

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg に関する資料

2.7.6. 個々の試験のまとめ

第一三共株式会社

目次

1. CS-3150 臨床薬理試験—CS-3150 (50 mg) 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討—	34
1.1 試験方法	34
1.1.1 試験の目的	34
1.1.2 試験期間	34
1.1.3 試験デザイン	34
1.1.4 対象	34
1.1.4.1 選択基準	34
1.1.4.2 除外基準	35
1.1.5 治験薬	36
1.1.6 計画された被験者数	37
1.1.7 評価スケジュール	37
1.1.8 評価項目	39
1.1.8.1 薬物動態評価項目	39
1.1.8.2 薬力学評価項目	39
1.1.8.3 安全性評価項目	39
1.1.9 統計手法	39
1.1.9.1 薬物動態の解析	39
1.2 被験者の内訳	39
1.3 解析対象	39
1.4 被験者背景	40
1.5 薬物動態の結果	40
1.5.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータに対する食事の影響	40
1.6 薬力学の結果	42
1.6.1 血圧	42
1.6.2 血漿レニン活性 (PRA)	43
1.6.3 活性レニン濃度 (ARC)	44
1.6.4 アンジオテンシン II 濃度	45
1.6.5 血漿アルドステロン濃度 (PAC)	45
1.7 安全性の結果	46
1.7.1 有害事象の発現状況	46
1.7.1.1 有害事象	46
1.7.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象	46
1.7.2 臨床検査値の評価	46
1.7.3 バイタルサイン及び心電図の評価	46

1.8	結論	47
2.	CS-3150 臨床薬理試験—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—	48
2.1	試験方法	48
2.1.1	試験の目的	48
2.1.2	試験期間	48
2.1.3	試験デザイン	48
2.1.4	対象	49
2.1.4.1	選択基準	49
2.1.4.2	除外基準	49
2.1.5	治験薬	50
2.1.6	計画された被験者数	51
2.1.7	評価スケジュール	52
2.1.8	評価項目	56
2.1.8.1	薬物動態評価項目	56
2.1.8.2	安全性評価項目	56
2.1.9	統計手法	56
2.1.9.1	薬物動態の解析	56
2.2	被験者の内訳	56
2.3	解析対象	57
2.4	被験者背景	57
2.5	薬物動態の結果	57
2.5.1	平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ	57
2.5.2	生物学的利用率	58
2.5.3	食事の影響	59
2.6	安全性の結果	59
2.6.1	有害事象の発現状況	59
2.6.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	59
2.6.1.2	死亡及びその他の重篤な有害事象	60
2.6.1.3	重要な有害事象	60
2.6.2	臨床検査値の評価	60
2.6.3	バイタルサイン及び心電図の評価	61
2.7	結論	61
3.	CS-3150 第Ⅰ相試験—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—	62
3.1	試験方法	62
3.1.1	試験の目的	62

3.1.2	試験期間.....	62
3.1.3	試験デザイン.....	62
3.1.4	対象.....	62
3.1.4.1	選択基準.....	62
3.1.4.2	除外基準.....	62
3.1.5	治験薬.....	63
3.1.6	計画された被験者数.....	65
3.1.7	評価スケジュール.....	65
3.1.8	評価項目.....	67
3.1.8.1	薬物動態評価項目.....	67
3.1.8.2	薬力学評価項目.....	67
3.1.8.3	安全性評価項目.....	67
3.1.9	統計手法.....	67
3.1.9.1	薬物動態の解析.....	67
3.2	被験者の内訳.....	67
3.3	解析対象.....	67
3.4	被験者背景.....	67
3.5	薬物動態の結果.....	68
3.6	薬力学の結果.....	70
3.7	安全性の結果.....	74
3.7.1	有害事象の発現状況.....	74
3.7.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象.....	74
3.7.1.2	死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象.....	74
3.7.2	臨床検査値の評価.....	74
3.7.3	バイタルサイン及び心電図の評価.....	74
3.8	結論.....	74
4.	CS-3150 第Ⅰ相試験—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—.....	76
4.1	試験方法.....	76
4.1.1	試験の目的.....	76
4.1.2	試験期間.....	76
4.1.3	試験デザイン.....	76
4.1.4	対象.....	76
4.1.4.1	選択基準.....	76
4.1.4.2	除外基準.....	76
4.1.5	治験薬.....	77
4.1.6	計画された被験者数.....	78

4.1.7	評価スケジュール	79
4.1.8	評価項目	81
4.1.8.1	薬物動態評価項目	81
4.1.8.2	薬力学評価項目	81
4.1.8.3	安全性評価項目	81
4.1.9	統計手法	81
4.1.9.1	薬物動態の解析	81
4.2	被験者の内訳	81
4.3	解析対象	81
4.4	被験者背景	81
4.5	薬物動態の結果	82
4.5.1	血漿中濃度及び薬物動態パラメータ	82
4.5.2	Robs	84
4.6	薬力学の結果	85
4.6.1	血圧	85
4.6.2	血漿レニン活性 (PRA)、活性レニン濃度 (ARC)、及び血漿アルドステロン濃度 (PAC)	85
4.6.3	アンジオテンシン II 濃度	87
4.6.4	尿量	87
4.6.5	尿中電解質 (ナトリウム、カリウム) 排泄量及び尿中ナトリウム/カリウム比	87
4.6.6	transtubular potassium gradient (TTKG)	89
4.7	安全性の結果	89
4.7.1	有害事象の発現状況	89
4.7.1.1	有害事象	89
4.7.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象	90
4.7.1.3	死亡	90
4.7.1.4	その他の重篤な有害事象	90
4.7.1.5	重要な有害事象	90
4.7.2	臨床検査値の評価	90
4.7.3	バイタルサイン及び心電図の評価	91
4.8	結論	91
5.	An open-label study assessing the mass balance of a single oral dose of [¹⁴ C] CS-3150	92
5.1	試験方法	92
5.1.1	目的	92
5.1.2	試験期間	92

5.1.3	試験デザイン	92
5.1.4	対象	92
5.1.4.1	選択基準	92
5.1.4.2	除外基準	93
5.1.5	治験薬	94
5.1.6	計画された被験者数	94
5.1.7	評価スケジュール	94
5.1.8	評価項目	97
5.1.8.1	薬物動態評価項目	97
5.1.8.2	安全性評価項目	97
5.1.9	統計手法	97
5.1.9.1	薬物動態の解析	97
5.2	被験者の内訳	98
5.3	解析対象	98
5.4	被験者背景	98
5.5	薬物動態の結果	98
5.5.1	血漿及び全血中の放射能	98
5.5.2	排泄	99
5.5.3	代謝物のプロファイル	101
5.6	安全性の結果	103
5.6.1	有害事象の発現状況	103
5.6.1.1	有害事象	103
5.6.1.2	死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象	103
5.6.2	臨床検査値の評価	103
5.6.3	バイタルサイン及び心電図の評価	103
5.7	結論	103
6.	CS-3150 臨床薬理試験—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—	104
6.1	試験方法	104
6.1.1	試験の目的	104
6.1.2	試験期間	104
6.1.3	試験デザイン	104
6.1.4	対象	104
6.1.4.1	選択基準	104
6.1.4.2	除外基準	105
6.1.5	治験薬	108
6.1.6	計画された被験者数	108

6.1.7	評価スケジュール	109
6.1.8	評価項目	111
6.1.8.1	薬物動態評価項目	111
6.1.8.2	安全性評価項目	111
6.1.9	統計手法	111
6.1.9.1	薬物動態の解析	111
6.2	被験者の内訳	111
6.3	解析対象	111
6.4	被験者背景	111
6.5	薬物動態の結果	112
6.5.1	薬物動態	112
6.5.2	薬物動態と肝機能パラメータの関連	114
6.6	安全性の結果	114
6.6.1	有害事象の発現状況	114
6.6.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	114
6.6.1.2	死亡	115
6.6.1.3	その他の重篤な有害事象	115
6.6.1.4	重要な有害事象	115
6.6.1.5	重篤な有害事象の叙述	115
6.6.2	臨床検査値の評価	116
6.6.3	バイタルサイン及び心電図の評価	116
6.7	結論	116
7.	A phase 1, open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of CS-3150 in healthy Caucasian and Japanese subjects	118
7.1	試験方法	118
7.1.1	試験の目的	118
7.1.2	試験期間	118
7.1.3	試験デザイン	118
7.1.4	対象	118
7.1.4.1	選択基準	118
7.1.4.2	除外基準	119
7.1.5	治験薬	120
7.1.6	計画された被験者数	121
7.1.7	評価スケジュール	121
7.1.8	評価項目	125
7.1.8.1	薬物動態評価項目	125
7.1.8.2	安全性評価項目	125

7.1.9	統計手法.....	125
7.1.9.1	薬物動態の解析.....	125
7.2	被験者の内訳.....	125
7.3	解析対象.....	125
7.4	被験者背景.....	125
7.5	薬物動態の結果.....	126
7.5.1	CS-3150 の薬物動態.....	126
7.5.2	CS-3150 の曝露量の比較.....	127
7.5.3	M4 (A200-4164) の薬物動態.....	128
7.5.4	M4 (A200-4164) の曝露量の比較.....	129
7.5.5	M1 (R-413942) の薬物動態.....	129
7.5.6	M1 (R-413942) 曝露量の比較.....	130
7.6	安全性の結果.....	131
7.6.1	有害事象の発現状況.....	131
7.6.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象.....	131
7.6.1.2	死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象.....	131
7.6.2	臨床検査値の評価.....	131
7.6.3	バイタルサイン及び心電図の評価.....	132
7.7	結論.....	132
8.	CS-3150 臨床薬理試験—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—.....	133
8.1	試験方法.....	133
8.1.1	試験の目的.....	133
8.1.2	試験期間.....	133
8.1.3	試験デザイン.....	133
8.1.4	対象.....	133
8.1.4.1	選択基準.....	133
8.1.4.2	除外基準.....	134
8.1.5	治験薬.....	135
8.1.6	計画された被験者数.....	136
8.1.7	評価スケジュール.....	136
8.1.8	評価項目.....	138
8.1.8.1	薬物動態評価項目.....	138
8.1.8.2	安全性評価項目.....	138
8.1.9	統計手法.....	138
8.1.9.1	薬物動態の解析.....	138
8.2	被験者の内訳.....	138

8.3	解析対象	139
8.4	被験者背景	139
8.5	薬物動態の結果	139
8.5.1	ミダゾラムの薬物動態	139
8.5.2	1-水酸化ミダゾラムの薬物動態	141
8.5.3	CS-3150 の薬物動態	143
8.6	安全性の結果	145
8.6.1	有害事象の発現状況	145
8.6.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	145
8.6.1.2	死亡及びその他の重篤な有害事象	145
8.6.1.3	重要な有害事象	145
8.6.2	臨床検査値の評価	145
8.6.3	バイタルサイン及び心電図の評価	146
8.7	結論	146
9.	CS-3150 臨床薬理試験—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—	147
9.1	試験方法	147
9.1.1	試験の目的	147
9.1.2	試験期間	147
9.1.3	試験デザイン	147
9.1.4	対象	147
9.1.4.1	選択基準	147
9.1.4.2	除外基準	148
9.1.5	治験薬	149
9.1.6	計画された被験者数	150
9.1.7	評価スケジュール	150
9.1.8	評価項目	153
9.1.8.1	薬物動態評価項目	153
9.1.8.2	安全性評価項目	153
9.1.9	統計手法	153
9.1.9.1	薬物動態の解析	153
9.2	被験者の内訳	153
9.3	解析対象	153
9.4	被験者背景	153
9.5	薬物動態の結果	154
9.5.1	CS-3150 の薬物動態	154
9.6	安全性の結果	155

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

9.6.1	有害事象の発現状況	155
9.6.1.1	有害事象	155
9.6.1.2	死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象	155
9.6.2	臨床検査値の評価	155
9.6.3	バイタルサイン及び心電図の評価	156
9.7	結論	156
10.	CS-3150 臨床薬理試験—日本人健康成人を対象としたアムロジピンの薬物相互作用試験—	157
10.1	試験方法	157
10.1.1	試験の目的	157
10.1.2	試験期間	157
10.1.3	試験デザイン	157
10.1.4	対象	158
10.1.4.1	選択基準	158
10.1.4.2	除外基準	159
10.1.5	治験薬	160
10.1.6	計画された被験者数	161
10.1.7	評価スケジュール	162
10.1.8	評価項目	169
10.1.8.1	薬物動態評価項目	169
10.1.8.2	安全性評価項目	169
10.1.9	統計手法	169
10.1.9.1	薬物動態の解析	169
10.2	被験者の内訳	169
10.3	解析対象	170
10.4	被験者背景	170
10.5	薬物動態の結果	170
10.5.1	試験 1: CS-3150 の薬物動態	170
10.5.2	試験 2: アムロジピンの薬物動態	172
10.6	安全性の結果	174
10.6.1	有害事象の発現状況	174
10.6.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	174
10.6.1.2	死亡及びその他の重篤な有害事象	175
10.6.1.3	重要な有害事象	175
10.6.2	臨床検査値の評価	176
10.6.3	バイタルサイン及び心電図の評価	176
10.7	結論	176

11. CS-3150 臨床薬理試験—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—	177
11.1 試験方法	177
11.1.1 試験の目的	177
11.1.2 試験期間	177
11.1.3 試験デザイン	177
11.1.4 対象	178
11.1.4.1 選択基準	178
11.1.4.2 除外基準	179
11.1.5 治験薬	180
11.1.6 計画された被験者数	181
11.1.7 評価スケジュール	182
11.1.8 評価項目	188
11.1.8.1 薬物動態評価項目	188
11.1.8.2 安全性評価項目	188
11.1.9 統計手法	188
11.1.9.1 薬物動態の解析	188
11.2 被験者の内訳	189
11.3 解析対象	189
11.4 被験者背景	190
11.5 薬物動態の結果	190
11.5.1 試験 1: ジゴキシンの薬物動態	190
11.5.2 試験 2: CS-3150 の薬物動態	192
11.6 安全性の結果	194
11.6.1 有害事象の発現状況	194
11.6.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	194
11.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象	195
11.6.1.3 重要な有害事象	195
11.6.2 臨床検査値の評価	196
11.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価	196
11.7 結論	196
12. 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	197
12.1 試験方法	197
12.1.1 試験の目的	197

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

12.1.2	試験期間.....	197
12.1.3	試験デザイン.....	197
12.1.4	対象.....	198
12.1.4.1	選択基準.....	198
12.1.4.2	除外基準.....	199
12.1.5	治験薬.....	200
12.1.6	計画された被験者数.....	200
12.1.7	投与群.....	201
12.1.8	評価スケジュール.....	201
12.1.9	評価項目.....	204
12.1.9.1	心臓力学評価項目.....	204
12.1.9.2	薬物動態評価項目.....	204
12.1.9.3	安全性評価項目.....	204
12.1.10	統計手法.....	204
12.1.10.1	心臓力学の解析.....	204
12.1.10.2	薬物動態／心臓力学の解析.....	205
12.2	被験者の内訳.....	205
12.3	解析対象.....	205
12.4	被験者背景.....	205
12.5	心臓力学の結果.....	205
12.6	薬物動態の結果.....	208
12.7	血漿中 CS-3150 濃度と Fridericia 式で補正された QT 間隔 (QTcF) との相関.....	208
12.8	安全性の結果.....	209
12.8.1	有害事象の発現状況.....	209
12.8.1.1	有害事象.....	209
12.8.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象.....	211
12.8.1.3	死亡及びその他の重篤な有害事象.....	211
12.8.1.4	重要な有害事象.....	211
12.8.2	臨床検査値の評価.....	211
12.8.3	バイタルサイン及び心電図の評価.....	212
12.9	結論.....	212
13.	CS-3150 第 II 相試験—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—.....	213
13.1	試験方法.....	213
13.1.1	試験の目的.....	213
13.1.2	試験期間.....	213
13.1.3	試験デザイン.....	213

13.1.4	対象.....	213
13.1.4.1	選択基準.....	214
13.1.4.2	除外基準.....	214
13.1.5	治験薬.....	215
13.1.6	計画された被験者数.....	216
13.1.7	評価スケジュール.....	216
13.1.8	評価項目.....	218
13.1.8.1	有効性評価項目.....	218
13.1.8.2	薬物動態評価項目.....	218
13.1.8.3	薬力学評価項目.....	218
13.1.8.4	安全性評価項目.....	218
13.1.9	統計手法.....	218
13.1.9.1	有効性の解析.....	218
13.1.9.2	安全性の解析.....	219
13.2	被験者の内訳.....	220
13.3	解析対象.....	220
13.4	被験者背景.....	221
13.5	投与量と曝露状況.....	222
13.6	有効性の結果.....	223
13.6.1	主要評価項目: 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量.....	223
13.6.2	副次評価項目.....	224
13.6.3	その他の評価項目.....	226
13.6.3.1	座位血圧の推移.....	226
13.6.3.2	24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による24時間血圧（平均血圧）、昼間血圧、夜間血圧.....	229
13.6.3.3	降圧目標到達割合.....	232
13.6.3.4	用量反応性の検討.....	234
13.7	薬力学の結果.....	234
13.7.1	血漿アルドステロン濃度（PAC）.....	234
13.7.2	血漿レニン活性（PRA）.....	235
13.8	薬物動態の結果.....	235
13.9	安全性の結果.....	236
13.9.1	有害事象の発現状況.....	236
13.9.1.1	有害事象.....	236
13.9.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象.....	239
13.9.1.3	死亡.....	240
13.9.1.4	その他の重篤な有害事象.....	240

13.9.1.5	重要な有害事象	241
13.9.1.6	重篤な有害事象の叙述	241
13.9.2	臨床検査値の評価	242
13.9.3	血清カリウム値の評価	242
13.9.4	バイタルサイン及び心電図の評価	242
13.10	結論	242
14.	CS-3150 第 III 相試験—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—	244
14.1	試験方法	244
14.1.1	試験の目的	244
14.1.2	試験期間	244
14.1.3	試験デザイン	244
14.1.4	対象	245
14.1.4.1	選択基準	245
14.1.4.2	除外基準	245
14.1.5	治験薬	246
14.1.6	計画された被験者数	247
14.1.7	評価スケジュール	248
14.1.8	評価項目	250
14.1.8.1	有効性評価項目	250
14.1.8.2	薬力学評価項目	250
14.1.8.3	薬物動態評価項目	250
14.1.8.4	安全性評価項目	250
14.1.9	統計手法	250
14.1.9.1	有効性の解析	250
14.1.9.2	安全性の解析	253
14.2	被験者の内訳	253
14.3	解析対象	254
14.4	被験者背景	254
14.5	投与量と曝露状況	256
14.6	有効性の結果	256
14.6.1	主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量	256
14.6.1.1	主解析	256
14.6.1.2	副解析	259
14.6.2	副次評価項目	259
14.6.2.1	24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量	259

14.6.3	その他の評価項目	261
14.6.3.1	座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移	261
14.6.3.2	24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による24時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の変化量	264
14.6.3.3	24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による血圧の24時間推移	266
14.6.3.4	降圧目標到達割合	266
14.6.4	探索的評価項目	267
14.6.4.1	24時間自由行動下血圧測定（ABPM）によるトラフ／ピーク比（T/P比）	267
14.6.4.2	24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による smoothness index（SI）	267
14.6.4.3	部分集団解析	268
14.7	薬力学の結果	268
14.7.1	血漿アルドステロン濃度（PAC）	268
14.7.2	血漿レニン活性（PRA）	268
14.8	薬物動態の結果	268
14.9	安全性の結果	269
14.9.1	有害事象の発現状況	269
14.9.1.1	有害事象	269
14.9.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象	273
14.9.1.3	死亡	275
14.9.1.4	その他の重篤な有害事象	275
14.9.1.5	重要な有害事象	275
14.9.1.6	重篤な有害事象の叙述	276
14.9.2	臨床検査値の評価	280
14.9.3	血清カリウム値の評価	281
14.9.4	バイタルサイン及び心電図の評価	281
14.10	結論	282
15.	CS-3150 第II相試験—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—	283
15.1	試験方法	283
15.1.1	試験の目的	283
15.1.2	試験期間	283
15.1.3	試験デザイン	283
15.1.4	対象	284
15.1.4.1	選択基準	284
15.1.4.2	除外基準	284
15.1.5	治験薬	286

15.1.6	計画された被験者数	287
15.1.7	評価スケジュール	287
15.1.8	評価項目	290
15.1.8.1	有効性評価項目	290
15.1.8.2	薬力学評価項目	290
15.1.8.3	薬物動態評価項目	290
15.1.8.4	安全性評価項目	290
15.1.9	統計手法	290
15.1.9.1	有効性の解析	290
15.1.9.2	薬力学の解析	291
15.1.9.3	安全性の解析	291
15.2	被験者の内訳	291
15.3	解析対象	292
15.4	被験者背景	293
15.5	投与量と曝露状況	294
15.6	有効性の結果	294
15.6.1	主要評価項目: 観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差 (座位血圧)	294
15.6.2	副次評価項目: 観察期と投与終了時の差 (24 時間自由行動下血圧測定 [ABPM] による 24 時間血圧)	295
15.6.3	その他の有効性評価項目	297
15.6.3.1	座位血圧の推移	297
15.6.3.2	24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による血圧	297
15.7	薬力学の結果	298
15.7.1	血漿レニン活性 (PRA)	298
15.7.2	アンジオテンシン II 濃度	298
15.7.3	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	298
15.7.4	活性レニン濃度 (ARC)	298
15.7.5	transtubular potassium gradient (TTKG)	298
15.7.6	中心血圧 (収縮期後方成分血圧、推定中心血圧 [収縮期血圧]、増大係数 [AI]、増大係数 P75 [AI P75]) (コホート C)	298
15.7.7	尿中電解質 (ナトリウム、カリウム) 排泄量、尿中ナトリウム/カリウム比、及び尿中アルドステロン濃度 (コホート A 及びコホート B)	299
15.7.8	尿量 (コホート A 及びコホート B)	299
15.8	薬物動態の結果	299
15.9	安全性の結果	299
15.9.1	有害事象の発現状況	299
15.9.1.1	有害事象	299

