ベリキューボ錠 2.5mg
ベリキューボ錠　5mg
ベリキューボ錠　10mg
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についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　慢性心不全 2
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　品質の概要 3
1.5.3.2　非臨床試験の概要 3
1.5.3.3　臨床試験の概要 4
1.5.3.3.1　国内第Ⅰ相試験（試験 15836） 4
1.5.3.3.2　第Ⅱ相国際共同試験（試験 15371） 5
1.5.3.3.3　第Ⅲ相国際共同試験（試験 16493） 5
1.5.4　本剤の特徴及び有用性 6
1.5.5　医薬品製造販売申請 6
1.5.5.1　その他の効能・効果に関する臨床開発状況 6
1.5.6　参考文献 8

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ベルイシグアト（JAN：ベルイシグアト、INN：vericiguat）は、Bayer 社により合成された新規の可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬である。ベルイシグアトは、一酸化窒素（NO）－sGC 結合の安定化により内因性 NO に対する sGC の感受性を高めることに加え、NO とは異なる結合部位を介して NO 受容体である sGC を直接刺激することにより NO－sGC－環状グアノシン一リン酸（cGMP）経路を刺激し、cGMP の生成を増加させるという二つの作用機序を有する。

ベルイシグアトの構造式を図 1.5-1 に示す。

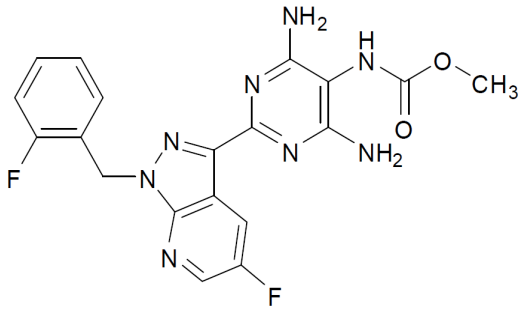


図 1.5-1　ベルイシグアトの構造式

1.5.2 慢性心不全

参照項目：2.5.1

心不全は、「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される[1)]。心不全の予後は不良で、心疾患による死亡のうち約 40%を占める[2)]。心不全の患者数は全世界で 6,000 万人と推定され、世界中で重要な公衆衛生上の問題となっている。国内では明確なデータは存在しないものの、心不全患者数の推計では 2005 年において約 100 万人であり、2020 年には 120 万人に達すると予想される。慢性心不全は、心不全の程度や病状が持続的かつ慢性的に進行する状態で、その経過中に急性増悪を伴う。増悪が認められる心不全について実施した国内大規模の登録観察研究 JCARE-CARD では、左室駆出率（LVEF）が低下した心不全（HFrEF）患者における退院後 1 年以内の死亡率及び再入院率はそれぞれ、8.9%及び 23.7%と報告されている[3)]。ここ 20 年における慢性心不全の治療における医学的進歩にもかかわらず、慢性心不全の治療における薬剤の臨床試験に対する EMA の 2017 ガイドラインに定義されているような心不全の増悪は依然として発生している。

慢性心不全の治療のうち、HFrEF に対する薬物治療は確立されている。国内外の心不全の管理に関するガイドラインにおいて、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、β遮断薬及びミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）が標準治療薬に位置付けられており、国内でもこれらの薬剤は「慢性心不全」の適応症で承認されている。一方、標準治療を受けているにもかかわらず、HFrEF 患者の心血管死亡率及び心不全による入院率は依然として許容できないほど高い。最近の 3 つの臨床試験が、安定した慢性心不全患者（PARADIGM-HF、DAPA-HF）や増悪がみられる慢性心不全患者（ASTRONAUT）における、心不全の至適治療を受けているにもかかわらず残存する相当なリスクについて示している。特に増悪がみ

られる慢性の HFrEF 患者では安定した患者と比較してそのリスクは 3 倍程度高いことが報告されている。

心不全の病態は、NO 産生障害及びその受容体である sGC の活性低下と関連している。sGC は、心筋収縮、血管緊張、心臓リモデリングなどの重要な生理学的プロセスを調節するシグナル伝達分子である cGMP の生成反応を触媒する。sGC 由来 cGMP の欠乏は、心筋及び血管の機能不全の一因となるが、現在の標準治療療法では対処されていない。sGC 刺激薬であるベルイシグアトは、NO-sGC シグナル伝達経路を回復することにより細胞内 cGMP のレベルを高めるという新たな治療アプローチから、標準治療を受けている慢性心不全患者のアンメットメディカルニーズに対応可能な新たな薬物治療の選択肢となることが期待された。

1.5.3 開発の経緯

ベルイシグアトは、慢性心不全患者の治療を目的とする経口剤として開発された。ベルイシグアトの臨床開発は Bayer 社により 20[redacted] 年より開始された。また 2014 年より、Merck & Co., Inc.（米国 Merck 社）と共同で開発を行っている。ベルイシグアトの開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1　品質の概要

参照項目：2.3.S.7、2.3.P.8

原薬に関して、化学構造の確認及び物理化学的性質の評価を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。原薬の安定性は、長期保存試験及び加速試験結果を考慮し、室温におけるリテスト期間を 24 ヵ月に設定した。

ベルイシグアトは経口投与用の即放性のフィルムコーテイング錠として開発された。市販予定製剤は、一錠中にベルイシグアトとしてそれぞれ 2.5、5 又は 10mg を含有する。製剤設計、製造工程、規格及び試験方法、安定性等を検討した。製剤の安定性は長期保存試験、加速試験及び苛酷試験結果より、室温保存における貯蔵方法及び有効期間を「気密容器、30 ヵ月」と設定した。

1.5.3.2　非臨床試験の概要

参照項目：2.4.1、2.4.2、2.4.3、2.4.4

ベルイシグアトの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性を明らかにするために、非臨床試験を実施した。

効力を裏付ける試験として、*in vitro* 活性測定、作用機序検討及びマウス、ラット、イヌ及びミニブタの疾患モデルを用いた *in vivo* 有効性試験を実施した。これらの試験により、ベルイシグアトは、NO 非依存的に sGC を直接刺激することに加え、NO に対する sGC の感受性を高めることで相乗的に cGMP の産生を増加させると推定された。このような作用機序により、ベルイシグアトは心血管疾患及び心不全モデルに対して有効性を示したと考えられる。副次的薬理試験として、*in vitro* でのオフターゲット作用を検討した。ベルイシグアト及びその代謝物 M-1 は、*in vitro* において意味のあるオフターゲット作用を示さず、またベルイシグアトは臨床的に意義のある抗血小板凝集作用も示さなかった。安全性薬理試験は ICH ガイドラインに従い、生命維持に重要な器官機能系（心血管系、呼吸器系及び中枢神経系）並びに胃腸管機能に対する影響を *in vitro* 及び *in vivo* 試験により検討した。これらの試験において認められた影響は、ベルイシグアトの sGC 刺激薬としての薬理作用機序に基づく血管拡張及び胃腸管弛緩で説明できるものであった。また、QT 延長のリスクを評価した安全性薬理試験の結果から、心臓の再分極に対して臨床的に問題となるような影響を及ぼさないと考えられた。

非臨床薬物動態試験は *in vivo* 及び *in vitro* で実施した。主な安全性評価動物種であるラット及びイヌを用いた薬物動態試験により、ベルイシグアトの吸収、分布、代謝、排泄特性が明らかとなった。更に、ベルイシグアトが各種代謝酵素及びトランスポーターの基質となる可能性、並びに阻害薬又は誘導薬となる可能性を評価した結果、ベルイシグアト及びヒトにおける主要代謝物である非活性代謝物 M-1 が、主要な CYP 分子種、UGT 分子種、及びトランスポーターの基質となる薬物と薬物動態学的薬物相互作用を起こす可能性は低いことが示された。

非臨床安全性試験は、潜在的な標的臓器毒性を特定しその可逆性を調べること、標的臓器毒性と関連のある潜在的な有害作用及び／又は過度な薬理作用に起因する毒性に対する無毒性量を確立すること、並びに MHRD での曝露量に対する安全域を求めることを目的として実施した。ベルイシグアトの薬理作用に対する反応性、並びに許容可能な薬物動態及び代謝プロファイルに基づいて、*in vivo* 反復投与毒性試験の大部分はラット及びイヌを用いて実施した。重要な非臨床安全性試験は GLP に準拠して実施した。

単回経口投与後の毒性は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験成績から評価した。反復投与毒性試験では、過度の薬理作用による心血管系、消化器系及び骨（成長期のラット）への影響が認められたものの、十分な安全域が確保されており、患者においてベルイシグアトは安全に使用できると考えられた。*in vitro* の細菌及び哺乳類細胞試験及び *in vivo* のラット及びマウス小核試験で遺伝毒性を評価し、ベルイシグアトは遺伝毒性を示さないことが確認された。また、ラット及びマウスを用いた 2 年間のがん原性試験では、臨床用量におけるベルイシグアトのヒトに対する発がんリスクは認められなかった。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、検討した最高用量まで受胎能及び初期胚発生に対する影響はなく、催奇形性は認められなかった。

1.5.3.3　臨床試験の概要

参照項目：2.5.4、2.5.5、2.7.2、2.7.6

非臨床試験において臨床使用にあたり問題となる所見は認められなかったことから、Bayer 社は、白人健康成人男性を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 15355）を開始した。試験 15355 では、ベルイシグアトの経口液剤を単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。白人健康男性被験者を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 15357）及びアジア人（中国人）を対象とした国外第Ⅰ相試験（試験 15837）では、ベルイシグアトのフィルムコーテイング錠（即放錠、以下、錠剤）をそれぞれ反復、単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。国内では、日本人健康成人男性にベルイシグアトを単回及び反復投与後の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態及び食事の影響を検討する第Ⅰ相試験（試験 15836）を実施した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験は日本を含む国際共同治験として計画した。HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 15371）及び LVEF が保持された心不全（HFpEF）患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 15829 及び試験 19334）を実施した。[redacted]について、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と[redacted]相談（[redacted]）を実施した。機構の助言に従い第Ⅲ相試験（試験 16493）を開始した。HFrEF 患者を対象とした試験 15371 及び試験 16493 を評価資料とした。

1.5.3.3.1　国内第Ⅰ相試験（試験 15836）

日本人健康成人男性にベルイシグアト 1.25、5、7.5 及び 10mg の単回及び 7 日間反復投与後の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験を実施した。ベルイシグアトを単回及び反復投与したときの忍容性は良好であった。単回及び反復投与時の AUC 及び Cmax は用量に比例して増加した。ベルイシグアトの血管拡張作用に対応した用量依存的な薬力学的作用が認められた。

1.5.3.3.2　第Ⅱ相国際共同試験（試験 15371/P002/SOCRATES-REDUCED）

LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象に、ベルイシグアトを 4 つの用法用量〔1.25mg、2.5mg、2.5-5mg（2.5mg で投与を開始し 2 週間間隔で 5mg まで漸増）、2.5-10mg（2.5mg で投与を開始し 2 週間間隔で 10mg まで漸増）〕により 12 週間経口投与した際の薬力学的作用、安全性、忍容性及び薬物動態を探索的に評価する無作為化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検、国際共同、第Ⅱ相用量設定試験を実施した。主要評価項目は、12 週目におけるヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の対数変換値のベースラインからの変化量であった。計 456 例（日本人：30 例）が無作為割付けされ、用量漸増法を用いて 455 例が治験薬の投与を受けた。NT-proBNP の低下には用量反応関係が示され、2.5-10mg 群での低下が最も大きかった。NT-proBNP のベースラインからの変化と一致して、心血管（CV）死や心不全による入院などの臨床イベントの発現や、NYHA 分類クラスの改善において良好な傾向が認められた。日本人集団においては、各群の例数が限られており結果の解釈は困難であるものの、全体集団と比較して日本人集団において異なる結果を示唆するデータは示されず、全体的にベルイシグアトの安全性に国内外差は認められなかった。

1.5.3.3.3　第Ⅲ相国際共同試験（試験 16493/P001/VICTORIA）

LVEF が 45%未満の慢性の HFrEF 患者を対象とした無作為化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検、イベント主導型、多施設共同、第Ⅲ相、臨床アウトカム試験を実施した。試験 15371 の結果に基づき、ベルイシグアト 2.5mg で投与を開始し、第 2 週に 5mg、第 4 週に 10mg に 2 週間間隔で漸増する用法用量とした。有効性主要評価項目は CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間とした。有効性副次評価項目は CV 死までの期間、心不全による初回入院までの期間、心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間、全死亡までの期間とした。

試験 16493 には日本人 319 例を含む計 5,050 例（ベルイシグアト群 2,526 例、プラセボ群 2,524 例）が無作為割付けされ、ITT 集団に含まれた。無作為割付けされた被験者のうち、ベルイシグアト群 2,519 例、プラセボ群 2,515 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。被験者には、ベルイシグアト又はプラセボを 1 日 1 回投与した。

主要評価項目とした CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間の延長効果において、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。副次評価項目とした、心不全による入院までの期間、心不全によるすべての入院（初回及び再入院）までの期間、並びに、全死亡又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間において、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。一方、副次評価項目である CV 死までの期間及び全死亡までの期間において、プラセボ群に対するベルイシグアト群のハザード比の点推定値は 1 を下回ったが、統計学的な有意差は示されなかった。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現状況は投与群間でおおむね同様であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かったが、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、投与群間で同様であった。以上の結果から、ベルイシグアトの安全性プロファイルはおおむね良好であった。

日本人集団においても、有効性主要評価項目である CV 死又は心不全による入院の複合エンドポイントの発現リスクの低減について、全体集団との一貫性が示された。また、安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

ベルイシグアトの製剤開発、非臨床・臨床試験結果に基づき、以下の特徴及び有用性が確認された。

- ベルイシグアトは内因性 NO に対する sGC の感受性を高めることに加え、NO 受容体である sGC を直接刺激することにより NO - sGC - cGMP 経路を刺激し、cGMP の生成を増加させるという二つの作用機序を有する。
- 標準治療を受けている HFrEF 患者において、ベルイシグアトは CV 死又は心不全による入院のリスクを低減させる。
  - 心不全に対する標準治療を受けている HFrEF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）において、ベルイシグアトはプラセボに対し主要評価項目である CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間を有意に延長した。日本人集団についても、主要評価項目のハザード比の点推定値は 1 を下回り、有効性に関して全体集団と一貫性を示した。
- ベルイシグアトの安全性プロファイルは良好であり、高い忍容性が示された。
  - 国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）において、TEAE 及び重篤な TEAE の発現状況は投与群間でおおむね同様であった。ベルイシグアト群とプラセボ群で差は認められなかった。

以上の特徴により、ベルイシグアトは標準治療を受けている慢性心不全患者に対する新たな治療の選択肢となり得ると考えられる。

1.5.5 医薬品製造販売申請

以上より、ベルイシグアトは慢性心不全患者に対する医療上のニーズにこたえ、新たな治療の選択肢を提供できるものと考えられることから、表 1.5-1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ベリキューボ錠 2.5mg、同 5mg、同 10mg
一般名	ベルイシグアト
効能・効果	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法・用量	通常、成人にはベルイシグアトとして、1 回 2.5mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始する。約 2 週間間隔で 5mg、10mg を 1 日 1 回食後投与に段階的に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

1.5.5.1　その他の効能・効果に関する臨床開発状況

[redacted]

試験	項目	実施
品質	物理化学的性質	国外
	規格及び試験方法	国外
安定性	原　薬	国外
	製　剤	国外
薬理	効力薬理	国外
	副次的薬理	
	安全性薬理	
	薬力学的薬物相互作用	
薬物動態	分析方法	国外
	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	
毒性	反復投与毒性	国外
	遺伝毒性	
	がん原性	
	生殖発生毒性	
	その他	
臨床試験	生物薬剤学に関連する試験	国外
	第Ⅰ相	国内
		国外
	第Ⅱ相	国際共同
	第Ⅲ相	国際共同

[redacted]

図 1.5-2　開発の経緯

1.5.6 参考文献

1) 急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）

2) 厚生労働省, 平成 30 年（2018）人口動態統計（確定数）の概況 2018 年 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei18/index.html> (Accessed 2020 05 15)

3) Tsuchihashi M et al., Circ J 2009:73:1893-1900

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

本剤は、症候性慢性心不全を予定される適応症として、米国及び[redacted]において、20[redacted]年[redacted]月に承認申請を計画している。外国ではいずれの国においても承認されていない。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

[redacted]

次頁～最終頁は省略

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、慢性心不全の効能・効果で承認されている「コララン錠」「セララ錠」、「ブロプレス錠」、「アーチスト錠」及び「レニベース錠」を選択した。

これらの薬剤を表 1.7-1 同種同効品一覧表 に記載し、添付文書の原文を添付する。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ベリキューボ錠 2.5mg ベリキューボ錠 5mg ベリキューボ錠 10mg	コララン®錠 2.5mg コララン®錠 5mg コララン®錠 7.5mg	セララ®錠 25mg セララ®錠 50mg[a] セララ®錠 100mg
一般名	ベルイシグアト (Vericiguat)	イバブラジン塩酸塩 (Ivabradine Hydrochloride)	エプレレノン (Eplerenone)
会社名	バイエル薬品株式会社	小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。	洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全 ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。	〈セララ錠 25mg・50mg・100mg〉 高血圧症 〈セララ錠 25mg・50mg〉 下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者 慢性心不全
添付文書 改訂日	—	2019 年 11 月	2019 年 9 月

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ブロプレス®錠 2
ブロプレス®錠 4
ブロプレス®錠 8
ブロプレス®錠 12</td><td>アーチスト®錠 1.25mg
アーチスト®錠 2.5mg
アーチスト®錠 10mg
アーチスト®錠 20mg</td><td>レニベース®錠 2.5
レニベース®錠 5
レニベース®錠 10</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>カンデサルタン シレキセチル
(Candesartan Cilexetil)</td><td>カルベジロール
(Carvedilol)</td><td>エナラプリルマレイン酸塩
(Enalapril Maleate)</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>武田テバ薬品株式会社*</td><td>第一三共株式会社</td><td>ＭＳＤ株式会社</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>ブロプレス錠 2・4・8・12
高血圧症
腎実質性高血圧症

ブロプレス錠 2・4・8
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全（軽症～中等症）</td><td>・本態性高血圧症（軽症～中等症）
・腎実質性高血圧症
・狭心症
・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
・頻脈性心房細動
〈参考〉
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>錠1.25mg</th><th>錠2.5mg</th><th>錠10mg</th><th>錠20mg</th></tr>
<tr><td>本態性高血圧症
（軽症～中等症）</td><td>－</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>腎実質性高血圧症</td><td>－</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>狭心症</td><td>－</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>－</td></tr>
<tr><td>頻脈性心房細動</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
○：効能あり　－：効能なし</td><td>1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合
慢性心不全（軽症～中等症）</td></tr>
<tr><td>添付文書
改訂日</td><td>2019 年 5 月
2017 年 6 月</td><td>2016 年 10 月
2015 年 8 月</td><td>2018 年 8 月
2018 年 2 月</td></tr>
</table>

* 販売：武田薬品工業株式会社
製造販売元：武田テバ薬品株式会社

＊2019年11月改訂（第2版）
2019年 9月作成

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号 87219

	コララン錠2.5mg	コララン錠5mg	コララン錠7.5mg
承認番号	30100AMX00253	30100AMX00254	30100AMX00255
＊販売開始	2019年11月		

HCNチャネル遮断薬
イバブラジン塩酸塩錠

コララン®錠2.5mg
コララン®錠5mg
コララン®錠7.5mg

CORALAN® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 不安定又は急性心不全患者［病態が悪化するおそれがある。］
2.3 心原性ショックの患者［循環動態が悪化するおそれがある。］
2.4 高度の低血圧患者（収縮期血圧が90mmHg未満又は拡張期血圧が50mmHg未満）［血圧が低下するおそれがある。］
2.5 洞不全症候群、洞房ブロック又は第三度房室ブロックのある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［症状が悪化するおそれがある。］
2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者［9.3.1参照］
2.7 次の薬剤を投与中の患者：リトナビル含有製剤、ジョサマイシン、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、インジナビル、ボリコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル［10.1参照］
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.9 ベラパミル、ジルチアゼムを投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	コララン錠2.5mg	コララン錠5mg	コララン錠7.5mg
有効成分	1錠中 イバブラジン として2.5mg	1錠中 イバブラジン として5mg	1錠中 イバブラジン として7.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、デキストリン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク		
	黒酸化鉄	黄色三二酸化鉄	三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		コララン錠2.5mg	コララン錠5mg	コララン錠7.5mg
剤形		フィルムコーティング錠		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
長径（mm）		約8.6		
短径（mm）		約4.6		
厚さ（mm）		約2.6		
質量（mg）		約104		
色調		薄い灰色	薄い黄色	薄い赤色

4. 効能又は効果
洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全
ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 β遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が75回/分以上の患者に投与すること。また、β遮断薬に対する忍容性がない、禁忌である等、β遮断薬が使用できない患者にも投与できる。
5.2「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1参照］

6. 用法及び用量
通常、成人にはイバブラジンとして、1回2.5mgを1日2回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1回投与量は2.5、5又は7.5mgのいずれかとし、いずれの投与量においても、1日2回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の維持量は、安静時心拍数及び忍容性を基に個々の患者に応じて設定すること。目標とする安静時心拍数は50～60回/分とし、安静時心拍数が60回/分を超える場合は段階的に増量、安静時心拍数が50回/分を下回る又は徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）が認められた場合は段階的に減量する。［11.1.1参照］
7.2 1回2.5mg、1日2回食後経口投与において継続して安静時心拍数が50回/分を下回る又は徐脈に関連する症状が認められた場合は、本剤を中止すること。［11.1.1参照］
7.3 本剤を休薬した後、投与を再開する場合には休薬前の用量を超えない用量で再開すること。安静時心拍数が本剤投与開始前値付近の場合には、低用量から投与を開始し、段階的に増量することが望ましい。［11.1.1参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 徐脈があらわれるおそれがあるので、定期的に心拍数を測定すること。［11.1.1参照］
8.2 心房細動があらわれるおそれがあるので、定期的に心調律を観察し、動悸等の症状があらわれた場合や心拍数不整が認められた場合等には心電図検査も実施すること。心房細動が発現した場合には、本剤を中止すること。［11.1.4参照］
8.3 光視症、霧視、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作をする際に

