

100mg 1日1回群1例(5%)で認められた。018試験では、本薬100~300mg群及びスピロノラクトン75~225mg群に女性型乳房は2例(4.5%)及び11例(21.2%)、インポテンスは0例及び3例(5.8%)、性欲減退は1例(2.3%)及び1例(1.9%)、女性乳房痛は0例及び4例(21.1%)、月経困難は1例(3.8%)及び0例、月経異常は0例及び2例(10.5%)みられた。以上のように、スピロノラクトン投与群の方が本薬投与群より性ホルモン関連の有害事象が多く認められた。

機構は、010試験は少数例での検討であり、018試験の対象は原発性アルドステロン症であり、試験開始前30日以前についてはスピロノラクトン投与の有無についての規定が無いこと等から、性ホルモン関連の副作用については、市販後に更なる情報収集が必要と考える。

7) ACE阻害薬及びARBとの併用について

機構は、類薬であるスピロノラクトンに関する、Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES試験：N Engl J Med 1999;341:709-17)の公表以降、ACE阻害薬の治療を受けている患者でのスピロノラクトンの処方率及び高K血症に関連する疾患の罹患率・死亡率が急増したとの報告(N Engl J Med 2004;351:543-51)も踏まえて、ACE阻害薬及びARBとの併用時の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。本薬とACE阻害薬又はARBの併用により血清K値が上昇する可能性はあるものの、これらの薬剤を併用注意とし、血清K値を定期的に観察するなど十分に注意喚起することにより、高K血症発現のリスクは抑えられる。

機構は、本薬とACE阻害薬、ARBとの併用が行われた各試験における血清K値5.0mEq/L以上及び6.0mEq/L以上の頻度はそれぞれ、017試験では、本薬50~200mg群で56.5%(35/62例)及び11.3%(7/62例)、エナラプリル10~40mg群で32.4%(23/71例)及び2.8%(2/71例)、本薬/エナラプリル併用群で43.1%(28/65例)及び4.6%(3/65例)、021試験では、本薬50~200mg群で76.4%(68/89例)及び9.0%(8/89例)、エナラプリル10~40mg群で51.8%(43/83例)及び2.4%(2/83例)、本薬/エナラプリル併用群で85.1%(74/87例)及び9.2%(8/87例)、023試験では、ACE阻害薬単独群で27%(24/89例)及び0%(0/89例)、本薬/ACE阻害薬併用群で31.0%(26/84例)及び0%(0/84例)、ARB単独群で16.0%(13/81例)及び0%(0/81例)、本薬/ARB併用群では26.8%(22/82例)及び0%(0/82例)であったことから、本薬とACE阻害薬及びARBとの併用には血清K値上昇のリスクがあると考えられ、これらの併用に関する注意喚起については、専門協議における議論も踏まえ更に検討したい。(低血圧関連の副作用に関しては、ト項2.(4)「5)低血圧・過度の降圧について」参照)。

8) 甲状腺への影響について

機構は、臨床試験における甲状腺関連の副作用から注意喚起の必要性等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。甲状腺関連臨床検査は、010試験ではT4、TSH、049試験ではT4、TSH、トリヨードサイロニン摂取率、017試験ではTSHが測定され、いずれの試験、項目についても本薬による基準値逸脱例の割合はプラセボもしくは対照薬と同程度であった。本薬投与群で認められた甲状腺関連の有害事象は、025試験の7例(甲状腺腫5/586例(0.9%)、甲状腺機能低下(症)2/586例(0.3%)、甲状腺機能亢進症1/586例(0.2%)、甲状腺疾患1/586

例 (0.2%) : 重複あり) 及び 021 試験の甲状腺腫 1 例/87 (1.1%) であった。臨床試験において本剤の TSH、甲状腺ホルモンもしくは甲状腺への影響は示唆されなかったことから、本薬の臨床使用において TSH、甲状腺ホルモンのモニタリングは必要ないと考えた。

