

調査結果報告書

令和6年10月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	エサキセレン、エプレレノン、ヨウ化カリウム
[販売名]	別添1の通り
[承認取得者]	別添1の通り
[効能・効果]	別添1の通り
[用法・用量]	別添1の通り
[調査担当部]	医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

エプレレノン及びエサキセレンは、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であり、ミネラルコルチコイド受容体へのアルドステロンの結合を選択的に阻害する。エプレレノンは「高血圧症」及び「慢性心不全」ⁱ、エサキセレンは「高血圧症」の効能・効果を有している。

ヨウ化カリウム製剤は、甲状腺腫や第三期梅毒等の疾患に対して用いられるが、品目により有する効能・効果が異なっている。別添1に示すヨウ化カリウム製剤は、「放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減（以下、「内部被曝の予防・低減」）」の効能・効果を有しており、原子力災害時にいわゆる「安定ヨウ素剤」として使用される。

エプレレノン及びエサキセレンは、カリウム貯留作用より高カリウム血症を誘発する可能性がある。いずれの薬剤についても初回承認時の効能・効果は高血圧症のみであり、これらの薬剤とカリウム製剤を併用した場合にはそのリスクが高まる可能性があるため、この併用は禁忌に設定された。また、エプレレノンについては、その後の慢性心不全の効能・効果追加の際、当該適応におけるカリウム製剤との併用は併用注意に設定された。これは、過剰な体液貯留を伴う心不全患者の治療においては利尿を促進する必要があり、この過程において低カリウム血症を発症する懸念がありカリウム製剤の投与が必要となる場合もあることから、医療ニーズ及びリスク最小化（血清カリウム値のモニタリング、用量調整）の実施可能性等も考慮したものである。

これらエプレレノンとエサキセレンの薬剤の使用上の注意との整合を図る観点から、カリウム製剤側の使用上の注意が改訂され、令和6年8月には、ヨウ化カリウム製剤について、両剤（エプレレノンについては、高血圧症の効能・効果に関するものに限る。）を一律に併用禁忌とする改訂が行われたところである。

今般、この改訂に関して、厚生労働省医薬局医薬安全対策課より独立行政法人医薬品医療機器

ⁱ 承認された効能・効果は次のとおり：「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」

総合機構（以下、「機構」）に対し、「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（令和6年9月13日付医薬安発0913第3号）により、ヨウ化カリウム製剤の内部被曝の予防・低減に係る効能・効果における両剤との併用禁忌の解除の可能性に関して、用法・用量等も踏まえ調査するよう依頼があった。このため、機構は、当該依頼に基づき、調査及び添付文書改訂の必要性の検討を行ったところである。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）の規定により、指名した。

Ⅲ. 機構における調査

1. 内部被曝の予防・低減に使用するヨウ化カリウム製剤について

1-1. ヨウ化カリウム製剤の必要性

「原子力災害対策指針」（原子力規制委員会、平成24年10月31日制定、令和6年9月10日全部改正）では、原子力災害時における医療体制等の整備の一つとして、安定ヨウ素剤の配布及び服用体制の整備が挙げられており、安定ヨウ素剤の服用について、以下のように記載されている。

「放射性ヨウ素は、身体に取り込まれると、甲状腺に集積し、数年から数十年後に甲状腺がん等を発症するリスクを上昇させる。また、年齢が低いほど、そのリスクが高い。このような放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝は、安定ヨウ素剤を適切なタイミングで服用することにより、予防又は低減させることが可能である。このため、放射線ヨウ素による甲状腺の内部被曝のおそれがある場合には、安定ヨウ素剤を適切なタイミングで服用できるよう、その準備をしておくことが必要である。」

1-2. ヨウ化カリウム製剤の用法・用量

ヨウ化カリウム製剤の添付文書における内部被曝の予防・低減に使用する場合の用法・用量は、「ヨウ化カリウムとして通常13歳以上には1回100mg、3歳以上13歳未満には1回50mg、生後1ヵ月以上3歳未満には1回32.5mg、新生児には1回16.3mgを経口投与する。」であり、また、用法・用量に関連する注意として「放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減の場合、国等の指示に従い投与すること。」と記載されている。

