

2.2. 緒言

エプレレノンは、鉱質コルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor) に選択的に結合し、アルドステロンの結合と競合拮抗する抗アルドステロン薬である。糖質コルチコイド、アンドロゲンおよびプロゲステロン受容体に対する親和性が低いため、スピロラクトンと比べ性ホルモン関連副作用が少ないという特徴を有している。

外国において、欧米人慢性うっ血性心不全患者および健康成人を対象とした薬物動態試験

(NE3-01-02-058 試験, 以下 058 試験), 欧米人症候性心不全患者を対象としたプラセボ対照用量反応試験 (IE3-01-02-011 試験, 以下 011 試験) および外国人心筋梗塞後心不全患者を対象とした第 3 相試験 (IE3-99-02-035 試験, 以下 EPHESUS 試験) を実施し, 米国においては, 2003 年 10 月に心筋梗塞後の心不全を適応症として承認を受けた。また欧州においては, [REDACTED] オランダで急性心筋梗塞後の心不全を適応症として 2004 年 3 月に承認され, その後 [REDACTED] 欧州各国で承認された。その後, 欧州および米国等において, ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類クラス II で収縮不全を伴う慢性心不全患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (A6141079 試験, 以下 EMPHASIS-HF 試験) が実施された。EMPHASIS-HF 試験の結果に基づき, [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に [REDACTED] オランダにおいて効能追加の申請を行い, 慢性心不全 (NYHA 心機能分類クラス II, 左室駆出率 (LVEF) 30%以下) を適応として 2012 年 2 月 16 日に承認され [REDACTED] 欧州各国で承認された。2016 年 9 月現在, 世界 62 カ国で心不全, 11 カ国で高血圧の承認を取得している。

本邦では, エプレレノンは 2007 年 7 月に高血圧症の適応で承認されている。心不全の開発については, 日本人症候性心不全患者を対象とした第 2 相試験 (JE3-01-02-402 試験, 以下 402 試験) を [REDACTED] 年 [REDACTED] 月より実施した。日本人慢性心不全患者を対象とする第 3 相試験を計画している間に, 厚生労働省の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係る開発の要望の公募が行われ, 本薬に対し, 日本心不全学会および日本循環器学会により, 心筋梗塞後心不全に関する適応症の開発が要望された¹。その後, 「第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され, 2010 年 5 月に開発要請を受けた²。2010 年 7 月より EMPHASIS-HF 試験と比較し一貫性を評価することを目的に, 日本人慢性心不全患者を対象とする国内第 3 相二重盲検比較試験 (以下, A6141114 試験) を実施した。

本申請では成人患者における「慢性心不全」の適応症取得と目的とした。申請の「効能・効果 (案)」および「用量・用法 (案)」を以下に示す。

【効能・効果 (案)】

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・用量 (案)】

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。

本適応症に対する有効性および安全性は、外国第2相試験（011試験）、国内第2相試験（402試験）、外国第3相試験2試験（EMPHASIS-HF試験およびEPHESUS試験）および国内第3相試験（A6141114試験）から得られた結果に基づき評価した。

¹ 第1回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料5
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0208-9.html>（2015年11月閲覧）

² 第2回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料3-1
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0331-19.html>（2015年11月閲覧）