

esaxerenone (JAN)
エサキセレン
 選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー **214**
 基本添付文書 ミネプロ錠・OD錠2022年2月改訂
 (製品) 規制等：(処方) 《ミネプロ錠1.25・2.5・5mg 2019.01.08承認》
 ミネプロ Minnebro 錠1.25・2.5・5mg OD口腔内崩壊錠
 1.25・2.5・5mg (第一三共)

(組成) [錠剤(普通錠)・口腔内崩壊錠]：1錠中1.25mg, 2.5mg, 5mg

(効能・効果) 高血圧症

(用法・用量) エサキセレンとして1日1回2.5mg経口投与。効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる

用法関連注意 ①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(重大な副作用参照) ②中等度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25mgを1日1回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に2.5mgを1日1回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。臨床試験で実施された血清カリウム値及びeGFRに基づく調節については臨床成績の項を参照(特定背景関連注意^{①②③}, 臨床成績^{④⑤}参照)

(禁忌) ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者[高カリウム血症を増悪させるおそれがある] ③重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者(特定背景関連注意^{④⑤}参照) ④カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン, トリアムテレン, カンレノ酸カリウム), アルドステロン拮抗剤(エプレレノン)又はカリウム製剤(塩化カリウム, グルコン酸カリウム, アスパラギン酸カリウム, ヨウ化カリウム, 酢酸カリウム)を投与中の患者(相互作用^⑥参照)

【重要な基本的注意】 ①高カリウム血症が現れることがあるので、血清カリウム値を原則として開始前、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(特定背景関連注意^{①②③④⑤}, 相互作用^⑥, 重大な副作用参照) ②降圧作用に基づくめまい等が現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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 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。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある(用法関連注意^②, 重要な基本的注意^①, 臨床成績^{④⑤}参照) ②腎機能障害患者 ③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。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(禁忌^①参照) ④中等度の腎機能障害(eGFR 30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。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある(用法関連注意^②, 重要な基本的注意^①, 臨床成績^{④⑤}参照) ⑤肝機能障害患者 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 ⑥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のみ投与する。妊娠ラットで¹⁴C-標識体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 ⑦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。授乳期ラットで¹⁴C-標識体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 ⑧小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者 ⑩一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 ⑪より頻回に血清カリウム値を測定する。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(重要な基本的注意^①参照)

【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

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 ・エプレレノン(セララ) (禁忌 ^① 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(塩化カリウム, スローケー) ・グルコン酸カリウム(グルコンサンK) ・アスパラギン酸カリウム(アスパラカリウム, アスパラ) ・ヨウ化カリウム(ヨウ化カリウム) ・酢酸カリウム(酢酸カリウム) (禁忌 ^① 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

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンギオテンシン変換酵素阻害剤 ・イミダプリル塩酸塩 ・エナプリルマレイン酸塩等 アンギオテンシン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 アリスクリンフル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン配合剤 (重要な基本的注意 ^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	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等 (重要な基本的注意 ^① , 薬物動態 ^{⑦⑧} 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	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 (薬物動態 ^{⑦⑧} 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	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	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 (重要な基本的注意 ^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現れるおそれがある	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似(スピロノラクトン)が

	阻害するとの報告がある
--	-------------

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 高カリウム血症(1.7%)：(用法関連注意①、重要な基本的注意①参照)

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	
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	

【適用上の注意】〔OD錠〕薬剤交付時の注意 ①舌の上の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 ②寝たままの状態では、水なしで服用させない 【取扱い上の注意】①製剤共通：1.25mg錠及び2.5mg錠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。5mg錠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 ②OD錠：アルミピロー開封後は湿気を避けて保存する 【保存等】室温保存。有効期間：〔錠剤(普通錠)〕3年、〔OD錠〕30ヵ月 【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

【薬物動態】(*：承認用法・用量は2.5mg及び5mg経口投与) ①血中濃度 ②単回投与 ③〔錠剤(普通錠)〕(1)健康成人男性23例に5mgを空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータは次のとおり(血漿中濃度推移は添付文書参照)。C_{max} 64.9±12.1ng/mL, T_{max}〔中央値(最小値, 最大値)〕3.00(1.50, 4.00)時間, AUC_{last} 1,200±174ng・hr/mL, t_{1/2} 18.6±2.38時間 (2)健康成人男性23例に5mgを単回静注時の全身クリアランスは3.7L/h, 分布容積は80L ④〔OD錠〕健康成人男性23例にOD錠5mg 1錠(水なしで服用又は水で服用)又は普通錠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て薬物動態パラメータを比較。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、両製剤の生物学的同等性を確認。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」に基づき、標準製剤を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

〔OD錠5mg(水なしで服用)又は普通錠5mg(水で服用)単回経口投与時〕

	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)	77.0±11.1	2.50 (1.50, 4.00)	1,260±172	18.0±2.42
普通錠5mg (水で服用)	76.2±10.0	2.00 (1.00, 4.00)	1,320±187	17.5±1.83

