

審議結果報告書

平成 30 年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ミネブロ錠1.25mg、同錠2.5mg、同錠5mg
[一 般 名] エサキセレノン
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成30年2月26日

[審議結果]

平成30年12月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

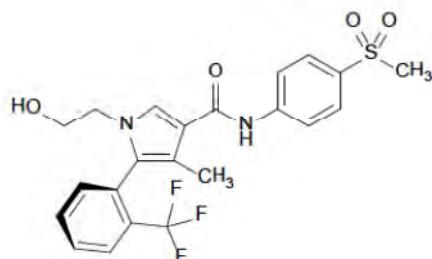
審査報告書

平成 30 年 11 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ミネプロ錠 1.25 mg、同錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一般名] エサキセレノン
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1錠中にエサキセレノン 1.25、2.5 又は 5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S

分子量： 466.47

化学名：

- (日本名) (5P)-1-(2-ヒドロキシエチル)-N-[4-(メタンスルホニル)フェニル]-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピロール-3-カルボキサミド
(英名) (5P)-1-(2-Hydroxyethyl)-N-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

- [特記事項] なし

- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高血圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目による高カリウム血症について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

高血圧症

[用法及び用量]

通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5 mg まで增量することができる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 9 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ミネプロ錠 1.25 mg、同錠 2.5 mg、同錠 5 mg

[一 般 名] エサキセレノン

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 30 年 2 月 26 日

[剤形・含量] 1 錠中にエサキセレノン 1.25、2.5 又は 5 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

高血圧症

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5 mg まで增量することができる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	28
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	49
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Exelixis 社により創製された非ステロイド型の MR 拮抗薬であり、MR に対して高い選択性を示す一方で、その他のステロイドホルモン受容体 (GR、PR 及び AR) に対して明らかな拮抗作用及び活性化作用を示さない。MR は様々な臓器に存在するが、本薬が腎臓の尿細管の MR に拮抗すると、Na の再吸収が抑制され、血圧が低下する。

本邦では、申請者により 2010 年から開発が開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき、「高血圧症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、2018 年 9 月現在、本剤はいずれの国又は地域でも承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、結晶性、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には、エナンチオマーが存在する。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR) 、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として [REDACTED] 工程により合成される。なお、CQA として、[REDACTED]
[REDACTED] が特定された（表 1）。

重要工程として、[REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED] が
管理されている。

表 1：原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	[REDACTED]

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、エナンチオマー（HPLC）及び残留溶媒（GC）〕、強熱残分、粒子径（レーザー回折法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 : 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25°C	60%RH	■ 低密度 PE 袋 +	24 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH	高密度 PE ドラム ^a	6 カ月

a : 高密度 PE 製蓋で施栓した高密度 PE ドラム

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、■ 低密度 PE 袋に充填し、高密度 PE ドラムに入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 1.25、2.5 又は 5 mg を含有する錠剤である。製剤には、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄（1.25 mg 錠及び 2.5 mg 錠）及び三二酸化鉄（5 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は造粒、混合、打錠及び包装からなる工程により製造される。また、■ が重要工程とされ、■ に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表 3 : 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、純度試験〔エナンチオマー（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4：製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3ロット	25°C	60%RH	PTP ^a 、又はPE ボトル ^b	18カ月
加速試験		40°C	75%RH		6カ月

a : PP + アルミニウム

b : PP 製キャップで施栓した PE ボトル

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PP 及びアルミニウムで PTP 包装(1.25、2.5 及び 5 mg 錠)、又は PE ボトルに充填し、PP 製のキャップで施栓(2.5 mg 錠)して室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 アルドステロンとラット MR の結合に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ラット摘出腎臓のホモジネートから調製した MR 画分に、本薬 ($1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L)、スピロノラクトン ($3 \times 10^{-10} \sim 3 \times 10^{-6}$ mol/L)、エプレレノン ($1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L) 又はアルドステロン ($3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-7}$ mol/L) と ^3H -アルドステロンを混和して 18 時間静置し、 ^3H -アルドステロンとラット MR の結合に対する各薬剤の阻害作用を検討した。本薬、スピロノラクトン、エプレレノン及びアンドステロンの IC₅₀ 値はそれぞれ 9.43×10^{-9} 、 3.57×10^{-8} 、 7.13×10^{-7} 及び 4.08×10^{-9} mol/L であった。

3.1.1.2 ラット MR に対する結合 (CTD 4.2.1.1-2)

ラット摘出腎臓のホモジネートから調製した MR 画分に、本薬 ($3 \times 10^{-10} \sim 3 \times 10^{-9}$ mol/L)、スピロノラクトン ($3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-8}$ mol/L) 又はエプレレノン ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L) の存在下又は非存在下で ^3H -アルドステロンを混和して 18 時間静置し、受容体に結合した ^3H -アルドステロン量から Scatchard 解析を実施した。本薬、スピロノラクトン及びエプレレノンはいずれも競合的な拮抗作用を示した。

3.1.1.3 ラット AR、GR 及びウサギ PR の結合に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

ラット摘出前立腺のホモジネートから調製した AR 画分、ラット摘出肝臓のホモジネートから調製した GR 画分、及びウサギ子宮のホモジネートから調製した PR 画分に、本薬 ($1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L)、スピロノラクトン ($1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L) 又はエプレレノン ($1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L) と各受容体に対する放射性標識リガンドを添加して 18 時間静置し、放射性標識リガンドと各受容体の結合に対する各薬剤の阻害作用を検討した。陽性対照としてテストステロン (AR リガンド、 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L)、デキサメタゾン (GR リガンド、 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L) 及びプロゲステロン (PR リガンド、 $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-6}$ mol/L) についても同様に評価した。結果は表 5 のとおりであった。

表 5：各薬剤の AR、GR 及び PR に対する IC₅₀ 値 (mol/L)

	AR	GR	PR
本薬	1.0×10 ⁻⁵ 超	1.0×10 ⁻⁵ 超	1.0×10 ⁻⁵ 超
スピロノラクトン	1.33×10 ⁻⁷	7.64×10 ⁻⁷	1.20×10 ⁻⁶
エプレレノン	1.0×10 ⁻⁴ 超	3.06×10 ⁻⁶	1.0×10 ⁻⁴ 超
テストステロン	2.90×10 ⁻⁹	—	—
デキサメタゾン	—	2.09×10 ⁻⁹	—
プログステロン	—	—	1.79×10 ⁻⁸

3.1.1.4 MR の転写活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト MR 又はラット MR とルシフェラーゼレポーターべクターを強制発現させた 293A 細胞に、本薬 (2.56 pmol/L～5 μmol/L)、スピロノラクトン (2.56 pmol/L～5 μmol/L) 又はエプレレノン (51.2 pmol/L～100 μmol/L) をアルドステロンの存在下又は非存在下で添加し、ルシフェラーゼ活性を測定した。被検薬及びアルドステロンの非存在下での活性を 0%、被検薬非存在下かつアルドステロン存在下での活性を 100%としたときの本薬、スピロノラクトン及びエプレレノンの IC₅₀ 値はヒト MR でそれぞれ 3.7、66 及び 970 nmol/L、ラット MR でそれぞれ 4.9、23 及び 300 nmol/L であった。

3.1.1.5 各種ステロイドホルモン受容体の転写活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト GR、PR 又は AR とルシフェラーゼレポーターべクターを強制発現させた 293A 細胞に、本薬 (2.56 pmol/L～5 μmol/L)、スピロノラクトン (2.56 pmol/L～5 μmol/L) 又はエプレレノン (51.2 pmol/L～100 μmol/L) を各受容体に対するリガンドの存在下又は非存在下で添加し、ルシフェラーゼ活性を測定した。被検薬及び各リガンド非存在下での活性を 0%、被検薬非存在下かつ各リガンド存在化での活性を 100%としたときの各薬剤の IC₅₀ 値を求めたところ、本薬はいずれの受容体に対しても阻害作用及び活性化作用を示さなかった。スピロノラクトン及びエプレレノンは GR、PR 及び AR に対して濃度依存的な阻害作用を示した。スピロノラクトンは PR 及び AR に対して濃度依存的な活性化作用も示した一方、エプレレノンはいずれの受容体に対しても活性化作用を示さなかった。

3.1.1.6 代謝物 R-413942 の薬理活性 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト MR、GR、PR 又は AR とルシフェラーゼレポーターべクターを強制発現させた 293A 細胞に、R-413942 (1.6～1000 nmol/L) 又は本薬 (1.6～1000 nmol/L) を各受容体に対するリガンドの存在下又は非存在下で添加し、ルシフェラーゼ活性を測定した。R-413942 はヒト MR に対して、本薬と類似した濃度依存的な阻害作用を示したが、阻害活性は本薬の 1/25 程度であり、ヒト MR に対する活性化作用は 1000 nmol/L まで示さなかった。また、ヒト GR、PR 及び AR に対しては阻害作用及び活性化作用を示さなかった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 両副腎摘出ラットでのアルドステロンによる尿中 Na⁺/K⁺濃度比の低下に対する作用 (CTD 4.2.1.1-6)

両副腎を摘出した雄 SD ラット (各群 8 例、5 週齢) に本薬 (0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg)、スピロノラクトン、エプレレノン (それぞれ 3.0、10 又は 30 mg/kg) 又は媒体を単回経口投与し、1 時間後にアルドステロン (2 μg/kg) 又は媒体を皮下投与した。アルドステロン投与 1 時間後に生理食塩水を腹腔内投与し、

アルドステロン投与 4 時間後に尿を採取して、尿中 Na^+ 及び K^+ 濃度を測定したとき、尿中 Na^+/K^+ 濃度比は表 6 のとおりであった。

表 6：両副腎摘出ラットのアルドステロンによる尿中 Na^+/K^+ 濃度比低下に対する
本薬、スピロノラクトン又はエプレレノン単回経口投与時の作用

	用量 (mg/kg)	尿中 Na^+/K^+ 濃度比
対照群 (アルドステロン非投与)	0	4.65
媒体群	0	0.59
本薬群	0.30	2.94
	1.0	2.37
	3.0	3.93
スピロノラクトン群	3.0	2.66
	10	4.93
	30	6.19
エプレレノン群	3.0	1.77
	10	4.09
	30	4.54

3.1.2.2 Dahl 食塩感受性高血圧ラットでの昇圧抑制作用 (CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

雄 Dahl 食塩感受性高血圧ラット (各群 10 例、7 週齢) に食塩負荷し、同時に本薬 (0.25、0.5、1 又は 2 mg/kg)、スピロノラクトン (10、30 又は 100 mg/kg)、エプレレノン (10、30 又は 100 mg/kg)、又は媒体を 1 日 1 回 7 週間経口投与し、血圧を測定した。その結果、本薬、スピロノラクトン及びエプレレノンは食塩負荷による血圧上昇を抑制し、本薬は 0.5 mg/kg 以上の群、スピロノラクトン及びエプレレノンは 100 mg/kg 群で、対照群と比較して血圧が有意に低かった。

3.1.2.3 カニクイザルの尿中電解質に対する作用 (CTD 4.2.1.1-10)

雄カニクイザル (各群 10 例、3 年齢) に本薬 (0.1、0.3 又は 1 mg/kg)、エプレレノン (10 又は 30 mg/kg)、又は媒体を単回経口投与し、0~8 時間及び 8~24 時間の 2 期間で蓄尿し、それぞれ尿量、尿中 Na^+ 濃度及び K^+ 濃度を測定した。本薬は 0.3 mg/kg 以上の用量で 0~8 時間尿の尿中 Na^+/K^+ 濃度比を増加させ、エプレレノンは 10 mg/kg 以上の用量で 0~8 時間尿の Na^+/K^+ 濃度比を増加させた。両群のいずれの用量及び期間においても尿量に変化は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2-1)

各種受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素 (計 68 種類) に対する本薬 (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の阻害作用を *in vitro* での放射性リガンド結合アッセイ及び酵素アッセイにより評価したところ、いずれに対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

表 7: 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目 ・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	F344 ラット（雄 1 群 6 例）	Irwin 法	0 、 10 、 100 、 1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-4
心血管系	hERG 導入 CHO 細胞	hERG 電流	0, 3, 10, 30 μmol/L	In vitro	対照群と比較して 10, 30 μmol/L で hERG 電流を 22.5, 52.2% 抑制	4.2.1.3-1
	モルモット乳頭筋	微小電極法による活動電位	0, 0.74, 2.24 μmol/L	In vitro	影響なし	4.2.1.3-2
	カニクイザル（雄 1 群 4 例）	血圧、心拍数、心電図	0 、 10 、 100 、 1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-3
呼吸系	F344/DuCrjCrlj ラット（雄 1 群 8 例）	呼吸数、一回換気量、分時換気量	0 、 10 、 100 、 1000 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-5

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 高血压に対する効果について

機構は、以下のように考える。本薬の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において、検討した濃度又は用量の範囲で本薬の MR 拮抗作用が示され、Dahl 食塩感受性高血圧ラットで本薬の用量依存的な降圧効果が示されたことから、ヒトにおいても本薬の降圧作用を示すことが期待できると判断する。なお、*in vitro* 試験の結果から、本薬が類薬と比較して MR に高い選択性を示すことが示唆されているが、本薬の選択性が臨床的な有効性及び安全性にどのような影響を及ぼすのかについては臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある（「7.R 機構における審査の概略」の項参照）。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、本薬が心血管系に及ぼす影響について以下のように説明した。hERG 導入 CHO 細胞において、対照群と比較して本薬 10 及び 30 mmol/L は hERG 電流を 22.5 及び 52.2% 抑制したが、臨床における 1 日最大投与量である本薬 5 mg を投与した際の C_{max} 1.73 ng/mL（タンパク非結合型の推定濃度、アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした用量探索試験（J202 試験）から得られた定常状態のデータ）と hERG 導入 CHO 細胞において hERG 電流の抑制が示された本薬の濃度（10 μmol/L(12968 ng/mL)）には 7496 倍の乖離があること、モルモット乳頭筋標本の筋活動電位には最高適用濃度である本薬 2.24 mol/L まで影響を及ぼさなかったこと、及びカニクイザルへの単回漸増経口投与で 1000 mg/kg まで心血管系に影響を及ぼさなかったことから、本薬が心血管系に対して臨床上問題となる作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、心血管系への影響について、申請者の説明を踏まえると、臨床使用上の特段の懸念は示唆されていないと判断する。また、他の安全性薬理試験において、本薬の臨床使用で問題となるような結果は示されていないと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬及び本薬の主要代謝物である R-413942（本薬の N-脱ヒドロキシエチル体）の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定された。本薬及び R-413942 の血漿中濃度の定量下限は、ラット及びカニクイザルで

いずれも 0.100 ng/mL であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の放射能は LSC により測定された。血漿中及び排泄物中の本薬の ¹⁴C-標識体及びその代謝物は、radio-HPLC 及び LC-MS/MS により測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1, 2)

雄性ラット又は雄性カニクイザルに本薬を単回経口投与又は静脈内投与したときの本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 : 本薬を単回投与したときの本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F (%)	CL ^b (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット	経口	0.1	15.5±5.0	4.0	195±57	6.05±1.39	61.0±18.0	9.29±3.33	—
		0.3	72.3±31.2	3.0	1050±520	6.90±0.92	109±54	5.72±2.64	—
		1	267±89	4.0	3690±830	6.63±0.49	127±29	4.67±0.87	—
		3	1080±220	1.5	14700±5200	6.54±0.85	102±36	3.70±1.09	—
	静脈内	0.1	—	—	319±64	5.89±1.06	—	5.38±0.96	2.08±0.35
		0.3	—	—	963±378	7.07±1.10	—	6.08±3.10	2.49±1.06
		1	—	—	2900±1350	6.15±0.36	—	6.69±2.82	2.44±0.85
		3	—	—	14400±1900	6.63±0.29	—	3.53±0.47	1.47±0.28
カニクイザル	経口	0.1	26.7±2.3	4.0	364±101	9.57±2.44	69.6±16.4	4.85±1.30	—
		0.3	107±2	3.0	1290±110	10.0±0.8	73.8±6.5	3.90±0.34	—
		1	233±56	2.0	3000±1140	13.0±3.1	63.7±13.3	6.04±1.68	—
		3	1080±130	3.0	13400±2600	12.3±1.9	72.3±6.6	3.85±0.73	—
	静脈内	0.1	—	—	519±24	11.6±1.3	—	3.22±0.15	1.34±0.11
		0.3	—	—	1760±270	11.5±0.5	—	2.88±0.46	1.36±0.23
		1	—	—	4600±720	11.1±1.3	—	3.69±0.52	1.54±0.14
		3	—	—	18600±3800	13.1±3.3	—	2.79±0.67	1.36±0.27

各群 4 例

a : 中央値

b : 経口投与では CL/F

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラット 6 カ月反復投与 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄ラットに本薬を 6 カ月間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 : 本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
3	1	385±43	385±79	4950±480	5550±1260
	182	521±44	718±121	6810±590	9950±1400
30	1	2300±270	2350±470	34400±4800	36900±6700
	182	1740±150	3080±230	24900±2400	47400±600
100	1	4880±870	5030±720	78500±10300	93300±12100
	182	3410±270	5840±670	60300±8600	98600±21400

雌雄各 4 例

4.1.2.2 カニクイザル 9 カ月反復投与 (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄カニクイザルに本薬を9カ月間反復経口投与したときの本薬のPKパラメータは表10のとおりであった。

表10：本薬を反復経口投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)		AUC _∞ (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
10	1	266±37	310±72	4200±350	4450±1180
	91	418±60	576±183	7440±1730	8330±3620
	273	437±88	440±103	7210±1210	7150±1040
100	1	619±237	995±261	10600±3900	12000±3300
	91	1090±530 ^a	1520±500	18700±9500 ^a	20300±6300
	273	1280±870 ^a	1730±660	21300±17600 ^a	27100±11600
300	1	1390±720	1800±1490	19500±12600	23200±22100
	91	1600±230	2520±1380	23900±4800	37500±22700
	273	2520±1210	2210±1060	38100±22900	31000±18500

雌雄各4例

a: 3例の値

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1、2)

