

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 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
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第一三共株式会社

目次

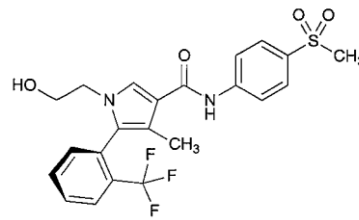
1. 起原（発見の経緯）	2
2. 開発の経緯	3
2.1 経緯	3
2.2 試験成績の概略	5
2.2.1 品質に関する試験	5
2.2.2 非臨床試験	5
2.2.2.1 薬理試験	5
2.2.2.2 薬物動態試験	6
2.2.2.3 毒性試験	7
2.2.3 臨床試験	8
2.2.3.1 第 I 相、臨床薬理試験	8
2.2.3.2 第 II 相臨床試験	10
2.2.3.3 第 III 相臨床試験	11
2.3 治験相談等の経緯	12
3. 特徴及び有用性	12
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量	13
5. 参考文献	13

1. 起原（発見の経緯）

エサキセレノン（CS-3150）は、米国 Exelixis 社にて創製された、非ステロイド型の鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor: MR）拮抗薬である。第一三共株式会社が導入し、高血圧症を目標効能・効果として、日本で開発した。CS-3150 は高い MR 選択性を有し、アルドステロン又は MR が関与する病態の高血圧症に対して降圧効果が期待できる。

本薬の化学構造式を図 1.5.1-1 に示す。

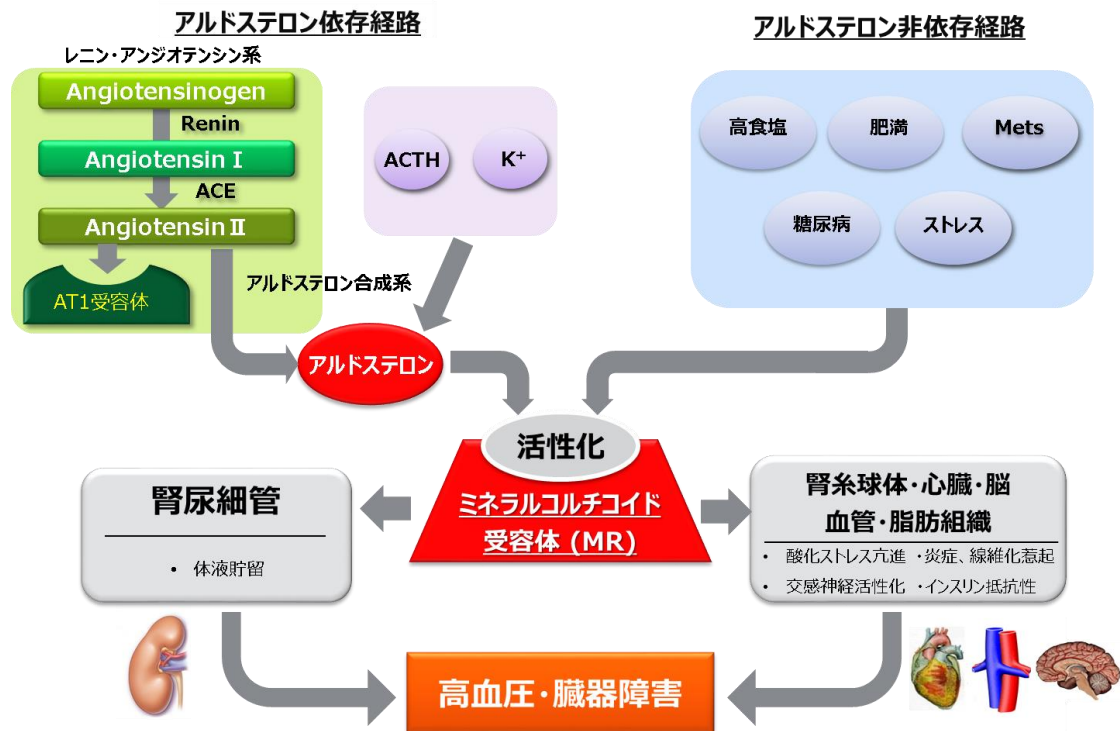
図 1.5.1-1 CS-3150 の構造式



アルドステロンは、副腎皮質の球状帯から分泌されるステロイドホルモンであり、血液中のナトリウム（sodium: Na）やカリウム（potassium: K）のバランスを制御し、体液量の恒常性の維持に寄与している（図 1.5.1-2）。アルドステロンは、カリウム、副腎皮質刺激ホルモンにより分泌が促進されるほか、レニン-アンジオテンシン（renin-angiotensin: RA）系におけるアンジオテンシン II（angiotensin II: AII）の刺激を受けても生成される。MR は、アルドステロンの受容体であり、上皮組織である腎臓の尿細管（集合管）に存在するほか、非上皮組織の腎臓の糸球体や心筋、血管平滑筋、脳、脂肪組織にも存在することが知られている¹。MR はアルドステロン以外にコルチゾール（糖質コルチコイド）、高脂肪、高血糖、高食塩状態、酸化ストレス、虚血状態等によっても活性化されることから、MR をターゲットとした治療の有用性が示唆されている^{2,3,4,5}。アルドステロンが集合管の MR に結合すると、SGK-1（serum and glucocorticoid regulated kinase-1）、ENaC（epithelial Na⁺ channel）、Na/K-ATPase などのチャネルの活性化・転写亢進を介して、尿中の Na の再吸収及び K の排泄を促進することで血圧を上昇させ、この作用が過剰に持続することで高血圧の発症や、さまざまな臓器障害を引き起こす^{1,6}。また、アルドステロンは血管平滑筋の MR に作用して酸化ストレスが亢進し、血管抵抗性が増大することで血圧上昇を来すことも報告されている^{7,8}。MR 拮抗薬は、集合管の MR においてアルドステロンに拮抗して作用することで尿中の Na の再吸収を抑制し、降圧作用を示す。

なお、本薬に係る開発の背景は 2.5.1 に示す。

図 1.5.1-2 ミネラルコルチコイド受容体を介した高血圧及び臓器障害



(参考文献^{1,5,6,9,10}から作図)

2. 開発の経緯

2.1 経緯

CS-3150 の開発の経緯を図 1.5.2.1-1 に示す。

CS-3150 は高い MR 選択性を有し、in vitro でのアルドステロンによる MR 活性化に対して類薬のスピロノラクトン及びエプレレノンより強い阻害活性を示し、Dahl 食塩感受性高血圧ラットではスピロノラクトンに比較して低用量から有意な昇圧抑制作用、尿中蛋白排泄量の増加抑制、及び腎臓組織の病的変化（糸球体硬化、尿細管傷害、間質の線維化）の抑制が確認された^{11,12}。CS-3150 の高血圧症を目標効能・効果とした臨床開発では、国内で第 I 相試験又は臨床薬理試験を 9 試験、第 II 相試験を 3 試験、及び第 III 相試験を 7 試験実施した。また、米国で臨床薬理試験 3 試験を実施した。

なお、糖尿病性腎症の適応取得を目的とした臨床開発を実施中であり、第 II 相試験を 2 試験実施した。現在第 III 相試験を 2 試験実施中である。

図 1.5.2.1-1 開発の経緯

品質	原薬
	製剤
非臨床	薬理
	ADME
	毒性
臨床	第Ⅰ相／臨床薬理
	第Ⅱ相
	第Ⅲ相
対面 助言等	

2.2 試験成績の概略

以下に、本薬の品質、非臨床試験及び臨床試験の概要を示す。

2.2.1 品質に関する試験

本薬の 1.25 mg 錠は、1 錠中に CS-3150 を 1.25 mg 含有する微黄白色の素錠、2.5 mg 錠は、1 錠中に CS-3150 を 2.5 mg 含有する微黄白色の割線入り素錠、及び 5 mg 錠は、1 錠中に CS-3150 を 5 mg 含有する微赤白色の割線入り素錠である。本薬の製剤開発では、従来の経験に基づく一般的な製剤開発アプローチに加え、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号）及び「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号）を参考に、体系化されたアプローチ（quality by design）も採用し、品質リスク評価を実施した。

原薬及び製剤の規格並びに試験方法は、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。原薬及び製剤の安定性試験については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し実施中である。原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき設定し、製剤の有効期間は継続中の長期保存試験の結果に基づき、今後適宜延長する予定である。

2.2.2 非臨床試験

2.2.2.1 薬理試験

In vitro で、CS-3150 はアルドステロンによる hMR 活性化に対して強力な拮抗作用を示し（IC₅₀: 3.7 nmol/L）、その活性は類薬のスピロノラクトン及びエプレレノンより強かった。CS-3150 の代謝物 R-413942 も CS-3150 に比べ弱いながら hMR 拮抗作用を示した。CS-3150 及び R-413942 は、MR 以外のステロイドホルモン受容体（hGR、hPR、及び hAR）に作用を示さず、選択的な MR 拮抗薬であると考えられた。

In vivo で、CS-3150 は両副腎摘出ラットにアルドステロンを投与したときの尿中 Na⁺/K⁺濃度比の低下を用量依存的に抑制し、カンクイザルでは尿中 Na⁺/K⁺濃度比を用量依存的に上昇させた。Dahl 食塩感受性高血圧ラットで、CS-3150 の反復経口投与は食塩負荷による血圧上昇、尿中蛋白排泄量の増加、及び腎臓組織の病的変化を用量依存的に抑制した。これらの試験成績より、CS-3150 は選択的な MR 拮抗薬であり、降圧作用及び腎保護作用が期待される。

副次的薬理試験では、受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素（計 68 項目）に対する CS-3150（10 µmol/L）の in vitro 薬理活性について評価した結果、CS-3150 はいずれの項目に対しても影響（50%以上の阻害作用）を及ぼさなかった。

安全性薬理試験では、CS-3150 はラットにおいて中枢神経系、又は呼吸系に 1000 mg/kg までは影響を及ぼさなかった。また、CS-3150 はヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子

(hERG) 導入チャイニーズハムスター卵巣細胞で hERG 電流の抑制を示したが (IC₅₀: 27.8 µmol/L)、モルモット乳頭筋標本の心筋活動電位には最高適用濃度である 2.24 µmol/L まで影響を及ぼさなかった。さらに、カニクイザルにおいて CS-3150 は心血管系に 1000 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

これらの副次的薬理試験及び安全性薬理試験成績より、CS-3150 は中枢神経系、呼吸系、及び心血管系に対して、臨床上問題となる薬理作用を示さないと判断した。

2.2.2.2 薬物動態試験

ラットに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 は、投与 2.0~4.5 時間後に C_{max} を示した後、6.05~6.90 時間の T_{1/2} で消失した。ラットでは 0.1~3 mg/kg の範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に応じて増加した。また、ラットに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回静脈内投与後の CL 及び V_{ss} は、それぞれ 3.53~6.69 mL/min/kg 及び 1.47~2.49 L/kg であった。ラットに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率は、61.0%~127% であった。ラットに ¹⁴C-CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与 2.5 時間後に C_{max} を示した後、10.5 時間の T_{1/2} で消失した。血液中放射能濃度は、概ね血漿中放射能濃度と並行して推移した。

カニクイザルに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中 CS-3150 は、投与 2.5~3.5 時間後に C_{max} を示した後、9.57~13.0 時間の T_{1/2} で消失した。カニクイザルでは 0.1~3 mg/kg の範囲で C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に応じて増加した。また、カニクイザルに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回静脈内投与後の CL 及び V_{ss} は、それぞれ 2.79~3.69 mL/min/kg 及び 1.34~1.54 L/kg であった。カニクイザルに CS-3150 (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与後の CS-3150 の生物学的利用率は、63.7%~73.8% であった。カニクイザルに ¹⁴C-CS-3150

(1 mg/kg) を単回経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与 2.3 時間後に C_{max} を示した後、2 相性を示して減衰した。血液中放射能濃度は、概ね血漿中放射能濃度と並行して推移した。

アルビノラットに ¹⁴C-CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与後、ほぼすべての組織に放射能の分布が認められた。一方、脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時点で血中濃度よりも低く、中枢への移行性は低いと考えられた。アルビノラットを用いた定量的オートラジオグラフィ試験で、多くの組織中放射能濃度は投与 48 時間後には定量下限未満であった。有色ラットを用いた組織摘出法の試験で、投与 336 時間後まで眼球に放射能が検出され、メラニン結合性が示唆されたが、その濃度は極めて低かった。

妊娠ラットに ¹⁴C-CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与した結果、放射能は胎盤を通過し、胎児へ分布することが示された。

ラット、イヌ、サル、及びヒトでの CS-3150 (30~3000 ng/mL) の血漿蛋白結合率は 96.9%~99.0% であり、明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。ラット、イヌ、サル、及びヒトでの ¹⁴C-CS-3150 (30~3000 ng/mL) の血球移行率は、27.3%~39.9% であり、明らかな種差及び濃度依存性は認められなかった。

¹⁴C-CS-3150 をラットに単回経口投与後、血漿中では未変化体の CS-3150 が主に存在し、

尿及び糞中の主代謝物はカルボン酸体（M2）であった。一方、 ^{14}C -CS-3150 をカニクイザルに単回経口投与すると、未変化体及びグルクロン酸抱合体（M4）の血漿中濃度が高く、尿中には主に M4 が、糞中には主に未変化体が排泄された。胆管カニュレーションした雄性ラットに ^{14}C -CS-3150 を単回経口投与すると、胆汁中には M2 が主に排泄された。胆管カニュレーションした雄性カニクイザルに ^{14}C -CS-3150 を単回経口投与又は単回静脈内投与すると、胆汁及び尿中には M4 が、糞中には未変化体が主に排泄された。これらの結果から、ラット及びカニクイザルの代謝には種差があることが示唆された。CS-3150 をラット及びカニクイザルに反復経口投与後、血漿中に加水分解体のアシルグルクロン酸抱合体（M11）が検出された。

ラットに ^{14}C -CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与すると、24 時間後までに投与放射能の 74.9% が尿中及び糞中に排泄された。投与後 168 時間までに投与放射能の 95.2% が排泄され、91.4% が糞中に、3.9% が尿中に排泄された。カニクイザルに ^{14}C -CS-3150 (1 mg/kg) を単回経口投与すると、投与後 96 時間までに投与放射能の 90% 以上が尿中及び糞中に排泄された。投与後 168 時間までに投与放射能の 93.9% が排泄され、82.3% が糞中に、11.5% が尿中に排泄された。 ^{14}C -CS-3150 を胆管カニュレーションラットに単回経口投与後、及び胆管カニュレーションカニクイザルに単回経口投与又は単回静脈内投与後、放射能が速やかに胆汁中に排泄され、胆汁を経た排泄が主排泄経路であることが示唆された。

2.2.2.3 毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験で、1000 mg/kg まで急性の毒性徴候は認められなかったことから、急性毒性はないと考えられた。

反復経口投与毒性試験では、臨床試験（J202 試験）の 510～860 倍高い曝露下で、マウス及びカニクイザルで死亡及び腎毒性（腎尿細管上皮細胞の再生及び脂肪化）が認められた。また、その他の毒性変化として、ラットでは 30 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量減少が、カニクイザルでは 100 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少が、マウスでは 100 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び 300 mg/kg/日以上で摂餌量減少が認められた。これらの変化は、投与期間の延長により顕著に増悪することはなかった。反復経口投与毒性試験の無毒性量（no observed adverse effect level: NOAEL）は、ラットの 6 ヶ月間までの反復経口投与毒性試験では 3 mg/kg/日、カニクイザルの 9 ヶ月間までの反復経口投与毒性試験では 10 mg/kg/日と判断した。

なお、ラット、カニクイザル、及びマウスの反復経口投与毒性試験で、利尿作用を示唆する変化（摂水量あるいは尿量の増加）が認められ、それに伴って血液濃縮を示唆する変化（赤血球系パラメータの高値）、電解質の変化〔尿中 Na 及びクロール（Cl）の低値、並びに末梢血 Na 及び Cl 低値、及び K の高値〕、並びに末梢血尿素窒素及びクレアチニンの高値が認められた。また、カニクイザル及びマウスで腎臓の傍糸球体細胞の肥大あるいは過形成が認められた。さらに、ラット、カニクイザル、及びマウスのいずれにおいても回復性のある副腎球状帯細胞の肥大あるいは過形成が認められ、ラット及びマウスでは同細胞の空胞化が認め

られた。これらはいずれも CS-3150 の薬理作用である MR 阻害に関連した変化と考えられた。

遺伝毒性試験の結果はすべて陰性であり、CS-3150 は遺伝毒性を示さないと判断した。

マウス及びラットの 24 ヶ月間反復経口投与がん原性試験で、CS-3150 投与に起因する腫瘍はいずれの器官／組織にもみられず、CS-3150 はがん原性を示さないと判断した。

生殖発生毒性試験では、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、100 mg/kg/日 で有意な黄体数、着床数、及び生存胚数の低値、並びに胎盤遺残率の高値がみられ、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に対する NOAEL は 30 mg/kg/日 であった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児発生に対する影響は認められず、催奇形性もなかった。母動物生殖機能及び次世代発生の NOAEL は、ラット及びウサギでそれぞれ 1000 mg/kg/日 及び 300 mg/kg/日 であった。ラット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では、30 mg/kg/日 以上でみられた母動物及び出生児の体重増加抑制以外に、被験物質投与に起因した変化はみられず、母動物の生殖への影響もなかった。母動物生殖機能の NOAEL は 100 mg/kg/日、次世代発生の NOAEL は 10 mg/kg/日 であった。

