3)
	振戦	1(0.1)		腹部不快感	5(0.3)
	嗜眠	1(0.1)		嘔吐	4(0.3)
心臓障害	心不全増悪	12(0.8)		胃炎	3(0.2)
	動悸	3(0.2)		口内炎	3(0.2)

本剤の用法及び用量は、慢性心不全では「通常、成人に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、投与開始から4週間で降を目安に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。」です。

安全性

分類	副作用	発現例数 (%)
胃腸障害	便秘	3 (0.2)
	口内乾燥	2 (0.1)
	胃障害	1 (0.1)
	過敏性腸症候群	1 (0.1)
	消化不良	1 (0.1)
	腸憩室	1 (0.1)
	放屁	1 (0.1)
肝胆道系障害	肝機能異常	3 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	13 (0.9)
	多汗症	2 (0.1)
	発疹	2 (0.1)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.1)
	湿疹	1 (0.1)
	掌蹠角皮症	1 (0.1)
	皮膚乾燥	1 (0.1)
	痒疹	1 (0.1)
	蕁麻疹	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	7 (0.5)
	筋痙縮	7 (0.5)
	背部痛	2 (0.1)
	リウマチ性障害	1 (0.1)
	横紋筋融解症	1 (0.1)
	筋骨格硬直	1 (0.1)
	骨炎	1 (0.1)
	四肢不快感	1 (0.1)
腎及び尿路障害	腎機能障害	20 (1.4)
	腎不全	7 (0.5)
	頻尿	5 (0.3)
	慢性腎臓病	2 (0.1)
	多尿	1 (0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	7 (0.5)
	疼痛	4 (0.3)
	倦怠感	3 (0.2)
	胸痛	2 (0.1)

分類	副作用	発現例数 (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱	2 (0.1)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.1)
	胸部不快感	1 (0.1)
	腫脹	1 (0.1)
	浮腫	1 (0.1)
	潮紅	1 (0.1)
臨床検査	血中クレアチニン増加	11 (0.7)
	BUN上昇	8 (0.5)
	上皮成長因子受容体減少	5 (0.3)
	糸球体濾過率減少	3 (0.2)
	体重増加	2 (0.1)
	ウエスト周囲径増加	1 (0.1)
	血中コレステロール増加	1 (0.1)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
	前立腺特異性抗原増加	1 (0.1)
	体重減少	1 (0.1)
	臨床検査異常	1 (0.1)
	心雑音	1 (0.1)
眼障害	視力障害	1 (0.1)
	白内障	1 (0.1)
耳及び迷路障害	耳鳴	2 (0.1)
生殖系及び乳房障害	女性化乳房	6 (0.4)
	乳頭痛	1 (0.1)
	勃起不全	1 (0.1)
	良性前立腺肥大症	1 (0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	膀胱新生物	2 (0.1)
	骨髓異形成症候群	1 (0.1)
	前立腺癌	1 (0.1)
	乳癌	1 (0.1)
	乳房新生物	1 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	引っかき傷	1 (0.1)
	体液を介した曝露	1 (0.1)
	動物咬傷	1 (0.1)

本剤の用法及び用量は、慢性心不全では「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。」です。

臨床成績 高血圧症

安全性

(3) 市販直後調査結果¹⁹⁾

19) 社内資料:セララ錠市販直後調査(高血圧症)

[調査概要]

市販直後調査期間:2007年11月13日~2008年5月12日
調査対象医療機関数:病院4,626施設、診療所30,218施設
推定患者数:約38,000人(出荷数量から換算)

[調査結果]

①市販直後調査期間中に収集した副作用

市販直後調査期間中(2007年11月13日~2008年5月12日)に収集した副作用は115例141件であった。これらのうち主なものは「神経系障害」26件、「全身障害及び投与局所様態」17件、「胃腸障害」及び「代謝及び栄養障害」が各14件であった。

重篤な副作用は18例19件報告され、その内訳は高カリウム血症8件、肝機能異常、劇症肝炎、横紋筋融解、無顆粒球症、徐脈、痙攣、急性腎不全、腎不全、脳死、アナフィラキシー様反応及び白血球数減少が各1件であった。

また、重篤でない副作用は97例122件報告され、その主なものは頭痛14件、悪心及び浮動性めまいが各6件、倦怠感及び高カリウム血症が各5件であった。

②副作用の発現件数一覧(調査期間:2007年11月13日~2008年5月12日)

器官別大分類 〔件数〕	副作用用語	重篤	非重篤	総数
胃腸障害〔14〕	悪心		6	6
	胃不快感		1	1
	下痢		3	3
	*血便排泄		1	1
	*口内炎		1	1
	上腹部痛		1	1
	腹痛		1	1
肝胆道系障害〔3〕	肝機能異常	1		1
	肝障害		1	1
	*劇症肝炎	1		1
眼障害〔2〕	*眼充血		1	1
	視力低下		1	1

器官別大分類 〔件数〕	副作用用語	重篤	非重篤	総数
筋骨格系及び 結合組織障害〔10〕	*横紋筋融解	1		1
	*関節炎		1	1
	*筋骨格硬直		2	2
	筋痙攣		4	4
	頸部痛		2	2
血液及びリンパ系障害〔1〕	*無顆粒球症	1		1
血管障害〔5〕	ほてり		3	3
	*レイノー現象		1	1
	潮紅		1	1

*:添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用(2007年7月作成の添付文書に基づく)
MedDRA/J(Ver.10.1)器官別大分類及び基本語にて集計

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

<効能共通>

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]

2.5 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]

<高血圧症>

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]

安全性

器官別大分類 〔件数〕	副作用用語	重篤	非重篤	総数
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害〔5〕	咽頭浮腫		1	1
	咳嗽		2	2
	鼻出血		1	1
	喘息		1	1
心臓障害〔6〕	*徐脈	1		1
	動悸		4	4
	頻脈		1	1
神経系障害〔26〕	*意識レベルの低下		1	1
	感覚鈍麻		2	2
	*振戦		1	1
	睡眠の質低下		1	1
	頭痛		14	14
	浮動性めまい		6	6
	*痙攣	1		1
	*急性腎不全	1		1
腎及び 尿路障害〔10〕	腎機能障害		1	1
	*腎不全	1		1
	多尿		2	2
	尿意切迫		1	1
	*尿管結石		1	1
	*排尿回数減少		1	1
	夜間頻尿		2	2
	*乳房腫瘍		1	1
生殖系及び乳房障害〔1〕	*悪夢		1	1
精神障害〔4〕	*異常な夢		2	2
	*落ち着きのなさ		1	1

*: 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用（2007年7月作成の添付文書に基づく）

MedDRA/J (Ver.10.1) 器官別大分類及び基本語にて集計

注1) ワルファリンカリウムとの相互作用によるワルファリンカリウムの薬効低下のため予測できない副作用とした

器官別大分類 〔件数〕	副作用用語	重篤	非重篤	総数
全身障害及び 投与局所様態 〔17〕	異常感		1	1
	顔面浮腫		1	1
	胸痛		1	1
	倦怠感		5	5
	*脳死	1		1
	末梢性浮腫		1	1
	末梢冷感		1	1
	無力症		1	1
	*薬効低下 ^{注1)}		1	1
	薬物相互作用		1	1
	*薬物相互作用 ^{注1)}		1	1
	冷感		1	1
	疼痛		1	1
代謝及び 栄養障害〔14〕	高カリウム血症	8	5	13
	高血糖		1	1
皮膚及び 皮下組織障害〔9〕	そう痒症		1	1
	そう痒性皮疹		1	1
	*紅斑		1	1
	発疹		4	4
	薬疹		1	1
	蕁麻疹		1	1
	*アナフィラキシー様反応	1		1
免疫系障害〔1〕				
臨床検査〔13〕	血圧低下		2	2
	*血小板数減少		1	1
	血中カリウム増加		4	4
	血中クレアチニン増加		2	2
	血中尿酸増加		1	1
	血中尿素増加		1	1
	*尿量減少		1	1
	*白血球数減少	1		1
総計		19	122	141

本剤の用法及び用量は、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。」です。

臨床成績 高血圧症

安全性

③高カリウム血症／血中カリウム増加に関して

市販直後調査期間中に収集した副作用のうち、高カリウム血症／血中カリウム増加は17例17件に認められ、重篤例は8件であった。これら17例では、本剤投与後に血清カリウム値が最大で8.5mEq/Lまで上昇したが、いずれも本剤の中止・減量後に回復・軽快を認め、高カリウム血症／血中カリウム増加に伴う随伴症状を認めたのは1例のみであった（転帰不明の症例を除く）。本剤投与開始後発現までの投与期間は1～14日が4例、15～28日が7例と、投与開始後1ヵ月以内の発現が多くみられた。

これら17例では、70歳以上の高齢者が13例と多数を占めていた。また、本剤投与前の血清カリウム値が5.0mEq/Lを超える症例が4例、腎機能障害を有する患者が3例4件、さらに血清カリウム値を上昇させる薬剤（カリウム製剤、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）との併用が12例に認められた。

高カリウム血症／血中カリウム増加 発現状況

全症例		症例数
重篤性		17
重篤	重篤	8
	非重篤	9
発現までの投与期間	1-14日	4
	15-28日	7
	29日以上	5
	不明	1
血清カリウム最大値 (mEq/L)	5.1-5.5	4
	5.6-6.0	6
	6.1-6.5	2
	6.6-7.0	1
	7.1-7.5	2
	7.6-8.0	1
	8.1-8.5	1
随伴症状	あり	1※ ¹
	なし	12
	不明	4

※1: 歩行時の息苦しさ(血清カリウム最大値:7.4mEq/L、
発現までの投与期間:29日)

高カリウム血症／血中カリウム増加 患者背景

全症例		症例数
性別	男	11
	女	6
年齢	40歳代	1
	50歳代	1
	60歳代	2
	70歳代	3
	80歳代	9
	90歳代	1
本剤投与前血清カリウム値 (mEq/L)	5.0≤	4
	<5.0	8
	不明	5
腎機能障害	糖尿病性腎症	1
	腎の動脈硬化症	1
	腎機能障害	1
	慢性腎不全	1
血清カリウム値を 上昇させる薬剤※ ² との併用	あり	12
	なし	5

※2: カリウム製剤、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

<効能共通>

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(クレアチンクリアランス30mL/分未満)のある患者[9.2.1参照]

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]

<高血圧症>

2.8 中等度以上の腎機能障害(クレアチンクリアランス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]

本剤の用法及び用量は、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。」です。

臨床成績 慢性心不全 安全性

(4) 慢性心不全に対するセララの使用成績調査(最終集計)²⁰⁾

20) 白井千華子ほか. Prog Med 42(1):65, 2022(本調査はファイザー(現ヴィアトリス)の委託によりファイザーR&D合同会社が実施し、著者はヴィアトリス製薬株式会社およびファイザーR&D合同会社の社員である)

本調査において契約が締結された170施設のうち143施設から1,165例が登録され、1,164例の調査票が回収され、このうち安全性解析対象除外に該当する25例を除いた1,139例を安全性解析対象集団とした。

[調査概要]

調査目的		〔主要な目的〕 中等度腎機能障害を有する慢性心不全患者が使用実態下でエプレレノンを使用した際の安全性の把握 〔副次的目的〕 慢性心不全患者が使用実態下でエプレレノンを使用した際の安全性および有効性の把握
調査デザイン		多施設共同オープン調査
症例登録		中央登録方式
調査期間		2017年7月～2020年6月(3年間)
観察期間		エプレレノン投与開始から52週(1年間)
調査対象		エプレレノンの投与目的が慢性心不全である患者で、エプレレノンの投与開始日を含めて14日以内に調査登録された症例(以前に本調査に登録された患者および使用理由を問わず過去3ヵ月以内にエプレレノンを投与された患者を除外)
目標症例数		安全性解析対象症例として1,000症例(このうち中等度腎機能障害を有する症例を少なくとも300例含む)
評価項目	安全性検討事項	〔重要な特定されたリスク(重点調査項目)〕 高カリウム血症、低血圧関連事象 〔重要な潜在的リスク〕 腎機能障害、CYP3A4阻害薬との併用 〔重要な不足情報〕 腎機能障害を有する患者における安全性、微量アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性
	有効性検討事項	慢性心不全患者における使用実態下でのエプレレノンの有効性
	その他の検討事項	〔特別な背景を有する患者〕 高齢者(65歳以上、75歳以上)、小児(15歳未満)、妊産婦
	調査項目	患者背景、エプレレノンの投与記録、前治療薬(過去3ヵ月間)、併用薬、検査(血圧・体重、心機能検査、臨床検査)、臨床評価、有害事象、生存確認(投与開始から52週時点)
解析計画	安全性	安全性解析対象集団は、エプレレノンの投与が確認できた症例とした。ただし、調査票未回収、契約違反・不備、登録違反、投与情報なし、有害事象情報なしに該当する症例は除外した。 安全性の解析方法:有害事象の因果関係および重篤性は医師評価を用いて集計した。有害事象はMedDRA ver22.1に基づいて分類した。エプレレノンとの因果関係を否定できない事象を副作用として取り扱い、器官別大分類および基本語ごとに副作用の発現症例数とその割合を集計した。また副作用発現件数については、同一症例の同一基本語事象が複数回発現した場合には1件として取り扱い、合計を集計した。

