

販 売 名	セララ錠 25 mg セララ錠 50 mg セララ錠 100 mg
有効成分名	エプレレノン
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	高血圧症
承認の 用法・用量	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。
承認年月日	平成 19 年 7 月 31 日
再審査期間	8 年

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、セララ錠 25 mg、同錠 50 mg 及び同錠 100 mg（以下、「本剤」）の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、予定症例数を 3,000 例、観察期間を 12 週間とし、平成 20 年 5 月から平成 24 年 4 月までの調査期間で中央登録方式にて実施され、国内 386 施設から 3,318 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 3,318 例から、計 152 例（契約違反・不備 56 例、信頼性確保の点で疑義が生じ得る施設の症例 40 例、再来院なし 39 例、登録違反 14 例、投与情報なし 3 例）を除外した 3,166 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 2.4%（75/3,166 例）であり、承認時までの国内外の臨床試験において本剤 25～400 mg/日を投与された症例での副作用発現率（26.7%（894/3,353 例））と比較して高くなかった。

本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、「代謝および栄養障害」0.79%（25/3,166 例）、「臨床検査」0.4%（11/3,166 例）、「神経系障害」0.3%（10/3,166 例）、「腎および尿路障害」0.3%（10/3,166 例）であった。本調査で発現した主な副作用は、高カリウム血症 20 例（0.6%）、浮動性めまい 7 例（0.2%）、腎機能障害 7 例（0.2%）、血中カリウム増加 6 例（0.2%）であり、承認時までの臨床試験と比較して副作用の種類及び発現傾向に大きな違いはなかった。なお、安全性解析除外症例 152 例のうち、安全性に関する情報が収集された 70 例においては、3 例に 3 件（高カリウム血症、腎機能障害及び血中クレアチニン増加）の副作用が認められた。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、BMI、高血圧症の重症度、肝機能障害の有

無、腎機能障害の有無、各既往歴（心不全、糖尿病、高アルドステロン血症）の有無、各合併症（心不全、糖尿病、高アルドステロン血症）の有無、合併症（心不全）のニューヨーク心臓協会による心機能分類（以下、「NYHA 心機能分類」）、投与開始前空腹時血糖、投与開始前 HbA1c、開始時投与量、血清カリウム値及びクレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」）が検討された結果、年齢、腎機能障害の有無、開始時投与量、血清カリウム値及び Ccr により副作用発現率に有意差が認められた。また、副作用発現率のリスク比が 2 以上であった背景因子は、腎機能障害の有無、合併症（心不全）の NYHA 心機能分類、開始時投与量、血清カリウム値及び Ccr であった。これらの背景因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

「65 歳以上」における副作用発現率は 2.9% (57/1,964 例) であり、「65 歳未満」における副作用発現率 1.5% (18/1,202 例) より高かった。「65 歳以上」で認められた主な副作用は、高カリウム血症 17 例、腎機能障害及び血中カリウム増加各 6 例、浮動性めまい及び発疹各 3 例であった。高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、本剤を投与した場合に高カリウム血症があらわれることがあることから、添付文書の「重要な基本的注意」において、頻回に血清カリウム値を観察する等、特に注意が必要である旨を注意喚起しており、また、本剤発売時より医療従事者向け資材「カリウム適正マネジメント」を医療機関に配布し、血清カリウム値のモニタリングの重要性について注意喚起を行っている。しかしながら、本調査において高齢者で最も多く認められた副作用は高カリウム血症であったことを踏まえ、平成 27 年 9 月に、本剤の適正使用に関する資材を医療機関に配布し、本剤の処方の際には、推定 CCr による腎機能の評価及び禁忌への該当性を確認するとともに、本剤の処方中は定期的な血清カリウム値のモニタリングを行うよう注意喚起を行った。腎機能障害「有」における副作用発現率は 4.7% (20/426 例) であり、腎機能障害「無」における副作用発現率 1.9% (52/2,697 例) より高かった。また、腎機能障害の重症度別の副作用発現率は、軽度で 5.0% (16/323 例)、中等度で 4.5% (4/88 例)、重度で 0% (0/11 例) であった。中等度以上の腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与は禁忌とされているが、本調査において、投与開始時点の血清クレアチニン値に基づき算出した Ccr が 50 mL/min 未満の症例又は医師により中等度以上の腎機能障害があるとされた症例が 470 例 (14.8%) 収集されたこと、並びに当該症例で発現した副作用（高カリウム血症 8 例、腎機能障害 4 例、血中カリウム増加 3 例等）及び血中カリウム値の測定状況（「2.1.3 重点調査項目」の項参照）を踏まえ、本剤の適正使用を徹底するために、上述のとおり、腎機能の評価及び血清カリウム値のモニタリングの重要性について注意喚起を行っており、現時点で更なる追加の安全対策は必要ないと考える。