は患者に十分注意させること。また、これらの症状が認められた場合は、自動車の運転等危険を伴う操作に従事しないよう指導すること。[11.1.2参照]

8. 4 電気的除細動を行う場合は、洞調律へ回復する際に徐脈があらわれるおそれがあるので、緊急時を除き、本剤の最終投与から24時間以上経過後に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 QT延長症候群又はQT延長作用のある薬剤を投与中の患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行うこと。心拍数減少によりQTが更に延長し、トルサード・ド・ポアン等の高度な不整脈を引きおこすおそれがある。[10.2、11.1.5参照]

9. 1. 2 頻脈性不整脈（心室性又は上室性）のある患者

本剤には、洞結節機能に支障をきたした頻脈性不整脈に対する心拍数減少作用は期待できないため、頻脈性不整脈に対する標準的な治療を優先すること。

9. 1. 3 第一度及び第二度房室ブロックのある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。[11.1.3参照]

9. 1. 4 心室内電気伝導障害（脚ブロック）及び心室同期不全のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。

9. 3 肝機能障害患者

9. 3. 1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）

投与しないこと。本剤の血中濃度が大きく上昇するおそれがある。[2.6参照]

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与後一定期間は適切な避妊を実施させるよう指導すること。[9.5参照]

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギで胎児毒性及び催奇形性（心臓形態異常、心室中隔欠損、着床後胚死亡、欠指症等）が報告されている。[2.8、9.4参照]

9. 6 授乳婦

授乳を避けさせること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されており、乳児の心拍数が減少するおそれがある。

9. 7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4参照]

10. 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
リトナビル含有製剤 ノービア ジョサマイシン ジョサマイシン イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリシッド コビシスタット含有製剤 スタリビルド インジナビル クリキシバン ボリコナゾール ブイフェンド ネルフィナビル ビラセプト サキナビル インビラーゼ テラプレビル テラビック [2.7、16.7.2参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	CYP3Aによる本剤の代謝が強く阻害され、血中濃度が上昇する。
ベラパミル ワソラン ジルチアゼム ヘルベッサー [2.9、16.7.3-16.7.4参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	CYP3Aによる本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。 本剤の心拍数減少作用を相加的に増強する。

10. 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
中等度のCYP3A阻害剤 フルコナゾール等	過度の徐脈があらわれることがあるため、安静時心拍数を十分に観察すること。	CYP3Aによる本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。
CYP3A誘導剤 セントジョーンズワート、リファンピシン、フェニトイン、バルビツール誘導体等 [16.7.8参照]	心拍数減少作用が減弱することがある。	CYP3Aによる本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。
QT延長作用のある薬剤 キニジン、ジソピラミド、ベプリジル、ソタロール、アミオダロン、ピモジド、メフロキン、ペンタミジン等 [9.1.1、11.1.5参照]	QT延長が増強し、高度な不整脈があらわれることがあるため、本剤の適応の可否を慎重に判断し、やむを得ず併用する場合には、心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。	本剤の心拍数減少作用による。
カリウム排泄型利尿剤 ループ利尿剤、サイアザイド系利尿剤	高度な不整脈があらわれることがあるため、心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。	本剤の心拍数減少作用により、低カリウム血症による不整脈のリスクが増強するおそれがある。
グレープフルーツジュース [16.7.5参照]	過度の徐脈があらわれることがあるため、安静時心拍数を十分に観察すること。	CYP3Aによる本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペースメーカー	十分な心拍数減少が得られないことがある。	ペースメーカーのバックアップレートが60回/分超に設定された場合、目標とする安静時心拍数を得ることができない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 徐脈

徐脈（心拍数減少を含む）(8.0%）があらわれることがあり、また、徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）があらわれることがある。[7.1-7.3、8.1 参照]

11. 1. 2 光視症（2.8%）、**霧視**（0.4%）

光視症は、視野の限られた領域で一過性にまぶしい光を感じたり、光輪現象、像の分離（ストロボ様又は万華鏡様作用）、有色光又は二重像として、投与開始後3ヵ月以内にあらわれることが多い。[8.3 参照]

11. 1. 3 房室ブロック（0.6%）[9.1.3 参照]

11. 1. 4 心房細動（0.3%）

心房細動が認められた場合は本剤を中止すること。[8.2 参照]

11. 1. 5 心電図 QT 延長

心電図 QT 延長（0.2%）に関連して心室性不整脈（0.1% 未満）、心室性頻脈（0.2%）、心室細動（頻度不明）及びトルサード・ド・ポアン（頻度不明）があらわれることがある。[9.1.1、10.2 参照]

11. 2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
心臓障害	心不全	動悸、洞不全症候群	
血管障害		高血圧、血圧変動、起立性低血圧、低血圧	
眼障害		羞明、視力障害、複視	
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、腹痛、胃炎、消化不良	
一般・全身障害		倦怠感、疲労、無力症	
肝胆道系障害		肝機能障害	
腎及び尿路障害		腎不全、血中クレアチニン増加	
代謝及び栄養障害		糖尿病、高尿酸血症	
精神・神経系障害		浮動性めまい、頭痛、失神	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹	紅斑、じん麻疹、血管浮腫
その他		呼吸困難、筋痙攣、回転性めまい	好酸球増加症

13. 過量投与

13. 1 症状

重度の遷延する徐脈があらわれるおそれがある。

13. 2 処置

本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等による薬剤の除去やイソプレナリン塩酸塩等の投与、心臓ペーシングを適用すること。

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

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

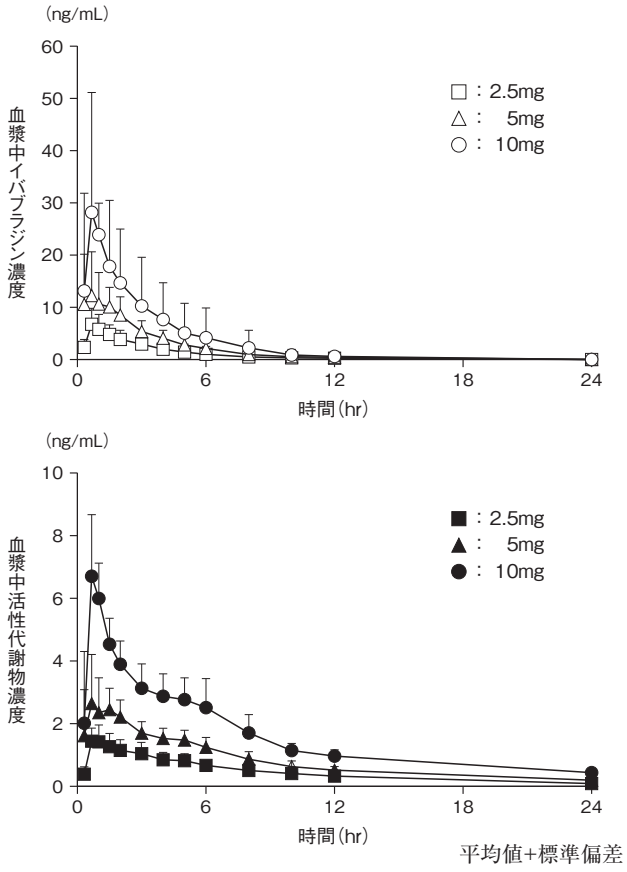
16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人健康成人男性（各用量：9 例）にイバブラジン 2.5mg、5mg 又は 10mg[注)] を空腹時に単回経口投与したとき、イバブラジン及び活性代謝物である ONO-IN-306 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[1)]

イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度推移



平均値+標準偏差

イバブラジンの薬物動態パラメータ

用量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-48 (ng・hr/mL)	T1/2 (hr)
2.5mg	6.84 (3.01)	0.667 (0.667−1.50)	19.4 (8.26)	2.58 (0.739)
5mg	15.1 (6.20)	0.667 (0.333−1.50)	40.4 (18.1)	1.89 (0.238)
10mg	30.2 (22.4)	0.667 (0.333−1.00)	79.1 (76.3)	2.07 (0.836)

ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

用量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-48 (ng・hr/mL)	T1/2 (hr)
2.5mg	1.55 (0.450)	1.00 (0.667−3.00)	9.82 (4.46)	8.59 (4.04)
5mg	3.29 (0.821)	0.667 (0.333−2.00)	18.0 (5.88)	8.84 (4.20)
10mg	7.09 (1.56)	0.667 (0.667−1.00)	38.6 (10.8)	10.1 (3.06)

各用量9例、平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値−最大値)

16. 1. 2 反復投与

日本人健康成人男性（各用量：9例）にイバブラジン2.5mg、5mg又は10mg[注)]を1日2回7日間食後反復経口投与したとき、7日目のイバブラジンの血漿中濃度は投与後1.50時間で最高に達し、各用量におけるイバブラジンのCmaxは、8.13ng/mL、21.6ng/mL及び35.7ng/mL、$AUC_{0\text{-}12}$は28.1ng・hr/mL、62.9ng・hr/mL及び131ng・hr/mLであった。Cmax及び$AUC_{0\text{-}12}$の累積係数の範囲は1.06～1.34であった。

ONO-IN-306の血漿中濃度はイバブラジン投与後1.50時間で最高に達し、各用量におけるONO-IN-306のCmaxは、1.85ng/mL、4.86ng/mL及び7.97ng/mL、$AUC_{0\text{-}12}$は11.1ng・hr/mL、26.5ng・hr/mL及び47.6ng・hr/mLであった。[1)]

16. 2 吸収

16. 2. 1 バイオアベイラビリティ

健康成人（9例）にイバブラジン10mg[注)]を単回静脈内投与及び単回経口投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは37%であった（外国人データ）。[2)]

16. 2. 2 食事の影響

日本人健康成人男性（各用量：9例）にイバブラジン2.5mg又は5mgを食後単回経口投与したとき、イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}12}$は、空腹時単回経口投与と比較して、それぞれ1.08～1.16倍及び1.28～1.34倍であった。[1)]

16. 3 分布

イバブラジンのヒト血漿中蛋白結合率は約70%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.65～0.69であった（*in vitro*）。[3)]

16. 4 代謝

イバブラジンの主代謝酵素はCYP3Aであり、ONO-IN-306の主代謝酵素はCYP3Aであった（*in vitro*）。[4)]［10.参照］

16. 5 排泄

健康成人（4例）に^{14}C-イバブラジンを含むイバブラジン20mg[注)]を単回経口投与したとき、投与された総放射能量の52%が糞中に、45%が尿中に排泄された。尿中には総放射能量の4%が未変化体として排泄された（外国人データ）。[5)]

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 肝機能障害患者

肝機能正常患者（68例）及び肝機能障害者（Child-Pugh A：7例、Child-Pugh B：5例の計12例）にイバブラジン5mgを単回経口投与したとき、母集団薬物動態（PPK）解析にて推定された蛋白非結合形イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は肝機能正常患者において6.51ng/mL及び32.24ng・hr/mL、肝機能障害者において7.02ng/mL及び42.9ng・hr/mLであった（外国人データ）。[6)]

16. 6. 2 腎機能障害患者

腎機能正常患者（CLcr＞60mL/min：6例）及び重度腎機能障害者（CLcr 15～30mL/min：6例）にイバブラジン10mg[注)]を単回経口投与したとき、PPK解析にて推定された蛋白非結合形イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は腎機能正常患者において15ng/mL及び64ng・hr/mL、重度腎機能障害者において15ng/mL及び65ng・hr/mLであった（外国人データ）。[7)]

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 ケトコナゾール

健康成人男性（12例）にケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgとイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は3.5倍及び7.1倍に上昇した（外国人データ）。[8)]

16. 7. 2 ジョサマイシン

健康成人（12例）にジョサマイシン（強いCYP3A阻害剤）1,000mgとイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は3.7倍及び7.5倍に上昇した（外国人データ）。[9)]［10.1参照］

16. 7. 3 ジルチアゼム

冠動脈疾患患者（11例）にジルチアゼム（中等度のCYP3A阻害剤）120mgとイバブラジン5mgを併用投与したとき、イバブラジン5mgを単独投与したときと比較して、PPK解析にて推定されたイバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}12}$は3倍に上昇した（外国人データ）。[10)]［10.1参照］

16. 7. 4 ベラパミル

健康成人（11例）にベラパミル（中等度のCYP3A阻害剤）120mgとイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、PPK解析にて推定されたイバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}12}$は1.86倍及び2.14倍に上昇した（外国人データ）。[11)]［10.1参照］

16. 7. 5 グレープフルーツジュース

健康成人（12例）にグレープフルーツジュース（中等度のCYP3A阻害作用を有する食品）とイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}12}$は1.5倍及び2.3倍に上昇した（外国人データ）。[12)]［10.2参照］

16. 7. 6 シルデナフィル

冠動脈疾患患者（12例）にイバブラジン10mg[注)]とシルデナフィル（弱いCYP3A阻害剤）100mgを併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、PPK解析にて推定されたイバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$は1.56倍及び1.52倍に上昇した（外国人データ）。[13)]

16. 7. 7 ラシジピン

健康成人（11例）にラシジピン（弱いCYP3A阻害剤）4mgとイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、PPK解析にて推定されたイバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}12}$は1.16倍及び1.20倍に上昇した（外国人データ）。[14)]

16. 7. 8 セントジョーンズワート

健康成人（12例）にセントジョーンズワート（CYP3A誘導作用を有する食品）300mgとイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は0.485倍及び0.391倍に低下した（外国人データ）。[15)]［10.2参照］

16. 7. 9 シンバスタチン

健康成人（12例）にシンバスタチン（CYP3A基質）20mgとイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、PPK解析にて推定されたイバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}12}$は1.08倍及び1.06倍であった。また、シンバスタチンを単独投与したときと比較して、シンバスタチンのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$は0.948倍及び0.773倍、活性代謝物であるβ-ヒドロキシアシド体のCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$は1.02倍及び0.879倍であった（外国人データ）。[16)]

16. 7. 10 メトホルミン

健康成人（12例）にイバブラジン10mg[注)]とメトホルミン（OCT2基質）500mgを併用投与したとき、メトホルミン500mgを単独投与したときと比較して、メトホルミンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.0倍及び1.1倍であった（外国人データ）。[17)]

16. 7. 11 オメプラゾール/ランソプラゾール

健康成人（12例）にオメプラゾール40mgとイバブラジン10mg[注)]を併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、PPK解析にて推定されたイバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は0.995倍及び1.019倍であった（外国人データ）。

また、ランソプラゾール60mgとイバブラジン10mgを併用投与したとき、イバブラジン10mg[注)]を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は0.956倍及び1.029倍であった（外国人データ）。[18)]

16. 8. その他

外国人を対象にジゴキシン、アテノロール、アミオダロン又はワルファリンとイバブラジンを併用したとき、イバブラジンを単独投与したときと比較して、PPK解析にて推定されたイバブラジンの薬物動態は変化せず、ジゴキシン、アミオダロン及びワルファリンの薬物動態も変化しなかった。また、イバブラジンはワルファリンの抗凝固作用及びアスピリンの血小板凝集抑制作用に影響を及ぼさなかった。[19～23)]

注）本剤の承認された用法及び用量は1回2.5mg、5mg又は7.5mgを1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験

β遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、左室駆出率（LVEF）が35％以下、NYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が75回/分以上の日本人慢性心不全患者254例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤は2.5mg1日2回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2週間以上の間隔で1回2.5～7.5mg1日2回の範囲で用量調節された。投与期間（中央値）は本剤群561日、プラセボ群549日であった。最終投与量の分布は、1回2.5mgが5.5％（7/127例）、1回5mgが17.3％（22/127例）及び1回7.5mgが77.2％（98/127例）であった。主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は下表のとおりであった。また、最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-15.2±11.8回/分、プラセボ群-6.1±10.9回/分であった。[24)]

主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比※（95%信頼区間）
心血管系死又は心不全悪化入院	20.5%（26/127例）	29.1%（37/127例）	0.67（0.40～1.11）

※：ハザード比は、ベースラインの安静時心拍数及びβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。本試験は、ハザード比が1未満となることの確認を主たる目的に実施したため、有意差検定は実施していない。

安全性評価対象となった127例中62例（48.8％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、光視症8例（6.3％）、心不全7例（5.5％）、慢性心不全7例（5.5％）、浮動性めまい4例（3.1％）であった。

17. 1. 2 外国人慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SHIFT試験）

β遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、LVEFが35％以下、NYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が70回/分以上の外国人慢性心不全患者6,505例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤は5mg1日2回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2週間以上の間隔で1回2.5～7.5mg1日2回の範囲で用量調節された。投与期間（中央値）は本剤群及びプラセボ群いずれも21.6ヵ月であった。最終投与量の分布は、1回2.5mgが10.1％（328/3,241例）、1回5mgが20.9％（676/3,241例）及び1回7.5mgが69.0％（2,237/3,241例）であった。主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は下表のとおりであった。また、最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-12.0±13.3回/分、プラセボ群-4.1±12.9回/分であった。[25)]

主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比※（95%信頼区間）	P値
心血管系死又は心不全悪化入院	24.5%（793/3241例）	28.7%（937/3264例）	0.82（0.75～0.90）	<0.0001

※：ハザード比は、β遮断薬の使用の有無を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。

SHIFT試験の副次評価項目である総死亡及び心血管系死のハザード比はそれぞれ、0.90（95％信頼区間：0.80～1.02）及び0.91（95％信頼区間：0.80～1.03）であった。

安全性評価対象となった3,232例中574例（17.8％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、心拍数減少150例（4.6％）、徐脈121例（3.7％）、光視症87例（2.7％）であった。

［投与前安静時心拍数≧75回/分での事後解析］

事後的に実施したエントリー時の安静時心拍数≧75回/分の患者集団を対象とした解析の結果、主要評価項目の発現割合は、本剤群で26.6％（545/2,052例）、プラセボ群で32.8％（688/2,098例）であり、ハザード比は0.76（95％信頼区間：0.68～0.85）であった。なお、総死亡及び心血管系死のハザード比はそれぞれ、0.83（95％信頼区間：0.72～0.96）及び0.83（95％信頼区間：0.71～0.97）であった。[26)]

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

本剤は、HCN（過分極活性化環状ヌクレオチド依存性）チャネル遮断薬であり、洞結節のペースメーカー電流I_fを構成するHCN4チャネルを阻害し、活動電位の拡張期脱分極相における立ち上がり時間を遅延させ、心拍数を減少させる。

18. 2 薬理作用

18. 2. 1 ヒトHCN4チャネルに対する阻害作用

ヒトHCN4チャネルを強制発現させた細胞において、イバブラジンはHCN4チャネル電流を添加濃度に応じて阻害した。[27)] 活性代謝物であるONO-IN-306はイバブラジンと同程度の阻害作用を示した。[28)]

18. 2. 2 洞結節の活動電位に対する作用

ウサギ洞結節の活動電位において、イバブラジンは活動電位の閾値には影響せず、拡張期再脱分極速度を低下させ、周期長を延長させた。[29)]

18. 2. 3 心拍数減少作用

正常ラットにおいて、イバブラジンは単回経口投与で心拍数を用量に応じて減少させ、反復経口投与10日目における心拍数減少作用は初回投与時と同程度であった。[30)]

18. 2. 4 血行動態に対する作用

運動負荷イヌにおいて、イバブラジンは心拍数減少に応じて心室の拡張時間を延長させ、心筋酸素消費量を低下させた。[31,32)] また、正常又は運動負荷時のイヌ及びブタにおいて、イバブラジンは心拍数を減少させたが、平均血圧、左室収縮能及び房室伝導に影響を及ぼさなかった。[31)]

18. 2. 5 心不全モデルに対する作用

ラット及びイヌの慢性心不全モデルにおいて、イバブラジンは心機能パラメータ（LVEFなど）を改善し、組織的な心室リモデリング（心室拡張終末期容積の拡大及び心室の線維化）を抑制した。[33～35)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イバブラジン塩酸塩（Ivabradine Hydrochloride）

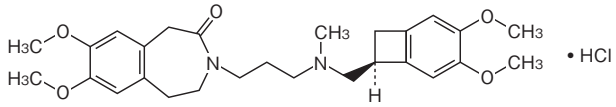
化学名：3-｛3-[｛[(7*S*)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl｝(methyl)amino]propyl｝-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one monohydrochloride

分子式：$C_{27}H_{36}N_2O_5$・HCl

分子量：505.05

性　状：白色～淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

化学構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈コララン錠 2.5mg〉
（PTP）100 錠（10 錠 ×10）
（ポリ瓶：バラ）100 錠、500 錠