臨床成績 慢性心不全

安全性

〔調査結果〕

①副作用発現状況(安全性解析対象集団)

安全性解析対象集団1,139例のうち、副作用は68例73件認められ、副作用発現割合は5.97%であった。主な副作用(1%以上に発現)は高カリウム血症1.40%(16例)、腎機能障害1.05%(12例)であった。重篤な副作用は9例に10件認められ、副作用発現割合は0.79%であった。

	すべての副作用	重篤な副作用		すべての副作用	重篤な副作用
調査症例数	1,139	1,139	皮膚および皮下組織障害	3 (0.26)	—
副作用発現症例数 (%)	68 (5.97)	9 (0.79)	発疹	1 (0.09)	—
副作用発現件数	73	10	薬疹	2 (0.18)	—
副作用名	症例数 (%)	症例数 (%)	腎および尿路障害	15 (1.32)	1 (0.09)
血液およびリンパ系障害	3 (0.26)	—	急性腎障害	1 (0.09)	—
鉄欠乏性貧血	1 (0.09)	—	腎機能障害	12 (1.05)	1 (0.09)
貧血	2 (0.18)	—	腎不全	1 (0.09)	—
代謝および栄養障害	19 (1.67)	3 (0.26)	夜間頻尿	1 (0.09)	—
高カリウム血症	16 (1.40)	3 (0.26)	生殖系および乳房障害	3 (0.26)	—
脱水	2 (0.18)	—	女性化乳房	2 (0.18)	—
低ナトリウム血症	1 (0.09)	—	乳頭痛	1 (0.09)	—
心臓障害	6 (0.53)	3 (0.26)	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.18)	—
除脈	1 (0.09)	—	浮腫	2 (0.18)	—
心不全	2 (0.18)	1 (0.09)	臨床検査	12 (1.05)	—
動悸	1 (0.09)	—	血圧上昇	1 (0.09)	—
慢性心不全	2 (0.18)	2 (0.18)	血圧低下	7 (0.61)	—
血管障害	7 (0.61)	1 (0.09)	血中カリウム増加	4 (0.35)	—
低血圧	7 (0.61)	1 (0.09)	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.09)	1 (0.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.09)	—	脊髄損傷	1 (0.09)	1 (0.09)
呼吸困難	1 (0.09)	—	転倒	1 (0.09)	1 (0.09)

添付文書の「禁忌＜効能共通＞」に該当すると考えられた125例において、重篤な副作用は3例に3件認められ、副作用発現割合は2.40%であった。内訳は、高カリウム血症2例、慢性心不全1例であり、転帰はいずれも消失・回復または軽快であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用(未知の副作用)は7例に8件認められ、副作用発現割合は0.61%であった。内訳は浮腫2例、鉄欠乏性貧血、急性腎障害、夜間頻尿、血圧上昇、脊髄損傷および転倒が各1例であった。

安全性

②高齢者における安全性(安全性解析対象集団)

前期高齢者では238例のうち12例に12件の副作用が認められ、5.04% (12/238例)、後期高齢者・超高齢者では682例のうち49例に54件認められ、7.18% (49/682例)であった。非高齢者に対する副作用の発現リスク比は、前期高齢者で1.577 (95%CI:0.632～3.934)、後期・超高齢者で2.248 (95%CI:1.033～4.89)と、年齢とともに高かった。

	前期高齢者 (65歳以上75歳未満)	後期高齢者+超高齢者 (75歳以上)	全体
調査症例数	238	682	920
副作用発現症例数 (%)	12 (5.04)	49 (7.18)	61 (6.63)
副作用発現件数	12	54	66
副作用名	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
血液およびリンパ系障害	—	3 (0.44)	3 (0.33)
鉄欠乏性貧血	—	1 (0.15)	1 (0.11)
貧血	—	2 (0.29)	2 (0.22)
代謝および栄養障害	4 (1.68)	12 (1.76)	16 (1.74)
高カリウム血症	4 (1.68)	9 (1.32)	13 (1.41)
脱水	—	2 (0.29)	2 (0.22)
低ナトリウム血症	—	1 (0.15)	1 (0.11)
心臓障害	1 (0.42)	5 (0.73)	6 (0.65)
徐脈	—	1 (0.15)	1 (0.11)
心不全	—	2 (0.29)	2 (0.22)
動悸	—	1 (0.15)	1 (0.11)
慢性心不全	1 (0.42)	1 (0.15)	2 (0.22)
血管障害	1 (0.42)	4 (0.59)	5 (0.54)
低血圧	1 (0.42)	4 (0.59)	5 (0.54)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 (0.15)	1 (0.11)
呼吸困難	—	1 (0.15)	1 (0.11)
皮膚および皮下組織障害	—	3 (0.44)	3 (0.33)
発疹	—	1 (0.15)	1 (0.11)
薬疹	—	2 (0.29)	2 (0.22)
腎および尿路障害	4 (1.68)	10 (1.47)	14 (1.52)
急性腎障害	—	1 (0.15)	1 (0.11)
腎機能障害	3 (1.26)	9 (1.32)	12 (1.30)
腎不全	1 (0.42)	—	1 (0.11)
生殖系および乳房障害	1 (0.42)	2 (0.29)	3 (0.33)
女性化乳房	1 (0.42)	1 (0.15)	2 (0.22)
乳頭痛	—	1 (0.15)	1 (0.11)
一般・全身障害および投与部位の状態	—	2 (0.29)	2 (0.22)
浮腫	—	2 (0.29)	2 (0.22)
臨床検査	1 (0.42)	10 (1.47)	11 (1.20)
血圧上昇	—	1 (0.15)	1 (0.11)
血圧低下	1 (0.42)	6 (0.88)	7 (0.76)
血中カリウム増加	—	3 (0.44)	3 (0.33)
傷害、中毒および処置合併症	—	1 (0.15)	1 (0.11)
脊髄損傷	—	1 (0.15)	1 (0.11)
転倒	—	1 (0.15)	1 (0.11)

MedDRA/J ver 22.1の器官別大分類および基本語で集計した。

臨床成績 高血圧症

参考情報

■〔参考情報〕左室重量に及ぼす影響^{21,22)} (4E-LVH※) (海外データ)

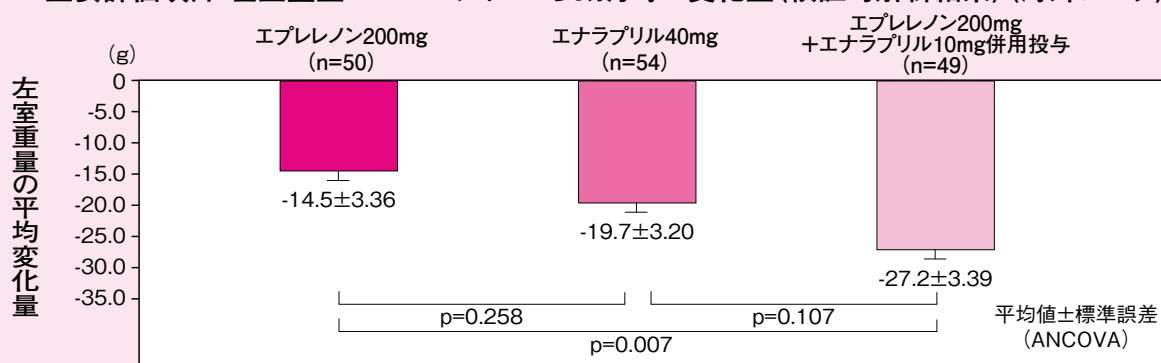
21) Pitt, B. et al: Circulation 108(15): 1831, 2003(承認時評価資料) COI(ファルマシア/現ヴィアトリス:研究資金提供)

22) 社内資料:左室肥大を伴う高血圧症患者を対象としたエナラプリル対象及び併用試験(017試験)(承認時評価資料)

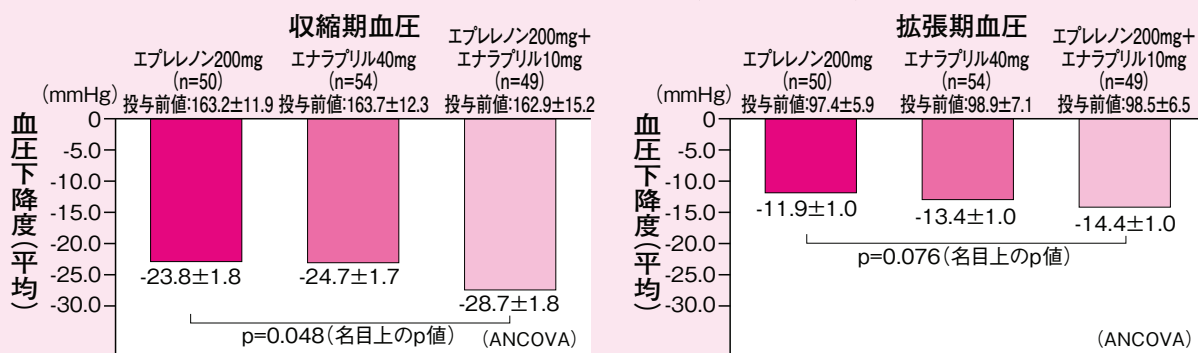
017試験

左室肥大を伴う高血圧症患者を対象に、エプレレノン、ACE阻害薬、エナラプリル、エプレレノンとACE阻害薬併用投与による左室重量の変化を検討した結果、全投与群にてベースラインに比べ、左室重量が有意に減少した($p<0.001$; ANCOVA)。平均変化量はエプレレノンとエナラプリル併用群とエプレレノン群の間に有意差がみられた($p=0.007$; ANCOVA)。

主要評価項目:左室重量のベースラインから9ヵ月時の変化量(検証的解析結果)(海外データ)



副次評価項目:降圧効果(海外データ)



- 目的：左室肥大(LVH)を伴う本態性高血圧症患者に対するエプレレノンの左室重量に及ぼす影響を評価する。
- 対象：左室肥大を伴う外国人本態性高血圧症患者202例
- 試験デザイン：プラセボ導入無作為化二重盲検実薬対照並行群間試験
- 解析計画：ベースライン値を共変量、用量群、施設を要因とした共分散分析モデル(ANCOVA)によりベースラインからの変化量の調整済平均を算出した。群間差の片側95%信頼下限が $\geq 15\text{g}$ を上回ることにより本剤群のエナラプリル群に対する非劣性を検証した。
- 試験方法：3群へ無作為に割り付け、二重盲検法によりエプレレノン200mg、エナラプリル40mg、エプレレノン200mg+エナラプリル10mgを1日1回9ヵ月間投与した。投与8週後以降も降圧不十分な場合は、ヒドロクロチアジド12.5～25mg、アムロジピン10mgを追加投与した。
- 評価項目：〔主要評価項目〕9ヵ月後又は試験中止時の左室質量のベースライン時からの変化(検証的解析項目)
〔副次評価項目〕血圧、尿中アルブミン排泄量、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系ホルモンのベースライン時からの変化
- 安全性：有害事象の発現はエプレレノン群で65.6%(42/64例)、エナラプリル群で70.4%(50/71例)、併用群で55.2%(37/67例)であった。主なものは、エプレレノン群で背(部)痛9.4%(6例)、頭痛9.4%(6例)、下痢7.8%(5例)等、エナラプリル群で頭痛14.1%(10例)、咳14.1%(10例)、上気道感染8.5%(6例)等、併用群で咳9.0%(6例)、頭痛7.5%(5例)、背(部)痛6.0%(4例)等であった。エプレレノンの関連が類推される有害事象として、高カリウム血症、インポテンス、女性型乳房等が認められた。因果関係を否定できない重篤な有害事象はエプレレノン群で高カリウム血症1例、心筋梗塞1例、エナラプリル群で0例、併用群で脳血管障害1例が認められた。因果関係を否定できない有害事象により投与中止に至ったのはエプレレノン群で高カリウム血症3例、女性型乳房、皮膚乾燥、低血圧、心筋梗塞各1例、エナラプリル群で咳2例、低血圧、血管浮腫各1例、併用群で脳血管障害、低血圧、末梢性浮腫各1例であった。本試験で死亡に至った例はいなかった。