雄性白色ラットに本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与し、投与2、8、24、48、72及び168時間後における放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより評価した（各時点1例）。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与2又8時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中(154ng eq./g)と比較して特に高かった組織は、大腸(4520ng eq./g)、肝臓(3920ng eq./g)、ハーダー腺(2750ng eq./g)及び副腎(2020ng eq./g)であった。大脳及び小脳の放射能濃度は、いずれの測定時間においても血液中放射能濃度よりも低値を示した。投与48時間後にはほとんどの組織において放射能濃度は定量下限未満となったが、ハーダー腺、肝臓及び大腸内容物では投与168時間後においても放射能が検出された。

雄性有色ラットに本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与し、投与2、8、24、48、72、168及び366時間後における組織中放射能濃度を測定した（各時点3例）。ほとんどの組織において放射能濃度は投与2時間後に最高値を示した。血液、眼球、肝臓、腎臓及び脾臓では投与336時間後においても放射能が検出された。

4.2.2 胎盤移行性 (CTD 4.2.2.3-3)

妊娠18日目のラットに本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与し、投与2、6、24及び48時間後に定量的全身オートラジオグラフィーにより母獣及び胎児における放射能の組織分布を評価した（各時点1例）。母獣における各組織の放射能濃度は投与2又は6時間後に最高値を示し、いずれの測定時点においても、卵巣、胎盤及び子宮の放射能濃度は血液中放射能濃度と比較して高値を示した。卵巣、胎盤及び子宮の最高放射能濃度はそれぞれ746、537及び711ng eq./gであり、母獣の血液中最高放射能濃度は264ng eq./gであった。また、胎児の肝臓(329ng eq./g)、肺(189ng eq./g)、腎臓(163ng eq./g)及び脳(149ng eq./g)の放射能濃度は投与6時間後に最高値を示した。胎児の肝臓及び腎臓の放射能濃度はそれぞれ投与6及び24時間以降に、母獣の血液中放射能濃度と比較して高値を示したが、投与48時間後には最高放射能濃度の約1/10に減少した。

4.2.3 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-4)

ラット及びカニクイザルの血漿に本薬を $0.06\sim6.43 \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) で添加したとき、タンパク結合率は、ラットで 98.2~98.4%、カニクイザルで 96.9~97.7% であり、いずれの動物種においてもタンパク結合率は本薬の濃度によらず一定であった。

4.2.4 血球移行 (CTD 4.2.2.3-5)

ラット、イヌ及びカニクイザルの血液に本薬の ^{14}C -標識体を $0.06\sim6.43 \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) で添加したとき、血球移行率は、ラットで 27.3~29.9%、イヌで 29.6~30.6%、カニクイザルで 37.8~39.9% であり、いずれの動物種においても血球移行率は本薬の濃度によらず一定であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-11)

ラット及びサルの肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 $5 \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、NADPH 又は UDPGA 存在下において 37°C で 2 時間インキュベーションしたとき、いずれの動物種においても NADPH 存在下では A200-7709 (本薬の *N*-アルキル側鎖のカルボン酸体)、A200-5386 (本薬のヒドロキシメチル体) 及び R-413942 が検出され、UDPGA 存在下では A200-4164 (本薬の *O*-グルクロン酸抱合体) が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-6、7)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 6 時間後のいずれにおいても、血漿中には未変化体が最も多く認められた (投与 2 及び 6 時間後における血漿中放射能のそれぞれ $76.6\pm4.2\%$ 及び $78.3\pm6.4\%$ に相当、以下同様)。主な血漿中代謝物として M10 ($10.9\pm1.8\%$ 及び $12.3\pm2.9\%$ 、A200-7709 の二酸素付加体) が認められた。

雄性カニクイザル (3 例) に ^{14}C -標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 及び 6 時間後のいずれにおいても、血漿中には未変化体が最も多く認められた ($49.0\pm23.0\%$ 及び $77.8\pm9.6\%$)。主な血漿中代謝物として A200-4164 ($45.8\pm21.9\%$ 及び $15.3\pm8.8\%$) が認められた。

4.3.2.2. 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-6~8、10)

雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C -標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中への未変化体の排泄はわずかであり (投与放射能に対する割合 : $0.1\pm0.1\%$ 、以下同様)、代謝物として A200-7709、A200-4164 及び A200-5386/A200-7449 が認められたが、いずれも 0.6% 以下であった。また、投与 48 時間後までの糞中には未変化体が $29.4\pm4.7\%$ 排泄され、主な代謝物として A200-7709 ($44.1\pm3.1\%$) 及び A200-5386/A200-7449 ($6.9\pm1.7\%$ 、A200-5386 と A200-7449 は分離定量できないため、まとめて算出、以下同様) が認められた。

雄性カニクイザル (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中への未変化体の排泄はわずかであり ($0.7\pm0.8\%$)、主な代謝物として A200-4164 ($4.5\pm1.7\%$) が認められた。また、投与 72 時間後までの糞中には未変化体が $42.2\pm10.6\%$ 排泄され、主な代謝物として A200-7709 ($17.5\pm0.7\%$) 及び A200-5386/A200-7449 ($7.0\pm1.0\%$) が認められた。

胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザル（3例）に本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの胆汁中には主にA200-4164（38.3±3.3%）及びA200-7709（3.6±0.9%）が、尿中にはA200-4164（5.3±3.4%）が排泄され、胆汁中及び尿中のいずれにも未変化体は認められなかった。投与48時間後までの糞中には主に未変化体が排泄された（24.0±4.1%）。

胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザル（3例）に本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与48時間後までの胆汁中及び尿中には主にA200-4164（41.0±2.4及び25.7±2.4%）が排泄された。胆汁中への未変化体の排泄はわずかであり（0.5±0.4%）、尿中に未変化体は認められなかった。投与48時間後までの糞中には未変化体が1.7±0.6%排泄され、代謝物としてA200-4164、A200-7709及びA200-5386/A200-7449が認められたが、いずれも0.1%以下であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5-1～3、5）

雄性ラット（4例）及び雄性カニクイザル（3例）に本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能は主に糞中に排泄され（ラット：91.4±4.7%、カニクイザル：82.3±6.3%、投与放射能に対する割合、以下同様）、尿中に排泄された放射能はわずかであった（ラット：3.9±2.4%、カニクイザル：11.5±3.7%）。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与したとき、投与24及び48時間後までの胆汁中にはそれぞれ投与放射能の41.9±12.9及び49.8±14.0%が排泄された。

胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザル（3例）に本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの胆汁中、尿中及び糞中に、それぞれ投与放射能の53.1±2.4、9.0±4.4及び30.6±4.2%が排泄された。また、胆管カニュレーションを施した雄性カニクイザル（3例）に本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回静脈投与したとき、投与48時間までの胆汁中、尿中及び糞中に、それぞれ投与放射能の56.0±2.7、33.0±3.4及び4.0±1.4%が排泄された。

4.4.2 乳汁移行（CTD 4.2.2.5-4）

授乳期ラットに本薬の¹⁴C-標識体1mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与6.7時間後に最高値（555ng eq./mL）を示し、投与48時間後には乳汁中最高放射能濃度の約12%まで低下した。また、血漿中放射能濃度は投与5.3時間後に最高値（126ng eq./mL）を示し、投与48時間後には血漿中最高放射能濃度の約5%まで低下した。乳汁中及び血漿中放射能濃度のt_{1/2}はそれぞれ14及び9.1時間であった。乳汁中放射能のAUC_∞は血漿中放射能のAUC_∞の5.12倍であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、申請者の非臨床薬物動態に関する評価は適切と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、ラットを用いて本薬の組織分布を検討した試験において、放射能の高い集積が認められた組織や放射能の消失が遅かった組織を踏まえ、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。白色ラットを用いた組織分布試験において、肝臓及びハーダー腺では他の組織と比較して放射能の消失が遅く、かつ放射能の高い集積が認められた。なお、ハーダー腺はヒトには存在しない組織であることから、当該組織に本薬又は代謝物が集積したことは、本薬の臨床使用にあたり安全性上の懸念とはならないと考える。また、有色ラットを用いた組織分布試験の結果、眼球においても放射能の消失の遅延が認められたことから、本薬又は代謝物はメラニンに対する親和性を有することが示された。したがって、本薬投与時の肝臓及びメラニン含有組織（眼及び皮膚）での安全性について検討した。

肝臓での安全性について、マウス 24 カ月間反復投与がん原性試験及びカニクイザル 9 カ月間反復投与毒性試験において、肝臓の病理組織学的変化として肝細胞脂肪化等が認められたが、その発現頻度及び程度に明らかな用量相関性は認められていないことから、当該所見の毒性学的意義は低いと考えた。メラニン含有組織での安全性については、有色ラットを用いた光毒性試験において本薬の光毒性を示唆する所見は認められていないことから、メラニン含有組織において本薬が光毒性を誘発する可能性は低いと考える。また、ラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験においても、各試験の最高用量（それぞれ 100 及び 300 mg/kg/日）まで眼及び皮膚に毒性学的变化は認められなかった。

本態性高血圧症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J203 試験）及び国内第Ⅲ相試験（J301 試験）の併合解析並びに長期投与試験（J302 試験）において、肝機能関連の有害事象、眼に関連する有害事象及び皮膚に関連する有害事象の発現割合は、表 11 のとおりであった。J203 試験及び J301 試験の併合解析において肝機能関連の有害事象の発現割合に投与群間で顕著な差は認められず、いずれの事象も重症度は軽度であった。J302 試験における肝機能関連の有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。J203 試験及び J301 試験の併合解析において、眼に関連する有害事象及び皮膚に関連する有害事象のいずれについても、プラセボ群と本薬群での発現割合に明らかな差異は認められなかった。発現した眼及び皮膚に関連する有害事象のうち、皮膚炎（本薬 5 mg 群）及び全身性皮疹（本薬 2.5 mg 群）各 1 件を除き、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され、重症度についても、乾皮症（本薬 5 mg 群）1 件が中等度であったことを除き、いずれも軽度であった。J302 試験における眼に関連する有害事象及び皮膚に関連する有害事象の発現割合は、それぞれ 2.7%（10/368 例）及び 6.5%（24/368 例）であったが、本薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定され、重症度についても、霰粒腫 1 件が中等度であったことを除き、いずれも軽度であった。なお、眼圧検査及び眼底検査を実施した国内第Ⅰ相試験（J102 試験）においても、本薬投与による異常は認められなかった。

以上より、本薬又は代謝物が肝臓及びメラニン含有組織（眼及び皮膚）に集積することにより安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

表 11：J203 試験、J301 試験及び J302 試験における各有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	J203 及び J301 試験の併合解析				J302 試験
	プラセボ群 (87 例)	本薬 1.25 mg 群 (83 例)	本薬 2.5 mg 群 (415 例)	本薬 5 mg 群 (426 例)	本薬 2.5～5 mg (368 例)
肝機能関連の有害事象 ^a	3.4 (3)	3.6 (3)	1.7 (7)	1.9 (8)	4.9 (18)
眼関連の有害事象 ^b	1.1 (1)	0 (0)	0.7 (3)	0.5 (2)	2.7 (10)
皮膚関連の有害事象 ^c	2.3 (2)	0 (0)	1.4 (6)	3.1 (13)	6.5 (24)

% (例数)

a : SMQ コード 20000006～15、20000208 及び 9 と一致する事象

b : MedDRA (MedDRA/J) の SOC 「眼障害」に該当する有害事象

c : MedDRA (MedDRA/J) の SOC 「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象

機構は、提出された非臨床試験及び臨床試験の結果を踏まえると、本薬又は代謝物が集積することが示されている肝臓及びメラニン含有組織（眼及び皮膚）において、本薬使用中に安全性上の問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（光毒性試験、溶血性試験、不純物の毒性試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されず、ラット及びサルを用いた28日間反復経口投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表12）。

表 12：単回投与毒性試験

試験系	投与 経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (F344)	経口	0 ^a 、3、10、 100、1000	急性毒性について、28日間反復経口投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>1000	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイ ザル	経口	0 ^a 、10、30、 100、1000	急性毒性について、28日間反復経口投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>1000	4.2.3.2-4

a : 0.5%メチルセルロース溶液

5.2 反復投与毒性試験

ラット（28日並びに3及び6ヶ月）及びサル（28日並びに3及び9ヶ月）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表13）。投薬に起因した変化として、摂餌量の減少、体重増加抑制及び体重減少が認められた。ラット（6ヶ月）及びサル（9ヶ月）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：3 mg/kg/日、サル：10 mg/kg/日（雄）及び100 mg/kg/日（雌））における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、臨床用量（5 mg）投与時の曝露量（AUC_t：1409 ng·h/mL）と比較して、ラットで4.83倍（雄）及び7.06倍（雌）、サルで5.12倍（雄）及び19.2倍（雌）であった。

表 13 : 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄ラット(F344)	経口	28日 (1回/日)	0 ^a 、3、10、100、1000	≥100 : 体重増加抑制、体重減少、摂餌量の減少、毛包及び皮下組織の減少、副腎球状帶細胞の空胞化 1000 : 真皮の減少 回復性 : あり (副腎球状帶細胞の空胞化を除く)	10	4.2.3.2-1
雌雄ラット(F344)	経口	3カ月 (1回/日)	0 ^a 、3、10、30、100	≥30 (雄) : 体重増加抑制、摂餌量の減少 100 (雌) : 体重増加抑制	10 (雄) 30 (雌)	4.2.3.2-2
雌雄ラット(F344)	経口	6カ月 (1回/日)	0 ^a 、3、30、100	≥30 : 体重増加抑制、摂餌量の減少	3	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	経口	28日 (1回/日)	0 ^a 、10、30、100、1000	≥100 (雌) : 体重減少、摂餌量・摂水量の減少 1000 (雄) : 体重減少 回復性 : あり	100 (雄) 30 (雌)	4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル	経口	3カ月 (1回/日)	0 ^a 、10、100、1000	≥100 (雌) : 体重減少 1000 (雄) : 体重減少、削瘦	100 (雄) 10 (雌)	4.2.3.2-5
雌雄カニクイザル	経口	9カ月 (1回/日)	0 ^a 、10、100、300	死亡 ^b : 100 (雄 1/4 例)、活動性の低下、低体温、摂餌量減少、体重減少 300 : 体重減少	10 (雄) 100 (雌)	4.2.3.2-6

a : 0.5%メチセルロース溶液

b : 本薬投与による一般状態悪化のためとしている

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄細胞を用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表 14）。

表 14 : 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化(処置)	濃度(μg/plate 又は mmol/L) 用量(mg/kg/日)	試験成績	添付資料CTD
<i>in vitro</i> 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9 -/+	0 ^a 、19.5 (S9 -のみ)、 39.1、78.1、156、313、625、 1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
	大腸菌 : WP2uvrA				
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	CHL	S9 -/+ (6 時間)	0 ^a 、0.105、0.126、0.151、 0.181、0.217 (S9 +のみ)	陰性	4.2.3.3.1-2
		S9 - (24 時間)	0 ^a 、0.0522、0.0627、0.0752、 0.0903、0.108、0.130、0.156		
<i>in vivo</i> げっ歯類を用いた小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		0 ^b 、500、1000、2000	陰性	4.2.3.3.2-1

a : DMSO

b : 0.5%メチセルロース水溶液/懸濁液

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった（表 15）。

表 15：がん原性試験

試験系	投与 経路	投与期間	主な 病変	用量	(mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
					0 ^a	10	30	100				
					匹	雌雄 55	雌雄 55	雌雄 55	雌雄 55			
雌雄 マウス (B6C3F1)	経口	2年 (1回/日)	腫瘍性 病変		なし				100	4.2.3.4.1-3		
			非腫瘍性 病変		腎尿細管上皮細胞の再生、硝子円柱、肝細胞 脂肪化、大腿骨・胸骨の骨線維化病変の増悪							
雌雄 ラット (F344)	経口	2年 (1回/日)	主な 病変	用量	(mg/kg/日)				30	4.2.3.4.1-4		
					0 ^a	3	10	30				
			腫瘍性 病変		なし							
			非腫瘍性 病変		慢性進行性腎症の増悪、糞貯留を伴う大腸(盲 腸・結腸・直腸)の拡張							

a : 0.5%メチルセルロース溶液

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表16）。雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では黄体数、着床数及び生存胚数の低値、並びに胎盤遺残率の高値が認められた。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では母動物の体重増加抑制又は体重減少及び出生児の体重増加抑制が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：1000 mg/kg/日、ウサギ：300 mg/kg/日）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、臨床用量（5 mg）投与時の曝露量（AUC_t：1409 ng·h/mL）と比較して、ラットで128倍、ウサギで19.1倍であった。

表 16：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット(SD)	経口	(雄) 交配前2週間～剖検前日(1回/日) (雌) 交配前2週間～妊娠7日(1回/日)	0 ^a 、10、30、100	親動物： ≥30(雄)、100(雌)：体重増加抑制、体重減少、摂餌量の減少 受胎能、初期胚発生： 100：黄体数、着床数、生存胚数の低値、胎盤遺残率の高値	親動物 (一般毒性)： 10 親動物 (生殖能、初期胚発生)： 30	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット(SD)	経口	妊娠7日～17日(1回/日)	0 ^a 、100、300、1000	母動物： ≥100：体重増加抑制、体重減少、摂餌量の減少	母動物 (一般毒性)： <100 胚・胎児発生： 1000	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ(NZW)	経口	妊娠6日～18日(1回/日)	0 ^a 、30、100、300	母動物： 300：体重増加抑制、体重減少、摂餌量の減少	母動物 (一般毒性)： 100 胚・胎児発生： 300	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット(SD)	経口	母動物： 妊娠7日～出産21日(1回/日)	0 ^a 、10、30、100	母動物： ≥30：体重増加抑制、体重減少、摂餌量の減少 F1出生児： ≥30：体重減少、体重増加抑制	母動物 (一般毒性)： 10 母動物 (生殖能)： 100 F1出生児の発生、生殖能： 10	4.2.3.5.3-1

a : 0.5%メチルセルロース溶液

5.6 局所刺激性試験

表 17：局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ラット(F344)	静脈内	0、0.025、0.05 mg/mL 単回、1時間持続投与	なし	4.2.3.6-1

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

本薬により、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験で陽性が示されたが、有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験では光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬が臨床で光毒性を誘発する可能性は低いと判断された（表 18）。