15.9.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象.....	300
15.9.1.3	死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象.....	301
15.9.2	臨床検査値の評価.....	301
15.9.3	血清カリウム値の評価.....	301
15.9.4	バイタルサイン及び心電図の評価.....	302
15.10	結論.....	302
16.	CS-3150 第 III 相試験—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—.....	304
16.1	試験方法.....	304
16.1.1	試験の目的.....	304
16.1.2	試験期間.....	304
16.1.3	試験デザイン.....	304
16.1.4	対象.....	305
16.1.4.1	選択基準.....	305
16.1.4.2	除外基準.....	306
16.1.5	治験薬.....	307
16.1.6	計画された被験者数.....	308
16.1.7	評価スケジュール.....	309
16.1.8	評価項目.....	311
16.1.8.1	有効性評価項目.....	311
16.1.8.2	薬力学評価項目.....	311
16.1.8.3	安全性評価項目.....	311
16.1.9	統計手法.....	312
16.1.9.1	有効性の解析.....	312
16.1.9.2	安全性の解析.....	312
16.2	被験者の内訳.....	312
16.3	解析対象.....	313
16.4	被験者背景.....	314
16.5	投与量と曝露状況.....	315
16.6	有効性の結果.....	316
16.6.1	主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量.....	316
16.6.2	副次評価項目.....	318
16.6.2.1	24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量.....	318
16.6.3	その他の評価項目.....	320
16.6.3.1	座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移.....	320
16.6.3.2	座位血圧の降圧目標到達割合.....	323

16.6.3.3	24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移	324
16.6.3.4	24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧の降圧目標到達割合	325
16.6.4	探索的評価項目	326
16.6.4.1	CS-3150 の増量による降圧効果への影響	326
16.6.4.2	投与パターンによる降圧効果への影響	327
16.6.4.3	併用降圧薬による降圧効果への影響	327
16.6.4.4	24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) によるトラフ/ピーク比 (T/P 比) 及び smoothness index (SI)	329
16.7	薬力学の結果	329
16.7.1	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	329
16.7.2	血漿レニン活性 (PRA)	330
16.7.3	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP)	330
16.7.4	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)	330
16.8	安全性の結果	330
16.8.1	有害事象の発現状況	330
16.8.1.1	有害事象	330
16.8.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象	335
16.8.1.3	死亡	337
16.8.1.4	その他の重篤な有害事象	337
16.8.1.5	重要な有害事象	337
16.8.1.6	重篤な有害事象の叙述	338
16.8.2	臨床検査値の評価	340
16.8.3	血清カリウム値の評価	341
16.8.4	バイタルサイン及び心電図の評価	342
16.9	結論	342
17.	CS-3150 第 III 相試験—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シ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—	344
17.1	試験方法	344
17.1.1	試験の目的	344
17.1.2	試験期間	344
17.1.3	試験デザイン	344
17.1.4	対象	345
17.1.4.1	選択基準	345
17.1.4.2	除外基準	345
17.1.5	治験薬	346

17.1.6	計画された被験者数	347
17.1.7	評価スケジュール	347
17.1.8	評価項目	349
17.1.8.1	有効性評価項目	349
17.1.8.2	薬力学評価項目	349
17.1.8.3	安全性評価項目	349
17.1.9	統計手法	350
17.1.9.1	有効性の解析	350
17.1.9.2	安全性の解析	350
17.2	被験者の内訳	350
17.3	解析対象	350
17.4	被験者背景	351
17.5	投与量と曝露状況	353
17.6	有効性の結果	353
17.6.1	主要評価項目: 24 時間自由行動下血圧測定 (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	353
17.6.1.1	背景因子と血圧変化量の相関	353
17.6.1.2	背景因子が各薬剤の降圧効果に及ぼす影響の検討	356
17.6.2	副次評価項目	357
17.6.2.1	降圧効果	357
17.7	薬力学の結果	360
17.7.1	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	360
17.7.2	血漿レニン活性 (PRA)	360
17.8	安全性の結果	361
17.8.1	有害事象の発現状況	361
17.8.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	361
17.8.1.2	死亡	362
17.8.1.3	その他の重篤な有害事象	362
17.8.1.4	重要な有害事象	362
17.8.1.5	重篤な有害事象の叙述	362
17.8.2	臨床検査値の評価	363
17.8.3	血清カリウム値の評価	364
17.8.4	バイタルサイン及び心電図の評価	364
17.9	結論	364
18.	CS-3150 第 III 相試験—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—	366
18.1	試験方法	366

18.1.1	試験の目的	366
18.1.2	試験期間	366
18.1.3	試験デザイン	366
18.1.4	対象	367
18.1.4.1	選択基準	367
18.1.4.2	除外基準	367
18.1.5	治験薬	368
18.1.6	計画された被験者数	369
18.1.7	評価スケジュール	369
18.1.8	評価項目	371
18.1.8.1	有効性評価項目	371
18.1.8.2	薬力学評価項目	371
18.1.8.3	安全性評価項目	371
18.1.9	統計手法	371
18.1.9.1	有効性の解析	371
18.1.9.2	安全性の解析	371
18.2	被験者の内訳	372
18.3	解析対象	372
18.4	被験者背景	372
18.5	投与量と曝露状況	373
18.6	有効性の結果	374
18.6.1	主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量	374
18.6.2	副次評価項目	374
18.6.2.1	座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移	374
18.6.2.2	座位血圧の降圧目標到達割合	375
18.7	薬力学の結果	375
18.7.1	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	375
18.7.2	血漿レニン活性 (PRA)	375
18.8	安全性の結果	375
18.8.1	有害事象の発現状況	375
18.8.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	375
18.8.1.2	死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象	376
18.8.2	臨床検査値の評価	376
18.8.3	血清カリウム値の評価	377
18.8.4	バイタルサイン及び心電図の評価	377
18.9	結論	377

19. CS-3150 第 III 相試験—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 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—	378
19.1 試験方法	378
19.1.1 試験の目的	378
19.1.2 試験期間	378
19.1.3 試験デザイン	378
19.1.4 対象	379
19.1.4.1 選択基準	379
19.1.4.2 除外基準	379
19.1.5 治験薬	380
19.1.6 計画された被験者数	381
19.1.7 評価スケジュール	381
19.1.8 評価項目	383
19.1.8.1 有効性評価項目	383
19.1.8.2 薬物動態評価項目	383
19.1.8.3 薬力学評価項目	383
19.1.8.4 安全性評価項目	383
19.1.9 統計手法	383
19.1.9.1 有効性の解析	383
19.1.9.2 安全性の解析	384
19.2 被験者の内訳	384
19.3 解析対象	384
19.4 被験者背景	385
19.5 投与量と曝露状況	387
19.6 有効性の結果	387
19.6.1 主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量	387
19.6.2 副次評価項目	388
19.6.2.1 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移	388
19.6.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合	390
19.7 薬力学の結果	391
19.7.1 血漿アルドステロン濃度（PAC）	391
19.7.2 血漿レニン活性（PRA）	391
19.8 薬物動態の結果	391
19.9 安全性の結果	391
19.9.1 有害事象の発現状況	391
19.9.1.1 有害事象	391
19.9.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象	393

19.9.1.3	死亡及びその他の重篤な有害事象.....	394
19.9.1.4	重要な有害事象.....	394
19.9.2	臨床検査値の評価.....	394
19.9.3	血清カリウム値の評価.....	395
19.9.4	バイタルサイン及び心電図の評価.....	395
19.10	結論.....	395
20.	CS-3150 第 II 相試験—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 CS-3150 の有効性及び安全性の探索的検討試験—.....	397
20.1	試験方法.....	397
20.1.1	試験の目的.....	397
20.1.2	試験期間.....	397
20.1.3	試験デザイン.....	397
20.1.4	対象.....	397
20.1.4.1	選択基準.....	397
20.1.4.2	除外基準.....	398
20.1.5	治験薬.....	399
20.1.6	計画された被験者数.....	400
20.1.7	評価スケジュール.....	400
20.1.8	評価項目.....	402
20.1.8.1	有効性評価項目.....	402
20.1.8.2	薬力学評価項目.....	402
20.1.8.3	薬物動態評価項目.....	402
20.1.8.4	安全性評価項目.....	402
20.1.9	統計手法.....	402
20.1.9.1	有効性の解析.....	402
20.1.9.2	安全性の解析.....	403
20.2	被験者の内訳.....	403
20.3	解析対象.....	403
20.4	被験者背景.....	404
20.5	投与量と曝露状況.....	405
20.6	有効性の結果.....	405
20.6.1	主要評価項目: 座位血圧 (収縮期、拡張期) の変化量.....	405
20.6.2	副次評価項目.....	406
20.6.2.1	座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移.....	406
20.6.2.2	座位血圧の降圧目標到達割合.....	407
20.6.2.3	尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の変化量.....	407
20.7	薬力学の結果.....	408

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

20.7.1	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	408
20.7.2	血漿レニン活性 (PRA)	408
20.8	薬物動態の結果	408
20.8.1	治療期 Day 1 及び Day 2 の血漿中 CS-3150 濃度と薬物動態パラメータ	408
20.8.2	治療期 2 週時から 12 週時の血漿中 CS-3150 濃度	409
20.9	安全性の結果	410
20.9.1	有害事象の発現状況	410
20.9.1.1	有害事象	410
20.9.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象	411
20.9.1.3	死亡	412
20.9.1.4	その他の重篤な有害事象	412
20.9.1.5	重要な有害事象	412
20.9.2	臨床検査値の評価	413
20.9.3	血清カリウム値の評価	413
20.9.4	バイタルサイン及び心電図の評価	413
20.10	結論	414
21.	CS-3150 第 III 相試験—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 CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験—	415
21.1	試験方法	415
21.1.1	試験の目的	415
21.1.2	試験期間	415
21.1.3	試験デザイン	415
21.1.4	対象	416
21.1.4.1	選択基準	416
21.1.4.2	除外基準	416
21.1.5	治験薬	417
21.1.6	計画された被験者数	418
21.1.7	評価スケジュール	418
21.1.8	評価項目	421
21.1.8.1	有効性評価項目	421
21.1.8.2	薬物動態評価項目	421
21.1.8.3	薬力学評価項目	421
21.1.8.4	安全性評価項目	421
21.1.9	統計手法	421
21.1.9.1	有効性の解析	421
21.1.9.2	安全性の解析	422
21.2	被験者の内訳	422

21.3	解析対象	422
21.4	被験者背景	423
21.5	投与量と曝露状況	425
21.6	有効性の結果	425
21.6.1	主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量	425
21.6.2	副次評価項目	426
21.6.2.1	座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移	426
21.6.2.2	座位血圧の降圧目標到達割合	428
21.6.2.3	尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の変化率	429
21.6.2.4	尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の推移	429
21.7	薬力学の結果	430
21.7.1	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	430
21.7.2	血漿レニン活性 (PRA)	430
21.8	薬物動態の結果	430
21.9	安全性の結果	431
21.9.1	有害事象の発現状況	431
21.9.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	431
21.9.1.2	死亡	432
21.9.1.3	その他の重篤な有害事象	432
21.9.1.4	重要な有害事象	432
21.9.1.5	重篤な有害事象の叙述	433
21.9.2	臨床検査値の評価	433
21.9.3	血清カリウム値の評価	433
21.9.4	バイタルサイン及び心電図の評価	434
21.10	結論	434
22.	CS-3150 第 III 相試験—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—	435
22.1	試験方法	435
22.1.1	試験の目的	435
22.1.2	試験期間	435
22.1.3	試験デザイン	435
22.1.4	対象	435
22.1.4.1	選択基準	435
22.1.4.2	除外基準	436
22.1.5	治験薬	437
22.1.6	計画された被験者数	438
22.1.7	評価スケジュール	438

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

22.1.8	評価項目	440
22.1.8.1	有効性評価項目	440
22.1.8.2	薬力学評価項目	440
22.1.8.3	安全性評価項目	440
22.1.9	統計手法	440
22.1.9.1	有効性の解析	440
22.1.9.2	安全性の解析	441
22.2	被験者の内訳	441
22.3	解析対象	441
22.4	被験者背景	441
22.5	投与量と曝露状況	443
22.6	有効性の結果	443
22.6.1	主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量	443
22.6.2	副次評価項目	444
22.6.2.1	座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移	444
22.6.2.2	座位血圧の降圧目標到達割合	444
22.7	薬力学の結果	445
22.7.1	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	445
22.7.2	血漿レニン活性 (PRA)	445
22.7.3	アルドステロンーレニン比 (ARR)	446
22.7.4	尿中ナトリウム/カリウム比	446
22.7.5	transtubular potassium gradient (TTKG)	446
22.8	安全性の結果	446
22.8.1	有害事象の発現状況	446
22.8.1.1	有害事象	446
22.8.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象	448
22.8.1.3	死亡	449
22.8.1.4	その他の重篤な有害事象	449
22.8.1.5	重要な有害事象	449
22.8.1.6	重篤な有害事象の叙述	450
22.8.2	臨床検査値の評価	451
22.8.3	血清カリウム値の評価	451
22.8.4	バイタルサイン及び心電図の評価	451
22.9	結論	451
23.	CS-3150 第 II 相試験—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—	453
23.1	試験方法	453

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

23.1.1	試験の目的	453
23.1.2	試験期間	453
23.1.3	試験デザイン	453
23.1.4	対象	453
23.1.4.1	選択基準	454
23.1.4.2	除外基準	454
23.1.5	治験薬	456
23.1.6	計画された被験者数	458
23.1.7	評価スケジュール	458
23.1.8	評価項目	460
23.1.8.1	安全性評価項目	460
23.1.8.2	薬力学評価項目	460
23.1.8.3	薬物動態評価項目	460
23.1.9	統計手法	460
23.1.9.1	安全性の解析	460
23.2	被験者の内訳	460
23.3	解析対象	461
23.4	被験者背景	461
23.5	投与量と曝露状況	462
23.6	薬力学の結果	463
23.6.1	早朝第一尿から得られる尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR)	463
23.6.2	血清クレアチニン及び血清シスタチン C による推定糸球体濾過量 (eGFR)	463
23.6.3	末梢血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) (座位)	463
23.6.4	中心血圧 (収縮期後方成分血圧、推定中心血圧 [収縮期血圧]、増大係数 [AI]、増大係数 P75 [AI P75])	464
23.6.5	血漿アルドステロン濃度 (PAC)、活性レニン濃度 (ARC)、血漿レニン活性 (PRA)、及びアンジオテンシン II 濃度	465
23.6.6	尿中ナトリウム/カリウム比	467
23.6.7	transtubular potassium gradient (TTKG)	467
23.6.8	尿量及び尿中電解質 (ナトリウム、カリウム) 排泄量	468
23.7	薬物動態の結果	469
23.7.1	CS-3150 の薬物動態	469
23.7.2	R-413942 の薬物動態	470
23.8	安全性の結果	471
23.8.1	有害事象の発現状況	471
23.8.1.1	有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象	471
23.8.1.2	死亡	473

23.8.1.3	その他の重篤な有害事象	473
23.8.1.4	重要な有害事象	473
23.8.2	臨床検査値の評価	474
23.8.3	血清カリウム値の評価	474
23.8.4	バイタルサイン及び心電図の評価	474
23.9	結論	474
24.	CS-3150 第II相試験—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—	476
24.1	試験方法	476
24.1.1	試験の目的	476
24.1.2	試験期間	476
24.1.3	試験デザイン	476
24.1.4	対象	476
24.1.4.1	選択基準	477
24.1.4.2	除外基準	477
24.1.5	治験薬	479
24.1.6	計画された被験者数	480
24.1.7	評価スケジュール	480
24.1.8	評価項目	482
24.1.8.1	有効性評価項目	482
24.1.8.2	薬力学評価項目	482
24.1.8.3	薬物動態評価項目	482
24.1.8.4	安全性評価項目	482
24.1.9	統計手法	482
24.1.9.1	有効性の解析	482
24.1.9.2	薬力学の解析	484
24.1.9.3	安全性の解析	484
24.2	被験者の内訳	484
24.3	解析対象	485
24.4	被験者背景	486
24.5	投与量と曝露状況	488
24.6	有効性の結果	488
24.6.1	有効性の主要評価項目	488
24.6.2	有効性の副次評価項目	489
24.6.2.1	尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の寛解達成率	489
24.6.2.2	尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の推移	490
24.6.2.3	推定糸球体濾過量 (eGFR) の推移	490

24.6.3	有効性のその他の評価項目	491
24.6.3.1	用量反応性の検討	491
24.7	薬力学の結果	492
24.7.1	座位血圧の変化量	492
24.7.2	座位血圧の推移	493
24.7.3	座位血圧と尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR)、推定糸球体濾過量 (eGFR)、又は血清カリウムの関連	494
24.7.4	血漿アルドステロン濃度 (PAC)	494
24.7.5	血漿レニン活性 (PRA)	494
24.7.6	血清クレアチニン及び血清シスタチン C	494
24.8	薬物動態の結果	494
24.9	安全性の結果	494
24.9.1	有害事象の発現状況	494
24.9.1.1	有害事象	494
24.9.1.2	因果関係が「関連あり」の有害事象	499
24.9.1.3	死亡	500
24.9.1.4	その他の重篤な有害事象	500
24.9.1.5	重要な有害事象	501
24.9.1.6	重篤な有害事象の叙述	501
24.9.2	臨床検査値の評価	503
24.9.3	血清カリウム値の評価	503
24.9.4	バイタルサイン及び心電図の評価	503
24.10	結論	504

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

略語一覧 (1/3)

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AI	augmentation index	増大係数
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
AGT	angiotensinogen	アンジオテンシノーゲン
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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-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-xh}	area under the plasma concentration-time curve up to x hours	投与 x 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{extr}	percentage of extrapolated portion of AUC _{inf}	AUC 外挿部分の比率
AUC _{inf}	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
AUC _{inf} (m)	area under the plasma concentration-time curve up to infinity, metabolite	無限大時間までの代謝物血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf} (m)/AUC _{inf} (p)	metabolite to parent percent ratio for total exposure (area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity)	投与から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積における代謝物の未変化体に対する比率
AUC _{inf} (p)	area under the plasma concentration-time curve up to infinity, parent	無限大時間までの未変化体血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC (iv)	area under the plasma concentration-time curve after intravenous administration	静脈内投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	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
AUC (po)	area under the plasma concentration-time curve after oral administration	経口投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	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
BMI	body mass index	—
ΔBP	blood pressure change	観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
β ₂ -MG	β ₂ -microglobulin	β ₂ -マイクログロブリン
Ca	calcium	カルシウム
C _{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	chloride	クロール
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{last}	plasma concentration at the last quantifiable time	定量可能な最終時点における血漿中濃度
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
CL _{ss} /F	apparent total body clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
Cr	creatinine	クレアチニン

—: 該当する表記なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

略語一覧 (2/3)

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
Ctrough	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
eGFRcreat	estimated glomerular filtration rate creatinine	血清クレアチニンから算出した推定糸球体濾過量
eGFRcys	estimated glomerular filtration rate cystatin C	血清シスタチン濃度から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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ -GTP	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
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
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
K	potassium	カリウム
Kel	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
LDH	lactic acid dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
L-FABP	liver-type fatty acid binding protein	肝臓型脂肪酸結合蛋白
LLOQ (LOQ)	lower limit of quantification (limit of quantification)	定量下限
LOCF	last observation carried forward	—
MAP	mean arterial pressure	平均血圧
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	mixed effect models for repeated measures	繰り返し測定データに対する線形混合モデル
MR	mineralocorticoid receptor	鉱質コルチコイド受容体
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
ms	millisecond	ミリ秒
Na	sodium	ナトリウム
NAG	N-acetyl-glucosaminidase	N-アセチル-グルコサミナーゼ
NC	not calculated	算出せず
NGSP	national glycohemoglobin standardization program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
P	phosphorus	リン
PAC	plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白

—: 該当する表記なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

略語一覧 (3/3)

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
PGx	pharmacogenomics	ファーマコゲノミクス
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
PT	preferred term	基本語
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
Δ QTc	change from baseline in QTc	QTc のベースラインからの変化量
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	Bazett 式で補正された QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia 式で補正された QT 間隔
Δ QTcF	change from baseline in QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
$\Delta\Delta$ QTcF	placebo-corrected change from baseline in QTcF	プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
Robs	observed cumulative coefficient	累積係数
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SI	smoothness index	—
SOC	system organ class	器官別大分類
STS	serologic test for syphilis	梅毒血清反応
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TEAE	treatment emergent adverse event	治験治療開始後に発現した有害事象
Tlast	last measurable time	定量可能な最終時点
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TP	<i>Treponema pallidum</i>	梅毒トレポネーマ
T/P 比	trough/peak ratio	トラフ/ピーク比
TTKG	transtubular potassium gradient	—
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン・クレアチニン比
Vss	volume of distribution at steady state	定常状態下の分布容積
Vz	volume of distribution based on the terminal phase	終末相分布容積
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine	8-ヒドロキシデオキシグアノシン

—: 該当する表記なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS-3150 (エサキセレン)	(5 <i>P</i>)-1-(2-hydroxyethyl)- <i>N</i> -[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	
¹⁴ C-CS-3150	(5 <i>P</i>)-1-(2-Hydroxyethyl)- <i>N</i> -[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-[4- ¹⁴ C]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	
R-413942 (M1、代謝物)	<i>N</i> -[4-(Methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide	
A200-4164 (M4、代謝物)	2-[(2 <i>P</i>)-(4-{[4-(Methanesulfonyl)phenyl]carbonyl}-3-methyl-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)]ethyl β-D-glucopyranosiduronic acid	
A214-4206 (M11、代謝物)	1- <i>O</i> -({(5 <i>P</i>)-1-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl} carbonyl)-β-D-glucopyranuronic acid	

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

試験略名一覧 (1/2)

資料番号 試験番号	試験正式名	試験略名
5.3.1.1-1 CS3150-A-J103	CS-3150 (50 mg) 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	食事の影響 (50 mg) 試験
5.3.1.1-2 CS3150-A-J112	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	生物学的利用率及び食事の影響試験
5.3.3.1-1 CS3150-A-J101	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	第 I 相単回投与試験
5.3.3.1-2 CS3150-A-J102	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	第 I 相反復投与試験
5.3.3.1-3 CS3150-A-U105	An open-label study assessing the mass balance of a single oral dose of [¹⁴ C] CS-3150	マスバランス試験
5.3.3.3-1 CS3150-A-J109	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	肝機能低下者 PK 試験
5.3.3.3-2 CS3150-A-U104	A phase 1, open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of CS-3150 in healthy Caucasian and Japanese subjects	人種間 PK 比較試験
5.3.3.4-1 CS3150-A-J107	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	ミダゾラム DDI 試験
5.3.3.4-2 CS3150-A-J108	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	イトラコナゾール DDI 試験
5.3.3.4-3 CS3150-A-J110	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	アムロジピン DDI 試験
5.3.3.4-4 CS3150-A-J111	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	ジゴキシンのリファンピシン DDI 試験
5.3.4.1-1 CS3150-A-U106	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	TQT 試験
5.3.5.1-1 CS3150-A-J203	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
5.3.5.1-2 CS3150-A-J301	本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 のエプレレノンとの比較試験	比較 P3 試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