合併症（心不全）の NYHA 心機能分類別の副作用発現率は、心不全の合併「無」 2.1% (56/2,631 例)、NYHA 心機能分類 I 度 2.5% (5/197 例)、NYHA 心機能分類 II 度 5.0% (10/199 例) であった。なお、NYHA 心機能分類 III 度 (56 例) 又は IV 度 (13 例) の患者には副作用は認められなかった。NYHA 心機能分類 II 度の患者では、高カリウム血症の発現率が高い傾向が認められたが (3.0%、6/199 例)、副作用を発現した 10 例のうち、腎機能低下の要因となる可能性のある糖尿病の合併例が 1 例、腎機能の低下が認められた症例が 7 例、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（以下、「ARB」）又はアンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬併用例が 6 例認められたことを踏まえると、腎機能障害がリスクファクターとして影響した可能性、又は ARB や ACE 阻害薬等の併用薬の影響により血清カリウム値の上昇が認められた可能性が考えられ、腎機能障害を有する患者へ

の投与、及び ARB や ACE 阻害薬との併用については添付文書において既に注意喚起していることから、特段の対応は不要と判断した。

本剤投与開始時の投与量別の副作用発現率は、「50 mg 未満」で 2.1% (15/724 例)、「50 mg 以上 75 mg 未満」で 2.3% (53/2,358 例)、「100 mg 以上」で 9.0% (7/78 例) であり、「75 mg 以上 100 mg 未満」(6 例) では副作用は認められなかった。「100 mg 以上」の患者で重篤な副作用は認められていないこと、及び「75 mg 以上 100 mg 未満」の患者は少数例であったものの、当該患者で副作用は認められなかったことから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考えるが、今後も本剤の用法・用量に沿った適正使用の推進に努める。

本剤投与開始時の血清カリウム値別の副作用発現率は、「5.0 mEq/L 超」で 6.8% (4/59 例)、「3.5 mEq/L 超 5.0 mEq/L 以下」で 3.0% (60/1,991 例)、「3.5 mEq/L 以下」で 0.4% (1/239 例) であり、「5.0 mEq/L 超」の患者で副作用の発現率が高かった。なお、「5.0 mEq/L 超」の患者で発現した重篤な副作用(高カリウム血症及び血中カリウム増加が各 1 例)は、いずれも本剤投与中止後に回復が認められた。本剤投与開始時の血清カリウム値が 5.0 mEq/L 超の患者に対する投与は禁忌であることについて現場への周知を徹底するとともに、今後も、投与開始時の血清カリウム値が 5.0 mEq/L 超の患者に対する本剤の投与やその投与例における有害事象の発現に関する情報の収集に努め、必要に応じて新たな安全対策を検討する。

本剤投与開始時の Ccr 別の副作用発現率は、「30 mL/min 未満」で 6.9% (6/87 例)、「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」で 4.1% (14/345 例)、「50 mL/min 以上 80 mL/min 以下」で 2.5% (19/753 例)、「80 mL/min 以上」で 1.4% (12/851 例) であり、Ccr が低いほど副作用発現率は高くなる傾向が認められた。中等度以上の腎機能障害(Ccr 50 mL/min 未満)を有する患者に対する本剤の投与は禁忌とされているが、本調査において、禁忌に該当すると思われる症例への本剤の投与が 470 例で認められたことを踏まえ、上述のとおり、平成 27 年 9 月に、本剤の適正使用に関する資材を医療機関に配布し、本剤の処方の際には、推定 Ccr による腎機能の評価及び禁忌への該当性を確認するとともに、本剤の処方中は血清カリウム値のモニタリングを行うよう注意喚起を行った。

