

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] セララ錠25mg、同錠50mg
[一般名] エプレレノン
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

[審議結果]

平成 28 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
4	9	63 の国又は地域で	<u>62</u> の国又は地域で

(下線部修正)

以上

審査報告書

平成 28 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] セララ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名] エプレレノン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にエプレレノン 25 mg 及び 50 mg を含有するフィルムコート錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、中等度の腎機能障害患者等における安全性、高カリウム血症、腎機能障害、血圧低下に関連したリスク等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

高血圧症

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

慢性心不全

[用法及び用量]

高血圧症

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

慢性心不全

通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 25 mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に

応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回50 mgへ増量する。

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

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] セララ錠 25 mg、同錠 50 mg

[一般名] エプレレノン

[申請者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 3 月 31 日

[剤形・含量] 1 錠中にエプレレノン 25 mg 及び 50 mg を含有するフィルムコート錠

[申請時の効能又は効果] 高血圧症
慢性心不全

[申請時の用法及び用量] 高血圧症
通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50 mg から投与を開始し、効果不十分な場合は 100 mg まで増量することができる。

慢性心不全

通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 25 mg から投与を開始し、忍容性が良好であれば投与開始から 4 週間以内に 1 日 1 回 50 mg へ増量する。

[目次]

1.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2.品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3.非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4.非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5.毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6.生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
7.臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	10
8.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	77
9.審査報告 (1) 作成時における総合評価	77

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ANP	Atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド

ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
bFGF	basic Fibroblast growth factor	塩基性線維芽細胞成長因子
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	—
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHART	Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL _{CR}	Creatinine clearance	Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス
CL/F	—	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRT	Cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CV	Coefficient of variation	変動係数
DSMC	Data Safety Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
eGFR	estimated Glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EOD	Once every other day	隔日 1 回
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESC ガイドライン 2012	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012	ESC の急性及び慢性心不全の診断・治療ガイドライン 2012
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator	植込み型除細動器
IQR	Interquartile range	四分位範囲
ITT	Intent-to-treat	—
J-ART	Japanese adverse reaction Terminology	日本医薬品副作用用語集
JCARE-CARD	Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	Lutenizing hormone	黄体形成ホルモン

LOCF	Last observation carried forward	時系列データの欠測を最直前のデータで補完する方法
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA-J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	messenger Ribonucleic acid	—
NOS	Not otherwise specified	—
NPN	Nonprotein nitrogen	非タンパク窒素
NT-proANP	N-terminal pro-atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OPN	Osteopontin	オステオポンチン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quodque die	1 日 1 回
RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
RALES 試験	Randomized Aldactone Evaluation Study	—
SD	Sprague Dawley	—
SHHF	Spontaneously hypertensive heart failure-prone	高血圧性心不全
t _{1/2}	—	消失半減期
t _{max}	Time for maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UACR	Urinary albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
V/F	—	見かけの分布容積
011 試験	—	IE3-011 試験
058 試験	—	NE3-01-02-058 試験
402 試験	—	JE3-402 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内慢性心不全治療ガイドライン	—	「循環器病の診断と治療に関するガイドライン、慢性心不全治療ガイドライン」(2010年改訂版)
本剤	—	セララ錠
本薬	—	エプレレノン

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、チバ・ガイギー社（現、ノバルティスファーマ社）により創製され、米国サール社（現、ファイザー社）により開発された、鉱質コルチコイド受容体に対して選択性の高い抗アルドステロン薬である。本邦においては、2007年7月に「高血圧症」を効能・効果として本剤 25 mg、同錠 50 mg 及び同錠 100 mg が承認されている。

海外においては、「高血圧症」の効能・効果について 2002年9月に米国で、「心筋梗塞後の心不全」の効能・効果について 2003年10月に米国で、「慢性心不全（NYHA 心機能分類クラスⅡ、LVEF 30%以下）」の効能・効果について 2012年4月に欧州で、それぞれ初めて承認され、2016年9月現在、「心不全」に関する効能・効果については 62の国又は地域で*承認されている。

今般、ファイザー株式会社により、慢性心不全患者を対象とした国内外の臨床試験成績を主要な根拠として、本剤 25 mg 及び同錠 50 mg に「慢性心不全」の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 マウス慢性心不全モデルに対する効果：ACE 阻害薬との比較（CTD4.2.1.1.1）

雄性 C57BL/6 マウス（12 週齢）の左冠状動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞を惹起した。その 2 週間後から、本薬 200 mg/kg/日（混餌投与）、エナラプリル 20 mg/kg/日（飲水投与）を 12 週間単独又は併用投与した（対照（薬物非投与）群 11 例、本薬群 16 例、エナラプリル群 13 例、本薬＋エナラプリル群 12 例）。また、偽手術（心筋梗塞非惹起、薬物非投与）群（13 例）が追加で設定された。

投与開始 12 週後の超音波心臓検査による左室駆出分画及び心拍出量は、本薬群 $37 \pm 4\%$ （平均値±標準誤差、以下同様）及び 22.19 ± 1.74 mL/min、対照群 $20 \pm 2\%$ 及び 11.82 ± 0.88 mL/min、偽手術群 $67 \pm 0.6\%$ 及び 21.91 ± 0.88 mL/min であり、投与開始時から 12 週間までの変化量は、対照群（ $-6 \pm 3\%$ 及び -3.88 ± 1.85 mL/min）と比較し本薬群（ $11 \pm 3\%$ 及び 5.92 ± 1.66 mL/min）で有意に大きかった。また、投与開始 12 週後の左室収縮期面積、左室重量/体重比、間質コラーゲン分画及び心筋細胞横断面積は対照群と比較し本薬群で有意に低かった。一方、Tail-cuff 法を用いた収縮期血圧測定では、投与期間中、対照群と比較し本薬群で有意な血圧変化は認められなかった。エナラプリル群及び本薬＋エナラプリル群では、本薬群と同様に対照群と比較して左室駆出分画、心拍出量、左室収縮期面積、左室重量/体重比、間質コラーゲン分画及び心筋細胞横断面積の改善が示されたが、投与期間中、対照群と比較し有意な血圧低下が認められた。なお、本薬群及びエナラプリル群と比較し、本薬＋エナラプリル群での、併用投与による付加的な改善効果は限定的であった。

3.1.2 SHHF ラットにおける短期投与による効果：ACE 阻害薬との比較（CTD4.2.1.1.5）

非代償性の心不全を呈する高血圧を伴う拡張型心筋症の先天性モデルである、雄性 SHHF ラット（14 カ月齢）に、本薬 100 mg/kg/日（混餌投与）、エナラプリル 10 mg/kg/日（飲水投与）を 13 週間単独又は併用投与した（対照（薬物非投与）群 11 例、本薬群 12 例、エナラプリル群 12 例、本薬＋エナラプリル群 12 例）。また、SHHF ラットの心不全が加齢によるものではないことを確認するために、薬物投与を

* 薬事分科会上程時に訂正（訂正前：63の国又は地域で）

行わない雄性 SD ラット（14 カ月齢）を SD 対照群（11 例）とした。

対照群では、SD 対照群と比較して、心肥大のパラメータである心臓重量/脛骨長及び腎機能障害のパラメータである尿タンパクが有意に高かった。尿タンパクの増加は、対照群と比較し、本薬群で抑制され、エナラプリル群及び本薬+エナラプリル群では有意に抑制された。心臓重量/脛骨長の増加は、対照群と比較し本薬群で抑制され、本薬群と比較しエナラプリル群で、本薬群及びエナラプリル群と比較し本薬+エナラプリル群で有意に抑制された。

3.1.3 SHHF ラットにおける長期投与による効果（CTD4.2.1.1.6）

雄性 SHHF ラット（3.5 カ月齢）に本薬 100 mg/kg/日を 56 週間混餌投与した（対照（薬物非投与）群 15 例、本薬群 16 例）。投与開始 56 週後において、左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積が対照群と比較し本薬群で有意に低く、左室駆出分画が対照群と比較し本薬群で有意に高かった。また、アルドステロン及び食塩負荷高血圧症ラットの心臓及び腎臓で高発現が認められる炎症性サイトカインである OPN の左室の遺伝子発現及び血漿中濃度は、対照群と比較し本薬群で有意に低かった。なお、投与期間中、本薬投与による有意な収縮期血圧の変化はみられなかった。

3.1.4 イヌ慢性心不全モデルに対する効果（CTD4.2.1.1.7）

雌雄 mongrel イヌ（1～4 歳齢、21～28 kg）の冠動脈にマイクロスフェアを 1 週間以上の間隔を開けて逐次適用する冠内微小塞栓術により、心不全を発症させたところ、平均 6.6 週間（平均 5.9 回の塞栓術施行）で左室駆出分画が 30～40%低下した。最終塞栓形成術の 2 週間後、心臓カテーテルを挿入し、その 24 時間後から本薬 10 mg/kg BID で 3 カ月間経口投与した（対照（薬物非投与）群 7 例、本薬群 7 例）。

対照群では、投与開始前と比較して 3 カ月後の左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積が有意に増加し、左室駆出分画が有意に減少したが、本薬群では変化は認められなかった。対照群では、投与開始前と比較して 3 カ月後の左室収縮末期の壁応力も有意に増加したが、本薬群では投与開始前と比較して有意に低下した。対照群と比較して、本薬群では投与開始 3 カ月後の心筋の毛細血管密度が有意に高く、心筋細胞の横断面積及び間質性コラーゲンの容積は有意に低かった。

正常（無処置の雌雄 mongrel イヌ（1～4 歳齢、20～31 kg）に本薬を投与しない）群（7 例）を追加して検討を行ったところ、対照群では正常群と比較し心臓のゼラチナーゼ活性が有意に高く、bFGF の mRNA 発現が有意に低かった。対照群と比較して、本薬群では心臓ゼラチナーゼの上昇を有意に抑制し、bFGF の mRNA 発現の減少を有意に抑制した。本薬群で認められた心筋毛細血管密度の増加は、部分的には血管新生を促進する bFGF の増加が寄与しているものと申請者は考察した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 アルドステロン/食塩負荷高血圧による血管炎及び心筋巣状壊死に対する効果（CTD4.2.1.2.1、参考資料）

一側性腎摘出を行った雄性 SD ラット（230～250 g）に対して、1%塩化ナトリウム/0.3%塩化カリウムの飲水投与に加え、①媒体（9%エタノール/87%プロピレングリコール/4%蒸留水）を浸透圧ミニポンプで皮下投与（媒体群、3 評価時点で計 31 例）、②アルドステロン 0.75 µg/時を浸透圧ミニポンプで皮下投与（アルドステロン群、3 評価時点で計 28 例）、又は③アルドステロン 0.75 µg/時を浸透圧ミニポンプで皮下投与に加え、本薬 100 mg/kg/日を混餌投与（アルドステロン+本薬群、3 評価時点で計 30 例）し、投与開始 7、14 及び 30 日後に評価を行った。なお、投与開始 26 日後の収縮期血圧は、媒体群

131±2 mmHg（平均値±標準誤差、以下同様）、アルドステロン群 210±3 mmHg、アルドステロン+本薬群 180±7 mmHg であり、アルドステロン及び食塩の負荷により生じた高血圧が、本薬投与により部分的に抑制された。媒体群と比較し、アルドステロン群及びアルドステロン+本薬群では、間質性コラーゲン分画は試験期間を通して有意な上昇は認められなかった。しかしながら、病理組織学的検査ではアルドステロン群の冠動脈に重篤な血管炎がみられ、単球/マクロファージの細胞浸潤を伴っていた。アルドステロン+本薬群では、アルドステロン群と比較し、心筋血管炎及び巣状壊死が少なかった。心筋及び血管の傷害をスコア化したところ、投与開始 30 日後のアルドステロン群のスコアは媒体群と比較し有意に高かったが、アルドステロン+本薬群ではアルドステロン群と比較し有意に低かった。アルドステロン群では、投与開始 14 日後から冠動脈病変が現われ始め、周辺の心筋に広がり、巣状の虚血/壊死変化を生じた。また、炎症促進性分子であるシクロオキシゲナーゼ 2、単球走化性タンパク質-1 及び OPN の投与開始 7 日後の mRNA 量は、血管病変に先行して上昇が認められた。アルドステロン+本薬群でのこれらの mRNA の発現量はアルドステロン群と比較し有意に低かった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、マウス慢性心不全モデルを用いた試験において、エナラプリル群と比較し、本薬とエナラプリルの併用投与による付加的な改善効果は限定的であった理由を説明した上で、ヒトにおいて、エナラプリルを含む慢性心不全治療薬へ本薬を上乗せ投与するという本薬の臨床的位置付けが妥当であると考えられるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心不全においては、交感神経系、RAAS が賦活され、左室の進行性の拡大と収縮能の低下が生じ、死亡や心不全悪化につながると考えられている（国内慢性心不全治療ガイドライン）。RAAS を阻害する ACE 阻害薬や ARB は心不全患者の生存率等を改善することが示されているが、ACE 阻害薬等の長期間投与により初期には低下していたアルドステロンが再び増加する、アルドステロン・ブレイクスルー現象が生じる（J Card Fail 1996; 2(1): 47-54）。マウスの慢性心不全モデルにおいて、本薬とエナラプリルの併用群でエナラプリル群と比較した上乗せ効果が十分に認められなかった理由は明確ではないが、マウス心臓ではキマーゼより ACE によって産生されるアンジオテンシンⅡの割合が高いことが報告されており（Am J Physiol 1997; 273: H1769-74）、エナラプリル単独でも十分なアンジオテンシンⅡ及びアルドステロンの生成抑制効果が得られていた可能性が考えられる。一方、マウス心臓と比較してキマーゼにより生成されるアンジオテンシンⅡの割合が高いラットの心不全モデル（SHHF ラット）では、エナラプリル単独と比較し、本薬とエナラプリルの併用によりさらなる改善効果が示されていること、ヒト心臓ではキマーゼで生成されるアンジオテンシンⅡの割合がマウス及びラットと比較しても高いことが報告されており（Am J Physiol 1997; 273: H1769-74）、ヒトでは ACE 阻害薬投与下においても産生を阻害できないアンジオテンシンⅡ及びアルドステロン量が多く、アルドステロン・ブレイクスルー現象がより起こりやすいことが示唆されること等を踏まえると、ACE 阻害薬を含む慢性心不全標準治療薬へ本薬を上乗せ投与した場合の有効性は期待できると考える。

機構は、慢性心不全治療薬に臨床的に期待される有効性は予後の改善であることを踏まえ、本薬により予後の改善が期待できることが非臨床試験から示されているのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心不全動物モデルにおいて本薬の予後改善効果を検討したデータはない。しかしながら、抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンを ACE 阻害薬等の標準治療薬と併用することで生命予後の改善につながる（N Engl J Med 2003; 348: 1309-21、N Engl J Med 1999; 341: 709-17）、抗アルドステロン薬が予後改善効果を示す理由の 1 つとして、左室リモデリング改善効果が

考えられていること（J Am Coll Cardiol 2001;37: 1228-33、Circulation 2003; 107: 2559-65）、心不全動物モデルにおいて、本薬により心筋リモデリングの抑制、左室駆出分画の改善等が認められていることから、本薬による心不全の予後の改善効果が期待できるものとする。

機構は、以下のように考える。申請者の回答を踏まえると、マウス慢性心不全モデルはエナラプリルへの本薬の上乗せ効果の評価に適したモデルとはいえないが、ラット及びイヌを用いた試験において、エナラプリルへ本薬を上乗せ投与した場合に心臓機能等に関連するパラメータのさらなる改善効果は示唆されており、ヒトにおいても期待できるものとする。なお、心不全モデル動物を用いた本薬の予後への影響は検討されておらず、心臓機能等に関連するパラメータの改善効果と予後改善効果の相関は必ずしも明らかではないことから、提出された資料から本薬の慢性心不全患者における予後改善効果が期待できると判断することは困難であるが、申請者の回答及び心不全により悪化する心臓機能等に関連するパラメータが本薬により改善することが示されていることも踏まえると、現時点で追加の薬理的検討を実施する必要はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請にあたり実施された A6141114 試験では、既承認効能・効果に係る臨床試験で用いられた製剤と同一処方本薬 25 mg 錠が用いられた。本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限は 10 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 薬物排出トランスポーターに関連した薬物相互作用（CTD 5.3.2.2.1、2）

Caco-2 細胞に本薬の ^{14}C -標識体 0.05~50 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加したとき、flux ratio（apical 側から basolateral 側への見かけの膜透過係数に対する basolateral 側から apical 側への見かけの膜透過係数の比）は 0.889~1.14 であった。

P-gp の基質であるジゴキシンの ^3H -標識体、ビンブラスチンの ^3H -標識体又はドキシソルビシンの ^{14}C -標識体を添加した Caco-2 細胞を用いて、本薬（50 及び 200 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度））の P-gp の基質の輸送に対する阻害作用が検討された。本薬 200 $\mu\text{mol/L}$ では、ドキシソルビシンの輸送に対して阻害作用を示さなかったが、ジゴキシシン及びビンブラスチンの輸送に対して阻害作用を示し、コントロールに対する本薬

200 µmol/L の flux ratio の比は、0.56 及び 0.68 であった。本薬 50 µmol/L では、いずれの基質に対しても阻害作用を示さなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.3.2.1)

外国人慢性うっ血性心不全患者 8 例及び健康被験者 8 例に、本薬 50 mg QD で 1 日目及び 3～7 日目に経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1：本薬を単回又は反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

	例数	測定時期 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^b (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
健康被験者	8	1	1026.6±166.82	1.5	5.2±3.26	7737.3±3798.63	8.5±5.71
	8	7	1023.6±266.55	1.8	-	7892.8±4473.28	9.3±8.21
慢性うっ血性 心不全患者	8	1	1170.4±566.49	1.8	6.2±2.82	11070.6±8908.63	6.3±3.20
	8	7	1418.0±784.52	1.5	-	11622.0±9902.46	6.1±3.14

-: 算出せず、a: 中央値、b: 1 日目は AUC_{0-∞}、7 日目は AUC_{0-24h}

6.2.2.2 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

A6141114 試験における日本人慢性心不全患者 111 例から得られた 969 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、年齢 69 [55～89] 歳 (中央値 [最小値～最大値]、以下同様)、体重 59.4 [30.9～97.8] kg、CL_{CR} 55.4 [20.1～138.2] mL/min、性別が女性 26 例、男性 85 例であり、以上の因子を共変量としてフルモデルが構築された。

本薬の薬物動態は、1 次吸収及びラグタイムを伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。CL/F に対する共変量の候補として、年齢、性別、体重及び CL_{CR} が、V/F に対する共変量の候補として、性別及び体重が検討され、PPK の最終フルモデルにおいて、薬物動態に影響を及ぼす可能性のある因子として CL/F に対して CL_{CR}、V/F に対して体重が選択された。CL/F は、CL_{CR} 80 mL/min に比べて 50 mL/min で 25%低下し、V/F は、体重 80 kg に比べて 60 kg で 18%低下すると推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人と外国人の薬物動態の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。欧米人健康被験者を対象として実施された試験と日本人健康被験者を対象として実施された試験の結果より、単回投与後及び定常状態での薬物動態パラメータに日本人と欧米人の間で大きな違いは認められず、AUC 及び C_{max} は本薬 200 mg まではほぼ用量に比例して増加した (初回承認申請時提出資料)。

また、A6141114 試験の日本人慢性心不全患者の薬物動態データを用いて構築された PPK モデル (フルモデル) により推定した CL/F の分布は、058 試験における欧米人慢性心不全患者の CL/F の分布と重なっており、A6141114 試験の日本人慢性心不全患者の CL/F の母集団平均値 (5.31 L/h) は、058 試験における欧米人慢性心不全患者の CL/F の平均値 (1 日目: 6.3 L/h、7 日目: 6.1 L/h) と類似していた。以上より、健康被験者と同様に、慢性心不全患者の薬物動態も日本人と外国人で類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。提示されたデータからは、日本人と外国人の間で本薬の薬物動態に大きな違いは認められていないものと判断する。なお、海外臨床試験成績を日本人の有効性及び安全性の評価に利用することの妥当性については、A6141114 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について」の項参照）。

6.R.2 CYP3A4 阻害薬との併用について

機構は、CYP3A4 阻害薬併用時には既承認効能・効果と異なり、減量を考慮せず投与開始することが妥当と考えられるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の曝露量は、200 mg まではほぼ用量に比例して増加することから、当該用量までの薬物動態は線形である。高血圧症の適応においては、薬物相互作用試験の結果から、CYP3A4 阻害薬との併用時に本薬の C_{max} 及び AUC が 1.3~1.6 倍及び 2.0~3.3 倍に増加したことから、25 mg QD であれば、高血圧症に対する臨床推奨用量である 50~100 mg QD 投与時の AUC の範囲内となることから CYP3A4 阻害薬との併用時には 25 mg QD とするよう注意喚起した。

日本人症候性心不全患者を対象とした 402 試験における因果関係を否定できない有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合は、25、50 及び 100 mg のいずれの投与群もプラセボ群と同程度であった。有害事象として報告された高カリウム血症の発現割合は、25 mg QD 群で 2.7% (1/37 例)、50 mg QD 群で 5.1% (2/39 例)、100 mg QD 群で 5.3% (2/38 例) 及びプラセボ群で 7.9% (3/38 例) であり、高カリウム血症の発現割合においてもプラセボ群と本薬群に差は認められなかった。また、外国人症候性心不全患者を対象とした 011 試験において、100 mg QD 群で認められた有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合は、いずれも低用量群（25 mg QD、25 mg BID 及び 50 mg QD）より高い傾向は認められなかった。高カリウム血症の発現割合も、100 mg QD 群で明らかに高い傾向は認められておらず、認められた高カリウム血症も重篤な有害事象ではなかった。

日本人慢性心不全患者を対象とした A6141114 試験では、「CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には、治験薬の用量は 25 mg QD を超えてはならない」と規定されていた。本薬投与期間中に、ベースライン時の eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者 2 例、eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の被験者 9 例が CYP3A4 阻害薬であるクラリスロマイシンを併用しており（eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の被験者の 1 例は併用禁忌であるイトラコナゾールを併用）、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者で併用中も 25 mg QD 投与を継続した被験者は 1 例であった。高カリウム血症は、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者 1 例に認められた。当該被験者は、97 日目まで 25 mg QD で投与され、98 日目に高カリウム血症が発現し、99 日目から 25 mg EOD に減量して投与が再開された。クラリスロマイシンは 98 日から 100 日まで併用された。高カリウム血症の重症度は軽度であり、207 日目に本薬投与を中止し、488 日目に回復した。また、EMPHASIS-HF 試験においても A6141114 試験と同様の CYP3A4 阻害薬併用時の規定があり、ベースライン時の eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者 13 例、eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の被験者 62 例で CYP3A4 阻害薬が併用されていた。これらの被験者のうち、高カリウム血症は、eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の被験者 1 例で認められた。当該被験者は、25 mg QD で投与開始し、投与 33 日目から 50 mg QD に増量後、高カリウム血症が発現した投与 141 日目まで継続投与された。高カリウム血症回復後の投与 230 日目から 285 日目まで 25 mg EOD で投与が再開されたが、高カリウム血症は認められなかった。CYP3A4 阻害薬であるベラパミルは本薬投与開始前から終了時まで併用された。以上より、症例数が限られているものの、CYP3A4 阻害薬と併用する場合には 25 mg QD を超えないという規

定で実施した A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験において、CYP3A4 阻害薬を併用した被験者で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上に加え、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に「高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること」と注意喚起しており、慢性心不全の治療においても、リスク・ベネフィットを勘案し、血清カリウム値のモニタリングを適切に実施することで、CYP3A4 阻害薬を併用するときに本薬の用法・用量を一律に減量せず、25 mg QD で投与開始することは妥当と考える。また、中等度の腎機能障害を有する患者が CYP3A4 阻害薬を併用する場合には高カリウム血症のリスクがさらに高まるため慎重なモニタリングが必要であるが、減量して投与を開始する必要はなく、血清カリウム値等に応じて、本薬の用法・用量を調節することが適切と考える。

機構は、国内外の第Ⅱ相試験において、中等度の腎機能障害（CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）を有する患者を含む症候性心不全患者に対して、本薬 100 mg QD で 12 週間投与したときに大きな問題は認められていないこと、CYP3A4 阻害薬併用時に国内第Ⅱ相試験で安全性が確認されている最高用量の曝露量を超えないと考えられること、「CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には、治験薬の用量は 25 mg QD を超えてはならない」と規定した A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験において、少数ではあるものの、CYP3A4 阻害薬を併用した慢性心不全患者において大きな問題は認められていないことを踏まえると、CYP3A4 阻害薬と併用する場合には、血清カリウム値の頻回なモニタリングを実施し、本薬の用法・用量が 25 mg QD を超えないよう注意喚起することにより、曝露量の増加の程度に応じて用量を減量して投与開始する必要はなく、血清カリウム値等に応じて本薬の用法・用量を調節するとした申請者の対応は妥当と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験、海外で実施された第Ⅰ相試験 1 試験、第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 2 試験の計 6 試験の成績が提出された。主な試験結果を以下に示す。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ相試験（402 試験、CTD5.3.5.1.1、実施期間 年 月～ 年 月）

ACE 阻害薬又はループ利尿薬の投与を受けている日本人の症候性心不全患者を対象に、本薬を 12 週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、本薬 25 mg QD、50 mg QD、100 mg QD 又はプラセボを 12 週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 36 施設で実施された（目標被験者数：各群 30 例、計 120 例）。

主な組入れ基準は、治験薬初回投与前の 6 カ月以内の LVEF が 40%以下、症例登録前 6 カ月以内に NYHA 心機能分類クラスⅢ又はⅣの心不全の既往があり、症例登録時に NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳの症候性心不全患者とされた。除外基準として、心臓移植を受けた患者又は待機中の患者、血流障害をきたす弁膜疾患を有する患者（ただし、手術により血流障害が改善した患者は除く）、治験薬初回投与前の 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した、あるいは冠状動脈形成術又はバイパス手術を受けた患者、不安定狭心症を有する患者等が設定された。

無作為化された 161 例のうち、治験薬を少なくとも 1 回は投与された 152 例（25 mg QD 群 37 例、50 mg QD 群 39 例、100 mg QD 群 38 例、プラセボ群 38 例、以下同順）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団及び安全性の解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、治験中止例は、22 例（7 例、7 例、3 例、5 例）であり、主な中止理由は、有害事象（5 例、6 例、2 例、2 例）であった。また、ITT 集団のうち、同意撤回例が 4 例（1 例、2 例、1 例、0 例）認められた。

有効性の主要評価項目は、第 12 週又は最終来院時の RAAS ホルモン（血漿総レニン及び血漿活性レニン、血清及び尿中アルドステロン）濃度、神経体液性因子（血清 NT-proBNP、血漿 BNP、血漿 NT-proANP）濃度及び NYHA 心機能分類のベースラインからの変化とされた。ITT 集団における RAAS ホルモン濃度及び神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの変化率は表 2 のとおりであり、NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は表 3 のとおりであった。

表 2 : RAAS ホルモン濃度及び神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの変化率 (ITT 集団、LOCF)

	本薬			プラセボ群
	25 mg QD 群	50 mg QD 群	100 mg QD 群	
血清アルドステロン (ng/dL)	(34 例)	(35 例)	(35 例)	(37 例)
ベースライン ^a	4.3 (104.28)	4.5 (82.85)	4.0 (90.75)	3.1 (89.31)
第 12 週 ^a	6.0 (114.53)	7.6 (134.68)	9.0 (108.96)	3.5 (108.65)
変化率 [95%CI] ^b	42.5 [15.09, 76.45]	73.4 [40.04, 114.72]	137.7 [91.98, 194.27]	9.0 [-11.47, 34.27]
血漿総レニン (mU/L)	(34 例)	(34 例)	(34 例)	(37 例)
ベースライン ^a	373.6 (122.38)	470.1 (107.01)	431.4 (94.78)	417.9 (105.60)
第 12 週 ^a	434.3 (115.54)	625.9 (113.88)	556.2 (86.38)	369.6 (111.14)
変化率 [95%CI] ^b	14.6 [-1.39, 33.11]	35.0 [16.08, 57.04]	27.5 [9.59, 48.46]	-11.9 [-23.66, 1.73]
血漿活性レニン (mU/L)	(34 例)	(33 例)	(34 例)	(37 例)
ベースライン ^a	38.9 (227.85)	51.8 (208.50)	49.2 (167.15)	39.8 (266.75)
第 12 週 ^a	62.7 (196.82)	90.9 (297.70)	75.3 (139.92)	35.1 (168.94)
変化率 [95%CI] ^b	55.2 [14.94, 109.66]	79.9 [32.07, 145.01]	54.2 [13.68, 109.13]	-14.4 [-35.79, 14.22]
血清 NT-proBNP (pmol/L)	(34 例)	(32 例)	(35 例)	(36 例)
ベースライン ^a	415.2 (56.25)	419.8 (62.45)	486.6 (56.71)	486.8 (73.10)
第 12 週 ^a	390.7 (58.54)	423.8 (71.08)	408.2 (49.35)	500.7 (84.86)
変化率 [95%CI] ^b	-5.8 [-15.02, 4.39]	2.3 [-8.13, 13.81]	-16.1 [-24.38, -6.86]	3.5 [-6.41, 14.46]
血漿 BNP (pmol/L)	(35 例)	(34 例)	(33 例)	(37 例)
ベースライン ^a	23.0 (55.27)	21.5 (56.86)	28.3 (51.61)	28.5 (67.40)
第 12 週 ^a	20.2 (60.77)	23.9 (59.55)	25.6 (46.31)	28.6 (80.81)
変化率 [95%CI] ^b	-13.4 [-24.71, -0.37]	4.5 [-9.50, 20.64]	-5.3 [-18.17, 9.51]	3.7 [-9.48, 18.88]
血漿 NT-proANP (pg/mL)	(35 例)	(34 例)	(34 例)	(37 例)
ベースライン ^a	2011.6 (83.40)	1917.4 (106.19)	2306.0 (96.77)	2494.0 (78.60)
第 12 週 ^a	1803.4 (94.66)	1840.9 (105.19)	2125.8 (78.40)	2587.0 (120.18)
変化率 [95%CI] ^b	-9.5 [-21.96, 5.00]	-4.8 [-18.24, 10.79]	-4.3 [-17.79, 11.47]	4.3 [-9.72, 20.56]
尿中アルドステロン (nmol/day) ^c	(13 例)	(6 例)	(10 例)	(13 例)
ベースライン ^a	11.5 (140.32)	14.2 (70.02)	13.3 (84.04)	13.5 (47.95)
第 12 週 ^a	16.1 (128.34)	11.2 (160.76)	15.0 (110.52)	10.0 (77.66)
変化率 [95%CI] ^d	36.3 [-6.24, 98.08]	-19.3 [-53.41, 39.72]	13.2 [-25.98, 73.16]	-25.0 [-48.33, 8.91]

a : 幾何平均値 (幾何 CV)

b : 投与群及び施設を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルに基づき算出した。

c : 特定の施設でのみ測定した。

d : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルに基づき算出した。

表 3 : NYHA 心機能分類のベースラインから第 12 週までの変化 (ITT 集団、LOCF)

投与群	本薬			プラセボ群
	25 mg QD 群	50 mg QD 群	100 mg QD 群	
ベースライン	(37 例)	(39 例)	(38 例)	(38 例)
クラス I	0	0	0	0
クラス II	24 (64.9)	24 (61.5)	26 (68.4)	26 (68.4)
クラス III	13 (35.1)	14 (35.9)	12 (31.6)	12 (31.6)
クラス IV	0	1 (2.6)	0	0
第 12 週	(36 例)	(38 例)	(38 例)	(38 例)
クラス I	2 (5.6)	0	3 (7.9)	2 (5.3)
クラス II	26 (72.2)	29 (76.3)	27 (71.1)	27 (71.1)
クラス III	8 (22.2)	8 (21.1)	8 (21.1)	9 (23.7)
クラス IV	0	1 (2.6)	0	0
ベースラインから第 12 週までの変化	(36 例)	(38 例)	(38 例)	(38 例)
改善 ^a	7 (19.4)	6 (15.8)	7 (18.4)	7 (18.4)
変化なし	29 (80.6)	32 (84.2)	31 (81.6)	29 (76.3)
悪化 ^b	0	0	0	2 (5.3)

例数 (割合%)

a : 1 クラス以上の低下が認められた場合

b : 1 クラス以上の上昇が認められた場合

有効性の副次評価項目のうち、坐位収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから第 12 週までの変化量の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 : 坐位収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから第 12 週までの変化量 (ITT 集団、LOCF)

投与群	本薬			プラセボ群
	25 mg QD 群	50 mg QD 群	100 mg QD 群	
評価例数	(36 例)	(38 例)	(38 例)	(38 例)
ベースライン 平均値	124.8/74.0	121.1/74.0	123.4/74.4	121.4/73.2
標準誤差	2.78/1.48	2.65/1.72	2.01/1.45	2.72/1.63
変化量 ^a 調整平均値	-0.7/0.4	-2.8/-4.1	-1.8/-0.1	2.5/1.7
標準誤差	2.15/1.37	2.09/1.33	2.11/1.35	2.10/1.34

収縮期血圧/拡張期血圧

a : 投与群と施設を因子、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルに基づき算出した。

安全性の評価項目は、臨床検査値、12 誘導心電図並びに高カリウム血症、症候性低血圧、坐位心拍数の異常値及び血圧の異常値の発現割合とされた。臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数) に異常は認められなかった。血清カリウム値が 5.5 mmol/L を超える高カリウム血症は、25 mg QD 群、100 mg QD 群及びプラセボ群で各 1 例、50 mg QD 群で 2 例に認められた。低血圧又は体位性低血圧が 3 例 (本薬 25 mg QD 群 2 例、50 mg QD 群 1 例) に認められた。いずれかの投与群で 5%超発現した有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 : いずれかの投与群で 5%超発現した有害事象 (ITT 集団)

投与群 (評価例数)	本薬			プラセボ群 (38 例)
	25 mg QD 群 (37 例)	50 mg QD 群 (39 例)	100 mg QD 群 (38 例)	
有害事象発現例	25 (67.6)	28 (71.8)	26 (68.4)	29 (76.3)
高血圧	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
非心臓性胸痛	0	4 (10.3)	4 (10.5)	1 (2.6)
浮腫	0	0	0	2 (5.3)
インフルエンザ様症候群	4 (10.8)	5 (12.8)	9 (23.7)	9 (23.7)
事故による外傷	0	2 (5.1)	3 (7.9)	2 (5.3)
浮動性めまい	3 (8.1)	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (7.9)
感覚鈍麻	0	2 (5.1)	0	1 (2.6)
下痢	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
悪心	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
嘔吐	0	2 (5.1)	0	0
GGT 増加	1 (2.7)	1 (2.6)	0	5 (13.2)
血清 GOT 増加	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
血清 GPT 増加	1 (2.7)	2 (5.1)	0	3 (7.9)
CPK 増加	1 (2.7)	2 (5.1)	3 (7.9)	3 (7.9)
高血糖	0	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (2.7)	2 (5.1)	2 (5.3)	3 (7.9)
高トリグリセリド血症	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
高尿酸血症	0	2 (5.1)	2 (5.3)	1 (2.6)
LDH 増加	0	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)
不眠症	0	2 (5.1)	0	0
咳嗽	3 (8.1)	0	0	0
呼吸困難	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
咽頭炎	2 (5.4)	0	1 (2.6)	0
上気道感染	1 (2.7)	0	0	3 (7.9)
アルブミン尿	1 (2.7)	1 (2.6)	0	3 (7.9)
BUN 増加	1 (2.7)	2 (5.1)	4 (10.5)	1 (2.6)
クレアチニン増加	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)
脳血管障害	0	2 (5.1)	0	0
単球増加症	1 (2.7)	3 (7.7)	0	0