「安定ヨウ素剤の配布・服用に当たって」（以下、「安定ヨウ素剤解説書」）（原子力規制庁、平成25年7月19日作成、令和3年7月21日一部改正）において、安定ヨウ素剤の1回服用量として添付文書の内容が記載されており、服用回数は原則1回ⁱⁱとされている。

なお、ヨウ化カリウム製剤の内部被曝の予防・低減以外で使用する場合のヨウ化カリウムの用法・用量は、ヨード欠乏による甲状腺腫では1日0.3～1.0mgを1～3回に分割経口投与、甲状腺機能亢進症を伴う甲状腺腫では1日5～50mgを1～3回に分割経口投与、喀痰喀出困難・第三期梅毒では1回0.1～0.5gを1日3～4回経口投与であるが、内部被曝の予防・低減が原則1回の使

ⁱⁱ 複数回の服用をしなくてよいように住民の避難等の防護措置を講ずることを前提としているため。原則として、原子力規制委員会が再度の服用の必要性を判断し、その判断に基づき原子力災害対策本部又は地方公共団体からの指示があった場合のみ服用することとされている。

用であることとは異なり、一定期間継続的に使用される。

1-3. ヨウ化カリウム製剤中のカリウム量

内部被曝の予防・低減で使用するヨウ化カリウム製剤 1 回服用量中のカリウム量は、13 歳以上では 24mg、3 歳以上 13 歳未満では 12mg、生後 1 ヶ月以上 3 歳未満では 7.8mg、新生児では 3.9mg である。

エサキセレンおよびエプレレノンの併用禁忌に記載されているカリウム製剤 1 回服用量あたりのカリウム量等は、下表のとおりである。内部被曝の予防・低減で使用する場合のヨウ化カリウム製剤 1 回服用量中のカリウム量 24mg（13 歳以上の場合）は、他のカリウム製剤 1 回服用量中のカリウム量と比較すると 1/65～1/3 程度である。

表 エサキセレンおよびエプレレノンの併用禁忌に記載されているカリウム製剤のカリウム量

有効成分	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	酢酸カリウム
剤形	①散剤、②エリキシル剤、③徐放錠、④注射剤（補正用）、⑤注射剤（カリウム補給・補正用）	①錠剤、②細粒剤	①錠剤、②散剤、③注射剤	経口服液剤
効能・効果	①②⑤カリウム補給、低クロール性アルカローシス ③低カリウム血症の改善 ④⑤電解質補液の電解質補正	①②低カリウム状態時のカリウム補給	①②③カリウム補給	カリウム補給
用法・用量	①②1 日 2～10g を数回に分割し経口投与。 ③1 回 1200mg を 1 日 2 回食後経口投与。 ④電解質補液に添加して点滴静脈内注射するか、腹膜透析液に添加して腹腔内投与。 ⑤1 回 0.75～3g を適当な希釈剤で希釈し、静脈内注射。	①②1 回カリウム 10mEq 相当量 1 日 3～4 回経口投与。	①②1 日 0.9～2.7g を 3 回に分割経口投与。 ③1 回 1.71～5.14g を適当な希釈剤で希釈し、点滴静脈内注射。	1 日 5.7g を希釈溶液とし、3 回に分割経口投与。
1 回量中のカリウム量	①③262～1311mg ②629mg ④782mg（1 時間あたりの最大量） ⑤391～1564mg	①②391mg	①②68.5～617mg ③391～1174mg	757mg

- 表中の効能・効果及び用法・用量は簡略記載のため、承認された効能・効果及び用法・用量は電子添文を参照すること。
- 用法・用量は、成人の通常の用法・用量を記載している。また、用量は有効成分としての用量である。
- 1 回量中のカリウム量は、mEq 値の記載がある場合は 1mEq=39.1mg として算出し、mEq 値の記載がない場合は、1 回服用量 (mg) ×39.1÷分子量で算出した。また、用法・用量に 1 日服用回数が「数回」又は「3～4 回」と記載されている場合は、1 日 4 回として 1 回服用量を算出した。

