

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー

処方箋医薬品

エサキシセロン製剤

ミネブロ錠 1.25mg **ミネブロ OD錠 1.25mg**
ミネブロ錠 2.5mg **ミネブロ OD錠 2.5mg**
ミネブロ錠 5mg **ミネブロ OD錠 5mg**

MINNEBRO® TABLETS, OD TABLETS

剤形	素錠、素錠（口腔内崩壊錠）		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	ミネブロ錠 1.25mg・OD錠 1.25mg：1錠中にエサキシセロン 1.25mg を含有 ミネブロ錠 2.5mg・OD錠 2.5mg：1錠中にエサキシセロン 2.5mg を含有 ミネブロ錠 5mg・OD錠 5mg：1錠中にエサキシセロン 5mg を含有		
一般名	和名：エサキシセロン（JAN） 洋名：Esaxerenone（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日
	ミネブロ錠 1.25mg	2019年1月8日	2019年2月26日
	ミネブロ錠 2.5mg	2019年1月8日	2019年2月26日
	ミネブロ錠 5mg	2019年1月8日	2019年2月26日
	ミネブロ OD錠 1.25mg	2022年2月21日	2022年5月25日
	ミネブロ OD錠 2.5mg	2022年2月21日	2022年5月25日
	ミネブロ OD錠 5mg	2022年2月21日	2022年5月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp		

本 IF は 2023 年 8 月改訂（第 6 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
 専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



0114987081108302

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	3	12. その他	10
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	12
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	12
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	13
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	14
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	14
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	15
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	17
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	23
III. 有効成分に関する項目	6	2) 安全性試験	36
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	43
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	57
(2) 溶解性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	57
(3) 吸湿性	6	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	57
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	57
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	58
(6) 分配係数	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	58
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	58
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	59
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	64
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	65
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	65
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	65
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	65
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	69
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	69
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	71
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	71
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	71
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	71
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4) クリアランス	71	(1) 臨床使用に基づく情報	88
(5) 分布容積	72	(2) 非臨床試験に基づく情報	88
(6) その他	72		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	72	IX. 非臨床試験に関する項目	89
(1) 解析方法	72	1. 薬理試験	89
(2) パラメータ変動要因	72	(1) 薬効薬理試験	89
4. 吸収	72	(2) 安全性薬理試験	89
5. 分布	72	(3) その他の薬理試験	89
(1) 血液－脳関門通過性	72	2. 毒性試験	89
(2) 血液－胎盤関門通過性	72	(1) 単回投与毒性試験	89
(3) 乳汁への移行性	73	(2) 反復投与毒性試験	89
(4) 髄液への移行性	73	(3) 遺伝毒性試験	90
(5) その他の組織への移行性	73	(4) がん原性試験	90
(6) 血漿蛋白結合率	74	(5) 生殖発生毒性試験	90
6. 代謝	75	(6) 局所刺激性試験	91
(1) 代謝部位及び代謝経路	75	(7) その他の特殊毒性	91
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	75	X. 管理的事項に関する項目	92
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	75	1. 規制区分	92
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	75	2. 有効期間	92
7. 排泄	76	3. 包装状態での貯法	92
8. トランスポーターに関する情報	76	4. 取扱い上の注意	92
9. 透析等による除去率	76	5. 患者向け資材	92
10. 特定の背景を有する患者	76	6. 同一成分・同効薬	92
11. その他	78	7. 国際誕生年月日	92
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	79	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	92
1. 警告内容とその理由	79	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	93
2. 禁忌内容とその理由	79	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	93
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	79	11. 再審査期間	93
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	79	12. 投薬期間制限に関する情報	93
5. 重要な基本的注意とその理由	80	13. 各種コード	93
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	80	14. 保険給付上の注意	93
(1) 合併症・既往歴等のある患者	80	XI. 文 献	94
(2) 腎機能障害患者	81	1. 引用文献	94
(3) 肝機能障害患者	81	2. その他の参考文献	94
(4) 生殖能を有する者	81	XII. 参考資料	95
(5) 妊婦	81	1. 主な外国での発売状況	95
(6) 授乳婦	82	2. 海外における臨床支援情報	95
(7) 小児等	82	XIII. 備 考	96
(8) 高齢者	82	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	96
7. 相互作用	83	(1) 粉碎	96
(1) 併用禁忌とその理由	83	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	96
(2) 併用注意とその理由	84	2. その他の関連資料	96
8. 副作用	86		
(1) 重大な副作用と初期症状	86		
(2) その他の副作用	86		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	88		
10. 過量投与	88		
11. 適用上の注意	88		
12. その他の注意	88		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring	24 時間自由行動下血圧測定
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve up to time 24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	—
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DN	diabetic nephropathy	糖尿病性腎障害
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
eGFR _{creat}	estimated glomerular filtration rate creatinine	血清クレアチニンより算出した推定糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
JSH 2014	The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension	高血圧治療ガイドライン 2014
JSH 2019	The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension	高血圧治療ガイドライン 2019
LOCF	last observation carried forward	—
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
NGSP	national glycohemoglobin standardization program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OD	orally disintegrating	口腔内崩壊
PA	primary aldosteronism	原発性アルドステロン症
PAC	plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia 式で補正された QT 間隔
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RI	renal impairment	腎機能障害
SD	standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
T _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TQT	thorough QT	—
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積
V _{z/F}	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミネプロ錠（一般名：エサキセレノン）は、米国 Exelixis 社と第一三共株式会社との共同研究で見出された非ステロイド型のミネラルコルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor : MR）ブロッカー（拮抗薬）である。エサキセレノンは *in vitro* において高い MR 選択性を有し、アルドステロンによる MR 活性化に対して阻害活性を示すとともに、Dahl 食塩感受性高血圧ラットで昇圧抑制作用が確認されている。

高血圧症は心血管病の主要なリスク因子であり、慢性腎臓病又は末期腎障害の発症リスクを上昇させるといわれている。本邦での高血圧症の有病者数は約 4,300 万人（2010 年時点）と試算されており、人口の高齢化に伴いさらに増加することが予想されている。

高血圧症の治療は多くの場合、生活習慣の改善だけでは不十分で薬物治療が必要となる。高血圧治療ガイドライン（JSH）2014 では、カルシウム（Ca）拮抗薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker : ARB）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme : ACE）阻害薬、サイアザイド系利尿薬、 β 遮断薬が主要降圧薬とされているが、降圧薬 1 剤で降圧目標を達成することは多くの場合困難であるため、異なる作用機序を持つ降圧薬の併用が推奨されている。しかし、降圧薬の投与を受けても血圧が目標値に到達しないコントロール不良の高血圧症患者は一定数存在し、現状の高血圧治療にはアンメットメディカルニーズが存在する。

降圧薬の一つである MR 拮抗薬は、体液量の恒常性の維持に寄与するアルドステロンの作用に拮抗することによって降圧作用を示す。JSH2014 では、MR 拮抗薬は降圧薬治療の第一選択薬として推奨されていないものの、低レニン性高血圧に特に効果が期待でき、治療抵抗性高血圧に対して有用であるとされている。また心筋梗塞後や心不全を合併している高血圧症や、二次性高血圧である原発性アルドステロン症に対しての使用が推奨されている。さらに、近年 MR が関与する高血圧の病態が解明されつつあり、MR の活性化により高血圧を発症している患者に対しては、早期から MR 拮抗薬を投与することにより治療効果が期待できると考えられている。しかし、既存の MR 拮抗薬についてはアンメットメディカルニーズが存在するため、既存の MR 拮抗薬の利益を享受できない患者に対しても新たな治療の選択肢となる MR 拮抗薬の開発が望まれていた。ミネプロ錠の臨床開発では、本態性高血圧症患者を対象とした比較試験で、エプレレノンに対し降圧効果の非劣性が示された。長期投与試験では、52 週までの全期間を通して単剤及びレニン-アンジオテンシン（renin-angiotensin : RA）系阻害薬又は Ca 拮抗薬の併用下で降圧効果が認められ、忍容性は良好であった。また、中等度腎機能障害合併高血圧症及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者でも RA 系阻害薬との併用下で降圧効果が確認され、血清カリウム値の変動を含む忍容性は良好であった。さらに、Ⅲ度高血圧症患者、原発性アルドステロン症患者でも降圧効果が確認された。以上の経緯を踏まえ、ミネプロ錠 1.25mg、2.5mg 及び 5mg の製造販売承認申請を行い、2019 年 1 月に高血圧症を効能又は効果として承認を取得した。

高血圧症患者の多くは 65 歳以上の高齢者であり、今後高齢化が進行し高齢患者数が増加することを鑑みると、高齢者の嚥下困難等に起因する服薬アドヒアランスの低下がさらに問題となり得る。服薬アドヒアランス向上に有用と考えられる剤形として、口腔内崩壊錠（orally disintegrating tablet : OD 錠）がある。OD 錠は口腔内で速やかに崩壊し、水なしでも服用可能なため、日常生活動作が制限されている患者や、嚥下が困難な患者も服薬しやすい剤形と考えられる。そこで、OD 錠が患者の服薬アドヒアランス向上と安定した治療効果の発揮に有用と判断し、ミネプロ OD 錠の剤形追加申請を行い、2022 年 2 月に製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、MR に選択的に結合し、MR の活性化を阻害する (*in vitro*) (「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- (2) 本態性高血圧症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、本剤 2.5mg 群のエプレレノン 50mg 群に対する降圧効果の非劣性が検証された (「V.治療に関する項目」参照)。
- (3) 本剤は、本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験において、52 週までの全期間を通して単剤及び RA 系阻害薬又は Ca 拮抗薬との併用下で降圧効果を示した (「V.治療に関する項目」参照)。
- (4) 本剤は、中等度腎機能障害を合併した高血圧症患者を対象とした試験において、RA 系阻害薬との併用下で低用量から漸増投与することにより降圧効果を示した (「V.治療に関する項目」参照)。
- (5) 本剤は、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象とした試験において、RA 系阻害薬との併用下で低用量から漸増投与することにより降圧効果を示した (「V.治療に関する項目」参照)。
- (6) 本剤は、原発性アルドステロン症を合併した高血圧症患者に対して、降圧効果を示した (「V.治療に関する項目」参照)。
- (7) 重大な副作用として、高カリウム血症があらわれることがある (「VIII.安全性 (使用上の注意等)に関する項目」参照)。

3. 製品の製剤学的特性

ミネプロ OD 錠は水なしでも水ありでも服用可能な剤形であり、ミネプロ錠との生物学的同等性が確認されている (「VII.薬物動態に関する項目」参照)。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：ミネプロ 適正使用ガイド (高カリウム血症関連) ・患者向け資料：ミネプロを服用される患者さんへ (「XIII.2.その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
高カリウム血症	腎機能障害	腎機能障害患者での安全性
低血圧関連事象		アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者での安全性
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査（適正使用状況及び高カリウム血症発現状況の確認）
製造販売後データベース調査（対照薬と比較した高カリウム血症発現割合の評価）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（ミネプロ 適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（ミネプロを服用される患者さんへ）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ミネブロ®錠 1.25mg

ミネブロ®錠 2.5mg

ミネブロ®錠 5mg

ミネブロ®OD錠 1.25mg

ミネブロ®OD錠 2.5mg

ミネブロ®OD錠 5mg

(2)洋名

MINNEBRO® TABLETS 1.25mg

MINNEBRO® TABLETS 2.5mg

MINNEBRO® TABLETS 5mg

MINNEBRO® OD TABLETS 1.25mg

MINNEBRO® OD TABLETS 2.5mg

MINNEBRO® OD TABLETS 5mg

(3)名称の由来

薬効分類名「ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー」より「ミネブロ」と命名した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

エサキセレノン (JAN)

(2)洋名(命名法)

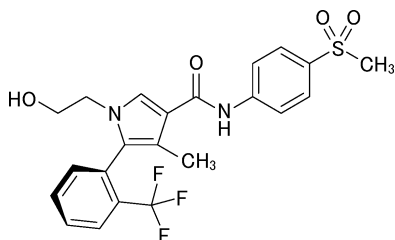
Esaxerenone (JAN)

esaxerenone (INN)

(3)ステム

アルドステロン拮抗作用を持つスピロラクトン誘導体：-renone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S

分子量：466.47

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-3150

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

1,3-ジメチル-2-イミダズリジノン、アセトニトリル、及びメタノールに溶けやすく、エタノール及び水/アセトニトリル混液（1：1）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：187℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：10.53

[ADMET Predictor™による計算値]

(6) 分配係数

log D = 3.4 (pH7)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリエチレン袋二重/樹脂ドラム	36 ヶ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	褐色ガラス瓶（密栓）	2 ヶ月	規格内
	温度・湿度	40℃/75%RH	ガラス製シャーレ（開放）	2 ヶ月	規格内
	光	2000lx (D65 ランプ) 25℃/60%RH	ガラス製シャーレ（開放）	120 万 lx・h (≥200W・h/m ²)	規格内

試験項目：性状、類縁物質、エナンチオマー、含量、粒子径

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（ATR法）」による

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ミネプロ錠 1.25mg・錠 2.5mg・錠 5mg：素錠

ミネプロ OD 錠 1.25mg・OD 錠 2.5mg・OD 錠 5mg：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ミネプロ 錠 1.25mg	素錠	微黄白色			
			6.6	約 3.2	約 100
ミネプロ 錠 2.5mg	素錠 (割線入)	微黄白色			
			8.1	約 4.1	約 200
ミネプロ 錠 5mg	素錠 (割線入)	微赤白色			
			8.1	約 4.1	約 200
ミネプロ OD 錠 1.25mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	微黄白色			
			6.5	約 3.1	約 87
ミネプロ OD 錠 2.5mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	微黄白色			
			8.0	約 4.0	約 174
ミネプロ OD 錠 5mg	素錠 (口腔内崩壊錠) (割線入)	微赤白色			
			8.0	約 4.0	約 174

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ミネプロ錠 1.25mg	1錠中 エサキセレン 1.25mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄
ミネプロ錠 2.5mg	1錠中 エサキセレン 2.5mg	
ミネプロ錠 5mg	1錠中 エサキセレン 5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄
ミネプロOD錠 1.25mg	1錠中 エサキセレン 1.25mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄
ミネプロOD錠 2.5mg	1錠中 エサキセレン 2.5mg	
ミネプロOD錠 5mg	1錠中 エサキセレン 5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

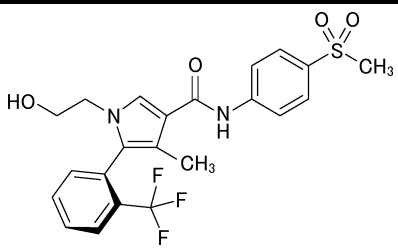
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

名称	化学名	構造式
(M)-CS-3150 (エナンチオマー)	(5 <i>M</i>)-1-(2-Hydroxyethyl)- <i>N</i> -[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	

6. 製剤の各種条件下における安定性

ミネブロ錠 1.25mg・錠 2.5mg・錠 5mg

		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		25°C/60%RH	PTP	36 ヶ月	規格内
加速試験		40°C/75%RH	PTP	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	60°C	ガラス瓶密栓	2 ヶ月	2 ヶ月時点でエナンチオマー増加（規格外）
	温度・湿度	40°C/75%RH	ガラス製シャーレ（開放）	6 ヶ月	規格内
	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	ガラス製シャーレ（開放） PTP	120 万 lx・h ($\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$)	規格内

試験項目：性状、溶出性、含量、エナンチオマー

ミネブロ OD 錠 1.25mg・OD 錠 2.5mg・OD 錠 5mg

		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		25°C/60%RH	PTP/アルミ袋	36 ヶ月	規格内
加速試験		40°C/75%RH	PTP/アルミ袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50°C	ガラス瓶密栓	2 ヶ月	規格内
	温度・湿度	40°C/75%RH	ガラス製シャーレ（開放）	3 ヶ月	規格内
	光	2000lx (D65 ランプ) 25°C/60%RH	ガラス製シャーレ（開放）	120 万 lx・h ($\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$)	規格内

試験項目：性状、崩壊性、溶出性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

<ミネプロ錠 1.25mg>

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

<ミネプロ錠 2.5mg>

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

<ミネプロ錠 5mg>

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

<ミネプロ OD 錠 1.25mg>

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

<ミネプロ OD 錠 2.5mg>

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

<ミネプロ OD 錠 5mg>

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

〔解説〕

国内で実施した臨床試験において、本剤は、Ⅰ度又はⅡ度の本態性高血圧症患者に加え、Ⅲ度高血圧症患者、原発性アルドステロン症患者、並びに中等度腎機能障害又はアルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症患者にも良好な降圧効果を示したことから、効能又は効果を「高血圧症」と設定した。

Ⅰ度又はⅡ度の本態性高血圧症患者：

第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）（CS3150-A-J301）^{1,2)}

Ⅰ度又はⅡ度の本態性高血圧症患者を対象とした、エプレレノン（投与量：50mg）対照の二重盲検比較試験では、2.5mgを1日1回12週間投与したとき、降圧効果に関してエプレレノンに対する非劣性が検証された。

長期投与試験（CS3150-A-J302）^{3,4)}

Ⅰ度又はⅡ度の本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験で、2.5mgを開始用量として4週以降に5mgに増量する任意漸増投与とした結果、52週を通して安定した降圧効果の持続が確認された。また、12週時点の座位血圧は、本剤単独投与時と他の基礎降圧薬〔レニン-アンジオテンシン（RA）系阻害薬あるいはカルシウムチャンネル（Ca）拮抗薬〕の併用時のいずれも、観察期と比較して有意に低下し、降圧効果に差は認められなかった。

特別な患者集団：

Ⅲ度高血圧症患者（CS3150-A-J304）^{5,6)}

Ⅲ度高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、2.5mgを開始用量として2週以降に5mgに増量する任意漸増投与とした。投与終了時（8週）の座位血圧は観察期に比べ収縮期及び拡張期血圧ともに有意に低下し、良好な降圧効果を示した。

中等度腎機能障害のある高血圧症患者（CS3150-A-J305）^{7,8)}

中等度腎機能障害（ $30 \leq eGFR_{creat} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）のある高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（RA系阻害薬との併用）では、1.25mgを開始用量とし、患者の反応に基づく2.5～5mgへの任意漸増投与とした。投与終了時（12週）の座位血圧は、収縮期及び拡張期血圧ともに観察期と比較して有意な低下を示し、座位血圧の変化量はⅠ度又はⅡ度の本態性高血圧症患者を対象とした固定用量での試験結果と同程度であり、良好な降圧効果を示した。

アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併する高血圧症患者（CS3150-A-J306）^{9,10)}

アルブミン尿（尿中アルブミン/クレアチニン比〔UACR〕30mg/g・Cr以上）を有する2型糖尿病を合併する高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（RA系阻害薬との併用）では、1.25mgを開始用量とし、患者の反応に基づく2.5～5mgへの任意漸増とした。投与終了時（12週）の座位血圧は、収縮期及び拡張期血圧ともに観察期と比較して有意な低下を示し、座位血圧の変化量はⅠ度又はⅡ度の本態性高血圧症患者を対象とした固定用量での試験結果と同程度であり、良好な降圧効果を示した。

原発性アルドステロン症患者（CS3150-A-J307）^{11,12)}

原発性アルドステロン症を合併した高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、2.5mg を開始用量として2週以降に5mg に増量する任意漸増投与とした。投与終了時（12週）の座位血圧は観察期に比べ収縮期及び拡張期血圧ともに有意に低下し、良好な降圧効果を示した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

国内で実施した本剤の臨床試験の成績に基づき設定した。

I度又はII度の本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相試験（用量設定試験）（CS3150-A-J203）^{13,14)}で、1.25mg、2.5mg、及び5mg の投与量と降圧効果（12週間投与後のトラフ時座位血圧の変化量^{注1)}）には直線的な用量反応関係が認められ、2.5mg 及び5mg の投与量ではプラセボに対して有意な血圧低下が認められた（ $P < 0.001$ ）。

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

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

注2) mean±SD

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

また、I度又はII度の本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）（CS3150-A-J301）^{1,2)}では、降圧効果に関して本剤2.5mg のエプレレノン（50mg）に対する非劣性が検証されるとともに、本剤5mg は2.5mg に対して有意な降圧効果を示した。

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

注1) mean±SD

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

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与中に血清カリウム値が 5.0mEq/L を超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/L 以上の場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L 以上の場合には直ちに中止すること。[11.1.1 参照]

7.2 中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満）のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25mg を 1 日 1 回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から 4 週間以降を目安に 2.5mg を 1 日 1 回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。臨床試験で実施された血清カリウム値及び eGFR に基づく調節については「17.臨床成績」の項を参照すること。[9.1.1、9.2.2、17.1.5、17.1.6 参照]

解説：

7.1 国内で実施した臨床試験では、本剤の作用機序を踏まえ臨床的に重要と考えた血清カリウム値の管理基準として、5.1mEq/L 未満（RA 系阻害薬を併用している場合は 4.8mEq/L 未満）である場合に増量を可とすること、及び 5.5mEq/L 以上を連続 2 回又は 6.0mEq/L 以上を示した場合は投与を中止することと規定して試験を実施した。その結果、症状を伴う血清カリウム値の上昇は認められず、患者の安全性の確保が可能であった。一方で、血清カリウム値が 5.1mEq/L 以上かつ 5.5mEq/L 未満を示した患者でエサキセレンの用量を変更せずに投与を継続することにより、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した患者が少数ながら認められた。そのため、「本剤の投与中に血清カリウム値が 5.0mEq/L を超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/L 以上の場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L 以上の場合には直ちに中止すること。」と設定した。

本剤はアルドステロンの MR への結合を阻害し血圧を降下させ、同時に尿中へのカリウム排泄促進も抑制されるため、血中のカリウム濃度が上昇し、高カリウム血症が発現する可能性が考えられる。血清カリウム値の上昇がみられた場合には、血清カリウム値及び患者の状態に応じて、本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

7.2 中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満）のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、血清カリウム値上昇が発現するリスクが高いと考えられるため、低用量（1.25mg）からの漸増投与が必要である。

中等度の腎機能障害のある患者

血中カリウム増加の有害事象発現率及び血清カリウム高値を示した患者の割合は、RA 系阻害薬を併用した場合、正常又は軽度腎機能障害（eGFR_{creat} が 60mL/min/1.73m²以上）の高血圧症患者と比較して、中等度腎機能障害のある高血圧症患者で高い傾向がみられた。しかし、血清カリウム高値を示した患者の血清カリウム値の上昇は一時的で持続的な上昇は認められず、投与中止に至ることなく投与が継続された。

アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者

本態性高血圧症患者（糖尿病を合併している場合は UACR 30mg/g・Cr 未満）と比較して、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者で有害事象発現率に明らかな違いは認められず、また、高カリウム血症発現リスクが顕著に高まる傾向は認められなかった。UACR（300mg/g・Cr 未満と 300mg/g・Cr 以上）と有害事象発現率及び血清カリウム高値を示した患者の割合にも、明確な関係は認められなかった。一方、腎機能別にみると、血中カリウム増加を含む有害事象の発現率は eGFR_{creat} が 60mL/min/1.73m²以上の患者と比較して、eGFR_{creat} が 60mL/min/1.73m²未満の患者で高く、中等度の腎機能障害のある高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験でみられた傾向と同様であった。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

開発相	試験番号 試験略名	実施国	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料 区分
第 I 相 臨床薬理	CS3150-A-J103* 食事の影響 (50mg)	日本	健康成人男性 (14 例)	2-way クロスオーバー法により、エサキセレン (50mg) を空腹時又は食後に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	評価
	CS3150-A-J112 生物学的利用率 及び食事の影響	日本	健康成人男性 (24 例)	エサキセレン 5mg を単回経口投与時の生物学的利用率及び薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	評価
	CS3150-A-J101* 第 I 相単回投与	日本	健康成人男性 (48 例)	プラセボを対照薬とした二重盲検試験による、エサキセレンを単回経口投与したときの安全性、薬物動態、及び薬力学の検討	評価
	CS3150-A-J102 第 I 相反復投与	日本	健康成人男性 (40 例)	プラセボを対照薬とした二重盲検試験による、エサキセレンを 10 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態、及び薬力学の検討	評価
	CS3150-A-U105 マスバランス	米国	健康成人男性 (6 例)	¹⁴ C-エサキセレン単回経口投与後のマスバランスの検討	参考
	CS3150-A-U104* 人種間 PK 比較	米国	健康成人 (24 例、うち 日本人：12 例)	白人健康被験者及び日本人健康被験者を対象としたエサキセレン 20mg を単回経口投与後の薬物動態の比較検討	参考
	CS3150-A-J109 肝機能低下者 PK	日本	肝機能障害患者 (18 例)	エサキセレン 2.5mg を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす肝機能障害の影響の検討	評価
	CS3150-A-J107 ミダゾラム DDI	日本	健康成人男性 (28 例)	エサキセレンを 14 日間反復経口投与が、CYP3A4 基質であるミダゾラムを経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響の検討	評価
	CS3150-A-J108 イトラコナゾール DDI	日本	健康成人男性 (20 例)	イトラコナゾールの反復経口投与がエサキセレンの薬物動態に及ぼす影響の検討	評価
	CS3150-A-J110 アムロジピン DDI	日本	健康成人男性 (①24 例 ②20 例)	アムロジピンの反復経口投与がエサキセレンの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響 (①)、及びエサキセレンの反復経口投与がアムロジピンの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響 (②) の検討	評価
	CS3150-A-J111 ジゴキシン・リファンピシン DDI	日本	健康成人男性 (①20 例 ②12 例)	エサキセレンの反復経口投与がジゴキシン反復経口投与後の定常状態の薬物動態に及ぼす影響 (①)、及びリファンピシンの反復経口投与がエサキセレンの単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響 (②) の検討	評価
	CS3150-A-U106 TQT	米国	健康成人 (55 例)	エサキセレン 10mg(治療用量)又は 40mg(過量)を単回経口投与時の QTc に及ぼす影響の検討	評価
	第 II 相	CS3150-A-J201 用量探索 P2	日本	本態性高血圧症患者 (164 例)	エサキセレンを投与したときの降圧効果、薬力学、及び安全性の、エプレレノンを参照薬とした探索的検討
CS3150-A-J203 用量設定		日本	本態性高血圧症患者 (426 例)	エサキセレンの至適用量の検討を目的に、エサキセレン 1.25mg、2.5mg、5mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの降圧効果について、用量反応性及びプラセボに対する優越性及び安全性を検討する無作為化二重盲検並行群間比較試験	評価
CS3150-A-J206 中等度 RI 合併 P2		日本	中等度 RI 合併高血圧症 患者 (33 例)	エサキセレンを 12 週間投与したときの中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に対する有効性及び安全性の探索的検討	評価

開発相	試験番号 試験略名	実施国	対象被験者 (症例数)	試験概要	資料 区分
第Ⅲ相	CS3150-A-J301 比較 P3	日本	本態性高血圧症患者 (1001 例)	エサキセレン 2.5mg を 1 日 1 回 12 週間 投与したときのエプレレン 50mg 投与に 対する降圧効果の非劣性を検証する、無作 為化二重盲検並行群間比較試験	評価
	CS3150-A-J302 長期投与	日本	本態性高血圧症患者 (368 例)	エサキセレン 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回、単独長期投与並びに Ca 拮抗薬又はレニ ン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬のい ずれかと併用長期投与したときの降圧効 果、薬力学、及び安全性の検討	評価
	CS3150-A-J305 中等度 RI 合併 P3	日本	中等度 RI 合併高血圧症 患者 (58 例)	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 又はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻 害薬の併用下で、エサキセレンを 12 週間 投与したときの中等度腎機能障害を合併す る高血圧症患者に対する有効性及び安全性 の検討	評価
	CS3150-A-J306 DN 合併 P3	日本	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した 高血圧症患者 (51 例)	ARB 又は ACE 阻害薬の併用下で、エサキ セレンを 12 週間投与したときのアルブ ミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血 圧症患者に対する有効性及び安全性の検討	評価
	CS3150-A-J304 Ⅲ度高血圧 P3	日本	Ⅲ度の高血圧症患者 (20 例)	エサキセレンを 1 日 1 回 8 週間投与した ときのⅢ度高血圧症患者に対する有効性及 び安全性の検討	評価
	CS3150-A-J307 PA 対象 P3	日本	PA 患者 (44 例)	エサキセレンを 12 週間投与したときの 原発性アルドステロン (PA) 患者に対する 有効性及び安全性の検討	評価
	CS3150-A-J303* 探索的 P3	日本	本態性高血圧症患者 (40 例)	オルメサルタン メドキシミルを対照とし た、降圧効果と背景因子との関連性の探索 的検討	評価

*本インタビューフォームに掲載していない試験

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与時の血漿中薬物濃度 (CS3150-A-J112) ^{15,16)}

健康成人男性 24 例に、3 剤 3 期のクロスオーバー法にてエサキセレン 5mg を空腹時あるいは食後に単回経口投与、又は単回静脈内投与し、安全性及び薬物動態 (食事の影響及び生物学的利用率) を検討した。投与中止に至った副作用は、空腹時経口投与時の失神寸前の状態 1 例 (重篤度: 中等度) であり処置により消失した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」参照。

2) 反復投与時の血漿中薬物濃度 (CS3150-A-J102) ¹⁷⁾

健康成人男性 40 例に、プラセボを対照薬としてエサキセレン 10、20、50、又は 100mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。副作用の発現率は、エサキセレン 10mg 群 12.5% (1/8 例)、20mg 群 37.5% (3/8 例)、50mg 群 12.5% (1/8 例)、及び 100mg 群 50% (4/8 例) で、その内訳はアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (10mg 群 1 例、20mg 群 2 例、50mg 群 1 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (10mg 群 1 例、20mg 群 1 例、50mg 群 1 例)、C-反応性蛋白増加 (20mg 群 1 例、100mg 群 1 例)、血中カリウム増加、血中尿酸増加、浮動性めまい、及び発疹 (100mg 群各 1 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

3) 肝機能障害患者での血漿中薬物濃度 (CS3150-A-J109) ^{18,19)}

軽度及び中等度肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）各 6 例に、エサキセレノン 2.5mg を食後に単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。副作用は、中等度肝機能障害患者群で肝性脳症（重症度：重度）及び頭痛（重症度：軽度）が同一患者で認められたが、その後の処置によって消失した。死亡例は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照。