表 18：光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	0、0.015、0.046、0.14、0.41、1.2、3.7、 11、33、100 µg/mL UV 照射	光毒性あり (光刺激係数>17)	4.2.3.7.7-1
	雄有色ラット (Long-Evans)	0 ^a 、10、100 mg/kg を単回経口投与し、投与7時間後に、キセノンランプによる UV 照射	所見なし	4.2.3.7.7-2

a : 0.5%メチルセルロース溶液

5.7.2 溶血性試験

表 19 : 溶血性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
溶血性試験	ヒト末梢血	0、0.025、0.05 mg/mL の 2.5 mg 製剤をヒト血液 0.5 mL に添加、37°Cで 30 分間インキュベート、上清の 540 nm における吸光度を測定、溶血率算出	溶血作用なし	4.2.3.7.7-3

5.7.3 不純物の毒性試験

遺伝子突然変異を引き起こす可能性がある本薬の関連物質について、ICH M7 ガイドラインを参考に復帰突然変異試験を実施したが、いずれも陰性であった。

表 20 : 不純物の遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類		試験系	代謝活性化(処置)	濃度(μg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
類縁物質A*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、19.5～5000	陰性	4.2.3.7.7-9
類縁物質B*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、2.44～625	陰性	4.2.3.7.7-10
類縁物質C*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、156～5000	陰性	4.2.3.7.7-11
類縁物質D*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、156～5000	陰性	4.2.3.7.7-12
類縁物質E*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、9.77～1250	陰性	4.2.3.7.7-13
類縁物質F*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、78.1～5000	陰性	4.2.3.7.7-14
類縁物質G*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、78.1～5000	陰性	4.2.3.7.7-15
類縁物質H*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、156～5000	陰性	4.2.3.7.7-16
類縁物質I*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、156～5000	陰性	4.2.3.7.7-17
類縁物質J*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、4.88～5000	陰性	4.2.3.7.7-18
類縁物質K*	<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA1535、TA1537、TA98、TA100、大腸菌：WP2uvrA	S9 -/+	0 ^a 、78.1～5000	陰性	4.2.3.7.7-19

a : DMSO

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

*新薬承認情報提出時に置き換え

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験（J203 試験）及び国内第Ⅲ相試験（J301 試験、J302 試験等）では後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験用製剤 1.25、2.5 及び 5 mg 錠が用いられ、食事の影響試験（J112 試験）では後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験用製剤 5 mg 錠が用いられた。市販予定製剤 1.25、2.5 及び 5 mg 錠は、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験用製剤から [REDACTED] した製剤であり、1.25 mg 錠のみ [REDACTED] とされた。後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験用製剤と市販予定製剤の BE は、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により含量毎に示されている。また、市販予定製剤については、含量違い BE ガイドラインに従い、溶出試験により、5 mg 錠と 1.25 mg 錠、5 mg 錠と 2.5 mg 錠がそれぞれ生物学的に同等であることが示されている。

本薬及び本薬の代謝物である R-413942、A200-4164 及び A214-4026 の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 0.1、0.05~0.1、0.1 及び 0.075~0.1 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的 BA 及び食事の影響試験（J112 試験、CTD 5.3.1.1-2）

日本人健康成人男性 24 例を対象に、絶対的 BA 及び本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：8 日間）。

本薬 5 mg を単回静脈内又は経口投与したとき、絶対的 BA（静脈内投与に対する経口投与の AUC_{∞} の幾何最小二乗平均値の比 [95%CI]）は、空腹時経口投与で 0.890 [0.867, 0.915]、食後経口投与で 0.908 [0.883, 0.932] であった。また、静脈内投与時の本薬の V_{ss} 及び CL は、それぞれ 80.2 ± 9.50 L 及び 3.69 ± 0.554 L/h であった。

本薬 5 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.010 [0.951, 1.073] 及び 1.019 [0.995, 1.042] であった。空腹時投与及び食後投与の t_{max} （中央値）は、それぞれ 3.00 時間及び 2.50 時間であった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行（CTD 5.3.2.1-1、2）

ヒト血漿に本薬を 0.06~6.43 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）で添加したとき、タンパク結合率は 98.2~99.0% であった。

ヒト血液に本薬の ^{14}C -標識体を 0.06~6.43 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）で添加したとき、血球移行率は 28.6~30.4% であった。

6.2.1.2 本薬の代謝（CTD 5.3.2.2-1~3）

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体を 5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）で添加し、NADPH 又は UDPGA 存在下 37°C で 2 時間インキュベーションしたとき、NADPH 存在下では A200-5386、A200-7709 及び R-413942 が認められ、UDPGA 存在下では A200-4164 が認められた。

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5) 発現系に本薬 10 μmol/L (最終濃度) を添加し、37°Cでインキュベーションしたとき、A200-5386、A200-7709 及び R-413942 が CYP3A4 及び CYP3A5 発現系において生成した。

ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15) 発現系に本薬 10 μmol/L (最終濃度) を添加し、37°Cでインキュベーションしたとき、A200-4164 が UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 発現系において生成した。

6.2.1.3 CYP 阻害 (CTD 5.3.2.2-4)

ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A) の基質及び本薬 0.1~100 μmol/L (最終濃度) を添加し、37°Cでインキュベーションしたときの各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用を検討した。

本薬の CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する IC₅₀ は 100 μmol/L 以上であり、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A (ミダゾラム及びテストステロン) に対する IC₅₀ は、それぞれ 18.5、49.6、20.0、31.4、55.1 (ミダゾラム) 及び 100 μmol/L 以上 (テストステロン) であった。また、肝ミクロソームと本薬を 30 分間プレインキュベーションしたとき、本薬の CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害作用は認められなかつたが、本薬の CYP3A に対する IC₅₀ は 14.0 μmol/L (ミダゾラム) 及び 37.6 μmol/L (テストステロン) であり、本薬の CYP3A に対する時間依存的阻害作用が認められた。

6.2.1.4 UGT 阻害 (CTD 5.3.2.2-5)

ヒト肝ミクロソームに各 UGT 分子種 (UGT1A1 及び UGT2B7) の基質及び本薬 0.1~100 μmol/L (最終濃度) を添加し、37°Cでインキュベーションしたときの各 UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用を検討した。本薬の UGT1A1 に対する IC₅₀ は 23.6 μmol/L であり、Ki は 12.4 μmol/L であった。本薬の UGT2B7 に対する IC₅₀ は 100 μmol/L 以上であった。

6.2.1.5 CYP 誘導 (CTD 5.3.2.2-6、7)

ヒト肝細胞に本薬を添加し、37°Cで 72 時間インキュベーションしたときの本薬の酵素誘導作用を検討した。本薬 0.1~10 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、CYP1A2 の mRNA 発現量の増加は認められなかつた。一方、本薬 0.1~30 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、本薬の濃度依存的に CYP3A4 及び CYP2B6 の mRNA 発現量は増加し、それぞれ本薬 3 及び 10 μmol/L 以上の濃度で陰性対照の 2 倍以上となつた。CYP3A4 及び CYP2B6 の mRNA 発現量は最大で陰性対照のそれぞれ 25.5 及び 4.1 倍であった。

以上の検討結果から、本薬は CYP3A4 及び CYP2B6 に対する誘導作用を有することが示されたが、本薬を臨床推奨用量で反復経口投与したときの曝露量 (C_{max} 82.4 ng/mL (PPK 解析で本薬 5 mg を反復投与したときの定常状態の推定曝露量)) を踏まえると、CYP2B6 を誘導するほどの曝露量は得られないため、本薬による CYP2B6 誘導作用を介した薬物相互作用は懸念されないと考える。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.2-8~10)

Caco-2 細胞に本薬 1 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、本薬の排出比 (P_{app} B→A/P_{app} A→B) は 2.59 であった。また、ペラパミル (P-gp 阻害薬)、ノボビオシン (BCRP 阻害薬) 及び GF120918 (P-gp 及び BCRP の阻害薬) の存在下では、本薬の排出比はそれぞれ 0.94、1.68 及び 0.73 であった。

各種ヒトトランスポーター（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3）を発現させた MDCK-II 細胞を用いて、各典型的基質に対する本薬（0.1～30 μmol/L（最終濃度））の阻害作用を検討した。OCT1 に対する本薬の IC₅₀ は 9.84 μmol/L であったが、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する本薬の IC₅₀ は 30 μmol/L 以上であった。

Caco-2 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP の各典型的基質の経細胞輸送に対する本薬（0.1～30 μmol/L（最終濃度））の阻害作用を検討した結果、本薬の IC₅₀ はそれぞれ 16.3 及び 24.6 μmol/L であった。

ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、MATE1 及び MATE2-K の典型的基質の細胞内取込みに対する本薬（0.3～100 μmol/L（最終濃度））の阻害作用を検討した結果、本薬の IC₅₀ はそれぞれ 9.70 及び 5.64 μmol/L であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 第 I 相単回投与試験（CS3150-A-J101 試験、CTD 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性を対象に、本薬 5～200 mg を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21：本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
5	66.33±7.9056	3.50	1296±148.85	19.73±4.4797
10	128.8±25.957	3.50	2455±525.21	18.73±2.2294
20	415.0±176.70	2.50	6895±1546.7	22.19±3.2572
50	559.2±74.478	2.75	12710±1985.2	21.85±4.4463
100	920.0±151.82	2.50	20510±3881.7	22.85±3.3363
200	1662±329.99	3.00	46390±10168	20.60±1.7287

各群 6 例

a : 中央値

6.2.2.2 第 I 相反復投与試験（CS3150-A-J102 試験、CTD 5.3.3.1-2）

日本人健康成人男性を対象に、本薬 10～100 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22：本薬を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _τ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10	1 日目	161.9±25.903	2.50	1722±210.10	—
	10 日目	174.4±27.694 ^b	2.50 ^b	2353±511.32 ^b	25.05±5.4481 ^b
20	1 日目	220.5±34.801	2.50	2651±455.37	—
	10 日目	393.4±78.780	3.00	5224±1117.4	24.21±6.3137
50	1 日目	489.5±134.83	3.75	6294±1168.3	—
	10 日目	744.8±125.93	2.75	10520±1258.8	22.39±2.4903
100	1 日目	858.6±196.32	2.50	11300±1816.6	—
	10 日目	1416±326.58	3.50	20170±3966.9	22.32±4.4154 ^b

各群 8 例

— : 算出せず

a : 中央値

b : 7 例のデータ

6.2.2.3 マスバランス試験 (CS3150-A-U105 試験、CTD 5.3.2.3-1、2、5.3.3.1-3 (参考資料))

外国人健康成人男性 6 例を対象に本薬の ^{14}C -標識体 (20 mg) を空腹時に単回経口投与したとき、全血中及び血漿中総放射能の t_{\max} (中央値) は 3.25 及び 3.75 時間、 C_{\max} は 281 ± 39.2 及び $430 \pm 65.3 \text{ ng eq./mL}$ 、 AUC_{last} は 7880 ± 1210 及び $12600 \pm 2100 \text{ h} \cdot \text{ng eq./mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 29.6 ± 4.92 及び 30.8 ± 3.95 時間であった。血漿中の本薬及び各代謝物 (R-413942、A200-4164 及び A214-4026) の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、それぞれ 38.0 ± 4.94 及び 51.0 ± 9.35 であった。投与 72 時間後までの尿中に未変化体はほとんど排泄されず (1.6%)、主に A214-4026 (10.5%)、A200-4164 (7.2%) 及び A200-7709 (2.6%) が認められた。一方、投与 168 時間後までの糞中には未変化体が 18.7% 排泄され、主な代謝物として A200-5386/A200-7449 (10.1%、A200-5386 と A200-7449 は分離定量できないため、まとめて算出)、A200-7709 (9.0%) 等が認められた。

表 23：本薬及び主要代謝物の PK パラメータ

	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max}^a (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	血漿中総放射能に対する AUC_{∞} 比 (%)
本薬	237 ± 59.7	2.25	5310 ± 1390	34.0 ± 9.82	3.96 ± 0.944	187 ± 36.0	40.8 ± 5.71
R-413942	1.00 ± 0.297	48.03	198 ± 57.0	NC	—	—	1.75 ± 0.609
A200-4164	165 ± 39.7	4.00	3860 ± 1190	27.8 ± 12.9	—	—	21.4 ± 4.23
A214-4026	39.0 ± 2.87	3.75	1060 ± 72.2	26.4 ± 10.2	—	—	7.97 ± 0.818

NC : 算出不可

— : 該当せず

a : 中央値

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相用量探索試験 (CS3150-A-J201 試験、CTD 5.3.5.1-3)

本態性高血圧症患者 164 例を対象に、本薬 1.25、2.5、5 又は 10 mg を朝食後に 1 日 1 回 6 週間反復投与したとき、投与 1 日目の本薬 1.25、2.5、5 及び 10 mg 群の本薬の C_{\max} はそれぞれ、 13.38 ± 2.8290 、 30.97 ± 6.5394 、 58.89 ± 13.372 及び $116.6 \pm 29.210 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-24} はそれぞれ、 181.5 ± 30.531 、 404.7 ± 102.82 、 803.5 ± 159.17 及び $1502 \pm 314.29 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 T_{\max} (中央値) はいずれも 3.00 時間であった。本薬の血漿中トラフ濃度は投与 7 日目で概ね定常状態に達した。最終投与 24 時間後の本薬 1.25、2.5、5 及び 10 mg 群の本薬の血漿中トラフ濃度はそれぞれ、 8.066 ± 1.8054 、 19.49 ± 7.6128 、 39.39 ± 13.403 及び $68.16 \pm 15.246 \text{ ng/mL}$ であった。

6.2.3.2 本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験 (CS3150-A-J203 試験、CTD 5.3.5.1-1)

本態性高血圧症患者 426 例を対象に本薬 1.25、2.5 又は 5 mg を朝食後に 1 日 1 回 12 週間反復投与したとき、投与 12 週時の本薬 1.25、2.5 及び 5 mg 群の本薬の血漿中トラフ濃度は、それぞれ 8.673 ± 2.8673 、 15.72 ± 6.7429 及び $32.74 \pm 15.547 \text{ ng/mL}$ であった。

6.2.3.3 本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CS3150-A-J301 試験、CTD 5.3.5.1-2)

本態性高血圧症患者 1001 例を対象に本薬 2.5 又は 5 mg を朝食後に 1 日 1 回 12 週間反復投与したとき、投与 12 週時の本薬 2.5 及び 5 mg 群の本薬の血漿中トラフ濃度は、それぞれ 15.8 ± 6.48 及び $32.0 \pm 13.0 \text{ ng/mL}$ であった。

6.2.3.4 中等度腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相試験（CS3150-A-J206 試験、CTD 5.3.5.2-5）

中等度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）を有する日本人高血圧症患者 33 例を対象に、本薬を朝食後に 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。本薬の開始用量は 1.25 mg とされ、投与 4 又は 8 週時のいずれかにおいて治験責任医師又は治験分担医師の判断により 2.5 mg への增量が可能とされた。なお、投与 4 週時に 2.5 mg に增量した被験者のみ、投与 8 週時に治験責任医師又は治験分担医師の判断により 5 mg への增量が可能とされた。

投与 4 週時にはすべての被験者で 2.5 mg へ增量され、投与 8 週時に 30 例で 5 mg へ增量された。

投与 1 日目の本薬 1.25 mg 投与時の PK パラメータは、C_{max} が 14.74±2.7378 ng/mL、AUC₀₋₂₄ が 193.3 ±33.958 ng·h/mL、T_{max}（中央値）は 3.00 時間であった。投与 2 週～12 週時に本薬の血漿中トラフ濃度は表 24 のとおりであった。

表 24：投与 2 週時から 12 週時の本薬の血漿中トラフ濃度

	本薬投与量 (mg)	本薬血漿中トラフ濃度 (ng/mL)
2 週	1.25	10.24±2.5932 (30)
4 週	1.25	9.596±2.4801 (30)
8 週	2.5	19.12±6.1023 (26)
12 週	5	41.02±12.227 (27)

(例数)

6.2.3.5 中等度腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CS3150-A-J305 試験、CTD 5.3.5.2-4）

中等度腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）を有する日本人高血圧症患者 58 例を対象に、ARB 又は ACE 阻害薬併用下で本薬を朝食後に 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。本薬の開始用量は 1.25 mg とされ、投与 4、6 又は 8 週時のいずれかにおいて、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 2.5 mg への增量が可能とされた。なお、投与 4 週時に 2.5 mg に增量した被験者のみ、投与 8 週時に治験責任医師又は治験分担医師の判断により 5 mg への增量が可能とされた。

投与 12 週時の本薬の用量が 1.25、2.5 及び 5 mg であった被験者における本薬の血漿中トラフ濃度は、それぞれ 12.7±4.72 (4 例)、18.3±7.69 (26 例) 及び 36.9±10.8 ng/mL (25 例) であった。

6.2.3.6 アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病を有する高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CS3150-A-J306 試験、CTD 5.3.5.2-6）

アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病を有する日本人高血圧症患者 51 例を対象に、ARB 又は ACE 阻害薬併用下で本薬を朝食後に 1 日 1 回 12 週間反復投与した。本薬の開始用量は 1.25 mg とされ、投与 4、6 又は 8 週時のいずれかにおいて、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 2.5 mg への增量が可能とされた。なお、投与 4 週時に 2.5 mg に增量した被験者のみ、投与 8 週時に治験責任医師又は治験分担医師の判断により 5 mg への增量が可能とされた。

投与 12 週時の本薬 1.25、2.5 及び 5 mg 群の本薬の血漿中トラフ濃度は、それぞれ 10.1±3.86 (6 例)、15.3±6.23 (22 例) 及び 33.9±14.5 ng/mL (18 例) であった。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害患者における検討（CS3150-A-J109 試験、CTD 5.3.3.3-1）

日本人健康成人、軽度肝機能障害患者（Child-pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害患者（Child-pugh 分類 B）の各 6 例に本薬 2.5 mg を食後単回投与したとき、健康成人に対する軽度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.959 [0.778, 1.182] 及び 0.837 [0.637, 1.099] であり、健康成人に対する中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.804 [0.653, 0.992] 及び 1.078 [0.820, 1.415] であった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 ミダゾラム（CS3150-A-J107 試験、CTD 5.3.3.4-1）

日本人健康成人 28 例を対象とし、ミダゾラムの PK に及ぼす本薬の影響を検討した。投与 1 日目はミダゾラム 2 mg のみを単回経口投与、投与 2～14 日目は本薬 5 mg のみを 1 日 1 回反復経口投与し、投与 15 日目は本薬 5 mg 及びミダゾラム 2 mg を併用投与した。投与 1, 2 及び 15 日目は空腹時投与とし、それ以外は食後投与とした。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] はそれぞれ、1.224 [1.116, 1.342] 及び 1.201 [1.110, 1.300] であった。

