VIATRIS

＊＊2026年10月改訂（第11版）
＊2026年3月改訂（第10版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

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

処方箋医薬品注）

セララ® 錠25mg
セララ® 錠50mg
セララ® 錠100mg
Selara® Tablets

日本標準商品分類番号
872149

	25mg	50mg	100mg
承認番号	21900AMY00033	21900AMY00031	21900AMY00032
販売開始	2007年11月		

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、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル　フマル酸及びロナファルニブを投与中の患者［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（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合のヨウ化カリウムを除く。）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	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
セララ錠25mg	NSR 25	VLE		VLE NSR25	黄色 フィルムコート錠
	直径 5.6mm	厚さ 3.3mm	重量 89mg		

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
セララ錠50mg	NSR 50	VLE		VLE NSR50	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	NSR 100	VLE		VLE NSR100	赤色 フィルムコート錠
	直径 9.5mm	厚さ 4.5mm	重量 350mg		

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	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。

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。

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^{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。

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 スピロノラクトン（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） ボリコナゾール（ブイフェンド） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビル含有製剤（ノービア、パキロビッド、カレトラ） コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ） セリチニブ（ジカディア） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） [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（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合を除く。） 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酸塩 シクロスポリン タクロリムス水和物 ボクロスポリン 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。	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ので、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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある。

〈高血圧症〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨウ化カリウム（放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減に使用する場合）	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、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。

〈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ので、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

〈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	血管性浮腫
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

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

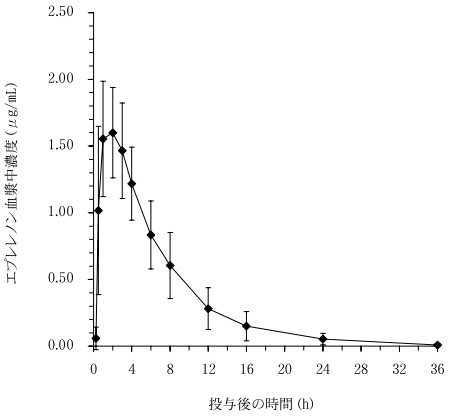
エプレレノンを欧米人健康成人男性に単回経口投与したところ、約1.5時間後に平均最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。25～100mgまでの用量ではC_{max}及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)はともに用量に比例して増加した[1]（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

エプレレノンを欧米人健康成人男性に1日1回反復経口投与したところ、エプレレノンは2日以内に定常状態に達した。反復投与後のエプレレノン血漿中濃度に蓄積性は認められなかった[2]（外国人データ）。

日本人健康成人男性に100mg反復投与後のC_{max}、AUC_{0-24}、t_{max}及び$t_{1/2}$は、それぞれ1.78±0.34μg/mL、12.3±3.7μg・h/mL、1.46±0.84h及び5.00±1.74hであり、これらの値は欧米人にエプレレノン100mgを反復投与した時の値に類似していた。100mg反復投与後の血漿中濃度推移を図に示す[3]。

図 エプレレノン血漿中濃度推移



（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪含有食を摂取した欧米人健康成人における2種の試験において、エプレレノン100mg単回投与後のC_{max}及びAUCの平均値は、空腹時と比較してそれぞれC_{max}にて0.8及び1.0倍、AUCにて1.1及び1.0倍であった[4]（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

経口投与時のバイオアベイラビリティは69%であった[5]（外国人データ）。

16.3 分布

ヒト血漿を用いた*in vitro*蛋白結合試験において、^{14}C-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α$_1$-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[6]。

Long-Evans系雄性ラットに^{14}C-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、膵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[7]。

16.4 代謝

エプレレノンは主としてCYP3A4にて代謝される。*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。臨床投与量にてヒト血漿中には抗アルドステロン作用を示す代謝物は認められなかった。^{14}C-エプレレノンを単回経口投与後、糞中及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の32%及び67%が排泄された。また未変化体として糞中及び尿中に投与量の2.5%が回収された。