10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)

< 効能共通 >

高血圧症及び慢性心不全共通

ACE 阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、等：血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。

本剤の用法及び用量は、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。」です。エナラプリルの国内における用法及び用量は、高血圧症では「通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。(抜粋)」です。

臨床成績 高血圧症

参考情報

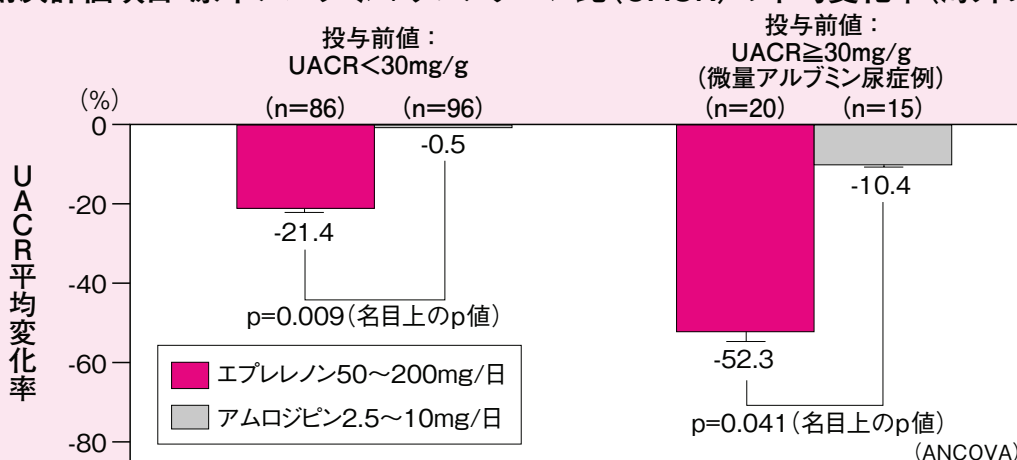
■〔参考情報〕微量アルブミン尿に及ぼす影響⁶⁾ (海外データ)

6) White, W. B. et al.: Hypertension 41 (5): 1021, 2003 (承認時評価資料)
COI (著者にファルマシアR&D (現ヴィアトリス) の社員が含まれる)

022試験

本剤を微量アルブミン尿を有する高血圧症患者に投与したところ、UACRが、投与前値<30mg/gの患者では21.4%、≥30mg/gの患者では52.3%低下した。

副次評価項目：尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) の平均変化率 (海外データ)



目的：収縮期高血圧症患者に対するエプレレノンの影響を評価する。

対象：外国人収縮期高血圧症患者269例 (うちUACR平均変化率の検討217例)

試験デザイン：多施設二重盲検無作為化実薬対照試験

試験方法：エプレレノン50~200mg又はアムロジピン2.5~10mgを任意漸増法にて1日1回24週間投与し、各群における投与前値からのUACR、血圧平均変化率を比較した。24週後の平均投与量はエプレレノン155mg、アムロジピン7.4mgであった。

解析計画：主要評価項目についてはITT解析を実施し、群間比較にはANCOVAを用いた。

評価項目：〔主要評価項目〕24週後の座位収縮期血圧のベースライン時からの変化 (検証的解析項目)

〔副次評価項目〕脈圧、拡張期血圧、24時間血圧、日中及び夜間の平均血圧、心拍数、cfPWV及びcrPWV、24週時の微量アルブミン尿のベースライン時からの変化

安全性：有害事象の発現はエプレレノン群で64% (86/134例)、アムロジピン群で70% (95/135例) であった。主なものは、エプレレノン群で頭痛、上気道感染、末梢性疼痛等、アムロジピン群で末梢性浮腫、頭痛、下痢等であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は記載がなかった。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

< 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。]

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.2 腎機能障害患者

< 効能共通 >

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。

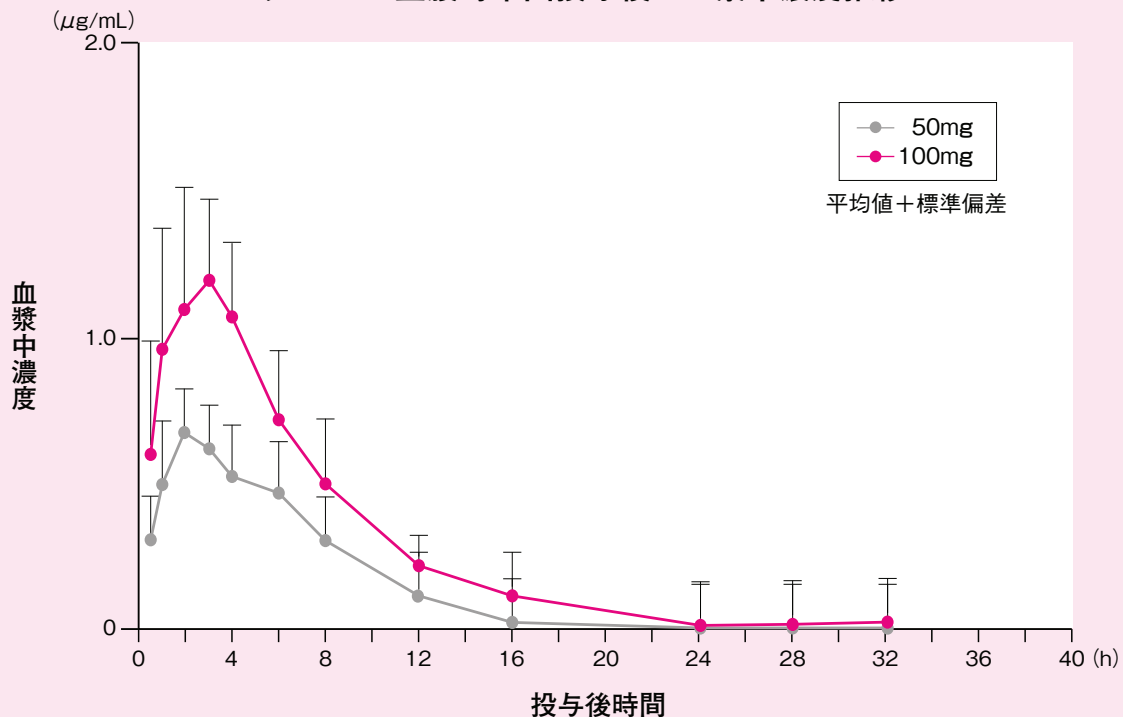
本剤の用法及び用量は、高血圧症では「通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。」です。ノルバスクの用法及び用量は、高血圧症では「通常、成人にはアムロジピンとして2.5~5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。(抜粋)」です。

薬物動態 血中濃度

■血漿中濃度(単回投与)²³⁾

日本人健康成人男性(1群6例)にエプレレノン50mg、100mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中濃度を検討した。エプレレノン投与後、血漿中濃度は速やかに上昇し、2.7及び2.3時間(t_{max})で最高血漿中濃度(C_{max})に達した。その後指数関数的に減少し、終末相の消失半減期($t_{1/2}$)は3.0及び3.5時間を示した。その際の C_{max} 、投与0時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は50mg及び100mgでそれぞれ $0.75 \pm 0.12 \mu\text{g/mL}$ 、 $5.28 \pm 2.17 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び $1.33 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$ 、 $9.49 \pm 3.32 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

エプレレノン空腹時単回投与後の血漿中濃度推移



	用量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
エプレレノン	50	0.75 ± 0.12	5.28 ± 2.17	2.7 ± 1.8	3.01 ± 1.43
	100	1.33 ± 0.24	9.49 ± 3.32	2.3 ± 0.8	3.54 ± 0.91

平均値±標準偏差

本剤の用法及び用量は、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「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。」です。

血中濃度

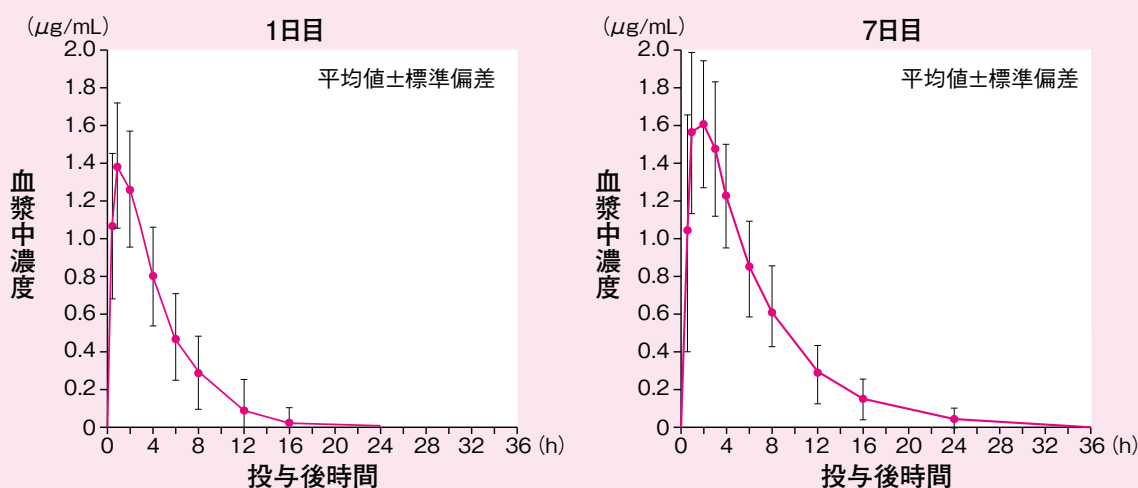
■血漿中濃度(反復投与)^{24,25)}(日本人及び外国人データ)

①日本人による試験

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男性12例にエプレノン100mg錠を1日1回7日間反復経口投与した時の1日目と7日目の血漿中濃度を検討した。

1日目と7日目の C_{max} とAUCを比較すると、7日目/1日目比はそれぞれ1.22及び1.61であり、1及び7日目で大きく異ならなかった。

エプレノン100mg1日1回反復経口投与時の1日目及び7日目の血漿中濃度推移



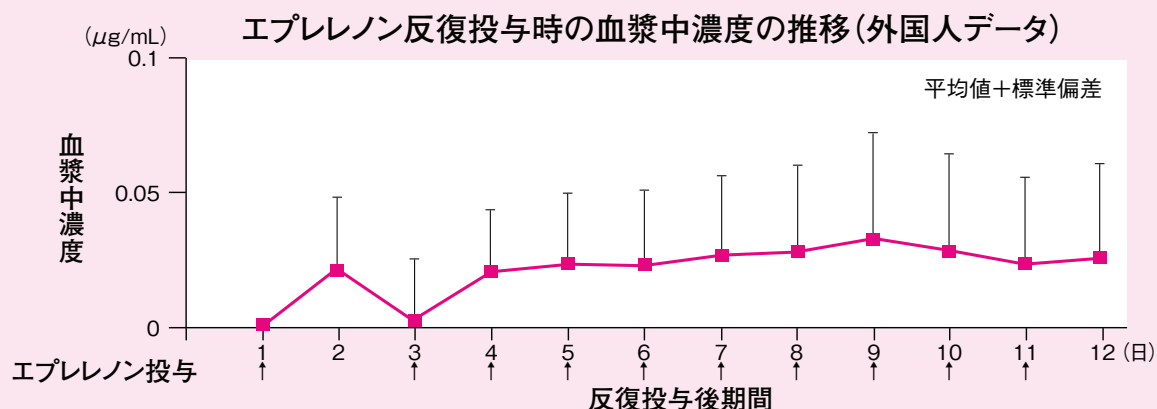
※1日目:AUC_{0-∞}、7日目:AUC₀₋₂₄

平均値±標準偏差

②[参考情報]外国人による試験(外国人データ)

