セララ錠 25 mg

セララ錠 50 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1
1. 起源又は発見の経緯 2
1.1. 製品開発の根拠 3
2. 開発の経緯図 3

LIST OF FIGURES

Figure 1. 臨床データパッケージ 3
Figure 2. 開発の経緯図（臨床試験） 4
Figure 3. 開発の経緯図（非臨床試験） 5
Figure 4. 開発の経緯図（品質） 6

1. 起源又は発見の経緯

エプレレノンは，鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor）に選択的に結合し，アルドステロンの結合と競合拮抗する抗アルドステロン薬である。糖質コルチコイド，アンドロゲンおよびプロゲステロン受容体に対する親和性が低いため，スピロノラクトンと比べ性ホルモン関連副作用が少ないという特徴を有している。

外国において，欧米人慢性うっ血性心不全患者および健康成人を対象とした薬物動態試験（NE3-01-02-058 試験，以下 058 試験），欧米人症候性心不全患者を対象としたプラセボ対照用量反応試験（IE3-97-02-011 試験，以下 011 試験）および外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第 3 相試験（IE3-99-02-035 試験，以下 EPHESUS 試験）を実施し，米国においては，2003 年 10 月に「心筋梗塞後の心不全」を適応症として承認を受けた。また，欧州においては，2004 年 3 月に，RMS（Reference Member State）であるオランダで「急性心筋梗塞後の心不全」を適応症として承認され，その後相互認証審査方式により英国，ドイツ，フランスを含む欧州各国で承認された。

その後，欧州および米国等において，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス II で収縮不全を伴う慢性心不全患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（A6141079 試験，以下 EMPHASIS-HF 試験）が 2006 年 3 月より実施された。中間解析時，標準治療に上乗せした際のプラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため，独立データモニタリング委員会（Data Safety Monitoring Committee：DSMC）が治験中止を勧告し，治験調整委員会（Executive Steering Committee：ESC）と協議の上，治験中止の勧告が出された。この勧告を受け，2010 年 5 月 26 日に被験者登録が中止となった。欧州では，EMPHASIS-HF 試験の結果に基づき，2011 年 4 月に RMS であるオランダにおいて効能追加の申請を行い，「慢性心不全（NYHA 心機能分類クラス II，LVEF [left ventricular ejection fraction] 30%以下）」を適応として 2012 年に承認された。続いて，相互認証審査方式により英国，ドイツ，フランスなどで承認された。

現在，エプレレノンは世界 63 ヵ国で承認を取得している。そのうち，62 ヵ国で心不全，11 ヵ国で高血圧症の適応症の承認を取得している（2016 年 9 月現在）。

本邦では，エプレレノンは 2007 年 7 月に高血圧症の適応で承認されている。また，1997 年からエプレレノンの心不全の開発に着手しており，「日本人症候性心不全患者を対象とした第 2 相試験（JE3-00-02-402 試験，以下 402 試験）」を 2000 年 11 月より実施した。

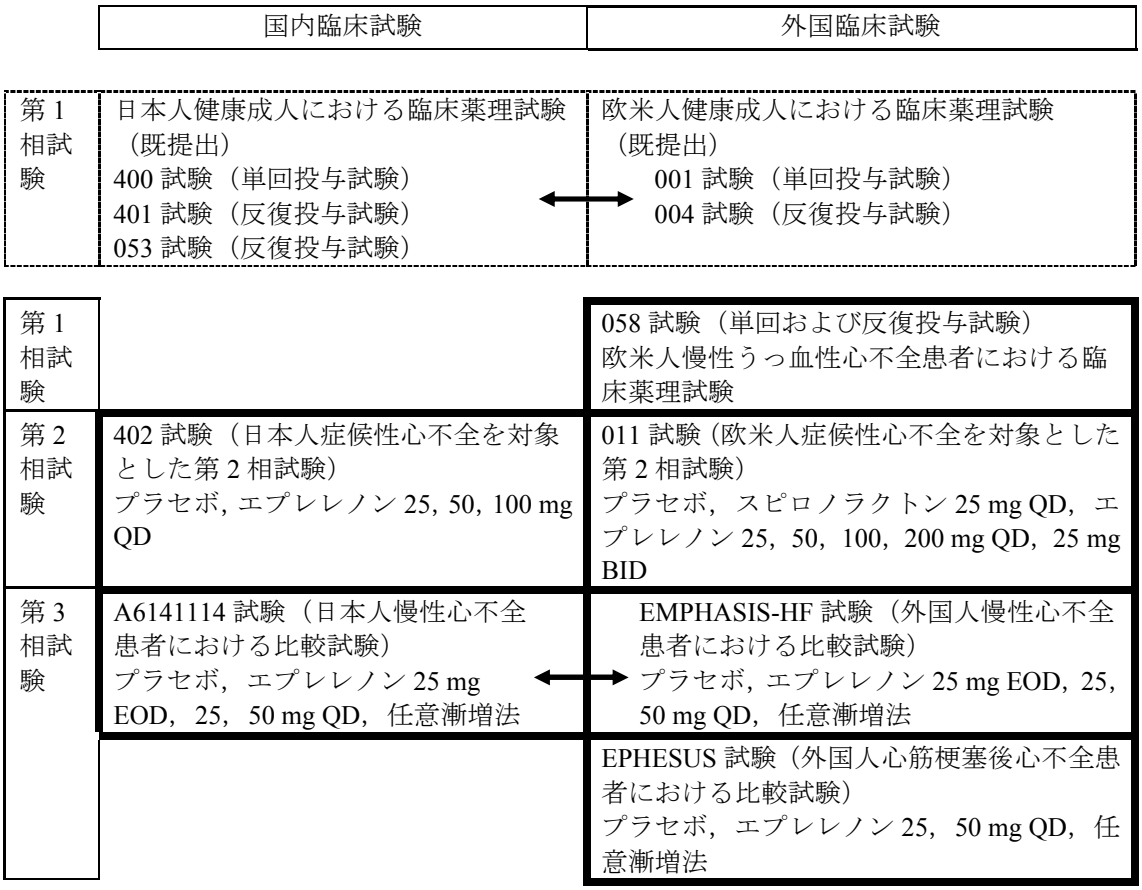
海外の臨床試験成績に加え，今般日本人慢性誌不全患者を対象とした第 3 相試験（以下 A6141114 試験）においても，本剤の有効性と安全性が示されたことから，以下の臨床データパッケージ（Figure 1）にて以下を効能・効果（案）とする承認事項一部変更承認申請を行う。

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

Figure 1.　臨床データパッケージ



BID=1 日 2 回，EOD=隔日，QD=1 日 1 回

太枠：評価資料

なお，本剤は，日本心不全学会および日本循環器学会により，心筋梗塞後心不全に関する適応症の開発が要望され，「第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され，2010 年 5 月に開発要請を受けている。

1.1. 製品開発の根拠

2.5.1 製品開発の根拠参照

2. 開発の経緯図

エプレレノン臨床試験の開発の経緯図を Figure 2 に，非臨床試験の開発の経緯図を Figure 3 に，品質の開発経緯図を Figure 4 に示す。

Figure 2.　開発の経緯図（臨床試験）

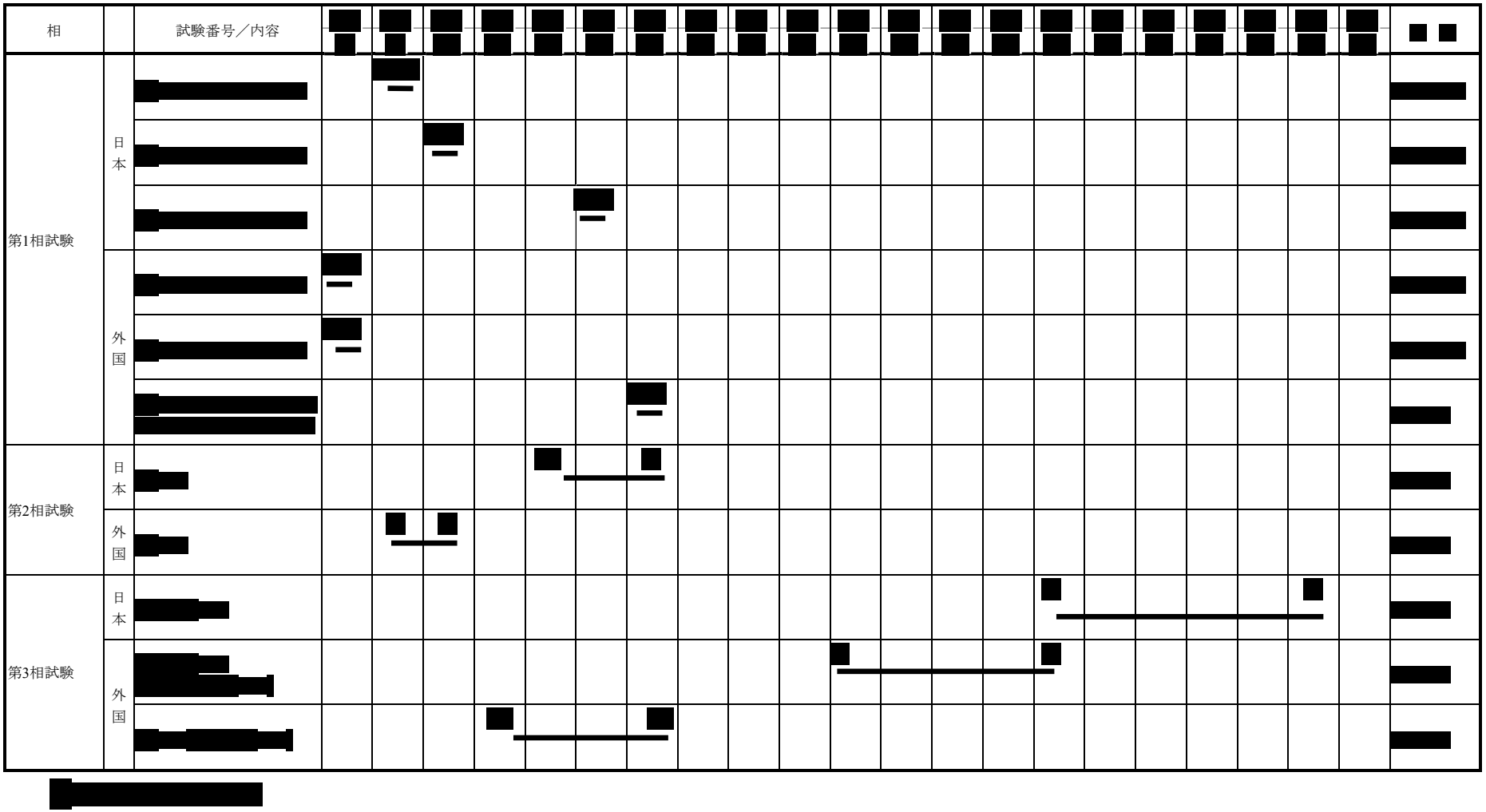


Figure 3.　開発の経緯図（非臨床試験）

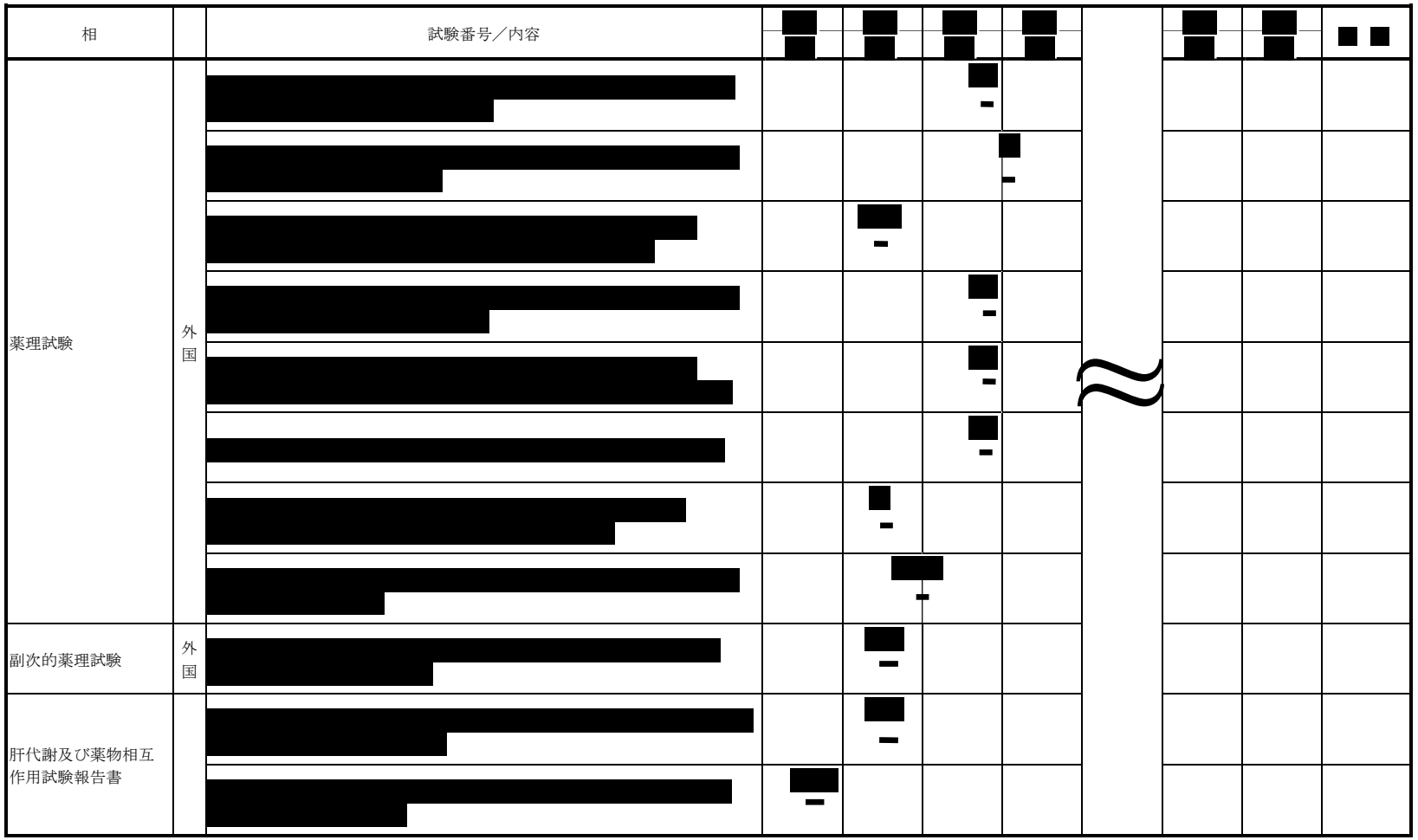
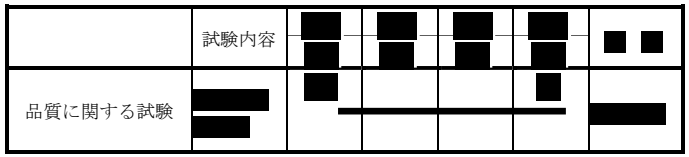


Figure 4.　開発の経緯図（品質）



現在，エプレレノンは世界 63 の国や地域で承認を取得している。そのうち，62 の国や地域で心不全，11 の国や地域で高血圧症の承認を取得している（2016 年 9 月現在）。高血圧症のみの承認を取得しているのは日本のみである。

また，本申請で予定している「慢性心不全」の適応症については，2012 年に欧州で承認を取得して以降，カナダ，オーストラリアをはじめ，ロシア，トルコ，台湾，香港，シンガポールを含む多くの国や地域で製造販売承認を受けている。

米国および欧州におけるエプレレノンの承認状況を Table 1 に示す。また，米国および欧州の添付文書の原文と和訳の概要，および企業中核データシート（CDS）を添付する。

Table 1.　米国および欧州におけるエプレレノンの承認状況

	米国	欧州
適応症 （承認年）	高血圧（2002 年） 心筋梗塞後心不全（2003 年）	心筋梗塞後心不全（2004 年） NYHA 心機能分類クラス II 慢性心不全（2012 年）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use INSPRA safely and effectively. See full prescribing information for INSPRA.

INSPRA® (eplerenone) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2002

----------INDICATIONS AND USAGE----------
INSPRA is an aldosterone antagonist indicated for:
- Improving survival of stable patients with LV systolic dysfunction (LVEF ≤40%) and CHF after an acute myocardial infarction. (1.1)
- The treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
CHF Post-MI: Initiate treatment with 25 mg once daily. Titrate to maximum of 50 mg once daily within 4 weeks, as tolerated. Dose adjustments may be required based on potassium levels. (2.1)
Hypertension: 50 mg once daily, alone or combined with other antihypertensive agents. For inadequate response, increase to 50 mg twice daily. Higher dosages are not recommended. (2.2)

For all patients:
Measure serum potassium before starting INSPRA and periodically thereafter. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 25 mg, 50 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
For all patients:
- Serum potassium >5.5 mEq/L at initiation (4)
- Creatinine clearance ≤30 mL/min (4)
- Concomitant use with strong CYP3A inhibitors (4, 7.1)

For the treatment of hypertension:
- Type 2 diabetes with microalbuminuria (4)
- Serum creatinine >2.0 mg/dL in males, >1.8 mg/dL in females (4)
- Creatinine clearance <50 mL/min (4)
- Concomitant use of potassium supplements or potassium-sparing diuretics (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hyperkalemia: Patients with decreased renal function, diabetes, proteinuria or patients who are taking ACEs and ARBs, NSAIDs or moderate CYP3A inhibitors are at increased risk. Monitor serum potassium levels and adjust dose as needed. (5.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------
CHF Post-MI: Most common adverse reactions (>2% and more frequent than with placebo): hyperkalemia and increased creatinine. (6.1)
Hypertension: In clinical studies, adverse reactions with INSPRA were uncommon. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- CYP3A Inhibitors: In post-MI CHF patients do not exceed 25 mg once daily when used with moderate CYP3A inhibitors (e.g., verapamil, erythromycin, saquinavir, fluconazole). In patients with hypertension initiate at 25 mg once daily. For inadequate blood pressure response, dosing may be increased to a maximum of 25 mg twice daily. (2.4, 7.1, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 8/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction
1.2 Hypertension
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction
2.2 Hypertension
2.3 Recommended Monitoring
2.4 Dose Modifications for Use with Moderate CYP3A Inhibitors
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hyperkalemia
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
6.3 Clinical Laboratory Test Findings
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 CYP3A Inhibitors
7.2 ACE Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists
7.3 Lithium
7.4 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction
14.2 Hypertension
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction

INSPRA is indicated to improve survival of stable patients with left ventricular (LV) systolic dysfunction (ejection fraction ≤40%) and clinical evidence of congestive heart failure (CHF) after an acute myocardial infarction (MI).

1.2 Hypertension

INSPRA is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular (CV) events, primarily strokes and MI. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes.

Control of high blood pressure should be part of comprehensive CV risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).

Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce CV morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent CV outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in MI and CV mortality also have been seen regularly.

Elevated systolic or diastolic pressure causes increased CV risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.

Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.

INSPRA may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction

Initiate treatment at 25 mg once daily and titrate to the recommended dose of 50 mg once daily, preferably within 4 weeks as tolerated by the patient.

Once treatment with INSPRA has begun, adjust the dose based on the serum potassium level as shown in Table 1.

Table 1. Dose Adjustment in Congestive Heart Failure Post-MI

Serum Potassium (mEq/L)	Dose Adjustment
<5.0	25 mg every other day to 25 mg once daily 25 mg once daily to 50 mg once daily
5.0–5.4	No adjustment
5.5–5.9	50 mg once daily to 25 mg once daily 25 mg once daily to 25 mg every other day 25 mg every other day to withhold
≥6.0	Withhold and restart at 25 mg every other day when potassium levels fall to <5.5 mEq/L

2.2 Hypertension

The recommended starting dose of INSPRA is 50 mg administered once daily. The full therapeutic effect of INSPRA is apparent within 4 weeks. For patients with an inadequate blood pressure response to 50 mg once daily increase the dosage of INSPRA to 50 mg twice daily. Higher dosages of INSPRA are not recommended because they have no greater effect on blood pressure than 100 mg and are associated with an increased risk of hyperkalemia *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2.3 Recommended Monitoring

Measure serum potassium before initiating INSPRA therapy, within the first week, and at one month after the start of treatment or dose adjustment. Assess serum potassium periodically thereafter.

Check serum potassium and serum creatinine within 3-7 days of a patient initating a moderate CYP3A inhibitor ACE inhibitors, angiotensin-II blockers or non-steroidal-anti-inflammatories.

2.4 Dose Modification for Use with Moderate CYP3A Inhibitors

In post-MI CHF patients receiving a moderate CYP3A inhibitor (e.g., erythromycin, saquinavir, verapamil, and fluconazole), do not exceed 25 mg once daily. In patients with hypertension receiving a moderate CYP3A inhibitor, initiate at 25 mg once daily. For inadequate blood pressure response, dosing may be increased to a maximum of 25 mg twice daily *[see Drug Interactions (7.1)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 25 mg tablets: yellow diamond biconvex film-coated tablets debossed with *Pfizer* on one side and *NSR* over *25* on the other
- 50 mg tablets: yellow diamond biconvex film-coated tablets debossed with *Pfizer* on one side and *NSR* over *50* on the other

4 CONTRAINDICATIONS

For All Patients

INSPRA is contraindicated in all patients with:

- serum potassium >5.5 mEq/L at initiation,
- creatinine clearance ≤30 mL/min, or
- concomitant administration of strong CYP3A inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, nefazodone, troleandomycin, clarithromycin, ritonavir, and nelfinavir) *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

For Patients Treated for Hypertension

INSPRA is contraindicated for the treatment of hypertension in patients with:

- type 2 diabetes with microalbuminuria,
- serum creatinine >2.0 mg/dL in males or >1.8 mg/dL in females,
- creatinine clearance <50 mL/min, or
- concomitant administration of potassium supplements or potassium-sparing diuretics (e.g., amiloride, spironolactone, or triamterene) *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.2), Drug Interactions (7), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hyperkalemia

The risk of hyperkalemia is higher in patients with impaired renal function, proteinuria , diabetes and those concomitantly treated with ACEs, ARBs, NSAIDs and moderate CYP3A inhibitors. Minimize the risk of hyperkalemia with proper patient selection and monitoring *[see Dosage and Administration (2.1), Contraindications (4), Adverse Reactions (6.2), and Drug Interactions (7)]*. Monitor patients for the development of hyperkalemia until the effect of INSPRA is established. Patients who develop hyperkalemia (5.5-5.9 mEq/L) may continue INSPRA therapy with proper dose adjustment. Dose reduction decreases potassium levels. Patients on moderate CYP3A inhibitors that cannot be avoided should have their dose of eplerenone reduced *[see Drug Interactions (7.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction

In EPHESUS, safety was evaluated in 3307 patients treated with INSPRA and 3301 placebo-treated patients. The overall incidence of adverse events reported with INSPRA (78.9%) was similar to placebo (79.5%). Adverse events occurred at a similar rate regardless of age, gender, or race. Patients discontinued treatment due to an adverse event at similar rates in either treatment group (4.4% INSPRA vs. 4.3% placebo), with the most common reasons for discontinuation being hyperkalemia, MI, and abnormal renal function.

Adverse reactions that occurred more frequently in patients treated with INSPRA than placebo were hyperkalemia (3.4% vs. 2.0%) and increased creatinine (2.4% vs. 1.5%). Discontinuations due to hyperkalemia or abnormal renal function were less than 1.0% in both groups.

Hypertension

INSPRA has been evaluated for safety in 3091 patients treated for hypertension. A total of 690 patients were treated for over 6 months and 106 patients were treated for over 1 year.

In placebo-controlled studies, the overall rates of adverse events were 47% with INSPRA and 45% with placebo. Adverse events occurred at a similar rate regardless of age, gender, or race. Therapy was discontinued due to an adverse event in 3% of patients treated with INSPRA and 3% of patients given placebo. The most common reasons for discontinuation of INSPRA were headache, dizziness, angina pectoris/MI, and increased GGT.

Gynecomastia and abnormal vaginal bleeding were reported with INSPRA but not with placebo. The rates increased with increasing duration of therapy.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of INSPRA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Skin: angioneurotic edema, rash

6.3 Clinical Laboratory Test Findings

Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction

Creatinine: Increases of more than 0.5 mg/dL were reported for 6.5% of patients administered INSPRA and for 4.9% of placebo-treated patients.

Potassium: In EPHESUS *[see Clinical Studies (14.1)]*, the frequencies of patients with changes in potassium (<3.5 mEq/L or >5.5 mEq/L or ≥6.0 mEq/L) receiving INSPRA compared with placebo are displayed in Table 2.

Table 2. Hypokalemia (<3.5 mEq/L) or Hyperkalemia (>5.5 or ≥6.0 mEq/L) in EPHESUS

Potassium (mEq/L)	INSPRA (N=3251) n (%)	Placebo (N=3237) n (%)
<3.5	273 (8.4)	424 (13.1)
>5.5	508 (15.6)	363 (11.2)
≥6.0	180 (5.5)	126 (3.9)

Rates of hyperkalemia increased with decreasing renal function.

Table 3. Rates of Hyperkalemia (>5.5 mEq/L) in EPHESUS by Baseline Creatinine Clearance*

Baseline Creatinine Clearance	INSPRA (N=508) n (%)	Placebo (N=363) n (%)
≤30 mL/min	160 (32)	82 (23)
31–50 mL/min	122 (24)	46 (13)
51–70 mL/min	86 (17)	48 (13)
>70 mL/min	56 (11)	32 (9)

* Estimated using the Cockroft-Gault formula.

The rates of hyperkalemia in EPHESUS in the INSPRA treated group vs. placebo were increased in patients with proteinuria (16% vs 11%), diabetes (18% vs. 13%) or both (26% vs. 16%).

Hypertension

Potassium: In placebo-controlled fixed-dose studies, the mean increases in serum potassium were dose-related and are shown in Table 4 along with the frequencies of values >5.5 mEq/L.

Table 4. Increases in Serum Potassium in the Placebo-Controlled, Fixed-Dose Hypertension Studies of INSPRA

		Mean Increase mEq/L	% >5.5 mEq/L
Daily Dosage	**n**		
Placebo	194	0	1
25	97	0.08	0
50	245	0.14	0
100	193	0.09	1

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A Inhibitors

Eplerenone metabolism is predominantly mediated via CYP3A. Do not use INSPRA with drugs that are strong inhibitors of CYP3A *[see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In post-MI CHF patients taking a moderate CYP3A inhibitor, do not exceed 25 mg once daily. In patients with hypertension taking a moderate CYP3A inhibitor, initiate at 25 mg once daily. For inadequate blood pressure response, dosing may be increased to a maximum of 25 mg twice daily *[see Dosage and Administration (2.3, 2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 ACE Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists

The risk of hyperkalaemia increase when eplerenone is used in combination with an ACE inhibitor and/or an ARB. A close monitoring of serum potassium and renal function is recommended, especially in patients at risk for impaired renal function, e.g., the elderly *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

7.3 Lithium

A drug interaction study of eplerenone with lithium has not been conducted. Lithium toxicity has been reported in patients receiving lithium concomitantly with diuretics and ACE inhibitors. Serum lithium levels should be monitored frequently if INSPRA is administered concomitantly with lithium.