機構は、回答を了承した。

9) 高齢者への投与

申請者は、028 試験において、高齢者及び非高齢者における本薬 100mg 投与後の血漿中本薬濃度の AUC は 15,200 及び 11,300ng・h/mL と両群間で有意差が認められたが、1.4 倍であることから、臨床用量範囲における高齢者への投与について安全性に問題はないと説明した。

機構は、臨床面からも高齢者に対する本薬投与についての考察が必要と考え、65 歳以上及び 65 歳未満の患者における降圧効果について、比較するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 403 試験及び海外固定用量試験 (010、015 及び 049 試験の併合) における降圧効果を年齢で層別した (下表)。

年齢区分	投与量	例数	SBPの平均変化量±SE	DBPの平均変化量±SE
65歳以上	50 mg	9	-14 ±5.24	-5.1 ±1.87
	100 mg	5	-7.8 ±3.54	-5 ±3.13
65歳未満	50 mg	39	-4.9 ±2.19	-4.8 ±1.18
	100 mg	41	-10.6 ±1.86	-7 ±0.99

年齢区分	投与量	例数	SBPの平均変化量±SE	DBPの平均変化量±SE
65歳以上	50 mg	60	-12.7 ±2.04	-9.0 ±1.14
	100 mg	17	-8.5 ±4.39	-5.5 ±2.26
65歳未満	50 mg	281	-9.0 ±0.84	-6.1 ±0.48
	100 mg	172	-10.4 ±1.17	-6.4 ±0.65

低血圧関連の有害事象に関し、評価資料 16 試験 (403、010、049、016、019、020、022、026、015、023、024、017、021、061、025 及び 018) を併合して検討した。65 歳未満及び 65 歳以上で、それぞれ低血圧は 0.3% (9/2625 例) 及び 0.5% (4/728 例)、起立性低血圧は 0.5% (12/2625 例) 及び 0.3% (2/728 例)、めまいは 4.3% (114/2625 例) 及び 4.4% (32/728 例)、眩暈は 0.5% (13/2625 例)、0.5% (4/728 例) に発現した。これらの結果から、65 歳未満及び 65 歳以上で、用量調整を必要とするほどの降圧効果の差はない。

機構は、高齢者における潜在的な腎機能低下は十分に考慮する必要があると考える。16 試験を併合した時の本薬投与群の 65 歳以上及び 65 歳未満の患者における高 K 血症発現率は 4.4% (32/728 例) 及び 1.3% (35/2625 例) 血清クレアチニン増加の発現率は、1.5% (11/728 例) 及び 0.5% (12/2625 例) であり、高齢者における腎機能関連有害事象発現率は、若年者より高い傾向がみられた。なお、年齢別及び CLCr 別有害事象発現率は、65 歳以上では、50mL/min 未満及び 50mL/min 以上のそれぞれで、高 K 血症 5.0% (2/40 例) 及び 4.4% (30/688 例)、血清クレアチニン増加 2.5% (1/40 例) 及び 1.5% (10/688 例)、65 歳未満では、高 K 血症 15.4% (2/13 例) 及び 1.3% (33/2611 例)、血清クレアチニン増加 15.4% (2/13 例) 及び 0.4% (10/2611 例) であり、年齢によらず腎機能に関する注意喚起は重要であり、高齢者について、一般的に腎機

能が低下していることが多く、高 K 血症があらわれやすいので、血清 K 値を定期的に観察するよう注意喚起することは妥当と判断した。また、臨床試験における高齢者の症例数は少数であることから、市販後に、高齢者に対する投与時の情報を収集する必要があると考える。