外国人の健康成人男性8例にエプレノン100mgを1日目及び3～13日目に1日1回11日間反復投与し、血漿中濃度を測定した。

本剤の血漿中濃度は反復投与開始後2日以内に定常状態に達した。



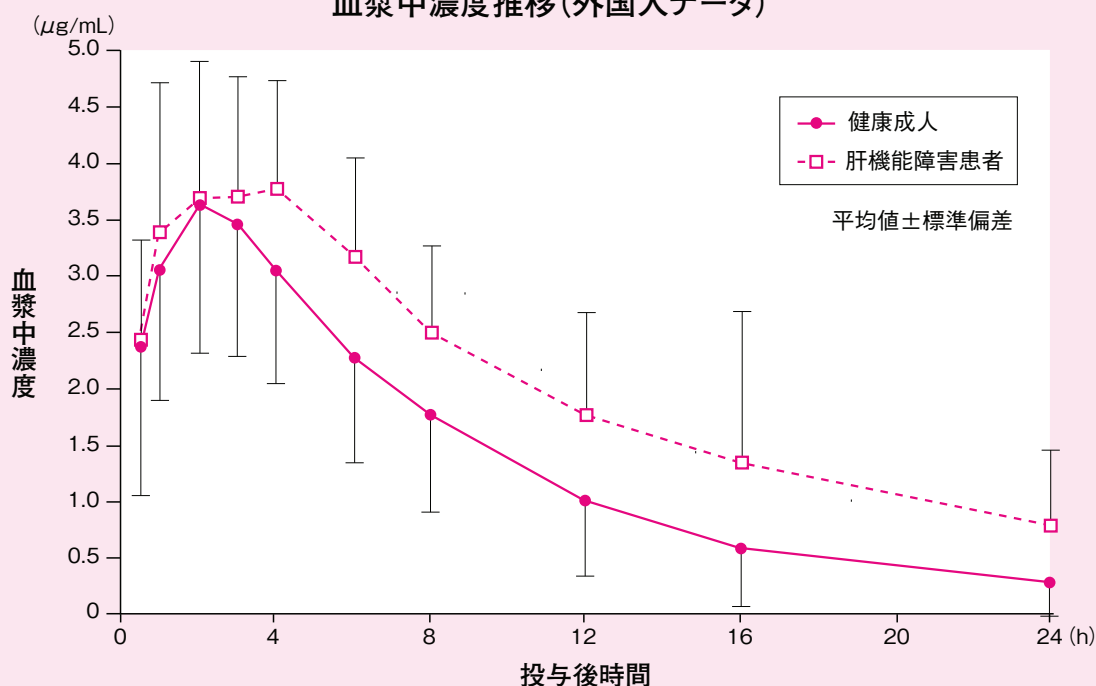
薬物動態 血中濃度

■肝機能障害患者における薬物動態²⁶⁾ (外国人データ)

外国人の健康成人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、エプレレノン400mgを1日1回5日間反復経口投与し、薬物動態を検討した。

肝機能障害患者の血中濃度曲線下面積 (AUC₀₋₂₄) の平均値は健康成人に比べ42%有意に高値を示した (p<0.05、ANCOVA、共変量: 肝臓の状態、喫煙状況、体重)。

肝機能障害患者と健康成人におけるエプレレノン1日1回反復経口投与後 (5日目) の
血漿中濃度推移 (外国人データ)



	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
健康成人	3.88±1.29	33.80±15.90	2.12±1.04	7.61±2.03
肝機能障害患者	4.17±1.12	48.80±16.00*	2.81±1.43	8.07±2.15
比 [※]	1.04	1.42	—	—

平均値±標準偏差

※比: 健康成人に対する比率は被験者背景に基づき組み合わせたペア間の比率の平均 (対数変換値を用いて算出)

—: 算出せず

*: p<0.05 (ANCOVA)、健康成人と比較して有意差あり

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.3 肝機能障害患者

< 効能共通 >

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。

本剤の用法及び用量は、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「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。」です。

血中濃度

■腎機能障害患者における薬物動態²⁷⁾ (外国人データ)

外国人の健康成人31例と腎機能障害患者33例に、エプレノン100mgを1日1回5日間反復経口投与し、薬物動態を検討した。反復投与後、C_{max}は健康成人とすべての腎機能障害患者間において有意な差は認められなかった(p>0.05、ANOVA)。AUCは軽度及び中等度腎機能障害患者において、有意な差は認められなかった(p>0.05、ANOVA)。また、重度腎機能障害患者では健康成人よりも32%高値を示し、血液透析患者では19%低値を示した。

腎機能障害患者と健康成人の薬物動態の比較 (反復投与：5日目) (外国人データ)

対 象	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)
健 康 成 人	1.87±0.52	11.70±2.53	1.57±0.61	8.89±1.98
軽 度 腎 機 能 障 害 患 者	1.67±0.49	12.00±5.43	2.29±0.95	10.1±4.72
比*	0.87	0.95	—	1.05
健 康 成 人	1.56±0.47	11.40±4.19	1.59±0.57	9.75±3.16
中 等 度 腎 機 能 障 害 患 者	1.65±0.53	13.30±7.12	2.00±0.90	9.53±4.74
比*	1.05	1.09	—	0.92
健 康 成 人	1.78±0.50	12.20±4.43	2.26±1.03	9.16±3.22
重 度 腎 機 能 障 害 患 者	2.16±0.70	16.00±5.79	2.10±1.00	6.96±2.44
比*	1.19	1.32	—	0.76
健 康 成 人	1.59±0.29	9.12±2.22	2.14±0.63	11.5±2.80
血 液 透 析 患 者	1.71±0.36	7.33±1.63	1.11±0.65	14.3±3.23
比*	1.07	0.81	—	1.24

平均値±標準偏差

※比:健康成人に対する比率は被験者背景に基づき組み合わせたペア間の比率の平均(対数変換値を用いて算出)

—:算出せず

腎機能別に、健康成人(CL_{Cr}>80mL/min)、軽度腎機能障害患者(CL_{Cr}=50~80mL/min)、中等度腎機能障害患者(CL_{Cr}=30~49mL/min)、重度腎機能障害患者(CL_{Cr}<30mL/min)に分けた(各群n=7~9)。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

< 効能共通 >

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

< 高血圧症 >

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

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.2 腎機能障害患者

< 効能共通 >

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。

< 慢性心不全 >

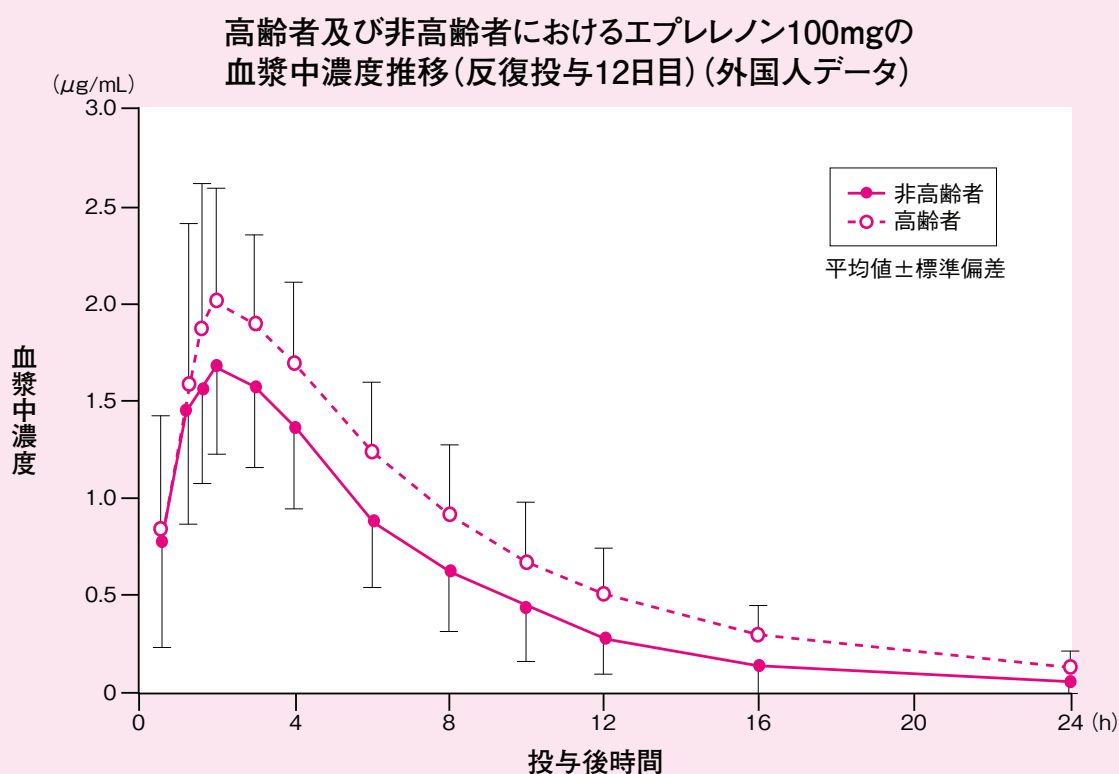
9.2.4 中等度の腎機能障害のある患者

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。

薬物動態 血中濃度

■高齢者における薬物動態²⁸⁾ (外国人データ)

外国人の健康非高齢者(22～45歳)24例、健康高齢者(65～76歳)24例にエプレレノン100mgを1日1回12日間反復経口投与した時の血漿中濃度を検討した。反復投与後、高齢者における C_{max} 、 AUC_{0-24} はそれぞれ非高齢者の22%、45%有意に高値を示した。



	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	t_{max} (h)
高齢者	2.22±0.54 *	16.90±5.32 *	2.06±0.89
非高齢者	1.86±0.42	11.90±4.52	1.96±0.90
高齢者/非高齢者(比※)	1.22	1.45	—

※比:対数変換値を用いて、最小二重平均から算出

—:算出せず

* $p<0.01$ (ANOVA)、非高齢者と比較して有意差あり

平均値±標準偏差

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

本剤の用法及び用量は、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「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。」です。

血中濃度

■食事の影響(日本人及び外国人データ)

①日本人による試験²⁹⁾

健康成人男性6例に、エプレレノン100mgを1日1回空腹時又は食後に単回投与し、クロスオーバー法にて食事の影響を検討した。エプレレノン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、それぞれ投与後2.3及び3.2時間に C_{max} に達した。空腹時及び食後投与群における $AUC_{0-\infty}$ の値はそれぞれ9.49及び11.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 C_{max} はそれぞれ1.33及び1.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と食事による大きな影響は認められなかったが、統計学的には $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} において両群に有意な差が認められた($p<0.01$ 、ANOVA)。

②[参考情報]外国人による試験³⁰⁾(外国人データ)

健康成人男性12例を対象に、空腹時又は高脂肪食(約1,000kcal、脂肪含有量:75g)摂取直後にエプレレノン100mgを単回経口投与し、エプレレノンの薬物動態について検討した。

エプレレノン投与後の血漿中濃度は空腹時及び食後投与群において C_{max} はそれぞれ1.63及び1.33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、食事により有意に減少し(18.6%、 $p<0.01$ 、ANOVA)、 t_{max} は1.29から3.75時間に延長した。 AUC_{0-96} はそれぞれ9.20及び10.20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ3.37及び3.78時間であり同様の値を示した。

健康成人16例を対象に、空腹時又は高脂肪食(脂肪含有量:75g以上)摂取後にエプレレノン100mgを単回投与し、エプレレノンの薬物動態について検討した。

エプレレノンの t_{max} は空腹時1.9に対して食後投与では2.6時間とわずかに延長したが、 C_{max} はそれぞれ1.46及び1.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は8.42及び8.80 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は2.8及び2.7時間であり同様の値を示した。

食事の影響を検討した上記の試験の結果から、食後投与群においてエプレレノンの C_{max} 及びAUCに有意な変化が認められたとしても臨床問題となる変化ではないと判断された。

■慢性心不全患者³¹⁾(外国人データ)

心不全患者(NYHA心機能分類II-IV)8例にエプレレノン50mgを反復投与した時の定常状態でのAUC及び C_{max} は、年齢、体重、性別を一致させた健康被験者8例と比較して、それぞれ38%及び30%高値を示した。

薬物動態

分布

■血漿蛋白結合率³²⁾ (*in vitro*)

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0.02～60μg/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。

■血漿蛋白結合率³³⁾ (外国人データ、*in vivo*)