7.4 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

A drug interaction study of eplerenone with an NSAID has not been conducted. The administration of other potassium-sparing antihypertensives with NSAIDs has been shown to reduce the antihypertensive effect in some patients and result in severe hyperkalemia in patients with impaired renal function. Therefore, when INSPRA and NSAIDs are used concomitantly, monitor blood pressure and serum potassium levels.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. INSPRA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Teratogenic Effects

Embryo-fetal development studies were conducted with doses up to 1000 mg/kg/day in rats and 300 mg/kg/day in rabbits (exposures up to 32 and 31 times the human AUC for the 100 mg/day therapeutic dose, respectively). No teratogenic effects were seen in rats or rabbits, although decreased body weight in maternal rabbits and increased rabbit fetal resorptions and post-implantation loss were observed at the highest administered dosage. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, INSPRA should be used during pregnancy only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

The concentration of eplerenone in human breast milk after oral administration is unknown. However, preclinical data show that eplerenone and/or metabolites are present in rat breast milk (0.85:1 [milk:plasma] AUC ratio) obtained after a single oral dose. Peak concentrations in plasma and milk were obtained from 0.5 to 1 hour after dosing. Rat pups exposed by this route developed normally. Because many drugs are excreted in human milk and because of the unknown potential for adverse effects on the nursing infant, decide whether to discontinue nursing or discontinue the drug.

8.4 Pediatric Use

In a 10-week study of 304 hypertensive pediatric patients age 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.

INSPRA has not been studied in hypertensive patients less than 4 years old because the study in older pediatric patients did not demonstrate effectiveness.

INSPRA has not been studied in pediatric patients with heart failure.

8.5 Geriatric Use

Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction

Of the total number of patients in EPHESUS, 3340 (50%) were 65 and over, while 1326 (20%) were 75 and over. Patients greater than 75 years did not appear to benefit from the use of INSPRA *[see Clinical Studies (14.1)]*.

No differences in overall incidence of adverse events were observed between elderly and younger patients. However, due to age-related decreases in creatinine clearance, the incidence of laboratory-documented hyperkalemia was increased in patients 65 and older *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hypertension

Of the total number of subjects in clinical hypertension studies of INSPRA, 1123 (23%) were 65 and over, while 212 (4%) were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly subjects and younger subjects, however due to age-related decreases in creatine clearance, the risk of hyperkalemia may be increased *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

10 OVERDOSAGE

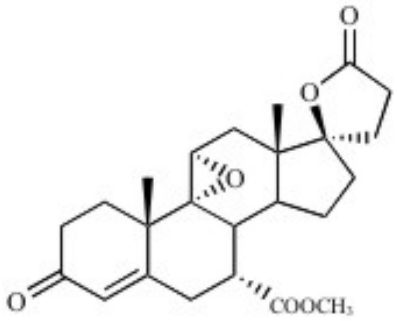
No cases of human overdosage with eplerenone have been reported. Lethality was not observed in mice, rats, or dogs after single oral doses that provided C_{max} exposures at least 25 times higher than in humans receiving eplerenone 100 mg/day. Dogs showed emesis, salivation, and tremors at a C_{max} 41 times the human therapeutic C_{max}, progressing to sedation and convulsions at higher exposures.

The most likely manifestation of human overdosage would be anticipated to be hypotension or hyperkalemia. Eplerenone cannot be removed by hemodialysis. Eplerenone has been shown to bind extensively to charcoal. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted. If hyperkalemia develops, standard treatment should be initiated.

11 DESCRIPTION

INSPRA contains eplerenone, a blocker of aldosterone binding at the mineralocorticoid receptor.

Eplerenone is chemically described as Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-, γ-lactone, methyl ester, (7α,11α,17α)-. Its empirical formula is $C_{24}H_{30}O_6$ and it has a molecular weight of 414.50. The structural formula of eplerenone is represented below:



eplerenone

Eplerenone is an odorless, white to off-white crystalline powder. It is very slightly soluble in water, with its solubility essentially pH-independent. The octanol/water partition coefficient of eplerenone is approximately 7.1 at pH 7.0.

INSPRA tablets for oral administration contain 25 mg or 50 mg of eplerenone and the following inactive ingredients: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, sodium lauryl sulfate, talc, magnesium stearate, titanium dioxide, polyethylene glycol, polysorbate 80, and iron oxide yellow and iron oxide red.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Eplerenone binds to the mineralocorticoid receptor and blocks the binding of aldosterone, a component of the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS). Aldosterone synthesis, which occurs primarily in the adrenal gland, is modulated by multiple factors, including angiotensin II and non-RAAS mediators such as adrenocorticotropic hormone (ACTH) and potassium. Aldosterone binds to mineralocorticoid receptors in both epithelial (e.g., kidney) and nonepithelial (e.g., heart, blood vessels, and brain) tissues and increases blood pressure through induction of sodium reabsorption and possibly other mechanisms.

Eplerenone has been shown to produce sustained increases in plasma renin and serum aldosterone, consistent with inhibition of the negative regulatory feedback of aldosterone on renin secretion. The

resulting increased plasma renin activity and aldosterone circulating levels do not overcome the effects of eplerenone.

Eplerenone selectively binds to human mineralocorticoid receptors relative to its binding to recombinant human glucocorticoid, progesterone, and androgen receptors.

12.3 Pharmacokinetics

Eplerenone is cleared predominantly by cytochrome P450 (CYP) 3A4 metabolism, with an elimination half-life of 3 to 6 hours. Steady state is reached within 2 days. Absorption is not affected by food. Inhibitors of CYP3A (e.g., ketoconazole, saquinavir) increase blood levels of eplerenone.

Absorption and Distribution

Mean peak plasma concentrations of eplerenone are reached approximately 1.5 to 2 hours following oral administration. Absorption is not affected by food.The absolute bioavailability of eplerenone is 69% following administration of a 100 mg oral tablet. Both peak plasma levels (C_{max}) and area under the curve (AUC) are dose proportional for doses of 25 mg to 100 mg and less than proportional at doses above 100 mg. Upon repeat dosing, steady state levels are reached within 2 days.

The plasma protein binding of eplerenone is about 50% and it is primarily bound to alpha 1-acid glycoproteins. The apparent volume of distribution at steady state ranged from 42 to 90 L. Eplerenone does not preferentially bind to red blood cells.

Metabolism and Excretion

Eplerenone metabolism is primarily mediated via CYP3A4. No active metabolites of eplerenone have been identified in human plasma.

Less than 5% of an eplerenone dose is recovered as unchanged drug in the urine and feces. Following a single oral dose of radiolabeled drug, approximately 32% of the dose was excreted in the feces and approximately 67% was excreted in the urine. The elimination half-life of eplerenone is approximately 3 to 6 hours. The apparent plasma clearance is approximately 10 L/hr.

Age, Gender, and Race

The pharmacokinetics of eplerenone at a dose of 100 mg once daily has been investigated in the elderly (≥65 years), in males and females, and in Blacks. At steady state, elderly subjects had increases in C_{max} (22%) and AUC (45%) compared with younger subjects (18 to 45 years). The pharmacokinetics of eplerenone did not differ significantly between males and females. At steady state, C_{max} was 19% lower and AUC was 26% lower in Blacks *[see Dosage and Administration (2.4) and Use in Specific Populations (8.5)]*.

Renal Impairment

The pharmacokinetics of eplerenone was evaluated in patients with varying degrees of renal impairment and in patients undergoing hemodialysis. Compared with control subjects, steady state AUC and C_{max} were increased by 38% and 24%, respectively, in patients with severe renal impairment and were decreased by 26% and 3%, respectively, in patients undergoing hemodialysis. No correlation was

observed between plasma clearance of eplerenone and creatinine clearance. Eplerenone is not removed by hemodialysis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of eplerenone 400 mg has been investigated in patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment and compared with normal subjects. Steady state C_{max} and AUC of eplerenone were increased by 3.6% and 42%, respectively.

Heart Failure

The pharmacokinetics of eplerenone 50 mg was evaluated in 8 patients with heart failure (NYHA classification II–IV) and 8 matched (gender, age, weight) healthy controls. Compared with the controls, steady state AUC and C_{max} in patients with stable heart failure were 38% and 30% higher, respectively.

Drug-Drug Interactions

Eplerenone is metabolized primarily by CYP3A4. Inhibitors of CYP3A cause increased exposure *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Drug-drug interaction studies were conducted with a 100 mg dose of eplerenone.

Following a single dose of INSPRA 100 mg and CYP3A inhibitor ketoconazole 200 mg twice a day, eplerone's C_{max} was 1.7-fold and AUC was 5.4-fold compared with eplerone alone.

Administration of eplerenone with moderate CYP3A inhibitors (e.g., erythromycin 500 mg BID, verapamil 240 mg once daily, saquinavir 1200 mg three times a day, fluconazole 200 mg once daily) resulted in increases in C_{max} of eplerenone ranging from 40% to 60% and AUC from 100% to 190%.

Grapefruit juice caused a 25% increase in exposure.

Eplerenone is not an inhibitor of CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, or CYP2D6. Eplerenone did not inhibit the metabolism of amiodarone, amlodipine, astemizole, chlorzoxazone, cisapride, dexamethasone, dextromethorphan, diclofenac, 17α-ethinyl estradiol, fluoxetine, losartan, lovastatin, mephobarbital, methylphenidate, methylprednisolone, metoprolol, midazolam, nifedipine, phenacetin, phenytoin, simvastatin, tolbutamide, triazolam, verapamil, or warfarin in vitro. Eplerenone is not a substrate or an inhibitor of P-Glycoprotein at clinically relevant doses.

No clinically significant drug-drug pharmacokinetic interactions were observed when eplerenone was administered with cisapride, cyclosporine, digoxin, glyburide, midazolam, oral contraceptives (norethindrone/ethinyl estradiol), simvastatin, or warfarin. St. John's wort (a CYP3A inducer) caused a small (about 30%) decrease in eplerenone AUC.

No significant changes in eplerenone pharmacokinetics were observed when eplerenone was administered with aluminum- and magnesium-containing antacids.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Eplerenone was non-genotoxic in a battery of assays including in vitro bacterial mutagenesis (Ames test in *Salmonella* spp. and *E. Coli*), in vitro mammalian cell mutagenesis (mouse lymphoma cells), in vitro chromosomal aberration (Chinese hamster ovary cells), in vivo rat bone marrow micronucleus formation, and in vivo/ex vivo unscheduled DNA synthesis in rat liver.

There was no drug-related tumor response in heterozygous P53 deficient mice when tested for 6 months at dosages up to 1000 mg/kg/day (systemic AUC exposures up to 9 times the exposure in humans receiving the 100 mg/day therapeutic dose). Statistically significant increases in benign thyroid tumors were observed after 2 years in both male and female rats when administered eplerenone 250 mg/kg/day (highest dose tested) and in male rats only at 75 mg/kg/day. These dosages provided systemic AUC exposures approximately 2 to 12 times higher than the average human therapeutic exposure at 100 mg/day. Repeat dose administration of eplerenone to rats increases the hepatic conjugation and clearance of thyroxin, which results in increased levels of TSH by a compensatory mechanism. Drugs that have produced thyroid tumors by this rodent-specific mechanism have not shown a similar effect in humans.

Male rats treated with eplerenone at 1000 mg/kg/day for 10 weeks (AUC 17 times that at the 100 mg/day human therapeutic dose) had decreased weights of seminal vesicles and epididymides and slightly decreased fertility. Dogs administered eplerenone at dosages of 15 mg/kg/day and higher (AUC 5 times that at the 100 mg/day human therapeutic dose) had dose-related prostate atrophy. The prostate atrophy was reversible after daily treatment for 1 year at 100 mg/kg/day. Dogs with prostate atrophy showed no decline in libido, sexual performance, or semen quality. Testicular weight and histology were not affected by eplerenone in any test animal species at any dosage.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Congestive Heart Failure Post-Myocardial Infarction

The eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) was a multinational, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in patients clinically stable 3 to 14 days after an acute MI with LV dysfunction (as measured by left ventricular ejection fraction [LVEF] ≤40%) and either diabetes or clinical evidence of CHF (pulmonary congestion by exam or chest x-ray or S_3). Patients with CHF of valvular or congenital etiology, patients with unstable post-infarct angina, and patients with serum potassium >5.0 mEq/L or serum creatinine >2.5 mg/dL were to be excluded. Patients were allowed to receive standard post-MI drug therapy and to undergo revascularization by angioplasty or coronary artery bypass graft surgery.

Patients randomized to INSPRA were given an initial dose of 25 mg once daily and titrated to the target dose of 50 mg once daily after 4 weeks if serum potassium was <5.0 mEq/L. Dosage was reduced or suspended anytime during the study if serum potassium levels were ≥5.5 mEq/L *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

EPHESUS randomized 6,632 patients (9.3% U.S.) at 671 centers in 27 countries. The study population was primarily white (90%, with 1% Black, 1% Asian, 6% Hispanic, 2% other) and male (71%). The mean age was 64 years (range, 22 to 94 years). The majority of patients had pulmonary congestion (75%) by exam or x-ray and were Killip Class II (64%). The mean ejection fraction was 33%. The average time to enrollment was 7 days post-MI. Medical histories prior to the index MI included hypertension (60%), coronary artery disease (62%), dyslipidemia (48%), angina (41%), type 2 diabetes (30%), previous MI (27%), and CHF (15%).

The mean dose of INSPRA was 43 mg/day. Patients also received standard care including aspirin (92%), ACE inhibitors (90%), beta-blockers (83%), nitrates (72%), loop diuretics (66%), or HMG-CoA reductase inhibitors (60%).

Patients were followed for an average of 16 months (range, 0 to 33 months). The ascertainment rate for vital status was 99.7%.

The co-primary endpoints for EPHESUS were (1) the time to death from any cause, and (2) the time to first occurrence of either cardiovascular mortality [defined as sudden cardiac death or death due to progression of CHF, stroke, or other CV causes] or CV hospitalization (defined as hospitalization for progression of CHF, ventricular arrhythmias, acute MI, or stroke).

For the co-primary endpoint for death from any cause, there were 478 deaths in the INSPRA group (14.4%) and 554 deaths in the placebo group (16.7%). The risk of death with INSPRA was reduced by 15% [hazard ratio equal to 0.85 (95% confidence interval 0.75 to 0.96; $p = 0.008$ by log rank test)]. Kaplan-Meier estimates of all-cause mortality are shown in Figure 1 and the components of mortality are provided in Table 5.

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of All-Cause Mortality

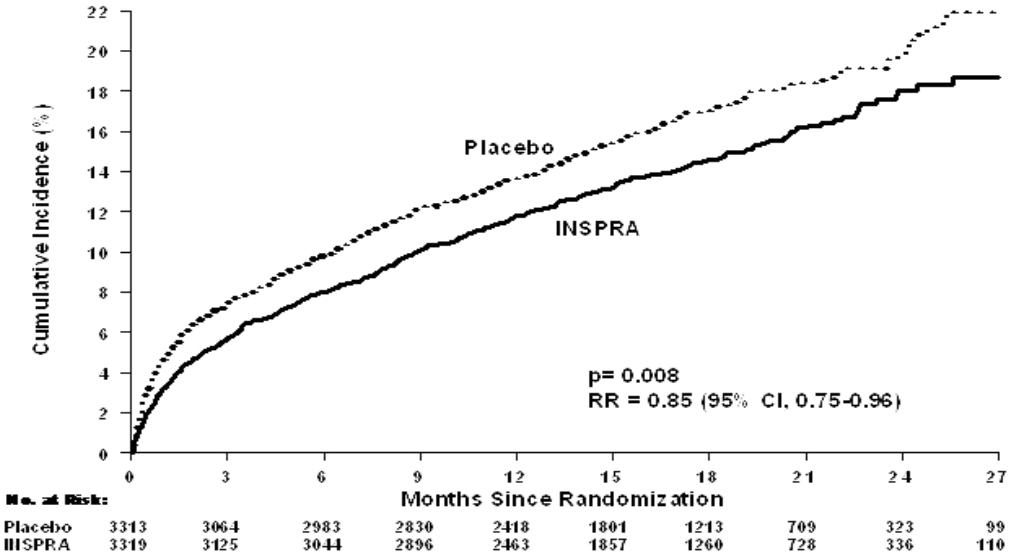


Table 5. Components of All-Cause Mortality in EPHESUS

	INSPRA (N=3319) n (%)	Placebo (N=3313) n (%)	Hazard Ratio	p-value
Death from any cause	478 (14.4)	554 (16.7)	0.85	0.008
CV Death	407 (12.3)	483 (14.6)	0.83	0.005
Non-CV Death	60 (1.8)	54 (1.6)		
Unknown or unwitnessed death	11 (0.3)	17 (0.5)		

Most CV deaths were attributed to sudden death, acute MI, and CHF.

The time to first event for the co-primary endpoint of CV death or hospitalization, as defined above, was longer in the INSPRA group (hazard ratio 0.87, 95% confidence interval 0.79 to 0.95, p = 0.002). An analysis that included the time to first occurrence of CV mortality and all CV hospitalizations (atrial arrhythmia, angina, CV procedures, progression of CHF, MI, stroke, ventricular arrhythmia, or other CV causes) showed a smaller effect with a hazard ratio of 0.92 (95% confidence interval 0.86 to 0.99; p = 0.028). The combined endpoints, including combined all-cause hospitalization and mortality were driven primarily by CV mortality. The combined endpoints in EPHESUS, including all-cause hospitalization and all-cause mortality, are presented in Table 6.

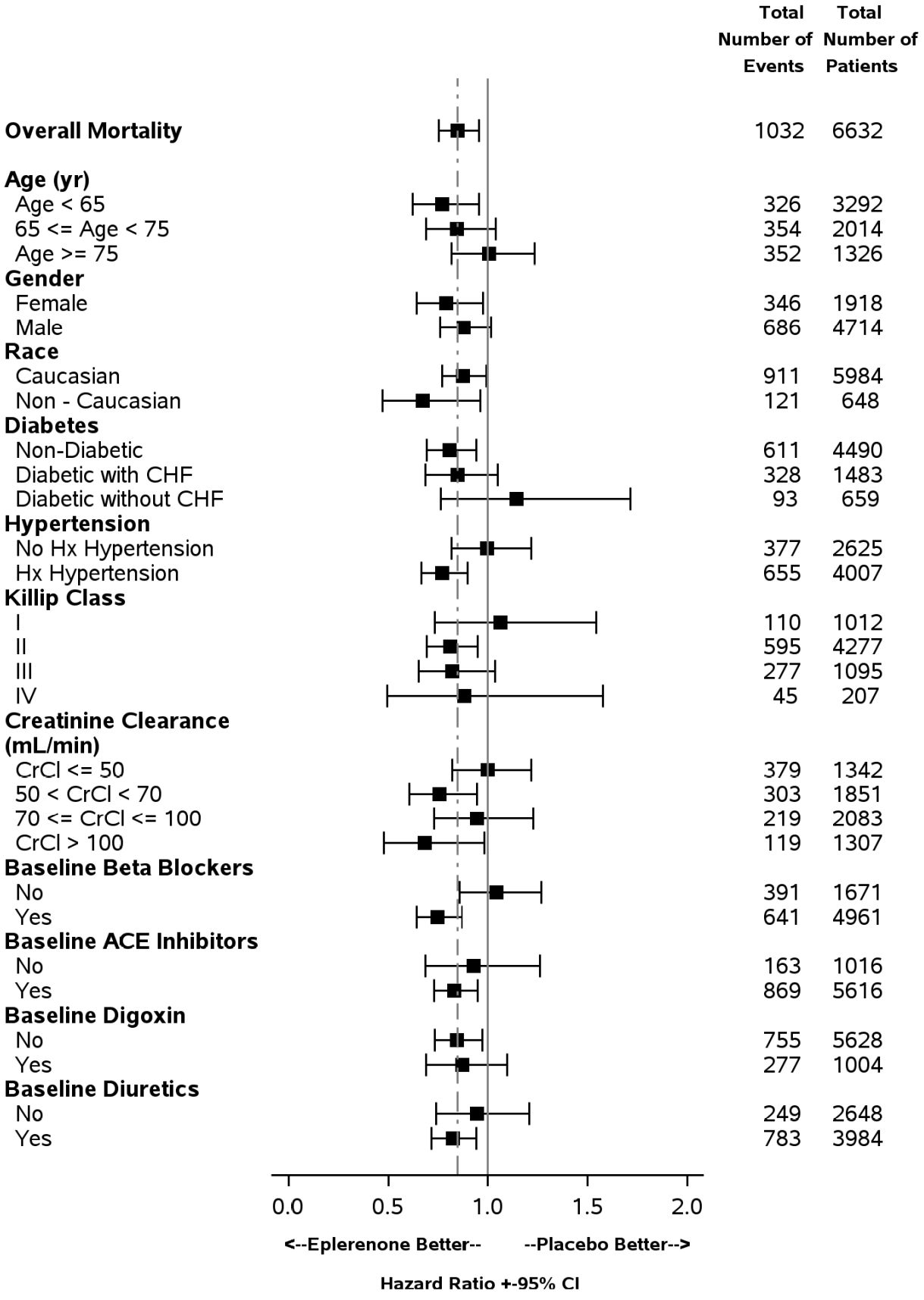
Table 6. Rates of Death or Hospitalization in EPHESUS

Event	INSPRA n (%)	Placebo n (%)
CV death or hospitalization for progression of CHF, stroke, MI or ventricular arrhythmia[1]	885 (26.7)	993 (30.0)
Death	407 (12.3)	483 (14.6)
Hospitalization	606 (18.3)	649 (19.6)
CV death or hospitalization for progression of CHF, stroke, MI, ventricular arrhythmia, atrial arrhythmia, angina, CV procedures, or other CV causes (PVD; Hypotension)	1516 (45.7)	1610 (48.6)
Death	407 (12.3)	483 (14.6)
Hospitalization	1281 (38.6)	1307 (39.5)
All-cause death or hospitalization	1734 (52.2)	1833 (55.3)
Death[1]	478 (14.4)	554 (16.7)
Hospitalization	1497 (45.1)	1530 (46.2)

[1] Co-Primary Endpoint.

Mortality hazard ratios varied for some subgroups as shown in Figure 2. Mortality hazard ratios appeared favorable for INSPRA for both genders and for all races or ethnic groups, although the numbers of non-Caucasians were low (648, 10%). Patients with diabetes without clinical evidence of CHF and patients greater than 75 years did not appear to benefit from the use of INSPRA. Such subgroup analyses must be interpreted cautiously.

Figure 2. Hazard Ratios of All-Cause Mortality by Subgroups



Analyses conducted for a variety of CV biomarkers did not confirm a mechanism of action by which mortality was reduced.

14.2 Hypertension

The safety and efficacy of INSPRA have been evaluated alone and in combination with other antihypertensive agents in clinical studies of 3091 hypertensive patients. The studies included 46% women, 14% Blacks, and 22% elderly (age ≥65). The studies excluded patients with elevated baseline serum potassium (>5.0 mEq/L) and elevated baseline serum creatinine (generally >1.5 mg/dL in males and >1.3 mg/dL in females).

Two fixed-dose, placebo-controlled, 8- to 12-week monotherapy studies in patients with baseline diastolic blood pressures of 95 to 114 mm Hg were conducted to assess the antihypertensive effect of INSPRA. In these two studies, 611 patients were randomized to INSPRA and 140 patients to placebo. Patients received INSPRA in doses of 25 mg to 400 mg daily as either a single daily dose or divided into two daily doses. The mean placebo-subtracted reductions in trough cuff blood pressure achieved by INSPRA in these studies at doses up to 200 mg are shown in Figures 3 and 4.

Figure 3. INSPRA Dose Response - Trough Cuff SBP Placebo-Subtracted Adjusted Mean Change from Baseline in Hypertension Studies

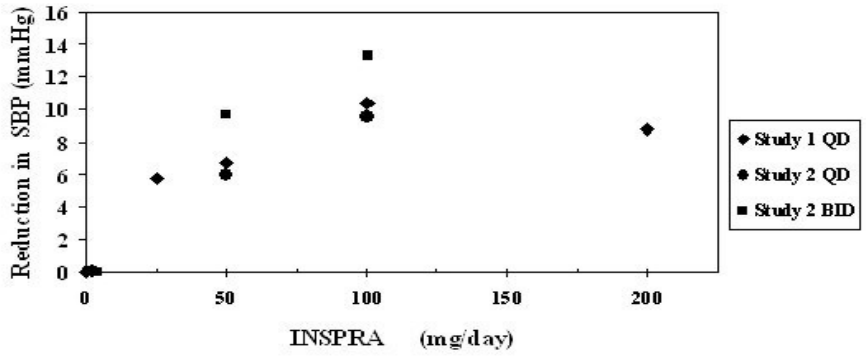
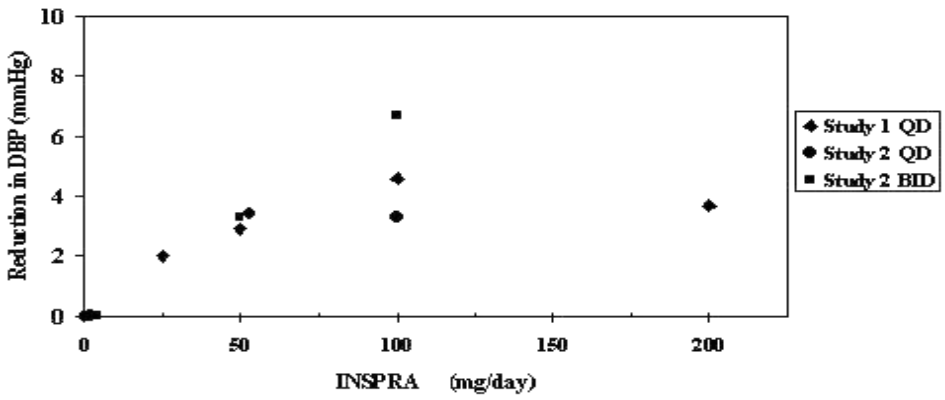


Figure 4. INSPRA Dose Response - Trough Cuff DBP Placebo-Subtracted Adjusted Mean Change from Baseline in Hypertension Studies



Patients treated with INSPRA 50 mg to 200 mg daily experienced significant decreases in sitting systolic and diastolic blood pressure at trough with differences from placebo of 6–13 mm Hg (systolic) and 3–7 mm Hg (diastolic). These effects were confirmed by assessments with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). In these studies, assessments of 24-hour ABPM data demonstrated that INSPRA, administered once or twice daily, maintained antihypertensive efficacy over the entire dosing interval. However, at a total daily dose of 100 mg, INSPRA administered as 50 mg twice per day produced greater trough cuff (4/3 mm Hg) and ABPM (2/1 mm Hg) blood pressure reductions than 100 mg given once daily.

