ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.5　臨床に関する概括評価

第一三共株式会社

目次

1. 製品開発の根拠 9
1.1 開発の背景 9
1.1.1 高血圧症治療の現状と問題点 9
1.1.2 高血圧症治療における Mineralocorticoid Receptor 拮抗薬の位置づけとアンメットメディカルニーズ 10
1.2 臨床試験計画 11
1.2.1 申請する効能及び効果 11
1.2.2 開発計画と各試験の目的 11
1.2.2.1 本申請における臨床データパッケージ（一覧表） 11
1.2.2.2 臨床開発計画 13
1.2.2.3 海外臨床試験の利用計画 14
1.2.2.4 進行中及び計画中の臨床試験 14
1.2.3 試験デザイン及び評価方法の妥当性 15
2. 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.1 製剤の概観 16
2.2 生物学的利用率 16
2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響 16
3. 臨床薬理に関する概括評価 18
3.1 薬物動態 18
3.1.1 薬物動態プロファイル 18
3.1.2 薬物動態に及ぼす内因性要因 19
3.1.2.1 体重 19
3.1.2.2 年齢 19
3.1.2.3 性別 19
3.1.2.4 人種 19
3.1.2.5 腎機能 19
3.1.2.6 肝機能 20
3.1.3 薬物相互作用 20
3.1.3.1 CS-3150 が併用薬の薬物動態に与える影響 20
3.1.3.2 併用薬が CS-3150 の薬物動態に与える影響 21
3.2 薬力学 22
3.2.1 QTc 間隔に及ぼす影響 22
3.2.2 患者における薬力学 22
3.3 曝露－応答解析 23
4. 有効性の概括評価 24

4.1　有効性評価の概観 24
4.1.1　有効性評価対象試験 24
4.1.2　対象被験者集団の選択 25
4.1.3　試験デザイン 26
4.1.3.1　試験デザイン 26
4.1.3.2　用法・用量の設定 29
4.1.4　有効性評価項目 30
4.1.5　解析対象集団 31
4.1.6　統計解析方法 31
4.2　試験対象集団の特性 32
4.3　有効性の成績 34
4.3.1　降圧効果 34
4.3.1.1　本態性高血圧症患者を対象とした試験 34
4.3.1.2　長期投与試験 38
4.3.2　血圧日内変動に及ぼす影響 41
4.3.2.1　収縮期及び拡張期血圧の 24 時間推移 41
4.3.2.2　収縮期及び拡張期血圧、脈拍数の平均値（早朝、昼間、夜間） 44
4.3.2.3　血圧日内変動の改善効果 44
4.3.3　部分集団における結果 45
4.3.3.1　特別な患者集団 45
4.3.3.2　内因性要因の検討 47
4.3.3.3　外因性要因の検討 47
4.3.3.4　血圧日内変動 48
4.3.4　臓器保護マーカーの改善効果 48
4.4　観察された効果の臨床的意義 48
4.5　有効性の観点からの推奨用法・用量 49
4.5.1　本態性高血圧に対する推奨用量 49
4.5.2　特別な患者集団での用量 50
4.5.2.1　III 度の高血圧症患者 50
4.5.2.2　中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 50
4.5.2.3　アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者 51
4.5.2.4　原発性アルドステロン症（PA）患者 51
4.5.2.5　高齢患者 51
4.5.2.6　その他の特別な患者集団 52
4.5.3　用法について 52
4.5.3.1　1 日の投与回数 52
4.5.3.2　食事の影響 52

5.　安全性の概括評価 **53**
5.1　安全性評価の概観 53
5.1.1　安全性評価対象試験 53
5.1.2　安全性の評価方法 56
5.2　非臨床の毒性学的情報 56
5.3　安全性評価被験者集団の特徴及び曝露の程度 56
5.4　比較的よくみられる有害事象 58
5.5　死亡、他の重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象 63
5.5.1　死亡 63
5.5.2　その他の重篤な有害事象 63
5.5.3　中止に至った有害事象 63
5.6　血清カリウム値の評価 65
5.7　特別な患者集団での安全性評価 70
5.7.1　高齢者 70
5.7.2　低体重者 71
5.7.3　腎機能障害を有する患者 71
5.7.4　2 型糖尿病を合併する患者 74
5.7.4.1　2 型糖尿病（アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を除く） 74
5.7.4.2　アルブミン尿を有する 2 型糖尿病 75
5.7.5　他の降圧薬又はカリウム製剤を併用している患者 78
5.7.5.1　他の降圧薬を併用している患者 78
5.7.5.2　カリウム製剤を併用している患者 79
5.7.6　妊婦、産婦、及び授乳婦 79
5.7.7　小児 79
5.8　その他の安全性に関する情報 79
5.8.1　薬物相互作用 79
5.8.2　過量投与 79
5.8.3　薬物乱用 80
5.8.4　離脱症状及び反跳現象 80
5.9　安全性の観点からの推奨用法・用量 80
5.9.1　通常の推奨用法・用量 80
5.9.2　腎機能障害合併患者又はアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者での推奨用法・用量 81
6.　ベネフィットとリスクに関する結論 **83**
6.1　治療の背景 83
6.1.1　疾患又は症状 83
6.1.2　現行の治療 83

6.2　ベネフィット 84
6.3　リスク 86
6.4　ベネフィット・リスク評価 88
6.5　補遺 89
7.　参考文献 90

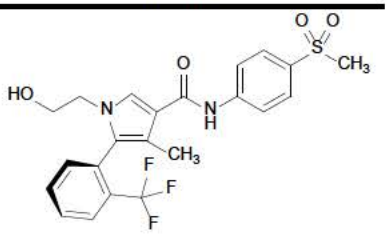
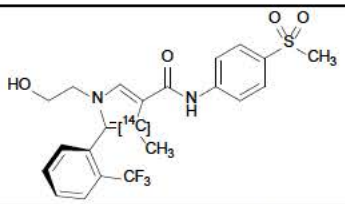
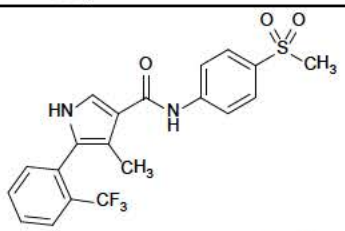
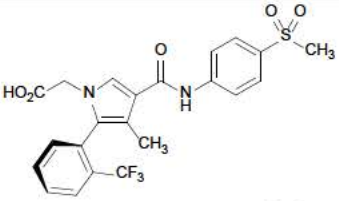
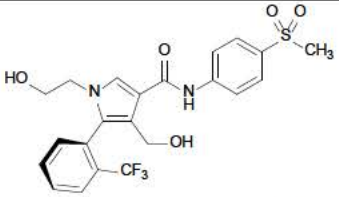
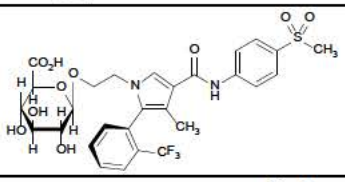
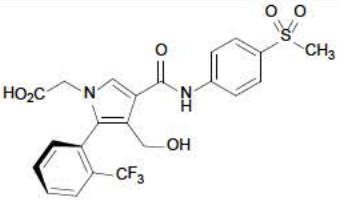
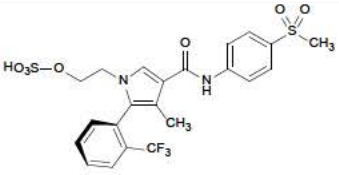
略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
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
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to time 24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	—
BMI	body mass index	体格指数
CCB	calcium channel blocker	カルシウムチャネル拮抗薬
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Ctrough	trough plasma concentration	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
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DN	diabetic nephropathy	—
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
eGFRcreat	estimated glomerular filtration rate creatinine	血清クレアチニンより算出した推定糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JSH 2014	The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension	高血圧治療ガイドライン 2014
K	potassium	カリウム
LOCF	last observation carried forward	—
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MR	mineralocorticoid receptor	鉱質コルチコイド受容体
Na	sodium	ナトリウム
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PA	primary aldosteronism	原発性アルドステロン症
PAC	plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白

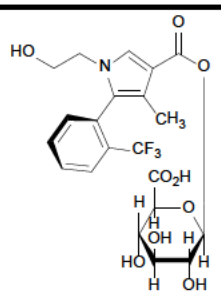
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia 式で補正された QT 間隔
RA	renin-angiotensin	レニンーアンジオテンシン
RI	renal impairment	腎機能障害
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TQT	thorough QT	—
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン・クレアチニン比
UDP	uridine 5′-diphosphate	ウリジン 5′-ニリン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積

－：該当する表記なし

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS-3150 （エサキセレノン）	(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide	
^{14}C-CS-3150	(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-[4-^{14}C]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide	
R-413942 （M1、代謝物）	*N*-[4-(Methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide	
A200-7709 （M2、代謝物）	((2*P*)-4-{[4-(Methanesulfonyl)phenyl]carbamoyl}-3-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-1-yl)acetic acid	
A200-5386 （M3、代謝物）	(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-4-(hydroxymethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide	
A200-4164 （M4、代謝物）	2-[(2*P*)-(4-{[4-(Methanesulfonyl)phenyl]carbamoyl}-3-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-1-yl)]ethyl β-D-glucopyranosiduronic acid	
A200-7449 （M5、代謝物）	((2*P*)-3-(Hydroxymethyl)-4-{[4-(methanesulfonyl)phenyl]carbamoyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-1-yl)acetic acid	
A201-3079 （M6、代謝物）	2-((2*P*)-4-{[4-(Methanesulfonyl)phenyl]carbamoyl}-3-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl hydrogen sulfate	

化合物一覧（続き）

一般名	化学名	構造式
A214-4026 （M11、代謝物）	1-*O*-({(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}carbonyl)- β-D-glucopyranuronic acid	

1. 製品開発の根拠

1.1 開発の背景

1.1.1 高血圧症治療の現状と問題点

高血圧症は心血管病（脳卒中及び心疾患）の主要なリスク因子であり、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）又は末期腎障害の発症リスクを上昇させるといわれている。また、高血圧以外の確立した心血管病リスク因子である喫煙、糖尿病、脂質異常症、CKD などを合併していると、心血管病のリスクがさらに上昇することが報告されている。高血圧治療ガイドライン 2014（The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension: JSH 2014）では、日本人の高血圧の要因として、食塩摂取量が多いこと、肥満とメタボリックシンドロームの増加が挙げられている[1]。

高血圧の有病者数は NIPPON DATA 2010 では約 4300 万人と試算されており、今後の人口の高齢化に伴い、本邦の高血圧有病者数はさらに増加することが予想されている[2]。2015 年国民健康・栄養調査によると、20 歳以上の日本人男性の 56.9%、女性の 40.1%が高血圧症と診断され、高血圧有病者のうち降圧薬服用者の割合は、60 歳代、70 歳以上ではそれぞれ 53.2%、74.6%となっている[3]。さらに降圧薬服用者のうち血圧が降圧目標である 140/90 mmHg 未満に管理されている人の割合は、2010 年時点では男性で約 30%、女性で約 40%に留まっている[2,4]。

高血圧症治療の目的は、高血圧の持続による心血管病の発症、進展、再発を抑制し、心血管病による死亡を減少させることである。本態性高血圧の発症、進展には複数の遺伝因子と環境因子が関係していることから、高血圧症の治療は、最初に環境因子の多くの部分を占める生活習慣の改善により、高血圧の予防及び降圧を図ることとされている。しかし、生活習慣の改善だけで降圧目標を達成できる患者は少ないため、多くの患者で薬物治療が必要となる。降圧薬治療時の心血管病の発症予防効果は、降圧薬の種類ではなく、降圧度の大きさに比例することが報告されているため、最も降圧効果が高く、合併する種々の病態に適した降圧薬を選択することが推奨されている[5,6]。JSH 2014 では心血管病抑制効果が証明されているカルシウムチャネル拮抗薬（calcium channel blocker: CCB）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker: ARB）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme: ACE）阻害薬、サイアザイド系利尿薬、β 遮断薬の 5 種類が主要降圧薬とされ、積極的な適応や禁忌もしくは慎重投与となる病態や合併症の有無に応じて適切な降圧薬を選択して治療することが推奨されている。積極的適応がない場合の高血圧に対しては、CCB、ARB、ACE 阻害薬、及びサイアザイド系利尿薬の中から最初に投与すべき降圧薬を選択するが、降圧薬 1 剤で降圧目標を達成することは多くの場合困難なため、異なる作用機序を持つ降圧薬の併用が推奨されている。さらに作用機序が異なる 3 剤の降圧薬を用いても降圧目標に到達しない治療抵抗性高血圧患者又はコントロール不良高血圧患者も一定数存在し、要因を考慮した適切な対策をとることが重要とされている。

脳血管障害、心疾患（冠動脈疾患、心不全、心肥大）、腎疾患、血管疾患等の臓器障害を合併する高血圧、糖尿病や脂質異常症を合併する高血圧に対しては、それぞれ目標血圧値や推奨される降圧薬が規定されている。腎疾患に関しては、さらに糖尿病の有無及びアルブミン

尿の有無に応じた降圧目標値及び第一選択薬が規定されている。

このように高血圧症の薬物治療は、エビデンスに基づいて主要降圧薬、第一選択薬が設定・推奨され、降圧薬治療の手順が確立されつつある。また個々の患者の病態や、臓器障害又は他疾患の合併に応じた降圧薬治療の個別化が進められている。しかし、高血圧症患者の血圧管理は全般的に向上してきているものの、現在の高血圧症治療においても降圧目標に到達しない血圧管理が困難な患者も一定数存在し、高血圧症治療にはさらに改善の余地があると考えられる。

1.1.2　高血圧症治療における Mineralocorticoid Receptor 拮抗薬の位置づけとアンメットメディカルニーズ

高血圧症患者の中には、異なる 3 種類以上の降圧薬を併用しても血圧コントロールが不十分な治療抵抗性高血圧を示す患者が存在し、鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor: MR）拮抗薬の併用により血圧コントロールが著明に改善することが多く認められるため、このような高血圧を「MR 関連高血圧」と分類することが提唱されている[7,8]。MR 関連高血圧では、血漿アルドステロン濃度が正常より高値を示すタイプと、正常範囲のタイプが存在する。前者のタイプには、原発性アルドステロン症（primary aldosteronism: PA）、アルドステロン関連高血圧、アルドステロンブレイクスルー現象をおこしている高血圧、及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群などが含まれ、後者のタイプには、糖尿病、肥満、又は CKD を合併している高血圧が含まれる。また後者の病態の場合では、アルドステロンによる機序以外に MR の活性化によって高血圧が発症していることが想定されている。このような病態の高血圧に対しては、早期から MR 拮抗薬を投与することにより治療効果が期待できると考えられている。最近の調査では、PA 患者は高血圧症患者に約 5%～20%存在すると報告されている。

JSH 2014 では、MR 拮抗薬（アルドステロン拮抗薬）は、降圧薬治療の第一選択薬として推奨されていないものの、低レニン性高血圧に特に効果が期待でき、治療抵抗性高血圧に対して有用であるとされている。また心筋梗塞後や心不全を合併している高血圧症患者や、二次性高血圧である PA 患者に対して MR 拮抗薬の使用が推奨されている。さらに、PA 患者では腎障害をはじめとした臓器障害リスクが高いことが報告されている。

現在、MR 拮抗薬としてスピロノラクトン（販売名: アルダクトン®A 錠、他）及びエプレレノン（販売名: セララ®錠）が臨床現場で使用されている。スピロノラクトンは、強い MR 阻害活性による降圧作用がある一方、MR 選択性が低いことに起因する性ホルモン受容体への作用を介した副作用や高カリウム血症の懸念があるため、他の降圧薬との併用治療として承認用量よりも低い用量が投与される場合が多いとされている[9,10,11]。その後開発されたエプレレノンは 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一方、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者及び中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス［creatinine clearance: CLcr］50 mL/min 未満）患者に対しては、エプレレノンは開発時の臨床試験成績から高カリウム血症発現のおそれがあるため、投与禁忌となっている[12,13,14]。

このように､アルドステロン又は MR が関与する高血圧症の病態が明らかにされつつあり、これらの病態が高血圧症患者の一定の割合を占めていることも報告されている。MR 拮抗薬は、JSH 2014 で推奨されている低レニン性高血圧、治療抵抗性高血圧、心疾患合併高血圧、PA をはじめ､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られる[15,16,17,18,19]。しかし、既存の MR 拮抗薬にはそれぞれ臨床使用上の問題点が存在するため、これらの問題点が改善された MR 拮抗薬を開発し、選択肢として新たな MR 拮抗薬を追加し、高血圧症の治療現場に提供することは意義があると考えられる。

特に、エプレレノンが投与禁忌となっている中等度腎機能障害やアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病を合併している高血圧症患者では、JSH 2014 などでレニンーアンジオテンシン（renin-angiotensin: RA）系阻害薬が第一選択薬とされているが、血圧コントロールは十分ではない。これらの患者では上記に述べたとおり、MR の活性が亢進している高血圧症患者が含まれており、またアルドステロンや MR を介した腎障害などの臓器障害を発現していることもあり、MR 拮抗薬により降圧効果及び臓器保護効果が期待できる。さらに、JSH 2014 で MR 拮抗薬が推奨されている心疾患を合併した高血圧症や､治療中の PA 患者では腎機能が低下し腎機能障害を起こしている場合も多い[20]。したがって、中等度腎機能障害やアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病を合併する高血圧症患者に、安全性を確保しながら MR 拮抗薬を投与可能となることには臨床的に意義があると考えられる。

以上より、既存薬が投与できない患者に対しても新たな治療選択肢となる MR 拮抗薬を高血圧症の治療現場に提供する意義は大きいと考え、次節に示す開発試験計画に沿って CS-3150 を開発した。

1.2　臨床試験計画

1.2.1　申請する効能及び効果

本薬の効能・効果は、高血圧症と設定した。

1.2.2　開発計画と各試験の目的

1.2.2.1　本申請における臨床データパッケージ（一覧表）

国内及び海外で実施された臨床試験のうち、本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.2-1 に示す。

表 2.5.1.2-1　本申請の臨床データパッケージ

開発相	試験略名	対象被験者	治験期間	実施国	資料区分	治験実施計画書番号 添付資料番号
高血圧症						
第 I 相 臨床薬理	食事の影響（50 mg）	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J103 5.3.1.1-1
	生物学的利用率及び食事の影響	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～2017 年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J112 5.3.1.1-2
	第 I 相単回投与	健康成人男性	2010 年 12 月～2011 年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J101 5.3.3.1-1
	第 I 相反復投与	健康成人男性	2011 年 7 月～[redacted]年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J102 5.3.3.1-2
	マスバランス	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	参考	CS3150-A-U105 5.3.3.1-3
	人種間 PK 比較	健康成人	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	参考	CS3150-A-U104 5.3.3.3-2
	肝機能低下者 PK	肝機能障害患者	2016 年[redacted]月～2017 年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J109 5.3.3.3-1
	ミダゾラム DDI	健康成人男性	2015 年 3 月～2015 年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J107 5.3.3.4-1
	イトラコナゾール DDI	健康成人男性	2016 年 6 月～2016 年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J108 5.3.3.4-2
	アムロジピン DDI	健康成人男性	2016 年 10 月～[redacted]年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J110 5.3.3.4-3
	ジゴキシン・リファンピシン DDI	健康成人男性	[redacted]年[redacted]月～2017 年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J111 5.3.3.4-4
	TQT	健康成人	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	米国	評価	CS3150-A-U106 5.3.4.1-1
第 II 相	用量探索 P2	本態性高血圧症患者	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J201 5.3.5.1-3
	用量設定	本態性高血圧症患者	2015 年 1 月～2015 年 9 月	日本	評価	CS3150-A-J203 5.3.5.1-1
	中等度 RI 合併 P2	中等度 RI 合併高血圧症患者	2015 年 5 月～2015 年[redacted]月	日本	評価	CS3150-A-J206 5.3.5.2-5
第 III 相	比較 P3	本態性高血圧症患者	2016 年 9 月～2017 年 7 月	日本	評価	CS3150-A-J301 5.3.5.1-2
	長期投与	本態性高血圧症患者	2016 年 3 月～2017 年 7 月	日本	評価	CS3150-A-J302 5.3.5.2-1
	中等度 RI 合併 P3	中等度 RI 合併高血圧症患者	2016 年 6 月～2017 年 5 月	日本	評価	CS3150-A-J305 5.3.5.2-4
	DN 合併 P3	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者	2016 年 7 月～2017 年 3 月	日本	評価	CS3150-A-J306 5.3.5.2-6
	III 度高血圧 P3	III 度の高血圧症患者	2016 年 6 月～2017 年 2 月	日本	評価	CS3150-A-J304 5.3.5.2-3
	PA 対象 P3	PA 患者	2016 年[redacted]月～2017 年 7 月	日本	評価	CS3150-A-J307 5.3.5.2-7
	探索的 P3	本態性高血圧症患者	2016 年 8 月～2017 年 4 月	日本	評価	CS3150-A-J303 5.3.5.2-2
糖尿病性腎症						
第 II 相	DN 対象用量探索 P2[a]	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	日本	参考	CS3150-B-J202 5.3.5.4-1
	DN 対象用量設定[a]	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	2015 年 1 月～2016 年 6 月	日本	参考	CS3150-B-J204 5.3.5.4-2

PK: pharmacokinetics（薬物動態）、DDI: drug-drug interaction（薬物相互作用）、TQT: thorough QT、RI: renal impairment（腎機能障害）、DN: diabetic nephropathy
a: 高血圧症とは異なる適応取得を目的とした臨床試験

1.2.2.2　臨床開発計画

1)　生物薬剤学

生物学的利用率を検討した試験として、日本人健康成人男性を対象とし、CS-3150（50 mg）投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討（食事の影響［50 mg］試験）並びに CS-3150 単回経口投与時の生物学的利用率及び薬物動態に及ぼす食事の影響の検討（生物学的利用率及び食事の影響試験）を実施した。

2)　臨床薬理試験

健康被験者での薬物動態試験として、日本人健康成人男性を対象とし、CS-3150 5～200 mg を単回経口投与時の安全性、薬物動態、及び薬力学を評価した（第 I 相単回投与試験）。また、日本人健康成人男性を対象とし、CS-3150 10～100 mg を 1 日 1 回反復経口投与時の安全性、薬物動態、及び薬力学を評価した（第 I 相反復投与試験）。

ヒトにおけるマスバランスは、海外で健康成人男性を対象に ^{14}C 標識 CS-3150（以下、^{14}C-CS-3150）を単回経口投与し、血漿中及び血液中の薬物動態、尿中及び糞中への排泄率、並びに代謝物のプロファイルを評価した（マスバランス試験）。また、日本人及び白人の健康成人を対象に海外で実施した第 I 相試験（人種間 PK 比較試験）で CS-3150 の薬物動態の人種差を比較検討した。

CS-3150 は肝代謝が主なクリアランス経路であることから、肝機能障害の程度が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響を、正常肝機能被験者、軽度肝機能障害患者、及び中等度肝機能障害患者を対象に実施した単回投与試験で評価した（肝機能低下者 PK 試験）。

薬物相互作用試験として、日本人健康成人男性を対象とし、CS-3150 反復経口投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の検討（ミダゾラム DDI 試験）、イトラコナゾールの反復経口投与が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響の検討（イトラコナゾール DDI 試験）、アムロジピンとの薬物相互作用の検討（アムロジピン DDI 試験）、CS-3150 の反復経口投与がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響、並びにリファンピシンの反復経口投与が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響の検討（ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験）を実施した。

また、ICH E14 ガイドラインに従って、海外臨床試験として健康成人を対象とした thorough QT（TQT）/corrected QT（QTc）試験を実施し、CS-3150 の心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した（TQT 試験）。

3)　有効性及び安全性評価試験

探索的に用量反応関係を検討する目的で、本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 の有効性、安全性の探索的試験（用量探索 P2 試験）にて 1.25～10 mg の有効性及び安全性を評価した。次に用量反応関係を検証する目的で、本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 の至適用量の検討試験（用量設定試験）にて 1.25～5 mg の有効性及び安全性を評価した。

本薬の有効性及び安全性の検証試験として、本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 のエプレレノンとの比較試験（比較 P3 試験）を実施した。既存の MR 拮抗薬に対する有効性

及び安全性を評価するため、CS-3150 と同じ作用機序を有する MR 拮抗薬の中でも、他剤に比べて高い MR 選択性を有することが確認されている点で、CS-3150 の特性に近いと考えられるエプレレノンを対照薬として選択した。

本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験（長期投与試験）では、本薬単独、RA 系阻害薬又は CCB 併用時での長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者での CS-3150 の有効性、薬物動態、及び安全性を、第 II 相試験（中等度 RI 合併 P2 試験）では本薬単独投与で評価し、RA 系阻害薬併用下での評価を第 III 相試験（中等度 RI 合併 P3 試験）で行った。また、RA 系阻害薬併用下でアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者での CS-3150 の有効性、薬物動態、及び安全性を検討する試験（DN 合併 P3 試験）を実施した。

その他、市販後に本薬の使用が想定される特別な患者集団における第 III 相試験として、III 度の高血圧症患者を対象とした試験（III 度高血圧 P3 試験）、及び PA 患者を対象とした試験（PA 対象 P3 試験）を実施した。また、CS-3150 の降圧効果と背景因子の関連性の検討を目的とした探索的試験（探索的 P3 試験）を実施した。

1.2.2.3　海外臨床試験の利用計画

本承認申請では、海外臨床試験として TQT 試験を評価資料として利用することを計画した。

海外臨床試験成績の利用にあたっては、薬物動態の人種間の類似性について、日本人及び白人の健康成人を対象に海外で実施した第 I 相試験（人種間 PK 比較試験）から検討し、本薬の薬物動態は日本人及び白人との間で大きな差はないと考えられたことから、上記の海外臨床薬理試験成績を利用することは可能と判断した。

1.2.2.4　進行中及び計画中の臨床試験

本承認申請時、高血圧症の適応取得を目的とした臨床試験はすべて終了しており、現在進行中及び計画中の試験はない。

なお、高血圧症とは異なる適応取得を目的として、微量アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者を対象に CS-3150 の腎保護効果を検討するための国内で実施済み及び進行中の臨床試験の概略を表 2.5.1.2-2 に示す。

表 2.5.1.2-2　2 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症の適応取得を目的とした臨床試験

試験略名	対象	試験目的	被験者数	治験期間	投与期間
DN 対象用量探索 P2	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	CS-3150 の安全性及び薬力学	98	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	4 週間
DN 対象用量設定	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	CS-3150 の至適用量の検討	358	2015 年 1 月～2016 年 6 月	12 週間
DN 対象比較 P3	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	CS-3150 のプラセボに対する優越性の検証、長期投与時の安全性	400（予定）	2017 年 9 月～	52 週間
DN 対象顕性 P3	顕性アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	CS-3150 の安全性	50（予定）	2017 年 9 月～	28 週間

1.2.3　試験デザイン及び評価方法の妥当性

高血圧症患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験は、「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）に準拠して試験デザイン及び主要評価項目を設定した。

[redacted]試験終了後、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品[redacted]相談（受付番号 第[redacted] 号）を実施し、[redacted]の妥当性及び[redacted]試験の試験デザインの妥当性を確認した。

その際、[redacted]との助言を得た。これらの治験相談での機構からの助言を踏まえ、[redacted]試験を実施した。

また、本申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守し実施された。

2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　製剤の概観

CS-3150 は、開発段階から申請段階に至るまでに、「第 I 相／前期第 II 相試験用製剤から後期第 II 相／第 III 相試験用製剤」及び「後期第 II 相／第 III 相試験用製剤から市販予定製剤」の 2 回の処方変更を実施した。市販予定製剤は、錠剤の色調及び大きさにより含量間の識別性を付与した CS-3150 1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、及び 5 mg 錠の 3 剤とした。

第 I 相／前期第 II 相試験用製剤から後期第 II 相／第 III 相試験用製剤への処方変更では、崩壊剤の量や錠剤質量などを変更しているが、第 I 相単回投与試験で使用した第 I 相／前期第 II 相試験用製剤 5 mg 投与時の結果、及び生物学的利用率及び食事の影響試験で使用した後期第 II 相／第 III 相試験用製剤 5 mg 投与時の結果から、両製剤の曝露はほぼ等しいことを確認した。

後期第 II 相／第 III 相試験用製剤から市販予定製剤への処方変更では、[redacted]とし、[redacted]した。さらに、1.25 mg 錠については[redacted]を変更した。これらの処方変更は、「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」に基づくと、すべての含量で[redacted]水準に相当した。そのため、溶出挙動から製剤間の生物学的同等性を評価した。溶出試験の結果、市販予定製剤の 1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、5 mg 錠と後期第 II 相／第 III 相試験用製剤の 1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、5 mg 錠の同一含量製剤間のそれぞれの溶出挙動は、すべての試験条件で同等性の判定基準に適合したことから、両製剤は生物学的に同等とみなすことができると判断した。

市販予定製剤の含量間の生物学的同等性に関しては、「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」に基づくと、1.25 mg 錠及び 2.5 mg 錠の 5 mg 錠への変更水準がともに[redacted]水準に相当した。そのため、溶出挙動から製剤間の生物学的同等性を評価した結果、市販予定製剤の 5 mg 錠と 2.5 mg 錠、及び 5 mg 錠と 1.25 mg 錠の溶出挙動はいずれの試験条件でも同等性の判定基準を満たし、市販予定製剤の 3 含量は生物学的に同等とみなすことができると判断した。

2.2　生物学的利用率

CS-3150 の生物学的利用率は、生物学的利用率及び食事の影響試験で後期第 II 相／第 III 相試験用製剤を用いて評価した。CS-3150 5 mg を単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時及び食後経口投与時のいずれも約 90%と良好であった。