MedDRA-J ver. 17.0 発現例数 (発現割合%)

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は、100 mg QD 群で 1 例 (死亡 NOS) 及びプラセボ群で 1 例 (肺塞栓症) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定できないとされた。

治験薬最終投与後 30 日以内の重篤な有害事象は、25 mg QD 群で 2 例 (上気道性喘鳴・呼吸困難、心不全・胸水各 1 例)、50 mg QD 群で 4 例 (脳血管障害、心不全・心室性頻脈、高血圧・悪心・嘔吐、吐血・胃粘膜の異形成各 1 例)、100 mg QD 群で 2 例 (死亡 NOS、心室細動各 1 例)、プラセボ群で 2 例 (血小板減少症・腎機能異常・凝固障害・肺塞栓症、浮腫・呼吸困難各 1 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、25 mg QD 群で 1 例 (心不全・胸水)、50 mg QD 群で 1 例 (脳血管障害)、100 mg QD 群で 1 例 (死亡 NOS)、プラセボ群で 1 例 (腎機能異常・凝固障害・肺塞栓症) に認められた。投与中止に至った有害事象の発現割合は、25 mg QD 群 16.2% (6/37 例)、50 mg QD 群 17.9% (7/39 例)、100 mg QD 群 7.9% (3/38 例)、プラセボ群 7.9% (3/38 例) であり、このうち最も多く発現した事象は高カリウム血症 (25 mg QD 群 1 例、50 mg QD 群 2 例、100 mg QD 群 1 例、プラセボ群 1 例) であった。

7.1.2 海外第Ⅱ相試験（011 試験、CTD5.3.5.1.5、実施期間 年 月～年 月）

ACE 阻害薬又はループ利尿薬の投与を受けている外国人の症候性心不全患者を対象に、本薬、スピロノラクトン又はプラセボを投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 6 カ国計 57 施設で実施された（目標被験者数：各群 45 例、計 270 例）。

用法・用量は、第 1～12 週は、本薬 25 mg QD、25 mg BID、50 mg QD 及び 100 mg QD（50 mg QD で投与を開始し、第 2 週の来院時に 100 mg QD に増量）、スピロノラクトン 25 mg QD、又はプラセボを投与するとされ、第 13～16 週は、本薬群は、第 1～12 週の投与量の 2 倍量（それぞれ 50 mg QD、50 mg BID、100 mg QD、200 mg QD）、スピロノラクトン群は同用量（25 mg QD）を投与するとされた。

主な組入れ基準は、LVEF が 40%以下、NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳで、ACE 阻害薬又はループ利尿薬を含む標準的な治療を継続している症候性心不全患者とされた。除外基準として、心臓移植を受けた患者又は待機中の患者、血流障害をきたす弁膜疾患を有する患者（ただし、手術により血流障害が改善した患者は除く）、治験薬初回投与前の 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した、あるいは冠状動脈形成術又はバイパス手術を受けた患者、不安定狭心症を有する患者等が設定された。

無作為化された 321 例（25 mg QD 群 63 例、25 mg BID 群 52 例、50 mg QD 群 55 例、100 mg QD 群 50 例、スピロノラクトン群 46 例、プラセボ群 55 例、以下同順）全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうちベースライン後に少なくとも 1 回来院した 317 例（62 例、52 例、55 例、49 例、45 例、54 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。無作為化後 12 週間の治験中止例は、45 例（11 例、6 例、5 例、10 例、8 例、5 例）であり、主な中止理由は、有害事象（6 例、4 例、4 例、3 例、6 例、2 例）、治験実施計画書不遵守（4 例、2 例、1 例、0 例、2 例、3 例）であった。

また、第 13 週以降も投与を継続した 275 例（51 例、46 例、50 例、40 例、38 例、50 例）のうち、第 13～16 週の治験中止例は、10 例（3 例、3 例、0 例、2 例、1 例、1 例）であり、主な中止理由は、有害事象（3 例、2 例、0 例、2 例、0 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目は、NYHA 心機能分類及びナトリウム貯留スコア（ラ音（スコア範囲 0～3、以下同様）、末梢圧痕浮腫（0～4）、体重変化（-1～1）、肝腫大（0～1）、S3 ギャロップ（0～1）、頸静脈圧上昇（0～1）から構成されるスコアであり、合計点（-1～11）を評価）とされ、そのベースラインから第 12 週までの変化量は、表 6 のとおりであった。

表 6：有効性主要評価項目のベースラインから第 12 週までの変化量（ITT 集団、LOCF）

投与群	本薬				スピロノラクトン群	プラセボ群
	25 mg QD 群	25 mg BID 群	50 mg QD 群	100 mg QD 群		
NYHA 心機能分類						
評価例数	62	52	55	49	45	54
ベースライン値	2.7±0.07	2.6±0.08	2.7±0.06	2.6±0.08	2.6±0.07	2.6±0.07
第 12 週時値	2.4±0.08	2.4±0.10	2.5±0.08	2.3±0.08	2.3±0.09	2.2±0.08
変化量	-0.3±0.07	-0.2±0.07	-0.2±0.07	-0.2±0.07	-0.3±0.08	-0.4±0.08
ナトリウム貯留スコア						
評価例数	61	52	54	48	45	53
ベースライン値	1.2±0.16	1.4±0.24	1.5±0.20	1.3±0.26	1.4±0.25	1.1±0.17
第 12 週時値	0.8±0.16	0.8±0.18	1.0±0.23	0.9±0.22	1.0±0.22	0.7±0.14
変化量	-0.4±0.18	-0.6±0.21	-0.5±0.21	-0.4±0.19	-0.4±0.21	-0.5±0.18

平均値±標準誤差

第1～12週に発現した有害事象の発現割合は、25 mg QD 群 60.3% (38/63 例)、25 mg BID 群 80.8% (42/52 例)、50 mg QD 群 63.6% (35/55 例)、100 mg QD 群 66.0% (33/50 例)、スピロノラクトン群 65.2% (30/46 例)、プラセボ群 70.9% (39/55 例) であり、全群で合計 10 例以上に発現した有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7：第 1～12 週に全群で合計 10 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	本薬				スピロノ ラクトン群 (46 例)	プラセボ群 (55 例)
	25 mg QD 群 (63 例)	25 mg BID 群 (52 例)	50 mg QD 群 (55 例)	100 mg QD 群 (50 例)		
有害事象発現例	38 (60.3)	42 (80.8)	35 (63.6)	33 (66.0)	30 (65.2)	39 (70.9)
浮動性めまい	6 (9.5)	6 (11.5)	8 (14.5)	3 (6.0)	4 (8.7)	3 (5.5)
咳嗽	3 (4.8)	4 (7.7)	5 (9.1)	1 (2.0)	2 (4.3)	7 (12.7)
鼻炎	4 (6.3)	6 (11.5)	2 (3.6)	4 (8.0)	2 (4.3)	4 (7.3)
悪心	2 (3.2)	2 (3.8)	5 (9.1)	2 (4.0)	8 (17.4)	2 (3.6)
高カリウム血症	2 (3.2)	3 (5.8)	4 (7.3)	6 (12.0)	4 (8.7)	1 (1.8)
疲労	1 (1.6)	4 (7.7)	5 (9.1)	3 (6.0)	3 (6.5)	3 (5.5)
BUN 増加	5 (7.9)	0	4 (7.3)	6 (12.0)	2 (4.3)	0
頭痛	2 (3.2)	5 (9.6)	2 (3.6)	2 (4.0)	5 (10.9)	1 (1.8)
胸痛	3 (4.8)	2 (3.8)	4 (7.3)	4 (8.0)	2 (4.3)	1 (1.8)
呼吸困難	4 (6.3)	3 (5.8)	5 (9.1)	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
そう痒症	2 (3.2)	6 (11.5)	2 (3.6)	3 (6.0)	1 (2.2)	2 (3.6)
狭心症	6 (9.5)	1 (1.9)	4 (7.3)	0	1 (2.2)	3 (5.5)
NPN 増加	3 (4.8)	0	2 (3.6)	6 (12.0)	3 (6.5)	0
心不全	2 (3.2)	3 (5.8)	3 (5.5)	0	2 (4.3)	3 (5.5)
呼吸音異常	3 (4.8)	0	1 (1.8)	3 (6.0)	2 (4.3)	3 (5.5)
浮腫	2 (3.2)	2 (3.8)	1 (1.8)	3 (6.0)	2 (4.3)	0

MedDRA-J ver. 17.0 発現例数 (発現割合%)

第 13～16 週に発現した有害事象の発現割合は、50 mg QD 群 31.4% (16/51 例)、50 mg BID 群 47.8% (22/46 例)、100 mg QD 群 44.0% (22/50 例)、200 mg QD 群 37.5% (15/40 例)、スピロノラクトン群 39.5% (15/38 例)、プラセボ群 46.0% (23/50 例) であり、全群で合計 5 例以上に発現した有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8：第 13～16 週に全群で合計 5 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団*）

投与群 (評価例数)	本薬				スピロノ ラクトン群 (38 例)	プラセボ群 (50 例)
	50 mg QD 群 (51 例)	50 mg BID 群 (46 例)	100 mg QD 群 (50 例)	200 mg QD 群 (40 例)		
有害事象発現例	16 (31.4)	22 (47.8)	22 (44.0)	15 (37.5)	15 (39.5)	23 (46.0)
高カリウム血症	2 (3.9)	0	3 (6.0)	2 (5.0)	2 (5.3)	1 (2.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	0	2 (4.0)	3 (7.5)	1 (2.6)	2 (4.0)
BUN 増加	2 (3.9)	1 (2.2)	0	3 (7.5)	1 (2.6)	0
CPK 増加	0	1 (2.2)	0	3 (7.5)	1 (2.6)	2 (4.0)
鼻炎	0	2 (4.3)	3 (6.0)	1 (2.5)	0	0
胸痛	0	0	1 (2.0)	0	2 (5.3)	2 (4.0)
咳嗽	0	4 (8.7)	0	0	0	1 (2.0)
疲労	0	2 (4.3)	1 (2.0)	1 (2.5)	0	1 (2.0)
NPN 増加	3 (5.9)	0	0	1 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.0)
上気道感染	0	1 (2.2)	1 (2.0)	0	1 (2.6)	2 (4.0)

MedDRA-J ver. 17.0 発現例数 (発現割合%)

*：無作為化され、第 13～16 週において第 1～12 週の投与量の 2 倍量（スピロノラクトン群は同用量）の治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

スクリーニングから治験薬最終投与後 62 日までの試験観察期間中の死亡例は、25 mg QD 群 3 例（心不全、突然死、心筋梗塞による心停止各 1 例）、25 mg BID 群 3 例（不整脈・心停止、尿毒症、突然死各 1 例）、50 mg QD 群 2 例（脳血管発作、突然死各 1 例）、100 mg QD 群 2 例（癌、心停止各 1 例）、スピロラクトン群 2 例（突然死、脳血管障害各 1 例）、プラセボ群 1 例（突然死）であり、25 mg QD 群の 1 例（心不全）、25 mg BID 群の 1 例（不整脈・心停止）及び 50 mg QD 群の 1 例（脳血管発作）は治験薬との因果関係は不明、その他の症例については因果関係はなしと判断された。

第 1～12 週に発現した重篤な有害事象は、25 mg QD 群 7 例（心不全 2 件、狭心症、心停止、脱水、浮動性めまい、呼吸困難、低血圧、心筋梗塞、入院（社会的な理由による）、肺水腫、失神各 1 件（重複あり））、25 mg BID 群 4 例（心不全、胆石症、呼吸困難、過換気、予定されていた手術、尿毒症各 1 件（重複あり））、50 mg QD 群 6 例（脳血管障害 2 件、心不全、胸痛、肺癌、肺水腫、突然死各 1 件（重複あり））、100 mg QD 群 3 例（膀胱癌、癌、血尿、上室性頻脈各 1 件（重複あり））、スピロラクトン群 5 例（背部痛、脳血管障害、低カリウム血症、動悸、突然死各 1 件）、プラセボ群 4 例（心不全、憩室炎、瘻孔、肺水腫、腎臓痛、突然死各 1 件（重複あり））であり、治験薬との因果関係を否定できないと判断されたものは、25 mg QD 群 2 例（心不全、脱水、浮動性めまい、呼吸困難各 1 件（重複あり））、25 mg BID 群 2 例（胆石症、過換気各 1 件）、50 mg QD 群 2 例（脳血管障害、心不全各 1 件）、100 mg QD 群はなく、スピロラクトン群 3 例（背部痛、低カリウム血症、動悸各 1 件）、プラセボ群 1 例（憩室炎、瘻孔各 1 件（重複あり））であった。第 13～16 週に発現した重篤な有害事象は、50 mg QD 群 2 例（心不全、突然死各 1 件）、50 mg BID 群 5 例（心不全、低血圧、細菌感染、突然死、不安定狭心症各 1 件）、100 mg QD 群 1 例（心不全 1 件）、200 mg QD 群 2 例（心停止、痛風各 1 件）、スピロラクトン群 2 例（無力症、胸痛、胃腸障害、低血圧各 1 件（重複あり））、プラセボ群では発現しなかった。治験薬との因果関係を否定できないと判断されたものは、50 mg BID 群 2 例（低血圧、不安定狭心症各 1 件）、200 mg QD 群 1 例（痛風 1 件）で、他の群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 1～12 週に 25 mg QD 群で 7 例（呼吸困難、胸痛、NPN 増加、無力症、BUN 増加、心停止、CPK 増加、難聴、皮膚炎、浮動性めまい、期外収縮、頭痛、心筋梗塞、失神、回転性めまい各 1 件（重複あり））、25 mg BID 群で 5 例（肝機能異常、食欲不振、心不全、凝固時間延長、疲労、女性化乳房、低血圧、呼吸不全各 1 件（重複あり））、50 mg QD 群で 4 例（狭心症、CPK 増加、疲労、排尿頻回、口内乾燥、悪心、腎機能異常、脂漏、突然死各 1 件（重複あり））、100 mg QD 群で 5 例（呼吸困難、高カリウム血症各 2 件、胸痛、肝機能異常、肝腫大、筋緊張低下、倦怠感、NPN 増加、頻脈各 1 件（重複あり））、スピロラクトン群で 6 例（悪心 2 件、高カリウム血症、NPN 増加、BUN 増加、脳血管障害、全身性浮腫、疲労、頭痛、そう痒症、傾眠、突然死各 1 件（重複あり））、プラセボ群で 2 例（浮動性めまい、末梢性浮腫、突然死各 1 件（重複あり））に認められ、第 13～16 週に 50 mg QD 群で 3 例（不整脈、心不全、点状出血 NOS、突然死各 1 件（重複あり））、50 mg BID 群で 1 例（突然死 1 件）、200 mg QD 群で 2 例（心停止、高カリウム血症各 1 件）、プラセボ群で 1 例（倦怠感 1 件）に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（A6141114 試験、CTD 5.3.5.1.4、実施期間 2010 年 7 月～2015 年 9 月）

心不全の標準治療を受けている日本人の NYHA 心機能分類クラスⅡ以上の慢性心不全患者を対象に、本薬又はプラセボを投与したときの有効性及び安全性を比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 52 施設で実施された（目標症例数計 220 例、うち NYHA 心機能分類クラスⅡの患者

180 例、クラスⅢ/Ⅳの患者 40 例)。なお、本試験では無作為割付時の NYHA 心機能分類 (クラスⅡ、クラスⅢ/Ⅳ) 及びスクリーニング時の eGFR (30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満、50 mL/min/1.73 m² 以上) を因子とした層別割付けが実施された。

用法・用量は、最初の 4 週間は本薬 25 mg 又はプラセボを QD 投与するが (eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には本薬 25 mg 又はプラセボを EOD 投与)、無作為割付 (初回の服用は原則無作為割付当日とした) の 1 週間後に表 9 のとおり血清カリウム値に従って投与量を調整するとされた。

表 9：無作為割付の 1 週間後の投与量の調整

K ⁺ (mmol/L)	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 50 mL/min/1.73 m ² 未満	eGFR 50 mL/min/1.73 m ² 以上
5.5 未満	25 mg EOD 投与を継続	25 mg QD 投与を継続
5.5~5.9	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	25 mg EOD 投与に減量
6.0 以上	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開

K⁺：血清カリウム値

無作為割付 (初回の服用は原則無作為割付当日とした) 4 週後以降の各来院時 (2、3、4 カ月目は除く) には表 10 のとおり血清カリウム値に従って投与量を調整し、投与量を調整した場合には原則 1 週間後に血清カリウム値を確認するとされた。

表 10：無作為割付の 4 週間後以降の投与量の調整

K ⁺ (mmol/L)	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 50 mL/min/1.73 m ² 未満	eGFR 50 mL/min/1.73 m ² 以上
5.0 未満	25 mg QD 投与の場合、投与量維持 25 mg EOD 投与の場合、25 mg QD 投与に増量	50 mg QD 投与の場合、投与量維持 25 mg QD 投与の場合、50 mg QD に増量 ^a 25 mg EOD 投与の場合、25 mg QD 投与に増量
5.0~5.4	投与量維持	投与量維持
5.5~5.9	25 mg QD 投与の場合、25 mg EOD 投与に減量 25 mg EOD 投与の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	50 mg QD 投与の場合、25 mg QD 投与に減量 25 mg QD 投与の場合、25 mg EOD 投与に減量 25 mg EOD 投与の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開
6.0 以上	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開

K⁺：血清カリウム値、a：被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には、治験薬の投与量は 25 mg QD を超えてはならない。CYP3A4 阻害薬には、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、クラリスロマイシン、サキナビル、アミオダロン、ジルチアゼム、フルコナゾールが含まれるが、これらに限らない。

主な組入れ基準は、55 歳以上の NYHA 心機能分類クラスⅡ以上の慢性収縮不全型心不全の患者、LVEF が 30%以下 (QRS 幅が 130 ms 以上の場合は 35%以下) の患者、標準治療 (ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬又は利尿薬による治療) を受けている患者、無作為割付前 24 時間以内の血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者とされた。除外基準として、無作為割付前 30 日以内に左室収縮不全及び臨床心不全を伴う心筋梗塞を発現した者、無作為割付前 30 日以内に心臓手術を受けた者、心不全の主な原因が手術可能な弁膜疾患、心膜疾患、閉塞性心筋症又は拘束性心筋症である者 (ただし、

心不全の主原因が手術不可能な弁膜疾患の被験者は参加可能とした) 等が設定された。

無作為化された 221 例 (本薬群 111 例、プラセボ群 110 例、以下同順) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は 72 例 (36 例、36 例) であり、主な中止理由は、有害事象 34 例 (16 例、18 例)、被験者死亡 11 例 (6 例、5 例)、同意撤回 10 例 (5 例、5 例) であった。治験薬投与期間の中央値は、本薬群 749.0 日、プラセボ群 741.5 日であった。

有効性の主要評価項目は、「心血管死又は心不全による入院」とされた。「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、本薬群 29.7% (33/111 例)、プラセボ群 32.7% (36/110 例) であり、プラセボに対する本薬のハザード比 [95%CI] は、0.85 [0.53, 1.36] であった (投与群を因子とし、NYHA 心機能分類 (クラス II、クラス III/IV) 及びベースラインの eGFR (30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満、50 mL/min/1.73 m² 以上) を共変量とした Cox 比例ハザードモデル)。「心血管死又は心不全による入院」の発現状況は図 1 のとおりであった。

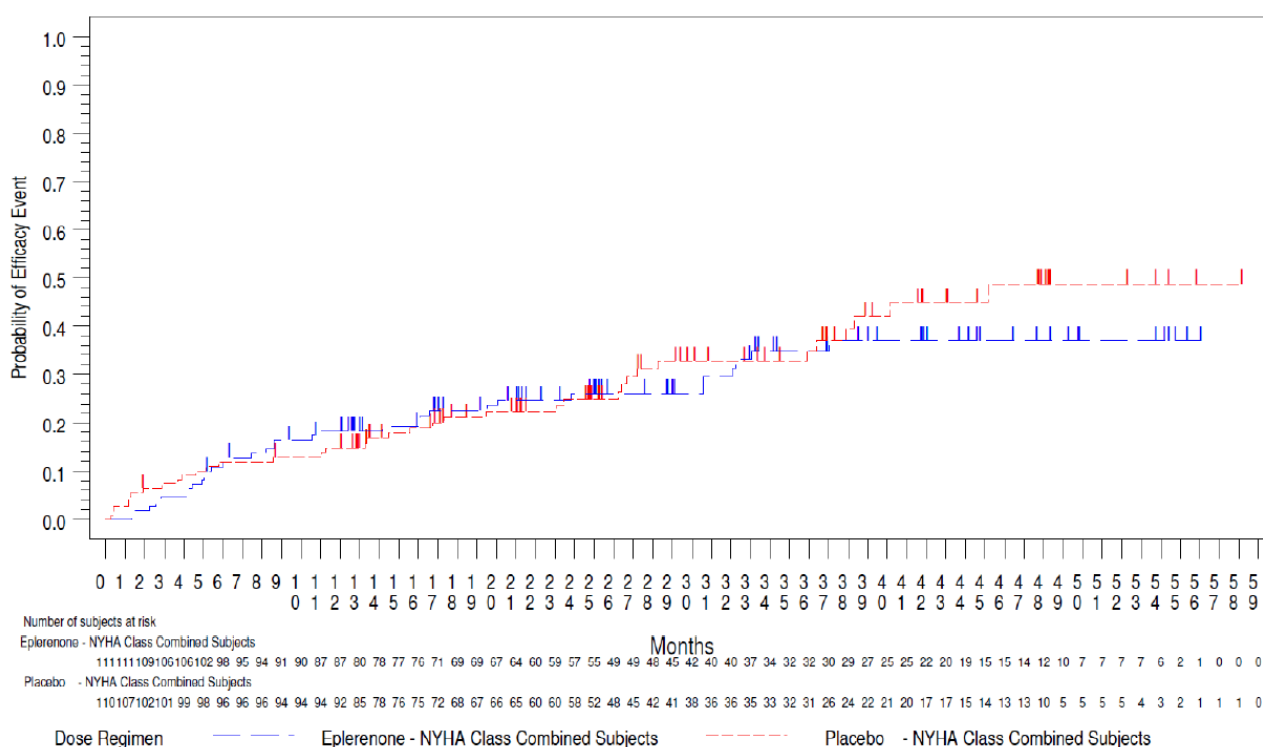


図 1：心血管死又は心不全による入院の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

有効性の副次評価項目の発現割合は表 11 のとおりであった。

表 11：有効性の副次評価項目の発現割合（FAS）

投与群 (評価例数)	本薬群 (111 例)	プラセボ群 (110 例)
心血管死、心不全による入院、又は心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量	42 (37.8)	45 (40.9)
全死亡	17 (15.3)	10 (9.1)
心血管死	14 (12.6)	6 (5.5)
すべての入院	45 (40.5)	58 (52.7)
心不全による入院	27 (24.3)	33 (30.0)
全死亡又はすべての入院	48 (43.2)	61 (55.5)
心不全死又は心不全による入院	29 (26.1)	33 (30.0)
心血管イベントによる入院	35 (31.5)	44 (40.0)
心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量	38 (34.2)	43 (39.1)
致死性又は非致死性脳卒中	3 (2.7)	4 (3.6)
致死性又は非致死性心筋梗塞	1 (0.9)	1 (0.9)
心房細動又は心房粗動の新規発症	4/74 ^a (5.4)	2/71 ^a (2.8)
糖尿病の新規発症	1/74 ^b (1.4)	2/59 ^b (3.4)
腎機能悪化による入院	2 (1.8)	2 (1.8)
高カリウム血症による入院	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

a：心房細動の病歴のある被験者は除外した。

b：糖尿病の病歴のある被験者は除外した。

有害事象の発現割合は、本薬群 91.9%（102/111 例）、プラセボ群 93.6%（103/110 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象の発現割合は表 12 のとおりであった。

表 12：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	本薬群 (111 例)	プラセボ群 (110 例)
貧血	8 (7.2)	6 (5.5)
心不全	39 (35.1)	47 (42.7)
心室性頻脈	6 (5.4)	4 (3.6)
白内障	6 (5.4)	6 (5.5)
慢性胃炎	6 (5.4)	3 (2.7)
便秘	8 (7.2)	18 (16.4)
下痢	7 (6.3)	10 (9.1)
痔核	2 (1.8)	6 (5.5)
肝機能異常	4 (3.6)	7 (6.4)
気管支炎	7 (6.3)	8 (7.3)
結膜炎	7 (6.3)	5 (4.5)
胃腸炎	7 (6.3)	6 (5.5)
鼻咽頭炎	37 (33.3)	40 (36.4)
肺炎	7 (6.3)	8 (7.3)
上気道感染	5 (4.5)	6 (5.5)
挫傷	12 (10.8)	5 (4.5)
転倒	20 (18.0)	20 (18.2)
血圧低下	6 (5.4)	5 (4.5)
脱水	11 (9.9)	5 (4.5)
糖尿病	8 (7.2)	9 (8.2)
高カリウム血症	8 (7.2)	6 (5.5)
高尿酸血症	11 (9.9)	14 (12.7)
低カリウム血症	2 (1.8)	11 (10.0)
背部痛	11 (9.9)	9 (8.2)
四肢痛	6 (5.4)	3 (2.7)
浮動性めまい	8 (7.2)	5 (4.5)
腎機能障害	5 (4.5)	10 (9.1)
萎縮性外陰膣炎 ^a	0 (0.0)	1 (5.3)
咳嗽	8 (7.2)	9 (8.2)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	7 (6.4)
上気道の炎症	1 (0.9)	9 (8.2)
湿疹	4 (3.6)	6 (5.5)
高血圧	9 (8.1)	3 (2.7)
低血圧	4 (3.6)	7 (6.4)

MedDRA ver. 18.0 発現例数（発現割合%）

a：対象は女性のみ（本薬群 26 例、プラセボ群 19 例）

死亡は、本薬群 17 例、プラセボ群 10 例に認められた。死亡に至った有害事象¹⁾は、心不全（本薬群 5 例、プラセボ群 2 例）、心突然死（本薬群 1 例、プラセボ群 2 例）、肺の悪性新生物（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）、結腸癌、心肺停止、横紋筋融解症・胃腸炎・多臓器不全・播種性血管内凝固、心不全・慢性閉塞性肺疾患、ブドウ球菌性肺炎、心不全・敗血症・播種性血管内凝固、くも膜下出血、心サルコイドーシス、心筋梗塞、突然死（本薬群各 1 例）、再発食道癌・骨転移、播種性結核、脳挫傷、脳出血、心不全・胆嚢炎（プラセボ群各 1 例）であった。このうち、本薬群の横紋筋融解症 1 例及びプラセボ群の心突然死 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 46.8%（52/111 例）、プラセボ群 59.1%（65/110 例）であり、いずれかの群で 3 例以上に認められた事象は、狭心症（本薬群 2 例、プラセボ群 4 例、以下同順）、心不全（27 例、31 例）、心室性頻脈（5 例、3 例）、白内障（2 例、3 例）、胆嚢炎（0 例、3 例）、肺炎（4

¹⁾ A6141114 試験では、死亡に至った有害事象の情報を収集する計画とされていなかったことから、死亡に至った有害事象及びそれらの治験薬との因果関係は、重篤な有害事象に関する報告書に記載された死因に関する情報に基づき特定及び判定された。

例、5例)、敗血症(3例、0例)、脳梗塞(3例、2例)、腎機能障害(0例、3例)であった。また、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本薬群4例(脳梗塞、横紋筋融解症、肺炎・脳血管発作、気胸各1例)、プラセボ群8例(心突然死2例、狭心症、急性腎不全、失神、腎機能障害、意識消失、糖尿病各1例)で認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群17.1%(19/111例)、プラセボ群18.2%(20/110例)であり、いずれかの群で2例以上に認められた事象は心不全(4例、8例)、高カリウム血症(2例、1例)、脳梗塞(2例、1例)、浮動性めまい(2例、0例)であった。

7.2.2 慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EMPHASIS-HF 試験、CTD5.3.5.1.2、実施期間2006年3月～2010年5月)

心不全の標準治療を受けている外国人のNYHA心機能分類クラスⅡの慢性心不全患者を対象に、本薬又はプラセボを投与したときの有効性及び安全性を比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外29カ国計286施設で実施された(有効性の主要評価項目の必要イベント数は813イベント)。なお、本試験では有効性の中間解析を伴うDSMCによるレビューが2回(有効性の主要評価項目のイベントが271及び542集積された時点)計画されていた。2010年5月6日に実施された2回目のレビュー時に501件の主要評価項目のイベントが評価対象とされたところ、事前に定められた有効性の早期中止基準に合致した(有効性の主要評価項目について、本薬群で■■■イベント、プラセボ群で■■■イベントが認められ、log-rank検定の結果はp■■■■となり、有効中止の基準(p値が0.001未満)に合致した)ことを踏まえ、DSMC及び治験調整委員会による協議の結果、被験者登録の中止が勧告されることとなった。この勧告を受け、2010年5月26日に被験者登録が中止された。

用法・用量は、最初の4週間は本薬25mg又はプラセボをQD投与するが(eGFRが30mL/min/1.73m²以上50mL/min/1.73m²未満の被験者には本薬25mg又はプラセボをEOD投与)、無作為割付(初回の服用は無作為割付当日とした)の1週間後に表13のとおり血清カリウム値に従って投与量を調整するとされた。

表13：無作為割付の1週間後の投与量の調整

K ⁺ (mmol/L)	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 50 mL/min/1.73 m ² 未満	eGFR 50 mL/min/1.73 m ² 以上
5.5 未満	25 mg EOD 投与を継続	25 mg QD 投与を継続
5.5～5.9	投与を中断し、72時間以内にK ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ25 mg EOD で投与再開	25 mg EOD 投与に減量
6.0 以上	投与を中断し、72時間以内にK ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ25 mg EOD で投与再開	投与を中断し、72時間以内にK ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ25 mg EOD で投与再開

K⁺：血清カリウム値

無作為割付(初回の服用は無作為割付当日とした)の4週後以降の各来院時には表14のとおり血清カリウム値に従って投与量を調整し、投与量を調整した場合には原則1週間後に血清カリウム値を確認するとされた。

表 14：無作為割付の 4 週間後以降の投与量の調整

K ⁺ (mmol/L)	eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 50 mL/min/1.73 m ² 未満	eGFR 50 mL/min/1.73 m ² 以上
5.0 未満	25 mg QD 投与の場合、投与量維持 25 mg EOD 投与の場合、25 mg QD 投与に増量	50 mg QD 投与の場合、投与量維持 25 mg QD 投与の場合、50 mg QD に増量 ^a 25 mg EOD 投与の場合、25 mg QD 投与に増量
5.0～5.4	投与量維持	投与量維持
5.5～5.9	25 mg QD 投与の場合、25 mg EOD 投与に減量 25 mg EOD 投与の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	50 mg QD 投与の場合、25 mg QD 投与に減量 25 mg QD 投与の場合、25 mg EOD 投与に減量 25 mg EOD 投与の場合、投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認： ・ K ⁺ 5.0 未満：25 mg EOD で投与再開 ・ K ⁺ 5.0 以上：K ⁺ のモニタリングを継続し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開
6.0 以上	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	投与を中断し、72 時間以内に K ⁺ を再確認し、K ⁺ 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開

K⁺：血清カリウム値、a：被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には、治験薬の投与量は 25 mg QD を超えてはならない。CYP3A4 阻害薬には、エリスロマイシン、ベラパミル、アミオダロン、ジルチアゼム、フルコナゾールが含まれるが、これらに限らない。

主な組入れ基準は、55 歳以上の NYHA 心機能分類クラス II の慢性収縮不全型心不全の患者、LVEF が 30%以下 (QRS 幅が 130 ms 以上の場合は 35%以下) の患者、標準治療 (ACE 阻害薬、ARB、β 遮断薬又は利尿薬による治療) を受けている患者、無作為割付前 24 時間以内の血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上の患者とされた。除外基準として、最適な治療下にあっても非労作時に症状がみられる重度の慢性収縮不全型心不全を有する者、無作為割付前 30 日以内に左室収縮不全及び臨床心不全を伴う心筋梗塞を発現した者、無作為割付前 30 日以内に心臓手術を受けた者、心不全の主な原因が手術可能な弁膜疾患、心膜疾患、閉塞性心筋症又は拘束性心筋症である者等が設定された。

データカットオフ時点 (2010 年 5 月 25 日) で、無作為割付されていた 2737 例 (本薬群 1364 例、プラセボ群 1373 例、以下同順) が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。このうち、治験薬の投与を受けた 2729 例 (1360 例、1369 例) が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 782 例 (376 例、406 例) であり、主な中止理由は、死亡 332 例 (154 例、178 例)、同意撤回 214 例 (101 例、113 例) であった。データカットオフ時点の治験薬投与期間の中央値は、本薬群 533.0 日、プラセボ群 494.0 日であった。

有効性の主要評価項目は、「心血管死又は心不全による入院」とされた。データカットオフ時点までの「心血管死又は心不全による入院」の発現割合 (重複カウントなし) は、本薬群 18.3% (249/1364 例)、プラセボ群 25.9% (356/1373 例) であった。主要評価項目について、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [ハザード比の両側 95%CI] は 0.630 [0.535, 0.741] であり、群間に有意差が認められた (p < 0.0001、投与群を因子とし、年齢、eGFR (60 mL/min/1.73 m² 以下、60 mL/min/1.73 m² 超)、LVEF (30%未満、30%以上)、BMI、ヘモグロビン、心拍数、収縮期血圧、糖尿病の病歴、高血圧の病歴、心筋梗塞の既往、ベースラインの左脚ブロック又は QRS 幅が 130 ms 超のいずれかの有無、心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデル、中間解析の実施にあたり Haybittle-Peto の中止基準を適用し、最終解析の有意水準は両側 0.049 とされた)。「心血管死又は心不全による入院」の発現状況は図 2 のとおりであった。