Blood pressure lowering was apparent within 2 weeks from the start of therapy with INSPRA, with maximal antihypertensive effects achieved within 4 weeks. Stopping INSPRA following treatment for 8 to 24 weeks in six studies did not lead to adverse event rates in the week following withdrawal of INSPRA greater than following placebo or active control withdrawal. Blood pressures in patients not taking other antihypertensives rose 1 week after withdrawal of INSPRA by about 6/3 mm Hg, suggesting that the antihypertensive effect of INSPRA was maintained through 8 to 24 weeks.

Blood pressure reductions with INSPRA in the two fixed-dose monotherapy studies and other studies using titrated doses, as well as concomitant treatments, were not significantly different when analyzed by age, gender, or race with one exception. In a study in patients with low renin hypertension, blood pressure reductions in Blacks were smaller than those in whites during the initial titration period with INSPRA.

INSPRA has been studied concomitantly with treatment with ACE inhibitors, ARB, calcium channel blockers, beta-blockers, and hydrochlorothiazide. When administered concomitantly with one of these drugs INSPRA usually produced its expected antihypertensive effects.

There was no significant change in average heart rate among patients treated with INSPRA in the combined clinical studies. No consistent effects of INSPRA on heart rate, QRS duration, or PR or QT

interval were observed in 147 normal subjects evaluated for electrocardiographic changes during pharmacokinetic studies.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

INSPRA Tablets, 25 mg, are yellow diamond biconvex film-coated tablets. They are debossed with *Pfizer* on one side and *NSR* over *25* on the other. They are supplied as follows:

NDC Number	Size
0025-1710-01	Bottle of 30 tablets
0025-1710-02	Bottle of 90 tablets
0025-1710-03	Hospital Unit Dose

INSPRA Tablets, 50 mg, are yellow diamond biconvex film-coated tablets. They are debossed with *Pfizer* on one side and *NSR* over *50* on the other. They are supplied as follows:

NDC Number	Size
0025-1720-03	Bottle of 30 tablets
0025-1720-01	Bottle of 90 tablets

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients receiving INSPRA:

- Not to use potassium supplements or salt substitutes containing potassium without consulting the prescribing physician *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- To call their physician if they experience dizziness, diarrhea, vomiting, rapid or irregular heartbeat, lower extremity edema, or difficulty breathing *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.



Distributed by
G.D. Searle LLC
Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0079-17.0

米国添付文書の効能・効果，用法・用量，禁忌，警告および使用上の注意，副作用，薬物相互作用，特別な集団での投与，過量投与の項の和訳を以下に示す。

1. 効能・効果

1.1. 心筋梗塞後のうっ血性心不全

本剤は，左室収縮機能不全（左室駆出率 40%以下）および急性心筋梗塞後のうっ血性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において生命予後を改善する効能が示されている。

1.2. 高血圧症

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および非致死性の心血管系イベントのリスクを低下させる。このようなベネフィットは，さまざまな薬効群の降圧薬を用いた比較対照試験で認められている。

高血圧のコントロールは，必要に応じて，脂質コントロール，糖尿病管理，抗血栓療法，禁煙，運動およびナトリウム摂取制限を含む包括的な心血管系リスク管理の一部として実施する必要がある。多くの患者は，目標血圧の達成のために複数の薬剤を必要とする。降圧目標および管理に関する詳細な助言は，National High Blood Pressure Education Program の Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure（JNC）などの公表ガイドラインを参照すること。

作用機序の異なるさまざまな薬効群の多数の降圧薬により，無作為化対照試験において，心血管系疾患の罹病率および死亡率が低下することが示されている。このようなベネフィットに大きく関与しているのは血圧の低下であり，それらの薬剤の他の薬理学的性質ではないと結論できる。心血管系疾患の転帰に対する最も大きくかつ最も一貫したベネフィットは脳卒中のリスクの低下であったが，心筋梗塞や心血管系疾患の死亡率の低下も一貫してみられてきた。

収縮期血圧または拡張期血圧が上昇すると心血管系リスクが上昇し，血圧が高いほど mmHg あたりの絶対リスクが大きく上昇することから，重度の高血圧はわずかな低下でも十分なベネフィットが得られる。降圧による相対リスクの低下は絶対リスクの異なる集団間でも同程度であることから，高血圧症とは独立して糖尿病や高脂血症を合併した患者のように高リスクの患者では，絶対ベネフィットが大きく，このような患者ではより低い血圧を目標とするさらに積極的な降圧治療によりベネフィットが得られると予想される。

単剤治療では黒人患者に対する降圧効果が小さい降圧薬もある。また，降圧薬の多くは追加で承認された効能・効果（狭心症，心不全または糖尿病性腎症）を有する。これらの留意事項が治療選択の指針となると考えられる。

本剤は単剤で使用するか，他の降圧薬と併用することができる。

2. 用法・用量

2.1. 心筋梗塞後のうっ血性心不全

1 日 1 回 25 mg 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 50 mg に増量する。

本剤の投与開始後は，Table 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。

Table 1.　心筋梗塞後のうっ血性心不全での用量調節

血清カリウム（mEq/L）	用量調節
<5.0	隔日 25 mg から 1 日 1 回 25 mg に増量 1 日 1 回 25 mg から 1 日 1 回 50 mg に増量
5.0–5.4	調節なし
5.5–5.9	1 日 1 回 50 mg から 1 日 1 回 25 mg に減量 1 日 1 回 25 mg から隔日 25 mg に減量 隔日 25 mg から中断
≥6.0	休薬し，血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満に低下した時点で隔日 25 mg から再開

2.2. 高血圧症

本剤の推奨開始用量は 1 日 1 回 50 mg 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 50 mg で効果不十分な患者には，本剤を 1 日 2 回 50 mg に増量すること。本剤を 100 mg 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*［臨床成績（14.2 項）参照］*。

2.3. 推奨されるモニタリング

本剤の投与開始前，投与開始または用量調節から 1 週間以内および 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。

中程度の CYP3A4 阻害薬，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，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および血清クレアチニンを測定すること。

2.4. 中程度の CYP3A4 阻害薬併用における用量変更

中程度の CYP3A4 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 25 mg を超えないこと。中程度の CYP3A4 阻害薬の投与を受けている高血圧患者では，1 日 1 回 25 mg 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 25 mg に増量することができる*［薬物相互作用（7.1 項）参照］*。

4. 禁忌

すべての患者

本剤は以下のすべての患者に禁忌である。

- 投与開始時に血清カリウム値が 5.5 mEq/L を超えている患者
- クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以下の患者

- 強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，nefazodone，troleandomycin，クラリスロマイシン，リトナビル，ネルフィナビルなど）を併用している患者*［薬物相互作用（7.1 項），臨床薬理（12.3 項）参照］*

高血圧症の治療を受けている患者

本剤は以下の患者の高血圧症の治療には禁忌である。

- 微量アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者
- 血清クレアチニン値が男性では 2.0 mg/dL，女性では 1.8 mg/dL を超えている患者
- クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者
- カリウム製剤またはカリウム保持性利尿薬（amiloride，スピロノラクトン，トリアムテレンなど）を併用している患者*［警告および使用上の注意（5.1 項），副作用（6.2 項），薬物相互作用（7 項）および臨床薬理（12.3 項）参照］*

5. 警告および使用上の注意

5.1. 高カリウム血症

腎機能が低下した患者，蛋白尿を有する患者，糖尿病患者ならびに ACE 阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB），NSAID および中程度の CYP3A4 阻害薬を併用している患者では，高カリウム血症のリスクが上昇する*［薬物相互作用（7.2 項）参照］*。適切な患者の選択およびモニタリングを行い，高カリウム血症のリスクを最小限にすること*［用法・用量（2.1 項），禁忌（4 項），副作用（6.2 項）および薬物相互作用（7 項）参照］*。本剤の効果が確認されるまで，患者に高カリウム血症が発現していないかどうかをモニタリングすること。高カリウム血症（5.5～5.9 mEq/L）が発現した患者では，適切な用量調節を行うことにより本剤の投与を継続することができる。減量によりカリウム値は低下する。中程度の CYP3A4 阻害薬の投与が避けられない患者では，エプレレノンを減量する必要がある。

6. 副作用

以下の副作用については本添付文書の他の項に詳細を示す。

- 高カリウム血症*［警告および使用上の注意（5.1 項）参照］*

6.1. 臨床試験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬剤の臨床試験での発現頻度と直接比較することはできない。また，認められた発現頻度が実臨床下での発現頻度と一致しない可能性もある。

心筋梗塞後のうっ血性心不全

EPHESUS 試験では，本剤投与患者 3307 例およびプラセボ投与患者 3301 例を対象として安全性を評価した。本剤の有害事象の全体的な発現頻度（78.9%）はプラセボ（79.5%）と同程度であった。有害事象の発現頻度は年齢，性別または人種にかかわらず同程度であった。有害事象により投与を中止した患者の割合はいずれの投与群でも同程度（本剤 4.4%対プラセボ 4.3%）であり，主な中止理由は，高カリウム血症，心筋梗塞および腎機能異常であった。

プラセボ投与患者より本剤投与患者で高頻度に発現した副作用は，高カリウム血症（3.4%対 2.0%）およびクレアチニン増加（2.4%対 1.5%）であった。高カリウム血症または腎機能異常による中止は両群とも 1.0%未満であった。

高血圧症

高血圧症に対して投与を受けた患者 3091 例を対象として本剤の安全性を評価した。690 例が 6 ヵ月以上投与を受け，106 例が 1 年以上投与を受けた。

プラセボ対照試験では，有害事象の発現頻度は本剤が 47%，プラセボが 45%であった。有害事象の発現頻度は年齢，性別および人種にかかわらず同程度であった。本剤投与患者およびプラセボ投与患者のそれぞれ 3%が有害事象により投与を中止した。本剤中止の主な理由は，頭痛，浮動性めまい，狭心症・心筋梗塞および γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加であった。

本剤投与患者に女性化乳房および不正出血が発現したが，プラセボ投与患者には発現しなかった。投与期間が長くなるにつれて発現頻度は上昇した。

6.2. 市販後の使用経験

以下の副作用が本剤の承認後の使用において確認されている。これらの副作用は規模が明らかではない集団からの自発報告に基づいているため，発現頻度の推定および本剤との因果関係の判定は常に可能ではない。

*皮膚：*血管神経性浮腫，発疹

6.3. 臨床検査所見

心筋梗塞後のうっ血性心不全

クレアチニン：0.5 mg/dL 超の増加が本剤投与患者の 6.5%およびプラセボ投与患者の 4.9%に認められた。

カリウム：EPHESUS 試験*［臨床成績（14.1 項）参照］*で，カリウムの変化（3.5 mEq/L 未満あるいは 5.5 mEq/L 超または 6.0 mEq/L 以上）が認められた本剤投与患者の割合をプラセボと比較して Table 2 に示す。

Table 2. EPHESUS 試験で認められた低カリウム血症（3.5 mEq/L 未満）または高カリウム血症（5.5 mEq/L 超または 6.0 mEq/L 以上）

カリウム値（mEq/L）	本剤（N = 3251） n (%)	プラセボ（N = 3237） n (%)
<3.5	273 (8.4)	424 (13.1)
>5.5	508 (15.6)	363 (11.2)
≥6.0	180 (5.5)	126 (3.9)

腎機能が低いほど高カリウム血症の発現頻度は高い。

Table 3. EPHESUS 試験のベースライン時のクレアチニンクリアランス別の高カリウム血症（5.5 mEq/L 超）の発現頻度 [a]

ベースライン時の クレアチニンクリアランス	本剤（N = 508） n (%)	プラセボ（N = 363） n (%)
≤30 mL/min	160 (32)	82 (23)
31–50 mL/min	122 (24)	46 (13)
51–70 mL/min	86 (17)	48 (13)
>70 mL/min	56 (11)	32 (9)

a. Cockroft-Gault 式を用いて推定した。

本剤投与患者とプラセボ投与患者を比較した EPHESUS 試験における高カリウム血症の発現頻度は，蛋白尿を有する患者（16%対 11%），糖尿病を有する患者（18%対 13%）またはその両方を有する患者（26%対 16%）で上昇した。

<u>高血圧症</u>

カリウム: プラセボ対照固定用量試験では, Table 4 に示すとおり, 血清カリウムの平均増加量は, 5.5 mEq/L 超であった患者の割合とともに用量に依存していた。

Table 4. 高血圧症のプラセボ対照固定用量試験における血清カリウムの増加量

1 日用量	N	平均増加量（mEq/L）	>5.5 mEq/L (%)
プラセボ	194	0	1
25	97	0.08	0
50	245	0.14	0
100	193	0.09	1

7. 薬物相互作用

7.1. CYP3A4 阻害薬

エプレレノンは主に CYP3A4 で代謝されるため, 強い CYP3A4 阻害薬と併用しないこと*［禁忌（4 項）および臨床薬理（12.3 項）参照］*。

中程度の CYP3A4 阻害薬を服用し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 25 mg を超えないこと。中程度の CYP3A4 阻害薬の投与を受けている高血圧患者では，1 日 1 回 25 mg 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 25 mg に増量することができる*［用法・用量（2.3 項，2.4 項）および臨床薬理（12.3 項）参照］*。

7.2. アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬

本剤を ACE 阻害薬および／または ARB と併用すると，高カリウム血症のリスクが上昇する。特に，高齢者などの腎機能障害のリスクのある患者では，血清カリウムおよび腎機能の注意深いモニタリングが推奨される*［警告および使用上の注意（5.1 項）参照］*。

7.3. リチウム製剤

本剤とリチウム製剤の薬物相互作用試験は実施していない。リチウム製剤を利尿薬および ACE 阻害薬と併用している患者ではリチウム毒性が報告されている。本剤をリチウム製剤と併用投与する場合は，血清リチウム値を頻繁にモニタリングすること。

7.4. 非ステロイド性抗炎症薬

本剤と NSAID の薬物相互作用試験は実施していない。他のカリウム保持性降圧薬と NSAID の併用投与については，一部の患者では降圧効果が減弱し，腎機能障害を有する患者では重度の高カリウム血症が発現することが示されている。したがって，本剤と NSAID を併用する場合は，血圧および血清カリウム値をモニタリングすること。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊婦

薬剤胎児危険度分類基準 B

妊婦を対象とした適切な比較対照試験は実施されていない。妊娠中は妊婦への投与によるベネフィットが胎児へのリスクを上回り，投与が妥当と判断される場合に限り本剤を投与すること。

<u>催奇形性</u>

ラットでは 1000 mg/kg/日まで，ウサギでは 300 mg/kg/日までの用量（ヒトに治療用量 100 mg/日を投与したときの AUC のそれぞれ 32 倍および 31 倍までの曝露量）で胚・胎児発生毒性試験を実施した。最高用量で母ウサギの体重減少ならびにウサギの胎児吸収の増加および着床後胚損失率の上昇が認められたが，ラットまたはウサギに催奇形性は認められなかった。非臨床の生殖発生毒性試験の成績からはヒトでの反応を必ずしも予想できないため，妊娠中は明確な必要性がない限り本剤を投与しないこと。

8.3. 授乳婦

経口投与したときのエプレレノンのヒト乳汁中濃度は不明である。しかし，非臨床試験成績では，単回経口投与後に採取したラット乳汁中［AUC 比 0.85：1（乳汁：血漿）］にエプレレノンおよび／または代謝物が存在することが示されている。血漿中および乳汁中の最高濃度は投与後 0.5

時間から 1 時間に認められた。この投与経路で曝露された出生児は正常に発育した。多くの薬物はヒト乳汁中に排泄されること，また，乳児での有害作用発現の可能性は不明であることから，授乳を中止させるか，本剤の投与を中止するか判断すること。

8.4. 小児

4～16 歳の小児高血圧症患者 304 例を対象とした 10 週間の試験では本剤を 1 日 100 mg まで投与した。成人患者と同程度の曝露量が得られたが，本剤は降圧効果を示さなかった。本試験および 149 例（年齢範囲：5～17 歳）を対象とした 1 年間の小児安全性試験で報告された有害事象の発現頻度は，成人患者と同程度であった。

4 歳以上の小児患者で有効性が示されなかったことから，4 歳未満の高血圧症患者を対象とした本剤の試験は実施していない。

小児心不全患者を対象とした本剤の試験は実施していない。

8.5. 高齢者

心筋梗塞後のうっ血性心不全

EPHESUS 試験の全患者のうち，3340 例（50%）が 65 歳以上であり，そのうち 1326 例（20%）が 75 歳以上であった。75 歳超の患者は本剤使用によるベネフィットは得られないと考えられた*［臨床成績（14.1 項）参照］*。

高齢患者と若年患者との間に有害事象の発現頻度の全般的な差は認められなかった。ただし，年齢に伴ってクレアチニンクリアランスが低下するため, 65 歳以上の患者では臨床検査で認められた高カリウム血症の発現頻度が高かった*［警告および使用上の注意（5.1 項）参照］*。

高血圧症

高血圧症に対する本剤の臨床試験の全患者のうち，1123 例（23%）が 65 歳以上であり，うち 212 例（4%）が 75 歳以上であった。高齢患者と若年患者との間に安全性や有効性の全般的な差は認められなかったが，年齢に伴ってクレアチニンクリアランスが低下するため，高カリウム血症のリスクが上昇する可能性がある*［警告および使用上の注意（5.1 項）参照］*。

10. 過量投与

本剤のヒトへの過量投与は報告されていない。ヒトに本剤 100 mg/日を投与したときの 25 倍以上の曝露量（C_{max}）が得られた用量をマウス，ラットまたはイヌに単回経口投与したとき，致死性は認められなかった。イヌでは，ヒトに治療用量を投与したときの C_{max} の 41 倍の C_{max} で嘔吐，流涎および振戦が認められ，さらに高曝露量では鎮静および痙攣に進行した。

ヒトへの過量投与により発現する可能性が高い症状は，低血圧または高カリウム血症と考えられる。エプレレノンは血液透析では除去できない。エプレレノンは活性炭に広範に結合することが

示されている。症候性の低血圧が発現した場合は支持療法を行うこと。高カリウム血症が発現した場合は標準治療を開始すること。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INSPRA 25 mg film-coated tablets.
INSPRA 50 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 25 mg of eplerenone.
Each tablet contains 50 mg of eplerenone.

Excipients with known effect:

Each 25 mg tablet contains 35.7 mg of lactose monohydrate (see section 4.4).
Each 50 mg tablet contains 71.4 mg of lactose monohydrate (see section 4.4).

For the full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

25 mg tablet: yellow tablet with stylized “Pfizer” on one side of tablet, “NSR” over “25”on the other side of tablet.
50 mg tablet: yellow tablet with stylized “Pfizer” on one side of tablet, “NSR” over “50”on the other side of tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Eplerenone is indicated:

- in addition to standard therapy including beta-blockers, to reduce the risk of cardiovascular (CV) mortality and morbidity in stable patients with left ventricular dysfunction (LVEF ≤ 40 %) and clinical evidence of heart failure after recent myocardial infarction (MI).

- in addition to standard optimal therapy, to reduce the risk of CV mortality and morbidity in adult patients with New York Heart Association (NYHA) class II (chronic) heart failure and left ventricular systolic dysfunction (LVEF ≤30%) (see section 5.1).

4.2. Posology and method of administration

Posology
For the individual adjustment of dose, the strengths of 25 mg and 50 mg are available. The maximum dose regimen is 50 mg daily.

For post-MI heart failure patients
The recommended maintenance dose of eplerenone is 50 mg once daily (OD). Treatment should be initiated at 25 mg once daily and titrated to the target dose of 50 mg once daily preferably within 4 weeks, taking into account the serum potassium level (see Table 1). Eplerenone therapy should usually be started within 3-14 days after an acute MI.

For patients with NYHA class II (chronic) heart failure
For chronic heart failure NYHA class II patients, treatment should be initiated at a dose of 25 mg once daily and titrated to the target dose of 50 mg once daily preferably within 4 weeks; taking into account the serum potassium level (see Table 1 and section 4.4).

Patients with a serum potassium of > 5.0 mmol/L should not be started on eplerenone (see section 4.3).

Serum potassium should be measured before initiating eplerenone therapy, within the first week and at one month after the start of treatment or dose adjustment. Serum potassium should be assessed as needed periodically thereafter.

After initiation, the dose should be adjusted based on the serum potassium level as shown in Table 1.

Table 1: Dose adjustment table after initiation

Serum potassium (mmol/L)	**Action**	**Dose adjustment**
< 5.0	Increase	25 mg EOD* to 25 mg OD 25 mg OD to 50 mg OD
5.0 – 5.4	Maintain	No dose adjustment
5.5 – 5.9	Decrease	50 mg OD to 25 mg OD 25 mg OD to 25 mg EOD* 25 mg EOD* to withhold
≥ 6.0	Withhold	N/A

* EOD: Every Other Day

Following withholding eplerenone due to serum potassium ≥ 6.0 mmol/L, eplerenone can be re-started at a dose of 25 mg every other day when potassium levels have fallen below 5.0 mmol/L.

Paediatric population
The safety and efficacy of eplerenone in children and adolescents have not been established. Currently available data are described in section 5.1 and 5.2.

Elderly
No initial dose adjustment is required in the elderly. Due to an age-related decline in renal function, the risk of hyperkalaemia is increased in elderly patients. This risk may be further increased when co-morbidity associated with increased systemic exposure is also present, in particular mild-to-moderate hepatic impairment. Periodic monitoring of serum potassium is recommended (see section 4.4).

Renal impairment
No initial dose adjustment is required in patients with mild renal impairment. Periodic monitoring of serum potassium with dose adjustment according to Table 1 is recommended.

Patients with moderate renal impairment (CrCl 30-60 mL/min) should be started at 25 mg every other day, and dose should be adjusted based on the potassium level (see Table 1). Periodic monitoring of serum potassium is recommended (see section 4.4).

There is no experience in patients with CrCl <50 mL/min with post MI heart failure. The use of eplerenone in these patients should be done cautiously. Doses above 25 mg daily have not been studied in patients with CrCl <50 mL/min.

Use in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) is contraindicated (see section 4.3). Eplerenone is not dialysable.

Hepatic impairment
No initial dose adjustment is necessary for patients with mild-to-moderate hepatic impairment. Due to an increased systemic exposure to eplerenone in patients with mild-to-moderate hepatic impairment,

frequent and regular monitoring of serum potassium is recommended in these patients, especially when elderly (see section 4.4).

Concomitant treatment
In case of concomitant treatment with mild to moderate CYP3A4 inhibitors, e.g., amiodarone, diltiazem and verapamil, a starting dose of 25 mg OD may be initiated. Dosing should not exceed 25 mg OD (see section 4.5).

Eplerenone may be administered with or without food (see section 5.2).

4.3. Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Patients with serum potassium level > 5.0 mmol/L at initiation
- Patients with severe renal insufficiency (eGFR <30 mL per minute per 1.73 m^2)
- Patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh Class C)
- Patients receiving potassium-sparing diuretics, potassium-supplements or strong inhibitors of CYP 3A4 (e.g., itraconazole, ketoconazole, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin and nefazodone) (see section 4.5)
- The combination of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and an angiotensin receptor blocker (ARB) with eplerenone

4.4. Special warnings and precautions for use

Hyperkalaemia
Consistent with its mechanism of action, hyperkalaemia may occur with eplerenone. Serum potassium levels should be monitored in all patients at initiation of treatment and with a change in dosage. Thereafter, periodic monitoring is recommended especially in patients at risk for the development of hyperkalaemia, such as elderly patients, patients with renal insufficiency (see section 4.2) and patients with diabetes. The use of potassium supplements after initiation of eplerenone therapy is not recommended, due to an increased risk of hyperkalaemia. Dose reduction of eplerenone has been shown to decrease serum potassium levels. In one study, the addition of hydrochlorothiazide to eplerenone therapy has been shown to offset increases in serum potassium.

The risk of hyperkalaemia may increase when eplerenone is used in combination with an ACE inhibitor and/or an ARB. The combination of an ACE inhibitor and an ARB with eplerenone should not be used (see sections 4.3 and 4.5).

Impaired renal function
Potassium levels should be monitored regularly in patients with impaired renal function, including diabetic microalbuminuria. The risk of hyperkalaemia increases with decreasing renal function. While the data from Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) in patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria is limited, an increased occurrence of hyperkalaemia was observed in this small number of patients. Therefore, these patients should be treated with caution. Eplerenone is not removed by haemodialysis.

Impaired hepatic function
No elevations of serum potassium above 5.5 mmol/L were observed in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh class A and B). Electrolyte levels should be monitored in patients with mild to moderate hepatic impairment. The use of eplerenone in patients with severe hepatic impairment has not been evaluated and its use is therefore contraindicated (see sections 4.2 and 4.3).

CYP3A4 inducers
Co-administration of eplerenone with strong CYP3A4 inducers is not recommended (see section 4.5).

Lithium, cyclosporin, tacrolimus should be avoided during treatment with eplerenone (see section 4.5).

Lactose
The tablets contain lactose and should not be administered in patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Potassium-sparing diuretics and potassium supplements
Due to increased risk of hyperkalaemia, eplerenone should not be administered to patients receiving other potassium-sparing diuretics and potassium supplements (see section 4.3). Potassium-sparing diuretics may also potentiate the effect of anti-hypertensive agents and other diuretics.

ACE inhibitors, ARBs
The risk of hyperkalaemia may increase when eplerenone is used in combination with an ACE inhibitor and/or an ARB. A close monitoring of serum potassium and renal function is recommended, especially in patients at risk for impaired renal function, e.g., the elderly. The triple combination of an ACE inhibitor and an ARB with eplerenone should not be used (see sections 4.3 and 4.4).

Lithium
Drug interaction studies of eplerenone have not been conducted with lithium. However, lithium toxicity has been reported in patients receiving lithium concomitantly with diuretics and ACE inhibitors (see section 4.4). Co-administration of eplerenone and lithium should be avoided. If this combination appears necessary, lithium plasma concentrations should be monitored (see section 4.4).

Cyclosporin, tacrolimus
Cyclosporin and tacrolimus may lead to impaired renal function and increase the risk of hyperkalaemia. The concomitant use of eplerenone and cyclosporin or tacrolimus should be avoided. If needed, close monitoring of serum potassium and renal function are recommended when cyclosporine and tacrolimus are to be administered during treatment with eplerenone (see section 4.4).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
Treatment with NSAIDs may lead to acute renal failure by acting directly on glomerular filtration, especially in at-risk patients (elderly and/or dehydrated patients). Patients receiving eplerenone and NSAIDs should be adequately hydrated and be monitored for renal function prior to initiating treatment.

Trimethoprim
The concomitant administration of trimethoprim with eplerenone increases the risk of hyperkalaemia. Monitoring of serum potassium and renal function should be made, particularly in patients with renal impairment and in the elderly.

Alpha-1-blockers (e.g., prazosin, alfuzosine)
When alpha-1-blockers are combined with eplerenone, there is the potential for increased hypotensive effect and/or postural hypotension. Clinical monitoring for postural hypotension is recommended during alpha-1-blocker co-administration.

Tricyclic anti-depressants, neuroleptics, amifostine, baclofen
Co-administration of these drugs with eplerenone may potentially increase antihypertensive effects and risk of postural hypotension.

Glucocorticoids, tetracosactide
Co-administration of these drugs with eplerenone may potentially decrease antihypertensive effects (sodium and fluid retention).