2-1-3 重点調査項目

本調査では以下の 7 項目が重点調査項目とされ、申請者は以下のように説明した。

(1) 高カリウム血症発現の有無

本調査における高カリウム血症の発現率は 0.6% (20/3,166 例)、血中カリウム増加の発現率は 0.2% (6/3,166 例) であった。重篤な高カリウム血症又は血中カリウム増加は 11 例で認められ、高カリウム血症が認められた症例のうち 2 例の転帰は不明であったものの、他の症例はすべて回復又は軽快であった。

高カリウム血症又は血中カリウム増加を発現した 26 例のうち、本剤投与開始前に血清カリウム値が測定された症例は 25 例、投与開始後に 2 回以上血清カリウム値が測定された症例は 21 例、1 回のみ測定された症例は 5 例であり、一部の症例では血清カリウム値のモニタリングが十分ではないと考えられた。添付文書の「重要な基本的注意」に記載しているとおり、本剤投与中は血清カリウム値の定期的な観察を行う必要があることから、本調査結果を踏まえ、上述のとおり、平成 27 年 9 月に医療従事者向け資材を配布し、血清カリウム値のモニタリング等の重要性につい

て注意喚起を行っており、現時点で更なる追加の安全対策は必要ないと考える。

(2) 肝機能異常 (ALT 上昇/AST 上昇等) の発現・増悪の有無

本調査における肝胆道系障害に関連する副作用の発現率は 0.06% (2/3,166 例) であり、その内訳は肝機能異常及び肝障害各 1 例であった。肝胆道系障害に関連する副作用の発現率は高くなかったこと、及び定期的な肝機能検査値の確認が必要であることを添付文書の「重要な基本的注意」において注意喚起していることから、現時点でさらなる注意喚起は不要と判断した。

(3) 他の降圧薬併用時の安全性

本剤の投与開始時点で他の降圧薬を併用していた患者における副作用発現率は 2.6% (61/2,355 例) であった。併用された降圧薬別の副作用発現率は、カルシウム拮抗薬 2.6% (40/1,551 例)、 α 遮断薬 2.6% (11/416 例)、 β 遮断薬 3.0% (16/535 例)、直接的レニン阻害薬 0% (0/13 例)、ACE 阻害薬 2.6% (7/268 例)、ARB 2.9% (42/1,476 例)、サイアザイド系利尿薬 1.3% (4/305 例) 及びループ利尿薬 3.1% (11/355 例) であり、併用された降圧薬の種類によらず副作用の発現率に顕著な差は認められなかった。

過度の降圧と考えられる副作用として、低血圧 2 例、血圧低下 1 例が認められた。いずれも本剤又は本剤以外の降圧薬の減量又は中止により回復しており、過度の降圧と考えられる副作用の発現頻度は低かったことから、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

また、高カリウム血症及び血中カリウム増加は 22 例に 23 件認められた。併用していた降圧薬別では、「併用注意」とされている ACE 阻害薬及び ARB、又は β 遮断薬の併用「有」の症例において高カリウム血症及び血中カリウム増加の発現率がやや高い傾向が認められたものの、その傾向は顕著ではなかった。なお、添付文書で「併用禁忌」とされているカリウム保持性利尿薬を本剤の投与開始時点で併用していた症例は 7 例収集され、1 例に重篤な血中カリウム増加が認められた (副作用発現率は 14.2%)。当該症例 (83 歳) では下肢浮腫のためカリウム保持性利尿薬が併用されていたが、本剤及びカリウム保持性利尿薬の投与中断が行われ、転帰は軽快であった。

以上の副作用の発現状況を踏まえ、現時点で新たな注意喚起は不要と判断したが、カリウム保持性利尿薬が併用禁忌であることについては、医療従事者向け資料を用いて、引き続き医療現場への周知を徹底する。

(4) 本剤 100 mg/日投与時の安全性

本剤 100 mg/日以上用量で少なくとも 1 日投与された患者における副作用発現率は 5.1% (8/158 例) であり、認められた副作用は、浮動性めまい、高カリウム血症、咽頭浮腫、血中尿素増加、下痢、光線過敏性反応、薬疹及び耳閉各 1 件であった。副作用が認められた 8 例のうち 7 例は投与開始時の用量が 100 mg であり、「用法・用量」に規定された開始用量 (50 mg/日) を超えていた。発現した副作用はいずれも非重篤であったこと、及び調査期間を通して 100 mg 超を投与された症例は認められなかったことを踏まえ、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