光毒性では、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光安全性試験で陽性を示したが、有色ラットを用いた *in vivo* 試験では 100 mg/kg の単回経口投与後の UV 照射によっても皮膚及び眼に投薬に起因した異常は認められなかったことから、CS-3150 が臨床で光毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

以上、ラット、カンクイザル、及びマウスに CS-3150 を反復経口投与した場合の主な毒性は、摂餌量の減少を伴う体重減少あるいは体重増加抑制で、カンクイザル及びマウスではヒトの臨床用量（5 mg/日）での曝露と比べ、510～860 倍高い曝露下で腎毒性（腎尿細管上皮細胞の再生あるいは脂肪化）が認められた。また、薬理作用に関連した変化として、利尿作用、血液濃縮、尿及び末梢血の電解質の変化、腎臓及び副腎の病理変化が認められた。CS-3150 は遺伝毒性、発がん性、及び光毒性のリスクは低く、生殖発生毒性試験でも催奇形性はみられなかった。

2.2.3 臨床試験

2.2.3.1 第 I 相、臨床薬理試験

第 I 相試験では、単回投与で最高用量 200 mg まで、反復投与で最高用量 100 mg まで CS-3150 の忍容性が確認され、特筆すべき有害事象は認められなかった。

第 I 相／前期第 II 相試験用製剤を使用した食事の影響（50 mg）試験では、CS-3150 は食後投与の方が空腹時投与よりも C_{max} 及び AUC_{last} が増加することが確認された。後期第 II 相／第 III 相試験用製剤を使用した生物学的利用率及び食事の影響試験では、食事は CS-3150 5 mg 単回経口投与時の薬物動態に影響を及ぼさないと判断された。第 I 相／前期第 II 相試験用製剤 5 mg 投与時と後期第 II 相／第 III 相試験用製剤 5 mg 投与時の曝露がほぼ等しかったことを踏まえると、この相違は投与量（50 mg と 5 mg）の違いが影響しているものと推測され、CS-3150 の臨床用量である 1.25 mg から 5 mg までの用量範囲では食事が曝露に及ぼす影響はないと考えられた。なお、生物学的利用率及び食事の影響試験で、CS-3150 5 mg を空腹

時単回経口投与したとき、血漿中 CS-3150 濃度の T_{max} は投与 3.00 時間後であり、 $T_{1/2}$ は 18.6 時間であった。このときの生物学的利用率は 89.0%であった。

マスバランス試験において、健康成人男性に ^{14}C -CS-3150 150 $\mu\text{Ci}/20\text{ mg}$ を単回経口投与したとき、投与後 288 時間までに投与された放射能の 54.0%及び 38.5%が糞中及び尿中にそれぞれ排泄され、総排泄率は 92.5%であった。糞中及び尿中に排泄された放射能の大部分は代謝物であり、CS-3150 の主要な消失経路は代謝と考えられた。糞中及び尿中の代謝物プロファイルから、CS-3150 の代謝には酸化、グルクロン酸抱合、及び加水分解が関与すると推定された。

人種間 PK 比較試験で、白人及び日本人健康成人を対象に、CS-3150 20 mg を単回経口投与したとき、CS-3150 の血漿中濃度推移は白人と日本人で類似しており、CS-3150 の薬物動態に白人と日本人で差はないものと考えられた。

腎機能障害による CS-3150 の薬物動態への影響を検討するため、中等度 RI 合併 P2 試験で、中等度腎機能障害（血清クレアチニンより算出した推定糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate creatinine: eGFR_{creat}] が 30 mL/min/1.73 m² 以上かつ 60 mL/min/1.73 m² 未満）を合併する高血圧症患者に CS-3150 1.25 mg を単回経口投与時の CS-3150 の薬物動態パラメータ（ T_{max} 、 C_{max} 、及び AUC_{0-24h} ）を、本態性高血圧症患者（eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上）を対象とした用量探索 P2 試験の 1.25 mg 単回投与時と比較した結果、顕著な差は認められなかった。また、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とした試験（中等度 RI 合併 P2 試験、中等度 RI 合併 P3 試験）、及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者を対象とした試験（DN 合併 P3 試験）で、CS-3150 を 1 日 1 回 1.25 mg から開始し 5 mg まで任意漸増した際の各投与量の血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値を、本態性高血圧症患者を対象とした試験（用量探索 P2 試験、用量設定試験、及び比較 P3 試験）と比較した結果、顕著な差は認められなかった。さらに、母集団薬物動態解析において、CS-3150 の曝露量への腎機能低下の影響を検討した結果、中等度までの腎機能低下（eGFR_{creat} が 30 mL/min/1.73 m² 以上）では、CS-3150 の曝露量に顕著な差は認められなかった。

肝機能障害の程度による CS-3150 の薬物動態への影響は、肝機能低下者 PK 試験において、軽度あるいは中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）を対象に評価した。正常肝機能群と比較して、CS-3150 の AUC_{inf} は軽度肝機能障害患者では 18%低く、中等度肝機能障害患者では高い傾向を示したがその程度は 10%未満で顕著な差は認められなかった。したがって、中等度までの肝機能障害では、CS-3150 の血中濃度に及ぼす明らかな影響はないと考えられた。

CS-3150 では *in vitro* 試験にて CYP3A4 で代謝される薬剤（基質薬）の血漿中濃度を変化させる可能性が示唆されたことから、CYP3A 基質であるミダゾラム及びアムロジピンを CS-3150 と併用投与する薬物相互作用試験を実施した。ミダゾラムと CS-3150 の併用投与では、血漿中ミダゾラムの AUC 及び C_{max} は単独投与と比較してともに 1.2 倍に増加した（ミダゾラム DDI 試験）。また、アムロジピンと CS-3150 の併用投与では、血漿中アムロジピンの AUC は単独投与と比較して 1.2 倍に上昇したが、 C_{max} の上昇は認められなかった（アム

ロジピン DDI 試験)。以上の結果より、薬物動態の観点から CS-3150 と CYP3A 基質との間に臨床的に意義のある CYP3A を介した薬物相互作用はないことが示唆された。

また、CS-3150 を CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールと併用投与したとき、血漿中 CS-3150 の AUC 及び C_{max} は単独投与と比較してそれぞれ約 1.5 倍及び 1.1 倍に増加した。また、T_{1/2} は単独投与時に比べてイトラコナゾール併用投与時で延長した。本試験で認められた CS-3150 の AUC の上昇は、主にイトラコナゾールの CYP3A 阻害作用による消失クリアランスの低下によるものと考えられた（イトラコナゾール DDI 試験）。一方、CS-3150 を弱い CYP3A 阻害薬であるアムロジピンと併用投与したとき、血漿中 CS-3150 の薬物動態にアムロジピンによる薬物相互作用は認められなかった（アムロジピン DDI 試験）。以上より、イトラコナゾール等の CYP3A の強い阻害薬を CS-3150 と併用する際には、CS-3150 の曝露の増加に注意が必要と考えられる。

さらに、CS-3150 を CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシンと併用投与したとき、血漿中 CS-3150 の AUC 及び C_{max} は単独投与と比較してそれぞれ 0.31 倍及び 0.66 倍に低下した（ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験）。リファンピシン等の CYP3A の強い誘導薬と CS-3150 を併用すると、CS-3150 の代謝が促進され、曝露低下により薬効が減弱する恐れがあると考えられた。

ジゴキシンを CS-3150 と併用投与する薬物相互作用試験を実施した。CS-3150 の併用投与で、定常状態の血漿中ジゴキシンの C_{max} はジゴキシン単独投与と比較して 13% 上昇したが、C_{trough} 及び AUC_{tau} の上昇は認められなかった。したがって、薬物動態の観点から CS-3150 とジゴキシンとの間に臨床的に意義のある薬物相互作用はないことが示唆された（ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験）。

TQT 試験において、健康成人に CS-3150 10 mg 及び 40 mg を単回経口投与した結果、QTc 間隔の延長は認められなかった。また、曝露－応答関係の傾きの母集団推定値は統計学的に有意ではなく、CS-3150 の濃度依存的な QTcF（Fridericia 式により補正した QT 間隔）延長作用がないことが示された。したがって、治療域及びそれを超える濃度の CS-3150 の曝露が QT 間隔を延長する懸念はないと考えられた。

2.2.3.2 第 II 相臨床試験

1) 用量探索 P2 試験

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 の 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回、もしくは参照薬としてエプレレノン（50 mg/日を 2 週間投与、その後効果不十分であれば 100 mg/日を 4 週間投与）をそれぞれ 6 週間投与した結果、有効性の主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の観察期基準血圧と投与終了時血圧の差は CS-3150 の投与量に応じて増強した。また、エプレレノン群（参照薬群）は CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の降圧効果を示した。安全性に関しては、CS-3150 10 mg 群で他の投与群より血中カリウム値が高値を示す被験者の割合が多い傾向を示したが、その他の投与群では大きな問題は認められず、CS-3150 の忍容性が確認された。

2) 用量設定試験

本態性高血圧症患者を対象に、プラセボ、又は CS-3150 の 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回、もしくは参照薬としてエプレレノン（50 mg/日を 2 又は 4 週間投与、その後安全性に問題がなければ、100 mg/日で 8 又は 10 週間投与）をそれぞれ 12 週間投与した結果、有効性の主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の観察期基準血圧と投与終了時血圧の差は、CS-3150 の用量に依存して大きく、2.5 mg 群及び 5 mg 群はプラセボ群と比較し有意な降圧効果を認めた。エプレレノン群（参照薬群）は CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の降圧効果を示した。安全性に関する大きな問題は認められなかった。

3) 中等度 RI 合併 P2 試験

中等度腎機能障害を合併した高血圧症患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性を探索的に検討することを目的とする、多施設共同、非盲検漸増試験を実施した。この試験では、eGFR_{creat} が 30 mL/min/1.73 m² 以上かつ 60 mL/min/1.73 m² 未満の高血圧症患者を対象に、CS-3150 を、1.25 mg を開始用量として 1 日 1 回 2.5 mg から 5 mg まで 4 週ごとに増量して 12 週間投与した。有効性の主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の観察期基準血圧と投与終了時血圧の差は、CS-3150 の投与量を増量するにつれ大きくなり、十分な降圧効果が認められた。また、安全性において、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上の高値を示した被験者は認められず、血清カリウム値の変動も大きな問題は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現は認められなかった。

2.2.3.3 第 III 相臨床試験

1) 比較 P3 試験

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 の 2.5 mg、5 mg、又はエプレレノン 50 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した。有効性の主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の観察期基準血圧と投与終了時血圧の差については、CS-3150 2.5 mg の降圧効果はエプレレノンの通常用量である 50 mg に対し統計学的に非劣性であることが検証された。また、CS-3150 5 mg の降圧効果の 2.5 mg に対する統計学的優越性が示された。安全性に関する大きな問題は認められなかった。

2) 長期投与試験

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 の 2.5 mg/日を開始用量として任意漸増により 2.5 mg/日又は 5 mg/日を、CS-3150 単独又は他の降圧薬（RA 系阻害薬又はカルシウムチャネル拮抗薬 [calcium channel blocker: CCB]）との併用下で 28 週間又は 52 週間投与した。CS-3150 の単独長期投与、あるいは RA 系阻害薬又は CCB との併用長期投与により降圧効果が減弱することはなく、長期にわたって安定した降圧効果が維持することが示された。また、他の降圧薬（RA 系阻害薬及び CCB）に CS-3150 を上乗せ投与することにより降圧効果が増強し、長期にわたって安定した降圧効果が得られることが示された。また、長期投与時の安全性に関して大きな問題は認められなかった。

3) III 度高血圧 P3 試験

III 度の高血圧症患者を対象に、CS-3150 を、2.5 mg/日を開始用量として任意漸増により 2.5 mg/日又は 5 mg/日を 8 週間投与した結果、I 度又は II 度の高血圧症患者と同様に良好な降圧効果を示した。

4) 中等度 RI 合併 P3 試験

RA 系阻害薬が投与されている中等度腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象に、CS-3150 を、1.25 mg/日を開始用量として任意漸増により 2.5 mg/日又は 5 mg/日を 12 週間投与した。血清カリウム値や腎機能の変化、及び降圧効果を確認しながら 2.5 mg 又は 5 mg まで漸増することにより、良好な降圧効果を示した。血清カリウム値の変動を含む安全性についても大きな問題は認められなかった。

5) DN 合併 P3 試験

RA 系阻害薬が投与されているアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象に、CS-3150 を、1.25 mg/日を開始用量として任意漸増により 2.5 mg/日又は 5 mg/日を 12 週間投与した。血清カリウム値や腎機能の変化、及び降圧効果を確認しながら 2.5 mg 又は 5 mg まで漸増することにより、良好な降圧効果を示した。血清カリウム値の変動を含む安全性についても大きな問題は認められなかった。

6) PA 対象 P3 試験

原発性アルドステロン症患者を対象に、CS-3150 を、2.5 mg/日を開始用量として任意漸増により 2.5 mg/日又は 5 mg/日を 12 週間投与した。血清カリウム値や腎機能の変化、及び降圧効果を確認しながら 5 mg まで漸増することにより、I 度又は II 度の高血圧症患者と同様に良好な降圧効果を示した。安全性についても大きな問題は認められなかった。

7) 探索的 P3 試験

本態性高血圧症患者を対象に、被験者の背景因子と CS-3150 の降圧効果との関連性を評価することを目的とし、CS-3150 の 2.5 mg/日を開始用量として任意漸増により 2.5 mg/日又は 5 mg/日を 12 週間投与した結果、降圧作用に影響を及ぼす特定の背景因子は認められなかった。

2.3 治験相談等の経緯

本薬の開発に際し、医薬品 [] 相談（受付番号：第 [] 号、[] 年 [] 月 [] 日面談）を行い、[] 試験計画及び [] について確認した。相談内容と機構見解は、2.5.1.2.3 に示す。

3. 特徴及び有用性

これまでに得られた非臨床試験成績及び高血圧症患者を対象とした臨床試験成績を踏まえ、本薬のベネフィットを以下に示す。

非臨床試験から、CS-3150 はスピロラクトン及びエプレレノンに比べ強力な MR 阻害作用とともに高い MR 選択性を示した。また、in vivo 試験では、スピロラクトン及びエプレ

レノンよりも低用量で有意な昇圧抑制作用を示すとともに、尿中蛋白排泄量の増加抑制及び腎臓組織の病理変化の有意な抑制を示したことから、強い降圧効果とともに腎保護作用が期待できると考えられる。

臨床試験成績からは以下の点が挙げられた。

- 1) 本態性高血圧患者に対する単剤治療で、既存の MR 拮抗薬であるエプレレノンと同程度の降圧効果を示し、24 時間にわたる安定した降圧効果及び良好な降圧プロファイルを示す。また、長期投与での安定した降圧効果を示し、安全性のプロファイルに大きな懸念はない。
- 2) エプレレノンが禁忌である中等度腎機能障害患者やアルブミン尿を有する糖尿病患者に対しても低用量から血清カリウム値等を確認しながら漸増投与することで、カリウム上昇等のリスクを一定に抑えながら、降圧効果が期待できる。
- 3) MR 拮抗薬が第一選択薬とされている原発性アルドステロン症患者に対しても良好な降圧効果が期待できる。
- 4) 他の種類の降圧薬との併用投与においても、有害事象の発現率の上昇や血清カリウム値上昇リスクなどの安全性に懸念が少なく、降圧効果の増強が期待できる。
- 5) 複数の代謝経路を持ち、薬物相互作用リスクが小さく、他の薬剤と併用する場合であっても、本剤の用量を調整する必要がない。
- 6) MR 選択性が高いため、スピロラクトンで認められる性ホルモン関連副作用は、ほとんど認められない。
- 7) 降圧効果に加えて、MR が関与する臓器障害に対する保護作用（尿アルブミン減少効果）が期待できる。

以上に挙げられた特徴及び有用性から、CS-3150 は既存の MR 拮抗薬の問題点が改善された新しい MR 拮抗薬としての特性を有していると考えられる。そこで、新たな治療の選択肢として CS-3150 を高血圧症の治療現場に提供することは意義があると考え、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

効能・効果: 高血圧症

用法・用量: 通常、成人にはエサキシセレノンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5 mg まで増量することができる。

5. 参考文献

1. 成瀬光栄, 平田結喜緒編. 原発性アルドステロン症診療マニュアル改訂第2版. 診断と治療社; 2011.
2. Ohtake M, Hattori T, Murase T, et al. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors in adrenalectomized Dahl salt-sensitive rats. Nagoya J Med Sci. 2014;76:59-72.
3. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome.