Pharmacokinetic interactions
In vitro studies indicate that eplerenone is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A4 isozymes. Eplerenone is not a substrate or an inhibitor of P-Glycoprotein.

Digoxin
Systemic exposure (AUC) to digoxin increases by 16% (90% CI: 4% - 30%) when co-administered with eplerenone. Caution is warranted when digoxin is dosed near the upper limit of therapeutic range.

Warfarin
No clinically significant pharmacokinetic interactions have been observed with warfarin. Caution is warranted when warfarin is dosed near the upper limit of therapeutic range.

CYP3A4 substrates
Results of pharmacokinetic studies with CYP3A4 probe-substrates, i.e. midazolam and cisapride, showed no significant pharmacokinetic interactions when these drugs were co-administered with eplerenone.

CYP3A4 inhibitors
- Strong CYP3A4 inhibitors: Significant pharmacokinetic interactions may occur when eplerenone is co-administered with drugs that inhibit the CYP3A4 enzyme. A strong inhibitor of CYP3A4 (ketoconazole 200 mg BID) led to a 441% increase in AUC of eplerenone (see section 4.3). The concomitant use of eplerenone with strong CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole, itraconazole, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin and nefazadone is contraindicated (see section 4.3).

- Mild to moderate CYP3A4 inhibitors: Co-administration with erythromycin, saquinavir, amiodarone, diltiazem, verapamil, or fluconazole has led to significant pharmacokinetic interactions with rank order increases in AUC ranging from 98% to 187%. Eplerenone dosing should therefore not exceed 25 mg when mild to moderate inhibitors of CYP3A4 are co-administered with eplerenone (see section 4.2).

CYP3A4 inducers
Co-administration of St John's wort (a strong CYP3A4 inducer) with eplerenone caused a 30% decrease in eplerenone AUC. A more pronounced decrease in eplerenone AUC may occur with stronger CYP3A4 inducers such as rifampicin. Due to the risk of decreased eplerenone efficacy, the concomitant use of strong CYP3A4 inducers (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort) with eplerenone is not recommended (see section 4.4).

Antacids
Based on the results of a pharmacokinetic clinical study, no significant interaction is expected when antacids are co-administered with eplerenone.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no adequate data on the use of eplerenone in pregnant women. Animal studies did not indicate direct or indirect adverse effects with respect to pregnancy, embryofoetal development, parturition, and postnatal development (see section 5.3). Caution should be exercised prescribing eplerenone to pregnant women.

Breast-feeding
It is unknown if eplerenone is excreted in human breast milk after oral administration. However, preclinical data show that eplerenone and/or metabolites are present in rat breast milk and that rat pups exposed by this route developed normally. Because of the unknown potential for adverse effects on the breast fed infant, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Fertility
There are no human data available on fertility.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect of eplerenone on the ability to drive or use machines have been performed. Eplerenone does not cause drowsiness or impairment of cognitive function but when driving vehicles or operating machines it should be taken into account that dizziness may occur during treatment.

4.8. Undesirable effects

In two studies (EPHESUS and Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), the overall incidence of adverse events reported with eplerenone was similar to placebo.

Adverse events reported below are those with suspected relationship to treatment and in excess of placebo or are serious and significantly in excess of placebo, or have been observed during post marketing surveillance. Adverse events are listed by body system and absolute frequency. Frequencies are defined as:
Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare (<1/10,000)
Not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: ADR Frequency in Eplerenone Placebo Controlled Studies

MedDRA system organ class	**Adverse reaction**
Infections and infestations	
Uncommon	pyelonephritis, infection, pharyngitis
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon	eosinophilia
Endocrine disorders	
Uncommon	hypothyroidism
Metabolism and nutrition disorders	
Common	hyperkalaemia (see sections 4.3 and 4.4), hypercholesterolaemia
Uncommon	hyponatraemia, dehydration, hypertriglyceridaemia
Psychiatric disorders	
Common	insomnia
Nervous system disorders	
Common	dizziness, syncope, headache
Uncommon	hypoaesthesia
Cardiac disorders	
Common	left ventricular failure, atrial fibrillation
Uncommon	tachycardia
Vascular disorders	
Common	hypotension
Uncommon	arterial thrombosis limb, orthostatic hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	cough
Gastrointestinal disorders	
Common	diarrhoea, nausea, constipation, vomiting
Uncommon	flatulence
Skin and subcutaneous tissue disorders	

Common *Uncommon*	rash, pruritus hyperhidrosis, angioedema
Musculoskeletal and connective tissue disorders *Common* *Uncommon*	 muscle spasms, back pain musculoskeletal pain
Renal and urinary disorders *Common*	 renal impairment (see sections 4.4 and 4.5)
Hepatobiliary disorders *Uncommon*	 cholecystitis
Reproductive system and breast disorders *Uncommon*	 gynaecomastia
General disorders and administration site conditions *Common* *Uncommon*	 asthenia malaise
Investigations *Common* *Uncommon*	 blood urea increased, blood creatinine increased epidermal growth factor receptor decreased, blood glucose increased

In EPHESUS, there were numerically more cases of stroke in the very elderly group (≥ 75 years old). There was however no statistical significant difference between the occurrence of stroke in the eplerenone (30) vs. placebo (22) groups. In EMPHASIS-HF, the number of cases of stroke in the very elderly (≥ 75 years old) was 9 in the eplerenone group and 8 in the placebo group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9. Overdose

No cases of adverse events associated with overdose of eplerenone in humans have been reported. The most likely manifestation of human overdose would be anticipated to be hypotension or hyperkalaemia. Eplerenone cannot be removed by haemodialysis. Eplerenone has been shown to bind extensively to charcoal. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be initiated. If hyperkalaemia develops, standard treatment should be initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: aldosterone antagonists, ATC code: C03DA04

Mechanism of action
Eplerenone has relative selectivity in binding to recombinant human mineralocorticoid receptors compared to its binding to recombinant human glucocorticoid, progesterone and androgen receptors. Eplerenone prevents the binding of aldosterone, a key hormone in the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS), which is involved in the regulation of blood pressure and the pathophysiology of CV disease.

Pharmacodynamic effects
Eplerenone has been shown to produce sustained increases in plasma renin and serum aldosterone, consistent with inhibition of the negative regulatory feedback of aldosterone on renin secretion. The

resulting increased plasma renin activity and aldosterone circulating levels do not overcome the effects of eplerenone.

In dose-ranging studies of chronic heart failure (NYHA classification II-IV), the addition of eplerenone to standard therapy resulted in expected dose-dependent increases in aldosterone. Similarly, in a cardiorenal substudy of EPHESUS, therapy with eplerenone led to a significant increase in aldosterone. These results confirm the blockade of the mineralocorticoid receptor in these populations.

Eplerenone was studied in the EPHESUS. EPHESUS was a double-blind, placebo-controlled study, of 3 year duration, in 6632 subjects with acute MI, left ventricular dysfunction (as measured by left ventricular ejection fraction [LVEF] ≤ 40%), and clinical signs of heart failure. Within 3 to 14 days (median 7 days) after an acute MI, subjects received eplerenone or placebo in addition to standard therapies at an initial dose of 25 mg once daily and titrated to the target dose of 50 mg once daily after 4 weeks if serum potassium was < 5.0 mmol/L. During the study subjects received standard care including acetylsalicylic acid (92%), ACE inhibitors (90%), ß-blockers (83%), nitrates (72%), loop diuretics (66%), or HMG CoA reductase inhibitors (60%).

In EPHESUS, the co-primary endpoints were all-cause mortality and the combined endpoint of CV death or CV hospitalisation; 14.4 % of subjects assigned to eplerenone and 16.7 % of subjects assigned to placebo died (all causes), while 26.7 % of subjects assigned to eplerenone and 30.0 % assigned to placebo met the combined endpoint of CV death or hospitalisation. Thus, in EPHESUS, eplerenone reduced the risk of death from any cause by 15% (RR 0.85; 95% CI, 0.75-0.96; p= 0.008) compared to placebo, primarily by reducing CV mortality. The risk of CV death or CV hospitalisation was reduced by 13% with eplerenone (RR 0.87; 95% CI, 0.79-0.95; p=0.002). The absolute risk reductions for the endpoints all cause mortality and CV mortality/hospitalisation were 2.3% and 3.3%, respectively. Clinical efficacy was primarily demonstrated when eplerenone therapy was initiated in subjects aged < 75 years old. The benefits of therapy in those subjects over the age of 75 are unclear. NYHA functional classification improved or remained stable for a statistically significant greater proportion of subjects receiving eplerenone compared to placebo. The incidence of hyperkalaemia was 3.4 % in the eplerenone group vs. 2.0 % in the placebo group (p < 0.001). The incidence of hypokalaemia was 0.5 % in the eplerenone group vs. 1.5 % in the placebo group (p < 0.001).

No consistent effects of eplerenone on heart rate, QRS duration, or PR or QT interval were observed in 147 normal subjects evaluated for electrocardiographic changes during pharmacokinetic studies.

In the EMPHASIS-HF trial the effect of eplerenone when added to standard therapy was investigated on clinical outcomes in subjects with systolic heart failure and mild symptoms (NYHA functional class II).

Subjects were included if they were at least 55 years old, had a LVEF ≤ 30% or LVEF ≤ 35% in addition to QRS duration of > 130 msec, and were either hospitalized for CV reasons 6 months prior to inclusion or had a plasma level of B-type natriuretic peptide (BNP) of at least 250 pg/mL or a plasma level of N-terminal pro-BNP of at least 500 pg/mL in men (750 pg/mL in women). Eplerenone was started at a dose of 25 mg once daily and was increased after 4 weeks to 50 mg once daily if the serum potassium level was < 5.0 mmol/L. Alternatively, if the estimated glomerular filtration rate (GFR) was 30-49 mL/min/1.73 m^2, eplerenone was started at 25 mg on alternate days, and increased to 25 mg once daily.

In total, 2737 subjects were randomized (double-blind) to treatment with eplerenone or placebo including baseline therapy of diuretics (85%), ACE inhibitors (78%), angiotensin II receptor blockers (19%), beta blockers (87%), anti thrombotic drugs (88%), lipid lowering agents (63%), and digitalis glycosides (27%). The mean LVEF was ~26% and the mean QRS duration was ~122 msec. Most of the subjects (83.4%) were previously hospitalized for CV reasons within 6 months of randomization, with around 50% of them due to heart failure. Around 20% of the subjects had implantable defibrillators or cardiac resynchronization therapy.

The primary endpoint, death from CV causes or hospitalization for heart failure occurred in 249 (18.3%) subjects in the eplerenone group and 356 (25.9%) subjects in the placebo group (RR 0.63, 95% CI, 0.54-0.74; p<0.001). The effect of eplerenone on the primary endpoint outcomes was consistent across all pre-specified subgroups.

The secondary endpoint of all cause mortality was met by 171 (12.5%) subjects in the eplerenone group and 213 (15.5%) subjects in the placebo group (RR 0.76; 95% CI, 0.62-0.93; p = 0.008). Death from CV causes was reported in 147 (10.8%) subjects in the eplerenone group and 185 (13.5%) subjects in the placebo group (RR 0.76; 95% CI, 0.61-0.94; p = 0.01).

During the study, hyperkalaemia (serum potassium level > 5.5 mmol/L) was reported in 158 (11.8%) subjects in the eplerenone group and 96 (7.2%) subjects in the placebo group (p < 0.001). Hypokalaemia, defined as serum potassium levels < 4.0 mmol/L, was statistically lower with eplerenone when compared to placebo (38.9% for eplerenone compared to 48.4% for placebo, p<0.0001).

Paediatric population
Eplerenone has not been studied in pediatric subjects with heart failure.

In a 10-week study of paediatric subjects with hypertension (age range 4 to 17 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, the safety profile was similar to that 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 (See section 4.2).

Any (long term) effect on hormonal status in paediatric subjects has not been studied.

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption
The absolute bioavailability of eplerenone is 69% following administration of a 100 mg oral tablet. Maximum plasma concentrations are reached after about 2 hours. Both peak plasma levels (Cmax) and area under the curve (AUC) are dose proportional for doses of 10 mg to 100 mg and less than proportional at doses above 100 mg. Steady state is reached within 2 days. Absorption is not affected by food.

Distribution
The plasma protein binding of eplerenone is about 50% and is primarily bound to alpha 1-acid glycoproteins. The apparent volume of distribution at steady state is estimated at 50 (±7) L. Eplerenone does not preferentially bind to red blood cells.

Biotransformation
Eplerenone metabolism is primarily mediated via CYP3A4. No active metabolites of eplerenone have been identified in human plasma.

Elimination
Less than 5% of an eplerenone dose is recovered as unchanged drug in the urine and faeces. Following a single oral dose of radiolabeled drug, approximately 32% of the dose was excreted in the faeces and approximately 67% was excreted in the urine. The elimination half-life of eplerenone is approximately 3 to 5 hours. The apparent plasma clearance is approximately 10 L/hr.

Special Populations
Age, Gender, and Race
The pharmacokinetics of eplerenone at a dose of 100 mg once daily have been investigated in the elderly (≥ 65 years), in males and females, and in blacks. The pharmacokinetics of eplerenone did not differ significantly between males and females. At steady state, elderly subjects had increases in C_{max}

(22%) and AUC (45%) compared with younger subjects (18 to 45 years). At steady state, C_{max} was 19% lower and AUC was 26% lower in blacks (see section 4.2).

Paediatric population
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.

Renal Insufficiency
The pharmacokinetics of eplerenone were evaluated in patients with varying degrees of renal insufficiency and in patients undergoing haemodialysis. Compared with control subjects, steady-state AUC and Cmax were increased by 38% and 24%, respectively, in patients with severe renal impairment and were decreased by 26% and 3%, respectively, in patients undergoing haemodialysis. No correlation was observed between plasma clearance of eplerenone and creatinine clearance. Eplerenone is not removed by haemodialysis (see section 4.4.).

Hepatic Insufficiency
The pharmacokinetics of eplerenone 400 mg have been investigated in patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment and compared with normal subjects. Steady-state Cmax and AUC of eplerenone were increased by 3.6% and 42%, respectively (see section 4.2). Since the use of eplerenone has not been investigated in patients with severe hepatic impairment, eplerenone is contraindicated in this patient group (see section 4.3).

Heart Failure
The pharmacokinetics of eplerenone 50 mg were evaluated in patients with heart failure (NYHA classification II-IV). Compared with healthy subjects matched according to age, weight and gender, steady state AUC and Cmax in heart failure patients were 38% and 30% higher, respectively. Consistent with these results, a population pharmacokinetic analysis of eplerenone based on a subset of patients from EPHESUS indicates that clearance of eplerenone in patients with heart failure was similar to that in healthy elderly subjects.

5.3. Preclinical safety data

Preclinical studies on safety pharmacology, genotoxicity, carcinogenic potential and reproductive toxicity revealed no special hazard for humans.

In repeated dose toxicity studies, prostate atrophy was observed in rats and dogs at exposure levels slightly above clinical exposure levels. The prostatic changes were not associated with adverse functional consequences. The clinical relevance of these findings is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Tablet core:
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose (E464)

Sodium laurilsulfate
Talc (E553b)
Magnesium stearate (E470b)

Tablet coating:
Opadry yellow:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 400
Polysorbate 80 (E433)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

3 years.

6.4. Special precautions for storage

No special precautions for storage.

6.5. Nature and contents of container

Opaque PVC/Al blisters containing 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 or 200 tablets
Opaque PVC/Al perforated unit dose blisters containing 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 or 200 x 1 (10 packs of 20 x 1) tablets

Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

欧州製品特性概要の 4.1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

エプレレノンは以下を適応とする。

- 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）およ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および罹患リスクの低減

- 適切な標準治療に追加し，New York Heart Association（NYHA）心機能分類クラス II（慢性）の心不全およ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および罹患リスクの低減（5.1 項参照）

4.2. 用法・用量

用量

各患者に応じて用量を調節するため，25 mg および 50 mg の製剤がある。最高用量は 1 日 50 mg とする。

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 50 mg とする。投与は 1 日 1 回 25 mg 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 50 mg まで漸増することが望ましい（Table 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。

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 25 mg 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 50 mg まで漸増することが望ましい（Table 1 および 4.4 項参照）。

血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える患者には本剤の投与を開始しないこと（4.3 項参照）。

本剤の投与開始前，投与開始または用量調節から 1 週間以内および 1 ヵ月後に血清カリウムを測定すること。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，Table 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。

Table 1.　投与開始後の用量調節

血清カリウム値（mmol/L）	処置	用量調節
<5.0	増量	隔日 25 mg から 1 日 1 回 25 mg に増量 1 日 1 回 25 mg から 1 日 1 回 50 mg に増量
5.0–5.4	継続	用量調節なし
5.5–5.9	減量	1 日 1 回 50 mg から 1 日 1 回 25 mg に減量 1 日 1 回 25 mg から隔日 25 mg に減量 隔日 25 mg から中断
≥6.0	中断	NA

NA：該当せず

血清カリウム値が 6.0 mmol/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 5.0 mmol/L 未満に低下した時点で，隔日 25 mg から本剤の投与を再開することができる。

小児

小児および青少年に対する本剤の安全性および有効性は確立していない。これまでに得られているデータを 5.1 項および 5.2 項に示す。

高齢者

高齢者では開始用量の調節は必要ない。加齢に伴って腎機能が低下するため，高齢者では高カリウム血症のリスクが上昇する。全身曝露量の増加を伴う合併症，特に軽度から中等度の肝機能障害が併存する場合，このリスクはさらに上昇する。血清カリウムの定期的なモニタリングが推奨される（4.4 項参照）。

腎機能障害

軽度の腎機能障害を有する患者では開始用量の調節は必要ない。血清カリウムの定期的なモニタリングを行い，Table 1 に基づいて用量を調節することが推奨される。

中等度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CrCl）：30～60 mL/min］を有する患者には隔日 25 mg から投与を開始し，カリウム値に基づいて用量を調節すること（Table 1 参照）。血清カリウムの定期的なモニタリングが推奨される（4.4 項参照）。

CrCl が 50 mL/min 未満の心筋梗塞後の心不全患者に対する投与経験はない。このような患者には本剤を慎重に投与すること。CrCl が 50 mL/min 未満の患者を対象とした 1 日 25 mg を超える用量の試験は実施されていない。

重度の腎機能障害（CrCl：30 mL/min 未満）を有する患者への使用は禁忌である（4.3 項参照）。エプレレノンは透析によって除去されない。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では開始用量の調節は必要ない。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者ではエプレレノンの全身曝露量が増加することから，このような患者（特に高齢者）では，血清カリウムの頻回かつ定期的なモニタリングが推奨される（4.4 項参照）。

併用投与

アミオダロン，ジルチアゼム，ベラパミルなどの弱いまたは中程度の CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合，開始用量は 1 日 1 回 25 mg とする。用量は 1 日 1 回 25 mg を超えてはならない（4.5 項参照）。

本剤は食前食後を問わず投与することができる（5.2 項参照）。

4.3. 禁忌

- 本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加剤に対して過敏症を有する患者
- 投与開始時に血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える患者
- 重度の腎機能障害（推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する患者
- カリウム保持性利尿薬，カリウム製剤または強い CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール，ケトコナゾール, リトナビル, ネルフィナビル, クラリスロマイシン, テリスロマイシン, nefazodone など）を投与中の患者（4.5 項参照）
- 本剤とアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の併用

4.4. 警告および使用上の注意

<u>高カリウム血症</u>

本剤の作用機序により高カリウム血症が発現する可能性がある。投与開始時および用量変更の際は，すべての患者の血清カリウム値をモニタリングすること。その後も，特に高齢患者，腎機能障害を有する患者（4.2 項参照），糖尿病患者などの高カリウム血症のリスクがある患者では，定期的なモニタリングが推奨される。高カリウム血症のリスクが上昇するため，本剤投与開始後のカリウム製剤の使用は推奨されない。本剤を減量すると血清カリウム値が低下することが示されている。ある試験では，本剤にヒドロクロロチアジドを追加すると血清カリウムの上昇が相殺されることが示されている。

本剤を ACE 阻害薬および／または ARB と併用すると，高カリウム血症のリスクが上昇する可能性がある。本剤と ACE 阻害薬および ARB は併用しないこと（4.3 項および 4.5 項参照）。

腎機能障害

糖尿病性微量アルブミン尿を含む腎機能障害を有する患者では，カリウム値を定期的にモニタリングすること。腎機能が低いほど高カリウム血症のリスクは上昇する。急性心筋梗塞後の心不全に対するエプレレノンの有効性および生存に関する試験（EPHESUS 試験）で 2 型糖尿病および微量アルブミン尿を伴う患者のデータは限られているが，この少数の患者で高カリウム血症の発現増加が認められた。このため，これらの患者には慎重に投与すること。エプレレノンは血液透析によって除去されない。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス A および B）を有する患者では，5.5 mmol/L を超える血清カリウム値の上昇は認められなかった。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では，電解質濃度をモニタリングすること。重度の肝機能障害を有する患者での本剤の使用については検討されていないため，本剤の使用は禁忌である（4.2 項および 4.3 項参照）。

CYP3A4 誘導薬

本剤と強い CYP3A4 誘導薬の併用は推奨されない（4.5 項参照）。

本剤の投与中は*リチウム製剤，シクロスポリンおよびタクロリムス*の投与を避けること（4.5 項参照）。

乳糖

本錠剤は乳糖を含有するため，まれな遺伝的問題であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者には投与しないこと。

4.5. 薬物相互作用

薬力学的相互作用

カリウム保持性利尿薬およびカリウム製剤

高カリウム血症のリスクが上昇するため，本剤は他のカリウム保持性利尿薬およびカリウム製剤を投与中の患者に投与しないこと（4.3 項参照）。また，カリウム保持性利尿薬により降圧薬や他の利尿薬の作用が増強する可能性がある。

ACE 阻害薬および ARB

本剤を ACE 阻害薬および／または ARB と併用すると，高カリウム血症のリスクが上昇する可能性がある。特に高齢者など腎機能障害のリスクがある患者では，血清カリウムおよび腎機能を注意深くモニタリングすることが推奨される。本剤と ACE 阻害薬および ARB の 3 剤併用は行わないこと（4.3 項および 4.4 項参照）。

リチウム製剤

本剤とリチウム製剤の薬物相互作用試験は実施されていない。しかし，リチウム製剤を利尿薬およびACE 阻害薬と併用している患者ではリチウム毒性が報告されている（4.4 項参照）。本剤とリチウム製剤の併用は避けること。この併用が必要と考えられる場合，血漿中リチウム濃度をモニタリングすること（4.4 項参照）。

シクロスポリンおよびタクロリムス

シクロスポリンおよびタクロリムスが腎機能障害を引き起こし，高カリウム血症のリスクが上昇する可能性がある。本剤とシクロスポリンまたはタクロリムスの併用は避けること。必要に迫られて本剤の投与中にシクロスポリンおよびタクロリムスを投与する場合は，血清カリウムおよび腎機能を注意深くモニタリングすることが推奨される（4.4 項参照）。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）

NSAID を投与すると，特にリスクがある患者（高齢者および／または脱水がみられる患者）では，直接糸球体濾過に影響を及ぼし，急性腎不全に至る可能性がある。本剤と NSAID を併用する患者には適切な水分補給を行い，投与開始前に腎機能をモニタリングすること。

トリメトプリム

本剤とトリメトプリムを併用投与すると，高カリウム血症のリスクが上昇する。特に腎機能障害を有する患者および高齢者では，血清カリウムおよび腎機能をモニタリングすること。

α1 遮断薬（プラゾシン，alfuzosine など）

本剤とα1 遮断薬を併用すると，降圧作用の増強および／または体位性低血圧が発現する可能性がある。α1 遮断薬の併用投与中は体位性低血圧の臨床モニタリングが推奨される。

三環系抗うつ薬，中枢神経抑制薬，アミフォスチンおよびバクロフェン

本剤とこれらの薬剤を併用投与すると，降圧作用が増強し，体位性低血圧のリスクが上昇する可能性がある。

グルココルチコイドおよびテトラコサクチド

本剤とこれらの薬剤を併用投与すると，降圧作用が減弱する可能性がある（ナトリウムおよび体液貯留）。

<u>薬物動態学的相互作用</u>

In vitro 試験では，本剤は CYP1A2，CYP2C19，CYP2C9，CYP2D6 および CYP3A4 の阻害薬ではないことが示されている。本剤は P-糖タンパク質の基質および阻害薬ではない。

ジゴキシン

本剤と併用投与すると，ジゴキシンの全身曝露量（AUC）が 16%（90% CI：4%～30%）増加する。ジゴキシンを治療域の上限付近の用量で投与する場合は注意すること。

ワルファリン

臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められていない。ワルファリンを治療域の上限付近の用量で投与する場合は注意すること。

CYP3A4 の基質

ミダゾラム，シサプリドなどの CYP3A4 の典型的な基質を用いた薬物動態試験の結果からは，本剤とこれらの薬剤を併用投与したとき，臨床上問題となる薬物動態学的相互作用は認められなかった。

CYP3A4 阻害薬

- 強い CYP3A4 阻害薬：CYP3A4 を阻害する薬剤と本剤を併用投与すると，薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回）との併用によりエプレレノンの AUC は 441%増加した（4.3 項参照）。本剤とケトコナゾール，イトラコナゾール，リトナビル，ネルフィナビル，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，nefazodone などの強い CYP3A4 阻害薬の併用は禁忌である（4.3 項参照）。

- 弱いまたは中程度の CYP3A4 阻害薬：エリスロマイシン，サキナビル，アミオダロン，ジルチアゼム，ベラパミルまたはフルコナゾールとの併用投与により薬物動態学的相互作用が認められ，AUC は 98%から 187%の範囲で増加した。したがって，本剤と弱いまたは中程度の CYP3A4 阻害薬を併用投与する場合，本剤の用量は 25 mg を超えてはならない（4.2 項参照）。

CYP3A4 誘導薬

セント・ジョーンズ・ワート（強い CYP3A4 誘導薬）と本剤との併用投与時に，本剤の AUC は 30%減少した。リファンピシンなどのより強い CYP3A4 誘導薬と併用した場合，本剤の AUC がさらに著しく減少する可能性がある。本剤の有効性が低下するリスクがあるため，本剤と強い CYP3A4 誘導薬（リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタールおよびセント・ジョーンズ・ワート）の併用は推奨されない（4.4 項参照）。

制酸薬

臨床薬物動態試験の結果に基づき，本剤と制酸薬を併用投与しても顕著な相互作用は生じないと考えられる。

4.6. 受胎能，妊婦，授乳婦等への影響

妊婦

妊婦に対する本剤の使用については十分なデータがない。非臨床試験では，妊娠，胚・胎児発生，分娩および出生後の発生に関して，直接的および間接的な有害作用は認められなかった（5.3 項参照）。本剤を妊婦に処方する場合は注意すること。

授乳婦

経口投与したときにエプレレノンがヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。しかし，非臨床試験成績では，ラット乳汁中にエプレレノンおよび／または代謝物が存在し，この投与経路で曝露された出生児は正常に発育したことが示されている。乳児に対する有害作用の有無は不明であることから，母体に対する本剤の重要性を考慮して，授乳または本剤の投与のどちらを中止するか決定すること。