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[8～12]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度腎機能障害患者にエプレレノン100mgを反復投与した時、定常状態においてエプレレノンのAUC_{0-24}及びC_{max}は健康成人と比較してそれぞれ32%及び19%高値を示したが、有意な差ではなかった。エプレレノン反復投与後の血漿クリアランスとクレアチニンクリアランスに相関性は認められなかった。また、これらの患者において反復投与によるクレアチニンクリアランスの減少は認められなかった。エプレレノンは血液透析では除去されなかった[13]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者において、エプレレノン400mg[注)]を反復投与した時の薬物動態について検討した。肝機能障害患者では、エプレレノン400mgを反復投与した時、定常状態においてエプレレノンのAUC_{0-24}は、健康成人と比較して42%高値を示した。重度の肝機能障害患者における試験は行われていない[14]（外国人データ）。

注）本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mg、慢性心不全では1日1回25～50mgである。

16.6.3 高齢者

エプレレノン100mgを反復投与した時、非高齢者（18～45歳）に比べて高齢者（65歳以上）の定常状態におけるエプレレノンのC_{max}及びAUC_{0-24}はそれぞれ22%及び45%高値を示した[15]（外国人データ）。

16.6.4 慢性心不全患者

心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）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と比較して、それぞれ38%及び30%高値を示した[16]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬）

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[17]（外国人データ）。[10.1参照]

16.7.2 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）

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[17,18]（外国人データ）。[7.1、10.2参照]

16.7.3 グレープフルーツジュース

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[19]（外国人データ）。

16.7.4 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）

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[20]（外国人データ）。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高血圧症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（用量反応）

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50～100mg投与した94例の患者における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（収縮期/拡張期）は、本剤50mg群-6.8/-5.1mmHg、本剤100mg群-9.7/-6.9mmHgであった。

本剤群の副作用の発現率は23.1%（33/143例）であった。本剤群の主な副作用は、ALT上昇4.9%（7/143例）、AST上昇4.2%（6/143例）、γ-GTP上昇3.5%（5/143例）、高尿酸血症3.5%（5/143例）であった[21]（403試験）。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（用量反応）

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50～100mg投与した102例の患者における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（収縮期/拡張期）は、本剤50mg群-4.4/-4.5mmHg、本剤100mg群-7.9/-4.4mmHgであった。

本剤群の副作用の発現率は23.7%（75/316例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛7.6%（24/316例）、めまい2.2%（7/316例）、CK上昇1.6%（5/316例）であった[22]（010試験）。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（用量反応）

本態性高血圧症患者に本剤を12週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回25～100mg投与した216例の患者における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（収縮期/拡張期）は、本剤50mg群-6.7/-4.6mmHg、本剤100mg群-10.4/-6.3mmHgであった。
本剤群の副作用の発現率は19.4%（60/310例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛5.8%（18/310例）、めまい1.9%（6/310例）、嘔気1.0%（3/310例）、心悸亢進1.0%（3/310例）であった[23]（049試験）。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（単独投与）

本態性高血圧症患者に本剤を16週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50mg投与した174例の患者における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（収縮期/拡張期）は、本剤群-12.8/-10.3mmHgであった。
本剤群の副作用の発現率は15.9%（29/182例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛5.5%（10/182例）、めまい2.2%（4/182例）、疲労2.2%（4/182例）であった[24]（020試験）。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（単独投与）

本態性高血圧症患者に本剤を16週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50～200mg[注]投与した84例の患者における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（収縮期/拡張期）は-15.0/-10.5mmHgであった。
本剤群の副作用の発現率は19.3%（17/88例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛3.4%（3/88例）、腹痛3.4%（3/88例）、めまい2.3%（2/88例）、嘔気2.3%（2/88例）であった[25]（026試験）。
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。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（単独投与）

本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50～200mg[注]投与した250例の患者におけるベースラインに対する投与24週間後のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は-14.5/-11.2mmHgであった。
本剤群の副作用の発現率は29.2%（74/253例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛10.7%（27/253例）、めまい2.4%（6/253例）、嘔気1.6%（4/253例）、咳1.6%（4/253例）であった[26]（016試験）。
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。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（単独投与、低レニン性高血圧症での検討）

低レニン性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤を1日1回100～200mg[注]投与した80例の患者におけるベースラインに対する投与8週間後のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は-15.8/-9.3mmHgであった。
本剤群の副作用の発現率は33.7%（29/86例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛11.6%（10/86例）、めまい4.7%（4/86例）、多汗3.5%（3/86例）、両下腿痙直3.5%（3/86例）、高尿酸血症3.5%（3/86例）であった[27]（019試験）。
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。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（単独投与、収縮期高血圧での検討）

