ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.7.1.　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

第一三共株式会社

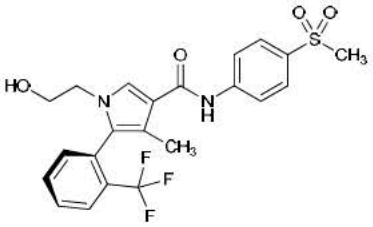
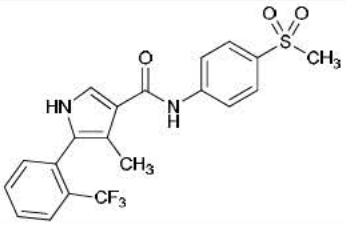
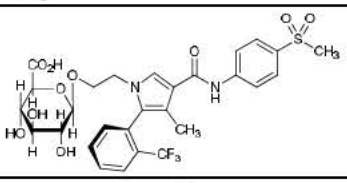
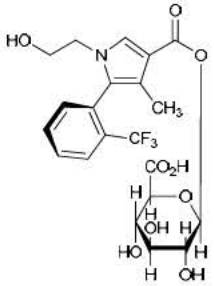
目次

1. 背景及び概観.....4
1.1 製剤開発の経緯.....4
1.2 生物学的同等性の概観.....5
1.2.1 処方間の生物学的同等性.....5
1.2.2 含量間の生物学的同等性.....6
1.3 分析法の概観.....6
1.4 食事の影響及び生物学的利用率を評価した試験の概観.....9
2. 個々の試験結果の要約.....9
2.1 処方間の生物学的同等性（添付資料番号: 3.2.P.2-1）.....9
2.2 含量間の生物学的同等性.....10
2.3 食事の影響及び生物学的利用率を評価した試験.....10
2.3.1 生物学的利用率及び食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-2）.....10
2.3.2 食事の影響（50 mg）試験（添付資料番号: 5.3.1.1-1）.....13
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....14
3.1 製剤の同等性.....14
3.1.1 処方間の生物学的同等性.....14
3.1.2 含量間の生物学的同等性.....15
3.2 生物学的利用率.....15
3.3 食事の影響.....15
4. 付録.....16

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析
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
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

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	
R-413942 （M1、代謝物）	*N*-[4-(Methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-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	
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. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

本申請の評価資料及び参考資料とした臨床試験で用いた製剤（錠剤）の一覧を表 2.7.1.1.1-1 に示す。

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（以下、Ph1/2a 製剤）から後期第 II 相／第 III 相試験用製剤（以下、Ph2b/3 製剤）」では異なる製剤含量及び製造スケールへの対応を目的とした処方変更を、「Ph2b/3 製剤から市販予定製剤」では含量間の識別性付与を目的とした処方変更を実施した（2.3.P.2.2 参照）。Ph1/2a 製剤と Ph2b/3 製剤はともに[redacted]である。Ph1/2a 製剤から Ph2b/3 製剤への処方変更では、[redacted]を変更した。Ph2b/3 製剤は、1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、及び 5 mg 錠の 3 剤とした。市販予定製剤は、Ph2b/3 製剤から[redacted]、錠剤の色調及び大きさにより識別性を付与した 1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、及び 5 mg 錠の 3 剤とした。

市販予定製剤の 1.25 mg 錠は、1 錠中に CS-3150 を 1.25 mg 含有する微黄白色の素錠、2.5 mg 錠は、1 錠中に CS-3150 を 2.5 mg 含有する微黄白色の割線入り素錠、5 mg 錠は、1 錠中に CS-3150 を 5 mg 含有する微赤白色の割線入り素錠である。

表 2.7.1.1.1-1　臨床試験に使用した製剤（錠剤）の一覧表

製剤	含量	治験薬 Lot No.	使用した臨床試験の試験略名（添付資料番号）
Ph1/2a 製剤（[redacted]）	0.625 mg	C3150F1H14T02	DN 対象用量設定（5.3.5.4-2）
	1.25 mg	C3150F1H11T06	用量探索 P2（5.3.5.1-3）、DN 対象用量探索 P2（5.3.5.4-1）
	2.5 mg	C3150F1H10T02	第 I 相単回投与（5.3.3.1-1）
		C3150F2H14T03	ミダゾラム DDI（5.3.3.4-1）、DN 対象用量設定（5.3.5.4-2）
		C3150F1H11T02	TQT（5.3.4.1-1）、用量探索 P2（5.3.5.1-3）、DN 対象用量探索 P2（5.3.5.4-1）
	5 mg	C3150F1H11T02	用量探索 P2（5.3.5.1-3）
	10 mg	C3150F1H10T03	第 I 相単回投与（5.3.3.1-1）、第 I 相反復投与（5.3.3.1-2）
		C3150F1H11T03	人種間 PK 比較（5.3.3.3-2）、TQT（5.3.4.1-1）、用量探索 P2（5.3.5.1-3）
	50 mg	C3150F1H10T04	食事の影響（50 mg）（5.3.1.1-1）、第 I 相単回投与（5.3.3.1-1）、第 I 相反復投与（5.3.3.1-2）

表 2.7.1.1.1-1　臨床試験に使用した製剤（錠剤）の一覧表（続き）

製剤	含量	治験薬 Lot No.	使用した臨床試験の試験略名（添付資料番号）
Ph2b/3 製剤（[redacted]）	1.25 mg	C3150F2H13T04	肝機能低下者 PK（5.3.3.3-1）、用量設定（5.3.5.1-1）、中等度 RI 合併 P3（5.3.5.2-4）、中等度 RI 合併 P2（5.3.5.2-5）、DN 合併 P3（5.3.5.2-6）
	2.5 mg	CN15432S03	比較 P3（5.3.5.1-2）
		C3150F2H14T03	イトラコナゾール DDI（5.3.3.4-2）、アムロジピン DDI（5.3.3.4-3）、ジゴキシン・リファンピシン DDI（5.3.3.4-4）、長期投与（5.3.5.2-1）、探索的 P3（5.3.5.2-2）、III 度高血圧 P3（5.3.5.2-3）、中等度 RI 合併 P3（5.3.5.2-4）、中等度 RI 合併 P2（5.3.5.2-5）、DN 合併 P3（5.3.5.2-6）、PA 対象 P3（5.3.5.2-7）
		C3150F2H13T05	用量設定（5.3.5.1-1）
	5 mg	CN15432S04	生物学的利用率及び食事の影響（5.3.1.1-2）、比較 P3（5.3.5.1-2）

1.2　生物学的同等性の概観

1.2.1　処方間の生物学的同等性

Ph1/2a 製剤と Ph2b/3 製剤に関しては、表 2.7.1.1.2-1 に示すように、第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1）で使用した Ph1/2a 製剤 5 mg と、生物学的利用率及び食事の影響試験（5.3.1.1-2）で使用した Ph2b/3 製剤 5 mg の空腹時経口投与後の Cmax 及び AUCinf が同様の値であったことから、両製剤の曝露がほぼ等しいことが確認された。

表 2.7.1.1.2-1　Ph1/2a 製剤 5 mg と Ph2b/3 製剤 5 mg を空腹時単回投与したときの曝露の比較

パラメータ	Ph1/2a 製剤 5 mg 単回投与 N = 6	Ph2b/3 製剤 5 mg 単回投与 N = 23
Cmax（ng/mL）	66.33（7.91）	64.9（12.1）
Tmax（h）	3.50（2.0, 5.0）	3.00（1.5, 4.0）
AUCinf（ng·h/mL）	1296（149）	1230（187）

Cmax と AUCinf は算術平均値（SD）、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
Source: M5.3.3.1-1（CS3150-A-J101）表 11.4-1、M5.3.1.1-2（CS3150-A-J112）Table 15.2-2

Ph2b/3 製剤から市販予定製剤への処方変更では、[redacted]、[redacted]を追加した。さらに、1.25 mg 錠については[redacted]を変更した。これらの処方変更の変更水準は、「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。また、CS-3150 は治療濃度域が狭い薬物に該当せず、[redacted]の変更である。[redacted]ことから、Ph2b/3 製剤と市販予定製剤

の処方変更水準は、いずれの含量も[redacted]水準として、溶出挙動から製剤間の生物学的同等性を評価した。

1.2.2　含量間の生物学的同等性

市販予定製剤の含量間の生物学的同等性に関して、「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]水準であったことから、溶出挙動から製剤間の生物学的同等性を評価した。

1.3　分析法の概観

臨床試験では、CS-3150 及び代謝物である R-413942（M1）、A200-4164（M4）、A214-4026（M11）の血漿中濃度を液体クロマトグラフィー–タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）法で測定した。血漿中薬物濃度の測定を実施した臨床試験一覧を表 2.7.1.1.3-1 に示す。

国内臨床試験及び海外臨床試験で用いた LC-MS/MS 法による CS-3150、R-413942、A200-4164、及び A214-4026 の血漿中濃度測定の分析法確認結果を表 2.7.1.1.3-2 及び表 2.7.1.1.3-3 に示す。

CS-3150、R-413942、A200-4164、及び A214-4026 のいずれも選択性及び直線性が確認された。日内変動及び日間変動の真度及び精度は、いずれも適合基準（定量下限では真度±20%以内、精度 20%以下、定量下限以外では真度±15%以内、精度 15%以下）を満たした。また、4～100 倍希釈での測定の妥当性が確認された。

表 2.7.1.1.3-1　血漿中薬物濃度の測定を実施した臨床試験一覧

添付資料番号	試験略名	測定対象	資料区分
5.3.1.1-1	食事の影響（50 mg）	CS-3150、R-413942	評価
5.3.1.1-2	生物学的利用率及び食事の影響	CS-3150	評価
5.3.3.1-1	第 I 相単回投与	CS-3150、R-413942	評価
5.3.3.1-2	第 I 相反復投与	CS-3150、R-413942	評価
5.3.3.1-3	マスバランス	CS-3150、R-413942、A200-4164、A214-4026	参考
5.3.3.3-1	肝機能低下者 PK	CS-3150	評価
5.3.3.3-2	人種間 PK 比較	CS-3150、R-413942、A200-4164	参考
5.3.3.4-1	ミダゾラム DDI	CS-3150	評価
5.3.3.4-2	イトラコナゾール DDI	CS-3150	評価
5.3.3.4-3	アムロジピン DDI	CS-3150	評価
5.3.3.4-4	ジゴキシン・リファンピシン DDI	CS-3150、R-413942、A200-4164、A214-4026	評価
5.3.4.1-1	TQT	CS-3150	評価
5.3.5.1-1	用量設定	CS-3150	評価
5.3.5.1-2	比較 P3	CS-3150	評価
5.3.5.1-3	用量探索 P2	CS-3150、R-413942	評価
5.3.5.2-4	中等度 RI 合併 P3	CS-3150、A214-4026	評価
5.3.5.2-5	中等度 RI 合併 P2	CS-3150	評価
5.3.5.2-6	DN 合併 P3	CS-3150、A214-4026	評価
5.3.5.4-1	DN 対象用量探索 P2	CS-3150、R-413942	参考
5.3.5.4-2	DN 対象用量設定	CS-3150	参考

表 2.7.1.1.3-2　国内臨床試験での CS-3150 及びその代謝物の LC-MS/MS 法の分析法確認結果（血漿）

測定対象	CS-3150	R-413942	A200-4164	A214-4026
定量範囲（ng/mL）	0.1 to 100	0.1 to 100	0.1 to 100	0.1 to 100
日内変動				
定量下限				
真度（%）	−2.8	5.0	98.3 to 102.0[a]	103.0 to 105.0[a]
精度（%）	5.9	2.9	2.9 to 6.3	3.8 to 6.7
定量下限以外				
真度（%）	−1.0 to 0.3	−2.8 to 6.3	96.1 to 108.0[a]	86.5 to 102.3[a]
精度（%）	3.5 to 3.7	2.2 to 3.2	1.0 to 7.1	1.6 to 7.6
日間変動				
定量下限				
真度（%）	−	−	101.0[a]	104.0[a]
精度（%）	−	−	5.0	4.8
定量下限以外				
真度（%）	−0.5 to 4.3	−4.1 to 6.8	98.0 to 104.0[a]	89.8 to 97.7[a]
精度（%）	2.8 to 4.2	3.8 to 4.4	4.4 to 7.4	2.6 to 6.5
安定性				
凍結（−20°C）	379 日	379 日	181 日	181 日
凍結（−80°C）	379 日	379 日	181 日	181 日
添付資料番号	5.3.1.4-1		5.3.1.4-2	

測定施設: [redacted]
−: not calculated
a: 理論値を 100%とした際の%で表示
Source: M5.3.1.4-1（PBC314-467）、M5.3.1.4-2（PBC315-480）

表 2.7.1.1.3-3　海外臨床試験での CS-3150 及びその代謝物の LC-MS/MS 法の分析法確認結果（血漿）

測定対象	CS-3150	R-413942	A200-4164	A214-4026
定量範囲（ng/mL）	0.1 to 50	0.05 to 5	0.1 to 50	0.075 to 15
日内変動				
定量下限				
真度（%）	14.0 to 19.0	−5.2 to 2.2	−13.0 to 15.0	−8.1 to 2.4
精度（%）	2.6 to 9.0	5.5 to 8.5	2.5 to 15.3	2.7 to 7.8
定量下限以外				
真度（%）	5.5 to 12.5	−5.3 to 2.8	−8.7 to 5.0	−1.8 to 2.2
精度（%）	1.9 to 6.3	1.3 to 9.4	0.3 to 11.2	1.2 to 4.8
日間変動				
定量下限				
真度（%）	17.0	−0.4	5.0	−2.8
精度（%）	6.5	7.7	18.6	7.1
定量下限以外				
真度（%）	7.5 to 10.7	−2.9 to 0.2	0.0 to 3.3	0.0 to 1.3
精度（%）	3.3 to 4.5	3.9 to 6.5	3.5 to 9.4	2.6 to 3.5
安定性				
凍結（−20°C）	355 日	38 日	215 日	14 日
凍結（−80°C）	201 日	15 日	20 日	14 日
添付資料番号	5.3.1.4-3	5.3.1.4-4	5.3.1.4-5	5.3.1.4-6

測定施設: [redacted] (US)
Source: M5.3.1.4-3（CA15693-01）、M5.3.1.4-4（CA16909-02）、M5.3.1.4-5（CA16843-01）、M5.3.1.4-6（CA17698-01）

1.4　食事の影響及び生物学的利用率を評価した試験の概観

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（5.3.1.1-2）及び食事の影響（50 mg）試験（5.3.1.1-1）で検討した。また、生物学的利用率は、生物学的利用率及び食事の影響試験（5.3.1.1-2）で検討した。

生物学的利用率及び食事の影響試験では、3 剤 3 期クロスオーバー法により、CS-3150 5 mg（Ph2b/3 製剤）を空腹時又は食後に単回経口投与、あるいは CS-3150 注射用製剤を空腹時静脈内投与し、生物学的利用率及び食事の影響を評価した。なお、Ph2b/3 製剤から市販予定製剤への処方変更は軽微であり、3.1.1 に示すように、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。

食事の影響（50 mg）試験では、2-way クロスオーバー法により、CS-3150 50 mg（Ph1/2a 製剤）を空腹時又は食後に単回経口投与し、食事の影響を評価した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　処方間の生物学的同等性（添付資料番号: 3.2.P.2-1）

1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、及び 5 mg 錠について、Ph2b/3 製剤（標準製剤）と市販予定製剤（試験製剤）の各製剤含量ごとに溶出試験を実施し、製剤間の生物学的同等性を評価した。1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、及び 5 mg 錠の溶出試験の結果をそれぞれ表 2.7.1.4-1、表 2.7.1.4-2、及び表 2.7.1.4-3 に示す。試験液は、日局溶出試験第 1 液、薄めた McIlvaine 緩衝液[redacted]、日局溶出試験第 2 液、及び水とし、いずれもパドル法（[redacted]、その他の試験液では毎分 50 回転）で試験を実施した。試験時間は、日局溶出試験第 1 液では[redacted]時間、その他の試験液では[redacted]時間とした。開始時の溶出率を 0%として、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]分にサンプリングし、試験液の溶出率（%）を求めた。

いずれの溶出試験条件でも、標準製剤は[redacted]分[redacted]に平均[redacted]%[redacted]。5 mg 錠の両製剤の日局溶出試験第 1 液（パドル法、毎分 50 回転）における溶出試験では、規定された試験時間で標準製剤及び試験製剤はともに平均[redacted]%[redacted]。したがって、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の[redacted]の平均溶出率を示す時点、及び規定された試験時間を比較時点としたところ、両時点における標準製剤と試験製剤の平均溶出率の[redacted]%[redacted]であった。また、最終比較時点（[redacted]分）における試験製剤の個々の溶出率を比較した結果、差の絶対値が[redacted]%を超えるものは確認されなかった。5 mg 錠のその他のすべての溶出試験条件、並びに 2.5 mg 錠及び 1.25 mg 錠のすべての溶出試験条件では、規定された試験時間において標準製剤、試験製剤ともに平均[redacted]%[redacted]。したがって、標準製剤の平均溶出率が[redacted]%及び[redacted]%[redacted]となる時点を比較時点としたところ、いずれの溶出試験条件でも両時点における標準製剤と試験製剤の平均溶出率の[redacted]%[redacted]であった。また、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率を比較した結果、いずれの溶出試験条件でも差の絶対値が[redacted]%を超えるものは確認されなかった。

以上より、市販予定製剤の 5 mg 錠と Ph2b/3 製剤の 5 mg 錠、市販予定製剤の 2.5 mg 錠と Ph2b/3 製剤の 2.5 mg 錠、及び市販予定製剤の 1.25 mg 錠と Ph2b/3 製剤の 1.25 mg 錠は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たし、各同一含量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。

2.2　含量間の生物学的同等性

市販予定製剤の含量間の生物学的同等性は、処方間の生物学的同等性を評価するために実施した溶出試験（添付資料番号: 3.2.P.2-1）で取得されたデータを用いて評価した。その結果、市販予定製剤の 5 mg 錠と 1.25 mg 錠、及び 5 mg 錠と 2.5 mg 錠は、溶出挙動の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。

2.3　食事の影響及び生物学的利用率を評価した試験

2.3.1　生物学的利用率及び食事の影響試験（添付資料番号: 5.3.1.1-2）

日本人健康成人男性 24 名（20 歳以上 45 歳以下）を対象として、無作為化、非盲検、3 剤 3 期クロスオーバー法により、CS-3150 5 mg（Ph2b/3 製剤）を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を検討した。

無作為化し、各投与群に割り付けた被験者に対して、表 2.7.1.2.3-1 に示す投与条件で治験薬を投与した。空腹時投与は投与前 10 時間以上絶食とし、食後投与は投与前 10 時間以上絶食した後、高脂肪食摂取開始 30 分後に投与した。

表 2.7.1.2.3-1　各投与期の投与条件

群	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	B	A	C
5	A	C	B
6	C	B	A

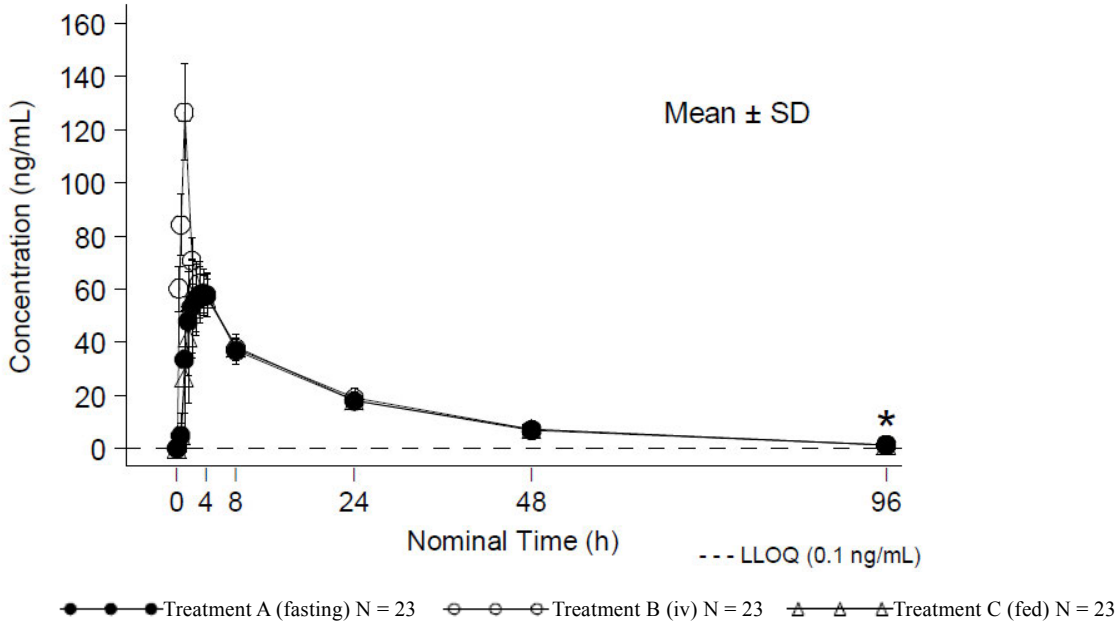
A: CS-3150 5 mg 錠を空腹時経口投与
B: CS-3150 注射液（0.05 mg/mL）100 mL を空腹時静脈内投与
C: CS-3150 5 mg 錠を食後経口投与
Source: M5.3.1.1-2（CS3150-A-J112）表 9.1-1

投与条件別の血漿中 CS-3150 濃度推移（平均値［SD］）を図 2.7.1.2.3-1 及び図 2.7.1.2.3-2 に、投与条件別の CS-3150 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.3-2 に、経口投与（空腹時及び食後）時の Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比を表 2.7.1.2.3-3 に、空腹時及び食後経口投与時の生物学的利用率を表 2.7.1.2.3-4 に示す。

CS-3150 5 mg 単回経口投与時の CS-3150 の薬物動態パラメータは、空腹時投与では Tmax が 3.00 h（中央値）、$T_{1/2}$（算術平均値）が 18.6 h であった。食後投与の Tmax は 2.50 h、$T_{1/2}$ は 18.7 h であり、平均血漿中 CS-3150 濃度推移は、空腹時と食後投与時で類似していた。空

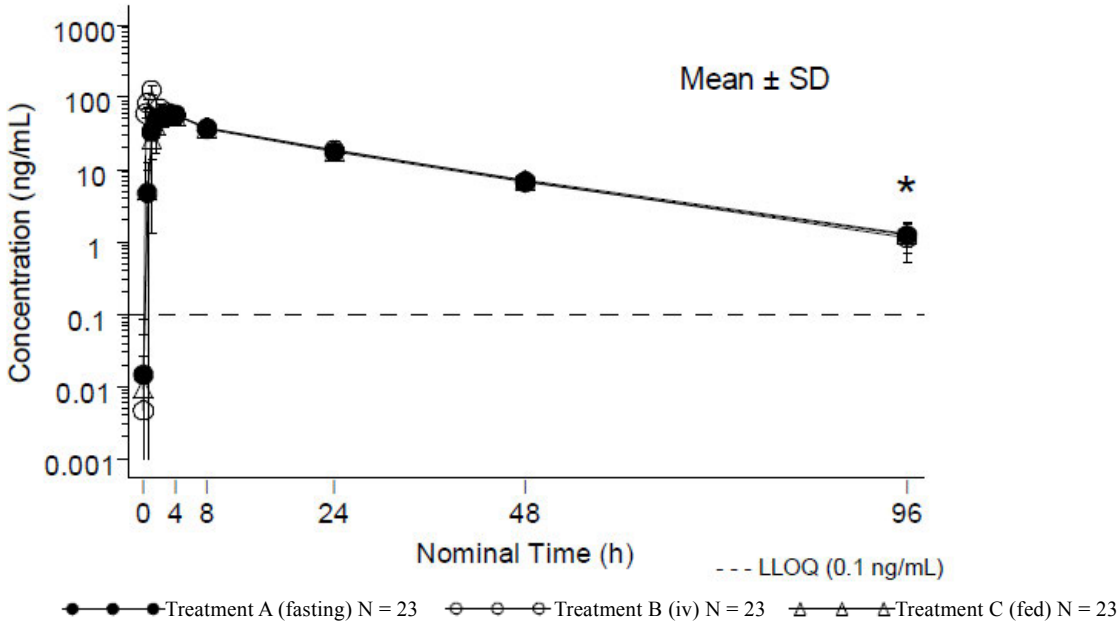
腹時投与に対する食後投与の CS-3150 の Cmax 及び AUClast の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ、1.010（0.951～1.073）及び 1.019（0.995～1.042）であり、いずれも90%信頼区間が事前に規定した 0.80～1.25 の範囲に含まれていたことから、食事は CS-3150 5 mg 単回経口投与時の薬物動態に影響を及ぼさないと判断された。また、CS-3150 5 mg を空腹時に経口投与したときの生物学的利用率は 89.0%、食後に経口投与したときでは 90.8%であった。

図 2.7.1.2.3-1　投与条件別の平均血漿中 CS-3150 濃度推移（Linear scale）
（Pharmacokinetic Analysis Set）



LLOQ: lower limit of quantification、iv: intravenous
*: Treatment B: N = 22
Source: M5.3.1.1-2（CS3150-A-J112）Figure 15.2-1

図 2.7.1.2.3-2　投与条件別の平均血漿中 CS-3150 濃度推移（Semi-Log scale）
（Pharmacokinetic Analysis Set）



LLOQ: lower limit of quantification、iv: intravenous
*: Treatment B: N = 22
Source: M5.3.1.1-2（CS3150-A-J112）Figure 15.2-2

表 2.7.1.2.3-2　投与条件別の CS-3150 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5 mg 空腹時経口投与 N = 23	5 mg 食後経口投与 N = 23	5 mg 空腹時静脈内投与 N = 23
Cmax (ng/mL)	64.9（12.1）	65.2（9.62）	127（18.3）
AUClast (ng·h/mL)	1200（174）	1220（170）	1360（227）
AUCinf (ng·h/mL)	1230（187）	1260（186）	1390（245）
Tmax (h)	3.00（1.50, 4.00）	2.50（1.50, 4.00）	0.98（0.98, 0.98）
$T_{1/2}$ (h)	18.6（2.38）	18.7（2.10）	17.6（1.84）
CL/F (L/h)	4.13（0.549）	4.05（0.509）	−
CL (L/h)	−	−	3.69（0.554）
Vz/F (L)	110（17.5）	109　（14.8）	−
Vss (L)	−	−	80.2　（9.50）

算術平均値（SD）、Tmax は中央値（最小値, 最大値）
−: not calculated
Source: M5.3.1.1-2（CS3150-A-J112）Table 15.2-2、15.2-5、15.2-8

表 2.7.1.2.3-3　空腹時及び食後経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時） （90%信頼区間）	個体内変動 CV%
	空腹時投与	食後投与		
Cmax (ng/mL)	63.745	64.402	1.010（0.951, 1.073）	12.1
AUClast (ng·h/mL)	1190.662	1212.845	1.019（0.995, 1.042）	4.7

CV: coefficient of variation
Source: M5.3.1.1-2（CS3150-A-J112）Table 15.2-12

表 2.7.1.2.3-4　空腹時及び食後経口投与時の生物学的利用率

投与条件	AUCinf[a]		幾何最小二乗平均値の比（経口投与／静脈内投与[b]）（95%信頼区間）	個体内変動 CV%
	経口投与	静脈内投与[b]		
空腹時	1224.328	1374.986	0.890（0.867, 0.915）	4.6
食後	1247.858		0.908（0.883, 0.932）	4.6

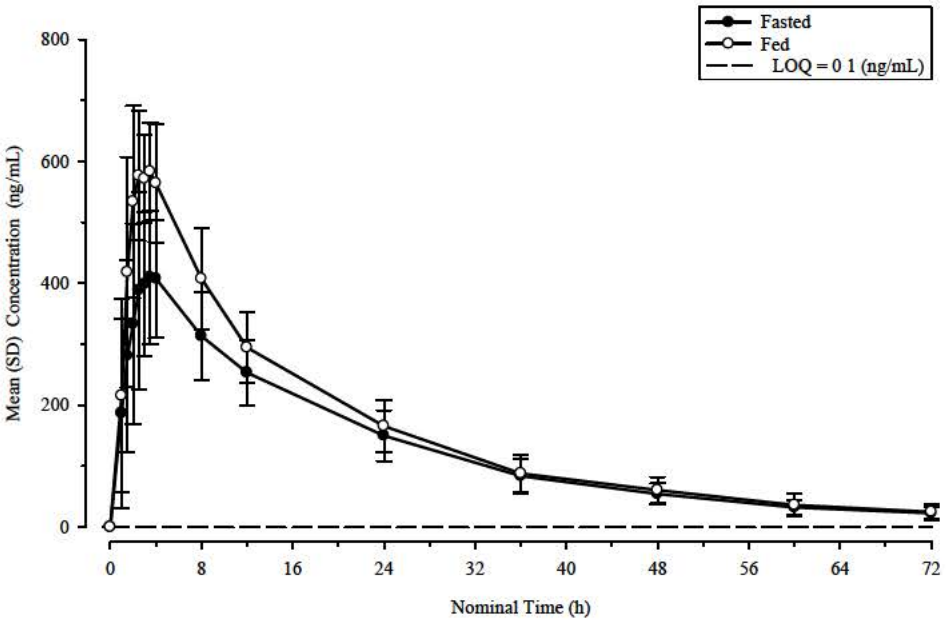
CV: coefficient of variation
a: 幾何最小二乗平均値（ng·h/mL）
b: 空腹時
Source: M5.3.1.1-2（CS3150-A-J112）Table 15.2-10、Table 15.2-11

2.3.2　食事の影響（50 mg）試験（添付資料番号: 5.3.1.1-1）

日本人健康成人男性 14 名（20 歳以上 45 歳以下）を対象として、2-way クロスオーバー法により、CS-3150 50 mg（Ph1/2a 製剤）を空腹時又は食後に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。空腹時投与は投与前 10 時間以上絶食とし、食後投与は投与前 10 時間以上絶食した後、高脂肪食摂取終了 30 分後に投与した。CS-3150 の血漿中濃度推移（算術平均値［SD］）を図 2.7.1.2.3-3 に示す。また、食事条件ごとの CS-3150 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.3-5 に示す。

空腹時投与の血漿中 CS-3150 濃度は、投与 3.75 時間後（Tmax、中央値）で最高値を示し、17.8 h の $T_{1/2}$（算術平均値）で減衰した。これと比較して、食後投与では Tmax が 2.50 h と早くなったが、$T_{1/2}$ は 18.0 h と同程度であった。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%信頼区間）はそれぞれ、1.43（1.29～1.58）及び 1.20（1.15～1.26）であった。食後投与では空腹時投与よりも Cmax 及び AUClast が上昇した。

図 2.7.1.2.3-3　食事条件別の平均血漿中 CS-3150 濃度推移（算術平均値［SD］）



N = 14、LOQ: limit of detection
Source: M5.3.1.1-1（CS3150-A-J103）図 11.4-1

表 2.7.1.2.3-5　食事条件別の CS-3150 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時 N = 14	食後 N = 14
Cmax (ng/mL)	471.1 (118.76)	656.1 (74.831)
AUClast (ng·h/mL)	9224 (1724.6)	11110 (2178.3)
AUCinf (ng·h/mL)	9838 (1917.3)	11780 (2501.5)
Tmax (h)	3.75 (1.5, 8.0)	2.50 (1.5, 4.0)
$T_{1/2}$ (h)	17.76 (3.8324)	18.00 (2.8028)
CL/F (L/h)	5.240 (0.90041)	4.385 (0.74323)
Vz/F (L)	134.0 (37.254)	113.5 (25.729)

算術平均値（SD）、Tmax は中央値（最小値, 最大値）。
Source: M5.3.1.1-1（CS3150-A-J103）表 11.4-1

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　製剤の同等性

3.1.1　処方間の生物学的同等性

Ph2b/3 製剤と市販予定製剤の処方変更の程度は、「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。いずれの試験条件でも同等性の判定基準に適合したことから、市販予定製剤の 1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、5 mg 錠と Ph2b/3 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同等であり、生物学的に同等とみなすことができると判断した。

3.1.2　含量間の生物学的同等性

市販予定製剤の 1.25 mg 錠及び 2.5 mg 錠の 5 mg 錠への変更水準は、「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、ともに■水準に相当した。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 1.25 mg 錠、2.5 mg 錠、及び 5 mg 錠の溶出挙動は同等であり、生物学的に同等とみなすことができると判断した。

3.2　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 Ph2b/3 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、空腹時投与で 89.0%、食後投与で 90.8%であった。

3.3　食事の影響

生物学的利用率及び食事の影響試験では、CS-3150 5 mg（Ph2b/3 製剤）を空腹時又は食後に単回経口投与し、食事の影響を評価した。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%信頼区間）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%信頼区間は事前に規定した 0.80～1.25 の範囲に含まれており、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。

一方、Ph1/2a 製剤 50 mg を用いて CS-3150 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した食事の影響（50 mg）試験では、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%信頼区間）はそれぞれ、1.43（1.29～1.58）及び 1.20（1.15～1.26）であった。食後投与では、空腹時投与よりも CS-3150 の Cmax 及び AUClast が高かった。また、Tmax は食後投与で早かった。

上記 2 試験での薬物動態に及ぼす食事の影響の違いに関しては、1.2.1 に示したように Ph1/2a 製剤 5 mg と Ph2b/3 製剤 5 mg の曝露がほぼ等しかったことを踏まえると、以下に示す理由から投与量（50 mg と 5 mg）の違いが影響しているものと考えられた。

CS-3150 の水及び各種 pH 緩衝液への溶解度はいずれも約 10 μg/mL であり、CS-3150 は 50 mg の用量では消化管内での溶解が不十分であったと推測される。また、第 I 相単回投与試験及び第 I 相反復投与試験で、健康成人に CS-3150 の 5、10、20、50、100、200 mg あるいは 10、20、50、100 mg（いずれも Ph1/2a 製剤）をそれぞれ空腹時投与した結果、Cmax 及び

AUC はともに概ね投与量に応じて上昇が認められたものの、高用量範囲では用量増加に伴う吸収の頭打ち傾向が認められた（2.7.2.2.2.1、2.7.2.2.2.2）。このことから、高用量（50 mg）では食事（高脂肪食）摂取による消化管内での溶解性向上により曝露が増加したと考えられた。一方、用量探索 P2 試験で、CS-3150 の 1.25 mg から 5 mg の用量範囲では、曝露は投与量に比例した増加が認められた（2.7.2.2.5.1）。また、生物学的利用率及び食事の影響試験で、CS-3150 5 mg 単回経口投与時に食事は薬物動態に影響を及ぼさないこと、及び生物学的利用率が約 90%と高いことが示されたことから、1.25 mg から 5 mg の用量範囲では食事による曝露増加はないと考えられた。

以上より、生物学的利用率及び食事の影響試験及び食事の影響（50 mg）試験の結果の違いは、CS-3150 の投与量の違いによるものと推測され、1.25 mg から 5 mg の用量範囲では、CS-3150 の薬物動態は食事による影響を受けないと判断した。

4. 付録

表 2.7.1.4-1　Ph2b/3 製剤（標準製剤）1.25 mg と市販予定製剤（試験製剤）1.25 mg の溶出試験の比較

試験条件		平均溶出率							試験製剤の個々の溶出率		
試験液 (900 mL)	回転数 (rpm)	規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率	比較時点 [a]	判定基準	標準製剤 (%)	試験製剤 (%)	標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差の絶対値 (%)	判定	判定基準	結果	判定
日局溶出試験第 1 液	50	[redacted]						適合	[redacted]		適合
薄めた McIlvaine 緩衝液 [redacted]	50							適合			適合
[redacted]								適合			適合
日局溶出試験第 2 液	50							適合			適合
水	50							適合			適合

a: 比較時点は、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上になる場合、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点とし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しない場合、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間とした。

Source: M3.2.P.2-1 ([redacted]) Table 26～35

表 2.7.1.4-2　Ph2b/3 製剤（標準製剤）2.5 mg と市販予定製剤（試験製剤）2.5 mg の溶出試験の比較

試験条件		平均溶出率							試験製剤の個々の溶出率		
試験液 (900 mL)	回転数 (rpm)	規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率	比較時点 a	判定基準	標準製剤 (%)	試験製剤 (%)	標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差の絶対値 (%)	判定	判定基準	結果	判定
日局溶出試験第 1 液	50	[redacted]						適合	[redacted]		適合
薄めた McIlvaine 緩衝液 [redacted]	50							適合			適合
[redacted]								適合			適合
日局溶出試験第 2 液	50							適合			適合
水	50							適合			適合

a: 比較時点は、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上になる場合、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点とし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しない場合、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間とした。

Source: M3.2.P.2-1 ([redacted]) Table 16～25

表 2.7.1.4-3　Ph2b/3 製剤（標準製剤）5 mg と市販予定製剤（試験製剤）5 mg の溶出試験の比較

試験条件		平均溶出率							試験製剤の個々の溶出率		
試験液 (900 mL)	回転数 (rpm)	規定された試験時間における標準製剤の平均溶出率	比較時点[a]	判定基準	標準製剤 (%)	試験製剤 (%)	標準製剤と試験製剤の平均溶出率の差の絶対値 (%)	判定	判定基準	結果	判定
日局溶出試験第 1 液	50	[redacted]						適合	[redacted]		適合
薄めた McIlvaine 緩衝液 [redacted]	50							適合			適合
[redacted]								適合			適合
日局溶出試験第 2 液	50							適合			適合
水	50							適合			適合

a: 比較時点は、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上になる場合、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点とし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しない場合、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び規定された試験時間とした。

Source: M3.2.P.2-1 ([redacted]) Table 6～15

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.7.2.　臨床薬理試験の概要

第一三共株式会社

目次

1. 背景及び概観背景及び概観 8
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
1.2 臨床薬物動態試験 11
1.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験 11
1.2.2 患者を対象とした薬物動態評価 11
1.2.3 薬物動態に及ぼす内因性要因の評価 11
1.2.4 薬物相互作用 12
1.2.4.1 併用薬が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響 12
1.2.4.2 CS-3150 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響 12
1.3 薬力学試験 12
1.3.1 健康成人を対象とした薬力学試験 12
1.3.2 患者を対象とした薬力学試験 13
1.3.3 心電図 QT/QTc 間隔への影響の評価 13
1.4 母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析 13
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 16
2.1.1 血漿を用いた in vitro 血漿蛋白結合（添付資料番号: 5.3.2.1-1） 16
2.1.2 血液を用いた in vitro 血球移行（添付資料番号: 5.3.2.1-2） 16
2.1.3 肝ミクロソームによる in vitro 代謝（添付資料番号: 5.3.2.2-1） 16
2.1.4 代謝に関与する CYP 分子種の同定（添付資料番号: 5.3.2.2-2） 16
2.1.5 代謝に関与する UGT 分子種の同定（添付資料番号: 5.3.2.2-3） 17
2.1.6 薬物代謝酵素に及ぼす影響 17
2.1.6.1 CYP 阻害（添付資料番号: 5.3.2.2-4） 17
2.1.6.2 UGT 阻害（添付資料番号: 5.3.2.2-5） 18
2.1.6.3 CYP 誘導 19
2.1.7 P-gp 及び BCRP による経細胞輸送（添付資料番号: 5.3.2.2-8） 20
2.1.8 トランスポーター阻害（添付資料番号: 5.3.2.2-9, 5.3.2.2-10） 21
2.2 健康成人を対象とした試験 22
2.2.1 第 I 相単回投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-1） 22
2.2.2 第 I 相反復投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-2） 26
2.2.3 マスバランス試験（添付資料番号: 5.3.3.1-3、5.3.2.3-1、5.3.2.3-2） 33
2.3 内因性要因を評価した試験 35
2.3.1 人種間 PK 比較試験（添付資料番号: 5.3.3.3-2） 35
2.3.2 肝機能低下者 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-1） 37
2.3.3 腎機能障害患者 PK 試験 38

2.4　薬物相互作用試験 39
2.4.1　ミダゾラム DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-1） 39
2.4.2　イトラコナゾール DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-2） 39
2.4.3　アムロジピン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-3） 40
2.4.4　ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-4） 41
2.5　患者を対象とした試験 43
2.5.1　本態性高血圧症患者を対象とした試験 43
2.5.1.1　用量探索 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-3） 43
2.5.1.2　用量設定試験（添付資料番号: 5.3.5.1-1） 47
2.5.1.3　比較 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-2） 48
2.5.1.4　長期投与試験（添付資料番号: 5.3.5.2-1） 49
2.5.1.5　探索的 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-2） 51
2.5.2　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（添付資料番号: 5.3.5.2-3） 52
2.5.3　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試験 52
2.5.3.1　中等度 RI 合併 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-5） 52
2.5.3.2　中等度 RI 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-4） 54
2.5.4　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試験: DN 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-6） 55
2.5.5　原発性アルドステロン症患者を対象とした試験: PA 対象 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-7） 56
2.6　心電図 QT/QTc 間隔への影響を評価した試験: TQT 試験（添付資料番号: 5.3.4.1-1） .56
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 58
3.1　薬物動態 58
3.1.1　健康成人における薬物動態 58
3.1.1.1　血中濃度 58
3.1.1.2　吸収 58
3.1.1.3　分布 58
3.1.1.4　代謝、排泄 59
3.1.1.5　代謝物の薬物動態 60
3.1.2　患者における薬物動態 61
3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因 61
3.2.1　体重 61
3.2.2　年齢 61
3.2.3　性別 61
3.2.4　人種 61
3.2.5　腎機能 61

3.2.6　肝機能 62
3.3　薬物相互作用 63
3.3.1　CYP3A 基質との薬物相互作用 63
3.3.2　ジゴキシンとの薬物相互作用 63
3.3.3　CYP3A 阻害薬との薬物相互作用 63
3.3.4　CYP3A 誘導薬との薬物相互作用 64
3.4　薬力学 64
3.4.1　QTc 間隔に及ぼす影響 64
3.4.2　患者における薬力学 64
3.5　母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析（添付資料番号 5.3.3.5-1） 65
3.5.1　母集団薬物動態解析 65
3.5.1.1　解析対象データ 65
3.5.1.2　母集団薬物動態モデルの構築 65
3.5.2　有効性に関する曝露－応答解析 69
3.5.2.1　解析対象データ 69
3.5.2.2　有効性に関する曝露－応答解析モデルの構築 69
3.5.3　安全性に関する曝露－応答解析 73
3.5.3.1　解析対象データ 74
3.5.3.2　安全性に関する曝露－応答解析モデルの構築 74
4.　特別な試験 78
5.　付録 78

略語一覧

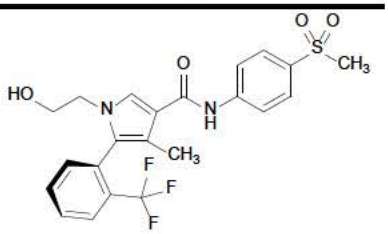
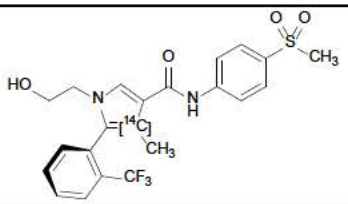
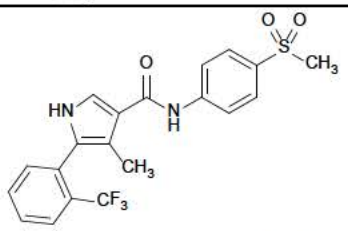
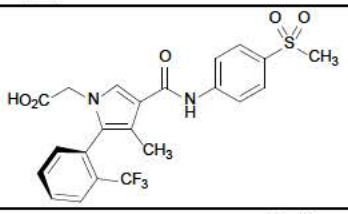
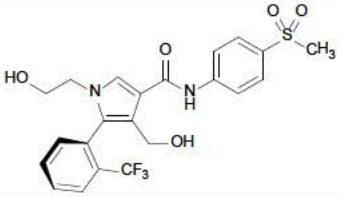
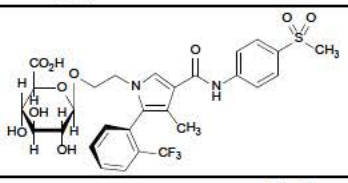
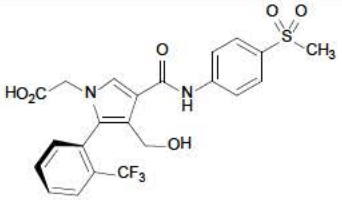
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AI	angiotensin I	アンジオテンシン I
AII	angiotensin II	アンジオテンシン II
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARC	active renin concentration	活性レニン濃度
ARR	aldosterone-to-renin ratio	アルドステロンーレニン比
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	—
Caco-2 細胞	human colon carcinoma cells	ヒト結腸癌由来培養細胞
CCB	calcium channel blocker	カルシウムチャネル拮抗薬
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
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
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DN	diabetic nephropathy	—
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
F	absolute bioavailability	生物学的利用率
FCM	Full Covariate Modeling	—
FOCE-I	first order confidential estimation with interaction	—
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HEK293	human embryo kidney 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞
hANP	human atrial natriuretic peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
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
Ki	inhibition constant	阻害定数
K_I	half of Kinact	Kinact の半分に達する濃度
Kinact	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MDCK-II 細胞	Mardin-Darby canine kidney-II cells	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来培養細胞

略語一覧（続き）

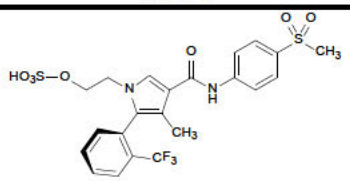
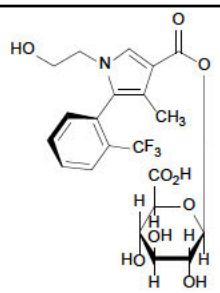
略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MDR1	multidrug resistance 1 (human)	多剤耐性蛋白（ヒト）
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NONMEM	nonlinear mixed effect model	非線形混合効果
NT-proBNP	*N*-terminal pro-brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
OAT	organic anion transporter	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
PRA	plasma renin activity	血漿レニン活性
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
SD	standard deviation	標準偏差
T-BIL	total bilirubin	総ビリルビン
TQT	thorough QT	—
TTKG	transtubular potassium gradient	—
$T_{1/2}$	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
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
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

－：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	

化合物一覧（続き）

一般名	化学名	構造式
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	
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. 背景及び概観背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた薬物動態に関する in vitro 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

CS-3150 の分布に関する試験として、健康成人血漿を用いて血漿蛋白結合率の評価（報告書番号 [redacted]）を行い、また、健康成人血液を用いて血球移行性の評価（報告書番号 [redacted]）を行った。

CS-3150 の代謝に関する試験として、ヒト肝ミクロソーム中に生成する代謝物を同定した（報告書番号 [redacted]）。ヒト肝ミクロソーム、及びヒトチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）あるいはヒトウリジン二リン酸（uridine 5′-diphosphate: UDP）グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase: UGT）発現系ミクロソームを用いて、CS-3150 の代謝に関与する CYP 分子種及び UGT 分子種を同定した（報告書番号 [redacted] 及び [redacted]）。

薬物代謝酵素を介する薬物相互作用試験として、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 及び UGT 分子種特異的代謝活性に及ぼす CS-3150 の阻害作用を検討した（報告書番号 [redacted] 及び [redacted]）。また、ヒト新鮮肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導への影響を評価した（報告書番号 [redacted] 及び [redacted]）。

薬物トランスポーターに関連した試験として、ヒト結腸癌由来培養細胞（human colon carcinoma cells: Caco-2 細胞）を用いて P 糖蛋白（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）による CS-3150 の輸送活性を検討した（報告書番号 [redacted]）。

トランスポーターを介する薬物相互作用試験として、各トランスポーターの典型的基質の輸送活性に対する CS-3150 の阻害作用を検討した。P-gp 及び BCRP は Caco-2 細胞を用いて、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter（OCT） 1、OCT2、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、あるいは OATP1B3 は、各トランスポーターを発現させた MDCK-II 細胞を用いて、multidrug and toxin extrusion（MATE）に関しては MATE1 あるいは MATE2-K を発現させたヒト胎児腎細胞由来細胞（human embryo kidney 293: HEK293 細胞）を用いて、それぞれ評価した（報告書番号 [redacted]、[redacted]、及び [redacted]）。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた試験一覧

報告書番号 添付資料番号	試験の種類	試験名	用いたヒト生体試料	試験内容	資料区分
[redacted] 5.3.2.1-1	In vitro ヒト血漿蛋白結合率	In Vitro Plasma Protein Binding of CS-3150 in Rats, Monkeys and Humans	健康成人血漿	CS-3150 の血漿蛋白結合率の測定	評価
[redacted] 5.3.2.1-2	In vitro ヒト血球移行率	In Vitro Distribution of ^{14}C-CS-3150 to Blood Cells in Rats, Dogs, Monkeys and Humans	健康成人血液	^{14}C-CS-3150 の血球移行率の測定	評価
[redacted] 5.3.2.2-1	In vitro ヒト肝代謝物同定	Structure elucidation of rat, monkey and human liver microsomal metabolites of ^{14}C-CS-3150	ヒト肝ミクロソーム	肝ミクロソーム中に生成する代謝物の同定	評価
[redacted] 5.3.2.2-2	In vitro ヒト肝代謝酵素同定	Identification of Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of CS-3150	ヒト肝ミクロソーム、ヒト CYP 発現系ミクロソーム	酸化代謝に関与する CYP 分子種の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-3	In vitro ヒト肝代謝酵素同定	Identification of UGT Isoforms Involved in the Metabolism of CS-3150	ヒト UGT 発現系ミクロソーム	抱合代謝に関与する UGT 分子種の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-4	In vitro ヒト肝代謝酵素阻害	Inhibitory Potential of CS-3150 on Cytochrome P450 Isoform Activities in Human Liver Microsomes	ヒト肝ミクロソーム	CYP 阻害作用の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-5	In vitro ヒト肝代謝酵素阻害	Inhibitory Potential of CS-3150 on UGT1A1 and UGT2B7 Using Human Liver Microsomes	ヒト肝ミクロソーム	UGT 阻害作用の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-6	In vitro ヒト代謝酵素誘導	Evaluation of the potential of CS-3150 and the metabolite R-413942 to induce CYP1A2 and CYP3A4 in fresh human hepatocytes	ヒト新鮮肝細胞	CYP 誘導作用の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-7	In vitro ヒト代謝酵素誘導	Evaluation of the potential of CS-3150 to induce CYP3A4 and CYP2B6 in fresh human hepatocytes	ヒト新鮮肝細胞	CYP 誘導作用の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-8	In vitro トランスポーター輸送活性（基質）	Transcellular transport of [pyrrole ring-^{14}C]CS-3150 across Caco-2 cell monolayers via P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP)	Caco-2 細胞	CS-3150 の P-gp 及び BCRP 輸送活性の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-9	In vitro トランスポーター輸送活性（阻害）	Assessment of CS-3150 as an inhibitor of human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport	ヒトトランスポーター発現 MDCK 細胞及び Caco-2 細胞	各種トランスポーターの阻害作用の検討	評価
[redacted] 5.3.2.2-10	In vitro トランスポーター輸送活性（阻害）	Inhibitory Potential of CS-3150 on MATE1 and MATE2-K Using Their Expressing Cells	MATE 発現細胞	MATE の阻害作用の検討	評価

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた試験一覧（続き）

報告書番号 添付資料番号	試験の種類	試験名	用いたヒト生体試料	試験内容	資料区分
[redacted] 5.3.2.3-1	In vivo ヒト血漿中代謝物プロファイル	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Plasma after a Single Oral Administration of [^{14}C]CS-3150 in Healthy Male Subjects	健康成人ヒト血漿 [a]	ヒト血漿中代謝物の同定及び定量	評価
[redacted] 5.3.2.3-2	In vivo ヒト尿及び糞中代謝物プロファイル	Qualitative and Quantitative Evaluation of Metabolite Profiles in Urine and Feces after a Single Oral Administration of [^{14}C]CS-3150 in Healthy Male Subjects	健康成人ヒト尿及び糞 [a]	ヒト尿及び糞中代謝物の同定及び定量	評価

a: マスバランス試験（治験実施計画書番号 CS3150-A-U105、添付資料番号 5.3.3.1-3）で得られたヒト生体試料

1.2　臨床薬物動態試験

薬物動態（pharmacokinetics: PK）と薬力学を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-2 及び表 2.7.2.1-3 に示す。

1.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態試験

日本人健康成人での CS-3150 及び代謝物 R-413942（M1）の薬物動態は、日本人健康成人男性を対象に実施した第 I 相単回経口投与試験（試験略名: 第 I 相単回投与）、及び第 I 相反復経口投与試験（試験略名: 第 I 相反復投与）で評価した。ヒトにおけるマスバランス試験（試験略名: マスバランス）では、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（マスバランス試験で得られたヒト生体試料を用いた in vitro 試験: 報告書番号 [redacted] 及び [redacted] ［表 2.7.2.1-1］）。

なお、日本人健康成人を対象に CS-3150 の生物学的利用率を検討した試験（試験略名: 生物学的利用率及び食事の影響）の成績の詳細は「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に示す。

1.2.2　患者を対象とした薬物動態評価

本態性高血圧症患者を対象とした探索的第 II 相試験（試験略名: 用量探索 P2）で、投与 1 日目の血漿中 CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度、及び投与開始から 6 週目までのトラフ時の血漿中 CS-3150 濃度及び R-413942 濃度を測定した。本態性高血圧症患者を対象とした至適用量の検討を目的とした第 II 相試験（試験略名: 用量設定）では、投与 4 及び 12 週のトラフ時の血漿中 CS-3150 濃度を測定した。本態性高血圧症患者を対象とした第 III 試験（試験略名: 比較 P3）では、投与 4 及び 12 週のトラフ時の血漿中 CS-3150 濃度を測定した。

中等度の腎機能障害（renal impairment: RI）を合併する高血圧症患者を対象とした第 II 相試験（試験略名: 中等度 RI 合併 P2）では、投与 1 日目の血漿中 CS-3150 濃度及び投与開始 2、4、6、8、10、及び 12 週のトラフ時における血漿中 CS-3150 濃度を測定した。中等度の腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とした第 III 相試験（試験略名: 中等度 RI 合併 P3）では、投与開始 4、8、及び 12 週のトラフ時の血漿中 CS-3150 及び A214-4026（M11）濃度を測定した。

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第 III 相試験（試験略名: DN［diabetic neuropathy: DN］合併 P3）では、投与開始 4、8、及び 12 週のトラフ時の血漿中 CS-3150 及び A214-4026（M11）濃度を測定した。

1.2.3　薬物動態に及ぼす内因性要因の評価

日本人及び白人を対象に海外で実施した第 I 相試験（試験略名: 人種間 PK 比較）で CS-3150 の薬物動態の人種差を比較検討した。

CS-3150 は肝代謝が主な消失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、軽度肝機能障害者、及び中等度肝機能障害者を対象に実施した単回投与試験で評価した（試験略名: 肝機能低下者 PK）。

腎機能障害の程度が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響は、中等度 RI 合併 P2 試験及び中等度 RI 合併 P3 試験で評価した。

1.2.4　薬物相互作用

1.2.4.1　　併用薬が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響

ヒト CYP 発現系ミクロソームあるいはヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験により、CS-3150 の酸化代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与すること、及びマスバランス試験により CS-3150 の消失クリアランスの約 1/3 に CYP3A が関与することが示されている。

日本人健康成人を対象とした臨床薬物相互作用（drug-drug interaction: DDI）試験では、CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールが CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（試験略名: イトラコナゾール DDI）。また、高血圧症治療の第一選択薬として用いられることが多く、CS-3150 との併用頻度が高いことが予想され、かつ弱い CYP3A 阻害薬であるアムロジピンを併用したときの、アムロジピンが CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（試験略名: アムロジピン DDI）。さらに、CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシンの反復投与が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響を検討した（試験略名: ジゴキシン・リファンピシン DDI）。

1.2.4.2　　CS-3150 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験で、CS-3150 は弱い CYP3A4 阻害作用並びに弱い CYP3A4 誘導作用を有することが示されている。臨床薬物相互作用試験では、CS-3150 が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、CYP3A の基質であるミダゾラムを併用したときの、CS-3150 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した（試験略名: ミダゾラム DDI）。アムロジピン DDI 試験では、CS-3150 が CYP3A 基質であるアムロジピンの薬物動態に及ぼす影響についても併せて検討した。ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験では、血中濃度の治療域が狭く高齢者で併用される可能性が高い薬剤であるジゴキシンと併用したときの、CS-3150 がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

1.3　薬力学試験

1.3.1　健康成人を対象とした薬力学試験

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（試験略名: 第 I 相単回投与及び第 I 相反復投与）では、薬力学的指標として Na^+再吸収及び K^+排泄の抑制作用を検討するために、尿中電解質（Na^+、K^+）排泄量、尿中 Na^+/K^+比、及び尿中と血清中のカリウムの比を示す transtubular potassium gradient（TTKG）を測定した。また、鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor: MR）リガンドで拮抗対象である血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration: PAC）、レニンーアンジオテンシン系過程の産物である血漿レニン活性（plasma

renin activity: PRA）、活性レニン濃度（active renin concentration: ARC）、及びアンジオテンシン II（angiotensin II: AII）濃度を測定した。

1.3.2　患者を対象とした薬力学試験

本態性高血圧症患者を対象とした用量探索 P2 試験では、薬力学的指標として PRA、PAC、AII、ARC、TTKG、尿中 Na^+/K^+比を測定した。

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験、比較 P3 試験、及び第 III 相長期併用投与試験（試験略名: 長期投与）、III 度の高血圧症患者を対象とした第 III 相試験（試験略名: III 度高血圧 P3）、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 P2 試験及び中等度 RI 合併 P3 試験、並びに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 試験では、薬力学的指標として PRA 及び PAC を測定した。

本態性高血圧症患者を対象とした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（試験略名: 探索的 P3）では、薬力学的指標として PAC、PRA 及び尿中電解質（Na^+、K^+、Cl^-）排泄量の他に、血漿アンジオテンシン I（angiotensin I: AI）濃度、血漿 AII 濃度、血清アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme: ACE）、血漿カテコールアミン（アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン）濃度、尿中アルブミン排泄量、及び尿中クレアチニン排泄量を探索的に測定した。

原発性アルドステロン症（primary aldosteronism: PA）患者を対象とした第 III 相試験（試験略名: PA 対象 P3）では、薬力学的指標として、PAC、PRA、尿中 Na^+/K^+比、及び TTKG を測定し、アルドステロンーレニン比（aldosterone-to-renin ratio: ARR = PAC/PRA）を算出した。

1.3.3　心電図 QT/QTc 間隔への影響の評価

ICH E14 ガイドラインに従って、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（試験略名: TQT）。

1.4　母集団薬物動態解析及び曝露ー応答解析

臨床薬理試験 7 試験及び患者を対象とした試験 8 試験（表 2.7.2.5-12）で得られた血漿中 CS-3150 濃度をもとに、母集団薬物動態（population pharmacokinetics: PPK）モデルを構築し、母集団パラメータを算出するとともに、CS-3150 の薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。また、曝露量と臨床反応との関係について、モデル解析により検討を行った。有効性に関する曝露ー応答解析では、座位血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）の治療期 12 週時点におけるベースラインからの変化量を有効性の指標としてモデルを構築し、共変量を探索した。安全性に関する曝露ー応答解析では、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上の初回発現までの時間を安全性の指標としてモデルを構築し、共変量の探索、並びに固定用量投与及び漸増投与における発現リスクを検討した。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	試験課題名	対象被験者	実施国	資料区分
CS3150-A-J103 5.3.1.1-1	食事の影響（50 mg）	CS-3150（50 mg）投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J112 5.3.1.1-2	生物学的利用率及び食事の影響	日本人健康成人を対象とした 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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J101 5.3.3.1-1	第 I 相単回投与	日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J102 5.3.3.1-2	第 I 相反復投与	日本人健康成人男性を対象とした反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-U105 5.3.3.1-3	マスバランス	An Open-label Study Assessing the Mass Balance of a Single Oral Dose of [^{14}C] CS-3150	健康成人男性	米国	参考
CS3150-A-J109 5.3.3.3-1	肝機能低下者 PK	日本人肝機能障害患者を対象とした CS-3150 単回投与時の薬物動態及び安全性の検討	肝機能障害患者	日本	評価
CS3150-A-U104 5.3.3.3-2	人種間 PK 比較	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of CS-3150 in Healthy Caucasian and Japanese Subjects	健康成人	米国	参考
CS3150-A-J107 5.3.3.4-1	ミダゾラム DDI	日本人健康成人男性を対象とした 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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J108 5.3.3.4-2	イトラコナゾール DDI	日本人健康成人男性を対象とした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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J110 5.3.3.4-3	アムロジピン DDI	日本人健康成人を対象としたアムロジピンとの薬物相互作用試験	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J111 5.3.3.4-4	ジゴキシン・リファンピシン DDI	日本人健康成人を対象とした 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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-U106 5.3.4.1-1	TQT	A randomized, double-blind, single-dose, placebo- and positive-controlled crossover study to evaluate the effect of therapeutic and supra-therapeutic exposure to CS-3150 on QTc interval duration in healthy male and female subjects	健康成人	米国	評価

表 2.7.2.1-3　臨床薬理評価に用いた第 II 相及び第 III 相試験一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	試験課題名	対象被験者	実施国	資料区分
CS3150-A-J203 5.3.5.1-1	用量設定	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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J301 5.3.5.1-2	比較 P3	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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J201 5.3.5.1-3	用量探索 P2	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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J302 5.3.5.2-1	長期投与	本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 単独又は併用による長期投与試験	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J303 5.3.5.2-2	探索的 P3	本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 又はオルメサルタン メドキソミル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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J304 5.3.5.2-3	III 度高血圧 P3	III 度の高血圧症患者を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	III 度の高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした ARB 又は ACE 阻害薬の併用における CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	中等度 RI 合併高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の探索的検討試験	中等度 RI 合併高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	DN 合併高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	原発性アルドステロン症患者	日本	評価
CS3150-B-J202 5.3.5.4-1	DN 対象用量探索 P2	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした CS-3150 の安全性及び薬力学の検討	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	日本	参考
CS3150-B-J204 5.3.5.4-2	DN 対象用量設定	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした CS-3150 の至適用量の検討試験	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	日本	参考

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.1.1　血漿を用いた in vitro 血漿蛋白結合（添付資料番号: 5.3.2.1-1）

ヒト血漿に、CS-3150 を終濃度 30、300、及び 3000 ng/mL で添加し、超遠心法により血漿蛋白結合率を測定した。

CS-3150 を終濃度 30、300、及び 3000 ng/mL で血漿中に添加したときの血漿蛋白結合率は、それぞれ 99.0%、98.5%、及び 98.2%であった。

2.1.2　血液を用いた in vitro 血球移行（添付資料番号: 5.3.2.1-2）

ヒト血液に、^{14}C-CS-3150 を終濃度 30～3000 ng/mL で添加し、血液及び遠心分離後の血漿中の放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定し、^{14}C-CS-3150 の血球への移行を検討した。

^{14}C-CS-3150 を終濃度 30、300、及び 3000 ng/mL で血液中に添加したときの血球移行率は、それぞれ 28.6%、30.4%、及び 29.4%であった。

2.1.3　肝ミクロソームによる in vitro 代謝（添付資料番号: 5.3.2.2-1）

ヒト肝ミクロソーム画分に ^{14}C-CS-3150 を 5 μmol/L の終濃度で添加し、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate: NADPH）もしくはウリジン 2 リン酸-α-グルクロン酸存在下で 37°C、2 時間インキュベーション後のアセトニトリル抽出液中の代謝物を検索した。

NADPH 存在下、ヒドロキシメチル体 A200-5386（M3）、*N*-アルキル側鎖のカルボン酸体 A200-7709（M2）、及び *N*-脱ヒドロキシエチル体 R-413942（M1）が同定された。また、ウリジン 2 リン酸-α-グルクロン酸存在下では、*O*-グルクロン酸抱合体 A200-4164（M4）が同定された。

2.1.4　代謝に関与する CYP 分子種の同定（添付資料番号: 5.3.2.2-2）

CS-3150 の酸化代謝に関与するヒト CYP 分子種を同定するために、ヒト CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP3A5 を発現するバキュロウイルス感染昆虫細胞ミクロソーム、あるいは 16 名のドナーから採取したヒト肝ミクロソームを CS-3150（最終濃度 10 μmol/L、n = 2）とインキュベーションした。その後、生成した代謝物を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry: LC-MS/MS）で定量した。ドナーごとの肝ミクロソームにおける CS-3150 の代謝物の生成活性を、各 CYP 分子種の典型基質代謝活性に対してプロットし、それらの相関性を示す決定係数（coefficient of determination: R^2）を計算した。

ヒト CYP 分子種発現ミクロソームによる R-413942（M1）、A200-7709（M2）、及び A200-5386（M3）の平均生成速度は、CYP3A4 ではそれぞれ 2.08、2.06、及び 136 pmol/min/nmol CYP、CYP3A5 ではそれぞれ 0.647、4.30、及び 8.23 pmol/min/nmol CYP であった。他の CYP 分子

種では代謝物は生成されなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて検討した CS-3150 の代謝物の生成速度は、CYP3A4/5 活性のマーカーであるテストステロン 6β-水酸化活性及びミダゾラム 1'-水酸化活性と高い相関性があった。他の CYP 分子種の活性との間には明らかな相関性はみられなかった（表 2.7.2.2.1-1）。

以上の結果から、CYP3A4 及び CYP3A5 が CS-3150 の CYP による酸化代謝に関与する主な分子種であることが示唆された。

表 2.7.2.2.1-1　ヒト肝ミクロソームでの CYP 分子種活性と代謝物生成速度の間の決定係数

Metabolic Reaction	CYP Isoform	Metabolite		
		R-413942 (M1)	A200-7709 (M2)	A200-5386 (M3)
Phenacetin *O*-dealkylation	CYP1A2	0.001	0.016	0.310
Bupropion hydroxylation	CYP2B6	0.053	0.005	0.387
Amodiaquine *N*-dealkylation	CYP2C8	0.014	0.107	0.102
Diclofenac 4'-hydroxylation	CYP2C9	0.142	0.371	0.150
S-Mephenytoin 4'-hydroxylation	CYP2C19	0.170	0.059	0.469
Dextromethorphan *O*-demethylation	CYP2D6	0.059	0.108	0.000
Testosterone 6β-hydroxylation	CYP3A4/5	0.813	0.842	0.807
Midazolam 1'-hydroxylation	CYP3A4/5	0.707	0.693	0.794

Source: M5.3.2.2-2 ([redacted]) Figure 2～4

2.1.5　代謝に関与する UGT 分子種の同定（添付資料番号: 5.3.2.2-3）

CS-3150 のグルクロン酸抱合に関与するヒト UGT 分子種を同定するために、ヒト UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7、及び UGT2B15 を発現するバキュロウイルス感染昆虫細胞ミクロソームを CS-3150（最終濃度 10 μmol/L, n = 2）とそれぞれインキュベーションした。その後、生成した *O*-グルクロン酸抱合体（A200-4164［M4］）を LC-MS/MS で定量した。

ヒト UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7、及び UGT2B15 で A200-4164 の生成が認められ、これらが A200-4164 の生成に関与する分子種であった。ヒト UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7、及び UGT2B15 による A200-4164 の生成速度は、それぞれ 0.932、0.289、0.115、0.182、0.837、及び 0.668 pmol/min/mg protein であった。

以上の結果から、複数のヒト UGT 分子種が CS-3150 の *O*-グルクロン酸抱合体生成に関与することが示唆された。

2.1.6　薬物代謝酵素に及ぼす影響

2.1.6.1　CYP 阻害（添付資料番号: 5.3.2.2-4）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CS-3150（終濃度 0.1～100 μmol/L）存在下で主要な CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4）の典型的基質の代謝反応を評価することにより、CS-3150 の CYP に対する直接阻害作用を評価した。CS-3150 の CYP1A2、2A6、2D6、及び 2E1 に対する IC_{50} は 100 μmol/L 以上であった。CYP2B6、2C8、

2C9、2C19、及び 3A4 に対する IC_{50} は 100 μmol/L を下回ったため、阻害定数（inhibitory constant: K_i）を算出したところ、4.91～40.3 μmol/L であった（表 2.7.2.2.1-2）。

CS-3150 とヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションすることにより、CYP3A4 に対する時間依存的阻害が認められたため、不活性化パラメータを算出した。ミダゾラム及びテストステロンをヒト肝ミクロソーム系の基質にしたときの最大不活性化速度定数（maximum inactivation rate constant: Kinact）はそれぞれ 0.0235 及び 0.0306 min^{-1}、Kinact の半分に達する濃度（half of Kinact: K_I）はそれぞれ 44.8 及び 54.6 μmol/L であった（表 2.7.2.2.1-3）。CYP3A4 以外の分子種に対しては、時間依存的な阻害は認められなかった。

表 2.7.2.2.1-2　CS-3150 の各種 CYP 分子種に対する IC_{50} 及び Ki（ヒト肝ミクロソーム）

CYP Isoform	Metabolic Reaction	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	> 100	NT
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	> 100	NT
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	18.5	4.91
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	49.6	13.1
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	20.0	9.88
CYP2C19	(S)-Mephenytoin 4'-hydroxylation	31.4	8.52
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylation	> 100	NT
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	> 100	NT
CYP3A4	Midazolam 1'-hydroxylation	55.1	40.3
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylation	> 100	NT

NT = not tested, IC_{50} = 50% inhibitory concentration, Ki = inhibition constant
Source: M5.3.2.2-4 ([redacted]) Table 3, 4

表 2.7.2.2.1-3　CS-3150 の CYP3A4 に対する不活性化パラメータ（ヒト肝ミクロソーム）

Substrate	Kinact (min^{-1})	K_I (μmol/L)
Midazolam	0.0235	44.8
Testosterone	0.0306	54.6

Kinact = maximum inactivation rate constant
K_I = concentration of test substance yielding the apparent inactivation rate constant at the half of Kinact
Source: M5.3.2.2-4 ([redacted]) Table 6

2.1.6.2　UGT 阻害（添付資料番号: 5.3.2.2-5）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CS-3150（終濃度 0.1～100 μmol/L）存在下で UGT1A1 及び UGT2B7 の典型的基質の代謝反応を評価することにより、CS-3150 の UGT 分子種に対する直接阻害作用を評価した。

CS-3150 の UGT1A1 に対する 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration: IC_{50}）は 23.6 μmol/L で、Ki は 12.4 μmol/L を示した。UGT2B7 に対する IC_{50} は 100 μmol/L を上回った（表 2.7.2.2.1-4）。

表 2.7.2.2.1-4　CS-3150 の各種 UGT 分子種に対する IC_{50} 及び Ki（ヒト肝ミクロソーム）

UGT Isoform	Metabolic Reaction	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)
UGT1A1	β-estradiol 3-β-D-glucuronidation	23.6	12.4
UGT2B7	3'-azido-3'-deoxythymidine β-D-glucuronidation	> 100	NT

NT = not tested, IC_{50} = 50% inhibitory concentration, Ki = inhibition constant
Source: M5.3.2.2-5 ([redacted])　Table 4, 7

2.1.6.3　CYP 誘導

2.1.6.3.1　CYP1A2 及び CYP3A4 への影響（添付資料番号: 5.3.2.2-6）

ヒト新鮮肝細胞（3 例）に、CS-3150 あるいは代謝物 R-413942（M1）（終濃度 0.1、1、及び 10 μmol/L）を添加し、添加 72 時間後の CYP1A2 及び CYP3A4 の酵素活性を、それぞれフェナセチンの *O*-脱エチル活性、テストステロンの 6β 水酸化活性を指標に評価した。また、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量を測定した。オメプラゾール（終濃度 50 μmol/L）及びリファンピシン（終濃度 10 μmol/L）をそれぞれ CYP1A2 及び CYP3A4 誘導の陽性対照として同様に評価した。

結果を表 2.7.2.2.1-5 に示す。CS-3150 10 μmol/L 添加群において、CYP3A4 の mRNA 量及び酵素活性の上昇が認められたが、陽性対照であるリファンピシンに比べて低かった。また、CYP1A2 に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。一方、R-413942 10 μmol/L 添加群では、CYP1A2、CYP3A4 両分子種の mRNA 量及び酵素活性がともに低下する傾向が認められた。

表 2.7.2.2.1-5　ヒト新鮮肝細胞における CS-3150 及び R-413942 の CYP1A2 及び CYP3A4 酵素誘導

Compound	Concentration (μmol/L)	Ratio to Solvent Control (0.1% DMSO)			
		mRNA		Enzyme activity	
		CYP1A2	CYP3A4	CYP1A2	CYP3A4
Omeprazole	50	15.5 (1.7)	6.5 (2.9)	5.7 (0.3)	2.0 (0.9)
Rifampicin	10	0.7 (0.2)	16.9 (8.2)	1.4 (0.5)	15.7 (8.6)
CS-3150	0.1	1.1 (0.2)	0.9 (0.4)	1.3 (0.4)	1.1 (0.5)
	1	1.0 (0.4)	1.9 (0.5)	1.6 (0.4)	2.1 (0.9)
	10	1.0 (0.5)	8.4 (3.4)	1.0 (0.4)	2.6 (0.8)
R-413942	0.1	0.8 (0.5)	1.2 (0.9)	1.3 (0.4)	1.6 (1.0)
	1	0.8 (0.4)	1.5 (1.3)	1.2 (0.6)	1.5 (0.7)
	10	0.3 (0.1)	0.7 (0.6)	0.2 (NC)[a]	0.2 (0.1)

Mean (SD), N = 3, NC = not calculated
Dimethyl sulfoxide, negative control; omeprazole, positive control for CYP1A2 induction; rifampicin: positive control for CYP3A4 induction
a: N = 2, because the enzyme activity was the lower than limit of detection in one of three donors
Source: M5.3.2.2-6 ([redacted]) Table 1～4

2.1.6.3.2　CYP3A4 及び CYP2B6 への影響（添付資料番号: 5.3.2.2-7）

ヒト新鮮肝細胞（3 例）に、CS-3150（終濃度 0.1～30 μmol/L）を添加し、添加 72 時間後の CYP3A4 及び CYP2B6 の酵素活性を、それぞれテストステロンの 6β 水酸化活性及びブプロピオンの水酸化活性を指標に評価した。また、mRNA 量を測定した。リファンピシン（終濃度 0.1～30 μmol/L）及びフェノバルビタール（終濃度 10～3000 μmol/L）をそれぞれ CYP3A4 及び CYP2B6 の陽性対照として、ガチフロキサシンを陰性対照として同様に評価した。

結果を表 2.7.2.2.1-6 に示す。CS-3150 3 μmol/L 以上添加群で、CYP3A4 の mRNA 量及び酵素活性の上昇が認められたが、陽性対照であるリファンピシンに比べて弱かった。CS-3150 3 μmol/L（1400 ng/mL）以上添加群で、CYP2B6 の mRNA 量及び酵素活性の上昇が認められたが、CS-3150 の臨床用量での曝露量（CS-3150 5 mg を連続投与したときの定常状態の PPK

解析による推定値 $AUC_{0\text{-}24h}$1360 ng·h/mL、Cmax 82.4 ng/mL）を考慮すると、CS-3150 投与後にヒトで CYP2B6 が誘導される可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.2.1-6　ヒト新鮮肝細胞における CS-3150 の CYP3A4 及び CYP2B6 酵素誘導

Compound	Concentration (μmol/L)	Ratio to Solvent Control (0.1% DMSO)			
		mRNA		Enzyme activity	
		CYP3A4	CYP2B6	CYP3A4	CYP2B6
Gatifloxacin	10	1.2 (0.1)	1.1 (0.3)	1.2 (0.4)	0.9 (0.2)
Rifampicin	0.1	7.5 (1.0)	—	5.0 (1.7)	—
	0.3	14.4 (3.1)	—	10.6 (5.2)	—
	1	24.9 (17.0)	—	18.0 (12.2)	—
	3	30.5 (13.2)	—	23.2 (15.5)	—
	10	58.0 (40.4)	—	26.4 (17.7)	—
	30	68.9 (57.5)	—	32.1 (22.3)	—
Phenobarbital	10	—	0.9 (0.3)	—	0.9 (0.2)
	30	—	1.1 (0.2)	—	1.1 (0.4)
	100	—	2.7 (1.5)	—	2.3 (1.3)
	300	—	3.7 (2.3)	—	5.5 (5.1)
	1000	—	11.7 (7.9)	—	15.8 (18.3)
	3000	—	23.4 (31.6)	—	32.8 (40.8)
CS-3150	0.1	1.1 (0.4)	1.4 (0.3)	1.4 (0.3)	1.0 (0.2)
	0.3	0.9 (0.1)	1.1 (0.2)	1.1 (0.2)	0.9 (0.1)
	1	1.6 (0.5)	1.2 (0.5)	1.3 (0.7)	1.2 (0.4)
	3	5.9 (3.8)	1.7 (0.9)	3.4 (3.1)	2.4 (1.6)
	10	25.5 (7.2)	4.1 (4.1)	7.1 (7.0)	9.1 (8.1)
	30	25.0 (12.5)	2.7 (2.3)	3.6 (2.1)	6.9 (3.5)

Mean (SD), N = 3, — = not applicable
Source: M5.3.2.2-7 ([redacted]) Table 1～4

2.1.7　P-gp 及び BCRP による経細胞輸送（添付資料番号: 5.3.2.2-8）

単層培養した Caco-2 細胞での ^{14}C-CS-3150（終濃度 1 μmol/L）の経細胞輸送と P-gp 及び BCRP 阻害剤の影響を検討した。ベラパミル（P-gp 阻害剤）、ノボビオシン（BCRP 阻害剤）、及び GF120918（P-gp 及び BCRP の二重阻害剤）の存在及び非存在下で、頂端膜側から基底膜側（apical to basal）と基底膜側から頂端膜側（basal to apical）への双方向の経細胞輸送を評価した。

^{14}C-CS-3150 の Caco-2 単層膜の透過性には方向性が見られ、この方向性輸送はベラパミル、ノボビオシン、及び GF120918 のいずれによっても阻害された。

以上の結果から、CS-3150 が P-gp 及び BCRP の基質であることが示された（表 2.7.2.2.1-7）。

表 2.7.2.2.1-7　^{14}C-CS-3150 の Caco-2 単層膜を用いた経細胞輸送

Compound (μmol/L)	Inhibitor (μmol/L)	Papp (×10^{-6} cm/s)		Papp Ratio
		Apical to Basal	Basal to Apical	
^{14}C-CS-3150 (1)	—	16.8 ± 0.7	43.5 ± 3.8	2.59
	Verapamil (100)	24.9 ± 1.7	23.5 ± 1.1	0.94
	Novobiocin (10)	20.7 ± 0.4	34.8 ± 1.5	1.68
	GF120918 (10)	28.6 ± 2.2	20.9 ± 0.8	0.73
^{3}H-Estrone sulfate (0.1)	GF120918 (10)	3.56 ± 0.13	13.7 ± 0.6	3.85
^{14}C-Theophylline[a] (10)	—	22.4 ± 0.7	—	—
^{14}C-Mannitol[a] (10)	—	0.413 ± 0.052	0.383 ± 0.041	0.93

Papp = apparent permeability coefficient.　Papp values are expressed as mean ± standard deviation of 3 samples.　Papp ratio means the ratio of Papp, $_{B\ to\ A}$ to Papp $_{A\ to\ B}$.
—: Not applicable
a: permeability model substrates
Source: M5.3.2.2-8 ([redacted]) Table 4

2.1.8　トランスポーター阻害（添付資料番号: 5.3.2.2-9, 5.3.2.2-10）

MDCK-II 細胞にヒト有機アニオントランスポーターOAT1、OAT3、有機カチオントランスポーターOCT1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1、及び OATP1B3 を発現させ、各典型的基質取り込みに対する CS-3150（終濃度 0.1～30 μmol/L）の阻害作用について検討した。Caco-2 細胞を用いて P-gp 及び BCRP の、各典型的基質の経細胞輸送に対する CS-3150 の阻害作用について検討した。ヒト MATE 1 及び MATE2-K 発現 HEK293 細胞の各典型的基質取り込みに対する CS-3150（終濃度 0.3～100 μmol/L）の阻害作用について検討した。

CS-3150 の OAT1、OAT3、OATP1B1、及び OATP1B3 に対する IC_{50} は 30 μmol/L より大であった。OCT1、OCT2、BCRP、P-gp、MATE1、及び MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 9.84、31.0、24.6、16.3、9.70、及び 5.64 μmol/L であった。CS-3150 の臨床用量での曝露量を考慮すると、これらのトランスポーターの阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

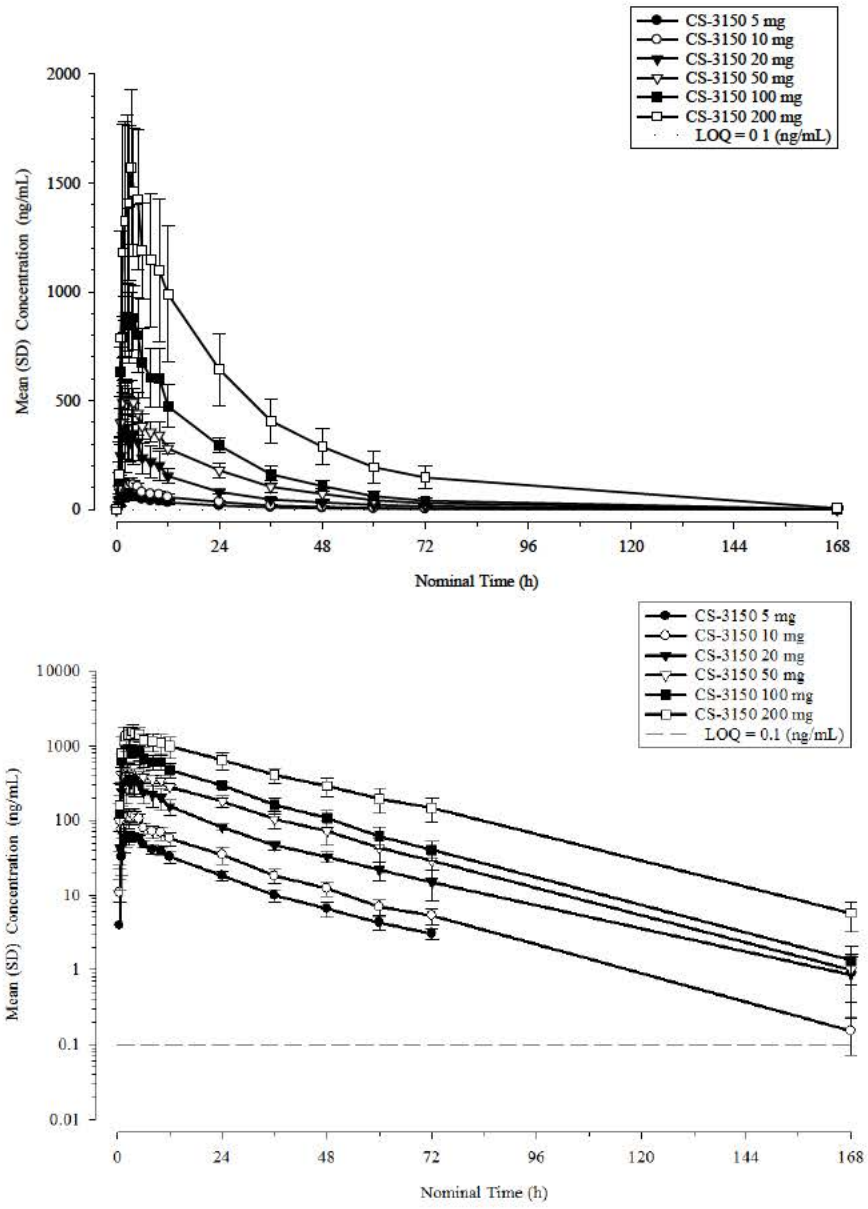
2.2　健康成人を対象とした試験

2.2.1　第 I 相単回投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性を対象に、5～200 mg を各群 6 名に空腹時単回経口投与した。日本人健康成人男性での CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-1 に示す。

血漿中 CS-3150 濃度は Tmax（中央値）2.50～3.50 時間で最高値（Cmax）に達し、その後 18.73～22.85 時間の $T_{1/2}$ で減衰した。AUCinf 及び Cmax（いずれも平均値）はともに概ね投与量に比例して増加したが、高用量範囲では頭打ち傾向が認められた。

図 2.7.2.2.2-1　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の血漿中 CS-3150 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: 第 I 相単回投与試験



Source: M5.3.3.1-1（CS3150-A-J101）図 11.4-1, 11.4-2

表 2.7.2.2.2-1　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の薬物動態パラメータ：第 I 相単回投与試験

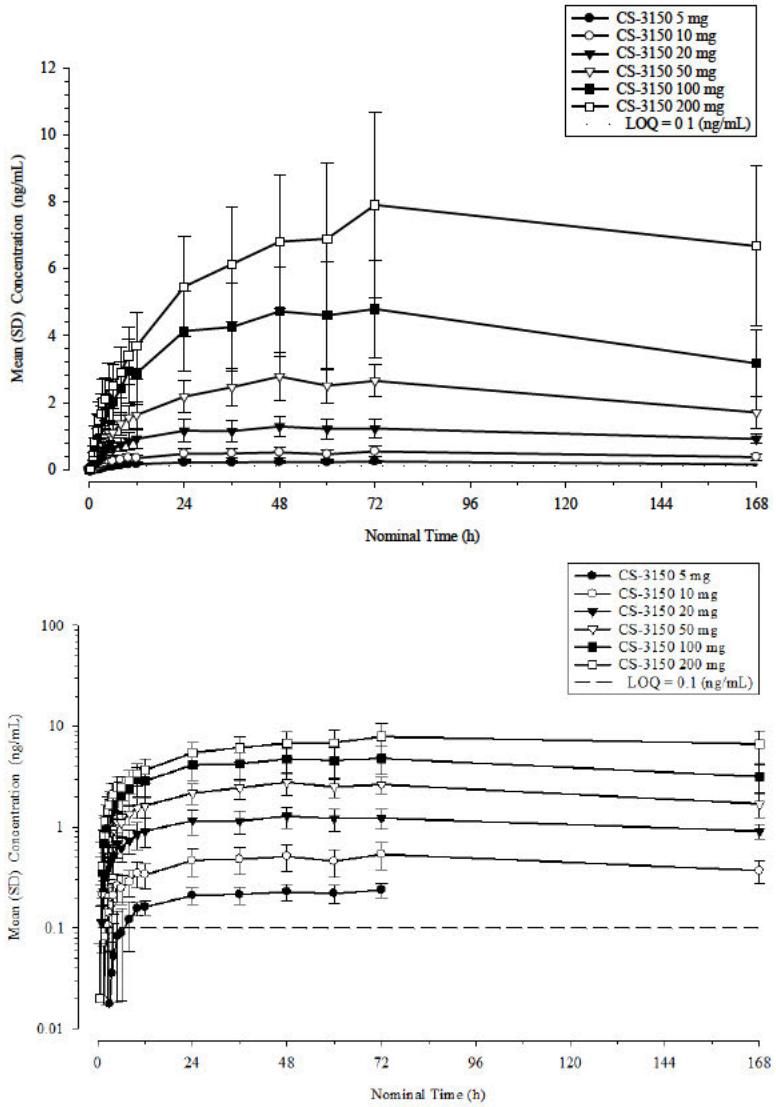
投与量	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg
N	6	6	6	6	6	6
Cmax (ng/mL)	66.33 (7.9056)	128.8 (25.957)	415.0 (176.70)	559.2 (74.478)	920.0 (151.82)	1662 (329.99)
Tmax (h)	3.50 (2.0, 5.0)	3.50 (1.5, 4.0)	2.50 (1.5, 4.0)	2.75 (2.0, 4.0)	2.50 (1.5, 4.0)	3.00 (2.0, 5.0)
AUCinf (ng·h/mL)	1296 (148.85)	2455 (525.21)	6895 (1546.7)	12710 (1985.2)	20510 (3881.7)	46390 (10168)
$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng·h/mL)	1208 (152.67)	2201 (448.45)	6115 (1293.0)	11210 (1436.9)	18430 (3325.4)	38920 (8498.3)
$T_{1/2}$ (h)	19.73 (4.4797)	18.73 (2.2294)	22.19 (3.2572)	21.85 (4.4463)	22.85 (3.3363)	20.60 (1.7287)

Mean (SD) ただし、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: M5.3.3.1-1　(CS3150-A-J101) 表 11.4-1

このときの代謝物 R-413942（M1）の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-2 に示す。

血漿中 R-413942 濃度は CS-3150 濃度より低く、Cmax は約 1/100 以下であった。$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び Cmax は概ね CS-3150 の投与量に比例して増加した。CS-3150 と比較して消失速度は遅く、50 mg 及び 100 mg 群の $T_{1/2}$ はそれぞれ 210.6 時間、175.5 時間であった。

図 2.7.2.2.2-2　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の血漿中 R-413942 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: 第 I 相単回投与試験



Source: M5.3.3.1-1（CS3150-A-J101）図 11.4-3, 11.4-4

表 2.7.2.2.2-2　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の R-413942 の薬物動態パラメータ: 第 I 相単回投与試験

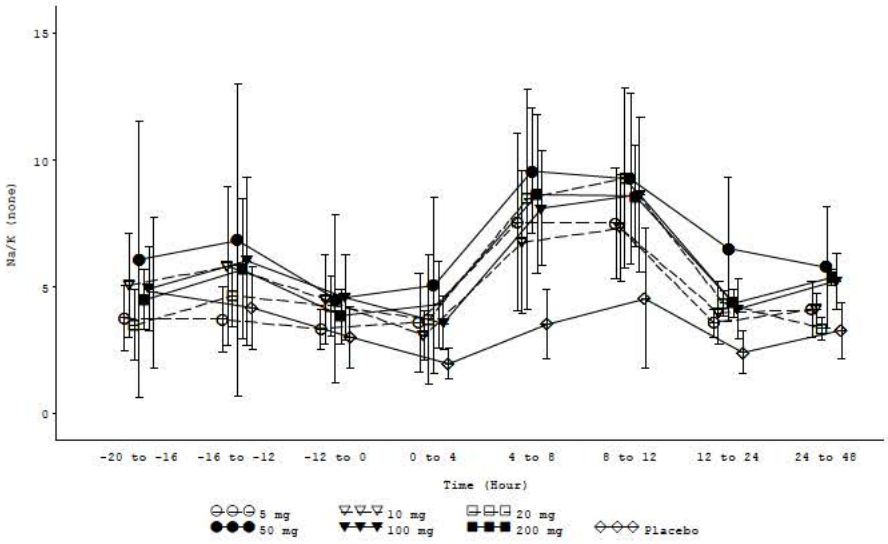
投与量	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg
N	6	6	6	6	6	6
Cmax (ng/mL)	0.2430 (0.041511)	0.5450 (0.16341)	1.332 (0.33313)	2.868 (0.61157)	4.907 (1.4601)	7.913 (2.7890)
Tmax (h)	72.00 (48.0, 72.0)	72.00 (48.0, 72.0)	54.00 (24.0, 72.0)	48.00 (36.0, 72.0)	66.00 (48.0, 72.0)	72.00 (72.0, 167.5)
$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng·h/mL)	13.87 (2.6992)	30.90 (9.3135)	77.56 (18.790)	157.3 (33.045)	281.6 (86.498)	400.8 (116.13)
$T_{1/2}$ (h)	NC (NC)	NC (NC)	NC (NC)	210.6 (99.097)	175.5 (28.368)	NC (NC)

Mean（SD）。ただし、Tmax は中央値（最小値、最大値）。NC: not calculated、算出せず。
Source: M5.3.3.1-1　(CS3150-A-J101) 表 11.4-2

薬力学的指標として尿中 Na^+/K^+比、PRA、PAC、及び ARC を評価した結果をそれぞれ図 2.7.2.2.2-3～図 2.7.2.2.2-6 に示す。

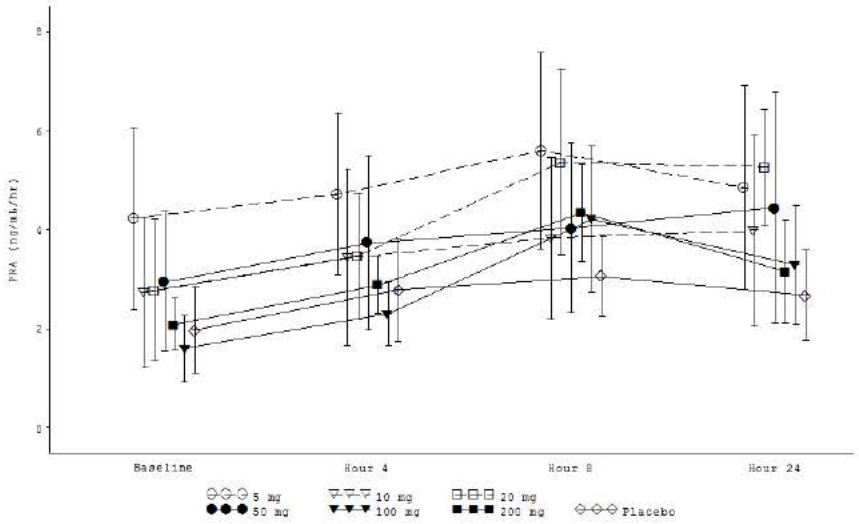
尿中 Na^+/K^+比は、CS-3150 群では投与 4～12 時間後に増加した。PRA 及び ARC は投与 4～24 時間後に、PAC は投与 24 時間後に上昇傾向を示したが、プラセボ群との顕著な差は認められなかった。アンジオテンシン II 濃度（AII）には変化が認められなかった。いずれの薬力学的指標の変化量も、単回投与時で明確な用量反応関係は認められなかった（表 2.7.2.5-7）。

図 2.7.2.2.2-3　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の尿中 Na^+/K^+比推移：第 I 相単回投与試験



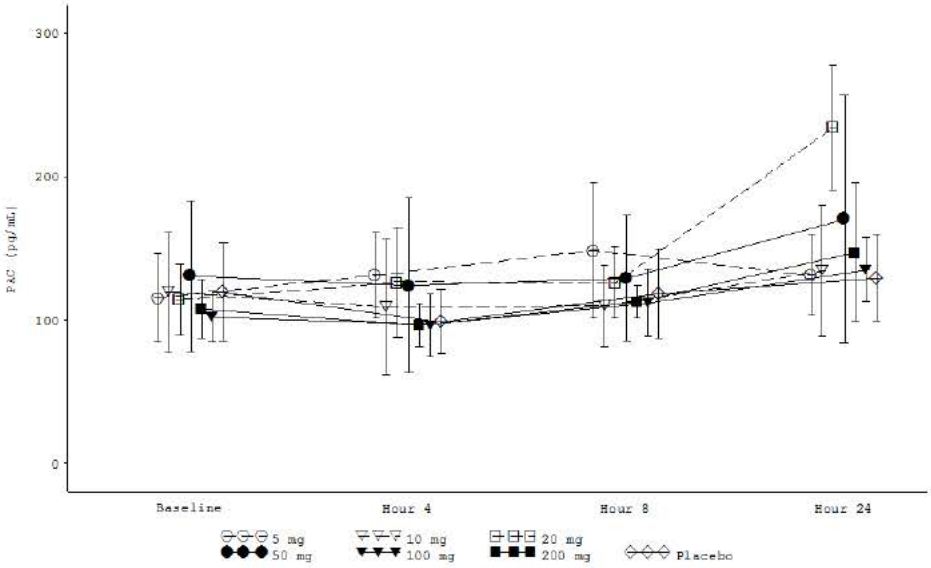
Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-1（CS3150-A-J101）図 11.4-18

図 2.7.2.2.2-4　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の血漿レニン活性（PRA）推移: 第 I 相単回投与試験



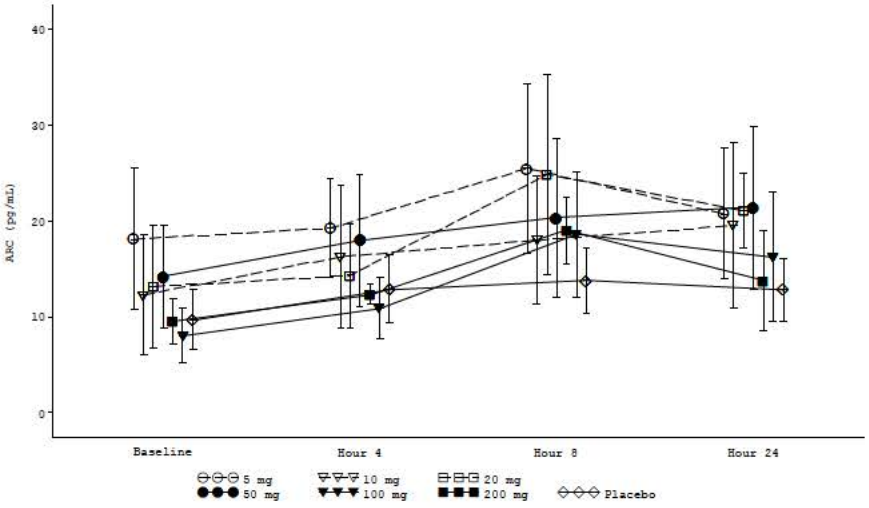
Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-1（CS3150-A-J101）図 11.4-7

図 2.7.2.2.2-5　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の
血漿アルドステロン濃度（PAC）推移: 第 I 相単回投与試験



Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-1（CS3150-A-J101）図 11.4-13

図 2.7.2.2.2-6　日本人健康成人男性での CS-3150 単回投与時の
活性レニン濃度（ARC）推移: 第 I 相単回投与試験



Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-1（CS3150-A-J101）図 11.4-9

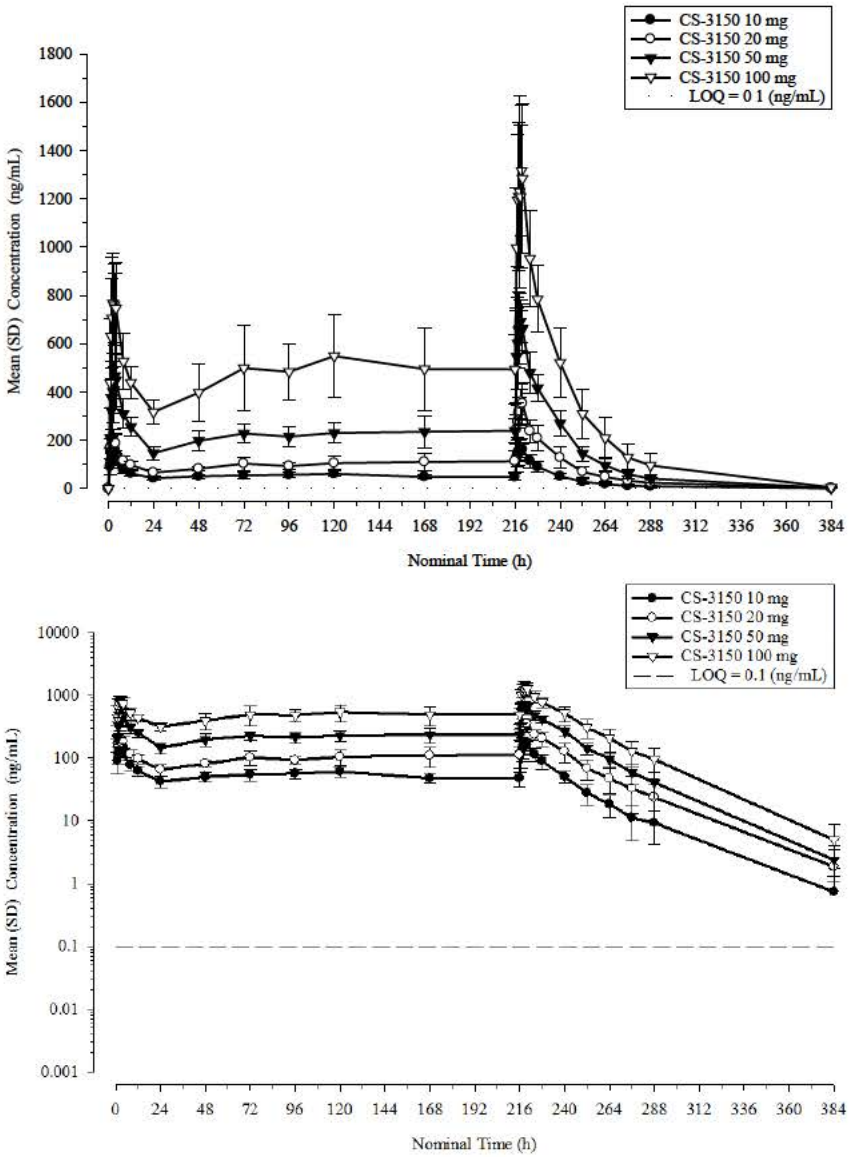
2.2.2　第 I 相反復投与試験（添付資料番号: 5.3.3.1-2）

日本人健康成人男性を対象に、10 mg、20 mg、50 mg、又は 100 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの薬物動態を評価した。日本人健康成人男性での CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-3 に示す。

Tmax（中央値）はいずれの投与量でも 1 日目及び 10 日目ともに 2.50～3.75 時間の範囲内であった。トラフ時の CS-3150 濃度はいずれの投与量でも投与 4 日目以降概ね一定となり、定常状態に達したものと考えられた。10 日目の血漿中 CS-3150 濃度推移は、1 日目及び第 I

相単回投与試験時と同様の推移を示し、Tmax は 2.50～3.50 時間、$T_{1/2}$ は 22.32～25.05 時間であった。AUCtau 及び Cmax はともに概ね投与量に比例して増加したものの、高用量では頭打ち傾向が認められ、また、いずれの投与量でも 1 日目より 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。

図 2.7.2.2.2-7　日本人健康成人男性での CS-3150 反復投与時の血漿中 CS-3150 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: 第 I 相反復投与試験



Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 図 11.4-1

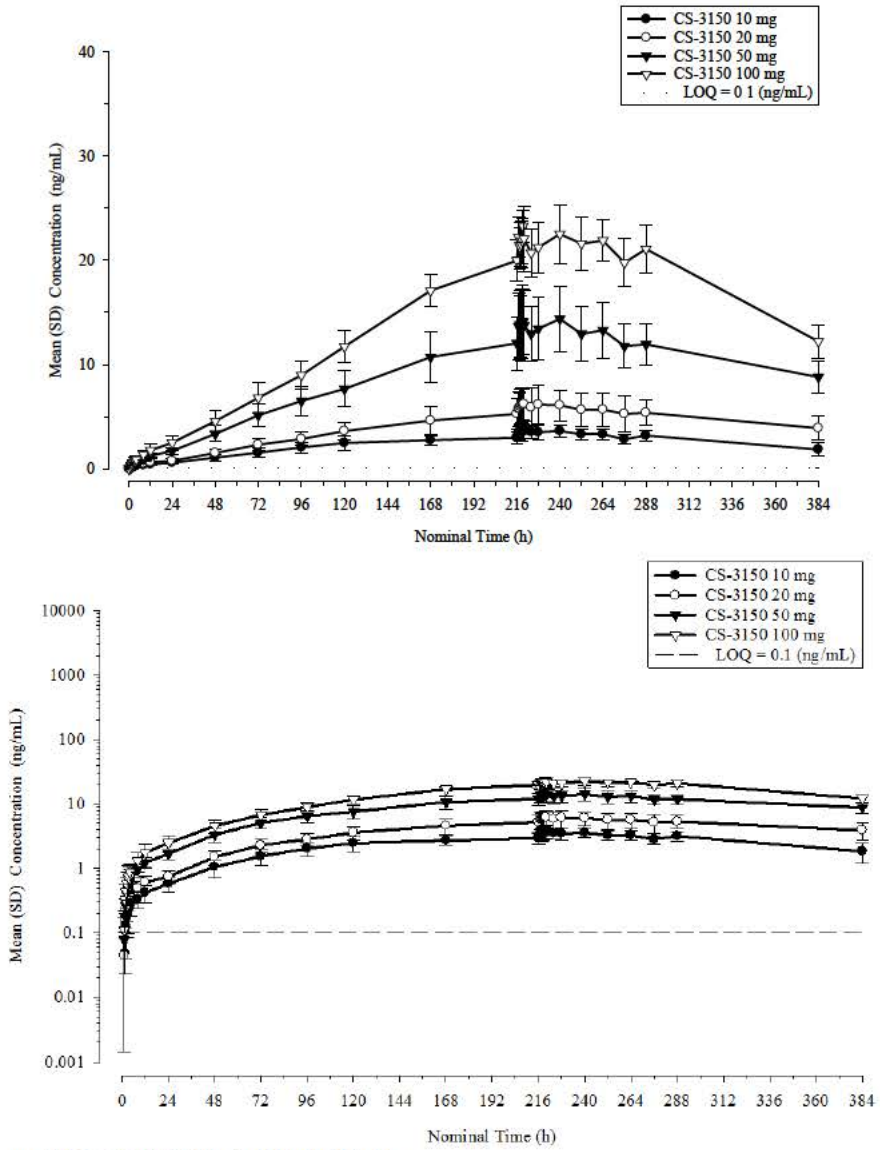
表 2.7.2.2.2-3　日本人健康成人男性での CS-3150 反復投与時の薬物動態パラメータ：第 I 相反復投与試験

投与日	投与量	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg
1 日目	N	8	8	8	8
	Cmax (ng/mL)	161.9 (25.903)	220.5 (34.801)	489.5 (134.83)	858.6 (196.32)
	Tmax (h)	2.500 (1.50, 4.00)	2.500 (1.50, 3.00)	3.750 (2.00, 4.00)	2.500 (1.50, 4.00)
	AUCtau (ng·h/mL)	1722 (210.10)	2651 (455.37)	6294 (1168.3)	11300 (1816.6)
10 日目	N	7	8	8	8
	Cmax (ng/mL)	174.4 (27.694)	393.4 (78.780)	744.8 (125.93)	1416 (326.58)
	Tmax (h)	2.500 (1.50, 4.00)	3.000 (1.00, 4.00)	2.750 (1.50, 4.00)	3.500 (1.50, 4.00)
	AUCtau (ng·h/mL)	2353 (511.32)	5224 (1117.4)	10520 (1258.8)	20170 (3966.9)
	$T_{1/2}$ (h)	25.05 (5.4481)	24.21 (6.3137)	22.39 (2.4903)	22.32 [a] (4.4154)

Mean（SD）。ただし、Tmax は中央値（最小値、最大値）。a: 被験者 7 名
Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 表 11.4-1

このときの代謝物 R-413942 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-4 に示す。血漿中 R-413942 濃度は単回投与時（第 I 相単回投与試験）と同様に反復投与時も CS-3150 濃度より低く、投与 1 日目の Cmax は CS-3150 の 1/100 以下、10 日目の Cmax は 1/40 以下であった。トラフ時の R-413942 濃度は 10 日目まで緩やかに上昇が続き、投与終了後の減衰も緩慢で、10 日目の $T_{1/2}$ は 50 mg 群で 201.6 時間であった。AUCtau 及び Cmax は概ね CS-3150 の投与量に比例して増加したが、いずれの投与量でも 1 日目より 10 日目で高い値を示し、Robs は 9.168～14.71 であった。

図 2.7.2.2.2-8　日本人健康成人男性での CS-3150 反復投与時の血漿中 R-413924 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: 第 I 相反復投与試験



Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 図 11.4-2

表 2.7.2.2.2-4　日本人健康成人男性での CS-3150 反復投与時の R-413942 の薬物動態パラメータ: 第 I 相反復投与試験

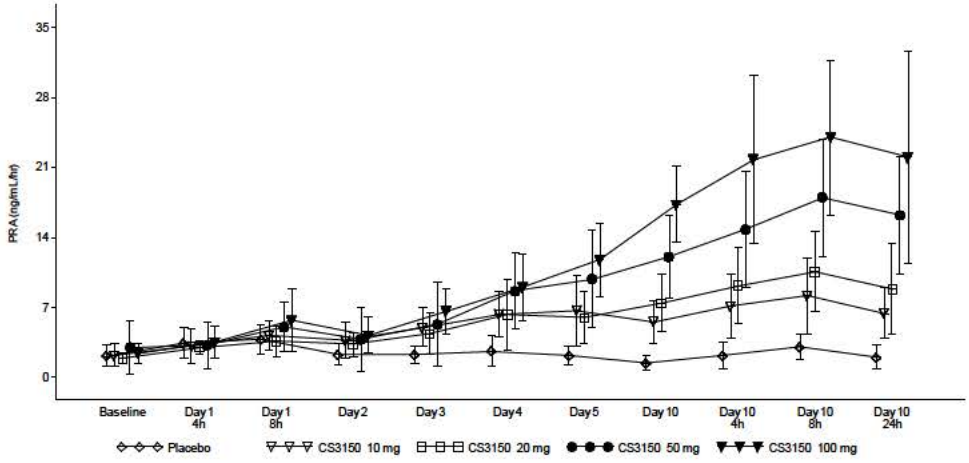
投与日	投与量	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg
1 日目	N	8	8	8	8
	Cmax (ng/mL)	0.5814 (0.15705)	0.7528 (0.17067)	1.703 (0.30640)	2.493 (0.71958)
	Tmax (h)	23.670 (23.67, 23.67)	23.670 (23.67, 23.67)	23.670 (23.67, 23.67)	23.670 (23.67, 23.67)
	AUCtau (ng·h/mL)	9.163 (2.6350)	13.05 (3.0898)	26.50 (5.0513)	37.90 (12.396)
10 日目	N	7	8	8	8
	Cmax (ng/mL)	3.764 (0.66915)	6.531 (1.7162)	14.86 (3.1870)	24.01 (2.2177)
	Tmax (h)	3.000 (2.50, 24.00)	3.750 (2.50, 12.00)	3.250 (2.00, 24.00)	3.500 (1.00, 24.00)
	AUCtau (ng·h/mL)	84.56 (15.430)	145.2 (40.495)	327.3 (71.508)	518.7 (55.631)
	$T_{1/2}$ (h)	NC	NC	201.6 (39.830)	NC

Mean（SD）。ただし、Tmax は中央値（最小値、最大値）。NC: 算出せず
Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 表 11.4-2

PRA、PAC、ARC、及び AII の推移をそれぞれ図 2.7.2.2.2-9～図 2.7.2.2.2-12 に示す。

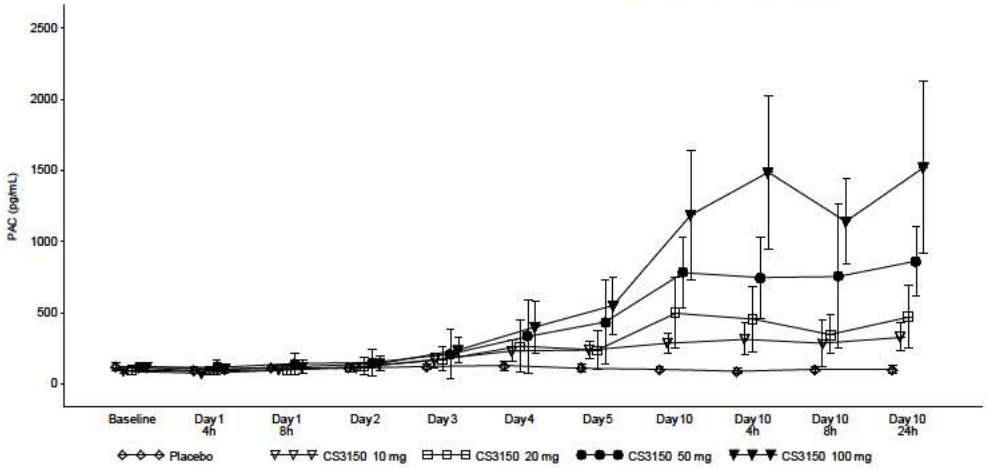
PRA、PAC、及び ARC のいずれも反復投与に伴い経日的に上昇し、10 日目の投与終了後 8 時間まで（PAC は 10 日目の 4 時間まで）上昇が続いた。いずれも投与量に依存して変化量は大きかった。AII 濃度は、50 mg 群及び 100 mg 群でのみ上昇が見られた。尿量の変化量と CS-3150 の投与量との間に明確な相関は認められなかった。尿中 Na^+排泄量は 50 mg 群及び 100 mg 群で 3 日目に増加し、尿中 K^+排泄量はいずれの群でも 1～2 日目にかけて減少した。尿中 Na^+/K^+比は CS-3150 群で 1～2 日目にかけて増加した。TTKG は CS-3150 群で投与 3 日目まで低下した。いずれの尿中電解質関連項目及び TTKG も、10 日目までに投与開始前と同程度のレベルに戻り、また変化量と CS-3150 の投与量との間に明確な相関は認められなかった（表 2.7.2.5-7）。

図 2.7.2.2.2-9　日本人健康成人男性での反復投与時の血漿レニン活性（PRA）推移
：第 I 相反復投与試験



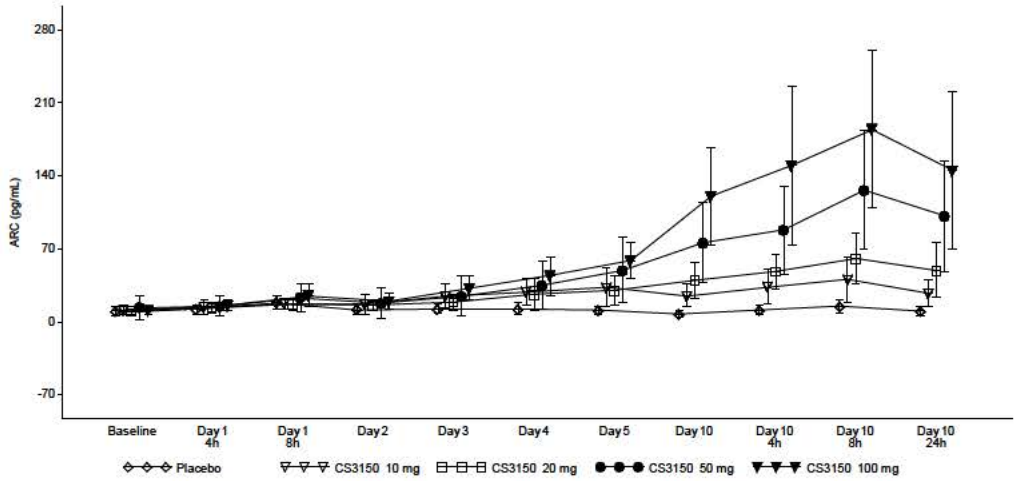
Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 図 11.4-5

図 2.7.2.2.2-10　日本人健康成人男性での反復投与時の
血漿アルドステロン濃度（PAC）推移: 第 I 相反復投与試験



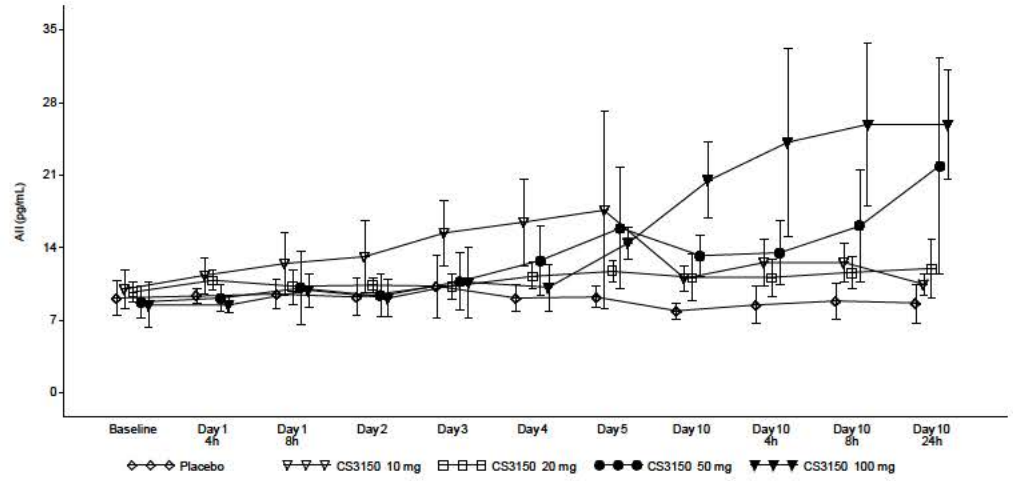
Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 図 11.4-11

図 2.7.2.2.2-11　日本人健康成人男性での反復投与時の
活性レニン濃度（ARC）推移: 第 I 相反復投与試験



Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 図 11.4-7

図 2.7.2.2.2-12　日本人健康成人男性での反復投与時の
アンジオテンシン II 濃度（AII）推移: 第 I 相反復投与試験



Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-2 (CS3150-A-J102) 図 11.4-9

2.2.3　マスバランス試験（添付資料番号: 5.3.3.1-3、5.3.2.3-1、5.3.2.3-2）

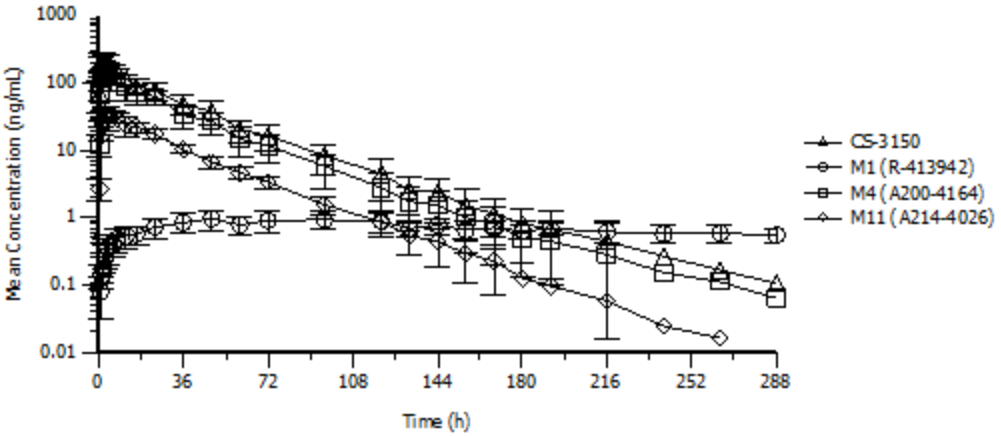
外国人健康成人男性を対象に、^{14}C-CS-3150（150 μCi/20 mg）を空腹時単回経口投与したときの CS-3150 と代謝物（R-413942［M1］、A200-4164［M4］、及びアミド結合加水分解物のアシルグルクロン酸抱合体 A214-4026［M11］）の血液中及び血漿中の薬物動態、並びにマスバランスを評価した。外国人健康成人男性での CS-3150 及び代謝物の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-13 に、尿中及び糞中累積放射能排泄率の経時推移を図 2.7.2.2.2-14 に、CS-3150 及び代謝物の尿中及び糞中排泄率を表 2.7.2.2.2-5 に示す。

総放射能濃度は血液より血漿中で高く、血液／血漿中放射能濃度の比は AUClast で 0.628 であった。血液中及び血漿中放射能濃度の $T_{1/2}$ は同程度で 29.6～30.8 時間であった。血漿中放射能の組成比は AUCinf で CS-3150（40.8%）が最も高く、次いで A200-4164（21.4%）、A214-4026（7.97%）、R-413942（1.75%、AUClast より算出）の順であった。R-413942 を除き、CS-3150、A200-4164、及び A214-4026 の $T_{1/2}$ は総放射能の $T_{1/2}$ と同程度であった。血漿中にその他の代謝物は検出されなかった。

投与後 288 時間までに、投与された放射能の 92.5%が尿中（38.5%）及び糞中（54.0%）に回収され、尿中には投与 72 時間以内に大部分（総放射能の 33.8%）が排泄された。

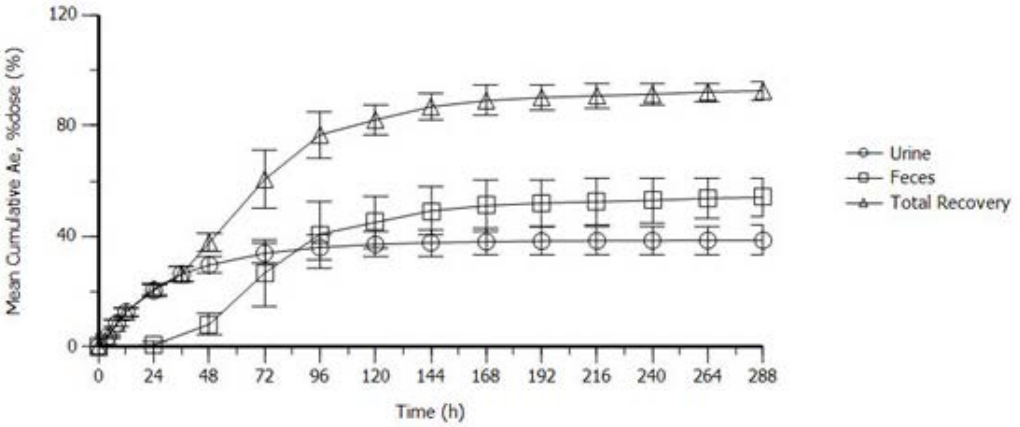
投与 72 時間までの尿中には 8 種の代謝物が検出され、そのうち A214-4026 が最も多く、投与された放射能の 10.5%であり、次いで A200-4164 が 7.2%であった。CS-3150（未変化体）の尿中排泄率は 1.6%であった。糞中には主に未変化体が存在し、投与後 168 時間までに投与された放射能の 18.7%が排泄された。その他に A200-5386（M3）、*N*-アルキル側鎖のカルボン酸体のヒドロキシメチル体（A200-7449［M5］）（M3 + M5 合算値、10.1%）及び A200-7709（M2、9.0%）など計 6 種の代謝物が認められた。

図 2.7.2.2.2-13　外国人健康成人男性での ^{14}C-CS-3150 単回投与時の CS-3150 及び代謝物の血漿中濃度推移: マスバランス試験



Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-3 (CS3150-A-U105) Figure 9.3

図 2.7.2.2.2-14　外国人健康成人男性での ^{14}C-CS-3150 単回投与時の
尿中及び糞中累積放射能排泄率: マスバランス試験



Mean (SD)　Source: M5.3.3.1-3 (CS3150-A-U105) Figure 9.1

表 2.7.2.2.2-5　外国人健康成人男性での ^{14}C-CS-3150 単回投与時の
CS-3150 並びに代謝物の尿中及び糞中排泄率: マスバランス試験

代謝物	名称	% of dose	
		尿	糞
		0～72 時間	0～168 時間
CS-3150	未変化体	1.6	18.7
A200-7709（M2）	*N*-アルキル側鎖のカルボン酸体	2.6	9.0
A200-5386 (M3) ＋A200-7449 (M5) [a]	ヒドロキシメチル体 及び A200-7709 のヒドロキシメチル体	1.7	10.1
A200-4164 (M4)	*O*-グルクロン酸抱合体	7.2	ND
M8	ヒドロキシメチル体のグルクロン酸抱合体	1.6	ND
A214-4026 (M11)	アミド結合加水分解物のアシルグルクロン酸抱合体	10.5	ND
M12	アミド結合加水分解物の *O*-グルクロン酸抱合体	2.5	ND
M13	ヒドロキシメチル体のグルクロン酸抱合体	1.3	ND
M15	スルホン酸体	ND	0.9
M16	二酸素添加体	ND	1.6
M17	二酸素添加体	ND	1.0

ND: not detected
Source: M5.3.2.3-2 Table 5, Table 6
a: M3 及び M5 のラジオクロマトグラフィー保持時間が同じため合算して算出