(5) 市販後調査について

機構は、高 K 血症は、添付文書（案）に「重大な副作用」として記載されているものであり、腎機能及び併用薬等の情報提供も含め市販後の使用実態下における情報収集が必要と判断する。また、肝機能障害に関しても、国内長期投与試験で高率で発現し、重篤な肝機能障害も発現していることから市販後に適切に情報収集する必要があると考える。特に、100mg 1日1回投与については、海外での使用経験も少なく、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。更に、臨床試験での使用経験が少ない高齢者における有害事象の傾向を把握するための情報収集も必要と考える。市販後調査の詳細に関しては、専門協議における議論も踏まえ、更に検討したい。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、一部の症例において、併用薬及びその併用理由の未記載、体温・血圧・ECG の欠測、治験開始後の症例登録、中止基準例の取扱い不遵守、治験薬の被包への予定される効能・効果（高血圧症）の記載等が認められたが、大きな GCP 違反は認められず、承認申請資料に基づき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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（資料へ-1、へ-2、ト-1、ト-2（以上、国内治験）、及びト-4、ト-7（以上、海外治験））に対して国内及び海外 GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の医療機関において併用薬及びその併用理由の未記載、治験開始後の症例登録、中止基準症例の取扱い不遵守等（以上、治験実施医療機関）、及びこれらの事項に対する治験依頼者のモニタリング手順書の及び監査手順書の不遵守による未確認等（以上、治験依頼者）が認められた。また、国内治験実施施設において、治験薬の被包への予定される効能・効果の記載（以上、治験依頼者）が認められた。しかし、重大な問題はないことから、承認申請資料に基づき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。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料から、本薬の降圧効果は示されていると判断する。安全性に関して、本薬投与時には、血清 K 上昇等の電解質異常及び肝機能障害の発現等に特に注意が必要と考えるが、提出された試験成績等から、患者選択及び血液検査等を適切に実施すれば、本薬の有用性は期待できるものと判断した。なお、市販後には、高齢者における安全性も含め、更なる情報収集が必要と考える。本薬使用の条件、必要な注意喚起、市販後の情報収集の内容等に関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 19 年 4 月 12 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① レスコレブ錠 25mg、② 同 50mg、③ 同 100mg (① セララ錠 25mg、② 同 50mg、
③ 同 100mg に変更予定)
- [一 般 名] エブレレノン
- [申 請 者] ファルマシア株式会社 (現、ファイザー株式会社)
- [申請年月日] ① 平成 15 年 2 月 19 日、②、③ 平成 14 年 5 月 9 日 (医薬品輸入承認申請)

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 臨床的位置付けについて

専門委員から、本薬は海外では降圧以外の目的で使用されることが多く、降圧薬としてのエビデンスは豊富とは言えず、降圧効果も類薬と比較して強いとは言い難いため、本態性高血圧に対する第一選択薬とはならず、ACE 阻害薬及び ARB を使用してもアルドステロンが高い患者、ループ利尿薬又はサイアザイド系利尿薬により低 K 血症が懸念される患者等が本薬の対象と考えられるとの意見、本薬に関する海外のエビデンスより、国内でも類薬のスピロラク톤の代わりに心不全を合併する高血圧患者に使用される可能性が高いのではないかとの意見等が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、心不全を合併した高血圧症に本薬が投与された場合の注意事項についてそれぞれ情報提供すべきか否か検討した上で添付文書 (案) を整理するよう求めた。

申請者は、提出した添付文書 (案) では、心筋梗塞後心不全患者への注意喚起を含む Core Data Sheet に基づいて厳格な注意喚起を行っており、心不全を合併した高血圧症に追加すべき事項はないと回答した。