2.3　薬物動態に及ぼす食事の影響

CS-3150 の薬物動態に及ぼす食事の影響は、生物学的利用率及び食事の影響試験で後期第 II 相／第 III 相試験用製剤を用いて評価した。なお、後期第 II 相/III 相試験用製剤から市販予定製剤への処方変更は軽微であり、溶出挙動の評価で処方間の生物学的同等性が示されてい

る。両製剤の処方の違いは薬物動態に影響を及ぼさないと考えられ、市販予定製剤投与時の食事の影響は本試験結果から評価可能と判断した。

生物学的利用率及び食事の影響試験で、CS-3150 5 mg の空腹時投与に対する食後投与の CS-3150 の Cmax 及び AUClast 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。いずれも 90%CI が事前に規定した 0.80～1.25 の範囲内にあり、食事は CS-3150 5 mg 単回経口投与時の薬物動態に影響を及ぼさないと判断された。

したがって、市販予定製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響はないと判断した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態プロファイル

健康成人男性にCS-3150 5 mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中CS-3150濃度のTmaxは投与3.00時間後であり、$T_{1/2}$は18.6時間であった。このときの生物学的利用率は89.0%であった（生物学的利用率及び食事の影響試験）（2.7.1.2.3.1参照）。第I相単回投与試験では、健康成人男性にCS-3150 5～200 mgを単回経口投与したとき、AUCinf及びCmaxは概ねCS-3150の投与量に比例して増加したものの、高用量範囲では吸収の頭打ち傾向が認められた。第I相反復投与試験では、健康成人男性にCS-3150 10～100 mgを1日1回10日間反復経口投与したとき、CS-3150の投与10日目のAUCtau及びCmaxは概ね投与量に比例して増加し、AUCtau及びCmaxはいずれも投与1日目より投与10日目で高値を示し、1日目のAUCtauに対する10日目のAUCtauの比（Robs）は1.364～1.981であった。CS-3150の血漿中トラフ濃度（Ctrough）は、投与4日目には定常状態に到達した。

用量探索P2試験で本態性高血圧症患者にCS-3150 1.25～10 mgを1日1回6週間反復経口投与したとき、投与1日目のCS-3150の$AUC_{0\text{-}24h}$及びCmaxは、CS-3150の投与量に比例して増加した。血漿中CS-3150濃度のトラフ値は、治験薬投与1週目で概ね定常状態に到達し、その値は投与量にほぼ比例して上昇した。結論として、本態性高血圧症患者での薬物動態は、健康成人の結果と同様であった。

日本人健康成人男性にCS-3150 5 mgを静脈内に単回投与したときの分布容積（Vss）は80 Lであった（生物学的利用率及び食事の影響試験）。ヒト生体試料を用いたin vitro試験で、CS-3150の血漿蛋白結合率は98.2%～99.0%、血球移行率は28.6%～30.4%であった（2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.2参照）。マスバランス試験では、健康成人男性に^{14}C-CS-3150 150 μCi/20 mgを単回経口投与したとき、放射能の血液／血漿中濃度比（投与後288時間までのAUClastの比）は0.628であり、赤血球などの血球成分への明らかな蓄積性は認められなかった。

マスバランス試験で、健康成人男性に^{14}C-CS-3150 150 μCi/20 mgを単回経口投与したとき、投与された放射能の54.0%及び38.5%が投与後288時間までにそれぞれ糞中及び尿中に排泄され、総排泄率は92.5%であった。糞中及び尿中に排泄された放射能の大部分は代謝物であり、未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ18.7%及び1.6%であったことから、CS-3150の主要な消失経路は代謝であると考えられる。投与168時間後までに回収された糞中放射能のうち、CS-3150が最も高い組成比を示し、次いで酸化代謝物が高い組成比を示した（A200-7709［M2］が9.0%、A200-5386［M3］＋A200-7449［M5］が10.1%）。投与72時間後までに回収された尿中放射能では、アミド結合加水分解物のアシルグルクロン酸抱合体A214-4026（M11）が最も高い組成比を示し、*O*-グルクロン酸抱合体A200-4164（M4）が次に高い組成比を示した（それぞれ10.5%及び7.2%）。糞中及び尿中の代謝物プロファイルから、CS-3150の代謝には酸化、グルクロン酸抱合、及び加水分解が関与すると推定される。

ヒト肝ミクロソーム並びにヒトチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）あるいはヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase: UGT）分子種発現ミク

ロソームを用いた in vitro 代謝試験から、CS-3150 の酸化代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与し、CS-3150 のグルクロン酸抱合代謝には UGT1A1、1A3、1A4、1A9、2B7、及び 2B15 が関与することが示された（2.7.2.2.1.3、2.7.2.2.1.4、2.7.2.2.1.5 参照）。

マスバランス試験では、血漿中の放射能の主成分は CS-3150 であり、AUCinf の総放射能に対する比は CS-3150 が 40.8%、血漿中代謝物である A200-4164（M4）及び A214-4026（M11）ではそれぞれ 21.4%及び 7.97%であった。

3.1.2　薬物動態に及ぼす内因性要因

3.1.2.1　体重

母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）解析で、体重は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択された。AUC への影響の大きさは、68 kg の患者と比較して 40 kg の低体重患者で約 36%増加、120 kg の高体重患者で約 28%減少であった。

有効性に関する曝露－応答解析の結果、120 kg の高体重患者に 2.5 mg を投与したときの座位血圧の降圧効果は、体重 70 kg の患者と比較して弱かったが、その程度はわずかであった（2.7.2.3.5.2 参照）。

安全性に関する曝露－応答解析の結果、40 kg の低体重患者に 5 mg を投与したときの高カリウム血症（血清カリウムが 5.5 mEq/L 以上）の発現リスクは、体重 70 kg の患者と比較して増加したが、その程度はわずかであった（2.7.2.3.5.3 参照）。

以上より、体重により用量を調節する必要はないと考えられる。

3.1.2.2　年齢

PPK 解析で、年齢は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択されたが、AUC への影響の大きさは、80 歳の高齢者で 58 歳に比べ約 7%増加する程度とわずかであり、年齢により用量を調節する必要はないと考えられる。

3.1.2.3　性別

PPK 解析で、性別は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択されなかった。

3.1.2.4　人種

白人及び日本人健康成人を対象に、CS-3150 20 mg を単回経口投与したとき、CS-3150 の血漿中濃度推移は白人と日本人で類似しており、CS-3150 の薬物動態に白人と日本人で差はないものと考えられる（人種間 PK 比較試験）。

3.1.2.5　腎機能

中等度 RI 合併 P2 試験において、中等度腎機能障害（血清クレアチニンより算出した推定糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate creatinine: eGFRcreat］が 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を合併する高血圧症患者に CS-3150 1.25 mg を単回経口投

与したとき、CS-3150 の薬物動態パラメータ（Tmax、Cmax、及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、本態性高血圧症患者（推定糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate: eGFR］が 60 mL/min/1.73 m^2 以上）を対象とした用量探索 P2 試験の 1.25 mg 単回投与時と比較して、顕著な差は認められなかった。これらの薬物動態パラメータは、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の薬物動態解析対象全被験者、並びに 45 mL/min/1.73 m^2 未満及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上のサブグループで、同様の値であった。また、中等度 RI 合併 P2 試験及び中等度 RI 合併 P3 試験で中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、並びに DN 合併 P3 試験でアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象に、CS-3150 の 1 日 1 回 1.25 mg を開始用量として、2.5 mg 又は 5 mg まで任意漸増し 12 週間投与したとき、各投与量の治験薬投与 2 週目から 12 週目の血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値には、本態性高血圧症患者を対象とした試験（用量探索 P2 試験、用量設定試験、及び比較 P3 試験）と比較して、顕著な差は認められなかった。さらに、PPK 解析で、eGFRcreat は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択されたが、AUC への影響の大きさは、eGFRcreat が 75 mL/min/1.73 m^2 の患者に比べ 30 mL/min/1.73 m^2 の患者で約 8%増加とわずかであった。結論として、中等度までの腎機能障害（eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 以上）は CS-3150 の薬物動態に影響を及ぼすものの、その影響の程度はわずかであると考えられる。

3.1.2.6　肝機能

肝機能障害の程度による CS-3150 の薬物動態への影響は、肝機能低下者 PK 試験で、軽度あるいは中等度肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh 分類 A 及び B）を対象に評価した。CS-3150 の AUCinf は、正常肝機能群と比較して軽度肝機能障害群では 18%低く、中等度肝機能障害群では 10%高かった。また、その変動に肝機能障害の程度に応じた傾向は認められなかった。

PPK 解析で、肝機能の指標と考えられる AST が CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択された。しかし、AUC への影響の大きさはわずかであった（2.7.2.3.5.1 参照）。

以上より、中等度までの肝機能障害では、CS-3150 の薬物動態に及ぼす明らかな影響はないと考えられる。なお、重度肝機能障害患者での試験は行っていない。

なお、中等度肝機能障害群で、重篤な有害事象として肝性脳症が 1 名に認められたが（2.7.4.2.1.3.2 参照）、当該被験者の CS-3150 の薬物動態に他の被験者と明らかな差は認められなかった。

3.1.3　薬物相互作用

3.1.3.1　CS-3150 が併用薬の薬物動態に与える影響

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験で、CS-3150 は CYP3A4 に対する弱い直接阻害作用及び時間依存的阻害作用、並びに弱い誘導作用を示した（2.7.2.2.1.6 参照）ため、CYP3A 基質であるミダゾラム及びアムロジピンを CS-3150 と併用投与する薬物相互作用試験を実施した。ミダゾラムと CS-3150 の併用投与では、血漿中ミダゾラムの AUC 及び Cmax は単独投与と

比較してともに 1.2 倍に増加した（ミダゾラム DDI 試験）。また、アムロジピンと CS-3150 の併用投与では、血漿中アムロジピンの AUC は単独投与と比較して 1.2 倍に増加したが、Cmax の増加は認められなかった（アムロジピン DDI 試験）。したがって、薬物動態の観点から CS-3150 と CYP3A 基質との間に臨床的に意義のある薬物相互作用はないことが示唆された。

P-gp の基質であるジゴキシンは、CS-3150 と併用される可能性が高く、また血中濃度の治療域が狭いため、薬物相互作用試験の実施が推奨されることから、ジゴキシンを CS-3150 と併用投与する薬物相互作用試験を実施した。CS-3150 の併用投与で、定常状態の血漿中ジゴキシンの Cmax はジゴキシン単独投与と比較して 13%増加したが、Ctrough 及び AUCtau の増加は認められなかった。したがって、薬物動態の観点から CS-3150 とジゴキシンとの間に臨床的に意義のある薬物相互作用はないことが示唆された（ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験）。

その他、主要な薬物代謝酵素（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 2E1、並びに UGT1A1 及び UGT2B7）及び薬物トランスポーター（organic anion transporter［OAT］1、OAT3、organic anion transporting polypeptide［OATP］1B1、OATP1B3、organic cation transporter［OCT］1、OCT2、breast cancer resistance protein［BCRP］、multidrug and toxin extrusion［MATE］1、及び MATE2-K）に対する in vitro 阻害試験で、CS-3150 は一部の代謝酵素やトランスポーターに対し阻害作用を示したが、臨床用量ではこれらの代謝酵素あるいはトランスポーター基質との薬物相互作用の懸念はないと推定される。また、CYP1A2 及び 2B6 に対する in vitro 誘導試験で、CS-3150 は CYP2B6 の誘導作用を示したが、臨床用量では CYP2B6 が誘導される可能性は低いと考えられる。

3.1.3.2　　併用薬が CS-3150 の薬物動態に与える影響

マスバランス試験で、CYP3A で生成すると考えられる酸化代謝物の尿及び糞中への総排泄率が投与量の約 30%であったことから、CS-3150 の消失クリアランスの約 1/3 が CYP3A による酸化代謝であると推定される。CS-3150 を CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールと併用投与したとき、血漿中 CS-3150 の AUC 及び Cmax は単独投与と比較してそれぞれ約 1.5 倍及び 1.1 倍に増加した。また、$T_{1/2}$ は単独投与時に比べてイトラコナゾール併用投与時で延長した。本試験で認められた CS-3150 の AUC の増加は、主にイトラコナゾールの CYP3A 阻害作用による消失クリアランスの低下によるものと考えられる（イトラコナゾール DDI 試験）。安全性に関する曝露―応答解析の結果より、イトラコナゾール併用時の血清カリウム 5.5 mEq/L 以上のイベント発現は、1.25 mg 及び 2.5 mg での併用時にはほとんど影響がなく、5 mg での併用時には発現がわずかに増加することが示唆された（図 2.7.2.3.5-9）。一方、CS-3150 を弱い CYP3A 阻害薬であるアムロジピンと併用投与したとき、血漿中 CS-3150 の薬物動態にアムロジピンによる薬物相互作用は認められなかった（アムロジピン DDI 試験）。以上より、イトラコナゾール等の CYP3A の強い阻害薬を CS-3150 と併用する際には、CS-3150 の曝露が増加し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあると考える。しかし、長期投

与試験、中等度 RI 合併 P3 試験、及び DN 合併 P3 試験で、強い CYP3A 阻害薬が併用された被験者では、有害事象の発現が併用時に偏っている傾向は認められなかった（2.7.4.5.3 参照）。以上より、CYP3A の強い阻害薬を併用する際に一律に用量調整する必要はないが、併用開始時及び併用下で CS-3150 を 5 mg に増量する前には、血清カリウム値を観察するなど注意が必要であると考える。

CS-3150 を CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシンと併用投与したとき、血漿中 CS-3150 の AUC 及び Cmax は単独投与と比較してそれぞれ 0.31 倍及び 0.66 倍に低下した（ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験）。リファンピシン等の CYP3A の強い誘導薬と CS-3150 を併用すると、CS-3150 の酸化代謝が促進され、曝露低下により薬効が減弱するおそれがある。CS-3150 の投与時は、CYP3A の強い誘導薬の併用を可能な限り避け、併用する際には患者の状態を観察することが必要であると考える。

3.2　薬力学

3.2.1　QTc 間隔に及ぼす影響

TQT 試験で、健康成人に CS-3150 を 10 mg 及び 40 mg を単回経口投与したとき、QTc 間隔の延長は認められなかった。また、血漿中 CS-3150 濃度と ΔΔQTcF 間隔の関係において、傾きの推定値は統計学的に有意ではなく、CS-3150 の濃度依存的な QTcF（Fridericia 式により補正した QT 間隔）延長作用がないことが示された。したがって、CS-3150 の治療域濃度及び治療域を超える濃度への曝露が QT 間隔を延長する懸念はないと考えられる。

3.2.2　患者における薬力学

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験で、CS-3150 及び参照薬としてエプレレノンを 12 週間投与したときのレニンーアンジオテンシンーアルドステロン系への影響を評価するため、薬力学の指標として血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration: PAC）及び血漿レニン活性（plasma renin activity: PRA）を検討した。CS-3150 は 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg／日を固定用量で、エプレレノン（参照薬）は 50 mg／日を 2 週又は 4 週間投与し、2 週又は 4 週時点で安全性に問題ないと判断された場合は 100 mg／日を 8 週又は 10 週間投与した。PAC 及び PRA はいずれも CS-3150 の投与量に応じて上昇し、治験薬投与 4 週目以降ベースライン値に比べ高値で推移した。また、エプレレノン群では PAC が CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値を、PRA が CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値をそれぞれ示した。

本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 のエプレレノンとの比較 P3 試験では、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg／日、あるいはエプレレノン 50 mg／日を固定用量で 12 週間投与した。PAC 及び PRA は、いずれの CS-3150 投与群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して高い上昇が認められ、CS-3150 5 mg 群が 2.5 mg 群よりも高値を示した。

III 度の高血圧症患者を対象とした III 度高血圧 P3 試験、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とした中等度 RI 合併 P3 試験、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象とした DN 合併 P3 試験で、対象の患者群の PAC 及び PRA はいずれも

CS-3150 の投与による上昇が認められた。

3.3　曝露－応答解析

用量設定試験と比較 P3 試験を解析対象とし、有効性に関する曝露－応答解析を実施した。CS-3150 の曝露量と 12 週時の座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）のベースラインからの変化量には直線的な関係が認められ、曝露量の増大に伴い血圧の低下が認められた。曝露量と座位血圧のベースラインからの変化量の関係に影響する要因について検討した結果、いずれの部分集団でも 2.5 mg 投与での降圧効果が確認された。

DN 対象用量設定試験、中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験の 3 試験を対象に、安全性に関する曝露－応答解析を実施した。その際、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上をイベントとし、イベントの初回発現までの時間を安全性の指標とした。CS-3150 の曝露量とイベント発現リスクの間には関連が認められ、eGFRcreat 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の上昇が示唆された。しかし、血清カリウム値などの患者の状態に基づく 1.25 mg から 5 mg への漸増投与により、5 mg の固定用量と比較してイベント発現リスクは軽減できることが示唆された。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

4.1.1 有効性評価対象試験

本申請で有効性の評価資料とした試験（以下、評価試験）の一覧を表 2.5.4.1-1 に示す。

本薬の有効性は、「降圧薬の臨床評価に関する原則について」（平成 14 年 1 月 28 日、医薬審発第 0128001 号）を参考に、本態性高血圧症患者を対象として実施した 4 試験（試験略名: 用量設定、比較 P3、用量探索 P2、探索的 P3）、本態性高血圧症患者を対象として長期投与を実施した 1 試験（試験略名: 長期投与）、及び特別な患者集団を対象とした 5 試験（試験略名: III 度高血圧 P3、中等度 RI 合併 P2、中等度 RI 合併 P3、DN 合併 P3、PA 対象 P3）の計 10 試験を評価試験として検討した。

表 2.5.4.1-1　臨床的有効性試験の一覧（1/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	対象被験者	相	試験の目的	デザイン、対照の種類	投与期間	投与群、割付被験者数
CS3150-A-J203 5.3.5.1-1	用量設定	本態性高血圧症患者	第 II 相	至適用量の検討	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群並行群間比較	12 週間	CS-3150 1.25 mg: 83 名 CS-3150 2.5 mg: 84 名 CS-3150 5 mg: 88 名 プラセボ: 87 名 エプレレノン: 84 名（参照薬）
CS3150-A-J301 5.3.5.1-2	比較 P3	本態性高血圧症患者	第 III 相	2.5 mg の降圧効果のエプレレノン 50 mg に対する非劣性、2.5 mg と 5 mg の用量反応性、及び安全性	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、3 群並行群間比較	12 週間	CS-3150 2.5 mg: 331 名 CS-3150 5 mg: 338 名 エプレレノン 50 mg: 332 名 （対照薬）
CS3150-A-J201 5.3.5.1-3	用量探索 P2	本態性高血圧症患者	第 II 相	降圧効果、薬力学、及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較	6 週間	CS-3150 1.25 mg: 34 名 CS-31502.5 mg: 32 名 CS-3150 5 mg: 34 名 CS-3150 10 mg: 33 名 エプレレノン: 31 名 （参照薬）
CS3150-A-J303 5.3.5.2-2	探索的 P3	本態性高血圧症患者	第 III 相	降圧効果と背景因子の関連性の検討	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、2 期クロスオーバー法、反応に基づく任意漸増	12 週間	A 群（第 I 期: CS-3150、第 II 期: オルメサルタン）: 20 名 B 群（第 I 期: オルメサルタン、第 II 期: CS-3150）: 20 名 CS-3150 2.5 mg→5 mg（任意漸増） オルメサルタン（対照薬）10 mg→20 mg（任意漸増）

表 2.5.4.1-1　臨床的有効性試験の一覧（2/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	対象被験者	相	試験の目的	デザイン、対照の種類	投与期間	投与群、割付被験者数
CS3150-A-J302 5.3.5.2-1	長期投与	本態性高血圧症患者	第 III 相	単独長期投与時又は他の降圧剤との併用長期投与時の有効性、薬力学、及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	28 週間 又は 52 週間	CS-3150 単独: 245 名 基礎降圧薬併用: 123 名 ・RA 系阻害薬併用: 64 名 ・CCB 併用: 59 名
CS3150-A-J304 5.3.5.2-3	III 度高血圧 P3	III 度の高血圧症患者	第 III 相	有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	8 週間	CS-3150 2.5 mg→5 mg（任意漸増）: 20 名
CS3150-A-J206 5.3.5.2-5	中等度 RI 合併 P2	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者	第 II 相	有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	12 週間	CS-3150 1.25 mg→2.5 mg→5.0 mg（任意漸増）: 33 名
CS3150-A-J305 5.3.5.2-4	中等度 RI 合併 P3	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者	第 III 相	ARB 又は ACE 阻害薬との併用時の有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	12 週間	CS-3150 1.25 mg→2.5 mg→5.0 mg（任意漸増）: 58 名
CS3150-A-J306 5.3.5.2-6	DN 合併 P3	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者	第 III 相	ARB 又は ACE 阻害薬との併用時の有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	12 週間	CS-3150 1.25 mg→2.5 mg→5.0 mg（任意漸増）: 51 名
CS3150-A-J307 5.3.5.2-7	PA 対象 P3	原発性アルドステロン症患者	第 III 相	有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	12 週間	CS-3150 2.5→5.0 mg（任意漸増）: 44 名

RI: 腎機能障害（renal impairment）、DN: diabetic nephropathy

4.1.2　対象被験者集団の選択

「降圧薬の臨床評価に関する原則について」では、「新しい降圧薬の評価のための試験においては、多様な背景を有する本態性高血圧患者を対象とすべき」とあり、「多くは軽症ないし中等症の高血圧症例であり、拡張期血圧と収縮期血圧の両者の上昇を示す症例が含まれることが望ましい」とされている。また、「重症高血圧の症例についての試験も必要」とされている。中等度腎機能障害患者やアルブミン尿を伴う糖尿病患者は、類薬のエプレレノンでは投与禁忌とされているが、本薬の治療対象に含め、有効性及び安全性を検討することとした。さらに MR 拮抗薬は、高血圧を伴う PA 患者に対して各種ガイドラインで推奨されている。以上のことから、本薬の評価試験では、軽症ないし中等症の本態性高血圧症患者、重症高血圧症患者、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者、及び PA 患者を対象とすることとした。75 歳以上の後期高齢者を含む 65 歳以上の高齢の高血圧症患者については、評価試験に組み入れられた当該高齢者を対象として検討することとした。

用量設定、比較 P3、用量探索 P2、探索的 P3、及び長期投与試験では、軽症ないし中等症の本態性高血圧症患者を選択するため、JSH 2014 で定義されている I 度又は II 度の高血圧症

（収縮期血圧 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満）に該当する患者を対象とした。III 度高血圧 P3 試験では、JSH 2014 で定義されている III 度の高血圧症（収縮期血圧 180 mmHg 以上、又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）に該当する患者を対象とした。中等度 RI 合併 P2 及び中等度 RI 合併 P3 試験では、「CKD 診療ガイド 2012」[21] で定義されている中等度腎機能障害（eGFRcreat: 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）に該当し、JSH 2014 で定義されている I 度又は II 度の高血圧症に該当する患者を対象とした。ただし、腎機能障害を合併する高血圧症患者では拡張期血圧値が必ずしも高値とならない傾向があることから、拡張期血圧の下限は 80 mmHg に設定した。中等度 RI 合併 P2 試験では投与開始 2 週間以上前から降圧薬を使用していない患者を、中等度 RI 合併 P3 試験では JSH 2014 で CKD を合併する高血圧症患者に対して推奨されている ARB 又は ACE 阻害薬が 1 剤投与されている患者を選択した。DN 合併 P3 試験では、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病（尿中アルブミン・クレアチニン比［urine albumin-to-creatinine ratio: UACR］: 30 mg/g·Cr 以上 1000 mg/g·Cr 未満）を合併し、eGFRcreat: 30 mL/min/1.73 m^2 以上であり、JSH 2014 で糖尿病又は CKD を合併する高血圧症患者に対して推奨されている ARB 又は ACE 阻害薬が 1 剤投与されていて、I 度又は II 度の高血圧症に該当する患者を選択した。なお、DN 合併 P3 試験の対象には腎機能障害を合併する高血圧症患者を含み、これらの患者では拡張期血圧値が必ずしも高値とならない傾向があることから、拡張期血圧の下限は 80 mmHg に設定した。PA 対象 P3 試験では、JSH 2014 で定義されている I 度又は II 度の高血圧症に該当する PA 患者を対象とし、治験薬投与開始 4 週間以上前から降圧薬を服用していない患者又は降圧薬（CCB 又はα遮断薬）1 剤を用法・用量を変更せず服用している患者を選択した。以上の評価試験での対象患者の年齢は、20 歳以上とした。最初に高血圧患者を対象として実施した探索的 P2 試験では、安全性に配慮して年齢の上限を 70 歳とし、III 度高血圧 P3、中等度 RI 合併 P2、中等度 RI 合併 P3、及び DN 合併 P3 試験でも安全性を考慮して上限を 80 歳としたが、その他の試験では年齢の上限を設定しなかった。

以上より、評価試験で有効性評価の対象とした被験者集団には、「降圧薬の臨床評価に関する原則について」で規定される多様な背景を有する本態性高血圧症患者が含まれており、製造販売後に CS-3150 の投与が想定される患者集団の多くを対象に有効性を評価することができたものと考えられる。

4.1.3　試験デザイン

4.1.3.1　試験デザイン

用量設定試験は、本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 の至適用量の検討を目的として実施した多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群並行群間比較試験（治験薬）である。CS-3150 の各用量の降圧効果並びに安全性の位置付けを確認するため、本態性高血圧症患者に対する有効性及び安全性が確立している同種の既存薬であるエプレレノンをオープンラベルの参照薬として設定した。治療期には、被験者をプラセボ群、CS-3150 群（1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群）、又はエプレレノン群のいずれかに、収縮期の観察期基準血圧を調

整因子とし無作為に割り付けた。CS-3150 群には CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を、プラセボ群にはプラセボを、エプレレノン群にはエプレレノン 50～100 mg を 12 週間、1 日 1 回朝食後に経口投与した。

比較 P3 試験は、本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 2.5 mg のエプレレノン 50 mg に対する降圧効果の非劣性の検証及び CS-3150 2.5 mg と 5 mg の降圧効果の比較を目的として実施した多施設共同、無作為化、エプレレノン対照、二重盲検、3 群並行群間比較試験である。治療期には、被験者を CS-3150 群（2.5 mg 群、5 mg 群）又はエプレレノン群のいずれかに、収縮期の観察期基準血圧を調整因子とし無作為に割り付けた。CS-3150 群には CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を、エプレレノン群にはエプレレノン 50 mg を、1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。

用量探索 P2 試験は、本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性の探索的な検討を目的として実施した多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較試験である。被験者を、CS-3150 群（1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群）又はエプレレノン群のいずれかに、観察期基準血圧の高血圧症の重症度を調整因子とし無作為に割り付けた。CS-3150 群には CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を、エプレレノン群にはエプレレノン 50～100 mg を 6 週間、1 日 1 回朝食後に経口投与した。

探索的 P3 試験は、本態性高血圧症患者を対象に、PRA をはじめとした背景因子と CS-3150 の降圧効果の関連性を探索的に検討することを目的として実施した、オルメサルタン メドキソミルを対照薬とした多施設共同、無作為化、非盲検、2-way クロスオーバー試験である。被験者を、観察期の 24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring: ABPM）による 24 時間収縮期血圧及び PRA を調整因子とした層別割付により A 群又は B 群のいずれかに無作為に割り付けた。A 群には、治療期 I 期に CS-3150 を、治療期 II 期にオルメサルタン メドキソミルを、B 群には治療期 I 期にオルメサルタン メドキソミルを、治療期 II 期に CS-3150 を、いずれも 1 日 1 回 12 週間朝食後に経口投与した。治療期 I 期と II 期の間には 4 週間の休薬期間を設けた。CS-3150 の投与量は、開始用量を 2.5 mg とし、被験者の反応に基づき 4 週、6 週、又は 8 週に 5 mg に増量した。オルメサルタン メドキソミルは開始用量を 10 mg とし、被験者の反応に基づき同様の時点に 20 mg に増量した。いずれの薬剤も用量の調節は増量又は維持のみとし、減量は行わなかった。

長期投与試験は、本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 単独長期投与時、あるいは RA 系阻害薬又は CCB との併用長期投与時の降圧効果、薬力学、及び安全性を検討することを目的として実施した多施設共同、非盲検、任意漸増試験である。投与方法は、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回、朝食後経口投与とした。治療期第 1 期（治療期開始～治療期 12 週時）の CS-3150 の開始用量は 2.5 mg とし、4 週、6 週、又は 8 週時に被験者の反応に基づき用量を 5 mg に増量した。用量の調節は増量又は維持のみとし、減量は行わなかった。CS-3150 を単独投与した CS-3150 単独被験者と基礎降圧薬併用被験者を設定し、基礎降圧薬は RA 系阻害薬又は CCB のいずれか 1 剤を用量変更せず併用投与した。治療期第 2 期（治療期 12 週時～治療期 28 又は 52 週時）では、治療期 12 週時の CS-3150 の用量を治療期 28 又は 52 週時

まで投与した。ただし、治療期間中に降圧効果不十分や過度の血圧低下などが認められ、治験責任医師又は治験分担医師が降圧薬の調節が必要と判断した場合、治験薬、基礎降圧薬、又は併用降圧薬（CCB、サイアザイド系利尿薬［サイアザイド系類似利尿薬を含む］、RA 系阻害薬とし、配合剤は不可）を調節した。

III 度高血圧 P3 試験は、III 度高血圧症患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性の検討を目的として実施した多施設共同、非盲検、任意漸増試験である。また、観察期開始時に他の降圧薬（カリウム保持性利尿薬を除く）を服用している場合、用法・用量を変更せずに継続投与を可能とした。投与方法は、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 8 週間朝食後経口投与した。CS-3150 の投与量は、2.5 mg を開始用量とし、2 週、4 週、又は 6 週時に被験者の反応に基づき用量を 5 mg に増量した。用量の調節は増量又は維持のみとし、減量は行わなかった。