2.3　内因性要因を評価した試験

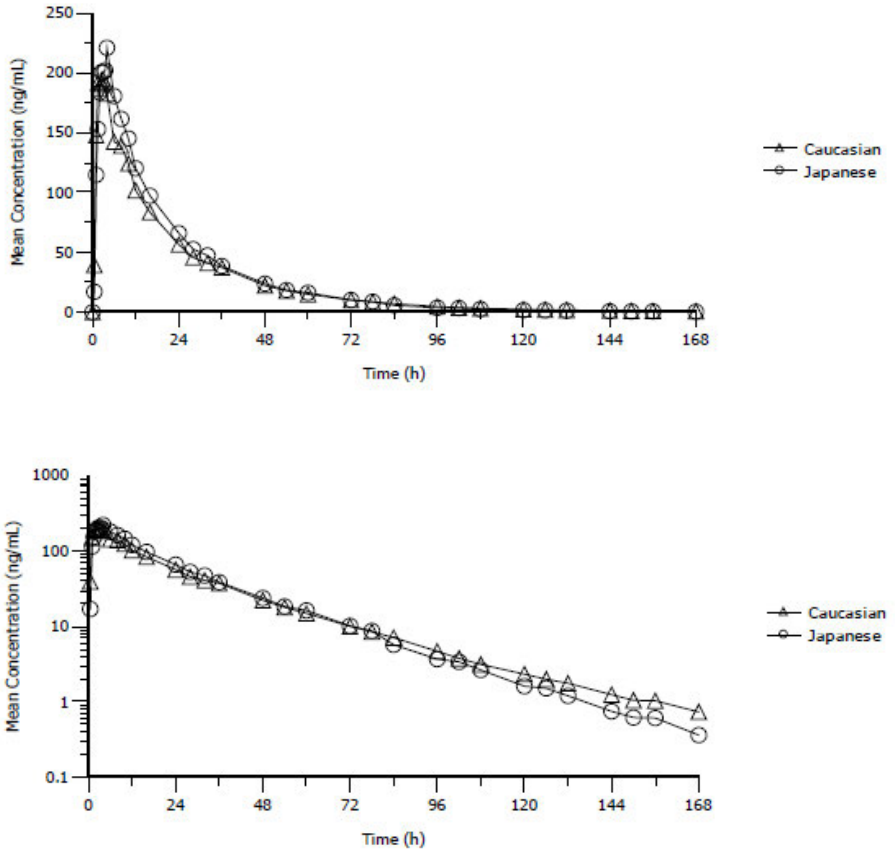
2.3.1　人種間 PK 比較試験（添付資料番号: 5.3.3.3-2）

健康成人（日本人 12 名、白人 12 名）を対象に、20 mg を空腹時に単回経口投与したときの CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.3-1 に、CS-3150 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-1 に、代謝物 R-413942（M1）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-2 に、A200-4164（M4）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-3 に示す。

CS-3150 の血漿中濃度推移は図 2.7.2.2.3-1 に示すように、白人及び日本人で同様であった。Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の白人／日本人の比（%表示）（90%信頼区間）は、92.85%（75.36, 114.40）及び 94.11%（73.83, 119.95）であり、白人と日本人の薬物動態パラメータは同様であった。

このときの代謝物 R-413942（M1）及び A200-4164（M4）の平均血漿中濃度推移も白人と日本人で同様であった。R-413942 の Cmax の算術平均値（標準偏差）は白人 1.05（0.278）ng/mL 及び日本人 1.22（0.390）ng/mL と、いずれの人種でも未変化体に比べて低かった。A200-4164 の Cmax は白人及び日本人でそれぞれ 208（102）ng/mL 及び 168（61.7）ng/mL、AUCinf は 3810（1220）ng·h/mL 及び 3450（1330）ng·h/mL であり、白人で日本人に比べ 15～21%高かった。未変化体に対する A200-4164 の AUCinf の比の平均値は、白人 65.6%及び日本人 54.0%と、白人でやや高かった。

図 2.7.2.2.3-1　日本人及び白人健康成人での CS-3150 単回投与時の血漿中 CS-3150 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: 人種間 PK 比較試験



Source: M5.3.3.3-2 (CS3150-A-U104) Figure 9.1

表 2.7.2.2.3-1　日本人及び白人健康成人での CS-3150 単回投与時の CS-3150 薬物動態パラメータ: 人種間 PK 比較試験

CS-3150 PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（%） 白人／日本人 (90% CI)
	日本人 (N = 12)	白人 (N = 12)	
Cmax (ng/mL)	227.51	211.24	92.85 (75.36, 114.40)
AUClast (ng·h/mL)	4319.80	4051.70	93.79 (73.68, 119.40)
AUCinf (ng·h/mL)	4331.44	4076.12	94.11 (73.83, 119.95)

Source: M5.3.3.3-2 (CS3150-A-U104) Table 9.2

表 2.7.2.2.3-2　日本人及び白人健康成人での CS-3150 単回投与時の R-413942 薬物動態パラメータ：人種間 PK 比較試験

R-413942 PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（%） 白人／日本人 （90% CI）
	日本人 （N = 12）	白人 （N = 12）	
Cmax (ng/mL)	1.17	1.01	86.12 （70.48, 105.23）
AUClast (ng·h/mL)	149.46	134.64	90.08 （73.04, 111.10）

Source: M5.3.3.3-2 (CS3150-A-U104) Table 9.6

表 2.7.2.2.3-3　日本人及び白人健康成人での CS-3150 単回投与時の A200-4164 薬物動態パラメータ：人種間 PK 比較試験

A200-4164 PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比（%） 白人／日本人 （90% CI）
	日本人 （N = 12）	白人 （N = 12）	
Cmax (ng/mL)	157.63	190.78	121.03 （91.37, 160.32）
AUClast (ng·h/mL)	3118.47	3595.36	115.29 （85.01, 156.37）
AUCinf (ng·h/mL)	3127.57	3616.36	115.63 （85.14, 157.03）

Source: M5.3.3.3-2 (CS3150-A-U104) Table 9.4

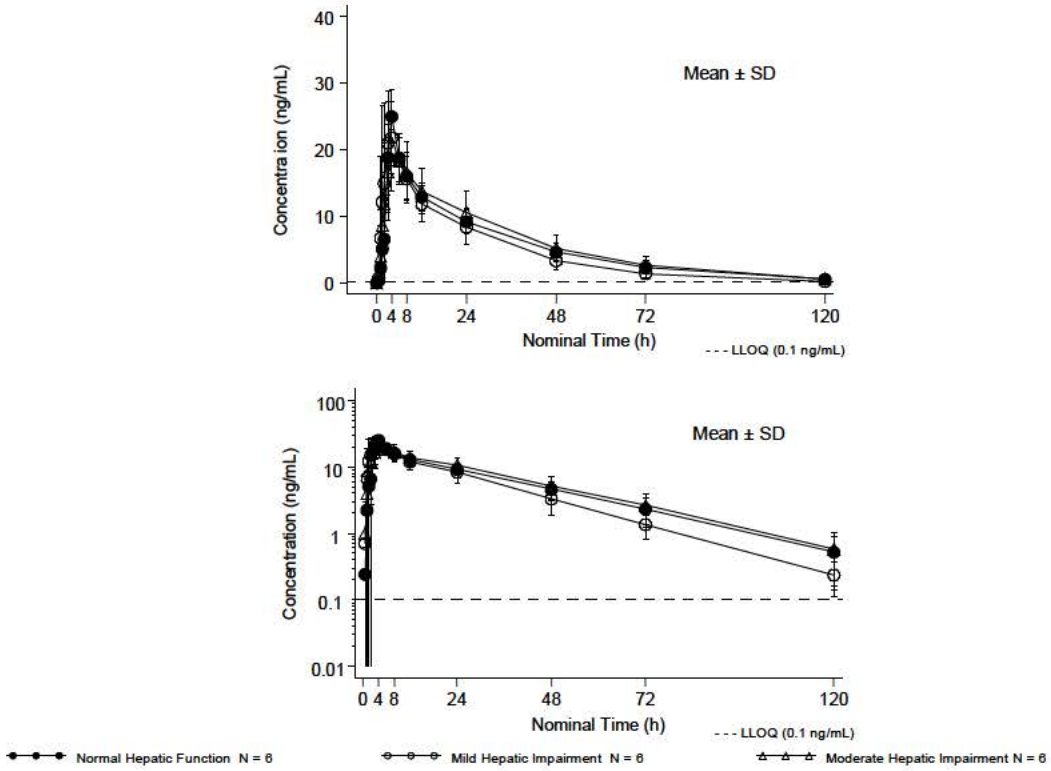
2.3.2　肝機能低下者 PK 試験（添付資料番号: 5.3.3.3-1）

正常肝機能被験者（健康成人）、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）、及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）の各 6 名に、CS-3150 2.5 mg を食後単回経口投与した。肝機能障害の程度別の血漿中 CS-3150 濃度推移を図 2.7.2.2.3-2 に、肝機能障害患者と健康成人の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-4 に示す。

軽度肝機能障害群では、正常肝機能群と比べ CS-3150 の Cmax は同程度であったが AUCinf は 0.82 倍を示した。中等度肝機能障害群では、正常肝機能群と比べて Cmax は 0.80 倍、AUCinf は 1.10 倍であった。肝機能障害群の Cmax 及び AUC の正常肝機能群との差は±20%以内にとどまり、また、肝機能障害の程度に応じた PK パラメータの変動の傾向は認められなかった。

被験者ごとの肝機能パラメータ（アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［aspartate aminotransferase: AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［alanin aminotransferase: ALT］、総ビリルビン［total bilirubin: T-BIL］、アルカリフォスファターゼ［alkaline phosphatase: ALP］及び Child-Pugh スコア［肝機能障害群のみ］）のベースライン値と、CS-3150 の見かけの全身クリアランス（CL/F）との間に明らかな関連性は認められなかった（図 2.7.2.3.5-14）。

図 2.7.2.2.3-2　肝機能障害患者と健康成人の CS-3150 単回投与時の血漿中 CS-3150 濃度推移（上段: 線形、下段: 片対数）: 肝機能低下者 PK 試験



Source: M5.3.3.3-1 (CS3150-A-J109) Figure 11.4-1, 2

表 2.7.2.2.3-4　肝機能障害患者と健康成人の CS-3150 単回投与時の CS-3150 薬物動態パラメータ: 肝機能低下者 PK 試験

CS-3150 PK パラメータ	正常肝機能群 N = 6	軽度肝機能障害群 N = 6	中等度肝機能障害群 N = 6
Cmax (ng/mL)	26.0 (2.98)	25.5 (7.03)	21.2 (4.50)
AUClast (ng·h/mL)	602 (127)	514 (153)	659 (178)
AUCinf (ng·h/mL)	620 (141)	521 (156)	692 (195)
Tmax (h)	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (1.50, 6.00)	3.50 (2.00, 8.00)
$T_{1/2}$ (h)	22.0 (3.71)	18.2 (1.57)	24.7 (6.47)

Mean（SD）。ただし、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: M5.3.3.3-1 (CS3150-A-J109) Table 11.4-1

2.3.3　腎機能障害患者 PK 試験

薬物動態に及ぼす腎機能低下の影響を評価した以下の 2 試験の成績は、「2.5.3. 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試験」に示す。

- 中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象にした第 II 相試験
  （試験略名: 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を対象にした第 III 相試験
  （試験略名: 中等度 RI 合併 P3）

2.4　薬物相互作用試験

2.4.1　ミダゾラム DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-1）

日本人健康成人男性 28 名を対象に、CS-3150 を反復投与後、CS-3150 とミダゾラム（CYP3A4 基質）を併用したときの、ミダゾラムの薬物動態に及ぼす CS-3150 の影響を評価した。1 日目にミダゾラム 2 mg を空腹時に単回経口投与した。2 日目から CS-3150 を 5 mg × 1／日の投与量で 14 日間反復経口投与し（2～15 日目）、2 日目は空腹時に、3～14 日目は朝食後に投与した。最終投与日（15 日目）はミダゾラム 2 mg 及び CS-3150 5 mg を併用で空腹時に経口投与し、ミダゾラム単独投与時、及び CS-3150 併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度を測定した。ミダゾラムの薬物動態に及ぼす CS-3150 の影響を表 2.7.2.2.4-1 に示す。

ミダゾラムの Cmax 及び AUC は CS-3150 併用により増加し、単独投与に比べて CS-3150 併用投与ではそれぞれ約 22%及び 20%高かった。

表 2.7.2.2.4-1　ミダゾラムの薬物動態に及ぼす CS-3150 の影響: ミダゾラム DDI 試験

ミダゾラム PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 併用投与／単独投与 (90% CI)	個体内変動 CV%
	ミダゾラム 単独投与 (N = 26)	ミダゾラム+ CS-3150 併用投与 (N = 26)		
Cmax (ng/mL)	7.851	9.607	1.224 (1.116, 1.342)	19.7
AUClast (ng·h/mL)	17.882	21.485	1.201 (1.110, 1.300)	16.8
AUCinf (ng·h/mL)	18.423	22.129	1.201 (1.112, 1.297)	16.4

Source: M5.3.3.4-1 (CS-3150-A-J107) 表 11.4.1-2

2.4.2　イトラコナゾール DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-2）

日本人健康成人男性 20 名を対象に、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害薬）を反復投与後、イトラコナゾールと CS-3150 を併用したときの、CS-3150 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を評価した。1 日目に CS-3150 2.5 mg を空腹時に単回経口投与し、8 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回食後経口投与し、続いて 9 日目からイトラコナゾールを 200 mg × 1／日の投与量で 8 日間、朝食後に反復経口投与した（9～16 日目）。13 日目（イトラコナゾール投与開始後 6 日目）に、CS-3150 2.5 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を併用で空腹時に経口投与し、CS-3150 単独投与時、及びイトラコナゾール併用投与時の血漿中 CS-3150 濃度を測定した。CS-3150 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を表 2.7.2.2.4-2 に示す。

CS-3150 の Cmax、AUClast、及び AUCinf はイトラコナゾール併用により増加し、単独投与に比べ、イトラコナゾール併用投与ではそれぞれ約 13%、47%、及び 53%高かった。

表 2.7.2.2.4-2　CS-3150 の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響
：イトラコナゾール DDI 試験

CS-3150 PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 併用投与／単独投与 (90% CI)	個体内変動 CV%
	CS-3150 単独投与 (N = 20)	CS-3150 + イトラコナゾール 併用投与 (N = 20)		
Cmax (ng/mL)	36.398	40.977	1.126 (1.054, 1.202)	12.0
AUClast (ng·h/mL)	616.173	904.490	1.468 (1.399, 1.541)	8.9
AUCinf (ng·h/mL)	637.490	976.047	1.531 (1.447, 1.620)	10.4

Source: M5.3.3.4-2 （CS3150-A-J108） 表 11.4-2、Table 15.2-5

2.4.3　アムロジピン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-3）

日本人健康成人男性 24 名を対象に、カルシウム拮抗薬（Ca 拮抗薬）であるアムロジピンを反復投与後、アムロジピンと CS-3150 を併用したときの、CS-3150 の薬物動態に及ぼすアムロジピンの影響を評価した。1 日目に CS-3150 2.5 mg を空腹時に単回経口投与し、8 日目からアムロジピンを 10 mg × 1／日の投与量で 11 日間、朝食後に反復経口投与した（8～18 日目）。15 日目（アムロジピン反復投与開始後 8 日目）に CS-3150 2.5 mg 及びアムロジピン 10 mg を併用で、空腹時に経口投与し、CS-3150 単独投与時、及びアムロジピン併用投与時の血漿中 CS-3150 濃度を測定した。CS-3150 の薬物動態に及ぼすアムロジピンの影響を表 2.7.2.2.4-3 に示す。

CS-3150 の Cmax は単独投与時とアムロジピン併用投与時で同程度であった。AUClast 及び AUCinf はアムロジピン併用投与時でそれぞれ約 15%及び 17%高かった。Cmax、AUClast、及び AUCinf の幾何最小二乗平均値の比（アムロジピン併用投与／CS-3150 単独投与）の 90%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.2.2.4-3　CS-3150 の薬物動態に及ぼすアムロジピンの影響: アムロジピン DDI 試験

CS-3150 PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 併用投与／単独投与 (90% CI)	個体内変動 CV%
	CS-3150 単独投与 (N = 22)	CS-3150 +アムロジピン併用投与 (N = 22)		
Cmax (ng/mL)	35.013	33.542	0.958 (0.905, 1.015)	11.1
AUClast (ng·h/mL)	550.736	635.356	1.154 (1.118, 1.190)	6.0
AUCinf (ng·h/mL)	565.482	663.467	1.173 (1.136, 1.212)	6.3

Source: M5.3.3.4-3（CS3150-A-J110）表 11.4-2

また、日本人健康成人男性 20 名を対象に、CS-3150 を反復投与後、CS-3150 とアムロジピンを併用したときの、アムロジピンの薬物動態に及ぼす CS-3150 の影響を評価した。1 日目にアムロジピン 2.5 mg を朝食後に単回経口投与し、8 日目から CS-3150 を 5 mg × 1／日の投与量で 18 日間、朝食後に反復経口投与（8～25 日目）した。21 日目（CS-3150 反復投与開始後 14 日目）に、アムロジピン 2.5 mg 及び CS-3150 5 mg を併用で、朝食後に経口投与し、アムロジピン単独投与時、及び CS-3150 併用投与時の血漿中アムロジピン濃度を測定した。アムロジピンの薬物動態に及ぼす CS-3150 の影響を表 2.7.2.2.4-4 に示す。

アムロジピンの Cmax は、単独投与時に比べ CS-3150 併用投与時でわずかに上昇し（約 10%）、AUClast 及び AUCinf はそれぞれ約 19%及び 21%増加した。

表 2.7.2.2.4-4　アムロジピンの薬物動態に及ぼす CS-3150 の影響: アムロジピン DDI 試験

アムロジピン PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 併用投与／単独投与 (90% CI)	個体内変動 CV%
	アムロジピン 単独投与 (N = 18)	アムロジピン + CS-3150 併用投与 (N = 18)		
Cmax (ng/mL)	2.036	2.237	1.099 (1.059, 1.140)	6.3
AUClast (ng·h/mL)	84.357	99.950	1.185 (1.132, 1.240)	7.9
AUCinf (ng·h/mL)	97.563	118.401	1.214 (1.157, 1.273)	8.3

Source: M5.3.3.4-3（CS3150-A-J110）表 11.4-4

2.4.4　ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験（添付資料番号: 5.3.3.4-4）

日本人健康成人男性 20 名を対象に、CS-3150 の反復投与がジゴキシンの定常状態における薬物動態に及ぼす影響を評価した。ジゴキシンを 0.25 mg × 1／日の投与量で 10 日間朝食後に反復経口投与した後（1～10 日目）、11 日目からジゴキシン 0.25 mg 及び CS-3150 5 mg を 1 日 1 回 5 日間、朝食後に併用で反復経口投与した（11～15 日目）。このときのジゴキシンの薬物動態に及ぼす CS-3150 の反復投与の影響を表 2.7.2.2.4-5 に示す。

CS-3150 をジゴキシンと併用投与したとき、ジゴキシンの Cmax は約 13%上昇し、Ctrough は約 8.8%上昇、及び AUCtau は約 7.2%増加した。Ctrough 及び AUCtau の幾何最小二乗平均値の比（CS-3150 併用投与／ジゴキシン単独投与）の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.2.2.4-5　ジゴキシンの定常状態における薬物動態に及ぼす CS-3150 反復投与の影響: ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験

ジゴキシン PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 併用投与／単独投与 (90% CI)	個体内変動 CV%
	ジゴキシン 単独投与 (N = 19)	ジゴキシン +CS-3150 併用投与 (N = 19)		
Cmax (ng/mL)	1.466	1.656	1.130 (0.998, 1.280)	22.4
Ctrough (ng/mL)	0.526	0.572	1.088 (1.033, 1.145)	9.2
AUCtau (ng·h/mL)	15.121	16.215	1.072 (1.015, 1.133)	9.8

Source: M5.3.3.4-4（CS3150-A-J111）表 11.4-2

また、日本人健康成人男性 12 名を対象に、リファンピシン（強い CYP3A 誘導薬）の反復投与が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。1 日目に CS-3150 5 mg を空腹時単回経口投与後、8 日目からリファンピシンを 600 mg × 1／日の投与量で 9 日間、朝食前に反復経口投与した（8～16 日目）。13 日目（リファンピシン反復投与開始後 6 日目）に、リファンピシン投与 2 時間後の空腹時に CS-3150 5 mg を単回経口投与した。このときの CS-3150 の薬物動態に及ぼすリファンピシンの反復投与の影響を表 2.7.2.2.4-6 に示す。

リファンピシンを CS-3150 と併用投与したとき、CS-3150 単独投与に比べ CS-3150 の Cmax は約 0.66 倍に、AUClast 及び AUCinf は約 0.31 倍に低下した。リファンピシン 600 mg の反復経口投与により、CS-3150 の曝露量の低下が見られた。

表 2.7.2.2.4-6　CS-3150 の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響：ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験

CS-3150 PK パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均値の比 併用投与／単独投与 (90% CI)	個体内変動 CV%
	CS-3150 単独投与 (N = 11)	CS-3150 + リファンピシン 併用投与 (N = 11)		
Cmax (ng/mL)	71.722	47.234	0.659 (0.599, 0.724)	12.4
AUClast (ng·h/mL)	1098.139	346.215	0.315 (0.300, 0.332)	6.6
AUCinf (ng·h/mL)	1120.997	349.759	0.312 (0.297, 0.328)	6.5

Source: M5.3.3.4-4（CS3150-A-J111）　表 11.4-4

2.5　患者を対象とした試験

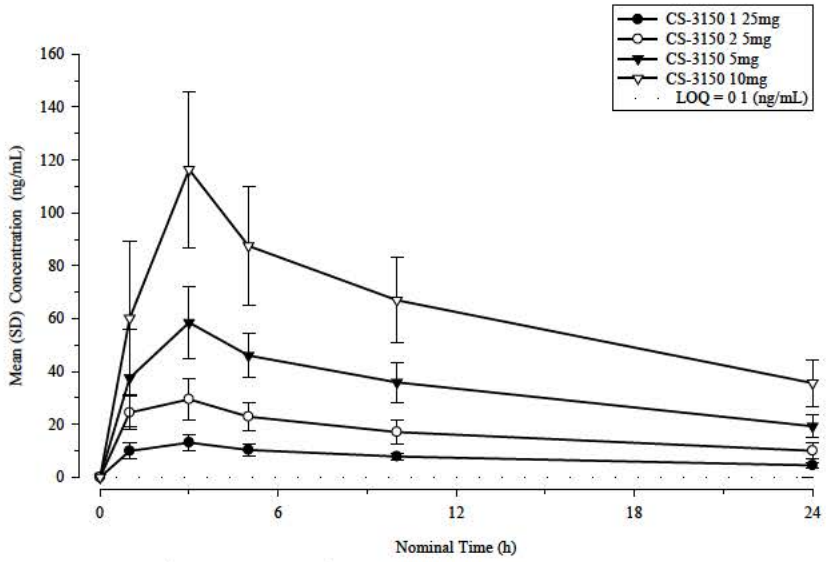
2.5.1　本態性高血圧症患者を対象とした試験

2.5.1.1　用量探索 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-3）

本態性高血圧症患者 164 名を対象に、エプレレノンを参照薬として CS-3150 の降圧効果を無作為化非盲検並行群間比較試験により検討した。 CS-3150 を 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg × 1／日の固定用量で朝食後に 6 週間反復経口投与、又はエプレレノンを 50 mg（1～2 週目）及び 100 mg（3～6 週目）で朝食後に反復経口投与した。投与 1 日目の CS-3150 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5-1 に、投与開始 1 日目の血漿中濃度及び 6 週目までのトラフ濃度推移を図 2.7.2.2.5-2 に、代謝物 R-413942 の濃度推移を図 2.7.2.2.5-3 に示す。

1 日目の平均血漿中 CS-3150 濃度は、いずれの投与量でも投与後 3.0 時間（Tmax）で最高値（Cmax）を示しその後減衰した。トラフ時の血漿中 CS-3150 濃度は、1 週目で概ね定常状態に到達した。$AUC_{0\text{-}24h}$、Cmax、並びに定常状態での血漿中トラフ濃度は概ね投与量に比例して増加した。投与後 24 時間時点の血漿中 R-413942 濃度は 6 週目で概ね定常状態に達した。

図 2.7.2.2.5-1　CS-3150 の血漿中濃度推移（1 日目）：用量探索 P2 試験



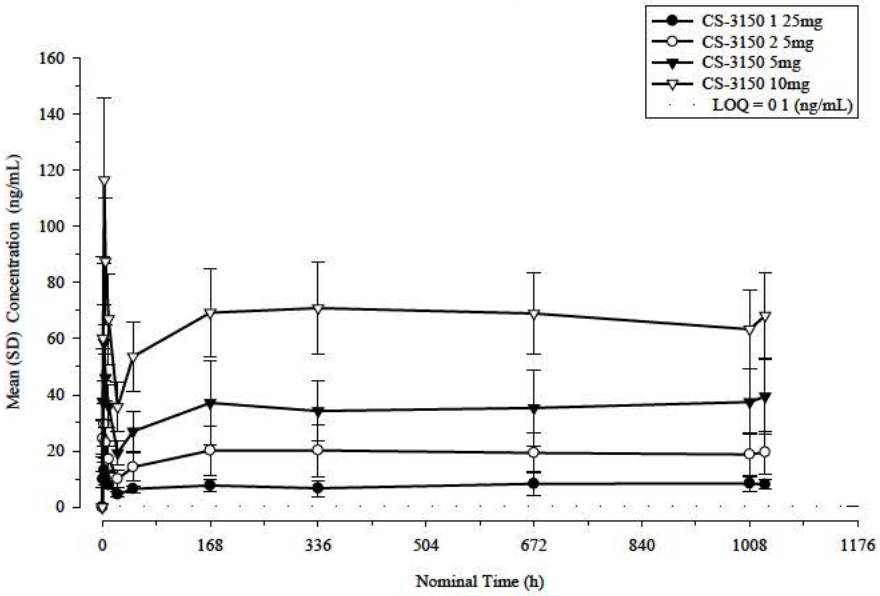
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Figure 11.4.1-32

表 2.7.2.2.5-1　CS-3150 の薬物動態パラメータ（1 日目）：用量探索 P2 試験

CS-3150 PK パラメータ	1.25 mg (N = 12)	2.5 mg (N = 12)	5 mg (N = 13)	10 mg (N = 12)
Cmax (ng/mL)	13.38 (2.8290)	30.97 (6.5394)	58.89 (13.372)	116.6 (29.210)
Tmax (h)	3.00 (1.0, 3.0)	3.00 (1.0, 3.0)	3.00 (1.0, 3.0)	3.00 (1.0, 3.0)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	181.5 (30.531)	404.7 (102.82)	803.5 (159.17)	1502 (314.29)

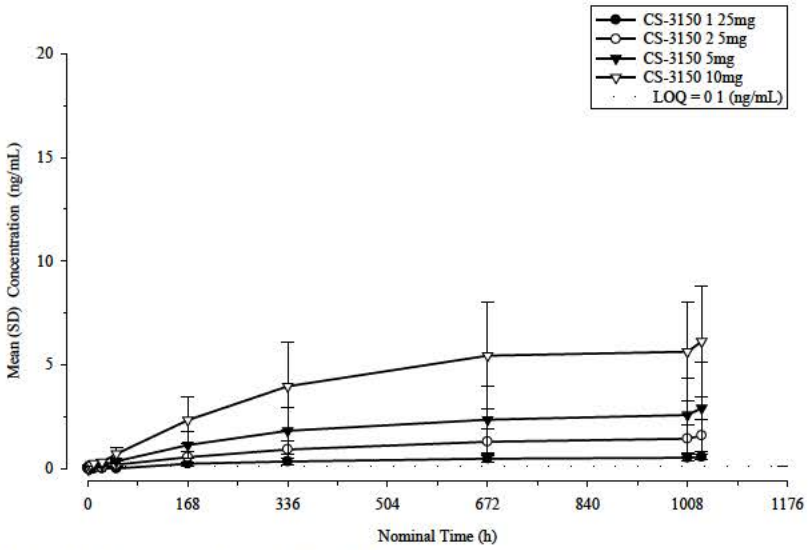
Mean (SD)　ただし、Tmax は中央値（最小値、最大値）
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 11.4.1-5

図 2.7.2.2.5-2　CS-3150 の 1 日目の血漿中濃度及びトラフ濃度（6 週目まで）の推移
：用量探索 P2 試験



Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Figure 11.4.1-33

図 2.7.2.2.5-3　CS-3150 投与後 24 時間の代謝物 R-413942 濃度推移（1 日目～6 週目）：用量探索 P2 試験

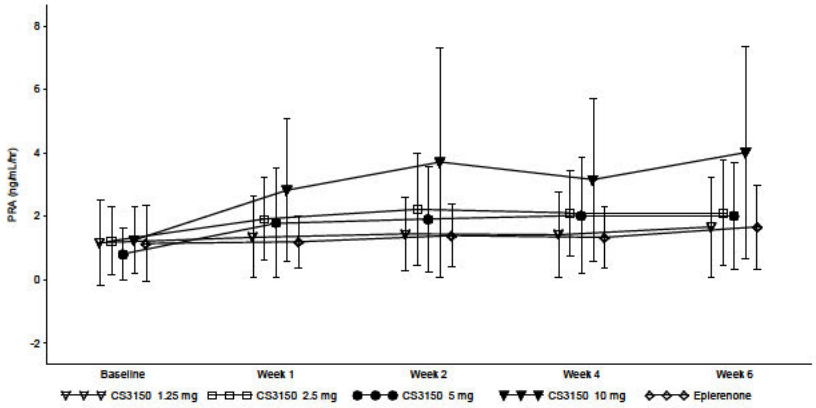


Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Figure 11.4.1-34

投与群別の PRA 及び PAC の推移を図 2.7.2.2.5-4 及び図 2.7.2.2.5-5 に示す。また、AII 及び ARC の推移を図 2.7.2.2.5-6 及び図 2.7.2.2.5-7 に示す。PRA 及び PAC はいずれの投与量でも投与開始以降上昇し、概ね CS-3150 の投与量に応じて上昇した。6 週時のベースライン値からの PRA 変化量の算術平均値（標準偏差）は、1.25 mg、2.5 mg、5 mg、及び 10 mg 群で 0.49（0.868）、0.88（1.317）、1.21（1.163）、及び 2.75（3.071）ng/mL/h、PAC 変化量は、26.6（45.64）、46.4（46.47）、47.8（51.28）、及び 97.4（78.88）pg/mL であった。ARC 及び AII も PRA あるいは PAC と同様の傾向を示した。いずれの指標も、エプレレノン群の値は概ね CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値で推移した。

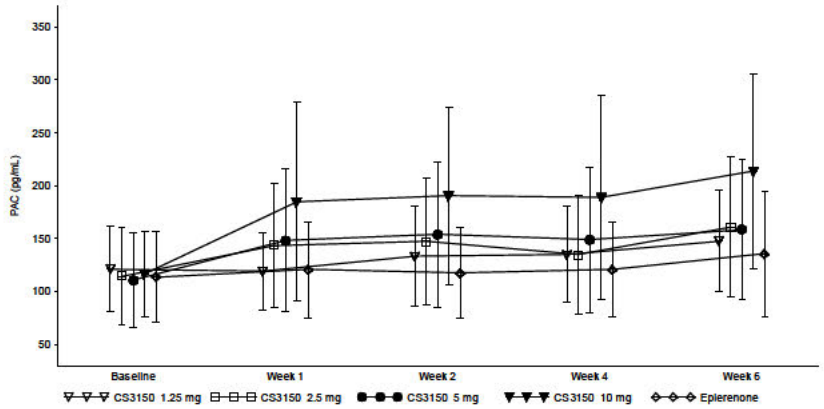
尿中 Na^+/K^+比は−24～0 時間目に比べ、0～24 時間目で増加した。尿中アルドステロン濃度は投与後に上昇し、CS-3150 群では 0～4 時間目に比べて 4～8 時間目の方が高い値を示したのに対し、エプレレノン群では 0～4 時間目の方が、4～8 時間目よりも高い値を示した。尿中電解質（Na^+、K^+）排泄量、尿中 Na^+/K^+比、及び尿中アルドステロン濃度は、いずれの指標も変化量と CS-3150 の投与量の間に関連は見られなかった。尿量はいずれの投与群においても一定の変動は認められなかった（表 2.7.2.5-8）。

図 2.7.2.2.5-4　血中 PRA 推移: 用量探索 P2 試験



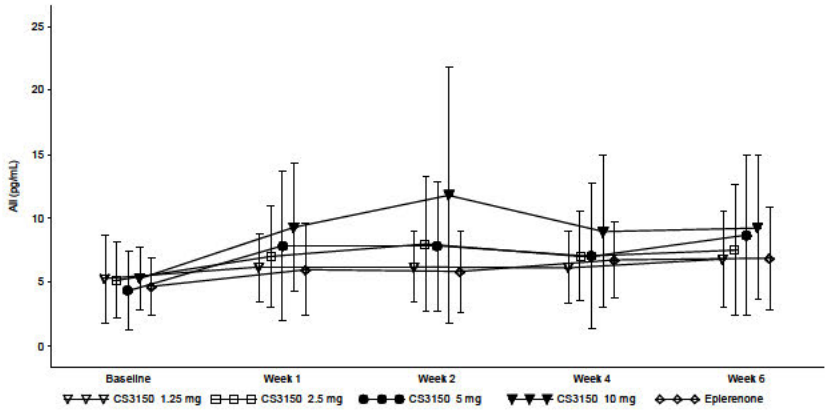
Mean (SD)　Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）　Figure 11.4.1-10

図 2.7.2.2.5-5　血中 PAC 推移: 用量探索 P2 試験



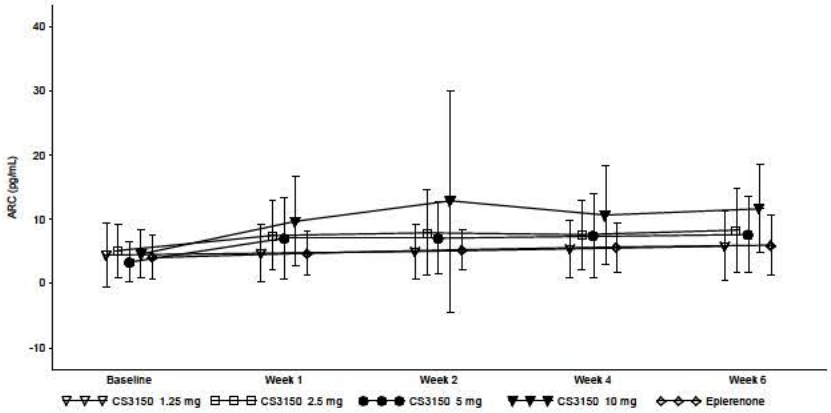
Mean (SD)　Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）　Figure 11.4.1-14

図 2.7.2.2.5-6　血中 AII 推移: 用量探索 P2 試験



Mean (SD)　Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）　Figure 11.4.1-12

図 2.7.2.2.5-7　血中 ARC 推移: 用量探索 P2 試験



Mean (SD)　Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）　Figure 11.4.1-16

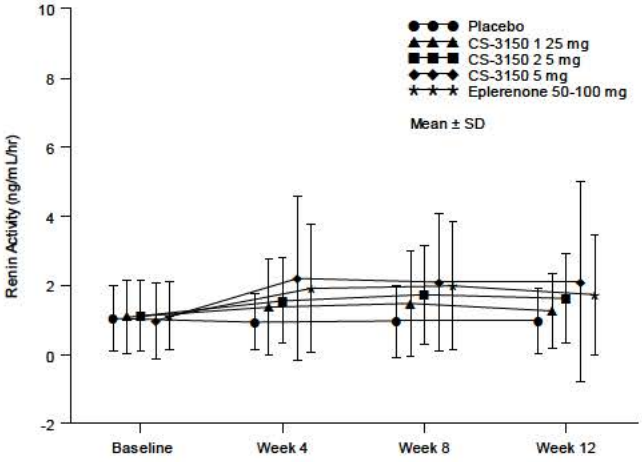
2.5.1.2　用量設定試験（添付資料番号: 5.3.5.1-1）

本態性高血圧症患者 426 名を対象に、CS-3150 の降圧効果の用量反応性及びプラセボ群に対する優越性をランダム化二重盲検並行群間比較試験により検討した。プラセボあるいは CS-3150 を 1.25 mg、2.5 mg、5 mg × 1／日の固定用量で 12 週間、朝食後に反復経口投与した。

トラフ時の CS-3150 の血漿中薬物濃度は概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇し、いずれの投与量においても投与 4 週及び 12 週時でほぼ同値を示した。投与 12 週時における血漿中 CS-3150 濃度の算術平均値（標準偏差）は、1.25 mg 群が 8.673（2.87）ng/mL、2.5 mg 群が 15.72（6.74）ng/mL、5 mg 群が 32.74（15.5）ng/mL であった。

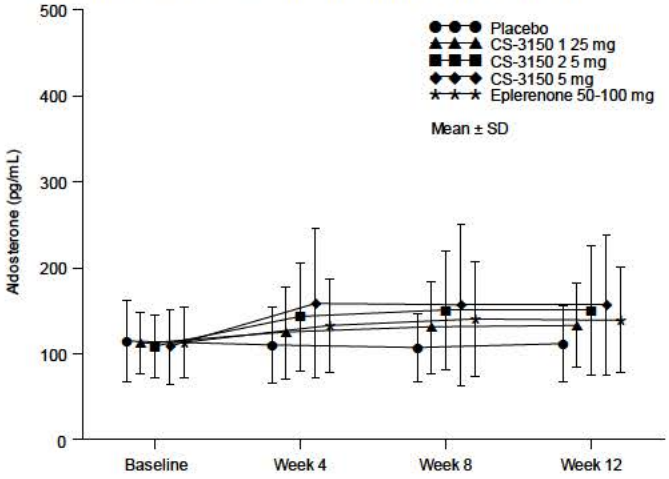
投与群別の PRA 及び PAC の濃度推移を図 2.7.2.2.5-8 及び図 2.7.2.2.5-9 に示す。PRA 及び PAC は、いずれも CS-3150 の投与量増加に伴い一定の上昇が認められ、投与 4、8、及び 12 週時でほぼ変わらなかった。エプレレノン群（参照薬、オープンラベル）の PRA は、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値で、PAC は 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値で推移した。

図 2.7.2.2.5-8　血中 PRA 推移: 用量設定試験



Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）　Figure 11.4.1-18

図 2.7.2.2.5-9　血中 PAC 推移: 用量設定試験



Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）　Figure 11.4.1-16

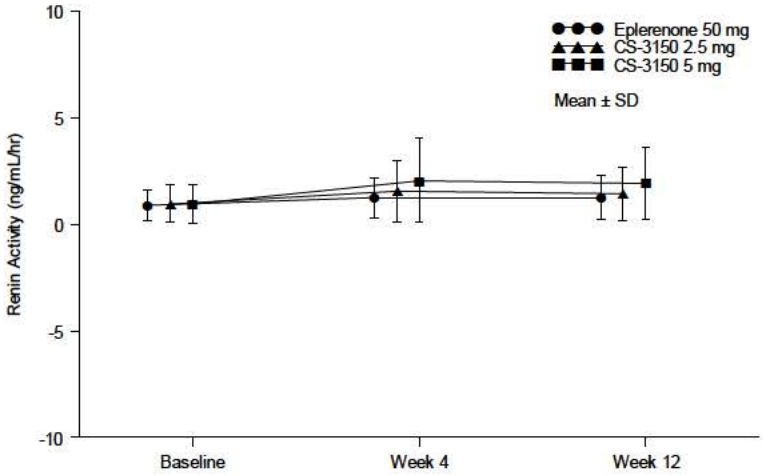
2.5.1.3　　比較 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-2）

本態性高血圧症患者 1001 名を対象に、CS-3150 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間朝食後に経口投与したときの、エプレレノン 50 mg 投与に対する降圧効果の非劣性を、無作為化二重盲検並行群間比較試験によって検証した。また、CS-3150 5 mg を 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与したときの CS-3150 2.5 mg 投与に対する有効性及び安全性を検討した。

CS-3150 のトラフ時の血漿中薬物濃度は概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇し、投与 4 週及び 12 週時で同程度の値を示した。投与 12 週時における血漿中 CS-3150 濃度の算術平均値（標準偏差）は、2.5 mg 群が 15.8（6.48）ng/mL、5 mg 群が 32.0（13.0）ng/mL であった。

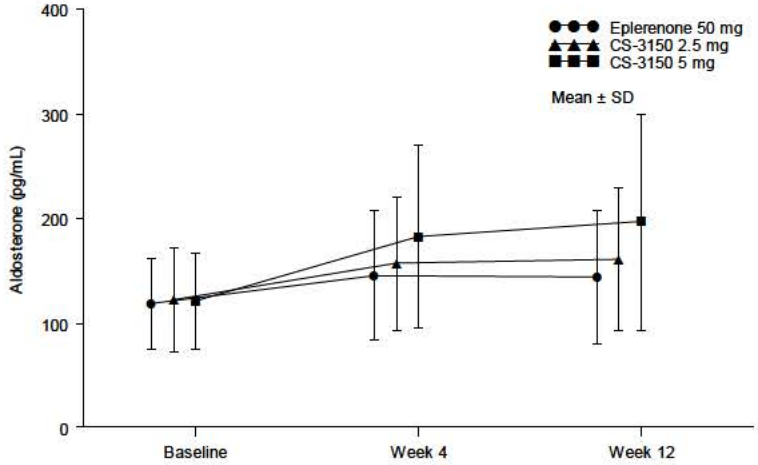
PRA 及び PAC の投与群別濃度推移を図 2.7.2.2.5-10 及び図 2.7.2.2.5-11 に示す。PRA はベースライン値に比べ投与 4 週及び 12 週時で上昇が認められ、12 週時の変化量の算術平均値（標準偏差）は、2.5 mg 群で 0.57（1.198）ng/mL/h、5 mg 群で 1.11（1.375）ng/mL/h であった。PAC も同様に上昇が認められ、12 週時の変化量の算術平均値（標準偏差）は、2.5 mg 群で 40.1（53.25）pg/mL、5 mg 群で 75.9（83.73）pg/mL であった。PRA 及び PAC のいずれも CS-3150 の投与量に応じて上昇が認められ、CS-3150 群でエプレレノン群に比較して高い上昇が認められた。

図 2.7.2.2.5-10　血中 PRA 推移: 比較 P3 試験



Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）　Figure 15.2.2-2

図 2.7.2.2.5-11　血中 PAC 推移: 比較 P3 試験



Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）　Figure 15.2.2-1

2.5.1.4　長期投与試験（添付資料番号: 5.3.5.2-1）

本態性高血圧症患者 368 名を対象に、CS-3150 1 日 1 回 2.5 mg、5 mg 単独長期投与時（12 週まで併用降圧薬の追加不可）、並びに基礎降圧薬として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）、又は ACE 阻害薬のいずれかの併用長期投与時の降圧効果を検討した。CS-3150 初回投与量は 2.5 mg／日とし、4 週、6 週、又は 8 週時に被験者の反応に基づき 5 mg／日に任意増量し、また、12 週時の投与量を固定用量として 28 週又は 52 週時まで朝食後に反復経口投与した。

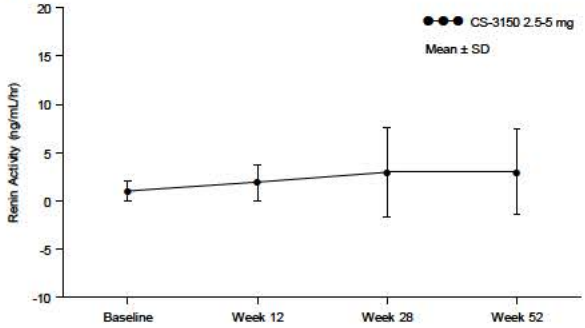
PRA 及び PAC の濃度推移を図 2.7.2.2.5-12 及び図 2.7.2.2.5-13 に示す。

PRA 及び PAC はいずれも 52 週まで継続して上昇が認められた。12 週、28 週、及び 52 週

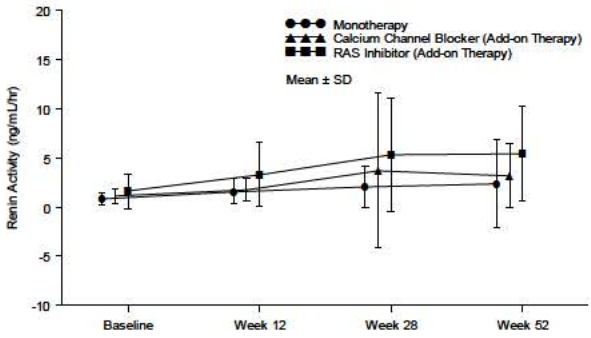
時のベースライン（観察期）からの PRA 変化量の算術平均値（標準偏差）は、0.99（1.810）、2.07（4.476）、及び 2.14（4.479）ng/mL/h であり、PAC 変化量は 50.6（61.43）、62.3（66.28）、及び 65.2（76.80）pg/mL であった。12 週時の PRA 変化量は CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬併用被験者のいずれも同程度であり、PAC 変化量は、レニンーアンジオテンシン（renin-angiotensin: RA）系阻害薬（ARB 又は ACE 阻害薬）併用被験者に比べ、CS-3150 単独被験者と CCB 併用被験者でやや大きかった。

図 2.7.2.2.5-12　血中 PRA 推移: 長期投与試験

測定値（全体）



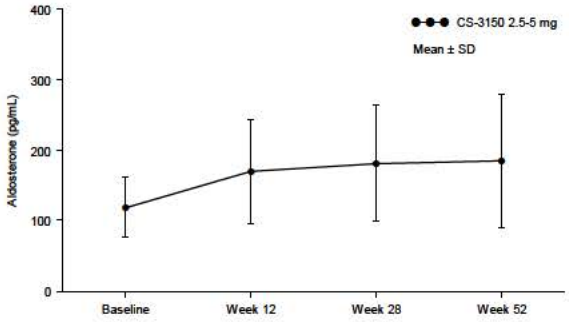
測定値（投与条件別）



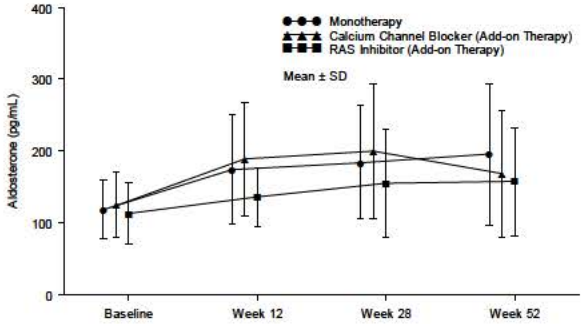
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302） Figure 15.2.2-2

図 2.7.2.2.5-13　血中 PAC 推移: 長期投与試験

測定値（全体）



測定値（投与条件別）



Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）　Figure 15.2.2-1

2.5.1.5　探索的 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-2）

本態性高血圧症患者 40 名を対象として、CS-3150 又はオルメサルタン メドキソミル（以下、オルメサルタン）を 1 日 1 回 12 週間、朝食後経口投与し、CS-3150 の降圧効果と PRA をはじめとした背景因子の関連性について、オルメサルタンを対照に非盲検無作為化 2-way クロスオーバーデザインで探索的に評価した。CS-3150 の投与量は 2.5 mg／日から開始し、4、6、又は 8 週時に被験者の反応に基づき 5 mg／日に増量した。オルメサルタンの投与量は、10 mg／日から開始し、4、6、又は 8 週時に被験者の反応に基づき 20 mg／日に増量した。

PRA はいずれの投与時でもベースラインに比べて 12 週時で上昇が認められ、ベースライン値からの変化量の算術平均値（標準偏差）は CS-3150 投与で 0.80（1.026）ng/mL/h、オルメサルタン投与では 1.39（2.083）ng/mL/h であった。PAC は、CS-3150 投与時ではベースラインに比べて 12 週時に上昇し、ベースライン値からの変化量の算術平均値（標準偏差）は 73.8（69.92）pg/mL であった。オルメサルタン投与時では PAC はベースラインに比べて低下し、ベースラインから治療期 12 週時までの変化量の算術平均値（標準偏差）は−16.3（49.46）pg/mL であった。12 週時の AI 濃度、AII 濃度、及び尿中 Na^+排泄量は、CS-3150 投与時、オルメサルタン投与時のいずれもベースラインに比べて上昇したが、血清 ACE 及び尿中 K^+排泄量にはほとんど変化が認められなかった（表 2.7.2.5-8）。

CS-3150 の降圧効果と背景因子の関連性について検討した結果、24 時間自由行動下血圧測定による 24 時間血圧の変化量との相関が認められた背景因子はなかった。

2.5.2　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（添付資料番号: 5.3.5.2-3）

III 度の高血圧症患者 20 名を対象に、非盲検下で、被験者の反応に基づく任意漸増法によって CS-3150 を 1 日 1 回 8 週間、朝食後経口投与した。CS-3150 の投与量を 2.5 mg／日から開始し、被験者の反応に基づき 2、4、又は 6 週時に 5 mg／日に増量した。

PRA、PAC はいずれもベースラインに比べて 8 週時で上昇した。薬力学解析対象集団（n = 20）の 8 週時のベースラインからの PRA 及び PAC 変化量の算術平均値（標準偏差）は、0.87（1.142）ng/mL/h 及び 42.9（34.57）pg/mL であった（表 2.7.2.5 -9）。

2.5.3　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試験

2.5.3.1　中等度 RI 合併 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-5）

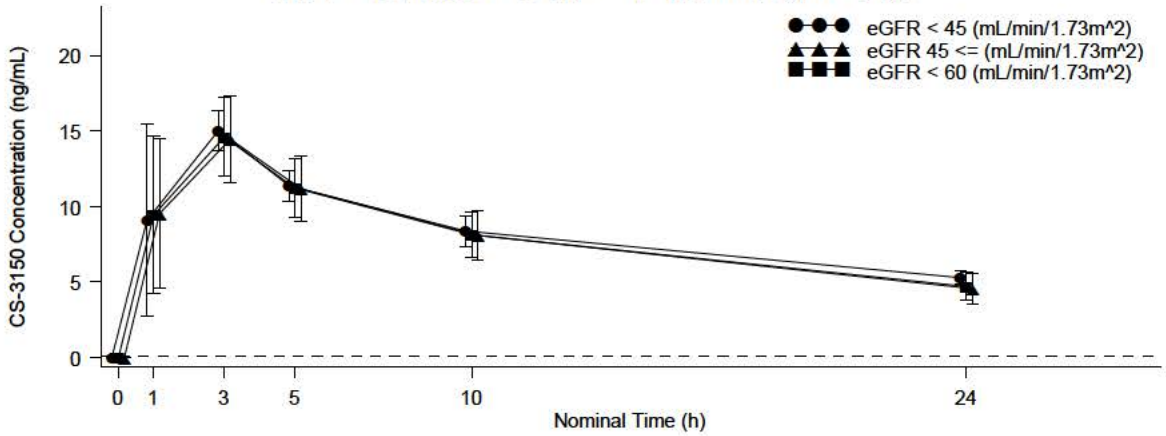
中等度腎機能障害（血清クレアチニンより算出した推定糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate creatinine: eGFRcreat］が 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を合併する日本人高血圧症患者 33 名を対象に、CS-3150 の初回投与量を 1.25 mg とし、1 日 1 回 4 週間朝食後に経口投与した。その後、4 週及び 8 週に被験者の反応に基づき用量調節を検討する任意漸増により、1.25、2.5、又は 5 mg を 1 日 1 回 8 週間、朝食後に経口投与した（ただし初回投与時は空腹時に経口投与）。4 週時に全員が 1.25 mg から 2.5 mg に増量され、最終到達用量が 5 mg の被験者割合は 90.9%（30/33）であった。

薬物動態解析対象全被験者（観察期 eGFRcreat < 60 mL/min/1.73 m^2「60 未満（全体）」）、並びに観察期 eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 未満（「45 未満」）、及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上（「45 以上」）のサブグループ別の投与 1～2 日目の血漿中 CS-3150 濃度推移を図 2.7.2.2.5-14 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.5-2 に示す。

薬物動態解析対象全被験者の Tmax（中央値）は 3.0 時間、Cmax の算術平均値は 14.74 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 193.3 ng·h/mL であり、本態性高血圧症患者を対象とした用量探索 P2 試験の 1.25 mg 投与時の成績と同様であった。血漿中濃度並びに Tmax、Cmax、及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、eGFRcreat「45 未満」（n = 7）及び「45 以上」（n = 23）のサブグループ間で顕著な違いは認められなかった。

2 週時から 12 週時（又は中止時）のトラフ時の血漿中 CS-3150 濃度を図 2.7.2.2.5-15 及び表 2.7.2.2.5-3 に示す。トラフ時の血漿中 CS-3150 濃度は概ね投与量に比例して上昇し、各投与量で 2 週時以降ほぼ一定であった。トラフ濃度は、いずれの時点でも eGFRcreat「45 未満」のサブグループで「45 以上」よりやや高い傾向が認められた。

図 2.7.2.2.5-14　観察期 eGFRcreat 別の血漿中 CS-3150 濃度推移
（投与 1 日目及び 2 日目）：中等度 RI 合併 P2 試験



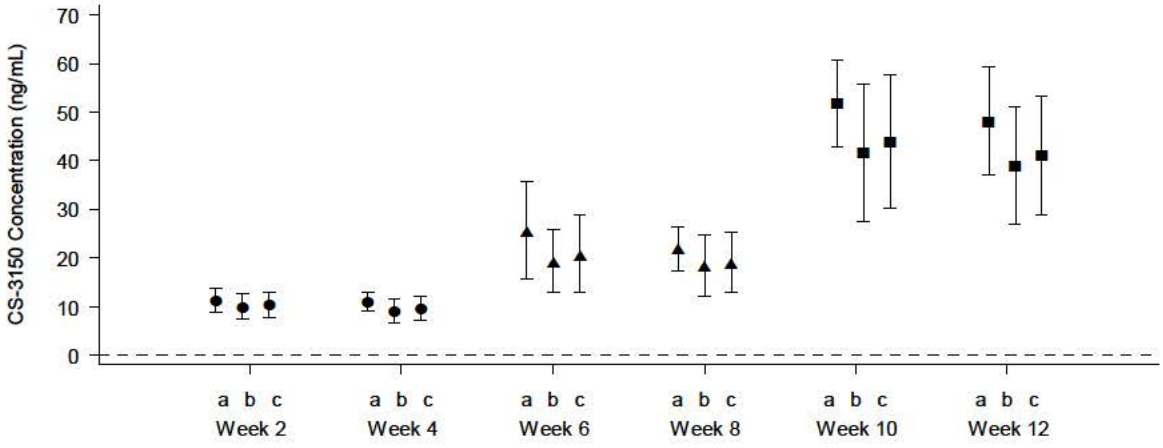
Mean (SD)　－－－: Lower limit of quantification (0.1 ng/mL)
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）図 11.4-9

表 2.7.2.2.5-2　観察期 eGFRcreat 別の CS-3150 薬物動態パラメータ
（投与 1 日目及び 2 日目）：中等度 RI 合併 P2 試験

パラメータ	eGFRcreat (mL/min/1.73 m^2)		
	45 未満 (N = 7)	45 以上 (N = 23)	60 未満（全体） (N = 30)
Cmax (ng/mL)	15.46 (2.1931)	14.52 (2.8902)	14.74 (2.7378)
Tmax (h)	3.000 (1.00, 3.03)	3.000 (1.00, 5.00)	3.000 (1.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	199.7 (23.564)	191.2 (36.885)	193.3 (33.958)

Mean（SD）。ただし、Tmax は中央値（最小値、最大値）。
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）表 11.4-16

図 2.7.2.2.5-15　観察期 eGFRcreat 別の平均血漿中 CS-3150 トラフ濃度
（2 週時から 12 週時）：中等度 RI 合併 P2 試験



●: 1.25 mg　▲: 2.5 mg　■: 5 mg　Mean (SD)　－－－: Lower limit of quantification (0.1 ng/mL)
a: eGFR < 45 (mL/min/1.73 m^2)　b: eGFR 45 ≤ (mL/min/1.73 m^2)　c: eGFR < 60 (mL/min/1.73 m^2)
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）図 11.4-10

表 2.7.2.2.5-3　観察期 eGFRcreat 別の血漿中 CS-3150 トラフ濃度（2 週時から 12 週時）：中等度 RI 合併 P2 試験

時期	CS-3150 投与量	eGFRcreat (mL/min/1.73 m^2)		
		45 未満（N = 7）	45 以上（N = 23）	60 未満（全体）（N = 30）
2 週時	1.25 mg	11.27 (2.4861)	9.933 (2.5969)	10.24 (2.5932)
4 週時	1.25 mg	11.04 (1.9657)	9.157 (2.4877)	9.596 (2.4801)
6 週時	2.5 mg	25.76 (10.021)	19.32 (6.5122)	20.88 (7.8213)
8 週時	2.5 mg	22.00 (4.5777)	18.44 (6.3081)	19.12 (6.1023)
10 週時	5 mg	51.80 (8.9503)	41.67 (14.042)	43.92 (13.620)
12 週時	5 mg	48.13 (11.001)	38.99 (12.024)	41.02 (12.227)

Mean（SD）
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）表 11.4-17

PRA 及び PAC のいずれも、CS-3150 の投与期間、すなわち投与量の増加とともに上昇が認められた。4 週、8 週、及び 12 週時のベースライン値からの PRA 変化量の算術平均値（標準偏差）は、0.36（0.890）、0.89（1.086）、及び 1.28（2.114）ng/mL/h であり、PAC 変化量は、26.7（38.40）、32.1（47.87）、及び 64.6（83.72）pg/mL であった。各投与量での PRA 及び PAC の変化量は、用量設定試験での同一用量の変化量と比較して同様の値であった。

2.5.3.2　中等度 RI 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-4）

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 58 名を対象に、ARB 又は ACE 阻害薬併用下で CS-3150 を 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。CS-3150 の初回投与量を 1.25 mg として被験者の反応に基づき用量調節し、2.5 mg 又は 5 mg まで非盲検にて漸増投与した。1.25 mg から 2.5 mg への増量判定は、投与開始後 4、6、8 週時のいずれかに行い、2.5 mg から 5 mg への増量判定は、投与開始後 4 週時に 2.5 mg に増量した被験者のみを対象に 8 週時に行った。

薬物動態解析対象全被験者（観察期 eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満「60 未満（全体）」）、並びに観察期 eGFRcreat が 45 mL/min/1.73 m^2 未満（「45 未満」）、及び 45 mL/min/1.73 m^2 以上（「45 以上」）のサブグループ別の血漿中トラフ濃度を表 2.7.2.2.5-4 に示す。

トラフ時の血漿中 CS-3150 濃度及び代謝物 A214-4026（M11）濃度は、概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇し、同じ投与量では採血時期によらず同程度であった。eGFRcreat 別では、「45 未満」は「45 以上」と比較して、CS-3150 トラフ濃度は同程度であったが、A214-4026 トラフ濃度は高い傾向が認められた。

表 2.7.2.2.5-4　観察期 eGFRcreat 別の血漿中 CS-3150 及び代謝物 A214-4026 トラフ濃度（4 週時から 12 週時）：中等度 RI 合併 P3 試験

CS-3150 濃度

時期	CS-3150 投与量	eGFRcreat (mL/min/1.73 m^2)		
		45 未満 (N = 12)	45 以上 (N = 46)	60 未満（全体） (N = 58)
4 週時	1.25 mg	10.6 (3.56)	9.98 (3.71)	10.1 (3.66)
8 週時	1.25 mg	14.3 (3.04) [a]	9.54 (4.90) [b]	10.5 (4.86) [c]
8 週時	2.5 mg	19.9 (5.93) [d]	20.5 (6.97) [e]	20.4 (6.72) [f]
12 週時	1.25 mg	15.1 (NC) [g]	11.9 (5.44) [h]	12.7 (4.72) [i]
12 週時	2.5 mg	19.4 (8.17) [j]	17.8 (7.69) [k]	18.3 (7.69) [l]
12 週時	5 mg	37.4 (1.63) [m]	36.9 (11.3) [n]	36.9 (10.8) [o]

A214-4026 濃度

時期	CS-3150 投与量	eGFRcreat (mL/min/1.73 m^2)		
		45 未満 (N = 12)	45 以上 (N = 46)	60 未満（全体） (N = 58)
4 週時	1.25 mg	8.12 (2.98)	5.21 (2.61)	5.81 (2.92)
8 週時	1.25 mg	8.32 (3.23) [a]	6.32 (4.12) [b]	6.72 (3.88) [c]
8 週時	2.5 mg	17.7 (6.76) [d]	10.2 (4.11) [e]	11.6 (5.55) [f]
12 週時	1.25 mg	6.20 (NC) [g]	7.40 (4.10) [h]	7.10 (3.40) [i]
12 週時	2.5 mg	17.4 (7.88) [j]	10.3 (3.97) [k]	12.2 (6.06) [l]
12 週時	5 mg	30.1 (10.7) [m]	19.7 (9.19) [n]	20.5 (9.52) [o]

Mean（SD）　NC = not calculated
a, n = 2; b, n = 8; c, n = 10; d, n = 9; e, n = 37; f, n = 46; g, n = 1; h, n = 3; i, n = 4; j, n = 7; k, n = 19; l, n = 26; m, n = 2; n, n = 23; o, n = 25
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.2.3-1, 2, 3, 4

PRA 及び PAC のいずれも、ベースライン値に比べ 12 週後で上昇した。薬力学解析対象集団（n = 56）の 12 週時のベースラインからの PRA 及び PAC 変化量の算術平均値（標準偏差）は、2.14（5.364）ng/mL/h 及び 23.3（41.74）pg/mL であった（表 2.7.2.5-10）。

2.5.4　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試験: DN 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-6）

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 名を対象に、ARB 又は ACE 阻害薬との併用下で CS-3150 を 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。CS-3150 の初回投与量を 1.25 mg として被験者の反応に基づき用量調節し、2.5 mg 又は 5 mg まで非盲検にて漸増投与した。1.25 mg から 2.5 mg への増量判定は、投与開始後 4、6、8 週時のいずれかに行い、2.5 mg から 5 mg への増量判定は、投与開始後 4 週時に 2.5 mg に増量した被験者のみを対象に 8 週時に行った。

血漿中 CS-3150 及び代謝物 A214-4026（M11）のトラフ濃度を表 2.7.2.2.5-5 に示す。血漿

中 CS-3150 濃度は概ね投与量に比例して上昇した。1.25 mg 投与時の血漿中 CS-3150 濃度は 4 週以降ほぼ一定であり、2.5 mg 投与時の濃度は 8 週時と 12 週時で同程度であり、同じ投与量では採血時期によらず同程度であった。また、代謝物 A214-4026（M11）濃度も同様に投与量に比例して上昇した。

表 2.7.2.2.5-5　血漿中 CS-3150 及び A214-4026 トラフ濃度: DN 合併 P3 試験

時期	CS-3150 投与量	N	血漿中トラフ濃度	
			CS-3150	A214-4026
4 週時	1.25 mg	48	9.08（3.74）	4.83（2.17）
8 週時	1.25 mg	8	9.89（3.70）	5.21（2.43）
8 週時	2.5 mg	39	17.9（6.51）	9.75（4.65）
12 週時	1.25 mg	6	10.1（3.86）	5.70（2.91）
12 週時	2.5 mg	22	15.3（6.23）	8.47（4.33）
12 週時	5 mg	18	33.9（14.5）	21.8（9.29）

Mean（SD）
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.2.3-1, 2

PRA 及び PAC のいずれも、ベースライン値に比べ 12 週後で上昇した。薬力学解析対象集団（n = 36）の PRA 及び PAC の変化量の算術平均値（標準偏差）は、0.33（9.674）ng/mL/h 及び 36.4（44.04）pg/mL であった（表 2.7.2.5-10）。

2.5.5　原発性アルドステロン症患者を対象とした試験: PA 対象 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-7）

原発性アルドステロン症患者 44 名を対象に、非盲検下で、被験者の反応に基づく任意漸増法によって CS-3150 を 1 日 1 回 12 週間、朝食後経口投与した。CS-3150 の投与量は 2.5 mg／日から開始し、被験者の反応に基づき 2 週、又は 4 週時に 5 mg／日に増量した。

PRA 及び PAC のいずれも、ベースライン値に比べ 12 週後で上昇した。薬力学解析対象集団（n = 42）の 12 週時のベースラインからの PRA 及び PAC 変化量の算術平均値（標準偏差）は、0.60（0.948）ng/mL/h 及び 83.9（119.57）pg/mL であった。ARR はベースライン値に比べ低下した。TTKG は低下傾向を示したが、尿中 Na^+/K^+比には投与後の明らかな変化は認められなかった（表 2.7.2.5-11）。

2.6　心電図 QT/QTc 間隔への影響を評価した試験: TQT 試験（添付資料番号: 5.3.4.1-1）

海外健康成人 55 名（男性 26 名、女性 29 名）を対象に、CS-3150 10 mg あるいは 40 mg を空腹時単回経口投与し、臨床で想定される曝露量及びそれを超える曝露量が心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響を、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を対照に二重盲検、4 群 4 期のクロスオーバー試験で評価した。

CS-3150のCmax及びAUCinf（算術平均値）は10 mg投与時で108 ng/mL及び2500 ng·h/mL、40 mg 投与時で 382 ng/mL 及び 9630 ng·h/mL であった。

QTcF（Fridericia 式により補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量の推移の比較を表 2.7.2.2.6-1 に示す。QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ群との最小二乗平均値の差（ΔΔQTcF）は、CS-3150 10 mg 及び 40 mg 投与後のいずれも、片側 95%CI の上限がすべての測定時点で 10 ms 未満であった。また、血漿中 CS-3150 濃度と ΔΔQTcF の関係を線形混合モデル解析により検討したところ、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 延長作用がないことが示された。

表 2.7.2.2.6-1　QTcF のベースラインからの変化量の推移
（最小二乗平均値のプラセボ群との差）: TQT 試験

パラメータ	投与後時間（時間）	CS-3150 (10 mg)		CS-3150 (40 mg)		Moxifloxacin (400 mg)	
		LSM (ms)	90 % CI	LSM (ms)	90 % CI	LSM (ms)	90 % CI
ΔΔQTcF	0.5	−0.7	−2.5, 1.0	−0.1	−1.9, 1.6	7.1	5.3, 8.8
	1	0.0	−1.5, 1.6	0.8	−0.8, 2.3	12.2	10.7, 13.8
	2	−0.7	−2.3, 0.9	−1.0	−2.5, 0.6	12.1	10.5, 13.7
	2.5	−1.6	−3.2, 0.1	−2.7	−4.4, −1.1	10.9	9.2, 12.5
	3	−0.3	−1.9, 1.4	−1.4	−3.1, 0.2	12.5	10.8, 14.1
	3.5	−1.1	−2.7, 0.6	−2.1	−3.8, −0.5	11.1	9.4, 12.8
	4	−0.7	−2.5, 1.0	−1.7	−3.5, 0.0	12.5	10.8, 14.3
	5	0.0	−1.9, 1.9	−1.4	−3.3, 0.4	12.3	10.4, 14.2
	6	−1.4	−3.3, 0.5	−1.8	−3.7, 0.1	11.9	9.9, 13.8
	12	−2.4	−5.0, 0.2	−3.4	−6.0, −0.8	8.3	5.7, 10.9
	24	−3.3	−5.5, −1.2	−3.2	−5.3, −1.0	4.2	2.1, 6.4

ΔΔQTcF: placebo-corrected change-from-baseline in corrected QT interval using Fridericia's formula; CI: confidence interval; LSM: least squares mean
Source: M5.3.4.1-1（CS-3150-A-U106） Table 9.3

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 健康成人における薬物動態

3.1.1.1 血中濃度

日本人健康成人男性に 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 AUCinf を、CS-3150 5 mg を静脈内に単回投与したときと比較して算出した生物学的利用率は 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）。日本人健康成人男性に CS-3150 5～200 mg を単回経口投与したとき、血漿中 CS-3150 濃度の Tmax は投与 2.50～3.50 時間後であり、$T_{1/2}$ は 18.7～22.9 時間であった。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、高用量範囲では頭打ち傾向が認められた（第 I 相単回投与試験）。日本人健康成人男性に CS-3150 10～100 mg を 1 日 1 回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、Robs は 1.364～1.981 であった。CS-3150 の血漿中トラフ濃度は、投与 4 日目には定常状態に到達した（第 I 相反復投与試験）。

3.1.1.2 吸収

日本人健康成人男性に CS-3150 5 mg を空腹時単回経口投与したときの生物学的利用率は、89.0%であり（生物学的利用率及び食事の影響試験）（2.7.1.2.3.1）、CS-3150 の良好な経口吸収性が確認された。In vitro で単層培養した Caco-2 細胞を用いた検討により、CS-3150 は消化管の排泄トランスポーターである P-gp の基質となることが示されている（2.7.2.2.1.7）。しかし、生物学的利用率が 89.0%であること、CYP3A と P-gp 阻害作用を併せ持つイトラコナゾールと CS-3150 を併用投与したとき、血漿中 CS-3150 の Cmax の上昇は 1.1 倍とわずかであり、P-gp を阻害した場合でも吸収の増加は限定的であることから、CS-3150 の吸収過程で P-gp の寄与はほとんどないと推定される（生物学的利用率及び食事の影響試験、イトラコナゾール DDI 試験）。

3.1.1.3 分布

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 30～3000 ng/mL の濃度範囲で 98.2%～99.0%と高値を示し、また濃度依存性は認められなかった（2.7.2.2.1.1）。CS-3150 の in vitro のヒト血球移行率は 30～3000 ng/mL の濃度範囲で 28.6%～30.4%であった（2.7.2.2.1.2）。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。

3.1.1.4　代謝、排泄

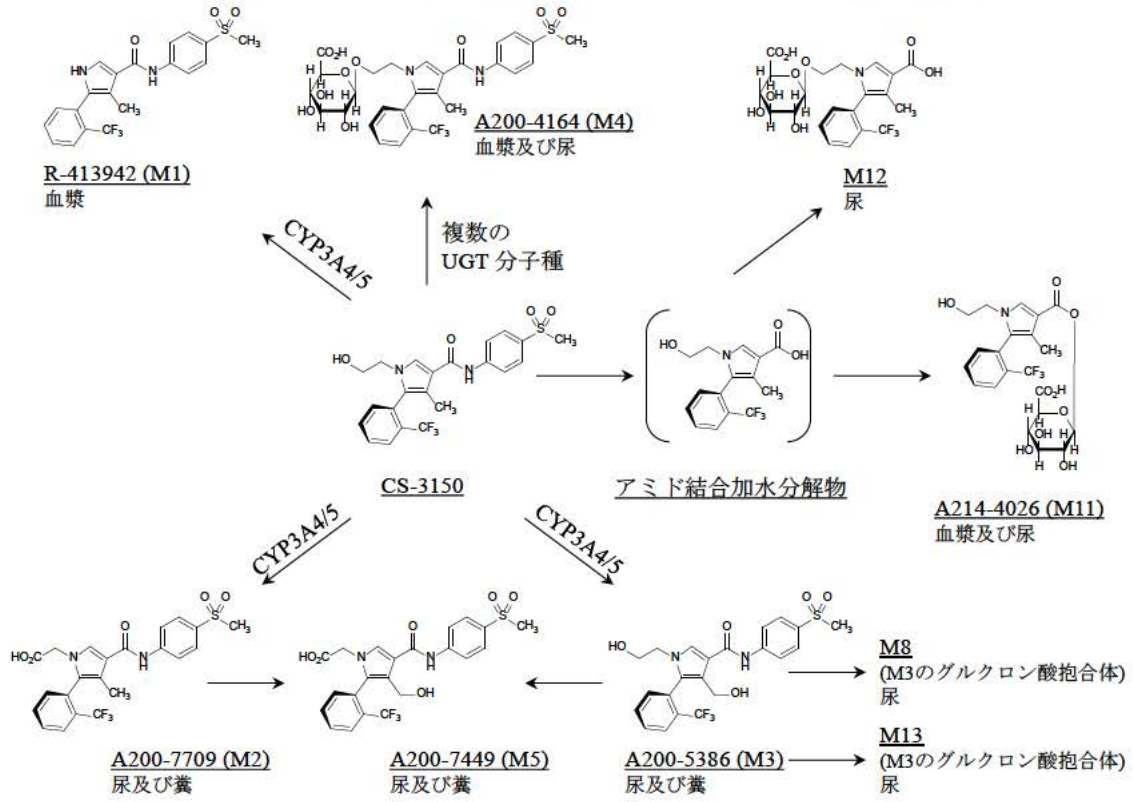
日本人健康成人男性に CS-3150 5 mg を静脈内に単回投与したときの全身クリアランスは 3.7 L/h であった（生物学的利用率及び食事の影響試験）。

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、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。経口投与された CS-3150 の大部分が糞中及び尿中に代謝物として排泄され、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では、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%）。生物学的利用率が 89%であることを考え合わせると、糞中の CS-3150 は、吸収された CS-3150 の一部が未変化体のまま胆汁を介して糞中に排泄されたか、あるいはグルクロン酸抱合代謝物として胆汁を介して糞中に排泄された後、消化管で脱抱合されたものと考えられる。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（10.5%）を示し、次いで *O*-グルクロン酸抱合体 A200-4164（M4）が高い組成比（7.2%）を示した。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あるいはヒト CYP 分子種を発現するバキュロウイルス感染昆虫細胞ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験から、CS-3150 の酸化代謝物である R-413942（M1）、A200-7709（M2）、及び A200-5386（M3）の生成に関与する主な CYP 分子種は、CYP3A4 及び CYP3A5 であることが示された（2.7.2.2.1.4）。また、ヒト UGT 分子種を発現するバキュロウイルス感染昆虫細胞ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験から、A200-4164（M4）の生成には UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7、及び UGT2B15 が関与することが示された（2.7.2.2.1.5）。

図 2.7.2.3.1-1 にマスバランス試験及び in vitro 代謝試験から推定された CS-3150 のヒトにおける代謝経路を示す。

図 2.7.2.3.1-1　推定された CS-3150 のヒトにおける代謝経路



3.1.1.5　代謝物の薬物動態

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、CS-3150 の AUCinf の総放射能に対する比は 40.8%であった。血漿中代謝物である A200-4164（M4）及び A214-4026（M11）の AUCinf の総放射能に対する比はそれぞれ 21.4%及び 7.97%であった。CS-3150、A200-4164、及び A214-4026 の $T_{1/2}$ は、総放射能の $T_{1/2}$ と同程度であった。R-413942（M1）の生成及び消失は遅く、Tmax は投与 48.03 時間後であり、$T_{1/2}$ 及び AUCinf は評価できなかった。R-413942 の投与後 288 時間までの AUClast に基づく総放射能に対する比は 1.75%であった。

用量探索 P2 試験で、本態性高血圧症患者に CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間投与したとき、R-413942 の血漿中トラフ濃度は、治験薬投与 6 週目で概ね定常状態に到達した。投与 6 週目の R-413942 と CS-3150 の血漿中濃度のトラフ値の比（代謝物／CS-3150 比の平均値［標準偏差］）は、2.5 mg 投与群では 0.0841［0.0189］、5 mg 投与群では 0.0717［0.0317］であった。

3.1.2　患者における薬物動態

用量探索 P2 試験で本態性高血圧症患者に CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与したとき、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、投与量に比例して上昇した。比較 P3 試験で本態性高血圧症患者に CS-3150 2.5 mg あるいは 5 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したとき、投与 4 週及び 12 週時の血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値は、同じ投与量では採血時期によらず同程度で、概ね投与量に比例して上昇した。上記試験の結果を健康成人の第 I 相単回投与試験の結果と比較すると、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。

3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因

3.2.1　体重

PPK 解析において、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 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%減少であり、体重が AUC に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えられる（2.7.2.3.5.1）。

3.2.2　年齢

PPK 解析において、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 は、80 歳の高齢者で 58 歳に比べ約 7%増加する程度と年齢が AUC に及ぼす影響はわずかであった（2.7.2.3.5.1）。

3.2.3　性別

PPK 解析において、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（2.7.2.3.5.1）。

3.2.4　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）。

3.2.5　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 解析において、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 は、eGFRcreat が解析対象の中央値である 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 eGFRcreat が AUC に及ぼす影響はわずかであった（2.7.2.3.5.1）。

以上より、中等度までの腎機能障害では、腎機能は 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。

A214-4026（M11: アミド結合加水分解物のアシルグルクロン酸抱合体）は、マスバランス試験で尿中への排泄が示されている CS-3150 の代謝物である。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、あるいは 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、A214-4026 と CS-3150 の血漿中濃度のトラフ値の比（代謝物／CS-3150 比の平均値［標準偏差］）はそれぞれ 0.577［0.252］及び 0.555［0.250］で、健康成人に ^{14}C-CS-3150 20 mg を単回経口投与したマスバランス試験の投与 24 時間後の血漿中の代謝物／CS-3150 濃度比 0.218 と比較して高かった。腎機能低下が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響がわずかであるのに対し、腎機能低下患者では A214-4026 の消失クリアランスが低下し、血漿中の代謝物/CS-3150 濃度比が上昇したと推定される。

3.2.6　肝機能

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）に CS-3150 2.5 mg を単回経口投与し、被験者背景（人種、年齢、及び BMI）が肝機能障害群と同様の正常肝機能群と薬物動態を比較した。CS-3150 の AUCinf は正常肝機能群に比べ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。また、全群の被験者ごとの肝機能パラメータ（アルブミン、AST、ALT、ALP、T-BIL、及び Child-Pugh スコア［肝機能障害群のみ］）のベースライン値と、CS-3150 の CL/F との間に、明らかな関連性は認められなかった。

PPK 解析において、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、AST が解析対象の中央値である 23 IU/L の患者に比べ、60 IU/L で約 5%増加とわずかであった（2.7.2.3.5.1）。

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における試験は行っていない。

3.3　薬物相互作用

3.3.1　CYP3A 基質との薬物相互作用

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）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 DDI 試験で、健康成人男性にミダゾラム 2 mg を CS-3150 5 mg（1 日 1 回）と併用投与したとき、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。また、アムロジピン DDI 試験で、健康成人男性にアムロジピン 2.5 mg を CS-3150 5 mg（1 日 1 回）と併用投与したとき、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。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。

3.3.2　ジゴキシンとの薬物相互作用

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。ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験で、健康成人男性にジゴキシン 0.25 mg（1 日 1 回）を CS-3150 5 mg（1 日 1 回）と併用投与したとき、定常状態の血漿中ジゴキシンの Cmax は単独投与と比較して 13%上昇したが、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。なお、Caco-2 単層膜を用いた in vitro 試験において、CS-3150 は弱い P-gp 阻害作用を示したが（2.7.2.2.1.7）、臨床用量での曝露量を考慮すると P-gp 基質との薬物相互作用の懸念はないと推定されている。

3.3.3　CYP3A 阻害薬との薬物相互作用

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。イトラコナゾール DDI 試験で、健康成人男性に CS-3150 2.5 mg を CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬であるイトラコナゾール 200 mg（投与 1 日目は 1 日 2 回、以降 1 日 1 回）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。イトラコナゾール併用による Cmax の増加がわずかであったことから、吸収過程での P-gp の寄与、並びに消化管及び肝臓の CYP3A による初回通過代謝効果は限定的であると推定される。これは、経口投与後の高い生物学的利用率（89.0%）にも支持されている。

CS-3150 と併用の可能性が高いアムロジピンとの DDI 試験（アムロジピン DDI 試験）では、健康成人男性に CS-3150 2.5 mg を弱い CYP3A 阻害薬であるアムロジピン 10 mg（1 日 1 回）

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。

3.3.4　CYP3A 誘導薬との薬物相互作用

ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験で、健康成人男性に CS-3150 5 mg を CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシン 600 mg（1 日 1 回）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。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恐れがある。

3.4　薬力学

3.4.1　QTc 間隔に及ぼす影響

TQT 試験において、健康成人に CS-3150 を 10 mg 又は 40 mg、陽性対照としてモキシフロキサシンを 400 mg、及びプラセボを単回経口投与したとき、CS-3150 の投与で 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 間隔の関係では、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 延長作用がないことが示された。PPK 解析で CS-3150 5 mg を連続投与したときの定常状態の Cmax の推定値（82.4 ng/mL）と比較して、TQT 試験で CS-3150 を 10 mg 単回投与時の Cmax（108 ng/mL）は同程度であり、また 40 mg 単回投与時の Cmax（382 ng/mL）は 4.6 倍と十分に高かった。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 QTc 間隔を延長する懸念はないと考えられる。

3.4.2　患者における薬力学

本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 の至適用量の検討試験（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 PAC 及び PRA を検討した。CS-3150 は 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg／日の固定用量で 12 週間投与し、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。

3.5　母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析（添付資料番号 5.3.3.5-1）

3.5.1　母集団薬物動態解析

CS-3150 の血漿中濃度を用いて PPK 解析を実施した。本解析の目的は、1）CS-3150 の PPK パラメータを評価すること、2）腎機能、体重をはじめとする種々の背景因子が CS-3150 の薬物動態に与える影響を評価し、用量調整及び注意喚起の必要性を検討すること、及び 3）曝露－応答解析に必要となる曝露量の個別 Post hoc 推定値を得ることであった。

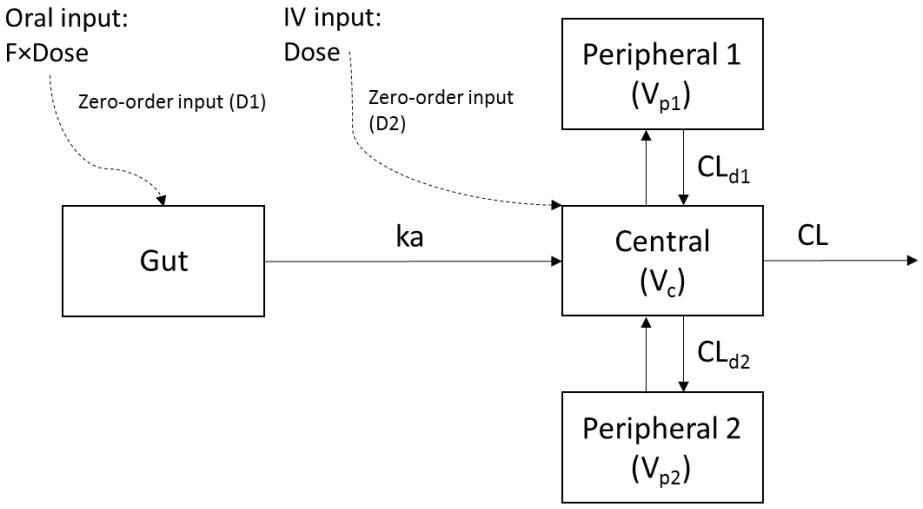
3.5.1.1　解析対象データ

PPK 解析の対象試験は、高血圧症患者を対象とした 6 試験（用量探索 P2 試験、用量設定試験、中等度 RI 合併 P2 試験、比較 P3 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験）を含む 15 試験（高血圧症患者を対象とした 6 試験の他、第 I 相単回投与試験、第 I 相反復投与試験、イトラコナゾール DDI 試験、肝機能低下者 PK 試験、アムロジピン DDI 試験、ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験、生物学的利用率及び食事の影響試験、DN 対象用量探索 P2 試験、DN 対象用量設定試験）とした。解析データセットは、被験者 1623 名（うち高血圧患者 1097 名）から得た血漿中 CS-3150 濃度 8263 点を用いた。高血圧患者の平均年齢（範囲）は約 57.1（20～87）歳、平均体重（範囲）は約 70.1（36.9～135.8）kg、全被験者の平均年齢（範囲）は約 56.0（20～87）歳、平均体重（範囲）は約 69.2（34.5～135.8）kg であった。

3.5.1.2　母集団薬物動態モデルの構築

PPK 解析では 0 次過程と 1 次過程が連続した吸収、及び 1 次消失を伴う 3-コンパートメントモデルを構造モデルとして選択した（図 2.7.2.3.5-1）。

図 2.7.2.3.5-1　CS-3150 の母集団薬物動態の構造モデル



Source: M5.3.3.5-1 Figure 18 を改変

薬物動態パラメータの個体間変動誤差モデルは指数誤差モデル、残差誤差モデルは指数誤差モデルとした。非線形混合効果（nonlinear mixed effect model: NONMEM）による母集団パラメータ推定には、First Order Conditional Estimation（FOCE）アルゴリズムを用いた。

ベースモデルを構築したのち、Full Covariate Modeling（FCM）アプローチにより共変量を選択した。共変量選択では、統計的有意性、臨床的意義、共変量候補同士の相関の有無を考慮した。なお、個別の薬物相互作用試験の結果から CS-3150 の薬物動態に影響を与えることが明確であったイトラコナゾールの併用、リファンピシンの併用に関しては、あらかじめこれらをクリアランス（CL）及び生物学的利用率（F）の共変量として組み込んだモデルをベースモデルとした。同様に、第 I 相試験の高用量において吸収の頭打ち傾向が認められたため、50 mg 以上の投与量での F の低下をあらかじめベースモデルに組み込んだ。共変量探索を実施する前に、これら影響を組み込んだベースモデルは CS-3150 の血漿中濃度推移を適切に記述していることを確認した。検討した共変量候補を以下に示す。

CL に対する共変量候補:

病態（高血圧症患者集団か否か、糖尿病性腎症患者集団か否か、腎機能低下患者集団か否か）、性別、年齢、体重、喫煙習慣、ALP、ALT、AST、T-BIL、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）、推定糸球体濾過量（eGFRcreat）、CYP3A の強い阻害薬の併用、CYP3A の強い誘導薬の併用

中心コンパートメントの分布容積（Vc）に対する共変量候補:

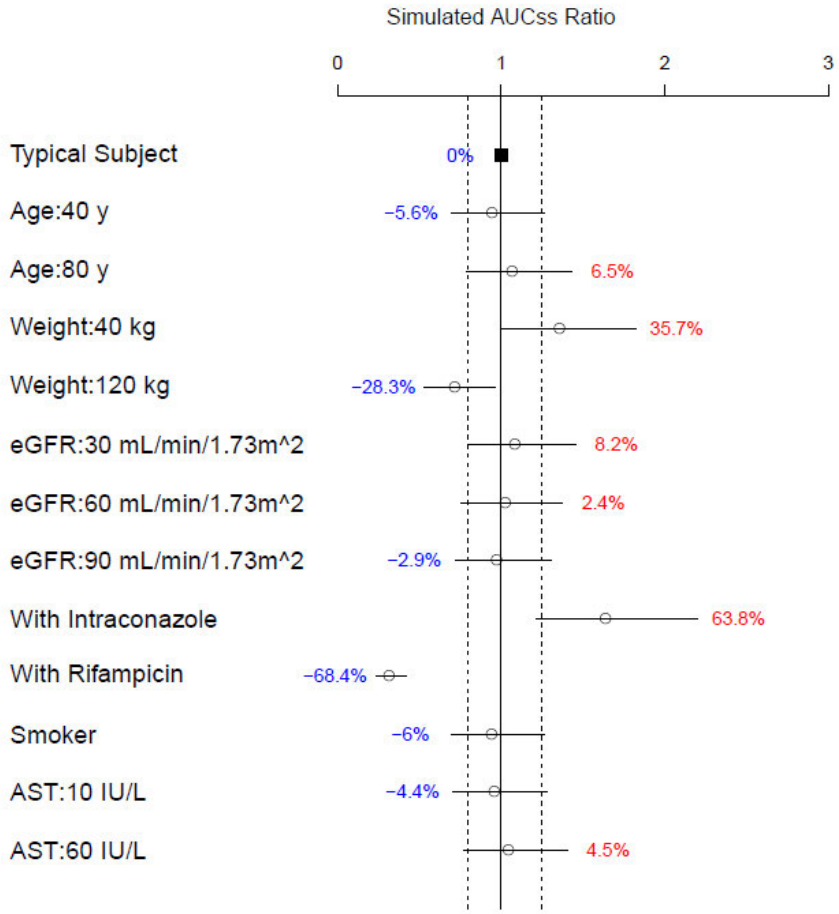
病態（高血圧症患者集団か否か、糖尿病性腎症患者集団か否か）、性別、年齢、体重

共変量探索の結果、最終的に CL の共変量として体重、年齢、eGFRcreat、喫煙習慣、AST の影響が選択された。Vc の共変量として体重、年齢の影響が選択された。病態、性別、ALP、

ALT、T-BIL、γ-GTP、CYP3A の強い阻害薬の併用、CYP3A の強い誘導薬の併用は最終的な CL の共変量として選択されなかった。病態、性別は最終的な Vc の共変量として選択されなかった。選択された共変量に加え、ベースモデルに組み込まれている F に対する共変量として高用量（50 mg 以上の投与量）、F 及び CL に対する共変量としてイトラコナゾール又はリファンピシンの併用を含むモデルを最終モデルとした。

選択された共変量が CS-3150 の定常状態における AUC に及ぼす影響の大きさを図 2.7.2.3.5-2 に示す。大きな影響を及ぼす共変量は、イトラコナゾールの併用とリファンピシンの併用であった。これらの影響の大きさは個別の DDI 試験（イトラコナゾール DDI 試験、ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験）の結果と概ね一致していた。内因性要因で最も影響が大きい共変量は体重であったが、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%減少であり、曝露量の変動に基づく用量調整の必要性はないと考えられる。年齢、eGFRcreat、喫煙習慣、AST の影響は限定的であった。

図 2.7.2.3.5-2　CS-3150 の定常状態における AUC に対する共変量の影響



典型的な患者の被験者背景：年齢 58 歳、体重 68 kg、eGFRcreat 75 mL/min/1.73 m^2、AST 23 IU/L、喫煙習慣なし、イトラコナゾール併用なし、リファンピシン併用なし
点線は 0.8 と 1.25、バーは 90%予測区間を示す。
Source: M5.3.3.5-1 Figure 31

最終モデルから得られたPPKパラメータを表 2.7.2.3.5-1に示す。Fは0.853と推定された。これは生物学的利用率及び食事の影響試験の結果と概ね一致していた。CL及びVcの個体間変動は小さく、変動係数としてそれぞれ約18%及び約17%であった。一方、吸収速度定数（ka）及び0次の吸収時間（D1）の個体間変動は大きく、変動係数としてそれぞれ約45%及び約78%であった。以上より、CS-3150の曝露量は吸収過程を除き患者間差が小さいと考えられる。

表 2.7.2.3.5-1　最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値

Parameter	Estimate（SE）	BSV（SE）
D1（h）	0.888（0.0985）	0.607（0.150）
ka（/h）	0.628（0.0507）	0.203（0.053）
D2（h）	1（fixed）	
V_c（L）	43.4（2.86）	0.0284（0.00926）
Age effect [a]	0.00427（0.00146）	
Weight effect [b]	1.37（0.180）	
CL（L/h）	3.28（0.137）	0.0333（0.00125）
Itraconazole effect [c]	0.740（0.0245）	
Rifampicin effect [c]	3.03（0.0392）	
Age effect [a]	-0.00303（0.000540）	
Weight effect [b]	0.581（0.0415）	
Smoking [c]	1.06（0.0139）	
AST effect [d]	-0.0494（0.0180）	
eGFRcreat effect [e]	0.00176（0.000503）	
CL_{d1}（L/h）	8.76（0.590）	
V_{p1}（L）	48.1（2.43）	
CL_{d2}（L/h）	0.0253（0.00431）	
V_{p2}（L）	3.28（0.339）	
F	0.853（0.0351）	
Dose ≥ 50 mg [c]	0.803（0.0226）	
Itraconazole effect [c]	1.22（0.0138）	
Rifampicin effect [c]	0.961（0.0301）	
Proportional Residual Error（%）	37.6（0.000841）	

SE = standard error　BSV = between-subject variance　D1 = duration of infusion for oral input
ka = absorption rate constant　V_c = volume of distribution to central compartment　CL = total body clearance
D2 = duration of infusion for intravenous input
CL_{d1} = inter-compartmental clearance to peripheral compartment 1
CL_{d2} = inter-compartmental clearance to peripheral compartment 2
V_{p1} = volume of distribution to peripheral compartment 1
V_{p2} = volume of distribution to peripheral compartment 2
F = absolute bioavailability
a: Exponential function: $\exp(\beta \times (\text{Age} - 58))$
b: Power function: $(\text{Weight}/68)^{\beta}$
c: Fractional change (i.e., relative effect)
d: Power function: $(\text{AST}/23)^{\beta}$
e: Linear function: $(1 + \beta \times (\text{eGFRcreat} - 75))$, where eGFRcreat ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 was set to 90 mL/min/1.73 m^2
Source: M5.3.3.5-1 Table 6 を改変

3.5.2　有効性に関する曝露－応答解析

座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の治療期 12 週時点におけるベースラインからの変化量を有効性の指標とし、曝露－応答解析を実施した。本解析の目的は、1）CS-3150 の曝露量と有効性の関係を評価すること、及び 2）CS-3150 の曝露量と有効性の関係に影響を与える背景因子を評価することであった。

3.5.2.1　解析対象データ

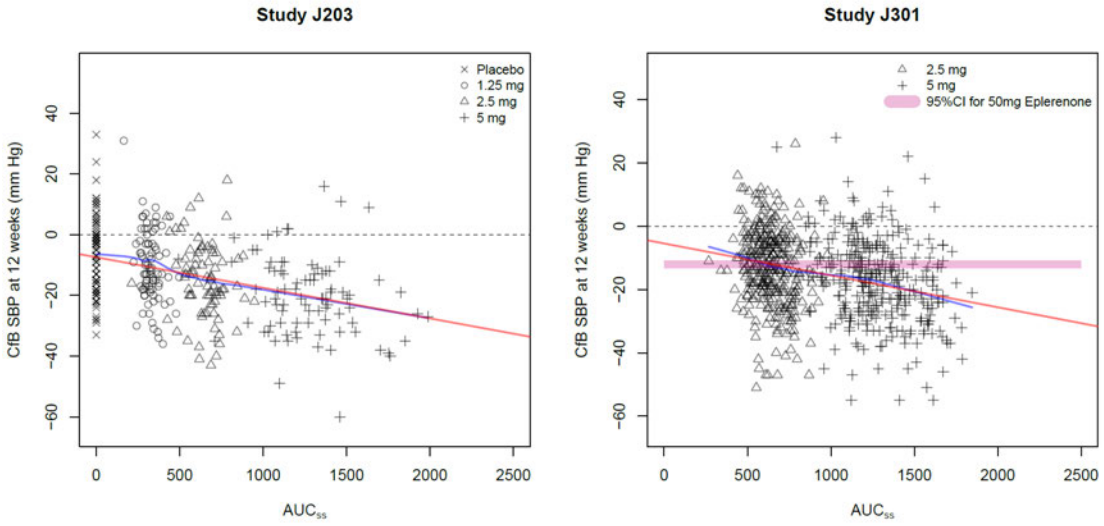
有効性に関する曝露－応答解析の対象試験は、用量設定試験と比較 P3 試験とした。解析データセットは、被験者 991 名（用量設定試験 332 名、比較 P3 試験 659 名）から得た 12 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧を用いた。なお、比較 P3 試験のエプレレノン群は解析対象から除外した。解析対象被験者の平均年齢（範囲）は 56.0（20～87）歳、ベースラインにおける平均座位血圧（範囲）は収縮期血圧が 156（139～179）mmHg、拡張期血圧が 98（89～109）mmHg であった。

3.5.2.2　有効性に関する曝露－応答解析モデルの構築

有効性に関する曝露－応答解析は段階的アプローチにより実施し、PPK 解析から得られた個別 Post hoc 推定値に基づく定常状態における AUC を曝露量の指標（プラセボ群の AUC は 0 と仮定）、座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の治療期 12 週時点におけるベースラインからの変化量を有効性の指標とした。収縮期血圧と拡張期血圧は互いに独立のものとして個別に解析を実施した。収縮期血圧・拡張期血圧ともに線形モデルを用いて解析した。

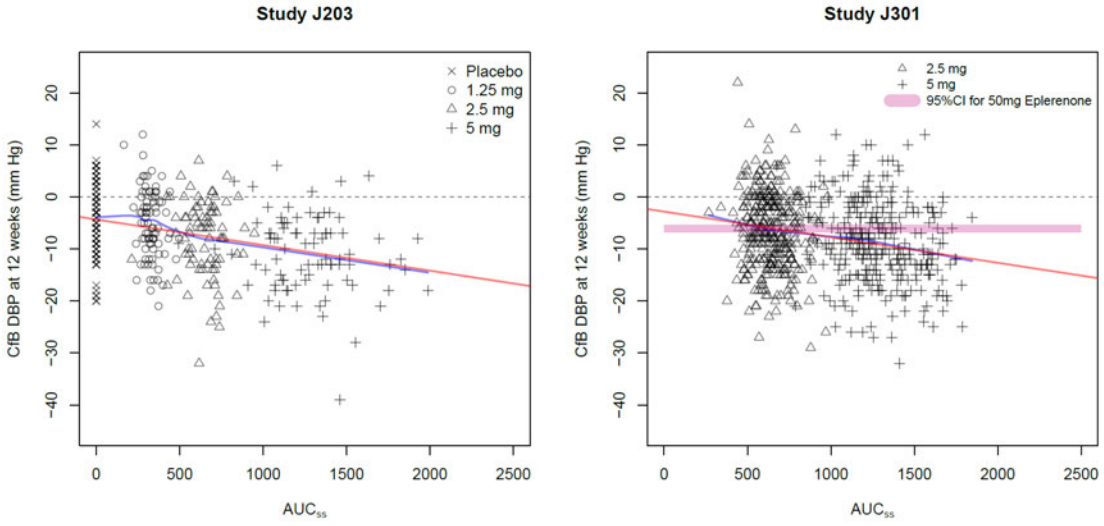
CS-3150 の定常状態における AUC と座位血圧のベースラインからの変化量の関係を以下（図 2.7.2.3.5-3、図 2.7.2.3.5-4）に示す。収縮期血圧・拡張期血圧ともに解析データセットに含まれた AUC の範囲を通じて一貫して直線的な関係にあり、曝露量の増大に伴う降圧作用の増分が認められた。

図 2.7.2.3.5-3　CS-3150 の定常状態における AUC と収縮期血圧のベースラインからの変化量の関係（左、用量設定試験；右、比較 P3 試験）



青線は実測データの中央値、赤線は線形回帰直線を示す。
Source: M5.3.3.5-1 Figure 33

図 2.7.2.3.5-4　CS-3150 の定常状態における AUC と拡張期血圧のベースラインからの変化量の関係（左、用量設定試験；右、比較 P3 試験）



青線は実測データの中央値、赤線は線形回帰直線を示す。
Source: M5.3.3.5-1 Figure 34

PPK 解析と同様に、FCM アプローチにより共変量を選択した。共変量選択では、統計的有意性、臨床的意義、共変量候補同士の相関の有無を考慮した。なお、用量設定試験と比較 P3 試験における降圧効果の差を考慮し、線形回帰における切片に試験間差を共変量としてあらかじめモデルに組み込んだモデルをベースモデルとした。検討した共変量候補を以下に示す。

有効性に関する曝露－応答解析における共変量候補：
性別、年齢、降圧剤の前治療の有無、糖尿病の罹患の有無、肥満、ヘモグロビン A1c（HbA1c）、eGFRcreat、ベースライン収縮期血圧、ベースライン拡張期血圧、PRA、PAC、尿中アルブミン・クレアチニン比

共変量探索の結果、収縮期血圧の曝露－応答関係における共変量として、性別、年齢、降圧剤の前治療の有無、ベースライン収縮期血圧、PRA が選択された。また、拡張期血圧の曝露－応答関係における共変量として、性別、年齢、降圧剤の前治療の有無、ベースライン拡張期血圧、PAC が選択された。最終モデルの回帰式は以下のとおりであった。

収縮期血圧：

$$\mathrm{CfB\ SBP} = 28.8 - 0.00867 \times \mathrm{aucSS} + 2.52 \times \mathrm{st301} - 1.76 \times \mathrm{sex} + 3.85 \times \mathrm{priorantihyp} - 0.145 \times \mathrm{age} - 0.20 \times \mathrm{baseSBP} + 1.03 \times \mathrm{basePRA} - 5.69 \times \mathrm{st301} \times \mathrm{sex}$$

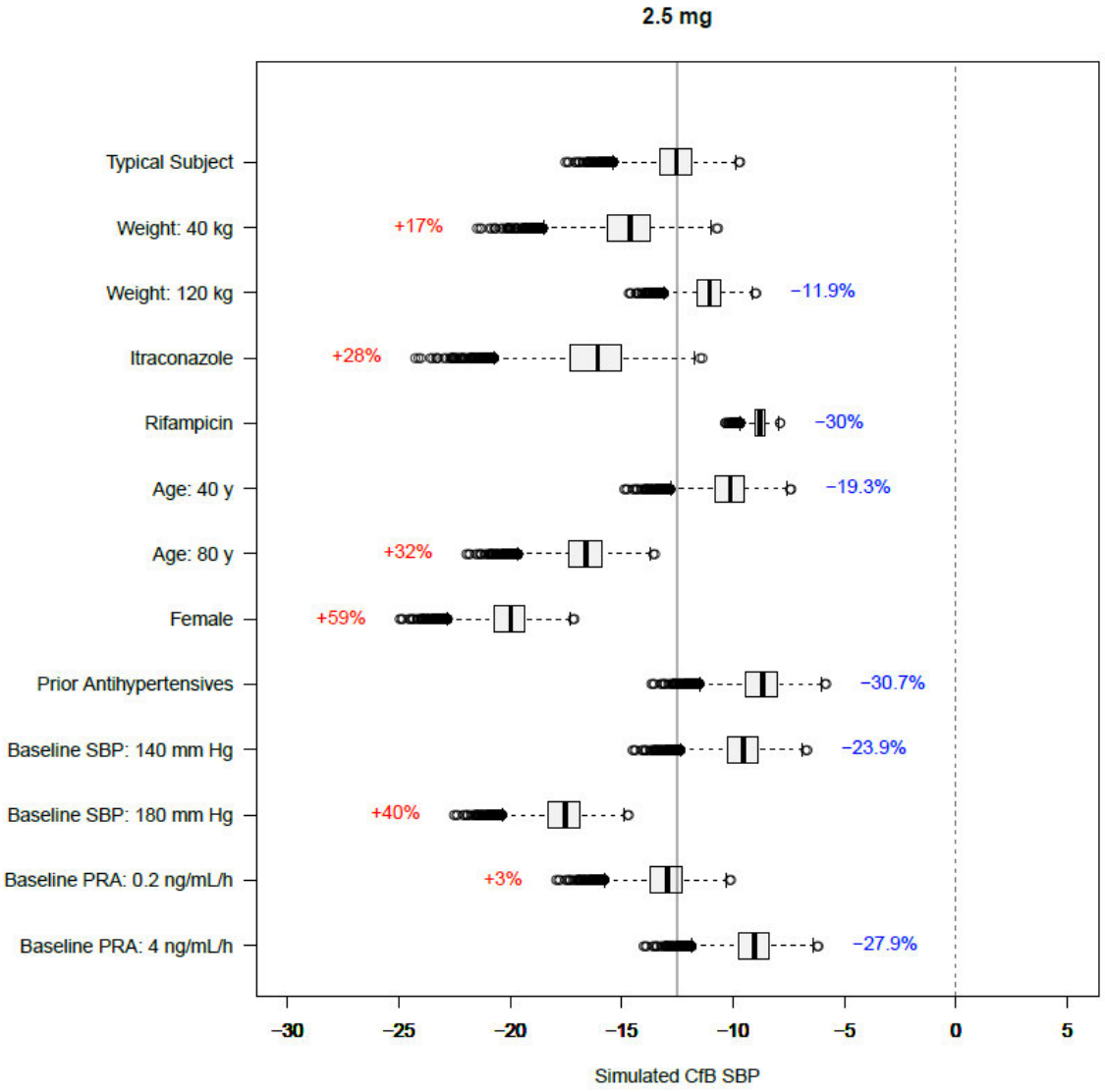
拡張期血圧：

$$\mathrm{CfB\ DBP} = -12.5 - 0.00449 \times \mathrm{aucSS} + 27.6 \times \mathrm{st301} - 0.713 \times \mathrm{sex} + 2.69 \times \mathrm{priorantihyp} + 0.106 \times \mathrm{baseDBP} - 0.0844 \times \mathrm{age} + 0.0109 \times \mathrm{basePAC} - 2.72 \times \mathrm{st301} \times \mathrm{sex} - 0.265 \times \mathrm{st301} \times \mathrm{baseDBP}$$

CfB SBP = 収縮期血圧のベースラインからの変化量　CfB DBP = 拡張期血圧のベースラインからの変化量
ausSS = 定常状態における AUC　st301 = 用量設定試験で 0、比較 P3 試験で 1　sex = 男性で 0、女性で 1
priorantihyp = 降圧剤の前治療がなければ 0、あれば 1　baseSBP = ベースライン収縮期血圧
baseDBP = ベースライン拡張期血圧　basePRA = PRA　basePAC = PAC

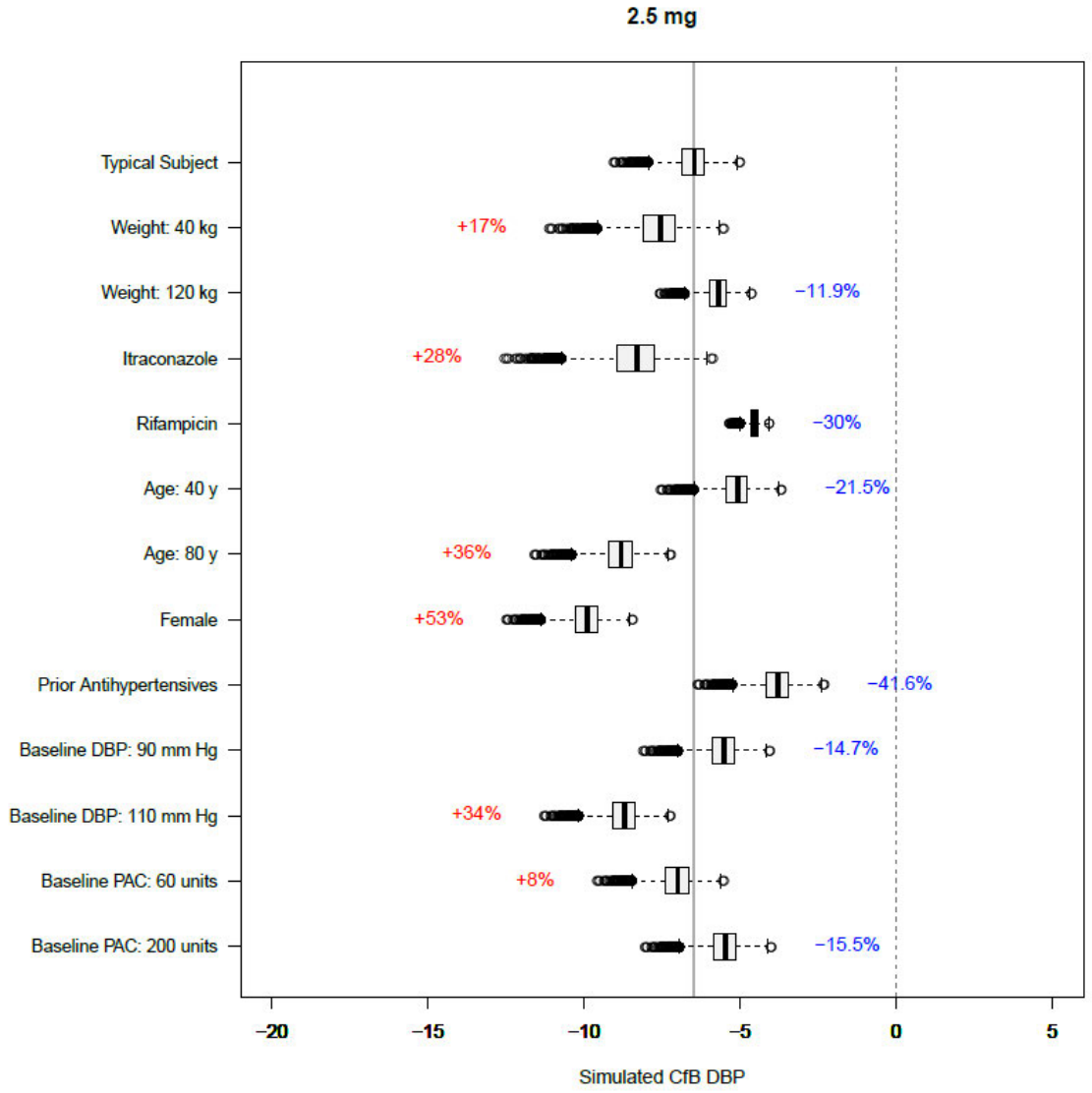
選択された共変量が座位血圧のベースラインからの変化量に与える影響の程度を図 2.7.2.3.5-5 及び図 2.7.2.3.5-6 に示す。収縮期血圧、拡張期血圧ともに、いずれの部分集団でも 2.5 mg 投与での降圧効果が確認された。影響が認められた共変量のうち、比較的影響が大きい要因は性別と年齢であった。女性患者に 2.5 mg を投与したときの座位血圧の降圧効果は、男性患者と比較して収縮期で約 59%、拡張期で約 53%強かった。年齢が及ぼす影響では、比較 P3 試験の中央値である 55 歳の患者と比べ 40 歳の患者の収縮期で約 20%弱く、80 歳の患者で約 32%強かった。拡張期では 55 歳に比べ 40 歳の患者で約 22%弱く、80 歳の患者で約 36%強かった。他の共変量の影響は、曝露量に及ぼす影響が比較的大きかった体重を含め、その程度は小さかった。

図 2.7.2.3.5-5　CS-3150 2.5 mg 投与時の座位血圧（収縮期血圧）に対する共変量の影響



典型的な患者の被験者背景：年齢 55 歳、体重 70 kg、eGFRcreat 77 mL/min/1.73 m^2、AST 24 IU/L、baseline SBP 155 mmHg、PRA 0.6 ng/mL/h、男性、喫煙習慣なし、イトラコナゾール併用なし、リファンピシン併用なし、比較 P3 試験の集団
Source: M5.3.3.5-1 Figure 41

図 2.7.2.3.5-6　CS-3150 2.5 mg 投与時の座位血圧（拡張期血圧）に対する共変量の影響



典型的な患者の被験者背景：年齢 55 歳、体重 70 kg、eGFRcreat 77 mL/min/1.73 m^2、AST 24 IU/L、baseline DBP 96 mmHg、PAC 108 pg/mL、男性、喫煙習慣なし、イトラコナゾール併用なし、リファンピシン併用なし、比較 P3 試験の集団
Source: M5.3.3.5-1 Figure 43

3.5.3　安全性に関する曝露－応答解析

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上の発現をイベントとし、イベントの初回発現までの時間を安全性の指標として、曝露－応答解析を実施した。本解析の目的は、1）高リスク集団（RA 系阻害薬が投与されている中等度腎機能障害又はアルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者）における CS-3150 の曝露量とイベント発現リスクの関係を評価すること、2）CS-3150 の曝露量とイベント発現リスクの関係に影響する背景因子を評価し、用量調整及び注意喚起の必要性を検討すること、3）高リスク集団において CS-3150 を 1.25 mg から 5 mg に漸増投与することで、5 mg の固定用量での投与に比べ、イベント発現リスクがどの程度軽減できるかを検討

することとした。

3.5.3.1　解析対象データ

安全性に関する曝露－応答解析の対象試験は、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 試験とした。

解析データセットには、被験者 462 名（DN 対象用量設定試験 353 名、中等度 RI 合併 P3 試験 58 名、DN 合併 P3 試験 51 名）が含まれ、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上のイベントを経験した被験者は 45 名（DN 対象用量設定試験 36 名、中等度 RI 合併 P3 試験 7 名、DN 合併 P3 試験 2 名）であった。

3.5.3.2　安全性に関する曝露－応答解析モデルの構築

安全性に関する曝露－応答解析は段階的アプローチにより実施し、PPK 解析から得られた個別 Post hoc 推定値に基づくイベントの初回発現又は投与終了までの平均血漿中濃度（CavSS*）を曝露量の指標とした。イベントの初回発現までにかかる時間を安全性の指標とし、曝露量との関係を検討した。

DN 対象用量設定試験におけるイベントの初回発現又は投与終了までの平均血漿中濃度とイベント発現の関係を検討した結果、曝露量の増大に伴うイベント発現リスクの増大が認められた（M5.3.3.5-1 Figure 46）。

一方、漸増投与で実施した 2 試験（中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験）では、曝露増加に伴うイベントの発現リスクの低下が認められた（M5.3.3.5-1 Figure 46）。この結果は、これらの 2 試験で用いた血清カリウム値に基づく漸増投与によって、血清カリウム値が高い患者は適切に低用量に留められ、血清カリウム値に問題がない患者は増量されたことを示していると考えられる。すなわち、血清カリウム値の上昇が大きく、イベントの発現リスクが高い患者は、開始用量相当の低い曝露量の集団に多く含まれ、血清カリウム値の上昇が少なく、イベントの発現リスクが低い患者は、漸増された投与量に応じた高い曝露量の集団に多く含まれることとなり、その結果、固定用量試験で認められた曝露量とイベントの発現リスクとの関係とは逆の関係が認められたと考えられる。

本解析においては固定用量試験の DN 対象用量設定試験と漸増投与試験の 2 試験（中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験）に対し、それぞれ Cox 比例ハザード回帰を実施した。

PPK 解析と同様に、FCM アプローチにより共変量を選択した。共変量選択では、統計的有意性、臨床的意義、共変量候補同士の相関の有無を考慮した。検討した共変量候補を以下に示す。

安全性に関する曝露－応答解析における共変量候補：

性別、年齢、降圧剤の前治療の有無、糖尿病の罹患の有無、eGFRcreat、ベースライン血清カリウム値、HbA1c、ベースライン収縮期血圧、ベースライン拡張期血圧、PRA、PAC、尿中

アルブミン・クレアチニン比

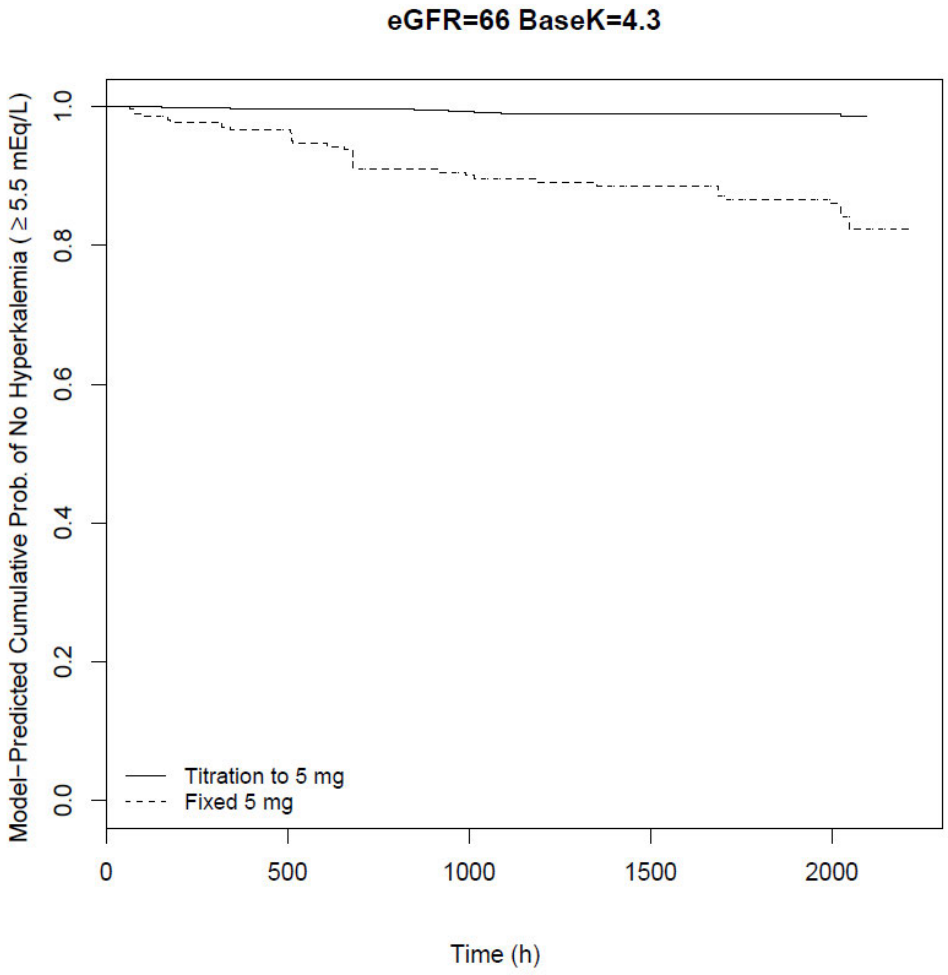
共変量探索の結果、eGFRcreat、ベースライン血清カリウム値が最終モデルに含まれた。このうち eGFRcreat は CavSS*の効果修飾因子であった。最終モデルの回帰式は以下のとおりであった。

$$\text{hazard(fixed dosing)} = \text{basehazard} \times \exp(0.0790 \times \text{CavSS}* + 0.0124 \times \text{eGFRcreat} + 2.94 \times \text{baseK} - 0.000823 \times (\text{CavSS}*) \times \text{eGFRcreat})$$

$$\text{hazard(titration)} = \text{basehazard} \times \exp(-0.477 \times \text{CavSS}* - 0.196 \times \text{eGFRcreat} + 4.49 \times \text{baseK} + 0.00612 \times (\text{CavSS}*) \times \text{eGFRcreat})$$

共変量として検出された eGFRcreat 及びベースライン血清カリウム値がイベント発現リスクに及ぼす影響と、5 mg の固定用量又は 1.25 mg から 5 mg への漸増投与時のイベント発現リスクを最終モデルに基づき検討した（図 2.7.2.3.5-7）。固定用量及び漸増投与のいずれの場合でも、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が上昇することが示唆された。eGFRcreat が 66 mL/min/1.73 m^2、ベースライン血清カリウム値 4.3 mEq/L（いずれも DN 対象用量設定試験での被験者の中央値）の場合、イベント発現率は固定用量で約 18%、漸増投与で約 2%であった（図 2.7.2.3.5-7）。また、他の eGFRcreat とベースラインカリウム値の組み合わせのいずれの場合でも、漸増投与時のイベント発現率は固定用量より低く、血清カリウム値などの患者の状態に応じた漸増投与により、イベントの発現リスクは軽減できることが示唆された（M5.3.3.5-1 Figure 59）。

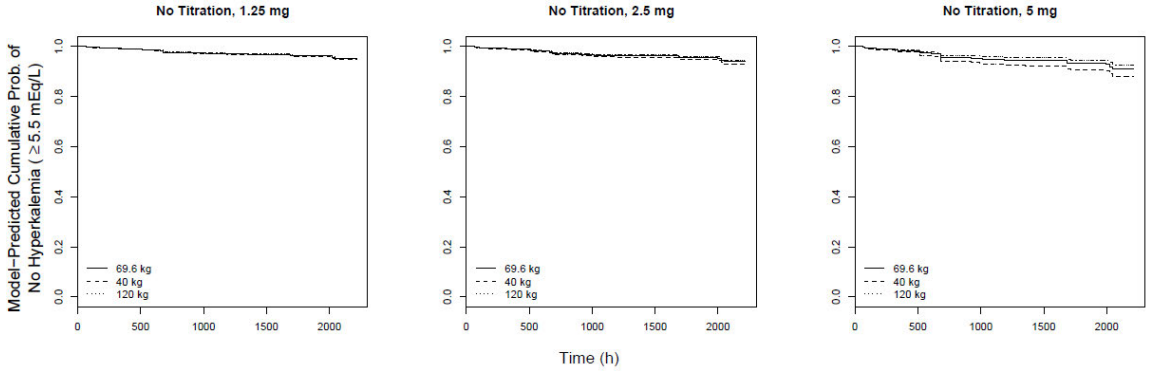
図 2.7.2.3.5-7　固定用量及び漸増投与におけるイベント発現リスク（血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上）の曝露－応答解析に基づく予測



黒点線は 5 mg の固定用量で投与したとき、実線は 1.25 mg から 5 mg まで中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験と同様の任意漸増投与したときのカプラン・マイヤー曲線を示す。
被験者背景：年齢 67 歳、体重 67 kg、eGFRcreat 66 mL/min/1.73 m^2、AST 23 IU/L、喫煙習慣なし、イトラコナゾール併用なし、リファンピシン併用なし、ベースライン血清カリウム 4.3 mEq/L
Source: M5.3.3.5-1 Figure 60

PPK 解析（2.7.2.3.5.1）の結果から、CS-3150 の曝露量に最も影響を与える内因性要因は体重であると考えられた。そこで、体重の個人差に由来する曝露量の個人差がイベントの発現リスクに及ぼす影響を固定用量試験から得られた最終モデルに基づき検討した（図 2.7.2.3.5-8）。典型的な体重（70 kg）、低体重（40 kg）及び高体重（120 kg）におけるイベント発現リスクを予測し、比較したところ、体重がイベントの発現リスクに及ぼす影響はわずかであることが示唆された。以上より体重に基づく用量調整は必要ないと考えられる。

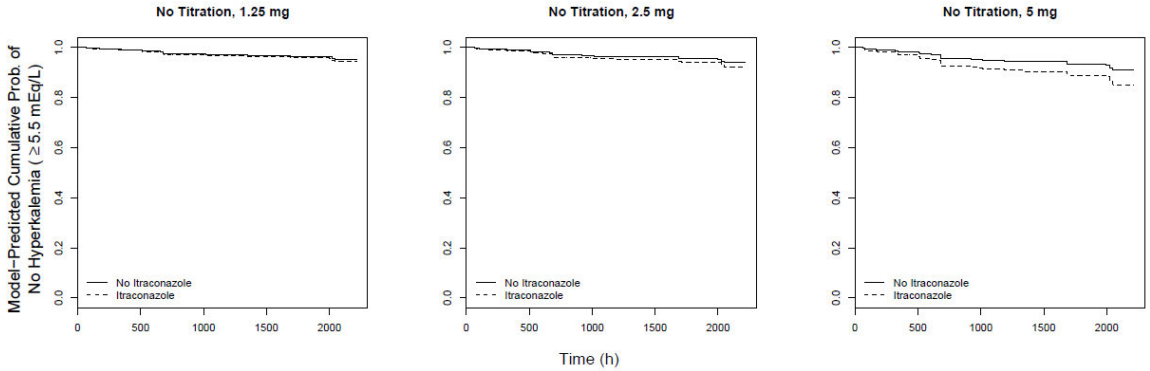
図 2.7.2.3.5-8　体重がイベント発現リスク（血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上）に及ぼす影響の曝露－応答関係に基づく予測



典型的な患者背景として年齢 55 歳、eGFRcreat 77 mL/min/1.73 m^2、AST 24 IU/L、喫煙習慣なし、イトラコナゾール併用なし、リファンピシン併用なし、ベースライン血清カリウム値 4.2 mEq/L での予測を示した。
Source: M5.3.3.5-1 Figure 64

同じく PPK 解析（2.7.2.3.5.1）の結果から、CS-3150 の曝露量を上昇させる最も影響力の強い外因性要因はイトラコナゾールの併用であると考えられた。そこで、イトラコナゾールの併用に伴う曝露量の上昇がイベントの発現リスクに及ぼす影響を固定用量試験から得られた最終モデルに基づき検討した（図 2.7.2.3.5-9）。典型的な背景を持つ患者におけるイトラコナゾール併用時と非併用時のイベント発現リスクを予測し、比較したところ、イトラコナゾール併用がイベントの発現リスクに及ぼす影響は 1.25 mg 及び 2.5 mg 投与時にはほとんどなく、5 mg 投与時ではわずかに増加することが示唆された。以上よりイトラコナゾール併用時に一律に用量調整をする必要はないと考えられる。

図 2.7.2.3.5-9　イトラコナゾール併用がイベント発現リスク（血清カリウム値 5.5 mEq/L 以上）に及ぼす影響の曝露－応答関係に基づく予測



典型的な患者背景として年齢 55 歳、体重 70 kg、eGFRcreat 77 mL/min/1.73 m^2、AST 24 IU/L、喫煙習慣なし、リファンピシン併用なし、ベースライン血清カリウム値 4.2 mEq/L での予測を示した。
Source: M5.3.3.5-1 Figure 62