- Hypertension. 2010;55:813-8.
4. Nagase M, Ayuzawa N, Kawarazaki W, et al. Oxidative stress causes mineralocorticoid receptor activation in rat cardiomyocytes: role of small GTPase Rac1. Hypertension. 2012;59(2):500-6.
 5. 柴田洋孝, 伊藤裕. 原発性アルドステロン症, 治療抵抗性高血圧と糖尿病. 日内会誌. 2013;102:850-5.
 6. 猿田享男編著. 選択的アルドステロンブロッカーのすべて. 先端医学社; 2009.
 7. Pelliccia F, Rosano G, Patti G, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. Int J Cardiol. 2015;200:8-11.
 8. Barrett KV, McCurley AT, Jaffe IZ. Direct contribution of vascular mineralocorticoid receptors to blood pressure regulation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013;40:902-9.
 9. Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. Am J Hypertens. 2012;25(5):514-23.
 10. Gesing A, Bilang-Bleuel A, Droste SK, et al. Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. J Neurosci. 2001;21(13):4822-9.
 11. Arai K, Homma T, Morikawa Y, et al. Pharmacological profile of CS-3150, a novel, highly potent and selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. Eur J Pharmacol. 2015;761:226-34.
 12. Arai K, Tsuruoka H, Homma T. CS-3150, a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, prevents hypertension and cardiorenal injury in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. Eur J Pharmacol. 2015;769:266-73.

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

第一三共株式会社

目次

1. 外国における使用状況の概要.....	2
-----------------------	---

1. 外国における使用状況の概要

本剤は外国で承認されていない。

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

1.7 同種同効品一覧表

第一三共株式会社

1.7 同種同効品一覧表

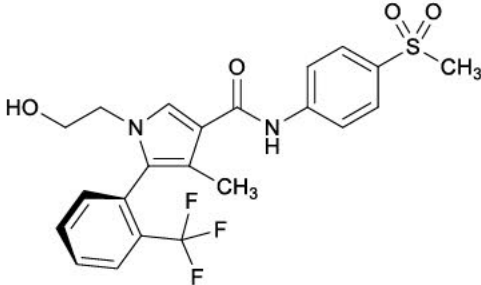
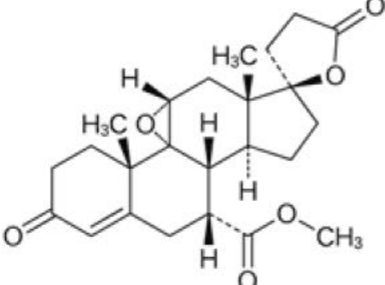
同種同効品として、エプレレノン及びスピロノラク톤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比して表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
承認年 月日	—	2007 年 7 月 31 日
再評価 年月	—	—
再審査 年月	—	高血圧症: 2017 年 12 月 21 日
規制区 分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
構造式		
剤型・ 含量	剤形: 錠剤 成分・含量: 1 錠中 ミネプロ錠 1.25 mg エサキセレノン 1.25 mg ミネプロ錠 2.5 mg エサキセレノン 2.5 mg ミネプロ錠 5 mg エサキセレノン 5 mg	剤形: 錠剤 成分・含量: 1 錠中 セララ錠 25 mg 日局エプレレノン 25.00 mg セララ錠 50 mg 日局エプレレノン 50.00 mg セララ錠 100 mg 日局エプレレノン 100.00 mg
効能・ 効果	高血圧症	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

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
用法・ 用量	通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5 mg を1日1回経口投与する。なお、 効果不十分な場合は、5 mg まで増量す ることができる。	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	1. 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 以上の場合 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。 2. 中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 60 mL/min/1.73 m ² 未満)のある患 者及びアルブミン尿又は蛋白尿を 伴う糖尿病患者では、1.25 mg を1 日1回投与から開始し、血清カリ ウム値など患者の状態に応じて、 投与開始から4週間以降を目安に 2.5 mg を1日1回投与へ増量する。 効果不十分な場合は、5 mg まで増 量することができる(臨床試験で 実施された血清カリウム値及び eGFR に基づく調節については「臨 床成績」の項参照)。	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 25 mg 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]

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社										
		(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。	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
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											
禁忌	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 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 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。臨床試験における投与経験はない。] 4. 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、カンレノ酸カリウム）、アルドステロン拮抗剤（エプレレノン）又はカリウム製剤（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）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	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]										

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
		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〕
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) 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) 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) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (4) 重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験における投与経験はない。〕	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〕

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
	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）2 週以内及び約 1 ヶ月時点で測定し、その後も定期的に測定すること。特に、中等度の腎機能障害のある患者、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、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、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、より頻回に測定すること（「相互作用」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。	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 ヶ月後に観察し、その後も定期的に観察すること。[「副作用」の項参照]

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
		(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ため、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ため、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ため、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ため、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 本剤は薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。	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]

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社			エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社		
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）			(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	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（アルダクトンA） トリウムテレン（トリテレン） カンレノ酸カリウム（ソルダクトン） アルドステロン拮抗剤 エプレレノン（セララ）	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。	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） トリウムテレン（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。
	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。	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	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。	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。

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社			エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社		
	(2) 併用注意（併用に注意すること）			(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	薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険因 子
	アンジオテンシ ン変換酵素阻害 剤 イミダプリル 塩酸塩 エナラプリル マレイン酸塩 等 アンジオテンシ ンII受容体拮抗 剤 オルメサルタ ン メドキシミ ル アジルサルタ ン テルミサルタ ン等 アリスキレンフ マル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン 配合剤	血清カリウ ム値が上昇 するおそれ があるの で、血清カ リウム値を 定期的に測 定するなど 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。	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。
	強い CYP3A 阻害 剤 イトラコナゾ ール クラリスロマイ シン サキナビル等	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 れがあるので、血清カ リウム値を 測定するな ど、注意す ること。	CYP3A 阻害 剤は本剤の 代謝を阻害 する。	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 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。

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社			エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社		
	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・危険因 子	薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険因 子
	強いCYP3A 誘導 剤 リファンピシ ン フェニトイン カルバマゼピ ン等 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 少し、作用 が減弱する おそれがある ので、本 剤投与時 は、これら の薬剤・食 品との併用 を可能な限 り避けるこ と。併用す る場合には 患者の状態 を観察する こと。	CYP3A 誘導 剤は本剤の 代謝を促進 する。	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。
	リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中 毒を起こす おそれがある 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
	非ステロイド性 消炎鎮痛剤 インドメタシ ン等	本剤の降圧 作用の減弱 や、腎機能 障害患者で は高カリウ ム血症があ らわれるお それがある。	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。
	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	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。			

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
	4. 副作用 国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例 1,250 例中 162 例 (13.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、血清カリウム値上昇 51 例 (4.1%)、血中尿酸増加 17 例 (1.4%)、高尿酸血症 13 例 (1.0%) 等であった。〔承認時〕 (1) 重大な副作用 高カリウム血症 (1.7%)：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 下記の副作用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必要に応じ適切な処置を行うこと。	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) (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。) 市販後の使用成績調査において、安全性評価対象例 3,166 例中、副作用発現症例は 75 例 (2.4%) であり、主な副作用は高カリウム血症 20 例 (0.6%)、浮動性めまい 7 例 (0.2%)、腎機能障害 7 例 (0.2%) 等であった。(再審査終了時) 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) (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。

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社			エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社			
		1%以上	1%未満	高血圧症			
	血液		貧血、血小板数減少、白血球数減少		1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
	代謝	血中尿酸増加、高尿酸血症	痛風	血液およびリンパ系障害			貧血、溢血斑
	精神神経系		めまい、頭痛	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
	肝臓		肝機能異常、 γ GTP 上昇	精神障害			不眠症、うつ病、神経過敏、不安
	泌尿器		腎機能障害、GFR 減少、血中クレアチニン増加、BUN 上昇	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
	その他	血清カリウム値上昇	異常感、低血圧	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

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社			
		1%以上	0.5~1% 未満	0.5%未満	
		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 (注)
		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

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社				
			1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明 (注)
		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

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社				
			1%以 上	0.5～ 1%未満	0.5%未満	頻度 不明 (注)
		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（囊 胞およ びポリ ーブを 含む）			膀胱新生 物	
注) 海外自発報告又は海外の臨床試験で発現した副作用						

1.7 同種同効品一覧表

エサキシレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	エサキシレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
	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ので、患者の状態を観察しながら投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。] (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、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。	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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠ラットで¹⁴C-エサキシレノン単回経口投与後の放射能の胎児への移行が認められている。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられなかったが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められた。] (2) 授乳中の婦人への投与を避け、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。授乳期ラットで¹⁴C-エサキシレノン単回経口投与後の放射能の乳汁中への移行が認められている。]	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¹⁴C-エプレレノンを経口投与した後の放射能は乳汁に移行することが報告されている。]
	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（使用経験がない）。	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）。

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

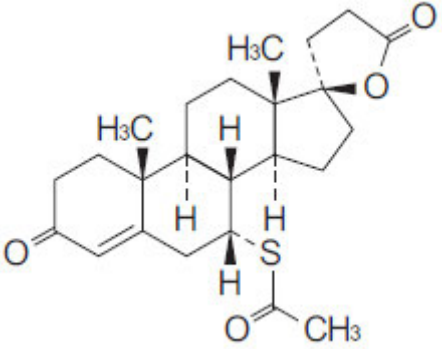
一般的 名称 販売名 会社名	エサキセレノン ミネプロ®錠 1.25mg ミネプロ®錠 2.5mg ミネプロ®錠 5mg 第一三共株式会社	エプレレノン セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg セララ®錠 100mg ファイザー株式会社
	過量投与 該当なし	8. 過量投与 (1) 症状 本剤の過量投与に関する報告はないが、著しい血圧低下、高カリウム血症が主な症状と考えられるため下記の処置を参考にすること。 (2) 処置 通常、次のような処置を行う。ただし、エプレレノンは血液透析によって除去されない。 1) 初期治療として催吐、胃洗浄、必要に応じて活性炭、緩下剤の投与を行う。 2) 著しい低血圧の場合、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。
	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。)	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。]
	その他の注意 該当なし	
添付文書の作成年月	—	2018年2月改訂(第7版)
備考	—	対照薬

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 1.7-2 同種同効品一覧表（2）

一般的 名称 販売名 会社名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社		
承認年 月日	細粒：1996 年 6 月 13 日 錠 25 mg：1965 年 3 月 30 日 錠 50 mg：1996 年 6 月 13 日		
再評価 年月	錠 25 mg：1977 年 5 月		
再審査 年月	—		
規制区 分	処方箋医薬品		
構造式			
剤型・ 含量	販売名	剤形	成分・含量
	アルダクトン A 細粒 10%	細粒剤	1 g 中日局ス ピロノラクト ン (100 mg)
	アルダクトン A 錠 25 mg	錠剤	1 錠中日局ス ピロノラクト ン (25 mg)
	アルダクトン A 錠 50 mg	錠剤	1 錠中日局ス ピロノラクト ン (50 mg)
効能・ 効果	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		
用法・ 用量	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。		

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般 名 称 販 売 名 会 社 名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社
禁 忌	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ため、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) 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）。〕

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社															
	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。															
	3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <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>タクロリムス (プロGRAF) エプレレノン (セララ)</td><td>高カリウム血症が発現することがある。</td><td>相加・相乗作用により血清カリウム値が上昇する。</td></tr><tr><td>ミトタン (オペプリム)</td><td>ミトタンの作用を阻害する。</td><td>ミトタンの薬効を本剤が阻害するとの報告がある。</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <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>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</td><td>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。</td><td>これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用</td></tr></table>	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GRAF) 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。	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
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GRAF) 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。														
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														

一般 名 称 販 売 名 会 社 名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社		
	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 ドロスビレノン	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
	ノルエビネフリン	ノルエビ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
	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。

一般的 名称 販売名 会社名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	塩化アンモニウム コレステラミン	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
	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。
	ジギトキシン	ジギトキシンの作用を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。	本剤の肝酵素誘導によ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。
	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。

一般的 名称 販売名 会社名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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り、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れると考えられる。 危険因子：腎機能障害
	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 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。		

一 般 的 名 称 販 売 名 会 社 名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社																					
	3) 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。 4) 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>乳房腫瘍、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）上昇、γ GTP 上昇、Al P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇</td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振、悪心・嘔吐、口渇、下痢、便秘</td><td></td></tr></table>		0.1～5%未満	頻度不明	内分泌	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	乳房腫瘍、乳房痛	過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹	そう痒	精神神経系		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	肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、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	
	0.1～5%未満	頻度不明																				
内分泌	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	乳房腫瘍、乳房痛																				
過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹	そう痒																				
精神神経系		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																				
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、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																					

1.7 同種同効品一覧表

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

一般的 名称 販売名 会社名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社		
		0.1～5%未満	頻度不明
	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。			
	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 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。		

一般的 名称 販売名 会社名	スピロノラクトン アルダクトン®A 細粒 10% アルダクトン®A 錠 25mg アルダクトン®A 錠 50mg ファイザー株式会社
	7. 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。
	8. 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〕
	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) 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 ヶ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。
添付文書の作成年月	2012 年 10 月改訂 (第 6 版)
備考	—

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

1.8 添付文書（案）

第一三共株式会社

目次

1.	添付文書（案）	2
2.	添付文書（案）の設定根拠	8
2.1	効能・効果の設定根拠	8
2.1.1	申請する効能・効果	8
2.1.2	申請する効能・効果の設定根拠	8
2.2	用法・用量の設定根拠	10
2.2.1	申請する用法・用量	10
2.2.2	申請する用法・用量の設定根拠	10
2.2.2.1	1日の投与回数及び食事の影響	10
2.2.2.2	用法及び1日用量	11
2.3	使用上の注意（案）の設定根拠	17
2.4	参考文献	26

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

貯 法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

	錠1.25mg	錠2.5mg	錠 5 mg
承認番号			
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始			

選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー

処方箋医薬品※

ミネブ[®]錠1.25mg

ミネブ[®]錠2.5mg

ミネブ[®]錠5mg

MINEBLO[®] TABLETS

エサキセレン錠

※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)

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(eGFR 30mL/min/1.73m²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。臨床試験における投与経験はない。]
4. カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリウムテレン、カンレノ酸カリウム)、アルドステロン拮抗剤(エプレレノン)又はカリウム製剤(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)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【効 能 ・ 効 果】

高血圧症

【用 法 ・ 用 量】

通常、成人にはエサキセレンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 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以上の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。
2. 中等度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25mgを1日1回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に2.5mgを1日1回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる(臨床試験で実施された血清カリウム値及びeGFRに基づく調節については「臨床成績」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)
 - (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) 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) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (4) 重度の肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験における投与経験はない。]
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)2週以内及び約1ヵ月時点で測定し、その後も定期的に測定すること。特に、中等度の腎機能障害のある患者、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、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、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、より頻回に測定すること(「相互作用」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。

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ミネブ [®] 錠1.25mg	エサキセレン 1.25mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄
ミネブ [®] 錠2.5mg	エサキセレン 2.5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄
ミネブ [®] 錠5mg	エサキセレン 5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄

2. 製剤の性状

販売名	剤 形	色	外 形			識 別 コード
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
ミネブ [®] 錠1.25mg	素錠	微黄 白色				DSC364
			6.6	約3.2	約100	
ミネブ [®] 錠2.5mg	素錠 (割線入)	微黄 白色				DSC365
			8.1	約4.1	約200	
ミネブ [®] 錠5mg	素錠 (割線入)	微赤 白色				DSC366
			8.1	約4.1	約200	

3. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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) アルドステロン拮抗剤 エプレレノン (セララ)	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。
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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン 変換酵素阻害剤 イミダプリル塩酸塩 エナラプリルマレイン 酸塩等 アンジオテンシン Ⅱ受容体拮抗剤 オルメサルタン メドキシミル アジルサルタン テルミサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン配合剤	血清カリウム値が 上昇するおそれ があるので、血清カ リウム値を定期的 に測定するなど十 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。
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン サキナビル等	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 があるので、血清カ リウム値を測定す るなど、注意する こと。	CYP3A阻 害 剤 は 本剤の代謝を阻害 する。
強いCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 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 が減少し、作用が 減弱するおそれ があるので、本剤投 与時は、これらの 薬剤・食品との併 用を可能な限り避 けること。併用する 場合には患者の状 態を観察すること。	CYP3A誘 導 剤 は 本剤の代謝を促進 する。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起 こすおそれがある 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 消炎鎮痛剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用の 減弱や、腎機能障 害患者では高カリ ウム血症があらわ れるおそれがある。	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 阻害(スピロラ クトン)が阻害す るとの報告があ る。

4. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例1,250例中162例(13.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血清カリウム値上昇51例(4.1%)、血中尿酸増加17例(1.4%)、高尿酸血症13例(1.0%)等であった。

[承認時]

(1) 重大な副作用

高カリウム血症(1.7%)：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

下記の副作用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必要に応じ適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満
血 液		貧血、血小板数減少、白血球数減少
代 謝	血中尿酸増加、高尿酸血症	痛風
精神神経系		めまい、頭痛
肝 臓		肝機能異常、γ-GTP上昇
泌尿器		腎機能障害、GFR減少、血中クレアチニン増加、BUN上昇
その他	血清カリウム値上昇	異常感、低血圧

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ので、患者の状態を観察しながら投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (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、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠ラットで¹⁴C-エサキセレノン単回経口投与後の放射能の胎児への移行が認められている。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられなかったが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、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。授乳期ラットで¹⁴C-エサキセレノン単回経口投与後の放射能の乳汁中への移行が認められている。]

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(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

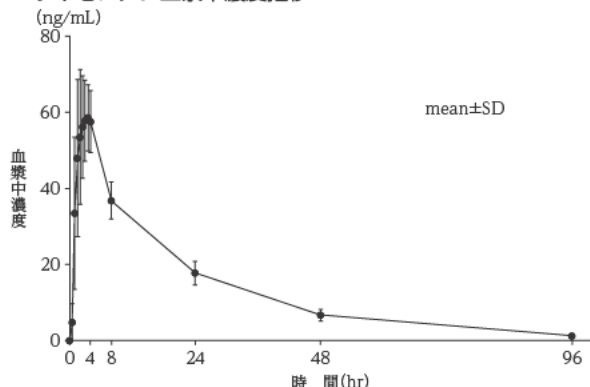
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

