TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 5
略号・用語の定義一覧 7
1. 製品開発の根拠 8
1.1. 心不全について 8
1.1.1. 慢性心不全および急性心不全 8
1.1.2. 収縮不全型心不全および拡張不全型心不全 9
1.1.3. 心不全の重症度の分類 9
1.1.4. 疫学 10
1.2. 抗アルドステロン薬の有用性 11
1.3. エプレレノンの開発経緯 13
1.3.1. 外国における心不全適応症の開発経緯 14
1.3.1.1. 欧米人症候性心不全患者を対象としたプラセボおよび実薬対照用量反応試験（IE[redacted]011 試験，以下 011 試験） 14
1.3.1.2. 心筋梗塞後心不全の適応症の開発（EPHESUS 試験） 14
1.3.1.3. 慢性心不全の適応症の開発（EMPHASIS-HF 試験） 15
1.3.2. 国内における開発の経緯 16
1.3.2.1. 日本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（JE3[redacted]402 試験，以下 402 試験） 16
1.3.2.2. 心筋梗塞後心不全の適応症の開発 16
1.3.2.3. 慢性心不全の開発戦略および機構の助言 17
1.4. エプレレノンの臨床的な位置付け 18
1.4.1. 国内の心不全治療ガイドラインにおける抗アルドステロン薬の位置付け 18
1.4.2. 海外の心不全治療ガイドラインにおける抗アルドステロン薬の位置付け 20
1.4.3. エプレレノンの臨床的な位置付けのまとめ 20
1.5. 承認申請に用いる臨床データパッケージ 21
1.6. 海外臨床試験成績の利用可能性について 21
1.6.1. 国内外の心不全治療ガイドラインの比較 21
1.6.2. 国内外の心不全患者背景の比較 22
1.6.3. EMPHASIS-HF 試験と A6141114 試験の被験者背景の比較 23
1.6.4. 日本人と欧米人の薬物動態の比較 25

1.6.5. EMPHASIS-HF 試験の地域別部分集団解析 25
1.6.6. 海外臨床試験成績の利用可能性のまとめ 26
1.7. 海外第 3 相試験成績の利用方法 26
1.7.1. EMPHASIS-HF 試験成績の利用方法 26
1.7.2. EPHESUS 試験成績の利用方法 26
1.8. GCP 遵守 27
2. 生物薬剤学に関する概括評価 28
3. 臨床薬理に関する概括評価 28
4. 有効性の概括評価 29
4.1. 有効性評価に用いた試験の概要 29
4.2. 有効性の評価項目 29
4.3. 有効性の解析対象集団 29
4.4. 有効性の解析方法 29
4.5. 治験対象集団の被験者の内訳 30
4.6. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 30
4.7. 有効性試験の結果 31
4.7.1. A6141114 試験 31
4.7.2. EMPHASIS-HF 試験 35
4.7.3. EPHESUS 試験 37
4.7.4. A6141114 試験および EMPHSIS-HF 試験の比較 38
4.7.5. 部分集団における結果の比較 39
4.8. 有効性のまとめ 39
5. 安全性の概括評価 41
5.1. 安全性評価に用いた試験の概要 41
5.2. 安全性の解析対象集団 41
5.3. 全般的な曝露状況 41
5.4. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 42
5.5. 有害事象 42
5.5.1. 比較的よくみられる有害事象 42
5.5.2. 死亡および重篤な有害事象 47
5.5.3. 投与中止に至った有害事象 48
5.5.4. その他の着目すべき有害事象 49

5.5.4.1. 高カリウム血症 49
5.5.4.2. 低カリウム血症 50
5.5.4.3. 腎機能関連の有害事象 50
5.5.4.4. 性ホルモン関連の有害事象 51
5.6. その他の安全性評価項目の結果 52
5.6.1. 臨床検査 52
5.6.1.1. 臨床検査値異常 52
5.6.1.2. 高カリウム血症および低カリウム血症 52
5.6.2. バイタルサイン 53
5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性 53
5.7.1. 内因性要因および外因性要因 53
5.7.1.1. 内因性要因 53
5.7.1.2. 外因性要因 54
5.7.2. 特別な患者集団における安全性 54
5.8. 安全性評価のまとめ 54
6. ベネフィットとリスクに関する結論 56
6.1. EMPHASIS-HF 試験に基づくエプレレノンの有用性 56
6.2. A6141114 試験に基づくエプレレノンの有用性 57
6.2.1. 有効性 57
6.2.2. 安全性 58
6.2.3. 死亡についての考察 58
6.2.4. まとめ 60
6.3. EPHESUS 試験に基づくエプレレノンの有用性 61
6.4. 既存の心不全治療薬との併用における効果 62
6.5. 合併症を有する患者における効果 64
6.6. 基礎心疾患別の有用性 66
6.6.1. EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験における基礎心疾患別の有効性 67
6.6.2. EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験における基礎心疾患別の安全性 68
6.6.3. 基礎心疾患別の有用性に関するまとめ 68
6.7. 心不全重症度別の有用性 69
6.7.1. 急性心筋梗塞後心不全患者における心不全重症度別の有用性 69
6.7.1.1. EPHESUS 試験における心不全重症度別の有効性 69

6.7.1.2. EPHESUS 試験における心不全重症度別の安全性 70
6.7.2. 慢性心不全患者における心不全重症度別の有用性 71
6.7.2.1. A6141114 試験における心不全重症度別の有効性 71
6.7.2.2. A6141114 試験における心不全重症度別の安全性 72
6.7.3. 心不全重症度別の有用性のまとめ 72
6.8. 腎機能低下の心不全患者における有用性 72
6.8.1. 腎機能低下の心不全患者における有効性 72
6.8.2. 腎機能低下の心不全患者における安全性 74
6.8.3. 腎機能低下の心不全患者における有用性のまとめ 74
6.9. 高齢者における有用性 75
6.9.1. 高齢者における有効性 75
6.9.2. 高齢者における安全性 76
6.9.3. 高齢者における有用性のまとめ 76
6.10. 抗アルドステロン薬としてのエプレレノンの有用性 76
6.11. エプレレノンのリスク 77
6.12. ベネフィットとリスクの結論 78
7. 参考文献 80

LIST OF TABLES

Table 1. 代表的な国と地域におけるエプレレノンの承認状況 14
Table 2. 国内外の慢性心不全患者を対象とした大規模観察研究 22
Table 3. 国内外の急性心不全患者を対象とした大規模観察研究 23
Table 4. 人口統計学的特性およびベースライン特性（FAS）（EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験） 24
Table 5. 地域別の主要評価項目に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験） 25
Table 6. 心血管死または心不全による入院の解析結果（主解析）（FAS）（A6141114 試験） 31
Table 7. NYHA 心機能分類別の心血管死または心不全による入院の解析結果（副次解析）（FAS）（A6141114 試験） 32
Table 8. NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験） 33
Table 9. 心血管死または心不全による入院の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験） 36

Table 10. 副次評価項目の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）..... 37
Table 11. NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果（EPHESUS 試験）..... 38
Table 12. いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない主な有害事象：安全性解析対象集団（A6141114 試験）..... 44
Table 13. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）..... 46
Table 14. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）..... 62
Table 15. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）..... 64
Table 16. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）..... 65
Table 17. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）..... 66
Table 18. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）..... 67
Table 19. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（A6141114 試験）..... 67
Table 20. NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果（EPHESUS 試験）..... 70
Table 21. NYHA 心機能分類別の心血管死または心不全による入院の解析結果（副次解析）（FAS）（A6141114 試験）..... 71
Table 22. 主要評価項目のベースライン時 eGFR による部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）..... 73
Table 23. ベースライン時の eGFR 別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）..... 73
Table 24. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）..... 75
Table 25. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）..... 76

LIST OF FIGURES

Figure 1. アルドステロンの有害作用..... 12
Figure 2. 心不全における血中アルドステロン濃度と生存率の関係..... 13
Figure 3. 国内慢性心不全ガイドラインにおける薬物治療方針..... 19

Figure 4. 米国の心不全管理ガイドラインにおける薬物治療方針 20
Figure 5. 臨床データパッケージ 21
Figure 6. 心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（A6141114 試験） 32
Figure 7. 心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（EMPHASIS-HF 試験） 36

略号・用語の定義一覧

略語，用語	省略していない表現または定義
ACC	American College of Cardiology：米国心臓病学会
ACE	angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
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
BID	bis in die (twice a day)：1日2回
BMI	body mass index：ボディ・マス・インデックス
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
CKD	Chronic Kidney Disease：慢性腎臓病
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
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（投与）
ESC	Executive Steering Committee：治験調整委員会
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
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HR	heart rate：心拍数
ITT	intent-to-treat
J-ART	Japanese-Adverse Reaction Terminology
LBB	left bundle branch：左脚
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
LVH	left ventricular hypertrophy：左心室肥大
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
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
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1：プラスミノーゲン活性化抑制因子
QD	quodque die (once daily)：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	Randomized Aldactone Evaluation Study
RMS	Reference Member State：参照加盟国
SAS	Specific Activity Scale：身体活動能力
SBP	systolic blood pressure：収縮期血圧
UACR	Urine Albumin Creatinine Ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比
ULN	upper limit of normal：正常値上限

1. 製品開発の根拠

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。心不全患者の生命予後に対する改善効果が期待され，急性心筋梗塞後左室収縮機能が低下した心不全患者 6632 例を対象とした第 3 相国際共同試験である IE3-99-02-035 試験（以下，EPHESUS 試験）において，標準治療に上乗せした際，エプレレノンはプラセボに比べ全死亡の相対的にリスクを 15%低下させた。また，左室収縮機能が低下した軽症慢性心不全患者 2737 例を対象とした第 3 相国際共同試験である A6141079 試験（以下，EMPHASIS-HF 試験）においては，標準治療に上乗せした際，エプレレノンはプラセボに比べ心血管死または心不全による入院の相対的にリスクを 37%低下させた。これらの試験結果を受け，エプレレノンは世界 62 ヵ国で心不全の適応症で承認されている（2016 年 9 月現在）。欧州心臓病学会の急性および慢性心不全のガイドライン（2012 年）[1]や米国心臓協会の心不全管理ガイドライン（2013 年）[2]では抗アルドステロン薬は Class I，Level A（推奨する，エビデンスレベルが高い）として推奨されている。

本邦においては，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が，心不全の適応は取得していない。本邦での高血圧症の承認取得当時，すでに諸外国において，エプレレノンは心筋梗塞後心不全治療の標準薬として確立されており，本邦においても後述の対面助言を経て心不全の適応取得を目的とした開発を進めていた。これと並行して，厚生労働省の未承認薬・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[3]。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[4]，2010年5月に当社が開発要請を受けた。

1.1. 心不全について

心不全はすべての心疾患の終末像と言われている。日常生活が著しく障害され，生活の質は低下し，突然死の頻度も高く，生命予後は極めて悪いとされている。厚生労働省の統計によると，本邦では心疾患はすべての死因の 15.5%を占め，悪性新生物に次いで第 2 位となっている[a]。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%を占めている[b]。また，米国では 9 分の 1 の死亡証明書に心不全に関する記載がある[5]。

1.1.1. 慢性心不全および急性心不全

日本循環器学会による慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）（以下，国内慢性心不全ガイドライン）[6]において，慢性心不全は，狭義の意味からは，「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し，末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり，肺，体静脈系または両系にうっ血を来たし日常生活に障害を生じた病態」と定義されている。

---

[a] 厚生労働省　平成 23 年人口動態統計月報年計（概数）の概況，結果の概要 3 の(2)
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/kekka03.html#k3_2（2015 年 11 月閲覧）

[b] 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
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/toukei06.html（2015 年 11 月閲覧）

また，同学会による急性心不全治療ガイドライン（2011 年改訂版）[7]においては，急性心不全とは,「心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し，心室拡張末期圧の上昇や主要臓器への灌流不全を来たし，それに基づく症状や徴候が急性に出現，あるいは悪化した病態」と定義されている。

一方，最近では，世界的に慢性心不全と急性心不全を連続した病態と考える傾向にあり[8]，米国や欧州においては，慢性心不全と急性心不全について，同一の心不全ガイドライン中で述べられている[1,2]。

EPHESUS 試験は急性心筋梗塞発症後の心不全患者を対象とし，EMPHASIS-HF 試験は軽症慢性心不全患者を対象としたが，いずれの病態においてもエプレレノンの生命予後の改善効果が示された。さらに，心不全の既往がない急性心筋梗塞患者［左室駆出率（LVEF）≤40%］1012 例を対象とし，標準治療にエプレレノンまたはプラセボを加える無作為化，プラセボ対照，二重盲検の REMINDER 試験において, 発現直後 24 時間以内のエプレレノン早期投与の有用性が示唆された[9]。

1.1.2. 収縮不全型心不全および拡張不全型心不全

従来，心不全は収縮機能不全として考えられてきた。しかし，左室収縮機能が保たれている心不全も多くみられている。近年では，拡張機能不全が注目され，拡張不全型心不全の概念が確立されつつある。

米国の心不全管理ガイドライン[2]では LVEF≤40%の心不全を収縮不全型心不全と定義し，LVEF≥50%の心不全を拡張不全型心不全と定義している。LVEF 40%から 50%の間は境界型である。拡張不全型心不全は心不全患者の約半数を占め，高齢の女性に多くみられる[10]。近年，スピロノラクトンを用いて，LVEF≥45%の心不全患者 3445 例を対象とした TOPCAT 試験（2014 年）が実施された。この試験では，主要評価項目である心血管死・心不全による入院・心停止の複合評価項目において，プラセボとの統計的な有意差を示せなかったものの，心不全による入院においては，スピロノラクトン群の相対的にリスクが 17%低下することが示された[11]。

EPHESUS 試験は LVEF≤40%，EMPHASIS-HF 試験は LVEF≤30%（ただし QRS 幅が 130 msec 以上の場合は 35%以下）の収縮不全型心不全の患者を対象とした。これらの試験によって，収縮不全型心不全に対してエプレレノンによる薬剤治療の予後改善効果が示された。

1.1.3. 心不全の重症度の分類

ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類[12]は以下のように心不全の重症度を分類している：

クラス I：心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労，動悸，呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。

クラス II：軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労，動悸，呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。

クラス III：高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労，動悸，呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。

クラス IV : 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

また, 米国心臓協会／米国心臓病学会（American Heart Association / American College of Cardiology: AHA/ACC）ステージ分類は以下のように心不全の重症度を分類している：

ステージ A：危険因子を有するが，心機能障害がない

ステージ B：無症状の左室収縮機能不全

ステージ C：症候性心不全

ステージ D：治療抵抗性心不全

なお，EPHESUS 試験ではすべての重症度の急性心筋梗塞後の心不全患者が，EMPHASIS-HF 試験では NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者が対象とされた。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を用いた大規模試験 Randomized Aldactone Evaluation Study（以下，RALES）では NYHA 心機能分類クラス III-IV の慢性心不全患者が対象とされた[13]。これらの試験から，心不全の重症度にかかわらず抗アルドステロン薬の生命予後の改善効果が示された。

1.1.4. 疫学

本邦で実施された慢性心不全の疫学研究として, 2000 年から 2003 年に 1154 例を登録した CHART 試験（2004 年）[14]や 2006 年から 2010 年に 10219 例を登録した CHART-2 試験（2010 年）[10]，2004 年から 2005 年に 1692 例を登録した JCARE-CARD 試験（2009 年）[15]が報告されている。これらの研究から，心不全患者の 1 年死亡率は約 7%-9%と報告されている。CHART-2 試験によると，日本人慢性心不全患者の平均年齢は 68.2 歳，3 分の 2 は 65 歳以上の高齢者である。AHA/ACC ステージ C/D において，虚血性心疾患は心不全原因の 5 割弱を占め，約 7 割の患者が高血圧を合併している[10]。また，JCARE-CARD 試験によると，日本人慢性心不全患者の平均年齢は 71.0 歳，約 7 割は 65 歳以上の高齢者で，虚血性心疾患は心不全原因の 3 割強を占め，5 割超の患者が高血圧を合併している[15]。外国でも心不全は高齢者に多く，約 7 割の患者が高血圧を合併している[5]。慢性心不全は高齢者に多い疾患であり，今後さらなる高齢化社会を迎えようとしている本邦において，本疾患の増加が危惧されている。本邦では既に約 100 万人程度の心不全患者がいると推測され，2030 年には 130 万人を超えると予測されている[16]。

また，先進国における総医療費に慢性心不全が占める割合は約 2%であり，そのうち最も多いのは心不全入院による医療費で，3 分の 2 以上を占めていると言われている[17]。米国心臓病協会の調査では，米国において心不全は最も財政的負担の大きい疾患の一つであり，毎年約 3070 万ドルを費やす[5]。英国では，心不全入院は平均 12 日に及び，国民健康保険制度にとって大きな財政的負担となっている[18]。本邦では慢性心不全患者が急性増悪するたびに約 1 ヵ月入院し[19,20]，1 回の入院につき約 120 万円の医療費を要すると推定される[20]。繰り返される心不全入院によって患者の心機能が進行的に低下すると考えられ[8]，さらに医療財政にとっても大きな負担となっている。

EMPHASIS-HF 試験において，エプレレノンの慢性心不全患者における生命予後の改善効果が認められた。また，死亡リスクのみならず，心不全入院に対する抑制効果も示した。英国における

エプレレノンの医療経済分析によると，標準治療にエプレレノンを追加することは標準治療のみを行う場合と比較して費用対効果があり，質調整生存年の増分費用は 3520 ポンドであることが示されている[21]。この数字は、英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE）が良好な費用効果の分岐点とする 20000 ポンドを大幅に下回っている。医療システムが異なるものの，本邦でもエプレレノンの使用により良好な費用対効果が得られる可能性が考えられる。

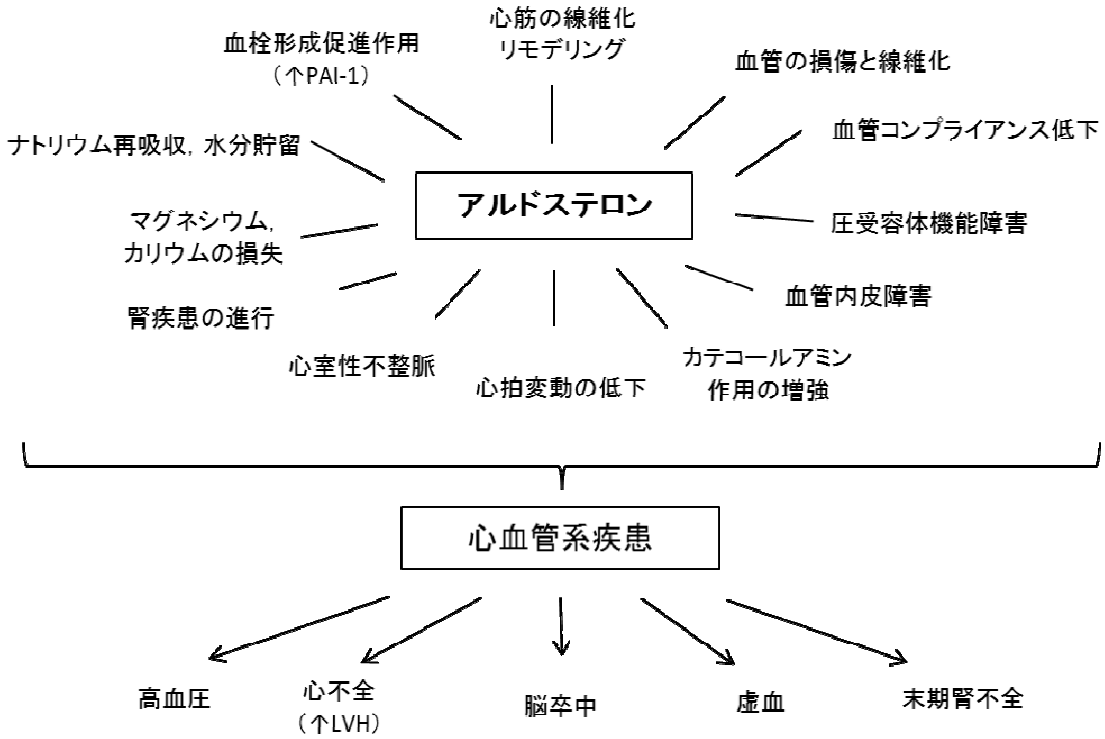
これらのことから，エプレレノンの医療上の必要性は高いと考えられ，さらに医療経済学的な便益が期待され，本邦でも承認が期待されている。

1.2. 抗アルドステロン薬の有用性

心不全においては交感神経系，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が賦活され左室の進行性の拡大と収縮能の低下，すなわちリモデリングが生じ，死亡，心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている。このような神経内分泌系を阻害することにより，左室リモデリングを抑制し，心不全の予後を改善することが最近の慢性心不全治療の中心となっている。RAAS を阻害するアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）については，外国における大規模試験の結果から，心不全患者の症状，心機能，生存率を改善することが示されている[22,23,24,25,26,27,28]。しかし，これら ACE 阻害薬，ARB を長期間投与すると，初期には低下していたアルドステロンの血中濃度が再び増加する，いわゆるアルドステロン・ブレイクスルーが問題視されている [29]。

アルドステロンはナトリウム貯留，マグネシウムおよびカリウムの損失，交感神経活性化，副交感神経抑制，心筋および血管の線維症，圧受容体機能不全，動脈コンプライアンス障害ならびに血管損傷を促進することが報告されている。カリウムとマグネシウムのバランスへの悪影響は，不整脈および心突然死の一因となるおそれがあり，また，循環血中アルドステロンレベルの慢性的な上昇は，心臓および血管における線維性組織形成を引き起こして，進行性心不全の一因となるおそれがある。心筋におけるコラーゲン産生量の増加とそれに続く左室肥大は心筋硬直，心室および血管のコンプライアンス低下，拡張期充満障害，拡張および収縮機能障害，虚血ならびに心不全につながり，心筋線維症も不整脈および心突然死につながるおそれがある。さらに，アルドステロンは，心筋のノルエピネフリン取り込みも阻害する[29,30,31,32]。アルドステロンの有害作用を Figure 1 に示す[33]（参考資料 33 より翻訳して引用）。

Figure 1.　アルドステロンの有害作用

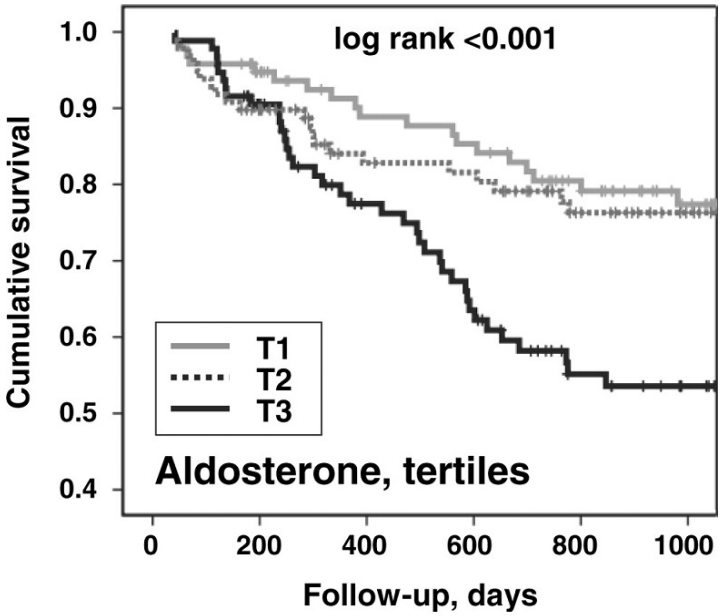


LVH=左心室肥大，PAI-1= plasminogen activator inhibitor-1

Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study（CONSENSUS）において，エナラプリルが投与された重度収縮性心不全（NYHA 心機能分類クラス IV）を有する被験者における 1 年後の死亡は，プラセボ投与被験者に比べて相対的にリスクが 31%減少した[22]。この試験において，ベースライン血漿中アルドステロンレベルが高い被験者の死亡率は，ベースライン血漿中アルドステロンレベルが低い被験者に比べて高かった。エナラプリル群における死亡率の低下は，ベースライン血漿中アルドステロンレベルが中央値を上回る被験者に限られた。ベースライン血漿中アルドステロンレベルが中央値を下回った被験者の死亡率にプラセボ群との差は認められなかった[34]。これらのことより，アルドステロンは心不全の病態生理に重要な役割を果たしていると考えられる。

また，心不全患者において血清アルドステロン高値は予後不良につながることが示されている[35]（Figure 2．参考資料 35 より一部改変して引用）。

Figure 2.　心不全における血中アルドステロン濃度と生存率の関係



Source: Güder G et al. Circulation. 2007;115:1754-61.