6.2.5.2 イトラコナゾール（CS3150-A-J108 試験、CTD 5.3.3.4-2）

日本人健康成人 20 例を対象とし、本薬の PK に及ぼすイトラコナゾールの影響を検討した。投与 1 日目に本薬 2.5 mg のみを単回経口投与し、その後 7 日目まで休薬期間とした。投与 8 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回、投与 9～16 日目までイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、投与 13 日目に本薬 2.5 mg とイトラコナゾール 200 mg を併用投与した。投与 1 日目及び投与 13 日目は空腹時投与とし、それ以外は食後投与とした。

本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] はそれぞれ、1.126 [1.054, 1.202] 及び 1.468 [1.399, 1.541] であった。

6.2.5.3 アムロジピン（CS3150-A-J110 試験、CTD 5.3.3.4-3）

日本人健康成人 24 例を対象とし、本薬の PK に及ぼすアムロジピンの影響を検討した。投与 1 日目に本薬 2.5 mg のみを単回経口投与し、その後 7 日目まで休薬期間とした。投与 8～18 日目にアムロジピン 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、投与 15 日目に本薬 2.5 mg とアムロジピン 10 mg を併用投与した。投与 1 日目及び投与 15 日目は空腹時投与とし、それ以外は食後投与とした。

本薬単独投与時に対するアムロジピン併用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] はそれぞれ、0.958 [0.905, 1.015] 及び 1.154 [1.118, 1.190] であった。

日本人健康成人 20 例を対象とし、アムロジピンの PK に及ぼす本薬の影響を検討した。投与 1 日目にアムロジピン 2.5 mg のみを朝食後に単回経口投与し、その後 7 日目まで休薬期間とした。投与 8～25 日目に本薬 5 mg を朝食後に 1 日 1 回反復経口投与し、投与 21 日目に本薬 5 mg とアムロジピン 2.5 mg を併用投与した。

アムロジピン単独投与時に対する本薬併用時のアムロジピンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] はそれぞれ、1.099 [1.059, 1.140] 及び 1.185 [1.132, 1.240] であった。

6.2.5.4 ジゴキシン・リファンピシン（CS3150-A-J111 試験、CTD 5.3.3.4-4）

日本人健康成人 20 例を対象とし、定常状態のジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響を検討した。投与 1～10 日目にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回朝食後反復経口投与し、投与 11～15 日目はジゴキシン 0.25 mg 及び本薬 5 mg を 1 日 1 回朝食後に併用投与した。

ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用時の C_{max} 、 C_{trough} 及び AUC_t の幾何最小二乗平均値の比[90%CI] はそれぞれ、1.130 [0.998, 1.280]、1.088 [1.033, 1.145] 及び 1.072 [1.015, 1.133] であった。

日本人健康成人 12 例を対象とし、本薬の PK に及ぼすリファンピシンの影響を検討した。投与 1 日目に本薬 5 mg のみを単回経口投与し、その後 7 日目まで休薬期間とした。投与 8～16 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回朝食前反復経口投与し、投与 13 日目にリファンピシン 600 mg の投与 2 時間後、本薬 5 mg を単回経口投与した。投与 1 日目及び投与 13 日目の本薬投与は空腹時投与とした。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何最小二乗平均値の比[90%CI] はそれぞれ、0.659 [0.599, 0.724] 及び 0.315 [0.300, 0.332] であった。

6.2.6 PPK 解析及び PPK/PD 解析

6.2.6.1 PPK 解析（CTD 5.3.3.5-1（参考資料））

15 の臨床試験成績（J101、J102、J108、J109、J110、J111、J112、J201、J202、J203、J204、J206、J301、J305 及び J306 試験）を用いて、PPK 解析が実施された。解析データセットとして、被験者 1623 例から得られた 8263 点の血漿中本薬濃度データが用いられた。

PPK 解析では 0 次過程及び 1 次過程が連続した吸収、及び 1 次消失を伴う 3-コンパートメントモデルが構造モデルとして選択された。PK パラメータの個体間変動誤差モデル及び残差誤差モデルはともに指数誤差モデルが選択された。本薬の PK に影響を及ぼすことが明らかなイトラコナゾール又はリファンピシンの併用は予め CL 及び F の共変量として、本薬 50 mg 以上の高用量では吸収の頭打ちが認められたため、50 mg 以上の投与量が F の共変量として基本モデルに組み込まれた。本薬の PK に影響を及ぼす共変量候補として、病態（高血圧 1097 例、DN 360 例、健康被験者 166 例）、性別（男性 1239 例、女性 384 例）、喫煙習慣（喫煙者 357 例、非喫煙者 1266 例）、強い CYP3A 阻害薬（併用 66 例、非併用 1557 例）、強い CYP3A 誘導薬（併用 1 例、非併用 1622 例）、年齢（中央値 [最小値、最大値]、以下同様）（58 [20, 87] 歳）、体重（67.8 [34.5, 136] kg）、ALP（209 [71.0, 474] U/L）、ALT（20 [6.0, 97] U/L）、AST（23 [10, 180] U/L）、T-BIL（0.8 [0.2, 2.8] mg/dL）、 γ -GTP（29.0 [7.00, 961] U/L）、eGFR（75.5 [35.0, 149] mL/min/1.73 m²）が選択された。

その結果、最終モデルに組み込まれる CL の共変量として体重、年齢、eGFR、喫煙習慣及び AST が選択され、Vc の共変量として体重及び年齢が選択された。

選択された共変量が本薬の AUC_{ss} に及ぼす影響を検討した結果、典型的な被験者（58 歳、68 kg、eGFR 75 mL/min/1.73 m²、AST 23 IU/L、非喫煙者、イトラコナゾール非併用、リファンピシン非併用）と比較して、本薬の AUC_{ss} は、イトラコナゾール併用者で 1.64 倍、リファンピシン併用者で 0.32 倍、体重が 40 kg の被験者で 1.36 倍、120 kg の被験者で 0.72 倍と推定された。年齢、eGFR、喫煙習慣及び AST が本薬の AUC_{ss} に及ぼす影響はわずかであった。また、最終モデルの解析結果から、本薬の CL 及び Vc の個体間変動は小さく（変動係数としてそれぞれ約 18 及び約 17%）、ka 及び 0 次の吸収時間の個体間変動は大きい（変動係数としてそれぞれ約 45 及び約 78%）ことが推定された。

6.2.6.2 有効性に関する曝露一応答解析（CTD 5.3.3.5-1（参考資料））

上記の PPK 解析（「6.2.6.1 PPK 解析」の項参照）から得られた個別 Post hoc 推定値に基づく AUC_{ss} を曝露量の指標、座位血圧（SBP 及び DBP）の治療期 12 週時点におけるベースラインからの変化量を有効性の指標とし、曝露一応答解析が実施された。解析対象とされた試験は J203 及び J301 試験であり、解析データセットとして被験者 991 例（J203 : 332 例（プラセボ群 85 例、1.25 mg 群 82 例、2.5 mg 群 80 例、5 mg 群 85 例）、J301 : 659 例（2.5 mg 群 325 例、5 mg 群 334 例））から得られた治療期 12 週時点における SBP 及び DBP が用いられた。なお、J301 試験のエプレレノン群は解析対象から除外された。

本薬の AUC_{ss} と SBP 及び DBP との関係についていずれも線形モデルを用いて解析された。

基本モデルには、試験間の降圧効果の差を考慮し、線形回帰における切片に試験間差が予め組み込まれた。共変量候補として、性別（男性 713 例、女性 278 例）、降圧薬の前治療（有 519 例、無 472 例）、糖尿病（有 131 例、無 860 例）、肥満（有 497 例、無 494 例）、年齢（中央値 [最小値、最大値]、以下同様）（55 [20, 87] 歳）、HbA1c（5.5 [4.5, 8.1] %）、eGFR（77.2 [60.0, 141] mL/min/1.73 m²）、ベースライン SBP（155 [139, 179] mmHg）、ベースライン DBP（96 [89, 109] mmHg）、PRA（0.60 [0.05, 8.1] ng/mL/h）、PAC（108 [9.0, 394] pg/mL）が選択された。共変量探索の結果、SBP に関する曝露一応答関係の共変量として、性別、年齢、降圧薬の前治療の有無、ベースライン SBP 及び PRA が選択され、DBP に関する曝露一応答関係の共変量として、性別、年齢、降圧薬の前治療の有無、ベースライン DBP 及び PAC が選択された。

SBP 及び DBP ともに、いずれの部分集団においても本薬 2.5 mg 投与による降圧効果が確認された。SBP における降圧効果に対する共変量の影響を検討した結果、典型的な被験者（男性、55 歳、70 kg、eGFR 77 mL/min/1.73 m²、AST 24 IU/L、ベースライン SBP 155 mmHg、PRA 0.6 ng/mL/h、喫煙習慣なし、イトラコナゾール非併用、リファンピシン非併用）と比較して、本薬の SBP における降圧効果は、女性では 1.59 倍、80 歳及び 40 歳の被験者ではそれぞれ 1.32 及び 0.81 倍、降圧薬の前治療有りの被験者では 0.69 倍、ベースライン SBP が 180 及び 140 mmHg の被験者ではそれぞれ 1.40 及び 0.76 倍、ベースライン PRA が 0.2 及び 4 ng/mL/h の被験者ではそれぞれ 1.03 及び 0.72 倍、体重 40 及び 120 kg の被験者ではそれぞれ 1.17 及び 0.88 倍、イトラコナゾール併用者では 1.28 倍、リファンピシン併用者では 0.70 倍であった。また、DBP における降圧効果に対する共変量の影響を検討した結果、典型的な被験者（男性、55 歳、70 kg、eGFR 77 mL/min/1.73 m²、AST 24 IU/L、ベースライン DBP 96 mmHg、PAC 108 pg/mL、喫煙習慣なし、イトラコナゾール非併用、リファンピシン非併用）と比較して、本薬の DBP における降圧効果は、女性では 1.53 倍、80 歳及び 40 歳の被験者ではそれぞれ 1.36 及び 0.78 倍、降圧薬の前治療有りの被験者で 0.58 倍、ベースライン DBP が 90 及び 110 mmHg の被験者ではそれぞれ 0.85 及び 1.34 倍、ベースライン PAC が 60 及び 200 pg/mL の被験者ではそれぞれ 1.08 及び 0.85 倍、体重が 40 及び 120 kg の被験者ではそれぞれ 1.17 及び 0.88 倍、イトラコナゾール併用者では 1.28 倍、リファンピシン併用者では 0.70 倍であった。

6.2.6.3 安全性に関する曝露一応答解析（CTD 5.3.3.5-1（参考資料））

上記の PPK 解析（「6.2.6.1 PPK 解析」の項参照）から得られた個別 Post hoc 推定値に基づく本薬の C_{avSS}（イベント（血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上）の初回発現又は投与終了までの平均血漿中濃度）を曝露量の指標、イベントの初回発現までの時間を安全性の指標とし、曝露一応答解析が実施された。解析対象とされた試験は J204、J305 及び J306 試験であり、解析データセットとして被験者 462 例（J204

(用量固定) : 353 例、J305 (任意漸増) : 58 例、J306 (任意漸増) : 51 例) が含まれ、イベントを発現した被験者は 45 例 (J204 : 36 例、J305 : 7 例、J306 : 2 例) であった。

本解析においては、J204、並びに J305 及び J306 試験に対して、それぞれ Cox 比例ハザード回帰が実施された。共変量候補として、性別（男性 362 例、女性 100 例）、降圧薬の前治療の有無（有 462 例、無 0 例）、糖尿病（有 417 例、無 45 例）、年齢（中央値 [最小値、最大値]、以下同様）（67 [38, 87] 歳）、eGFR（63.3 [34.4, 149] mL/min/1.73m²）、ベースライン血清カリウム値（4.2 [3.5, 5.0] mEq/L）、HbA1c（6.7 [5.0, 8.3] %）、ベースライン SBP（141 [111, 180] mmHg）、ベースライン DBP（79 [54, 108] mmHg）、PRA（1.6 [0.1, 65.9] ng/mL/h）、PAC（79.5 [11, 288] pg/mL）が選択された。

共変量探索の結果、eGFR 及びベースライン血清カリウム値が最終モデルに組み込まれた。eGFR は C_{avss} の効果修飾因子であった。固定用量投与 (5 mg) 及び漸増投与 (1.25~5 mg) のいずれの場合にも、eGFR の低下及びベースライン血清カリウム値の上昇に伴い、イベント発現リスクが上昇することが示唆された。最終モデルを用いて、eGFR 66 mL/min/1.73 m²、かつベースライン血清カリウム値 4.3 mEq/mL の被験者におけるイベント発現割合を推定した結果、固定用量投与で約 18%、漸増投与で 2% であった。また、eGFR とベースライン血清カリウム値の組合せによらず、漸増投与時のイベント発現リスクは固定用量投与時と比較して低いことが推定された。さらに、PPK 解析においてイトラコナゾールの併用が本薬の AUC_{ss} に最も大きい影響を及ぼす外因性要因であることが示されたことから、イトラコナゾールの併用がイベント発現リスクに及ぼす影響を検討した。典型的な被験者（55 歳、70 kg、eGFR 77 mL/min/1.73 m²、AST 24 IU/L、喫煙習慣なし、リファンピシン非併用、ベースライン血清カリウム値 4.2 mEq/L）におけるイトラコナゾール併用時と非併用時のイベント発現リスクをそれぞれ推定し、比較したところ、本薬 1.25 及び 2.5 mg 投与時ではイトラコナゾール併用がイベント発現リスクに及ぼす影響はほとんど認められず、5 mg 投与時ではわずかにイベント発現リスクが増加することが示唆された。

6.2.7 QT 評価試験 (CTD5.3.4.1-1)

外国人健康成人 55 例を対象に、本薬の QT 間隔に及ぼす影響を検討する目的で、プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg、本薬 10 又は 40 mg を空腹時単回投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

本薬 10 及び 40 mg 群の本薬の C_{max} は、それぞれ 108±22.6 及び 382±81.1 ng/mL、AUC_∞ はそれぞれ 2500±569 及び 9630±2200 ng·h/mL、t_{max}（中央値）はそれぞれ 3.02 及び 3.58 時間であった。

モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcF (Fridericia 式により補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差の 90%CI の下限値は、事前に規定した 3 測定時点で 5 ms を超えていた。本薬 10 又は 40 mg 投与時とプラセボ投与時の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差の点推定値は、-3.4~0.8 ms であり、90%CI の上限は、すべての時点で 10 ms を下回っていた。

6.R 機構における審査の概略

肝機能障害患者に対する注意喚起については、7.R.3.7 項で引き続き議論する必要があるものの、そのほか提出された試験成績及び申請者の説明を踏まえると、臨床薬理学的観点から添付文書（案）における注意喚起は適切と判断する。

6.R.1 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。健康成人並びに軽度（Child-pugh 分類 A）及び中等度（Child-pugh 分類 B）の肝機能障害患者に本薬を投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は肝機能障害の程度によらず同程度であった（「6.2.4.1 肝機能障害患者における検討」の項参照）。また、肝機能に関連するパラメータとしてアルブミン、AST、ALT、ALP、T-BIL 及び Child-Pugh スコア（肝機能障害群のみ）のベースライン値と本薬の CL/F との関連を検討した結果、いずれのパラメータについても明らかな関連は認められなかった。さらに、PPK 解析において、AST が本薬の曝露量に及ぼす影響について検討した結果、AST が 23 IU/L（解析対象集団における中央値）の患者と比較して、AST が 60 IU/L の患者における AUC_{ss} の増加は約 5% であった。

上述の臨床試験成績から、中等度までの肝機能障害患者と健康成人との間で本薬の PK に明らかな差異はないと考えられた。一方、重度肝機能障害患者に対する本薬の投与経験はないと、並びに代謝及び排泄に関する検討結果から本薬の主たる消失経路は肝代謝と考えられ、重度肝機能障害患者において本薬の曝露量が増加する可能性は否定できないことから、添付文書において重度肝機能障害患者に対する本薬の投与について注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績から、中等度までの肝機能障害患者と健康成人との間で本薬の PK に明らかな差異はない旨の申請者の説明は妥当と判断する。また、重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、重度肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響の程度は不明であることから、申請者が説明するように、重度肝機能障害に対する本薬の投与について適切に注意喚起する必要がある。肝機能障害患者に対する注意喚起の詳細については臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある（「7.R.3.7 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」の項参照）。

6.R.2 強い CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物動態学的相互作用について

申請者は、強い CYP3A 阻害薬又は誘導薬の併用が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明した。

強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールと本薬を併用投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は本薬単独投与時と比較して、それぞれ 1.1 及び 1.5 倍に増加した（「6.2.5.2 イトラコナゾール」の項参照）。一方、J302、J305 及び J306 試験において、強い CYP3A 阻害薬と本薬が併用された被験者 30 例で、有害事象の発現時期が強い CYP3A 阻害薬併用時に偏っている傾向は認められなかった。しかしながら、安全性に関する曝露－応答解析における予測結果では、本薬 5 mg とイトラコナゾールの併用時には、併用に伴うイベント発現（血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上）リスクのわずかな上昇が示唆された（「6.2.6.3 安全性に関する曝露－応答解析」の項参照）。以上より、強い CYP3A 阻害薬との併用時に一律に本薬を減量する必要はないと考えるもの、本薬の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発する可能性があることから、添付文書において強い CYP3A 阻害薬との併用について注意喚起することが妥当と考える。

強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンと本薬を併用投与したとき、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は本薬単独投与時と比較して、それぞれ 0.66 及び 0.32 倍に減少した（「6.2.5.4 ジゴキシン・リファンピシン」の項参照）。また、有効性に関する曝露－応答解析において、本薬による降圧効果は、リファンピシン非併用時と比較して、リファンピシン併用時には 0.70 倍に減弱することが示唆された（「6.2.6.2 有効性に関する曝露－応答解析」の項参照）。以上より、強い CYP3A 誘導薬との併用時には、本薬の血漿中

濃度の低下により降圧効果が減弱する可能性があることから、添付文書において強いCYP3A誘導薬との併用を可能な限り避ける旨を注意喚起することが妥当と考える。

機構は、申請者の説明は妥当と考え、添付文書（案）における本薬と強いCYP3A阻害薬又は誘導薬との併用に関する注意喚起は適切と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表25に示す7試験が提出された（PKについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概要」の項参照）。