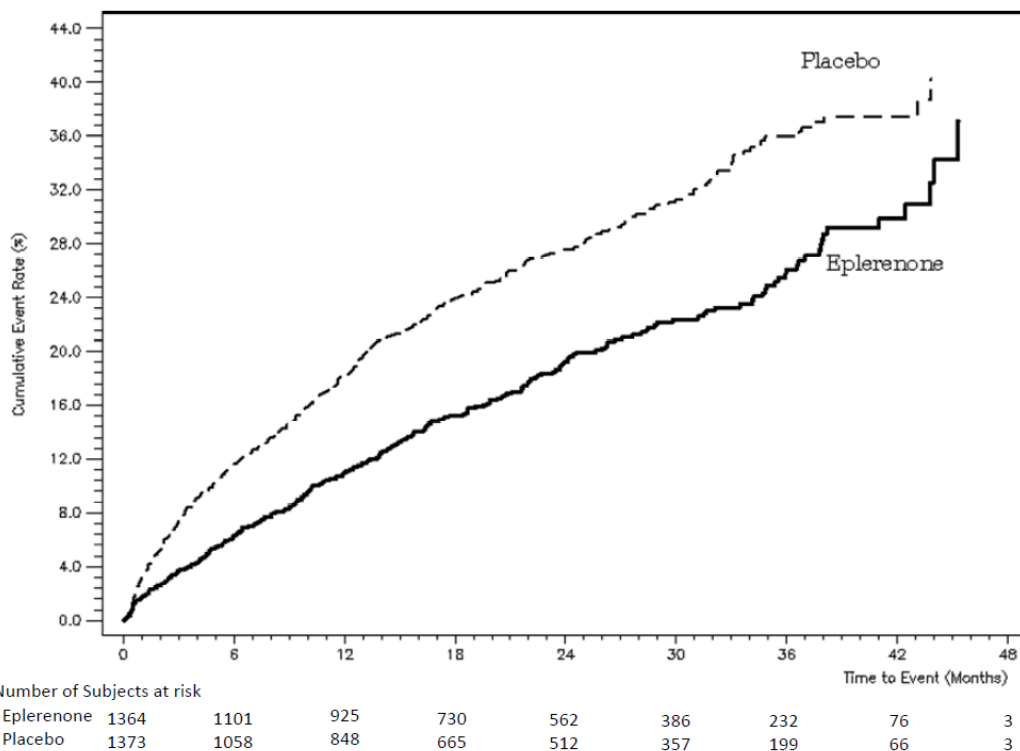


図 2：心血管死又は心不全による入院の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

有効性の副次評価項目及びその他の有効性の副次評価項目のデータカットオフ時点までの発現割合は表 15 のとおりであった。

表 15：有効性の副次評価項目の発現割合 (FAS)

投与群 (評価例数)	本薬群 (1364 例)	プラセボ群 (1373 例)
副次評価項目		
全死亡又は心不全による入院	270 (19.8)	376 (27.4)
その他の有効性の副次評価項目		
全死亡	171 (12.5)	213 (15.5)
心血管死	147 (10.8)	185 (13.5)
すべての入院	408 (29.9)	491 (35.8)
心不全による入院	164 (12.0)	253 (18.4)
全死亡又はすべての入院	462 (33.9)	569 (41.4)
心不全死又は心不全による入院	170 (12.5)	262 (19.1)
心血管イベントによる入院	304 (22.3)	399 (29.1)
致死性又は非致死性心筋梗塞	45 (3.3)	33 (2.4)
致死性又は非致死性脳卒中	21 (1.5)	26 (1.9)
除細動器の植え込み	61 (4.5)	59 (4.3)
心臓再同期療法の施行	33 (2.4)	41 (3.0)
腎機能悪化による入院	9 (0.7)	8 (0.6)
高カリウム血症による入院	4 (0.3)	3 (0.2)
心房細動又は心房粗動の新規発症	32/950 ^a (3.4)	52/937 ^a (5.5)
糖尿病の新規発症	34/904 ^b (3.8)	40/973 ^b (4.1)

発現例数 (発現割合%)

a：心房細動の病歴のある被験者は除外した。

b：糖尿病の病歴のある被験者は除外した。

有害事象の発現割合は、本薬群 72.0% (979/1360 例)、プラセボ群 73.6% (1007/1369 例) であり、いずれかの群で 3%以上に認められた事象の発現割合は表 16 のとおりであった。

表 16：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	本薬群 (1360 例)	プラセボ群 (1369 例)
心房細動	48 (3.5)	63 (4.6)
心不全	236 (17.4)	298 (21.8)
下痢	33 (2.4)	42 (3.1)
胸痛	50 (3.7)	56 (4.1)
疲労	38 (2.8)	47 (3.4)
末梢性浮腫	44 (3.2)	62 (4.5)
気管支炎	52 (3.8)	53 (3.9)
鼻咽頭炎	45 (3.3)	42 (3.1)
高カリウム血症	109 (8.0)	50 (3.7)
浮動性めまい	55 (4.0)	60 (4.4)
腎機能障害	57 (4.2)	36 (2.6)
咳嗽	51 (3.8)	41 (3.0)
呼吸困難	58 (4.3)	70 (5.1)
低血圧	46 (3.4)	37 (2.7)

MedDRA-J ver. 17.0 発現例数 (発現割合%)

データカットオフ時点までの死亡例は、本薬群 171 例、プラセボ群 213 例であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 37.4% (509/1360 例)、プラセボ群 44.9% (614/1369 例) であり、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、心房細動 (本薬群 1.6%、プラセボ群 2.2%、以下同順)、心不全 (13.8%、17.8%)、心筋梗塞 (2.1%、2.1%)、心室性頻脈 (1.3%、2.0%)、胸痛 (1.5%、2.0%)、死亡 (1.9%、2.5%)、肺炎 (1.6%、2.1%)、呼吸困難 (1.0%、2.0%) であった。また、因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 2.7% (37/1360 例)、プラセボ群 2.2% (30/1369 例) であり、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は、高カリウム血症 (0.9%、0.2%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 13.8% (188/1360 例)、プラセボ群 16.2% (222/1369 例) であり、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は心停止 (0.1%、0.5%)、心不全 (4.0%、4.4%)、うっ血性心不全 (0.2%、0.5%)、死亡 (1.2%、0.9%)、心突然死 (0.1%、0.5%)、突然死 (0.4%、0.7%)、高カリウム血症 (1.1%、0.9%)、脳血管発作 (0.1%、0.5%)、腎機能障害 (1.0%、0.4%) であった。

7.2.3 急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EPHESUS 試験、CTD5.3.5.1.3、実施期間 1999 年 12 月～2002 年 11 月)

急性心筋梗塞後の外国人心不全患者を対象に、本薬又はプラセボを投与したときの有効性及び安全性を比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 37 カ国計 671 施設で実施された (有効性の主要評価項目である「全死亡」の必要イベント数は 1012 イベント)。

用法・用量は、第 4 週まで本薬 25 mg 又はプラセボを QD 投与し、本薬群については第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であった場合 50 mg QD に増量するとされた。また、試験期間を通して投与量は、表 17 のとおり血清カリウム値に従って調整するとされた。

表 17：無作為割付後の投与量の調整

K ⁺ (mmol/L)	
5.0 未満	投与を中断している場合、25 mg EOD 投与で投与再開 25 mg EOD 投与の場合、25 mg QD 投与に増量 25 mg QD 投与の場合、50 mg QD 投与に増量 50 mg QD 投与の場合、投与量維持
5.0～5.4	投与を中断している場合、25 mg EOD 投与で投与再開 25 mg EOD 投与の場合、投与量維持 25 mg QD 投与の場合、投与量維持 50 mg QD 投与の場合、投与量維持
5.5～5.9	投与を中断している場合、投与中断を維持 25 mg EOD 投与の場合、投与中断 25 mg QD 投与の場合、25 mg EOD 投与に減量 50 mg QD 投与の場合、25 mg QD 投与に減量
6.0 以上	投与量によらず投与中断

K⁺：血清カリウム値

主な組入れ基準は、21 歳以上であり、急性心筋梗塞（心筋酵素異常、12 誘導心電図による急性心筋梗塞の診断）及び左室機能不全（心エコー検査、放射性核種血管造影又は左室血管造影で LVEF が 40% 以下）の所見が認められた心不全患者（ただし、糖尿病を有する場合は心不全の臨床所見は不問）とされた。除外基準として、弁膜疾患あるいは先天性心疾患が心不全の主原因である者、無作為割付後に冠状動脈バイパス手術を受ける予定がある者、緊急冠状動脈造影が必要になりそうな梗塞後狭心症を有する者（ただし、臨床的に安定しており、胸痛を有さない者は無作為割付後に治療方針を決めるため待機的な動脈造影を受けることができる）等が設定された。

無作為割付された 6632 例（本薬群 3319 例、プラセボ群 3313 例、以下同順）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。このうち、治験薬の投与を受けた 6608 例（3307 例、3301 例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 1021 例（528 例、493 例）であり、主な中止理由は、被験者からの申し出 435 例（231 例、204 例）、有害な兆候又は症状 286 例（144 例、142 例）であった。治験薬投与期間の中央値は、本薬群が 436.0 日、プラセボ群 435.0 日であった。

有効性の主要評価項目として、「全死亡」及び「心血管死又は心血管イベントによる入院」の 2 項目が設定された。なお、試験開始時、主要評価項目は「全死亡」のみであったが、2000 年 12 月 20 日に「心血管死又は心血管イベントによる入院」が、もう 1 つの主要評価項目として追加された。また、心血管イベントによる入院は、心不全、心筋梗塞、脳卒中及び心室性不整脈によるものを含むこととされた。

「全死亡」の発現割合は、本薬群 14.4%（478/3319 例）、プラセボ群 16.7%（554/3313 例）であり、群間に有意差が認められた（ $p=0.008$ 、地域で層別した log-rank 検定、2 つの主要評価項目と中間解析の実施を考慮して（4 回の中間解析が計画されたことに伴う有意水準の設定については Haybittle-Peto 法を用いた）設定された有意水準は両側 0.038）。「全死亡」に関する本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [両側 95%CI] は 0.85 [0.75, 0.96] であった（地域で層別し、投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル）。

「心血管死又は心血管イベントによる入院」の発現割合（重複カウントなし）は、本薬群 26.7%（885/3319 例）、プラセボ群 30.0%（993/3313 例）であり、群間に有意差が認められた（ $p=0.002$ 、地域で層別した log-rank 検定、2 つの主要評価項目を考慮して設定された有意水準は両側 0.01）。「心血管死又は心血管イベントによる入院」に関する本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [両側 95%CI] は 0.87 [0.79, 0.95] であった（地域で層別し、投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル）。

有効性の副次評価項目は、「心血管死」、「全死亡又はすべての入院」及び「心血管死又は非致死性

の急性心筋梗塞」とされ、それぞれの発現割合は、本薬群で 12.3% (407/3319 例)、52.1% (1730/3319 例) 及び 17.6% (585/3319 例)、プラセボ群で 14.6% (483/3313 例)、55.2% (1829/3313 例) 及び 20.1% (667/3313 例) であった。

有害事象の発現割合は、本薬群 78.9% (2608/3307 例)、プラセボ群 79.5% (2623/3301 例) であり、いずれかの群で 3%以上に認められた事象の発現割合は表 18 のとおりであった。

表 18：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	本薬群 (3307 例)	プラセボ群 (3301 例)
非心臓性胸痛	213 (6.4)	206 (6.2)
末梢性浮腫	87 (2.6)	110 (3.3)
突然死	116 (3.5)	177 (5.4)
心不全	376 (11.4)	460 (13.9)
左心不全	153 (4.6)	194 (5.9)
不安定狭心症	305 (9.2)	315 (9.5)
浮動性めまい	214 (6.5)	197 (6.0)
頭痛	126 (3.8)	119 (3.6)
腹痛	97 (2.9)	103 (3.1)
便秘	98 (3.0)	92 (2.8)
下痢	115 (3.5)	113 (3.4)
消化不良	129 (3.9)	120 (3.6)
悪心	139 (4.2)	133 (4.0)
心房細動	150 (4.5)	161 (4.9)
高コレステロール血症	102 (3.1)	119 (3.6)
高カリウム血症	113 (3.4)	66 (2.0)
高尿酸血症	87 (2.6)	111 (3.4)
狭心症	459 (13.9)	415 (12.6)
冠動脈疾患	100 (3.0)	91 (2.8)
心筋梗塞	267 (8.1)	270 (8.2)
不眠症	88 (2.7)	105 (3.2)
貧血	115 (3.5)	98 (3.0)
気管支炎	111 (3.4)	137 (4.2)
咳嗽	167 (5.0)	207 (6.3)
呼吸困難	243 (7.3)	307 (9.3)
肺炎	92 (2.8)	123 (3.7)
上気道感染	156 (4.7)	171 (5.2)
尿路感染	111 (3.4)	113 (3.4)
脳血管障害	103 (3.1)	101 (3.1)

MedDRA-J ver. 17.0 発現例数 (発現割合%)

有効性の評価項目である「全死亡」の例数は、本薬群 478 例、プラセボ群 554 例、評価項目以外の死亡²⁾の例数は、本薬群 6 例、プラセボ群 4 例であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 48.5% (1604/3307 例)、プラセボ群 51.2% (1689/3301 例) であり、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、非心臓性胸痛 (本薬群 2.3%、プラセボ群 2.2%、以下同順)、突然死 (3.7%、5.6%)、心不全 (9.8%、11.6%)、左心不全 (4.4%、5.3%)、不安定狭心症 (8.4%、8.6%)、心房細動 (2.1%、2.4%)、狭心症 (5.7%、5.6%)、冠動脈疾患 (2.7%、2.4%)、心筋梗塞 (8.2%、8.4%)、呼吸困難 (2.1%、2.9%)、肺炎 (1.5%、2.5%)、脳血管障害 (2.8%、2.7%) であった。重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は、本薬群 4.8%

2) フォローアップ期間の最終日以降に発現し、二重盲検下での治験薬の最終投与後 30 日以内に発現したもの。

(158/3307 例)、プラセボ群 3.2% (107/3301 例) であり、いずれかの群で 0.3%以上に認められた事象は、低血圧 (0.3%、0.1%)、突然死 (0.2%、0.3%)、心不全 (0.2%、0.4%)、高カリウム血症 (0.5%、0.2%)、心筋梗塞 (0.3%、0.1%)、腎機能異常 (0.5%、0.2%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 4.9% (163/3307 例)、プラセボ群 4.7% (155/3301 例) であり、いずれかの群で 0.3%以上に認められた事象は、心不全 (0.4%、0.8%)、高カリウム血症 (0.7%、0.3%)、心筋梗塞 (0.4%、0.2%)、腎機能異常 (0.4%、0.4%)、脳血管障害 (0.4%、0.2%) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本邦の慢性心不全の治療における本薬の臨床的位置付けについて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内慢性心不全治療ガイドラインにおいては、ACE 阻害薬や ARB 投与下でもアルドステロン・ブレイクスルーが認められること、アルドステロンは RAAS 以外に副腎皮質刺激ホルモン、エンドセリン、カリウム、ANP、BNP 等によっても制御されていること等から、ACE 阻害薬、ARB、 β 遮断薬、利尿薬等の既存の心不全治療薬とアルドステロンの分泌を抑制する薬剤や鉱質コルチコイド受容体阻害薬の併用が有用とされている。NYHA 心機能分類クラスⅢ以上の左室収縮機能不全に基づく重症心不全患者を対象とした RALES 試験 (N Engl J Med 1999; 341(10):709-17) では、既存治療にスピロノラクトンを上乘せすることにより、全死亡、心不全死亡、突然死のいずれのイベントのリスクも減少させることが明らかとなった。さらに本薬に関する EPHESUS 試験の成績も踏まえて、国内慢性心不全治療ガイドラインでは、ループ利尿薬、ACE 阻害薬が既に投与されている NYHA 心機能分類クラスⅢ以上の重症心不全患者における抗アルドステロン薬の使用を Class I (エビデンスから通常適応され、常に容認される)、Level A (複数の無作為化臨床試験あるいはメタ解析で証明された結果) として推奨している。なお、国内慢性心不全治療ガイドライン作成時点では、本薬に関する EMPHASIS-HF 試験成績は未公表であった。

海外では、EMPHASIS-HF 試験において、NYHA 心機能分類クラスⅡの慢性心不全患者における本薬の有用性が示されたことから、ESC ガイドライン 2012 (Eur Heart J 2012; 33(14):1787-847) では、ACE 阻害薬 (又は ARB) 及び β 遮断薬が既に投与されている症候性心不全患者 (NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳ) に対し、鉱質コルチコイド受容体拮抗薬を追加することが Class I (推奨レベル: 治療が有益であるとのエビデンスあるいは一般的な合意がある)、Level A (エビデンスレベル: 複数の大規模臨床試験又はメタアナリシスからのデータ) として推奨されている。また、米国の心不全管理ガイドライン (Circulation 2013; 128(16):e240-327) でも、ACE 阻害薬 (又は ARB) 及び β 遮断薬が既に投与されている NYHA 心機能分類クラスⅡ～Ⅳの心不全患者に対し、抗アルドステロン薬を追加することが Class I (治療効果: ベネフィット>>>リスク、その治療をすべきである)、Level A (エビデンスレベル: 複数の大規模臨床試験又はメタアナリシスからのデータ) として推奨されている。

EMPHASIS-HF 試験では、NYHA 心機能分類クラスⅡの慢性心不全 (虚血性、非虚血性は問わない) を有し、LVEF が 30%以下 (QRS 幅が 130 ms 以上の場合は 35%以下) の患者において、既存の心不全治療薬に加えて本薬を併用することにより生命予後が改善されること、EPHESUS 試験では、急性心筋梗塞及び左室機能不全の臨床所見が認められ、LVEF が 40%以下の患者において、本薬は、心不全の重症度にかかわらず、既存の心不全治療薬と併用する心不全治療薬として有用な薬剤であることが示され、また、両試験において本薬の良好な安全性及び忍容性が示された。A6141114 試験では、NYHA 心機能分類

クラスII以上の左室機能不全の慢性心不全患者において、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、利尿薬等の標準的な既存の心不全治療薬に本薬を併用することにより、EMPHASIS-HF試験と一貫した有効性及び良好な忍容性が示された。以上の臨床試験成績より、日本人の慢性心不全患者においても、本薬は既存の心不全治療薬と併用する心不全治療薬として有用と考える。なお、いずれの試験においても、被験者は既存の心不全治療薬（ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、利尿薬等）の併用が可能であり、無作為割付時において、ACE阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬、ARBを併用していた被験者の割合は高かった。

ACE阻害薬又はARBと本薬との関係については、以下のように考える。EPHESUS試験、EMPHASIS-HF試験及びA6141114試験の結果から、ACE阻害薬又はARBと本薬を併用することにより生命予後の改善につながる事が確認され、心不全治療において本薬と既存治療薬との併用療法が有用であることが示された。ACE阻害薬又はARBと本薬の併用においては高カリウム血症の発現が懸念されるが、EMPHASIS-HF試験及びEPHESUS試験において、ACE阻害薬又はARBの併用の有無別の部分集団で、高カリウム血症の発現状況に異なる傾向は認められなかった。また、他の試験と比較することは困難であるが、他のRAASに作用する薬剤と比べて本薬は高カリウム血症のリスクが特段高いとは言えないと考える。したがって、原則としては国内外の心不全ガイドラインに従い、ACE阻害薬又はARBを既に投与されている患者に併用することが本薬の一般的な使われ方になると考えるが、臨床現場では個々の慢性心不全患者の病態に応じた治療が行われており、ACE阻害薬又はARBによる前治療のない日本人心不全患者においても、医師の臨床的判断に基づき本薬を投与することは妥当と考える。

β 遮断薬との併用については、国内外の心不全治療ガイドラインにおいて、 β 遮断薬を投与した上で抗アルドステロン薬の追加が推奨されており、原則としてはガイドラインに従い、 β 遮断薬を既に投与されている患者に本薬を併用することが本薬の一般的な使われ方になると考える。しかしながら、臨床現場では著しい徐脈等の理由で β 遮断薬が投与されていない患者も多く存在する。 β 遮断薬と本薬は作用機序及び臨床効果が異なるため、上記の β 遮断薬を投与できない患者でも本薬を投与する臨床的意義はあると考える。

ループ利尿薬は、低カリウム血症、低マグネシウム血症をきたす懸念があり、患者背景によっては重症心室性不整脈を誘発することもある。血中カリウムの過度の喪失を来しやすい心不全患者には、カリウム保持作用を併せ持つ本薬を併用することで低カリウム血症のリスクが低下する可能性が考えられる。実際、低カリウム血症の発現割合は、EPHESUS試験においては本薬群0.5%（15/3307例）、プラセボ群1.5%（49/3301例）、EMPHASIS-HF試験においては本薬群1.2%（16/1360例）、プラセボ群2.2%（30/1369例）、A6141114試験においては本薬群1.8%（2/111例）、プラセボ群10.0%（11/110例）と、本薬群でプラセボ群に比べて低い傾向を示した。また、ループ利尿薬であるフロセミドは、効果発現が迅速という利点はあるが、結果としてRAASを活性化するため長期予後の面では不利とされている（国内慢性心不全治療ガイドライン）。ループ利尿薬を投与する際は低カリウム血症の予防を兼ねて、心筋保護作用、カリウム保持作用及び抗アルドステロン作用を併せ持つ本薬の併用が有用であると考えられる。

スピロノラクトンとの関係については、以下のように考える。現在、心不全患者に対しては、非選択的抗アルドステロン薬としてスピロノラクトンが使用されており、本邦の心不全治療においてはスピロノラクトンの併用率が4割を超えている（Circ J2009; 73(10):1893-900）。RALES試験において、スピロノラクトンの臨床的有効性は示されたものの、安全性については、男性の女性化乳房、インポテンス、乳房痛等、アンドロゲン及びプロゲステロン受容体を介して発現すると考えられる有害事象の発現割合はスピロノラクトン群10%、プラセボ群3%であり、プラセボ群よりスピロノラクトン群で高かった。一方、本薬は、鉍質コルチコイド受容体に対する選択性が高い抗アルドステロン薬であり、EPHESUS試

験、EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験では、性ホルモン関連の有害事象の発現割合は本薬群とプラセボ群でいずれも 1%未満と同程度で、A6141114 試験では女性化乳房の発現はみられなかった。したがって、本薬は性ホルモン関連有害事象の発現が少ない心不全治療薬として有用性が期待され、スピロノラクトンに代わる治療薬として、選択肢が増えることになる。

以上より、本薬は慢性心不全治療において、同種同効薬であるスピロノラクトン以外の既存の心不全治療薬との併用による高い有用性が期待され、スピロノラクトンに代わる治療薬として選択肢が増えることとなると考える。

機構は、以下のように考える。慢性心不全患者において、ACE 阻害薬、β 遮断薬等の標準治療薬と抗アルドステロン薬を併用することが生命予後の改善につながることは、EMPHASIS-HF 試験のみならず、スピロノラクトンを用いた RALES 試験でも示されており、慢性心不全治療における標準的治療薬としての抗アルドステロン薬の臨床的意義は確立している。また、慢性心不全では、RAAS が賦活され、腎臓でのナトリウム貯留を引き起こし、不全心や血管への作用により心筋線維化や血管障害に関与するとの知見が集積されつつあることから、抗アルドステロン薬の臨床的意義については作用機序からも合理性が示されている。以上より、ACE 阻害薬や ARB、β 遮断薬といった標準的な慢性心不全治療薬に上乘せ投与する薬剤として、抗アルドステロン薬の臨床的位置付けは確立していると判断する。国内慢性心不全治療ガイドラインにおいても、ループ利尿薬、ACE 阻害薬が既に投与されている NYHA 心機能分類クラスⅢ以上の重症患者に対する抗アルドステロン薬の投与が Class I で推奨されている。なお、本邦では抗アルドステロン薬としてスピロノラクトンが臨床現場で使用可能であるが、男性の女性化乳房等の性ホルモン関連の有害事象の発現が認められている。本薬とスピロノラクトンを直接比較した臨床試験成績はないため、副作用の発現プロファイルの違いに関する解釈は慎重に行う必要があるが、EPHESUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験において、本薬群での性ホルモン関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、A6141114 試験においても本薬群で性ホルモン関連の有害事象が特段に多い傾向はみられなかったことから、現時点で、本薬は性ホルモン関連有害事象の少ない抗アルドステロン薬として心不全治療における有用性が期待されるとの申請者の主張は理解できる。A6141114 試験等の成績から、日本人慢性心不全患者において一定の有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断されることから（「7.R.2 本薬の有効性について」及び「7.R.5 安全性について」の項参照）、慢性心不全治療において、ACE 阻害薬、β 遮断薬等の標準治療薬に上乘せ投与する抗アルドステロン薬の選択肢の一つとの位置付けで、本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあると考える。

7.R.2 本薬の有効性について

7.R.2.1 海外臨床試験における本薬の有効性及び海外臨床試験成績の利用について

申請者は、海外第Ⅲ相試験における本薬の有効性について、以下のように説明した。EMPHASIS-HF 試験は、NYHA 心機能分類クラスⅡの慢性心不全（虚血性、非虚血性は問わない）を有し、LVEF が 30% 以下（QRS 幅が 130 ms 以上の場合は 35%以下）の患者が対象とされ、有効性の主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」について、本薬群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下し、統計学的に有意な差がみられた。副次評価項目である「心不全による入院」、「心血管死」及び「全死亡」についても、本薬群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下した。以上より、NYHA 心機能分類クラスⅡの左室機能不全の慢性心不全患者において、既存の心不全治療薬に加えて本薬を併用することにより生命予後が改善されることが示された。また、EPHESUS 試験は、急性心筋梗塞及び左室機能不全の

臨床所見が認められ、LVEF が 40%以下の心不全患者（NYHA 心機能分類クラス I～IV）が対象とされ、有効性の主要評価項目である「全死亡」及び「心血管死又は心血管イベントによる入院」いずれについても、本薬群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下し、統計学的に有意な差がみられた。副次評価項目である「心血管死」、「全死亡又はすべての入院」及び「心血管死又は非致死性の急性心筋梗塞」についても、本薬群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下した。また、NYHA 心機能分類クラス別の部分集団解析により、本薬は心不全の重症度にかかわらず、既存の心不全治療薬と併用する心不全治療薬として有用な薬剤であることが示された。

機構は、EPHESUS 試験における有効性の主要評価項目は、試験開始時には「全死亡」のみであり、試験開始後に「心血管死又は心血管イベントによる入院」が追加されたことから、その経緯を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EPHESUS 試験の開始時には有効性の評価項目は「全死亡」のみとしていたが、試験開始後に血栓溶解療法、経皮的冠動脈形成術、抗血小板療法及び ACE 阻害薬や β 遮断薬等の治療の進歩により、心筋梗塞後の生存率は改善し、死亡率の低下傾向がみられたことから、「全死亡」のみでベネフィットを評価することは困難になる可能性があると考えたこと、また、「心血管死又は心血管イベントによる入院」による評価の方が、標準治療への本薬の上乗せによるベネフィットとの関連性が高いと考えたことから、主要評価項目に「心血管死又は心血管イベントによる入院」を追加するプロトコル改訂版を FDA に提出し、最終的に FDA に受け入れられた。なお、主要評価項目の追加の検討は、すべて盲検下で行われた。また、2 つの主要評価項目を設定したこと等を考慮して有意水準は「全死亡」については両側 0.038 とし、「心血管死又は心血管イベントによる入院」については両側 0.01 とした。

機構は、以下のように考える。EMPHASIS-HF 試験の成績から、NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者における本薬の有効性が、EPHESUS 試験の成績から、急性心筋梗塞及び左室機能不全の所見が認められた心不全患者における、心不全の重症度（NYHA 心機能分類クラス）にかかわらず本薬の有効性が示されている。なお、EPHESUS 試験について、慢性心不全に関する治療の進歩により、試験実施当時、患者の予後が改善傾向であり、一般的に、全死亡のみでベネフィットを評価することが困難な状況となりつつあったことは理解できるものの、試験の実施途中で主要評価項目を追加したことは基本的に適切でないと考え。しかしながら、「血管死又は心血管イベントによる入院」は、試験開始時に副次評価項目として設定されていたものであり、「血管死又は心血管イベントによる入院」という評価項目自体は、心不全治療薬の有効性を評価する際の評価項目として適切なものの一つと判断されるものであること、また、試験開始時に設定されていた主要評価項目である「全死亡」について群間に有意差が示されており、さらに追加された主要評価項目である「血管死又は心血管イベントによる入院」についても群間に有意差が示されていること等から、EPHESUS 試験の成績から本薬の有効性は示されていると判断することは可能と考える。

申請者は、本邦における慢性心不全を対象とした本薬の開発計画について、以下のように説明した。慢性心不全の適応の取得を目的として、日本人慢性心不全患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討する A6141114 試験を計画したが、海外で慢性心不全患者を対象に実施した大規模臨床試験である EMPHASIS-HF 試験と同様に慢性心不全患者の予後を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を統計学的に検証するためには、数千例規模のプラセボ対照試験が必要であった。日本単独では十分な検出

力を確保するための症例数を集積することが困難であるため、EMPHASIS-HF 試験と同様に「心血管死又は心不全による入院」を主要評価項目としてプラセボ群と本薬群を比較することを主要目的とし、実施可能な規模において EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られることを確認することにより、海外臨床試験成績を有効性及び安全性を評価する臨床データパッケージに含める計画とした。また、海外で NYHA 心機能分類クラス I～IV の心筋梗塞後の心不全患者を対象に実施した EPHEBUS 試験より、心筋梗塞後の外国人心不全患者において、心不全の重症度にかかわらず本薬のリスクとベネフィットのバランスが良好であることを説明することとした。

機構は、日本人慢性心不全患者での本薬の有効性及び安全性の説明において、EPHEBUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験の成績をどのように利用する予定であったのか、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性及び外因性民族的要因の国内外の異同については、以下のように考える。国内慢性心不全治療ガイドライン及び米国の心不全管理ガイドラインにおける心不全の定義及び診断に大きな違いはないと考える。薬物治療についても、日米のいずれも ACE 阻害薬、ARB 及び β 遮断薬が軽症の段階から推奨されており、さらに体液貯溜に対する利尿薬の使用等、状態に応じた薬物治療の方針も類似している。米国の心不全管理ガイドラインでは、EMPHASIS-HF 試験の結果を受け、抗アルドステロン薬の使用を重症のみならず軽症の患者に対しても推奨している一方で、国内慢性心不全治療ガイドラインでは重症の患者に対して推奨しているが、国内慢性心不全治療ガイドライン作成時点では EMPHASIS-HF 試験成績が未公表であった。以上より、国内外の慢性心不全の薬物治療環境に大きな違いはないと考える。患者背景に関して、国内（JCARE-CARD 研究（Circ J 2009; 73(10):1893-900）、CHART 研究及び CHART-2 研究（Circ J 2011; 75(4):823-33））と欧米における慢性心不全の疫学調査結果（N Engl J Med 2006; 355(3):251-9、N Engl J Med 2006; 355(3):260-9）を比較した。基礎心疾患については、虚血性心不全が占める割合は欧米と比べて本邦で低い傾向が認められた。また、BMI は本邦に比べて欧米の方が高い傾向が認められた。その他の患者背景は国内外で概ね類似していた。以上より、国内外の慢性及び急性心不全患者の背景は類似していると考え。なお、EMPHASIS-HF 試験において、基礎心疾患の種類（虚血性、非虚血性の別）によらず同様の有効性が確認できたことから、基礎心疾患に占める虚血性心不全と非虚血性心不全の割合の違いは本薬の有効性の評価に明らかな影響を及ぼさないと考える。

A6141114 試験に組み入れられた被験者数は 221 例（本薬群 111 例、プラセボ群 110 例）で、EMPHASIS-HF 試験（本薬群 1364 例、プラセボ群 1373 例）の 1 割未満であったが、EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験における被験者背景を比較したところ、性別や年齢の分布は概ね類似していた。一方、腎機能低下患者の割合は日本人の方が外国人よりも高く、ベースライン時の eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者は EMPHASIS-HF 試験では約 17%であったのに対し、A6141114 試験ではその約 2 倍であり、eGFR を 60 mL/min/1.73 m² 未満に区切った場合でも同様であった。また、基礎心疾患に占める虚血性心不全の割合は、外国人で高い傾向が認められ、EMPHASIS-HF 試験では約 7 割であったのに対し、A6141114 試験ではその約半分であった。また、外国人の方が日本人より体重が重く、身長も高い傾向がみられた。なお、EMPHASIS-HF 試験における主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」について、腎機能別並びに基礎心疾患別のいずれの部分集団においても、プラセボ群に比べて本薬群で一貫したイベント発現リスクの低下が認められ、A6141114 試験でも同様の傾向であったことから、虚血性心不全及び腎機能低下患者の割合の違いは本薬の有効性の評価に影響を及ぼさないと考える。日本人と欧米人の健康成人での薬物動態については、高血圧症の効能・効果に係る承認申請時に比較しており、両者に差はないと考える（初回承認申請時提出資料）。慢性心不全患者での薬物動態については、欧米人の慢性心

不全患者と健康成人との薬物動態を比較する試験（058 試験）で得られた欧米人慢性心不全患者の薬物動態パラメータと、A6141114 試験での日本人慢性心不全患者の薬物動態パラメータは類似しており、健康成人と同様に、日本人と外国人の慢性心不全患者の薬物動態も類似していると考えられる。

以上より、国内外で患者背景の違いが認められる部分（虚血性心不全及び腎機能低下患者の割合）はあるものの、EMPHASIS-HF 試験において、これらの要因によらず本薬群でプラセボ群に比べて一貫したイベント発現リスク低下が認められたこと、その他に国内外で差異の認められる要因はないと考えられることから、日本人慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性の説明に海外臨床試験成績を利用することは可能と考える。EMPHASIS-HF 試験では NYHA 心機能分類クラス II のみを対象としていたが、A6141114 試験では、日本人慢性心不全患者において心不全の重症度にかかわらず本薬が有効であることを説明するために、NYHA 心機能分類クラス II 以上の患者を対象とした。EPHESUS 試験は、EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験とは被験者背景が異なる部分があり、また主要評価項目も異なるため、これらを直接比較することは難しいと考える。しかしながら EPHESUS 試験は EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験と同様に心不全患者を対象とした臨床試験であり、いずれの試験も同じ用法・用量（初期用量 25 mg QD、最大用量 50 mg QD）で実施している。NYHA 心機能分類クラス III/IV の集団における本薬のリスクとベネフィットの情報を補足する目的で EPHESUS 試験の成績を利用することは可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。日本人慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で A6141114 試験が計画されたが、慢性心不全患者における有効性イベントの発現割合自体が低いこと、及び抗アルドステロン薬が慢性心不全の標準的治療薬として国内でも確立しつつあること等を背景として、プラセボ対照試験である本薬の臨床試験への被験者の組入れが困難な状況であったと考えられること等から、本邦での開発が開始された時点で、本薬の生命予後の改善を統計学的に検証するための臨床試験の実施は困難であった。したがって、日本が国際共同の検証試験に参加しない開発方針を申請者が選択した本薬の開発では、A6141114 試験は「心血管死又は心不全による入院」を主要評価項目に設定して実現可能な規模で実施し、その結果と EMPHASIS-HF 試験の結果との類似性から、可能と判断できた場合に EMPHASIS-HF 試験の成績を利用し、日本人における本薬の有効性及び安全性を推定する計画としたことはやむを得ない。内因性及び外因性民族的要因の検討結果からは、EMPHASIS-HF 試験の成績を日本人における本薬の有効性及び安全性の説明に利用できる可能性はあると考えるが、その妥当性については、次項において A6141114 試験の成績も踏まえて、引き続き検討する。また、EPHESUS 試験については、被験者背景や主要評価項目が A6141114 試験とは異なることから、直接比較することは困難ではあるものの、心不全患者を対象として、EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験と同じ用法・用量で実施されており、心不全の重症度が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を評価する上で参考とすることは可能と考える。