試験略名一覧 (2/2)

資料番号 試験番号	試験正式名	試験略名
5.3.5.1-3 CS3150-A-J201	本態性高血圧症患者を対象とした CS-3150 の有効性、安全性の探索的試験	用量探索 P2 試験
5.3.5.2-1 CS3150-A-J302	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	長期投与試験
5.3.5.2-2 CS3150-A-J303	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シ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	探索的 P3 試験
5.3.5.2-3 CS3150-A-J304	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 P3 試験
5.3.5.2-4 CS3150-A-J305	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 P3 試験
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 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 P2 試験
5.3.5.2-6 CS3150-A-J306	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 P3 試験
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 CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験	PA 対象 P3 試験
5.3.5.4-1 CS3150-B-J202	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	DN 対象用量探索 P2 試験
5.3.5.4-2 CS3150-B-J204	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	DN 対象用量設定試験

1. CS-3150 臨床薬理試験—CS-3150 (50 mg) 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討—

.....資料番号 5.3.1.1-1

1.1 試験方法

1.1.1 試験の目的

日本人健康成人男性を対象として、2-way クロスオーバー法により、CS-3150 (50 mg) 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する。

1.1.2 試験期間

■■■年 ■月 ■日 (最初の被験者の同意取得日) ~ ■■■年 ■月 ■日 (最終観察日)

1.1.3 試験デザイン

単一施設、無作為化、非盲検、2-way クロスオーバー法

入院期間: 第1期・第2期、いずれも5泊6日 (単回投与2日前~3日後)

投与期間: 第1期・第2期、いずれも単回投与

事後検査: 第2期投与終了12~16日後

休薬期間: 第1期~第2期の13~15日間

入院期間 (第1期・第2期) の投与期の設定を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 入院期間 (第1期・第2期) の投与期の設定: 食事の影響 (50 mg) 試験

	第1期	第2期
A群	朝食後投与	空腹時投与
B群	空腹時投与	朝食後投与

Source: 5.3.1.1-1 表 9.1-1

1.1.4 対象

1.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上45歳以下の者
- 4) スクリーニング検査時の body mass index (BMI) が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 5) 入院期間中、禁煙が可能な者
- 6) 血圧 (座位) : 収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者
- 7) 脈拍数: 99 回/分以下の者

1.1.4.2 除外基準

1.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（B型肝炎表面 [hepatitis B surface: HBs] 抗原、C型肝炎ウイルス [hepatitis C virus: HCV] 抗体、梅毒検査として梅毒血清反応 [serologic test for syphilis: STS] 及び梅毒トレポネーマ [*Treponema pallidum*: TP] 抗体、並びにヒト免疫不全ウイルス [human immunodeficiency virus: HIV] 抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前1年以内に合計1200 mL以上の全血採血を行った者、又は84日以内に合計400 mL以上の全血採血を行った者、又は28日以内に合計200 mL以上の全血採血を行った者、又は14日以内に成分採血を行った者
- 6) スクリーニング検査前120日以内に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 7) 既にCS-3150の臨床試験に参加し、CS-3150の投与を受けた者
- 8) スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に問題となる所見（頭痛、めまい、脱力感等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師等が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

1.1.4.2.2 第1期入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者
（ただし、再検査による採血及び治験薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降にCS-3150の臨床試験でCS-3150の投与を受けた者
- 4) 入院前14日以内に、薬物代謝酵素チトクローム P450 (cytochrome P450: CYP) 3A4の阻害剤又は誘導剤（治験実施計画書付録3に示す薬剤及びセントジョーンズワートを含む食品・サプリメント）を含むいずれかの薬剤を服用・摂取した者
- 5) 入院前7日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 6) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 7) 第1期入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に問題となる所見（頭痛、めまい、脱力感等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは

実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）

- 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

1.1.4.2.3 第2期入院時検査時の除外基準

- 1) 第1期退院時以降に全血採血又は成分採血を行った者
（ただし、再検査及び第1期追跡検査による採血は除く）
- 2) 第1期退院時以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) 第1期退院時以降にCS-3150の臨床試験でCS-3150の投与を受けた者
- 4) 第1期退院時以降に薬物代謝酵素CYP3A4の阻害剤又は誘導剤（治験実施計画書付録3に示す薬剤及びセントジョーンズワートを含む食品・サプリメント）を含むいずれかの薬剤を服用・摂取した者
- 5) 第1期退院時以降にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 6) 第1期退院時以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 7) 第2期入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に問題となる所見（頭痛、めまい、脱力感等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

1.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：CS-3150 50 mg 錠（C3150F1H10T04）

用法・用量

CS-3150 50 mg（50 mg × 1 錠）を 200 mL の水とともに空腹時（投与前 10 時間以上絶食）又は朝食後（朝食終了 30 分後）に単回経口投与した。朝食後投与時の朝食は、高脂肪食（総カロリーが 800～1000 kcal、蛋白質で 150 kcal、炭水化物で 250 kcal、脂肪で 500～600 kcal）を摂取させた。

用法・用量の設定根拠

CS-3150 の投与量は、第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1）で 5～200 mg の空腹時単回投与の忍容性が確認されていること、一般的に食事の影響に関する製剤の特性は、高用量で確認しやすいこと、また、食事の影響によって血中薬物濃度が上昇する可能性を考慮して 50 mg を選択した。

1.1.6 計画された被験者数

14名 (A群7名、B群7名)

被験者数の設定根拠

FDAのガイダンスでは食事の影響試験の被験者数は少なくとも12名としている。脱落を考慮して14名と設定した。

第I相単回投与試験の結果を踏まえ、AUC_{inf}又はC_{max}の個人内の変動係数を20と見積もり、12名で空腹時と食後の幾何平均値の比を1、1.5、及び2と仮定した場合の幾何平均値の比の両側90%信頼区間は、それぞれ0.86~1.16、1.29~1.74、及び1.72~2.32であった。これは、食事の影響を検討するのに十分な精度であると考えられた。

1.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.1.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.1.1-2 観察・検査スケジュール: 食事の影響 (50 mg) 試験

実施時期	スクリーニング	第1期														第2期														事後検査 投与 12~16 日後	中止時 検査									
		入院期間(5泊6日)														入院期間(5泊6日)																								
		投与前 30日以内	投与前 2日前	投与前 前日	投与日											投与 1日後	投与 2日後	投与 3日後	投与前 2日前	投与前 前日	投与日											投与 1日後	投与 2日後	投与 3日後						
時刻(時)		(入院)	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	9	21	9	21	9	(入院)	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	9	21	9	21	9							
経過時間(時間)				0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	24	36	48	60	72		0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	24	36	48	60	72		
同意取得	●																																							
被験者背景 (適格性の判定)	●	●	a																																					
治療薬投与			★																																					
診察・問診	●	●	a		●			●		●			●	●	●									●	●			●	●											
体重	●	●																																						
身長・BMI	●																																							
バイタル サイン	血圧・脈拍数	●	a		●				●	●	●	●	●	●	●	●	●																							
	体温	●	a																																					
臨床 検査	血液学・ 血液凝固系・ 血液生化学	●	b	●																																				
	副腎皮質 ホルモン			●																																				
	感染症検査	●	c																																					
	尿検査	●		●	●																																			
	心電図検査	●		●	a	●			●	●				●	●	●																								
胸部X線検査	●	d																																						
眼科学的検査	●		●																																					
PGx				← e →																																				
薬物動態 薬力学	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△
食事	A群		○	○																																				
	B群			◎																																				

PGx: pharmacogenomics (ファーマコゲノミクス)
 ◎ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。
 ○ 規定の時刻 (9時、13時、19時) のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。
 ▲ いずれかの採血と同時に1回採血した。
 ★ 朝食後投与の場合、朝食終了30分後に投与した。
 △ 採血可能な場合に実施することとした。
 a: 診察・問診及び計測・バイタルサイン (体重、体温、及び血圧・脈拍数)、心電図検査の結果をもとに最終判定を行った。
 b: 血液凝固系検査は実施しなかった。
 c: 過去30日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
 d: 過去1年以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
 e: バンキングの同意が得られた被験者のみ実施した。
 Source: 5.3.1.1-1 表 9.5-1

1.1.8 評価項目

1.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。R-413942 は参考として検討した。

CS-3150: AUClast、AUCinf、Cmax、Tmax、Kel、 $T_{1/2}$ 、MRTinf、CL/F、Vz/F

R-413942: AUClast、Cmax、Tmax

1.1.8.2 薬力学評価項目

血圧、血漿レニン活性 (plasma renin activity: PRA)、活性レニン濃度 (active renin concentration: ARC)、アンジオテンシン II 濃度、及び血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration: PAC)

1.1.8.3 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

1.1.9 統計手法

1.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象として、CS-3150 の薬物動態について、各薬物動態パラメータの自然対数変換値 (Tmax では無変換値) を反応変数として、時期 (第 1 期、第 2 期)、食事条件 (空腹時、食後)、及び割付群 (A 群、B 群) を固定効果、被験者を変量効果とした線型混合モデルを用いた解析を行った。さらに、空腹時と食後の最小二乗平均及びその両側 90% 信頼区間、並びにそれらの差の最小二乗平均及びその両側 90% 信頼区間を算出した。このとき被験者は互いに独立とし、同一被験者内共分散行列に compound symmetry を仮定した。対数変換したパラメータは逆変換を行い、幾何平均値の比及びその両側 90% 信頼区間を算出した。

R-413942 の薬物動態は、第 1 期のみのパラメータを用いて比較した。

また、CS-3150 の AUClast 及び Cmax について、被験者ごとに空腹時に対する食後の比を算出した。

1.2 被験者の内訳

被験者 14 名を組み入れ、A 群に 7 名、B 群に 7 名を割り付けた。全 14 名が投与を受け、試験を完了した。

1.3 解析対象

安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団、及び薬力学解析対象集団に全 14 名 (A 群 7 名、B 群 7 名) を採用した。

1.4 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1.4-1 に示す。

主な背景因子に、A 群と B 群で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.1.4-1 被験者背景（薬物動態解析対象集団）：食事の影響（50 mg）試験

項目	全体 N = 14	割付	
		A 群 N = 7	B 群 N = 7
年齢（歳）	23.6 (2.17)	23.6 (1.62)	23.6 (2.76)
体重（kg）	61.30 (5.084)	61.30 (4.728)	61.30 (5.801)
BMI	20.85 (1.351)	20.70 (1.256)	21.00 (1.525)

算術平均値 (SD)

Source: 5.3.1.1-1 表 11.2-1

1.5 薬物動態の結果

1.5.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件ごとの CS-3150 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.5-1 に示す。食事条件ごとの CS-3150 の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.5-1 に、CS-3150 の薬物動態に対する食事の影響を線型混合モデルで解析した結果を表 2.7.6.1.5-2 に示す。

CS-3150 の C_{max} では、幾何最小二乗平均値の食後／空腹時の比（90%信頼区間）が 1.43（1.29～1.58）、AUC_{last} では 1.20（1.15～1.26）、及び AUC_{inf} では 1.20（1.14～1.25）であり、食後投与でより高値を示した。AUC_{last} 及び C_{max} は 90%信頼区間の上限値が同等性の基準（0.80～1.25）を上回り、食後投与では空腹時投与よりも増加した。AUC_{last} の個体間変動（変動係数 [coefficient of variation: CV]）は空腹時投与で 18.7%、食後投与で 19.6%であり、大きな差は認められなかった。C_{max} の CV は空腹時投与で 25.2%、食後投与で 11.4%であり、食後投与で減少した。

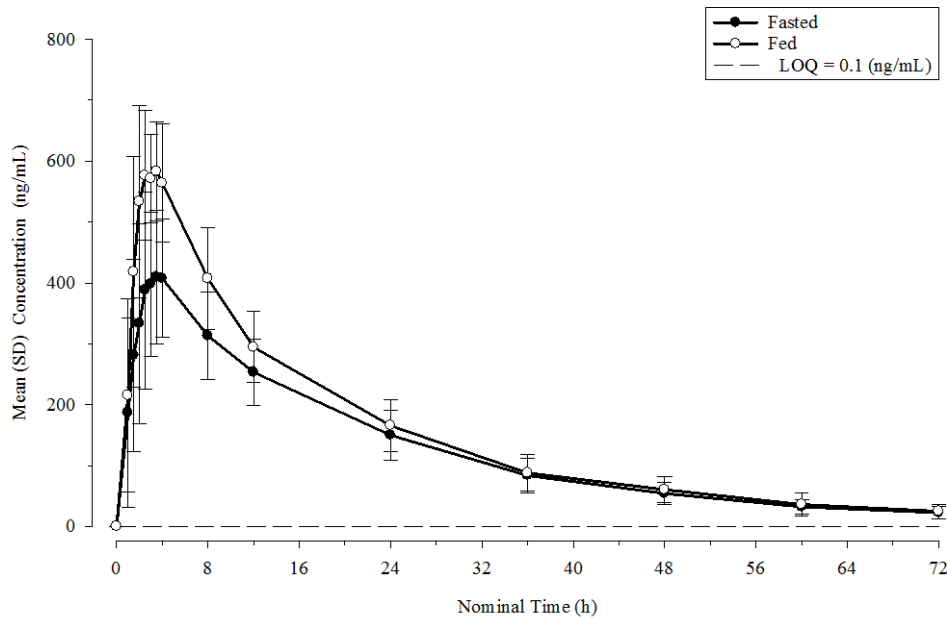
CS-3150 の T_{max} は、空腹時投与に対する食後投与の最小二乗平均値の差（90%信頼区間）が -0.929（-1.67～-0.189）であり、食後投与で早くなることが確認された。CL/F、V_z/F、及び MRT_{inf} は、幾何最小二乗平均値の食後／空腹時の比が 1 より有意に小さく、食後投与でより低値を示した。T_{1/2} は、空腹時投与と食後投与に有意な違いは認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.1.5-1 食事条件ごとの CS-3150 の血漿中濃度推移 (Linear scale) :
食事の影響 (50 mg) 試験



算術平均値 ± SD
Source: 5.3.1.1-1 図 11.4-1

表 2.7.6.1.5-1 食事条件ごとの CS-3150 の主な薬物動態パラメータ:
食事の影響 (50 mg) 試験

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)
Tmax (h)	3.75 (1.5, 8.0)	2.50 (1.5, 4.0)
AUClast (ng·h/mL)	9224 (1724.6)	11110 (2178.3)
AUCinf (ng·h/mL)	9838 (1917.3)	11780 (2501.5)
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)
MRTinf (h)	24.75 (4.5728)	22.88 (3.0208)

算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.1.1-1 表 11.4-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.1.5-2 CS-3150 の薬物動態に対する食事の影響の解析結果:
食事の影響 (50 mg) 試験

薬物動態パラメータ		幾何最小二乗 平均値 ^a	幾何最小二乗平均値 ^a の 90% CI	
			下限値	上限値
Cmax (ng/mL)	空腹時	457.048	417.700	500.102
	食後	652.260	596.107	713.703
	食後/空腹時の比	1.427	1.292	1.576
Tmax (h)	空腹時	3.464	2.890	4.038
	食後	2.536	1.962	3.110
	食後-空腹時の差	-0.929	-1.668	-0.189
AUClast (ng·h/mL)	空腹時	9084.677	8336.243	9900.306
	食後	10935.53	10034.61	11917.33
	食後/空腹時の比	1.204	1.146	1.264
AUCinf (ng·h/mL)	空腹時	9682.543	8854.970	10587.46
	食後	11576.59	10587.13	12658.52
	食後/空腹時の比	1.196	1.141	1.252
T _{1/2} (h)	空腹時	17.393	15.919	19.004
	食後	17.792	16.284	19.439
	食後/空腹時の比	1.023	0.929	1.126
CL/F (L/h)	空腹時	5.164	4.723	5.647
	食後	4.319	3.950	4.723
	食後/空腹時の比	0.836	0.799	0.876
Vz/F (L)	空腹時	129.581	115.512	145.364
	食後	110.863	98.826	124.366
	食後/空腹時の比	0.856	0.765	0.957
MRTinf (h)	空腹時	24.364	22.630	26.230
	食後	22.709	21.094	24.449
	食後/空腹時の比	0.932	0.875	0.993

a: Tmax は最小二乗平均値

Source: 5.3.1.1-1 表 11.4-3

参考として検討した R-413942 では、空腹時投与の血漿中濃度は投与 60.0 時間後 (Tmax) で最高値 1.93 ng/mL (Cmax、算術平均値) を示し、AUClast は 111 ng·h/mL (算術平均値) であった。食後投与での血漿中濃度は投与 48.0 時間後 (Tmax) で最高値 1.971 ng/mL (Cmax、算術平均値) を示し、AUClast は 111 ng·h/mL (算術平均値) であった。

R-413942 の AUClast では、空腹時投与に対する食後投与の幾何最小二乗平均値の比 (90% 信頼区間) が 1.01 (0.791~1.30) であり、Cmax では 1.03 (0.800~1.32) であった。

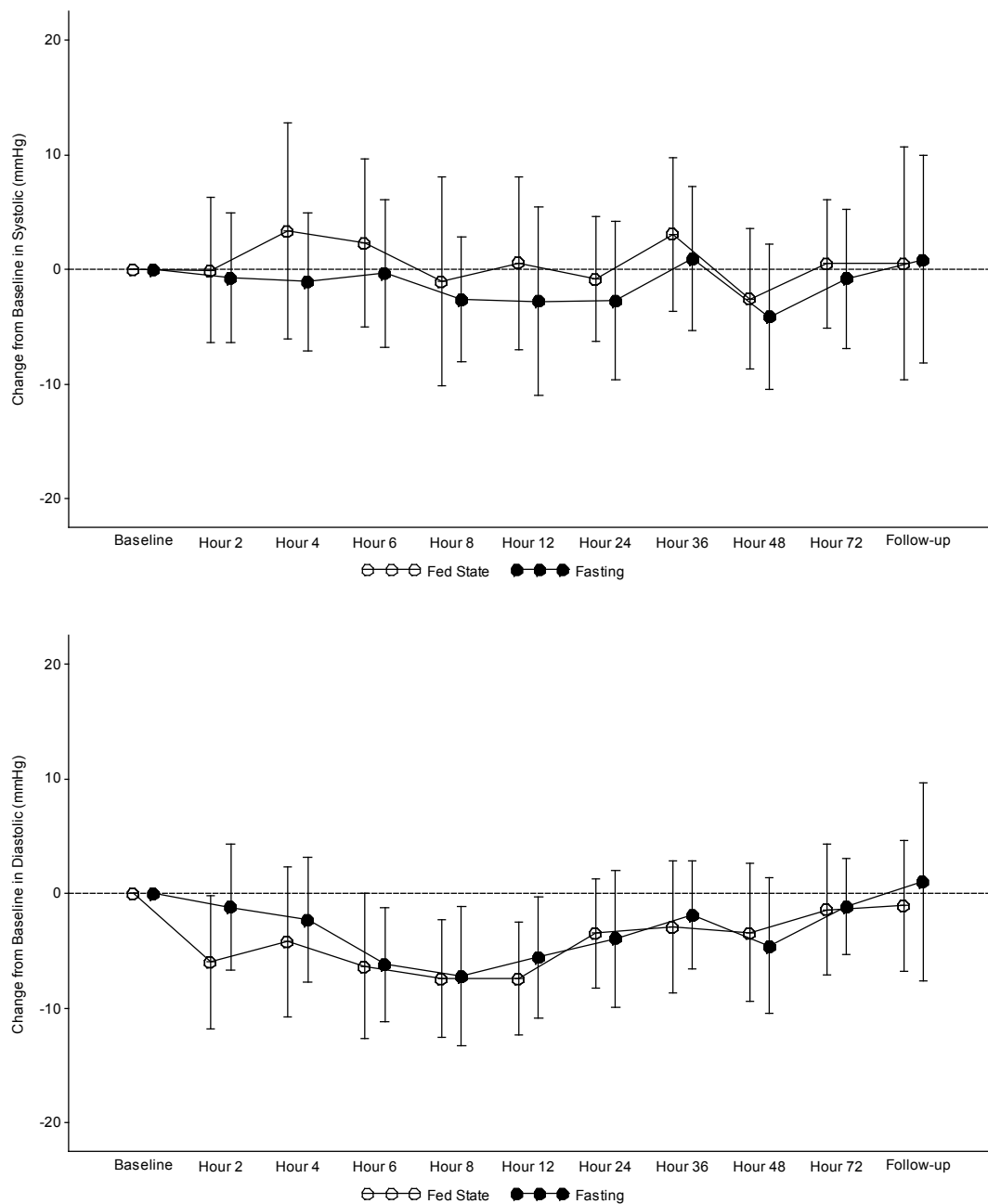
1.6 薬力学の結果

1.6.1 血圧

血圧 (収縮期、拡張期) の食事条件ごとの投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.1.6-1 に示す。

CS-3150 投与後の収縮期血圧の変化に一定の傾向は認められなかった。拡張期血圧は、空腹時投与及び食後投与のいずれの場合も投与 8 時間後まで低下し、その後次第に投与前のレベルに戻った。血圧の投与前値からの変化量と食事条件に明確な関連は認められなかった。