4) 薬物相互作用

① イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤） (CS3150-A-J108) ^{20,21)}

健康成人男性 20 例に、エサキセレノン 2.5mg をイトラコナゾール 200mg（投与 1 日目は 1 日 2 回、以降 1 日 1 回）と併用投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。副作用及び重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」参照。

② リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）及びジゴキシン (CS3150-A-J111) ^{21,22)}

健康成人男性 12 例に、エサキセレノン 5mg をリファンピシン 600mg（1 日 1 回）と併用投与したとき、並びに健康成人男性 20 例に、ジゴキシン 0.25mg（1 日 1 回）にエサキセレノン 5mg（1 日 1 回）と併用投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。エサキセレノンとリファンピシンを併用投与したとき及びエサキセレノンとジゴキシンを併用投与したときに有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」参照。

③ アムロジピン (CS3150-A-J110)

健康成人男性 24 例に、アムロジピン 10mg 反復経口投与下（1 日 1 回）でエサキセレノン 2.5mg を投与したとき、並びに健康成人男性 20 例に、エサキセレノン 5mg 反復経口投与下（1 日 1 回）でアムロジピン 2.5mg を投与したときの安全性及び薬物動態をそれぞれ検討した。アムロジピン反復投与とエサキセレノンの併用、及びエサキセレノン反復投与とアムロジピンの併用は、副作用及び重篤な有害事象は認められなかった。薬物動態の成績は、「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」参照。

5) Thorough QTc 試験 (CS3150-A-U106) (外国人データ)

健康成人 55 例に、エサキセレノン 10mg 又は 40mg を空腹時単回経口投与したときの安全性（臨床で想定される曝露量及びそれを超える曝露量が心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響を含む）及び薬物動態を検討した。QTcF（Fridericia 式により補正した QT 間隔）に対して、エサキセレノンに濃度依存的な延長作用はなかった。副作用は、10mg 投与時 1.9%（1/52 例）で腹痛 1 例、40mg 投与時 3.8%（2/53 例）で腹部膨満及び腹痛の各 1 例に認められた。エサキセレノンの曝露量は、10mg 投与と比較して 40mg で約 4 倍に増加したが、 $t_{1/2}$ 、CL/F（見かけの全身クリアランス）、及び V_z/F （見かけの終末相分布容積）に投与量による差は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

(3)用量反応探索試験

1) 国内第Ⅱ相試験（本態性高血圧症患者を対象としたエサキセレノンの有効性、安全性の探索的試験）
（CS3150-A-J201）

方法

目的	本態性高血圧症患者を対象に、エサキセレノンを投与したときの降圧効果、薬力学、及び安全性を、エプレレノンを参照薬として探索的に検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、5群並行群間比較試験
対象	以下の基準を満たすⅠ度・Ⅱ度*の本態性高血圧症患者（20歳以上70歳以下）164例 [座位血圧] 観察期の最終2時点（原則として観察期3週時と観察期終了時）の血圧の平均値が、収縮期血圧で140mmHg以上180mmHg未満かつ拡張期血圧で90mmHg以上110mmHg未満 観察期の最終2時点（原則として観察期3週時と観察期終了時）の血圧の変動幅が、収縮期血圧で30mmHg以内かつ拡張期血圧で15mmHg以内 [ABPM（24時間自由行動下血圧測定）による血圧] 観察期3週時以降のABPMによる24時間血圧が、収縮期血圧で130mmHg以上かつ拡張期血圧で80mmHg以上 ※高血圧治療ガイドライン（JSH）2009、JSH2014における高血圧の基準 Ⅰ度高血圧：収縮期血圧140mmHg以上160mmHg未満かつ/又は拡張期血圧90mmHg以上100mmHg未満 Ⅱ度高血圧：収縮期血圧160mmHg以上180mmHg未満かつ/又は拡張期血圧100mmHg以上110mmHg未満
方法	エサキセレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、10mg 又はエプレレノン 50mg（2週間投与で効果不十分の場合は100mgへ増量）を1日1回6週間、朝食後に経口投与した。 投与スケジュール 
主な除外基準	・二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 ・脳心血管系疾患を有する患者 ・観察期の臨床検査でいずれかに該当（AST、ALTのいずれかが100IU/L以上、eGFR _{creat} が60mL/min/1.73m ² 未満、HbA1c（NGSP値）が8.4%以上、血清カリウム値が3.5mEq/L未満又は5.1mEq/L以上）した患者 ・起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 ・糖尿病患者もしくは糖尿病の治療を受けている患者
評価項目	主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差 観察期基準血圧値：原則として観察期3週時と終了時の血圧の平均値 投与終了時血圧値：原則として治療期5週時と6週時の血圧の平均値 副次評価項目：ABPMによる24時間血圧の観察期と投与終了時の差 安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値の観察期終了時から治療期終了時の変化量、高カリウム血症（血清カリウム値が5.5mEq/L以上）の発現率
解析計画	有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を対象として同様の解析を行った。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。」である。

患者背景

	エサキセレン				エブレレン (n = 30)	
	1.25mg (n = 34)	2.5mg (n = 30)	5mg (n = 33)	10mg (n = 33)		
男性	26 (76.5)	24 (80.0)	25 (75.8)	22 (66.7)	23 (76.7)	
女性	8 (23.5)	6 (20.0)	8 (24.2)	11 (33.3)	7 (23.3)	
年齢 (歳)	54.9±7.85	57.3±7.99	54.6±8.58	55.7±7.86	56.3±6.64	
64歳以下	30 (88.2)	24 (80.0)	28 (84.8)	28 (84.8)	27 (90.0)	
65歳以上	4 (11.8)	6 (20.0)	5 (15.2)	5 (15.2)	3 (10.0)	
体重 (kg)	72.30±11.533	67.18±10.013	70.35±11.610	70.43±13.991	67.72±12.341	
BMI	25.92±3.513	24.32±2.898	25.21±3.458	25.56±4.237	24.07±3.028	
高血圧に対する 前治療薬 (観察期開始前 4週間以内)	なし	16 (47.1)	9 (30.0)	11 (33.3)	14 (42.4)	9 (30.0)
1剤	8 (23.5)	11 (36.7)	12 (36.4)	4 (12.1)	8 (26.7)	
2剤	9 (26.5)	9 (30.0)	9 (27.3)	13 (39.4)	12 (40.0)	
3剤以上	1 (2.9)	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (3.3)	
I度高血圧	19 (55.9)	17 (56.7)	19 (57.6)	18 (54.5)	15 (50.0)	
II度高血圧	15 (44.1)	13 (43.3)	14 (42.4)	15 (45.5)	15 (50.0)	
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	153.8±7.43	154.5±8.48	153.6±9.00	153.4±8.71	155.2±8.15	
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	98.1±5.27	96.2±4.29	95.7±4.88	97.7±4.65	97.1±4.68	
収縮期血圧 (24時間血圧) (mmHg)	159.1±9.58	156.7±12.32	157.6±12.72	158.0±11.25	156.8±9.00	
拡張期血圧 (24時間血圧) (mmHg)	100.4±6.84	98.1±7.01	97.9±6.60	99.9±9.18	99.2±5.70	
PAC (pg/mL)	121.4±40.29	114.8±45.70	111.0±44.42	116.6±40.52	113.9±42.91	
PRA (ng/mL/hr)	1.17±1.340	1.23±1.079	0.81±0.822	1.26±1.042	1.14±1.222	
合併症	30 (88.2)	27 (90.0)	28 (84.8)	27 (81.8)	24 (80.0)	
高脂血症	19 (55.9)	17 (56.7)	22 (66.7)	17 (51.5)	13 (43.3)	
高尿酸血症	6 (17.6)	11 (36.7)	4 (12.1)	8 (24.2)	9 (30.0)	
eGFRcreat * (mL/min/1.73m ²)	79.20±11.783 (n=34)	79.67±10.703 (n=32)	81.17±10.975 (n=34)	82.41±13.471 (n=33)	77.75±9.637 (n=31)	
血清カリウム値* (mEq/L)	4.06±0.338 (n=34)	4.12±0.335 (n=32)	4.08±0.318 (n=34)	4.08±0.370 (n=33)	4.14±0.285 (n=31)	

例数 (%) 又は mean±SD * 安全性解析対象集団

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性、

eGFRcreat : 血清クレアチニンより算出した推定糸球体濾過量

結果

有効性

[主要評価項目]

FASにおける収縮期血圧の観察期からの変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差）の平均値は、エサキセレノン 1.25mg 群で-10.1mmHg、2.5mg 群で-15.6mmHg、5mg 群で-17.2mmHg、及び 10mg 群で-19.2mmHg であった。また、拡張期血圧の変化量の平均値は、エサキセレノン 1.25mg 群で-5.1mmHg、2.5mg 群で-8.1mmHg、5mg 群で-8.2mmHg、及び 10mg 群で-8.8mmHg であった。エサキセレノン群では、収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値は、投与量が増加するほど大きな値を示した。エプレレノン群の収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値は、ともにエサキセレノン 1.25mg 群と 2.5mg 群の間の値であった。

座位血圧測定値及び観察期からの変化量（FAS）

		エサキセレノン				エプレレノン (n = 30)
		1.25mg (n = 34)	2.5mg (n = 30)	5mg (n = 33)	10mg (n = 33)	
収縮期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	153.8±7.43	154.5±8.48	153.6±9.00	153.4±8.71	155.2±8.15
	投与終了時血圧値	143.7±9.01	138.9±8.33	136.4±12.30	134.2±10.76	142.3±9.11
	観察期からの変化量	-10.1±8.42	-15.6±9.93	-17.2±12.10	-19.2±11.96	-12.9±7.63
拡張期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	98.1±5.27	96.2±4.29	95.7±4.88	97.7±4.65	97.1±4.68
	投与終了時血圧値	93.0±7.26	88.1±6.10	87.5±9.77	88.9±8.74	90.6±5.94
	観察期からの変化量	-5.1±5.28	-8.1±4.22	-8.2±7.76	-8.8±7.02	-6.4±5.19

mean±SD

安全性

副作用の発現率は、エサキセレノン 5mg 群 5.9% (2/34 例)、10mg 群 12.1% (4/33 例)、エプレレノン群 3.2% (1/31 例) であり、エサキセレノン 1.25mg 群及び 2.5mg 群では認められなかった。その内訳は、血中カリウム増加がエサキセレノン 5mg 群 1 例 (2.9%) 及び 10mg 群 4 例 (12.1%)、血中尿酸増加がエサキセレノン 5mg 群 1 例 (2.9%) 及びエプレレノン群 1 例 (3.2%) であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象としたエサキセレノンの有効性及び安全性の探索的検討試験）（CS3150-A-J206）

方法

目的	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、エサキセレノンの有効性及び安全性を、非盲検漸増法によって探索的に検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増（血清カリウム値、eGFRcreat [※] 、及び医師判断に基づく増量） ※ eGFRcreat：血清クレアチニンから算出した推定糸球体濾過量
対象	中等度腎機能障害（ $30 \leq \text{eGFRcreat} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を合併する、以下の基準を満たす高血圧症患者（20歳以上80歳以下）33例 [座位血圧] 観察期1週時及び観察期終了時の血圧が、収縮期血圧で140mmHg以上180mmHg未満かつ拡張期血圧で80mmHg以上110mmHg未満 観察期の上記2時点の血圧の差が、収縮期血圧で30mmHg以内かつ拡張期血圧で15mmHg以内
方法	エサキセレノンの初回投与量を1.25mgとし、治療期4週時及び8週時に被験者の状態に基づいて2.5mg又は5mgへの増量を検討した。エサキセレノンは、1日1回12週間、朝食後に経口投与した。 <div style="text-align: center;"> <p>投与スケジュール</p> <p>エサキセレノン5mg/日 エサキセレノン2.5mg/日 エサキセレノン1.25mg/日</p> <p>観察期 (2週間) 治療期 (12週間) 後観察期 (2週間)</p> </div>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 腎実質性高血圧症を除く二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 脳心血管系疾患を有する患者 アルブミン尿を伴う糖尿病患者 インスリン治療中の患者 観察期の臨床検査でいずれかに該当（AST、ALTのいずれかが100IU/L以上、HbA1c [NGSP]が8.4%以上、血清カリウム値が3.5mEq/L未満又は5.1mEq/L以上）した患者
評価項目	<p>主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差）</p> <p>副次評価項目：座位血圧の推移、座位血圧の降圧目標到達割合、尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）の変化量</p> <p>安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が5.5mEq/L以上を示した被験者の割合、血清カリウム値が6.0mEq/L以上又は2回連続で5.5mEq/L以上を示した被験者の割合、治験薬の忍容性</p>
解析計画	有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を対象として同様の解析を行った。FASを対象とした解析では、主要評価項目である座位血圧の測定値に欠測がある場合は、last observation carried forward（LOCF）法を適用して補完した値を解析に用いた。

患者背景

	エサキセレノン 1.25~5mg (n = 33)
男性	24 (72.7)
女性	9 (27.3)
年齢 (歳)	63.9±7.87
65 歳未満	16 (48.5)
65 歳以上	17 (51.5)
65 歳以上 75 歳未満	14 (42.4)
75 歳以上	3 (9.1)
体重 (kg)	69.92±10.358
BMI	25.68±3.101
高血圧の罹患期間 (年)	11.4±10.70
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	24 (72.7)
I 度高血圧	22 (66.7)
II 度高血圧	11 (33.3)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	153.6±7.33
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	93.4±6.71
PAC (pg/mL)	108.1±45.01
PRA (ng/mL/hr)	0.82±0.679
合併症	33 (100.0)
糖尿病	13 (39.4)
eGFR _{creat} (mL/min/1.73m ²)	51.85±7.179
<45	7 (21.2)
HbA1c (%)	6.08±0.795
UACR (mg/g·Cr)	16.69±33.483
血清カリウム値 (mEq/L)	4.18±0.294
<4.5	28 (84.8)
≥4.5	5 (15.2)

例数 (%) 又は mean±SD

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性

結果

有効性

[主要評価項目]

座位血圧の変化量

FAS での座位血圧変化量の算術平均値 [95%信頼区間] は、収縮期血圧が -18.5 [$-23.7, -13.3$] mmHg、拡張期血圧が -8.8 [$-11.9, -5.7$] mmHg であり、投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意に低下した（対応のある t 検定、 $p < 0.0001$ ）。

座位血圧（収縮期、拡張期）の変化量（FAS）

		n	平均値の差 ^a	95%CI	P値 ^b
収縮期	エサキセレン 1.25~5mg	33	-18.5	[-23.7, -13.3]	<0.0001
拡張期	エサキセレン 1.25~5mg	33	-8.8	[-11.9, -5.7]	<0.0001

n: 観察期及び最終投与時の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から最終投与時への血圧の変化量の平均値 (LOCF)

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

安全性

副作用の発現率は、24.2% (8/33 例) であり、投与量別の発現率は、1.25mg 投与時 3.0% (1/33 例)、2.5mg 投与時 6.1% (2/33 例)、5mg 投与時 16.7% (5/30 例) であった。その内訳は、血中尿酸増加 6.1% (2/33 例)、並びに鉄欠乏性貧血、意識変容状態、慢性胃炎、便秘、下痢、口の感覚鈍麻、血中カリウム増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び糸球体濾過率減少、各 3.0% (1/33 例)（便秘と血中カリウム増加、鉄欠乏性貧血と γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び下痢と血中尿酸増加のそれぞれが、同一患者で発現）であった。重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、2.5mg 投与時の意識変容状態（重症度：中等度）の 1 例で、投与中止後に事象は回復した。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ① 国内第Ⅱ相試験（本態性高血圧症患者を対象としたエサキセレノンの至適用量の検討試験）
（CS3150-A-J203）^{13,14)}

方法

目的	本態性高血圧症患者を対象に、エサキセレノンの至適用量の検討を目的として、エサキセレノン 1.25mg、2.5mg、5mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの降圧効果について、用量反応性並びにプラセボに対する優越性及び安全性を検討する。なお、参照薬としてエプレレノン群を設定し（オープンラベル試験）、エサキセレノンの降圧効果及び安全性の位置付けを確認する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照二重盲検、4 群並行群間比較試験
対象	以下の基準を満たすⅠ度・Ⅱ度 [*] の本態性高血圧症患者（20 歳以上）426 例 [座位血圧] 観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の血圧の平均値が、収縮期血圧で 140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ拡張期血圧で 90mmHg 以上 110mmHg 未満 観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の血圧の変動幅が、収縮期血圧で 30mmHg 以内かつ拡張期血圧で 15mmHg 以内 [ABPM による血圧] 観察期 3 週時以降の ABPM による 24 時間血圧が、収縮期血圧で 130mmHg 以上かつ拡張期血圧で 80mmHg 以上 ※高血圧治療ガイドライン（JSH）2014 における高血圧の基準 Ⅰ度高血圧：収縮期血圧 140mmHg 以上 160mmHg 未満かつ/又は拡張期血圧 90mmHg 以上 100mmHg 未満 Ⅱ度高血圧：収縮期血圧 160mmHg 以上 180mmHg 未満かつ/又は拡張期血圧 100mmHg 以上 110mmHg 未満
方法	エサキセレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。なお、参照薬のエプレレノンは、50mg（2 週間又は 4 週間投与で安全性に問題がない場合は 100mg へ増量）を 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。 投与スケジュール 
主な除外基準	・二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 ・脳心血管系疾患を有する患者 ・観察期の臨床検査でいずれかに該当（AST、ALT のいずれかが 100IU/L 以上、eGFR _{creat} が 60mL/min/1.73m ² 未満、HbA1c [NGSP] が 8.4%以上、血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満又は 5.1mEq/L 以上）した患者 ・起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 ・アルブミン尿を伴う糖尿病患者
評価項目	主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と治療期 10 週時と 12 週時の血圧の平均値との差） 副次評価項目：ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期 3 週時と治療期 12 週時の差） 安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合
解析計画	有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を対象として同様の解析を行った。主要評価項目である座位血圧の測定値に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

患者背景

	プラセボ (n = 85)	エサキセレノン			エプレレノン 50~100mg (n = 84)
		1.25mg (n = 82)	2.5mg (n = 84)	5mg (n = 88)	
男性	60 (70.6)	55 (67.1)	54 (64.3)	65 (73.9)	61 (72.6)
女性	25 (29.4)	27 (32.9)	30 (35.7)	23 (26.1)	23 (27.4)
年齢 (歳)	57.3±9.07	57.2±9.29	56.8±9.44	57.1±8.78	56.5±10.02
65 歳未満	62 (72.9)	62 (75.6)	63 (75.0)	64 (72.7)	62 (73.8)
65 歳以上	23 (27.1)	20 (24.4)	21 (25.0)	24 (27.3)	22 (26.2)
65 歳以上 75 歳未満	20 (23.5)	18 (22.0)	17 (20.2)	23 (26.1)	20 (23.8)
75 歳以上	3 (3.5)	2 (2.4)	4 (4.8)	1 (1.1)	2 (2.4)
体重 (kg)	69.02±13.525	68.78±12.313	67.87±12.122	69.80±13.179	70.73±16.961
BMI	25.54±4.100	25.28±3.710	24.89±3.297	25.72±3.748	25.84±4.883
高血圧の罹患期間 (年)	8.1±6.96	7.3±5.52	8.6±7.17	9.3±9.95	8.2±8.24
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	44 (51.8)	43 (52.4)	43 (51.2)	50 (56.8)	41 (48.8)
I 度高血圧	43 (50.6)	39 (47.6)	36 (42.9)	41 (46.6)	34 (40.5)
II 度高血圧	42 (49.4)	43 (52.4)	48 (57.1)	47 (53.4)	50 (59.5)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	156.7±9.04	156.4±9.05	156.4±8.43	157.4±9.04	157.9±8.40
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	96.8±4.95	97.2±5.48	98.6±5.62	97.2±5.43	98.4±5.30
収縮期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	167.0±12.06	166.2±14.74	165.0±15.49	167.1±15.32	165.9±13.99
拡張期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	97.9±7.55	98.9±8.97	98.9±9.98	98.5±7.16	98.3±7.95
PAC (pg/mL)	116.5±50.15 (n=83)	112.8±35.68 (n=81)	110.0±37.32 (n=83)	107.5±42.51 (n=87)	113.7±39.85 (n=83)
PRA (ng/mL/hr)	1.05±0.913 (n=83)	1.10±1.052 (n=79)	1.11±0.998 (n=82)	0.96±1.085 (n=87)	1.09±0.968 (n=83)
合併症	72 (84.7)	65 (79.3)	68 (81.0)	69 (78.4)	72 (85.7)
糖尿病	9 (10.6)	11 (13.4)	8 (9.5)	10 (11.4)	20 (23.8)
eGFR _{creat} (mL/min/1.73m ²)	78.0±11.6	77.0±12.2	80.3±11.9	79.6±11.5	81.3±12.2
血清カリウム値 (mEq/L)	4.14±0.314	4.07±0.280	4.10±0.253	4.14±0.292	4.09±0.283
< 4.5	73 (85.9)	74 (90.2)	76 (90.5)	77 (87.5)	74 (88.1)
≥ 4.5	12 (14.1)	8 (9.8)	8 (9.5)	11 (12.5)	10 (11.9)

例数 (%) 又は mean±SD

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性

結果

有効性

[主要評価項目]

座位血圧の変化量

FAS を対象に、観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルによる主解析で、投与終了時の観察期からの収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、プラセボ群で-7.0 [-9.5, -4.6] mmHg、エサキセレノン 1.25mg 群で-10.7 [-13.2, -8.2] mmHg、2.5mg 群で-14.3 [-16.8, -11.9] mmHg、5mg 群で-20.6 [-23.0, -18.2] mmHg であった。また、拡張期血圧の変化量は、プラセボ群で-3.8 [-5.2, -2.4] mmHg、エサキセレノン 1.25mg 群で-5.0 [-6.4, -3.6] mmHg、2.5mg 群で-7.6 [-9.1, -6.2] mmHg、5mg 群で-10.4 [-11.8, -9.0] mmHg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、エサキセレノンの投与量に依存して血圧が低下し、エサキセレノン 1.25mg 群の拡張期血圧を除いてプラセボ群に対して有意な低下を認めた（固定順検定法： $p < 0.0001$ [エサキセレノン 2.5mg 群の収縮期血圧及び 5mg 群]、 $p = 0.0002$ [エサキセレノン 2.5mg 群の拡張期血圧]、 $p = 0.0412$ [エサキセレノン 1.25mg 群の収縮期血圧]）。なお、参照薬であるエプレレノン群の変化量は、収縮期血圧が-17.4 [-19.9, -15.0]、拡張期血圧が-8.5 [-9.9, -7.1] mmHg であり、エサキセレノン 2.5mg 群と 5mg 群の間の値を示した。

座位血圧の観察期からの変化量（ANCOVA モデル）（FAS）

		n	最小二乗 平均値	95%CI	プラセボ群との差		
					最小二乗 平均値	95%CI	P値
収縮期血圧	プラセボ	85	-7.0	[-9.5, -4.6]	—	—	—
	エサキセレノン 1.25mg	82	-10.7	[-13.2, -8.2]	-3.6	[-7.1, -0.1]	0.0412
	エサキセレノン 2.5mg	84	-14.3	[-16.8, -11.9]	-7.3	[-10.8, -3.8]	<0.0001
	エサキセレノン 5mg	88	-20.6	[-23.0, -18.2]	-13.6	[-17.0, -10.1]	<0.0001
	エプレレノン 50~100mg	84	-17.4	[-19.9, -15.0]	—	—	—
拡張期血圧	プラセボ	85	-3.8	[-5.2, -2.4]	—	—	—
	エサキセレノン 1.25mg	82	-5.0	[-6.4, -3.6]	-1.2	[-3.2, 0.8]	0.2389
	エサキセレノン 2.5mg	84	-7.6	[-9.1, -6.2]	-3.8	[-5.9, -1.8]	0.0002
	エサキセレノン 5mg	88	-10.4	[-11.8, -9.0]	-6.6	[-8.6, -4.6]	<0.0001
	エプレレノン 50~100mg	84	-8.5	[-9.9, -7.1]	—	—	—

[副次評価項目]

FAS を対象に、観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルによる解析で、ABPM による 24 時間血圧は、収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれもエサキセレノンの投与量に依存して低下した。24 時間血圧の変化量は、エサキセレノン群のいずれもプラセボ群に対して有意な低下を認めた。なお、エプレレノン群の変化量は、エサキセレノン 2.5mg 群と 5mg 群の間の値を示した。

ABPMによる24時間血圧の観察期からの変化量 (ANCOVAモデル) (FAS)

		全体	n	最小二乗 平均値	95%CI	プラセボ群との差		
						最小二乗 平均値	95%CI	P値
収縮期血圧	プラセボ	N = 85	75	0.0	[-2.8, 2.8]	—	—	—
	エサキセレノン 1.25mg	N = 82	77	-5.9	[-8.6, -3.1]	-5.8	[-9.8, -1.9]	0.0038
	エサキセレノン 2.5mg	N = 84	77	-8.5	[-11.3, -5.7]	-8.4	[-12.4, -4.5]	<0.0001
	エサキセレノン 5mg	N = 88	83	-17.2	[-19.9, -14.6]	-17.2	[-21.1, -13.3]	<0.0001
	エプレレノン 50~100mg	N = 84	82	-11.4	[-14.1, -8.7]	—	—	—
拡張期血圧	プラセボ	N = 85	75	0.6	[-0.9, 2.1]	—	—	—
	エサキセレノン 1.25mg	N = 82	77	-2.0	[-3.5, -0.6]	-2.6	[-4.7, -0.5]	0.0154
	エサキセレノン 2.5mg	N = 84	77	-3.7	[-5.2, -2.2]	-4.3	[-6.4, -2.2]	<0.0001
	エサキセレノン 5mg	N = 88	83	-8.4	[-9.8, -6.9]	-8.9	[-11.0, -6.9]	<0.0001
	エプレレノン 50~100mg	N = 84	82	-5.5	[-7.0, -4.1]	—	—	—

安全性

副作用の発現率は、プラセボ群で9.2% (8/87例)、エサキセレノン 1.25mg群で9.6% (8/83例)、2.5mg群で8.3% (7/84例)、5mg群で13.6% (12/88例)であった。なお、エプレレノン群では8.3% (7/84例)の発現率であった。主な副作用は、血中カリウム増加 (プラセボ群2.3%、エサキセレノン 1.25mg群0.0%、2.5mg群3.6%、5mg群3.4%、エプレレノン群1.2%、以下同順)、血中尿酸増加 (1.1%、2.4%、1.2%、3.4%、1.2%)、及び糸球体濾過率減少 (1.1%、3.6%、0.0%、3.4%、0.0%)であった。すべての事象の重症度は軽度又は中等度と判定され、いずれの事象もエサキセレノンの用量反応性は認められなかった。投与中止に至った副作用はエプレレノン群で下痢1例に認められた。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

②国内第Ⅲ相試験（本態性高血圧症患者を対象としたエサキセレノンのエプレレノンとの比較試験）
（CS3150-A-J301）^{1,2)}

方法

目的	本態性高血圧症患者に対し、エサキセレノン 2.5mg 投与のエプレレノン 50mg 投与に対する降圧効果の非劣性を検証する。また、各投与群の安全性を検討する。副次目的としてエサキセレノン 2.5mg 投与と 5mg 投与に対する有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、3 群並行群間比較試験
対象	以下の基準を満たすⅠ度・Ⅱ度*の本態性高血圧症患者（20 歳以上）1,001 例 [座位血圧] 観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の血圧の平均値が、収縮期血圧で 140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ拡張期血圧で 90mmHg 以上 110mmHg 未満 観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の血圧の変動幅が、収縮期血圧で 30mmHg 以内かつ拡張期血圧で 15mmHg 以内 [ABPM による血圧] 観察期 3 週時以降の ABPM による 24 時間血圧が、収縮期血圧で 130mmHg 以上かつ拡張期血圧で 80mmHg 以上 ※JSH2014 における高血圧の基準 Ⅰ度高血圧：収縮期血圧 140mmHg 以上 160mmHg 未満かつ/又は拡張期血圧 90mmHg 以上 100mmHg 未満 Ⅱ度高血圧：収縮期血圧 160mmHg 以上 180mmHg 未満かつ/又は拡張期血圧 100mmHg 以上 110mmHg 未満
方法	エサキセレノン 2.5mg、5mg 又はエプレレノン 50mg を 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。 投与スケジュール 観察期の収縮期血圧を因子とした層別割付 
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 ・起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 ・脳心血管系疾患を有する患者 ・Ⅰ型糖尿病患者 ・糖尿病性腎症と診断された患者、もしくはアルブミン尿を伴う糖尿病患者 ・観察期の臨床検査でいずれかに該当（AST、ALT のいずれかが 100IU/L 以上 eGFRcreat が 60mL/min/1.73m² 未満、HbA1c [NGSP] が 8.4%以上、血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満又は 5.1mEq/L 以上）した患者
評価項目	主要評価項目：座位血圧の変化量 [観察期基準血圧値（原則として観察期 3 週時と観察期終了時の 2 時点の測定値の平均値）と投与終了時血圧値（治療期 10 週時と 12 週時の 2 時点の測定値の平均値）の差] 副次評価項目：ABPM による 24 時間血圧の変化量（観察期 3 週時血圧値と治療期 12 週時血圧値の差） その他の評価項目：座位血圧の推移、ABPM による 24 時間血圧の変化量、座位血圧の降圧目標到達割合など 安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、治験薬の忍容性

V. 治療に関する項目

解析計画	有効性解析の主目的である非劣性の検証では、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を主たる解析対象とした。収縮期血圧及び拡張期血圧の検証における多重性を考慮するために、各々について有意水準両側 5%で検討を行い、双方の非劣性/優越性が認められた場合に降圧効果の非劣性/優越性が検証されたと判断した。また、最大の解析対象集団（FAS）を対象とした同様の解析も補助的に行い、結果の頑健性を検討した。その他の有効性解析では、FAS を主たる解析対象とし、PPS を対象とした同様の解析も補助的に行った。有効性評価項目の座位血圧の変化量について、PPS を対象とした解析では、欠測値の補完は行わず、血圧変化量が観測されている患者を対象に解析を行った。FAS を対象とした解析では、血圧測定値に欠測がある場合は、LOCF 法を適用し、治療期の治験薬投与開始以降のデータを用いて欠測値を補完した解析も実施した。
------	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