7.R.2.2 日本人における本薬の有効性について

7.R.2.2.1 A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験の成績の比較について

機構は、A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験における本薬の有効性及び安全性の成績が類似しているといえるのか、主要評価項目、副次評価項目、及び安全性を比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性の主要評価項目について、A6141114 試験における NYHA 心機能分類クラス II 及びクラス III/IV を合わせた被験者全体での主解析の結果、本薬群のプラセボ群に対

するハザード比 (0.85) は事前に規定した評価の基準である 1 を下回り、EMPHASIS-HF 試験のハザード比 (0.630) と同様の結果が得られた。また、A6141114 試験の NYHA 心機能分類クラス II の部分集団でも本薬群のプラセボ群に対するハザード比 (0.81) は 1 を下回り、EMPHASIS-HF 試験と同様の結果が得られた。部分集団解析として、「心血管死又は心不全による入院」について、性別、年齢、地域 (EMPHASIS-HF 試験のみ)、ベースライン時のバイタルサイン、eGFR、NYHA 心機能分類、LVEF、基礎心疾患 (虚血性、非虚血性)、心不全の前治療薬及び既往歴等の要因別に解析を実施した。A6141114 試験では、一部の部分集団においては、本薬群のプラセボ群に対するハザード比は 1 を超えていたものの被験者数が少なく、全体集団の結果と明らかに異なる傾向はみられなかった。EMPHASIS-HF 試験では、いずれの部分集団においても、本薬群でプラセボ群に比べて一貫したリスク低下が認められた。有効性の副次評価項目について、両試験で共通の副次評価項目では、NYHA 心機能分類クラス II 及びクラス III/IV を合わせた被験者全体での解析の結果、「すべての入院」、「心不全による入院」、「全死亡又はすべての入院」、「心不全死又は心不全による入院」、「心血管イベントによる入院」、「致死性又は非致死性脳卒中」及び「糖尿病の新規発症」において、いずれの試験でも同様の結果であった。NYHA 心機能分類クラス II の部分集団の解析の結果でも、「すべての入院」、「心不全による入院」、「全死亡又はすべての入院」、「心不全死又は心不全による入院」、「心血管イベントによる入院」、「致死性又は非致死性脳卒中」、「心房細動又は心房粗動の新規発症」及び「腎機能悪化による入院」において、いずれの試験でも同様の結果であった。「全死亡」、「心血管死」及び一部イベント数が少なかった項目を除き、A6141114 試験の副次評価項目の結果は全体的に EMPHASIS-HF 試験と同様であった。安全性について、有害事象により投与を中止した被験者の割合は、A6141114 試験では本薬群で 17.1% (19/111 例)、プラセボ群で 18.2% (20/110 例)、EMPHASIS-HF 試験では本薬群で 13.8% (188/1360 例)、プラセボ群で 16.2% (222/1369 例) であり、いずれの試験においても本薬群でプラセボ群に比べて高い傾向は示唆されなかった。高カリウム血症の発現割合は、A6141114 試験では本薬群 7.2% (8/111 例)、プラセボ群 5.5% (6/110 例)、EMPHASIS-HF 試験では本薬群で 8.0% (109/1360 例)、プラセボ群で 3.7% (50/1369 例) であり、本薬群での高カリウム血症の発現割合は、いずれの試験においてもほぼ同様であった。

以上より、A6141114 試験では、全体的に EMPHASIS-HF 試験と類似した有効性及び安全性が示されたと考える。

機構は、A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験の結果の比較に関して、以下のように考える。まず、有効性の主要評価項目については、A6141114 試験における主要評価項目の主解析の結果、本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値は 1 を下回り、EMPHASIS-HF 試験と同様の傾向が示された。さらに有効性の副次評価項目の複数の項目に関しても、両試験で大きく異なる結果であったが、臨床的に最も重要な「全死亡」及び「心血管死」については、EMPHASIS-HF 試験と異なり、A6141114 試験では本薬群でプラセボ群に比べて発現割合が多い傾向が示されていた。なお、安全性については両試験において大きく異なる傾向は示されていない。A6141114 試験に組み入れられた症例数が限られていた点に留意する必要があるものの、A6141114 試験では臨床的に最も重要な副次評価項目である「全死亡」及び「心血管死」の発現が、本薬群でプラセボ群に比べて多い傾向が示されたことは、日本人における本薬の有効性を評価する上で重要であるため、次項において、さらに A6141114 試験成績に関する詳細な検討を行った。

7.R.2.2.2 A6141114 試験における有効性について

機構は、A6141114 試験の主要評価項目の主解析の結果は、本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回ったものの、主要評価項目を構成するイベントの内訳等の副次評価項目のうち、臨床的に最も重要な「全死亡」及び「心血管死」の発現が、本薬群 17/111 例及び 14/111 例、プラセボ群 10/110 例及び 6/110 例と、本薬群でプラセボ群よりも多い傾向であったことから、以下のような検討を行った。

機構は、A6141114 試験で割付因子に規定されていた NYHA 心機能分類及びスクリーニング時の eGFR 以外の患者背景を群間で比較し、偏りの生じていた項目が有効性及び安全性の結果に及ぼした影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験の割付因子に規定されていた NYHA 心機能分類及びベースライン時の eGFR 以外の患者背景について、人口統計学的特性、心不全の前治療薬等は両群で概ね類似していた。心筋梗塞の既往、糖尿病の既往、虚血性心疾患はプラセボ群で、心筋梗塞かつ脳卒中の既往、心臓再同期療法、割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院は本薬群でそれぞれ若干多くみられた。心不全の基礎心疾患に関して、A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験において、一部の項目はイベント数が少なく評価が困難なものの、主要評価項目及び副次評価項目において、両群ともに虚血性心不全の部分集団で、非虚血性心不全の部分集団に比べてイベント発現割合が高い傾向を認めた。したがって、虚血性心不全の被験者は非虚血性心不全の被験者に比べると、リスクの高い集団であると考えられる。しかしながら、A6141114 試験においては、虚血性心不全の被験者は本薬群よりもプラセボ群に若干多く認められたため、無作為割付時の群間での心不全の基礎心疾患の偏りは本薬群でプラセボ群よりも「全死亡」及び「心血管死」が多かった原因ではないと考える。糖尿病の既往歴の有無について、A6141114 試験において、「全死亡」及び「心血管死」を除いた有効性の評価項目のうち、一部の項目はイベント数が少なく評価が困難なものの、糖尿病の既往歴ありの集団は既往歴なしの集団より、イベント発現割合は高い傾向がみられた。一方、「全死亡」及び「心血管死」の発現割合はむしろ糖尿病の既往歴ありの集団は既往歴なしの集団より低い傾向がみられた。このように、A6141114 試験において、糖尿病の既往歴の有無で有効性の評価項目の発現割合が異なる傾向を認めた。糖尿病患者では血糖コントロールが不十分であると糖尿病性腎症が進行し、腎機能障害やタンパク尿を合併し、同時に心血管イベント発現のリスクも高くなることが知られているが、A6141114 試験では、割付因子に規定されていたベースライン時の eGFR、HbA1c、UACR の値は両群間で同様であった。以上より、無作為割付時の糖尿病の既往歴のある被験者数は本薬群に比べてプラセボ群に若干多く認められたことが A6141114 試験において本薬群でプラセボ群よりも「全死亡」及び「心血管死」が多かった原因ではないと考える。割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院の有無について、A6141114 試験において、割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院の有無別の BNP 及び NT-proBNP、並びにベースライン時の患者背景に明らかな偏りは認められなかった。また、A6141114 試験の結果から、割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院のある集団では、BNP の値に基づき組み入れられた集団と比べ、有効性の評価項目及び有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかった。以上のことから、A6141114 試験において割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院のあった被験者の割合がプラセボ群に比べて本薬群で若干高かったことが「全死亡」及び「心血管死」の結果に明らかな影響を及ぼした可能性は低いと考える。その他の A6141114 試験のベースライン時の患者背景において、両群間の分布に若干の偏りが認められたリスク要因の有無別の「全死亡」及び「心血管死」の発現割合は、表 19 及び 20 のとおりであった。

表 19 : A6141114 試験において患者背景に若干の偏りが認められたリスク要因の有無別の「全死亡」の発現割合 (FAS)

リスク要因	要因の有無	本薬群	プラセボ群
全体	—	17/111 (15.3)	10/110 (9.1)
LVEF15%以下	あり	2/5 (40.0)	0/0
	なし	15/106 (14.2)	10/110 (9.1)
年齢 75 歳以上	あり	9/32 (28.1)	4/27 (14.8)
	なし	8/79 (10.1)	6/83 (7.2)
年齢 75 歳以上かつ心不全の罹患病歴 5 年以上	あり	7/17 (41.2)	1/10 (10.0)
	なし	10/94 (10.6)	9/100 (9.0)
喫煙者	あり	4/18 (22.2)	1/13 (7.7)
	なし	13/93 (14.0)	9/97 (9.3)
心筋梗塞および脳卒中の既往歴	あり	3/8 (37.5)	1/3 (33.3)
	なし	14/103 (13.6)	9/107 (8.4)
心臓再同期療法の施行の既往歴	あり	5/16 (31.3)	1/10 (10.0)
	なし	12/95 (12.6)	9/100 (9.0)
虚血性心不全	あり	7/31 (22.6)	4/43 (9.3)
	なし	10/80 (12.5)	6/67 (9.0)
糖尿病	あり	5/37 (13.5)	2/51 (5.9)
	なし	12/74 (16.2)	8/59 (11.9)
割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院	あり	8/69 (11.6)	6/57 (10.5)
	なし	9/42 (21.4)	4/53 (7.5)

発現例数/例数 (発現割合%)

表 20 : A6141114 試験において患者背景に若干の偏りが認められたリスク要因の有無別の「心血管死」の発現割合 (FAS)

リスク要因	要因の有無	本薬群	プラセボ群
全体	—	14/111 (12.6)	6/110 (5.5)
LVEF15%以下	あり	2/5 (40.0)	0/0
	なし	12/106 (11.3)	6/110 (5.5)
年齢 75 歳以上	あり	7/32 (21.9)	2/27 (7.4)
	なし	7/79 (8.9)	4/83 (4.8)
年齢 75 歳以上かつ心不全の罹患病歴 5 年以上	あり	6/17 (35.3)	1/10 (10.0)
	なし	8/94 (8.5)	5/100 (5.0)
喫煙者	あり	4/18 (22.2)	1/13 (7.7)
	なし	10/93 (10.8)	5/97 (5.2)
心筋梗塞および脳卒中の既往歴	あり	3/8 (37.5)	0/3
	なし	11/103 (10.7)	6/107 (5.6)
心臓再同期療法の施行の既往歴	あり	4/16 (25.0)	1/10 (10.0)
	なし	10/95 (10.5)	5/100 (5.0)
虚血性心不全	あり	6/31 (19.4)	2/43 (4.7)
	なし	8/80 (10.0)	4/67 (6.0)
糖尿病	あり	4/37 (10.8)	1/51 (2.0)
	なし	10/74 (13.5)	5/59 (8.5)
割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院	あり	5/69 (7.2)	4/57 (7.0)
	なし	9/42 (21.4)	2/53 (3.8)

発現例数/例数 (発現割合%)

ベースライン時の LVEF が 15%以下、年齢が 75 歳以上、年齢が 75 歳以上かつ心不全罹患期間が 5 年

以上、喫煙者、心筋梗塞及び脳卒中の既往歴、心臓再同期療法の既往歴のリスク要因を有する集団は、有しない集団と比べ、「全死亡」及び「心血管死」の発現リスクが全般的に高い傾向を認めた。さらに、ベースラインの患者背景において、これらのリスク要因はプラセボ群に比べて本薬群に若干多く認められた。ESCの急性及び慢性心不全の診断・治療ガイドライン 2016 (Eur Heart J 2016; Epub ahead of print) において報告されている心不全患者における予後不良因子の中でも、上述の低左室駆出率 (low LVEF)、高齢 (older age)、長期の心不全罹病期間 (longer HF duration)、脳卒中／一過性脳虚血発作の既往歴 (previous stroke/TIA) と再灌流療法を受けていない冠動脈疾患 (non-revascularizable coronary artery disease) が、慢性心不全患者の予後不良因子として報告されている。したがって、A6141114 試験のベースライン時にこれらのリスク因子を有する被験者が本薬群で多く認められたことが、プラセボ群に比べて、本薬群で「全死亡」及び「心血管死」が多く認められた結果に影響していた可能性があると考えられる。

一方、個々の被験者では、本薬群の死亡例に生命予後に影響を与えるリスク因子が多く認められ、それらが複合的に死亡の結果に寄与した可能性が考えられる。死亡例の経過については、以下のとおりである。「全死亡」は、本薬群 17 例及びプラセボ群 10 例で報告された。治験薬の投与と死亡との時間的関連性では、死亡により治験薬の投与中止に至った症例は、本薬群で 6 例 (心不全悪化 2 例、心突然死 2 例、心筋梗塞 1 例、出血性脳卒中 1 例)、プラセボ群で 5 例 (心不全悪化 2 例、心突然死 2 例、出血性脳卒中 1 例) であり、治験薬の投与中止後 30 日以内の死亡例は、両投与群でそれぞれ 1 例 (本薬群：心不全悪化、プラセボ群：感染症) であった。一方、治験薬の投与中止後 30 日以上経過した後の死亡例は、本薬群で 10 例 (心不全悪化 4 例、心突然死 2 例、心室細動 1 例、癌 2 例、感染症 1 例)、プラセボ群で 4 例 (心不全悪化 1 例、癌 2 例、外傷 1 例) であり、本薬群の死亡例の多くは治験薬の投与中止後 30 日を経過していた。時間的関連性よりこれらの死亡が本薬の投与に起因する可能性は低いと考える。最も多かった心不全悪化による死亡例 (本薬群 7 例、プラセボ群 3 例) において、本薬群では、心不全以外の死亡の原因として、横紋筋融解症、多臓器不全、播種性血管内凝固、胃腸炎、播種性血管内凝固と敗血症、肺気腫、心サルコイドーシスが報告されており、プラセボ群に比べて死亡時に心不全悪化以外の致死的な事象を発現していた被験者が多かった。本薬群の死亡例では、ベースライン時の年齢が 75 歳以上、LVEF が 15%以下、心筋梗塞及び脳卒中の既往を両方有する等、心血管死に影響し得るリスク因子をより多く認めており、これらの要因が死亡の転帰に影響していた可能性が考えられる。さらに、本薬群の死亡例には、前治療で標準的心不全治療薬 (ACE 阻害薬又は ARB) の投与を受けていなかった被験者を多く認めた。これらのことから、当該死亡例は、日本人における本薬の新たな安全性上の懸念を示すものとは考えにくいと判断している。

以上を踏まえ、日本人慢性心不全患者における本薬の有用性について、以下のように考える。A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験との間で主要評価項目の結果について一貫した結果が認められ、副次評価項目の中で、「全死亡」、「心血管死」及び一部イベント数が少なかった項目を除き、A6141114 試験の成績は EMPHASIS-HF 試験と概ね同様と考えられた。安全性についても、全体的に A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験で大きく異なる成績が得られており、日本人慢性心不全患者において本薬の良好な忍容性が示された。一方で、A6141114 試験の副次評価項目のうち、本薬群の「全死亡」及び「心血管死」の発現割合は、プラセボ群に比べて高い傾向が認められた。このことには、背景リスク因子の偏り、本邦の慢性心不全患者を対象とした臨床研究等と比較しプラセボ群の「全死亡」の発現割合が低かったこと、「全死亡」及び「心血管死」を評価し得る十分な症例数ではなかったこと等の複数の要因が関与している可能性があり、慢性心不全治療における本薬の有効性及び安全性に関して明らかな懸念は示されていないと考える。A6141114 試験では、「全死亡」や「心血管死」以外の副次評価項目の中で、発

現例数の少なかった一部の評価項目を除き、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は、「すべての入院」で 0.65 [0.44, 0.97]、「心不全による入院」で 0.75 [0.45, 1.25]、「心血管イベントによる入院」で 0.70 [0.45, 1.10]、「心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量」で 0.83 [0.53, 1.28] であり、いずれも EMPHASIS-HF 試験と同様の傾向であり、本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値は 1 を下回った。慢性心不全の急性増悪を繰り返すことによって、さらに悪循環が進むことが知られており、心不全による入院や心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量のイベントを抑制することは臨床的に意義があり、これらの結果からも本薬の日本人慢性心不全患者における有用性が示されていると考える。このように、A6141114 試験では、NYHA 心機能分類クラス II 以上の慢性心不全患者において、標準的な心不全の既存治療薬に本薬を併用することにより、EMPHASIS-HF 試験と一貫した有効性及び良好な忍容性が示され、安全性上の明らかな懸念は生じておらず、日本人の慢性心不全患者において、本薬は有用であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本邦での開発時においては、実施可能性上の理由により、本薬の生命予後への影響を検証できる規模の国内臨床試験の実施は困難であったことから、当該試験の結果の解釈の際には、本薬の有効性について本薬群とプラセボ群の統計学的に有意な差を評価可能な臨床試験ではなかった点に留意する必要がある。A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験との結果の比較に関して、有効性の主要評価項目については、A6141114 試験における主要評価項目の主解析の結果、本薬群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回り、EMPHASIS-HF 試験と同様の傾向が示され、さらに有効性の副次評価項目の複数の項目に関しても、両試験で大きく異なる結果であった。一方、副次評価項目のうち、臨床的に最も重要な「全死亡」及び「心血管死」については、A6141114 試験では本薬群でプラセボ群に比べて発現が多い傾向が示された。この原因に関する申請者の考察については、以下のように考える。

- A6141114 試験の割付因子に規定されていた NYHA 心機能分類及びベースライン時の eGFR 以外の患者背景については、心不全の基礎疾患、糖尿病の既往歴の有無、並びに割付前 6 カ月以内の心血管イベントによる入院の有無の群間での偏りが、A6141114 試験において本薬群でプラセボ群よりも「全死亡」及び「心血管死」が多い結果となった原因ではないとの申請者の考察は受け入れられるものである。
- 個々の死亡例の経過に関する申請者の考察からは、本薬群での死亡例の多くは治験薬の投与中止後 30 日以上経過しており、少なくとも本薬を継続投与している状況下で、本薬の投与が死亡の原因となるような安全性上の懸念は示唆されていないものと判断する。
- 「心血管死」に影響し得るリスク因子が本薬群の死亡例ではより多く認められていたこと、及び前治療で標準的心不全治療薬 (ACE 阻害薬又は ARB) の投与を受けていなかった被験者が多く認められ、個々の症例の経過にそれらの因子が影響した可能性があるとの申請者の考察は理解できる。しかしながら、試験全体のイベント発現割合の群間差の原因は、本薬群及びプラセボ群それぞれの集団としての背景因子の偏りの有無に基づいて検討すべきであり、死亡例のみの背景因子に基づいて検討することは適切ではないと考える。
- 心不全患者における予後不良因子として既存の報告等から明らかになっている、低左心機能、高齢、長期の心不全罹病期間、脳卒中／一過性脳虚血発作の既往歴、及び再灌流療法を受けていない冠動脈疾患の合併が、A6141114 試験の本薬群でプラセボ群よりも多くみられたことが、本薬群で「全死亡」及び「心血管死」が多く認められた結果に影響していた可能性があるとの申請者の考察は推測

にすぎず、また各リスク因子の予後への影響の程度も一定ではなく、試験に組み入れられた各リスク因子を有する被験者数が非常に少ないことから、A6141114 試験の「全死亡」及び「心血管死」の発現割合の群間での差にどの程度寄与していたかは明確には判断できない。しかしながら、理論的には、これらの予後不良因子が本薬群で多かったことが、本薬群の患者背景としてのイベントリスクを高め、本薬群でプラセボ群よりも「全死亡」及び「心血管死」の発現が多い結果となった可能性も考えられる。

以上の検討より、現時点では、明確な原因は特定されなかった。A6141114 試験は、実施可能性から、本薬の有効性を統計学的に検証することが可能な規模ではなかったことやイベント発現数が少なかったことから、その結果の解釈には限界があることに留意すべきであるものの、A6141114 試験において、主要評価項目に関しては予め想定した成績が得られたこと、高齢、脳卒中／一過性脳虚血発作の既往歴、及び再灌流療法を受けていない冠動脈疾患の合併等の背景因子のばらつきが影響して、本薬群で「心血管死」や「全死亡」の発現が多い結果となった可能性が否定されないこと等を総合的に勘案すると、日本人においても、EMPHASIS-HF 試験で示されたような本薬の有効性が期待できるものと判断する。

以上より、A6141114 試験において、「全死亡」と「心血管死」の発現が本薬群でプラセボ群に比べて多い傾向であったことに留意する必要があるが、有効性の主要評価項目や、複数の副次評価項目では A6141114 試験で EMPHASIS-HF 試験と同様の傾向が示されており、また両試験ともに臨床的に重大な安全性上の懸念も示されなかったことから、EMPHASIS-HF 試験の成績を日本人慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性の評価に利用することは可能と考える。また、国内外において、慢性心不全治療における抗アルドステロン薬の有用性に関する知見は集積されつつあることから、日本人慢性心不全患者においても、EMPHASIS-HF 試験でみられたような有用性が得られることは必ずしも否定されないと判断した。なお、製造販売後調査等において全死亡や心血管死を含めた有効性に関する情報収集を行うことは必要と考える。

7.R.2.3 心不全の基礎疾患が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について

EMPHASIS-HF 試験では、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、本薬群 18.3% (249/1364 例)、プラセボ群 25.9% (356/1373 例) であり、本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

機構は、EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験の結果から、心不全の基礎心疾患にかかわらず、本薬の有効性が期待できるといえるのか、心不全の基礎心疾患別（虚血性又は非虚血性）の有効性及び安全性の検討結果、並びに非虚血性心疾患のうち、本邦で割合が高いと想定される拡張型心筋症の検討結果を示した上で、説明するよう求めた。その上で、本薬の投与対象に含めることが適切な日本人慢性心不全患者の基礎心疾患について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EMPHASIS-HF 試験における基礎心疾患（慢性心不全に至った主要な原因）別の被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ、虚血性心疾患 68.4% (927/1356 例) 及び 66.7% (913/1369 例)、特発性拡張型心筋症 22.1% (299/1356 例) 及び 22.6% (310/1369 例)、高血圧 6.1% (83/1356 例) 及び 5.8% (79/1369 例)、心房粗動／細動 1.7% (23/1356 例) 及び 2.1% (29/1369 例)、アルコール性 0.5% (7/1356 例) 及び 0.4% (6/1369 例)、糖尿病 0.2% (3/1356 例) 及び 0.2% (3/1369 例)、その他 1.0% (14/1356 例) 及び 2.1% (29/1369 例) であった。心不全の基礎心疾患別の有効性について、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、虚血性心不全の集団では、本薬群 19.9% (189/951 例)、プラセボ群 29.0% (271/935 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比

[95%CI] は 0.641 [0.532, 0.772] であり（投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル、以下同様）、非虚血性心不全の集団では、本薬群 14.1% (58/410 例)、プラセボ群 19.3% (84/436 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.689 [0.493, 0.963] であった。虚血性及び非虚血性のいずれの集団においても、本薬群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下した。副次評価項目の結果は、基礎心疾患が虚血性心不全の集団は表 21、非虚血性心不全の集団は表 22 のとおりであった。

表 21：基礎心疾患が虚血性の部分集団における有効性の副次評価項目の結果（EMPHASIS-HF 試験、FAS）

	本薬群 (951 例) 発現例数 (%)	プラセボ群 (935 例) 発現例数 (%)	ハザード比 ^a	ハザード比の 95%CI ^a
全死亡又は心不全による入院	205 (21.6)	283 (30.3)	0.665	[0.556, 0.797]
全死亡	133 (14.0)	162 (17.3)	0.787	[0.626, 0.990]
心血管死	115 (12.1)	145 (15.5)	0.760	[0.595, 0.971]
すべての入院	312 (32.8)	353 (37.8)	0.818	[0.703, 0.953]
心不全による入院	121 (12.7)	188 (20.1)	0.593	[0.472, 0.745]
全死亡又はすべての入院	348 (36.6)	413 (44.2)	0.779	[0.675, 0.898]
心不全死又は心不全による入院	127 (13.4)	194 (20.7)	0.602	[0.482, 0.753]
心血管イベントによる入院	234 (24.6)	299 (32.0)	0.715	[0.603, 0.849]
致死性又は非致死性心筋梗塞	42 (4.4)	31 (3.3)	1.315	[0.827, 2.091]
致死性又は非致死性脳卒中	15 (1.6)	20 (2.1)	0.721	[0.369, 1.409]
除細動器の植込み	38 (4.0)	34 (3.6)	1.088	[0.685, 1.729]
心臓再同期療法の施行	21 (2.2)	20 (2.1)	1.015	[0.550, 1.874]
腎機能悪化による入院	6 (0.6)	6 (0.6)	0.958	[0.309, 2.970]
高カリウム血症による入院	3 (0.3)	3 (0.3)	0.972	[0.196, 4.815]

a：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

表 22：基礎心疾患が非虚血性の部分集団における有効性の副次評価項目の結果（EMPHASIS-HF 試験、FAS）

	本薬群 (410 例) 発現例数 (%)	プラセボ群 (436 例) 発現例数 (%)	ハザード比 ^a	ハザード比の 95%CI ^a
全死亡又は心不全による入院	63 (15.4)	92 (21.1)	0.682	[0.495, 0.940]
全死亡	36 (8.8)	50 (11.5)	0.708	[0.461, 1.088]
心血管死	30 (7.3)	39 (8.9)	0.759	[0.471, 1.221]
すべての入院	95 (23.2)	137 (31.4)	0.676	[0.520, 0.878]
心不全による入院	42 (10.2)	65 (14.9)	0.647	[0.439, 0.953]
全死亡又はすべての入院	112 (27.3)	154 (35.3)	0.707	[0.555, 0.903]
心不全死又は心不全による入院	42 (10.2)	68 (15.6)	0.618	[0.421, 0.909]
心血管イベントによる入院	69 (16.8)	100 (22.9)	0.686	[0.505, 0.933]
致死性又は非致死性心筋梗塞	3 (0.7)	2 (0.5)	1.471	[0.246, 8.809]
致死性又は非致死性脳卒中	6 (1.5)	6 (1.4)	0.987	[0.318, 3.061]
除細動器の植込み	23 (5.6)	25 (5.7)	0.918	[0.521, 1.618]
心臓再同期療法の施行	12 (2.9)	21 (4.8)	0.558	[0.274, 1.134]
腎機能悪化による入院	3 (0.7)	2 (0.5)	1.477	[0.246, 8.853]
高カリウム血症による入院	1 (0.2)	0	-	-

a：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

一部の評価項目については、各部分集団での被験者数やイベント発現例数が少なく、比較検討することは難しいが、虚血性心不全及び非虚血性心不全のいずれの集団においても、全般的に本薬群のイベント発現割合はプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。特発性拡張型心筋症の部分集団においても、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合に関して、本薬群（15.4% (46/299 例)）でプラセボ群（18.7% (58/310 例)）に比べて相対的にリスクが低下する傾向が認められた（ハザード比 [95%CI] : 0.787 [0.534, 1.159]）。当該部分集団における副次評価項目の結果に

についても、一部の評価項目は、各部分集団での被験者数やイベント発現例数が少なく、比較検討することは難しいものの、全般的に本薬群のイベント発現割合はプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。以上の結果より、本薬は基礎心疾患にかかわらず有効な薬剤であると考えられる。

心不全の基礎心疾患別の安全性に関して、有害事象の発現状況は表 23、心不全の増悪、高カリウム血症に関する有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、虚血性心不全及び非虚血性心不全の部分集団間において、異なる傾向は認められなかった。高カリウム血症の発現割合は本薬の作用機序から予測されるとおり、プラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められたが、その傾向は虚血性心不全、非虚血性心不全のいずれの集団でも同様であった。

表 23：基礎心疾患別の有害事象の発現状況（EMPHASIS-HF 試験、安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	虚血性心不全		非虚血性心不全	
	本薬群 (949 例)	プラセボ群 (931 例)	本薬群 (409 例)	プラセボ群 (436 例)
有害事象	696 (73.3)	696 (74.8)	281 (68.7)	309 (70.9)
重篤な有害事象	377 (39.7)	438 (47.0)	130 (31.8)	174 (39.9)
重度の有害事象	276 (29.1)	329 (35.3)	90 (22.0)	114 (26.1)
有害事象による中止	141 (14.9)	161 (17.3)	46 (11.2)	60 (13.8)
有害事象による減量又は一時中止	172 (18.1)	134 (14.4)	56 (13.7)	51 (11.7)

発現例数（発現割合%）

表 24：基礎心疾患別の心不全の増悪及び高カリウム血症に関する有害事象の発現状況（EMPHASIS-HF 試験、安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	虚血性心不全		非虚血性心不全	
	本薬群 (949 例)	プラセボ群 (931 例)	本薬群 (409 例)	プラセボ群 (436 例)
急性左室不全	0	3 (0.3)	0	0
心臓性喘息	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)
心不全	175 (18.4)	211 (22.7)	60 (14.7)	87 (20.0)
急性心不全	1 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
慢性心不全	2 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
うっ血性心不全	17 (1.8)	15 (1.6)	3 (0.7)	7 (1.6)
心肺不全	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.5)
左室不全	7 (0.7)	6 (0.6)	0	1 (0.2)
高カリウム血症	85 (9.0)	37 (4.0)	24 (5.9)	13 (3.0)
低カリウム血症	13 (1.4)	22 (2.4)	3 (0.7)	8 (1.8)

MedDRA-J ver. 17.0 発現例数（発現割合%）

特発性拡張型心筋症の部分集団における有害事象の発現状況、心不全の増悪、高カリウム血症に関する有害事象の発現割合についても全体集団と異なる傾向は認められなかった。

以上より、心不全の基礎心疾患にかかわらず本薬の忍容性は高いと考えた。

また、A6141114 試験における基礎心疾患（慢性心不全に至った主要な原因）別の被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ、虚血性心疾患 27.9% (31/111 例) 及び 39.1% (43/110 例)、特発性拡張型心筋症 46.8% (52/111 例) 及び 43.6% (48/110 例)、高血圧 8.1% (9/111 例) 及び 5.5% (6/110 例)、心房粗動／細動 3.6% (4/111 例) 及び 1.8% (2/110 例)、アルコール性 0.9% (1/111 例) 及び 0.0% (0/110 例)、糖尿病 0.0% (0/111 例) 及び 0.9% (1/110 例)、その他 12.6% (14/111 例) 及び 9.1% (10/110 例) であった。A6141114 試験における、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の基礎心疾患（虚血性、非虚血性）別の結果は、虚血性心不全の集団では、本薬群 35.5% (11/31 例)、プラセボ群 39.5% (17/43 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.89 [0.42, 1.91] であり、非

虚血性心不全の集団では、本薬群 27.5% (22/80 例)、プラセボ群 28.4% (19/67 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.93 [0.50, 1.72] であった。虚血性心不全及び非虚血性心不全のいずれの集団においても、ハザード比が 1 を下回り、全体集団と同様の結果が得られた。

副次評価項目について、基礎心疾患が虚血性の部分集団と非虚血性の部分集団の結果は、表 25 のとおりであった。

表 25：基礎心疾患別の副次評価項目の結果（A6141114 試験、FAS）

投与群 (評価例数)	虚血性心不全			非虚血性心不全		
	本薬群 (31 例)	プラセボ群 (43 例)	ハザード比 ^a [95%CI]	本薬群 (80 例)	プラセボ群 (67 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死、心不全による入院、又は心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量	13 (41.9)	23 (53.5)	0.75 [0.38, 1.48]	29 (36.3)	22 (32.8)	1.07 [0.61, 1.86]
全死亡	7 (22.6)	4 (9.3)	2.42 [0.71, 8.30]	10 (12.5)	6 (9.0)	1.44 [0.52, 3.97]
心血管死	6 (19.4)	2 (4.7)	4.11 [0.83, 20.44]	8 (10.0)	4 (6.0)	1.72 [0.52, 5.72]
すべての入院	13 (41.9)	27 (62.8)	0.64 [0.33, 1.24]	32 (40.0)	31 (46.3)	0.70 [0.43, 1.16]
心不全による入院	8 (25.8)	16 (37.2)	0.68 [0.29, 1.59]	19 (23.8)	17 (25.4)	0.90 [0.47, 1.74]
全死亡又はすべての入院	16 (51.6)	28 (65.1)	0.76 [0.41, 1.40]	32 (40.0)	33 (49.3)	0.66 [0.40, 1.07]
心不全死又は心不全による入院	8 (25.8)	16 (37.2)	0.68 [0.29, 1.59]	21 (26.3)	17 (25.4)	1.00 [0.53, 1.89]
心血管イベントによる入院	12 (38.7)	22 (51.2)	0.69 [0.34, 1.40]	23 (28.8)	22 (32.8)	0.79 [0.44, 1.42]
心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量	11 (35.5)	22 (51.2)	0.70 [0.34, 1.43]	27 (33.8)	21 (31.3)	1.05 [0.59, 1.86]
致死性又は非致死性心筋梗塞	1 (3.2)	1 (2.3)	1.53 [0.10, 24.54]	0	0	- -
致死性又は非致死性脳卒中	1 (3.2)	1 (2.3)	1.29 [0.08, 20.77]	2 (2.5)	3 (4.5)	0.58 [0.10, 3.46]
心房細動又は心房粗動の新規発症	0	0	- -	4 (5.0)	2 (3.0)	1.78 [0.33, 9.74]
糖尿病の新規発症	0	0	- -	1 (1.3)	2 (3.0)	0.44 [0.04, 4.85]
腎機能悪化による入院	0	2 (4.7)	- -	2 (2.5)	0	- -
高カリウム血症による入院	0	0	- -	0	0	- -

発現例数（発現割合%）

a：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

A6141114 試験では、一部の評価項目ではイベント発現例数が少なく、本試験の結果のみから明確な結論を導くことは困難であるものの、虚血性心不全の部分集団では、全体の結果とほぼ同様な傾向が示された。「全死亡」及び「心血管死」については、非虚血性心不全の部分集団と比べ、虚血性心不全の部分集団でハザード比が高くなる傾向がみられたが、イベント発現例数が少なく、EMPHASIS-HF 試験では部分集団間で異なる傾向がみられなかったことを考慮すると、A6141114 試験の結果に基づき両集団の違いについて結論付けることは困難と考える。非虚血性心不全の部分集団では、「全死亡」、「心血管死」、「すべての入院」、「心不全による入院」、「全死亡又はすべての入院」、「心血管イベントによる入院」において全体集団の結果と同様であった。心不全に至った主要な原因の中で全体の 4 割以

上を占めた特発性拡張型心筋症の部分集団において、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、本薬群 26.9% (14/52 例)、プラセボ群 31.3% (15/48 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.77 [0.37, 1.60] であり、ハザード比が 1 を下回り、全体集団の結果と同様の結果が得られた。

