

-3.7±1.21、50mg 群-4.6±0.89、100mg 群-6.3±0.86、200mg 群-5.4±0.87 であり、010 試験での変化量が 50mg/日 1 日 1 回群と 100mg/日 1 日 1 回群で同程度であったものの、その他の試験成績も含めた全体の用量反応性の傾向は国内外で類似していた。また、血漿活性レニン濃度及び血清アルドステロン濃度の平均変化率 (%) は、403 試験で、プラセボ群 3.1 及び 10.8、50mg 群 25.8 及び 58.4、100mg 群 33.3 及び 54.6、200mg 群 53.8 及び 78.2 であり、010 試験で、プラセボ群 4.0 及び 15.6、50mg/日 1 日 1 回群 42.1 及び 55.5、100mg/日 1 日 1 回群 42.6 及び 84.3、400mg/日 1 日 1 回群 68.1 及び 173.4 であり、049 試験で、プラセボ群-12.5 及び 3.6、25mg 群 8.2 及び 38.9、50mg 群 23.9 及び 64.7、100mg 群 28.1 及び 72.8、200mg 群 42.4 及び 105.6 であり、用量増量に対する両者の反応性に明らかな国内外差はないと考えられた。従って、日本人における本薬の有効性及び安全性の評価において、海外臨床試験成績はある程度利用可能と考えられ、国内臨床試験結果と併せて評価できるものと判断した。

海外臨床試験成績については、アムロジピンの非劣性が検証できなかった臨床試験 (026 試験) 成績又は降圧効果を主要評価項目としていない臨床試験 (017、021 試験) 成績等も提出されているが、026 試験も含め、比較試験 5 試験 (016、019、020、022、026) において、本薬による一定の降圧効果は示したと判断し得る。エナラプリルを対照とした 016 試験では、エナラプリルの国内承認用量 (5~10mg/回/日) よりも高用量 (10~40mg/回/日) との比較がなされており、この試験は任意漸増法で実施されたため、厳密な比較は困難ではあるが、本薬 50mg の降圧効果 (SBP/DBP) は-16.6/-14.8 (n=85) であり、エナラプリル 10mg の降圧効果-17.4/-16.3 (n=72) とほぼ同等であった。

国内長期試験においては、80/104 例 (76.9%) が 352 日間以上投与され、65/104 例 (62.5%) では降圧薬の併用もされているが、降圧効果は概ね維持されており、本薬の有効性を示す成績と判断できる。

以上のように、機構は、本薬の降圧作用は示されていると判断した。

### (3) 用法・用量について

申請用法・用量は「通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 50mg を経口投与する。必要に応じ 100mg に増量するが、最大 1 日 200mg までとする。」であった。米国では平成 13 年に同じ用法・用量で承認申請を行ったが、申請時と異なる用法・用量で承認されたことを踏まえ、申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

降圧効果が不十分な場合に用量を漸増するデザインで実施した任意漸増法試験では 200mg/日の有用性が認められたと判断し、上記の用法・用量にて承認申請を行ったが、米国での審査では、100mg/日と比較して 200mg/日が必ずしも降圧効果が高いとは言えず、また、1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与を比較した唯一の試験である 010 試験の結果から、DBP 及び SBP の両方において 100mg/日 1 日 1 回投与よりも 100mg/日 1 日 2 回投与による降圧効果が高いとされ、さらに、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者 (021 試験) では 200mg まで強制増量した結果、高 K 血症の発現率が高かったと判断された。その結果、米国の承認用法・用量は「1 日 1 回 50mg で投与を開始し、必要に応じて 1 回 50mg 1 日 2 回まで増量する。」とされた。これらを踏まえ、本邦での用法・用量は、申請時の最大用量である 200mg を除き、「通常、成人には本薬 1 日 1 回 50~100mg を経口投与する。」とすることが妥当と考えた。