T1：ベースライン時の血中アルドステロン濃度<66.7 pg/mL, T2：66.7～150.8 pg/mL, T3：>150.8 pg/mL

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に関する LVEF 35%以下で，NYHA 心機能別クラス III/IV の慢性心不全患者を対象とした RALES が日本を含めた 15 ヵ国 1663 例で実施された。その結果，スピロノラクトンを ACE 阻害薬等の標準治療に併用した群では，標準治療のみの群に比べ，死亡リスクを 30%，心不全の悪化による入院リスクを 35%低下させた [13]。このように，重症慢性心不全患者において標準治療に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が示された。

しかしながら，RALES においてスピロノラクトンの臨床的有用性は示されたものの，安全性においては，男性の女性化乳房，乳房痛など，アンドロゲンおよびプロゲステロン受容体を介して発現すると思われる有害事象の発現率はプラセボ群に比較して有意に高い結果となったことから，より忍容性の高い抗アルドステロン薬が求められている。

エプレレノンは，鉱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，非臨床試験において，鉱質コルチコイド受容体に対する親和性が，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よりも高いことが示されている。このことから，エプレレノンは性ホルモン関連副作用の少ない，心不全治療薬として有用性が期待される。

1.3. エプレレノンの開発経緯

現在，エプレレノンは世界 63 ヵ国で承認を取得している。そのうち，62 ヵ国で心不全，11 ヵ国で高血圧症の承認を取得している（2016 年 9 月現在）。高血圧症のみの承認を取得しているのは日本のみである。代表的な国と地域におけるエプレレノンの承認状況を Table 1 に示した。

Table 1.　代表的な国と地域におけるエプレレノンの承認状況

	日本	米国	欧州	カナダ
適応症	高血圧症（2007 年）	高血圧（2002 年） 心筋梗塞後心不全（2003 年）	心筋梗塞後心不全(2004 年) NYHA 心機能分類クラス II 慢性心不全（2012 年）	心筋梗塞後心不全（2009 年） NYHA 心機能分類クラス II 慢性心不全（2012 年） 高血圧症（2014 年）

1.3.1. 外国における心不全適応症の開発経緯

1.3.1.1. 欧米人症候性心不全患者を対象としたプラセボおよび実薬対照用量反応試験（IE3[redacted]011 試験，以下 011 試験）

外国において,症候性心不全患者を対象に,エプレレノン固定用量[25, 50, 100 mg 1 日 1 回(QD),または 25 mg 1 日 2 回]でのプラセボおよび実薬（スピロノラクトン 25 mg QD）対照二重盲検用量反応試験を実施した。血漿活性レニンおよび血漿総レニンにおいては統計的に有意な用量反応性が認められた。尿中アルドステロン濃度は，エプレレノン群で用量依存的に増加した。一方脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），脳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）および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-proANP）については，用量依存性が認められなかった。

1.3.1.2. 心筋梗塞後心不全の適応症の開発（EPHESUS 試験）

外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした第 3 相二重盲検比較試験（EPHESUS 試験）において，急性心筋梗塞発症後，LVEF が 40%以下の患者 6632 例に対し，標準治療に加えてエプレレノンを投与したときの有効性および安全性をプラセボと比較した。用量は 25 mg QD から開始し，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 に増量し，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。試験期間を通して投与量の調整は，直近の血清カリウム値に基づいて決定した。標準治療は ACE 阻害薬，β遮断薬，利尿薬などであった。

その結果，平均 16 ヵ月[36]の追跡期間中の全死亡例数は，エプレレノン群で 478 例（14.4%），プラセボ群で 554 例（16.7%）であった。相対的にリスクは 0.85（95%信頼区間 0.75-0.96，p=0.008）であり，エプレレノンの投与により死亡リスクが有意に低下した。

心血管死または心血管イベント（再発性急性心筋梗塞，心不全，脳卒中，心室性不整脈等）による入院[a]の発現率は,エプレレノンの投与により相対的にリスクが 0.87 (95%信頼区間 0.79-0.95, p=0.002）と有意に低下した。

[a] 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「心血管死また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。この改訂は 2000 年 12 月 1 日に米国食品医薬品局（FDA）と議論し，FDA に受け入れられた。（Serial No: 209, Date: 1 Dec 2000, General correspondence between FDA and G.D. Searle & Co.）

安全性については，因果関係を問わない高カリウム血症はエプレレノン群で 113 例（3.4%），プラセボ群で 66 例（2.0%）であり，エプレレノン群はプラセボ群に比べて高かった。一方，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 15 例（0.5%），プラセボ群で 49 例（1.5%）であり，エプレレノン群はプラセボ群に比べて低かった。また，男性の女性化乳房，インポテンス，女性の乳房痛などの性ホルモン関連の有害事象の発現率はプラセボと同程度であった。

これらの成績に基づき，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]英国，ドイツ，フランスを含む欧州各国で承認された。

1.3.1.3. 慢性心不全の適応症の開発（EMPHASIS-HF 試験）

エプレレノンの心筋梗塞後心不全の適応が承認された当時，欧州心臓病学会の慢性心不全治療ガイドライン（2001 年版）では，NYHA 心機能分類クラス II の慢性収縮性心不全または無症候性左室収縮機能障害を有する患者における抗アルドステロン薬の効果は検討されていないとされていた[37]。そこで，NYHA 心機能分類クラス II の外国人慢性心不全患者を対象に，心血管死または心不全による入院（複合主要評価項目）の発現率に対するエプレレノンの有効性および安全性をプラセボと比較する第 3 相試験（EMPHASIS-HF 試験）を欧州および北アメリカ等の 29 ヵ国，286 の医療機関において実施した。

EMPHASIS-HF 試験は，年齢 55 歳以上，左室機能低下（LVEF 30%以下。ただし QRS 幅が 130 msec 以上の場合は 35%以下）を伴う NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全（基礎心疾患としての虚血性／非虚血性心不全は不問）で既に標準治療（ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬）を受けている患者 2737 例を対象とした国際共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，第 3 相比較試験であった。

本試験は 813 件の主要評価項目（心血管死または心不全による入院の複合評価項目）のイベントが集積されるまで継続する予定であった。しかしながら，第 2 回中間解析時にプラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため[a]，独立データモニタリング委員会（Data Safety Monitoring Committee: DSMC）が治験中止を勧告し，治験調整委員会（Executive Steering Committee: ESC）と協議の上，治験中止の勧告が出された[b]。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。その後，治験実施計画書を改訂し，二重盲検期にプラセボを投与されていた被験者に対して，エプレレノンを投与する非盲検試験として実施した。

本試験では，追跡期間（中央値）21 ヵ月[38]で，主要評価項目である心血管死または心不全による入院は，エプレレノン群で 249 例（18.3%），プラセボ群で 356 例（25.9%）にみられ，プラセボ群に対してエプレレノン群で相対的にリスクが 37.0%（ハザード比 0.63）低下し，統計的に有意な結果であった（ハザード比の 95%信頼区間 0.54-0.74，p<0.0001）。また，主要評価項目の構成

[a] 主要評価項目においてエプレレノン群で[redacted]件，プラセボ群で[redacted]件が認められた。log-rank 検定の結果 p[redacted]となり，有効中止の基準（p<0.001）に合致した（5.4.45）。

[b] 独立データモニタリング委員会および治験調整委員会の構成メンバー（5.4.46）

エンドポイントである心血管死と心不全による入院のそれぞれの項目についても同様に，エプレレノン群で有意なリスク低下が認められた。

安全性については，本試験で発現率の高かった有害事象は，心不全，高カリウム血症，呼吸困難，浮動性めまい，心房細動，胸痛および末梢性浮腫であった。因果関係を問わない高カリウム血症はエプレレノン群で 109 例（8.0%），プラセボ群で 50 例（3.7%）に認められた。因果関係を否定できない高カリウム血症はエプレレノン群で 90 例（6.6%），プラセボ群で 38 例（2.8%）に認められた。因果関係を否定できないと判断された有害事象のうち，2%以上の被験者にみられた事象は高カリウム血症のみであった。

これらの成績を用いて，[redacted] 年[redacted] 月に欧州[redacted]オランダにおいて適応追加の承認申請を行い，慢性心不全（NYHA 心機能分類クラス II，LVEF 30%以下）を適応として 2012 年に承認された。続いて，[redacted]英国，ドイツ，フランスなどで承認された。

1.3.2. 国内における開発の経緯

国内においては，[redacted] 年よりエプレレノンの高血圧症および心不全における開発を開始した。高血圧症に関しては日本人患者を対象にした用量反応試験をブリッジング試験として実施し，その成績が欧米の用量反応試験の成績と類似していることが確認されたことから，欧米人の臨床試験成績を日本人に外挿した臨床試験データパッケージにより 2002 年 5 月に承認申請を行い，2007 年 7 月に高血圧症の適応で承認された。

1.3.2.1. 日本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（JE3[redacted]402 試験，以下 402 試験）

[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月，日本人症候性心不全患者 161 例を対象に，固定用量（25, 50, 100 mg QD）でのプラセボ対照二重盲検用量反応試験を実施した。血清アルドステロン濃度については用量依存性が認められ，血漿活性レニンおよび血漿総レニンについてはエプレレノン全用量群においてプラセボ群との有意差が認められた。プラセボ群との有意差が認められた評価項目は，血清アルドステロン濃度（エプレレノン 50 mg 群および 100 mg 群），血漿総レニン（エプレレノン全群）および血漿活性レニン（エプレレノン全群）であった。エプレレノン全群の BNP, NT-proANP および NYHA 心機能分類に関しては，プラセボ群との有意差は認められなかった。NT-proBNP に関しては，エプレレノン 100 mg 群においてプラセボ群との有意差が認められた。有害事象の発現率において，プラセボ群と各エプレレノン群は同程度であり，忍容性は良好であった。また，因果関係を問わない高カリウム血症の有害事象の発現率は，エプレレノン各群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった。

1.3.2.2. 心筋梗塞後心不全の適応症の開発

国内外の用量反応試験（402 試験および 011 試験）の結果の比較から，日本人と欧米人における用量反応性は類似していると考えられたことから，ブリッジングにより急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした外国第 3 相試験（EPHESUS 試験）成績を日本人に外挿し，臨床データパッケージとする計画を行った。

本開発計画について，妥当性および追加臨床試験の必要性について，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に個別相談（議事録：医機治発第[redacted] 号　平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。そこで，[redacted]

[redacted]との見解を受けた。

[redacted]との助言を受けた。

一方，[redacted]，欧州および北米等において，NYHA 心機能分類クラス II，LVEF 30%以下の慢性心不全患者 2737 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（EMPHASIS-HF 試験）が 2006 年 3 月より開始された。

上述の治験相談における助言および外国で慢性心不全患者を対象とした EMPHASIS-HF 試験が[redacted]ことを踏まえ，本邦におけるエプレレノンの心不全の開発に関しては，適応症を慢性心不全とし，国内用量反応試験（402 試験），国内第 3 相試験および EMPHASIS-HF 試験を中心とする臨床データパッケージを構築することを計画した。

1.3.2.3. 慢性心不全の開発戦略および機構の助言

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エプレレノンの有効性および安全性を検討する国内第 3 相二重盲検比較試験を計画した。この際，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となるが，国内での心不全患者を対象とした試験の実施可能性を考慮すると，本試験単独では十分な検出力を確保することが困難であると考えられた。このことから，EMPHASIS-HF 試験と同様に心血管死または心不全による入院の発現率（主要評価項目）をプラセボ群と比較することを主要目的とし，優越性の検証ではなく，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，有効性および安全性の評価を行う臨床データパッケージを計画した。

この開発計画について，[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談を実施した（議事録：薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。ここで，機構より[redacted]との考えが示された。[redacted]との助言を受けた。

- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]

相談の結果を踏まえ，2010 年に国内第 3 相試験（A6141114 試験）を開始した。本試験は日本人慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II 以上）を対象とした心血管死または心不全による入院への効果を検討する，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，国内第 3 相試験である。本試験は EMPHASIS-HF 試験と同じく，年齢 55 歳以上，LVEF 30%以下（ただし QRS 幅が 130 msec 以上の場合は 35%以下）の慢性心不全（基礎心疾患としての虚血性，非虚血性は不問）で既に標準治療を受けている患者を対象とした。ただし，[redacted]本試験は NYHA 心機能分類クラス II のみならず，EMPHASIS-HF 試験では対象としなかった NYHA 心機能分類クラス III/IV の患者も対象とした。目標症例数は 220 例で，そのうち NYHA 心機能分類クラス II は 180 例（エプレレノン群 90 例，プラセボ群 90 例），クラス III/IV は 40 例（エプレレノン群 20 例，プラセボ群 20 例）とした。

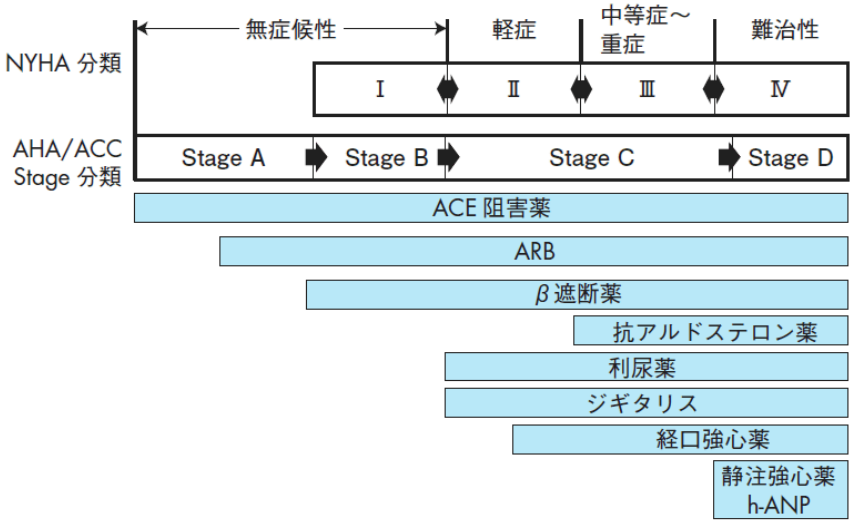
さらに，試験開始後，[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品追加相談（議事録：薬機審長発第[redacted] 号，[redacted]を実施し，[redacted]相談した結果に基づき，治験実施計画書の改訂および治験実施医療機関の追加を経て，2015 年 9 月に終了した。

1.4. エプレレノンの臨床的な位置付け

1.4.1. 国内の心不全治療ガイドラインにおける抗アルドステロン薬の位置付け

国内慢性心不全ガイドライン[6]における心不全の重症度からみた薬物治療指針を Figure 3 に示した（参考資料 6 より引用）。

Figure 3.　国内慢性心不全ガイドラインにおける薬物治療方針



NYHA=New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会，AHA=American Heart Association：米国心臓協会，ACC=American College of Cardiology：米国心臓病学会，ACE=angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素，ARB=angiotensin II receptor blocker：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，h-ANP=human Atrial Natriuretic Peptide：心房性ナトリウム利尿ペプチド

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 投与下においてもアルドステロン・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，心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP），BNP などによっても制御されていることなどから，ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬等の既存の心不全治療薬にアルドステロンの分泌を抑制する薬剤やミネラロ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 において，標準治療にスピロノラクトンを上乗せすることが全死亡率，心不全死亡率，突然死のいずれをも減少させることが明らかとなった。また，急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした EPHESUS 試験において，標準治療にエプレレノンを追加することにより，全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院のリスクが抑制されることが示され，ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬等の標準治療薬に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が確認された。これらのことから，国内慢性心不全ガイドラインでは，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 以上の重症患者における抗アルドステロン薬の使用を Class I，Level A として推奨している。なお，国内慢性心不全ガイドラインが改訂された当時（2010 年），EMPHASIS-HF 試験成績は未公表であり，NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者における抗アルドステロン薬の有用性については，本ガイドラインに反映されていない。

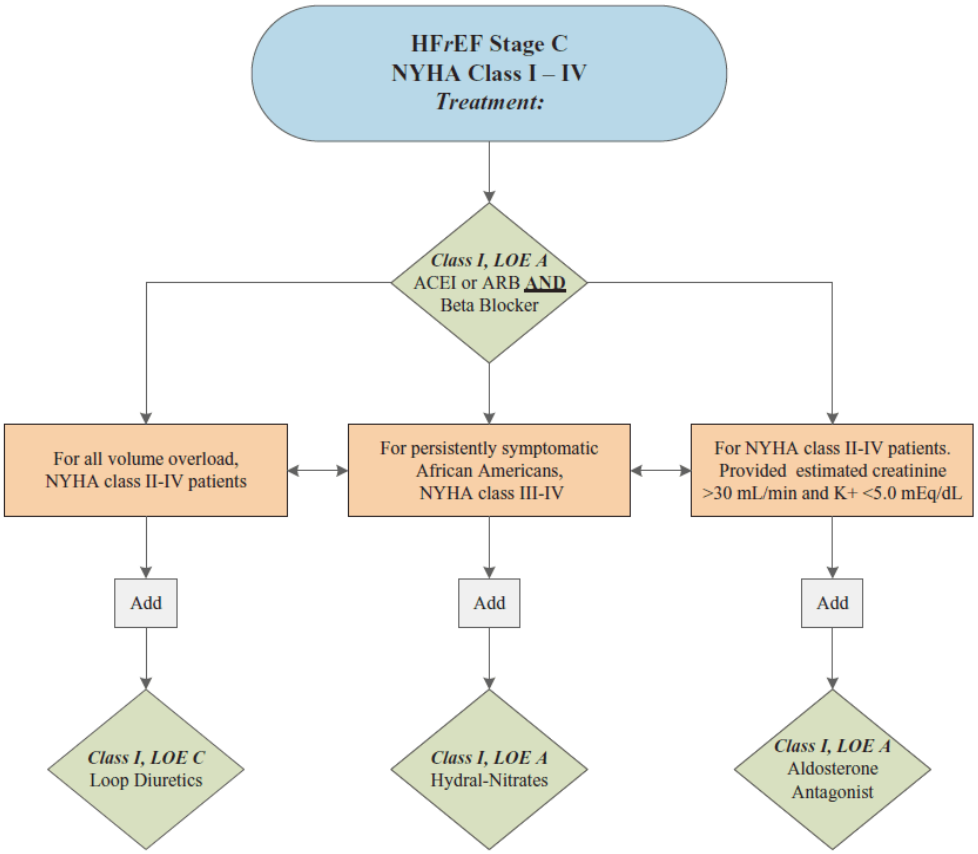
なお，国内急性心不全ガイドライン（2011 年改訂版）[7] は，RALES 試験および EPHESUS 試験の結果を踏まえ，抗アルドステロン薬を心筋保護薬（Class I，Level A）として推奨している。

1.4.2. 海外の心不全治療ガイドラインにおける抗アルドステロン薬の位置付け

EMPHASIS-HF 試験成績から，NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者におけるエプレレノンの有用性が示された。この結果を受け，欧州心臓病学会の急性および慢性心不全のガイドライン（2012 年）[1]は，ACE 阻害薬（または ARB）および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を Class I，Level A として推奨した。

また，米国の心不全管理ガイドライン（2013 年）[2]も ACE 阻害薬（または ARB）および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を Class I，Level A として推奨した（Figure 4. 参考資料 2 より引用）。

Figure 4.　米国の心不全管理ガイドラインにおける薬物治療方針



HFrEF=Heart failure with reduced ejection fraction：収縮型心不全，NYHA=New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会，LOE=Level of evidence，K=カリウム

1.4.3. エプレレノンの臨床的な位置付けのまとめ

国内第 3 相試験は本邦の慢性心不全患者における抗アルドステロン薬の初めてのエビデンスである。エプレレノンの慢性心不全の適応取得により，本邦の慢性心不全患者においては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。また，外国とのドラッグラグが解消され，医療ニーズがより満たされることが期待される。

1.5. 承認申請に用いる臨床データパッケージ

エプレレノンの「慢性心不全」に対する適応症の承認申請における臨床データパッケージの概要を Figure 5 に示した。

外国で実施した慢性心不全患者を対象とした大規模臨床試験（EMPHASIS-HF 試験）の成績を中心に，EMPHASIS-HF 試験と A6141114 試験成績との一貫性の評価により有効性および安全性を示すように計画した。また，外国で実施された心筋梗塞後の心不全患者を対象とした EPHESUS 試験より，心筋梗塞後の外国人心不全患者において，心不全の重症度に関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。

Figure 5.　臨床データパッケージ

	国内臨床試験	外国臨床試験
第 1 相試験	日本人健康成人における臨床薬理試験（既提出） 400 試験（単回投与試験） 401 試験（反復投与試験） 053 試験（反復投与試験）	欧米人健康成人における臨床薬理試験（既提出） 001 試験（単回投与試験） 004 試験（反復投与試験）
第 1 相試験		欧米人慢性うっ血性心不全患者における臨床薬理試験 058 試験（単回および反復投与試験）
第 2 相試験	402 試験（日本人症候性心不全を対象とした第 2 相試験） プラセボ, エプレレノン 25, 50, 100 mg QD	011 試験（欧米人症候性心不全を対象とした第 2 相試験） プラセボ，スピロノラクトン 25 mg QD，エプレレノン 25，50，100，200 mg QD，25 mg BID
第 3 相試験	A6141114 試験（日本人慢性心不全患者における比較試験） プラセボ，エプレレノン 25 mg EOD，25，50 mg QD，任意漸増法	EMPHASIS-HF 試験（外国人慢性心不全患者における比較試験） プラセボ，エプレレノン 25 mg EOD，25，50 mg QD，任意漸増法
		EPHESUS 試験（外国人心筋梗塞後心不全患者における比較試験） プラセボ，エプレレノン 25，50 mg QD，任意漸増法