また、安定ヨウ素剤解説書には、「日本食品標準成分表」（文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会、2015）を引用し、内部被曝予防・低減で使用する場合のヨウ化カリウム製剤 1 回服用量中のカリウム量 24mg（13 歳以上の場合）は、食品の可食部 100g 中に含まれる量と比較すると、食パン 1/4、バナナ 1/15、納豆 1/29～1/28、焼き芋 1/23、カツオ生食 1/18～1/16、焼きイワシ 1/15 と同量程度であり、適量の服用であれば健康影響が生じる可能性は極めて低いと記載されている。

2. 海外添付文書の記載状況

調査対象品目の海外添付文書の記載状況は以下のとおりである（別添2参照）。

<エサキセレン>

エサキセレンは海外で販売されていない。

<エプレレノン>

- 米国添付文書では、高血圧症の適応のみカリウム補給（potassium supplements）との併用が禁忌である。
- 欧州添付文書では、カリウム補給との併用は禁忌ではない。高カリウム血症のリスクのため、エプレレノン治療開始後のカリウム補給は推奨されない旨記載されている。

<ヨウ化カリウム>

- 米国添付文書において、エサキセレン又はエプレレノンとの併用に関する注意喚起の記載はない。
- 欧州添付文書においては、Interaction with other medicinal products and other forms of interactionの項に、アルドステロン拮抗薬ⁱⁱⁱと併用すると高カリウム血症が発生する可能性があるとして注意喚起されている。

3. ガイドライン等の記載状況

国内外の原子力災害時のヨウ化カリウムの服用に関するガイドラインにおいて、エサキセレン又はエプレレノンとヨウ化カリウムの併用や、併用による高カリウム血症発現に関する記載の有無を確認した。

- 「原子力災害における安定ヨウ素剤服用ガイドライン」（日本医師会、平成26年3月）には、治療中の者における相互作用の可能性がある薬剤としてカリウム貯留性利尿剤が挙げられており、相互作用に注意が必要な薬剤一覧表にカリウム貯留性利尿剤としてエプレレノンが記載されているが、原子力施設の事故に伴う安定ヨウ素剤の服用は原則1回に限られており、併用により重大な健康影響への懸念は少ないと考えられると記載されている。
- Iodine thyroid blocking: Guidelines for use in planning and responding to radiological and nuclear emergencies（WHO 2017）において、関連記載はない。
- 米国FDAのGuidance Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies（2001）において、関連記載はない。
- 米国FDAのGuidance for Industry. KI in Radiation Emergencies—Questions and Answers（2002）において、関連記載はない。
- 米国FDAのwebsiteに掲載されたFrequently Asked Questions on Potassium Iodide（KI）（2022/9/18最終確認日）において、関連記載はない。

ⁱⁱⁱ 現在は、診療ガイドライン等において、アルドステロン拮抗薬はミネラルコルチコイド受容体拮抗薬と表記されている。

IV. 調査結果を踏まえた機構の判断

1. ヨウ化カリウム製剤とエプレレノン、エサキセレノンの併用について

上記の「Ⅲ. 機構における調査」の結果を踏まえ、機構は、以下の点から、内部被曝の予防・低減にヨウ化カリウム製剤を使用する場合、エサキセレノン又はエプレレノンを使用中の患者でヨウ化カリウムの使用を一律に制限するのではなく、これらの薬剤との併用は併用注意とすることが適切と考える。