本薬の開始用量、最高用量及び1日投与回数について、機構は以下のように考える。

1) 開始用量について

049 試験ではトラフ時 DBP の平均変化量で 25mg/日とプラセボ群の間に有意差が認められなかった。403 試験（国内用量反応試験）ではトラフ時 DBP の平均変化量で本薬 50mg/日とプラセボ群の間に有意差が認められなかったが、トラフ時 SBP の平均変化量の絶対値は本薬 50mg/日でプラセボ群と比較し有意に大きかった。010 試験及び 049 試験（海外用量反応試験）において、プラセボに対し 50mg/日 1 日 1 回投与時の DBP 及び SBP（010 試験では 8 週後、049 試験では 12 週後）の平均変化量の絶対値は有意に大きかった。015 試験ではプラセボ効果が大きく、トラフ時 DBP 及び SBP の平均変化量で本薬 50mg/日とプラセボ群の間に有意差が認められなかったが、以上の試験結果から総合的に、50mg/日の効果は認められると判断し、また、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2004 において低用量からの開始が推奨されていることも踏まえ、機構は、本薬の開始用量として 1 日 1 回 50mg が適切と考える。

2) 最高用量について

403 試験（国内用量反応試験）で投与 8 週後のトラフ時 DBP の変化量（平均変化量(mmHg)±SE、以下同様）は 50mg 群-5.1±0.96、100mg 群-6.9±0.99 及び 200mg 群-7.5±0.96 であり、明確な 100mg/日から 200mg/日への増量効果はみられなかった。また、049 試験（海外用量反応試験）で投与 12 週後のトラフ時 DBP の変化量は 100mg 群-6.3±0.86 及び 200mg 群-5.4±0.87 であり、100mg/日から 200mg/日への増量の効果は認められなかった。

一方、安全性について、403 試験における有害事象発現率は 100mg 群 52.2%（24/46 例）、200mg 群 62.5%（30/48 例）であった。061 試験（国内長期投与試験）における本薬最終投与量 100mg 以下群及び 200mg 群の有害事象発現率は、87.5%（21/24 例）及び 91.3%（73/80 例）であった。項目別では、それぞれ高 K 血症 0%及び 2.5%、AST 上昇 4.2%及び 12.5%、ALT 上昇 4.2%及び 13.8%、 $\gamma$ -GTP 上昇 4.2%及び 16.3%、血中クレアチニン上昇 0%及び 3.8%等であった。

以上より、100mg/日 から 200mg/日への増量によりリスクは増大するが、効果の増強はないか、もしくは大きいものではないと考えられ、他剤との併用等の選択肢もあることから、機構は、本薬の最高用量を 100mg/日とすることが妥当と判断した。

3) 1 日 1 回投与について

申請者は、米国では 100mg/日投与時は 100mg/日 1 日 2 回投与が選択された理由について、010 試験の結果から、100mg/日 1 日 1 回投与よりも 100mg/日 1 日 2 回投与による効果が高いと判断されたためと説明した。

機構は以下のように考える。010 試験について、100mg/日 1 日 1 回投与及び 100mg/日 1 日 2 回投与群において、すべての有害事象は、28/49 例（57.1%）67 件及び 21/54 例（38.9%）55 件、因果関係の否定できない有害事象は、16/49 例（32.7%）25 件及び 10/54 例（18.5%）26 件に発現した。本薬で特に懸念のある、高 K 血症はそれぞれ 1/49 例（2.0%）及び 0/54 例、蛋白尿は 1/49 例（2.0%）及び 2/54 例（3.7%）、 $\gamma$ -GTP 上昇は 1/49 例（2.0%）及び 0/54 例、AST 上昇は 1/49 例（2.0%）及び 0/54 例、ALT 上昇は 1/49 例（2.0%）及び 0/54 例でみられ、低血圧関連の有害事象としては、めまい 2/49 例（4.1%）及び 1/54 例（1.9%）でみられた。010 試験で検討された例数の範囲内では、100mg/日 1 日 1 回投与及び 100mg/日 1 日 2 回投与の安全性に明らかな差異を見いだせなかった。機構は、国内臨床試験では 1 日 1 回投与しか検討されていないこと、010 試験の結果で主要評価項目であるトラフ時 DBP の変化量について、50 mg/日 1 日 1 回投与と 50mg/日 1 日 2 回投与

及び400mg/日1日1回投与と400mg/日1日2回投与の比較においては有意差を認めないこと、010試験の安全性データでは同一日用量を1日1回投与又は1日2回投与としても明らかな差が認められないこと、010試験を除く評価資料とした試験は1日1回投与で検討されていること、1日1回投与で実施された403試験で、設定された評価項目において有効性が示されていること、薬物動態と薬力学の観点からも1日1回投与は適切と判断できること（へ項2.「(1)用法・用量について」参照）から、1日1回投与が妥当と判断した。なお、100mg/日1日1回投与については、海外での市販後の使用経験はないため、市販後の早期に安全性に関する情報収集を行う必要があると考える。（ト項2.「(5)市販後調査について」参照）