患者背景

	エプレレノン 50mg 群 (n=331)	エサキセレノン 2.5mg 群 (n=330)	エサキセレノン 5mg 群 (n=337)
男性	232 (70.1)	243 (73.6)	246 (73.0)
女性	99 (29.9)	87 (26.4)	91 (27.0)
年齢 (歳)	55.8±9.91	55.9±9.15	54.8±9.66
65 歳未満	265 (80.1)	269 (81.5)	282 (83.7)
65 歳以上	66 (19.9)	61 (18.5)	55 (16.3)
体重 (kg)	70.34±14.297	70.67±13.050	70.61±13.829
BMI	25.70±4.224	25.66±3.983	25.64±4.074
高血圧の罹患期間 (年)	6.6±7.25	6.8±6.85	6.3±6.11
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	164 (49.5)	174 (52.7)	176 (52.2)
I 度高血圧	143 (43.2)	156 (47.3)	155 (46.0)
II 度高血圧	188 (56.8)	174 (52.7)	182 (54.0)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	155.1±9.60	155.1±9.60	155.6±9.58
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	98.3±5.62	98.1±5.75	97.8±5.40
平均血圧 (座位) (mmHg)	117.3±5.61	117.1±5.72	117.0±5.29
収縮期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	165.4±15.78	164.9±15.77	164.4±14.75
拡張期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	97.5±7.93	97.6±7.89	96.7±7.94
平均血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	120.1±9.69	120.0±9.65	119.3±9.24
PAC (pg/mL)	118.7±43.30 <n=330)	122.1±49.54 <n=330)	121.3±46.24 <n=337)
PRA (ng/mL/hr)	0.86±0.721 <n=281)	0.96±0.868 <n=284)	0.95±0.901 <n=294)
合併症	276 (83.4)	278 (84.2)	281 (83.4)
糖尿病	61 (18.4)	49 (14.8)	46 (13.6)
脂質異常症	153 (46.2)	129 (39.1)	161 (47.8)
高尿酸血症	62 (18.7)	72 (21.8)	83 (24.6)
併用薬 (血糖降下薬)	34 (10.3)	31 (9.4)	29 (8.6)
eGFRcreat (mL/min/1.73m ²)	78.34±12.228	78.32±12.391	79.26±12.389
<90	275 (83.1)	277 (83.9)	280 (83.1)
≥90	56 (16.9)	53 (16.1)	57 (16.9)
UACR (mg/g・Cr)	8.45±6.717 <n=61)	8.35±6.041 <n=48)	8.54±6.802 <n=48)
血清カリウム値 (mEq/L)	4.21±0.284	4.19±0.284	4.22±0.302
<4.5	274 (82.8)	271 (82.1)	263 (78.0)
≥4.5	57 (17.2)	59 (17.9)	74 (22.0)

例数 (%) 又は mean±SD

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性、UACR : 尿中アルブミン/クレアチニン比

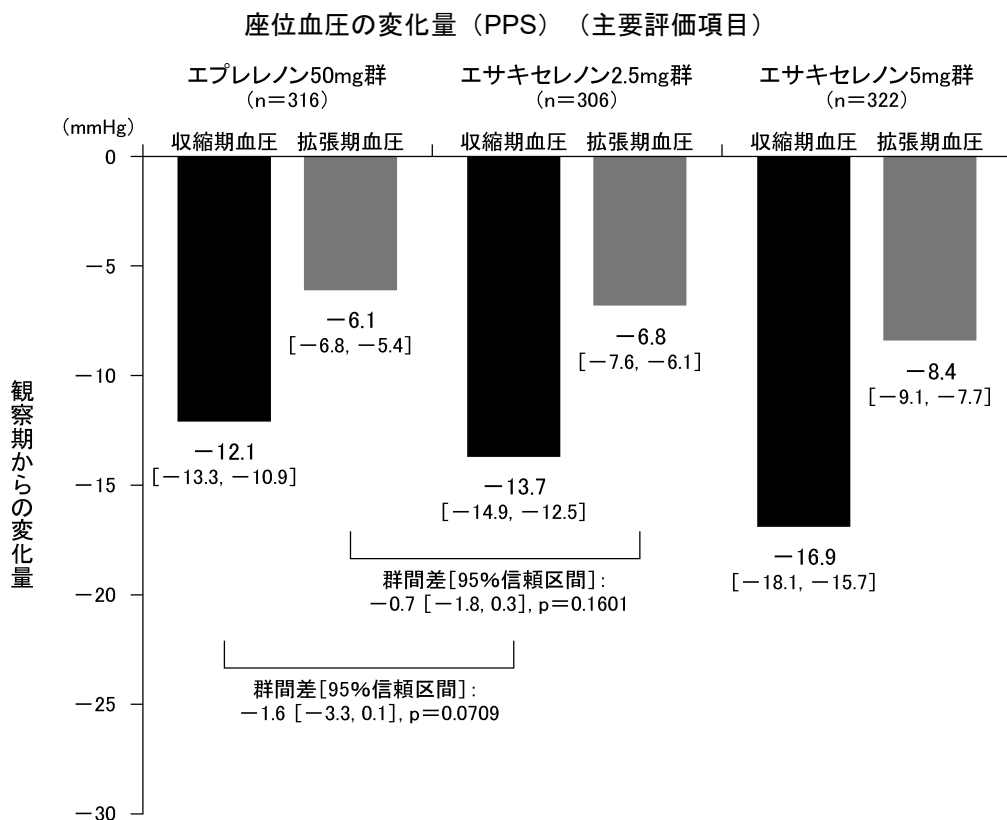
結果

有効性

[主要評価項目]

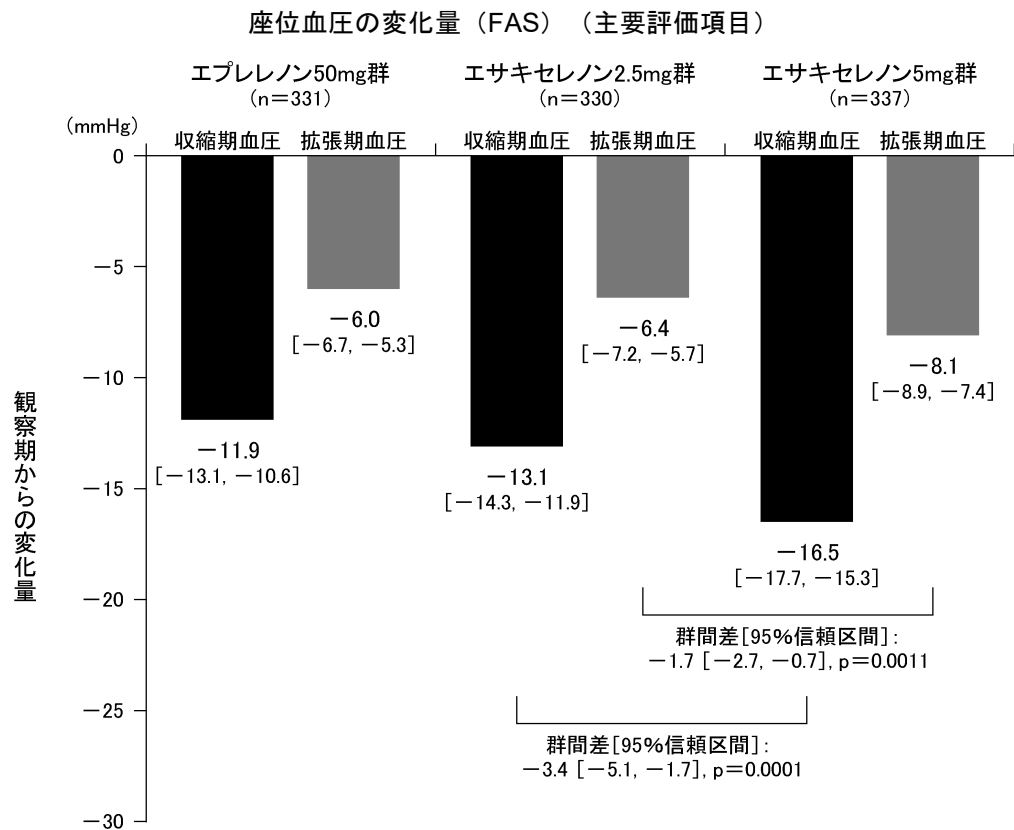
座位血圧の変化量

PPS を対象とした解析では、座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、エプレレノン 50mg 群が-12.1/-6.1mmHg、エサキセレノン 2.5mg 群が-13.7/-6.8mmHg、5mg 群が-16.9/-8.4mmHg であった。エプレレノン 50mg 群とエサキセレノン 2.5mg 群の群間差の点推定値 [95%信頼区間] は、収縮期血圧が-1.6 [-3.3, 0.1] mmHg、拡張期血圧が-0.7 [-1.8, 0.3] mmHg であった。いずれも両側 95% 信頼区間の上限が非劣性マージン（収縮期血圧：3.4mmHg、拡張期血圧：1.5mmHg）を下回ったため、エサキセレノン 2.5mg 群のエプレレノン 50mg 群に対する非劣性が検証された。



最小二乗平均値 [95%信頼区間]
 血圧変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変量としたANCOVAモデルによる解析
 非劣性マージン: 収縮期血圧: 3.4mmHg、拡張期血圧: 1.5mmHg

FAS を対象とした解析では、座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、エプレレノン 50mg 群が $-11.9/-6.0$ mmHg、エサキセレノン 2.5mg 群が $-13.1/-6.4$ mmHg、5mg 群が $-16.5/-8.1$ mmHg であった。エサキセレノン 2.5mg 群と 5mg 群の群間差の点推定値 [95%信頼区間] は、収縮期血圧が -3.4 [-5.1, -1.7] mmHg、拡張期血圧が -1.7 [-2.7, -0.7] mmHg であり、いずれも両側 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったため、エサキセレノン 5mg 群の降圧効果は 2.5mg 群の降圧効果を有意に上回った (ANCOVA モデル、 $p=0.0001$ 及び $p=0.0011$)。



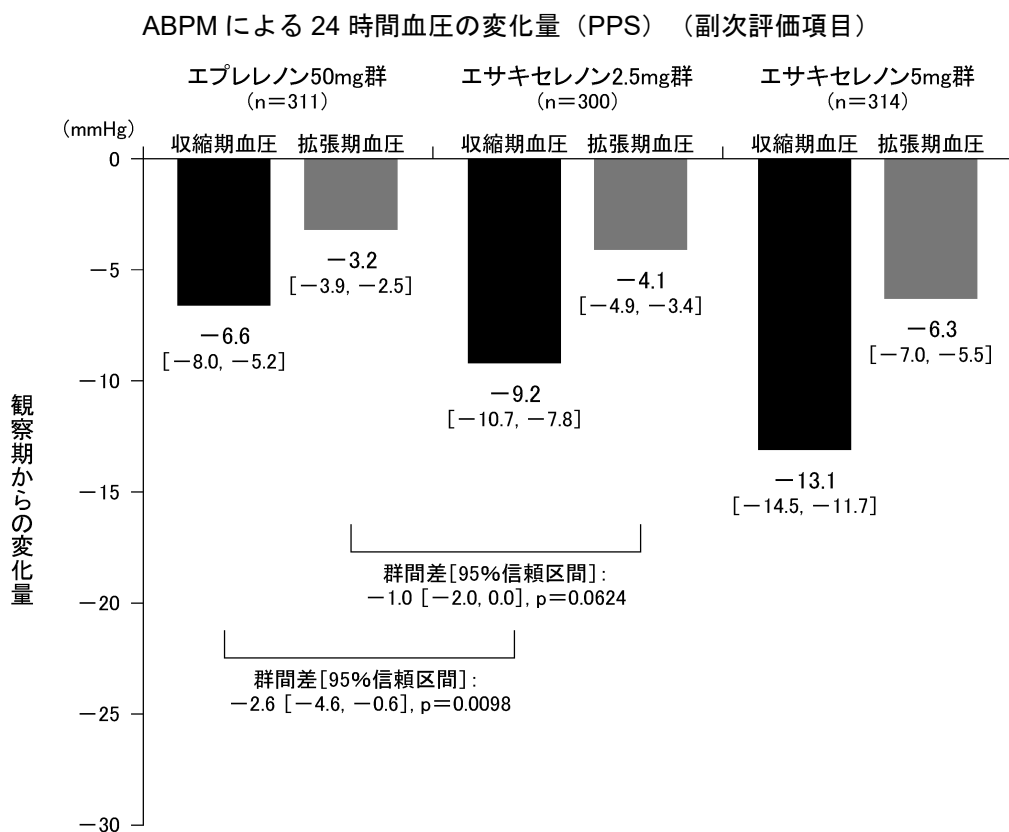
最小二乗平均値 [95%信頼区間]
 血圧変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルによる解析

[副次評価項目]

ABPMによる24時間血圧の変化量

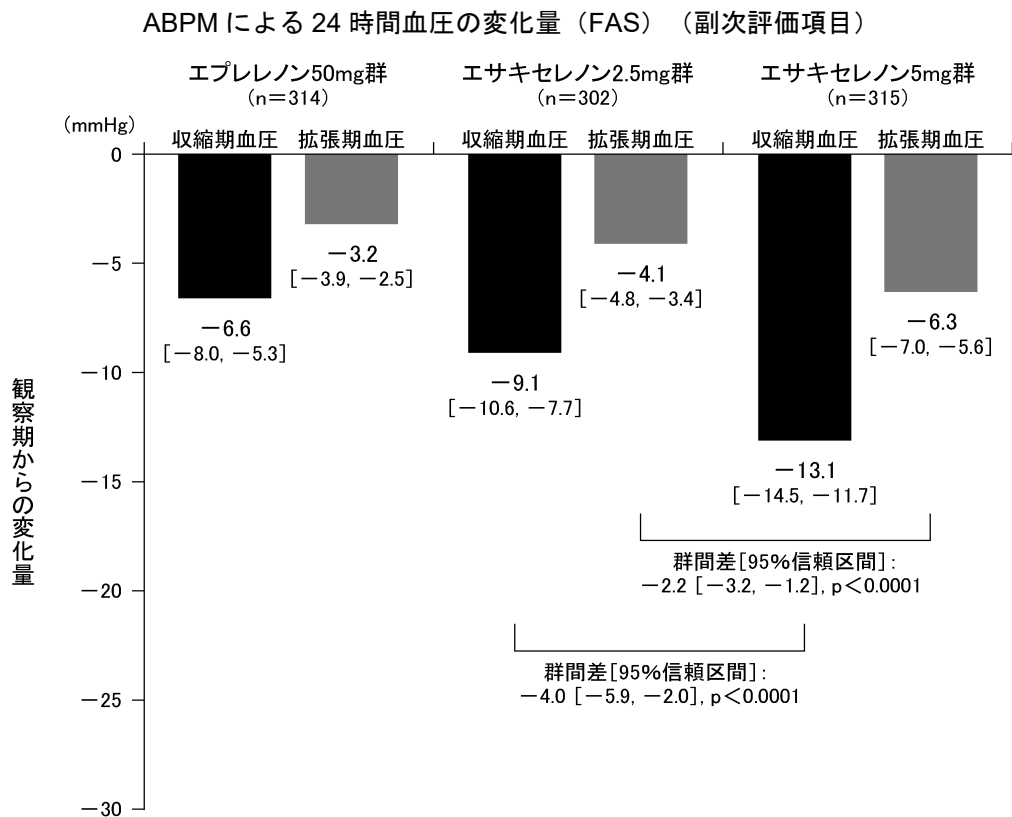
PPSを対象とした解析では、ABPMの観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、エプレレノン50mg群が-6.6/-3.2mmHg、エサキセレノン2.5mg群が-9.2/-4.1mmHg、5mg群が-13.1/-6.3mmHgであった。

エプレレノン50mg群とエサキセレノン2.5mg群の群間差の点推定値[95%信頼区間]は、収縮期血圧が-2.6[-4.6, -0.6] mmHg、拡張期血圧が-1.0[-2.0, 0.0] mmHgであった。いずれも両側95%信頼区間の上限が非劣性マージン（収縮期血圧：3.4mmHg、拡張期血圧：1.5mmHg）を下回ったため、エサキセレノン2.5mg群のエプレレノン50mg群に対する非劣性が認められた。



最小二乗平均値[95%信頼区間]
 血圧変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期3週時血圧値を共変量としたANCOVAモデルによる解析
 非劣性マージン: 収縮期血圧: 3.4mmHg、拡張期血圧: 1.5mmHg

FAS を対象とした解析では、ABPM の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、エプレレノン 50mg 群が-6.6/-3.2mmHg、エサキセレノン 2.5mg 群が-9.1/-4.1mmHg、5mg 群が-13.1/-6.3mmHg であった。エサキセレノン 2.5mg 群と 5mg 群の群間差の点推定値 [95%信頼区間] は、収縮期血圧が-4.0 [-5.9, -2.0] mmHg、拡張期血圧が-2.2 [-3.2, -1.2] mmHg であり、いずれも両側 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったため、エサキセレノン 5mg 群の降圧効果は 2.5mg 群の降圧効果を有意に上回った (ANCOVA モデル、 $p < 0.0001$)

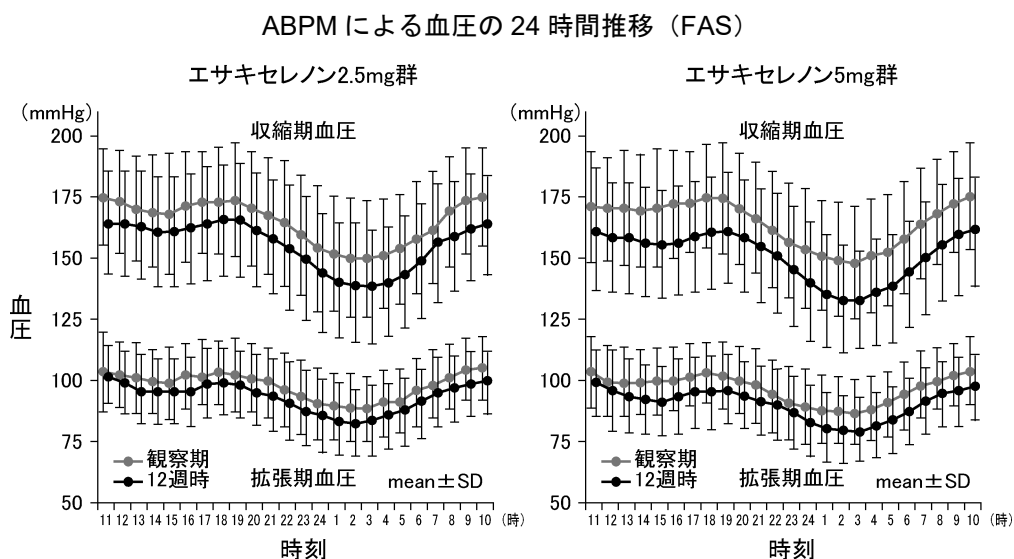


最小二乗平均値 [95%信頼区間]
 血圧変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期3週時血圧値を共変量としたANCOVAモデルによる解析

[その他の評価項目]

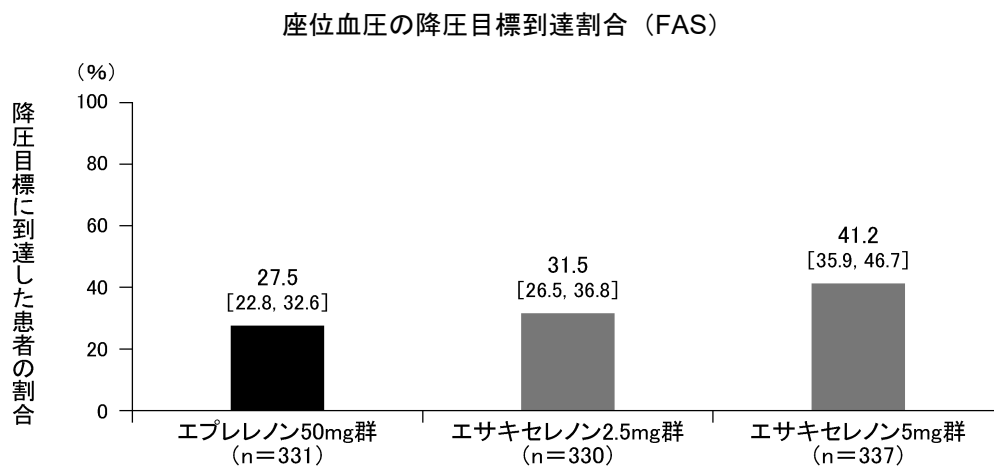
ABPMによる血圧の24時間推移

エサキセレノン 2.5mg 群及び5mg 群における、ABPMによる24時間血圧は下図のとおり推移した。



降圧目標到達割合

投与終了時に座位血圧の降圧目標（収縮期血圧/拡張期血圧 140/90mmHg 未満）に到達した患者の割合は、エプレレノン 50mg 群で 27.5%、エサキセレノン 2.5mg 群で 31.5%、5mg 群で 41.2%であった。



降圧目標: 140/90mmHg未満
点推定値[95%信頼区間]

安全性

副作用は、エサキセレノン 2.5mg 群の 7.6% (25/331 例)、5mg 群の 9.2% (31/338 例)、エプレレノン 50mg 群の 4.8% (16/332 例) に認められた。主な副作用 (エサキセレノン 2.5mg 群又は 5mg 群で発現率が 1%以上) は、エサキセレノン 2.5mg 群で血中カリウム増加 1.8% (6/331 例)、血中尿酸増加 1.8% (6/331 例)、エサキセレノン 5mg 群で血中カリウム増加 2.1% (7/338 例)、血中尿酸増加 1.8% (6/338 例)、高尿酸血症 1.2% (4/338 例)、エプレレノン 50mg 群で血中カリウム増加 0.6% (2/332 例) であった。

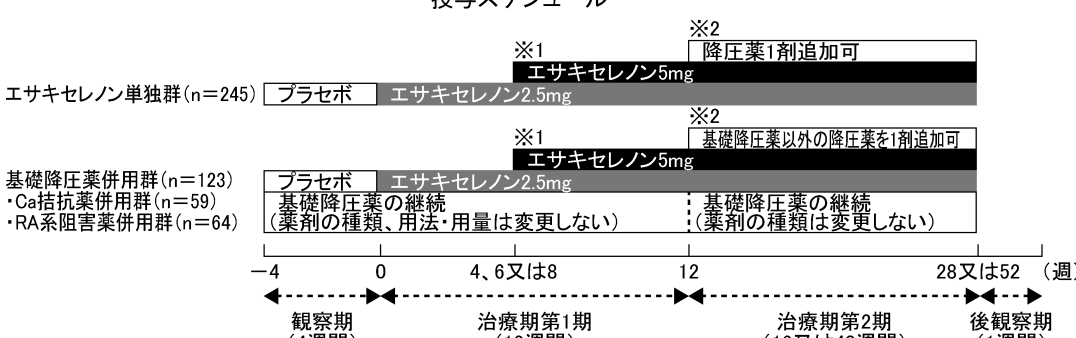
重篤な副作用として、エサキセレノン 2.5mg 群に慢性心不全が 1 例に認められた。

投与中止に至った副作用は、エサキセレノン 2.5mg 群に 3 例 (慢性心不全、全身性皮疹、意識変容状態、各 1 例)、5mg 群に 1 例 (血中カリウム増加)、エプレレノン 50mg 群に 1 例 (肝機能検査異常) が認められた。本試験において死亡例は認められなかった。

2) 安全性試験

① 国内第Ⅲ相試験（本態性高血圧症患者を対象としたエサキセレン単独又は併用による長期投与試験）
（CS3150-A-J302）^{3,4)}

方法

目的	本態性高血圧症患者を対象に、エサキセレンの単独長期投与時、及び Ca 拮抗薬又は RA 系阻害薬（ARB 又は ACE 阻害薬）いずれかの併用長期投与時の降圧効果、薬力学及び安全性について、非盲検漸増法によって検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験
対象	<p>観察期中に降圧薬を服用していない患者、又は観察期中に Ca 拮抗薬もしくは RA 系阻害薬のいずれか 1 剤を一定の用法及び用量で服用している患者で、以下の基準を満たす本態性高血圧症患者（20 歳以上）368 例</p> <p>[座位血圧] 観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の血圧の平均値が、収縮期血圧で 140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ拡張期血圧で 90mmHg 以上 110mmHg 未満 観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の血圧の変動幅が、収縮期血圧で 30mmHg 以内かつ拡張期血圧で 15mmHg 以内</p> <p>[ABPM による血圧] 観察期 3 週時以降の ABPM による 24 時間血圧が、収縮期血圧で 130mmHg 以上かつ拡張期血圧で 80mmHg 以上</p>
方法	<p>観察期はプラセボを 1 日 1 回 4 週間、朝食後に経口投与した。なお、基礎降圧薬（Ca 拮抗薬又は RA 系阻害薬）併用群は、服用する基礎降圧薬の種類及び用法及び用量を変更しなかった。治療期はエサキセレン 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。治療期第 1 期（治療開始～治療期 12 週時）のエサキセレンの開始用量は 2.5mg とし、4、6 又は 8 週時に患者の反応に基づき^{※1}用量を 5mg に増量した。用量の調節は増量又は維持のみとし、減量を行わなかった。基礎降圧薬併用群は Ca 拮抗薬又は RA 系阻害薬のいずれか 1 剤を用量変更せず併用投与した。治療期第 2 期（治療期 12 週時～28 又は 52 週時）では、治療期 12 週時のエサキセレンの用量を治療期 28 又は 52 週時まで投与した。治療期中、降圧効果不十分や過度の血圧低下などが認められ、医師が降圧薬の調節が必要と判断した場合、治験薬、基礎降圧薬、又は併用降圧薬を調節した^{※2}。</p> <p>※1 治験薬の増量基準は、治療期 4、6 又は 8 週時の収縮期血圧が 140mmHg 以上又は拡張期血圧が 90mmHg 以上（糖尿病を合併した患者は収縮期血圧が 130mmHg 以上又は拡張期血圧が 80mmHg 以上）を目安とし、直近の血清カリウム値が 5.1mEq/L 未満（RA 系阻害薬を服用している場合は 4.8mEq/L 未満）で、かつ医師が適切と判断する場合とした。</p> <p>※2 増量方法は、エサキセレン単独群では、エサキセレン 2.5mg 服用時には 5mg に、5mg 服用時には併用降圧薬を 1 剤追加併用した。基礎降圧薬併用群では、2.5mg 服用時には 5mg に、5mg 服用時には基礎降圧薬の増量（薬剤の種類は変更しない）、又は基礎降圧薬以外の併用降圧薬を 1 剤追加した。なお、増量の基準は※1 のとおりとした。</p> <p>減量方法は、エサキセレン単独群では、併用降圧薬が追加されている場合は併用降圧薬を減量又は中止し、さらに減量が必要な場合は、エサキセレン 5mg 服用時は 2.5mg に減量した。エサキセレン 2.5mg 服用時の場合は、エサキセレン 2.5mg の服用を中止した。基礎降圧薬併用群では、最後に変更した降圧薬を変更前に戻して治療し、基礎降圧薬が増量されている場合は減量、併用降圧薬が追加されている場合は減量又は中止した。さらに減量が必要な場合は、エサキセレン 5mg を 2.5mg に減量した。エサキセレン 2.5mg と基礎降圧薬の 2 剤を服用中の場合は、エサキセレン 2.5mg の服用を中止した。</p> <p style="text-align: center;">投与スケジュール</p>  <p>エサキセレン単独群 (n=245) プラセボ エサキセレン2.5mg ※1 エサキセレン5mg ※2 降圧薬1剤追加可</p> <p>基礎降圧薬併用群 (n=123) ・Ca拮抗薬併用群 (n=59) ・RA系阻害薬併用群 (n=64) プラセボ エサキセレン2.5mg ※1 エサキセレン5mg ※2 基礎降圧薬以外の降圧薬を1剤追加可</p> <p>基礎降圧薬の継続 (薬剤の種類、用法・用量は変更しない) 基礎降圧薬の継続 (薬剤の種類は変更しない)</p> <p style="text-align: center;">-4 0 4, 6 又は 8 12 28 又は 52 (週)</p> <p style="text-align: center;">← 観察期 (4週間) 治療期第1期 (12週間) 治療期第2期 (16又は40週間) 後観察期 (1週間) →</p>

主 な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 ・ 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 ・ 脳心血管系疾患を有する患者 ・ I 型糖尿病患者 ・ 糖尿病性腎症と診断された患者、もしくはアルブミン尿を伴う糖尿病患者 ・ 観察期の臨床検査でいずれかに該当 (AST、ALT のいずれかが 100IU/L 以上、血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満又は 5.1mEq/L 以上 (RA 系阻害薬を服用している場合は 3.5mEq/L 未満又は 4.8mEq/L 以上)、eGFRcreat が 60mL/min/1.73m²未満、HbA1c [NGSP] が 8.4%以上) した患者
評価項目	<p>主要評価項目：座位血圧の変化量 [観察期基準血圧値 (原則として観察期 3 週時と観察期終了時の 2 時点の測定値の平均値) と治療期 12、28 及び 52 週時の測定値との差]</p> <p>副次評価項目：ABPM による 24 時間血圧の変化量 (観察期 3 週時と治療期 12、28 及び 52 週時の差)</p> <p>その他の評価項目：座位血圧の推移、座位血圧の降圧目標到達割合、ABPM による 24 時間血圧の変化量など</p> <p>安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、治験薬の忍容性</p>
解析計画	<p>最大の解析対象集団 (FAS) を解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団 (PPS) を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。FAS を対象とした解析では、主要評価項目である座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。</p>