(5) 高齢者 (80 歳以上) における安全性

80 歳以上の患者における副作用発現率は 2.9% (17/582 例)、80 歳未満の患者の副作用発現率は 2.2% (58/2,584 例) であり、集団間に有意差はなかった。80 歳以上の患者で認められた主な副作用は、高カリウム血症 5 例、腎機能障害 3 例、悪心及び血中カリウム増加各 2 例であった。高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症が発現しやすいことも踏まえ、

医療従事者向け資材を配布し、血清カリウム値の観察の重要性について注意喚起を行った（「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項参照）。

(6) CYP3A4 を介する薬物併用時の安全性

CYP3A4 阻害薬を併用していた患者における副作用発現率は 3.8% (6/159 例) であり、CYP3A4 阻害薬を併用していない患者における副作用発現率 2.3% (69/3,007 例) と比較して高かった。CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起しており、さらなる注意喚起は不要と判断した。

(7) 血清コレステロール上昇の有無

血中コレステロール増加が 1 例に認められた。当該症例は投与開始から投与 71 日目に血中コレステロール増加が発現し、投与中止 29 日目に軽快した。投与開始時から中止されるまで本剤 50 mg/日が投与されていた。発現した副作用は非重篤であり、副作用としての集積数も少ないことから、血清コレステロール上昇について、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

以上より、申請者は、本剤の安全性に関して、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例から、調査対象外疾患 69 例を除いた 3,097 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、臨床効果判定及び血圧の推移により評価された。臨床効果は、2 段階 3 区分（有効、無効、判定不能）で評価され、「有効」と評価された症例が有効例、有効性解析対象症例全体における有効例の割合が有効率とされ、有効率は 88.2% (2,733/3,097 例) であった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は表 1 のとおりであり、申請者は以下のように説明した。収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤投与前と比較して投与 12 週時点ではそれぞれ 16.9 ± 18.96 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）及び 7.9 ± 11.88 mmHg 低下した。

承認時までの臨床試験 9 試験における本剤投与前からの血圧変化量（観察時点：投与 8～24 週）は収縮期血圧では $9.9 \sim 20.5$ mmHg の低下、拡張期血圧では $4.5 \sim 13.3$ mmHg の低下であり、本調査の結果と同程度又はやや大きい傾向が認められた。しかしながら、本調査と比較して血圧低下の程度が大きい傾向が認められた臨床試験については、本調査よりも高用量で本剤が投与されていたこと、他の降圧薬の併用状況が本調査と異なっていたこと等を踏まえると、本調査における有効性の結果に特段の問題はないと考える。

表 1：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

		投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	最終
収縮期血圧 (mmHg)	例数	2340	632	1216	1306	1327	2081
	平均値± 標準偏差	151.6± 19.61	140.2± 19.06	139.8± 17.28	137.5± 16.84	135.0± 15.57	135.9± 16.78
	例数	2340	632	1216	1306	1327	2081
拡張期血圧 (mmHg)	平均値± 標準偏差	84.9± 13.94	79.1± 13.20	79.1± 12.45	78.0± 12.32	76.8± 11.57	77.6± 12.02

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同様の背景因子が検討された。高血圧症の重症度、腎機能障害の有無及び Ccr により有効率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

高血圧症の重症度が「軽度」、「中等度」及び「重度」の患者における有効率は、それぞれ 87.1% (803/922 例)、90.1% (1,394/1,548 例) 及び 85.6% (338/395 例) であり、重症度が上がることに伴って有効率が低下する傾向は認められなかった。

腎機能障害「有」の患者における有効率は 84.5% (349/413 例) であり、腎機能障害「無」の患者における有効率 89.1% (2,353/2641 例) より低かったが、有意差が認められた原因を特定することはできなかった。

Ccr が「30 mL/min 未満」、「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」、「50 mL/min 以上 80 mL/min 以下」及び「80 mL/min 以上」の患者における有効率は、それぞれ 88.9% (72/81 例)、83.8% (274/327 例)、90.1% (663/736 例) 及び 88.9% (744/837 例) であった。Ccr により有効率に有意差が認められた原因を特定することはできなかったが、Ccr が低下することに伴って有効率が低下する傾向は認められなかった。

これらの背景因子のいずれの部分集団においても 80%以上の有効率が認められたことを踏まえると、有効性の観点から特記すべき事項はないと判断した。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で特段の対応は必要ないと考えると説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）が、使用成績調査として収集された症例より抽出された。なお、本調査において小児（15 歳未満）及び妊産婦に対する使用例はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性について以下のように説明した。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 1,964 例が収集された。65 歳以上の高齢者における安全性については、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおりである。