BID=1 日 2 回，EOD=隔日，QD=1 日 1 回

太枠：評価資料

1.6. 海外臨床試験成績の利用可能性について

1.6.1. 国内外の心不全治療ガイドラインの比較

国内慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）では，慢性心不全は，狭義の意味からは「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し，末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり，肺，体静脈系または両系にうっ血を来たし

日常生活に障害を生じた病態」と定義されている[6]。米国の心不全管理ガイドライン（2013 年）では，「心不全は心室の充満能または駆出能に障害を来たす形態的・機能的な心疾患に起因する複雑な臨床像を示す症候群」と定義され，呼吸困難と倦怠感が主症状で，運動耐容能低下，体液貯留，肺うっ血，四肢の浮腫といった徴候を示す，とされている[2]。

心不全の診断については，日米のいずれの場合でも，自覚症状，身体検査所見，原因疾患の調査，収縮・拡張機能の評価により行われていて，国内外の診断様式は類似していると考えられる。

日米での薬物治療において，いずれも ACE 阻害薬，ARB およびβ遮断薬が軽症の段階から推奨され，さらに体液貯溜に対する利尿剤の使用など，状態に応じた薬物治療の方針も類似している。抗アルドステロン薬の使用について，国内慢性心不全治療ガイドラインでは重症の慢性心不全患者に対して推奨しているが，米国の心不全管理ガイドラインでは重症のみならず，EMPHASIS-HF 試験の結果を受け，軽症の心不全患者に対しても推奨している。

以上のことから，国内外における心不全の診断と薬物治療環境に大きな違いはないと考える。

1.6.2. 国内外の心不全患者背景の比較

国内外の慢性心不全の疫学調査を Table 2 に示した。基礎心疾患について，本邦において虚血性が占める割合は欧米と比べて低い傾向がみられた。また，平均ボディ・マス・インデックス（BMI）は本邦での報告に比べて欧米の報告の方が高い傾向がみられた。その他の患者背景は国内外でおおむね類似していた。

Table 2.　国内外の慢性心不全患者を対象とした大規模観察研究

	日本			欧米	
	JCARE-CARD[15] (N=1692)	**CHART[10] (N=1078)**	**CHART-2[10] (N=4735)**	**Owan et al.[39,a] (N=4596)**	**Bhatia et al.[40,a] (N=2450)**
登録期間	2004~2005	2000~2005	2006~2010	1987~2001	1999~2001
平均年齢（歳）	71.0	68.7	68.9	73.0	73.1
男性（%）	59.7	64.5	68.4	55.5	52.4
平均 BMI（kg/m^2）	22.7	23.0	23.8	29.1	NA
基礎心疾患					
虚血性（%）	32.0	26.4	47.1	58.6	44.0
合併症					
高血圧（%）	52.6	47.4	74.3	54.9	51.3
糖尿病（%）	29.8	19.5	23.3	33.7	36.3
心房細動（%）	35.0[b]	42.3	31.0	34.5	26.6

[a] 収縮型心不全と拡張型心不全を合算したデータは CHART-2 文献[10]より引用
[b] 心房粗動を含む。
BMI=body mass index ， NA=not applicable

国内外の急性心不全の疫学調査を Table 3 に示した。基礎心疾患に虚血性が占める割合は，慢性心不全と同様，欧米に比べて，本邦で低い傾向がみられた。その他の患者背景は国内外でおおむね類似していた。

Table 3.　国内外の急性心不全患者を対象とした大規模観察研究

	ATTEND（日本）[19] (N=4842)	ADHERE（欧米）[41] (N=159168)
登録期間	2007~2011	2002~2004
平均年齢（歳）	73.0	72.4
男性（%）	58.0	48.4
基礎心疾患		
虚血性（%）	31.1	57.5[a]
合併症		
高血圧（%）	69.4	73.9
糖尿病（%）	33.8	44[b]
心房細動（%）	39.6[c]	30.9

[a] 項目名は「冠動脈疾患」
[b] 105388 例組み入れの時点での集計結果である[42]。
[c] 心房粗動を含む。

以上のことから，国内外の慢性および急性心不全患者の背景はおおむね類似していると判断した。注目すべき特徴としては，欧米での報告と比べ，本邦での報告の方が基礎心疾患に占める虚血性の割合が低い傾向が認められることである。しかし，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験において，虚血性，非虚血性で部分集団解析した結果，EMPHASIS-HF 試験では虚血性および非虚血性にかかわらず有効性が確認でき（2.7.3 Table 44），A6141114 試験でも虚血性，非虚血性の部分集団で有効性は大きく変わらないことが確認できたことから（2.7.3 Table 43），虚血性の割合の違いは本剤の有効性評価に明らかな影響を及ぼさないと考える。

1.6.3. EMPHASIS-HF 試験と A6141114 試験の被験者背景の比較

EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 4 に示した。

Table 4. 人口統計学的特性およびベースライン特性（FAS）（EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験）

	EMPHASIS-HF 試験 [a]		A6141114 試験	
	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
性別（例数，%）				
男性	1055 (77.3)	1072 (78.1)	85 (76.6)	91 (82.7)
女性	309 (22.7)	301 (21.9)	26 (23.4)	19 (17.3)
年齢（歳）（例数，%）				
<65	443 (32.5)	440 (32.0)	41 (36.9)	36 (32.7)
65-74	591 (43.3)	606 (44.1)	38 (34.2)	47 (42.7)
75-84	302 (22.1)	299 (21.8)	32 (28.8)[b]	27 (24.5)[b]
≥85	28 (2.1)	28 (2.0)		
平均値（標準偏差）	68.7 (7.7)	68.6 (7.6)	69.0 (8.7)	68.4 (7.7)
範囲	50-95	43-91	55-89	55-89
体重（kg）	(N=1362)	(N=1371)		
平均値（標準偏差）	79.2 (16.9)	79.4 (16.9)	59.6 (12. 6)	59.6 (11.1)
範囲	31.0-137.7	34.0-149.9	31.6-98.0	34.3-92.5
身長（cm）	(N=1360)	(N=1366)		
平均値（標準偏差）	169.2 (9.3)	169.5 (9.6)	162.2 (10.1)	161.7 (8.4)
範囲	120.0-197.0	133.0-198.0	137.6-180.4	128.7-179.5
BMI（kg/m^2）	(N=1358)	(N=1364)		
平均値（標準偏差）	27.5 (4.9)	27.5 (4.9)	22.5 (3.6)	22.7 (3.4)
範囲	15.0-50.8	13.2-57.8	12.8-32.7	15.9-31.9
LVEF（%）	(N=1291)	(N=1298)		
平均値（標準偏差）	26.16 (4.61)	26.06 (4.72)	25.64 (4.95)	26.64 (3.97)
範囲	(8.0,37.0)	(6.0,40.0)	10.2 – 35	16.8 - 34.8
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）	(N=1362)	(N=1371)		
<50	224 (16.4)	236 (17.2)	37 (33.3)	39 (35.5)
≥50	1138 (83.4)	1135 (82.7)	74 (66.7)	71 (64.5)
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）	(N=1362)	(N=1371)		
<60	439 (32.2)	473 (34.5)	67 (60.4)	66 (60.0)
≥60	923 (67.7)	898 (65.4)	44 (39.6)	44 (40.0)
虚血性心不全（例数，%）	951 (69.7)	935 (68.1)	31 (27.9)	43 (39.1)
罹患期間（年）	(N=950)	(N=935)		
平均値（標準偏差）	5.36 (6.3)	5.34 (5.9)	4.52	7.30
範囲	0.1 - 40.0	0.0 - 39.0	0.1 - 26.0	0.2 - 20.0
非虚血性心不全（例数，%）	410 (30.1)	436 (31.8)	80 (72.1)	67 (60.9)
罹患期間（年）	(N=410)	(N=435)		
平均値（標準偏差）	3.43 (4.8)	3.17 (4.4)	5.54	4.49
範囲	0.0 - 28.0	0.0 - 27.0	0.1 - 31.0	0.1 - 26.9

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.2.1，Table 13.2.2.1，Table 13.2.2.3，A6141114 試験 Clinical study report（5.3.5.1.4）Table 14.1.2.1，Table 14.1.2.2，Table 14.2.4.1

FAS=full analysis set，BMI= body mass index，eGFR= estimated glomerular filtration rate，LVEF= left ventricular ejection fraction

a. データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

b. ≥75 歳のデータ

A6141114 試験の性別や年齢の分布はおおむね EMPHASIS-HF 試験と類似していた。一方，腎機能低下患者の割合が日本人の方が外国人よりも高く，虚血性心不全の割合は外国人集団で高い傾向が認められた。具体的には，ベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）が 50 $mL/min/1.73\ m^2$ 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 倍であった。eGFR を 60 $mL/min/1.73\ m^2$ 未満に区切った場合でも同様であった。基礎心疾患に占

める虚血性心不全の割合は，EMPHASIS-HF 試験では約 7 割近くであったのに対し，A6141114 試験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 試験で実施した腎機能別ならびに基礎心疾患別の部分集団解析では，主要評価項目である心血管死または心不全による入院について，いずれの部分集団においても，エプレレノン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，A6141114 試験でも同様な傾向がみられた（2.7.3.3.1.2 項，2.7.3.3.2.2 項）。虚血性心不全および腎機能低下患者の割合の違いが本剤の有効性の評価に影響を及ぼさないと考える。

1.6.4. 日本人と欧米人の薬物動態の比較

日本人と欧米人の健康成人の薬物動態については，高血圧申請時に比較を行っている（高血圧申請時申請概要ト 3 (4) 日本人と欧米人との薬物動態の比較）。欧米人を対象とした臨床薬理試験（001，004，005，030，031，042 および 046 試験）と，日本人を対象とした臨床薬理試験（400，401 および 053 試験）の成績を比較した結果，本薬の薬物動態は 100 mg 反復投与後でよく一致しており，単回投与後および定常状態時の薬物動態パラメータに大きな違いは認められず，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）および最高血漿中濃度（C_{max}）は，両民族ともに 200 mg までほぼ用量に比例して増加した。このように，健康成人において日本人と欧米人の間に薬物動態の差はないと考えられる。

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）が実施されている。日本人慢性心不全患者での薬物動態については，A6141114 試験で，母集団薬物動態解析用の検体を採取し検討を行った。その結果，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，日本人と欧米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。

1.6.5. EMPHASIS-HF 試験の地域別部分集団解析

EMPHASIS-HF 試験は 29 ヵ国の 286 施設で実施された。主要評価項目である心血管死または心不全による入院の地域別の部分集団解析の結果を Table 5 に示した。いずれの地域においても，エプレレノン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。

Table 5.　地域別の主要評価項目に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
アジア／中東／アフリカ	40/190 (21.1)	64/190 (33.7)	0.607	(0.409, 0.901)	0.0132
東ヨーロッパ	80/454 (17.6)	112/457 (24.5)	0.677	(0.508, 0.903)	0.0078
南アメリカ／北アメリカ	19/173 (11.0)	38/173 (22.0)	0.454	(0.262, 0.788)	0.0050
西ヨーロッパ／オーストラリア	110/547 (20.1)	142/553 (25.7)	0.724	(0.565, 0.929)	0.0111

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report Table 13.4.6.4
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

1.6.6. 海外臨床試験成績の利用可能性のまとめ

上述のとおり，国内外の心不全の診断と薬物治療，EMPHASIS-HF 試験の主要評価項目の有効性解析において大きな地域間差は認められておらず，健康成人および慢性心不全患者において日本人と欧米人との間に薬物動態の差はないと考えられる。国内外の患者背景については，おおむね類似しているが，日本人心不全患者のほうが虚血性心不全の割合が低く，ベースライン時 eGFR も低い傾向がみられた。なお，虚血性心不全の割合やベースライン時 eGFR の違いは本剤の有効性の評価に明らかな影響を及ぼさないと考える。以上のことを踏まえて海外臨床試験成績を本邦での申請に利用可能であると考える。

1.7. 海外第 3 相試験成績の利用方法

1.7.1. EMPHASIS-HF 試験成績の利用方法

A6141114 試験の有効性と安全性の結果を EMPHASIS-HF 試験結果と比較し，その一貫性を評価することにより，EMPHASIS-HF 試験成績が日本人慢性心不全患者におけるエプレレノンの有効性および安全性評価でも利用可能であることを示すこととした。

EMPHASIS-HF 試験では NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者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 以上の集団を対象とした。A6141114 試験の目標症例数は NYHA 心機能分類クラス II が 180 例（90 例／群），NYHA 心機能分類クラス III/IV が 40 例（20 例／群）である。NYHA 心機能分類クラス II の症例数は，主要評価項目である「心血管死あるいは心不全による入院」において，ハザード比が EMPHASIS-HF 試験結果と同じ傾向であることを十分な確率を持って示せるように設定した。NYHA 心機能分類クラス III/IV の症例数は，前向きコホート研究である CHART[14] 研究結果から，日本人患者において NYHA 心機能分類クラス III/IV の患者の割合が約 20%であることから設定した。

有効性については，NYHA 心機能分類クラス II 以上の集団全体および NYHA 心機能分類クラス II の集団において，主要評価項目および副次評価項目のハザード比とその信頼区間を EMPHASIS-HF 試験成績と比較することとした。

安全性については，有害事象を包括的に試験間で比較することに加え，特に注目すべき有害事象（高カリウム血症／低カリウム血症，性ホルモン関連有害事象等）を詳細に検討することとした。

両試験で得られる有効性および安全性を比較し，総合的に一貫性を評価することとした。

1.7.2. EPHESUS 試験成績の利用方法

EPHESUS 試験では，NYHA 心機能分類クラスの制限を設けず，NYHA 心機能分類クラス I～IV の被験者が組み入れられた。EPHESUS 試験より，外国人の急性心筋梗塞後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。

EPHESUS 試験は，EMPHASIS-HF 試験および 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（EPHESUS 試験の主要評価項目は「全死亡」および「心血管死または心血管イベントによる入院」である）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 試験および 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 集団のリスクとベネフィットの情報を補足する目的で EPHESUS 試験を利用することは可能であると考える。

これらを踏まえ，EPHESUS 試験のデータから，NYHA 心機能分類クラス II および III/IV の集団において，有効性および安全性を検討することとした。具体的には，以下の 2 つの検討方法によりデータの解釈を行う。

1) 有効性：NYHA 心機能分類別に主要評価項目および副次評価項目のハザード比および 95%信頼区間を算出し，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有効性を説明する。

2) 安全性 : NYHA 心機能分類別に有害事象を集計し，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安全性を説明する。また，有害事象の重症度，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，死亡についても NYHA 心機能分類別に検討する。

1.8. GCP 遵守

本申請資料に用いた臨床試験は，ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本邦での高血圧症の承認以降，新たな製剤は用いておらず，本申請において，バイオアベイラビリティ，食事の影響および生物学的同等性に関する新たな知見はない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

日本人と欧米人の健康成人の薬物動態については，本邦での「高血圧症」を効能・効果とする承認時に比較を行っている（高血圧申請時申請概要ト 3 (4) 日本人と欧米人との薬物動態の比較）。その結果，健康成人において日本人と欧米人の間に薬物動態の差はないと考えられる。また，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験で，エプレレノンが排出トランスポーターである P-gp の基質または阻害剤となる可能性について検討した結果，基質または阻害剤として作用する可能性は低いことが示された。

本邦での高血圧症の承認以降に，外国人慢性うっ血性心不全患者での薬物動態を検討する試験（NE3-01-02-058 試験，以下 058 試験）が実施された。その結果，エプレレノンの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）および最高血漿中濃度（C_{max}）は慢性うっ血性心不全患者で健康被験者と比較してそれぞれ，単回投与後で 29%および 7%，反復投与後で 38%および 30%高値を示した（2.7.2.2.2.1 項）。

日本人慢性心不全患者でのエプレレノンの薬物動態については，第 3 相試験（A6141114 試験）のデータを用いて，母集団薬物動態解析の手法で検討した。構築した日本人慢性心不全患者での母集団薬物動態モデルにおいて，見かけのクリアランス（CL/F）の母集団平均値は 5.31 L/h と推定され，この値は，058 試験の外国人慢性心不全患者の CL/F の平均値（第 1 日：6.3 L/h，第 7 日：6.1 L/h）と類似していた（2.7.2.2.2.2 項）。共変量の影響についてはフルモデル法にて検討し，CL/F に対するクレアチニンクリアランス[a]および見かけの分布容積（V/F）に対する体重が薬物動態に影響を与える可能性のある因子として選択された。このモデルを用いて推定された A6141114 試験での個々の日本人慢性心不全患者の CL/F の推定値の分布と，058 試験で得られている外国人慢性心不全患者の CL/F の値は重なっており，外国人慢性心不全患者の CL/F の値は日本人慢性心不全患者の CL/F の推定値の分布に含まれていた。さらに，日本人慢性心不全患者のデータで構築したモデルに，058 試験の外国人慢性心不全患者と外国人健康成人のデータを加えて更新したモデルにおいても，日本人と外国人の間に明確な差異は検出されなかった。

以上の結果から，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。

[a] Cockcroft-Gault 式から算出される推定クレアチニンクリアランス

4. 有効性の概括評価

4.1. 有効性評価に用いた試験の概要

本承認申請の有効性評価にはエプレレノンを用いた臨床試験 5 試験を含めた（2.7.3 項 Table 1）。このうち，本 2.5.4 項では，有効性評価の主な対象とした国内外第 3 相試験 3 試験，すなわち日本人の慢性心不全患者を対象とした国内第 3 相試験（A6141114 試験），外国人の慢性心不全患者を対象とした外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF 試験）および外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした外国第 3 相試験（EPHESUS 試験）の結果を要約した。なお，EMPHASIS-HF 試験については，2 回目の中間解析時にプラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため 2010 年 5 月 26 日に被験者登録を中止したことから，2010 年 5 月 25 日をデータカットオフ日としたデータを提示した（2.7.3.1 項）。

4.2. 有効性の評価項目

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の主要評価項目は，心血管死または心不全による入院であった。その他，全死亡，心血管死，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院，致死性または非致死性心筋梗塞，致死性または非致死性脳卒中，心房細動または心房粗動の新規発症，糖尿病の新規発症，腎機能悪化による入院，高カリウム血症による入院等を副次評価項目に設定した（2.7.3 Table 4）。

EPHESUS 試験の主要評価項目は全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院であった。心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞を副次評価項目に設定した（2.7.3 Table 4）。

4.3. 有効性の解析対象集団

有効性の主要解析対象集団は，intent-to-treat（ITT）集団または full analysis set（FAS）とした。各試験の主要解析対象集団の定義は以下の通りとした（2.7.3.1.2.2.1 項）。

- A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験（FAS）：治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者
- EPHESUS 試験（ITT 集団）：治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者

4.4. 有効性の解析方法

A6141114 試験の有効性の主解析では，FAS に対して無作為割り付けから主要評価項目のイベントが発現するまでの時間（time-to-event）について，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比とその 95%信頼区間を，NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。主要評価項目の副次解析，副次評価項目およびその他の副次評価項目の解析方法は，2.7.3.1.2.2.2 項 A6141114 試験に示した。

EMPHASIS-HF 試験の二重盲検期の有効性の主解析では，FAS に対してベースラインの予後因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。二重盲検期の有効性の主要評価項目および副次評価項目に対して，本 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し，評価項目に対するすべての仮説検

定は両側検定を用いた。主解析の仮説検定では p<0.049（中間解析のため調整された），副次解析の仮説検定では p<0.01 であった場合に，統計的に有意な結果が得られたと結論付けることとした。また，イベント発現までの時間を含むすべての有効性の解析では log-rank 統計量を用いた（2.7.3.1.2.2.2.3 項）。

EPHESUS 試験の解析方法は 2.7.3.1.2.2.2.4 項 EPHESUS 試験に示した。

なお，本項内では，相対的にリスクはハザード比を意味する。また，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験の有効性評価項目のハザード比の算出に関して，同一被験者に同一の評価項目に該当するイベントが複数回発現した場合は，イベントが発現するまでの時間は無作為割り付けからそのうち最初に起こったイベントまでの時間を用いた。

4.5. 治験対象集団の被験者の内訳

A6141114 試験では，221 例（エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例）が無作為化され（FAS），すべての被験者が治験薬の投与を受けた。最も多い中止理由は有害事象，次いで死亡であった（2.7.3.3.1.1.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，2737 例（エプレレノン群 1364 例，プラセボ群 1373 例）が治験薬に無作為に割り付けられ（FAS），2729 例（エプレレノン群 1360 例，プラセボ群 1369 例）が治験薬の投与を受けた。最も多い中止理由は死亡，次いで同意撤回であった（2.7.3.3.1.1.3 項）。

EPHESUS 試験では，6632 例（エプレレノン群 3319 例，プラセボ群 3313 例）が治験薬に無作為に割り付けられ（ITT 集団），6608 例（エプレレノン群 3307 例，プラセボ群 3301 例）が治験薬の投与を受けた。最も多い中止理由は被験者からの申し出であった（2.7.3.3.1.1.4 項）。

4.6. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

A6141114 試験では，被験者の大部分は男性（エプレレノン群 76.6%，プラセボ群 82.7%）であり，平均年齢はエプレレノン群で 69.0 歳，プラセボ群で 68.4 歳であった。被験者のベースライン時の基礎心疾患の大部分は非虚血性心不全［エプレレノン群 72.1%（平均罹患期間：5.54 年），プラセボ群 60.9%（平均罹患期間：4.49 年）］であった（2.7.3.3.1.2.2 項）。

EMPHASIS-HF試験では，被験者の大部分は男性（エプレレノン群77.3%，プラセボ群78.1%）であり，約83%が白人，平均年齢は約69歳であった。被験者のベースライン時の基礎心疾患の過半数が虚血性心不全［エプレレノン群69.7%（平均罹患期間：5.36年），プラセボ群68.1%（平均罹患期間：5.34年）］であった（2.7.3.3.1.2.3項）。

EPHESUS 試験では，被験者の大部分は男性（エプレレノン群 71.7%，プラセボ群 70.4%）であり，約 90%が白人，平均年齢は約 64 歳であった（2.7.3.3.1.2.4 項）。