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。

参考：ラット³⁴⁾

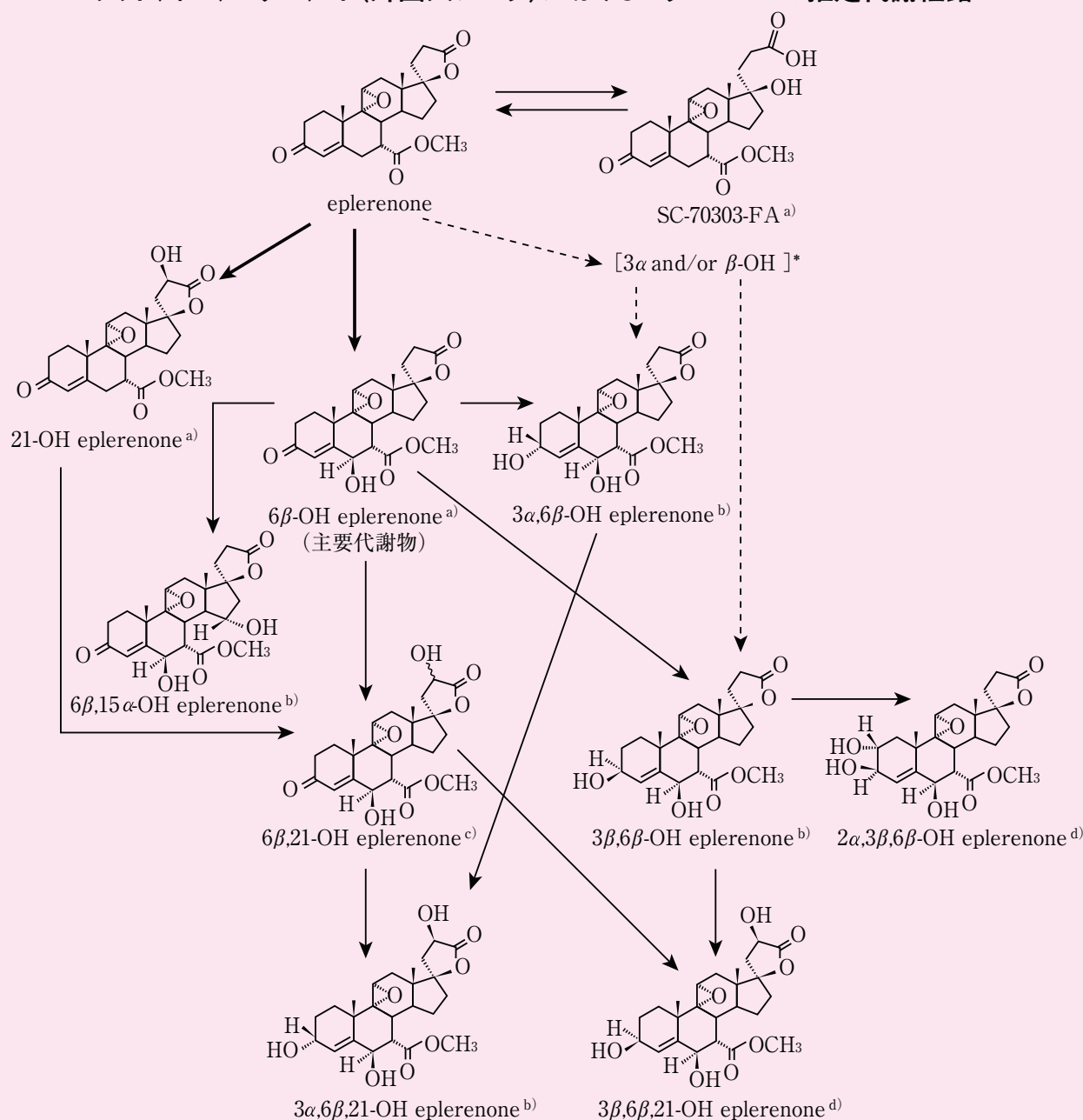
Long-Evans系雄性ラットに¹⁴C-エプレレノンを20mg/kgにて単回経口投与した後、消化管を除いた組織において、組織内放射能濃度が高値を示した組織は肝臓、脾臓及び腎臓であった。また、組織内放射能濃度が低値を示した組織は眼（水晶体以外）、脳及び脊髄であった。白色及び有色皮膚における組織内放射能濃度は同様な値を示したが、有色皮膚中放射能の消失半減期は白色皮膚中の消失半減期よりも高値を示した。

代謝

■代謝^{33,35-37)} (ラット、イヌ、マウス、ヒト(外国人データ))

¹⁴C-エプレレノンラット、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された。

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

*in vitro*試験において、エプレレノンはCYP1A2、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9及びCYP2D6活性を阻害しなかった。

薬物動態

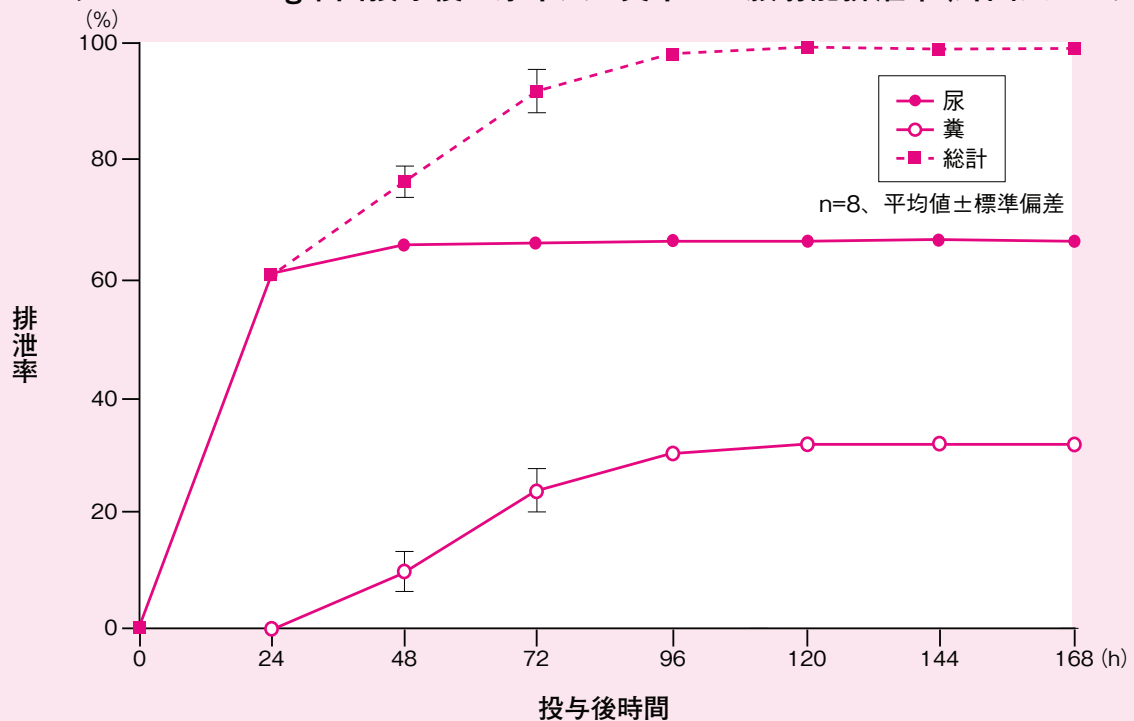
排泄

■排泄³³⁾ (外国人データ)

外国人の健康成人男性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67%、32%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。

エプレレノンはP-糖蛋白の基質ではなく、阻害作用も認められなかった。

¹⁴C-エプレレノン100mg単回投与後の尿中又は糞中への放射能排泄率(外国人データ)



本剤の用法及び用量は、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。」です。

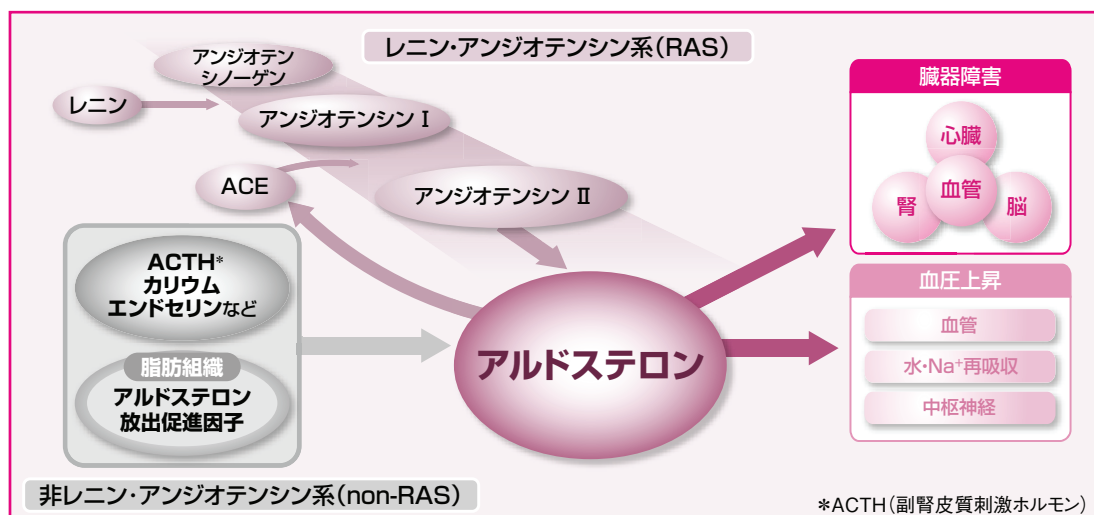
薬効薬理

非臨床試験

■作用部位・作用機序^{38,39)}

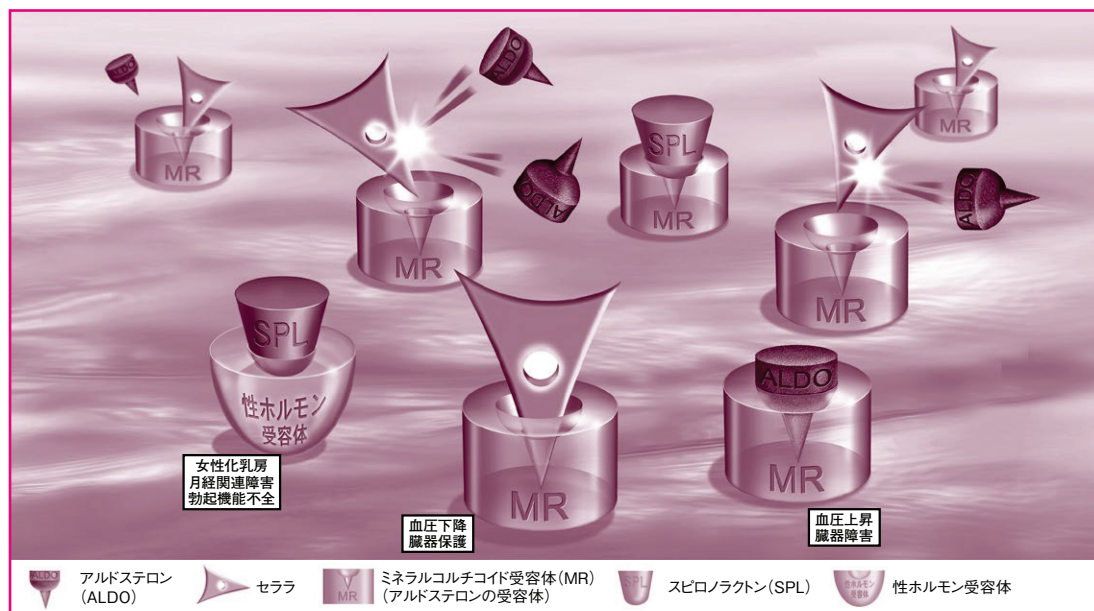
エプレレノン(セアラ)は細胞内に存在するミネラルコルチコイド受容体(MR)に選択的に結合し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の最終産物であるアルドステロンのMRに対する結合を競合阻害する。アルドステロンは腎尿細管上皮細胞並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織に発現しているMRに結合し、ナトリウム再吸収及びその他の機序を介して血圧を上昇させる。アルドステロンは、RAASの経路のほか、non-RASの刺激によっても産生されるが、エプレレノンはこれらのアルドステロンの作用を阻害することで降圧作用を発揮するものと考えられる。また、心不全においては交感神経系、RAASが活性化されることが知られている。交感神経の亢進が慢性化すると心臓の負荷を増大し、不整脈誘発や直接的な心筋障害を来とし心機能を悪化させる。アルドステロンはマグネシウム及びカリウムの喪失、交感神経亢進、副交感神経抑制、圧受容器の機能異常、心筋の線維化、血管障害に関与しているとの知見が集積されてきている。抗アルドステロン薬の心不全における作用機序は完全には解明されていないが、有効性を示した理由の1つに、左室リモデリング改善効果が考えられる。