〈コララン錠 5mg〉
（PTP）100 錠（10 錠 ×10）
（ポリ瓶：バラ）100 錠、500 錠

〈コララン錠 7.5mg〉
（PTP）100 錠（10 錠 ×10）
（ポリ瓶：バラ）100 錠、500 錠

23. 主要文献

1）小野薬品工業：国内臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.1.1）
2）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.4.1）
3）小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血液/血漿中濃度比（CTD 2.7.2.2.1.1.1）
4）小野薬品工業：イバブラジン及びONO-IN-306の *in vitro* 代謝（CTD 2.7.2.2.1.3）
5）小野薬品工業：海外マスバランス試験成績（CTD 2.7.6.2）
6）小野薬品工業：肝機能障害者における海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.3.1）
7）小野薬品工業：腎機能障害者における海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.3.2）
8）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.1）
9）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.2）
10）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.10）
11）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.3）
12）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.4）
13）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.12）
14）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.11）
15）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.8）
16）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.10）
17）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.9）
18）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.5）
19）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.5）
20）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.9）
21）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.11）
22）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.4）
23）小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.6）
24）小野薬品工業：国内臨床試験成績（CTD 2.7.6.47）
25）Swedberg K. et al.：Lancet 2010；376：875-885
26）Böhm M. et al.：Clin Res Cardiol 2013；102：11-22
27）小野薬品工業：ヒトHCN4チャネルに対する阻害作用（CTD 2.6.2.2.2.1）
28）小野薬品工業：ヒトHCN4チャネルに対するONO-IN-306の阻害作用（CTD 2.6.2.2.3.1）
29）小野薬品工業：ウサギ洞結節の活動電位に対する作用（CTD 2.6.2.2.2.5）
30）小野薬品工業：ラットの心拍数に対する作用（CTD 2.6.2.2.1.1）
31）小野薬品工業：血行動態に対する作用（CTD 2.6.2.2.1.2）
32）Colin P. et al.：Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003：284：H676-H682
33）小野薬品工業：ラット心不全モデルに対する効果（CTD 2.6.2.2.1.3）
34）Milliez P. et al.：Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009：296：H435-H441
35）Sabbah H.N. et al.：ESC Heart Fail 2014：1：94-102

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

＊25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2020年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 提携

SERVIER

2019年9月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872149

選択的アルドステロンブロッカー

日本薬局方　エプレレノン錠

処方箋医薬品注）

セララ®錠25mg
セララ®錠50mg
セララ®錠100mg

Selara® Tablets 25mg
Selara® Tablets 50mg
Selara® Tablets 100mg

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］

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

2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者［9.3.1参照］

2.5 カリウム保持性利尿薬を投与中の患者［10.1参照］

2.6 イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者［10.1参照］

〈高血圧症〉

2.7 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］

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

2.9 カリウム製剤を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	セララ錠25mg	セララ錠50mg	セララ錠100mg
有効成分（含量）	1錠中 日局　エプレレノン（25.00mg）	1錠中 日局　エプレレノン（50.00mg）	1錠中 日局　エプレレノン（100.00mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
セララ錠25mg	NSR 25	Pfizer		Pfizer NSR25	黄色 フィルムコート錠
	直径 5.6mm	厚さ 3.3mm	重量 0.09g		
セララ錠50mg	NSR 50	Pfizer		Pfizer NSR50	淡赤色 フィルムコート錠
	直径 7.1mm	厚さ 4.0mm	重量 0.18g		

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
セララ錠100mg	NSR 100	Pfizer		Pfizer NSR100	赤色 フィルムコート錠
	直径 9.5mm	厚さ 4.5mm	重量 0.35g		

4. 効能又は効果

〈セララ錠25mg・50mg・100mg〉

高血圧症

〈セララ錠25mg・50mg〉

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

慢性心不全

6. 用法及び用量

〈高血圧症〉

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

〈慢性心不全〉

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

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

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈高血圧症〉

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

〈慢性心不全〉

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

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

表 血清カリウム値による用法・用量調節

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後（又は用量調節後）の1週間以内及び1ヵ月後に観察し、その後も定期的に観察すること。[7.4、11.1.1参照]

8.2 肝機能異常がみられることがあるので、投与開始後1ヵ月を目処に肝機能検査値を観察し、その後も定期的に観察すること。

8.3 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、血清ナトリウム値を定期的に観察すること。

8.4 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈慢性心不全〉

9.1.1 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者

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

9.2 腎機能障害患者

〈効能共通〉

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

投与しないこと。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。[2.3参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害のある患者

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

〈高血圧症〉

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

投与しないこと。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。[2.8参照]

〈慢性心不全〉

9.2.4 中等度の腎機能障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者

投与しないこと。高カリウム血症等の電解質異常が発現するおそれがある。[2.4参照]

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギにエプレレノンを経口投与した試験において、胎児に移行することが確認された。この時、催奇形性はみられなかったが、ウサギでは早期吸収胚数の増加が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける本剤の乳汁中移行性については不明である。分娩後の哺育中ラットに^{14}C-エプレレノンを経口投与した後の放射能は乳汁に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈効能共通〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン（アルダクトンA） トリアムテレン（トリテレン） カンレノ酸カリウム（ソルダクトン） [2.5参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル（ノービア） ネルフィナビル(ビラセプト) [2.6、16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	強力なCYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。

〈高血圧症〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム（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） [2.9参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

〈効能共通〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬 カプトプリル エナラプリルマレイン酸塩 リシノプリル水和物等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセチル バルサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス水和物 ドロスピレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール サキナビルメシル酸塩 ベラパミル塩酸塩等 [7.1、16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4誘導薬 デキサメタゾン フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.4参照]	本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤投与時は、これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないことが望ましい。	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿薬又はACE阻害薬との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	カリウム保持性利尿薬との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	ミトタンの薬効を類薬（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある。

〈慢性心不全〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム アスパラギン酸カリウム ヨウ化カリウム 酢酸カリウム等	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

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

［7.4、8.1参照］

11.2 その他の副作用

〈高血圧症〉

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

〈慢性心不全〉

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

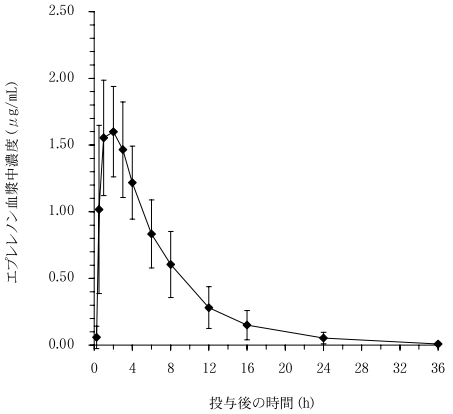
エプレレノンを欧米人健康成人男性に単回経口投与したところ、約1.5時間後に平均最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。25～100mgまでの用量ではC_{max}及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)はともに用量に比例して増加した[1]（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

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

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

図 エプレレノン血漿中濃度推移



（平均値±標準偏差）

16.1.3 バイオアベイラビリティ

経口投与時のバイオアベイラビリティは69%であった[4]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

高脂肪含有食を摂取した欧米人健康成人における2種の試験において、エプレレノン100mg単回投与後のC_{max}及びAUCの平均値は、空腹時と比較してそれぞれC_{max}にて0.8及び1.0倍、AUCにて1.1及び1.0倍であった[5]（外国人データ）。

16.3 分布

ヒト血漿を用いた*in vitro*蛋白結合試験において、^{14}C-エプレレノンの平均蛋白結合率は0.02～60μg/mLの濃度範囲にて60.6%以下と低値を示した。エプレレノンの結合蛋白質は血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白質であり、それぞれの平均蛋白結合率は11.5%及び53.7%以下であった。エプレレノンと血球との特異的な結合は認められなかった[6]。

Long-Evans系雄性ラットに^{14}C-エプレレノンを20mg/kgにて単回経口投与した後、消化管を除いた組織において、組織内放射能濃度が高値を示した組織は肝臓、膵臓及び腎臓であった。また、組織内放射能濃度が低値を示した組織は眼（水晶体以外）、脳及び脊髄であった。白色及び有色皮膚における組織内放射能濃度は同様な値を示したが、有色皮膚中放射能の消失半減期は白色皮膚中の消失半減期よりも高値を示した[7]。

16.4 代謝

エプレレノンは主としてCYP3A4にて代謝される。*In vitro*試験においてエプレレノンはCYP1A2、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9及びCYP2D6活性を阻害しなかった。臨床投与量にてヒト血漿中には抗アルドステロン作用を示す代謝物は認められなかった。^{14}C-エプレレノンを単回経口投与後、糞中及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の32%及び67%が排泄された。また未変化体として糞中及び尿中に投与量の2.5%が回収された。

エプレレノンはP-糖蛋白の基質ではなく、阻害作用も認められなかった[8～12]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

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

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

16.6.3 高齢者

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

16.6.4 慢性心不全患者

心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）にエプレレノン50mgを反復投与した時の定常状態でのAUC及びC_{max}は、年齢、体重、性別を一致させた健康被験者と比較して、それぞれ38%及び30%高値を示した[16]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬）

エプレレノン100mg及びケトコナゾール（経口剤は国内未承認）200mg（1日2回）を併用投与した時、エプレレノンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ1.7倍及び5.4倍増加した[17]（外国人データ）。[10.1参照]

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

エリスロマイシン500mg（1日2回）、ベラパミル塩酸塩240mg（1日1回）、サキナビル1200mg（1日3回）、フルコナゾール200mg（1日1回）及びクラリスロマイシン500mg（1日2回）とエプレレノン100mgを併用投与した時、エプレレノンのC_{max}は1.3～1.6倍に、AUCは2.0～3.3倍に増加した[17,18]（外国人データ）。[7.1、10.2参照]

16.7.3 グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースの摂取によりエプレレノン100mgを投与した後のエプレレノンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}はそれぞれ1.2倍及び1.3倍の増加であった[19]（外国人データ）。

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

エプレレノン100mg及びセイヨウオトギリソウ300mg（1日3回）を併用投与した時、エプレレノンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}はそれぞれ0.7倍及び0.8倍の減少であった[20]（外国人データ）。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高血圧症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（用量反応）

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50～100mg投与した94例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は、本剤50mg群-6.8/-5.1mmHg、本剤100mg群-9.7/-6.9mmHgであった。

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

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（用量反応）

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50～100mg投与した102例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は、本剤50mg群-4.4/-4.5mmHg、本剤100mg群-7.9/-4.4mmHgであった。

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

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（用量反応）

本態性高血圧症患者に本剤を12週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回25～100mg投与した216例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は、本剤50mg群-6.7/-4.6mmHg、本剤100mg群-10.4/-6.3mmHgであった。

本剤群の副作用の発現率は19.4%（60/310例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛5.8%（18/310例）、めまい1.9%（6/310例）、嘔気1.0%（3/310例）、心悸亢進1.0%（3/310例）であった（049試験）[23]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（単独投与）

本態性高血圧症患者に本剤を16週間投与した二重盲検比較試験において、本剤を1日1回50mg投与した174例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は、本剤群-12.8/-10.3mmHgであった。本剤群の副作用の発現率は15.9%（29/182例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛5.5%（10/182例）、めまい2.2%（4/182例）、疲労2.2%（4/182例）であった（020試験）[24]。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（単独投与）

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

注）本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mgである。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（単独投与）

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

注）本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mgである。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（単独投与、低レニン性高血圧症での検討）

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

注）本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mgである。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（単独投与、収縮期高血圧での検討）

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

注）本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mgである。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（併用療法）

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

17.1.10 海外第Ⅲ相試験（併用療法）

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与した二重盲検比較試験において、カルシウム拮抗薬又はβ遮断薬に追加して本剤又はプラセボを1日1回50～100mg投与した268例の患者におけるベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化（収縮期/拡張期）は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群-17.2/-11.7mmHg（67例）、カルシウム拮抗薬の単独群-10.5/-9.8mmHg（66例）、本剤とβ遮断薬の併用群-19.1/-12.3mmHg（69例）、β遮断薬の単独群-11.0/-8.8mmHg（66例）であった。

本剤群の副作用の発現率は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で12.9%（9/70例）、本剤とβ遮断薬の併用群で11.6%（8/69例）であった。本剤群の主な副作用は、本剤とカルシウム拮抗薬の併用群で頭痛7.1%（5/70例）、嘔気4.3%（3/70例）、疲労2.9%（2/70例）、本剤とβ遮断薬の併用群で高カリウム血症5.8%（4/69例）、疲労2.9%（2/69例）、頭痛1.4%（1/69例）、嘔気1.4%（1/69例）、無力症1.4%（1/69例）であった（024試験）[30]。

17.1.11 国内第Ⅲ相試験（長期投与）

本態性高血圧症患者に本剤を最長60週間投与したオープン試験において、本剤を1日1回50～200mg[注]単独又は他の降圧剤と併用投与した103例の患者におけるトラフ時血圧（収縮期/拡張期）は、24週間まで経時的に低下し、24週以降はほぼ一定であった。

本剤群の副作用の発現率は55.8%（58/104例）であった。本剤群の主な副作用は、尿異常14.4%（15/104例）、高トリグリセライド血症12.5%（13/104例）、γ-GTP上昇10.6%（11/104例）であった（061試験）[31]。

注）本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mgである。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験（長期投与）

本態性高血圧症患者に本剤を最長64週間投与したオープン試験において、本剤を1日1回50～200mg[注]単独又は他の降圧剤と併用投与した582例の患者におけるトラフ時血圧（収縮期/拡張期）は、12週間まで経時的に低下し、12週以降はほぼ一定であった。

本剤群の副作用の発現率は29.9%（175/586例）であった。本剤群の主な副作用は、頭痛6.3%（37/586例）、嘔気3.6%（21/586例）、めまい3.2%（19/586例）であった（025試験）[32]。

注）本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100mgである。

〈慢性心不全〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

収縮不全を伴う慢性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検比較試験を実施した。本剤1日1回25mgで投与開始し（ただし、eGFRが30～＜50mL/分/1.73m^{2}の被験者には、本剤隔日25mgで投与開始）、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定した。なお、eGFR≥50mL/分/1.73m^{2}の場合は1日1回50mgを、eGFR30～＜50mL/分/1.73m^{2}の場合は1日1回25mgを超えないこととした。[7.3参照]

主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は、本剤群で29.7%（33/111例）、プラセボ群で32.7%（36/110例）にみられ、本剤群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は0.85（0.53-1.36）であった。投与期間（中央値）は本剤群で749.0日、プラセボ群で741.5日であった。

本剤群の副作用の発現率は30.6%であった。本剤群の主な副作用は、浮動性めまい5.4%（6 /111例）、血圧低下3.6%（4/111例）、脱水3.6%（4/111例）、高カリウム血症3.6%（4/111例）、低血圧3.6%（4/111例）であった（A6141114試験、J-EMPHASIS-HF試験）[33]。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

収縮不全を伴う慢性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検比較試験を実施した。本剤1日1回25mgで投与開始し（ただし、eGFRが30～＜50mL/分/1.73m^{2}の被験者には、本剤隔日25mgで投与開始）、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定した。なお、eGFR≥50mL/分/1.73m^{2}の場合は1日1回50mgを、eGFR30～＜50mL/分/1.73m^{2}の場合は1日1回25mgを超えないこととした。[7.3参照]

主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は、本剤群で18.3%（249/1364例）、プラセボ群で25.9%（356/1373例）にみられ、本剤群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は0.63（0.54-0.74）であり、本剤群でプラセボ群と比較し統計的に有意な低下を認めた（p＜0.0001、Wald検定）。投与期間（中央値）は本剤群で533.0日、プラセボ群で494.0日であった。

本剤群の副作用の発現率は20.6%（280/1360例）であり、2%以上の被験者に認められた副作用は高カリウム血症6.6%（90/1360例）のみであった（A6141079試験、EMPHASIS-HF試験）[34]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エプレレノンは鉱質コルチコイド受容体に結合し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）のホルモンであるアルドステロンの結合を阻害する。アルドステロンは腎などの上皮組織並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織における鉱質コルチコイド受容体に結合し、ナトリウム再吸収及びその他の機序を介して血圧を上昇させる。エプレレノンはこれらのアルドステロンの作用を阻害することで降圧作用を発揮するものと考えられる。エプレレノンはレニン分泌へのアルドステロンによるネガティブフィードバックを抑制するため、血漿中レニン活性及び血清中アルドステロン濃度を持続的に上昇させるが、これらの上昇はエプレレノンの作用を減弱しない[35~38]。

18.2 受容体結合の選択性

エプレレノンは、ラット及びヒトの鉱質コルチコイド受容体に選択的に結合する。糖質コルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性は、鉱質コルチコイド受容体に対する親和性と比べて1/20以下であった。ラットを用いた試験で、臨床投与量のエプレレノンには、鉱質コルチコイド受容体以外のステロイドホルモン受容体への作用に起因する副作用は認められなかった[35,36]。

18.3 高血圧に対する作用

18.3.1 エプレレノンは、アルドステロン持続投与/食塩負荷を行った一側腎摘出高血圧ラットにおいて、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した[38~40]。

18.3.2 エプレレノンは、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHRSP）において、2週間の投与期間中、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した。また、ACE阻害薬であるリシノプリルとの併用により、降圧作用は顕著に増強された。

18.3.3 食塩感受性低レニン型高血圧の動物モデルであるDahl食塩感受性ラットにおいて、エプレレノンは4週間の持続投与で収縮期血圧に対し用量依存的な降圧作用を示した。

18.4 慢性心不全に対する作用

エプレレノンは心不全動物モデル（マウス、ラット、イヌ）において、心機能関連のパラメータ（左室駆出分画など）を改善し、心保護作用（心肥大、左室リモデリングの抑制）を示した[41,42]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エプレレノン（Eplerenone）

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

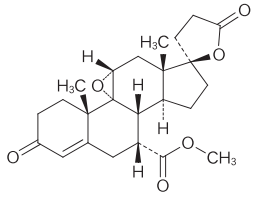
分子式：$C_{24}H_{30}O_6$

分子量：414.49

性状：白色の結晶性の粉末である。

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

化学構造式：



21．承認条件

〈セララ錠25mg・50mg〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈セララ錠25mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈セララ錠50mg〉

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

〈セララ錠100mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

23．主要文献

1) 社内資料：欧米人健康成人男性を対象とした単回投与試験（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3（2）1）（ⅰ） ⅰ））［L20070426126］
2) 社内資料：欧米人健康成人男性を対象とした反復投与試験（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3（2）1）（ⅱ））［L20070426127］
3) 社内資料：日本人健康（未治療軽度高血圧症を含む）成人男性を対象とした反復投与試験（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1（2）3））［L20070426124］
4) 社内資料：単回経口投与後のバイオアベイラビリティの検討（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3（2）1）（ⅰ） ⅰ））［L20070426125］
5) 社内資料：欧米人健康成人における単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1（3）3））［L20070426131］
6) 社内資料：*In vitro*における蛋白結合率及び結合蛋白質（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2（2）4）（ⅰ））［L20070426132］
7) 社内資料：ラットにおける単回経口投与後の臓器・組織内濃度（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2（2）1）（ⅰ））［L20070426133］
8) Cook,C.S.et al.：Drug Metab Dispos. 2002；30（12）：1344-1351［L49990143734］
9) 社内資料：肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2（3）3））［L20070426134］
10) 社内資料：ヒト血漿中代謝物（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ2（3）1）ⅳ））［L20070426135］
11) Cook,C.S.et al.：Drug Metab Dispos. 2003；31（11）：1448-1455［L20031027063］
12) 社内資料：排出トランスポーターに関連した薬物相互作用（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.2.2.1.1）［L20161117001］
13) 社内資料：健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1（3）6））［L20070426128］
14) 社内資料：健康成人及び肝機能障害患者における薬物動態（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1（3）5））［L20070426129］
15) 社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト1（3）7））［L20070426130］
16) 社内資料：慢性心不全患者における薬物動態（承認年月日：2016.12.19、CTD 2.7.2.2.2.2.1）［L20161111005］
17) Cook,C.S.et al.：Xenobiotica. 2004；34（3）：215-228［L20040517049］
18) 社内資料：薬物相互作用の検討/クラリスロマイシン（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3（2）5）（xvi））［L20070426136］
19) 社内資料：薬物相互作用の検討/グレープフルーツジュース（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3（2）5）（xv））［L20070426137］
20) 社内資料：薬物相互作用の検討/セント・ジョーンズ・ワート（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要へ3（2）5）（ⅳ））［L20070426138］
21) Saruta,T.et al.：J Clin Hypertens. 2004；6（4）：175-185［L20040413075］
22) Weinberger,M.H.et al.：Am J Hypertens. 2002；15（8）：709-716［L49990131592］
23) White,W.B.et al.：Am J Cardiol. 2003；92（1）：38-42［L20030814167］
24) Flack,J.M.et al.：J Am Coll Cardiol. 2003；41（7）：1148-1155［L49990147722］
25) 社内資料：二重盲検法による本態性高血圧症に対する有効性及び安全性（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト4（1）5））［L20070426139］
26) Williams,G.H.et al.：Am J Cardiol. 2004；93（8）：990-996［L20040414047］
27) Weinberger,M.H.et al.：Am Heart J. 2005；150（3）：426-433［L20060202191］
28) White,W.B.et al.：Hypertension. 2003；41（5）：1021-1026［L20030606134］
29) Krum,H.et al.：Hypertension. 2002；40（2）：117-123［L20031027049］
30) Van Mieghem W.et al.：Eur Heart J. 2002；23（Suppl）：211［L20070621085］
31) 社内資料：長期投与時の有効性及び安全性（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ト4（4）1））［L20070426140］
32) Burgess E.D.et al.：Clin Ther. 2003；25（9）：2388-2404［L20040106026］
33) 社内資料：日本人慢性心不全患者を対象とした第3相試験（承認年月日：2016.12.19、CTD2.7.3.2.2、2.7.3.3.2.2）［L20161013002］
34) Zannad F.et al.：N Engl J Med. 2011；364（1）：11-21［L20101202010］
35) de Gasparo,M.et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1987；240（2）：650-656［L49990100432］
36) 社内資料：ヒト由来各種ステロイド受容体における特異性（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1（2）1）（ⅲ））［L20070426141］
37) 社内資料：降圧作用の作用機序（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1（2）4））［L20070426142］
38) 社内資料：脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットに対する作用（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1（1）1）（ⅲ））［L20070426143］
39) Blasi,E.R.et al.：Kidney Int. 2003；63（5）：1791-1800［L49990150042］
40) 社内資料：Dahl食塩感受性ラットに対する作用（承認年月日：2007.7.31、申請資料概要ホ1（1）1）（ⅰ））［L20070426144］
41) 社内資料：心不全動物モデルにおける作用（承認年月日：2016.12.19、CTD2.6.2.2.1）［L20161111004］
42) Suzuki,G.et al.：Circulation. 2002；106（23）：2967-2972［L49990138448］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