収縮期高血圧症患者に本剤を24週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50～200mg[注]投与した128例の患者における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（収縮期/拡張期）は-20.5/-4.5mmHgであった。
本剤群の副作用の発現率は28.4%（38/134例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛9.0%（12/134例）、両下腿痙直3.0%（4/134例）、末梢性浮腫3.0%（4/134例）であった[28]（022試験）。
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。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（併用療法）

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験において、ACE阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に追加して本剤又はプラセボを1日1回50～100mg投与した336例の患者における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（収縮期/拡張期）は、本剤とACE阻害薬の併用群-13.4/-9.9mmHg（85例）、ACE阻害薬の単独群-7.5/-8.0mmHg（89例）、本剤とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群-16.0/-12.7mmHg（82例）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の単独群-9.2/-9.3mmHg（80例）であった。
本剤群の副作用の発現率は、本剤とACE阻害薬の併用群で24.1%（21/87例）、本剤とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群で30.1%（25/83例）であった。本剤群の主な副作用は、本剤とACE阻害薬の併用群で頭痛10.3%（9/87例）、めまい4.6%（4/87例）、嘔気4.6%（4/87例）、本剤とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用群で頭痛20.5%（17/83例）、嘔気7.2%（6/83例）、腹痛2.4%（2/83例）、消化不良2.4%（2/83例）、高尿酸血症2.4%（2/83例）、無力症2.4%（2/83例）であった[29]（023試験）。

17.1.10 海外第Ⅲ相試験（併用療法）

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験において、カルシウム拮抗薬又はβ遮断薬に追加して本剤又はプラセボを1日1回50～100mg投与した268例の患者における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（収縮期/拡張期）は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群-17.2/-11.7mmHg（67例）、カルシウム拮抗薬の単独群-10.5/-9.8mmHg（66例）、本剤とβ遮断薬の併用群-19.1/-12.3mmHg（69例）、β遮断薬の単独群-11.0/-8.8mmHg（66例）であった。
本剤群の副作用の発現率は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で12.9%（9/70例）、本剤とβ遮断薬の併用群で11.6%（8/69例）であった。本剤群の主な副作用は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で頭痛7.1%（5/70例）、嘔気4.3%（3/70例）、疲労2.9%（2/70例）、本剤とβ遮断薬の併用群で高カリウム血症5.8%（4/69例）、疲労2.9%（2/69例）、頭痛1.4%（1/69例）、嘔気1.4%（1/69例）、無力症1.4%（1/69例）であった[30]（024試験）。

17.1.11 国内第Ⅲ相試験（長期投与）

本態性高血圧症患者に本剤を最長60週間投与したオープン試験において、本剤を1日1回50～200mg[注]単独又は他の降圧剤と併用投与した103例の患者におけるトラフ時血圧（収縮期/拡張期）は、24週間まで経時的に低下し、24週以降はほぼ一定であった。
本剤群の副作用の発現率は55.8%（58/104例）であった。本剤群の主な副作用は、尿異常14.4%（15/104例）、高トリグリセライド血症12.5%（13/104例）、γ-GTP上昇10.6%（11/104例）であった[31]（061試験）。
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。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験（長期投与）

本態性高血圧症患者に本剤を最長64週間投与したオープン試験において、本剤を1日1回50～200mg[注]単独又は他の降圧剤と併用投与した582例の患者におけるトラフ時血圧（収縮期/拡張期）は、12週間まで経時的に低下し、12週以降はほぼ一定であった。
本剤群の副作用の発現率は29.9%（175/586例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛6.3%（37/586例）、嘔気3.6%（21/586例）、めまい3.2%（19/586例）であった[32]（025試験）。
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〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

収縮不全を伴う慢性心不全患者（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比較試験を実施した。本剤1日1回25mgで投与開始し（ただし、eGFRが30～<50mL/分/1.73m^{2}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/1.73m^{2}の場合は1日1回50mgを、eGFR30～<50mL/分/1.73m^{2}の場合は1日1回25mgを超えないこととした。[7.3参照]
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。
本剤群の副作用の発現率は30.6%であった。本剤群の主な副作用は、浮動性めまい5.4%（6 /111例）、血圧低下3.6%（4/111例）、脱水3.6%（4/111例）、高カリウム血症3.6%（4/111例）、低血圧3.6%（4/111例）であった[33]（A6141114試験、J-EMPHASIS-HF試験）。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