中等度 RI 合併 P2 試験は、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性の探索的検討を目的として実施した多施設共同、非盲検、任意漸増試験である。投与方法は、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間の朝食後経口投与とし、他の降圧薬の併用を禁止した。CS-3150 の投与量は、1.25 mg を開始用量とし、増量基準に従って、4 週又は 8 週時に 2.5 mg に、4 週時に 2.5 mg に増量した被験者は 8 週時に 5 mg に任意漸増した。用量の調節は増量又は維持のみとし、減量は行わなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験は、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性の検討を目的として実施した多施設共同、非盲検、任意漸増試験である。CKD を合併する降圧薬治療の第一選択薬である RA 系阻害薬に追加投与した。投与方法は、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回、12 週間朝食後経口投与とした。CS-3150 の投与量は、1.25 mg を開始用量とし、増量基準に従って、4 週、6 週、又は 8 週時に 2.5 mg に、4 週時に 2.5 mg に増量した被験者は 8 週時に 5 mg に任意漸増した。また、被験者の反応に基づく減量を可とした。

DN 合併 P3 試験は、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病（UACR: 30 mg/g·Cr 以上 1000 mg/g·Cr 未満）を合併する高血圧症患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性の検討を目的として実施した多施設共同、非盲検、任意漸増試験である。CKD を合併する降圧薬治療の第一選択薬である RA 系阻害薬を併用下で検討した。投与方法は、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回、12 週間朝食後経口投与とした。CS-3150 の投与量は、1.25 mg を開始用量とし、増量基準に従って、4 週、6 週、又は 8 週時に 2.5 mg に、4 週時に 2.5 mg に増量した被験者は 8 週時に 5 mg に任意漸増した。また、被験者の反応に基づいて減量を可とした。

PA 対象 P3 試験は、PA 患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性の検討を目的として実施した多施設共同、非盲検、任意漸増試験である。治療期開始前に基礎降圧薬（シニルジピン、エホニジピン、アゼルニジピン、ベニジピンを除く CCB 又はα遮断薬のうち 1 剤）を服用している場合、用法・用量を変更せずに継続投与を可能とした。投与方法は、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回、12 週間朝食後経口投与とした。CS-3150 の投与量は、2.5 mg を開始用量とし、2 週又は 4 週時に 5 mg に被験者の反応に基づき増量した。用量の調節は増

量又は維持のみとし、減量は行わなかった。

4.1.3.2　用法・用量の設定

第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1）では 5～200 mg までの単回投与時の忍容性、第 I 相反復投与試験（5.3.3.1-2）では 10～100 mg までの 10 日間反復投与時の忍容性が確認された。

本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 の最初の臨床試験である用量探索 P2 試験では、CS-3150 の最大投与量は、第 I 相単回投与試験の薬力学的指標である尿中 Na^+/K^+比、第 I 相反復投与試験の薬力学的指標である PAC 及び PRA に変動が認められた用量であり、かつ 10 日間反復投与時に投与 4 日目で血清カリウム値が安定した用量である 10 mg とした。最小投与量は、定常状態での血漿中 CS-3150 濃度分布が、PPK／薬力学モデル解析による尿中 Na^+排泄速度に対する最大効果（又は尿中 K^+排泄速度に対する最大抑制）の 1/2 の効果を示す血漿中 CS-3150 濃度の推定値（13.1 ng/mL）に概ね一致する用量である 1.25 mg とした。CS-3150 群として、1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群、及び 10 mg 群、並びに参照薬としてエプレレノン群を設定した。用量探索 P2 試験の結果、すべての CS-3150 群で十分な降圧効果が認められたこと、また、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、及び 5 mg 群で、有害事象の発現頻度及び投与前から投与終了時点の血清カリウム値の変化量は、参照薬であるエプレレノン群と比較して同程度であり、かついずれの用量でも忍容性が認められたことから、用量設定試験では、CS-3150 の投与量を 1.25 mg、2.5 mg、及び 5 mg に設定し、CS-3150 の至適用量を検討した。用量設定試験の結果、主要評価項目である座位血圧の変化量で、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群では、収縮期及び拡張期血圧値ともにプラセボ群に対する有意な低下を認めた。また、プラセボ群と CS-3150 各投与群間で直線的な用量反応関係が統計学的に認められた。副次評価項目である ABPM による 24 時間血圧値の変化量は CS-3150 の投与量に依存して低下し、すべての CS-3150 群でプラセボ群に対して有意な低下を認めた。なお、エプレレノン群（参照薬）の降圧効果の結果はいずれも CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。また、血清カリウム値はすべての CS-3150 群で投与開始後に上昇を示したが、変化量は臨床上許容できる範囲であり、その他の有害事象の発現を含めて CS-3150 を 12 週間投与したときの安全性が確認された。以上の有効性及び安全性の評価から、CS-3150 の臨床推奨用量の候補として 2.5 mg 及び 5 mg の 2 用量を選択し、CS-3150 の通常用量を 2.5 mg とし、効果不十分の場合に 5 mg まで増量できる用法・用量を想定して、第 III 相試験を実施した。

比較 P3 試験では、2.5 mg 又は 5 mg を固定用量として設定した。探索的 P3 試験及び長期投与試験では上記の想定する用法・用量に沿って投与した。

III 度高血圧 P3 試験では、本態性高血圧症患者を対象とした第 III 相試験と同様に、CS-3150 の想定臨床用量と考えられる 2.5 mg 及び 5 mg を投与量とし、上記の想定用法・用量に沿って投与した。

中等度 RI 合併 P2 試験では、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とすることから、CS-3150 の投与による血清カリウム値の上昇及び eGFRcreat 値低下のリスクに配慮しながら、CS-3150 の有効性及び安全性を検討するため、用量探索 P2 試験で降圧効果が認めら

れ、有害事象の発現頻度及び血清カリウム値の変動がエプレレノンと同程度で忍容性が認められ、DN 対象用量探索 P2 試験（5.3.5.4-1）でも忍容性が認められた 1.25 mg を開始用量とした。その後、増量基準に従い 2.5 mg、5 mg に任意漸増した。増量基準は、治療期の血清カリウム値の変動と腎機能の指標である eGFRcreat 値の変動をもとに設定した。血清カリウム値に関しては、登録時の基準である 5.1 mEq/L 未満である場合は増量を可とした。また、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」[22] にて、RA 系阻害薬、利尿薬の投与時は eGFRcreat 値の 30%以上の低下がみられる場合、当該の降圧薬の減量あるいは変更を考慮することが推奨されていることから、観察期と比較して eGFRcreat 値の 30%以上の低下が認められる場合は増量せずに投与を継続することとした。

中等度 RI 合併 P3 試験では、中等度腎機能障害を合併する患者を対象に ARB 又は ACE 阻害薬との併用下で実施するため、血清カリウム値の上昇及び eGFRcreat 値低下のリスクに配慮して、中等度 RI 合併 P2 試験及び ARB が併用された DN 対象用量探索 P2 試験で忍容性が確認された 1.25 mg を開始用量とした。その後、増量基準に従い 2.5 mg、5 mg に任意漸増した。増量基準は、中等度 RI 合併 P2 試験と同様、治療期の血清カリウム値の変動と腎機能の指標である eGFRcreat 値の変動をもとに設定した。

DN 合併 P3 試験では、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する患者を対象に ARB 又は ACE 阻害薬との併用下で実施するため、血清カリウム値の上昇及び eGFRcreat 値低下のリスクに配慮して、中等度 RI 合併 P2 試験及び ARB が併用された DN 対象用量探索 P2 試験で忍容性が確認された 1.25 mg を開始用量とした。その後、増量基準に従い 2.5 mg、5 mg に任意漸増とし、増量基準を設定した。増量基準は、中等度 RI 合併 P2 試験等と同様、治療期の血清カリウム値の変動と腎機能の指標である eGFRcreat 値の変動をもとに設定した。

PA 対象 P3 試験では、本態性高血圧症を対象とした第 III 相試験と同様に、CS-3150 の想定臨床用量と考えられる 2.5 mg 及び 5 mg を選択した。また、血清カリウム値の上昇のリスクに配慮し、2.5 mg から治験薬投与を開始し、被験者の反応に基づき 5 mg まで任意漸増することとし、増量基準を設定した。増量基準は、中等度 RI 合併 P2 試験等と同様、治療期の血清カリウム値の変動と腎機能の指標である eGFRcreat 値の変動をもとに設定した。

なお、食事の影響（50 mg）試験（5.3.1.1-1）の結果、CS-3150 50 mg の空腹時投与に対する食後投与の CS-3150 の Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比（90%CI）はそれぞれ、1.43（1.29～1.58）及び 1.20（1.15～1.26）であり、食後投与で曝露が高かったことから、第 II 相及び第 III 相の評価試験では、有効性、安全性評価に及ぼす食事の影響を排除するためにすべて食後経口投与とした。

4.1.4　有効性評価項目

評価試験の有効性評価項目は、「降圧薬の臨床評価に関する原則について」に基づき設定した。主要評価項目は、探索的 P3 試験を除くすべての評価試験で、トラフ時座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量とした。探索的 P3 試験では、有効性が確認されている既存の降圧薬を対照薬に設定した。非盲検試験で実施するため、座位血圧よりもバイアスが生じ

にくいとされる ABPM による 24 時間血圧の変化量を有効性の評価指標とし、主要評価項目を ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量と投与前の背景因子との関連とした。副次評価項目は、本態性高血圧症患者を対象とした 5 試験（用量設定、比較 P3、用量探索 P2、探索的 P3、長期投与）では、ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）とし、特別な患者集団を対象とした 5 試験（III 度高血圧 P3、中等度 RI 合併 P3、中等度 RI 合併 P2、DN 合併 P3、PA 対象 P3）では、座位血圧の降圧目標到達割合及び座位血圧の推移とした。なお、DN 合併 P3 試験では副次評価項目として UACR の変化量も検討した。

4.1.5　解析対象集団

比較 P3 試験では、主目的である CS-3150 2.5 mg のエプレレノン 50 mg に対する非劣性の検証での主たる解析対象を治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）とし、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）を対象とした解析も補助的に行った。比較 P3 試験のその他の有効性解析では、FAS を主たる解析対象とし、PPS を対象とした解析も補助的に行った。比較 P3 試験を除くすべての評価試験では、有効性評価の主たる対象集団を FAS とし、PPS を対象とした解析も補助的に行った。

FAS は、同意取得被験者のうち、以下の基準を満たす集団とした。

- 対象疾患であり、選択基準を満たしている
- 治療期の治験薬を少なくとも 1 回服薬している
- 治療期開始後の有効性評価項目の測定値が少なくとも 1 時点利用可能である

PPS は、FAS の被験者のうち、以下の基準を満たす集団とした。

- 治療期間中の治験薬服薬率が 75%以上である
- 主要評価項目が算出可能である
- 重大な治験実施計画書違反がない

4.1.6　統計解析方法

用量設定試験及び比較 P3 試験で用いた主な有効性の解析手法を以下に示す。

用量設定試験では、主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量について、それぞれの変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）モデルを用い、群間比較の際は、固定順検定法を用いた多重性調整を行い、プラセボ群との比較は、CS-3150 高用量群から順に両側 5%の有意水準で対比較を行った。副次評価項目である ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量についても、主要評価項目と同様の解析を行った。

比較 P3 試験では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の各々の変化量について、投与前値を共変量とした ANCOVA モデルを用い、血圧変化量の

群間差（CS-3150 2.5 群 − エプレレノン 50 mg 群）の点推定値及び両側 95%CI を算出した。収縮期血圧／拡張期血圧の変化量の群間差の両側 95%CI の上限が非劣性マージンである 3.4 mmHg/1.5 mmHg を下回っているときに非劣性が検証されたと判断し、上限が 0 mmHg/0 mmHg を下回っているときに優越性が認められたと判断することとした。非劣性マージンは、エプレレノンの開発時に、本態性高血圧症患者を対象に実施したプラセボ対照の固定用量試験（投与期間 12 週間）で、エプレレノン 50 mg 群とプラセボ群の 12 週時の座位血圧（収縮期血圧／拡張期血圧）のベースラインからの変化量の差（エプレレノン 50 mg 群－プラセボ群）である−6.7 mmHg/−2.9 mmHg をエプレレノン 50 mg 群の効果と考え、エプレレノン 50 mg 群の効果の 1/2 の絶対値に相当する 3.4 mmHg/1.5 mmHg を、臨床的に劣っていないと判断できる最小の差であると判断したことから設定した。また、CS-3150 2.5 mg 群に対する CS-3150 5 mg 群の降圧効果についても同様に検討を行った。副次評価項目である ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量についても、主要評価項目と同様の解析を行った。なお、非劣性の検証に関しては PPS を主たる解析対象とし、PPS を対象とした解析では、欠測値の補完は行わず、投与終了時の血圧変化量が観測されている被験者を対象に解析を行った。また、FAS を対象とした解析も同様に行い、FAS を対象とした解析では、投与終了時の血圧変化量が欠測の場合は last observation carried forward（LOCF）法を適用し、治療期の治験薬投与開始以降のデータを用いて補完した。

4.2　試験対象集団の特性

用量設定試験及び比較 P3 試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5.4.2-1 に示す。

I 度又は II 度の本態性高血圧を対象とした用量設定、比較 P3、用量探索 P2、探索的 P3、及び長期投与試験間の背景因子に大きな差は認められなかった（2.7.3.3.1.3 参照）。用量設定試験では、同意取得時の平均年齢は 57.0 歳、男性が 69.7%であった。観察期基準血圧の算術平均値（収縮期血圧／拡張期血圧）は 157.0/97.6 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 79.23 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.11 mEq/L であった。これらを含めた背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。比較 P3 試験では、同意取得時の平均年齢は 55.5 歳、男性が 72.2%であった。観察期基準血圧の算術平均値（収縮期血圧／拡張期血圧）は 155.3/98.1 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 78.65 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.21 mEq/L であった。これらを含めた背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。III 度高血圧 P3 試験では、III 度高血圧症を対象としたため、観察期基準血圧（収縮期及び拡張期）の算術平均値は 174.4/114.9 mmHg と他の試験と比較して高値であったが、その他の項目に大きな差は認められなかった。中等度 RI 合併 P2 及び中等度 RI 合併 P3 試験では、観察期基準血圧の算術平均値（収縮期血圧／拡張期血圧）はそれぞれ 153.6/93.4 mmHg 及び 159.4/91.8 mmHg であり、また中等度腎機能障害を合併する患者を対象とするため、ベースラインの eGFRcreat の算術平均値がそれぞれ 51.85 mL/min/1.73 m^2 及び 50.92 mL/min/1.73 m^2 と、他試験と比較して低値であったが、その他の項目に大きな差は認め

られなかった。DN 合併 P3 試験では、観察期基準血圧の算術平均値（収縮期血圧／拡張期血圧）は 158.7/89.0 mmHg であり、またアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した患者を対象とするため、ベースラインの UACR の算術平均値が 211.92 mg/g·Cr であったが、その他の項目に大きな差は認められなかった。なお、中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験では、RA 系阻害薬を併用するため選択除外基準における血清カリウム値を他試験より低値に設定したが、PA 対象 P3 試験を除く評価試験間で、ベースラインの血清カリウム値に大きな差は認められなかった。

表 2.5.4.2-1　用量設定試験及び比較 P3 試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	用量設定						比較 P3			
		CS-3150			エプレレノン 50～100 mg	全体	CS-3150		エプレレノン 50 mg	全体
	プラセボ	1.25 mg	2.5 mg	5 mg			2.5 mg	5 mg		
	N = 85	N = 82	N = 84	N = 88	N = 84	N = 423	N = 330	N = 337	N = 331	N = 998
性別 男性	60 (70.6%)	55 (67.1%)	54 (64.3%)	65 (73.9%)	61 (72.6%)	295 (69.7%)	243 (73.6%)	246 (73.0%)	232 (70.1%)	721 (72.2%)
性別 女性	25 (29.4%)	27 (32.9%)	30 (35.7%)	23 (26.1%)	23 (27.4%)	128 (30.3%)	87 (26.4%)	91 (27.0%)	99 (29.9%)	277 (27.8%)
年齢（歳）	57.3 (9.07)	57.2 (9.29)	56.8 (9.44)	57.1 (8.78)	56.5 (10.02)	57.0 (9.28)	55.9 (9.15)	54.8 (9.66)	55.8 (9.91)	55.5 (9.58)
体重（kg）	69.02 (13.525)	68.78 (12.313)	67.87 (12.122)	69.80 (13.179)	70.73 (16.961)	69.25 (13.701)	70.67 (13.050)	70.61 (13.829)	70.34 (14.297)	70.54 (13.724)
BMI (kg/m^2)	25.54 (4.100)	25.28 (3.710)	24.89 (3.297)	25.72 (3.748)	25.84 (4.883)	25.46 (3.979)	25.66 (3.983)	25.64 (4.074)	25.70 (4.224)	25.67 (4.091)
SBP（座位）（mmHg）	156.7 (9.04)	156.4 (9.05)	156.4 (8.43)	157.4 (9.04)	157.9 (8.40)	157.0 (8.78)	155.1 (9.60)	155.6 (9.58)	155.1 (9.60)	155.3 (9.59)
DBP（座位）（mmHg）	96.8 (4.95)	97.2 (5.48)	98.6 (5.62)	97.2 (5.43)	98.4 (5.30)	97.6 (5.38)	98.1 (5.75)	97.8 (5.40)	98.3 (5.62)	98.1 (5.59)
SBP（ABPM）（mmHg）	167.0 (12.06)	166.2 (14.74)	165.0 (15.49)	167.1 (15.32)	165.9 (13.99)	166.2 (14.33)	164.9 (15.77)	164.4 (14.75)	165.4 (15.78)	164.9 (15.43)
DBP（ABPM）（mmHg）	97.9 (7.55)	98.9 (8.97)	98.9 (9.98)	98.5 (7.16)	98.3 (7.95)	98.5 (8.34)	97.6 (7.89)	96.7 (7.94)	97.5 (7.93)	97.3 (7.92)
高血圧罹患期間（年）	8.1 (6.96)	7.3 (5.52)	8.6 (7.17)	9.3 (9.95)	8.2 (8.24)	8.3 (7.73)	6.8 (6.85)	6.3 (6.11)	6.6 (7.25)	6.6 (6.74)
前治療降圧薬あり	44 (51.8%)	43 (52.4%)	43 (51.2%)	50 (56.8%)	41 (48.8%)	221 (52.2%)	174 (52.7%)	176 (52.2%)	164 (49.5%)	514 (51.5%)
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	77.98 (11.588)	77.02 (12.243)	80.28 (11.877)	79.59 (11.465)	81.25 (12.163)	79.23 (11.907)	78.32 (12.391)	79.26 (12.389)	78.34 (12.228)	78.65 (12.332)
糖尿病の合併あり	9 (10.6%)	11 (13.4%)	8 (9.5%)	10 (11.4%)	20 (23.8%)	58 (13.7%)	49 (14.8%)	46 (13.6%)	61 (18.4%)	156 (15.6%)
血清カリウム（mEq/L）	4.14 (0.314)	4.07 (0.280)	4.10 (0.253)	4.14 (0.292)	4.09 (0.283)	4.11 (0.285)	4.19 (0.284)	4.22 (0.302)	4.21 (0.284)	4.21 (0.290)

性別、前治療降圧薬あり、及び糖尿病の合併ありは n（%）、その他の数値は算術平均（SD）を示した。
N: 解析対象集団被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.1-5、M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.1-5

4.3　有効性の成績

4.3.1　降圧効果

4.3.1.1　本態性高血圧症患者を対象とした試験

4.3.1.1.1　座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

1)　用量設定試験

投与終了時の座位血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）はCS-3150の投与量に依存して低下し、直線的な用量反応関係が認められた。投与終了時の収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群で−7.0（−9.5～−4.6）mmHg、CS-3150 1.25 mg群で−10.7（−13.2～−8.2）mmHg、2.5 mg群で−14.3（−16.8～−11.9）mmHg、5 mg群で−20.6（−23.0～−18.2）であった。拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群で−3.8（−5.2～−2.4）mmHg、CS-3150 1.25 mg群で−5.0（−6.4～−3.6）mmHg、2.5 mg群で−7.6（−9.1～−6.2）mmHg、5 mg群で−10.4（−11.8～−9.0）であった。投与終了時の座位血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）は、CS-3150 1.25 mg群の拡張期血圧を除いてプラセボ群に対して有意な低下を認めた（ANCOVA、$P < 0.0001$［CS-3150 5 mg群の収縮期及び拡張期血圧、並びに2.5 mg群の収縮期血圧］、$P = 0.0002$［CS-3150 2.5 mg群の拡張期血圧］、$P = 0.0412$［CS-3150 1.25 mg群の収縮期血圧］）。また、エプレレノン群（参照薬）の収縮期及び拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）はそれぞれ、−17.4（−19.9～−15.0）及び−8.5（−9.9～−7.1）mmHgであり、CS-3150 2.5 mg群と5 mg群の間の値を示した。

2)　比較P3試験

座位血圧値の変化量の要約統計量及びCS-3150各投与群とエプレレノン群の対比較結果を表 2.5.4.3-1に、各投与群での座位血圧値の変化量の比較図を図 2.5.4.3-1に示す。

投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）はともに、CS-3150 2.5 mg群及び5 mg群のいずれでも観察期基準血圧と比較して低下し、変化量はCS-3150の投与量に依存して大きかった。

PPSを対象とする主解析（ANCOVAモデルによる解析）の結果、座位血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、収縮期血圧ではCS-3150 2.5 mg群で−13.7（−14.9～−12.5）mmHg、5 mg群で−16.9（−18.1～−15.7）mmHg、エプレレノン50 mg群で−12.1（−13.3～−10.9）mmHgであった。拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、CS-3150 2.5 mg群で−6.8（−7.6～−6.1）、5 mg群で−8.4（−9.1～−7.7）、エプレレノン50 mg群で−6.1（−6.8～−5.4）mmHgであった。エプレレノン50 mg群とCS-3150 2.5 mg群の群間差の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−1.6（−3.3～0.1）mmHg、拡張期血圧が−0.7（−1.8～0.3）mmHgであり、いずれも両側95%CIの上限が非劣性マージン（収縮期血圧: 3.4 mmHg、拡張期血圧: 1.5 mmHg）を下回ったため、CS-3150 2.5 mg群のエプレレノン50 mg群に対する非劣性が検証された。また、FASを対象とする主解析（ANCOVAモデルによる解析）の結果、座位血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、収縮期血圧ではCS-3150 2.5 mg群で−13.1（−14.3～−11.9）mmHg、5 mg群で−16.5（−17.7～−15.3）mmHg、エプレレノン50 mg群で−11.9（−13.1～−10.6）mmHg、

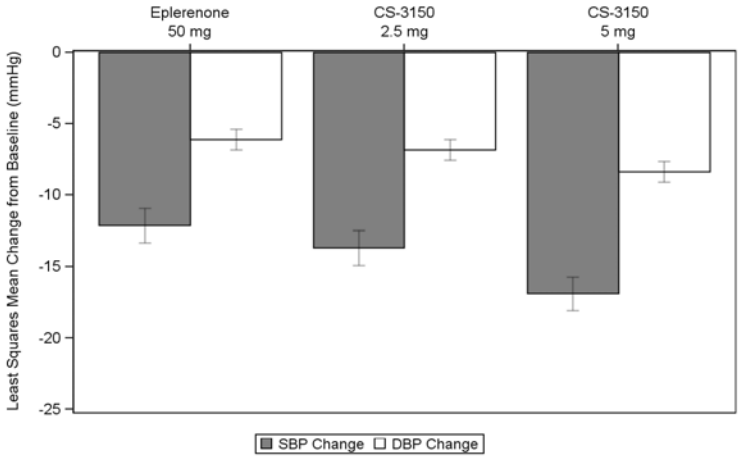
拡張期血圧では CS-3150 2.5 mg 群で−6.4（−7.2～−5.7）mmHg、5 mg 群で−8.1（−8.9～−7.4）mmHg、エプレレノン 50 mg 群で−6.0（−6.7～−5.3）mmHg であった。CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の群間差の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−3.4（−5.1～−1.7）mmHg、拡張期血圧が−1.7（−2.7～−0.7）mmHg であり、いずれも両側 95%CI の上限が 0 を下回ったため、CS-3150 5 mg 群の降圧効果は 2.5 mg 群に対して統計学的に有意に上回っていることが確認された（ANCOVA、収縮期血圧: $P = 0.0001$、拡張期血圧: $P = 0.0011$）。座位血圧の変化量の副次解析である分散分析モデルによる解析でも、同様の結果であった。

表 2.5.4.3-1　投与終了時の座位血圧（治療期 10 週・12 週時の算術平均）のベースラインからの変化量: 比較 P3 試験（PPS）

						エプレレノン 50 mg との差			CS-3150 2.5 mg との差		
			n	最小二乗平均値 [a]	95% CI	最小二乗平均値 [b]	95% CI	*P* 値	最小二乗平均値 [c]	95% CI	*P* 値
SBP	エプレレノン 50 mg	N = 316	316	−12.1	−13.3, −10.9	−	−	−	−	−	−
	CS-3150 2.5 mg	N = 306	306	−13.7	−14.9, −12.5	−1.6	−3.3, 0.1	0.0709	−	−	−
	CS-3150 5 mg	N = 322	322	−16.9	−18.1, −15.7	−4.8	−6.4, −3.1	<0.0001	−3.2	−4.9, −1.5	0.0002
DBP	エプレレノン 50 mg	N = 316	316	−6.1	−6.8, −5.4	−	−	−	−	−	−
	CS-3150 2.5 mg	N = 306	306	−6.8	−7.6, −6.1	−0.7	−1.8, 0.3	0.1601	−	−	−
	CS-3150 5 mg	N = 322	332	−8.4	−9.1, −7.7	−2.3	−3.3, −1.3	<0.0001	−1.5	−2.6, −0.5	0.0033

血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群及び観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA による血圧変化量の最小二乗平均値.
b: 各投与群及び観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA による血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg − Eplerenone 50 mg or CS-3150 5 mg - Eplerenone 50 mg).
c: 各投与群及び観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA による血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 5 mg − CS-3150 2.5 mg).
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.2.1-1

図 2.5.4.3-1　投与終了時の座位血圧値のベースラインからの変化量の比較: 比較 P3 試験（PPS）



SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Figure 15.2.1-1

3)　用量探索 P2 試験

投与終了時の座位血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）は、CS-3150 の投与量に依存して低下し、変化量は CS-3150 の投与量に依存して大きかった。投与終了時の収縮期血圧の変化量（平均値［SD］）は、CS-3150 1.25 mg 群で−10.1（8.42）mmHg、2.5 mg 群で−15.6（9.93）mmHg、5 mg 群で−17.2（12.10）mmHg、10 mg 群で−19.2（11.96）mmHg、及びエプレレノン群で−12.9（7.63）mmHg であった。拡張期血圧の変化量（平均値［SD］）は、CS-3150 1.25 mg 群で−5.1（5.28）mmHg、2.5 mg 群で−8.1（4.22）mmHg、5 mg 群で−8.2（7.76）mmHg、10 mg 群で−8.8（7.02）mmHg、及びエプレレノン群で−6.4（5.19）mmHg であった。また、エプレレノン群の座位血圧の変化量は、CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値であった。

4.3.1.1.2　座位血圧の推移

1)　用量設定試験

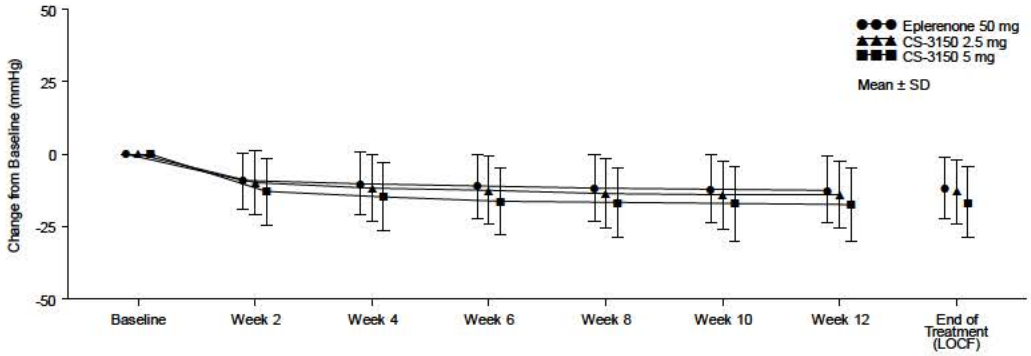
CS-3150 投与群の座位血圧値は投与 1 週時から低下を示し、その後も持続的な降圧作用の増強を認め、8～12 週でほぼ一定の値で推移した。収縮期及び拡張期血圧ともに、いずれの時点でもプラセボ群と比較して CS-3150 群のほうが低値を示し、概ね投与量が増加するほど低値で推移した。参照薬としたエプレレノン群の座位血圧値は、概ね CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値で推移した。

2)　比較 P3 試験

比較 P3 試験での座位収縮期血圧の推移を図 2.5.4.3-2 に、座位拡張期血圧値の推移を図 2.5.4.3-3 に示す。

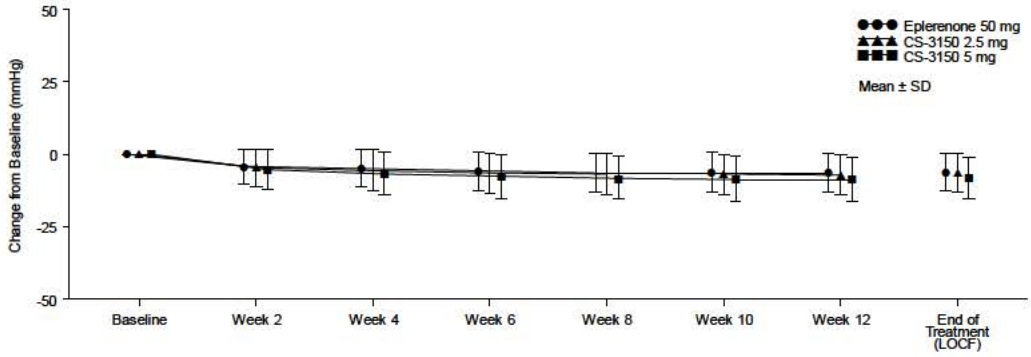
座位血圧値は、いずれの投与群でも治療期 2 週時以降 12 週時まで継続して低下する推移を示した。また、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg 群では、エプレレノン 50 mg 群と比較して低値で推移し、CS-3150 の 5 mg 群は 2.5 mg 群と比較してより低値で推移した。