表25：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価 国内		J101	I	健康成人	プラセボ群：12例 本薬5mg群：6例 本薬10mg群：6例 本薬20mg群：6例 本薬50mg群：6例 本薬100mg群：6例 本薬200mg群：6例	プラセボ、本薬5、10、20、50、100又は200mgを単回投与	安全性 PK
		J102	I	健康成人	プラセボ群：8例 本薬10mg群：8例 本薬20mg群：8例 本薬50mg群：8例 本薬100mg群：8例	プラセボ、本薬10、20、50又は100mgを1日1回反復投与	安全性 PK
		J203	II	本態性高血圧症患者	プラセボ群：87例 本薬1.25mg群：83例 本薬2.5mg群：84例 本薬5mg群：88例 エプレレノン群：84例	プラセボ、本薬1.25、2.5、5mg又はエプレレノン50mg（2又は4週時に100mgへ增量）を1日1回経口投与	有効性 安全性
		J301	III	本態性高血圧症患者	本薬2.5mg群：331例 本薬5mg群：338例 エプレレノン群：332例	本薬2.5、5mg又はエプレレノン50mgを1日1回経口投与	有効性 安全性
		J302	III	本態性高血圧症患者	本薬2.5～5mg群：368例	本薬2.5～5mg 1日1回経口投与	有効性 安全性
		J305	III	中等度腎機能障害を有する高血圧症患者	本薬1.25～5mg群：58例	本薬1.25～5mg 1日1回経口投与	有効性 安全性
		J306	III	アルブミン尿を伴う2型糖尿病を有する高血圧症患者	本薬1.25～5mg群：51例	本薬1.25～5mg 1日1回経口投与	有効性 安全性

7.1 第I相試験

7.1.1 第I相単回投与試験（CS3150-A-J101試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2010年12月～2011年1月）

本薬単回投与時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討することを目的として、日本人健康成人48例（プラセボ群12例、本薬群各6例）を対象に本薬5、10、20、50、100、200mg又はプラセボを単回経口投与する無作為化二重盲検試験が国内1施設で実施された。

治験薬が投与された48例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は4例（プラセボ群2例、本薬20mg群1例、本薬200mg群1例）に認められた。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 第Ⅰ相反復投与試験 (CS3150-A-J102 試験、CTD 5.3.3.1-2、実施期間 2011 年 7 月～■年■月)

本薬反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討することを目的として、日本人健康成人 40 例（各群 8 例）を対象に本薬 10、20、50、100 mg 又はプラセボを反復経口投与する無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

治験薬が投与された 40 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 12 例（本薬 10 mg 群 2 例、本薬 20 mg 群 3 例、本薬 50 mg 群 1 例、本薬 100 mg 群 6 例）に認められた。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 10 mg 群 1 例（胃腸炎）に認められた。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験 (CS3150-A-J203 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2015 年 1 月～2015 年 9 月)

本態性高血圧症患者に対する本薬 1.25、2.5 及び 5 mg の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 19 施設で実施された（目標被験者数：各群 80 例、合計 400 例）。

4 週間の観察期にプラセボが投与され、その後の 12 週間の治療期にプラセボ、本薬 1.25、2.5、5 mg 又はエプレレノン 50 mg（非盲検、2 又は 4 週時に 100 mg への增量可能）が 1 日 1 回経口投与された。試験期間中は、治験薬以外の降圧薬の投与は禁止とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の I 度又は II 度の本態性高血圧症患者とされた。

- ・ 観察期の最終 2 時点の血圧の平均について、SBP が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
- ・ 観察期の最終 2 時点の血圧の差について、SBP が 30 mmHg 以内かつ DBP が 15 mmHg 以内
- ・ 観察期 3 週以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上

被験者は、観察期の最終 2 時点の SBP の平均値（160 mmHg 未満、160 mmHg 以上）を因子とした層別割付により無作為化された。

無作為化された 426 例（プラセボ群 87 例、本薬 1.25 mg 群 83 例、本薬 2.5 mg 群 84 例、本薬 5 mg 群 88 例、エプレレノン群 84 例、以下同順）全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性評価項目の結果を有しない 3 例（2 例、1 例、0 例、0 例、0 例）を除いた 423 例（85 例、82 例、84 例、88 例、84 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 23 例（10 例、6 例、3 例、2 例、2 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 13 例（5 例、2 例、3 例、2 例、1 例）、有害事象 4 例（2 例、1 例、0 例、0 例）、試験の中止基準に該当 4 例（2 例、2 例、0 例、0 例）であった。

有効性の主要評価項目は、治療期終了時（治療期 10 及び 12 週時の平均）におけるトラフ時座位 SBP 及び DBP のベースライン（観察期の最終 2 時点の平均）からの変化量とされた。各群の成績は表 26 及び 27 のとおりであり、本薬 2.5 mg 群及び本薬 5 mg 群について、SBP 及び DBP のいずれもプラセボ群に対して有意な低下が認められた（検定の多重性を調整するため、本薬 5 mg 群とプラセボ群、本薬 2.5 mg

群とプラセボ群、本薬 1.25 mg 群とプラセボ群の比較の順に検定を行うこととされ、SBP 及び DBP ともに有意となった場合に、次の用量群の比較を行うこととされた)。

表 26：トラフ時座位 SBP の変化量 (FAS、LOCF)

	プラセボ群 85 例	本薬 1.25 mg 群 82 例	本薬 2.5 mg 群 84 例	本薬 5 mg 群 88 例	エプレレノン群 84 例
ベースライン ^a (mmHg)	156.7±9.04	156.4±9.05	156.4±8.43	157.4±9.04	157.9±8.40
治療期終了時 ^a (mmHg)	149.8±12.67	145.9±14.31	142.2±12.11	136.7±13.98	140.2±12.45
変化量 ^{b,c}	-7.0 [-9.5, -4.6]	-10.7 [-13.2, -8.2]	-14.3 [-16.8, -11.9]	-20.6 [-23.0, -18.2]	-17.4 [-19.9, -15.0]
変化量の差 ^{b,c}	-	-3.6 [-7.1, -0.1] <i>p</i> =0.0412	-7.3 [-10.8, -3.8] <i>p</i> <0.0001	-13.6 [-17.0, -10.1] <i>p</i> <0.0001	-

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値 [両側 95%CI]

c : 投与群を説明変数、ベースラインの SBP 値を共変量とした ANCOVA モデル

表 27：トラフ時座位 DBP の変化量 (FAS、LOCF)

	プラセボ群 85 例	本薬 1.25 mg 群 82 例	本薬 2.5 mg 群 84 例	本薬 5 mg 群 88 例	エプレレノン群 84 例
ベースライン ^a (mmHg)	96.8±4.95	97.2±5.48	98.6±5.62	97.2±5.43	98.4±5.30
治療期終了時 ^a (mmHg)	92.8±8.62	92.2±9.15	91.1±9.21	86.7±9.46	90.0±8.81
変化量 ^{b,c}	-3.8 [-5.2, -2.4]	-5.0 [-6.4, -3.6]	-7.6 [-9.1, -6.2]	-10.4 [-11.8, -9.0]	-8.5 [-9.9, -7.1]
変化量の差 ^{b,c}	-	-1.2 [-3.2, 0.8] <i>p</i> =0.2389	-3.8 [-5.9, -1.8] <i>p</i> =0.0002	-6.6 [-8.6, -4.6] <i>p</i> <0.0001	-

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値 [両側 95%CI]

c : 投与群を説明変数、ベースラインの DBP 値を共変量とした ANCOVA モデル

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 46.0% (40/87 例)、本薬 1.25 mg 群 30.1% (25/83 例)、本薬 2.5 mg 群 40.5% (34/84 例)、本薬 5 mg 群 36.4% (32/88 例)、エプレレノン群 36.9% (31/84 例) であり、主な有害事象は表 28 のとおりであった。

表 28：主な有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 87 例	本薬 1.25 mg 群 83 例	本薬 2.5 mg 群 84 例	本薬 5 mg 群 88 例	エプレレノン群 84 例
鼻咽頭炎	8.0 (7)	4.8 (4)	7.1 (6)	6.8 (6)	8.3 (7)
頭痛	2.3 (2)	1.2 (1)	7.1 (6)	0 (0)	2.4 (2)
咽頭炎	2.3 (2)	3.6 (3)	6.0 (5)	1.1 (1)	2.4 (2)
上気道の炎症	4.6 (4)	3.6 (3)	4.8 (4)	5.7 (5)	2.4 (2)
血中カリウム増加	2.3 (2)	0 (0)	3.6 (3)	3.4 (3)	1.2 (1)
筋骨格硬直	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	0 (0)	0 (0)
血中 TG 増加	0 (0)	2.4 (2)	2.4 (2)	0 (0)	3.6 (3)
血中尿酸増加	1.1 (1)	2.4 (2)	1.2 (1)	3.4 (3)	1.2 (1)
背部痛	3.4 (3)	1.2 (1)	1.2 (1)	1.1 (1)	0 (0)
血中 CK 増加	3.4 (3)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)
糸球体濾過率減少	1.1 (1)	3.6 (3)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 2 例（膀胱癌、化膿性骨髄炎）、本薬 1.25 mg 群 1 例（高血圧緊急症）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（膀胱癌、化膿性骨髄炎）、本薬 1.25 mg 群 1 例（高血圧緊急症）、エプレレノン群 1 例（下痢）に認められた。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CS3150-A-J301 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2016 年 9 月～2017 年 7 月)

本態性高血圧症患者に対する本薬 2.5 及び 5 mg の有効性及び安全性を、エプレレノン 50 mg と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 44 施設で実施された（目標被験者数：各群 310 例、合計 930 例）。

4 週間の観察期にプラセボが投与され、その後の 12 週間の治療期に本薬 2.5、5 mg 又はエプレレノン 50 mg が 1 日 1 回経口投与された。治験期間中は治験薬以外の降圧薬の併用は禁止とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の I 度又は II 度の本態性高血圧症患者とされた。

- ・ 観察期の最終 2 時点の血圧の平均が、SBP は 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP は 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
- ・ 観察期の最終 2 時点の血圧の差が、SBP は 30 mmHg 以内かつ DBP は 15 mmHg 以内
- ・ 観察期 3 週以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上

被験者は、観察期の最終 2 時点の SBP の平均値（160 mmHg 未満、160 mmHg 以上）を因子とした層別割付により無作為化された。

無作為化された 1001 例（本薬 2.5 mg 群 331 例、本薬 5 mg 群 338 例、エプレレノン群 332 例、以下同順）全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。そのうち、有効性評価項目の結果を有しない 3 例（1 例、1 例、1 例）を除いた 998 例（330 例、337 例、331 例）が FAS とされ、さらに、主要評価項目の結果を有しない 53 例（24 例、15 例、14 例）、併用禁止薬違反 7 例（4 例、2 例、1 例）、選択基準逸脱/除外基準抵触 1 例（0 例、0 例、1 例）、治験薬の誤割付け 1 例（1 例、0 例、0 例）、その他 1 例（0 例、0 例、1 例）を除く 944 例（306 例、322 例、316 例）が PPS とされた。PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 49 例（21 例、15 例、13 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 26 例（11 例、8 例、7 例）、試験の中止基準に該当 10 例（5 例、3 例、2 例）、有害事象 9 例（5 例、1 例、3 例）であった。

有効性の主要評価項目は、治療期終了時（治療期 10 及び 12 週時の平均）におけるトラフ時座位 SBP 及び DBP のベースライン（観察期の最終 2 時点の平均）からの変化量とされた。各群の成績は表 29 及び 30 のとおりであり、SBP 及び DBP のいずれについても、本薬 2.5 mg とエプレレノン群の変化量の差の両側 95%CI の上限値は非劣性マージン（SBP : 3.4 mmHg、DBP : 1.5 mmHg¹⁾）を下回っており、エプレレノン群に対する本薬 2.5 mg 群の非劣性が示された。

¹⁾ エプレレノンの過去の臨床試験成績を参考に、プラセボ群に対するエプレレノン 50 mg 群の 12 週時の SBP 及び DBP のベースラインからの変化量の差を -6.7 mmHg 及び -2.9 mmHg と想定し、その差の 1/2 の絶対値に相当する 3.4 mmHg 及び 1.5 mmHg が非劣性マージンとされた。

表 29 : トラフ時座位 SBP の変化量 (PPS)

	本薬 2.5 mg 群 306 例	本薬 5 mg 群 322 例	エプレレノン群 316 例
ベースライン ^a (mmHg)	154.7±9.52	155.3±9.42	155.0±9.59
治療期終了時 ^a (mmHg)	141.1±12.48	138.3±12.96	142.8±13.11
変化量 ^{b,c}	-13.7 [-14.9, -12.5]	-16.9 [-18.1, -15.7]	-12.1 [-13.3, -10.9]
エプレレノン群との 変化量の差 ^{b,c}	-1.6 [-3.3, 0.1]	-	-

^a : 平均値±標準偏差^b : 最小二乗平均値 [両側 95%CI]^c : 投与群を説明変数、ベースラインの SBP 値を共変量とした ANCOVA モデル

表 30 : トラフ時座位 DBP の変化量 (PPS)

	本薬 2.5 mg 群 306 例	本薬 5 mg 群 322 例	エプレレノン群 316 例
ベースライン ^a (mmHg)	97.9±5.70	97.7±5.38	98.3±5.54
治療期終了時 ^a (mmHg)	91.0±8.40	89.3±8.49	92.1±8.34
変化量 ^{b,c}	-6.8 [-7.6, -6.1]	-8.4 [-9.1, -7.7]	-6.1 [-6.8, -5.4]
エプレレノン群との 変化量の差 ^{b,c}	-0.7 [-1.8, 0.3]	-	-

^a : 平均値±標準偏差^b : 最小二乗平均値 [両側 95%CI]^c : 投与群を説明変数、ベースラインの DBP 値を共変量とした ANCOVA モデル

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 2.5 mg 群 38.4% (127/331 例)、本薬 5 mg 群 44.1% (149/338 例)、エプレレノン群 37.0% (123/332 例) であり、主な有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 : 主な有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬 2.5 mg 群 331 例	本薬 5 mg 群 338 例	エプレレノン群 332 例
ウイルス性上気道感染	13.0 (43)	12.1 (41)	14.5 (48)
上気道の炎症	3.6 (12)	3.3 (11)	3.0 (10)
インフルエンザ	3.9 (13)	3.0 (10)	2.4 (8)
% (例数)			

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 2.5 mg 群 4 例（慢性心不全、椎間板突出、頭部損傷、硬膜下血腫・脳出血）、本薬 5 mg 群 3 例（大腸ポリープ、乳癌、平滑筋肉腫）、エプレレノン群 1 例（心筋梗塞）に認められ、本薬 2.5 mg 群の慢性心不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 2.5 mg 群 5 例（慢性心不全、椎間板突出、心電図 T 波逆転、全身性皮疹、脳出血・意識変容状態）、本薬 5 mg 群 1 例（血中カリウム増加）、エプレレノン群 3 例（心筋梗塞、肝機能検査異常、意識消失）に認められた。

7.3.2 本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験（CS3150-A-J302 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2016年3月～2017年7月）

本態性高血圧症患者に対する本薬 2.5 及び 5 mg の長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 20 施設で実施された（目標被験者数：合計 360 例）。

4 週間の観察期にプラセボが投与され、その後の 12 週間の治療期第 I 期（0～12 週時）では本薬が 1 日 1 回経口投与された。本薬の用量は 2.5 mg から開始され、治療期 4、6 又は 8 週時に、目安として SBP 140 mmHg 以上又は DBP 90 mmHg 以上（糖尿病を合併している場合は、目安として SBP 130 mmHg 以上又は DBP 80 mmHg 以上）かつ血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（RA 系阻害薬併用の場合は 4.8 mEq/L 未満）の場合に、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 5 mg への增量が可能とされた。治療期第 II 期（治療期第 I 期終了後～28 又は 52 週時）では、治療期第 I 期終了時の用量で投与が継続された。治療期第 II 期中、降圧効果不十分又は過度の血圧低下等が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、本薬又は併用薬の用量調節が可能とされ、增量については本薬の增量を優先し、5 mg まで投与された場合は降圧薬の追加又は增量、減量については降圧薬が併用されていれば併用薬の減量又は中止を優先し、さらに必要な場合は本薬の減量又は中止を行うこととされた。

観察期開始 4 週以上前から降圧薬が投与されている被験者は、観察期開始以降 CCB 又は RA 系阻害薬のいずれか 1 剤の併用が可能とされ、用法・用量は観察期開始から第 I 期終了時まで一定の用法・用量で投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の本態性高血圧症患者とされた。

- 観察期の最終 2 時点の血圧の平均が、SBP は 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP は 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
- 観察期の最終 2 時点の血圧の差が、SBP は 30 mmHg 以内かつ DBP は 15 mmHg 以内
- 観察期 3 週以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上

本試験に登録された 368 例（本薬単独群 245 例、RA 系阻害薬併用群 64 例、CCB 併用群 59 例、以下同順）全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 18 例（18 例、0 例、0 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 9 例（9 例、0 例、0 例）、有害事象 3 例（3 例、0 例、0 例）であった。治療期第 I 期に 237 例（160 例、37 例、40 例）が本薬 5 mg に增量され、投与終了時には 264 例（183 例、39 例、42 例）が 5 mg を投与されていた。

有効性の主要評価項目は、治療期終了時におけるトラフ時座位 SBP 及び DBP の観察期終了時からの変化量とされた。各群の成績は表 32 及び 33 のとおりであった。

表 32：トラフ時座位 SBP の変化量（mmHg）（FAS、LOCF）

	本薬単独群 245 例	CCB 併用群 59 例	RA 系阻害薬併用群 64 例
ベースライン	155.4±10.02	154.2±9.15	155.2±8.59
12 時時点	139.2±12.13	139.4±12.50	138.4±13.04
12 週時点の変化量	-16.3±11.88	-14.8±11.30	-16.8±11.78
28 時時点	135.8±11.48	137.6±10.09	136.8±12.05
28 週時点の変化量	-19.6±12.33	-16.6±11.78	-18.4±11.31
52 時時点	132.0±11.11	133.9±7.05	131.0±10.13
52 週時点の変化量	-23.7±12.74	-20.5±10.23	-23.0±11.08
平均値±標準偏差			