4. 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5. 付録

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	CS-3150 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD） Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.1.1-2 CS3150-A-J112	生物学的利用率及び食事が薬物動態に及ぼす影響 単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、3-way クロスオーバー	CN15432S04 CN16005N01	日本人健康成人男性 (20～34)	5 mg 空腹時 経口投与	23	64.9 (12.1)	3.00 (1.50, 4.00)	1200 (last) (174) 1230 (inf) (187)	18.6 (2.38)	4.13 (0.549)	110 (17.5)
				5 mg 食後 経口投与	23	65.2 (9.62)	2.50 (1.50, 4.00)	1220 (last) (170) 1260 (inf) (186)	18.7 (2.10)	4.05 (0.509)	109 (14.8)
				5 mg 空腹時静脈内投与	23	127 (18.3)	0.98 (0.98, 0.98)	1360 (last) (227) 1390 (inf) (245)	17.6 (1.84)	3.69[b] (0.554)	92.7[c] (11.8) 80.2[d] (9.50)
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T02 C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～31)	5 mg	6	66.33 (7.9056)	3.50 (2.0, 5.0)	1296 (inf) (148.85) 1208 (0-72h) (152.67)	19.73 (4.4797)	3.898 (0.41765)	111.8 (31.613)
				10 mg	6	128.8 (25.957)	3.50 (1.5, 4.0)	2455 (inf) (525.21) 2201 (0-72h) (448.45)	18.73 (2.2294)	4.260 (1.0817)	113.2 (19.799)
				20 mg	6	415.0 (176.70)	2.50 (1.5, 4.0)	6895 (inf) (1546.7) 6115 (0-72h) (1293.0)	22.19 (3.2572)	3.050 (0.81194)	95.54 (17.961)
				50 mg	6	559.2 (74.478)	2.75 (2.0, 4.0)	12710 (inf) (1985.2) 11210 (0-72h) (1436.9)	21.85 (4.4463)	4.014 (0.61620)	125.0 (23.269)
				100 mg	6	920.0 (151.82)	2.50 (1.5, 4.0)	20510 (inf) (3881.7) 18430 (0-72h) (3325.4)	22.85 (3.3363)	5.038 (1.0333)	166.2 (42.153)
				200 mg	6	1662 (329.99)	3.00 (2.0, 5.0)	46390 (inf) (10168) 38920 (0-72h) (8498.3)	20.60 (1.7287)	4.507 (1.0859)	132.1 (22.084)

a: 中央値（最小値、最大値）b: CL　c: Vz　d: Vss

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	R-413942 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD） Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101 （続き）	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T02 C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～31)	5 mg	6	0.2430 (0.041511)	72.00 (48.0, 72.0)	13.87 (2.6992)	NC (NC)
				10 mg	6	0.5450 (0.16341)	72.00 (48.0, 72.0)	30.90 (9.3135)	NC (NC)
				20 mg	6	1.332 (0.33313)	54.00 (24.0, 72.0)	77.56 (18.790)	NC (NC)
				50 mg	6	2.868 (0.61157)	48.00 (36.0, 72.0)	157.3 (33.045)	210.6 (99.097)
				100 mg	6	4.907 (1.4601)	66.00 (48.0, 72.0)	281.6 (86.498)	175.5 (28.368)
				200 mg	6	7.913 (2.7890)	72.00 (72.0, 167.5)	400.8 (116.13)	NC (NC)

a: 中央値（最小値、最大値）
NC: 算出不可

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	CS-3150 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）					
						Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CLss/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102	反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～35)	10 mg	8	反復投与 1 日目					
						161.9 (25.903)	2.500 (1.50, 4.00)	1722 (210.10)	—	—	—
						反復投与 10 日目					
						174.4 (27.694)	2.500 (1.50, 4.00)	2353 (511.32)	25.05 (5.4481)	4.413 (0.90262)	154.6 (15.752)
				20 mg	8	反復投与 1 日目					
						220.5 (34.801)	2.500 (1.50, 3.00)	2651 (455.37)	—	—	—
						反復投与 10 日目					
						393.4 (78.780)	3.000 (1.00, 4.00)	5224 (1117.4)	24.21 (6.3137)	3.988 (0.86532)	136.5 (32.352)
	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照			50 mg	8	反復投与 1 日目					
						489.5 (134.84)	3.750 (2.00, 4.00)	6294 (1168.3)	—	—	—
						反復投与 10 日目					
						744.8 (125.93)	2.750 (1.50, 4.00)	10520 (1258.8)	22.39 (2.4903)	4.814 (0.57687)	154.5 (17.272)
				100 mg	8	反復投与 1 日目					
						858.6 (196.32)	2.500 (1.50, 4.00)	11300 (1816.6)	—	—	—
						反復投与 10 日目					
						1416 (326.58)	3.500 (1.50, 4.00)	20170 (3966.9)	22.32[b] (4.4154)	5.206[b] (1.2131)	168.3[b] (54.672)

a: 中央値（最小値、最大値）b: N = 7　—: 該当せず

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	R-413942 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）			
						Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCtau (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102 （続き）	反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～35)	10 mg	8	反復投与 1 日目			
						0.5814 (0.15705)	23.670 (23.67, 23.67)	9.163 (2.6350)	—
						反復投与 10 日目			
						3.764 (0.66915)	3.000 (2.50, 24.00)	84.56 (15.430)	NC
				20 mg	8	反復投与 1 日目			
						0.7528 (0.17067)	23.670 (23.67, 23.67)	13.05 (3.0898)	—
						反復投与 10 日目			
						6.531 (1.7162)	3.750 (2.50, 12.00)	145.2 (40.495)	NC
	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照			50 mg	8	反復投与 1 日目			
						1.703 (0.30640)	23.670 (23.67, 23.67)	26.50 (5.0513)	—
						反復投与 10 日目			
						14.86 (3.1870)	3.250 (2.00, 24.00)	327.3 (71.508)	201.6 (39.830)
				100 mg	8	反復投与 1 日目			
						2.493 (0.71958)	23.670 (23.67, 23.67)	37.90 (12.396)	—
						反復投与 10 日目			
						24.01 (2.2177)	3.500 (1.00, 24.00)	518.7 (55.631)	NC

a: 中央値（最小値、最大値）—: 算出せず　NC: 算出不可

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 (ロット番号)	被験対象者（年齢範囲）	投与量 評価被験者数	薬物動態パラメータ 算術平均値 (SD) Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	全放射能に対する AUCinf 比 (%)
5.3.3.1-3 CS3150-A-U105 （海外）	マスバランス、薬物動態及び代謝物プロファイルの評価	[Pyrrole ring-^{14}C] CS-3150 dry powder: 60234JUN15-02 CS-3150 dry powder: EX104	海外健康成人男性 (25～53)	150 µCi/20 mg	CS-3150						
					237 (59.7)	2.25 (1.50, 4.00)	5310 (last) (1390) 5320 (inf) (1390)	34.0 (9.82)	3.96 (0.944)	187 (36.0)	40.8 (5.71)
					R-413942（M1）						
					1.00 (0.297)	48.03 (48.00, 96.00)	198 (last) (57.0) NC (inf)	NC	—	—	1.75 (0.609)
					A200-4164（M4）						
					165 (39.7)	4.00 (2.00, 6.02)	3860 (last) (1190) 3860 (inf) (1190)	27.8 (12.9)	—	—	21.4 (4.23)
	単一施設、非無作為化、非盲検			6	A214-4026（M11）						
					39.0 (2.87)	3.75 (3.00, 6.02)	1060 (last) (72.2) 1070 (inf) (72.8)	26.4 (10.2)	—	—	7.97 (0.818)
					血漿中放射能 (ng eq./mL)		(ng eq.·h/mL)				AUClast 比 血液／血漿
					430 (65.3)	3.75 (2.00, 6.02)	12600 (last) (2100) 12900 (inf) (2080)	30.8 (3.95)	—		0.628 (0.0137)
					血液中放射能 (ng eq./mL)		(ng eq.·h/mL)				
					281 (39.2)	3.25 (2.00, 6.02)	7880 (last) (1210) 8180 (inf) (1240)	29.6 (4.92)	—		—

a: 中央値（最小値、最大値）—: 該当せず　NC: 算出不可

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的	使用した薬剤(ロット番号)	投与量	放射能累積排泄率（%） 算術平均値 (SD)														
	試験デザイン	被験対象者（年齢範囲）	評価被験者数	時間 (h)														
				0~4	0~8	0~12	0~24	0~36	0~48	0~72	0~96	0~120	0~144	0~168	0~192	0~216	0~240	0~264	0~288
5.3.3.1-3 CS3150-A-U105 （海外） （続き）	マスバランス、薬物動態及び代謝物プロファイル	[Pyrrole ring-^{14}C] CS-3150 Dry Powder: 60234JUN15-02 CS-3150 Dry Powder: EX104	150 µCi/20 mg	尿中累積排泄率														
				3.66 (0.655)	8.55 (1.09)	12.6 (1.33)	20.3 (2.07)	26.3 (2.73)	29.5 (3.19)	33.8 (3.81)	35.9 (4.27)	37.0 (4.58)	37.6 (4.79)	38.0 (4.94)	38.2 (5.05)	38.3 (5.12)	38.4 (5.19)	38.4 (5.27)	38.5 (5.31)
				糞中累積排泄率														
	非無作為化、非盲検	海外健康成人男性 (25～53)	6	0.668 (0~24 h) (1.00)				8.13 (0~48 h) (4.00)		26.7 (11.8)	40.7 (12.0)	45.0 (9.24)	49.1 (8.69)	51.0 (9.35)	51.9 (8.38)	52.4 (8.46)	52.9 (8.01)	53.6 (7.14)	54.0 (6.68)
				合計（尿中排泄率＋糞中排泄率）														
				3.66 (0.655)	8.55 (1.09)	12.6 (1.33)	21.0 (2.01)	26.3 (2.73)	37.7 (3.53)	60.5 (10.4)	76.6 (8.19)	82.0 (5.58)	86.7 (4.80)	89.0 (5.45)	90.1 (4.37)	90.7 (4.47)	91.3 (3.96)	92.1 (3.37)	92.5 (3.26)

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	投与量	評価被験者数	代謝物	薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）						
							Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	代謝物／未変化体 AUCinf 比
5.3.3.3-2 CS3150-A-U104 （海外）	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	C3150F1 H11T03	日本人 健康成人 男性 (28～48)	20 mg	12	CS-3150	238 (72.1)	3.50 (2.00, 6.00)	4600 (last) (1480) 4610 (inf) (1480)	18.7 (3.38)	5.04 (2.63)	129 (44.3)	—
						R-413942 (M1)	1.22 (0.390)	60.00 (28.00, 78.00)	157 (last) (53.2)	NC	NC	NC	4.40[b] (3.29)
						A200-4164 (M4)	168 (61.7)	4.00 (2.00, 6.00)	3440 (last) (1330) 3450 (inf) (1330)	18.9 (1.92)	—	—	54.0 (14.0)
	非無作為化、非盲検		白人 健康成人 男性 (25～46)	20 mg	12	CS-3150	219 (57.1)	3.00 (1.00, 4.00)	4190 (last) (1150) 4220 (inf) (1180)	22.4 (5.87)	5.08 (1.41)	158 (36.1)	—
						R-413942 (M1)	1.05 (0.278)	60.00 (32.00, 156.00)	140 (last) (38.2)	NC	NC	NC	3.79[b] (1.04)
						A200-4164 (M4)	208 (102)	3.50 (2.05, 6.00)	3780 (last) (1190) 3810 (inf) (1220)	21.9 (7.27)	—	—	65.6 (12.6)

a: 中央値（最小値、最大値）　b: AUClast 比
—: 該当せず　NC: Kel 及び Kel 関連パラメータ（AUCinf 及び $T_{1/2}$）は算出不可

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	CS-3150 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）					
						Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.4.1-1 CS3150-A-U106 （海外）	高用量単回投与時の QTc に及ぼす影響、薬物動態 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照、4 期クロスオーバー	C3150F1H11T03	海外健康成人 (19～45)	10 mg	52	108 (22.6)	3.02 (2.02, 6.02)	2430 (last) (553) 2500 (inf) (569)	26.4 (7.0)	4.21 (0.935)	157 (44.4)
				40 mg	53	382 (81.1)	3.58 (1.05, 6.02)	9480 (last) (2150) 9630 (inf) (2200)	26.0 (6.5)	4.37 (0.985)	164 (59.2)

a: 中央値（最小値、最大値）

表 2.7.2.5-2　本態性高血圧症患者対象試験における血漿中濃度データ

添付資料番号 試験番号	試験目的	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数	CS-3150 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）		CS-3150 トラフ濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）						
	試験デザイン					1 日目		2 日目	3 日目	1 週目	2 週目	4 週目	6 週目	最終投与（6 週目）24 時間後
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201	本態性高血圧症患者を対象とした降圧効果、薬力学、及び安全性	C3150F1H11T06 C3150F1H11T02 C3150F1H11T03	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週間、効果不十分な場合は引き続き 100 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	1.25 mg	12	Cmax (ng/mL)	13.38 (2.8920)							
						Tmax [a] (h)	3.00 (1.0, 3.0)	4.488 (0.82166)	6.452 (1.1808)	7.674 (2.1859)	6.703 (2.8258)	8.256 (4.2327)	8.422 (2.6722)	8.066 (1.8054)
						AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	181.5 (30.531)							
				2.5 mg	12	Cmax (ng/mL)	30.97 (6.5394)							
						Tmax [a] (h)	3.00 (1.0, 3.0)	9.989 (3.0859)	14.23 (4.9135)	20.13 (8.7382)	20.18 (9.2790)	19.27 (7.1575)	18.72 (7.7812)	19.49 (7.6128)
						AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	404.7 (102.82)							
	多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (35～70)		5 mg	13	Cmax (ng/mL)	58.89 (13.372)							
						Tmax [a] (h)	3.00 (1.0, 5.0)	19.28 (4.4396)	26.95 (6.9342)	37.09 (15.058)	34.18 (10.779)	35.31 (13.677)	37.39 (11.661)	39.39 (13.403)
						AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	803.5 (159.17)							
				10 mg	12	Cmax (ng/mL)	116.6 (29.210)							
						Tmax [a] (h)	3.00 (1.0, 5.0)	35.60 (8.7527)	53.53 (12.496)	69.22 (15.574)	70.82 (16.371)	68.92 (14.640)	63.30 (14.171)	68.16 (15.246)
						AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	1502 (314.29)							

a: 中央値（最大値, 最小値）

表 2.7.2.5-2　本態性高血圧症患者対象試験における血漿中濃度データ（続き）

添付資料番号 試験番号	試験目的	被験対象者（年齢範囲）	投与量	R-413942 濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）										
	試験デザイン	用法・用量 投与期間	評価被験者数	投与 1 日目				投与前濃度						
	使用した薬剤（ロット番号）			Pre-dose 及び 1h	3 h	5 h	10 h	2 日目	3 日目	1 週目	2 週目	4 週目	6 週目	最終投与（6 週目）24 時間後
5.3.5.1-3 CS3150 -A-J201 (続き)	本態性高血圧症患者を対象とした降圧効果、薬力学及び安全性	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (35～70)	1.25 mg 12	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 2281 (0 10400)	0 3343 (0 13189)	0 4724 (0 14580)	0 5160 (0 14782)	0 5482 (0 14348)
	多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週間、効果不十分な場合は引き続き 100 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	2.5 mg 12	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 02992 (0 055288)	0 1821 (0 045246)	0 5413 (0 24399)	0 9136 (0 39172)	1 290 (0 61102)	1 435 (0 67920)	1 584 (0 75716)
	C3150F1H11T06 C3150F1H11T02 C3150F1H11T03		5 mg 13	0 000 (0 000)	0 000 (0 000)	0 02615 (0 049709)	0 08177 (0 069146)	0 1590 (0 062925)	0 3440 (0 10241)	1 130 (0 62727)	1 816 (1 1527)	2 353 (1 5933)	2 580 (1 8056)	2 909 (2 2064)
			10 mg 12	0 000 (0 000)	0 1011 (0 081086)	0 1728 (0 071455)	0 2423 (0 11249)	0 3093 (0 12721)	0 6990 (0 31253)	2 331 (1 1240)	3 967 (2 1347)	5 443 (2 5737)	5 635 (2 3560)	6 121 (2 6649)

表 2.7.2.5-2　本態性高血圧症患者対象試験における血漿中濃度データ（続き）

添付資料番号 試験番号	試験目的	使用した薬剤 （ロット番号）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数		CS-3150 トラフ濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）	
	試験デザイン	被験対象者 （年齢範囲）			4 週時	12 週時	4 週時	12 週時
5.3.5.1-1 CS3150-A-J203	本態性高血圧症患者を対象とした至適用量の検討、用量反応性及び安全性	C3150F2H13T04 C3150F2H13T05	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週又は 4 週、安全性に問題ない場合 100 mg を 1 日 1 回 8 週又は 10 週経口投与	1.25 mg	81	77	8.613 (2.9742)	8.673 (2.8673)
				2.5 mg	83	80	16.39 (6.6814)	15.72 (6.7429)
	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、参照薬（オープンラベル）	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (30～81)		5 mg	87	83	32.77 (17.587)	32.74 (15.547)

表 2.7.2.5-2　本態性高血圧症患者対象試験における血漿中濃度データ（続き）

添付資料番号 試験番号	試験目的	使用した薬剤 （ロット番号）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数		CS-3150 トラフ濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）	
	試験デザイン	被験対象者 （年齢範囲）			4 週時	12 週時	4 週時	12 週時
5.3.5.1-2 CS3150-A-J301	本態性高血圧症患者を対象としたエプレレノン 50 mg 投与に対する非劣性の検証、安全性	CN15432S03 CN15432S04	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、朝食後に経口投与	2.5 mg	321	307	16.8 (8.16)	15.8 (6.48)
	多施設共同、無作為化、エプレレノン対照、二重盲検、並行群間比較	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (20～87)		5 mg	327	321	33.2 (12.6)	32.0 (13.0)

表 2.7.2.5-3　中等度腎機能障害合併高血圧症患者対象試験における血漿中濃度データ

添付資料番号 試験番号	試験目的	使用した薬剤（ロット番号）	用法・用量、投与期間	eGFRcreat (mL/min/1.73 m^2)（評価被験者数）	CS-3150 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）		CS-3150 トラフ濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）					
	試験デザイン	被験対象者（年齢範囲）			1 日目		2 週目	4 週目	6 週目	8 週目	10 週目	12 週目
					1.25 mg		1.25 mg	1.25 mg	2.5 mg	2.5 mg	5 mg	5 mg
5.3.5.2-5 CS3150-A-J206	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有効性及び安全性の検討	C3150F2H13T04 C3150F2H14T03	1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与	45 未満（7）	Cmax (ng/mL)	15.46 (2.1931)	11.27 (2.4861)	11.04 (1.9657)	25.76 (10.021)	22.00[b] (4.5777)	51.80[c] (8.9503)	48.13[c] (11.001)
					Tmax[a] (h)	3.000 (1.00, 3.03)						
					AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	199.7 (23.564)						
				45 以上 60 未満（23）	Cmax (ng/mL)	14.52 (2.8902)	9.933 (2.5969)	9.157 (2.4877)	19.32[d] (6.5122)	18.44[e] (6.3081)	41.67[e] (14.042)	38.99[e] (12.024)
					Tmax[a] (h)	3.000 (1.00, 5.00)						
					AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	191.2 (36.885)						
	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 (43～79)		60 未満（30）	Cmax (ng/mL)	14.74 (2.7378)	10.24 (2.5932)	9.596 (2.4801)	20.88[f] (7.8213)	19.12[g] (6.1023)	43.92[h] (13.620)	41.02[h] (12.227)
					Tmax[a] (h)	3.000 (1.00, 5.00)						
					AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	193.3 (33.958)						

a: 中央値（最小値, 最大値）　b: n = 5　c: n = 6　d: n = 22　e: n = 21　f: n = 29　g: n = 26　h: n = 27

表 2.7.2.5-3　中等度腎機能障害合併高血圧症患者対象試験における血漿中濃度データ（続き）

添付資料番号 試験番号	試験目的	使用した薬剤 （ロット番号）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	血漿中薬物トラフ濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）					
	試験デザイン	被験対象者 （年齢範囲）			4 週目 1.25 mg N = 58	8 週目 1.25 mg N = 10	8 週目 2.5 mg N = 46	12 週目 1.25 mg N = 4	12 週目 2.5 mg N = 26	12 週目 5 mg N = 25
5.3.5.2-4 CS3150-A-J305	ARB 又は ACE 阻害薬との併用時の有効性及び安全性の検討	C3150F2H13T04 C3150F2H14T03	1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与 ARB 又は ACE 阻害薬併用投与	CS-3150						
				58	10.1 (3.66)	10.5 (4.86)	20.4 (6.72)	12.7 (4.72)	18.3 (7.69)	36.9 (10.8)
	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 (46～80)		A214-4026（M11）						
				58	5.81 (2.92)	6.72 (3.88)	11.6 (5.55)	7.10 (3.40)	12.2 (6.06)	20.5 (9.52)

表 2.7.2.5-4　肝機能障害患者対象試験における薬物動態試験成績の要約

添付資料番号 試験番号 （地域）	試験目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	CS-3150 薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）					
						Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.3.3-1 CS3150-A-J109	肝機能障害患者の薬物動態及び安全性の検討 多施設共同、非盲検、単回投与	C3150F2H13T04	正常肝機能被験者 (48～69)	2.5 mg	6	26.0 (2.98)	4.00 (2.00, 6.00)	602 (last) (127) 620 (inf) (141)	22.0 (3.71)	4.19 (0.847)	130 (12.7)
			軽度肝機能障害患者 (45～70)	2.5 mg	6	25.5 (7.03)	4.00 (1.50, 6.00)	514 (last) (153) 521 (inf) (156)	18.2 (1.57)	5.19 (1.55)	135 (38.3)
			中等度肝機能障害患者 (55～73)	2.5 mg	6	21.2 (4.50)	3.50 (2.00, 8.00)	659 (last) (178) 692 (inf) (195)	24.7 (6.47)	3.90 (1.23)	131 (18.9)

a: 中央値（最小値、最大値）

表 2.7.2.5-5　アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者対象試験における血漿中濃度データ

添付資料番号 試験番号	試験目的	使用した薬剤 （ロット番号）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	血漿中薬物トラフ濃度（ng/mL） 算術平均値（SD）					
	試験デザイン	被験対象者 （年齢範囲）			4 週目 1.25 mg N = 48	8 週目 1.25 mg N = 8	8 週目 2.5 mg N = 39	12 週目 1.25 mg N = 6	12 週目 2.5 mg N = 22	12 週目 5 mg N = 18
5.3.5.2-6 CS3150-A-J306	ARB 又は ACE 阻害薬との併用時の有効性及び安全性の検討	C3150F2H13T04 C3150F2H14T03	1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与 ARB 又は ACE 阻害薬併用投与	CS-3150						
	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	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 (38～79)		50	9.08 (3.74)	9.89 (3.70)	17.9 (6.51)	10.1 (3.86)	15.3 (6.23)	33.9 (14.5)
				A214-4026（M11）						
				50	4.83 (2.17)	5.21 (2.43)	9.75 (4.65)	5.70 (2.91)	8.47 (4.33)	21.8 (9.29)

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約

添付資料番号 試験番号	試験目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	薬物動態パラメータ 算術平均値（SD）					
						Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.3.4-1 CS3150-A-J107	ミダゾラム併用下での薬物動態、安全性 単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー	C3150F2H14T03	日本人健康成人男性 (20～35)			ミダゾラム					
				ミダゾラム 2 mg 単回投与	26	8.192 (2.4131)	0.500 (0.50, 1.00)	18.73 (last) (5.6245) 19.27 (inf) (5.6814)	2.630 (0.59569)	113.9 (37.363)	416.2 (107.81)
				CS-3150 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与、14 日目に＋ミダゾラム 2 mg 単回投与（*以下同様）	26	9.873 (2.3678)	0.500 (0.25, 1.00)	22.21 (last) (6.2234) 22.85 (inf) (6.2790)	2.862 (0.85668)	93.03 (21.700)	377.2 (127.30)
						1-水酸化ミダゾラム					
				ミダゾラム 2 mg 単回投与	26	4.071 (1.6005)	0.500 (0.50, 1.50)	8.157 (last) (2.7538)	—	0.4827 (0.13923)	0.4350 (0.14122)
				CS-3150 5 mg + ミダゾラム 2 mg*	26	4.776 (1.4572)	0.500 (0.50, 1.00)	9.448 (last) (2.9827)	—	0.4669 (0.12968)	0.4136 (0.10565)
						CS-3150					
				ミダゾラム 2 mg 単回投与	27	66.75 (9.9375)	3.000 (1.00, 4.00)	753.9 (tau) (102.89)	—	—	—
				CS-3150 5 mg + ミダゾラム 2 mg*	26	98.57 (13.076)	2.500 (1.00, 4.00)	1322 (tau) (197.02)	18.10 (2.2509)	3.870 (0.63860)	100.1 (14.617)

a: 中央値（最小値, 最大値）
—: 該当せず

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号	試験目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	薬物動態パラメータ 算術平均値（SD） Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.3.4-2 CS3150-A-J108	イトラコナゾール併用下での薬物動態及び安全性	CN15506P01	日本人健康成人男性 (21～45)	CS-3150 2.5 mg 単回投与	20	36.7 (5.36)	2.25 (1.50, 4.00)	625 (last) (113) 648 (inf) (121)	20.7 (3.96)	3.98 (0.696)	117 (22.7)
	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー			イトラコナゾール 200 mg を 1 日目に 1 日 2 回投与、ついで 200 mg 1 日 1 回を 8 日間投与、6 日目に+ CS-3150 2.5 mg 単回投与	20	41.7 (8.46)	2.00 (1.00, 4.00)	920 (last) (186) 996 (inf) (219)	25.9 (4.21)	2.61 (0.477)	96.1 (17.6)
5.3.3.4-3 CS3150-A-J110	アムロジピン併用下での薬物動態及び安全性	C3150F2H14T03	日本人健康成人男性 (20～45)	CS-3150							
				CS-3150 2.5 mg 単回投与	22	35.5 (6.34)	2.00 (1.00, 4.00)	560 (last) (106) 575 (inf) (111)	18.5 (3.15)	4.49 (0.794)	119 (31.6)
				アムロジピン 10 mg 1 日 1 回 11 日間投与、8 日目に+ CS-3150 2.5 mg 単回併用投与	22	33.9 (4.97)	2.50 (1.50, 4.00)	644 (last) (111) 674 (inf) (127)	20.9 (3.14)	3.83 (0.667)	113 (17.1)
	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー		日本人健康成人男性 (20～45)	アムロジピン							
				アムロジピン 2.5 mg 単回投与	18	2.09 (0.474)	5.00 (3.00, 9.00)	87.2 (last) (22.3) 102 (inf) (29.0)	40.5 (6.80)	26.8 (8.92)	1530 (449)
				CS-3150 5 mg を 1 日 1 回 18 日間投与、14 日目に+アムロジピン 2.5 mg 単回併用投与	18	2.28 (0.457)	6.00 (5.00, 7.00)	102(last) (20.4) 122 (inf) (28.7)	43.5 (6.67)	21.8 (5.90)	1330 (254)

a: 中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号	試験目的	使用した薬剤 （ロット番号）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	ジゴキシン薬物動態パラメータ[a] 算術平均値（SD）						
	試験デザイン	被験対象者 （年齢範囲）			Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	Tmax[b] (h)	AUCtau (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CLss/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.3.4-4 CS3150-A-J111	ジゴキシンあるいはリファンピシン併用下での薬物動態及び安全性	C3150F2H14T03	投与期 A: ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与	19	1.54 (0.528)	0.533 (0.0893)	1.50 (0.50, 4.00)	15.3 (2.54)	NC	16.8 (3.22)	NC
	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー	日本人健康成人男性 (20～45)	投与期 B: ジゴキシン 0.25 mg 及び CS-3150 5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与	19	1.77 (0.726)	0.583 (0.116)	1.00 (0.50, 3.00)	16.5 (3.30)	NC	15.8 (3.53)	NC

a: 投与期 A 投与 10 日目、投与期 B 投与 5 日目のパラメータ　b: 中央値（最小値, 最大値）　NC: 算出不可

表 2.7.2.5-6　薬物相互作用試験成績の要約（続き）

添付資料番号 試験番号	試験目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	薬物動態パラメータ 算術平均値（SD） Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUC (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
5.3.3.4-4 CS3150-A-J111 （続き）	ジゴキシンあるいはリファンピシン併用下での薬物動態及び安全性	C3150F2H14T03					CS-3150			
			CS-3150 5 mg 単回投与	11	72.4 (10.1)	2.50 (1.50, 3.50)	1110 (last) (149) 1130 (inf) (150)	16.6 (2.38)	4.50 (0.634)	108 (21.6)
			リファンピシン 600 mg 1 日 1 回を 9 日間反復投与､6 日目に+ CS-3150 5 mg 単回投与（*以下同様）	11	47.6 (6.22)	2.50 (1.00, 4.00)	347 (last) (24.5) 351 (inf) (24.8)	8.63 (1.67)	14.3 (1.01)	178 (36.1)
							R-413942 (M1)			
			CS-3150 5 mg 単回投与	11	0.281 (0.0646)	48.00 (48.00, 72.00)	21.5 (last) (5.24)	NC	—	—
			リファンピシン併用投与*	11	0.652 (0.123)	23.92 (3.50, 47.83)	51.4 (last) (8.05)	NC	—	—
	単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー	日本人健康成人男性 (20～45)					A200-4164 (M4)			
			CS-3150 5 mg 単回投与	11	50.7 (12.5)	4.00 (3.00, 4.00)	1080 (last) (326) 1100 (inf) (332)	17.3 (2.34)	—	—
			リファンピシン併用投与*	11	49.4 (8.54)	4.00 (2.50, 4.00)	453 (last) (94.5) 455 (inf) (94.8)	7.72 (3.12)	—	—
							A214-4026 (M11)			
			CS-3150 5 mg 単回投与	11	10.7 (1.95)	4.00 (3.00, 6.00)	278 (last) (49.3) 286 (inf) (50.9)	17.4 (2.53)	—	—
			リファンピシン併用投与*	11	5.25 (0.802)	3.50 (3.00, 4.00)	63.5 (last) (11.8) 66.3 (inf) (11.9)	7.14 (0.783)	—	—

a: 中央値（最小値、最大値）　NC: 算出不可　—: 該当せず

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）			
							PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)	ARC (pg/mL)	AII (pg/mL)
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T02 C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～31)	5 mg	6	Baseline	4.23 (1.834)	115.7 (30.87)	18.13 (7.351)	11.5 (6.89)
						4 h	4.72 (1.633)	131.2 (29.88)	19.28 (5.157)	12.7 (5.57)
						8 h	5.60 (1.992)	148.5 (47.28)	25.52 (8.815)	13.7 (3.44)
						24 h	4.85 (2.071)	131.3 (27.80)	20.77 (6.879)	14.2 (4.62)
				10 mg	6	Baseline	2.73 (1.519)	119.5 (42.04)	12.28 (6.274)	12.0 (4.20)
						4 h	3.43 (1.775)	109.2 (47.46)	16.28 (7.470)	12.8 (6.27)
						8 h	3.83 (1.631)	110.0 (28.34)	18.02 (6.596)	12.8 (7.47)
						24 h	3.98 (1.935)	134.2 (45.50)	19.55 (8.620)	12.3 (5.09)
				20 mg	6	Baseline	2.77 (1.433)	114.3 (24.99)	13.17 (6.336)	13.2 (7.57)
						4 h	3.47 (1.272)	126.3 (37.92)	14.32 (5.392)	10.5 (2.26)
						8 h	5.37 (1.877)	126.0 (25.02)	24.88 (10.425)	13.8 (3.25)
						24 h	5.27 (1.179)	234.3 (43.41)	21.12 (3.886)	16.5 (3.21)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）			
							PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)	ARC (pg/mL)	AII (pg/mL)
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101 （続き）	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T02 C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～31)	50 mg	6	Baseline	2.95 (1.411)	131.0 (52.57)	14.22 (5.383)	12.2 (3.37)
						4 h	3.73 (1.767)	124.2 (60.79)	18.02 (6.909)	15.0 (4.86)
						8 h	4.03 (1.710)	129.3 (43.93)	20.37 (8.268)	14.3 (3.44)
						24 h	4.45 (2.349)	170.5 (86.95)	21.47 (8.474)	15.2 (4.36)
				100 mg	6	Baseline	1.60 (0.669)	102.3 (17.81)	8.03 (2.854)	12.5 (2.66)
						4 h	2.30 (0.639)	96.7 (21.95)	10.90 (3.204)	14.7 (4.23)
						8 h	4.22 (1.473)	112.2 (23.52)	18.63 (6.558)	19.7 (4.41)
						24 h	3.28 (1.201)	135.2 (22.36)	16.27 (6.757)	14.0 (5.83)
				200 mg	6	Baseline	2.08 (0.523)	107.8 (20.46)	9.52 (2.351)	14.3 (1.75)
						4 h	2.88 (0.585)	96.5 (15.29)	12.33 (1.080)	15.2 (5.00)
						8 h	4.35 (0.985)	112.5 (11.66)	19.05 (3.446)	17.5 (3.78)
						24 h	3.15 (1.045)	147.2 (48.49)	13.80 (5.286)	16.2 (3.31)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD） 時間（h）	尿中 Na^+排泄量（mEq）	尿中 K^+排泄量（mEq）	尿中 Na^+/K^+比	尿量（mL）
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101 （続き）	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T02 C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～31)	5 mg	6	−20～−16	28.17 (12.638)	8.117 (4.2457)	3.751 (1.2834)	219.09 (97.608)
						−16～−12	22.53 (7.090)	6.251 (1.5629)	3.707 (1.2782)	286.65 (150.702)
						−12～0	37.14 (9.226)	11.131 (1.3673)	3.342 (0.7939)	382.36 (92.973)
						0～4	25.21 (9.019)	8.187 (3.9948)	3.594 (1.9477)	321.60 (207.788)
						4～8	20.15 (8.903)	3.186 (1.5315)	7.541 (3.5055)	208.68 (120.091)
						8～12	24.61 (4.982)	3.409 (0.6986)	7.509 (2.1804)	219.16 (115.253)
						12～24	41.14 (10.667)	11.462 (2.2731)	3.580 (0.5638)	340.41 (135.834)
						24～48	176.15 (26.127)	44.786 (9.2507)	4.085 (1.1088)	970.93 (285.707)
				10 mg	6	−20～−16	42.88 (15.303)	8.936 (2.7428)	5.062 (2.0553)	281.46 (188.584)
						−16～−12	39.14 (18.325)	7.252 (2.7631)	5.798 (3.1430)	403.34 (234.871)
						−12～0	57.13 (25.285)	12.86 (2.1156)	4.487 (1.7463)	582.34 (370.404)
						0～4	31.19 (7.817)	10.498 (1.6981)	3.074 (0.9740)	234.52 (109.238)
						4～8	25.64 (6.303)	4.175 (1.3529)	6.741 (2.8042)	259.52 (128.675)
						8～12	27.94 (6.021)	4.192 (1.8635)	7.311 (2.1276)	270.63 (136.853)
						12～24	47.75 (9.749)	12.394 (1.9692)	3.960 (1.2150)	604.46 (380.436)
						24～48	188.61 (26.871)	46.279 (4.8791)	4.108 (0.6500)	1236.67 (232.699)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD） 時間（h）	尿中 Na^+排泄量（mEq）	尿中 K^+排泄量（mEq）	尿中 Na^+/K^+比	尿量（mL）
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101 （続き）	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T02 C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～31)	20 mg	6	−20～−16	27.03 (13.632)	8.176 (3.0452)	3.478 (1.3932)	288.97 (97.122)
						−16～−12	32.63 (9.846)	7.785 (3.8223)	4.635 (1.2094)	271.47 (124.183)
						−12～0	60.26 (13.482)	14.648 (3.5503)	4.242 (1.1749)	727.07 (481.785)
						0～4	28.11 (7.140)	9.732 (4.3382)	3.705 (2.5629)	197.88 (105.080)
						4～8	30.09 (5.649)	4.229 (1.8039)	8.465 (4.3251)	327.81 (140.751)
						8～12	31.37 (7.274)	3.732 (1.3465)	9.283 (3.5395)	248.01 (183.864)
						12～24	60.47 (8.249)	14.201 (3.2009)	4.338 (0.4960)	566.87 (298.488)
						24～48	170.53 (19.519)	51.224 (4.6689)	3.352 (0.4775)	1550.94 (664.399)
				50 mg	6	−20～−16	30.62 (18.059)	6.477 (2.5692)	6.079 (5.4354)	313.49 (148.989)
						−16～−12	21.92 (10.726)	4.351 (1.8639)	6.824 (6.1684)	323.09 (137.370)
						−12～0	38.49 (19.887)	10.858 (5.2678)	4.510 (3.3114)	355.70 (108.632)
						0～4	32.74 (16.731)	7.694 (4.7592)	5.053 (3.4926)	309.70 (104.006)
						4～8	26.03 (3.701)	2.953 (1.1768)	9.551 (2.4733)	317.13 (152.950)
						8～12	26.07 (8.380)	3.156 (1.4887)	9.270 (3.3805)	274.45 (200.473)
						12～24	51.03 (4.256)	9.07 (3.423)	6.490 (2.8669)	405.31 (161.572)
						24～48	193.35 (44.994)	36.669 (10.2203)	5.578 (2.3900)	1274.79 (621.922)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD） 時間（h）	尿中 Na^+排泄量（mEq）	尿中 K^+排泄量（mEq）	尿中 Na^+/K^+比	尿量（mL）
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101 （続き）	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T02 C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～31)	100 mg	6	−20～−16	30.49 (9.280)	6.661 (2.7720)	4.935 (1.6398)	249.92 (140.474)
						−16～−12	29.17 (4.356)	5.790 (2.2735)	6.039 (3.3117)	419.81 (312.246)
						−12～0	53.42 (13.561)	13.232 (6.8950)	4.584 (1.6895)	770.97 (540.176)
						0～4	40.05 (12.631)	12.309 (6.0380)	3.558 (1.0348)	447.40 (224.144)
						4～8	27.97 (4.291)	3.636 (0.8816)	8.100 (2.2528)	263.75 (94.320)
						8～12	24.81 (4.500)	3.261 (1.7369)	8.647 (3.0538)	364.87 (222.361)
						12～24	44.12 (17.450)	11.268 (5.4326)	4.121 (1.1771)	364.87 (222.361)
						24～48	199.55 (26.790)	39.618 (9.6359)	5.206 (1.0641)	1314.80 (502.083)
				200 mg	6	−20～−16	47.22 (23.460)	10.833 (4.9672)	4.487 (1.1759)	394.11 (185.634)
						−16～−12	39.63 (14.197)	7.706 (3.4518)	5.691 (2.7722)	410.91 (248.518)
						−12～0	48.30 (15.255)	12.685 (3.0561)	3.835 (1.0915)	502.75 (204.898)
						0～4	39.29 (15.702)	10.031 (5.3316)	4.295 (1.7347)	454.42 (275.951)
						4～8	31.74 (13.357)	3.808 (1.2325)	8.644 (3.1105)	353.69 (244.875)
						8～12	27.00 (5.634)	3.289 (0.8923)	8.578 (2.0053)	312.97 (186.996)
						12～24	48.34 (5.774)	11.233 (1.6735)	4.353 (0.5778)	362.92 (116.402)
						24～48	214.77 (33.854)	40.375 (8.1571)	5.366 (0.3172)	1625.00 (353.942)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	投与量	評価被験者数	血圧 算術平均値（SD） 時間 Baseline	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h	Follow-up
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101 （続き）	単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	C3150F1 H10T02 C3150F1 H10T03 C3150F1 H10T04	日本人健康成人男性(20～31)			収縮期血圧（mmHg）										
				5 mg	6	111.5 (6.75)	113.7 (7.39)	110.2 (9.17)	111.8 (10.89)	112.7 (7.37)	111.2 (5.60)	113.3 (9.24)	111.7 (9.44)	109.2 (8.38)	110.8 (7.52)	114.8 (5.56)
				10 mg	6	106.3 (3.67)	107.3 (9.24)	107.8 (8.40)	108.5 (10.25)	107.3 (7.71)	107.5 (7.97)	102.5 (6.83)	112.3 (7.79)	105.8 (3.71)	110.7 (5.05)	108.0 (7.24)
				20 mg	6	110.3 (5.32)	112.2 (7.36)	105.2 (8.28)	106.8 (6.62)	112.2 (9.43)	115.3 (3.33)	107.5 (4.51)	109.3 (7.79)	107.8 (6.79)	114.3 (6.83)	114.8 (8.33)
				50 mg	6	111.2 (9.47)	110.7 (11.06)	111.5 (14.24)	112.7 (10.05)	114.3 (13.06)	108.2 (11.46)	105.5 (12.68)	110.8 (12.95)	112.0 (9.01)	113.3 (12.74)	117.7 (10.41)
				100 mg	6	111.2 (10.26)	108.0 (7.32)	108.5 (9.27)	113.7 (6.86)	112.3 (8.04)	116.0 (4.94)	110.0 (5.40)	109.5 (5.21)	113.3 (5.89)	111.8 (6.49)	118.3 (7.76)
				200 mg	6	107.7 (6.53)	104.3 (7.15)	105.2 (8.54)	104.7 (6.19)	101.8 (6.34)	104.7 (3.50)	106.2 (3.19)	108.0 (6.00)	108.0 (5.93)	102.7 (5.13)	110.8 (1.47)
	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照					拡張期血圧（mmHg）										
				5 mg	6	65.8 (3.66)	62.8 (7.14)	62.7 (7.20)	57.3 (7.42)	62.2 (7.55)	57.3 (5.79)	61.0 (4.52)	59.5 (5.43)	62.2 (5.49)	62.8 (5.64)	71.7 (4.18)
				10 mg	6	59.7 (4.59)	61.0 (6.96)	58.3 (5.01)	56.3 (4.46)	57.8 (9.37)	60.0 (8.67)	56.2 (5.08)	59.2 (5.34)	61.2 (4.40)	65.0 (5.14)	65.0 (6.03)
				20 mg	6	59.5 (4.55)	62.3 (5.99)	54.0 (6.81)	51.2 (3.82)	59.2 (7.11)	62.2 (6.43)	59.2 (3.13)	57.8 (5.46)	58.3 (6.41)	62.7 (5.82)	64.0 (7.04)
				50 mg	6	60.8 (8.28)	58.0 (7.10)	61.2 (9.83)	57.2 (8.89)	58.7 (9.50)	58.8 (9.87)	58.2 (9.81)	57.8 (8.84)	62.2 (8.54)	62.8 (10.98)	67.8 (7.22)
				100 mg	6	63.5 (7.82)	60.0 (6.57)	60.8 (5.60)	57.3 (5.54)	59.3 (5.68)	59.5 (5.05)	63.8 (4.67)	56.8 (3.82)	62.0 (4.15)	61.8 (6.21)	69.7 (9.54)
				200 mg	6	62.2 (6.40)	58.8 (5.95)	58.3 (6.98)	54.7 (4.32)	55.0 (5.55)	55.7 (1.97)	63.0 (2.61)	60.7 (1.75)	62.8 (4.71)	60.0 (4.90)	67.7 (4.55)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	投与量	評価被験者数	尿中 Na^+/K^+比 算術平均値（SD） 採尿区間						
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102	反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～35)			投与前 −24～−18 h	投与前 −18～−12 h	投与前 −12～0 h	1 日目 0～4 h	1 日目 4～8 h	1 日目 8～12 h	1 日目 12～24 h
				10 mg	7	4.152 (1.2073)	5.077 (1.2124)	4.626 (1.5880)	4.412 (1.6337)	7.591 (2.1780)	9.176 (1.6200)	5.090 (0.7658)
				20 mg	8	4.631 (3.4247)	4.540 (1.5828)	3.627 (0.3945)	3.239 (0.8811)	5.576 (1.5470)	6.500 (2.4349)	3.844 (0.6990)
				50 mg	8	4.212 (1.4482)	5.337 (1.3795)	4.575 (1.0086)	4.781 (0.9350)	8.359 (2.0438)	8.311 (2.4727)	5.254 (1.2317)
				100 mg	8	3.546 (1.1519)	4.175 (0.7380)	3.540 (0.8570)	3.473 (0.7438)	6.395 (1.7882)	7.322 (1.9218)	5.131 (1.3876)
	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照					2 日目 0～24 h	3 日目 0～24 h	4 日目 0～24 h	10 日目 0～4 h	10 日目 4～8 h	10 日目 8～12 h	10 日目 12～24 h
				10 mg	7	4.896 (0.6962)	4.903 (0.4980)	3.988 (0.3638)	2.713 (0.6234)	4.381 (0.8596)	6.596 (1.5987)	3.407 (0.6747)
				20 mg	8	4.782 (0.8215)	4.897 (0.5902)	4.127 (0.6649)	2.654 (0.6102)	3.452 (0.7395)	4.635 (1.0816)	2.723 (0.5329)
				50 mg	8	5.908 (0.7774)	6.256 (0.6295)	4.623 (0.4042)	3.055 (0.4612)	3.675 (0.9281)	4.357 (0.5204)	2.746 (0.5202)
				100 mg	8	5.127 (1.0295)	4.934 (0.8911)	4.433 (0.9052)	2.663 (0.3429)	3.105 (0.6102)	4.369 (1.0162)	2.874 (0.6838)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	投与量	評価被験者数	Transtubular potassium gradient (TTKG) 算術平均値（SD）					
						Baseline	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	10 日目
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102 （続き）	反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1H10T03 C3150F1H10T04	日本人健康成人男性 (20～35)	10 mg	7	3.266 (0.6116)	2.663 (0.1427)	2.918 (0.2350)	2.789 (0.2782)	3.271 (0.4497)	3.358 (0.3438)
				20 mg	8	3.681 (0.6646)	3.150 (0.3733)	2.821 (0.3902)	2.885 (0.3568)	3.177 (0.3708)	3.739 (0.3664)
				50 mg	8	2.909 (0.3834)	2.533 (0.3410)	2.362 (0.1940)	2.409 (0.2006)	2.781 (0.2080)	3.543 (0.4309)
				100 mg	8	3.609 (0.8625)	2.924 (0.4613)	2.713 (0.3800)	2.735 (0.4638)	2.789 (0.3507)	3.348 (0.3976)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD） Baseline	1 日目 4 h	1 日目 8 h	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	10 日目	10 日目 4 h	10 日目 8 h	10 日目 24 h
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102 （続き）	反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	C3150F1 H10T03 C3150F1 H10T04	日本人健康成人男性 (20～35)													
						PRA (ng/mL/h)										
				10 mg	7	2.19 (1.119)	3.17 (1.684)	4.20 (1.538)	3.74 (1.806)	4.99 (1.939)	6.33 (2.352)	6.70 (3.500)	5.57 (2.172)	7.10 (3.212)	8.20 (3.779)	6.41 (2.525)
				20 mg	8	1.93 (0.531)	3.00 (0.682)	3.64 (1.505)	3.34 (1.182)	4.36 (2.082)	6.29 (3.497)	5.96 (2.595)	7.39 (2.852)	9.19 (3.829)	10.59 (4.040)	8.88 (4.558)
				50 mg	8	3.00 (2.653)	3.21 (2.338)	5.05 (2.514)	3.81 (3.192)	5.33 (4.222)	8.68 (3.835)	9.85 (4.934)	12.08 (4.131)	14.83 (5.853)	18.01 (5.879)	16.25 (5.830)
				100 mg	8	2.44 (1.047)	3.53 (1.612)	5.74 (3.158)	4.23 (1.781)	6.61 (2.259)	9.00 (3.261)	11.79 (3.659)	17.29 (3.804)	21.83 (8.445)	24.03 (7.750)	22.06 (10.653)
						PAC (pg/mL)										
				10 mg	7	92.0 (13.99)	77.1 (8.95)	99.1 (12.31)	115.9 (25.96)	167.6 (51.32)	231.9 (71.53)	241.3 (60.83)	289.0 (71.14)	315.7 (110.93)	286.0 (163.22)	329.9 (98.76)
				20 mg	8	98.3 (29.41)	92.3 (22.50)	100.9 (33.85)	125.3 (60.79)	173.1 (85.54)	265.0 (181.52)	239.0 (133.95)	499.9 (246.79)	455.5 (233.50)	347.0 (134.71)	472.4 (218.19)
				50 mg	8	117.9 (33.14)	119.0 (55.31)	145.1 (73.73)	150.0 (94.45)	210.4 (174.51)	336.9 (257.69)	433.6 (295.02)	785.1 (248.25)	746.4 (288.80)	757.5 (506.18)	863.4 (246.17)
				100 mg	8	122.6 (31.20)	106.3 (30.27)	122.1 (46.51)	145.1 (50.65)	239.4 (88.40)	400.1 (186.66)	548.4 (202.47)	1189.3 (454.79)	1485.0 (542.49)	1143.0 (301.98)	1522.3 (606.10)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）										
						Baseline	1 日目 4 h	1 日目 8 h	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	10 日目	10 日目 4 h	10 日目 8 h	10 日目 24 h
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102 （続き）	反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	C3150 F1H10 T03 C3150 F1H10 T04	日本人健康成人男性 (20～35)			ARC (pg/mL)										
				10 mg	7	10.93 (4.876)	14.04 (7.460)	17.01 (5.181)	16.59 (9.387)	24.36 (11.483)	28.37 (13.075)	32.83 (19.102)	24.36 (10.875)	33.11 (16.828)	40.34 (21.918)	27.14 (13.068)
				20 mg	8	9.44 (2.541)	13.05 (4.168)	16.60 (5.764)	15.56 (4.444)	18.44 (7.281)	25.79 (15.552)	29.83 (13.899)	39.60 (16.941)	47.59 (17.002)	60.30 (24.625)	49.20 (26.345)
				50 mg	8	13.21 (12.209)	14.70 (9.333)	22.75 (13.617)	17.28 (14.159)	24.54 (18.881)	34.63 (23.006)	49.20 (30.846)	75.74 (37.691)	87.83 (42.331)	126.04 (56.781)	101.40 (53.175)
				100 mg	8	10.94 (3.529)	15.44 (5.438)	24.71 (11.220)	19.65 (7.512)	31.88 (11.415)	43.90 (18.309)	58.69 (17.381)	120.15 (46.755)	149.48 (76.056)	184.38 (75.440)	144.95 (75.765)
	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照					AII (pg/mL)										
				10 mg	7	10.0 (1.91)	11.3 (1.80)	12.4 (2.99)	13.1 (3.44)	15.4 (3.15)	16.4 (4.16)	17.6 (9.52)	11.0 (1.15)	12.6 (2.30)	12.6 (1.90)	10.4 (0.98)
				20 mg	8	9.8 (1.04)	10.9 (0.99)	10.3 (1.67)	10.4 (0.74)	10.3 (1.16)	11.3 (1.28)	11.8 (1.04)	11.1 (2.30)	11.1 (1.81)	11.6 (1.51)	12.0 (2.83)
				50 mg	8	8.8 (1.49)	9.1 (1.36)	10.1 (3.56)	9.4 (2.07)	10.8 (2.76)	12.8 (3.28)	15.9 (5.77)	13.3 (1.98)	13.5 (3.16)	16.1 (5.33)	21.9 (10.43)
				100 mg	8	8.5 (2.14)	8.5 (0.76)	9.9 (1.55)	9.1 (1.81)	10.6 (3.38)	10.1 (2.27)	14.4 (1.51)	20.5 (3.66)	24.1 (9.08)	25.9 (7.81)	25.9 (5.30)

表 2.7.2.5-7　薬力学評価の要約（1）（健康成人）（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的	使用した薬剤（ロット番号）	上段: 投与量 (mg) 下段: 評価被験者数	血圧（上段: 算術平均値、下段: SD）																
	試験デザイン	被験対象者（年齢範囲）		Baseline	1 日目					2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目	10 日目	10 日目		Follow-up
					2 h	4 h	6 h	8 h	12 h										24 h	72h	
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102 （続き）	反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学	C3150F1H10T03 C3150F1H10T04		収縮期血圧（mmHg）																	
			10 7	106 0 5 60	105 1 5 52	102 7 7 87	100 3 6 50	101 3 7 06	101 1 9 19	101 3 4 99	103 6 7 11	107 4 10 98	105 9 8 59	104 7 8 73	102 6 5 80	105 1 7 17	103 9 10 33	102 7 8 94	97 4 3 91	102 9 4 10	108 9 7 47
			20 8	103 4 6 23	105 1 5 52	102 7 7 87	100 3 6 50	101 3 7 06	101 1 9 19	104 3 8 10	102 6 8 37	103 5 6 89	101 8 8 19	109 3 7 42	103 1 6 24	103 4 7 13	104 8 6 78	103 4 6 57	106 1 9 55	106 5 7 25	115 6 8 68
			50 8	107 8 6 71	106 5 5 73	106 8 6 25	105 8 8 12	111 1 9 51	105 4 10 60	103 4 8 38	103 9 9 20	102 5 7 01	106 6 6 37	102 9 5 46	108 1 7 40	108 0 9 06	104 4 5 07	101 4 8 48	104 0 5 40	107 1 6 98	109 6 4 75
			100 8	109 6 6 74	102 4 9 15	104 0 2 93	104 4 7 01	103 1 3 72	101 9 7 10	102 5 5 07	103 5 8 26	100 1 4 71	104 0 5 03	104 4 5 68	102 7 4 75	101 4 6 58	98 3 4 20	100 5 6 78	97 5 5 48	107 8 3 58	110 3 4 77
	単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	日本人健康成人男性(20～35)		拡張期血圧（mmHg）																	
			10 7	65 7 6 13	65 4 7 41	62 4 5 19	57 0 6 51	59 1 6 82	57 6 6 55	62 6 7 87	63 7 8 77	68 1 6 82	65 9 6 39	62 6 7 16	64 0 9 45	66 3 6 10	59 71 10 29	62 3 9 01	61 7 7 59	60 9 5 30	68 1 10 73
			20 8	66 0 5 15	65 8 5 95	66 6 8 12	63 5 9 27	61 5 8 37	61 4 8 31	68 9 6 66	64 3 6 45	66 3 7 40	64 4 9 65	67 6 7 09	67 5 5 50	67 8 6 50	69 4 3 66	64 5 6 61	70 4 11 76	70 0 7 05	74 8 5 60
			50 8	66 0 4 99	68 4 4 75	64 8 4 71	62 4 4 24	65 6 5 15	61 3 7 83	67 8 4 43	64 1 4 73	65 6 4 00	65 9 4 09	65 9 3 31	70 1 6 47	68 1 4 19	66 5 9 12	62 9 3 98	66 9 6 27	67 4 6 16	69 8 4 10
			100 8	66 6 4 72	63 3 6 67	59 8 5 44	62 1 1 96	61 1 2 10	59 9 3 23	64 5 3 82	64 8 3 41	64 4 4 69	65 6 3 36	67 4 3 15	65 3 4 96	64 4 3 60	61 9 3 56	61 0 7 37	60 5 6 21	69 1 6 10	69 4 5 76

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）				
							PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)	ARC (pg/mL)	AII (pg/mL)
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201	本態性高血圧症患者を対象とした降圧効果、薬力学、及び安全性	C3150F1H11T06 C3150F1H11T02 C3150F1H11T03	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週間、効果不十分な場合は引き続き 100 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	1.25 mg	34	Baseline	1.17 (1.340)	121.4 (40.29)	4.46 (4.927)	5.276 (3.4141)
						Week 1	1.35 (1.284)	119.3 (36.55)	4.76 (4.493)	6.167 (2.6912)
						Week 2	1.44 (1.152)	133.3 (47.40)	4.98 (4.198)	6.188 (2.7819)
						Week 4	1.43 (1.353)	134.9 (45.70)	5.44 (4.439)	6.159 (2.8292)
						Week 6	1.66 (1.595)	147.9 (48.76)	5.85 (5.425)	6.792 (3.7521)
				2.5 mg	30	Baseline	1.23 (1.079)	114.8 (45.70)	5.14 (4.087)	5.172 (3.0107)
						Week 1	1.92 (1.314)	143.8 (58.25)	7.53 (5.341)	6.998 (3.9789)
						Week 2	2.23 (1.778)	147.3 (60.24)	7.96 (6.589)	7.999 (5.2723)
	多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (35～70)				Week 4	2.11 (1.345)	135.2 (56.48)	7.60 (5.337)	7.043 (3.4799)
						Week 6	2.11 (1.663)	161.2 (66.22)	8.32 (6.533)	7.545 (5.1261)
				5 mg	33	Baseline	0.81 (0.822)	111.0 (44.42)	3.39 (3.131)	4.363 (3.0467)
						Week 1	1.79 (1.726)	148.7 (67.74)	7.05 (6.268)	7.872 (5.8529)
						Week 2	1.91 (1.682)	154.2 (68.94)	7.15 (5.597)	7.825 (5.1062)
						Week 4	2.03 (1.821)	149.2 (68.39)	7.44 (6.614)	7.060 (5.7188)
						Week 6	2.02 (1.673)	158.8 (66.24)	7.63 (5.969)	8.678 (6.2562)

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）				
							PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)	ARC (pg/mL)	AII (pg/mL)
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201 （続き）	本態性高血圧症患者を対象とした降圧効果、薬力学、及び安全性	C3150F1H11T06 C3150F1H11T02 C3150F1H11T03	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週間、効果不十分な場合は引き続き 100 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	10 mg	33	Baseline	1.26 (1.042)	116.6 (40.52)	4.62 (3.679)	5.334 (2.4657)
						Week 1	2.84 (2.242)	185.1 (94.28)	9.75 (6.888)	9.323 (5.0420)
						Week 2	3.71 (3.613)	190.6 (84.03)	12.85 (17.235)	11.835 (9.9804)
						Week 4	3.17 (2.576)	189.2 (97.47)	10.68 (7.761)	8.956 (5.9719)
						Week 6	4.01 (3.368)	214.0 (92.14)	11.73 (6.883)	9.274 (5.6298)
	多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (35～70)		エプレレノン 50～100 mg	30	Baseline	1.14 (1.222)	113.9 (42.91)	4.11 (3.350)	4.681 (2.2764)
						Week 1	1.19 (0.815)	120.9 (45.12)	4.77 (3.494)	6.014 (3.5740)
						Week 2	1.39 (0.995)	117.7 (42.65)	5.34 (3.204)	5.837 (3.1813)
						Week 4	1.34 (0.964)	121.3 (44.88)	5.66 (3.807)	6.757 (2.9713)
						Week 6	1.68 (1.333)	135.9 (59.41)	6.04 (4.651)	6.873 (4.0370)

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数 Cohort A and B	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD） 時間（h）	尿中 Na^+排泄量（mEq）	尿中 K^+排泄量（mEq）	尿中 Na^+/K^+比	尿中アルドステロン濃度（mug/L）	尿量（mL）
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201 （続き）	本態性高血圧症患者を対象とした降圧効果、薬力学、及び安全性	C3150F1H11T06 C3150F1H11T02 C3150F1H11T03	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週間、効果不十分な場合は引き続き 100 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	1.25 mg	12	−12～0	60.38 (20.607)	16.500 (1.5364)	3.664 (1.2061)	5.45 (3.066)	925.41 (328.396)
						0～4	33.49 (5.890)	11.107 (3.0980)	3.196 (0.8841)	4.65 (2.595)	462.87 (178.360)
						4～8	22.43 (7.829)	6.681 (2.3931)	3.504 (1.1008)	6.53 (4.358)	316.21 (155.913)
						8～12	19.72 (7.404)	4.943 (1.1808)	3.923 (1.0819)	6.26 (3.177)	306.28 (181.096)
						12～24	60.91 (32.921)	16.170 (2.9268)	3.779 (1.8384)	5.48 (2.760)	859.00 (409.673)
				2.5 mg	12	−12～0	61.92 (16.424)	14.935 (3.0703)	4.165 (0.8635)	2.45 (1.345)	1003.15 (301.838)
						0～4	34.01 (9.397)	9.949 (1.4755)	3.432 (0.8292)	2.08 (1.178)	604.68 (342.424)
						4～8	21.44 (6.738)	5.628 (1.6680)	3.782 (1.1398)	3.47 (2.154)	317.10 (201.140)
	多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (35～70)				8～12	18.45 (7.265)	4.578 (1.3737)	4.116 (1.6456)	3.32 (1.856)	273.38 (107.186)
						12～24	50.35 (13.580)	12.942 (2.3173)	3.932 (1.1357)	3.23 (2.515)	841.14 (238.395)
				5 mg	13	−12～0	53.77 (13.683)	14.529 (2.9676)	3.958 (1.6647)	3.13 (1.782)	1056.21 (346.875)
						0～4	34.66 (11.320)	10.077 (3.2425)	3.658 (1.3430)	2.30 (1.965)	647.85 (264.754)
						4～8	25.76 (11.781)	5.723 (1.3514)	4.476 (1.3654)	4.15 (3.540)	436.85 (224.111)
						8～12	20.61 (5.231)	4.428 (0.7340)	4.726 (1.3002)	2.38 (1.675)	467.10 (246.093)
						12～24	52.33 (21.964)	12.588 (2.5003)	4.321 (2.1932)	3.40 (2.148)	918.35 (285.619)

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数 Cohort A and B	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD） 時間（h）	尿中 Na^+排泄量（mEq）	尿中 K^+排泄量（mEq）	尿中 Na^+/K^+比	尿中アルドステロン濃度（mug/L）	尿量（mL）
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201 （続き）	本態性高血圧症患者を対象とした降圧効果、薬力学、及び安全性	C3150F1H11T06 C3150F1H11T02 C3150F1H11T03	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週間、効果不十分な場合は引き続き 100 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与	10 mg	12	−12～0	55.10 (18.837)	14.513 (4.1363)	3.870 (1.3178)	4.26 (2.656)	937.70 (378.811)
						0～4	31.04 (13.936)	9.147 (3.2544)	3.511 (1.2760)	4.23 (3.624)	440.67 (206.970)
						4～8	21.43 (12.755)	4.812 (2.2445)	4.456 (1.6104)	3.94 (3.945)	393.09 (204.887)
						8～12	20.51 (9.156)	4.461 (1.5087)	4.634 (1.8995)	3.87 (2.365)	391.29 (239.897)
						12～24	50.46 (13.503)	12.141 (3.9142)	4.478 (1.6752)	4.23 (2.302)	856.33 (294.183)
	多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (35～70)		エプレレノン 50～100 mg	12	−12～0	48.92 (20.789)	15.389 (3.9840)	3.452 (2.0780)	2.77 (1.205)	918.22 (271.343)
						0～4	27.65 (8.767)	9.515 (3.0935)	3.047 (1.1381)	3.46 (2.300)	433.73 (238.131)
						4～8	16.66 (7.816)	4.966 (1.9943)	3.362 (1.1034)	3.38 (2.514)	359.11 (231.802)
						8～12	17.94 (8.927)	4.689 (1.2402)	3.845 (1.7611)	2.96 (1.519)	315.09 (211.550)
						12～24	53.99 (23.665)	15.869 (3.6706)	3.650 (2.1216)	2.78 (1.742)	943.62 (286.631)

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号） 被験対象者 （年齢範囲）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）		
							PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)
5.3.5.1-1 CS3150-A-J203	本態性高血圧症患者を対象とした至適用量の検討、用量反応性及び安全性	C3150F2H13T04 C3150F2H13T05	CS-3150: 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与 エプレレノン: 50 mg を 1 日 1 回 2 週又は 4 週、安全性に問題ない場合 100 mg を 1 日 1 回 8 週又は 10 週経口投与	1.25 mg	76	Baseline	1.11 (1.07)	112.8 (35.58)
						12 週目	1.28 (1.091)	133.7 (49.24)
				2.5 mg	80	Baseline	1.13 (1.004)	109.1 (36.71)
						12 週目	1.61 (1.302)	151.8 (75.39)
	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、参照薬（オープンラベル）	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (30～81)		5 mg	84	Baseline	0.98 (1.098)	108.6 (42.74)
						12 週目	2.10 (2.906)	157.5 (81.01)
				エプレレノン 50～100 mg	81	Baseline	1.11 (0.972)	113.7 (40.11)
						12 週目	1.76 (1.734)	139.3 (60.99)

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号） 被験対象者（年齢範囲）	用法・用量 投与期間	投与量	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）				
							n	PRA (ng/mL/h)	n	PAC (pg/mL)
5.3.5.1-2 CS3150-A-J301	本態性高血圧症患者を対象としたエプレレノン 50 mg 投与に対する非劣性の検証、安全性 多施設共同、無作為化、エプレレノン対照、二重盲検、並行群間比較	CN15432S03 CN15432S04 I度又はII度の本態性高血圧症患者 (20～87)	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、朝食後に経口投与	2.5 mg	326	Baseline	280	0.97 (0.872)	326	122.2 (49.61)
						4 週時	300	1.53 (1.445)	322	156.9 (63.79)
						Baseline からの変化量	267	0.67 (1.249)	322	34.4 (49.48)
						12 週時	291	1.45 (1.270)	306	161.1 (68.21)
						Baseline からの変化量	254	0.57 (1.198)	306	40.1 (53.25)
				5 mg	336	Baseline	293	0.95 (0.895)	336	121.0 (46.23)
						4 週時	316	2.06 (1.979)	329	183.1 (86.70)
						Baseline からの変化量	282	1.25 (1.680)	329	62.6 (66.90)
						12 週時	313	1.92 (1.684)	321	197.0 (103.11)
						Baseline からの変化量	277	1.11 (1.375)	321	75.9 (83.73)
				エプレレノン 50 mg	330	Baseline	279	0.86 (0.722)	329	119.1 (43.30)
						4 週時	301	1.22 (0.955)	325	145.9 (62.41)
						Baseline からの変化量	259	0.44 (0.863)	324	27.1 (49.45)
						12 週時	292	1.25 (1.001)	317	144.2 (64.11)
						Baseline からの変化量	254	0.44 (0.921)	316	25.4 (48.60)

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤（ロット番号）	被験対象者（年齢範囲）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）				
								PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)	hANP (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)
5.3.5.2-1 CS3150-A-J302	長期投与時の降圧効果、薬力学、及び安全性 多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	C3150F2H 14T03	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (31～82)	2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 単独投与、並びに Ca 拮抗薬又は RA 系阻害薬[a] のいずれかの併用 1 日 1 回 12 週間経口投与 12 週時の用量を固定用量とし 28 週又は 52 週間経口投与	358	Baseline	n	317	358	351	348
							平均値	1.00 (1.024)	118.6 (42.78)	22.29 (11.535)	59.52 (59.890)
						12 週時	n	340	354	332	326
							平均値	1.89 (1.892)	169.3 (73.53)	17.14 (9.528)	44.88 (40.150)
							Baseline からの変化量	0.99 (1.810)	50.6 (61.43)	−5.62 (9.458)	−16.37 (40.868)
						28 週時	n	330	341	321	313
							平均値	2.91 (4.614)	181.0 (82.30)	16.10 (8.803)	40.34 (40.767)
							Baseline からの変化量	2.07 (4.476)	62.3 (66.28)	−6.68 (10.031)	−19.90 (47.223)
						52 週時	n	133	134	129	115
							平均値	2.98 (4.455)	184.5 (94.31)	16.49 (7.709)	33.87 (28.227)
							Baseline からの変化量	2.14 (4.479)	65.2 (76.80)	−5.87 (8.527)	−30.56 (51.076)

a: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker: ARB）又はアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme: ACE）阻害薬

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的	使用した薬剤（ロット番号）	用法・用量 投与期間			薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）				
	試験デザイン	被験対象者（年齢範囲）	評価被験者数			PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)	AI (pg/mL)	AII (pg/mL)	ACE (IU/L)
5.3.5.2-2 CS3150-A-J303	本態性高血圧症患者を対象に降圧効果と背景因子との関連性の探索的検討	C3150F2H14T03	CS-3150: 2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 オルメサルタン: 10～20 mg 任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与	CS-3150 2.5～5 mg	Baseline	0.79 (0.716)	113.5 (32.01)	35.65 (36.453)	7.030 (3.3547)	14.25 (4.452)
					12 週時	1.59 (1.248)	187.3 (79.96)	46.73 (56.070)	9.526 (5.5430)	14.38 (4.445)
					Baseline からの変化量	0.80 (1.026)	73.8 (69.92)	14.19 (68.387)	2.508 (6.4225)	0.21 (2.215)
				オルメサルタン 10～20 mg	Baseline	0.78 (0.755)	119.3 (46.21)	28.30 (24.416)	6.388 (3.3314)	14.20 (4.346)
					12 週時	2.18 (2.334)	103.0 (29.27)	49.94 (45.242)	8.796 (5.9249)	13.78 (3.726)
					Baseline からの変化量	1.39 (2.083)	−16.3 (49.46)	23.91 (46.522)	2.437 (6.8100)	−0.42 (1.754)
	多施設共同、無作為化、非盲検、オルメサルタン メドキソミル対照、2-way クロスオーバー	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (42～71)	40			尿中 Na^+排泄量（mEq/day）	尿中 K^+排泄量（mEq/day）	尿中 Cl^-排泄量（mEq/day）	尿中アルブミン排泄量 (mg/day)	尿中クレアチン排泄量（g/day）
				CS-3150 2.5～5 mg	Baseline	180.25 (70.430)	42.01 (17.115)	171.14 (66.155)	36.81 (87.871)	1.355 (0.4084)
					12 週時	198.35 (81.188)	42.33 (14.901)	191.21 (76.007)	50.69 (163.447)	1.379 (0.3334)
					Baseline からの変化量	17.50 (85.718)	0.26 (13.793)	19.11 (83.022)	13.82 (172.504)	0.012 (0.3324)
				オルメサルタン 10～20 mg	Baseline	169.37 (63.231)	39.59 (14.352)	162.09 (57.402)	37.44 (70.823)	1.279 (0.3622)
					12 週時	194.94 (84.156)	40.42 (15.376)	185.26 (75.509)	29.15 (66.071)	1.257 (0.3578)
					Baseline からの変化量	25.57 (84.818)	0.83 (10.652)	23.17 (76.060)	−8.30 (27.181)	−0.022 (0.2957)

表 2.7.2.5-8　薬力学評価の要約（2）本態性高血圧症患者（続き）

添付資料番号 試験番号	試験の目的	使用した薬剤 （ロット番号）	用法・用量 投与期間			薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）			
	試験デザイン	被験対象者 （年齢範囲）	評価被験者数			アドレナリン (ng/mL)	ノルアドレナリン(ng/mL)	ドーパミン (ng/mL)	L-FABP [a] (μg/gCr)
5.3.5.2-2 CS3150-A-J303	本態性高血圧症患者を対象に降圧効果と背景因子との関連性の探索的検討	C3150F2H14T03	CS-3150: 2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 オルメサルタン: 10～20 mg 任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与	CS-3150 2.5～5 mg	Baseline	0.034 (0.0137)	0.360 (0.1307)	0.038 (0.0129)	2.145 (1.2113)
					12 週時	0.030 (0.0098)	0.473 (0.1406)	0.034 (0.0073)	1.973 (1.0553)
					Baseline からの変化量	−0.003 (0.0154)	0.108 (0.1142)	−0.003 (0.0126)	−0.191 (1.3625)
				オルメサルタン 10～20 mg	Baseline	0.027 (0.0079)	0.387 (0.1364)	0.034 (0.0051)	2.444 (1.3382)
					12 週時	0.029 (0.0115)	0.415 (0.1413)	0.031 (0.0036)	2.098 (1.1441)
					Baseline からの変化量	0.000 (0.0106)	0.028 (0.1303)	−0.004 (0.0052)	−0.131 (1.2529)
	多施設共同、無作為化、非盲検、オルメサルタン メドキソミル対照、2-way クロスオーバー	I 度又は II 度の本態性高血圧症患者 (42～71)	40			NAG [b] (IU/LCr)	β2-MG [c] (μg/LCr)	AGT [d] (ng/mLCr)	8-OHdG [e] (ng/mg.CRE)
				CS-3150 2.5～5 mg	Baseline	0.032 (0.0204)	2.030 (1.7679)	0.143 (0.1378)	9.35 (3.654)
					12 週時	0.035 (0.0309)	1.204 (0.8261)	0.130 (0.1547)	8.95 (3.094)
					Baseline からの変化量	0.003 (0.0275)	−0.800 (1.7372)	−0.019 (0.1974)	−0.54 (2.470)
				オルメサルタン 10～20 mg	Baseline	0.036 (0.0237)	1.991 (2.0481)	0.147 (0.1139)	9.56 (3.567)
					12 週時	0.035 (0.0290)	1.506 (1.1682)	0.108 (0.0702)	8.91 (3.823)
					Baseline からの変化量	−0.002 (0.0228)	−0.486 (1.8779)	−0.045 (0.1016)	−0.69 (2.958)

a: 肝臓型脂肪酸結合蛋白（liver-type fatty acid binding protein: L-FABP）　b: *N*-アセチル-グルコサミニダーゼ（*N*-acetyl-glucosaminidase: NAG）
c: β2-マイクログロブリン（β2-microglobulin: β2-MG）　d: アンジオテンシノーゲン（angiotensinogen: AGT）　e: 8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8-hydroxydeoxyguanosine: 8-OHdG）

表 2.7.2.5 -9　薬力学評価の要約（3）（III 度の高血圧症患者）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）				
							n	PRA (ng/mL/h)	n	PAC (pg/mL)
5.3.5.2-3 CS3150-A-J304	III 度の高血圧症患者を対象とした有効性及び安全性 多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	C3150F2H14T03	III 度の高血圧症患者 (39～75)	2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 8 週間経口投与	20	Baseline	18	1.12（0.777）	20	131.9（47.85）
						8 週目	18	2.01（1.347）	18	166.7（53.37）
						Baseline からの変化量	17	0.87（1.142）	18	42.9（34.57）

表 2.7.2.5-10　薬力学評価の要約（4）（中等度腎機能障害合併高血圧症患者、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併高血圧症患者）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤 （ロット番号）	被験対象者 （年齢範囲）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）		
							PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)
5.3.5.2-5 CS3150-A-J206	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試験	C3150F2H13T04 C3150F2H14T03	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 (43～79)	1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与	30	1 日目	0.87 (0.693)	107.4 (44.37)
						4 週目	1.23 (0.956)	134. 2 (53.13)
						8 週目	1.79 (1.098)	137.1 (57.47)
						12 週目	2.15 (2.417)	172.1 (107.40)
5.3.5.2-4 CS3150-A-J305	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	C3150F2H13T04 C3150F2H14T03	中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 (46～80)	1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与 ARB 又は ACE 阻害薬併用投与	56	Baseline	1.63 (1.621)	94.1 (35.31)
						12 週目	3.54 (5.379)	117.5 (53.64)
						Baseline からの変化量	2.14 (5.364)	23.3 (41.74)
5.3.5.2-6 CS3150-A-J306	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	C3150F2H13T04 C3150F2H14T03	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 (38～79)	1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与 ARB 又は ACE 阻害薬併用投与	36	Baseline	3.39 (11.166)	89.3 (41.07)
						12 週目	3.77 (3.944)	121.5 (53.99)
						Baseline からの変化量	0.33 (9.674)	36.4 (44.04)

表 2.7.2.5-11　薬力学評価の要約（5）（原発性アルドステロン症患者）

添付資料番号 試験番号	試験の目的 試験デザイン	使用した薬剤(ロット番号)	被験対象者（年齢範囲）	用法・用量 投与期間	評価被験者数	薬力学的パラメータ 算術平均値（SD）				
							PRA (ng/mL/h)	PAC (pg/mL)	ARR （PAC/PRA）	尿中 Na^+/K^+比	TTKG
5.3.5.2-7 CS3150-A-J307	原発性アルドステロン症患者を対象とした有効性及び安全性 多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	C3150F2H14T03	原発性アルドステロン症患者 （29～71）	2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増 1 日 1 回 12 週間経口投与	42	Baseline	0.50 （0.521）	236.0 （405.18）	853.5 （2082.66）	2.37 （1.477）	1.2 （0.91）
						12 週目	1.09 （0.914）	323.0 （348.48）	739.5 （1858.66）	2.20 （1.179）	1.0 （0.77）
						Baseline からの変化量	0.60 （0.948）	83.9 （119.57）	−144.2 （420.48）	−0.25 （1.386）	−0.3 （0.86）

表 2.7.2.5-12　母集団薬物動態解析に用いた試験の一覧

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	試験課題名	対象被験者
CS3150-A-J101 5.3.3.1-1	第 I 相単回投与	日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人男性
CS3150-A-J102 5.3.3.1-2	第 I 相反復投与	日本人健康成人男性を対象とした反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人男性
CS3150-A-J108 5.3.3.4-2	イトラコナゾール DDI	日本人健康成人男性を対象とした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	健康成人男性
CS3150-A-J109 5.3.3.3-1	肝機能低下者 PK	日本人肝機能障害患者を対象とした CS-3150 単回投与時の薬物動態及び安全性の検討	肝機能障害患者
CS3150-A-J110 5.3.3.4-3	アムロジピン DDI	日本人健康成人を対象としたアムロジピンとの薬物相互作用試験	健康成人男性
CS3150-A-J111 5.3.3.4-4	ジゴキシン・リファンピシン DDI	日本人健康成人を対象とした 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	健康成人男性
CS3150-A-J112 5.3.1.1-2	生物学的利用率及び食事の影響	日本人健康成人を対象とした 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	健康成人男性
CS3150-A-J201 5.3.5.1-3	用量探索 P2	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	本態性高血圧症患者
CS3150-A-J203 5.3.5.1-1	用量設定	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	本態性高血圧症患者
CS3150-A-J301 5.3.5.1-2	比較 P3	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	本態性高血圧症患者
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の探索的検討試験	中等度 RI 合併 高血圧症患者
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を対象とした ARB 又は ACE 阻害薬の併用における CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	中等度 RI 合併 高血圧症患者
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	DN 合併 高血圧症患者
CS3150-B-J202 5.3.5.4-1	DN 対象用量探索 P2	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした CS-3150 の安全性及び薬力学の検討	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者
CS3150-B-J204 5.3.5.4-2	DN 対象用量設定	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした CS-3150 の至適用量の検討試験	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者

図 2.7.2.5-1　血圧推移（算術平均値 ± 標準偏差）：第 I 相単回投与試験

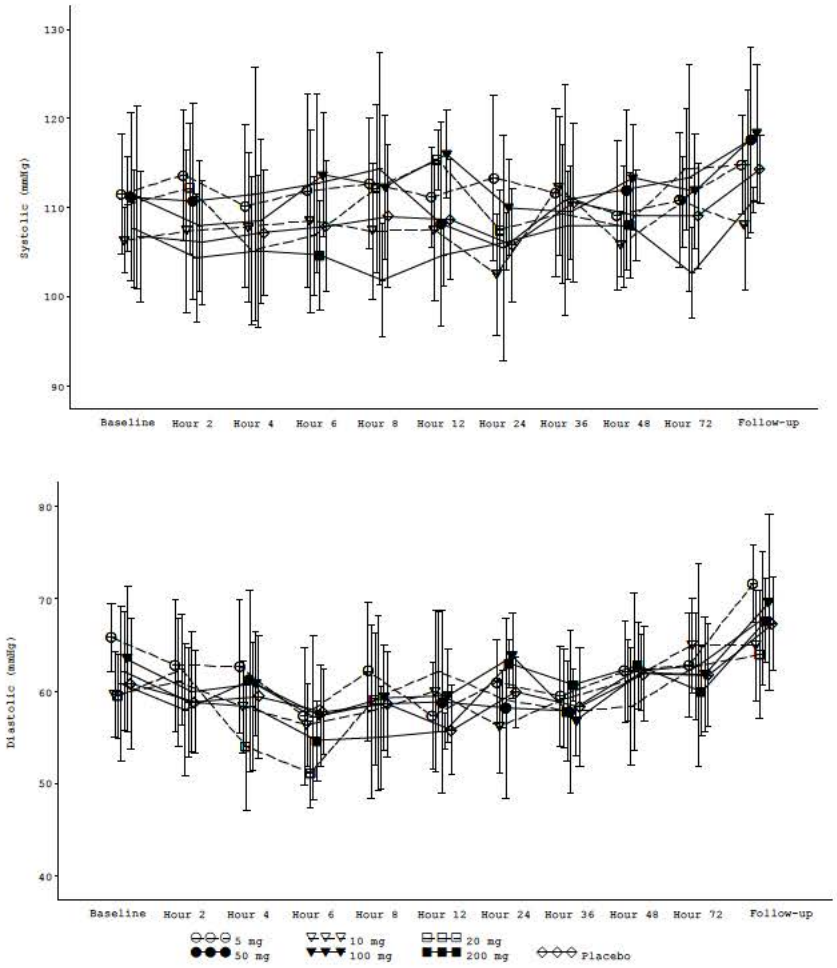


図 2.7.2.5-2　アンジオテンシン II（AII）濃度推移（算術平均値 ± 標準偏差）：第 I 相単回投与試験

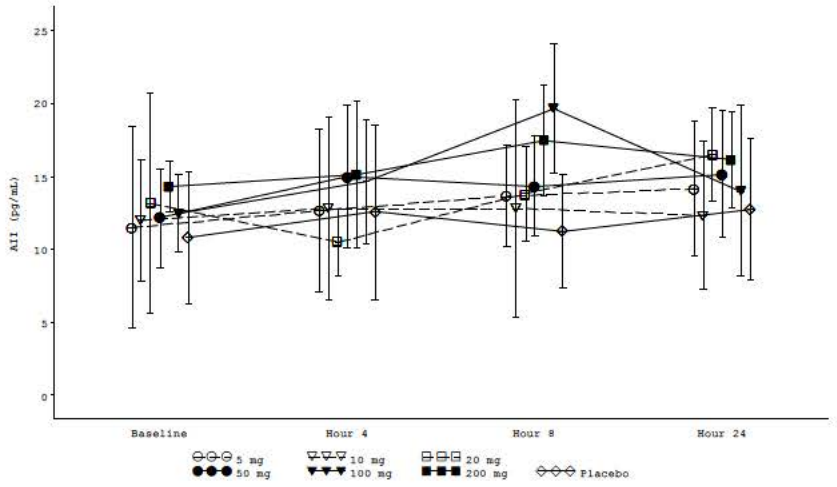


図 2.7.2.5-3　尿量推移（算術平均値 ± 標準偏差）：第 I 相単回投与試験

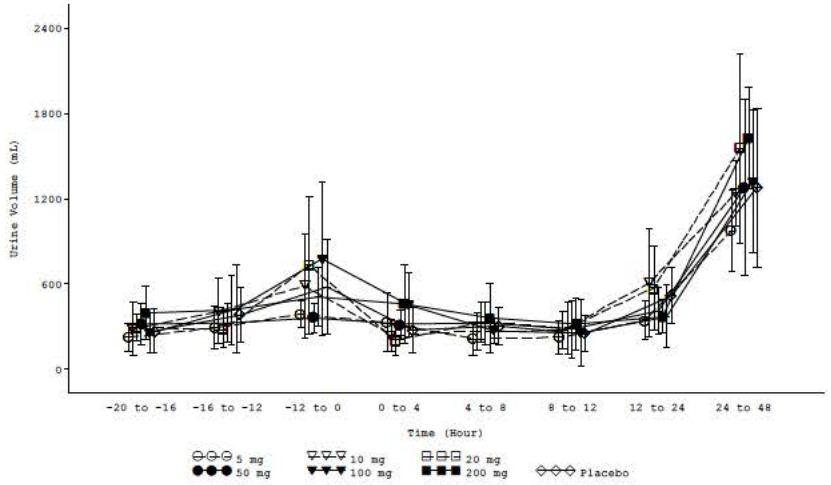


図 2.7.2.5-4　尿中 Na+排泄量推移（算術平均値 ± 標準偏差）：第 I 相単回投与試験

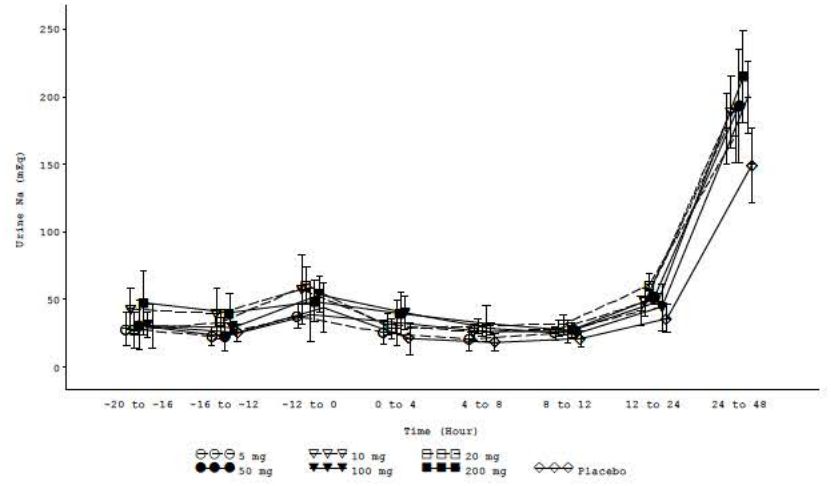


図 2.7.2.5-5　尿中 K+排泄量推移（算術平均値 ± 標準偏差）：第 I 相単回投与試験

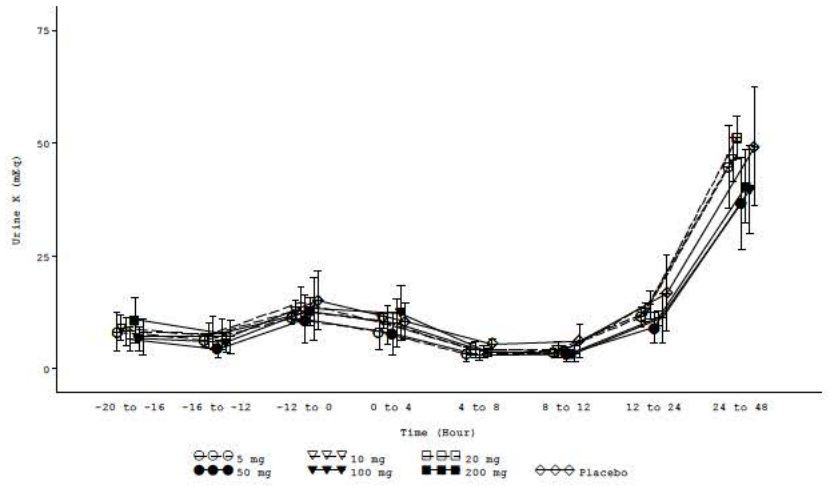


図 2.7.2.5-6　尿量推移（算術平均値 ± 標準偏差）：第 I 相反復投与試験

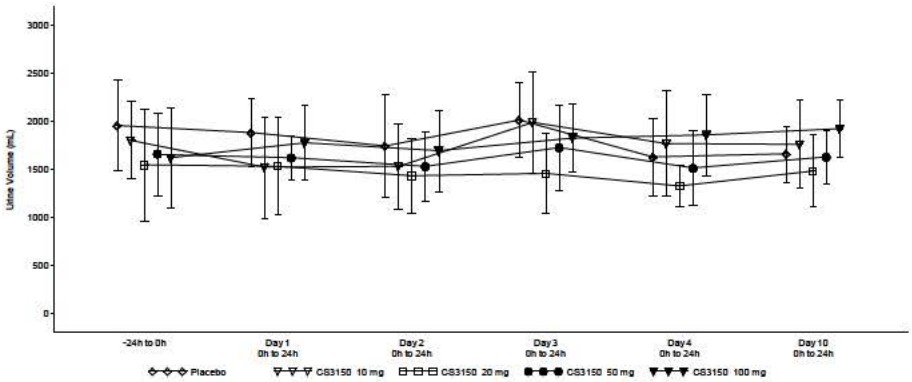
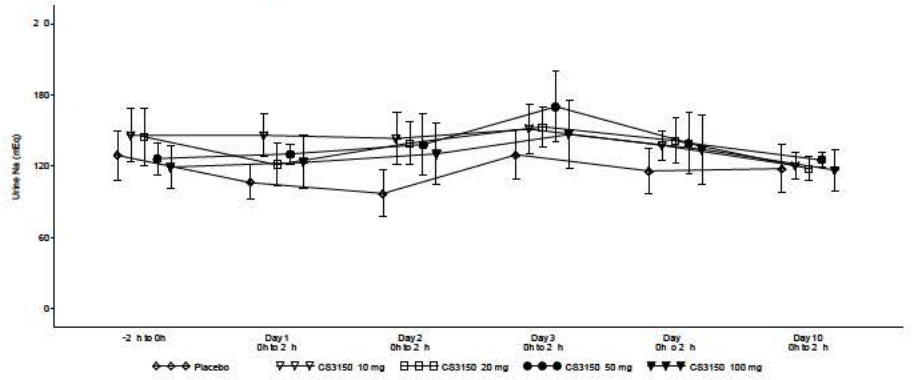
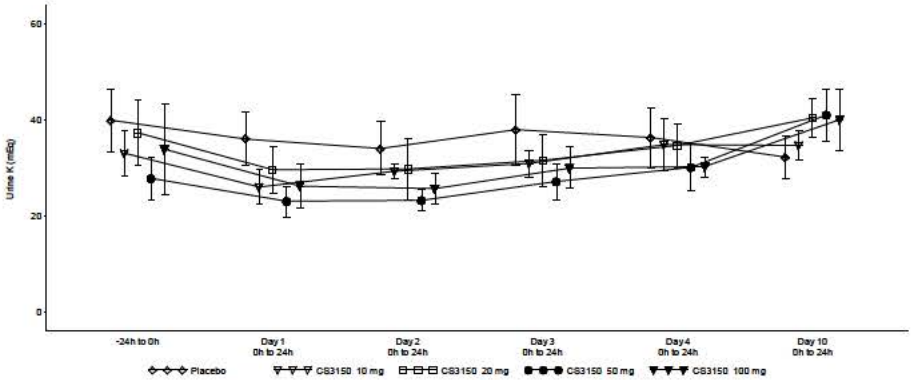


図 2.7.2.5-7　尿中電解質推移（算術平均値 ± 標準偏差）：第 I 相反復投与試験





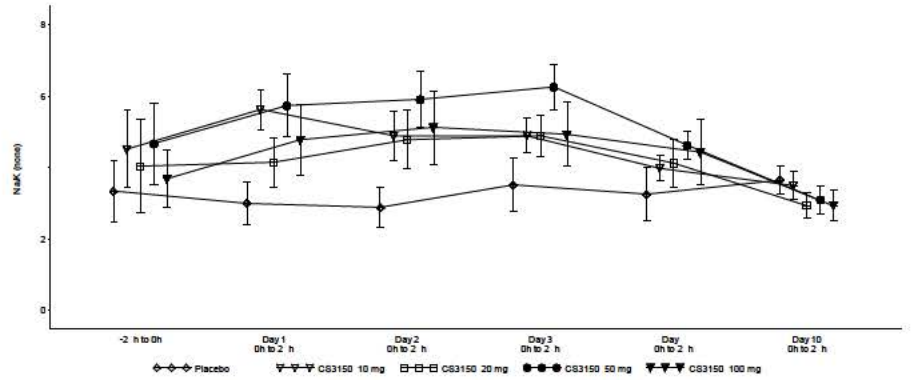


図 2.7.2.5-8　Transtubular potassium gradient（TTKG）推移: 第 I 相反復投与試験

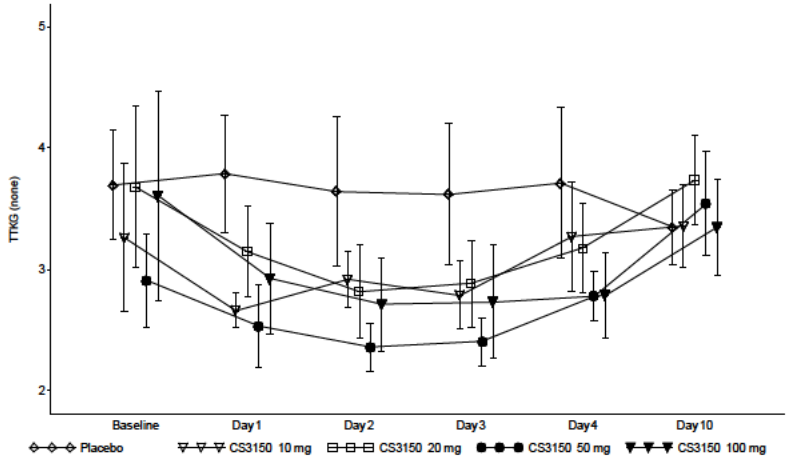


図 2.7.2.5-9　血圧推移（算術平均値 ± 標準偏差）: 第 I 相反復投与試験

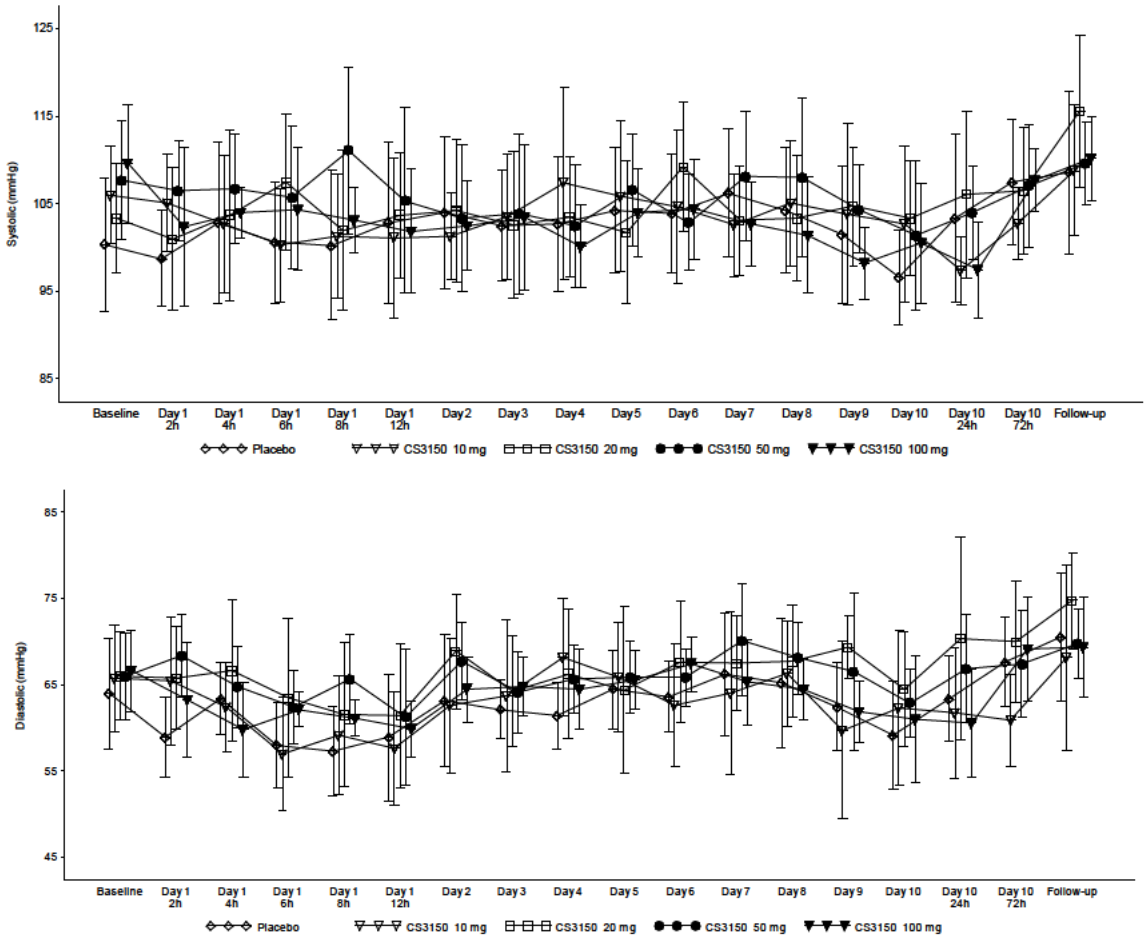


図 2.7.2.5-10　TTKG 推移: 探索的 P2 試験

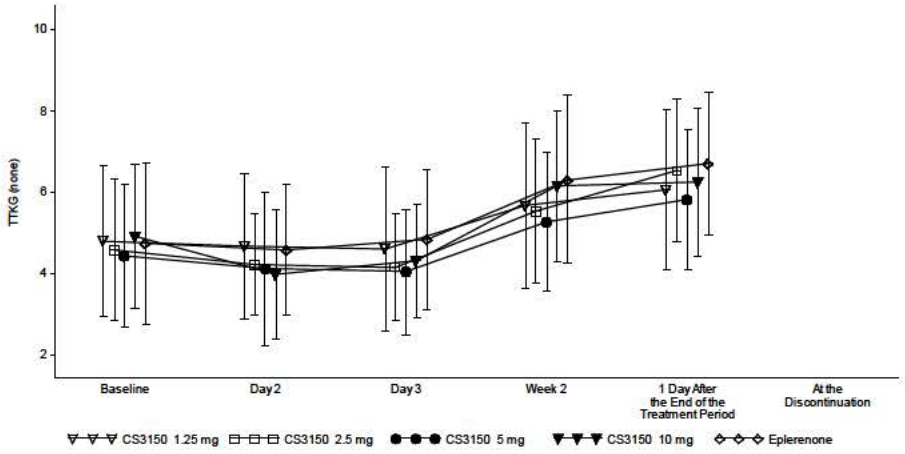


図 2.7.2.5-11　尿中 Na+/K+比: 探索的 P2 試験

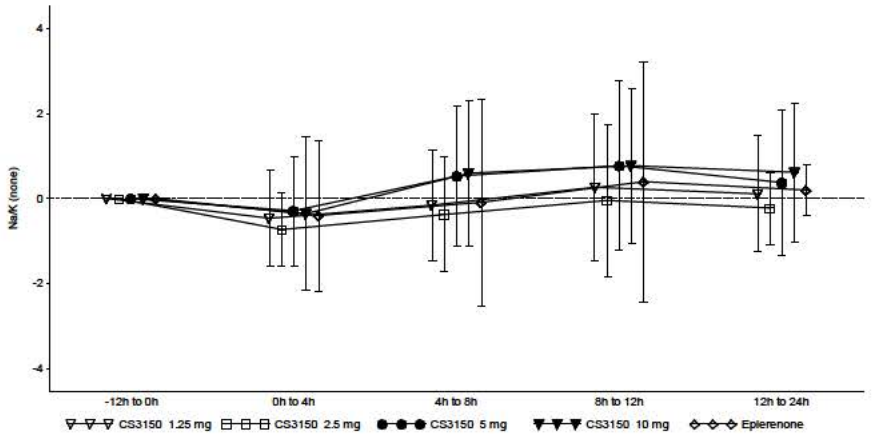


図 2.7.2.5-12　尿中アルドステロン濃度推移: 探索的 P2 試験

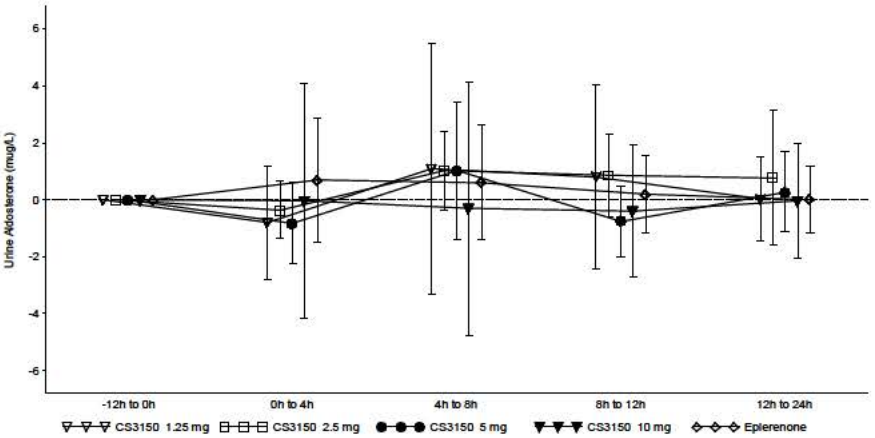
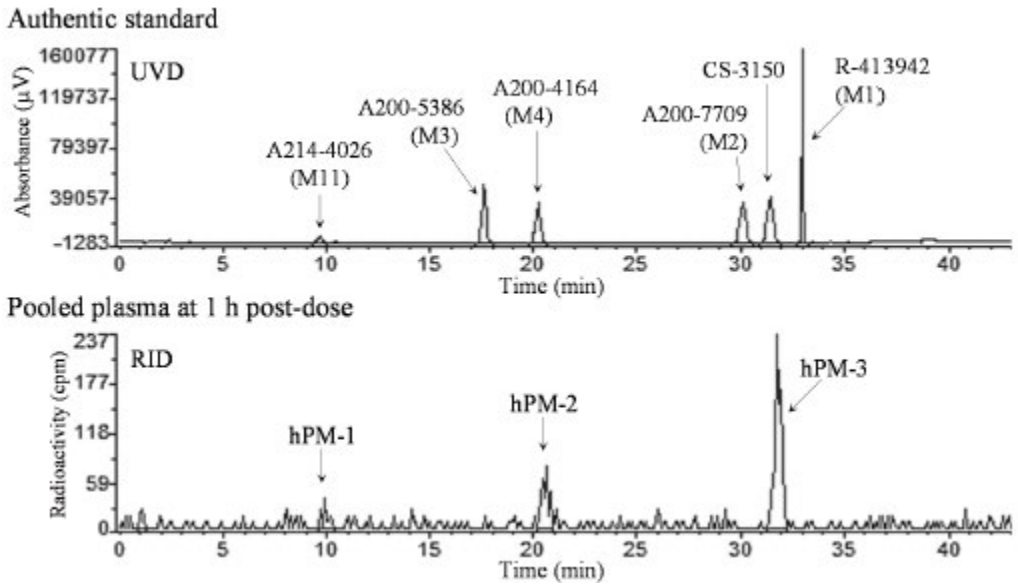


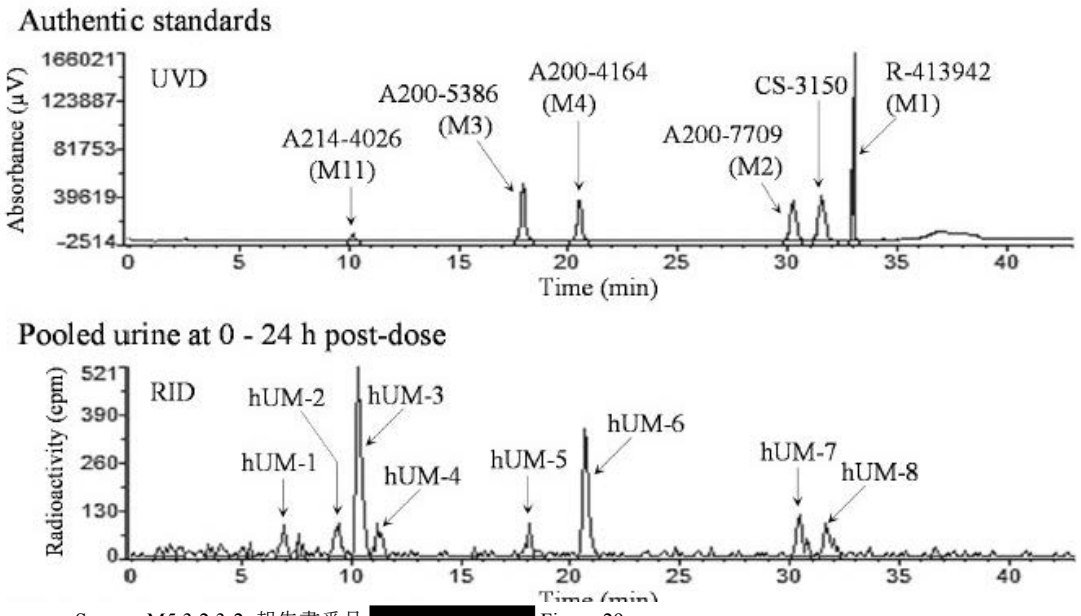
図 2.7.2.5-13　健康成人男性に ^{14}C-CS-3150 を単回投与後採取した生体試料のラジオクロマトグラム及び合成標品の UV クロマトグラム: マスバランス試験

投与後 1 h の血漿試料



Source: M5.3.2.3-1 報告書番号 [redacted] Figure 17

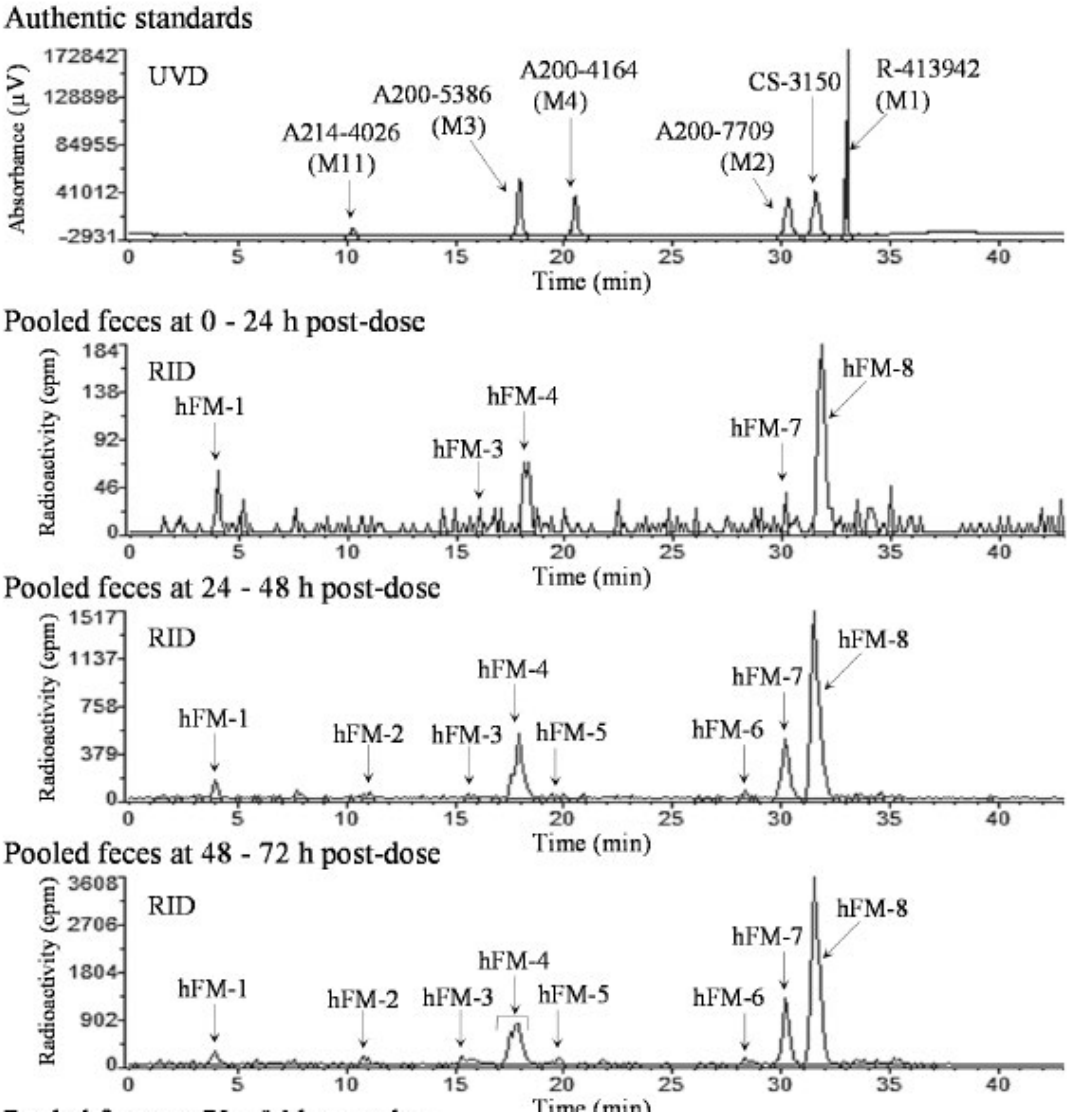
投与後 0-24 h の尿試料



Source: M5.3.2.3-2 報告書番号 [redacted] Figure 29

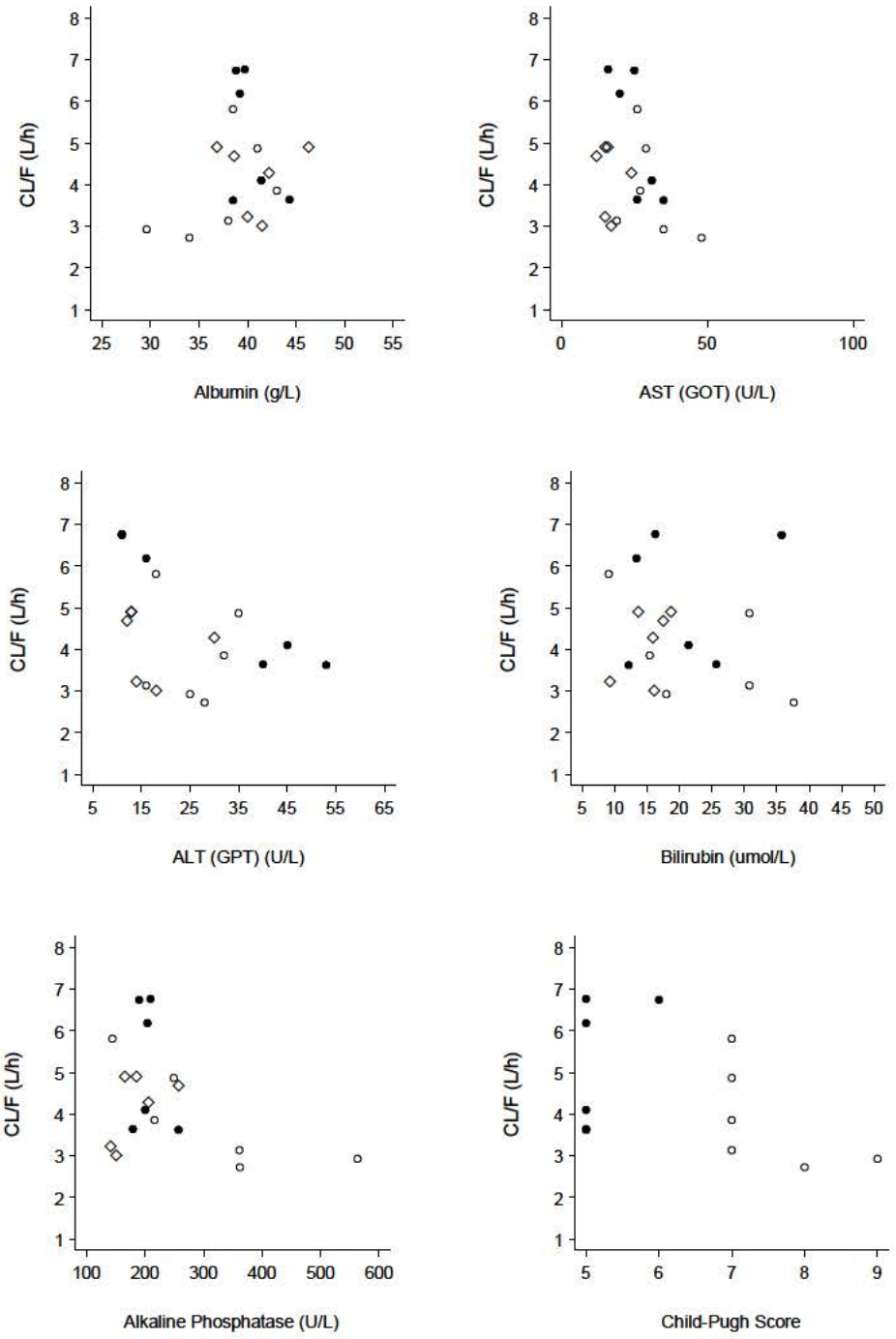
図 2.7.2.5-13 健康成人男性に ^{14}C-CS-3150 を単回投与後採取した生体試料のラジオクロマトグラム及び合成標品の UV クロマトグラム: マスバランス試験（続き）

投与後 0-24 h、24-48 h、及び 48-72 h の糞試料



Source: M5.3.2.3-2 報告書番号 [redacted] Figure 30

図 2.7.2.3.5-14　肝機能パラメータと見かけの全身クリアランスとの関係:
肝機能低下者 PK 試験



◊: Normal hepatic function group ●: mild hepatic impairment group ○: moderate hepatic impairment group
Source: M5.3.3.3-1（CS3150-A-J109）Figure 15.2-7

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.7.3.　臨床的有効性の概要

第一三共株式会社

目次

1. 背景及び概観.....6
1.1 臨床開発計画の概要.....6
1.2 対象被験者.....9
1.3 試験デザイン.....14
1.3.1 本態性高血圧症患者を対象とした試験.....14
1.3.1.1 用量設定試験.....14
1.3.1.2 比較 P3 試験.....14
1.3.1.3 用量探索 P2 試験.....15
1.3.1.4 探索的 P3 試験.....16
1.3.2 長期投与試験.....17
1.3.3 特別な患者集団を対象とした試験.....18
1.3.3.1 III 度高血圧 P3 試験.....18
1.3.3.2 中等度 RI 合併 P2 試験.....19
1.3.3.3 中等度 RI 合併 P3 試験.....20
1.3.3.4 DN 合併 P3 試験.....21
1.3.3.5 PA 対象 P3 試験.....22
1.4 有効性の評価方法.....23
1.4.1 有効性の測定方法.....23
1.4.1.1 座位血圧の測定方法.....23
1.4.1.2 24 時間自由行動下血圧測定による血圧の測定方法.....23
1.4.2 有効性評価に用いた指標の定義.....24
1.4.3 有効性評価項目.....24
1.5 統計解析.....27
1.5.1 解析対象集団.....27
1.5.2 統計解析手法.....27
1.5.2.1 用量設定試験.....28
1.5.2.2 比較 P3 試験.....28
1.5.3 併合解析.....29
2. 個々の試験結果の要約.....30
2.1 本態性高血圧症患者を対象とした試験.....30
2.1.1 用量設定試験（添付資料番号: 5.3.5.1-1）.....30
2.1.2 比較 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-2）.....31
2.1.3 用量探索 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-3）.....33
2.1.4 探索的 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-2）.....33
2.2 本態性高血圧症を対象とした長期投与試験（添付資料番号: 5.3.5.2-1）.....34

2.3　特別な患者集団を対象とした試験 34
2.3.1　III 度高血圧 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-3） 34
2.3.2　中等度 RI 合併 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-5） 35
2.3.3　中等度 RI 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-4） 35
2.3.4　DN 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-6） 36
2.3.5　PA 対象 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-7） 36
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 37
3.1　試験対象集団 37
3.1.1　被験者の内訳及び解析対象集団 37
3.1.1.1　本態性高血圧症患者を対象とした試験 37
3.1.1.2　長期投与試験 40
3.1.1.3　特別な患者集団を対象とした試験 40
3.1.2　曝露状況 41
3.1.3　被験者背景 44
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 52
3.2.1　座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量 52
3.2.1.1　用量設定試験 52
3.2.1.2　比較 P3 試験 53
3.2.1.3　用量探索 P2 試験 55
3.2.1.4　探索的 P3 試験 56
3.2.1.5　長期投与試験 56
3.2.2　24 時間自由行動下血圧測定による 24 時間血圧の変化量 58
3.2.2.1　用量設定試験 58
3.2.2.2　比較 P3 試験 59
3.2.2.3　用量探索 P2 試験 60
3.2.2.4　探索的 P3 試験 61
3.2.2.5　長期投与試験 61
3.2.3　その他の評価項目 64
3.2.3.1　座位血圧の推移 64
3.2.3.2　24 時間自由行動下血圧測定による早朝、昼間、夜間の血圧の変化量 67
3.2.3.3　24 時間自由行動下血圧測定による血圧の 24 時間推移 71
3.2.3.4　降圧目標到達割合 74
3.3　部分集団における結果の比較 76
3.3.1　特別な患者集団 76
3.3.1.1　III 度の高血圧症患者 76
3.3.1.2　中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 78
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 82

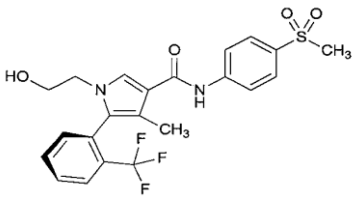
3.3.1.4　原発性アルドステロン症患者 84
3.3.2　内因性要因の検討 85
3.3.3　外因性要因の検討 87
3.4　臓器保護効果の探索的検討 88
3.4.1　尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）の変化率 88
3.4.2　ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）及び N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）の低下作用 91
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 93
4.1　用量の検討 93
4.1.1　本態性高血圧症患者に対する用量 93
4.1.2　特別な患者集団に対する用量 95
4.1.2.1　III 度の高血圧症患者 95
4.1.2.2　中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 95
4.1.2.3　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 97
4.1.2.4　原発性アルドステロン症患者 99
4.2　用法の検討 99
4.2.1　一日の投与回数 99
4.2.2　食事の影響 99
5.　効果の持続、耐薬性 100
6.　付録 103

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
ARR	aldosterone-to-renin ratio	アルドステロン－レニン比
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DN	diabetic nephropathy	–
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
hANP	human atrial natriuretic peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
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
LOCF	last observation carried forward	–
MR	mineralocorticoid receptor	鉱質コルチコイド受容体
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
NGSP	national glycohemoglobin standardization program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
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
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
RA	renin angiotensin	レニン－アンジオテンシン
RI	renal impairment	腎機能障害
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン・クレアチニン比

－: 該当の表記なし

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	

1. 背景及び概観

1.1 臨床開発計画の概要

本申請の有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に、臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.6-1 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（III 度の高血圧症患者を対象として実施した 1 試験［試験略名: III 度高血圧 P3］、中等度の腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象として実施した 2 試験［試験略名: 中等度腎機能障害［renal impairment: RI］合併 P3、中等度 RI 合併 P2］、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て実施した 1 試験［試験略名: DN［diabetic nephropathy］合併 P3］、原発性アルドステロン症患者を対象として実施した 1 試験［試験略名: 原発性アルドステロン症［primary aldosteronism: PA］対象 P3］）の計 10 試験を評価資料（以下、評価試験）として検討した。

表 2.7.3.1.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（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	試験デザイン	投与期間	有効性の主要評価項目	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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	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（参照薬）: 84 名
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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	CS-3150 2.5 mg: 331 名 CS-3150 5 mg: 338 名 エプレレノン 50 mg（対照薬）: 332 名
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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	CS-3150 1.25 mg: 34 名 CS-3150 2.5 mg: 32 名 CS-3150 5 mg: 34 名 CS-3150 10 mg: 33 名 エプレレノン（参照薬）: 31 名
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	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、投与前（治療期第 I 期又は治療期第 II 期）の背景因子との関連	A 群（第 I 期: CS-3150、第 II 期: オルメサルタン メドキソミル）: 20 名 B 群（第 I 期: オルメサルタン メドキソミル、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 メドキソミル（対照薬）: 10 mg→20 mg（任意漸増）
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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	CS-3150 2.5 mg→5 mg（任意漸増）: 20 名

ABPM: 24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring）、CCB: カルシウムチャネル拮抗薬（calcium channel blocker）、RA: レニンーアンジオテンシン（renin angiotensin）

表 2.7.3.1.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧（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	試験デザイン	投与期間	有効性の主要評価項目	投与群、 割付被験者数
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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	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	座位血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）の変化量	CS-3150 2.5 mg→5.0 mg（任意漸増）: 44 名

ARB:アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker）、ACE: アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme）

1.2　対象被験者

「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症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。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）[1] では、軽症、中等度、重症の高血圧症をそれぞれ I 度、II 度、III 度の高血圧症として血圧値により定義している。

以上より、用量設定、比較 P3、用量探索 P2、探索的 P3 試験、及び長期投与試験では I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とし、III 度高血圧 P3 試験では III 度の高血圧症患者を対象とした。

また、類薬のエプレレノンでは投与禁忌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における CS-3150 の有効性及び安全性を検討するため、中等度 RI 合併 P2、中等度 RI 合併 P3、及び DN 合併 P3 試験でこれらの集団を対象とした。さらに、PA 対象 P3 試験では、各種ガイドラインで鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor: MR）拮抗薬が第一選択薬として推奨されている原発性アルドステロン症患者を対象とした。

本態性高血圧症患者を対象とした 4 試験の主な選択基準・除外基準の一覧を表 2.7.3.1.2-1 に、長期投与試験の主な選択基準・除外基準の一覧を表 2.7.3.1.2-2 に示す。

上述の理由から、本態性高血圧症患者を対象とした 4 試験及び長期投与試験では、JSH 2014[1] において、I 度又は II 度の高血圧症患者に該当する、座位血圧の収縮期血圧が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満、拡張期血圧が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満で、かつ収縮期及び拡張期血圧の両方が規定を満たす高血圧症患者を対象とした。また、「24 時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン」[2] の高血圧の定義に基づき、24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring: ABPM）による 24 時間血圧が収縮期血圧 130 mmHg 以上かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上を満たす患者を対象とした。

本態性高血圧症患者を対象とした 4 試験及び長期投与試験では、中等度以上の腎機能障害患者、糖尿病性腎症又はアルブミン尿を伴う糖尿病患者を、安全性の配慮から別試験で検討することとし、対象から除外した。

本態性高血圧症患者を対象とした 4 試験では、すべての降圧薬の併用を禁止とした。

長期投与試験では、他の降圧薬の併用下での CS-3150 の安全性及び降圧効果を検討するため、CS-3150 の投与開始時に他の降圧薬が投与されていない患者に加え、レニンーアンジオテンシン（renin angiotensin: RA）系阻害薬又はカルシウムチャネル拮抗薬（calcium channel blocker: CCB）が投与されている患者を対象とした。

表 2.7.3.1.2-1　本態性高血圧症患者を対象とした 4 試験の主な選択基準・除外基準の一覧

<table>
<tr><th></th><th>用量設定</th><th>比較 P3</th><th>用量探索 P2</th><th>探索的 P3</th></tr>
<tr><td rowspan="3">主な選択基準</td><td colspan="2">20 歳以上</td><td>20 歳以上 70 歳以下</td><td>20 歳以上</td></tr>
<tr><td colspan="4">観察期中の異なる最終 2 時点の来院日（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）に測定した座位血圧値が下記の基準を満たすこと
• SBP 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
• 2 時点の血圧値の差が SBP 30 mmHg 以内かつ DBP 15 mmHg 以内</td></tr>
<tr><td colspan="4">観察期 3 週時以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="6">主な除外基準</td><td colspan="4">二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">起立性低血圧の合併又は既往を有する患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">脳心血管系疾患を有する被験者</td></tr>
<tr><td rowspan="2">アルブミン尿を伴う糖尿病患者</td><td>糖尿病性腎症と診断された患者、もしくはアルブミン尿を伴う糖尿病患者</td><td rowspan="2">糖尿病患者もしくは糖尿病の治療を受けている患者</td><td>糖尿病性腎症と診断された患者、もしくはアルブミン尿を伴う糖尿病患者</td></tr>
<tr><td>1 型糖尿病患者</td><td>1 型糖尿病患者</td></tr>
<tr><td colspan="4">観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
• AST（GOT）、ALT（GPT）のいずれかが 100 IU/L 以上
• eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満
• HbA1c（NGSP 値）が 8.4%以上</td></tr>
<tr><td colspan="4">観察期の臨床検査で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上</td></tr>
</table>

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）、eGFRcreat: 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）、NGSP: 全米グリコヘモグロビン標準化プログラム（national glycohemoglobin standardization program）

表 2.7.3.1.2-2　長期投与試験の主な選択基準・除外基準の一覧

<table>
<tr><th></th><th>長期投与</th></tr>
<tr><td rowspan="3">主な選択基準</td><td>20 歳以上</td></tr>
<tr><td>観察期中の異なる最終 2 時点の来院日（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）に測定した座位血圧値が下記の基準を満たすこと
• SBP 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満
• 2 時点の血圧値の差が SBP 30 mmHg 以内かつ DBP 15 mmHg 以内</td></tr>
<tr><td>観察期 3 週時以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="7">主な除外基準</td><td>観察期中に降圧薬を服薬しない患者、もしくは観察期中に CCB 又は RA 系阻害薬のいずれか 1 剤を一定の用法・用量で服薬する患者</td></tr>
<tr><td>二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者</td></tr>
<tr><td>起立性低血圧の合併又は既往を有する患者</td></tr>
<tr><td>脳心血管系疾患を有する被験者</td></tr>
<tr><td>糖尿病性腎症と診断された患者、もしくはアルブミン尿を伴う糖尿病患者</td></tr>
<tr><td>1 型糖尿病患者</td></tr>
<tr><td>観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
• AST（GOT）、ALT（GPT）のいずれかが 100 IU/L 以上
• eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満
• HbA1c（NGSP 値）が 8.4%以上</td></tr>
<tr><td>観察期の臨床検査で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上
（RA 系阻害薬を使用している患者は、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上）</td></tr>
</table>