有効性解析対象として、1,913 例が収集された。有効率は、65 歳以上の患者で 88.4% (1,692/1,913 例)、65 歳未満の患者で 87.9% (1,041/1,184 例) であり、有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 426 例が収集され、有効性解析対象として 413 例が収集された。腎機能障害を有する患者における安全性及び有効性については、「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」及び「2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおりである。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 472 例が収集された。副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者で 2.5% (12/472 例)、肝機能障害「無」の患者で 2.3% (60/2,647 例) であり、有意差は認められなかった。肝機能障害の重症度別の副作用発現率は、軽度で 2.2% (9/405 例)、中等度で 4.3% (2/47 例)、重度で 16.7% (1/6 例) であった。重度の肝機能障害を有する患者への

本剤の投与は禁忌としており、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考えるが、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は禁忌であることについては、医療従事者向け資材を用いて、引き続き医療現場への周知を徹底する。

有効性解析対象として、461例が収集された。有効率は、肝機能障害「有」の患者で86.6% (399/461例)、肝機能障害「無」の患者で88.8% (2,300/2,590例)であり、有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）において、現時点で新たな対応が必要と考えられる事項はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は156例218件（自発報告134例191件、使用成績調査17例19件、その他（他剤の特定使用成績調査、医師主導臨床試験からの情報）5例8件）であり、申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は51例76件であり、転帰は回復49件、軽快14件、回復したが後遺症あり1件、不明10件、未回復2件であった。主な副作用は、高カリウム血症51件、血中カリウム増加12件であり、いずれの副作用も致命的な転帰に至るものではなかった。また、本調査結果を踏まえ、医療従事者向け資材を配布し、血清カリウム値のモニタリング等の重要性について注意喚起を行っていること等から、現時点で更なる注意喚起は不要と判断した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は105例142件であり、転帰は回復56件、軽快29件、回復したが後遺症あり2件、死亡3件、不明46件、未回復6件であった。転帰が死亡の1例（副作用は慢性腎臓病）は、87歳と高齢であること、並びに合併症及び併用被疑薬の影響が強いと考えられたことから、本剤との関連性は低いと判断した。主な副作用は、腎機能障害16例16件、急性腎不全6例6件、徐脈5例5件、薬物相互作用及び血中クレアチニン増加各4例4件であった。主な副作用（関連事象を含む）については、以下のように考える。

腎機能障害関連の副作用（32例34件）として、腎機能障害16例16件、急性腎不全6例6件、慢性腎臓病1例1件、腎不全1例1件、急性腎前性腎不全1例1件、腎障害1例1件、血中クレアチニン増加4例4件、血中尿素増加3例3件、腎機能検査異常1例1件が認められた。高齢の患者、合併症や併用薬等の複数の要因の影響も考えられた症例が多く、詳細情報が得られず本剤との関連性を特定できなかった症例もあったこと、経年的な報告件数に増加傾向は認められなかったこと、添付文書の「その他の副作用」の項において、BUN上昇及び血中クレアチニン上昇を既に記載していることから、現時点ではさらなる注意喚起は不要と判断した。

徐脈関連の副作用（9例9件）として、徐脈が5例5件、心停止、心肺停止、不整脈及び心拍数減少が各1例1件認められた。心停止及び心拍数の減少については、いずれも詳細情報が得られず本剤との関連性を特定できなかった。徐脈のうち1件は、複数の併用薬の関与も疑われる症例で、その他の症例も高カリウム血症が発現したことによる二次的な事象である可能性がある症例であり、本剤との直接的な関連性を示唆する症例の集積はなかったことから、新たな注意喚起は

不要と判断した。

横紋筋融解症関連の副作用（6例6件）として、横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各3例3件認められた。横紋筋融解症のうち2件は、本剤以外の要因（合併症、複数の薬剤の併用等）が影響した可能性も考えられる症例であり、その他の4件は詳細情報が得られず本剤との関連性を特定することはできなかったこと、添付文書の「その他の副作用」の項に筋痛及びCK（CPK）上昇を記載して注意喚起していることから、現時点ではさらなる注意喚起は不要と判断した。

再審査期間中に収集された、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は146例173件であった。主な副作用は血中カリウム減少11件、食欲減退8件、低カリウム血症5件であり、これらについて申請者は以下のように説明した。