表 33：トラフ時座位 DBP の変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	本薬単独群 245 例	CCB 併用群 59 例	RA 系阻害薬併用群 64 例
ベースライン	97.5±5.14	97.8±5.11	99.8±5.72
12 時時点	90.4±8.32	89.7±7.79	90.2±8.93
12 週時点の変化量	-7.0±7.19	-8.2±6.32	-9.6±8.53
28 時時点	87.7±7.86	88.4±7.71	88.8±8.21
28 週時点の変化量	-9.8±7.16	-9.4±6.42	-11.0±8.05
52 時時点	84.0±7.96	84.1±7.14	86.1±8.76
52 週時点の変化量	-12.3±7.45	-13.1±6.17	-12.6±6.78

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬単独群 65.3% (160/245 例)、CCB 併用群 78.0% (46/59 例)、RA 系阻害薬併用群 73.4% (47/64 例) であり、主な有害事象は表 34 のとおりであった。

表 34：主な有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬単独群 245 例	CCB 併用群 59 例	RA 系阻害薬併用群 64 例
ウイルス性上気道感染	22.0 (54)	35.6 (21)	40.6 (26)
血中カリウム增加	7.8 (19)	1.7 (1)	9.4 (6)
接触皮膚炎	4.1 (10)	0 (0)	1.6 (1)
頭痛	3.7 (9)	0 (0)	0 (0)
上気道の炎症	3.3 (8)	5.1 (3)	6.3 (4)
気管支炎	3.3 (8)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	3.3 (8)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	2.9 (7)	1.7 (1)	3.1 (2)
下痢	2.9 (7)	1.7 (1)	3.1 (2)
背部痛	2.4 (6)	3.4 (2)	6.3 (4)
インフルエンザ	2.4 (6)	1.7 (1)	6.3 (4)
腎機能障害	2.4 (6)	0 (0)	3.1 (2)
齶歯	2.0 (5)	0 (0)	4.7 (3)
肝機能異常	1.6 (4)	5.1 (3)	0 (0)
高尿酸血症	1.2 (3)	10.2 (6)	0 (0)
関節痛	1.2 (3)	8.5 (5)	1.6 (1)
貧血	1.2 (3)	5.1 (3)	0 (0)
不眠症	1.2 (3)	3.4 (2)	0 (0)
痛風	0.8 (2)	3.4 (2)	0 (0)
咽頭炎	0.8 (2)	0 (0)	3.1 (2)
腹部不快感	0.8 (2)	0 (0)	3.1 (2)
咳嗽	0.8 (2)	0 (0)	3.1 (2)
四肢痛	0.8 (2)	0 (0)	3.1 (2)
歯肉炎	0.4 (1)	5.1 (3)	0 (0)
浮動性めまい	0.4 (1)	1.7 (1)	3.1 (2)
湿疹	0 (0)	5.1 (3)	1.6 (1)
痒疹	0 (0)	3.4 (2)	0 (0)
口内炎	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬単独群 3 例（結腸癌、腰部脊柱管狭窄症、大腸ポリープ）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独群 3 例（血中カリウム增加、浮動性めまい、狭心症）に認められた。

7.3.3 中等度腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CS3150-A-J305 試験、CTD 5.3.5.2-4、実施期間 2016 年 6 月～2017 年 5 月）

中等度腎機能障害を有する高血圧症患者に対する、ARB 又は ACE 阻害薬との併用時の本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 14 施設で実施された（目標被験者数：合計 50 例）。

4 週間の観察期の後の 12 週間が治療期とされ、本薬が 1 日 1 回経口投与された。本薬の用量は 1.25 mg から開始され、治療期 4、6 又は 8 週時のいずれかにおいて、目安として SBP 130 mmHg 以上又は DBP 80 mmHg 以上並びに血清カリウム値が 4.8 mEq/L 未満かつ 2 週前の来院時以降の eGFR が観察期 3 週時と比較して 30% 以上低下していない場合に、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 2.5 mg への增量が可能とされ、治療期 4 週時に 2.5 mg へ增量した被験者のみ、1.25 mg から 2.5 mg への增量と同様の基準で、治療期 8 週時に 5 mg への增量が可能とされた。また、治療期間中の血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上となった場合、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満となり再測定でも同様の範囲内であった場合、及び過度の低血圧症状が認められ治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に減量が可能とされた。

観察期から治療期を通して、ARB 又は ACE 阻害薬のいずれか 1 剤を一定の用法・用量で投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 80 歳以下の高血圧症患者とされた。

- 観察期 3 週時及び観察期終了時の血圧の平均が、SBP は 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP は 80 mmHg 以上 110 mmHg 未満
- 観察期 3 週時及び観察期終了時の血圧の差が、SBP は 30 mmHg 以内かつ DBP は 15 mmHg 以内
- 観察期の血清クレアチニンから計算した eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満

本試験に登録された 58 例全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 3 例であり、中止理由は、有害事象 1 例、治療期 12 週時に来院なし 1 例、血圧コントロール不良 1 例であった。54 例が本薬 2.5 mg に增量され、そのうち 25 例が本薬 5 mg に增量され、投与終了時まで投与が維持された。

有効性について、治療期終了時（治療期 10 及び 12 週時の平均）におけるトラフ時座位 SBP 及び DBP のベースライン（観察期 3 週時及び観察期終了時の平均）からの変化量は表 35 のとおりであった。

表 35：トラフ時座位 SBP 及び DBP の変化量 (mmHg) (FAS、LOCF)

	SBP	DBP
	58 例	
ベースライン	159.4±10.85	91.8±7.31
治療期終了時	141.5±14.11	83.7±9.19
治療期終了時点の変化量	-17.8±11.89	-8.1±6.25

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、60.3% (35/58 例) であり、主な有害事象は、ウイルス性上気道感染 12.1% (7/58 例)、血中カリウム增加 10.3% (6/58 例)、血中クレアチニン増加 5.2% (3/58 例)、血中尿酸増加 5.2% (3/58 例) 及び糸球体濾過率減少 5.2% (3/58 例) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1例（肝機能異常）に認められた。

7.3.4 アルブミン尿を伴う2型糖尿病を有する高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CS3150-A-J306試験、CTD 5.3.5.2-6、実施期間 2016年7月～2017年3月）

アルブミン尿を伴う2型糖尿病を有する高血圧症患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内13施設で実施された（目標被験者数：合計50例）。

4週間の観察期の後の12週間が治療期とされ、本薬が1日1回経口投与された。本薬の用量は1.25mgから開始され、治療期4、6又は8週時のいずれかにおいて、目安としてSBP130mmHg以上又はDBP80mmHg以上並びに血清カリウム値が4.8mEq/L未満かつ2週前の来院時以降のeGFRが観察期3週時と比較して30%以上低下していない場合に、治験責任医師又は治験分担医師の判断により2.5mgへの增量が可能とされ、治療期4週時に2.5mg～増量した被験者のみ、1.25mgから2.5mgへの增量と同様の基準で、治療期8週時に5mgへの增量が可能とされた。また、治療期間中の血清カリウム値が6.0mEq/L以上となった場合、血清カリウム値が5.5mEq/L以上6.0mEq/L未満となり再測定でも同様の範囲内であった場合、及び過度の低血圧症状が認められ治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に減量が可能とされた。

観察期から治療期を通して、ARB又はACE阻害薬のいずれか1剤を一定の用法・用量で投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する20歳以上80歳以下の高血圧症患者とされた。

- 以下のすべてを満たす2型糖尿病患者
 - ✓ 観察期に測定した3回の早朝第一尿のUACRのうち、2回以上が30mg/gCr以上、1000mg/gCr未満
 - ✓ 観察期のeGFRが30mL/min/1.73m²以上
- 観察期3週時及び観察期終了時の血圧の平均が、SBPは140mmHg以上180mmHg未満かつDBPは80mmHg以上110mmHg未満
- 観察期3週時及び観察期終了時の血圧の差が、SBPは30mmHg以内かつDBPは15mmHg以内

本試験に登録された51例全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は4例であり、中止理由は、有害事象2例、同意撤回1例、医師の判断1例であった。44例が本薬2.5mgに増量され、そのうち19例が本薬5mgに増量され、2.5mgから1.25mgに減量した1例を除き投与終了時まで投与が維持された。

有効性について、治療期終了時（治療期10及び12週時の平均）におけるトラフ時座位SBP及びDBPのベースライン（観察期3週時及び観察期終了時の平均）からの変化量は表36のとおりであった。

表36：トラフ時座位SBP及びDBPの変化量（mmHg）（FAS、LOCF）

	SBP	DBP
	51例	
ベースライン	158.7±10.94	89.0±5.88
治療期終了時	145.0±17.52	82.8±7.76
治療期終了時点の変化量	-13.7±13.92	-6.2±5.68

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現割合は、49.0%（25/51例）であり、主な有害事象は、ウイルス性上気道感染19.6%（10/51例）、血中カリウム增加11.8%（6/51例）及び背部痛3.9%（2/51例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は1例（血栓性脳梗塞）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2例（血栓性脳梗塞、全身性皮疹）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、高血圧症の薬物治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本剤は、MRに選択的に結合しアルドステロンのMR活性化を阻害することにより降圧効果を示すMR拮抗薬である。MR拮抗薬は、高血圧治療ガイドライン2014（日本高血圧学会; 2014.）では、低レニン性高血圧症、治療抵抗性高血圧症、心疾患合併高血圧症等に対して有用とされており、アルドステロン又はMRが関与する病態の高血圧症に対して降圧効果が期待でき、高血圧症治療に対する一定のニーズがあると考える。本邦では、MR拮抗薬としてスピロノラクトン及びエプレレノンが承認されているが、スピロノラクトンには強いMR阻害活性による降圧効果がある一方、MR選択性が低いことに起因する性ホルモン受容体を介した副作用が報告されている（Hypertens Res 2013; 36(3): 185-90、J Hypertens 2013; 31(1): 3-15）。エプレレノンは、MR選択性が高く、性ホルモン受容体関連の副作用が軽減された降圧薬であるが、高血圧症の治療においては中等度以上の腎機能障害患者及び微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者への投与は禁忌となっている。本剤は臨床試験においてエプレレノンと同程度の降圧効果が示され、性ホルモン関連事象はほとんど認められなかった。また、中等度腎機能障害又はアルブミン尿を伴う2型糖尿病を有する高血圧症患者を対象とした臨床試験の結果から、当該患者に対しては血清カリウム値を確認しながら本剤を1.25mgから漸増投与することにより、血清カリウム値上昇のリスクを抑え、安全性を確保しながら本剤を投与できることが示された。以上より、本剤は既存のMR拮抗薬の問題点が改善され、既存のMR拮抗薬が投与できない高血圧症患者に対しても新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。高血圧治療ガイドライン2014（日本高血圧学会; 2014.）において、MR拮抗薬は、高血圧症治療の第一選択としては位置付けられていないものの、低レニン性高血圧症に特に効果が期待でき、治療抵抗性高血圧症に対しても有用であるとされている。本剤は、本態性高血圧症患者を対象とした臨床試験においてMR拮抗薬であるエプレレノンに劣らない降圧作用を示している（「7.R.2 有効性及び用法・用量について」の項参照）。また、本剤は、類薬と比較してMRに対する選択性が高く（「3.R.1 高血圧に対する効果について」の項参照）、臨床試験成績でもスピロノラクトンで報告されているような性ホルモン関連有害事象に関する懸念は認められておらず、安全性に大きな問題も認められていない（「7.R.3 安全性について」の項参照）。したがって、本剤は既存のMR拮抗薬であるエプレレノンと同様に高血圧症に対する治療選択肢の一つになると判断できる。提出された臨床試験成績から、効能・効果を「高血圧症」とすることは妥当であると判断する。

なお、本剤の臨床試験では血清カリウム値が5.5mEq/L以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きい傾向にあったが、高血圧症の治療においてエプレレノンの投与が禁忌とされている中等度腎機能障害患者及び微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者を対象とした臨床試験（低用量の本薬1.25mgから投与開始）の成績を踏まえると、血清カリウム値上昇に関する注意喚起、並びに適正な患者選択及び血清カリウム値の十分な頻度の測定に関する規定を設けることで、それらの

患者へ本剤を投与することは可能と判断する（「7.R.2.3 中等度腎機能障害患者への投与について」及び「7.R.2.4 アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者への投与について」の項参照）。

7.R.2 有効性及び用法・用量について

7.R.2.1 開始用量及び最大用量について

申請者は、本剤の開始用量及び最大用量について、以下のように説明した。用量設定試験であるJ203試験において、本薬2.5mg及び5mgについて、治療期終了時のSBP及びDBPのベースラインからの変化量はプラセボ群に対して有意に大きかった。また参考群として設定したエプレレノン50～100mgのSBP及びDBPのベースラインからの変化量は、本薬2.5mg群と5mg群の間の値を示した。安全性について、有害事象の発現割合は、各投与群間で顕著な差は認められず、重症度は軽度又は中等度であった。血清カリウム値が5.5mEq/L以上を示した被験者の割合はプラセボ群1.1%（1/87例）、本薬1.25mg群0%（0/83例）、本薬2.5mg群3.6%（3/84例）、本薬5mg群2.3%（2/88例）、エプレレノン群0%（0/84例）であった。

以上の成績を踏まえ、検証的試験であるJ301試験において、本態性高血圧症患者を対象に、本剤の通常用量と推定した本薬2.5mgを1日1回投与の、エプレレノンの通常用量である50mg1日1回投与に対する降圧効果の非劣性の検証及び安全性の比較、並びに本薬5mgの2.5mgに対する降圧効果の比較を行った。治療期終了時のエプレレノン50mg群と本薬2.5mg群のSBP及びDBPのベースラインからの変化量の群間差の両側95%CIの上限は、いずれも事前に規定した非劣性マージンを下回り、本薬2.5mgのエプレレノン50mgに対する非劣性が示された。また、本薬5mg群では2.5mg群と比較して大きな降圧効果が示された。安全性について、有害事象の発現割合には顕著な投与群間差は認められず、発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。血清カリウム値が5.5mEq/L以上を示した被験者の割合は本薬2.5mg群で4.5%（15/331例）、本薬5mg群で3.0%（10/338例）、エプレレノン50mg群で1.8%（6/332例）であった。

長期投与試験であるJ302試験では、開始用量を本薬2.5mgとし、効果不十分な場合に5mgに增量可能とした。その結果、全例の71.7%（264/368例）が最終的に5mgに增量し、增量例では、增量前と比べて血圧値の低下が認められた。また、增量の有無にかかわらず、長期投与時の安全性に問題は認められなかった。

以上を踏まえ、エプレレノンの高血圧症治療の開始用量及び通常用量である50mgと同程度の降圧効果を示した本薬2.5mgを、開始用量及び通常用量とすることは妥当と考える。また、安全性に問題がなく、2.5mgより優れた降圧効果が期待できる5mgを最大用量とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績より本薬2.5mgの降圧効果は示されており、エプレレノンの高血圧症治療の開始用量及び通常用量の50mgに劣らない降圧効果を示した2.5mgを開始用量及び通常用量とすることは妥当であると判断する。また、J203試験及びJ301試験において、本薬5mgの降圧効果は2.5mgと比較して大きいことが示され、本薬5mg群に特有の有害事象や、発現割合や重症度が顕著に増加する有害事象は認められなかったこと、及びJ302試験では、52週時点で全例の71.7%に5mgが投与されており継続投与可能であったことを踏まえると、本薬5mgを最大用量とすることは可能と判断する。しかしながら、J203試験及びJ301試験のいずれにおいても血清カリウム値が5.5mEq/L以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きかったことから、血清カリウム値の上昇に関する十分な注意喚起及び患者の安全担保に資する血清カリウム値の測定頻度の規

定が必要であると考える。血清カリウム値の測定頻度の規定については引き続き安全性の項で詳細に議論する。

7.R.2.2 低用量（1.25 mg）の投与について

申請者は、本剤の低用量（1.25 mg）の投与を治療選択肢とすることの妥当性について、以下のように説明した。血清カリウム値の上昇及びeGFR低下が懸念される中等度腎機能障害又はアルブミン尿を伴う2型糖尿病を有する高血圧症患者を対象としたJ305試験又はJ306試験では、当該リスクに配慮して、通常用量の半量である本薬1.25 mgから投与を開始し、血清カリウム値、血圧値等を評価しながら慎重に增量を行った。その結果、各試験で良好な降圧効果が認められ、安全性に関する大きな懸念は認められなかった。なお、1.25 mgから増量が行われなかつた被験者数は11例（J305試験4例、J306試験7例、以下同順）であり、増量が行われず12週間の投与を完了した被験者は9例（4例、5例）、1.25 mgで投与を中止した被験者は2例（0例、2例）であった。1.25 mgから増量が行われず12週間の投与を完了した9例のSBP及びDBPの変化量は-34～0 mmHg及び-22～0 mmHgであり、7例（4例、3例）で降圧効果が認められた。また、血清カリウム値が5.5 mEq/L以上を示した被験者は3例（2例、1例）認められたが、中止基準に該当する6.0 mEq/L以上又は2回連続で5.5 mEq/L以上を示した被験者は認められず、血圧及び腎機能がベースラインより大きく低下した被験者も認められなかつた。以上より、中等度腎機能障害患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者に対しては、本薬1.25 mgの投与による降圧効果が期待でき、1.25 mgの投与を継続することによるベネフィットがリスクを上回ることが想定される。ただし、J203試験では、DBPでの降圧効果について本薬1.25 mg群のプラセボ群に対する有意な低下は認められなかつたことを踏まえ、本薬1.25 mg投与後に血清カリウム値上昇が認められ増量できない場合には、1.25 mgを漫然と投与し続けることなく、医師が患者の状態を確認しながら本剤の中止及び他の降圧薬への切替えも考慮することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。J305試験及びJ306試験で1.25 mgから増量が行われず12週間の投与を完了した被験者は9例と少数であり、当該患者における本薬1.25 mgの有効性を厳密に評価することは困難である。エプレレノンは、中等度腎機能障害を有する高血圧症患者及び微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病を有する高血圧症患者は、高カリウム血症発現の懸念から禁忌となっており、本剤の投与によっても高カリウム血症が発現する可能性がある。実際、本薬1.25 mgの投与により血清カリウム値が5.5 mEq/L以上を示した被験者が3例認められたが、一方で、1.25 mgと少量から本薬を投与し、十分な注意のもと血清カリウム値を頻回に確認しながら増量を検討することにより、血清カリウム値が6.0 mEq/L以上又は2回連続で5.5 mEq/L以上を示した被験者は認められず、一定の降圧効果が示唆された。以上より、それら高カリウム血症を発現する可能性がある患者集団に、1.25 mg投与という選択肢を提供する意義はあると考える。中等度腎機能障害患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者に対する用法・用量の詳細及び適切な注意喚起については次項以降で詳細に検討する。