いずれの試験においても，人口統計学的特性およびその他の特性は投与群間でおおむね類似していた。

4.7. 有効性試験の結果

4.7.1. A6141114 試験

主要評価項目である心血管死または心不全による入院はエプレレノン群で 33 例（29.7%），プラセボ群で 36 例（32.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）[a]は 0.85（0.53, 1.36）であった（Table 6）。EMPHASIS-HF 試験と同様にベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を Cox 比例ハザードモデルの共変量に用いた副次解析による心血管死または心不全による入院でも，主解析と同様の結果であった［ハザード比（95%信頼区間）[b]：0.84（0.52, 1.35）］（Table 7）。

Table 6.　心血管死または心不全による入院の解析結果（主解析）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン N=111	プラセボ N=110	ハザード比 [a]	95%信頼区間 [a]
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	0.85	(0.53, 1.36)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 17　例数（%）

FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会，eGFR=推算糸球体濾過量

a. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[b] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 7.　NYHA 心機能分類別の心血管死または心不全による入院の解析結果（副次解析）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95%信頼区間
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	0.89[a]	(0.55, 1.42)[a]
			0.91[b]	(0.57, 1.47)[b]
			0.87[c]	(0.54, 1.39)[c]
			0.84[d]	(0.52, 1.35)[d]
クラス II	N=91	N=92		
心血管死または心不全による入院	21 (23.1)	25 (27.2)	0.81[e]	(0.45, 1.45)[e]
			0.75[f]	(0.42, 1.35)[f]
クラス III/IV	N=20	N=18		
心血管死または心不全による入院	12 (60.0)	11 (61.1)	0.95[e]	(0.41, 2.16)[e]
			1.01[f]	(0.44, 2.30)[f]

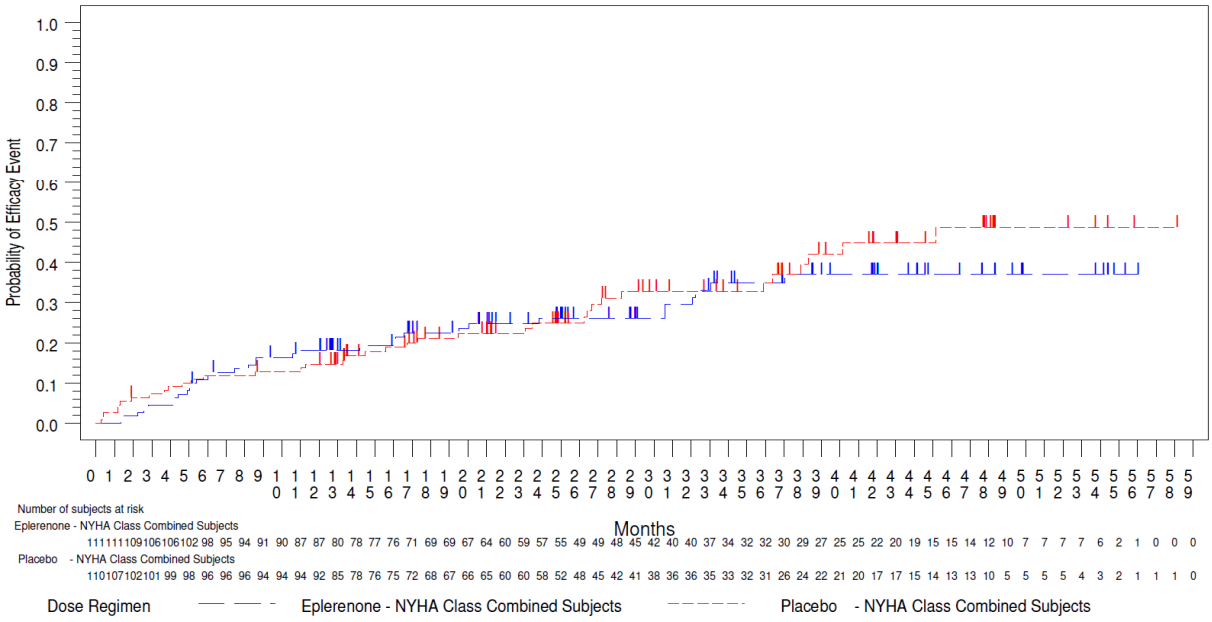
Source : A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 18　　例数（%）

FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，eGFR=推算糸球体濾過量

a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. NYHA 心機能分類および基礎心疾患（虚血性，非虚血性）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
c. NYHA 心機能分類およびベースライン時の BNP（<中央値，≥中央値）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
d. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
e. ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
f. ベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロットを Figure 6 に示した。

Figure 6.　心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（A6141114 試験）



Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Figure 1

FAS＝full analysis set，NYHA＝ニューヨーク心臓協会

副次評価項目では，全死亡および心血管死においてエプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比は 1 を超えていた。これらを除く項目では，主要評価項目と同様な結果が得られた。なお，一部の項目では，イベントの数が少なく結果の解釈が困難であった（Table 8）（2.7.3.3.2.2.2 項）。

Table 8.　NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95% 信頼区間
NYHA 心機能分類全体（例数）	111	110		
クラス II	91	92		
クラス III/IV	20	18		
心血管死，心不全による入院，または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量				
NYHA 心機能分類全体	42 (37.8)	45 (40.9)	0.86[a]	(0.56, 1.31)[a]
			0.86[b]	(0.56, 1.31)[b]
クラス II	29 (31.9)	33 (35.9)	0.86[c]	(0.52, 1.41)[c]
			0.82[d]	(0.49, 1.35)[d]
クラス III/IV	13 (65.0)	12 (66.7)	0.88[c]	(0.39, 1.94)[c]
			0.94[d]	(0.43, 2.07)[d]
全死亡				
NYHA 心機能分類全体	17 (15.3)	10 (9.1)	1.77[a]	(0.81, 3.87)[a]
			1.73[b]	(0.79, 3.78)[b]
クラス II	10 (11.0)	6 (6.5)	1.74[c]	(0.63, 4.80)[c]
			1.64[d]	(0.59, 4.53)[d]
クラス III/IV	7 (35.0)	4 (22.2)	1.89[c]	(0.55, 6.52)[c]
			1.86[d]	(0.54, 6.38)[d]
心血管死				
NYHA 心機能分類全体	14 (12.6)	6 (5.5)	2.40[a]	(0.92, 6.24)[a]
			2.39[b]	(0.92, 6.23)[b]
クラス II	9 (9.9)	4 (4.3)	2.33[c]	(0.72, 7.58)[c]
			2.27[d]	(0.70, 7.41)[d]
クラス III/IV	5 (25.0)	2 (11.1)	2.66[c]	(0.51, 13.83)[c]
			2.60[d]	(0.50, 13.49)[d]
すべての入院				
NYHA 心機能分類全体	45 (40.5)	58 (52.7)	0.65[a]	(0.44, 0.97)[a]
			0.65[b]	(0.44, 0.96)[b]
クラス II	29 (31.9)	44 (47.8)	0.57[c]	(0.35, 0.91)[c]
			0.54[d]	(0.34, 0.87)[d]
クラス III/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	0.91[c]	(0.44, 1.89)[c]
			0.98[d]	(0.48, 2.03)[d]
心不全による入院				
NYHA 心機能分類全体	27 (24.3)	33 (30.0)	0.75[a]	(0.45, 1.25)[a]
			0.75[b]	(0.45, 1.25)[b]
クラス II	17 (18.7)	22 (23.9)	0.73[c]	(0.39, 1.38)[c]
			0.68[d]	(0.36, 1.29)[d]
クラス III/IV	10 (50.0)	11 (61.1)	0.81[c]	(0.34, 1.92)[c]
			0.85[d]	(0.36, 2.01)[d]
全死亡またはすべての入院				
NYHA 心機能分類全体	48 (43.2)	61 (55.5)	0.66[a]	(0.45, 0.97)[a]
			0.66[b]	(0.45, 0.96)[b]
クラス II	32 (35.2)	47 (51.1)	0.59[c]	(0.37, 0.92)[c]
			0.56[d]	(0.36, 0.88)[d]
クラス III/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	0.91[c]	(0.44, 1.89)[c]
			0.98[d]	(0.48, 2.03)[d]
心不全死または心不全による入院				
NYHA 心機能分類全体	29 (26.1)	33 (30.0)	0.81[a]	(0.49, 1.33)[a]
			0.80[b]	(0.49, 1.33)[b]

Table 8. NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95% 信頼区間
クラス II	18 (19.8)	22 (23.9)	0.78[c]	(0.42, 1.45)[c]
			0.72[d]	(0.39, 1.35)[d]
クラス III/IV	11 (55.0)	11 (61.1)	0.88[c]	(0.38, 2.04)[c]
			0.93[d]	(0.40, 2.17)[d]
心血管イベントによる入院				
NYHA 心機能分類全体	35 (31.5)	44 (40.0)	0.70[a]	(0.45, 1.10)[a]
			0.70[b]	(0.45, 1.10)[b]
クラス II	23 (25.3)	32 (34.8)	0.66[c]	(0.39, 1.13)[c]
			0.63[d]	(0.37, 1.08)[d]
クラス III/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.85[c]	(0.38, 1.90)[c]
			0.89[d]	(0.40, 2.00)[d]
心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量				
NYHA 心機能分類全体	38 (34.2)	43 (39.1)	0.83[a]	(0.53, 1.28)[a]
			0.83[b]	(0.54, 1.29)[b]
クラス II	26 (28.6)	31 (33.7)	0.84[c]	(0.50, 1.42)[c]
			0.80[d]	(0.48, 1.36)[d]
クラス III/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.82[c]	(0.37, 1.86)[c]
			0.90[d]	(0.40, 2.01)[d]

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 19　例数（%）

NYHA＝ニューヨーク心臓協会，eGFR＝推算糸球体濾過量，FAS＝full analysis set

a. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

b. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

c. ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

d. ベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

全死亡は，27 例（エプレレノン群 17 例，プラセボ群 10 例）に認められた。エプレレノン群の死亡例には，ベースライン時の LVEF が 15%以下，年齢が 75 歳以上，喫煙者，心不全の罹患期間が 10 年以上，身体活動能力（SAS）指数が 4 未満の被験者が多く認められた。死亡例のうち，前治療で標準的心不全治療薬（ACE 阻害薬または ARB）の投与を受けていなかった被験者も多くみられた。また，治験薬の投与中止または終了後にスピロノラクトンの投与を受けていた被験者は，死亡例では，エプレレノン群およびプラセボ群で各群 1 例で，無作為化全体では，エプレレノン群で 4 例，プラセボ群で 10 例であった（2.7.3.3.1.2.2 項）。

死亡例のうち，治験薬の投与中止に至った症例はエプレレノン群 6 例，プラセボ群 5 例であり，治験薬の投与中止後 30 日を経過した後の死亡例はエプレレノン群 10 例，プラセボ群 4 例であった。また，全死亡のイベントの判定において，最も多かったのは心不全悪化による死亡であった（エプレレノン群 7 例，プラセボ群 3 例）。このうちプラセボ群の 3 例はいずれも死亡時に心不全悪化以外に致死的な事象の発現は認められていなかった。一方，エプレレノン群の 7 例中 4 例については，心不全悪化以外にも同時期に他の致死的な事象（横紋筋融解症，多臓器不全，播種性血管内凝固，肺気腫，敗血症，心サルコイドーシス等）が発現していた。これらの事象のうち，横紋筋融解症以外は，すべて治験薬との因果関係が否定された。このように，エプレレノン群に心不全悪化による死亡が多く認められたが，これらの死亡には心不全以外の非可逆的かつ進行性の致死的な事象が多く認められていた。また，エプレレノン群の死亡例 17 例のうち心血管死と判定されたのは 14 例であり，このうち心血管死に影響する患者背景として，7 例に心筋梗塞の既

往が，5 例に脳卒中の既往があり，7 例に心房細動または心房粗動が合併していた。心筋梗塞および脳卒中の既往を両方有する被験者は 3 例であった。プラセボ群の死亡例 10 例のうち心血管死と判定されたのは 6 例であり，このうち 2 例に心筋梗塞の既往が，1 例に脳卒中の既往があり，3 例に心房細動または心房粗動が合併していた。心筋梗塞および脳卒中の既往を両方有する被験者はいなかった。このように，エプレレノン群の死亡例はベースライン時に多くの心血管リスクを有していた（2.7.3.3.2.2.2 項）。

その他の副次評価項目［血漿 BNP，血清 NT-proBNP，LVEF，尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR），NYHA 心機能分類，身体活動能力（SAS）］では，血漿 BNP のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少した。血清 NT-pro BNP も血漿 BNP と同様にエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少する傾向がみられた。LVEF のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて増加した。UACR および SAS のベースラインから 13 ヵ月または各評価時点までの平均変化量，および NYHA 心機能分類のベースラインから最終評価時の変化について，両投与群に大きな差はなかった（2.7.3.3.2.2.3 項）。

4.7.2. EMPHASIS-HF 試験

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに，主要評価項目である心血管死または心不全による入院はエプレレノン群 249 例（18.3%），プラセボ群 356 例（25.9%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 37.0%低下し，統計的に有意な差がみられた（$p<0.0001$，Table 9）。

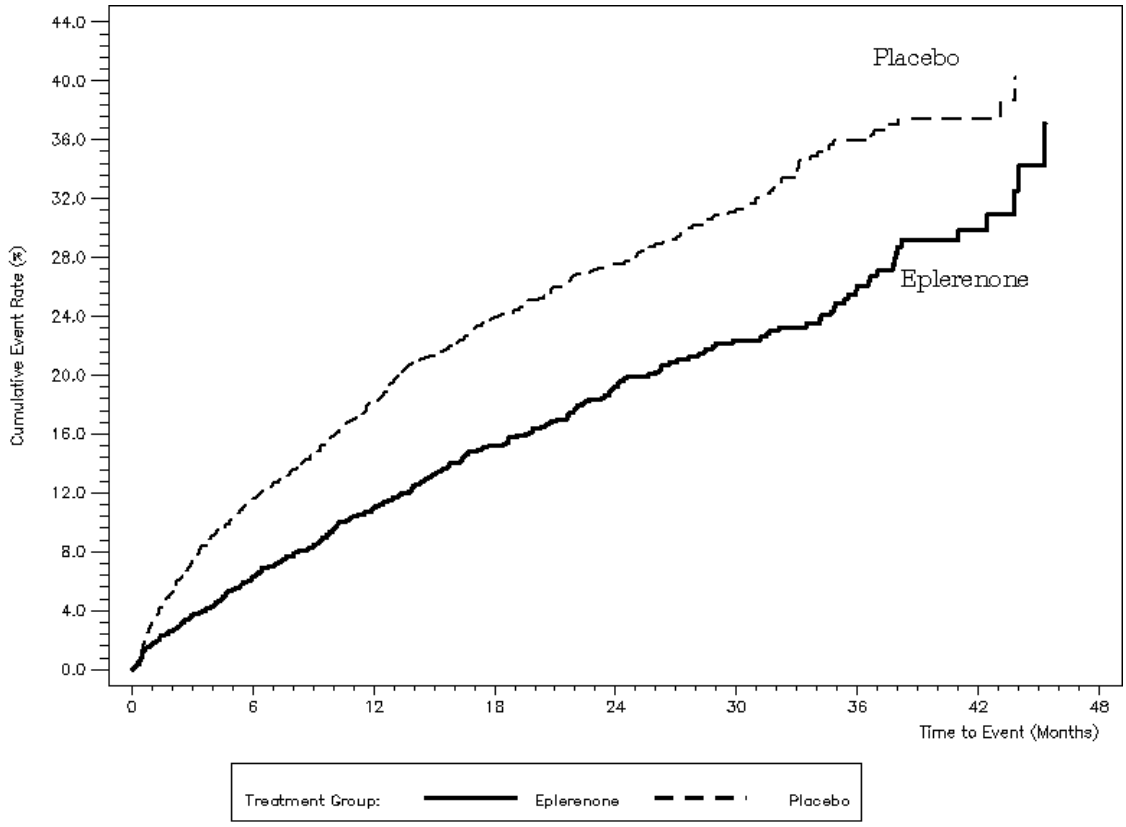
Table 9.　心血管死または心不全による入院の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364) n (%)	プラセボ (N=1373) n (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
心血管死または心不全による入院	249 (18.3)	356 (25.9)	0.630	(0.535, 0.741)	<0.0001

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.2.1
BMI=body mass index，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set，HR=心拍数，LBB=左脚，LVEF=左室駆出率，SBP=収縮期血圧
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，年齢，eGFR，LVEF，BMI，ヘモグロビン，HR，SBP，糖尿病，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの LBB ブロックおよび QRS ならびに心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロットを Figure 7 に示した。

Figure 7.　心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）



Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Figure 1
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）の副次評価項目の解析結果を Table 10 に示した。全死亡はエプレレノン群 171 例（12.5%），プラセボ群 213 例（15.5%）にみられ，エプレレノン群

でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 23.9%低下した（p=0.0081）。全死亡または心不全による入院，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死また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，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた（2.7.3.3.2.3.2 項）。

Table 10.　副次評価項目の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364) n (%)	プラセボ (N=1373) n (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
全死亡または心不全による入院	270 (19.8)	376 (27.4)	0.647	(0.552, 0.757)	<0.0001
全死亡	171 (12.5)	213 (15.5)	0.761	(0.622, 0.932)	0.0081
心血管死	147 (10.8)	185 (13.5)	0.757	(0.609, 0.941)	0.0120
すべての入院	408 (29.9)	491 (35.8)	0.768	(0.673, 0.876)	<0.0001
心不全による入院	164 (12.0)	253 (18.4)	0.576	(0.473, 0.702)	<0.0001
全死亡またはすべての入院	462 (33.9)	569 (41.4)	0.751	(0.664, 0.849)	<0.0001
心不全死または心不全による入院	170 (12.5)	262 (19.1)	0.577	(0.475, 0.701)	<0.0001
心血管イベントによる入院	304 (22.3)	399 (29.1)	0.694	(0.598, 0.806)	<0.0001
致死性または非致死性心筋梗塞	45 (3.3)	33 (2.4)	1.316	(0.839, 2.064)	0.2321
致死性または非致死性脳卒中	21 (1.5)	26 (1.9)	0.789	(0.443, 1.406)	0.4213
除細動器の植込み	61 (4.5)	59 (4.3)	0.994	(0.694, 1.424)	0.9754
心臓再同調療法の施行	33 (2.4)	41 (3.0)	0.770	(0.485, 1.220)	0.2652
腎機能悪化による入院	9 (0.7)	8 (0.6)	0.971	(0.366, 2.578)	0.9537
高カリウム血症による入院	4 (0.3)	3 (0.2)	1.154	(0.251, 5.312)	0.8539
心房細動または心房粗動の新規発症	32/950 [a] (3.4)	52/937 [a] (5.5)	0.585	(0.376, 0.910)	0.0175
糖尿病の新規発症	34/904 [b] (3.8)	40/973 [b] (4.1)	0.885	(0.559, 1.400)	0.6009

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.3.1，Table 13.4.4.1
BMI=body mass index，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set，HR=心拍数，LBB=左脚，LVEF=左室駆出率，SBP=収縮期血圧
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，年齢，eGFR，LVEF，BMI，ヘモグロビン，HR，SBP，糖尿病，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの LBB ブロックおよび QRS ならびに心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。ただし，「心房細動または心房粗動の新規発症」および「糖尿病の新規発症」の算出については，糖尿病および心房細動を共変量から除外した。
a. 心房細動の病歴がある被験者は除外した。
b. 糖尿病の病歴がある被験者は除外した。

4.7.3. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験には NYHA 心機能分類クラス I～IV の患者が組み入れられた。本項では，本承認申請用に追加解析を行ったベースライン時の NYHA 心機能分類別の結果を提示した。本解析は，ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

なお，ベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有さない被験者を含めた ITT 集団の結果は 2.7.6 個々の試験のまとめに提示した。

主要評価項目である全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院について，ベースライン時の NYHA 心機能分類別の結果を Table 11 に示した。NYHA 心機能分類全体の全死亡はエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 15%低下し，心血管死または心血管イベントによる入院は相対的にリスクが 13%低下した。この結果は ITT 集団の結果と同様であった。また，NYHA 心機能分類クラス I～IV のいずれの被験者集団においても同様の傾向がみられた。

Table 11. NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果（EPHESUS 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]
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)
心血管死また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)

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Table T8.1A，Table T8.1A1～Table T8.1A4
ITT=intent-to-treat，NYHA=ニューヨーク心臓協会
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。
ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。
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。
b. Wald 型の 95%信頼区間

副次評価項目である NYHA 心機能分類全体の心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクがそれぞれ 17%，7%，13%低下した。この結果は ITT 集団の結果と同様であった。NYHA 心機能分類全体の心血管イベントによる入院は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 11%低下した。また，NYHA 心機能分類クラス I～IV のいずれの被験者集団においても同様の傾向がみられた（2.7.3.3.2.4.2 項）。

4.7.4. A6141114 試験および EMPHSIS-HF 試験の比較

A6141114 試験に組み入れられた被験者数は 221 例（エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例）で，EMPHASIS-HF 試験の 2737 例（エプレレノン群 1364 例，プラセボ群 1373 例）の 1 割未満であった。両試験において，人口統計学的特性およびその他の疾患特性では，年齢や性別の分布についてはおおむね類似していた。一方，腎機能低下患者の割合が日本人の方が外国人よりも高く，虚血性心不全の割合は外国人集団で高い傾向が認められた。ベースライン時の被験者の基礎心疾患については，約 7 割の被験者が，A6141114 試験では非虚血性心不全で，EMPHASIS-HF 試験では虚血性心不全であった。

A6141114 試験では，両 NYHA 心機能分類クラスを合わせた被験者全体での主要評価項目の主解析の結果，ハザード比の点推定値［ハザード比（95%信頼区間）[a]：0.85（0.53, 1.36）］が事前に規定した 1 を下回り，EMPHASIS-HF 試験［ハザード比（95%信頼区間）：0.630（0.535, 0.741）］

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

と一貫した結果が得られた。EMPHASIS-HF 試験と同様にベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を Cox 比例ハザードモデルの共変量に用いた主要評価項目の副次解析の結果［ハザード比（95%信頼区間）[a]：0.84（0.52, 1.35）］も EMPHASIS-HF 試験の結果と同様であった。

A6141114 試験の死亡例は，治験に組み入れられた 221 例中 27 例（エプレレノン群：17 例，プラセボ群：10 例）に認められ，EMPHASIS-HF 試験では 2737 例中 384 例（エプレレノン群：171 例，プラセボ群：213 例）に認められた。A6141114 試験は，比較的に発現率が低いエンドポイントである死亡について，A6141114 試験単独で解釈するには試験の規模が小さいことを考慮する必要があると考えられる（2.7.3.3.2.6 項）。

4.7.5. 部分集団における結果の比較

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では，主要評価項目である心血管死また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，推算糸球体濾過量（eGFR），NYHA 心機能分類，LVEF，基礎心疾患（虚血性，非虚血性），心不全の前治療薬および既往歴等の部分集団解析を実施した。A6141114 試験では，一部の部分集団においては，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比は 1 を超えていたが被験者数が少なく，被験者全体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，エプレレノン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（2.7.3.3 項）。