患者背景

	エサキセレノン単独群 (n=245)	Ca拮抗薬併用群 (n=59)	RA系阻害薬併用群 (n=64)
男性	186 (75.9)	52 (88.1)	48 (75.0)
女性	59 (24.1)	7 (11.9)	16 (25.0)
年齢 (歳)	55.9±9.40	56.1±8.91	57.2±8.92
65歳未満	194 (79.2)	46 (78.0)	50 (78.1)
65歳以上	51 (20.8)	13 (22.0)	14 (21.9)
体重 (kg)	70.27±11.883	77.23±12.826	70.02±11.728
BMI	25.41±3.491	27.16±4.161	25.63±3.175
高血圧の罹患期間 (年)	7.4±7.61	9.9±9.71	9.8±9.10
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前4週間以内)	121 (49.4)	59 (100.0)	64 (100.0)
I度高血圧	123 (50.2)	31 (52.5)	22 (34.4)
II度高血圧	122 (49.8)	28 (47.5)	42 (65.6)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	155.4±10.02	154.2±9.15	155.2±8.59
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	97.5±5.14	97.8±5.11	99.8±5.72
平均血圧 (座位) (mmHg)	116.8±5.43	116.6±5.06	118.4±5.48
収縮期血圧 (24時間血圧) (mmHg)	160.0±14.31 <n=244	156.8±13.60 <n=59	157.1±13.70 <n=64
拡張期血圧 (24時間血圧) (mmHg)	95.7±7.74 <n=244	93.9±7.33 <n=59	96.5±7.88 <n=64
平均血圧 (24時間血圧) (mmHg)	117.1±9.08 <n=244	114.9±8.63 <n=59	116.8±9.10 <n=64
PAC (pg/mL)	118.0±41.83	124.3±45.27	112.9±43.50
PRA (ng/mL/hr)	0.81±0.661 <n=210	1.07±0.744 <n=57	1.57±1.805 <n=60
合併症	204 (83.3)	51 (86.4)	59 (92.2)
糖尿病	55 (22.4)	6 (10.2)	6 (9.4)
脂質異常症	112 (45.7)	33 (55.9)	31 (48.4)
高尿酸血症	53 (21.6)	16 (27.1)	17 (26.6)
eGFRcreat (mL/min/1.73m ²)	79.24±13.149	82.69±13.294	78.36±9.967
<90	198 (80.8)	46 (78.0)	59 (92.2)
≥90	47 (19.2)	13 (22.0)	5 (7.8)
UACR (mg/g・Cr)	8.93±6.198 <n=56	10.87±7.355 <n=6	12.10±9.616 <n=6
血清カリウム値 (mEq/L)	4.18±0.265	4.15±0.262	4.16±0.289
<4.5	208 (84.9)	50 (84.7)	52 (81.3)
≥4.5	37 (15.1)	9 (15.3)	12 (18.8)

例数 (%) 又は mean±SD

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性、UACR : 尿中アルブミン/クレアチニン比

結果

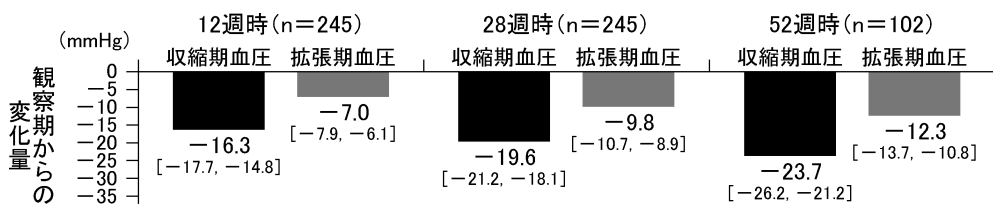
有効性

[主要評価項目]

座位血圧の変化量

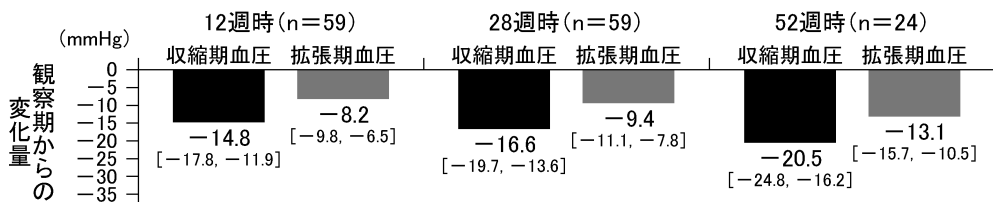
FAS において座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、エサキセレン単独群で 12 週時：-16.3/-7.0mmHg、28 週時：-19.6/-9.8mmHg、52 週時：-23.7/-12.3mmHg、Ca 拮抗薬併用群で 12 週時：-14.8/-8.2mmHg、28 週時：-16.6/-9.4mmHg、52 週時：-20.5/-13.1mmHg、RA 系阻害薬併用群で 12 週時：-16.8/-9.6mmHg、28 週時：-18.4/-11.0mmHg、52 週時：-23.0/-12.6mmHg であり、エサキセレン単独群、Ca 拮抗薬併用群及び RA 系阻害薬併用群のいずれにおいても、投与後 12、28 及び 52 週時の座位血圧は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した（対応のある t 検定、 $p < 0.0001$ ）。

エサキセレン単独群における座位血圧の変化量（FAS）（主要評価項目）



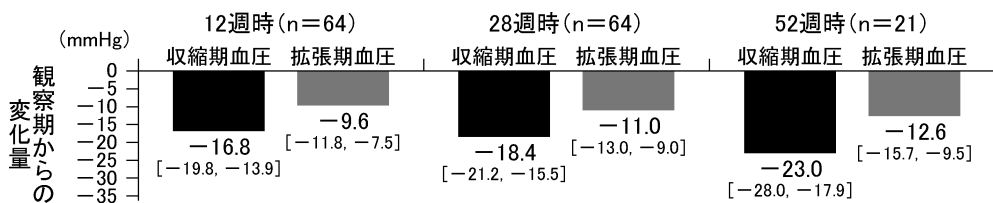
観察期から各時点(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間]
 いずれの時点でも収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

Ca 拮抗薬併用群における座位血圧の変化量（FAS）（主要評価項目）



観察期から各時点(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間]
 いずれの時点でも収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

RA 系阻害薬併用群における座位血圧の変化量（FAS）（主要評価項目）



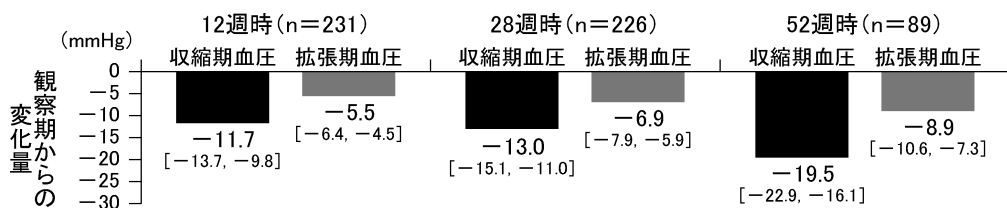
観察期から各時点(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間]
 いずれの時点でも収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

[副次評価項目]

ABPMによる24時間血圧の変化量

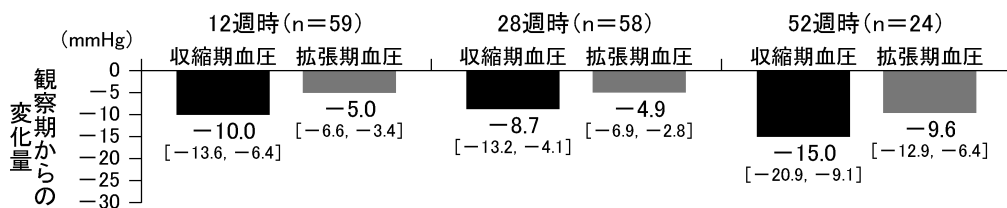
FASにおいてABPMによる24時間血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、エサキセレンオン単独群で12週時：-11.7/-5.5mmHg、28週時：-13.0/-6.9mmHg、52週時：-19.5/-8.9mmHg、Ca拮抗薬併用群で12週時：-10.0/-5.0mmHg、28週時：-8.7/-4.9mmHg、52週時：-15.0/-9.6mmHg、RA系阻害薬併用群で12週時：-13.8/-8.5mmHg、28週時：-17.8/-11.0mmHg、52週時：-14.4/-10.1mmHgであり、エサキセレンオン単独群、Ca拮抗薬併用群及びRA系阻害薬併用群のいずれにおいても、投与後12、28及び52週時のABPMによる24時間血圧は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した（対応のあるt検定、 $p=0.0003\sim p<0.0001$ ）。

エサキセレンオン単独群における24時間血圧の変化量（FAS）（副次評価項目）



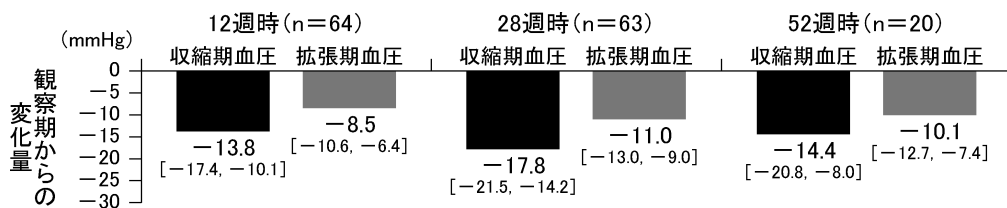
観察期から各時点(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間]
 いずれの時点でも収縮期血圧及び拡張期血圧について $p<0.0001$ (観察期3週時からの変化量に対する対応のあるt検定)

Ca拮抗薬併用群における24時間血圧の変化量（FAS）（副次評価項目）



観察期から各時点(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間]
 いずれの時点でも収縮期血圧及び拡張期血圧について $p=0.0003\sim p<0.0001$ (観察期3週時からの変化量に対する対応のあるt検定)

RA系阻害薬併用群における24時間血圧の変化量（FAS）（副次評価項目）



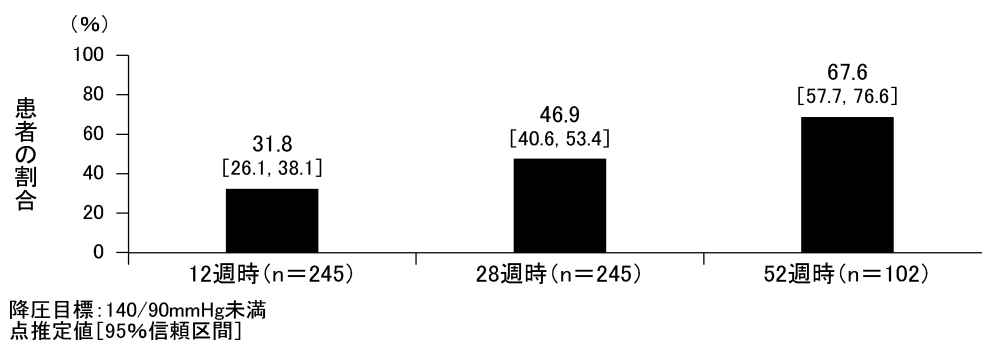
観察期から各時点(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間]
 いずれの時点でも収縮期血圧及び拡張期血圧について $p=0.0002\sim p<0.0001$ (観察期3週時からの変化量に対する対応のあるt検定)

[その他の評価項目]

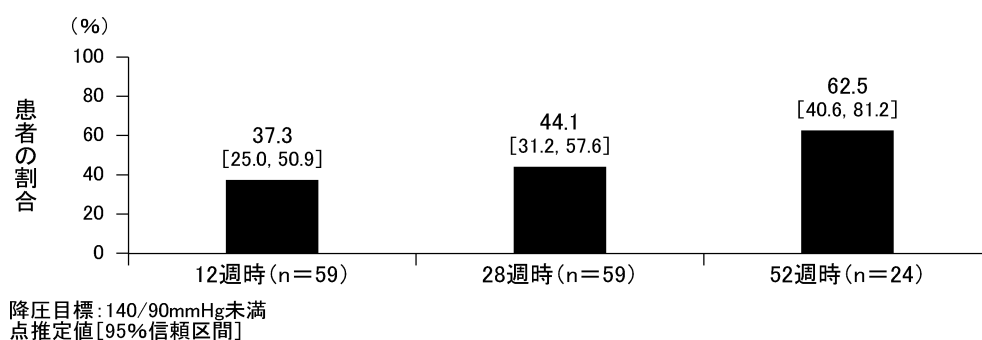
降圧目標到達割合

FAS 全体において、投与終了時に座位血圧の降圧目標（収縮期血圧/拡張期血圧 140/90mmHg 未満）に到達した患者の割合の点推定値 [95%信頼区間] は、治療期 12 週時が 34.0 [29.1, 39.1] %、28 週時が 45.7 [40.5, 50.9] %及び 52 週時が 65.3 [57.0, 73.0] %であり、投与期間が長くなるほど高かった。また、エサキセロン単独群、Ca 拮抗薬併用群及び RA 系阻害薬併用群それぞれの降圧目標到達割合は次のとおりであった。

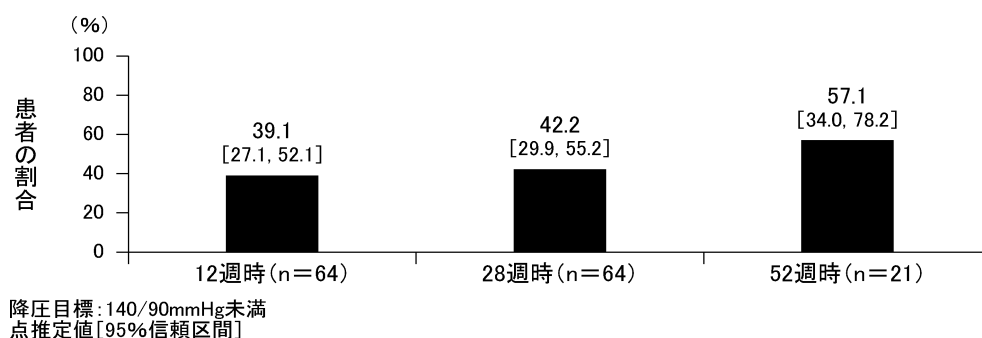
エサキセロン単独群における座位血圧の降圧目標到達割合（FAS）



Ca 拮抗薬併用群における座位血圧の降圧目標到達割合（FAS）



RA 系阻害薬併用群における座位血圧の降圧目標到達割合（FAS）



安全性

副作用は、エサキセレノン単独群の 18.4% (45/245 例)、Ca 拮抗薬併用群の 23.7% (14/59 例)、RA 系阻害薬併用群の 18.8% (12/64 例) に認められた。

主な副作用 (2 例以上に発現) は、エサキセレノン単独群では血中カリウム増加 7.3% (18/245 例)、腎機能障害 1.6% (4/245 例)、貧血 1.2% (3/245 例)、肝機能異常 1.2% (3/245 例)、頭痛 0.8% (2/245 例)、血中尿酸増加 0.8% (2/245 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.8% (2/245 例)、Ca 拮抗薬併用群では高尿酸血症 10.2% (6/59 例)、貧血 5.1% (3/59 例)、肝機能異常 5.1% (3/59 例)、RA 系阻害薬併用群では血中カリウム増加 9.4% (6/64 例) であった。

投与中止に至った副作用として、エサキセレノン単独群に血中カリウム増加が 1 例に認められた。

本試験において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

(5)患者・病態別試験

1) 国内第Ⅲ相試験（中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とした ARB 又は ACE 阻害薬の併用におけるエサキセレノンの有効性及び安全性の検討試験）（CS3150-A-J305）^{7,8)}

方法

目的	中等度腎機能障害を合併した高血圧症患者を対象に、RA 系阻害薬との併用下において、エサキセレノン 1 日 1.25mg を開始用量とし、2.5mg 又は 5mg まで非盲検で 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験
対象	<p>中等度腎機能障害（$30 \leq \text{eGFR}_{\text{creat}}^{*1} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$）を合併する高血圧症患者で、観察期以前から RA 系阻害薬 1 剤を用法及び用量を変更せずに服用しており、以下の基準を満たす患者（20 歳以上 80 歳以下）58 例</p> <p>[座位血圧]</p> <p>観察期基準血圧値（観察期 3 週時と観察期終了時の平均）が、収縮期血圧で 140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ拡張期血圧で 80mmHg 以上 110mmHg 未満</p> <p>観察期の最終 2 時点（観察期 3 週時と観察期終了時）の血圧の変動幅が、収縮期血圧で 30mmHg 以内かつ拡張期血圧で 15mmHg 以内</p> <p>※1 eGFR_{creat}：血清クレアチニンから算出した推定糸球体濾過量</p>
方法	<p>観察期は治験薬を投与しなかった。</p> <p>治療期はエサキセレノン 1.25mg、2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。初回投与量を 1.25mg とし、患者の血清カリウム値及び eGFR_{creat} に関する増量基準^{※2} 及び減量基準^{※3} に基づき用量を調節した。2.5mg への増量判定は、投与開始後 4、6 又は 8 週時のいずれかに行い、5mg への増量判定は、投与開始後 4 週時に 2.5mg に増量した患者に対してのみ投与開始後 8 週時に行った。</p> <p>※2 増量基準は、増量判定当日の血清カリウム値が 4.8mEq/L 未満であること、eGFR_{creat} 値が観察期と比較して 30%以上低下していないことを確認し、かつ当日の収縮期血圧が 130mmHg 以上又は拡張期血圧が 80mmHg 以上であることを目安として、医師が適切と判断する場合とした。</p> <p>※3 減量基準は、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5mEq/L 以上を認めた場合、過度の低血圧症状を認めた場合、及び医師が必要と判断した場合は、5mg 投与時は 2.5mg に、2.5mg 投与時は 1.25mg に減量を行うこととした。</p> <div style="text-align: center;"> <p>投与スケジュール</p> </div>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 腎実質性高血圧症を除く二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 脳心血管系疾患を有する患者 アルブミン尿を伴う糖尿病患者 I 型糖尿病患者 観察期の臨床検査でいずれかに該当（AST、ALT のいずれかが 100IU/L 以上、HbA1c [NGSP] が 8.4%以上、血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満又は 4.8mEq/L 以上）した患者

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：座位血圧の変化量 [観察期基準血圧値と投与終了時血圧値（治療期 10 週時と 12 週時の 2 時点の測定値の平均値）の差] 副次評価項目：座位血圧の推移、座位血圧の降圧目標到達割合 探索的評価項目：UACR^{※4} の観察期から治療期 12 週時までの変化率、尿中腎障害マーカー^{※5} の観察期から治療期 12 週時までの変化量及び変化率</p> <p>※4 UACR：尿中アルブミン/クレアチニン比 ※5 尿中腎障害マーカー：肝臓型脂肪酸結合蛋白 [liver-type fatty acid binding protein : L-FABP]、 N-アセチル-グルコサミニダーゼ [N-acetyl-glucosaminidase : NAG]、β2-マイクログロブリン [β2-microglobulin : β2-MG]、アンジオテンシノーゲン [angiotensinogen : AGT]、8-ヒドロキシデオキシグアノシン [8-hydroxydeoxyguanosine : 8-OHdG]</p> <p>安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した被験者の割合、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5mEq/L 以上を示した被験者の割合、治験薬の忍容性</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。FAS を対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。</p>

患者背景

	エサキセレノン 1.25~5mg (n=58)
男性	45 (77.6)
女性	13 (22.4)
年齢 (歳)	68.0±7.72
65 歳未満	17 (29.3)
65 歳以上	41 (70.7)
体重 (kg)	68.32±13.527
BMI	25.21±3.915
高血圧の罹患期間 (年)	11.0±6.64
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	51 (87.9)
I 度高血圧	27 (46.6)
II 度高血圧	31 (53.4)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	159.4±10.85
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	91.8±7.31
PAC (pg/mL)	93.9±34.70
PRA (ng/mL/hr)	1.61±1.596 (n=55)
合併症	57 (98.3)
糖尿病	13 (22.4)
脂質異常症	37 (63.8)
高尿酸血症	24 (41.4)
ARB	56 (96.6)
ACE 阻害薬	2 (3.4)
血糖降下薬	12 (20.7)
eGFR _{creat} (mL/min/1.73m ²)	50.92±6.511
< 45	12 (20.7)
≥ 45	46 (79.3)
UACR の中央値 (mg/g・Cr) (最小値, 最大値)	8.90 (1.4, 559.6) (n=57)
UACR の幾何平均値 (mg/g・Cr) [95%CI]	12.06 [7.97, 18.27] (n=57)
UACR<30mg/g・Cr	44 (75.9)
UACR≥30mg/g・Cr	13 (22.4)
血清カリウム値 (mEq/L)	4.29±0.268
< 4.5	41 (70.7)
≥ 4.5	17 (29.3)

例数 (%) 又は mean±SD

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性、UACR : 尿中アルブミン/クレアチニン比

結果

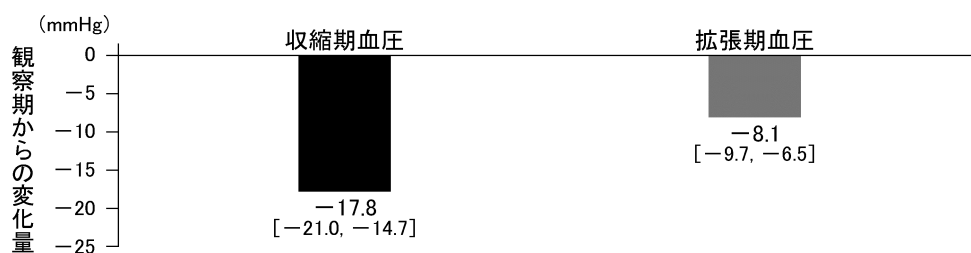
有効性

[主要評価項目]

座位血圧の変化量

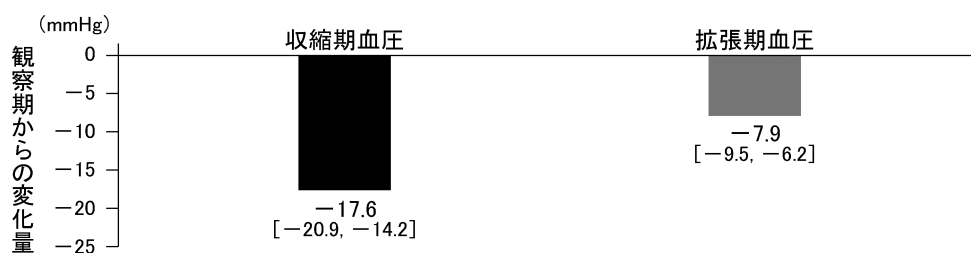
FAS 全体における座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、 $-17.8/-8.1\text{mmHg}$ であり、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した（対応のある t 検定、 $p < 0.0001$ ）。また、エサキシレノンを漸増投与した患者における座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、 $-17.6/-7.9\text{mmHg}$ であり、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した（対応のある t 検定、 $p < 0.0001$ ）。

FAS 全体での座位血圧の変化量（主要評価項目）



観察期から投与終了時(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間](n=58)
収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

エサキシレノンを漸増投与した患者における座位血圧の変化量（FAS）（主要評価項目）



観察期から投与終了時(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間](n=54)
収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

座位血圧の変化量（FAS）（主要評価項目）

		n	変化量	95%信頼区間	p 値*
収縮期血圧	患者全体	58	-17.8	[-21.0, -14.7]	<0.0001
	漸増投与 ^a	54	-17.6	[-20.9, -14.2]	<0.0001
	漸増なし ^b	4	-21.3	[-26.5, -16.0]	0.0010
拡張期血圧	患者全体	58	-8.1	[-9.7, -6.5]	<0.0001
	漸増投与 ^a	54	-7.9	[-9.5, -6.2]	<0.0001
	漸増なし ^b	4	-11.3	[-23.9, -1.4]	0.0658

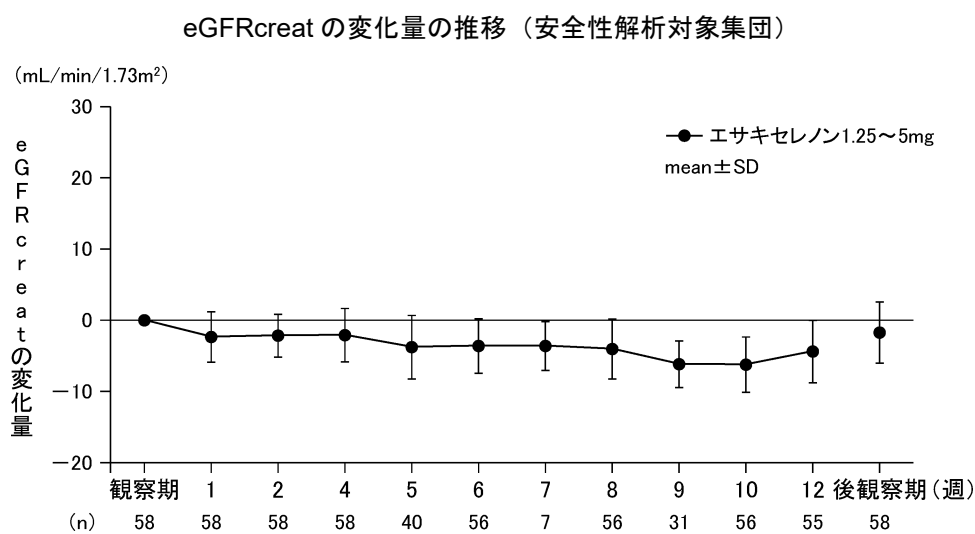
*観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

a : 2.5mg 以上への増量あり、b : 増量なし

[安全性評価項目]

eGFR_{creat} の変化量の推移

eGFR_{creat} の観察期からの変化量は下図のように推移した。



治療期 5, 7, 9 週時の eGFR_{creat} 値は、直近の来院時に試験薬を増量した患者のみが対象

安全性

副作用は 29.3% (17/58 例) に認められた。主な副作用 (2 例以上に発現) は、血中カリウム増加 8.6% (5/58 例)、血中クレアチニン増加 5.2% (3/58 例)、血中尿酸増加 5.2% (3/58 例)、血中尿素増加 3.4% (2/58 例) 及び糸球体濾過率減少 3.4% (2/58 例) であった。

投与中止に至った副作用として、肝機能異常が 1 例に認められた。

本試験において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

2) 国内第Ⅲ相試験(アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象としたエサキセレノンの有効性及び安全性の検討試験) (CS3150-A-J306) ^{9,10)}

方法

目的	アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象に、RA系阻害薬との併用下において、エサキセレノン1日1.25mgを開始用量とし、2.5mg又は5mgまで非盲検で12週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験
対象	<p>アルブミン尿 (30mg/g・Cr\leqUACR^{※1}<1000mg/g・Cr、eGFR_{creat}^{※2}\geq30mL/min/1.73m²以上) を有し、2型糖尿病を合併した高血圧症患者で、観察期以前からRA系阻害薬1剤を用法及び用量を変更せずに服用しており、以下の基準を満たす患者 (20歳以上80歳以下) 51例</p> <p>[座位血圧] 観察期基準血圧値(観察期3週時と観察期終了時の平均)が、収縮期血圧で140mmHg以上180mmHg未満かつ拡張期血圧で80mmHg以上110mmHg未満 観察期の最終2時点(観察期3週時と観察期終了時)の血圧の変動幅が、収縮期血圧で30mmHg以内かつ拡張期血圧で15mmHg以内</p> <p>※1 UACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比 ※2 eGFR_{creat}: 血清クレアチニンから算出した推定糸球体濾過量</p>
方法	<p>観察期は治験薬を投与しなかった。 治療期はエサキセレノン1.25mg、2.5mg又は5mgを1日1回12週間、朝食後に経口投与した。初回投与量を1.25mgとし、患者の血清カリウム値及びeGFR_{creat}に関する増量基準^{※3}及び減量基準^{※4}に基づき用量を調節した。2.5mgへの増量判定は、投与開始後4、6又は8週時のいずれかに行い、5mgへの増量判定は、投与開始後4週時に2.5mgに増量した患者に対してのみ投与開始後8週時に行った。</p> <p>※3 増量基準は、増量判定当日の血清カリウム値が4.8mEq/L未満であること、eGFR_{creat}値が観察期と比較して30%以上低下していないことを確認し、かつ当日の収縮期血圧が130mmHg以上又は拡張期血圧が80mmHg以上であることを目安に、医師が適切と判断する場合とした。 ※4 減量基準は、血清カリウム値が6.0mEq/L以上又は2回連続で5.5mEq/L以上を認めた場合、過度の低血圧症状を認めた場合、及び医師が必要と判断した場合は、5mg投与時は2.5mgに、2.5mg投与時は1.25mgに減量を行うこととした。</p> <div style="text-align: center;"> <p>投与スケジュール</p> </div>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 ・起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 ・脳心血管系疾患を有する患者 ・非糖尿病性の腎症と診断された患者 ・I型糖尿病患者 ・観察期の臨床検査でいずれかに該当 (AST、ALTのいずれかが100IU/L以上、HbA1c [NGSP] が8.4%以上、血清カリウム値が3.5mEq/L未満又は4.8mEq/L以上) した患者
評価項目	<p>主要評価項目: 座位血圧の変化量 [観察期基準血圧値と投与終了時血圧値 (治療期10週時と12週時の2時点の測定値の平均値) の差]</p> <p>副次評価項目: 座位血圧の推移、座位血圧の降圧目標到達割合、UACRの観察期から投与終了時までの変化率、UACRの推移</p> <p>安全性評価項目: 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が5.5mEq/L以上を示した患者の割合、血清カリウム値が6.0mEq/L以上又は2回連続で5.5mEq/L以上を示した患者の割合、治験薬の忍容性</p>
解析計画	<p>有効性の解析は最大の解析対象集団 (FAS) を主たる解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団 (PPS) を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。FASを対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量に欠測がある場合は、LOCF法を適用して補完した値を解析に用いた。</p>

患者背景

	エサキセレノン 1.25~5mg (n=51)
男性	39 (76.5)
女性	12 (23.5)
年齢 (歳)	63.0±9.81
65 歳未満	27 (52.9)
65 歳以上	24 (47.1)
体重 (kg)	69.87±13.081
BMI	26.26±3.820
高血圧の罹患期間 (年)	8.8±8.32
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	47 (92.2)
I 度高血圧	28 (54.9)
II 度高血圧	23 (45.1)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	158.7±10.94
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	89.0±5.88
PAC (pg/mL)	87.7±40.58 (n=38)
PRA (ng/mL/hr)	3.25±10.859 (n=36)
2 型糖尿病の罹患期間 (年)	12.5±7.36
HbA1c (%)	6.77±0.600
HbA1c<6.9%	29 (56.9)
HbA1c≥6.9%	22 (43.1)
空腹時血糖 (mg/dL)	127.0±23.83
糖尿病合併症	34 (66.7)
糖尿病性網膜症	27 (52.9)
糖尿病性神経障害	17 (33.3)
合併症	50 (98.0)
脂質異常症	39 (76.5)
高尿酸血症	13 (25.5)
ARB	45 (88.2)
ACE 阻害薬	6 (11.8)
血糖降下薬	48 (94.1)
eGFRcreat (mL/min/1.73m ²)	73.12±19.499
<60	15 (29.4)
≥60	36 (70.6)
UACR の中央値 (mg/g・Cr) (最小値, 最大値)	97.10 (32.3, 967.1)
UACR の幾何平均値 (mg/g・Cr) [95%CI]	122.98 [92.42, 163.64]
UACR<300mg/g・Cr	40 (78.4)
UACR≥300mg/g・Cr	11 (21.6)
血清カリウム値 (mEq/L)	4.20±0.282
<4.5	40 (78.4)
≥4.5	11 (21.6)