7.R.2.3 中等度腎機能障害患者への投与について

申請者は、中等度腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満）に対する本剤の投与について、以下のように説明した。J305試験は中等度腎機能障害を有する高血圧症患者を対象とし、ACE阻害薬又はARBとの併用下で本薬1.25 mgを開始用量として、血圧値、血清カリウム値、eGFR等に基づき、最大用量である5mgまで増量することが可能とされた（「7.3.3 中等度腎機能障害を有す

る高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験」の項参照）。有効性に関して、座位血圧のベースラインから治療終了時点の変化量は表35のとおりであり、良好な降圧効果が認められた。安全性に関して、有害事象の発現割合は60.3%（35/58例）であり、認められた主な有害事象はウイルス性上気道感染12.1%（7/58例）、血中カリウム増加10.3%（6/58例）、血中クレアチニン増加5.2%（3/58例）、血中尿酸増加5.2%（3/58例）、及び糸球体濾過率減少5.2%（3/58例）であった。重度と判定された有害事象は認められず、中等度と判定された有害事象として頭部不快感、背部痛、肋骨骨折、及び手首関節骨折がそれぞれ1例に発現し、それ以外の有害事象はすべて軽度と判定された。血清カリウム値5.5 mEq/L以上は12.1%（7/58例）に認められ、発現時の本薬の投与量は、1.25 mgが2例、2.5 mgが5例であった。併用していた基礎降圧薬の種類は、ARBが6例、ACE阻害薬が1例であった。本試験で、血清カリウム値が5.5 mEq/L以上を示したすべての被験者の血清カリウム値の上昇は一時的なものであり、減量・中止基準である血清カリウム値が6.0 mEq/L以上又は2回連続で5.5 mEq/L以上を示した被験者は認められず、本薬の減量又は投与中止に至ることなく投与は継続された。以上より、中等度腎機能障害の患者を慎重投与として本薬を低用量の1.25 mgから投与開始し、血清カリウム値をより頻回に測定し、血清カリウム値に応じて適切に本薬の用量を調節又は投与を中止するよう規定することにより、高カリウム血症の発現リスクを低減することが可能であり、また、降圧効果が期待できることから、当該患者を本剤の投与対象とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。MR拮抗薬投与下では、中等度腎機能障害患者は高カリウム血症の発現リスクが特に高いと考えられ、類薬のエプレレノンでは高血圧症治療においては禁忌とされている。J305試験は非盲検非対照試験であり、組み入れられた中等度腎機能障害患者は58例と限られているため慎重に評価する必要があるが、評価時点において、座位血圧値はベースラインと比較して低下しており、本剤の一定の有効性が示唆されていると判断する。しかしながら、J305試験においても本薬投与下で血清カリウム値が5.5 mEq/L以上を示した被験者が12.1%（7/58例）とeGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の患者が除外されたJ301試験の本薬群と比較して高頻度に認められ、通常の開始用量の半量の1.25 mgで投与開始した際にも2例認められたことから、当該患者では本薬を1.25 mgから投与した場合であっても高カリウム血症が高頻度に発現する可能性は否定できず、十分な注意が必要である。J305試験では、本薬を1.25 mgから投与開始し、頻回に血清カリウム値の測定を行うことで、血清カリウム値が6.0 mEq/L以上又は2回連続で5.5 mEq/L以上を示した被験者は認められず、血清カリウム値上昇を助長する可能性があるACE阻害薬又はARBとの併用下にもかかわらず93.1%（54/58例）が2.5 mgに、43.1%が（25/58例）5 mgに增量され、本薬の減量に至ることなく投与継続可能であった。以上より、当該患者を慎重投与として本薬1.25 mgを開始用量とした上で、血清カリウム値の測定を十分な頻度で行い、投与開始から4週間以降を目安に慎重に增量を行うことで投与は可能と判断するが、当該患者に対する本剤投与の妥当性、用法・用量及び用量調節方法、並びに血清カリウム値の測定頻度の規定については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.2.4 アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者への投与について

申請者は、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性について、以下のように説明した。J306試験は、アルブミン尿を伴う2型糖尿病を有する高血圧症患者を対象とし、ACE阻害薬又はARB併用下で、J305試験と同様の用法・用量で本剤が投与された。有効性に関しては、治療期終了時の座位血圧のベースラインからの変化量は表36のとおりであり、良好な降圧効果が認め

られた。安全性に関しては、有害事象の発現割合は 49.0% (25/51 例) であり、主な有害事象（2 例以上に発現した有害事象）は、ウイルス性上気道感染 19.6% (10/51 例)、血中カリウム增加 11.8% (6/51 例)、及び背部痛 3.9% (2/51 例) であった。重度の有害事象は発現せず、中等度の有害事象が 2 例（血栓性脳梗塞、全身性皮疹）に発現した。その他の有害事象はすべて軽度であった。血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は 3.9% (2/51 例) であり、そのうち 1 例は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示したため、本薬 2.5 mg から 1.25 mg に減量することで治療期終了時には基準値まで低下した。以上より、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者に対しては本薬 1.25 mg から投与を開始し、血清カリウム値をより頻回に測定し、血清カリウム値に応じて適切に本薬の用量を調節又は投与を中止するよう規定することにより、高カリウム血症の発現リスクを低減することは可能であり、また、降圧効果が期待できることから、当該患者を本剤の投与対象とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。MR 抗拮抗薬投与下では、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者は高カリウム血症の発現リスクが特に高いと考えられ、類薬のエプレレノンでは高血圧症治療においては禁忌とされている。一方、J306 試験は非盲検非対照試験であり、組み入れられたアルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者は 51 例と限られているため慎重に評価する必要があるが、評価時点において、座位血圧値はベースラインと比較して低下しており、本剤の一定の有効性が示唆されていると判断する。しかしながら、J306 試験においても、本薬投与下で血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者が認められたことから、当該患者では本薬を 1.25 mg から投与した場合であっても本剤投与により高カリウム血症が高頻度に発現する可能性は否定できず、十分な注意が必要である。J306 試験では、本薬を 1.25 mg から投与開始し、頻回に血清カリウム値の測定を行うことで、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者は認められず、86.3% (44/51 例) が本薬 2.5 mg に、37.3% (19/51 例) が本薬 5 mg に増量された。2 回連続で血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者 1 例についても、本薬を減量することで治療が継続でき、良好な降圧効果が認められている。以上より、当該患者を慎重投与として本薬 1.25 mg を開始用量とした上で、血清カリウム値の測定を十分な頻度で行い、投与開始から 4 週間以降を目安に增量を慎重に行うことで投与は可能と判断するが、当該患者に対する本剤投与の妥当性、用法・用量及び用量調節方法、並びに血清カリウム値の測定頻度の規定については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 高カリウム血症について

申請者は本剤投与に伴う高カリウム血症について、以下のように説明した。血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は表 37 のとおりであり、J203 試験及び J301 試験では血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きかったものの、多くは一過性であり無処置で投与をそのまま継続しても数日以内に 5.5 mEq/L 未満に回復した。J301 試験では 5 例（本薬 2.5 mg 群 3 例、本薬 5 mg 群 2 例）が中止基準（血清カリウム値 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上）に該当したがいずれも投与中止後には 5.5 mEq/L 未満に回復した。

表 37：各臨床試験で血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合（安全性解析対象集団）

J203					J301			J302
プラセボ群 87 例	本薬 1.25 mg 群 83 例	本薬 2.5 mg 群 84 例	本薬 5 mg 群 88 例	エプレレノン群 84 例	本薬 2.5 mg 群 331 例	本薬 5 mg 群 338 例	エプレレノン群 332 例	本薬群 368 例
1.1 (1)	0 (0)	3.6 (3)	2.3 (2)	0 (0)	4.5 (15)	3.0 (10)	1.8 (6)	5.4 (20)
% (例数)								

また、高カリウム血症を発現しやすい要因を検討する目的で、J301 及び J302 試験を対象に部分集団解析を行った結果、観察期の血清カリウム値が 4.5 mEq/L 以上の被験者で、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合が大きい傾向が認められた。本剤の作用機序及び類薬での注意喚起を踏まえ、臨床的に重要と考えた血清カリウム値の上限を 5.0 mEq/L とし、添付文書では高カリウム血症の患者又は本剤投与開始時に血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えている患者を禁忌とすることが適切と考える。

機構は、添付文書（案）の用法・用量に関する使用上の注意における「血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えた場合には增量しないこと」との記載について、5.0 mEq/L を超えた場合に減量を考慮する必要はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。J203 試験、J301 試験及び J302 試験において、本薬群で、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上かつ 5.5 mEq/L 未満を示した被験者のうち、その後血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、それぞれ 14.3% (2/14 例)、8.7% (9/104 例) 及び 11.3% (7/62 例) であり、中止基準に該当する血清カリウム値 (6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上、以下同様) を示した被験者の割合は、それぞれ 0% (0/14 例)、1.9% (2/104 例) 及び 1.6% (1/62 例) であった。中等度腎機能障害患者又はアルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした J305 試験又は J306 試験において、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 以上かつ 5.5 mEq/L 未満を示した被験者のうち、その後血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、それぞれ 16.7% (3/18 例) 及び 7.7% (1/13 例) であり、中止基準に該当する血清カリウム値を示した被験者の割合は、それぞれ 0% (0/18 例) 及び 7.7% (1/13 例) であった。以上のように、本剤の投与中に血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えたにもかかわらず本薬の用量を変更しないまま投与を継続することにより、高カリウム血症を発現するリスク、及び中止基準に該当する血清カリウム値を示すリスクは必ずしも高くはなく、また血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者はすべて無症状で、多くは一過性の上昇で投与量を変更せずに血清カリウム値が 5.0 mEq/L 以下に回復した。したがって、血清カリウム値を各患者に応じた時期及び頻度で測定し、用法・用量に関する使用上の注意に規定したとおり、本剤の投与中に血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えた場合は增量せず投与を継続し、その後血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上になった場合は減量又は中止し、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上になった場合は直ちに投与を中止する対応をとることにより、血清カリウム値上昇に関連する患者の安全性の確保は可能と考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験における血清カリウム測定時期や頻度に関する規定、血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上の発現時期を含めた発現状況、並びに J203 試験及び J301 試験では血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きい傾向が認められたことを踏まえ、本剤を投与する際の血清カリウム値の測定頻度や測定時期に関する添付文書（案）の注意喚起について、より適切な測定頻度や測定時期を規定するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。投与開始 1 週後に血清カリウム値の測定が設定された J203 試験において、投与開始 1 週後に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は本薬 2.5 mg 群の 1 例のみであり、当該症例では投与継続中に血清カリウム値は 5.5 mEq/L 未満に減少し、その後再度 5.5 mEq/L 以

上を示すことはなかった。J301 試験及び J302 試験では投与開始 2 週後以降に定期的な血清カリウム値の測定が設定され、J301 試験では投与開始 2 週後に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者が他の測定時点に比べて高い頻度で認められ、中止基準に該当する血清カリウム値を示した被験者も認められた。投与開始 2 週後に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、J203 試験において本薬 2.5 mg で 1.2% (1/84 例)、エプレレノン群で 0% (0/84 例)、J301 試験において本薬 2.5 mg 群で 1.5% (5/331 例)、5 mg 群で 1.2% (4/338 例)、エプレレノン群で 0.3% (1/332 例)、J302 試験で 0.8% (3/368 例) であった。また、投与開始 4 週後にも血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者が認められた。J302 試験において本薬増量後に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は 11 例、そのうち增量 2 週後及び 4 週後に発現した被験者はそれぞれ 1 例及び 3 例であった。J203 試験及び J301 試験では血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きかったものの、上記の結果から、投与開始（又は用量調節）2 週以内に血清カリウム値を確認することによって、より適切に患者の血清カリウム値の上昇の程度と高カリウム血症発現の有無を把握することができ、血清カリウム値の上昇に伴う有害事象を予防することが可能であると考えた。長期投与によって血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合が増加する傾向は認められなかった。しかしながら、投与開始又は增量 2 週後以降に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者もいたことから、重要な基本的注意において、投与開始（又は用量調節）2 週以内に血清カリウム値を測定し、その後も定期的に測定する旨の注意喚起をすることとした。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きかったこと、並びにエプレレノンでは禁忌とされている中等度腎機能障害患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者も本剤の投与対象と判断していることを踏まえ、血清カリウムに関する注意喚起の内容（測定頻度等）はエプレレノンと同程度以上とする必要がある。また、J203 試験、J301 試験及び J302 試験では血清カリウム値 5.1 mEq/L 以上の被験者は除外されていたこと、並びにエプレレノンにおける添付文書の記載を踏まえ、本剤投与開始時に血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超える患者を禁忌とする申請者の説明は妥当であると判断する。

臨床試験においてカリウム値が治療期に 5.0 mEq/L を超えた症例については、その後血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上となった症例も一定の割合で認められたこと、また、高カリウム血症は症状がないことをもって安全であるとは判断できないことから、中止基準に該当するような上昇でなくとも、医療現場での使用に際しては、十分な注意が必要であり、減量（減量の余地がなければ投与中止）も考慮るべきと考える。

本剤を投与する際の血清カリウム値の測定頻度について、本剤の投与開始 1 週後においても、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者が認められたものの、臨床試験で設定された血清カリウム値のモニタリング時期及び頻度により、管理可能な安全性が示されたことから、本剤の投与開始前及び投与開始（又は用量調節）2 週以内に血清カリウム測定を行う規定を設けるとの申請者の説明は妥当である。また、投与開始 4 週後以降についても、本剤の投与中に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者がみられたこと、患者の腎機能の変動等が想定されることから、本剤の投与中は定期的に血清カリウム値の測定を行う必要がある。さらに、7.R.2.3 及び 7.R.2.4 の項における検討から、中等度腎機能障害患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では高カリウム血症の発現リスクがより高まる可能性があること、並びに一般的に腎機能が低下傾向にある高齢者においても高カリウム血症のリスクが

高まると考えられることから、これらの患者ではより頻回に血清カリウム値の測定を行うよう注意喚起するとの申請者の説明も妥当である。

以上を踏まえ、添付文書における高カリウム血症に関する注意喚起は適切に修正する必要があると考えるが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3.2 ACE 阻害薬及びARBとの併用について

機構は、本剤の臨床試験におけるACE阻害薬又はARBいずれかの薬剤の併用の有無別の有害事象の発現状況を比較した上で、本剤とACE阻害薬又はARBとの併用時の注意喚起が適切であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤とACE阻害薬又はARBが併用投与された臨床試験のうち、併用の有無別の有害事象の発現状況を同一試験内で評価可能な試験（J302試験）における、ACE阻害薬又はARBいずれかの併用有無別の有害事象の発現状況は表38のとおりであった。ACE阻害薬又はARBの併用の有無別で血清カリウム値5.5mEq/L以上を含む有害事象発現状況に明らかな違いは認められなかつたことから、併用時の血清カリウム値の測定頻度は非併用時と同じ規定とすることが適切と考える。ただし、一般的にACE阻害薬又はARBには高カリウム血症の発現リスクがあるとされているため、血清カリウム値が上昇する可能性がある旨の注意喚起が必要と考え、添付文書（案）では「併用注意」の項にACE阻害薬又はARB等を記載し、注意喚起を行うこととした。

表38：ACE阻害薬又はARBいずれかの併用有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	治験薬投与12週時まで		治験薬投与12週時以降 52週時まで	
	非併用被験者 304例	併用被験者 64例	非併用被験者 283例	併用被験者 85例
有害事象 すべての有害事象	38.8 (118)	46.9 (30)	49.5 (140)	63.5 (54)
血清カリウム値 5.5mEq/L以上	3.0 (9)	4.7 (3)	2.8 (8)	1.2 (1)
6.0mEq/L以上又は2回連続で5.5mEq/L以上	0.7 (2)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)
% (例数)				

機構は、以下のように考える。J302試験において、本剤とACE阻害薬又はARBとの併用の有無による安全性を比較するには、症例数等からの限界があり、慎重に評価する必要があるが、少なくとも併用の有無別で有害事象の発現割合に顕著な差はなく、併用時に特有の有害事象の発現は認められなかった。血清カリウム値に関しても、ACE阻害薬又はARBとの併用の有無別で、血清カリウム値が5.5mEq/L以上を示した被験者の割合に明らかな違いは認められなかった。一方、本剤の作用機序を踏まえると、RA系を抑制するACE阻害薬又はARBと本薬との併用により高カリウム血症の発現リスクが増加する懸念があるため、当該リスクを添付文書において注意喚起するとの申請者の説明は妥当と考えるが、併用に関する注意喚起については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 カリウム製剤の併用について

機構は、類薬のエプレレノンでは高血圧症の治療においてカリウム製剤の併用は禁忌であること、J203試験及びJ301試験ではエプレレノン群と比較して本薬群で血清カリウム値5.5mEq/L以上を示した被験

者の割合が大きかったことから、本剤においてもカリウム製剤の併用を禁忌とすることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。カリウム製剤は、主に低カリウム血症とそれに伴って発現する症状の改善を目的として用いられる。類薬のエプレレノンでの注意喚起の内容並びに J203 試験及び J301 試験の結果を踏まえると、カリウム製剤を投与中の患者は、本剤の投与を禁忌とすることが適切であると考える。一方、PA 等のミネラルコルチコイド過剰状態の患者では、その病態から低カリウム血症を併存している割合が高く、高血圧症を伴う PA 患者に対しては、カリウム製剤の投与後に MR 抗拮抗薬を追加投与する場合がある。PA 患者を対象に、本薬を 2.5 mg から投与開始し、5 mg まで 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で行った非盲検試験（J307 試験）では、カリウム製剤との併用を可能としており、本薬が投与された 44 例のうち 5 例で併用されたが、カリウム製剤の投与量を調節しながら本薬と併用することで血清カリウム値 5.0 mEq/L を超える被験者は認められなかった。以上より、カリウム製剤を投与中の患者は本剤の投与を禁忌とした上で、PA 患者及び、本剤の投与例はないものの PA と同様に高血圧治療ガイドライン 2014（日本高血圧学会; 2014.）で挙げられている高血圧症と低カリウム血症を伴うミネラルコルチコイド過剰状態の患者に限り、本剤とカリウム製剤との併用を可能とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。類薬のエプレレノンでは、高カリウム血症を発現するおそれを考慮して、高血圧症の治療においては患者背景によらずカリウム製剤が併用禁忌とされている。J203 試験及び J301 試験では血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きかった。J307 試験で本薬とカリウム製剤を併用したのは 5 例と少数であり、この結果のみをもってカリウム製剤が安全に併用できるとは判断できないこと、及び本薬の作用機序から、患者の安全を担保するためにカリウム製剤の併用は類薬のエプレレノンと同様に禁忌とすることが妥当であると考えるが、カリウム製剤の併用に関する注意喚起については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.3.4 腎機能低下リスクについて