受胎能

受胎能に関してヒトのデータは得られていない。

4.7. 自動車の運転，機械の操作

自動車の運転および機械の操作の能力に対する本剤の影響に関する試験は実施されていない。本剤により眠気や認知機能障害は生じないが，自動車の運転や機械の操作を行う際は，投与を受けている間は浮動性めまいが生じる可能性があることを考慮すること。

4.8. 副作用

2 つの試験［EPHESUS 試験ならびにエプレレノンの軽度心不全患者を対象とする入院および生存に関する試験（EMPHASIS-HF 試験）］では，本剤による有害事象の全体的な発現頻度はプラセボと同程度であった。

以下に示す有害事象は，本剤との因果関係が疑われかつプラセボを上回る頻度で発現したもの，重篤かつプラセボを大幅に上回る頻度で発現したもの，または市販後調査において認められたものである。有害事象を器官および発現頻度ごとに一覧にして示す。発現頻度は以下のとおり定義する。

Very common（10%以上）

Common（1%以上 10%未満）

Uncommon（0.1%以上 1%未満）

Rare（0.01%以上 0.1%未満）

Very rare（0.01%未満)

Not known（入手可能なデータから推定できない）

Table 2.　エプレレノンのプラセボ対照試験における副作用の発現頻度

MedDRA 器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	
Uncommon	腎盂腎炎，感染，咽頭炎
血液およびリンパ系障害	
Uncommon	好酸球増加症
内分泌障害	
Uncommon	甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害	
Common	高カリウム血症（4.3 項および 4.4 項参照），高コレステロール血症
Uncommon	低ナトリウム血症，脱水，高トリグリセリド血症
精神障害	
Common	不眠症
神経系障害	
Common	浮動性めまい，失神，頭痛
Uncommon	感覚鈍麻
心臓障害	
Common	左室不全，心房細動
Uncommon	頻脈
血管障害	
Common	低血圧
Uncommon	四肢動脈血栓症，起立性低血圧
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
Common	咳嗽
胃腸障害	
Common	下痢，悪心，便秘，嘔吐
Uncommon	放屁
皮膚および皮下組織障害	
Common	発疹，そう痒症
Uncommon	多汗症，血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害	
Common	筋痙縮，背部痛
Uncommon	筋骨格痛
腎および尿路障害	
Common	腎機能障害（4.4 項および 4.5 項参照）
肝胆道系障害	
Uncommon	胆嚢炎
生殖系および乳房障害	
Uncommon	女性化乳房
一般・全身障害および投与部位の状態	
Common	無力症
Uncommon	倦怠感
臨床検査	
Common	血中尿素増加，血中クレアチニン増加
Uncommon	上皮成長因子受容体減少，血中ブドウ糖増加

EPHESUS 試験では，後期高齢者群（75 歳以上）で脳卒中の発現件数が多かった。しかし，脳卒中の発現については，エプレレノン群（30 件）とプラセボ群（22 件）の間に統計的有意差は認められなかった。EMPHASIS-HF 試験では，後期高齢者（75 歳以上）での脳卒中の発現件数は，エプレレノン群が 9 件，プラセボ群が 8 件であった。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それにより，医薬品のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は，Appendix V に記載する各国の報告システムにより，副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

本剤のヒトへの過量投与に伴う有害事象例は報告されていない。ヒトへの過量投与により発現する可能性が高い症状は，低血圧または高カリウム血症と考えられる。エプレレノンは血液透析によって除去されない。エプレレノンは活性炭に広範に結合することが示されている。症候性の低血圧が発現した場合は支持療法を行うこと。高カリウム血症が発現した場合は標準治療を開始すること。

[redacted]

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]

EPLERENONE

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

以下，非開示のためP.3からP.18を削除

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

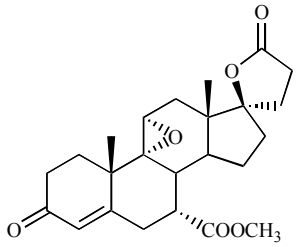
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Eplerenone

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

本剤および本剤の同種同効品として，ブロプレス，レニベースおよびアルダクトン A の情報を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

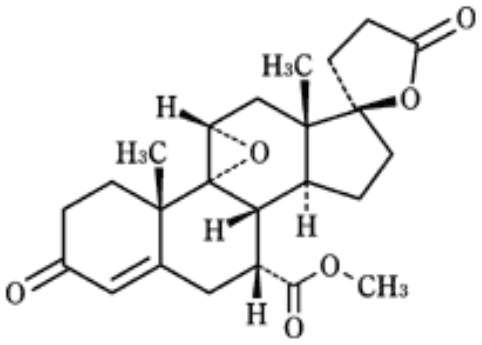
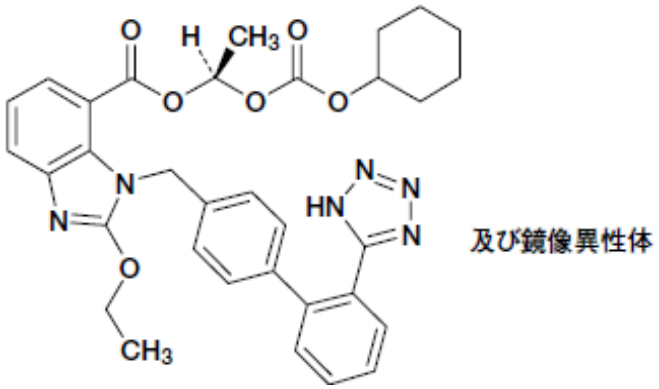
一般的名称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル
販売名	セララ®錠25 mg セララ®錠50 mg セララ®錠100 mg	ブロプレス®錠2 ブロプレス®錠4 ブロプレス®錠8 ブロプレス®錠12
会社名	ファイザー株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	2007年7月31日	1999年3月12日
再審査年月日 再評価年月日	— —	2009年12月21日（高血圧症，腎実質性高血圧症） 2011年12月21日（慢性心不全） —
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	フィルムコート錠 セララ錠25 mg 1錠中：エプレレノン25.00 mg セララ錠50 mg 1錠中：エプレレノン50.00 mg	素錠 ブロプレス®錠2 1錠中：カンデサルタン　シレキセチル2 mg ブロプレス®錠4 1錠中：カンデサルタン　シレキセチル4 mg

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル
	セララ錠100 mg 1錠中：エプレレノン100.00 mg	ブロプレス®錠8 1錠中：カンデサルタン　シレキセチル8 mg ブロプレス®錠12 1錠中：カンデサルタン　シレキセチル12 mg
効　能　・　効　果	セララ錠 25mg・50㎎・100㎎ 高血圧症 セララ錠 25mg・50㎎ 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	ブロプレス錠2・4・8・12の場合 高血圧症，腎実質性高血圧症 ブロプレス錠2・4・8の場合 下記の状態で，アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全（軽症～中等症）
効能・効果に関連する使用上の注意	—	［効能・効果に関連する使用上の注意］ 慢性心不全の場合 (1)　アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず，本剤は，アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。 (2)　アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性，並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。
用　法　・　用　量	高血圧症	ブロプレス錠2・4・8・12の場合 効能・効果 | 用法・用量

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>エプレレノン</td><td>カンデサルタン　シレキセチル</td></tr>
<tr><td></td><td>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25 mg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。</td><td><table><tr><td>高血圧症</td><td>通常，成人には 1 日 1 回カンデサルタン　シレキセチルとして 4～8 mg を経口投与し，必要に応じ 12 mg まで増量する。ただし，腎障害を伴う場合には，1 日 1 回 2 mg から投与を開始し，必要に応じ 8 mg まで増量する。</td></tr><tr><td>腎実質性高血圧症</td><td>通常，成人には 1 日 1 回カンデサルタン　シレキセチルとして 2 mg から経口投与を開始し，必要に応じ 8 mg まで増量する。</td></tr></table>
ブロプレス錠2・4・8の場合<table><tr><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr><tr><td>下記の状態で，アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全（軽症～中等症）</td><td>通常, 成人には 1 日 1 回カンデサルタン　シレキセチルとして 4 mg から経口投与を開始し，必要に応じ 8 mg まで増量できる。なお, 原則として, アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>［用法・用量に関連する使用上の注意］
高血圧症及び慢性心不全共通
CYP3A4阻害薬と併用する場合には，本剤の投与量は1日1回25 mgを超えないこと。［「相互作用」の項参照］

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

慢性心不全の場合
(1) 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分以上50 mL/分未満）のある患者においては，1日1回隔日25 mg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25 mgへ</td><td>［用法・用量に関連する使用上の注意］
慢性心不全の場合
投与開始時の収縮期血圧が120 mmHg未満の患者，腎障害を伴う患者，利尿剤を併用している患者，心不全の重症度の高い患者には，2 mg/日から投与を開始すること。2 mg/日投与は，低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので4週間を超えて行わないこと。
本剤の投与により，一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので，初回投与時，及び4 mg/日，8 mg/日への増量時には，血圧等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>エプレレノン</td><td>カンデサルタン　シレキセチル</td></tr>
<tr><td></td><td>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「臨床成績」の項参照］
(2) 定期的に血清カリウム測定を行い，表1に従って用法・用量を調節すること。［「重要な基本的注意」の項参照］

表1　血清カリウム値による用法・用量調節
<table><tr><th>血清カリウム値 mEq/L</th><th>用法・用量調節</th></tr><tr><td>5.0 未満</td><td>50 mg 1 日 1 回の場合：維持
25 mg 1 日 1 回の場合：50 mg 1 日 1 回に増量
25 mg 隔日の場合：25 mg 1 日 1 回に増量</td></tr><tr><td>5.0～5.4</td><td>維持</td></tr><tr><td>5.5～5.9</td><td>50 mg 1 日 1 回の場合：25 mg 1 日 1 回に減量
25 mg 1 日 1 回の場合：25 mg 隔日に減量
25 mg 隔日の場合：中断</td></tr><tr><td>6.0 以上</td><td>中断</td></tr></table>中断後，血清カリウム値が 5.0 未満に下がった場合は，25 mg 隔日にて再開することができる。</td><td></td></tr>
<tr><td>警　　告</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>禁　　忌</td><td>禁忌（次の患者には投与しないこと）
高血圧症及び慢性心不全共通
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(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5.0 mEq/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。］
(3) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分未</td><td>禁忌（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
(3) アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし，他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中，腎機能障害，高カリウム血症及び低血</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル
	満）のある患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］ (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［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。］ (5) カリウム保持性利尿薬を投与中の患者［「相互作用」の項参照］ (6) イトラコナゾール，リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 高血圧症の場合 (1) 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) 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満）のある患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］ (3) カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］	圧のリスク増加が報告されている。］ （「重要な基本的注意」の項参照）
使　用　上　の　注　意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 高血圧症及び慢性心不全共通 (1) 軽度の腎機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 軽度～中等度の肝機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) 高齢者［「重要な基本的注意」，「高齢者への投与」の項参照］ 慢性心不全の場合 (1) 中等度の腎機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 腎障害のある患者［過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり，また，慢性心不全の臨床試験において，腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから，1日1回2 mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。］ (4) 肝障害のある患者［肝機能が悪化するおそれがある。また，活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため，少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。］

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル
	参照］ (2) 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］	（【薬物動態】の項参照） (5) 薬剤過敏症の既往歴のある患者 (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (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［「副作用」の項参照］。 (2) 軽度の腎機能障害のある患者，高齢者，高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では，高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため，より頻回に血清カリウム値を観察するなど，特に注意すること。慢性心不全の場合は，上記患者に加え，中等度の腎機能障害のある患者，微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では，高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため，より頻回に血清カリウム値を観察するなど，特に注意すること。［「慎重投与」，「相互作用」，「副作用」，「高齢者への投与」の項参照］ (3) 軽度～中等度の肝機能障害のある患者では，高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まる可能性があるので，定期的に観察すること。 (4) 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。 (5) 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。	2. 重要な基本的注意 高血圧症及び慢性心不全共通 (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては，腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けること。 (2) 高カリウム血症の患者においては，高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けること。 また，腎機能障害，コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では，高カリウム血症が発現するおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。 (3) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，eGFRが60 mL/min/1.73 m^2未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については，治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。 (4) 降圧作用に基づくめまい，ふらつき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。 (5) 手術前24時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中の患者は，麻酔及び手術中にレニン - アンジ

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル
	(6) 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。	オテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）。 高血圧症の場合 (1) 本剤の投与により，まれに血圧が急激に低下し，ショック，失神，一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので，特に次の患者に投与する場合は，少量より開始し，増量する場合は血圧，腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。（「重大な副作用」の項参照） ア．血液透析中の患者 イ．厳重な減塩療法中の患者 ウ．利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者） エ．低ナトリウム血症の患者 オ．腎障害のある患者 カ．心不全の患者 慢性心不全の場合 (1) 通常，ジギタリス製剤，利尿剤等と併用する。なお，本剤の単独投与での有用性は確立していない。 (2) NYHA心機能分類IVの慢性心不全患者に対する本剤の有用性は確立していない（使用経験が少ない）。 (3) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者は過度の血圧低下を来すと，症状が悪化するおそれがあるので，観察を十分に行うこと。 (4) 本剤の投与により，急激な血圧低下，腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので，特に次の患者に投与する場合は，血圧，腎機能，貧血の指標（ヘモグロビン等）及び患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し，慎重に増量すること（「重大な副作用」の項参照）。

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>エプレレノン</td><td>カンデサルタン　シレキセチル</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ア．血液透析中の患者
イ．厳重な減塩療法中の患者
ウ．利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
エ．低ナトリウム血症の患者
オ．腎障害のある患者
カ．低血圧の患者
キ．NYHA心機能分類III等の比較的重症度の高い慢性心不全患者</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。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ので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

(1) 併用禁忌（併用しないこと）
高血圧症及び慢性心不全共通
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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）</td><td>血清カリウム値が上昇するおそれがある。</td><td>併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>イトラコナゾール（イトリゾール）
リトナビル（ノービア）
ネルフィナビル（ビラセプト）</td><td>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。</td><td>強力な CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害する。［「薬物動態」の項参照］</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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
エプレレノン
カリウム補給剤</td><td>血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。</td><td>本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。
危険因子:特に腎機能障害のある患者</td></tr>
<tr><td>利尿剤
フロセミド, トリクロルメチアジド
等</td><td>利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合, 降圧作用が増強するおそれがあるので, 少量から開始するなど慎重に投与すること。</td><td>利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く, 本剤が奏効しやすい。</td></tr>
<tr><td>アリスキレンフマル酸塩</td><td>腎機能障害, 高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため, 腎機能, 血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については, 治療上やむを得ないと判断される場合</td><td>併用によりレニン - アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル

高血圧症の場合

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(塩化カリウム，スローケー) 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(ヨウ化カリウム) 酢酸カリウム(酢酸カリウム)	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

高血圧症及び慢性心不全共通

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 マレイン酸エナラプリル リシノプリル等 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 シクロスポリン タクロリムス	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。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。

	を除き避けること。	
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害, 高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため, 腎機能, 血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン - アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
リチウム	リチウム中毒が報告されているので, リチウムと併用する場合には, 血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
次の薬剤により併用治療されている場合 (1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 (2) ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤	慢性心不全の臨床試験では, 左記の併用に加え更に本剤を併用すると, 立ちくらみ, ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く, かつ程度が高いので, 血圧を十分に観察すること。	「重要な基本的注意」の項の「慢性心不全の場合」の(4)参照
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2 選択的阻害剤 インドメタシン 等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから, 降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では, さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2 選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により, 腎血流量が低下するためと考えられている。

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン			カンデサルタン　シレキセチル
	ドロスピレノン			
	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 ベラパミル塩酸塩 等	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。これらの薬剤と併用する場合には，本剤の投与量は 1 日 1 回 25 mg を超えないこと。	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害する［「薬物動態」の項参照］。	
	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	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。［「薬物動態」の項参照］	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	

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>エプレレノン</td><td>カンデサルタン　シレキセチル</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>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</td></tr>
<tr><td>ミトタン</td><td>ミトタンの作用を阻害するおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
</table>

慢性心不全の場合
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。</td></tr>
</table>
4. 副作用
<u>高血圧症</u>
国内及び外国臨床試験において，本剤 25～400 mg/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。（承認時までの調査の集計）（注：本剤の国内承認用量は高血圧症では 1 日 1 回 50～100 mg である。）
<u>慢性心不全</u>
国内及び外国臨床試験において，本剤 25～50 mg/日又は 25 mg/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</td><td>4. 副作用
高血圧症の場合：承認時までの試験では928例中226例（24.4%）に，製造販売後の使用成績調査（再審査終了時点）では4,152例中215例（5.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。
慢性心不全の場合：承認時までの試験では496例中239例（48.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。本剤あるいはプラセボを24週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では，本剤投与群において58.9%，プラセボ投与群において51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また，心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが本剤群に4例（心室細動，意識喪失，一過性意識障害，脳梗塞），プラセボ群に2例（再狭窄部へのPTCA施行，脳梗塞），重篤な副作用が本剤群で2例（急性腎不全，胃潰瘍），プラセボ群で1例（十二指腸潰瘍）みられた。このうち本剤群でみられた心</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>エプレレノン</td><td>カンデサルタン　シレキセチル</td></tr>
<tr><td></td><td>（1.4%）等であった。（承認時までの調査の集計）

(1)　重大な副作用
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%）：高カリウム血症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，直ちに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。
<u>高血圧症</u>
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.5～1%未満</th><th>0.5%未満</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血，溢血斑</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>高尿酸血症</td><td>高トリグリセリド血症</td><td>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</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>不眠症，うつ病，神経過敏，不安</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛，めまい</td><td></td><td>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</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心悸亢進</td><td>頻脈，期外収縮，不整脈，狭心症</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>低血圧，脳血管障害</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咳，感冒症状・上気道感染</td><td>呼吸困難，咽頭炎，鼻炎，副鼻腔炎，鼻出血，喘息・喘鳴</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔気，消化不良</td><td>下痢，腹痛，便秘</td><td>嘔吐，口内乾燥，胃食道逆流，鼓腸放屁，味覚倒錯</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障</td><td></td><td></td><td>脂肪肝，肝機能異常</td></tr>
</table></td><td>室細動，脳梗塞の転帰として死亡が確認された。製造販売後の調査（長期使用）では1,087例中126例（11.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（再審査終了時点）。
以下の副作用は上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。
(1)　重大な副作用（いずれも頻度不明。ただし慢性心不全の場合は，失神，意識消失及び急性腎不全は0.1～5%未満。）
1) 血管浮腫：顔面，口唇，舌，咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫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し，適切な処置を行うこと。
2) ショック，失神，意識消失：ショック，血圧低下に伴う失神，意識消失があらわれることがあるので，観察を十分に行い，冷感，嘔吐，意識消失等があらわれた場合には，直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中，厳重な減塩療法中，利尿剤投与中あるいは心不全の患者では少量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
3) 急性腎不全：急性腎不全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し，適切な処置を行うこと。
4) 高カリウム血症：重篤な高カリウム血症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，直ちに適切な処置を行うこと。
5) 肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTPの上昇等の肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。
6) 無顆粒球症：無顆粒球症があらわれることがあるので，観察を十分</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル

害			
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（GPT）上昇，γ-GTP上昇，AST（GOT）上昇	CK（CPK）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

に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

7) 横紋筋融解症：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

8) 間質性肺炎：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

9) 低血糖：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので，観察を十分に行い，脱力感，空腹感，冷汗，手の震え，集中力低下，痙攣，意識障害等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

高血圧症の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満
1) 過敏症[注2)]	発疹，湿疹，蕁麻疹，瘙痒，光線過敏症	
2) 循環器	めまい[注3)]，ふらつき[注3)]，立ちくらみ[注3)]，動悸，ほてり	期外収縮，心房細動
3) 精神神経系	頭痛，頭重感，不眠，眠気，舌のしびれ感	四肢のしびれ感
4) 消化器	悪心，嘔吐，食欲不振，胃部不快感，心窩部痛，下痢，口内炎	味覚異常
5) 肝臓	AST（GOT），ALT（GPT），AL-P，LDH，γ-GTP の上昇	
6) 血液	貧血，白血球減少，白血球増多，好酸球増多，血小板減少	
7) 腎臓	BUN，クレアチニンの上昇，蛋白尿	
8) その他	倦怠感，脱力感，鼻出血，頻尿，浮腫，咳，血中カリウム上昇，総コレステロール上昇，血中 CK（CPK）上昇，CRP 上昇，血中尿	低ナトリウム血症，腰背部痛，筋

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン					カンデサルタン　シレキセチル
	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		筋骨格痛，筋痙縮	背部痛		

	酸上昇，血清総タンパク減少	肉痛

注 2) このような場合には投与を中止すること。
注 3) このような場合には減量，休薬するなど適切な処置を行うこと。

慢性心不全の場合

慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ，ふらつき，低血圧，腎機能異常及び貧血等があらわれやすく，血圧，腎機能及び貧血の指標（ヘモグロビン等）に留意し，必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量，休薬するなど適切な処置を行うこと。なお，高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。

	5%以上	0.1～5%未満
1) 過敏症[注 2)]		発疹，瘙痒
2) 循環器	立ちくらみ，低血圧，ふらつき	めまい，徐脈，動悸，期外収縮，ほてり
3) 精神神経系		頭痛，眠気，不眠，頭重感，しびれ感
4) 消化器		悪心，心窩部痛，便秘，胃潰瘍，口渇，味覚異常，嘔吐，食欲不振，胃部不快感
5) 肝臓	γ-GTP の上昇	ALT（GPT），AST（GOT），LDH，AL-P の上昇
6) 血液	貧血	白血球減少，好酸球増多，白血球増多，血小板減少
7) 腎臓	BUN，クレアチニンの上昇	蛋白尿
8) その他	血中カリウム上昇，血中尿酸上昇，血中 CK（CPK）上昇	倦怠感，脱力感，咳，浮腫，視覚異常，総コレステロール上昇，低ナトリウム血症，血清総タンパク減少

注 2）このような場合には投与を中止すること。

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル

害				
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	

*海外自発報告又は海外の臨床試験で発現した副作用

5. 高齢者への投与 (1) 高齢者では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）ので，患者の状態を観察しながら投与すること。 (2) 高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く，高カリウム血症があらわれやすいので，血清カリウム値を定期的に観察すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［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）。］
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル
	(1)　妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお，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。］ (2)　授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［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。］	(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。［妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低血圧，腎不全，高カリウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の変形，肺の低形成等があらわれたとの報告がある。］ (2)　授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると，10 mg/kg/日以上の群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。なお，ラットの妊娠末期のみ，あるいは授乳期のみに本剤を投与した場合，いずれも300 mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 (1)　症状 本剤の過量投与に関する報告はないが，著しい血圧低下，高カリウム血症が主な症状と考えられるため下記の処置を参考にすること。 (2)　処置 通常，次のような処置を行う。ただし，エプレレノンは血液透析によって除去されない。 1) 初期治療として催吐，胃洗浄，必要に応じて活性炭，緩下剤の投与を行う。 2) 著しい低血圧の場合，生理食塩液等の静脈注射など適切	—

Table 1.　同種同効品一覧表（セララおよびブロプレス）

一　般　的　名　称	エプレレノン	カンデサルタン　シレキセチル
	な処置を行う。 3) 高カリウム血症が発現した場合, 血清カリウム値と臨床症状に応じて適切と思われる処置を行う。	
	9. 適用上の注意 薬剤交付時 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報告されている。］	8. 適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている。］
作　成　・　改　訂　年　月	201X年XX月改訂（第XX版）	2016年10月改訂（第24版）
備　　考	—	—

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

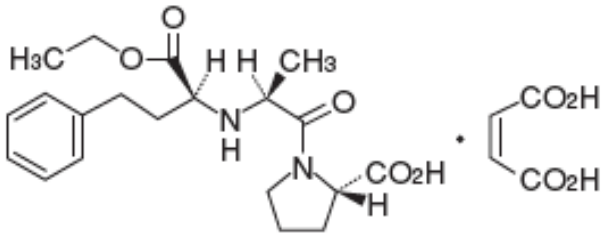
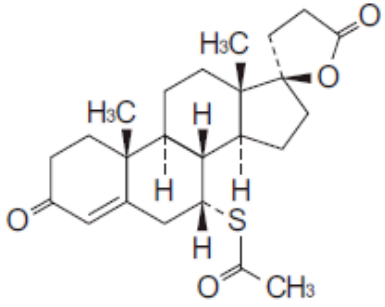
一般的名称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン
販売名	レニベース®錠2.5 レニベース®錠5 レニベース®錠10	アルダクトン®A細粒10% アルダクトン®A錠25 mg アルダクトン®A錠50 mg
会社名	MSD株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	1986年4月30日	アルダクトン®A細粒10%：2007年3月22日 アルダクトン®A錠25 mg：2007年3月22日 アルダクトン®A錠50 mg：1996年6月13日
再審査年月日 再評価年月日	1993年9月8日（高血圧） 1998年3月12日（慢性心不全） —	— 1977年5月（アルダクトンA錠）
規制区分	処方せん医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠剤（裸錠） レニベース®錠2.5 1錠中：エナラプリルマレイン酸塩2.5 mg レニベース®錠5 1錠中：エナラプリルマレイン酸塩5 mg	細粒 アルダクトンA細粒10% 1 g中：スピロノラクトン100 mg 素錠 アルダクトンA錠25 mg 1錠中：スピロノラクトン25 mg

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一般的名称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン
	レニベース®錠10 1錠中：エナラプリルマレイン酸塩10 mg	割線入り素錠 アルダクトンA錠50 mg 1錠中：スピロノラクトン50 mg
効能・効果	1. 本態性高血圧症，腎性高血圧症，腎血管性高血圧症，悪性高血圧 2. 下記の状態で，ジギタリス製剤，利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全（軽症～中等症）	高血圧症（本態性，腎性等） 心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，特発性浮腫，悪性腫瘍に伴う浮腫及び腹水，栄養失調性浮腫 原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善
効能・効果に関連する使用上の注意	—	—
用法・用量	1. 高血圧症： 通常，成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10 mg 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。 但し，腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では 2.5 mg から投与を開始することが望ましい。 通常，生後 1 ヵ月以上の小児には，エナラプリルマレイン酸塩として 0.08 mg/km 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。 2. 慢性心不全（軽症～中等症）： 本剤はジギタリス製剤，利尿剤等と併用すること。 通常，成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として 5～10 mg 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。 但し，腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では 2.5 mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。	スピロノラクトンとして，通常成人 1 日 50～100 mg を分割経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 ただし，「原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。
用法・用量に関連する使用上の注意	［用法・用量に関連する使用上の注意］ (1) 重篤な腎機能障害のある患者［本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し，過度の血圧低下，腎機能の悪化が起きるおそれがあるので，クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下，	—