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）、eGFRcreat: 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）、NGSP: 全米グリコヘモグロビン標準化プログラム（national glycohemoglobin standardization program）

特別な患者を対象とした試験の主な選択基準の一覧を表 2.7.3.1.2-3 に、主な除外基準の一覧を表 2.7.3.1.2-4 に示す。

III 度高血圧 P3 試験では、降圧薬治療の有無に関わらず、JSH 2014[1] で定義されている III 度の高血圧症患者の血圧値を選択基準として設定した。

中等度 RI 合併 P2 試験では、本態性高血圧症を対象とした試験と同様に I 度又は II 度に該当する血圧値の選択基準を設定した。ただし、腎機能障害を合併する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を考慮し、拡張期血圧の下限は 80 mmHg とした。また、腎機能に関する選択基準として、「CKD 診療ガイド 2012」[3] の重症度分類で中等度に該当する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）30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満を設定した。さらに、他の降圧薬を使用していない患者を対象とした。

中等度 RI 合併 P3 試験では、中等度 RI 合併 P2 試験と同じ血圧値及び eGFRcreat に関する選択基準を設定した。また、日常診療においては「CKD 診療ガイド 2012」[3] 及び JSH 2014[1] で慢性腎臓病を合併する高血圧症に対する第一選択薬とされているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker: ARB）又はアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme: ACE）阻害薬との併用が想定されることから、ARB 又は ACE 阻害薬 1 剤を投与されている患者を対象とする選択基準を設定した。

DN 合併 P3 試験では、中等度 RI 合併 P3 試験と同じ血圧値に関する選択基準を設定した。また、糖尿病性腎症病期分類にて第 2 期～第 3 期の一部に該当する尿中アルブミン・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、eGFRcreat 30 mL/min/1.73 m^2 以上とする選択基準を設定した。また、日常診療においては「CKD 診療ガイド 2012」[3] 及び JSH 2014[1] で糖尿病又は慢性腎臓病を合併する高血圧症に対する第一選択薬とされている ARB 又は ACE 阻害薬との併用が想定されることから、ARB 又は ACE 阻害薬 1 剤を投与されている患者を対象とする選択基準を設定した。

PA 対象 P3 試験では、本態性高血圧症を対象とした試験と同じ血圧に関する選択基準を設定した。「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」[4] 及び「わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサスステートメント」[5] に従った原発性アルドステロン症のスクリーニング及び確定診断に関する選択基準を設定した。他の降圧薬を服薬していない患者又は基礎降圧薬（シルニジピン、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）1 剤服薬している患者を対象とする選択基準を設定した。

表 2.7.3.1.2-3　特別な患者集団を対象とした試験の主な選択基準の一覧

	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
主な選択基準	20 歳以上 80 歳以下				20 歳以上
	観察期開始時及び観察期終了時に測定した座位血圧値が下記の基準を満たすこと • SBP 180 mmHg 以上又は DBP 110 mmHg 以上 • 2 時点の血圧値の差が SBP 30 mmHg 以内かつ DBP 15 mmHg 以内	観察期 1 週時及び観察期終了時に測定した座位血圧値が下記の基準を満たすこと • SBP 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP 80 mmHg 以上 110 mmHg 未満 • 2 時点の血圧値の差が SBP 30 mmHg 以内かつ DBP 15 mmHg 以内	観察期 3 週時及び観察期終了時に測定した座位血圧値の算術平均値（観察期基準血圧）が下記の基準を満たすこと • SBP 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP 80 mmHg 以上 110 mmHg 未満 • 2 時点の血圧値の差が SBP 30 mmHg 以内かつ DBP 15 mmHg 以内		観察期最終 2 時点の座位血圧値の算術平均値（観察期基準血圧）が下記の基準を満たすこと • SBP 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ DBP 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満 • 2 時点の血圧値の差が SBP 30 mmHg 以内かつ DBP 15 mmHg 以内
	観察期期間中に降圧薬を服薬していない、又はカリウム保持性利尿薬以外の降圧薬 1 剤以上を服薬している高血圧症患者	治験薬投与開始前 2 週間以内に併用禁止薬を使用していない患者	治験薬投与開始 4 週間以上前から、基礎降圧薬（ARB 又は ACE 阻害剤 1 剤）を用法・用量を変更せずに服薬しており、治療期中も変更の予定がない患者		治験薬投与開始前 4 週間以上、降圧薬を服薬していない患者又は基礎降圧薬（CCB[a] 又は α 遮断薬）1 剤を用法・用量変更せず服薬しており、治療期中もその変更の予定がない患者
	－	観察期の eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満		観察期の eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 以上	－
	－	－	－	観察期に測定した 3 回の早朝第一尿の UACR のうち、2 回以上が 30 mg/g·Cr 以上 1000 mg/g·Cr 未満	－
	－	－	－	－	同意取得 5 年以内に原発性アルドステロン症のスクリーニング検査及び機能確認検査が実施され、以下の基準を満たすこと • スクリーニング検査: PAC>120 pg/mL かつ ARR>200 • 機能確認検査[b]: いずれか一つ以上の検査で陽性判定の基準を満たす

－: 該当する基準なし
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）、PAC: 血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration）、ARR: アルドステロン－レニン比（aldosterone-to-renin ratio）
a: シルニジピン、エホニジピン、アゼルニジピン、ベニジピンを除く
b: カプトプリル試験、生理食塩水負荷試験、フロセミド立位試験、経口食塩負荷試験

表 2.7.3.1.2-4　特別な患者集団を対象とした試験の主な除外基準の一覧

	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
主な除外基準	腎実質性高血圧症を除く二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者			二次性高血圧症又は悪性高血圧症患者	原発性アルドステロン症を除く二次性高血圧症又は高血圧緊急症の患者
	起立性低血圧の合併又は既往を有する患者				
	脳心血管系疾患を有する患者				
	糖尿病性腎症と診断された患者	アルブミン尿を伴う糖尿病患者		非糖尿病性の腎症と診断された患者	糖尿病性腎症と診断された患者
	1 型糖尿病患者	インスリン治療中の患者	1 型糖尿病患者		
	観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者 • AST（GOT）、ALT（GPT）のいずれかが 100 IU/L 以上 • HbA1c（NGSP 値）が 8.4%以上				
	観察期の臨床検査で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上（RA 系阻害薬を服薬している患者は、3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上）	観察期の臨床検査で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上	観察期の臨床検査で血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上		観察期の臨床検査で血清カリウム値が 3.0 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上
	観察期の臨床検査で eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満	－	－	－	観察期の臨床検査で eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 未満

－: 該当する基準なし
NGSP: 全米グリコヘモグロビン標準化プログラム（national glycohemoglobin standardization program）

1.3　試験デザイン

1.3.1　本態性高血圧症患者を対象とした試験

1.3.1.1　用量設定試験

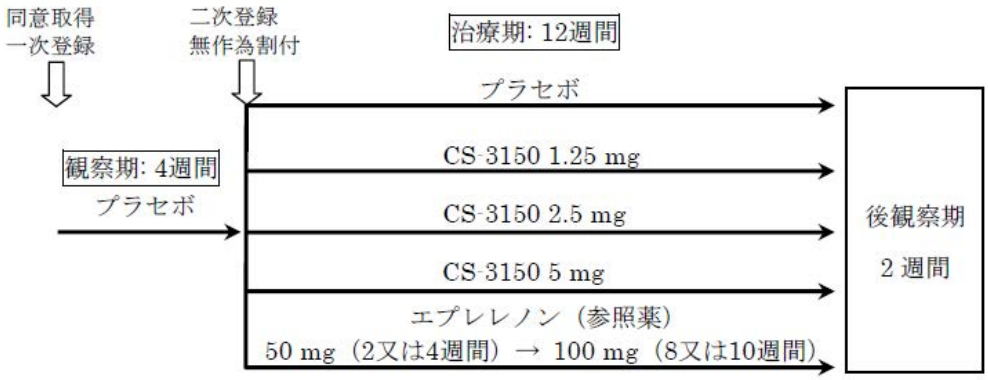
用量設定試験は、CS-3150 の至適用量及び安全性の検討を目的として実施した多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 群並行群間比較試験（治験薬）、オープンラベル試験（参照薬）である。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-1 に示す。

対象は、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者とした。

治療期の前に 4 週間の観察期を設定し、前治療薬をウォッシュアウトした。また観察期間中はプラセボを投与した。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、観察期基準血圧（観察期最終 2 時点の平均値）の収縮期血圧を調整因子とした層別置換ブロック法により無作為に割り付けた。降圧効果を客観的に評価するため、CS-3150 群及びプラセボ群は盲検化した。エプレレノンは参照薬の位置付けとして非盲検下で投与し、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際に参照した。

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。

図 2.7.3.1.3-1　用量設定試験のデザイン



Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）治験のデザイン図

1.3.1.2　比較 P3 試験

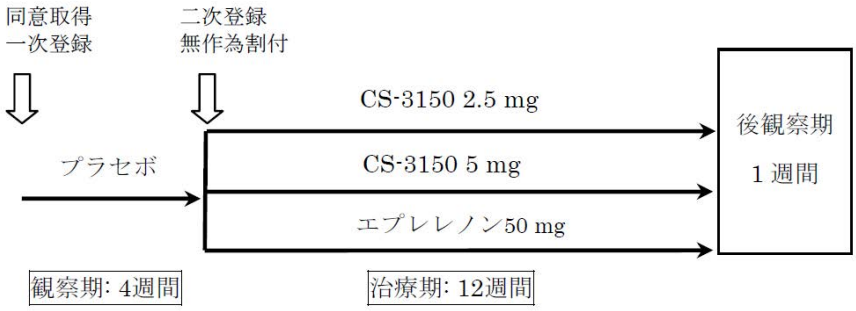
比較 P3 試験は、CS-3150 2.5 mg のエプレレノン 50 mg に対する降圧効果の非劣性の検証及び CS-3150 2.5 mg と 5 mg の降圧効果の比較、並びに安全性の検討を目的として実施した多施設共同、無作為化、エプレレノン対照、二重盲検、3 群並行群間比較試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-2 に示す。

対象は、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者とした。

治療期の前に 4 週間の観察期を設定し、前治療薬をウォッシュアウトした。また観察期間中はプラセボを投与した。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、観察期基準血圧（観察期最終 2 時点の平均値）の収縮期血圧を調整因子とした層別置換ブロック法により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。

図 2.7.3.1.3-2　比較 P3 試験のデザイン



Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）治験のデザイン図

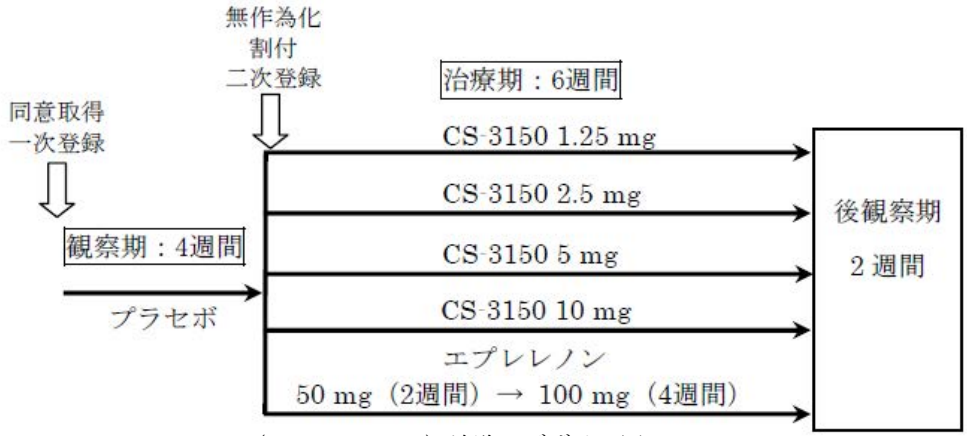
1.3.1.3　用量探索 P2 試験

用量探索 P2 試験は、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。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-3 に示す。

対象は、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者とした。

治療期の前に 4 週間の観察期を設定し、前治療薬をウォッシュアウトした。また観察期間中はプラセボを投与した。治療期には、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、性別及び観察期基準血圧（観察期最終 2 時点の平均値）の高血圧症の重症度を調整因子とした置換ブロック法により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。

図 2.7.3.1.3-3　用量探索 P2 試験のデザイン



Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）治験のデザイン図

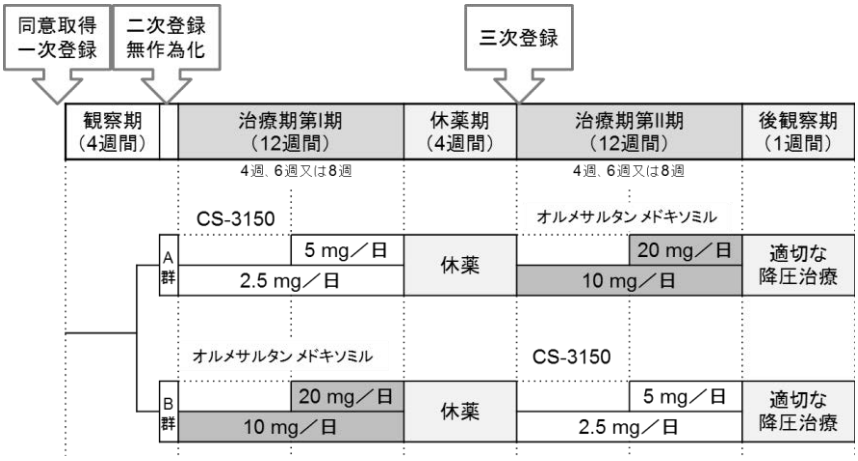
1.3.1.4　探索的 P3 試験

探索的 P3 試験は、血漿レニン活性（plasma renin activity: 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。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-4 に示す。

対象は、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者とした。

治療期の前に 4 週間の観察期を設定し、前治療薬をウォッシュアウトした。被験者を、観察期の 24 時間血圧の収縮期血圧及び 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、治療期第 I 期に CS-3150 を、治療期第 II 期にオルメサルタン メドキソミルを、B 群には治療期第 I 期にオルメサルタン メドキソミルを、治療期第 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。治療期第 I 期と第 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、4 週、6 週、又は 8 週時に被験者の反応に基づき 5 mg に任意漸増した。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 に任意漸増した。

図 2.7.3.1.3-4　探索的 P3 試験のデザイン



Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）治験のデザイン図

1.3.2　長期投与試験

長期投与試験は、CS-3150 単独長期投与時、あるいは RA 系阻害薬（ARB 又は ACE 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。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-5 に示す。

対象は、観察期に降圧薬が投与されていない場合、基礎降圧薬（RA 系阻害薬又は CCB のいずれか 1 剤）が投与されている場合のいずれも収縮期血圧 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満の本態性高血圧症患者とした。

治療期の前の 4 週間の観察期には、プラセボを投与した。CS-3150 単独投与被験者に対しては、前治療薬をウォッシュアウトし、基礎降圧薬併用被験者に対しては、基礎降圧薬の用法・用量を変更せず服薬させた。治療期には、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回、朝食後経口投与した。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。増量基準は、収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上（糖尿病患者は収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 80 mmHg 以上）を目安に、直近の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（RA 系阻害薬を服薬している場合は 4.8 mEq/L 未満）で、かつ治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する場合とした。基礎降圧薬併用被験者は、基礎降圧薬の用法・用量を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、以下のとおり治験薬、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。配合剤は不可）を調節した。

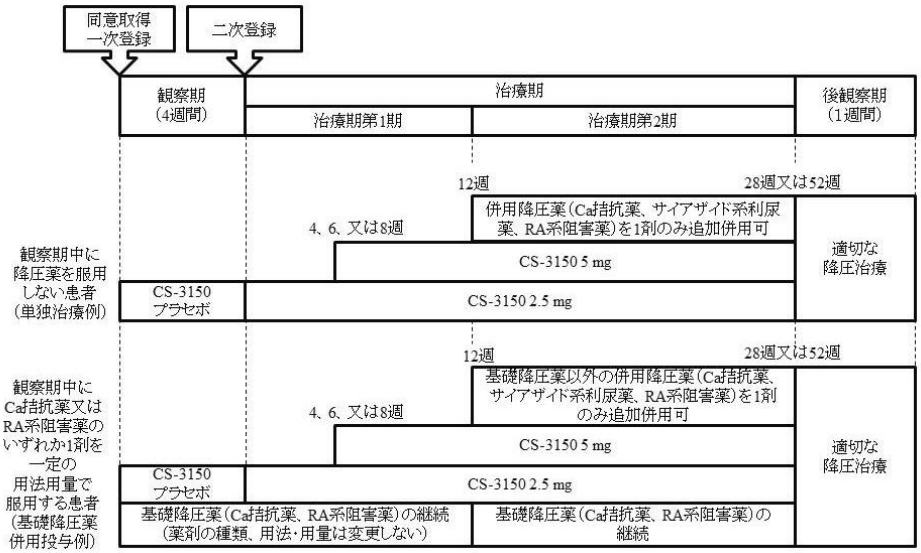
1)　CS-3150 単独被験者

- 降圧効果が不十分な場合: CS-3150 2.5 mg が投与されている場合は 5 mg に増量した。CS-3150 5 mg が投与されている場合は併用降圧薬を 1 剤追加投与した。
- 過度の血圧低下が認められた場合: 併用降圧薬が投与されている場合は減量又は中止した。併用降圧薬が投与されておらず、CS-3150 5 mg が投与されている場合は 2.5 mg に減量し、2.5 mg が投与されており安全性に問題がある場合は治験を中止した。

2) 基礎降圧薬併用被験者

- 降圧効果が不十分な場合: CS-3150 2.5 mg が投与されている場合は 5 mg に増量した。CS-3150 5 mg が投与されている場合は基礎降圧薬を増量する（薬剤の種類を変更しない）か、基礎降圧薬以外の併用降圧薬を 1 剤追加投与した。
- 過度の血圧低下が認められた場合: 最後に追加又は増量した降圧薬を中止又は減量した（基礎降圧薬を増量した場合は減量、併用降圧薬を追加した場合は減量又は中止した）。基礎降圧薬の減量又は併用降圧薬の中止後さらに必要な場合は、CS-3150 5 mg が投与されている場合は 2.5 mg に減量し、2.5 mg が投与されており安全性に問題がある場合は治験を中止した。

図 2.7.3.1.3-5　長期投与試験のデザイン



Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）治験のデザイン図

1.3.3　特別な患者集団を対象とした試験

1.3.3.1　III 度高血圧 P3 試験

III 度高血圧 P3 試験は、III 度高血圧症患者における 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。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-6 に示す。

対象は、収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上の III 度の高血圧症患者

とした。

治療期の前に 1 週間の観察期を設定し、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）を服薬している場合、用法・用量を変更せずに継続投与を可能とした。治療期には、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。増量基準は、収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上（糖尿病患者は収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 80 mmHg 以上）を目安に、直近の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満（RA 系阻害薬を服薬している場合は 4.8 mEq/L 未満）で、かつ治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する場合とした。減量は行わなかった。

図 2.7.3.1.3-6　III 度高血圧 P3 試験のデザイン



Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）治験のデザイン図

1.3.3.2　中等度 RI 合併 P2 試験

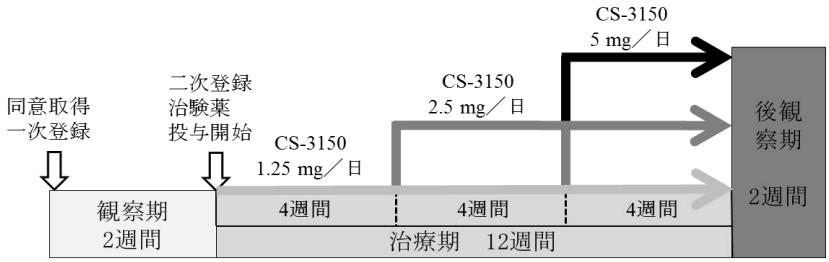
中等度 RI 合併 P2 試験は、中等度腎機能障害合併患者における CS-3150 の有効性及び安全性の探索的検討を目的として実施した多施設共同、非盲検、任意漸増試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-7 に示す。

対象は、中等度腎機能障害（eGFRcreat: 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を合併し、収縮期血圧 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上 110 mmHg 未満の高血圧症患者とした。

治療期の前に 2 週間の観察期を設定し、前治療薬をウォッシュアウトした。治療期には、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した。CS-3150 の投与量は、1.25 mg を開始用量とし、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 に増量した。被験者へ安全性のリスクの軽減を図るため、用量探索 P2 試験及び DN 対象用量探索 P2 試験で忍容性が確認された 1.25 mg からの漸増投与とし、増量基準は、増量判定当日の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満であること、eGFRcreat 値が観察期終了時と比較して 30%以上低下していないことを確認し、かつ治験責任医師又は治験分

担医師が適切と判断する場合とした。CS-3150 の減量は行わなかった。また各用量で少なくとも 4 週間の投与期間を設定した。なお、CS-3150 投与開始 2 週間前より治療期終了までの期間は他の降圧薬の併用を禁止し、CS-3150 単独の投与とした。

図 2.7.3.1.3-7　中等度 RI 合併 P2 試験のデザイン



Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）治験のデザイン図

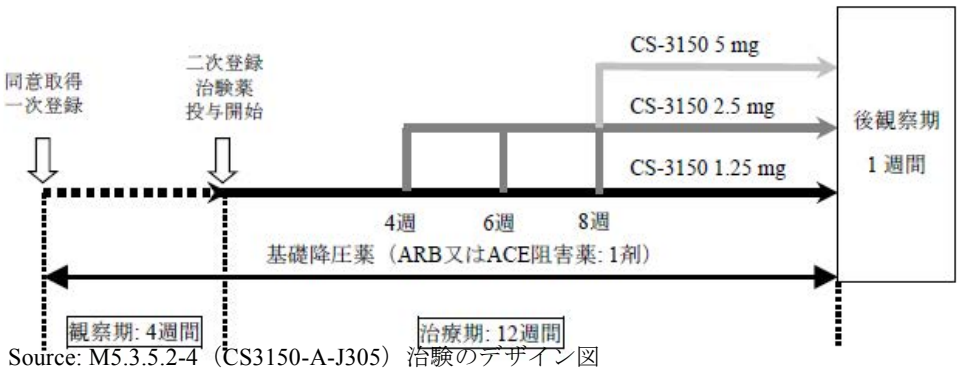
1.3.3.3　　中等度 RI 合併 P3 試験

中等度 RI 合併 P3 試験は、中等度腎機能障害合併患者における 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。慢性腎臓病を合併する降圧薬治療の第一選択薬である RA 系阻害薬（ARB 又は ACE 阻害薬）を併用下での検討とした。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-8 に示す。

対象は、中等度腎機能障害（eGFRcreat: 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を合併し、収縮期血圧 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上 110 mmHg 未満の高血圧症患者とした。

治療期の前に 4 週間の観察期を設定し、基礎降圧薬（RA 系阻害薬 1 剤）を用法・用量を変更せずに治療期終了まで投与した。治療期には、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した。CS-3150 の投与量は、1.25 mg を開始用量とし、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 に増量した。被験者へのリスクが最小となるよう、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 からの漸増投与とした。増量基準は、増量判定当日の血清カリウム値が 4.8 mEq/L 未満であること、eGFRcreat 値が観察期と比較して 30%以上低下していないことを確認し、かつ当日の収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 80 mmHg 以上であることを目安に、治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する場合とした。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 以上を認めた場合、過度の低血圧症状を認めた場合、及びその他治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、5 mg 投与時は 2.5 mg に、2.5 mg 投与時は 1.25 mg に減量を行うこととした。

図 2.7.3.1.3-8　中等度 RI 合併 P3 試験のデザイン



Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）治験のデザイン図

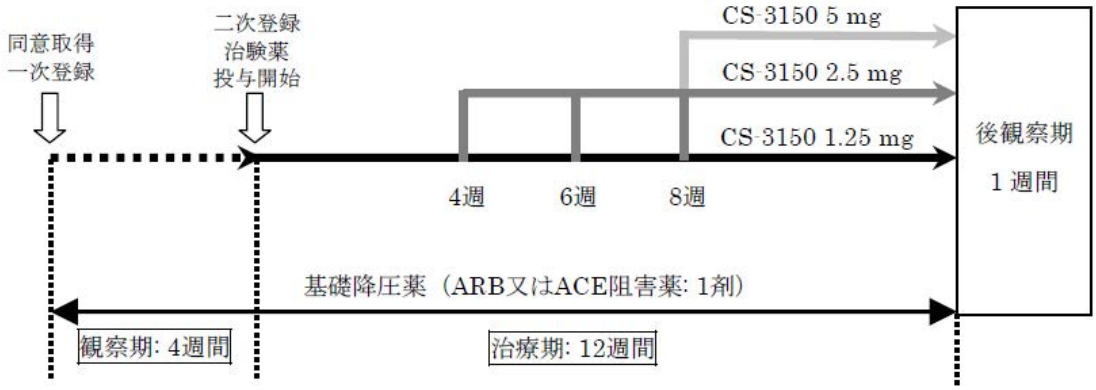
1.3.3.4　DN 合併 P3 試験

DN 合併 P3 試験は、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における 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。糖尿病を合併する降圧薬治療の第一選択薬である RA 系阻害薬（ARB 又は ACE 阻害薬）を併用下での検討とした。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-9 に示す。

対象は、糖尿病性腎症病期分類で第 2 期及び第 3 期の一部（UACR: 30 mg/g·Cr 以上 1000 mg/g·Cr 未満、eGFRcreat: 30 mL/min/1.73 m^2 以上）に該当し、収縮期血圧 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上 110 mmHg 未満の高血圧症患者とした。

治療期の前に 4 週間の観察期を設定し、基礎降圧薬（RA 系阻害薬 1 剤）を用法・用量を変更せずに治療期終了まで投与した。治療期には、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した。CS-3150 の投与量は、1.25 mg を開始用量とし、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 に増量した。被験者へのリスクが最小となるよう、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 からの漸増投与とした。増量基準は、増量判定当日の血清カリウム値が 4.8 mEq/L 未満であること、eGFRcreat 値が観察期と比較して 30%以上低下していないことを満たし、かつ当日の収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 80 mmHg 以上であることを目安に、治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断する場合とした。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 以上を認めた場合、過度の低血圧症状を認めた場合、及びその他治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、5 mg 投与時は 2.5 mg に、2.5 mg 投与時は 1.25 mg に減量を行うこととした。

図 2.7.3.1.3-9　DN 合併 P3 試験のデザイン



Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）治験のデザイン図

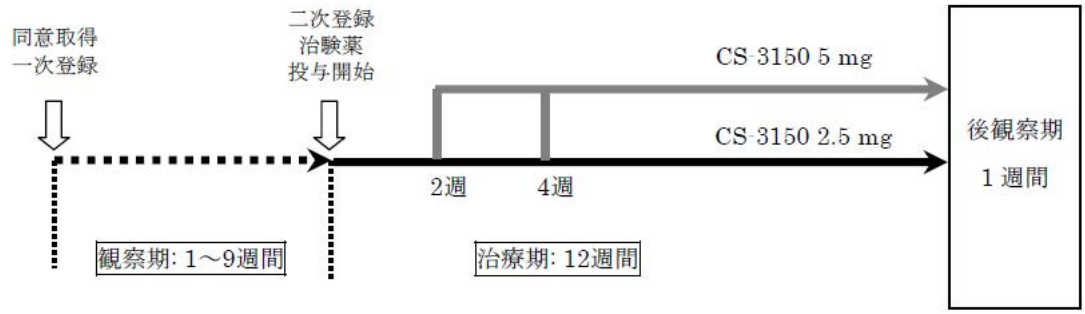
1.3.3.5　PA 対象 P3 試験

PA 対象 P3 試験は、原発性アルドステロン症患者における 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。試験デザインの概略を図 2.7.3.1.3-10 に示す。

対象は、スクリーニング検査及び機能確認検査により原発性アルドステロン症と診断され、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 未満の患者とした。

治療期の前に 1～9 週間の観察期を設定し、治療期開始前に 4 週間以上基礎降圧薬（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）が投与されている場合は用法・用量を変更せず治療期終了まで継続投与を可能とした。治療期には、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。増量基準は、増量判定当日の血清カリウム値が 5.1 mEq/L 未満であること、eGFRcreat 値が観察期と比較して 30%以上低下していないことを確認し、かつ当日の収縮期血圧が 120 mmHg 以上又は拡張期血圧が 80 mmHg 以上であることを目安に、治験責任医師又は治験分担医師が適切と判断した場合とした。CS-3150 の減量は行わなかった。

図 2.7.3.1.3-10　PA 対象 P3 試験のデザイン



Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）治験のデザイン図

1.4　有効性の評価方法

1.4.1　有効性の測定方法

1.4.1.1　座位血圧の測定方法

座位血圧の測定方法を以下に示す。

- 各時点の血圧は、前日の治験薬服薬から 24 時間後のトラフ時（許容範囲は 24 時間±3 時間後、服薬から 21～27 時間後）に測定した（中止時を除く）。
- 座位で 5 分間以上安静な状態を保った後に測定を実施した。
- 1～2 分の間隔をおいて計 3 回測定し、その平均値（小数点第一位を四捨五入）を各時点の座位血圧値とした。
- 原則として同一の被験者に対しては、被験者の測定する腕、測定者、測定機器は変更しないこととした。
- 用量探索 P2 試験では自動血圧計 BP-203i（オムロンヘルスケア株式会社）を、用量設定試験及び中等度 RI 合併 P2 試験では自動血圧計 HEM-759P ファジィ（オムロンヘルスケア株式会社）を、第 III 相試験では自動血圧計 HEM-7080IC（オムロンヘルスケア株式会社）を用いて、統一した機種を使用した。

1.4.1.2　24 時間自由行動下血圧測定による血圧の測定方法

ABPM 法による 24 時間血圧の測定方法を以下に示す。

- 24 時間血圧の測定開始日には、治験薬を服薬せずに来院し、規定の診察、検査を終了後、院内で治験薬を服薬し、測定機器を装着して測定を開始した。
- 30 分間隔で 25 時間以上連続して血圧及び脈拍数を測定した。
- 原則として左腕にカフを装着した。
- 用量探索 P2 試験では携帯型自動血圧計 TM-2431（株式会社エー･アンド・デイ）、用量設定、比較 P3、探索的 P3、及び長期投与試験では、携帯型自動血圧計 TM-2433（株式会社エー･アンド・デイ）を用いて、統一した機種を使用した。

1.4.2　有効性評価に用いた指標の定義

血圧値の算出方法を表 2.7.3.1.4-1 に、各試験の座位血圧の観察期基準血圧及び投与終了時血圧の定義を表 2.7.3.1.4-2 に示す。

表 2.7.3.1.4-1　有効性評価に用いた血圧値の算出方法

評価項目		定義
座位血圧	座位血圧	• 座位で 1～2 分の間隔をおいて、測定された計 3 回の測定値の平均値 • 測定日の前日に治験薬の服薬がある場合、前日の服薬から 24 時間後のトラフ時に測定
ABPM	要約値	各被験者の ABPM 測定値（収縮期血圧、拡張期血圧）についての、1 時間ごと各時間帯（各時刻の 0～59 分）に存在する測定値の算術平均値 [a]
	24 時間血圧	24 時点の要約値の算術平均値
	早朝血圧	6:00～8:00 の時間帯に存在する要約値の算術平均値
	昼間血圧	7:00～21:00 の時間帯に存在する要約値の算術平均値
	夜間血圧	22:00～6:00 の時間帯に存在する要約値の算術平均値

a: 測定開始 1 時間以内の測定値、及び外れ値・エラー値は除外した後に計算を行うこととした。

表 2.7.3.1.4-2　評価試験の観察期基準血圧・投与終了時血圧の定義（座位血圧）

試験略名	観察期基準血圧	投与終了時血圧
用量設定	観察期の最終 2 時点の座位血圧の算術平均値	治療期 10 週時と 12 週時の座位血圧の算術平均値
比較 P3	観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の座位血圧の算術平均値	治療期 10 週時と 12 週時の 2 時点の座位血圧の算術平均値
用量探索 P2	観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の座位血圧の算術平均値	ABPM 測定終了日を除く治療期の最終 2 時点（原則として治療期 5 週時と 6 週時）の座位血圧の算術平均値
探索的 P3	観察期（治療期第 II 期においては休薬期）の最終 2 時点（原則として 3 週時と終了時）の座位血圧の算術平均値	各治療期の 12 週時の座位血圧値
長期投与	観察期の最終 2 時点（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）の座位血圧の算術平均値	―[a]
III 度高血圧 P3	観察期終了時 1 時点の座位血圧値	治療期 8 週時の座位血圧値
中等度 RI 合併 P2	観察期の最終 1 時点の座位血圧値	治療期 11 週時と 12 週時の座位血圧の算術平均値
中等度 RI 合併 P3	観察期 3 週時及び観察期終了時に測定した座位血圧の算術平均値	治療期 10 週時と 12 週時の座位血圧の算術平均値
DN 合併 P3	観察期 3 週時及び観察期終了時に測定した座位血圧の算術平均値	治療期 10 週時と 12 週時の座位血圧の算術平均値
PA 対象 P3	観察期最終 2 時点の座位血圧の算術平均値	治療期 12 週時の座位血圧値

ー:該当の定義なし
a: 長期投与試験では治療期 12 週、28 週、52 週時の各時点の血圧値を評価した。

1.4.3　有効性評価項目

各評価試験の有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.1.4-3 に示す。

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、トラフ時座位血圧の変化量とした。探索的 P3 試験では、主要評価項目を ABPM による 24 時間血圧の変化量と投与前の

背景因子との関連とし、座位血圧の変化量は副次評価項目とした。

座位血圧及び ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量は、表 2.7.3.1.4-2 で規定する観察期基準血圧値と投与終了時血圧値（長期投与試験では規定した各時点の血圧値）の差とした。

座位血圧及び 24 時間血圧における降圧目標到達割合の基準（収縮期血圧、拡張期血圧）は、基準 1 ではすべての被験者の目標値を 140/90 mmHg 未満とし、基準 2 では糖尿病を合併する被験者の目標値を 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者の目標値を 140/90 mmHg 未満とした。

表 2.7.3.1.4-3　評価試験の主な有効性評価項目

	用量設定	比較 P3	用量探索 P2	探索的 P3	長期投与	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
座位血圧の評価項目										
座位血圧の変化量[a]	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎
座位血圧の推移	△[b]	△[b]	△[c]	△[b]	△[b]	○[b]	○[b]	○[b]	○[b]	○[b]
降圧目標到達割合	△	△		○	△	○	○	○	○	○
座位血圧の変化量と投与前の背景因子との関連				○						
24 時間血圧の評価項目										
24 時間血圧の変化量	○[a], △[c]	○[a], △[c]	○[a]	○[b]	○[a]					
早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の変化量	△[b,d]	△[b]	△[a,d]	○[b]						
早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の推移					△[b]					
血圧の 24 時間推移		△[b]	△[a]							
24 時間血圧の降圧目標到達割合	△	△		○	△					
24 時間血圧の変化量と投与前の背景因子との関連				◎						
早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の変化量と投与前の背景因子との関連				○						
UACR の評価項目										
UACR の変化率							○[e]	△	○	
UACR の推移									○	

◎: 主要評価項目、○: 副次評価項目、△:その他の評価項目
a: 収縮期血圧・拡張期血圧
b: 収縮期血圧・拡張期血圧・平均血圧
c: 平均血圧
d: 昼間血圧、夜間血圧のみ
e: 中等度 RI 合併 P2 試験では変化量を評価項目とした

1.5　統計解析

1.5.1　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

なお、比較 P3 試験では、データベースロック後、主要評価項目の解析で 3 名の被験者の FAS の症例採否に誤りがあることが判明した。当該被験者は、いずれも治療期治験薬の投与が開始されたが、治験実施計画書上の治療期の最初の規定来院である 2 週時の来院前に中止となった被験者であり、治験実施計画書上の FAS の定義である「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」を満たしておらず、本来であれば FAS 不採用とすべき被験者であった。しかし、症例採否検討時のデータ抽出仕様に不備があり、本来治療期開始後の座位血圧データが存在しない上記 3 名を FAS 採否の検討対象として抽出できなかったため、FAS 採用となった。データベースロック後に上記不備が判明したため、データベースロックを解除し、当該被験者の FAS の症例取り扱いを採用から不採用に修正した後、データマネジメント担当者は再作成したデータベースを固定した。なお、これらの被験者は、FAS の症例採否に関わらず、有効性の主要評価項目として利用可能な座位血圧データが存在しないため、実際の解析時には除外されていた。したがって、FAS の症例採否変更による主要評価項目の解析結果及び結果の解釈への影響はなかった。

1.5.2　統計解析手法

用量設定試験及び比較 P3 試験で用いた主な有効性の統計解析手法を以下に示す。

1.5.2.1　用量設定試験

主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量については、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、各投与群の変化量（最小二乗平均値）及びその 95% CI を算出した。また、同じ ANCOVA モデルを用い、プラセボ群と CS-3150 各投与群の対比較を行い、変化量の最小二乗平均値の差、その 95%CI 及び *P* 値を算出した。なお、群間比較の際は、固定順検定法を用いた多重性調整を行った。プラセボ群との比較は、CS-3150 高投与量群から順に両側 5%の有意水準で対比較を行い、収縮期及び拡張期血圧ともに有意となった場合のみ、次に低い投与量群での対比較を両側 5%の有意水準で行った。

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。

1.5.2.2　比較 P3 試験

主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量については、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 ANCOVA モデルを用い、各投与群の変化量（最小二乗平均値）及びその 95%CI を算出した。また、同じ ANCOVA モデルを用い、エプレレノン 50 mg 群と CS-3150 2.5 mg 群の血圧変化量の群間差（CS-3150 2.5 mg 群 − エプレレノン 50 mg 群）の点推定値とその 95%CI、及び対比較の *P* 値を算出した。収縮期血圧と拡張期血圧の各々について、変化量の群間差（CS-3150 2.5 mg 群 − エプレレノン 50 mg 群）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、CS-3150 2.5 mg 群の降圧効果のエプレレノン 50 mg 群に対する非劣性が検証されたと判断した。また、両側 95%CI の上限が 0 を下回っているとき、CS-3150 2.5 mg 群の降圧効果がエプレレノン 50 mg 群に対して統計的に有意に上回っていると判断した。

非劣性マージンの設定は、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されたプラセボ対照の固定用量試験のうち、比較 P3 試験と同じ 12 週間の治験薬の投与期間で降圧効果を評価した第 III 相二重盲検比較試験の成績 [6] を参考にした。当該試験において、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）は−6.7 mmHg/−2.9 mmHg であり、これを本試験のエプレレノン 50 mg 群の効果と考え、その効果の 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とした。

主目的であるエプレレノン 50 mg 群に対する CS-3150 2.5 mg 群の降圧効果の非劣性検証では、収縮期血圧と拡張期血圧の検証における多重性を考慮するために、各々について有意水準両側 5%で検討を行い、双方について非劣性／優越性が認められた場合に降圧効果の非劣性／優越性が検証されたと判断した。

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統計的有意差の検討を行った。

1.5.3　併合解析

部分集団における有効性を評価する目的で以下の併合解析を実施した。

年齢及び糖尿病合併の有無が有効性に及ぼす影響を検討するため、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象としており、投与量、投与期間、血圧及び降圧効果の評価方法（血圧の測定方法、観察期基準血圧、投与終了時血圧の定義）が同じである用量設定試験及び比較 P3 試験を併合して解析した。また、腎機能が有効性に及ぼす影響を検討するため、中等度腎機能障害を合併する患者を対象に含んでおり、投与量、投与期間、血圧及び降圧効果の評価方法（血圧の測定方法、観察期基準血圧、投与終了時血圧の定義）が同じである中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験を併合して解析した。

2.　個々の試験結果の要約

有効性試験の結果を評価試験ごとに表 2.7.3.6-2～表 2.7.3.6-11 に示し、各試験の要約を以下に記載する。

2.1　本態性高血圧症患者を対象とした試験

2.1.1　用量設定試験（添付資料番号: 5.3.5.1-1）

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、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの降圧効果の用量反応性及びプラセボに対する優越性、並びに安全性を、無作為化二重盲検並行群間比較試験によって検討した。また、エプレレノン 50～100 mg を 1 日 1 回投与するエプレレノン群（オープンラベル）を設定し、既存薬に対する CS-3150 の降圧効果並びに安全性の位置付けを確認した。

合計 426 名の被験者が、観察期基準血圧（観察期最終 2 時点の平均値）の収縮期血圧を調整因子とした層別割付によりプラセボ群、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無作為に割り付けられた。このうち FAS に採用された被験者は 423 名（プラセボ群 85 名、CS-3150 1.25 mg 群 82 名、2.5 mg 群 84 名、5 mg 群 88 名、エプレレノン群 84 名）であった。

各群の座位血圧値の投与終了時の変化量の比較図を図 2.7.3.2.1-1 に示す。

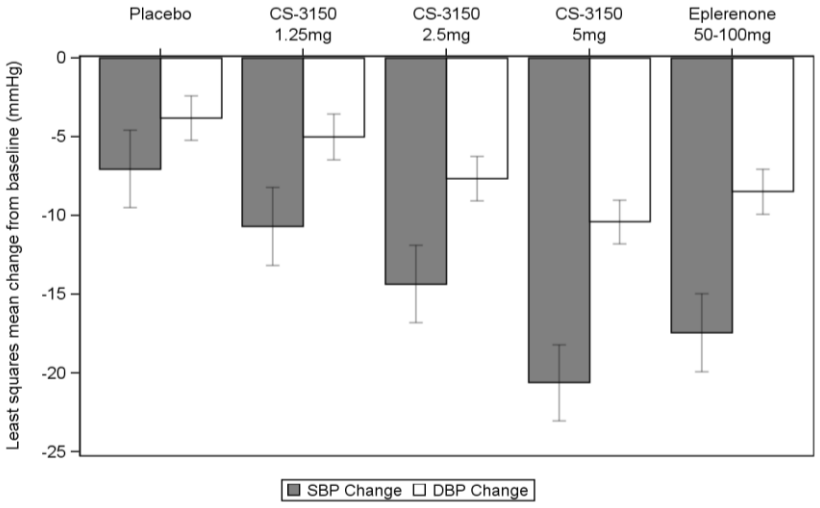
主要評価項目である投与終了時の座位血圧の変化量は、CS-3150 の投与量に依存して大きかった。収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群で−7.0（−9.5～−4.6）mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で−10.7（−13.2～−8.2）mmHg、2.5 mg 群で−14.3（−16.8～−11.9）mmHg、5 mg 群で−20.6（−23.0～−18.2）mmHg であった。拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、プラセボ群で−3.8（−5.2～−2.4）mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で−5.0（−6.4～−3.6）mmHg、2.5 mg 群で−7.6（−9.1～−6.2）mmHg、5 mg 群で−10.4（−11.8～−9.0）mmHg であった。投与終了時における座位血圧値（収縮期、拡張期）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。座位血圧値は、投与後 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、概ね CS-3150 の投与量が増加するほど低値で推移した。

降圧目標到達率（基準 1）は、プラセボ群で 17.6%、CS-3150 1.25 mg 群で 25.6%、2.5 mg 群で 36.9%、5 mg 群で 53.4%、エプレレノン群で 34.5%であり、CS-3150 群では投与量に応じて上昇した。

有害事象発現率は、プラセボ群で 46.0%（40/87）、CS-3150 1.25 mg 群で 30.1%（25/83）、2.5 mg 群で 40.5%（34/84）、5 mg 群で 36.4%（32/88）、エプレレノン群で 36.9%（31/84）であり、各投与群の有害事象発現率に顕著な差は認められなかった。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、概ね CS-3150 の投与量に応じて増加し、プラセボ群で 1.1%（1/87）、CS-3150 1.25 mg 群で 0.0%（0/83）、2.5 mg 群で 3.6%（3/84）、5 mg 群で 2.3%（2/88）であった。

図 2.7.3.2.1-1　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（LOCF）（FAS）：用量設定試験



投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
LOCF（last observation carried forward）、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）Figure 15.2-7

2.1.2　比較 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-2）

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の、エプレレノン 50 mg 投与に対する降圧効果の非劣性及び安全性を、無作為化二重盲検並行群間比較試験によって検証した。また、CS-3150 5 mg の CS-3150 2.5 mg 投与に対する降圧効果を比較検討した。

合計 1001 名の被験者が、観察期基準血圧（観察期最終 2 時点の平均値）の収縮期血圧を調整因子とした層別割付により CS-3150 群（2.5 mg 群、5 mg 群）、又はエプレレノン 50 mg 群のいずれかに無作為に割り付けられた。このうち FAS に採用された被験者は 998 名（CS-3150 2.5 mg 群 330 名、CS-3150 5 mg 群 337 名、エプレレノン 50 mg 群 331 名）、PPS に採用された被験者は 944 名（CS-3150 2.5 mg 群 306 名、CS-3150 5 mg 群 322 名、エプレレノン 50 mg 群 316 名）であった。

各群の座位血圧の変化量の比較図（PPS）を図 2.7.3.2.1-2 に示す。

主要評価項目である PPS での投与終了時の座位血圧の変化量（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、拡張期血圧では CS-3150 2.5 mg 群で−6.8（−7.6〜−6.1）mmHg、5 mg 群で−8.4（−9.1〜−7.7）mmHg、エプレレノン 50 mg

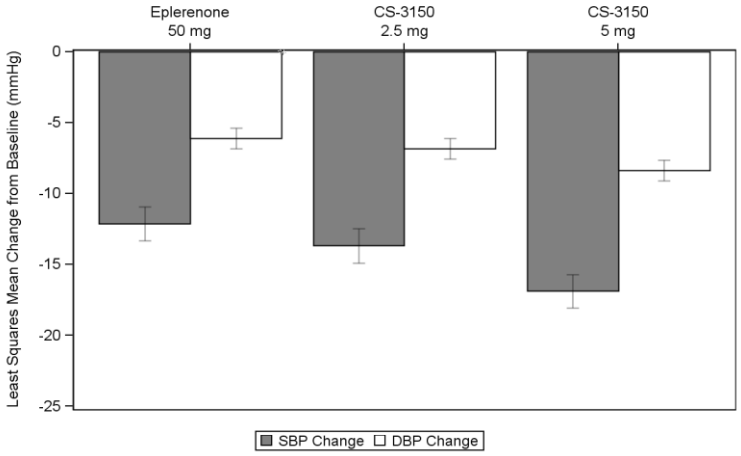
群で−6.1（−6.8～−5.4）mmHg であった。エプレレノン 50 mg 群と CS-3150 2.5 mg 群の群間差の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−1.6（−3.3～0.1）mmHg、拡張期血圧が−0.7（−1.8～0.3） mmHg であり、いずれの 95%CI の上限も事前に規定した非劣性マージン（収縮期血圧: 3.4 mmHg、拡張期血圧: 1.5 mmHg）を下回ったことから、CS-3150 2.5 mg のエプレレノン 50 mg に対する非劣性が検証された。また、FAS での投与終了時の座位血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、収縮期血圧では CS-3150 2.5 mg 群が−13.1（−14.3～−11.9）mmHg、5 mg 群が−16.5（−17.7～−15.3）mmHg、エプレレノン 50 mg 群が−11.9（−13.1～−10.6）mmHg、拡張期血圧では CS-3150 2.5 mg 群が−6.4（−7.2～−5.7）mmHg、5 mg 群が−8.1（−8.9～−7.4）mmHg、エプレレノン 50 mg 群が−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、CS-3150 5 mg 群の降圧効果は 2.5 mg 群の降圧効果を統計学的に有意に上回っていた。

座位血圧値は、投与後 2 週時から低下を示し、その後 12 週時まで継続して低下する推移を示し、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも低値で推移した。

降圧目標到達率（95%CI）（基準 1）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）%であり、CS-3150 群では投与量に応じて高かった。

有害事象発現率は、CS-3150 2.5 mg 群で 38.4%（127/331）、5 mg 群で 44.1%（149/338）、エプレレノン 50 mg 群で 37.0%（123/332）であり、各投与群の有害事象発現率に顕著な差は認められなかった。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、CS-3150 2.5 mg 群で 4.5%（15/331）、5 mg 群で 3.0%（10/338）、エプレレノン 50 mg 群で 1.8%（6/332）であった。

図 2.7.3.2.1-2　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（PPS）
：比較 P3 試験



投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
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

2.1.3　用量探索 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.1-3）

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を 1 日 1 回 6 週間投与した際の降圧効果、薬力学並びに安全性について、エプレレノン（50～100 mg／日）を参照薬として無作為化非盲検並行群間試験によって探索的に検討した。

合計 164 名が 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無作為に割り付けられた。このうち FAS に採用された被験者は 160 名（CS-3150 1.25 mg 群 34 名、2.5 mg 群 30 名、5 mg 群 33 名、10 mg 群 33 名、エプレレノン群 30 名）であった。

主要評価項目である座位血圧の変化量は、CS-3150 群では、線形的な用量反応性が認められた。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、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、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、収縮期及び拡張期血圧ともに、CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値であった。

有害事象発現率は、1.25 mg 群で 20.6%（7/34）、2.5 mg 群で 12.5%（4/32）、5 mg 群で 32.4%（11/34）、10 mg 群で 42.4%（14/33）であり、エプレレノン群で 29.0%（9/31）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は合計 7 名（CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群の各 1 名、及び 10 mg 群の 4 名）であった。

2.1.4　探索的 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-2）

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を 12 週間投与したときの、PRA をはじめとした背景因子と CS-3150 の降圧効果との関連性について非盲検漸増投与試験にて探索的に検討した。また、高血圧治療で広く使用される ARB の代表的な一つであるオルメサルタン メドキソミルを対照として、2-way クロスオーバー法により同一被験者内での比較を行った。

合計 40 名の被験者が、観察期の 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られ（A 群、B 群各 20 名）、全員が FAS に採用された。

CS-3150 投与により主要評価項目である ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量との相関が認められた背景因子はなかった。また、ABPM による 24 時間血圧の変化量に及ぼす効果では、収縮期血圧の変化量についてのみ、薬剤（CS-3150 及びオルメサルタン メドキソミル）とベースラインの PRA の有意な交互作用が認められ、オルメサルタン メドキソミル投与時の傾向とは異なり、CS-3150 投与時ではベースラインの PRA が低いほど降圧効果が高くなる傾向が示された。また、副次評価項目の座位血圧の変化量への効果では、CS-3150 投与によりベースラインの中性脂肪と収縮期血圧、拡張期血圧、

平均血圧の変化量、尿中カリウム排泄量と拡張期血圧の間で有意な相関が認められたが、いずれも相関は弱かった。したがって、CS-3150 を本態性高血圧症患者に投与したときの降圧効果においては、明らかに影響を受ける背景因子は認められなかった。なお、オルメサルタン メドキソミル投与により尿中カリウム排泄量と収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧の間で弱いながら有意な相関が認められた（r: Speaman の相関係数［*P* 値］、収縮期血圧: r = −0.32［*P* = 0.0420］、拡張期血圧: r = −0.43［*P* = 0.0057］、平均血圧: r = −0.39［*P* = 0.0137］）。

有害事象の発現率は、CS-3150 投与時で 20.0%（8/40）、オルメサルタン メドキソミル投与時で 32.5%（13/40）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は CS-3150 投与時に 1 名（2.5%）認められたが、中止することなく治験を継続した。

2.2　本態性高血圧症を対象とした長期投与試験（添付資料番号: 5.3.5.2-1）

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 1 日 1 回 2.5 mg 又は 5 mg を単独投与、あるいは RA 系阻害薬又は CCB のいずれか併用による 52 週間の長期投与における安全性及び降圧効果を検討した。

合計 368 名の被験者が治療期に移行し、全員が FAS に採用された（CS-3150 単独被験者 245 名、基礎降圧薬併用被験者 123 名［RA 系阻害薬併用被験者 64 名、CCB 併用被験者 59 名］）。このうち、28 週間投与被験者は 221 名（CS-3150 単独被験者 143 名、基礎降圧薬併用被験者 78 名［RA 系阻害薬併用被験者 43 名、CCB 併用被験者 35 名］）、52 週間投与被験者は 147 名（CS-3150 単独被験者 102 名、基礎降圧薬併用被験者 45 名［RA 系阻害薬併用被験者 21 名、CCB 併用被験者 24 名］）であった。

主要評価項目である座位血圧の変化量は、12 週、28 週、52 週時の順に、収縮期血圧（算術平均値［95%CI］）はそれぞれ−16.1（−17.3～−14.9）mmHg、−18.9（−20.2～−17.7）mmHg、及び−23.1（−25.0～−21.1）mmHg、拡張期血圧（算術平均値［95%CI］）はそれぞれ−7.7（−8.4～−6.9）mmHg、−9.9（−10.7～−9.2）mmHg、及び−12.5（−13.6～−11.3）mmHg であり、いずれの時点でも観察期基準血圧に対して有意な低下を認め（対応のある *t* 検定、*P* < 0.0001）、12 週から 52 週まで継続的な降圧効果を示した。また、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、又は CCB 併用被験者のいずれでも、12 週、28 週、52 週時ともに同程度の降圧効果が示された。

有害事象発現率は、68.8%（253/368）であり、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、又は CCB 併用被験者のいずれも発現率に明らかな差は認められなかった。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 5.4%（20/368）であり、長期投与によって発現率が高くなることはなかった。

2.3　特別な患者集団を対象とした試験

2.3.1　III 度高血圧 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-3）

III 度高血圧症患者を対象に、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 8 週間投与したときの有効性及び安全性について非盲検漸増投与試験によって検討した。

合計 20 名の被験者が治療期に移行し、全員が FAS に採用された。投与終了時の最終投与量は、CS-3150 2.5 mg が 1 名（5%）、5 mg が 19 名（95%）であった。

主要評価項目である座位血圧の変化量（算術平均値［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）。

有害事象発現率は、45.0%（9/20）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はいなかった。

2.3.2　中等度 RI 合併 P2 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-5）

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 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性について、非盲検漸増投与試験によって検討した。

合計 33 名の被験者が治療期に移行し、全員が FAS に採用された。投与終了時の最終投与量は、試験を完了した全被験者（30 名）とも 5 mg であり、中止した 3 名では 2.5 mg であった。

主要評価項目である座位血圧の変化量（算術平均値［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、*P* < 0.0001）。

有害事象発現率は、63.6%（21/33）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は認められなかった。腎機能関連の有害事象は、糸球体濾過率減少が 1 名（3.0%）に認められたが、中止することなく治験を継続した。

2.3.3　中等度 RI 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-4）

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、RA 系阻害薬併用下において CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性について、非盲検漸増投与試験によって検討した。

合計 58 名の被験者が治療期に移行し、全員が FAS に採用された。2.5 mg 以上に増量された被験者は 54 名（93.1%）であり、投与終了時の最終投与量は、2.5 mg が 29 名（50.0%）、5 mg が 25 名（43.1%）、増量せずに終了した 1.25 mg が 4 名（6.9%）であった。なお、減量が必要となった被験者はいなかった。

主要評価項目である座位血圧の変化量（算術平均値［95%CI］）は、収縮期血圧−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）。

有害事象発現率は、60.3%（35/58）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 12.1%（7/58）であったが、減量又は中止することなく治験を継続した。腎機能関連の有害事象は、糸球体濾過率減少が 3 名（5.2%）に認められたが、中止することなく治験を継続した。

2.3.4　DN 合併 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-6）

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 系阻害薬併用下において CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性について、非盲検漸増投与試験によって検討した。

合計 51 名の被験者が治療期に移行し、全員が FAS に採用された。2.5 mg に増量した被験者は 44 名（86.3%）であり、うち 19 名（37.3%）が 5 mg に増量した。増量せずに試験を終了した被験者は 7 名(13.7%)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。投与終了時の最終投与量は、1.25 mg が 8 名（15.7%）、2.5 mg が 24 名（47.1%）、5 mg が 19 名（37.3%）であった。

主要評価項目である座位血圧の変化量(算術平均値[95%CI])は、収縮期血圧で−13.7(−17.6〜−9.8）mmHg、拡張期血圧が−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、$P < 0.0001$）。

有害事象発現率は、49.0%（25/51）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は 2 名 (3.9%) であり、そのうち 1 名は 2.5 mg から 1.25 mg に減量して治験を継続し、1 名は減量又は中止することなく治験を継続した。腎機能関連の有害事象は認められなかった。

2.3.5　PA 対象 P3 試験（添付資料番号: 5.3.5.2-7）

原発性アルドステロン症患者を対象に、CS-3150 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性について、非盲検漸増投与試験によって検討した。

合計 44 名の被験者が治療期に移行し、全員が FAS に採用された。投与終了時の最終投与量は、2.5 mg が 3 名（6.8%）、5 mg が 41 名（93.2%）であった。

主要評価項目である座位血圧の変化量(算術平均値[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、$P < 0.0001$）。

有害事象発現率は、61.4%（27/44）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は 1 名（2.3%）であり治験を中止した。腎機能関連の有害事象は、有害事象で糸球体濾過率減少は 2 名（4.5%）、腎機能障害は 1 名（2.3%）であったが、中止することなく治験を継続した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

3.1.1.1 本態性高血圧症患者を対象とした試験

本態性高血圧症患者を対象とした 4 試験での被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

用量設定試験では、無作為化された 426 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 403 名であった。各投与群の完了被験者の割合は、プラセボ群 88.5%（77/87）、CS-3150 1.25 mg 群 92.8%（77/83）、CS-3150 2.5 mg 群 96.4%（81/84）、CS-3150 5 mg 群 97.7%（86/88）、及びエプレレノン群 97.6%（82/84）であった。治験を中止した被験者は 23 名であり、中止理由は同意撤回が 13 名と最も多かった。中止理由に投与群間で顕著な差は認められなかった。

比較 P3 試験では、無作為化された 1001 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 952 名であった。各投与群の完了被験者の割合は、CS-3150 2.5 mg 群 93.7%（310/331）、CS-3150 5 mg 群 95.6%（323/338）、エプレレノン群 96.1%（319/332）であった。治験を中止した被験者は 49 名であり、中止理由は同意撤回が 26 名と最も多かった。中止理由に投与群間で顕著な差は認められなかった。

用量探索 P2 試験では、無作為化された 164 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 160 名であった。治験を中止した被験者は 4 名であった。

探索的 P3 試験では、無作為化された 40 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 39 名であった。治験を中止した被験者は 1 名であり、CS-3150 投与中での中止であった。

上記 4 試験での中止被験者の割合は 2.4%～5.4%であり、いずれも試験を完了した被験者の割合は高かった。中止理由にも、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1-1　被験者の内訳・解析対象集団の内訳: 本態性高血圧症患者（1/2）

		用量設定						比較 P3			
		プラセボ	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
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg			2.5 mg	5 mg		
投与被験者		87 (100%)	83 (100%)	84 (100%)	88 (100%)	84 (100%)	426 (100%)	331 (100%)	338 (100%)	332 (100%)	1001 (100%)
完了被験者		77 (88.5%)	77 (92.8%)	81 (96.4%)	86 (97.7%)	82 (97.6%)	403 (94.6%)	310 (93.7%)	323 (95.6%)	319 (96.1%)	952 (95.1%)
中止被験者		10 (11.5%)	6 (7.2%)	3 (3.6%)	2 (2.3%)	2 (2.4%)	23 (5.4%)	21 (6.3%)	15 (4.4%)	13 (3.9%)	49 (4.9%)
中止理由	同意撤回	5 (5.7%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	13 (3.1%)	11 (3.3%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	26 (2.6%)
	有害事象	2 (2.3%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	4 (0.9%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	9 (0.9%)
	選択基準除外基準	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
	追跡不能	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	2 (2.3%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	2 (0.6%)	13 (1.3%)
FAS		85 (97.7%)	82 (98.8%)	84 (100.0%)	88 (100.0%)	84 (100.0%)	423 (99.3%)	330 (99.7%)	337 (99.7%)	331 (99.7%)	998 (99.7%)
PPS		77 (88.5%)	76 (91.6%)	80 (95.2%)	84 (95.5%)	82 (97.6%)	399 (93.7%)	306 (92.4%)	322 (95.3%)	316 (95.2%)	944 (94.3%)

n（%: 投与被験者に対する割合）を示した
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.3.1-1　被験者の内訳・解析対象集団の内訳: 本態性高血圧症患者（2/2）

		用量探索 P2						探索的 P3		
		CS-3150				エプレレノン 50～100 mg	全体	CS-3150 2.5～5 mg		
		1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg			Group A	Group B	全体
投与被験者		34 (100%)	32 (100%)	34 (100%)	33 (100%)	31 (100%)	164 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	40 (100%)
完了被験者		34 (100.0%)	30 (93.8%)	33 (97.1%)	33 (100.0%)	30 (96.8%)	160 (97.6%)	20 (100.0%)	19 (95.0%)	39 (97.5%)
中止被験者		0 (0.0%)	2 (6.3%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.5%)
中止理由	同意撤回	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.5%)
	有害事象	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	選択基準除外基準	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	追跡不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
FAS		34 (100.0%)	30 (93.8%)	33 (97.1%)	33 (100.0%)	30 (96.8%)	160 (97.6%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)	40 (100.0%)
PPS		34 (100.0%)	30 (93.8%)	33 (97.1%)	33 (100.0%)	30 (96.8%)	160 (97.6%)	20 (100.0%)	18 (90.0%)	38 (95.0%)

n（%: 投与被験者に対する割合）を示した

Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.1-1, Table 15.1-2, M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.1-1, Table 15.1-3, M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 15.1-1, Table 15.1-3, Table 15.1-4, M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.1-1, Table 15.1-3

3.1.1.2　長期投与試験

長期投与試験での被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3.1-2 に示す。長期投与試験では、368 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 350 名であった。治験を中止した被験者は 18 名であり、いずれも CS-3150 単独被験者であった。中止理由は、同意撤回が 9 名と最も多かった。中止被験者の割合や中止理由に、比較 P3 試験との違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1-2　被験者の内訳・解析対象集団の内訳: 長期投与試験

		CS-3150 2.5～5 mg				
		全体	CS-3150 単独	基礎降圧薬併用		
				全体	RA 系阻害剤併用	CCB 併用
投与被験者		368 (100%)	245 (100%)	123 (100%)	64 (100%)	59 (100%)
完了被験者		350 (95.1%)	227 (92.7%)	123 (100.0%)	64 (100.0%)	59 (100.0%)
中止被験者		18 (4.9%)	18 (7.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中止理由	同意撤回	9 (2.4%)	9 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有害事象	3 (0.8%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	選択基準除外基準	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	追跡不能	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	5 (1.4%)	5 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
FAS		368 (100.0%)	245 (100.0%)	123 (100.0%)	64 (100.0%)	59 (100.0%)
PPS		354 (96.2%)	231 (94.3%)	123 (100.0%)	64 (100.0%)	59 (100.0%)

n（%: 投与被験者に対する割合）を示した
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-1, Table 15.1-3

3.1.1.3　特別な患者集団を対象とした試験

特別な患者集団を対象とした 5 試験での被験者の内訳及び解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3.1-3 に示す。

III 度高血圧 P3 試験では、20 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 18 名であった。治験を中止した被験者は 2 名であり、中止理由は 2 名とも同意撤回であった。

中等度 RI 合併 P3 試験では、58 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 55 名であった。治験を中止した被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は、その他の理由 2 名及び有害事象 1 名であった。

中等度 RI 合併 P2 試験では、33 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 30 名であった。治験を中止した被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は、有害事象 2 名及びその他の理由 1 名であった。

DN 合併 P3 試験では、51 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 47 名であった。治験を中止した被験者は 4 名であり、中止理由の内訳は、有害事象 2 名、同意撤回 1 名、及びその他の理由 1 名であった。

PA 対象 P3 試験では、44 名の被験者が治療期に移行し、試験を完了した被験者は 41 名であった。治験を中止した被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は、有害事象 2 名及び同意撤

回 1 名であった。

特別な患者集団を対象とした 5 試験の中止被験者の割合は、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比較して同程度であり、中止理由にも違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1-3　特別な患者集団を対象とした試験での被験者の内訳・解析対象集団の内訳

		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
		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
投与被験者		20 (100%)	33 (100%)	58 (100%)	51 (100%)	44 (100%)
完了被験者		18 (90.0%)	30 (90.9%)	55 (94.8%)	47 (92.2%)	41 (93.2%)
中止被験者		2 (10.0%)	3 (9.1%)	3 (5.2%)	4 (7.8%)	3 (6.8%)
中止理由	同意撤回	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.3%)
	有害事象	0 (0.0%)	2 (6.1%)	1 (1.7%)	2 (3.9%)	2 (4.5%)
	選択基準除外基準	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	追跡不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	1 (3.0%)	2 (3.4%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
FAS		20 (100.0%)	33 (100.0%)	58 (100.0%)	51 (100.0%)	44 (100.0%)
PPS		18 (90.0%)	30 (90.9%)	54 (93.1%)	44 (86.3%)	40 (90.9%)

n（%: 投与被験者に対する割合）を示した
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304） Table 15.1-1, Table 15.1-3, M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206） Table 15.1-1, Table 15.1-2, M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305） Table 15.1-1, Table 15.1-3, M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306） Table 15.1-1, Table 15.1-3, M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307） Table 15.1-1, Table 15.1-3

3.1.2　曝露状況

用量設定、比較 P3、及び用量探索 P2 試験では、CS-3150 の各投与量を固定用量とした。

用量設定試験では、CS-3150 群の 255 名に 1 日 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を固定用量で 12 週間投与した。各投与群でほとんどの被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。エプレレノン群は 50 mg／日から投与を開始し、投与 2 週時までに 78.6%（66/84）の被験者に対して、投与 4 週時までに 89.3%（75/84）の被験者に対して 100 mg／日への増量が行われ、以降投与終了時まで投与量は変更されなかった。

比較 P3 試験では、CS-3150 群には 1 日 2.5 mg 又は 5 mg を固定用量で、エプレレノン群には 1 日 50 mg を 12 週間投与した。すべての被験者が服薬率 75%以上であり、良好な服薬状況が維持された。

用量探索 P2 試験では、CS-3150 群 133 名には 1 日 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を固定用量で 6 週間投与した。各投与群ですべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。エプレレノン群は 31 名であり、50 mg／日から投与を開始し、投与 2 週時点ですべての被験者に対して 100 mg／日への増量が行われ、以降、投与終了時まで投与量は変更されなかった。

長期投与、探索的 P3、III 度高血圧 P3、中等度 RI 合併 P2、中等度 RI 合併 P3、PA 対象 P3、及び DN 合併 P3 試験では、被験者の反応に基づき、CS-3150 投与量の増量あるいは減量を実

施した。2.5 mg を投与開始用量とした長期投与、探索的 P3、III 度高血圧 P3、及び PA 対象 P3 試験の増量の状況を表 2.7.3.3.1-4 に示す。

長期投与試験の治療期第 1 期（12 週時まで）では、368 名の被験者に対して CS-3150 が 1 日 2.5 mg から投与開始され、12 週までに 5 mg に増量された被験者のうち 4 週時に増量された被験者が最も多く 176 名であり、12 週時の投与量は、2.5 mg が 129 名、5 mg が 233 名であった。治療期第 2 期（12 週時から 28 週時又は 52 週時まで）では、治療期 12 週時の CS-3150 の投与量を継続し、期間中の増量及び減量を可能とした。治療期第 1 期、第 2 期ともにすべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。

探索的 P3 試験では、40 名が CS-3150 を 1 日 2.5 mg より開始し、12 週時の投与量は 2.5 mg が 2 名、5 mg が 38 名であった。すべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。

III 度高血圧 P3 試験では、20 名が CS-3150 を 1 日 2.5 mg より開始し、8 週時の投与量は 2.5 mg が 1 名、5 mg が 17 名であった。すべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。

PA 対象 P3 試験では、44 名が CS-3150 を 1 日 2.5 mg より開始し、12 週時の投与量は、2.5 mg が 2 名、5 mg が 39 名であった。すべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。

1.25 mg を投与開始用量とした中等度 RI 合併 P2、RI 合併 P3、及び DN 合併 P3 試験の状況を表 2.7.3.3.1-5 に示す。

中等度 RI 合併 P2 試験では、33 名が CS-3150 を 1 日 1.25 mg より開始し、中止被験者 3 名を除くすべての被験者に対して、4 週時に 2.5 mg へ、8 週時に 5 mg への増量が行われ、投与終了した。すべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。

中等度 RI 合併 P3 試験では、58 名が CS-3150 を 1 日 1.25 mg より開始し、12 週時の投与量は、2.5 mg が 26 名、5 mg が 25 名であった。治療期中一度も増量されず 12 週時まで 1.25 mg が投与された被験者は 4 名であった。減量された被験者はいなかった。すべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。

DN 合併 P3 試験では、51 名が CS-3150 を 1 日 1.25 mg より開始し、12 週時の投与量は、2.5 mg が 23 名、5 mg が 18 名であった。治療期中一度も増量されず 12 週時まで 1.25 mg が投与された被験者は 5 名であった。2.5 mg を投与された被験者 1 名が 1.25 mg に減量された。すべての被験者が服薬良好（服薬率 75%以上）であり、服薬状況は良好に維持された。

表 2.7.3.3.1-4　投与開始用量 2.5 mg の試験での増量状況 [a]

増量パターン	投与量					探索的 P3	長期投与 [b]	III 度高血圧 P3	PA 対象 P3
	開始時～2 週時	2 週時～4 週時	4 週時～6 週時	6 週時～8 週時	8 週時～12 週時	N = 40	N = 368	N = 20	N = 44
2 週時に増量	2.5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	—	—	17 (85.0%)	35 (79.5%)
4 週時に増量	2.5 mg	2.5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	37 (92.5%)	176 (47.8%)	0 (0.0%)	4 (9.1%)
6 週時に増量	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5 mg	5 mg	1 (2.5%)	35 (9.5%)	0 (0.0%)	—
8 週時に増量	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5 mg	0 (0.0%)	22 (6.0%)	—	—
2 週時、4 週時、6 週時、8 週時にいずれも維持 [c]	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	1 (2.5%)	128 (34.8%)	1 (5.0%)	2 (4.5%)
上記いずれのパターンにも該当しない場合（治療期中止、減量が行われた場合も含む）			—			1 (2.5%)	7 (1.9%)	2 (10.0%)	3 (6.8%)

N: 解析対象集団被験者数　—: 該当せず
a: 各試験で CS-3150 を 1 回以上投与された被験者を対象に集計
b: 長期投与試験では治療期第 1 期を集計期間とした
c: 長期投与試験及び探索的 P3 試験は 4 週時、6 週時、及び 8 週時、III 度高血圧 P3 試験は 2 週時、4 週時、及び 6 週時、PA 対象 P3 試験は 2 週時及び 4 週時にいずれも維持
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）, M5.3.5.3-1 Table 2.2, M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table.15.1-6, M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table.15.1-6, M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-6

表 2.7.3.3.1-5　投与開始用量 1.25 mg の試験での増量状況 [a]

増量パターン	投与量				中等度 RI 合併 P2	中等度 RI 合併 P3	DN 合併 P3
	開始時～4 週時	4 週時～6 週時	6 週時～8 週時	8 週時～12 週時	N = 33	N = 58	N = 51
4 週時及び 8 週時に増量	1.25 mg	2.5 mg	2.5 mg	5 mg	30 (90.9%)	25 (43.1%)	18 (35.3%)
4 週時に増量、8 週時に維持	1.25 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	0 (0.0%)	13 (22.4%)	15 (29.4%)
4 週時に維持、6 週時に増量	1.25 mg	1.25 mg	2.5 mg	2.5 mg	—	7 (12.1%)	5 (9.8%)
4 週時及び 6 週時に維持、8 週時に増量	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	2.5 mg	0 (0.0%)	6 (10.3%)	3 (5.9%)
4 週時、6 週時、8 週時にいずれも維持 [b]	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	0 (0.0%)	4 (6.9%)	5 (9.8%)
上記いずれのパターンにも該当しない場合（治療期中止、減量が行われた場合も含む）		—			3 (9.1%)	3 (5.2%)	5 (9.8%)

N: 解析対象集団被験者数　—: 該当せず
a: 各試験で CS-3150 を 1 回以上投与された被験者を対象に集計
b: 中等度 RI 合併 P2 試験は 4 週時及び 8 週時にいずれも維持
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.3.4-25, M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-6, M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-6

3.1.3　被験者背景

本態性高血圧症患者を対象とした 4 試験（用量設定、比較 P3、用量探索 P2、及び探索的 P3 試験）での主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-6 に、本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験での主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-7 に、特別な患者集団を対象とした 5 試験での主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-8 に示す。

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。

用量探索 P2 試験では、同意取得時の平均年齢は 55.7 歳、男性が 75.0%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 154.1/97.0 mmHg 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。

探索的 P3 試験では、同意取得時の平均年齢は 56.0 歳、男性が 82.5%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 152.6/96.3 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 80.85 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 3.92 mEq/L であった。これらを含めた背景因子に、CS-3150 投与時及びオルメサルタン メドキソミル投与時の間で大きな差は認められなかった。

長期投与試験では、同意取得時の平均年齢は 56.2 歳、男性が 77.7%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 155.2/97.9 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 79.64 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.17 mEq/L であった。基礎降圧薬併用被験者は試験開始前に降圧薬を服薬している患者であるため全被験者が前治療降圧薬有となり、CS-3150 単独被験者は 49.4%が前治療降圧薬有だった。前治療降圧薬の有無を除き、背景因子に、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、CCB 併用被験者の間で大きな差は認められなかった。

以上の本態性高血圧症患者を対象とした用量設定、比較 P3、用量探索 P2、探索的 P3、及び長期投与試験では、試験間における背景因子に違いは認められなかった。

III 度高血圧 P3 試験では、同意取得時の平均年齢は 52.7 歳、男性が 85.0%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 174.4/114.9 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 78.76 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.17 mEq/L であった。

中等度 RI 合併 P2 試験では、同意取得時の平均年齢は 63.9 歳、男性が 72.7%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 153.6/93.4 mmHg、eGFRcreat の算

術平均値は 51.85 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.18 mEq/L であった。

中等度 RI 合併 P3 試験では、同意取得時の平均年齢は 68.0 歳、男性が 77.6%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 159.4/91.8 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 50.92 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.29 mEq/L であった。

DN 合併 P3 試験では、同意取得時の平均年齢は 63.0 歳、男性が 76.5%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 158.7/89.0 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 73.12 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.20 mEq/L、UACR の算術平均値は 211.92 mg/g·Cr であった。

PA 対象 P3 試験では、同意取得時の平均年齢は 49.6 歳、男性が 43.2%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 154.0/100.0 mmHg、eGFRcreat の算術平均値は 78.54 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の算術平均値は 4.01 mEq/L であった。

以上の特別な患者集団を対象とした 5 試験を含めた全試験間での被験者背景の比較結果は以下のとおりであった。

観察期基準血圧に関しては、III 度高血圧症患者を対象とした III 度高血圧 P3 試験では、観察期基準血圧（収縮期及び拡張期）が I 度又は II 度の高血圧症患者を対象とした試験と比較して高値であった。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、選択基準の拡張期血圧の下限を I 度又は II 度の高血圧症患者を対象とする試験より低値としたため、拡張期の観察期基準血圧は低値であった。

年齢に関しては、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、高齢者に多く見られる腎機能障害及び糖尿病を合併する患者を対象としたことから、他の評価試験と比較して平均年齢が各々63.9 歳、68.0 歳、63.0 歳と高かった。PA 対象 P3 試験では、比較的若年で発症し治療される原発性アルドステロン症を対象としたことから、他の評価試験より平均年齢が 49.6 歳と低かった。

eGFRcreat に関しては、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患者を対象としたため、eGFRcreat の算術平均値が各々 51.85 mL/min/1.73 m^2 及び 50.92 mL/min/1.73 m^2 と他の評価試験より低値であった。

血清カリウム値に関しては、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除外基準の血清カリウム値の上限を他試験より低く設定したが、PA 対象 P3 試験を除く評価試験間で血清カリウム値に大きな差は認められなかった。PA 対象 P3 試験では、他の評価試験より低い 4.01 mEq/L であったが、アルドステロン過剰である病態から血清カリウム値が低下傾向を示すことがあるためと考えられる。

糖尿病の合併患者を除外した用量探索 P2 試験及び必須とした DN 合併 P3 試験を除く試験では、糖尿病を合併した割合は概ね 10%～20%であったが、III 度高血圧 P3 試験のみ糖尿病を合併する患者は組み入れられなかった。

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、III 度高血圧症患者、中等度腎機能障害、糖尿病性腎症を合併する患者が含まれ、「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対象とされており、市販後に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できたものと考える。

表 2.7.3.3.1-6　本態性高血圧症を対象とした試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（1/4）

		用量設定					
		プラセボ	CS-3150			エプレレノン 50～100 mg	全体
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg		
		N = 85	N = 82	N = 84	N = 88	N = 84	N = 423
性別	男性	60 (70.6%)	55 (67.1%)	54 (64.3%)	65 (73.9%)	61 (72.6%)	295 (69.7%)
	女性	25 (29.4%)	27 (32.9%)	30 (35.7%)	23 (26.1%)	23 (27.4%)	128 (30.3%)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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%)
PAC（pg/mL）		116.5 (50.15)	112.8 (35.68)	110.0 (37.32)	107.5 (42.51)	113.7 (39.85)	112.1 (41.37)
PRA（ng/mL/hr）		1.05 (0.913)	1.10 (1.052)	1.11 (0.998)	0.96 (1.085)	1.09 (0.968)	1.06 (1.002)
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 (11.997)
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%)
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)

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）、PAC: 血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.3.1-6　本態性高血圧症を対象とした試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（2/4）

		比較 P3			
		CS-3150		エプレレノン 50 mg	全体
		2.5 mg	5 mg		
		N = 330	N = 337	N = 331	N = 998
性別	男性	243 (73.6%)	246 (73.0%)	232 (70.1%)	721 (72.2%)
	女性	87 (26.4%)	91 (27.0%)	99 (29.9%)	277 (27.8%)
年齢（歳）		55.9 (9.15)	54.8 (9.66)	55.8 (9.91)	55.5 (9.58)
体重（kg）		70.67 (13.050)	70.61 (13.829)	70.34 (14.297)	70.54 (13.724)
BMI（kg/m^2）		25.66 (3.983)	25.64 (4.074)	25.70 (4.224)	25.67 (4.091)
SBP（座位）（mmHg）		155.1 (9.60)	155.6 (9.58)	155.1 (9.60)	155.3 (9.59)
DBP（座位）（mmHg）		98.1 (5.75)	97.8 (5.40)	98.3 (5.62)	98.1 (5.59)
SBP（ABPM）（mmHg）		164.9 (15.77)	164.4 (14.75)	165.4 (15.78)	164.9 (15.43)
DBP（ABPM）（mmHg）		97.6 (7.89)	96.7 (7.94)	97.5 (7.93)	97.3 (7.92)
高血圧罹患期間（年）		6.8 (6.85)	6.3 (6.11)	6.6 (7.25)	6.6 (6.74)
前治療降圧薬あり		174 (52.7%)	176 (52.2%)	164 (49.5%)	514 (51.5%)
PAC（pg/mL）		122.1 (49.54)	121.3 (46.24)	118.7 (43.30)	120.7 (46.40)
PRA（ng/mL/hr）		0.96 (0.868)	0.95 (0.901)	0.86 (0.721)	0.92 (0.835)
eGFRcreat（$mL/min/1.73\ m^2$）		78.32 (12.391)	79.26 (12.389)	78.34 (12.228)	78.65 (12.332)
糖尿病の合併あり		49 (14.8%)	46 (13.6%)	61 (18.4%)	156 (15.6%)
血清カリウム（mEq/L）		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）、PAC: 血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.3.1-6　本態性高血圧症を対象とした試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（3/4）

		用量探索 P2					
		CS-3150				エプレレノン 50～100 mg	全体
		1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg		
		N = 34	N = 30	N = 33	N = 33	N = 30	N = 160
性別	男性	26 (76.5%)	24 (80.0%)	25 (75.8%)	22 (66.7%)	23 (76.7%)	120 (75.0%)
	女性	8 (23.5%)	6 (20.0%)	8 (24.2%)	11 (33.3%)	7 (23.3%)	40 (25.0%)
年齢（歳）		54.9 (7.85)	57.3 (7.99)	54.6 (8.58)	55.7 (7.86)	56.3 (6.64)	55.7 (7.79)
体重（kg）		72.30 (11.533)	67.18 (10.013)	70.35 (11.610)	70.43 (13.991)	67.72 (12.341)	69.7 (11.991)
BMI（kg/m^2）		25.92 (3.513)	24.32 (2.898)	25.21 (3.458)	25.56 (4.237)	24.07 (3.028)	25.05 (3.506)
SBP（座位）（mmHg）		153.8 (7.43)	154.5 (8.48)	153.6 (9.00)	153.4 (8.71)	155.2 (8.15)	154.1 (8.29)
DBP（座位）（mmHg）		98.1 (5.27)	96.2 (4.29)	95.7 (4.88)	97.7 (4.65)	97.1 (4.68)	97.0 (4.80)
SBP（ABPM）（mmHg）		159.1 (9.58)	156.7 (12.32)	157.6 (12.72)	158.0 (11.25)	156.8 (9.00)	–
DBP（ABPM）（mmHg）		100.4 (6.84)	98.1 (7.01)	97.9 (6.60)	99.9 (9.18)	99.2 (5.70)	–
高血圧罹患期間（年）		–	–	–	–	–	–
前治療降圧薬あり		18 (52.9%)	21 (70.0%)	22 (66.7%)	19 (57.6%)	21 (70.0%)	101 (63.1%)
PAC（pg/mL）		121.4[a] (40.29)	114.8[a] (45.70)	111.0[a] (44.42)	116.6[a] (40.52)	113.9[a] (42.91)	–
PRA（ng/mL/hr）		1.17[a] (1.340)	1.23[a] (1.079)	0.81[a] (0.822)	1.26[a] (1.042)	1.14[a] (1.222)	–
eGFRcreat（$mL/min/1.73\ m^2$）		79.20[b] (11.783)	79.67[b] (10.703)	81.17[b] (10.975)	82.41[b] (13.471)	77.75[b] (9.637)	–
糖尿病の合併あり		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血清カリウム（mEq/L）		4.06[b] (0.338)	4.12[b] (0.335)	4.08[b] (0.318)	4.08[b] (0.370)	4.14[b] (0.285)	–

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　–: 集計なし
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）、PAC: 血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration）
a: 参考値（薬物動態評価解析対象集団での集計値）
b: 参考値（安全性解析対象集団での集計値）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.3.1-6　本態性高血圧症を対象とした試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（4/4）

		探索的 P3		
		CS-3150 2.5～5 mg	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg	全体
		N = 40	N = 40	N = 40
性別	男性	33 (82.5%)	33 (82.5%)	33 (82.5%)
	女性	7 (17.5%)	7 (17.5%)	7 (17.5%)
年齢（歳）		56.0 (8.06)	56.0 (8.06)	56.0 (8.06)
体重（kg）		73.80 (14.392)	73.70 (14.632)	73.60 (14.503)
BMI（kg/m^2）		26.01 (3.949)	25.95 (4.023)	25.93 (3.976)
SBP（座位）（mmHg）		149.2 (12.32)	150.2 (8.80)	152.6 (8.83)
DBP（座位）（mmHg）		94.1 (5.73)	94.6 (6.30)	96.3 (4.73)
SBP（ABPM）（mmHg）		158.3 (14.06)	159.0 (15.15)	157.8 (13.68)
DBP（ABPM）（mmHg）		97.5 (8.02)	97.7 (8.62)	97.6 (7.58)
高血圧罹患期間（年）		9.0 (7.55)	9.0 (7.55)	9.0 (7.55)
前治療降圧薬あり		18 (45.0%)	18 (45.0%)	18 (45.0%)
PAC（pg/mL）		113.5 (32.01)	119.3 (46.21)	117.0 (38.62)
PRA（ng/mL/hr）		0.79 (0.716)	0.78 (0.755)	0.79 (0.733)
eGFRcreat（$mL/min/1.73\ m^2$）		80.56 (13.456)	81.67 (13.012)	80.85 (13.537)
糖尿病の合併あり		7 (17.5%)	7 (17.5%)	7 (17.5%)
血清カリウム（mEq/L）		3.96 (0.256)	3.98 (0.262)	3.92 (0.187)

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）、PAC: 血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration）
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, M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 15.1-8, Table 15.2-5, Table 15.2-57, Table 15.2-63, Table 15.3.1-12, M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.1-5

表 2.7.3.3.1-7　長期投与試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		CS-3150 2.5～5 mg				
		全体	CS-3150 単独	基礎降圧薬併用		
				全体	RA 系阻害薬併用	CCB 併用
		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
性別	男性	286 (77.7%)	186 (75.9%)	100 (81.3%)	48 (75.0%)	52 (88.1%)
	女性	82 (22.3%)	59 (24.1%)	23 (18.7%)	16 (25.0%)	7 (11.9%)
年齢（歳）		56.2 (9.23)	55.9 (9.40)	56.6 (8.89)	57.2 (8.92)	56.1 (8.91)
体重（kg）		71.34 (12.253)	70.27 (11.883)	73.48 (12.741)	70.02 (11.728)	77.23 (12.826)
BMI（kg/m^2）		25.73 (3.601)	25.41 (3.491)	26.36 (3.746)	25.63 (3.175)	27.16 (4.161)
SBP（座位）（mmHg）		155.2 (9.63)	155.4 (10.02)	154.7 (8.84)	155.2 (8.59)	154.2 (9.15)
DBP（座位）（mmHg）		97.9 (5.30)	97.5 (5.14)	98.9 (5.51)	99.8 (5.72)	97.8 (5.11)
SBP（ABPM）（mmHg）		159.0 (14.13)	160.0 (14.31)	157.0 (13.60)	157.1 (13.70)	156.8 (13.60)
DBP（ABPM）（mmHg）		95.5 (7.72)	95.7 (7.74)	95.3 (7.70)	96.5 (7.88)	93.9 (7.33)
高血圧罹患期間（年）		8.2 (8.31)	7.4 (7.61)	9.9 (9.36)	9.8 (9.10)	9.9 (9.71)
前治療降圧薬あり		244 (66.3%)	121 (49.4%)	123 (100.0%)	64 (100.0%)	59 (100.0%)
PAC（pg/mL）		118.1 (42.70)	118.0 (41.83)	118.4 (44.54)	112.9 (43.50)	124.3 (45.27)
PRA（ng/mL/hr）		1.00 (1.024)	0.81 (0.661)	1.33 (1.410)	1.57 (1.805)	1.07 (0.744)
eGFRcreat（$mL/min/1.73\ m^2$）		79.64 (12.721)	79.24 (13.149)	80.44 (11.834)	78.36 (9.967)	82.69 (13.294)
糖尿病の合併あり		67 (18.2%)	55 (22.4%)	12 (9.8%)	6 (9.4%)	6 (10.2%)
血清カリウム（mEq/L）		4.17 (0.269)	4.18 (0.265)	4.16 (0.275)	4.16 (0.289)	4.15 (0.262)

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）、PAC: 血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration）
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-5

表 2.7.3.3.1-8　特別な患者集団を対象とした試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		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
		CS-3150 2.5～5 mg N = 20	CS-3150 1.25～5 mg N = 33	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	CS-3150 2.5～5 mg N = 54	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
性別	男性	17 (85.0%)	24 (72.7%)	45 (77.6%)	43 (79.6%)	39 (76.5%)	36 (81.8%)	19 (43.2%)
	女性	3 (15.0%)	9 (27.3%)	13 (22.4%)	11 (20.4%)	12 (23.5%)	8 (18.2%)	25 (56.8%)
年齢（歳）		52.7 (9.99)	63.9 (7.87)	68.0 (7.72)	67.6 (7.73)	63.0 (9.81)	61.8 (9.55)	49.6 (9.68)
体重（kg）		76.48 (15.802)	69.92 (10.358)	68.32 (13.527)	68.78 (13.721)	69.87 (13.081)	70.70 (13.595)	65.25 (13.238)
BMI（kg/m^2）		26.63 (4.322)	25.68 (3.101)	25.21 (3.915)	25.36 (3.988)	26.26 (3.820)	26.38 (4.038)	24.53 (3.336)
SBP（座位）（mmHg）		174.4 (15.66)	153.6 (7.33)	159.4 (10.85)	159.6 (11.02)	158.7 (10.94)	157.7 (10.85)	154.0 (9.81)
DBP（座位）（mmHg）		114.9 (12.07)	93.4 (6.71)	91.8 (7.31)	92.1 (7.30)	89.0 (5.88)	89.1 (6.06)	100.0 (5.88)
高血圧罹患期間（年）		7.4 (7.90)	11.4 (10.70)	11.0 (6.64)	11.2 (6.64)	8.8 (8.32)	8.3 (8.48)	–
前治療降圧薬あり		10 (50.0%)	24 (72.7%)	51 (87.9%)	47 (87.0%)	47 (92.2%)	40 (90.9%)	38 (86.4%)
PAC（pg/mL）		131.9 (47.85)	108.1 (45.01)	93.9 (34.70)	94.3 (35.06)	87.7 (40.58)	83.9 (31.40)	229.8 (396.68)
PRA（ng/mL/hr）		1.12 (0.777)	0.82 (0.679)	1.61 (1.596)	1.61 (1.650)	3.25 (10.859)	3.58 (11.683)	0.49 (0.510)
eGFRcreat（$mL/min/1.73\ m^2$）		78.76 (13.465)	51.85 (7.179)	50.92 (6.511)	51.13 (6.649)	73.12 (19.499)	73.99 (18.327)	78.54 (13.845)
糖尿病の合併あり		0 (0.0%)	13 (39.4%)	13 (22.4%)	11 (20.4%)	51 (100.0%)	44 (100.0%)	5 (11.4%)
UACR（mg/g·Cr）		–	16.69 (33.483)	49.51 (112.069)	51.75 (114.746)	211.92 (248.279)	169.87 (209.048)	–
血清カリウム（mEq/L）		4.17 (0.279)	4.18 (0.294)	4.29 (0.268)	4.26 (0.264)	4.20 (0.282)	4.20 (0.267)	4.01 (0.331)

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　–: 集計なし
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）、PAC: 血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration）
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-5, M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.1-5, M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-5, M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-5, M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-5

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定、比較 P3、用量探索 P2、探索的 P3、及び長期投与試験は、各試験のデザイン、投与量、投与方法、投与期間などが異なるため、主な有効性評価項目について、各試験の結果を示すこととした。

3.2.1　座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

3.2.1.1　用量設定試験

座位血圧の変化量の要約統計量及び CS-3150 各投与群のプラセボ群との差を表 2.7.3.3.2-1 に、各投与群の座位血圧の変化量を図 2.7.3.2.1-1 に示す。

投与終了時の座位血圧値（収縮期、拡張期）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。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）mmHg 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）mmHg であった。投与終了時における座位血圧値（収縮期、拡張期）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 2.5 mg 群の収縮期血圧及び 5 mg 群］、$P = 0.0002$［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）では、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。

表 2.7.3.3.2-1　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（LOCF）（FAS）：用量設定試験

			n	最小二乗平均値 [a]	95%CI	プラセボ群との差		
						最小二乗平均値 [b]	95%CI	*P* 値 [c]
SBP	プラセボ	N = 85	85	−7.0	−9.5, −4.6	−	−	−
	CS-3150 1.25 mg	N = 82	82	−10.7	−13.2, −8.2	−3.6	−7.1, −0.1	0.0412
	CS-3150 2.5 mg	N = 84	84	−14.3	−16.8, −11.9	−7.3	−10.8, −3.8	<0.0001
	CS-3150 5 mg	N = 88	88	−20.6	−23.0, −18.2	−13.6	−17.0, −10.1	<0.0001
	エプレレノン 50〜100 mg	N = 84	84	−17.4	−19.9, −15.0	−	−	−
DBP	プラセボ	N = 85	85	−3.8	−5.2, −2.4	−	−	−
	CS-3150 1.25 mg	N = 82	82	−5.0	−6.4, −3.6	−1.2	−3.2, 0.8	0.2389
	CS-3150 2.5 mg	N = 84	84	−7.6	−9.1, −6.2	−3.8	−5.9, −1.8	0.0002
	CS-3150 5 mg	N = 88	88	−10.4	−11.8, −9.0	−6.6	−8.6, −4.6	<0.0001
	エプレレノン 50〜100 mg	N = 84	84	−8.5	−9.9, −7.1	−	−	−

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　−: 該当せず
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差
c: 固定順検定法による多重性調整
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.2-1

3.2.1.2　比較 P3 試験

座位血圧の変化量の要約統計量、及び CS-3150 各投与群のエプレレノン 50 mg 又は CS-3150 2.5 mg との差を表 2.7.3.3.2-2（PPS）及び表 2.7.3.3.2-3（FAS）に、各投与群の座位血圧の変化量を図 2.7.3.2.1-2 に示す。

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

主目的である PPS を対象とした主解析（ANCOVA モデルによる解析）の結果、収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）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） mmHg、5 mg 群で−8.4（−9.1〜−7.7）mmHg、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 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 を対象とした主解析（ANCOVA モデルによる解析）の結果、収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、CS-3150 2.5 mg 群が−13.1（−14.3〜−11.9）mmHg、5 mg 群が−16.5（−17.7〜−15.3）mmHg、エプレレノン 50 mg 群が−11.9（−13.1〜−10.6）mmHg、拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、CS-3150 2.5 mg 群が−6.4（−7.2〜−5.7）

mmHg、5 mg 群が−8.1（−8.9～−7.4）mmHg、エプレレノン 50 mg 群が−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 を下回っており、CS-3150 5 mg 群の降圧効果は 2.5 mg 群の降圧効果を統計学的に有意に上回っていた。座位血圧の変化量おける副次解析である分散分析（analysis of variance: ANOVA）モデルによる解析でも、同様の結果であった。

また、主目的の主たる解析対象である PPS に対して補助的に行った FAS においても、同様の結果が認められた（表 2.7.3.3.2-3）。

表 2.7.3.3.2-2　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（PPS）：比較 P3 試験

						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	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	<.0001	−3.2	−4.9, −1.5	0.0002
	エプレレノン 50 mg	N = 316	316	−12.1	−13.3, −10.9	−	−	−	−	−	−
DBP	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	322	−8.4	−9.1, −7.7	−2.3	−3.3, −1.3	<.0001	−1.5	−2.6, −0.5	0.0033
	エプレレノン 50 mg	N = 316	316	−6.1	−6.8, −5.4	−	−	−	−	−	−

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　−: 該当せず
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg – エプレレノン 50 mg or CS-3150 5 mg – エプレレノン 50 mg)
c: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデル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

表 2.7.3.3.2-3　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（LOCF）（FAS）：比較 P3 試験

						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	CS-3150 2.5 mg	N = 330	330	−13.1	−14.3, −11.9	−1.2	−3.0, 0.5	0.1557	−	−	−
	CS-3150 5 mg	N = 337	337	−16.5	−17.7, −15.3	−4.6	−6.3, −2.9	<.0001	−3.4	−5.1, −1.7	0.0001
	エプレレノン 50 mg	N = 331	331	−11.9	−13.1, −10.6	−	−	−	−	−	−
DBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	330	−6.4	−7.2, −5.7	−0.4	−1.5, 0.6	0.4196	−	−	−
	CS-3150 5 mg	N = 337	337	−8.1	−8.9, −7.4	−2.1	−3.2, −1.1	<.0001	−1.7	−2.7, −0.7	0.0011
	エプレレノン 50 mg	N = 331	331	−6.0	−6.7, −5.3	−	−	−	−	−	−

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　ー: 該当なし
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg – エプレレノン 50 mg or CS-3150 5 mg – エプレレノン 50 mg)
c: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデル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 15.2.1-2

3.2.1.3　用量探索 P2 試験

座位血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-4 に示す。

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。座位血圧の変化量は、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かった。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。

表 2.7.3.3.2-4　投与終了時の座位血圧（治療期 5 週・6 週時の算術平均）のベースラインからの変化量（FAS）：用量探索 P2 試験

			n	平均値	SD
SBP	CS-3150 1.25 mg	N = 34	34	−10.1	8.42
	CS-3150 2.5 mg	N = 30	30	−15.6	9.93
	CS-3150 5 mg	N = 33	33	−17.2	12.10
	CS-3150 10 mg	N = 33	33	−19.2	11.96
	エプレレノン 50～100 mg	N = 30	30	−12.9	7.63
DBP	CS-3150 1.25 mg	N = 34	34	−5.1	5.28
	CS-3150 2.5 mg	N = 30	30	−8.1	4.22
	CS-3150 5 mg	N = 33	33	−8.2	7.76
	CS-3150 10 mg	N = 33	33	−8.8	7.02
	エプレレノン 50～100 mg	N = 30	30	−6.4	5.19

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）
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 15.2-1

3.2.1.4　探索的 P3 試験

座位血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-5 に示す。

CS-3150 投与終了時の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−10.7（−15.1～−6.4）mmHg、拡張期血圧が−3.6（−6.1～−1.1）mmHg であり、投与終了時の座位血圧値は観察期に対して有意に低下した（収縮血圧: $P < 0.0001$、拡張期血圧: $P = 0.0055$）。

オルメサルタン メドキソミル投与終了時の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−14.5（−18.8～−10.2）mmHg、拡張期血圧が−8.8（−11.3～−6.3）mmHg であり、投与終了時の座位血圧は観察期に対して有意に低下した（いずれも $P < 0.0001$）。

表 2.7.3.3.2-5　投与終了時（12 週時）の座位血圧のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）：探索的 P3 試験

			n	最小二乗平均値 [a]	95%CI	*P* 値
SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 40	40	−10.7	−15.1, −6.4	<0.001
	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg	N = 40	40	−14.5	−18.8, −10.2	<0.001
DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 40	40	−3.6	−6.1, −1.1	0.0055
	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg	N = 40	40	−8.8	−11.3, −6.3	<0.001

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: 投与群、治療期、薬剤を固定効果、被験者を変量効果、各治療期におけるベースライン値を共変量とした線形混合効果モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.2.1-61

3.2.1.5　長期投与試験

座位血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-6 に示す。

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、拡張期血圧が−7.7（−8.4～−6.9）mmHg であり、座位血圧値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 週及び 52 週時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、座位血圧値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においても、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 週時においても、CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬併用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 $P < 0.0001$）。

表 2.7.3.3.2-6　各時点の座位血圧のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）：長期投与試験

				n	平均値[a]	95%CI	*P* 値[b]
治療期 12 週時	SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	−16.1	−17.3, −14.9	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	245	−16.3	−17.7, −14.8	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	123	−15.9	−17.9, −13.8	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	−16.8	−19.8, −13.9	<.0001
		CCB 併用	N = 59	59	−14.8	−17.8, −11.9	<.0001
	DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	−7.7	−8.4, −6.9	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	245	−7.0	−7.9, −6.1	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	123	−8.9	−10.3, −7.6	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	−9.6	−11.8, −7.5	<.0001
		CCB 併用	N = 59	59	−8.2	−9.8, −6.5	<.0001
治療期 28 週時	SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	−18.9	−20.2, −17.7	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	245	−19.6	−21.2, −18.1	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	123	−17.5	−19.6, −15.5	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	−18.4	−21.2, −15.5	<.0001
		CCB 併用	N = 59	59	−16.6	−19.7, −13.6	<.0001
	DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	−9.9	−10.7, −9.2	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	245	−9.8	−10.7, −8.9	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	123	−10.3	−11.6, −9.0	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	−11.0	−13.0, −9.0	<.0001
		CCB 併用	N = 59	59	−9.4	−11.1, −7.8	<.0001
治療期 52 週時	SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 147	147	−23.1	−25.0, −21.1	<.0001
		CS-3150 単独	N = 102	102	−23.7	−26.2, −21.2	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 45	45	−21.6	−24.8, −18.5	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 21	21	−23.0	−28.0, −17.9	<.0001
		CCB 併用	N = 24	24	−20.5	−24.8, −16.2	<.0001
	DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 147	147	−12.5	−13.6, −11.3	<.0001
		CS-3150 単独	N = 102	102	−12.3	−13.7, −10.8	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 45	45	−12.9	−14.8, −10.9	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 21	21	−12.6	−15.7, −9.5	<.0001
		CCB 併用	N = 24	24	−13.1	−15.7, −10.5	<.0001

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: 血圧変化量の算術平均値
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-1

3.2.2　24 時間自由行動下血圧測定による 24 時間血圧の変化量

3.2.2.1　用量設定試験

ABPM による 24 時間血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-7 に示す。

12 週時の 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 群において、プラセボ群に対して有意な低下を認めた（ANCOVA、$P < 0.0001$［CS-3150 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においては、収縮期血圧変化量が−11.4（−14.1～−8.7）mmHg、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。

表 2.7.3.3.2-7　治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量（FAS）：用量設定試験

						プラセボとの差		
			n	最小二乗平均値 [a]	95%CI	最小二乗平均値 [b]	95%CI	*P* 値 [c]
SBP	プラセボ	N = 85	75	0.0	−2.8, 2.8	−	−	−
	CS-3150 1.25 mg	N = 82	77	−5.9	−8.6, −3.1	−5.8	−9.8, −1.9	0.0038
	CS-3150 2.5 mg	N = 84	77	−8.5	−11.3, −5.7	−8.4	−12.4, −4.5	<0.0001
	CS-3150 5 mg	N = 88	83	−17.2	−19.9, −14.6	−17.2	−21.1, −13.3	<0.0001
	エプレレノン 50～100 mg	N = 84	82	−11.4	−14.1, −8.7	−	−	−
DBP	プラセボ	N = 85	75	0.6	−0.9, 2.1	−	−	−
	CS-3150 1.25 mg	N = 82	77	−2.0	−3.5, −0.6	−2.6	−4.7, −0.5	0.0154
	CS-3150 2.5 mg	N = 84	77	−3.7	−5.2, −2.2	−4.3	−6.4, −2.2	<0.0001
	CS-3150 5 mg	N = 88	83	−8.4	−9.8, −6.9	−8.9	−11.0, −6.9	<0.0001
	エプレレノン 50～100 mg	N = 84	82	−5.5	−7.0, −4.1	−	−	−

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　−: 該当せず
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差
c: 固定順検定法による多重性調整
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.2-5

3.2.2.2　比較 P3 試験

ABPM による 24 時間血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-8 に示す。

12 週時の 24 時間血圧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認められた。また、収縮期血圧では両側 95%CI の上限が 0 を下回っており、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 群の降圧効果を統計学的に有意に上回っていた。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−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 を下回っており、CS-3150 5 mg 群の降圧効果は 2.5 mg 群の降圧効果を統計学的に有意に上回っていた。

また、主たる解析対象である FAS に対して補助的に行った PPS においても、同様の結果が

認められた（表 2.7.3.6-12）。

表 2.7.3.3.2-8　治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量の比較（FAS）：比較 P3 試験

					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	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−9.1	−10.6, −7.7	−2.5	−4.5, −0.5	0.0141	−	−	−
	CS-3150 5 mg	N = 337	315	−13.1	−14.5, −11.7	−6.5	−8.4, −4.5	<.0001	−4.0	−5.9, −2.0	<.0001
	エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−6.6	−8.0, −5.3	−	−	−	−	−	−
DBP	CS-3150 2.5 mg	N = 330	302	−4.1	−4.8, −3.4	−0.9	−1.9, 0.1	0.0925	−	−	−
	CS-3150 5 mg	N = 337	315	−6.3	−7.0, −5.6	−3.1	−4.1, −2.1	<.0001	−2.2	−3.2, −1.2	<.0001
	エプレレノン 50 mg	N = 331	314	−3.2	−3.9, −2.5	−	−	−	−	−	−

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　−: 該当せず
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg – エプレレノン 50 mg or CS-3150 5 mg – エプレレノン 50 mg)
c: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル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 15.2.1-10

3.2.2.3　用量探索 P2 試験

ABPM による 24 時間血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-9 に示す。

6 週時の 24 時間血圧の変化量は、収縮期血圧の変化量（平均値［SD］）が CS-3150 1.25 mg 群で−3.9（11.47）mmHg、2.5 mg 群で−8.1（9.59）mmHg、5 mg 群で−10.0（12.60）mmHg、10 mg 群で−11.3（10.90）mmHg、エプレレノン群で−6.9（9.29）mmHg であった。拡張期血圧の変化量（平均値［SD］）が CS-3150 1.25 mg 群で−2.1（6.58）mmHg、2.5 mg 群で−4.3（5.92）mmHg、5 mg 群で−4.8（6.65）mmHg、10 mg 群で−5.2（7.35）mmHg、エプレレノン群で−3.2（6.24）mmHg であった。CS-3150 群では、投与量が増加するほど収縮期、拡張期ともに変化量が大きかった。また、参照薬であるエプレレノン群の変化量は、CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値を示した。

表 2.7.3.3.2-9　治療期 6 週時の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量（FAS）：用量探索 P2 試験

			n	平均値 [a]	SD
SBP	CS-3150 1.25 mg	N = 34	34	−3.9	11.47
	CS-3150 2.5 mg	N = 30	30	−8.1	9.59
	CS-3150 5 mg	N = 33	33	−10.0	12.60
	CS-3150 10 mg	N = 33	33	−11.3	10.90
	エプレレノン 50～100 mg	N = 30	30	−6.9	9.29
DBP	CS-3150 1.25 mg	N = 34	34	−2.1	6.58
	CS-3150 2.5 mg	N = 30	30	−4.3	5.92
	CS-3150 5 mg	N = 33	33	−4.8	6.65
	CS-3150 10 mg	N = 33	33	−5.2	7.35
	エプレレノン 50～100 mg	N = 30	30	−3.2	6.24

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: 血圧変化量の算術平均値
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 15.2-5

3.2.2.4　探索的 P3 試験

ABPM による 24 時間血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-10 に示す。

CS-3150 投与時の 12 週時の 24 時間血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、収縮期血圧が−8.1（−12.0～−4.2）mmHg、拡張期血圧が−3.6（−5.6～−1.6）mmHg であり、投与終了時の座位血圧値は観察期に対して有意に低下した（収縮血圧: $P < 0.0001$、拡張期血圧: $P = 0.0006$）。

オルメサルタン メドキソミル投与時の 24 時間血圧の変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は、収縮期血圧が−8.5（−12.3～−4.7）mmHg、拡張期血圧が−6.6（−8.5～−4.6）mmHg であり、投与終了時の座位血圧値は観察期に対して有意に低下した（いずれも $P < 0.0001$）。

表 2.7.3.3.2-10　治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量の比較（FAS）：探索的 P3 試験

			n	最小二乗平均値 [a]	95%CI	*P* 値
SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 40	38	−8.1	−12.0, −4.2	<0.0001
	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg	N = 40	40	−8.5	−12.3, −4.7	<0.0001
DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 40	38	−3.6	−5.6, −1.6	0.0007
	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg	N = 40	40	−6.6	−8.5, −4.6	<0.0001

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: 投与群、治療期、薬剤を固定効果、被験者を変量効果、各治療期におけるベースライン値を共変量とした線形混合効果モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.2.1-61

3.2.2.5　長期投与試験

ABPM による 24 時間血圧の変化量の要約統計量を表 2.7.3.3.2-11 に示す。

12 週時の ABPM による 24 時間血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−11.8（−13.3～−10.3）mmHg、拡張期血圧が−5.9（−6.7～−5.2）mmHg であり、ABPM による 24

時間血圧値は観察期基準血圧値に対して有意に低下した（対応のある *t* 検定、$P < 0.0001$）。28 週及び 52 週時での ABPM による 24 時間血圧の変化量の点推定値（95%CI）はそれぞれ、収縮期血圧が−13.2（−14.9～−11.5）mmHg 及び−17.9（−20.6～−15.2）mmHg、拡張期血圧が−7.3（−8.1～−6.5）mmHg 及び−9.2（−10.5～−8.0）mmHg であり、ABPM による 24 時間血圧値は観察期基準血圧値に対して有意に低下した（対応のある *t* 検定、$P < 0.0001$）

また、12 週時点の CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者のいずれにおいても、観察期に対して有意に低下を認め、両者の降圧効果に差は認められなかった。28 週又は 52 週時においても、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 $P < 0.0001$）。

表 2.7.3.3.2-11　ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量（FAS）
：長期投与試験

				n	平均値[a]	95%CI	*P* 値[b]
治療期 12 週時	SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	354	−11.8	−13.3, −10.3	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	231	−11.7	−13.7, −9.8	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	123	−12.0	−14.5, −9.4	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	−13.8	−17.4, −10.1	<.0001
		CCB 併用	N = 59	59	−10.0	−13.6, −6.4	<.0001
	DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	354	−5.9	−6.7, −5.2	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	231	−5.5	−6.4, −4.5	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	123	−6.8	−8.2, −5.5	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	−8.5	−10.6, −6.4	<.0001
		CCB 併用	N = 59	59	−5.0	−6.6, −3.4	<.0001
治療期 28 週時	SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	347	−13.2	−14.9, −11.5	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	226	−13.0	−15.1, −11.0	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	121	−13.4	−16.4, −10.5	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	63	−17.8	−21.5, −14.2	<.0001
		CCB 併用	N = 59	58	−8.7	−13.2, −4.1	0.0003
	DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	347	−7.3	−8.1, −6.5	<.0001
		CS-3150 単独	N = 245	226	−6.9	−7.9, −5.9	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 123	121	−8.1	−9.6, −6.5	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	63	−11.0	−13.0, −9.0	<.0001
		CCB 併用	N = 59	58	−4.9	−6.9, −2.8	<.0001
治療期 52 週時	SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 147	133	−17.9	−20.6, −15.2	<.0001
		CS-3150 単独	N = 102	89	−19.5	−22.9, −16.1	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 45	44	−14.7	−18.9, −10.6	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 21	20	−14.4	−20.8, −8.0	0.0002
		CCB 併用	N = 24	24	−15.0	−20.9, −9.1	<.0001
	DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 147	133	−9.2	−10.5, −8.0	<.0001
		CS-3150 単独	N = 102	89	−8.9	−10.6, −7.3	<.0001
		基礎降圧薬併用	N = 45	44	−9.8	−11.9, −7.8	<.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 21	20	−10.1	−12.7, −7.4	<.0001
		CCB 併用	N = 24	24	−9.6	−12.9, −6.4	<.0001

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: 血圧変化量の算術平均値
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-3.1

3.2.3　その他の評価項目

3.2.3.1　座位血圧の推移

3.2.3.1.1　用量設定試験

用量設定試験での座位収縮期血圧の推移を図 2.7.3.6-1 に、座位拡張期血圧値の推移を図 2.7.3.6-2 に示す。

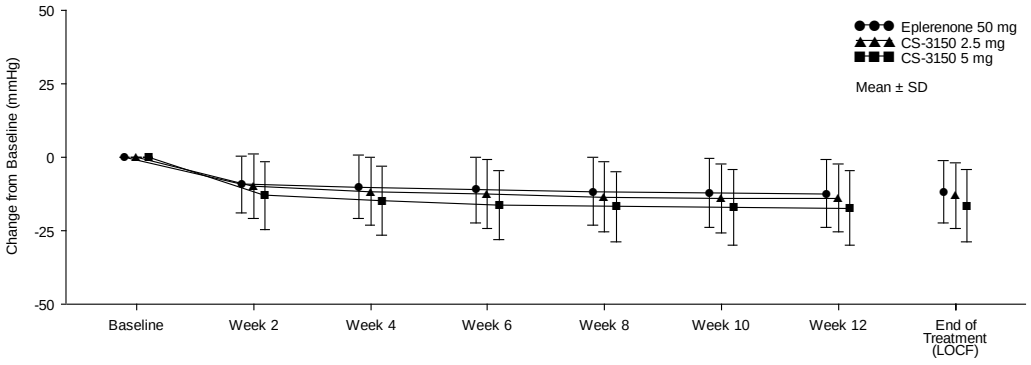
CS-3150 群の座位血圧値は投与 1 週時から低下を示し、その後も持続的な降圧作用の増強を認め、8～12 週でほぼ一定の値で推移した。収縮期及び拡張期血圧ともに、いずれの時点でもプラセボと比較して CS-3150 群のほうが低値を示し、概ね投与量が増加するほど低値で推移した。参照薬としたエプレレノン群の座位血圧値は、概ね CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値で推移した。

3.2.3.1.2　比較 P3 試験

比較 P3 試験での座位収縮期血圧の推移を図 2.7.3.3.2-1 に、座位拡張期血圧値の推移を図 2.7.3.3.2-2 に示す。

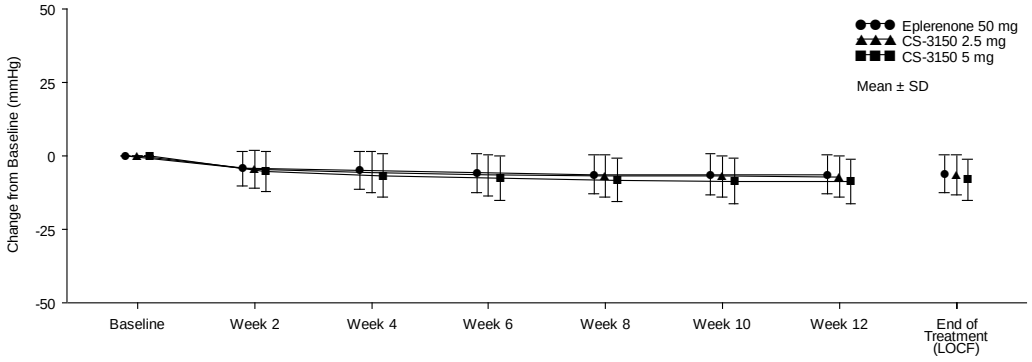
座位血圧値は、いずれの投与群でも治療期 2 週時で大きく低下し、12 週時まで継続して低下する推移を示した。また。CS-3150 の 2.5 mg 群と比較して 5 mg 群がより低値で推移し、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群では、エプレレノン 50 mg 群と比較して、座位血圧の大きな低下が認められた。

図 2.7.3.3.2-1　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（FAS）
：比較 P3 試験



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

図 2.7.3.3.2-2　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（FAS）
：比較 P3 試験



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

3.2.3.1.3　用量探索 P2 試験

用量探索 P2 試験での座位収縮期血圧の推移を図 2.7.3.6-3 に、座位拡張期血圧値の推移を図 2.7.3.6-4 に示す。

座位血圧値は投与 2 週時又は 3 週までに一定の降圧が認められ、その後もなだらかに低下した。収縮期血圧は投与量が増量するほど低い値で推移し、1.25 mg 群の拡張期血圧は他の投与群より高い値で推移した。

3.2.3.1.4　探索的 P3 試験

探索的 P3 試験での座位収縮期血圧の推移を図 2.7.3.6-5 に、座位拡張期血圧値の推移を図 2.7.3.6-6 に示す。

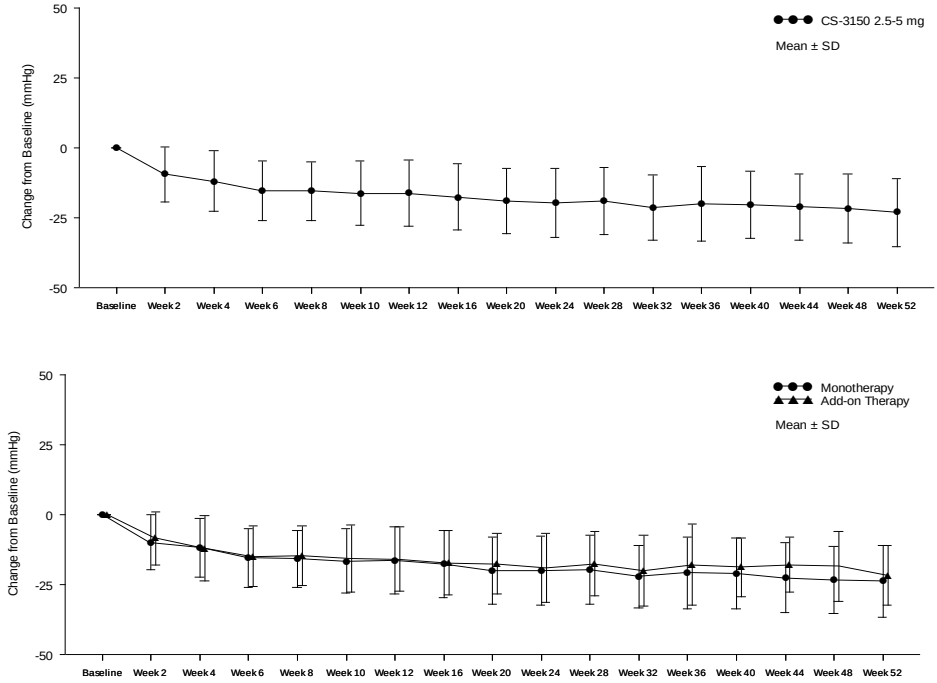
CS-3150 投与時は、座位血圧値は投与 2 週時から低下を認め、治療期 12 週時まで継続して低下する推移を示した。オルメサルタン メドキソミル投与時においても同様の推移を示した。

3.2.3.1.5　長期投与試験

長期投与試験での座位収縮期血圧の推移を図 2.7.3.3.2-3 に、座位拡張期血圧値の推移を図 2.7.3.3.2-4 に示す。

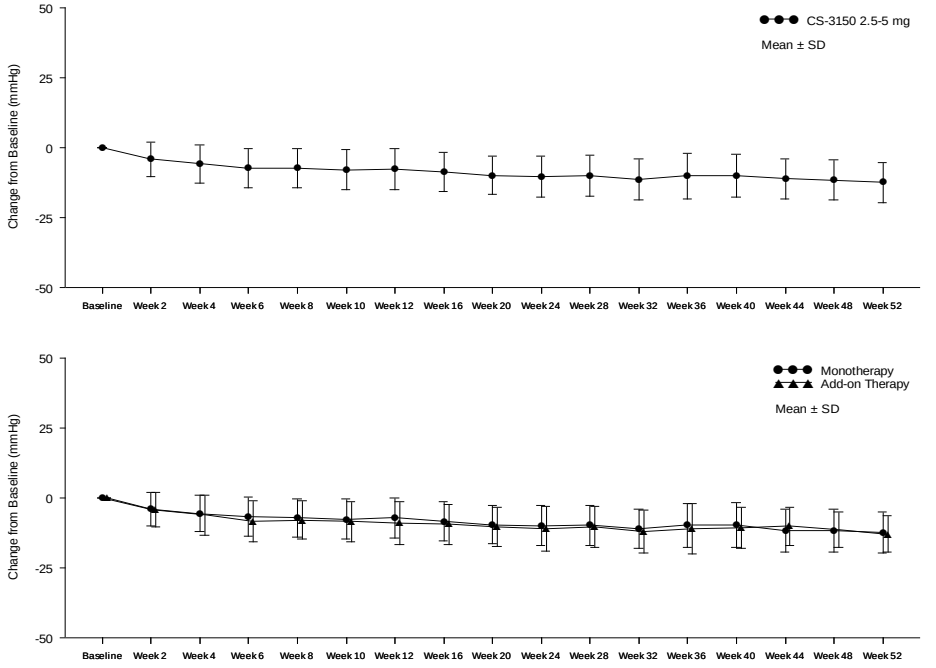
座位血圧値は投与 2 週時で大きな低下を示し、12 週時まで持続的な低下を認めた。12 週時以降の低下は緩やかであり、52 週時まで持続的な降圧効果を示した。また、CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬併用被験者の座位血圧値は、いずれも全体と同様の降圧効果と推移であった。

図 2.7.3.3.2-3　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（FAS）：長期投与試験



治療期 12 週、28 週、52 週時の座位血圧値は LOCF を行った
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Figure 15.2.1-7

図 2.7.3.3.2-4　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（FAS）：長期投与試験



治療期 12 週、28 週、52 週時の座位血圧値は LOCF を行った
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Figure 15.2.1-9

3.2.3.2　24 時間自由行動下血圧測定による早朝、昼間、夜間の血圧の変化量

3.2.3.2.1　用量設定試験

ABPM による昼間血圧、夜間血圧、早朝血圧の変化量を表 2.7.3.6-13 に示す。12 週時の昼間血圧、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、エプレレノン群は収縮期血圧、拡張期血圧ともに CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値であった。

3.2.3.2.2　比較 P3 試験

ABPM による昼間血圧、夜間血圧、早朝血圧の変化量を表 2.7.3.3.2-12 に示す。12 週時の早朝血圧、昼間血圧、夜間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 群及び 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、特に早朝血圧において降圧効果が強い傾向が認められた。

表 2.7.3.3.2-12　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（FAS）：比較 P3 試験

				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: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル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 15.2.1-29, Table 15.2.1-31, Table 15.2.1-35, Table 15.2.1-37, Table 15.2.1-23, Table 15.2.1-25

3.2.3.2.3 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。

夜間血圧変動タイプは、観察期における昼間血圧から夜間血圧への血圧降下度により、以下のように規定した。

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

なお、血圧降下度は以下のように算出した。

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

夜間血圧変動タイプ別の 24 時間血圧、昼間血圧、夜間血圧の 12 週時の変化量を表 2.7.3.3.2-13 に示す。

CS-3150 群での 12 週時の変化量において、正常日内変動パターンである dipper 型では、昼間血圧と夜間血圧（収縮期、拡張期）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 型の夜間血圧においても、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、拡張期）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、拡張期）となり、血圧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において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、血圧日内変動パターンを改善する効果があると考えられる。

表 2.7.3.3.2-13　夜間血圧変動タイプ別の治療期 12 週時の 24 時間血圧、昼間血圧及び夜間血圧（収縮期血圧）の変化量（FAS）：比較 P3 試験

			ベースライン		治療期 12 週時		治療期 12 週時のベースラインからの変化量	
			n	平均値 [a]（SD）	n	平均値 [a]（SD）	最小二乗平均値 [b]	95%CI
24 時間血圧								
riser	CS-3150 2.5 mg	N = 36	36	169.2 (17.24)	32	156.8 (20.30)	−12.1	−16.5, −7.7
	CS-3150 5 mg	N = 37	37	165.6 (15.67)	35	150.7 (14.79)	−13.8	−18.0, −9.6
	エプレレノン 50 mg	N = 40	40	171.4 (18.74)	37	161.0 (19.57)	−8.3	−12.4, −4.2
non-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 143	143	167.1 (15.42)	128	158.4 (16.88)	−7.7	−9.9, −5.6
	CS-3150 5 mg	N = 122	122	167.6 (15.14)	114	152.3 (16.76)	−13.9	−16.2, −11.6
	エプレレノン 50 mg	N = 145	145	166.0 (15.00)	137	159.0 (16.36)	−6.2	−8.3, −4.1
dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 114	114	162.7 (15.31)	107	153.0 (13.35)	−9.9	−12.3, −7.5
	CS-3150 5 mg	N = 136	136	162.4 (13.90)	128	150.0 (16.04)	−13.0	−15.2, −10.8
	エプレレノン 50 mg	N = 117	117	163.9 (15.31)	113	156.8 (14.96)	−7.2	−9.5, −4.8
ex-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 37	37	158.7 (14.76)	35	151.1 (13.80)	−9.3	−13.4, −5.1
	CS-3150 5 mg	N = 42	42	160.8 (14.05)	38	151.6 (14.59)	−10.4	−14.4, −6.4
	エプレレノン 50 mg	N = 29	29	160.2 (14.99)	27	157.1 (15.21)	−4.3	−9.1, 0.4
昼間血圧								
riser	CS-3150 2.5 mg	N = 36	36	162.3 (18.48)	32	159.8 (20.98)	−7.2	−12.2, −2.1
	CS-3150 5 mg	N = 37	37	160.9 (17.15)	35	151.9 (15.50)	−11.9	−16.8, −7.1
	エプレレノン 50 mg	N = 40	40	165.9 (19.98)	37	162.2 (20.62)	−6.0	−10.7, −1.3
non-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 143	143	170.1 (16.85)	128	164.6 (18.86)	−6.0	−8.5, −3.4
	CS-3150 5 mg	N = 122	122	171.1 (16.56)	114	159.1 (19.04)	−11.6	−14.3, −9.0
	エプレレノン 50 mg	N = 145	145	169.4 (16.02)	137	164.7 (18.07)	−5.1	−7.6, −2.7
dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 114	114	173.0 (16.24)	107	160.9 (14.43)	−10.9	−13.6, −8.1
	CS-3150 5 mg	N = 136	136	172.0 (15.88)	128	157.7 (17.75)	−13.9	−16.4, −11.3
	エプレレノン 50 mg	N = 117	117	174.2 (17.23)	113	164.5 (17.04)	−8.4	−11.1, −5.7
ex-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 37	37	178.7 (17.82)	35	164.9 (19.24)	−10.5	−15.3, −5.6
	CS-3150 5 mg	N = 42	42	179.3 (15.97)	38	162.6 (14.24)	−13.2	−17.8, −8.5
	エプレレノン 50 mg	N = 29	29	178.8 (17.18)	27	170.4 (18.34)	−5.4	−10.9, 0.1
夜間血圧								
riser	CS-3150 2.5 mg	N = 36	36	171.7 (18.78)	32	151.1 (23.18)	−16.1	−21.3, −10.8
	CS-3150 5 mg	N = 37	37	167.9 (17.82)	35	144.3 (14.49)	−17.8	−22.7, −12.9
	エプレレノン 50 mg	N = 40	40	174.5 (19.83)	37	156.0 (21.67)	−11.7	−16.6, −6.8
non-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 143	143	160.7 (15.96)	128	149.1 (18.61)	−9.1	−11.7, −6.6
	CS-3150 5 mg	N = 122	122	161.2 (15.50)	114	141.7 (17.92)	−16.8	−19.6, −14.1
	エプレレノン 50 mg	N = 145	145	160.2 (15.28)	137	150.1 (17.78)	−7.8	−10.2, −5.3
dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 114	114	148.1 (14.94)	107	140.2 (15.97)	−9.5	−12.3, −6.7
	CS-3150 5 mg	N = 136	136	147.6 (13.53)	128	137.9 (17.95)	−11.9	−14.5, −9.3
	エプレレノン 50 mg	N = 117	117	149.4 (15.32)	113	144.2 (16.95)	−6.7	−9.4, −3.9
ex-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 37	37	134.6 (14.16)	35	132.5 (13.38)	−8.6	−13.7, −3.6
	CS-3150 5 mg	N = 42	42	136.6 (12.80)	38	136.3 (19.05)	−6.6	−11.4, −1.8
	エプレレノン 50 mg	N = 29	29	136.0 (13.69)	27	139.0 (14.20)	−3.3	−8.9, 2.4