図 2.5.4.3-2　座位血圧（収縮期血圧）のベースラインからの変化量の推移（LOCF）
：比較 P3 試験（FAS）



Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Figure 15.2.1-13

図 2.5.4.3-3　座位血圧（拡張期血圧）のベースラインからの変化量の推移（LOCF）
：比較 P3 試験（FAS）



Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Figure 15.2.1-15

4.3.1.1.3　降圧目標到達割合

1)　用量設定試験

座位血圧による目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合の降圧目標到達割合は、CS-3150 の投与期間及び投与量に応じて向上し、FAS での投与終了時（LOCF）の降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、プラセボ群で 17.6（10.2～27.4）%、CS-3150 1.25 mg 群で 25.6（16.6～36.4）%、2.5 mg 群で 36.9（26.6～48.1）%、5 mg 群で 53.4（42.5～64.1）%であった。また、エプレレノン群（参照薬）では 34.5（24.5～45.7）%であった。

2)　比較 P3 試験

座位血圧による目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合の FAS での投与終了時（LOCF）の降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、CS-3150 2.5 mg 群で 31.5（26.5～36.8）%、5 mg 群で 41.2（35.9～46.7）%、エプレレノン 50 mg 群で 27.5（22.8～32.6）%であった。CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg 群では投与量が増加するほど高くなった。また、CS-3150 2.5 mg 群はエプレレノン 50 mg 群と同程度、CS-3150 5 mg 群はエプレレノン 50 mg 群と比較して高かった。

4.3.1.1.4　ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

1)　用量設定試験

24 時間血圧の変化量は、CS-3150 の投与量に依存して大きかった。収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）はプラセボ群で 0.0（−2.8～2.8）mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で−5.9（−8.6～−3.1）mmHg、2.5 mg 群で−8.5（−11.3～−5.7）mmHg、5 mg 群で−17.2（−19.9～−14.6）mmHg であった。拡張期血圧の変化量は、プラセボ群で 0.6（−0.9～2.1）mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で−2.0（−3.5～−0.6）mmHg、2.5 mg 群で−3.7（−5.2～−2.2）mmHg、5 mg 群で−8.4（−9.8～−6.9）mmHg であった。すべての CS-3150 群で、プラセボ群に対して有意な低下が認められた（ANCOVA、$P < 0.0001$［CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群］、$P = 0.0038$［CS-3150 1.25 mg

群の収縮期血圧］、*P* = 0.0154［CS-3150 1.25 mg 群の拡張期血圧］）。また、参照薬であるエプレレノン群では、収縮期血圧変化量が−11.4（−14.1～−8.7）、拡張期血圧変化量が−5.5（−7.0～−4.1）mmHg であり、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

2)　比較 P3 試験

24 時間血圧値の収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、2.5 mg 群で−9.1（−10.6～−7.7）mmHg、5 mg 群で−13.1（−14.5～−11.7）mmHg、エプレレノン群で−6.6（−8.0～−5.3）mmHg であった。拡張期血圧の変化量は、2.5 mg 群で−4.1（−4.8～−3.4）mmHg、5 mg 群で−6.3（−7.0～−5.6）mmHg、エプレレノン群で−3.2（−3.9～−2.5）mmHg であった。CS-3150 2.5 mg 群とエプレレノン 50 mg 群の群間差の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−2.5（−4.5～−0.5）mmHg、拡張期血圧が−0.9（−1.9～0.1）mmHg であり、CS-3150 2.5 mg 群のエプレレノン 50 mg 群に対する非劣性が確認された（ANCOVA）。また、収縮期血圧では両側 95%CI の上限が 0 を下回ったため、CS-3150 2.5 mg 群の収縮期血圧の降圧効果はエプレレノン 50 mg 群に対して有意に上回っていると判断された（*P* = 0.0141）。CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の群間差の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−4.0（−5.9～−2.0）mmHg、拡張期血圧が−2.2（−3.2～−1.2）mmHg であり、いずれも両側 95%CI の上限が 0 を下回ったため、CS-3150 5 mg 群の降圧効果は 2.5 mg 群に対して統計学的に有意に上回っていると判断された（ANCOVA、収縮期血圧: *P* = 0.0002、拡張期血圧: *P* = 0.0033）。

以上の成績より、本態性高血圧症患者に対して、CS-3150 2.5 及び 5 mg はプラセボに比して優れた降圧効果を有し、CS-3150 2.5 mg の降圧効果はエプレレノンの通常用量である 50 mg に対し統計学的非劣性であることが検証された。また、CS-3150 5 mg の降圧効果は 2.5 mg を上回ることが示された。

4.3.1.2　長期投与試験

4.3.1.2.1　投与パターン

長期投与試験における併用降圧薬の投与状況を表 2.5.4.3-2 に示す。

全投与被験者は 368 名であり、そのうち 183 日を超えて投与した被験者は 353 名、351 日を超えて投与した被験者は 136 名であった。368 名のうち、CS-3150 単独被験者で治験期間を通じて併用降圧薬を追加せず、CS-3150 のみによる治療を行った被験者は 156 名（63.7%）であった。RA 系阻害薬併用被験者で併用降圧薬を追加しなかった被験者は 48 名（75.0%）、CCB 併用被験者で併用降圧薬を追加しなかった被験者は 49 名（83.1%）であった。

表 2.5.4.3-2　併用降圧薬投与状況: 長期投与試験（FAS）

	併用降圧薬投与の有無	治療期 28 週時	治療期 52 週時	全期間
CS-3150 2.5～5 mg		N = 368	N = 147	N = 368
	あり	98 (26.6%)	64 (43.5%)	115 (31.3%)
	なし	270 (73.4%)	83 (56.5%)	253 (68.8%)
CS-3150 単独		N = 245	N = 102	N = 245
	あり	73 (29.8%)	47 (46.1%)	89 (36.3%)
	なし	172 (70.2%)	55 (53.9%)	156 (63.7%)
基礎降圧薬併用		N = 123	N = 45	N = 123
	あり	25 (20.3%)	17 (37.8%)	26 (21.1%)
	なし	98 (79.7%)	28 (62.2%)	97 (78.9%)
RA 系阻害薬併用		N = 64	N = 21	N=64
	あり	15 (23.4%)	9 (42.9%)	16 (25.0%)
	なし	49 (76.6%)	12 (57.1%)	48 (75.0%)
CCB 併用		N = 59	N = 24	N = 59
	あり	10 (16.9%)	8 (33.3%)	10 (16.9%)
	なし	49 (83.1%)	16 (66.7%)	49 (83.1%)

n（%: N に対する割合）を示した
N: 解析対象集団被験者数
Source: M 5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-75

4.3.1.2.2　座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

12 週時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−16.1（−17.3～−14.9）mmHg であり、座位血圧は観察期と比較して有意な低下を認めた（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。28 及び 52 週時での座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）はそれぞれ、収縮期血圧が−18.9（−20.2～−17.7）mmHg 及び−23.1（−25.0～−21.1）mmHg、拡張期血圧が−9.9（−10.7～−9.2）mmHg 及び−12.5（−13.6～−11.3）mmHg であり、座位血圧は観察期と比較して有意な低下を認めた（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。また、12 週時点の CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬併用被験者のいずれも、観察期と比較して有意な低下を認め、両者の降圧効果に差は認められなかった。28 週又は 52 週時でも、CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬被験者ともに同じ結果であった（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。

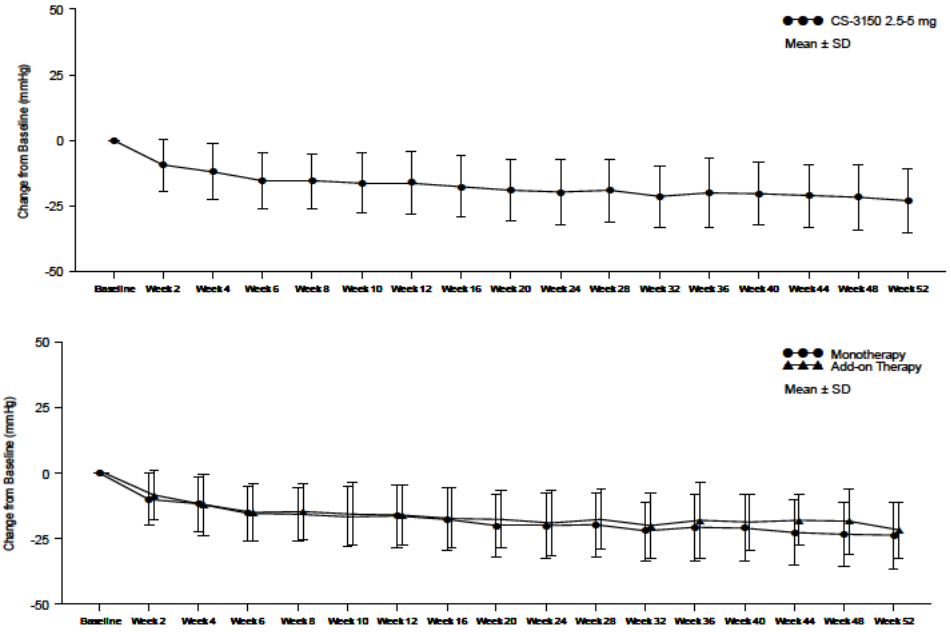
4.3.1.2.3　座位血圧の推移

長期投与試験での座位収縮期血圧の推移を図 2.5.4.3-4 に、座位拡張期血圧値の推移を図 2.5.4.3-5 に示す。

座位血圧値は投与 2 週時から低下し、12 週時まで持続的な降圧作用の増強を認めた。12 週時以降 52 週時までは緩やかに低下し、持続的な降圧効果を示した。また、CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬併用被験者の座位血圧値は、いずれも全体と同様の降圧効果と推移であ

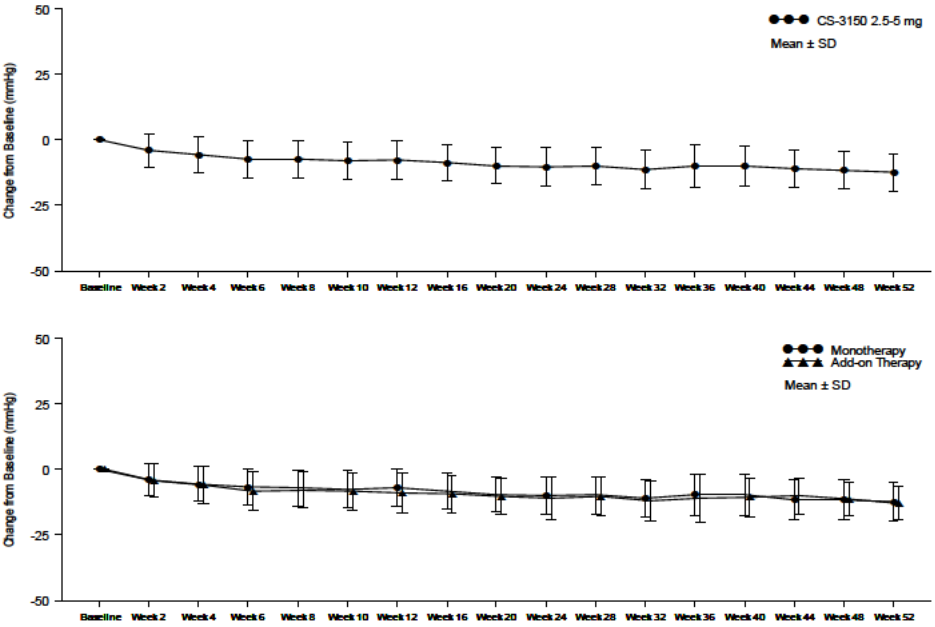
った。

図 2.5.4.3-4　座位血圧（収縮期血圧）のベースラインからの変化量の推移（LOCF）：長期投与試験（FAS）



Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Figure 15.2.1-7

図 2.5.4.3-5　座位血圧（拡張期血圧）のベースラインからの変化量の推移（LOCF）：長期投与試験（FAS）



Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Figure 15.2.1-9

4.3.1.2.4　降圧目標到達割合

座位血圧による目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合の FAS での降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、治療期 12 週時で 34.0（29.1～39.1）%、28 週時で 45.7（40.5～50.9）%、52 週時で 65.3（57.0～73.0）%であった。降圧目標到達割合は、投与期間に応じて高くなった。また、CS-3150 単独被験者及び基礎降圧併用被験者での降圧目標到達割合に明らかな差は認められず、いずれも全体と同様の傾向を示した。

以上の成績より、CS-3150 の単独長期投与、あるいは RA 系阻害薬又は CCB との併用長期投与により降圧効果が減弱することはなく、また、他の降圧薬（RA 系阻害薬及び CCB）に CS-3150 を上乗せ投与することにより降圧効果が増強し、長期にわたって安定した降圧効果が得られることが示された。

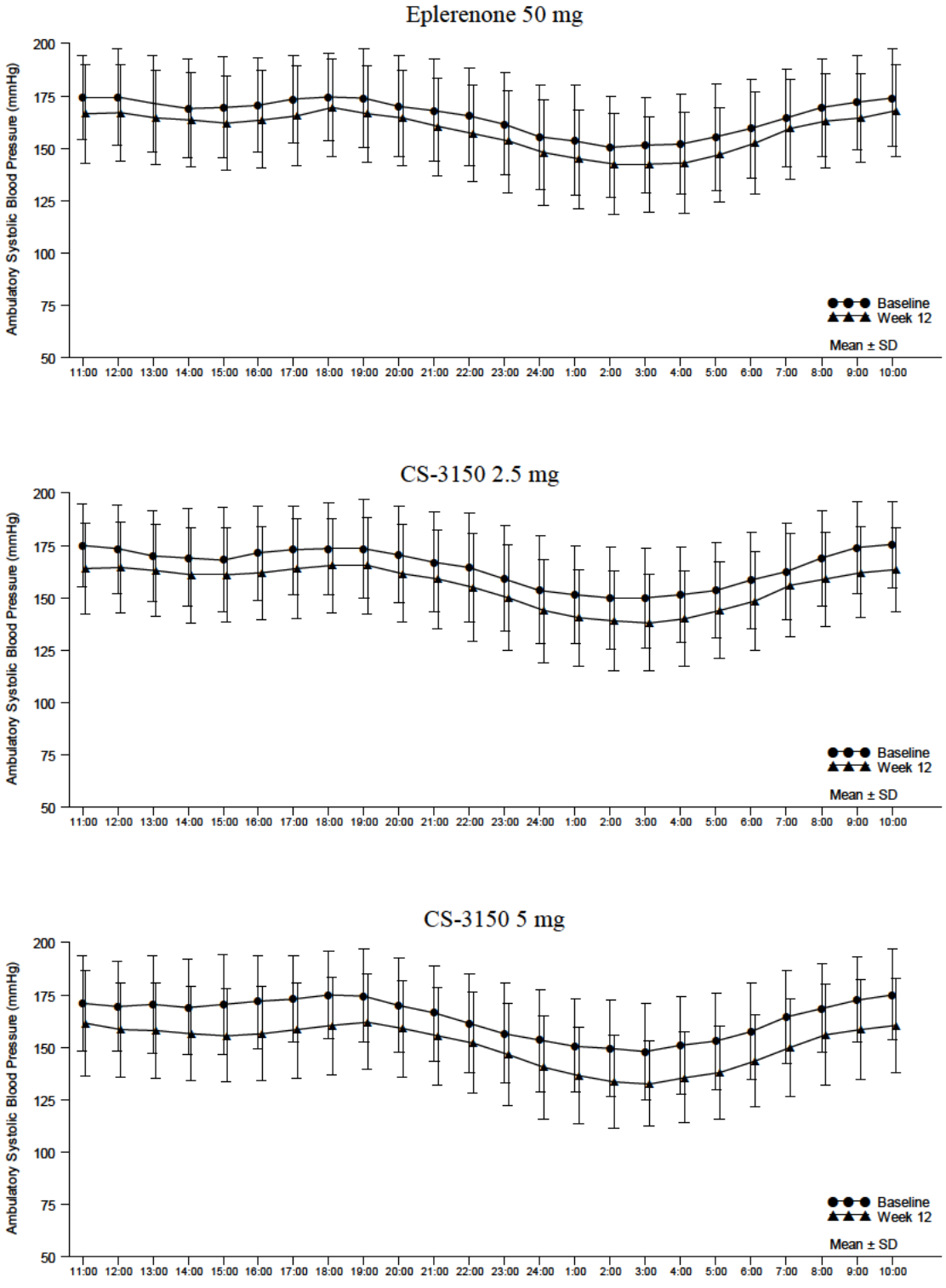
4.3.2　血圧日内変動に及ぼす影響

4.3.2.1　収縮期及び拡張期血圧の 24 時間推移

比較 P3 試験での観察期及び 12 週時の ABPM による 24 時間血圧の 1 時間ごとの推移を図 2.5.4.3-6 及び図 2.5.4.3-7 に示す。

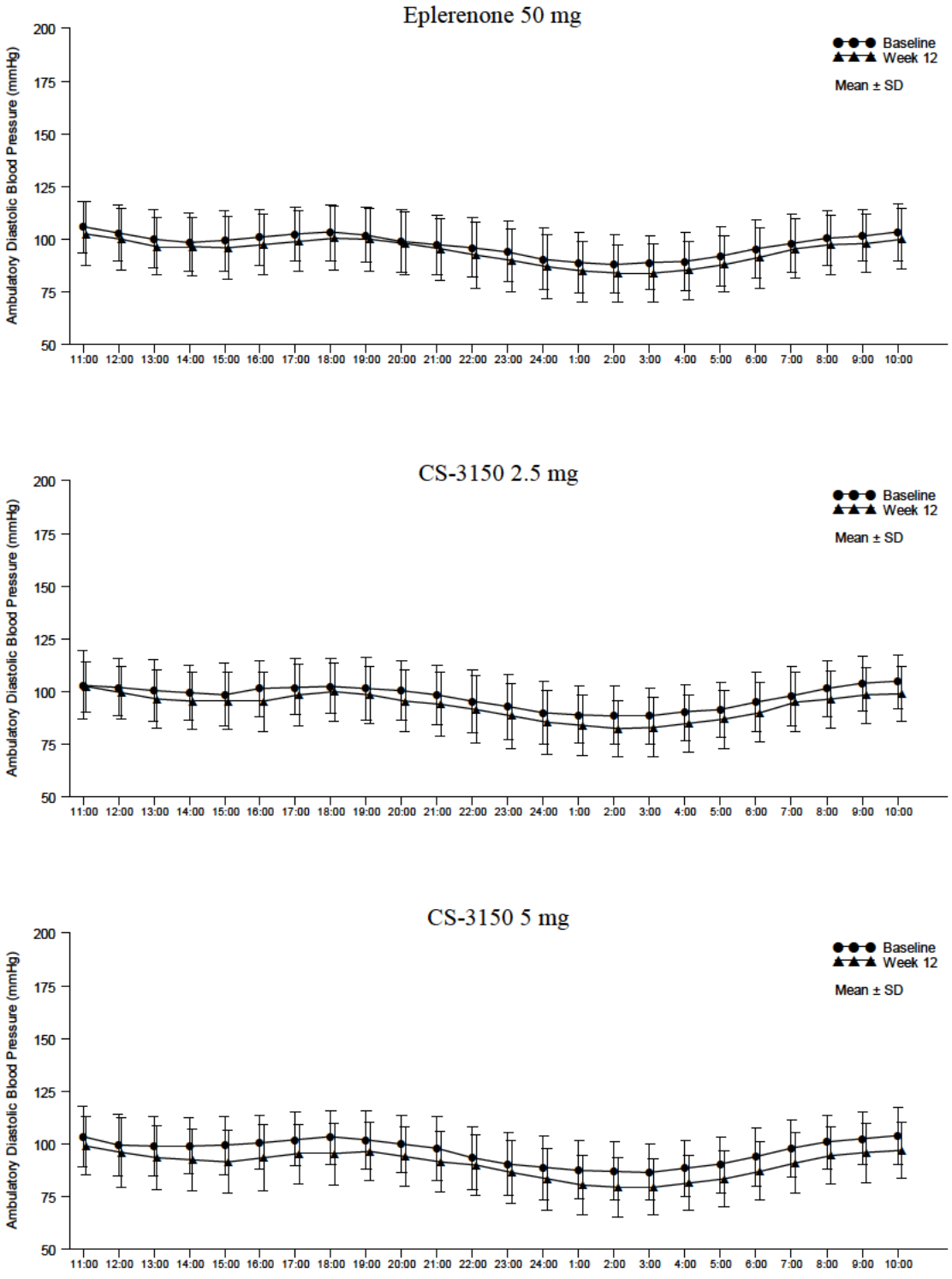
CS-3150 の降圧効果は一部の時間帯に偏ることなく、24 時間を通して概ね均一に認められた。CS-3150 の投与量が増加するほど、概ね各測定時刻での降圧効果は大きく、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg 群では、エプレレノン 50 mg 群と比較して、大きな降圧効果が認められた。

図 2.5.4.3-6　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（収縮期血圧）の推移
：比較 P3 試験（FAS）



Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Figure 15.2.1-127

図 2.5.4.3-7　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（拡張期血圧）の推移
：比較 P3 試験（FAS）



Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Figure 15.2.1-129

4.3.2.2　収縮期及び拡張期血圧、脈拍数の平均値（早朝、昼間、夜間）

比較 P3 試験での ABPM による昼間（8 時～22 時）血圧、夜間（22 時～6 時）血圧、早朝（6 時～8 時）の変化量を表 2.5.4.3-3 に示す。

ABPM による昼間血圧、夜間血圧、早朝血圧の変化量はいずれも、収縮期及び拡張期血圧ともに CS-3150 の投与量が増加するほど大きくなった。また、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg 群では、エプレレノン 50 mg 群より、大きな低下が認められた。

表 2.5.4.3-3　治療期 12 週時の ABPM による昼間・夜間・早朝血圧のベースラインからの変化量: 比較 P3 試験（FAS）

				n	最小二乗平均値 [a]	95% CI
昼間血圧	SBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−8.3	−10.0, −6.7
		CS-3150 5 mg	N = 337	315	−12.8	−14.4, −11.2
		エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−6.4	−8.0, −4.8
	DBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−3.8	−4.7, −2.9
		CS-3150 5 mg	N = 337	315	−6.4	−7.3, −5.5
		エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−2.7	−3.6, −1.8
夜間血圧	SBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−10.0	−11.6, −8.3
		CS-3150 5 mg	N = 337	315	−13.8	−15.4, −12.1
		エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−7.3	−9.0, −5.7
	DBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−4.4	−5.3, −3.5
		CS-3150 5 mg	N = 337	315	−6.3	−7.2, −5.4
		エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−3.7	−4.6, −2.8
早朝血圧	SBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−8.8	−10.8, −6.8
		CS-3150 5 mg	N = 337	315	−13.5	−15.4, −11.6
		エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−5.3	−7.3, −3.4
	DBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−3.8	−4.9, −2.7
		CS-3150 5 mg	N = 337	315	−6.6	−7.7, −5.5
		エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−2.9	−4.0, −1.8

血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群及びベースライン値を共変量とした ANCOVA による血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）、Table 15.2.1-23、Table 15.2.1-25、Table 15.2.1-29、Table 15.2.1-31、Table 15.2.1-35、Table 15.2.1-37

4.3.2.3　血圧日内変動の改善効果

血圧日内変動の改善効果を検討するために、比較 P3 試験では、夜間血圧変動タイプ別の降圧効果を検討した（2.7.3.3.2.3.2.3 参照）。夜間血圧変動タイプは、観察期の昼間から夜間への血圧降下度により、以下のように規定した。

- riser 型: 血圧降下度 0%未満
- non-dipper 型: 血圧降下度 0%以上 10%未満
- dipper 型: 血圧降下度 10%以上 20%未満
- ex-dipper 型: 血圧降下度 20%以上

なお、血圧降下度は以下のように規定した。

血圧降下度（%）＝（1 − 夜間血圧［収縮期］／昼間血圧［収縮期］）×100

CS-3150 群での 12 週時の変化量は、正常日内変動パターンである dipper 型で、昼間血圧と夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）は同程度低下したが、夜間血圧の降下度の小さい non-dipper 型では、夜間血圧が昼間血圧に比べて大きく低下したことにより、血圧日内変動パターンが改善される傾向が認められ、24 時間平均血圧では両者の低下量は同程度になった。したがって、non-dipper 型の夜間血圧でも、CS-3150 は降圧効果を示し、血圧日内変動を改善する効果があると考えられる。また、夜間血圧の降下度が大きい ex-dipper 型では、夜間血圧に比べて昼間血圧が大きく低下し、24 時間平均血圧では、dipper 型の血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）と同程度になった。夜間血圧が高い riser 型では、24 時間平均血圧が dipper 型の収縮期血圧値と同程度までには低下しなかったものの、昼間血圧に比べて夜間血圧が大きく低下し、夜間血圧は昼間血圧より低い血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）となり、血圧の日内変動パターンが改善される傾向が認められた。また、CS-3150 群は、エプレレノン群と比較して、24 時間、昼間、及び夜間血圧のいずれでも降圧効果が大きかった。さらに、CS-3150 群では、riser 型及び non-dipper 型に対しては夜間血圧がエプレレノン群より大きく低下し、ex-dipper 型に対しては昼間血圧がエプレレノン群より大きく低下した。

以上より、CS-3150 は、いずれの夜間血圧変動タイプに対しても、24 時間、昼間、及び夜間で降圧効果が認められ、特に CS-3150 は血圧日内変動パターンの異常を改善することが示された。また、夜間高血圧を示す non-dipper 型及び riser 型での夜間血圧下降度がエプレレノンを上回ったことから、エプレレノンを上回る夜間高血圧の改善効果を示すと考えられる。CS-3150 は 1 日 1 回投与により、2.5 mg と 5 mg のいずれも、エプレレノン 50 mg を上回る 24 時間持続した降圧効果が得られることが示された。

4.3.3　部分集団における結果

4.3.3.1　特別な患者集団

4.3.3.1.1　III 度高血圧症患者

III 度高血圧 P3 試験では、治療期 2 週時に降圧目標に達した 1 名を除く 95.0%（19/20）の被験者が 5 mg へ増量した。主要評価項目である投与終了時の座位血圧の変化量（点推定値［95%CI］）は、収縮期血圧で−21.0（−27.3～−14.6）mmHg、拡張期血圧で−13.2（−18.4～−7.9）mmHg であった。投与終了時血圧値は、観察期基準血圧値に対して、収縮期及び拡張期血圧ともに有意に低下した（対応のある *t* 検定、$P < 0.0001$）。

以上より、CS-3150 は III 度高血圧症患者に対して、CS-3150 の 2.5 mg を開始用量として被験者の反応に基づき 5 mg まで漸増することで、良好な降圧効果を示した。

4.3.3.1.2　中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者

中等度 RI 合併 P2 試験では、CS-3150 1.25 mg から投与を開始し、33 名の被験者全員が 4 週時に 2.5 mg に増量した。このうち 30 名が 8 週時に 5 mg に増量し、5 mg に増量した被験者全員が治験を完了した。主要評価項目である投与終了時の座位血圧の変化量（点推定値

［95%CI］）は、収縮期血圧で−18.5（−23.7〜−13.3）mmHg、拡張期血圧で−8.8（−11.9〜−5.7）mmHg であり、投与終了時血圧は観察期基準血圧に対して収縮期及び拡張期血圧ともに有意に低下した（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。

中等度 RI 合併 P3 試験では、CS-3150 1.25 mg から投与を開始し、2.5 mg 以上に増量した被験者は 93.1%（54/58）（最大投与量 2.5 mg の被験者: 50%［29/58］、5 mg の被験者: 43.1%［25/58］）であった。主要評価項目である投与終了時の座位血圧の変化量（点推定値［95%CI］）は、収縮期血圧で−17.8（−21.0〜−14.7）mmHg、拡張期血圧で−8.1（−9.7〜−6.5）mmHg であり、投与終了時血圧は観察期基準血圧に対して収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意に低下した（対応のある *t* 検定、$P < 0.0001$）。

以上より、CS-3150 は中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に対して、CS-3150 の 1.25 mg を開始用量として、血清カリウム値や腎機能の変化及び降圧効果を確認しながら 2.5 mg 又は 5 mg まで漸増することにより、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした試験と同程度の良好な降圧効果を示した。

4.3.3.1.3　　アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者

DN 合併 P3 試験では、CS-3150 1.25 mg から投与を開始し、2.5 mg 以上に増量した被験者は 86.3%（44/51）（最大投与量が 2.5 mg の被験者が 47.1%［24/51］、5 mg の被験者が 37.3%［19/51］）であった。また、減量が必要となった被験者は 2.5 mg から 1.25 mg に減量した 1 名であった。主要評価項目である投与終了時の座位血圧の変化量（点推定値［95%CI］）は、収縮期血圧で−13.7（−17.6〜−9.8）mmHg、拡張期血圧で−6.2（−7.8〜−4.6）mmHg であり、投与終了時血圧は観察期基準血圧に対して収縮期及び拡張期血圧ともに有意に低下した（対応のある *t* 検定、$P < 0.0001$）。