心不全の基礎心疾患別の安全性について、有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。虚血性心不全の部分集団における重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合は、非虚血性心不全の集団より高い傾向がみられたが、プラセボ群においても同様の傾向であった。部分集団ごとの本薬群とプラセボ群の比較の結果について、虚血性心不全と非虚血性心不全の部分集団間で大きく異なる傾向は認められなかった。

表 26：基礎心疾患別の有害事象の発現状況 (A6141114 試験、安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	虚血性心不全		非虚血性心不全	
	本薬群 (31 例)	プラセボ群 (43 例)	本薬群 (80 例)	プラセボ群 (67 例)
有害事象	28 (90.3)	39 (90.7)	74 (92.5)	64 (95.5)
重篤な有害事象	17 (54.8)	31 (72.1)	35 (43.8)	34 (50.7)
重度の有害事象	10 (32.3)	18 (41.9)	20 (25.0)	19 (28.4)
有害事象による中止	4 (12.9)	8 (18.6)	15 (18.8)	12 (17.9)
有害事象による減量又は一時中止	4 (12.9)	9 (20.9)	16 (20.0)	8 (11.9)

発現例数 (発現割合%)

心不全の基礎心疾患別の心不全の増悪、低カリウム血症及び高カリウム血症に関する有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。非虚血性心不全の部分集団と比べ、虚血性心不全の部分集団で高カリウム血症の発現割合が高い傾向がみられたが、発現例数はわずかであった。本薬群とプラセボ群の比較結果について、全体集団と明らかに異なる傾向はみられなかったと考える。特発性拡張型心筋症の部分集団についても、有害事象の発現状況、並びに心不全の増悪、高カリウム血症及び低カリウム血症に関する有害事象の結果については、症例数が少なく解釈が困難であるものの、全体集団と異なる傾向は認められなかった。

表 27：基礎心疾患別の心不全の増悪、低カリウム血症及び高カリウム血症に関する有害事象の発現状況 (A6141114 試験、安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	虚血性心不全		非虚血性心不全	
	本薬群 (31 例)	プラセボ群 (43 例)	本薬群 (80 例)	プラセボ群 (67 例)
心不全	13 (41.9)	22 (51.2)	26 (32.5)	25 (37.3)
急性心不全	1 (3.2)	0	0	0
慢性心不全	0	4 (9.3)	2 (2.5)	0
うっ血性心不全	1 (3.2)	0	1 (1.3)	2 (3.0)
高カリウム血症	5 (16.1)	3 (7.0)	3 (3.8)	3 (4.5)
低カリウム血症	1 (3.2)	7 (16.3)	1 (1.3)	4 (6.0)

MedDRA-J v18.0 発現例数 (発現割合%)

以上の A6141114 試験の結果と EMPHASIS-HF 試験での同様の部分集団解析の結果を総合して評価すると、日本人慢性心不全患者において、心不全の基礎心疾患にかかわらず、本薬の有用性が期待できる

と考える。したがって、欧米人と日本人で虚血性心不全の割合が異なるものの、欧米人と日本人における基礎心疾患の割合の相違は、本薬の有用性の評価に明らかな影響を及ぼすものではなく、本薬は基礎心疾患によらず有用な薬剤であると考え。また、日本人におけるリスクベネフィットバランスの評価は、海外臨床試験成績を含めて説明することが適切であると考え。以上のことから、日本人慢性心不全患者においても、欧米人で示されたように基礎心疾患によらず本薬によるリスク・ベネフィットのバランスは良好であり、基礎心疾患にかかわらず、日本人慢性心不全患者を本薬の投与対象に含めることが適切であると考え。すなわち、本薬の投与対象に含めることが適切な心不全患者の基礎心疾患は、虚血性及び非虚血性心不全すべてになると考える。

機構は、以下のように考える。EMPHASIS-HF 試験において、NYHA 心機能分類クラス II の欧米人慢性心不全患者における本薬の有効性が試験全体の成績から示されており、基礎心疾患別の部分集団解析では、虚血性及び非虚血性心疾患、さらに非虚血性心疾患の中でも本邦で特に割合が多いことが想定される拡張型心筋症のいずれの部分集団においても、主要評価項目について同様に本薬の有効性が示唆された。また、各部分集団での副次評価項目の結果も、主要評価項目の成績を支持するものであった。さらに、心不全の基礎心疾患別の安全性についても、各部分集団と全体集団の有害事象の発現状況が大きく異なる傾向はみられなかった。以上より、EMPHASIS-HF 試験の成績から、欧米人慢性心不全患者においては、心不全の基礎心疾患の種類にかかわらず本薬のリスク・ベネフィットのバランスが良好であることが示されたと判断できる。A6141114 試験における、基礎心疾患別の部分集団解析では、限られた症例数での検討であるため、その評価には限界があるものの、虚血性及び非虚血性心疾患さらに非虚血性心疾患の中の特発性拡張型心筋症のいずれの部分集団においても、有効性の主要評価項目については、試験全体の成績と同様の傾向が示された。また、副次評価項目のうち、「全死亡」や「心血管死」については、虚血性及び非虚血性心疾患、特発性拡張型心筋症のいずれの部分集団においても、本薬群でプラセボ群よりも発現割合が高い傾向が示されたものの、この傾向は全体集団と同様であった。また、虚血性と非虚血性心疾患の部分集団の比較では、虚血性心不全の部分集団は、非虚血性の部分集団に比べてイベント発現割合が高い傾向が認められたが、本薬群のみならずプラセボ群でも同様の傾向が示されており、申請者が説明しているように、虚血性心不全は非虚血性心不全に比べリスクの高い集団であることを反映している可能性が否定できないものと考え。また、安全性については、虚血性心不全の部分集団で、非虚血性心不全の部分集団に比べて重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、これは、本薬群のみならずプラセボ群でも同様の傾向が示されたことから、虚血性心不全は非虚血性心不全に比べてリスクの高い集団であったことが影響している可能性が否定できない。プラセボ群と本薬群との比較においては、虚血性及び非虚血性心不全のいずれの集団についても、本薬群の有害事象の発現割合はプラセボ群よりも低い傾向がみられており、全体集団の成績と同様の傾向が示された。以上より、A6141114 試験においても、日本人慢性心不全患者において、心不全の基礎心疾患により、本薬の有効性及び安全性が大きく異なる傾向は示されておらず、心不全の基礎心疾患にかかわらず本薬の有用性が期待できるものと判断する。

EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験に組み入れられた被験者の心不全の原因となる基礎心疾患の割合は、罹患率の国内外差を反映して異なっていたが、申請者が説明するように、EMPHASIS-HF 試験の虚血性心不全と非虚血性心不全の部分集団における有効性及び安全性の比較から、プラセボに対する本薬の有効性と許容可能な安全性がいずれの部分集団においてもみられていたこと等も踏まえると、日本人慢性心不全患者においても、欧米人と同様に基礎心疾患の種類によらず本薬のリスク・ベネフィッ

トのバランスが良好であると判断でき、心不全の基礎心疾患にかかわらず本薬の投与対象に含めることが適切と考える。

7.R.2.4 心不全の重症度が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について

外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした EPHESUS 試験では、主要評価項目である「全死亡」の発現割合は、本薬群 14.4% (478/3319 例)、プラセボ群 16.7% (554/3313 例) であり、本薬群でプラセボ群に比べて相対的なリスクが 15%低下し、群間に統計学的な有意差が認められた。同じく主要評価項目である「心血管死又は心血管イベントによる入院」の発現割合は、本薬群 26.7% (885/3319 例)、プラセボ群 30.0% (993/3313 例) であり、本薬群でプラセボ群に比べて相対的なリスクが 13%低下し、群間に統計学的な有意差が認められた。

機構は、EPHESUS 試験及び A6141114 試験の結果から、心不全の重症度にかかわらず、本薬の有用性が期待できるといえるのか、組入れ時の NYHA 心機能分類別の有効性及び安全性を示した上で説明するよう求めた。その上で、本薬の投与対象に含めることが適切な日本人慢性心不全患者の心不全の重症度 (NYHA 心機能分類) について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EPHESUS 試験におけるベースライン時の NYHA 心機能分類別の有効性について、ベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした、ベースライン時の NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果は表 28 のとおりであった。

表 28 : NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果 (EPHESUS 試験、ITT 集団)

	本薬群	プラセボ群	ハザード比 ^a	ハザード比の 95%CI ^a
全死亡				
NYHA 心機能分類全体	425/3189 (13.3)	493/3179 (15.5)	0.85	[0.75, 0.97]
クラス I	83/939 (8.8)	101/949 (10.6)	0.84	[0.63, 1.12]
クラス II	193/1662 (11.6)	225/1649 (13.6)	0.83	[0.69, 1.01]
クラス III	115/527 (21.8)	140/533 (26.3)	0.84	[0.65, 1.07]
クラス IV	34/61 (55.7)	27/48 (56.3)	0.89	[0.53, 1.50]
心血管死又は心血管イベントによる入院				
NYHA 心機能分類全体	820/3189 (25.7)	921/3179 (29.0)	0.87	[0.79, 0.95]
クラス I	180/939 (19.2)	220/949 (23.2)	0.82	[0.67, 1.00]
クラス II	387/1662 (23.3)	444/1649 (26.9)	0.84	[0.73, 0.96]
クラス III	212/527 (40.2)	220/533 (41.3)	0.96	[0.79, 1.15]
クラス IV	41/61 (67.2)	37/48 (77.1)	0.86	[0.54, 1.36]

発現例数/例数 (発現割合%)

a : 地域で層別し、投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

NYHA 心機能分類クラス I ~IVのいずれの集団においても、「全死亡」及び「心血管死又は心血管イベントによる入院」の両主要評価項目の発現割合に関して、本薬群でプラセボ群に比べて相対的なリスクが低下する傾向が認められた。また、NYHA 心機能分類別の副次評価項目及び「心血管イベントによる入院」は、いずれの評価項目についても、NYHA 心機能分類全体では本薬群でプラセボ群に比べて相対的なリスクが低下し、NYHA 心機能分類クラス I ~IVのいずれの集団においても同様の傾向がみられた。以上のように、EPHESUS 試験の成績から、急性心筋梗塞後の心不全患者において、心不全の重症度にかかわらず本薬による生命予後の改善効果が期待できる。

ベースライン時の NYHA 心機能分類別の安全性については、有害事象の発現状況が本薬群でプラセボ群に比べて高い傾向は認められなかった (表 29)。各 NYHA 心機能分類の部分集団の被験者数は大きく異なるが、本薬群のクラス I 又は II の部分集団に比べて、クラス III 又は IV の部分集団で有害事象の発

現割合がやや高い傾向が認められ、プラセボ群においても同様の傾向であった。

表 29：NYHA 心機能分類別の有害事象の発現状況（EPHESUS 試験、安全性解析対象集団*）

NYHA 心機能分類	クラス I		クラス II		クラス III		クラス IV		全体	
	本薬群 (939 例)	プラセボ群 (948 例)	本薬群 (1660 例)	プラセボ群 (1648 例)	本薬群 (527 例)	プラセボ群 (532 例)	本薬群 (61 例)	プラセボ群 (48 例)	本薬群 (3187 例)	プラセボ群 (3176 例)
有害事象	743 (79.1)	754 (79.5)	1261 (76.0)	1264 (76.7)	451 (85.6)	454 (85.3)	56 (91.8)	47 (97.9)	2511 (78.8)	2519 (79.3)
重篤な有害事象	388 (41.3)	424 (44.7)	758 (45.7)	798 (48.4)	326 (61.9)	337 (63.3)	52 (85.2)	46 (95.8)	1524 (47.8)	1605 (50.5)
重度の有害事象	206 (21.9)	251 (26.5)	448 (27.0)	455 (27.6)	221 (41.9)	246 (46.2)	42 (68.9)	42 (87.5)	917 (28.8)	994 (31.3)
有害事象による 中止	41 (4.4)	31 (3.3)	73 (4.4)	63 (3.8)	30 (5.7)	44 (8.3)	6 (9.8)	9 (18.8)	150 (4.7)	147 (4.6)

発現例数（発現割合%）

*：ベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

NYHA 心機能分類別の心不全の増悪、高カリウム血症及び低カリウム血症に関する有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30：NYHA 心機能分類別の心不全の増悪、高カリウム血症及び低カリウム血症に関する有害事象の発現状況（EPHESUS 試験、安全性解析対象集団*）

NYHA 心機能分類	クラス I		クラス II		クラス III		クラス IV		全体	
	本薬群 (939 例)	プラセボ群 (948 例)	本薬群 (1660 例)	プラセボ群 (1648 例)	本薬群 (527 例)	プラセボ群 (532 例)	本薬群 (61 例)	プラセボ群 (48 例)	本薬群 (3187 例)	プラセボ群 (3176 例)
心不全	72 (7.7)	83 (8.8)	169 (10.2)	202 (12.3)	95 (18.0)	133 (25.0)	24 (39.3)	25 (52.1)	360 (11.3)	443 (13.9)
左心不全	27 (2.9)	55 (5.8)	72 (4.3)	75 (4.6)	40 (7.6)	50 (9.4)	8 (13.1)	7 (14.6)	147 (4.6)	187 (5.9)
高カリウム血症	28 (3.0)	30 (3.2)	61 (3.7)	24 (1.5)	17 (3.2)	11 (2.1)	2 (3.3)	0	108 (3.4)	65 (2.0)
低カリウム血症	4 (0.4)	6 (0.6)	7 (0.4)	19 (1.2)	3 (0.6)	19 (3.6)	1 (1.6)	4 (8.3)	15 (0.5)	48 (1.5)

発現例数（発現割合%）

*：ベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

心不全及び左心不全の発現割合は、本薬群よりプラセボ群で高い傾向が認められ、また、NYHA 心機能分類クラス I 又は II の部分集団に比べて、クラス III 又は IV の部分集団で高い傾向がみられたが、プラセボ群でも同様の傾向がみられた。全般的に高カリウム血症の発現割合は、本薬の作用機序から予測されるとおり、本薬群でプラセボ群に比べて高い傾向がみられたが、本薬群及びプラセボ群のいずれでも、NYHA 心機能分類クラス I 又は II の部分集団に比べてクラス III 又は IV の部分集団で高い傾向はみられなかった。以上より、EPHESUS 試験の結果から、ベースライン時の NYHA 心機能分類の重症度にかかわらず、本薬の忍容性は高いと考えた。

また、A6141114 試験のベースライン時の NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果は表 31 のとおりであった。NYHA 心機能分類クラス II の部分集団の結果は、全体の結果と同様であった。NYHA 心機能分類クラス III/IV の部分集団では被験者数が少なく解釈が困難なものの、全体の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。副次評価項目については、被験者数又はイベント数が少なく解釈が困難なものの、全体的に NYHA 心機能分類クラス II と III/IV のいずれの集団においても、一部の評価項目を除き、全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

表 31 : NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果 (A6141114 試験、FAS)

NYHA 心機能分類	本薬群 (発現例数/例数 (%))	プラセボ群 (発現例数/例数 (%))	ハザード比 [95%CI]
全体	33/111 (29.7)	36/110 (32.7)	0.85 [0.53, 1.36] ^a
クラス II	21/91 (23.1)	25/92 (27.2)	0.81 [0.45, 1.45] ^b
クラス III/IV	12/20 (60.0)	11/18 (61.1)	0.95 [0.41, 2.16] ^b

a : 投与群を因子とし、NYHA 心機能分類 (クラス II、クラス III/IV) 及びベースラインの eGFR (30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満、50 mL/min/1.73 m² 以上) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

b : 投与群を因子とし、ベースライン時の eGFR (30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満、50 mL/min/1.73 m² 以上) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

NYHA 心機能分類別の安全性について、クラス II の部分集団に比べてクラス III/IV の部分集団で有害事象の発現割合は高い傾向がみられたが、プラセボ群においても同様の傾向であり、有害事象の発現は NYHA 心機能分類クラス II と III/IV のいずれの集団においても全体の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。本薬群の NYHA 心機能分類クラス II の部分集団に比べてクラス III/IV の部分集団で発現割合が高かった主な有害事象は、肝機能異常 [クラス II : 1.1% (1/91 例)、III/IV : 15.0% (3/20 例)] 及び浮動性めまい [クラス II : 4.4% (4/91 例)、III/IV : 20.0% (4/20 例)] であった。これらクラス III/IV の部分集団で発現割合が高かった主な有害事象の重症度は、ほとんどが軽度で、重症度が中等度であったのはクラス II の 1 例に認められた肝機能異常のみであった。

心不全の発現割合は NYHA 心機能分類クラス II の部分集団に比べて、クラス III/IV の部分集団で発現割合が高い傾向がみられたが、プラセボ群でも同様の傾向がみられた。高カリウム血症に関する有害事象の発現割合は、例数が少なく評価が困難であるが、NYHA 心機能分類クラスに依存した発現割合の違いはみられなかった (表 32)。以上から、心不全の増悪及び高カリウム血症に関する有害事象の発現は NYHA 心機能分類クラス II と III/IV のいずれの集団においても全体との結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

表 32 : NYHA 心機能分類別の心不全の増悪、高カリウム血症に関する有害事象の発現状況 (A6141114 試験、安全性解析対象集団)

投与群	本薬群			プラセボ群		
	全体 (111 例)	クラス II (91 例)	クラス III/IV (20 例)	全体 (110 例)	クラス II (92 例)	クラス III/IV (18 例)
心不全の増悪に関する有害事象						
心不全	39 (35.1)	28 (30.8)	11 (55.0)	47 (42.7)	34 (37.0)	13 (72.2)
急性心不全	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
慢性心不全	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	4 (3.6)	4 (4.3)	0
うっ血性心不全	2 (1.8)	0	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.6)
高カリウム血症に関する有害事象						
高カリウム血症	8 (7.2)	7 (7.7)	1 (5.0)	6 (5.5)	4 (4.3)	2 (11.1)
低カリウム血症	2 (1.8)	0	2 (10.0)	11 (10.0)	9 (9.8)	2 (11.1)

MedDRA-J v18.0 発現例数 (発現割合%)

以上のように、A6141114 試験では、日本人慢性心不全患者において、NYHA 心機能分類クラス II と III/IV のいずれの集団においても全体とほぼ同様の有効性及び安全性が認められた。また、EPHESUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験の結果を踏まえると、外国人慢性心不全患者全体においても、心不全の重症度にかかわらず、本薬により、臨床的に意義がある有効性と許容される安全性を期待できると考える。

A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験との結果の一貫性が確認されたことを踏まえると、日本人慢性心不全患者においても、外国人心不全患者と同様に、心不全の重症度によらず本薬のリスク・ベネフィットのバランスが良好であると考えられる。さらに、通常診療下において同一の慢性心不全患者の経過の中でも心不全の状態が増悪緩解し、NYHA 心機能分類が変動することを踏まえ、NYHA 心機能分類クラスにかかわらず、慢性心不全患者を本薬の投与対象に含めることが適切であると考えられる。

機構は、以下のように考える。EPHESUS 試験全体の成績において、急性心筋梗塞後の欧米人心不全患者における本薬の有効性が示されており、ベースライン時の NYHA 心機能分類別の部分集団解析では、いずれの重症度の部分集団においても、主要評価項目について本薬の有効性が示唆される結果が得られている。また、各部分集団における副次評価項目の結果も、主要評価項目の成績を支持するものであった。NYHA 心機能分類クラス I 又は II の部分集団に比べて、クラス III 又は IV の部分集団で、心不全及び左心不全の発現割合が高い傾向がみられたが、プラセボ群でも同様の傾向がみられており、これはベースラインの心機能を反映した結果と考えられる。一方で、クラス III 又は IV の部分集団でも、本薬群ではプラセボ群に比べて心不全及び左心不全の発現割合が低い傾向がみられており、クラス III 又は IV の患者でも、本薬投与時の心不全の増悪リスクは許容される範囲と判断される。高カリウム血症の発現割合は、NYHA 心機能分類クラス I 又は II の部分集団に比べて、クラス III 又は IV の部分集団で高まる傾向は示されなかった。したがって、NYHA 心機能分類クラス I ~ IV のいずれの部分集団においても、本薬の安全性は許容される結果であったと判断される。A6141114 試験における、NYHA 心機能分類クラス II 及びクラス III/IV の部分集団の有効性については、症例数が少なく厳密な解釈が困難ではあるものの、全体の結果と大きく異なる傾向は認められなかったこと、また安全性については、NYHA 心機能分類クラス II 及びクラス III/IV のいずれの部分集団においても許容可能であった。以上を総合的に判断すると、日本人慢性心不全患者において、心不全の重症度にかかわらず、本薬が有用である可能性は否定されないものであり、NYHA 心機能分類クラスに関する制限を設ける必要はないと考える。

7.R.2.5 糖尿病の既往の有無が本薬の有効性と安全性に及ぼす影響について

機構は、A6141114 試験において、糖尿病の既往のある患者の割合が本薬群 33.3% (37/111 例)、プラセボ群 46.4% (51/110 例) と、本薬群ではプラセボ群に比べて少なかったため、EMPHASIS-HF 試験及び EPHESUS 試験の結果から、糖尿病の既往の有無が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について検討した上で、糖尿病の既往の有無にかかわらず、本薬の有用性が期待できるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、EMPHASIS-HF 試験では、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、糖尿病の既往ありの部分集団では、本薬群 21.6% (99/459 例)、プラセボ群 35.3% (141/400 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.541 [0.418, 0.699]、糖尿病の既往なしの部分集団では、本薬群 16.5% (149/904 例)、プラセボ群 22.1% (215/973 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.710 [0.576, 0.875] であった。糖尿病の既往の有無にかかわらず、「心血管死又は心不全による入院」のハザード比は 1 を下回り、本薬群でプラセボ群に比べて相対的なリスクが低下した。副次評価項目について、「除細動器の植え込み」については、糖尿病の既往ありの部分集団と比較して、糖尿病の既往なしの部分集団のハザード比が大きかったものの、その他の評価項目では糖尿病の既往の有無で大きく異なる傾向は認められなかった。EPHESUS 試験では、主要評価項目である「全死亡」の発現割合は、糖尿病の既往ありの部分集団では、本薬群 18.8% (202/1073 例)、プラセボ群 20.5% (219/1069 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード

比 [95%CI] は 0.909 [0.75, 1.10]、糖尿病の既往なしの部分集団では、本薬群 12.3% (276/2246 例)、プラセボ群 14.9% (335/2244 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.806 [0.69, 0.95] であり、「心血管死又は心血管イベントによる入院」の発現割合は、糖尿病の既往ありの部分集団では、本薬群 34.0% (365/1073 例)、プラセボ群 36.8% (393/1069 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.893 [0.77, 1.03]、糖尿病の既往なしの部分集団では、本薬群 23.2% (520/2246 例)、プラセボ群 26.7% (600/2244 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.848 [0.75, 0.95] であった。糖尿病の既往の有無にかかわらず、「全死亡」、「心血管死又は心血管イベントによる入院」のいずれも、本薬群でプラセボ群に比べて相対的なリスクが低下した。副次評価項目について、糖尿病の既往の有無にかかわらず、「心血管死」、「全死亡又はすべての入院」、「心血管死又は非致死性の急性心筋梗塞」のいずれも、本薬群でプラセボ群に比べて相対的なリスクが低下した。

安全性について、EMPHASIS-HF 試験では、重篤な有害事象、重度の有害事象及び有害事象による減量又は一時中止の発現割合は、本薬群の糖尿病の既往なしの部分集団と比較して、糖尿病の既往ありの部分集団で高かった (表 33)。

表 33：糖尿病の既往の有無別の有害事象の発現状況 (EMPHASIS-HF 試験、安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	糖尿病あり		糖尿病なし	
	本薬群 (457 例)	プラセボ群 (398 例)	本薬群 (903 例)	プラセボ群 (971 例)
有害事象	336 (73.5)	292 (73.4)	643 (71.2)	715 (73.6)
重篤な有害事象	190 (41.6)	208 (52.3)	319 (35.3)	406 (41.8)
重度の有害事象	146 (31.9)	151 (37.9)	222 (24.6)	293 (30.2)
有害事象による中止	69 (15.1)	72 (18.1)	119 (13.2)	150 (15.4)
有害事象による減量又は一時中止	96 (21.0)	55 (13.8)	133 (14.7)	130 (13.4)

発現例数 (発現割合%)

EMPHASIS-HF 試験における高カリウム血症の発現割合は、本薬群の糖尿病の既往なしの部分集団と比較して (本薬群 6.4% (58/903 例)、プラセボ群 3.4% (33/971 例))、糖尿病の既往ありの部分集団で高値であった (本薬群 11.2% (51/457 例)、プラセボ群 4.3% (17/398 例))。

EPHESUS 試験では、有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、有害事象による中止の発現割合は、本薬群及びプラセボ群いずれも、糖尿病の既往なしの部分集団と比較して、糖尿病の既往ありの部分集団で高値であった (表 34)。

表 34：糖尿病の既往の有無別の有害事象の発現状況 (EPHESUS 試験、安全性解析対象集団)

投与群 (評価例数)	糖尿病あり		糖尿病なし	
	本薬群 (1068 例)	プラセボ群 (1064 例)	本薬群 (2236 例)	プラセボ群 (2235 例)
有害事象	905 (84.7)	895 (84.1)	1755 (78.5)	1783 (79.8)
重篤な有害事象	636 (59.6)	655 (61.6)	1108 (49.6)	1160 (51.9)
重度の有害事象	380 (35.6)	427 (40.1)	639 (28.6)	674 (30.2)
有害事象による中止	72 (6.7)	64 (6.0)	95 (4.2)	94 (4.2)

発現例数 (発現割合%)

EPHESUS 試験における高カリウム血症の発現割合は、本薬群の糖尿病の既往なしの部分集団と比較

して（本薬群 2.4%（53/2236 例）、プラセボ群 1.6%（36/2235 例））、糖尿病の既往ありの部分集団で高値であった（本薬群 5.6%（60/1068 例）、プラセボ群 2.8%（30/1064 例））。

機構は、A6141114 試験の糖尿病の既往の有無別の有効性及び安全性の結果を比較して示した上で、糖尿病の既往の有無により、日本人心不全患者において、本薬の有効性と安全性が異なる傾向が示されていないのか検討するよう求めた。さらに、国内外の臨床試験成績を比較した上で、糖尿病の既往の有無の偏りが、A6141114 試験における本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性の位置関係に影響を及ぼした可能性がないのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験の主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、糖尿病の既往ありの部分集団では、本薬群 32.4%（12/37 例）、プラセボ群 39.2%（20/51 例）、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.81 [0.39, 1.65]、糖尿病の既往なしの部分集団では、本薬群 28.4%（21/74 例）、プラセボ群 27.1%（16/59 例）、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] : 1.03 [0.5, 1.97] であった。副次評価項目のうち「全死亡」の発現割合は、糖尿病の既往ありの部分集団では、本薬群 13.5%（5/37 例）、プラセボ群 5.9%（3/51 例）、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 2.08 [0.50, 8.70]、既往なしの部分集団では本薬群 16.2%（12/74 例）、プラセボ群 11.9%（7/59 例）、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 1.49 [0.59, 3.79]、「心血管死」の発現割合は、糖尿病の既往ありの部分集団では、本薬群 10.8%（4/37 例）、プラセボ群 2.0%（1/51 例）、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 4.93 [0.55, 44.17]、既往なしの部分集団では本薬群 13.5%（10/74 例）、プラセボ群 8.5%（5/59 例）、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 1.74 [0.59, 5.09] であった。以上のように糖尿病の既往ありの部分集団では、既往なしの部分集団と比べ、「全死亡」及び「心血管死」のハザード比が高い傾向がみられたが、イベント発現例数が十分ではなく、本試験のみでは解釈は困難である。

安全性については、重篤な有害事象、有害事象による中止及び有害事象による減量又は一時中止の発現割合は、本薬群及びプラセボ群とも糖尿病の既往ありの部分集団は既往なしの部分集団より高い傾向がみられた（表 35）。

表 35：糖尿病の既往の有無別の有害事象の発現状況（A6141114 試験、安全性解析対象集団）

投与群 (評価例数)	糖尿病あり		糖尿病なし	
	本薬群 (37 例)	プラセボ群 (51 例)	本薬群 (74 例)	プラセボ群 (59 例)
有害事象	34 (91.9)	46 (90.2)	68 (91.9)	57 (96.6)
重篤な有害事象	20 (54.1)	34 (66.7)	32 (43.2)	31 (52.5)
重度の有害事象	12 (32.4)	16 (31.4)	18 (24.3)	21 (35.6)
有害事象による中止	8 (21.6)	13 (25.5)	11 (14.9)	7 (11.9)
有害事象による減量又は一時中止	12 (32.4)	8 (15.7)	8 (10.8)	9 (15.3)

発現例数（発現割合%）

A6141114 試験における高カリウム血症の発現割合は、糖尿病の既往なしの部分集団に比べ（本薬群 4.1%（3/74 例）、プラセボ群 3.4%（2/59 例））、糖尿病の既往ありの部分集団で高い傾向がみられた（本薬群 13.5%（5/37 例）、プラセボ群 7.8%（4/51 例））。

以上の国内外の臨床試験成績から、糖尿病の既往の有無にかかわらず、本薬の有用性が示されていると考える。全体的に、有効性評価項目のイベント及び有害事象の発現割合は、本薬群及びプラセボ群の

いずれについても、糖尿病の既往ありの集団は、既往なしの集団より高い傾向を認めたことから、糖尿病の既往ありの集団は既往なしの集団に比べると、リスクの高い集団であったと考える。一般に糖尿病患者では血糖コントロールが不十分であると糖尿病性腎症が進行し、腎機能障害やタンパク尿を合併し、同時に心血管イベント発症のリスクも高くなることが知られている。しかし、A6141114 試験では、割付因子に規定されていたベースライン時の eGFR、HbA1c 及び UACR の値は、両群間で同様であった。また、上述のように糖尿病の既往の有無別の部分集団解析の結果、本薬群とプラセボ群の比較では、いずれの部分集団でも全体集団と概ね同様な結果が得られたことから、糖尿病の既往の有無の偏りが有効性の評価に与えた影響は小さいと考える。安全性についても糖尿病の既往の有無別の各部分集団解析において、本薬群とプラセボ群の間で大きく異なる傾向は認められず、群間での糖尿病の既往の偏りが安全性評価に大きな影響を与えた可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験において、主要評価項目及び副次評価項目の成績について、糖尿病の既往の有無により、本薬の有効性が異なる傾向はみられていない。A6141114 試験における有効性主要評価項目では、糖尿病の既往なしの集団では、プラセボ群と比較して、本薬群でイベント発現割合が低い結果は得られておらず、副次評価項目のうち「全死亡」や「心血管死」については、糖尿病の既往ありの集団、既往なしの集団のいずれにおいても、本薬群でのイベント発現割合がプラセボ群よりも高い結果であった。しかし、各集団の症例数が少ないため、本試験のみからは、糖尿病の既往歴の有無により本薬の有効性が異なる傾向がみられるか否かを判断することは困難である。以上より、A6141114 試験のみから判断するのは困難であるものの、より大規模な EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験において、糖尿病の既往の有無にかかわらず、本薬の有効性が示されたことを踏まえると、日本人心不全患者において、糖尿病の既往の有無にかかわらず本薬の一定の有効性は期待できるものと考えられ、A6141114 試験において群間に糖尿病の既往の有無について若干の偏りはみられたものの、この偏りが有効性の結果に影響を及ぼした可能性は低いものと考えられる。

安全性については、EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験において、本薬群の糖尿病の既往ありの集団では、既往なしの集団に比べて有害事象の発現割合が高い傾向が、いくつかの項目において示されているものの、プラセボ群についても同様の傾向が見られており、糖尿病の既往ありの患者では、糖尿病の既往なしの患者よりもリスクが高いという患者背景を反映したものである可能性が考えられる。また、両試験において、本薬投与時の高カリウム血症の発現割合は、糖尿病の既往ありの集団において、既往なしの集団よりも明らかに高い結果であり、糖尿病患者では本薬投与時の高カリウム血症の発現リスクに特に注意する必要があるものと考えられる。A6141114 試験においては、本薬群で、重篤な有害事象の発現例数、有害事象による中止例数、有害事象による減量又は一時中止例数等は、糖尿病の既往ありの集団で、既往なしの集団よりも多い結果となっており、海外試験の結果と矛盾せず、糖尿病の既往のある患者では糖尿病の既往のない患者と比べて、本薬投与時の有害事象の発現リスクが高い可能性を示唆するものであった。本薬群の高カリウム血症の発現割合は、糖尿病の既往なしの集団に比べて既往ありの集団で高い結果であり、海外臨床試験と同様の傾向が示されたことから、糖尿病の既往のある患者への本薬投与時には、糖尿病の既往のない患者に比べて高カリウム血症の発現リスクがさらに高まる可能性に留意すべきであり、適切な注意喚起を行う必要があると考える。

以上より、糖尿病の既往のある患者では有害事象の発現リスク及び高カリウム血症の発現リスクがより高いことに注意が必要ではあるものの、糖尿病の既往の有無にかかわらず、本薬の有効性は期待できるものと考えられることから、本薬の投与対象に含めることが適切と判断する。

7.R.3 本薬の用法・用量について

7.R.3.1 海外における本薬の用法・用量について

機構は、EPHESUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験における本薬の開始用量を 25 mg QD、最大用量（維持用量）を 50 mg QD と設定した根拠及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EPHESUS 試験の用法・用量は、主に欧米人症候性心不全患者を対象とした 011 試験に基づいて設定した。011 試験では、鉱質コルチコイド受容体に対する本薬の拮抗作用を確認するために、本薬 25 mg QD 群、25 mg BID 群、50 mg QD 群、100 mg QD 群、スピロノラクトン群及びプラセボ群における尿中アルドステロン及び血漿レニン（総レニン及び活性レニン）の変動を評価した。これらの RAAS ホルモン濃度のベースラインから第 12 週までの変化量は表 36 のとおりであった。

表 36：尿中アルドステロン、血漿レニン（総レニン及び活性レニン）のベースラインから第 12 週までの変化量（011 試験、ITT 集団、LOCF）

投与群	本薬				スピロノラクトン群	プラセボ群
	25 mg QD 群	25 mg BID 群	50 mg QD 群	100 mg QD 群		
尿中アルドステロン (nmol/24h)	(55 例)	(47 例)	(46 例)	(46 例)	(42 例)	(51 例)
ベースライン値	22.2±2.83	26.7±5.89	24.4±2.89	18.0±1.49	17.9±2.75	20.8±2.31
第 12 週時値	30.0±3.31	56.5±10.91	54.8±6.79	41.4±4.60	42.1±8.04	20.9±1.71
変化量	7.8±2.82	29.9±9.03	30.5±5.33	23.4±4.12	24.3±6.10	0.1±2.48
血漿総レニン (mU/L)	(58 例)	(46 例)	(49 例)	(48 例)	(42 例)	(52 例)
ベースライン値	880.0±134.81	1011.4±163.57	1523.6±292.68	814.5±129.61	626.8±77.03	975.7±146.04
第 12 週時値	1399.8±349.86	1453.9±235.24	2173.0±445.10	1584.9±257.52	1112.1±191.52	1022.3±182.16
変化量	519.8±279.54	442.5±101.64	649.4±222.74	770.4±187.60	485.3±139.74	46.6±84.74
血漿活性レニン (mU/L)	(58 例)	(46 例)	(49 例)	(48 例)	(42 例)	(52 例)
ベースライン値	220.7±47.63	287.4±70.69	463.5±141.24	200.1±47.32	83.0±15.07	264.0±62.97
第 12 週時値	495.7±200.64	456.5±120.73	786.7±259.27	436.4±109.37	283.4±96.23	273.3±87.29
変化量	275.1±178.74	169.0±74.12	323.2±143.67	236.3±102.47	200.4±86.39	9.2±51.07