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン
	又は血清クレアチニンが 3 mg/dL 以上の場合には，投与量を減らすか，もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。］ (2) 小児等に投与する場合には，1日10 mgを超えないこと。	
警　　告	—	—
禁　　忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)　血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫，遺伝性血管浮腫，後天性血管浮腫，特発性血管浮腫等）［高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。］ (3)　デキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者［「相互作用」の項参照］ (4)　アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析施行中の患者［「相互作用」の項参照］ (5)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ (6)　アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし，他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。］［「重要な基本的注意」の項参照］	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1.　無尿又は急性腎不全の患者［腎機能を更に悪化させるおそれがある。また，腎からのカリウム排泄が低下しているため高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。］ 2.　高カリウム血症の患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］ 3.　アジソン病の患者［アジソン病ではアルドステロン分泌低下により，カリウム排泄障害を来しているので，高カリウム血症となるおそれがある。］ 4.　タクロリムス，エプレレノン又はミトタンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］ 5.　本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
使　用　上　の　注　意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　心疾患のある高齢者，重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者［急激な利尿があらわれた場合，急速な血漿量減少，血液濃縮

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン
	(2)　高カリウム血症の患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3)　重篤な腎機能障害のある患者［〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照］ (4)　脳血管障害のある患者［過度の降圧が脳血流不全を惹起し，病態を悪化させることがある。］ (5)　高齢者［「高齢者への投与」の項参照］	を来し，血栓塞栓症を誘発するおそれがある。］ (2)　重篤な腎障害のある患者［「禁忌」，「副作用」の項参照］ (3)　減塩療法時［水分・電解質が欠乏し，脱水症状や低ナトリウム血症等があらわれやすくなる（「副作用」の項参照）。］ (4)　高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (5)　肝障害のある患者［高カリウム血症が発現するおそれがある。］ (6)　乳児［乳児は電解質バランスがくずれやすい（「副作用」の項参照）。］
	2. 重要な基本的注意 (1)　両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては，腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けること。 (2)　高カリウム血症の患者においては，高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので，治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けること。また，腎機能障害，コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では，高カリウム血症が発現するおそれがあるので，血清カリウム値に注意すること。 (3)　アリスキレンを併用する場合，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，eGFRが60 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については，治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。 (4)　高血圧症の場合 本剤の投与によって特に次の患者では，初回投与後，一過性	2. 重要な基本的注意 (1)　連用する場合，高カリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので，定期的に検査を行うこと。高齢者，腎機能が低下している患者，高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では特に注意すること。［「禁忌」，「慎重投与」，「相互作用」，「副作用」，「高齢者への投与」の項参照］ (2)　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。

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン
	の急激な血圧低下を起こす場合があるので，投与は少量より開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。 ア．重症の高血圧症患者 イ．血液透析中の患者 ウ．利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者） エ．厳重な減塩療法中の患者 (5)　慢性心不全（軽症～中等症）の場合 ○ジギタリス製剤，利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ，本剤を追加投与すること。なお，本剤の単独投与での有用性は確立されていない。 ○重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない。［使用経験が少ない。］ ○初回投与後，一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので，血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では，投与は少量より開始し，血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。 ア．腎障害のある患者 イ．利尿剤投与中の患者 ウ．厳重な減塩療法中の患者 (6)　手術前24時間は投与しないことが望ましい。 (7)　降圧作用に基づくめまい，ふらつき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。	
	3. 相互作用 ［併用禁忌］（併用しないこと）	3. 相互作用 (1)　併用禁忌（併用しないこと）

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称：エナラプリルマレイン酸塩

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスの施行： リポソーバー イムソーバ TR セルソーバ 等	血圧低下，潮紅，嘔気，嘔吐，腹痛，しびれ，熱感，呼吸困難，頻脈等のショック症状を起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し，ブラジキニン産生が増大する。更に ACE 阻害薬はブラジキニンの代謝を阻害するため，ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析： AN69	アナフィラキシーを発現することがある。	多価イオン体である AN69 により血中キニン系の代謝が亢進し，本剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。

［併用注意］（併用に注意すること）

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剤： スピロノラクトン トリアムテレン カリウム補給剤： 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため，併用によりカリウム貯留作用が増強する。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。
アリスキレン	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起	併用によりレニン・アンジオテンシン系

スピロノラクトン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス（プログラフ） エプレレノン（セララ）	高カリウム血症が発現することがある。	相加･相乗作用により血清カリウム値が上昇する。
ミトタン（オペプリム）	ミトタンの作用を阻害する。	ミトタンの薬効を本剤が阻害するとの報告がある。

(2)　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 ACE阻害剤 カルシウム拮抗剤 β-遮断剤 利尿降圧剤等	降圧作用を増強することがあるので，用量を調節するなど注意する。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用
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等 ACE阻害剤 カプトプリル エナラプリル リシノプリル等 アンジオテンシンII受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレ	高カリウム血症を誘発することがあるので，血清カリウム値を観察するなど十分注意する。	これらの薬剤と本剤の相加･相乗作用による血清カリウム値の上昇。 危険因子：腎障害患者，高齢者

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩			スピロノラクトン		
		こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については，治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	阻害作用が増強される可能性がある。	キセチル バルサルタン等 アリスキレン カリウム保持性利尿剤 トリアムテレン カンレノ酸カリウム シクロスポリン ドロスピレノン		
	アンジオテンシン II 受容体拮抗剤	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。		ノルエピネフリン	ノルエピネフリンの血管反応性を低下させるとの報告がある。	本剤が心血管反応性を低下させる機序は完全には解明されていない。危険因子:麻酔施行患者
	利尿降圧剤，利尿剤： ヒドロクロロチアジド	初回投与後，一過性の急激な血圧低下を起こすことがある。（「重要な基本的注意」の項参照）	利尿降圧剤服用中の患者では，ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し，本剤の降圧効果が増強することがある。本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者（特に最近投与を開始した患者）には特に注意すること。	乳酸ナトリウム	乳酸ナトリウムのアルカリ化作用を減弱することがある。	本剤により高カリウム性アシドーシスが惹起され，乳酸ナトリウムのアルカリ化作用と拮抗する可能性がある。
	リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒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。	本剤のナトリウム排泄作用により，リチウムの蓄積がおこると考えられている。	塩化アンモニウムコレスチラミン	代謝性アシドーシスを来すとの報告がある。	これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用
	アドレナリン作働性ニューロン遮断薬： 硫酸グアネチジン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明	ジゴキシン メチルジゴキシン	血中ジゴキシン及びメチルジゴキシン濃度が上昇することがある。	本剤がジゴキシン及びメチルジゴキシンの腎からの排泄を低下させるため，血中ジゴキシン及びメチルジゴキシン濃度を上昇させることがある。
	ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明	ジギトキシン	ジギトキシンの作用を	本剤の肝酵素誘導によ

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩			スピロノラクトン		
	非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジン E_2, I_2 の生成を抑制するため，本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。		増強又は減弱するおそれがあるので，併用する場合にはジギトキシンの血中濃度の測定を行うなど，観察を十分に行い慎重に投与すること。	りジギトキシンの血中濃度半減期が短縮すると考えられる報告がある。また，機序は不明であるが，ジギトキシンの血中濃度半減期が延長したとの報告がある。
		腎機能が悪化している患者では，さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により，腎血流量が低下するためと考えられる。	リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿剤又はACE阻害剤との併用により，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。	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。
	リファンピシン	降圧作用が減弱されることがある。	機序不明			
	カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により，血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	カリウム保持性利尿剤との併用により，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。	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
	4. 副作用 臨床試験（治験） 高血圧症及び慢性心不全における臨床試験の総症例1,106例中，副作用が報告されたのは116例（10.48%）であり，主な副作用はめま			4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため，発現頻度について文献，自発報告等を参考に集計した。 (1)　重大な副作用		

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>エナラプリルマレイン酸塩</td><td>スピロノラクトン</td></tr>
<tr><td></td><td>い20件（1.81%），咳嗽11件（0.99%）であった。また，主な臨床検査値異常は血清カリウム上昇9件（0.81%），血清クレアチニン上昇3件（0.33%）であった。
使用成績調査（再審査結果）
高血圧症及び慢性心不全における使用成績調査の総症例10,616例中，副作用が報告されたのは456例（4.30%）であり，主なものは咳嗽226件（2.13%），めまい32件（0.30%），BUN上昇25件（0.24%），血清クレアチニン上昇22件（0.21%），血清カリウム上昇17件（0.16%）であった。
(1)　重大な副作用
1)　血管浮腫（頻度不明）：呼吸困難を伴う顔面，舌，声門，喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので，このような場合には直ちに投与を中止し，アドレナリン注射，気道確保等適切な処置を行うこと。また，腹痛，嘔気，嘔吐，下痢等を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。
2)　ショック（頻度不明）：ショック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，直ちに適切な処置を行うこと。
3)　心筋梗塞，狭心症（いずれも頻度不明）：心筋梗塞，狭心症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，直ちに適切な処置を行うこと。
4)　急性腎不全（0.1%未満）：定期的に検査を実施するなど，観察を十分に行うこと。
5)　汎血球減少症，無顆粒球症（いずれも頻度不明），血小板減少（0.1%未満）：重篤な血液障害があらわれることがあるの</td><td>1)　電解質異常（高カリウム血症，低ナトリウム血症，代謝性アシドーシス等）：高カリウム血症，低ナトリウム血症，代謝性アシドーシス等の電解質異常があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
また，電解質異常に伴い，不整脈，全身倦怠感，脱力等があらわれることがあるので，このような場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
2)　急性腎不全：急性腎不全（電解質異常を伴うことがある）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し，適切な処置を行うこと。
3)　中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。
(2)　その他の副作用
<table>
<tr><td></td><td>0.1～5%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td>女性型乳房[注1)]，乳房腫脹，性欲減退，陰萎，多毛，月経不順，無月経，閉経後の出血，音声低音化</td><td>乳房腫瘤，乳房痛</td></tr>
<tr><td>過敏症[注2)]</td><td>発疹，蕁麻疹</td><td>そう痒</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>眩暈，頭痛，四肢しびれ感，神経過敏，うつ状態，不安感，精神錯乱，運動失調，傾眠</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン

で，定期的に検査を実施するなど，観察を十分に行い，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。

6) 膵炎（頻度不明）：血中のアミラーゼ，リパーゼの上昇等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，直ちに適切な処置を行うこと。

7) 間質性肺炎（頻度不明）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

8) 剥脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），天疱瘡（いずれも頻度不明）：剥脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），天疱瘡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，直ちに適切な処置を行うこと。

9) 錯乱（頻度不明）：錯乱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，直ちに適切な処置を行うこと。

10) 肝機能障害，肝不全（いずれも頻度不明）：肝機能障害，肝不全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，直ちに適切な処置を行うこと。

11) 高カリウム血症（0.22%）：重篤な高カリウム血症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，直ちに適切な処置を行うこと。

12) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適

		昇，γ-GTP上昇，Al-P上昇，LDH上昇，ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐，口渇，下痢，便秘	
血液		白血球減少，血小板減少
その他	倦怠感，心悸亢進，発熱，肝斑	筋痙攣，脱毛

注1：減量又は中止によって通常減退ないしは消失するが，まれに持続する例もみられる。

注2：投与を中止すること。

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>エナラプリルマレイン酸塩</td><td>スピロノラクトン</td></tr>
<tr><td></td><td>合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
(2)　その他の副作用
次のような症状又は異常があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類／頻度</th><th>頻度不明</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇，クレアチニン上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>ヘモグロビン低下，ヘマトクリット低下，貧血</td><td>白血球減少，好酸球増多</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>光線過敏症，多汗，脱毛</td><td>発疹</td><td>瘙痒，蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>抑うつ</td><td>めまい</td><td>頭痛，眠気，いらいら感，不眠</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧</td><td>動悸，起立性低血圧，胸痛，調律障害（頻脈，徐脈）</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>舌炎，便秘</td><td>腹痛</td><td>食欲不振，嘔気，嘔吐，下痢，消化不良，口内炎</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇</td><td>黄疸</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽，咽（喉）頭炎</td><td>喘息，嗄声</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>耳鳴，筋肉痛，低血糖</td><td>倦怠感</td><td>ほてり，発熱，潮紅，口渇，味覚異常，疲労，脱力感，しびれ，インポテンス，血清ナトリウム</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン
	値低下	
	5. 高齢者への投与 高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［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）。］	5. 高齢者への投与 高齢者には，次の点に注意し，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し，脱水，低血圧等による立ちくらみ，めまい，失神等を起こすことがある。 (2) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し，脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。 (3) 高齢者では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。］ (4) 高齢者では腎機能又は肝機能が低下していることが多いため，高カリウム血症があらわれやすい。
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。［妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症，胎児・新生児の死亡，新生児の低血圧，腎不全，高カリウム血症，頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮，頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また，海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で，妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において，胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。］ (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 授乳婦 ヒト母乳中へ移行することがあるので，授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

Table 2.　同種同効品一覧表（レニベースおよびアルダクトン A）

一　般　的　名　称	エナラプリルマレイン酸塩	スピロノラクトン
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児及び糸球体ろ過量（値）が30 mL/分/1.73 m^2 未満の小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない［使用経験が少ない。また，乳児については「慎重投与」の項参照］
	8. 過量投与 過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去できる。ただし，アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析を行わないこと。［「禁忌」及び「相互作用」の項参照］	8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与により悪心，嘔吐，傾眠状態，精神錯乱，斑状丘疹，紅斑，下痢，電解質失調，脱水を起こす可能性がある。 (2) 処置 本剤の投与を中止し，食事を含むカリウムの摂取を制限すること。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	9. 適用上の注意 薬剤交付時 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報告されている。］
	10. その他の注意 (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより，低血糖が起こりやすいとの報告がある。 (2) 外国において，本剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。	10. その他の注意 (1) 夜間の休息が特に必要な患者には，夜間の排尿を避けるため，午前中に投与することが望ましい。 (2) ラットに24ヵ月経口投与した癌原性試験において内分泌臓器の腫瘍及び肝臓の増殖性変化がみられたとの報告がある。 また，長期間服用した患者（男女とも）に乳癌が発生したとする症例報告がある。
作成・改訂年月	2014年6月改訂（第21版）	2012年10月改訂（第6版）
備　　考	—	—

201X年XX月改訂（第XX版）

日本標準商品分類番号
８７２１４９

選択的アルドステロンブロッカー

処方箋医薬品[注)]

セララ®錠25 mg
セララ®錠50 mg
セララ®錠100 mg

Selara® Tablets 25 mg
Selara® Tablets 50 mg
Selara® Tablets 100 mg
エプレレノン錠

	25 mg	50 mg	100 mg
承認番号	21900AMY00033	21900AMY00031	21900AMY00032
薬価収載	2007年9月		
販売開始	2007年11月		
効能追加	201X年XX月		ニ
国際誕生	2002年9月		

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

高血圧症及び慢性心不全共通

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(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5.0 mEq/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。］
(3) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分未満）のある患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］
(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［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。］
(5) カリウム保持性利尿薬を投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(6) イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

高血圧症の場合

(1) 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) 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50 mL/分未満）のある患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］
(3) カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

１錠中：

販売名／成分	セララ錠 25 mg	セララ錠 50 mg	セララ錠 100 mg
有効成分（含量）	エプレレノン（25.00 mg）	エプレレノン（50.00 mg）	エプレレノン（100.00 mg）
添加物	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、黄色三二酸化鉄	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

2. 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 25 mg				Pfizer NSR25	黄色フィルムコート錠
	直径 5.6mm	厚さ 3.3mm	重量 0.09g		
セララ錠 50 mg				Pfizer NSR50	淡赤色フィルムコート錠
	直径 7.1mm	厚さ 4.0mm	重量 0.18g		
セララ錠 100 mg				Pfizer NSR100	赤色フィルムコート錠
	直径 9.5mm	厚さ 4.5mm	重量 0.35g		

		化鉄	

【効能・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

【用法・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50 mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100 mg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25 mg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50 mg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25 mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25 mg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。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

高血圧症及び慢性心不全共通

CYP3A4阻害薬と併用する場合には、本剤の投与量は1日1回25 mgを超えないこと。［「相互作用」の項参照］

高血圧症の場合

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

慢性心不全の場合

(1) 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分未満）のある患者においては、1日1回隔日 25 mg 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 25 mg 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「臨床成績」の項参照］

(2) 定期的に血清カリウム測定を行い、表１に従って用法・用量を調節すること。［「重要な基本的注意」の項参照］

表１　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 25 mg 1日1回の場合：50 mg 1日1回に増量 25 mg隔日の場合：25 mg 1日1回に増量
5.0～5.4	維持
5.5～5.9	50 mg 1日1回の場合：25 mg 1日1回に減量 25 mg 1日1回の場合：25 mg 隔日に減量 25 mg 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、25 mg隔日にて再開することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高血圧症及び慢性心不全共通

(1) 軽度の腎機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) 軽度～中等度の肝機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

(3) 高齢者［「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照］

慢性心不全の場合

(1) 中等度の腎機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者［「重要な基本的注意」の項参照］

(3) カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(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［「副作用」の項参照］。

(2) 軽度の腎機能障害のある患者、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため、より頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること。慢性心不全の場合は、上記患者に加え、中等度の腎機能障害のある患者、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため、より頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること。［「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」の項参照］

(3) 軽度～中等度の肝機能障害のある患者では、高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まる可能性があるので、定期的に観察すること。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。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ので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

高血圧症及び慢性心不全共通

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）	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	併用により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（ノービア） ネルフィナビル（ビラセプト）	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。［「薬物動態」の項参照］

高血圧症の場合

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（塩化カリウム、スローケー） 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（ヨウ化カリウム） 酢酸カリウム（酢酸カリウム）	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

高血圧症及び慢性心不全共通

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 マレイン酸エナラプリル リシノプリル等 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 シクロスポリン タクロリムス 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、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。
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 ベラパミル塩酸塩等	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。 これらの薬剤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。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する［「薬物動態」の項参照］。
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	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。［「薬物動態」の項参照］	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。

慢性心不全の場合

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。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

高血圧症

国内及び外国臨床試験において、本剤25～400 mg/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。（承認時までの調査の集計）（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25～50 mg/日又は25 mg/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。（承認時までの調査の集計）

(1) 重大な副作用

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%）：高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇	CK（CPK）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			限局性感染、ウイ	咽頭炎

寄生虫症			ルス感染、耳感染、上気道感染	
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	

＊海外自発報告又は海外の臨床試験で発現した副作用

5. 高齢者への投与

(1) 高齢者では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）ので、患者の状態を観察しながら投与すること。

(2) 高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症があらわれやすいので、血清カリウム値を定期的に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与に関する報告はないが、著しい血圧低下、高カリウム血症が主な症状と考えられるため下記の処置を参考にすること。

(2) 処置

通常、次のような処置を行う。ただし、エプレレノンは血液透析によって除去されない。

1) 初期治療として催吐、胃洗浄、必要に応じて活性炭、緩下剤の投与を行う。

2) 著しい低血圧の場合、生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。

3) 高カリウム血症が発現した場合、血清カリウム値と臨床症状に応じて適切と思われる処置を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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報告されている。]

【薬物動態】

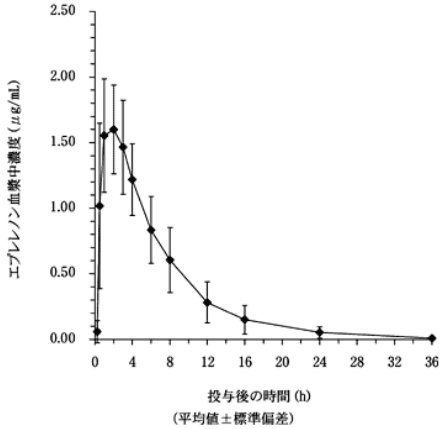
1. 血漿中濃度[1)-6)]

(1) 健康成人（外国人及び日本人データ）

エプレレノンを、欧米人健康成人（男性）において単回経口投与及び1日1回反復経口投与したところ、1.5時間後に平均最高血漿中濃度に達した。25～100 mgまでの用量では最高血漿中濃度（Cmax）及び血中濃度曲線下面積（AUC）はともに用量に比例して増加した。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。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。経口投与時のバイオアベイラビリティは69%であった。

日本人健康成人（男性）において、100 mg反復投与後の血漿中濃度はCmaxにて1.78±0.34μg/mL、この時のAUC_{0-24}、tmax及び$t_{1/2}$は、それぞれ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。100 mg反復投与後の血漿中濃度推移を図1に示す。

図1　エプレレノン血漿中濃度推移



(2)腎機能障害患者（外国人データ）[7)]

重度腎機能障害患者にエプレレノン100 mg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Cmax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。

(3)肝機能障害患者（外国人データ）[8)]

中等度の肝機能障害患者において、エプレレノン400 mg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400 mg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。

(4)高齢者（外国人データ）[9)]

エプレレノン100 mg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Cmax及びAUC_{0-24}はそれぞれ22%及び45%高値を示した。

(5)食事の影響（外国人データ）[10)]

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Cmax及びAUCの平均値は、空腹時と比較してそれぞれCmaxにて0.8及び1.0倍、AUCにて1.1及び1.0倍であった。

(6)慢性心不全患者（外国人データ）[11)]

心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ-Ⅳ）にエプレレノン50 mgを反復投与した時の定常状態でのAUC及びCmax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。

2.分布[12)]

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0.02～60 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。

[参考][13)]

Long-Evans系雄性ラットに^{14}C-エプレレノンを20 mg/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。

3.代謝・排泄（外国人データ）[14)～18)]

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。

4.薬物間相互作用（外国人データ）

(1)ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬）[19)]

エプレレノン100 mg及びケトコナゾール（経口剤は国内未承認）200 mg（1日2回）を併用投与した時、エプレレノンのCmax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）[19),20)]

エリスロマイシン500 mg（1日2回）、ベラパミル塩酸塩240 mg（1日1回）、サキナビル1200 mg（1日3回）、フルコナゾール200 mg（1日1回）及びクラリスロマイシン500 mg（1日2回）とエプレレノン100 mgを併用投与した時、エプレレノンのCmax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[21)]

グレープフルーツジュースの摂取によりエプレレノン100 mgを投与した後のエプレレノンの$AUC_{0-\infty}$及びCmax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）[22)]

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

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

【臨床成績】

1.用量反応試験[23)～25)]

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（国内及び外国データ）。

表1.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	50～100 mg/日	8週	94	-6.8～ -9.7/-5.1～-6.9
外国	50～100 mg/日	8週	102	-4.4～ -7.9/-4.4～-4.5
	25～100 mg/日	12週	216	-5.7～-10.4/-3.7～-6.3

2. 第III相試験

高血圧症

(1)単独投与試験[26)～30)]

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50～200 mg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（外国データ）。（注：本剤の国内承認用量は高血圧症では１日１回50～100mgである。）

表2.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

(2)併用療法試験[31),32)]

本剤と他の降圧薬、ACE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（外国データ）。

表3. 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	-13.4/ -9.9
	89	ACE阻害薬の単独療法	-7.5/ -8.0
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	-16.0/-12.7

	80	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の単独療法	-9.2/ -9.3
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	-17.2/-11.7
	66	カルシウム拮抗薬の単独療法	-10.5/ -9.8
β遮断薬	69	エプレレノンとβ遮断薬の併用療法	-19.1/-12.3
	66	β遮断薬の単独療法	-11.0/ -8.8

慢性心不全

(1) 日本人慢性心不全患者を対象とした第3相試験 [33)]

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。

表4. 主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比*
	発現例数（割合）		(95%信頼区間)
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～<50 mL/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≥50 mL/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。

(2) 外国人慢性心不全患者を対象とした第3相試験（EMPHASIS-HF試験） [34)]

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。

表5. 主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比*	p値*
	発現例数（割合）		(95%信頼区間)	
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、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130 msec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。

3. 長期試験 [35),36)]

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、最長60週間１日１回50～200 mgを単独又は他の降圧剤と併用投与した結果、安定した降圧効果が維持された（国内及び外国データ）。（注：本剤の国内承認用量は高血圧症では１日１回50～100mgである。）

【薬効薬理】

1. 作用機序 [37)～40)]

エプレレノンは鉱質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鉱質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。

2. 受容体結合の選択性 [37),38)]

エプレレノンは、ラット及びヒトの鉱質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、鉱質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、鉱質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。

3. 高血圧に対する作用 [40)～42)]

(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。

(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。

(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。

4. 慢性心不全に対する作用 [43),44)]

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

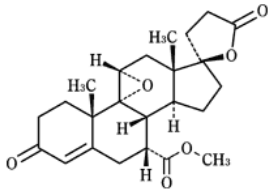
一般名：エプレレノン（Eplerenone）

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

分子式：$C_{24}H_{30}O_6$

分子量：414.49

構造式：



性　状：白色～黄白色の粉末である。アセトニトリル、ベンジルアルコール又はクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包　　装】

セララ錠25mg　：100錠（PTP）

セララ錠50mg　：100錠（PTP）、700錠（PTP）、500錠（瓶）

セララ錠100mg ：100錠（PTP）

【主要文献】

1)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
[L20070426122]

2)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
[L20070426123]