4.8. 有効性のまとめ

A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験の結果から以下のことが示された。

- EMPHASIS-HF 試験では，主要評価項目である心血管死または心不全による入院について，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。副次評価項目のうち全死亡または心不全による入院，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死また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も，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。

- A6141114 試験では，主要評価項目の主解析の結果，ハザード比の点推定値が事前に規定した 1 を下回り，EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られた。EMPHASIS-HF 試験と同様にベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を Cox 比例ハザードモデルの共変量に用いた主要評価項目の副次解析の結果も EMPHASIS-HF 試験の結果と同様であった。また，A6141114 試験の副次評価項目の結果は，全死亡，心血管死および一部イベント数が少なかった項目を除き，全体的に EMPHASIS-HF 試験と同様であった。

- A6141114 試験の死亡例は，エプレレノン群 17 例およびプラセボ群 10 例に認められたが，エプレレノン群に認められた死亡例の大部分は治験薬の投与中止後 30 日を経過していた。時間

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

的関連性よりこれらの死亡がエプレレノンの投与に起因する合理的可能性は低いと考える。エプレレノン群の心不全悪化による死亡例において，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。また，エプレレノン群の死亡例では高齢や心筋梗塞および脳卒中の既往歴などのリスク因子を持つ症例が多く認められた。さらに，エプレレノン群の死亡例では前治療で標準的心不全治療薬の投与を受けていない被験者も多くみられた。

- EPHESUS 試験では，主要評価項目および副次評価項目のいずれにおいても，ベースライン時のNYHA 心機能分類の重症度によらずエプレレノン群でプラセボ群に比べてリスク低下が認められた。

以上のことから，慢性心不全患者に対するエプレレノンの有効性が確認されたと判断した。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性評価に用いた試験の概要

本承認申請にはエプレレノンを用いた臨床試験 6 試験を含めた（2.7.4 Table 1）。このうち，本 2.5.5 項では, 安全性評価の主な対象とした国内第 2 相試験 1 試験および国内外第 3 相試験 3 試験の計 4 試験，すなわち日本人の症候性心不全患者を対象とした国内第 2 相用量反応試験（402 試験），日本人の慢性心不全患者を対象とした国内第 3 相試験（A6141114 試験），外国人の慢性心不全患者を対象とした外国第 3 相試験（EMPHASIS-HF 試験）および外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした外国第 3 相試験（EPHESUS 試験）の結果を要約した。なお, EMPHASIS-HF 試験については，2 回目の中間解析時にプラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定めた試験中止基準に合致し，2010 年 5 月 26 日に被験者登録が中止されたため，2010 年 5 月 25 日をデータカットオフ日としたデータを提示した（2.7.4.1.1.1 項）。

5.2. 安全性の解析対象集団

402 試験，A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では，治験薬に無作為に割り付けられ治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした（安全性解析対象集団）。ただし，EMPHASIS-HF 試験の有効性の評価項目である全死亡の解析は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者を対象とした。また，EPHESUS 試験では NYHA 心機能分類クラスの制限は設けず，クラス I～IV の患者が組み入れられたことから，本承認申請用に追加解析を行い，比較的よくみられる有害事象，その他の重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象については，治験薬に無作為に割り付けられ治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を解析対象とした。なお，有効性の評価項目である全死亡の解析は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした（2.7.4.1.1.2.1 項）。

5.3. 全般的な曝露状況

402 試験の投与期間は 12 週間であり，合計 152 例が治験薬の投与を受けた（2.7.4.1.2.1 項）。

A6141114 試験では，エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与期間の中央値はエプレレノン群で 749.0 日，プラセボ群で 741.5 日であり，投与群間に大きな違いはみられなかった。また，ベースライン時の eGFR 値が 50 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者で，5 ヵ月時に最大投与量の 50 mg QD 投与に増量していた被験者の割合はエプレレノン群で 81.7%（58/71 例），プラセボ群で 91.0%（61/67 例）であった。投与量の平均値は，5 ヵ月時にエプレレノン群で 38.42 mg/日，プラセボ群で 39.03 mg/日であった（2.7.4.1.2.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では, エプレレノン群 1360 例, プラセボ群 1369 例が治験薬の投与を受けた。投与期間の中央値はエプレレノン群で 533.0 日，プラセボ群で 494.0 日であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。5 ヵ月時に 50 mg QD 投与に増量していた被験者の割合はエプレレノン群で 61.3%，プラセボ群で 66.3%であった。投与量の平均値は，5 ヵ月時にはエプレレノン群で 39.5 mg/日，プラセボ群で 41.1 mg/日であり，データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）ではエプレレノン群で 37.4 mg/日，プラセボ群で 39.2 mg/日であった（2.7.4.1.2.3 項）。

EPHESUS 試験では，エプレレノン群 3307 例，プラセボ群 3301 例が治験薬の投与を受けた。投与例の投与期間の中央値はエプレレノン群で 440.0 日，プラセボ群で 441.0 日であり，投与群間で同様であった（2.7.4.1.2.4 項）。

5.4. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

402 試験では，被験者の大部分は男性（81.6%～89.5%）であり，平均年齢は 62.8～66.5 歳であった（2.7.4.1.3.1 項）。

A6141114 試験では，被験者の大部分は男性（エプレレノン群 76.6%，プラセボ群 82.7%）であり，平均年齢はエプレレノン群で 69.0 歳，プラセボ群で 68.4 歳であった。被験者のベースライン時の基礎心疾患の大部分は非虚血性心不全［エプレレノン群 72.1%（平均罹患期間：5.54 年），プラセボ群 60.9%（平均罹患期間：4.49 年）］であった（2.7.4.1.3.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，両投与群とも被験者の大部分は男性（エプレレノン群 77.3%，プラセボ群 78.1%）であり，約 83%（エプレレノン群 82.6%，プラセボ群 83.1%）が白人，平均年齢は約 69 歳（エプレレノン群 68.7 歳，プラセボ群 68.6 歳）であった。被験者の過半数が虚血性心不全［エプレレノン群 69.7%（平均罹患期間：5.36 年），プラセボ群 68.1%（平均罹患期間：5.34 年）］であった（2.7.4.1.3.3 項）。

EPHESUS 試験では，両投与群とも被験者の大部分は男性（エプレレノン群 71.7%，プラセボ群 70.4%）であり，約 90%（エプレレノン群 90.2%，プラセボ群 90.2%）が白人，平均年齢は約 64 歳（エプレレノン群 63.7 歳，プラセボ群 64.2 歳）であった（2.7.3.3.1.2.4 項，2.7.4.1.3.4 項）。

いずれの試験においても，人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は投与群間でおおむね類似していた。

5.5. 有害事象

5.5.1. 比較的よくみられる有害事象

402 試験における因果関係を問わない有害事象の発現率は，エプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 67.6%（25/37 例），71.8%（28/39 例），68.4%（26/38 例）および 76.3%（29/38 例）であった。最も発現率の高かった因果関係を問わない有害事象は，インフルエンザ様症候群（それぞれ 10.8%，12.8%，23.7%および 23.7%）であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率は，エプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 24.3%，33.3%，23.7%および 36.8%であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった。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 群および 100 mg QD 群で各 2 例，プラセボ群で 3 例であり，いずれも因果関係を否定できないと判断された（2.7.4.2.1.1.1 項）。

A6141114 試験において，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 12 に示した。

被験者全体での因果関係を問わない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 91.9%（102/111 例），プラセボ群で 93.6%（103/110 例）であった。エプレレノン群で 10%以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，心不全（35.1%），鼻咽頭炎（33.3%），転倒（18.0%）および挫傷（10.8%）

であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 30.6%，プラセボ群で 26.4%であった。エプレレノン群で 3%以上に認められた因果関係を否定できない有害事象は，浮動性めまい（5.4%），血圧低下（3.6%），脱水（3.6%），高カリウム血症（3.6%）および低血圧（3.6%）であった（2.7.4.2.1.1.2 項）。

Table 12. いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない主な有害事象：安全性解析対象集団（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
有害事象発現例	102 (91.9)	103 (93.6)
血液およびリンパ系障害	15 (13.5)	14 (12.7)
貧血	8 (7.2)	6 (5.5)
心臓障害	48 (43.2)	59 (53.6)
心不全	39 (35.1)	47 (42.7)
心室性頻脈	6 (5.4)	4 (3.6)
眼障害	13 (11.7)	17 (15.5)
白内障	6 (5.4)	6 (5.5)
胃腸障害	42 (37.8)	44 (40.0)
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)
肝胆道系障害	5 (4.5)	13 (11.8)
肝機能異常	4 (3.6)	7 (6.4)
感染症および寄生虫症	73 (65.8)	69 (62.7)
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)
傷害，中毒および処置合併症	29 (26.1)	32 (29.1)
挫傷	12 (10.8)	5 (4.5)
転倒	20 (18.0)	20 (18.2)
臨床検査	26 (23.4)	20 (18.2)
血圧低下	6 (5.4)	5 (4.5)
代謝および栄養障害	39 (35.1)	41 (37.3)
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)
筋骨格系および結合組織障害	32 (28.8)	31 (28.2)
背部痛	11 (9.9)	9 (8.2)
四肢痛	6 (5.4)	3 (2.7)
神経系障害	23 (20.7)	22 (20.0)
浮動性めまい	8 (7.2)	5 (4.5)
腎および尿路障害	14 (12.6)	22 (20.0)
腎機能障害	5 (4.5)	10 (9.1)
生殖系および乳房障害	2 (1.8)	3 (2.7)
女性	N=26	N=19
萎縮性外陰腟炎	0	1 (5.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (17.1)	34 (30.9)
咳嗽	8 (7.2)	9 (8.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	7 (6.4)
上気道の炎症	1 (0.9)	9 (8.2)
皮膚および皮下組織障害	30 (27.0)	31 (28.2)
湿疹	4 (3.6)	6 (5.5)

Table 12. いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない主な有害事象：安全性解析対象集団（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
血管障害	25 (22.5)	18 (16.4)
高血圧	9 (8.1)	3 (2.7)
低血圧	4 (3.6)	7 (6.4)

Source：2.7.4 Table 10，Table 11　　例数（%）
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities

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因果関係を問わない有害事象を Table 13 に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 72.0%（979/1360 例），プラセボ群で 73.6%（1007/1369 例）であった。エプレレノン群で 10%以上に認められた因果関係を問わない有害事象は，心不全（17.4%）であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 20.6%，プラセボ群で 15.9%であり，いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象は高カリウム血症（エプレレノン群 6.6%，プラセボ群 2.8%）のみであった（2.7.4.2.1.1.3 項）。

Table 13. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象発現例	979 (72.0)	1007 (73.6)
心臓障害		
狭心症	24 (1.8)	31 (2.3)
心房細動	48 (3.5)	63 (4.6)
心不全	236 (17.4)	298 (21.8)
心筋梗塞	29 (2.1)	29 (2.1)
心室性頻脈	25 (1.8)	31 (2.3)
胃腸障害		
便秘	28 (2.1)	13 (0.9)
下痢	33 (2.4)	42 (3.1)
悪心	29 (2.1)	38 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	50 (3.7)	56 (4.1)
死亡	26 (1.9)	35 (2.6)
疲労	38 (2.8)	47 (3.4)
末梢性浮腫	44 (3.2)	62 (4.5)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	52 (3.8)	53 (3.9)
鼻咽頭炎	45 (3.3)	42 (3.1)
肺炎	32 (2.4)	36 (2.6)
上気道感染	36 (2.6)	32 (2.3)
尿路感染	29 (2.1)	28 (2.0)
代謝および栄養障害		
糖尿病	29 (2.1)	25 (1.8)
痛風	29 (2.1)	32 (2.3)
高カリウム血症	109 (8.0)	50 (3.7)
低カリウム血症	16 (1.2)	30 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	31 (2.3)	35 (2.6)
四肢痛	27 (2.0)	25 (1.8)
神経系障害		
浮動性めまい	55 (4.0)	60 (4.4)
頭痛	29 (2.1)	29 (2.1)
失神	34 (2.5)	28 (2.0)
腎および尿路障害		
腎不全	26 (1.9)	32 (2.3)
腎機能障害	57 (4.2)	36 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽	51 (3.8)	41 (3.0)
呼吸困難	58 (4.3)	70 (5.1)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	29 (2.1)	15 (1.1)
血管障害		
高血圧	28 (2.1)	39 (2.8)
低血圧	46 (3.4)	37 (2.7)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.1，Table 13.6.1.3　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
本報告書作成時点でエプレレノン群 7 例，プラセボ群 9 例の事象が MedDRA 基本語にコーディングされなかった。

EPHESUS 試験において，エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の発現率［クラス I：79.1%（743/939 例），II：76.0%（1261/1660 例），III：85.6%（451/527 例），IV：91.8%（56/61 例）］は，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや高い傾向がみられた。プラセボ群においても同様の傾向がみられた［クラス I：79.5%（754/948 例），II：76.7%（1264/1648 例），III：85.3%（454/532 例），IV：97.9%（47/48 例）］（2.7.4.2.1.1.4 項）。

エプレレノン群の NYHA 心機能分類クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団で発現率が高かった主な有害事象は，心不全（クラス I：7.7%，II：10.2%，III：18.0%，IV：39.3%），心筋梗塞（クラス I：6.3%，II：7.1%，III：12.5%，IV：18.0%），左心不全（クラス I：2.9%，II：4.3%，III：7.6%，IV：13.1%），低血圧（クラス I：2.9%，II：3.2%，III：5.9%，IV：8.2%），腎機能障害（クラス I：1.8%，II：3.0%，III：3.8%，IV：9.8%），肺炎（クラス I：1.8%，II：2.8%，III：3.8%，IV：11.5%）および不眠症（クラス I：2.8%，II：1.9%，III：4.0%，IV：13.1%）であったが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた。また，重症度の分布についてもエプレレノン群とプラセボ群で同様であった（2.7.4.2.1.1.4 項）。

全般的に，有害事象の発現率はエプレレノン群とプラセボ群で大きく異なる傾向はみられず，エプレレノンの安全性に対する明らかな懸念は認められなかった。

5.5.2. 死亡および重篤な有害事象

402 試験では，治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡はエプレレノン 100 mg QD 群 1 例，プラセボ群 1 例で報告された。治験薬の投与期間中または治験薬の最終投与後 30 日以内に，重篤な有害事象はエプレレノン 25 mg QD 群 2/37 例，50 mg QD 群 4/39 例，100 mg QD 群 2/38 例，プラセボ群 2/38 例で報告された。これらのうち治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象は各群 1 例にみられた（2.7.4.2.1.2.1 項，2.7.4.2.1.3.1 項）。

A6141114 試験では，死亡は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちエプレレノン群 17 例（クラス II：10 例，クラス III/IV：7 例），プラセボ群 10 例（クラス II：6 例，クラス III/IV：4 例）で報告された。死亡例はエプレレノン群で多かった。

死亡により治験薬投与中止に至った被験者数（エプレレノン群 6 例，プラセボ群 5 例）および治験薬の投与中止後 30 日以内に死亡した被験者数（両投与群それぞれ 1 例）は両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止後 30 日以上経過した後の死亡例は，エプレレノン群 10 例，プラセボ群 4 例とエプレレノン群で多く，エプレレノン群に認められた死亡例の大部分は治験薬の投与中止後 30 日を経過していた。重篤な有害事象の発現例数は，エプレレノン群 52 例（46.8%），プラセボ群 65 例（59.1%）であった。エプレレノン群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は，心不全（27 例），心室性頻脈（5 例）および肺炎（4 例）であった。プラセボ群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は，心不全（31 例），肺炎（5 例）および狭心症（4 例）であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象はエプレレノン群で脳梗塞 2 例，気胸，肺炎および横紋筋融解症が各 1 例，プラセボ群で心突然死 2 例，狭心症，急性腎不全，失神，腎機能障害，意識消失および糖尿病が各 1 例であった（2.7.4.2.1.2.2 項，2.7.4.2.1.3.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに，死亡は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちエプレレノン群 171 例，プラセボ群 213 例で報

告された。エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 23.9%低下した。重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群 37.4%（509/1360 例），プラセボ群 44.9%（614/1369 例）であった。重篤な有害事象のうち，器官別大分類で心臓障害に分類されるものが最も多く報告された（エプレレノン群 22.5%，プラセボ群 28.7%）。重篤な有害事象として報告された高カリウム血症の発現率は，エプレレノン群（1.2%）でプラセボ群（0.5%）に比べてやや高かったが，それ以外にエプレレノン群でプラセボ群に比べて顕著に発現率が高い事象はなかった（2.7.4.2.1.2.3 項，2.7.4.2.1.3.3 項）。

EPHESUS 試験では，死亡は治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちエプレレノン群 478 例，プラセボ群 554 例で報告された。NYHA 心機能分類別全体の全死亡[a]はエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 15%低下し，NYHA 心機能分類クラス I～IV のいずれの被験者集団においても同様の傾向がみられた。エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の重篤な有害事象の発現率は，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや高い傾向がみられた。プラセボ群においても同様の傾向がみられた。エプレレノン群の NYHA 心機能分類クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団で発現率が高かった主な重篤な有害事象は，低血圧，突然死，心不全，左心不全，心室性頻脈，心筋梗塞，肺炎および腎機能異常であったが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた（2.7.4.2.1.2.4 項，2.7.4.2.1.3.4 項，274 Table 21）。

A6141114 試験では，プラセボ群に比べ，エプレレノン群で死亡例が多かったが，エプレレノン群に認められた死亡例の大部分はエプレレノン投与中止後 30 日以上経過していた。A6141114 試験を除くと，死亡例はプラセボ群とエプレレノン群で同程度かエプレレノン群で少なかった。全般的に，全死亡および重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群とプラセボ群で大きく異なる傾向はみられず，エプレレノンの安全性に対する明らかな懸念は認められなかった。

5.5.3. 投与中止に至った有害事象

402 試験では，有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 16.2%（6/37 例），17.9%（7/39 例），7.9%（3/38 例）および 7.9%（3/38 例）であり，用量依存的な増加傾向はみられなかった。最も多く報告された投与中止に至った有害事象は高カリウム血症（エプレレノン 25 mg QD 群 1 例，50 mg QD 群 2 例，100 mg QD 群 1 例およびプラセボ群 1 例）であった（2.7.4.2.1.4.1.1 項）。

A6141114 試験では，有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン群で 17.1%（19/111 例），プラセボ群で 18.2%（20/110 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.4.1.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン群で 13.8%（188/1360 例），プラセボ群で 16.2%（222/1369 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった。多く報告された投与中止に至った有害事象は心不全（エ

[a] 治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

プレレノン群 4.0%，プラセボ群 4.4%），死亡（エプレレノン群 1.2%，プラセボ群 0.9%），高カリウム血症（エプレレノン群 1.1%，プラセボ群 0.9%）および腎機能障害（エプレレノン群 1.0%，プラセボ群 0.4%）であった（2.7.4.2.1.4.1.3 項）。

EPHESUS 試験では，エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の有害事象により投与を中止した被験者の割合［クラス I：4.4%（41/939 例），II：4.4%（73/1660 例），III：5.7%（30/527 例），IV：9.8%（6/61 例）］は，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや高い傾向がみられた。プラセボ群においても同様の傾向がみられた［クラス I：3.3%（31/948 例），II：3.8%（63/1648 例），III：8.3%（44/532 例），IV：18.8%（9/48 例）］。エプレレノン群で最も多く報告された投与中止に至った有害事象は高カリウム血症（NYHA 心機能分類別全体で 0.7%）であった（2.7.4.2.1.4.1.4 項）。

全般的に，有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン群とプラセボ群で大きく異なる傾向はみられず，エプレレノンの忍容性に対する明らかな懸念は認められなかった。

5.5.4. その他の着目すべき有害事象

エプレレノンは抗アルドステロン薬であり，その作用機序から高カリウム血症の発現に注意を払う必要がある。本項では，有害事象として報告された高カリウム血症および低カリウム血症について要約した。臨床検査のカリウム値に基づく高カリウム血症および低カリウム血症は，有害事象として報告されたものとは区別して 5.6.1.2 項に示した。

また，エプレレノンの腎機能に与える影響を検討するため，本項では腎機能関連の有害事象について要約した。

さらに，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 では男性の女性化乳房，乳房痛など，アンドロゲンおよ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率がプラセボ群に比較して有意に高い結果であったことから，性ホルモン関連の有害事象について本項に要約した。

5.5.4.1. 高カリウム血症

402 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 2.7%（1/37 例），5.1%（2/39 例），5.3%（2/38 例）および 7.9%（3/38 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった。また，エプレレノン 25 mg QD 群の重度の 1 例を除いて，本事象の重症度は軽度または中等度であった（2.7.4.2.1.5.2.1 項）。

A6141114 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン群 7.2%（8/111 例），プラセボ群 5.5%（6/110 例）であり，両投与群ほぼ同程度であった。これらの事象はいずれも軽度または中等度であった（2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 8.0%（109/1360 例），プラセボ群で 3.7%（50/1369 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高かった。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された高カリウム血症はエプレレノン群 8 例，プラセボ群 4 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（高カリウム血

症発現時の治験薬に対する措置の内訳は，エプレレノン群：投与中止 3 例，一時中止 3 例，措置なし 2 例，プラセボ群：投与中止 1 例，一時中止 1 例，措置なし 2 例）（2.7.4.2.1.5.2.3 項）。

EPHESUS 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 3.4%（113/3307 例），プラセボ群で 2.0%（66/3301 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高かった。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された高カリウム血症はエプレレノン群 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，エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の高カリウム血症の発現率［クラス I：3.0%（28/939 例），II：3.7%（61/1660 例），III：3.2%（17/527 例），IV：3.3%（2/61 例）］は，各クラスの被験者数は大きく異なるものの，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団で高くなる傾向はみられなかった。プラセボ群でも同様であった［クラス I：3.2%（30/948 例），II：1.5%（24/1648 例），III：2.1%（11/532 例），IV：0%（0/48 例）］（2.7.4.2.1.5.2.4 項）。

全般的に，高カリウム血症の発現率はプラセボ群に比べ，エプレレノン群で高かったが，エプレレノン群で重度と判定された事象は少なかった。

5.5.4.2. 低カリウム血症

402 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 2.7%（1/37 例），2.6%（1/39 例），2.6%（1/38 例）および 0%（0/38 例）であった（2.7.4.2.1.5.3.1 項）。

A6141114 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 1.8%（2/111 例），プラセボ群で 10.0%（11/110 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて発現率が低かった（2.7.4.2.1.5.3.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 1.2%（16/1360 例），プラセボ群で 2.2%（30/1369 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて低かった（2.7.4.2.1.5.3.3 項）。