以上より、CS-3150 はアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧患者に対して、CS-3150 の 1.25 mg を開始用量として、血清カリウム値や腎機能の変化及び降圧効果を確認しながら 2.5 mg 又は 5 mg まで漸増することにより、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした試験と同程度の良好な降圧効果を示した。

4.3.3.1.4　　原発性アルドステロン症（PA）患者

PA 対象 P3 試験では、CS-3150 2.5 mg から投与を開始し 5 mg に増量した被験者の割合は、93.2%（41/44）であった。主要評価項目である投与終了時の座位血圧の変化量（点推定値［95%CI］）は、収縮期血圧で−17.7（−20.6〜−14.7）mmHg、拡張期血圧で−9.5（−11.7〜−7.3）mmHg であり、投与終了時血圧は観察期基準血圧に対して収縮期及び拡張期血圧ともに有意に低下した（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。

以上より、CS-3150 は PA 患者に対して、CS-3150 の 2.5 mg を開始用量として、血清カリウム値や腎機能の変化及び降圧効果を確認しながら 5 mg まで漸増することにより、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした試験と同程度の良好な降圧効果を示した。

4.3.3.2　内因性要因の検討

用量設定試験及び比較 P3 試験での座位血圧の変化量について、性別、年齢、体重、BMI、座位血圧、糖尿病合併の有無、脂質異常症合併の有無（比較 P3 試験のみ）、eGFRcreat、PRA、血漿アルドステロン濃度、及び血中中性脂肪値（比較 P3 試験のみ）別の部分集団解析を実施した。用量設定試験及び比較 P3 試験で、性別、年齢、及び体重による部分集団において、座位血圧の変化量に差が認められたものの、いずれの部分集団でも降圧効果を示した。

また、用量設定及び比較 P3 試験を併合し、座位血圧の変化量について、年齢（65 歳以上／未満）、糖尿病合併の有無、及び肝機能（AST40 U/L 以上／未満、ALT45 U/L 以上／未満）別の部分集団解析を実施した。年齢に関して、高齢者（65 歳以上）の座位血圧の変化量は、非高齢者（65 歳未満）よりも大きく、用量依存的に差が大きかったが、いずれの部分集団でも降圧効果を示した。

次に、腎機能別（eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上／未満）の部分集団を検討した。中等度 RI 合併 P2 試験と比較 P3 試験で CS-3150 5 mg 群の座位血圧の 12 週時の変化量を比較したところ、CS-3150 の単独投与では被験者のベースラインの腎機能によらず同程度の降圧効果が認められた。また、中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験（いずれも RA 系阻害薬併用）のうちの eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者を併合した集団と、長期投与試験の RA 系阻害薬併用被験者の座位血圧の 12 週時の変化量を比較したところ、CS-3150 は RA 系阻害薬併用下でも、被験者のベースラインの腎機能によらず同程度の降圧効果が認められた。

以上より、CS-3150 はいずれの部分集団に対しても有効であり、有効性の観点から部分集団に応じて投与量を変更する必要はないと考えられた。また、中等度腎機能障害患者である eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満に限定した集団でも、RA 系阻害薬の併用の有無に関わらず、正常腎機能の患者と同程度の降圧効果を有すると考える。

4.3.3.3　外因性要因の検討

降圧薬の治療経験の影響を検討するため、比較 P3 試験における治験開始前 4 週間以前の降圧薬による治療（前治療）の有無別で、12 週時の座位血圧の変化量の部分集団解析を実施した。その結果、収縮期及び拡張期血圧ともに、前治療の有無による座位血圧の変化量に大きな差は認められず、降圧薬の治療経験に関わらず、降圧効果を有することが確認された。したがって、有効性の観点から降圧薬の投与経験に応じて投与量を変更する必要はないと考えられた。

また、併用降圧薬の影響を検討するため、長期投与試験における基礎降圧薬の有無別（CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、CCB 併用被験者）の治療期 12 週時の座位血圧の変化量を比較したところ、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、CS-3150 単独被験者と RA 系阻害薬併用被験者あるいは CCB 併用被験者の間で、座位血圧の変化量に大きな差は認められなかった。したがって、CS-3150 は併用する降圧薬の有無及び種類（RA 系阻害薬又は CCB）を問わず、降圧効果を有することが確認された。また、中等度 RI 合併 P3 試験及び

DN 合併 P3 試験は、RA 系阻害薬併用被験者に CS-3150 を追加投与した試験であるが、座位血圧は観察期より有意な低下を示し、CS-3150 は中等度腎機能障害患者やアルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者に対しても RA 系阻害薬併用時に降圧効果を有することが確認された。

4.3.3.4　血圧日内変動

比較 P3 試験で夜間血圧変動タイプ別の血圧日内変動を検討した結果、CS-3150 は血圧日内変動パターンを改善することが示された。また、夜間高血圧を有する non-dipper 型及び riser 型で、夜間血圧の下降度がエプレレノンを上回った。

以上より、CS-3150 は夜間高血圧の改善効果を示し、CS-3150 による降圧治療によってより望ましい日内変動パターンを実現することが可能と考えられる。

4.3.4　臓器保護マーカーの改善効果

CS-3150 の腎保護効果を探索的に検討するため、中等度腎機能障害患者を対象とした中等度 RI 合併 P2 及び中等度 RI 合併 P3 試験、並びにアルブミン尿を伴う糖尿病患者を対象とした DN 合併 P3 試験で UACR の変化量を検討した。観察期の UACR の幾何平均値（95%CI）は、中等度 RI 合併 P2 試験では 6.93（4.59～10.45）mg/g·Cr、中等度 RI 合併 P3 試験では 12.06（7.97～18.27）mg/g·Cr、DN 合併 P3 試験では 122.98（92.42～163.64）mg/g·Cr であった。観察期から治療期 12 週時までの変化率の幾何平均値（95%CI）は、中等度 RI 合併 P2 試験では−25.5（−37.8～−10.8）%、中等度 RI 合併 P3 試験では−28.6（−40.7～−14.0）%、DN 合併 P3 試験では−32.4（−43.4～−19.2）%であり、いずれも観察期と比べて有意に低下した（対応のある *t* 検定、それぞれ $P = 0.0024$、$P = 0.0007$、$P < 0.0001$）。CS-3150 は、中等度腎機能障害を合併する高血圧患者、及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者に対して、JSH 2014 で第一選択薬として推奨されている RA 系阻害薬への上乗せで、さらにアルブミン尿の低下作用を有することが示された。

また、長期投与試験では、血管拡張作用や利尿作用を有するホルモンで心不全の重症度を反映する指標としても用いられる N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（N-terminal pro-brain natriuretic peptide: NT-proBNP）について、ベースラインからの変化量を検討した。観察期の NT-proBNP の算術平均値（SD）は 59.52（59.890）pg/mL であり、12 週、28 週、及び 52 週時のベースラインからの NT-proBNP の変化量の算術平均値（SD）はそれぞれ、−16.37（40.868）pg/mL、−19.90（47.223）pg/mL、及び−30.56（51.076）pg/mL であった。CS-3150 は、本態性高血圧症患者に対して、NT-proBNP の低下作用を有することが示された。

4.4　観察された効果の臨床的意義

本邦の高血圧症患者は、治療患者でもその半数以上は血圧コントロールが不十分とされ[21]、厳格な血圧コントロールを安全に達成するための新たな選択肢を高血圧治療現場に提供することは意義があると考える。本態性高血圧症患者及び特別な患者集団を対象とした臨床試験の結果より、CS-3150 の有効性について以下の結論が得られたことから、CS-3150 は新規の

降圧薬として、確実、安定かつ持続的な降圧効果を示す、望ましい有効性プロファイルを有すると考えられる。

- 本態性高血圧症患者を対象とした臨床試験より、CS-3150 2.5 mg のエプレレノン 50 mg に対する降圧効果の非劣性が検証され、また CS-3150 は 5 mg 投与で 2.5 mg 投与を有意に上回る降圧効果が示され、2.5 mg から 5 mg への増量効果も確認されたことから、臨床現場で使用されているエプレレノンと同程度の降圧効果を有し、降圧薬として十分なベネフィットを示した。
- 本態性高血圧症患者に長期投与したとき、降圧効果の減弱を認めず、持続した降圧効果を示した。
- 他の降圧薬（RA 系阻害薬及び CCB）で降圧効果が不十分な患者に対して、追加の降圧薬として十分なベネフィットを示した。
- 本態性高血圧症患者における 24 時間血圧の降圧効果は、一部の時間帯に偏ることなく 24 時間を通じて認められ、夜間血圧変動タイプによらず血圧日内変動パターンが改善され、早朝血圧の降圧効果はエプレレノンより大きく、より理想的な降圧治療を実現することが可能と考えられた。
- 中等度腎機能障害及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象とした臨床試験より、CS-3150 は、エプレレノンでは禁忌とされている患者でも、低用量から血清カリウム値等を確認しながら漸増投与することで、高カリウム血症の発現の懸念が少なく降圧効果が認められたことから、臨床現場で使用されているエプレレノンの問題点が低減された MR 拮抗薬であることが示された。
- III 度高血圧患者、PA 患者など、多様な背景を有する患者での有効性が示された。

4.5　有効性の観点からの推奨用法・用量

4.5.1　本態性高血圧に対する推奨用量

有効性の観点から、本薬の用法・用量は、通常 2.5 mg を開始用量とし、被験者の反応に基づき 5 mg に増量することが適切であると考えた。その根拠を以下に要約する。

用量設定試験で、CS-3150 2.5 及び 5 mg の降圧効果はいずれもプラセボに比して有意に大きかった。一方、CS-3150 1.25 mg の降圧効果は座位の収縮期血圧でプラセボに比して有意に大きかったものの、座位の拡張期血圧では有意な差はなかった。この結果から、プラセボに対して有意な収縮期血圧及び拡張期血圧の低下を示した CS-3150 2.5 mg を通常用量と想定した。

比較 P3 試験では、CS-3150 の通常用量と想定した 2.5 mg とエプレレノンの開始及び通常用量である 50 mg の有効性を比較した結果、座位血圧の変化量について、CS-3150 2.5 mg のエプレレノン 50 mg に対する非劣性が検証された。座位血圧値は、いずれの投与群でも治療期 2 週時以降 12 週時まで継続して低下する推移を示し、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg では、エプレレノン 50 mg と比較して低値で推移し、CS-3150 の 5 mg は 2.5 mg と比較してより低値で推移した。また、CS-3150 5 mg の座位血圧の変化量は、2.5 mg に比し統計的に有意に上回

った。座位血圧の降圧目標到達割合は、CS-3150 5 mg は CS-3150 2.5 mg より高かった。24 時間血圧の推移のすべての測定時点で、CS-3150 5 mg は 2.5 mg と比較して低い血圧値であり、いずれの投与量でも 24 時間を通じて持続的に高い降圧効果を有することが確認された。また、長期投与試験では CS-3150 2.5 mg で効果不十分と判断された患者に対し 5 mg へ増量することにより、増量前と比較して経時的に低下することが確認され、降圧効果の増強が確認された（2.7.3.4.1.1 参照）。また、曝露－応答解析の結果、5 mg 投与までの曝露範囲では、曝露増加に伴って降圧効果は直線的に増加した（2.5.3.3 参照）。

これらの成績より、CS-3150 2.5 mg は、プラセボに対する降圧効果の優越性を示し、エプレレノンの高血圧治療での開始及び通常用量である 50 mg の降圧効果に対して非劣性が検証されたことから、エプレレノン 50 mg と同程度の降圧効果を有する 2.5 mg を開始用量かつ通常用量とすることが適切と考えた。また、CS-3150 5 mg は、プラセボに対する降圧効果の優越性及び 2.5 mg 投与に比し有意な降圧効果を示し、2.5 mg から 5 mg へ増量後に降圧の増強効果が認められたことから、2.5 mg で効果不十分な場合の用量とすることが適切と考えた。

4.5.2　特別な患者集団での用量

4.5.2.1　　III 度の高血圧症患者

III 度高血圧 P3 試験で、CS-3150 2.5～5 mg は III 度高血圧患者に対して良好な降圧効果を示したことから、III 度高血圧症患者に対する高血圧治療では、I 度又は II 度の高血圧症患者と同じ用量による治療が可能と考えた。

4.5.2.2　　中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者

中等度 RI 合併 P2 試験及び中等度 RI 合併 P3 試験では、中等度腎機能障害を合併する高血圧患者を対象に CS-3150 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg までの漸増投与を行ったところ、良好な降圧効果を示した。JSH 2014 などで推奨されている RA 系阻害薬が併用された中等度 RI 合併 P3 試験では、ほとんどの被験者（93.1%［54/58］）で CS-3150 を 2.5 mg 以上に増量して治療され、12 週時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は収縮期血圧で−17.8（−21.0～−14.7）mmHg、拡張期血圧で−8.1（−9.7～−6.5）mmHg であり、収縮期及び拡張期血圧ともに観察期と比較して有意に低下した（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。また、すべての被験者で CS-3150 1.25 mg が投与された治療期開始時から治療期 4 週時までの座位血圧の変化量（収縮期血圧、拡張期血圧）の点推定値（SD）は、中等度 RI 合併 P2 試験では−14.0（11.24）mmHg、−6.6（7.72）mmHg であり、中等度 RI 合併 P3 試験では、それぞれ−8.3（12.97）mmHg、−4.8（7.43）mmHg であり、一定の降圧効果が認められた。さらに、両試験で CS-3150 5 mg まで増量した被験者では、増量直前の 8 週時と比較して 12 週時により大きい降圧効果を示したことから、2.5 mg から 5 mg への増量による降圧効果の増強が示された（2.7.3.4.1.2.2 参照）。また、PPK 解析の結果より、中等度までの腎機能低下（eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 以上）では、CS-3150 の薬物動態に顕著な差は認められなかった（2.5.3.1.2.5 参照）。

一方、中等度腎機能障害を合併した高血圧症患者では、安全性の観点から CS-3150 の初回投与量は通常より低用量とし、被験者の反応に合わせて漸増することにより、高カリウム血症の発現リスクを低減できるものと考えた（2.5.5.7.3 参照）。

上記成績に基づき、CS-3150 1.25 mg を開始用量とすることで一定の降圧効果が確認されたため、有効性の観点からも 1.25 mg から投与を開始し、2.5 mg、5 mg へ漸増する治療は妥当であると考えた。

4.5.2.3　アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者

DN 合併 P3 試験では、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象に CS-3150 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg までの漸増投与を行ったところ、良好な降圧効果を示した。多くの被験者で CS-3150 を 2.5 mg 以上に増量して治療され（86.3%［44/51］）、12 週時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は収縮期血圧で−13.7（−17.6〜−9.8）mmHg、拡張期血圧で−6.2（−7.8〜−4.6）mmHg であり、収縮期及び拡張期血圧ともに観察期と比較して有意に低下した（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。また、すべての被験者で CS-3150 1.25 mg が投与された治療期開始時から治療期 4 週時までの座位血圧の変化量の点推定値（SD）は収縮期血圧で−9.8（11.33）mmHg、拡張期血圧で−3.0（6.08）mmHg であり、一定の降圧効果が認められた。さらに、CS-3150 5 mg まで増量した被験者では、増量直前の 8 週時と比較して 12 週時により大きい降圧効果を示したことから、2.5 mg から 5 mg への増量による降圧効果の増強が示された。（2.7.3.4.1.2.3 参照）。

一方、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者では、安全性の観点から CS-3150 の初回投与量は通常より低用量とし被験者の反応に合わせて漸増することにより、高カリウム血症の発現リスクを低減できるものと考えた（2.5.5.7.4.2 参照）。

上記成績に基づき、CS-3150 1.25 mg を開始用量とすることで一定の降圧効果が確認されたため、有効性の観点からも 1.25 mg から投与を開始し、2.5 mg、5 mg へ漸増する治療は妥当であると考えた。

4.5.2.4　原発性アルドステロン症（PA）患者

PA 対象 P3 試験では、CS-3150 2.5〜5 mg の投与は PA 患者に対しても I 度又は II 度の高血圧症患者と同様に良好な降圧効果を示したことから、PA 患者に対する高血圧治療では、I 度又は II 度の高血圧症患者と同じ用量による治療が可能と考えた。

4.5.2.5　高齢患者

CS-3150 の有効性に及ぼす年齢の影響については比較 P3 試験の年齢別での部分集団解析から検討した（2.7.3.3.3.2 参照）。高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）で、明確な降圧効果の差は認められなかったことから、高齢者でも非高齢患者と同じ用量による治療が可能と考えた。また、PPK 解析で、年齢は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択されたが、AUC への影響の大きさはわずかであった（2.5.3.1.2.2 参照）。曝露－応答解析の結果よ

り、高齢者では収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれも降圧効果が増強することが示されたが、その影響は大きくないと考えた（2.7.2.3.5.2.2 参照）。しかし、一般に高齢者では生理的機能が低下しており、降圧治療では過度の降圧は好ましくないとされているため、患者の状態を慎重に観察しながら投与することが望ましいと考える。

4.5.2.6　その他の特別な患者集団

2.5.4.3.3.2 及び 2.5.4.3.3.3 に示したとおり、CS-3150 はいずれの部分集団に対しても有効であり、有効性の観点から部分集団に応じて投与量を変更する必要はないと考えた。

4.5.3　用法について

4.5.3.1　1 日の投与回数

健康な成人男性での CS-3150 の消失半減期は約 19 時間であり、1 日 1 回の投与に適した半減期を有すると考えられる（2.7.2.2.2.1 参照）。

I 度又は II 度の本態性高血圧症の患者を対象とした比較 P3 試験で、CS-3150 1 日 1 回 2.5 mg を投与したときのトラフでの座位の収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、高血圧症の適応を有するエプレレノン 50 mg の 1 日 1 回投与での変化量に対して非劣性であることが検証された。また、CS-3150 2.5 又は 5 mg の 1 日 1 回投与で、ABPM による 24 時間、昼間、夜間、及び早朝での収縮期血圧及び拡張期血圧は、いずれも投与前と比較して低下し、降圧効果は一部の時間帯に偏ることなく、24 時間を通して認められた。

以上の成績より、CS-3150 は 1 日 1 回投与により、24 時間持続した降圧効果を示すことから、用法を「1 日 1 回投与」とした。

4.5.3.2　食事の影響

2.5.2.3 に示したように、臨床用量（最大用量 5 mg）の範囲内では、CS-3150 の薬物動態は食事による影響を受けないと判断し、服用時の食事に関する制限は不要と考えた。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

5.1.1 安全性評価対象試験

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.5.5.1-1 及び表 2.5.1.2-1 に示す。本態性高血圧症を対象とした第 III 相試験 3 試験及び第 II 相試験 2 試験、特別な患者集団を対象とした第 III 相試験 4 試験及び第 II 相試験 1 試験を評価資料とした。一方、アルブミン尿を有する（2 型）糖尿病合併高血圧症患者の安全性評価の参考とするため、本申請で目的とする適応症とは異なるが、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験 2 試験を参考資料とした。また、第 I 相試験及び臨床薬理試験 12 試験のうち、日本国内で実施した 9 試験と米国で実施した TQT 試験を評価資料とし、その他の米国で実施した 2 試験を参考資料とした。

本態性高血圧症を対象とした第 III 相試験のうち、比較 P3 試験は、エプレレノンを対照とした二重盲検 3 群並行群間比較試験であり、CS-3150 2.5 mg、5 mg、又はエプレレノン 50 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した。長期投与試験では、治療期を 28 週間又は 52 週間とし、CS-3150 単独長期投与時及び他の降圧薬併用長期投与時の安全性を評価した。CS-3150 の用法・用量は、初回投与量を 2.5 mg 1 日 1 回とし、被験者の反応に基づき 5 mg 1 日 1 回に増量した。基礎降圧薬として併用可能な降圧薬は、CCB、ARB、又は ACE 阻害薬のいずれか 1 剤とし、追加併用可能な降圧薬として上記に加えサイアザイド系利尿薬（サイアザイド系類似利尿薬）を設定した。

特別な患者集団を対象とした 5 試験（III 度高血圧 P3、中等度 RI 合併 P3、中等度 RI 合併 P2、DN 合併 P3、PA 対象 P3）は、いずれも対照は設けず、非盲検の任意漸増試験として実施した。CS-3150 の用法・用量は、中等度腎機能障害合併高血圧症患者及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者を対象とした試験では 1.25～5 mg 1 日 1 回、それ以外の試験では 2.5～5 mg 1 日 1 回とした。

表 2.5.5.1-1　臨床的安全性試験の一覧（第 II 相試験及び第 III 相試験）

治験実施計画書番号 試験略名 添付資料番号	登録者数 [a] ／登録目標数	デザイン 対照の種類	試験薬／比較対照薬 用法・用量 [b]	他の降圧薬の併用	投与期間（平均値）	対象被験者	実施国	資料区分
CS3150-A-J203 用量設定 5.3.5.1-1	426/400	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群並行群間比較試験	CS-3150 1.25 mg CS-3150 2.5 mg CS-3150 5 mg プラセボ 参照薬: エプレレノン 50～100 mg 1 日 1 回 12 週間	併用禁止	81.7 日	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J301 比較 P3 5.3.5.1-2	1001/930	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、3 群並行群間比較試験	CS-3150 2.5 mg CS-3150 5 mg エプレレノン 50 mg 1 日 1 回 12 週間	併用禁止	82.0 日	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J201 用量探索 P2 5.3.5.1-3	164/150	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、5 群並行群間比較試験	CS-3150 1.25 mg CS-3150 2.5 mg CS-3150 5 mg CS-3150 10 mg エプレレノン 50～100 mg 1 日 1 回 6 週間	併用禁止	42.8 日	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J302 長期投与 5.3.5.2-1	368/360	多施設共同、非盲検、非対照、任意漸増試験	CS-3150 2.5～5 mg、任意漸増、減量あり 1 日 1 回 28 週間又は 52 週間	CCB、ARB、ACE 阻害薬、サイアザイド系利尿薬	253.5 日	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J303 探索的 P3 5.3.5.2-2	40/40	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、2 期クロスオーバー、任意漸増試験	CS-3150 2.5～5 mg、任意漸増、1 日 1 回 12 週間 オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg、任意漸増、1 日 1 回 12 週間 休薬期間 4 週間	併用禁止	CS-3150: 82.4 日 オルメサルタン: 84.2 日	本態性高血圧症患者	日本	評価

a: 無作為化被験者数又は二次登録被験者数　　b: 増量及び減量の基準は、2.7.3.1.3 に示す。

表 2.5.5.1-1　臨床的安全性試験の一覧（第 II 相試験及び第 III 相試験）（2/2）

治験実施計画書番号 試験略名 添付資料番号	登録者数 [a] ／登録目標数	デザイン 対照の種類	試験薬／比較対照薬 用法・用量 [b]	他の降圧薬の併用	投与期間（平均値）	対象被験者	実施国	資料区分
CS3150-A-J304 III 度高血圧 P3 5.3.5.2-3	20/20	多施設共同、非盲検、非対照、任意漸増試験	CS-3150 2.5～5 mg、任意漸増 1 日 1 回 8 週間	CCB、ARB、ACE 阻害薬、サイアザイド系利尿薬	52.6 日	III 度高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J305 中等度 RI 合併 P3 5.3.5.2-4	58/50	多施設共同、非盲検、非対照、任意漸増試験	CS-3150 1.25～5 mg、任意漸増、減量あり 1 日 1 回 12 週間	ARB、ACE 阻害薬	82.4 日	中等度腎機能障害合併高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J206 中等度 RI 合併 P2 5.3.5.2-5	33/30	多施設共同、非盲検、非対照、任意漸増試験	CS-3150 1.25～5 mg、任意漸増 1 日 1 回 12 週間	併用禁止	81.1 日	中等度腎機能障害合併高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J306 DN 合併 P3 5.3.5.2-6	51/50	多施設共同、非盲検、非対照、任意漸増試験	CS-3150 1.25～5 mg、任意漸増、減量あり 1 日 1 回 12 週間	ARB、ACE 阻害薬	79.7 日	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J307 PA 対象 P3 5.3.5.2-7	44/40	多施設共同、非盲検、非対照、任意漸増試験	CS-3150 2.5～5 mg、任意漸増 1 日 1 回 12 週間	CCB、α 遮断薬	79.9 日	原発性アルドステロン症患者	日本	評価
CS3150-B-J202 DN 対象用量探索 P2 5.3.5.4-1	98/120	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群並行群間比較試験	CS-3150 1.25 mg CS-3150 2.5 mg CS-3150 5 mg プラセボ 1 日 1 回 4 週間	ARB 及び CCB	算出せず	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者（高血圧症合併患者）	日本	参考
CS3150-B-J204 DN 対象用量設定 5.3.5.4-2	365/325	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、5 群並行群間比較試験	CS-3150 0.625 mg CS-3150 1.25 mg CS-3150 2.5 mg CS-3150 5 mg プラセボ 1 日 1 回 12 週間	ARB、ACE 阻害薬	81.4 日	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	日本	参考

a: 無作為化被験者数又は二次登録被験者数　　b: 増量及び減量の基準は、2.7.3.1.3 に示す。

5.1.2　安全性の評価方法

安全性評価対象試験では、有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧と脈拍数）、心電図を評価した。そのうち、第 II 相及び第 III 相試験では、有害事象及び血清カリウム値を中心に、第 I 相試験及び臨床薬理試験では、死亡及び他の重篤な有害事象を中心に安全性を評価した。また、本態性高血圧症を対象とした並行群間比較試験のうち、比較 P3 試験及び用量設定試験の 2 試験を併合した結果を主要な成績として評価し、その他の試験成績は個別に評価した。なお、用量設定試験でのエプレレノン群は参照薬として非盲検下での評価であった。

本申請にあたって、低血圧関連の有害事象として、MedDRA（MedDRA/J）の基本語で血圧低下、低血圧、起立性低血圧、頚原性回転性めまい、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、及び労作性めまいに該当する事象を定義した。血清カリウム値上昇に関する有害事象は、数値の上昇のみの場合は「血中カリウム増加」とし、症状を伴う場合は「高カリウム血症」とした。また、性ホルモン受容体関連の有害事象として、MedDRA（MedDRA/J）の器官別大分類「生殖系および乳房障害」に該当する事象を評価した。

5.2　非臨床の毒性学的情報

ラット、カニクイザル、及びマウスを用いた反復投与毒性試験で認められた主な毒性所見は、摂餌量の減少を伴う体重減少又は体重増加抑制であり、カニクイザル及びマウスでは非常に高い曝露で腎尿細管上皮細胞の再生が認められた。また、CS-3150 の薬理作用に起因する尿中電解質の変化、副腎球状帯細胞の肥大などが認められたが、いずれも毒性学的意義は低いと考えられた。

遺伝毒性試験の結果はすべて陰性であったことから、遺伝毒性の懸念はないと考えられた。

マウス及びラットがん原性試験では CS-3150 投与に起因する腫瘍はみられず、CS-3150 はがん原性を示さないと考えられた。

生殖発生毒性試験のうち、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、体重及び摂餌量の減少、有意な黄体数、着床数、及び生存胚数の低値並びに胎盤遺残率の高値がみられた。ラット及びウサギの胚・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、母動物の体重及び摂餌量の減少、並びに出生児の体重増加抑制が認められた。

光毒性試験の結果、CS-3150 が臨床使用で光毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

5.3　安全性評価被験者集団の特徴及び曝露の程度

第 II 相試験及び第 III 相試験での安全性解析対象集団の被験者数及び曝露状況を表 2.5.5.3-1 に示す。

本態性高血圧症患者を対象とした比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での安全性解析対象集団は、プラセボ群 87 名、CS-3150 1.25 mg 群 83 名、CS-3150 2.5 mg 群 415 名、CS-3150

5 mg 群 426 名、エプレレノン群 416 名であった。無作為化された被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。

治験薬投与期間の算術平均値（SD）は、プラセボ群 78.0（19.43）日、CS-3150 1.25 mg 群 81.7（12.50）日、CS-3150 2.5 mg 群 82.1（10.93）日、CS-3150 5 mg 群 82.4（10.30）日、エプレレノン群 82.5（9.81）日であり、投与群間で明らかな差はなかった。78 日以上投与された被験者の割合は、プラセボ群 88.5%（77/87）、CS-3150 群 94.9%（877/924）、エプレレノン群 96.4%（401/416）であった。

表 2.5.5.3-1　被験者数及び曝露状況（安全性解析対象集団）

試験略名	安全性解析対象集団（名）	治験薬投与期間（日）[a]
評価資料		
比較 P3 試験及び用量設定試験の併合		
プラセボ	87	78.0（19.43）
CS-3150 1.25 mg	83	81.7（12.50）
CS-3150 2.5 mg	415	82.1（10.93）
CS-3150 5 mg	426	82.4（10.30）
CS-3150 全体	924	82.2（10.79）
エプレレノン 50～100 mg	416	82.5（9.81）
用量探索 P2 試験	164	42.8（6.23）
長期投与試験	368	253.5（86.64）
III 度高血圧 P3 試験	20	52.6（9.54）
中等度 RI 合併 P3 試験	58	82.4（9.28）
中等度 RI 合併 P2 試験	33	81.1（12.03）
DN 合併 P3 試験	51	79.7（15.37）
PA 対象 P3 試験	44	79.9（14.79）
探索的 P3 試験	40	82.4（10.36）[b]
参考資料		
DN 対象用量探索 P2 試験	98	算出せず
DN 対象用量設定試験	358	81.4（14.05）

a: 算術平均値（SD）
b: CS-3150 投与時

任意漸増試験での CS-3150 の増量状況を以下に示す。

長期投与試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（RA 系阻害薬を併用している場合は 4.8 mEq/L 未満）であることを安全性面からの増量基準とし、治療期 8 週時までに 2.5 mg から 5 mg に増量した被験者の割合は 64.4%（237/368）であった。

III 度高血圧 P3 試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（RA 系阻害薬を併用している場合は 4.8 mEq/L 未満）であることを安全性面からの増量基準とした。治療期 6 週時までに 2.5 mg から 5 mg に増量した被験者の割合は 95.0%（19/20）であり、増量した被験者全員が 2 週時に増量した。