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
a: 血圧測定値の算術平均値
b: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.3-1 Table 7.6, Table 7.7, Table 7.8

表 2.7.3.3.2-14　夜間血圧変動タイプ別の治療期 12 週時の 24 時間血圧、昼間血圧及び夜間血圧（拡張期血圧）の変化量（FAS）：比較 P3 試験

			ベースライン		治療期 12 週時		治療期 12 週時のベースラインからの変化量	
			n	平均値 [a]（SD）	n	平均値 [a]（SD）	最小二乗平均値 [b]	95%CI
24 時間血圧								
riser	CS-3150 2.5 mg	N = 36	36	97.9 (8.16)	32	93.0 (9.48)	−5.5	−7.7, −3.3
	CS-3150 5 mg	N = 37	37	96.5 (7.20)	35	90.5 (8.10)	−5.8	−7.9, −3.7
	エプレレノン 50 mg	N = 40	40	97.6 (9.33)	37	93.9 (10.85)	−3.9	−5.9, −1.8
non-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 143	143	99.2 (7.97)	128	94.8 (8.45)	−3.8	−5.0, −2.7
	CS-3150 5 mg	N = 122	122	98.3 (8.32)	114	91.3 (9.31)	−6.5	−7.7, −5.3
	エプレレノン 50 mg	N = 145	145	97.8 (7.85)	137	94.7 (9.07)	−3.0	−4.0, −1.9
dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 114	114	97.0 (7.48)	107	92.1 (8.02)	−4.5	−5.7, −3.3
	CS-3150 5 mg	N = 136	136	96.7 (7.88)	128	90.0 (9.12)	−6.6	−7.7, −5.5
	エプレレノン 50 mg	N = 117	117	97.7 (7.41)	113	93.9 (8.04)	−3.5	−4.7, −2.4
ex-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 37	37	92.9 (6.61)	35	91.0 (7.67)	−2.4	−4.5, −0.3
	CS-3150 5 mg	N = 42	42	92.8 (6.18)	38	88.9 (8.34)	−4.8	−6.8, −2.7
	エプレレノン 50 mg	N = 29	29	94.3 (8.03)	27	92.3 (9.59)	−2.2	−4.7, 0.2
昼間血圧								
riser	CS-3150 2.5 mg	N = 36	36	95.7 (10.18)	32	93.7 (10.00)	−4.3	−7.1, −1.5
	CS-3150 5 mg	N = 37	37	95.9 (8.66)	35	91.6 (9.86)	−5.3	−8.0, −2.6
	エプレレノン 50 mg	N = 40	40	95.8 (10.46)	37	95.2 (11.70)	−2.5	−5.1, 0.2
non-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 143	143	100.8 (9.24)	128	98.3 (9.85)	−2.5	−3.9, −1.1
	CS-3150 5 mg	N = 122	122	100.0 (9.46)	114	94.7 (10.91)	−5.3	−6.8, −3.8
	エプレレノン 50 mg	N = 145	145	100.1 (9.13)	137	98.3 (11.30)	−2.0	−3.3, −0.6
dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 114	114	102.3 (8.43)	107	96.0 (8.60)	−5.3	−6.9, −3.8
	CS-3150 5 mg	N = 136	136	101.9 (9.00)	128	94.0 (10.63)	−7.4	−8.8, −6.0
	エプレレノン 50 mg	N = 117	117	102.6 (8.29	113	98.5 (9.43)	−3.5	−5.0, −2.0
ex-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 37	37	102.8 (8.21)	35	98.2 (9.47)	−3.6	−6.3, −0.9
	CS-3150 5 mg	N = 42	42	102.0 (8.13)	38	94.5 (8.76)	−7.1	−9.6, −4.5
	エプレレノン 50 mg	N = 29	29	104.0 (9.71)	27	99.8 (9.99)	−2.8	−5.9, 0.2
夜間血圧								
riser	CS-3150 2.5 mg	N = 36	36	97.9 (7.72)	32	89.3 (11.34)	−7.2	−10.0, −4.4
	CS-3150 5 mg	N = 37	37	95.1 (7.36)	35	86.4 (8.88)	−7.1	−9.7, −4.4
	エプレレノン 50 mg	N = 40	40	97.9 (10.92)	37	90.8 (11.94)	−5.4	−8.0, −2.8
non-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 143	143	95.1 (8.53)	128	89.2 (9.69)	−4.5	−5.9, −3.1
	CS-3150 5 mg	N = 122	122	94.1 (9.43)	114	85.1 (9.96)	−7.7	−9.2, −6.3
	エプレレノン 50 mg	N = 145	145	93.7 (8.38)	137	89.1 (9.75)	−3.8	−5.1, −2.4
dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 114	114	88.6 (7.85)	107	84.5 (9.50)	−4.2	−5.7, −2.7
	CS-3150 5 mg	N = 136	136	87.6 (8.21)	128	82.6 (10.48)	−5.7	−7.1, −4.3
	エプレレノン 50 mg	N = 117	117	89.5 (8.43)	113	85.9 (9.00)	−3.7	−5.2, −2.3
ex-dipper	CS-3150 2.5 mg	N = 37	37	78.8 (7.10)	35	79.5 (8.73)	−2.3	−5.0, 0.5
	CS-3150 5 mg	N = 42	42	79.3 (6.01)	38	79.4 (10.59)	−3.0	−5.7, −0.4
	エプレレノン 50 mg	N = 29	29	80.9 (8.15)	27	81.7 (10.61)	−1.6	−4.7, 1.4

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
a: 血圧測定値の算術平均値
b: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.3-1 Table 7.6, Table 7.7, Table 7.8

3.2.3.3　24 時間自由行動下血圧測定による血圧の 24 時間推移

3.2.3.3.1　用量設定試験

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 2.7.3.6-7 及び図 2.7.3.6-8 に示す。

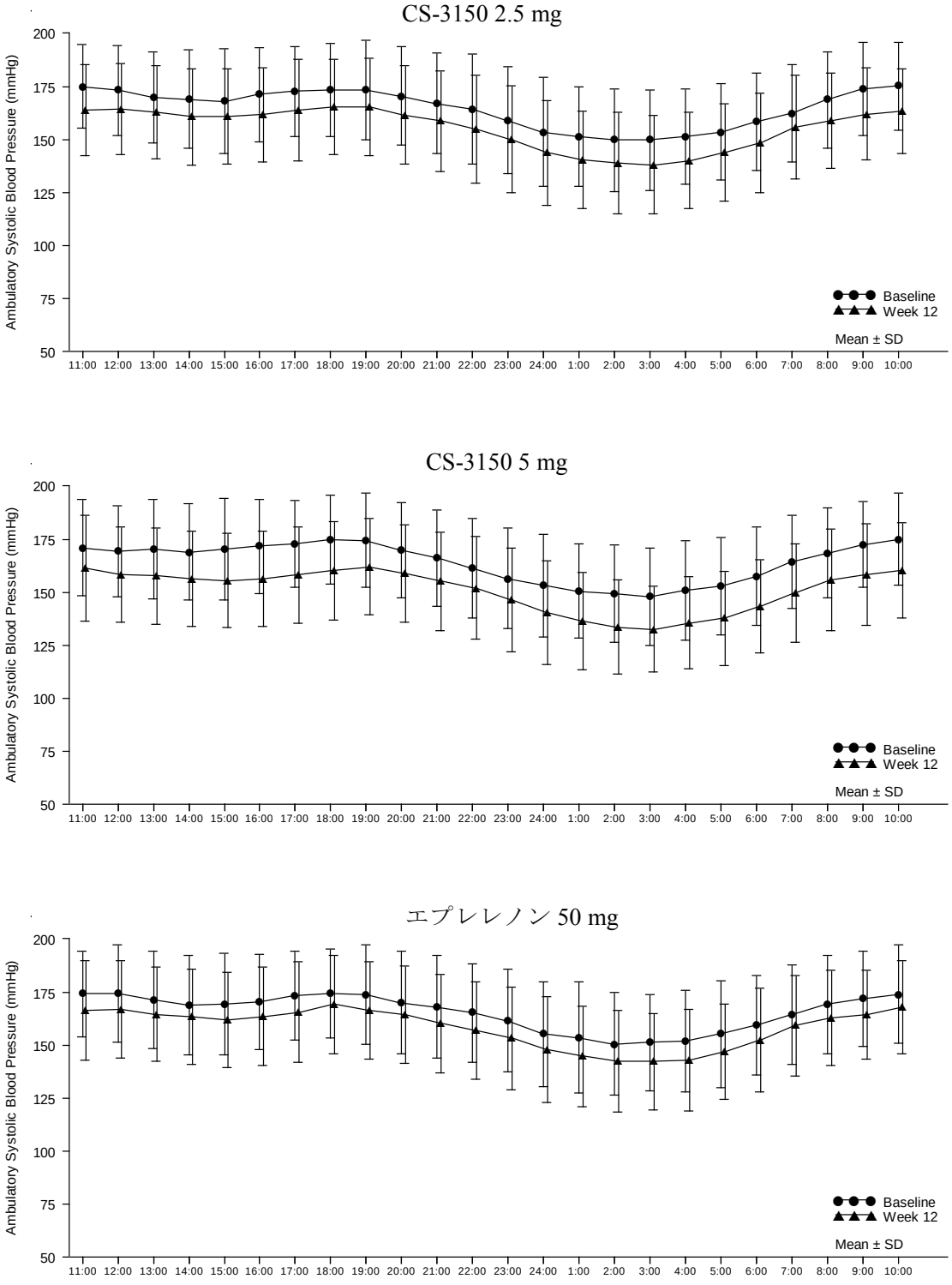
12 週時において、CS-3150 はいずれの投与量でもベースラインと比較して降圧効果を示し、その効果は一部の時間帯に偏ることなく、24 時間を通して概ね均一に認められた。また、血圧はいずれの投与量でもプラセボと比較して 24 時間を通して低値であり、投与量が増加するほど、各測定時刻における変化量は大きかった。また、エプレレノン群の変化量は、概ね CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値で推移した。

3.2.3.3.2　比較 P3 試験

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 2.7.3.3.2-5 及び図 2.7.3.3.2-6 に示す。

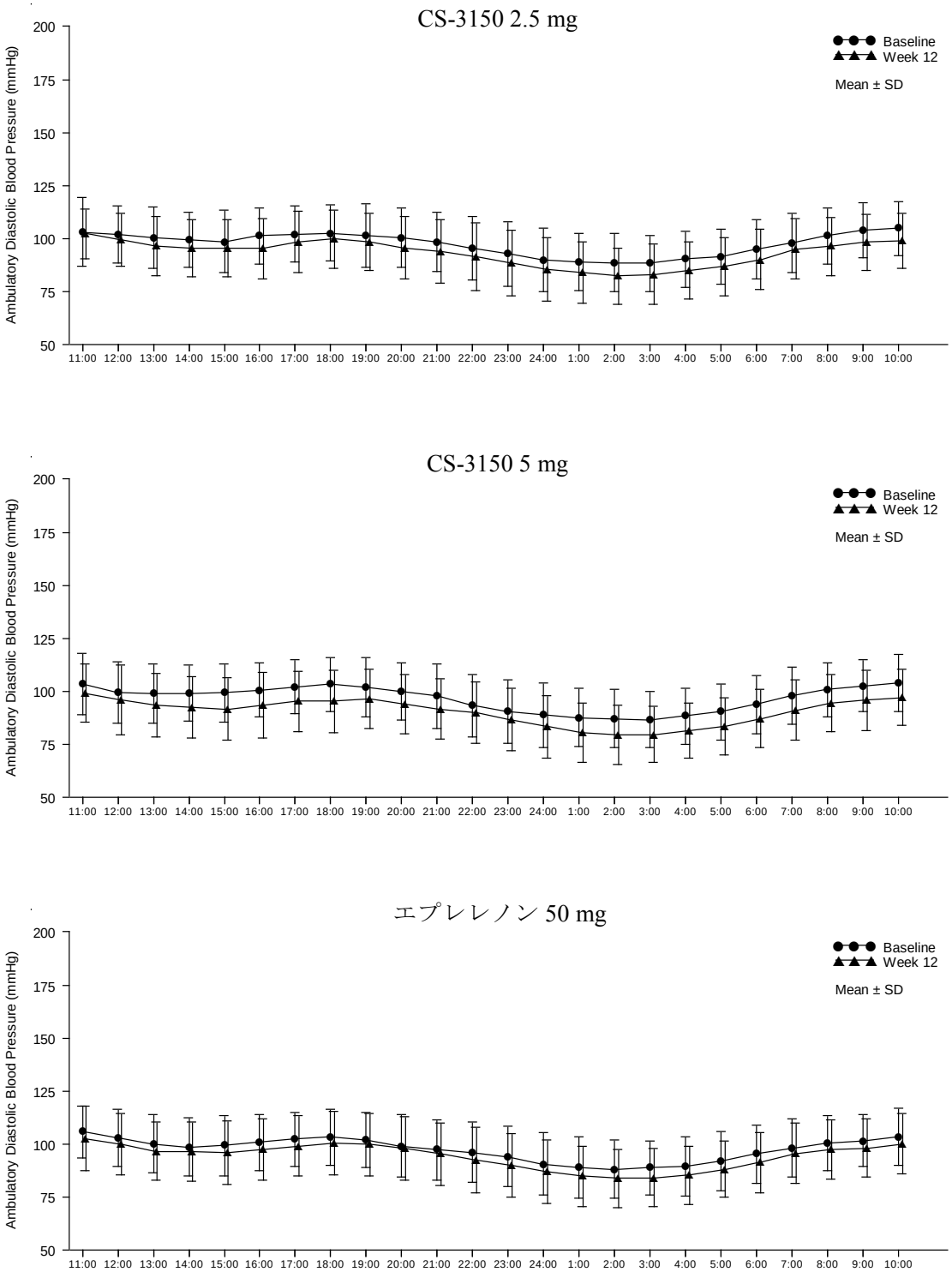
CS-3150 の降圧効果は一部の時間帯に偏ることなく、24 時間を通して概ね均一に認められた。CS-3150 の投与量が増加するほど、各測定時刻での降圧効果は大きく、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群では、エプレレノン 50 mg 群と比較して、大きな降圧効果が認められた。

図 2.7.3.3.2-5　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（収縮期血圧）の推移（FAS）
：比較 P3 試験



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

図 2.7.3.3.2-6　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（拡張期血圧）の推移（FAS）
：比較 P3 試験



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

3.2.3.3.3　用量探索 P2 試験

観察期及び 6 週時の ABPM による 24 時間血圧の 1 時間ごとの推移を図 2.7.3.6-9 及び図 2.7.3.6-10 に示す。

いずれの投与量でもベースラインと比較して降圧効果を示し、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 群では、投与量が増加するほど、各測定時刻における血圧の変化量は大きくなった。

3.2.3.4　降圧目標到達割合

降圧目標到達割合の基準 1 及び基準 2 の定義を 2.7.3.1.4.3 に示す。

3.2.3.4.1　用量設定試験

座位血圧及び 24 時間血圧の降圧目標到達割合を、それぞれ表 2.7.3.6-14 及び表 2.7.3.6-15 に示す。

座位血圧の基準 1 での降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、CS-3150 の投与期間及び投与量に応じて向上し、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。基準 2 で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、プラセボ群で 15.3（8.4～24.7）%、CS-3150 1.25 mg 群で 22.0（13.6～32.5）%、2.5 mg 群で 34.5（24.5～45.7）%、5 mg 群で 48.9（38.1～59.8）%であった。また、エプレレノン群（参照薬）では 28.6（19.2～39.5）%であった。

24 時間血圧の基準 1 での降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、プラセボ群で 0.0（0.0～4.8）%、CS-3150 1.25 mg 群で 7.8（2.9～16.2）%、2.5 mg 群で 10.4（4.6～19.4）%、5 mg 群で 28.9（19.5～39.9）%、エプレレノン群で 18.3（10.6～28.4）%であった。基準 2 での降圧目標到達割合は、プラセボ群で 0.0（0.0～4.8）%、CS-3150 1.25 mg 群で 7.8（2.9～16.2）%、2.5 mg 群で 9.1（3.7～17.8）%、5 mg 群で 24.1（15.4～3.7）%、エプレレノン群で 15.9（8.7～25.6）%であった。

座位血圧及び 24 時間血圧の降圧目標到達割合はいずれも、CS-3150 の投与期間及び投与量に応じて向上し、基準 1 と基準 2 に大きな差異は認められなかった。エプレレノン群（参照薬）は、CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値を示した。

3.2.3.4.2　比較 P3 試験

座位血圧及び 24 時間血圧の降圧目標到達割合を、それぞれ表 2.7.3.3.2-15 及び表 2.7.3.3.2-16 に示す。

座位血圧の基準 1 で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。基準 2 での降圧目標到達割合は、CS-3150 2.5 mg 群で 27.0（22.3～32.1）%、5 mg

群で 37.1（31.9～42.5）%、エプレレノン 50 mg 群で 20.5（16.3～25.3）%であった。

24 時間血圧の基準 1 での降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、CS-3150 2.5 mg 群が 11.9（8.5～16.1）%、5 mg 群が 21.3（16.9～26.2）%、エプレレノン 50 mg 群が 12.4（9.0～16.6）%であった。また、基準 2 での降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、CS-3150 2.5 mg 群が 10.6（7.4～14.6）%、5 mg 群が 19.4（15.1～24.2）%、エプレレノン 50 mg 群が 11.8（8.4～15.9）%であった

座位血圧及び 24 時間血圧の降圧目標到達割合はいずれも、基準 1 と基準 2 に大きな差異は認められず、また、CS-3150 2.5 mg 群はエプレレノン 50 mg 群と同程度であり、CS-3150 5 mg 群は CS-3150 2.5 mg 群と比較して高かった。

表 2.7.3.3.2-15　投与終了時の座位血圧（治療期 10 週・12 週時の算術平均）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：比較 P3 試験

	CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331
n	330	337	331
基準 1			
到達割合（%）	31.5	41.2	27.5
95%CI	26.5, 36.8	35.9, 46.7	22.8, 32.6
基準 2			
到達割合（%）	27.0	37.1	20.5
95%CI	22.3, 32.1	31.9, 42.5	16.3, 25.3

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.2.1-47

表 2.7.3.3.2-16　治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合（FAS）：比較 P3 試験

	CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331
n	302	315	314
基準 1			
到達割合（%）	11.9	21.3	12.4
95%CI	8.5, 16.1	16.9, 26.2	9.0, 16.6
基準 2			
到達割合（%）	10.6	19.4	11.8
95%CI	7.4, 14.6	15.1, 24.2	8.4, 15.9

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.2.1-49

3.2.3.4.3　探索的 P3 試験

座位血圧及び 24 時間血圧の降圧目標到達割合を、それぞれ表 2.7.3.6-16 及び表 2.7.3.6-17 に示す。

座位血圧の基準 1 での降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、CS-3150 投与時で 38.5（23.4～55.4）%、オルメサルタン メドキソミル投与時で 50.0（33.8～66.2）%であった。基準 2 での降圧目標到達割合は、CS-3150 投与時で 28.2（15.0～44.9）%、オルメサルタン メ

ドキソミル投与時で 47.5（31.5～63.9）%であった。

24 時間血圧の降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、基準 1、基準 2 ともに、CS-3150 投与時 18.4（7.7～34.3）%、オルメサルタン メドキソミル投与時 30.0（16.6～46.5）%であった。

3.2.3.4.4　長期投与試験

座位血圧及び 24 時間血圧による降圧目標到達割合を、それぞれ表 2.7.3.6-18 及び表 2.7.3.6-19 に示す。

座位血圧の基準 1 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）%、及び 52 週時で 65.3（57.0～73.0）%であった。また、基準 2 での降圧目標到達割合は、治療期 12 週時で 28.0（23.5～32.9）%、28 週時で 39.7（34.6～44.9）%、及び 52 週時で 56.5（48.0～64.6）%であった。

24 時間血圧の基準 1 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 25.6（21.2～30.5）%、28 週時で 32.2（27.3～37.4）%、及び 52 週時で 41.8（33.3～50.6）%であった。また、基準 2 での降圧目標到達割合は、治療期 12 週時で 22.5（18.3～27.2）%、28 週時で 27.6（23.0～32.6）%、及び 52 週時で 33.6（25.7～42.2）%であった。

座位血圧及び ABPM による降圧目標到達割合は、いずれも投与期間に応じて向上し、12 週時より 28 週時、28 週時より 52 週時で高かった。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。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　特別な患者集団

3.3.1.1　III 度の高血圧症患者

座位血圧の変化量を表 2.7.3.3.3-1 に、座位血圧の推移を図 2.7.3.3.3-1 及び図 2.7.3.3.3-2 に、降圧目標到達割合を表 2.7.3.3.3-2 に示す。

投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（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 であり、投与終了時の座位血圧値は観察期に対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、収縮期及び拡張期血圧値は、1 週時に大きく低下し、その後 8 週時まで継続して低下する推移を示した。座位血圧の変化量は、I 度又は II 度本態性高血圧症患者を対象とした試験よりやや大きかった。

降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、基準 1 では 10.0（1.2～31.7）%であり、基準 2 では、糖尿病を合併した被験者がいなかったため基準 1 と同一の結果であった。他の試験と比較すると低い結果であった理由として、他の試験では被験者が I 度又は II 度高血圧症患者であったのに対して、本試験の被験者は III 度高血圧症患者であったこと、他の試験では投与期間が概ね 12 週間であったのに対して本試験の投与期間は 8 週間であり、降圧効果が一定

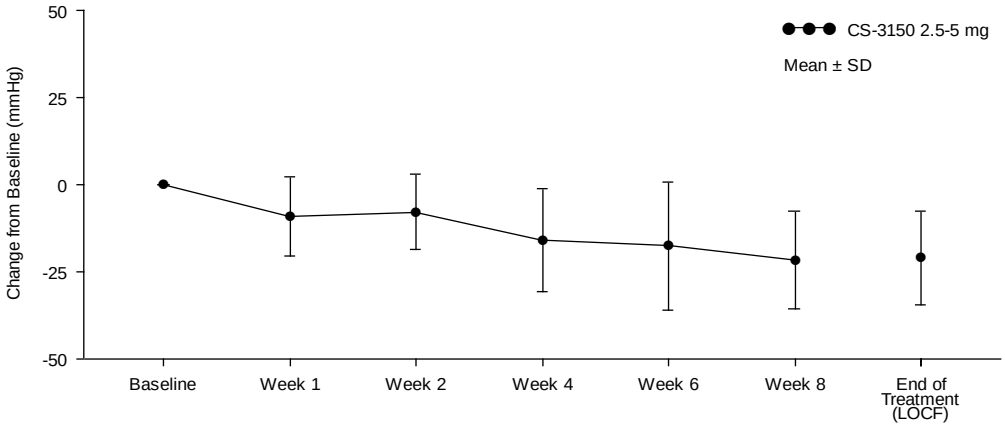
に達する前であった可能性が考えられる。

表 2.7.3.3.3-1　投与終了時（治療期 8 週時）の座位血圧のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）：III 度高血圧 P3 試験

			n	平均値 [a]	95%CI	*P* 値 [b]
SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 20	20	−21.0	−27.3, −14.6	<0.001
DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 20	20	−13.2	−18.4, −7.9	<0.001

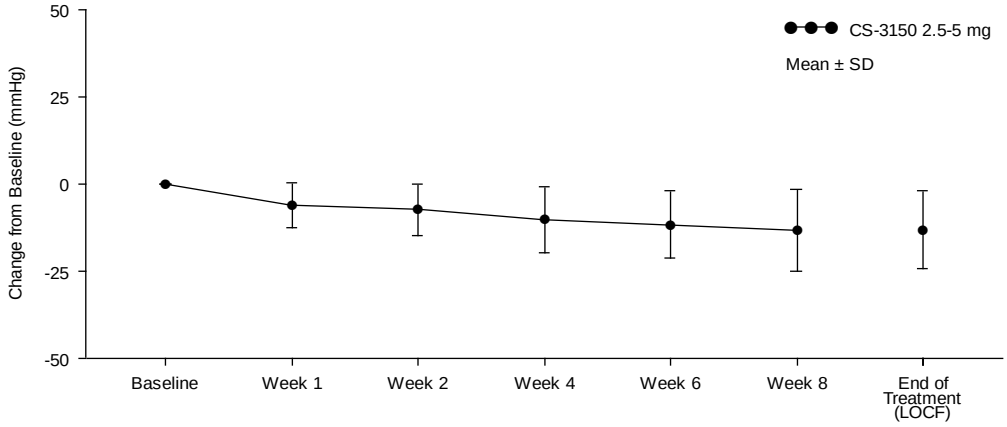
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 血圧変化量の算術平均値
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.2.1-1

図 2.7.3.3.3-1　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）（FAS）：III 度高血圧 P3 試験



Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Figure 15.2.1-7

図 2.7.3.3.3-2　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）（FAS）：III 度高血圧 P3 試験



Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Figure 15.2.1-9

表 2.7.3.3.3-2　投与終了時（治療期 8 週時）の座位血圧の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：III 度高血圧 P3 試験

	CS-3150 2.5～5 mg N = 20
n	20
基準 1	
到達割合（%）	10.0
95%CI	1.2, 31.7
基準 2	
到達割合（%）	10.0
95%CI	1.2, 31.7

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.2.1-9

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 試験での座位血圧の変化量を表 2.7.3.3.3-3 に、座位血圧の推移を図 2.7.3.3.3-3 及び図 2.7.3.3.3-4 に、降圧目標到達割合を表 2.7.3.3.3-4 に示す。

投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（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、投与終了時の座位血圧値は観察期に対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、収縮期及び拡張期血圧値は、投与 2 日目に大きく低下し、その後 12 週時まで経時的に低下する推移を示した。降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、基準 1 では 63.6（45.1～79.6）%、基準 2 では 48.5（30.8～66.5）%であった。座位血圧の変化量及び降圧目標到達割合は、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であった。

中等度 RI 合併 P3 試験での座位血圧の変化量を表 2.7.3.3.3-5 に、座位血圧の推移を図 2.7.3.3.3-5 及び図 2.7.3.3.3-6 に、降圧目標到達割合を表 2.7.3.3.3-6 に示す。

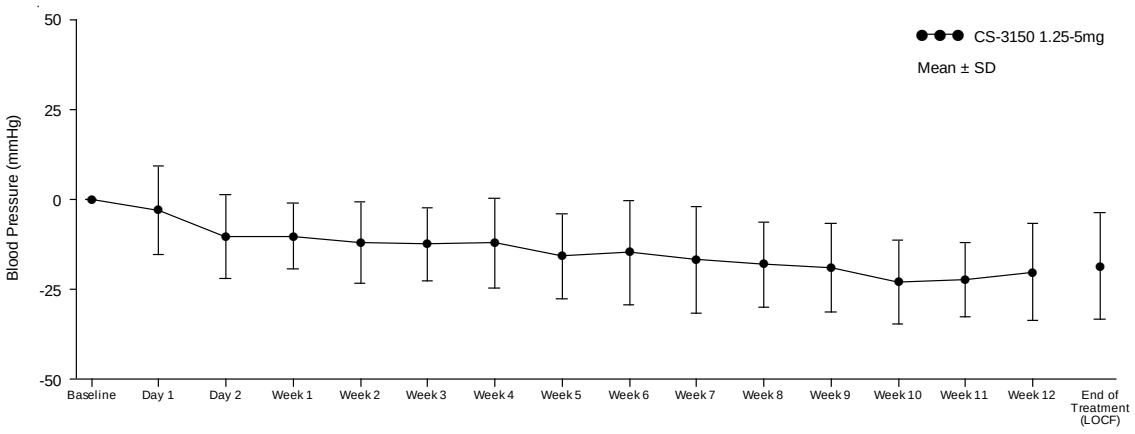
投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧で−17.8（−21.0～−14.7） mmHg、拡張期血圧で−8.1（−9.7～−6.5） mmHg であり、投与終了時の座位血圧値は観察期に対して有意に低下した（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。また、収縮期及び拡張期血圧値は、投与 1 週時に大きく低下し、その後 12 週時まで経時的に低下する推移を示した。降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、基準 1 では 48.3（35.0～61.8）%、基準 2 では 39.7（27.0～53.4）%であった。また、2.5 mg 以上に増量された被験者集団に限っても座位血圧の変化量及び降圧目標到達割合に関する結果に差異はなかった。これらの座位血圧の変化量及び降圧目標到達割合は、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であった。

表 2.7.3.3.3-3　投与終了時の座位血圧（治療期 11 週時・12 週時の算術平均）のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験

			n	平均値 [a]	95%CI	*P* 値 [b]
SBP	CS-3150 1.25～5 mg	N = 33	33	−18.5	−23.7, −13.3	<0.0001
DBP	CS-3150 1.25～5 mg	N = 33	33	−8.8	−11.9, −5.7	<0.0001

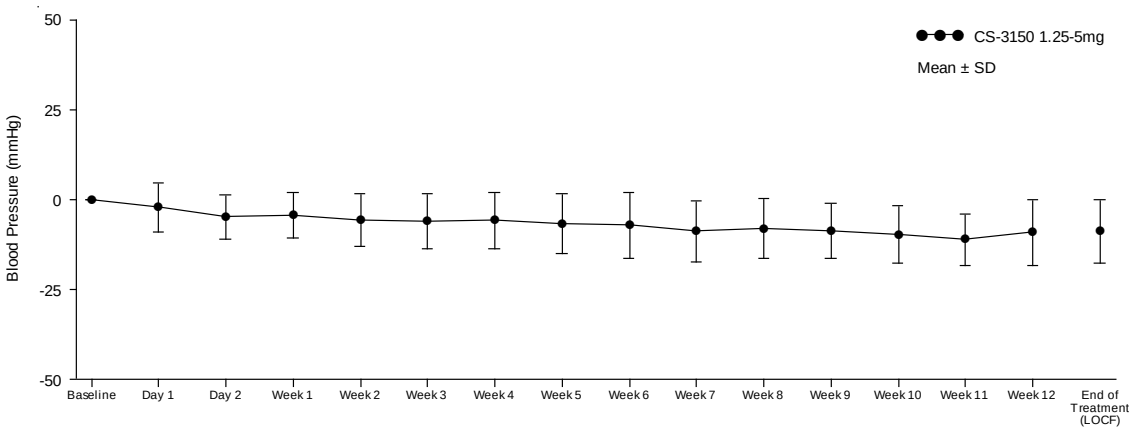
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 血圧変化量の算術平均値
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206） Table 15.2-1

図 2.7.3.3.3-3　座位血圧（収縮期血圧）の各時点のベースラインからの変化量の推移（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験



Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206） Figure 15.2-7

図 2.7.3.3.3-4　座位血圧（拡張期血圧）の各時点のベースラインからの変化量の推移（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験



Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Figure 15.2-9

表 2.7.3.3.3-4　投与終了時の座位血圧（治療期 11 週時・12 週時の算術平均）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験

	CS-3150 1.25～5 mg N = 33
n	33
基準 1	
到達割合（%）	63.6
95%CI	45.1, 79.6
基準 2	
到達割合（%）	48.5
95%CI	30.8, 66.5

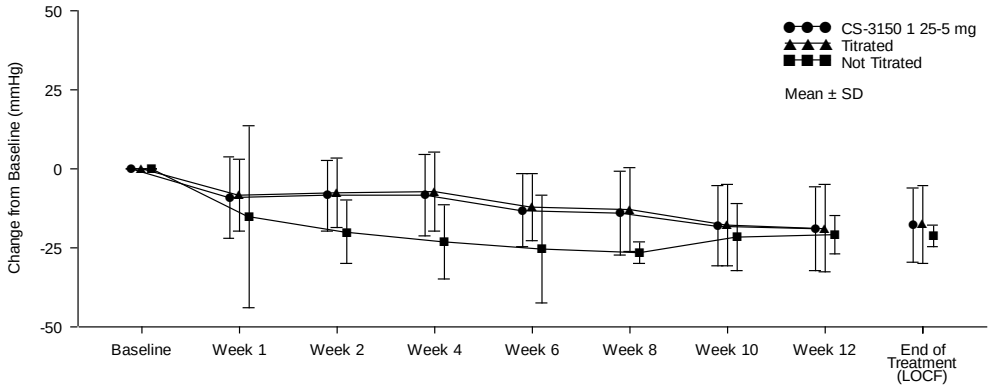
基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.2-9

表 2.7.3.3.3-5　投与終了時の座位血圧（治療期 10 週時・12 週時の算術平均）のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P3 試験

			n	平均値 [a]	95%CI	*P* 値 [b]
SBP	CS-3150 1.25～5 mg	N = 58	58	−17.8	−21.0, −14.7	<0.0001
	CS-3150 2.5～5 mg	N = 54	54	−17.6	−20.9, −14.2	<0.0001
	CS-3150 1.25 mg	N = 4	4	−21.3	−26.5, −16.0	0.0010
DBP	CS-3150 1.25～5 mg	N = 58	58	−8.1	−9.7, −6.5	<0.0001
	CS-3150 2.5～5 mg	N = 54	54	−7.9	−9.5, −6.2	<0.0001
	CS-3150 1.25 mg	N = 4	4	−11.3	−23.9, 1.4	0.0658

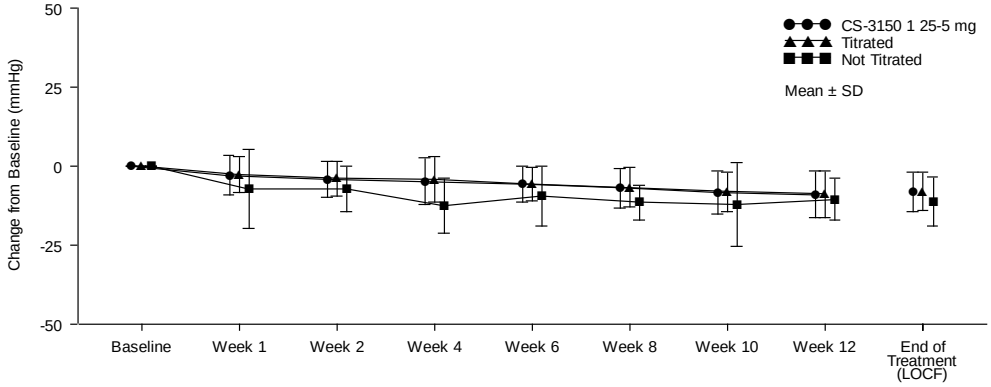
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 血圧変化量の算術平均値
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.2.1-1

図 2.7.3.3.3-5　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）（FAS）：中等度 RI 合併 P3 試験



Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Figure 15.2.1-7

図 2.7.3.3.3-6　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）（FAS）：中等度 RI 合併 P3 試験



Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Figure 15.2.1-9

表 2.7.3.3.3-6　投与終了時の座位血圧（治療期 10 週時・12 週時の算術平均）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P3 試験

	CS-3150 1.25～2.5 mg N = 58	CS-3150 2.5～5 mg N = 54	CS-3150 1.25 mg N = 4
n	58	54	4
基準 1			
到達割合（%）	48.3	46.3	75.0
95%CI	35.0, 61.8	32.6, 60.4	19.4, 99.4
基準 2			
到達割合（%）	39.7	38.9	50.0
95%CI	27.0, 53.4	25.9, 53.1	6.8, 93.2

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.2.1-9

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

座位血圧の変化量を表 2.7.3.3.3-7 に、座位血圧の推移を図 2.7.3.3.3-7 及び図 2.7.3.3.3-8 に、降圧目標到達割合を表 2.7.3.3.3-8 に示す。

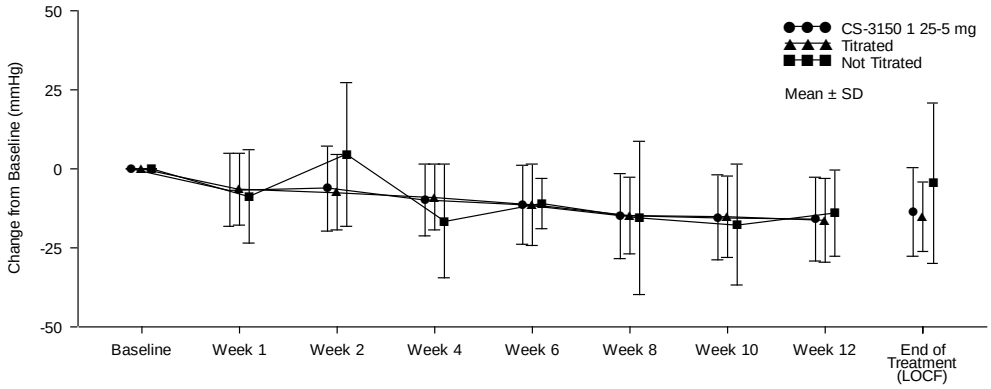
投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧で−13.7（−17.6～−9.8） mmHg、拡張期血圧で−6.2（−7.8～−4.6） mmHg であり、投与終了時の座位血圧値は観察期と比較して有意に低下した（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。また、収縮期及び拡張期血圧値は、投与 1 週時に大きく低下し、その後 12 週時まで経時的に低下する推移を示した。降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、基準 1 では 39.2（25.8～53.9）%、基準 2 では 11.8（4.4～23.9）%であった。また、2.5 mg 以上に増量された被験者集団に限っても座位血圧の変化量及び降圧目標到達割合に関する結果に差異はなかった。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比較すると、座位血圧の変化量及び基準 1 での降圧目標到達割合は同程度であったが、基準 2 での降圧目標到達割合は低かった。この理由として、他の試験における糖尿病を合併する被験者は 10%～20%であったことに対して本試験は 2 型糖尿病を合併する患者を対象としたことが考えられた。

表 2.7.3.3.3-7　投与終了時の座位血圧（治療期 10 週時・12 週時の算術平均）のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）: DN 合併 P3 試験

			n	平均値 [a]	95%CI	*P* 値 [b]
SBP	CS-3150 1.25～5 mg	N = 51	51	−13.7	−17.6, −9.8	<0.0001
	CS-3150 2.5～5 mg	N = 44	44	−15.1	−18.4, −11.8	<0.0001
	CS-3150 1.25 mg	N = 7	7	−4.7	−28.3, 18.8	0.6417
DBP	CS-3150 1.25～5 mg	N = 51	51	−6.2	−7.8, −4.6	<0.0001
	CS-3150 2.5～5 mg	N = 44	44	−6.2	−7.9, −4.5	<0.0001
	CS-3150 1.25 mg	N = 7	7	−6.6	−12.8, −0.3	0.0421

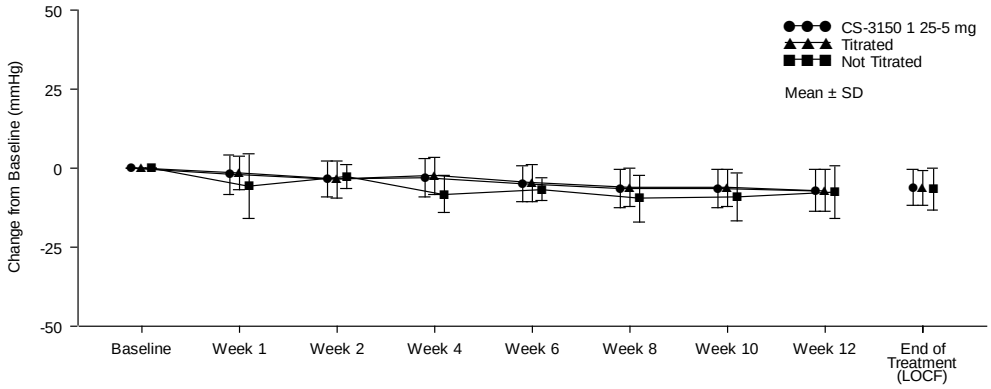
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 血圧変化量の算術平均値
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.2.1-1

図 2.7.3.3.3-7　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）（FAS）：DN 合併 P3 試験



Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Figure 15.2.1-7

図 2.7.3.3.3-8　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）（FAS）：DN 合併 P3 試験



Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Figure 15.2.1-9

表 2.7.3.3.3-8　投与終了時の座位血圧（治療期 10 週時・12 週時の算術平均）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：DN 合併 P3 試験

	CS-3150 1.25～2.5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44	CS-3150 1.25 mg N = 7
n	51	44	7
基準 1			
到達割合（%）	39.2	43.2	14.3
95%CI	25.8, 53.9	28.3, 59.0	0.4, 57.9
基準 2			
到達割合（%）	11.8	11.4	14.3
95%CI	4.4, 23.9	3.8, 24.6	0.4, 57.9

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.2.1-9

3.3.1.4　原発性アルドステロン症患者

座位血圧の変化量を表 2.7.3.3.3-9 に示す。座位血圧の推移を図 2.7.3.3.3-9 及び図 2.7.3.3.3-10 に、降圧目標到達割合を表 2.7.3.3.3-10 に示す。

投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧で−17.7（−20.6～−14.7） mmHg、拡張期血圧で−9.5（−11.7～−7.3） mmHg であり、投与終了時の座位血圧値は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、収縮期及び拡張期血圧値は、投与 2 週時に大きく低下し、その後 8 週時まで経時的に低下する推移を示した。

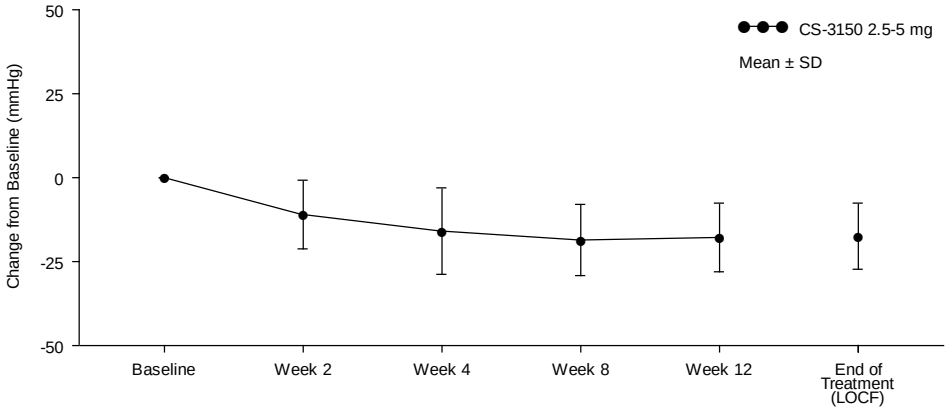
降圧目標到達割合の点推定値（95%CI）は、基準 1 では 47.7（32.5～63.3）%、基準 2 では 40.9（26.3～56.8）%であった。座位血圧の変化量及び降圧目標到達割合は、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とする試験と同程度であった。

表 2.7.3.3.3-9　投与終了時（治療期 12 週時）の座位血圧のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）: PA 対象 P3 試験

			n	平均値 [a]	95%CI	*P* 値 [b]
SBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 44	44	−17.7	−20.6, −14.7	<0.0001
DBP	CS-3150 2.5～5 mg	N = 44	44	−9.5	−11.7, −7.3	<0.0001

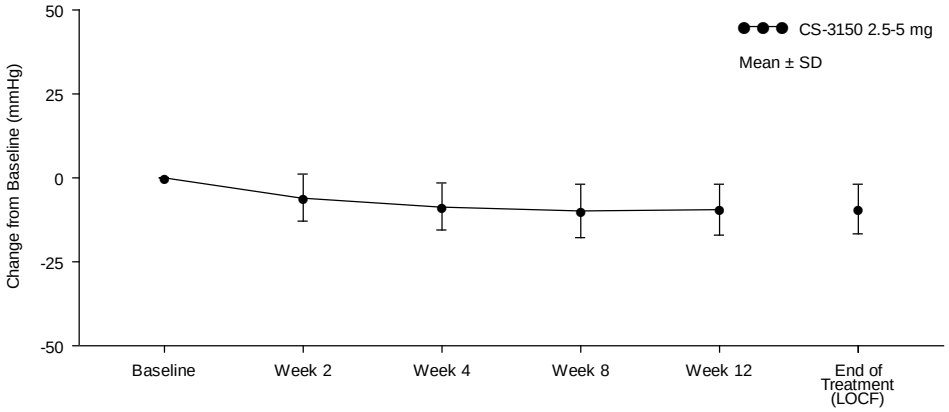
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 血圧変化量の算術平均値
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307） Table 15.2.1-1

図 2.7.3.3.3-9　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）（FAS）: PA 対象 P3 試験



Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307） Figure 15.2.1-7

図 2.7.3.3.3-10　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）（FAS）：PA 対象 P3 試験



Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Figure 15.2.1-9

表 2.7.3.3.3-10　投与終了時（治療期 12 週時）の座位血圧の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：PA 対象 P3 試験

	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
n	44
基準 1	
到達割合（%）	47.7
95%CI	32.5, 63.3
基準 2	
到達割合（%）	40.9
95%CI	26.3, 56.8

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.2.1-9

3.3.2　内因性要因の検討

内因性要因が有効性に及ぼす影響を検討するため、以下の解析を行った。

用量設定試験及び比較 P3 試験での投与終了時の座位血圧の変化量について、ベースラインの性別、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（plasma aldosterone concentration: PAC）、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。その結果を表 2.7.3.6-20 及び表 2.7.3.6-21 に示す。

用量設定試験では、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。性別では、CS-3150 5 mg 群で女性の変化量は男性に比べて大きく、参照薬としたエプレレノン群でも同様の傾向が認められた。年齢では、5 mg 群で高齢者（65 歳以上）の変化量は、非高齢者（65 歳未満）よりも大きかった。体重では、中央値未満の変化量は、中央値以上よりも大きく、エプレレノン群でも同様の傾向が認められた。その他の部分集団の間に大きな違いは認められなかった。

比較 P3 試験では、性別、年齢、体重、及び PRA 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。性別では、女性の変化量は男性に比べて大きかった。年齢では、高齢者（65 歳以上）の変化量は、非高齢者（65 歳未満）よりも大きかった。体重では、中央値未満の変化量は、中央値以上よりも大きかった。PRA では、1.0 ng/mL/hr 未満の集団の変化量は、1.0 ng/mL/hr 以上の集団より大きかった。また、エプレレノン群でも同じ傾向が認められた。その他の部分集団の間に大きな違いは認められなかった。

また、用量設定及び比較 P3 試験を併合し、投与終了時の座位血圧の変化量について、年齢、糖尿病合併の有無、及び肝機能（AST 40 U/L 以上／未満、ALT 45 U/L 以上／未満）別の部分集団解析を実施した。その結果を表 2.7.3.6-22 に示す。

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。糖尿病及び肝機能に関しては、部分集団の間で大きな差は認められなかった。

さらに、中等度腎機能障害に該当する eGFRcreat 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満の集団での検討を実施した。他の降圧薬を併用しない CS-3150 単独投与である中等度 RI 合併 P2 試験と比較 P3 試験の 5 mg 群の座位血圧の投与終了時の変化量について比較したところ、被験者のベースラインの腎機能（eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）によらず同程度の降圧効果が認められた（表 2.7.3.3.2-2 及び表 2.7.3.3.3-3 参照）。他の降圧薬との併用投与である中等度 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）を併合し、投与終了時の座位血圧の変化量について eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能低下被験者に限定した部分集団解析を行った。その結果を表 2.7.3.3.3-11 に示す。また、RA 系阻害薬と併用投与された長期投与試験の 12 週時の変化量を表 2.7.3.3.2-6 に示す。座位血圧の変化量は、被験者のベースラインの腎機能（eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）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、中等度腎機能障害患者である eGFRcreat 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満に限定した集団においても、降圧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。

表 2.7.3.3.3-11　eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者の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（LOCF）（FAS）：併合解析（中等度 RI 合併 P3・DN 合併 P3 試験）

		n	SBP		DBP	
			平均値 [a]	SD	平均値 [a]	SD
CS-3150 1.25～5 mg	N = 73	73	−17.1	11.80	−7.6	6.32
CS-3150 2.5～5 mg	N = 66	66	−17.1	11.79	−7.4	6.06
CS-3150 1.25 mg	N = 7	7	−16.7	12.76	−9.6	8.72

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: 血圧変化量の算術平均値
Source: M5.3.5.3-1 Table 6.13

3.3.3　外因性要因の検討

外因性要因が有効性に及ぼす影響を検討するため、以下の解析を行った。

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、投与終了時の座位血圧の変化量の部分集団解析を実施した。その結果を表 2.7.3.3.3-12 に示す。収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、前治療薬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、CS-3150 は、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。

併用する他の降圧薬の影響を検討するため、長期投与試験における治療期 12 週時のベースの降圧治療であ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）で、座位血圧の変化量の部分集団解析を実施した。その結果を表 2.7.3.3.2-6 に示す。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（表 2.7.3.3.3-5 及び表 2.7.3.3.3-7 参照）、CS-3150 は RA 系阻害薬併用時も降圧効果を有することが確認された。

表 2.7.3.3.3-12　前治療薬有無別の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（LOCF）（FAS）：比較 P3 試験

		前治療薬		n	最小二乗平均値[a]	95%CI
SBP	CS-3150 2.5 mg	あり	N = 174	174	−11.4	−13.1, −9.6
		なし	N = 156	156	−15.0	−16.7, −13.4
	CS-3150 5 mg	あり	N = 176	176	−16.0	−17.8, −14.3
		なし	N = 161	161	−17.0	−18.6, −15.4
	エプレレノン 50 mg	あり	N = 164	164	−10.1	−11.9, −8.2
		なし	N = 167	167	−13.7	−15.3, −12.1
DBP	CS-3150 2.5 mg	あり	N = 174	174	−4.9	−5.9, −3.9
		なし	N = 156	156	−8.1	−9.1, −7.1
	CS-3150 5 mg	あり	N = 176	176	−7.1	−8.1, −6.1
		なし	N = 161	161	−9.2	−10.2, −8.2
	エプレレノン 50 mg	あり	N = 164	164	−4.4	−5.5, −3.4
		なし	N = 167	167	−7.6	−8.6, −6.6

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: 前治療薬有無ごとの各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル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 15.2.1-51.8

3.4　臓器保護効果の探索的検討

3.4.1　尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）の変化率

UACR は、腎障害に伴って上昇するため腎障害の程度を表す指標と考えられている。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 試験及び中等度 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 の変化率を検討した。

各試験の結果を表 2.7.3.3.4-1～表 2.7.3.3.4-3 に示す。なお、中等度 RI 合併 P2 試験及び中等度 RI 合併 P3 試験では、糖尿病の合併の有無により除外基準に異なる UACR 値を設定したため、糖尿病の合併の有無別で部分集団解析を実施した。

中等度 RI 合併 P2 試験での観察期の UACR の幾何平均値（95%CI）は 6.93（4.59～10.45）mg/g·Cr、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−25.5（−37.8～−10.8）%であり、UACR は観察期と比べて有意に低下した（対応のある *t* 検定、*P* = 0.0024）。また、糖尿病の合併の有無別では、合併あり、なしの順に、観察期の幾何平均値（95%CI）は 8.12（6.099）mg/g·Cr、22.26（42.211）mg/g·Cr、変化率の幾何平均値（95%CI）は−34.0（−49.7～−13.4）%、−19.3（−37.5～4.3）%であった。

中等度 RI 合併 P3 試験での観察期の UACR の幾何平均値（95%CI）は 12.06（7.97～18.27）mg/g·Cr、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−28.6（−40.7～−14.0）%であり、UACR は観察期と比べて有意に低下した（対応のある *t* 検定、*P* = 0.0007）。また、糖尿病の合併の有無別では、合併あり、なしの順に、観察期の幾何平均値（95%CI）は、4.91（2.70～8.92）mg/g·Cr、15.73（9.64～25.68）mg/g·Cr、変化率の幾何平均値（95%CI）は−11.5（−43.2～37.8）%、−32.6（−45.3～−16.8）%であった。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、糖尿病の合併の有無に関わらず UACR を低下させる作用を有することが示された。

DN 合併 P3 試験での観察期の UACR の幾何平均値（95%CI）は 122.98（92.42～163.64）mg/g·Cr であり、4 週時以降 12 週時まで継続して低下する推移を示した。観察期から 12 週時までの変化率の幾何平均値（95%CI）は−32.4（−43.4～−19.2）%であり、UACR は観察期と比べて有意に低下した（対応のある *t* 検定、*P* < 0.0001）。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症患者に対して、UACR を低下させる作用を有することが示された。

表 2.7.3.3.4-1　UACR の測定値、変化量、及び変化率（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験

			ベースライン測定値	治療期 12 週時		
				測定値	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化率 [a]
CS-3150	全体	n	33	30	30	30
1.25～5 mg	N = 33	平均（SD）	16.69 (33.483)	10.20 (25.823)	−1.99 (8.323)	–
		幾何平均（95%CI）	6.93 (4.59, 10.45)	4.50 (3.10, 6.53)	–	−25.5 (−37.8, −10.8)
		P 値 [b]	–	–	–	0.0024
	糖尿病あり	n	13	12	12	12
	N = 13	平均（SD）	8.12 (6.099)	4.62 (2.725)	−3.40 (4.289)	–
		幾何平均（95%CI）	6.28 (3.95, 9.98)	4.01 (2.82, 5.69)	–	−34.0 (−49.7, −13.4)
		P 値 [b]	–	–	–	–
	糖尿病なし	n	20	18	18	18
	N = 20	平均（SD）	22.26 (42.211)	13.93 (33.106)	−1.05 (10.194)	–
		幾何平均（95%CI）	7.39 (3.89, 14.04)	4.86 (2.65, 8.91)	–	−19.3 (−37.5, 4.3)
		P 値 [b]	–	–	–	–

UACR の測定値及び変化量の単位は mg/g·Cr、変化率の単位は%
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数　−: 該当せず
a: 対数変換後の値を用い、投与前比の幾何平均値より算出
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table15.2-11, Table15.2-13, Table15.2-231, Table15.2-269

表 2.7.3.3.4-2　UACR の測定値、変化量、及び変化率（FAS）：中等度 RI 合併 P3 試験

			ベースライン 測定値	治療期 12 週時		
				測定値	ベースライン からの変化量	ベースライン からの変化率 [a]
CS-3150 1.25～5 mg	全体 N = 58	n	57	53	52	52
		平均（SD）	49.51 (112.069)	28.39 (64.527)	−9.89 (35.926)	−
		幾何平均（95%CI）	12.06 (7.97, 18.27)	8.05 (5.42, 11.94)	−	−28.6 (−40.7, −14.0)
		P 値 [b]	−	−	−	0.0007
	糖尿病あり N = 13	n	13	11	11	11
		平均（SD）	7.77 (7.907)	9.86 (13.868)	1.04 (11.095)	−
		幾何平均（95%CI）	4.91 (2.70, 8.92)	5.18 (2.39, 11.23)	−	−11.5 (−43.2, 37.8)
		P 値 [b]	−	−	−	0.5514
	糖尿病なし N = 45	n	44	42	41	41
		平均（SD）	61.84 (125.127)	33.24 (71.538)	−12.82 (39.663)	−
		幾何平均（95%CI）	15.73 (9.64, 25.68)	9.03 (5.68, 14.35)	−	−32.6 (−45.3, −16.8)
		P 値 [b]	−	−	−	0.0005
CS-3150 2.5～5 mg	全体 N = 54	n	54	50	50	50
		平均（SD）	51.75 (114.746)	29.74 (66.216)	−10.07 (36.614)	−
		幾何平均（95%CI）	12.80 (8.36, 19.58)	8.31 (5.49, 12.58)	−	−29.1 (−41.4, −14.3)
		P 値 [b]	−	−	−	0.0007
	糖尿病あり N = 11	n	11	10	10	10
		平均（SD）	8.85 (8.159)	10.50 (14.448)	1.01 (11.695)	−
		幾何平均（95%CI）	5.92 (3.12, 11.24)	5.38 (2.27, 12.77)	−	−16.6 (−48.1, 34.1)
		P 値 [b]	−	−	−	0.4105
	糖尿病なし N = 43	n	43	40	40	40
		平均（SD）	62.72 (126.468)	34.56 (73.089)	−12.84 (40.168)	−
		幾何平均（95%CI）	15.58 (9.44, 25.74)	9.26 (5.72, 15.02)	−	−32.0 (−45.1, −15.6)
		P 値 [b]	−	−	−	0.0008
CS-3150 1.25 mg	全体 N = 4	n	3	3	2	2
		平均（SD）	9.10 (12.650)	5.80 (4.784)	−5.55 (9.687)	−
		幾何平均（95%CI）	4.18 (0.10, 182.25)	4.68 (0.68, 32.27)	−	−12.9 (−100.0, 183834.5)
		P 値 [b]	−	−	−	0.8565
	糖尿病あり N = 2	n	2	1	1	1
		平均（SD）	1.80 (0.566)	3.50 (-)	1.30 (-)	−
		幾何平均（95%CI）	1.75 (0.10, 31.00)	3.50 (-, -)	−	59.1 (-, -)
		P 値 [b]	−	−	−	−
	糖尿病なし N = 2	n	1	2	1	1
		平均（SD）	23.70 (-)	6.95 (6.152)	−12.40 (-)	−
		幾何平均（95%CI）	23.70 (-, -)	5.42 (0.00, 61372.37)	−	−52.3 (-, -)
		P 値 [b]	−	−	−	−

UACR の測定値及び変化量の単位は mg/g·Cr、変化率の単位は%
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数　−: 該当せず
a: 対数変換後の値を用い、投与前比の幾何平均値より算出
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table.15.2.1-25, Table15.2.1.-27, Table 15.2.1-29.1, Table 15.2.1-31.1

表 2.7.3.3.4-3　UACR の測定値、変化量、及び変化率（FAS）: DN 合併 P3 試験

		ベースライン 測定値	投与終了時		
			測定値	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化率[a]
CS-3150	n	51	47	47	47
1.25～5 mg	平均（SD）	211.92 (248.279)	161.37 (207.312)	−41.64 (154.690)	−
N = 51	幾何平均（95%CI）	122.98 (92.42, 163.64)	78.73 (54.85, 113.00)	−	−32.4 (−43.4, −19.2)
	P 値[b]	−	−	−	<.0001
CS-3150	n	44	42	42	42
2.5～5 mg	平均（SD）	169.87 (209.048)	152.39 (205.006)	−19.59 (122.360)	−
N = 44	幾何平均（95%CI）	105.35 (79.68, 139.28)	72.84 (49.58, 107.02)	−	−30.7 (−42.6, −16.4)
	P 値[b]	−	−	−	0.0003
CS-3150	n	7	5	5	5
1.25 mg	平均（SD）	476.26 (325.593)	236.78 (235.613)	−226.88 (271.524)	−
N = 7	幾何平均（95%CI）	325.32 (114.63, 923.28)	151.24 (38.83, 589.09)	−	−44.8 (−75.4, 23.7)
	P 値[b]	−	−	−	0.1103

UACR の測定値及び変化量の単位は mg/g·Cr、変化率の単位は%
UACR の治療期 12 週時 2 時点の算術平均値（小数点第 2 位を四捨五入）を投与終了時値とする
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数　−: 該当せず
a: 対数変換後の値を用い、投与前比の幾何平均値より算出
b: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.2.1-19, Table 15.2.1-21

3.4.2　ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）及び N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）の低下作用

ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（human atrial natriuretic peptide: hANP）及び 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）は、血管拡張作用や利尿作用を有するホルモン及びその前駆体であり、血管抵抗を下げ、体液量を減らすことで心臓への負荷を軽減させる作用を有する。そのため、心不全の重症度を反映する指標としても用いられる。本態性高血圧症患者を対象とした長期投与試験において、CS-3150 の hANP 及び NT-proBNP に対する影響を検討した。

hANP 及び NT-proBNP の濃度推移を表 2.7.3.3.4-4 及び表 2.7.3.3.4-5 に示す。

hANP 及び NT-proBNP はいずれも 52 週時まで継続して低下が認められた。12 週、28 週、及び 52 週時のベースラインからの hANP 変化量の算術平均値（SD）は、−5.62（9.458）pg/mL、−6.68（10.031）pg/mL、及び−5.87（8.527）pg/mL、NT-proBNP 変化量（SD）は−16.37（40.868）pg/mL、−19.90（47.223）pg/mL、及び−30.56（51.076）pg/mL であった。

表 2.7.3.3.4-4　hANP の測定値及び変化量（Pharmacodynamic Analysis Set）：長期投与試験

		ベースライン測定値	治療期 12 週時		治療期 28 週時		治療期 52 週時	
			測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
CS-3150 2.5～5 mg N = 358	n	351	332	329	321	317	129	128
	平均（SD）	22.29 (11.535)	17.14 (9.528)	−5.62 (9.458)	16.10 (8.803)	−6.68 (10.031)	16.49 (7.709)	−5.87 (8.527)
	幾何平均（95%CI）	19.52 (18.46, 20.63)	14.90 (14.08, 15.78)	–	14.07 (13.29, 14.89)	–	14.77 (13.58, 16.06)	–

hANP の単位は pg/mL
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数　–: 該当せず
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.2-3

表 2.7.3.3.4-5　NT-proBNP の測定値及び変化量（Pharmacodynamic Analysis Set）：長期投与試験

		ベースライン測定値	治療期 12 週時		治療期 28 週時		治療期 52 週時	
			測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
CS-3150 2.5～5 mg N = 358	n	348	326	323	313	308	115	115
	平均（SD）	59.52 (59.890)	44.88 (40.150)	−16.37 (40.868)	40.34 (40.767)	−19.90 (47.223)	33.87 (28.227)	−30.56 (51.076)
	幾何平均（95%CI）	44.12 (40.82, 47.69)	33.52 (30.92, 36.35)	–	30.11 (27.78, 32.64)	–	25.52 (22.25, 29.27)	–

NT-proBNP の単位は pg/mL
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数　–: 該当せず
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.2-4

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

添付文書に記載する用法及び用量の案は以下のとおりとした。

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

4.1 用量の検討

4.1.1 本態性高血圧症患者に対する用量

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 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、又は 10 mg を検討用量とし、1 日 1 回 6 週間投与した。座位血圧の変化量の平均値は、CS-3150 の投与量が増加するほど大きな値を示したが、CS-3150 10 mg 群で投与後の血清カリウム値の上昇の程度及び血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合が高かったことから、用量設定試験の投与量の上限を 1 日 1 回 5 mg とした。

用量設定試験では、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、及び 5 mg を検討用量とし、本態性高血圧症患者を対象に 1 日 1 回 12 週間投与により検討した。12 週時の座位血圧の変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群、CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群の順に収縮期血圧は−7.0 mmHg、−10.7 mmHg、−14.3 mmHg、−20.6 mmHg、拡張期血圧は−3.8 mmHg、−5.0 mmHg、−7.6 mmHg、−10.4 mmHg であり、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群で、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。ABPM による 24 時間血圧は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに 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が認められた。なお、参照薬として設定したエプレレノン 50～100 mg 群の降圧効果は、座位血圧及び 24 時間血圧ともに CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。また、PAC 及び PRA は、CS-3150 の投与後に上昇し、CS-3150 の投与量が増加するほど大きかったことより、降圧効果は、CS-3150 の MR 拮抗作用によるものであることが示唆された。以上より、CS-3150 の至適臨床用量は 2.5 mg 及び 5 mg と考え、比較 P3 試験及び長期投与試験の CS-3150 の投与量を 2.5 mg 及び 5 mg に設定した。

比較 P3 試験では、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg を検討用量とし、本態性高血圧症患者を対象とした 1 日 1 回 12 週間投与による降圧効果について、CS-3150 2.5 mg のエプレレノン 50 mg に対する非劣性を検証し、CS-3150 5 mg の 2.5 mg に対する統計的有意性を確認した。座位血圧の変化量に対する 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−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。座位血圧の変化量に対する 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、収縮期血圧及び拡張期血圧の両側 95%CI の上限が 0 を下回っており、CS-3150 5 mg

群の降圧効果は 2.5 mg 群の降圧効果を統計学的に有意に上回っていた。また、ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量も座位血圧と同様の結果が認められた。さらに、ABPM による早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧は、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低下し、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群で、エプレレノン 50 mg 群と比較して、大きな低下が認められた。

長期投与試験では、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg を検討用量とし、本態性高血圧症患者を対象として 1 日 1 回 52 週間投与による降圧効果を検討した。治療期 12 週時までは、CS-3150 2.5 mg より投与を開始して 4 週、6 週、又は 8 週時のいずれかで 5 mg へ任意漸増し、CS-3150 単独投与あるいは基礎降圧薬（RA 系阻害薬又は CCB、用法・用量を変更しない）併用投与とし、2.5 mg から 5 mg への増量効果を検討した。12 週時の被験者は 368 名であり、そのうち 5 mg に増量した被験者は、237 名であった。増量した被験者の増量時期は、4 週が 180 名、6 週が 35 名、8 週が 22 名であった。12 週時の座位血圧について、観察期からの変化量の点推定値（95%CI）は収縮期血圧で−16.1（−17.3～−14.9）mmHg、拡張期血圧で−7.7（−8.4～−6.9）mmHg であり、座位血圧値は観察期に対して有意に低下した（対応のある *t* 検定、いずれも $P < 0.0001$）。このうち、12 週時までに 5 mg に増量した被験者における増量前からの座位血圧の変化量を表 2.7.3.4.1-1 に示す。5 mg に増量後の座位血圧の変化量は、増量 4 週後、8 週後の順に収縮期血圧で−6.6（9.66）mmHg、−7.6（10.92） mmHg、拡張期血圧で−3.0（6.00） mmHg、−3.6（6.94） mmHg であり、経時的な増加及び 2.5 mg から 5 mg への増量による降圧効果の増強が認められた。

以上より、CS-3150 の推奨用量は、エプレレノン 50 mg と同程度の降圧効果を有する 2.5 mg を開始及び通常用量、2.5 mg で効果不十分な場合の最大投与量を 5 mg と考える。

表 2.7.3.4.1-1　治療期 12 週時までに 5 mg に増量した被験者の座位血圧の増量前からの変化量（FAS）：長期投与試験

				SBP		DBP	
			n	平均値 [a]	SD	平均値 [a]	SD
増量 2 週間後	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	237	−5.3	9.38	−2.3	6.25
	単独治療	N = 245	160	−5.9	9.17	−2.2	5.82
	基礎降圧薬併用	N = 123	77	−4.0	9.72	−2.4	7.10
	RA 系阻害薬併用	N = 64	37	−5.8	11.64	−5.6	7.54
	CCB 併用	N = 59	40	−2.3	7.27	0.7	5.10
増量 4 週間後	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	237	−6.6	9.66	−3.0	6.00
	単独治療	N = 245	160	−6.9	8.93	−2.9	5.44
	基礎降圧薬併用	N = 123	77	−5.9	11.04	−3.3	7.05
	RA 系阻害薬併用	N = 64	37	−7.0	12.54	−4.8	7.93
	CCB 併用	N = 59	40	−4.9	9.50	−1.9	5.89
増量 6 週間後	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	215	−6.9	11.63	−3.9	7.05
	単独治療	N = 245	148	−7.3	11.14	−3.5	7.00
	基礎降圧薬併用	N = 123	67	−6.2	12.69	−4.7	7.14
	RA 系阻害薬併用	N = 64	34	−5.6	14.44	−5.9	7.47
	CCB 併用	N = 59	33	−6.8	10.79	−3.5	6.69
増量 8 週間後	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	180	−7.6	10.92	−3.6	6.94
	単独治療	N = 245	125	−8.0	10.71	−3.4	6.73
	基礎降圧薬併用	N = 123	55	−6.8	11.44	−4.2	7.42
	RA 系阻害薬併用	N = 64	27	−8.7	13.24	−5.5	8.94
	CCB 併用	N = 59	28	−5.0	9.28	−3.0	5.47

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: 血圧変化量の算術平均値
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-49, Table 15.2.1-51

4.1.2　特別な患者集団に対する用量

4.1.2.1　III 度の高血圧症患者

III 度高血圧 P3 試験では、2.5 mg を開始用量として任意漸増により 5 mg に増量した。投与期間は 8 週間とし、観察期開始時に服薬している降圧薬（利尿薬を除く）は、用法・用量を変更せずに併用投与した。CS-3150 最終投与量別の被験者の割合は、2.5 mg が 1 名、5 mg が 19 名であった。投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−21.0（−27.3～−14.6）mmHg、拡張期血圧が−13.2（−18.4～−7.9）mmHg であり、座位血圧値は、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、いずれも $P < 0.0001$）。また、安全性に関しては、高カリウム血症の発現は認められず、懸念すべき問題は認められなかった。以上より、III 度高血圧症患者においても I 度又は II 度の高血圧症患者と同じ用量での治療により、降圧効果が期待できると考えられる。

4.1.2.2　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 試験では、CS-3150 の投与量は、用量探索 P2 試験及び DN 対象用量探索 P2 試験の結果を有効性及び安全性双方の観点から評価し、1.25 mg、2.5 mg、及び 5 mg の単

剤投与とした。腎機能障害を合併する集団では、腎機能が正常である集団よりも血清カリウム値上昇のリスクが大きいことから、このリスクを最小化するため、開始用量を 1.25 mg とし、被験者の反応に基づく任意漸増とし、投与期間は 12 週間とした。その結果、CS-3150 1.25 mg から投与を開始し、被験者 33 名全員が 4 週時に 2.5 mg に増量した。その後、8 週時前に治験を中止した 3 名を除く 30 名が 8 週時に 5 mg に増量した。投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（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、座位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、いずれも $P < 0.0001$）。増量に従って血圧が低下し、12 週時の変化量は用量設定試験での 5 mg 群の変化量と同程度であった（表 2.7.3.4.1-2）。安全性面では、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者や血清カリウム値に関連する治験中止は認められなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験では、JSH 2014[1] でその使用が推奨されている RA 系阻害薬を基礎降圧薬として CS-3150 の有効性及び安全性の検討を行った。CS-3150 の投与量は、1.25 mg を開始用量とし、被験者の反応に基づく 2.5 mg 及び 5 mg への任意漸増を設定した。その結果、被験者毎の最大投与量は、2.5 mg 以上に増量した被験者が 93.1%（54/58）、5 mg まで増量した被験者が 50.0%（29/58）、増量せずに 1.25 mg を投与された被験者が 6.9%（4/58）であった。投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−17.8（−21.0～−14.7）mmHg、拡張期血圧が−8.1（−9.7～−6.5）mmHg であり、座位血圧値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 $P < 0.0001$）。2.5 mg 以上の漸増被験者に限っても同様の結果であった。また、4 週時に 2.5 mg に増量した被験者の座位血圧の変化量を表 2.7.3.4.1-3 に示す。5 mg に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 で効果不十分な場合における 5 mg への増量による降圧効果の増強が示された。安全性に関しては、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は 7 名（12.1%）認められたが、一過性の上昇であり、減量や中止に至ることはなかった。

以上、中等度 RI 合併 P2 及び中等度 RI 合併 P3 試験において、CS-3150 単剤投与又は RA 系阻害薬への追加投与のいずれの場合でも、多くの被験者で CS-3150 を 2.5 mg 以上に増量して治療がなされ、その結果良好な降圧効果が認められた。血清カリウム値上昇などの安全性にも大きな懸念はなかった。したがって、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に対しては、開始用量を 1.25 mg とし、患者の状態を確認しながら 2.5 mg 及び 5 mg に増量する治療が適切であると考える。

表 2.7.3.4.1-2　治療期 4 週時に 2.5 mg に増量した被験者の座位血圧の変化量の推移（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験

		治療期 4 週時に 2.5 mg に増量 治療期 8 週時に 5 mg に増量 N = 30		
		n	平均値 [a]	SD
SBP	ベースライン	30	153.3	6.86
	ベースラインからの変化量			
	治療期 4 週時	30	−14.0	11.24
	治療期 8 週時	29	−18.1	11.73
	治療期 12 週時	30	−20.2	13.52
	投与終了時（LOCF）	30	−21.1	11.12
DBP	ベースライン	30	92.9	6.72
	ベースラインからの変化量			
	治療期 4 週時	30	−6.6	7.72
	治療期 8 週時	29	−8.1	8.40
	治療期 12 週時	30	−9.1	9.17
	投与終了時（LOCF）	30	−9.8	7.76

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: 血圧変化量の算術平均値
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.2-161, Table 15.2-163

表 2.7.3.4.1-3　治療期 4 週時に 2.5 mg に増量した被験者の座位血圧の変化量の推移（LOCF）（FAS）：中等度 RI 合併 P3 試験

		治療期 4 週時に 2.5 mg に増量 治療期 8 週時に 5 mg に増量 N = 25			治療期 4 週時に 2.5 mg に増量 治療期終了まで継続 N = 13		
		n	平均値 [a]	SD	n	平均値 [a]	SD
SBP	ベースライン	25	162.8	10.61	13	161.0	9.36
	ベースラインからの変化量						
	治療期 4 週時	25	−2.5	9.72	13	−10.8	14.57
	治療期 8 週時	25	−10.0	11.67	13	−20.2	16.29
	治療期 12 週時	25	−15.9	11.90	13	−23.2	14.93
	投与終了時（LOCF）	25	−15.0	10.45	13	−21.3	13.66
DBP	ベースライン	25	92.8	7.65	13	89.1	5.60
	ベースラインからの変化量						
	治療期 4 週時	25	−3.2	7.11	13	−3.8	4.15
	治療期 8 週時	25	−6.6	7.69	13	−8.8	4.12
	治療期 12 週時	25	−9.0	8.63	13	−9.8	4.16
	投与終了時（LOCF）	25	−7.6	7.12	13	−9.0	2.65

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: 血圧変化量の算術平均値
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.2.1-17.3, Table 15.2.1-17.4

4.1.2.3　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、中等度 RI 合併 P3 試験と同様に、JSH 2014[1] でその使用が推奨され

ている RA 系阻害薬を基礎降圧薬として CS-3150 の有効性及び安全性を検討した。中等度 RI 合併 P3 試験と同じ投与量及び投与方法を設定した。その結果、被験者ごとの最大投与量は、2.5 mg 以上に増量した被験者が 86.3%（44/51）、5 mg まで増量した被験者が 37.3%（19/51）、増量せずに 1.25 mg を投与した被験者が 13.7%（7/51）であった。1 名が 2.5 mg から 1.25 mg に減量したが投与を継続し治験を完了した。投与終了時の座位血圧の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−13.7（−17.6～−9.8）mmHg、拡張期血圧が−6.2（−7.8～−4.6）mmHg であり、座位血圧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、いずれも $P < 0.0001$）。2.5 mg 以上の漸増被験者に限っても同様の結果であった。また、4 週時に 2.5 mg に増量した被験者の座位血圧の変化量を表 2.7.3.4.1-4 に示す。5 mg に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 で効果不十分な場合における 5 mg への増量による降圧効果の増強が示された。安全性に関しては、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は 2 名（3.9%）認められ、このうち 1 名は血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を 2 回連続で示したため、治験薬が減量されたが、その後継続投与し治験を完了した。血清カリウム値上昇による中止被験者は認められなかった。

以上、DN 合併 P3 試験では、RA 系阻害薬に追加投与した場合でも、多くの被験者で CS-3150 を 2.5 mg 以上に増量して治療がなされ、その結果良好な降圧効果が認められた。血清カリウム値上昇などの安全性にも大きな懸念がなかった。

したがって、糖尿病性腎症を合併する高血圧症患者に対しては、開始用量を 1.25 mg とし、患者の状態を確認しながら 2.5 mg 及び 5 mg に増量する治療が適切であると考える。

表 2.7.3.4.1-4　治療期 4 週時に 2.5 mg に増量した被験者の座位血圧の変化量の推移（LOCF）（FAS）: DN 合併 P3 試験

		治療期 4 週時に 2.5 mg に増量 治療期 8 週時に 5 mg に増量 N = 18			治療期 4 週時に 2.5 mg に増量 治療期終了まで継続 N = 15		
		n	平均値 [a]	SD	n	平均値 [a]	SD
SBP	ベースライン	18	161.2	9.96	15	152.6	12.64
	ベースラインからの変化量						
	治療期 4 週時	18	−10.2	12.32	15	−6.7	10.65
	治療期 8 週時	18	−11.5	8.79	15	−19.1	15.33
	治療期 12 週時	18	−20.7	13.53	15	−14.3	14.05
	投与終了時（LOCF）	18	−19.7	8.44	15	−14.0	12.01
DBP	ベースライン	18	90.6	5.92	15	87.1	5.29
	ベースラインからの変化量						
	治療期 4 週時	18	−1.1	6.56	15	−2.0	5.89
	治療期 8 週時	18	−5.2	5.42	15	−8.2	6.71
	治療期 12 週時	18	−9.3	7.44	15	−6.4	5.58
	投与終了時（LOCF）	18	−8.1	5.47	15	−6.1	5.64

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: 血圧変化量の算術平均値
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.2.1-17.3, Table 15.2.1-17.4

4.1.2.4　原発性アルドステロン症患者

PA 対象 P3 試験では、2.5 mg を開始用量として任意漸増により 5 mg に増量した。CS-3150 最終投与量別の被験者の割合は、2.5 mg が 6.8%（3/44）及び 5 mg が 93.2%（41/44）であった。投与終了時の変化量の点推定値（95%CI）は、収縮期血圧が−17.7（−20.6〜−14.7）mmHg、拡張期血圧が−9.5（−11.7〜−7.3）mmHg であり、座位血圧値は、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、いずれも $P < 0.0001$）。投与方法が異なるため単純に比較することはできないが、I 度又は II 度の本態性高血圧症患者を対象とした比較 P3 試験と同程度の降圧効果が認められた。また、安全性に関しては、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は 1 名（2.3%）のみであった。以上より、原発性アルドステロン症患者においても、本態性高血圧症患者と同じ用量での治療が可能であると考える。

4.2　用法の検討

4.2.1　一日の投与回数

CS-3150 の成人男性における消失半減期は約 19 時間であり、1 日 1 回の投与に適していることが示唆された（2.7.2.2.2.1 参照）。評価試験では、座位血圧に関しては、トラフ時（服薬から 24 時間後）の降圧効果を評価した。比較 P3 試験では、本薬 1 日 1 回 2.5 mg を 12 週間投与したときの座位収縮期及び座位拡張期血圧の変化量について、エプレレノンの通常用量かつ最も汎用されている用量である 50 mg の 1 日 1 回投与に対して非劣性であることが検証された。

また、ABPM による 24 時間測定において、12 週時の 24 時間血圧、昼間血圧、夜間血圧、及び早朝血圧のいずれも、観察期と比較して低下し、時間の偏りがなく 24 時間にわたって降圧効果を示すことが確認された。

以上より、CS-3150 は 1 日 1 回投与の治療により十分な降圧効果が期待できると考える。

4.2.2　食事の影響

2.7.1.2.3 に示したように、CS-3150 の薬物動態に及ぼす食事の影響を、生物学的利用率及び食事の影響試験（5.3.1.1-2）で検討した結果、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かったことから、服用時の食事に関する制限は不要と考える。

5. 効果の持続、耐薬性

長期投与試験の 52 週までの成績から、効果の持続及び耐薬性を検討した。

長期投与試験では、12 週時までの治療期第 1 期と、12 週時から 52 週時までの治療期第 2 期において、各々降圧治療を規定した。12 週時までの治療期第 1 期では、CS-3150 2.5 mg より投与を開始して効果不十分と判断された被験者で 5 mg に漸増し、基礎降圧薬として RA 系阻害薬又は CCB 1 剤を用法用量の変更をせずに併用可能とした。12 週時以降 52 週時までの治療期第 2 期では、12 週時の CS-3150 投与量を継続投与とし、効果不十分により降圧薬の追加が必要な場合、CS-3150 及び基礎降圧薬の増量、あるいは併用降圧薬（RA 系阻害薬、CCB、又はサイアザイド系利尿薬）1 剤追加のいずれかを行った。また、各降圧薬の減量も可能とした。

治験薬の投与期間を表 2.7.3.5-1 に、併用降圧薬の投与状況を表 2.7.3.5-2 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その他の降圧薬を追加しなかった被験者は 48 名（75.0%）、CCB 併用被験者でその他の降圧薬を追加しなかった被験者は 49 名（83.1%）であった。

12 週、28 週、及び 52 週時の座位血圧の変化量を表 2.7.3.3.2-6 に示す。全被験者での 12 週時の座位血圧は、観察期と比較して有意な低下を認め、28 週及び 52 週時でも同様に有意に低下した。また、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、又は CCB 併用被験者別でも同様の結果であった。このうち、治験期間を通じてその他の降圧薬を併用せず CS-3150 のみの治療だった被験者の 12 週、28 週、及び 52 週時の座位血圧の変化量を表 2.7.3.5-3 に示す。28 週、52 週時のいずれの時点においても、12 週時と同程度の降圧効果を示した。また、12 週、28 週、及び 52 週時の座位血圧の推移を図 2.7.3.3.2-3、図 2.7.3.3.2-4、図 2.7.3.5-1、及び図 2.7.3.5-2 に示す。全被験者では、収縮期及び拡張期血圧ともに投与 2 週時から低下し、52 週時まで持続して低下する推移を示した。また、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、又は CCB 併用被験者別でも、同様の結果であった。

以上より、本薬は長期間、単独投与あるいは RA 系阻害薬又は CCB へ上乗せして併用投与することにより、降圧効果が減弱することがなく、長期間にわたって安定した降圧効果を持続することが示された。

表 2.7.3.5-1　治験薬の投与期間 [a]: 長期投与試験

		CS-3150 2.5～5 mg	単独投与	基礎降圧薬併用	基礎降圧薬併用	
					RA 系阻害薬併用	CCB 併用
		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
投与期間 [b]（日）	n	368	245	123	64	59
	平均値	253.5	252.0	256.4	249.2	264.2
	SD	86.64	89.80	80.25	78.49	82.07
投与期間区分 [b]	1～77 日	6 (1.6%)	6 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	78～182 日	9 (2.4%)	9 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	183～266 日	216 (58.7%)	138 (56.3%)	78 (63.4%)	43 (67.2%)	35 (59.3%)
	267～350 日	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	≥351 日	136 (37.0%)	91 (37.1%)	45 (36.6%)	21 (32.8%)	24 (40.7%)

投与期間区分は各区分に該当する被験者数（%: N に対する割合）を示した
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
a: CS-3150 を 1 回以上投与された被験者を対象に集計
b: 最終の治験薬投与日 – 治験薬投与開始日 +1
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-6

表 2.7.3.5-2　併用降圧薬投与状況（FAS）: 長期投与試験

	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%)

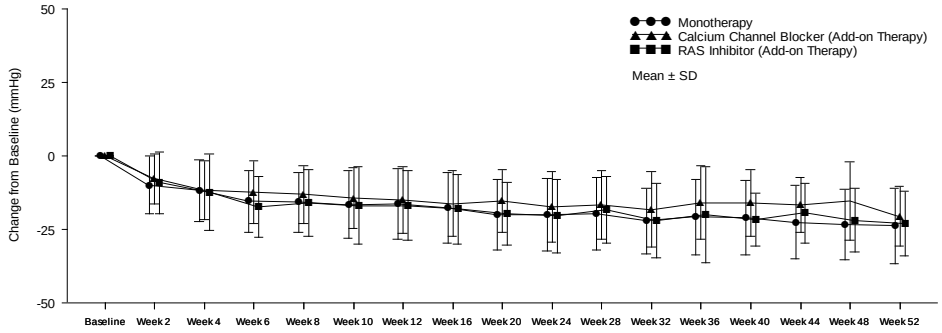
n（%: N に対する割合）を示した
N: 解析対象集団被験者数
Source: M 5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-75

表 2.7.3.5-3　単独投与で治療期 12 週時以降に併用降圧薬を使用しなかった被験者の座位血圧のベースラインからの変化（LOCF）（FAS）：長期投与試験

			n	平均値 [a]	SD
治療期 12 週時（LOCF）	SBP	N=156	156	−17.1	12.04
	DBP	N=156	156	−8.0	7.40
治療期 28 週時（LOCF）	SBP	N=156	156	−18.0	11.66
	DBP	N=156	156	−8.9	7.02
治療期 52 週時（LOCF）	SBP	N=51	51	−19.0	12.97
	DBP	N=51	51	−10.2	7.91

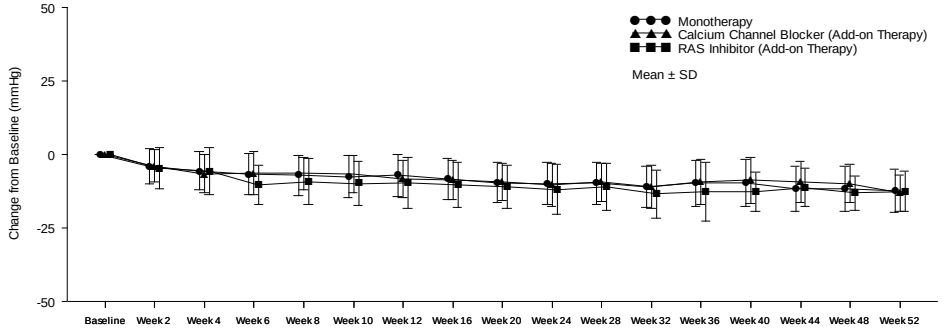
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 血圧変化量の算術平均値
Source: M5.3.5.3-1 Table 6.20

図 2.7.3.5-1　基礎降圧薬種類別の座位血圧（収縮期血圧）のベースラインからの変化量の推移（FAS）：長期投与試験



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

図 2.7.3.5-2　基礎降圧薬種類別の座位血圧（拡張期血圧）のベースラインからの変化量の推移（FAS）：長期投与試験



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

6. 付録

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（1/7）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数実施国	試験期間割付被験者数／登録目標数	デザイン対照の種類	試験の目的	投与期間	試験薬比較対照薬用法・用量	割付被験者数／中止数	男性／女性年齢の中央値（範囲）	診断選択基準	主要評価項目
5.3.5.1-1 CS3150-A-J203	19 日本	2015 年 1 月 23 日 ～ 2015 年 9 月 [redacted] 日 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、オープンラベル（参照薬）	有効性と安全性	12 週間	プラセボ 1 日 1 回 朝食後経口投与	87/10	60/25 57.0 （38～78）	• 本態性高血圧症患者 • 座位血圧: SBP 140～180 mmHg かつ DBP 90～110 mmHg • ABPM24 時間血圧: SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上 • 年齢 20 歳以上	座位血圧（SBP・DBP）の変化量
						CS-3150 1.25 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	83/6	55/27 56.5 （30～76）		
						CS-3150 2.5 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	84/3	54/30 55.0 （32～81）		
						CS-3150 5 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	88/2	65/23 57.0 （37～77）		
						エプレレノン 50～100 mg（参照薬） 50 mg を 2 週又は 4 週、1 日 1 回朝食後に経口投与し、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 を 8 週又は 10 週、1 日 1 回朝食後経口投与する	84/2	61/23 56.5 （35～76）		

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（2/7）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数実施国	試験期間割付被験者数／登録目標数	デザイン対照の種類	試験の目的	投与期間	試験薬比較対照薬用法・用量	割付被験者数／中止数	男性／女性年齢の中央値（範囲）	診断選択基準	主要評価項目
5.3.5.1-2 CS3150-A-J301	44 日本	2016 年 9 月 23 日 ～ 2017 年 7 月 11 日 1001/930	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	有効性と安全性	12 週間	CS-3150 2.5 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	331/21	243/87 55.0 （33～87）	• 本態性高血圧症患者 • 座位血圧：SBP 140～180 mmHg かつ DBP 90～110 mmHg • ABPM24 時間血圧：SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上 • 年齢 20 歳以上	座位血圧（SBP・DBP）の変化量
						CS-3150 5 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	338/15	246/91 54.0 （20～81）		
						エプレレノン 50 mg （対照薬） 1 日 1 回 朝食後経口投与	332/13	232/99 57.0 （27～80）		

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（3/7）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数 実施国	試験期間 割付被験者数／登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	投与期間	試験薬 比較対照薬 用法・用量	割付被験者数／中止数	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201	3 日本	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 164/150	多施設共同、無作為化、非盲検、5 群並行群間比較	有効性と安全性	6 週間	CS-3150 1.25 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	34/30	26/8 53.5 （42～70）	• 本態性高血圧症患者 • 座位血圧: SBP 140～180 mmHg かつ DBP 90～110 mmHg • ABPM24 時間血圧: SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上 • 年齢 20 歳以上 70 歳未満	座位血圧（SBP・DBP）の変化量
						CS-3150 2.5 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	32/30	24/6 57.0 （40～70）		
						CS-3150 5 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	34/30	25/8 57.0 （35～69）		
						CS-3150 10 mg 1 日 1 回 朝食後経口投与	33/30	22/11 56.0 （35～69）		
						エプレレノン 50～100 mg （参照薬） 50 mg を 2 週間、1 日 1 回朝食後に経口投与し、2 週時点で効果不十分であれば、その後は 100 mg を 4 週、1 日 1 回朝食後経口投与する	31/30	23/7 55.5 （43～69）		

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（4/7）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数 実施国	試験期間 割付被験者数／登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	投与期間	試験薬 比較対照薬 用法・用量	割付被験者数／中止数	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
5.3.5.2-2 CS3150-A-J303	2 日本	2016 年 8 月 [redacted] 日 ～ 2017 年 4 月 [redacted] 日 40/40	多施設共同、無作為化、非盲検、2-way クロスオーバー、実薬対照	降圧効果と背景因子の関連性	第 I 期 12 週間 休薬期 4 週間 第 II 期 12 週間	A 群 第 I 期: CS-3150 • 1 日 1 回、朝食後に経口投与する • 2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する 第 II 期: オルメサルタン メドキソミル • 1 日 1 回、朝食後に経口投与する • 10 mg から開始し、20 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する	20/0	16/4 53.0 （42～69）	• 本態性高血圧症患者 • 座位血圧：SBP 140～180 mmHg かつ DBP 90～110 mmHg • ABPM24 時間血圧：SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上 • 年齢 20 歳以上	ABPM による 24 時間血圧（SBP・DBP・平均血圧）の変化量の背景因子との関連
						B 群 第 I 期: オルメサルタン メドキソミル • 1 日 1 回、朝食後に経口投与する • 10 mg から開始し、20 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する 第 II 期: CS-3150 • 1 日 1 回、朝食後に経口投与する • 2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する	20/1	17/3 53.0 （43～71）		

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（5/7）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数 実施国	試験期間 割付被験者数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	投与期間	試験薬 比較対照薬 用法・用量	割付被験者数／中止数	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
5.3.5.2-1 CS3150-A-J302	20 日本	2016 年 3 月 [redacted] 日 ～ 2017 年 7 月 8 日 368/360	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	長期の有効性と安全性	28 週間 又は 52 週間	• CS-3150 を 1 日 1 回朝食後に経口投与する • 2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する	CS-3150 単独 245/18 CCB 併用 59/0 RA 系阻害薬併用 64/0	186/59 56.0 （31～80） 52/7 55.0 （31～77） 48/16 56.5 （39～82）	• 本態性高血圧症患者 • 座位血圧: SBP 140～180 mmHg かつ DBP 90～110 mmHg • ABPM24 時間血圧: SBP 130 mmHg 以上かつ DBP 80 mmHg 以上 • 年齢 20 歳以上	座位血圧（SBP・DBP）の変化量
5.3.5.2-3 CS3150-A-J304	6 日本	2016 年 6 月 [redacted] 日 ～ 2017 年 2 月 [redacted] 日 20/20	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	有効性と安全性	8 週間	• CS-3150 を 1 日 1 回朝食後に経口投与する • 2.5 mg から開始し、2 週、4 週、又は 6 週時に被験者の反応に基づき 5 mg に任意漸増する	20/2	17/3 51.0 （39～75）	• III 度の高血圧症患者 • 座位血圧: SBP 180 mmHg 以上又は DBP 110 mmHg 以上 • 観察期中に降圧薬を服薬していない、又はカリウム保持性利尿薬以外の降圧薬を 1 剤以上服薬 • 年齢 20 歳以上 80 歳未満	座位血圧（SBP・DBP）の変化量
5.3.5.2-5 CS3150-A-J206	2 日本	2015 年 5 月 [redacted] 日 ～ 2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日 33/30	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	有効性と安全性	12 週間	• 初期投与量として CS-3150 1.25 mg を 1 日 1 回 4 週朝食後に経口投与する • 被験者の反応に基づき、最大 5 mg まで任意漸増する	33/3	24/9 65.0 （43～79）	• 高血圧症患者 • 座位血圧: SBP 140～180 mmHg かつ DBP 80～110 mmHg • eGFRcreat が 30～60 mL/min/1.73 m^2 • 年齢 20 歳以上 80 歳未満	座位血圧（SBP・DBP）の変化量

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（6/7）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数 実施国	試験期間 割付被験者数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	投与期間	試験薬 比較対照薬 用法・用量	割付被験者数／中止数	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
5.3.5.2-4 CS3150-A-J305	14 日本	2016 年 6 月 [redacted] 日 ～ 2017 年 5 月 15 日 58/50	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	有効性と安全性	12 週間	• CS-3150 を 1 日 1 回朝食後経口投与する • 1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する	58/3	45/13 68.0 （46～80）	• 高血圧症患者 • 座位血圧: SBP 140～180 mmHg かつ DBP 80～110 mmHg • eGFRcreat が 30～60 mL/min/1.73 m^2 • 基礎降圧薬（ARB 又は ACE 阻害薬 1 剤）を服薬 • 年齢 20 歳以上 80 歳未満	座位血圧（SBP・DBP）の変化量
5.3.5.2-6 CS3150-A-J306	13 日本	2016 年 7 月 [redacted] 日 ～ 2017 年 3 月 [redacted] 日 51/50	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	有効性と安全性	12 週間	• CS-3150 を 1 日 1 回朝食後経口投与する • 1.25 mg から開始し、2.5 mg 又は 5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する	51/4	39/12 64.0 （38～79）	• 2 型糖尿病を合併した高血圧症患者 • UACR が 2 回以上 30～1000 mg/g·Cr • eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 • 座位血圧: SBP 140～180 mmHg かつ DBP 80～110 mmHg • 基礎降圧薬（ARB 又は ACE 阻害薬 1 剤）を服薬 • 年齢 20 歳以上 80 歳未満	座位血圧（SBP・DBP）の変化量

SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約（7/7）

添付資料番号／試験計画書番号	試験施設数 実施国	試験期間 割付被験者数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	試験の目的	投与期間	試験薬 比較対照薬 用法・用量	割付被験者数／中止数	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主要評価項目
5.3.5.2-7 CS3150-A-J307	7 日本	2016 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 2017 年 7 月 20 日 44/40	多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増	有効性と安全性	12 週間	• CS-3150 を 1 日 1 回朝食後経口投与する • 2.5 mg から開始し、5 mg まで被験者の反応に基づき任意漸増する	44/3	19/25 49.5 （29～71）	• 原発性アルドステロン症患者 • 座位血圧: SBP 140～180 mmHg かつ DBP 90～110 mmHg • 年齢 20 歳以上	座位血圧（SBP・DBP）の変化量

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 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 15.1-1, Table 15.1-8, M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-1, Table 15.1-5, M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-1, Table 15.1-5

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果：用量設定試験（1/2）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績					
			投与終了時の座位血圧（治療期 10 週・12 週時の算術平均値）のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）					
			収縮期血圧			拡張期血圧		
			最小二乗平均値[b]（95%CI）	プラセボとの比較		最小二乗平均値[b]（95%CI）	プラセボとの比較	
				最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値[d]		最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値[d]
5.3.5.1-1 CS3150-A-J203	プラセボ	85/87	−7.0 (−9.5, −4.6)	—	—	−3.8 (−5.2, −2.4)	—	—
	CS-3150 1.25 mg	82/83	−10.7 (−13.2, −8.2)	−3.6 (−7.1, −0.1)	0.0412	−5.0 (−6.4, −3.6)	−1.2 (−3.2, 0.8)	0.2389
	CS-3150 2.5 mg	84/84	−14.3 (−16.8, −11.9)	−7.3 (−10.8, −3.8)	<0.0001	−7.6 (−9.1, −6.2)	−3.8 (−5.9, −1.8)	0.0002
	CS-3150 5 mg	88/88	−20.6 (−23.0, −18.2)	−13.6 (−17.0, 10.1)	<0.0001	−10.4 (−11.8, −9.0)	−6.6 (−8.6, −4.6)	<0.0001
	エプレレノン 50〜100 mg（参照薬）	84/84	−17.4 (−19.9, −15.0)	—	—	−8.5 (−9.9, −7.1)	—	—

血圧の単位は mmH
ー: 該当なし
a: FAS
b: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
c: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差
d: 固定順検定法による多重性調整
Source: 5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.2-1

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果：用量設定試験（2/2）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	副次評価項目・成績					
			治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量（FAS）					
			収縮期血圧			拡張期血圧		
			最小二乗平均値[b]（95%CI）	プラセボとの比較		最小二乗平均値[b]（95%CI）	プラセボとの比較	
				最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値[d]		最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値[d]
5.3.5.1-1 CS3150-A-J203	プラセボ	85/87	0.0 (−2.8, 2.8)	—	—	0.6 (−0.9, 2.1)	—	—
	CS-3150 1.25 mg	82/83	−5.9 (−8.6, −3.1)	−5.8 (−9.8, −1.9)	0.0038	−2.0 (−3.5, −0.6)	−2.6 (−4.7, −0.5)	0.0154
	CS-3150 2.5 mg	84/84	−8.5 (−11.3, −5.7)	−8.4 (−12.4, −4.5)	<0.0001	−3.7 (−5.2, −2.2)	−4.3 (−6.4, −2.2)	<0.0001
	CS-3150 5 mg	88/88	−17.2 (−19.9, −14.6)	−17.2 (−21.1, −13.3)	<0.0001	−8.4 (−9.8, −6.9)	−8.9 (−11.0, −6.9	<0.0001
	エプレレノン 50〜100 mg（参照薬）	84/84	−11.4 (−14.1, −8.7)	—	—	−5.5 (−7.0, −4.1)	—	—

血圧の単位は mmHg
ー: 該当なし
a: FAS
b: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
c: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差
d: 固定順検定法による多重性調整
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.2-5

表 2.7.3.6-3　有効性試験の結果: 比較 P3 試験（1/3）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数／割付被験者数	主要評価項目・成績									
			投与終了時の座位血圧（治療期 10 週・12 週時の算術平均値）のベースラインからの変化量（PPS）									
			収縮期血圧					拡張期血圧				
			最小二乗平均値[a]（95%CI）	エプレレノン 50 mg との比較		CS-3150 2.5 mg との比較		最小二乗平均値[a]（95%CI）	エプレレノン 50 mg との比較		CS-3150 2.5 mg との比較	
				最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値	最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値		最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値	最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値
5.3.5.1-2 CS3150-A-J301	CS-3150 2.5 mg	306/331[d]	−13.7 (−14.9, −12.5)	−1.6 (−3.3, 0.1)	0.0709	—	—	−6.8 (−7.6, −6.1)	−0.7 (−1.8, 0.3)	0.1601	—	—
	CS-3150 5 mg	332/338[d]	−16.9 (−18.1, −15.7)	−4.8 (−6.4, −3.1)	<0.0001	−3.2 (−4.9, −1.5)	0.0002	−8.4 (−9.1, −7.7)	−2.3 (−3.3, −1.3)	<0.0001	−1.5 (−2.6, −0.5)	0.0033
	エプレレノン 50 mg（対照薬）	316/332[d]	−12.1 (−13.3, −10.9)	—	—	—	—	−6.1 (−6.8, 5.4)	—	—	—	—

血圧の単位は mmHg
—: 該当なし
a: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg – エプレレノン 50 mg or CS-3150 5 mg – エプレレノン 50 mg)
c: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデル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)
d: 解析対象被験者数は PPS を記載
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.2.1-1

表 2.7.3.6-3　有効性試験の結果: 比較 P3 試験（2/3）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数／割付被験者数	主要評価項目・成績									
			投与終了時の座位血圧（治療期 10 週・12 週時の算術平均値）のベースラインからの変化量（FAS）									
			収縮期血圧					拡張期血圧				
			最小二乗平均値 [a]（95%CI）	エプレレノン 50 mg との比較		CS-3150 2.5 mg との比較		最小二乗平均値 [a]（95%CI）	エプレレノン 50 mg との比較		CS-3150 2.5 mg との比較	
				最小二乗平均値 [b]（95%CI）	*P* 値	最小二乗平均値 [c]（95%CI）	*P* 値		最小二乗平均値 [b]（95%CI）	*P* 値	最小二乗平均値 [c]（95%CI）	*P* 値
5.3.5.1-2 CS3150-A-J301	CS-3150 2.5 mg	330/331[e]	−13.1 (−14.3, −11.9)	−1.2 (−3.0, 0.5)	0.1557	—	—	−6.4 (−7.2, −5.7)	−0.4 (−1.5, 0.6)	0.4196	—	—
	CS-3150 5 mg	337/338[e]	−16.5 (−17.7, −15.3)	−4.6 (−6.3, −2.9)	<0.0001	−3.4 (−5.1, −1.7)	0.0001	−8.1 (−8.9, −7.4)	−2.1 (−3.2, −1.1)	<0.0001	−1.7 (−2.7, −0.7)	0.0011
	エプレレノン 50 mg（対照薬）	331/332[e]	−11.9 (−13.1, −10.6)	—	—	—	—	−6.0 (−6.7, −5.3)	—	—	—	—

血圧の単位は mmHg
ー: 該当なし
a: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg – エプレレノン 50 mg or CS-3150 5 mg – エプレレノン 50 mg)
c: 各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデル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)
e: 解析対象被験者数は FAS を記載
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.2.1-2

表 2.7.3.6-3　有効性試験の結果: 比較 P3 試験（3/3）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数／割付被験者数	副次評価項目・成績								
			治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量（FAS）								
			収縮期血圧					拡張期血圧			
			最小二乗平均値[a]（95%CI）	エプレレノン 50 mg との比較		CS-3150 2.5 mg との比較		最小二乗平均値[a]（95%CI）	エプレレノン 50 mg との比較		CS-3150 2.5 mg との比較	
				最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値	最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値		最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値	最小二乗平均値[c]（95%CI）	*P* 値
5.3.5.1-2 CS3150-A-J301	CS-3150 2.5 mg	302/331[e]	−9.1 (−10.6, −7.7)	−2.5 (−4.5, −0.5)	0.0141	—	—	−4.1 (−4.8, −3.4)	−0.9 (−1.9, 0.1)	0.0925	—	—
	CS-3150 5 mg	315/338[e]	−13.1 (−14.5, −11.7)	−6.5 (−8.4, −4.5)	<0.0001	−4.0 (−5.9, −2.0)	<0.0001	−6.3 (−7.0, −5.6)	−3.1 (−4.1, −2.1)	<0.0001	−2.2 (−3.2, −1.2)	<0.0001
	エプレレノン 50 mg（対照薬）	314/332[e]	−6.6 (−8.0, −5.3)	—	—	—	—	−3.2 (−3.9, −2.5)	—	—	—	—

血圧の単位は mmHg
—: 該当なし
a: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg – エプレレノン 50 mg or CS-3150 5 mg – エプレレノン 50 mg)
c: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル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)
e: 解析対象被験者数は FAS を記載
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Table 15.2.1-10

表 2.7.3.6-4　有効性試験の結果：用量探索 P2 試験（1/2）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績							
			投与終了時の座位血圧（治療期 5 週・6 週時の算術平均値）のベースラインからの変化量（FAS）							
			収縮期血圧				拡張期血圧			
			平均値（SD）	最小二乗平均値[b]（95%CI）	1.25 mg との比較		平均値（SD）	最小二乗平均値[b]（95%CI）	1.25 mg との比較	
					最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値			最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201	CS-3150 1.25 mg	34/34	−10.1 (8.42)	−11.2 (−14.7, −7.8)	—	—	−5.1 (5.28)	−5.7 (7.9, −3.5)	—	—
	CS-3150 2.5 mg	30/32	−15.6 (9.93)	−16.5 (−20.2, −12.9)	−5.3 (−10.1, −0.5)	0.0301	−8.1 (4.22)	−8.9 (−11.3, −6.5)	−3.2 (−6.3, −0.1)	0.0462
	CS-3150 5 mg	33/34	−17.2 (12.10)	−18.5 (−21.9, −15.0)	−7.2 (−11.9, −2.6)	0.0025	−8.2 (7.76)	−8.8 (−11.0, −6.5)	−3.1 (−6.1, 0.0)	0.0486
	CS-3150 10 mg	33/33	−19.2 (11.96)	−20.2 (−23.6, −16.7)	−9.0 (−13.6, −4.3)	0.0002	−8.8 (7.02)	−9.3 (−11.5, −7.1)	−3.6 (−6.6, −0.6)	0.0200
	エプレレノン 50～100 mg（参照薬）	30/31	−12.9 (7.63)	—	—	—	−6.4 (5.19)	—	—	—

血圧の単位は mmHg
—: 該当なし
a: FAS
b: CS-3150 各投与群及び観察期開始前 4 週間以内の降圧薬の薬剤数、性別、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201） Table 15.2-1, Table 15.2-3

表 2.7.3.6-4　有効性試験の結果: 用量探索 P2 試験（2/2）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	副次評価項目・成績							
			投与終了時（治療期 6 週時）の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量（FAS）							
			収縮期血圧				拡張期血圧			
			平均値（SD）	最小二乗平均値[b]（95%CI）	1.25 mg との比較		平均値（SD）	最小二乗平均値[b]（95%CI）	1.25 mg との比較	
					最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値			最小二乗平均値[b]（95%CI）	*P* 値
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201	CS-3150 1.25 mg	34/34	−3.9 (11.47)	−4.9 (−8.8, −1.1)	—	—	−2.1 (6.58)	−2.2 (−4.5, −0.1)	—	—
	CS-3150 2.5 mg	30/32	−8.1 (9.59)	−10.1 (−14.2, −6.0)	−5.2 (−10.5, −0.2)	0.0508	−4.3 (5.92)	−5.3 (−7.8, −2.8)	−3.1 (−6.3, −0.1)	0.0586
	CS-3150 5 mg	33/34	−10.0 (12.60)	−11.6 (−15.5, −7.8)	−6.7 (−11.9, −1.5)	0.0118	−4.8 (6.65)	−5.7 (−8.1 −3.4)	−3.5 (−6.7, −0.4)	0.0276
	CS-3150 10 mg	33/33	−11.3 (10.90)	−11.6 (−15.4, −7.7)	−6.6 (−11.9, −1.4)	0.0131	−5.2 (7.35)	−4.9 (−7.2, −2.6)	−2.7 (−5.8, 0.4)	0.0907
	エプレレノン 50～100 mg（参照薬）	30/31	−6.9 (9.29)	—	—	—	−3.2 (6.24)	—	—	—

血圧の単位は mmHg
—: 該当なし
a: FAS
b: CS-3150 各投与群及び観察期開始前 4 週間以内の降圧薬の薬剤数、性別、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201） Table 15.2-5, Table 15.2-7

表 2.7.3.6-5　有効性試験の結果: 探索的 P3 試験（1/2）

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績						
			ABPM による 24 時間血圧の変化量と背景因子との関連[b]（FAS）						
				PAC	PRA	尿中ナトリウム排泄量	尿中カリウム排泄量	中性脂肪	BMI
5.3.5.2-2 CS3150-A-J303	CS-3150 2.5～5 mg	40/40	収縮期血圧	r = 0.12 *P* = 0.4682	r = 0.23 *P* = 0.1859	r = −0.17 *P* = 0.3042	r = −0.06 *P* = 0.7398	r = −0.12 *P* = 0.4555	r = −0.11 *P* = 0.4943
			拡張期血圧	r = 0.17 *P* = 0.3027	r = 0.08 *P* = 6467	r = −0.11 *P* = 0.4966	r = −0.01 *P* = 0.9528	r = 0.04 *P* = 0.7922	r = −0.10 *P* = 0.5431
			平均血圧	r = 0.20 *P* = 0.2311	r = 0.17 *P* = 0.3442	r = −0.14 *P* = 0.4069	r = −0.01 *P* = 0.9589	r = −0.06 *P* = 0.7384	r = −0.11 *P* = 0.4933
	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg （対照薬）	40/40	収縮期血圧	r = −0.15 *P* = 0.3558	r = −0.27 *P* = 0.0871	r = −0.06 *P* = 0.7009	r = −0.32 *P* = 0.0420	r = 0.04 *P* = 0.8159	r = 0.09 *P* = 0.5934
			拡張期血圧	r = −0.15 *P* = 0.3543	r = −0.30 *P* = 0.0562	r = −0.14 *P* = 0.3851	r = −0.43 *P* = 0.0057	r = −0.10 *P* = 0.5424	r = −0.02 *P* = 0.9083
			平均血圧	r = −0.15 *P* = 0.3629	r = −0.30 *P* = 0.0573	r = −0.11 *P* = 0.5100	r = −0.39 *P* = 0.0137	r = −0.02 *P* = 0.8879	r = 0.05 *P* = 0.7675

a: FAS
b: ABPM による 24 時間血圧の各血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）について、治療期第 I 期、治療期第 II 期の各々における血圧変化量（各治療期における投与前と投与終了時の差）を算出し、治療期第 I 期及び治療期第 II 期を併合した上で、薬剤ごとに、各背景因子と血圧変化量の散布図を作成し、Spearman の順位相関係数とその P 値を算出。（r: Spearman の相関係数、*P*: *P* 値）
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Figure 15.2.1-1, Figure 15.2.1-3, Figure 15.2.1-5, Figure 15.2.1-7, Figure 15.2.1-9, Figure 15.2.1-11

表 2.7.3.6-5　有効性試験の結果: 探索的 P3 試験（2/2）

添付資料番号／試験計画書番号	主要評価項目・成績				
	ABPM による 24 時間血圧の変化量と各背景因子の関連（FAS）				
			点推定値 [a]	95%CI	*P* 値
5.3.5.2-2 CS3150-A-J303	収縮期血圧	PAC の効果 [b]	0.0	−0.1, 0.1	0.4293
		PAC の交互作用 [c]	0.1	−0.1, 0.2	0.3952
		PRA の効果 [b]	−5.1	−10.1, 0.0	0.0496
		PRA の交互作用 [c]	10.9	0.2, 21.6	0.0463
		尿中ナトリウム排泄量の効果 [b]	0.0	−0.1, 0.1	0.9957
		尿中ナトリウム排泄量の交互作用 [c]	0.0	−0.1, 0.1	0.7989
		尿中カリウム排泄量の効果 [b]	−0.3	−0.6, −0.1	0.0168
		尿中カリウム排泄量の交互作用 [c]	0.3	−0.1, 0.6	0.1277
		中性脂肪の効果 [b]	0.0	0.0, 0.1	0.0972
		中性脂肪の交互作用 [c]	0.0	−0.1, 0.0	0.1709
		BMI の効果 [b]	0.5	−0.5, 1.5	0.3366
		BMI の交互作用 [c]	−0.8	−2.1, 0.6	0.2774
	拡張期血圧	PAC の効果 [b]	0.0	−0.1, 0.0	0.1816
		PAC の交互作用 [c]	0.0	0.0, 0.1	0.2442
		PRA の効果 [b]	−3.0	−5.6, −0.3	0.0286
		PRA の交互作用 [c]	4.5	−1.0, 10.1	0.1097
		尿中ナトリウム排泄量の効果 [b]	0.0	0.0, 0.0	0.3440
		尿中ナトリウム排泄量の交互作用 [c]	0.0	0.0, 0.1	0.6135
		尿中カリウム排泄量の効果 [b]	−0.2	−0.3, 0.0	0.0202
		尿中カリウム排泄量の交互作用 [c]	0.2	0.0, 0.3	0.0952
		中性脂肪の効果 [b]	0.0	0.0, 0.0	0.7785
		中性脂肪の交互作用 [c]	0.0	0.0, 0.0	0.9601
		BMI の効果 [b]	0.1	−0.4, 0.6	0.7727
		BMI の交互作用 [c]	−0.3	−1.0, 0.5	0.4797
	平均血圧	PAC の効果 [b]	0.0	−0.1, 0.0	0.2527
		PAC の交互作用 [c]	0.1	0.0, 0.1	0.2899
		PRA の効果 [b]	−3.6	−6.9, −0.3	0.0348
		PRA の交互作用 [c]	6.7	−0.2, 13.7	0.0582
		尿中ナトリウム排泄量の効果 [b]	0.0	0.0, 0.0	0.6566
		尿中ナトリウム排泄量の交互作用 [c]	0.0	−0.1, 0.1	0.9412
		尿中カリウム排泄量の効果 [b]	−0.2	−0.4, 0.0	0.0166
		尿中カリウム排泄量の交互作用 [c]	0.2	0.0, 0.4	0.0981
		中性脂肪の効果 [b]	0.0	0.0, 0.1	0.3470
		中性脂肪の交互作用 [c]	0.0	−0.1, 0.0	0.5191
		BMI の効果 [b]	0.2	−0.4, 0.8	0.5283
		BMI の交互作用 [c]	−0.4	−1.3, 0.5	0.3641

a: 治療期第 I 期及び治療期第 II 期を併合した後の血圧変化量を目的変数とし、投与群、治療期、薬剤（オルメサルタン メドキソミルを参照）、背景因子、及び薬剤と背景因子の交互作用等を固定効果、被験者を変量効果、各治療期におけるベースライン値を共変量とした線形混合効果モデルによって算出。
b: 24 時間血圧の変化量に対する各背景因子の効果
c: 薬剤と各背景因子の交互作用
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.2.1-1, Table 15.2.1-3, Table 15.2.1-5, Table 15.2.1-7, Table 15.2.1-9, Table 15.2.1-11

表 2.7.3.6-6　有効性試験の結果：長期投与試験

添付資料番号／試験計画書番号		投与被験者	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績				副次評価項目・成績			
				各時点の座位血圧のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）				各時点の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量（FAS）			
				収縮期血圧		拡張期血圧		収縮期血圧		拡張期血圧	
				平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]
5.3.5.2-1 CS3150-A-J302	治療期 12 週時	CS-3150 2.5～5 mg	368/368	−16.1 (-17.3, -14.9)	<0.0001	−7.7 (−8.4, −6.9)	<0.0001	−11.8 (−13.3, −10.3)	<0.0001	−5.9 (−6.7, −5.2)	<0.0001
		CS-3150 単独	245/245	−16.3 (−17.7, −14.8)	<0.0001	−7.0 (−7.9, −6.1)	<0.0001	−11.7 (−13.7, −9.8)	<0.0001	−5.5 (−6.4, −4.5)	<0.0001
		基礎降圧薬併用	123/123	−15.9 (−17.9, −13.8)	<0.0001	−8.9 (−10.3, −7.6)	<0.0001	−12.0 (−14.5, −9.4)	<0.0001	−6.8 (−8.2, −5.5)	<0.0001
		RA 系阻害薬併用	64/64	−16.8 (−19.8, −13.9)	<0.0001	−9.6 (−11.8, −7.5)	<0.0001	−13.8 (−17.4, −10.1)	<0.0001	−8.5 (−10.6, −6.4)	<0.0001
		CCB 併用	59/59	−14.8 (−17.8, −11.9)	<0.0001	−8.2 (−9.8, −6.5)	<0.0001	−10.0 (−13.6, −6.4)	<0.0001	−5.0 (−6.6, −3.4)	<0.0001
	治療期 28 週時	CS-3150 2.5～5 mg	368/368	−18.9 (−20.2, −17.7)	<0.0001	−9.9 (−10.7, −9.2)	<0.0001	−13.2 (−14.9, −11.5)	<0.0001	−7.3 (−8.1, −6.5)	<0.0001
		CS-3150 単独	245/245	−19.6 (−21.2, −18.1)	<0.0001	−9.8 (−10.7, −8.9)	<0.0001	−13.0 (−15.1, −11.0)	<0.0001	−6.9 (−7.9, −5.9)	<0.0001
		基礎降圧薬併用	123/123	−17.5 (−19.6, −15.5)	<0.0001	−10.3 (−11.6, −9.0)	<0.0001	−13.4 (−16.4, −10.5)	<0.0001	−8.1 (−9.6, −6.5)	<0.0001
		RA 系阻害薬併用	64/64	−18.4 (−21.2, −15.5)	<0.0001	−11.0 (−13.0, −9.0)	<0.0001	−17.8 (−21.5, −14.2)	<0.0001	−11.0 (−13.0, −9.0)	<0.0001
		CCB 併用	59/59	−16.6 (−19.7, −13.6)	<0.0001	−9.4 (−11.1, −7.8)	<0.0001	−8.7 (−13.2, −4.1)	0.0003	−4.9 (−6.9, −2.8)	<0.0001
	治療期 52 週時	CS-3150 2.5～5 mg	147/368	−23.1 (−25.0, −21.1)	<0.0001	−12.5 (−13.6, −11.3)	<0.0001	−17.9 (−20.6, −15.2)	<0.0001	−9.2 (−10.5, −8.0)	<0.0001
		CS-3150 単独	102/245	−23.7 (−26.2, −21.2)	<0.0001	−12.3 (−13.7, −10.8)	<0.0001	−19.5 (−22.9, −16.1)	<0.0001	−8.9 (−10.6, −7.3)	<0.0001
		基礎降圧薬併用	45/123	−21.6 (−24.8, −18.5)	<0.0001	−12.9 (−14.8, −10.9)	<0.0001	−14.7 (−18.9, −10.6)	<0.0001	−9.8 (−11.9, −7.8)	<0.0001
		RA 系阻害薬併用	21/64	−23.0 (−28.0, −17.9)	<0.0001	−12.6 (−15.7, −9.5)	<0.0001	−14.4 (−20.8, −8.0)	0.0002	−10.1 (−12.7, −7.4)	<0.0001
		CCB 併用	24/59	−20.5 (−24.8, −16.2)	<0.0001	−13.1 (−15.7, −10.5)	<0.0001	−15.0 (−20.9, −9.1)	<0.0001	−9.6 (−12.9, −6.4)	<0.0001

血圧の単位は mmHg
a: FAS
b: 血圧変化量の算術平均値
c: 対応のある *t* 検定
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-1, Table 15.2.1-3.1

表 2.7.3.6-7　有効性試験の結果: III 度高血圧 P3 試験

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績				副次評価項目・成績	
			投与終了時（治療期 8 週時）の座位血圧のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）				投与終了時（治療期 8 週時）の座位血圧の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）	
			収縮期血圧		拡張期血圧		基準 1[d]	基準 2[d]
			平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	到達割合（%）(95%CI)	到達割合（%）(95%CI)
5.3.5.2-3 CS3150-A-J304	CS-3150 2.5～5 mg	20/20	−21.0 (−27.3, −14.6)	<0.0001	−13.2 (−18.4, −7.9)	<0.0001	10.0 (1,2, 31.7)	10.0 (1,2, 31.7)

血圧の単位は mmHg
a: FAS
b: 血圧変化量の算術平均値
c: 対応のある *t* 検定
d: 各基準は 2.7.3.1.4.3 参照
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.2.1-1, Table 15.2.1-9

表 2.7.3.6-8　有効性試験の結果: 中等度 RI 合併 P2 試験

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績				副次評価項目・成績		
			投与終了時の座位血圧（治療期 11 週・12 週時の算術平均値）のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）				投与終了時の座位血圧（治療期 11 週・12 週時の算術平均値）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）		治療期 12 週時の UACR のベースラインからの変化量（FAS）
			収縮期血圧		拡張期血圧		基準 1[d]	基準 2[d]	
			平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	到達割合（%）(95%CI)	到達割合（%）(95%CI)	平均値 SD）
5.3.5.2-5 CS3150-A-J206	CS-3150 1.25～5 mg	33/33	−18.5 (−23.7, −13.3)	<0.0001	−8.8 (−11.9, −5.7)	<0.0001	63.6 (45.1, 79.6)	48.5 (30.8, 66.5)	−1.99 (8.323)

血圧の単位は mmHg
a: FAS

b: 血圧変化量の算術平均値
c: 対応のある *t* 検定
d: 各基準は 2.7.3.1.4.3 参照
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.2-1, Table 15.2-9, Table 15.2-13

表 2.7.3.6-9　有効性試験の結果: 中等度 RI 合併 P3 試験

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績				副次評価項目・成績	
			投与終了時の座位血圧（治療期 10 週時・12 週時の算術平均値）のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）				投与終了時の座位血圧（治療期 10 週時・12 週時の算術平均値）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）	
			収縮期血圧		拡張期血圧		基準 1[d]	基準 2[d]
			平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	到達割合（%）(95%CI)	到達割合（%）(95%CI)
5.3.5.2-4 CS3150-A-J305	CS-3150 1.25～5 mg	58/58	−17.8 (−21.0, −14.7)	<0.0001	−8.1 (−9.7, −6.5)	<0.0001	48.3 (35.0, 61.8)	39.7 (27.0, 53.4)
	CS-3150 2.5～5 mg	54/54	−17.6 (−20.9, −14.2)	<0.0001	−7.9 (−9.5, −6.2)	<0.0001	46.3 (32.6, 60.4)	38.9 (25.9, 53.1)
	CS-3150 1.25 mg	4/4	−21.3 (−26.5, −16.0)	0.0010	−11.3 (−23.9, 1.4)	0.0658	75.0 (19.4, 99.4)	50.0 (6.8, 93.2)

血圧の単位は mmHg
a: FAS
b: 血圧変化量の算術平均値
c: 対応のある *t* 検定
d: 各基準は 2.7.3.1.4.3 参照
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.2.1-1, Table 15.2.1-9

表 2.7.3.6-10　有効性試験の結果: DM 合併 P3 試験

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績				副次評価項目・成績		
			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（LOCF）（FAS）				投与終了時の座位血圧（治療期 10 週・12 週時の算術平均）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）		投与終了時の UACR 変化率（FAS）
			収縮期血圧		拡張期血圧		基準 1[d]	基準 2[d]	
			平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	到達割合（%）(95%CI)	到達割合（%）(95%CI)	幾何平均変化率（%）[e] (95%CI)
5.3.5.2-6 CS3150-A-J306	CS-3150 1.25～5 mg	51/51	−13.7 (−17.6, −9.8)	<0.0001	−6.2 (−7.8, −4.6)	<0.0001	39.2 (25.8, 53.9)	11.8 (4.4, 23.9)	−32.4 (−43.4, −19.2)
	CS-3150 2.5～5 mg	44/44	−15.1 (−18.4, −11.8)	<0.0001	−6.2 (−7.9, −4.5)	<0.0001	43.2 (28.3, 59.0)	11.4 (3.8, 24.6)	−30.7 (−42.6, −16.4)
	CS-3150 1.25 mg	7/7	−4.7 (−28.3, 18.8)	0.6417	−6.6 (−12.8, −0.3)	0.0421	14.3 (0.4, 57.9)	14.3 (0.4, 57.9)	−44.8 (−75.4, 23.7)