EPHESUS 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 0.5%（15/3307 例），プラセボ群で 1.5%（49/3301 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて低かった（2.7.4.2.1.5.3.4 項）。

全般的に，低カリウム血症の発現率はプラセボ群に比べ，エプレレノン群で低かった。

5.5.4.3. 腎機能関連の有害事象

402 試験では，エプレレノン 100 mg QD 群（18.4%）ではそれ以外の投与群（7.7%～10.5%）に比べて，器官別大分類（Japanese-Adverse Reaction Terminology: J-ART）「泌尿器系障害」に該当する有害事象の発現率が高かった。エプレレノン 100 mg QD 群では血中尿素窒素（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。腎機能異常はプラセボ群の 1 例のみに認められた。

A6141114 試験において，器官別大分類（MedDRA-J）の「腎および尿路障害」に該当する有害事象は，エプレレノン群で 14 例（12.6%），プラセボ群で 22 例（20.0%）に認められた。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された腎機能関連の有害事象はエプレレ

ノン群で 1 例（慢性腎臓病，治験薬一時中止），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。治験薬との因果関係はいずれも否定された（2.7.4.2.1.5.4.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた器官別大分類（MedDRA-J）「腎および尿路障害」に該当する有害事象は，腎不全（エプレレノン群 1.9%，プラセボ群 2.3%）および腎機能障害（エプレレノン群 4.2%，プラセボ群 2.6%）であった。腎機能障害の発現率はエプレレノン群（4.2%）でプラセボ群（2.6%）に比べてやや高く，治験薬との因果関係を否定できないと判断された腎機能障害はエプレレノン群で 1.4%，プラセボ群で 0.9%であった。腎および尿路障害に該当する有害事象について，これらの有害事象以外でエプレレノン群でプラセボ群に比べて顕著に発現率が高い事象はなかった（2.7.4.2.1.5.4.3 項）。

EPHESUS 試験では，いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた器官別大分類（J-ART）「泌尿器系障害」に該当する有害事象は，クレアチニン増加（エプレレノン群 2.4%，プラセボ群 1.5%，以下同順），血尿（2.1%，1.7%），腎機能障害（2.9%，2.4%）および尿路感染（3.4%，3.4%）であった。泌尿器系障害に該当する有害事象のうち，エプレレノン群でプラセボ群に比べて顕著に発現率が高い事象はなかった（2.7.4.2.1.5.4.4 項）。

全般的に，腎機能関連の有害事象の発現率に関して，プラセボ群とエプレレノン群で大きく異なる傾向はみられず，エプレレノンの腎機能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。

5.5.4.4. 性ホルモン関連の有害事象

402 試験では，器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象はみられなかった。

A6141114 試験では，器官別大分類（MedDRA-J）の「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象はエプレレノン群で 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，萎縮性外陰腟炎 1 例）に認められた。これらの事象はいずれも軽度であった（2.7.4.2.1.5.5.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，器官別大分類（MedDRA-J）「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象の発現率はいずれも 1%未満であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて発現率が高い傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.5.3 項）。

EPHESUS 試験では，器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象の発現率はいずれも 1%未満であり，エプレレノン群とプラセボ群で発現率は同程度であった（2.7.4.2.1.5.4.4 項）。

全般的に，性ホルモン関連の有害事象の発現率については，プラセボ群とエプレレノン群で大きく異なる傾向はみられず，エプレレノン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。

5.6. その他の安全性評価項目の結果

5.6.1. 臨床検査

5.6.1.1. 臨床検査値異常

402 試験で治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常について，エプレレノン各群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられた項目はなかった（2.7.4.3.1.1 項）。

A6141114 試験では，いずれの臨床検査項目（血液学的，血液生化学および尿検査）でもベースラインから最終来院時までの変化量の中央値は小さく，臨床上意義のある変化はみられなかった。エプレレノン群で 30%以上に認められた臨床検査値異常は尿酸（44.1%），尿潜血陽性（36.9%），クレアチニン（34.2%），トリグリセリド（34.2%）および血中尿素窒素（33.3%）であった（2.7.4.3.1.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験で治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常のうち，エプレレノン群で 10%以上に認められたものは，正常値上限（ULN）の 1.3 倍を超える BUN（32.6%），ULN の 1.3 倍を超えるクレアチニン（19.8%），ULN の 1.5 倍を超える総ビリルビン（11.8%）であった（2.7.4.3.1.3 項）。

EPHESUS 試験で治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常のうち，エプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられた項目は，5.5 mmol/L を超えるカリウム（エプレレノン群 15.7%，プラセボ群 11.3%，以下同順）および尿定性で+を超える尿タンパク（0.5%，1.1%）のみであった（2.7.4.3.1.4 項）。

5.6.1.2. 高カリウム血症および低カリウム血症

本項では，臨床検査のカリウム値に基づく高カリウム血症および低カリウム血症について要約した。有害事象として報告された高カリウム血症および低カリウム血症は 5.5.4.1 項および 5.5.4.2 項に示し，臨床検査のカリウム値に基づくものとは区別して示した。

402 試験では，高カリウム血症の発現率（臨床検査のカリウム値に基づく）について，エプレレノン各群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかった（p>0.20）。本試験では，臨床検査のカリウム値に基づく低カリウム血症については解析を実施しなかった（2.7.4.3.2.1 項）。

A6141114 試験において，3.5 mEq/L 未満のカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（9.9%）でプラセボ群（20.0%）に比べて低かった。5.5 mEq/L また 6 mEq/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合は両投与群で同様であった（2.7.4.3.2.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，5.5 mmol/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（11.8%）でプラセボ群（7.2%）に比べて高く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.0001）。一方，3.5 mmol/L または 4.0 mmol/L 未満のカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（それぞれ 7.5%，38.8%）でプラセボ群（それぞれ 11.0%，48.4%）に比べて低く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0017，p<0.0001）（2.7.4.3.2.3 項）。

EPHESUS 試験では，5.5 mmol/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（15.6%）でプラセボ群（11.2%）に比べて高く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.001）。一方，3.5 mmol/L 未満のカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群

（8.4%）でプラセボ群（13.1%）に比べて低く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.001）（2.7.4.3.2.4 項）。

全般的に，エプレレノン群はプラセボ群に比べ，高カリウム値が認められた被験者の割合は高く，低カリウム値が認められた被験者の割合は低かった。

5.6.2. バイタルサイン

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験において，全般的にバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数）のベースラインからの平均変化量は小さかった。さらに，低血圧または起立性低血圧の有害事象の発現率について，全般的にエプレレノン群とプラセボ群の間に大きな差はみられなかった（2.7.4.4.1 項）。

5.7. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.7.1. 内因性要因および外因性要因

5.7.1.1. 内因性要因

5.7.1.1.1. 年齢

EMPHASIS-HF 試験では，エプレレノンが 2004 年に欧州で承認を取得した際に規制当局と合意に至った「承認後に実施すべき事項」を踏まえて，年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の部分集団解析を実施した。エプレレノン群の 75 歳以上の被験者では 75 歳未満の被験者に比べて，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，中止に至った有害事象，減量または一時中止に至った有害事象の発現率がやや高い傾向がみられたが，プラセボ群においても同様であった（2.7.4.5.1.1.2 項）。75 歳以上のエプレレノン群で発現率の高かった因果関係を問わない有害事象は，心不全，高カリウム血症，腎機能障害および気管支炎であり，エプレレノン群全体での結果と類似していた（2.7.4.2.1.1.3 項）。

A6141114 試験では，EMPHASIS-HF 試験と同様に年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の部分集団解析を実施した。エプレレノン群の 75 歳以上の被験者では 75 歳未満の被験者に比べて，重篤な有害事象，重度の有害事象の発現率が高い傾向がみられたが，プラセボ群においても同様であり，この傾向は EMPHASIS-HF 試験と同様であった（2.7.4.5.1.1 項）。

5.7.1.1.2. 基礎心疾患

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験において，基礎心疾患別（虚血性または非虚血性）の部分集団解析を実施した。

A6141114 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例，有害事象による減量または一時中止例の発現率は，全般的に，虚血性心不全および非虚血性心不全のどちらの集団でも，エプレレノン群とプラセボ群で同程度か，プラセボ群でやや高かった（2.7.4.5.1.2.2.1 項）。

EMPHASIS-HF 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例，有害事象による減量または一時中止例の発現率は，虚血性心不全および非虚血性心不全のどちらの集団でも，エプレレノン群とプラセボ群で大きく変わらなかった（2.7.4.5.1.2.2.2 項）。

5.7.1.1.3. 腎機能

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験において，eGFR の程度別（eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上）の部分集団解析を実施した。

A6141114 試験では，エプレレノン群で，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団で有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による中止例および有害事象による減量または一時中止例の発現率が他の 2 集団に比べ若干高くなる傾向がみられたが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた（2.7.4.5.1.3.1 項）。

EMPHASIS-HF 試験では，エプレレノン群で，有害事象の発現率が eGFR の低い集団で若干高くなる傾向がみられたが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた。有害事象による中止の発現率はエプレレノン群およびプラセボ群で同程度であった（2.7.4.5.1.3.2 項）。

5.7.1.2. 外因性要因

外因性要因がエプレレノンの安全性に及ぼす影響についての評価は行っていない（2.7.4.5.2 項）。

5.7.2. 特別な患者集団における安全性

EMPHASIS-HF 試験では，エプレレノン群の男性 1 例に妊娠時の薬物曝露（医師報告用語：精液をとおした薬物曝露）が有害事象として報告された。本事象は軽度であり，重篤な有害事象とは判断されなかった。本事象による治験薬の投与中止または減量もなかった。EPHESUS 試験では，プラセボ群の 1 例に妊娠が報告されたが，有害事象として報告されなかった。本被験者は試験終了時に妊娠継続中であったが，エプレレノンの曝露はなかったため，フォローアップは実施されなかった。402 試験および A6141114 試験では，有害事象として報告された妊娠および子宮内曝露はなかった（2.7.4.5.4 項）。

402 試験および A6141114 試験, EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験において, エプレレノンの過量投与，薬物乱用および薬物依存，離脱症候群の有害事象の報告はなく，これまでに薬物乱用，離脱症状および反跳現象を示す証拠は得られていない（2.7.4.5.5 項，2.7.4.5.6 項，2.7.4.5.7 項）。

5.8. 安全性評価のまとめ

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験の結果から以下のことが示された。

- 有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率において，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった。

- EPHESUS 試験では，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現率について，エプレレノン群のベースライン時の NYHA 心機能分類クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや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がみられた。

- エプレレノンの作用機序から予測されるとおり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高カリウム血症の発現率が高かった。有害事象として報告された高カリウム血症の大部分は軽度または中等度であった。

- 年齢，基礎心疾患および腎機能について部分集団解析を実施した結果，有害事象の発現状況はエプレレノン群とプラセボ群で大きく異なる傾向は認められなかった。

以上のとおり，慢性心不全患者に対するエプレレノンの安全性および忍容性は既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな懸念はなかった。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よらずエプレレノンの投与が可能と考えられた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

心不全患者を対象に，外国において 2 つの大規模な第 3 相検証試験（EPHESUS 試験および EMPHASIS-HF 試験）および日本において 1 つの第 3 相試験（A6141114 試験）を実施した。これらの試験結果に基づき，エプレレノンのベネフィットとリスクについて以下に考察した。

エプレレノンのベネフィット：

- エプレレノンは既存の心不全治療と併用した際の有効性および安全性が確認されており，心不全治療薬として有用である（6.1 項，6.2 項，6.3 項，6.4 項）。
- エプレレノンは心不全患者の合併症によらず，有効である（6.5 項）。
- エプレレノンは心不全患者の基礎心疾患によらず，有用な薬剤である（6.6 項）。
- エプレレノンは心不全の重症度によらず，有用な薬剤である（6.7 項）。
- エプレレノンは腎機能低下の心不全患者においても有用な薬剤である（6.8 項）。
- エプレレノンは高齢の心不全患者においても有用な薬剤である（6.9 項）。
- エプレレノンは既存の非選択的抗アルドステロン薬より性ホルモン関連の有害事象が少なく，スピロノラクトン投与に伴うリスクを改善する薬剤である（6.10 項）。

エプレレノンのリスク：

- エプレレノンの重要な特定されたリスクは高カリウム血症である（6.11 項）。

以下に，エプレレノンのベネフィットとリスクの考察を行った。

6.1. EMPHASIS-HF 試験に基づくエプレレノンの有用性

EMPHASIS-HF 試験では，55 歳以上で 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 msec 以上の場合は 35%以下）の被験者 2737 例を組み入れた。試験期間中大部分の被験者が ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬などの標準的な心不全の既存治療薬を併用していた（2.7.3 Table 15）。

エプレレノンは既存治療薬への上乗せにより生命予後の改善効果が示された。主要評価項目である心血管死または心不全による入院は，エプレレノン群 249/1364 例（18.3%），プラセボ群 356/1373 例（25.9%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 37.0%低下し［ハザード比（95%信頼区間）：0.630（0.535, 0.741）］，統計的に有意な差が認められた（p<0.0001）（2.7.3 Table 28）。

副次評価項目の結果を 2.7.3 Table 29 に示した。全死亡または心不全による入院，全死亡，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死また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，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。

因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 72.0%，プラセボ群で 73.6%であった。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群で 37.4%，プラセボ群で 44.9%であった（2.7.4 Table 12）。全般的に，エプレレノンは安全かつ忍容性が良好であることが示された。

血清カリウム値については，因果関係を問わない高カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 8.0%（109/1360 例），プラセボ群で 3.7%（50/1369 例）であり，エプレレノン群では血清カリウム値が上昇する傾向がみられた（2.7.4 Table 13）。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された高カリウム血症はエプレレノン群 8 例，プラセボ群 4 例に認められた[a]。一方，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べて低く，エプレレノン群で 1.2%（16/1360 例），プラセボ群で 2.2%（30/1369 例）であった（2.7.4 Table 13）。

以上のように，EMPHASIS-HF 試験では，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，ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬などの既存治療薬にエプレレノン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，良好な安全性および忍容性が示された。エプレレノンは既存治療薬と併用する心不全治療薬として有用であると判断した。

6.2. A6141114 試験に基づくエプレレノンの有用性

A6141114 試験では，55 歳以上で NYHA 心機能分類クラス II 以上の慢性心不全（虚血性，非虚血性は問わない）を有し，LVEF が 30%以下（QRS 幅が 130 msec 以上の場合は 35%以下）の日本人被験者 221 例を組み入れた。試験期間中大部分の被験者が ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬などの標準的な心不全の既存治療薬を併用していた（2.7.3 Table 12）。

6.2.1. 有効性

主要評価項目である心血管死または心不全による入院の主解析[b]では，エプレレノン群 33/111 例（29.7%），プラセボ群 36/110 例（32.7%）にみられ，ハザード比（95%信頼区間）0.85（0.53, 1.36）が事前に規定した 1 を下回り，EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られた（2.7.3 Table 21）。EMPHASIS-HF 試験と同様にベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を Cox 比例ハザードモデルの共変量に用いた主要評価項目の副次解析のハザード比（95%信頼区間）0.84（0.52, 1.35）も同様であった（2.7.3 Table 22）。また，本試験の NYHA 心機能分類クラス II の部分集団の主要評価項目もハザード比（95%信頼区間）0.81（0.45, 1.45）と 1 を下回り，EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られた（2.7.3 Table 22）。

副次評価項目の結果を 2.7.3 Table 23 に示した。副次評価項目では，全死亡および心血管死を除き主要評価項目と同様な結果が得られた。EMPHASIS-HF 試験と共通の副次評価項目では，両試験の NYHA 心機能分類クラスを合わせた部分集団の解析の結果，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院，

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.3

[b] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

致死性または非致死性脳卒中および糖尿病の新規発症において，EMPHASIS-HF 試験と同様な結果が得られた。NYHA 心機能分類クラス II の部分集団の解析でも，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院，致死性または非致死性脳卒中，心房細動または心房粗動の新規発症および腎機能悪化による入院において，EMPHASIS-HF 試験と同様な結果が得られた。全死亡，心血管死およ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 EMPHASIS-HF 試験と同様であった。

有効性のその他の副次評価項目では，血漿 BNP はエプレレノン群でプラセボ群と比べてベースラインから減少していた（2.7.3.3.2.2.3 項）。血清 NT-proBNP はばらつきが大きいもののエプレレノン群でプラセボ群と比べてベースラインから減少する傾向がみられた。LVEF はエプレレノン群でプラセボ群と比べてベースラインから上昇していた（2.7.3.3.2.2.3 項）。UACR および SAS のベースラインから 13 ヵ月または各評価時点までの平均変化量および NYHA 心機能分類のベースラインから最終評価時の変化は，両投与群で大きな差はなかった（2.7.3.3.2.2.3 項）。

6.2.2. 安全性

因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 91.9%，プラセボ群で 93.6%であった。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群で 46.8%，プラセボ群で 59.1%であった（2.7.4 Table 10）。

血清カリウム値については，因果関係を問わない高カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 7.2%（8/111 例），プラセボ群で 5.5%（6/110 例）とほぼ同程度であったが，エプレレノン群で血清カリウム値がやや上昇する傾向がみられた（2.7.4 Table 11）。一方，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べて低く，エプレレノン群で 1.8%（2/111 例），プラセボ群で 10.0%（11/110 例）であった（2.7.4 Table 11）。

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ことはない結果が得られ，日本人慢性心不全患者においてエプレレノンの良好な忍容性が示された。

6.2.3. 死亡についての考察

A6141114 試験の全死亡はエプレレノン群 17 例（15.3%）およびプラセボ群 10 例（9.1%）に認められた。すべての被験者での治験薬の平均投与期間はエプレレノン群で 786.8 日，プラセボ群で 774.9 日であり，平均追跡期間はエプレレノン群で 900.2 日，プラセボ群で 945.3 日といずれも両投与群で同様であった。

死亡率

EMPHASIS-HF 試験において全死亡はエプレレノン群で 171 例（12.5%），プラセボ群で 213 例（15.5%）に認められた。全死亡を人年法によって評価したところ，エプレレノン群は A6141114 試験で 6.21 人 / 100 人年であり，EMPHASIS-HF 試験の 6.93 人 / 100 人年に近い結果であった。一方，プラセボ群は A6141114 試験で 3.51 人 / 100 人年であり，EMPHASIS-HF 試験の 8.89 人 / 100 人年の半分以下であった。治験開始 1 年における累積発生率［cumulative event rate (1 year)］をみると，エプレレノン群は A6141114 試験で 4.60%であり，EMPHASIS-HF 試験の 7.01%より低かっ

た。一方，プラセボ群は A6141114 試験で 0.92%であり，EMPHASIS-HF 試験の 8.08%を大きく下回った[a]。

また，A6141114 試験のプラセボ群の死亡率を日本人心不全患者を対象とした JCARE-CARD 試験[15]における死亡率と比較した。本試験では心不全悪化により入院となった患者を登録し，長期観察できた患者（1217 例）のうち LVEF が 40%未満に低下した集団は 847 例であった。本試験には，A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では対象外としていた NYHA 心機能分類クラス I や LVEF が 35%を超える比較的軽症の慢性心不全患者も含まれていた。退院後の平均追跡期間は 863 日であった。本試験では 8.9%の被験者が退院後 1 年以内に死亡し，全試験期間を通し，全死亡は 151 例（17.8%）に認められた。よって，A6141114 試験のプラセボ群の死亡率（9.1%）は，日本人慢性心不全患者の既報の死亡率より低かった。

このように，A6141114 試験においてエプレレノン群の全死亡がプラセボ群より多かったが，プラセボ群での死亡率が EMPHASIS-HF 試験あるいは日本人慢性心不全患者の既報の値より低かったことによる可能性があると考える。

死亡の発現時期

治験薬の投与期間と死亡の発現時期について考察した。死亡により治験薬の投与中止に至った被験者はエプレレノン群で 6 例，プラセボ群で 5 例であり，また，治験薬の投与中止後 30 日以内の死亡例はそれぞれ 1 例であり，いずれも両投与群で同程度であった。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，エプレレノン群で 10 例，プラセボ群で 4 例であった。エプレレノン群に認められた死亡例の大部分は治験薬の投与中止後 30 日以上経過していた[a]。

時間的関連性からこれらの死亡がエプレレノンの投与に起因する可能性は低く，安全性上の懸念はないと考える。

死因の内訳

全死亡イベントは，盲検下でイベント判定委員会により判定された。その中で，最も多かったのは心不全悪化による死亡であった（エプレレノン群 7 例，プラセボ群 3 例）（2.7.3 Table 24）。

心不全悪化による死亡と判定されたプラセボ群の 3 例は，いずれも死亡時に心不全悪化以外に致死的な事象の発現は認められなかった。一方，エプレレノン群の 7 例中 4 例については，心不全悪化以外にも他の致死的な事象（横紋筋融解症，多臓器不全，播種性血管内凝固，肺気腫，敗血症，心サルコイドーシス等）が死亡時に発現していた。これらの事象のうち，横紋筋融解症以外はすべて治験薬との因果関係が否定された（2.7.3 Table 25）。横紋筋融解症については，治験依頼者としては治験薬との因果関係を否定できると判断し，治験責任（分担）医師は因果関係を否定できないと判断した。

[a] Source: A6141114 試験 clinical study report（5.3.5.1.4）13.1.2 項

このように，エプレレノン群に心不全悪化による死亡例が多く認められたが，これらの死亡には心不全以外の非可逆的かつ進行性の致死的な事象が多く認められていた。

死亡例の患者背景および標準的心不全治療

投与例および死亡例のベースライン時の患者背景について考察した。

エプレレノン群の死亡例には，ベースライン時の LVEF が 15%以下，年齢が 75 歳以上，喫煙者，心不全の罹患歴が 10 年以上，SAS 指数が 4 未満の被験者が多く認められた（2.7.3 Table 13）。エプレレノン群に割り付けられた LVEF が 15%以下の 5 例のうち，2 例は心不全悪化による死亡に至った。一方，プラセボ群では，ベースライン時の LVEF が 15%以下の被験者はいなかった。また，前治療で標準的心不全治療薬（ACE 阻害薬または ARB）の投与を受けていなかった被験者も死亡例に多くみられた（2.7.3 Table 14）。

治験薬の投与中止または終了後にスピロノラクトンの投与を受けていた被験者は，死亡例ではエプレレノン群およびプラセボ群で各 1 例であったが, 無作為化された症例全体では, エプレレノン群で 4 例，プラセボ群で 10 例であった[a]。

エプレレノン群の死亡例 17 例のうち心血管死と判定されたのは 14 例であり，このうち心血管死に影響する患者背景として，7 例に心筋梗塞の既往，5 例に脳卒中の既往があり，7 例に心房細動または心房粗動が合併していた。心筋梗塞および脳卒中の既往を両方有する被験者は 3 例であった。プラセボ群の死亡例 10 例のうち心血管死と判定されたのは 6 例であり，このうち 2 例に心筋梗塞の既往，1 例に脳卒中の既往があり，3 例に心房細動または心房粗動が合併していた。心筋梗塞および脳卒中の既往を両方有する被験者はいなかった（2.7.3 Table 26）。