収縮不全を伴う慢性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検比較試験を実施した。本剤1日1回25mgで投与開始し（ただし、eGFRが30～<50mL/分/1.73m^{2}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/1.73m^{2}の場合は1日1回50mgを、eGFR30～<50mL/分/1.73m^{2}の場合は1日1回25mgを超えないこととした。[7.3参照]
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18.3%（249/1364例）、プラセボ群で25.9%（356/1373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0.63（0.54-0.74）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。
本剤群の副作用の発現率は20.6%（280/1360例）であり、2%以上の被験者に認められた副作用は高カリウム血症6.6%（90/1360例）のみであった[34]（A6141079試験、EMPHASIS-HF試験）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エプレレノンはミネラルコルチコイド受容体に結合し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）のホルモンであるアルドステロンの結合を阻害する。アルドステロンは腎などの上皮組織並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織におけるミネラルコルチコイド受容体に結合し、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。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[35~38]。

18.2 受容体結合の選択性

エプレレノンは、ラット及びヒトのミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合する。糖質コルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性は、ミネラルコルチコイ

ド受容体に対する親和性と比べて1/20以下であった。ラットを用いた試験で、臨床投与量のエプレレノンには、ミネラルコルチコイド受容体以外のステロイドホルモン受容体への作用に起因する副作用は認められなかった[35,36]。

18.3 高血圧に対する作用

18.3.1 エプレレノンは、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において、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した[38~40]。

18.3.2 エプレレノンは、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHRSP）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、降圧作用は顕著に増強された。

18.3.3 食塩感受性低レニン型高血圧の動物モデルであるDahl食塩感受性ラットにおいて、エプレレノンは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。

18.4 慢性心不全に対する作用

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[41,42]。

19. 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：9,11α-Epoxy-7α-(methoxycarbonyl)-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

分子式：$C_{24}H_{30}O_6$

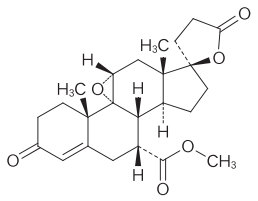
分子量：414.49

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。

結晶多形が認められる。

化学構造式：



＊＊22. 包装

〈セララ錠25mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈セララ錠50mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈セララ錠100mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 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））
2) 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））
3) 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））
4) 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））
5) 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））
6) 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））
7) 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））
8) Cook CS,et al.：Drug Metab Dispos. 2002；30（12）：1344-1351
9) 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））
10) 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）.1）.ⅳ））
11) Cook CS,et al.：Drug Metab Dispos. 2003；31（11）：1448-1455
12) 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）
13) 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））
14) 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））
15) 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））
16) 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、CTD2.7.2.2.2.1）
17) Cook CS,et al.：Xenobiotica. 2004；34（3）：215-228
18) 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））
19) 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））
20) 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））
21) Saruta T,et al.：J Clin Hypertens. 2004；6（4）：175-185
22) Weinberger MH,et al.：Am J Hypertens. 2002；15（8）：709-716
23) White WB,et al.：Am J Cardiol. 2003；92（1）：38-42
24) Flack JM,et al.：J Am Coll Cardiol. 2003；41（7）：1148-1155
25) 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））
26) Williams GH,et al.：Am J Cardiol. 2004；93（8）：990-996
27) Weinberger MH,et al.：Am Heart J. 2005；150（3）：426-433
28) White WB,et al.：Hypertension. 2003；41（5）：1021-1026
29) Krum H,et al.：Hypertension. 2002；40（2）：117-123
30) Van Mieghem W,et al.：Eur Heart J. 2002；23（Suppl）：211
31) 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））
32) Burgess ED,et al.：Clin Ther. 2003；25（9）：2388-2404
33) 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）
34) Zannad F,et al.：N Engl J Med. 2011；364（1）：11-21
35) de Gasparo M,et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1987；240（2）：650-656
36) 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））
37) 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））
38) 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））
39) Blasi ER,et al.：Kidney Int. 2003；63（5）：1791-1800
40) 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））
41) 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）
42) Suzuki G,et al.：Circulation. 2002；106（23）：2967-2972

24. 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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

®登録商標