図 2.7.6.1.6-1 食事条件ごとの血圧の投与前値からの変化量の推移:
食事の影響 (50 mg) 試験



算術平均値 ± SD

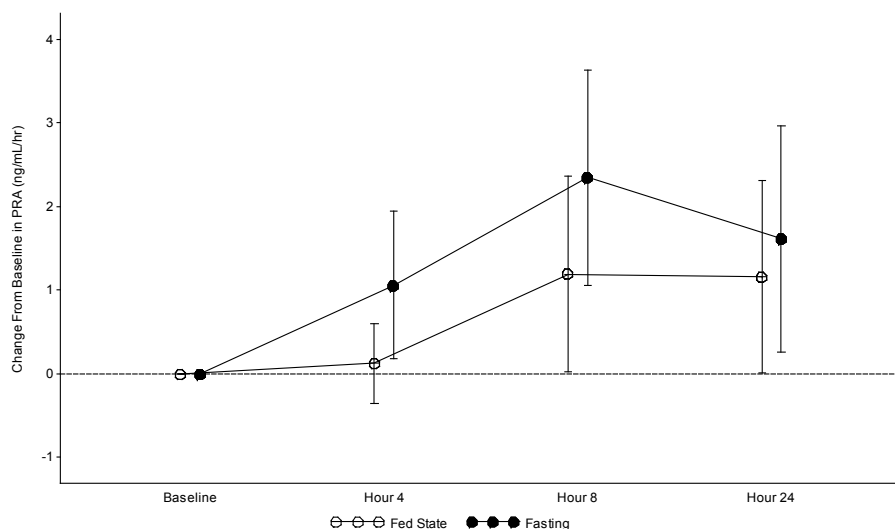
Source: 5.3.1.1-1 図 11.4-4

1.6.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA の食事条件ごとの投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.1.6-2 に示す。

PRA は、空腹時投与では投与 4 時間後、8 時間後と漸増し、24 時間後には低下した。食後投与では投与 4 時間後以降に上昇し、8~24 時間後はほぼ同レベルであり、投与前値からの変化量は空腹時投与よりも少なかった。

図 2.7.6.1.6-2 食事条件ごとの PRA の投与前値からの変化量の推移:
食事の影響 (50 mg) 試験



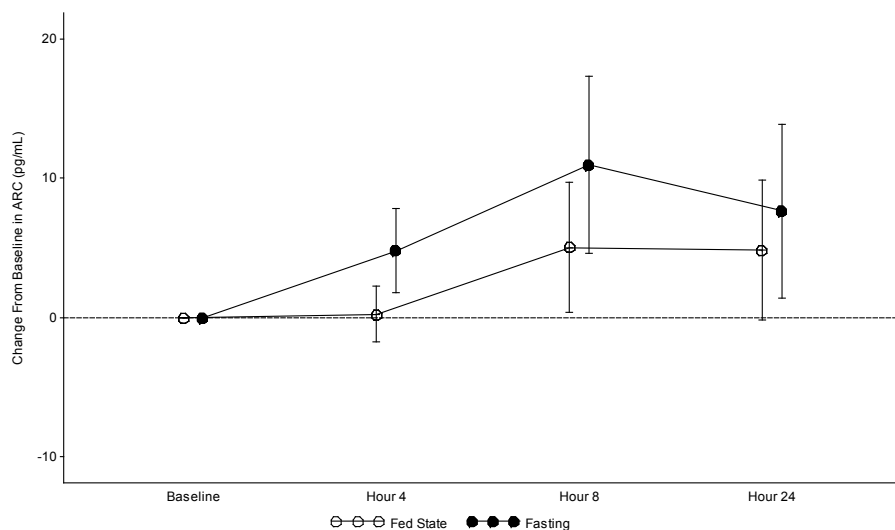
算術平均値 ± SD
Source: 5.3.1.1-1 図 11.4-6

1.6.3 活性レニン濃度 (ARC)

ARC の食事条件ごとの投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.1.6-3 に示す。

ARC は、PRA と同様、空腹時投与では投与 4 時間後、8 時間後と漸増し、24 時間後には低下した。また、食後投与では投与 8~24 時間後に上昇し、投与前値からの変化量は空腹時投与よりも少なかった。

図 2.7.6.1.6-3 食事条件ごとの ARC の投与前値からの変化量の推移:
食事の影響 (50 mg) 試験



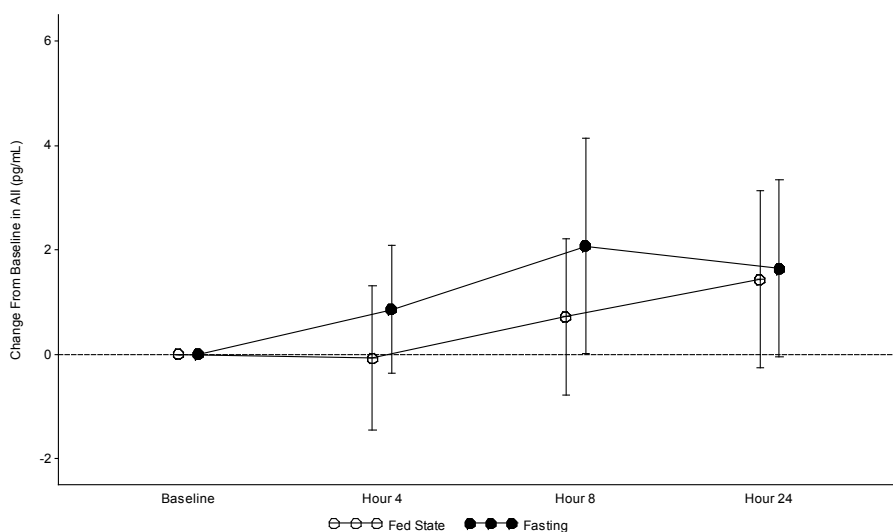
算術平均値 ± SD
Source: 5.3.1.1-1 図 11.4-8

1.6.4 アンジオテンシン II 濃度

アンジオテンシン II 濃度の食事条件ごとの投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.1.6-4 に示す。

アンジオテンシン II 濃度は、空腹時投与では投与 4 時間後、8 時間後と漸増し、24 時間後には低下した。食後投与では投与 8~24 時間後に上昇し、投与前値からの変化量は空腹時投与よりも少なかった。

図 2.7.6.1.6-4 食事条件ごとのアンジオテンシン II 濃度の投与前値からの変化量の推移：
食事の影響（50 mg）試験



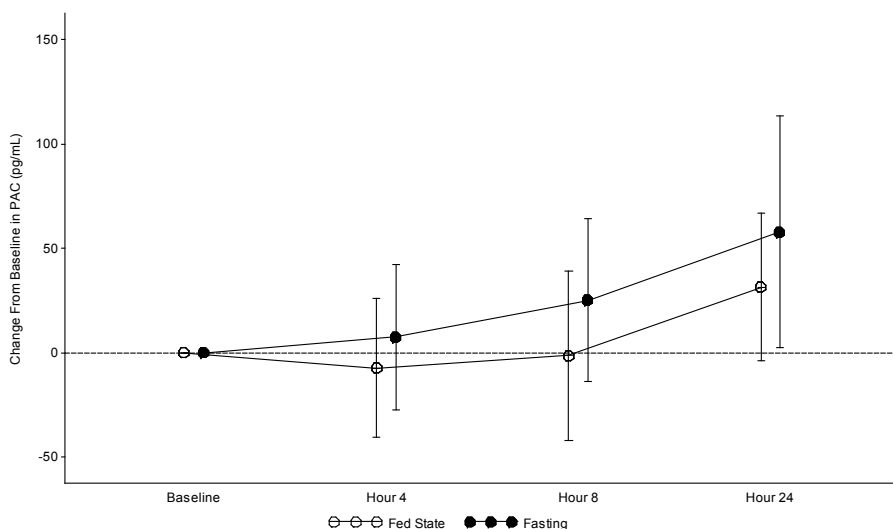
算術平均値 ± SD、AII: アンジオテンシン II
Source: 5.3.1.1-1 図 11.4-10

1.6.5 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC の食事条件ごとの投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.1.6-5 に示す。

PAC は、空腹時投与では投与 24 時間後まで漸増した。食後投与では投与 24 時間後に上昇し、投与前値からの変化量は空腹時投与よりも少なかった。

図 2.7.6.1.6-5 食事条件ごとの PAC の投与前値からの変化量の推移：
食事の影響（50 mg）試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.1.1-1 図 11.4-12

1.7 安全性の結果

1.7.1 有害事象の発現状況

1.7.1.1 有害事象

有害事象は、食後投与で 7.1% (1/14) に発現した軽度の皮膚嚢腫のみであり、無処置で回復した。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

1.7.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び処置や中止に至った有害事象は認められなかった。

1.7.2 臨床検査値の評価

有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。類薬で報告されている重大な副作用に関連する電解質の変動は認められなかった。いずれの臨床検査項目でも、投与前後の変化に一定の傾向は認められなかった。

臨床的に有意な CRP 上昇が 1 名に認められた。本被験者は 1.7.1.1 に示した皮膚嚢腫を発現した被験者と同一で、本有害事象に伴う異常変動と判断された。CRP 上昇は第 1 期投与前最終検査から 3 日後の投与 72 時間後まで認められ、第 1 期投与前最終検査から 13 日後の第 2 期入院時検査で基準値範囲内に戻った。

1.7.3 バイタルサイン及び心電図の評価

血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数、体温、体重、心電図、及び眼科学的検査結果について、投与前後の変化に特記すべき傾向は認められなかった。

1.8 結論

CS-3150 50 mg を食後投与したときのバイオアベイラビリティは、空腹時投与より増加した。

PRA、ARC、アンジオテンシン II 濃度、及び PAC は、いずれも食後投与で空腹時投与より低く推移した。

日本人健康成人に CS-3150 50 mg を食後投与したときの安全性が確認された。

2. CS-3150 臨床薬理試験—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—

.....資料番号 5.3.1.1-2

2.1 試験方法

2.1.1 試験の目的

主目的:

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 5 mg 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する。

副次目的:

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 5 mg 単回経口投与時又は単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性を評価する。

2.1.2 試験期間

■■■年 ■月 ■日（最初の被験者の同意取得日）～2017年 ■月 ■日（最終観察日）

2.1.3 試験デザイン

単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、3 剤 3 期クロスオーバー試験

投与期間: 各投与期 1 日（単回投与）

入院期間: 3 泊 4 日（治験薬投与前日から治験薬投与 2 日後まで）

休薬期間: 8 日間

事後検査: 第 3 期投与 7～9 日後

投与方法: 以下の各投与条件で、表 2.7.6.2.1-1 に示すいずれかの投与順序で治験薬を投与した。

A: CS-3150 5 mg 1 錠を空腹時（投与前 10 時間以上絶食）に経口投与

B: CS-3150 注射液（0.05 mg/mL）100 mL を空腹時（投与前 10 時間以上絶食）に 1 時間かけて静脈内投与

C: CS-3150 5 mg 1 錠を食後（投与前 10 時間以上絶食した後、高脂肪食摂取開始 30 分後）に経口投与

表 2.7.6.2.1-1 各群での各投与期の投与条件: 生物学的利用率及び食事の影響試験

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

Source: 5.3.1.1-2 表 9.1-1

2.1.4 対象

2.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 3) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 4) スクリーニング検査時の血圧値（座位）が収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者
- 5) スクリーニング検査時の脈拍数が 99 回/分以下の者

2.1.4.2 除外基準

2.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗原抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者
- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬（プラセボを除く）の投与を受けた者
- 7) 過去に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) 第 1 期投与から事後検査実施日又は追跡調査/検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 9) 第 1 期投与前 30 日以内に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又

はスクリーニング検査以降、事後検査もしくは追跡調査／検査までに治験薬を除く何らかの薬剤を使用予定のある者

- 10) 第1期投与前30日以内に、併用療法を実施した者又は実施予定のある者
- 11) スクリーニング検査で治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

2.1.4.2.2 第1期、第2期、及び第3期入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬（プラセボを除く）の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降にCS-3150の臨床試験に参加し、CS-3150の投与を受けた者（ただし、本試験で計画された治験薬としての投与を除く）
- 4) 第1期投与前から事後検査実施日又は追跡調査／検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 5) スクリーニング検査以降に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は事後検査もしくは追跡調査／検査までに治験薬を除く何らかの薬剤を使用予定のある者
- 6) スクリーニング検査以降に、併用療法を実施した者、又は事後検査もしくは追跡調査／検査までに併用療法を実施予定のある者
- 7) 入院前7日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 8) スクリーニング検査以降に他の医師からの治療を受けた者
- 9) 各投与前の入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

2.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150錠 5 mg (CN15432S04)

CS-3150 注射用 2.5 mg (CN16005N01)

用法・用量

経口投与: CS-3150 5 mg 1 錠を空腹時（投与前 10 時間以上絶食）又は食後（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 200 mL の水とともに単回経口投与した。

静脈内投与: CS-3150 注射液（0.05 mg/mL）100 mL を空腹時（投与前 10 時間以上絶食）に、1 時間かけて静脈内投与した。

用法・用量の設定根拠

CS-3150 錠を経口投与した際の食事の影響は、食事の影響を最も受けやすい最高用量で検討することとし、本態性高血圧症を対象とした用量設定試験（5.3.5.1-1）の結果から推定された最高臨床用量である 5 mg を設定した。CS-3150 静脈内投与時の投与量は、CS-3150 錠と同じ 5 mg とし、点滴時間は 1 時間とした。

経口投与は、FDA の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討に関するガイダンスを参考に、「空腹時投与」では投与前 10 時間以上絶食した状態で、「食後投与」では 10 時間以上絶食後に食事の摂取を開始し、開始 30 分後に単回経口投与することとした。「食後投与」の食事は、上記ガイダンスを参考に高脂肪食とし、総カロリーは約 800～1000 kcal（蛋白質: 約 150 kcal、炭水化物: 約 250 kcal、脂肪: 約 500～600 kcal [総カロリーの約 50%]）とした。

静脈内投与時の食事条件は、経口投与の「空腹時投与」と同一条件である投与前 10 時間以上絶食した状態で投与することとした。

2.1.6 計画された被験者数

24 名（各群 4 名）

被験者数の設定根拠

FDA の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討に関するガイダンスでは、少なくとも 12 名以上の被験者数が推奨されている。

食事の影響（50 mg）試験（5.3.1.1-1）の結果を踏まえ、本試験での C_{max} 及び AUC の個体内変動を 20% 及び 10% と見積もった。

食事の影響があると想定し、本試験で観測される C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（食後／空腹時）の推定値を 1.25～2.00 と仮定した場合、18 名（各群 3 名）の被験者集積による幾何平均値の比の両側 90% 信頼区間を算出した結果、いずれも十分な精度を有していると考えられた。また、食事の影響がない（C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の推定値が 0.95～1.05）場合でも、18 名（各群 3 名）の被験者集積で同等性を検証するための検出力を 80% 以上に担保することができる。以上から、途中の脱落などの不測の事態を考慮し、本試験の被験者数を 24 名（各群 4 名）と設定した。また、18 名（各群 3 名）の被験者数のもとで想定される生物学的利用率の両側 90% 信頼区間は ±10% 以内に収まっており、生物学的利用率を十分な精

度で検討することが可能と考えられた。

2.1.7 評価スケジュール

第1期、第2期、及び第3期の観察・検査スケジュールを表 2.7.6.2.1-2、表 2.7.6.2.1-3、及び表 2.7.6.2.1-4 に示す。

表 2.7.6.2.1-2 観察・検査スケジュール（第1期）：生物学的利用率及び食事の影響試験

実施時期	スクリーニング	第1期																	来院検査	中止時検査	
		入院期間（3泊4日）																			
		投与30日前～2日前まで	投与前日（入院時検査）	投与日														投与1日後			投与2日後
時刻（時）			～9	9	9 25	9 5	10	10 5	11	11 5	12	12 5	13	17	19	9	9	9	96	治験中止時	
経過時間（時間）				0	0 25	0 5	1	1 5	2	2 5	3	3 5	4	8	10	24	48				
同意取得	●																				
被験者背景/適格性の判定	●	●	● ^a																		
治験薬投与/投与遵守状況の調査				X																	
臨床所見	●	●	●				● ^b						●	●				●	●	●	●
体重及びバイタルサイン	体重	●	●																●	●	●
	身長・BMI	●																			
	血圧・脈拍数	●	●	●									●	●		●	●		●	●	●
	体温	●	●	●												●	●		●	●	●
臨床検査	血液学・血液生化学検査	●	●																●	●	●
	尿検査	●	●																●	●	●
	感染症検査	● ^c																			
心電図	●	●	●															●	●	●	
胸部X線検査	● ^d																				
薬物動態	1, 3, 5, 6群			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△
	2, 4群			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△
有害事象																					
併用薬・併用療法																					
食事		○	□											○	○	○	○				

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

△ 採血可能な場合に実施した。

□ 3群及び6群の被験者に対して、高脂肪食を摂らせ、食事摂取開始30分後に治験薬を投与した。

a: 臨床所見、バイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、心電図検査、投与前日の臨床検査の結果をもとに最終判定を行った。

b: 静脈内投与を実施した2群及び4群の被験者に対してのみ行った。

c: 同意取得日から起算して過去30日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

d: 同意取得日から起算して過去1年以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

Source: 5.3.1.1-2 表 9.5-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.2.1-4 観察・検査スケジュール (第3期) : 生物学的利用率及び食事の影響試験

実施時期	第3期																	事後検査		中止時検査
	投与前日 (入院時検査)	入院期間 (3泊4日)														来院検査		投与7~9日後	投与4日後	
		投与日														投与1日後	投与2日後			
時刻 (時)		~9	9	9 25	9 5	10	10 5	11	11 5	12	12 5	13	17	19	9	9	9			
経過時間 (時間)			0	0 25	0 5	1	1 5	2	2 5	3	3 5	4	8	10	24	48	96			
適格性の判定	●	● ^a																		
治験薬投与/投与遵守状況の調査			X																	
臨床所見	●	●				● ^b							●	●				●		
体重及びバイタルサイン	体重	●																●	●	
	血圧・脈拍数	●	●										●	●	●	●	●	●	●	
	体温	●	●												●	●	●	●	●	
臨床検査	血液学・血液生化学検査	●																●	●	
	尿検査	●																●	●	
心電図	●	●																●	●	
薬物動態	1, 2, 4, 6群		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		△
	3, 5群		●	●	●		●		●		●	●	●	●	●	●	●	●		△
有害事象	←————→																			
併用薬・併用療法	←————→																			
食事	○	□											○	○	○	○				

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

△ 採血可能な場合に実施した。

□ 1群及び4群の被験者に対して、高脂肪食を摂らせ、食事摂取開始30分後に治験薬を投与した。

a: 臨床所見、バイタルサイン (体温及び血圧・脈拍数)、心電図検査、投与前日の臨床検査の結果をもとに最終判定を行った。

b: 静脈内投与を実施した3群及び5群の被験者に対してのみ行った。

Source: 5.3.1.1-2 表 9.5-3

2.1.8 評価項目

2.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中 CS-3150 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

1) 経口投与

主要評価項目: C_{max}、AUC_{last}

副次評価項目: AUC_{inf}、T_{max}、K_{el}、T_{1/2}、CL/F、V_z/F、MRT_{inf}

2) 静脈内投与

C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、K_{el}、T_{1/2}、CL、V_z、V_{ss}、MRT_{inf}

また、各投与条件（空腹時経口投与、食後経口投与、及び空腹時静脈内投与）の AUC_{inf} を用いて、以下の式に従い空腹時及び食後経口投与時の生物学的利用率（F, %）を算出した。

$$F = \frac{AUC_{(po)}}{AUC_{(iv)}} * 100$$

2.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

2.1.9 統計手法

2.1.9.1 薬物動態の解析

CS-3150 の血漿中薬物動態パラメータについて、投与条件別に要約統計量を算出した。

各投与条件の薬物動態パラメータについて、自然対数変換値を反応変数、割付群、投与期、及び投与条件を固定効果、被験者を変量効果とし、3 投与条件のデータを用いた線形混合モデルによる解析を行った。

生物学的利用率では、各投与条件（空腹時経口投与、食後経口投与、及び空腹時静脈内投与）の AUC_{inf} について、幾何最小二乗平均値の投与条件間の比（経口投与／静脈内投与）とその両側 95%信頼区間を算出した。

食事の影響では、空腹時経口投与及び食後経口投与時の C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、K_{el}、T_{1/2}、CL/F、V_z/F、及び MRT_{inf} について、各投与条件での幾何最小二乗平均値、幾何最小二乗平均値の投与条件間の比（食後経口投与／空腹時経口投与）、及びその両側 90%信頼区間を算出した。T_{max} は、投与条件間の差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出した。主要評価項目である C_{max}、AUC_{last} について、両側 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあるとき、食事が 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した。

2.2 被験者の内訳

本試験では 48 名から同意を取得し、スクリーニング検査で適格と判断された 24 名を、1

～6 群に 4 名ずつ無作為に割り付け、治験薬を投与した。第 1 期で治験薬空腹時経口投与後に 1 名が有害事象のため試験を中止した。残りの 23 名は本試験を完了した。

2.3 解析対象

治験薬が投与されたすべての被験者 24 名を安全性解析対象集団とした。

第 1 期に有害事象のため試験を中止した被験者 1 名は、第 2 及び 3 期の治験薬未投与並びに第 1 期中止以降の薬物動態データが存在しないため薬物動態解析対象集団から除外し、残り 23 名を薬物動態解析対象集団とした。

2.4 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2.4-1 に示す。

背景因子に、群間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.2.4-1 被験者背景（薬物動態解析対象集団）：生物学的利用率及び食事の影響試験

	群						全被験者 N = 23
	1 N = 3	2 N = 4	3 N = 4	4 N = 4	5 N = 4	6 N = 4	
年齢 (歳)	28.3 (4.16)	28.3 (3.77)	27.3 (4.79)	26.3 (5.44)	20.8 (0.96)	25.8 (2.99)	26.0 (4.36)
体重 (kg)	57.87 (4.706)	67.10 (5.641)	63.98 (4.097)	59.03 (4.963)	62.78 (8.487)	66.63 (3.366)	63.11 (5.954)
BMI	20.17 (1.350)	22.28 (1.181)	21.90 (1.203)	19.78 (0.903)	21.30 (1.835)	22.25 (1.834)	21.33 (1.607)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	111.7 (12.70)	102.5 (9.04)	107.5 (7.72)	98.3 (6.75)	109.3 (6.75)	111.0 (14.40)	106.5 (9.94)
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	67.3 (9.07)	70.3 (9.07)	65.3 (7.37)	59.0 (4.90)	68.8 (4.03)	70.0 (11.60)	66.7 (8.14)

算術平均値 (SD)