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 [L20070426124]
4)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 [L20070426125]
5)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 [L20070426126]
6)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 [L20070426127]
7)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 [L20070426128]
8)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 [L20070426129]
9)社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響 [L20070426130]
10)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 [L20070426131]
11)社内資料：慢性心不全患者における薬物動態 [L20XXXXXXXXXXX]
12)社内資料：*In vitro*における蛋白結合率及び結合蛋白質 [L20070426132]
13)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 [L20070426133]
14)Cook,C.S.et al.：Drug Metab Dispos 30(12)：1344,2002 [L49990143734]
15)社内資料：肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 [L20070426134]
16)社内資料：ヒト血漿中代謝物 [L20070426135]
17)Cook,C.S.et al.：Drug Metab Dispos 31(11)：1448,2003 [L20031027063]
18)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 [L20XXXXXXXXXXX]
19)Cook,C.S.et al.：Xenobiotica 34(3)：215,2004 [L20040517049]
20)社内資料：薬物相互作用の検討/クラリスロマイシン [L20070426136]
21)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 [L20070426137]
22)社内資料：薬物相互作用の検討/セント・ジョーンズ・ワート [L20070426138]
23)Saruta,T.et al.：J Clin Hypertens 6(4)：175,2004 [L20040413075]
24)Weinberger,M.H.et al.：Am J Hypertens 15(8)：709,2002 [L49990131592]
25)White,W.B.et al.：Am J Cardiol 92(1)：38,2003 [L20030814167]
26)Flack,J.M.et al.：J Am Coll Cardiol 41(7)：1148,2003 [L49990147722]
27)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 [L20070426139]
28)Williams,G.H.et al.：Am J Cardiol 93(8)：990,2004 [L20040414047]
29)Weinberger,M.H.et al.：Am Heart J 150(3)：426,2005 [L20060202191]
30)White,W.B.et al.：Hypertension 41(5)：1021,2003 [L20030606134]
31)Krum,H.et al.：Hypertension 40(2)：117,2002 [L20031027049]
32)Van Mieghem W.et al.：Eur Heart J 23(Suppl)：211,2002 [L20070621085]
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 [L20XXXX]
34)社内資料：外国人慢性心不全患者を対象とした第3相試験(EMPHASIS-HF試験) [L20XXXX]
35)社内資料：長期投与時の有効性及び安全性 [L20070426140]
36)Burgess E.D.et al.：Clin Ther 25(9)：2388,2003 [L20040106026]
37)de Gasparo,M.et al.：J Pharmacol Exp Ther 240(2)：650,1987 [L49990100432]
38)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 [L20070426141]
39)社内資料：降圧作用の作用機序 [L20070426142]
40)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 [L20070426143]
41)Blasi,E.R.et al.：Kidney Int 63(5)：1791,2003 [L49990150042]
42)社内資料：Dahl食塩感受性ラットに対する作用 [L20070426144]
43)社内資料：心不全動物モデルにおける作用 [L20XXXX]
44)Suzuki,G.et al.：Circulation 106(23):2967,2002 [L20XXXX]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
1. 効能・効果（案）及びその設定根拠 3
1.1. 効能・効果（案） 3
1.2. 効能・効果（案）の設定根拠 3
1.2.1. A6141114 試験 4
1.2.2. EMPHASIS-HF 試験 6
1.2.3. EPEHSUS 試験 7
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠 9
2.1. 用法・用量（案） 9
2.2. 用法・用量（案）の設定根拠 10
2.3. 本剤の初期用量を 25mg 1 日 1 回に設定した根拠 10
2.3.1. A6141114 試験の初期用量の設定について 10
2.3.1.1. エプレレノン 25 mg QD の薬理学的効果 10
2.3.1.2. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験高カリウム血症のリスク最小化策 11
2.3.1.3. 高カリウム血症のリスク最小化策 11
2.3.2. 本邦の慢性心不全適応における初期用量の設定根拠 11
2.4. 本剤の最大用量（維持用量）を 50 mg 1 日 1 回に設定した根拠 12
2.4.1. A6141114 試験の最大用量の設定について 12
2.4.1.1. 402 試験の成績 12
2.4.1.2. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験 12
2.4.2. 本邦の慢性心不全適応における最大用量の設定根拠 13
2.5. 血清カリウム値による用量調節方法の設定根拠 13
2.5.1. A6141114 試験の用量調節方法の設定について 13
2.5.2. 本邦の慢性心不全適応における用量調節方法の設定根拠 13
2.6. 腎機能低下患者における用法・用量の設定根拠 14
2.6.1. A6141114 試験の eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者における投与方法の設定 14
2.6.2. 慢性心不全適応症における腎機能低下患者の使用上の注意について 14
2.6.2.1. 欧州での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について 14

2.6.2.2. 本邦での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について 15

LIST OF TABLES

Table 1. 無作為割り付け 1 週間後の投与量の調整 4
Table 2. 第 4 週以降の投与量の調整 5
Table 3. 有害事象の要約（402 試験） 12
Table 4. EMPHASIS-HF 試験および英国慢性心不全適応における用法・用量 14

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

セララ錠25 mg, 50 mg

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

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

効能・効果（案）は，国内第 3 相試験 1 試験（以下，A6141114 試験）および外国第 3 相試験 2 試験（A6141079 試験［以下，EMPHASIS-HF 試験］および IE3-99-02-035 試験［以下，EPHESUS 試験］）から得られた結果に基づき設定した。以下に各試験デザイン及び結果の概略を示す。

A6141114 試験	日本人の慢性心不全患者にエプレレノンまたはプラセボを最長 48 ヵ月間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
EMPHASIS-HF 試験	外国人の慢性心不全患者にエプレレノンまたはプラセボを投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
EPHESUS 試験	外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者にエプレレノンまたはプラセボを投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

1.2.1. A6141114 試験

A6141114 試験は，最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg またはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回（QD）投与した［eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者には，エプレレノン 25 mg またはプラセボを隔日（EOD）投与した］。初回投与は無作為割り付け当日とし，無作為割り付けの 1 週間後に Table 1 に示す血清カリウム値に従って投与量を調整することとした。

Table 1.　無作為割り付け 1 週間後の投与量の調整

K^+（mmol/L）	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.5	25 mg EODを継続	25 mg QDを継続
5.5～5.9	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	25 mg EODに減量
≥6.0	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開

Source: A6141114 治験実施計画書 表 1
eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回
予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験担当医師の指示により投与を再開してもよい。治験薬の投与量は治験担当医師の指示に従うが， eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 25 mg QD を，eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 25 mg EOD を超えないこととする。

第4週以降の各来院時[a]にはTable 2に示す血清カリウム値に従って投与量を調整することとした。さらに，投与量を調整した場合には，原則 1 週間後に血清カリウム値を確認した。

[a] 2，3，4 ヵ月時は除く。

Table 2.　第 4 週以降の投与量の調整

K^+（mmol/L）	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.0	投与量が25 mg QDの場合，投与量維持（変更なし） 投与量が25 mg EODの場合，25 mg EODから25 mg QDに増量	投与量が50 mg QDの場合，投与量維持（変更なし） 投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから50 mg QDに増量 [a] 投与量が25 mg EODの場合，25 mg EODから25 mg 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25 mg QDの場合，25 mg QDから25 mg EODに減量 投与量が25 mg EODの場合，投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与量が50 mg QDの場合，50 mg QDから25 mg QDに減量 投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから25 mg EODに減量 投与量が25 mg EODの場合，投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg 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25 mg 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25 mg EODで投与再開

A6141114 治験実施計画書 表 2
CYP=チトクロム P450，eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回
予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験担当医師の指示により投与を再開してもよい。治験薬の投与量は治験担当医師の指示に従うが，eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 50 mg QD を，eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 25 mg QD を超えないこととする。
a. 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。

主要評価項目である心血管死または心不全による入院は，NYHA 心機能分類クラス II，クラス III/IV の両心機能分類を合わせた被験者全体では，エプレレノン群で 33/111 例（29.7%），プラセボ群で 36/110 例（32.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95% 信頼区間）[a]は 0.85（0.53, 1.36）であった。ハザード比の点推定値が事前に規定した 1 を下回り，次項に示す EMPHASIS-HF 試験［ハザード比（95%信頼区間）：0.630（0.535, 0.741）］と一貫した結果が得られた。

副次評価項目では，全死亡およ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た。全死亡はエプレレノン群で 17/111 例（15.3%），プラセボ群で 10/110 例（9.1%）にみられ，エプ

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

レレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.77（0.81, 3.87）であった。心血管死はエプレレノン群で 14/111 例（12.6%），プラセボ群で 6/110 例（5.5%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 2.40（0.92, 6.24）であった。すべての入院はエプレレノン群で 45/111 例（40.5%），プラセボ群で 58/110 例（52.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.65（0.44, 0.97）であった。心不全による入院はエプレレノン群で 27/111 例（24.3%），プラセボ群で 33/110 例（30.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.75（0.45, 1.25）であった。心血管イベントによる入院はエプレレノン群で 35/111 例（31.5%），プラセボ群で 44/110 例（40.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.45, 1.10）であった[a]。

その他の副次評価項目では，血漿 BNP のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少した。血清 NT-pro BNP も血漿 BNP と同様にエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少する傾向がみられた。LVEF のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて増加した。UACR および SAS のベースラインから 13 ヵ月または各評価時点までの平均変化量，および NYHA 心機能分類のベースラインから最終評価時の変化について，両投与群に大きな差はなかった。

因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 91.9%，プラセボ群で 93.6%であった。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群で 46.8%，プラセボ群で 59.1%であった（2.7.4 Table 10）。安全性についても，全体的に A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験で大きく異なることはない結果が得られ，日本人慢性心不全患者においてエプレレノンの良好な忍容性が示された。

死亡について，A6141114 試験においてエプレレノン群の全死亡がプラセボ群より多かったが，治験薬の投与中止後 30 日以上経過した後の死亡例は，エプレレノン群で 10 例，プラセボ群で 4 例であった。エプレレノン群に認められた死亡例の大部分は治験薬の投与中止後 30 日以上経過していた。時間的関連性からこれらの死亡がエプレレノンの投与に起因する可能性は低く，安全性上の懸念はないと考える。

1.2.2. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験は，A6141114 試験と同様の投与方法を用いた。主要評価項目である心血管死または心不全による入院はエプレレノン群 249 例（18.3%），プラセボ群 356 例（25.9%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対リスクが 37.0%低下し，統計的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

副次評価項目については，心不全による入院はエプレレノン群 164 例（12.0%），プラセボ群 253 例（18.4%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対リスクが 42.4%低下し，統計的に有意な差がみられた（p<0.0001）。心血管死はエプレレノン群 147 例（10.8%），プラセボ群 185 例（13.5%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対リスクが 24.3%低下した（p=0.0120）。全死亡はエプレレノン群 171 例（12.5%），プラセボ群 213 例（15.5%）にみられ，エプレレノン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）。

因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 72.0%，プラセボ群で 73.6%であった。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群で 37.4%，プラセボ群で 44.9%であった（2.7.4 Table 12）。全般的に，エプレレノンは安全かつ忍容性が良好であった。

1.2.3. EPEHSUS 試験

EPHESUS 試験では，エプレレノン 25 mg またはプラセボを 1 日 1 回経口投与し，エプレレノン群は第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であった場合，50 mg QD に増量し，第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以上であった場合，第 5 週の値が 5.0 mmol/L 未満であれば 50 mg QD に増量した。この場合，第 6 週の血清カリウム値を確認することとした。試験期間を通して投与量の調整は，直近の血清カリウム値に基づいて決定した[a]。

主要評価項目である全死亡はエプレレノン群 478 例（14.4%），プラセボ群 554 例（16.7%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対リスクが 15%低下し，統計的に有意な差がみられた（p=0.008）。心血管死または心血管イベントによる入院はエプレレノン群 885 例（26.7%），プラセボ群 993 例（30.0%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対リスクが 13%低下し，統計的に有意な差がみられた（p=0.002）。

副次評価項目である心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞についても，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対リスクが低下し，統計的に有意な差がみられた。

追加解析であるベースライン時の NYHA 心機能分類別（クラス I～IV）の結果についても，同様の傾向がみられた。

因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 78.9%，プラセボ群で 79.5%であった。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群で 48.5%，プラセボ群で 51.2%であった（2.7.6 Table 4-10）。全般的に，エプレレノンは安全かつ忍容性が良好であった。

以上のとおり，外国人の慢性心不全患者を対象に実施した A6141079 試験（EMPHASIS-HF）ではプラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が示され，日本人慢性心不全患者を対象とした第 3 相試験（A6141114 試験）において，EMPHASIS-HF 試験と一貫した成績が示されたこと，EPHESUS

[a] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）本文 6.4.1 項

試験（IE3-99-02-035）の結果より，心筋梗塞後の外国人心不全患者において心不全の重症度に関わらずエプレレノンのリスクとベネフィットのバランスが良好であることが示されたことから，日本人慢性心不全患者における本剤の有効性及び安全性が説明できると考えられるため，以下を効能・効果（案）と設定した。

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

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

慢性心不全

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回25 mg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50 mg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25 mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25 mg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。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

高血圧症及び慢性心不全共通

CYP3A4阻害薬と併用する場合には、本剤の投与量は1日1回25 mgを超えないこと。［「相互作用」の項参照］

慢性心不全の場合

(1)中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分以上50 mL/分未満）のある患者においては、1日1回隔日25 mg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25 mg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「臨床成績」の項参照］

(2)定期的に血清カリウム測定を行い、表１に従って用法・用量を調節すること。［「重要な基本的注意」の項参照］

表１　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	50 mg 1日1回の場合：維持 25 mg 1日1回の場合：50 mg 1日1回に増量 25 mg 隔日の場合： 25 mg 1日1回に増量

5.0～5.4	維持
5.5～5.9	50 mg 1日1回の場合：25 mg 1日1回に減量 25 mg 1日1回の場合：· 25 mg隔日に減量 25 mg 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、25 mg隔日にて再開することができる。

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

上記用法・用量（案）は，国内第 2 相用量反応試験（以下，402 試験）および外国第 2 相用量反応試験（以下，011 試験），国内第 3 相試験（以下，A6141114 試験）および外国第 3 相試験（以下，EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験）から得られた臨床情報を踏まえて設定した。以下には A6141114 試験での用法・用量設定理由とその結果を中心に，本用法・用量（案）の設定根拠を説明する。

2.3. 本剤の初期用量を 25mg 1 日 1 回に設定した根拠

2.3.1. A6141114 試験の初期用量の設定について

A6141114 試験の初期用量は，以下の観点から設定した。

2.3.1.1. エプレレノン 25 mg QD の薬理学的効果

2000 年 11 月から 2002 年 9 月にかけて，日本人症候性心不全患者 161 例を対象に，3 用量のエプレレノン（25 mg QD，50 mg QD または 100 mg QD）またはプラセボを 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験（402 試験）を実施した。適格性が確認された被験者は，プラセボ群，エプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群および 100 mg QD 群のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられた。

402 試験では，エプレレノンの鉱質コルチコイド受容体に対する拮抗作用を検討するために，血清アルドステロン，血漿レニン（総レニンおよび活性レニン）を測定した。RAAS ホルモン濃度のベースラインから第 12 週までの変化については 2.7.3.4.1.3.1 項に示した。

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は，エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 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。なお，エプレレノン 25 mg QD 群の平均変化率においても，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。血漿活性レニンおよび血漿総レニンの第 12 週の平均変化率については，25 mg QD 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。

このことから，日本人においてエプレレノン 25 mg QD 投与が鉱質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。

2.3.1.2. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験高カリウム血症のリスク最小化策

EPHESUS 試験は 25 mg QD を初期用量，50 mg QD を最大用量とし，本薬の安全性と有効性が確認された。その後，海外では心筋梗塞後心不全適応において 25 mg QD を初期用量，50 mg QD を最大用量とした用法･用量が承認された。EMPHASIS-HF 試験はこれらのことを踏まえ，EPHESUS 試験および海外の心筋梗塞後心不全適応の推奨用法・用量と同様に，25 mg QD を初期用量とした。

2.3.1.3. 高カリウム血症のリスク最小化策

A6141114 試験の計画当時，EPHESUS 試験は既に終了しており，EMPHASIS-HF 試験は進行中であった。EPHESUS 試験において，ACE 阻害薬，ARB との併用割合が高く，A6141114 試験も高い併用割合が予想されていた。心不全治療の実臨床において ACE 阻害薬または ARB の併用割合が高いことを考慮し，高カリウム血症のリスクを最小化するために，低用量である 25 mg QD から投与を開始することとした。

402 試験では血清アルドステロンを，海外で症候性心不全患者を対象に，エプレレノン，プラセボまたはスピロノラクトンを投与したときの有効性および安全性を評価した用量反応試験（011 試験）では尿中アルドステロンをそれぞれ評価し，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は同様であると考えた。

以上のことから，A6141114 試験は EPHESUS 試験および EMPHASIS-HF 試験と同様に，25 mg QD を初期用量とした。

2.3.2. 本邦の慢性心不全適応における初期用量の設定根拠

A6141114 試験の結果，有効性の主要評価項目である心血管死または心不全による入院の主解析では，エプレレノン群 33/111 例（29.7%），プラセボ群 36/110 例（32.7%）にみられ，ハザード比の点推定値［ハザード比（95%信頼区間）：0.85（0.53, 1.36）］が事前に規定した 1 を下回り，EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られた（2.7.3 Table 21）。有効性の副次評価項目でも，全死亡および心血管死を除いて全体的に主要評価項目と一貫した結果が得られた。安全性において，全体的に EMPHASIS-HF 試験と大きく変わらない結果が得られた。

EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験において，25 mg QD を初期用量とし，有効性と安全性が確認された。また，実臨床において ACE 阻害薬，ARB との併用が予想される。以上を踏まえ，本邦の慢性心不全適応における初期用量は上記の臨床成績と安全性を考慮して 25 mg QD に設定した。

2.4. 本剤の最大用量（維持用量）を 50 mg 1 日 1 回に設定した根拠

2.4.1. A6141114 試験の最大用量の設定について

A6141114 試験の最大用量は，以下の観点から設定した。

2.4.1.1. 402 試験の成績

RAAS ホルモン濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率を 2.7.3.4.1.3.1 項に示した。

薬理学的指標である血清アルドステロンは，エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群でプラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加し，用量依存性がみられた[a]。

血漿総レニンおよび血漿活性レニンについては，エプレレノン全用量群においてプラセボ群との有意差が認められた。

有害事象の要約を Table 3 に示した。因果関係を否定できない有害事象，重篤な有害事象および有害事象による投与中止の発現率は，いずれも各エプレレノン群とプラセボ群で同程度であり，エプレレノンの忍容性は良好であった。また，有害事象として報告された高カリウム血症[b]は，25 mg QD 群で 1 例，50 mg QD 群および 100 mg QD 群で各 2 例，プラセボ群で 3 例であり，高カリウム血症の発現率においてもプラセボ群と各エプレレノン群に差は認められなかった。有害事象，臨床検査値，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の結果から，エプレレノンは各用量群において忍容性が高いことが示された。

Table 3. 有害事象の要約（402 試験）

	エプレレノン						プラセボ	
	25 mg QD (N=37)		50 mg QD (N=39)		100 mg QD (N=38)		(N=38)	
有害事象	25	(67.6)	28	(71.8)	26	(68.4)	29	(76.3)
因果関係を否定できない有害事象	9	(24.3)	13	(33.3)	9	(23.7)	14	(36.8)
重篤な有害事象	2	(5.4)	4	(10.3)	2	(5.3)	2	(5.3)
有害事象による投与中止	6	(16.2)	7	(17.9)	3	(7.9)	3	(7.9)

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.1，Table T9.4，Table T10，Table T11　　例数（%）
QD=1 日 1 回

2.4.1.2. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験

EPHESUS 試験は 25 mg QD を初期用量，50 mg QD を最大用量とし，本薬の安全性と有効性が確認された。その後，海外では，心筋梗塞後の心不全適応において最大 50 mg QD の用量が承認され，実臨床においても本用量に安全性上の問題は確認されなかった。EMPHASIS-HF 試験ではこ

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.3.1.1 項

[b] MedDRA の基本語に「カリウム」が含まれる有害事象名のうち，低カリウム血症ではない有害事象を対象とした。

れらのことを踏まえ，EPHESUS 試験および海外の心筋梗塞後の心不全適応の推奨用法・用量と同様に，50 mg QD を最大用量とした。

402 試験では血清アルドステロンを，011 試験では尿中アルドステロンをそれぞれ評価し，いずれの試験においても用量依存的な増加が認められ，50 mg QD 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的に推奨される最大用量は同様であると考えた。また，日本人においても 50 mg QD の用量で安全性に問題は認められなかった。

以上のことから，402 試験の結果に基づき，EMPHASIS-HF 試験と同様の用法・用量を用いることは臨床的に妥当であると考え，A6141114 試験も最大用量を 50 mg QD に設定した。

2.4.2. 本邦の慢性心不全適応における最大用量の設定根拠

EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験（2.7.3.4.1.4 項）において，50 mg QD を最大用量（維持用量）とし，有効性と安全性が確認された。以上を踏まえ，本邦の慢性心不全適応における最大用量は上記の臨床成績に基づき，50 mg QD を最大用量に設定した。

2.5. 血清カリウム値による用量調節方法の設定根拠

2.5.1. A6141114 試験の用量調節方法の設定について

エプレレノンは，鉱質コルチコイド受容体を競合的に拮抗する作用を有する抗アルドステロン薬である。薬理学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，高カリウム血症の発現を最小化するために，EPHESUS 試験は，無作為割り付けの 1 週間後および 4 週以降に血清カリウム値に従って投与量を調節する規定を，NYHA 心機能分類クラス III-IV の重症心不全患者を対象とするスピロノラクトンの臨床試験（RALES 試験）で用いた用量調節方法を参考に設定した。また，EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験および心筋梗塞後心不全の適応症の用量調節方法を適用した。

402 試験の成績を踏まえて，日本人と外国人における本薬の臨床推奨用量は同様と推定されたこと，上述のように EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験と同様の用量調節方法を用いたこと，外国ではこの調節方法により心筋梗塞後心不全の適応症が承認された後，安全性上の問題が確認されなかったことから，A6141114 試験も同様な調節方法を採用した。

2.5.2. 本邦の慢性心不全適応における用量調節方法の設定根拠

EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験（2.7.3.4.1.4 項）において，血清カリウム値に基づき用量調節を行い，有効性と安全性が確認された。

以上を踏まえ，本邦の慢性心不全適応における用量調節方法は上記の臨床成績に基づき，血清カリウム値に基づき調整する方法を採用した。

2.6. 腎機能低下患者における用法・用量の設定根拠

既承認効能・効果である高血圧症では，中等度以上の腎機能障害（CrCL が 50 mL/min 未満）のある患者は禁忌である。今回の慢性心不全の開発においては，慢性心不全の病態や患者背景，医療ニーズ等を考慮した上，中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2）を投与対象とした。

2.6.1. A6141114 試験の eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者における投与方法の設定

A6141114 試験の目的は EMPHASIS-HF 試験との一貫性の評価であること, 402 試験の成績を踏まえて日本人と外国人における本薬の臨床推奨用量は同様と推定されたこと，さらに本邦では eGFR <50 mL/min/1.73 m^2 の患者における投与経験がなかったことも考慮し，EMPHASIS-HF 試験と同じ用法・用量を適用した。すなわち，安全性確保の観点から腎機能低下患者においては高カリウム血症が発現するリスクを最小化する目的で, ベースライン時 eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者には，25 mg EOD から開始し，忍容性が良ければ 25 mg QD に増量するという投与量の調整法を採用した。

2.6.2. 慢性心不全適応症における腎機能低下患者の使用上の注意について

2.6.2.1. 欧州での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について

EMPHASIS-HF 試験の主要評価項目および副次評価項目の部分集団解析の結果から，ベースライン時 eGFR が 30～<60 mL/min/1.73 m^2 である被験者群とベースライン時 eGFR が ≥60 mL/min/1.73 m^2 である被験者群の両方においてエプレレノンの有効性が確認された。さらに，ベースライン時 eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者群は，ベースライン時 eGFR が 50～<60 mL/min/1.73 m^2 の被験者群とほぼ同様の結果であり，全体の主解析の結果と同様であった（2.5.6 Table 22）。以上の通り，ベースライン時 eGFR にかかわらず，有効性が確認された。

EMPHASIS-HF 試験における安全性の成績について, eGFR の程度別（eGFR <50 mL/min/1.73 m^2, eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2，eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2）の解析を 2.7.4 Table 66 に示した。いずれの集団においても良好な忍容性が確認された。

EMPHASIS-HF 試験の成績に基づき，欧州において相互認証審査方式により，慢性心不全の効能追加を目的とする承認申請がされた。参照加盟国であるオランダの医薬品評価委員会（MEB）やオーストラリアの保健省薬品・医薬品行政局（TGA）との用法・用量に関する議論の中で，eGFR <50 mL/min/1.73 m^2，eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2，eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 いずれの集団においても同程度の有効性・安全性が確認されたため，用量調整に用いる腎機能分類は米国腎臓財団（NKF）ガイドラインによる分類と整合することが妥当であると判断した。その結果, 欧州では, CrCL 30～<60 mL/min の患者に初期用量および最大用量の調整を行うこととした（Table 4）。

Table 4.　EMPHASIS-HF 試験および英国慢性心不全適応における用法・用量

腎機能	EMPHASIS-HF 試験	英国慢性心不全適応の用法・用量

	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2	**eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2**	**CrCL 30～60 mL/min**	**CrCL >60 mL/min**
初期用量	25 mg EOD	25 mg QD	25 mg EOD	25 mg QD
最大用量	25 mg QD	50 mg QD	25 mg QD	50 mg QD
用量調節	血清カリウム値に基づいて調節する			

CrCL=クレアチニンクリアランス，eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，QD=1 日 1 回

2.6.2.2. 本邦での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について

本邦では，A6141114 試験の試験で得られた結果，ならびに既承認効能・効果での注意喚起との整合性を考慮し，CrCL 30～<50 mL/min の患者において初期用量および最大用量の調整を行うことを設定した。その理由を以下に，また慢性心不全の効能において腎機能の指標として CrCL を採用することの妥当性については 2.7.3.4.5 項に記載した。

1. EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の両試験において，ベースライン時 eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 と eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 で投与方法のグループを分けた。両試験の結果より試験で用いたデザインに沿って，本邦の用法・用量を設定することは妥当であると考えた。

2. eGFR のカットオフ値を 50 mL/min/1.73 m^2 から 60 mL/min/1.73 m^2 に変更する場合，eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2 の集団の最大用量は試験に用いられた 50 mg QD から 25 mg QD になる。EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の成績において，eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2 の集団において，用量を減量させる必要性を示唆する安全性上の問題は確認されなかった。

3. 本薬の既承認効能・効果である高血圧症では，中等度以上の腎機能障害を CrCL 50 mL/min 未満と定義している。添付文書内での整合性も考慮し，同じ腎機能分類を使用することは妥当であると考えた。

以上の理由より，A6141114 試験デザインに沿って，CrCL が 30～<50 mL/min の患者において「本薬 25 mg を 1 日 1 回隔日から投与を開始し，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 25 mg 1 日 1 回へ増量する」とした。

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国内外臨床試験成績およびファイザー社の企業中核シート（CCDS：Company Core Data Sheet）を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 高血圧症及び慢性心不全共通 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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。］ (3) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満）のある患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］ (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［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。］ (5) カリウム保持性利尿薬を投与中の患者［「相互作用」の項参照］ (6) イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者［「相互作用」の項参照］	(3) 以外：現行のとおり (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ことより，国内第 3 相試験成績（A6141114），外国第 3 相試験成績（EMPHASIS-HF）および CCDS を参考に設定した。［高血圧症においては，既に中等度以上の腎機能障害のある患者を禁忌としている（「禁忌　高血圧症の場合（2）」参照）］
高血圧症の場合 (1) 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) 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［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］ (3) カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］	現行のとおり
［用法・用量に関連する使用上の注意］ 高血圧症及び慢性心不全共通 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。［「相互作用」の項参照］	現行のとおり （記載整備を行った）
高血圧症の場合 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。	現行のとおり

<table>
<tr><td>使用上の注意（案）</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>慢性心不全の場合
(1) 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分未満）のある患者においては、 1 日 1 回隔日 25 mg 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 25 mg 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「臨床成績」の項参照］
(2) 定期的に血清カリウム測定を行い、表 1 に従って用法・用量を調節すること。［「重要な基本的注意」の項参照］

表 1　血清カリウム値による用法・用量調節
<table>
<tr><td>血清カリウム値
mEq/L</td><td>用法・用量調節</td></tr>
<tr><td>5.0 未満</td><td>50㎎ 1日1回の場合：維持
25 mg 1日1回の場合：50 mg 1日1回に増量
25 mg 隔日の場合：25 mg 1 日 1 回に増量</td></tr>
<tr><td>5.0～5.4</td><td>維持</td></tr>
<tr><td>5.5～5.9</td><td>50 mg 1 日 1 回の場合 : 25 mg 1 日 1 回に減量
25 mg 1 日 1 回の場合：25 mg 隔日に減量
25 mg 隔日の場合：中断</td></tr>
<tr><td>6.0 以上</td><td>中断</td></tr>
</table>
中断後、血清カリウム値が 5.0 未満に下がった場合は、25 mg 隔日にて再開することができる。</td><td>(1) 本薬の作用機序から（「禁忌　高血圧症及び慢性心不全共通（3）」参照），国内第 3 相試験成績（A6141114），外国第 3 相試験成績（EMPHASIS-HF）および CCDS を参考に，設定した。