平均値±標準誤差

011 試験における、尿中アルドステロン及び血漿総レニンのベースラインから第 12 週までの変化量、並びにナトリウム及びカリウムの腎排泄に対する本薬の抗アルドステロン作用を評価する目的で測定した尿中ナトリウム/カリウム比の第 12 週目の平均値に関する結果より、本薬 25 mg QD 群を含むいずれの本薬群でも、鉱質コルチコイド受容体に対する薬理学的作用を示唆する結果が得られた。心不全治療の実臨床では ACE 阻害薬又は ARB が広く使用されており、EPHESUS 試験でも ACE 阻害薬又は ARB の併用が予想されたことから、併用による高カリウム血症の発現リスクを低減させるために、EPHESUS 試験では低用量である 25 mg QD から投与を開始することとした。

最大用量（維持用量）については、以下のとおりである。011 試験における尿中アルドステロン濃度のベースラインから第 12 週までの変化量、第 12 週の血漿総レニン及び血漿活性レニンの値並びにそれぞれのベースラインからの変化量に関する結果から、本薬の鉱質コルチコイド受容体に対する薬理学的作用には用量依存性が示唆され、本薬 50 mg QD は本薬 100 mg QD と同等の鉱質コルチコイド受容体拮抗作用を示した。本薬は鉱質コルチコイド受容体に対する選択性が高く、プロゲステロン様作用及び抗アンドロゲン作用のプロファイルはスピロノラクトンよりも顕著に減弱化されている。011 試験では、本薬の鉱質コルチコイド受容体に対する選択性を評価するために、黄体ホルモン [卵胞刺激ホルモン、エストラジオール、LH] の変化を測定した結果、男性被験者において、エストラジオールの第 12 週か

ら第 16 週までの変化量について用量反応性が認められた。男性被験者の LH のベースラインから第 12 週までの変化量については、プラセボ群、本薬 25 mg QD 群、25 mg BID 群及び 50 mg QD 群とスピロノラクトン群との比較でそれぞれ差が認められた。一方で、最高用量である本薬 100 mg QD 群とスピロノラクトン群との比較では、差は認められなかった。このように、本薬 100 mg QD 群では黄体ホルモンに対する選択性が低下する傾向が示唆されたが、011 試験において性ホルモン関連の副作用発現は全般的に少なく (3.1%)、本薬の高用量群で発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。以上の結果を踏まえ、鉱質コルチコイド受容体に対して競合的に拮抗する薬理作用に一定の強度が期待され、同時に選択性を併せ持つことが期待される本薬 50 mg QD を EPHESUS 試験における最大用量 (維持用量) とした。なお、EMPHASIS-HF 試験は、EPHESUS 試験が終了し、心筋梗塞後の心不全の適応症が欧米で承認された後に計画したため、欧米での心筋梗塞後の心不全の適応症の用量である開始用量 25 mg QD 及び最大用量 (維持用量) 50 mg QD を選択した。

機構は、海外の慢性心不全患者における本薬の開始用量及び最大用量 (維持用量) について、以下のように考える。本薬は、慢性心不全患者で亢進し、病態の進行に関与することが知られているアルドステロンの作用を抑制することを目的に投与される鉱質コルチコイド受容体阻害薬である。慢性心不全に対する有効性に関するサロゲートエンドポイントは確立していないことから、本薬の作用機序を考慮し、011 試験において、尿中アルドステロン、血漿レニン (総レニン及び活性レニン)、尿中ナトリウム/カリウム比を本薬の有効性の指標として検討したことは理解でき、その結果、有効性が期待される最小用量として 25 mg QD を選択したことは妥当である。また、安全性の観点からも、慢性心不全の標準的な治療薬である ACE 阻害薬や ARB との併用が広く想定され、その場合には、さらに高カリウム血症を生じるリスクが高まることを考慮して、25 mg QD という低用量から本薬の投与を開始する投与方法を選択したことは妥当である。最大用量 (維持用量) についても、尿中アルドステロン、血漿レニン (総レニン及び活性レニン) 等の変化から、最大の作用が期待され、かつ性ホルモン関連の有害事象の発現リスクが低いことが期待される用量として、50 mg QD を選択したことは妥当である。当該用法・用量で実施された EPHESUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験において、本薬の良好な有効性及び安全性が示されたことから、これらの試験の検討用法・用量が妥当であったことが示されたと判断する。

7.R.3.2 日本人における本薬の用法・用量について

7.R.3.2.1 日本人における本薬の開始用量について

機構は、A6141114 試験における本薬の開始用量を 25 mg QD とした根拠、及び A6141114 試験の成績を踏まえて、日本人慢性心不全患者における開始用量を 25 mg QD とした妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験の用法・用量は、402 試験の成績に基づき、また、EPHESUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験の成績を参考に設定した。日本人症候性心不全患者を対象とした 402 試験における、血清アルドステロン濃度、血漿活性レニン及び血漿総レニン濃度のベースラインから第 12 週までの変化率に関する結果より、日本人においても、本薬 25 mg QD が鉱質コルチコイド受容体に対する薬理学的作用を有することが示唆された。また、A6141114 試験の計画当時、EPHESUS 試験は終了し、EMPHASIS-HF 試験は進行中であったが、EPHESUS 試験において、ACE 阻害薬、ARB との併用割合が高く、A6141114 試験も同様と予想されていた。心不全治療の実臨床においても ACE 阻害薬又は ARB の併用割合が高いことを考慮し、高カリウム血症のリスクを最小化するために、低用量である 25 mg QD から投与を開始することとした。402 試験では血清アルドステロンを、011 試験では尿中ア

ルドステロンをそれぞれ評価し、いずれの試験においても用量依存的な増加が認められたことから、日本人と外国人における本薬の臨床推奨用量は同様であると考えた。以上のことから、A6141114 試験では EPHEBUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験と同様に、25 mg QD を開始用量とした。

A6141114 試験での治験薬の平均投与期間は 780.9 日（本薬群 786.8 日、プラセボ群 774.9 日）であったが、開始用量 25 mg QD での投与期間は投与開始後の 4 週間とされていた。当該試験の eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 以上の集団（本薬群 74 例、プラセボ群 71 例）における投与開始後 1 カ月時点の投与量（平均値±標準偏差）は本薬群で 24.67±2.08 mg/日、プラセボ群で 25.05±3.96 mg/日であり、5 カ月時点では本薬群で 45.20±9.89 mg/日、プラセボ群で 47.58±7.29 mg/日、投与終了時では本薬群で 45.51±9.54 mg/日、プラセボ群で 45.23±10.86 mg/日であった。このように、ほとんどの被験者が最大用量に増量され、治験期間を通じて主に 50 mg QD が投与されていた。その結果、安全性について、全体的に EMPHASIS-HF 試験と大きく変わらない結果が得られた。高カリウム血症の発現割合は本薬群 7.2%（8/111 例）、プラセボ群 5.5%（6/110 例）であり、高カリウム血症による入院は認められなかった。さらに、本薬群での高カリウム血症の有害事象は、治験薬投与開始後 36 日目から 686 日目までの期間に認められており、治験薬投与開始後の開始用量での投与期間中に高カリウム血症を発現した症例はみられなかった。このように、日本人慢性心不全患者において、低用量である 25 mg QD から投与を開始した場合に安全性上の懸念は認められなかった。以上のことから、日本人慢性心不全患者における開始用量については、本薬 25 mg QD の薬理学的効果、日本人と欧米人の薬物動態の類似性、海外第Ⅲ相試験の成績、高カリウム血症のリスク最小化策及び A6141114 試験の成績等を考慮し、25 mg QD に設定したことは妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。海外と同様に日本人における本薬の用量設定を、RAAS ホルモンの変化を指標として行う計画としたこと自体は妥当であった。402 試験では、血清アルドステロン濃度の変化率について本薬 25 mg QD 群とプラセボ群との間で差は認められなかったものの、本薬 25 mg QD 群でプラセボ群と比べて増加傾向が認められ、血漿活性レニン及び血漿総レニンの変化率については、25 mg QD 群を含む本薬の全用量群においてプラセボ群よりも高い値を示していた。以上より、日本人においても、海外と同様に本薬 25 mg QD が有効性の期待される最小用量と考えることは可能であり、高カリウム血症の発現リスクを考慮して、A6141114 試験における開始用量を、EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験と同様に 25 mg QD とすることは妥当であったと考える。また、A6141114 試験において、開始用量である本薬 25 mg QD の投与期間中に高カリウム血症を発現した症例はみられず、さらに、その後ほとんどの被験者で 50 mg QD に増量が可能であったことから、開始用量を 25 mg QD とし、4 週間投与した後に血清カリウム値等に基づき増量を行う用法・用量としたことは適切と判断する。

7.R.3.2.2 日本人における本薬の最大用量（維持用量）について

機構は、A6141114 試験における本薬の最大用量（維持用量）を 50 mg QD とした設定根拠及び日本人慢性心不全患者における本薬の最大用量（維持用量）を 50 mg QD としたことの妥当性を、A6141114 試験の成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。402 試験では A6141114 試験において安全に投与可能と考えられる用量でかつ鉱質コルチコイド受容体阻害作用が示される用量を検討することを目的とし、第 12 週又は最終来院時の RAAS ホルモン濃度、神経体液性因子濃度及び NYHA 心機能分類のベースラインからの変化を有効性の評価項目とした。薬理学的指標である血清アルドステロンのベースラインからの変化率

については、本薬 50 mg QD 群及び 100 mg QD 群ではプラセボ群と比較して有意に大きく、用量依存性がみられた。血漿総レニン及び血漿活性レニンについては、本薬の各用量群においてプラセボ群との間に有意差が認められた。安全性については、因果関係を否定できない有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合は、いずれも本薬の各用量群とプラセボ群で同程度であり、本薬の忍容性は良好であった。また、有害事象として報告された高カリウム血症は、25 mg QD 群で 1 例、50 mg QD 群及び 100 mg QD 群で各 2 例、プラセボ群で 3 例であり、高カリウム血症の発現割合においてもプラセボ群と本薬の各用量群との間に差は認められなかった。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果から、本薬は各用量群において安全で忍容性が高いことが示された。402 試験では血清アルドステロンを、011 試験では尿中アルドステロンをそれぞれ評価し、いずれの試験においても用量依存的な増加が認められ、50 mg QD 以上の用量でプラセボ群と比べて増加が認められたことから、日本人と外国人における本薬の臨床推奨用量は同様であると考えた。また、日本人において 50 mg QD の用量で安全性に問題は認められなかった。以上のことから、402 試験の結果に基づき、EMPHASIS-HF 試験と同様の用法・用量を用いることは臨床的に妥当であると考え、A6141114 試験においても最大用量を 50 mg QD とした。

A6141114 試験において、主要評価項目について EMPHASIS-HF 試験と一貫した有効性及び良好な忍容性が示された。また、安全性について、高カリウム血症の発現割合は本薬群 7.2% (8/111 例)、プラセボ群 5.5% (6/110 例) と、両群でほぼ同程度であった。ベースライン時の eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の被験者のうち、開始用量 25 mg QD から最大用量 50 mg QD に増量した被験者は本薬群で 91.9% (68/74 例)、プラセボ群で 88.7% (63/71 例) であった。最大用量 50 mg QD に増量した被験者のうち、両投与群ともに治験開始から 40 日までの時点で 9 割以上の被験者が増量し (本薬群 91.2% (62/68 例)、プラセボ群 92.1% (58/63 例))、ほとんどの被験者は、治験実施計画書の投与方法どおりに無作為割付から 4 週目の来院時より増量を行ったと考えられる。維持用量 (最大用量) が 50 mg QD (即ちベースライン時の eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上) の部分集団における、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、本薬群 20.3% (15/74 例)、プラセボ群 21.1% (15/71 例) で、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.99 [0.49, 2.03] と、ハザード比の点推定値が 1 を下回り、全体の結果と同様な傾向が示された。この結果より、50 mg QD の維持用量において有効性が示されたと考える。最大用量 50 mg QD に増量した被験者のうち、増量後に発現した有害事象による中止割合は本薬群 8.8% (6/68 例)、プラセボ群 9.5% (6/63 例)、有害事象による減量又は一時中止割合は本薬群 11.8% (8/68 例)、プラセボ群 9.5% (6/63 例) で、両投与群で同程度であった。最大用量 50 mg QD に増量した被験者のうち、増量後に発現した高カリウム血症の発現割合は、本薬群 2.9% (2/68 例)、プラセボ群 1.6% (1/63 例) であった。

上記の薬理的効果及び A6141114 試験の成績等を踏まえ、本邦の慢性心不全適応における最大用量 (維持用量) を 50 mg QD に設定したことは妥当であると考え。

機構は、以下のように考える。402 試験では、011 試験における尿中アルドステロンの結果と同様に、本薬 50 mg QD 群及び 100 mg QD 群でプラセボ群と比較して大きな血清アルドステロンの増加がみられ、用量依存性も示されたことから、日本人における本薬の臨床推奨用量を外国人と同様であると想定し、A6141114 試験における本薬の最大用量 (維持用量) として、EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験と同様に 50 mg QD を選択することは可能であったと考える。A6141114 試験では、約 9 割の患者で、予め規定されたとおりに、25 mg QD で開始され、4 週目の来院時点で 50 mg QD に増量され、その後も 80%

以上の被験者で 50 mg QD が投与されていた。その結果、有効性の主要評価項目において、EMPHASIS-HF 試験と同様の傾向が示され、また、維持用量が 50 mg QD の部分集団においても、A6141114 試験全体と同様の成績が示されており、さらに、高カリウム血症に関する有害事象の発現状況も含めて、安全性は許容可能と考えられることから、本薬 50 mg QD を、eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の日本人慢性心不全患者の最大用量（維持用量）とすることは妥当と判断する。

7.R.3.2.3 用量調節方法並びに血清カリウム値のモニタリングについて

機構は、A6141114 試験において、無作為割付の 1 週間後、及び 4 週目以降に血清カリウム値に従って本薬投与量を調節する規定とした根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験では、EPHESUS 試験及び EMPHASIS-HF 試験の用量調節方法を参考に、投与量を調節する規定を設けた。EPHESUS 試験では、本薬投与による高カリウム血症の発現を最小化するために、NYHA 心機能分類クラス III～IV の重症心不全患者を対象とするスピロノラクトンの臨床試験（RALES 試験）で用いた用量調節方法を参考に、投与量の調節規定を設定した。スピロノラクトンが良好なリスク・ベネフィットを示した RALES 試験では、スピロノラクトン（又はプラセボ）25 mg QD を開始用量とし、無作為割付の 1 週間後及び 4 週間後に、血清カリウム値に従って開始用量の維持又は減量を設定していた。無作為割付の 8 週間後に、忍容性が良ければ 50 mg QD へ増量し、血清カリウム値が 5.6～5.9 mmol/L になった場合は減量とし、血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上になった場合は投与中断としていた。EPHESUS 試験では、本薬（又はプラセボ）25 mg QD を開始用量とし、無作為割付の 1 週間後に、血清カリウム値に従って開始用量を維持又は減量することを規定し、無作為割付の 4 週間後に忍容性が確認された場合には、50 mg QD へ増量することとした。第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以上であった場合、第 5 週の血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であれば 50 mg QD に増量した。この場合、第 6 週の血清カリウム値を確認することとした。本薬の投与開始後 48 時間、1 週間後、4 週間後、5 週間後、更に 5 週間以降の各来院時には血清カリウム値に従い用量を調整した。さらに、投与量を調整した場合には、1 週間以内に血清カリウム値を確認することとした。最終的に、当該方法に従って実施された EPHESUS 試験において、本薬は良好なリスク・ベネフィットを示し、米国で心筋梗塞後の心不全の適応で承認された際、本薬を 25 mg QD から投与を開始し、忍容性が良好であれば投与開始から 4 週間以内に 50 mg QD へ増量することが推奨用法・用量となった。その後実施した EMPHASIS-HF 試験では、EPHESUS 試験に基づき用量調節方法を設定した。402 試験の成績を踏まえて、日本人と外国人における本薬の臨床推奨用量は同様と推定されたこと、EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験と同様の用量調節方法を用いたこと、海外ではこの調節方法を推奨している心筋梗塞後の心不全の適応で承認され、安全性上の問題が確認されていなかったことから、A6141114 試験も同様の用量調節方法を設定した。

機構は、国内外の臨床試験における血清カリウム値のモニタリングの規定等を踏まえて、添付文書（案）における血清カリウム値の測定時期及び測定頻度に関する規定の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験、EMPHASIS-HF 試験及び EPHESUS 試験において、本薬の作用機序から予測されるとおり、高カリウム血症の発現割合は全体的に本薬群でプラセボ群と同程度又は高い傾向を認めたが、A6141114 試験と海外試験で、高カリウム血症の発現割合及び好発時期が大きく異なる傾向は認められず、また、これらの試験において、治験薬投与開始後早期（1～30 日）に本薬群においてプラセボ群と比べて高カリウム血症が多く発現する明らかな傾向は認められなかった。以上の結果から、いずれの試験においても、治験実施計画書に従い血清カリウム値のモニタリングを実施

し、本薬の投与量を調整することにより、高カリウム血症の発現リスクを最小化できていたと考える。以上より、添付文書(案)の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験で用いられた規定と同様に定期的に血清カリウム測定を行い、用法・用量を調節する規定としたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。011 試験及び 402 試験の結果からは、日本人においても、EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験と同様の本薬の用法・用量で A6141114 試験を実施することは可能と考えられること、並びに EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験では、無作為割付の 1 週間後及び 4 週目以降に血清カリウム値に従って用量を調節する規定とされ、両試験で許容可能な安全性が示されたことから、A6141114 試験においてこの用量調節方法を設定したことは妥当である。

A6141114 試験の結果、本薬群でプラセボ群と比較して高カリウム血症が多く発現し、特に中等度の腎機能障害 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満) を有する集団では、腎機能が保たれた集団よりも高カリウム血症の発現割合が高い傾向がみられたが、本試験で設定されていた、上記の血清カリウム値に基づく用量調節がなされたことにより、臨床的に重大な高カリウム血症に基づく有害事象の発現は認められず、高カリウム血症に関連した有害事象の発現状況は許容範囲であったと考えられる (「7.R.5.1 高カリウム血症のリスクについて」の項参照)。したがって、A6141114 試験における血清カリウム値のモニタリング及び用量調節の規定は妥当であり、A6141114 試験の規定と同様に、血清カリウム値のモニタリングの時期と頻度に関する規定を設定し、用量調節を行うよう規定することが適切と考える。血清カリウム値のモニタリング時期、頻度、及び用量調節の規定の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。なお、中等度腎障害患者での用法・用量については、「7.R.4.1 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者における投与について」の項で検討する。

機構は、上記の本薬の開始用量、最大用量 (維持用量) 及び用量調節方法に関する検討 (「7.R.3.2.1~3」の項参照) を踏まえて、本薬の用法・用量については、以下のように考える。申請時用法・用量は、「通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 25 mg から投与を開始し、忍容性が良好であれば投与開始から 4 週間以内に 1 日 1 回 50 mg へ増量する。」とされており、開始用量を 25 mg QD、最大用量 (維持用量) を 50 mg QD としたことは妥当である。一方、増量時期については、国内外の臨床試験において、投与開始 1 週間後に血清カリウム値が確認された上で、50 mg QD への増量は、4 週目以降に血清カリウム値に従って考慮される規定とされ、その用量調節方法に基づき高カリウム血症等の有害事象が回避され安全性が担保されていたと考えられ、投与開始 4 週間以内に増量した場合の安全性は不明であることから、基本的には、本薬の増量は投与開始 4 週間以降に血清カリウム値を考慮した上で検討されることが適切である。また、本薬の投与中は定期的に血清カリウム値の測定を行い、血清カリウム値に従って 25 mg QD 又は EOD への減量や中断も含めた用法・用量の調節を行う必要があるため、その旨を明記することが適切である。したがって、用法・用量は、「通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 25 mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて投与開始から 4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50 mg へ増量する。なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。」のようにした上で、血清カリウム値に応じた用量調節方法を、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で具体的に規定することが妥当と判断するが、用法・用量及び用法・用量に関する規定の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.4 腎機能障害患者における投与について

7.R.4.1 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者における投与について

機構は、EMPHASIS-HF 試験において、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には、本薬 25 mg を EOD 投与し、忍容性が良ければ 25 mg QD に増量する規定としたことについて、設定根拠及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EMPHASIS-HF 試験が計画された当時、欧州における本薬の適応症は心筋梗塞後の心不全のみであり、この適応においては CL_{CR} 50 mL/min 未満の患者への投与は禁忌としていた（米国における禁忌は CL_{CR} 30 mL/min 以下であった）。しかしながら、慢性心不全では腎機能が低下している患者が多いことを考慮し、EMPHASIS-HF 試験のデザイン時には、欧州では禁忌であった中等度の腎機能低下患者（ベースライン時 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満）に対しても安全性に配慮しながら投与できる方法を検討することとした。具体的には、欧州において eGFR 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者への投与経験はなかったことを考慮し、安全性確保の観点から腎機能低下患者における高カリウム血症の発現リスクを最小化するために、ベースライン時 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には、本薬 25 mg（又はプラセボ）を EOD 投与し、忍容性が良ければ 25 mg QD に増量するという投与量の調整方法を設定した。その結果、EMPHASIS-HF 試験では、腎機能低下患者においても本薬の有効性及び安全性が示された。この結果により、欧州では慢性心不全の適応症が追加で承認され、その際に中等度の腎機能障害患者へも投与可能となった。

機構は、本邦において既承認効能・効果である高血圧症では、中等度以上の腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 未満）のある患者を禁忌としているにもかかわらず、今回の慢性心不全の開発においては、中等度の腎機能が低下した患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満）を投与対象とした理由及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験における投与対象集団は慢性心不全の病態や患者背景、医療ニーズ等を考慮した上で設定した。本邦では、心疾患による死因のうち、心不全死は最も多く、すべての死因の 5.5% を占めており（厚生労働省 平成 23 年人口動態統計月報年計（概数）の概況 統計表 第 6 表）、疫学データでも心不全患者の 1 年死亡率は約 7~9% と報告されている（Circ J 2009; 73:1893-900、Circ J 2004; 68:427-34）。また、CHART 研究（Circ J 2004; 68:427-34）及び CHART-2 研究（Circ J 2011; 75:823-33）では本邦の stage C/D の心不全患者の約半数が、JCARE-CARD 研究（Circ J 2009; 73:1442-7）では約 7 割の心不全患者が CKD を合併しており、慢性心不全では、腎機能が低下している患者が多く認められる。したがって、リスク・ベネフィットの観点より、投与量調節を行うことにより腎機能が低下した慢性心不全患者も本薬の投与対象となるよう臨床試験を計画した。すなわち、EMPHASIS-HF 試験と同様に、A6141114 試験も eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の中等度の腎機能低下の患者を投与対象とした。その際、本邦では eGFR 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者での投与経験がなかったことも考慮し、EMPHASIS-HF 試験と同様に、腎機能低下患者における高カリウム血症の発現リスクを最小化する目的で、ベースライン時 eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には、25 mg EOD 投与から開始し、忍容性が良ければ 25 mg QD に増量するという用量調節方法を設定した。EMPHASIS-HF 試験の成績及び欧州における適応追加を踏まえ、A6141114 試験では中等度の腎機能が低下した患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満）を投与対象とした開発を継続することが妥当であると考えた。

機構は、A6141114 試験において、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には、本薬 25 mg を EOD 投与する規定とした設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。402 試験の成績から日本人と外国人における本薬の推奨用量は同様と推定されたことから、A6141114 試験は EMPHASIS-HF 試験と同じ用法・用量を適用し、ベースライン時の eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には、本薬 25 mg EOD 投与し、忍容性が良ければ 25 mg QD 投与に増量する投与量の調節方法を設定した。

機構は、以下のように考える。本邦では、eGFR 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者に本薬の投与経験はなく、既承認効能・効果である高血圧症では中等度以上の腎機能障害（CL_{CR} 50 mL/min 未満）のある患者は高カリウム血症の発現リスクが高まるため禁忌に設定されていることから、慢性心不全に関する開発においても、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者に本薬を投与する際には、高カリウム血症等の有害事象の発現に十分留意する必要がある。しかしながら、慢性心不全患者では、腎機能障害を有する患者の割合が高く、当該患者も含めた治療が必要であるという医療実態を考慮して、安全性に十分配慮した上で、腎機能障害を有する心不全患者にも本薬の投与を可能とする開発計画とした申請者の方針は理解できる。また、402 試験の成績等から国内外で本薬の推奨用量が同じと想定し、A6141114 試験では EMPHASIS-HF 試験と同様の用法・用量を設定したこと、中等度以上の腎機能障害のある患者が禁忌とされている高血圧症の適応における本薬の開始用法・用量は 50 mg QD 投与であること等から、A6141114 試験では EMPHASIS-HF 試験と同様に、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には、eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上の患者よりも投与間隔を空けて、本薬 25 mg EOD 投与から開始し、忍容性を確認した上で 25 mg QD 投与に増量する投与量の調節方法を設定したことは妥当な選択といえる。

機構は、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者には、本薬 25 mg EOD 投与から開始し、忍容性を確認した上で 25 mg QD 投与に増量する設定としたことの妥当性について、A6141114 試験における被験者の実際の投与量の推移（25 mg QD への増量の時期、増量した症例数、減量あるいは中止した症例数等）、及び高カリウム血症等の有害事象の発現状況を示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験のベースライン時に、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者数は本薬群で 37 例、プラセボ群で 39 例であったが、治験期間を通じ、最大用量 25 mg QD への増量を行った被験者の割合は本薬群で 94.6% (35/37 例)、プラセボ群で 100.0% (39/39 例) であり、ほとんどの被験者は増量を行った。40 日までの時点で、本薬群 82.9% (29/35 例)、プラセボ群 94.9% (37/39 例) の被験者が最大用量 (25 mg QD) に増量しており、大半の被験者は治験実施計画書の投与方法どおりに無作為割付から 4 週目の来院から増量を行ったと考えられた。最大用量 25 mg QD に増量した eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者のうち、増量後に発現した有害事象による中止例の割合は本薬群 25.7% (9/35 例)、プラセボ群 30.8% (12/39 例)、有害事象による減量又は一時中止例の割合は本薬群 28.6% (10/35 例)、プラセボ群 25.6% (10/39 例) で、両群で発現割合が異なる傾向は認められなかった。最大用量 25 mg QD に増量した eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の集団に増量後に発現した有害事象の発現状況は、試験全体及びベースライン時 eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団と異なる傾向は認められなかった。最大用量 25 mg QD に増量した被験者のうち、増量後に発現した高カリウム血症の発現割合は、本薬群 17.1% (6/35 例)、プラセボ群 12.8% (5/39 例) であった。

以上のように、A6141114 試験では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者

において、腎機能が低下した場合に特に懸念される高カリウム血症等の有害事象の発現が著しく増加する傾向も認められなかったことから、当該被験者に対して設定した用法・用量は妥当と考える。

機構は、A6141114 試験における、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者での本薬の有効性及び安全性の結果を、eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 以上の被験者の成績と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験における有効性の主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、ベースライン時 eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の集団では本薬群 48.6% (18/37 例)、プラセボ群 53.8% (21/39 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.79 [0.42, 1.48]、eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 以上の集団では本薬群 20.3% (15/74 例)、プラセボ群 21.1% (15/71 例)、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 0.99 [0.49, 2.03] であり、いずれの部分集団も全体と同様な傾向を示した。本試験のベースライン時の eGFR 別の主な副次評価項目の結果は表 37 のとおりであり、ベースライン時 eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満又は 50 mL/min/1.73 m² 以上のいずれの部分集団も全体集団と同様の傾向を示した。

表 37：ベースライン時の eGFR 別の副次評価項目の結果 (A6141114 試験、FAS)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30 以上 50 未満			50 以上		
	本薬群 (37 例)	プラセボ群 (39 例)		本薬群 (74 例)	プラセボ群 (71 例)	
投与群 (評価例数)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	ハザード比 ^a [95%CI]	発現例数 (%)	発現例数 (%)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死、心不全による入院、又は心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量	22 (59.5)	24 (61.5)	0.84 [0.47, 1.51]	20 (27.0)	21 (29.6)	0.93 [0.50, 1.71]
全死亡	6 (16.2)	6 (15.4)	1.08 [0.35, 3.36]	11 (14.9)	4 (5.6)	2.74 [0.87, 8.60]
心血管死	5 (13.5)	2 (5.1)	2.70 [0.52, 13.92]	9 (12.2)	4 (5.6)	2.23 [0.69, 7.25]
すべての入院	22 (59.5)	27 (69.2)	0.71 [0.40, 1.26]	23 (31.1)	31 (43.7)	0.63 [0.37, 1.08]
心不全による入院	15 (40.5)	20 (51.3)	0.68 [0.35, 1.34]	12 (16.2)	13 (18.3)	0.91 [0.42, 2.00]
全死亡又はすべての入院	23 (62.2)	28 (71.8)	0.72 [0.41, 1.25]	25 (33.8)	33 (46.5)	0.64 [0.38, 1.08]
心不全死又は心不全による入院	16 (43.2)	20 (51.3)	0.73 [0.38, 1.42]	13 (17.6)	13 (18.3)	0.99 [0.46, 2.13]
心血管イベントによる入院	18 (48.6)	22 (56.4)	0.70 [0.37, 1.32]	17 (23.0)	22 (31.0)	0.71 [0.38, 1.34]
心不全悪化による心不全治療薬の追加又は増量	20 (54.1)	23 (59.0)	0.82 [0.45, 1.50]	18 (24.3)	20 (28.2)	0.89 [0.47, 1.69]

a：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく

安全性については、eGFR が低い集団で有害事象の発現割合が若干高くなる傾向がみられたが、本薬群とプラセボ群ともに同様であった。有害事象による治験薬投与中止の発現割合は、一部の部分集団で発現例数が少なくばらつきがあるものの、全体的に両群で同程度であった。以上より、A6141114 試験の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の集団における忍容性は良好であると考えられる。

ベースライン時の eGFR 別の高カリウム血症に関連する有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、eGFR の高い集団に比べ eGFR の低い集団で高い傾向がみられたが、プラセボ群でも同様であった。高カリウム血症により投与中止に至った被験者は、本薬群及びプラセボ群ともに、eGFR が 50 mL/min/1.73 m²

未満の部分集団だけに認められたものの、本薬群 2/37 例 (5.4%)、プラセボ群 1/39 例 (2.6%) であり、そのうち因果関係が否定できない事象は本薬群 1/37 例 (2.7%) のみであった。

表 38 : ベースライン時の eGFR 別の高カリウム血症に関連する有害事象の発現状況
(A6141114 試験、安全性解析対象集団)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30 以上 50 未満		50 以上 60 未満		60 以上	
	本薬群 (37 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬群 (30 例)	プラセボ群 (27 例)	本薬群 (44 例)	プラセボ群 (44 例)
投与群 (評価例数)						
高カリウム血症	6 (16.2)	5 (12.8)	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)
低カリウム血症	1 (2.7)	5 (12.8)	0	3 (11.1)	1 (2.3)	3 (6.8)

MedDRA-J v18.0 発現例数 (発現割合%)

臨床検査値による高カリウム血症 (血清カリウム高値) 及び低カリウム血症 (血清カリウム低値) については、発現例数が少なく解釈が困難であるものの、全体的に eGFR 別の部分集団間で発現割合に大きな違いはなかった (表 39)。

表 39 : ベースライン時の eGFR 別の臨床検査値による高カリウム血症^a及び低カリウム血症^bの発現状況
(A6141114 試験、安全性解析対象集団)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30 以上 50 未満		50 以上 60 未満		60 以上	
	本薬群 (37 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬群 (30 例)	プラセボ群 (27 例)	本薬群 (44 例)	プラセボ群 (44 例)
投与群 (評価例数)						
6 mmol/L 超	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0	0	0
5.5 mmol/L 超	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (3.3)	1 (3.7)	1 (2.3)	0
4 mmol/L 未満	17 (45.9)	21 (53.8)	15 (50.0)	18 (66.7)	23 (52.3)	32 (72.7)
3.5 mmol/L 未満	5 (13.5)	8 (20.5)	0	7 (25.9)	6 (13.6)	7 (15.9)

治験薬投与後に 1 回以上規定したカリウム基準値に達した被験者数 (割合%)

a : 5.5 mmol/L 超又は 6 mmol/L 超を基準とした。b : 4 mmol/L 未満又は 3.5 mmol/L 未満を基準とした。

安全性に関する副次評価項目である腎機能悪化による入院は、両群ともに、eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団で各 2 例認められた。高カリウム血症による入院は両群で認められなかった。

eGFR 別の血圧低下に関連する有害事象については、発現例数が少なく解釈が困難であるものの、腎機能低下 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満) の集団において、プラセボ群に比べて本薬群で発現割合が高い傾向はみられなかった (表 40)。

表 40 : eGFR 別の血圧低下に関する有害事象の発現状況 (A6141114 試験、安全性解析対象集団)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	30 以上 50 未満		50 以上 60 未満		60 以上	
	本薬群 (37 例)	プラセボ群 (39 例)	本薬群 (30 例)	プラセボ群 (27 例)	本薬群 (44 例)	プラセボ群 (44 例)
投与群 (評価例数)						
血圧低下	2 (5.4)	4 (10.3)	3 (10.0)	0	1 (2.3)	1 (2.3)
低血圧	0	0	2 (6.7)	2 (7.4)	2 (4.5)	5 (11.4)

MedDRA-J v18.0 発現例数 (発現割合%)

機構はさらに、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者における本薬の有効性と安全性の結果について、A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験とを比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。EMPHASIS-HF 試験のベースライン時の eGFR 別の主要評価項目の結果は表 41 のとおりであり、ベースライン時 eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満又は eGFR 50 mL/min/1.73 m² 以上のいずれの部分集団も全体集団と同様の傾向を示した。

表 41 : eGFR (mL/min/1.73 m²) 別の主要評価項目の結果 (EMPHASIS-HF 試験、FAS)

	本薬群	プラセボ群	ハザード比 ^a [95%CI]
	発現例数/例数 (%)	発現例数/例数 (%)	
全体 (未調整)	249/1364 (18.3)	356/1373 (25.9)	0.660 [0.561, 0.776]
30 以上 50 未満	61/222 (27.5)	87/234 (37.2)	0.655 [0.472, 0.909]
50 以上 60 未満	46/215 (21.4)	76/237 (32.1)	0.579 [0.401, 0.836]
60 以上	142/923 (15.4)	193/898 (21.5)	0.691 [0.556, 0.858]

a : 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

EMPHASIS-HF 試験のベースライン時 eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団の主な副次評価項目の結果は表 42 のとおりであり、ベースライン時 eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団も全体集団と同様の傾向を示した。