Source: 5.3.1.1-2 表 11.2-1

2.5 薬物動態の結果

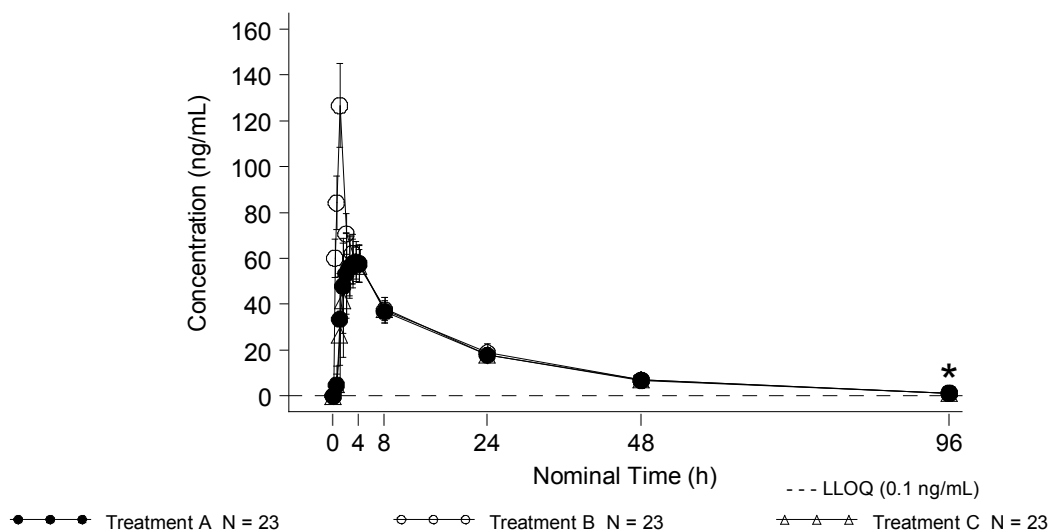
2.5.1 平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

投与条件別の、CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-1 に示す。

CS-3150 5 mg 単回経口投与時の平均血漿中濃度推移は、空腹時と食後投与時で類似しており、いずれの投与時もほぼ同時期に最大となり、以降も同様に減衰した。CS-3150 5 mg 静脈内投与時の平均血漿中濃度は、持続注入時間 (1 h) 中次第に上昇し投与終了直前の採血時点に最高値を示し、C_{max} は空腹時及び食後経口投与時の約 2 倍であった。消失相の濃度推移は、経口投与時と同様であった。

経口投与時の薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は、C_{max} は空腹時 64.9 (12.1) ng/mL 及び食後 65.2 (9.62) ng/mL、AUC_{last} は空腹時 1200 (174) ng·h/mL 及び食後 1220 (170) ng·h/mL であった。静脈内投与時の薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は、C_{max} は 127 (18.3) ng/mL、AUC_{last} は 1360 (227) ng·h/mL であった。

図 2.7.6.2.5-1 CS-3150 の血漿中濃度推移 (Linear scale) :
生物学的利用率及び食事の影響試験



Treatment A: 空腹時経口投与、Treatment B: 空腹時静脈内投与、Treatment C: 食後経口投与

*: Treatment B: N = 22

算術平均値 ± SD

Source: 5.3.1.1-2 図 11.4-1

表 2.7.6.2.5-1 CS-3150 の薬物動態パラメータ: 生物学的利用率及び食事の影響試験

薬物動態パラメータ ^a	投与条件		
	A: 空腹時経口投与 N = 23	B: 空腹時静脈内投与 N = 23	C: 食後経口投与 N = 23
C _{max} (ng/mL)	64.9 (12.1)	127 (18.3)	65.2 (9.62)
AUC _{clast} (ng·h/mL)	1200 (174)	1360 (227)	1220 (170)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1230 (187)	1390 (245)	1260 (186)
T _{max} (h)	3.00 (1.50, 4.00)	0.98 (0.98, 0.98)	2.50 (1.50, 4.00)
T _{1/2} (h)	18.6 (2.38)	17.6 (1.84)	18.7 (2.10)
CL/F (L/h)	4.13 (0.549)	—	4.05 (0.509)
CL (L/h)	—	3.69 (0.554)	—
V _z /F (L)	110 (17.5)	—	109 (14.8)
V _z (L)	—	92.7 (11.8)	—
V _{ss} (L)	—	80.2 (9.50)	—

—: 算出せず

a: 算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.1.1-2 表 11.4-1

2.5.2 生物学的利用率

CS-3150 の空腹時及び食後経口投与時の生物学的利用率を表 2.7.6.2.5-2 に示す。

経口投与時の静脈内投与時に対する AUC_{inf} の幾何最小二乗平均値の比 (両側 95%信頼区間) は、空腹時経口投与では 0.890 (0.867~0.915) であり、食後経口投与では 0.908 (0.883~0.932) であった。したがって、空腹時経口投与での生物学的利用率は 89.0%、食後経口投与での生物学的利用率は 90.8%と算出された。

表 2.7.6.2.5-2 空腹時及び食後経口投与時の生物学的利用率:

生物学的利用率及び食事の影響試験

投与条件	AUCinf (ng·h/mL) ^a		比 (経口投与/ 静脈内投与 ^b)	95% CI	個体内変動 (%CV)
	経口投与 N = 23	静脈内投与 ^b N = 23			
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

a: 幾何最小二乗平均値

b: 空腹時

Source: 5.3.1.1-2 表 11.4-2

2.5.3 食事の影響

CS-3150 の空腹時及び食後経口投与時の、薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.2.5-3 に示す。

食後経口投与の空腹時経口投与に対する薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、C_{max} が 1.010 (0.951~1.073)、AUC_{last} が 1.019 (0.995~1.042) であった。

表 2.7.6.2.5-3 空腹時及び食後経口投与時の薬物動態解析結果:

生物学的利用率及び食事の影響試験

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		比 (食後/空腹時)	90% CI	個体内変動 (%CV)
	食後経口投与 N = 23	空腹時経口投与 N = 23			
C _{max} (ng/mL)	64.402	63.745	1.010	0.951, 1.073	12.1
AUC _{last} (ng·h/mL)	1212.845	1190.662	1.019	0.995, 1.042	4.7

Source: 5.3.1.1-2 表 11.4-3

2.6 安全性の結果

2.6.1 有害事象の発現状況

2.6.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2.6-1 に示す。

試験全体で有害事象は 24 名中 7 名に 10 件認められ、発現率は 29.2% (7/24) であった。

空腹時経口投与時の有害事象の発現率は 12.5% (3/24) であった。発現した有害事象は失神寸前の状態、鼻咽頭炎、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 名であった。失神寸前の状態は中等度であり、処置 (下肢挙上) 後に消失した。治験薬との因果関係は関連ありと判定され、本事象の発現のため、治験薬の投与を中止した。空腹時静脈内投与時の有害事象の発現率は 17.4% (4/23) であった。発現した有害事象は鼻咽頭炎、頭痛が各 1 名、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名 (同一被験者で各 1 件)、並びに C-反応性蛋白増加が 1 名であった。食後経口投与時の有害事象の発現率は 8.7% (2/23) であった。発現した有害事象は鼻咽頭炎、C-反応性蛋白増加が

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

各1名であった。空腹時経口投与時に発現した失神寸前の状態を除き、すべての有害事象は軽度で無処置で消失し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

投与条件間で有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：
生物学的利用率及び食事の影響試験

SOC PT	投与条件		
	A: 空腹時経口投与 N = 24	B: 空腹時静脈内投与 N = 23	C: 食後経口投与 N = 23
有害事象発現被験者数	3 (12.5)	4 (17.4)	2 (8.7)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.3)
鼻咽頭炎	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.3)
神経系障害	1 (4.2)	1 (4.3)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (4.2)	2 (8.7)	1 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.2)	1 (4.3)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)

被験者数 (%), SOC: system organ class (器官別大分類)、PT: preferred term (基本語)

MedDRA/J version 19.1

Source: 5.3.1.1-2 表 12.2-1

2.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.1.3 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を重要な有害事象とした。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、第1期の空腹時経口投与後に1名（失神寸前の状態）に発現した。本事象は中等度で処置（下肢挙上）によって消失し、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

2.6.2 臨床検査値の評価

有害事象として報告された臨床検査値異常として、空腹時経口投与では血中クレアチンホスホキナーゼ増加、空腹時静脈内投与ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（同一被験者）、C-反応性蛋白増加、食後経口投与ではC-反応性蛋白増加が、各1名に認められた。それ以外に、臨床的に有意な変動は認められなかった。

2.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインにベースラインからの顕著な変化は認められなかった。また、心電図に臨床的に有意な異常所見は認められなかった。

2.7 結論

日本人健康成人男性に、CS-3150 5 mg を単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時経口投与で 89.0%、食後経口投与で 90.8%であった。また、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ことが示された。

CS-3150 5 mg を空腹時又は食後に単回経口投与、あるいは単回静脈内投与したときの安全性に問題は認められなかった。

3. CS-3150 第Ⅰ相試験—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—

.....資料番号 5.3.3.1-1

3.1 試験方法

3.1.1 試験の目的

プラセボを対照薬とした二重盲検試験により、日本人健康成人男性を対象として CS-3150 を単回経口投与したときの安全性、薬物動態、及び薬力学を検討する。

3.1.2 試験期間

2010年12月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2011年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

3.1.3 試験デザイン

単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

投与期間: 単回投与、事後検査: 投与 6～8 日後

3.1.4 対象

3.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者
- 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 4) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 5) 入院期間中、禁煙が可能な者
- 6) 血圧（座位）：収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者
- 7) 脈拍数: 99 回/分以下の者

3.1.4.2 除外基準

3.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能などの障害による重篤な疾患の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 84

日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者

- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 7) 既に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に問題となる所見（頭痛、めまい、脱力感など）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師等が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

3.1.4.2.2 入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血及び前ステップで治験薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降に CS-3150 の臨床試験で CS-3150 の投与を受けた者
- 4) 入院 14 日前以内に、薬物代謝酵素 CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤（治験実施計画書付録 3 に示す薬剤及びセントジョーンズワートを含む食品・サプリメント）を含むすべての薬剤を使用した者
- 5) 入院 7 日前以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 6) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 7) 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に問題となる所見（頭痛、めまい、脱力感など）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

3.1.5 治験薬

- 被験薬（製造ロット番号）：
 - CS-3150 2.5 mg 錠 (C3150F1H10T02)
 - CS-3150 10 mg 錠 (C3150F1H10T03)
 - CS-3150 50 mg 錠 (C3150F1H10T04)
- プラセボ（製造ロット番号）：
 - プラセボ錠 (C3150F1H10T01)

用法・用量

CS-3150 5、10、20、50、100、200 mg、又はプラセボを、空腹時に単回経口投与した。本試験では、表 2.7.6.3.1-1 に示す 6 ステップで投与した。

投与前日から被験者を 10 時間以上絶食させ、各ステップで指定した治験薬を 200 mL の水とともに投与した。

ステップ 1 では治験薬を 8 名中 4 名に投与し、投与 24 時間後までの安全性に問題がないことを確認した後、残る 4 名に投与した。

表 2.7.6.3.1-1 用量と使用製剤: 第 I 相単回投与試験

ステップ	用量 (mg)	使用製剤
1	5	2.5 mg 錠
2	10	10 mg 錠
3	20	
4	50	50 mg 錠
5	100	
6	200	

Source: 5.3.3.1-1 表 9.4-5

用法・用量の設定根拠

開始用量は、以下のとおり設定した。28 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量は、サルで 100 mg/kg (雄) 及び 30 mg/kg (雌)、ラットで 10 mg/kg である。FDA のガイダンスを参考とし、CS-3150 の臨床的安全性の位置づけを勘案して本ガイダンスで定義されている安全係数を 10 とした場合、推奨される安全な最大臨床開始用量は、ヒトの体重を 60 kg としてサル(雌)の無毒性量から 58.3 mg、ラットの無毒性量から 9.7 mg と算出された。これら推定値のうち、最も低用量である 9.7 mg に対してさらに安全係数を約 2 として除した 5 mg を開始用量とした。開始用量から 100 mg までは、治験実施計画書で示した次ステップの移行手順に従い、公比 2~2.5 で投与量を増加した。

最大用量は、以下の検討から 200 mg に設定した。28 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量をヒトに体表面積換算すると、ヒトの体重を 60 kg としてサル(雌)が 583.2 mg に、ラットが 97.2 mg に相当する。一方、上記試験で毒性用量(ラット 100 mg/kg: ヒト体表面積換算 972.0 mg、無毒性量の 10 倍 [薬物動態比較では 4.8~6.2 倍])での主な毒性所見は、体重増加抑制及び摂餌量の減少であった。それ以外の所見は治験でモニタリング可能(臨床検査の測定項目)又は回復可能な所見であり、かつ重篤な所見ではないと判断された。また、安全性薬理試験(ラット及びサル)の単回投与では、1000 mg/kg の投与量でも生命維持機能に影響は認められなかった。以上から、100 mg から 200 mg へのステップ移行時に、治験実施計画書で示した次ステップ移行の判定基準に加えて 100 mg 投与時までの有害事象、臨床検査値変動、体重変化、及びステップ 4 までの血漿中濃度データなどを精査し、用量設定の適切性を再確認した上で、移行の可否を判断した。

本試験では CS-3150 がヒトに初めて投与されることを考慮して、「医薬品の臨床薬物動態

について」に基づいて、投与前 10 時間以上絶食させた。また、薬物動態などの評価を考慮し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて、治験薬を 200 mL の水とともに経口投与した。

3.1.6 計画された被験者数

48 名 (8 名 [各 CS-3150 群 6 名、プラセボ群 2 名] × 6 ステップ)

被験者数の設定根拠

被験者数は、被験薬の安全性、薬力学、及び薬物動態の検討が可能であること、また通常実施される第 I 相試験に必要な被験者数とされる人数及び途中の脱落などの不測の事態を考慮し、各ステップ 8 名 (CS-3150 群 6 名、プラセボ群 2 名)、総計 48 名に設定した。

3.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.3.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.3.1-2 観察・検査スケジュール: 第I相単回投与試験

実施時期	スクリーニング	入院期間 (4泊5日)																					事後検査	中止時検査					
		投与前日 (入院日)				投与日												投与1日後		投与2日後		投与3日後							
		~13	13	17	21	~9	9	10	11	12	13	14	15	17	19	21	9	21	9	21	9								
時刻 (時)	投与前																					9	21	9	21	9	投与	試験	
経過時間 (時間)	30日以内		-20	-16	-12		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	12	24	36	48	60	72	6~8日後	中止時		
同意取得	●																												
被験者背景 (適格性の判定)	●		●			● ^a																							
治験薬投与						●																							
診察・問診	●		●			● ^a			●						●							●		●		●	●	●	
身長・BMI	●																												
体重	●		●																										
バイタル	●		●			● ^a									●														
サイン	●		●			● ^a									●														
PGx																													
臨床検査	採血	血液学・血液凝固系・血液生化学	●	● ^c			●																	●		●	●	●	
		感染症検査	● ^d																										
		尿検査	●		●		●																		●		●	●	●
		心電図検査	●		●		● ^a			●						●									●		●	●	●
胸部 X線検査	● ^c																												
眼科学的検査	●		●																									●	
薬物動態	採血					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ^f	△	
薬力学						●									●														
尿中ナトリウム及びカリウム濃度調査	採尿																												
食事				▼	▼																								

退院期間 (2~4日間)

◎ 規定の時刻 (9時、13時、19時) のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。
 ○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。
 ▲ いずれかの採血と同時に1回採血した。
 △ 採血可能な場合に実施した。
 ▼ 投与前日と同じ時刻に食事を摂らせた。
 a: 診察・問診及び計測・バイタルサイン (体温及び血圧・脈拍数)、心電図検査の結果をもとに最終判定を行った。
 b: バンキングの同意が得られた被験者のみ実施した。
 c: 血液凝固系検査は実施しなかった。
 d: 過去30日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
 e: 過去1年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
 f: ステップ3~5でのみ実施した。
 Source: 5.3.3.1-1 表 9.5-1

3.1.8 評価項目

3.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

AUC_{last}、AUC_{0-72h}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、K_{el}、T_{1/2}、MRT_{inf}、CL/F、V_z/F

CL/F 及び V_z/F は、CS-3150 についてのみ算出した。

3.1.8.2 薬力学評価項目

血圧、PRA、ARC、アンジオテンシン II 濃度、PAC、尿量、尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量、及び尿中ナトリウム／カリウム比

3.1.8.3 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

3.1.9 統計手法

3.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象として、CS-3150 及び R-413942 の血漿中濃度から薬物動態パラメータを算出した。

3.2 被験者の内訳

本試験では、48 名（ステップ 1～6 でそれぞれ CS-3150 群 6 名、プラセボ群 2 名）を組み入れ、無作為化した。48 名全員が試験を完了した。

3.3 解析対象

安全性及び薬力学解析対象集団には全被験者 48 名を採用した。また、薬物動態解析対象集団には、プラセボを服薬した 12 名を除く 36 名（5 mg、10 mg、20 mg、50 mg、100 mg、及び 200 mg 群、各 6 名）を採用した。

3.4 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.3.4-1 に示す。

主な背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。平均年齢は 22～24 歳、平均体重は 58～66 kg、平均 BMI は 20～22 kg/m²であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.3.4-1 被験者背景（安全性解析対象集団）：第Ⅰ相単回投与試験

項目	プラセボ	CS-3150					
	N = 12	5 mg N = 6	10 mg N = 6	20 mg N = 6	50 mg N = 6	100 mg N = 6	200 mg N = 6
年齢 (歳)	23.6 (3.55)	24.7 (3.44)	24.7 (1.75)	22.5 (2.17)	21.5 (0.84)	22.8 (3.31)	23.8 (2.32)
体重 (kg)	60.58 (6.194)	57.80 (4.776)	66.07 (5.175)	62.08 (5.079)	59.08 (5.248)	62.72 (7.191)	66.12 (5.209)
BMI	20.66 (1.499)	19.75 (1.077)	21.42 (1.715)	21.50 (1.032)	19.78 (1.080)	21.48 (2.227)	21.85 (1.213)

算術平均値 (SD)

Source: 5.3.3.1-1 表 11.2-1

3.5 薬物動態の結果

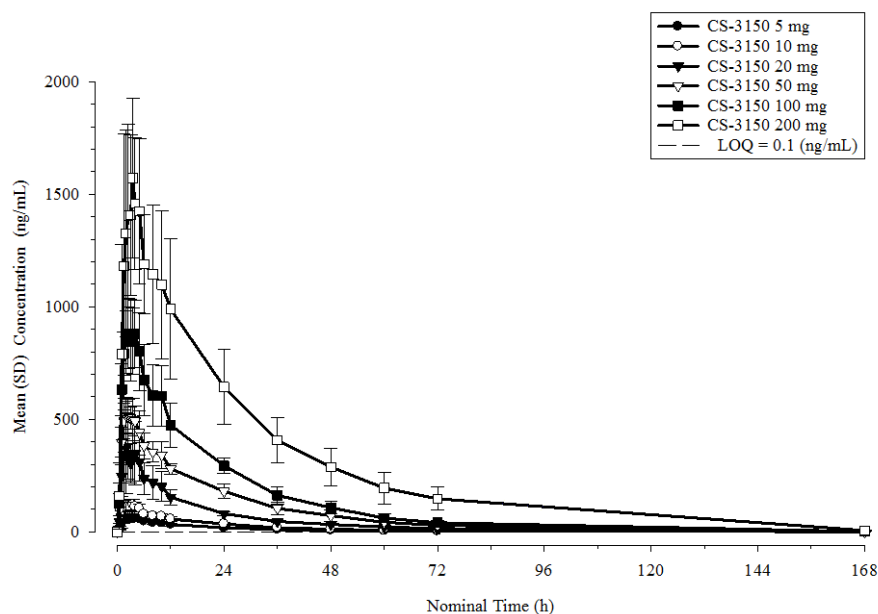
CS-3150 及び R-413942 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3.5-1 及び図 2.7.6.3.5-2 に、主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.5-1 及び表 2.7.6.3.5-2 に示す。

血漿中 CS-3150 濃度は投与 2.50～3.50 時間後に最高値 (Tmax、中央値) を示し、18.73～22.85 h (算術平均値) の T_{1/2} で減衰した。

R-413942 の Tmax は 48.00～72.00 h であった。血漿中 R-413942 濃度は CS-3150 より低値であり、その Cmax は CS-3150 の 1/100 以下であった。消失は CS-3150 より遅く、50 mg 群の T_{1/2} は 210.6 h、100 mg 群では 175.5 h であった。

CS-3150 及び R-413942 のいずれも、AUC 及び Cmax は投与量に応じて増加した。

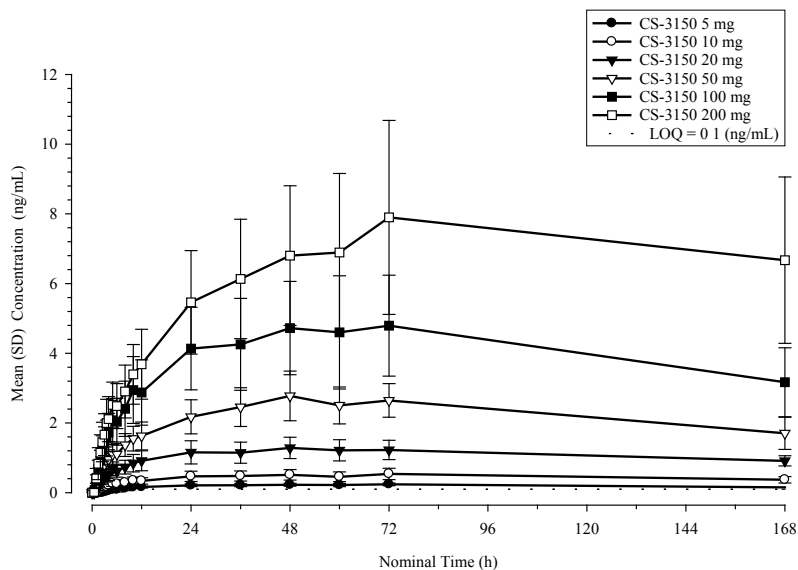
図 2.7.6.3.5-1 CS-3150 の血漿中濃度推移 (Linear scale)：第Ⅰ相単回投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4-1

図 2.7.6.3.5-2 R-413942 の血漿中濃度推移 (Linear scale) : 第 I 相単回投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4-3

表 2.7.6.3.5-1 CS-3150 の主な薬物動態パラメータ: 第 I 相単回投与試験

	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
C _{max} (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)
T _{max} (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)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1296 (148.85)	2455 (525.21)	6895 (1546.7)	12710 (1985.2)	20510 (3881.7)	46390 (10168)
AUC _{0-72h} (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)

算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.1-1 表 11.4-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.3.5-2 R-413942 の主な薬物動態パラメータ: 第 I 相単回投与試験