014
PAA132201

**2019年５月改訂（第26版）
＊2017年６月改訂

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤
処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号　872149（錠2,4,8,12）
日本標準商品分類番号　872179（錠2,4,8）

日本薬局方 カンデサルタン シレキセチル錠

ブロプレス®錠2
ブロプレス®錠4
ブロプレス®錠8
ブロプレス®錠12

BLOPRESS® Tablets 2, 4, 8 & 12

	承認番号	薬価収載	販売開始
2	21100 AMZ 00262	1999年5月	1999年6月
4	21100 AMZ 00263	1999年5月	1999年6月
8	21100 AMZ 00264	1999年5月	1999年6月
12	21100 AMZ 00265	1999年5月	1999年6月

効能追加（錠2,4,8のみ）	2005年10月
再審査結果	2011年12月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

【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)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(3)アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）［非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。］（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

本剤は日本薬局方カンデサルタン シレキセチル錠である。
ブロプレス錠 2：１錠中カンデサルタン シレキセチル２mgを含有する白色～帯黄白色の素錠である。
ブロプレス錠 4：１錠中カンデサルタン シレキセチル４mgを含有する白色～帯黄白色の割線入りの素錠である。
ブロプレス錠 8：１錠中カンデサルタン シレキセチル８mgを含有するごくうすいだいだい色の割線入りの素錠である。
ブロプレス錠12：１錠中カンデサルタン シレキセチル12mgを含有するうすいだいだい色の割線入りの素錠である。

	識別コード	形状 上面	形状 下面	形状 側面	直径（mm）	厚さ（mm）
ブロプレス錠 2	△ 295				7.1	2.6
ブロプレス錠 4	△ 296				7.1	2.6
ブロプレス錠 8	△ 297				7.1	2.6
ブロプレス錠 12	△ 298				7.1	2.6

添加物：トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物（以上全製剤に含有）、黄色５号（錠８，12にのみ含有）

【効能・効果、用法・用量】

ブロプレス錠２・４・８・12の場合

効能・効果	用法・用量
** 高血圧症	成人 通常、成人には１日１回カンデサルタン シレキセチルとして４～８mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、１日１回２mgから投与を開始し、必要に応じ８mgまで増量する。 小児 通常、１歳以上６歳未満の小児には１日１回カンデサルタン シレキセチルとして0.05～0.3mg/kgを経口投与する。 通常、６歳以上の小児には１日１回カンデサルタン シレキセチルとして２～８mgを経口投与し、必要に応じ12mgまで増量する。ただし、腎障害を伴う場合には、低用量から投与を開始し、必要に応じて８mgまで増量する。
腎実質性高血圧症	通常、成人には１日１回カンデサルタン シレキセチルとして２mgから経口投与を開始し、必要に応じ８mgまで増量する。

ブロプレス錠２・４・８の場合

効能・効果	用法・用量
下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合 慢性心不全（軽症～中等症）	通常、成人には１日１回カンデサルタン シレキセチルとして４mgから経口投与を開始し、必要に応じ８mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外による基礎治療は継続すること。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

慢性心不全の場合
(1)アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。
(2)アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性、並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

** **高血圧症の場合**
小児に投与する場合には、成人の用量を超えないこと。
慢性心不全の場合
投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、２mg/日から投与を開始すること。２mg/日投与は、低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので４週間を超えて行わないこと。
本剤の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時、及び４mg/日、８mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
(2)高カリウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
**(3)腎障害のある患者［過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、また、慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、１日１回２mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。］（「小児等への投与」の項参照）
(4)肝障害のある患者［肝機能が悪化するおそれがある。また、活性代謝物カンデサルタンのクリアランスが低下することが推定されているため、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。］（**【薬物動態】**の項参照）
(5)薬剤過敏症の既往歴のある患者
(6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

注1）処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 重要な基本的注意

高血圧症及び慢性心不全共通

⑴両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

⑵高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

⑶アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

⑷降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等**危険を伴う機械を操作する際には注意させる**こと。

⑸手術前24時間は投与しないことが望ましい（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン-アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある）。

高血圧症の場合

⑴本剤の投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者
イ. 厳重な減塩療法中の患者
ウ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
エ. 低ナトリウム血症の患者
オ. 腎障害のある患者
カ. 心不全の患者

慢性心不全の場合

⑴通常、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。なお、本剤の単独投与での有用性は確立していない。

⑵NYHA 心機能分類Ⅳの慢性心不全患者に対する本剤の有用性は確立していない（使用経験が少ない）。

⑶大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者は過度の血圧低下を来すと、症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

⑷本剤の投与により、急激な血圧低下、腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能、貧血の指標（ヘモグロビン等）及び患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し、慎重に増量すること。（「重大な副作用」の項参照）

ア. 血液透析中の患者
イ. 厳重な減塩療法中の患者
ウ. 利尿剤投与中の患者（特に最近利尿剤投与を開始した患者）
エ. 低ナトリウム血症の患者
オ. 腎障害のある患者
カ. 低血圧の患者
キ. NYHA 心機能分類Ⅲ等の比較的重症度の高い慢性心不全患者

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン 等 **エプレレノン** **カリウム補給剤**	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	本剤のアルドステロン分泌抑制作用によりカリウム貯留作用が増強することによる。 危険因子：特に腎機能障害のある患者
利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド 等	利尿剤で治療を受けている患者に本剤を初めて投与する場合、降圧作用が増強するおそれがあるので、少量から開始するなど慎重に投与すること。	利尿剤で治療を受けている患者にはレニン活性が亢進している患者が多く、本剤が奏効しやすい。
アリスキレンフマル酸塩	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン-アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
リチウム	リチウム中毒が報告されているので、リチウムと併用する場合には、血中のリチウム濃度に注意すること。	腎尿細管におけるリチウムの再吸収が促進される。
次の薬剤により併用治療されている場合 ⑴アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びβ遮断剤 ⑵ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤	慢性心不全の臨床試験では、左記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察すること。	「重要な基本的注意」の項の「慢性心不全の場合」の⑷参照
非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）・COX-2選択的阻害剤 インドメタシン 等	降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤は血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害することから、降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎障害のある患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤・COX-2選択的阻害剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられている。

4. 副作用

高血圧症の場合：承認時までの試験では928例中226例（24.4%）に、製造販売後の使用成績調査（再審査終了時点）では4,152例中215例(5.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

慢性心不全の場合：承認時までの試験では496例中239例（48.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。本剤あるいはプラセボを24週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、本剤投与群において58.9%、プラセボ投与群において51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが本剤群に4例（心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞）、プラセボ群に2例（再狭窄部へのＰＴＣＡ施行、脳梗塞）、重篤な副作用が本剤群で2例（急性腎障害、胃潰瘍）、プラセボ群で1例（十二指腸潰瘍）

みられた。このうち本剤群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。製造販売後の調査(長期使用)では1,087例中126例(11.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。

以下の副作用は上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

⑴**重大な副作用**(いずれも頻度不明。ただし慢性心不全の場合は、失神、意識消失及び急性腎障害は0.1～５%未満。)

1)**血管浮腫：**顔面、口唇、舌、咽・喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**ショック、失神、意識消失：**ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中あるいは心不全の患者では少量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

3)急性腎障害：**急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**高カリウム血症：**重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

5)**肝機能障害、黄疸：**ＡＳＴ(ＧＯＴ)、ＡＬＴ(ＧＰＴ)、γ－ＧＴＰの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)**無顆粒球症：**無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

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

⑵**その他の副作用**

高血圧症の場合

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

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

慢性心不全の場合

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

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

注2)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形、肺の低形成等があらわれたとの報告がある。]

⑵授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットの周産期及び授乳期に本剤を強制経口投与すると、10mg/kg/日以上の群で出生児に水腎症の発生増加が認められている。[1)] なお、ラットの妊娠末期のみ、あるいは授乳期のみに本剤を投与した場合、いずれも300mg/kg/日で出生児に水腎症の増加が認められている。]

**7. 小児等への投与

⑴低出生体重児、新生児又は乳児(1歳未満)に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験が少ない)。

⑵糸球体ろ過量(GFR)が30mL/min/1.73m²未満の小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

⑶小児等の高血圧では腎機能異常を伴うことが多いため、腎機能及び血清カリウム値を注意深く観察すること。特に、腎機能に影響を及ぼす状態(発熱、脱水)の患者に本剤を投与する場合や血清カリウム値を上昇させる可能性がある他の薬剤と併用する場合は注意すること。(「慎重投与」の項⑶及び「相互作用」の項参照)

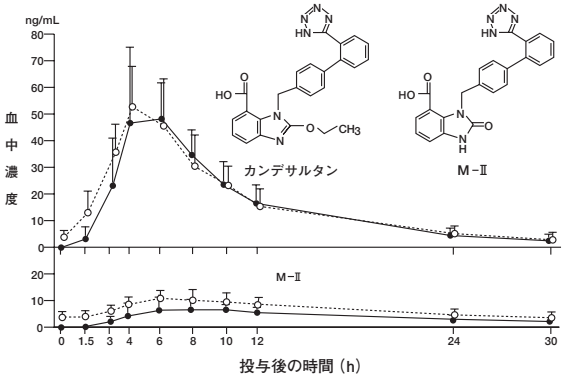
8. 適用上の注意

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[2~5]

本態性高血圧症患者８例（38～68歳）に、１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時、いずれも血中には活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物Ｍ－Ⅱが検出されるが、未変化体はほとんど検出されない。１日目（初回投与後）及び９日目（７日間反復投与後）のカンデサルタンの血中濃度は図のとおりで、投与４～６時間後にピークに達した後、徐々に低下する。



測定物質	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\sim30\,h}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}\alpha$ (h)	$T_{1/2}\beta$ (h)
カンデサルタン	●—● 1日目	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91[b]	2.2±1.4	9.5±5.1
	○···○ 9日目	57.7±14.1	4.5±1.3	509±151	2.0±0.7	11.2±7.2
M-Ⅱ	●—● 1日目	8.3±2.7	8.0±1.9	136±48[b]	——	8.9±2.6[a]
	○···○ 9日目	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	——	13.7±6.1[a]

a)コンパートメントモデルにより推定した。　（平均値±標準偏差, n=8）
b)n=7

高齢本態性高血圧症患者（65～70歳）６例に１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。また、腎障害（血清クレアチニン：0.6～3.6mg/dL）を伴う高血圧症患者18例及び肝障害（ＩＣＧ$_{R15}$：15.0～28.0%）を伴う高血圧症患者８例に１日１回４mgを同様に投与した場合においても、血中濃度は本態性高血圧症患者の場合とほとんど差は認められない。

［血中カンデサルタン濃度測定値を用いたPopulation Pharmacokinetics（ＰＰＫ）解析］

健康成人男子延べ168例、本態性高血圧症及び高齢本態性高血圧症患者延べ30例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者８例、計224例から得られた2,886時点の血中カンデサルタン濃度測定値を用いて、性、年齢、体重、肝機能指標（ＡＳＴ（ＧＯＴ）、ＡＬＴ（ＧＰＴ））、腎機能指標（血清クレアチニン、ＢＵＮ）、血中アルブミン値及び高血圧の有無とカンデサルタンのクリアランス、分布容積、相対的バイオアベイラビリティとの関連性を検討した結果、肝障害患者（ＡＳＴ（ＧＯＴ）値＞40又はＡＬＴ（ＧＰＴ）値＞35）におけるクリアランスが45%低下することが推定されている。

2. 尿中排泄率[2~5]

本態性高血圧症患者（38～68歳）８例、高齢本態性高血圧症患者（65～70歳）６例、腎障害を伴う高血圧症患者18例、肝障害を伴う高血圧症患者８例に１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時、いずれも尿中には未変化体は検出されず、活性代謝物のカンデサルタン及び非活性代謝物Ｍ－Ⅱが排泄される。投与24時間までの尿中カンデサルタン及びＭ－Ⅱの総排泄率は本態性高血圧症患者で11～12%、高齢本態性高血圧症患者では10～12%、肝障害を伴う高血圧症患者で約10～11%であり、ほとんど差は認めない。腎障害を伴う高血圧症患者の尿中排泄率は、血清クレアチニン3.0mg/dL以上の患者では１日目1.1%、９日目1.8%で、血清クレアチニン1.5mg/dL未満の腎機能正常例では１日目6.8%、９日目9.3%であった。以上の反復投与時の血中濃度、尿中排泄率からみて、本態性高血圧症患者、高齢本態性高血圧症患者、肝障害を伴う高血圧症患者及び腎障害を伴う高血圧症患者ともに蓄積性は認められないと考えられる。

3. 血中ジゴキシン濃度に及ぼす影響[6]

メチルジゴキシン使用中の慢性心不全患者（54～74歳）５例に本剤１日１回４mgを朝食後に初回投与し、さらに１日休薬後連日７日間反復投与した時においても、血中ジゴキシン濃度は本剤非投与時に比較して増加は認められない。また、カンデサルタンの血中濃度は本態性高血圧症患者に本剤を単独投与した場合とほとんど差は認められない。

4. 代謝

カンデサルタン シレキセチルはカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がCYP２Ｃ９により非活性代謝物Ｍ－Ⅱに代謝されるが、本態性高血圧症患者に本剤を投与したときのＭ－Ⅱの血中濃度及び尿中排泄率はカンデサルタンの血中濃度及び尿中排泄率に比べ低く、CYP２Ｃ９の遺伝的多型によるカンデサルタンの血中濃度への影響は少ないと考えられる。

また、カンデサルタンはCYP１A１、１A２、２A６、２B６、２C８、２C９－Arg、２C19、２D６、２E１、３A４の代謝活性を阻害しない（*in vitro*）。

5. 蛋白結合率

［^{14}Ｃ］カンデサルタンをヒトの血清、４%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、ともに99%以上である（*in vitro*）。

【臨床成績】[7~20]

1. 高血圧症

高血圧症、腎実質性高血圧症の各患者を対象に、１日１回２～12mgを一般臨床試験では８～24週間、二重盲検比較試験では12週間、長期投与試験では24～52週間、腎障害を伴う高血圧症及び重症高血圧症における試験では２～８週間、経口投与した臨床試験において、降圧効果が評価された高血圧症のタイプ別有効率は次表のとおりである。

高血圧症のタイプ	有効率（「下降」※の率）	
	「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
本態性高血圧症（軽・中等症）	72.6%（606/835）	78.1%（606/776）
重症高血圧症	77.5%（31/40）	83.8%（31/37）
腎障害を伴う高血圧症	63.4%（26/41）	72.2%（26/36）
腎実質性高血圧症	66.7%（22/33）	73.3%（22/30）
合　計	72.4%（663/916）	78.1%（663/849）

※収縮期血圧（－20mmHg以上）及び拡張期血圧（－10mmHg以上）を満たす場合、平均血圧（－13mmHg以上）を満たす場合、あるいは、下降傾向であっても150/90mmHg未満（ただし、腎障害を伴う高血圧症の入院患者では、140/85mmHg未満）に降圧した場合

なお、本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められている。

2. 慢性心不全

慢性心不全の患者を対象に、本剤１日１回４mgを２～４週間投与し、その後１日１回８mgを24週間投与した二重盲検比較試験（プラセボ対照）の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤又はプラセボを投与した場合の「心不全症状の明らかな悪化」※の発現は本剤投与群4.6%（3/65例）であり、プラセボ群30.3%（23/76例）に比べ有意に抑制され、本剤の有用性が認められている。なお、上記試験では、ジギタリス製剤（52%）、利尿剤（83%）等が併用されている。

※心不全症状の悪化により入院・加療を要する場合、あるいは、心不全治療剤（強心剤、利尿剤、不整脈用剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外の血管拡張剤）の追加・増量処置を行い、約２週間後以降も同様の処置を継続する場合など主治医が悪化と判断した場合

【薬効薬理】

1. 降圧作用機序[21～23]

カンデサルタン シレキセチルの降圧作用は、生体内で吸収過程において速やかに加水分解され活性代謝物カンデサルタンとなり、主に血管平滑筋のアンジオテンシンⅡタイプ１（ＡＴ1）受容体においてアンジオテンシンⅡと拮抗し、その強力な血管収縮作用を抑制することによって生ずる末梢血管抵抗の低下による。さらに、ＡＴ1受容体を介した副腎でのアルドステロン遊離に対する抑制作用も降圧作用に一部関与していると考えられる。

2. レニン-アンジオテンシン系に及ぼす影響[2～4, 8, 9]

高血圧症患者74例（本態性高血圧症56例、腎障害を伴う高血圧症患者18例）を対象に、本剤１日１回１～12㎎の反復投与試験の結果、血漿レニン活性、血漿アンジオテンシンⅠ濃度及び血漿アンジオテンシンⅡ濃度の上昇がみられている。

3. 心血行動態、腎機能及び脳血流量に及ぼす影響[24～26]

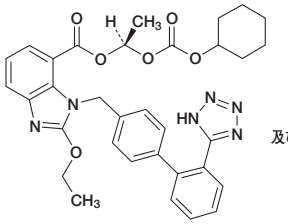
本態性高血圧症患者10例を対象に、本剤１日１回２～８㎎の反復投与の結果、収縮期血圧、拡張期血圧の低下、左室心筋重量、末梢血管抵抗の減少がみられた他には、心拍出量、左室駆出分画等の心機能値には影響がみられない。本態性高血圧症患者11例に本剤１日１回２～８㎎の反復投与の結果、降圧時にも腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値に影響はみられず、脳血管障害を有する本態性高血圧症患者15例に、本剤１日１回２～８㎎の反復投与の結果、降圧時にも脳血流量に影響はみられない。

4. 慢性心不全患者の心血行動態等に及ぼす影響

慢性心不全の患者を対象に、本剤１日１回４㎎を２～４週間投与し、その後１日１回８㎎を24週間投与した二重盲検比較試験（プラセボ対照）の結果、アンジオテンシン変換酵素阻害剤で治療されているか、あるいは治療されたことがある患者に対しアンジオテンシン変換酵素阻害剤に替えて本剤又はプラセボを投与した場合、本剤投与群で本剤投与前に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。また、本剤投与群でプラセボ投与群に比し駆出分画の有意な増加、左室収縮末期径及び心胸郭比の有意な減少がみられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：カンデサルタン シレキセチル
（Candesartan Cilexetil）〔JAN〕

化学名：(1*RS*)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-{[2′-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate

分子式：$C_{33}H_{34}N_6O_6$

分子量：610.66

性　状：カンデサルタン シレキセチルは白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。結晶多形が認められる。

【包 装】

錠２　：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）
錠４　：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）、
　　700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）
錠８　：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）、
　　700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）
錠12　：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、
　　500錠（バラ、10錠×50）

【主要文献】

1）大島洋次郎他：薬理と治療, **24**（Suppl. 6）：S-875, 1996.
2）鈴木　伸　他：臨床医薬, **12**：2413, 1996.
3）青井　渉　　：臨床医薬, **12**：2429, 1996.
4）藤島正敏　他：臨床医薬, **12**：3333, 1996.
5）梶原英二　他：臨床医薬, **12**：3353, 1996.
6）安保泰宏　他：新薬と臨牀, **45**：1662, 1996.
7）藤原久義　他：臨床医薬, **12**：3281, 1996.
8）荒川規矩男他：臨床医薬, **12**：2195, 1996.
9）荒川正昭　他：臨床医薬, **12**：2267, 1996.
10）荒川規矩男他：臨床医薬, **12**：2213, 1996.
11）荒川規矩男他：臨床医薬, **14**：2765, 1998.
12）猿田享男　他：臨床医薬, **12**：2297, 1996.
13）飯村　攻　他：臨床医薬, **12**：2323, 1996.
14）藤島正敏　他：臨床医薬, **12**：2343, 1996.
15）阿部圭志　他：臨床医薬, **12**：2373, 1996.
16）阿部圭志　他：臨床医薬, **12**：2393, 1996.
17）荒川規矩男他：臨床医薬, **14**：871, 1998.
18）梶山梧朗　他：臨床医薬, **12**：3299, 1996.
19）荻原俊男　他：臨床医薬, **12**：3211, 1996.
20）柊山幸志郎他：臨床医薬, **12**：3229, 1996.
21）野田昌邦　他：薬理と治療, **24**：2215, 1996.
22）柴生田由美子他：薬理と治療, **24**：2207, 1996.
23）Wada, T. et al.：Eur. J. Pharmacol., **253**：27, 1994.
24）三ツ浪健一 他：新薬と臨牀, **45**：1655, 1996.
25）伊勢拓之　他：臨床医薬, **12**：3265, 1996.
26）田川皓一　他：臨床医薬, **12**：3319, 1996.