- 原子力災害により放射性物質が周辺環境に放出された場合、放射性ヨウ素による内部被曝の影響により数年から数十年後に甲状腺がん等を発症するリスクが上昇するとされていること。このような放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝は、ヨウ化カリウムを適切なタイミングで服用することにより予防することができること（「Ⅲ-1-1. ヨウ化カリウム製剤の必要性」参照）。
- ヨウ化カリウム製剤を内部被曝の予防・低減に使用する場合、その服用回数は他の適応及び他のカリウム製剤（カリウム補給等を目的とした製剤）と異なり原則1回であること。また、その場合の1回量中のカリウム含量は24mgと、他のカリウム製剤1回量中のカリウム量の1/3以下と少なく、また、食品と比べても高くないこと。これらにより、ヨウ化カリウム製剤を内部被曝の予防・低減に使用する場合、エサキセレノン又はエプレレノンとの併用による高カリウム血症のリスクは、他のカリウム製剤と比べ低いと考えられること（「Ⅲ-1-2. ヨウ化カリウム製剤の用法・用量」及び「Ⅲ-1-3. ヨウ化カリウム製剤中のカリウム量」参照）。
- 米国添付文書では、エプレレノンはカリウム補給との併用が禁忌とされているが、ヨウ化カリウム（放射線緊急時の甲状腺遮断剤）ではエプレレノンは併用禁忌とされていないこと。また、欧州添付文書では、エプレレノン及びヨウ化カリウム（放射線緊急時の甲状腺遮断剤）のいずれにおいても両剤は併用禁忌とされていないこと。なお、エサキセレノンは海外では販売されていない（「Ⅲ-2. 海外添付文書の記載状況」参照）。
- 原子力災害時のヨウ化カリウムの服用に関する国内外のガイドラインにおいて、エプレレノン又はエサキセレノンとヨウ化カリウムの併用を禁忌とする記載はないこと（「Ⅲ-3. ガイドライン等の記載状況」参照）。

V. 専門協議

1. ヨウ化カリウム製剤とエプレレノン、エサキセレノンの併用について

内部被曝の予防・低減にヨウ化カリウム製剤を使用する場合、エサキセレノン又はエプレレノンを使用中の患者でヨウ化カリウムの使用を一律に制限するのではなく、これらの薬剤との併用は併用注意とすることが適切と考える機構の判断は、全ての専門委員に支持された。

VI. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添3のとおり使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

別添 1

調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
エサキセレン	ミネプロ錠 1.25mg、同錠 2.5mg、同錠 5mg、同 OD 錠 1.25mg、同 OD 錠 2.5mg、同 OD 錠 5mg	第一三共株式会社	高血圧症	通常、成人にはエサキセレンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。
エプレレノン	セララ錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg 等	ヴィアトリス製薬合同会社等	<p>〈セララ錠 25mg・50mg・100mg〉 高血圧症</p> <p>〈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</p> <p>慢性心不全</p>	<p>〈高血圧症〉</p> <p>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。</p> <p>〈慢性心不全〉</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

ヨウ化カリウム	ヨウ化カリウム「日医工」	日医工株式会社	<p>○甲状腺腫（ヨード欠乏によるもの及び甲状腺機能亢進症を伴うもの）</p> <p>○下記疾患に伴う喀痰喀出困難 慢性気管支炎、喘息</p> <p>○第三期梅毒</p> <p>○放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減</p>	<p>〈甲状腺腫（ヨード欠乏によるもの）〉 ヨウ化カリウムとして1日0.3～1.0mgを1～3回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 〈甲状腺腫（甲状腺機能亢進症を伴うもの）〉 ヨウ化カリウムとして1日5～50mgを1～3回に分割経口投与する。この場合は適応を慎重に考慮すること。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 〈喀痰喀出困難（慢性気管支炎、喘息に伴うもの）、第三期梅毒〉 ヨウ化カリウムとして通常成人1回0.1～0.5gを1日3～4回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 〈放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減〉 ヨウ化カリウムとして通常13歳以上には1回100mg、3歳以上13歳未満には1回50mg、生後1ヵ月以上3歳未満には1回32.5mg、新生児には1回16.3mgを経口投与する。</p>
ヨウ化カリウム	ヨウ化カリウム丸50mg「日医工」	日医工株式会社	<p>○甲状腺腫（甲状腺機能亢進症を伴うもの）</p> <p>○下記疾患に伴う喀痰喀出困難 慢性気管支炎、喘息</p> <p>○第三期梅毒</p> <p>○放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減</p>	<p>〈甲状腺機能亢進症を伴う甲状腺腫〉 ヨウ化カリウムとして1日5～50mgを1～3回に分割経口投与する。この場合は適応を慎重に考慮すること。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 〈慢性気管支炎及び喘息に伴う喀痰喀出困難、第三期梅毒〉 ヨウ化カリウムとして通常成人1回0.1～0.5gを1日3～4回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 〈放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減〉</p>