血中カリウム減少11件及び低カリウム血症5件については、いずれも詳細情報が得られず本剤との関連性を特定できなかったことから、現時点では新たな対応は不要と判断した。

食欲減退8件については、詳細情報が得られていない症例が多く、本剤との関連性を特定できなかったことから、現時点では新たな対応は不要と判断した。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用によると考えられる副作用が15例33件収集され、内訳は、薬物相互作用14件、高カリウム血症5件、低ナトリウム血症、プロトロンビン時間国際標準比増加及び血中カリウム増加が各2件、意識変容状態、そう痒症、紅斑、薬効低下、増強的薬物相互作用、血圧低下、処置による低血圧及び熱射病が各1件であり、併用薬剤は、降圧薬として、ARB（配合剤を含む）6件、ACE阻害薬2件、カルシウム拮抗薬1件、他の薬剤として、ワルファリンカリウム（以下、「ワルファリン」）3件、アモキシシリン水和物、セボフルラン、フェンタニルクエン酸塩、ポリコナゾール、レミフェンタニル塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム及びタクロリムス水和物各1件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

本剤とACE阻害薬又はARBとの併用については、承認時より「相互作用」の項に「併用注意」として記載し、注意喚起を行っている。なお、本剤とACE阻害薬又はARBを併用投与した患者において、高カリウム血症又は血中カリウム増加が5例5件（併用薬：ARB4件、ACE阻害薬2件（両剤を併用1件含む））認められたが、転帰はいずれも回復であった。降圧作用を有する薬剤との相互作用として収集された副作用のうち、予測できない事象は低ナトリウム血症2例2件、意識変容状態、血圧低下及び熱射病各1例1件であった。低ナトリウム血症を発症した2例のうち、オルメサルタンメドキシミルとの併用時に低ナトリウム血症を発現した症例については、患者背景や本剤及び併用被疑薬（相互作用薬）の投与状況等の詳細な情報が入手できず、本剤との関連性及び相互作用については特定できなかった。他の1例は、ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド配合剤を投与中に本剤の追加投与を開始し、5日後、熱射病発症時に低ナトリウム血症を発現した症例であったが、熱射病による水中毒等の影響も考えられた。

ワルファリンとの併用時に副作用が認められた3例については、患者背景や本剤の投与状況等

の詳細な情報が入手できず、本剤との関連性及び相互作用について特定できなかった。その他の併用薬剤については、集積数が少なく、詳細情報が十分でないために相互作用との関連性を特定できないことから、現時点で特別な対応は不要と判断した。

以上より、申請者は、現時点では「使用上の注意」の改訂等を行う必要はないと考えるが、今後も相互作用に関する情報に留意して安全性の確保に努める旨を説明し、機構はこれを了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収・出荷停止等の重大な措置はとられていない。

平成 27 年 7 月現在、本剤は日本以外に 64 カ国で承認され、49 カ国で販売されている。再審査期間中に機構に報告された海外での措置報告は 7 報であり、申請者は以下のように説明した。

1 及び 2 報目は、それぞれ米国及びカナダにおけるエプレレノン製剤の回収措置に関する報告であり、回収理由はいずれも GMP 不適合のためであった。回収された製剤はいずれも日本に輸入されていない製剤であり、国内流通品への影響はないことから、特別な対応は不要と判断した。

3 報目は、米国食品医薬品局 (FDA) が米国ファイザー社に対して、副作用報告の不備 (未報告、報告遅延) 等の市販後の有害事象報告の取扱いについて Warning letter を発出したとの報告であった。米国における報告プロセスに係る指摘であり、国内症例報告に対する影響はないことから、特別な対応は不要と判断した。