機構は、回答を了承した。

(2) 用法・用量について

専門委員から、本薬の増量に対する反応性等、国内外の臨床試験成績は類似しているとの機構の考えは支持するが、結果的に比較的高用量が投与された長期投与試験成績も踏まえて日本人における至適用量を検討すべきとの意見、降圧効果としては弱い可能性はあるが、本薬は他の降圧薬と併用されることが予想されるため、通常開始用量 50mg/日、最高用量 100mg/日の 1 日 1 回投与で問題はないとの意見、CYP3A4 阻害薬との併用時の減量は妥当との意見等が出された。また、1 日 1 回と 2 回投与で降圧効果は大きく異ならないので、いずれも選択可能と考えられるとの意見も出されたが、臨床試験成績より、用法・用量として、通常 1 日 1 回 50mg から投与を開始し、効果不十分な場合 100mg まで増量できるよう規定することが妥当との機構の判断を支持する意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、用法・用量を「通常、成人にはエブレレノンとして 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。」とするよう求め、

申請者は、用法・用量を変更する旨回答した。

(3) 安全性に関する情報の提供等について

本薬の対象が高血圧症であることを考慮し、血清K上昇による減量や投与中止の基準は申請者の案より厳しくした方がよいとの意見、高K血症が発現しやすいと考えられる患者も含め、投与開始後の血清K値の測定時期及び頻度は、実施可能性、高K血症発現時期等も考慮して明記すべきとの意見、定期的な血清K値の測定は必要だが、その時期を細かく規定するのは腎機能低下患者等、高K血症が発現しやすいと考えられる患者のみでよいのではないかとの意見が出された。腎機能低下時の用量に関しては、腎機能により投与量を調節することは妥当であるが、腎機能低下患者に対する投与に関する注意喚起に用いる血清クレアチニン値は、国内の臨床検査の実態に合わせたものにする必要があるとの意見が出された。また、本薬は他の降圧薬と併用される可能性が高く、また、アルブミン尿を伴う糖尿病患者にはレニン・アンジオテンシン系抑制薬が投与されることが多いと考えられ、本薬との併用により高K血症のリスクがさらに高くなることから、高血圧症が対象であることも踏まえ、安全性確保の観点から禁忌とするのが妥当との意見、現時点では、肝機能低下患者に対する投与に関する注意喚起は提示された案が妥当と考える意見、低Na血症に対する注意喚起も重要な基本的注意とする必要があるとの意見等が出された。

これらの議論を踏まえ、機構は、国内の臨床現場の状況、予想される合併症や併用薬も考慮し、本薬が降圧薬であることを踏まえ、禁忌、血清K値及び腎機能のモニタリング法とそれらによる投与量調節に関する記載、肝機能のモニタリング法、肝機能低下患者における注意事項、過度の降圧に対する注意喚起等、添付文書（案）を整備するよう求めた。

申請者は、機構の指摘に沿って、禁忌、用法・用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、相互作用等の項を整備した。

機構は、申請者の対応は妥当と判断した。

(4) 市販後の情報収集について

専門委員から、安全性に関する懸念事項について、調査目的を明確化すべきとの意見、高齢者では、腎機能の低下による電解質異常が起りやすいため、注意して情報収集すべきとの意見、併用薬及び合併症（特に腎及び心臓関連）についても情報収集すべきとの意見等が出された。機構は、これらの意見等を踏まえ、患者背景、100mg/日1日1回投与時の安全性、高齢者における安全性、合併症及び併用薬別の安全性、腎機能及び併用薬とそれらが血清K値に及ぼす影響等を調査可能な市販後の調査計画骨子（案）を提出するよう求めた。

申請者は、機構からの指摘事項について調査可能であるとする、投与開始日からの観察期間12週間、症例数3,000例の中央登録方式の製造販売後調査等基本計画骨子（案）（調査期間4年間）を提出した。