				ヨウ化カリウムとして通常 13 歳以上には 1 回 100mg、3 歳以上 13 歳未満には 1 回 50mg、生後 1 ヶ月以上 3 歳未満には 1 回 32.5mg、新生児には 1 回 16.3mg を経口投与する。
ヨウ化カリウム	ヨウ化カリウム内服ゼリー16.3mg「日医工」、同ゼリー32.5mg「日医工」	日医工株式会社	放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減	ヨウ化カリウムとして通常 13 歳以上には 1 回 100mg、3 歳以上 13 歳未満には 1 回 50mg、生後 1 ヶ月以上 3 歳未満には 1 回 32.5mg、新生児には 1 回 16.3mg を経口投与する。

別添 2

海外添付文書等における関連記載の記載状況

エサキセレノン

米国添付文書 (USPI)	欧州添付文書 (SPC)
販売なし	販売なし

エプレレノン

米国添付文書 (USPI) (2023年7月版)	欧州添付文書 (SPC) (2022年12月8日版)
<p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <p><i>For Patients Treated for Hypertension</i></p> <p>INSPRA is contraindicated for the treatment of hypertension in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> concomitant administration of potassium supplements or potassium-sparing diuretics (e.g., amiloride, spironolactone, or triamterene) [see <i>Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.2), Drug Interactions (7), and Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. <p>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</p> <p>Advise patients receiving INSPRA:</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><i>Hyperkalaemia</i></p> <p>Consistent with its mechanism of action, hyperkalaemia may occur with plerenone. Serum potassium levels should be monitored in all patients at initiation of treatment and with a change in dosage. Thereafter, periodic monitoring is recommended especially in patients at risk for the development of hyperkalaemia, such as elderly patients, patients with renal insufficiency (see section 4.2) and patients with diabetes. The use of potassium supplements after initiation of eplerenone therapy is not recommended, due to an increased risk of hyperkalaemia. Dose reduction of eplerenone has been shown to decrease serum potassium levels. In one study, the addition of hydrochlorothiazide to eplerenone therapy has been shown to offset increases in serum potassium.</p>

<ul style="list-style-type: none"> Not to use potassium supplements or salt substitutes containing potassium without consulting the prescribing physician [<i>see Warnings and Precautions (5.1)</i>]. 	<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p><u>Pharmacodynamic interactions</u></p> <p><i>Potassium-sparing diuretics and potassium supplements</i></p> <p>Due to increased risk of hyperkalaemia, eplerenone should not be administered to patients receiving other potassium-sparing diuretics and potassium supplements (see section 4.3).</p> <p>Potassium-sparing diuretics may also potentiate the effect of anti-hypertensive agents and other diuretics.</p>
---	--

ヨウ化カリウム

米国添付文書 (USPI) (2023年8月版)	欧州添付文書 (2024年5月29日版)
関連記載なし	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Potassium salts should be given cautiously to patients with renal or adrenal insufficiency, acute dehydration or heatcramp.</p> <p>Care should be exercised if potassium salts are given concomitantly with potassium-sparing diuretics, as hyperkalaemia may result (see section 4.5).</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p> <p>Several drugs, such as captopril and enalapril can cause hyperkalaemia</p>

	<p>and this effect may be enhanced if potassium iodide is also administered.</p> <p>The effect of quinidine on the heart is increased by increased plasma concentration of potassium.</p> <p>Hyperkalaemia results from the interaction between potassium salts and potassium sparing diuretics such as amiloride or triamterene or aldosterone antagonists (see section 4.4).</p> <p>The effects of iodine and iodides on the thyroid may be altered by other compounds which may also have an effect on the thyroid, including amiodarone and lithium. The hypothyroid and goitrogenic effects of lithium carbonate and iodides can be additive if they are given concurrently.</p>
--	---