例数 (%) 又は mean±SD

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性、UACR : 尿中アルブミン/クレアチニン比

結果

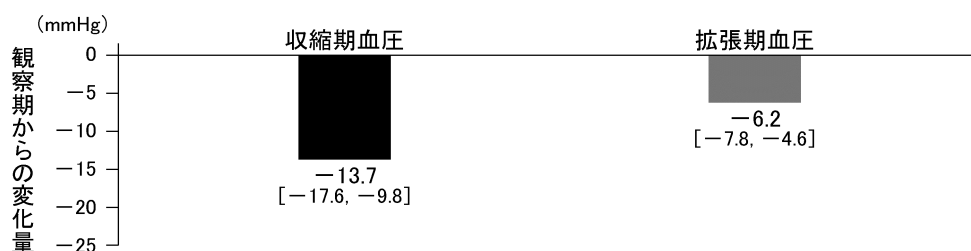
有効性

[主要評価項目]

座位血圧の変化量

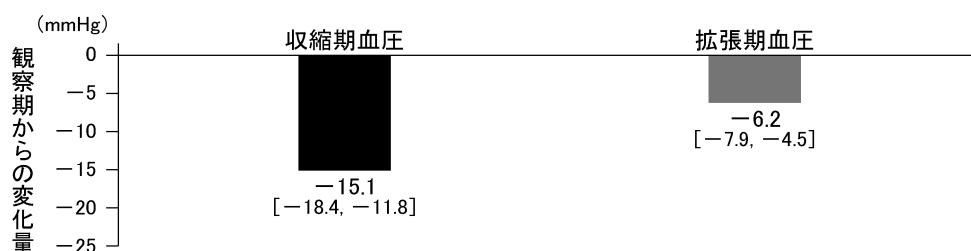
FAS 全体における座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、 $-13.7/-6.2\text{mmHg}$ であり、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した（対応のある t 検定、 $p < 0.0001$ ）。また、エサキセレノンを経過投与した患者における座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、 $-15.1/-6.2\text{mmHg}$ であり、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した（対応のある t 検定、 $p < 0.0001$ ）。

FAS 全体での座位血圧の変化量（主要評価項目）



観察期から投与終了時 (LOCF) への血圧の変化量の点推定値 [95%信頼区間] (n=51)
 収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期から変化量に対する対応のある t 検定)

エサキセレノンを漸増投与した患者における座位血圧の変化量 (FAS) (主要評価項目)



観察期から投与終了時 (LOCF) への血圧の変化量の点推定値 [95%信頼区間] (n=44)
 収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期から変化量に対する対応のある t 検定)

座位血圧の変化量 (FAS) (主要評価項目)

		n	変化量	95%信頼区間	p 値*
収縮期血圧	患者全体	51	-13.7	[-17.6, -9.8]	<0.0001
	漸増投与 ^a	44	-15.1	[-18.4, -11.8]	<0.0001
	漸増なし ^b	7	-4.7	[-28.3, -18.8]	0.6417
拡張期血圧	患者全体	51	-6.2	[-7.8, -4.6]	<0.0001
	漸増投与 ^a	44	-6.2	[-7.9, -4.5]	<0.0001
	漸増なし ^b	7	-6.6	[-12.8, -0.3]	0.0421

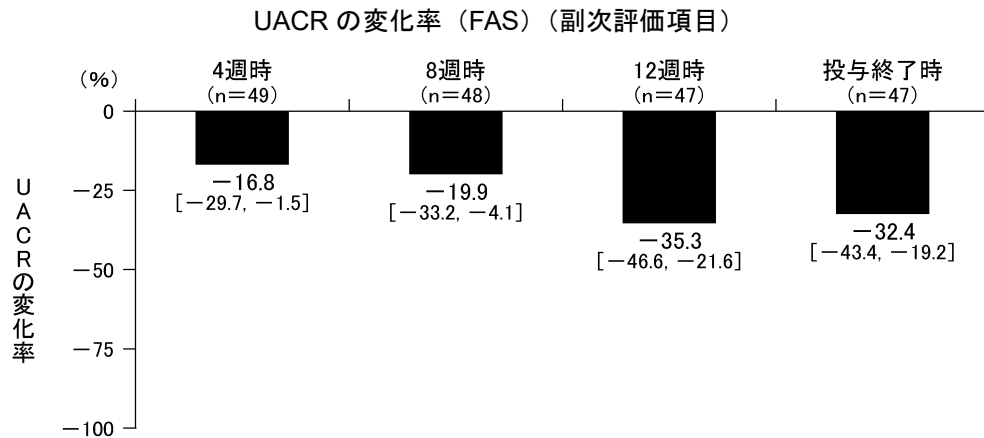
* 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

a : 2.5mg 以上への増量あり、b : 増量なし

[副次評価項目]

UACR の変化率

FAS 全体での UACR の測定時点ごとの観察期からの変化率は下図のとおりであった。観察期から投与終了時までの変化率の幾何平均値 [95%信頼区間] は-32.4% [-43.4, -19.2] であり、有意に低下した (対応のある t 検定、 $p < 0.0001$)。

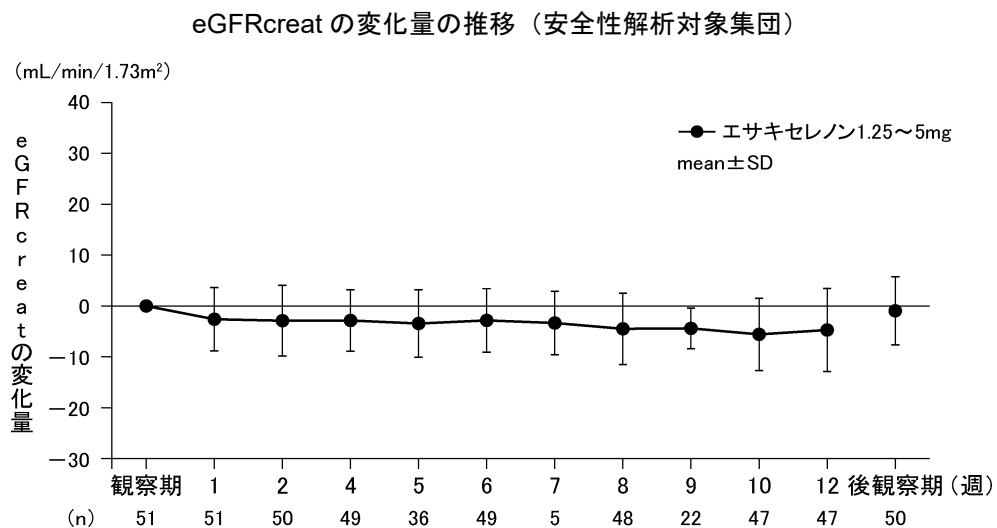


観察期から投与終了時までのUACRの変化率の幾何平均値[95%信頼区間]
 $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のある t 検定)

[安全性評価項目]

eGFRcreat の変化量の推移

eGFRcreat の観察期からの変化量は下図のように推移した。



治療期 5, 7, 9 週時の eGFRcreat 値は、直近の来院時に治験薬を増量した患者のみが対象

安全性

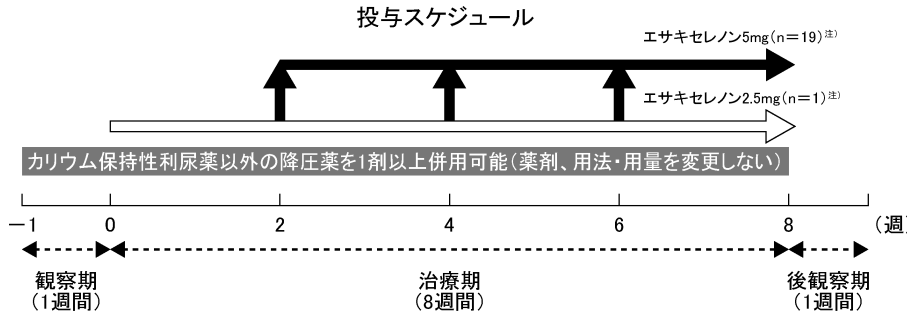
副作用は 7.8% (4/51 例) に認められた。副作用の内訳は、血中カリウム増加 5.9% (3/51 例)、血栓性脳梗塞 2.0% (1/51 例) であった。

重篤かつ投与中止に至った副作用として、血栓性脳梗塞が 1 例に認められた。

本試験において、死亡例は認められなかった。

3) 国内第Ⅲ相試験（Ⅲ度高血圧症患者を対象としたエサキセレンの有効性及び安全性の検討試験）
 (CS3150-A-J304) ^{5,6)}

方法

目的	Ⅲ度高血圧症患者を対象に、エサキセレン 1 日 2.5mg を開始用量とし、5mg まで非盲検で 8 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験
対象	観察期間中に降圧薬を服用していない患者、又はカリウム保持性利尿薬以外の降圧薬 1 剤以上を服用している患者で、以下の基準を満たすⅢ度 ^{※1} の高血圧症患者（20 歳以上 80 歳以下）20 例 [座位血圧] 観察期開始時と観察期終了時の座位血圧がいずれも、収縮期血圧で 180mmHg 以上又は拡張期血圧で 110mmHg 以上 観察期開始時と観察期終了時の座位血圧の変動幅が、収縮期血圧で 30mmHg 以内かつ拡張期血圧で 15mmHg 以内 ※1 JSH2014 における高血圧の基準 Ⅲ度高血圧：収縮期血圧 180mmHg 以上かつ/又は拡張期血圧 110mmHg 以上
方法	観察期は治験薬を投与しなかった。 治療期はエサキセレン 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回 8 週間、朝食後に経口投与した。初回投与量を 2.5mg とし、患者の血圧及び血清カリウム値に関する増量基準 ^{※2} に基づき増量した。5mg への増量判定は、投与開始後 2、4 又は 6 週時のいずれかに行った。減量は行わなかった。 ※2 増量基準は、2、4 又は 6 週時の収縮期血圧が 140mmHg 以上又は拡張期血圧が 90mmHg 以上（糖尿病を合併した患者は収縮期血圧が 130mmHg 以上又は拡張期血圧が 80mmHg 以上）を目安に、直近の血清カリウム値が 5.1mEq/L 未満（RA 系阻害薬を服用している場合は 4.8mEq/L 未満）で、かつ医師が適切と判断する場合とした。  注)最終到達用量の例数
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 腎実質性高血圧症を除く二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 脳心血管系疾患を有する患者 糖尿病性腎症と診断された患者 1型糖尿病患者 観察期の臨床検査でいずれかに該当（AST、ALT のいずれかが 100IU/L 以上、HbA1c [NGSP] が 8.4% 以上、血清カリウム値が 3.5mEq/L 未満又は 5.1mEq/L 以上（RA 系阻害薬を服用している場合は 3.5mEq/L 未満又は 4.8mEq/L 以上）、eGFR_{creat} が 60mL/min/1.73m² 未満の患者）した患者
評価項目	主要評価項目：座位血圧の変化量 [観察期基準血圧値と投与終了時血圧値（治療期 8 週時の測定値）の差] 副次評価項目：座位血圧の推移、座位血圧の降圧目標到達割合 安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、治験薬の忍容性
解析計画	有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。FAS を対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

患者背景

	エサキセレン 2.5~5mg (n=20)
男性	17 (85.0)
女性	3 (15.0)
年齢 (歳)	52.7±9.99
65 歳未満	17 (85.0)
65 歳以上	3 (15.0)
体重 (kg)	76.48±15.802
BMI	26.63±4.322
高血圧の罹患期間 (年)	7.4±7.90
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	10 (50.0)
収縮期血圧が 180mmHg 未満又は 拡張期血圧が 110mmHg 未満	14 (70.0)
収縮期血圧が 180mmHg 以上かつ 拡張期血圧が 110mmHg 以上	6 (30.0)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	174.4±15.66
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	114.9±12.07
PAC (pg/mL)	131.9±47.85
PRA (ng/mL/hr)	1.12±0.777
合併症	19 (95.0)
糖尿病	0 (0.0)
脂質異常症	11 (55.0)
高尿酸血症	11 (55.0)
併用降圧薬 ^a	4 (20.0)
eGFRcreat (mL/min/1.73m ²)	78.76±13.465
血清カリウム値 (mEq/L)	4.17±0.279
< 4.5	16 (80.0)
≥ 4.5	4 (20.0)

例数 (%) 又は mean±SD

a : 観察期開始時から治療期終了日 (又は中止時) までに使用された治験薬以外の降圧薬

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性

結果

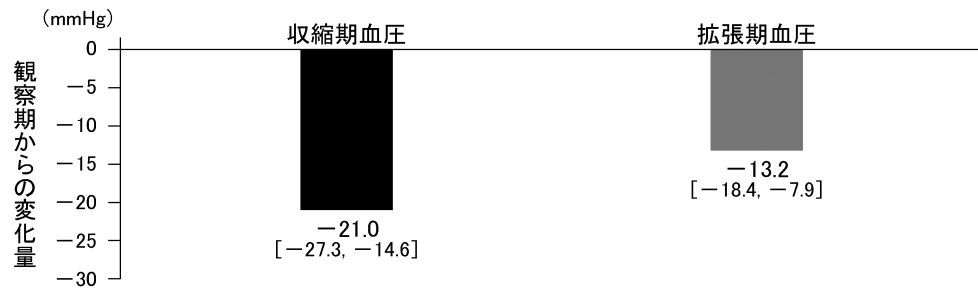
有効性

[主要評価項目]

座位血圧の変化量

FASにおいて座位血圧の観察期からの変化量(収縮期血圧/拡張期血圧)は、-21.0/-13.2mmHgであり、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した(対応のあるt検定、 $p < 0.0001$)。

座位血圧の変化量 (FAS) (主要評価項目)



観察期から投与終了時(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間](n=20)
 収縮期及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

安全性

副作用は10.0% (2/20例)に認められた。副作用の内訳は血中カリウム増加10.0% (2/20例)であった。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

4) 国内第Ⅲ相試験（原発性アルドステロン症患者を対象としたエサキセレノンの有効性及び安全性の検討試験）（CS3150-A-J307）^{11,12)}

方法

目的	原発性アルドステロン症を合併した高血圧症患者を対象に、エサキセレノン 1 日 2.5mg を開始用量とし、5mg まで非盲検で 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験
対象	<p>治験薬投与開始前 4 週間以上、降圧薬を服用していない患者、又は基礎降圧薬 [Ca 拮抗薬（シルニジピン、エホニジピン、アゼルニジピン、ベニジピンを除く）又はα遮断薬] 1 剤を用法及び用量を変更せずに服用している患者で、以下の基準を満たす原発性アルドステロン症患者^{*1}（20 歳以上）44 例 [座位血圧]</p> <p>観察期基準血圧値（観察期最終 2 時点の平均）が、収縮期血圧で 140mmHg 以上 180mmHg 未満かつ拡張期血圧で 90mmHg 以上 110mmHg 未満 観察期最終 2 時点の血圧の変動幅が、収縮期血圧で 30mmHg 以内かつ拡張期血圧で 15mmHg 以内</p> <p>^{*1} 5 年以内に、原発性アルドステロン症のスクリーニング検査及び機能確認検査で以下の基準を満たした患者 スクリーニング検査：血漿アルドステロン濃度（PAC）>120pg/mL かつ血漿アルドステロン濃度・血漿レニン活性比（ARR）>200 機能確認検査：以下の一つ以上の検査で陽性判定 ・カプトプリル試験（陽性基準：ARR>200 [負荷 60 又は 90 分後]） ・生理食塩水試験（陽性基準：PAC>60pg/mL [負荷 4 時間後]） ・フロセミド立位試験（陽性基準：PRA<2.0ng/mL/h [負荷 2 時間後]） ・経口食塩負荷試験（陽性基準：24 時間尿中アルドステロン濃度>8μg/日 [ただし尿中ナトリウム>170mEq/L/日]）</p>
方法	<p>観察期は治験薬を投与しなかった。 治療期はエサキセレノン 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。初回投与量を 2.5mg とし、患者の血清カリウム値及び eGFR_{creat} に関する増量基準^{*2}に基づき増量した。増量判定は、投与開始後 2 又は 4 週時のいずれかに行なった。減量は行わなかった。</p> <p>^{*2} 増量基準は、増量判定当日の血清カリウム値が 5.1mEq/L 未満であること、eGFR_{creat} 値が観察期と比較して 30%以上低下していないことを確認し、かつ当日の収縮期血圧が 120mmHg 以上又は拡張期血圧が 80mmHg 以上であることを目安に、医師が適切と判断した場合とした。</p> <p style="text-align: center;">投与スケジュール</p> <p style="text-align: center;">注)最終到達用量の例数 *カリウム製剤併用患者6例を含む</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発性アルドステロン症を除く二次性高血圧症又は高血圧緊急症患者 ・起立性低血圧の合併又は既往を有する患者 ・脳心血管系疾患を有する患者 ・糖尿病性腎症と診断された患者 ・1型糖尿病患者 ・観察期の臨床検査でいずれかに該当（AST、ALT のいずれかが 100IU/L 以上、HbA1c [NGSP] が 8.4%以上、血清カリウム値が 3.0mEq/L 未満又は 5.1mEq/L 以上、eGFR_{creat} が 30mL/min/1.73m² 未満）した患者
評価項目	<p>主要評価項目：座位血圧の変化量 [観察期基準血圧値と投与終了時血圧値（治療期 12 週時の測定値）の差]</p> <p>副次評価項目：座位血圧の推移、座位血圧の降圧目標到達割合</p> <p>安全性評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、血清カリウム値が 6.0mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5mEq/L 以上を示した患者の割合、治験薬の忍容性</p>
解析計画	<p>有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象とした。また、治験実施計画書に適合した集団（PPS）を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。FAS を対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。</p>

患者背景

	エサキセレン 2.5~5mg (n=44)
男性	19 (43.2)
女性	25 (56.8)
年齢 (歳)	49.6±9.68
65 歳未満	40 (90.9)
65 歳以上	4 (9.1)
体重 (kg)	65.25±13.238
BMI	24.53±3.336
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	38 (86.4)
I 度高血圧	21 (47.7)
II 度高血圧	23 (52.3)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	154.0±9.81
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	100.0±5.88
片側副腎病変 ^a	4 (9.1)
アルドステロン産生腺腫	4 (9.1)
両側副腎病変 ^a	38 (86.4) ^b
特発性アルドステロン症	35 (79.5)
その他 ^a	1 (2.3)
家族性高アルドステロン症	1 (2.3)
PAC (pg/mL)	229.8±396.68
<120	9 (20.5)
≥120	35 (79.5)
PRA (ng/mL/hr) ^c	0.49±0.510
<0.2	14 (31.8)
≥0.2 かつ <1.0	28 (63.6)
≥1.0	2 (4.5)
ARR の中央値 (最小値, 最大値)	466.5 (86, 13700)
尿中ナトリウム/カリウム比	2.32±1.467
TTKG	1.1±0.91 (n=38)
合併症	36 (81.8)
糖尿病	5 (11.4)
基礎降圧薬	30 (68.2)
併用薬 血糖降下薬	3 (6.8)
カリウム製剤	6 (13.6)
eGFR _{creat} (mL/min/1.73m ²)	78.54±13.845
<60	2 (4.5)
≥60	42 (95.5)
血清カリウム値 (mEq/L)	4.01±0.331
<3.5	3 (6.8)
≥3.5 かつ <4.5	38 (86.4)
≥4.5	3 (6.8)

例数 (%) 又は mean±SD

a : 局在診断では 1 例が欠測、b : 両側副腎病変のうち、3 例の病型分類は不明

c : 測定値が検出限界 (0.2ng/mL/hr) 未満の場合は、0.2ng/mL/hr を補完して集計

PAC : 血漿アルドステロン濃度、PRA : 血漿レニン活性、ARR : アルドステロン-レニン比、

TTKG : Transtubular potassium gradient

結果

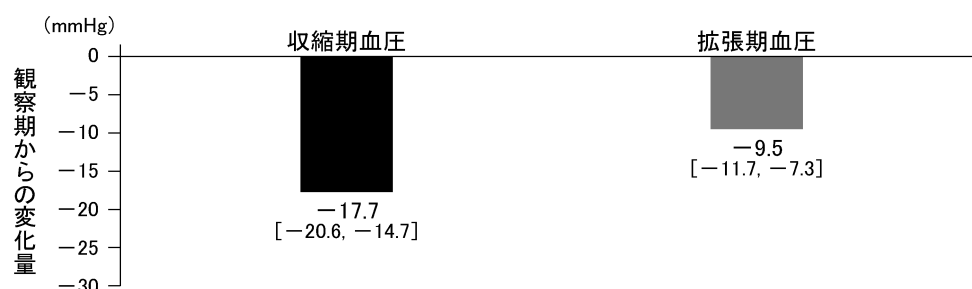
有効性

[主要評価項目]

座位血圧の変化量

FASにおいて座位血圧の観察期からの変化量（収縮期血圧/拡張期血圧）は、 $-17.7/-9.5\text{mmHg}$ であり、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに観察期から有意に低下した（対応のあるt検定、 $p < 0.0001$ ）。

座位血圧の変化量（FAS）（主要評価項目）



観察期から投与終了時(LOCF)への血圧の変化量の点推定値[95%信頼区間](n=44)
収縮期血圧及び拡張期血圧について $p < 0.0001$ (観察期からの変化量に対する対応のあるt検定)

[副次評価項目]

降圧目標到達割合

FASにおいて投与終了時に座位血圧の降圧目標（収縮期血圧/拡張期血圧 140/90mmHg 未満）に到達した患者の割合の点推定値 [95%信頼区間] は、47.7 [32.5, 63.3] %であった。

安全性

副作用は 25.0%（11/44 例）に認められた。主な副作用は、血中カリウム増加 4.5%（2/44 例）及び糸球体濾過率減少 4.5%（2/44 例）であった。

投与中止に至った副作用として、血中カリウム増加が 1 例に認められた。

本試験において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①製造販売後データベース調査（適正使用状況及び高カリウム血症発現状況の確認）（実施中）

目的：実地医療における適正使用の遵守状況及び高カリウム血症の発現状況を確認する。

②製造販売後データベース調査（対照薬と比較した高カリウム血症発現割合の評価）（実施中）

目的：本剤が処方開始された患者の高カリウム血症発現割合を、対照薬が処方開始された患者と比較して評価する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非ステロイド型のミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

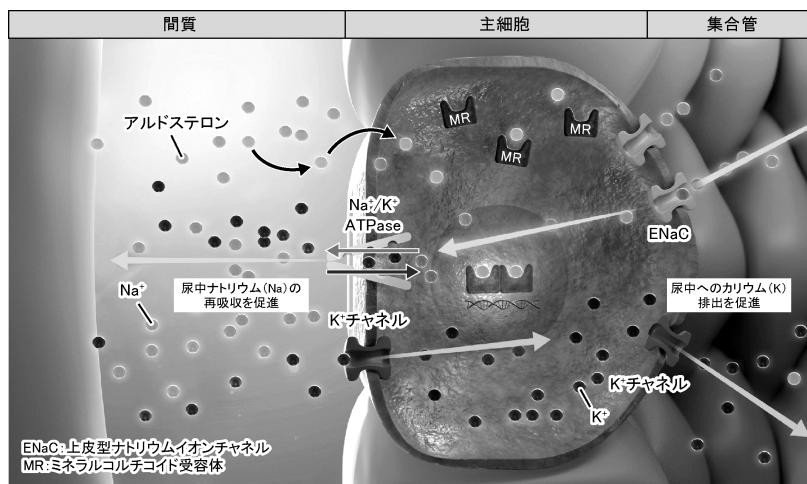
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

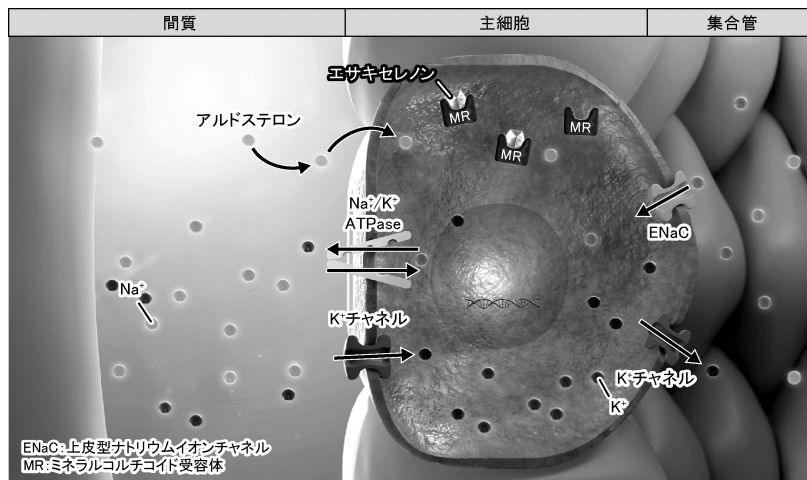
レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンは、尿細管上皮細胞に存在する核内受容体である MR に結合することで、尿中ナトリウム (Na) 及び水分の再吸収を促進するとともに尿中へのカリウム (K) 排泄を促進し、血中電解質量や循環血液量を調節している。この作用が過剰に持続することは循環血量の増加を来し、高血圧の一因となることが知られている^{23,24}。

エサキセレノン是非ステロイド骨格を有する MR ブロッカーであり、MR へのアルドステロンの結合を選択的に阻害し、MR の活性化を抑制することで降圧作用を示す^{25,26}。

アルドステロンによる血圧上昇



エサキセレノンの作用機序



監修：大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授 柴田 洋孝 先生

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体結合の選択性

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

①ラット MR に対する結合性 (*in vitro*)²⁵⁾

エサキセレノン、スピロノラクトン及びエプレレノンの 50%阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 9.43×10^{-9} 、 3.57×10^{-8} 、及び 7.13×10^{-7} M であった。なお、陽性対照のアルドステロンの IC₅₀ 値は 4.08×10^{-9} M であった。

³H-アルドステロンの MR 結合に対するエサキセレノンの拮抗作用

評価化合物	IC ₅₀ (M)
エサキセレノン	9.43×10^{-9}
スピロノラクトン	3.57×10^{-8}
エプレレノン	7.13×10^{-7}
アルドステロン	4.08×10^{-9}

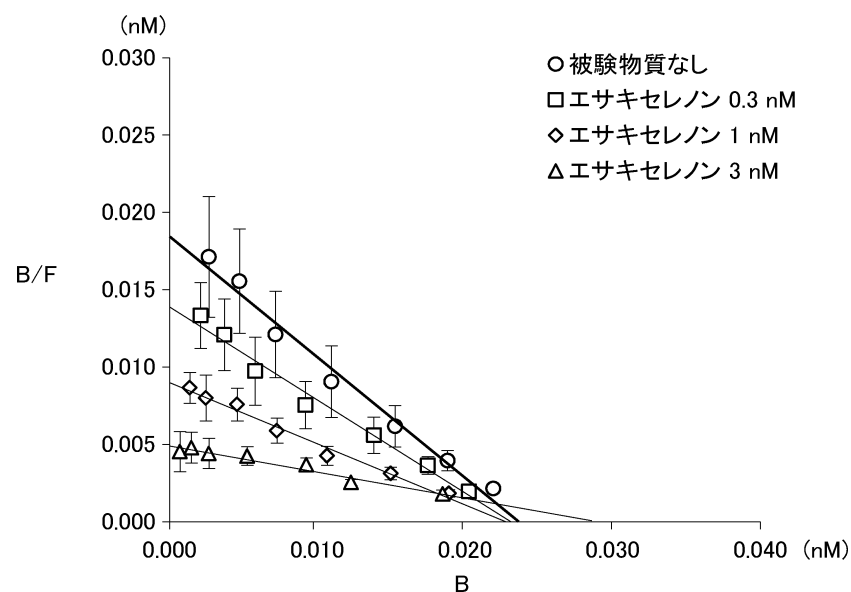
【方法】

雄性 SD ラット (8 週齢) から摘出した腎臓のホモジネートを $120,000 \times g$ で 1 時間遠心分離し、その上清を MR 画分として用いた。エサキセレノン (最終濃度 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6}$ M) と ³H-アルドステロン (最終濃度 4.9×10^{-9} M) を混和した後、MR 画分を加え 4°C で 18 時間静置した。受容体に結合した ³H-アルドステロン量を放射線量より算出し、アルドステロンとラット MR の結合に対する各薬剤の阻害率をシグモイド Emax モデルに基づいて算出した。対照として、スピロノラクトン (最終濃度 $3 \times 10^{-10} \sim 3 \times 10^{-6}$ M) 及びエプレレノン (最終濃度 $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ M)、アルドステロン (最終濃度 $3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-7}$ M) についても同様に評価した。

②ラット MR 拮抗様式 (*in vitro*)

エサキセレノンは、アルドステロンの MR 結合に対して競合的な拮抗作用を示した。

MR へのアルドステロン結合の Scatchard プロットに及ぼすエサキセレノンの影響



【方法】

両副腎摘出3日後の雄性SDラット(8~9週齢)から摘出した腎臓のホモジネートを120,000×gで1時間遠心分離し、その上清をMR画分として用いた。エサキセレン(最終濃度 $3 \times 10^{-10} \sim 3 \times 10^{-9} \text{M}$)存在下あるいは非存在下で ^3H -アルドステロン(最終濃度 $1.7 \times 10^{-10} \sim 1.1 \times 10^{-8} \text{M}$ 又は $1.4 \times 10^{-10} \sim 9.4 \times 10^{-9} \text{M}$)とMR画分を4℃で18時間静置した。受容体に結合した ^3H -アルドステロン量を放射線量より算出しScatchard解析を行った。

③ラット及びウサギの各種ステロイドホルモン受容体に対する結合性 (*in vitro*)²⁵⁾

エサキセレンは、 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ までアンドロゲン受容体(AR)、グルココルチコイド受容体(GR)及びプロゲステロン受容体(PR)に対する拮抗作用を示さなかった。