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を適切に変更するよう求めた。

申請者は「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。」と変更した。

機構は、本薬の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (4) 安全性について

##### 1) 電解質異常について

###### ① 高K血症について

機構は、試験毎の高K血症発現頻度を以下のように算出した。国内において、血清K値が5.5mEq/L以上となった症例は、403試験では、50mg群2.1% (1/48例)、100mg群0% (0/46例)、061試験（長期投与、投与量：50~200mg）では8.8% (9/102例)であった。海外において、010試験では、50mg/日1日1回群0% (0/54例)、100mg/日1日1回群2.1% (1/48例)、049試験では、50mg群1.2% (1/84例)、100mg群3.4% (3/88例)、025試験（長期投与）では8.0% (46/577例)であった。7.0mEq/Lを超えた症例も認められた。用量反応試験の発現率からは、明らかな用量依存性は見いだせなかったが、作用機序からは本薬の増量に伴い、高K血症の発現率も上がる可能性が考えられた。

機構は、高K血症に対する注意喚起を求めた。

申請者は、以下のように回答した。高K血症の患者もしくは本薬投与開始時に血清K値が5.0mEq/Lを超えている患者を禁忌とし、用法及び用量に関連する使用上の注意に本薬の投与中に血清K値が5.0mEq/Lを超えた場合には増量は行わず、5.5mEq/Lを超えた場合は減量、6.0mEq/L以上の場合には投与を中止する旨記載し、重要な基本的注意に、高K血症があらわれることがあるので、血清K値を定期的に観察する旨、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ヵ月後に観察し、その後も定期的に観察する旨、及び軽度の腎機能障害のある患者、高齢者、高K血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、特に注意する旨記載する。なお、血清K値の検査時期については、海外における急性心筋梗塞後の心不全患者を対象にしたthe Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study（以下、EPHESUS試験）のデータベースの、本薬投与後2日以内には高K血症が起こる可能性が低く、45~90日以内に起こる頻度が最も高いとの情報より設定した。

機構は、EPHESUS試験の対象は急性心筋梗塞後の心不全患者であり、そのデータを高血圧症に当てはめることは必ずしも適切ではないと考えられるため、本薬を8週間以上投与した試験（403及び061試験）について検討した。血清K値が5.0mEq/L以上となった時点をイベント

とすると、投与開始2週間後から発現し、その後も発現していた。なお、臨床検査は、ほとんどの試験において投与後最初のK値測定が2週間後に設定されており、投与開始後2週間より前のデータに乏しいことから、投与開始後2週間以内にKが上昇する可能性は否定できない。

機構は、高K血症を発現しやすい要因について、人種、年齢、性別、合併症、併用薬等による検討を求めた。

申請者は、高K血症患者、腎機能障害患者、アルブミン尿を伴う糖尿病患者、肝機能障害患者並びにK製剤、K保持性利尿剤、イトラコナゾール、リトナビル、ネルフィナビル、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、シクロスポリン、タクロリムス、CYP3A4阻害剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用している患者は、高K血症が誘発される又は増悪するおそれがあるが、層別解析の結果では、いずれも本薬による高K血症発現の要因とはなっていない旨回答した。本薬による高K血症発現を助長するおそれがある主な因子については、以下のそれぞれの項で詳述する。

機構は、申請者が提示した注意喚起及びモニタリングの案については概ね妥当と考える。ただし、用法・用量に関連する使用上の注意には、本薬投与後血清K値が「5.5mEq/Lを超えた」患者については、本薬を中止すべき場合もあり得ることを踏まえた注意喚起も必要と考える。具体的な注意喚起等の詳細については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