中等度 RI 合併 P3 試験（RA 系阻害薬併用）では、血清カリウム値が 4.8 mEq/L 未満かつ

eGFRcreat の低下率が観察期 3 週時と比較して 30%未満であることを安全性面からの増量基準とした。治療期 8 週時までに 1.25 mg から 2.5 mg に増量した被験者の割合は 93.1%（54/58）であり、そのうち 4 週時に 2.5 mg に増量し、さらに 8 週時に 5 mg に増量した被験者の割合は 43.1%（25/58）であった。増量後、減量となった被験者はいなかった。

中等度 RI 合併 P2 試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満かつ eGFRcreat の低下率が観察期終了時と比較して 30%未満であることを増量基準とした。治療期 4 週時に全員が 1.25 mg から 2.5 mg に増量し、最終到達用量が 5 mg の被験者割合は 90.9%（30/33）、2.5 mg は 9.1%（3/33）であった。

DN 合併 P3 試験（RA 系阻害薬併用）では、血清カリウム値が 4.8 mEq/L 未満かつ eGFRcreat の低下率が観察期 3 週時と比較して 30%未満であることを安全性面からの増量基準とした。治療期 8 週時までに 1.25 mg から 2.5 mg に増量した被験者の割合は 86.3%（44/51）であり、そのうち 4 週時に 2.5 mg に増量し、さらに 8 週時に 5 mg に増量した被験者の割合は 37.3%（19/51）であった。治療期 8 週時までに 2.5 mg に増量した被験者 44 名のうち、1 名が 2.5 mg 投与開始 9 日後に 1.25 mg へ減量となった。

PA 対象 P3 試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満かつ eGFRcreat の低下率が治験薬投与開始 2 週間前以内と比較して 30%未満であることを安全性面からの増量基準とした。治療期 4 週時までに 2.5 mg から 5 mg に増量した被験者の割合は 93.2%（41/44）であった。

第 II 相試験及び第 III 相試験の安全性解析対象集団の被験者背景を 2.7.4.1.3 に示す。用量設定試験、比較 P3 試験、用量探索 P2 試験、長期投与試験、及び探索的 P3 試験では、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした。これらの試験では、eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者、糖尿病性腎症又はアルブミン尿を有する糖尿病患者（UACR が 30 mg/g·Cr 以上を示す患者）は対象から除外した。その他、III 度高血圧症患者を対象とした III 度高血圧 P3 試験、中等度腎機能障害合併高血圧症患者を対象とした中等度 RI 合併 P3 試験及び中等度 RI 合併 P2 試験、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者を対象とした DN 合併 P3 試験、PA 患者を対象とした PA 対象 P3 試験と併せ、本申請での評価資料での被験者集団は製造販売後に本剤の投与が想定される患者集団の多くを含むと考える。また、CS-3150 は製造販売後に他の降圧薬との併用での使用が想定されるため、評価資料のうち長期投与試験、III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験、及び PA 対象 P3 試験は、他の降圧薬との併用条件下で実施した。参考資料とした DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験も、他の降圧薬との併用条件下で実施した。

5.4　比較的よくみられる有害事象

1)　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での有害事象発現率は、プラセボ群 46.0%（40/87）、CS-3150 1.25 mg 群 30.1%（25/83）、CS-3150 2.5 mg 群 38.8%（161/415）、CS-3150 5 mg 群 42.5%（181/426）、エプレレノン群 37.0%（154/416）であり、投与群間で顕著な差は認められなか

った。

比較的よくみられる有害事象とその発現率は、ウイルス性上気道感染（プラセボ群 6.9%、CS-3150 1.25 mg 群 4.8%、CS-3150 2.5 mg 群 11.8%、CS-3150 5 mg 群 10.8%、エプレレノン群 13.2%、以下同順）、上気道の炎症（4.6%、3.6%、3.9%、3.8%、2.9%）、インフルエンザ（0.0%、0.0%、3.1%、2.3%、1.9%）、頭痛（2.3%、1.2%、3.1%、0.9%、1.7%）、血中カリウム増加（2.3%、0.0%、2.7%、2.3%、1.0%）、血中尿酸増加（1.1%、2.4%、1.9%、2.3%、0.7%）であった。このうち、血中カリウム増加の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群でエプレレノン群より高かったものの、プラセボ群と同程度であった。また、CS-3150 1.25 mg 群での発現率は、エプレレノン群と比較して低かった。血中尿酸増加の発現率は、プラセボ群及びエプレレノン群と比較して、CS-3150 群で高かった。いずれの事象も CS-3150 群での発現率に明確な用量依存性は認められなかったが、血中カリウム増加の発現率は CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群と比較して、CS-3150 1.25 mg 群で低かった。高カリウム血症の発現はなかった。血中尿酸増加以外の尿酸値上昇関連の有害事象として、高尿酸血症の発現率は CS-3150 2.5 mg 群 0.7%、CS-3150 5 mg 群 1.9%、エプレレノン群 0.2%であり、CS-3150 2.5 mg 群と比較して CS-3150 5 mg 群で高かった。プラセボ群及び CS-3150 1.25 mg 群での高尿酸血症の発現はなかった。痛風の発現率は CS-3150 5 mg 群 0.2%、エプレレノン群 0.2%であり、プラセボ群、CS-3150 1.25 mg 群、及び CS-3150 2.5 mg 群での痛風の発現はなかった。

低血圧関連の有害事象発現率は、プラセボ群 1.1%（1/87）、CS-3150 2.5 mg 群 1.0%（4/415）、CS-3150 5 mg 群 0.9%（4/426）であった。プラセボ群と比較して、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群での発現率は同程度であった。CS-3150 1.25 mg 群及びエプレレノン群での低血圧関連の有害事象の発現はなかった。生殖系および乳房障害に該当する有害事象は、CS-3150 2.5 mg 群で 1 件（良性前立腺肥大症）認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。

重度の有害事象は認められなかった。CS-3150 群で認められた血中カリウム増加の重症度は、22 件中 1 件（CS-3150 5 mg 群）の中等度を除き、すべて軽度であった。また、中止に至った 1 件を除き、いずれも無処置で消失した。CS-3150 群で認められた尿酸値上昇関連の有害事象（血中尿酸増加、高尿酸血症、及び痛風）の重症度は、32 件中 CS-3150 5 mg 群で発現した痛風 1 件が中等度であり、その他の事象はすべて軽度であった。また、ほとんどの事象が治療又は無処置で消失した。CS-3150 群で認められた低血圧関連の有害事象の重症度はすべて軽度であった。

副作用発現率は、プラセボ群 9.2%（8/87）、CS-3150 1.25 mg 群 9.6%（8/83）、CS-3150 2.5 mg 群 7.7%（32/415）、CS-3150 5 mg 群 10.1%（43/426）、エプレレノン群 5.5%（23/416）であった。プラセボ群と CS-3150 群で副作用の発現率に明らかな差はなく、CS-3150 群で用量依存的に発現率が高まる傾向はなかった。

比較的よくみられる副作用とその発現率は、血中カリウム増加（プラセボ群 2.3%、CS-3150 1.25 mg 群 0.0%、CS-3150 2.5 mg 群 2.2%、CS-3150 5 mg 群 2.3%、エプレレノン群 0.7%、以下同順）、血中尿酸増加（1.1%、2.4%、1.7%、2.1%、0.5%）、糸球体濾過率減少（1.1%、3.6%、

0.5%、0.7%、0.0%）、高尿酸血症（0.0%、0.0%、0.2%、1.2%、0.2%）であった。血中カリウム増加の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群でエプレレノン群より高かったものの、プラセボ群と同程度であった。血中尿酸増加の発現率は、プラセボ群及びエプレレノン群と比較して、CS-3150 群で高かった。その他、プラセボ群又はエプレレノン群と比較して CS-3150 群で特に発現率が高い事象、又は CS-3150 群で用量依存的に発現が増加する事象はなかった。

用量探索 P2 試験での有害事象発現率は、CS-3150 1.25 mg 群 20.6%（7/34）、CS-3150 2.5 mg 群 12.5%（4/32）、CS-3150 5 mg 群 32.4%（11/34）、CS-3150 10 mg 群 42.4%（14/33）、エプレレノン群 29.0%（9/31）であり、他の投与群と比較して CS-3150 10 mg 群で高かった。血中カリウム増加は、CS-3150 1.25 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で各 1 名、CS-3150 10 mg 群で 4 名に発現した。CS-3150 2.5 mg 群及びエプレレノン群では発現がなかった。血中尿酸増加は、CS-3150 5 mg 群で 2 名、CS-3150 10 mg 群及びエプレレノン群で各 1 名に発現した。CS-3150 1.25 mg 群及び CS-3150 2.5 mg 群では発現がなかった。高カリウム血症、低血圧関連の有害事象、及び重度の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

以上より、本態性高血圧症患者に CS-3150 1.25～10 mg を投与したとき、有害事象発現率は、CS-3150 10 mg 投与時に高かった。CS-3150 1.25～5 mg 投与での有害事象発現率及び副作用発現率はプラセボ投与と明らかな差はなく、用量依存性も認められなかった。CS-3150 投与時に比較的よくみられた有害事象又は副作用は、血中カリウム増加と血中尿酸増加であった。しかし、いずれの事象もほとんどが軽度で一過性の発現であり、発現率に明確な用量依存性は認められなかった。また、尿酸値の平均値は治験薬投与後上昇し、投与期間を通じてベースラインより高値で推移したが、持続的な上昇は認められなかった（2.7.4.3.2 参照）。したがって、CS-3150 投与による血中尿酸増加のリスクに対し、特別な注意喚起は不要と考える。血清カリウム値上昇による高カリウム血症の発現リスクは、2.5.5.6 で評価する。

低血圧関連の有害事象発現率は低く、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときの低血圧関連の有害事象発現リスクは低いと考えられるものの、患者の安全性確保のため、降圧作用に基づくめまい等が発現する場合があることを注意喚起することが適切であると考える。

2)　長期投与試験

有害事象発現率は 68.8%（253/368）であった。投与条件別では CS-3150 単独被験者で 65.3%（160/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 73.4%（47/64）、CCB 併用被験者で 78.0%（46/59）であり、投与条件間で顕著な差は認められなかった。また、有害事象の発現が CS-3150 の投与期間が長くなるほど多くなる傾向はなかった。

比較的よくみられる有害事象とその発現率は、ウイルス性上気道感染（全体で 27.4%、CS-3150 単独被験者で 22.0%、RA 系阻害薬併用被験者で 40.6%、CCB 併用被験者で 35.6%、以下同順）、血中カリウム増加（7.1%、7.8%、9.4%、1.7%）、上気道の炎症（4.1%、3.3%、6.3%、

5.1%)、背部痛（3.3%、2.4%、6.3%、3.4%)、インフルエンザ（3.0%、2.4%、6.3%、1.7%)、接触皮膚炎（3.0%、4.1%、1.6%、0.0%）であった。高カリウム血症の発現はなかった。尿酸値上昇関連の有害事象として、血中尿酸増加の発現率は 0.8%（CS-3150 単独被験者で 1.2%、RA 系阻害薬併用被験者で 0.0%、CCB 併用被験者で 0.0%、以下同順)、高尿酸血症の発現率は 2.4%（1.2%、0.0%、10.2%)、痛風の発現率は 1.1%（0.8%、0.0%、3.4%）であった。

低血圧関連の有害事象発現率は 2.2%（8/368）であった。生殖系および乳房障害に該当する有害事象の発現率は 0.8%（3/368）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。長期投与により顕著に発現率が高まる事象はなかった。

重度の有害事象は認められなかった。血中カリウム増加、尿酸値上昇関連の有害事象（血中尿酸増加、高尿酸血症、及び痛風）の重症度はすべて軽度であった。低血圧関連の有害事象の重症度は、中等度の 1 件を除きすべて軽度であった。

副作用発現率は 19.3%（71/368）であった。比較的よくみられる副作用とその発現率は、血中カリウム増加(全体で 6.8%､CS-3150 単独被験者で 7.3%､RA 系阻害薬併用被験者で 9.4%、CCB 併用被験者で 1.7%、以下同順)、高尿酸血症（1.9%、0.4%、0.0%、10.2%)、貧血（1.6%、1.2%、0.0%、5.1%)、肝機能異常（1.6%、1.2%、0.0%、5.1%)、腎機能障害（1.4%、1.6%、1.6%、0.0%）であった。これらの事象の重症度はすべて軽度であった。

以上より、長期投与により血中カリウム増加などの発現率はやや高まるものの、血中カリウム増加及び尿酸値上昇関連の有害事象はいずれも軽度で一過性の発現であり、長期投与によりこれらの事象が重症化する傾向は認められなかった。その他、有害事象の内容に CS-3150 の長期投与による明らかな影響は認められなかった。他の降圧薬併用時の評価の詳細は 2.5.5.7.5.1 に示す。

3)　特別な患者集団を対象とした試験

III 度高血圧 P3 試験での有害事象発現率は 45.0%（9/20)、副作用発現率は 10.0%（2/20）であった。比較的よくみられる有害事象とその発現率は、ウイルス性上気道感染（15.0%)、血中カリウム増加（15.0%）であった。高カリウム血症の発現はなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験での有害事象発現率は 60.3%(35/58)､副作用発現率は 29.3%(17/58)であった。比較的よくみられる有害事象とその発現率は、ウイルス性上気道感染（12.1%)、血中カリウム増加（10.3%)、血中クレアチニン増加（5.2%)、血中尿酸増加（5.2%)、糸球体濾過率減少（5.2%）であった。高カリウム血症の発現はなかった。

中等度 RI 合併 P2 試験での有害事象発現率は 63.6% (21/33)、副作用発現率は 24.2% (8/33)であった。比較的よくみられる有害事象とその発現率は、鼻咽頭炎（9.1%)、節足動物刺傷（9.1%)、便秘（6.1%)、血中尿酸増加（6.1%)、尿中血陽性（6.1%）であった。血中カリウム増加の発現率は 3.0%であり、高カリウム血症の発現はなかった。

DN 合併 P3 試験での有害事象発現率は 49.0%（25/51)、副作用発現率は 7.8%（4/51）であった。比較的よくみられる有害事象とその発現率は、ウイルス性上気道感染（19.6%)、血中カリウム増加（11.8%)、背部痛（3.9%）であった。高カリウム血症の発現はなかった。

PA 対象 P3 試験での有害事象発現率は 61.4%（27/44）、副作用発現率は 25.0%（11/44）であった。比較的よくみられる有害事象とその発現率は、浮動性めまい（9.1%）、ウイルス性上気道感染（6.8%）であった。血中カリウム増加の発現率は 4.5%であり、高カリウム血症の発現はなかった。生殖系および乳房障害に該当する副作用として、月経過多が 1 件発現した。

III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、DN 合併 P3 試験、及び PA 対象 P3 試験では重度の有害事象は認められなかった。また、いずれの試験でも、発現した血中カリウム増加、血中尿酸増加、及び高尿酸血症の重症度はすべて軽度であった。

以上より、CS-3150 を III 度高血圧症患者又は PA 患者に CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときの有害事象の発現率や内容に、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者と比較して、明らかな違いは認められなかった。中等度腎機能障害合併患者及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者での評価の詳細は 2.5.5.7.3 及び 2.5.5.7.4.2 に示す。

4)　探索的 P3 試験

有害事象発現率は、CS-3150 投与時 20.0%（8/40）、オルメサルタン メドキソミル投与時 32.5%（13/40）であった。比較的よくみられる有害事象（CS-3150 投与時に 2 名以上に発現）は、上気道感染（CS-3150 投与時 10.0%、オルメサルタン メドキソミル投与時 7.5%）であった。重度の有害事象は認められなかった。

5)　その他の試験

DN 対象用量探索 P2 試験での有害事象発現率はプラセボ群 28.0%（7/25）、CS-3150 1.25 mg 群 36.0%（9/25）、CS-3150 2.5 mg 群 30.4%（7/23）、CS-3150 5 mg 群 52.0%（13/25）であり、プラセボ群と比較して、CS-3150 5 mg 群で高かった。血中カリウム増加の発現率はプラセボ群 4.0%（1/25）、CS-3150 1.25 mg 群 4.0%（1/25）、CS-3150 2.5 mg 群 13.0%（3/23）、CS-3150 5 mg 群 12.0%（3/25）であった。高カリウム血症の発現はなかった。重度の有害事象はプラセボ群で 1 件（胃腸炎）認められた。

DN 対象用量設定試験での有害事象発現率はプラセボ群 55.6%（40/72）、CS-3150 0.625 mg 群 53.5%（38/71）、CS-3150 1.25 mg 群 69.4%（50/72）、CS-3150 2.5 mg 群 67.1%（47/70）、CS-3150 5 mg 群 64.4%（47/73）であり、プラセボ群と比較して、CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、及び 5 mg 群で高かった。血中カリウム増加の発現率はプラセボ群 2.8%（2/72）、CS-3150 0.625 mg 群 2.8%（2/71）、CS-3150 1.25 mg 群 6.9%（5/72）、CS-3150 2.5 mg 群 14.3%（10/70）、CS-3150 5 mg 群 20.5%（15/73）であり、CS-3150 の投与量に依存して高値を示した。高カリウム血症の発現はなかった。重度の有害事象は CS-3150 1.25 mg 群で 1 件（腸閉塞）認められ、治験薬の投与中止及び治療により消失した。

5.5　死亡、他の重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象

5.5.1　死亡

安全性評価に用いた試験すべてで、死亡は認められなかった。

5.5.2　その他の重篤な有害事象

評価資料とした第 II 相試験及び第 III 相試験で報告された重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 2.3%（2/87）、CS-3150 群 0.9%（15/1671）、エプレレノン群 0.2%（1/447）であった。CS-3150 群で明らかに発現率が高い事象はなかった（2.7.4.2.1.3.1 参照）。重篤な副作用は、CS-3150 群で 2 件（慢性心不全［比較 P3 試験］、血栓性脳梗塞［DN 合併 P3 試験］）発現した。慢性心不全（CS-3150 2.5 mg 投与時に発現）は治験薬投与中止後、入院及び治療により消失し、血栓性脳梗塞（CS-3150 1.25 mg 投与時に発現）は治験薬投与中止後、治療により軽快した。

特別な患者集団を対象とした試験（III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、DN 合併 P3 試験、PA 対象 P3 試験）で報告された重篤な有害事象は、DN 合併 P3 試験の CS-3150 1.25 mg 投与時に認められた血栓性脳梗塞（上記の血栓性脳梗塞と同一）1 件と PA 対象 P3 試験で CS-3150 5 mg 投与時に認められた気管支炎 1 件のみであった。これらの患者で重篤な有害事象の発現リスクが高まる傾向はなかった。

肝機能低下者 PK 試験の中等度肝機能障害患者で、肝性脳症 1 件が認められた。治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は重度と判定され、治療により消失した。第 I 相試験及びその他の臨床薬理試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

5.5.3　中止に至った有害事象

1)　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.3%（2/87）、CS-3150 1.25 mg 群 1.2%（1/83）、CS-3150 2.5 mg 群 1.2%（5/415）、CS-3150 5 mg 群 0.2%（1/426）、エプレレノン群 1.0%（4/416）であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。投与中止に至った副作用の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群 0.7%（3/415）、CS-3150 5 mg 群 0.2%（1/426）、エプレレノン群 0.5%（2/416）であった。プラセボ群及び CS-3150 1.25 mg 群では、投与中止に至った副作用の発現はなかった。内訳は、CS-3150 2.5 mg 群で意識変容状態、慢性心不全、及び全身性皮疹が各 1 名、CS-3150 5 mg 群で血中カリウム増加が 1 名、エプレレノン群で下痢及び肝機能検査異常が各 1 名であった。CS-3150 群で発現した事象はいずれも、治験薬投与中止後に消失又は軽快した。

用量探索 P2 試験では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本態性高血圧症患者に CS-3150 を投与したとき、特に発現頻度の高い投与中止に至った有害事象はなかった。さらに、発現した事象はすべて、治験薬投与中止後に消失又は軽快した。また、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg 投与時の投与中止に至った有害事象の発現率は、エプレレノン 50～100 mg 投与時と比較して同程度であった。

2)　長期投与試験

長期投与試験での投与中止に至った有害事象の発現率は 0.8%（3/368）であり、いずれも CS-3150 単独被験者で認められた。内訳は、狭心症、血中カリウム増加、及び浮動性めまいの各 1 名であった。狭心症は、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は中等度と判定され未消失であった。血中カリウム増加は、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度と判定され、治験薬投与中止後に消失した。浮動性めまいは、治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は中等度と判定され、発現日（治験薬投与中止日は翌日）と同日に消失した。

以上より、投与中止に至った有害事象の発現率や内容に CS-3150 の長期投与による影響は認められなかった。また、他の降圧薬の併用による影響はなかった。

3)　特別な患者集団を対象とした試験

III 度高血圧 P3 試験では、投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験での、投与中止に至った有害事象の発現率は 1.7%（1/58）であった。肝機能異常が 1 名で発現し、治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度と判定され、治験薬投与中止後に消失した。

中等度 RI 合併 P2 試験での、投与中止に至った有害事象の発現率は 6.1%（2/33）であった。内訳は、意識変容状態及び胸痛の各 1 名であった。意識変容状態は治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定された。胸痛は治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は軽度と判定された。いずれの事象も治験薬投与中止後に消失した。

DN 合併 P3 試験での、投与中止に至った有害事象の発現率は 3.9%（2/51）であった。内訳は、全身性皮疹及び血栓性脳梗塞の各 1 名であった。全身性皮疹は治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は中等度と判定され、治験薬投与中止後に消失した。血栓性脳梗塞は治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は中等度と判定され、治験薬投与中止後に軽快した。

PA 対象 P3 試験での、投与中止に至った有害事象の発現率は 4.5%（2/44）であった。内訳は、血中カリウム増加及び気管支炎の各 1 名であった。血中カリウム増加は治験薬との因果関係は「関連あり」、重症度は軽度と判定され、治験薬投与中止後に軽快した。気管支炎は治験薬との因果関係は「関連なし」、重症度は中等度と判定され、治験薬投与中止後に軽快した。

以上より、CS-3150 を III 度高血圧症患者、中等度腎機能障害合併高血圧症患者、DN 合併高血圧症患者、又は PA 患者に投与したときの投与中止に至った有害事象の発現率や内容に、それらに該当しない本態性高血圧症患者と比較して、明らかな違いは認められなかった。また、発現した事象はすべて、CS-3150 投与中止後に消失又は軽快した。

4)　探索的 P3 試験

探索的 P3 試験では、投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

5)　その他の試験

DN 対象用量探索 P2 試験での投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 4.0%（1/25）、CS-3150 1.25 mg 群 0.0%（0/25）、CS-3150 2.5 mg 群 8.7%（2/23）、CS-3150 5 mg 群 8.0%（2/25）であり、投与群間で顕著な差は認められなかった。内訳は、血中カリウム増加が 3 名（CS-3150 2.5 mg 群 1 名、CS-3150 5 mg 群 2 名）、肝障害が 1 名（CS-3150 2.5 mg 群）、及び胃腸炎が 1 名（プラセボ群）であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。血中カリウム増加はいずれも軽度、肝障害は中等度であり、治験薬投与中止後に血中カリウム増加は消失、肝障害は軽快した。

DN 対象用量設定試験での投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.8%（2/72）、CS-3150 0.625 mg 群 2.8%（2/71）、CS-3150 1.25 mg 群 4.2%（3/72）、CS-3150 2.5 mg 群 4.3%（3/70）、CS-3150 5 mg 群 15.1%（11/73）であり、プラセボ群と比較して、CS-3150 5 mg 群で高かった。比較的よくみられる投与中止に至った有害事象は、血中カリウム増加（CS-3150 0.625 mg 群及び 2.5 mg 群で各 2 名、CS-3150 5 mg 群 6 名）及び腎機能障害（CS-3150 5 mg 群 2 名）であり、CS-3150 5 mg 群の血中カリウム増加及び腎機能障害は同一被験者に発現した。血中カリウム増加及び腎機能障害は、いずれも軽度であり、治験薬投与中止後に消失した。

投与中止に至った副作用の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/72）、CS-3150 0.625 mg 群で 1.4%（1/71）、CS-3150 1.25 mg 群 1.4%（1/72）、CS-3150 2.5 mg 群 4.3%（3/70）、CS-3150 5 mg 群 12.3%（9/73）であり、プラセボ群と比較して、CS-3150 5 mg 群で高かった。

5.6　血清カリウム値の評価

1)　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、及び血清カリウム値が 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の割合を表 2.5.5.6-1 に示す。

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、プラセボ群 1.1%（1/87）、CS-3150 2.5 mg 群 4.3%（18/415）、CS-3150 5 mg 群 2.8%（12/426）、エプレレノン群 1.4%（6/416）であり、プラセボ群及びエプレレノン群と比較して、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で高かった。CS-3150 1.25 mg 群では、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者はいなかった。CS-3150 2.5 mg 投与と 5 mg 投与の間では、発現割合に用量依存性は認められなかった。

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の割合は、CS-3150 2.5 mg 群 0.7%（3/415）、CS-3150 5 mg 群 0.7%（3/426）であり、プラセボ群、CS-3150 1.25 mg 群、及びエプレレノン群では血清カリウム値が 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いなかった。CS-3150 2.5 mg 投与と 5 mg 投与の間では、発現割合に用量依存性は認められなかった。

CS-3150 群で血清カリウム高値（5.5 mEq/L 以上）を示した被験者は、治療期 2 週時にやや

多かったものの、発現時期に明確な傾向は認められなかった（2.7.4.3.1.1 参照）。

表 2.5.5.6-1　血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上、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割合：比較 P3 試験及び用量設定試験の併合（安全性解析対象集団）

	プラセボ	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	エプレレノン 50～100 mg
血清カリウム値	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
5.5 mEq/L 以上	1 (1.1)	0 (0.0)	18 (4.3)	12 (2.8)	6 (1.4)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)

n（%）　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.17

用量探索 P2 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は、CS-3150 1.25 mg 群 2.9%（1/34）、CS-3150 2.5 mg 群 3.1%（1/32）、CS-3150 5 mg 群 2.9%（1/34）、CS-3150 10 mg 群 12.1%（4/33）であり、他の投与群と比較して CS-3150 10 mg 群で高かった。エプレレノン群では、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者はいなかった。血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者は、CS-3150 2.5 mg 群で 1 名認められたが、当該被験者の血清カリウム値は、CS-3150 投与開始前時点で 5.5 mEq/L 以上であった。

以上より、本態性高血圧症患者に CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したとき、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 2.5 mg 投与で 4.3%、5 mg 投与で 2.8%であり、プラセボ（1.1%）又はエプレレノン 50～100 mg 投与時（1.4%）と比較していずれも高かった。これらの被験者の血清カリウム値上昇は一過性であり、多くは無処置で数日以内に実施した再検査では 5.5 mEq/L 未満に回復し、その後 CS-3150 の投与を継続しても 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示すことはなかった。CS-3150 投与により、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 以上を示し中止に至った被験者の割合は 2.5 mg 投与で 0.7%、5 mg 投与で 0.7%であり、これらの被験者の血清カリウム値は、いずれも投与中止後に 5.5 mEq/L 未満に回復した（表 2.7.4.3.1-2 参照）。ベースライン血清カリウム値別の、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、ベースライン血清カリウム値が 4.5 mEq/L 未満と比較して 4.5 mEq/L 以上で高かった（2.7.4.3.1.1 参照）。

血清カリウム値の平均値は、CS-3150 の用量依存的に投与後の上昇が認められたものの、投与期間を通じた持続的な上昇は認められなかった（2.7.4.3.1.1 参照）。また、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときの有害事象としての血中カリウム増加の発現率は、プラセボ投与時と同程度であった。重症度は 22 件中 1 件を除いてすべて軽度であり、高カリウム血症の発現はなかった（2.5.5.4 1）参照）。血中カリウム増加の発現により CS-3150 の投与中止に至った被験者は 1 名（5 mg 投与時、発現率 0.2%）のみであった（2.5.5.5.3 1）参照）。

したがって、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg 投与時の血清カリウム値上昇のリスクを管理し、患者の安全性を確保するため、高カリウム血症が発現するおそれがあることを注意喚起すること、用量調節の際に血清カリウム値を考慮することが適切であると考える。また、高カリウ

ム血症の発現は、血清カリウム値を定期的に測定することでモニター可能でありリスクを低減できると考える。

2)　長期投与試験

長期投与試験での血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、及び血清カリウム値が 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の割合を表 2.5.5.6-2 に示す。

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 5.4%（20/368）であった。投与条件別では、CS-3150 単独被験者で 5.7%（14/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 6.3%（4/64）、CCB 併用被験者で 3.4%（2/59）であり、投与条件間で明らかな差は認められなかった。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の割合は 1.1%（4/368）であり、いずれも CS-3150 単独被験者で認められた。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、及び 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の割合のいずれも、本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験の CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群での発現割合と明らかな差はなかった。また、本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験と同様に、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示し、無処置で数日以内に実施した再検査で 5.5 mEq/L 未満に回復した被験者では、その後 CS-3150 の投与を継続しても 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示すことはなかった。血清カリウム高値を示した被験者では、その発現時期に明らかな傾向は認められなかった（2.7.4.3.1.2 参照）。

血清カリウム値の平均値に CS-3150 投与後の上昇が認められたものの、本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験と同様に、投与期間を通じた持続的な上昇は認められなかった（2.7.4.3.1.2 参照）。

表 2.5.5.6-2　血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上、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割合：長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg	CS-3150 単独	基礎降圧薬併用		
			全体	RA 系阻害薬併用	CCB 併用
血清カリウム値	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
5.5 mEq/L 以上	20 (5.4)	14 (5.7)	6 (4.9)	4 (6.3)	2 (3.4)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	4 (1.1)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6.0 mEq/L 以上	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	3 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.4-20