エサキセレンのGR、PR及びARに対するIC₅₀値

評価化合物	IC ₅₀ (M)		
	AR	GR	PR
エサキセレン	NC ($>1 \times 10^{-5}$)	NC ($>1 \times 10^{-5}$)	NC ($>1 \times 10^{-5}$)
スピロノラクトン	1.33×10^{-7}	7.64×10^{-7}	1.20×10^{-6}
エプレレノン	NC ($>1 \times 10^{-4}$)	3.06×10^{-6}	NC ($>1 \times 10^{-4}$)
テストステロン(ARリガンド)	2.90×10^{-9}	—	—
デキサメタゾン(GRリガンド)	—	2.09×10^{-9}	—
プロゲステロン(PRリガンド)	—	—	1.79×10^{-8}

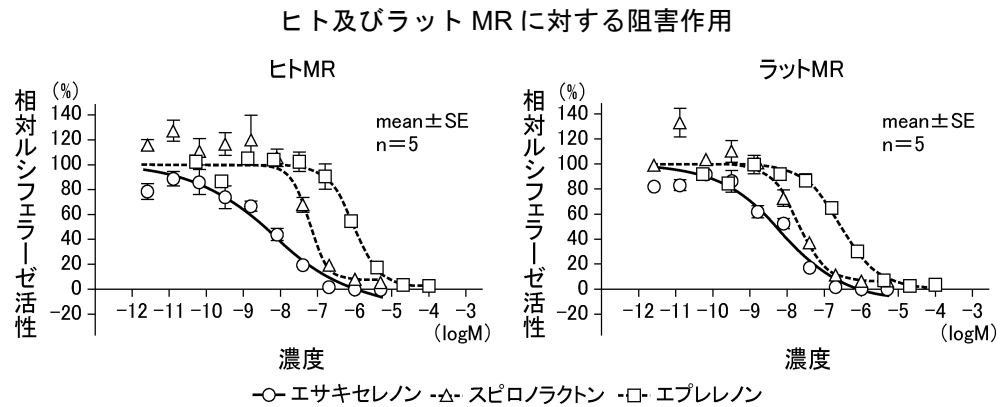
NC : 未算出 — : 実施せず

【方法】

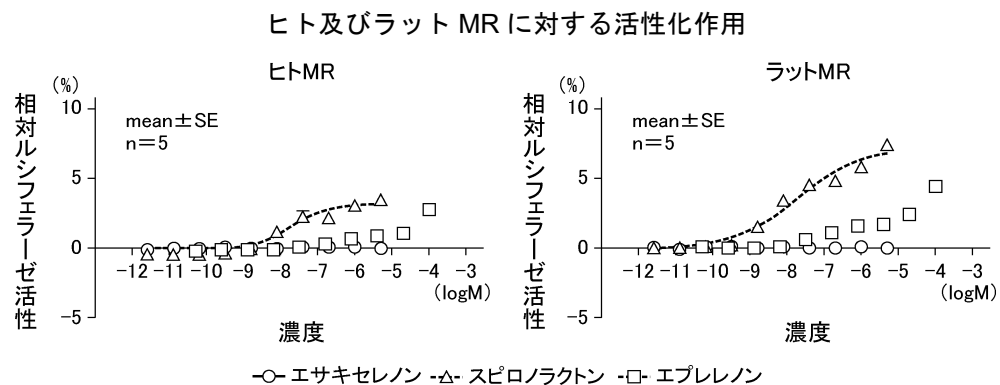
雄性SDラット(8週齢)から摘出した前立腺のホモジネートを30,000×gで30分間遠心分離し、その上清をアンドロゲン受容体(AR)を含む画分として用いた。ウサギ子宮のホモジネートを30,000×gで30分間遠心分離し、その上清をプロゲステロン受容体(PR)を含む画分として用いた。雄性SDラット(8週齢)から摘出した肝臓のホモジネートを120,000×gで1時間遠心分離し、その上清をグルココルチコイド受容体(GR)を含む画分として用いた。エサキセレン(最終濃度 $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5} \text{M}$)を各々の受容体に対する特異的な放射性標識リガンドAR : Methyltrienolone, [17 α -methyl- ^3H] - (3H-R1881) (最終濃度 $4.5 \times 10^{-10} \sim 5.1 \times 10^{-10} \text{M}$)、GR : Dexamethasone, [1,2,4,6,7- ^3H (N)] - (最終濃度 $4.9 \times 10^{-10} \sim 5.0 \times 10^{-10} \text{M}$)、PR : Progesterone, [1,2,6,7- ^3H (N)] - (最終濃度 $1.4 \times 10^{-9} \text{M}$)と混和した後、各受容体を含む画分を加え4℃で18時間静置した。受容体に結合した各放射性標識リガンド量を放射線量より算出し、エサキセレンの各受容体に対する阻害率をシグモイドE_{max}モデルに基づいて算出した。対照として、スピロノラクトン(最終濃度 $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5} \text{M}$)、エプレレノン(最終濃度 $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$)についても同様の評価を実施した。また陽性対照としてARに対しテストステロン(最終濃度 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6} \text{M}$)、GRに対しデキサメタゾン(最終濃度 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6} \text{M}$)及びPRに対しプロゲステロン(最終濃度 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6} \text{M}$)についても同様に評価した。

④ヒト及びラット MR に対する作用 (*in vitro*)²⁵⁾

エサキセレノン[®]はアルドステロンによるヒト MR の活性化に対し濃度依存的な阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は $3.7 \times 10^{-9} \text{M}$ であった。同様にラット MR に対しても濃度依存的な阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は $4.9 \times 10^{-9} \text{M}$ であった。エサキセレノンはヒト MR、ラット MR いずれに対しても活性化作用を示さなかった。



評価化合物	濃度	IC ₅₀ 値 [nM]	
		ヒト MR	ラット MR
エサキセレノン	2.56pM~5μM	3.7	4.9
スピロラクトン	2.56pM~5μM	66	23
エプレレノン	51.2pM~100μM	970	300



【方法】

ヒト MR あるいはラット MR とルシフェラーゼレポーターベクターを強制発現させた 293A 細胞に対し、エサキセレノン ($2.56 \times 10^{-12} \sim 5 \times 10^{-6} \text{M}$) をアルドステロン ($1 \times 10^{-9} \text{M}$) 存在下あるいは非存在下で処理した後、ルシフェラーゼ活性を測定した。エサキセレノン及びアルドステロンを処置しない際のルシフェラーゼ活性を 0%、アルドステロンのみを処置した際のルシフェラーゼ活性を 100% として、各薬物処置群の相対ルシフェラーゼ活性 (%) を算出した。濃度依存性を解析し、ヒト MR 及びラット MR に対する阻害作用、活性化作用を評価し、さらにシグモイド E_{max} モデルに基づいて IC₅₀ 値を求めた。対照として、スピロラクトン ($2.56 \times 10^{-12} \sim 5 \times 10^{-6} \text{M}$) 及びエプレレノン ($5.12 \times 10^{-11} \sim 1.0 \times 10^{-4} \text{M}$) についても同様に評価した。

⑤ヒト各種ステロイドホルモン受容体に対する作用 (*in vitro*) ²⁵⁾

エサキセレノン[®]はグルココルチコイド受容体、プロゲステロン受容体及びアンドロゲン受容体に対して阻害作用及び活性化作用を示さなかった。

【方法】

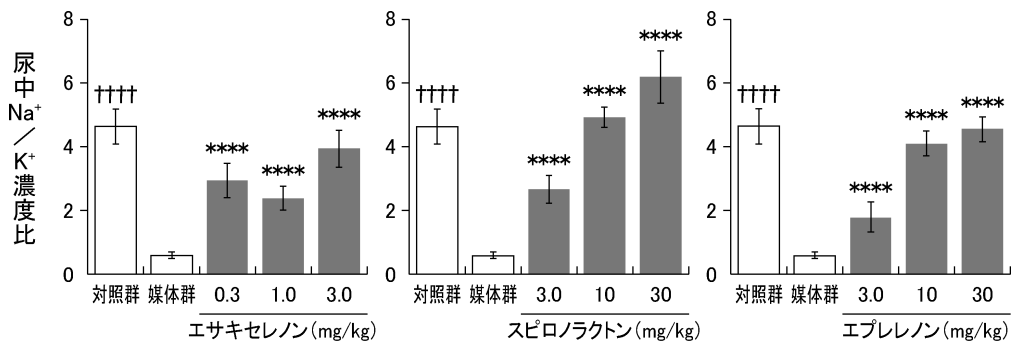
ヒトグルココルチコイド受容体、ヒトプロゲステロン受容体、あるいはヒトアンドロゲン受容体とルシフェラーゼレポーターベクターを強制発現させた 293A 細胞に対し、エサキセレノン ($2.56 \times 10^{-12} \sim 5 \times 10^{-6} \text{M}$) を各受容体に対する特異的リガンド (ヒト GR: デキサメタゾン [$1 \times 10^{-9} \text{M}$]、ヒト PR: プロゲステロン [$1 \times 10^{-9} \text{M}$]、ヒト AR: スタノロン [$1 \times 10^{-9} \text{M}$]) 存在下あるいは非存在下で処理した後、ルシフェラーゼ活性を測定した。エサキセレノン及び各リガンドを処置しない際のルシフェラーゼ活性を 0%、リガンドのみを処置した際のルシフェラーゼ活性を 100%として、各薬物処置群の相対ルシフェラーゼ活性 (%) を算出した。濃度依存性を解析し、各種ステロイドホルモン受容体に対する阻害作用、活性化作用を評価した。

2) *In vivo* ミネラルコルチコイド受容体阻害作用

①アルドステロンによる尿中 Na⁺/K⁺濃度比の低下に対する作用 (ラット) ²⁵⁾

アルドステロン投与群 (媒体群) では、対照群に対して尿中 Na⁺/K⁺濃度比が有意に低下した。エサキセレノンは、アルドステロン投与による尿中 Na⁺/K⁺濃度比の低下を抑制し ($P < 0.0001$ 、スピアマンの順位相関分析)、その作用は 0.30mg/kg 以上で有意であった。

両副腎摘出ラットのアルドステロンによる尿中 Na⁺/K⁺濃度比低下に対するエサキセレノンの作用



mean ± SE (n=8)
 ††††: p < 0.0001、対照群と媒体群の比較、t検定
 ****: p < 0.0001、媒体群と薬物処置群の比較、Dunnett検定

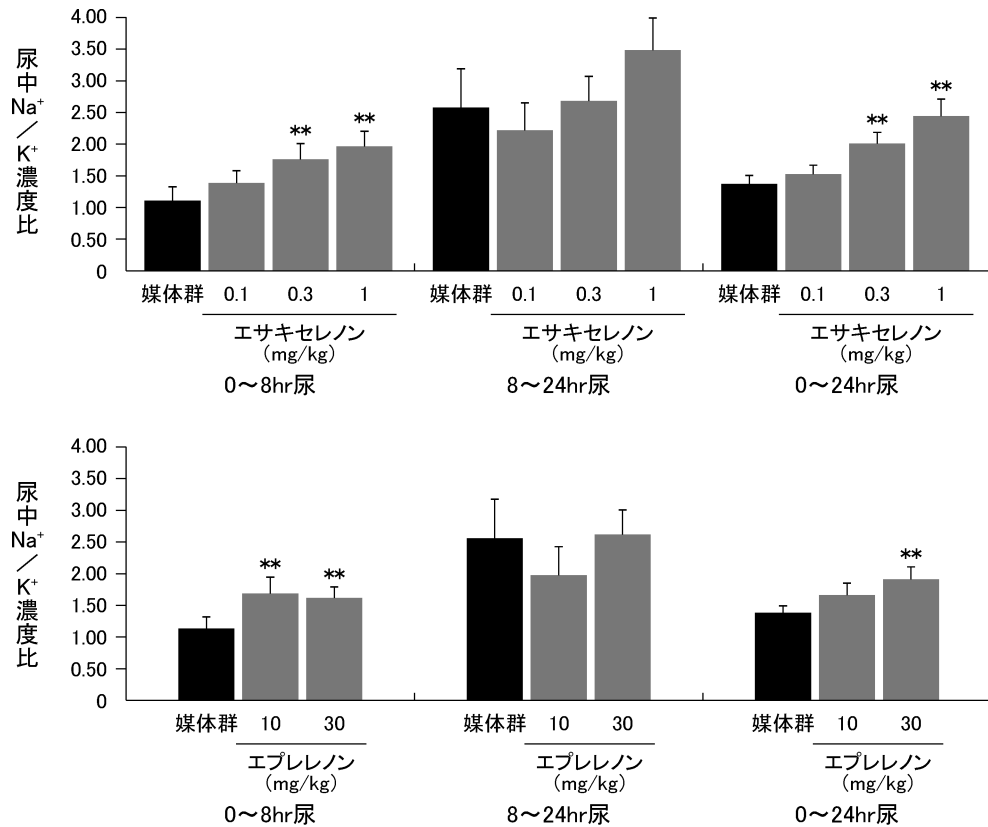
【方法】

両副腎を摘出した雄性 SD ラット (各群 n=8) を 1%食塩含有水を自由飲水させながら飼育し、副腎摘出の翌日より一晩絶食させた。エサキセレノン (0.3、1.0 及び 3.0mg/kg) あるいは媒体 (0.5%メチルセルロース) を単回経口投与し、1 時間後にアルドステロン (2µg/kg) を皮下投与した。比較のためアルドステロン非投与群 (対照群)、媒体とアルドステロンの投与群 (媒体群) も設定した。アルドステロン投与 1 時間後に 3mL の生理食塩液を全動物に腹腔内投与した。アルドステロン投与 4 時間後に尿を採取し、尿中 Na⁺濃度及び K⁺濃度を測定した。アルドステロンにより腎尿細管の MR が活性化されると尿中 Na⁺/K⁺濃度比は低下するため、MR 活性の指標として尿中 Na⁺/K⁺濃度比を算出し、アルドステロン投与による変動に対するエサキセレノンの作用を評価した。対照として、スピロラクトン (3.0、10 及び 30mg/kg) 及びエプレレノン (3.0、10 及び 30mg/kg) を同様に評価した。

②尿中電解質に対する作用（カニクイザル）

エサキセレノン[®]は0.3mg/kg以上の用量で0～8hr尿の尿中Na⁺/K⁺濃度比を増加させた。また、エプレレノンもNa⁺/K⁺濃度比の上昇を示したことから、この作用はMR阻害に基づくものと考えられた。両薬剤ともに尿量には変化が認められなかった。投与8時間後の0.1、0.3及び1mg/kg投与群の平均血漿中エサキセレノン濃度は、それぞれ7.31、23.5及び81.1ng/mLであった。

カニクイザルの尿中Na⁺/K⁺濃度比に対する
エサキセレノン又はエプレレノン単回経口投与時の作用



mean±SE (n=10)

** : p<0.01、媒体群とエサキセレノン処置群、及び媒体群とエプレレノン処置群の比較、Dunnett検定

【方法】

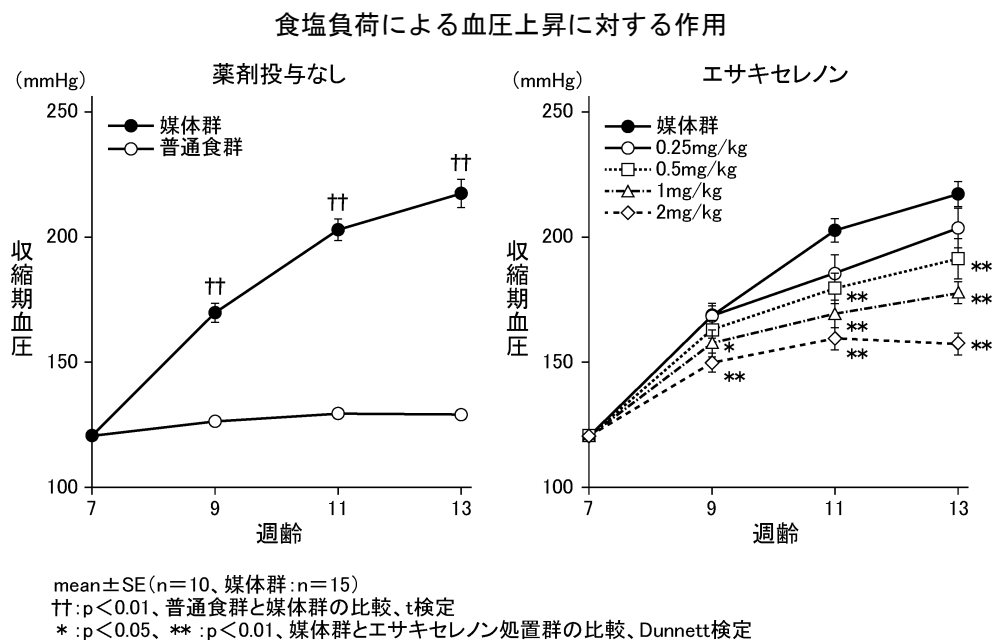
雄性カニクイザル (n=10) にクロスオーバー法によりエサキセレノン (0、0.1、0.3 及び 1mg/kg) を単回経口投与し、その後0～8時間 (0～8hr尿)、8～24時間 (8～24hr尿) の2期間で蓄尿し、それぞれ尿量、尿中Na⁺濃度及びK⁺濃度を測定し、尿中Na⁺/K⁺濃度比を算出した。さらに24時間分 (0～24hr尿) の総尿量、尿中Na⁺/K⁺濃度比を算出した。投与8時間後に血漿中エサキセレノン濃度測定用に血液を採取し、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法で測定した。対照として、エプレレノン (10 及び 30mg/kg) を用いた。

3) 降圧作用

高血圧モデル動物 (DOCA 食塩高血圧ラット²⁶⁾、Dahl 食塩感受性高血圧ラット²⁷⁾ において、エサキセレンオン投与は用量依存的かつ持続的な血圧上昇の抑制作用を示した。

Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける昇圧抑制作用及び腎への影響²⁷⁾

エサキセレンオンはDahl 食塩感受性項血圧ラットへの食塩負荷による経時的な血圧上昇を用量依存的に抑制した ($p < 0.0001$ 、スピアマンの順位和相関分析)。



【方法】

雄性 Dahl 食塩感受性高血圧ラット [各群 n=10 (媒体群のみ n=15)] を 7 週齢より 8%食塩含有飼料で飼育することにより、食塩負荷を開始した。同時にエサキセレンオン (0 [0.5%メチルセルロース]、0.25、0.5、1 及び 2mg/kg) の経口投与 (1 日 1 回) を開始し、7 週間反復投与した。血圧は非観血式血圧測定器を用いて 7 週齢 (投与開始前)、9、11 及び 13 週齢で測定した。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

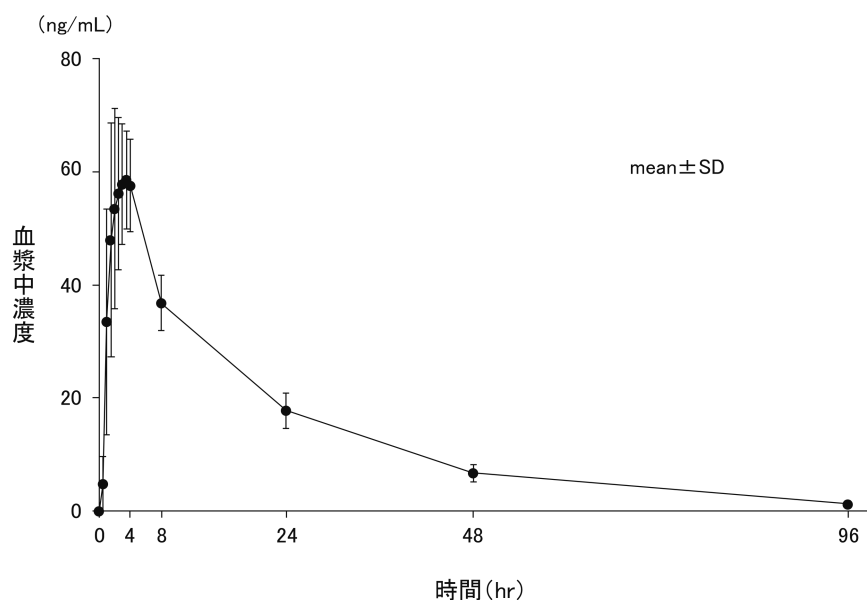
1) 健康成人

①単回投与

a) エサキセレノン錠 (CS3150-A-J112) ^{15,16)}

健康成人男性 23 例にエサキセレノン 5mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中エサキセレノン濃度推移及び薬物動態パラメータはそれぞれ下図及び下表のとおりであった。

エサキセレノン単回経口投与時の血漿中濃度推移



エサキセレノン単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5mg	23	64.9 ± 12.1	3.00 (1.50, 4.00)	1,200 ± 174	18.6 ± 2.38

mean ± SD、T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

AUC_{last} : 定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2} : 終末相の消失半減期

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

b) エサキセレノン OD錠²⁸⁾

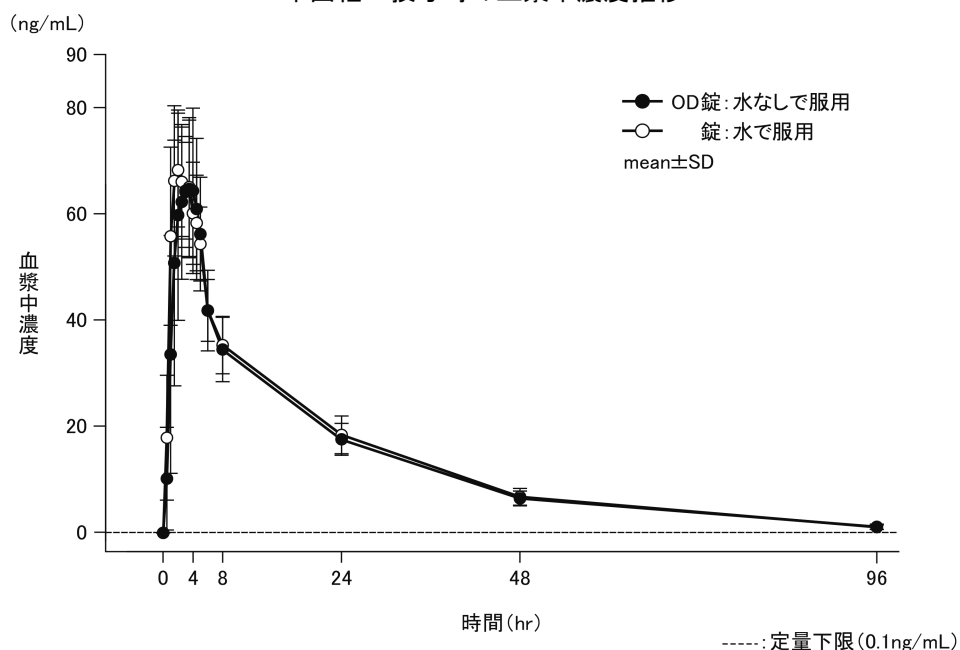
健康成人男性 23 例にエサキセレノン OD錠 5mg 1錠 (水なしで服用又は水で服用) 又はエサキセレノン錠 5mg 1錠 (水で服用) を、クロスオーバー法で空腹時単回経口投与したときの血漿中エサキセレノン濃度推移及び薬物動態パラメータはそれぞれ下図及び下表のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間は、いずれも 0.80~1.25 の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された*1。エサキセレノン OD錠 1.25mg 及び OD錠 2.5mg は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」*2に基づき、標準製剤をエサキセレノン OD錠 5mg としたとき、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

*1: 生物学的同等性試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号) 別紙 4 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン及び別紙 1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに準じて実施した。

*2: 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号) 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン、及び別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに準じて実施した。

OD錠を水なしで服用

エサキセレノン OD錠 5mg (水なしで服用) 又はエサキセレノン錠 5mg (水で服用)
単回経口投与時の血漿中濃度推移



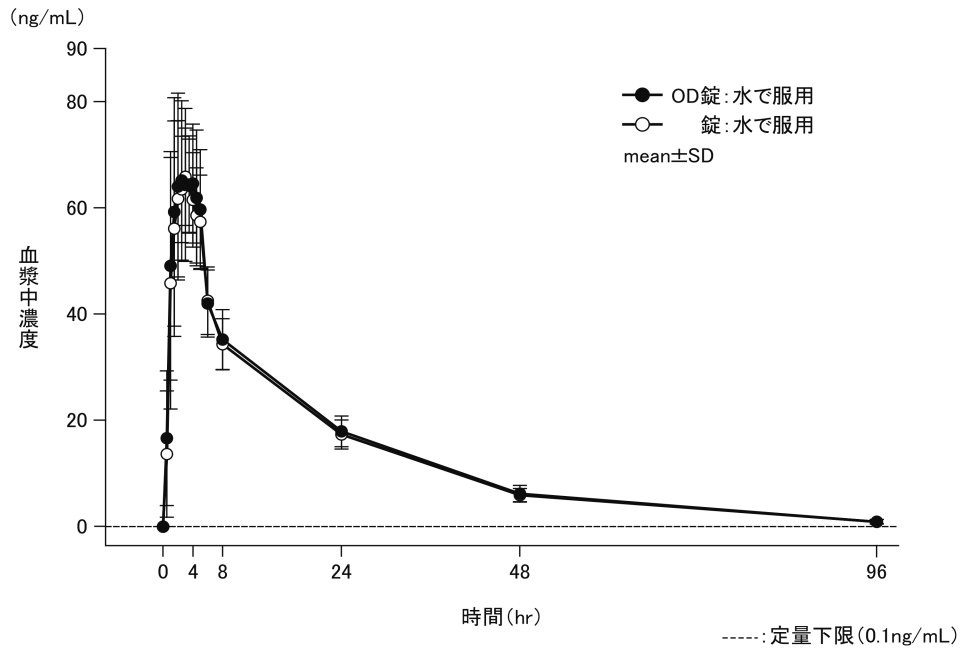
エサキセレノン OD錠 5mg (水なしで服用) 又はエサキセレノン錠 5mg (水で服用)
単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD錠 5mg (水なしで服用)	23	77.0 ± 11.1	2.50 (1.50, 4.00)	1,260 ± 172	18.0 ± 2.42
錠 5mg (水で服用)	23	76.2 ± 10.0	2.00 (1.00, 4.00)	1,320 ± 187	17.5 ± 1.83

mean ± SD、T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

OD錠を水で服用

エサキセレノン OD錠 5mg（水で服用）又はエサキセレノン錠 5mg（水で服用）
単回経口投与時の血漿中濃度推移



エサキセレノン OD錠 5mg（水で服用）又はエサキセレノン錠 5mg（水で服用）
単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD錠 5mg (水で服用)	23	77.7±10.3	2.50 (1.00, 5.00)	1,290±180	16.9±2.06
錠 5mg (水で服用)	23	75.0±8.18	2.50 (1.00, 4.50)	1,250±152	16.7±1.89

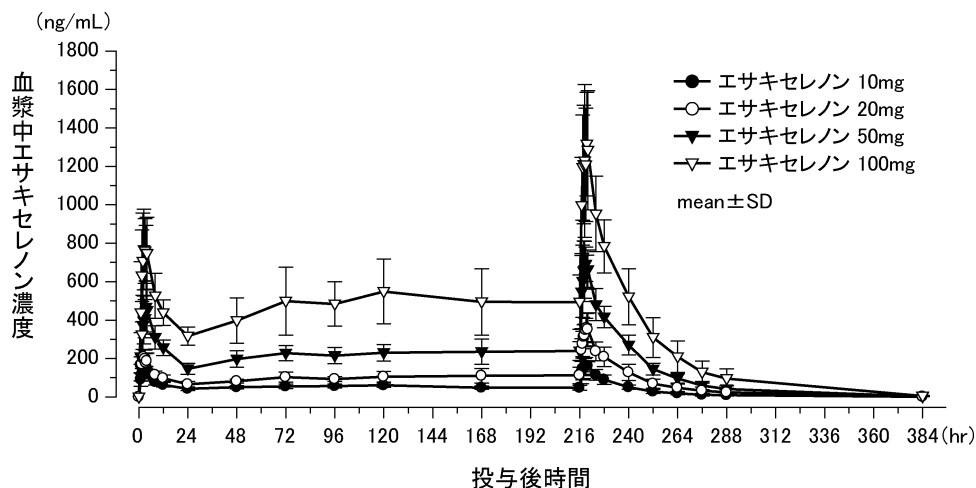
mean±SD、T_{max}は中央値（最小値，最大値）

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして2.5mgを1日1回経口投与する。
 なお、効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。」である。

②反復投与（CS3150-A-J102）¹⁷⁾

健康成人男性 32 例にエサキセレン 10mg、20mg、50mg、又は 100mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与したとき、血漿中エサキセレン濃度は下図のように推移した。AUC_{tau} 及び C_{max} は投与量に応じて増加し、いずれも投与 1 日目より投与 10 日目に高値を示した。AUC の累積係数は 1.364～1.981 であった。

10 日間反復投与時の血漿中エサキセレン濃度推移及び薬物動態パラメータ



パラメータ	1 日目				10 日目			
	10mg (n=8)	20mg (n=8)	50mg (n=8)	100mg (n=8)	10mg (n=7)	20mg (n=8)	50mg (n=8)	100mg (n=8)
C _{max} (ng/mL)	161.9± 25.9	220.5± 34.8	489.5± 134.8	858.6± 196.3	174.4± 27.7	393.4± 78.8	744.8± 125.9	1416± 326.6
T _{max} (hr)	2.50 (1.5, 4.0)	2.50 (1.5, 3.0)	3.75 (2.0, 4.0)	2.50 (1.5, 4.0)	2.50 (1.5, 4.0)	3.00 (1.0, 4.0)	2.75 (1.5, 4.0)	3.50 (1.5, 4.0)
AUC _{tau} (ng・hr/mL)	1722± 210	2651± 455	6294± 1168	11300± 1817	2353± 511	5224± 1117	10520± 1259	20170± 3967
t _{1/2} (hr)	-	-	-	-	25.05± 5.45	24.21± 6.31	22.39± 2.49	22.32± 4.42*
AUC の 累積係数	-	-	-	-	1.364± 0.226	1.981± 0.357	1.707± 0.287	1.821± 0.436