## ② 低Na血症について

機構は、各試験で血清Na値が135mEq/Lを下回った症例数を呈示した上で低Na血症に関する適切な注意喚起について検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。403試験では、プラセボ群0% (0/50例)、本薬50mg群0% (0/48例)、100mg群2.2% (1/46例)及び200mg群2.1% (1/48例)、010試験では、プラセボ群0% (0/52例)、本薬50mg/日1日1回群0% (0/54例)、100mg/日1日1回群2.1% (1/48例)、400mg/日1日1回群7.4% (4/54例)及びスピロラクトン群0% (0/46例)、長期投与の061試験では2.0% (2/102例)、025試験では4.7% (27/577例)であった。015、017、021試験では、Na値が135mEq/L未満に低下した症例の発現率が10%以上の群(本薬投与群を含む)がみられた。Na値のベースラインからの平均変化量に用量依存性が認められ、有害事象として5例が報告されたが、4例は軽度であったこと等から、添付文書の「その他の副作用」の項に0.5%未満の副作用として低Na血症を記載することで注意喚起されていると考える。

機構は、本薬の薬理作用、血清Na値の平均変化量に用量依存性が認められること、他の利尿薬が併用され得ること及び低Na血症の臨床的重要性は高いこと等より、より明確な注意喚起を行うことが望ましいと考えるが、詳細については専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

## 2) 腎障害について

機構は、本薬を腎機能障害者に投与すること及び本薬により腎機能障害が生じる可能性について検討し、必要に応じ注意喚起するよう求めた。

申請者は、「CLcr50mL/分未満、もしくは血清クレアチニン値 男性2.0mg/dL、女性1.8mg/dLを超える場合」を禁忌とした理由を以下のように説明した。国内外の二重盲検比較試験(010、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、026、049及び403試験)において、血清K値が5.5mEq/Lを超えた症例数は、CLcr<50mL/分では、プラセボ群0/6例(0%)、本薬単

独群 6/33 例 (18.2%)、本薬併用群 3/9 例 (33.3%) であり、CLcr の低下により高 K 血症発現のリスクが大きくなる傾向がみられた。8 週間以上本薬を投与した評価資料の 16 試験 (010、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、025、026、049、403 及び 061 試験) で投与前の血清クレアチニン値が男性 2.0mg/dL、女性 1.8mg/dL を超える症例は 022 試験の 1 例のみであったことも踏まえ、これらの患者を米国の添付文書を参考に禁忌とした。また、CLcr の規定と血清クレアチニン値の規定については、いずれか厳しい基準を優先することが重要である。軽度腎機能障害患者 (CLcr50mL/分以上 100mL/分未満又は血清クレアチニン値 1.5mg/dL を超え 2.0mg/dL 以下 (男性) あるいは 1.3mg/dL を超え 1.8mg/dL 以下 (女性)) を慎重投与とした理由については、二重盲検比較試験 13 試験 (010、015、016、017、018、019、020、022、023、024、026、049 及び 403 試験) において、プラセボ群及び本薬群で血清 K 値が 5.5mEq/L を超えた症例数は、CLcr50mL/分未満では、0/6 例 (0%) 及び 0/27 例 (0%)、50~70mL/分では、0/35 例 (0%) 及び 9/199 例 (4.5%)、70~100mL/分では、3/121 例 (2.5%) 及び 28/766 例 (3.7%)、100mL/分超では、2/252 例 (0.8%) 及び 23/1421 例 (1.6%) であり、CLcr50mL/分以上 100mL/分未満の患者は、安全性を考慮して血清 K 値を定期的に観察することにより、投与可能である。アルブミン尿を伴う糖尿病患者に関しては、本薬の投与を原則禁忌とし、専門医が特に必要と判断した場合には血清 K 値等に注意して慎重に投与することとした。

本薬による腎機能障害について、国内外二重盲検比較試験 14 試験 (010、015、016、017、018、019、020、021、022、023、024、026、049 及び 403 試験) で、血清クレアチニン値が 2mg/dL を超えた症例の発現率は、プラセボ群 0.0% (0/352 例)、本薬単独群 0.4% (7/1685 例)、本薬と他の降圧薬併用群 0.8% (6/750 例)、他の降圧薬対照群 0.2% (3/1366 例) であったが固定用量試験において用量依存的な傾向は認められなかった。腎機能低下関連有害事象 (蛋白尿、BUN 上昇、CLcr 低下、血中クレアチニン上昇、急性腎不全、腎機能異常及び糸球体性腎機能異常) の発現率は、プラセボ群 0.9% (4/425 例)、本薬単独群 1.9% (36/1891 例)、本薬と他降圧薬併用群 1.6% (12/772 例)、他降圧薬対照群 1.3% (18/1422 例) であり、用量依存的な傾向は認められなかった。添付文書「4.副作用 (2) その他の副作用の項における 0.5%~1%未満の副作用」として BUN 上昇、「0.5%未満の副作用」として血中クレアチニン上昇及び蛋白尿を記載することで十分である。