(1)レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の概念



監修: 東京慈恵会医科大学 循環器内科 主任教授 吉村 道博 先生

(2)セアラの作用機序³⁵⁾

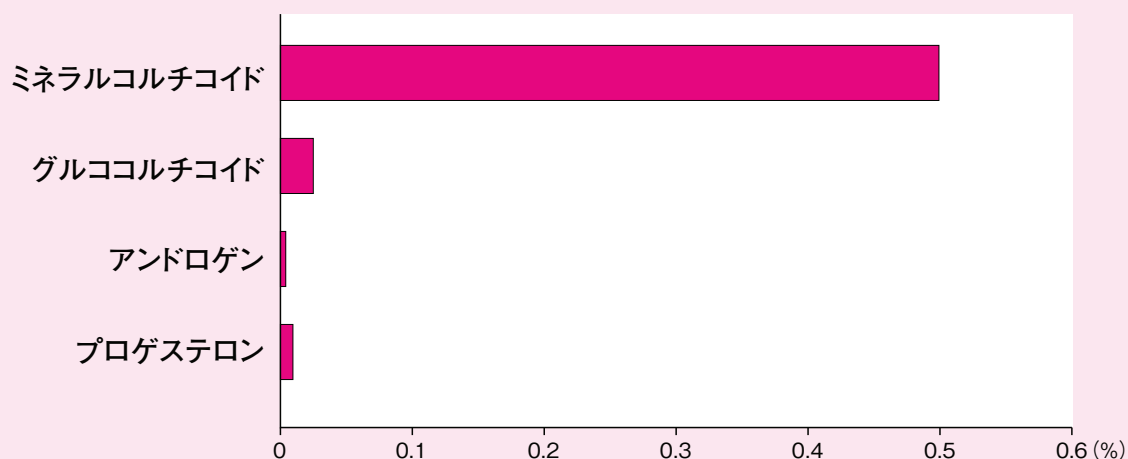


■ミネラルコルチコイド受容体選択性

(1) ラットの各種ステロイドホルモン受容体に対する親和性⁴⁰⁾ (*in vitro*)

ラットの各組織ホモジネートからサイトゾル分画を調製し、各受容体分画に対するトリチウム標識した特異的リガンド(ミネラルコルチコイド受容体:アルドステロン、グルココルチコイド受容体:デキサメタゾン、アンドロゲン受容体:メチルトリエノロン、プロゲステロン受容体:プロゲステロン)の結合阻害の程度を指標として、非標識の特異的リガンドに対する相対親和性より求め、評価した。

その結果、エプレレノンではラットミネラルコルチコイド受容体に対するトリチウム標識したアルドステロンの結合を選択的に阻害し、相対的親和性は0.51であった。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、グルコ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親和性の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親和性は1/100以下であった。

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

受容体	非標識リガンド (親和性100%)	エプレレノン	
		相対的親和性 (%)	n数
ミネラルコルチコイド	アルドステロン	0.51	7
グルココルチコイド	デキサメタゾン	0.018	4
アンドロゲン	メチルトリエノロン	0.00076	6
プロゲステロン	プロゲステロン	<0.005*	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。

※: 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) ラットのミネラルコルチコイド受容体に対する拮抗作用の検討⁴¹⁾ (*in vivo*)

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、スピロラクトンでは1.7mg/kgであった。このようにラットのミネラルコルチコイド受容体に対する拮抗作用は、*in vivo*においてエプレレノンのほうがスピロラクトンより強かった。

非臨床試験

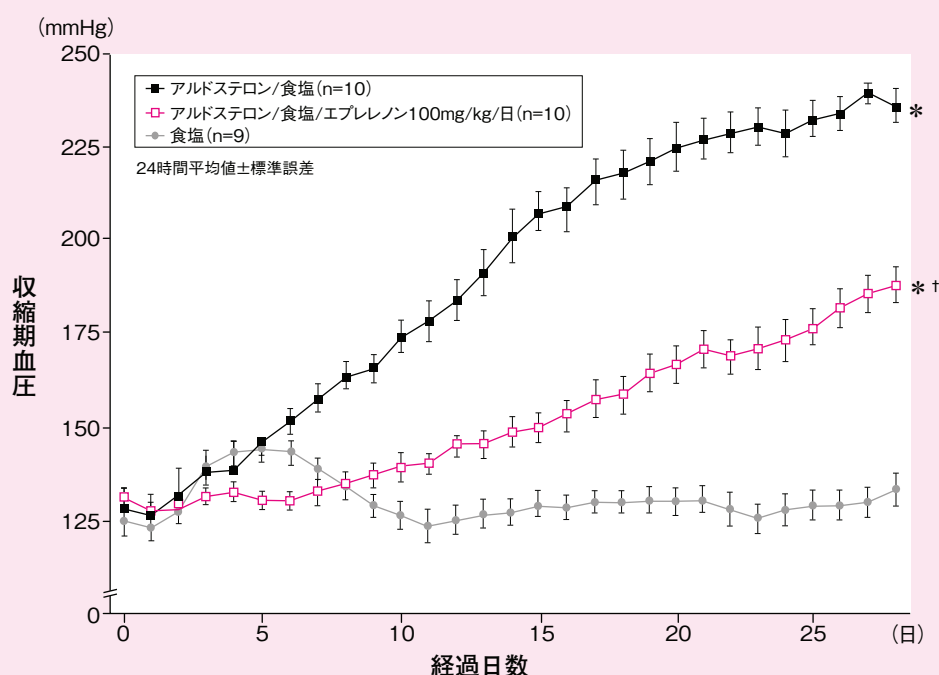
■降圧作用

(1) アルドステロン/食塩負荷誘発性高血圧ラットにおける作用⁴²⁾

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に、アルドステロン又はアルドステロン+エプレレノン 100mg/kg/日 で4週間経口投与した。

その結果、アルドステロン持続投与/食塩負荷群では血圧の持続的な上昇がみられたが、エプレレノン投与群では有意な収縮期血圧の上昇抑制がみられた。

1%NaCl負荷/アルドステロン誘発高血圧に対するエプレレノンの降圧効果(ラット)



*:食塩群との比較で試験最終日の収縮期血圧に有意差あり($p<0.05$, one-way ANOVA and parametric analysis)

†:アルドステロン/食塩群との比較で試験最終日の収縮期血圧に有意差あり($p<0.05$, one-way ANOVA and parametric analysis)

薬効薬理

非臨床試験

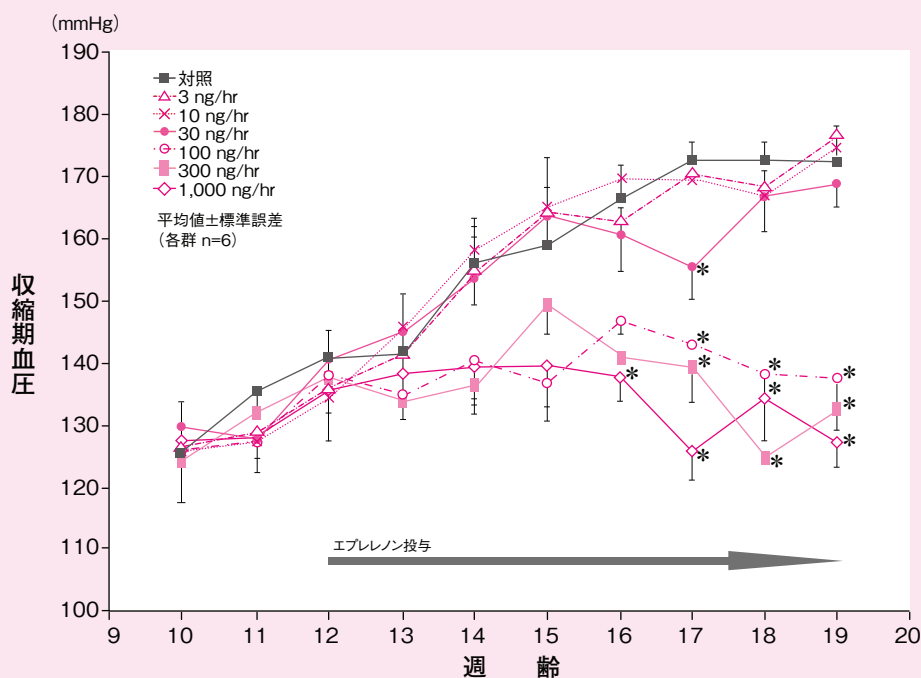
■降圧作用

(2) Dahl食塩感受性ラットにおける作用⁴³⁾

食塩感受性高血圧モデルであるDahl SS/jrCtrラットを用いて、エプレレノンの食塩感受性/低・正常レニン性高血圧症に対する効果を検討した。12週齢よりエプレレノン3、10、30、100、300及び1,000ng/hrの皮下持続投与を開始した。

その結果、対照群では週齢と共に収縮期血圧が上昇したが、エプレレノンではこの血圧上昇を100～1,000ng/hrで用量依存的に抑制した。1,000ng/hr群では投与開始4週間以降で、100及び300ng/hr群では5週間以降で、対照群に比べて有意に低い収縮期血圧を示した。

Dahl SS/jrCtrラットの収縮期血圧に対するエプレレノンの効果(ラット)



*:対照群との比較で有意差あり(p<0.05, repeated measures two-way ANOVA and one-way ANOVA on rank transformed data)

非臨床試験

■降圧作用

(3) 脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) における作用⁴⁴⁾

レニン-アンジオテンシン系の活性化を伴う食塩非感受性の高レニン型の遺伝的高血圧モデルであるSHRSPを用いて、エプレレノンの血圧降下作用について検討した。雄性SHRSPに一般ラット用飼料及び水道水を与えて13週まで飼育後、13.5週齢にて、対照群、エプレレノン群 (100mg/kg/日)、リシノプリル群 (20mg/kg/日)、エプレレノン (100mg/kg/日) とリシノプリル (20mg/kg/日) 併用群に振り分けた。エプレレノンは1日2回、100mg/kg/日で2週間経口投与した。リシノプリルは飲料水に混ぜ2週間投与した。

その結果、溶媒のみの対照群では試験期間を通じて持続的な収縮期血圧の上昇が観察された。一方、エプレレノン単独群では対照群で観察された持続的な収縮期血圧の上昇は抑制され、投与前と同程度に血圧を維持した。

収縮期血圧に対する影響 (ラット)

(mmHg)

処理群	例数	週齢				
		13.1	13.8	14.3	14.8	15.8
対照群	7	203±1	200±5	216±6	225±6	236±5
エプレレノン	8	201±2	203±2	204±5	208±4*	203±6*
リシノプリル	10	203±5	178±2*	152±2*	155±2*	150±2*
エプレレノン+リシノプリル	10	201±5	169±3*#	137±1*#	140±3*#	131±1*#

平均値±標準誤差

*: 対照群との比較で有意差あり (p<0.05, repeated measures two-way ANOVA and one-way ANOVA on rank transformed data)

#: リシノプリル投与群との比較で有意差あり (p<0.05, repeated measures two-way ANOVA and one-way ANOVA on rank transformed data)