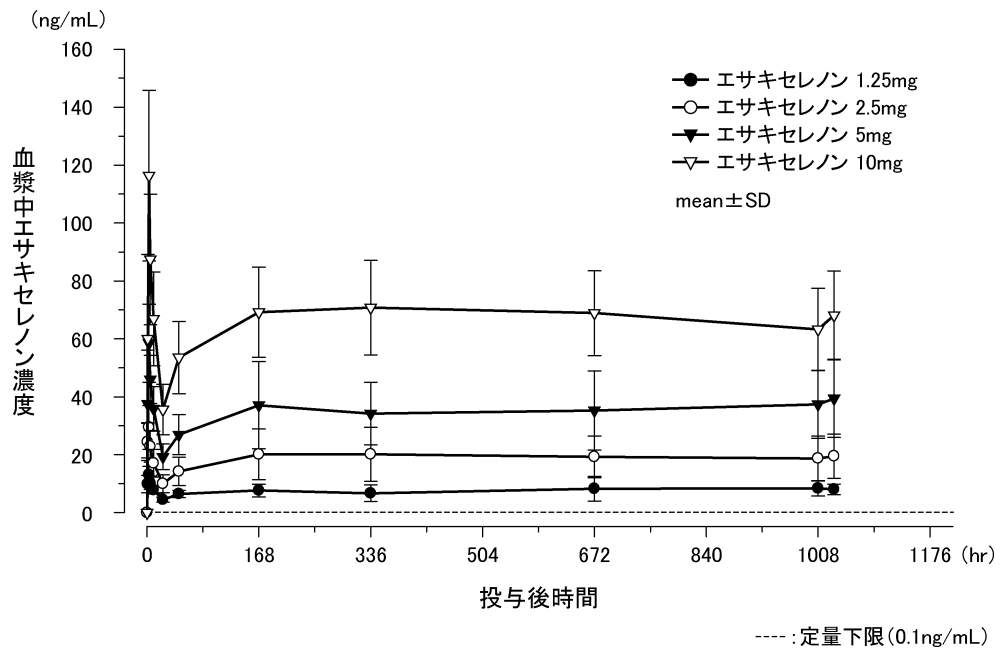
mean±SD、T_{max} は中央値（最小値，最大値）、AUC_{tau}：投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
※n=7

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 本態性高血圧症患者（CS3150-A-J201）

本態性高血圧症患者 49 例にエサキセレン 1.25mg、2.5mg、5mg、又は 10mg を 1 日 1 回 6 週間朝食後（初回投与時は空腹時、以降は朝食後）に反復経口投与したとき、投与 1 日目の血漿中エサキセレン濃度はいずれの投与量でも投与後 3.00 時間（中央値）で最高値（T_{max}）に達した。血漿中エサキセレン濃度のトラフ値は、治療期 1 週目には概ね定常状態に到達した。（「V.5.(3) 1) 国内第 II 相試験（本態性高血圧症患者を対象としたエサキセレンの有効性、安全性の探索的試験）（CS3150-A-J201）」参照）

本態性高血圧症患者における血漿中エサキセロン濃度の推移



注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセロンとして 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。」である。

(3)中毒域

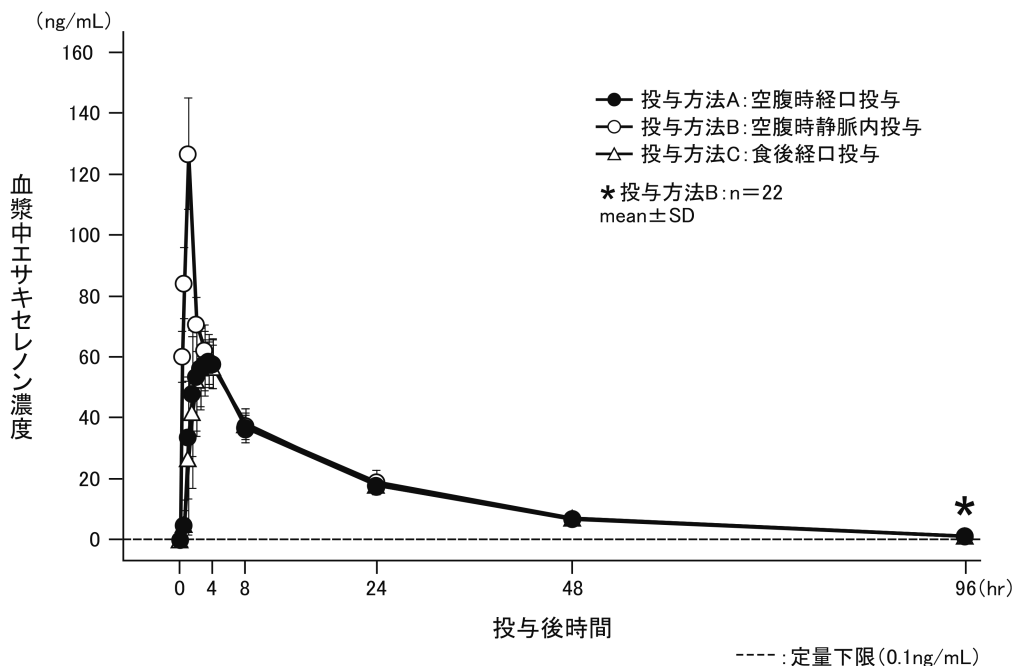
該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響及び生物学的利用率 (CS3150-A-J112)^{15,16)}

健康成人男性 23 例に、3 剤 3 期のクロスオーバー法にてエサキセロン 5mg を空腹時あるいは食後に単回経口投与、又は単回静脈内投与した。食後経口投与の空腹時経口投与に対する薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、 C_{max} が 1.010 (0.951~1.073)、 AUC_{last} が 1.019 (0.995~1.042) であり、食事はエサキセロン単回経口投与時の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。また、経口投与時の静脈内投与時に対する AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比 (両側 95%信頼区間) は、空腹時経口投与では 0.890 (0.867~0.915)、食後経口投与では 0.908 (0.883~0.932) であり、生物学的利用率は、空腹時経口投与で 89.0%、食後経口投与で 90.8%であった。

空腹時及び食後投与時の血漿中エサキセレン濃度の推移



エサキセレン経口投与（空腹時及び食後）及び静脈内投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5 mg 空腹時経口投与 n = 23	5 mg 食後経口投与 n = 23	5 mg 空腹時静脈内投与 n = 23
C _{max} (ng/mL)	64.9 (12.1)	65.2 (9.62)	127 (18.3)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	1200 (174)	1220 (170)	1360 (227)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	1230 (187)	1260 (186)	1390 (245)
T _{max} (hr)	3.00 (1.50, 4.00)	2.50 (1.50, 4.00)	0.98 (0.98, 0.98)
t _{1/2} (hr)	18.6 (2.38)	18.7 (2.10)	17.6 (1.84)
CL/F (L/hr)	4.13 (0.549)	4.05 (0.509)	—
CL (L/hr)	—	—	3.69 (0.554)
V _z /F (L)	110 (17.5)	109 (14.8)	—
V _{ss} (L)	—	—	80.2 (9.50)

mean±SD、T_{max}は中央値（最小値、最大値）

CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態下の分布容積

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

2) 薬物相互作用試験

①イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）（CS3150-A-J108）^{20,21)}

健康成人男性20例に、エサキセレン2.5mgをイトラコナゾール200mg（投与1日目は1日2回、以降1日1回）と併用投与したとき、血漿中エサキセレンのAUC及びC_{max}は単独投与と比較してそれぞれ1.5倍及び1.1倍に増加した。t_{1/2}のmean±SDは、単独投与時で20.7±3.96hr、イトラコナゾール併用投与時で25.9±4.21hrであった。（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）

②リファンピシン（強いCYP3A誘導剤）（CS3150-A-J111）^{21,22)}

健康成人男性11例に、エサキセレン5mgをリファンピシン600mg（1日1回）と併用投与したとき、血漿中エサキセレンのAUC及びC_{max}は単独投与と比較してそれぞれ0.31倍及び0.66倍に低下した。t_{1/2}のmean±SDは単独投与時で16.6±2.38hr、リファンピシン併用投与時で8.63±1.67hrであった。（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

③アムロジピン (CS3150-A-J110)

健康成人男性 22 例に、エサキセレノン 2.5mg をアムロジピン 10mg (1 日 1 回) と併用投与したとき、血漿中エサキセレノンの薬物動態にアムロジピンによる薬物相互作用は認められなかった。健康成人男性 18 例に、アムロジピン 2.5mg をエサキセレノン 5mg 反復経口投与下 (1 日 1 回) で併用投与したとき、血漿中アムロジピンの AUC は単独投与と比較して 1.2 倍に増加したが、C_{max} の増加は認められなかった。

④ジゴキシシン (CS3150-A-J111)

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

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

<参考>

主要な薬物代謝酵素 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 2E1、並びに UGT1A1 及び UGT2B7) に対する *in vitro* 阻害試験で、エサキセレノンは一部の代謝酵素に対し阻害作用を示したが、臨床用量ではこれらの代謝酵素基質との薬物相互作用の懸念は無いと推定される。また、CYP1A2 及び 2B6 に対する *in vitro* 誘導試験で、エサキセレノンは CYP2B6 の誘導作用を示したが、臨床用量では CYP2B6 が誘導される可能性は低いと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

臨床試験における薬物動態パラメータ算出：ノンコンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

0.628 [0.0507] hr⁻¹ (母集団薬物動態解析による推定値 [SE])

(3)消失速度定数

健康成人男性 23 例にエサキセレノン 5mg を単回経口投与 (空腹時及び食後) したときの消失速度定数 (平均値 [SD])

0.0379 [0.00450] hr⁻¹ (空腹時経口投与)

0.0375 [0.00375] hr⁻¹ (食後経口投与)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

(4)クリアランス

日本人健康成人男性 23 例にエサキセレノン 5mg を静脈内に単回投与したときの全身クリアランスは 3.7L/h であった。(「VII.1.(4) 1) 食事の影響及び生物学的利用率 (CS3150-A-J112)」参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

(5)分布容積

日本人健康成人男性 23 例にエサキセレノン 5mg を静脈内に単回投与したときの分布容積は 80L であった。

(「VII.1.(4) 1) 食事の影響及び生物学的利用率 (CS3150-A-J112)」参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1)解析方法

母集団薬物動態解析：0 次過程と 1 次過程が連続した吸収、及び 1 次消失を伴う 3-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

エサキセレノンの定常状態における AUC に大きな影響を及ぼす共変量は、イトラコナゾールの併用とリファンピシンの併用であった。これらの影響の大きさは個別の DDI 試験 (イトラコナゾール DDI 試験、ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験) の結果と概ね一致していた。内因性要因で最も影響が大きい共変量は体重であったが、AUC への影響の大きさは 68kg の患者と比較して 40kg の低体重患者で約 36%増加、120kg の高体重患者で約 28%減少であり、曝露量の変動に基づく用量調整の必要性はないと考えられる。年齢、eGFRcreat、喫煙習慣、AST の影響は限定的であった。

4. 吸 収

バイオアベイラビリティ

日本人健康成人男性 23 例にエサキセレノン 5mg を単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時投与で 89.0%、食後投与で 90.8%であり (「VII.1.(4) 1) 食事の影響及び生物学的利用率 (CS3150-A-J112)」参照)、エサキセレノンの良好な経口吸収性が確認された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mg まで増量することができる。」である。

5. 分 布

(1)血液-脳関門通過性

<動物データ (ラット)>アルビノラット (SD、6 週齢、各時点雄性 1 例) に ¹⁴C-エサキセレノン 1mg/kg を絶食下单回経口投与し、投与 2、8、24、48、72、及び 168 時間後の放射能の組織中分布を定量的全身オートラジオルミノグラフィーにて評価した。大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時間で血中濃度よりも低く、中枢への移行性は低いと考えられた。(「VII.5.(5) その他の組織への移行性」参照)

(2)血液-胎盤関門通過性

<動物データ (ラット)>妊娠 18 日目のラット (F344、雌性、10 週齢) に ¹⁴C-エサキセレノン 1mg/kg を単回経口投与し、投与 2、6、24 及び 48 時間後に、親ラット及び胎児における放射能を液体シンチレーションカウンターにより測定して組織分布を定量的全身オートラジオルミノグラフィーにより評価した。

母動物の各組織の放射能濃度は投与 6 時間後に最も高い濃度に達した。子宮、胎盤及び卵巣などの生殖組織の放射能濃度は血中濃度よりも高かった。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は、すべての時間で血中濃度よりも低かった。胎児の肝臓、肺、腎臓、及び脳放射能濃度は投与 6 時間後に最も高い濃度に達した。胎児の胃腸内容物の放射能濃度は投与 48 時間後に最大値に達した。胎児の肝臓及び腎臓の放射能濃度は投与 24

時間後に母獣の血中濃度より高く、胎児の肝臓及び腎臓の放射能濃度は投与 48 時間後に最大値の 9%以下であった。以上の結果より、エサキセレンンは胎盤を通過し胎児へ移行することが示唆された。

(「VIII.6.(5) 妊婦」参照)

妊娠ラットに ^{14}C -エサキセレンン (1mg/kg) を単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq. /g tissue)			
	投与 2 時間後	投与 6 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後
副腎	2680 (10.81)	2430 (9.20)	669 (11.44)	112 (7.57)
羊膜	97.5 (0.39)	97.2 (0.37)	NS (NC)	NS (NC)
羊水	7.55 (0.03)	8.31 (0.03)	8.10 (0.14)	7.57 (0.51)
血液	248 (1.00)	264 (1.00)	58.5 (1.00)	14.8 (1.00)
小脳	20.0 (0.08)	25.0 (0.09)	8.36 (0.14)	BLQ (NC)
大脳	16.7 (0.07)	22.3 (0.08)	7.43 (0.13)	BLQ (NC)
胎児脳	116 (0.47)	149 (0.56)	17.4 (0.30)	BLQ (NC)
胎児胃腸内容物	263 (1.06)	463 (1.75)	581 (9.93)	1840 (124.32)
胎児腎臓	113 (0.46)	163 (0.62)	77.7 (1.33)	15.4 (1.04)
胎児肝臓	229 (0.92)	329 (1.25)	143 (2.44)	30.9 (2.09)
胎児肺	165 (0.67)	189 (0.72)	59.1 (1.01)	10.3 (0.70)
胎児	122 (0.49)	137 (0.52)	62.1 (1.06)	28.2 (1.91)
心臓	1150 (4.64)	1200 (4.55)	309 (5.28)	41.0 (2.77)
腎臓	1270 (5.12)	1250 (4.73)	390 (6.67)	75.2 (5.08)
肝臓	5210 (21.01)	4570 (17.31)	1990 (34.02)	599 (40.47)
肺	741 (2.99)	723 (2.74)	220 (3.76)	32.2 (2.18)
乳腺	1000 (4.03)	1180 (4.47)	558 (9.54)	300 (20.27)
卵巣	730 (2.94)	746 (2.83)	189 (3.23)	44.0 (2.97)
下垂体	1320 (5.32)	1350 (5.11)	325 (5.56)	57.8 (3.91)
胎盤	509 (2.05)	537 (2.03)	122 (2.09)	18.8 (1.27)
子宮	661 (2.67)	711 (2.69)	134 (2.29)	55.1 (3.72)

() 内は、血液に対する組織中濃度比、BLQ : 定量下限未満、NC : 未算出

(3) 乳汁への移行性

<動物データ (ラット)> 授乳ラット (F344、雌性、9 及び 10 週齢) に ^{14}C -エサキセレンン 1mg/kg を単回経口投与し、投与 15、30 分後、1、2、4、6、8、24 及び 48 時間後に血漿中及び乳汁中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンターにより測定した。乳汁中の放射能濃度は投与 6.7 時間後に C_{\max} (555ng eq./mL) が観察され、その後は投与 48 時間後に最大放射能濃度の約 12%まで減少した。乳汁中の放射能濃度の $t_{1/2}$ は 14 時間であった。血漿中の放射能濃度は投与 5.3 時間後に C_{\max} (126ng eq./mL) に達し、その後は投与 48 時間後に最大放射能濃度の約 5%まで減少した。血漿中の放射能濃度の $t_{1/2}$ は 9.1 時間であった。乳汁中の放射能濃度の AUC_{inf} (14700ng eq.·h/mL) は血漿中の放射能濃度の AUC_{inf} (2880ng eq.·hr/mL) よりも高かった。(「VIII.6.(6) 授乳婦」参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<動物データ (ラット)> アルビノラット (SD、6 週齢、各時点雄性 1 例) に ^{14}C -エサキセレンン 1mg/kg を絶食下单回経口投与し、投与 2、8、24、48、72、及び 168 時間後の放射能の組織中分布を定量的全身オートラジオグラフィにて評価した。投与 2 時間後では、胃及び小腸内容物、肝臓、副腎、甲状腺、膵臓、褐色脂肪、顎下腺、腎臓などに高い放射能が認められた。投与 48 時間後には多くの組織で放射能濃度は定量下限未満であったが、肝臓、ハーダー腺、及び大腸内容物では、投与 168 時間後でも放射能が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

雄性アルビノラットに ^{14}C -エサキセレノン (1mg/kg) を単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq. /g tissue)					
	投与 2 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 72 時間後	投与 168 時間後
血液	154 (1.00)	154 (1.00)	45.4 (1.00)	-	-	-
大脳	22.5 (0.15)	12.6 (0.08)	-	-	-	-
小脳	25.7 (0.17)	17.4 (0.11)	-	-	-	-
下垂体	1010 (6.56)	557 (3.62)	85.3 (1.88)	-	-	-
眼球	69.5 (0.45)	50.7 (0.33)	9.96 (0.22)	-	-	-
ハーダー腺	971 (6.31)	2750 (17.86)	1810 (39.87)	858	342	38.0
甲状腺	1300 (8.44)	466 (3.03)	95.2 (2.10)	-	-	-
顎下腺	1140 (7.40)	655 (4.25)	62.9 (1.39)	-	-	-
胸腺	454 (2.95)	398 (2.58)	56.6 (1.25)	-	-	-
心臓	942 (6.12)	544 (3.53)	41.0 (0.90)	-	-	-
肺	764 (4.96)	431 (2.80)	43.0 (0.95)	-	-	-
肝臓	3920 (25.45)	2410 (15.65)	423 (9.32)	164	90.2	19.9
腎臓	1100 (7.14)	807 (5.24)	83.8 (1.85)	18.9	-	-
副腎	2020 (13.12)	1010 (6.56)	85.3 (1.88)	-	-	-
脾臓	734 (4.77)	470 (3.05)	50.0 (1.10)	-	-	-
膵臓	1290 (8.38)	825 (5.36)	83.8 (1.85)	21.5	-	-
脂肪	184 (1.19)	221 (1.44)	92.8 (2.04)	47.5	-	-
褐色脂肪	1210 (7.86)	593 (3.85)	82.2 (1.81)	-	-	-
骨	92.0 (0.60)	52.7 (0.34)	-	-	-	-
骨格筋	455 (2.95)	343 (2.23)	19.3 (0.43)	-	-	-
皮膚	324 (2.10)	239 (1.55)	38.0 (0.84)	-	-	-
骨髄	507 (3.29)	301 (1.95)	-	-	-	-
精巣	60.5 (0.39)	122 (0.79)	34.2 (0.75)	6.92	-	-
精巣上部	204 (1.32)	280 (1.82)	21.2 (0.47)	-	-	-
前立腺	323 (2.10)	573 (3.72)	74.7 (1.65)	-	-	-
膀胱	422 (2.74)	430 (2.79)	-	-	-	-
膀胱内尿	228 (1.48)	265 (1.72)	46.7 (1.03)	-	-	-
胃	479 (3.11)	929 (6.03)	126 (2.78)	27.0	-	-
小腸	993 (6.45)	305 (1.98)	-	-	-	-
大腸	1040 (6.75)	4520 (29.35)	70.3 (1.55)	16.3	-	-
胃内容物	AUQ	65.2 (0.42)	17.4 (0.38)	-	-	-
小腸内容物	AUQ	2810 (18.25)	888 (19.56)	93.0	65.2	-
大腸内容物	36.7 (0.24)	AUQ	3860 (85.02)	586	168	15.6

() 内は、血液に対する組織中濃度比、AUQ：定量上限を超える

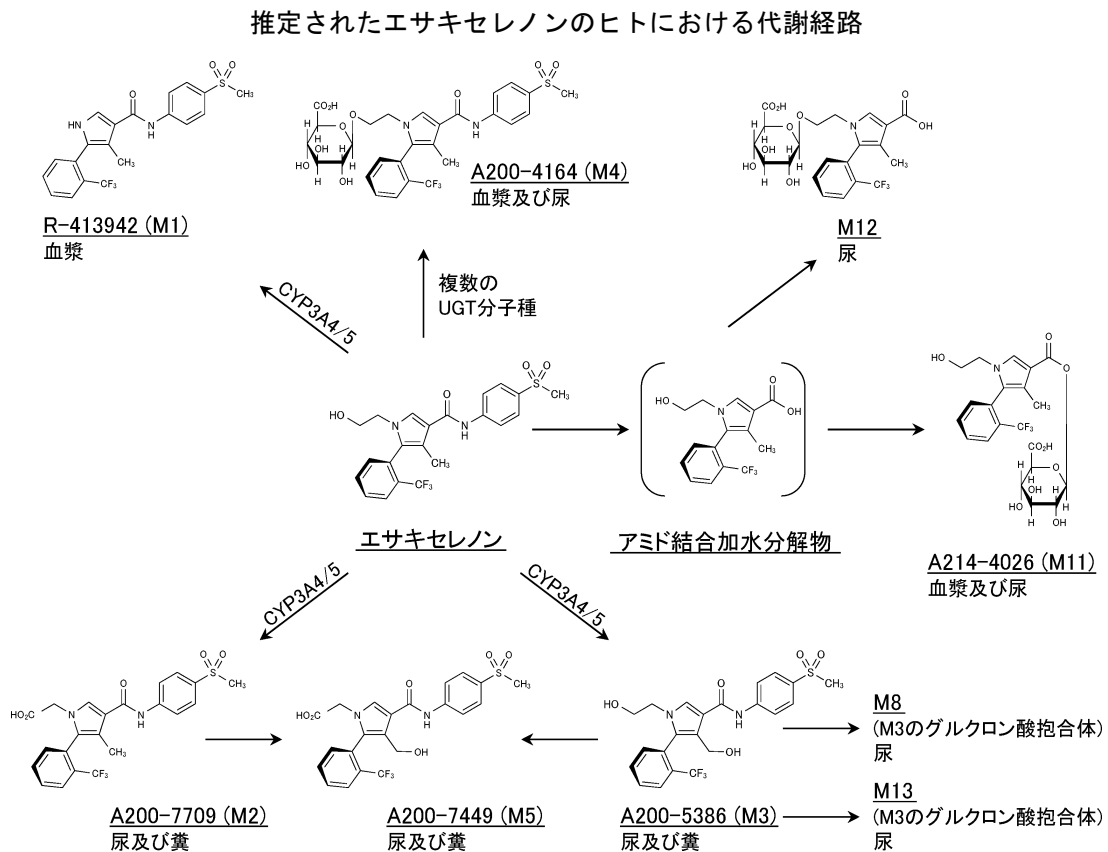
(6)血漿蛋白結合率

ヒト (健康成人男性、31~35 歳) の血漿に、エサキセレノンを終濃度 30、300、及び 3000ng/mL で添加し、超遠心法により血漿蛋白結合率を測定した結果、血漿蛋白結合率は 98.2%~99.0%であった (*in vitro*)。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

マスバランス試験及び *in vitro* 代謝試験から推定されたエサキセレノンのヒトにおける代謝経路を示す。



(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームあるいはヒト CYP 分子種を発現するバキュロウイルス感染昆虫細胞ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験から、エサキセレノンの酸化代謝物である R-413942 (M1)、A200-7709 (M2) 及び A200-5386 (M3) の生成に関与する主な CYP 分子種は、CYP3A4 及び CYP3A5 であることが示された。また、ヒト UGT 分子種を発現するバキュロウイルス感染昆虫細胞ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験から、A200-4164 (M4) の生成には UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7、及び UGT2B15 が関与することが示された。(上記「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照)

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

エサキセレノンの代謝物 R-413942 (M1) (濃度: 40、200、及び 1000nmol/L) は、MR に対して阻害作用を示したが、その阻害活性はそれぞれ 1.6、8、及び 40nmol/L のエサキセレノンの阻害活性に類似し、エサキセレノンより弱かった。また、当該代謝物は 1000nmol/L まで MR に対する活性化作用は示さず、さらにグルココルチコイド受容体 (GR)、プロゲステロン受容体 (PR)、及びアンドロゲン受容体 (AR) に対しても、阻害作用及び活性化作用のいずれも示さなかった (*in vitro*)。

<参考: 外国人データ>

健康成人男性 6 例に ^{14}C -エサキセレノン (150 $\mu\text{Ci}/20\text{mg}$) を単回経口投与したマスバランス試験では、血漿中放射能の組成比は AUC_{inf} でエサキセレノン (40.8%) が最も高く、次いで A200-4164 (M4) (21.4%)、

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

A214-4026 (M11) (7.97%)、R-413942 (M1) (1.75%、AUC_{last} より算出) の順であった。血漿中にその他の代謝物は検出されなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレンンとして 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。」である。

7. 排 泄

<外国人データ>健康成人男性 6 例に ¹⁴C-エサキセレンン (150 μ Ci/20mg) を単回経口投与したマスバランス試験では、投与後 288 時間までに、投与された放射能のそれぞれ 54.0%及び 38.5%が糞中及び尿中に排泄され、総排泄率は 92.5%であった。投与されたエサキセレンンの大部分が尿糞中に代謝物として排泄され、未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ 18.7%及び 1.6%であったことからエサキセレンンの主要な消失経路は代謝であると考えられる。尿糞中には代謝物として酸化体 (A200-7709 [M2]、A200-5386 [M3]、A200-7449 [M5])、A200-4164 (M4)、及び A214-4026 (M11) などが認められた。糞中及び尿中の代謝物プロファイルから、エサキセレンンの代謝には酸化、グルクロン酸抱合及び加水分解が関与すると推定された。

(「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエサキセレンンとして 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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

単層培養した Caco-2 細胞での ¹⁴C-エサキセレンン (終濃度 1 μ mol/L) の経細胞輸送と P-gp 及び BCRP 阻害剤の影響を検討した。¹⁴C-エサキセレンンの Caco-2 単層膜の透過性には方向性が見られ、この方向性輸送はベラパミル (P-gp 阻害剤)、ノボビオシン (BCRP 阻害剤) 及び GF120918 (P-gp 及び BCRP の二重阻害剤) のいずれによっても阻害されたことから、エサキセレンンは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された (*in vitro*)。しかし、生物学的利用率が約 90%であることから (「Ⅶ.1.(4) 1) 食事の影響及び生物学的利用率 (CS3150-A-J112)」参照)、エサキセレンンの吸収過程で P-gp の寄与はほとんどないと推定される。

MDCK-II 細胞にヒト有機アニオントランスポーターOAT1、OAT3、有機カチオントランスポーターOCT1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1B1、及びOATP1B3を発現させ、各典型的基質取り込みに対するエサキセレンン(終濃度 0.1~30 μ mol/L)の阻害作用について検討した。Caco-2 細胞を用いて P-gp 及び BCRP の各典型的基質の経細胞輸送に対するエサキセレンンの阻害作用について検討した。ヒト MATE1 及び MATE2-K 発現 HEK293 細胞の各典型的基質取り込みに対するエサキセレンン(終濃度 0.3~100 μ mol/L)の阻害作用について検討した。エサキセレンンの OAT1、OAT3、OATP1B1、及び OATP1B3 に対する IC₅₀ は 30 μ mol/L より大であった。OCT1、OCT2、BCRP、P-gp、MATE1、及び MATE2-K に対する IC₅₀ はそれぞれ 9.84、31.0、24.6、16.3、9.70 及び 5.64 μ mol/L であった。エサキセレンンの臨床用量での曝露量を考慮すると、これらトランスポーターの阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられた (*in vitro*)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

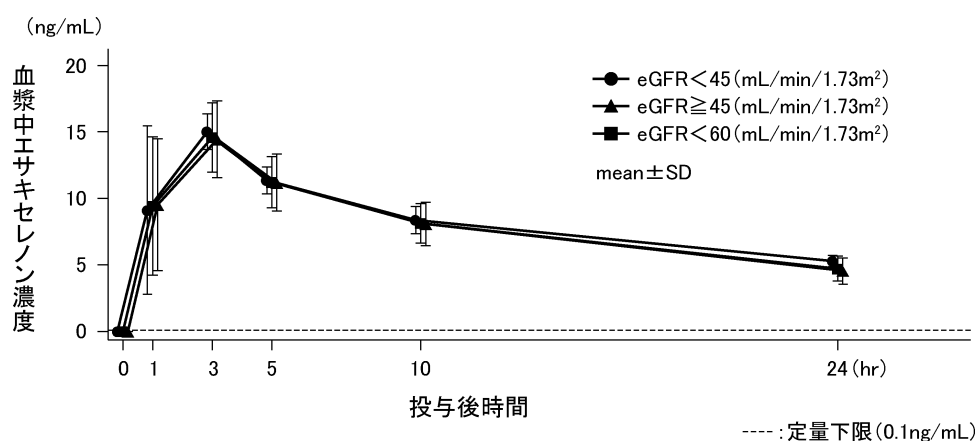
10. 特定の背景を有する患者

(1)中等度腎機能障害患者 (CS3150-A-J206)

中等度腎機能障害(観察期の eGFR_{creat} が 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満)を合併する高血圧症患者 30 例にエサキセレンン 1.25mg (初回投与量) を 1 日 1 回経口投与 (初回投与時は空腹時、以降は

朝食後) したときの血漿中エサキセロン濃度推移 (初日~2 日目) は、薬物動態解析対象の全例 (30 例。eGFR_{creat} が 60mL/min/1.73m² 未満)、並びに eGFR_{creat} が 45mL/min/1.73m² 未満 (7 例) 及び eGFR_{creat} が 45mL/min/1.73m² 以上 (23 例) のサブグループのいずれでも下図のように同様であり、薬物動態パラメータは下表のとおりであった。また、初日の薬物動態パラメータ及び 2 週目以降のトラフ値は、本態性高血圧症患者を対象とした試験と比較して、顕著な差は認められなかった。(「V.5.(3) 2) 国内第 II 相試験 (中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象としたエサキセロンの有効性及び安全性の探索的検討試験) (CS3150-A-J206)」参照)