(2) 本薬は，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より，国内第 3 相試験成績（A6141114），外国第 3 相試験成績（EMPHASIS-HF）および CCDS を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
高血圧症及び慢性心不全共通
(1) 軽度の腎機能障害のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(2) 軽度～中等度の肝機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］
(3) 高齢者［「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照］</td><td>現行のとおり</td></tr>
<tr><td>慢性心不全の場合
(1) 中等度の腎機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］
(2) 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(3) カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］</td><td>(1) (3) 「用法・用量に関連する使用上の注意（慢性心不全の場合）」参照

(2) 本薬の作用機序を考慮し, 高カリウム血症を誘発するリスクが高くなる可能性が否定できないことより，設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>使用上の注意（案）</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意
(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［「副作用」の項参照］。
(2) 軽度の腎機能障害のある患者、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため、より頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること。
慢性心不全の場合は、上記患者に加え、中等度の腎機能障害のある患者、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため、より頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること。［「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」の項参照］
(3) 軽度～中等度の肝機能障害のある患者では、高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まる可能性があるので、定期的に観察すること。
(4) 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。
(5) 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。
(6) 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。</td><td>（2）以外：現行のとおり

（2）設定の根拠は現行通り。ただし，これらの患者においては高カリウム血症のリスクが高まる恐れがあることを具体的に記載し，また，慢性心不全の場合に関する注意喚起について追記した（「慎重投与」参照）。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。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ので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

(1) 併用禁忌（併用しないこと）
高血圧症及び慢性心不全共通
<table>
<tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>血清カリウム値が上昇するおそれがある。</td><td>併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>イトラコナゾール（イトリゾール）
リトナビル（ノービ</td><td>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</td><td>強力なCYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。［「薬物動態」</td></tr>
</table></td><td>現行のとおり

本薬の作用機序から（「用法・用量に関連する使用上の注意『高血圧症の場合』および『慢性心不全の場合(2)』」参照），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設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
ア） ネルフィナビル（ビラセプト）	るおそれがある。	の項参照］	
高血圧症の場合			
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(塩化カリウム、スローケー) 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(ヨウ化カリウム) 酢酸カリウム(酢酸カリウム)	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。	
(2) 併用注意（併用に注意すること） 高血圧症及び慢性心不全共通			現行のとおり
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 マレイン酸エナラプリル リシノプリル等 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 シクロスポリン タクロリムス 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、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。	
CYP3A4阻害薬 クラリスロマイシン エリスロマイ	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。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する［「薬物動態」の項参照］。	

使用上の注意（案）			設定根拠
シン フルコナゾール サキナビル ベラパミル塩酸塩等	これらの薬剤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。		
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	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。[「薬物動態」の項参照]	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。	
慢性心不全の場合			

<table>
<tr><td>使用上の注意（案）</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。</td></tr>
</table>
</td><td>本薬の作用機序から［「用法・用量に関連する使用上の注意（慢性心不全の場合(2)）」参照］，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設定した。</td></tr>
<tr><td>4. 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（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。（承認時までの調査の集計）（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。（承認時までの調査の集計）

(1) 重大な副作用
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%）：高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。</td><td>高血圧症：現行のとおり（記載整備を行った）

慢性心不全：
国内第 3 相試験成績（A6141114）および外国第 3 相試験成績（EMPHASIS-HF）に基づき記載した。

(1) 重大な副作用
国内第 3 相試験成績（A6141114）および外国第 3 相試験成績（EMPHASIS-HF）に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。

高血圧症
<table>
<tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.5～1%未満</td><td>0.5%未満</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血、溢血斑</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td>高尿酸血症</td><td>高トリグリセリド血症</td><td>高血糖、口渇、痛風、高カルシウム血症、脱</td></tr>
</table>
</td><td>(2) その他の副作用
一般的な注意喚起として記載した。

器官分類変更のため記載整備を行った。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）				設定根拠
			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（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇	CK（CPK）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	

<table>
<tr><td colspan="5">使用上の注意（案）</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td colspan="2">眼痛、視覚異常、眼球乾燥、霧視</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td></td><td colspan="2">耳鳴</td></tr>
<tr><td>生殖系および乳房障害</td><td></td><td>勃起障害</td><td colspan="2">女性化乳房、リビドー減退、月経異常</td></tr>
<tr><td colspan="4">慢性心不全</td></tr>
<tr><td></td><td>1%以上</td><td>0.5～1%未満</td><td>0.5%未満</td><td>頻度不明*)</td><td rowspan="11">国内第 3 相試験（A6141114）および外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF）で発現した副作用を踏まえ，本剤の CCDS における Adverse Drug Reaction に基づき記載した。なお，各事象の頻度は，上記試験結果に基づいて分類し，その他の外国臨床試験または自発報告で認められた事象は頻度不明とした。</td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td></td><td>限局性感染、ウイルス感染、耳感染、上気道感染</td><td>咽頭炎</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血</td><td>好酸球増加症</td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td></td><td></td><td>甲状腺機能低下症</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>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</td><td>高コレステロール血症</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td>不眠症、うつ病</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>めまい</td><td>頭痛</td><td>失神、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、記憶障害</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心不全増悪</td><td>動悸、徐脈、心室細動、心房細動、頻脈</td><td>左室不全</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>低血圧</td><td></td><td>起立性低血圧、静脈障害</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽</td><td></td></tr>
</table>

使用上の注意（案）					設定根拠
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		
＊海外自発報告又は海外の臨床試験で発現した副作用					
5. 高齢者への投与 (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている					現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、患者の状態を観察しながら投与すること。 (2) 高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症があらわれやすいので、血清カリウム値を定期的に観察すること。	
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。] (2) 授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]	現行のとおり
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	現行のとおり
8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与に関する報告はないが、著しい血圧低下、高カリウム血症が主な症状と考えられるため下記の処置を参考にすること。 (2) 処置 通常、次のような処置を行う。ただし、エプレレノンは血液透析によって除去されない。 1)初期治療として催吐、胃洗浄、必要に応じて活性炭、緩下剤の投与を行う。 2)著しい低血圧の場合、生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。 3)高カリウム血症が発現した場合、血清カリウム値と臨床症状に応じて適切と思われる処置を行う。	現行のとおり
9. 適用上の注意 薬剤交付時 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報告されている。]	現行のとおり

2. 副作用

国内第 3 相試験（A6141114）および外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF）で発現した副作用の集計を Table 1 に示した。副作用用語は MedDRA18.0 を用いた。

Table 1.　副作用集計表 : 国内第 3 相試験（A6141114）および外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF）

器官分類 副作用用語	A6141114 および EMPHASIS-HF 試験合計 （N=1471）	
	例数	%
副作用	**314**	**21.3**
感染症および寄生虫症		
限局性感染	2	0.1
ウイルス感染	1	0.1
耳感染	1	0.1
上気道感染	1	0.1
肺炎	1	0.1
血液およびリンパ系障害		
貧血	2	0.1
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	107	7.3
脱水	5	0.3
痛風	5	0.3
高尿酸血症	4	0.3
食欲減退	3	0.2
高カルシウム血症	2	0.1
糖尿病	2	0.1
高トリグリセリド血症	1	0.1
高血糖	1	0.1
低ナトリウム血症	1	0.1
血液量減少症	1	0.1
口渇	1	0.1
精神障害		
不眠症	5	0.3
うつ病	3	0.2
不安	1	0.1
神経系障害		
めまい	20	1.4
頭痛	9	0.6
失神	4	0.3
感覚鈍麻	3	0.2
末梢性ニューロパチー	3	0.2
記憶障害	2	0.1
錯感覚	1	0.1
振戦	1	0.1
嗜眠	1	0.1
心臓障害		
心不全増悪	12	0.8
動悸	3	0.2
心房細動	2	0.1
徐脈	2	0.1
心室細動	2	0.1
頻脈	2	0.1

Table 1.　副作用集計表 : 国内第 3 相試験（A6141114）および外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF）

器官分類 副作用用語	A6141114 および EMPHASIS-HF 試験合計 （N=1471） 例数	%
急性心筋梗塞	1	0.1
心室性頻脈	1	0.1
心停止	1	0.1
伝導障害	1	0.1
血管障害		
低血圧	23	1.6
起立性低血圧	3	0.2
静脈障害	3	0.2
間欠性跛行	1	0.1
血腫	1	0.1
高血圧	1	0.1
毛細血管脆弱	1	0.1
脳血管発作	1	0.1
脳梗塞	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	4	0.3
咳嗽	3	0.2
咽喉乾燥	1	0.1
気管支障害	1	0.1
気胸	1	0.1
胸膜炎	1	0.1
肺障害	1	0.1
鼻炎	1	0.1
鼻出血	1	0.1
胃腸障害		
腹痛	10	0.7
嘔気	10	0.7
下痢	5	0.3
腹部不快感	5	0.3
嘔吐	4	0.3
胃炎	3	0.2
口内炎	3	0.2
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
皮膚および皮下組織障害		
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

Table 1.　副作用集計表 : 国内第 3 相試験（A6141114）および外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF）

器官分類 副作用用語	A6141114 および EMPHASIS-HF 試験合計 （N=1471） 例数	 %
痒疹	1	0.1
蕁麻疹	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害		
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
腎および尿路障害		
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・全身障害および投与部位の状態		
疲労	7	0.5
疼痛	4	0.3
倦怠感	3	0.2
胸痛	2	0.1
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
耳および迷路障害		
耳鳴	2	0.1
生殖系および乳房障害		
女性化乳房	6	0.4
乳頭痛	1	0.1

Table 1.　副作用集計表 : 国内第 3 相試験（A6141114）および外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF）

器官分類 副作用用語	A6141114 および EMPHASIS-HF 試験合計（N=1471） 例数	 %
勃起不全	1	0.1
良性前立腺肥大症	1	0.1
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
骨髄異形成症候群	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、中毒および処置合併症		
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

1. JAN

エプレレノンは平成 14 年 4 月 11 日付け医薬審発第 0411001 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）エプレレノン

（英　名）Eplerenone

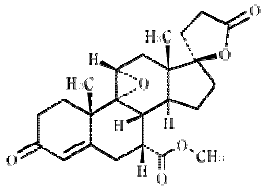
2. INN

エプレレノンは r-INN として WHO Drug Information, Vol. 12, No.1, 1998 (List 39), P.45 に収載されている。

一般的名称：

（英　名）eplerenone

（現行）

化学名・別名	9,11α-Epoxy-7α-（methoxycarbonyl）-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17β-carbolactone
構造式	
効能・効果	高血圧症
用法・用量	通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50 mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100 mg まで増量することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エプレレノン 製剤：セララ錠 25 mg（1 錠中エプレレノン 25 mg 含有） セララ錠 50 mg（1 錠中エプレレノン 50 mg 含有） セララ錠 100 mg（1 錠中エプレレノン 100 mg 含有）

毒性

	動物種	最小致死量（mg/kg）
		経口
単回投与毒性	ラット	♂♀：>2000
	イヌ	♂：>2000

	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
反復投与毒性	マウス	13 週間	経口	0，100，250，500，1000	♂♀：1000	肝臓重量の増加および肝細胞肥大
	ラット	13 週間	経口	0，20，100，500	♂♀：20	体重増加量の減少，慢性進行性腎症の発現頻度の増加，尿中蛋白の増加，肝臓重量の増加および肝細胞肥大，甲状腺重量および甲状腺濾胞上皮肥大の増加，副腎皮質球状帯肥大，血清中アルドステロン濃度の増加
	イヌ	13 週間	経口	0，15，100，300	♂：<15 ♀：15	流涎，間代性痙攣，血清中電解質の異常（低 Na，低 Cl，高 K），体重および摂餌量の減少，副腎重量の増加および副腎皮質球状帯肥厚，前立腺重量の低下および前立腺未発達，血清中アルドステロン濃度の増加

		イヌ	13 週間	経口	0，1.5，5，25	♂：5	副腎皮質球状帯の肥厚，前立腺重量の低下および前立腺未発達，血清中アルドステロン濃度の増加
		ラット	26 週	経口	0，30，100，500	♂：<30 ♀：100	体重増加量の減少，慢性進行性腎症の発現頻度・重症度の増加，尿中蛋白の増加，肝臓重量の増加および肝細胞肥大，甲状腺重量の増加および甲状腺濾胞上皮肥大・過形成，血清中アルドステロン濃度の増加
		ラット	52 週	経口	0，20，75，250	♂：<20 ♀：20	体重増加量の減少，慢性進行性腎症の重症度の増加，尿中蛋白の増加，肝臓重量の増加，肝細胞肥大，甲状腺重量の増加および甲状腺濾胞上皮肥大，血清中アルドステロン濃度の増加
		イヌ	52 週	経口	0，1.5，5，100	♂♀：5	体重増加量の減少，副腎重量の増加および副腎皮質球状帯過形成，前立腺重量の低下および前立腺未発達，血清中アルドステロン濃度の増加

副作用

臨床検査異常を含む副作用発現率　894/3353 = 26.7 %

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
頭痛	206	高カリウム血症	57
めまい	88	ALT（GPT）上昇	48
嘔気	65	γ-GTP 上昇	44
疲労	52	AST（GOT）上昇	39
消化不良	40	高尿酸血症	34　等
筋痙攣	34　等		

会社　ファイザー株式会社

（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>セララ錠 25 mg,50 mg,100 mg
高血圧症

セララ錠 25 mg,50 mg
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　（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>高血圧症
通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50 mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100 mg 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25 mg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50 mg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25 mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25 mg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。
（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>臨床検査異常を含む副作用発現率　314例/1471例 ＝21.3 %
副作用の種類　件数
高カリウム血症　107
低血圧　23
めまい　20
腎機能障害　20
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
第 3 部　品質に関する文書								
3.2.S　原薬								
3.2.S	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P　製剤								
3.2.P.2	—	製剤開発の経緯	ファイザー株式会社	2013年10月~2016年9月	ファイザー・ファーマ株式会社 名古屋工場	国内	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R		該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
第 4 部　非臨床試験報告書								
4.2.1　薬理試験								
4.2.1.1　効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	L[redacted]CM0036	Effect of Eplerenone (SC-66110), Enalapril and Coadministration Therapy in Mice Post Myocardial Infarction	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.2	L[redacted]CM0061	Effect of Eplerenone (SC-66110) in a Transgenic Mouse Model of Aldosterone-Mediated Heart Failure	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.3	BRL[redacted]D1973a	The Effect of Eplerenone on Wound Healing, Ventricular Remodeling, and Infarct Expansion Following Myocardial Infarction	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.4	L[redacted]CM0024	Effect of Eplerenone (SC-66110), Enalapril, and Coadministration Therapy in Rats Post Myocardial Infarction	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.5	L[redacted]CM0025	Effects of Eplerenone (SC-66110), Enalapril, or Eplerenone Coadministered with Enalapril on the Progression of Heart Failure in SHHF Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.6	L[redacted]CM0083	Long-Term Eplerenone (SC-66110) Treatment in the SHHF Rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.7	BRL[redacted]D2120	Effects of Eplerenone (SC-66110) on The Progression of Myocardial Dysfunction and Injury in Dogs with Heart Failure	[redacted]	[redacted]年[redacted]月, [redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.8	BRL[redacted]D2139	Pharmacokinetics of Eplerenone (SC-66110) in Rats: Eplerenone Administered in The Chow	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験								
4.2.1.2.1	BRL[redacted]D2054	Effect of Eplerenone (SC-66110) on Myocardial Injury in The Aldosterone/Salt Hypertensive Rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	Pharmacia, 米国（現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験								
		該当資料なし						
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
		該当資料なし						
4.2.2　薬物動態試験								
4.2.2.1　分析法								
		該当資料なし						
4.2.2.3　分布								
		該当資料なし						
4.2.2.4　代謝								
		該当資料なし						
4.2.2.5　排泄								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
		該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
		該当資料なし						
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験								
		該当資料なし						
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験								
		該当資料なし						
4.3 参考文献								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
第5部　臨床試験報告書								
5.2　全臨床試験一覧表								
		全臨床試験一覧	ファイザー社	―	―	―	―	―
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	M2002007	THE VALIDATION OF AN AUTOMATED LIQUID CHROMATOGRAPHIC/TANDEM MASS SPECTROMETRIC ASSAY FOR THE QUANTITATION OF SC-66110, SC-70303, AND SC-71597 IN HUMAN PLASMA FOR PHARMACIA AT CEDRA CORPORATION	[redacted]	[redacted]	[redacted]	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考
5.3.1.4.2	AA03043	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SC-66110, SC-70303 AND SC-71597 IN HUMAN URINE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考
5.3.1.4.3	B0179004	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of Eplerenone in Human Sodium Heparin Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2.1	M30[redacted]121	Inhibition of P-glycoprotein by Eplerenone in Caco-2 cells and Caco-2 cells Transfected with PGY-1 cDNA	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国 （現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.2	M30[redacted]193	Interaction of SC-66110 Transport Through Caco-2 cell Monolayer with P-glycoprotein Substrates	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	Pharmacia, 米国 （現Pfizer Worldwide Research & Development）	外国	社内資料	評価
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2.1	NE3-01-02-058	Effect of Chronic Congestive Heart Failure on the Pharmacokinetics of Eplerenone	ファイザー社	2002年6月～2002年8月	米国	外国	社内資料	評価
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-A614e-DP3-416	Population Pharmacokinetic Analyses of Eplerenone in Japanese Subjects with Chronic Heart Failure	ファイザー社	[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	JE3-00-02-402	Dose-Response Study of Eplerenone in Symptomatic Patients With Heart Failure	ファイザー社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	国内	社内資料 総括報告書 （国内試験）	評価
5.3.5.1.2	A6141079	The Effect of Eplerenone Versus Placebo on Cardiovascular Mortality and Heart Failure Hospitalization in Subjects With NYHA Class II Chronic Systolic Heart Failure (EMPHASIS-HF)	ファイザー社	2006年3月～2010年5月（データカットオフ）	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	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価
5.3.5.1.3	IE3-99-02-035	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients With Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction (EPHESUS)	ファイザー社	1999年12月～2002年11月	カナダ，米国，アルゼンチン，ブラジル，チリ，コロンビア，メキシコ，ベネズエラ，ブルガリア，チェコ共和国，エストニア，ハンガリー，ポーランド，ルーマニア，ロシア連邦，スロバキア，ウクライナ，ベルギー，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，オランダ，ノルウェー，ポルトガル，スペイン，スウェーデン，スイス，英国，オーストラリア，イスラエル，ニュージーランド，南アフリカ，大韓民国，台湾	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価
5.3.5.1.4	A6141114	日本人慢性心不全患者を対象としたエプレレノンの心血管イベント死及び心不全による入院への効果を検討する第3相試験（無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）	ファイザー社	2010年7月30日～2015年9月7日	日本	国内	社内資料 総括報告書 （国内試験）	評価
5.3.5.1.5	IE3-97-02-011	A Dose-Ranging Study of Eplerenone Versus Placebo and Spironolactone in Patients With Symptomatic Heart Failure	ファイザー社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国，ポーランド，フランス，ドイツ，ベルギー，オランダ	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
		該当資料なし						
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1	A6141079	EMPHASIS-HF_Additional Analyses	ファイザー社	__	__			__
5.3.5.3.2	IE3-99-02-035	EPHESUS_Additional Analyses	ファイザー社	__	__			__
5.3.5.3.3	A6141079	EMPHASIS-HF_ parts of Label Q2 A6141079 MEB	ファイザー社	__	__			__
5.3.5.3.4	A6141079	Query Responses for Additional Consultation 20150303	ファイザー社	__	__			__
5.3.5.3.5	A6141079 JE3-00-02-402	Query Responses for PEC 20150601	ファイザー社	__	__			__
5.3.5.3.6	A6141114 A6141079	Additional Analyses for CTD	ファイザー社	__	__			__
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4.1	A6141079 Supplemental Double Blind	The Effect of Eplerenone Versus Placebo on Cardiovascular Mortality and Heart Failure Hospitalization in Subjects With NYHA Class II Chronic Systolic Heart Failure (EMPHASIS-HF)	ファイザー社	2006年3月～2011月3月（Double Blind Completion）	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	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	参考
5.3.5.4.2	A6141079 Open-Label Extension	The Effect of Eplerenone Versus Placebo on Cardiovascular Mortality and Heart Failure Hospitalization in Subjects With NYHA Class II Chronic Systolic Heart Failure (EMPHASIS-HF)	ファイザー社	2010年7月～2012年1月	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，大韓民国，オランダ，ポーランド，ポルトガル，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，英国，米国，ベネズエラ	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1		PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(2014年5月24日～2015年5月23日)	ファイザー社	調査単位期間：2014年5月24日～2015年5月23日	—	外国	社内資料	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	A6141114 A6141079 IE3-99-02-035 IE3-97-02-011 JE3-00-02-402	症例一覧表	ファイザー社	—	—			—
5.3.7.2	A6141114 A6141079 IE3-99-02-035 IE3-97-02-011 JE3-00-02-402	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—			—
5.3.7.3	A6141114 A6141079 IE3-99-02-035 IE3-97-02-011 JE3-00-02-402	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—			—
5.3.7.4	A6141114 A6141079 IE3-99-02-035 IE3-97-02-011 JE3-00-02-402	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—			—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4　参考文献								
5.4.1	—	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012.	McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.	—	—	外国	Eur Heart J. 2012; 33(14): 1787-847.	—
5.4.2	—	2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure.	WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.	—	—	外国	Circulation. 2013; 128(16): e240-e327	—
5.4.3	—	第1回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料5 未承認薬・適応外薬の開発の要望の一覧表	—	—	—	国内	—	—
5.4.4	—	第2回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料 3-1「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価	—	—	—	国内	—	—
5.4.5	—	Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association.	Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al.	—	—	外国	Circulation. 2014; 129(3): e28-e292	—
5.4.6	—	循環器病の診断と治療に関するガイドライン，慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）	—	—	—	国内	—	—
5.4.7	—	循環器病の診断と治療に関するガイドライン，急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版）	—	—	—	国内	—	—
5.4.8	—	Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes.	Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al.	—	—	外国	Am J Cardiol. 2005; 96(6A): 11G-17G.	—
5.4.9	—	Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study.	Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al.	—	—	外国	Eur Heart J. 2014; 35(34): 2295-302.	—
5.4.10	—	Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan: first report from the CHART-2 study.	Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al.	—	—	外国	Circ J. 2011; 75(4): 823-33.	—
5.4.11	—	Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction.	Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2014; 370(15): 1383-92.	—
5.4.12	—	Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th Edition.	The Criteria Committee of the New York Heart Association	—	—	外国	—	—
5.4.13	—	Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.	Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 1999; 341(10): 709-17.	—
5.4.14	—	Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up.	Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al.	—	—	外国	Circ J. 2004; 68(5): 427-34.	—
5.4.15	—	Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD).	Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al.	—	—	外国	Circ J. 2009; 73(10): 1893-900.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.16	—	Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055.	Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al.	—	—	外国	Circ J. 2008; 72(3): 489-91.	—
5.4.17	—	Economics of chronic heart failure.	Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ.	—	—	外国	Eur J Heart Fail. 2001; 3(3): 283-91.	—
5.4.18	—	National Heart Failure Audit: April 2012 – March 2013.	National Institute for Cardiovascular Outcomes Research.	—	—	外国	—	—
5.4.19	—	Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry).	Sato N, Kajimoto K, Keida T, et al.	—	—	外国	Circ J. 2013; 77(4): 944-51.	—
5.4.20	—	慢性心不全の臨床像と疫学	和泉 徹	—	—	国内	第122回日本医学会シンポジウム	—
5.4.21	—	Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms.	Lee D, Wilson K, Akehurst R, et al.	—	—	外国	Heart. 2014; 100(21): 1681-7.	—
5.4.22	—	Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).	The CONSENSUS Trial Study Group.	—	—	外国	N Engl J Med. 1987; 316(23): 1429-35.	—
5.4.23	—	Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.	The SOLVD Investigators.	—	—	外国	N Engl J Med. 1992; 327(10): 685-91.	—
5.4.24	—	Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.	The SOLVD Investigators.	—	—	外国	N Engl J Med. 1991; 325(5): 293-302.	—
5.4.25	—	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial.	Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al.	—	—	外国	Lancet. 2003, 362(9386): 772-6.	—
5.4.26	—	Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.	Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2003; 349(20): 1893-906.	—
5.4.27	—	A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure.	Cohn JN, Tognoni G.	—	—	外国	N Engl J Med. 2001; 345(23): 1667-75.	—
5.4.28	—	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial.	McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, et al.	—	—	外国	Lancet. 2003; 362(9386): 767-71.	—
5.4.29	—	Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure.	Struthers AD.	—	—	外国	J Card Fail. 1996; 2(1): 47-54.	—
5.4.30	—	Why does spironolactone improve mortality over and above and ACE inhibitor in chronic heart failure?	Struthers AD.	—	—	外国	Br J Clin Pharmacol. 1999; 47(5): 479-82.	—
5.4.31	—	Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients.	MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD.	—	—	外国	Cardiovasc Res. 1997; 35(1): 30-4.	—
5.4.32	—	Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog.	Wang W.	—	—	外国	Hypertension. 1994; 24(5): 571-5.	—
5.4.33	—	Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention.	Struthers AD, MacDonald TM.	—	—	外国	Cardiovasc Res. 2004; 61(4): 663-70.	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.34	—	Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality.	Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al.	—	—	外国	Circulation. 1990; 82(5): 1730-6.	—
5.4.35	—	Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure.	Güder G, Bauersachs J, Frantz S, et al.	—	—	外国	Circulation. 2007; 115(13): 1754-61.	—
5.4.36	—	Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.	Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2003; 348(14): 1309-21.	—
5.4.37	—	Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.	Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology (Co-Chairmen).	—	—	外国	Eur Heart J. 2001; 22(17): 1527-60.	—
5.4.38	—	Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms.	Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2011; 364(1): 11-21.	—
5.4.39	—	Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.	Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2006; 355(3): 251-9.	—
5.4.40	—	Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.	Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2006; 355(3): 260-9.	—
5.4.41	—	Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE).	Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, et al.	—	—	外国	Am Heart J. 2007; 153(6): 1021-8.	—
5.4.42	—	Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE).	Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al.	—	—	外国	Am Heart J. 2005; 149(2): 209-16.	—
5.4.43	—	高血圧治療ガイドライン2014.	—	—	—	国内	—	—
5.4.44	—	Chronic Kidney Disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan--Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD).	Hamaguchi S, Tsuchihashi Makaya M, Kinugawa S, et al.	—	—	外国	Circ J. 2009; 73(8): 1442-7.	—
5.4.45	—	EMPHASIS – HF Executive steering committee teleconference May 9th 12 noon-1.30 pm (CET)	Zannad F	—	—	外国	—	—
5.4.46	—	Supplementary Appendix (Supplement to: Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms.)	Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2010; 364:11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.	—