〔OD錠5mg(水で服用)又は普通錠5mg(水で服用)単回経口投与時〕

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

*：中央値(最小値, 最大値)

⑤反復投与 ⑥健康成人男性7例に10mg[®]を1日1回10日間空腹時反復経口投与時、AUCの累積係数は1.36 ⑦本態性高血圧症患者に1.25mgから10mg[®](各12又は13例)を反復経口投与時、初日のAUC及びC_{max}は、投与量に比例して増加。トラフ濃度は、投与開始後1週目で概ね定常状態に到達 ⑧吸収(健康成人男性) ⑨食事の影響：23例に5mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与時、C_{max}及びAUCに食事の影響は認められなかった ⑩生物学的利用率：23例に5mgを空腹時に単回経口投与時、生物学的利用率は89% ⑪分布 血清蛋白結合率：ヒト血漿蛋白結合率は98%以上と高く、

濃度依存性は認められなかった(in vitro) ⑫代謝 ⑬主要な消失経路は代謝。血漿中の主成分は未変化体で、総放射能に対するAUCの比は40.8%。他にO-グルクロノイド(M4)及びアミド結合加水分解物のアシルグルクロノイド(M11)が認められた。本剤の代謝には酸化、グルクロン酸結合及び加水分解が関与すると推定(外国人データ) ⑭in vitro代謝試験から、本剤はCYP3A4/5及び複数のUGT分子種により代謝されることが示された ⑮排泄：健康成人男性6例に¹⁴C-標識体20mg[®]を単回経口投与したマシバランス試験では、投与後288時間までに、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%。投与された本剤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%。尿糞中には代謝物として酸化体、M4及びM11などが認められた(外国人データ) ⑯特定の背景を有する患者 ⑰腎機能障害患者：中等度腎機能障害(eGFR 30以上60mL/min/1.73m²未満)のある高血圧症患者30例に1.25mgを1日1回経口投与時の初日の薬物動態パラメータ及び2週目以降のトラフ値は、本態性高血圧症患者を対象とした試験と比較して、顕著な差は認められなかった ⑱肝機能障害患者：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2.5mgを単回経口投与時、正常肝機能被験者と比較して軽度肝機能障害患者ではAUCは18%低下し、C_{max}は同程度。中等度肝機能障害患者ではAUCは10%増加し、C_{max}は20%低下 ⑲薬物相互作用(健康成人男性) ⑳イトラコナゾール：20例に本剤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)と併用投与時、血漿中の本剤の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(相互作用参照) ㉑リファンシジン：11例に本剤5mgをリファンシジン600mg(1日1回)と併用投与時、血漿中の本剤の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(相互作用参照) ㉒アムロジピン：22例に本剤2.5mgをアムロジピン10mg(1日1回)と併用投与時、血漿中の本剤の薬物動態にアムロジピンによる影響は認められなかった。18例にアムロジピン2.5mgを本剤5mg(1日1回)と併用投与時、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 ㉓ジゴキシン：19例にジゴキシン0.25mg(1日1回)を本剤5mg(1日1回)と併用投与時、定常状態の血漿中ジゴキシンの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 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅱ相試験(本態性高血圧症に対する用量設定試験) ②本態性高血圧症患者に、1日1回12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は次表のとおり。プラセボ群に比べて、2.5mg群及び5mg群のトラフ時座位血圧(mmHg)の変化量^{※1}に有意な差(P<0.001)が認められた

〔トラフ時座位血圧(mmHg)〕

投与群	収縮期 投与前値	収縮期 変化量 ^{※2}	拡張期 投与前値	拡張期 変化量 ^{※2}
プラセボ群 (85例)	156.7±9.04	-7.0 [-9.5, -4.6]	96.8±4.95	-3.8 [-5.2, -2.4]
本剤1.25mg群 (82例)	156.4±9.05	-10.7 [-13.2, -8.2]	97.2±5.48	-5.0 [-6.4, -3.6]
本剤2.5mg群 (84例)	156.4±8.43	-14.3 [-16.8, -11.9]	98.6±5.62	-7.6 [-9.1, -6.2]
本剤5mg群 (88例)	157.4±9.04	-20.6 [-23.0, -18.2]	97.2±5.43	-10.4 [-11.8, -9.0]

※1：Last observation carried forward法により欠測値を補充。※2：投与前からの変化量。投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値。〔〕は両側95%信頼区間

③副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤群255例中27例(10.6%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇6例(2.4%)、血中尿酸増加6例(2.4%)、GFR減少6例(2.4%)等 ④国内第Ⅲ相試験(本態性高血圧症に対する検証試験) ⑤本態性高血圧症患者に、エプレレノン50mgを対照として本剤を1日1回12週間投与した二重盲検比較試験の結果は次のとおり。エプレレノン50mg群と本剤2.5mg群におけるトラフ時の座位血圧変化量の群間差の点推定値〔両側95%信頼区間〕は、収縮期血圧-1.6mmHg[-3.3, 0.1]、拡張期血圧-0.7mmHg[-1.8, 0.3]で、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、本剤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