機構は、CLcr50mL/分未満の患者を禁忌とすることは妥当であり、軽度の腎機能障害者を慎重投与とすることも妥当と考える。その一方で、固定用量で実施された試験で申請用量の群に実際に組み入れられた患者の血清クレアチニン値は 1.5mg/dL 以下であり、評価資料 16 試験で 1.5mg/dL を超える症例は 24 例で、そのうち血清 K 値が 5.5mEq/L を超えた症例はプラセボ群 0/1 例、本薬単独群 3/9 例 (33.3%)、本薬併用群 2/7 (28.6%) であったことから、血清クレアチニン値 1.5mg/dL を超える患者についても禁忌とすることが妥当と考えるが、この点については、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

機構は、アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病高血圧症患者を対象とした 021 試験で、血清 K 値上昇 (>5.5mEq/L) が本薬 200mg 単独投与群で 32.3% (30/93 例)、本薬 200mg とエナラプリル 10mg 併用群で 37.9% (33/87 例) に認められたこと、高 K 血症の重大性を考慮すると、アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病高血圧症患者は、米国同様に禁忌とすることが望ましいと考える。

さらに、本薬の作用機序並びに高 K 血症及び低 Na 血症の発現頻度が高いことを踏まえると、本薬投与中のすべての患者に対して、電解質と密接に関連した腎機能について定期的にモニタ

リングし、腎機能悪化時には本薬の中止も検討するよう注意喚起することが望ましいと考える。以上の腎機能に関連する注意喚起等については、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### 3) 肝障害について

機構は、本薬による肝機能障害及び肝機能障害患者に対する本薬投与について、臨床試験成績を踏まえた上で、適切に注意喚起するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。国内試験全体では、有害事象として ALT 上昇が 8% (19/247 例) にみられた。403 試験で、ALT 50U/L 以上の発現率は、プラセボ群 4.0% (2/50 例)、本薬 50mg 群 14.6% (7/48 例)、100mg 群 6.5% (3/46 例)、200mg 群 33.3% (16/48 例) であり、100U/L 以上も 200mg 群で 1 例認められた。061 試験 (長期試験) で、AST 50U/L 以上は 16.7% (17/102 例)、100U/L 以上は 1.0% (1/102 例)、ALT 50U/L 以上は 26.5% (27/102 例)、100U/L 以上は 6.9% (7/102 例) 認められた。海外 025 試験では、AST 50U/L 以上は 5.0% (29/576 例)、100U/L 以上は 0.7% (4/576 例)、ALT 50U/L 以上は 15.1% (87/576 例)、100U/L 以上は 1.4% (8/576 例) 認められた。国内外の長期試験における AST 又は ALT 50U/L 以上の肝酵素上昇の有害事象発現率に差異が認められた明確な理由は不明である。添付文書の重要な基本的注意には、肝機能異常がみられることがあるので、肝機能検査を定期的に行う旨注意喚起する。

肝機能障害者に対する投与については、012 試験にて中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類クラス B) の本薬反復投与後の AUC は、健康成人の約 1.4 倍の高値を示し、肝機能障害者の 3/18 例に、両下腿瘻直が認められたことから、重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当) の患者を禁忌とし、軽度～中等症の肝機能障害患者のある患者を慎重投与とした上で、重要な基本的注意として、軽度～中等度の肝機能障害のある患者では、高 K 血症等の電解質異常が発現するおそれがあるので、定期的に観察する旨注意喚起した。なお、012 試験では、血清 K 値が 5.5mEq/L を超えた症例はみられなかった。