血圧の単位は mmHg
UACR は治療期 12 週時 2 時点の算術平均値（小数点第 2 位を四捨五入）を投与終了時値とする
a: FAS
b: 血圧変化量の算術平均値
c: 対応のある *t* 検定
d: 各基準は 2.7.3.1.4.3 参照
e: 対数変換後の値を用い、投与前比の幾何平均値より算出
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.2.1-1, Table 15.2.1-9, Table 15.2.1-21

表 2.7.3.6-11　有効性試験の結果: PA 対象 P3 試験

添付資料番号／試験計画書番号	投与群	解析対象被験者数[a]／割付被験者数	主要評価項目・成績				副次評価項目・成績	
			投与終了時（治療期 12 週時）の座位血圧のベースラインからの変化量（LOCF）（FAS）				投与終了時（治療期 12 週時）の座位血圧の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）	
			収縮期血圧		拡張期血圧		基準 1[d]	基準 2[d]
			平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	平均値[b]（95%CI）	*P* 値[c]	到達割合（%）(95%CI)	到達割合（%）(95%CI)
5.3.5.2-7 CS3150-A-J307	CS-3150 2.5～5 mg	44/44	−17.7 (−20.6, −14.7)	<0.0001	−9.5 (−11.7, −7.3)	<0.0001	47.7 (32.5, 63.3)	40.9 (26.3, 56.8)

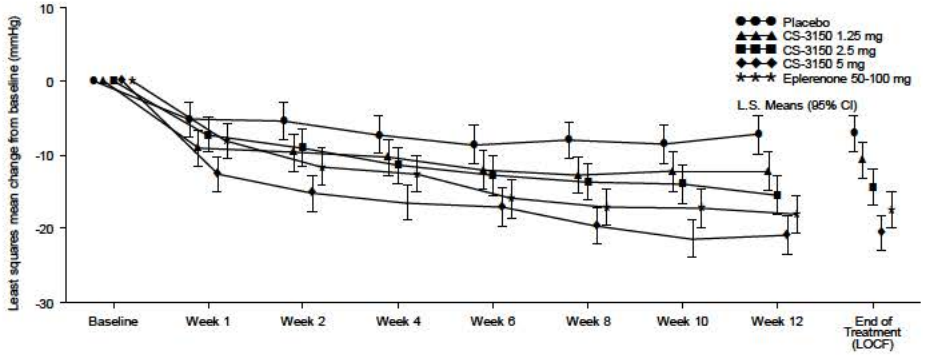
血圧の単位は mmHg
a: FAS
b: 血圧変化量の算術平均値
c: 対応のある *t* 検定
d: 各基準は 2.7.3.1.4.3 参照
Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307） Table 15.2.1-1, Table 15.2.1-9

表 2.7.3.6-12　治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧のベースラインからの変化量の比較（PPS）：比較 P3 試験

					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	CS-3150 2.5 mg N = 306	300	−9.2	−10.7, −7.8	−2.6	−4.6, −0.6	0.0098	−	−	−
	CS-3150 5 mg N = 322	314	−13.1	−14.5, −11.7	−6.5	−8.4, −4.5	<.0001	−3.8	−5.8, −1.9	0.0002
	エプレレノン 50 mg N = 316	311	−6.6	−8.0, −5.2	−	−	−	−	−	−
DBP	CS-3150 2.5 mg N = 306	300	−4.1	−4.9, −3.4	−1.0	−2.0, 0.0	0.0624	−	−	−
	CS-3150 5 mg N = 322	314	−6.3	−7.0, −5.5	−3.1	−4.1, −2.1	<.0001	−2.1	−3.1, −1.1	<.0001
	エプレレノン 50 mg N = 316	311	−3.2	−3.9, −2.5	−	−	−	−	−	−

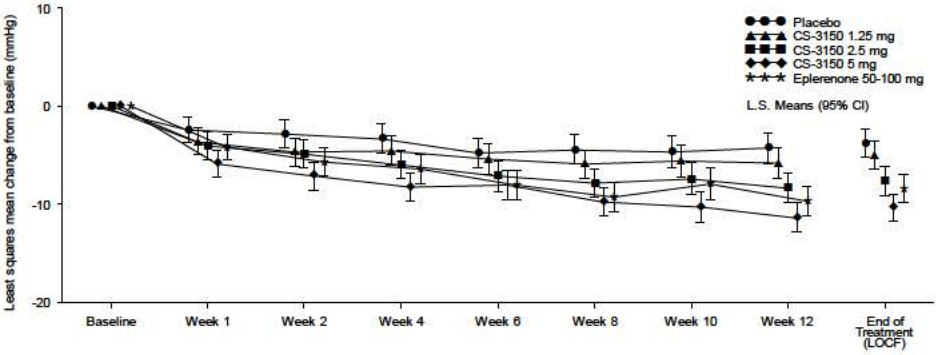
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数　ー: 該当なし
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値の差 (CS-3150 2.5 mg – エプレレノン 50 mg or CS-3150 5 mg – エプレレノン 50 mg)
c: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル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 15.2.1-9

図 2.7.3.6-1　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（FAS）：用量設定試験



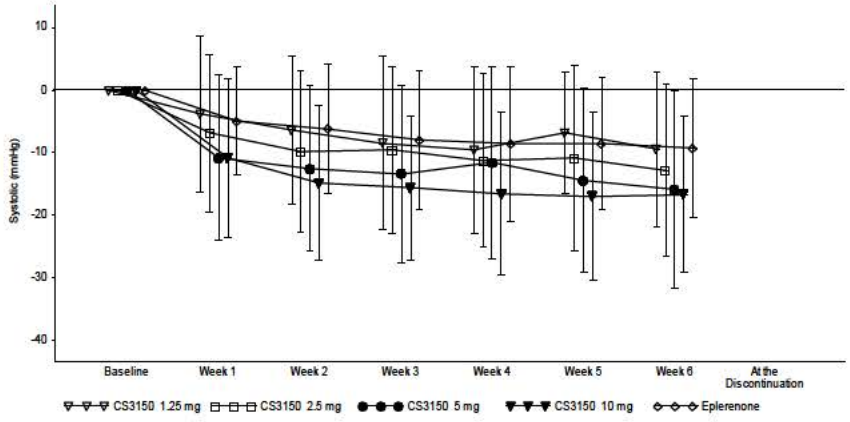
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Figure15.2-11

図 2.7.3.6-2　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（FAS）：用量設定試験



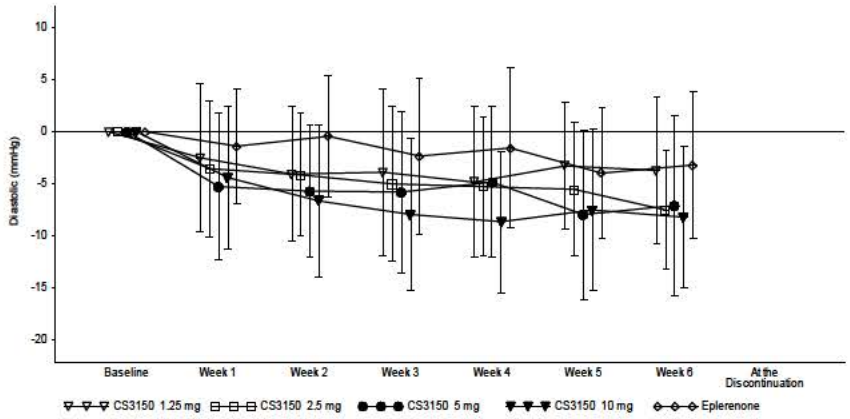
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Figure 15.2-13

図 2.7.3.6-3　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（FAS）：用量探索 P2 試験



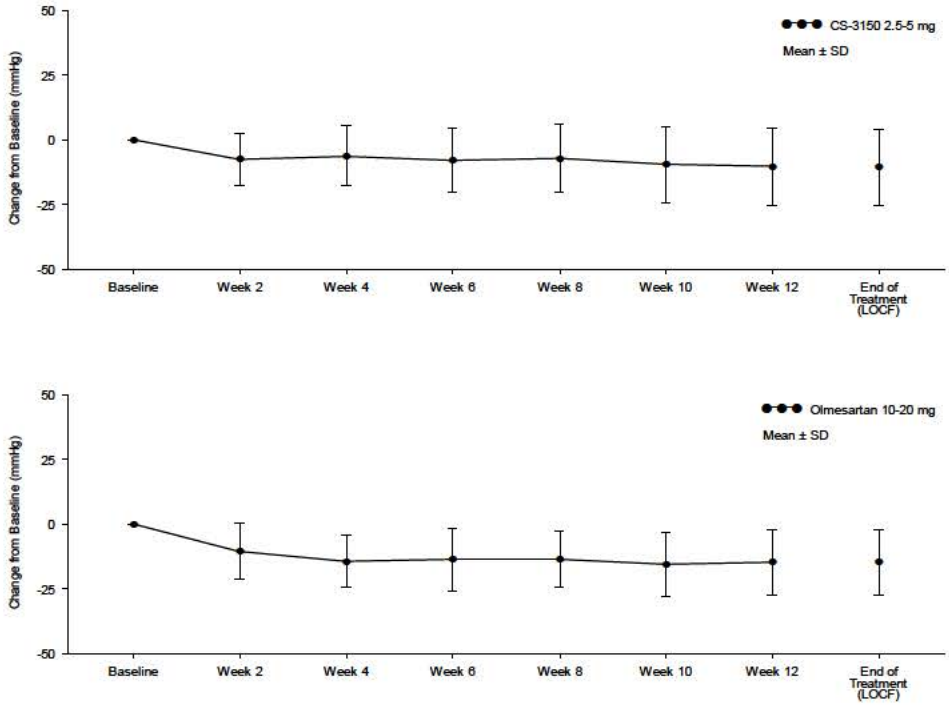
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Figure 15.2-7

図 2.7.3.6-4　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（FAS）：用量探索 P2 試験



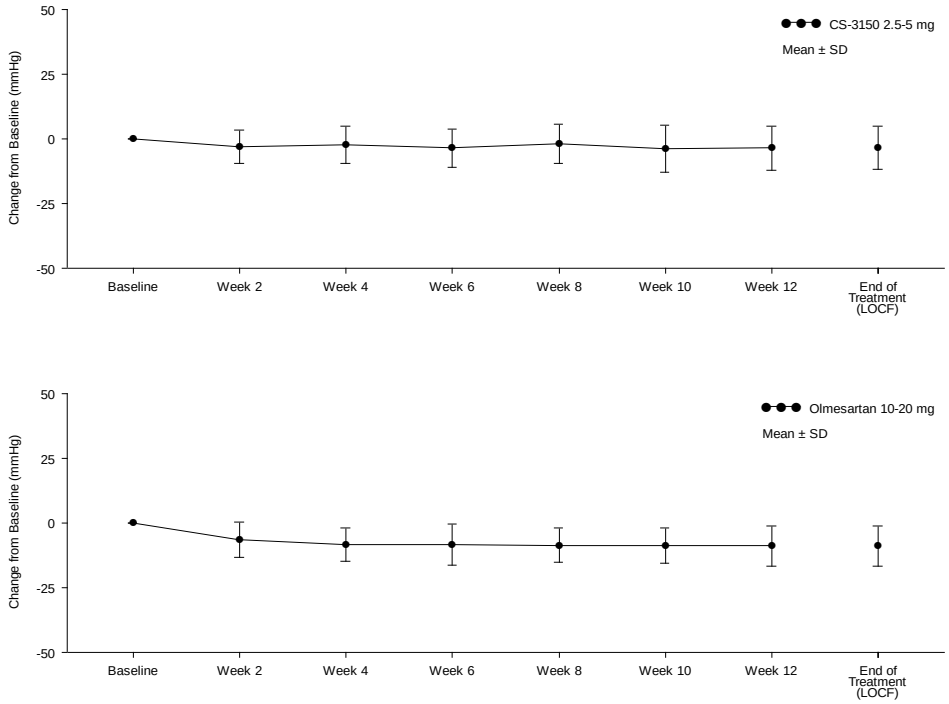
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Figure 15.2-7

図 2.7.3.6-5　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（FAS）：探索的 P3 試験



Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Figure 15.2.1-91

図 2.7.3.6-6　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（FAS）
：探索的 P3 試験



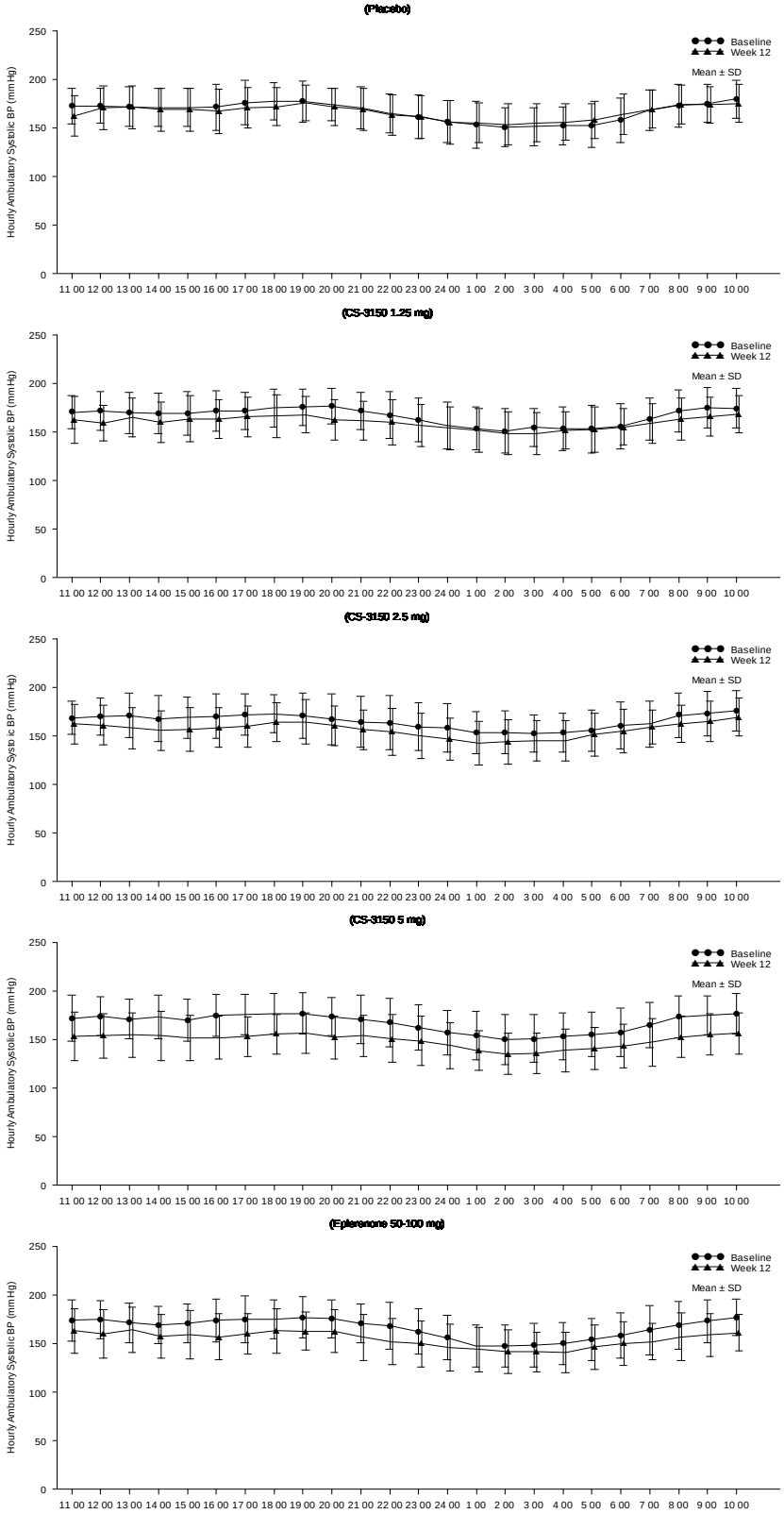
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Figure 15.2.1-93

表 2.7.3.6-13　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（FAS）：用量設定試験

			n	最小二乗平均値[a]	95%CI
昼間血圧	SBP	プラセボ	75	−2.2	−5.5, 1.2
		CS-3150 1.25 mg	77	−8.4	−11.7, −5.2
		CS-3150 2.5 mg	77	−10.4	−13.7, −7.1
		CS-3150 5 mg	83	−19.1	−22.2, −15.9
		エプレレノン 50～100 mg	82	−12.5	−15.6, −9.3
	DBP	プラセボ	75	−0.9	−2.7, 1.0
		CS-3150 1.25 mg	77	−3.3	−5.1, −1.4
		CS-3150 2.5 mg	77	−4.9	−6.7, −3.1
		CS-3150 5 mg	83	−9.9	−11.7, −8.2
		エプレレノン 50～100 mg	82	−6.5	−8.3, −4.7
夜間血圧	SBP	プラセボ	75	2.7	−0.6, 6.0
		CS-3150 1.25 mg	77	−2.6	−5.8, 0.7
		CS-3150 2.5 mg	77	−8.0	−11.3, −4.7
		CS-3150 5 mg	83	−14.1	−17.3, −11.0
		エプレレノン 50～100 mg	82	−9.2	−12.4, −6.1
	DBP	プラセボ	75	2.0	0.3, 3.8
		CS-3150 1.25 mg	77	−0.2	−2.0, 1.5
		CS-3150 2.5 mg	77	−3.6	−5.4, −1.9
		CS-3150 5 mg	83	−6.6	−8.3, −4.9
		エプレレノン 50～100 mg	82	−4.5	−6.2, −2.8
早朝血圧	SBP	プラセボ	75	3.8	0.2, 7.4
		CS-3150 1.25 mg	77	−4.2	−7.7, −0.7
		CS-3150 2.5 mg	77	−5.4	−8.9, −1.9
		CS-3150 5 mg	83	−16.9	−20.3, −13.5
		エプレレノン 50～100 mg	82	−11.1	−14.5, −7.7
	DBP	プラセボ	75	2.4	0.3, 4.5
		CS-3150 1.25 mg	77	−2.0	−4.0, 0.1
		CS-3150 2.5 mg	77	−2.0	−4.1, 0.1
		CS-3150 5 mg	83	−8.4	−10.4, −6.4
		エプレレノン 50～100 mg	82	−4.6	−6.6, −2.5

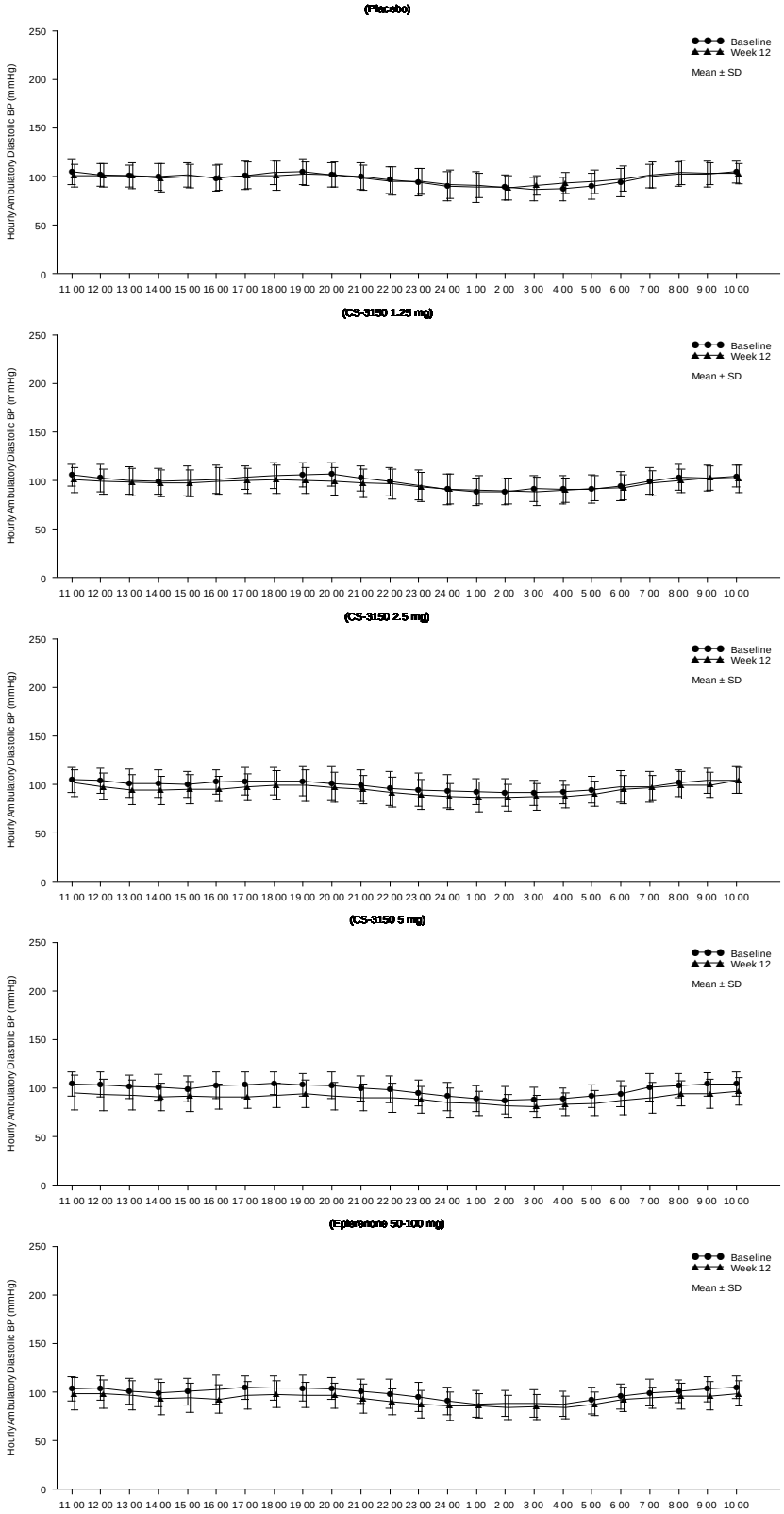
血圧の単位は mmHg
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
SBP: 収縮期血圧（systolic blood pressure）、DBP: 拡張期血圧（diastolic blood pressure）
a: 各投与群を説明変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.2-21, Table 15.2-23, Table 15.2-27, Table 15.2-29, Table 15.2-33, Table 15.2-35

図 2.7.3.6-7　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（収縮期血圧）の推移（FAS）
：用量設定試験



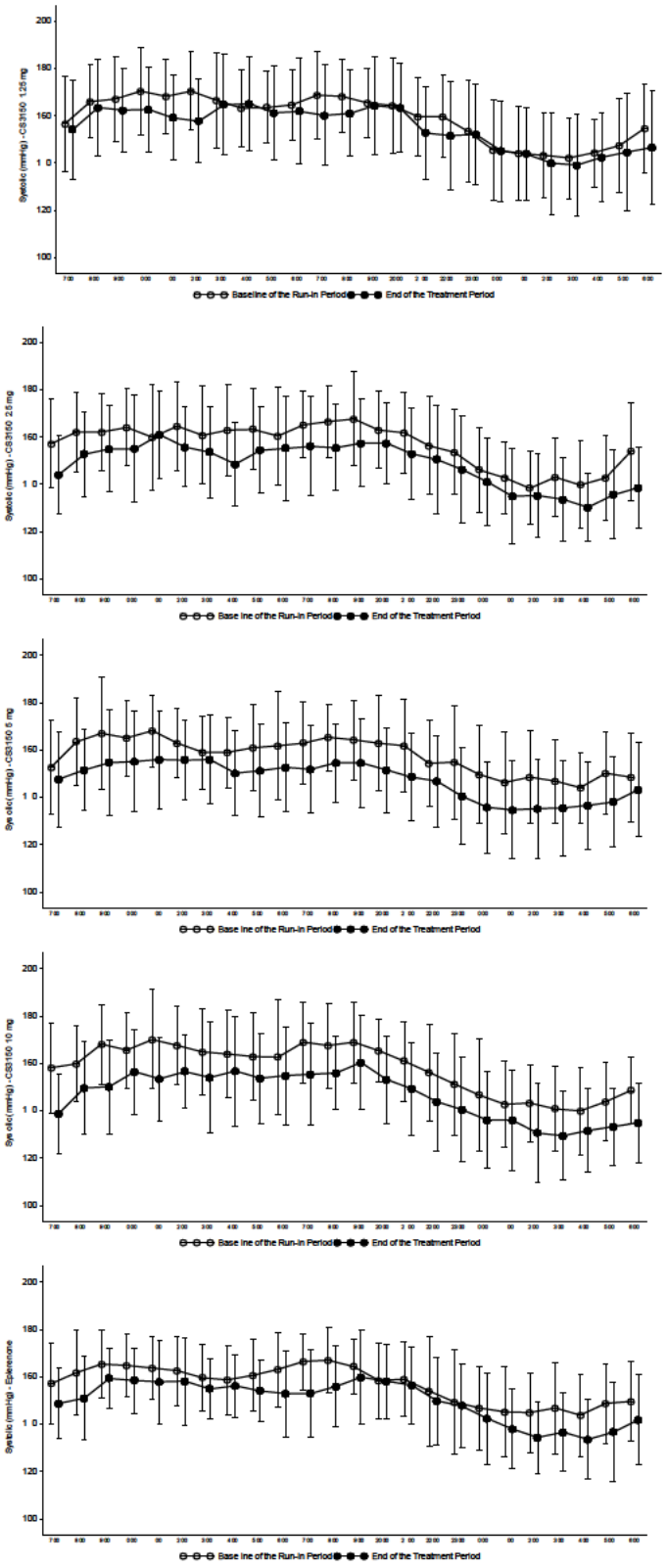
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Figure 15.2-65

図 2.7.3.6-8　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（拡張期血圧）の推移（FAS）
：用量設定試験



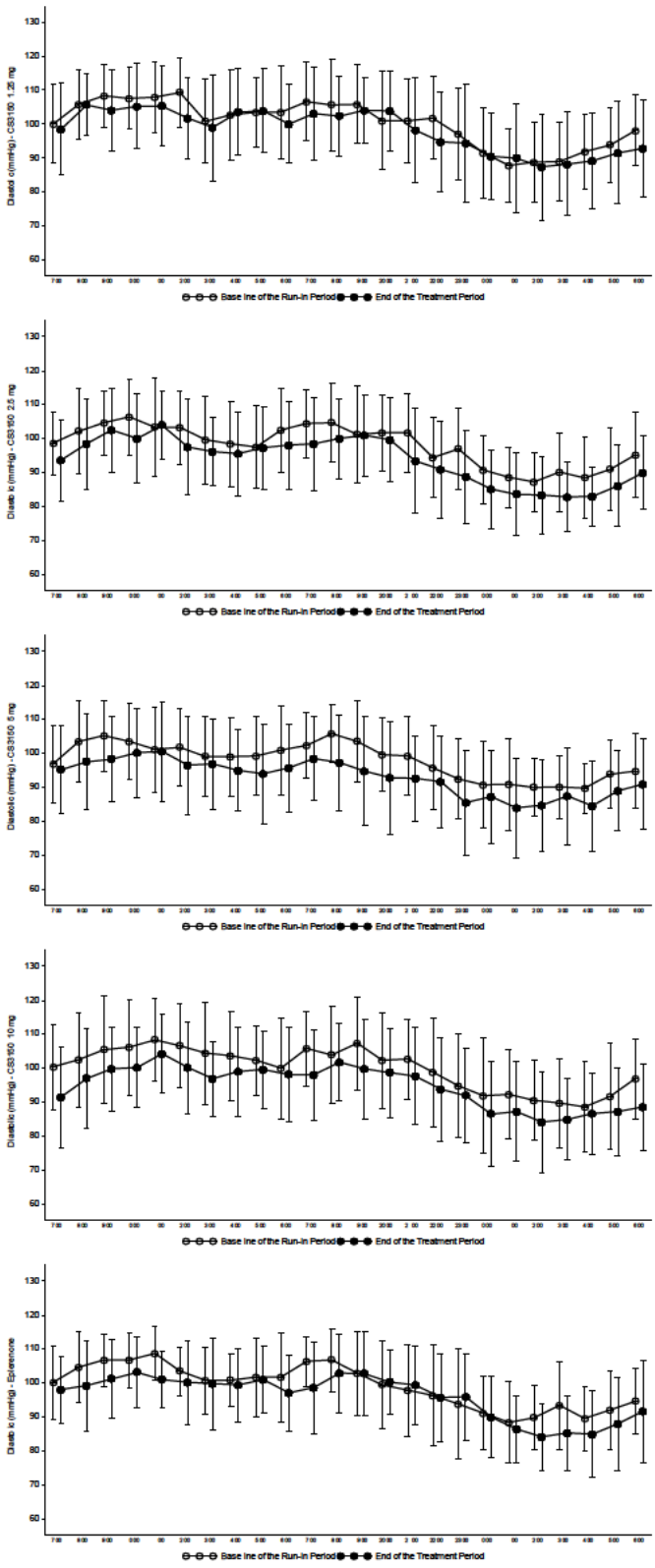
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Figure 15.2-67

図 2.7.3.6-9　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（収縮期血圧）の推移（FAS）
：用量探索 P2 試験



Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Figure 15.2-37

図 2.7.3.6-10　ABPM による 1 時間ごとの血圧値（拡張期血圧）の推移（FAS）
：用量探索 P2 試験



Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）: Figure 15.2-37

表 2.7.3.6-14　投与終了時の座位血圧（治療期 10 週・12 週時の算術平均）の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：用量設定試験

	プラセボ N = 85	CS-3150 1.25 mg N = 82	CS-3150 2.5 mg N = 84	CS-3150 5 mg N = 88	エプレレノン 50～100 mg N = 84
n	85	82	84	88	84
基準 1					
到達割合（%）	17.6	25.6	36.9	53.4	34.5
95%CI	10.2, 27.4	16.6, 36.4	26.6, 48.1	42.5, 64.1	24.5, 45.7
基準 2					
到達割合（%）	15.3	22.0	34.5	48.9	28.6
95%CI	8.4, 24.7	13.6, 32.5	24.5, 45.7	38.1, 59.8	19.2, 39.5

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.2-1, Table 15.2-45

表 2.7.3.6-15　治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合（FAS）：用量設定試験

	プラセボ N = 85	CS-3150 1.25 mg N = 82	CS-3150 2.5 mg N = 84	CS-3150 5 mg N = 88	エプレレノン 50～100 mg N = 84
n	75	77	77	83	82
基準 1					
到達割合（%）	0.0	7.8	10.4	28.9	18.3
95%CI	0.0, 4.8	2.9, 16.2	4.6, 19.4	19.5, 39.9	10.6, 28.4
基準 2					
到達割合（%）	0.0	7.8	9.1	24.1	15.9
95%CI	0.0, 4.8	2.9, 16.2	3.8, 17.8	15.4, 34.7	8.7, 25.6

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Table 15.2-1, Table 15.2-47

表 2.7.3.6-16　治療期 12 週時の座位血圧の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：探索的 P3 試験

	CS-3150 2.5～5 mg N = 40	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg N = 40
n	40	40
基準 1		
到達割合（%）	38.5	50.0
95%CI	23.4, 55.4	33.8, 66.2
基準 2		
到達割合（%）	28.2	47.5
95%CI	15.0, 44.9	31.5, 63.9

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.2.1-83

表 2.7.3.6-17　治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合（FAS）：探索的 P3 試験

	CS-3150 2.5～5 mg N = 40	オルメサルタン メドキソミル 10～20 mg N = 40
n	38	40
基準 1		
到達割合（%）	18.4	30.0
95%CI	7.7, 34.3	16.6, 46.5
基準 2		
到達割合（%）	18.4	30.0
95%CI	7.7, 34.3	16.6, 46.5

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.2.1-81

表 2.7.3.6-18　各時点の座位血圧の降圧目標到達割合（LOCF）（FAS）：長期投与試験

		CS-3150 2.5～5 mg	CS-3150 単独	基礎降圧薬 併用	基礎降圧薬併用	
					RA 系阻害薬 併用	CCB 併用
治療期 12 週時		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
	n	368	245	123	64	59
	基準 1					
	到達割合（%）	34.0	31.8	38.2	39.1	37.3
	95%CI	29.1, 39.1	26.1, 38.1	29.6, 47.4	27.1, 52.1	25.0, 50.9
	基準 2					
	到達割合（%）	28.0	24.9	34.1	34.4	33.9
	95%CI	23.5, 32.9	19.6, 30.8	25.8, 43.2	22.9, 47.3	22.1, 47.4
治療期 28 週時		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
	n	368	245	123	64	59
	基準 1					
	到達割合（%）	45.7	46.9	43.1	42.2	44.1
	95%CI	40.5, 50.9	40.6, 53.4	34.2, 52.3	29.9, 55.2	31.2, 57.6
	基準 2					
	到達割合（%）	39.7	39.2	40.7	40.6	40.7
	95%CI	34.6, 44.9	33.0, 45.6	31.9, 49.9	28.5, 53.6	28.1, 54.3
治療期 52 週時		N = 147	N = 102	N = 45	N = 21	N = 24
	n	147	102	45	21	24
	基準 1					
	到達割合（%）	65.3	67.6	60.0	57.1	62.5
	95%CI	57.0, 73.0	57.7, 76.6	44.3, 74.3	34.0, 78.2	40.6, 81.2
	基準 2					
	到達割合（%）	56.5	55.9	57.8	57.1	58.3
	95%CI	48.0, 64.6	45.7, 65.7	42.2, 72.3	34.0, 78.2	36.6, 77.9

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-41

表 2.7.3.6-19　各時点の ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合（FAS）
：長期投与試験

		CS-3150 2.5～5 mg	CS-3150 単独	基礎降圧薬併用	基礎降圧薬併用	
					RA 系阻害薬併用	CCB 併用
治療期 12 週時		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
	n	355	232	123	64	59
	基準 1					
	到達割合（%）	25.6	22.0	32.5	35.9	28.8
	95%CI	21.2, 30.5	16.8, 27.9	24.4, 41.6	24.3, 48.9	17.8, 42.1
	基準 2*					
	到達割合（%）	22.5	18.1	30.9	32.8	28.8
	95%CI	18.3, 27.2	13.4, 23.7	22.9, 39.9	21.6, 45.7	17.8, 42.1
治療期 28 週時		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
	n	348	227	121	63	58
	基準 1					
	到達割合（%）	32.2	30.8	34.7	44.4	24.1
	95%CI	27.3, 37.4	24.9, 37.3	26.3, 43.9	31.9, 57.5	13.9, 37.2
	基準 2					
	到達割合（%）	27.6	24.7	33.1	42.9	22.4
	95%CI	23.0, 32.6	19.2, 30.8	24.8, 42.2	30.5, 56.0	12.5, 35.3
治療期 52 週時		N = 147	N = 102	N = 45	N = 21	N = 24
	n	134	90	44	20	24
	基準 1					
	到達割合（%）	41.8	42.2	40.9	50.0	33.3
	95%CI	33.3, 50.6	31.9, 53.1	26.3, 56.8	27.2, 72.8	15.6, 55.3
	基準 2					
	到達割合（%）	33.6	30.0	40.9	50.0	33.3
	95%CI	25.7, 42.2	20.8, 40.6	26.3, 56.8	27.2, 72.8	15.6, 55.3

基準 1 及び基準 2 の定義は 2.7.3.1.4.3 参照
N: 解析対象集団被験者数　n: 評価した被験者数
Source: M5.3.5.2.-1（CS3150-A-J302）Table 15.2.1-43

表 2.7.3.6-20　背景因子別の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（LOCF）（FAS）：用量設定試験（1/3）

背景因子		分類	n	SBP		DBP	
				最小二乗平均値 [a]	95%CI	最初二乗平均値 [a]	95%CI
性別	プラセボ	男	60	−6.4	−9.2, −3.7	−3.2	−4.8, −1.6
		女	25	−8.9	−13.9, −3.9	−5.2	−8.0, −2.5
	CS-3150 1.25 mg	男	55	−10.1	−13.0, −7.2	−4.9	−6.6, −3.1
		女	27	−12.0	−16.9, −7.2	−5.3	−8.0, −2.6
	CS-3150 2.5 mg	男	54	−13.4	−16.4, −10.5	−7.7	−9.4, −5.9
		女	30	−16.0	−20.5, −11.4	−7.6	−10.2, −5.1
	CS-3150 5 mg	男	65	−19.2	−21.8, −16.5	−9.8	−11.3, −8.2
		女	23	−24.4	−29.7, −19.2	−12.2	−15.1, −9.3
	エプレレノン 50 ～100 mg	男	61	−15.6	−18.4, −12.9	−7.4	−9.0, −5.8
		女	23	−21.8	−27.0, −16.6	−11.2	−14.1, −8.3
年齢（歳）	プラセボ	<65	62	−5.9	−8.6, −3.1	-3.3	-4.9, -1.7
		≥65	23	−10.3	−15.5, −5.2	−5.0	−7.7, −2.3
	CS-3150 1.25 mg	<65	62	−10.1	−12.9, −7.3	−4.9	−6.5, −3.3
		≥65	20	−12.1	−17.6, −6.6	−5.0	−7.9, −2.1
	CS-3150 2.5 mg	<65	63	−13.3	−16.0, −10.5	−7.7	−9.3, −6.0
		≥65	21	−17.4	−22.8, −12.0	−7.3	−10.1, −4.5
	CS-3150 5 mg	<65	64	−18.7	−21.4, −15.9	−9.2	−10.9, −7.6
		≥65	24	−25.7	−30.8, −20.7	−13.9	−16.6, −11.3
	エプレレノン 50 ～100 mg	<65	62	−17.2	−20.0, −14.4	−8.8	−10.4, −7.1
		≥65	22	−18.5	−23.7, −13.2	−7.8	−10.6, −5.1
体重 [b]	プラセボ	中央値未満	38	−9.0	−12.9, −5.2	−4.8	−6.9, −2.7
		中央値以上	47	−5.4	−8.4, −2.3	−3.1	−4.9, −1.2
	CS-3150 1.25 mg	中央値未満	44	−12.8	−16.4, −9.2	−6.6	−8.6, −4.6
		中央値以上	38	−8.2	−11.6, −4.8	−3.1	−5.1, −1.1
	CS-3150 2.5 mg	中央値未満	46	−15.7	−19.3, −12.2	−8.4	−10.4, −6.5
		中央値以上	38	−12.6	−16.0, −9.2	−6.6	−8.6, −4.5
	CS-3150 5 mg	中央値未満	45	−22.5	−26.1, −19.0	−12.1	−14.0, −10.1
		中央値以上	43	−18.6	−21.8, −15.4	−8.8	−10.7, −6.8
	エプレレノン 50 ～100 mg	中央値未満	38	−21.4	−25.3, −17.5	−10.1	−12.2, −8.0
		中央値以上	46	−14.2	−17.3, −11.1	−7.1	−8.9, −5.2
BMI（kg/m^2）	プラセボ	<25	40	−8.6	−12.2, −5.1	−4.8	−6.8, −2.8
		≥25	45	−5.6	−9.0, −2.2	−2.9	−4.8, −0.9
	CS-3150 1.25 mg	<25	38	−13.0	−16.6, −9.3	−7.2	−9.2, −5.1
		≥25	44	−8.7	−12.0, −5.3	−3.2	−5.1, −1.2
	CS-3150 2.5 mg	<25	50	−15.9	−19.1, −12.8	−8.5	−10.3, −6.7
		≥25	34	−12.0	−15.9, −8.2	−6.3	−8.5, −4.1
	CS-3150 5 mg	<25	44	−21.8	−25.2, −18.4	−11.5	−13.4, −9.6
		≥25	44	−19.4	−22.8, −16.0	−9.4	−11.3, −7.4
	エプレレノン 50 ～100 mg	<25	44	−20.1	−23.5, −16.7	−10.0	−11.9, −8.1
		≥25	40	−14.5	−18.1, −11.0	−6.8	−8.8, −4.7

血圧の単位は mmHg
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: 各背景因子ごとの各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 体重の中央値は 68.00 kg
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-20　背景因子別の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（LOCF）（FAS）：用量設定試験（2/3）

背景因子		分類	n	SBP		DBP	
				最小二乗平均値[a]	95%CI	最初二乗平均値[a]	95%CI
座位 SBP（mmHg）	プラセボ	<160	52	−5.8	−8.6, −3.0	−3.5	−5.3, −1.8
		≥160	33	−9.3	−13.9, −4.7	−4.2	−6.5, −1.8
	CS-3150 1.25 mg	<160	53	−10.5	−13.3, −7.7	−5.4	−7.2, −3.7
		≥160	29	−10.9	−15.8, −6.0	−4.1	−6.7, −1.6
	CS-3150 2.5 mg	<160	57	−12.3	−15.0, −9.7	−7.5	−9.2, −5.8
		≥160	27	−17.8	−22.9, −12.8	−8.0	−10.6, −5.4
	CS-3150 5 mg	<160	54	−19.5	−22.3, −16.8	−10.5	−12.2, −8.8
		≥160	34	−22.5	−27.0, −18.0	−10.3	−12.6, −8.0
	エプレレノン 50 ～100 mg	<160	49	−14.9	−17.8, −12.0	−7.3	−9.2, −5.5
		≥160	35	−21.2	−25.6, −16.7	−10.1	−12.4, −7.8
座位 DBP（mmHg）	プラセボ	<100	63	−8.1	−10.9, −5.3	−4.4	−6.0, −2.7
		≥100	22	−3.4	−8.1, 1.2	−2.7	−5.3, 0.0
	CS-3150 1.25 mg	<100	56	−13.0	−16.0, −10.1	−6.1	−7.9, −4.3
		≥100	26	−5.3	−9.6, −1.0	−2.7	−5.2, −0.3
	CS-3150 2.5 mg	<100	49	−15.5	−18.6, −12.3	−8.0	−9.9, −6.0
		≥100	35	−12.6	−16.4, −8.9	−7.0	−9.1, −4.8
	CS-3150 5 mg	<100	60	−21.6	−24.5, −18.8	−10.5	−12.2, −8.7
		≥100	28	−18.2	−22.4, −14.1	−10.4	−12.7, −8.0
	エプレレノン 50 ～100 mg	<100	49	−19.1	−22.2, −15.9	−8.9	−10.8, −7.0
		≥100	35	−15.9	−19.7, −12.2	−7.6	−9.7, −5.5
糖尿病合併の有無	プラセボ	あり	9	−16.3	−25.1, −7.4	−7.7	−12.4, −3.1
		なし	76	−6.0	−8.5, −3.4	−3.3	−4.8, −1.8
	CS-3150 1.25 mg	あり	11	−5.3	−13.2, 2.5	−3.7	−7.9, 0.6
		なし	71	−11.5	−14.1, −8.9	−5.2	−6.8, −3.7
	CS-3150 2.5 mg	あり	8	−14.3	−23.5, −5.1	−7.0	−11.9, −2.0
		なし	76	−14.3	−16.9, −11.8	−7.7	−9.2, −6.2
	CS-3150 5 mg	あり	10	−19.9	−28.1, −11.7	−8.7	−13.1, −4.3
		なし	78	−20.7	−23.2, −18.2	−10.6	−12.1, −9.2
	エプレレノン 50 ～100 mg	あり	20	−18.8	−24.7, −12.9	−8.7	−11.8, −5.6
		なし	64	−17.0	−19.8, −14.2	−8.4	−10.1, −6.8
PAC（pg/mL）	プラセボ	<120	48	−6.2	−9.6, −2.8	−3.6	−5.6, −1.7
		≥120	35	−8.3	−11.9, −4.8	−4.0	−6.0, −1.9
	CS-3150 1.25 mg	<120	54	−11.6	−14.8, −8.4	−5.2	−7.1, −3.4
		≥120	27	−8.3	−12.3, −4.3	−4.5	−6.8, −2.2
	CS-3150 2.5 mg	<120	57	−13.2	−16.3, −10.0	−7.1	−8.9, −5.3
		≥120	26	−17.0	−21.1, −13.0	−9.2	−11.6, −6.9
	CS-3150 5 mg	<120	62	−21.5	−24.5, −18.6	−11.0	−12.8, −9.3
		≥120	25	−17.9	−22.0, −13.7	−8.5	−10.8, −6.1
	エプレレノン 50 ～100 mg	<120	51	−19.4	−22.7, −16.1	−9.0	−10.9, −7.1
		≥120	32	−14.0	−17.7, −10.4	−7.4	−9.4, −5.3

血圧の単位は mmHg
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: 各背景因子ごとの各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-20　背景因子別の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（LOCF）（FAS）：用量設定試験（3/3）

背景因子		分類	n	SBP 最小二乗平均値 [a]	SBP 95%CI	DBP 最初二乗平均値 [a]	DBP 95%CI
PRA（ng/mL/hr）	プラセボ	<1.0	46	−7.8	−11.4, −4.3	−4.2	−6.2, −2.1
		≥1.0	37	−6.3	−9.8, −2.8	−3.1	−5.1, −1.2
	CS-3150 1.25 mg	<1.0	52	−10.6	−14.0, −7.3	−5.0	−6.9, −3.1
		≥1.0	29	−10.6	−14.6, −6.7	−5.1	−7.3, −2.9
	CS-3150 2.5 mg	<1.0	46	−15.1	−18.6, −11.5	−7.6	−9.7, −5.6
		≥1.0	37	−13.4	−16.9, −10.0	−8.0	−9.9, −6.1
	CS-3150 5 mg	<1.0	60	−21.8	−24.9, −18.7	−10.7	−12.5, −8.9
		≥1.0	27	−17.5	−21.5, −13.4	−9.3	−11.6, −7.1
	エプレレノン 50 ～100 mg	<1.0	46	−17.8	−21.4, −14.3	−8.4	−10.4, −6.3
		≥1.0	37	−16.6	−20.0, −13.1	−8.4	−10.3, −6.4

血圧の単位は mmHg
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: 各背景因子ごとの各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: : M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203） Table 15.2-49, Table 15.2-53, Table 15.1-5, Table 15.2-57, Table 15.2-61, Table 15.2-65, Table 15.2-69, Table 15.2-109, Table 15.2-81, Table 15.2-85

表 2.7.3.6-21　背景因子別の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（LOCF）（FAS）：比較 P3 試験（1/3）

背景因子		分類		n	SBP 最小二乗平均値 [a]	SBP 95%CI	DBP 最小二乗平均値 [a]	DBP 95%CI
性別	CS-3150 2.5 mg	男	N = 243	243	−10.7	−12.0, −9.3	−5.5	−6.4, −4.7
		女	N = 87	87	−19.6	−21.9, −17.3	−8.9	−10.3, −7.6
	CS-3150 5 mg	男	N = 246	246	−14.1	−15.4, −12.8	−7.1	−7.9, −6.3
		女	N = 91	91	−23.2	−25.4, −20.9	−11.0	−12.3, −9.7
	エプレレノン 50 mg	男	N = 232	232	−10.2	−11.6, −8.8	−5.2	−6.0, −4.3
		女	N = 99	99	−15.9	−18.0, −13.7	−7.9	−9.2, −6.7
年齢（歳）	CS-3150 2.5 mg	<65	N = 269	269	−12.3	−13.6, −11.0	−6.1	−6.9, −5.3
		≥65	N = 61	61	−16.6	−19.7, −13.5	−7.9	−9.6, −6.3
	CS-3150 5 mg	<65	N = 282	282	−15.7	−17.0, −14.4	−7.9	−8.7, −7.1
		≥65	N = 55	55	−20.7	−24.0, −17.5	−9.5	−11.2, −7.8
	エプレレノン 50 mg	<65	N = 265	265	−11.1	−12.4, −9.8	−5.7	−6.5, −4.9
		≥65	N = 66	66	−15.1	−18.1, −12.2	−7.2	−8.8, −5.6
体重 [b]	CS-3150 2.5 mg	中央値未満	N = 156	156	−15.9	−17.7, −14.1	−7.7	−8.7, −6.6
		中央値以上	N = 174	174	−10.6	−12.2, −9.0	−5.3	−6.3, −4.3
	CS-3150 5 mg	中央値未満	N = 170	170	−19.4	−21.1, −17.7	−9.4	−10.5, −8.4
		中央値以上	N = 167	167	−13.6	−15.2, −12.0	−6.8	−7.8, −5.8
	エプレレノン 50 mg	中央値未満	N = 170	170	−13.9	−15.6, −12.2	−6.7	−7.7, −5.7
		中央値以上	N = 161	161	−9.7	−11.3, −8.1	−5.3	−6.3, −4.2

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: 各背景因子ごとの各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
b: 体重の中央値は 69.60 kg
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-21　背景因子別の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（LOCF）（FAS）：比較 P3 試験（2/3）

背景因子		分類		n	SBP		DBP	
					最小二乗平均値 [a]	95%CI	最小二乗平均値 [a]	95%CI
BMI（kg/m²）	CS-3150 2.5 mg	<25	N = 162	162	−14.3	−16.0, −12.5	−6.9	−8.0, −5.8
		≥25	N = 168	168	−12.0	−13.7, −10.3	−6.0	−7.0, −5.0
	CS-3150 5 mg	<25	N = 161	161	−17.7	−19.5, −15.9	−9.0	−10.0, −7.9
		≥25	N = 176	176	−15.4	−17.0, −13.7	−7.3	−8.3, −6.4
	エプレレノン 50 mg	<25	N = 152	152	−12.7	−14.5, −10.8	−6.4	−7.5, −5.3
		≥25	N = 179	179	−11.2	−12.8, −9.6	−5.7	−6.7, −4.8
座位 SBP（mmHg）	CS-3150 2.5 mg	<160	N = 225	225	−12.0	−13.4, −10.7	−6.6	−7.5, −5.8
		≥160	N = 105	105	−15.3	−17.8, −12.9	−6.0	−7.3, −4.7
	CS-3150 5 mg	<160	N = 230	230	−15.2	−16.5, −13.8	−8.5	−9.4, −7.6
		≥160	N = 107	107	−19.3	−21.8, −16.9	−7.3	−8.6, −6.1
	エプレレノン 50 mg	<160	N = 221	221	−11.1	−12.4, −9.7	−6.4	−7.2, −5.5
		≥160	N = 110	110	−13.6	−16.0, −11.2	−5.3	−6.6, −4.1
座位 DBP（mmHg）	CS-3150 2.5 mg	<100	N = 203	203	−13.8	−15.3, −12.3	−6.3	−7.3, −5.4
		≥100	N = 127	127	−12.1	−14.1, −10.1	−6.6	−7.8, −5.4
	CS-3150 5 mg	<100	N = 214	214	−17.2	−18.6, −15.7	−7.9	−8.8, −7.0
		≥100	N = 123	123	−15.1	−17.1, −13.1	−8.6	−9.8, −7.4
	エプレレノン 50 mg	<100	N = 191	191	−13.0	−14.5, −11.4	−6.1	−7.1, −5.2
		≥100	N = 140	140	−10.5	−12.4, −8.6	−5.8	−7.0, −4.7
糖尿病合併の有無	CS-3150 2.5 mg	あり	N = 49	49	−12.3	−15.6, −9.1	−7.1	−9.1, −5.2
		なし	N = 281	281	−13.2	−14.5, −11.9	−6.3	−7.1, −5.5
	CS-3150 5 mg	あり	N = 46	46	−18.9	−22.3, −15.5	−9.1	−11.1, −7.1
		なし	N = 291	291	−16.1	−17.4, −14.8	−8.0	−8.8, −7.2
	エプレレノン 50 mg	あり	N = 61	61	−11.7	−14.7, −8.8	−6.2	−7.9, −4.4
		なし	N = 270	270	−11.9	−13.3, −10.6	−6.0	−6.8, −5.2
脂質異常症合併の有無	CS-3150 2.5 mg	あり	N = 129	129	−13.4	−15.3, −11.5	−6.9	−8.1, −5.7
		なし	N = 201	201	−12.9	−14.5, −11.3	−6.1	−7.0, −5.2
	CS-3150 5 mg	あり	N = 161	161	−16.8	−18.6, −15.1	−8.3	−9.3, −7.3
		なし	N = 176	176	−16.2	−17.9, −14.5	−8.0	−9.0, −7.0
	エプレレノン 50 mg	あり	N = 153	153	−11.6	−13.3, −9.8	−5.8	−6.9, −4.8
		なし	N = 178	178	−12.1	−13.8, −10.4	−6.1	−7.1, −5.1
PAC（pg/mL）	CS-3150 2.5 mg	<120	N = 188	188	−14.9	−16.5, −13.3	−7.0	−8.0, −6.1
		≥120	N = 142	142	−10.8	−12.6, −9.0	−5.6	−6.8, −4.5
	CS-3150 5 mg	<120	N = 195	195	−18.2	−19.8, −16.6	−9.0	−10.0, −8.1
		≥120	N = 142	142	−14.2	−16.0, −12.4	−6.9	−8.1, −5.8
	エプレレノン 50 mg	<120	N = 184	184	−12.3	−14.0, −10.7	−6.2	−7.2, −5.3
		≥120	N = 146	146	−11.1	−12.9, −9.4	−5.7	−6.8, −4.6
PRA（ng/mL/hr）	CS-3150 2.5 mg	<1.0	N = 234	234	−14.2	−15.6, −12.7	−6.9	−7.7, −6.0
		≥1.0	N = 96	96	−10.5	−12.6, −8.3	−5.4	−6.8, −4.0
	CS-3150 5 mg	<1.0	N = 233	233	−18.3	−19.8, −16.9	−9.0	−9.9, −8.1
		≥1.0	N = 104	104	−12.4	−14.5, −10.4	−6.2	−7.5, −4.9
	エプレレノン 50 mg	<1.0	N = 244	244	−12.6	−14.0, −11.1	−6.3	−7.1, −5.4
		≥1.0	N = 86	86	−9.8	−12.1, −7.5	−5.2	−6.6, −3.8

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: 各背景因子ごとの各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source は本表の最後の頁に記載した

表 2.7.3.6-21　背景因子別の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（LOCF）（FAS）：比較 P3 試験（3/3）

背景因子		分類		n	SBP		DBP	
					最小二乗平均値 [a]	95%CI	最小二乗平均値 [a]	95%CI
中性脂肪（mg/dL）	CS-3150 2.5 mg	<150	N = 238	238	−13.7	−15.2, −12.2	−7.0	−7.8, −6.1
		≥150	N = 92	92	−11.6	−13.7, −9.4	−5.1	−6.5, −3.8
	CS-3150 5 mg	<150	N = 246	246	−17.7	−19.2, −16.3	−8.8	−9.6, −7.9
		≥150	N = 91	91	−13.2	−15.4, −11.1	−6.4	−7.8, −5.1
	エプレレノン 50 mg	<150	N = 229	229	−12.7	−14.2, −11.2	−6.3	−7.1, −5.4
		≥150	N = 1 02	102	−10.0	−12.0, −8.0	−5.4	−6.7, −4.1

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: 各背景因子ごとの各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデル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 15.2.1-51.1, Table 15.2.1-51.2, Table 15.1-5, Table 15.2.1-51.3, Table 15.2.1-51.4, Table 15.2.1-51.5, Table 15.2.1-51.6, Table 15.2.1-51.20, Table 15.2.1-51.21, Table 15.2.1-51.11, Table 15.2.1-51.12, Table 15.2.1-51.17

表 2.7.3.6-22　背景因子別の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（LOCF）（FAS）：併合解析（用量設定試験・比較 P3 試験）

背景因子		分類		n	SBP 最小二乗平均値 [a]	SBP 95%CI	DBP 最小二乗平均値 [a]	DBP 95%CI
年齢（歳）	プラセボ	<65	N = 62	62	−5.7	−8.4, −2.9	−3.4	−5.1, −1.7
		≥65	N = 23	23	−10.1	−15.2, −5.0	−5.3	−8.0, −2.6
	CS-3150 1.25 mg	<65	N = 62	62	−9.9	−12.7, −7.2	−4.9	−6.6, −3.2
		≥65	N = 20	20	−12.1	−17.6, −6.6	−5.3	−8.2, −2.4
	CS-3150 2.5 mg	<65	N = 332	332	−12.5	−13.7, −11.3	−6.4	−7.1, −5.6
		≥65	N = 82	82	−16.9	−19.6, −14.2	−7.8	−9.2, −6.3
	CS-3150 5 mg	<65	N = 346	346	−16.3	−17.4, −15.1	−8.2	−8.9, −7.4
		≥65	N = 79	79	−22.2	−25.0, −19.5	−10.7	−12.2, −9.3
	エプレレノン 50～100 mg	<65	N = 327	327	−12.3	−13.5, −11.1	−6.3	−7.0, −5.5
		≥65	N = 88	88	−15.9	−18.5, −13.3	−7.3	−8.7, −5.9
糖尿病合併の有無	プラセボ	あり	N = 9	9	−15.4	−23.4, −7.4	−7.9	−12.4, −3.4
		なし	N = 76	76	−5.7	−8.2, −3.2	−3.4	−4.9, −1.9
	CS-3150 1.25 mg	あり	N = 11	11	−4.7	−11.8, 2.4	−3.4	−7.5, 0.7
		なし	N = 71	71	−11.2	−13.9, −8.6	−5.3	−6.9, −3.7
	CS-3150 2.5 mg	あり	N = 57	57	−12.7	−15.8, −9.6	−7.1	−8.9, −5.3
		なし	N = 357	357	−13.5	−14.7, −12.3	−6.6	−7.3, −5.9
	CS-3150 5 mg	あり	N = 56	56	−19.2	−22.3, −16.0	−9.1	−10.9, −7.3
		なし	N = 369	369	−17.1	−18.3, −16.0	−8.5	−9.2, −7.9
	エプレレノン 50～100 mg	あり	N = 81	81	−13.5	−16.2, −10.9	−6.8	−8.3, −5.3
		なし	N = 334	334	−12.9	−14.1, −11.7	−6.4	−7.2, −5.7
AST(U/L)	プラセボ	<40	N = 80	80	−7.1	−9.6, −4.6	−4.1	−5.6, −2.6
		≥40	N = 5	5	−0.3	−9.6, 9.0	−0.3	−6.1, 5.5
	CS-3150 1.25 mg	<40	N = 80	80	−10.4	−12.9, −7.9	−5.0	−6.5, −3.5
		≥40	N = 2	2	−9.4	−24.1, 5.3	−7.8	−17.0, 1.5
	CS-3150 2.5 mg	<40	N = 386	386	−13.5	−14.6, −12.4	−6.7	−7.4, −6.0
		≥40	N = 28	28	−11.9	−15.8, −8.0	−5.9	−8.4, −3.5
	CS-3150 5 mg	<40	N = 395	395	−17.6	−18.7, −16.4	−8.7	−9.3, −8.0
		≥40	N = 30	30	−15.0	−18.8, −11.2	−7.9	−10.3, −5.5
	エプレレノン 50～100 mg	<40	N = 387	387	−12.8	−14.0, −11.7	−6.4	−7.1, −5.7
		≥40	N = 28	28	−16.2	−20.1, −12.3	−8.0	−10.4, −5.5
ALT(U/L)	プラセボ	<45	N = 78	78	−7.2	−9.7, −4.6	−4.1	−5.6, −2.6
		≥45	N = 7	7	−2.3	−10.8, 6.3	−1.1	−6.2, 3.9
	CS-3150 1.25 mg	<45	N = 75	75	−10.4	−12.9, −7.8	−5.0	−6.5, −3.4
		≥45	N = 7	7	−10.5	−19.1, −1.9	−5.8	−10.8, −0.8
	CS-3150 2.5 mg	<45	N = 370	370	−13.6	−14.8, −12.4	−6.8	−7.5, −6.1
		≥45	N = 44	44	−11.5	−15.0, −8.1	−5.6	−7.6, −3.6
	CS-3150 5 mg	<45	N = 379	379	−17.5	−18.6, −16.3	−8.5	−9.2, −7.9
		≥45	N = 46	46	−16.8	−20.1, −13.5	−9.3	−11.2, −7.3
	エプレレノン 50～100 mg	<45	N = 376	376	−12.9	−14.1, −11.8	−6.3	−7.0, −5.6
		≥45	N = 39	39	−14.3	−17.9, −10.7	−8.3	−10.4, −6.2

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: 各背景因子ごとの各投与群を説明変数、観察期基準血圧を共変量とした ANCOVA モデルによる血圧変化量の最小二乗平均値
Source: M5.3.5.3-1 Table 6.1, Table 6.3, Table 6.4, Table 6.5

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.7.4.　臨床的安全性の概要

第一三共株式会社

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 臨床試験の概観 6
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 11
1.1.3 有害事象評価項目の判定基準 12
1.1.4 有害事象の読み替え 13
1.1.5 臨床検査及びバイタルサイン 13
1.1.6 統計解析 13
1.1.6.1 安全性解析対象集団の定義 13
1.1.6.2 データの取り扱い 13
1.1.6.3 血清カリウム値 13
1.1.6.4 併合解析 14
1.2 全般的な曝露状況 14
1.2.1 本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験 14
1.2.2 長期投与試験 15
1.2.3 特別な患者集団を対象とした試験 17
1.2.3.1 III 度高血圧 P3 試験 17
1.2.3.2 中等度腎機能障害を有する患者を対象とした試験 18
1.2.3.3 DN 合併 P3 試験 20
1.2.3.4 PA 対象 P3 試験 21
1.2.4 探索的 P3 試験 22
1.2.5 その他の試験 22
1.2.5.1 DN 対象用量探索 P2 試験 22
1.2.5.2 DN 対象用量設定試験 22
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
1.3.1 本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験 23
1.3.2 長期投与試験 26
1.3.3 特別な患者集団を対象とした試験 30
1.3.4 探索的 P3 試験 36
1.3.5 その他の試験 36
2. 有害事象 36
2.1 有害事象の解析 36
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 36
2.1.1.1 本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験 36
2.1.1.2 長期投与試験 44

2.1.1.3　特別な患者集団を対象とした試験 51
2.1.1.4　探索的 P3 試験 53
2.1.1.5　その他の試験 54
2.1.1.6　比較的よくみられる有害事象のその他の評価 57
2.1.2　死亡 57
2.1.3　その他の重篤な有害事象 57
2.1.3.1　第 II 相試験及び第 III 相試験 57
2.1.3.2　第 I 相試験及び臨床薬理試験 60
2.1.3.3　その他の試験 60
2.1.4　中止に至った有害事象 61
2.1.4.1　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験 61
2.1.4.2　長期投与試験 62
2.1.4.3　特別な患者集団を対象とした試験 62
2.1.4.4　探索的 P3 試験 63
2.1.4.5　その他の試験 63
2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.1.5.1　腎機能関連の有害事象 64
2.1.5.2　肝機能関連の有害事象 67
2.1.5.3　生殖系および乳房障害の有害事象 69
2.2　個別有害事象の文章による説明 70
3.　臨床検査値の評価 70
3.1　血清カリウム値 70
3.1.1　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験 70
3.1.2　長期投与試験 73
3.1.3　特別な患者集団を対象とした試験 77
3.1.3.1　III 度高血圧 P3 試験 77
3.1.3.2　中等度腎機能障害を有する患者を対象とした試験 77
3.1.3.3　DN 合併 P3 試験 78
3.1.3.4　PA 対象 P3 試験 78
3.1.4　探索的 P3 試験 78
3.1.5　その他の試験 79
3.1.5.1　DN 対象用量探索 P2 試験 79
3.1.5.2　DN 対象用量設定試験 79
3.2　その他の臨床検査値 80
4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 82
4.1　バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重 82
4.2　心電図 82

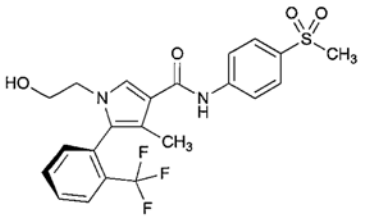
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 83
5.1 内因性要因 83
5.1.1 年齢 83
5.1.2 性別 83
5.1.3 体重 84
5.1.4 腎機能 84
5.1.5 肝機能 90
5.1.6 合併症 91
5.1.6.1 2 型糖尿病（アルブミン尿を有する 2 型糖尿病を除く） 91
5.1.6.2 アルブミン尿を有する 2 型糖尿病 92
5.2 外因性要因 100
5.2.1 他の降圧薬の併用 100
5.2.2 カリウム製剤の併用 101
5.3 薬物相互作用 101
5.4 妊娠及び授乳時の使用 102
5.5 過量投与 102
5.6 薬物乱用 102
5.7 離脱症状及び反跳現象 102
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 102
6. 市販後データ 103
7. 付録 104
7.1 付表 104
7.2 付図 165

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
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
CCB	calcium channel blocker	カルシウムチャネル拮抗薬
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DN	diabetic nephropathy	－
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
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PA	primary aldosteronism	原発性アルドステロン症
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
TQT	thorough QT	－
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン・クレアチニン比

－：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	

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 臨床試験の概観

本申請の安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1 に、各試験の要約を表 2.7.4.1.1-2 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 thorough QT（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（治験実施計画書番号 CS3150-A-J301、以下同じ）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（CS3150-A-J302）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、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）、又はアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme: 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［CS3150-A-J304］、中等度腎機能障害［renal impairment: RI］合併 P3［CS3150-A-J305］、中等度 RI 合併 P2［CS3150-A-J206］、DN［diabetic nephropathy］合併 P3［CS3150-A-J306］、原発性アルドステロン症［primary aldosteronism: PA］対象 P3［CS3150-A-J307］）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。

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（CS3150-A-J203）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。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。

表 2.7.4.1.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧（1/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	試験課題名	対象被験者	実施国	資料区分
CS3150-A-J103 5.3.1.1-1	食事の影響（50 mg）	CS-3150（50 mg）投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J112 5.3.1.1-2	生物学的利用率及び食事の影響	日本人健康成人を対象とした 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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J101 5.3.3.1-1	第 I 相単回投与	日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J102 5.3.3.1-2	第 I 相反復投与	日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-U105 5.3.3.1-3	マスバランス	An Open-label Study Assessing the Mass Balance of a Single Oral Dose of [^{14}C] CS-3150	健康成人男性	米国	参考
CS3150-A-J109 5.3.3.3-1	肝機能低下者 PK	日本人肝機能障害患者を対象とした CS-3150 単回投与時の薬物動態及び安全性の検討	肝機能障害患者	日本	評価
CS3150-A-U104 5.3.3.3-2	人種間 PK 比較	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of CS-3150 in Healthy Caucasian and Japanese Subjects	健康成人	米国	参考
CS3150-A-J107 5.3.3.4-1	ミダゾラム DDI	日本人健康成人男性を対象とした 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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J108 5.3.3.4-2	イトラコナゾール DDI	日本人健康成人男性を対象とした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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J110 5.3.3.4-3	アムロジピン DDI	日本人健康成人を対象としたアムロジピンとの薬物相互作用試験	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-J111 5.3.3.4-4	ジゴキシン・リファンピシン DDI	日本人健康成人を対象とした 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	健康成人男性	日本	評価
CS3150-A-U106 5.3.4.1-1	TQT	A randomized, double-blind, single-dose, placebo- and positive-controlled crossover study to evaluate the effect of therapeutic and supra-therapeutic exposure to CS-3150 on QTc interval duration in healthy male and female subjects	健康成人	米国	評価

PK: pharmacokinetics（薬物動態）、DDI: drug-drug interaction（薬物相互作用）

表 2.7.4.1.1-1　安全性評価に用いた試験の一覧（2/2）

治験実施計画書番号 添付資料番号	試験略名	試験課題名	対象被験者	実施国	資料区分
CS3150-A-J203 5.3.5.1-1	用量設定	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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J301 5.3.5.1-2	比較 P3	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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J201 5.3.5.1-3	用量探索 P2	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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J302 5.3.5.2-1	長期投与	本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 単独又は併用による長期投与試験	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J303 5.3.5.2-2	探索的 P3	本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 又はオルメサルタン メドキソミル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	本態性高血圧症患者	日本	評価
CS3150-A-J304 5.3.5.2-3	III 度高血圧 P3	III 度の高血圧症患者を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	III 度高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした ARB 又は ACE 阻害薬の併用における CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	中等度腎機能障害合併高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の探索的検討試験	中等度腎機能障害合併高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	DN 合併 高血圧症患者	日本	評価
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を対象とした CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	原発性アルドステロン症患者	日本	評価
CS3150-B-J202 5.3.5.4-1	DN 対象用量探索 P2	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした CS-3150 の安全性及び薬力学の検討	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	日本	参考
CS3150-B-J204 5.3.5.4-2	DN 対象用量設定	微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象とした CS-3150 の至適用量の検討試験	アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者	日本	参考

表 2.7.4.1.1-2　臨床的安全性試験の要約（第 II 相試験及び第 III 相試験）（1/2）

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
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
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
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
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
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 メドキソミル: 84.2 日	本態性高血圧症患者

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 2.7.4.1.1-2　臨床的安全性試験の要約（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
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
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 RI 合併高血圧症患者
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 RI 合併高血圧症患者
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
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
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）
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

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。

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

有害事象は、治験薬投与開始から投与終了後に規定された事後検査時点までに起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は病気のことと定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。治験薬投与前より発現していた症状や疾病は、有害事象としなかった。ただし、治験薬投与開始後に合併症が悪化した場合は有害事象として取り扱った。

第 II 相試験及び第 III 相試験での有害事象収集期間を表 2.7.4.1.1-3 に示す。

表 2.7.4.1.1-3　有害事象収集期間

試験略名	有害事象収集期間
評価資料	
比較 P3[a] 長期投与[a] 探索的 P3[b] III 度高血圧 P3 中等度 RI 合併 P3 DN 合併 P3 PA 対象 P3	治験薬投与開始時～治験薬投与終了後 1 週
用量設定[a] 用量探索 P2 中等度 RI 合併 P2[a]	治験薬投与開始時～治験薬投与終了後 2 週
参考資料	
DN 対象用量探索 P2	治験薬投与開始時～治験薬投与終了後 2 週
DN 対象用量設定	治験薬投与開始時～治験薬投与終了後 4 週

a: 治療期開始後に発現した有害事象を集計対象とした。
b: 治療期の治験薬投与開始後に発現した有害事象を集計対象とした。

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。

腎機能関連の有害事象は、MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA query: SMQ）を用いてグループ化し、急性腎不全及び慢性腎臓病に関する発現率を評価した。さらに、MedDRA（MedDRA/J）の器官別大分類「腎および尿路障害」に該当する事象の発現率を評価した。

肝機能関連の有害事象は、表 2.7.4.1.1-4 に示す SMQ に含まれる基本語コードと一致する事象を定義した。

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。

表 2.7.4.1.1-4　肝機能関連の有害事象の定義

SMQ コード	SMQ 名称
20000006	薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）
20000007	薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（SMQ）
20000008	肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）
20000009	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）
20000010	非感染性肝炎（SMQ）
20000011	悪性および詳細不明の肝新生物（SMQ）
20000012	良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SMQ）
20000013	肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）
20000015	肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）
20000208	悪性肝臓腫瘍（SMQ）
20000209	悪性度不明の肝臓腫瘍（SMQ）

1.1.3　有害事象評価項目の判定基準

有害事象の重症度は、表 2.7.4.1.1-5 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1.1-5　有害事象の重症度判定基準

重症度	判定基準
軽度	日常活動に支障なく、耐え得る程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度
重度	日常活動を不可能にする程度

有害事象と治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1.1-6 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。因果関係判定が「関連あり」の場合を副作用とした。

表 2.7.4.1.1-6　有害事象の因果関係判定基準

因果関係区分	判定基準
関連あり	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当ではなく、治験薬との関連性を否定できない場合 • 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合
関連なし	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が被験者の状態や治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当であり、治験薬との関連性を否定できる場合

有害事象の転帰は、表 2.7.4.1.1-7 に示す基準に従って、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1.1-7　有害事象の転帰判定基準

転帰区分	判定基準
回復	有害事象が消失し、被験者が有害事象発現前の状態に回復した場合
軽快	有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った場合
未回復	有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様な状態にある場合（不変）
回復したが後遺症あり	有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある場合
死亡	治験責任医師等が有害事象と死亡との関連がある、又は否定できないと考えている場合を指し、原疾患の悪化などによって死亡した場合は該当しない
不明	情報がなく、不明の場合

1.1.4　有害事象の読み替え

有害事象は、各試験の解析時点で規定した ICH 国際医薬用語集の MedDRA（MedDRA/J）を用いてコーディングした。

1.1.5　臨床検査及びバイタルサイン

第 II 相試験及び第 III 相試験では、臨床検査として、血液学的検査、生化学的検査、尿検査を実施した。血清カリウム値の上昇については、治験薬投与開始から治験薬投与終了日までを主な評価期間とした。バイタルサインとして、座位での血圧と脈拍数を評価し、比較 P3 試験、長期投与試験、探索的 P3 試験、用量設定試験、及び用量探索 P2 試験では、24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring: ABPM）を用いた血圧と脈拍数も評価した。心電図の評価は、12 誘導心電図から異常の有無を評価した。

1.1.6　統計解析

1.1.6.1　安全性解析対象集団の定義

同意取得被験者のうち、治験薬が 1 回も投与されなかった被験者を除いた集団を安全性解析対象集団とした。

1.1.6.2　データの取り扱い

安全性解析では、脱落又は欠測値は補完しなかった。

有害事象の重症度別の集計では、同一被験者に同一事象が複数発現した場合は、重症度の重い方を優先した。

1.1.6.3　血清カリウム値

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[1] 及び「CKD 診療ガイド 2012」[2] を参考に、以下の基準に該当する被験者の割合を算出した。基準を判定する際は規定の測定値に限らず、治療期開始後から終了時までの利用可能なすべての測定値を用いて評価した。時期別の評価では、同一被験者に複数事象認められた場合は、初発の事象を集計対象とした。

- 血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者
- 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

1.1.6.4　　併合解析

安全性を評価するにあたって、主に有害事象発現率及び血清カリウム高値（5.5 mEq/L 以上）が認められた被験者割合の群間差の推定精度を高めるために、複数の試験で得られた結果を併合した。病態、投与期間、及び試験デザインの違いを考慮し、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 試験を併合解析の対象とした。ただし、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。その他の試験は、被験者背景や投与量増減のデザイン等が違うため、個別に評価した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　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）での被験者の内訳を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

無作為化された被験者は 1427 名であり、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。

治験薬の投与が中止された被験者の割合は、プラセボ群 11.5%（10/87）、CS-3150 1.25 mg 群 7.2%（6/83）、CS-3150 2.5 mg 群 5.8%（24/415）、CS-3150 5 mg 群 4.0%（17/426）、エプレレノン群 3.6%（15/416）であった。主な投与中止の理由は、被験者からの申し出が 39 名、有害事象発現が 13 名であった。

表 2.7.4.1.2-1　被験者の内訳: 比較 P3 試験及び用量設定試験の併合
（無作為化された被験者）

	プラセボ	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	CS-3150 全体	エプレレノン 50～100 mg
無作為割付被験者数	87	83	415	426	924	416
安全性解析対象集団	87 (100.0)	83 (100.0)	415 (100.0)	426 (100.0)	924 (100.0)	416 (100.0)
投与被験者数	87 (100.0)	83 (100.0)	415 (100.0)	426 (100.0)	924 (100.0)	416 (100.0)
完了被験者数	77 (88.5)	77 (92.8)	391 (94.2)	409 (96.0)	877 (94.9)	401 (96.4)
中止被験者数	10 (11.5)	6 (7.2)	24 (5.8)	17 (4.0)	47 (5.1)	15 (3.6)
中止理由の内訳						
被験者からの申し出	5 (5.7)	2 (2.4)	14 (3.4)	10 (2.3)	26 (2.8)	8 (1.9)
有害事象発現	2 (2.3)	1 (1.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	7 (0.8)	4 (1.0)
選択基準逸脱又は除外基準抵触	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
被験者が来院せず	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	2 (2.3)	3 (3.6)	5 (1.2)	6 (1.4)	14 (1.5)	2 (0.5)

n（%）　Source: M5.3.5.3-1 Table 1.1

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-2 に示す。治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）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 2.7.4.1.2-2　曝露状況: 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	CS-3150 全体	エプレレノン 50～100 mg
投与期間（日）						
n	87	83	415	426	924	416
平均値	78.0	81.7	82.1	82.4	82.2	82.5
SD	19.43	12.50	10.93	10.30	10.79	9.81
最小値	2	2	7	14	2	7
中央値	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
最大値	91	91	92	91	92	91
≤7	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)
≥8, ≤21	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (1.4)	8 (0.9)	4 (1.0)
≥22, ≤35	2 (2.3)	1 (1.2)	7 (1.7)	2 (0.5)	10 (1.1)	2 (0.5)
≥36, ≤49	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (1.0)	6 (1.4)	11 (1.2)	3 (0.7)
≥50, ≤63	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	5 (1.2)
≥64, ≤77	0 (0.0)	2 (2.4)	7 (1.7)	2 (0.5)	11 (1.2)	0 (0.0)
≥78	77 (88.5)	77 (92.8)	390 (94.0)	410 (96.2)	877 (94.9)	401 (96.4)

n（%）　Source: M5.3.5.3-1 Table 2.1

用量探索 P2 試験で無作為化された被験者は 164 名であり、CS-3150 1.25 mg 群 34 名、CS-3150 2.5 mg 群 32 名、CS-3150 5 mg 群 34 名、CS-3150 10 mg 群 33 名、エプレレノン群 31 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。

治験薬の投与が中止された被験者は、CS-3150 2.5 mg 群 2 名、CS-3150 5 mg 群 1 名、エプレレノン群 1 名であった。中止理由の内訳は、CS-3150 2.5 mg 群では、有害事象発現及び被験者からの申し出が各 1 名、CS-3150 5 mg 群ではその他が 1 名、エプレレノン群では被験者からの申し出が 1 名であった。

治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は、42.8（6.23）日であり、投与群間で顕著な差はなかった。

1.2.2　長期投与試験

長期投与試験での被験者の内訳を表 2.7.4.1.2-3 に示す。

組み入れられた被験者は 368 名であり、CS-3150 単独被験者 245 名、基礎降圧薬併用被験者 123 名（レニンーアンジオテンシン［renin angiotensin: RA］系阻害薬併用 64 名、CCB 併用 59 名）であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。

治験薬の投与が中止された被験者は、CS-3150 単独被験者 18 名、基礎降圧薬併用被験者

0 名であった。中止理由の内訳は、被験者からの申し出が 9 名、有害事象発現が 3 名、被験者が来院せずが 1 名、その他が 5 名であった。

表 2.7.4.1.2-3　被験者の内訳: 長期投与試験

	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
二次登録被験者数	368	245	123	64	59
安全性解析対象集団	368 (100.0)	245 (100.0)	123 (100.0)	64 (100.0)	59 (100.0)
投与被験者数	368 (100.0)	245 (100.0)	123 (100.0)	64 (100.0)	59 (100.0)
完了被験者数	350 (95.1)	227 (92.7)	123 (100.0)	64 (100.0)	59 (100.0)
中止被験者数	18 (4.9)	18 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止理由の内訳					
被験者からの申し出	9 (2.4)	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象発現	3 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択基準逸脱又は除外基準抵触	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者が来院せず	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	5 (1.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）、割合は二次登録被験者に対する割合を算出
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-1、Table 15.1-3

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-4 に示す。治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は、CS-3150 単独被験者 252.0（89.80）日、基礎降圧薬併用被験者 256.4（80.25）日であり、基礎降圧薬併用有無で差はなかった。183 日以上（28 週以上）投与された被験者の割合は全体で 96.0%（353/368）、351 日以上（52 週以上）投与された被験者の割合は全体で 37.0%（136/368）であった。

表 2.7.4.1.2-4　曝露状況: 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
投与期間（日）					
n	368	245	123	64	59
平均値	253.5	252.0	256.4	249.2	264.2
SD	86.64	89.80	80.25	78.49	82.07
最小値	19	19	183	183	183
中央値	202.0	202.0	203.0	200.5	204.0
最大値	365	365	365	365	365
≤77	6 (1.6)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥78, ≤182	9 (2.4)	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥183, ≤266	216 (58.7)	138 (56.3)	78 (63.4)	43 (67.2)	35 (59.3)
≥267, ≤350	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥351	136 (37.0)	91 (37.1)	45 (36.6)	21 (32.8)	24 (40.7)

n（%）　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-6

治験薬の増量状況を表 2.7.4.1.2-5 に示す。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。治療期 12 週時の到達用量が 5 mg の被験者割合は 63.3%（233/368）、2.5 mg は 35.1%（129/368）であった。最終到達用量が 5 mg の被験者割合は 71.7%（264/368）であった。

表 2.7.4.1.2-5　増量状況: 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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
4 週時増量あり	180 (48.9)	125 (51.0)	55 (44.7)	27 (42.2)	28 (47.5)
6 週時増量あり	35 (9.5)	23 (9.4)	12 (9.8)	7 (10.9)	5 (8.5)
8 週時増量あり	22 (6.0)	12 (4.9)	10 (8.1)	3 (4.7)	7 (11.9)
12 週時到達用量					
2.5 mg	129 (35.1)	82 (33.5)	47 (38.2)	28 (43.8)	19 (32.2)
5 mg	233 (63.3)	157 (64.1)	76 (61.8)	36 (56.3)	40 (67.8)
最終到達用量					
2.5 mg	104 (28.3)	62 (25.3)	42 (34.1)	25 (39.1)	17 (28.8)
5 mg	264 (71.7)	183 (74.7)	81 (65.9)	39 (60.9)	42 (71.2)
減量あり	6 (1.6)	2 (0.8)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)

n（%）　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-6

1.2.3　特別な患者集団を対象とした試験

1.2.3.1　III 度高血圧 P3 試験

III 度高血圧 P3 試験で組み入れられた被験者は 20 名であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。治験薬の投与が中止された被験者は 2 名であり、投与

中止の理由は、いずれも被験者からの申し出であった。

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.7.1-1 に示す。治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は 52.6（9.54）日であった。

治験薬の増量状況を表 2.7.4.1.2-6 に示す。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。

表 2.7.4.1.2-6　増量状況: III 度高血圧 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 2.5～5 mg N = 20
2 週時増量あり	19 (95.0)
4 週時増量あり	0 (0.0)
6 週時増量あり	0 (0.0)
最終到達用量	
2.5 mg	1 (5.0)
5 mg	19 (95.0)

n（%）　Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-6

1.2.3.2　中等度腎機能障害を有する患者を対象とした試験

1.2.3.2.1　中等度 RI 合併 P3 試験

中等度 RI 合併 P3 試験で組み入れられた被験者は 58 名であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。治験薬の投与が中止された被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は、有害事象発現が 1 名、その他が 2 名であった。

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-7 に示す。治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は 82.4（9.28）日であった。

治験薬の増量状況を表 2.7.4.1.2-8 に示す。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、そのうち治療期 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。

1.25 mg から増量されなかった 4 名はいずれも、各増量判定時に増量不要又は増量不可（増量判定時の血清カリウム値が 4.8 mEq/L 以上）に該当し増量されなかった。これらの被験者に、ベースライン血清カリウム値が全体の平均値（4.29 mEq/L）より高かったこと以外、明らかな被験者背景の特徴はなかった（表 2.7.4.7.1-2 参照）。

表 2.7.4.1.2-7　曝露状況：中等度 RI 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg	増量あり	増量なし
投与期間（日）			
n	58	54	4
平均値	82.4	82.2	84.5
SD	9.28	9.61	1.00
最小値	33	33	84
中央値	84.0	84.0	84.0
最大値	87	87	86
≤11	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥12, ≤25	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥26, ≤39	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)
≥40, ≤53	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥54, ≤67	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥68, ≤81	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)
≥82	54 (93.1)	50 (92.6)	4 (100.0)

n（%）　Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-6

表 2.7.4.1.2-8　増量状況：中等度 RI 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 58
4 週時　1.25 mg から 2.5 mg への増量あり	41 (70.7)
6 週時　1.25 mg から 2.5 mg への増量あり	7 (12.1)
8 週時　1.25 mg から 2.5 mg への増量あり	6 (10.3)
8 週時　2.5 mg から 5 mg への増量あり [a]	25 (43.1)
最終到達用量	
1.25 mg	4 (6.9)
2.5 mg	29 (50.0)
5 mg	25 (43.1)
最大用量	
1.25 mg	4 (6.9)
2.5 mg	29 (50.0)
5 mg	25 (43.1)

n（%）
a: 4 週時に 2.5 mg へ増量した被験者のうち、増量基準に該当した場合に増量
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-6

1.2.3.2.2　中等度 RI 合併 P2 試験

中等度 RI 合併 P2 試験で組み入れられた被験者は 33 名であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。治験薬の投与が中止された被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は、有害事象発現が 2 名、その他が 1 名であった。

治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は 81.1（12.03）日であり、33 名のうち 30 名は、71 日以上の投与であった。

治験薬の増量状況を表 2.7.4.1.2-9 に示す。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。

表 2.7.4.1.2-9　増量状況: 中等度 RI 合併 P2 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 33
4 週時　1.25 mg から 2.5 mg への増量あり	33（100.0）
8 週時　2.5 mg から 5 mg への増量あり	30（90.9）
最終到達用量	
1.25 mg	0（0.0）
2.5 mg	3（9.1）
5 mg	30（90.9）

n（%）　Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.3.4-25

1.2.3.3　DN 合併 P3 試験

DN 合併 P3 試験で組み入れられた被験者は 51 名であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。治験薬の投与が中止された被験者は 4 名であり、中止理由の内訳は、有害事象が 2 名、被験者からの申し出が 1 名、その他が 1 名であった。

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-10 に示す。治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は 79.7（15.37）日であった。

治験薬の増量状況を表 2.7.4.1.2-11 に示す。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、そのうち治療期 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（血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上 6.0 mEq/L 未満で、再測定時 5.5 mEq/L 以上に該当）となった。

1.25 mg から増量されなかった 7 名のうち、増量不可（増量判定時の血清カリウム値が 4.8 mEq/L 以上）は 4 名であり、その他は、初回（4 週時）の増量判定より前の中止が 2 名、増量不要が 1 名であった。増量不可の理由で増量されなかった被験者に、ベースライン血清カリウム値が全体の平均値（4.20 mEq/L）より高かったこと以外、明らかな被験者背景の特徴はなかった（表 2.7.4.7.1-2 参照）。

表 2.7.4.1.2-10　曝露状況: DN 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg	増量あり	増量なし
投与期間（日）			
n	51	44	7
平均値	79.7	82.3	63.0
SD	15.37	6.51	35.92
最小値	7	43	7
中央値	84.0	84.0	84.0
最大値	86	86	84
≤11	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
≥12, ≤25	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
≥26, ≤39	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥40, ≤53	1 (2.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
≥54, ≤67	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥68, ≤81	5 (9.8)	5 (11.4)	0 (0.0)
≥82	43 (84.3)	38 (86.4)	5 (71.4)

n（%）　Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-6

表 2.7.4.1.2-11　増量状況: DN 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 51
4 週時　1.25 mg から 2.5 mg への増量あり	36 (70.6)
6 週時　1.25 mg から 2.5 mg への増量あり	5 (9.8)
8 週時　1.25 mg から 2.5 mg への増量あり	3 (5.9)
8 週時　2.5 mg から 5 mg への増量あり [a]	19 (37.3)
最終到達用量	
1.25 mg	8 (15.7)
2.5 mg	24 (47.1)
5 mg	19 (37.3)
最大用量	
1.25 mg	7 (13.7)
2.5 mg	25 (49.0) [b]
5 mg	19 (37.3)

n（%）
a: 4 週時に 2.5 mg へ増量した被験者のうち、増量基準に該当した場合に増量
b: 1 名は 1.25 mg に減量
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-6

1.2.3.4　PA 対象 P3 試験

PA 対象 P3 試験で組み入れられた被験者は 44 名であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。治験薬の投与が中止された被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は、有害事象が 2 名、被験者からの申し出が 1 名であった。

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.7.1-3 に示す。治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は 79.9（14.79）日であった。

治験薬の増量状況を表 2.7.4.1.2-12 に示す。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。

表 2.7.4.1.2-12　増量状況: PA 対象 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
2 週時増量あり	37 (84.1)
4 週時増量あり	4 (9.1)
最終到達用量	
2.5 mg	3 (6.8)
5 mg	41 (93.2)

n（%）　Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-6

1.2.4　探索的 P3 試験

探索的 P3 試験は 2-way クロスオーバー試験であり、A 群では第 1 期に CS-3150 を、第 2 期にオルメサルタン メドキソミルをそれぞれ 12 週間投与し、B 群では第 1 期にオルメサルタン メドキソミルを、第 2 期に CS-3150 をそれぞれ 12 週間投与した。

探索的 P3 試験で組み入れられた被験者は 40 名であり、A 群 20 名、B 群 20 名であった。組み入れられた被験者全員が安全性解析対象集団に採用された。治験薬の投与が中止された被験者は 1 名であり、投与中止の理由は、被験者からの申し出であった。

治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は、CS-3150 投与時 82.4（10.36）日、オルメサルタン メドキソミル投与時 84.2（2.58）日であった。

1.2.5　その他の試験

1.2.5.1　DN 対象用量探索 P2 試験

DN 対象用量探索 P2 試験で無作為化された被験者は 98 名であり、プラセボ群 25 名、CS-3150 1.25 mg 群 25 名、CS-3150 2.5 mg 群 23 名、CS-3150 5 mg 群 25 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。

治験薬の投与が中止された被験者は 6 名であり、プラセボ群、CS-3150 2.5 mg 群、CS-3150 5 mg 群で各 2 名であった。中止理由の内訳は、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群では、有害事象発現が各 2 名、プラセボ群では有害事象発現及びその他が各 1 名であった。

治験薬の投与期間が 4 週以上の被験者の割合は、プラセボ群 84.0%（21/25）、CS-3150 1.25 mg 群 92.0%（23/25）、CS-3150 2.5 mg 群 69.6%（16/23）、CS-3150 5 mg 群 72.0%（18/25）であった。

1.2.5.2　DN 対象用量設定試験

DN 対象用量設定試験で無作為化された被験者は 365 名であり、プラセボ群 73 名、CS-3150 0.625 mg 群 73 名、CS-3150 1.25 mg 群 73 名、CS-3150 2.5 mg 群 72 名、CS-3150 5 mg 群 74 名であった。このうち、安全性解析対象集団は 358 名であり、プラセボ群 73 名、CS-3150 0.625 mg 群 71 名、CS-3150 1.25 mg 群 72 名、CS-3150 2.5 mg 群 70 名、CS-3150 5 mg 群 72 名であった。

治験薬の投与が中止された被験者は 35 名であり、プラセボ群 7 名、CS-3150 0.625 mg 群 3 名、CS-3150 1.25 mg 群 7 名、CS-3150 2.5 mg 群 4 名、CS-3150 5 mg 群 14 名であった。主な中止理由は、有害事象発現が 22 名、被験者からの申し出が 7 名であった。

治験薬投与期間の算術平均値（標準偏差）は 81.4（14.05）日であり、投与群ごとでは、プラセボ群で 82.0（13.48）日、CS-3150 0.625 mg 群で 83.7（10.42）日、1.25 mg 群で 81.7（12.76）日、2.5 mg 群で 83.0（10.48）日、5 mg 群で 76.7（19.96）日であった。

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　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）での被験者背景を表 2.7.4.1.3-1 に示す。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 55.9 歳で、65 歳以上が 20.6%であった。男性は 71.5%、平均体重は 70.14 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 155.8/97.9 mmHg であり、I 度高血圧の被験者は 45.5%であった。

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）の平均値は 78.81 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の平均値は 4.18 mEq/L、糖尿病を合併した被験者は 15.0%であった。

なお、これらの試験では、eGFR 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（尿中アルブミン・クレアチニン比［urine albumin-to-creatinine ratio: UACR］が 30 mg/g·Cr 以上を示す患者）は対象から除外した。

表 2.7.4.1.3-1　被験者背景: 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）（1/2）

		プラセボ N = 87	CS-3150 1.25 mg N = 83	CS-3150 2.5 mg N = 415	CS-3150 5 mg N = 426	CS-3150 全体 N = 924	エプレレノン 50～100 mg N = 416	全体 N = 1427
年齢（歳）	平均値	57.4	57.3	56.1	55.2	55.8	55.9	55.9
	SD	9.02	9.29	9.20	9.54	9.38	9.92	9.52
	最小値	38	30	32	20	20	27	20
	中央値	57.0	57.0	55.0	54.0	55.0	57.0	56.0
	最大値	78	76	87	81	87	80	87
	<65 歳	63 (72.4)	62 (74.7)	333 (80.2)	347 (81.5)	742 (80.3)	328 (78.8)	1133 (79.4)
	≥65 歳	24 (27.6)	21 (25.3)	82 (19.8)	79 (18.5)	182 (19.7)	88 (21.2)	294 (20.6)
性別	男性	61 (70.1)	56 (67.5)	297 (71.6)	312 (73.2)	665 (72.0)	294 (70.7)	1020 (71.5)
	女性	26 (29.9)	27 (32.5)	118 (28.4)	114 (26.8)	259 (28.0)	122 (29.3)	407 (28.5)
体重（kg）	平均値	68.75	68.77	70.08	70.46	70.14	70.44	70.14
	SD	13.485	12.237	12.897	13.671	13.198	14.843	13.710
	最小値	39.2	40.1	38.1	39.6	38.1	37.6	37.6
	中央値	69.00	67.70	69.20	69.25	68.90	69.40	69.10
	最大値	111.1	98.8	126.5	135.8	135.8	129.8	135.8
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値	157.0	156.4	155.4	156.0	155.8	155.7	155.8
	SD	9.13	9.00	9.39	9.48	9.39	9.43	9.39
	<160 mmHg	52 (59.8)	54 (65.1)	282 (68.0)	284 (66.7)	620 (67.1)	271 (65.1)	943 (66.1)
	≥160 mmHg	35 (40.2)	29 (34.9)	133 (32.0)	142 (33.3)	304 (32.9)	145 (34.9)	484 (33.9)
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値	96.7	97.1	98.2	97.7	97.8	98.3	97.9
	SD	4.94	5.48	5.71	5.42	5.56	5.54	5.53
	<100 mmHg	65 (74.7)	57 (68.7)	253 (61.0)	274 (64.3)	584 (63.2)	241 (57.9)	890 (62.4)
	≥100 mmHg	22 (25.3)	26 (31.3)	162 (39.0)	152 (35.7)	340 (36.8)	175 (42.1)	537 (37.6)
座位平均血圧（mmHg）	平均値	116.8	117.0	117.2	117.1	117.2	117.4	117.2
	SD	4.86	5.00	5.59	5.31	5.41	5.55	5.42

n（%）　Source: M5.3.5.3-1 Table 1.2

表 2.7.4.1.3-1　被験者背景: 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）（2/2）

		プラセボ N = 87	CS-3150 1.25 mg N = 83	CS-3150 2.5 mg N = 415	CS-3150 5 mg N = 426	CS-3150 全体 N = 924	エプレレノン 50～100 mg N = 416	全体 N = 1427
ABPM による 24 時間収縮期血圧（mmHg）	平均値	166.9	166.4	164.9	165.0	165.1	165.5	165.3
	SD	11.95	14.75	15.68	14.92	15.24	15.45	15.12
ABPM による 24 時間拡張期血圧（mmHg）	平均値	97.9	98.8	97.9	97.1	97.6	97.6	97.6
	SD	7.51	8.93	8.35	7.82	8.17	7.93	8.06
ABPM による 24 時間平均血圧（mmHg）	平均値	120.8	121.3	120.2	119.7	120.1	120.2	120.2
	SD	7.75	9.79	9.85	9.20	9.55	9.59	9.46
高血圧分類	I 度高血圧	43 (49.4)	40 (48.2)	192 (46.3)	196 (46.0)	428 (46.3)	178 (42.8)	649 (45.5)
	II 度高血圧	44 (50.6)	43 (51.8)	223 (53.7)	230 (54.0)	496 (53.7)	238 (57.2)	778 (54.5)
血清カリウム（mEq/L）	平均値	4.14	4.07	4.17	4.21	4.18	4.18	4.18
	SD	0.313	0.279	0.281	0.301	0.292	0.287	0.292
	<4.5 mEq/L	74 (85.1)	75 (90.4)	348 (83.9)	341 (80.0)	764 (82.7)	349 (83.9)	1187 (83.2)
	≥4.5 mEq/L	13 (14.9)	8 (9.6)	67 (16.1)	85 (20.0)	160 (17.3)	67 (16.1)	240 (16.8)
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	平均値	77.91	77.07	78.71	79.34	78.85	78.91	78.81
	SD	11.511	12.176	12.285	12.178	12.229	12.250	12.187
	<90 mL/min/1.73 m^2	74 (85.1)	71 (85.5)	348 (83.9)	359 (84.3)	778 (84.2)	342 (82.2)	1194 (83.7)
	≥90 mL/min/1.73 m^2	13 (14.9)	12 (14.5)	67 (16.1)	67 (15.7)	146 (15.8)	74 (17.8)	233 (16.3)
UACR（mg/g·Cr）	N_1	9	11	56	58	125	81	215
	平均値	5.294	12.700	8.398	8.684	8.910	8.354	8.549
	SD	1.8199	16.3995	5.9044	6.6388	7.6699	6.1638	6.9964
合併症	なし	13 (14.9)	17 (20.5)	68 (16.4)	76 (17.8)	161 (17.4)	67 (16.1)	241 (16.9)
	あり	74 (85.1)	66 (79.5)	347 (83.6)	350 (82.2)	763 (82.6)	349 (83.9)	1186 (83.1)
合併症（糖尿病）	なし	78 (89.7)	72 (86.7)	358 (86.3)	370 (86.9)	800 (86.6)	335 (80.5)	1213 (85.0)
	あり	9 (10.3)	11 (13.3)	57 (13.7)	56 (13.1)	124 (13.4)	81 (19.5)	214 (15.0)
前治療降圧薬 [a]	なし	41 (47.1)	39 (47.0)	197 (47.5)	200 (46.9)	436 (47.2)	211 (50.7)	688 (48.2)
	あり	46 (52.9)	44 (53.0)	218 (52.5)	226 (53.1)	488 (52.8)	205 (49.3)	739 (51.8)

n（%）、N_1: データがある被験者　　a: 観察期開始前 4 週間以内
ABPM: ambulatory blood pressure monitoring（24 時間自由行動下血圧測定）　　Source: M5.3.5.3-1 Table 1.2

用量探索 P2 試験での被験者背景を表 2.7.4.7.1-4 に示す。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 55.7 歳で、男性は 75.0%、平均体重は 69.63 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 154.3/97.1 mmHg であり、I 度高血圧の被験者は 53.7%であった。

1.3.2　長期投与試験

長期投与試験での被験者背景を表 2.7.4.1.3-2 に示す。主な被験者背景に、CS-3150 単独被験者と基礎降圧薬併用被験者の間で明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 56.2 歳で、65 歳以上が 21.2%であった。男性は 77.7%、平均体重は 71.34 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 155.2/97.9 mmHg であり、I 度高血圧の被験者は 47.8%であった。

eGFRcreat の平均値は 79.64 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の平均値は 4.17 mEq/L、糖尿病を合併した被験者は 18.2%であった。基礎降圧薬併用被験者 123 名での基礎降圧薬の内訳は、RA 系阻害薬併用被験者が 64 名、CCB 併用被験者が 59 名であった。

なお、本試験では、eGFR 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。

表 2.7.4.1.3-2　被験者背景: 長期投与試験（安全性解析対象集団）（1/3）

		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
		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
年齢（歳）	平均値	56.2	55.9	56.6	57.2	56.1
	SD	9.23	9.40	8.89	8.92	8.91
	最小値	31	31	31	39	31
	中央値	56.0	56.0	56.0	56.5	55.0
	最大値	82	80	82	82	77
	<65 歳	290 (78.8)	194 (79.2)	96 (78.0)	50 (78.1)	46 (78.0)
	≥65 歳	78 (21.2)	51 (20.8)	27 (22.0)	14 (21.9)	13 (22.0)
性別	男性	286 (77.7)	186 (75.9)	100 (81.3)	48 (75.0)	52 (88.1)
	女性	82 (22.3)	59 (24.1)	23 (18.7)	16 (25.0)	7 (11.9)
体重（kg）	平均値	71.34	70.27	73.48	70.02	77.23
	SD	12.253	11.883	12.741	11.728	12.826
	最小値	44.3	44.3	45.0	45.0	49.5
	中央値	70.35	69.10	73.80	68.90	75.10
	最大値	111.0	110.8	111.0	100.4	111.0
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値	155.2	155.4	154.7	155.2	154.2
	SD	9.63	10.02	8.84	8.59	9.15
	<160 mmHg	250 (67.9)	166 (67.8)	84 (68.3)	41 (64.1)	43 (72.9)
	≥160 mmHg	118 (32.1)	79 (32.2)	39 (31.7)	23 (35.9)	16 (27.1)
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値	97.9	97.5	98.9	99.8	97.8
	SD	5.30	5.14	5.51	5.72	5.11
	<100 mmHg	228 (62.0)	160 (65.3)	68 (55.3)	29 (45.3)	39 (66.1)
	≥100 mmHg	140 (38.0)	85 (34.7)	55 (44.7)	35 (54.7)	20 (33.9)
座位平均血圧（mmHg）	平均値	117.0	116.8	117.5	118.4	116.6
	SD	5.40	5.43	5.33	5.48	5.06

n（%）　　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-4
ABPM: ambulatory blood pressure monitoring（24 時間自由行動下血圧測定）

表 2.7.4.1.3-2　被験者背景: 長期投与試験（安全性解析対象集団）（2/3）

		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
		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
ABPM による 24 時間収縮期血圧（mmHg）	N_1	367	244	123	64	59
	平均値	159.0	160.0	157.0	157.1	156.8
	SD	14.13	14.31	13.60	13.70	13.60
ABPM による 24 時間拡張期血圧（mmHg）	N_1	367	244	123	64	59
	平均値	95.5	95.7	95.3	96.5	93.9
	SD	7.72	7.74	7.70	7.88	7.33
ABPM による 24 時間平均血圧（mmHg）	N_1	367	244	123	64	59
	平均値	116.7	117.1	115.9	116.8	114.9
	SD	9.02	9.08	8.89	9.10	8.63
高血圧分類	I 度高血圧	176 (47.8)	123 (50.2)	53 (43.1)	22 (34.4)	31 (52.5)
	II 度高血圧	192 (52.2)	122 (49.8)	70 (56.9)	42 (65.6)	28 (47.5)
血清カリウム（mEq/L）	平均値	4.17	4.18	4.16	4.16	4.15
	SD	0.269	0.265	0.275	0.289	0.262
	<4.5 mEq/L	310 (84.2)	208 (84.9)	102 (82.9)	52 (81.3)	50 (84.7)
	≥4.5 mEq/L	58 (15.8)	37 (15.1)	21 (17.1)	12 (18.8)	9 (15.3)
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	平均値	79.64	79.24	80.44	78.36	82.69
	SD	12.721	13.149	11.834	9.967	13.294
	<90 mL/min/1.73 m^2	303 (82.3)	198 (80.8)	105 (85.4)	59 (92.2)	46 (78.0)
	≥90 mL/min/1.73 m^2	65 (17.7)	47 (19.2)	18 (14.6)	5 (7.8)	13 (22.0)

n（%）、N_1: データがある被験者　　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-4
ABPM: ambulatory blood pressure monitoring（24 時間自由行動下血圧測定）

表 2.7.4.1.3-2　被験者背景: 長期投与試験（安全性解析対象集団）（3/3）

		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
		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
UACR（mg/g·Cr）	N_1	68	56	12	6	6
	平均値	9.38	8.93	11.48	12.10	10.87
	SD	6.595	6.198	8.188	9.616	7.355
合併症	なし	54 (14.7)	41 (16.7)	13 (10.6)	5 (7.8)	8 (13.6)
	あり	314 (85.3)	204 (83.3)	110 (89.4)	59 (92.2)	51 (86.4)
合併症（糖尿病）	なし	301 (81.8)	190 (77.6)	111 (90.2)	58 (90.6)	53 (89.8)
	あり	67 (18.2)	55 (22.4)	12 (9.8)	6 (10.2)	6 (9.4)
合併症（高尿酸血症）	なし	282 (76.6)	192 (78.4)	90 (73.2)	47 (73.4)	43 (72.9)
	あり	86 (23.4)	53 (21.6)	33 (26.8)	17 (26.6)	16 (27.1)
前治療降圧薬 [a]	なし	124 (33.7)	124 (50.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	244 (66.3)	121 (49.4)	123 (100.0)	64 (100.0)	59 (100.0)

n（%）、N_1: データがある被験者
a: 観察期開始前 4 週間以内
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.1-4

1.3.3　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 試験での被験者背景を表 2.7.4.1.3-3 に示す。各試験の血圧（座位血圧値）に関する選択基準は、III 度高血圧 P3 試験では収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上、中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、及び DN 合併 P3 試験では、収縮期血圧 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧 80 mmHg 以上 110 mmHg 未満、PA 対象 P3 試験では、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 未満であった。

III 度高血圧 P3 試験での平均年齢は 52.7 歳で、65 歳以上が 15.0%であった。男性は 85.0%、平均体重は 76.48 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 174.4/114.9 mmHg であり、座位収縮期血圧が 180 mmHg 以上の被験者は 35.0%、座位拡張期血圧が 110 mmHg 以上の被験者は 95.0%であった。eGFRcreat の平均値は 78.76 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の平均値は 4.17 mEq/L であり、糖尿病を合併した被験者はいなかった。基礎降圧薬の内訳は、基礎降圧薬なしの被験者が 80.0%、ARB 併用被験者が 15.0%、CCB 併用被験者が 5.0%であり、ACE 阻害薬併用被験者はいなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験での平均年齢は 68.0 歳で、65 歳以上が 70.7%であった。男性は 77.6%、平均体重は 68.32 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 159.4/91.8 mmHg であり、I 度高血圧の被験者は 46.6%であった。eGFRcreat の平均値は 50.92 mL/min/1.73 m^2 であり、45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が 20.7%であった。血清カリウム値の平均値は 4.29 mEq/L、糖尿病を合併した被験者は 22.4%、UACR の算術平均値は 49.51 mg/g·Cr であった。基礎降圧薬の内訳は、ARB 併用被験者が 96.6%、ACE 阻害薬併用被験者が 3.4%であった。

中等度 RI 合併 P2 試験での平均年齢は 63.9 歳で、65 歳以上が 51.5%であった。男性は 72.7%、平均体重は 69.92 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 153.6/93.4 mmHg であり、I 度高血圧の被験者は 66.7%であった。eGFRcreat の平均値は 51.85 mL/min/1.73 m^2 であり、45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が 21.2%であった。血清カリウム値の平均値は 4.18 mEq/L、糖尿病を合併した被験者は 39.4%、UACR の算術平均値は 16.69 mg/g·Cr であった。本試験では、他の降圧薬は併用禁止としていた。

DN 合併 P3 試験での平均年齢は 63.0 歳で、65 歳以上が 47.1%であった。男性は 76.5%、平均体重は 69.87 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 158.7/89.0 mmHg であり、I 度高血圧の被験者は 54.9%であった。eGFRcreat の平均値は 73.12 mL/min/1.73 m^2 であり、60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が 29.4%、45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が 5.9%であった。血清カリウム値の平均値は 4.20 mEq/L であった。UACR の算術平均値は 211.92 mg/g·Cr であり、300 mg/g·Cr 以上の被験者が 21.6%であった。基礎降圧薬の内訳は、ARB 併用被験者が 88.2%、ACE 阻害薬併用被験者が 11.8%であった。

PA 対象 P3 試験での平均年齢は 49.6 歳で、65 歳以上が 9.1%であった。男性は 43.2%、平均体重は 65.25 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 154.0/100.0 mmHg であ

り、I 度高血圧の被験者は 47.7%であった。eGFRcreat の平均値は 78.54 mL/min/1.73 m^2 であり、60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が 4.5%であった。45 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者はいなかった。血清カリウム値の平均値は 4.01 mEq/L、糖尿病を合併した被験者は 11.4%であった。基礎降圧薬を使用した被験者は 68.2%、カリウム製剤を併用した被験者は 13.6%であった。

表 2.7.4.1.3-3　被験者背景: 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）（1/4）

		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 N = 20	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	CS-3150 1.25～5 mg N = 33	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
年齢（歳）	平均値		52.7	68.0	63.9	63.0	49.6
	SD		9.99	7.72	7.87	9.81	9.68
	最小値		39	46	43	38	29
	中央値		51.0	68.0	65.0	64.0	49.5
	最大値		75	80	79	79	71
	<65 歳		17 (85.0)	17 (29.3)	16 (48.5)	27 (52.9)	40 (90.9)
	≥65 歳		3 (15.0)	41 (70.7)	17 (51.5)	24 (47.1)	4 (9.1)
性別	男性		17 (85.0)	45 (77.6)	24 (72.7)	39 (76.5)	19 (43.2)
	女性		3 (15.0)	13 (22.4)	9 (27.3)	12 (23.5)	25 (56.8)
体重（kg）	平均値		76.48	68.32	69.92	69.87	65.25
	SD		15.802	13.527	10.358	13.081	13.238
	最小値		44.4	36.9	49.3	45.3	43.9
	中央値		77.30	67.55	69.70	68.00	63.65
	最大値		124.9	98.6	97.2	107.8	92.5

n（%）

Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-4、M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-4、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.1-4、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-4、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-4

表 2.7.4.1.3-3　被験者背景: 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）（2/4）

		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 N = 20	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	CS-3150 1.25～5 mg N = 33	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値		174.4	159.4	153.6	158.7	154.0
	SD		15.66	10.85	7.33	10.94	9.81
	<160 mmHg		—	28 (48.3)	26 (78.8)	28 (54.9)	34 (77.3)
	≥160 mmHg		—	30 (51.7)	7 (21.2)	23 (45.1)	10 (22.7)
	<180 mmHg		13 (65.0)	—	—	—	—
	≥180 mmHg		7 (35.0)	—	—	—	—
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値		114.9	91.8	93.4	89.0	100.0
	SD		12.07	7.31	6.71	5.88	5.88
	<100 mmHg		—	50 (86.2)	27 (81.8)	50 (98.0)	24 (54.5)
	≥100 mmHg		—	8 (13.8)	6 (18.2)	1 (2.0)	20 (45.5)
	<110 mmHg		1 (5.0)	—	—	—	—
	≥110, <120 mmHg		15 (75.0)	—	—	—	—
	≥120 mmHg		4 (20.0)	—	—	—	—
高血圧分類	I 度高血圧		—	27 (46.6)	22 (66.7)	28 (54.9)	21 (47.7)
	II 度高血圧		—	31 (53.4)	11 (33.3)	23 (45.1)	23 (52.3)
血清カリウム（mEq/L）	平均値		4.17	4.29	4.18	4.20	4.01
	SD		0.279	0.268	0.294	0.282	0.331
	<4.5 mEq/L		16 (80.0)	41 (70.7)	28 (84.8)	40 (78.4)	—
	≥4.5 mEq/L		4 (20.0)	17 (29.3)	5 (15.2)	11 (21.6)	—
	<4.0 mEq/L		—	—	—	—	17 (38.6)
	≥4.0 mEq/L		—	—	—	—	27 (61.4)

n（%）、—: データなし

Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-4、M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-4、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.1-4、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-4、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-4

表 2.7.4.1.3-3　被験者背景: 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）（3/4）

		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 N = 20	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	CS-3150 1.25～5 mg N = 33	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	平均値		78.76	50.92	51.85	73.12	78.54
	SD		13.465	6.511	7.179	19.499	13.845
	<60 mL/min/1.73 m^2		0 (0.0)	—	—	15 (29.4)	2 (4.5)
	≥60 mL/min/1.73 m^2		20 (100.0)	—	—	36 (70.6)	42 (95.5)
	<45 mL/min/1.73 m^2		—	12 (20.7)	7 (21.2)	—	—
	≥45 mL/min/1.73 m^2		—	46 (79.3)	26 (78.8)	—	—
	<45 mL/min/1.73 m^2		—	12 (20.7)	7 (21.2)	3 (5.9)	0 (0.0)
	≥45, <60 mL/min/1.73 m^2		—	46 (79.3)	23 (69.7)	12 (23.5)	2 (4.5)
	≥60 mL/min/1.73 m^2		—	0 (0.0)	3 (9.1)	36 (70.6)	42 (95.5)
UACR（mg/g·Cr）	N_1		—	57	33	51	—
	平均値		—	49.51	16.69	211.92	—
	SD		—	112.069	33.483	248.279	—
	最小値		—	1.4	1.4	32.3	—
	中央値		—	8.90	5.35	97.10	—
	最大値		—	559.6	161.6	967.1	—
	<30 mg/g·Cr		—	44 (75.9)	—	—	—
	≥30 mg/g·Cr		—	13 (22.4)	—	—	—
	<300 mg/g·Cr		—	—	—	40 (78.4)	—
	≥300 mg/g·Cr		—	—	—	11 (21.6)	—
	<30 mg/g·Cr		—	—	—	0 (0.0)	—
	≥30, <300 mg/g·Cr		—	—	—	40 (78.4)	—
	≥300 mg/g·Cr		—	—	—	11 (21.6)	—

n（%）、N_1: データがある被験者、—: データなし　　Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-4、M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-4、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.1-4、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-4、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-4

表 2.7.4.1.3-3　被験者背景: 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）（4/4）

		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 N = 20	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	CS-3150 1.25～5 mg N = 33	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
合併症	なし		1 (5.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	8 (18.2)
	あり		19 (95.0)	57 (98.3)	33 (100.0)	50 (98.0)	36 (81.8)
合併症（糖尿病）	なし		20 (100.0)	45 (77.6)	20 (60.6)	17 (33.3)	39 (88.6)
	あり		0 (0.0)	13 (22.4)	13 (39.4)	34 (66.7)	5 (11.4)
前治療降圧薬 [a]	なし		10 (50.0)	7 (12.1)	9 (27.3)	4 (7.8)	6 (13.6)
	あり		10 (50.0)	51 (87.9)	24 (72.7)	47 (92.2)	38 (86.4)
基礎降圧薬	なし		16 (80.0)	0 (0.0)	33 (100.0)	0 (0.0)	14 (31.8)
	あり		4 (20.0)	58 (100.0)	0 (0.0)	51 (100.0)	30 (68.2)
	ARB		3 (15.0)	56 (96.6)	—	45 (88.2)	—
	ACE 阻害薬		0 (0.0)	2 (3.4)	—	6 (11.8)	—
	CCB		1 (5.0)	—	—	—	29 (65.9)
カリウム製剤	あり		—	—	—	—	6 (13.6)

n（%）、—: データなし
a: 観察期開始前 4 週間以内
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-4、M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.1-4、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.1-4、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.1-4、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-4

1.3.4　探索的 P3 試験

探索的 P3 試験での被験者背景を表 2.7.4.7.1-5 に示す。主な被験者背景に、CS-3150 投与開始時とオルメサルタン メドキソミル投与開始時で明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 56.0 歳で、男性は 82.5%、平均体重は 73.60 kg であった。座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は CS-3150 投与開始時 149.2/94.1 mmHg、オルメサルタン メドキソミル投与開始時 150.2/94.6 mmHg であった。eGFRcreat の平均値は CS-3150 投与開始時 80.56 mL/min/1.73 m^2、オルメサルタン メドキソミル投与開始時 81.67 mL/min/1.73 m^2、血清カリウム値の平均値は CS-3150 投与開始時 3.96 mEq/L、オルメサルタン メドキソミル投与開始時 3.98 mEq/L であった。

1.3.5　その他の試験

DN 対象用量探索 P2 試験での被験者背景を表 2.7.4.7.1-6 に示す。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 61.7 歳で、男性は 73.5%、平均体重は 70.42 kg であった。eGFRcreat の平均値は 74.18 mL/min/1.73 m^2 であり、60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が 19.4%であった。血清カリウム値の平均値は 4.26 mEq/L であった。UACR の算術平均値は 149.15 mg/g·Cr であり、300 mg/g·Cr 以上の被験者が 19.4%であった。本試験では、高血圧症を合併した患者を選択基準とし、座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 125.7/70.9 mmHg であった。

DN 対象用量設定試験での被験者背景を表 2.7.4.7.1-7 に示す。主な被験者背景に投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。

平均年齢は 65.3 歳で、男性は 77.9%、平均体重は 69.20 kg であった。eGFRcreat の平均値は 67.36 mL/min/1.73 m^2 であり、60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者が 35.2%であった。血清カリウム値の平均値は 4.25 mEq/L であった。UACR の算術平均値は 123.51 mg/g·Cr であり、100 mg/g·Cr 以上の被験者が 53.6%であった。高血圧症を合併した被験者の割合は 96.4%であり、座位血圧値の平均（収縮期／拡張期）は 137.6/76.0 mmHg であった。

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験

1)　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験での有害事象発現率

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）で報告された有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2.1-1 に、各試験での有害事象発現率を 2.7.6.14.9.1.1 及び 2.7.6.13.9.1.1 に示す。

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 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。

表 2.7.4.2.1-1　有害事象発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
：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）（1/2）

	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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	40 (46.0)	25 (30.1)	161 (38.8)	181 (42.5)	154 (37.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
感染症および寄生虫症	13 (14.9)	8 (9.6)	79 (19.0)	77 (18.1)	80 (19.2)
胃腸炎	2 (2.3)	1 (1.2)	3 (0.7)	8 (1.9)	4 (1.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.1)	10 (2.3)	8 (1.9)
咽頭炎	2 (2.3)	3 (3.6)	6 (1.4)	8 (1.9)	2 (0.5)
ウイルス性上気道感染	6 (6.9)	4 (4.8)	49 (11.8)	46 (10.8)	55 (13.2)
神経系障害	4 (4.6)	2 (2.4)	22 (5.3)	11 (2.6)	8 (1.9)
頭痛	2 (2.3)	1 (1.2)	13 (3.1)	4 (0.9)	7 (1.7)
心臓障害	1 (1.1)	3 (3.6)	2 (0.5)	4 (0.9)	3 (0.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.9)	4 (4.8)	25 (6.0)	18 (4.2)	15 (3.6)
咳嗽	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道の炎症	4 (4.6)	3 (3.6)	16 (3.9)	16 (3.8)	12 (2.9)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.6

表 2.7.4.2.1-1　有害事象発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
：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）（2/2）

	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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	40 (46.0)	25 (30.1)	161 (38.8)	181 (42.5)	154 (37.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
胃腸障害	5 (5.7)	1 (1.2)	14 (3.4)	19 (4.5)	19 (4.6)
上腹部痛	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (6.9)	4 (4.8)	14 (3.4)	23 (5.4)	13 (3.1)
関節痛	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
背部痛	3 (3.4)	1 (1.2)	5 (1.2)	8 (1.9)	4 (1.0)
筋肉痛	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	11 (2.6)	8 (1.9)
倦怠感	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
臨床検査	9 (10.3)	7 (8.4)	34 (8.2)	34 (8.0)	19 (4.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
血中カリウム増加	2 (2.3)	0 (0.0)	11 (2.7)	10 (2.3)	4 (1.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (2.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
血中尿酸増加	1 (1.1)	2 (2.4)	8 (1.9)	10 (2.3)	3 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	5 (1.2)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.6

比較 P3 試験及び用量設定試験で報告された、低血圧関連の有害事象を表 2.7.4.2.1-2 に示す。

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有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4.2.1-2　低血圧関連の有害事象発現率
：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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
神経系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.184

その他、比較 P3 試験及び用量設定試験で報告された有害事象のうち、CS-3150 で注目した事象の評価は 2.7.4.2.1.5 に示す。

用量探索 P2 試験で報告された有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-3 に示す。

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。高カリウム血症及び低血圧関連の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4.2.1-3　有害事象発現率（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）
：用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25 mg N = 34	CS-3150 2.5 mg N = 32	CS-3150 5 mg N = 34	CS-3150 10 mg N = 33	エプレレノン 50～100 mg N = 31
発現被験者数（%）	7 (20.6%)	4 (12.5%)	11 (32.4%)	14 (42.4%)	9 (29.0%)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
感染症および寄生虫症	2 (5.9%)	3 (9.4%)	3 (8.8%)	7 (21.2%)	5 (16.1%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	2 (6.5%)
鼻咽頭炎	2 (5.9%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)	4 (12.1%)	1 (3.2%)
咽頭炎	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (2.9%)	1 (3.0%)	2 (6.5%)
臨床検査	1 (2.9%)	2 (6.3%)	7 (20.6%)	8 (24.2%)	1 (3.2%)
血中カリウム増加	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)
血中尿酸増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)	1 (3.0%)	1 (3.2%)
尿中血陽性	0 (0.0%)	1 (3.1%)	3 (8.8%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)
尿中蛋白陽性	0 (0.0%)	1 (3.1%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J V15.0　　Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 12.2.3-2

2)　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験での重度の有害事象発現率

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）で報告された有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.4.2.1-4 に示す。

比較 P3 試験及び用量設定試験では、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。中止に至った 1 件は、治験薬投与中止後に消失した。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。低血圧関連の有害事象の重症度はすべて軽度であった。

用量探索 P2 試験では、重度の有害事象は認められなかった。6 名に発現した血中カリウム増加（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）は、いずれも軽度であり、無処置で治験薬の投与を継続し、6 名のうち 5 名は治験薬投与期間中に、1 名は投与終了翌日に回復した。

表 2.7.4.2.1-4　重症度別有害事象発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
：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）（1/2）

	プラセボ N = 87			CS-3150 1.25 mg N = 83			CS-3150 2.5 mg N = 415			CS-3150 5 mg N = 426			エプレレノン 50～100 mg N = 416		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	35 (40.2)	5 (5.7)	0 (0.0)	24 (28.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	152 (36.6)	9 (2.2)	0 (0.0)	172 (40.4)	9 (2.1)	0 (0.0)	141 (33.9)	13 (3.1)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)														
感染症および寄生虫症	11 (12.6)	2 (2.3)	0 (0.0)	8 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	76 (18.3)	3 (0.7)	0 (0.0)	74 (17.4)	3 (0.7)	0 (0.0)	75 (18.0)	5 (1.2)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (2.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	6 (1.4)	2 (0.5)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (11.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	44 (10.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	53 (12.7)	2 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	4 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	20 (4.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	10 (2.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	12 (2.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (5.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	18 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
咳嗽	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	4 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (4.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	18 (4.3)	1 (0.2)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.8

表 2.7.4.2.1-4　重症度別有害事象発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
：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）（2/2）

	プラセボ N = 87			CS-3150 1.25 mg N = 83			CS-3150 2.5 mg N = 415			CS-3150 5 mg N = 426			エプレレノン 50～100 mg N = 416		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	35 (40.2)	5 (5.7)	0 (0.0)	24 (28.9)	1 (1.2)	0 (0.0)	152 (36.6)	9 (2.2)	0 (0.0)	172 (40.4)	9 (2.1)	0 (0.0)	141 (33.9)	13 (3.1)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)														
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	21 (4.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	11 (2.6)	2 (0.5)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
背部痛	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	1 (0.2)	0 (0.0)
倦怠感	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	8 (9.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (7.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	19 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.8

3)　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験での副作用発現率

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）で報告された副作用のうち、いずれかの投与群で発現率が 0.5%以上であった副作用を表 2.7.4.2.1-5 に示す。

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。

表 2.7.4.2.1-5　副作用発現率（いずれかの投与群で発現率 0.5%以上）
：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）（1/2）

	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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	8 (9.2)	8 (9.6)	32 (7.7)	43 (10.1)	23 (5.5)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (0.5)	6 (1.4)	2 (0.5)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (1.2)	1 (0.2)
高脂血症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	2 (0.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.7

表 2.7.4.2.1-5　副作用発現率（いずれかの投与群で発現率 0.5%以上）
：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）（2/2）

	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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	8 (9.2)	8 (9.6)	32 (7.7)	43 (10.1)	23 (5.5)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.2)	4 (1.0)
異常感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)
臨床検査	7 (8.0)	5 (6.0)	18 (4.3)	24 (5.6)	9 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (2.3)	0 (0.0)	9 (2.2)	10 (2.3)	3 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (1.1)	2 (2.4)	7 (1.7)	9 (2.1)	2 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.7