【薬 物 動 態】

1. 血中濃度^{1,2)}

- (1) 健康成人男性23例に、エサキセレン 5 mgを空腹時単回投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

エサキセレン血漿中濃度推移



エサキセレン薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) ^{a)}	AUClast (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5 mg	23	64.9±12.1	3.00 (1.50, 4.00)	1,200±174	18.6±2.38

mean±SD、a) 中央値(最小値、最大値)

- (2) 健康成人男性 7 例にエサキセレン 10mg^{註1)}を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき、AUCの累積係数は1.364であった。
- (3) 健康成人男性23例にエサキセレン 5 mgを静脈内^{註1)}に単回投与したときの全身クリアランスは3.7L/h、分布容積は80Lであった。
- (4) 本態性高血圧症患者にエサキセレン 1.25mgから10mg^{註1)}(各12又は13例)を反復経口投与したとき、初日のAUC及びCmaxは、投与量に比例して増加した。トラフ濃度は、投与開始後 1 週目で概ね定常状態に到達した。

注) 本剤の承認用量は2.5mg及び5 mg経口投与である。

2. 吸 収¹⁾

健康成人男性23例にエサキセレン 5 mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与したとき、Cmax及びAUCに食事の影響は認められなかった。空腹時単回経口投与時の生物学的利用率は89%であった。

3. 分 布

エサキセレンのヒト血漿蛋白結合率は*in vitro*で98%以上と高く、濃度依存性は認められなかった。

4. 代 謝

エサキセレンの主要な消失経路は代謝である。血漿中の主成分はエサキセレンであり、総放射能に対するAUCの比は40.8%であった。他にO-グルクロナイド(M4)及びアミド加水分解物のアシルグルクロナイド(M11)が認められた。エサキセレンの代謝には酸化、グルクロン酸抱合及び加水分解が関与すると推定された。(外国人データ)
*In vitro*代謝試験から、エサキセレンはCYP3A4/5及び複数のUGT分子種により代謝されることが示された。

5. 排 泄

健康成人男性 6 例に¹⁴C-エサキセレン20mgを単回経口投与したマスバランス試験では、投与後288時間までに、投与された放射能のそれぞれ54.0%及び38.5%が糞中及び尿中に排泄され、総排泄率は92.5%であった。投与されたエサキセレンの大部分が尿糞中に代謝物として排泄され、未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ18.7%及び1.6%であった。尿糞中には代謝物として酸化体、M4及びM11などが認められた。

(外国人データ)

6. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

中等度腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)のある高血圧症患者30例にエサキセレン 1.25mgを 1 日 1 回経口投与したときのエサキセレンの初日の薬物動態パラメータ及び2 週目以降のトラフ値は、本態性高血圧症患者を対象とした試験と比較して、顕著な差は認められなかった。

(2) 肝機能障害患者³⁾

軽度あるいは中等度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類A及びB)各6例にエサキセレン 2.5mgを単回経口投与したとき、正常肝機能被験者と比較して軽度肝機能障害患者ではAUCは18%低下し、Cmaxは同程度であった。中等度肝機能障害患者ではAUCは10%増加し、Cmaxは20%低下した。

7. 薬物相互作用

(1) イトラコナゾール(強いCYP3A阻害剤)⁴⁾

健康成人男性20例にエサキセレン 2.5mgをイトラコナゾール200mg(投与 1 日目は 1 日 2 回、以降 1 日 1 回)と併用投与したとき、血漿中エサキセレンのAUC及びCmaxは単独投与と比較してそれぞれ1.5倍及び1.1倍に増加した。

(2) リファンピシン(強いCYP3A誘導剤)⁵⁾

健康成人男性11例にエサキセレン 5 mgをリファンピシン 600mg(1 日 1 回)と併用投与したとき、血漿中エサキセレンのAUC及びCmaxは単独投与と比較してそれぞれ0.31倍及び0.66倍に低下した。

(3) アムロジピン

健康成人男性22例にエサキセレン 2.5mgをアムロジピン 10mg(1 日 1 回)と併用投与したとき、血漿中エサキセレンの薬物動態にアムロジピンによる影響は認められなかった。健康成人男性18例にアムロジピン 2.5mgをエサキセレン 5 mg(1 日 1 回)と併用投与したとき、血漿中アムロジピンのAUCは単独投与と比較して1.2倍に増加したが、Cmaxの増加は認められなかった。

(4) ジゴキシ

健康成人男性19例にジゴキシ 0.25mg(1 日 1 回)をエサキセレン 5 mg(1 日 1 回)と併用投与したとき、定常状態の血漿中ジゴキシのCmaxは単独投与と比較して13%増加したが、トラフ時血漿中濃度及びAUCの増加は認められなかった。

【臨 床 成 績】

1. 本態性高血圧症に対する用量設定試験⁶⁾

本態性高血圧症患者を対象に、エサキセレンを 1 日 1 回 12 週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。プラセボ群に比べて、2.5mg群及び5 mg群のトラフ時座位血圧の変化量^{註1)}に有意な差($P<0.001$)が認められた。

投与群	n	トラフ時座位血圧(mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値 ^{註2)}	投与前からの変化量 ^{註3)}	投与前値 ^{註2)}	投与前からの変化量 ^{註3)}
プラセボ群	85	156.7±9.04	-7.0 [-9.5, -4.6]	96.8±4.95	-3.8 [-5.2, -2.4]
エサキセレン 1.25mg群	82	156.4±9.05	-10.7 [-13.2, -8.2]	97.2±5.48	-5.0 [-6.4, -3.6]
エサキセレン 2.5mg群	84	156.4±8.43	-14.3 [-16.8, -11.9]	98.6±5.62	-7.6 [-9.1, -6.2]
エサキセレン 5 mg群	88	157.4±9.04	-20.6 [-23.0, -18.2]	97.2±5.43	-10.4 [-11.8, -9.0]

注 1) Last observation carried forward法により欠測値を補完

注 2) mean±SD

注 3) 投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、[] は両側95%信頼区間

2. 本態性高血圧症に対する第Ⅲ相検証試験⁷⁾

本態性高血圧症患者を対象に、エプレレノン50mgを対照としてエサキセレノンを1日1回12週間投与した二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。エプレレノン50mg群とエサキセレノン2.5mg群におけるトラフ時の座位血圧変化量の群間差の点推定値[両側95%信頼区間]は、収縮期血圧-1.6mmHg[-3.3, 0.1]、拡張期血圧-0.7mmHg[-1.8, 0.3]であり、いずれも両側95%信頼区間の上限が非劣性マージン(収縮期血圧3.4mmHg、拡張期血圧1.5mmHg)を下回ったため、エサキセレノン2.5mg群のエプレレノン50mg群に対する非劣性が検証された。

投与群	n	トラフ時座位血圧(mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値 ^{注1)}	投与前からの 変化量 ^{注2)}	投与前値 ^{注1)}	投与前からの 変化量 ^{注2)}
エプレレノン 50mg群	316	155.0±9.59	-12.1 [-13.3, -10.9]	98.3±5.54	-6.1 [-6.8, -5.4]
エサキセレノン 2.5mg群	306	154.7±9.52	-13.7 [-14.9, -12.5]	97.9±5.70	-6.8 [-7.6, -6.1]
エサキセレノン 5mg群	322	155.3±9.42	-16.9 [-18.1, -15.7]	97.7±5.38	-8.4 [-9.1, -7.7]

注1) mean±SD
注2) 投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、[]は両側95%信頼区間

3. 長期投与試験(非盲検試験)⁸⁾

本態性高血圧症患者(368例)を対象に、エサキセレノン2.5～5mg(2.5mgより開始)を1日1回28～52週間単独投与、又はカルシウム拮抗剤あるいはレニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、いずれも安定した降圧効果が得られた。

4. Ⅲ度高血圧症(非盲検試験)⁹⁾

Ⅲ度高血圧症患者(20例)を対象に、エサキセレノン2.5～5mg(2.5mgより開始)を1日1回8週間投与したところ、安定した降圧効果が得られた。

5. 中等度腎機能障害のある高血圧症(非盲検試験)¹⁰⁾

中等度腎機能障害のある高血圧症患者(58例)を対象に、エサキセレノン1.25～5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、安定した降圧効果が得られた。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした。

6. アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症(非盲検試験)¹¹⁾
アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症患者(51例)を対象に、エサキセレノン1.25～5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、安定した降圧効果が得られた。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした。

7. 原発性アルドステロン症患者¹²⁾

原発性アルドステロン症患者(44例)を対象に、エサキセレノン2.5～5mg(2.5mgより開始)を1日1回12週間投与したところ、安定した降圧効果が得られた。

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序

エサキセレノンは非ステロイド構造を有するミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであり、核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合し、レニン-アンジオテンシン系等により生成が促進される副腎皮質ホルモンのアルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体の活性化を阻害する。過剰なミネラルコルチコイド受容体の活性化により、尿中ナトリウム及び水分の再吸収の促進などによる血圧上昇が起こり、心臓、血管、腎臓などの組織障害を促進することが知られている。エサキセレノンはミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制することで、降圧作用を発揮するものと考えられる。

2. 受容体結合の選択性

エサキセレノンは、ラット及びヒトのミネラルコルチコイド受容体に結合しアルドステロンの結合及び受容体活性化を阻害した。一方でグルココルチコイド受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性を示さず、それぞれの特異的リガンドによる受容体活性化を阻害しなかった。またミネラルコルチコイド受容体を含むすべてのステロイドホルモン受容体に対する活性化能は認められなかった。

3. *In vivo*ミネラルコルチコイド受容体阻害作用

(1) アルドステロンによる尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下に対する作用

両副腎摘出ラットにアルドステロンを皮下投与すると腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体が活性化されナトリウム再吸収及びカリウム排泄が促進するため尿中ナトリウム/カリウム濃度比が低下する。エサキセレノンの単回経口投与は、アルドステロン投与による尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下を抑制した。

(2) カニクイザルの尿中電解質に対する作用

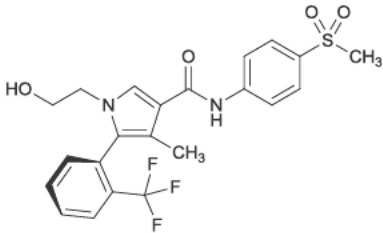
カニクイザルの腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体を阻害するとナトリウム再吸収及びカリウム排泄が抑制され尿中ナトリウム/カリウム濃度比が増加する。エサキセレノンの単回経口投与は、尿中ナトリウム/カリウム濃度比を用量依存的に増加した。

4. 降圧作用^{13,14)}

高血圧モデル動物(DOCA高血圧ラット、Dahl食塩感受性高血圧ラット)において、エサキセレノン投与は用量依存的かつ持続的な血圧上昇の抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エサキセレノン(Esaxerenone)
化学名：(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide
分子式：C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S
分子量：466.47
構造式：



性 状：白色の粉末である。
融 点：187℃
分配係数：log D=3.4(pH7)

【取 扱 い 上 の 注 意】

ミネプロ錠1.25mg及びミネプロ錠2.5mgは、錠剤表面に使用色素による黄色の斑点がみられることがある。また、ミネプロ錠5mgは、錠剤表面に使用色素による赤色の斑点がみられることがある。

【 包 装 】

ミネプロ錠1.25mg
(PTP)100錠
ミネプロ錠2.5mg
(PTP)100錠
ミネプロ錠5mg
(PTP)100錠

【主 要 文 献】

- 社内資料：健康成人を対象とした生物学的利用率及び食事の影響の検討試験
- Kato M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2018 ; 84(8) : 1821-1829.
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 社内資料：イトラコナゾール併用時の薬物相互作用試験
- 社内資料：リファンピシン併用時の薬物相互作用試験
- 社内資料：本態性高血圧症を対象とした用量設定試験成績
- 社内資料：本態性高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：本態性高血圧症を対象とした長期投与試験成績
- 社内資料：Ⅲ度高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：中等度腎機能障害のある高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：原発性アルドステロン症患者を対象とした第Ⅲ相試験成績

13)Arai K, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2016 ; 358(3) :
548-557.
14)Arai K, et al. : Eur J Pharmacol. 2015 ; 769:266-273.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL : 0120-189-132

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能・効果の設定根拠

2.1.1 申請する効能・効果

高血圧症

2.1.2 申請する効能・効果の設定根拠

高血圧症は心血管病（脳卒中及び心疾患）の主要な危険因子である。高血圧症治療の目的は、高血圧の持続によって引き起こされるこれらの合併症の発症、進展、再発を抑制することであり、そのためには適切な血圧コントロールが必要とされる。

高血圧症の薬物治療はエビデンスに基づいた治療手順が確立されつつあるものの、現在の高血圧治療でも降圧目標に到達しない血圧管理が困難な患者も一定数存在する。高血圧治療ガイドライン（The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension: JSH 2014）では、治療抵抗性高血圧症患者又はコントロール不良高血圧症患者への鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor: MR）拮抗薬（アルドステロン拮抗薬）の追加が有効とされており、また、低レニン性高血圧症患者、心筋梗塞後や心不全を合併している高血圧症患者、及び二次性高血圧である原発性アルドステロン症（primary aldosteronism: PA）患者に対しても MR 拮抗薬の使用が推奨されている¹。既存の MR 拮抗薬にはスピロノラクトンやエプレレノンがあるが、スピロノラクトンは MR 選択性が低いことに起因する性ホルモン受容体の作用を介した副作用を発現しやすく、また、エプレレノンは、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満の患者、及びカリウム製剤を投与中の患者に対して投与禁忌の制限がある^{2,3}。

エサキセレノンは、MR に選択的に結合しアルドステロンによる MR 活性化を阻害することにより降圧効果を示す MR 拮抗薬である。In vitro でアルドステロンによる MR 活性化に対するエサキセレノンの阻害活性は類薬に比べて強力であり、非臨床薬効薬理試験では、両副腎摘出ラットにおけるアルドステロン投与による尿中ナトリウム／カリウム濃度比の低下に対し、エサキセレノンが用量依存的に抑制効果を示すことを確認している。

Deoxycorticosterone acetate（DOCA）食塩高血圧ラット及び Dahl 食塩感受性高血圧ラットでは、エサキセレノン投与により昇圧抑制作用が認められている^{4,5}。

以下に、エサキセレノンの降圧効果を裏付ける主要な臨床試験成績を示す。

I 度又は II 度の本態性高血圧症患者

I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象に、エサキセレノン 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの降圧効果を検討した第 II 相試験（CS3150-A-J203 [用量設定試験]）で、投与終了後のトラフ時座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）は用量依存的に低下し、1.25 mg 投与時の拡張期血圧を除き、いずれの投与量でもプラセボに対し有意な低下が認められた（2.5.4.3.1.1）。

I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象として、エプレレノンを対照に実施した 3 群並

行群間二重盲検比較試験（CS3150-A-J301 [比較 P3 試験]）では、エサキセレノン 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときのトラフ時座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量について、エブレレノンの通常用量である 50 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された。また、5 mg 投与の座位血圧の変化量は 2.5 mg 投与に対して統計学的に有意に上回った。さらに、24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring: ABPM）による 24 時間血圧値の推移から、24 時間を通じて降圧効果が持続することが確認された（[2.5.4.3.1.1](#)、[2.5.4.3.2.1](#)）。

I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象にエサキセレノン 28 週又は 52 週投与時の有効性及び安全性を確認した長期投与試験（CS3150-A-J302 [長期投与試験]）では、2.5 mg を開始用量として 4 週以降に 5 mg に増量する任意漸増とした結果、52 週間を通して安定した降圧効果の持続が確認され、長期投与による安全性にも問題はなかった。また、12 週時点の座位血圧は、エサキセレノン単独投与時と他の基礎降圧薬（RA 系阻害薬あるいはカルシウムチャネル拮抗薬 [calcium channel blocker: CCB]）の併用時のいずれも、観察期と比較して有意に低下し、降圧効果に差は認められなかった（[2.5.4.3.1.2](#)）。よって、他の降圧薬（RA 系阻害薬及び CCB）にエサキセレノンを上乗せ投与することにより降圧効果が増強し、長期にわたって安定した降圧効果が得られることが示された。

特別な患者集団

III 度の高血圧症患者を対象とした第 III 相試験（CS3150-A-J304 [III 度高血圧 P3 試験]）及び PA 患者を対象とした第 III 相試験（CS3150-A-J307 [PA 対象 P3 試験]）では、2.5 mg を開始用量として 2 週以降に 5 mg に増量する任意漸増とした。投与終了時の座位血圧は観察期に比べ収縮期及び拡張期血圧ともに有意に低下し、良好な降圧効果を示した（[2.5.4.3.3.1](#)）。安全性にも懸念すべき問題点は認められなかった。