このように，エプレレノン群の死亡例はベースライン時より多くの心血管リスクを有していた。

試験規模

A6141114 試験に登録された被験者数は 221 例（エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例，以下同順）で，EMPHASIS-HF 試験の 2737 例（1364 例，1373 例）の 1 割未満であった。A6141114 試験の全死亡はエプレレノン群で 17 例，プラセボ群で 10 例に認められ，EMPHASIS-HF 試験の全死亡はエプレレノン群で 171 例，プラセボ群で 213 例に認められた。死亡例の解釈にあたり，A6141114 試験の規模が小さいことを考慮する必要があると考える。

6.2.4. まとめ

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，利尿薬などの標準的な心不全の既存治療薬にエプレレノンを併用することにより，EMPHASIS-HF 試験と一貫した有効性および良好な忍容性が示され，安全性上の懸念はないと考える。したがって，日本人の慢性心不全患者においても，エプレレノンは既存心不全治療薬と併用する心不全治療薬として有用である。

---

[a] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.2.1, Table 16.2.5.2.3

6.3. EPHESUS 試験に基づくエプレレノンの有用性

EPHESUS 試験では，21 歳以上で心不全[a]，急性心筋梗塞および左室機能不全の臨床所見が認められ，LVEF が 40%以下の被験者 6632 例を組み入れられた。NYHA 心機能分類クラスの制限は設けず，NYHA 心機能分類クラス I～IV の被験者を組み入れた。試験期間中，被験者は ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬などの既存の心不全治療薬の併用が可能であり，大部分の被験者がこれらの薬剤を併用した（2.7.3 Table 16）。

エプレレノンはこれらの既存の心不全治療薬への上乗せにより生命予後の改善効果を示した。主要評価項目である全死亡はエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 15%低下し，同じく主要評価項目である心血管死または心血管イベントによる入院は相対的にリスクが 13%低下した。エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスクの低下が認められた（2.7.3 Table 32）。

副次評価項目である心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞の結果を 2.7.3 Table 33 に示した。これらのイベントについてもエプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。

全般的に，本薬は安全かつ忍容性が良好であった。因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 78.9%，プラセボ群で 79.5%であった。因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率はエプレレノン群で 48.5%，プラセボ群で 51.2%であった（2.7.6 Table 4-10）。

血清カリウム値について，エプレレノン群で上昇する傾向が認められた。因果関係を問わない高カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 3.4%（113/3307 例），プラセボ群で 2.0%（66/3301 例）であり[b]，これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された高カリウム血症はエプレレノン群 13 例，プラセボ群 5 例に認められた[c]。一方，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べて低く，エプレレノン群で 0.5%（15/3307 例），プラセボ群で 1.5%（49/3301 例）であった[d]。

以上のように，EPHESUS 試験では，ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬などの既存心不全治療薬にエプレレノンを併用することにより生命予後の改善が示された。また，安全性および忍容性は良好であり，左室機能不全の急性心筋梗塞後心不全患者において，既存心不全治療薬と併用する心不全治療薬としてエプレレノンの有用性が示された。さらに，EPHESUS 試験ではすべての NYHA 心機能分類クラスの患者が組み入れられ，部分集団解析により，エプレレノンは心不全の重症度にかかわらず，既存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（6.7 項）。

---

[a] 糖尿病を有する場合は心不全の臨床所見は不問とした。

[b] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T16.1

[c] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Appendix 2.4.1

[d] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）本文 Table 19

6.4. 既存の心不全治療薬との併用における効果

RAAS を阻害する ACE 阻害薬，ARB については，外国における大規模試験の結果から，心不全患者の症状，心機能，生存率を改善することが示されている。しかし，これら ACE 阻害薬，ARB を長期間投与すると，初期には低下していたアルドステロンの血中濃度が再び増加する，いわゆるアルドステロン・ブレイクスルーが問題視されている（1.2 項）。ACE 阻害薬や ARB 投与下においてアルドステロン・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 などによっても影響されていることなどから，既存の心不全治療薬に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[6]。

エプレレノンは鉱質コルチコイド受容体に選択的に結合し，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。EMPHASIS-HF 試験において，9 割以上の被験者は ACE 阻害薬または ARB を併用，9 割近くがβ遮断薬を併用していた（Table 14）。エプレレノンはこのような標準的な心不全の既存治療薬に上乗せすることにより，主要評価項目である心血管死または心不全による入院においてプラセボに比べて相対的にリスクを 37.0%低下させた（2.7.3 Table 28）。また，ACE 阻害薬，ARB またはβ遮断薬の前治療薬別の部分集団解析の結果，主要評価項目において，既存の心不全治療薬との併用集団では，集団全体の結果と同様にエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下した（Table 14）。さらに，副次評価項目においても同様の傾向がみられた[a]。

Table 14. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
ACE阻害薬＋ARB＋β遮断薬					
あり	11/78 (14.1)	18/75 (24.0)	0.465	(0.219, 0.988)	0.0464
なし	238/1286 (18.5)	338/1298 (26.0)	0.672	(0.569, 0.793)	<0.0001
β遮断薬					
あり	203/1205 (16.8)	309/1216 (25.4)	0.618	(0.517, 0.737)	<0.0001
なし	46/159 (28.9)	47/157 (29.9)	0.922	(0.614, 1.385)	0.6959
ACE阻害薬またはARB					
あり	240/1301 (18.4)	335/1295 (25.9)	0.672	(0.570, 0.794)	<0.0001
なし	9/63 (14.3)	21/78 (26.9)	0.466	(0.213, 1.019)	0.0556

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.11～Table 13.4.6.13
ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

A6141114 試験において，8 割以上の被験者は ACE 阻害薬または ARB を併用，8 割以上がβ遮断薬を併用していた（Table 15）。エプレレノンはこのような標準的な心不全の既存治療薬に上乗

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.11～Table 13.4.6.13

せすることにより，主要評価項目である心血管死または心不全による入院のハザード比の点推定値が 1 を下回り，EMPHASIS-HF 試験との一貫性を示した（2.7.3 Table 21, 2.7.3 Table 22）。また，主要評価項目における ACE 阻害薬，ARB またはβ遮断薬の前治療別の部分集団解析の結果を Table 15 に示した。症例数およびイベント数が少なく適切に比較検討することが難しい一部の部分集団を除き，各部分集団で全体と同様な結果を示した。

Table 15. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
β遮断薬，ACE 阻害薬および ARB				
あり	3/9 (33.3)	1/7 (14.3)	2.01	(0.21, 19.41)
なし	30/102 (29.4)	35/103 (34.0)	0.85	(0.52, 1.38)
クラスII	N=91	N=92		
β遮断薬，ACE 阻害薬および ARB				
あり	2/7 (28.6)	0/5	-	-
なし	19/84 (22.6)	25/87 (28.7)	0.74	(0.41, 1.35)
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
β遮断薬				
あり	27/98 (27.6)	33/94 (35.1)	0.75	(0.45, 1.25)
なし	6/13 (46.2)	3/16 (18.8)	2.98	(0.74, 11.96)
クラスII	N=91	N=92		
β遮断薬				
あり	18/83 (21.7)	23/80 (28.8)	0.73	(0.39, 1.35)
なし	3/8 (37.5)	2/12 (16.7)	2.13	(0.35, 12.85)
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
ACE阻害薬またはARB				
あり	25/95 (26.3)	34/92 (37.0)	0.68	(0.40, 1.14)
なし	8/16 (50.0)	2/18 (11.1)	5.33	(1.13, 25.15)
クラスII	N=91	N=92		
ACE阻害薬またはARB				
あり	15/78 (19.2)	24/76 (31.6)	0.57	(0.30, 1.08)
なし	6/13 (46.2)	1/16 (6.3)	8.60	(1.03, 71.50)

Source: A6141114 試験 Additional Analyses for CTD（5.3.5.3.6）Table 13
FAS=full analysis set，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

EPHESUS 試験においても，約 8 割が ACE 阻害薬を併用，約 7 割がβ遮断薬を併用，6 割近くが利尿薬を併用していた（2.7.3 Table 16）。エプレレノンはこれらの標準的な心不全の既存治療薬に上乗せすることにより，生命予後の改善効果を示した。

以上のように，ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬等の標準的な心不全の既存治療薬とエプレレノンを併用することにより，生命予後の改善につながることが臨床試験で確認され，心不全治療においてエプレレノンと心不全の既存治療薬との併用療法は有効な治療法であると考える。

6.5. 合併症を有する患者における効果

高血圧を合併する心不全患者では, QOL や予後の改善および心筋リモデリング進展抑制のために, 心不全に対する一般的な治療法に加えて高血圧治療が重要である。エプレレノンは高血圧の適応を有しており，国内高血圧ガイドライン（2014 年版）[43]において，心疾患を合併する高血圧症患者に対し推奨されている。また，国内慢性心不全ガイドラインでは，糖尿病合併心不全に対して ACE 阻害薬および ARB が推奨されている。

EMPHASIS-HF 試験では，高血圧，糖尿病または心房細動の既往歴を有する患者におけるエプレレノンの有効性も検討した。既往歴別の部分集団解析の結果，高血圧，糖尿病または心房細動の既往歴を有するいずれの集団においても，主要評価項目で集団全体の結果（2.7.3 Table 28）と同様にエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下した（Table 16）。副次評価項目においても同様の傾向がみられた[a]。

Table 16. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
心房細動					
あり	81/409 (19.8)	123/435 (28.3)	0.617	(0.466, 0.817)	0.0007
なし	167/954 (17.5)	233/937 (24.9)	0.678	(0.556, 0.827)	0.0001
糖尿病					
あり	99/459 (21.6)	141/400 (35.3)	0.541	(0.418, 0.699)	<0.0001
なし	149/904 (16.5)	215/973 (22.1)	0.710	(0.576, 0.875)	0.0013
高血圧					
あり	165/910 (18.1)	241/909 (26.5)	0.641	(0.526, 0.782)	<0.0001
なし	83/453 (18.3)	115/464 (24.8)	0.692	(0.522, 0.918)	0.0106

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.15～Table 13.4.6.17
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

A6141114 試験では，34.4%が心房細動または心房粗動，39.8%が糖尿病，58.4%が高血圧の既往歴を有した。既往歴別の部分集団解析の結果を Table 17 に示した。症例数およびイベント数が少なく，A6141114 試験のみでは解釈は困難であったものの，NYHA 心機能分類クラス II の部分集団では，心房細動または心房粗動既往ありの部分集団を除き，ハザード比の点推定値は 1 を下回った。

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.15～Table 13.4.6.17

Table 17. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
心房細動				
あり	18/37 (48.6)	12/39 (30.8)	1.73	(0.83, 3.61)
なし	15/74 (20.3)	24/71 (33.8)	0.55	(0.29, 1.05)
クラス II	N=91	N=92		
心房細動				
あり	11/30 (36.7)	6/31 (19.4)	1.97	(0.73, 5.33)
なし	10/61 (16.4)	19/61 (31.1)	0.47	(0.22, 1.01)
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
糖尿病				
あり	12/37 (32.4)	20/51 (39.2)	0.81	(0.39, 1.65)
なし	21/74 (28.4)	16/59 (27.1)	1.03	(0.53, 1.97)
クラス II	N=91	N=92		
糖尿病				
あり	7/28 (25.0)	14/44 (31.8)	0.78	(0.31, 1.93)
なし	14/63 (22.2)	11/48 (22.9)	0.92	(0.42, 2.02)
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
高血圧				
あり	18/63 (28.6)	24/66 (36.4)	0.75	(0.41, 1.38)
なし	15/48 (31/3)	12/44 (27.3)	1.14	(0.53, 2.44)
クラス II	N=91	N=92		
高血圧				
あり	13/52 (25.0)	17/56 (30.4)	0.79	(0.38, 1.62)
なし	8/39 (20.5)	8/36 (22.2)	0.86	(0.32, 2.30)

Source: A6141114 試験 Additional Analyses for CTD（5.3.5.3.6）Table 13
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

EPHESUS 試験の主要評価項目においても，高血圧，糖尿病の既往歴を有する集団のハザード比は 1 を下回り，集団全体と同様な傾向が認められた[a]。

JCARE-CARD 試験では，日本人心不全患者において高血圧は 52.6%，糖尿病は 29.8%，心房細動は 35.0%の合併率であった [15]。CHART-2 試験では，高血圧は 74.3%，糖尿病は 23.3%，心房細動または心房粗動は 31.0%であった [10]。エプレレノンは高血圧，糖尿病または心房細動の既往歴を有する患者においても有効であり，多くの合併症を持つ慢性心不全患者にとって有用な薬剤であると考える。

6.6. 基礎心疾患別の有用性

A6141114 試験において，虚血性心不全の被験者は約 3 割，非虚血性心不全の被験者は約 7 割であった。非虚血性心不全のうち，特発性拡張型心筋症が最も多く，全体の 4 割を超えていた（2.7.3

[a] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T11.1

Table 12）。EMPHASIS-HF 試験において，虚血性心不全の被験者は約 7 割，非虚血性心不全の被験者は約 3 割であった。非虚血性心不全のうち，特発性拡張型心筋症が最も多く，全体の 2 割を超えていた（2.7.3 Table 15）。以下に基礎心疾患別のエプレレノンの有効性および安全性を考察した。

6.6.1. EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験における基礎心疾患別の有効性

EMPHASIS-HF 試験において，主要評価項目である心血管死または心不全による入院に関する基礎心疾患（虚血性／非虚血性）別の部分集団解析の結果を Table 18 に示した。虚血性心不全および非虚血性心不全のいずれの集団においても，主要評価項目において集団全体の結果（2.7.3 Table 28）と同様にエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下した。

Table 18. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [b]
虚血性心不全	189/951 (19.9)	271/935 (29.0)	0.641	(0.532, 0.772)
非虚血性心不全	58/410 (14.1)	84/436 (19.3)	0.689	(0.493, 0.963)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.10
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の Primary diagnosis が欠測値である被験者を除く。
a. 治療を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間

A6141114 試験でも，虚血性心不全および非虚血性心不全のいずれの集団においても，集団全体（2.7.3 Table 21）と同様な結果が得られた（Table 19）。

Table 19. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [b]
虚血性心不全	11/31 (35.5)	17/43(39.5)	0.89	(0.42, 1.91)
非虚血性心不全	22/80 (27.5)	19/67 (28.4)	0.93	(0.50, 1.72)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.2.3.3
FAS=full analysis set
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

EMPHASIS-HF 試験の副次評価項目の基礎心疾患別の解析結果を 2.7.3 Table 46 に示した。全般的に虚血性心不全および非虚血性心不全のいずれの集団においてもエプレレノン群のイベント発現リスクはプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

A6141114 試験の副次評価項目の基礎心疾患別の解析結果を 2.7.3 Table 45 に示した。A6141114 試験では，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，適切に比較検討することは難しいが，虚血性心不全の被験者集団では，全死亡および心血管死を除きハザード比の点推定値が 1 を下回った。この結果は全体の結果とほぼ同様であった（2.7.3 Table

23）。非虚血性心不全の被験者集団では，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心血管イベントによる入院においてハザード比の点推定値が 1 を下回った。

両試験の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または心不全による入院に関して，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下している傾向が認められた（2.7.3 Table 47，2.7.3 Table 48）。また，両試験の特発性拡張型心筋症の部分集団における副次評価項目の結果を 2.7.3 Table 49 および 2.7.3 Table 50 に示した。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，適切に比較検討することは難しいが，全般的にはエプレレノン群のイベント発現リスクはプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

以上のとおり，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の結果から，エプレレノンは基礎心疾患にかかわらず有効であると考える。

6.6.2. EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験における基礎心疾患別の安全性

EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の心不全の基礎心疾患（虚血性／非虚血性）別の因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を 2.7.4 Table 55 および 2.7.4 Table 53 に示した。虚血性心不全および非虚血性心不全の部分集団間において，有害事象の発現率に異なる傾向は認められなかった。

EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の基礎心疾患別の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象の結果を 2.7.4 Table 56 および 2.7.4 Table 54 に示した。EMPHASIS-HF 試験において，高カリウム血症の発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べて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。一方で，低カリウム血症の発現率は虚血性心不全および非虚血性心不全のいずれの集団においても，エプレレノン群でプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。A6141114 試験において，例数が少なく解釈が難しいものの，虚血性心不全および非虚血性心不全において，明らかに異なる傾向は認められなかった。

EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の特発性拡張型心筋症の部分集団において，因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を 2.7.4 Table 59 および 2.7.4 Table 57 に示した。高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象の結果を 2.7.4 Table 60 および 2.7.4 Table 58 に示した。一部例数が少なく解釈が困難であったものの，全体の集団と異なる傾向が認められなかった。

以上のとおり，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 の結果から，エプレレノンは基礎心疾患にかかわらず安全性および忍容性が良好な薬剤であると考える。

6.6.3. 基礎心疾患別の有用性に関するまとめ

JCARE-CARD 試験において，日本人慢性心不全患者の 3 割強の基礎心疾患は虚血性であった [15]。ATTEND 試験においても，日本人急性心不全患者の 3 割強の基礎心疾患は虚血性であった [19]。近年，救急医療の進歩に伴い，心筋梗塞急性期の死亡率が低下し，虚血性心疾患による慢性心不全患者が増加していることも指摘されている [10]。A6141114 試験では，約 3 分の 1 の被験者は虚血性であり，本試験に登録された被験者の虚血性の割合は本邦の疫学データと類似していた。一方，

EMPHASIS-HF 試験では，虚血性心不全の患者は約 7 割，非虚血性心不全の患者は約 3 割であった。上述の日本人と外国人における虚血性心不全の割合の相違は，日本人慢性心不全患者の虚血性心不全の割合は海外より低いとされている既存の報告と一致した（1.6.2 項）。

EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験より基礎心疾患が虚血性，非虚血性に関わらず有効性および良好な忍容性がみられたことより，虚血性の割合の違いは本剤の有用性の評価に明らかな影響を及ぼさないと考える。すなわち，エプレレノンは基礎心疾患によらず有用な薬剤であると考えられる。

なお，スピロノラクトンを用いた RALES では，心不全の基礎心疾患が虚血性心疾患の患者は約 55%，非虚血性心疾患の患者は約 45%であり，心不全の基礎心疾患にかかわらず同様の全死亡率の減少が認められている [13]。

6.7. 心不全重症度別の有用性

A6141114 試験では, NYHA 心機能分類クラス II の集団に 183 例, NYHA 心機能分類クラス III/IV の集団に 38 例が組み入れられた。急性心筋梗塞後心不全を対象とした EPHESUS 試験では組み入れ時に NYHA 心機能分類クラスの制限は設定しなかったことから, NYHA 心機能分類クラス I～IV の患者が 6608 例組み入れられた。以下に心不全重症度別のエプレレノンの有用性を考察した。

6.7.1. 急性心筋梗塞後心不全患者における心不全重症度別の有用性

6.7.1.1. EPHESUS 試験における心不全重症度別の有効性

EPHESUS 試験のベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象に，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を Table 20 に示した。NYHA 心機能分類全体の全死亡はエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 15%低下し，心血管死または心血管イベントによる入院は相対的にリスクが 13%低下した。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。

Table 20. NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果（EPHESUS 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]
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)
心血管死また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)

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Table T8.1A，Table T8.1A1～Table T8.1A4
ITT=intent-to-treat，NYHA=ニューヨーク心臓協会
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。
ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。
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。
b. Wald 型の 95%信頼区間

また，NYHA 心機能分類別の副次評価項目および心血管イベントによる入院の結果を 2.7.3 Table 33 に示した。心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞，心血管イベントによる入院について，NYHA 心機能分類全体ではエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクがそれぞれ 17%，7%，13%，11%低下した。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。

EPHESUS 試験の成績から，急性心筋梗塞後心不全患者において，エプレレノンは心不全の重症度にかかわらず生命予後の改善効果があると考える。

6.7.1.2. EPHESUS 試験における心不全重症度別の安全性

EPHESUS 試験のベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象に，ベースライン時の NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の要約を 2.7.4 Table 14 に示した。エプレレノン群における NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による中止例の発現率は，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや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がみられた。

NYHA 心機能分類別の心不全の増悪および高カリウム血症に関する有害事象の結果を 2.7.4 Table 15 に示した。心不全ならびに左心不全の発現率はエプレレノン群よりプラセボ群の方が高い傾向がみられた。また，NYHA 心機能分類クラス I または II の被験者集団に比べて，クラス III または IV の被験者集団で発現率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。高カリウム血症の発現率は，全般的にエプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向がみられた。各 NYHA 心機能分類クラスの発現率において異なる傾向はみられなかった。

EPHESUS 試験の結果から，急性心筋梗塞後心不全患者において，ベースライン時の NYHA 心機能分類の重症度にかかわらず，エプレレノンの忍容性は高いと考える。

6.7.2. 慢性心不全患者における心不全重症度別の有用性

6.7.2.1. A6141114 試験における心不全重症度別の有効性

A6141114 試験のベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象に，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を Table 21 に示した。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 の部分集団では症例数が少なく解釈が難しいが，全体の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

Table 21. NYHA 心機能分類別の心血管死または心不全による入院の解析結果（副次解析）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95%信頼区間
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	0.89[a]	(0.55, 1.42)[a]
			0.91[b]	(0.57, 1.47)[b]
			0.87[c]	(0.54, 1.39)[c]
			0.84[d]	(0.52, 1.35)[d]
クラス II	N=91	N=92		
心血管死または心不全による入院	21 (23.1)	25 (27.2)	0.81[e]	(0.45, 1.45)[e]
			0.75[f]	(0.42, 1.35)[f]
クラス III/IV	N=20	N=18		
心血管死または心不全による入院	12 (60.0)	11 (61.1)	0.95[e]	(0.41, 2.16)[e]
			1.01[f]	(0.44, 2.30)[f]

Source : A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 18　例数（%）

FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，eGFR=推算糸球体濾過量

a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. NYHA 心機能分類および基礎心疾患（虚血性，非虚血性）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
c. NYHA 心機能分類およびベースライン時の BNP（<中央値，≥中央値）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
d. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
e. ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
f. ベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

また，NYHA 心機能分類別の副次評価項目の結果を 2.7.3 Table 23 に示した。例数またはイベント数が少なく解釈が難しい部分はあるが，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全体と同様の傾向がみられた。

A6141114 試験の成績から，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全体とほぼ同様の傾向がみられた。エプレレノンは心不全の重症度にかかわらず有効であると考える。

6.7.2.2. A6141114 試験における心不全重症度別の安全性

A6141114 試験のベースライン時の NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の要約を 2.7.4 Table 10 に示した。クラス II の被験者集団に比べてクラス III/IV の被験者集団で有害事象の発現率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がみられた。