	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
C _{max} (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)
T _{max} (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 _{0-72h} (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)

算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)、NC: 算出せず

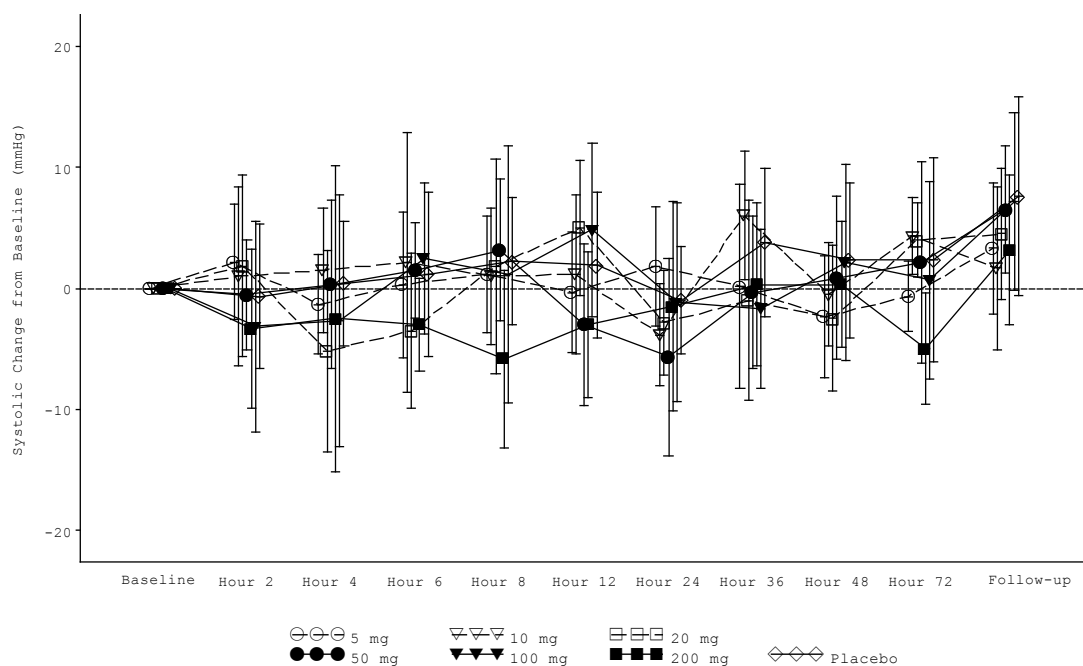
Source: 5.3.3.1-1 表 11.4-2

3.6 薬力学の結果

血圧の推移を図 2.7.6.3.6-1 に示す。

入院期間中の収縮期血圧は 20 mg 群で投与 4~6 時間後に、200 mg 群で投与 2~12 時間後に低下した。他の CS-3150 の投与群及びプラセボ群では変化しなかった。拡張期血圧は CS-3150 群及びプラセボ群のいずれも投与 6~8 時間後に低下した。

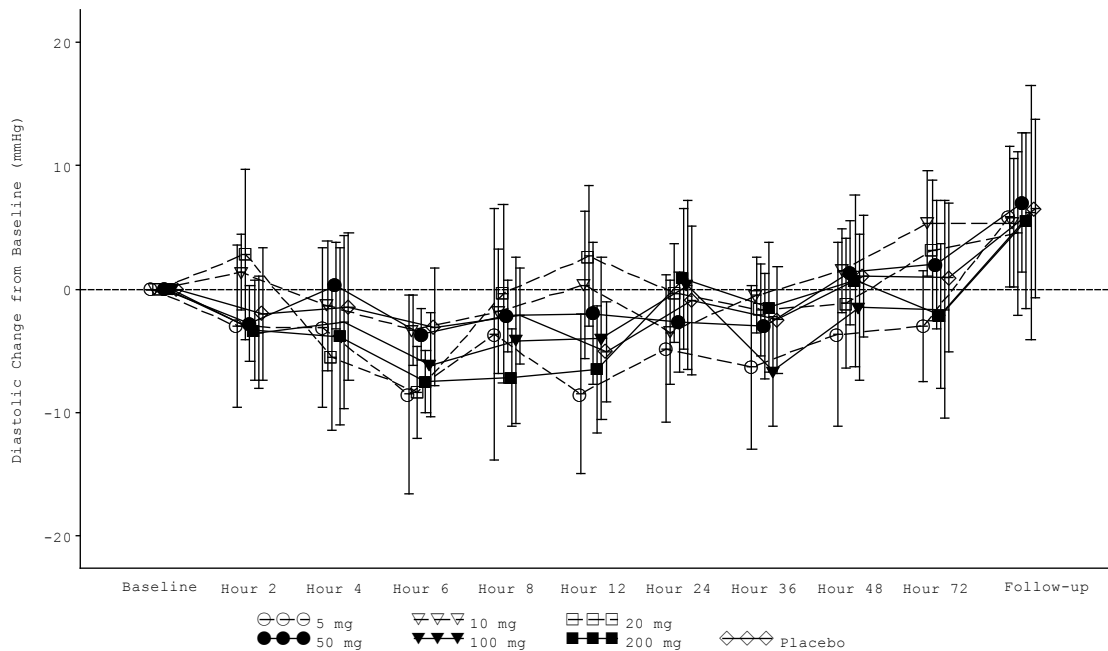
図 2.7.6.3.6-1 血圧の投与前値からの変化量の推移: 第 I 相単回投与試験 (1/2)



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4-6

図 2.7.6.3.6-1 血圧の投与前値からの変化量の推移: 第 I 相単回投与試験 (2/2)



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4-6

PRA 及び ARC は、いずれも CS-3150 群及びプラセボ群で投与 4~24 時間後に上昇した。アンジオテンシン II 濃度は、CS-3150 群及びプラセボ群のいずれも変化しなかった。PAC は、CS-3150 群で投与 24 時間後に上昇した。プラセボ群は変化しなかった。

尿量の推移を図 2.7.6.3.6-2 に、各測定時点の尿中ナトリウム排泄量を表 2.7.6.3.6-1 に、各測定時点の尿中カリウム排泄量を表 2.7.6.3.6-2 に、尿中ナトリウム/カリウム比の推移を図 2.7.6.3.6-3 に示す。

尿量は、CS-3150 群及びプラセボ群で同程度であった。尿中ナトリウム排泄量は、投与後のいずれの蓄尿期間でも CS-3150 群がプラセボ群より多かった。一方、尿中カリウム排泄量は、投与 4~24 時間後で CS-3150 群がプラセボ群より少なかった。尿中ナトリウム/カリウム比は、CS-3150 群で投与 4~12 時間後に増大し、以降は小さくなった。プラセボ群は変化しなかった。

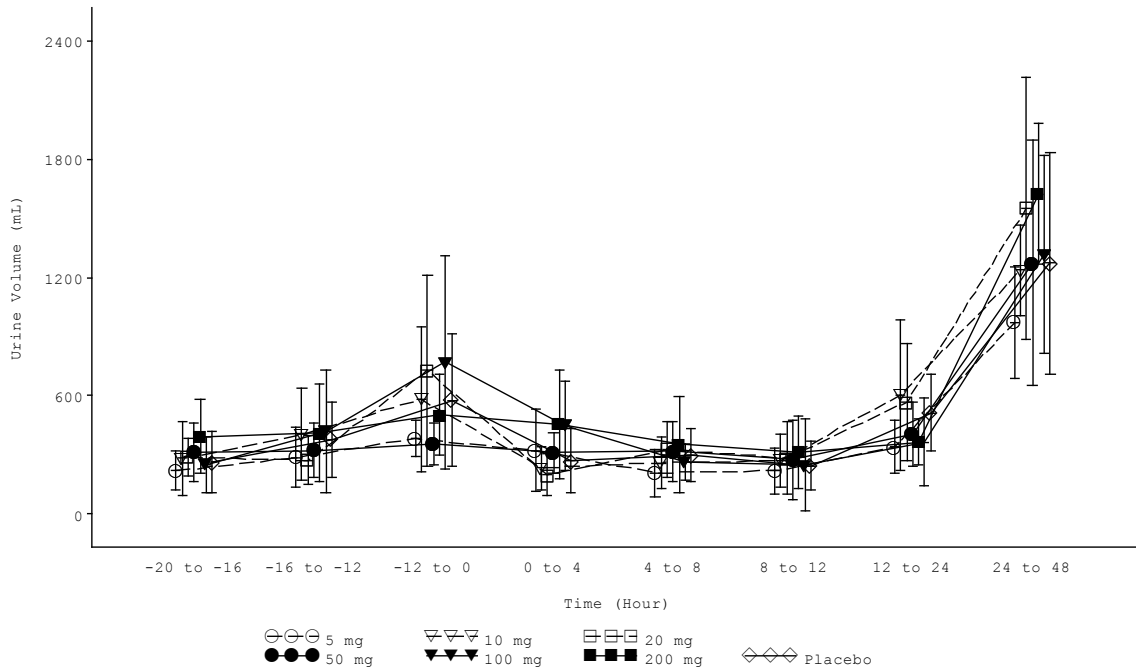
いずれの評価項目も、変化量と CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.3.6-2 尿量の推移: 第I相単回投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4-15

表 2.7.6.3.6-1 尿中ナトリウム排泄量: 第I相単回投与試験

	時間 (h)							
	-20~-16	-16~-12	-12~0	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48
プラセボ N = 12	29.32 (16.208)	25.09 (6.415)	43.68 (18.316)	20.87 (11.595)	18.17 (6.338)	20.45 (5.989)	35.53 (10.045)	149.52 (27.677)
5 mg N = 6	28.17 (12.638)	22.53 (7.090)	37.14 (9.226)	25.21 (9.019)	20.15 (8.903)	24.61 (4.982)	41.14 (10.667)	176.15 (26.127)
10 mg N = 6	42.88 (15.303)	39.14 (18.325)	57.13 (25.285)	31.19 (7.817)	25.64 (6.303)	27.94 (6.021)	47.75 (9.749)	188.61 (26.871)
20 mg N = 6	27.03 (13.632)	32.63 (9.846)	60.26 (13.482)	28.11 (7.140)	30.09 (5.649)	31.37 (7.274)	60.47 (8.249)	170.53 (19.519)
50 mg N = 6	30.62 (18.059)	21.92 (10.726)	38.49 (19.887)	32.74 (16.731)	26.03 (3.701)	26.07 (8.380)	51.03 (4.256)	193.35 (41.994)
100 mg N = 6	30.49 (9.280)	29.17 (4.356)	53.42 (13.561)	40.05 (12.631)	27.97 (4.291)	24.81 (4.500)	44.12 (17.450)	199.55 (26.790)
200 mg N = 6	47.22 (23.460)	39.63 (14.197)	48.30 (15.255)	39.29 (15.702)	31.74 (13.357)	27.00 (5.634)	48.34 (5.774)	214.77 (33.854)

算術平均値 (SD)、単位: mEq

Source: 5.3.3.1-1 表 11.4-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

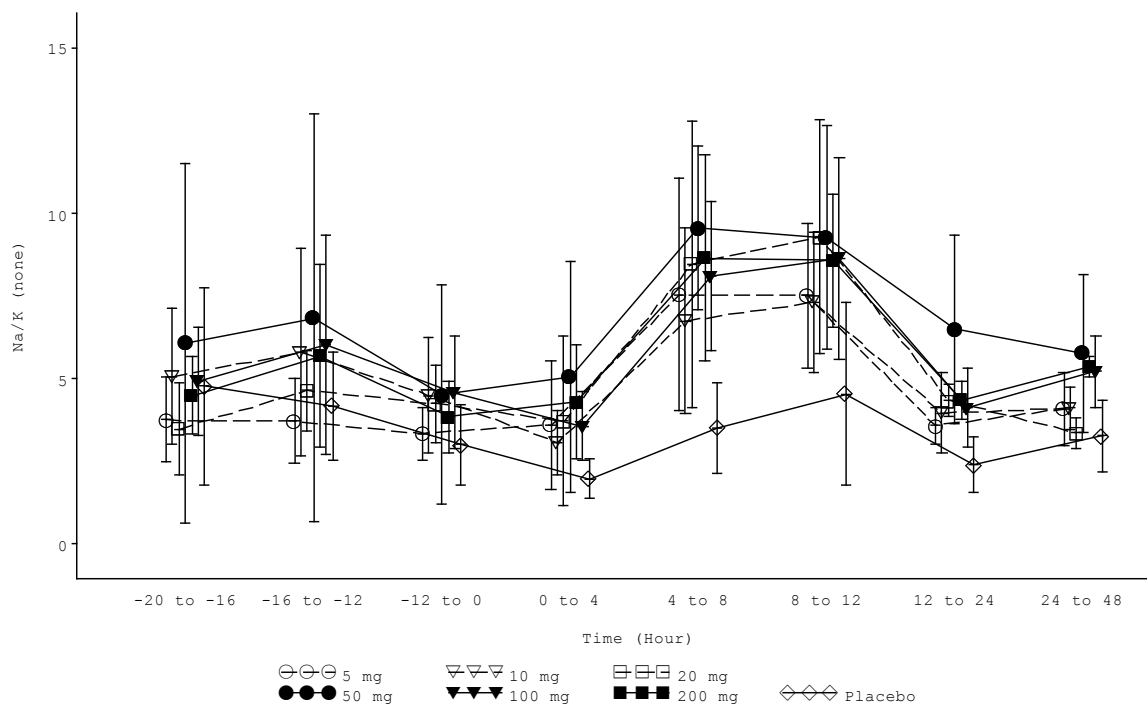
表 2.7.6.3.6-2 尿中カリウム排泄量: 第I相単回投与試験

	時間 (h)							
	-20~-16	-16~-12	-12~0	0~4	4~8	8~12	12~24	24~48
プラセボ N = 12	7.061 (4.0515)	7.027 (3.6853)	15.167 (6.5441)	10.426 (3.9835)	5.391 (1.2576)	6.038 (3.6460)	16.702 (8.5770)	49.203 (13.1457)
5 mg N = 6	8.117 (4.2457)	6.251 (1.5623)	11.131 (1.3673)	8.187 (3.9948)	3.186 (1.5315)	3.409 (0.6986)	11.462 (2.2731)	44.786 (9.2507)
10 mg N = 6	8.936 (2.7428)	7.252 (2.7631)	12.860 (2.1156)	10.498 (1.6881)	4.175 (1.3529)	4.192 (1.8635)	12.394 (1.9692)	46.279 (4.8791)
20 mg N = 6	8.176 (3.0452)	7.785 (3.8223)	14.648 (3.5503)	9.732 (4.3382)	4.229 (1.8039)	3.732 (1.3465)	14.201 (3.2009)	51.224 (4.6689)
50 mg N = 6	6.477 (2.5692)	4.351 (1.8639)	10.858 (5.2678)	7.694 (4.7592)	2.953 (1.1768)	3.156 (1.4887)	9.070 (3.4230)	36.669 (10.2203)
100 mg N = 6	6.661 (2.7720)	5.790 (2.2735)	13.232 (6.8950)	12.309 (6.0380)	3.636 (0.8816)	3.261 (1.7369)	11.268 (5.4326)	39.618 (9.6359)
200 mg N = 6	10.833 (4.9672)	7.706 (3.4518)	12.685 (3.0561)	10.031 (5.3316)	3.808 (1.2325)	3.289 (0.8923)	11.233 (1.6735)	40.375 (8.1571)

算術平均値 (SD)、単位: mEq

Source: 5.3.3.1-1 表 11.4-4

図 2.7.6.3.6-3 尿中ナトリウム/カリウム比の推移: 第I相単回投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-1 図 11.4-18

3.7 安全性の結果

3.7.1 有害事象の発現状況

3.7.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.7-1 に示す。

有害事象の発現率は、CS-3150 20 mg 群 16.7% (1/6)、200 mg 群 16.7% (1/6)、及びプラセボ群 16.7% (2/12) であった。有害事象の内訳は、CS-3150 20 mg 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1 名)、200 mg 群の C-反応性蛋白増加 (1 名)、並びにプラセボ群の潜在性感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (各 1 名) であった。このうち、治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、20 mg 群の 1 名に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。発現した有害事象はすべて軽度であり、無処置で回復した。

表 2.7.6.3.7-1 事象別有害事象発現被験者数 (すべて) : 第 I 相単回投与試験

SOC	プラセボ	5 mg	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg
PT	N = 12	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
有害事象発現被験者数	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症							
潜在性感染	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 14.0

Source: 5.3.3.1-1 表 12.2-1

3.7.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び処置や中止に至った有害事象は認められなかった。

3.7.2 臨床検査値の評価

電解質及び腎機能検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。その他の検査項目でも、有害事象として報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加以外には、臨床的に意味のある異常変動は認められなかった。

3.7.3 バイタルサイン及び心電図の評価

いずれの検査項目も臨床的に意味のある異常変動は認められなかった。

3.8 結論

日本人の健康成人に CS-3150 5~200 mg を単回経口投与し、安全性、薬物動態、及び薬力学を検討した。

CS-3150 及び R-413942 の全身曝露量 (AUC 及び Cmax) は、CS-3150 の投与量に応じて増

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

加した。血漿中 R-413942 濃度は CS-3150 より低く、R-413942 は CS-3150 より緩やかに消失した。CS-3150 投与後に 20 mg 群及び 200 mg 群で収縮期血圧が低下した。

PRA、ARC、PAC、尿中ナトリウム排泄量、及び尿中ナトリウム／カリウム比は CS-3150 投与後に増加した。いずれの薬力学評価項目も、変化量と CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかった。

CS-3150 5～200 mg を単回経口投与したときの安全性が確認された。

4. CS-3150 第Ⅰ相試験—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—

.....資料番号 5.3.3.1-2

4.1 試験方法

4.1.1 試験の目的

プラセボを対照薬とした二重盲検試験により、日本人健康成人男性を対象として CS-3150 を 10 日間反復経口投与したときの安全性、薬物動態、及び薬力学を検討する。

4.1.2 試験期間

2011 年 7 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～ ■ 年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

4.1.3 試験デザイン

単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

投与期間: 10 日間、事後検査: 投与終了 6～8 日後

4.1.4 対象

4.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者
- 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 4) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 5) 入院期間中、禁煙が可能な者
- 6) 血圧（座位）：収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者
- 7) 脈拍数: 99 回／分以下の者

4.1.4.2 除外基準

4.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能などの障害による重篤な疾患の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 84

日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者

- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 7) 既に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に問題となる所見（頭痛、めまい、脱力感など）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師等が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

4.1.4.2.2 入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血及び前ステップで治験薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降に CS-3150 の臨床試験で CS-3150 の投与を受けた者
- 4) 入院前 14 日以内に、薬物代謝酵素 CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤（治験実施計画書・付録 3 に示す薬剤及びセントジョーンズワートを含む食品・サプリメント）を含むいずれかの薬剤を服用・摂取した者
- 5) 入院前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 6) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 7) 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師によって臨床的に問題となる所見（頭痛、めまい、脱力感など）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

4.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 10 mg 錠（C3150F1H10T03）
CS-3150 50 mg 錠（C3150F1H10T04）
- プラセボ（ロット番号）：
CS-3150 プラセボ錠（C3150F1H10T01）

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

用法・用量

CS-3150 10、20、50、100 mg、又はプラセボを、空腹時に1日1回10日間反復経口投与した。本試験では、表 2.7.6.4.1-1 に示す4ステップで低用量から順に投与した。

投与前日から被験者を10時間以上絶食させ、各ステップで指定した治験薬を200 mLの水とともに朝食1時間前に投与した（投与1日目及び10日目は朝食摂取なし）。

表 2.7.6.4.1-1 投与量と使用製剤: 第I相反復投与試験

ステップ	投与量 (mg)	使用製剤
1	10	10 mg 錠
2	20	
3	50	50 mg 錠
4	100	

Source: 5.3.3.1-2 表 9.4-1

用法・用量の設定根拠

開始用量は、第I相単回投与試験(5.3.3.1-1)で薬力学的指標とした尿中ナトリウム/カリウム比、PAC、及びPRAに変動が認められた最小用量の10 mgを選択した。

最大用量は、以下の知見から100 mgに設定した。サル及びラットの28日間反復経口投与毒性試験では、無毒性量投与時のAUC_{0-24h}は、CS-3150ではサルで15500 ng·h/mL(30 mg/kg)、ラットで21100 ng·h/mL(10 mg/kg)、代謝物R-413942ではサルで960 ng·h/mL(100 mg/kg)、ラットで480 ng·h/mL(10 mg/kg)であった。また、最小毒性発現量投与時のAUC_{0-24h}は、CS-3150ではサルで43400 ng·h/mL(1000 mg/kg)、ラットで103000 ng·h/mL(100 mg/kg)、代謝物R-413942ではサルで1700 ng·h/mL(100 mg/kg)、ラットで4810 ng·h/mL(100 mg/kg)であった。一方、日本人健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験の結果に基づくと、100 mgを1日1回10日間反復経口投与した際に推定されるAUC_{0-24h}は、CS-3150では19700 ng·h/mL、代謝物R-413942では1070 ng·h/mLであった。以上から、いずれの動物種の最小毒性発現量投与時のAUC_{0-24h}も超えない用量と判断した。

用法は、第I相単回投与試験で血漿中CS-3150濃度のT_{1/2}が約20時間であったことから1日1回投与とし、投与期間は、当該濃度が定常状態に達するのが約4~5日と想定されたことから10日間に設定した。

4.1.6 計画された被験者数

40名(10名[各CS-3150群8名、プラセボ群2名]×4ステップ)

被験者数の設定根拠

被験者数は、被験薬の安全性、薬力学、及び薬物動態の検討が可能であること、また通常実施される第I相試験に必要な被験者数とされる人数及び途中の脱落などの不測の事態を考慮し、各ステップ10名(CS-3150群8名、プラセボ群2名)、総計40名に設定した。

4.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.4.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.4.1-2 観察・検査スケジュール: 第I相反復投与試験