中等度腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象に実施した第 II 相及び第 III 相試験

（CS3150-A-J206 [中等度 RI 合併 P2 試験] 及び CS3150-A-J305 [中等度 RI 合併 P3 試験]）、並びにアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者を対象に実施した第 III 相試験（CS3150-A-J306 [DN 合併 P3 試験]）では、1.25 mg を開始用量として血清カリウム値や腎機能の変化、及び降圧効果を観察しながら 2.5 mg 又は 5 mg まで増量する任意漸増とした。中等度 RI 合併 P2 試験はエサキセレノン単独投与、その他 2 試験は RA 系阻害薬と併用投与とした。いずれの試験でも、投与終了時の座位血圧は観察期に比べ有意に低下し、座位血圧の変化量は I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした試験と同程度で、良好な降圧効果を示した（[2.5.4.3.3.1](#)）。安全性に関しては 1.25 mg を開始用量とする任意漸増投与とすることにより大きな問題は認められなかった。

以上より、エサキセレノンは、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者に加え、III 度の高血圧症患者、PA 患者、並びに中等度腎機能障害又はアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を伴う高血圧症の患者にも良好な降圧効果を示し、また安全性に大きな懸念は認められず、降圧薬とし

て望ましいプロファイルが示されたことから、効能・効果（案）を「高血圧症」と設定し、申請することとした。

2.2 用法・用量の設定根拠

2.2.1 申請する用法・用量

申請する用法・用量を以下のように設定した。

通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。

また、用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように設定した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 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 以上の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。
2. 中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満）のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25mg を 1 日 1 回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から 4 週間以降を目安に 2.5mg を 1 日 1 回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる（臨床試験で実施された血清カリウム値及び eGFR に基づく調節については「臨床成績」の項参照）。

2.2.2 申請する用法・用量の設定根拠

2.2.2.1 1 日の投与回数及び食事の影響

比較 P3 試験では、1 日 1 回の用法で、2.5 mg/日を 12 週間投与したときの、トラフ時座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量について、エプレレノン 50 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された。また、12 週時の ABPM による 24 時間血圧、昼間血圧、夜間血圧、及び早朝血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）のいずれも観察期と比較して低下し、24 時間にわたって持続的な降圧効果を示すことが確認された（2.5.4.3.1、2.5.4.3.2）。加えて、日本人健康成人男性にエサキセレノン 5 mg を単回経口投与したとき、Tmax は 3.0 時間、消失半減期は約 19 時間であり、1 日 1 回投与に適した薬物動態プロファイルであった（2.5.3.1.1）。以上から、1 日投与回数は 1 回が適切と判断した。

日本人健康成人男性を対象に、エサキセレノン 5 mg 単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、空腹時と食後投与で Cmax 及び AUC とともに差は認められず、食事による影響はないことが確認された（2.5.2.3）。このことから、エサキセレノンは食事のタイミングに関わりなく投与可能であると判断した。

2.2.2.2 用法及び1日用量

2.2.2.2.1 I度又はII度の本態性高血圧症患者

I度又はII度の本態性高血圧症患者に対するエサキセレノンの至適用量を検討するため、エサキセレノン 1.25～10 mg（いずれも1日1回）を6週間投与したときの有効性及び安全性を探索的に検討した第II相試験（CS3150-A-J201 [用量探索 P2 試験]）では、用量依存的な降圧効果を認め、血中カリウム増加を含め有害事象の発現率は、他の用量に比較して10 mgでやや高かったものの、1.25～10 mgの6週間投与の安全性が確認された（2.5.4.3.1、2.5.5.4）。

用量設定試験では、投与量を1.25 mg、2.5 mg、及び5 mgと設定し、投与終了時（12週）の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量と用量の関係を検討したところ、各投与群間で直線的な用量反応関係を認め、収縮期及び拡張期血圧ともにプラセボに対して有意な低下を示した用量は、2.5 mg及び5 mgであった。1.25 mgでは収縮期血圧のみプラセボに比して有意な低下を示した。ABPMによる24時間血圧の変化量は、エサキセレノンの投与量に依存して大きく、1.25～5 mgのいずれもプラセボに比較して有意に上回った。いずれの投与量でも有害事象の発現率に顕著な差はなく、安全性にも問題はなかった。これらの結果から、プラセボに対して有意な収縮期血圧及び拡張期血圧の低下を示した2.5 mgを通常用量と想定した。

上記成績を踏まえて実施した、エプレレノンを対照とした3群並行群間二重盲検比較試験（比較 P3 試験）では、12週間投与時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量について、エサキセレノン 2.5 mgのエプレレノン 50 mgに対する非劣性が検証された。また、座位血圧の変化量あるいはABPMによる24時間血圧の変化量について、エサキセレノン 5 mgは2.5 mgに対して有意に優れた降圧効果を示し、降圧目標到達割合も5 mgで2.5 mgより高かった（2.5.4.3.1.1）。ABPMによる24時間血圧の推移をみると、各測定時点で概ね5 mgは2.5 mgより大きな降圧効果を示し、24時間を通じて持続的な降圧効果を示した（2.5.4.3.2）。

長期投与試験では、初回投与量を2.5 mgとし、12週時までに降圧効果不十分な場合に5 mgに増量する任意漸増とし、64.4%（237/368）の被験者が治療期8週までに5 mgに増量した。5 mgに増量した被験者の増量前からの座位血圧の変化量は、経時的に増加し、5 mgへの増量による降圧効果の増強を認めた（2.5.4.5.1）。

よって、エサキセレノンの1日用量に関して、エプレレノンの高血圧症治療の開始用量及び通常用量である50 mgと同程度の降圧効果を示した2.5 mgを、開始用量及び通常用量とすることは妥当であると考えた。また、2.5 mgで効果不十分な場合には、最大用量として5 mgまで増量することで、降圧効果の増強が得られるものと判断した。

安全性については、並行群間比較試験（比較 P3 試験及び用量設定試験）の併合解析による安全性評価の結果、有害事象の発現率に関して2.5 mg及び5 mgの用量間で顕著な違いはなく、プラセボ又はエプレレノン 50～100 mgと同程度であった。比較的好くみられた有害事象のうち、血中カリウム増加と血中尿酸増加の発現率は、エサキセレノン投与でエプレレノン投与より高かったものの、2.5 mg投与と5 mg投与の間で明確な用量依存性はなく、また、血中カリウム増加の発現率はプラセボと同程度であった。血清カリウム高値（5.5 mEq/L

以上)を示した被験者割合は、エサキセレン投与でエプレレン投与よりやや高かったが、これらの被験者の血清カリウム値上昇は一過性であり、その多くは無処置で数日以内に 5.5 mEq/L 未満に回復し、その後投与を継続しても中止基準 (6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上)に該当することはなかった。中止基準に該当した被験者は 2.5 mg 投与で 0.7%、5 mg 投与でも 0.7%で、いずれも投与中止後には 5.5 mEq/L 未満に回復した。その他、エサキセレンで用量依存的に発現率が上昇し、臨床的に明らかに問題となるような有害事象はなかった。

長期投与試験では、血中カリウム増加などの有害事象の発現率は長期投与によりやや高まるものの、血中カリウム増加及び尿酸値上昇関連の有害事象はいずれも軽度で一過性の発現であり、有害事象の内容及び血清カリウム高値が認められた被験者割合に長期投与による顕著な影響は認められなかった (2.5.5.4、2.5.5.6)。また、他の降圧薬 (RA 系阻害薬又は CCB) と併用したときの安全性について、単独投与時と比べて顕著な差は認められなかった (2.5.5.7)。

血清カリウム値 (臨床検査値) の平均値は、比較 P3 試験、用量設定試験、用量探索 P2 試験、及び長期投与試験のいずれの試験でも、エサキセレンの用量依存的に投与開始後又は増量後概ね 2 週までの間に一過性の上昇を認めたものの、投与期間を通じた持続的な上昇はなかった。血清カリウム高値の発現時期については、比較 P3 試験及び用量設定試験 (併合) では治療期 2 週時にやや多く、それ以降も認められ発現時期は分散していた。長期投与試験では発現時期に明らかな傾向はなかった。また、治療期 2 週時に血清カリウム値に基づく中止基準に該当した被験者がわずかながらも認められた (2.5.5.6)。これらの結果と長期投与試験で規定していた血清カリウム値の測定時期を踏まえ、通常、血清カリウム値を投与開始後又は増量後 2 週以内及び約 1 ヶ月時点、さらにその後も定期的に測定することが高カリウム血症の発現リスクを管理する上で適切であり、血清カリウム値に基づく用量調節又は投与中止の注意喚起をすることで、高カリウム血症の発現リスクを低減できると考えた。

上記の安全性評価をもとに、安全性の観点からは、血清カリウム値の適切な管理のもと、他の降圧薬併用の有無にかかわらず、2.5 mg 及び 5 mg のいずれの 1 日用量も許容できると考えた。JSH 2014 では、降圧薬治療は低用量から始めることが推奨されていることを踏まえ、エサキセレン 2.5 mg を開始用量とすることが適切であると判断し、安全性に問題がなく 2.5 mg より優れた降圧効果が期待できる 5 mg を最大用量とした。

以上の有効性及び安全性評価に基づき、申請する用法・用量を、「通常、成人にはエサキセレンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」と設定した。

臨床試験では、エサキセレンの作用機序を踏まえ臨床的に重要と考えた血清カリウム値の管理基準として、5.1 mEq/L 未満 (RA 系阻害薬を併用している場合は 4.8 mEq/L 未満) である場合に増量を可とすること、及び 5.5 mEq/L 以上を連続 2 回又は 6.0 mEq/L 以上を示した場合は投与を中止することと規定して試験を実施した。その結果、症状を伴う血清カリウム値の上昇は認められず、被験者の安全性の確保が可能であった。一方で、血清カリウム値

が 5.1 mEq/L 以上かつ 5.5 mEq/L 未満を示した被験者でエサキセレノンの用量を変更せずに投与を継続することにより、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者が少数ながら認められた。よって、降圧効果が不十分な場合の 5 mg への増量や、減量あるいは中止を規定する血清カリウム値の管理基準を、「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 以上の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。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起することとした。

2.2.2.2.2 III 度の高血圧症患者及び原発性アルドステロン症（PA）患者

III 度高血圧 P3 試験及び PA 対象 P3 試験では、開始用量を 2.5 mg 1 日 1 回とし、血清カリウム値など被験者の反応に基づき 5 mg 1 日 1 回に増量する任意漸増による投与方法で、それぞれ 8 週間及び 12 週間投与後に観察期に比較して有意な降圧効果が示された（2.5.4.3.3.1）。また安全性についても、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者と比較して、有害事象の発現率や内容に、明らかな違いは認められなかった（2.5.5.4）。よって、III 度の高血圧症患者及び PA 患者に対しても、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者と同じ用法・用量設定が可能と考えた。

2.2.2.2.3 中等度腎機能障害のある高血圧症患者

腎機能障害のある高血圧症患者における有効性及び安全性は、中等度腎機能障害のある患者（血清クレアチニンより算出した推定糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate creatinine: eGFRcreat] が 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）を対象に実施した中等度 RI 合併 P2 試験（エサキセレノン単独投与）、及び中等度 RI 合併 P3 試験（RA 系阻害薬との併用）で評価した。腎機能障害のある集団では、正常な腎機能の集団に比べて、腎におけるカリウム排泄能の低下に伴い血清カリウム値上昇が発現するリスクが高いと考えられ、これらの試験では、想定される通常用量の半量である 1.25 mg を開始用量とした。観察期と比較して eGFRcreat の低下率が 30%未満で、かつ血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（中等度 RI 合併 P2 試験）、又は 4.8 mEq/L 未満（中等度 RI 合併 P3 試験）であることを増量基準として、被験者の反応に基づく 2.5 mg～5 mg への任意漸増とした。いずれの試験もほとんどの被験者（93%以上）が 2.5 mg 以上に増量され、さらに 5 mg まで増量された被験者の割合は、中等度 RI 合併 P2 試験では 90.9%、中等度 RI 合併 P3 試験では 43.1%であった。

いずれの試験でも、投与終了時（12 週）の座位血圧は、収縮期及び拡張期血圧ともに観察期と比較して有意な低下を示し、座位血圧の変化量は I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした固定用量での試験結果と同程度であり、良好な降圧効果を示した。よって、任意漸増法を用いたエサキセレノン単独投与、又は JSH 2014 等のガイドラインで推奨される RA 系阻害薬との併用投与により十分な降圧効果が得られた。また、座位血圧は増量に伴って低下し、5 mg に増量した被験者の投与 12 週時での座位血圧の変化量は、増量直前の 8 週時に比較して大きく、2.5 mg から 5 mg への増量による降圧効果の増強を認めた（2.5.4.5.2.2）。

血中カリウム増加の有害事象発現率及び血清カリウム高値を示した被験者の割合は、RA系阻害薬を併用した場合、正常又は軽度腎機能障害患者（eGFR_{creat}が60 mL/min/1.73 m²以上）と比較して、中等度腎機能障害患者で高かった。しかし、血清カリウム高値を示した被験者の血清カリウム値の上昇は一時的で持続的な上昇は認められず、投与中止に至ることなく投与が継続された。血清カリウム高値の発現時期は、ほとんどが投与開始後又は増量後2週以内であった。また、eGFR_{creat}の推移など腎機能の低下リスクに関して、大きな懸念は認められなかった（2.5.5.7.3）。

中等度腎機能障害患者の血漿中エサキセレノン濃度推移及びトラフ濃度は、正常腎機能被験者あるいは軽度腎機能障害患者と比較して顕著な差はなかった。また、母集団薬物動態解析ではエサキセレノンのクリアランス（CL）の共変量の一つとしてeGFR_{creat}が選択されたものの、その曝露量に及ぼす影響はわずかであった。よって、中等度の腎機能障害がエサキセレノンの薬物動態に及ぼす影響の程度はわずかであると考えた（2.5.3.1.2.5）。

安全性に関する曝露一応答解析では、血清カリウム値5.5 mEq/L以上の発現をイベントとし、イベントの初回発現までの期間とエサキセレノンへの曝露量との関連を、Cox回帰分析を用いて検討した。その結果、eGFR_{creat}の低下に伴い、イベント発現リスクが高まる傾向が認められるものの、5 mgの固定用量と比較して、1.25 mgを開始用量とする5 mgへの漸増投与で発現リスクが低く抑えられることが示され、1.25 mgからの漸増投与の有用性が確認できた（2.5.3.3）。

以上の有効性、安全性、薬物動態、及び曝露一応答解析評価に基づき、中等度腎機能障害のある患者に対する用法・用量を以下のように考えた。中等度腎機能障害のある患者では、正常又は軽度腎機能障害の患者と比較して、RA系阻害薬併用時に血清カリウム値上昇の発現リスクが高まる可能性はあるが、より発現リスクが低いと考えられる1.25 mgを開始用量とし血清カリウム値などの患者の状態に応じて増量すること、並びに血清カリウム値を投与開始後又は増量後2週以内及び約1ヵ月時点で測定し、さらにその後も頻回に測定することにより、高カリウム血症の発現リスクを低く抑えながら十分な降圧効果が期待できると判断した。そこで、中等度腎機能障害のある患者に対しては、2.2.1項に示すように1日1回1.25 mgから開始し2.5 mgへ増量する旨、用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起することとし、申請する用法・用量を、I度又はII度の本態性高血圧症と同じく、「エサキセレノンとして2.5mgを1日1回経口投与」と設定した。開始用量の1.25 mgから2.5 mgへの増量のタイミングは、臨床試験で規定したタイミングと同様に、血清カリウム値など患者の状態に応じて投与開始から4週間以降を目安とすること、並びにI度又はII度の本態性高血圧症患者と同様に、血清カリウム値に基づく用量調節又は投与中止をする旨、用法・用量に関連する使用上の注意で注意喚起することとした。

1日最大用量については、2.5 mgで効果不十分な場合には、5 mgへの増量により降圧効果の増強が期待できること、安全性の観点からは、血清カリウム値など患者の状態を注意深く観察しながら、2.5 mgから5 mgへと増量することで血清カリウム値上昇のリスクを抑えることが可能であると判断し、I度又はII度の本態性高血圧症患者と同じく、5 mgまでと設定

した。

2.2.2.2.4 アルブミン尿又は蛋白尿を伴う 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者

アルブミン尿（尿中アルブミン・クレアチニン比 [urine albumin-to-creatinine ratio: UACR] 30 mg/g·Cr 以上）を伴う 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者における有効性及び安全性については、DN 合併 P3 試験（RA 系阻害薬併用）で評価した。DN 合併 P3 試験では、中等度 RI 合併 P3 試験と同じ用法・用量で、1.25 mg を開始用量とし、血清カリウム値など患者の反応に基づく 2.5 mg～5 mg への任意漸増とした。被験者の 86.3%が 2.5 mg 以上に増量され、さらに 5 mg まで増量された被験者の割合は 37.3%であった。

投与終了時（12 週）の座位血圧は、収縮期及び拡張期血圧ともに観察期と比較して有意な低下を示し、座位血圧の変化量は I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした固定用量での試験結果と同程度であり、良好な降圧効果を示した。よって、任意漸増法を用いた RA 系阻害薬との併用投与により十分な降圧効果が得られた。また、座位血圧は増量に伴って低下し、5 mg に増量した被験者の投与 12 週時での座位血圧の変化量は、増量直前の 8 週時に比較して大きく、2.5 mg から 5 mg への増量による降圧効果の増強を認めた（2.5.4.5.2.3）。