用量探索 P2 試験での副作用発現率は、CS-3150 5 mg 群 5.9%（2/34）、CS-3150 10 mg 群 12.1%（4/33）、エプレレノン群 3.2%（1/31）であり、CS-3150 1.25 mg 群及び 2.5 mg 群では副作用の発現はなかった。事象の内訳は、血清カリウム増加が CS-3150 10 mg 群で 4 名及び CS-3150 5 mg 群で 1 名、血中尿酸増加が CS-3150 5 mg 群及びエプレレノン群で各 1 名であった。

2.1.1.2　長期投与試験

1)　長期投与試験での有害事象発現率

長期投与試験で報告された有害事象のうち、発現率が 1%以上であった有害事象を表 2.7.4.2.1-6 に、期間別の有害事象発現率を表 2.7.4.2.1-7 に示す。

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。

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。

有害事象の発現時期は、28 週以降と比較して、それ以前での発現が多かった。また、長期投与により顕著に発現率が高まる事象、新たに発現 (発現率 1%以上) が認められる事象はなかった。

表 2.7.4.2.1-6　有害事象発現率(発現率 1%以上): 長期投与試験(安全性解析対象集団)(1/2)

	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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数 (%)	253 (68.8)	160 (65.3)	93 (75.6)	47 (73.4)	46 (78.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
感染症および寄生虫症	146 (39.7)	85 (34.7)	61 (49.6)	34 (53.1)	27 (45.8)
気管支炎	8 (2.2)	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	10 (2.7)	7 (2.9)	3 (2.4)	2 (3.1)	1 (1.7)
歯肉炎	4 (1.1)	1 (0.4)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
インフルエンザ	11 (3.0)	6 (2.4)	5 (4.1)	4 (6.3)	1 (1.7)
咽頭炎	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
上気道感染	8 (2.2)	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	101 (27.4)	54 (22.0)	47 (38.2)	26 (40.6)	21 (35.6)
口腔ヘルペス	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	7 (1.9)	4 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
貧血	6 (1.6)	3 (1.2)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
代謝および栄養障害	20 (5.4)	10 (4.1)	10 (8.1)	1 (1.6)	9 (15.3)
糖尿病	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
痛風	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
高尿酸血症	9 (2.4)	3 (1.2)	6 (4.9)	0 (0.0)	6 (10.2)
精神障害	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
不眠症	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
神経系障害	20 (5.4)	14 (5.7)	6 (4.9)	4 (6.3)	2 (3.4)
浮動性めまい	4 (1.1)	1 (0.4)	3 (2.4)	2 (3.1)	1 (1.7)
頭痛	9 (2.4)	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (8.2)	18 (7.3)	12 (9.8)	8 (12.5)	4 (6.8)
咳嗽	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
上気道の炎症	15 (4.1)	8 (3.3)	7 (5.7)	4 (6.3)	3 (5.1)
口腔咽頭痛	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.2-1 (CS3150-A-J302) Table 15.3.1-4

表 2.7.4.2.1-6　有害事象発現率（発現率 1%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（2/2）

	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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数（%）	253 (68.8)	160 (65.3)	93 (75.6)	47 (73.4)	46 (78.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
胃腸障害	35 (9.5)	22 (9.0)	13 (10.6)	9 (14.1)	4 (6.8)
腹部不快感	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
便秘	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
齲歯	8 (2.2)	5 (2.0)	3 (2.4)	3 (4.7)	0 (0.0)
下痢	10 (2.7)	7 (2.9)	3 (2.4)	2 (3.1)	1 (1.7)
肝胆道系障害	9 (2.4)	5 (2.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.8)
肝機能異常	7 (1.9)	4 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	24 (6.5)	14 (5.7)	10 (8.1)	4 (6.3)	6 (10.2)
接触皮膚炎	11 (3.0)	10 (4.1)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
湿疹	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (3.3)	1 (1.6)	3 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害	36 (9.8)	18 (7.3)	18 (14.6)	10 (15.6)	8 (13.6)
関節痛	9 (2.4)	3 (1.2)	6 (4.9)	1 (1.6)	5 (8.5)
背部痛	12 (3.3)	6 (2.4)	6 (4.9)	4 (6.3)	2 (3.4)
四肢痛	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	13 (3.5)	10 (4.1)	3 (2.4)	3 (4.7)	0 (0.0)
腎機能障害	8 (2.2)	6 (2.4)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
臨床検査	60 (16.3)	42 (17.1)	18 (14.6)	11 (17.2)	7 (11.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
血中カリウム増加	26 (7.1)	19 (7.8)	7 (5.7)	6 (9.4)	1 (1.7)
C-反応性蛋白増加	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	13 (3.5)	9 (3.7)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
挫傷	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-4

表 2.7.4.2.1-7　期間別の有害事象発現率（発現率 1%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（1/3）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368				CS-3150 単独 N = 245				基礎降圧薬併用 N = 123			
発現時期（週）	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40
	N = 368	N = 363	N = 283	N = 140	N = 245	N = 240	N = 184	N = 90	N = 123	N = 123	N = 99	N = 47
発現被験者数（%）	148 (40.2)	158 (43.5)	61 (21.6)	41 (29.3)	96 (39.2)	93 (38.8)	35 (19.0)	25 (26.9)	52 (42.3)	65 (52.8)	26 (26.3)	16 (34.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)											
感染症および寄生虫症	53 (14.4)	60 (16.5)	36 (12.7)	14 (10.0)	35 (14.3)	30 (12.5)	20 (10.9)	8 (8.6)	18 (14.6)	30 (24.4)	16 (16.2)	6 (12.8)
気管支炎	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (2.0)	2 (0.8)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (0.8)	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (1.1)	5 (3.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.0)	3 (6.4)
咽頭炎	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	3 (0.8)	5 (1.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	5 (2.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	42 (11.4)	46 (12.7)	25 (8.8)	7 (5.0)	26 (10.6)	20 (8.3)	12 (6.5)	4 (4.3)	16 (13.0)	26 (21.1)	13 (13.1)	3 (6.4)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	8 (2.2)	7 (1.9)	2 (0.7)	2 (1.4)	4 (1.6)	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (3.3)	3 (2.4)	2 (2.0)	1 (2.1)
糖尿病	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
高尿酸血症	6 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.94、Table 3.95、Table 3.96

表 2.7.4.2.1-7　期間別の有害事象発現率（発現率 1%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（2/3）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368				CS-3150 単独 N = 245				基礎降圧薬併用 N = 123			
発現時期（週）	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40
	N = 368	N = 363	N = 283	N = 140	N = 245	N = 240	N = 184	N = 90	N = 123	N = 123	N = 99	N = 47
発現被験者数（%）	148 (40.2)	158 (43.5)	61 (21.6)	41 (29.3)	96 (39.2)	93 (38.8)	35 (19.0)	25 (26.9)	52 (42.3)	65 (52.8)	26 (26.3)	16 (34.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)											
神経系障害	7 (1.9)	5 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	6 (1.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2.2)	8 (2.2)	4 (1.4)	3 (2.1)	3 (1.2)	7 (2.9)	1 (0.5)	2 (2.2)	5 (4.1)	1 (0.8)	3 (3.0)	1 (2.1)
咳嗽	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	6 (1.6)	3 (0.8)	4 (1.4)	3 (2.1)	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (2.2)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (2.1)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	9 (2.4)	13 (3.6)	2 (0.7)	3 (2.1)	5 (2.0)	12 (5.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (1.0)	2 (4.3)
腹部不快感	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
便秘	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (0.3)	5 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
下痢	4 (1.1)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (1.2)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
肝胆道系障害	5 (1.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	5 (1.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (3.0)	7 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	10 (4.1)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.8)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	10 (2.7)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	10 (4.1)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.94、Table 3.95、Table 3.96

表 2.7.4.2.1-7　期間別の有害事象発現率（発現率 1%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（3/3）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368				CS-3150 単独 N = 245				基礎降圧薬併用 N = 123			
発現時期（週）	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40
	N = 368	N = 363	N = 283	N = 140	N = 245	N = 240	N = 184	N = 90	N = 123	N = 123	N = 99	N = 47
発現被験者数（%）	148 (40.2)	158 (43.5)	61 (21.6)	41 (29.3)	96 (39.2)	93 (38.8)	35 (19.0)	25 (26.9)	52 (42.3)	65 (52.8)	26 (26.3)	16 (34.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)											
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.9)	9 (2.5)	3 (1.1)	5 (3.6)	4 (1.6)	5 (2.1)	1 (0.5)	1 (1.1)	3 (2.4)	4 (3.3)	2 (2.0)	4 (8.5)
関節痛	3 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.3)
背部痛	3 (0.8)	6 (1.7)	3 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (2.0)	1 (2.1)
四肢痛	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
腎および尿路障害	6 (1.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	6 (1.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	21 (5.7)	19 (5.2)	3 (1.1)	1 (0.7)	16 (6.5)	13 (5.4)	3 (1.6)	1 (1.1)	5 (4.1)	6 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	15 (4.1)	12 (3.3)	3 (1.1)	1 (0.7)	11 (4.5)	9 (3.8)	3 (1.6)	1 (1.1)	4 (3.3)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.94、Table 3.95、Table 3.96

長期投与試験で報告された低血圧関連の有害事象を表 2.7.4.2.1-8 に示す。低血圧関連の有害事象発現率は 2.2%（8/368）であった。投与条件別では CS-3150 単独被験者で 1.6%（4/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 4.7%（3/64）、CCB 併用被験者で 1.7%（1/59）であった。低血圧関連の有害事象発現時期に、明らかな偏りはなかった。

表 2.7.4.2.1-8　低血圧関連の有害事象発現率: 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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数（%）	8 (2.2)	4 (1.6)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
神経系障害	7 (1.9)	3 (1.2)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
浮動性めまい	4 (1.1)	1 (0.4)	3 (2.4)	2 (3.1)	1 (1.7)
体位性めまい	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.188

その他、長期投与試験で報告された有害事象のうち、CS-3150 で注目した事象の評価は 2.7.4.2.1.5 に示す。

2)　長期投与試験での重度の有害事象発現率

長期投与試験で報告された有害事象のうち、発現率が 1%以上であった有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.4.7.1-8 に示す。

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、浮動性めまい 1 件が中等度であり、それ以外はすべて軽度であった。

3)　長期投与試験での副作用発現率

長期投与試験で報告された副作用のうち、発現率が 0.5%以上であった副作用を表 2.7.4.7.1-9 に、期間別の副作用発現率を表 2.7.4.7.1-10 に示す。

副作用発現率は 19.3%（71/368）であった。投与条件別では CS-3150 単独被験者で 18.4%（45/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 18.8%（12/64）、CCB 併用被験者で 23.7%（14/59）であり、投与条件間で明らかな差は認められなかった。

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（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。

2.1.1.3　特別な患者集団を対象とした試験

1)　特別な患者集団を対象とした試験での有害事象発現率

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 試験で報告された有害事象のうち、いずれかの試験で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-9 に、その詳細を表 2.7.4.7.1-11 に示す。

III 度高血圧 P3 試験での有害事象発現率は 45.0%（9/20）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）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）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）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）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。

表 2.7.4.2.1-9　有害事象発現率（いずれかの試験で 2 名以上に発現）: 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 N = 20	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	CS-3150 1.25～5 mg N = 33	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
発現被験者数（%）	9 (45.0)	35 (60.3)	21 (63.6)	25 (49.0)	27 (61.4)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
感染症および寄生虫症	3 (15.0)	12 (20.7)	3 (9.1)	11 (21.6)	11 (25.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
インフルエンザ	1 (5.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.5)
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)	7 (12.1)	0 (0.0)	10 (19.6)	3 (6.8)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (5.0)	5 (8.6)	1 (3.0)	4 (7.8)	6 (13.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)
頭部不快感	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
胃腸障害	1 (5.0)	6 (10.3)	6 (18.2)	3 (5.9)	4 (9.1)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
下痢	1 (5.0)	2 (3.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0)	3 (5.2)	3 (9.1)	2 (3.9)	3 (6.8)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.3)
臨床検査	5 (25.0)	13 (22.4)	10 (30.3)	6 (11.8)	7 (15.9)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	3 (15.0)	6 (10.3)	1 (3.0)	6 (11.8)	2 (4.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	3 (5.2)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.0)	3 (5.2)	5 (15.2)	1 (2.0)	1 (2.3)
節足動物刺傷	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験、PA 対象 P3 試験: MedDRA/J V20.0
中等度 RI 合併 P2 試験: MedDRA/J V18.0
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.3.1-4、M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.1-4、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.3.1-4、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.1-4、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.3.1-4

2)　特別な患者集団を対象とした試験での重度の有害事象発現率

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 試験で報告された有害事象のうち、各試験で 2 名以上に発現した有害事象の重症度別の発現率を表 2.7.4.7.1-12 及び表 2.7.4.7.1-13 に示す。

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。

3)　特別な患者集団を対象とした試験での副作用発現率

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 試験で報告された副作用を表 2.7.4.7.1-14 に示す。

III 度高血圧 P3 試験での副作用発現率は 10.0%（2/20）であり、副作用と判定された 2 件はいずれも血中カリウム増加であった。

中等度 RI 合併 P3 試験での副作用発現率は 29.3%（17/58）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（8.6%）、血中クレアチニン増加（5.2%）、血中尿酸増加（5.2%）、血中尿素増加（3.4%）、糸球体濾過率減少（3.4%）であった。

中等度 RI 合併 P2 試験での副作用発現率は 24.2%（8/33）であった。比較的よくみられる副作用とその発現率は、血中尿酸増加（6.1%）であった。

DN 合併 P3 試験での副作用発現率は 7.8%（4/51）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（5.9%）であった。

PA 対象 P3 試験での副作用発現率は 25.0%（11/44）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（4.5%）、糸球体濾過率減少（4.5%）であった。

2.1.1.4　探索的 P3 試験

探索的 P3 試験で報告された有害事象のうち、いずれかの薬剤投与時に 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-10 に示す。

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。副作用は、CS-3150 投与時に血中カリウム増加が 1 名（2.5%）で認められた。

表 2.7.4.2.1-10　有害事象発現率（いずれかの薬剤投与時に 2 名以上に発現）
：探索的 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 2.5～5 mg N = 40	オルメサルタン 10～20 mg N = 40
発現被験者数（%）	8 (20.0)	13 (32.5)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)	
感染症および寄生虫症	4 (10.0)	7 (17.5)
上気道感染	4 (10.0)	3 (7.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	4 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (5.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	2 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.0)	2 (5.0)
接触皮膚炎	1 (2.5)	2 (5.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.3.1-4

2.1.1.5　その他の試験

2.1.1.5.1　DN 対象用量探索 P2 試験

DN 対象用量探索 P2 試験で報告された有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-11 に示す。

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。副作用発現率はプラセボ群 12.0%（3/25）、CS-3150 1.25 mg 群 4.0%（1/25）、CS-3150 2.5 mg 群 8.7%（2/23）、CS-3150 5 mg 群 16.0%（4/25）であった。

表 2.7.4.2.1-11　有害事象発現率（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）
: DN 対象用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ N = 25	CS-3150 1.25 mg N = 25	CS-3150 2.5 mg N = 23	CS-3150 5 mg N = 25
発現被験者数（%）	7 (28.0)	9 (36.0)	7 (30.4)	13 (52.0)
器官別大分類 基本語	被験者数（%）			
感染症および寄生虫症	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.3)	2 (8.0)
鼻咽頭炎	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.3)	2 (8.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.7)	1 (4.0)
低血糖症	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (8.7)	1 (4.0)
胃腸障害	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
便秘	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
臨床検査	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (13.0)	4 (16.0)
血中カリウム増加	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (13.0)	3 (12.0)

MedDRA/J V15.1　　Source: M5.3.5.4-1（CS3150-B-J202）Table 12.2-2

2.1.1.5.2　　DN 対象用量設定試験

DN 対象用量設定試験で報告された有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2.1-12 に示す。

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。副作用発現率はプラセボ群 11.1%（8/72）、CS-3150 0.625 mg 群で 8.5%（6/71）、CS-3150 1.25 mg 群 15.3%（11/72）、CS-3150 2.5 mg 群 12.9%（9/70）、CS-3150 5 mg 群 28.8%（21/73）であり、プラセボ群と比較して CS-3150 5 mg 群で高く、他の CS-3150 群ではプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4.2.1-12　有害事象発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
: DN 対象用量設定試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ	CS-3150 0.625 mg	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	CS-3150 全体
	N = 72	N = 71	N = 72	N = 70	N = 73	N = 286
発現被験者数（%）	40 (55.6)	38 (53.5)	50 (69.4)	47 (67.1)	47 (64.4)	182 (63.6)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)					
感染症および寄生虫症	15 (20.8)	18 (25.4)	17 (23.6)	19 (27.1)	15 (20.5)	69 (24.1)
鼻咽頭炎	9 (12.5)	11 (15.5)	15 (20.8)	15 (21.4)	11 (15.1)	52 (18.2)
咽頭炎	2 (2.8)	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.4)	6 (2.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (1.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (1.0)
代謝および栄養障害	2 (2.8)	5 (7.0)	5 (6.9)	3 (4.3)	2 (2.7)	15 (5.2)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (1.4)
低血糖症	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.4)
神経系障害	5 (6.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.3)	7 (9.6)	12 (4.2)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.5)	4 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.8)	2 (2.8)	1 (1.4)	6 (8.6)	5 (6.8)	14 (4.9)
上気道の炎症	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (4.1)	7 (2.4)
胃腸障害	9 (12.5)	3 (4.2)	11 (15.3)	3 (4.3)	3 (4.1)	20 (7.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.7)
悪心	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.2)	1 (1.4)	2 (2.8)	5 (7.1)	3 (4.1)	11 (3.8)
湿疹	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (1.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.4)	4 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.6)	2 (2.8)	8 (11.1)	5 (7.1)	2 (2.7)	17 (5.9)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	2 (2.9)	0 (0.0)	5 (1.7)
腎および尿路障害	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	8 (11.0)	10 (3.5)
糖尿病性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (0.7)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.5)	4 (1.4)
臨床検査	12 (16.7)	8 (11.3)	17 (23.6)	21 (30.0)	19 (26.0)	65 (22.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
血中カリウム増加	2 (2.8)	2 (2.8)	5 (6.9)	10 (14.3)	15 (20.5)	32 (11.2)
血圧低下	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (1.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.7)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (1.4)
血中尿酸増加	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)	6 (2.1)
C-反応性蛋白増加	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	3 (1.0)
グリコヘモグロビン増加	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (2.9)	1 (1.4)	5 (1.7)
白血球数増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	3 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.6)	3 (4.2)	9 (12.5)	3 (4.3)	3 (4.1)	18 (6.3)
節足動物刺傷	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
挫傷	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (6.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	7 (2.4)

MedDRA/J V18.0　　Source: M5.3.5.4-2（CS3150-B-J204）Table 12.2-2

2.1.1.6　比較的よくみられる有害事象のその他の評価

評価資料とした第 II 相試験及び第 III 相試験を併合したときの副作用発現率を表 2.7.4.7.1-15 に、第 III 相試験を併合したときの副作用発現率を表 2.7.4.7.1-16 に示す。

第 III 相試験（併合）での CS-3150 投与時の副作用発現率は 13.0%（162/1250）であった。比較的よくみられる副作用（CS-3150 群で発現率 0.5%以上）は、血中カリウム増加（4.1%）、血中尿酸増加（1.4%）、高尿酸血症（1.0%）、貧血（0.8%）、腎機能障害（0.7%）、肝機能異常（0.6%）、糸球体濾過率減少（0.6%）であった。

2.1.2　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。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

安全性評価に用いた試験で報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-17 に示す。重篤な有害事象は、用量設定試験、比較 P3 試験、長期投与試験、探索的 P3 試験、DN 合併 P3 試験、PA 対象 P3 試験、肝機能低下者 PK 試験、DN 対象用量探索 P2 試験、及び DN 対象用量設定試験で認められた。

2.1.3.1　第 II 相試験及び第 III 相試験

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を表 2.7.4.2.1-13 及び表 2.7.4.2.1-14 に示す。

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。

重篤な副作用は、CS-3150 群で 2 件（慢性心不全、血栓性脳梗塞）発現した。

慢性心不全は CS-3150 2.5 mg 投与時に発現した。当該被験者は、合併症として糖尿病、肝機能障害、高脂血症、腎結石、胆のうポリープ、及び慢性心不全（NYHA 分類 II 度以下）があり、治験開始前から緩徐に進行した心筋症をベースとした慢性心不全増悪と考えられた。慢性心不全発現 2 日後の規定来院で、軽度の腎機能悪化及び尿蛋白 3+が認められた。発現 16 日後（治験薬投与中止翌日）の規定来院で、中等度の腎機能悪化、ALP 上昇、CK 上昇、及び尿蛋白 3+が認められた。慢性心不全は治験薬の投与中止後、入院及び治療により消失した。治験責任医師は、腎機能低下に伴って本事象が発現した可能性から、治験薬との因果関係は否定できないと判定した。

血栓性脳梗塞は CS-3150 1.25 mg 投与時に発現し、治験薬投与中止後、血圧高値及び複視に対する薬物治療により軽快した。治験責任医師は、観察期開始前の降圧薬変更に伴って血圧が変動し、それが原因となった可能性は否定できないが、治験薬投与中であったため治験薬との因果関係は否定できないと判定した。

その他、高血圧緊急症、脳出血、硬膜下血腫、及び頭部損傷について以下に示す。

高血圧緊急症は、CS-3150 1.25 mg 投与時に発現した。当該被験者の投与開始時の座位血圧

値は 146/100 mmHg であった。治療期 6 週来院時に 166/109 mmHg に上昇するとともに頭痛及び脈の乱れ等の愁訴を認め、翌日治験薬投与中止に至った。その後、本事象は治療（ニフェジピン CR 錠投与）により消失した。治験責任医師は、CS-3150 は薬理作用の点から昇圧効果はないと考えられるため、本事象と治験薬の因果関係を「関連なし」と判定した。

脳出血及び硬膜下血腫（同一被験者で発現）は、CS-3150 2.5 mg 投与時に発現した。当該被験者は、治験薬投与開始 38 日後に、転倒により頭部を打撲した。同日の血圧値は 131/82 mmHg であった。本事象は、治験薬投与中止後、入院及び治療により消失した。治験責任医師は、いずれも原因は転倒による頭部外傷であり、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

頭部損傷は、CS-3150 2.5 mg 投与時に発現し、治験薬投与中止後に消失した。当該被験者は、大量飲酒で酩酊状態に陥るとともに意識を消失し、駅ホームから転落し頭部外傷を負った。治験責任医師は、本事象は大量飲酒によるものであり、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.4.2.1-13　重篤な有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

	プラセボ	CS-3150 1.25～10 mg	エプレレノン 50～100 mg
	N = 87	N = 1671	N = 447
発現被験者数（%）	2 (2.3)	15 (0.9)	1 (0.2)
器官別大分類 基本語		被験者数 (%)	
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
膀胱癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
平滑筋肉腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血栓性脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧緊急症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
四肢外傷性切断	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.24

表 2.7.4.2.1-14　重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験略名	投与群又は発現時の投与量	有害事象名（基本語）	治験薬との因果関係	転帰
用量設定	プラセボ群	膀胱癌	関連なし	未回復
		骨髄炎	関連なし	軽快
	CS-3150 1.25 mg 群	高血圧緊急症	関連なし	回復
比較 P3	CS-3150 2.5 mg 群	慢性心不全	関連あり	回復
		椎間板突出	関連なし	軽快
		頭部損傷	関連なし	回復
		硬膜下血腫 [a]	関連なし	回復
		脳出血 [a]	関連なし	回復
	CS-3150 5 mg 群	大腸ポリープ	関連なし	回復
		乳癌	関連なし	未回復
		平滑筋肉腫	関連なし	未回復
	エプレレノン群	心筋梗塞	関連なし	軽快
長期投与	CS-3150 5 mg	結腸癌	関連なし	軽快
	CS-3150 5 mg	腰部脊柱管狭窄症	関連なし	回復
	CS-3150 5 mg	大腸ポリープ	関連なし	回復
探索的 P3	CS-3150 5 mg 投与終了 2 日後	憩室炎	関連なし	回復
	CS-3150 5 mg 投与終了 4 日後	四肢外傷性切断	関連なし	軽快
DN 合併 P3	CS-3150 1.25 mg	血栓性脳梗塞	関連あり	軽快
PA 対象 P3	CS-3150 5 mg	気管支炎	関連なし	軽快

MedDRA/J V20.0
a: 同一被験者に発現

2.1.3.2　第 I 相試験及び臨床薬理試験

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。当該被験者は治験薬投与前から肝性脳症を合併しており、治験薬投与約 1 ヵ月前にも高アンモニア血症が認められ、また普段から便秘気味であったため、便秘を誘因とした悪化の可能性が疑われた。また、当該被験者の CS-3150 の薬物動態は、他の被験者と明らかな差はなかった。

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。

2.1.3.3　その他の試験

DN 対象用量探索 P2 試験では、重篤な有害事象はプラセボ群 1 名（胃腸炎）に発現した。

DN 対象用量設定試験では、重篤な有害事象は CS-3150 1.25 mg 群で 1 名（腸閉塞）、2.5 mg 群で 1 名（脳梗塞）、5 mg 群で 1 名（頚動脈狭窄）に発現した。治験薬との因果関係は、脳梗塞のみ「関連あり」と判定された。治験責任医師は、循環血漿量を減少する可能性が否定できない薬剤であるため、脳梗塞との因果関係は否定できないと判定した。いずれの事象も治験薬の投与中止及び治療により消失又は軽快した。

2.1.4　中止に至った有害事象

2.1.4.1　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を表 2.7.4.2.1-15 に示す。

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、重症度は軽度又は中等度であり、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。

表 2.7.4.2.1-15　投与中止に至った有害事象の発現率: 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）（1/2）

	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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	2 (2.3)	1 (1.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	4 (1.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
慢性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.10

表 2.7.4.2.1-15　投与中止に至った有害事象の発現率: 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）（2/2）

	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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	2 (2.3)	1 (1.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	4 (1.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
血管障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧緊急症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.10

2.1.4.2　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。狭心症は治験薬投与開始 120 日後に発現し、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投与開始 13 日後に発現し、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。浮動性めまいは治験薬投与開始 271 日後に発現し、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。

2.1.4.3　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。

2.1.4.4　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。

2.1.4.5　その他の試験

2.1.4.5.1　DN 対象用量探索 P2 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。

2.1.4.5.2　DN 対象用量設定試験

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。

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1　　腎機能関連の有害事象

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、腎機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-16 に、重症度別の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-18 に、副作用発現状況を表 2.7.4.7.1-19 に示す。

急性腎不全（SMQ）に該当する有害事象の発現率は、プラセボ群 2.3%（2/87）、CS-3150 1.25 mg 群 3.6%（3/83）、CS-3150 2.5 mg 群 1.7%（7/415）、CS-3150 5 mg 群 1.9%（8/426）、エプレレノン群 0.2%（1/416）であった。慢性腎臓病（SMQ）に該当する有害事象の発現率は、プラセボ群 4.6%（4/87）、CS-3150 1.25 mg 群 3.6%（3/83）、CS-3150 2.5 mg 群 3.9%（16/415）、CS-3150 5 mg 群 3.1%（13/426）、エプレレノン群 1.2%（5/416）であった。いずれの発現率も、CS-3150 群とプラセボ群で明らかな差はなかった。

腎および尿路障害（器官別大分類）に該当する有害事象の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群 1.2%（5/415）、CS-3150 5 mg 群 1.2%（5/426）、エプレレノン群 0.7%（3/416）であり、CS-3150 2.5 mg 群、CS-3150 5 mg 群、及びエプレレノン群で明らかな差はなかった。プラセボ群及び CS-3150 1.25 mg 群での発現はなかった。

事象別では、プラセボ群と比較して CS-3150 群での発現率が高かった事象は腎機能障害であった。CS-3150 群で発現した腎機能障害 7 件のうち、副作用は CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で各 2 件であった。重症度は、CS-3150 5 mg 群で発現した血中カリウム増加（1 件）及び着色尿（1 件）が中等度であった以外は、すべて軽度であった。

表 2.7.4.2.1-16　腎機能関連の有害事象発現状況: 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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	4 (4.6)	3 (3.6)	21 (5.1)	18 (4.2)	8 (1.9)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)				
急性腎不全（SMQ）	2 (2.3)	3 (3.6)	7 (1.7)	8 (1.9)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	4 (0.9)	0 (0.0)
慢性腎臓病（SMQ）	4 (4.6)	3 (3.6)	16 (3.9)	13 (3.1)	5 (1.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (2.3)	0 (0.0)	11 (2.7)	10 (2.3)	4 (1.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	3 (0.7)	3 (0.7)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害（器官別大分類）	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	5 (1.2)	3 (0.7)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
着色尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	4 (0.9)	0 (0.0)
尿管結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.124

長期投与試験での腎機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-17 に、重症度別の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-20 に、副作用発現状況を表 2.7.4.7.1-21 に示す。

急性腎不全（SMQ）に該当する有害事象の発現率は 3.5%（13/368）、慢性腎臓病（SMQ）に該当する有害事象の発現率は 8.4%（31/368）、腎および尿路障害（器官別大分類）に該当する有害事象の発現率は 3.5%（13/368）であった。

長期投与試験で認められた腎機能関連の有害事象は、いずれも軽度であった。また、血中カリウム増加の発現率が高かったこと以外に、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 群での発現率や内容と明らかな違いはなかった。

表 2.7.4.2.1-17　腎機能関連の有害事象発現状況：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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数（%）	42 (11.4)	30 (12.2)	12 (9.8)	10 (15.6)	2 (3.4)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)				
急性腎不全（SMQ）	13 (3.5)	9 (3.7)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	8 (2.2)	6 (2.4)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
慢性腎臓病（SMQ）	31 (8.4)	22 (9.0)	9 (7.3)	7 (10.9)	2 (3.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	26 (7.1)	19 (7.8)	7 (5.7)	6 (9.4)	1 (1.7)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
腎および尿路障害（器官別大分類）	13 (3.5)	10 (4.1)	3 (2.4)	3 (4.7)	0 (0.0)
尿路結石	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
着色尿	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
腎機能障害	8 (2.2)	6 (2.4)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.156

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 試験での腎機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-18 に、重症度別の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-22 及び表 2.7.4.7.1-23 に、副作用発現状況を表 2.7.4.7.1-24 に示す。

腎機能関連の有害事象発現率は、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 群と比較して、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 試験で高かった。事象としては、いずれの試験でも血中カリウム増加の発現が多かった。一方、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 試験で認められた腎機能関連の有害事象はいずれも軽度であり、これらの試験の対象患者で腎機能関連有害事象の重症度が高まる傾向はなかった。

表 2.7.4.2.1-18　腎機能関連の有害事象発現状況: 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 N = 20	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	CS-3150 1.25～5 mg N = 33	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	CS-3150 2.5～5 mg N = 44
発現被験者数（%）	3 (15.0)	12 (20.7)	2 (6.1)	6 (11.8)	6 (13.6)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)				
急性腎不全（SMQ）	0 (0.0)	8 (13.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (6.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
慢性腎臓病（SMQ）	3 (15.0)	12 (20.7)	2 (6.1)	6 (11.8)	4 (9.1)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	3 (15.0)	6 (10.3)	1 (3.0)	6 (11.8)	2 (4.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
腎および尿路障害（器官別大分類）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.152、Table 3.160、Table 3.164、Table 3.168、Table 3.172

2.1.5.2　肝機能関連の有害事象

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、肝機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-19 に、重症度別の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-25 に、副作用発現状況を表 2.7.4.7.1-26 に示す。

肝機能関連の有害事象発現率は、プラセボ群 3.4%（3/87）、CS-3150 1.25 mg 群 3.6%（3/83）、CS-3150 2.5 mg 群 1.7%（7/415）、CS-3150 5 mg 群 1.9%（8/426）、エプレレノン群 1.2%（5/416）であり、投与群間で顕著な差は認められなかった。また、CS-3150 群で特に発現率の高い事象はなく、重症度はすべて軽度であった。

表 2.7.4.2.1-19　肝機能関連の有害事象発現状況: 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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	3 (3.4)	3 (3.6)	7 (1.7)	8 (1.9)	5 (1.2)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
肝胆道系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)
肝機能異常	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.2)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)
臨床検査	2 (2.3)	3 (3.6)	2 (0.5)	6 (1.4)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	5 (1.2)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.176

長期投与試験での肝機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-20 に、重症度別の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-27 に、副作用発現状況を表 2.7.4.7.1-28 に示す。

肝機能関連の有害事象発現率は 4.9%（18/368）であり、重症度はすべて軽度であった。本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験の CS-3150 群での発現率や内容と比較して、発現率がやや高かった。事象別では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 12 週以降の発現がやや多く、肝機能異常及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加については同様の傾向は認められなかった（表 2.7.4.2.1-7 参照）。

表 2.7.4.2.1-20　肝機能関連の有害事象発現状況：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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数（%）	18 (4.9)	10 (4.1)	8 (6.5)	2 (3.1)	6 (10.2)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
肝胆道系障害	9 (2.4)	5 (2.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.8)
肝機能異常	7 (1.9)	4 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
脂肪肝	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
臨床検査	9 (2.4)	5 (2.0)	4 (3.3)	2 (3.1)	2 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 180

2.1.5.3　　生殖系および乳房障害の有害事象

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、生殖系および乳房障害に該当する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1-21 に示す。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 名のみに発現した。治験責任医師は、当該被験者にはもともと前立腺肥大があり軽度の症状があったが、治験薬によって利尿がかかり症状が悪化したと考え、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定した。重症度は軽度であった。

表 2.7.4.2.1-21　生殖系および乳房障害に該当する有害事象の発現状況
：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）

器官別大分類 基本語	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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）　MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.6

長期投与試験での生殖系および乳房障害に該当する有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1-22 に示す。有害事象発現率は 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。重症度は前立腺炎が中等度、月経困難症及び腺筋症は軽度であった。

表 2.7.4.2.1-22　生殖系および乳房障害に該当する有害事象の発現状況
：長期投与試験（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368	CS-3150 単独 N = 245	基礎降圧薬併用 全体 N = 123	基礎降圧薬併用 RA 系阻害薬併用 N = 64	基礎降圧薬併用 CCB 併用 N = 59
生殖系および乳房障害	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
月経困難症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腺筋症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）　MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-4

III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、及び DN 合併 P3 試験では生殖系および乳房障害に該当する有害事象は認められなかった。中等度 RI 合併 P3 試験では、前立腺炎が 1 件発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、重症度は軽度であった。PA 対象 P3 試験では、月経過多及び性器出血が各 1 件発現し、月経過多は治験薬との因果関係は「関連あり」、性器出血は「関連なし」と判定された。いずれも重症度は軽度であった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所を表 2.7.4.2.2-1 に示す。

表 2.7.4.2.2-1　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述に関する総括報告書中の記載箇所

試験略名	添付資料番号	総括報告書中の記載箇所
用量設定	5.3.5.1-1	12.3.2 項
比較 P3	5.3.5.1-2	12.3.2 項（Table 15.3.3-1）
長期投与	5.3.5.2-1	12.3.2 項
探索的 P3	5.3.5.2-2	12.3.2 項
DN 合併 P3	5.3.5.2-6	12.3.2 項
PA 対象 P3	5.3.5.2-7	12.3.2 項
肝機能低下者 PK	5.3.3.3-1	12.3.2 項
DN 対象用量探索 P2	5.3.5.4-1	12.3.2 項
DN 対象用量設定	5.3.5.4-2	12.3.2 項

3.　臨床検査値の評価

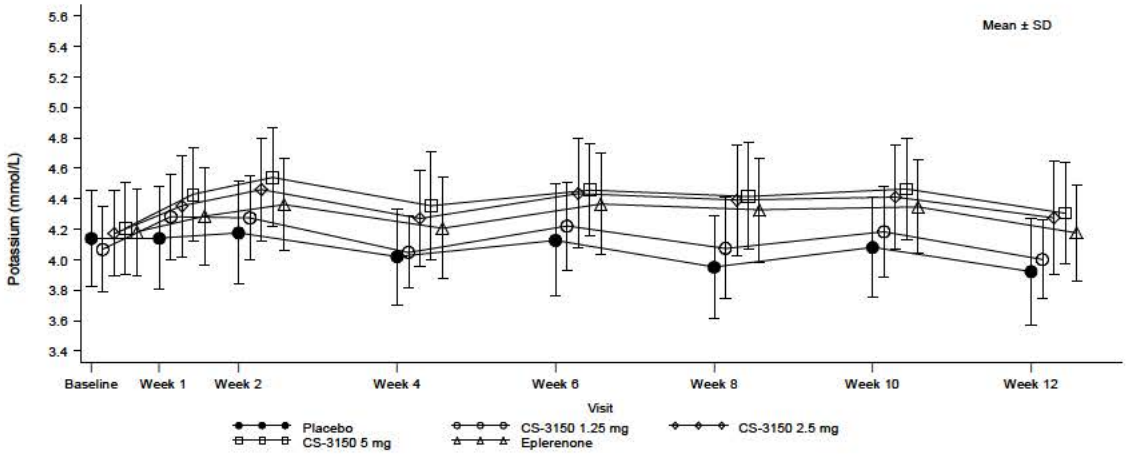
3.1　血清カリウム値

3.1.1　本態性高血圧症患者を対象とした並行群間比較試験

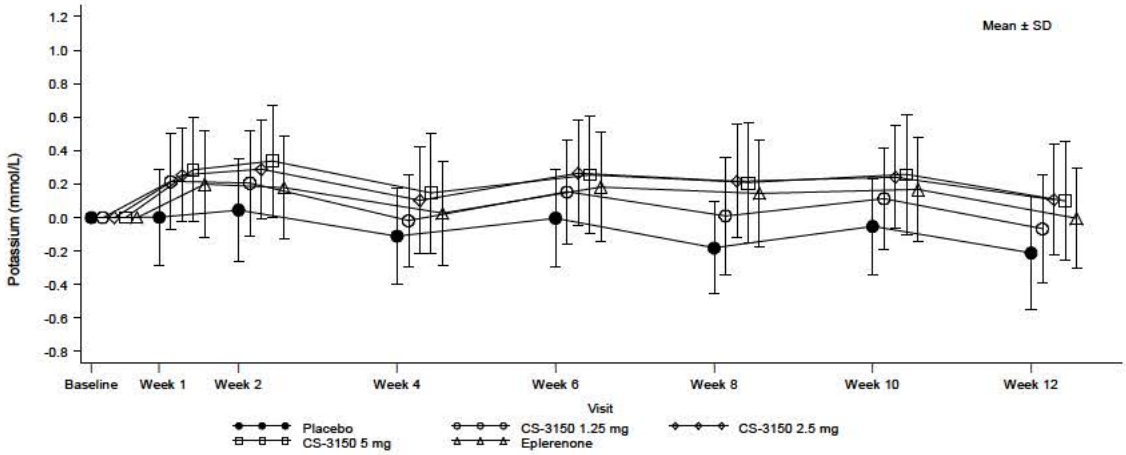
比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.3.1-1 に示す。血清カリウム値の平均値は、CS-3150 群及びエプレレノン群では治験薬投与開始後に上昇し、2 週時に最高値を示し、その後ほぼ一定に推移した。CS-3150 群では用量依存的に投与後の上昇が認められ、エプレレノン群と比較して、CS-3150 1.25 mg 群は低値で、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群はやや高値で推移した。

図 2.7.4.3.1-1　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）
：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）

測定値



変化量



単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.3-1 Figure 1.1、Figure 1.2

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 2.7.4.3.1-1 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の一覧を表 2.7.4.3.1-2 に、時期別の被験者の割合を表 2.7.4.7.1-29 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）であった。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 5.5 mEq/L 未満に回復した（表 2.7.4.3.1-2）。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 群で血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、治療期 2 週時（比較 P3 試験: 治験薬投与 8 日目から 21 日目、用量設定試験: 治験薬投与 12 日目から 21 日目）が 1.1%（10/924）、4 週時から 12 週時の各時点では 0.1%～0.6%であり、治療期 2 週時で高かった。

表 2.7.4.3.1-1　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

表 2.7.4.3.1-2　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一覧: 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）

被験者番号	年齢（歳）／性別	体重（kg）	CS-3150 投与量	血清カリウム値（測定時期 a）			治験薬最終投与日／中止後の血清カリウム値（測定時期 b）
				観察期 3 週時	初回発現時	再測定時	
[redacted]	48／女	69.1	2.5 mg	4.7	6.0（2 週）	—	初回発現 3 日後／4.5（28 日後）
[redacted]	75／男	58.3	2.5 mg	4.8	5.5（8 週）	5.5（1 日後）	再測定 2 日後／5.0（6 日後）
[redacted]	65／男	73.3	2.5 mg	5.0	6.3（12 週）	4.6（7 日後）	初回発現日／—
[redacted]	68／女	58.0	5 mg	4.9	5.5（2 週）	5.5（3 日後）	再測定 3 日後／4.0（20 日後）
[redacted]	48／男	69.2	5 mg	5.0	5.7（8 週）	5.8（5 日後）	再測定 3 日後／4.9（12 日後）
[redacted]	72／女	49.1	5 mg	4.4	6.0（12 週）c	—	4.7（1 日後） 4.3（15 日後）

血清カリウム値 単位: mEq/L
a: 初回発現時は発現時期、再測定時は初回発現日からの日数
b: 初回発現日からの日数
c: 測定結果が得られた時点で治験薬投与が完了していたため、治験の中止には該当しなかった。翌日実施した事後検査で 4.7 mEq/L に低下したため、そのまま治験を完了した。
Source: M5.3.5.1-2（CS3150-A-J301）Listing 16.2.4-1、Listing 16.2.5、Listing 16.2.8-5、Listing 16.2.8-10
M5.3.5.1-1（CS3150-A-J203）Listing 16.2.4-1、Listing 16.2.8-3、Listing 16.2.8-7

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、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 2.7.4.3.1-3 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、いずれの投与群でも、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。

表 2.7.4.3.1-3　ベースライン血清カリウム値別の血清カリウム高値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	
	N = 87		N = 83		N = 415		N = 426		N = 416	
血清カリウム値	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
5.5 mEq/L 以上										
4.5 mEq/L 未満	74	0 (0.0)	75	0 (0.0)	348	4 (1.1)	341	5 (1.5)	349	4 (1.1)
4.5 mEq/L 以上	13	1 (7.7)	8	0 (0.0)	67	14 (20.9)	85	7 (8.2)	67	2 (3.0)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上										
4.5 mEq/L 未満	74	0 (0.0)	75	0 (0.0)	348	0 (0.0)	341	1 (0.3)	349	0 (0.0)
4.5 mEq/L 以上	13	0 (0.0)	8	0 (0.0)	67	3 (4.5)	85	2 (2.4)	67	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数　　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.59

用量探索 P2 試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-1 に示す。血清カリウム値の平均値は、いずれの投与群でもベースライン値よりも高値で推移し、事後検査ではベースラインと同程度の値まで低下した。CS-3150 10 mg 群は他の投与群に比べて高値で推移した。

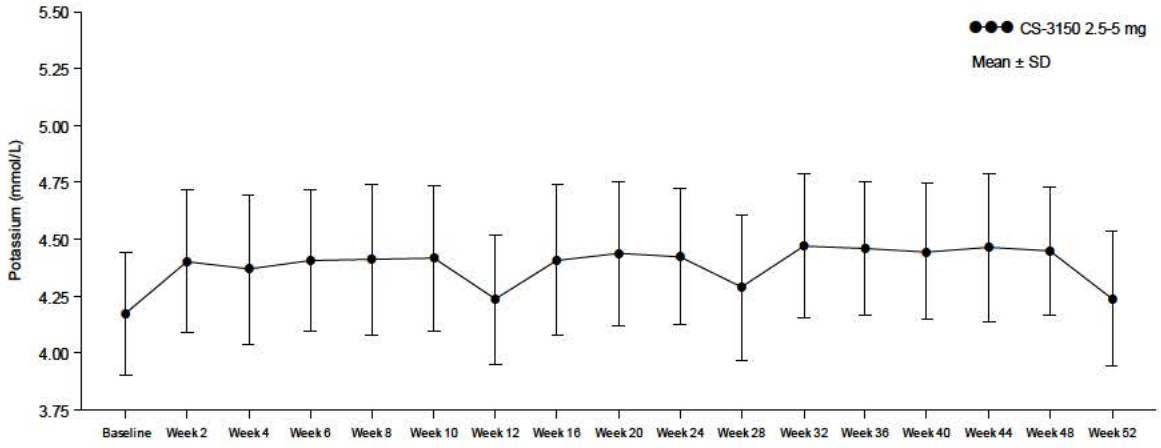
血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、CS-3150 1.25 mg 群 2.9%（1/34）、CS-3150 2.5 mg 群 3.1%（1/32）、CS-3150 5 mg 群 2.9%（1/34）、CS-3150 10 mg 群 12.1%（4/33）であり、CS-3150 10 mg 群で高かった。エプレレノン群では、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者はいなかった。血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者は、CS-3150 2.5 mg 群で 1 名認められ（5.5 mEq/L 以上を示した被験者と同一被験者）、当該被験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。

3.1.2　長期投与試験

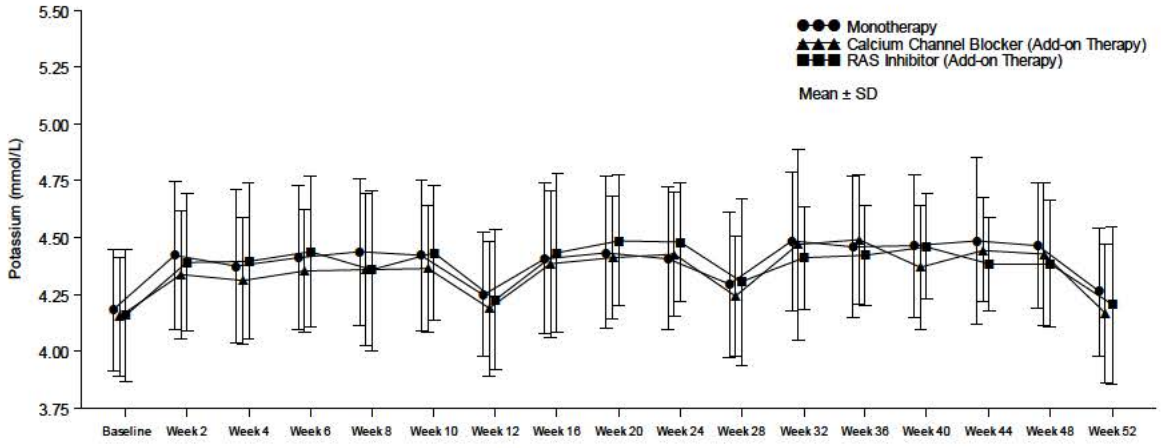
長期投与試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.3.1-2 に示す。血清カリウム値の平均値は、治験薬投与開始後に上昇し、ベースライン値よりも高値で推移した。治療期 2 週以降、治験薬投与期間を通じた持続的な上昇は認められず、平均変化量（標準偏差）0.03（0.310）～0.27（0.311）mEq/L の間で推移した。また、血清カリウム値の推移に、投与条件間で明らかな差は認められなかった。

図 2.7.4.3.1-2　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）：長期投与試験
（安全性解析対象集団）（1/2）

測定値（全体）



測定値（投与条件別）



変化量（全体）

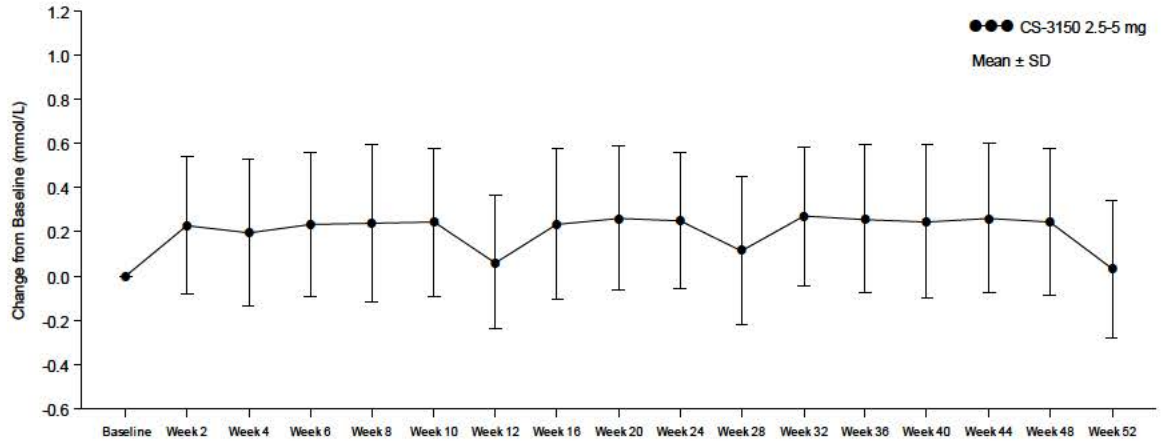
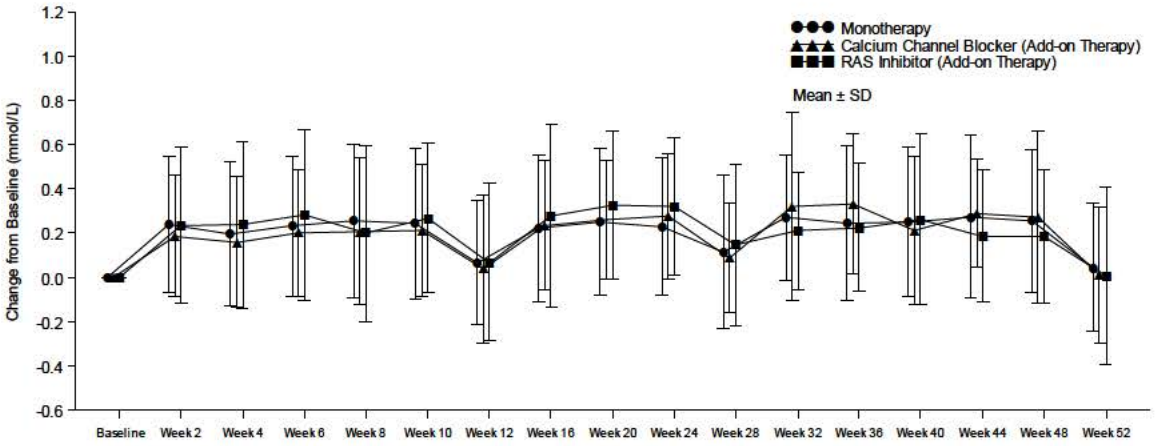


図 2.7.4.3.1-2　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）：長期投与試験
（安全性解析対象集団）（2/2）

変化量（投与条件別）



単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Figure 15.3.4-3、Figure 15.3.4-8

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 2.7.4.3.1-4 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の一覧を表 2.7.4.3.1-5 に示す。時期別の被験者の割合を表 2.7.4.7.1-30 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は、治療期 2 週時から 36 週時の各時点で 0%～0.8%であり、発現時期に明らかな傾向はなかった。40 週以降は、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。

表 2.7.4.3.1-4　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

表 2.7.4.3.1-5　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一覧: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢（歳）／性別	体重（kg）	発現時の CS-3150 投与量	血清カリウム値（測定時期 a)			治験薬最終投与日／中止後の血清カリウム値（測定時期 b)
				観察期 3 週時	初回発現時	再測定時	
[redacted]	70／男	60.0	5 mg	3.6	5.6（10 週）	7.4（3 日後）	再測定 2 日後／6.8（7 日後） 5.4（12 日後） 5.2（26 日後） 4.9（40 日後） 4.7（61 日後）
[redacted]	68／男	57.9	5 mg	4.7	5.6（20 週）	5.6（4 日後）	再測定 2 日後／4.6（12 日後）
010* [c]	52／男	61.7	2.5 mg	4.8	6.0（2 週）	—	初回発現 7 日後／4.9（13 日後）
[redacted]	56／男	69.4	5 mg	4.3	5.6（36 週）	5.6（3 日後）	再測定 1 日後／4.0（16 日後）

血清カリウム値 単位: mEq/L
a: 初回発現時は発現時期、再測定時は初回発現日からの日数
b: 初回発現日からの日数
c: 血中カリウム増加の有害事象による中止被験者と同一
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Listing 16.2.4-1、Listing 16.2.5、Listing 16.2.8-5、Listing 16.2.8-10

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、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 2.7.4.3.1-6 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、ベースライン血清カリウム値が 4.5 mEq/L 以上で高かった。一方、ベースライン血清カリウム値が 4.5 mEq/L 以上で、長期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 以上を示した被験者の割合が高まる傾向はなかった。

表 2.7.4.3.1-6　ベースライン血清カリウム値別の血清カリウム高値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 N = 368		CS-3150 単独 N = 245		基礎降圧薬併用 N = 123	
血清カリウム値	N_I	n (%)	N_I	n (%)	N_I	n (%)
5.5 mEq/L 以上						
4.5 mEq/L 未満	310	11 (3.5)	208	8 (3.8)	102	3 (2.9)
4.5 mEq/L 以上	58	9 (15.5)	37	6 (16.2)	21	3 (14.3)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
4.5 mEq/L 未満	310	2 (0.6)	208	2 (1.0)	102	0 (0.0)
4.5 mEq/L 以上	58	2 (3.4)	37	2 (5.4)	21	0 (0.0)

N_I: データのある被験者数　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.4-28.1

3.1.3　特別な患者集団を対象とした試験

3.1.3.1　III 度高血圧 P3 試験

III 度高血圧 P3 試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-2 に示す。血清カリウム値の平均値は、治験薬投与開始後に上昇し、治療期 2 週から 4 週はほぼ一定に推移した。その後、6 週時に最高値を示し、8 週時（治験薬最終投与 1 日後）には 6 週時より低下した。

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。

3.1.3.2　中等度腎機能障害を有する患者を対象とした試験

中等度 RI 合併 P3 試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-3 に示す。血清カリウム値の平均値は、治験薬投与開始後及び増量後（5 週～7 週時、及び 9 週時）に上昇した。治験薬投与期間を通してベースライン値よりも高値で推移したが、持続的な血清カリウム値の上昇は認められなかった。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、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 2.7.4.3.1-7 に、時期別の被験者割合を表 2.7.4.7.1-31 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 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。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した時期は、7 名中 2 名は 1.25 mg 投与時の治療期 2 週時までに、4 名は 2.5 mg 投与時（いずれも 4 週時に 1.25 mg から 2.5 mg に増量）の治療期 6 週時に、1 名は治験薬最終投与翌日であった。

表 2.7.4.3.1-7　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：中等度 RI 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 1.25～5 mg	増量あり	増量なし
血清カリウム値	N = 58	N = 54	N = 4
5.5 mEq/L 以上	7 (12.1)	5 (9.3)	2 (50.0)
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)

n（%）　Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.4-36

中等度 RI 合併 P2 試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-4 に示す。血清カリウム値の平均値は、治験薬投与開始後及び増量後（5 週時及び 9 週時）に上昇した。治験薬投与期間を通してベースライン値よりも高値で推移したが、持続的な血清カリウム値の上昇は認められなかった。事後検査では、ベースラインと同程度の値まで低下した。

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。

3.1.3.3　DN 合併 P3 試験

DN 合併 P3 試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-5 に示す。血清カリウム値の平均値は、治験薬投与開始後に上昇し、治療期 2 週から 9 週までほぼ一定に推移した。その後、10 週時に最大値を示した後低下した。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は 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）であった。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した時期は、1.25 mg 投与時の治療期 1 週時及び 2.5 mg 投与時（4 週に 1.25 mg から 2.5 mg に増量）の治療期 5 週時（2 回連続で 5.5 mEq/L 以上）であった。

3.1.3.4　PA 対象 P3 試験

PA 対象 P3 試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-6 に示す。血清カリウム値の平均値は、治験薬投与開始後に上昇し、治療期 2 週から 4 週はほぼ一定に推移した。その後、6 週時に最大値を示した後低下した。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は 2.3%（1/44）であった。当該被験者は、治療期 2 週時の 2.5 mg 投与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。

3.1.4　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認められなかった。

3.1.5　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。

3.1.5.1　DN 対象用量探索 P2 試験

DN 対象用量探索 P2 試験での血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-7 に示す。血清カリウム値の平均値は、すべての CS-3150 群でベースライン値よりも高値で推移し、投与 14 日目に最高値を示した。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。事後検査では、いずれの投与群もベースラインと同程度の値まで低下した。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、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 2.7.4.3.1-8 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 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。

表 2.7.4.3.1-8　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: DN 対象用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）

血清カリウム値	プラセボ N = 25	CS-3150 1.25 mg N = 25	CS-3150 2.5 mg N = 23	CS-3150 5 mg N = 25	CS-3150 全体 N = 73
5.5 mEq/L 以上	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	5 (20.0)	8 (11.0)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (8.0)	3 (4.1)

n（%）　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.23

3.1.5.2　DN 対象用量設定試験

DN 対象用量設定試験の血清カリウム値の推移を図 2.7.4.7.2-8 に示す。血清カリウム値の平均値は、CS-3150 0.625 mg 群を除くすべての CS-3150 群で、ベースライン値よりも高値で推移した。投与 1～2 週時に概ね最高値を示し、12 週時までほぼ一定の値で推移した。ベースラインからの変化量は、CS-3150 の投与量に依存し高値を示した。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、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 2.7.4.3.1-9 に、時期別の被験者割合を表 2.7.4.7.1-32 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 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。

CS-3150 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、治療期 4 週時が 2.9%（8/275）でやや高かったが、2 週時及び 10 週時が 1.5%、12 週時が 1.8%、その他の各時点では 0%～1.1%であり、明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.4.3.1-9　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: DN 対象用量設定試験
（安全性解析対象集団かつ高血圧症合併被験者）

	プラセボ	CS-3150 0.625 mg	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	CS-3150 全体
血清カリウム値	N = 70	N = 68	N = 70	N = 68	N = 69	N = 275
5.5 mEq/L 以上	2 (2.9)	3 (4.4)	8 (11.4)	9 (13.2)	14 (20.3)	34 (12.4)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (2.9)	7 (10.1)	12 (4.4)

n（%）　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.19

3.2　その他の臨床検査値

1)　eGFRcreat

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 eGFRcreat の推移を表 2.7.4.7.1-33 及び図 2.7.4.7.2-9 に示す。eGFRcreat の平均値は、CS-3150 群でベースライン値よりも低値で推移した。プラセボ群及びエプレレノン群では明らかな変化はなかった。いずれの CS-3150 群でも、治療期 4 週から 12 週までは概ね一定の値で推移し、投与期間を通じた持続的な低下は認められなかった。ベースラインからの変化量は、CS-3150 の投与量に依存して大きく、平均変化量の最大値（標準偏差）は CS-3150 1.25 mg 群で−2.66（6.422）mL/min/1.73 m^2（8 週時）、CS-3150 2.5 mg 群で−4.61（6.504）mL/min/1.73 m^2（8 週時）、CS-3150 5 mg 群で−5.72（7.494）mL/min/1.73 m^2（12 週時）、エプレレノン群で−0.93（7.107）mL/min/1.73 m^2（8 週時）であった。いずれの CS-3150 群でも顕著な低下は認められなかった。

eGFRcreat がベースライン値から 30%以上低下かつ 45 mL/min/1.73 m^2 未満となった被験者は、CS-3150 2.5 mg 群で 1 名認められた。その他の投与群ではいなかった。

長期投与試験での eGFRcreat の推移を表 2.7.4.7.1-34 及び図 2.7.4.7.2-10 に示す。eGFRcreat の平均値はベースライン値よりも低値で推移し、治療期 12 週から 52 週までは概ね一定の値で推移した。ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、12 週時で−5.15（7.558）mL/min/1.73 m^2、28 週時で−4.56（7.798）mL/min/1.73 m^2、52 週時で−6.93（7.323）mL/min/1.73 m^2 であった。また、eGFRcreat の推移に、投与条件間で明らかな差は認められなかった。

eGFRcreat がベースライン値から 30%以上低下かつ 45 mL/min/1.73 m^2 未満となった被験者はいなかった。

中等度腎機能障害合併患者での eGFRcreat 推移の評価は 2.7.4.5.1.4、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者での eGFRcreat 推移の評価は 2.7.4.5.1.6.2 に示す。

2)　血清クレアチニン

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）で血清クレアチニンがベースライン値から 30%以上増加した被験者の割合は、CS-3150 2.5 mg 群 1.4%（6/415）、CS-3150 5 mg 群 4.2%（18/426）、エプレレノン群 0.2%（1/416）であり、プラセボ群及び CS-3150 1.25 mg 群では、血清クレアチニンがベースライン値から 30%以上増加した被験者はいなかった。CS-3150 群では用量依存的に、ベースライン値から 30%以上増加した被験者の割合が高かった。また、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。

長期投与試験で血清クレアチニンがベースライン値から 30%以上増加した被験者の割合は 3.5%（13/368）であった。投与条件別では、CS-3150 単独被験者 4.1%（10/245）、RA 系阻害薬併用被験者 3.1%（2/64）、CCB 併用被験者 1.7%（1/59）であった。

3)　肝機能検査値

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）で治験薬投与開始後に AST が 100 U/L 以上又は ALT が 100 U/L 以上を示した被験者は、プラセボ群 1.1%（1/87）、CS-3150 2.5 mg 群 1.0%（4/415）、CS-3150 5 mg 群 0.5%（2/426）、エプレレノン群 0.5%（2/416）であり、投与群間で顕著な差は認められなかった。CS-3150 1.25 mg 群では、AST が 100 U/L 以上又は ALT が 100 U/L 以上を示した被験者はいなかった。

長期投与試験で肝機能検査値（AST、ALT、ALP、総ビリルビン）の異常値が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3.2-1 に示す。肝機能検査値に異常が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.4.3.2-1　肝機能検査値異常の発現率: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368
AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上	0 (0.0)
AST 及び ALT が基準値上限の 2.5 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上	0 (0.0)
AST が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上、 かつ ALP が基準値上限の 2 倍未満	0 (0.0)
ALT が基準値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上、 かつ ALP が基準値上限の 2 倍未満	0 (0.0)

n（%）　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.4-40

4)　尿酸値

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）での尿酸値の推移を表 2.7.4.7.1-35 及び図 2.7.4.7.2-11 に示す。尿酸値の平均値は、すべての投与群でベースライン値よりも高値で推移した。CS-3150 群及びエプレレノン群のいずれも、治療期 4 週から 12 週までは概ね一定の値で推移し、投与期間を通じた持続的な上昇は認められなかった。12 週時のベースラインからの平均変化量は、CS-3150 1.25 mg 群、CS-3150 2.5 mg 群、及びエプレレノン群はプラセボ群と顕著な差はなく、CS-3150 5 mg 群は他の投与群と比較してやや大きかった。

長期投与試験での尿酸値の推移を表 2.7.4.7.1-36 及び図 2.7.4.7.2-12 に示す。尿酸値の平均値は投与後に上昇し、治験薬投与期間を通してベースライン値よりも高値で推移した。12 週時に最大値を示した後低下し、28 週時と 52 週時では同程度の値であった。また、尿酸値の推移に、投与条件間で明らかな差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及び長期投与試験のいずれも、有害事象として報告された臨床検査値の異常変動以外、その他特筆すべきことはなかった。

評価資料としたその他の第 II 相試験及び第 III 相試験も同様の傾向であった。

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重

評価資料とした第 II 相試験及び第 III 相試験のいずれでも、血圧以外の検査項目では明らかな変化は認められなかった。

4.2　心電図

比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）で、治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」であり、治療期 4 週時に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者の割合は、CS-3150 1.25 mg 群 1.2%（1/81）、CS-3150 2.5 mg 群 0.2%（1/412）、エプレレノン群 0.2%（1/416）であり、プラセボ群及び CS-3150 5 mg 群ではいなかった。投与群間で明らかな差は認められなかった。その後、いずれの群でも治療期 12 週時に、「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者が顕著に増える傾向はなかった。

長期投与試験で、治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」であり、治療期 12 週時に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者の割合は 0.6%（2/359）であった。その後、治療期 28 週時又は治療期 52 週時に、「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者が顕著に増える傾向はなかった。

中等度 RI 合併 P3 試験で、治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」であり、治療期 12 週時に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者の割合は 3.6%（2/55）であった。

用量探索 P2 試験、DN 合併 P3 試験、III 度高血圧 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、及び PA 対象 P3 試験では、治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」で、投与開始後に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は認められなかった。

心電図 QC 間隔に対する影響を評価した TQT 試験では、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 間隔の関係では、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 延長作用がないことが示された（2.7.2.3.4.1 参照）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

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及び血清カリウム高値が認められた被験者割合を表 2.7.4.7.1-37 に、長期投与試験での年齢別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 2.7.4.7.1-38 に示す。

比較 P3 試験及び用量設定試験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。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。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。

5.1.2 性別

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）での性別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 2.7.4.7.1-39 に、長期投与試験での性別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 2.7.4.7.1-40 に示す。

比較 P3 試験及び用量設定試験での性別の有害事象発現率は、プラセボ群では男性で 41.0%（25/61）、女性で 57.7%（15/26）、CS-3150 群では男性で 38.5%（256/665）、女性で 42.9%（111/259）、エプレレノン群では男性で 31.6%（93/294）、女性で 50.0%（61/122）であった。性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、プラセボ群では女性で 3.8%（1/26）であり、男性ではいなかった。CS-3150 群では男性で 3.8%（25/665）、女性で 1.9%（5/259）、エプレレノン群では男性で 1.7%（5/294）、女性で 0.8%（1/122）であった。

長期投与試験での性別の有害事象発現率は、男性で 65.4%（187/286）、女性で 80.5%（66/82）であった。性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、男性で 6.3%（18/286）、女性で 2.4%（2/82）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、性別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、男性で高い傾向があったものの、顕著な違いは認められなかった。

5.1.3　体重

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及び血清カリウム高値が認められた被験者割合を表 2.7.4.7.1-41 に、長期投与試験での体重別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 2.7.4.7.1-42 に示す。

比較 P3 試験及び用量設定試験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。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。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。

5.1.4　腎機能

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試験（中等度 RI 合併 P3 試験及び中等度 RI 合併 P2 試験）、比較 P3 試験及び用量設定試験の併合、並びに長期投与試験（治療期 12 週時まで）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の抜粋を表 2.7.4.5.1-1 に示す。

中等度腎機能障害合併患者を対象とした試験での有害事象発現率は、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（2.7.4.2.1.1.3 参照）。

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（2.7.4.3.1.3.2 参照）。

一方、除外基準として eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者を設定していた、比較 P3 試験及び用量設定試験での有害事象発現率は、CS-3150 2.5 mg 群 38.8%（161/415）、CS-3150 5 mg 群 42.5%（181/426）であり、血中カリウム増加の発現率は CS-3150 2.5 mg 群 2.7%（11/415）、CS-3150 5 mg 群 2.3%（10/426）であった（2.7.4.2.1.1.1 参照）。長期投与試験での治療期 12 週時までの有害事象発現率は、CS-3150 単独被験者で 39.2%（96/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 46.9%（30/64）、CCB 併用被験者で 37.3%（22/59）であり、血中カリウム増加の発現率は CS-3150 単独被験者で 4.5%（11/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 4.7%（3/64）、CCB 併用被験者で 1.7%（1/59）であった。

比較 P3 試験及び用量設定試験で、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、CS-3150 2.5 mg 群 4.3%（18/415）、CS-3150 5 mg 群 2.8%（12/426）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）であった（2.7.4.3.1.1 参照）。長期投与試験の治療期 12 週時までに、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 CS-3150 単独被験者で 3.3%（8/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 4.7%（3/64）、CCB 併用被験者で 1.7%（1/59）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 CS-3150 単独被験者で 0.8%（2/245）であり、RA 系阻害薬又は CCB 併用被験者ではいなかった（2.7.4.3.1.2 参照）。

以上より、他の降圧薬の併用がない場合、中等度腎機能障害合併患者で、正常又は軽度腎機能障害の患者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、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。

RA 系阻害薬併用の場合、中等度 RI 合併 P3 試験と長期投与試験の RA 系阻害薬併用被験者の治療期 12 週時までを比較したとき、中等度腎機能障害合併患者で有害事象（中等度 RI 合併 P3 試験 60.3% vs. 長期投与試験 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、中等度 RI 合併 P3 試験で認められなかった。

表 2.7.4.5.1-1　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、中等度 RI 合併 P2 試験、比較 P3 試験及び用量設定試験の併合、長期投与試験（安全性解析対象集団）

試験略名	中等度 RI 合併 P3 試験	中等度 RI 合併 P2 試験	比較 P3 試験及び用量設定試験の併合 [a]			長期投与試験 [b]			
							基礎降圧薬併用		
	CS-3150 1.25～5 mg	CS-3150 1.25～5 mg	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	CS-3150 単独 2.5～5 mg	全体	RA 系阻害薬併用	CCB 併用
	N = 58	N = 33	N = 83	N = 415	N = 426	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
他の降圧薬の併用 [c]	ARB、ACE 阻害薬	併用禁止	併用禁止			併用禁止	ARB、ACE 阻害薬、CCB	ARB、ACE 阻害薬	CCB
有害事象発現被験者数（%）	35 (60.3)	21 (63.6)	25 (30.1)	161 (38.8)	181 (42.5)	96 (39.2)	52 (42.3)	30 (46.9)	22 (37.3)
血中カリウム増加 [d]	6 (10.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	11 (2.7)	10 (2.3)	11 (4.5)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
血清カリウム値									
5.5 mEq/L 以上	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (4.3)	12 (2.8)	8 (3.3)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
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)	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）
a: 一部投与群抜粋
b: 治療期 12 週時までのデータ
c: 長期投与試験では、治療期 12 週時までの併用降圧薬
d: MedDRA/J V20.0 基本語

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}未満の被験者で、60 mL/min/1.73 m^{2}以上の被験者と比較して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、観察期のeGFRcreatが60 mL/min/1.73 m^{2}未満の被験者で、60 mL/min/1.73 m^{2}以上の被験者と比較して高かった（26.7% vs 5.6%）。

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。

中等度RI合併P3試験及び中等度RI合併P2試験での腎機能別の有害事象発現率を表2.7.4.5.1-2に、中等度RI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、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2.7.4.5.1-3に示す。

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。

表 2.7.4.5.1-2　腎機能別の有害事象発現率: 中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験（安全性解析対象集団）

	中等度 RI 合併 P3 試験		中等度 RI 合併 P2 試験	
	CS-3150 1.25～5 mg N = 58		CS-3150 1.25～5 mg N = 33	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて				
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 未満	12	7 (58.3)	7	4 (57.1)
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 以上	46	28 (60.9)	26	17 (65.4)
血中カリウム増加 [a]				
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 未満	12	3 (25.0)	7	0 (0.0)
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 以上	46	3 (6.5)	26	1 (3.8)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0（中等度 RI 合併 P3 試験）、MedDRA/J V18.0（中等度 RI 合併 P2 試験）基本語
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.1-12.5、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.3.1-23

表 2.7.4.5.1-3　腎機能別の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（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 58	
血清カリウム値	N_1	n (%)
5.5 mEq/L 以上		
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 未満	12	0 (0.0)
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 以上	46	7 (15.2)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上		
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 未満	12	0 (0.0)
eGFRcreat 45 mL/min/1.73 m^2 以上	46	0 (0.0)

Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.4-38.3

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 対象用量探索 P2 試験及び 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 2.7.4.5.1-4 及び表 2.7.4.5.1-5 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が認められた被験者割合が、正常又は軽度腎機能障害の患者と比較して顕著に高い傾向はないことが確認された。

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。

表 2.7.4.5.1-4　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］）

	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	プラセボ	CS-3150 0.625 mg	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	CS-3150 全体
	N = 73	N = 23	N = 23	N = 26	N = 25	N = 26	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

表 2.7.4.5.1-5　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 対象用量探索 P2 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］）

	DN 対象用量探索 P2 試験 [a]				
	プラセボ	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	CS-3150 全体
	N = 6	N = 5	N = 4	N = 4	N = 13
有害事象発現被験者数（%）	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	5 (38.5)
血中カリウム増加 [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
血清カリウム値					
5.5 mEq/L 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (15.4)
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)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (15.4)

n（%）
a: 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。治験薬投与期間は 4 週間。
b: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.16、Table 4.36

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 未満の被験者での eGFRcreat の推移を表 2.7.4.7.1-43 及び図 2.7.4.7.2-13 に示す。eGFRcreat の平均値はベースライン値よりも低値で推移したが、ベースラインからの平均変化量の最大値（標準偏差）は−5.66（3.284）mL/min/1.73 m^2（治療期 9 週時）であり、

事後検査ではベースライン値近くまで上昇した。eGFRcreat に顕著な低下は認められず、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者を対象とした比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）、並びに長期投与試験での結果と明らかな違いは認められなかった。

投与期間中に eGFRcreat がベースライン値から 30%以上低下し、そのときの値が 45 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者は 1 名認められた。また、eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 未満まで低下した被験者は 4 名認められた。これらの被験者のベースライン値は 36.3～39.3 mL/min/1.73 m^2、最小値は 28.2～29.4 mL/min/1.73 m^2 であり、いずれもベースライン値から 30%以上の低下には該当しなかった。これらの eGFRcreat の推移は、一過性の低下でその後 30 mL/min/1.73 m^2 以上まで上昇、又は 30 mL/min/1.73 m^2 付近までの低下であり、いずれも治験薬投与終了 1 週間後の値は 30 mL/min/1.73 m^2 以上であった。

5.1.5　肝機能

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）での肝機能別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 2.7.4.7.1-44 に、長期投与試験での肝機能別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 2.7.4.7.1-45 に示す。

比較 P3 試験及び用量設定試験でのベースライン ALT 別の有害事象発現率は、プラセボ群では 45 U/L 未満で 46.3%（37/80）、45 U/L 以上で 42.9%（3/7）、CS-3150 群では 45 U/L 未満で 39.5%（327/827）、45 U/L 以上で 41.2%（40/97）、エプレレノン群では 45 U/L 未満で 36.9%（139/377）、45 U/L 以上で 38.5%（15/39）であった。ベースライン AST 別の有害事象発現率は、プラセボ群では 40 U/L 未満で 46.3%（38/82）、40 U/L 以上で 40.0%（2/5）、CS-3150 群では 40 U/L 未満で 38.9%（336/864）、40 U/L 以上で 51.7%（31/60）、エプレレノン群では 40 U/L 未満で 38.4%（149/388）、40 U/L 以上で 17.9%（5/28）であった。

ベースライン ALT 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 45 U/L 未満で 1.3%（1/80）であり、45 U/L 以上ではいなかった。CS-3150 群では 45 U/L 未満で 3.1%（26/827）、45 U/L 以上で 4.1%（4/97）、エプレレノン群では 45 U/L 未満で 1.1%（4/377）、45 U/L 以上で 5.1%（2/39）であった。ベースライン AST 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 40 U/L 未満で 1.2%（1/82）であり、40 U/L 以上ではいなかった。CS-3150 群では 40 U/L 未満で 3.2%（28/864）、40 U/L 以上で 3.3%（2/60）であった。エプレレノン群では 40 U/L 未満で 1.5%（6/388）であり、40 U/L 以上ではいなかった。

長期投与試験でのベースライン ALT 別の有害事象発現率は、45 U/L 未満で 68.8%（225/327）、45 U/L 以上で 68.3%（28/41）であった。ベースライン AST 別の有害事象発現率は、40 U/L 未満で 67.9%（231/340）、40 U/L 以上で 78.6%（22/28）であった。ベースライン ALT 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、45 U/L 未満で 5.2%（17/327）、45 U/L 以上で 7.3%（3/41）であった。ベースライン AST 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、40 U/L 未満で 5.6%（19/340）、40 U/L 以上で 3.6%（1/28）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、肝機能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、肝機能による明らかな違いは認められなかった。

肝機能低下者 PK 試験（正常肝機能群、軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群の各 6 名に CS-3150 2.5 mg を単回投与）では、正常肝機能群で 1 名、中等度肝機能障害群で 1 名に有害事象が発現した。軽度肝機能障害群では有害事象の発現はなかった。中等度肝機能障害群で認められた有害事象は、頭痛及び肝性脳症が各 1 件（同一被験者に発現）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。頭痛の重症度は軽度で、治療により消失した。肝性脳症は重篤な有害事象に該当したが、CS-3150 と本事象の関連性を評価するのは困難と考えられた（2.7.4.2.1.3.2 参照）。軽度及び中等度肝機能障害の被験者で、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図で臨床的に重要な変動又は異常所見は認められなかった。以上より、軽度又は中等度肝機能障害患者に CS-3150 を単回投与したとき、安全性に大きな問題はなかった。

5.1.6　合併症

5.1.6.1　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及び血清カリウム高値が認められた被験者割合を表 2.7.4.7.1-46 に、長期投与試験での糖尿病合併有無別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 2.7.4.7.1-47 に示す。

比較 P3 試験及び用量設定試験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。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。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。

5.1.6.2　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 型糖尿病合併患者を対象とした試験（DN 合併 P3 試験、DN 対象用量探索 P2 試験、及び DN 対象用量設定試験）、比較 P3 試験及び用量設定試験の併合、並びに長期投与試験（治療期 12 週時まで）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 2.7.4.5.1-6 及び表 2.7.4.5.1-7 に示す。

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 試験での有害事象発現率は 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（2.7.4.2.1.1.3 参照）。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 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（2.7.4.3.1.3.3 参照）。

一方、除外基準として UACR が 30 mg/g·Cr 以上の患者を設定していた、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、CS-3150 2.5 mg 群 38.8%（161/415）、CS-3150 5 mg 群 42.5%（181/426）であり、血中カリウム増加の発現率は CS-3150 2.5 mg 群 2.7%（11/415）、CS-3150 5 mg 群 2.3%（10/426）であった（2.7.4.2.1.1.1 参照）。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 2.5 mg 群 4.3%（18/415）、CS-3150 5 mg 群 2.8%（12/426）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）であった（2.7.4.3.1.1 参照）。

同じく除外基準として UACR が 30 mg/g·Cr 以上の患者を設定していた、長期投与試験の治療期 12 週時までの有害事象発現率は CS-3150 単独被験者で 39.2%（96/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 46.9%（30/64）、CCB 併用被験者で 37.3%（22/59）であり、血中カリウム増加の発現率は CS-3150 単独被験者で 4.5%（11/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 4.7%（3/64）、CCB 併用被験者で 1.7%（1/59）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 CS-3150 単独被験者で 3.3%（8/245）、RA 系阻害薬併用被験者で 4.7%（3/64）、CCB 併用被験者で 1.7%（1/59）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 CS-3150 単独被験者で 0.8%（2/245）であり、RA 系阻害薬又は CCB 併用被験者ではいなかった（2.7.4.3.1.2 参照）。

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有害事象の発現率が明らかに高い傾向はなかった（DN 合併 P3 試験 49.0% 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）。血中カリウム増加の発現率は DN 合併 P3 試験で高かったものの（11.8% vs. 2.7%、2.3%）、血清カリウム高値を示した被験者の割合が明らかに高い傾向はなかった（3.9% vs. 4.3%、2.8%）。また、すべての被験者でその上昇は一時的なものであった。

また、比較 P3 試験及び用量設定試験では他の降圧薬は併用禁止としていたため、RA 系阻害薬併用下実施した DN 合併 P3 試験と長期投与試験の RA 系阻害薬併用被験者の 12 週時までを比較したとき、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病合併患者で有害事象の発現が高まる傾向はなかった（DN 合併 P3 試験 49.0% vs. 長期投与試験 46.9%、以下同順）。血中カリウム増

加の発現率は、DN 合併 P3 試験で高かったものの（11.8% vs. 4.7%）、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（3.9% vs. 4.7%）。

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合併被験者では、血清カリウム高値が認められた被験者の割合が、CS-3150 2.5 mg 群及び CS-3150 5 mg 群で高かった（表 2.7.4.5.1-6 及び表 2.7.4.5.1-7 参照）。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 2.7.4.5.1-6 参照）。

表 2.7.4.5.1-6　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

表 2.7.4.5.1-7　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
：比較 P3 試験及び用量設定試験の併合、長期投与試験（安全性解析対象集団）

試験略名	比較 P3 試験及び用量設定試験の併合 [a]			長期投与試験 [b]			
	CS-3150 1.25 mg	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	CS-3150 単独 2.5～5 mg	基礎降圧薬併用		
					全体	RA 系阻害薬併用	CCB 併用
	N = 83	N = 415	N = 426	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
他の降圧薬の併用 [c]	併用禁止			併用禁止	ARB、ACE 阻害薬、CCB	ARB、ACE 阻害薬	CCB
有害事象発現被験者（%）	25 (30.1)	161 (38.8)	181 (42.5)	96 (39.2)	52 (42.3)	30 (46.9)	22 (37.3)
血中カリウム増加 [d]	0 (0.0)	11 (2.7)	10 (2.3)	11 (4.5)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
血清カリウム値							
5.5 mEq/L 以上	0 (0.0)	18 (4.3)	12 (2.8)	8 (3.3)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n（%）
a: 一部投与群抜粋
b: 治療期 12 週時までのデータ
c: 長期投与試験では、治療期 12 週時までの併用降圧薬
d: MedDRA/J V20.0 基本語

DN 合併 P3 試験及び DN 対象用量探索 P2 試験での、UACR 別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 2.7.4.5.1-8 及び表 2.7.4.5.1-9 に示す。

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 2.7.4.5.1-8　UACR 別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
: DN 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	
	N_1	n (%)
有害事象　すべて		
UACR 300 mg/g･Cr 未満	40	21 (52.5)
UACR 300 mg/g･Cr 以上	11	4 (36.4)
血中カリウム増加 [a]		
UACR 300 mg/g･Cr 未満	40	5 (12.5)
UACR 300 mg/g･Cr 以上	11	1 (9.1)
血清カリウム値　5.5 mEq/L 以上		
UACR 300 mg/g･Cr 未満	40	2 (5.0)
UACR 300 mg/g･Cr 以上	11	0 (0.0)
血清カリウム値　6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上		
UACR 300 mg/g･Cr 未満	40	1 (2.5)
UACR 300 mg/g･Cr 以上	11	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.1-12.7、15.3.4-38.7

表 2.7.4.5.1-9　UACR 別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: DN 対象用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 25		CS-3150 1.25 mg N = 25		CS-3150 2.5 mg N = 23		CS-3150 5 mg N = 25		CS-3150 全体 N = 73	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて										
UACR 300 mg/g·Cr 未満	21	7 (33.3)	18	7 (38.9)	22	7 (31.8)	18	8 (44.4)	58	22 (37.9)
UACR 300 mg/g·Cr 以上	4	0 (0.0)	7	2 (28.6)	1	0 (0.0)	7	5 (71.4)	15	7 (46.7)
血中カリウム増加 [a]										
UACR 300 mg/g·Cr 未満	21	1 (4.8)	18	1 (5.6)	22	3 (13.6)	18	2 (11.1)	58	6 (10.3)
UACR 300 mg/g·Cr 以上	4	0 (0.0)	7	0 (0.0)	1	0 (0.0)	7	1 (14.3)	15	1 (6.7)
血清カリウム値　5.5 mEq/L 以上										
UACR 300 mg/g·Cr 未満	21	2 (9.5)	18	0 (0.0)	22	3 (13.6)	18	3 (16.7)	58	6 (10.3)
UACR 300 mg/g·Cr 以上	4	0 (0.0)	7	0 (0.0)	1	0 (0.0)	7	2 (28.6)	15	2 (13.3)
血清カリウム値　6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上										
UACR 300 mg/g·Cr 未満	21	1 (4.8)	18	0 (0.0)	22	1 (4.5)	18	1 (5.6)	58	2 (3.4)
UACR 300 mg/g·Cr 以上	4	0 (0.0)	7	0 (0.0)	1	0 (0.0)	7	1 (14.3)	15	1 (6.7)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.90、Table 4.77

DN 合併 P3 試験、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の、腎機能別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 2.7.4.5.1-10、表 2.7.4.5.1-11、及び表 2.7.4.5.1-12 に示す。

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 未満の被験者で、60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して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 未満の被験者で、60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者と比較して高かった（26.7% vs 5.6%）。

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は、腎機能別の有害事象発現率に明らかな差はなかった。一方、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 2.7.4.5.1-10　腎機能別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：DN 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 51	
	N_1	n (%)
有害事象　すべて		
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	15	11 (73.3)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	36	14 (38.9)
血中カリウム増加 [a]		
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	15	4 (26.7)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	36	2 (5.6)
血清カリウム値　5.5 mEq/L 以上		
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	15	1 (6.7)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	36	1 (2.8)
血清カリウム値　6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上		
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	15	0 (0.0)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	36	1 (2.8)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.1-12.5、15.3.4-38.3

表 2.7.4.5.1-11　腎機能別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: DN 対象用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 N = 25		CS-3150 1.25 mg N = 25		CS-3150 2.5 mg N = 23		CS-3150 5 mg N = 25		CS-3150 全体 N = 73	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて										
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	6	1 (16.7)	5	1 (20.0)	4	1 (25.0)	4	3 (75.0)	13	5 (38.5)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	19	6 (31.6)	20	8 (40.0)	19	6 (31.6)	21	10 (47.6)	60	24 (40.0)
血中カリウム増加 [a]										
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	6	0 (0.0)	5	0 (0.0)	4	1 (25.0)	4	1 (25.0)	13	2 (15.4)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	19	1 (5.3)	20	1 (5.0)	19	2 (10.5)	21	2 (9.5)	60	5 (8.3)
血清カリウム値　5.5 mEq/L 以上										
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	6	0 (0.0)	5	0 (0.0)	4	1 (25.0)	4	1 (25.0)	13	2 (15.4)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	19	2 (10.5)	20	0 (0.0)	19	2 (10.5)	21	4 (19.0)	60	6 (10.0)
血清カリウム値　6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上										
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	6	0 (0.0)	5	0 (0.0)	4	1 (25.0)	4	1 (25.0)	13	2 (15.4)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	19	1 (5.3)	20	0 (0.0)	19	0 (0.0)	21	1 (4.8)	60	1 (1.7)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.88、Table 4.76

表 2.7.4.5.1-12　腎機能別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: DN 対象用量設定試験
（安全性解析対象集団かつ高血圧症合併被験者）

	プラセボ群 N = 70		CS-3150 0.625 mg N = 68		CS-3150 1.25 mg N = 70		CS-3150 2.5 mg N = 68		CS-3150 5 mg N = 69		CS-3150 全体 N = 275	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて												
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	23	15 (65.2)	23	12 (52.2)	26	21 (80.8)	25	17 (68.0)	26	19 (73.1)	100	69 (69.0)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	47	24 (51.1)	45	24 (53.3)	44	27 (61.4)	43	29 (67.4)	43	25 (58.1)	175	105 (60.0)
血中カリウム増加 [a]												
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	23	1 (4.3)	23	1 (4.3)	26	4 (15.4)	25	5 (20.0)	26	8 (30.8)	100	18 (18.0)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	47	1 (2.1)	45	1 (2.2)	44	1 (2.3)	43	5 (11.6)	43	6 (14.0)	175	13 (7.4)
血清カリウム値　5.5 mEq/L 以上												
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	23	0 (0.0)	23	2 (8.7)	26	6 (23.1)	25	5 (20.0)	26	8 (30.8)	100	21 (21.0)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	47	2 (4.3)	45	1 (2.2)	44	2 (4.5)	43	4 (9.3)	43	6 (14.0)	175	13 (7.4)
血清カリウム値　6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上												
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 未満	23	0 (0.0)	23	0 (0.0)	26	2 (7.7)	25	1 (4.0)	26	4 (15.4)	100	7 (7.0)
eGFRcreat 60 mL/min/1.73 m^2 以上	47	0 (0.0)	45	1 (2.2)	44	0 (0.0)	43	1 (2.3)	43	3 (7.0)	175	5 (2.9)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.92、Table 4.78

DN 合併 P3 試験での eGFRcreat の推移を表 2.7.4.7.1-48 及び図 2.7.4.7.2-14 に示す。

eGFRcreat の平均値はベースライン値よりも低値で推移したが、ベースラインからの平均変化量の最大値（標準偏差）は−5.62（7.155）mL/min/1.73 m^2（治療期 10 週時）であり、事後検査ではベースライン値近くまで上昇した。eGFRcreat に顕著な低下は認められず、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者を対象とした比較 P3 試験及び用量設定試験（併合）、並びに長期投与試験での結果と明らかな違いは認められなかった。

DN 合併 P3 試験で、投与期間中に eGFRcreat がベースライン値から 30%以上低下し、そのときの値が 45 mL/min/1.73 m^2 未満であった被験者は 1 名認められた。また、eGFRcreat が 30 mL/min/1.73 m^2 未満まで低下した被験者は認められなかった。DN 対象用量探索 P2 試験では、eGFRcreat がベースライン値から 30%以上低下かつ 45 mL/min/1.73 m^2 未満となった被験者は認められなかった。DN 対象用量設定試験（高血圧合併被験者のみ）での割合は、CS-3150 群で 3.3%（9/275）であった。また、9 名のうち 5 名が CS-3150 5 mg 群であり、9 名のうち 6 名がベースラインの eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者であった。

5.2　外因性要因

5.2.1　他の降圧薬の併用

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を表 2.7.4.5.2-1 に示す。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）での有害事象発現率は、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。

表 2.7.4.5.2-1　治療期 12 週以降の併用降圧薬別の有害事象発現率: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368		CS-3150 単独 N = 245		基礎降圧薬併用 N = 123	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて						
併用なし	253	132 (52.2)	156	72 (46.2)	97	60 (61.9)
併用あり						
RA 系阻害薬	18	11 (61.1)	9	5 (55.6)	9	6 (66.7)
CCB	93	38 (40.9)	76	31 (40.8)	17	7 (41.2)
血中カリウム増加 [a]						
併用なし	253	11 (4.3)	156	8 (5.1)	97	3 (3.1)
併用あり						
RA 系阻害薬	18	0 (0.0)	9	0 (0.0)	9	0 (0.0)
CCB	93	3 (3.2)	76	3 (3.9)	17	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-18

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の併用なしで 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）。

5.2.2　カリウム製剤の併用

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が調節された。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。

カリウム製剤の併用有無別の血清カリウム値の推移を表 2.7.4.7.1-49 及び図 2.7.4.7.2-15 に、カリウム製剤を併用していた個々の被験者での血清カリウム値の推移を表 2.7.4.7.1-50 に示す。カリウム製剤の併用有無で、血清カリウム値の推移に明らかな差はなかった。

5.3　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、強いチトクローム P450（cytochrome P450: CYP）3A 阻害薬[3]併用があった被験者の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-51 に示す。

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。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

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。

5.5　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。

5.6　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。

5.7　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。治験薬投与終了後に発現した有害事象の内訳は、ウイルス性上気道感染 3 件並びに不眠症、体位性めまい、耳鳴、上気道の炎症、下痢、口内炎、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、及び着色尿が各 1 件であり、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。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作などに影響する可能性がある有害事象、又は精神機能の障害に関連すると考えられる有害事象として、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）並びに長期投与試験で発現した有害事象のうち、器官別大分類が「精神障害」、「神経系障害」、又は「耳および迷路障害」であり、発現率が 0.5%以上であった有害事象を表 2.7.4.5.8-1 及び表 2.7.4.5.8-2 に示す。

有害事象発現率に投与群間で明らかな差はなかった。また、長期投与試験での発現率は、

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 群での発現率と明らかな差はなかった。

表 2.7.4.5.8-1　自動車運転又は機械操作などに影響する可能性がある有害事象、又は精神機能の障害に関連すると考えられる有害事象（いずれかの投与群で発現率 0.5%以上）：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
器官別大分類	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
基本語	被験者数 (%)				
神経系障害	4 (4.6)	2 (2.4)	22 (5.3)	11 (2.6)	8 (1.9)
頚腕症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.3)	1 (1.2)	13 (3.1)	4 (0.9)	7 (1.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.6

表 2.7.4.5.8-2　自動車運転又は機械操作などに影響する可能性がある有害事象、又は精神機能の障害に関連すると考えられる有害事象（発現率 0.5%以上）：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
器官別大分類	N = 368	N = 245	N = 123
基本語	被験者数 (%)		
精神障害	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)
不眠症	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)
神経系障害	20 (5.4)	14 (5.7)	6 (4.9)
浮動性めまい	4 (1.1)	1 (0.4)	3 (2.4)
体位性めまい	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)
頭痛	9 (2.4)	9 (3.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害	7 (1.9)	5 (2.0)	2 (1.6)
耳鳴	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)
回転性めまい	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-4

6.　市販後データ

該当なし。

7. 付録

7.1 付表

表 2.7.4.7.1-1　曝露状況: III 度高血圧 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg
投与期間（日）	
n	20
平均値	52.6
SD	9.54
最小値	23
中央値	56.0
最大値	59
≤11	0 (0.0)
≥12, ≤21	0 (0.0)
≥22, ≤35	2 (10.0)
≥36, ≤49	1 (5.0)
≥50	17 (85.0)

n（%）　Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.1-6

表 2.7.4.7.1-2　1.25 mg から増量されなかった被験者の一覧
：中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

被験者番号	年齢（歳）／性別	体重（kg）	観察期 eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	観察期 血清カリウム値（mEq/L）	観察期 UACR（mg/g·Cr）	増量しなかった理由 [a]		
						4 週時	6 週時	8 週時
中等度 RI 合併 P3 試験								
[redacted]	76／女	55.3	45.3	4.7	—	4.9	増量不要	5
[redacted]	67／女	52.4	44.7	4.6	1.7	増量不要	増量不要	4.8
[redacted]	72／男	72.6	50.7	4.4	2.2	5.2	増量不要	増量不要
[redacted]	80／男	68.2	51.8	4.6	23.7	4.9	5.0	増量不要
DN 合併 P3 試験								
[redacted]	74／男	68.0	64.1	4.5	463.6	5.0	5.1	4.8
[redacted]	63／女	78.5	66.6	4.3	823.9	5.1	4.9	4.8
[redacted]	64／女	61.4	94.8	4.3	97.1	5.0	4.9	5.3
[redacted]	76／女	58.7	40.9	4.0	886.7	増量不要	増量不要	増量不要
[redacted]	58／男	63.3	39.1	4.7	47	5.3	5.2	5.6
[redacted]	79／女	53.8	111.5	3.8	416.7	4 週より前に中止（被験者からの申し出）		
020*	79／男	68.6	56.6	3.6	598.8	4 週より前に中止（有害事象: 血栓性脳梗塞）		

a: 数値の場合は、理由は「血清カリウム値が 4.8 mEq/L 以上であったため」。数値は血清カリウム値（mEq/L）。

表 2.7.4.7.1-3　曝露状況: PA 対象 P3 試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg
投与期間（日）	
n	44
平均値	79.9
SD	14.79
最小値	14
中央値	84.0
最大値	92
≤7	0 (0.0)
≥8, ≤21	2 (4.5)
≥22, ≤35	0 (0.0)
≥36, ≤49	0 (0.0)
≥50, ≤64	0 (0.0)
≥65, ≤77	9 (20.5)
≥78	33 (75.0)

n（%）　Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.1-6

表 2.7.4.7.1-4　被験者背景: 用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）

		CS-3150 1.25 mg N = 34	CS-3150 2.5 mg N = 32	CS-3150 5 mg N = 34	CS-3150 10 mg N = 33	CS-3150 全体 N = 133	エプレレノン 50～100 mg N = 31	全体 N = 164
年齢（歳）	平均値	54.9	56.8	54.5	55.7	55.5	56.7	55.7
	SD	7.85	8.16	8.45	7.86	8.04	6.91	7.83
	最小値	42	40	35	35	35	43	35
	中央値	53.5	55.5	55.5	56.0	54.0	56.0	55.0
	最大値	70	70	69	69	70	69	70
	<65 歳	30 (88.2)	26 (81.3)	29 (85.3)	28 (84.8)	113 (85.0)	27 (87.1)	140 (85.4)
	≥65 歳	4 (11.8)	6 (18.8)	5 (14.7)	5 (15.2)	20 (15.0)	4 (12.9)	24 (14.6)
性別	男性	26 (76.5)	26 (81.3)	26 (76.5)	22 (66.7)	100 (75.2)	23 (74.2)	123 (75.0)
	女性	8 (23.5)	6 (18.8)	8 (23.5)	11 (33.3)	33 (24.8)	8 (25.8)	41 (25.0)
体重（kg）	平均値	72.30	67.29	70.36	70.43	70.14	67.45	69.63
	SD	11.533	10.633	11.433	13.991	11.964	12.227	12.023
	最小値	55.6	47.6	46.3	45.1	45.1	41.3	41.3
	中央値	71.30	67.55	69.60	68.10	69.50	66.50	68.70
	最大値	91.7	93.4	91.9	98.4	98.4	91.9	98.4
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値	153.8	154.7	154.2	153.4	154.0	155.5	154.3
	SD	7.43	8.26	9.53	8.71	8.43	8.17	8.38
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値	98.1	96.7	96.1	97.7	97.2	96.9	97.1
	SD	5.27	4.56	5.32	4.65	4.98	4.69	4.91
高血圧分類	I 度高血圧	19 (55.9)	17 (53.1)	19 (55.9)	18 (54.5)	73 (54.9)	15 (48.4)	88 (53.7)
	II 度高血圧	15 (44.1)	15 (46.9)	15 (44.1)	15 (45.5)	60 (45.1)	16 (51.6)	76 (46.3)
合併症	なし	4 (11.8)	4 (12.5)	5 (14.7)	6 (18.2)	19 (14.3)	6 (19.4)	25 (15.2)
	あり	30 (88.2)	28 (87.5)	29 (85.3)	27 (81.8)	114 (85.7)	25 (80.6)	139 (84.8)

n（%）　Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Table 15.1-7

表 2.7.4.7.1-5　被験者背景: 探索的 P3 試験（安全性解析対象集団）

		CS-3150 2.5～5 mg N = 40	オルメサルタン 10～20 mg N = 40
年齢（歳）	平均値	56.0	56.0
	SD	8.06	8.06
	最小値	42	42
	中央値	53.0	53.0
	最大値	71	71
	<65 歳	32 (80.0)	32 (80.0)
	≥65 歳	8 (20.0)	8 (20.0)
性別	男性	33 (82.5)	33 (82.5)
	女性	7 (17.5)	7 (17.5)
体重（kg）	平均値	73.80	73.70
	SD	14.392	14.632
	最小値	49.4	48.2
	中央値	71.85	72.40
	最大値	111.6	112.1
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値	149.2	150.2
	SD	12.32	8.80
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値	94.1	94.6
	SD	5.73	6.30
高血圧分類	I 度高血圧	21 (52.5)	28 (70.0)
	II 度高血圧	13 (32.5)	11 (27.5)
血清カリウム（mEq/L）	平均値	3.96	3.98
	SD	0.256	0.262
	<4.5 mEq/L	38 (95.0)	37 (92.5)
	≥4.5 mEq/L	2 (5.0)	3 (7.5)
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	平均値	80.56	81.67
	SD	13.456	13.012
	<60 mL/min/1.73 m^2	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥60 mL/min/1.73 m^2	40 (100)	40 (100)
合併症	なし	3 (7.5)	3 (7.5)
	あり	37 (92.5)	37 (92.5)
合併症（糖尿病）	なし	33 (82.5)	33 (82.5)
	あり	7 (17.5)	7 (17.5)

n（%）　Source: M5.3.5.2-2（CS3150-A-J303）Table 15.1-4

表 2.7.4.7.1-6　被験者背景: DN 対象用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）（1/2）

		プラセボ N = 25	CS-3150 1.25 mg N = 25	CS-3150 2.5 mg N = 23	CS-3150 5 mg N = 25	CS-3150 全体 N = 73	全体 N = 98
年齢（歳）	平均値	61.1	60.2	61.0	64.4	61.9	61.7
	SD	6.51	8.69	7.14	6.66	7.67	7.37
	最小値	44	39	40	47	39	39
	中央値	62.0	63.0	63.0	66.0	64.0	63.0
	最大値	70	70	69	70	70	70
	<65 歳	17 (68.0)	16 (64.0)	16 (69.6)	9 (36.0)	41 (56.2)	58 (59.2)
	≥65 歳	8 (32.0)	9 (36.0)	7 (30.4)	16 (64.0)	32 (43.8)	40 (40.8)
性別	男性	17 (68.0)	18 (72.0)	19 (82.6)	18 (72.0)	55 (75.3)	72 (73.5)
	女性	8 (32.0)	7 (28.0)	4 (17.4)	7 (28.0)	18 (24.7)	26 (26.5)
体重（kg）	平均値	71.73	73.92	67.68	68.12	69.97	70.42
	SD	14.681	15.564	9.691	11.155	12.618	13.119
	最小値	45.8	49.0	50.0	50.0	49.0	45.8
	中央値	69.00	72.00	68.50	66.00	70.00	69.50
	最大値	98.8	112.5	81.8	87.4	112.5	112.5
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値	124.9	125.2	126.6	126.3	126.0	125.7
	SD	13.82	13.00	12.80	11.08	12.15	12.53
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値	70.9	72.5	71.7	68.6	70.9	70.9
	SD	7.24	12.31	8.57	9.93	10.43	9.68

n（%）　Source: M5.3.5.4-1（CS3150-B-J202）Table 15.1-6

表 2.7.4.7.1-6　被験者背景: DN 対象用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）（2/2）

		プラセボ N = 25	CS-3150 1.25 mg N = 25	CS-3150 2.5 mg N = 23	CS-3150 5 mg N = 25	CS-3150 全体 N = 73	全体 N = 98
血清カリウム（mEq/L）	平均値	4.25	4.19	4.31	4.30	4.27	4.26
	SD	0.360	0.286	0.371	0.342	0.334	0.339
	<4.5 mEq/L	19 (76.0)	20 (80.0)	15 (65.2)	17 (68.0)	52 (71.2)	71 (72.4)
	≥4.5 mEq/L	6 (24.0)	5 (20.0)	8 (34.8)	8 (32.0)	21 (28.8)	27 (27.6)
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	平均値	77.27	72.53	75.17	71.82	73.12	74.18
	SD	18.180	13.845	18.502	15.112	15.706	16.376
	<60 mL/min/1.73 m^2	6 (24.0)	5 (20.0)	4 (17.4)	4 (16.0)	13 (17.8)	19 (19.4)
	≥60 mL/min/1.73 m^2	19 (76.0)	20 (80.0)	19 (82.6)	21 (84.0)	60 (82.2)	79 (80.6)
UACR（mg/g·Cr）	平均値	114.95	181.50	103.55	192.96	160.87	149.15
	SD	162.149	218.310	90.632	237.591	196.896	188.908
	<30 mg/g·Cr	10 (40.0)	7 (28.0)	5 (21.7)	7 (28.0)	19 (26.0)	29 (29.6)
	≥30, <300 mg/g·Cr	11 (44.0)	11 (44.0)	17 (73.9)	11 (44.0)	39 (53.4)	50 (51.0)
	≥300, <1000 mg/g·Cr	4 (16.0)	7 (28.0)	1 (4.3)	7 (28.0)	15 (20.5)	19 (19.4)
合併症	なし	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.3)	2 (8.0)	7 (9.6)	12 (12.2)
	あり	20 (80.0)	21 (84.0)	22 (95.7)	23 (92.0)	66 (90.4)	86 (87.8)

n（%）　Source: M5.3.5.4-1（CS3150-B-J202）Table 15.1-6

表 2.7.4.7.1-7　被験者背景: DN 対象用量設定試験（安全性解析対象集団）（1/2）

		プラセボ N = 72	CS-3150 0.625 mg N = 71	CS-3150 1.25 mg N = 72	CS-3150 2.5 mg N = 70	CS-3150 5 mg N = 73	CS-3150 全体 N = 286	全体 N = 358
年齢（歳）	平均値	65.6	65.5	66.0	64.1	65.4	65.3	65.3
	SD	10.35	9.03	7.51	11.25	8.58	9.16	9.40
	最小値	39	45	49	39	43	39	39
	中央値	68.0	67.0	67.0	66.0	67.0	67.0	67.0
	最大値	85	85	80	87	82	87	87
	<65 歳	28 (38.9)	27 (38.0)	30 (41.7)	31 (44.3)	30 (41.1)	118 (41.3)	146 (40.8)
	≥65 歳	44 (61.1)	44 (62.0)	42 (58.3)	39 (55.7)	43 (58.9)	168 (58.7)	212 (59.2)
性別	男性	56 (77.8)	54 (76.1)	54 (75.0)	57 (81.4)	58 (79.5)	223 (78.0)	279 (77.9)
	女性	16 (22.2)	17 (23.9)	18 (25.0)	13 (18.6)	15 (20.5)	63 (22.0)	79 (22.1)
体重（kg）	平均値	69.73	69.03	68.41	69.80	69.05	69.07	69.20
	SD	15.127	12.221	14.776	12.370	12.636	12.982	13.422
	最小値	43.6	42.2	34.5	47.7	48.3	34.5	34.5
	中央値	66.30	68.00	66.30	67.95	66.50	67.40	67.20
	最大値	133.4	105.7	125.1	108.0	109.9	125.1	133.4
座位収縮期血圧（mmHg）	平均値	138.1	138.1	138.8	136.7	136.5	137.5	137.6
	SD	11.04	11.43	9.69	12.66	11.43	11.33	11.26
	<140 mmHg	35 (48.6)	41 (57.7)	36 (50.0)	41 (58.6)	45 (61.6)	163 (57.0)	198 (55.3)
	≥140 mmHg	37 (51.4)	30 (42.3)	35 (48.6)	29 (41.4)	28 (38.4)	122 (42.7)	159 (44.4)
座位拡張期血圧（mmHg）	平均値	76.1	75.7	75.5	76.8	76.1	76.0	76.0
	SD	8.71	8.68	8.16	8.62	9.12	8.62	8.63
	<90 mmHg	67 (93.1)	67 (94.4)	68 (94.4)	64 (91.4)	68 (93.2)	267 (93.4)	334 (93.3)
	≥90 mmHg	5 (6.9)	4 (5.6)	3 (4.2)	6 (8.6)	5 (6.8)	18 (6.3)	23 (6.4)

n（%）　Source: M5.3.5.4-2（CS3150-B-J204）Table 15.1-4

表 2.7.4.7.1-7　被験者背景: DN 対象用量設定試験（安全性解析対象集団）（2/2）

		プラセボ N = 72	CS-3150 0.625 mg N = 71	CS-3150 1.25 mg N = 72	CS-3150 2.5 mg N = 70	CS-3150 5 mg N = 73	CS-3150 全体 N = 286	全体 N = 358
血清カリウム（mEq/L）	平均値	4.27	4.19	4.28	4.26	4.22	4.24	4.25
	SD	0.286	0.258	0.322	0.330	0.317	0.308	0.304
	<4.5 mEq/L	57 (79.2)	59 (83.1)	52 (72.2)	50 (71.4)	55 (75.3)	216 (75.5)	273 (76.3)
	≥4.5 mEq/L	15 (20.8)	12 (16.9)	20 (27.8)	20 (28.6)	18 (24.7)	70 (24.5)	85 (23.7)
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	平均値	69.46	65.48	65.65	67.74	68.46	66.84	67.36
	SD	18.447	14.083	18.218	18.585	18.063	17.296	17.538
	<60 mL/min/1.73 m^2	24 (33.3)	24 (33.8)	26 (36.1)	25 (35.7)	27 (37.0)	102 (35.7)	126 (35.2)
	≥60 mL/min/1.73 m^2	48 (66.7)	47 (66.2)	46 (63.9)	45 (64.3)	46 (63.0)	184 (64.3)	232 (64.8)
UACR（mg/g·Cr）	平均値	121.49	116.63	126.77	124.91	127.62	124.02	123.51
	SD	57.339	59.888	68.609	57.962	62.595	62.256	61.230
	<100 mg/g·Cr	34 (47.2)	34 (47.9)	34 (47.2)	31 (44.3)	33 (45.2)	132 (46.2)	166 (46.4)
	≥100 mg/g·Cr	38 (52.8)	37 (52.1)	38 (52.8)	39 (55.7)	40 (54.8)	154 (53.8)	192 (53.6)
合併症	なし	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.7)	5 (1.7)	7 (2.0)
	あり	70 (97.2)	71 (100.0)	70 (97.2)	69 (98.6)	71 (97.3)	281 (98.3)	351 (98.0)
合併症（高血圧症）	なし	2 (2.8)	3 (4.2)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (5.5)	11 (3.8)	13 (3.6)
	あり	70 (97.2)	68 (95.8)	70 (97.2)	68 (97.1)	69 (94.5)	275 (96.2)	345 (96.4)
基礎降圧薬	ARB	70 (97.2)	69 (97.2)	70 (97.2)	67 (95.7)	72 (98.6)	278 (97.2)	348 (97.2)
	ACE 阻害薬	2 (2.8)	2 (2.8)	2 (2.8)	3 (4.3)	1 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.8)

n（%）　Source: M5.3.5.4-2（CS3150-B-J204）Table 15.1-4

表 2.7.4.7.1-8　重症度別有害事象発現率（発現率 1%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（1/3）

	CS-3150 全体　2.5～5 mg N = 368			CS-3150 単独 N = 245			基礎降圧薬併用 N = 123		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	234 (63.6)	19 (5.2)	0 (0.0)	145 (59.2)	15 (6.1)	0 (0.0)	89 (72.4)	4 (3.3)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)								
感染症および寄生虫症	142 (38.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	82 (33.5)	3 (1.2)	0 (0.0)	60 (48.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
気管支炎	7 (1.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (2.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	8 (2.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	11 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	8 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	99 (26.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	52 (21.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	47 (38.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	18 (4.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	8 (3.3)	2 (0.8)	0 (0.0)	10 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	9 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	18 (4.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	12 (4.9)	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	8 (2.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (3.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-8

表 2.7.4.7.1-8　重症度別有害事象発現率（発現率 1%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（2/3）

	CS-3150 全体　2.5～5 mg N = 368			CS-3150 単独 N = 245			基礎降圧薬併用 N = 123		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	234 (63.6)	19 (5.2)	0 (0.0)	145 (59.2)	15 (6.1)	0 (0.0)	89 (72.4)	4 (3.3)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (7.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	17 (6.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	12 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	15 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	35 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	8 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	10 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	9 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	24 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	11 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	33 (9.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	17 (6.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	16 (13.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
関節痛	8 (2.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.1)	1 (0.8)	0 (0.0)
背部痛	12 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	13 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	8 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-8

表 2.7.4.7.1-8　重症度別有害事象発現率（発現率 1%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（3/3）

	CS-3150 全体　2.5～5 mg N = 368			CS-3150 単独 N = 245			基礎降圧薬併用 N = 123		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	234 (63.6)	19 (5.2)	0 (0.0)	145 (59.2)	15 (6.1)	0 (0.0)	89 (72.4)	4 (3.3)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)								
臨床検査	60 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	26 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	8 (3.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
挫傷	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-8

表 2.7.4.7.1-9　副作用発現率（発現率 0.5%以上）：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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数（%）	71 (19.3)	45 (18.4)	26 (21.1)	12 (18.8)	14 (23.7)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
血液およびリンパ系障害	6 (1.6)	3 (1.2)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
貧血	6 (1.6)	3 (1.2)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
代謝および栄養障害	9 (2.4)	2 (0.8)	7 (5.7)	1 (1.6)	6 (10.2)
高尿酸血症	7 (1.9)	1 (0.4)	6 (4.9)	0 (0.0)	6 (10.2)
神経系障害	7 (1.9)	4 (1.6)	3 (2.4)	2 (3.1)	1 (1.7)
浮動性めまい	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
体位性めまい	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
頭痛	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	7 (1.9)	3 (1.2)	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.8)
肝機能異常	6 (1.6)	3 (1.2)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
腎および尿路障害	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
腎機能障害	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査	37 (10.1)	26 (10.6)	11 (8.9)	8 (12.5)	3 (5.1)
血中カリウム増加	25 (6.8)	18 (7.3)	7 (5.7)	6 (9.4)	1 (1.7)
血中尿酸増加	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-6

表 2.7.4.7.1-10　期間別副作用発現率（発現率 0.5%以上）：長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体　2.5～5 mg N = 368				CS-3150 単独 N = 245				基礎降圧薬併用 N = 123			
発現時期（週）	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40	≤12	>12, ≤28	>28, ≤40	>40
発現被験者数（%）[a]	35 (9.5)	29 (8.0)	7 (2.5)	7 (5.0)	22 (9.0)	16 (6.7)	4 (2.2)	5 (5.4)	13 (10.6)	13 (10.6)	3 (3.0)	2 (4.3)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)											
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (2.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	4 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.1)
肝機能異常	4 (1.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	4 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	15 (4.1)	17 (4.7)	5 (1.8)	4 (2.9)	11 (4.5)	10 (4.2)	4 (2.2)	3 (3.2)	4 (3.3)	7 (5.7)	1 (1.0)	1 (2.1)
血中カリウム増加	13 (3.5)	10 (2.8)	3 (1.1)	1 (0.7)	9 (3.7)	7 (2.9)	3 (1.6)	1 (1.1)	4 (3.3)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

MedDRA/J V20.0　　a: すべての副作用発現被験者数と発現率　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.99、Table 3.100、Table 3.101

表 2.7.4.7.1-11　有害事象発現率（2 名以上に発現）：中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験、DN 合併 P3 試験
（安全性解析対象集団）

試験略名	中等度 RI 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg			中等度 RI 合併 P2 試験 CS-3150 1.25～5 mg				DN 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg		
	全体	増量あり	増量なし	全体	1.25 mg 投与時	2.5 mg 投与時	5 mg 投与時	全体	増量あり	増量なし
	N = 58	N = 54	N = 4	N = 33	N = 33	N = 33	N = 30	N = 51	N = 44	N = 7
発現被験者数（%）	35 (60.3)	35 (64.8)	0 (0.0)	21 (63.6)	5 (15.2)	12 (36.4)	8 (26.7)	25 (49.0)	22 (50.0)	3 (42.9)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)			被験者数 (%)				被験者数 (%)		
感染症および寄生虫症	12 (20.7)	12 (22.2)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	11 (21.6)	11 (25.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	7 (12.1)	7 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (19.6)	10 (22.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (8.6)	5 (9.3)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	3 (6.8)	1 (14.3)
浮動性めまい	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (10.3)	6 (11.1)	0 (0.0)	6 (18.2)	1 (3.0)	3 (9.1)	1 (3.3)	3 (5.9)	3 (6.8)	0 (0.0)
下痢	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.2)	3 (5.6)	0 (0.0)	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.3)	2 (3.9)	2 (4.5)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (4.5)	0 (0.0)
臨床検査	13 (22.4)	13 (24.1)	0 (0.0)	10 (30.3)	0 (0.0)	2 (6.1)	6 (20.0)	6 (11.8)	4 (9.1)	2 (28.6)
血中クレアチニン増加	3 (5.2)	3 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	6 (10.3)	6 (11.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	6 (11.8)	4 (9.1)	2 (28.6)
血中尿素増加	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	3 (5.2)	3 (5.6)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	3 (5.2)	3 (5.6)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.2)	3 (5.6)	0 (0.0)	5 (15.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

中等度 RI 合併 P3 試験、DN 合併 P3 試験: MedDRA/J V20.0
中等度 RI 合併 P2 試験: MedDRA/J V18.0
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.1-4、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.3.1-4、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.1-4

表 2.7.4.7.1-12　重症度別有害事象発現率（2 名以上に発現）: III 度高血圧 P3 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 CS-3150 2.5～5 mg N = 20			DN 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 51			PA 対象 P3 試験 CS-3150 2.5～5 mg N = 44		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	9 (45.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (45.1)	2 (3.9)[a]	0 (0.0)	22 (50.0)	5 (11.4)[b]	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)								
感染症および寄生虫症	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (21.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (20.5)	2 (4.5)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (19.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	6 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	1 (2.3)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	1 (2.3)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 血栓性脳梗塞、全身性皮疹の各 1 件
b: 気管支炎 2 件、胃腸障害、関節炎、上肢骨折の各 1 件
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.3.1-8、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.1-8、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.3.1-8

表 2.7.4.7.1-13　重症度別有害事象発現率（2 名以上に発現）
：中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験（安全性解析対象集団）

試験略名	中等度 RI 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 58			中等度 RI 合併 P2 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 33		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	31 (53.4)	4 (6.9)[a]	0 (0.0)	20 (60.6)	1 (3.0)[b]	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)					
感染症および寄生虫症	12 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (6.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	13 (22.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (30.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	6 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	2 (3.4)	0 (0.0)	4 (12.1)	1 (3.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

a: 頭部不快感、背部痛、肋骨骨折、手首関節骨折の各 1 件
b: 意識変容状態 1 件
中等度 RI 合併 P3 試験: MedDRA/J V20.0
中等度 RI 合併 P2 試験: MedDRA/J V18.0
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.1-8、M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）Table 15.3.1-8

表 2.7.4.7.1-14　副作用発現率: 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）（1/2）

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
	N = 20	N = 58	N = 33	N = 51	N = 44
発現被験者数（%）	2 (10.0)	17 (29.3)	8 (24.2)	4 (7.8)	11 (25.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
神経系障害	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (3.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
血栓性脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
閃輝暗点	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
心臓障害	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.1)	0 (0.0)	2 (4.5)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

MedDRA/J V20.0

Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.3.1-6、M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.1-6、M5.3.5.3-1 Table 3.39、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.1-6、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.3.1-6

表 2.7.4.7.1-14　副作用発現率: 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）（2/2）

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
	N = 20	N = 58	N = 33	N = 51	N = 44
発現被験者数（%）	2 (10.0)	17 (29.3)	8 (24.2)	4 (7.8)	11 (25.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
臨床検査	2 (10.0)	12 (20.7)	5 (15.2)	3 (5.9)	5 (11.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (10.0)	5 (8.6)	1 (3.0)	3 (5.9)	2 (4.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	3 (5.2)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0

Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Table 15.3.1-6、M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.1-6、M5.3.5.3-1 Table 3.39、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.1-6、M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.3.1-6

表 2.7.4.7.1-15　副作用発現率: 第 II 相試験及び第 III 相試験の併合
（安全性解析対象集団）（1/3）

	プラセボ	CS-3150 1.25～10 mg	エプレレノン 50～100 mg
	N = 87	N = 1671	N = 447
発現被験者数（%）	8 (9.2)	203 (12.1)	24 (5.4)
器官別大分類 基本語		被験者数 (%)	
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	11 (0.7)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	10 (0.6)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	19 (1.1)	2 (0.4)
痛風	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	14 (0.8)	1 (0.2)
脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
高脂血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	20 (1.2)	2 (0.4)
意識変容状態	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	7 (0.4)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	4 (0.2)	2 (0.4)
神経痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
血栓性脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
閃輝暗点	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	10 (0.6)	2 (0.4)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
徐脈	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心室性不整脈	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.23

表 2.7.4.7.1-15　副作用発現率: 第 II 相試験及び第 III 相試験の併合
（安全性解析対象集団）（2/3）

	プラセボ	CS-3150 1.25～10 mg	エプレレノン 50～100 mg
	N = 87	N = 1671	N = 447
発現被験者数（%）	8 (9.2)	203 (12.1)	24 (5.4)
器官別大分類 基本語		被験者数 (%)	
胃腸障害	1 (1.1)	10 (0.6)	1 (0.2)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.2)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食道潰瘍	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心窩部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
軟便	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	9 (0.5)	3 (0.7)
肝機能異常	0 (0.0)	8 (0.5)	1 (0.2)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.2)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	11 (0.7)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿閉	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	10 (0.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
月経過多	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	9 (0.5)	4 (0.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)
口渇	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.4)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.23

表 2.7.4.7.1-15　副作用発現率: 第 II 相試験及び第 III 相試験の併合
（安全性解析対象集団）（3/3）

	プラセボ	CS-3150 1.25～10 mg	エプレレノン 50～100 mg
	N = 87	N = 1671	N = 447
発現被験者数（%）	8 (9.2)	203 (12.1)	24 (5.4)
器官別大分類 基本語		被験者数 (%)	
臨床検査	7 (8.0)	118 (7.1)	10 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (2.3)	63 (3.8)	3 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (1.1)	26 (1.6)	3 (0.7)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	9 (0.5)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	14 (0.8)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板数減少	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.23

表 2.7.4.7.1-16　副作用発現率: 第 III 相試験の併合（安全性解析対象集団）（1/2）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 1250	エプレレノン 50 mg N = 332
発現被験者数（%）	162 (13.0)	16 (4.8)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)	
血液およびリンパ系障害	10 (0.8)	0 (0.0)
貧血	10 (0.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	17 (1.4)	2 (0.6)
痛風	2 (0.2)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0 (0.0)
高尿酸血症	13 (1.0)	1 (0.3)
脂質異常症	1 (0.1)	1 (0.3)
神経系障害	17 (1.4)	1 (0.3)
意識変容状態	1 (0.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (0.4)	0 (0.0)
体位性めまい	2 (0.2)	0 (0.0)
頭部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)
頭痛	4 (0.3)	1 (0.3)
神経痛	1 (0.1)	0 (0.0)
傾眠	2 (0.2)	0 (0.0)
血栓性脳梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.1)	0 (0.0)
閃輝暗点	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	9 (0.7)	2 (0.6)
不整脈	1 (0.1)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.1)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.3)
徐脈	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性心不全	1 (0.1)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.1)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.1)	0 (0.0)
心室性不整脈	1 (0.1)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.1)	1 (0.3)
血管障害	1 (0.1)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (0.3)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)
食道潰瘍	1 (0.1)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.1)	0 (0.0)
軟便	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	9 (0.7)	3 (0.9)
肝機能異常	8 (0.6)	1 (0.3)
肝障害	1 (0.1)	2 (0.6)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.27

表 2.7.4.7.1-16　副作用発現率: 第 III 相試験の併合（安全性解析対象集団）（2/2）

	CS-3150 1.25～5 mg N = 1250	エプレレノン 50 mg N = 332
発現被験者数（%）	162 (13.0)	16 (4.8)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)	
皮膚および皮下組織障害	3 (0.2)	1 (0.3)
冷汗	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.1)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.1)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	10 (0.8)	1 (0.3)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.3)
尿閉	1 (0.1)	0 (0.0)
腎機能障害	9 (0.7)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (0.2)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	0 (0.0)
月経過多	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.5)	3 (0.9)
無力症	0 (0.0)	1 (0.3)
異常感	3 (0.2)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (0.2)	0 (0.0)
口渇	1 (0.1)	2 (0.6)
臨床検査	89 (7.1)	6 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	4 (0.3)	0 (0.0)
血中カリウム増加	51 (4.1)	2 (0.6)
血中尿素増加	3 (0.2)	0 (0.0)
血中尿酸増加	17 (1.4)	1 (0.3)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.4)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	7 (0.6)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板数減少	3 (0.2)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球数減少	3 (0.2)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	2 (0.2)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.27

表 2.7.4.7.1-17　重篤な有害事象の一覧

試験略名	添付資料番号	治験総括報告書中の掲載箇所
用量設定	5.3.5.1-1	Listing 16.2.7-2 Serious Adverse Events (Enrolled Subjects)
比較 P3	5.3.5.1-2	Table 15.3.2-2 Subjects with Serious Adverse Events (Safety Analysis Set)
長期投与	5.3.5.2-1	Table 15.3.2-2 Subjects with Serious Adverse Events (Safety Analysis Set)
探索的 P3	5.3.5.2-2	Table 15.3.2-2 Subjects with Serious Adverse Events (Safety Analysis Set)
DN 合併 P3	5.3.5.2-6	Table 15.3.2-2 Subjects with Serious Adverse Events (Safety Analysis Set)
PA 対象 P3	5.3.5.2-7	Table 15.3.2-2 Subjects with Serious Adverse Events (Safety Analysis Set)
肝機能低下者 PK	5.3.3.3-1	Table 15.3.2-1 Treatment-Emergent Serious Adverse Events (Safety Analysis Set)
DN 対象用量探索 P2	5.3.5.4-1	Listing 16.2.7-2 Serious Adverse Events for Each Subject
DN 対象用量設定	5.3.5.4-2	Listing 16.2.7-2 Serious Adverse Events Listings (Enrolled Subjects)

表 2.7.4.7.1-18　腎機能関連の重症度別有害事象発現状況: 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 N = 87			CS-3150 1.25 mg N = 83			CS-3150 2.5 mg N = 415			CS-3150 5 mg N = 426			エプレレノン 50～100 mg N = 416		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	4 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (3.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)														
急性腎不全（SMQ）	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病（SMQ）	4 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害（器官別大分類）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
着色尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.126