機構は、本剤により腎機能障害が生じる可能性、及び当該リスクに関する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。J203 試験及び J301 試験において、本薬 5 mg 群での eGFR のベースラインからの変化量の平均は、投与開始 12 週後で -6.36 mL/min/1.73 m² 及び -5.55 mL/min/1.73 m² であり、ベースライン値より低下していたが、プラセボ群及びエプレレノン群では明らかな変化はなかった。本薬群の eGFR 値は投与開始 4 週以降においては、ベースライン値よりも低値ではあるものの概ね一定の値で推移し、本薬の投与終了後には概ねベースラインの値に戻っていたことから、この変化は可逆的であると考える。J302 試験においても、治療期 12 週から 52 週まで、ベースライン値よりも低値であるものの概ね一定の値で推移した。腎機能低下又は腎機能低下に関連する有害事象を発現した被験者は少なく、腎機能低下を発現しやすい要因の考察には限界があるものの、各試験で腎機能低下又は腎機能低下に関連する有害事象を発現した被験者の背景因子（年齢、性別、体重、合併症、併用薬、観察期 eGFR 等）には、各試験の被験者全体の背景因子と大きく異なる特徴は認められなかった。また、腎機能低下に関連する有害事象は、いずれの事象も重症度は軽度であり、処置を要さず、転帰は回復又は軽快であった。以上より、本剤投与による腎機能低下のリスクに関して、添付文書（案）の「その他の副作用」に腎機能障害等を記載していることの他に、さらなる注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本剤投与によるeGFR低下の程度がプラセボ及びエプレレノンと比較して大きい傾向が示されていることから、本剤投与により腎機能低下が生じる可能性はある、注意する必要がある。腎機能低下に伴い高カリウム血症が発現する可能性があること、及び臨床試験成績から血清カリウム値が5.5 mEq/L以上を示した被験者の割合がエプレレノン群と比較して本薬群で大きい傾向が認められたことを踏まえると、本剤投与中は電解質と密接に関連した腎機能について経過観察することは重要であるが、頻回に血清カリウム値の測定を行うよう注意喚起する（「7.R.3.1 高カリウム血症について」の項参照）ことにより、高カリウム血症に関するリスクは管理可能と考える。以上を踏まえると、腎機能に応じた適切な対応（「7.R.2.3 中等度腎機能障害患者への投与について」の項参照）が行われるのであれば、腎機能低下のリスクに関してさらなる注意喚起は不要とした申請者の方針は妥当と判断する。一方で、腎機能障害の発現時には重大な転帰に至るおそれがあり、製造販売後は、腎機能や腎疾患に関する背景についても、本申請にあたって実施された臨床試験の対象よりも多様な患者における使用が想定されることから、本剤の腎機能低下リスクについては、引き続き製造販売後に情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5 低血圧・過度の降圧について

機構は、臨床試験成績を踏まえ、本剤による低血圧・過度の降圧に関する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。低血圧関連の有害事象（血圧低下、低血圧、又は起立性低血圧）の発現割合は、J302 試験では起立性低血圧が0.3%（1/368例）、J305 試験では1.7%（1/58例）であり、重症度はいずれも軽度で、無処置で消失した。J203 試験及びJ301 試験では、低血圧の発現は認められなかった。低血圧関連症状（頸原性回転性めまい、体位性めまい、中枢神経系に起因する回転性めまい、浮動性めまい又は労作性めまい）の発現割合は、J203 試験では、プラセボ群で1.1%（1/87例）、本薬1.25 mg 群で0%（0/83例）、本薬2.5 mg 群で2.4%（2/84例）、本薬5 mg 群で2.3%（2/88例）であり、プラセボ群と比較して本薬群での発現割合は同程度であった。J301 試験では、本薬2.5 mg 群で0.6%（2/331例）、本薬5 mg 群で0.6%（2/338例）、エプレレノン群で0%（0/332例）であり、本薬の低血圧関連症状発現に関して用量依存性は認められなかった。J302 試験での低血圧関連症状発現割合は1.9%（7/368例）であり、長期投与によって低血圧関連症状の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。J305 試験での発現割合は3.4%（2/58例）であり、J306 試験では2.0%（1/51例）であった。臨床試験で発現した低血圧関連症状のうち、1件が中等度であったが本薬の中止後に消失した。それ以外はすべて軽度であり無処置又は治療薬の投与によっていずれも消失した。低血圧関連有害事象を発現した被験者が少数であるため、被験者背景の特徴に関する考察には限界があるものの、特定の集団で発現が多い傾向は認められなかった。以上のように、発現した低血圧及び低血圧関連症状の重症度はほとんどが軽度であり、低血圧及び過度の降圧に関する安全性に大きな懸念はなく、高齢者での過度の降圧に関する一般的な注意喚起以外の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験で認められた本剤の低血圧及び低血圧関連有害事象の発現頻度は、プラセボ群やエプレレノン群と比較して明らかに多い傾向は示されず、また、長期使用や特定の患者集団で特に過度の血圧低下リスクが増すことは示唆されていないことから、一般的な降圧薬と同様に高齢者に対する過度の降圧への注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当と考える。一方で、本剤の作

用機序から過度の降圧が生じる可能性は否定できず、製造販売後は本申請にあたって実施された臨床試験の対象よりも多様な患者における使用が想定されることから、本剤の血圧低下リスクについては、引き続き製造販売後に広く情報収集する必要があると考える。

7.R.3.6 性ホルモン関連有害事象について

申請者は、性ホルモン関連有害事象について、以下のように説明した。性ホルモン関連有害事象²⁾は、J301 試験において、本薬 2.5 mg 群で良性前立腺肥大症が 0.3% (1/331 例)、J302 試験において、月経困難症が 0.3% (1/368 例)、前立腺炎が 0.3% (1/368 例)、腺筋症が 0.3% (1/368 例)、J305 試験において、前立腺炎が 1.7% (1/58 例)、J307 試験において月経過多が 2.3% (1/44 例)、性器出血が 2.3% (1/44 例) 発現した。その他の試験では、性ホルモン関連有害事象は認められなかった。これら 7 例の有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象は、J301 試験で認められた良性前立腺肥大症と J307 試験で認められた月経過多で、いずれの事象も重症度は軽度で治験薬の投与は継続されたが、治療薬の投与又は無処置で症状は消失した。以上より、本剤の投与では、性ホルモン関連有害事象の発現に関する懸念はほぼないと考えられ、性ホルモン関連有害事象に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。本邦において承認されている MR 拮抗薬であるスピロノラクトンでは、男性における女性化乳房等の性ホルモン関連有害事象の発現が報告されている。本剤とスピロノラクトンを直接比較した臨床試験成績はなく、解釈は慎重に行う必要があるが、以下の点を考慮すると、添付文書に特別な注意喚起を記載しないとの申請者の説明は妥当と判断する。

- ・ 現時点では、臨床試験成績から、本剤投与により性ホルモン関連有害事象の発現が懸念される傾向は示されていないこと
- ・ スピロノラクトンと比較して本剤の MR に対する選択性が高いことが示されている（「3.R.1 高血圧に対する効果について」の項参照）こと
- ・ 本剤と同様、スピロノラクトンよりも MR に対する選択性が高いとされているエプレレノンにおいても、性ホルモン関連の副作用が少ないことが示されていること（高血圧治療ガイドライン 2014（日本高血圧学会; 2014.））

7.R.3.7 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、臨床試験成績を踏まえ、肝機能障害患者への本剤投与に関する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝機能別（観察期の AST が 40 U/L 以上又は 40 U/L 未満、ALT が 45 U/L 以上又は 45 U/L 未満）の有害事象の発現状況を検討した。本薬投与群のうち、AST 40 U/L 以上の患者の割合及び ALT が 45 U/L 以上の患者の割合は、J203 試験では 5.1% (13/255 例) 及び 9.0% (23/255 例)、J301 試験では 7.0% (47/669 例) 及び 11.1% (74/669 例)、J302 試験では 7.6% (28/368 例) 及び 11.1% (41/368 例) であった。全有害事象の発現割合、肝機能関連の有害事象の発現割合及び血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合を肝機能別で比較した結果、肝機能別の部分集団の症例数に大きな偏りがあるため考察は限定的であるものの、肝機能による明らかな違いは認められなかった。以

²⁾ MedDRA SOC 「生殖系および乳房障害」

上より、肝機能障害患者において、特に本剤投与時のリスクが高まる可能性は低いと考える。ただし、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、本剤は肝代謝型の薬剤であることから重度の肝機能障害患者において本剤の血中濃度が上昇する可能性が否定できないため、重度の肝機能障害のある患者を慎重投与とし、注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。中等度までの肝機能障害患者においては本剤の曝露量に及ぼす明らかな影響は認められておらず（「6.R.1 肝機能障害患者への投与について」の項参照）、臨床試験においても、肝機能障害による有害事象の発現割合の増加を示唆する成績は得られていない。しかしながら、臨床試験では重度の肝機能障害患者は組み入れられていないこと、及び本剤は肝代謝型の薬剤であることから、重度の肝機能障害患者については慎重投与として注意喚起を行うとの申請者の説明は妥当と判断する。重度の肝機能障害患者に本剤を投与した際の副作用発現状況については、引き続き製造販売後に情報収集する必要がある。

7.R.3.8 高齢者への本薬の投与について

機構は、臨床試験成績を踏まえ、高齢者での本剤の有効性及び安全性、並びに高齢者において本薬を低用量の 1.25 mg から投与開始する必要性について検討するよう求めた。

申請者は、高齢者に対する本薬投与について、以下のように説明した。J203 試験及び J301 試験において、高齢者（65 歳以上）で、非高齢者（65 歳未満）と比較して本薬群における有害事象発現割合（低血圧及び腎機能障害発現割合を含む）に年齢による違いは認められず、75 歳以上の高齢者でも、安全性上の明らかな懸念は認められなかった。血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、J203 試験では、65 歳未満で 1.6% (3/189 例)、65 歳以上で 3.0% (2/66 例)、75 歳以上で 0% (0/7 例)、J301 試験では、本薬 2.5 mg 群では 65 歳未満で 4.1% (11/270 例)、65 歳以上で 6.6% (4/61 例)、75 歳以上で 42.9% (3/7 例) であり、本薬 5 mg 群では 65 歳未満で 2.8% (8/283 例)、65 歳以上で 3.6% (2/55 例)、75 歳以上で 0.0% (0/10 例)、J302 試験では、65 歳未満で 5.2% (15/290 例)、65 歳以上で 6.4% (5/78 例)、75 歳以上で 0% (0/6 例) であった。J301 試験の本薬 2.5 mg 群において、75 歳以上で血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合が大きかったものの、J301 試験の本薬 5 mg 群、J203 試験及び J302 試験の 75 歳以上の患者では血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は認められず、被験者が少ないとによる偶発的な結果と考えられた。以上より、本剤群での高カリウム血症の発現に関して、年齢による明らかな違いはないと考える。J305 試験では、血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合が、65 歳未満と比較して 65 歳以上及び 75 歳以上で大きい傾向が認められたが、中等度腎機能障害患者に対しては、年齢にかかわらず本薬を低用量の 1.25 mg から投与を開始することを添付文書（案）で規定しており、試験では同様の規定で高齢者も含め安全性に大きな問題は認められなかった。さらに、高齢者を慎重投与とし、中等度腎機能障害の有無に限らず、高齢者への注意喚起をしていることから、高齢者において一律に本薬を低用量の 1.25 mg から投与開始する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた高齢者、特に 75 歳以上の高齢者は限られており、高齢者及び非高齢者における安全性の厳密な比較は困難であるが、臨床試験成績からは、非高齢者に比べて高齢者で明らかに本剤によるリスクが増大する傾向は示唆されていないことから、高齢者であることを理由に本薬を低用量の 1.25 mg から投与開始する必要まではないと考える。また、高齢者では、一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症が発現しやすいと考えられること、

及び過度の降圧は望ましくないとされていること（高血圧治療ガイドライン 2014（日本高血圧学会；2014.））を踏まえると、慎重投与とするとの申請者の説明は妥当と判断する。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査の計画について、以下のように説明した。高カリウム血症（腎機能障害患者での安全性、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者での安全性、カリウム製剤併用時の安全性の検討を含む）の発現状況の確認を目的とした製造販売後データベース調査を実施する。なお、低血圧関連事象及び腎機能障害の発現については、通常の安全性監視活動で発現状況を確認する。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績及び 7.R.3 項の検討等を踏まえると、高カリウム血症、低血圧関連事象、腎機能障害の発現、腎機能障害患者での安全性、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者での安全性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要がある。これらの製造販売後における検討事項の適切性及び情報収集の方法については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-3、CTD 5.3.5.2-4、CTD 5.3.5.2-6) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高血圧症に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、本薬では特に高カリウム血症の発現には注意が必要と考えるが、提出された試験成績からは、適切に患者を選択し血液検査を実施すれば、ある程度管理可能であり、認められたベネフィットを踏まえると許容可能と考える。本品目は、高血圧症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 11 月 8 日

申請品目

[販売名]	ミネプロ錠 1.25 mg、同錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一般名]	エサキセレノン
[申請者]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 2 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した「7.R.1 臨床的位置付け及び効能・効果について」、「7.R.2 有効性及び用法・用量について」、「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、1.1 項で議論する高カリウム血症に関連する事項以外は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 高カリウム血症について

本剤投与中の血清カリウム高値について、臨床試験の中止基準に該当していない場合であっても、減量（減量の余地がなければ投与中止）を考慮するべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、血清カリウム値の検査頻度について、中等度腎機能障害患者、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、ACE 阻害薬や ARB を併用している患者等、高カリウム血症の発現リスクが高い患者ではより頻回な検査を規定する必要があるとの機構の判断は妥当であるが、「より頻回な」をさらに具体的に記載する必要があるのではないかとの意見が出された一方、患者の状態に応じて柔軟な対応が可能となるよう、検査頻度は目安を示す程度でもよいのではないかとの意見が出された。これらの意見も踏まえた議論がなされ、J203 試験、J301 試験、J302 試験、J305 試験、J306 試験等で実施された血清カリウム値の検査頻度、類薬における注意喚起の内容等を踏まえ、最終的には以下のとおり注意喚起することが現時点では妥当であり、検査頻度及びより注意喚起が必要な患者集団は、製造販売後調査の結果等を踏まえて、適宜見直すことが適切であるとの結論に至った。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤の投与中に血清カリウム値が 5.0 mEq/L を超えた場合には減量を考慮し、5.5 mEq/L 以上の場合には減量ないし中止し、6.0 mEq/L 以上の場合には直ちに中止すること。

2. 中等度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73m²以上 60 mL/min/1.73m²未満）のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25 mg を 1 日 1 回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から 4 週間以降を目安に 2.5 mg を 1 日 1 回投与へ增量する。効果不十分な場合は、5 mg まで增量することができる。

[重要な基本的注意]

1. 高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後（又は用量調節後）2 週以内及び約 1 カ月時点に測定し、その後も定期的に測定すること。特に、中等度の腎機能障害のある患者、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、より頻回に測定すること。

(以降省略)

また、カリウム製剤の併用は類薬のエプレレノンと同様に禁忌とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、医療情報データベースを用いた医薬品安全性監視活動については、実施可能性等を考慮し、最適な手法を引き続き検討する。

表 39：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・高カリウム血症 ・低血圧関連事象	・腎機能障害	・腎機能障害患者での安全性 ・アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者での安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 40：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動

及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（高カリウム血症）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（ミネプロ 適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ミネプロを服用される患者さんへ）の作成と提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

高血圧症

[用法・用量]

通常、成人にはエサキセレノンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mgまで增量することができる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	—	頂端膜側から基底膜側
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring	24 時間自由行動下血圧測定
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AR	Androgen receptor	アンドロゲン受容体
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ARC	Active renin concentration	活性レニン濃度
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _∞	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時間までの AUC
AUC _{ss}	—	定常状態の AUC
AUC _t	—	投与 0 時間後から最終サンプリング時間までの AUC
AUC ₀₋₂₄	—	投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用率
B→A	—	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CCB	Calcium channel blocker	カルシウムチャネル遮断薬
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CL	—	全身クリアランス
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRE	Creatinine	クレアチニン
C _{trough}	Trough concentration of analyte in plasma	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DN	Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GR	Glucocorticoid receptor	糖質コルチコイド受容体

γ -GTP	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
3 H-アルドステロン	—	D-[1,2,6,7- 3 H(N)]-アルドステロン
hERG	Human ether- α -go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH M7 ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成27年11月10日付け薬生審査発1110第3号)
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ka	—	吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LOCF	Last observation carried forward	—
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MR	Mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Na ⁺ /K ⁺	Sodium ion/potassium ion	ナトリウムイオン/カリウムイオン
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントransporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントransporter
PA	Primary aldosteronism	原発性アルドステロン症
PAC	Plasma aldosterone concentration	血漿中アルドステロン濃度
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PE	—	ポリエチレン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	—	ポリプロピレン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体

PRA	Plasma renin activity	血漿レニン活性
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RA	Renin angiotensin	レニン-アンジオテンシン
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
T _{1/2}	Half-life	半減期
T-BIL	Total bilirubin	総ビリルビン
TG	Triglyceride	トリグリセリド
T _{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間
UACR	Urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン・クリアチニン比
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	ウリジン2リン酸- α -グルクロン酸
UGT	Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase	グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _c	—	中心コンパートメントの分布容積
V _{ss}	—	定常状態の分布容積
含量違いガイドライン	—	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成24年2月29日付け 薬食審査発0229第10号) 別紙2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
処方変更 BE ガイドライン	—	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成24年2月29日付け 薬食審査発0229第10号) 別紙3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン
本剤	—	ミネプロ錠
本薬	—	エサキセレノン