安全性については、本態性高血圧症患者（糖尿病を合併している場合は UACR 30 mg/g·Cr 未満）と比較して、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者で有害事象発現率に明らかな違いは認められず、また、高カリウム血症発現リスクが顕著に高まる傾向はなかった。UACR（300 mg/g·Cr 未満と 300 mg/g·Cr 以上）と有害事象発現率及び血清カリウム高値を示した被験者の割合にも、明確な関係は認められなかった。一方、腎機能別にみると、血中カリウム増加を含む有害事象の発現率は、eGFR_{creat} が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者と比較して、60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者で高く、中等度 RI 合併 P3 試験でみられた傾向と同様であった。血清カリウム高値の発現時期は、投与開始後又は増量後 2 週以内であった（2.5.5.7.4.2）。

漸増投与に関しては、血清カリウム高値が認められた被験者の割合が、固定用量で実施した DN 対象の第 II 相試験（DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験）の 2.5 mg 又は 5 mg と比較して、漸増投与（DN 合併 P3 試験）で低かったこと（2.7.4.5.1.6.2）、さらに、安全性に関する曝露－応答解析の結果から、5 mg の固定用量と比較して、1.25 mg を開始用量とする 5 mg への漸増投与で血清カリウム高値の発現リスクが低く抑えられると示されたこと（2.5.3.3）を踏まえ、安全性の面から 1.25 mg を開始用量とし漸増投与とすることが適切であると判断した。

以上の有効性、安全性、及び曝露－応答解析の評価に基づき、アルブミン尿を有する糖尿病を合併する高血圧症患者に対する用法・用量について以下のように考えた。アルブミン尿を有する糖尿病を合併する患者では、非合併患者と比較して高カリウム血症発現のリスクが顕著に高まる傾向はないものの、eGFR_{creat} が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者では血清カリウム値上昇のリスクが高まる可能性がある。患者の安全性確保のため、1.25 mg を開始用量とし、血清カリウム値などの患者の状態に応じて漸増すること、並びに血清カリウム値を投与開始後又は増量後 2 週以内及び約 1 ヶ月時点に測定し、さらにその後も頻回に測定すること

により、高カリウム血症の発現リスクを低く抑えながら十分な降圧効果が期待できると判断した。よって、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病を合併する高血圧症患者に対して、中等度の腎機能障害のある患者と同様の注意喚起を図った上で、申請用法・用量を、「エサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与」と設定することが妥当であると考えた。すなわち、用法・用量に関連する使用上の注意では、1 日 1 回 1.25 mg から開始し、2.5 mg へ増量すること、開始用量の 1.25 mg から 2.5 mg への増量のタイミングは、血清カリウム値など患者の状態に応じて投与開始から 4 週間以降を目安とすること、並びに I 度又は II 度の本態性高血圧症患者と同様に、血清カリウム値に基づく用量調節又は投与中止をする旨、注意喚起することとした。

1 日最大用量については、2.5 mg で効果不十分な場合には、5 mg への増量により降圧効果の増強が期待できること、安全性の観点からは、血清カリウム値など患者の状態を注意深く観察しながら、2.5 mg から 5 mg へと増量することで血清カリウム値上昇のリスクを抑えることが可能であると判断し、5 mg までと設定した。

2.3 使用上の注意（案）の設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、及び類薬の情報を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

申請案	設定根拠
【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. 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（eGFR 30mL/min/1.73m²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。臨床試験における投与経験はない。] 4. カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリウムテレン、カンレノ酸カリウム）、アルドステロン拮抗剤（エプレレノン）又はカリウム製剤（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）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	1. 薬物療法の一般原則として設定した。 2. 本剤の作用機序により血清カリウム値を更に上昇させるおそれがあるため設定した。 3. 重度の腎機能障害のある患者に投与経験はなく、有効性、薬物動態、及び安全性の検討はなされていない。腎機能が著しく低下している患者においては、血清カリウム値上昇のおそれがあるため設定した。 4. 本剤の作用機序から、これらの薬剤との併用により高カリウム血症を誘発するおそれがあるため設定した。

申請案	設定根拠
【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) 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) 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) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (4) 重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験における投与経験はない。〕	1. (1) 中等度の腎機能障害患者では高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、本剤を投与する場合には血清カリウム値や患者の状態に注意しながら慎重に投与する必要があると考え設定した。 (2) 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発現リスクが高まるおそれがあるため、本剤を投与する場合には血清カリウム値や患者の状態に注意しながら慎重に投与する必要があると考え設定した。 (3) 一般に高齢者では加齢により腎機能を含む生理機能が低下する場合が多く、腎機能低下者では高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、設定した。 (4) 重度の肝機能障害患者への投与経験がなく、安全性に関する情報は得られていない。また、本剤は肝代謝型であり血中濃度上昇の可能性は否定できないことから、本剤を投与する場合には、血清カリウム値や患者の状態に注意しながら慎重に投与する必要があると考え設定した。

申請案	設定根拠
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）2 週以内及び約 1 ヶ月時点に測定し、その後も定期的に測定すること。特に、中等度の腎機能障害のある患者、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、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、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、より頻回に測定すること（「相互作用」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。	2. (1) 本剤の作用機序により血清カリウム値上昇のおそれがあることから設定した。 I 度又は II 度の本態性高血圧症患者、III 度高血圧症患者、中等度腎機能障害のある患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を伴う患者、及び PA 患者を対象としたいずれの試験でも、血清カリウム値の平均値は、投与開始後又は増量後概ね 2 週間までの間で上昇したが、その後の持続的な上昇は認められていない。I 度又は II 度の本態性高血圧症を対象とした比較 P3 試験及び用量設定試験の併合解析では、血清カリウム高値（5.5 mEq/L 以上）の発現時期は、治療期 2 週時にやや多く、中等度の腎機能障害のある患者、及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を伴う患者を対象とした試験では、血清カリウム高値の発現時期は、そのほとんどが投与開始後又は増量後 2 週以内であった（2.5.5.7.3、2.5.5.7.4）。 また、治療期 2 週時に血清カリウム値の中止基準（6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上）に該当した被験者が、比較 P3 試験及び用量設定試験の併合解析では 0.2%、長期投与試験では 0.3%とわずかながらも認められた。これらの結果と長期投与試験で規定していた血清カリウム値の測定時期を踏まえ、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）2 週以内及び約 1 ヶ月時点に測定すること、とした。 さらに、比較 P3 試験及び用量設定試験の併合解析並びに長期投与試験で、投与開始後又は増量後 1 ヶ月時点以降にも血清カリウム高値を示す被験者が認められたことから、約 1 ヶ月時点以降も血清カリウム値を定期的に測定すること、とした。 中等度 RI 合併 P3 試験で血清カリウム高値を示した被験者の割合は、長期投与試験の RA 系阻害薬併用被験者の治療期 12 週時までと比較して高かった。中等度の腎機能障害患者の多くで RA 系阻害薬が併用されることが想定されるため、これらの患者に対しては、投与開始後（又は用量調節後）2 週間以内及び約 1 ヶ月時点に血清カリウム値を測定した後も、より頻回に血清カリウム値を測定すること、とした。また、固定用量での試験ではあったものの、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者を対象とした DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験では、観察期の eGFR_{creat} が 60 mL/min/1.73m² 未満の被験者で血清カリウム高値を示した被験者の割合が高かったことから、これらの患者に対しては、投与開始後（又は用量調節後）2 週間以内及び約 1 ヶ月時点に血清カリウム値を測定した後も、より頻回に血清カリウム値を測定すること、とした。

1.8 添付文書（案）

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

申請案	設定根拠
	さらに、一般的に加齢に伴い腎機能の低下がみられることが多い高齢者では、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、これらの患者に対しても頻回に血清カリウム値を測定することとして注意喚起した。 また、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に対しても頻回に血清カリウム値を測定することとして注意喚起した。 (2) 降圧薬の一般的な注意事項として設定した。

申請案			設定根拠
3. 相互作用 本剤は薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。 (1) 併用禁忌（併用しないこと）			3. (1) 併用禁忌 カリウム保持性利尿剤、アルドステロン拮抗剤、又はカリウム製剤との併用により、カリウム貯留作用が増強すると考えられ、これにより高カリウム血症を誘発させるおそれがあることから設定した。
薬剤名等 カリウム保持性利尿剤 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） アルドステロン拮抗剤 エブレレノン（セララ）	臨床症状・措置方法 血清カリウム値が上昇するおそれがある。	機序・危険因子 併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。	
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。	

1.8 添付文書（案）

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

申請案			設定根拠
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意
薬剤名等 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 イミダプリル塩酸塩 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 オルメサルタン メドキシミル アジルサルタン テルミサルタン 等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン配合剤	臨床症状・措置方法 血清カリウム値が上昇するおそれがあるので、血清カリウム値を定期的に測定するなど十分に注意すること。	機序・危険因子 併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤： 長期投与試験では、血中カリウム増加の有害事象発現率に、RA 系阻害薬併用の有無による明らかな違いは認められなかったが、中等度腎機能障害患者を対象とした試験では、血中カリウム増加の発現率、及び血清カリウム高値が認められた被験者の割合は、RA 系阻害薬併用時に高かった（2.5.5.7.5）。よってこれらの薬剤と併用することにより高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあり、血清カリウム値に十分注意する必要があることから設定した。 アリスキレンフマル酸塩： アリスキレンフマル酸塩錠（直接的レニン阻害剤）の添付文書の「相互作用（併用注意）」の項に「カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリウムテレン等）」及び「抗アルドステロン剤（エプレレノン等）」が記載されており、併用により血清カリウム値が上昇するおそれがあることから注意喚起を行うこととした。 シクロスポリン、タクロリムス： 本剤の作用機序から、シクロスポリン又はタクロリムスの併用により、高カリウム血症があらわれるおそれがあることから併用注意とした。 ドロスピレノン配合剤： ドロスピレノンは、抗ミネラルコルチコイド作用を有しており、添付文書の「相互作用（併用注意）」の項で、血清カリウム値が高い患者や腎機能障害患者ではカリウム保持性利尿剤との併用により、高カリウム血症を誘発することがあるとされている。また、本剤は作用機序から血清カリウム値上昇のおそれがある。よって併用時に高カリウム血症の発現に関して注意喚起が必要と考え併用注意と設定した。

1.8 添付文書（案）

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

申請案			設定根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン サキナビル等	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ので、血清カリウム値を測定するなど、注意すること。	CYP3A 阻害剤は本剤の代謝を阻害する。	強い CYP3A 阻害剤： CYP3A の強い阻害剤であるイトラコナゾールとの併用投与時に、本剤の AUC 及び C_{max} は単独投与時と比較して 1.5 倍及び 1.1 倍に上昇した。一方、長期投与試験、中等度 RI 合併 P3 試験、及び DN 合併 P3 試験で、強い CYP3A 阻害剤と本剤が併用された被験者で、有害事象の発現率が高い傾向は認められなかった。よって、強い CYP3A 阻害剤との併用時に一律に用量調節する必要はないが、本剤の血漿中濃度を上昇させ、血清カリウム値の上昇を誘発させるおそれがあることから、注意喚起が必要であると考え設定した (2.5.3.1.3.2)。なお、弱い CYP3A 阻害剤であるアムロジピンとの併用では薬物相互作用は認められなかった。 強い CYP3A 誘導剤： CYP3A の強い誘導剤であるリファンピシンとの併用投与時に、本剤の AUC 及び C_{max} は単独投与時と比較して 0.31 倍及び 0.66 倍に低下した。強い CYP3A 誘導剤と併用した場合、曝露が低下し降圧効果が減弱するおそれがあることから、併用を可能な限り避けることと設定した (2.5.3.1.3.2)。 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が、リチウム製剤と利尿剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用した患者においてリチウム中毒が報告されていることから設定した。 非ステロイド性消炎鎮痛剤： 非ステロイド性消炎鎮痛剤とカリウム保持性利尿剤との相互作用については、明確な機序は不明であるが、非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン産生抑制作用による相互作用の可能性が考えられることから設定した。 ミトタン： 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ことから設定した。
強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 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し、作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時は、これらの薬剤・食品との併用を可能な限り避けること。併用する場合には患者の状態を観察すること。	CYP3A 誘導剤は本剤の代謝を促進する。	
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、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剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用の減弱や、腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	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。	

申請案	設定根拠																					
4. 副作用 国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例 1,250 例中 162 例（13.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血清カリウム値上昇 51 例（4.1%）、血中尿酸増加 17 例（1.4%）、高尿酸血症 13 例（1.0%）等であった。〔承認時〕 (1) 重大な副作用 高カリウム血症（1.7%）：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 下記の副作用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必要に応じ適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血、血小板数減少、白血球数減少</td></tr><tr><td>代謝</td><td>血中尿酸増加、高尿酸血症</td><td>痛風</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>めまい、頭痛</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常、γ-GTP 上昇</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>腎機能障害、GFR 減少、血中クレアチニン増加、BUN 上昇</td></tr><tr><td>その他</td><td>血清カリウム値 上昇</td><td>異常感、低血圧</td></tr></table>		1%以上	1%未満	血液		貧血、血小板数減少、白血球数減少	代謝	血中尿酸増加、高尿酸血症	痛風	精神神経系		めまい、頭痛	肝臓		肝機能異常、γ-GTP 上昇	泌尿器		腎機能障害、GFR 減少、血中クレアチニン増加、BUN 上昇	その他	血清カリウム値 上昇	異常感、低血圧	4. 国内の臨床試験における副作用発現状況及び類薬の安全性情報をもとに設定した。
	1%以上	1%未満																				
血液		貧血、血小板数減少、白血球数減少																				
代謝	血中尿酸増加、高尿酸血症	痛風																				
精神神経系		めまい、頭痛																				
肝臓		肝機能異常、γ-GTP 上昇																				
泌尿器		腎機能障害、GFR 減少、血中クレアチニン増加、BUN 上昇																				
その他	血清カリウム値 上昇	異常感、低血圧																				

1.8 添付文書（案）

エサキシセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

申請案	設定根拠
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ので、患者の状態を観察しながら投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。] (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、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠ラットで ^{14}C-エサキシセレン単回経口投与後の放射能の胎児への移行が認められている。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられなかったが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められた。] (2) 授乳中の婦人への投与を避け、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。授乳期ラットで ^{14}C-エサキシセレン単回経口投与後の放射能の乳汁中への移行が認められている。] 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（使用経験がない）。 過量投与 該当なし 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。） その他の注意 該当なし	5. (1) 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号）の「高齢者への投与」に従って設定した。 (2) 一般に高齢者では加齢により腎機能を含む生理機能が低下する 경우가多く、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあることから設定した。 6. (1) 妊婦、産婦、及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないため、これらの患者の安全性に関する情報は得られていない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されていることから設定した。 (2) 動物実験（ラット）で乳汁移行性が報告されていることから設定した。 7. 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。 （過量投与） 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日 薬生安発 0608 第 1 号）の「中毒症状の事例がない場合や典型的な中毒症状が知られていない場合は、記載を要さないこと。」に基づき、該当なし。 8. PTP の誤飲対策の日薬連自主申し合わせ通知「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に基づき、設定した。

2.4 参考文献

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH 2014). ライフサイエンス出版; 2014.
2. 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 [添付文書]. ファイザー株式会社; 2012 Oct.
3. セララ錠 25 mg/セララ錠 50 mg/セララ錠 100 mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2016 Dec.
4. Arai K, Morikawa Y, Ubukata N, et al. CS-3150, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, shows preventive and therapeutic effects on renal injury in deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther. 2016;358(3):548-57.
5. Arai K, Tsuruoka H, Homma T. CS-3150, a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, prevents hypertension and cardiorenal injury in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. Eur J Pharmacol. 2015;769:266-73.

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

1.9 一般的名称に係る文書

第一三共株式会社

目次

1. 一般的名称に係る文書.....2

1. 一般的名称に係る文書

本剤の一般的名称（JAN）は、エサキシレノン（Esaxerenone）として決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 29 年 5 月 9 日付 薬生薬審発 0509 第 4 号）によって通知された。

国際一般名（INN）は、r-INN List 76（Vol.30, No.3, p.497-498, 2016）に esaxerenone として掲載された。

JAN: 日本名 エサキシレノン

英 名 Esaxerenone

化学名

（日本名）

(5*P*)-1-(2-ヒドロキシエチル)-*N*-[4-(メタンシルホニル)フェニル]-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1*H*-ピロール-3-カルボキサミド

（英 名）

(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

INN: esaxerenone

添付資料

- 1) 医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 0509 第 4 号（平成 29 年 5 月 9 日）。
- 2) Recommended INN: List 76, WHO Drug Information. 2016;30(3):497-8.