■慢性心不全に対する作用⁴⁵⁾

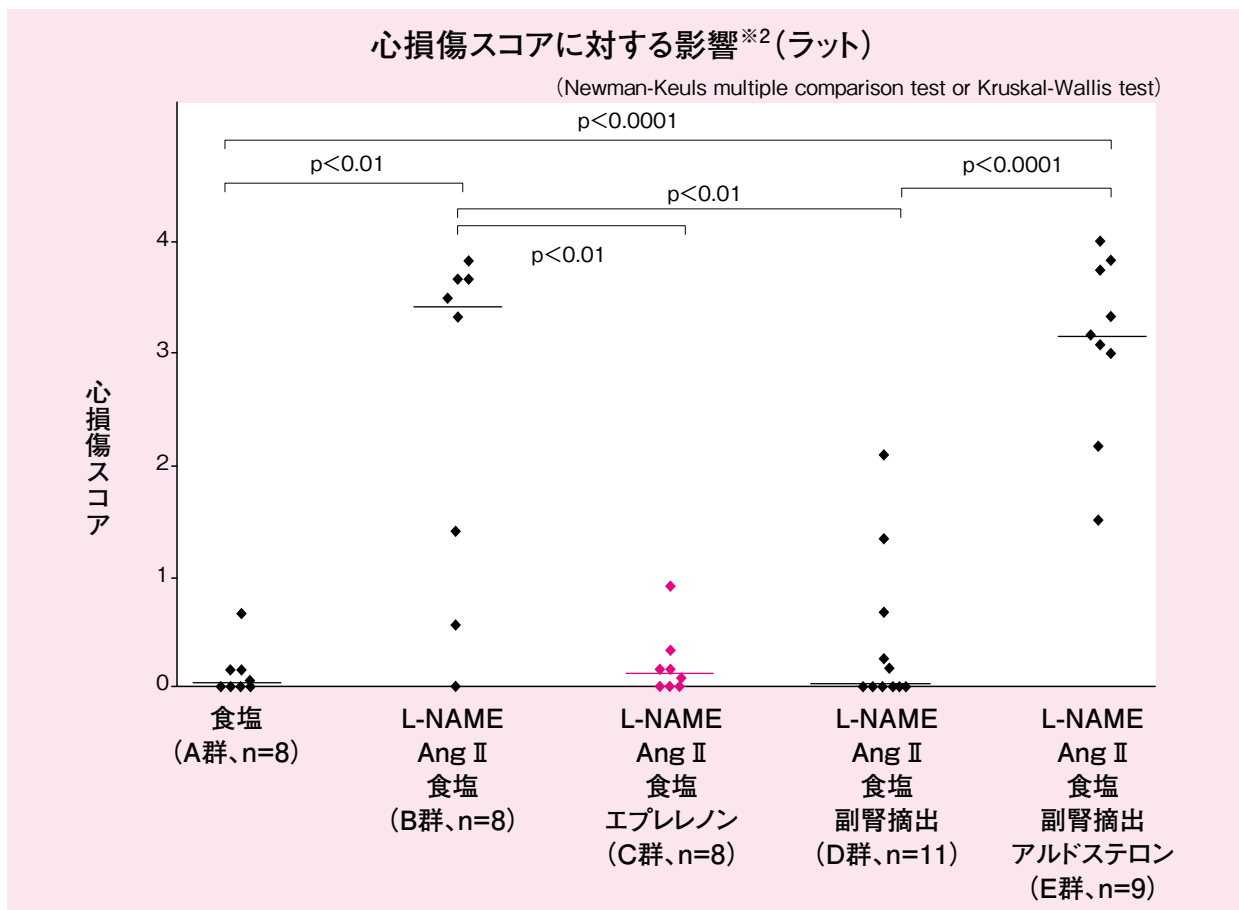
エプレレノンは心不全動物モデル (ラット、マウス、イヌ) において、心機能関連のパラメータ (左室駆出分画など) を改善し、心保護作用 (心肥大、左室リモデリングの抑制) を示した。

■参考情報

(1)〔参考情報〕L-NAME/Ang II/食塩負荷高血圧ラット^{※1}における心臓への影響⁴⁶⁾

1% NaCl溶液を飲料水として3日間飼育したWistar系ラットにL-nitroarginine methylester (L-NAME)、アンジオテンシン II (Ang II)、副腎摘出、デキサメタゾン、アルドステロンをそれぞれ組み合わせ処置し、試験終了時に心臓を摘出し、心損傷を組織学的に検討した。

その結果、食塩負荷のみのラット (A群) では心損傷のスコアは1以下であった。L-NAME/Ang II/食塩負荷したラット (B群) では、冠血管損傷及び心筋壊死を伴った重症高血圧が発症し、心損傷のスコアが3以上の重度の損傷が誘発されたが、エプレレノン100mg/kg/日、1日2回14日間経口投与した群 (C群) 及び副腎摘出3日後からL-NAME/食塩を負荷した群 (D群) では、心損傷スコアはB群と比較して低値であった。しかしながら、この作用はアルドステロンの投与により消失した (E群)。



※1: 血圧上昇、中程度の食塩摂取、RAASの活性化及びNOの産生抑制を併存させたラット実験モデル。

このモデルは、食塩依存性・レニン-アンジオテンシン系の活性化・血管内皮異常によるNO産生不全という、比較的ヒトの慢性高血圧症に近い実験モデルである。

※2: 光学顕微鏡を用い、下記のように心損傷をスコア化した。

スコア0: 損傷なし

スコア1: 初期の壊死性変化あり

スコア2: 1つの明らかな壊死部あり

スコア3: 2つ以上の壊死部があるが、局在化し壊死部は心室の50%以下

スコア4: 右心室あるいは左心室の50%を超える広範囲の壊死

図中の横のラインは、各群の中央値を示す。

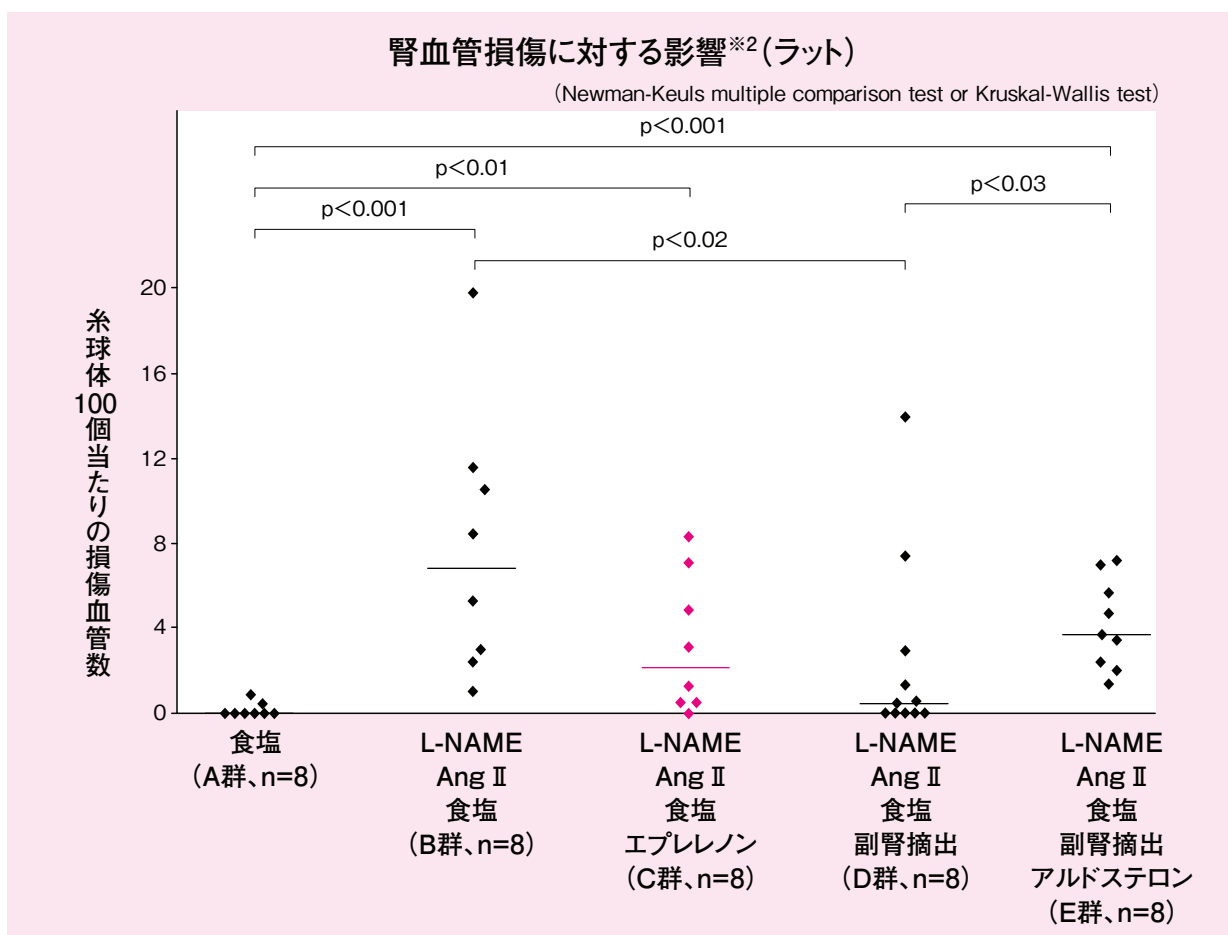
非臨床試験

■参考情報

(2)〔参考情報〕L-NAME/Ang II/食塩負荷高血圧ラット^{※1}における腎臓への影響⁴⁶⁾

1% NaCl溶液を飲料水として3日間飼育したWistar系ラットにL-nitroarginine methylester (L-NAME)、アンジオテンシン II (Ang II)、副腎摘出、デキサメタゾン、アルドステロンをそれぞれ組み合わせ処置し、試験終了時に腎臓を摘出し、腎病変を組織学的に検討した。

その結果、食塩負荷のみのラット(A群)では損傷血管数はわずかであった。L-NAME/Ang II/食塩負荷したラット(B群)では、収縮期血圧及び尿中蛋白質排泄量が顕著に上昇し、腎損傷を伴った高血圧を発症した。副腎摘出3日後からL-NAME/食塩を負荷した群(D群)では、損傷血管数はB群と比較して低値であった。しかしながら、この作用はアルドステロンの投与により消失した(E群)。



※1: 血圧上昇、中程度の食塩摂取、RAASの活性化及びNOの産生抑制を併存させたラット実験モデル。

このモデルは、食塩依存性・レニン-アンジオテンシン系の活性化・血管内皮異常によるNO産生不全という、比較的ヒトの慢性高血圧症に近い実験モデルである。

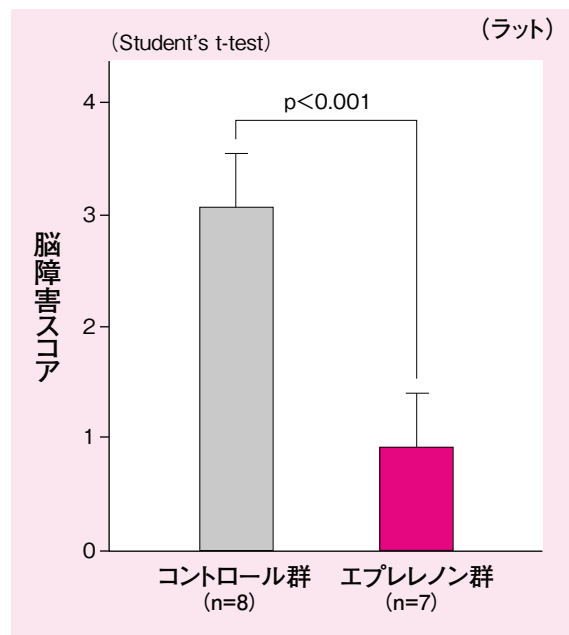
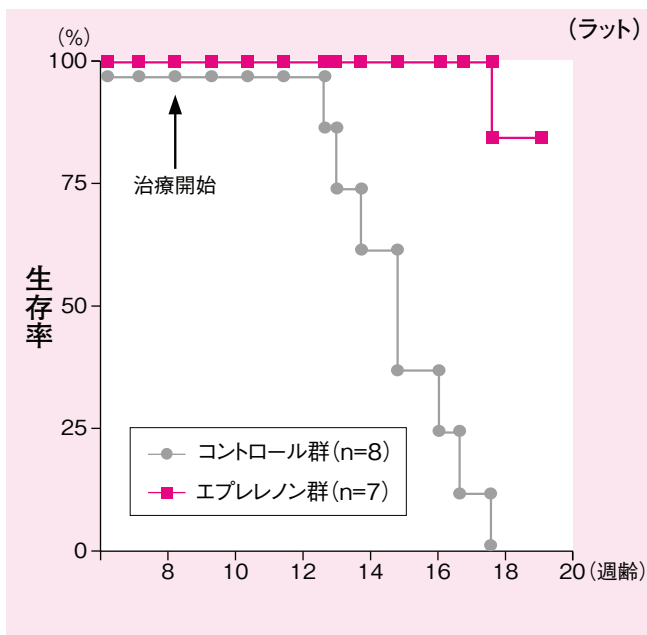
※2: 各群の動物より組織切片を作製し、光学顕微鏡を用いた観察により、糸球体100個当たりの損傷血管数を測定した。