以上より、本態性高血圧症患者に CS-3150 2.5～5 mg を長期投与したとき、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 5.4%、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の割合は 1.1%であり、発現頻度に長期投与による明らかな影響は認められなかった。

RA 系阻害薬又は CCB 併用時でも同程度の発現頻度であり、本態性高血圧症患者でのこれらの降圧薬と CS-3150 の併用投与は可能と考える。ただし、一般的に RA 系阻害薬は高カリウム血症誘発のリスクがあるとされているため、併用の際に血清カリウム値が上昇する可能性があることの注意喚起が必要と考える。

3)　特別な患者集団を対象とした試験

III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、DN 合併 P3 試験、PA 対象 P3 試験での血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、及び血清カリウム値が 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の割合を表 2.5.5.6-3 に示す。

中等度 RI 合併 P3 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は 12.1%（7/58）であった。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いなかった。

DN 合併 P3 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は 3.9%（2/51）であった。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の割合は 2.0%（1/51）であり、当該被験者は治療期 5 週時に 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示した。

PA 対象 P3 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は 2.3%（1/44）であった。当該被験者は、治療期 2 週時に血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上（6.01 mEq/L）を示し中止となった。

III 度高血圧 P3 試験及び中等度 RI 合併 P2 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はいなかった。

また、いずれの試験でも、血清カリウム値の平均値に CS-3150 投与後及び増量後の上昇が認められたものの、本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験と同様に、投与期間を通じた持続的な上昇は認められなかった（2.7.4.3.1.3 参照）。

表 2.5.5.6-3　血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上、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割合: III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、DN 合併 P3 試験、PA 対象 P3 試験（安全性解析対象集団）

試験略名	III 度高血圧 P3 試験	中等度 RI 合併 P3 試験	中等度 RI 合併 P2 試験	DN 合併 P3 試験	PA 対象 P3 試験
	CS-3150 2.5～5 mg	CS-3150 1.25～5 mg	CS-3150 1.25～5 mg	CS-3150 1.25～5 mg	CS-3150 2.5～5 mg
血清カリウム値	N = 20	N = 58	N = 33	N = 51	N = 44
5.5 mEq/L 以上	0 (0)	7 (12.1)	0 (0)	2 (3.9)	1 (2.3)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)	1 (2.0)	1 (2.3)

n（%）

以上より、III 度高血圧症患者又は PA 患者に CS-3150 2.5～5 mg を投与したとき、血清カリウム値の投与期間を通じた持続的な上昇は認められず、血清カリウム高値を示した被験者の割合に、本態性高血圧症患者に CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときとの明らかな違いは認められなかった。したがって、III 度高血圧症患者及び PA 患者での血清カリウム値上昇や高カリウム血症の発現に関して、本態性高血圧症患者に対する注意喚起以上のリスク管理は不要と考える。

中等度腎機能障害合併患者及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者での評価の詳細は 2.5.5.7.3 及び 2.5.5.7.4.2 に示す。

4)　探索的 P3 試験

CS-3150 投与時に、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 2.5%（1/40）であった。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いなかった。

5)　その他の試験

以下、各試験で高血圧症を合併している被験者のみの結果を示す。

DN 対象用量探索 P2 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は、プラセボ群 8.0%（2/25）、CS-3150 1.25 mg 群 0.0%（0/25）、CS-3150 2.5 mg 群 13.0%（3/23）、CS-3150 5 mg 群 20.0%（5/25）であり、CS-3150 の投与量に依存して高かった。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、プラセボ群で 1 名、CS-3150 2.5 mg 群で 1 名、CS-3150 5 mg 群で 2 名認められた。

DN 対象用量設定試験で、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、プラセボ群 2.9%（2/70）、CS-3150 0.625 mg 群 4.4%（3/68）、CS-3150 1.25 mg 群 11.4%（8/70）、CS-3150 2.5 mg 群 13.2%（9/68）、CS-3150 5 mg 群 20.3%（14/69）であり、CS-3150 の投与量に依存して高かった。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の割合は、CS-3150 0.625 mg 群 1.5%（1/68）、CS-3150 1.25 mg 群 2.9%（2/70）、

CS-3150 2.5 mg 群 2.9%（2/68）、CS-3150 5 mg 群 10.1%（7/69）であり、他の CS-3150 群と比較して、CS-3150 5 mg 群で高かった。プラセボ群では血清カリウム値が 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いなかった。

DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験のいずれでも、DN 対象用量設定試験の CS-3150 0.625 mg 群を除き CS-3150 群の血清カリウム値の平均値は、ベースライン値よりも高値で推移した。投与後概ね 2 週時まで上昇し、その後はほぼ一定の値で推移した。ベースラインからの変化量は、概ね CS-3150 の投与量に依存し高値を示した。

5.7　特別な患者集団での安全性評価

5.7.1　高齢者

本態性高血圧症患者を対象とした比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での年齢別の有害事象発現率は、プラセボ群では 65 歳以上で 54.2%（13/24）、65 歳未満で 42.9%（27/63）、CS-3150 群では 65 歳以上で 40.7%（74/182）、65 歳未満で 39.5%（293/742）、エプレレノン群では 65 歳以上で 39.8%（35/88）、65 歳未満で 36.3%（119/328）であった。血中カリウム増加の発現率は、プラセボ群では 65 歳以上で 4.2%（1/24）、65 歳未満で 1.6%（1/63）、CS-3150 群では 65 歳以上で 3.3%（6/182）、65 歳未満で 2.0%（15/742）、エプレレノン群では 65 歳以上で 1.1%（1/88）、65 歳未満で 0.9%（3/328）であった。年齢別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、プラセボ群では 65 歳以上で 4.2%（1/24）であり、65 歳未満ではいなかった。CS-3150 群では 65 歳以上で 4.4%（8/182）、65 歳未満で 3.0%（22/742）、エプレレノン群では 65 歳以上で 3.4%（3/88）、65 歳未満で 0.9%（3/328）であった。

長期投与試験での年齢別の有害事象発現率は、65 歳以上で 67.9%（53/78）、65 歳未満で 69.0%（200/290）であった。血中カリウム増加の発現率は、65 歳以上で 9.0%（7/78）、65 歳未満で 6.6%（19/290）であった。年齢別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、65 歳以上で 6.4%（5/78）、65 歳未満で 5.2%（15/290）であった。

CS-3150 群での有害事象及び血中カリウム増加の発現率に、年齢による明らかな違いは認められなかった。また、CS-3150 群での血清カリウム高値を示した被験者の割合に、年齢による明らかな違いは認められなかった。しかし、被験者数は少ないものの 75 歳以上に限ると比較 P3 試験及び用量設定試験では 12.5%（3/24）と高かった。

PPK 解析では、年齢は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択されたが、AUC に及ぼす影響の大きさはわずかであった（2.7.2.3.2.2 参照）。

以上より、高齢者で有害事象や高カリウム血症発現のリスクが明らかに高まる傾向はなかった。しかし、高齢者では一般的に腎機能が低下していることから、高カリウム血症発現のリスクが高まる可能性がある（2.5.5.7.3 参照）。また、被験者数は少ないものの 75 歳以上で血清カリウム高値を示した被験者の割合が高かったことから、患者の安全性確保のため、血清カリウム値のモニタリングを頻回に実施するなど注意喚起することが適切と考える。

5.7.2　低体重者

本態性高血圧症患者を対象とした比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での体重別の有害事象発現率は、プラセボ群では中央値（69.10 kg、以下同じ）未満で 50.0%（22/44）、中央値以上で 41.9%（18/43）、CS-3150 群では中央値未満で 38.5%（179/465）、中央値以上で 41.0%（188/459）、エプレレノン群では中央値未満で 37.3%（75/201）、中央値以上で 36.7%（79/215）であった。血中カリウム増加の発現率は、プラセボ群では中央値未満で 2.3%（1/44）、中央値以上で 2.3%（1/43）、CS-3150 群では中央値未満で 2.4%（11/465）、中央値以上で 2.2%（10/459）、エプレレノン群では中央値未満で 1.5%（3/201）、中央値以上で 0.5%（1/215）であった。体重別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、プラセボ群では中央値未満で 2.3%（1/44）であり、中央値以上ではいなかった。CS-3150 群では中央値未満で 3.0%（14/465）、中央値以上で 3.5%（16/459）、エプレレノン群では中央値未満で 2.0%（4/201）、中央値以上で 0.9%（2/215）であった。

長期投与試験での体重別の有害事象発現率は、中央値（70.35 kg、以下同じ）未満で 72.3%（133/184）、中央値以上で 65.2%（120/184）であった。血中カリウム増加の発現率は、中央値未満で 8.2%（15/184）、中央値以上で 6.0%（11/184）であった。体重別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、中央値未満で 6.0%（11/184）、中央値以上で 4.9%（9/184）であった。

CS-3150 群での有害事象及び血中カリウム増加の発現率に、体重による明らかな違いは認められなかった。また、CS-3150 群での血清カリウム高値を示した被験者の割合に、体重による明らかな違いは認められなかった。

PPK 解析では、体重は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択されたが、AUC に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられた（2.7.2.3.2.1 参照）。

以上より、PPK 解析の結果からは低体重者で曝露が高い傾向が認められたものの、有害事象等の安全性に体重による特段の影響は認められず、本態性高血圧症患者に対するのと同様の注意喚起で安全性の確保は可能と考える。

5.7.3　腎機能障害を有する患者

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に、CS-3150 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg を投与したとき、他の降圧薬の併用がない場合（中等度 RI 合併 P2 試験）は、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の本態性高血圧症患者に CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときと比較して、有害事象の発現率は高かった（中等度 RI 合併 P2 試験 63.6% vs. 比較 P3 試験及び用量設定試験 CS-3150 2.5 mg 群 38.8%、CS-3150 5 mg 群 42.5%、以下同順）。一方、中等度 RI 合併 P2 試験で明らかに発現率が高い事象は認められず、血中カリウム増加の発現率も低かった（3.0% vs. 2.7%、2.3%）。さらに、中等度 RI 合併 P2 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、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なかった。

RA 系阻害薬を併用した場合（中等度 RI 合併 P3 試験）は、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2

以上の本態性高血圧症患者に CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときと比較して、有害事象（中等度 RI 合併 P3 試験 60.3% vs. 長期投与試験 RA 系阻害薬併用被験者［治療期 12 週時まで］46.9%、以下同順）や血中カリウム増加（10.3% vs. 4.7%）の発現率は高かった。また、中等度 RI 合併 P3 試験での血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、長期投与試験の RA 系阻害薬併用被験者の治療期 12 週時までと比較して高かった（12.1% vs 4.7%）。しかし、中等度 RI 合併 P3 試験で血清カリウム高値を示したすべての被験者で、その上昇は一時的なものであり、血中カリウム増加の有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった（2.5.5.5.3 3) 参照）。さらに、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も認められなかった。中等度 RI 合併 P3 試験で血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者での、その発現時期は、7 名中 6 名が治験薬投与開始後又は増量後 2 週以内であった（2.7.4.3.1.3.2 参照）。

中等度 RI 合併 P2 試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満かつ eGFRcreat の低下率が観察期終了時と比較して 30%未満であることを増量基準とし、治療期 4 週時に全員が 2.5 mg に増量され、治療期 8 週時に 90.9%の被験者が 5 mg まで増量された。中等度 RI 合併 P3 試験では、血清カリウム値が 4.8 mEq/L 未満かつ eGFRcreat の低下率が観察期 3 週時と比較して 30%未満であることを増量基準とし、治療期 8 週時までに 93.1%の被験者が 2.5 mg に増量され、43.1%の被験者が 5 mg まで増量された。このように、血清カリウム値及び eGFR の管理の下で 1.25 mg から漸増投与したとき、多くの被験者で RA 系阻害薬の併用有無に関わらず 5 mg まで投与可能であった。

中等度 RI 合併 P3 試験で 1.25 mg から 2.5 mg に増量されなかった被験者のその理由は、いずれも eGFRcreat とは無関係であった（2.7.4.1.2.3.2.1 参照）。中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験で観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者での eGFRcreat の推移に、安全性の懸念はなかった（2.7.4.5.1.4 参照）。また、中等度 RI 合併 P3 試験では、血中カリウム増加以外の比較的よくみられる腎機能関連の有害事象として、血中クレアチニン増加及び糸球体濾過率減少が認められたが、いずれも重症度は軽度であった（2.7.4.2.1.5.1 参照）。したがって、中等度腎機能障害合併患者での腎機能の低下リスクに関して、大きな懸念はないと考える。

PPK 解析では、eGFRcreat は CS-3150 の曝露量に影響する共変量として選択されたが、AUC への影響の大きさはわずかであった（2.7.2.3.2.5 参照）。

中等度 RI 合併 P3 試験での腎機能別の有害事象発現率は、観察期の eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 未満で 58.3%（7/12）、45 mL/min/1.73 m^2 以上で 60.9%（28/46）であった。中等度 RI 合併 P2 試験での腎機能別の有害事象発現率は、観察期の eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 未満で 57.1%（4/7）、45 mL/min/1.73 m^2 以上で 65.4%（17/26）であった。いずれの試験でも、観察期の eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で有害事象の発現が多く認められる傾向はなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験での腎機能別の血中カリウム増加の発現率は、観察期の eGFRcreat

が 45 mL/min/1.73 m^2 未満で 25.0%（3/12）、45 mL/min/1.73 m^2 以上で 6.5%（3/46）であり、観察期の eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で高かった。一方、腎機能別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は、いずれも観察期の eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 以上であり、観察期の eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で血清カリウム高値が認められた割合が高い傾向はなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験（併合）で観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者、並びに DN 対象用量設定試験での高血圧合併かつ観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者での有害事象発現率及び血清カリウム高値が認められた被験者割合を表 2.5.5.7-1 に示す。

中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験の併合データからも、中等度腎機能障害合併患者で有害事象発現率や血清カリウム高値を示した被験者割合が顕著に高い傾向はないことが確認された。また、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、固定用量であった DN 対象用量設定試験の CS-3150 2.5 mg 投与時（20.0%）又は 5 mg 投与時（30.8%）と比較して、1.25 mg からの漸増投与とした中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験（11.0%）で低かった。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の割合も同様であった。

曝露―応答解析では、eGFRcreat が低値、及びベースライン血清カリウム値が高値であることが、血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上のイベント発現リスクを増加させることが示唆されたが、一方で、漸増投与によりそのリスクは軽減できることが示唆された（2.7.2.3.5.3.2 参照）。

したがって、中等度腎機能障害合併患者では、1.25 mg からの漸増投与とすることで、高カリウム血症の発現リスクを低減できると考える。

表 2.5.5.7-1　有害事象発現率及び血清カリウム高値が認められた被験者割合
：中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験の併合、DN 対象用量設定試験
（安全性解析対象集団［eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者］）

試験略名	中等度 RI 合併 P3 試験 ＋DN 合併 P3 試験 [a]	DN 対象用量設定試験 [b]					
	CS-3150 1.25～5 mg N = 73	プラセボ N = 23	CS-3150 0.625 mg N = 23	CS-3150 1.25 mg N = 26	CS-3150 2.5 mg N = 25	CS-3150 5 mg N = 26	CS-3150 全体 N = 100
有害事象発現 被験者数（%）	46 (63.0)	15 (65.2)	12 (52.2)	21 (80.8)	17 (68.0)	19 (73.1)	69 (69.0)
血中カリウム増加 [c]	10 (13.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	4 (15.4)	5 (20.0)	8 (30.8)	18 (18.0)
血清カリウム値							
5.5 mEq/L 以上	8 (11.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	6 (23.1)	5 (20.0)	8 (30.8)	21 (21.0)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.0)	4 (15.4)	7 (7.0)

n（%）
a: 観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者のデータのみを評価
b: 高血圧合併かつ観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者のデータのみを評価
c: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.12、Table 3.18、Table 4.34、Table 4.37

以上より、中等度腎機能障害合併患者では、正常又は軽度腎機能障害の患者と比較して、RA 系阻害薬併用下で血中カリウム増加の発現率及び血清カリウム高値を示した被験者の割合が高かった。しかし、血清カリウム高値を示した中等度腎機能障害合併患者で、その上昇はいずれも一時的なものであり、CS-3150 の投与が問題なく継続された。また、観察期の eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で血清カリウム高値が認められた割合が高い傾向はなかった。さらに、eGFRcreat の推移に安全性の懸念はなかった。したがって、血清カリウム値を適切に管理した上で、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に RA 系阻害薬の併用有無に関わらず、CS-3150 1.25 mg を開始用量とし 2.5～5 mg を投与することは可能と考える。

中等度腎機能障害合併患者では、正常又は軽度腎機能障害の患者と比較して、高カリウム血症発現のリスクが高まる可能性はあるが、正常又は軽度腎機能障害の患者に対する注意喚起に加えて、CS-3150 1.25 mg を開始用量とし血清カリウム値などの患者の状態に応じて増量すること、及び血清カリウム値のモニタリングをより頻回に実施することで患者の安全性確保は可能と考える。

5.7.4　2 型糖尿病を合併する患者

5.7.4.1　2 型糖尿病（アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を除く）

本態性高血圧症患者を対象とした比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での糖尿病合併有無別の有害事象発現率は、プラセボ群では合併ありで 33.3%（3/9）、合併なしで 47.4%（37/78）、

CS-3150 群では合併ありで 41.9%（52/124）、合併なしで 39.4%（315/800）、エプレレノン群では合併ありで 42.0%（34/81）、合併なしで 35.8%（120/335）であった。血中カリウム増加の発現率は、プラセボ群では合併なしで 2.6%（2/78）であり、合併ありでの発現はなかった。CS-3150 群では合併ありで 1.6%（2/124）、合併なしで 2.4%（19/800）、エプレレノン群では合併ありで 2.5%（2/81）、合併なしで 0.6%（2/335）であった。糖尿病合併有無別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、プラセボ群では合併なしで 1.3%（1/78）であり、合併ありではいなかった。CS-3150 群では合併ありで 5.6%（7/124）、合併なしで 2.9%（23/800）、エプレレノン群では合併ありで 1.2%（1/81）、合併なしで 1.5%（5/335）であった。

長期投与試験での糖尿病合併有無別の有害事象発現率は、合併ありで 68.7%（46/67）、合併なしで 68.8%（207/301）であった。血中カリウム増加の発現率は、合併ありで 4.5%（3/67）、合併なしで 7.6%（23/301）であった。糖尿病合併有無別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、合併ありで 1.5%（1/67）、合併なしで 6.3%（19/301）であった。

CS-3150 群での有害事象及び血中カリウム増加の発現率に、糖尿病合併有無による明らかな違いは認められなかった。また、CS-3150 群での血清カリウム高値を示した被験者の割合は、比較 P3 試験及び用量設定試験では、糖尿病合併なしの被験者と比較して合併ありの被験者で高かったものの、長期投与試験では同様の傾向は認められなかった。

曝露―応答解析では、糖尿病合併は最終的な共変量として選択されなかった（2.7.2.3.5.3.2 参照）。

以上より、2 型糖尿病（アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を除く）を合併する高血圧症患者に対しては、本態性高血圧症患者に対するのと同様の注意喚起で安全性の確保は可能と考える。

5.7.4.2　アルブミン尿を有する 2 型糖尿病

アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者に、RA 系阻害薬併用下で、CS-3150 1.25 mg を開始用量とし 2.5 mg 又は 5 mg を投与したとき（DN 合併 P3 試験）の有害事象発現率は、UACR が 30 mg/g·Cr 未満の本態性高血圧症患者に RA 系阻害薬併用下で、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときと比較して、明らかな違いは認められなかった（DN 合併 P3 試験 49.0% vs. 長期投与試験の RA 系阻害薬併用群［治療期 12 週時まで］46.9%）。

DN 合併 P3 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は 3.9%（2/51）、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の割合は 2.0%（1/51）であった。一方、長期投与試験の治療期 12 週時までに、RA 系阻害薬併用群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は 4.7%（3/64）であり、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者で、血清カリウム高値を示した被験者の割合が高い傾向はなかった。また、DN 合併 P3 試験で血清カリウム高値を示したすべての被験者で、その上昇は一時的なものであり、血中カリウム増加の有害事象により投与中止に至った被験者もいなかった（2.5.5.5.3 3)参照）。血清カリウム高値を示した被験者での、その発現時期は、治験薬投

与開始後又は増量後 2 週以内であった。

DN 合併 P3 試験での UACR 別の有害事象発現率は、観察期の UACR が 300 mg/g·Cr 未満で 52.5%（21/40）、300 mg/g·Cr 以上で 36.4%（4/11）であり、観察期の UACR が 300 mg/g·Cr 未満の被験者と比較して、300 mg/g·Cr 以上の被験者で有害事象の発現が多く認められる傾向はなかった。血中カリウム増加の発現率も、観察期の UACR が 300 mg/g·Cr 未満の被験者と比較して、300 mg/g·Cr 以上の被験者で高い傾向はなかった（12.5% vs 9.1%）。血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は、いずれも観察期の UACR が 300 mg/g·Cr 未満であった。

また、DN 対象用量探索 P2 試験の CS-3150 群全体で、観察期の UACR が 300 mg/g·Cr 未満の被験者と比較して、300 mg/g·Cr 以上の被験者で有害事象発現率や血清カリウム高値が認められた被験者割合が明らかに高い傾向はなかった（表 2.7.4.5.1-9 参照）。

したがって、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者での UACR と有害事象発現率及び血清カリウム高値が認められた被験者割合に、明確な関係は認められなかった。

DN 合併 P3 試験での腎機能別の有害事象発現率は、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満で 73.3%（11/15）、60 mL/min/1.73 m^2 以上で 38.9%（14/36）であり、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で有害事象の発現が多かった。血中カリウム増加の発現率も、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で高かった（5.6% vs 26.7%）。

DN 合併 P3 試験での腎機能別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満で 6.7%（1/15）、60 mL/min/1.73 m^2 以上で 2.8%（1/36）であった。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、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上であった。DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験の高血圧症を合併している被験者で、血清カリウム高値が認められた被験者割合は、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上と比較して 60 mL/min/1.73 m^2 未満で高かった（表 2.7.4.5.1-11、表 2.7.4.5.1-12 参照）。

このように、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者では、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で有害事象及び血中カリウム増加の発現率が高かった。血清カリウム高値を示した被験者は 1.25 mg からの漸増投与とした DN 合併 P3 試験では少なく明確な傾向は認められなかったが、固定用量であった DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験では、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上と比較して 60 mL/min/1.73 m^2 未満で、血清カリウム高値を示した被験者の割合が高かった。

固定用量であった DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験の CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg 投与時と比較して、1.25 mg からの漸増投与とした DN 合併 P3 試験で、血清カリウム高値が認められた被験者の割合が低かった（表 2.5.5.7-2）。また、DN 合併 P3 試験では、

血清カリウム値が 4.8 mEq/L 未満かつ eGFRcreat の低下率が観察期 3 週時と比較して 30%未満であることを増量基準とし、治療期 8 週時までに 86.3%の被験者が 2.5 mg に増量され、37.3%の被験者が 5 mg まで増量された。1.25 mg から 2.5 mg に増量されなかった被験者で、eGFRcreat の基準に該当した被験者はいなかった（2.7.4.1.2.3.3 参照）。

したがって、血清カリウム値を適切に管理した上で、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者に CS-3150 1.25 mg を開始用量とし、2.5～5 mg を投与することは可能と考える。また、1.25 mg からの漸増投与とすることで、高カリウム血症の発現リスクを低減できると考える。

なお、曝露―応答解析では、eGFRcreat が低値、及びベースライン血清カリウム値が高値であることが、血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上のイベント発現リスクを増加させることが示唆されたが、一方で、漸増投与によりそのリスクは軽減できることが示唆された（2.7.2.3.5.3.2 参照）。

表 2.5.5.7-2　有害事象発現率及び血清カリウム高値が認められた被験者割合
：DN 合併 P3 試験、DN 対象用量探索 P2 試験、DN 対象用量設定試験
（安全性解析対象集団）

試験略名	DN 合併 P3 試験	DN 対象用量探索 P2 試験 [a,b]			DN 対象用量設定試験 [a,c]		
	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 1.25 mg N = 25	CS-3150 2.5 mg N = 23	CS-3150 5 mg N = 25	CS-3150 1.25 mg N = 70	CS-3150 2.5 mg N = 68	CS-3150 5 mg N = 69
他の降圧薬の併用	ARB 又は ACE 阻害薬	ARB 及び CCB			ARB 又は ACE 阻害薬		
有害事象発現被験者数（%）	25 (49.0)	9 (36.0)	7 (30.4)	13 (52.0)	48 (68.6)	46 (67.6)	44 (63.8)
血中カリウム増加 [d]	6 (11.8)	1 (4.0)	3 (13.0)	3 (12.0)	5 (7.1)	10 (14.7)	14 (20.3)
血清カリウム値							
5.5 mEq/L 以上	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (13.0)	5 (20.0)	8 (11.4)	9 (13.2)	14 (20.3)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (8.0)	2 (2.9)	2 (2.9)	7 (10.1)

n（%）
a: 一部投与群抜粋
b: 治験薬投与期間は 4 週間
c: 高血圧合併被験者のデータのみを評価
d: MedDRA/J V20.0 基本語

以上より、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者では、非合併患者と比較して高カリウム血症発現のリスクが顕著に高まる傾向はなかった。しかし、観察期の eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して、血清カリウム高値が認められた被験者割合が高かった。また、固定用量であった DN 対象用量探索 P2 試験及び DN 対象用量設定試験では、CS-3150 の用量依存的に血清カリウム高値が認められた被験者割合が高かった。したがって、患者の安全性確保のため、CS-3150 1.25 mg を開始用量とし血清カリウム値などの患者の状態に応じて増量すること、中等度腎機能障害

合併患者に対するのと同様、血清カリウム値のモニタリングをより頻回に実施することが適切と考える。

5.7.5　他の降圧薬又はカリウム製剤を併用している患者

5.7.5.1　　他の降圧薬を併用している患者

長期投与試験での治療期 12 週以降の併用降圧薬別の有害事象発現率は、治療期 12 週時まで CS-3150 単独投与であった被験者（CS-3150 単独被験者）では、治療期 12 週以降の併用降圧薬なしで 46.2%（72/156）、RA 系阻害薬併用ありで 55.6%（5/9）、CCB 併用ありで 40.8%（31/76）であり、有害事象の発現率に併用薬の有無による明らかな違いは認められなかった。また、血中カリウム増加の発現率に併用薬の有無による明らかな違いは認められなかった。

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とした中等度 RI 合併 P3 試験では RA 系阻害薬併用下で、中等度 RI 合併 P2 試験では他の降圧薬は併用せず、いずれも CS-3150 1.25～5 mg を漸増投与した。有害事象発現率は、中等度 RI 合併 P3 試験で 60.3%（35/58）、中等度 RI 合併 P2 試験で 63.6%（21/33）であった。血中カリウム増加の発現率は、中等度 RI 合併 P3 試験で 10.3%（6/58）、中等度 RI 合併 P2 試験で 3.0%（1/33）であった。中等度 RI 合併 P3 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は 12.1%（7/58）であり、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なかった。中等度 RI 合併 P2 試験では、いずれの被験者も認められなかった。

中等度腎機能障害合併患者での有害事象の発現率に、RA 系阻害薬併用有無による影響は認められなかった。一方、有害事象としての血中カリウム増加の発現率及び血清カリウム高値が認められた被験者の割合は、RA 系阻害薬併用時に高かった。

アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者を対象とし、RA 系阻害薬併用下で CS-3150 1.25～5 mg を漸増投与した DN 合併 P3 試験では、有害事象発現率は 49.0%（25/51）、血中カリウム増加の発現率は 11.8%（6/51）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）、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の割合は 2.0%（1/51）であった。DN 合併 P3 試験での有害事象発現率及び血清カリウム高値が認められた被験者の割合は、糖尿病合併患者に他の降圧薬を併用なしで CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときと同程度であった（表 2.7.4.7.1-46 参照）。

以上より、長期投与試験の結果からは、CS-3150 と他の降圧薬との併用により有害事象や高カリウム血症の発現リスクが高まる傾向はなかった。しかし、中等度腎機能障害合併患者で血清カリウム高値が認められた被験者の割合は、RA 系阻害薬併用時に高く、また、一般的に RA 系阻害薬は高カリウム血症誘発のリスクがあるとされているため、併用の際に血清カリウム値が上昇する可能性があること、及び血清カリウム値のモニタリングを頻回に実施するよう注意喚起が必要と考える。

5.7.5.2　カリウム製剤を併用している患者

PA 患者を対象とした PA 対象 P3 試験で、治験期間中カリウム製剤を併用していた被験者は 44 名中 6 名であった。いずれの被験者も、治験薬投与開始前からカリウム製剤の使用を開始しており、うち 5 名は治験薬投与開始後もカリウム製剤の投与が継続され、治験薬投与中は血清カリウム値に応じてカリウム製剤の用量調節が実施された。CS-3150 の最終投与量は、いずれの被験者でも 5 mg であった。これらの被験者で、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は認められなかった。

以上より、PA 患者で CS-3150 とカリウム製剤とを併用したとき、高カリウム血症の発現リスクが高まる傾向はなかった。しかし、併用した被験者数に限りがあり、また、一般的にカリウム製剤投与により高カリウム血症誘発のリスクは高まるため、併用禁忌とすることが妥当と考える。

5.7.6　妊婦、産婦、及び授乳婦

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施していない。

評価資料とした第 II 相試験及び第 III 相試験では「妊娠中又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、治験期間中にパートナーも含めて妊娠を計画している患者」を除外基準としており、妊娠及び授乳時の使用に関する安全性情報は収集されなかった。