機構は、肝機能障害の発現についての国内外差については、人種差の可能性も考えられ、肝機能検査を定期的に行う旨の注意喚起は妥当と考える。検査の時期に関し、403 試験、061 試験では、投与開始 2 週間後以降、ALT 上昇が発現し、その後も発現していた。なお、肝酵素を含む臨床検査は、ほとんどの試験において投与開始 2～4 週間後以降に設定されていたことに留意する必要もあり、血清 K 値については、投与開始 1 週間後と 1 ヶ月後に観察する旨、重要な基本的注意において注意喚起していること、053 試験において健康成人で反復投与 1 週間後に AST 200U/L、ALT 523U/L まで上昇している症例があることを踏まえると、血清 K 値と同時に肝機能関連の血液検査を実施し、その後も定期的に検査することが望ましいと考える。また、肝機能障害患者に対する投与に関し、投与経験がない重度の肝機能障害患者について、本薬の代謝経路を考慮して禁忌とすることは妥当と考えた。軽度～中等度の肝機能障害患者について、重要な基本的注意の高 K 血症等の電解質異常が発現するおそれがあるので、定期的に観察する旨の記載は、正常肝機能患者にも当てはまり、軽度～中等度の肝機能障害では更に高頻度に電解質異常等の副作用が生じる懸念があることを記載すべきと考える。肝機能障害にかかる注意喚起については、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### 4) 高コレステロール血症

機構は、本薬により血清コレステロールが上昇する可能性について見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。非臨床試験の結果、本薬による肝臓でのコレステロール合成亢進に起因した血清コレステロール値の増加が認められた。固定用量試験（010、015、049及び403試験）での高コレステロール血症発現率は、プラセボ群0%（0/244例）、本薬50mg群1.7%（5/294例）、100mg群1.3%（3/239例）であった。本薬の投与により血清コレステロール値が上昇する可能性はあるが、臨床試験で認められた血清コレステロール値の変化は軽微であり、有害事象としての高コレステロール血症発現頻度に用量依存性は認められず、注意喚起は行わない。

機構は、非臨床試験及び臨床試験共に本薬が血清コレステロール値を上昇させる可能性が認められる成績であること及び動脈硬化のリスクファクターである高血圧症の患者に長期間投与されることを踏まえると、高コレステロール血症に関する注意喚起及び市販後の情報収集が必要と考えるが、専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

#### 5) 低血圧・過度の降圧について

機構は、本薬による過度の降圧に関する注意喚起について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。固定用量試験の本薬50及び100mg単独投与による低血圧関連有害事象の発現率は、2.7%（8/294例）及び3.3%（8/239例）であり、プラセボ2.5%（6/244例）と同程度であった。β遮断薬併用に関して、024試験における低血圧関連有害事象（めまい、眩暈及び失神）発現率は本薬併用2.9%（2/69例）、β遮断薬単独投与3.0%（2/66例）であった。エナラプリル併用に関して、017試験及び021試験におけるめまいの発現頻度は、本薬併用5.8%（9/154例）であり、本薬1.3%（2/157例）に比べ有意に高かった。他の降圧薬併用により低血圧及び過度の降圧のリスクは高まる可能性があるが、起立性低血圧又は低血圧の発現率は本薬単独投与群と他の降圧薬との併用群で同程度であること等から、他の降圧薬との併用に関して特に注意喚起を行う必要性は少ないと考える。

機構は、以下のように考える。HCTZ併用の015試験では、めまいは、本薬50mg単独群0%（0/49例）であったが、HCTZ25mg併用群9.8%（5/51例）であった。ACE阻害薬又はARB併用の023試験では、めまいは、ACE阻害薬単独群1.1%（1/90例）、本薬/ACE阻害薬併用群5.7%（5/87例）、ARB単独群1.2%（1/81例）、本薬/ARB併用群2.4%（2/83例）であった。類薬のスピロラクトンでは、他の降圧薬を併用注意薬と位置付け、「降圧作用を増強することがあるので、用量を調節するなど注意する」と注意喚起していることも考慮し、降圧薬の併用により降圧作用が増強する可能性が否めない本薬についても、同様の注意喚起をすべきと考えるが、詳細については、専門協議における議論を踏まえて最終的に決定したい。

#### 6) 性ホルモン関連有害事象について

機構は、臨床試験における性ホルモン関連の有害事象について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。010試験にて、女性の乳房痛がスピロラクトン100mg/日1日2回群1例（8%）、プラセボ群1例（5%）、インポテンスが本薬50mg/日1日1回群、400mg/日1日1回群、50mg/日1日2回群及びプラセボ群の各1例（3%）、乳房充血、男性乳房痛及び月経中間期出血がスピロラクトン100mg/日1日2回群に各1例（8%）、月経異常が本薬