機構は、詳細については、さらに検討する必要はあるものの、申請者の調査計画（骨子）案は概ね妥当なものと判断した。

(5) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

3頁33行目 開始用量 → 用量、4頁30行目 48ヵ月間 → 36ヵ月間

4 頁 31 行目 加熱 → 25 及び 100mg 錠を用いて加熱
 4 頁 32 行目 75% → 74%、25 及び 50mg 錠 → 25、50 及び 100mg
 4 頁 36 行目 0、1、3 → 0、3、5 頁 11 行目、12 行目 試験 1 日目 → 翌日
 8 頁 1 行目、14 行目、9 頁 10 行目 本薬 → 本薬 0、
 8 頁 16 行目 られた。 → られたが、体重増加量は授乳期間中に回復した。
 13 頁 28 行目 であった。 → であった (Hypertension. 2001;37: 801-5.)。
 14 頁 37 行目 (p<0.05) → (p<0.05、分散分析)
 15 頁 2 行目 、精巢及び副辜丸、4 行目 精巢を除く → 削除
 15 頁 28 行目 3 週間 → 2 週間、34 行目 21 μ → 2 μ 、36 行目 4.24 → 84.24
 17 頁 11 行目 しては、10 μ mol/L まで作用は認められなかった → しても同様であった
 17 頁 18 行目 症状 → 一般症状、34 行目 16) → 16、17)
 18 頁 28 行目 IC₅₀ 値 → 鉍質コルチコイド受容体に対する阻害作用の IC₅₀ 値
 20 頁 29 行目 変換 → の平均速度定数変換
 21 頁 12 行目 雌性ラット及び、32 行目 6 β -OH 体、33 行目 及び RM1 → 削除
 21 頁 26 行目 酸化 → 水酸化、32 行目 RM1、 → RM1、6 β -OH 体、
 21 頁 36 行目 16 β -OH 体 → 16 α -OH 体、38 行目 SC-71597 → 6 β -OH 体
 22 頁 3 行目 15 β -OH 体 → 15 α -OH 体、6 行目 CYP3A4 → CYP3A
 22 頁 33 行目 ~12 → 、11、39 行目 14~20 → 16、-7~9 → -7
 23 頁 19 行目 1.5 時間 → 2.5 時間、22 行目 4.9h → 15.1h
 24 頁 19 行目 AUC_{0- ∞} → AUC
 26 頁 21 行目 25~45 歳 → 22~41 歳、26 頁 35 行目 AUC₀₋₂₄ → AUC_{0- ∞}
 27 頁 17 行目 Ae → Ae₀₋₇₂、28 頁 7 行目 7.48 → 7.84
 29 頁 14 行目 7.5mg → 75g、30 頁 15 行目 42 歳 → 64 歳
 31 頁 36 行目 12 及び 3 → 13 及び 5、2 及び 6 → 5 及び 9
 31 頁 37 行目 24 及び 38 → 19 及び 32
 31 頁 38 行目 で 3 及び 26% → では C_{max} が 7% 増加、AUC が 19%
 32 頁 20 行目 CYP3A → CYP3A4
 38 頁 5 行目 DBP → 坐位 DBP、34 行目 3.6 → -3.6
 39 頁 27 行目 48 例 → 49 例
 39 頁 28 行目 54 例、53 例、53 例 → 56 例、55 例、54 例
 39 頁 29 行目 48 例、47 例、52 例 → 48 例、48 例、53 例
 40 頁 24 行目 高 K 血症 → 血清 K 値上昇
 42 頁 35 行目 50mg → 本薬 50mg、ロサルタン 50mg 又はプラセボ
 43 頁 16 行目 SBP → 投与 24 週後の SBP、30 行目 24 → 投与 16 週後の 24
 43 頁 34 行目 1 例が → 1 例、アムロジピン群でヘルニア及び心不全各 1 例が
 45 頁 1 行目 血管 → 血行
 47 頁 4 行目 3 ヶ月 → 4 ヶ月、19 行目 腎機能障害 → 腎機能異常
 51 頁 39 行目 試験 → 国内試験
 55 頁 8 行目 注意喚起は行わない → 添付文書 (案) にその他の副作用としてコレステロール増加
を記載することで注意喚起されていると考える

57頁37行目、38行目 2625例 → 2624例

58頁24行目、へ-1、へ-2 → へ-H1、へ-H2

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

高血圧症

[用法・用量]

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。