5.7.7　小児

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

すべての試験で「同意取得時の満年齢が 20 歳以上」を選択基準としたため、小児に関する安全性情報は収集されなかった。

5.8　その他の安全性に関する情報

5.8.1　薬物相互作用

長期投与試験、中等度 RI 合併 P3 試験、及び DN 合併 P3 試験で、強い CYP3A 阻害薬併用があった被験者での有害事象の発現が、併用時に偏って発現している傾向は認められなかった（表 2.7.4.7.1-51）。

5.8.2　過量投与

CS-3150 の曝露量の上昇に伴い、血清カリウム値は上昇し、また血圧及び eGFRcreat は低下することから、誤って CS-3150 を過量投与した場合は、高カリウム血症などの発現や過度の血圧低下を誘発する危険がある。

臨床試験での CS-3150 の最高用量は、単回投与で 200 mg、10 日間の反復投与で 100 mg／日、6 週間の反復投与で 10 mg／日、52 週間の反復投与で 5 mg／日であり、それらを超える過量投与はない。

5.8.3　薬物乱用

臨床試験では、薬物乱用に関する安全性情報は収集していない。

非臨床試験の結果では、身体依存の形成を示唆する退薬症候などの所見は認められていない。

5.8.4　離脱症状及び反跳現象

長期投与試験での治療期の有害事象発現率は 67.1%（247/368）、治験薬投与終了後の後観察期の有害事象発現率は 3.0%（11/368）であり、CS-3150 投与時と比較して、投与終了後に有害事象の発現が増える傾向は認められなかった。また、投与終了後に血圧上昇に関連する有害事象の発現はなかった。

5.9　安全性の観点からの推奨用法・用量

5.9.1　通常の推奨用法・用量

通常、I 度及び II 度の本態性高血圧症患者、III 度の高血圧症患者、並びに PA 患者では、血清カリウム値などを適切に管理した上で、安全性の観点からは 1 日 1 回 5 mg まで投与可能と判断した。これは、本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験（比較 P3 試験、用量設定試験、用量探索 P2 試験）、長期投与試験、III 度高血圧 P3 試験、及び PA 対象 P3 試験での安全性評価に基づくものである。

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での有害事象発現率は、プラセボ群（46.0%）、CS-3150 2.5 mg 群（38.8%）、CS-3150 5 mg 群（42.5%）、及びエプレレノン群（37.0%）で顕著な差は認められなかった。比較的よくみられた有害事象のうち、血中カリウム増加の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群でエプレレノン群より高かったものの、プラセボ群と同程度であった。また、CS-3150 1.25 mg 群での発現率はエプレレノン群より低かった。血中尿酸増加の発現率は、プラセボ群及びエプレレノン群と比較して、CS-3150 群で高かった。いずれの事象も発現率に明確な用量依存性は認められなく、CS-3150 2.5 mg 投与と比較して、5 mg 投与で発現率が明らかに高くなる傾向はなかった。また、重症度はほとんどが軽度であった。その他、CS-3150 投与時に用量依存的に発現が多く認められた有害事象はなかった。

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、エプレレノン群と比較して CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で高かった（1.4% vs. 4.3% vs. 2.8%）。しかし、CS-3150 群でのこれらの被験者の血清カリウム値上昇は一過性であり、多くは無処置で数日以内に実施した再検査では 5.5 mEq/L 未満に回復し、その後 CS-3150 の投与を継続しても 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示すことはなかった。また、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、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で各 3 名（0.7%）と少なく、これらの中止に至った被験者の血清カリウム値は、いずれも投与中止後に 5.5 mEq/L 未満に回復した。

長期投与試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（RA 系阻害薬を併用している場合は 4.8 mEq/L 未満）であることを安全性面からの増量基準とし、治療期 8 週時までに 2.5 mg か

ら 5 mg に増量した被験者の割合は 64.4%であった。有害事象の発現率や内容、並びに血清カリウム高値が認められた被験者割合に、CS-3150 の長期投与による顕著な影響は認められなかった。また、CS-3150 単独投与時と RA 系阻害薬又は CCB 併用時で、それらに顕著な違いは認められなかった。

評価資料とした第 II 相試験及び第 III 相試験で、有害事象として高カリウム血症の発現はなかった。また、報告された重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 2.3%（2/87）、CS-3150 群 0.9%（15/1671）、エプレレノン群 0.2%（1/447）であり、プラセボ群と比較して、CS-3150 群で明らかに発現率が高い事象はなかった。

III 度高血圧 P3 試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（RA 系阻害薬を併用している場合は 4.8 mEq/L 未満）であることを安全性面からの増量基準とし、90%以上の被験者が 2.5 mg から 5 mg に増量された。PA 対象 P3 試験では、血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満かつ eGFRcreat の低下率が治験薬投与開始 2 週間前以内と比較して 30%未満であることを安全性面からの増量基準とし、90%以上の被験者が 2.5 mg から 5 mg に増量された。また、III 度高血圧症患者又は PA 患者に CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を投与したときの有害事象の発現率や内容、並びに血清カリウム高値が認められた被験者の割合に、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者と比較して、明らかな違いは認められなかった。

本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験（比較 P3 試験、用量設定試験、用量探索 P2 試験）、長期投与試験、III 度高血圧 P3 試験、及び PA 対象 P3 試験のいずれの試験でも、血清カリウム値の平均値は、CS-3150 投与開始後又は増量後概ね 2 週まで上昇し、その後の持続的な上昇は認められなかった。血清カリウム高値が認められた被験者で、その発現時期は、比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）では治療期 2 週時にやや多く、その後も試験期間を通して発現が認められた。長期投与試験では発現時期に明らかな傾向は認められなかった。また、治療期 2 週時に血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示し中止に至った被験者が、比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）では 2 名（0.2%）、長期投与試験では 1 名（0.3%）とわずかながらも認められた。これらの結果と長期投与試験で規定していた血清カリウム値の測定時期を踏まえ、高カリウム血症の発現は、血清カリウム値を CS-3150 の投与開始後及び増量後の 2 週以内及び 4 週を目処に、さらにその後も定期的に測定することでモニター可能であり、血清カリウム値に基づき CS-3150 の用量を調節又は投与を中止する旨を注意喚起することでリスクを低減できると考える。

以上より、通常、I 度及び II 度の本態性高血圧症患者、III 度の高血圧症患者、並びに PA 患者では、血清カリウム値を適切に管理したとき、他の降圧薬併用の有無に関わらず、安全性の観点からは、2.5 mg から投与を開始し 1 日 1 回 5 mg まで投与可能と判断した。

5.9.2　腎機能障害合併患者又はアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者での推奨用法・用量

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者又はアルブミン尿を有する 2 型糖尿病を合併する高血圧症患者では、安全性の観点からは 1.25 mg を開始用量とし、血清カリウム値などの

患者の状態に応じて増量することで 1 日 1 回 5 mg まで投与可能と判断した。腎機能障害合併患者については 2.5.5.7.3 に、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者については 2.5.5.7.4.2 に根拠を示した。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

高血圧症は心血管病（脳卒中及び心疾患）の主要なリスク因子であり、高血圧の持続による心血管病の発症、進展、及び再発の抑制、並びに心血管病による死亡を減少させるため、高血圧症の治療は重要である。

日本では、成人の約 50%が高血圧症と診断されており[3]、2015 年の高血圧性疾患での死亡は年間 6000 人を超えている[23]。

6.1.2 現行の治療

高血圧症の治療の最終目的は、心血管病の発症や臓器障害を抑制することであり、そのためには適切な血圧コントロールが必要とされる。高血圧症の治療は、最初に環境因子の多くの部分を占める生活習慣の改善により、高血圧の予防及び降圧を図ることとされている。しかし、生活習慣の改善だけで降圧目標を達成できる患者は少ないため、多くの患者で薬物治療が必要となる[1]。

JSH 2014 では心血管病抑制効果が証明されている CCB、ARB、ACE 阻害薬、サイアザイド系利尿薬、β 遮断薬の 5 種類が主要降圧薬とされ、合併する疾患や病態により積極的適応を考慮し、禁忌又は慎重投与に配慮して、適切な降圧薬を選択して治療することが推奨されている。積極的適応がない場合の高血圧に対しては、CCB、ARB、ACE 阻害薬、及びサイアザイド系利尿薬の中から最初に投与すべき降圧薬を選択するが、降圧薬 1 剤で降圧目標を達成することは多くの場合困難なため、異なる作用機序を持つ降圧薬の併用が推奨されている。さらに作用機序が異なる 3 剤の降圧薬を用いても降圧目標に到達しない治療抵抗性高血圧患者又はコントロール不良高血圧患者も存在し、要因を考慮した適切な対策をとることが重要とされている[1]。このように、高血圧症の薬物治療は、エビデンスに基づいて主要降圧薬、第一選択薬が設定及び推奨され、降圧薬治療の手順が確立されつつある。また個々の患者の病態や、臓器障害又は他疾患の合併に応じた降圧薬治療の個別化が進められている。

以上のように、高血圧症患者の血圧管理は全般的に向上してきているものの、現在の高血圧治療でも降圧目標値に到達しない血圧管理が困難な患者も一定数存在し、高血圧症治療にはさらに改善の余地があると考えられる。降圧薬服用患者のうち血圧が降圧目標である 140/90 mmHg 未満に管理されている患者の割合は、2010 年時点で約 30%～40%に留まっており[4]、多数の降圧薬が上市され治療満足度が高いにも関わらず、降圧目標達成率は低いという Hypertension Paradox の解消が課題となっている[24]。

JSH 2014 では、治療抵抗性高血圧患者又はコントロール不良高血圧患者への MR 拮抗薬の追加が有効とされている。また、低レニン性高血圧患者、心筋梗塞後や心不全を合併している高血圧症患者、及び PA 患者に MR 拮抗薬が推奨されている。さらに、MR の活性化により高血圧を発症する病態が少なからず存在しており、このような病態の高血圧症患者に対しては、早期から MR 拮抗薬を投与することにより治療効果が期待できると考えられている[7,8]。

現在、本邦では高血圧症の適応を有する主な MR 拮抗薬として、スピロノラクトン及びエプレレノンが上市されている。スピロノラクトンは、強い MR 阻害活性による降圧作用を示す一方、MR 選択性が低いため、女性化乳房などの性ホルモン受容体関連の副作用を発現しやすいことが知られている。エプレレノンはスピロノラクトンに比べて 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が、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、CLcr 50 mL/min 未満の患者、及びカリウム製剤を投与中の患者に対して投与禁忌となっている。さらに、CYP3A 阻害薬を投与中の患者に対しては投与禁忌又は用量調節が必要となっている。

6.2　ベネフィット

1)　降圧効果

I 度及び II 度の本態性高血圧症患者を対象とした比較 P3 試験で、主要評価項目である座位血圧の変化量の差（CS-3150 2.5 mg 群 − エプレレノン群）（95%CI）は、収縮期血圧では−1.6（−3.3～0.1）mmHg、拡張期血圧では−0.7（−1.8～0.3）mmHg といずれも両側 95%CI の上限が非劣性マージン（収縮期血圧: 3.4 mmHg、拡張期血圧: 1.5 mmHg）を下回り、エプレレノン 50 mg に対する CS-3150 2.5 mg の非劣性が検証された。すなわち、CS-3150 2.5 mg 投与により、エプレレノン 50 mg 投与と同程度の降圧効果が認められた。

また、CS-3150 2.5 mg 投与時と CS-3150 5 mg 投与時を比較したとき、座位血圧の変化量の差（CS-3150 5 mg 群 − CS-3150 2.5 mg 群）（95%CI）は、収縮期血圧では−3.4（−5.1～−1.7）mmHg、拡張期血圧では−1.7（−2.7～−0.7）mmHg であった。両側 95%CI の上限はいずれも 0 を下回っており、CS-3150 5 mg 投与時の降圧効果は、CS-3150 2.5 mg 投与時の降圧効果を統計的に有意に上回った（ANCOVA、収縮期血圧 $P = 0.0001$、拡張期血圧 $P = 0.0011$）。降圧目標到達割合は、エプレレノン 50 mg 投与と比較して、CS-3150 2.5 mg 投与で同程度、CS-3150 5 mg 投与では高かった。

比較 P3 試験での ABPM による血圧の 24 時間推移から、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg のいずれの投与時も、1 日 1 回の投与で 24 時間の持続的な降圧効果が認められた。各測定時刻での降圧効果は、エプレレノン 50 mg 投与より CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg 投与で大きかった。また、いずれの夜間血圧変動タイプに対しても、CS-3150 は血圧日内変動パターンを改善することが示された（2.5.4.3.2 参照）。このように、CS-3150 はより理想的な降圧治療を実現することが可能と考えられた。また、MR 拮抗作用の薬力学的指標である PAC 及び PRA の 12 週時の値は、いずれもエプレレノン 50 mg 投与より CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg 投与で高かった（2.5.3.2.2 参照）。

長期投与試験での座位血圧の推移では、52 週までの全期間を通して CS-3150 の安定した降圧効果が認められた。また、CS-3150 2.5 mg で効果不十分と判断された患者に対し 5 mg に増量することにより、降圧効果の増強が認められた（2.7.3.4.1.1 参照）。

III 度の高血圧症患者、腎機能障害合併患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者、PA 患者でも、RA 系阻害薬又は CCB の併用下で、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg の投与（腎機能

障害合併患者及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者では、開始用量 1.25 mg）により良好な降圧効果が認められた（2.5.4.3.3.1 参照）。ただし、これらの患者を対象とした試験は、いずれも非盲検非対照での実施であった。

2)　他の種類の降圧薬との併用効果

長期投与試験、中等度 RI 合併 P3 試験、及び DN 合併 P3 試験から、RA 系阻害薬又は CCB 単剤で降圧効果不十分な患者に対し、CS-3150 併用による降圧効果が認められた。また、他の種類の降圧薬と CS-3150 併用時の安全性に顕著な問題は認められなかった（2.5.5.7.5.1 参照）。したがって、CS-3150 は他の種類の降圧薬との併用下でも安全性の懸念が少なく、降圧効果の増強が期待できる。

3)　CYP3A 阻害薬との併用

強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールとの併用で、単独投与と比較して CS-3150 の AUC が約 1.5 倍、Cmax が約 1.1 倍に増加し、強い CYP3A 阻害薬併用時の曝露量増加に関し注意喚起が必要と考える（2.5.3.1.3.2 参照）。一方、強い CYP3A 阻害薬と CS-3150 併用時の安全性に明らかな問題は認められなかった（2.5.5.8.1 参照）。したがって、既存薬のエプレレノンと違い、CS-3150 は CYP3A 阻害薬併用時に用量調節及び禁忌とする対応が不要であり、より多くの患者に降圧効果のベネフィットが期待できる。

4)　性ホルモン受容体関連有害事象に関する安全性

既存薬のスピロノラクトンで認められる副作用である性ホルモン受容体関連有害事象の CS-3150 投与時の発現を確認するため、生殖系および乳房障害（MedDRA 器官別大分類）に該当する有害事象を評価した。生殖系および乳房障害に該当する副作用は、比較 P3 試験及び用量設定試験（CS-3150 投与被験者数 924 名）で 1 名及び PA 対象 P3 試験（CS-3150 投与被験者数 44 名）で 1 名に発現した。その他の評価試験では、生殖系および乳房障害に該当する副作用は認められず、安全性評価対象試験全体での発現割合は低かった。したがって、CS-3150 では、既存薬のスピロノラクトンで認められている性ホルモン受容体関連の有害事象が発現する懸念はほぼないことが確認された。

5)　臓器保護作用

UACR は腎機能障害の進行に伴って上昇するため、腎機能障害の程度を表す指標と考えられている。中等度 RI 合併 P2 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、及び DN 合併 P3 試験では、CS-3150 1.25～5 mg 投与により、投与前と比較して UACR の低下が認められた（2.5.4.3.4 参照）。DN 合併 P3 試験は、対象患者に対する投与が JSH 2014 [1] で推奨されている RA 系阻害薬の併用下で UACR が 30 mg/g·Cr 以上の患者を対象としており、CS-3150 の投与による上乗せ効果も確認された。以上より、CS-3150 は腎保護作用を有する可能性があると考える。

長期投与試験での NT-proBNP の平均値は 52 週時まで継続して低下を示した（2.7.3.3.4.2 参

照）。NT-proBNP は、血管拡張作用及び利尿作用を有するホルモンである脳性ナトリウム利尿ペプチドの前駆体で、心不全の重症度の診断マーカーのひとつとされている。CS-3150 は正常範囲内でも NT-proBNP の低下作用を有し、既存の MR 拮抗薬で認められている心保護効果に関して、本剤でも同様の作用が期待できる可能性が示唆された。

In vitro 試験では、臓器障害の原因である MR 受容体に対し、スピロノラクトンやエプレレノンに比べて、CS-3150 は強力な拮抗作用を有することが確認された。また、ラットを用いた in vivo 試験から、CS-3150 はスピロノラクトンやエプレレノンに比べて、より強い腎保護作用を示すと考えられた。したがって、CS-3150 はスピロノラクトンやエプレレノンよりも臓器保護作用に優れることが期待される。

6.3　リスク

本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験（比較 P3 試験及び用量設定試験）での有害事象発現率は、プラセボ群（46.0%）、CS-3150 2.5 mg 群（38.8%）、CS-3150 5 mg 群（42.5%）、及びエプレレノン群（37.0%）で顕著な差は認められなかった。CS-3150 投与時に比較的よくみられた事象又は副作用は、血中カリウム増加及び血中尿酸増加であった（2.5.5.4 参照）。

評価試験での CS-3150 投与時の高カリウム血症の発現はなかったものの、高カリウム血症は重症化すると生命を脅かす事象となる可能性もあるため重要なリスクと考える。

比較 P3 試験及び用量設定試験での血中カリウム増加の発現率は、プラセボ群と CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で明らかな差はなかった（2.3% vs. 2.7% vs. 2.3%）。CS-3150 投与時の発現率に明確な用量依存性は認められなかったが、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg 投与時と比較して、1.25 mg 投与時の発現率は低かった。また、CS-3150 投与時に認められた血中カリウム増加の重症度は、22 件中 1 件を除いてすべて軽度であり、血中カリウム増加の発現により CS-3150 の投与中止に至った被験者は 1 名のみであった。

血清カリウム値が高値（5.5 mEq/L 以上）を示した被験者の割合は、エプレレノン群と比較して CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で高かった（1.4% vs. 4.3% vs. 2.8%）。一方、CS-3150 2.5 mg 群と比較して、CS-3150 5 mg 群で血清カリウムが高値を示す被験者の割合が高い傾向はなかった。CS-3150 群でのこれらの被験者の血清カリウム値上昇は一過性であり、多くは無処置で数日以内に実施した再検査では 5.5 mEq/L 未満に回復し、その後 CS-3150 の投与を継続しても 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示すことはなかった。また、CS-3150 投与により、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 以上を示し中止に至った被験者は、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で各 3 名（0.7%）と少なく、これらの中止に至った被験者の血清カリウム値は、いずれも投与中止後に 5.5 mEq/L 未満に回復した（表 2.7.4.3.1-2 参照）。

長期投与試験（治験薬投与期間: 28 週又は 52 週）での血中カリウム増加の発現率は、比較 P3 試験及び用量設定試験（治験薬投与期間: 12 週）と比較してやや高かったものの、顕著な差ではなかった。また、血清カリウム値が高値を示す被験者の割合が長期投与により高まる傾向はなかった。

血中カリウム増加の発現率や血清カリウム値が高値を示す被験者の割合が比較的高い傾向が認められたのは、中等度腎機能障害合併患者かつ RA 系阻害薬併用投与時であった。しかし、血清カリウム値の定期的な測定と血清カリウム値など患者の状態に応じた CS-3150 の用量調節により、投与継続可能な程度であった（2.5.5.7.3 参照）。

以上より、CS-3150 投与後に血清カリウム値を測定し、血清カリウム値に基づき CS-3150 の用量を調節又は投与を中止する旨を注意喚起することで、高カリウム血症の発現リスクを低減できると考える。

I 度又は II 度の本態性高血圧症患者、III 度高血圧症患者、中等度腎機能障害合併患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者、PA 患者を対象としたいずれの試験でも、血清カリウム値の平均値は、CS-3150 投与開始後又は増量後概ね 2 週までの間で上昇し、その後の持続的な上昇は認められなかった。血清カリウム高値が認められた被験者で、その発現時期は、比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）では治療期 2 週時にやや多く、中等度腎機能障害合併患者を対象とした中等度 RI 合併 P3 試験及びアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者を対象とした DN 合併 P3 試験では、ほとんどが CS-3150 投与開始後又は増量後 2 週以内であった。また、治療期 2 週時に血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示し中止に至った被験者が、比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）では 2 名（0.2%）、長期投与試験では 1 名（0.3%）とわずかながらも認められた。これらの結果と長期投与試験で規定していた血清カリウム値の測定時期を踏まえ、CS-3150 投与開始後及び増量後の 2 週以内及び 4 週を目処に血清カリウム値を測定することで、高カリウム血症の発現リスクの管理が可能と考える。さらに、比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）並びに長期投与試験で、CS-3150 投与開始後又は増量後 4 週以降にも、血清カリウム高値を示す被験者が認められたことから、4 週以降も血清カリウム値を定期的に測定し、特に注意が必要な患者では、より頻回に測定することで、より適切な管理が可能と考える。以上より、高カリウム血症の発現は、血清カリウム値を CS-3150 の投与開始後及び増量後の 2 週以内及び 4 週を目処に、さらにその後も定期的かつ患者の状態に応じてより頻回に測定することでモニター可能であり、血清カリウム値に基づき CS-3150 の用量を調節又は投与を中止する旨を注意喚起することでリスクを低減できると考える。

本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験（比較 P3 試験及び用量設定試験）で、血中カリウム増加以外の比較的よく認められた副作用は血中尿酸増加であった。血中尿酸増加の副作用発現率は、プラセボ群（1.1%）及びエプレレノン群（0.5%）と比較して、CS-3150 2.5 mg 群（1.7%）及び CS-3150 5 mg 群（2.1%）で高かった。しかし、その他の尿酸値上昇関連の有害事象（高尿酸血症及び痛風）も含め、CS-3150 投与時に認められたこれらの事象の重症度は 32 件中 1 件を除いてすべて軽度であり、これらの事象の発現により CS-3150 の投与中止に至った被験者もいなかった。さらに、尿酸値の平均変化量は、CS-3150 5 mg 投与時にプラセボ投与時と比較してやや大きかったものの、平均尿酸値の推移に投与期間を通じた持続的な上昇は認められなかった。長期投与による明らかな影響もなかった。また、III 度

の高血圧症患者、中等度腎機能障害合併患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者、PA 患者での発現が明らかに多い傾向はなかった（2.5.5.4 参照）。以上より、CS-3150 投与による血中尿酸増加のリスクに対し、特別な注意喚起は不要と考える。

その他、CS-3150 の作用機序から想定されるリスクとして、低血圧関連の有害事象発現が挙げられる。本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験（比較 P3 試験及び用量設定試験）での低血圧関連の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で同程度であった（1.1% vs 1.0% vs 0.9%）。重篤又は重度の事象の発現はなく、また、III 度の高血圧症患者、中等度腎機能障害合併患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者、PA 患者での発現が特に多い傾向はなかった。一方、低血圧関連の有害事象発現により、副次的事象（転倒、意識消失等）が発現し、重大な事象につながる可能性もあるため、2.5.5.4 に記載のとおり注意喚起が必要と考える。

6.4　ベネフィット・リスク評価

臨床試験の結果から、高血圧症患者に CS-3150 1.25～5 mg を投与したとき、主なベネフィットは降圧効果、主なリスクは高カリウム血症の発現である。各患者集団での降圧効果（座位血圧の変化量）と血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合を表 2.5.6.4-1 に示す。

CS-3150 は、I 度及び II 度の本態性高血圧症患者に対して、2.5 mg 1 日 1 回投与でエプレレノン 50 mg と同程度の降圧効果という十分なベネフィットを示した。さらに、被験者数は限られているものの、III 度の高血圧症患者、中等度腎機能障害合併患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者、及び PA 患者でも CS-3150 2.5 mg 1 日 1 回投与による降圧効果が確認された。また、5 mg の降圧効果は 2.5 mg を上回り、増量効果も認められた。

CS-3150 投与による高カリウム血症の発現リスクは、血清カリウム値のモニタリングにより管理可能であり、使用が想定されるいずれの患者でも、血清カリウム値に基づいた CS-3150 の用量調節など適切な管理のもと使用することによりリスクの最小化が可能である。既存薬のエプレレノンが投与禁忌である中等度腎機能障害合併患者やアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者でも、血清カリウム値を定期的に観察すること、及び 1.25 mg から投与開始し患者の状態に応じて用量調節することでリスク管理可能であったため、降圧効果のベネフィットが高カリウム血症の発現リスクを上回ると考える。これらの患者にも投与可能な CS-3150 を新たな選択肢として医療現場に提供することは、既存薬によるベネフィットを享受できない患者にとって有益である。さらにこれらの患者では、2.5 mg で効果不十分な場合は 5 mg に増量してもなお、降圧効果のベネフィットが高カリウム血症の発現リスクを上回る患者も想定される。

以上より、中等度腎機能障害合併患者やアルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者をはじめ、高血圧症患者に CS-3150 を投与したとき、高カリウム血症の発現が主なリスクとして想定されるものの、血清カリウム値に応じて適切に用量を調節又は投与を中止することで管理可能であり、期待されるベネフィットがリスクを上回ると考える。

表 2.5.6.4-1　主なベネフィット及びリスクの評価

対象被験者	試験略名	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	エプレレノン 50～100 mg
ベネフィット: 座位血圧の変化量 [a]					
I 度又は II 度の本態性高血圧症患者	用量設定	−10.7/−5.0 [b] (N = 82)	−14.3/−7.6 (N = 84)	−20.6/−10.4 (N = 88)	−17.4/−8.5 (N = 84)
	比較 P3 [c]	—	−13.1/−6.4 (N = 330)	−16.5/−8.1 (N = 337)	−11.9/−6.0 (N = 331)
	長期投与	—	12 週: −16.1/−7.7 (N = 368) 28 週: −18.9/−9.9 (N = 368) 52 週: −23.1/−12.5 (N = 147)		—
III 度高血圧症患者	III 度高血圧 P3	—	−21.0/−13.2 (N = 20)		—
中等度腎機能障害合併高血圧症患者	中等度 RI 合併 P3	−17.8/−8.1 (N = 58)			— [d]
	中等度 RI 合併 P2	−18.5/−8.8 (N = 33)			— [d]
アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者	DN 合併 P3	−13.7/−6.2 (N = 51)			— [d]
原発性アルドステロン症患者	PA 対象 P3	—	−17.7/−9.5 (N = 44)		—
リスク: 血清カリウム高値を示した被験者割合 [e]					
I 度又は II 度の本態性高血圧症患者	比較 P3 及び用量設定の併合	0% (0/83)	4.3% (18/415)	2.8% (12/426)	1.4% (6/416)
	長期投与	—	5.4% (20/368)		—
III 度高血圧症患者	III 度高血圧 P3	—	0% (0/20)		—
中等度腎機能障害合併高血圧症患者	中等度 RI 合併 P3	12.1% (7/58)			— [d]
	中等度 RI 合併 P2	0% (0/33)			— [d]
アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者	DN 合併 P3	3.9% (2/51)			— [d]
原発性アルドステロン症患者	PA 対象 P3	—	2.3% (1/44)		—

a: FAS での観察期から投与終了時への座位血圧の変化量の平均値（収縮期血圧／拡張期血圧）（mmHg）
b: 統計的有意差なし
c: エプレレノンの用量は 50 mg
d: 投与禁忌
e: 血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合（発現被験者数／安全性解析対象集団）

6.5　補遺

該当なし。

7. 参考文献

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH 2014). ライフサイエンス出版; 2014.
2) 三浦克之（研究代表者）. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010 年国民健康栄養調査対象者の追跡開始（NIPPON DATA 2010）と NIPPON DATA 80/90 の追跡継続に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書 [internet]. 2013[cited 2017 Nov]. Available from: http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201222024A
3) 厚生労働省. 平成 27 年国民健康・栄養調査報告. 平成 29 年 3 月[internet]. [cited 2017 Nov]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h27-houkoku.pdf
4) Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? Circ J. 2013;77(9):2226-31.
5) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009;338:b1665.
6) Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens. 2007;25(5):951-8.
7) Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. Am J Hypertens. 2012;25(5):514-23.
8) 柴田洋孝, 伊藤裕. ミネラルコルチコイド受容体活性化の分子機構の最新の知見. 医学のあゆみ. 2012;243(3):219-24.
9) Sato A. Mineralocorticoid receptor antagonists: their use and differentiation in Japan. Hypertens Res. 2013;36(3):185-90.
10) Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. J Hypertens. 2013;31(1):3-15.
11) アルダクトン A 細粒 10%／アルダクトン A 錠 25 mg／アルダクトン A 錠 50 mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2012 Oct.
12) Pelliccia F, Patti G, Rosano G, et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2014;177(1):219-28.
13) Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. J Hypertens. 2016;34(1):11-9.
14) セララ錠 25 mg／セララ錠 50 mg／セララ錠 100 mg [添付文書]. ファイザー株式会社; 2016 Dec.
15) Funder JW. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine.

Integr Blood Press Control. 2013;6:129-38.
16) Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. Circ Res. 2015;116(6):1074-95.
17) Ferrario CM, Schiffrin EL. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease. Circ Res. 2015;116(1):206-13.
18) Deinum J, Riksen NP, Lenders JWM. Pharmacological treatment of aldosterone excess. Pharmacol Ther. 2015;154:120-33.
19) Gomez-Sanchez EP. Third-generation mineralocorticoid receptor antagonists: why do we need a fourth? J Cardiovasc Pharmacol. 2016;67(1):26-38.
20) Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1593-8.
21) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社; 2012.
22) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社; 2013.
23) 厚生労働省. 平成 27 年（2015）人口動態統計（確定数）の概況（平成 28 年 12 月 5 日）.
24) Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy. N Engl J Med. 2009;361(9):878-87.