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献は下記にご請求下さい。
武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL　0120-923-093
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

＊販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

＊製造販売元
武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

000-K　　D9　9E001K

**2016年10月改訂(第18版)
*2015年 8 月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 2 1 4 9

	錠1.25mg	錠2.5mg
承認番号	21400AMZ00625	21400AMZ00626
薬価収載	2002年12月	2002年12月
販売開始	2002年12月	2002年12月
再審査結果	2010年3月	2010年3月
* 効能追加	−	2015年8月
国際誕生	1990年4月	

	錠10mg	錠20mg
承認番号	20500AMZ00009	20500AMZ00010
薬価収載	1993年3月	1993年3月
販売開始	1993年5月	1993年5月
再審査結果	2010年3月	2002年3月
* 効能追加	2015年8月	2015年8月
国際誕生	1990年4月	

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。

慢性心不全治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 カルベジロール錠

アーチスト®錠1.25mg

慢性心不全治療剤
頻脈性心房細動治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 カルベジロール錠

アーチスト®錠2.5mg

持続性 高血圧・狭心症治療剤
慢性心不全治療剤
頻脈性心房細動治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 カルベジロール錠

アーチスト®錠10mg

持続性 高血圧・狭心症治療剤
頻脈性心房細動治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 カルベジロール錠

アーチスト®錠20mg

ARTIST® TABLETS

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【 警 告 】
慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
1. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。]
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者[心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。]
3. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(II、III度)、洞房ブロックのある患者[症状が悪化するおそれがある。]
4. 心原性ショックの患者[循環不全症が悪化するおそれがある。]
5. 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
6. 非代償性の心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
7. 肺高血圧による右心不全のある患者[心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。]
8. 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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
アーチスト錠1.25mg	カルベジロール(日局) 1.25mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
アーチスト錠2.5mg	カルベジロール(日局) 2.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ
アーチスト錠10mg	カルベジロール(日局) 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
アーチスト錠20mg	カルベジロール(日局) 20mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ

2.製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 大きさ(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)	識別コード
アーチスト錠1.25mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	黄色	10.1(長径) 5.1(短径)	3.1	135	ア316
アーチスト錠2.5mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	白色～微黄白色	10.1(長径) 5.1(短径)	3.1	135	ア317
アーチスト錠10mg	フィルムコーティング錠(割線入)	黄色	8.1(直径)	3.3	154	ア318
アーチスト錠20mg	フィルムコーティング錠(割線入)	白色～微黄白色	8.6(直径)	3.3	169	ア319

*【効 能 ・ 効 果】

○本態性高血圧症(軽症～中等症)
○腎実質性高血圧症
○狭心症
○次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
　虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
○頻脈性心房細動

®登録商標

〈参考〉

効能・効果	錠1.25mg	錠2.5mg	錠10mg	錠20mg
本態性高血圧症（軽症～中等症）	－	－	○	○
腎実質性高血圧症	－	－	○	○
狭心症	－	－	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○	－
頻脈性心房細動	－	○	○	○

○：効能あり　－：効能なし

＊【用　法　・　用　量】

○本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症
カルベジロールとして、通常、成人１回10～20mgを１日１回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○狭心症
カルベジロールとして、通常、成人１回20mgを１日１回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
カルベジロールとして、通常、成人１回1.25mg、１日２回食後経口投与から開始する。１回1.25mg、１日２回の用量に忍容性がある場合には、１週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、１回投与量は1.25mg、2.5mg、５mg又は10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、１日２回食後経口投与とする。通常、維持量として１回2.5～10mgを１日２回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

○頻脈性心房細動
カルベジロールとして、通常、成人１回５mgを１日１回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10mgを１日１回、20mgを１日１回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20mgを１日１回までとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

１.褐色細胞腫の患者では、単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、α遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断薬を併用すること。

＊２.慢性心不全を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症又は頻脈性心房細動の患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。

３.慢性心不全の場合

（１）慢性心不全患者に投与する場合には、必ず１回1.25mg又はさらに低用量の、１日２回投与から開始し、忍容性及び治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を設定すること。

（２）本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動、及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。

（３）本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

（４）本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として段階的に半量ずつ、2.5mg又は1.25mg、１日２回まで１～２週間かけて減量し中止すること。

（５）２週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

＊４.頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症又は狭心症の患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法・用量は１日１回５mg投与から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

【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）特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態、栄養状態が不良の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。］

（２）糖尿病を合併した慢性心不全患者［血糖値が変動するおそれがある。］

（３）重篤な肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能が悪化するおそれがある。］

（４）重篤な腎機能障害のある患者［血中濃度の上昇が報告されている（「薬物動態」の項参照）。また、特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。］

（５）房室ブロック（Ⅰ度）のある患者［房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。］

（６）徐脈のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

（７）末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。］

（８）過度に血圧の低い患者［血圧をさらに低下させるおそれがある。］

（９）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

２.重要な基本的注意

（１）投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること（本項の（２）参照）。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

（２）狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるので、中止を要する場合は原則として１～２週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること（特に高齢者）。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。

（３）手術前48時間は投与しないことが望ましい。

（４）甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので中止を要する場合は原則として１～２週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。

（５）めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期や増量時）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。

＊（６）心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全を悪化させる可能性があるので、臨床症状に注意し、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を行う等、観察を十分に行うこと。

（７）慢性心不全の場合

１）重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。

２）左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

３.相互作用

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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。 用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。

血糖降下薬	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	相互に作用が増強され、心不全や低血圧を引き起こすことがある。	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
クロニジン塩酸塩	クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。 クロニジン塩酸塩から本剤へ変更する場合、クロニジン塩酸塩を中止した数日後から本剤を投与する。また、本剤中止後数日間はクロニジン塩酸塩を中止しない。	クロニジン塩酸塩中止により末梢でのノルアドレナリン遊離が増加するが、β遮断薬併用の場合、ノルアドレナリンの作用のうち、α刺激作用が優位になり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている。
クラスI抗不整脈薬 ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。 用量を調節する。	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。
アミオダロン塩酸塩	心刺激伝導抑制障害(徐脈、心停止等)があらわれるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する。	アミオダロン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。 用量を調節する。	機序不明
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	リファンピシンにより、薬物代謝酵素P450(主にCYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている。
シメチジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 パロキセチン塩酸塩等	本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤により、薬物代謝酵素P450が阻害され、本剤の代謝が抑制される結果、血中濃度が上昇すると考えられている。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	心刺激伝導抑制障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し、中毒症状が発現する可能性もある。 用量を調節する。	相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。 また、ジギタリスの生物学的利用率が上昇し、血中濃度が上昇すると考えられている。
利尿降圧剤	降圧作用が増強することがある。 併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。
** 交感神経刺激剤 アドレナリン等	血圧上昇があらわれることがある。	本剤のβ遮断作用により、α刺激作用が優位になると考えられている。
** 非ステロイド性消炎鎮痛剤	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。

4.副作用

〈本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症〉

承認前の調査1,329例中報告された副作用は6.2%(82例)で、主な副作用はめまい1.6%(21件)、全身倦怠感0.8%(10件)、眠気0.8%(10件)、頭痛0.6%(8件)等の精神神経系症状、徐脈0.6%(8件)等の循環器症状、発疹0.7%(9件)等の過敏症状、喘息様症状0.2%(2件)等の呼吸器症状等であった。 [承認時]

承認後における使用成績調査(6年間)5,243例中報告された副作用は4.7%(246例)で、主な副作用はめまい0.8%(44件)、頭痛0.4%(20件)等の精神神経系症状、徐脈0.6%(31件)、低血圧0.5%(27件)等の循環器症状、悪心0.2%(11件)等の消化器症状等であった。[再審査終了時]

〈慢性心不全〉

○国内データ:

承認前の調査259例中報告された副作用は40.2%(104例)で、主な副作用はめまい8.9%(23件)等の精神神経系症状、心不全の悪化9.3%(24件)、動悸2.7%(7件)、徐脈2.7%(7件)、血圧低下1.9%(5件)等の循環器症状、糖尿病悪化2.3%(6件)等の代謝系症状及び全身倦怠感1.9%(5件)等のその他の症状等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は血糖値上昇20.5%(36/176)、尿糖10.7%(18/169)、総コレステロール上昇7.0%(13/187)、CK(CPK)上昇6.2%(11/178)、クレアチニン上昇4.7%(9/192)等であった(プラセボとの比較試験でプラセボ群より高頻度でみられた項目について記載)。 [承認時]

承認後における使用成績調査(4年間)1,732例中報告された副作用は11.1%(192例)で、主な副作用は心不全の悪化3.5%(60件)、血圧低下0.9%(15件)、徐脈0.6%(10件)等の循環器症状、めまい1.2%(21件)等の精神神経系症状、糖尿病悪化0.5%(8件)等の代謝系症状等であった。 [再審査終了時]

○海外データ(FDA申請時データ):

海外で実施された主に軽症~中等症を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤6.25~100mg/日を投与された1,869例中報告された副作用は54.9%(1,027例)で、主な副作用はめまい21.1%(394件)、頭痛4.4%(82件)等の精神神経系症状、心不全9.3%(174件)、低血圧7.0%(130件)、徐脈6.3%(117件)等の循環器症状、血糖値上昇2.1%(39件)、体重増加3.3%(62件)等の代謝系症状、呼吸困難12.0%(225件)等の呼吸器症状、嘔気4.0%(74件)、下痢3.3%(61件)等の消化器症状、疲労16.2%(302件)、無力症4.4%(82件)等のその他の症状等であった。また、海外で実施された重症を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤6.25~50mg/日を投与された1,156例中報告された副作用は44.1%(510例)で、主な副作用は無力症5.5%(64件)等の一般的全身症状、低血圧9.3%(107件)、徐脈8.3%(96件)、うっ血性心不全4.2%(49件)、失神3.7%(43件)等の循環器症状、めまい16.4%(190件)、頭痛2.1%(24件)等の精神神経系症状、呼吸困難3.6%(42件)等の呼吸器症状等であった。

＊〈頻脈性心房細動〉

持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験において127例中報告された副作用は7.9%(10例)で、主な副作用は慢性心不全1.6%(2件)、LDH上昇1.6%(2件)、及びγ-GTP上昇1.6%(2件)であった。 [承認時]

(1)重大な副作用(頻度不明[注])

1)下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行い、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

ア)高度な徐脈
イ)ショック
ウ)完全房室ブロック
エ)心不全
オ)心停止

2)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)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)：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。

5)アナフィラキシー：アナフィラキシー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

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊1)本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明[注]
過敏症	発疹等	そう痒感等	
循環器	徐脈、低血圧	動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、脚ブロック、血圧上昇、心胸比増大、顔面潮紅、四肢冷感	房室ブロック、狭心症
呼吸器	喘息様症状、咳嗽	呼吸困難、息切れ、鼻閉	
精神神経系	めまい、眠気、頭痛	失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚(四肢のしびれ感等)	
消化器	悪心、胃部不快感	嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹痛	
代　謝	血糖値上昇、尿酸上昇、CK(CPK)上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、LDH上昇	低血糖、尿糖、トリグリセリド上昇、カリウム上昇	糖尿病悪化、カリウム低下、ナトリウム低下
肝　臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)	尿失禁、頻尿、蛋白尿	
血　液		貧血、白血球減少	血小板減少
眼		霧視	涙液分泌減少
その他	浮腫、脱力感、倦怠感	勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渇	

＊発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

2)慢性心不全

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明[注]
過敏症	そう痒感等	発疹	
循環器	徐脈、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、房室ブロック、脚ブロック、低血圧、血圧上昇、四肢冷感		心胸比増大、狭心症、顔面潮紅
呼吸器	喘息様症状、呼吸困難	息切れ、咳嗽	鼻閉
精神神経系	めまい、不眠、頭痛	眠気、注意力低下	失神、抑うつ、異常感覚(四肢のしびれ感等)
消化器	悪心、胃部不快感	便秘、下痢、食欲不振、腹痛	嘔吐
代　謝	血糖値上昇、尿糖、LDH上昇、総コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、糖尿病悪化、ALP上昇、尿酸上昇、カリウム上昇、ナトリウム低下、カリウム低下		低血糖、トリグリセリド上昇
肝　臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿		尿失禁、頻尿
血　液	貧血、血小板減少	白血球減少	
眼			霧視、涙液分泌減少
その他	浮腫、倦怠感、疲労感、胸痛	耳鳴	脱力感、勃起不全、疼痛、発汗、口渇

＊発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

5.高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、重篤な肝機能障害患者で血中濃度の上昇が認められている。高齢者では肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり、また過度な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)ことから、高齢者に使用する場合は低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。

特に高齢の重症慢性心不全患者では、本剤の副作用が生じやすいので注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約900倍(300mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(13肋骨の短小)の増加が報告されている。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。[低出生体重児、新生児には使用経験がない。乳児、幼児及び小児には使用経験が少ない。]重症心不全を有する幼児及び小児において、本剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例も報告されている。

8.過量投与

症状：過量投与により、重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止に至るおそれがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、全身の痙攣発作をきたすおそれがある。

処置：過量投与の場合は、本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい。

**(1)過度の徐脈：アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用する。

(2)心不全、低血圧：強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。

(3)気管支痙攣：β_2刺激薬又はアミノフィリンを静注する。

(4)痙攣発作：ジアゼパムを徐々に静注する。

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。)

【薬　物　動　態】

1.吸　収[1]

参考(海外データ)

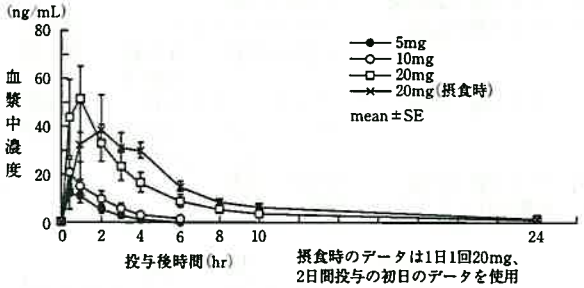
健康成人にカルベジロール12.5mg静脈内投与(1時間注入)、25mg及び50mgの経口投与を1～2週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は22～24%であった。

2.血中濃度

(1)血漿中濃度の推移

健康成人にカルベジロールを5、10、20mg単回経口投与した場合、Cmaxはそれぞれ13.5±2.3、22.6±4.7、53.1±14.7ng/mLであり、投与量にほぼ比例して上昇した[2]。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった。なお、効果発現時間は、投与後約1時間と報告されている[3]。

カルベジロール単回経口投与時の血漿中濃度推移



単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量	5 mg	10mg	20mg
Tmax (hr)	0.6±0.1	0.8±0.3	0.9±0.1
Cmax (ng/mL)	13.5±2.3	22.6±4.7	53.1±14.7
$t_{1/2}$ (hr)	1.95±0.39	3.60±1.82	7.72±2.23
AUC (ng・hr/mL)	36.3±8.4	57.3±15.8	239.1±64.9

mean±SE

(2)血清蛋白結合率

^{14}C-カルベジロールのヒト血清蛋白に対する*in vitro*での結合性を50～1,000ng/mLの濃度範囲で平衡透析法を用い検討した。個人差は少なく、濃度依存性もなく94.2～96.1%の血清蛋白結合率が認められた。

(3)患者での体内動態

1)本態性高血圧症患者

本態性高血圧症患者にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合、投与2時間後の血漿中濃度は25.1±8.0ng/mLであった。健康成人にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

2)狭心症患者

狭心症患者にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合、投与2時間後の血漿中濃度は18.8±4.1ng/mLであった。健康成人にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

3)慢性心不全患者

軽症～中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを1回2.5、5、10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後のCmaxはそれぞれ10.1±1.7、25.0±5.0、52.8±10.4ng/mLであり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、1回10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、健康成人に比して慢性心不全ではCmaxが約2倍、AUCが約4倍に上昇する傾向が認められた。

慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量 (被験者)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
10mg 1日2回連続投与 (健康成人)	2.4±0.4	22.9±4.5	3.25±0.67	81.3±9.6
10mg 1日2回連続投与 (軽症～中等症慢性心不全患者)	2.6±0.4	52.8±10.4	4.36±0.41	297.1±64.9

mean±SE

3.分　布

参考(動物実験)

^{14}C-カルベジロールをラットに経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度に達した。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった。

4.代　謝

参考(海外データ)

^{14}C-カルベジロール50mgを健康成人に経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体[血漿中存在率22%(投与後1.5時間)、尿中存在率32.4%(投与後12時間までの蓄積尿)]であった。

薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種[4]

カルベジロールの代謝に関与するチトクロームP450の主な分子種はCYP2D6及びCYP2C9であり、次いでCYP3A4、CYP1A2、CYP2E1が関与する。

5.排　泄[2]

健康成人に本剤20mgを単回経口投与した場合、投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約0.2%、糞中未変化体排泄率は約22.7%であった。

6.肝機能障害患者及び腎機能障害患者での体内動態

本剤は肝代謝胆汁排泄型であるため肝硬変患者では全身クリアランスが健康成人の64%に低下し、Cmaxは4.4倍に上昇した。一方、血清クレアチニン値が6 mg/dL以下の腎機能障害患者では、Cmaxの上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが[5]、血清クレアチニン値が6 mg/dL以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べCmaxが上昇する傾向が認められた。

7.透析患者での体内動態[6]

透析患者では健康成人に比してTmaxがやや遅延したが、Cmaxには差がなかった。

【臨　床　成　績】

1.本態性高血圧症[3,7,8,9]

本態性高血圧症に対する有効率(下降以上)は、70.9%(502例/708例)であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

2.腎実質性高血圧症[10]

腎実質性高血圧症に対する有効率(下降以上)は、68.2%(45例/66例)であった。

3.狭心症[11,12]

狭心症に対する有効率(中等度改善以上)は、71.1%(118例/166例)であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

なお、1.～3.についてはいずれも長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

4.慢性心不全
慢性心不全(軽症～中等症)に対する有効率(中等度改善以上)は、47.3%(79例/167例)であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、左室駆出率の用量依存的な改善(観察期からの変化:プラセボ群+6.6%、5mg/日群+8.7%、20mg/日群+13.2%)、ならびに心血管系の理由による入院率の用量依存的な低下(入院率:プラセボ群24.5%、5mg/日群4.3%、20mg/日群3.9%)が認められた[13]。慢性心不全(軽症～中等症)を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、死亡率の有意な低下(死亡率:プラセボ群7.8%、カルベジロール群3.0%)が認められた[14]。慢性心不全(重症)を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、死亡率の有意な低下(死亡率:プラセボ群16.8%、カルベジロール群11.2%)が認められた[15]。

＊5.頻脈性心房細動
持続性又は永続性心房細動に対する心拍数減少効果を、ホルター心電図の24時間平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において5mg固定群、10mg漸増群、又は20mg漸増群で比較した(5mg1日1回投与から開始し、2週ごとに増量の要否を判断し、5mg維持、あるいは10mg又は20mg1日1回投与まで段階的に増量し6週まで投与)。
5mg/日投与(2週時)により投与前値からの有意な心拍数減少が認められた[6.6拍/分(算術平均値)、t検定:$P<0.0001$]。
4週時には5mg固定群(5mg/日)で6.3拍/分(最小二乗平均値、以下同様)、漸増群(5～10mg/日投与)で8.6拍/分の心拍数減少が、6週時には5mg固定群で7.7拍/分、20mg漸増群(5～20mg/日投与)で10.7拍/分の心拍数減少が認められ、漸増時の心拍数減少効果がより大きかった。
また、6週時には用量依存的な心拍数減少効果の増大傾向(5mg固定群で7.6拍/分、10mg漸増群で8.9拍/分、20mg漸増群で10.6拍/分)がみられた[16]。

【薬　効　薬　理】

カルベジロールは、β受容体遮断作用に加え、α_1受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる。

1.交感神経β受容体遮断作用
無麻酔犬におけるイソプレナリン頻脈に対して持続的な非選択的β受容体遮断作用を示した。また、狭心症患者で運動負荷時の心拍数増加を単回投与後24時間においても抑制した。

2.降圧作用
高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット[17]において速やかで持続的な降圧作用を示した。本態性高血圧症患者に1日1回投与した場合、血圧日内変動に影響を与えず、24時間にわたって安定した降圧作用を示した[7]。

3.血管拡張作用
各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序にはα_1受容体遮断作用が主に関与していると考えられている[18]。健康成人においてもα及びβ受容体遮断作用を示し、その作用比はおよそ1:8である[19]。

4.血行動態改善作用
高血圧自然発症ラットにおいて、脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した。本態性高血圧症患者では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者[20]では、左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた。

5.腎機能への影響
腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し[21]、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した[17]。
麻酔犬を用いた実験により、腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加し、糸球体濾過量を維持することが明らかにされている[22]。

6.抗狭心症作用
イヌ及び健康成人でイソプレナリン負荷、あるいは運動負荷による心拍数の増加を抑制し、心筋酸素消費量を減少させた。
また、狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少及びST下降、とくに無症候性ST下降の抑制を示し[23]、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及びST変化の抑制が認められている。

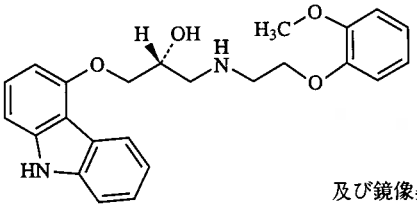
7.虚血心筋保護作用
ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ[(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)]の減少を有意に抑制した。また、ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズをプロプラノロールに比し有意に減少した[24]。

8.抗心不全作用
冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、本剤投与群(結紮の翌日より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室駆出率、左室拡張末期圧)の改善を示した。Dahl食塩感受性ラットにおいて、本剤投与群(心不全発症前より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室拡張末期圧)及び生存率の改善を示した。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、本剤投与群は無投与群に比べ左室機能(左室駆出率)の改善ならびに左室リモデリングの進展抑制(左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積の縮小)を示した[25]。

9.その他の薬理作用
ラット、ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、内因性交感神経刺激作用は認められなかった。
さらにラット脳ホモジネートにおいて脂質過酸化抑制作用が認められた[26]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:カルベジロール(Carvedilol)
化学名:(2*RS*)-1-(9*H*-Carbazol-4-yloxy)-3-{[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino}propan-2-ol
分子式:$C_{24}H_{26}N_2O_4$
分子量:406.47
構造式:



及び鏡像異性体

性　状:白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。
融　点:114～119℃
分配係数:n-オクタノール-水(pH7.1);184.2

【包　　装】

アーチスト錠1.25mg	(PTP)100錠		
アーチスト錠2.5mg	(プラスチックボトル)		500錠
	(PTP)100錠	420錠(14錠×30)	500錠
アーチスト錠10mg	(プラスチックボトル)		500錠
	(PTP)100錠	420錠(14錠×30)	500錠
アーチスト錠20mg	(PTP)100錠		