腎機能障害患者における血漿中エサキセロン濃度推移 (投与 1 及び 2 日目) 及び薬物動態パラメータ



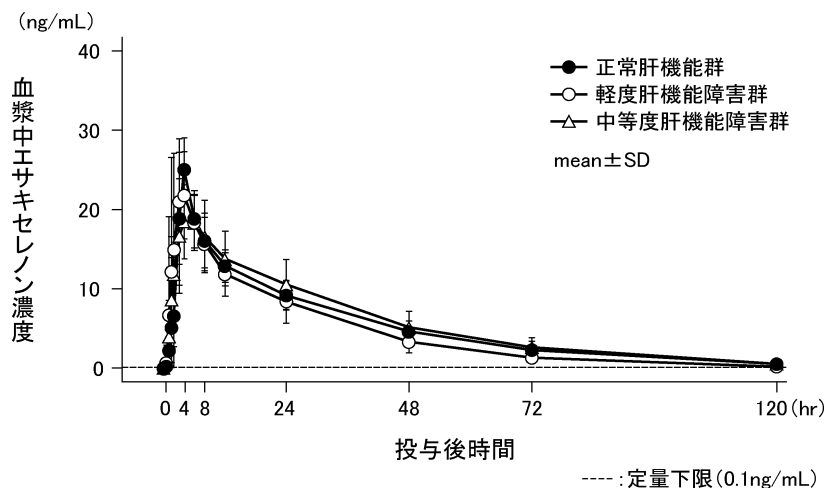
パラメータ	薬物動態解析対象集団 (n=30)	腎機能	
		eGFR _{creat} < 45mL/min/1.73m ² (n=7)	eGFR _{creat} ≥ 45mL/min/1.73m ² (n=23)
C _{max} (ng/mL)	14.74 ± 2.74	15.46 ± 2.19	14.52 ± 2.89
T _{max} (hr)	3.00 (1.00, 5.00)	3.00 (1.00, 3.03)	3.00 (1.00, 5.00)
AUC _{0-24h} (ng · hr/mL)	193.3 ± 33.96 ^a	199.7 ± 23.56	191.2 ± 36.89 ^b

mean ± SD、T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)、AUC_{0-24h}: 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
a : n=29、b : n=22

(2) 肝機能障害患者 (CS3150-A-J109) ^{18,19)}

軽度あるいは中等度肝機能障害患者 (それぞれ Child-Pugh 分類* A 及び B 各 6 例) にエサキセロン 2.5mg を食後に単回経口投与したときの血漿中エサキセロン濃度推移は、正常肝機能被験者 (6 例) と比べて、軽度肝機能障害患者では消失がわずかに速い傾向がみられ、中等度肝機能障害患者では C_{max} がわずかに低かったが、大きな差異は認められなかった。薬物動態パラメータは下表のとおりであり、正常肝機能被験者と比較して軽度肝機能障害患者では AUC_{inf} は、18% 低下し、C_{max} は同程度であった。中等度肝機能障害患者では AUC_{inf} は 10% 増加し、C_{max} は 20% 低下した。

肝機能障害患者における単回経口投与後の血漿中エサキセロン濃度推移及び薬物動態パラメータ



パラメータ	正常肝機能群 (n=6)	軽度肝機能障害群 (n=6)	中等度肝機能障害群 (n=6)
C _{max} (ng/mL)	26.0±2.98	25.5±7.03	21.2±4.50
AUC _{last} (ng・hr/mL)	602±127	514±153	659±178
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	620±141	521±156	692±195
T _{max} (hr)	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (1.50, 6.00)	3.50 (2.00, 8.00)
t _{1/2} (hr)	22.0±3.71	18.2±1.57	24.7±6.47
CL/F (L/hr)	4.19±0.85	5.19±1.55	3.90±1.23
Vz/F (L)	130±12.7	135±38.3	131±18.9

mean±SD、T_{max}は中央値（最小値，最大値）

AUC_{inf}：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、

Vz/F：見かけの終末相分布容積

※Child-Pugh 分類

項目	ポイント	1点	2点	3点
肝性脳症の程度		なし	1～2度	3～4度
腹水		なし	軽度	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dL)		<2.0	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)		>3.5	2.8～3.5	<2.8
プロトロンビン				
プロトロンビン延長時間 (sec)		<4	4～6	>6
プロトロンビン活性値 (%)		>70	40～70	<40

各項目のポイントを加算し、その合計点から肝機能障害の程度（Child-Pugh Grade）を分類する。

Child-Pugh Grade	A (軽度)	B (中等度)	C (重度)
合計	5～6点	7～9点	10～15点

11.その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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 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（ $\text{eGFR } 30\text{mL/min/1.73m}^2$ 未満）のある患者 [9.2.1 参照]

2.4 カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム）、アルドステロン拮抗剤（エプレレノン）又はカリウム製剤（塩化カリウム、グルコン酸カリウム、アスパラギン酸カリウム、ヨウ化カリウム、酢酸カリウム）を投与中の患者 [10.1 参照]

解説：

2.1 本剤の成分（有効成分又は添加物）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.2 本剤の作用機序により、血清カリウム値を上昇させるおそれがある。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 を超えている患者には、本剤を投与しないこと。

2.3 腎機能が著しく低下している患者では、腎におけるカリウム排泄能の低下により、血清カリウム値が上昇しやすいおそれがある。また、臨床試験ではこれらの患者への使用経験はない。重度の腎機能障害（ $\text{eGFR } 30\text{mL/min/1.73m}^2$ 未満）のある患者には、本剤を投与しないこと。

2.4 本剤の作用機序から、これらの薬剤との併用により血清カリウム値を上昇させるおそれがある。カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム）、アルドステロン拮抗剤（エプレレノン）又はカリウム製剤（塩化カリウム、グルコン酸カリウム、アスパラギン酸カリウム、ヨウ化カリウム、酢酸カリウム）を投与中の患者には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

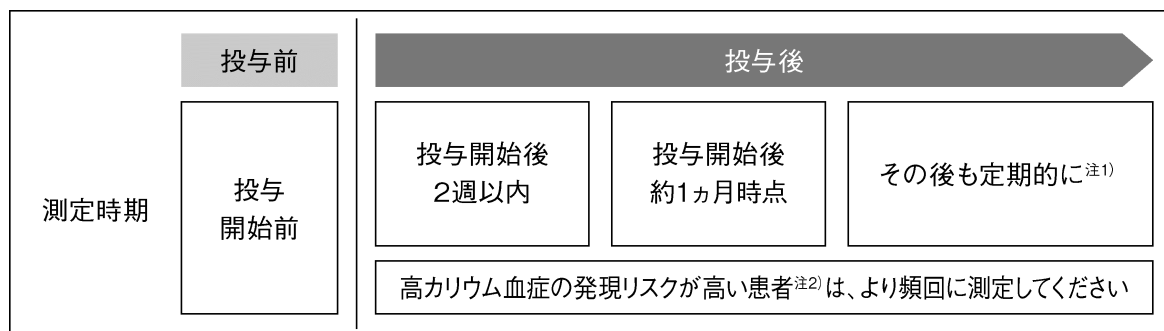
8. 重要な基本的注意

- 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）2週以内及び約1ヵ月時点で測定し、その後も定期的に測定すること。[9.1.1、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

解説：

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、以下のとおり血清カリウム値を測定すること。

血清カリウム値の測定が必要なタイミング



注1) 用量調節後は原則として2週以内及び約1ヵ月時点で測定してください

注2) 中等度の腎機能障害のある患者、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者

8.2 本剤の投与後、降圧作用に基づくめまい、ふらつき等があらわれることがあり、高所作業、自動車の運転又は重機類の操作等危険を伴う機械を操作する際には注意が必要であるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[7.2、8.1、17.1.6 参照]

解説：

アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、本剤を投与する場合には血清カリウム値や患者の状態に注意しながら慎重に投与すること。

（「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照）

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²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。重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.3 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満）のある患者

より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[7.2、8.1、17.1.5 参照]

解説：

9.2.1 「VIII.2.禁忌内容とその理由<解説 2.3>」参照

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者では高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、本剤を投与する場合には血清カリウム値や患者の状態に注意しながら慎重に投与すること。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照）

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

本剤は肝代謝型であり、重度の肝機能障害のある患者で本剤の血中濃度が上昇する可能性が否定できない。臨床試験ではこれらの患者への使用経験がないため、血清カリウム値や患者の状態に注意しながら慎重に投与すること。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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。妊娠ラットで¹⁴C-エサキセレンオン単回経口投与後の放射能の胎児への移行が認められている。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられていないが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められている。

解説：

妊婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

実験動物（ラット）で、胎児への移行が認められている（「VII.5.(2)血液-胎盤関門通過性」参照）。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられなかったが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められた（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」参照）。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。

(6)授乳婦

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。授乳期ラットで ^{14}C -エサキセレンオン単回経口投与後の放射能の乳汁中への移行が認められている。

解説：

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。
動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている（「VII.5.(3)乳汁への移行性」参照）。

(7)小児等

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。

解説：

小児等を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8)高齢者

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。一般に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。 [8.1 参照]

解説：

9.8.1 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）の[高齢者への投与]に従って設定した。高齢者高血圧においては、しばしば臓器血流障害、自動調節能障害が存在するため、積極的降圧に際して、降圧のスピードに配慮が必要である*。また、一般に高齢者では過度の降圧により脳血管障害が発症するおそれがあるといわれている。高齢者では、患者の状態を観察しながら適宜用量を調節する等、本剤を慎重に投与する必要がある。

*高血圧治療ガイドライン2019（JSH2019）

9.8.2 高齢者では高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、本剤を投与する場合には血清カリウム値や患者の状態に注意しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。

(1)併用禁忌とその理由

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
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン（アルダクトン A） トリアムテレン（トリテレン） カンレノ酸カリウム（ソルダクトン） アルドステロン拮抗剤 エブレレノン（セララ） [2.4 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。
カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム（グルコンサン K） アスパラギン酸カリウム（アスパラカリウム、アスパラ） ヨウ化カリウム 酢酸カリウム [2.4 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。

解説：

「VIII.2.禁忌内容とその理由<解説 2.4>」参照

(2)併用注意とその理由

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
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 イミダプリル塩酸塩 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 オルメサルタン メドキシミル アジルサルタン テルミサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン配合剤 [8.1 参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので、血清カリウム値を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。
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エンシトレルビル フマル酸等 [8.1、16.7.1 参照]	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注意すること。	CYP3A 阻害剤が本剤の代謝を阻害し、本剤の血漿中濃度が上昇する。
強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがあるので、本剤投与時は、これらの薬剤・食品との併用を可能な限り避けること。	CYP3A 誘導剤が本剤の代謝を促進し、本剤の血漿中濃度が減少する。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等 [8.1 参照]	本剤の降圧作用の減弱や、腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、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。

解説：**アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤**

長期投与試験では、血中カリウム増加の有害事象発現率に、RA系阻害薬併用の有無による明らかな違いは認められなかったが、中等度腎機能障害のある高血圧症患者を対象とした試験では、血中カリウム増加の発現率、及び血清カリウム高値が認められた患者の割合は、RA系阻害薬併用時に高くなった。従って、これらの薬剤と併用することにより高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあり、血清カリウム値に十分注意する必要があることから設定した。

アリスキレンフマル酸塩

アリスキレンフマル酸塩錠（直接的レニン阻害剤）の電子添文の「相互作用（併用注意）」の項に「カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリアムテレン等）」及び「抗アルドステロン剤（エプレレノン等）」が記載されており、併用により血清カリウム値が上昇するおそれがあることから設定した。

シクロスポリン、タクロリムス

本剤の作用機序から、シクロスポリン又はタクロリムスの併用により、高カリウム血症があらわれるおそれがあることから設定した。

ドロスピレノン配合剤

ドロスピレノンは、抗ミネラルコルチコイド作用を有しており、電子添文の「相互作用（併用注意）」の項で、血清カリウム値が高い患者や腎機能障害患者ではカリウム保持性利尿剤との併用により、高カリウム血症を誘発することがあるとされている。本剤の作用機序からも、併用時の高カリウム血症の発現に注意が必要と考えられるため設定した。

強いCYP3A阻害剤

CYP3Aの強い阻害剤であるイトラコナゾールとの併用投与時に、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時と比較して1.5倍及び1.1倍に上昇した^{20,21}。一方、長期投与試験、中等度腎機能障害のある高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験、及びアルブミン尿を有する2型糖尿病を合併する高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験において、強いCYP3A阻害剤と本剤が併用された患者で、有害事象の発現率が高い傾向は認められなかった。従って、強いCYP3A阻害剤との併用時に一律に用量調節する必要はないが、本剤の血漿中濃度を上昇させ、血清カリウム値の上昇を誘発させるおそれがあることから、併用に際し注意は必要であると考えられるため設定した。なお、弱いCYP3A阻害剤であるアムロジピンの併用では薬物相互作用は認められなかった。

強いCYP3A誘導剤

CYP3Aの強い誘導剤であるリファンピシンの併用投与時に、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時と比較して0.31倍及び0.66倍に低下した^{21,22}。強いCYP3A誘導剤と併用した場合、曝露が低下し降圧効果が減弱するおそれがあることから、併用を可能な限り避ける必要があると考えられるため設定した。

リチウム製剤

明確な機序は不明だが、リチウム製剤と利尿剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用した患者においてリチウム中毒が報告されていることから設定した。

非ステロイド性消炎鎮痛剤

非ステロイド性消炎鎮痛剤とカリウム保持性利尿剤との相互作用については、明確な機序は不明だが、非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン産生抑制作用による相互作用のおそれが考えられることから設定した。

ミトタン

ミトタンの薬効を類薬（スピロノラクトン）が阻害するとの報告があることから設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症（1.7%）

[7.1、8.1 参照]

解説：

「血清カリウム値上昇」が副作用として報告された症例のうち、血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した症例を「高カリウム血症」として集計した。国内第Ⅲ相臨床試験において総症例 1,250 例中血清カリウム値上昇は 51 例 (4.1%) に発現し、そのうち副作用発現時の血清カリウム値が 5.5mEq/L 以上を示した症例は 21 例 (1.7%) であった。本剤の使用にあたっては、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

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液		貧血、血小板数減少、白血球数減少	
代謝	血清カリウム値上昇、血中尿酸増加、高尿酸血症	痛風	低ナトリウム血症
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器			下痢、悪心
過敏症			発疹
肝臓		肝機能異常、 γ -GTP 上昇	
泌尿器		腎機能障害、GFR 減少、血中クレアチニン増加、BUN 上昇	
その他		異常感、低血圧	

解説：

国内第Ⅲ相臨床試験において認められた主な副作用を、その発現頻度とともに記載した。低ナトリウム血症、下痢、悪心、発疹について、自発報告での副作用集積状況を踏まえ追記した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相臨床試験*における副作用発現状況一覧表

調査症例数	1,250 例
発現症例数	162 例
発現症例率	13.0%

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)
血液およびリンパ系障害	10 (0.8)
貧血	10 (0.8)
代謝および栄養障害	17 (1.4)
痛風	2 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)
高尿酸血症	13 (1.0)
脂質異常症	1 (0.1)
神経系障害	17 (1.4)
意識変容状態	1 (0.1)
浮動性めまい	5 (0.4)
体位性めまい	2 (0.2)
頭部不快感	1 (0.1)
頭痛	4 (0.3)
神経痛	1 (0.1)
傾眠	2 (0.2)
血栓性脳梗塞	1 (0.1)
眼障害	1 (0.1)
閃輝暗点	1 (0.1)
心臓障害	9 (0.7)
不整脈	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.1)
徐脈	1 (0.1)
慢性心不全	1 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.1)
頻脈	1 (0.1)
心室性不整脈	1 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)
血管障害	1 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.1)
胃腸障害	4 (0.3)
腹部不快感	1 (0.1)
食道潰瘍	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.1)
軟便	1 (0.1)

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)
肝胆道系障害	9 (0.7)
肝機能異常	8 (0.6)
肝障害	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.2)
皮膚炎	1 (0.1)
全身性皮疹	1 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)
腎および尿路障害	10 (0.8)
尿閉	1 (0.1)
腎機能障害	9 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (0.2)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)
月経過多	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.5)
異常感	3 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.2)
口渇	1 (0.1)
臨床検査	89 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	4 (0.3)
血中カリウム増加	51 (4.1)
血中尿素増加	3 (0.2)
血中尿酸増加	17 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.4)
糸球体濾過率減少	7 (0.6)
血小板数減少	3 (0.2)
総蛋白減少	1 (0.1)
白血球数減少	3 (0.2)
リンパ球百分率減少	2 (0.2)

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.20.0）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

*CS3150-A-J301、J302、J303、J304、J305、J306、J307試験を併合

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 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。

〈OD 錠〉

14.1.2 OD 錠は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 OD 錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

解説：

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号）に従い設定した。

〈OD 錠〉

14.1.2 OD 錠に共通の注意事項である。「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号）に従い設定した。

14.1.3 OD 錠に共通の注意事項である。臥位状態の患者が投与対象に含まれる可能性を考慮し、臥位で服用する際の注意を記載した。なお、寝たままの状態での服薬は誤嚥の原因となる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験 (*in vitro*、サル、ラット)

エサキセレノンには、心血管系に対しては、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 (hERG) 導入チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において $10\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で hERG 電流の抑制を示した (IC_{50} : $27.8\mu\text{mol/L}$)。モルモット乳頭筋標本の心筋活動電位には最高適用濃度である $2.24\mu\text{mol/L}$ まで影響を及ぼさなかった。また、カニクイザルへの単回漸増経口投与で 1000mg/kg まで心血管系に対し影響を及ぼさず、ラットへの単回経口投与で 1000mg/kg まで中枢神経系及び呼吸系に対し影響を及ぼさなかった。

試験種	動物種 (系統)	投与方法 (媒体)	用量	性別及び 例数	特記すべき所見
hERG 電流	hERG 導入 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0、3、10、 $30\mu\text{mol/L}$	5 細胞	$3\mu\text{mol/L}$: 影響なし $10\mu\text{mol/L}$: 22.46%抑制 $30\mu\text{mol/L}$: 52.20%抑制 (IC_{50} : $27.8\mu\text{mol/L}$)
乳頭筋活動電位	モルモット (Hartley)	<i>in vitro</i>	0、0.74、 $2.24\mu\text{mol/L}$	雄 5 標本	影響なし
心血管系	カニクイザル	経口 (0.5%メチルセルロース)	0、10、100、 1000mg/kg	雄 4 例	影響なし
中枢神経系	ラット (F344/DuCrIj)	経口 (0.5%メチルセルロース)	0、10、100、 1000mg/kg	雄 6 例	影響なし
呼吸系	ラット (F344/DuCrIj)	経口 (0.5%メチルセルロース)	0、10、100、 1000mg/kg	雄 8 例	影響なし

(3)その他の薬理試験 (*in vitro*)

受容体、チャネル、トランスポーター、及び酵素 (計 68 項目) に対するエサキセレノン ($10\mu\text{mol/L}$ 、 $N=2$) の *in vitro* 薬理活性をラジオリガンド結合アッセイ及び酵素アッセイにより評価した結果、いずれの項目に対しても影響 (50%以上の阻害作用) を及ぼさなかった。

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験 (ラット、サル)

エサキセレノンの急性毒性に関する情報は反復投与毒性試験から得られたため、単回投与毒性試験は実施しなかった。ラット及びカニクイザルを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験で 1000mg/kg/日 まで急性の毒性徴候は認められなかった。

(2)反復投与毒性試験

エサキセレノンを用いてラットで 28 日間、3 ヶ月間、及び 6 ヶ月間、マウスで 3 ヶ月間、カニクイザルで 28 日間、3 ヶ月間、及び 9 ヶ月間の反復投与毒性試験を実施した。これらの試験で投薬に起因した変化として、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制あるいは体重減少がみられた。

1) 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 (ラット)

ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (用量 : 0、3、10、100、及び 1000mg/kg/日) では、 100mg/kg/日 以上の雌雄で体重増加抑制あるいは体重減少、散発的な摂餌量の減少、並びに皮膚の変化 (毛包、皮下

組織、あるいは真皮の減少)が認められた。これらの変化は28日間の休薬により消失した。無毒性量は雌雄で10mg/kg/日と判断した。

2) 3ヵ月間反復経口投与毒性試験(ラット)

ラット3ヵ月間反復経口投与毒性試験(用量:0、3、10、30、及び100mg/kg/日)では、30mg/kg/日以上の雄で体重増加抑制及び散発的な摂餌量の減少、100mg/kg/日の雌で体重増加抑制が認められた。無毒性量は、雄で10mg/kg/日、雌で30mg/kg/日と判断した。

3) 6ヵ月間反復経口投与毒性試験(ラット)

ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験(用量:0、3、30、及び100mg/kg/日)では、30mg/kg/日以上の雌雄で体重増加抑制及び散発的な摂餌量の減少が認められた。無毒性量は雌雄で3mg/kg/日と判断した。

4) 3ヵ月間反復経口投与毒性試験(マウス)

マウス3ヵ月間反復経口投与毒性試験(がん原性用量設定試験;用量:0、30、100、300、及び1500mg/kg/日)では、1500mg/kg/日の雌3例が投与25から47日目に死亡した。死亡例ではいずれも体重及び摂餌量の減少が認められ、剖検で低栄養を示唆する変化が認められた。生存例では、100mg/kg/日以上及び300mg/kg/日以上でそれぞれ体重増加抑制及び摂餌量の減少、1500mg/kg/日で腎臓の尿細管上皮細胞の再生が認められた。無毒性量は30mg/kg/日と判断した。

5) 28日間反復経口投与毒性試験及び28日間回復性試験(サル)

カニクイザル28日間反復経口投与毒性試験(用量:0、10、30、100、及び1000mg/kg/日)では、1000mg/kg/日の雄で体重減少、100mg/kg/日以上の雌で摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重減少が認められた。これらの変化は28日間の休薬により消失した。無毒性量は、雄で100mg/kg/日、雌で30mg/kg/日と判断した。

6) 3ヵ月間反復経口投与毒性試験(サル)

カニクイザル3ヵ月間反復経口投与毒性試験(用量:0、10、100、及び1000mg/kg/日)では、1000mg/kg/日の雄で体重減少及び消瘦、100mg/kg/日以上の雌で体重減少が認められた。無毒性量は、雄で100mg/kg/日、雌で10mg/kg/日と判断した。

7) 9ヵ月間反復経口投与毒性試験(サル)

カニクイザル9ヵ月間反復経口投与毒性試験(用量:0、10、100、及び300mg/kg/日)では、100mg/kg/日の雄1例で、投与1週目より持続的な体重減少が認められ、投与6週目より摂餌量減少、活動性の低下、低体温等の一般状態の悪化も観察され、投与43日目に瀕死剖検した。この動物では、腎臓の病理組織学的変化は観察されず、その他の臓器にも瀕死の原因と考えられる病理組織学的変化は認められなかった。その他の動物では、300mg/kg/日で体重減少が認められたが、瀕死あるいは死亡は認められなかった。無毒性量は、雄で10mg/kg/日、雌で100mg/kg/日と判断した。

(3)遺伝毒性試験(in vitro、ラット)

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺組織由来細胞(CHL細胞)を用いた染色体異常試験、並びにラット骨髄を用いた小核試験を実施し、いずれも陰性の結果であったことから、遺伝毒性を示さないと判断した。

(4)がん原性試験

24ヵ月間がん原性試験(マウス、ラット)

マウス及びラット24ヵ月間反復経口投与がん原性試験(マウス試験用量:0、10、30、及び100mg/kg/日;ラット試験用量:0、3、10、及び30mg/kg/日)では、エサキセレノン投与に起因する腫瘍はいずれの器官/組織にも認められず、がん原性はないと判断した。

(5)生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(用量:0、10、30、及び100mg/kg/日)では、30mg/kg/

日以上雄、及び 100mg/kg/日の雌で体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられた。また、100mg/kg/日で黄体数、着床数、及び生存胚数の有意な低値、並びに胎盤遺残率の有意な高値がみられた。無毒性量は、雌雄の一般毒性に関してはそれぞれ 10 及び 30mg/kg/日、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に関しては 30mg/kg/日と判断した。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

ラット（用量：0、100、300、及び 1000mg/kg/日）及びウサギ（用量：0、30、100、及び 300mg/kg/日）を用いた胚・胎児発生に関する試験では、ラットの 100mg/kg/日以上、ウサギの 300mg/kg/日で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられたが、ラット及びウサギともに胚・胎児発生への影響は認められず、催奇形性もみられなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に関しては、ラット及びウサギでそれぞれ 100mg/kg/日未満及び 100mg/kg/日、母動物の生殖及び次世代発生への影響に関しては、それぞれ 1000 及び 300mg/kg/日と判断した。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（用量：0、10、30、及び 100mg/kg/日）では、30mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少、並びに出生児の体重増加抑制が認められた以外に、投薬に起因した変化はみられなかった。無毒性量は母動物の一般毒性及び次世代発生に関しては 10mg/kg/日、母動物の生殖に関しては 100mg/kg/日と判断した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光安全性試験（*in vitro*、ラット）Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光安全性試験では陽性を示したが、有色ラットに単回経口投与した *in vivo* 光安全性試験では、100mg/kg まで紫外線（UV）照射によっても皮膚及び眼に投薬に起因した異常は認められなかったことから、光毒性を誘発する可能性は低いと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 ミネプロ錠 1.25mg、ミネプロ錠 2.5mg、ミネプロ OD 錠 1.25mg 及びミネプロ OD 錠 2.5mg の錠剤表面には使用色素により、黄色の斑点がみられることがある。ミネプロ錠 5mg 及びミネプロ OD 錠 5mg の錠剤表面には使用色素により、赤色の斑点がみられることがある。

〈OD 錠〉

20.2 アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2.その他の関連資料」参照
(第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

7. 国際誕生年月日

2019年1月8日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ミネプロ錠 1.25mg	2019年1月8日	23100AMX00011	2019年2月26日	2019年5月13日
ミネプロ錠 2.5mg		23100AMX00012		
ミネプロ錠 5mg		23100AMX00013		
ミネプロ OD 錠 1.25mg	2022年2月21日	30400AMX00161	2022年5月25日	2022年5月25日
ミネプロ OD 錠 2.5mg		30400AMX00160		
ミネプロ OD 錠 5mg		30400AMX00159		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

ミネプロ錠 1.25mg・錠 2.5mg・錠 5mg

8年（2019年1月8日～2027年1月7日）

ミネプロ OD 錠 1.25mg・OD 錠 2.5mg・OD 錠 5mg

ミネプロ錠 1.25mg・錠 2.5mg・錠 5mg の再審査期間の残余期間（2022年2月21日～2027年1月7日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理 システム用コード
ミネプロ錠 1.25mg	1267013010101	2149049F1027	2149049F1027	622670101
ミネプロ錠 2.5mg	1267020010101	2149049F2023	2149049F2023	622670201
ミネプロ錠 5mg	1267037010101	2149049F3020	2149049F3020	622670301
ミネプロ OD 錠 1.25mg	1291018010101	2149049F4026	2149049F4026	622910101
ミネプロ OD 錠 2.5mg	1291025010101	2149049F5022	2149049F5022	622910201
ミネプロ OD 錠 5mg	1291032010101	2149049F6029	2149049F6029	622910301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：本態性高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.14）
- 2) Ito S, et al. : Hypertension 2020;75(1):51-58 (PMID : 31786983)
- 3) 社内資料：本態性高血圧症を対象とした長期投与試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.16）
- 4) Rakugi H, et al. : Hypertens Res 2019;42(12):1932-1941 (PMID : 31554937)
- 5) 社内資料：Ⅲ度高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.18）
- 6) 楽木宏実ほか：Prog Med 2020;40(7):755-760
- 7) 社内資料：中等度腎機能障害のある高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.19）
- 8) Ito S, et al. : Hypertens Res 2021;44(5):489-497 (PMID : 33323991)
- 9) 社内資料：アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.21）
- 10) Itoh H, et al. : Hypertens Res 2019;42(10):1572-1581 (PMID : 31239535)
- 11) 社内資料：原発性アルドステロン症患者を対象とした第Ⅲ相試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.22）
- 12) Satoh F, et al. : Hypertens Res 2021;44(4):464-472 (PMID : 33199881)
- 13) 社内資料：本態性高血圧症を対象とした用量設定試験成績（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.13）
- 14) Ito S, et al. : J Hum Hypertens 2019;33(7):542-551 (PMID : 31113987)
- 15) 社内資料：健康成人を対象とした生物学的利用率及び食事の影響の検討試験（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.2）
- 16) Kurata A, et al. : Adv Ther 2019;36(7):1618-1627 (PMID : 31119692)
- 17) Kato M, et al. : Br J Clin Pharmacol 2018;84(8):1821-1829 (PMID : 29688582)
- 18) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.6）
- 19) Kurata A, et al. : Adv Ther 2020;37(1):253-264 (PMID : 31705436)
- 20) 社内資料：イトラコナゾール併用時の薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.9）
- 21) Kirigaya Y, et al. : Br J Clin Pharmacol 2020;86(10):2070-2079 (PMID : 32250463)
- 22) 社内資料：リファンピシン併用時の薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.11）
- 23) 柴田洋孝, 伊藤裕：医学のあゆみ 2012;243(3):219-224
- 24) 猿田享男編著：選択的アルドステロンブロッカーのすべて 2009, 先端医学社
- 25) Arai K, et al. : Eur J Pharmacol 2015;761:226-234 (PMID : 26073023)
- 26) Arai K, et al. : J Pharmacol Exp Ther 2016;358(3):548-557 (PMID : 27384074)
- 27) Arai K, et al. : Eur J Pharmacol 2015;769:266-273 (PMID : 26607463)
- 28) 社内資料：エサキセレノン OD錠 5mg とエサキセレノン錠 5mg の生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

- 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集：高血圧治療ガイドライン 2014（JSH2014）2014, ライフサイエンス出版
- 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集：高血圧治療ガイドライン 2019（JSH2019）2019, ライフサイエンス出版

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない。(2023年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132、FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料：「ミネブロ 適正使用ガイド（高カリウム血症関連）」
- ・患者向け資料：「ミネブロを服用される患者さんへ」
- ・その他の患者向け資料

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
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