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

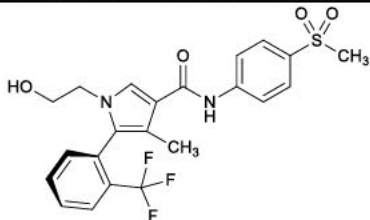
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

第一三共株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

化学名・別名	(5 <i>P</i>) 1 (2 Hydroxyethyl) <i>N</i> [4 (methanesulfonyl)phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1 <i>H</i> pyrrole 3 carboxamide (別名エサキセレノン) 及びその製剤					
構 造 式						
効 能 ・ 効 果	高血圧症					
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5 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：エサキセレノン 製剤：ミネプロ錠 1.25 mg、ミネプロ錠 2.5 mg、ミネプロ錠 5 mg（それぞれ 1 錠中にエサキセレノンを 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg 含有）					
毒 性	急性毒性					
	CS 3150 の急性毒性に関する情報は反復投与毒性試験から得られたため、ICH ガイダンス M3 を踏まえ、単回投与毒性試験は実施しなかった。					
	亜急性毒性					
	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
	マウス	3 カ月	経口	0, 30, 100, 300, 1500	♂♀ 300	死亡 (1500 mg/kg の雌 3 例: 体重及び摂餌量の減少に伴う低栄養により一般状態が悪化し、投与 25～47 日に死亡)、体重増加抑制及び摂餌量の減少、腎尿細管上皮再生
	ラット	28 日	経口	0, 3, 10, 100, 1000	♂♀ 10	体重増加抑制、散発的な摂餌量の減少、並びに皮膚の変化 (毛包、真皮、及び皮下組織の減少)
		3 カ月	経口	3, 10, 30, 100	♂ 10 ♀ 30	体重増加抑制、散発的な摂餌量の減少
	カニクイザル	28 日	経口	10, 30, 100, 1000	♂ 100 ♀ 30	体重、摂餌量、及び摂水量の減少
		3 カ月	経口	10, 100, 1000	♂ 100 ♀ 10	体重減少、削瘦
	慢性毒性					
	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
	ラット	6 カ月	経口	3, 30, 100	♂♀ 3	体重増加抑制、散発的な摂餌量の減少
	カニクイザル	9 カ月	経口	10, 100, 300	♂ 10 ♀ 100	瀕死 (100 mg/kg 投与群の雄 1 例: 持続的な体重及び摂餌量減少の後に活動性の低下及び低体温等の一般状態の悪化が認められ投与 43 日に瀕死状態)、体重及び摂餌量の減少

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

副作用	国内第Ⅲ相臨床試験の副作用発現率 162/1250 (13.0%) (臨床検査値異常を含む)			
	副作用の種類	発現 被験者数	臨床検査値異常の種類	発現 被験者数
	高尿酸血症	13	血中カリウム増加	51
	貧血	10	血中尿酸増加	17
	腎機能障害	9	糸球体濾過率減少	7
	肝機能異常	8	γ グルタミルトランス フェラーゼ増加	5
	浮動性めまい	5	血中クレアチニン増加	4
会社	製造販売: 第一三共株式会社			

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

1.12 添付資料一覧

第一三共株式会社

1.12 添付資料一覧

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報 告 類 (国内/国外)	評価/参考 の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.1 一般情報 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.1.1	名称 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.1.2	構造 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.1.3	一般特性 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2 製造 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.2.1	製造業者 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.3	原材料の管理 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.3 特性 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.3.2	不純物 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.3.2-1			年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.S.3.2-2			年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.S.3.2-3			年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.S.4 原薬の管理 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法) (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.3-1	CS-3150原薬の確認試験法の分析法バリデーション		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共ケミカルファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.4.3-2	CS-3150原薬の類縁物質測定法の分析法バリデーション		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共ケミカルファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.4.3-3	CS-3150原薬のエナンチオマー測定法の分析法バリデーション		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共ケミカルファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.4.3-4	CS-3150原薬の残留溶媒測定法の分析法バリデーション		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共ケミカルファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.4.3-5	CS-3150原薬の定量法の分析法バリデーション		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共ケミカルファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.4.3-6	CS-3150原薬の粒子径測定法の分析法バリデーション		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共ケミカルファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.6 容器及び施設系 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.6	容器及び施設系 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7 安定性 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7.3	安定性データ (エサキセレン、第一三共ケミカルファーマ株式会社)					評価
3.2.S.7.3-1	CS-3150原薬の申請用安定性試験(長期保存試験)(24ヵ月)		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共プロファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.7.3-2	CS-3150原薬の申請用安定性試験(加速試験)		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共プロファーマ(株)	国内	評価
3.2.S.7.3-3	CS-3150原薬の安定性試験(苛酷試験)		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共ケミカルファーマ(株)	国内	評価
3.2.P 製剤 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.1 製剤及び処方(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報 告 類 (国内/国外)	評 価 / 参 考 の 別
3.2.P.1	製剤及び処方 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.2-1	CS-3150錠の処方間の生物学的同等性評価	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.P.3 製造(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.3.1	製造者 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.2	製造処方 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4 添加剤の管理(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.4.1	規格及び試験方法 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法) (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.4.6	新規添加剤 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5 製剤の管理(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法) (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.3-1	CS-3150錠 1.25 mg、2.5 mg、及び5 mgのエンナンチオマー試験法の 分析法バリデーション	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.P.5.3-2	CS-3150錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mgの定量法、製剤均一性(含量 均一性試験)、及び確認試験の分析法バリデーション	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共プロ ファーマ(株)	国内	評価
3.2.P.5.3-3	CS-3150錠 1.25 mg、2.5 mg、及び5 mgの溶出試験法の分析法バ リデーション	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.P.5.4	ロット分析 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.5	不純物の特性 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.7 容器及び包装系(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.7	容器及び包装系 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.8 安定性(ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.8.3	安定性データ (ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、錠剤)					評価
3.2.P.8.3-1	CS-3150錠 1.25 mg、2.5 mg、及び5 mgの類似物質試験法の分析 法バリデーション	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.P.8.3-2	CS-3150錠の微生物限度試験法の開発	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価
3.2.P.8.3-3	CS-3150錠1.25 mgの長期保存試験(18ヵ月)	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共プロ ファーマ(株)	国内	評価
3.2.P.8.3-4	CS-3150錠2.5 mgの長期保存試験(18ヵ月)	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共プロ ファーマ(株)	国内	評価
3.2.P.8.3-5	CS-3150錠5 mgの長期保存試験(18ヵ月)	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共プロ ファーマ(株)	国内	評価
3.2.P.8.3-6	CS-3150錠1.25 mgの加速試験	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共プロ ファーマ(株)	国内	評価
3.2.P.8.3-7	CS-3150錠2.5 mgの加速試験	■■■■■	■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日	第一三共プロ ファーマ(株)	国内	評価

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考 の別
3 2 P 8 3-8	CS-3150錠5 mgの加速試験	■■■■	■■年■■月■■日～ ■■年■■月■■日	第一三共プロ ファーマ(株)	国内	評価
3 2 P 8 3-9	CS-3150錠1.25 mgの苛酷試験	■■■■	■■年■■月■■日～ ■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価
3 2 P 8 3-10	CS-3150錠2.5 mgの苛酷試験	■■■■	■■年■■月■■日～ ■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価
3 2 P 8 3-11	CS-3150錠5 mgの苛酷試験	■■■■	■■年■■月■■日～ ■■年■■月■■日	第一三共(株)	国内	評価

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.P.2.1	製剤成分(品名、剤型)
3.2.P.2.1.1	原薬(品名、剤型)
3.2.P.2.1.2	添加剤(品名、剤型)
3.2.P.2.2	製剤(品名、剤型)
3.2.P.2.2.1	製剤設計(品名、剤型)
3.2.P.2.2.2	過量仕込み(品名、剤型)
3.2.P.2.2.3	物理的・化学的及び生物学的性質(品名、剤型)
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(品名、剤型)
3.2.P.2.4	容器及び施栓系(品名、剤型)
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴(品名、剤型)
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性(品名、剤型)
3.2.A	その他
3.2.A.1	製造施設及び設備(品名、製造業者)
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全評価(品名、剤型、製造業者)
3.2.A.3	添加剤
3.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参 考の別
4.2 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	Effects of test substance A, B and C on aldosterone binding to rat mineralocorticoid receptor		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 1-2	Binding mode of three test substances to mineralocorticoid receptor - definitive study -		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 1-3	Effects of test substance A, B and C on each ligand binding to rat glucocorticoid, progesterone and androgen receptor		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 1-4	Effects of CS-3150, spironolactone and eplerenone on the transcriptional activity of reporter gene mediated by steroid hormone receptors		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価
4 2 1 1-5	Effects of R-413942 on the transcriptional activity of reporter gene mediated by steroid hormone receptors		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価
4 2 1 1-6	Effects of CS-3150, eplerenone, and spironolactone on aldosterone-induced urinary Na+/K+ ratio change in bilateral adrenalectomized rats		年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価
4 2 1 1-7	Anti-hypertensive effect and anti-proteinuric effect of CS-3150 in Dahl salt-sensitive hypertensive rats		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 1-8	Anti-hypertensive effect and anti-proteinuric effect of CS-3150 in Dahl salt-sensitive hypertensive rats - Histopathological evaluation		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 1-9	Determination of CS-3150 Concentrations in Rat Plasma for ~Anti-hypertensive effect and anti-proteinuric effect of CS-3150 in Dahl salt-sensitive hypertensive rats		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 1-10	Effects of single oral administration of CS-3150 on urinary electrolytes in cynomolgus monkeys		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4 2 1 2-1	In vitro Pharmacological Actions of CS-3150 on Receptors, Channels, Transporters and Enzymes		年 月 日 ~ 年 月 日		国外	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4 2 1 3-1	Safety Pharmacology Study of CS-3150 on hERG Channels in hERG Transfected CHO Cells		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 3-2	Safety Pharmacology Study of CS-3150 on Action Potential in Guinea Pig Papillary Muscle		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 3-3	Safety Pharmacology Study on the Cardiovascular System in Monkeys Treated Orally with CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 3-4	Safety Pharmacology Study on the Central Nervous System in Rats Treated Orally with CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 1 3-5	Safety Pharmacology Study on the Respiratory System in Rats Treated Orally with CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4 2 2 1-1	Stability of ¹⁴ C-CS-3150 in the Dosing Formulation		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	参考
4 2 2 1-2	Validation of LC/MS/MS Method to Determine CS-3150 and R-413942 in Mouse Plasma for Kinetic Analysis of CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	参考
4 2 2 1-3	Validation of an LC/MS/MS Method to Determine CS-3150 and R-413942 in Rat Plasma for Toxicokinetic and Pharmacokinetic Analysis of CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	参考
4 2 2 1-4	Partial Validation of LC/MS/MS Method to Determine CS-3150 and R-413942 in Rat Plasma for Toxicokinetic Analysis of CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	参考
4 2 2 1-5	Validation of an LC/MS/MS Method to Determine CS-3150 and R-413942 in Rabbit Plasma for Toxicokinetic Analysis of CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	参考
4 2 2 1-6	Validation of an LC/MS/MS Method to Determine CS-3150 and R-413942 in Cynomolgus Monkey Plasma for Toxicokinetic and Pharmacokinetic Analysis of CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	参考
4.2.2.2 吸収						
4 2 2 2-1	Pharmacokinetics of CS-3150 by Oral and Intravenous Administration in Rat		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 2-2	Pharmacokinetics of CS-3150 by Oral and Intravenous Administration in Cynomolgus Monkeys		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参 考の別
4 2 2 2-3	Blood and plasma concentration-time profiles of radioactivity in rats after single oral administration of ^{14}C -CS-3150		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価
4 2 2 2-4	Blood and Plasma Concentrations of Radioactivity and Excretion of Radioactivity in Urine and Feces after a Single Oral Administration of ^{14}C -CS-3150 to Male Cynomolgus Monkeys		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4.2.2.3 分布						
4 2 2 3-1	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Oral Administration of ^{14}C -CS-3150 to Male Albino Rats		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 3-2	Tissue Distribution of Radioactivity after a Single Oral Administration of ^{14}C -CS-3150 to Male Pigmented Rats		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 3-3	Placental Transfer after a Single Oral Administration of [^{14}C]CS-3150 to Pregnant Rats		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 3-4	In Vitro Plasma Protein Binding of CS-3150 in Rats, Monkeys and Humans		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 3-5	In Vitro Distribution of ^{14}C -CS-3150 to Blood Cells in Rats, Dogs, Monkeys and Humans		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4.2.2.4 代謝						
4 2 2 4-1	Sample collection for metabolite analysis in plasma after single oral administration of ^{14}C -CS-3150 to rats		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価
4 2 2 4-2	Structure elucidation of metabolites in plasma after oral administration of ^{14}C -CS-3150 to rats		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価
4 2 2 4-3	Sampling of Plasma and Bile from Male Cynomolgus Monkeys after a Single Oral Administration of ^{14}C -CS-3150		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 4-4	Structure elucidation of metabolites in plasma after oral administration of ^{14}C -CS-3150 to monkeys		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価
4 2 2 4-5	Structural analysis of biliary, fecal and urinary metabolites after single oral administration of ^{14}C -CS-3150 to monkeys		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価
4 2 2 4-6	Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles after Single Oral Administration of ^{14}C -CS-3150 in Rats		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 4-7	Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles after Single Oral Administration of ^{14}C -CS-3150 in Monkeys		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 4-8	Quantitative Evaluation of Metabolic Profiles after Single Oral and Intravenous Administration of [^{14}C]CS-3150 to Bile Duct-Cannulated Male Monkeys		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 4-9	Determination of A214-4026 Concentration in Rat and Monkey Plasma in Toxicity Study of CS-3150 after Repeated Oral Administration for 3 Months		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 4-10	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Bile after a Single Oral Administration of [^{14}C]CS-3150 to Rats		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 4-11	Structure elucidation of rat, monkey and human liver microsomal metabolites of ^{14}C -CS-3150		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価
4.2.2.5 排泄						
4 2 2 5-1	Urinary and fecal excretion of radioactivity in rats after single oral administration of ^{14}C -CS-3150		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価
4 2 2 5-2	Blood and Plasma Concentrations of Radioactivity and Excretion of Radioactivity in Urine and Feces after a Single Oral Administration of ^{14}C -CS-3150 to Male Cynomolgus Monkeys		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 5-3	Biliary Excretion of Radioactivity after a Single Oral and Intravenous Administration of [^{14}C]CS-3150 to Male Monkeys		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 5-4	Milk and Plasma Concentrations of Radioactivity after a Single Oral Administration of [^{14}C]CS-3150 to Nursing Rats		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 2 5-5	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Bile after a Single Oral Administration of [^{14}C]CS-3150 to Rats		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4 2 3 2-1	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 28 Days Followed by a 28-Day Recovery Period		年 月 日 ～ 年 月 日		国内	評価
4 2 3 2-2	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 3 Months		年 月 日 ～ 年 月 日	第一三共 (株)	国内	評価

1.12 添付資料一覧

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参 者の別
4.2.3.2-3	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 6 Months		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.2-4	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with CS-3150 for 28 Days Followed by a 28-Day Recovery Period		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.2-5	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with CS-3150 for 3 Months		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.2-6	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with CS-3150 for 9 Months		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In vitro 試験						
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Study of CS-3150		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	評価
4.2.3.3.1-2	Chromosome Aberration Study of CS-3150 with Mammalian Cultured Cells		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	評価
4.2.3.3.2 In vivo 試験						
4.2.3.3.2-1	Micronucleus Study of CS-3150 in Rat Bone Marrow		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1-1	Preliminary Dose Range-Finding Study for Carcinogenicity in Mice Treated Orally with CS-3150 for 14 Days		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	参考
4.2.3.4.1-2	Dose Range-Finding Study for Carcinogenicity in Mice Treated Orally with CS-3150 for 3 Months		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.4.1-3	Carcinogenicity Study in Mice Treated Orally with CS-3150 for 24 Months		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.4.1-4	Carcinogenicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 24 Months		年月日～ 年月日		国内	評価
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						
4.2.3.5.1-1	Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	Preliminary Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rats		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	参考
4.2.3.5.2-2	Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rats		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	評価
4.2.3.5.2-3	Preliminary Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rabbits		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	参考
4.2.3.5.2-4	Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rabbits		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	評価
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						
4.2.3.5.3-1	Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in Rats		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	Single Dose Toxicity Study in Rats Treated Intravenously with CS-3150 for Injection 2.5 mg for 1h (evaluation of injection site irritation)		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	In vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test with CS-3150		年月日～ 年月日		国外	評価
4.2.3.7.7-2	Single Dose Phototoxicity Study in Pigmented Rats Treated Orally with CS-3150		年月日～ 年月日		国外	評価
4.2.3.7.7-3	In vitro Hemolysis Study of CS-3150 for injection 2.5 mg in Human Peripheral Blood		年月日～ 年月日		国内	評価
4.2.3.7.7-4	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 14 Days		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	参考
4.2.3.7.7-5	「CS-3150の14日間反復投与経口投与によるラットに対する毒性試験(試験計画書番号:)」のラット血漿中CS-3150およびROX-2803の濃度測定		年月日～ 年月日		国内	参考
4.2.3.7.7-6	Re-calculation and Statistical Analysis of Indirect Bilirubin Values from Toxicity Study for CS-3150		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	参考
4.2.3.7.7-7	Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with RHM-0607 for 14 Days		年月日～ 年月日	第一三共(株)	国内	参考

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参 考の別
42377-8	「RNH-0607の14日間反復経口投与によるサルに対する毒性試験(試験番号:)」のサル血漿中RMH-0607およびROX-2803の濃度測定		年月日～ 年月日		国内	参考
42377-9	微生物を用いる類縁物質A*	の変異原性試験	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-10	微生物を用いる類縁物質B*	の変異原性試験	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-11	微生物を用いる類縁物質C*	の変異原性試験	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-12	微生物を用いる類縁物質D*	の変異原性試験	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-13	微生物を用いる類縁物質E* 試験	の変異原性	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-14	微生物を用いる類縁物質F* 試験	の変異原性	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-15	微生物を用いる類縁物質G* 原性試験	の変異	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-16	微生物を用いる類縁物質H*	の変異原性試験	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-17	微生物を用いる類縁物質I*	の変異原性試験	年月日～ 年月日		国内	評価
42377-18	Bacterial Reverse Mutation Study of 類縁物質J*		年月日～ 年月日		国内	評価
42377-19	微生物を用いる類縁物質K*	の変異原性試験	年月日～ 年月日		国内	評価