(日本薬局方カルベジロール錠)

【主　要　文　献】

1)Möllendorff EV, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1987; 33(5): 511-513
2)藤巻正慶ほか:臨床薬理 1990; 21(2): 415-424
3)荻原俊夫ほか:臨床と研究 1989; 66(5): 1660-1666
4)Oldham HG, et al.: Drug Metab Dispos. 1997; 25(8): 970-977
5)Hakusui H, et al.: Drugs 1988; 36(S-6): 144-147
6)三木茂裕ほか:日本透析医学会雑誌 1991; 24(4): 515-521
7)吉永　馨ほか:臨床と研究 1989; 66(11): 3684-3692
8)熊原雄一ほか:臨床と研究 1989; 66(12): 3968-3982
9)五島雄一郎ほか:臨床と研究 1990; 67(3): 965-984
10)武田忠直ほか:臨床と研究 1990; 67(1): 312-324
11)早川弘一ほか:診断と治療 1990; 78(7): 1799-1815
12)加藤和三ほか:臨床と研究 1990; 67(2): 618-631
13)Hori M, et al.: Am Heart J. 2004; 147(2): 324-330
14)Packer M, et al.: N Engl J Med. 1996; 334(21): 1349-1355
15)Packer M, et al.: N Engl J Med. 2001; 344(22): 1651-1658
＊16)社内資料:持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における心拍数減少効果
17)Nakamoto H, et al.: Drugs 1988; 36(S-6): 160-164
18)Seki N, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1988; 246(3): 1116-1122
19)Tomlinson B, et al.: Drugs 1988; 36(S-6): 37-47
20)Lahiri A, et al.: Am J Cardiol. 1987; 59(8): 769-774
21)Kohno M, et al.: Drugs 1988; 36(S-6): 165-168
22)Tamaki T, et al.: Drugs 1988; 36(S-6): 155-159

23)岸田　浩ほか：診断と治療 1989；77(11)：3024-3032
24)Feuerstein GZ, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1992；19(S-1)：S138-S141
25)Mishima T, et al.：Circulation 2000；102(18)：534-534
26)Yue TL, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1992；263(1)：92-98

【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

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
504976-10

※※2018年8月改訂（第23版）
※2018年2月改訂

日本標準商品分類番号
872144、872179

持続性アンジオテンシン変換酵素阻害剤

日本薬局方　エナラプリルマレイン酸塩錠

レニベース®錠2.5
レニベース®錠 5
レニベース®錠10

RENIVACE® Tablets 2.5, 5, 10

	2.5mg	5mg	10mg
承認番号	16100AMZ03244000	16100AMZ03245000	16100AMZ03246000
薬価収載	1986年6月		
販売開始	1986年7月		
効能追加	1991年3月		
再審査結果	1993年9月（高血圧）		
	1998年3月（慢性心不全）		

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること。）
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

MSD

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）〔高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。〕
(3)デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕
(4)アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕
(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
(6)アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕

【組成・性状】

販売名		レニベース®錠2.5	レニベース®錠5	レニベース®錠10
剤形・色調		円形・裸錠・うすい桃色		
有効成分の名称		日本薬局方　エナラプリルマレイン酸塩		
含　量		2.5mg	5mg	10mg
添加物		乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、炭酸水素ナトリウム、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム		
外　形	表面	MSD 14 直径：5.1mm	MSD 712 直径：6.4mm	MSD 713 直径：8.0mm
	裏面			
	側面	厚さ：1.7mm	厚さ：2.3mm	厚さ：2.8mm
識別コード		MSD14	MSD712	MSD713

【効能・効果】

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧
2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合
慢性心不全（軽症～中等症）

【用法・用量】

1. 高血圧症：
通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。
通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg／kgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 慢性心不全（軽症～中等症）：
本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。
通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチニンクリアランスが30mL／分以下、又は血清クレアチニンが3mg／dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕
(2)小児等に投与する場合には、1日10mgを超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
(2)高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
(3)重篤な腎機能障害のある患者〔〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
(4)脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕
(5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
(1)両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
(2)高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
(3)アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL／min／1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
(4)高血圧症の場合
本剤の投与によって特に次の患者では、初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、投与は少量より開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
ア．重症の高血圧症患者
イ．血液透析中の患者
ウ．利尿降圧剤投与中の患者（特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者）
エ．厳重な減塩療法中の患者

(5)慢性心不全（軽症～中等症）の場合
○ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められない症例にのみ、本剤を追加投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立されていない。
○重症の慢性心不全に対する本剤の有用性は確立されていない。〔使用経験が少ない。〕
○初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、血圧等の観察を十分に行うこと。特に次の患者では、投与は少量より開始し、血圧が安定するまで観察を十分に行うこと。
ア．腎障害のある患者
イ．利尿剤投与中の患者
ウ．厳重な減塩療法中の患者
(6)手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。
(7)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

〔併用禁忌〕（併用しないこと）

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

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※カリウム保持性利尿剤： スピロノラクトン トリアムテレン カリウム補給剤： 塩化カリウム トリメトプリム含有製剤： スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値が上昇することがある。	本剤はアルドステロン分泌抑制に基づく尿中へのカリウム排泄抑制作用を有するため、併用によりカリウム貯留作用が増強する。腎機能障害のある患者には特に注意すること。
リチウム： 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの蓄積が起こると考えられている。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL／min／1.73m^{2}未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	
利尿降圧剤、利尿剤： ヒドロクロロチアジド	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすことがある。（「重要な基本的注意」の項参照）	利尿降圧剤服用中の患者では、ナトリウム利尿により血中レニン活性が上昇し、本剤の降圧効果が増強することがある。 本剤より先に利尿降圧剤を投与中の患者（特に最近投与を開始した患者）には特に注意すること。
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。
アドレナリン作働性ニューロン遮断薬： 硫酸グアネチジン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
ニトログリセリン	降圧作用が増強されることがある。	機序不明
非ステロイド性消炎鎮痛剤： インドメタシン等	降圧作用が減弱されることがある。	インドメタシンは血管拡張作用を有するプロスタグランジンE_2、I_2の生成を抑制するため、本剤のプロスタグランジン生成促進作用による降圧作用を減弱させる可能性があると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	プロスタグランジンの合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リファンピシン	降圧作用が減弱されることがある。	機序不明

4. 副作用

臨床試験（治験）

高血圧症及び慢性心不全における臨床試験の総症例1,106例中、副作用が報告されたのは116例（10.48%）であり、主な副作用はめまい20件（1.81%）、咳嗽11件（0.99%）であった。また、主な臨床検査値異常は血清カリウム上昇9件（0.81%）、血清クレアチニン上昇3件（0.33%）であった。

使用成績調査（再審査結果）

高血圧症及び慢性心不全における使用成績調査の総症例10,616例中、副作用が報告されたのは456例（4.30%）であり、主なものは咳 嗽226件（2.13%）、めまい32件（0.30%）、BUN上昇25件（0.24%）、血清クレアチニン上昇22件（0.21%）、血清カリウム上昇17件（0.16%）であった。

(1)重大な副作用

1)**血管浮腫**（頻度不明）：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道確保等適切な処置を行うこと。また、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**ショック**（頻度不明）：ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

3)**心筋梗塞、狭心症**（いずれも頻度不明）：心筋梗塞、狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

※※4)**急性腎障害**（0.1%未満）：定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。

5)**汎血球減少症、無顆粒球症**（いずれも頻度不明）、**血小板減少**（0.1%未満）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

6)**膵炎**（頻度不明）：血中のアミラーゼ、リパーゼの上昇等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

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

8)**剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、天疱瘡**（いずれも頻度不明）：剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、天疱瘡があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

9)**錯乱**（頻度不明）：錯乱があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

10)**肝機能障害、肝不全**（いずれも頻度不明）：肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

11)**高カリウム血症**（0.22%）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

12)**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	
血液		ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、貧血	白血球減少、好酸球増多
皮膚	光線過敏症、多汗、脱毛	発疹	そう痒、蕁麻疹
精神神経系	抑うつ	めまい	頭痛、眠気、いらいら感、不眠
循環器		低血圧	動悸、起立性低血圧、胸痛、調律障害（頻脈、徐脈）
消化器	舌炎、便秘	腹痛	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、口内炎
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	黄疸
呼吸器		咳嗽、咽（喉）頭炎	喘息、嗄声
その他	耳鳴、筋肉痛、低血糖	倦怠感	ほてり、発熱、潮紅、口渇、味覚異常、疲労、脱力感、しびれ、インポテンス、血清ナトリウム値低下

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕

(2)本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び糸球体ろ過量（値）が30mL／分／1.73m^{2}未満の小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

過量投与時にみられる主な症状は過度の低血圧である。これに対しては生理食塩液の静脈注射等適切な処置を行うこと。本剤の活性代謝物は血液透析により血中から除去できる。ただし、アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69）を用いた血液透析を行わないこと。〔「禁忌」及び「相互作用」の項参照〕

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

(2)外国において、本剤服用中の患者が膜翅目毒（ハチ毒）による脱感作中にアナフィラキシーを発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1回経口投与した場合、速やかに吸収され、活性体ジアシド体の血漿中濃度は投与約4時間でピークに達し、半減期は約14時間である。[1)]

(2) 腎機能正常な本態性高血圧症患者及び慢性腎不全を伴う本態性高血圧症患者にエナラプリルマレイン酸塩10mgを1回経口投与した場合、慢性腎不全患者の血漿中濃度は、腎機能正常患者に比べ半減期の延長、最高血中濃度と血中濃度曲線下面積の増大が認められる。[2)]

(3) 健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1日1回7日間連続経口投与した場合の血漿中濃度から、蓄積性は認められない。[3)]

(4) 生後2ヵ月～15歳の小児の高血圧症患者に、エナラプリルマレイン酸塩（6歳未満：0.15mg／kg、6歳以上で体重28kg未満：2.5mg、6歳以上で体重28kg以上：5mg、12歳以上：5mg）を1日1回7日間反復経口投与した試験において、活性体ジアシド体の$AUC_{0\text{-}24hr}$及びC_{max}は年齢によらず同程度であった。体重あたりの用量に換算した$AUC_{0\text{-}24hr}$及びC_{max}は年齢に伴って増加したが、体表面積あたりの用量に換算した$AUC_{0\text{-}24hr}$及びC_{max}に増加は認められなかった。定常状態で活性体ジアシド体の半減期は14時間であった（外国人データ）。[4)]

2. 代謝・排泄

健康成人にエナラプリルマレイン酸塩5及び10mgを1回経口投与した場合、主に尿中に排泄され、投与後48時間までの総エナラプリルマレイン酸塩（未変化エナラプリルマレイン酸塩＋ジアシド体）の尿中排泄率は約52及び64％である。[1)]

【臨床成績】

1. 各種高血圧症

国内241施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計935例（降圧効果解析対象例）の臨床試験の概要は次のとおりである。

疾　患　名	例　数	下降以上の例数（有効率）
軽・中等症本態性高血圧症	734	561（76.4）
重症本態性高血圧症	67	61（91.0）
腎性高血圧症	83	67（80.7）
腎血管性高血圧症	36	28（77.8）
悪性高血圧	15	12（80.0）
計	935	729（78.0）

なお、軽・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験及び重症本態性高血圧症患者を対象とした比較試験[5)]の結果、本剤の有用性が認められている。

2. 慢性心不全

国内46施設で実施された二重盲検比較試験を含む総計138例（全般改善度解析対象例）の臨床試験において、改善以上の改善率は43.5％（60／138例）であった。なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の改善率は49％（32／65例）であり、プラセボに比べ有意に優れており、本剤の有用性が認められている。[6)]

【薬効薬理】

1. 高血圧に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩は経口吸収後ジアシド体に加水分解され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧効果を発揮する。

(1) アンジオテンシン変換酵素阻害作用

in vitro 試験においてエナラプリルマレイン酸塩のジアシド体はブタの血漿から精製したアンジオテンシン変換酵素、正常血圧ラットの血漿及び組織中のアンジオテンシン変換酵素に対して強い阻害作用を示す。また、ラット及びイヌにエナラプリルマレイン酸塩を経口投与すると外因性のアンジオテンシンⅠに対する昇圧反応を抑制する。

(2) 降圧作用

1) エナラプリルマレイン酸塩は高血圧自然発症ラット、1腎型腎性高血圧ラット、2腎型腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その作用はカプトプリルの約3～5倍強い。なお、その降圧効果は2腎型腎性高血圧ラットにおいて特に著明である。[7)]また、ヒドロクロロチアジド、メチルドパ、ヒドララジンとの併用により降圧効果の増強を示す。

2) エナラプリルマレイン酸塩を2腎型腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラットに連続経口投与すると投与期間中安定した降圧効果が得られ、また、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない。[7),8)]

3) イヌを用いた試験で、エナラプリルマレイン酸塩は血圧下降と共に全末梢血管抵抗の低下、心拍出量のわずかな増加をもたらすが、心拍数には変化がみられない。また、臓器血流を減少させることなく、逆に腎血流量を増加させる。

2. 慢性心不全に対する作用

エナラプリルマレイン酸塩の活性体であるジアシド体が、亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制することによって、主に末梢血管抵抗を減少させ、前負荷及び後負荷を軽減する。その結果、血行動態が改善され、心拍出量の増大あるいは長期投与による延命効果、心肥大の改善が認められる。

(1) 血行動態に及ぼす影響

1) ラットの慢性心不全モデルにおいて、ジアシド体は心拍数、心収縮性にはほとんど影響を与えることなく、前負荷（左室拡張末期圧）及び後負荷（平均動脈圧）を軽減させ、心機能を改善する。[9)]

2) イヌの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩は心拍数にはほとんど影響を与えることなく、末梢血管抵抗を減少させ、心拍出量を増大させる。[10)]
なお、イヌの急性心不全モデルにおいて、ジアシド体は、上昇した血漿アンジオテンシンⅡ及びアルドステロン濃度を抑制することによって、前負荷（肺動脈楔入圧）及び後負荷（平均動脈圧）を軽減し、心拍出量を増大させることが認められる。[11)]

(2) 延命効果

ラットの慢性心不全モデルにおいて、エナラプリルマレイン酸塩を1年間経口投与した結果、対照群に比べ生存期間ないし生存率が有意に増加し、さらに心肥大が改善する。[12),13)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エナラプリルマレイン酸塩（Enalapril Maleate）

化学名：(2*S*)-1-｛(2*S*)-2-［(1*S*)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino］propanoyl｝pyrrolidine-2-carboxylic acid monomaleate

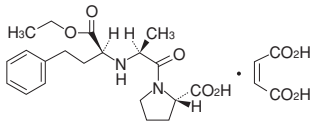
分子式：$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：492.52

融　点：約145℃（分解）

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

構造式：



【包　　装】

レニベース®錠2.5　1錠2.5mg：PTP　100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

※レニベース®錠5　1錠5mg　：PTP　100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）
700錠（14錠×50）
瓶　500錠

レニベース®錠10　1錠10mg　：PTP　100錠（10錠×10）

【主要文献】

1) 中島光好　他：薬理と治療，12(8)：3357，1984
2) 塩之入　洋　他：日本腎臓学会誌，27(9)：1291，1985
3) 中島光好　他：薬理と治療，12(8)：3375，1984
4) Wells，T. et. al.：J. Clin. Pharmacol.，41：1064，2001
5) 吉利　和　他：臨床評価，13(2)：333，1985
6) 新谷博一　他：医学のあゆみ，152(10)：677，1990
7) 大村一平　他：日薬理誌，86：293，1985
8) 大村一平　他：日薬理誌，86：303，1985
9) Emmert，S. E. et al.：Clin. and Exper. - Theory and Practice，A9(2&3)：297，1987
10) Leddy，C. L. et al.：J. Clin. Pharmacol.，23：189，1983
11) Hall，C. et al.：Res. Exp. Med.，186：387，1986
12) Sweet，C. S. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol.，10(6)：636，1987
13) Sweet，C. S. et al.：Eur. J. Pharmacol.，147：29，1988

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ＭＳＤ株式会社　ＭＳＤカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12
7005090101

最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

慢性心不全治療剤/可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤
ベルイシグアト錠
処方箋医薬品注）

ベリキューボ錠 2.5mg
ベリキューボ錠 5mg
ベリキューボ錠 10mg

Verquvo tablets 2.5mg/5mg/10mg

（案）

	承認番号	販売開始
錠 2.5mg		
錠 5mg		
錠 10mg		

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

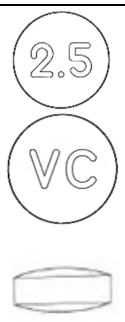
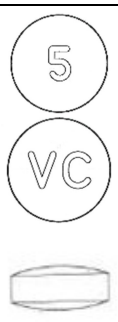
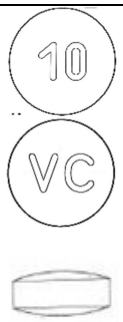
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（リオシグアト）を投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベリキューボ錠 2.5mg	ベリキューボ錠 5mg	ベリキューボ錠 10mg
有効成分	1 錠中ベルイシグアト 2.5mg 含有	1 錠中ベルイシグアト 5mg 含有	1 錠中ベルイシグアト 10mg 含有
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、タルク		
	－	三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ベリキューボ錠 2.5mg	ベリキューボ錠 5mg	ベリキューボ錠 10mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色	褐赤色	黄橙色
外形			
直径	7mm	7mm	9mm
厚さ	3.0mm	3.0mm	3.7mm
質量	124mg	124mg	246mg
識別コード	2.5 VC	5 VC	10 VC

4. 効能又は効果

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。
5.2「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［9.1.1、17.1.1 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはベルイシグアトとして、1 回 2.5mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、2 週間間隔で 1 回投与量を 5mg 及び 10mg に段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

定期的に血圧測定を行い、臨床試験で用いられた以下の基準を参考に本剤の用量を調節すること。［8.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1 参照］

臨床試験で用いられた用量調節基準

収縮期血圧（mmHg）・低血圧症状	1回投与量の調節
収縮期血圧が100mmHg以上	・2.5又は5mgの場合：1段階増量する。 ・10mgの場合：用量を維持する。
収縮期血圧が90mmHg以上100mmHg未満	用量を維持する。
収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状を示さない場合	・2.5mgの場合：投与を中断する。 ・5又は10mgの場合：1段階減量する。
収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状がある場合	投与を中断する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血管を拡張し血圧を低下させる作用を有しており、症候性低血圧があらわれるおそれがある。血液量減少、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害、低血圧の既往のある患者や、降圧剤、利尿剤、硝酸剤等の降圧作用を有する薬剤を投与中の患者では、

血圧等患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。［7.、9.1.1、10.2、11.1.1参照］

8.2 めまいがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 投与前の収縮期血圧が 100mmHg 未満又は症候性低血圧の患者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。過度の血圧低下が起こるおそれがある。臨床試験では除外されている。［7.、8.1、11.1.1、17.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1eGFR15mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害患者又は透析中の患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。［16.6.1、17.1.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。［16.6.2、17.1.1参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性は本剤の投与中及び投与終了後一定期間は確実な避妊法を用いること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ウサギにおける流産及び全胚吸収がヒトの 6 倍以上の全身曝露量で、ラットにおける出生児の死亡率の増加及び体重増加抑制がそれぞれヒトの 49 倍及び 21 倍以上の全身曝露量で発現することが報告されている。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中移行性については不明である。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 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
可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬 リオシグアト（アデムパス） ［2.2参照］	症候性低血圧を起こすおそれがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩等 ［16.7.2参照］	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等 ［16.7.4参照］	症候性低血圧を起こすおそれがある。血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧（7.4%）

［7.、8.1、9.1.1参照］

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			貧血
神経系障害	浮動性めまい	頭痛	
胃腸障害		消化不良、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	

13. 過量投与

13.1 症状

過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

13.2 処置

本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

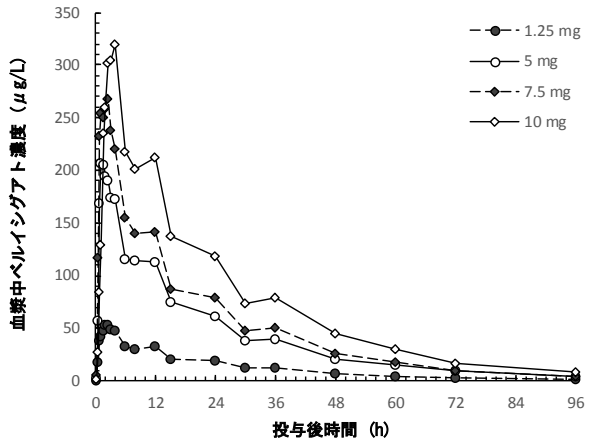
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性 36 例を対象として本剤 1.25、5、7.5 又は 10mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.0～2.5 時間後に最高血漿中濃度に達した後、17.9～22.3 時間の半減期で低下した。



	1.25mg (n=9)	5mg (n=9)	7.5mg (n=9)	10mg (n=9)
AUC (μg·h/L)	1190/17.5	4140/21.1	5140/38.6	7410/30.5
Cmax (μg/L)	61.8/28.5	236/28.9	324/39.6	365/37.1
tmax※ (h)	1.0 (0.75-3.0)	1.0 (0.75-4.0)	1.0 (0.5-2.5)	2.5 (0.75-4.0)
$t_{1/2}$ (h)	22.3/18.2	21.1/31.0	17.9/17.9	18.3/20.1

幾何平均値/幾何 CV%　　※：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

健康成人男性 35 例を対象として本剤 1.25、5、7.5 又は 10mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与したとき、単回投与時と比較して本剤の薬物動態特性に大きな変化はなく、時間依存性はみられなかった。最終投与時の AUC(0-24)は単回投与時の 1.4～1.7 倍であった。