NYHA 心機能分類別の心不全の増悪および高カリウム血症ならびに低カリウム血症に関する有害事象の結果は 2.7.4 Table 11 より確認できる。心不全の発現率はエプレレノン群よりプラセボ群の方が高い傾向がみられた。また，NYHA 心機能分類クラス II の被験者集団に比べて，クラス III/IV の被験者集団で発現率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。高カリウム血症ならびに低カリウム血症の発現率は，例数が少なくばらつきが大きいものの，NYHA 心機能分類クラスに依存する発現率の違いはみられなかった。

A6141114 試験の成績から，心不全の重症度にかかわらず，エプレレノンの忍容性が良好であると考える。

6.7.3. 心不全重症度別の有用性のまとめ

EPHESUS 試験により急性心筋梗塞後心不全患者，A6141114 試験により日本人慢性心不全患者において，エプレレノンはそれぞれ心不全の重症度にかかわらず有用であることが示唆された。

EPHESUS 試験は, EMPHASIS-HF 試験および 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 試験および 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。心不全重症度別の有効性と安全性の情報を補足するのに有用であると考える。

6.8. 腎機能低下の心不全患者における有用性

ベースライン時の eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は EMPHASIS-HF 試験では 17%であったのに対し，A6141114 試験では 34%と約 2 倍であった。eGFR を 60 mL/min/1.73 m^2 で区切った場合, eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は EMPHASIS-HF 試験では 33%であったのに対し，A6141114 試験では 60%であった。以下に腎機能低下の心不全患者における有用性を考察した。

6.8.1. 腎機能低下の心不全患者における有効性

EMPHASIS-HF 試験のベースライン時 eGFR で層別した主要評価項目の部分集団解析の結果を Table 22 に示した。いずれの集団においても，エプレレノン群でプラセボ群に比べて主要評価項目である心血管死または心不全による入院のリスクが低下した。腎機能低下患者においてもエプレレノンの有効性が示された。

Table 22. 主要評価項目のベースライン時 eGFR による部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

ベースライン時 eGFR (mL/min/1.73 m^2)	投与群		ハザード比	95% 信頼区間	p 値
	エプレレノン群 n / N (%)	プラセボ群 n / N (%)			
全体（未調整）[a]	249 / 1364 (18.3)	356 / 1373 (25.9)	0.660	(0.561, 0.776)	<0.0001
<60 mL/min/1.73 m^2 [b]	107 / 439 (24.4)	163 / 473 (34.5)	0.620	(0.486, 0.792)	0.0001
30-<50 mL/min/1.73 m^2	61 / 222 (27.5)	87 / 234 (37.2)	0.655	(0.472, 0.909)	0.0113
50-<60 mL/min/1.73 m^2	46 / 215 (21.4)	76 / 237 (32.1)	0.579	(0.401, 0.836)	0.0035
≥60 mL/min/1.73 m^2	142 / 923 (15.4)	193 / 898 (21.5)	0.691	(0.556, 0.858)	0.0008

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.2.2，Table 13.4.6.8，EMPHASIS-HF_ parts of Label Q2 A6141079 MEB（5.3.5.3.3）Table 2.1
FAS=full analysis set, eGFR=推算糸球体濾過量
a. ベースライン時 eGFR が欠測値であるエプレレノン群 0/2 例，プラセボ群 0/2 例を含む。
b. ベースライン時 eGFR が<30 mL/min/1.73 m^2 であるエプレレノン群 0/2 例，プラセボ群 0/2 例を含む。
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

A6141114 試験のベースライン時 eGFR で層別した主要評価項目の部分集団解析の結果を Table 23 に示した。ベースライン時の eGFR を 50 mL/min/1.73 m^2 以上または未満に区切った部分集団解析では，いずれの集団も全体と同様な傾向を示した。ベースライン時の eGFR を 60 mL/min/1.73 m^2 以上または未満に区切った場合は，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団（N=133）は全体と同様な結果であったが，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上の部分集団（N=88）においては，ハザード比（95%信頼区間）は 1.18 (0.47, 3.00)であった。例数およびイベント数が少ないことを考慮すると，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上の部分集団において他の部分集団と異なる傾向が示されたとは結論付けられないと考える。

Table 23. ベースライン時の eGFR 別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
< 50 mL/min/1.73 m^2	18/37 (48.6)	21/39 (53.8)	0.79	(0.42, 1.48)
≥ 50 mL/min/1.73 m^2	15/74 (20.3)	15/71 (21.1)	0.99	(0.49, 2.03)
クラスII	N=91	N=92		
< 50 mL/min/1.73 m^2	12/28 (42.9)	14/31 (45.2)	0.83	(0.38, 1.81)
≥ 50 mL/min/1.73 m^2	9/63 (14.3)	11/61 (18.0)	0.79	(0.33, 1.91)
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
< 60 mL/min/1.73 m^2	24/67 (35.8)	27/66 (40.9)	0.74	(0.42, 1.28)
≥ 60 mL/min/1.73 m^2	9/44 (20.5)	9/44 (20.5)	1.18	(0.47, 3.00)
クラスII	N=91	N=92		
< 60 mL/min/1.73 m^2	16/54 (29.6)	19/54 (35.2)	0.70	(0.36, 1.37)
≥ 60 mL/min/1.73 m^2	5/37 (13.5)	6/38 (15.8)	1.01	(0.31, 3.32)

Source: A6141114 試験 Additional Analyses for CTD（5.3.5.3.6）Table 13
FAS=full analysis set，eGFR=推算糸球体濾過量，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

以上のとおり，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の結果から，腎機能低下の心不全患者においてもエプレレノンは有効であると考える。

6.8.2. 腎機能低下の心不全患者における安全性

EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験における安全性の成績について，eGFR の程度別（eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上）の部分集団解析を 2.7.4.5.1.3.2 項および 2.7.4.5.1.3.1 項に示した。

両試験において，因果関係を問わない有害事象，因果関係を否定できない有害事象ともに eGFR が低い集団で発現率が若干高くなる傾向がみられたが，エプレレノン群とプラセボ群で同様の傾向がみられた。投与中止に至った有害事象（有害事象による投与中止）の発現率は一部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（2.7.4 Table 66，2.7.4 Table 61）。

臨床検査値による高カリウム血症および低カリウム血症について，EMPHASIS-HF 試験において，eGFR の部分集団間で発現率に大きな違いはなかった（2.7.4 Table 67）。A6141114 試験において，例数が少なく解釈が困難であったものの，全体的に eGFR の部分集団間で発現率に大きな違いはなかったと考える（2.7.4 Table 62）。

両試験において，因果関係を問わないおよび因果関係を否定できない高カリウム血症ともに eGFR が低い集団で発現率が高くなる傾向がみられた（2.7.4 Table 68，2.7.4 Table 63）。ただし，エプレレノン群とプラセボ群の eGFR の各部分集団において異なる傾向はなかった。

両試験において，投与中止に至った高カリウム血症の発現頻度は両群ともにまれであった（2.7.4 Table 69，2.7.4 Table 64）。A6141114 試験において，投与中止に至った高カリウム血症はまれであり，エプレレノン群（2 例）およびプラセボ群（1 例）はともに eGFR が低い集団に発現していた（2.7.4 Table 64）。

EMPHASIS-HF 試験において，副次評価項目である腎機能悪化および高カリウム血症による入院の割合が，腎機能の程度により異なる傾向はみられなかった（2.7.4 Table 70）。A6141114 試験において，腎機能悪化による入院はまれであり，エプレレノン群（2 例）およびプラセボ群（2 例）はともに eGFR が低い集団に発現していた（2.7.4 Table 65）。

以上のとおり，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の結果から，腎機能低下の心不全患者においてもエプレレノンの忍容性は良好であると考える。

6.8.3. 腎機能低下の心不全患者における有用性のまとめ

心不全は生活習慣病の高血圧症と異なり，すべての心疾患の終末像と言われており，心不全患者は日常生活が著しく障害され，生活の質は低下し，突然死の頻度も高く，生命予後は極めて悪いとされている。慢性心不全患者における慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease, CKD）の割合は高く，CHART[14] および CHART-2 試験 [10] では，本邦の有症候性（stage C/D）心不全患者の約半数が CKD を合併していた。JCARE-CARD 試験では，本邦の約 7 割の心不全患者が CKD を合併していた[44]。このような腎機能低下の心不全患者においては，適切に安全管理を行いながらエプレレノンによる治療を行うことで，リスクを上回る治療上のベネフィットを得ることが可能と考えられる。

そこで，慢性心不全の開発において，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～<50 mL/min/1.73 m^2）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 m^2 未満の患者における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いては高カリウム血症が発現するリスクを最小化するために，ベースライン時 eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者には，エプレレノン 25 mg またはプラセボを隔日投与し，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採用した。A6141114 試験も EMPHASIS-HF 試験と同様に，投与量調整を行うことにより腎機能が低下した慢性心不全患者もエプレレノンの投与対象とした。

EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の結果から，エプレレノンは腎機能が低下している慢性心不全患者において有効性および安全性が確認され，腎機能が正常から中等度低下している幅広い心不全患者に有用な薬剤であると考えられる。なお，腎機能が重度に低下している患者（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 未満）については，臨床試験の対象から除外していたため，有効性と安全性は未確認であり，臨床での使用を推奨しないこととした。

6.9. 高齢者における有用性

EMPHASIS-HF 試験の被験者の平均年齢はエプレレノン群で 68.7 歳，プラセボ群で 68.6 歳であり，A6141114 試験の被験者の平均年齢はエプレレノン群で 69.0 歳，プラセボ群で 68.4 歳であった（Table 4）。以下に高齢の心不全患者におけるエプレレノンの有用性を考察した。

6.9.1. 高齢者における有効性

EMPHASIS-HF 試験では，主要評価項目において，65 歳未満，65 歳以上の部分集団および 75 歳未満，75 歳以上の部分集団では，集団全体の結果と同様にエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下した（Table 24）。A6141114 試験も同様な結果であった（Table 25）。

Table 24. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]	p 値
心血管死または心不全による入院					
<65 歳	63/443 (14.2)	103/440 (23.4)	0.585	(0.428, 0.800)	0.0008
≥65 歳	186/921 (20.2)	253/933 (27.1)	0.690	(0.571, 0.834)	0.0001
<75 歳	171/1034 (16.5)	249/1046 (23.8)	0.658	(0.541, 0.799)	<0.0001
≥75 歳	78/330 (23.6)	107/327 (32.7)	0.657	(0.490, 0.879)	0.0048

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.2，Table 13.4.6.3
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。

Table 25. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
<65 歳	8/41 (19.5)	8/36 (22.2)	0.81	(0.30, 2.16)
≥65 歳	25/70 (35.7)	28/74 (37.8)	0.96	(0.56, 1.65)
クラス II	N=91	N=92		
<65 歳	5/36 (13.9)	5/29 (17.2)	070	(0.20, 2.46)
≥65 歳	16/55 (29.1)	20/63 (31.7)	0.91	(0.47, 1.76)
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
<75 歳	22/79 (27.8)	23/83 (27.7)	0.94	(0.52, 1.69)
≥75 歳	11/32 (34.4)	13/27 (48.1)	0.81	(0.36, 1.82)
クラス II	N=91	N=92		
<75 歳	13/65 (20.0)	17/73 (23.3)	0.77	(0.38, 1.59)
≥75 歳	8/26 (30.8)	8/19 (42.1)	0.85	(0.32, 2.27)

Source: A6141114 試験 Additional Analyses for CTD（5.3.5.3.6）Table 13
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

以上のことから，エプレレノンは高齢者においても有効であると考える。

6.9.2. 高齢者における安全性

EMPHASIS-HF 試験における年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約を 2.7.4 Table 48 に示した。75 歳以上の集団では 75 歳未満の集団に比べて，有害事象の発現率がやや高い傾向がみられたが，エプレレノン群とプラセボ群は同様な傾向を示した。

A6141114 試験における年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約を 2.7.4 Table 49 に示した。一部例数が少ないものの，全体的に EMPHASIS-HF 試験と同様に，75 歳以上の集団では 75 歳未満の集団に比べて，有害事象の発現率が高い傾向がみられたが，エプレレノン群とプラセボ群は同様な傾向を示した。

以上のことから，エプレレノンは高齢者においても忍容性は良好であると考える。

6.9.3. 高齢者における有用性のまとめ

心不全は高齢者に多く，JCARE-CARD 試験によると，日本人心不全患者の平均年齢は 71.0 歳，約 7 割は 65 歳を超える高齢者であった [15]。CHART-2 試験によると，日本人慢性心不全患者の平均年齢は 68.2 歳，3 分の 2 は 65 歳以上の高齢者であった [10]。このように，慢性心不全は高齢者に多い疾患であり，今後さらなる高齢化社会を迎えようとしている本邦において，高齢の慢性心不全患者の増加が予想されている。EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の結果から，エプレレノンは高齢の慢性心不全の患者において有効性および安全性が確認され，有用な薬剤であると考える。

6.10. 抗アルドステロン薬としてのエプレレノンの有用性

現在，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心不全患者に使用されている。NYHA 心機能分類クラス III 以上の心不全患者を対象とした大規模試験（RALES）において，ス

ピロノラクトンの臨床的有用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，乳房痛など，アンドロゲンおよびプロゲステロン受容体を介して発現すると思われる有害事象の発現率はプラセボ群と比較して有意に高かった。男性の女性化乳房または乳房痛の発現率はプラセボ群 1%であったのに対し，スピロノラクトンは 10%であった[13]。そのため，より鉱質コルチコイド受容体に対する選択性が高く，忍容性の高い抗アルドステロン薬が求められている。

エプレレノンは，鉱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，臨床試験において性ホルモン関連の有害事象が少なかった。

A6141114 試験では，器官別大分類（MedDRA-J）の「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象はエプレレノン群で 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，萎縮性外陰腟炎 1 例）に認められた。RALES 試験でよくみられた女性化乳房または乳房痛は認められなかった。

EMPHASIS-HF 試験では，器官別大分類（MedDRA-J）「生殖系および乳房障害」に該当する個々の有害事象の発現率はいずれも 1%未満であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて発現率が高い傾向はみられなかった（2.7.4 Table 35）。

EPHESUS 試験では，器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する個々の有害事象の発現率はいずれも 1%未満であり，エプレレノン群とプラセボ群で発現率は同程度であった（2.7.4 Table 36）。

以上のことから，エプレレノンは既存の非選択的抗アルドステロン薬より性ホルモン関連の有害事象の少ない薬剤であり，スピロノラクトン投与に伴うリスクを改善し，患者の治療満足度の向上につながると考える。

6.11. エプレレノンのリスク

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験の結果から，エプレレノンは良好な忍容性を示した。エプレレノン群はプラセボ群に比べ，低カリウム血症の有害事象が少ない一方，高カリウム血症が重要な特定されたリスクとして認められた。

402 試験において，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 群および 100 mg QD 群で各 2 例，プラセボ群で 3 例であり，いずれも因果関係を否定できないと判断された（2.7.4 Table 8）。最も多く報告された投与中止に至った有害事象は高カリウム血症（エプレレノン 25 mg QD 群 1 例, 50 mg QD 群 2 例, 100 mg QD 群 1 例およびプラセボ群 1 例）であった。

A6141114 試験において，因果関係を問わない有害事象として，高カリウム血症はエプレレノン群で 7.2%（8/111 例），プラセボ群で 5.5%（6/110 例）であり，因果関係を否定できない有害事象として，高カリウム血症はエプレレノン群で 3.6%（4/111 例），プラセボ群で 2.7%（3/110 例）であり，ほぼ同程度であった（2.7.4 Table 29）。また，5.5 mEq/L または 6 mEq/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合は両投与群で同様であった（2.7.4 Table 41）。副次評価項目の高カリウム血症による入院の例数は両投与群ともになかった。

EMPHASIS-HF 試験において，因果関係を問わない有害事象として，高カリウム血症はエプレレノン群 8.0%（109/1360 例），プラセボ群 3.7%（50/1369 例）に認められた（2.7.4 Table 13）。2%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象は高カリウム血症（エプレレノン群 6.6%，プラセボ群 2.8%）のみであった（2.7.4.2.1.1.3 項）。投与中止に至った有害事象として，高カリウム血症はエプレレノン群 1.1%，プラセボ群 0.9%に認められた（2.7.4 Table 23）。また，5.5 mmol/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（11.8%）でプラセボ群（7.2%）に比べて高かった（2.7.4 Table 42）。一方，副次評価項目の高カリウム血症による入院例数はエプレレノン群 4 例（0.3%），プラセボ群 3 例（0.2%）であり，両投与群で同程度であった（2.7.3 Table 29）。

EPHESUS 試験において，因果関係を問わない有害事象として，高カリウム血症はエプレレノン群 3.4%（113/3307 例），プラセボ群 2.0%（66/3301 例）に認められ，エプレレノン群で発現率が高かった（2.7.6 Table 4-11）。投与中止に至った有害事象として，高カリウム血症はエプレレノン群 0.7%，プラセボ群 0.3%に認められた（2.7.6 Table 4-14）。しかしながら，高カリウム血症の有害事象の大部分は軽度であり，重度の高カリウム血症の有害事象はいずれの群においても 0.5%以下であった。

国内慢性心不全ガイドライン（2010 年版）[6] では，RAAS に作用する ACE 阻害薬や ARB を Class I Level A として推奨しており，実臨床における慢性心不全の薬物治療においても，エプレレノンはこれらの薬剤との併用が予想される。ACE 阻害薬や ARB と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。

しかしながら，血清カリウム値に注意して適切に使用することによって高カリウム血症のリスクを最小化できると考えられる。エプレレノンの添付文書（改訂案）において，禁忌の項では本剤投与開始時に血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えている患者には投与開始しないこと，用法・用量に関連する使用上の注意の項では定期的に血清カリウム測定を行って血清カリウム値に従って用量を調節すること，重要な基本的注意の項ではカリウム製剤を併用する場合は血清カリウム値に注意すること等，適正使用のために注意喚起を行っている。さらに，本邦においてエプレレノンは既に高血圧の治療薬として市販され，「カリウム適正マネジメント」等の資材を用いて適正使用に取り組んできており，これからも継続的に適正使用に取り組む予定である。適正使用により高カリウム血症のリスクを最小化できると考える。

以上のことから，安全性を考慮して血清カリウム値の推移を継時的にモニタリングしながらエプレレノンの用量を調節することで，高カリウム血症のリスクを最小化でき，幅広い心不全患者に使用可能であると考える。

6.12. ベネフィットとリスクの結論

慢性心不全は極めて生命予後が悪く，近年高齢化に伴い増加傾向にあり，医療経済学的にも社会的に大きな問題となってきている。既に様々な標準治療が行われている慢性心不全患者に対し，エプレレノンを追加することで生命予後が改善することが臨床試験データから示されている。また，併用薬，合併症，基礎心疾患，心不全重症度，腎機能，年齢などの患者背景にかかわらず，エプレレノンの生命予後改善効果が示されていることから，多様な患者背景を持つ慢性心不全患者の治療において本薬は有用な薬剤であると考える。さらに，心不全重症度にかかわらず心筋梗

塞後心不全患者における有効性および安全性が確認されていることから，幅広い心不全患者に有用であると考える。

安全性において，新たに重大な安全性上の懸念は確認されておらず，良好な忍容性が確認された。高カリウム血症のリスクは，患者背景や血清カリウム値の推移を継時的にモニタリングしながら適切に使用することによって最小化できると考える。既存の抗アルドステロン薬であるスピノロラクトンによくみられる性ホルモン関連の副作用は少なく，忍容性が高いことから，患者の治療満足度の向上に寄与すると考える。

以上のことから，エプレレノンは幅広い心不全患者に対し，生命予後の改善効果および良好な忍容性を示し，慢性心不全の治療に有用な薬剤であると考える。

7. 参考文献

1 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012; 33(14): 1787-847.

2 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. Circulation. 2013; 128(16): e240-e327

3 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　未承認薬・適応外薬の開発の要望の一覧表 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/s0208-9.html（2015 年 11 月閲覧）

4 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「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0331-19.html（2015 年 11 月閲覧）

5 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129(3): e28-e292

6 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）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf（2015 年 11 月閲覧）

7 循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 急性心不全治療ガイドライン（2011 年改訂版）
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_izumi_h.pdf（2015 年 11 月閲覧）

8 Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol. 2005; 96(6A): 11G-17G.

9 Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al. REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. Eur Heart J. 2014; 35(34): 2295-302.

10 Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan: first report from the CHART-2 study. Circ J. 2011; 75(4): 823-33.

11 Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014; 370(15): 1383-92.

12 Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th Edition, The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994.

13 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341(10): 709-17.

14 Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. CHART Investigators. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. Circ J. 2004; 68(5): 427-34.

15 Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J. 2009; 73(10): 1893-900.

[16] Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J. 2008; 72(3): 489-91.

[17] Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001; 3(3): 283-91.

[18] National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. National Heart Failure Audit: April 2012 – March 2013. http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/hfannual12-13.pdf （2015 年 11 月閲覧）

[19] Sato N, Kajimoto K, Keida T, et al. ATTEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). Circ J. 2013; 77(4): 944-51.

[20] 和泉徹 著，慢性心不全の臨床像と疫学　第 122 回日本医学会シンポジウム http://jams.med.or.jp/symposium/full/122006.pdf （2015 年 11 月閲覧）

[21] Lee D, Wilson K, Akehurst R, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. Heart. 2014; 100(21): 1681-7.

[22] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987; 316(23): 1429-35.

[23] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992; 327(10): 685-91.

[24] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991; 325(5): 293-302.

[25] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003, 362(9386): 772-6.

[26] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003; 349(20): 1893-906.

[27] Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001; 345(23): 1667-75.

[28] McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003; 362(9386): 767-71.

[29] Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. J Card Fail. 1996; 2(1): 47-54.

[30] Struthers AD. Why does spironolactone improve mortality over and above and ACE inhibitor in chronic heart failure? Br J Clin Pharmacol. 1999; 47(5): 479-82.

[31] MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. Cardiovasc Res. 1997; 35(1): 30-4.

[32] Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. Hypertension. 1994; 24(5): 571-5.

[33] Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. Cardiovasc Res. 2004; 61(4): 663-70.

[34] Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Circulation. 1990; 82(5): 1730-6.

[35] Güder G, Bauersachs J, Frantz S, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. Circulation. 2007; 115(13): 1754-61.

[36] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. EPHESUS Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; 348(14): 1309-21.

[37] Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology (Co-Chairmen). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J. 2001; 22(17): 1527-60.

[38] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 364(1): 11-21.

[39] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006; 355(3): 251-9.

[40] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006; 355(3): 260-9.

[41] Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2007; 153(6): 1021-8.

[42] Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005; 149(2): 209-16.

[43] 高血圧治療ガイドライン 2014. http://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf（2015 年 1 月閲覧）

[44] Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Chronic Kidney Disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan--Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J. 2009; 73(8): 1442-7.