表 42 : eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団における主な副次評価項目の結果 (EMPHASIS-HF 試験、FAS)

投与群 (評価例数)	本薬群 (222 例)	プラセボ群 (234 例)	ハザード比 ^a [95%CI]
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	
全死亡又は心不全による入院	67 (30.2)	100 (42.7)	0.622 [0.456, 0.847]
全死亡	45 (20.3)	63 (26.9)	0.679 [0.463, 0.996]
心血管死	38 (17.1)	47 (20.1)	0.774 [0.505, 1.188]
すべての入院	82 (36.9)	120 (51.3)	0.615 [0.464, 0.815]
心不全による入院	40 (18.0)	67 (28.6)	0.559 [0.378, 0.827]
全死亡又はすべての入院	97 (43.3)	134 (57.3)	0.645 [0.496, 0.839]
心不全死又は心不全による入院	40 (17.9)	69 (29.5)	0.543 [0.368, 0.803]
心血管イベントによる入院	63 (28.4)	101 (43.2)	0.564 [0.411, 0.773]

a : 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者での有効性について、A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験を比較したところ、主要評価項目については両試験で同様の傾向が示された。副次評価項目では、A6141114 試験の eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団は試験全体と同様に「全死亡」及び「心血管死」のハザード比は 1 より大きかったものの、「すべての入院」、「心不全による入院」、「全死亡又はすべての入院」、「心不全死又は心不全による入院」、「心血管イベントによる入院」については、両試験で同様の傾向を示した。

安全性について、EMPHASIS-HF 試験の eGFR 別の有害事象の発現状況は表 43 のとおりであった。本薬群の有害事象の発現割合が eGFR の低い集団で若干高くなる傾向が認められたが、プラセボ群でも同様の傾向であった。有害事象による中止はいずれの集団も本薬群とプラセボ群で同程度であった。したがって、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者における忍容性は良好であると考えられる。

表 43 : eGFR 別の有害事象の発現状況 (EMPHASIS-HF 試験、安全性解析対象集団^{a)})

eGFR (mL/min/1.73 m ²) 投与群 (評価例数)	50 未満		50 以上 60 未満		60 以上	
	本薬群 (221 例)	プラセボ群 (235 例)	本薬群 (215 例)	プラセボ群 (236 例)	本薬群 (922 例)	プラセボ群 (896 例)
有害事象	175 (79.2)	190 (80.9)	159 (74.0)	176 (74.6)	644 (69.8)	640 (71.4)
重篤な有害事象	104 (47.1)	138 (58.7)	85 (39.5)	116 (49.2)	319 (34.6)	360 (40.2)
重度の有害事象	82 (37.1)	117 (49.8)	60 (27.9)	84 (35.6)	225 (24.4)	243 (27.1)
有害事象による中止	44 (19.9)	63 (26.8)	26 (12.1)	42 (17.8)	117 (12.7)	117 (13.1)
有害事象による減量又は一時中止	56 (25.3)	45 (19.1)	45 (20.9)	44 (18.6)	128 (13.9)	96 (10.7)

発現例数 (発現割合%)

a : ベースライン時 eGFR が欠測値である本薬群 2 例、プラセボ群 2 例を除く。

EMPHASIS-HF 試験における eGFR 別の高カリウム血症に関連する有害事象の発現状況は表 44 のとおりであった。高カリウム血症の発現割合が eGFR の高い集団と比べ eGFR の低い集団で高くなる傾向がみられたが、投与中止に至った高カリウム血症の発現割合は本薬群とプラセボ群ともに eGFR の部分集団間で大きな違いは認められなかった。

表 44 : eGFR 別の高カリウム血症及び低カリウム血症に関連する有害事象の発現状況 (EMPHASIS-HF 試験、安全性解析対象集団^{a)})

eGFR (mL/min/1.73 m ²) 投与群 (評価例数)	50 未満		50 以上 60 未満		60 以上	
	本薬群 (221 例)	プラセボ群 (235 例)	本薬群 (215 例)	プラセボ群 (236 例)	本薬群 (922 例)	プラセボ群 (896 例)
高カリウム血症	34 (15.4)	15 (6.4)	20 (9.3)	13 (5.5)	55 (6.0)	22 (2.5)
低カリウム血症	5 (2.3)	7 (3.0)	3 (1.4)	10 (4.2)	8 (0.9)	13 (1.5)

MedDRA-J v17.0 発現例数 (発現割合%)

a : ベースライン時 eGFR が欠測値である本薬群 2 例、プラセボ群 2 例を除く。

以上のように、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の慢性心不全患者における安全性について、A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験で同様の傾向を示したことから、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の患者における本薬のリスクベネフィットバランスは、日本人と欧米人で同様と考える。

機構は、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の日本人腎機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように考える。A6141114 試験の eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の被験者において、プラセボ群よりも本薬群で「心血管死又は心不全による入院」の発現が少なく、本薬の有効性が示唆される結果であった。安全性に関しては、腎機能が保たれた集団と比較して、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団では、有害事象の発現、有害事象による中止、及び有害事象による減量又は一時中止が多い傾向が認められた。しかしながら、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団では、プラセボ群においても、腎機能が保たれた集団よりも有害事象の発現割合が高かったことから、腎機能低下例の患者背景も影響しているものと考えられる。

A6141114 試験の eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団の有効性及び安全性の結果は、EMPHASIS-HF 試験における当該部分集団と比較して大きく異なる傾向はみられず、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の日本人腎機能障害患者においても EMPHASIS-HF 試験で示された有効性及び安全性が期待できるものと判断する。したがって、eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者を本薬の投与対象に含めること、及び当該患者に A6141114 試験で設定された用法・用量並びに用量調節方法を適用することは妥当と考える。ただし、国内外の臨床

試験の結果から、eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害患者では、腎機能が保たれた患者と比較して、高カリウム血症の発現割合が高い傾向が示されていることから、腎機能低下患者に対し本薬を投与する際には高カリウム血症の発現に十分に留意する必要があるとあり、当該患者に対して規定された用法・用量及び用量調節方法、並びに血清カリウム値のモニタリングを実施し、慎重に行うことが重要であると考えます。eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満の患者に対する本薬投与の妥当性、用法・用量及び用量調節方法、並びに血清カリウム値のモニタリングの規定については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.4.2 CL_{CR}を腎機能障害患者に関する規定に用いることについて

CL_{CR}は体重による変動が大きく体重の多い患者の腎機能を過大評価する可能性があること、eGFRは体格の小さい患者の腎機能を過大評価する可能性があることを踏まえて、機構は、以下の検討を行った。

機構は、A6141114試験では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満の被験者には、本薬 25 mg EOD から投与を開始し、4週目以降の各来院時（2、3、4カ月目は除く）に血清カリウム値を確認し、血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であれば 25 mg QD へ増量する規定とされていたにもかかわらず、申請時には、CL_{CR}が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者を、本薬 25 mg EOD から投与を開始し、忍容性が良好であれば投与開始後から4週間以内に 25 mg QD へ増量する規定としたことと理由と妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114試験及び EMPHASIS-HF試験ともに、eGFR と CL_{CR}の相関は高く、eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満の被験者の半数以上（A6141114試験 66%、EMPHASIS-HF試験 61%）は CL_{CR}でも 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満となり、eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満かつ CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の部分集団での有効性及び安全性は、eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満の部分集団の結果と一致していた。A6141114試験及び EMPHASIS-HF試験ともに、eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満で CL_{CR}が 30 mL/min 未満であった患者集団では、試験全体の患者背景と比較して、高齢、低体重であり、EMPHASIS-HF試験では女性が多い傾向にあった。eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満で CL_{CR}が 50 mL/min 以上であった部分集団では、75歳以上の高齢者が少なく、高体重であった。eGFR が 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満で CL_{CR}が 30 mL/min 未満で認められた性別の傾向は、低体重であることと関連していると考えられ、観察された体重の傾向については、eGFR が一定の体表面積あたりの値であるのに対し、CL_{CR}は体格を反映した値となる違いを反映していると考えられる。eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満で CL_{CR}が 30 mL/min 未満であった被験者数は、両試験ともに限られていたため、十分な検討は困難であるものの、有効性及び安全性について全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。また、A6141114試験及び EMPHASIS-HF試験ともに、eGFRの程度別[eGFR 50 mL/min/1.73 m²未満(=eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満)、eGFR 50 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満、eGFR 60 mL/min/1.73 m²以上もしくは eGFR 50 mL/min/1.73 m²未満(=eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 50 mL/min/1.73 m²未満)、eGFR 50 mL/min/1.73 m²以上]の部分集団解析を実施した結果、有効性、安全性ともに eGFR の部分集団間に大きな違いは認められていないことから、糸球体濾過量として 50~60 mL/min 近辺での変動は本薬の有効性及び安全性に大きな影響を与えないと考える。

このように eGFR を用いた場合と CL_{CR} を用いた場合で分類が変わる場合においても、本薬の有効性及び安全性のプロファイルは保たれていたことから、本薬の用法・用量に関わる腎機能障害の指標とし

て CL_{CR} を用いることは妥当と考える。

なお、A6141114 試験では $eGFR$ が $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の被験者は除外されていたため、 CL_{CR} が 30 mL/min 以上と規定した場合に、 $eGFR$ が $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の日本人患者がどの程度含まれるかを推定することはできないが、A6141114 試験において、 $eGFR$ $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上 $50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の被験者のうち、 CL_{CR} が 50 mL/min 以上であった被験者が約 30%、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満であった被験者は約 10%程度と、 $eGFR$ に比べて CL_{CR} の方が高値を示す傾向にあった。また、クレアチニンは尿細管で分泌されるため、一般に CL_{CR} は実際の糸球体濾過速度よりも高値を示す傾向にあると考えられる。これらを総合すると、 CL_{CR} が 30 mL/min 以上で $eGFR$ が $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満となる可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験のいずれも、腎機能について $eGFR$ を用いて規定していたことから、慢性心不全に係る用法・用量における腎機能の指標は $eGFR$ を用いることが最適である。しかしながら、既承認の高血圧症の適応では、禁忌等での腎機能の指標として CL_{CR} を用いており、既承認適応症との整合性を保つために、慢性心不全の適応においても CL_{CR} を用いることとしたという申請者の主張は、心不全患者では高血圧を有する患者の割合が多く、既承認の高血圧症と一貫した指標を用いる必要性が高いと考えられることを考慮すると理解できるものであり、さらに、欧米の添付文書における腎機能に関する規定も CL_{CR} が用いられていることも踏まえると、臨床現場での本薬投与時の混乱を避けるという点では、慢性心不全の適応においても、これまでに用いられてきた CL_{CR} を腎機能の指標として用いることが $eGFR$ を用いるよりも目的に沿っている。また、A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験において $eGFR$ と CL_{CR} の相関は高かったことから、臨床現場での投与に際しても CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者の多くは $eGFR$ $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上 $50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満に含まれることが想定される。したがって、既承認適応と同様に、慢性心不全の適応に関しても、重度の腎機能障害患者として CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者を禁忌と設定すること、減量投与（開始用量 25 mg EOD 、最大 25 mg QD ）の対象となる中等度腎機能障害患者として CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満を設定することは可能である。

しかしながら、 CL_{CR} を用いて減量投与の対象を規定した場合、 CL_{CR} は 50 mL/min 以上であるが、 $eGFR$ は $50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の患者については、A6141114 試験では減量投与が行われたにもかかわらず、臨床現場での投与時には通常用量が投与されることになり、高カリウム血症をはじめとした有害事象の発現リスクが国内臨床試験よりも高くなる可能性が否定できない。A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験では、このような状況にあてはまる患者の特徴として、75 歳以上の高齢者は少なく、高体重であることが示されていることから、特に、75 歳未満や高体重で、 CL_{CR} が 50 mL/min 以上であっても 50 mL/min 付近の患者においては、臨床試験で検討された用法・用量よりも高用量となる場合があることを認識し、有害事象の発現に注意することが重要である。また、 CL_{CR} が 30 mL/min 以上であるが、 $eGFR$ は $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の患者が本薬の投与対象に含まれることになる点にも留意が必要である。申請者は、一般に CL_{CR} は実際の糸球体濾過速度よりも高値を示す傾向にあり、そのような可能性は低いと説明しているが、 CL_{CR} が 30 mL/min 以上であるが $eGFR$ は $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の状況が生じる可能性は否定されず、当該患者は A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験で検討されていないことから、 CL_{CR} が 30 mL/min 付近の患者ではこの点に留意が必要である。 CL_{CR} を用いて腎機能障害患者に関する規定を設定することについては、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.4.3 微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者への投与について

微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者への投与について、既承認の適応症である高血圧症では、微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者は「禁忌（高カリウム血症を誘発するおそれがある。）」とされていることを踏まえて、機構は、以下の検討を行った。

機構は、A6141114 試験、EMPHASIS-HF 試験及び EPHESUS 試験の成績を踏まえて、微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者での本薬の有効性及び安全性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、A6141114 試験の主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」に関して、タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴の有無別の結果は表 45 のとおりであり、タンパク尿を伴う糖尿病の既往ありの部分集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 1.11 であった。タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴なしの部分集団では、全体集団の結果と同様の結果が得られた。また、副次評価項目について、タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴の有無別の結果は、全体的には、全体集団の結果と同様の傾向が示された。

表 45：タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴の有無別の主要評価項目の結果（A6141114 試験、FAS）

タンパク尿かつ糖尿病の既往歴	本薬群	プラセボ群	ハザード比 ^a [95%CI]
あり	8/19 (42.1)	12/32 (37.5)	1.11 [0.45, 2.74]
なし	25/92 (27.2)	24/78 (30.8)	0.86 [0.49, 1.50]

イベント発現例数/例数（発現割合%）

a：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

EPHESUS 試験において、タンパク尿を伴う糖尿病の既往の有無別の有効性主要評価項目の解析結果は、表 46 のとおりであった。タンパク尿を伴う糖尿病の既往の有無にかかわらず、全死亡のハザード比は 1 を下回り、本薬群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下し、全体集団と同様の傾向が認められた。心血管死又は心血管イベントによる入院において、タンパク尿を伴う糖尿病の既往ありの部分集団では、本薬群とプラセボ群の比較では、両群のイベント発生率は同程度であったが、タンパク尿を伴う糖尿病の既往なしの集団では、全体集団の結果と同様の結果が得られた。

表 46：タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴の有無別の主要評価項目の結果（EPHESUS 試験、ITT 集団）

	本薬群	プラセボ群	ハザード比 ^a [95%CI]
全死亡			
タンパク尿かつ糖尿病の既往歴			
あり	47/227 (20.7)	59/255 (23.1)	0.84 [0.57, 1.24]
なし	352/2541 (13.9)	398/2505 (15.9)	0.86 [0.75, 0.99]
心血管死又は心血管イベントによる入院			
タンパク尿かつ糖尿病の既往歴			
あり	88/227 (38.8)	93/255 (36.5)	1.05 [0.79, 1.41]
なし	644/2541 (25.3)	717/2505 (28.6)	0.87 [0.78, 0.97]

イベント発現例数/例数（発現割合%）

被験者は複数の評価項目に該当する場合がある。解析は、事象が最初に発現するまでの期間に基づいて実施した。

a：地域で層別し、投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。

以上より、タンパク尿を伴う糖尿病の既往ありの部分集団においても本薬の有効性が示されていたと考える。

安全性については、A6141114 試験及び EPHESUS 試験において、本薬群のタンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの集団では、既往歴なしの集団よりも有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、A6141114 試験における有害事象、治験薬の減量又は一時中止に至った有害事象を除いて、プラセボ群に

においても全体的に同様の傾向がみられた。同様に、両試験においてタンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの集団では、既往歴なしの集団よりも、高カリウム血症の発現割合も高くなる傾向が認められた。また、A6141114 試験では、タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの集団で、有害事象による治験薬の減量又は一時中止、因果関係を否定できない有害事象、投与中止に至った有害事象及び有害事象による減量又は一時中止は、プラセボ群に比べて本薬群で発現割合が高い傾向を認めた。EPHESUS 試験では、有害事象の発現割合がタンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの集団は既往歴なしの集団より高い傾向がみられたが、タンパク尿を伴う糖尿病の既往の有無別の部分集団で、本薬群とプラセボ群の比較において異なる傾向は認められなかった。

以上より、本薬群とプラセボ群との比較において、一部の主要評価項目でタンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの集団でハザード比が1を超えていたが、全体的な有効性及び安全性について、全体集団と明らかに異なる傾向は認められず、タンパク尿を伴う糖尿病を合併した慢性心不全患者においても本薬は有用であると考えられる。なお、EMPHASIS-HF 試験ではタンパク尿に関する評価項目が設定されていなかったため、本検討に含めなかった。

機構は、以下のように考える。A6141114 試験における有効性の成績に関しては、当該試験に組み入れられたタンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの被験者が、本薬群 19 例、プラセボ群 32 例と少ないことから、既往歴のない集団と厳密に比較することは困難である。既往歴ありの集団における、主要評価項目である「心血管死又は心不全による入院」の発現割合は、プラセボ群よりも本薬群で高い傾向がみられたが、副次評価項目の各項目について、プラセボ群と比較した本薬群の成績は、既往歴なしの集団におけるプラセボ群と比較した本薬群の成績と大きく異ならなかった。また、プラセボ群及び本薬群のいずれも、既往歴ありの集団では、既往歴なしの集団に比べて、主要評価項目及び副次評価項目のほとんどの項目について、イベント発現割合が高い結果であり、これは、タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴のある患者では、既往歴のない患者よりも、イベント発現リスクが高いという患者背景を反映したものと考えられる。EPHESUS 試験において、主要評価項目の一つである、「心血管死又は心血管イベントによる入院」の発現割合は、既往歴ありの集団で、本薬群でプラセボ群よりも多い結果（ハザード比 1.05）であったが、もう一つの主要評価項目である「全死亡」、及び副次評価項目の各項目では、既往歴の有無にかかわらず、本薬群でプラセボ群よりもイベント発現割合が低い成績であった。よって、タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの集団の有効性の成績は、試験全体の成績と大きく異なる傾向はみられなかったと判断される。以上より、微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者においても、本薬の有効性は期待できるものと判断される。

安全性については、A6141114 試験及び EPHESUS 試験において、タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの集団では既往歴なしの集団よりも有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、これは、プラセボ群でもほぼ同様の傾向が示されており、タンパク尿を伴う糖尿病の既往歴ありの患者が、既往歴なしの患者よりもリスクが高い集団であることを反映したものと考えられる。しかしながら、A6141114 試験では、既往歴ありの集団で有害事象による治験薬の投与中止例数、減量又は一時中止例数、高カリウム血症の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で明らかに多く、また、既往歴なしの集団の本薬群と比較しても明らかに多い結果であった。EPHESUS 試験においても A6141114 試験と同様の傾向がみられた。したがって、既往歴ありの患者に本薬を投与する際には、特に高カリウム血症を含めた有害事象の発現リスクが高いと考えられるため、この点に留意し、十分なモニタリングを行う必要がある。

以上より、微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病の既往歴のある患者では、高カリウム血症

を含めた有害事象の発現リスクが、既往歴のない患者よりも高い点に留意する必要があるが、既往歴のない患者の場合と大きく異なる本薬の有効性が期待されると考えられることから、本薬の投与対象に含めることは適切と判断する。ただし、特に高カリウム血症を含めた有害事象の発現リスクが高く、投与開始後の減量や一時中止等を考慮すべき状況が生じる可能性の高い集団であることについて、添付文書において注意喚起し、十分なモニタリング下で投与が行われるようにする必要がある。微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者における本薬投与の妥当性、及び添付文書の注意喚起の詳細等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.5 安全性について

7.R.5.1 高カリウム血症のリスクについて

申請者は、EMPHASIS-HF 試験及び EPHESUS 試験における、本薬投与に伴う高カリウム血症のリスクについて、以下のように説明した。ACE 阻害薬又は ARB と本薬の併用においては、高カリウム血症の発現が懸念される。EMPHASIS-HF 試験において、ACE 阻害薬の併用率は約 8 割、ARB の併用率は約 2 割であったが、高カリウム血症の発現割合は、本薬群で 8.0% (109/1360 例)、プラセボ群で 3.7% (50/1369 例) であり、大部分は軽度又は中等度であった。重度の高カリウム血症は本薬群 8 例、プラセボ群 4 例に認められたが、いずれの被験者も回復した。また、6.0 mmol/L を超える血清カリウム値が認められた被験者の割合は、本薬群で 2.5% (33/1336 例)、プラセボ群で 1.9% (25/1340 例) であった。EPHESUS 試験における高カリウム血症の発現割合は、本薬群で 3.4% (113/3307 例)、プラセボ群で 2.0% (66/3301 例) であり、大部分は軽度又は中等度であった。重度と判定された高カリウム血症は本薬群 13 例、プラセボ群 5 例に認められたが、被験者はいずれも本事象から回復した。また、6.0 mmol/L を超える血清カリウム値が認められた被験者の割合は、本薬群で 5.5% (180/3251 例)、プラセボ群で 3.9% (126/3237 例) であった。同種同効薬であるスピロラク톤の高カリウム血症の発現リスクについて、RALES 試験における重度の高カリウム血症の発現割合はスピロラク톤群で 1.7% (14/822 例)、プラセボ群で 1.2% (10/841 例) であり、拡張型心不全患者を対象とした TOPCAT 試験 (N Engl J Med 2014;370(15):1383-92) における高カリウム血症の発現割合はスピロラク톤群で 18.7%、プラセボ群で 9.1%であった。既存の心不全治療薬である ARB と ACE 阻害剤による高カリウム血症のリスクについては、NYHA 心機能分類クラス II～III の心不全患者を対象とした PARAMOUNT 試験 (Lancet 2012;380(9851):1387-95) における高カリウム血症の発現割合はバルサルタン群で 6.0%であった。NYHA 心機能分類クラス II 以上の心不全患者を対象とした PARADIGM-HF 試験 (N Engl J Med 2014;371(11):993-1004) では、6.0 mmol/L を超える血清カリウム値が認められた被験者の割合はエナラプリル群で 5.6%であった。このように、他の RAAS に作用する薬剤と比べ、本薬の併用による高カリウム血症の発現リスクが特段に高いものではないと考える。

機構は、402 試験及び A6141114 試験における高カリウム血症に関連した有害事象の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。402 試験における高カリウム血症に関連した有害事象は、MedDRA の基本語に「カリウム」が含まれる有害事象名のうち、低カリウム血症ではない有害事象を対象として検討した。402 試験において、高カリウム血症に関連した有害事象を発現した症例の割合は、プラセボ群 7.9% (3/38 例)、本薬 25 mg QD 群 2.7% (1/37 例)、50 mg QD 群 5.1% (2/39 例) 及び 100 mg QD 群 5.3% (2/38 例) であった。A6141114 試験では、高カリウム血症の発現割合は本薬群 7.2% (8/111 例)、プラセボ群 5.5% (6/110 例) であり、両群でほぼ同程度であった。これらの事象はいずれも軽度又は中

等度であり、本薬群の NYHA 心機能分類別でも、クラス II [7.7% (7/91 例)] とクラス III/IV [5.0% (1/20 例)] でほぼ同程度であった。本薬投与中に高カリウム血症を発現したのは 8 例 (10 件) で、いずれも治験薬投与開始後 36 日目から 686 日目までの期間に発現し、治験薬投与開始後早期 (1~30 日) に高カリウム血症を発現した被験者はみられなかった。高カリウム血症を発現した被験者のうち 3 例では、発現時に eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満に低下しており、高カリウム血症は腎機能が低下した被験者に多く認められた。本薬群において治験薬投与中止に至った高カリウム血症は 2 例に認められたが、残りの被験者は治験薬に対する措置として一時中止 (3 例)、又は措置なし (3 例) で治験薬の投与を継続した。以上の結果から、A6141114 試験における高カリウム血症は、腎機能が低下した被験者で多くみられたが、いずれの高カリウム血症も非重篤で、重症度は軽度から中等度であり、血清カリウム値のモニタリングにより本薬の用量の増減あるいは中止・再開の措置がなされ、転帰はすべて回復であった。安全性確保のため、腎機能低下患者も含めて、血清カリウム値のモニタリングを実施し本薬の投与量を調整することで、高カリウム血症の発現リスクは最小化できると考える。

機構は、A6141114 試験における高カリウム血症に関連した有害事象の発現状況を、EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験と比較して異なる傾向がみられないのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。高カリウム血症の発現割合は、A6141114 試験では本薬群 7.2% (8/111 例)、プラセボ群 5.5% (6/110 例)、EMPHASIS-HF 試験では本薬群 8.0% (109/1360 例)、プラセボ群 3.7% (50/1369 例)、EPHEBUS 試験では本薬群 3.4% (113/3307 例)、プラセボ群 2.0% (66/3301 例) であった。EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験では、治験薬投与開始後 1~30 日及び増量後早期である 31~90 日のいずれの期間においても、維持用量が用いられる治験薬投与開始後 91 日以降と比較して、本薬群でプラセボ群より高カリウム血症の発現割合が明らかに高い傾向は認められず、A6141114 試験と同様の傾向であった。これらの試験では治験実施計画書に従い、治験薬投与開始後早期は低用量を用い、さらに治験期間を通して血清カリウム値をモニタリングし、本薬の投与量を調整することにより、治験薬開始後早期の高カリウム血症の発症リスクを最小化できていた。以上の結果より、日本人慢性心不全患者での血清カリウム値に対する影響において本薬の投与が大きな安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、国内外臨床試験成績を踏まえた添付文書 (案) における高カリウム血症に関する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書 (案) においては、A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験で用いられた規定と同様に「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、定期的に血清カリウム値の測定を行い、用法・用量を調節することを規定する。また、「重要な基本的注意」の項には、高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後 (又は用量調節後) の 1 週間以内及び 1 カ月後に観察し、その後も定期的に観察すること、さらに、腎機能障害のある患者 (軽度~中等度)、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、頻回に血清カリウム値を観察する等、特に注意することを記載している。また、腎機能障害のある患者では高カリウム血症を発現しやすい可能性があることから、A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験で用いられた規定と同様に、重度の腎機能障害 (CL_{CR} 30 mL/min 未満) のある患者は禁忌とし、中等度の腎機能障害のある患者については「慎重投与」として注意喚起している。さらに、CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者においては、減量して投与を開始し (本薬 25 mg EOD から開始)、忍容性が良好であれば増量すること (投与開始後から 4 週間以内に 25 mg QD へ) を規定している。

機構は、以下のように考える。402 試験及び A6141114 試験における、日本人慢性心不全患者での本薬による高カリウム血症の発現リスクについては、許容可能な範囲と考えられ、外国人に比べて著明に高い傾向も示唆されなかった。しかしながら、高カリウム血症は本薬の作用機序から想定される、臨床的に重篤な転帰に直結する可能性のある重大なリスクであり、A6141114 試験に沿った血清カリウム値等のモニタリングと用法・用量調節を行い、高カリウム血症に基づくリスクに十分注意するよう注意喚起を行う必要がある。中等度の腎機能障害を有する集団（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満）では、腎機能が保たれた集団と比較して、プラセボ群、本薬群ともに高カリウム血症の発現割合が高い傾向が示されていることから、特に、腎機能低下例における本薬投与時には、高カリウム血症の発現リスクに留意する必要がある。また、慢性心不全患者では併用する薬剤の種類や心不全の病態の進行等により、腎機能や血清カリウム値が経過中に大きく変動する可能性がある点にも留意が必要である。国内外の臨床試験においても、高カリウム血症に基づく有害事象の発現は、投与開始後、比較的早期のみならず、維持用量が継続して投与されている期間においても一定の割合で認められていたことから、本薬投与中は、投与開始初期及び増量直後のみならず、維持用量決定後の段階においても、定期的に血清カリウム値や腎機能のモニタリングを行うことが重要である。申請者が提示している、添付文書（案）上の血清カリウム値に関するモニタリングや血清カリウム値に基づく用量調節の規定、並びに高カリウム血症に関する注意喚起の内容は概ね妥当と考えるが、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.5.2 腎機能低下リスクについて

機構は、A6141114 試験及びその他の国内外の臨床試験の成績を踏まえて、本薬投与時に腎機能障害が増悪するリスクについて説明した上で、本薬投与時には高カリウム血症が生じる可能性があることを踏まえて、本薬投与中の定期的な腎機能検査の規定の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。402 試験における「泌尿器系障害」³⁾に該当する有害事象の発現割合は、本薬 100 mg QD 群（18.4%）でそれ以外の投与群（7.7%～10.5%）に比べて高かった。本薬 100 mg QD 群では BUN 増加、クレアチニン増加がそれぞれ 4 例に認められたが、重症度はクレアチニン増加の 1 例（中等度）を除いて軽度であった。EMPHASIS-HF 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた「腎及び尿路障害」⁴⁾に該当する有害事象は、腎不全（本薬群 1.9%（26/1360 例）、プラセボ群 2.3%（32/1369 例））及び腎機能障害（本薬群 4.2%（57/1360 例）、プラセボ群 2.6%（36/1369 例））であり、腎機能障害の発現割合は本薬群でプラセボ群に比べてやや高かった。また、EPHESUS 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた「泌尿器系障害」³⁾に該当する有害事象は、クレアチニン増加（本薬群 2.4%（81/3307 例）、プラセボ群 1.5%（51/3301 例））、血尿（本薬群 2.1%（70/3307 例）、プラセボ群 1.7%（55/3301 例））、腎機能異常（本薬群 2.9%（96/3307 例）、プラセボ群 2.4%（79/3301 例））及び尿路感染（本薬群 3.4%（111/3307 例）、プラセボ群 3.4%（113/3301 例））であった。A6141114 試験では、「腎および尿路障害」⁴⁾に該当する有害事象の発現割合は、本薬群で 12.6%（14/111 例）、プラセボ群で 20.0%（22/110 例）であった。重度と判定された腎機能関連の有害事象は本薬群で 1 例（慢性腎臓病、治験薬一時投与中止）、プラセボ群で 1 例（腎不全、治験薬投与中止）に認められ、いずれも重篤な有害事象であったが回復した。臨床検査値の評価では、血清クレアチニン値の異常（正常値上限の 1.3 倍を超えるもの）が、本薬群 38/111 例（34.2%）、プラセボ群 45/110 例（40.9%）

³⁾ J-ART

⁴⁾ MedDRA-J

に認められた。

以上より、A6141114 試験及びその他の国内外の臨床試験の結果から、本薬の腎機能増悪に対する明らかな懸念は認められず、本薬の用量調節後又は投与中の定期的な腎機能検査の規定は不要と考える。一方、高カリウム血症発現のリスクは血清カリウム値をモニタリングすることで最小化できると考える。

機構は、以下のように考える。日本人患者における本薬投与時の腎機能障害発現のリスクについては、402 試験において、本薬 100 mg QD 群ではプラセボ群や本薬 25 mg QD 群及び 50 mg QD 群よりもクレアチニン増加や BUN 増加が多い傾向が示されたが、A6141114 試験では急性腎不全は本薬群 0/111 例 (0%)、プラセボ群 2/110 例 (1.8%)、慢性腎臓病は本薬群 4/111 例 (3.6%)、プラセボ群 2/110 例 (1.8%)、腎不全は本薬群 2/111 例 (1.8%)、プラセボ群 1/110 例 (0.9%)、腎機能障害は本薬群 5/111 例 (4.5%)、プラセボ群 10/110 例 (9.1%) に認められ、本薬群でプラセボ群よりも腎機能障害に関連する有害事象の発現が特に多い傾向はみられなかった。しかしながら、A6141114 試験は限られた症例数での検討であるため、比較には限界があることに留意する必要がある。EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験において、本薬投与により腎機能障害やクレアチニン増加の発現が本薬群でプラセボ群よりも多い傾向が示されていること、ESC ガイドライン 2012 に特に高齢者で本薬により腎機能増悪のリスクがあることが記載されていること等から、日本人慢性心不全患者においても、本薬投与により腎機能低下が生じる可能性は否定できず、本薬投与中は腎機能の推移に十分注意する必要がある。また、腎機能低下に伴い高カリウム血症の発現リスクが高まることから、本薬投与中の腎機能の定期的な検査は重要と考えられるが、申請者が説明するように、血清カリウム値に関するモニタリングの規定が設定されることにより、高カリウム血症に関する安全性の担保はなされていると考えられる。ただし、慢性心不全患者では経過中に腎機能低下が生じるリスクが高いことも考慮し、長期間経過後においても高カリウム血症のリスクには留意する必要がある。なお、血清クレアチニン等の腎機能に関連する検査は、慢性心不全患者における一般的な診療として定期的実施されると想定されるため、本薬の投与に際し、腎機能検査に関するモニタリングの規定を新たに設定する必要はないと考えられる。本薬投与時の腎機能障害発現リスク、並びに添付文書上の注意喚起の詳細等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.5.3 血圧低下に関連したリスクについて

機構は、A6141114 試験の本薬群で、血圧低下 5.4% (6/111 例)、脱水 9.9% (11/111 例)、浮動性めまい 7.2% (8/111 例)、低血圧 3.6% (4/111 例) が認められたことを踏まえ、A6141114 試験における血圧低下に関連した有害事象の発現状況を海外第Ⅲ相試験と比較し、日本人慢性心不全患者における本薬投与時の血圧低下に関連した有害事象の発現リスクが外国人慢性心不全患者と異なる可能性がないのか説明するよう求めた。また、その上で、添付文書 (案) における注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験におけるバイタルサインのベースラインから最終評価時までの変化量は表 47 及び 48 のとおりであった。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから最終評価時までの変化量は、本薬群においてプラセボ群と比べて、若干低下する傾向がみられたが、これらの試験間で明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 47：ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量（A6141114 試験、治験薬を投与された集団）

(評価例数)	本薬群		プラセボ群	
	ベースライン (111 例)	変化量 (111 例)	ベースライン (110 例)	変化量 (110 例)
収縮期血圧 (mmHg)	118.1 (18.6)	-2.2 (19.6)	117.2 (18.6)	0.3 (20.0)
拡張期血圧 (mmHg)	70.0 (12.2)	-1.8 (13.5)	68.9 (11.2)	0.4 (13.0)
心拍数 (bpm)	74.0 (11.5)	-2.0 (14.8)	74.5 (13.7)	-1.5 (14.8)

平均値 (標準偏差)

表 48：ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量（EMPHASIS-HF 試験、FAS）

(評価例数)	本薬群		プラセボ群	
	ベースライン (1363 例)	変化量 (1339 例)	ベースライン (1373 例)	変化量 (1342 例)
収縮期血圧 (mmHg)	124.3 (17.2)	-2.5 (17.9)	123.9 (16.6)	-0.3 (17.1)
拡張期血圧 (mmHg)	74.6 (10.3)	-1.8 (11.7)	74.7 (10.2)	-0.7 (11.3)
心拍数 (bpm) ^a	71.6 (12.4)	-0.5 (13.6)	71.9 (12.6)	-0.3 (13.7)