	1.25mg (n=9)	5mg (n=8)	7.5mg (n=9)	10mg (n=9)
AUC(0-24),ss (μg·h/L)	1170/14.5	3670/23.4	4810/27.6	6170/29.9
Cmax,ss (μg/L)	89.2/18.6	289/25.1	407/24.2	472/30.6
tmax※ (h)	1.0 (0.75-2.5)	1.75 (0.75-4.0)	2.5 (0.75-2.5)	2.5 (0.75-2.5)
$t_{1/2}$ (h)	27.0/23.6	23.5/30.6	22.1/15.9	20.7/25.2

幾何平均値/幾何 CV%　　※:中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤の食後投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 93%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

本剤を高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与したところ、tmax（中央値）は空腹時投与時の投与後 1 時間から 4 時間に延長し、薬物動態パラメータの個体間変動の程度は減少した。空腹時投与時と比較して、本剤 5mg（5mg 錠 1 錠）食後投与時の AUC は 19%、Cmax は 9%上昇し、本剤 10mg（10mg 錠 1 錠）食後投与時の AUC は 44%、Cmax は 41%上昇した。低脂肪・高炭水化物食摂取後投与時にも同様の食事の影響がみられた（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

本剤の静脈内投与したときの定常状態における分布容積は約 44L であった（外国人データ）。

16.3.2 タンパク結合率

本剤のヒト血漿タンパク結合率は約 98%で、主にアルブミンと結合した（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤の主代謝経路は N-グルクロン酸抱合体（代謝物 M-1）へのグルクロン酸抱合である。主代謝酵素は UGT1A9 及び UGT1A1 である。CYP による酸化代謝は本剤の主代謝経路ではない（*in vitro*、*in vivo*）。

16.5 排泄

健康成人男性 10 例を対象として本剤を静脈内投与したときの全身クリアランスは約 1.6L/h であった。健康成人男性 6 例を対象として［^{14}C］ベルイシグアトを空腹時単回経口投与したとき、投与された総放射能の 53%が尿中に、45%が糞中に排泄された。また、未変化体は投与された総放射能の 9%が尿中に、43%が糞中に排泄され、代謝物 M-1 は投与された総放射能の 41%が尿中に排泄され、糞中には排泄されなかった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満、14 例）又は重度（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満、8 例）の腎機能障害患者に本剤 2.5mg を食後に単回経口投与したとき、本剤の非結合型 AUC は健康成人（8 例）と比較してそれぞれ 76%及び 128%高かった（外国人データ）。［9.2.1 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A、9 例）及び中等度（Child-Pugh 分類 B、9 例）の肝機能障害を有する患者における本剤の非結合型 AUC は健康成人（9 例）と比較して 8%及び 41%高かった（外国人データ）。［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 オメプラゾール/制酸剤

健康成人 10 例を対象としてオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 4 日間前投与した翌日に本剤 5mg を空腹時[注)] 併用投与したとき、本剤 5mg を単独投与したときと比較して、本剤の AUC 及び Cmax は 32%及び 50%低下した。水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム懸濁剤 10mL と本剤 5mg を空腹時[注)] 併用投与したときには、本剤単独投与時と比較して、本剤の AUC 及び Cmax は 27%及び 46%低下した（外国人データ）。［16.2.1 参照］

16.7.2 シルデナフィル

健康成人 16 例を対象として本剤 10mg を 1 日 1 回反復投与した定常状態下においてシルデナフィル 25、50 及び 100mg を併用投与したときのシルデナフィルの AUC(0-22)及び Cmax は、プラセボとシルデナフィルを併用投与した健康成人 16 例と比較して 13～22%及び 14～20%高かった。シルデナフィル 100mg との併用投与時の本剤の AUC(0-24)及び Cmax は本剤単独投与時と比較して 0.7%及び 3%低下した。本剤とシルデナフィルを併用投与した被験者では、プラセボとシルデナフィルを併用した被験者と比較して、5.4mmHg の血圧低下が認められた（外国人データ）。［8.1、10.2 参照］

16.7.3 サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物

健康成人 15 例を対象としてサクビトリル/バルサルタン 97/103mg を 1 日 2 回反復投与した定常状態下において本剤 2.5mg を単回併用投与したとき、本剤 2.5mg を単独単回投与したときと比較して、本剤の AUC(0-24)及び Cmax は 7%及び 9%低下した。サクビトリル/バルサルタン 97/103mg を 1 日 2 回単独反復投与したときと比較して、本剤 2.5mg（1 日 1 回）と反復併用投与したときには、バルサルタンの AUC(0-12)及び Cmax は 12%及び 13%、サクビトリルの AUC(0-12)及び Cmax は 8%及び 18%、サクビトリルの活性代謝物 LBQ657 の AUC(0-12)及び Cmax は 1%及び 2%上昇した。座位血圧に本剤併用投与による影響は認められなかった（外国人データ）。

16.7.4 硝酸剤

冠動脈疾患患者を対象として本剤を 10mg までの用量で 1 日 1 回反復投与した定常状態下において、短時間及び長時間作用型ニトログリセリン（速効性ニトログリセリン

エアゾール製剤 0.4mg 及び一硝酸イソソルビド 60mg）を併用投与したとき、これらの硝酸剤を単独投与したときと比較して、臨床的に意味のある血圧の変化はみられなかった。心不全患者での本剤と長時間作用型硝酸薬の併用経験は限定的である（外国人データ）。［8.1、10.2 参照］

16.7.5 ジゴキシン

健康成人 25 例を対象として本剤 10mg とジゴキシン 0.375mg を 1 日 1 回反復併用投与したときの定常状態におけるジゴキシンの AUCτ,md は、ジゴキシン 0.375mg を単独で 1 日 1 回反復投与したときと比較して 4%上昇した。ジゴキシン 0.375mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態下において本剤 10mg を単回投与したとき、本剤 10mg を単独で単回投与したときと比較して、本剤の AUC は 2%低下し Cmax は 1%上昇した（外国人データ）。

16.7.6 アスピリン

健康成人 14 例を対象としてアスピリン 500mg を投与した翌日に本剤 15mg 注) を併用投与したときの本剤の AUC 及び Cmax は、本剤 15mg 注) を単独投与したときと比較して、それぞれ 5%及び 7%低下した。本剤は出血時間及び抗凝固作用に影響せず、アスピリン投与時と本剤併用投与時の出血時間及び抗凝固作用にも変化はみられなかった（外国人データ）。

16.7.7 ワルファリン

健康成人 23 例を対象として本剤 10mg を 1 日 1 回反復投与した定常状態においてワルファリン 25mg を併用投与したときの PT、第Ⅶ、第Ⅱ及び第Ⅹ因子の AUC(0-96)は、ワルファリン 25mg をプラセボと併用投与したときの 97.4～100.4%であった。薬物動態にも相互作用はみられなかった（外国人データ）。

注）本剤の承認用法及び用量は、「1 回 2.5mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、2 週間間隔で 1 回投与量を 5mg 及び 10mg に段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

ACE 阻害薬、ARB、β遮断薬及び MRA 等の慢性心不全の標準治療を受けている左室駆出率（LVEF）の低下した慢性心不全患者※1（LVEF45%未満、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）5050 例（日本人 319 例を含む）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又は本剤を 1 日 1 回食後に経口投与し、本剤は 2.5mg より投与を開始し、投与 2 週間後に 5mg、投与 4 週間後に目標用量である 10mg に増量した。なお、血圧、忍容性等に応じて、2 週間程度の間隔で 1 日 1 回 2.5～10mg の範囲で用量を調節した。有効性主要評価項目（心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント）の評価期間の中央値は 11 ヵ月であり、投与期間は平均 1 年、最長 2.6 年であった。

※1：無作為割付け前 6 ヵ月以内に心不全による入院の既往又は無作為割付け前 3 ヵ月以内に入院を要しない静注用利尿薬の投与経験がある患者が組み入れられた。

有効性主要評価項目である心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント、並びに副次評価項目である心血管死及び心不全による初回入院の発現割合及び発現率は下表のとおりであった。

有効性の結果（全体集団）

本剤群 n=2526		プラセボ群 n=2524		ハザード比（95%信頼区間）※2	P 値※3
n（%）	発現率※1	n（%）	発現率※1		
有効性主要評価項目（心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント）					
897（35.5）	33.6	972（38.5）	37.8	0.90（0.82-0.98）	0.019
副次評価項目（心血管死）					
414（16.4）	12.9	441（17.5）	13.9	0.93（0.81-1.06）	0.269
副次評価項目（心不全による初回入院）					
691（27.4）	25.9	747（29.6）	29.1	0.90（0.81-1.00）	0.048

※1：100 人年当たりの発現率

※2：無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）を含めた Cox 比例ハザードモデルに基づき推定

※3：無作為割付け時の層別因子（地域及び人種）により層別した Log-rank 検定

日本人集団における有効性主要評価項目である心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント、並びに副次評価項目である心血管死及び心不全による初回入院の発現割合及び発現率は下表のとおりであった。

有効性の結果（日本人集団）

本剤群 n=161		プラセボ群 n=158		ハザード比（95%信頼区間）※2
n（%）	発現率※1	n（%）	発現率※1	
有効性主要評価項目（心血管死又は心不全による初回入院の複合エンドポイント）				
49（30.4）	27.6	49（31.0）	30.3	0.93（0.63-1.39）
副次評価項目（心血管死）				
23（14.3）	11.0	11（7.0）	5.4	2.01（0.98-4.12）
副次評価項目（心不全による初回入院）				
38（23.6）	21.4	44（27.8）	27.2	0.82（0.53-1.26）

※1：100 人年当たりの発現率

※2：Cox 比例ハザードモデルに基づき推定

副作用は 2519 例中 367 例（14.6%）に認められ、主な副作用は、低血圧 172 例（6.8%）、浮動性めまい 37 例（1.5%）、悪心 19 例（0.8%）等であった。
日本人集団における副作用は 161 例中 13 例（8.1%）に認められ、主な副作用は低血圧 3 例（1.9%）であった。

なお、症候性低血圧（有害事象）及び失神（有害事象）は本剤群で 9.1%及び 4.0%、プラセボ群で 7.9%及び 3.5%であった。また、日本人集団における症候性低血圧（有害事象）及び失神（有害事象）は本剤群で 5.0%及び 3.1%、プラセボ群で 3.8%及び 1.9%であった。

17.3 その他

冠動脈疾患患者 74 例を対象としてプラセボ対照二重盲検法により本剤 2.5、5、10mg 及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与した。本剤 10mg 反復投与後における QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量（プラセボとの差）は平均 6msec 未満で、両側 90%信頼区間の上限値は 10msec 未満であった（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、心筋収縮力、血管緊張、心臓リモデリング等の

生理機能の調節に関わる環状グアノシン一リン酸（cGMP）を生成する可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）を、一酸化窒素（NO）非依存的に、また NO を介して刺激し、cGMP の生成を促進する。

18.2 血行動態に及ぼす作用

本剤は、麻酔下のラットにおいて、平均動脈圧を低下させ、心拍数を反射性に増加させた。また、麻酔下のイヌにおいて、平均動脈圧、肺動脈圧及び全身血管抵抗を低下させ、心拍数を反射性に増加させた。

18.3 心不全モデルにおける作用

NG-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)投与レニントランスジェニックラット（試験開始時 8 週齢）[1),2)]において、本剤 3 週間経口投与で心臓の相対重量が低下し、死亡率も減少した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベルイシグアト（Vericiguat）

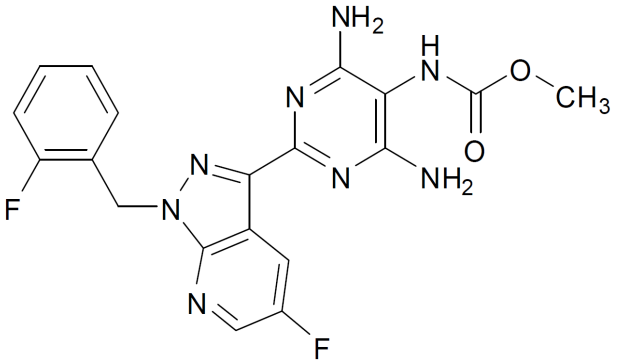
化学名：Methyl(4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate

分子式：$C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$

分子量：426.38

性状：本品は白色～帯黄色の粉末である。

化学構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ベリキューボ錠 2.5mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

〈ベリキューボ錠 5mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

〈ベリキューボ錠 10mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Engler S, et al.: Regul Pept. 1998; 77: 3-8
2) Sharkovska Y, et al.: J Hypertens. 2010; 28: 1666-1675

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠..... 3
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 5

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

参照項目：2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

1.8.1.1.2　設定根拠

慢性心不全患者に対するベルイシグアトの有効性及び安全性は、日本も参加した国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493/P001/VICTORIA）の成績に基づいて評価した。以下に示す試験成績から、ベルイシグアトの申請効能・効果を「慢性心不全　ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とした。

試験 16493 は、左室駆出率（LVEF）が 45%未満の慢性心不全患者を対象に、ベルイシグアト 10mg とプラセボを標準治療下において比較検討したイベント主導型試験であった。有効性主要評価項目は心血管（CV）死又は心不全による入院の複合エンドポイントの初回発現までの期間とし、日本人 319 例を含む計 5,050 例（ベルイシグアト群 2,526 例、プラセボ群 2,524 例）が Intention-to-Treat（ITT 集団）に含まれた。

有効性の主要評価項目において、ベルイシグアトとプラセボを標準治療下において比較検討した結果、プラセボ群に対するハザード比は 0.90（95%CI：0.82～0.98、p＝0.019）であり、プラセボ群に対するベルイシグアト群の優越性が示された。副次評価項目に設定していた心不全によるすべての入院までの期間（ハザード比：0.91、95%CI：0.84～0.99）及び全死亡又は心不全による入院の初回発現までの期間（ハザード比：0.90、95%CI：0.83～0.98）において、プラセボ群と比較してベルイシグアト群で統計学的に有意な相対リスクの減少が示された。一方、副次評価項目に設定していた CV 死までの期間（ハザード比：0.93、95%CI：0.81～1.06）、全死亡までの期間（ハザード比：0.95、95%CI：0.84～1.07）及び心不全による初回入院までの期間（ハザード比：0.90、95%CI：0.81～1.00）については、ハザード比の点推定値は 1 未満であった。

TEAE の器官別大分類別の発現割合は、投与群間でおおむね同様であった。全体で発現割合が高かった TEAE は、低血圧（14.7%）、心不全（9.4%）、肺炎（6.8%）及び貧血（6.7%）であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の TEAE のうち、発現割合がベルイシグアト群でプラセボ群に比べて高かった TEAE は、貧血、消化不良、悪心及び頭痛であった。各事象はおおむね非重篤で、管理可能であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はベルイシグアト群（14.6%）でプラセボ群（11.7%）に比べて高かったが、いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬と関連のある TEAE は低血圧（ベルイシグアト群 6.8%、プラセボ群 5.9%）のみであった。ベルイシグアトの作用機序に関連することから、症候性低血圧及び失神を注目すべき有害事象とした。発現割合は症候性低血圧（ベルイシグアト群 9.1%、プラセボ群 7.9%）及び失神（ベルイシグアト群 4.0%、プラセボ群 3.5%）において、いずれもベルイシグアト群でプラセボ群に比べてわずかに高かった。重篤な症候性低血圧及び重篤な失神の発現割合はいずれも低く、投与群間で同程度であった。TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合に、投与群間で臨床的に問題となる差異はみられず、本剤の忍容性及び安全性プロファイルは良好であることが示された。

日本人集団においては、主要評価項目である CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間について、プラセボ群に対するハザード比は 0.93（95%CI：0.63～1.39）であり、全体集団と一貫したベルイシグアトの有効性が示された。安全性においても全体集団と比較して特に問題となる事象は認められなかった。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
5.1 左室駆出率の保たれた慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の低下した慢性心不全患者に投与すること。 5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、収縮期血圧等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[9.1.1、17.1.1 参照]	5.1 本剤は左室駆出率が保たれた心不全患者に対する検証的試験を実施していない。本剤の投与対象を明確にするため設定した。 5.2 本剤の有効性及び安全性を確認した試験 16493 に基づいて適応患者を適切に選択できるよう設定した。

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

参照項目：2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4

1.8.1.2.1　用法及び用量

6.用法及び用量（案）	通常、成人にはベルイシグアトとして、1 回 2.5mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、2 週間間隔で 1 回投与量を 5mg 及び 10mg に段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。

1.8.1.2.2　設定根拠

国際共同第Ⅱ相試験（試験 15371/P002/SOCRATES-REDUCED）は、LVEF が 45%未満の慢性心不全患者を対象に、標準治療下において、ベルイシグアトを 4 つの用法・用量〔1.25mg、2.5mg、2.5-5mg（2.5mg で投与を開始し 2 週間間隔で 5mg まで漸増）、2.5-10mg（2.5mg で投与を開始し 2 週間間隔で 10mg まで漸増）〕により 1 日 1 回 12 週間食後経口投与した用量設定試験であった。その結果、1.25mg は全体的なプロファイルがプラセボと同等であったこと、2.5mg は、投与 1 日目の曝露量（C_{max}）と収縮期血圧（SBP）の低下作用に一貫した相関を示したことから、2.5mg が薬理学的作用を示す開始用量に適した最小用量であることが確認された。また、2.5-10mg 群の忍容性は良好であった。NT-proBNP の低下には用量反応関係が示唆され、2.5-10mg 群での低下が最も大きかった。また、CV 死や心不全による入院などの臨床イベントの発現や、NYHA 分類クラスの改善において良好な傾向が認められた。これらの結果に基づき、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）のベルイシグアトの用法・用量として、2.5mg を開始用量、10mg を目標用量及び維持用量とした。

日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）のベルイシグアト群において、ベルイシグアト 1 日 1 回 2.5mg から投与を開始し、無作為割付けの 14±4 日後に 5mg、28±4 日後に目標用量の 10mg に増量した。投与は食後経口投与とした。用量調節は、治験薬の服用前の座位 SBP の平均値及び低血圧症状の有無に基づいて行った。SBP が 100mmHg 以上の場合は増量とし、90mmHg 以上 100mmHg 未満の場合は用量を維持、SBP が 90mmHg 未満の場合は減量あるいは投与を中断するという用量調節基準を設けた。本試験において、目標用量である 10mg まで増量（プラセボ群は見かけ上の増量）した被験者の割合はベルイシグアト群で 81.9%、プラセボ群で 84.1%、第 56 日までに 10mg に増量し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は、それぞれ 61.6%及び 63.8%であった。治験薬の用量調節に関するデータを有する 4,913 例のうち、少なくとも 1 回減量を必要とした被験者の割合は、ベルイシグアト群で 8.9%、プラセボ群で 7.4%であった。主要評価項目である CV 死又は心不全による入院の初回発現までの期間の延長効果が示された。ベルイシグアトは、漸増投与及び長期間における用量維持期を通じて忍容性は良好であり安全性上の懸念は認められなかった（1.8.1.1.2）。日本人集団においても、ベルイシグアトを投与された 83.9%の被験者で 10mg までの増量を達成した。第 56 日までに目標用量の 10mg に到達し、その後の投与期間の 80%以上で用量が維持された被験者の割合は 63.4%であった。全体集団と一貫したベルイシグアトの有効性が示された。安全性においても全体集団と比較して特に問題となる事象は認められなかった。

以上より、ベルイシグアトの用法・用量を「通常、成人にはベルイシグアトとして、1 回 2.5mg を 1 日 1 回食後経口投与から開始し、2 週間間隔で 1 回投与量を 5mg 及び 10mg に段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。」とすることは妥当と判断した。

1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意

<table>
<tr><th>7.用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>定期的に血圧測定を行い、臨床試験で用いられた以下の基準を参考に本剤の用量を調節すること。［8.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1 参照］
臨床試験で用いられた用量調節基準
<table>
<tr><th>収縮期血圧（mmHg）
・低血圧症状</th><th>1回投与量の調節</th></tr>
<tr><td>収縮期血圧が100mmHg以上</td><td>・2.5又は5mgの場合：1段階増量する。
・10mgの場合：用量を維持する。</td></tr>
<tr><td>収縮期血圧が90mmHg以上100mmHg未満</td><td>用量を維持する。</td></tr>
<tr><td>収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状を示さない場合</td><td>・2.5mgの場合：投与を中断する。
・5又は10mgの場合：1段階減量する。</td></tr>
<tr><td>収縮期血圧が90mmHg未満で低血圧症状がある場合</td><td>投与を中断する。</td></tr>
</table>
</td><td>漸増可否及び用量調節の目安として、試験 16493 で用いた用量調節時の基準を記載した。</td></tr>
</table>

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（リオシグアト）を投与中の患者［10.1 参照］	2.1 安全性に関する一般的な注意事項として設定した。 2.2 本剤は同じ作用機序の薬剤であり、sGC 刺激薬は血管を拡張して血圧を低下させる作用があるので降圧作用が増強されるおそれがあること、アデムパスと併用した使用経験はなく安全性は確立していないことから設定した。

1.8.1.3.2　重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
8.1 本剤は血管を拡張し血圧を低下させる作用を有しており、症候性低血圧があらわれるおそれがある。血液量減少、重度の左室流出路閉塞、安静時低血圧、自律神経機能障害、低血圧の既往のある患者や、降圧剤、利尿剤、硝酸剤等の降圧作用を有する薬剤を投与中の患者では、血圧等患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。［7.、9.1.1、10.2、11.1.1 参照］ 8.2 めまい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。	8.1 本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用があることから設定した。 8.2 臨床試験においてめまいが報告されていることから、機械操作に従事する患者には注意喚起が必要と考え設定した。