4.3 参考文献

4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献

431-1	ミネラルコルチコイド受容体活性化の分子機構の最新の知見. 医学のあゆみ 2012;243(3):219-24	柴田洋孝, 伊藤裕		国内
431-2	選択的アルドステロンブロッカーのすべて. 先端医学社; 2009	猿田享男編著		国内
431-3	アルドステロンによって生じる臓器障害と酸化ストレス: 特に腎障害作用について. 薬学雑誌 2007;127(9):1331-7	西山成, 日下陸, 北島博之		国内
431-4	Mineralocorticoid receptor antagonists: their use and differentiation in Japan. Hypertens Res 2013;36:185-90	Sato A		国内
431-5	Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. J Hypertens 2013;31(1):3-15	Cohussi G, Catena C, Sechi LA		国外
431-6	Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2014;177(1):219-28	Pelliccia F, Patti G, Rosano G, et al		国外
431-7	Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. J Hypertens 2016;34(1):11-9	Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al		国外
431-8	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. Heart Fail Rev 2005;10(1):23-9	Sica DA		国外
431-9	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[添付文書] ファイザー株式会社; 2012 Oct			国内
431-10	セララ錠25 mg/セララ錠50 mg/セララ錠100 mg[添付文書] ファイザー株式会社; 2016 Dec			国内
431-11	Eplerenone, NDA No. 21437, S-000, p. 63-8			国外
431-12	Regulation of aldosterone secretion by mineralocorticoid receptor-mediated signaling. J Endocrinol 2017;232(3):525-34	Chong C, Hamid A, Yao T, et al		国外
431-13	Endocrine glands. In: Histopathology of preclinical toxicity studies 4th ed. CA: Academic Press; 2012. p. 751-4	Greaves P		国外
431-14	The endocrine glands. In: Atlas of experimental toxicological pathology. MA: MTP Press Ltd; 1987. p. 104-8	Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ		国外

1.12 添付資料一覧

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内／国外)	評価／参 考の別
4 3 1-15	CS-3150の24ヵ月間反復経口投与によるマウスを用いるがん原性試験で見られた肝臓における非腫瘍性病変に関して [エクスパートレポート] (2017年10月25日)	高橋道人			国内	
4 3 1-16	Review of Lesions and Opinion on the Hepatic Lipidosis Response in Male B6C3F1 Mice at the End of Two Years of Exposure to CS-3150 [エクスパートレポート] (2017年11月7日)	Maronpot RR			国外	
4 3 1-17	A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment Toxicol Pathol 2004;32(2):171-80	Hard GC, Khan KN			国外	
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4 3 2-1	Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Note for guidance on photosafety testing CPMP/SWP/398/01 (June 27, 2002)				国外	
4 3 2-2	Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for industry: Photosafety testing (May, 2003)				国外	
4 3 2-3	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて、薬食審査発0219第4号(平成22年2月19日)				国内	
4 3 2-4	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドライン、薬生審査発1110第3号(平成27年11月10日)				国内	
4 3 2-5	医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて、医薬審第1604号(平成11年11月1日)				国内	
4 3 2-6	医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について、薬審第316号(平成9年4月14日)				国内	
4 3 2-7	Eplerenone, NDA No 21437, S-000, p63-8				国外	
4 3 2-8	Regulation of aldosterone secretion by mineralocorticoid receptor-mediated signaling J Endocrinol 2017;232(3):525-34	Chong C, Hamid A, Yao T, et al			国外	
4 3 2-9	Endocrine glands In:Histopathology of preclinical toxicity studies 4th ed CA: Academic Press; 2012 p 751-4	Greaves P			国外	
4 3 2-10	The endocrine glands In:Atlas of experimental toxicological pathology MA: MTP Press Ltd; 1987 p 104-8	Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ			国外	
4 3 2-11	CS-3150の24ヵ月間反復経口投与によるマウスを用いるがん原性試験で見られた肝臓における非腫瘍性病変に関して [エクスパートレポート] (2017年10月25日)	高橋道人			国内	
4 3 2-12	Review of Lesions and Opinion on the Hepatic Lipidosis Response in Male B6C3F1 Mice at the End of Two Years of Exposure to CS-3150 [エクスパートレポート] (2017年11月7日)	Maronpot RR			国外	
4 3 2-13	A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment Toxicol Pathol 2004;32(2):171-80	Hard GC, Khan KN			国外	

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考 の別	電子データの 提出の有無
52 全臨床試験一覧表							
52-1 臨床試験一覧表							
53 臨床試験報告書							
53.1 生物薬理学試験報告書							
53.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書							
5311-1 CS-3150 (50 mg) 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	無
5311-2 日本人健康成人を対象としたCS-3150単回経口投与時の生物学的利用率及び薬物動態に及ぼす食事の影響の検討			2017年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	無
53.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5314-1 Validation of an LC/MS/MS method for the determination of CS-3150 and R-413942 in human plasma (K ₂ EDTA)			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	—	—
5314-2 Validation of an LC/MS/MS method for the determination of A214-4026 and A200-4164 in human plasma (K ₂ EDTA)			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	—	—
5314-3 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of CS-3150 in human plasma (K ₂ EDTA)			年 月 日 ~ 年 月 日		国外	—	—
5314-4 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R-413942 in human plasma (K ₂ EDTA)			年 月 日 ~ 年 月 日		国外	—	—
5314-5 Qualification of an LC-MS/MS method for the determination of A200-4164 in human plasma (K ₂ EDTA)			年 月 日 ~ 年 月 日		国外	—	—
5314-6 Qualification of an LC-MS/MS method for the determination of A214-4026 (metabolite of CS-3150) in human plasma (K ₂ EDTA)			年 月 日 ~ 年 月 日		国外	—	—
53.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
532.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5321-1 In Vitro Plasma Protein Binding of CS-3150 in Rats, Monkeys and Humans			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	—
5321-2 In Vitro Distribution of ¹⁴ C-CS-3150 to Blood Cells in Rats, Dogs, Monkeys and Humans			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	—
532.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5322-1 Structure elucidation of rat, monkey and human liver microsomal metabolites of ¹⁴ C-CS-3150			年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価	—
5322-2 Identification of Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of CS-3150			年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価	—
5322-3 Identification of UGT Isoforms Involved in the Metabolism of CS-3150			年 月 日 ~ 年 月 日	第一三共(株)	国内	評価	—
5322-4 Inhibitory Potential of CS-3150 on Cytochrome P450 Isoform Activities in Human Liver Microsomes			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	—
5322-5 Inhibitory Potential of CS-3150 on UGT1A1 and UGT2B7 Using Human Liver Microsomes			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	—
5322-6 Evaluation of the potential of CS-3150 and the metabolite R-413942 to induce CYP1A2 and CYP3A4 in fresh human hepatocytes			年 月 日 ~ 年 月 日		国外	評価	—
5322-7 Evaluation of the potential of CS-3150 to induce CYP3A4 and CYP2B6 in fresh human hepatocytes			年 月 日 ~ 年 月 日		国外	評価	—
5322-8 Transcellular transport of [pyrrole ring- ¹⁴ C]CS-3150 across Caco-2 cell monolayers via P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP)			年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	—
5322-9 Assessment of CS-3150 as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport			年 月 日 ~ 年 月 日		国外	評価	—

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報告種 (国内/国外)	評価/参考 の別	電子データの 提出の有無
5322-10	Inhibitory Potential of CS-3150 on MATE1 and MATE2-K Using Their Expressing Cells		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	—
5323 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5323-1	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Plasma after a Single Oral Administration of [¹⁴ C]CS-3150 in Healthy Male Subjects		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	—	—
5323-2	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Urine and Feces after a Single Oral Administration of [¹⁴ C]CS-3150 in Healthy Male Subjects		年 月 日 ~ 年 月 日		国内	—	—
533 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
533.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5331-1	日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討		2010年12月 日 ~ 2012年 月 日		国内	評価	無
5331-2	日本人健康成人男性を対象とした反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討		2011年7月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	無
5331-3	An Open-label Study Assessing the Mass Balance of a Single Oral Dose of [¹⁴ C] CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国外	参考	無
533.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5333-1	日本人肝機能障害患者を対象としたCS-3150単回投与時の薬物動態及び安全性の検討		2016年 月 日 ~ 2018年 月 日		国内	評価	無
					施設、他		
5333-2	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of CS-3150 in Healthy Caucasian and Japanese Subjects		年 月 日 ~ 年 月 日		国外	参考	無
533.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5334-1	日本人健康成人男性を対象としたCS-3150反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討		2015年3月 日 ~ 2015年 月 日		国内	評価	無
5334-2	日本人健康成人男性を対象としたイトラナゾールの反復経口投与がCS-3150の薬物動態に及ぼす影響の検討		2016年6月 日 ~ 2017年 月 日		国内	評価	有
5334-3	日本人健康成人を対象としたアムロジピンとの薬物相互作用試験		2016年10月 日 ~ 年 月 日		国内	評価	無
5334-4	日本人健康成人を対象としたCS-3150の反復経口投与がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響、並びにリファンピシンの反復経口投与がCS-3150の薬物動態に及ぼす影響の検討		年 月 日 ~ 2017年 月 日		国内	評価	有
533.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5335-1	Population pharmacokinetic, exposure-response and exposure-safety analyses of CS-3150		年 月 日 ~ 年 月 日		国外	—	有

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考 の別	電子データの 提出の有無
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							
5.3.4.1-1	A randomized, double-blind, single-dose, placebo- and positive-controlled crossover study to evaluate the effect of therapeutic and supra-therapeutic exposure to CS-3150 on QTc interval duration in healthy male and female subjects	■	2015年1月23日～ 2016年5月27日	■	国外	評価	有
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	本態性高血圧症患者を対象としたCS-3150の至適用量の検討試験	■	2015年1月23日～ 2016年5月27日	■	国内	評価	有
				■、他18施設			
5.3.5.1-2	本態性高血圧症患者を対象としたCS-3150のエプレレノンとの比較試験	■	2016年9月23日～ 2018年1月10日	■	国内	評価	有
				■、他43施設			
5.3.5.1-3	本態性高血圧症患者を対象としたCS-3150の有効性、安全性の探索的試験	■	2015年1月23日～ 2016年5月27日	■	国内	評価	無
				■、他2施設			
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	本態性高血圧症患者を対象としたCS-3150単独又は併用による長期投与試験	■	2016年3月1日～ 2018年1月18日	■	国内	評価	有
				■、他19施設			
5.3.5.2-2	本態性高血圧症患者を対象としたCS-3150又はオルメサルタン・メドキシミルの降圧効果と背景因子の関連性の検討を目的とした探索的試験	■	2016年8月1日～ 2017年12月26日	■	国内	評価	有
				■、他1施設			
5.3.5.2-3	Ⅲ度の高血圧症患者を対象としたCS-3150の有効性及び安全性の検討試験	■	2016年6月1日～ 2017年11月13日	■	国内	評価	有
				■、他5施設			
5.3.5.2-4	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象としたARB又はACE阻害薬の併用におけるCS-3150の有効性及び安全性の検討試験	■	2016年6月1日～ 2017年12月27日	■	国内	評価	有
				■、他13施設			
5.3.5.2-5	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象としたCS-3150の有効性及び安全性の探索的検討試験	■	2015年5月1日～ 2016年1月1日	■	国内	評価	無
				■、他1施設			
5.3.5.2-6	アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象としたCS-3150の有効性及び安全性の検討試験	■	2016年7月1日～ 2017年11月6日	■	国内	評価	有
				■、他12施設			
5.3.5.2-7	原発性アルドステロン症患者を対象としたCS-3150の有効性及び安全性の検討試験	■	2016年1月1日～ 2018年1月16日	■	国内	評価	有
				■、他6施設			
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	申請資料作成用追加解析計画及び結果	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考 の別	電子データの 提出の有無
5354 その他の試験報告書							
5354-1	アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象としたCS-3150の安全性及び薬力学の検討		年 月 日～ 年 月 日	国内 17施設	参考	無	
5354-2	微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象としたCS-3150の至適用量の検討試験		2015年1月 日～ 2017年1月19日	国内 、他70施設	参考	無	
53.7 患者データ一覧表及び症例記録							
53.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5371-1 用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表							
53.7.2 副作用が観察された症例の一覧							
5372-1 全ての臨床試験の副作用症例一覧表							
53.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧							
5373-1 全ての臨床試験の重篤な有害事象症例一覧表							
53.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧							
5374-1 全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表							
53.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
5375-1 全ての臨床試験の臨床検査値変動図							
5.4 参考文献							
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献							
541-1	日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編 高血圧治療ガイドライン2014 (JSH 2014) ライフサイエンス出版; 2014						
541-2	三浦克之(研究代表者) 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA 2010)とNIPPON DATA 80/90の追跡継続に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書[Internet] 2013[cited 2017 Nov] Available from: http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=20122024A						
541-3	厚生労働省 平成27年国民健康・栄養調査報告 平成29年3月[Internet] [cited 2017 Nov] Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoku/dl/h27-houkoku.pdf						
541-4	Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? Circ J 2013;77(9):2226-31						
541-5	Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665						
541-6	Tumbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007;25(5):951-8						
541-7	Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. Am J Hypertens 2012;25(5):514-23						
541-8	柴田洋孝, 伊藤裕. ミネラルコルチコイド受容体活性化の分子機構の最新の知見. 医学のあゆみ 2012;243(3):219-24						
541-9	Sato A. Mineralocorticoid receptor antagonists: their use and differentiation in Japan. Hypertens Res 2013;36(3):185-90						
541-10	Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. J Hypertens 2013;31(1):3-15						
541-11	アルダクトンA錠10%/アルダクトンA錠25 mg/アルダクトンA錠50 mg [添付文書] ファイザー株式会社; 2012 Oct						
541-12	Pelliccia F, Patti G, Rosano G, et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2014;177(1):219-28						
541-13	Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. J Hypertens 2016;34(1):11-9						
541-14	セララ錠25 mg/セララ錠50 mg/セララ錠100 mg [添付文書] ファイザー株式会社; 2016 Dec						
541-15	Funder JW. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. Integr Blood Press Control 2013;6:129-38						
541-16	Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. Circ Res 2015;116(6):1074-95						
541-17	Ferrario CM, Schiffin EL. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease. Circ Res 2015;116(1):206-13						
541-18	Deinum J, Rixsen NP, Lenders JWM. Pharmacological treatment of aldosterone excess. Pharmacol Ther 2015;154:120-33						
541-19	Gomez-Sanchez EP. Third-generation mineralocorticoid receptor antagonists: why do we need a fourth? J Cardiovasc Pharmacol 2016;67(1):26-38						
541-20	Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(5):1593-8						
541-21	日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012 東京医科学社; 2012						
541-22	日本腎臓学会編 エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013 東京医科学社; 2013						

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号 (初出番号)	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	評価/参考 の別	電子データの 提出の有無
5 4 1-23	厚生労働省 平成27年(2015)人口動態統計(確定数)の概況(平成28年12月5日)						
5 4 1-24	Chobanian AV Shattuck Lecture The hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy N Engl J Med 2009;361(9) 878-87						
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献							
5 4 2-1	日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編 高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014) ライフサイエンス出版; 2014						
5 4 2-2	日本循環器学会, 他編 24時間血圧計の使用(ABPM) 基準に関するガイドライン(2010年改訂版) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009年度合同研究班報告)						
5 4 2-3	日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012 東京医学社; 2012						
5 4 2-4	西川哲男, 大村昌夫, 佐藤文俊, 他 原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009- 日本内分泌学会雑誌 2010;86(Suppl 2):1-19						
5 4 2-5	日本内分泌学会「原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討」委員会編 わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサス・ステートメント 診断と治療社; 2016						
5 4 2-6	White WB, Carr AA, Krause S, et al Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension Am J Cardiol 2003;92(1):38-42						
5 4 2-7	医薬品等の副作用の重篤度分類基準について, 薬安第80号(平成4年6月29日)						
5 4 2-8	日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012 東京医学社; 2012 P 87						
5 4 2-9	FDA: Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Internet] 2016 Sep [cited 2017 Nov] Available from: https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#cypEnzymes						
5 4 2-10	Zhou H, Tong Z, McLeod JF “Cocktail” approaches and strategies in drug development: valuable tool or flawed science? J Clin Pharmacol 2004;44(2):120-34						
5 4 2-11	Jang G, Kaufman A, Lee E, et al A clinical therapeutic protein drug-drug interaction study: coadministration of denosumab and midazolam in postmenopausal women with osteoporosis Pharmacol Res Perspect 2014;2(2):e00033 Epub 2014 Mar 13						
5 4 2-12	アイミクス配合錠LD/アイミクス配合錠HD[CTD モジュール2 7 2 2 1] DDI 試験; 大日本住友製薬株式会社						
5 4 2-13	Mendell J, Noveck RJ, Shi M Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination J Cardiovasc Pharmacol 2012;60(4):335-41						
5 4 2-14	White WB, Carr AA, Krause S, et al Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension Am J Cardiol 2003;92(1):38-42						
5 4 2-15	Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(5):940-51						

1.12 添付資料一覧

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書