4 報目は、欧州の製品概要の改訂情報が Periodic Safety Update Report (PSUR) に掲載されたとの報告であり、当該改訂は、欧州において NYHA 心機能分類 II 度の心不全患者への適応追加と併せて行われた。主な改訂内容は、心不全患者を対象とした臨床試験 (EMPHASIS-HF 試験) のデータに基づき、本剤の投与を禁忌とする対象患者が中等度～重度の腎機能障害患者から重度の腎機能障害患者に変更され、Ccr 50 mL/分未満の患者等に対する用法・用量に関する注意が追記されたこと、ACE 阻害薬及び ARB と本剤の 3 剤併用は禁忌である旨並びに ACE 阻害薬もしくは ARB 又は両薬剤と本剤の併用は、高カリウム血症のリスクを高める可能性がある旨が追記されたこと、副作用の項に、感染、甲状腺機能低下症等の 11 事象が追記されたことである。なお、ACE 阻害薬及び ARB と本剤の 3 剤併用については、欧州で慢性心不全に関する本剤の適応追加を行った当時の欧州心臓病学会によるガイドライン (Eur Heart J. 2008; 29: 2388-442) において禁忌である旨記載されていたことを踏まえ、欧州の製品概要においても禁忌と設定されたが、その後、上記のガイドラインは改訂され、最新の欧州心臓病学会によるガイドライン (Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129-200) 及び米国の心不全管理ガイドラインともに 3 剤併用投与を禁忌とする旨の記載はない。本邦の添付文書では、中等度以上の腎機能障害患者 (Ccr 50 mL/分未満) への投与は禁忌であり、軽度の腎機能障害のある患者は「慎重投与」としていること、ACE 阻害薬及び ARB は「相互作用」の「併用注意」に設定しており、「重要な基本的注意」の項において血清カリウム値を定期的に観察する旨を注意喚起していること、並びに追記された 11 事象のうち、失神、感覚鈍麻、起立性低血圧、咳嗽、便秘、筋骨格痛及び血中ブドウ糖増加の 7 事象については「その他の副作用」の項に記載済みであり、その他の 4 事象 (感染、甲状腺機能低下症、胆嚢炎及び上皮増殖因子受容体減

少)については、国内において根拠となる症例の集積がないことから、いずれも現時点では新たな注意喚起は不要と判断した。

5 報目は、欧州において NYHA 心機能分類Ⅱ度の心不全患者への適応が承認されたことに関連して、本剤の企業中核データシート (CCDS) 及び米国添付文書が改訂され、ACE 阻害薬もしくは ARB 又は両薬剤と本剤の併用による高カリウム血症発現リスク増加の可能性に関する事項、並びに EMPHASIS-HF 試験のデータに基づき副作用 (感染、甲状腺機能低下症、失神、感覚鈍麻、便秘、胆嚢炎、筋骨格痛、上皮増殖因子受容体減少及び血中ブドウ糖増加の 9 事象) が追記されたとの報告である。いずれの改訂に関しても、4 報目で述べたとおり、現時点では新たな対応は不要と判断した。

6 報目は、EMPHASIS-HF 試験の結果に基づき本剤の CCDS が改訂されたとの報告であり、NYHA 心機能分類Ⅱ度の心不全患者への適応追加、用法・用量等の注意事項及び薬物動態の結果が追記された。また、腎機能障害を有する患者に対する注意喚起として、重度の腎機能障害 (Ccr が 30 mL/分未満) を有する患者への投与は禁忌であること、及び腎機能低下に伴い高カリウム血症発現リスクが増加するため定期的カリウム値をモニタリングすることが追記された。いずれの改訂に関しても、4 報目で述べたとおり、現時点では新たな対応は不要と判断した。

7 報目は、米国においてスピロラクトンの添付文書が改訂され、アジソン病又は他の高カリウム血症と関連する状態の患者とエプレレノンを併用している患者が禁忌に、スピロラクトンとの併用で重症な高カリウム血症を誘発するおそれのある薬剤としてアルドステロン阻害薬が警告に追記されたとの報告である。本邦の添付文書では、スピロラクトンを「併用禁忌」の項に記載済みであることから、さらなる注意喚起は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 1 報であり、申請者は以下のように説明した。

4~16 歳の小児の高血圧症患者 304 例を対象に、本剤の投与量別 (25 mg を 1 日 1 回、25 mg を 1 日 2 回、50 mg を 1 日 2 回の 3 群) に無作為に割り付けて 6 週間投与 (フェーズ A) 後、本剤継続投与群とプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けて 4 週間投与した (フェーズ B)。その結果、フェーズ A では用量依存的な血圧変化が認められず、フェーズ B ではプラセボ投与群と比較して本剤継続群で有意な降圧作用が示されなかった (フェーズ A で 50 mg を 1 日 2 回投与であった群の収縮期血圧は除く)。なお、安全性については、小児患者における本剤の忍容性は良好であった。本邦では、小児高血圧患者への本剤の適応はないことから、特段の対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1 (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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上