■参考情報

(3) [参考情報] 脳卒中易発性自然発症高血圧ラット (SHRSP) における脳への影響⁴⁷⁾

SHRSPを用いて、エプレレノンが脳血管病変に及ぼす影響について検討した。8.8週齢より雄性SHRSPを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。9週齢の時点で動物をコントロール群 (n=8) とエプレレノン群 (n=7) の2群に振り分けた。エプレレノンは1日2回、100mg/kg/日で経口投与した。試験期間中に死亡した動物については、死亡時に脳を摘出し、試験期間中生存した動物については19週齢になるまでに脳を摘出し、組織切片を作製した。脳血管損傷の程度は0~4のスコアを用いて評価した。

その結果、対照群では12週齢より脳卒中の兆候が現れ始め、17.7週齢までにすべての動物が死亡した。一方、エプレレノン群 (100mg/kg/日) では、1例を除き18週齢まで脳卒中の兆候は観察されなかった。また、脳損傷スコアは、平均3.1 (コントロール群) から0.8 (エプレレノン群) へと有意に低下した。



安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験⁴⁸⁾

エプレレノン的一般薬理作用として、一般症状及び行動・中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器官系、水及び電解質代謝系に及ぼす影響についてラット、マウス、モルモット、イヌ及び培養細胞を用いて検討した。

	試験項目	動物種(例数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	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, 1,000	100及び300mg/kgで一般症状に影響なし 1,000mg/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	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, 1,000	100, 300mg/kgで影響なし 1,000mg/kgでは投与0.5及び1時間後に軽度な自発運動量低下 (軽度)
		ラット、雌雄 (6)	経口	15, 45, 150	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	30-1,000	300及び1,000mg/kgで一過性の鎮静作用
	フィブスチグミン誘発中毒に及ぼす影響	マウス、雄 (10)	経口	50	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, 1,000	影響なし
	抗痙攣作用 最大電撃痙攣	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1,000	作用なし
	ペンテラゾール誘発性痙攣 (50又は150mg/kg, i.p)	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1,000	作用なし
	鎮痛作用 (酢酸writhing法)	マウス、雄 (6)	経口	100, 300, 1,000	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, 1,000	1,000mg/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, 50	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・最大呼吸量・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	負荷15分、維持45分で、影響なし
	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	負荷15分、維持15分で、影響なし
			経口	22	
	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, 4	影響なし
消化器系に及ぼす影響	hERGチャネルに対する作用	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	1.5, 15µmol/L	15µmol/Lで12.1%抑制 (軽微)
	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, 1,000	1,000mg/kgで輸送能低下 (軽度)
水電解質代謝系に及ぼす影響	尿量及び尿電解質	ラット、雄 (6)	経口	100, 300, 1,000	100mg/kgで尿中Na ⁺ 濃度上昇 300mg/kgでNa ⁺ 及びCl ⁻ 総排泄量増加 1,000mg/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。

安全性薬理試験及び毒性試験

毒性試験

■単回投与毒性試験(ラット、イヌ)

種 試験系	投与経路 投与期間	投与量(mg/kg)	結果	
ラット ⁴⁹⁾	経口、単回	500, 1,000, 2,000	致死量 (mg/kg)	>2,000
イヌ ⁵⁰⁾	経口、単回	500, 1,000, 2,000		雄：>2,000

■反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)

種 試験系	投与経路 投与期間	投与量(mg/kg)	結果	
マウス ⁵¹⁾	経口、13週間	0, 100, 250, 500, 1,000	無毒性量 (mg/kg/日)	1,000
ラット ⁵²⁾	経口、13週間	0, 20, 100, 500		20
	経口、26週間	0, 30, 100, 500		雄：<30 雌：100
	経口、52週間	0, 20, 75, 250		雄：<20 雌：20
イヌ ⁵³⁾	経口、13週間	0, 15, 100, 300		雄：<15 雌：15
	経口、13週間 (雄における回復性試験)	0, 1.5, 5, 25		雄：5 回復性あり
	経口、52週間	0, 1.5, 5, 100		5

■生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

区分		種 試験系	投与経路 投与期間	投与量(mg/kg)	結果	
生殖発生毒性	生殖能及び初期胚発生に及ぼす影響	ラット ⁵⁴⁾	経口 雄：交配前70日間 雌：交配前14日間及び妊娠7日 まで	0, 100, 300, 1,000	無毒性量 (mg/kg/日)	雄：100 雌：300 雄生殖能：300 雌生殖能：1,000 胚・胎児：1,000
	胚・胎児発生に及ぼす影響		経口 妊娠6～17日	0, 100, 300, 1,000		母動物：100 生殖能：1,000 胚・胎児：300
	出生前及び出生後発育に及ぼす影響		経口 妊娠6日～出産20日	0, 100, 300, 1,000		母動物：100 生殖能：1,000 次世代児：300
	胚・胎児発生に及ぼす影響	ウサギ ⁵⁵⁾	経口 妊娠7～20日	0, 20, 100, 300		母動物：100 生殖能：100 胚・胎児：100

毒性試験

■その他の毒性試験

【遺伝毒性】⁵⁶⁾ (*in vitro*)

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、哺乳類培養CHO細胞を用いた染色体異常試験、ラット小核試験及びラット初代培養肝細胞を用いた不定期DNA合成試験を実施した結果、いずれも陰性であり、エプレレノンに遺伝毒性は認められなかった。

【がん原性】⁵⁷⁾ (マウス)

p53ヘテロノックアウトマウスに6ヵ月間、エプレレノン100、300及び1,000mg/kg/日を反復経口投与したが、本剤に起因する発がん性は認められなかった。また、ラットに2年間エプレレノンを20、75、250mg/kg/日を経口投与した時、生存率にエプレレノンの影響はみられなかったが、雄の75、250mg/kg/日及び雌の250mg/kg/日投与群において甲状腺濾胞細胞腺腫の増加がみられた。この変化はげっ歯類特異的なものと考えられた。

【抗原性】⁵⁸⁾ (モルモット、マウス、ラット)

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、エプレレノンは抗原性を示さなかった。

【依存性】⁵⁹⁾

エプレレノンは毒性試験及び安全性薬理試験において中枢神経作用を示さず、また退薬症状も示さなかったため依存性があるとは考えられなかった。したがって、依存性について試験は実施しなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エプレレノン (Eplerenone)

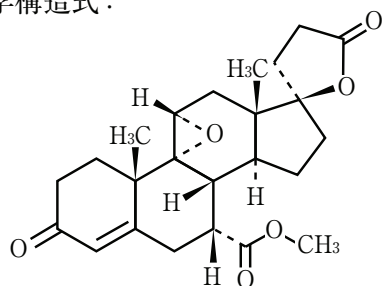
化学名：9,11 α -Epoxy-7 α -(methoxycarbonyl)-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone

分子式：C₂₄H₃₀O₆

分子量：414.49

性状：白色の結晶性の粉末である。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。

化学構造式：



製剤学的事項／取扱い上の注意／包装／関連情報

■製剤学的事項

製剤の安定性⁶⁰⁾

試験の種類	保存形態	保存期間	保存条件	測定項目	結果
長期保存試験	PTP包装 並びに プラスチック ボトル包装	36ヵ月	25℃・60%RH、 暗所	1. 外観 2. 分解生成物 3. 溶出試験	変化なし
加速試験		6ヵ月	40℃・75%RH、 暗所	4. 崩壊試験 5. 含量	変化なし
苛酷試験	褐色ガラス瓶 (開栓)	3ヵ月	55℃・74%RH、 暗所	1. 外観 2. 分解生成物 3. 溶出試験	変化なし**
	シャーレ*	—	総照度120万lx・h及び 近紫外線放射エネルギー 200W・h/m ²	4. 含量	変化なし

※：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。

※※：50mg錠については試験を実施していない。

■取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

有効期間：3年

■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]

■関連情報

承認番号：セララ錠 25mg：21900AMY00033

セララ錠 50mg：21900AMY00031

セララ錠100mg：21900AMY00032

承認年月日：2007年7月31日

国際誕生年月日：2002年9月27日

薬価基準収載年月：2007年9月

販売開始年月：2007年11月

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。

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)

効能追加：2016年12月(25mg・50mg)

主要文献／製造販売業者の名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

■主要文献

- 1) Saruta, T. et al. : J. Clin. Hypertens. 6(4): 175, 2004(承認時評価資料)
- 2) Williams, G. H. et al. : Am. J. Cardiol. 93(8): 990, 2004(承認時評価資料)
- 3) 社内資料: 本態性高血圧症臨床試験(承認時評価資料)
- 4) Weinberger, M. H. et al. : Am. Heart J. 150(3): 426, 2005(承認時評価資料)
- 5) 社内資料: 低レニン性高血圧臨床試験(承認時評価資料)
- 6) White, W. B. et al. : Hypertension 41(5): 1021, 2003(承認時評価資料)
- 7) 社内資料: 収縮期高血圧症臨床試験(承認時評価資料)
- 8) 社内資料: Ca拮抗薬又はβ遮断薬との併用試験(承認時評価資料)
- 9) 社内資料: ヒドロクロチアジドとの併用試験(承認時評価資料)
- 10) 社内資料: 長期投与時の有効性及び安全性(承認時評価資料)
- 11) Burgess, E. D. et al. : Clin. Ther. 25(9): 2388, 2003(承認時評価資料)
- 12) 社内資料: 欧米人を対象とした長期投与試験(025試験)(承認時評価資料)
- 13) Zannad F. et al.: N Engl J Med. 364(1): 11, 2011(承認時評価資料)
- 14) 社内資料: 外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験(承認時評価資料)
- 15) Tsutsui H. et al.: Circ J 82(1): 148, 2017(承認時評価資料)
- 16) 社内資料: 日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験(承認時評価資料)
- 17) Pitt B. et al.: N Engl J Med. 348(14): 1309, 2003(承認時評価資料)
- 18) 社内資料: 外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験(承認時評価資料)
- 19) 社内資料: セララ錠市販後調査(高血圧症)
- 20) 白井千華子ほか, Prog Med 42(1):65, 2022
- 21) Pitt, B. et al. : Circulation 108(15): 1831, 2003(承認時評価資料)
- 22) 社内資料: 左室重量に及ぼす影響(承認時評価資料)
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 社内資料: 薬物動態に及ぼす年齢の影響
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 社内資料: 慢性心不全患者における薬物動態
- 32) 社内資料: *In vitro*における蛋白結合率及び結合蛋白質
- 33) Cook, C. S. et al. : Drug Metab. Dispos. 31(11): 1448-1455, 2003
- 34) 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
- 35) Cook, C. S. et al. : Drug Metab. Dispos. 30(12): 1344, 2002
- 36) 社内資料: 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響
- 37) 社内資料: ヒト血漿中代謝物
- 38) 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
- 39) Delyani, J. A. et al. : Cardiovasc. Drug Rev. 19(3): 185, 2001
- 40) de Gasparo, M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 240(2): 650, 1987
- 41) 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
- 42) Blasi, E. R. et al. : Kidney Int. 63(5): 1791, 2003
- 43) 社内資料: Dahl食塩感受性ラットに対する作用
- 44) 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
- 45) 社内資料: 心不全動物モデルにおける作用
- 46) Rocha, R. et al. : Endocrinology 141(10): 3871, 2000
- 47) Rocha, R. et al. : Trends Endocrinol. Metab. 12(7): 308, 2001
- 48) 社内資料: 一般薬理
- 49) 社内資料: ラットにおける単回経口投与毒性試験
- 50) 社内資料: イヌにおける単回経口投与毒性試験
- 51) 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
- 52) 社内資料: ラットを用いた反復経口投与毒性試験
- 53) 社内資料: イヌを用いた反復経口投与毒性試験
- 54) 社内資料: ラットにおける生殖発生毒性試験
- 55) 社内資料: ニュージランド白色種ウサギにおける生殖発生毒性試験
- 56) 社内資料: 遺伝毒性
- 57) 社内資料: がん原性
- 58) 社内資料: 抗原性
- 59) 社内資料: 依存性
- 60) 社内資料: 製剤(フィルムコート錠)の安定性

■文献請求先及び問い合わせ先

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

■製造販売業者等

製造販売
ヴィアトリス製薬合同会社