〔トラフ時座位血圧(mmHg)〕

投与群	収縮期 投与前値	収縮期 変化量 [※]	拡張期 投与前値	拡張期 変化量 [※]
エプレレノン 50mg群 (316例)	155.0±9.59	-12.1 [-13.3, -10.9]	98.3±5.54	-6.1 [-6.8, -5.4]
本剤2.5mg群	154.7±9.52	-13.7	97.9±5.70	-6.8

(306例)		[-14.9, -12.5]		[-7.6, -6.1]
本剤5mg群 (322例)	155.3±9.42	-16.9 [-18.1, -15.7]	97.7±5.38	-8.4 [-9.1, -7.7]

*: 投与前からの変化量。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

①副作用(臨床検査値異常を含む)は本剤群669例中56例(8.4%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇13例(1.9%)、血中尿酸増加12例(1.8%)、高尿酸血症5例(0.7%)等 ②国内第Ⅲ相試験(長期投与試験) ③本態性高血圧症患者(368例)に、本剤2.5~5mg(2.5mgより開始)を1日1回28~52週間単独投与、又はカルシウム拮抗剤あるいはレニン-アンギオテンシン系阻害剤と併用投与時、いずれも安定した降圧効果 ④副作用(臨床検査値異常を含む)は368例中71例(19.3%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇25例(6.8%)、高尿酸血症7例(1.9%)、貧血6例(1.6%)、肝機能異常6例(1.6%)、腎機能障害5例(1.4%)等 ⑤国内第Ⅲ相試験(Ⅲ度高血圧症) ⑥Ⅲ度高血圧症患者(20例)に、本剤2.5~5mg(2.5mgより開始)を1日1回8週間投与時、安定した降圧効果 ⑦副作用(臨床検査値異常を含む)は20例中2例(10.0%)に認められ、血清カリウム値上昇が2例(10.0%) ⑧国内第Ⅲ相試験(中等度腎機能障害のある高血圧症) ⑨中等度腎機能障害のある高血圧症患者(58例)に、本剤1.25~5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンギオテンシン系阻害剤と併用投与時、安定した降圧効果。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした ⑩副作用(臨床検査値異常を含む)は58例中17例(29.3%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇5例(8.6%)等(用法関連注意^⑩、特定背景関連注意^⑪参照) ⑪国内第Ⅲ相試験(アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症) ⑫アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症患者(51例)に、本剤1.25~5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンギオテンシン系阻害剤と併用投与時、安定した降圧効果。なお、血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした ⑬副作用(臨床検査値異常を含む)は51例中4例(7.8%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇3例(5.9%)等(用法関連注意^⑩、特定背景関連注意^⑪参照) ⑭国内第Ⅲ相試験(原発性アルドステロン症) ⑮原発性アルドステロン症患者(44例)に、本剤2.5~5mg(2.5mgより開始)を1日1回12週間投与時、安定した降圧効果 ⑯副作用(臨床検査値異常を含む)は44例中11例(25.0%)に認められ、主な副作用は血清カリウム値上昇2例(4.5%)、GFR減少2例(4.5%)等 【薬効薬理】 ①作用機序：非ステロイド構造を有するミネラルコルチコイド受容体ブロッカーで、核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合し、レニン-アンギオテンシン系等により生成が促進される副腎皮質ホルモンのアルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体の活性化を阻害。過剰なミネラルコルチコイド受容体の活性化により、尿中ナトリウム及び水分の再吸収の促進などによる血圧上昇が起こり、心臓、血管、腎臓などの組織障害を促進することが知られている。本剤はミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制することで、降圧作用を発揮するものと考えられる ②受容体結合の選択性：ラット及びヒトのミネラルコルチコイド受容体に結合し、アルドステロンの結合及び受容体活性化を阻害。一方でグルココルチコイド受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性を示さず、それぞれの特異的リガンドによる受容体活性化を阻害しなかった。またミネラルコルチコイド受容体を含むすべてのステロイドホルモン受容体に対する活性化能は認められなかった ③ミネラルコルチコイド受容体阻害作用(*in vivo*) ④アルドステロンによる尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下に対する作用：両副腎摘出ラットにアルドステロンを皮下注射すると腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体が活性化されナトリウム再吸収及びカリウム排泄が促進するため尿中ナトリウム/カリウム濃度比が低下。本剤の単回経口投与は、アルドステロン投与による尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下を抑制 ⑤尿中電解質に対する作用：カンクイザルの腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体を阻害すると、ナトリウム再吸収及びカリウム排泄が抑制され尿中ナトリウム/カリウム濃度比が増加。本剤の単回経口投与は、尿中ナトリウム/カリウム濃度比を用量依存的に増加 ⑥降圧作用：高血圧モデル動物(DOCA高血圧ラット、Dahl食塩感受性高血圧ラット)で、用量依存的かつ持続的な血圧上昇の抑制作用

⑦性状 エサキセレンは白色の粉末である。融点：187℃

⑧備考 再審査期間中(2019年1月8日から8年)