表 2.7.4.7.1-19　腎機能関連の副作用発現状況: 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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	4 (4.6)	3 (3.6)	14 (3.4)	14 (3.3)	5 (1.2)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)				
急性腎不全（SMQ）	2 (2.3)	3 (3.6)	4 (1.0)	5 (1.2)	1 (0.2)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)
慢性腎臓病（SMQ）	4 (4.6)	3 (3.6)	11 (2.7)	12 (2.8)	4 (1.0)
血中カリウム増加	2 (2.3)	0 (0.0)	9 (2.2)	10 (2.3)	3 (0.7)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	2 (0.5)	3 (0.7)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害（器官別大分類）	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.125

表 2.7.4.7.1-20　腎機能関連の重症度別有害事象発現状況: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体　2.5～5 mg N = 368			CS-3150 単独 N = 245			基礎降圧薬併用　全体 N = 123		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	42 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)								
急性腎不全（SMQ）	13 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	8 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病（SMQ）	31 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	26 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害（器官別大分類）	13 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
着色尿	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	8 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.158

表 2.7.4.7.1-21　腎機能関連の副作用発現状況：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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数（%）	33 (9.0)	24 (9.8)	9 (7.3)	8 (12.5)	1 (1.7)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)				
急性腎不全（SMQ）	8 (2.2)	6 (2.4)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
慢性腎臓病（SMQ）	28 (7.6)	20 (8.2)	8 (6.5)	7 (10.9)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	25 (6.8)	18 (7.3)	7 (5.7)	6 (9.4)	1 (1.7)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害（器官別大分類）	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
腎機能障害	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.157

表 2.7.4.7.1-22　腎機能関連の重症度別有害事象発現状況: III 度高血圧 P3 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 CS-3150 2.5～5 mg N = 20			DN 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 51			PA 対象 P3 試験 CS-3150 2.5～5 mg N = 44		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)								
急性腎不全（SMQ）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病（SMQ）	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害（器官別大分類）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.162、Table 3.170、Table 3.174

表 2.7.4.7.1-23　腎機能関連の重症度別有害事象発現状況
：中等度 RI 合併 P3 試験、中等度 RI 合併 P2 試験（安全性解析対象集団）

試験略名	中等度 RI 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 58			中等度 RI 合併 P2 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 33		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	12 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)					
急性腎不全（SMQ）	8 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病（SMQ）	12 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	6 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.154、Table 3.166

表 2.7.4.7.1-24　腎機能関連の副作用発現状況: 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 CS-3150 2.5～5 mg N = 20	中等度 RI 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 58	中等度 RI 合併 P2 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 33	DN 合併 P3 試験 CS-3150 1.25～5 mg N = 51	PA 対象 P3 試験 CS-3150 2.5～5 mg N = 44
発現被験者数（%）	2 (10.0)	11 (19.0)	2 (6.1)	3 (5.9)	5 (11.4)
SMQ 又は器官別大分類 基本語 [a]	被験者数 (%)				
急性腎不全（SMQ）	0 (0.0)	7 (12.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (6.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
慢性腎臓病（SMQ）	2 (10.0)	11 (19.0)	2 (6.1)	3 (5.9)	4 (9.1)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (10.0)	5 (8.6)	1 (3.0)	3 (5.9)	2 (4.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (4.5)
腎および尿路障害（器官別大分類）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

MedDRA/J V20.0
a: 各 SMQ 又は器官別大分類の両方に該当する事象は、両方の区分で集計した。
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.153、Table 3.161、Table 3.165、Table 3.169、Table 3.173

表 2.7.4.7.1-25　肝機能関連の重症度別有害事象発現状況: 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 N = 87			CS-3150 1.25 mg N = 83			CS-3150 2.5 mg N = 415			CS-3150 5 mg N = 426			エプレレノン 50～100 mg N = 416		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)														
肝胆道系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.178

表 2.7.4.7.1-26　肝機能関連の副作用発現状況: 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
	N = 87	N = 83	N = 415	N = 426	N = 416
発現被験者数（%）	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (1.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.7)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
臨床検査	2 (2.3)	2 (2.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.177

表 2.7.4.7.1-27　肝機能関連の重症度別有害事象発現状況: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368			CS-3150 単独 N = 245			基礎降圧薬併用　全体 N = 123		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
発現被験者数（%）	18 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)								
肝胆道系障害	9 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	9 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.182

表 2.7.4.7.1-28　肝機能関連の副作用発現状況：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
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
発現被験者数（%）	9 (2.4)	5 (2.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.8)
器官別大分類 基本語	被験者数 (%)				
肝胆道系障害	7 (1.9)	3 (1.2)	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.8)
肝機能異常	6 (1.6)	3 (1.2)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
臨床検査	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J V20.0　　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.181

表 2.7.4.7.1-29　時期別の血清カリウム値が 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）

血清カリウム値 時期（週）[a]	プラセボ N = 87	CS-3150 1.25 mg N = 83	CS-3150 2.5 mg N = 415	CS-3150 5 mg N = 426	CS-3150 全体 N = 924	エプレレノン 50～100 mg N = 416
5.5 mEq/L 以上						
Week 1	—	—	1 (0.2)	—	1 (0.1)	—
Week 2	—	—	6 (1.4)	4 (0.9)	10 (1.1)	1 (0.2)
Week 4	—	—	—	2 (0.5)	2 (0.2)	—
Week 6	1 (1.1)	—	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (0.6)	—
Week 8	—	—	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.5)	3 (0.7)
Week 10	—	—	1 (0.2)	—	1 (0.1)	1 (0.2)
Week 12	—	—	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.5)	1 (0.2)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
Week 2	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	—
Week 8	—	—	1 (0.2)	—	1 (0.1)	—
Week 10	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.1)	—
Week 12	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	—

n（%）　−: 発現なし
a: 規定時点。6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上は、該当があった時期のみ。
Source: M5.3.5.3-1 Table 4.43

表 2.7.4.7.1-30　時期別の血清カリウム値が 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）

血清カリウム値	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
時期（週）[a]	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
5.5 mEq/L 以上					
Week 2	3 (0.8)	3 (1.2)	—	—	—
Week 4	1 (0.3)	—	1 (0.8)	1 (1.6)	—
Week 6	3 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
Week 8	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	—
Week 10	2 (0.5)	2 (0.8)	—	—	—
Week 12	—	—	—	—	—
Week 2～Week 12 合計	12 (3.3)	8 (3.3)	4 (3.3)	3 (4.7)	1 (1.7)
Week 16	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	—
Week 20	2 (0.5)	2 (0.8)	—	—	—
Week 24	—	—	—	—	—
Week 28	1 (0.3)	1 (0.4)	—	—	—
Week 32	1 (0.3)	—	1 (0.8)	—	1 (1.7)
Week 36	1 (0.3)	1 (0.4)	—	—	—
Week 40	—	—	—	—	—
Week 44	—	—	—	—	—
Week 48	—	—	—	—	—
Week 52	—	—	—	—	—
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上					
Week 2	1 (0.3)	1 (0.4)	—	—	—
Week 10	1 (0.3)	1 (0.4)	—	—	—
Week 2～Week 12 合計	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 20	1 (0.3)	1 (0.4)	—	—	—
Week 36	1 (0.3)	1 (0.4)	—	—	—

n（%）　−: 発現なし　　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.50
a: 規定時点。6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上は、該当があった時期のみ。

表 2.7.4.7.1-31　時期別の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者割合：中等度 RI 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）

血清カリウム値	CS-3150 全体 1.25～5 mg	増量あり	増量なし
時期 [a]	N = 58	N = 54	N = 4
5.5 mEq/L 以上			
Day 8（Week 1）	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (25.0)
Day 15（Week 2）	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (25.0)
Day 40（Week 6）	1 (1.7)	1 (1.9)	0 (0.0)
Day 43（Week 6）	2 (3.4)	2 (3.7)	0 (0.0)
Day 46（Week 6）	1 (1.7)	1 (1.9)	0 (0.0)
Day 85（Week 12）	1 (1.7)	1 (1.9)	0 (0.0)

n（%）　　Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Table 15.3.4-38.7、M5.3.5.3-1 Table 4.51
a: 該当があった時期のみ。かっこ内は規定時点（週）。

表 2.7.4.7.1-32　時期別の血清カリウム値が 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
: DN 対象用量設定試験（安全性解析対象集団かつ高血圧合併被験者）

血清カリウム値 時期（週）[a]	プラセボ N = 70	CS-3150 0.625 mg N = 68	CS-3150 1.25 mg N = 70	CS-3150 2.5 mg N = 68	CS-3150 5 mg N = 69	CS-3150 全体 N = 275
5.5 mEq/L 以上						
Day 4	—	—	—	2 (2.9)	—	2 (0.7)
Week 1	—	1 (1.5)	1 (1.4)	—	1 (1.4)	3 (1.1)
Week 2	—	—	—	1 (1.5)	3 (4.3)	4 (1.5)
Week 3	2 (2.9)	—	—	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (1.1)
Week 4	—	—	3 (4.3)	1 (1.5)	4 (5.8)	8 (2.9)
Week 6	—	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.5)	—	3 (1.1)
Week 8	—	—	—	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (0.7)
Week 10	—	1 (1.5)	1 (1.4)	—	2 (2.9)	4 (1.5)
Week 11	—	—	—	—	—	—
Week 12	—	—	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.4)	5 (1.8)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
Day 4	—	—	—	—	—	—
Week 1	—	1 (1.5)	—	—	—	1 (0.4)
Week 2	—	—	—	—	1 (1.4)	1 (0.4)
Week 3	—	—	—	1 (1.5)	—	1 (0.4)
Week 4	—	—	—	—	3 (4.3)	3 (1.1)
Week 6	—	—	1 (1.4)	—	1 (1.4)	2 (0.7)
Week 8	—	—	—	1 (1.5)	—	1 (0.4)
Week 10	—	—	—	—	1 (1.4)	1 (0.4)
Week 11	—	—	—	—	1 (1.4)	1 (0.4)
Week 12	—	—	1 (1.4)	—	—	1 (0.4)

n（%）　−: 発現なし
a: 規定時点
Source: M5.3.5.3-1 Table 4.45

表 2.7.4.7.1-33　eGFRcreat の推移: 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 N = 87		CS-3150 1.25 mg N = 83		CS-3150 2.5 mg N = 415		CS-3150 5 mg N = 426		エプレレノン 50～100 mg N = 416	
測定時期		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
ベース	n	87	—	83	—	415	—	426	—	416	—
ライン	平均値	77.91	—	77.07	—	78.71	—	79.34	—	78.91	—
	SD	11.511	—	12.176	—	12.285	—	12.178	—	12.250	—
	最小値	60.2	—	60.1	—	60.0	—	60.0	—	60.0	—
	中央値	76.20	—	76.30	—	76.80	—	77.55	—	76.70	—
	最大値	109.3	—	112.7	—	134.2	—	140.9	—	118.6	—
Week 4	n	83	83	82	82	410	410	419	419	411	411
	平均値	78.57	0.56	77.33	0.31	75.86	−2.76	74.31	−5.02	78.87	−0.08
	SD	12.795	6.727	13.111	6.090	12.466	6.885	12.680	7.277	13.130	6.871
	最小値	55.7	−15.2	49.0	−14.3	48.5	−47.4	48.0	−29.3	53.0	−21.6
	中央値	78.40	1.50	76.15	0.90	73.65	−2.80	73.20	−5.20	76.50	0.00
	最大値	117.9	13.6	121.8	16.2	130.2	22.4	118.1	11.2	127.1	21.7
Week 8	n	80	80	80	80	87	87	88	88	86	86
	平均値	77.53	−0.39	74.42	−2.66	76.22	−4.61	74.32	−5.39	80.25	−0.93
	SD	11.677	6.553	13.101	6.422	11.902	6.504	12.519	7.950	13.161	7.107
	最小値	54.2	−14.1	52.0	−18.4	57.5	−23.7	52.1	−39.9	58.5	−18.7
	中央値	76.30	−0.75	73.20	−2.50	74.60	−4.60	71.50	−5.25	79.15	−1.65
	最大値	108.5	18.9	121.8	16.8	118.4	11.2	118.1	14.0	125.3	18.6
Week 12	n	77	77	77	77	389	389	409	409	401	401
	平均値	77.66	0.06	74.84	−2.31	74.81	−3.72	73.67	−5.72	78.11	−0.87
	SD	11.888	6.054	13.895	6.845	12.855	7.531	13.013	7.494	12.876	6.965
	最小値	59.3	−15.8	54.1	−18.9	49.8	−37.8	48.0	−24.6	53.3	−23.4
	中央値	76.80	0.00	72.30	−2.70	73.10	−3.60	72.40	−5.70	76.40	−1.40
	最大値	106.5	10.8	119.4	15.6	121.1	35.0	122.7	22.2	119.3	22.1

単位: mL/min/1.73 m^2　　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.79、Table 4.80

表 2.7.4.7.1-34　eGFRcreat の推移: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

		CS-3150 2.5～5 mg N = 368	
測定時期		測定値	変化量
ベースライン	n	368	—
	平均値	79.64	—
	SD	12.721	—
	最小値	60.0	—
	中央値	78.25	—
	最大値	133.6	—
Week 12	n	362	362
	平均値	74.45	−5.15
	SD	13.826	7.558
	最小値	46.3	−26.8
	中央値	73.05	−5.50
	最大値	133.6	21.7
Week 28	n	349	349
	平均値	75.03	−4.56
	SD	13.178	7.798
	最小値	48.7	−31.2
	中央値	73.60	−5.00
	最大値	149.9	21.7
Week 52	n	135	135
	平均値	73.27	−6.93
	SD	12.255	7.323
	最小値	52.4	−29.3
	中央値	71.60	−7.30
	最大値	112.4	20.7

単位: mL/min/1.73 m^2　　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.4-4、Table 15.3.4-9

表 2.7.4.7.1-35　尿酸値の推移: 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 N = 87		CS-3150 1.25 mg N = 83		CS-3150 2.5 mg N = 415		CS-3150 5 mg N = 426		エプレレノン 50～100 mg N = 416	
測定時期		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
ベース	n	87	—	83	—	415	—	426	—	416	—
ライン	平均値	342.72786	—	355.73340	—	353.29199	—	357.49040	—	353.15754	—
	SD	80.479623	—	70.796119	—	76.490464	—	79.015188	—	82.178047	—
	最小値	148.7000	—	202.2320	—	130.8670	—	41.6360	—	95.1760	—
	中央値	344.98400	—	362.82800	—	350.93200	—	356.91000	—	350.96150	—
	最大値	559.1120	—	541.2680	—	648.3865	—	600.7985	—	642.3840	—
Week 4	n	83	83	82	82	410	410	419	419	411	411
	平均値	351.86361	5.94800	365.29424	9.35722	368.65571	15.17570	386.71687	28.87604	362.62067	9.59555
	SD	83.004646	37.515092	76.291607	31.626561	82.141506	49.246770	86.630250	44.737977	81.780625	49.751032
	最小値	160.5960	−83.2720	208.1800	−65.4280	136.8040	−237.9400	47.5840	−83.2790	89.2275	−350.9320
	中央値	350.93200	0.00000	377.69800	5.94800	368.77600	11.89700	386.65250	29.74250	356.91000	11.89700
	最大値	547.2160	95.1680	553.1640	113.0120	755.4595	333.1160	660.2835	279.5795	618.6440	166.5580
Week 8	n	80	80	80	80	87	87	89	89	86	86
	平均値	352.64205	9.96290	375.31880	21.85890	367.54665	24.06568	384.01492	32.94819	380.46566	23.10042
	SD	79.992455	32.698938	84.735914	44.719289	76.015442	48.635248	81.718976	41.268753	86.419182	54.479388
	最小値	142.7520	−65.4280	214.1280	−77.3240	160.5960	−261.7120	35.6880	−59.4800	196.2840	−208.1800
	中央値	350.93200	5.94800	368.77600	17.84400	368.77600	29.74000	386.62000	29.74000	392.56800	20.81875
	最大値	535.3200	130.8560	689.9680	160.5960	571.0080	148.7000	588.9015	190.3520	678.0720	214.1280
Week 12	n	77	77	77	77	389	389	409	409	401	401
	平均値	355.33506	13.05470	374.87849	21.24286	372.08814	18.68600	388.59456	32.65066	364.09807	11.82247
	SD	86.955024	37.445296	73.957485	34.364669	83.355173	49.783635	86.848235	46.352134	82.923270	42.412080
	最小値	160.5960	−65.4280	231.9720	−71.3760	142.7640	−285.5280	35.6880	−178.4550	89.2275	−237.9400
	中央値	362.82800	11.89600	380.67200	23.79200	368.80700	17.84550	386.65250	35.69100	362.82800	11.89700
	最大値	571.0080	118.9600	576.9560	101.1160	719.7685	196.3005	618.6440	178.4550	678.0720	231.9915

単位: umol/L　　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.83、Table 4.84

表 2.7.4.7.1-36　尿酸値の推移: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

		CS-3150 2.5～5 mg N = 368	
測定時期		測定値	変化量
ベースライン	n	368	—
	平均値	360.75713	—
	SD	80.272522	—
	最小値	142.7640	—
	中央値	362.85850	—
	最大値	636.4895	—
Week 12	n	362	362
	平均値	389.57745	28.41148
	SD	84.868349	50.009279
	最小値	142.7640	−279.5795
	中央値	392.60100	29.74250
	最大値	660.2835	190.3520
Week 28	n	349	349
	平均値	378.04507	16.56717
	SD	82.635677	52.513353
	最小値	142.7640	−279.5795
	中央値	374.75550	17.84550
	最大値	660.2835	202.2490
Week 52	n	135	135
	平均値	378.58898	14.58484
	SD	70.722199	49.244496
	最小値	178.4550	−166.5580
	中央値	374.75550	11.89700
	最大値	547.2620	172.5065

単位: umol/L　　Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.4-2、Table 15.3.4-7

表 2.7.4.7.1-37　年齢別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
：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 N = 87		CS-3150 1.25 mg N = 83		CS-3150 2.5 mg N = 415		CS-3150 5 mg N = 426		CS-3150 全体 N = 924		エプレレノン 50～100 mg N = 416	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて												
65 歳未満	63	27 (42.9)	62	17 (27.4)	333	128 (38.4)	347	148 (42.7)	742	293 (39.5)	328	119 (36.3)
65 歳以上	24	13 (54.2)	21	8 (38.1)	82	33 (40.2)	79	33 (41.8)	182	74 (40.7)	88	35 (39.8)
75 歳以上	3	2 (66.7)	2	2 (100.0)	11	4 (36.4)	11	4 (36.4)	24	10 (41.7)	9	5 (55.6)
血中カリウム増加 [a]												
65 歳未満	63	1 (1.6)	62	0 (0.0)	333	8 (2.4)	347	7 (2.0)	742	15 (2.0)	328	3 (0.9)
65 歳以上	24	1 (4.2)	21	0 (0.0)	82	3 (3.7)	79	3 (3.8)	182	6 (3.3)	88	1 (1.1)
75 歳以上	3	0 (0.0)	2	0 (0.0)	11	0 (0.0)	11	0 (0.0)	24	0 (0.0)	9	0 (0.0)
血清カリウム値												
5.5 mEq/L 以上												
65 歳未満	63	0 (0.0)	62	0 (0.0)	333	13 (3.9)	347	9 (2.6)	742	22 (3.0)	328	3 (0.9)
65 歳以上	24	1 (4.2)	21	0 (0.0)	82	5 (6.1)	79	3 (3.8)	182	8 (4.4)	88	3 (3.4)
75 歳以上	3	0 (0.0)	2	0 (0.0)	11	3 (27.3)	11	0 (0.0)	24	3 (12.5)	9	1 (11.1)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上												
65 歳未満	63	0 (0.0)	62	0 (0.0)	333	1 (0.3)	347	1 (0.3)	742	2 (0.3)	328	0 (0.0)
65 歳以上	24	0 (0.0)	21	0 (0.0)	82	2 (2.4)	79	2 (2.5)	182	4 (2.2)	88	0 (0.0)
75 歳以上	3	0 (0.0)	2	0 (0.0)	11	1 (9.1)	11	0 (0.0)	24	1 (4.2)	9	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.70、Table 3.71、Table 4.53、Table 4.54

表 2.7.4.7.1-38　年齢別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：長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368		CS-3150 単独 N = 245		基礎降圧薬併用 N = 123	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて						
65 歳未満	290	200 (69.0)	194	124 (63.9)	96	76 (79.2)
65 歳以上	78	53 (67.9)	51	36 (70.6)	27	17 (63.0)
75 歳以上	6	4 (66.7)	3	1 (33.3)	3	3 (100.0)
血中カリウム増加 [a]						
65 歳未満	290	19 (6.6)	194	12 (6.2)	96	7 (7.3)
65 歳以上	78	7 (9.0)	51	7 (13.7)	27	0 (0.0)
75 歳以上	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)
血清カリウム値						
5.5 mEq/L 以上						
65 歳未満	290	15 (5.2)	194	9 (4.6)	96	6 (6.3)
65 歳以上	78	5 (6.4)	51	5 (9.8)	27	0 (0.0)
75 歳以上	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
65 歳未満	290	2 (0.7)	194	2 (1.0)	96	0 (0.0)
65 歳以上	78	2 (2.6)	51	2 (3.9)	27	0 (0.0)
75 歳以上	6	0 (0.0)	3	0 (0.0)	3	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-26.2、M5.3.5.3-1 Table 4.61、Table 4.62

表 2.7.4.7.1-39　性別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
：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 N = 87		CS-3150 1.25 mg N = 83		CS-3150 2.5 mg N = 415		CS-3150 5 mg N = 426		CS-3150 全体 N = 924		エプレレノン 50～100 mg N = 416	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて												
男性	61	25 (41.0)	56	14 (25.0)	297	112 (37.7)	312	130 (41.7)	665	256 (38.5)	294	93 (31.6)
女性	26	15 (57.7)	27	11 (40.7)	118	49 (41.5)	114	51 (44.7)	259	111 (42.9)	122	61 (50.0)
血中カリウム増加 [a]												
男性	61	1 (1.6)	56	0 (0.0)	297	9 (3.0)	312	8 (2.6)	665	17 (2.6)	294	4 (1.4)
女性	26	1 (3.8)	27	0 (0.0)	118	2 (1.7)	114	2 (1.8)	259	4 (1.5)	122	0 (0.0)
血清カリウム値												
5.5 mEq/L 以上												
男性	61	0 (0.0)	56	0 (0.0)	297	16 (5.4)	312	9 (2.9)	665	25 (3.8)	294	5 (1.7)
女性	26	1 (3.8)	27	0 (0.0)	118	2 (1.7)	114	3 (2.6)	259	5 (1.9)	122	1 (0.8)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上												
男性	61	0 (0.0)	56	0 (0.0)	297	2 (0.7)	312	1 (0.3)	665	3 (0.5)	294	0 (0.0)
女性	26	0 (0.0)	27	0 (0.0)	118	1 (0.8)	114	2 (1.8)	259	3 (1.2)	122	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.76、Table 4.56

表 2.7.4.7.1-40　性別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
：長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368		CS-3150 単独 N = 245		基礎降圧薬併用 N = 123	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて						
男性	286	187 (65.4)	186	115 (61.8)	100	72 (72.0)
女性	82	66 (80.5)	59	45 (76.3)	23	21 (91.3)
血中カリウム増加 [a]						
男性	286	22 (7.7)	186	17 (9.1)	100	5 (5.0)
女性	82	4 (4.9)	59	2 (3.4)	23	2 (8.7)
血清カリウム値						
5.5 mEq/L 以上						
男性	286	18 (6.3)	186	13 (7.0)	100	5 (5.0)
女性	82	2 (2.4)	59	1 (1.7)	23	1 (4.3)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
男性	286	4 (1.4)	186	4 (2.2)	100	0 (0.0)
女性	82	0 (0.0)	59	0 (0.0)	23	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-26.1、M5.3.5.3-1 Table 4.64

表 2.7.4.7.1-41　体重別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
：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 N = 87		CS-3150 1.25 mg N = 83		CS-3150 2.5 mg N = 415		CS-3150 5 mg N = 426		CS-3150 全体 N = 924		エプレレノン 50～100 mg N = 416	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて												
中央値未満	44	22 (50.0)	48	15 (31.3)	206	80 (38.8)	211	84 (39.8)	465	179 (38.5)	201	75 (37.3)
中央値以上	43	18 (41.9)	35	10 (28.6)	209	81 (38.8)	215	97 (45.1)	459	188 (41.0)	215	79 (36.7)
血中カリウム増加 [a]												
中央値未満	44	1 (2.3)	48	0 (0.0)	206	6 (2.9)	211	5 (2.4)	465	11 (2.4)	201	3 (1.5)
中央値以上	43	1 (2.3)	35	0 (0.0)	209	5 (2.4)	215	5 (2.3)	459	10 (2.2)	215	1 (0.5)
血清カリウム値												
5.5 mEq/L 以上												
中央値未満	44	1 (2.3)	48	0 (0.0)	206	6 (2.9)	211	8 (3.8)	465	14 (3.0)	201	4 (2.0)
中央値以上	43	0 (0.0)	35	0 (0.0)	209	12 (5.7)	215	4 (1.9)	459	16 (3.5)	215	2 (0.9)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上												
中央値未満	44	0 (0.0)	48	0 (0.0)	206	1 (0.5)	211	2 (0.9)	465	3 (0.6)	201	0 (0.0)
中央値以上	43	0 (0.0)	35	0 (0.0)	209	2 (1.0)	215	1 (0.5)	459	3 (0.7)	215	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数　　中央値: 69.10 kg（試験全体で算出）
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.74、Table 4.55

表 2.7.4.7.1-42　体重別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
：長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368		CS-3150 単独 N = 245		基礎降圧薬併用 N = 123	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて						
中央値未満	184	133 (72.3)	130	85 (65.4)	54	48 (88.9)
中央値以上	184	120 (65.2)	115	75 (65.2)	69	45 (65.2)
血中カリウム増加 [a]						
中央値未満	184	15 (8.2)	130	10 (7.7)	54	5 (9.3)
中央値以上	184	11 (6.0)	115	9 (7.8)	69	2 (2.9)
血清カリウム値						
5.5 mEq/L 以上						
中央値未満	184	11 (6.0)	130	8 (6.2)	54	3 (5.6)
中央値以上	184	9 (4.9)	115	6 (5.2)	69	3 (4.3)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
中央値未満	184	4 (2.2)	130	4 (3.1)	54	0 (0.0)
中央値以上	184	0 (0.0)	115	0 (0.0)	69	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数　　中央値: 70.35 kg
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-26.3、M5.3.5.3-1 Table 4.63

表 2.7.4.7.1-43　eGFRcreat の推移: 中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験（eGFRcreat <60 mL/min/1.73 m^2）の併合（安全性解析対象集団）（1/2）

		CS-3150 1.25～5 mg N = 73	
測定時期		測定値	変化量
ベースライン	n	73	—
	平均値	51.12	—
	SD	6.540	—
	最小値	36.3	—
	中央値	52.60	—
	最大値	59.3	—
Week 1	n	73	73
	平均値	48.94	−2.18
	SD	6.797	3.524
	最小値	31.9	−9.8
	中央値	49.80	−1.90
	最大値	60.6	5.3
Week 2	n	72	72
	平均値	49.18	−1.87
	SD	6.783	3.112
	最小値	32.8	−10.0
	中央値	50.65	−1.65
	最大値	62.8	5.6
Week 4	n	72	72
	平均値	49.07	−1.98
	SD	7.487	3.943
	最小値	33.7	−11.0
	中央値	49.40	−1.85
	最大値	63.6	6.4
Week 5	n	49	49
	平均値	48.80	−3.49
	SD	7.277	4.376
	最小値	29.4	−15.8
	中央値	50.00	−3.70
	最大値	62.8	7.7
Week 6	n	70	70
	平均値	47.86	−3.30
	SD	7.364	3.898
	最小値	29.4	−11.7
	中央値	48.70	−3.70
	最大値	63.4	5.6

単位: mL/min/1.73 m^2　　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.81、Table 4.82

表 2.7.4.7.1-43　eGFRcreat の推移: 中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験（eGFRcreat <60 mL/min/1.73 m^2）の併合（安全性解析対象集団）（2/2）

		CS-3150 1.25～5 mg N = 73	
測定時期		測定値	変化量
Week 7	n	9	9
	平均値	44.62	−3.29
	SD	8.499	3.063
	最小値	33.8	−7.2
	中央値	44.50	−2.60
	最大値	54.8	2.2
Week 8	n	69	69
	平均値	47.55	−3.62
	SD	7.372	4.288
	最小値	31.6	−13.8
	中央値	48.20	−3.60
	最大値	66.4	7.2
Week 9	n	39	39
	平均値	47.01	−5.66
	SD	6.391	3.284
	最小値	29.6	−13.3
	中央値	47.10	−5.00
	最大値	58.5	1.5
Week 10	n	69	69
	平均値	45.63	−5.53
	SD	6.686	4.027
	最小値	28.2	−19.2
	中央値	46.20	−5.40
	最大値	61.3	3.4
Week 12	n	67	67
	平均値	47.13	−4.20
	SD	6.823	4.385
	最小値	29.0	−15.4
	中央値	46.80	−4.20
	最大値	59.3	5.7
Follow up Week 1	n	73	73
	平均値	49.73	−1.39
	SD	7.072	4.296
	最小値	32.1	−11.2
	中央値	48.80	−1.20
	最大値	63.7	7.1

単位: mL/min/1.73 m^2　　Source: M5.3.5.3-1 Table 4.81、Table 4.82

表 2.7.4.7.1-44　肝機能別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: 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 N = 87		CS-3150 1.25 mg N = 83		CS-3150 2.5 mg N = 415		CS-3150 5 mg N = 426		CS-3150 全体 N = 924		エプレレノン 50～100 mg N = 416	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて												
ALT 45 U/L 未満	80	37 (46.3)	76	23 (30.3)	371	141 (38.0)	380	163 (42.9)	827	327 (39.5)	377	139 (36.9)
ALT 45 U/L 以上	7	3 (42.9)	7	2 (28.6)	44	20 (45.5)	46	18 (39.1)	97	40 (41.2)	39	15 (38.5)
AST 40 U/L 未満	82	38 (46.3)	81	24 (29.6)	387	146 (37.7)	396	166 (41.9)	864	336 (38.9)	388	149 (38.4)
AST 40 U/L 以上	5	2 (40.0)	2	1 (50.0)	28	15 (53.6)	30	15 (50.0)	60	31 (51.7)	28	5 (17.9)
血中カリウム増加 [a]												
ALT 45 U/L 未満	80	2 (2.5)	76	0 (0.0)	371	9 (2.4)	380	9 (2.4)	827	18 (2.2)	377	3 (0.8)
ALT 45 U/L 以上	7	0 (0.0)	7	0 (0.0)	44	2 (4.5)	46	1 (2.2)	97	3 (3.1)	39	1 (2.6)
AST 40 U/L 未満	82	2 (2.4)	81	0 (0.0)	387	9 (2.3)	396	10 (2.5)	864	19 (2.2)	388	3 (0.8)
AST 40 U/L 以上	5	0 (0.0)	2	0 (0.0)	28	2 (7.1)	30	0 (0.0)	60	2 (3.3)	28	1 (3.6)
血清カリウム値												
5.5 mEq/L 以上												
ALT 45 U/L 未満	80	1 (1.3)	76	0 (0.0)	371	15 (4.0)	380	11 (2.9)	827	26 (3.1)	377	4 (1.1)
ALT 45 U/L 以上	7	0 (0.0)	7	0 (0.0)	44	3 (6.8)	46	1 (2.2)	97	4 (4.1)	39	2 (5.1)
AST 40 U/L 未満	82	1 (1.2)	81	0 (0.0)	387	16 (4.1)	396	12 (3.0)	864	28 (3.2)	388	6 (1.5)
AST 40 U/L 以上	5	0 (0.0)	2	0 (0.0)	28	2 (7.1)	30	0 (0.0)	60	2 (3.3)	28	0 (0.0)
6.0 mEq/L 以上又は 2回連続で5.5 mEq/L 以上												
ALT 45 U/L 未満	80	0 (0.0)	76	0 (0.0)	371	3 (0.8)	380	3 (0.8)	827	6 (0.7)	377	0 (0.0)
ALT 45 U/L 以上	7	0 (0.0)	7	0 (0.0)	44	0 (0.0)	46	0 (0.0)	97	0 (0.0)	39	0 (0.0)
AST 40 U/L 未満	82	0 (0.0)	81	0 (0.0)	387	3 (0.8)	396	3 (0.8)	864	6 (0.7)	388	0 (0.0)
AST 40 U/L 以上	5	0 (0.0)	2	0 (0.0)	28	0 (0.0)	30	0 (0.0)	60	0 (0.0)	28	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数　Source: M5.3.5.3-1 Table 3.78、Table 3.80、Table 4.57、Table 4.58
a: MedDRA/J V20.0 基本語

表 2.7.4.7.1-45　肝機能別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：長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368		CS-3150 単独 N = 245		基礎降圧薬併用 N = 123	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて						
ALT 45 U/L 未満	327	225 (68.8)	220	146 (66.4)	107	79 (73.8)
ALT 45 U/L 以上	41	28 (68.3)	25	14 (56.0)	16	14 (87.5)
AST 40 U/L 未満	340	231 (67.9)	227	147 (64.8)	113	84 (74.3)
AST 40 U/L 以上	28	22 (78.6)	18	13 (72.2)	10	9 (90.0)
血中カリウム増加 [a]						
ALT 45 U/L 未満	327	22 (6.7)	220	16 (7.3)	107	6 (5.6)
ALT 45 U/L 以上	41	4 (9.8)	25	3 (12.0)	16	1 (6.3)
AST 40 U/L 未満	340	25 (7.4)	227	18 (7.9)	113	7 (6.2)
AST 40 U/L 以上	28	1 (3.6)	18	1 (5.6)	10	0 (0.0)
血清カリウム値						
5.5 mEq/L 以上						
ALT 45 U/L 未満	327	17 (5.2)	220	12 (5.5)	107	5 (4.7)
ALT 45 U/L 以上	41	3 (7.3)	25	2 (8.0)	16	1 (6.3)
AST 40 U/L 未満	340	19 (5.6)	227	13 (5.7)	113	6 (5.3)
AST 40 U/L 以上	28	1 (3.6)	18	1 (5.6)	10	0 (0.0)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
ALT 45 U/L 未満	327	4 (1.2)	220	4 (1.8)	107	0 (0.0)
ALT 45 U/L 以上	41	0 (0.0)	25	0 (0.0)	16	0 (0.0)
AST 40 U/L 未満	340	4 (1.2)	227	4 (1.8)	113	0 (0.0)
AST 40 U/L 以上	28	0 (0.0)	18	0 (0.0)	10	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.84、Table 3.86、Table 4.65、Table 4.66

表 2.7.4.7.1-46　糖尿病合併有無別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: 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 N = 87		CS-3150 1.25 mg N = 83		CS-3150 2.5 mg N = 415		CS-3150 5 mg N = 426		CS-3150 全体 N = 924		エプレレノン 50～100 mg N = 416	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて												
なし	78	37 (47.4)	72	24 (33.3)	358	134 (37.4)	370	157 (42.4)	800	315 (39.4)	335	120 (35.8)
あり	9	3 (33.3)	11	1 (9.1)	57	27 (47.4)	56	24 (42.9)	124	52 (41.9)	81	34 (42.0)
血中カリウム増加 [a]												
なし	78	2 (2.6)	72	0 (0.0)	358	10 (2.8)	370	9 (2.4)	800	19 (2.4)	335	2 (0.6)
あり	9	0 (0.0)	11	0 (0.0)	57	1 (1.8)	56	1 (1.8)	124	2 (1.6)	81	2 (2.5)
血清カリウム値												
5.5 mEq/L 以上												
なし	78	1 (1.3)	72	0 (0.0)	358	13 (3.6)	370	10 (2.7)	800	23 (2.9)	335	5 (1.5)
あり	9	0 (0.0)	11	0 (0.0)	57	5 (8.8)	56	2 (3.6)	124	7 (5.6)	81	1 (1.2)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上												
なし	78	0 (0.0)	72	0 (0.0)	358	3 (0.8)	370	2 (0.5)	800	5 (0.6)	335	0 (0.0)
あり	9	0 (0.0)	11	0 (0.0)	57	0 (0.0)	56	1 (1.8)	124	1 (0.8)	81	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.82、Table 4.60

表 2.7.4.7.1-47　糖尿病合併有無別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: 長期投与試験（安全性解析対象集団）

	CS-3150 全体 2.5～5 mg N = 368		CS-3150 単独 N = 245		基礎降圧薬併用 N = 123	
	N_1	n (%)	N_1	n (%)	N_1	n (%)
有害事象　すべて						
なし	301	207 (68.8)	190	122 (64.2)	111	85 (76.6)
あり	67	46 (68.7)	55	38 (69.1)	12	8 (66.7)
血中カリウム増加 [a]						
なし	301	23 (7.6)	190	16 (8.4)	111	7 (6.3)
あり	67	3 (4.5)	55	3 (5.5)	12	0 (0.0)
血清カリウム値						
5.5 mEq/L 以上						
なし	301	19 (6.3)	190	13 (6.8)	111	6 (5.4)
あり	67	1 (1.5)	55	1 (1.8)	12	0 (0.0)
6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上						
なし	301	3 (1.0)	190	3 (1.6)	111	0 (0.0)
あり	67	1 (1.5)	55	1 (1.8)	12	0 (0.0)

N_1: データのある被験者数
a: MedDRA/J V20.0 基本語
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Table 15.3.1-26.6、Table 15.3.4-28.5

表 2.7.4.7.1-48　eGFRcreat の推移: DN 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）（1/2）

		CS-3150 1.25～5 mg N = 51	
測定時期		測定値	変化量
ベースライン	n	51	—
	平均値	73.12	—
	SD	19.499	—
	最小値	39.1	—
	中央値	71.00	—
	最大値	121.2	—
Week 1	n	51	51
	平均値	70.54	−2.58
	SD	18.623	6.238
	最小値	38.0	−22.2
	中央値	67.90	−1.50
	最大値	113.9	8.7
Week 2	n	50	50
	平均値	70.55	−2.90
	SD	18.171	6.955
	最小値	33.9	−26.4
	中央値	68.15	−2.05
	最大値	112.8	8.7
Week 4	n	49	49
	平均値	69.89	−2.79
	SD	19.413	6.088
	最小値	37.6	−19.1
	中央値	70.10	−1.70
	最大値	124.3	6.4
Week 5	n	36	36
	平均値	70.71	−3.37
	SD	19.579	6.672
	最小値	38.7	−21.0
	中央値	65.55	−2.55
	最大値	115.8	10.6
Week 6	n	49	49
	平均値	69.79	−2.89
	SD	19.504	6.209
	最小値	34.7	−17.7
	中央値	67.90	−2.20
	最大値	115.5	12.5
Week 7	n	5	5
	平均値	71.72	−3.34
	SD	26.299	6.234
	最小値	51.1	−11.1
	中央値	59.20	−2.60
	最大値	113.9	5.4

単位: mL/min/1.73 m^2　　Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.4-4、Table 15.3.4-11

表 2.7.4.7.1-48　eGFRcreat の推移: DN 合併 P3 試験（安全性解析対象集団）（2/2）

		CS-3150 1.25～5 mg N = 51	
測定時期		測定値	変化量
Week 8	N	48	48
	平均値	68.66	−4.48
	SD	19.140	7.035
	最小値	38.7	−22.9
	中央値	64.10	−3.75
	最大値	119.2	10.7
Week 9	n	22	22
	平均値	65.53	−4.35
	SD	17.947	3.999
	最小値	36.5	−9.9
	中央値	62.65	−4.80
	最大値	112.8	6.8
Week 10	n	47	47
	平均値	66.56	−5.62
	SD	16.792	7.155
	最小値	38.8	−28.5
	中央値	66.50	−4.60
	最大値	110.5	7.9
Week 12	n	47	47
	平均値	68.89	−4.81
	SD	20.139	8.231
	最小値	40.3	−27.5
	中央値	67.10	−4.40
	最大値	123.1	21.1
Follow up Week 1	n	50	50
	平均値	72.13	−0.90
	SD	20.442	6.808
	最小値	40.9	−21.8
	中央値	70.65	−0.15
	最大値	128.5	10.4

単位: mL/min/1.73 m^2　　Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Table 15.3.4-4、Table 15.3.4-11

表 2.7.4.7.1-49　カリウム製剤の併用有無別の血清カリウム値の推移
: PA 対象 P3 試験（安全性解析対象集団）

		CS-3150 2.5～5 mg N = 44			
		併用あり		併用なし	
測定時期		測定値	変化量	測定値	変化量
ベースライン	n	6	—	38	—
	平均値	3.62	—	4.07	—
	SD	0.475	—	0.260	—
	最小値	3.0	—	3.6	—
	中央値	3.60	—	4.10	—
	最大値	4.1	—	4.5	—
Week 2	n	6	6	38	38
	平均値	3.75	0.13	4.43	0.36
	SD	0.750	0.383	0.374	0.367
	最小値	2.7	−0.3	3.9	−0.4
	中央値	3.95	0.20	4.40	0.30
	最大値	4.6	0.5	5.8	1.5
Week 4	n	6	6	36	36
	平均値	3.98	0.37	4.37	0.31
	SD	0.611	0.393	0.265	0.321
	最小値	3.0	0.0	3.9	−0.4
	中央値	4.20	0.20	4.40	0.30
	最大値	4.6	1.1	4.9	0.8
Week 6	n	0	0	4	4
	平均値	—	—	4.45	0.45
	SD	—	—	0.311	0.208
	最小値	—	—	4.1	0.2
	中央値	—	—	4.45	0.45
	最大値	—	—	4.8	0.7
Week 8	n	6	6	36	36
	平均値	3.97	0.35	4.34	0.28
	SD	0.535	0.476	0.303	0.332
	最小値	3.1	−0.3	3.6	−0.4
	中央値	4.05	0.30	4.40	0.30
	最大値	4.5	1.1	4.9	0.9
Week 12	n	6	6	34	34
	平均値	4.00	0.38	4.29	0.23
	SD	0.566	0.471	0.273	0.293
	最小値	3.1	−0.3	3.9	−0.3
	中央値	4.00	0.40	4.30	0.20
	最大値	4.8	1.0	5.0	0.9

単位: mEq/L　　Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Table 15.3.4-6、Table 15.3.4-12

表 2.7.4.7.1-50　カリウム製剤併用被験者の血清カリウム値の推移

: PA 対象 P3 試験（安全性解析対象集団）

被験者番号	観察期来院 2[a]	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
[redacted][b]	4.1	4.1	4.3	4.3	4.8
[redacted]	3.3	3.0	3.5	3.7	3.9
[redacted]	3.3	3.8	4.4	4.4	4.3
[redacted]	4.1	4.6	4.6	3.8	3.8
[redacted]	3.9	4.3	4.1	4.5	4.1
[redacted]	3.0	2.7	3.0	3.1	3.1

単位: mEq/L
a: 治験薬投与開始 4 日～14 日前
b: 治験薬投与開始前日にカリウム製剤の併用を中止した。
Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Listing 16.2.4-4、Listing 16.2.5、Listing 16.2.8-4

表 2.7.4.7.1-51　強い CYP3A 阻害薬併用被験者での有害事象発現状況
（安全性解析対象集団）（1/4）

試験略名	被験者番号	併用した強い CYP3A 阻害薬	併用期間 [a]	治験薬投与期間 [b]	有害事象名（基本語）[c]	発現日	投与量 [d]
長期投与	[redacted]	Clarithromycin	2016/06/08～2016/06/14	2016/05/15～2017/05/06	ウイルス性上気道感染	2016/06/06	2.5
		Clarithromycin	2016/07/05～2016/08/26		喘息	2016/08/20	5
					結膜炎	2016/09/27	5
					上気道の炎症	2016/12/01	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/09/03～2016/09/08	2016/06/30～2017/01/12	気管支炎	2016/09/03	5
		Clarithromycin	2016/10/22～2016/10/24		ウイルス性上気道感染	2016/10/22	5
		Clarithromycin	2016/11/26～2016/12/01		ウイルス性上気道感染	2016/11/24	5
		Clarithromycin	2016/12/12～2016/12/14		胃腸炎	2016/12/11	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/04/13～2016/04/16	2016/04/13～2017/04/12	感染性皮膚嚢腫	2016/05/16	5
		Clarithromycin	2016/11/10～2016/11/17		接触皮膚炎	2016/06/09	5
					便秘	2016/09/01	5
					ウイルス性上気道感染	2016/11/01	5
					気管支炎	2016/11/10	5
					ウイルス性上気道感染	2016/12/17	5
					口腔ヘルペス	2016/12/20	5
	[redacted]	Clarithromycin	2017/03/25～2017/03/26	2016/04/11～2017/04/10	ウイルス性上気道感染	2016/10/31	2.5
					インフルエンザ	2017/01/25	2.5
					下痢	2017/02/11	2.5
					齲歯	2017/02/28	2.5
					食中毒	2017/03/24	2.5
					口内炎	2017/04/14	0
	[redacted]	Clarithromycin	2016/08/24～2016/08/28	2016/06/04～2017/05/27	ウイルス性上気道感染	2016/08/20	2.5
					ウイルス性上気道感染	2017/02/16	2.5

a: 併用開始日から併用終了日まで　　b: 該当併用薬投与期間も含む
c: MedDRA/J Ver. 20.0　　d: 有害事象発現時の CS-3150 投与量（mg）
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.204、M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Listing 16.2.5

表 2.7.4.7.1-51　強い CYP3A 阻害薬併用被験者での有害事象発現状況
（安全性解析対象集団）（2/4）

試験略名	被験者番号	併用した強い CYP3A 阻害薬	併用期間 [a]	治験薬投与期間 [b]	有害事象名（基本語）[c]	発現日	投与量 [d]
長期投与	012*	Clarithromycin	2017/01/12～2017/01/19	2016/04/13～2017/04/12	腎機能障害	2016/07/06	5
					上気道の炎症	2016/12/17	2.5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/10/11～2016/10/15	2016/04/26～2017/04/11	ウイルス性上気道感染	2016/10/04	5
		Clarithromycin	2017/01/10～2017/01/15		ウイルス性上気道感染	2017/01/03	5
	013*	Clarithromycin	2017/02/04～2017/02/10	2016/06/04～2017/05/20	腎機能障害	2016/08/27	5
					関節周囲炎	2016/11/20	5
					ウイルス性上気道感染	2016/12/16	5
					ウイルス性上気道感染	2017/01/25	5
					上気道の炎症	2017/05/19	2.5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/06/29～2016/07/05	2016/04/26～2017/04/19	迷路炎	2016/06/27	2.5
					アレルギー性皮膚炎	2016/09/20	2.5
					上気道の炎症	2017/02/05	2.5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/04/27～2016/05/02	2016/05/27～2016/12/09	せつ	2016/07/12	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/05/12～2016/05/19	2016/05/28～2016/07/14	ウイルス性上気道感染	2016/06/30	5
					頭痛	2016/07/12	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/12/28～2017/01/02	2016/08/19～2017/02/24	心電図 T 波逆転	2016/11/11	5
					ウイルス性上気道感染	2016/12/07	5
					ウイルス性上気道感染	2016/12/28	5
					ウイルス性上気道感染	2017/02/22	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/06/14～2016/06/19	2016/05/17～2016/12/06	ウイルス性上気道感染	2016/06/10	2.5
					口腔咽頭痛	2016/11/07	2.5

a: 併用開始日から併用終了日まで　　b: 該当併用薬投与期間も含む
c: MedDRA/J Ver. 20.0　　d: 有害事象発現時の CS-3150 投与量（mg）
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.204、M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Listing 16.2.5

表 2.7.4.7.1-51　強い CYP3A 阻害薬併用被験者での有害事象発現状況
（安全性解析対象集団）（3/4）

試験略名	被験者番号	併用した強い CYP3A 阻害薬	併用期間 [a]	治験薬投与期間 [b]	有害事象名（基本語）[c]	発現日	投与量 [d]
長期投与	[redacted]	Clarithromycin	2016/06/18～2016/06/24	2016/06/04～2016/12/03	ウイルス性上気道感染	2016/06/05	2.5
		Clarithromycin	2016/11/02～2016/11/16		四肢痛	2016/07/08	2.5
					接触皮膚炎	2016/09/04	2.5
					頻尿	2016/10/22	2.5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/10/12～2016/10/14	2016/06/29～2017/01/11	ウイルス性上気道感染	2016/07/05	2.5
		Clarithromycin	2016/12/14～2016/12/19		汗疹	2016/07/13	2.5
					ウイルス性上気道感染	2016/08/13	2.5
					傾眠	2016/08/24	2.5
					副鼻腔炎	2016/10/09	2.5
					倦怠感	2016/10/21	5
					口腔ヘルペス	2016/10/22	5
					脱水	2016/12/10	5
					ウイルス性上気道感染	2016/12/11	5
	[redacted]	Diltiazem hydrochloride	～16/04/20 2016/04/21～	2016/05/19～2016/11/24	ウイルス性上気道感染	2016/10/05	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/12/27～2016/12/30	2016/06/23～2017/01/10	ウイルス性上気道感染	2016/12/25	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/08/17～2016/08/21	2016/07/06～2017/01/18	ウイルス性上気道感染	2016/08/16	2.5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/08/03～2016/08/07	2016/08/16～2017/03/07	—	—	—
	[redacted]	Clarithromycin	2016/08/27～2016/09/19	2016/07/19～2017/01/26	上気道の炎症	2016/08/27	5
					C-反応性蛋白増加	2017/01/26	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/11/14～2016/11/20	2016/07/22～2017/02/13	筋膜炎	2016/09/16	5
					ウイルス性上気道感染	2016/11/07	5
					ウイルス性上気道感染	2017/02/10	5

a: 併用開始日から併用終了日まで　　b: 該当併用薬投与期間も含む
c: MedDRA/J Ver. 20.0　　d: 有害事象発現時の CS-3150 投与量（mg）
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.204、M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Listing 16.2.5

表 2.7.4.7.1-51　強い CYP3A 阻害薬併用被験者での有害事象発現状況
（安全性解析対象集団）（4/4）

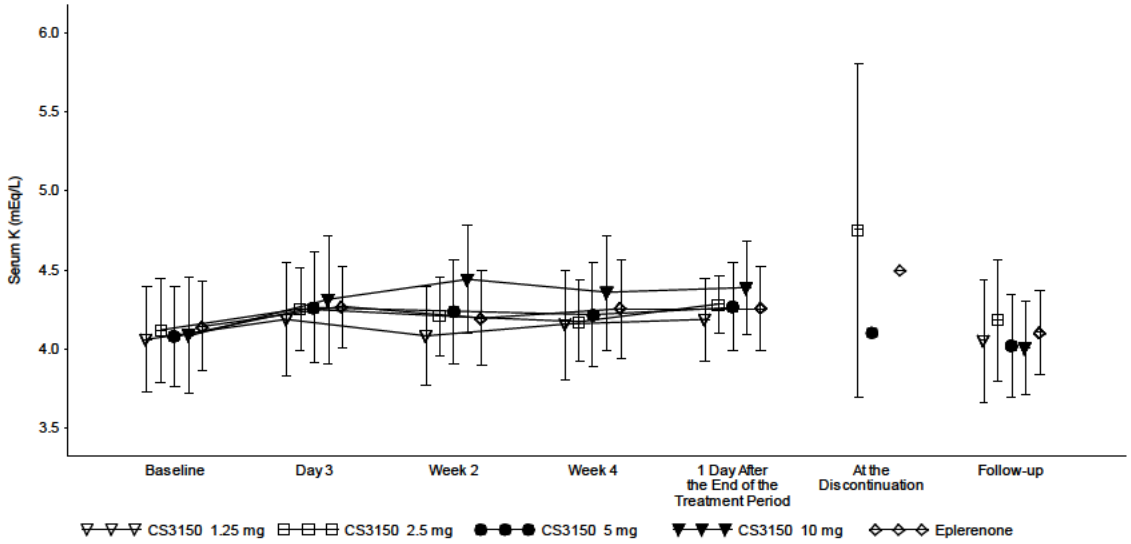
試験略名	被験者番号	併用した強い CYP3A 阻害薬	併用期間 [a]	治験薬投与期間 [b]	有害事象名（基本語）[c]	発現日	投与量 [d]
長期投与	[redacted]	Clarithromycin	2016/09/09～2016/09/19	2016/05/25～2016/12/03	頭痛	2016/08/17	5
					ウイルス性上気道感染	2016/09/04	5
	[redacted]	Clarithromycin	2017/01/18～2017/01/24	2016/10/04～2017/04/07	ウイルス性上気道感染	2016/12/16	5
					喘息	2017/01/17	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/10/15～2016/10/18	2016/06/06～2016/12/24	蕁麻疹	2016/06/16	2.5
					ウイルス性上気道感染	2016/10/15	2.5
					筋肉痛	2016/11/24	2.5
					尿中血陽性	2016/12/24	2.5
中等度 RI 合併 P3	[redacted]	Clarithromycin	2017/01/13～2017/01/16	2016/10/31～2017/01/22	ウイルス性上気道感染	2016/11/09	1.25
					胃潰瘍	2016/12/17	1.25
					ウイルス性上気道感染	2017/01/05	2.5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/11/08～2016/11/14	2016/09/06～2016/11/28	ウイルス性上気道感染	2016/11/06	5
DN 合併 P3	[redacted]	Clarithromycin	2016/09/20～2016/09/20	2016/09/13～2016/12/05	ウイルス性上気道感染	2016/09/20	1.25
					背部痛	2016/11/05	2.5
					発疹	2016/11/17	5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/11/22～2016/11/28	2016/10/25～2017/01/16	ウイルス性上気道感染	2016/11/22	2.5
	[redacted]	Clarithromycin	2016/11/15～2016/11/28	2016/11/22～2017/01/03	—	—	—
	[redacted]	Clarithromycin	2016/09/24～2016/09/27	2016/09/10～2016/12/02	ウイルス性上気道感染	2016/09/19	1.25

a: 併用開始日から併用終了日まで　　b: 該当併用薬投与期間も含む
c: MedDRA/J Ver. 20.0　　d: 有害事象発現時の CS-3150 投与量（mg）
Source: M5.3.5.3-1 Table 3.204、M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Listing 16.2.5、
M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Listing 16.2.5、M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Listing 16.2.5

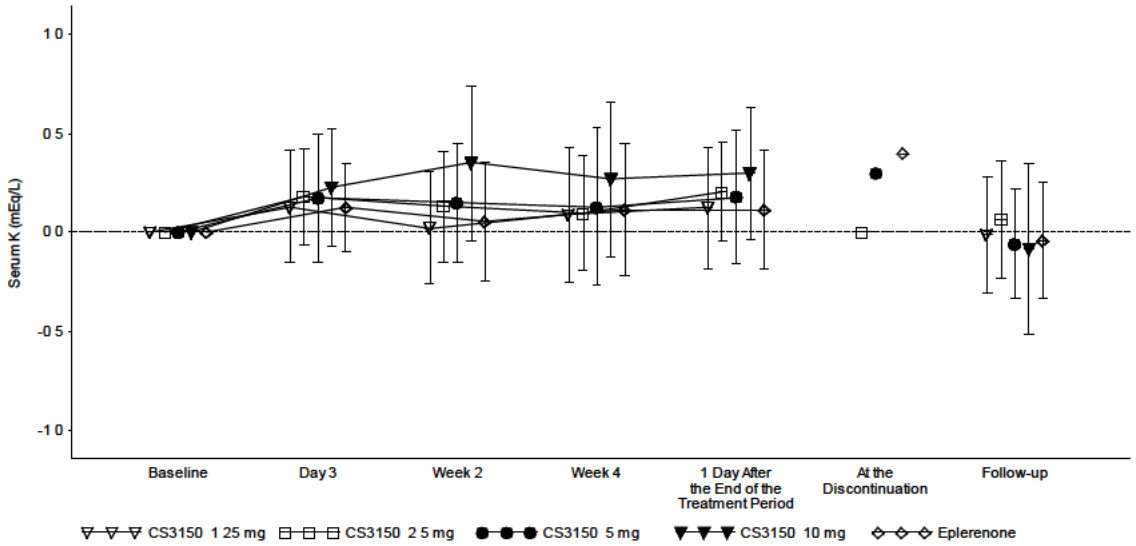
7.2　付図

図 2.7.4.7.2-1　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）：用量探索 P2 試験（安全性解析対象集団）

測定値



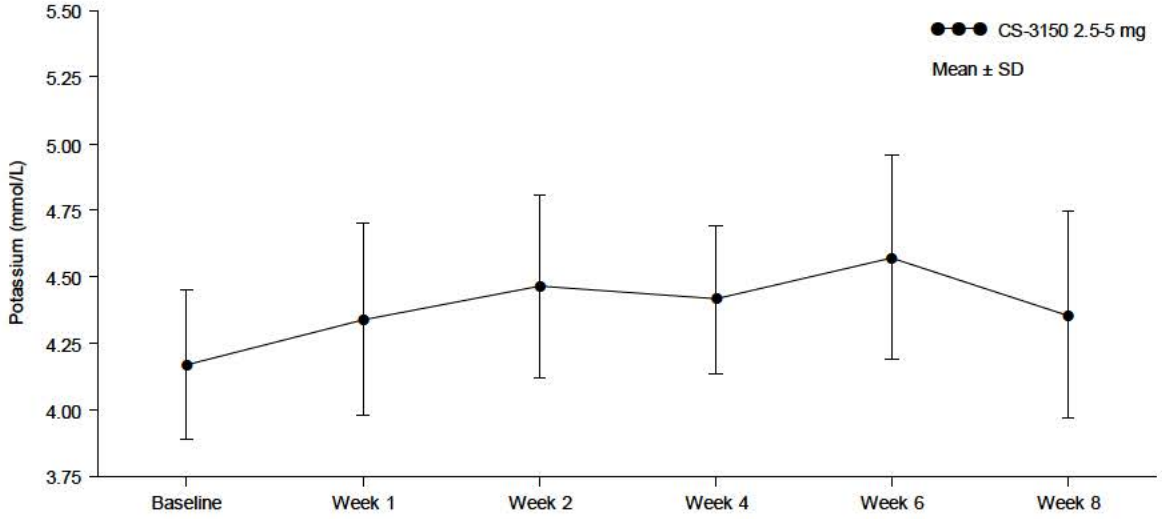
変化量



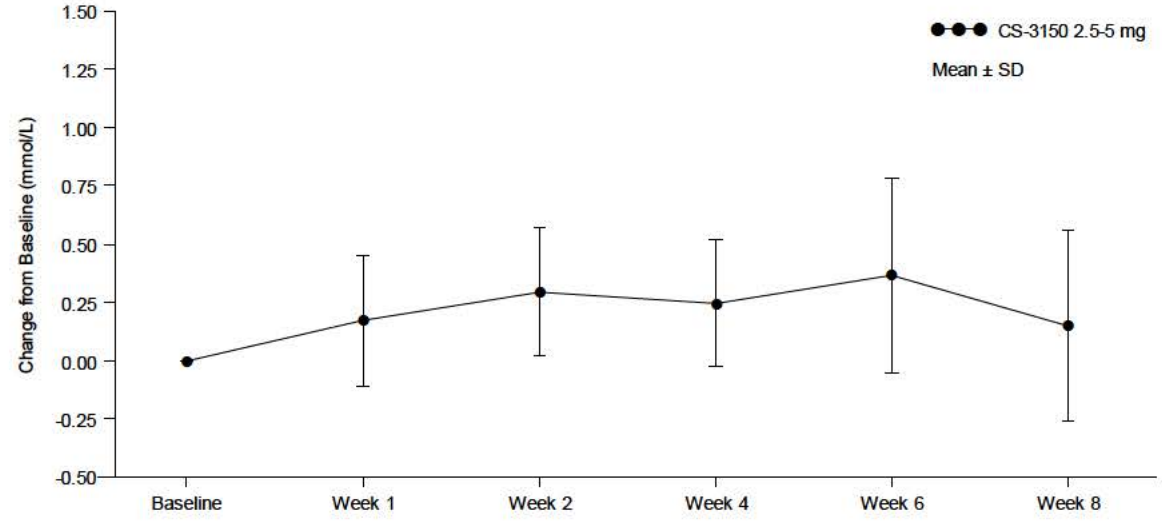
Source: M5.3.5.1-3（CS3150-A-J201）Figure 15.3.1-2、Figure 15.3.1-4

図 2.7.4.7.2-2　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）：III 度高血圧 P3 試験
（安全性解析対象集団）

測定値



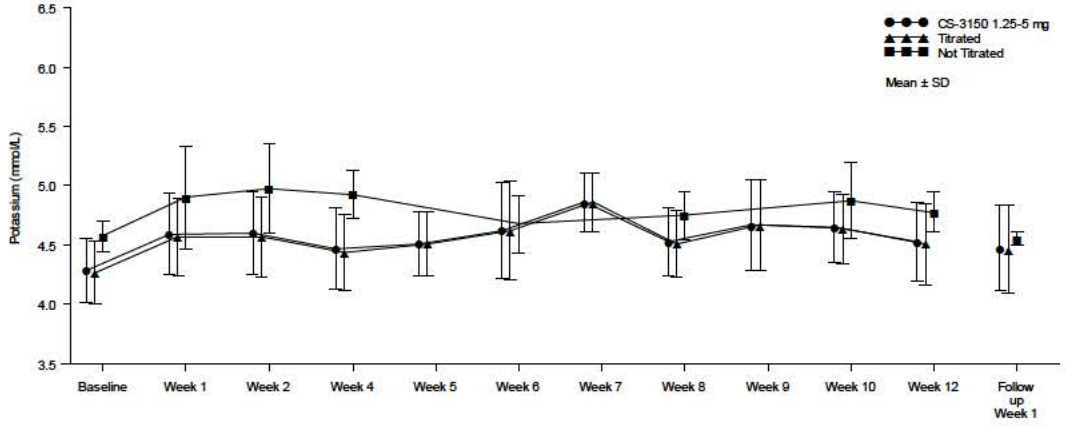
変化量



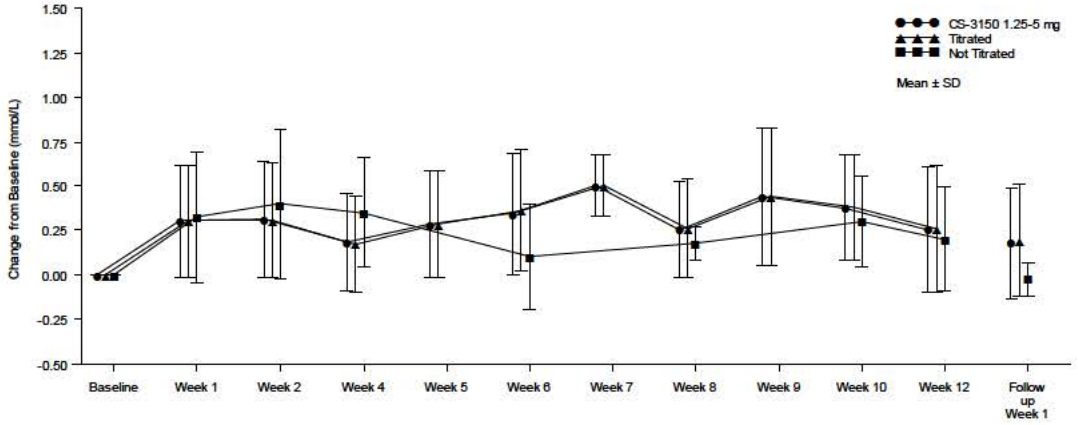
単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.2-3（CS3150-A-J304）Figure 15.3.4-3、Figure 15.3.4-8

図 2.7.4.7.2-3　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）：中等度 RI 合併 P3 試験
（安全性解析対象集団）

測定値



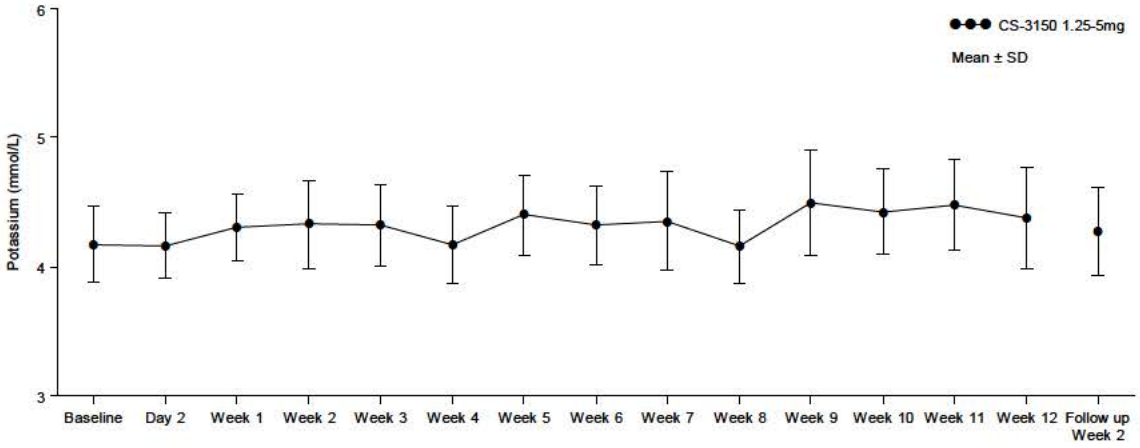
変化量



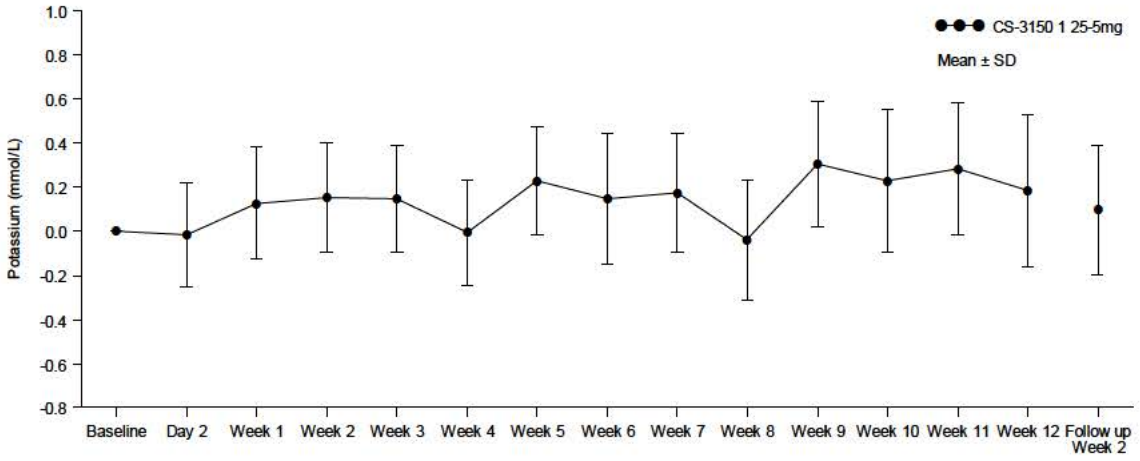
単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.2-4（CS3150-A-J305）Figure 15.3.4-3、Figure 15.3.4-10

図 2.7.4.7.2-4　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）：中等度 RI 合併 P2 試験
（安全性解析対象集団）

測定値



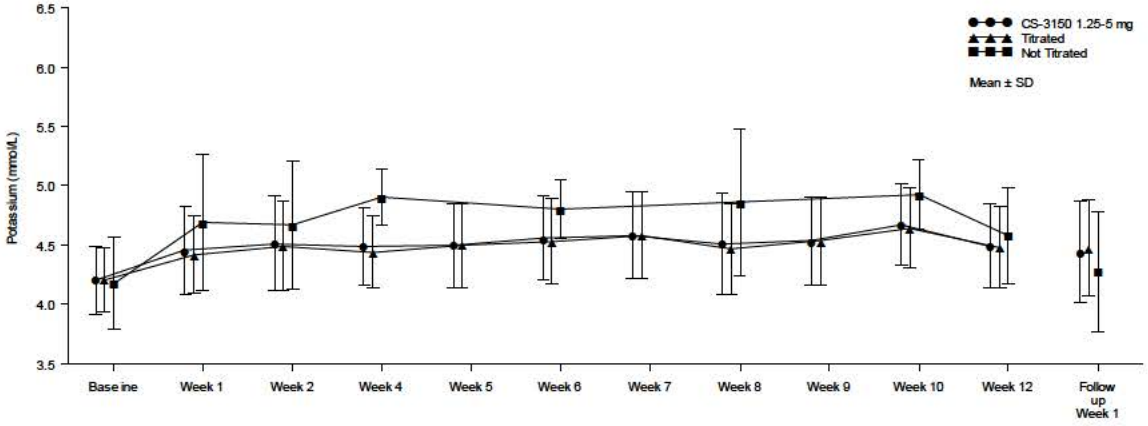
変化量



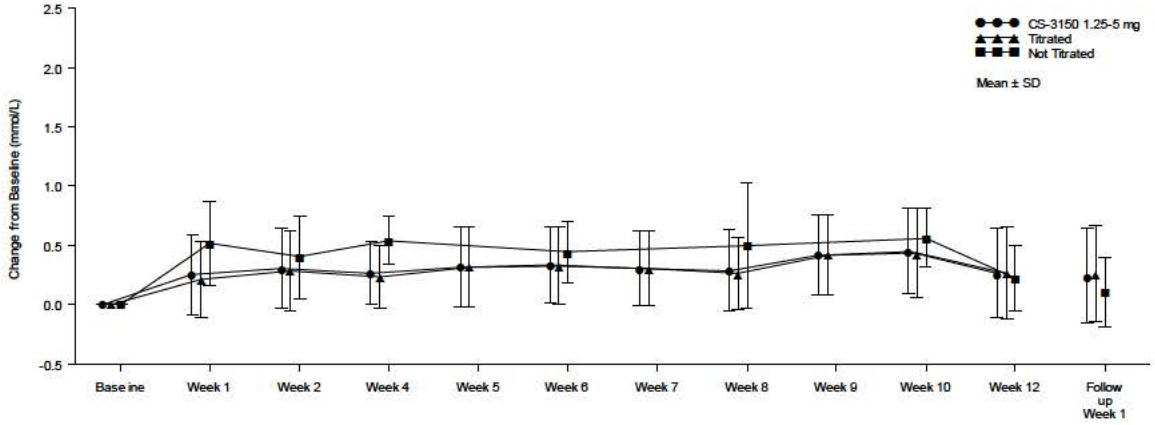
単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.2-5（CS3150-A-J206）図 12.4-1、図 12.4-2

図 2.7.4.7.2-5　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）: DN 合併 P3 試験
（安全性解析対象集団）

測定値



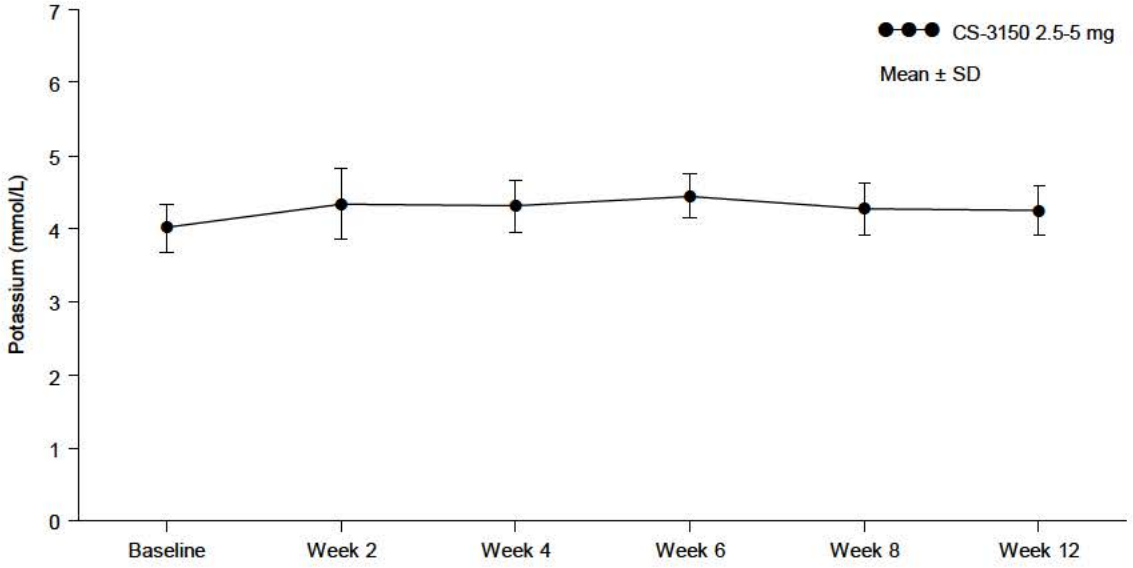
変化量



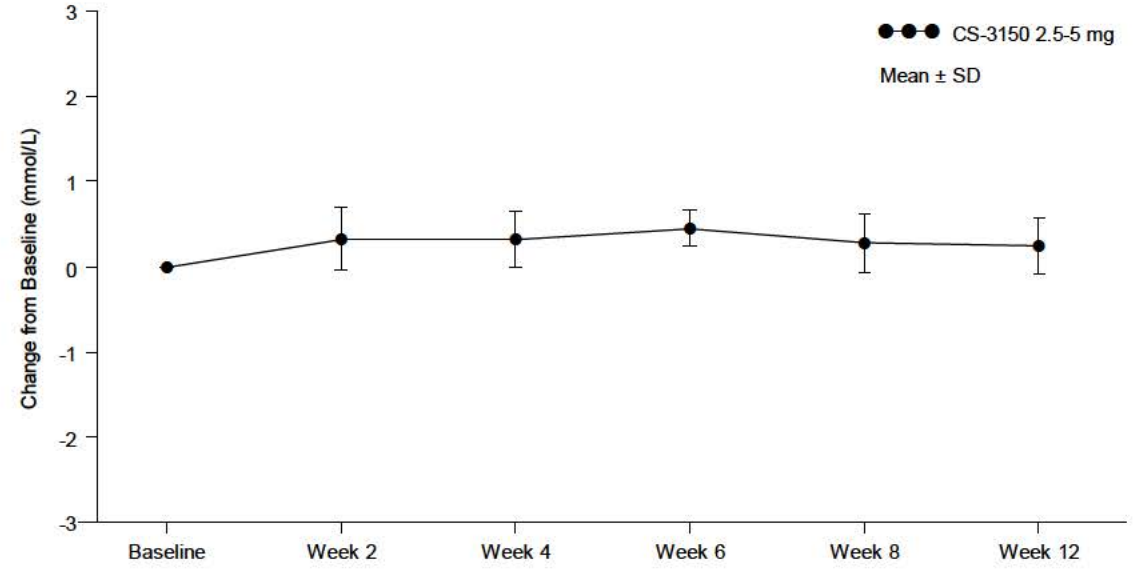
単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Figure 15.3.4-3、Figure 15.3.4-10

図 2.7.4.7.2-6　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）: PA 対象 P3 試験
（安全性解析対象集団）

測定値



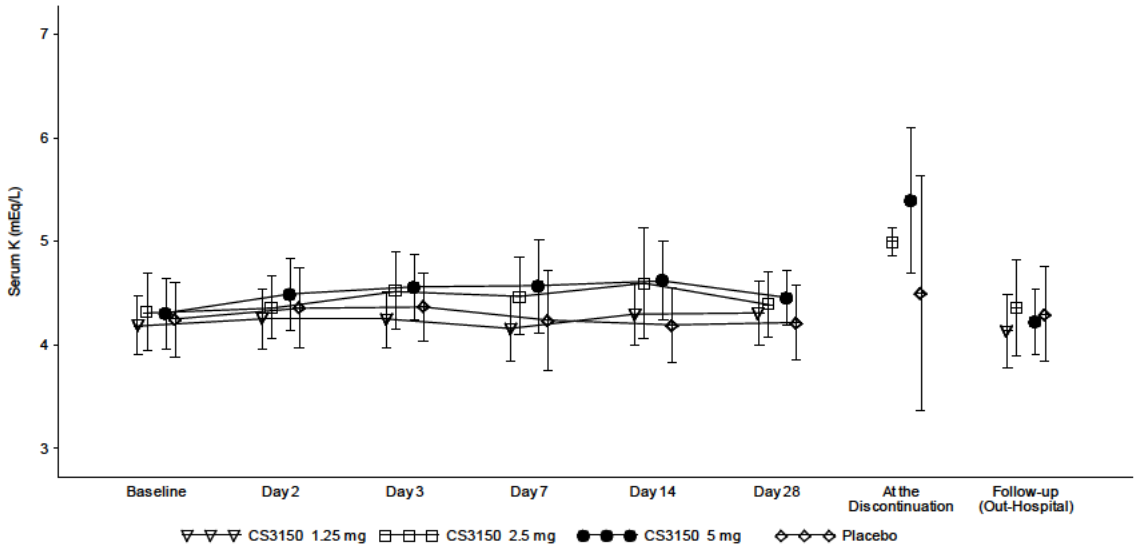
変化量



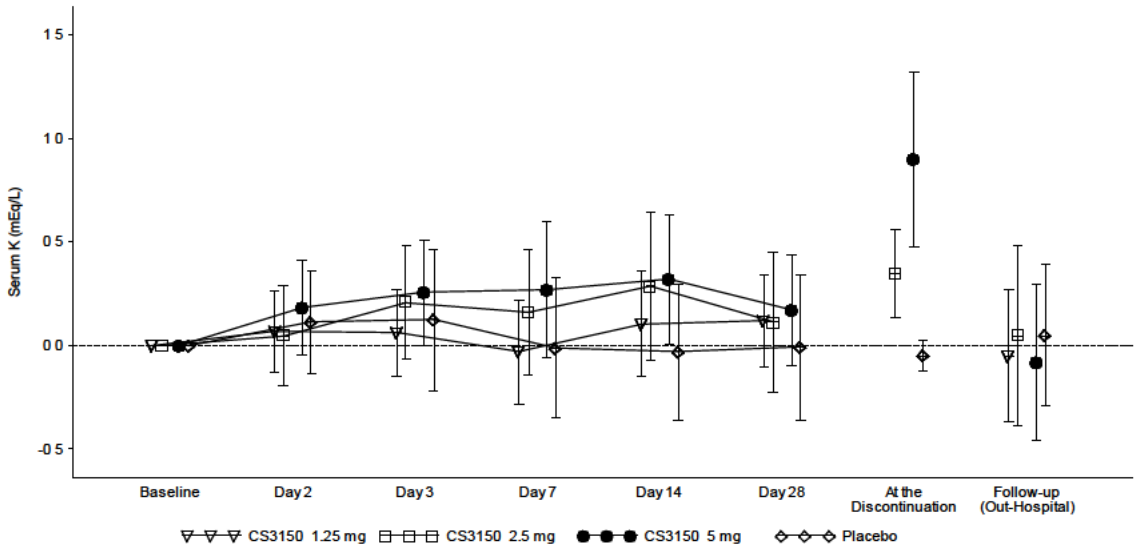
単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Figure 15.3.4-3、Figure 15.3.4-9

図 2.7.4.7.2-7　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）: DN 対象用量探索 P2 試験
（安全性解析対象集団）

測定値



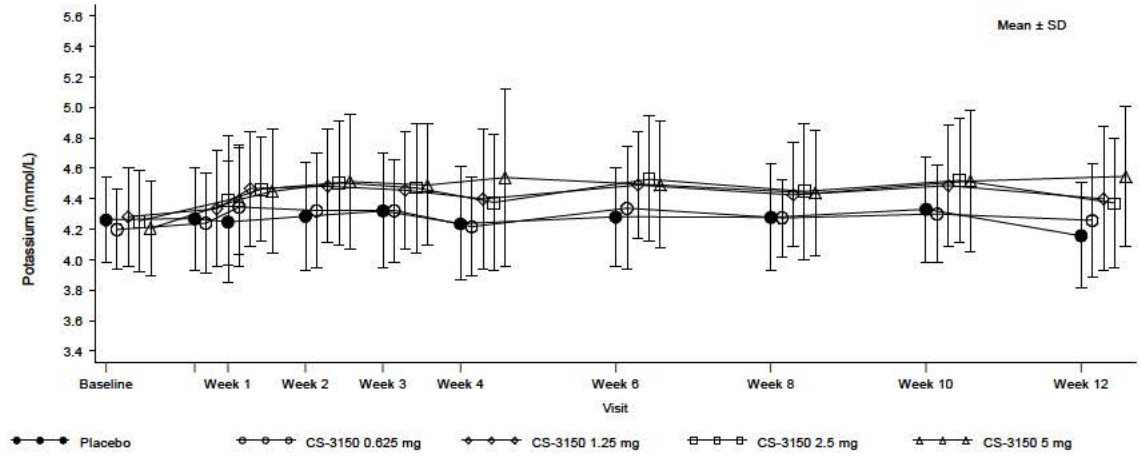
変化量



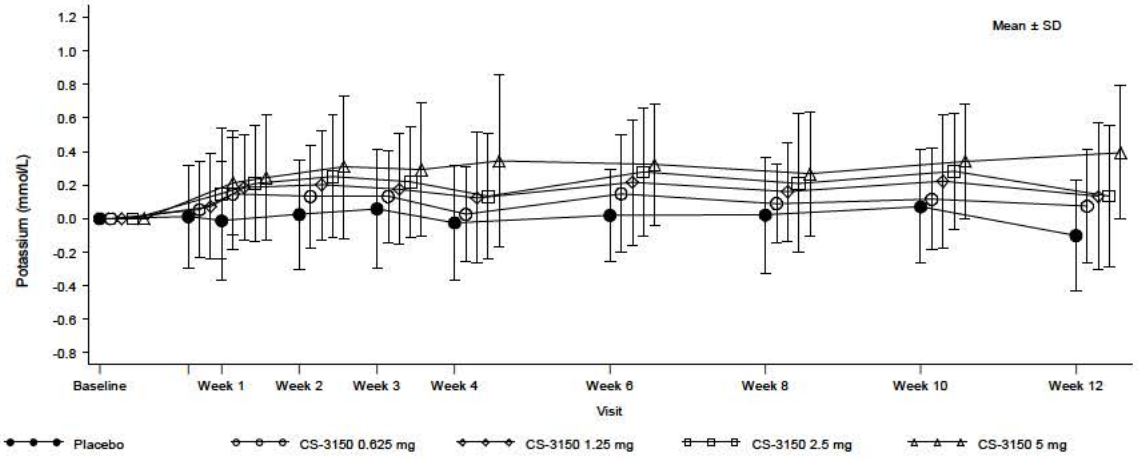
Source: M5.3.5.4-1（CS3150-B-J202）Figure 12.4-1、Figure 12.4-2

図 2.7.4.7.2-8　血清カリウム値の推移（算術平均値± SD）：DN 対象用量設定試験
（安全性解析対象集団かつ高血圧症合併被験者）

測定値



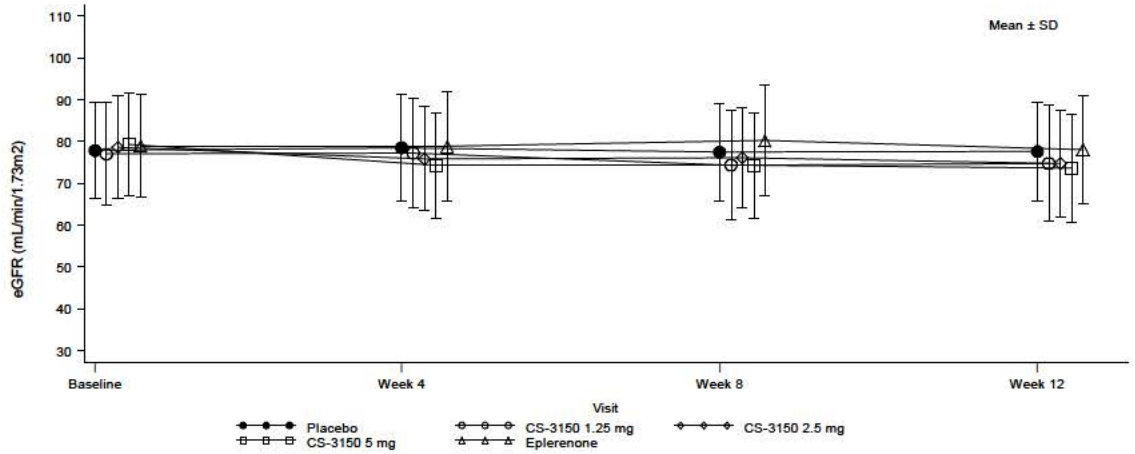
変化量



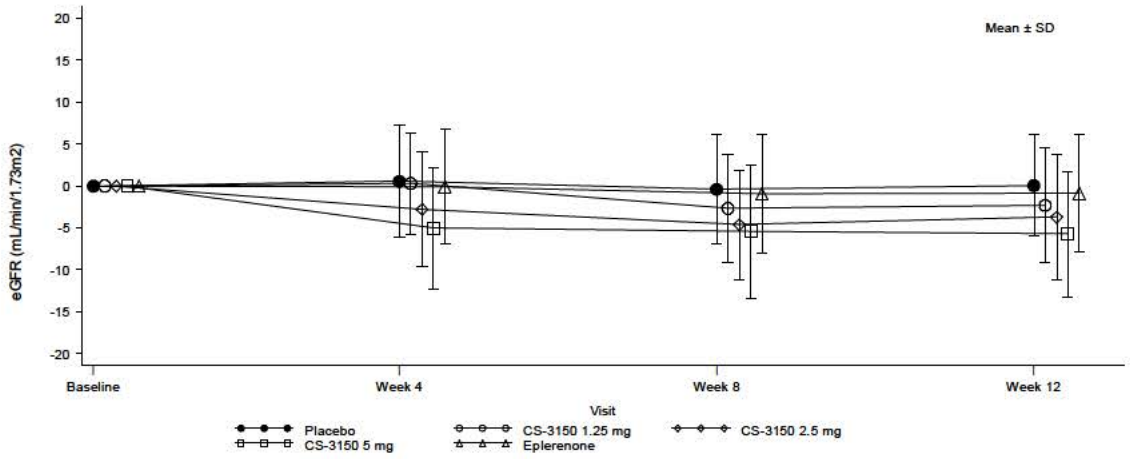
単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.3-1 Figure 1.5、Figure 1.6

図 2.7.4.7.2-9　eGFRcreat の推移（算術平均値± SD）
：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）

測定値



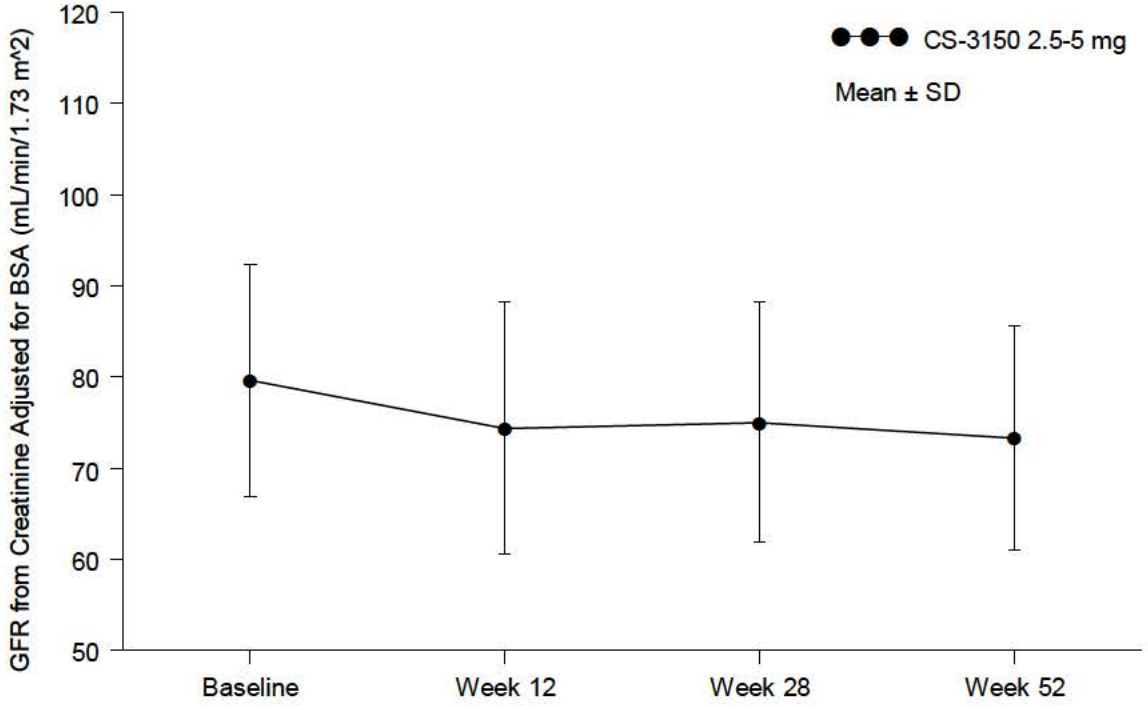
変化量



Source: M5.3.5.3-1 Figure 1.17、Figure 1.18

図 2.7.4.7.2-10　eGFRcreat の推移（算術平均値± SD）：長期投与試験
（安全性解析対象集団）（1/2）

測定値（全体）



測定値（投与条件別）

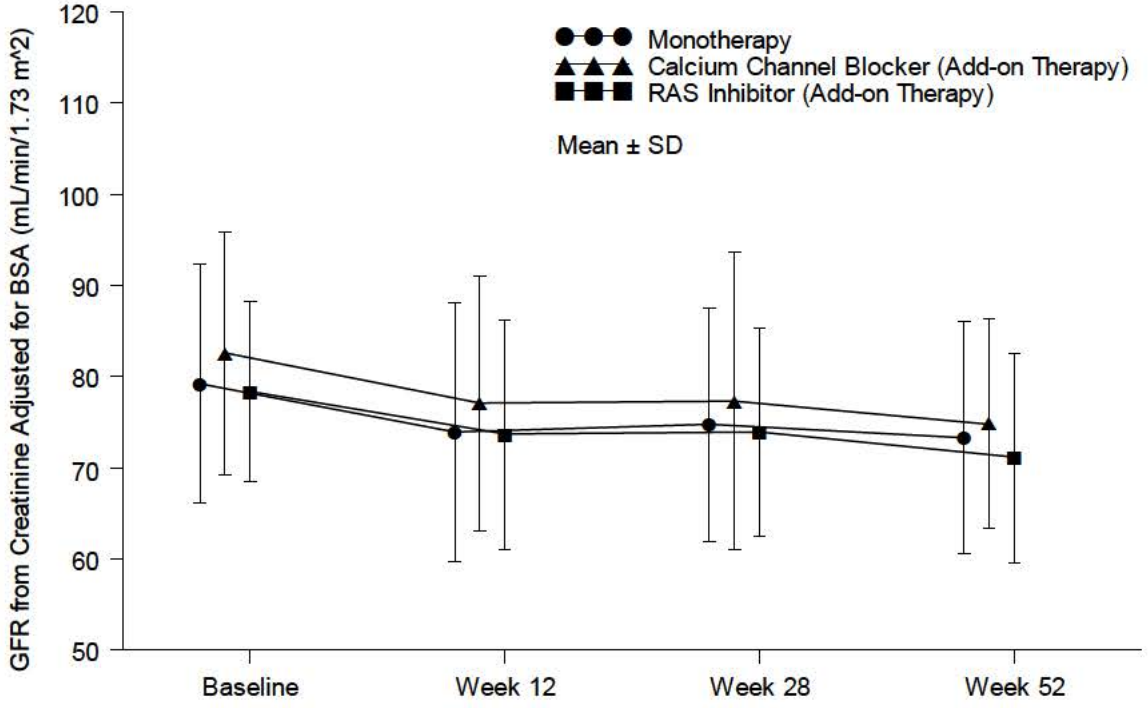
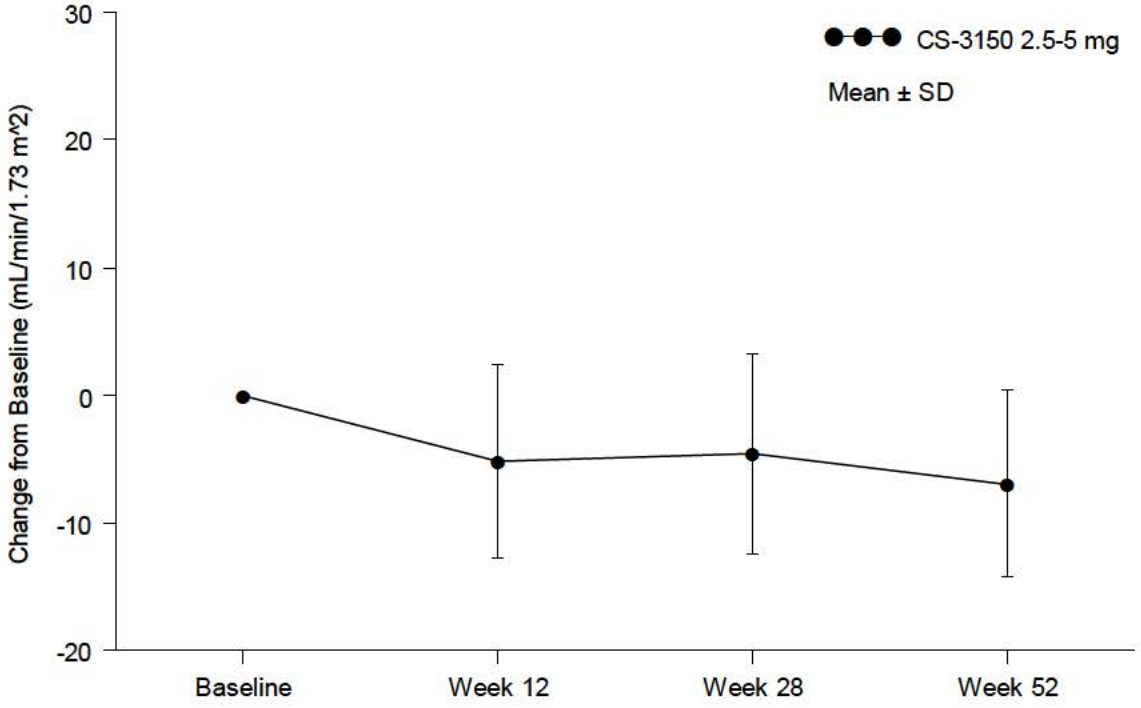
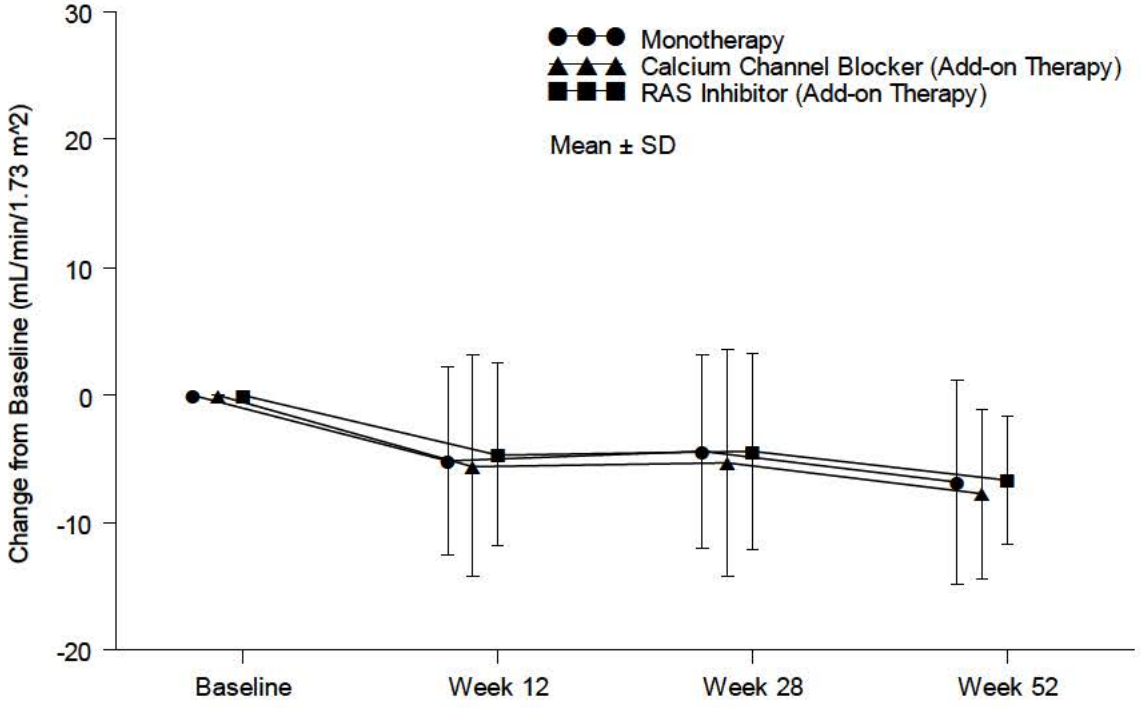


図 2.7.4.7.2-10　eGFRcreat の推移（算術平均値± SD）：長期投与試験
（安全性解析対象集団）（2/2）

変化量（全体）



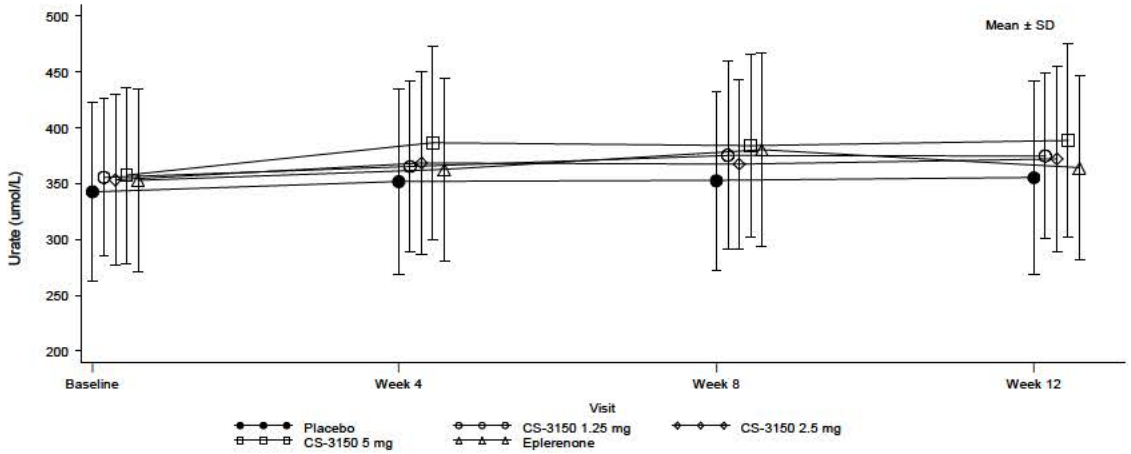
変化量（投与条件別）



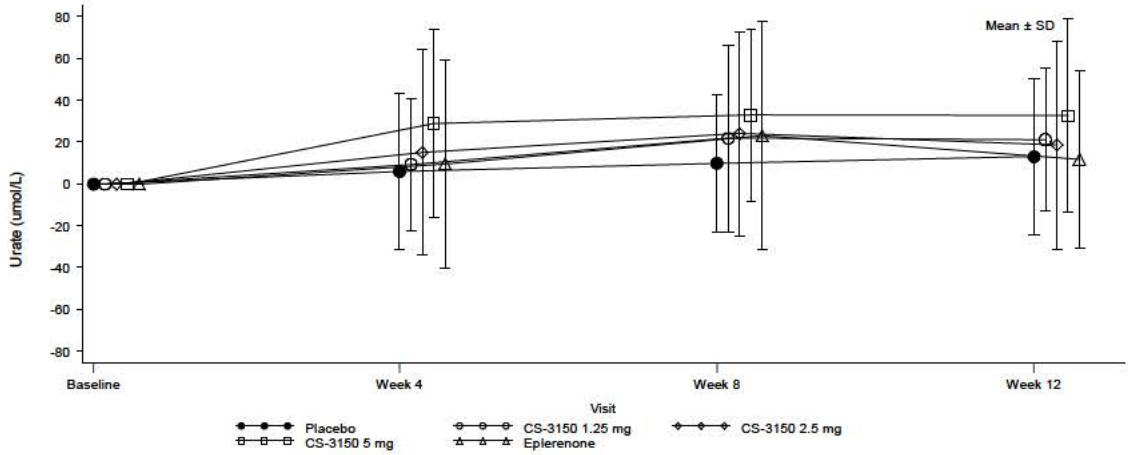
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Figure 15.3.4-4、Figure 15.3.4-9

図 2.7.4.7.2-11　尿酸値の推移（算術平均値± SD）：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）

測定値



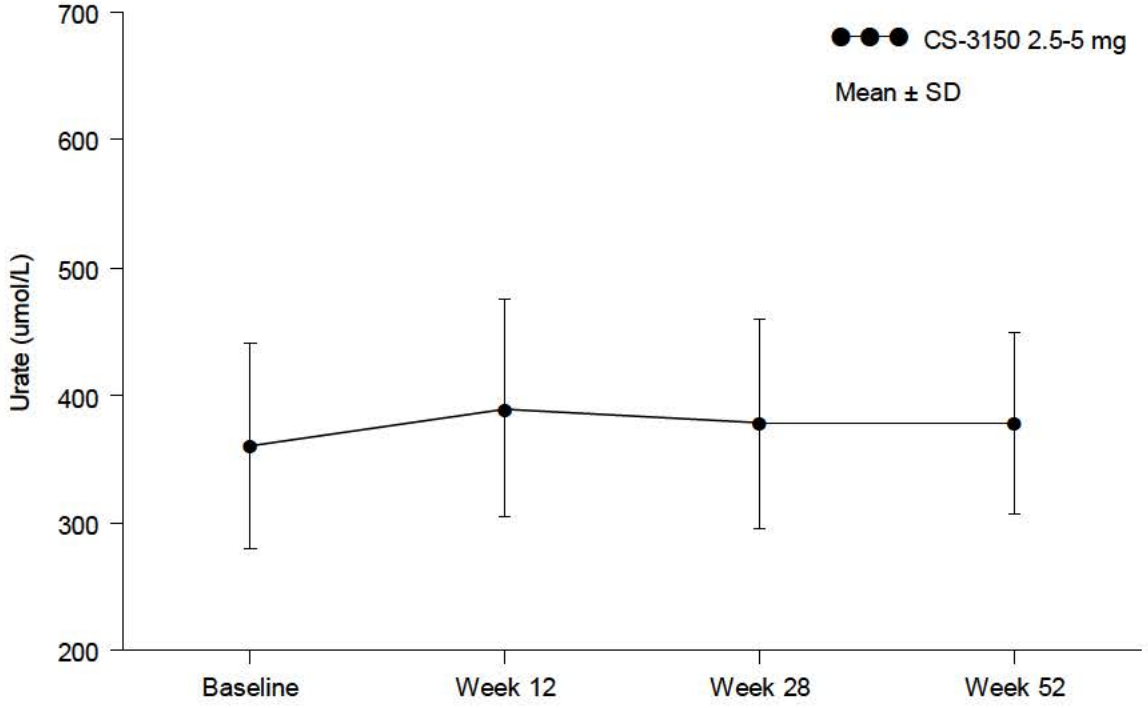
変化量



Source: M5.3.5.3-1 Figure 1.21、Figure 1.22

図 2.7.4.7.2-12　尿酸値の推移（算術平均値± SD）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（1/2）

測定値（全体）



測定値（投与条件別）

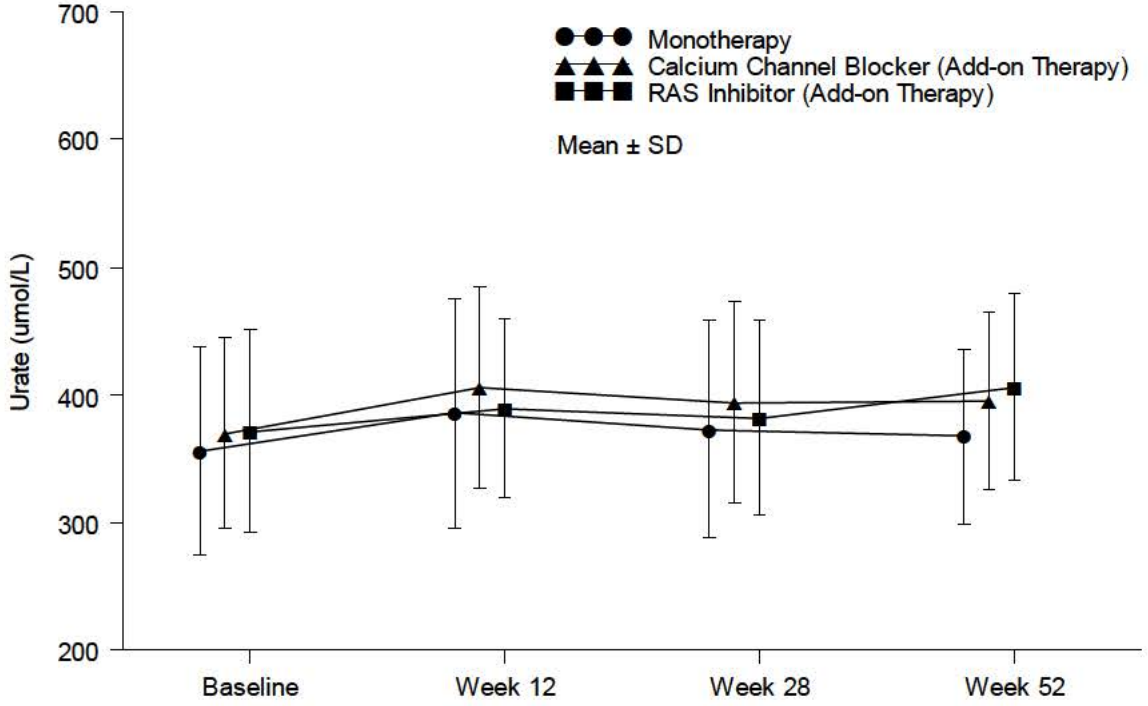
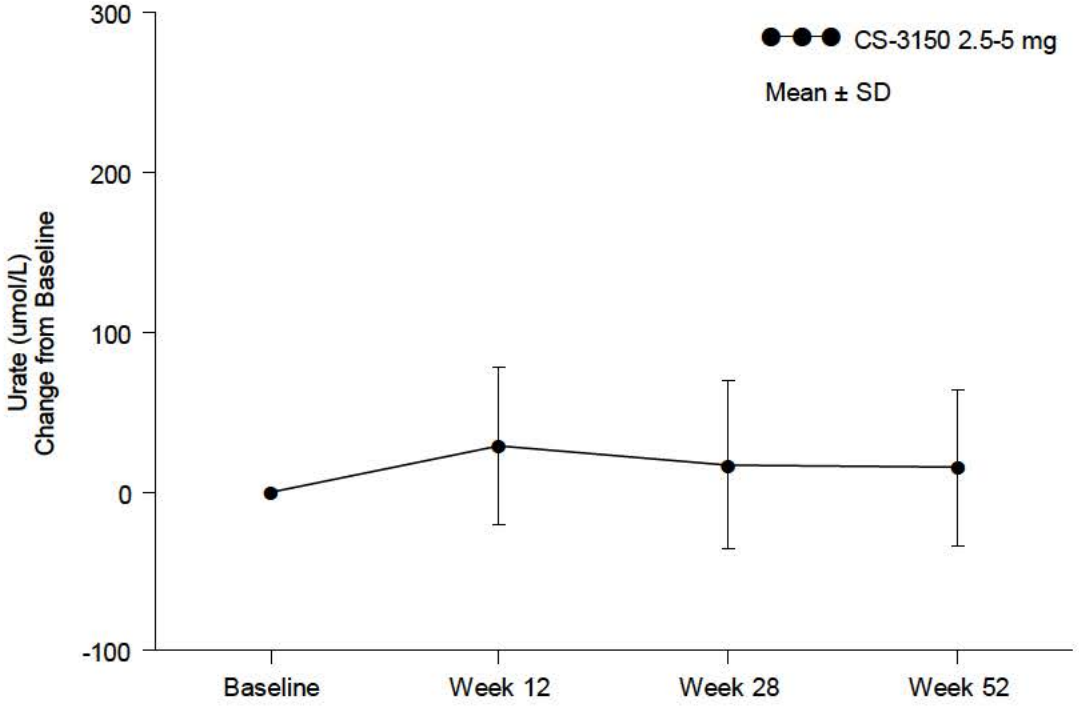
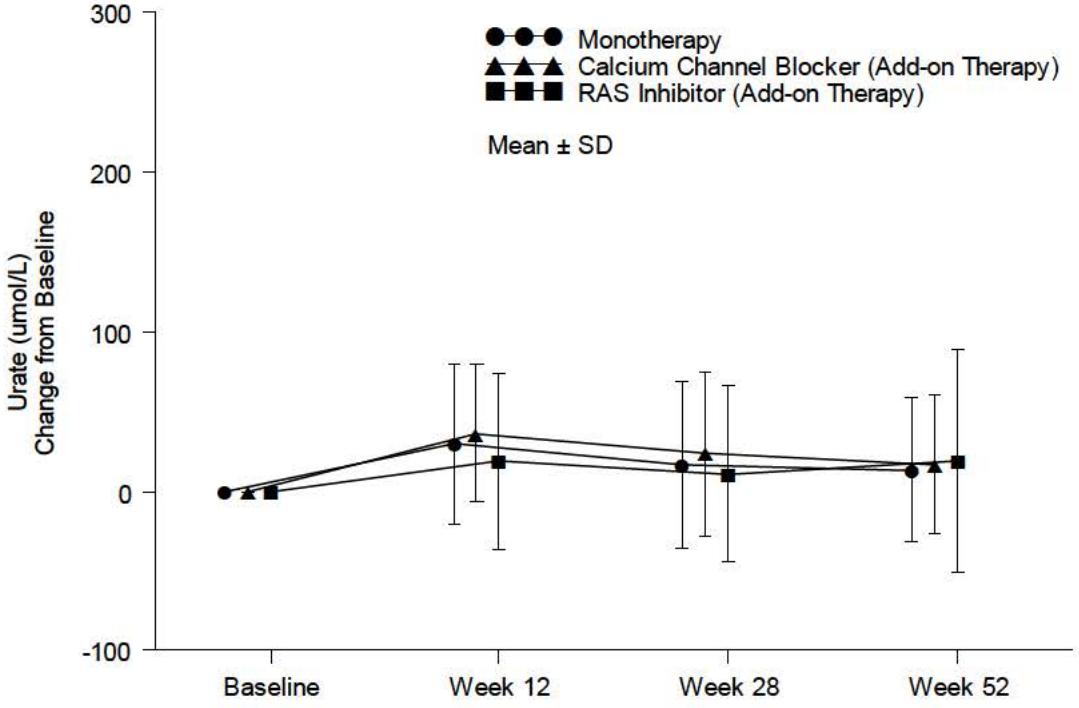


図 2.7.4.7.2-12　尿酸値の推移（算術平均値± SD）：長期投与試験（安全性解析対象集団）（2/2）

変化量（全体）



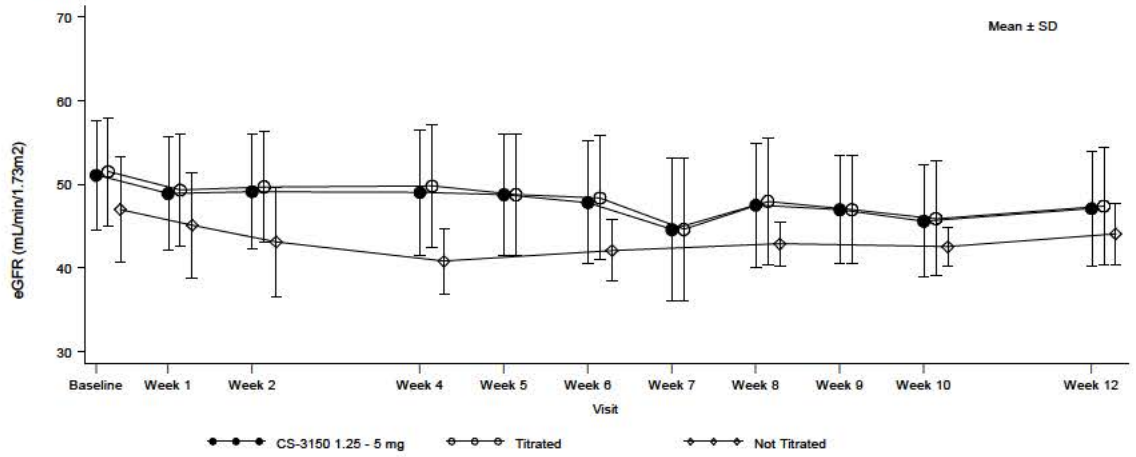
変化量（投与条件別）



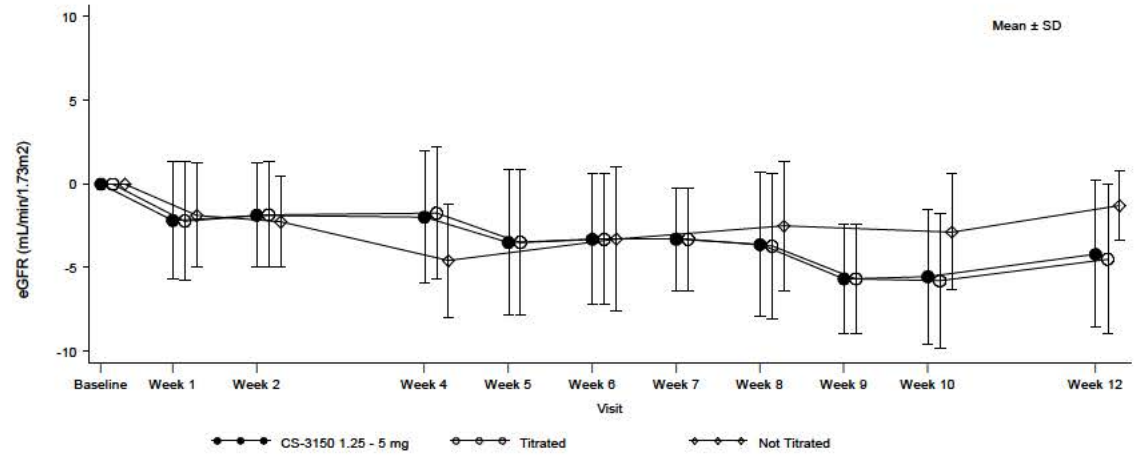
Source: M5.3.5.2-1（CS3150-A-J302）Figure 15.3.4-2、Figure 15.3.4-7

図 2.7.4.7.2-13　eGFRcreat の推移（算術平均値± SD）：中等度 RI 合併 P3 試験及び DN 合併 P3 試験（eGFRcreat <60 mL/min/1.73 m^2）の併合（安全性解析対象集団）

測定値



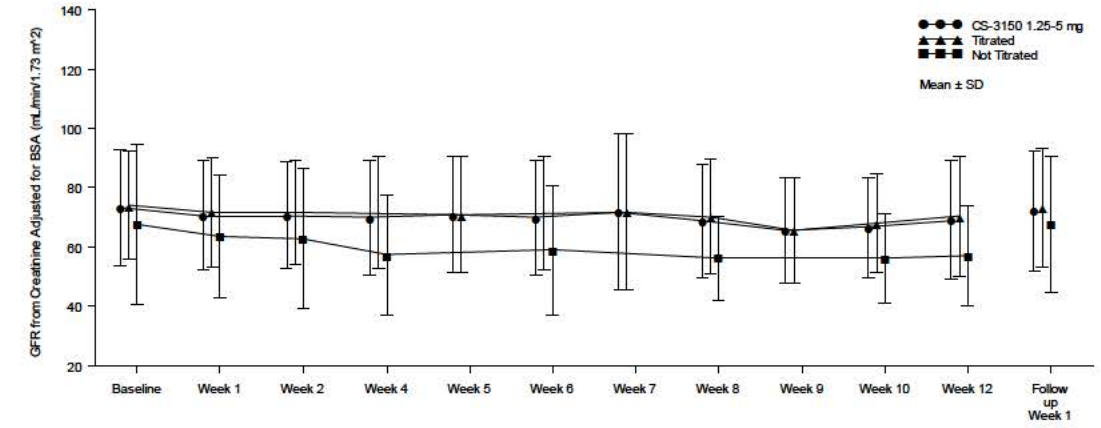
変化量



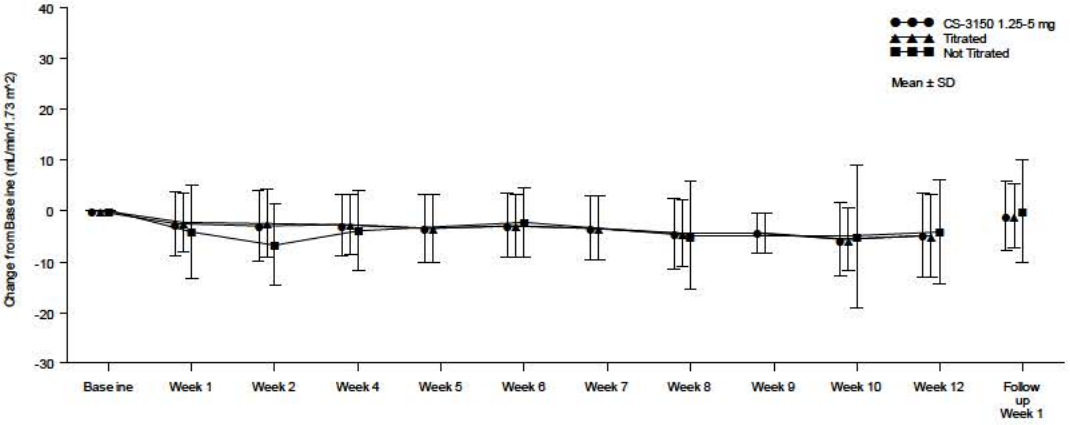
Source: M5.3.5.3-1 Figure 1.19、Figure 1.20

図 2.7.4.7.2-14　eGFRcreat の推移（算術平均値± SD）: DN 合併 P3 試験
（安全性解析対象集団）

測定値



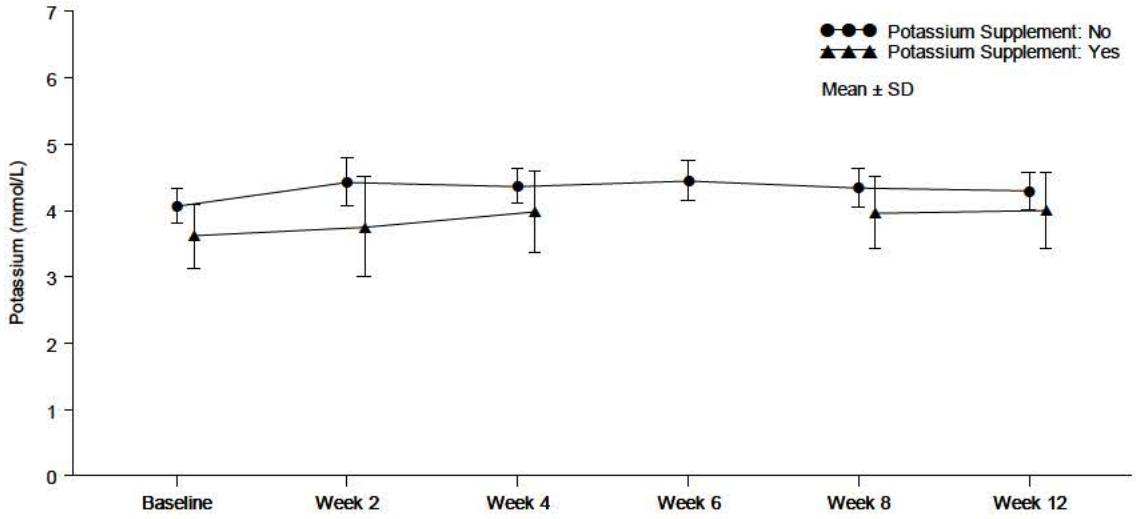
変化量



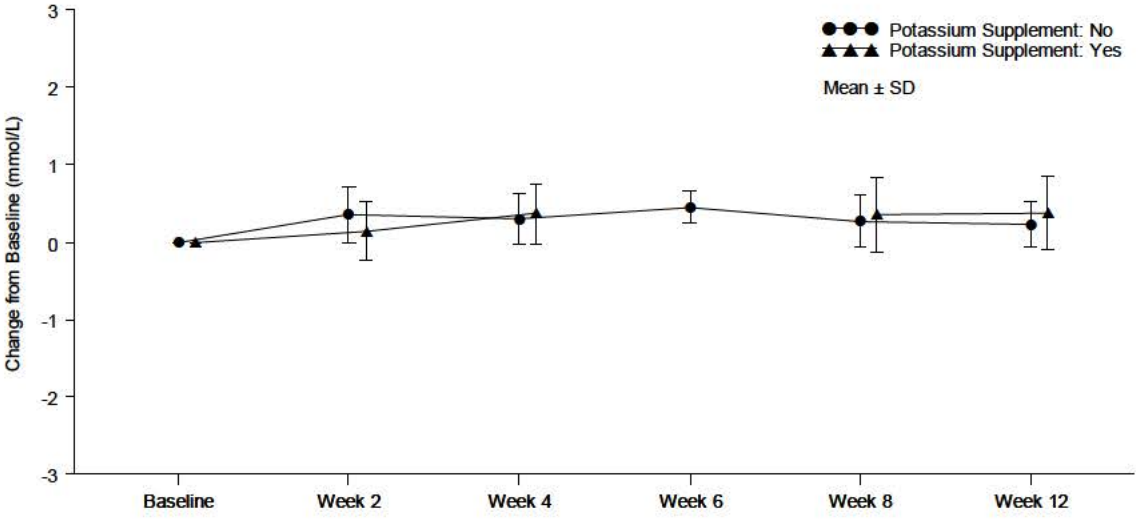
Source: M5.3.5.2-6（CS3150-A-J306）Figure 15.3.4-4、Figure 15.3.4-11

図 2.7.4.7.2-15　カリウム製剤の併用有無別の血清カリウム値の推移
: PA 対象 P3 試験（安全性解析対象集団）

測定値



変化量



単位: mmol/L = mEq/L
Source: M5.3.5.2-7（CS3150-A-J307）Figure 15.3.4-6、Figure 15.3.4-12

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.7.5.　参考文献

第一三共株式会社

目次

2.7.1 で引用した参考文献.....2
2.7.2 で引用した参考文献.....2
2.7.3 で引用した参考文献.....2
2.7.4 で引用した参考文献.....2
2.7.6 で引用した参考文献.....2

2.7.1 で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 で引用した参考文献

該当なし

2.7.3 で引用した参考文献

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 (JSH2014). ライフサイエンス出版; 2014.
2) 日本循環器学会, 他編. 24 時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン（2010 年改訂版）. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009 年度合同研究班報告）.
3) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社; 2012.
4) 西川哲男, 大村昌夫, 佐藤文俊, 他. 原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン -2009-. 日本内分泌学会雑誌. 2010;86(Suppl 2):1-19.
5) 日本内分泌学会「原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討」委員会編. わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサス・ステートメント. 診断と治療社; 2016.
6) White WB, Carr AA, Krause S, et al. Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2003;92(1):38-42.

2.7.4 で引用した参考文献

1) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について, 薬安第 80 号 (平成 4 年 6 月 29 日).
2) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社; 2012. P.87.
3) FDA: Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Nov]. Available from: https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#cypEnzymes

2.7.6 で引用した参考文献

1) Zhou H, Tong Z, McLeod JF. “Cocktail” approaches and strategies in drug development: valuable tool or flawed science? J Clin Pharmacol. 2004;44(2):120-34.
2) Jang G, Kaufman A, Lee E, et al. A clinical therapeutic protein drug-drug interaction study: coadministration of denosumab and midazolam in postmenopausal women with osteoporosis. Pharmacol Res Perspect. 2014;2(2):e00033. Epub 2014 Mar 13.
3) アイミクス配合錠 LD／アイミクス配合錠 HD［CTD モジュール 2.7.2.2.1］. DDI 試験; 大日本住友製薬株式会社.

4) Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. J Cardiovasc Pharmacol. 2012;60(4):335-41.
5) White WB, Carr AA, Krause S, et al. Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2003;92(1):38-42.
6) Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(5):940-51.