実施時期	スクリーニング	入院期間(15泊16日)																												事後検査	中止時検査							
		投与開始 3日前	投与開始 2日前	投与開始 1日前	投与1日目												投与2日目	投与3日目	投与4~9 日目	投与10日目												投与終了 1日後	投与終了 2日後	投与終了 3日後				
時刻(時)	投与開始 前	(入院日)	9	15	21	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	~9	9	~9	9	~9	9	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	9	21	9	21	9		
経過時間(時間)	30日以内		-24	-18	-12	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	0	0	0	0	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	24	36	48	60	72
同意取得	●																																					
被験者背景 (適格性の判定)	●		●			●																																
治験薬投与						★												★	★	★	★	★																
診察・問診	●		●			●			●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
身長・BMI	●																																					
体重	●		●																																			
バイタル サイン	体温	●	●																																			
	血圧・脈拍数	●	●						●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
PGx																																						
臨床 検査	血液学・ 血液凝固系・ 血液生化学	●	●																																			
	副腎皮質 ホルモン																																					
	感染症検査	●																																				
	尿検査	●	●																																			
	心電図検査	●	●						●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
胸部X線検査	●																																					
眼科学的検査	●	●																																				
薬物動態							●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
薬力学																																						
薬力学	TTKG																																					
	尿中Na ⁺ 及 びK ⁺ 濃度																																					
食事		◎	◎	◎																																		

TTKG: transtubular potassium gradient

◎ 規定の時刻(9時、13時、19時)のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

△ 採血可能な場合に実施することとした。

a: 診察・問診及び計測・バイタルサイン(体重、体温、及び血圧・脈拍数)、心電図検査の結果をもとに最終判定を行った。

b: バンキングの同意が得られた被験者のみ実施した。

c: 血液凝固系検査は実施しなかった。

d: 過去30日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

e: 過去1年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

f: 投与4日目のみ実施した。

g: 投与4~6日目及び8日目のみ実施した。

h: 投与4日目及び5日目のみ実施した。

i: 投与3日目及び4日目のみ投与0~24時間後に蓄尿した。

Source: 5.3.3.1-2 表 9.5-1

4.1.8 評価項目

4.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

投与 1 日目: AUC_{tau}、C_{max}、T_{max}

投与 10 日目: AUC_{tau}、C_{max}、C_{avg}、T_{max}、K_{el}、T_{1/2}、MRT_{inf}、CL_{ss/F}、V_{z/F}、R_{obs}

CL_{ss/F} 及び V_{z/F} は、CS-3150 のみ算出した。R-413942 の K_{el}、T_{1/2}、MRT_{inf} は 50 mg 群で追跡調査の採血を実施した被験者のみ算出した。

4.1.8.2 薬力学評価項目

血圧、PRA、ARC、アンジオテンシン II 濃度、PAC、尿量、尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量、尿中ナトリウム／カリウム比（各区間尿のナトリウム及びカリウム濃度から算出）、及び TTKG

4.1.8.3 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

4.1.9 統計手法

4.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象として、血漿中の CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度から、薬物動態パラメータを算出した。

4.2 被験者の内訳

40 名（ステップ 1～4 でそれぞれ CS-3150 群 8 名、プラセボ群 2 名）を組み入れ、無作為化した。39 名が試験を完了し、1 名（CS-3150 10 mg 群）が有害事象のため試験を中止した。

4.3 解析対象

安全性対象集団には全 40 名を採用した。薬物動態解析対象集団には、プラセボを服薬した 8 名を除く 32 名（CS-3150 10、20、50、及び 100 mg 群: 各 8 名）を採用した。薬力学解析対象集団には、10 mg 群の 1 名を除く 39 名を採用した（プラセボ群: 8 名、CS-3150 10 mg 群: 7 名、20、50、及び 100 mg 群: 各 8 名）。

4.4 被験者背景

安全性解析対象集団（薬物動態解析対象集団と同一）の被験者背景を表 2.7.6.4.4-1 に示す。

主な背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。各投与群の被験者の平均年齢は 24.8～28.0 歳、平均体重は 59.01～65.98 kg、平均 BMI は 20.64～22.00 kg/m²であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.4.4-1 被験者背景（安全性解析対象集団）：第 I 相反復投与試験

項目	プラセボ	CS-3150			
	N = 8	10 mg N = 8	20 mg N = 8	50 mg N = 8	100 mg N = 8
年齢 (歳)	25.5 (4.00)	24.8 (3.96)	28.0 (4.78)	25.6 (4.21)	25.1 (2.30)
体重 (kg)	61.71 (6.326)	61.01 (7.038)	65.98 (7.721)	60.53 (5.037)	59.01 (5.831)
BMI	21.28 (1.944)	20.65 (1.397)	22.00 (1.752)	20.70 (1.204)	20.64 (1.232)

算術平均値 (SD)

Source: 5.3.3.1-2 表 11.2-1

4.5 薬物動態の結果

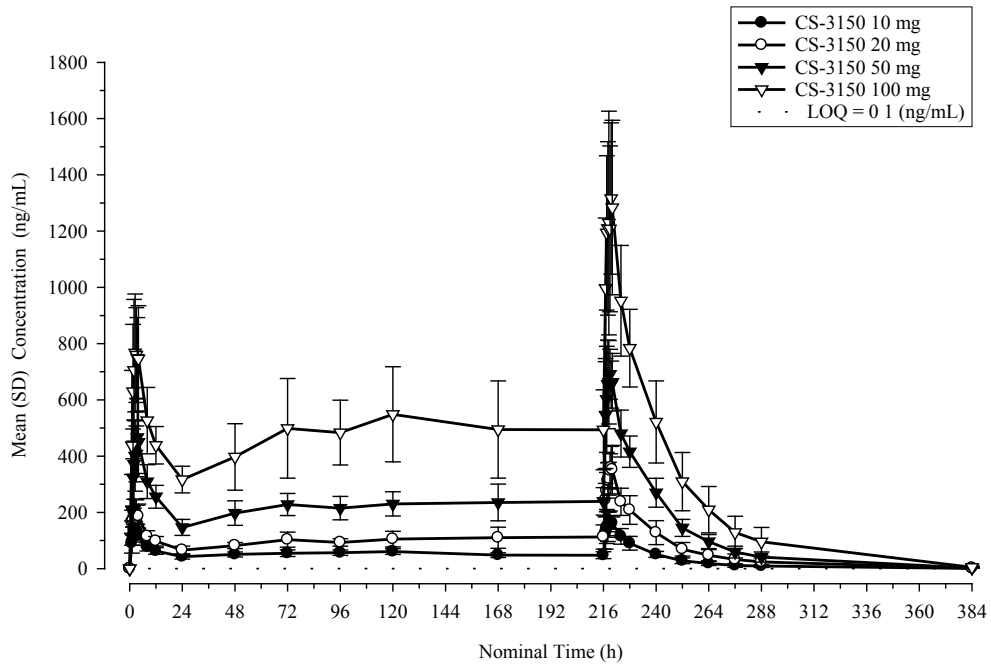
4.5.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

全期間の CS-3150 及び R-413942 の血漿中濃度推移を、それぞれ図 2.7.6.4.5-1 及び図 2.7.6.4.5-2 に示す。CS-3150 及び R-413942 の投与 1 日目及び 10 日目の主な薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.4.5-1 及び表 2.7.6.4.5-2 に示す。

血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値は、投与 4 日目以降、各投与量で概ね一定となった。投与 1 日目の血漿中 CS-3150 濃度は、投与後 2.50~3.75 h (T_{max}、中央値) で最高値を示し、その後減衰した。投与 10 日目も同様の推移を示し、T_{max} は 2.50~3.50 h、T_{1/2} (算術平均値) は 22.32~25.05 h であった。AUC_{tau} 及び C_{max} は投与量に応じて増加した。いずれも投与 1 日目より投与 10 日目に高値を示し、Robs (算術平均値) は 1.364~1.981 であった。

血漿中 R-413942 濃度のトラフ値は、投与期間中増加した。投与終了後の減衰は CS-3150 より遅く、投与 10 日目の T_{1/2} は 201.6 h であった (50 mg 群)。AUC_{tau} 及び C_{max} は投与量に応じて増加した。いずれも投与 1 日目より投与 10 日目に高値を示し、Robs は 9.168~14.71 であった。R-413942 は CS-3150 よりも血漿中濃度が低値であり、投与 10 日目の C_{max} は CS-3150 の 1/40 以下であった。

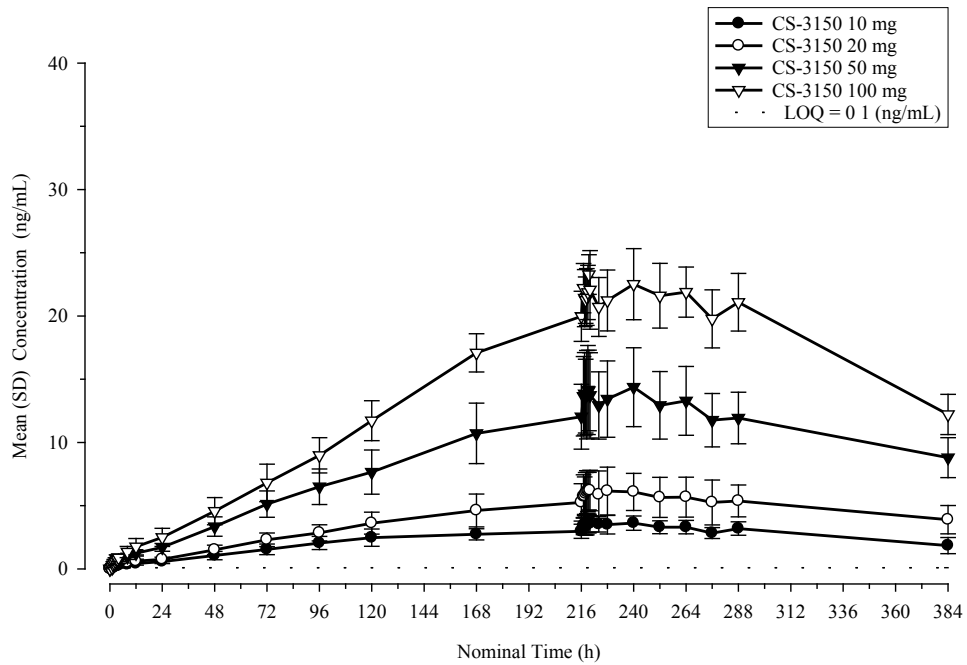
図 2.7.6.4.5-1 CS-3150 の血漿中薬物濃度推移 (Linear scale) : 第 I 相反復投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-1

図 2.7.6.4.5-2 R-413942 の血漿中薬物濃度推移 (Linear scale) : 第 I 相反復投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.4.5-1 CS-3150 の主な薬物動態パラメータ: 第 I 相反復投与試験

	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg
1 日目	N = 8	N = 8	N = 8	N = 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	N = 8	N = 8	N = 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 (4.4154) ^a

算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)

a: 被験者数 7 名

Source: 5.3.3.1-2 表 11.4-1

表 2.7.6.4.5-2 R-413942 の主な薬物動態パラメータ: 第 I 相反復投与試験

	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg
1 日目	N = 8	N = 8	N = 8	N = 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	N = 8	N = 8	N = 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

算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)、NC: 算出せず

Source: 5.3.3.1-2 表 11.4-2

4.5.2 Robs

投与 10 日目の CS-3150 及び R-413942 の Robs を表 2.7.6.4.5-3 に示す。

CS-3150 の Robs (算術平均値) は 1.364~1.981 であり、投与量による大きな違いは認められなかった。これに対し、R-413942 の Robs は 9.168~14.71 であり、投与量が多いほど高値であった。

表 2.7.6.4.5-3 投与 10 日目の CS-3150 及び R-413942 の Robs: 第 I 相反復投与試験

	投与量			
	10 mg N = 7	20 mg N = 8	50 mg N = 8	100 mg N = 8
CS-3150	1.364 (0.22603)	1.981 (0.35739)	1.707 (0.28662)	1.821 (0.43588)
R-413942	9.168 (1.4744)	11.15 (1.6422)	12.40 (1.5975)	14.71 (4.0968)

算術平均値 (SD)

Source: 5.3.3.1-2 表 11.4-3

4.6 薬力学の結果

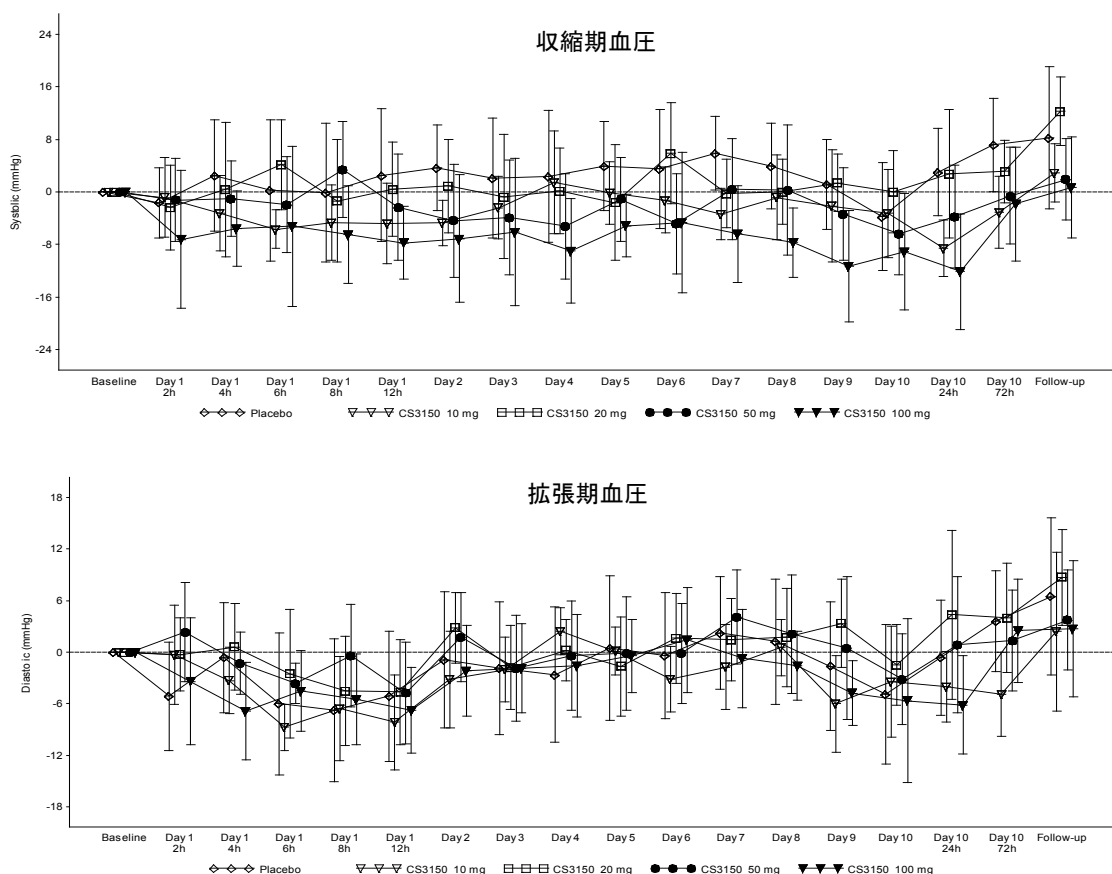
4.6.1 血圧

各投与群の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.4.6-1 に示す。

収縮期及び拡張期血圧の変化量と CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかった。

100 mg 群のみ、収縮期血圧の投与開始前からの変化量（算術平均値）が、投与期間中のすべての測定時点でマイナス値を示した。

図 2.7.6.4.6-1 血圧の投与前値からの変化量の推移: 第 I 相反復投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-4

4.6.2 血漿レニン活性 (PRA)、活性レニン濃度 (ARC)、及び血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PRA、ARC、及び PAC の各投与群の変化量の推移を、図 2.7.6.4.6-2、図 2.7.6.4.6-3、及び図 2.7.6.4.6-4 に示す。

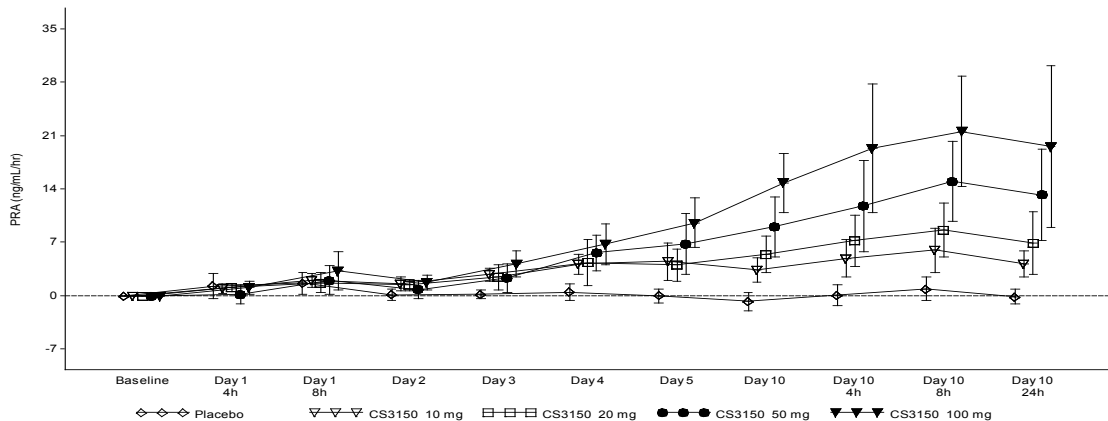
PRA、ARC、及び PAC のいずれもプラセボ群ではほとんど変化せず、CS-3150 群ではいずれの投与量でも投与 5 日目まで経日的に上昇した。投与 10 日目以降はさらに上昇し、投与開始前からの変化量は投与量が多いほど大きかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

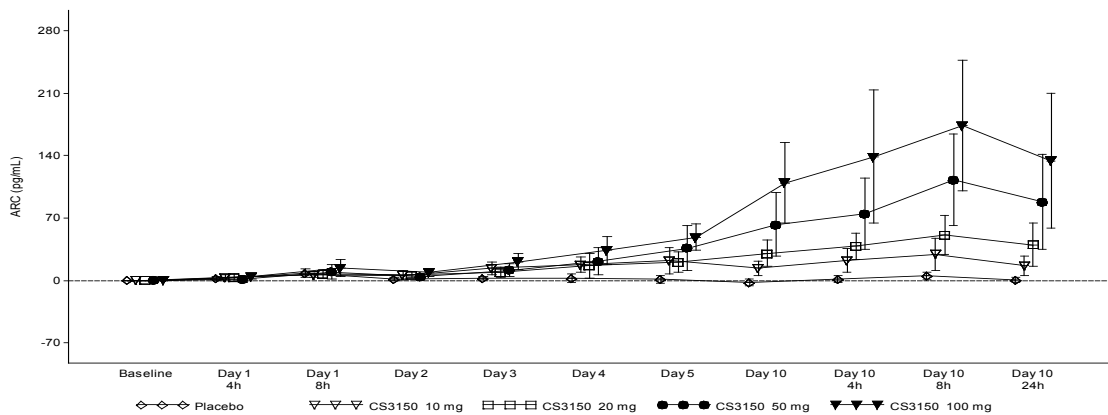
図 2.7.6.4.6-2 PRA の投与前値からの変化量の推移: 第 I 相反復投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-6

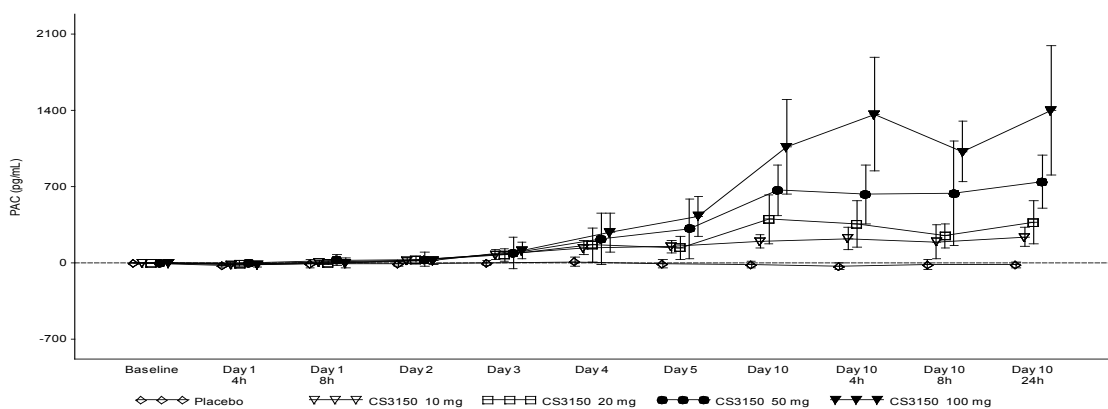
図 2.7.6.4.6-3 ARC の投与前値からの変化量の推移: 第 I 相反復投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-8

図 2.7.6.4.6-4 PAC の投与前値からの変化量の推移: 第 I 相反復投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-12

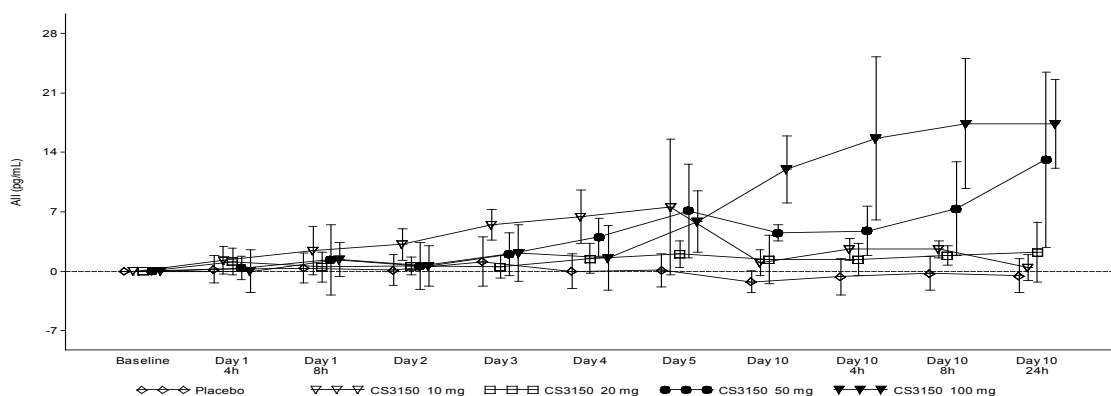
4.6.3 アンジオテンシン II 濃度

アンジオテンシン II 濃度の各投与群の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.4.6-5 に示す。

アンジオテンシン II 濃度は、プラセボ群及び 20 mg 群ではほとんど変化せず、10 mg 群、50 mg 群、及び 100 mg 群では投与開始後に上昇した。10 mg 群は投与 10 日目に投与開始前と同程度に戻った。推移パターンや変化量と CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかった。