平均値 (標準偏差)

a：本薬群における心拍数の評価対象例は、ベースラインが 1362 例、平均変化量が 1338 例であった。

A6141114 試験において、血圧低下に関連する有害事象のうち、血圧低下は本薬群 6 例 (5.4%)、プラセボ群 5 例 (4.5%) に、低血圧は本薬群 4 例 (3.6%)、プラセボ群 7 例 (6.4%) に、起立性低血圧はプラセボ群 1 例 (0.9%) のみに認められ、本薬群においてプラセボ群と比べて発現割合が高い傾向は認められなかった。一方、海外第Ⅲ相試験では、血圧低下に関連する有害事象のうち、EMPHASIS-HF 試験で低血圧は本薬群 46 例 (3.4%)、プラセボ群 37 例 (2.7%) に、EPHESUS 試験で体位性低血圧は本薬群 24 例 (0.7%)、プラセボ群 11 例 (0.3%) に認められ、本薬群で若干高い傾向がみられたが、これらの有害事象の発現割合自体は両群ともに高くなかった。これらの海外第Ⅲ相試験において、上述した以外に、本薬群でプラセボ群に比べて発現割合が明確に高い血圧低下に関連する有害事象は認められなかった。以上の成績より、日本人慢性心不全患者における本薬投与時の血圧低下に関連した有害事象の発現リスクが、外国人慢性心不全患者と大きく異なる可能性は低く、本薬による血圧低下に関する有害事象について明らかな懸念は認められていないと考える。以上を踏まえて、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」の項で「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、自転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。」、「高齢者への投与」の項で「高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている (脳梗塞等が起こるおそれがある) ので、患者の状態を観察しながら投与すること」との注意喚起を設定したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。EMPHASIS-HF 試験及び EPHESUS 試験における低血圧、体位性低血圧の発現割合は、両群ともに低いものの、プラセボ群と比べて本薬群でやや高い傾向がみられた。国内臨床試験は限られた症例数における検討であり、本薬群でプラセボ群と比較して血圧低下に関連した有害事象の発現リスクが高い傾向は示されていないが、本薬の作用機序も踏まえると、慢性心不全患者への投与に際して、血圧低下に関連した有害事象が発現する可能性は否定できない。現時点では、申請者の提示した添付文書上の注意喚起の記載で対応可能と考えるが、血圧低下に関連した有害事象の発現状況及び患者背景等については、製造販売後に引き続き検討する必要がある。

7.R.5.4 高齢者への投与について

機構は、国内外の臨床試験における高齢者での有効性及び安全性の成績を踏まえ、日本人の高齢心不全患者への本薬投与の妥当性について説明した上で、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の高齢者での有効性について、A6141114 試験、EMPHASIS-HF 試験及び EPHEBUS 試験における、主要評価項目に関する年齢別の解析結果は表 49～51 のとおりであった。

表 49：年齢別の主要評価項目の結果（NYHA 心機能分類全体及びクラス II）（A6141114 試験、FAS）

	本薬群 イベント発現例数/例数 (%)	プラセボ群 イベント発現例数/例数 (%)	ハザード比 ^a [95%CI]
65 歳以上/65 歳未満別の解析			
NYHA 心機能分類全体	111 例	110 例	
65 歳未満	8/41 (19.5)	8/36 (22.2)	0.81 [0.30, 2.16]
65 歳以上	25/70 (35.7)	28/74 (37.8)	0.96 [0.56, 1.65]
クラス II	91 例	92 例	
65 歳未満	5/36 (13.9)	5/29 (17.2)	0.70 [0.20, 2.46]
65 歳以上	16/55 (29.1)	20/63 (31.7)	0.91 [0.47, 1.76]
65 歳以上の集団の解析			
NYHA 心機能分類全体	70 例	74 例	
65 歳以上 75 歳未満	14/38 (36.8)	15/47 (31.9)	1.12 [0.54, 2.33]
75 歳以上	11/32 (34.4)	13/27 (48.1)	0.81 [0.36, 1.82]
クラス II	55 例	63 例	
65 歳以上 75 歳未満	8/29 (27.6)	12/44 (27.3)	0.95 [0.39, 2.33]
75 歳以上	8/26 (30.8)	8/19 (42.1)	0.85 [0.32, 2.27]

a：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

表 50：年齢別の主要評価項目の結果（EMPHASIS-HF 試験、FAS）

	本薬群 イベント発現例数/例数 (%)	プラセボ群 イベント発現例数/例数 (%)	ハザード比 ^a [95%CI]
65 歳以上/65 歳未満別の解析			
65 歳未満	63/443 (14.2)	103/440 (23.4)	0.585 [0.428, 0.800]
65 歳以上	186/921 (20.2)	253/933 (27.1)	0.690 [0.571, 0.834]
65 歳以上の集団の解析			
65 歳以上 75 歳未満	108/591 (18.3)	146/606 (24.1)	0.709 [0.553, 0.910]
75 歳以上	78/330 (23.6)	107/327 (32.7)	0.657 [0.490, 0.879]

a：投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。

表 51：年齢別の主要評価項目の結果（EPHESUS 試験、ITT 集団）

	本薬群 イベント発現例数/例数 (%)	プラセボ群 イベント発現例数/例数 (%)	ハザード比 ^a [95%CI]
65 歳以上/65 歳未満別の解析			
全死亡			
65 歳未満	146/1678 (8.7)	180/1614 (11.2)	0.77 [0.62, 0.96]
65 歳以上	332/1641 (20.2)	374/1699 (22.0)	0.90 [0.78, 1.05]
心血管死又は心血管イベントによる入院			
65 歳未満	317/1678 (18.9)	375/1614 (23.2)	0.79 [0.68, 0.92]
65 歳以上	568/1641 (34.6)	618/1699 (36.4)	0.93 [0.83, 1.05]
65 歳以上の集団の解析			
全死亡			
65 歳以上 75 歳未満	167/1025 (16.3)	187/989 (18.9)	0.84 [0.69, 1.04]
75 歳以上	165/616 (26.8)	187/710 (26.3)	1.01 [0.82, 1.24]
心血管死又は心血管イベントによる入院			
65 歳以上 75 歳未満	288/1025 (28.1)	328/989 (33.2)	0.82 [0.70, 0.96]
75 歳以上	280/616 (45.5)	290/710 (40.8)	1.12 [0.95, 1.32]

被験者は複数の評価項目に該当する場合がある。解析は、事象が最初に発現するまでの期間に基づいて実施した。

a：地域で層別し、投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。

EPHESUS 試験の成績を用いて FDA が行った解析により、75 歳以上の集団において、主要評価項目である「全死亡」の発現割合はプラセボ群より本薬群のほうが高かった（本薬群で 26.8%（165/616 例）、プラセボ群で 26.3%（187/710 例）、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 1.01）という理由から、米国の添付文書では心筋梗塞後心不全の適応に対し、「75 歳超の患者は本剤使用によるベネフィットは得られないと考えられた」とされている。しかしながら、その後実施された EMPHASIS-HF 試験では、事前に計画された 75 歳以上と 75 歳未満の部分集団解析において、いずれの部分集団においても全体と一貫した有効性が確認され、75 歳以上の外国人慢性心不全患者における本薬の有効性は示されたと考えられた。A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験では、主要評価項目及び副次評価項目において、一部イベント数が少なく評価が困難であるものの、65 歳未満、65 歳以上、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上のいずれの部分集団でも、全体集団と同様の傾向が認められた。以上の結果から、本薬は高齢の日本人慢性心不全患者においても有効性を期待できると考える。安全性については、A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験において、より高齢の集団で有害事象の発現割合がやや高い傾向がみられたが、本薬群とプラセボ群は同様の傾向を示したことから、加齢が本薬による治療に大きな影響を与えるほどの忍容性の大きな問題を生じる可能性は低く、高齢の日本人慢性心不全患者においても安全性は許容できると考える。以上より、高齢者で有害事象の発現割合がやや高い傾向にあることに配慮し、慎重に投与する必要はあるものの、高齢の心不全患者においても有効性を期待でき、忍容性に大きな問題はないと考えられる。したがって、添付文書（案）の「慎重投与（高血圧症及び慢性心不全共通）」の項に「高齢者」を設定し、「高齢者への投与」の項に「(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、患者の状態を観察しながら投与すること。(2) 高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症があらわれやすいので、血清カリウム値を定期的に観察すること。」との注意喚起を行うことにより、高齢者でのリスクを軽減できると考えられることから、添付文書（案）における高齢の心不全患者に対する注意喚起は適切であると考えられる。

機構は、以下のように考える。EPHESUS 試験では、75 歳以上の部分集団において、「全死亡」及び「心血管死又は心血管イベントによる入院」の本薬群での発現割合がプラセボ群よりも高い結果であったが、EMPHASIS-HF 試験においては、65 歳未満、65 歳以上、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上のい

れの部分集団においても全体集団の結果と同様の傾向がみられていた。A6141114 試験では、65 歳以上及び 75 歳以上の部分集団における有効性は、65 歳未満の部分集団及び全体集団の成績と大きく異なる傾向は示されておらず、75 歳以上の部分集団においても、本薬群での「心血管死又は心不全による入院」の発現割合はプラセボ群よりも低い結果であった。以上の国内外臨床試験の成績を総合的に判断すると、本薬の有効性は 75 歳以上を含む高齢者でも期待されるものと考ええる。また、安全性については、いずれの試験においても、プラセボ群、本薬群ともに高齢者では 65 歳未満の部分集団と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が示されており、一般に高齢者で安全性上の懸念が高まることを反映したものと解釈される。ただし、EMPHASIS-HF 試験では、高カリウム血症の発現割合は、65 歳未満の部分集団では本薬群 5.0% (22/440 例)、プラセボ群 2.5% (11/438 例)、65 歳以上 75 歳未満の部分集団では本薬群 9.5% (56/590 例)、プラセボ群 4.5% (27/604 例)、75 歳以上の部分集団では本薬群 9.4% (31/330 例)、プラセボ群 3.7% (12/327 例) であり、本薬群で、65 歳未満に比べ 65 歳以上の部分集団で明らかに高カリウム血症の発現リスクが高い傾向が示された。当該成績を踏まえると、A6141114 試験では高齢者で高カリウム血症の発現割合が高まる傾向は示されなかったものの、限られた症例数での検討であったこと、高齢者では腎機能障害を有する可能性が高まることも考慮すれば、日本人高齢患者における本薬投与時にも高カリウム血症の発現には十分注意する必要があると、この点について添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。高齢者への本薬投与時の注意喚起の詳細等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.5.5 性ホルモン関連の有害事象について

機構は、国内外の臨床試験成績を踏まえて、日本人慢性心不全患者における本薬投与時の性ホルモン関連有害事象の発現リスクが外国人慢性心不全患者と異なる可能性がないのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。非選択的な抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンの重症慢性心不全患者を対象とした RALES 試験では、男性の女性化乳房、インポテンス、乳房痛等、アンドロゲン及びプロゲステロン受容体を介すると考えられる有害事象の発現割合がプラセボ群に比較して有意に高い結果であったこと (N Engl J Med 1999;341:709-17) から、本薬の性ホルモン関連の有害事象について、以下のように検討した。402 試験では、「女性生殖 (器) 障害」³⁾又は「男性生殖 (器) 障害」³⁾に該当する有害事象はみられなかった。A6141114 試験では、「生殖系および乳房障害」⁴⁾に該当する有害事象は本薬群で 2 例 (1.8%) (良性前立腺肥大症 2 例)、プラセボ群で 3 例 (2.7%) (良性前立腺肥大症 2 例、萎縮性外陰陰炎 1 例) に認められたが、これらの事象はいずれも軽度であった。EMPHASIS-HF 試験では、「生殖系および乳房障害」⁴⁾に該当する有害事象は、本薬群で 29/1360 例 (2.1%)、プラセボ群で 42/1369 例 (3.1%) に認められた。EPHESUS 試験では、「女性生殖 (器) 障害」³⁾に該当する有害事象は、本薬群で 17/937 例 (1.8%)、プラセボ群で 17/975 例 (1.7%)、「男性生殖 (器) 障害」³⁾に該当する有害事象は、本薬群で 59/2370 例 (2.5%)、プラセボ群で 65/2326 例 (2.8%) に認められた。以上より、日本人慢性心不全患者に本薬を投与した際の性ホルモン関連有害事象の発現リスクは、外国人慢性心不全患者と大きく異なる可能性はないと考える。また、A6141114 試験、EMPHASIS-HF 試験及び EPHESUS 試験で認められた性ホルモン関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で大きく異なる傾向はみられず、本薬の性ホルモン関連の有害事象に対する明らかな懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。EMPHASIS-HF 試験及び EPHESUS 試験では、非選択的アルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンで臨床的に問題となる、男性における女性化乳房等の性ホルモン関連

の有害事象の発現割合が本薬群でプラセボ群よりも高まる可能性は示されなかった。また、症例数が限られているものの、A6141114 試験でも、本薬により性ホルモン関連の有害事象の発現リスクが高まる可能性は示されなかった。以上より、現時点では、本薬による性ホルモン関連有害事象の発現リスクが高い傾向は示されていないと考えられるが、日本人慢性心不全患者での検討は限られているため、製造販売後に引き続き情報収集を行うことが妥当と判断する。

7.R.6 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、本邦で本薬の投与対象となることが想定される慢性心不全患者の背景について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「7.R.2.4 心不全の重症度が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項で説明したように、EPHESUS 試験、A6141114 試験を含めた国内外の臨床試験成績から、本薬は心不全の重症度によらずリスク・ベネフィットのバランスが良好であることが示されていること、さらに、通常診療下において同一の慢性心不全患者の経過の中でも心不全の状態が増悪緩解し、NYHA 心機能分類が変動することを踏まえ、NYHA 心機能分類クラスにかかわらず、軽度から重度の慢性心不全患者を本薬の投与対象に含めることが適切であると考えられる。基礎心疾患については、「7.R.2.3 心不全の基礎疾患が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項で説明したように、EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験の成績より、基礎心疾患が虚血性、非虚血性にかかわらず有効性及び良好な忍容性がみられたことから、本薬は基礎心疾患によらず有用な薬剤であると考えられる。以上のことから、本邦において、本薬は心不全の重症度及び基礎心疾患を問わず、慢性心不全患者に投与されることが想定される。

左室機能について、EPHESUS 試験は LVEF 40%以下、EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験は LVEF 30%以下（ただし QRS 幅が 130 ms 以上の場合は 35%以下）の左室機能が低下した心不全患者が対象とされ、これらの試験によって、収縮不全型心不全の患者に対して本薬の有効性が示された。米国の心不全管理ガイドラインでは LVEF 40%以下の心不全を収縮不全型心不全と定義し、LVEF 50%以上の心不全を拡張不全型心不全と定義している（LVEF 40～50%の間は境界型）。従来、心不全治療に関する大規模臨床試験は、そのほとんどが収縮不全型心不全を対象としており、拡張不全型心不全の治療評価は少ない状況であった。スピロラクトンを用いた、LVEF 45%以上の心不全患者を対象とした TOPCAT 試験（N Engl J Med 2014; 370(15):1383-92）では、主要評価項目である心血管死、心不全による入院又は心停止の複合評価項目において、プラセボ群との統計学的な有意差を示せなかったものの、主要評価項目及びそれを構成する各項目のいずれにおいてもスピロラクトン群の相対的なリスクの低下傾向がみられた。また、心不全による入院では、スピロラクトン群の相対的なリスクが 17%低下した。国内慢性心不全治療ガイドラインでは、拡張不全型心不全の治療方法は確立されていないとされているものの、抗アルドステロン薬を Class II a、Level B として推奨している。なお、国内慢性心不全治療ガイドラインにおいては、拡張不全型心不全に対して Level A として推奨する薬剤はまだ存在しない。以上のことから、臨床試験から得られた科学的根拠に基づき、本薬は左室機能が低下した心不全患者への投与が推奨されるが、実臨床では拡張不全型心不全の患者にも投与されることが想定される。

また、多くの慢性心不全患者は様々な合併症を有している。EMPHASIS-HF 試験及び A6141114 試験において、本薬は高血圧、糖尿病又は心房細動の既往歴を有する患者にも有効性が示されたこと、EPHESUS 試験においても、高血圧、糖尿病の既往歴を有する集団における有効性は、全体集団と同様の傾向が認められたことから、本薬は高血圧、糖尿病、心房細動等の合併症を有する慢性心不全患者に投与される

ことが想定される。

機構は、以下のように考える。国内外第Ⅲ相試験の成績等を踏まえると、「7.R.2.3 心不全の基礎疾患が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について」及び「7.R.2.4 心不全の重症度が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について」の項で検討したとおり、本薬の投与が適切な患者集団を、基礎心疾患の種類によらない、軽症から重症の慢性心不全患者とすることは妥当と考える。さらに、国内外第Ⅲ相試験は、標準的な慢性心不全の治療薬が併用される被験者を対象に実施され、実際に高率に ACE 阻害薬又は ARB、β 遮断薬等の標準治療薬が併用されていたこと、及び国内外の慢性心不全の治療に関するガイドラインの記載状況等を踏まえると、本薬はこれらの慢性心不全の標準治療薬の併用下で投与されるべきである。また、基本的には、国内外第Ⅲ相試験の対象とされた、左室機能の低下した収縮不全型心不全患者が本薬の投与対象と考える。LVEF 40%を超える左室収縮能の保たれた心不全患者における本薬の有効性を検討した試験成績は現時点では得られておらず、拡張不全型心不全患者における本薬の投与は積極的に推奨される状況ではない。一方で、拡張不全型心不全の治療については、現在推奨される標準治療が確立していない状況であること等から、本薬投与の適切性については今後の知見の集積を踏まえて判断されるべきと考える。なお、微量アルブミン尿又はタンパク尿を合併する糖尿病患者、中等度腎機能障害患者については、「7.R.4.3 微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者への投与について」及び「7.R.4 腎機能障害患者における投与について」の項で検討したとおり、本薬の投与対象に含めることが適切と判断する。

以上を踏まえて、機構は、本薬の効能・効果は以下のようにすることが適切と考える。

[効能・効果]

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

慢性心不全

本薬の適切な投与対象及び効能・効果の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査計画について、以下のように説明した。慢性心不全患者を対象として、主要目的を中等度腎機能障害を有する慢性心不全患者が使用実態下で本剤を使用した際の安全性について把握すること、副次的な目的を慢性心不全患者が使用実態下で本剤を使用した際の安全性と有効性を把握することとした使用成績調査を中央登録方式（観察期間：6 カ月、予定症例数：慢性心不全患者 1000 例、うち中等度腎機能障害を有する症例を少なくとも 300 例含む）で実施する。

A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験の併合結果において、主な副作用（発現割合 1%以上）は、高カリウム血症、腎機能障害、めまい及び低血圧であった。中等度腎機能障害を有する慢性心不全患者における主な副作用の種類とその重篤度について確認するために、使用実態下における発現割合が 1%以上の主な副作用を 95%以上の確率で 1 例以上観察可能な症例数として、当該患者の予定症例数を 300 例とする。A6141114 試験及び本邦における疫学調査（Circulation 2009;73:1442）の結果から、慢性心不全患者における中等度腎機能障害を有する患者の割合は 30%程度と想定されるため、予定症例数を「慢性

心不全患者 1000 例（うち中等度腎機能障害を有する症例を少なくとも 300 例含む）」と設定した。

また、A6141114 試験及び EMPHASIS-HF 試験における本剤の曝露期間の中央値はそれぞれ 749.0 日及び 533.0 日であり、これらの試験を併合し、本剤の投与開始日からの期間別に副作用発現状況を検討したところ、発現した副作用の総数を分母とした場合、投与開始 180 日までに 60.1%が認められた（高カリウム血症は 51.1%、腎機能障害は 45.0%）。また、副作用の種類別に検討したところ、発現した副作用の種類総数を分母とした場合、180 日までの観察期間で 71.6%の発現が認められた。また、181 日以降に初めて発現した副作用として、高カリウム血症及び腎機能障害は認められず、181 日以降に初めて発現した副作用の多くは発現割合が 0.5%未満であった。なお、A6141114 試験単独でも同様の傾向であった。以上より、観察期間を 6 カ月と設定することで、十分に本剤の使用実態下における安全性情報の収集及び評価が可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験の対象となった日本人患者数及びその背景は限られており、特に中等度腎機能障害患者（ CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）、微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者、及び高齢者（75 歳以上）に関する成績は限られていることから、製造販売後調査において、本邦の医療実態下での、これらの患者集団における安全性等に関する情報、また、高カリウム血症、腎機能低下、血圧低下に関連した有害事象の発現状況、本薬長期投与時の安全性及び有効性に関する情報等を十分に収集することが必要と考える。また、以上も踏まえて、本調査の目的について再度検討した上で、予定症例数についても再検討する必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。本品目は、鉱質コルチコイド受容体に対する選択性の高い抗アルドステロン薬であり、慢性心不全における新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義があると考えられる。また、機構は、中等度腎機能障害患者（ CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）、微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者、及び高齢者（75 歳以上）における安全性、並びに高カリウム血症、腎機能低下、血圧低下に関連した有害事象の発現状況等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 14 日

申請品目

[販 売 名]	セララ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名]	エプレレノン
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 3 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

国内外における知見、ガイドライン等の記載から、慢性心不全患者において、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）、 β 遮断薬等の標準的な慢性心不全治療薬に上乗せ投与する薬剤として、抗アルドステロン薬の臨床的位置付けは確立しており、A6141114 試験等の成績から、日本人慢性心不全患者において一定の有効性が期待でき、安全性も許容可能であると考えられることから、既存の慢性心不全の標準治療薬に上乗せ投与する抗アルドステロン薬の選択肢の一つとの位置付けで、セララ錠（以下、「本剤」）を本邦の臨床現場に提供することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、エプレレノン（以下、「本薬」）と同じ作用機序を有する既承認薬スピロラクトンと直接比較した臨床試験成績はないため、両薬剤の副作用の発現プロファイルの違いに関する解釈は慎重に行う必要があるが、国内外の本薬の臨床試験成績から、本薬は性ホルモン関連有害事象の少ない抗アルドステロン薬として心不全治療における有用性が期待されるとの申請者の主張は、現時点では理解できるとした機構の判断は、専門委員により支持された。その他に、専門委員より、スピロラクトンは女性化乳房に伴う乳房痛により投与中止とせざるを得ない場合もあるため、本薬は抗アルドステロン薬の選択肢として臨床現場に提供する意義はあるとの意見等が出された。

1.2 有効性について

機構は、日本人患者を対象とした A6141114 試験は、実施可能性の理由から、本薬の有効性を統計学的に検証することが可能な規模ではなかったこと等から、その結果の解釈には限界があることに留意すべきであるものの、以下の点から EMPHASIS-HF 試験の成績を日本人慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性の評価に利用することは可能と判断した。

- A6141114 試験における主要評価項目及び副次評価項目の複数の項目の結果から、慢性心不全患者における本薬の有効性が検証された EMPHASIS-HF 試験と同様の傾向が示されたこと
- 臨床的に最も重要な「全死亡」及び「心血管死」については、A6141114 試験では本薬群でプラセ

ボ群に比べて発現が多い傾向が示されたが、上記の点や高齢、脳卒中／一過性脳虚血発作の既往歴、及び再灌流療法を受けていない冠動脈疾患の合併等の背景因子のばらつきが影響した可能性が否定されないこと等を勘案すると、日本人においても EMPHASIS-HF 試験で示された本薬の有効性が期待できるものと考えること

- 臨床的に重大な安全性上の懸念は示されなかったこと

なお、機構は、製造販売後調査等において、使用実態下における全死亡、心血管死を含む有効性に関する情報収集を行うことが必要と判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、A6141114 試験の主要評価項目のハザード比の点推定値は1を下回っているが、95%信頼区間の幅は広く、「全死亡」及び「心血管死」の結果も考慮すると、有効性は限定的であるとの意見、慢性心不全の治療において抗アルドステロン薬は標準治療の一環と考えられている現状を踏まえると、スピロラクトンと比較した臨床試験がないことに疑問があるとの意見、A6141114 試験において本薬の有効性が検証されていないことも踏まえると、本邦では、性ホルモン関連有害事象によりスピロラクトンの投与が困難である患者に使用することが妥当ではないかとの意見、死亡に関する製造販売後調査は必須であるとの意見等が出された。

これらの専門委員の意見に対し、機構は、以下のように説明した。海外では大規模な検証的試験において本薬の標準治療への上乗せ投与による生命予後の改善効果が明らかとなっており、本薬の慢性心不全治療薬としての効果が検証された一方、日本においては、国際共同試験に参加しない開発方針を申請者が選択し、日本人慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で A6141114 試験が計画された。しかしながら、慢性心不全患者における有効性イベントの発現割合自体が低いこと、及び抗アルドステロン薬が慢性心不全の標準的治療薬として国内でも確立しつつあること等を背景として、プラセボ対照試験では被験者の組入れが困難な状況が想定されたこと等から、本邦での開発が開始された時点で、本薬の生命予後の改善を検証するための臨床試験の実施は困難であった。したがって、A6141114 試験は「心血管死又は心不全による入院」を主要評価項目に設定して可能な規模で実施し、その結果と EMPHASIS-HF 試験の結果との類似性から、可能と判断できた場合に EMPHASIS-HF 試験を利用し、日本人における本薬の有効性及び安全性を推定する計画としたことはやむを得なかった。A6141114 試験は症例数が限られていたことから、主要評価項目のみでなく、得られたデータを総合的に評価した結果、EMPHASIS-HF 試験と同様の結果が日本人でも期待できることが示唆されていると判断することは可能と考えた。A6141114 試験における対照薬については、上述のような開発計画であったため、EMPHASIS-HF 試験との比較可能性を考慮すると、EMPHASIS-HF 試験と同様にプラセボとすることが妥当と判断したこと、スピロラクトンは、本薬の開発時、既に本邦において心性浮腫（うっ血性心不全）に関する効能・効果を有し、心不全の治療に用いられてきた状況であり、本邦において、審査の参考にできるような、慢性心不全患者におけるスピロラクトンの有効性及び安全性に関する臨床試験データが存在しなかったこと等から、日本人における慢性心不全患者を対象としたスピロラクトンとの比較試験は必須ではないと判断した。なお、海外も含め、現時点では、慢性心不全患者における本薬とスピロラクトンとの比較試験はないため、慢性心不全における有効性や臨床的位置付けについての相違を判断することは困難であり、臨床現場では、それぞれに得られているエビデンスや薬剤の特徴を考慮して、選択されることが妥当であると考えた。

以上の機構の説明を踏まえ、最終的に、機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 用法・用量について

国内外第Ⅲ相試験において、本薬の有効性が示唆され、許容可能な安全性が示されたことを踏まえ、A6141114 試験と同様に、本薬の開始用量を 25 mg 1 日 1 回（以下、「QD」）とし、投与開始 4 週間以降に血清カリウム値等に基づき増量を行うこと、50 mg QD を最大用量（維持用量）とすること、また、本薬の投与中は定期的に血清カリウム値の測定を行い、減量や中断も含めた投与量の調節を行う必要があることを用法・用量に明記することが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4 腎機能障害患者への投与について

1.4.1 中等度腎機能障害患者への投与について

国内外第Ⅲ相試験の結果から、推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」） 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満の部分集団では、腎機能が保たれた患者と比較して、高カリウム血症の発現割合が高い傾向が示され、腎機能低下例への本薬投与時には、特に高カリウム血症の発現リスクに十分に留意する必要があるものの、当該患者集団を本薬の投与対象に含めること、及び A6141114 試験と同様に当該患者集団での用法・用量（開始用量 25 mg 隔日 1 回（以下、「EOD」）、最大 25 mg QD）及び用量調節方法を「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」で規定することが妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

また機構は、国内外第Ⅲ相試験では腎機能の指標として eGFR が用いられていたが、既承認適応症である高血圧症では腎機能の指標としてクレアチニンクリアランス（以下、「CL_{CR}」）が用いられていること、心不全患者では高血圧を有する患者の割合が多く、高血圧症の場合と一貫した指標を用いる必要性が高いと考えられることを考慮すると、臨床現場での混乱を避けるためにも、慢性心不全の適応においても、高血圧症の適応での注意喚起等と同様に、CL_{CR} を腎機能の指標として用いることは目的に沿っていると判断した。さらに、慢性心不全患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験における eGFR と CL_{CR} の相関は高く、臨床現場での投与に際しても CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者の多くは eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 未満に含まれることが想定された。特に、75 歳未満や高体重で CL_{CR} が 50 mL/min 付近の腎機能障害患者においては、臨床試験で検討された用量よりも高用量での投与となる場合があること、CL_{CR} が 30 mL/min 付近の患者には臨床試験で検討されていなかった患者が含まれる可能性があることに注意する必要があるが、慢性心不全の適応において、重度の腎機能障害患者として CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者を禁忌と設定すること、減量投与（開始用量 25 mg EOD、最大 25 mg QD）の対象となる中等度の腎機能障害患者として CL_{CR} 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者を設定することは可能であると機構は判断した。

これらの機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、臨床現場での混乱を避けるとの観点では機構の方針も理解はできるものの、本邦の臨床現場では CL_{CR} 実測値の測定は困難であり、現実的でないことに加え、Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CL_{CR} 推定値よりも、日本人で標準化された eGFR の方が日本人の腎機能の指標としてより適切との認識があり、本邦の臨床現場では腎機能の指標として CL_{CR} よりも eGFR がより広く使われるようになりつつあるため、添付文書においてもこのような実態に配慮した記載を検討すべきであるとの意見、前述の観点から、製造販売後調査においては CL_{CR} と eGFR の両指標に基づく評価を行い、結果をフィードバックすることが臨床現場にとっては有用であるとの意見等が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書における腎機能の指標として CL_{CR} を示した上で、A6141114 試験においては eGFR に基づく用量調節であったことも情報提供すること、また、製造販売後調査にお

いては腎機能について両指標を用いた評価が可能となるような計画とするよう求め、申請者は適切に対応した。

以上の議論及び「1.3 用法・用量について」の項での議論を踏まえ、機構は、用法・用量並びに添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項を以下のとおりとすることが適切と判断した。

【用法・用量】

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

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

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分未満）のある患者においては、1日1回隔日25 mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回25 mg へ増量する。なお、最大用量は1日1回25 mg とすること。
- (2) 定期的に血清カリウム測定を行い、下表に従って用法・用量を調節すること。

血清カリウム値による用法・用量調節

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

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

<重要な基本的注意>

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

1.4.2 微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者への投与について

本薬の既承認適応症である高血圧症では、微量アルブミン尿又はタンパク尿を伴う糖尿病患者は「禁忌（高カリウム血症を誘発するおそれがある。）」とされているものの、国内外第Ⅲ相試験の成績を踏まえると、当該患者においても、非合併患者と大きく異なる本薬の有効性が期待されると考えられることから、本薬の投与対象に含めることは可能であるが、特に高カリウム血症を含めた有害事象の発現リスクが高く、投与開始後の減量や一時中止等を考慮すべき状況が生じる可能性の高い集団であるこ

とから、十分なモニタリング下で投与が行われるように添付文書において注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上より、機構は、添付文書の「慎重投与（慢性心不全）」の項に「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」を追加し、「重要な基本的注意」において、より頻回に血清カリウム値の測定を行うべき集団に「微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者」を追加するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.5 安全性について

1.5.1 高カリウム血症のリスクについて

高カリウム血症は臨床的に重篤な転帰に直結する可能性のある重大なリスクであり、A6141114 試験と同様に血清カリウム値等のモニタリングと用量調節を行い、高カリウム血症に基づくリスクに十分注意するよう注意喚起を行う必要があり、維持用量決定後においても、定期的に血清カリウム値や腎機能のモニタリングを行うことが重要であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員より、脱水等の患者の状態の変化によって高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあることから患者に対するリスクの周知も重要であるとの意見が出された。

機構は、患者に対しても高カリウム血症のリスクについて周知する方策を検討するよう求め、申請者は医療従事者向け資材及び患者向け資材において患者への周知を図る旨回答した。

1.5.2 腎機能低下のリスクについて

以下の点から、本薬投与中は腎機能の推移に十分注意する必要があり、腎機能の定期的な検査は重要であり、長期間経過後においても高カリウム血症のリスクには十分に留意する必要があるとの機構の判断は、専門委員により支持された。

- 国内外臨床試験成績等を踏まえると、日本人慢性心不全患者においても、本薬投与により腎機能低下が生じる可能性は否定できないこと
- 本薬の投与対象となる慢性心不全患者では、経過中に腎機能低下が生じるリスクが高く、腎機能の低下に伴い高カリウム血症の発現リスクも高まること

また、血清カリウム値に関するモニタリングの規定が設定される状況であり、高カリウム血症に関する一定の安全性の担保はなされていると考えられること、血清クレアチニン等の腎機能に関連する検査は慢性心不全患者の一般的な診療として定期的実施されると想定されることから、腎機能検査に関するモニタリングの規定を新たに設定する必要はないとの機構の判断についても、専門委員により支持された。

1.5.3 血圧低下に関連したリスクについて

国内外第Ⅲ相試験の成績及び本薬の作用機序を踏まえると、慢性心不全患者への投与に際して、血圧低下に関連した有害事象が発現する可能性は否定できないとした機構の判断、並びに、現時点では、現行の添付文書の「重要な基本的注意」における注意喚起で対応可能であると判断するが、血圧低下に関連した有害事象の発現状況及び患者背景等については、製造販売後に引き続き検討する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5.4 高齢者への投与について

国内外の臨床試験成績を総合的に判断すると、本薬の有効性は 75 歳以上を含む高齢の慢性心不全患者においても期待されたとした機構の判断、並びに安全性については、いずれの試験においてもプラセボ群及び本薬群ともに高齢者で有害事象の発現割合が高い傾向が示されており、高齢者では腎機能障害を有する可能性が高まることも考慮すれば、日本人高齢患者における本薬投与時には、より高カリウム血症の発現に十分注意する必要があるが、現行の添付文書の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項において高齢者への注意喚起は適切になされているとした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.6 効能・効果及び投与対象について

国内外第Ⅲ相試験の対象及びその結果、並びに国内外の慢性心不全の治療に関するガイドラインの記載状況等から、本薬の投与対象を、基礎心疾患の種類によらない、軽症から重症の慢性心不全患者とすること、及び標準的な慢性心不全治療薬が投与されている患者とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、基本的には、国内外第Ⅲ相試験の対象とされた、左室収縮能の低下した収縮不全型心不全患者が本薬の投与対象であり、左室収縮能の保たれた心不全患者における本薬の有効性を検討した試験成績は現時点では得られていないことから、拡張不全型心不全患者における本薬の投与は積極的に推奨される状況ではないとした機構の判断についても、専門委員により支持された。

以上の検討を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のとおりとすることが適切と判断した。

【効能・効果】

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

慢性心不全

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 52 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 53 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 54 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 52：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・低血圧関連事象	・腎機能障害 ・CYP3A4 阻害薬との併用	・腎機能障害患者における安全性 ・微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・慢性心不全患者における使用実態下での本剤の有効性		

表 53：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査に基づく情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布

表 54：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性心不全患者
観察期間	1年間
予定症例数	1000例（うち、中等度腎機能障害患者 300例）
重点調査項目	高カリウム血症、低血圧関連事象
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・本剤の投与記録 ・前治療薬、併用薬物療法 ・検査値、有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

高血圧症

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

慢性心不全

[用法及び用量]

高血圧症

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

慢性心不全

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

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

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

[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。

以上