1.8.1.3.3　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者 **9.1.1 投与前の収縮期血圧が 100mmHg 未満又は症候性低血圧の患者** 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。過度の血圧低下が起こるおそれがある。臨床試験では除外されている。［7.、8.1、11.1.1、17.1.1 参照］	投与前の収縮期血圧が 100mmHg 未満又は症候性低血圧の患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.2 腎機能障害患者 **9.2.1eGFR15mL/min/1.73m² 未満の腎機能障害患者又は透析中の患者** 本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。［16.6.1、17.1.1 参照］	腎機能障害患者（投与前のeGFR:15mL/min/1.73m²未満）又は透析中の患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。
9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）** 本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には患者の状態を十分に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では除外されている。［16.6.2、17.1.1 参照］	重度の肝機能障害患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性は本剤の投与中及び投与終了後一定期間は確実な避妊法を用いること。［9.5 参照］	非臨床試験（ウサギ）から、ヒトでの影響が懸念されていることから設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ウサギにおける流産及び全胚吸収がヒトの 6 倍以上の全身曝露量で、ラットにおける出生児の死亡率の増加及び体重増加抑制がそれぞれヒトの 49 倍及び 21 倍以上の全身曝露量で発現することが報告されている。［9.4 参照］	非臨床試験（ウサギ及びラット）から、ヒトでの影響が懸念されており、妊婦の治療上の有益性を考慮すると、投与が推奨されないことから設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中移行性については不明である。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。	非臨床試験（ラット）において乳汁移行が認められるが、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とする臨床試験は実施していないため設定した。

1.8.1.3.4　相互作用

10.相互作用（案）

10.1 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
可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬 リオシグアト（アデムパス） ［2.2参照］	症候性低血圧を起こすおそれがある。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PDE5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩等 ［16.7.2参照］	症候性低血圧を起こすおそれがある。治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、治療上やむを得ないと判断された場合にのみ併用すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等 ［16.7.4参照］	症候性低血圧を起こすおそれがある。血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。

設定根拠

本剤は同じ作用機序の薬剤であり、ｓGC 刺激薬は血管を拡張して血圧を低下させる作用があるので降圧作用が増強されるおそれがあること、使用経験はなく安全性は確立していないことから設定した。

臨床薬理試験成績に基づき設定した。

1.8.1.3.5　副作用

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 低血圧（7.4%）
［7.、8.1、9.1.1 参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>消化不良、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）において治験担当医師により本剤と関連があると判断された有害事象*（副作用）のうち CCDS に記載されている事象を記載した。低血圧は本剤の作用機序から想定される事象であり、臨床試験では非重篤の症例が多かったが、重要な特定されたリスクに設定されたことから、重大な副作用で注意喚起することとした。
*治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）
なお、低血圧については、同類事象も統合した発現頻度を用いた。
・低血圧：低血圧、起立性低血圧</td></tr>
</table>

1.8.1.3.6　過量投与

13.過量投与（案）	設定根拠
13.1 症状 過度の血圧低下等が起こる可能性がある。 **13.2 処置** 本剤はタンパク結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。	本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用があることから、臨床薬理試験成績に基づき設定した。

1.8.1.3.7　適用上の注意

14.適用上の注意（案）	設定根拠
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	PTP 包装製剤の一般的な注意として記載した。

表 1.8.1- 1　国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493）において報告された副作用

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA Version 22.0	Total N=2519（100%）
全体（何らかの副作用の総発現例数）		367（14.6%）
血液およびリンパ系障害		1（ 0.0%）
	血小板減少症	1（ 0.0%）
心臓障害		15（ 0.6%）
	狭心症	1（ 0.0%）
	心不全	5（ 0.2%）
	動悸	2（ 0.1%）
	洞性徐脈	1（ 0.0%）
	洞結節機能不全	1（ 0.0%）
	上室性期外収縮	1（ 0.0%）
	頻脈	2（ 0.1%）
	心室性不整脈	1（ 0.0%）
	心室性頻脈	2（ 0.1%）
耳および迷路障害		7（ 0.3%）
	回転性めまい	7（ 0.3%）
内分泌障害		1（ 0.0%）
	甲状腺機能亢進症	1（ 0.0%）
眼障害		4（ 0.2%）
	複視	1（ 0.0%）
	眼の炎症	1（ 0.0%）
	眼充血	1（ 0.0%）
	霧視	1（ 0.0%）
胃腸障害		64（ 2.5%）
	腹部不快感	2（ 0.1%）
	腹部膨満	1（ 0.0%）
	上腹部痛	8（ 0.3%）
	肛門失禁	1（ 0.0%）
	腹水	1（ 0.0%）
	便秘	1（ 0.0%）
	下痢	7（ 0.3%）
	消化不良	14（ 0.6%）
	嚥下障害	1（ 0.0%）
	変色便	1（ 0.0%）
	排便回数増加	1（ 0.0%）
	胃炎	2（ 0.1%）
	胃腸障害	1（ 0.0%）
	胃食道逆流性疾患	9（ 0.4%）

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA Version 22.0	Total N=2519（100%）
	歯肉出血	1（ 0.0%）
	悪心	19（ 0.8%）
	嚥下痛	1（ 0.0%）
	吐き戻し	1（ 0.0%）
	上部消化管出血	1（ 0.0%）
	嘔吐	2（ 0.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態		23（ 0.9%）
	無力症	5（ 0.2%）
	胸痛	1（ 0.0%）
	薬物不耐性	1（ 0.0%）
	疲労	11（ 0.4%）
	歩行障害	2（ 0.1%）
	全身健康状態悪化	1（ 0.0%）
	倦怠感	2（ 0.1%）
	末梢性浮腫	1（ 0.0%）
	末梢腫脹	1（ 0.0%）
	発熱	1（ 0.0%）
肝胆道系障害		1（ 0.0%）
	肝損傷	1（ 0.0%）
免疫系障害		1（ 0.0%）
	過敏症	1（ 0.0%）
感染症および寄生虫症		11（ 0.4%）
	気管支炎	2（ 0.1%）
	蜂巣炎	1（ 0.0%）
	膀胱炎	1（ 0.0%）
	皮膚真菌感染	1（ 0.0%）
	上咽頭炎	1（ 0.0%）
	咽頭炎	1（ 0.0%）
	上気道感染	2（ 0.1%）
	尿路感染	2（ 0.1%）
傷害、中毒および処置合併症		5（ 0.2%）
	偶発的過量投与	3（ 0.1%）
	転倒	2（ 0.1%）
臨床検査		22（ 0.9%）
	血中クレアチニン増加	5（ 0.2%）
	血中ブドウ糖増加	1（ 0.0%）
	血中カリウム増加	1（ 0.0%）
	血圧低下	1（ 0.0%）
	血中ナトリウム増加	1（ 0.0%）
	血中尿酸増加	2（ 0.1%）

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA Version 22.0	Total N=2519（100%）
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3（ 0.1%）
	グリコヘモグロビン増加	1（ 0.0%）
	心拍数減少	1（ 0.0%）
	肝酵素上昇	1（ 0.0%）
	血小板数減少	1（ 0.0%）
	脈圧上昇	1（ 0.0%）
	体重減少	1（ 0.0%）
	体重増加	1（ 0.0%）
	白血球数減少	2（ 0.1%）
代謝および栄養障害		5（ 0.2%）
	痛風	1（ 0.0%）
	高カリウム血症	1（ 0.0%）
	高乳酸血症	1（ 0.0%）
	高尿酸血症	2（ 0.1%）
	代謝性アシドーシス	1（ 0.0%）
筋骨格系および結合組織障害		4（ 0.2%）
	関節痛	2（ 0.1%）
	腱付着部症	1（ 0.0%）
	筋骨格痛	1（ 0.0%）
神経系障害		63（ 2.5%）
	軸索型ニューロパチー	1（ 0.0%）
	浮動性めまい	37（ 1.5%）
	味覚異常	2（ 0.1%）
	頭痛	10（ 0.4%）
	感覚鈍麻	1（ 0.0%）
	筋緊張低下	1（ 0.0%）
	意識消失	1（ 0.0%）
	神経痛	1（ 0.0%）
	錯感覚	3（ 0.1%）
	失神寸前の状態	2（ 0.1%）
	傾眠	3（ 0.1%）
	失神	7（ 0.3%）
	振戦	2（ 0.1%）
精神障害		2（ 0.1%）
	不安	1（ 0.0%）
	うつ病	1（ 0.0%）
腎および尿路障害		20（ 0.8%）
	急性腎障害	8（ 0.3%）
	慢性腎臓病	3（ 0.1%）
	血尿	1（ 0.0%）

大分類（SOC）	基本語（PT） MedDRA Version 22.0	Total N=2519（100%）
	腎症	1（ 0.0%）
	腎不全	5（ 0.2%）
	腎機能障害	2（ 0.1%）
	腹圧性尿失禁	1（ 0.0%）
	尿管結石症	1（ 0.0%）
生殖系および乳房障害		3（ 0.1%）
	勃起不全	1（ 0.0%）
	勃起増強	1（ 0.0%）
	女性化乳房	1（ 0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		15（ 0.6%）
	咳嗽	3（ 0.1%）
	呼吸困難	8（ 0.3%）
	鼻出血	1（ 0.0%）
	湿性咳嗽	1（ 0.0%）
	肺水腫	1（ 0.0%）
	鼻漏	1（ 0.0%）
皮膚および皮下組織障害		14（ 0.6%）
	水疱	1（ 0.0%）
	貨幣状湿疹	1（ 0.0%）
	紅斑	2（ 0.1%）
	多汗症	1（ 0.0%）
	そう痒症	3（ 0.1%）
	乾癬	1（ 0.0%）
	発疹	5（ 0.2%）
	そう痒性皮疹	1（ 0.0%）
	皮膚変色	1（ 0.0%）
	顔面腫脹	1（ 0.0%）
血管障害		182（ 7.2%）
	循環虚脱	1（ 0.0%）
	潮紅	1（ 0.0%）
	血腫	1（ 0.0%）
	低血圧	172（ 6.8%）
	起立性低血圧	14（ 0.6%）

1.9 一般的名称に係る文書

(1) 一般的名称（JAN）

JAN を表 1.9- 1 に示した。
〔医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 1226 第 1 号（平成 29 年 12 月 26 日）〕

表 1.9- 1　JAN 及び化学名

JAN	［日本名］ベルイシグアト ［英　名］Vericiguat
化学名	［日本名］ (4,6-ジアミノ-2-{5-フルオロ-1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル)カルバミン酸メチル ［英　名］ Methyl(4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate

(2) 国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2 に示した。
〔Recommended INN: List 71, WHO Drug Information 2013:27(2)〕

表 1.9- 2　INN 及び化学名

INN	vericiguat
化学名	methyl[4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 1226 第 1 号（平成 29 年 12 月 26 日）
2)　Recommended INN: List 71, WHO Drug Information 2013:27(2)

薬生薬審発 1226 第 1 号
平成 29 年 12 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

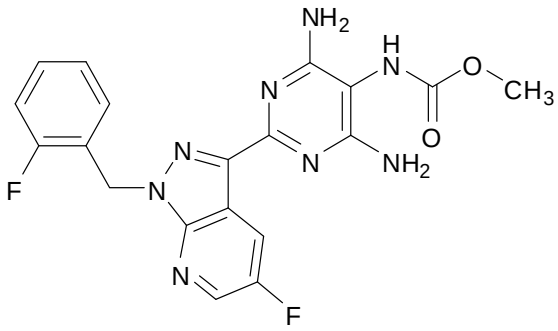
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　29-3-B2

JAN（日本名）：ベルイシグアト

JAN（英　名）：Vericiguat



$C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$

(4,6-ジアミノ-2-{5-フルオロ-1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-3-イル}ピリミジン-5-イル)カルバミン酸メチル

Methyl (4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Notice is hereby given that, in accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, the names given in the list on the following pages are under consideration by the World Health Organization as Proposed International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Proposed International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only). The statements indicating action and use are based largely on information supplied by the manufacturer. This information is merely meant to provide an indication of the potential use of new substances at the time they are accorded Proposed International Nonproprietary Names. WHO is not in a position either to uphold these statements or to comment on the efficacy of the action claimed. Because of their provisional nature, these descriptors will neither be revised nor included in the Cumulative Lists of INNs.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Il est notifié que, conformément aux dispositions de l'article 3 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement). Les mentions indiquant les propriétés et les indications des substances sont fondées sur les renseignements communiqués par le fabricant. Elles ne visent qu'à donner une idée de l'utilisation potentielle des nouvelles substances au moment où elles sont l'objet de propositions de DCI. L'OMS n'est pas en mesure de confirmer ces déclarations ni de faire de commentaires sur l'efficacité du mode d'action ainsi décrit. En raison de leur caractère provisoire, ces informations ne figureront pas dans les listes récapitulatives de DCI.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

De conformidad con lo que dispone el párrafo 3 del "Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas", se comunica por el presente anuncio que las denominaciones detalladas en las páginas siguientes están sometidas a estudio por la Organización Mundial de La Salud como Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas. La inclusión de una denominación en las listas de las DCI Propuestas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM). Las indicaciones sobre acción y uso que aparecen se basan principalmente en la información facilitada por los fabricantes. Esta información tiene por objeto dar una idea únicamente de las posibilidades de aplicación de las nuevas sustancias a las que se asigna una DCI Propuesta. La OMS no está facultada para respaldar esas indicaciones ni para formular comentarios sobre la eficacia de la acción que se atribuye al producto. Debido a su carácter provisional, esos datos descriptivos no deben incluirse en las listas recapitulativas de DCI.

vedroprevirum
vedroprevir

1-{[(2*S*,4*R*)-1-{(2*S*)-2-[({[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy}carbonyl)amino]-3,3-dimethylbutanoyl}-4-((8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-2-{2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}quinolin-4-yl)oxy]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino}-2-ethylcyclopropane-1-carboxylic acid
antiviral

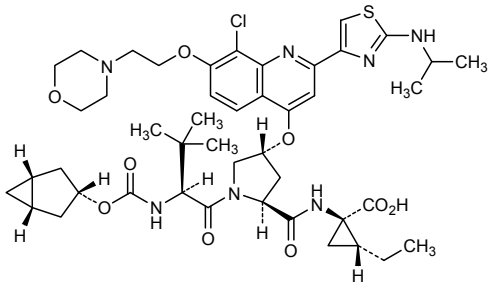
védroprévir

acide 1-{[(2*S*,4*R*)-1-{(2*S*)-2-[({[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy}carbonyl)amino]-3,3-diméthylbutanoyl}-4-((8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-2-{2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}quinoléin-4-yl)oxy]pyrrolidin-2-yl]carbonylamino}-2-éthylcyclopropane-1-carboxylique
antiviral

vedroprevir

ácido 1-{[(2*S*,4*R*)-1-{(2*S*)-2-[({[(1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il]oxi}carbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}-4-((8-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-{2-[(propan-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-il}quinolin-4-il)oxi]pirrolidin-2-il]carbonilamino}-2-etilciclopropano-1-carboxílico
antiviral

$C_{45}H_{60}ClN_7O_9S$ 1098189-15-1



velcalcetidum
velcalcetide

N-acetyl-D-cysteinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide disulfide with L-cysteine
calcium sensing receptor agonist

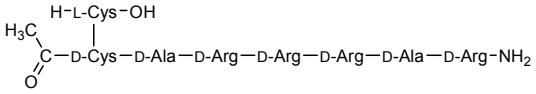
velcalcétide

disulfure entre le *N*-acétyl-D-cystéinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide et la L-cystéine
agoniste des récepteurs sensibles au calcium

velcalcetida

disulfuro entre el *N*-acetil-D-cisteinil-D-alanil-D-arginil-D-arginil-D-arginil-D-alanil-D-argininamida y la L-cisteina
agonista de los receptores sensibles al calcio

$C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2$ 1262780-97-1



vericiguatum
vericiguat

methyl [4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate
guanylate cyclase activator, vasodilator

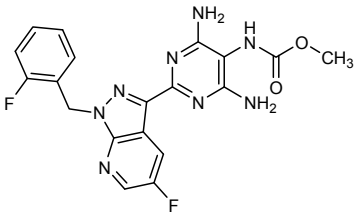
véricigu at

[4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate de méthyle
activateur de la guanylate cyclase, vasodilatateur

vericiguat

N-{4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-[(2-fluorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]-piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo
activador de la guanilato ciclasa, vasodilatador

$C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$ 1350653-20-1



vilaprisanum

vilaprisan

20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-one
progesterone receptor antagonist

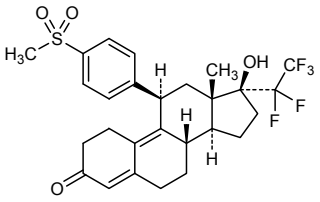
vilaprisan

20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(méthanesulfonyl)phényl]-19-nor-17α-prégna-4,9-dién-3-one
antagoniste des récepteurs de la progestérone

vilaprisán

20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-11β-[4-(metanosulfonil)fenil]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona
antagonista de los receptores de progesterona

$C_{27}H_{29}F_5O_4S$ 1262108-14-4



voruciclibum

voruciclib

2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one
kinase inhibitor, antineoplastic

voruciclib

2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one
inhibiteur de kinase, antinéoplasique

voruciclib

2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidroxi-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-3-il]-4*H*-1-benzopiran-4-ona
inhhibidor de kinasa, antineoplásico

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 71

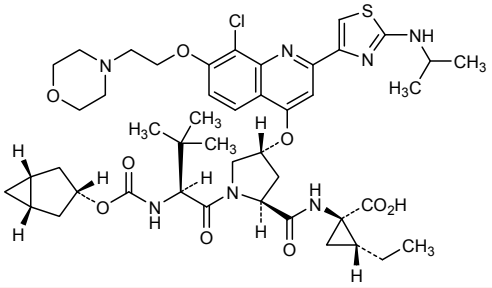
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

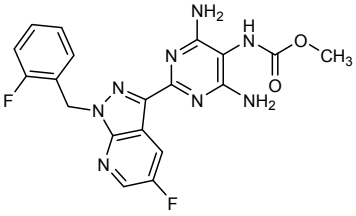
$C_{45}H_{60}ClN_7O_9S$



vericiguatum

vericiguat	methyl [4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate
véricigua t	[4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl]carbamate de méthyle
vericiguat	*N*-{4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-[(2-fluorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]-piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo

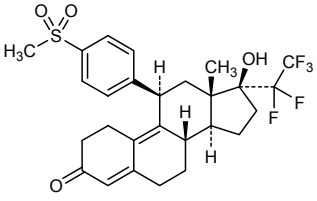
$C_{19}H_{16}F_2N_8O_2$



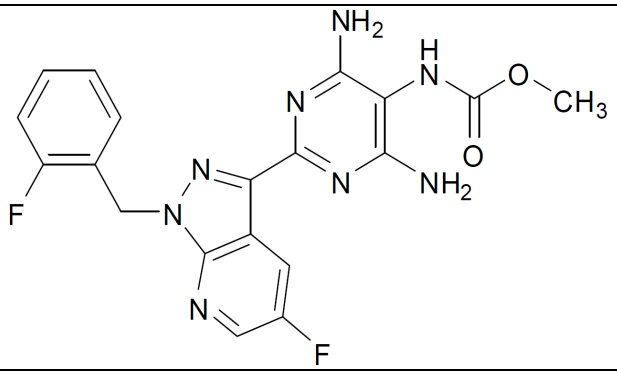
vilaprisanum

vilaprisan	20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-one
vilaprisan	20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-11β-[4-(méthanesulfonyl)phényl]-19-nor-17α-prégna-4,9-dién-3-one
vilaprisán	20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-11β-[4-(metanosulfonil)fenil]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona

$C_{27}H_{29}F_5O_4S$



1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Methyl(4,6-diamino-2-{5-fluoro-1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)carbamate・ベルイシグアト（JAN）
構造式	
効能又は効果	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法及び用量	通常、成人にはベルイシグアトとして、1回2.5mgを1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を5mg及び10 mgに段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ベリキューボ錠2.5mg(1錠中ベルイシグアト2.5mg含有) ベリキューボ錠5mg(1錠中ベルイシグアト5mg含有) ベリキューボ錠10mg(1錠中ベルイシグアト10mg含有)

毒性

急　性：

概略の致死量（mg/kg）	経口
ラット♂♀	>100
イヌ♂♀	>25

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
マウス♂♀	13週間	経口（混餌）	5，15，50	50	毒性所見なし
ラット♂♀	4週間	経口	15，30，60	<15	15-：脛骨成長板の肥厚，過骨症（大腿骨） 60：立毛，筋緊張低下，うずくまり姿勢
ラット♂♀	13週間	経口	3，10，30	10	10-：毒性所見なし 30：過骨症（大腿骨）
イヌ♂♀	4週間	経口	2.5，7.5，25/15（25mg/kgは状態悪化の為15日目に15mg/kgに減量）	2.5	2.5：毒性所見なし 7.5-：嘔吐（♀），体重増加抑制（♂），直腸脱・直腸の炎症 25/15：安楽死（♂），振戦・体重増加抑制・摂餌量減少（♀），栄養状態悪化
イヌ♂♀	13週間	経口	1.25，2.5，5	5	毒性所見なし

慢　性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット♂♀	26週間	経口	3，10，30	30	毒性所見なし
イヌ♂♀	39週間	経口	0.5，1.5，5	5	毒性所見なし

<table>
<tr><td>副作用</td><td>左室駆出率が 45%未満の慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 16493/P001/VICTORIA）において、副作用は 2519 例中 367 例に認められた。

副作用発現率(臨床検査異常を含む)　367/2519=14.6%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>(発現率)</th></tr><tr><td>低血圧</td><td>172 例</td><td>(6.8%)</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>37 例</td><td>(1.5%)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>19 例</td><td>(0.8%)</td></tr><tr><td>消化不良</td><td>14 例</td><td>(0.6%)</td></tr><tr><td>起立性低血圧</td><td>14 例</td><td>(0.6%)</td></tr><tr><td>疲労</td><td>11 例</td><td>(0.4%)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>バイエル薬品株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>