図 2.7.6.4.6-5 アンジオテンシン II 濃度の投与前値からの変化量の推移:

第 I 相反復投与試験



算術平均値 ± SD、AII: アンジオテンシン II

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-10

4.6.4 尿量

投与 1~4 日目及び 10 日目の尿量の変化量と CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかった。100 mg 群のみ、投与開始前日からの変化量が、いずれの測定日でもプラス値を示した。

4.6.5 尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量及び尿中ナトリウム／カリウム比

尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量及び尿中ナトリウム／カリウム比の各投与群の変化量の推移（24 時間ごと）を図 2.7.6.4.6-6 に示す。

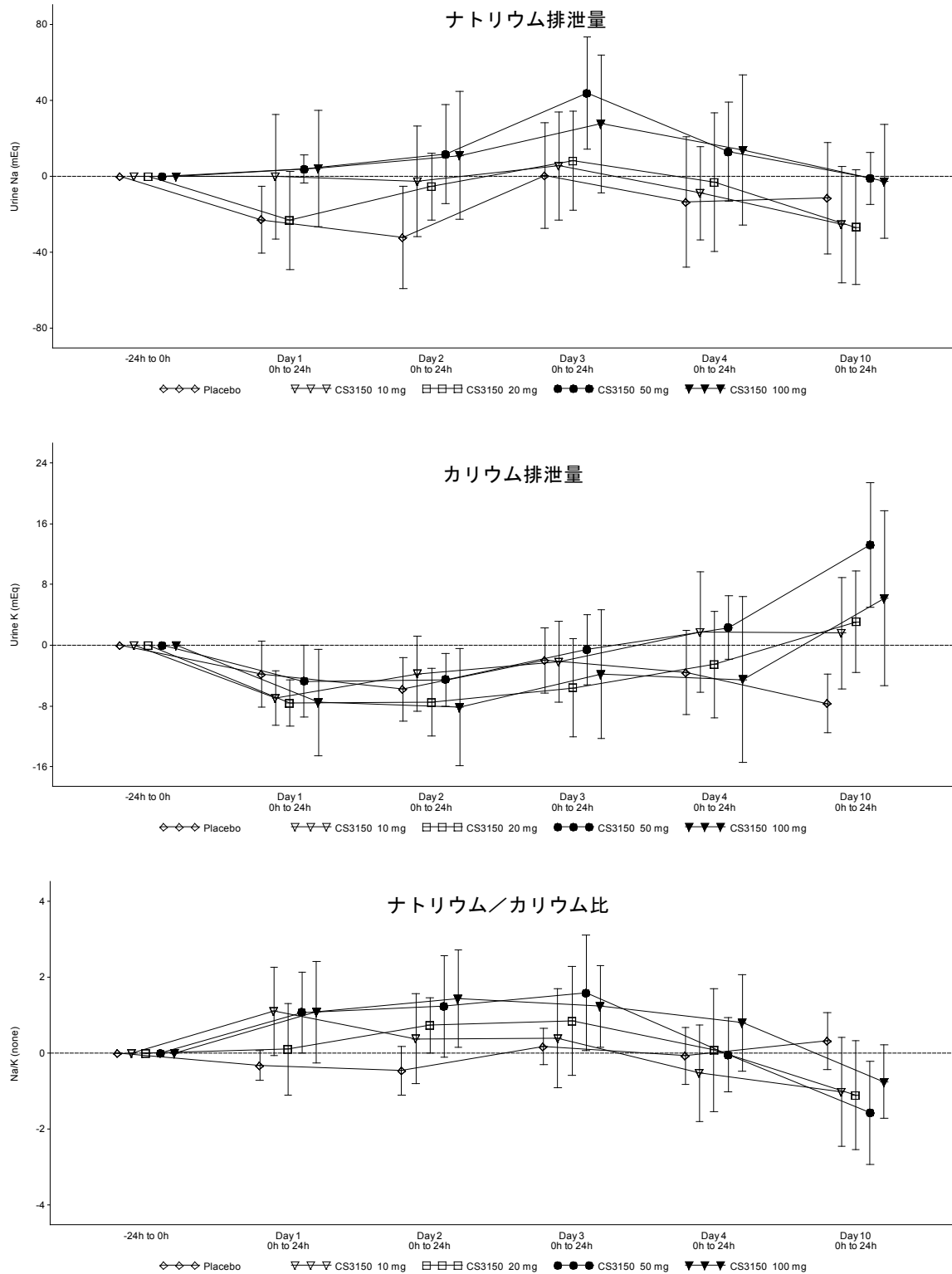
尿中ナトリウム排泄量は、プラセボ群では投与 1~2 日目に減少した。50 及び 100 mg 群で投与 3 日目に増加し、その後減少して投与 10 日目には投与開始前日のレベルとなった。尿中カリウム排泄量は、いずれの群でも投与 1~2 日目に減少した。その後 CS-3150 群では投与 10 日目に増加し、投与開始前日のレベル又はそれ以上となった。尿中ナトリウム／カリウム比は、プラセボ群ではほとんど変化せず、CS-3150 群では投与 1 日目又は 2 日目に増大し、投与 10 日目には投与開始前日のレベル又はそれ以下となった。いずれの尿中電解質関連項目も、変化量と CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.4.6-6 尿中電解質の投与前値からの変化量の推移: 第1相反復投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.1-2 図 11.4-16

4.6.6 transtubular potassium gradient (TTKG)

TTKG は、プラセボ群ではほとんど変化しなかった。CS-3150 群では投与開始後に減少し、投与 10 日目までに投与開始前と同程度に戻った。変化量と CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかった。

4.7 安全性の結果

4.7.1 有害事象の発現状況

4.7.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.4.7-1 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0% (0/8)、CS-3150 10 mg 群 25.0% (2/8)、20 mg 群 37.5% (3/8)、50 mg 群 12.5% (1/8)、及び 100 mg 群 75.0% (6/8) であった。

CS-3150 の各投与群で比較的良好にみられた有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (プラセボ群 0.0% [0/8]、CS-3150 10 mg 群 12.5% [1/8]、20 mg 群 25.0% [2/8]、50 mg 群 12.5% [1/8]、及び 100 mg 群 12.5% [1/8]) であった。

重症度が中等度の有害事象は、胃腸炎 (CS-3150 10 mg 群 1 名、投与 7 日目) 及び発疹 (CS-3150 100 mg 群、投与 10 日目) であり、いずれの発現被験者も治療薬投与後に回復した。他の有害事象はすべて軽度であり、無処置で消失した。

有害事象発現プロファイルと CS-3150 の投与量に明確な関連は認められなかったが、発現被験者数は CS-3150 100 mg 群で最も多かった。

表 2.7.6.4.7-1 事象別有害事象発現被験者数 (すべて) : 第 I 相反復投与試験

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
	N = 8	10 mg N = 8	20 mg N = 8	50 mg N = 8	100 mg N = 8
有害事象発現被験者数	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	6 (75.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
臨床検査	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 14.1

Source: 5.3.3.1-2 表 12.2-1

4.7.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0% (0/8)、CS-3150 10 mg 群 12.5% (1/8)、20 mg 群 37.5% (3/8)、50 mg 群 12.5% (1/8)、及び 100 mg 群 50% (4/8) であった。因果関係が関連ありと判定された有害事象の内訳は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (CS-3150 10 mg 群 1 名、20 mg 群 2 名、50 mg 群 1 名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (CS-3150 10 mg 群 1 名、20 mg 群 1 名、50 mg 群 1 名)、C-反応性蛋白増加 (CS-3150 20 mg 群 1 名、100 mg 群 1 名)、血中カリウム増加、血中尿酸増加、浮動性めまい、及び発疹 (CS-3150 100 mg 群各 1 名) であった。

4.7.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

4.7.1.4 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

4.7.1.5 重要な有害事象

CS-3150 10 mg 群の 1 名に中等度の胃腸炎が投与 7 日目に発現し、試験が中止された。本事象は偶発的感染と考えられ、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。当該被験者は治療薬の投与を受け、発現から 4 日後に回復した。

4.7.2 臨床検査値の評価

類薬で報告されている重大な副作用と関連する電解質の変動は、CS-3150 100 mg 群の 1 名で投与終了 1 日後に軽度の血中カリウム増加が発現したものの、翌日には消失した。それ以外に電解質の異常変動は認められなかったが、表 2.7.6.4.7-2 に示すように、投与 2 日目～投与終了 72 時間後に投与量に応じて血清カリウム値が上昇した。その後、事後検査時にはプラセボ群と同程度に低下した。

その他の検査項目では、投与前後の変化に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.6.4.7-2 投与群ごとの血清カリウム値: 第 I 相反復投与試験

投与群	投与前	投与 2 日目	投与 4 日目	投与終了 24 時間後	投与終了 72 時間後	事後検査
プラセボ	4.06 (0.177)	4.09 (0.203)	4.03 (0.205)	4.06 (0.245)	4.06 (0.233)	3.94 (0.220)
10 mg	3.99 (0.155)	4.05 (0.169)	4.29 (0.173)	4.36 ^a (0.172)	4.17 ^a (0.076)	3.98 (0.260)
20 mg	3.99 (0.164)	4.10 (0.177)	4.16 (0.177)	4.43 (0.282)	4.26 (0.092)	3.94 (0.192)
50 mg	4.01 (0.099)	4.08 (0.116)	4.20 (0.107)	4.48 (0.104)	4.25 (0.185)	3.84 (0.185)
100 mg	4.04 (0.106)	4.14 (0.052)	4.28 (0.231)	4.63 (0.354)	4.15 (0.220)	3.84 (0.233)

算術平均値 (SD)、単位: mEq/L、施設基準値: 3.3~5.0 mEq/L

a: 被験者数 7 名、それ以外はすべて被験者数 8 名

Source: 5.3.3.1-2 表 12.4-1

4.7.3 バイタルサイン及び心電図の評価

いずれの検査項目でも、投与前後の変化に一定の傾向は認められなかった。

4.8 結論

投与 10 日目の CS-3150 及び代謝物 R-413942 の全身曝露量 (AUC_{tau} 及び C_{max}) は投与 1 日目から増加した。R_{obs} は CS-3150 が 1.364~1.981、R-413942 が 9.168~14.71 であった。血漿中 R-413942 濃度は CS-3150 より低く、R-413942 は CS-3150 より緩やかに消失した。

PRA、ARC、及び PAC は CS-3150 の投与量に応じて上昇した。アンジオテンシン II 濃度は、50 及び 100 mg 群で上昇した。CS-3150 群の尿中ナトリウム/カリウム比は投与 1 日目又は 2 日目に増大し、投与 10 日目には投与開始前と同程度又はそれ以下に小さくなった。

CS-3150 との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加、浮動性めまい、及び発疹であった。CS-3150 群では投与 2 日目～投与終了 72 時間後に投与量に応じて血清カリウム値が上昇し、事後検査時にはプラセボ群と同程度に低下した。

5. An open-label study assessing the mass balance of a single oral dose of [¹⁴C] CS-3150

.....資料番号 5.3.3.1-3

5.1 試験方法

5.1.1 目的

¹⁴C-CS-3150 単回経口投与後の血漿、全血、尿、及び糞中の放射能を測定し、¹⁴C-CS-3150 のマスバランスを検討する。

5.1.2 試験期間

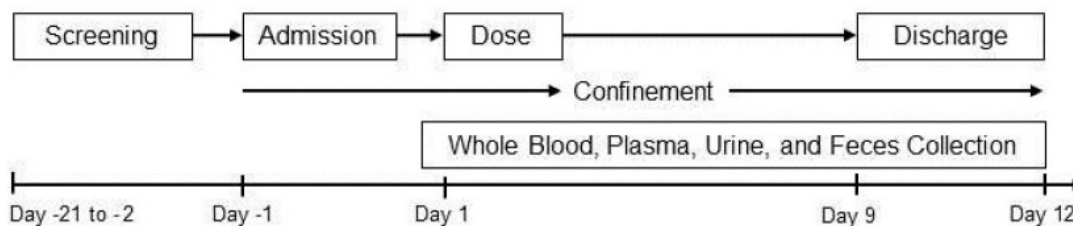
■■■年 ■月 ■日（最初の被験者の登録日）～■■■年 ■月 ■日（最終観察日）

5.1.3 試験デザイン

非盲検、単一施設、非無作為化試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.5.1-1 に示す。

図 2.7.6.5.1-1 試験デザインの概要: マスバランス試験



Source: 5.3.3.1-3 Figure 6.1

5.1.4 対象

5.1.4.1 選択基準

- 1) 18 歳以上 60 歳以下の健康な男性
- 2) 試験期間中に適切な避妊法を行うことに同意できる者
- 3) 被験者のパートナーが妊娠可能な女性の場合、治験薬投与から 12 週間、子宮内避妊器具、殺精子剤を塗布したペッサリー、経口避妊薬、注射又は皮下埋没法によるホルモン避妊薬等による避妊法を行うことに加えて、被験者が殺精子剤入りコンドームを使用した避妊法を行うことに同意できる者。また、この 12 週間に精子の提供を行わないことに同意できる者
- 4) BMI が 19 kg/m² 以上 30 kg/m² 以下の者
- 5) 既往歴、身体的所見、12 誘導心電図、及び臨床検査から、健康と判断された者
- 6) 試験参加に先立ち文書による同意が得られる者

- 7) 本試験のすべての要件に応じる意思があり、すべての尿及び糞検体の採取を含めた試験の全要件に従う意思がある者
- 8) 臨床検査結果（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）が基準値範囲内か、治験担当医師によって臨床的に重要ではないと判断された者。ただし、肝機能検査結果及び血清カリウム値が基準値範囲内の者
- 9) スクリーニング時に、HIV 抗体、HBs 抗原、及び HCV 抗体が陰性の者
- 10) 定期的な排便（少なくとも隔日で排便が認められると定義）が認められる者
- 11) 実施医療機関への入院中に提供される食事及び軽食を摂る意思があり、プルーンジュースのような食物繊維を多く含む食品を摂ることに同意できる者
- 12) 治験薬投与前日の入院までの 72 時間、アルコール又はカフェイン／キサンチンを含む食事又は飲料の摂取を控えることに同意できる者

5.1.4.2 除外基準

- 1) 治験薬投与前 30 日以内に、処方薬（全身作用薬、漢方薬、又は局所作用薬）を使用した者、及び試験期間中に使用が必要となる可能性のある者
- 2) 治験薬投与前 30 日以内に、一般用医薬品（全身作用薬、漢方薬、又は局所作用薬）を使用した者、あるいは試験期間中に治験担当医師の許可なしに、試験の手順あるいは安全性の評価に影響を与える一般用医薬品を使用する可能性のある者。ただし、局所療法としてのヒドロコルチゾン及び膨張性下剤の使用は例外として認める
- 3) 治験薬投与前 12 ヶ月以内に、放射性物質の投与を受けた者、あるいは連続 X 線撮影、コンピュータ断層撮影（computed tomography: CT）、バリウム検査、又は職業被曝等の多量の被曝を受けた者
- 4) X 線技師等の、放射能被曝のモニタリングを行う必要のある職に就いている者
- 5) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式を用いて算出される推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate: eGFR）が 90 mL/min 未満の者
- 6) スクリーニング時に、臥位で 10 分間以上安静にした後に心電図を 1 分以上の間隔を空けて 3 回測定し、Fridericia 式で補正された QT 間隔（QT interval corrected by Fridericia's formula: QTcF）の平均値が 450 ミリ秒（millisecond: ms）を超える者
- 7) 1 週間あたりアルコールを 28 単位以上摂取している者（1 単位のアルコールとは、ビール半ポイント、ワイン 4 オンス、又は蒸留酒 1 オンスと定義）、もしくは過去 2 年以内に明らかなアルコール依存又は薬物依存の既往をもつ者
- 8) 治験薬投与前 6 ヶ月以内に、煙草又はニコチン含有品（禁煙補助薬、ニコチンガム、及びニコチンパッチを含む）を使用した者
- 9) スクリーニング時又は入院開始日に、薬物乱用検査、コチニン検査、又はアルコール検査で陽性であった者
- 10) 本試験での CS-3150 の単回投与前 6 ヶ月以内に、CS-3150 の試験に参加した者
- 11) 他の臨床試験に現在参加している又は治験薬投与前 30 日以内に参加していた者

- 12) 薬物に対するアレルギー反応の既往がある者
- 13) CS-3150 に対し感受性を示した経験のある者
- 14) スクリーニング時の既往歴、身体検査、臨床検査、又は 12 誘導心電図によって、臨床的に問題となる肝疾患、腎疾患、心血管疾患（深部静脈血栓症、肺塞栓症等）、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、神経疾患（一過性脳虚血発作、脳卒中等を過去 6 ヶ月以内に認めた者）、感染症、胃腸疾患（薬剤吸収に影響を与える可能性のある状態）、血液疾患、腫瘍、網膜症、又はその他の医学的障害の既往歴又は現病歴をもつ者
- 15) 本試験の実施医療機関に勤務する者
- 16) 治験担当医師が本試験参加に不相当と判断した者
- 17) 家族が本試験に参加している者

5.1.5 治験薬

被験薬（ロット番号）

- 放射性標識: [Pyrrole ring-¹⁴C] CS-3150 乾燥粉末（60234JUN15-02）
- 非標識: CS-3150 乾燥粉末（EX104）

実施医療機関で、約 2%エタノール及び 0.2%ラウリル硫酸ナトリウムを含む単回投与用の ¹⁴C-CS-3150（150 μCi/20 mg）の液剤として調製した。

用法・用量

8 時間以上の絶食を経た後、液剤の ¹⁴C-CS-3150（150 μCi/20 mg）を単回経口投与した。

5.1.6 計画された被験者数

6 名（単群）

被験者数の設定根拠

被験者数は統計学的な観点から決定したものではなく、CS-3150 のマスバランスの評価が十分可能な被験者数として 6 名に設定した。

5.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.5.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.5.1-1 観察・検査スケジュール: マスバランス試験 (1/2)

項目/Day	スクリーニング -21 から 2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 から 12	退院/中止 ^a
同意取得	X												
選択・除外基準の確認	X	X											
被験者背景	X												
既往歴 ^b	X	X											
服薬状況確認	X	X											
ウイルス学的検査 ^c	X												
尿中薬物スクリーニング検査 ^d	X	X											
臨床検査 ^e	X	X											X
バイタルサイン ^f	X	X	X ^g										X
身体的所見	X	X											X
体重/身長 ^h	X	X											X
12誘導心電図(3回測定)	X	X	X ⁱ										X
入院開始日		X											
入院			<-----X----->										
治験薬投与 ^j			X										
遺伝子型決定用の検体採取 ^k			X										
薬物動態及び総放射能解析用の血液 検体採取 ^l			X	X	X	X	X	X	X	X	X ^m	X ^m	X

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.5.1-1 観察・検査スケジュール: マスバランス試験 (2/2)

項目/Day	スクリーニング -21 から 2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 から 12	退院/中止 ^a
薬物動態解析用の尿検体採取 ⁿ			X	X	X	X	X	X	X	X	X ^m	X ^m	X
薬物動態評価用の糞検体採取 ^o			X	X	X	X	X	X	X	X	X ^m	X ^m	X
有害事象	<-----X----->												

- a: 被験者は、治験薬投与から 288 時間後 (Day 12 後)、もしくは投与した放射性物質の回収率が 90%超であった場合、又は回収された放射性物質が 2 日間連続で投与した放射性物質の 1%未満であった場合は 192 時間後 (Day 8 後) に退院可能とした。
- b: 既往歴には、アルコール摂取及び喫煙を含めた。
- c: ウイルス学的検査には、HIV 抗体、HBs 抗原、及び HCV 抗体の検出を含めた。
- d: 尿中薬物スクリーニング検査には、アルコール、コチニン、及び依存性薬物 (オピエート、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、カンナビノイド、コカイン、バルビツール酸系薬剤、及びフェンサイクリジン) の検出を含めた。
- e: 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び eGFR の測定を含めた。スクリーニング時の臨床検査及び入院時の臨床検査の 8 時間以上前から、被験者は絶食とした。スクリーニング時及び入院日 (Day -1) に、すべての被験者を対象として、アルコール、コチニン、及び依存性薬物 (オピエート、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、カンナビノイド、コカイン、バルビツール酸系薬剤、及びフェンサイクリジン) の検出を含めた尿中薬物スクリーニング検査を実施した。
- f: 10 分以上の臥位で安静にした後、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧)、脈拍、呼吸数、及び口腔温を測定した。バイタルサインの測定を 12 誘導心電図と同時に進行する場合、バイタルサインは最後の心電図が記録されてから測定し、かつ薬物動態用検体の採取前又は採取後のいずれか 5 分以内に測定した。
- g: バイタルサインは、治験薬投与から 1.5、2.5、及び 3.5 時間後に測定した。
- h: 被験者の身長は、BMI の算出のためスクリーニング時にも測定した。
- i: 12 誘導心電図は、治験薬投与前、1.5、2.5、及び 3.5 時間後に測定し、各時点で 3 回測定した。12 誘導心電図測定前に、10 分以上臥位で安静にすることとした。心電図検査と同測定時点で採血を行う場合、12 誘導心電図検査は採血前 10 分以内に行った。
- j: 被験者は Day 1 (8 時間以上絶食後) に液剤の ¹⁴C-CS-3150 20 mg (150 µCi/20 mg) の単回投与を受けた。治験薬投与後、被験者はさらに 4 時間の絶食を継続した。短時間の入浴及びトイレの時間、及び別の姿勢での評価用測定 (心電図及びバイタルサイン測定等) を行う必要がある場合を除き、被験者は Day 1 の投与 4 時間後まで座位のままとした。
- k: 遺伝型決定のための採血は、Day 1 の治験薬投与後に行った。
- l: 全血及び血漿検体は、以下の各時点で採取した: 治験薬投与前 (0 時間)、及び治験薬投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12、16、24、36、48、60、72、96、120、132、144、156、168、180、及び 192 時間後。特に、治験薬投与 60 時間後の採血では、CS-3150 の代謝物同定用の血液検体は採取しなかった。治験薬投与前の血液検体は、投与前約 30 分以内に採取した。全血及び血漿検体の採取は、以下が確認されるまで継続した: 投与した放射性物質の回収率が 90%超、又は回収された放射性物質が 2 日間連続で投与した放射性物質の 1%未満であった場合。
- m: 追加の血液、尿、及び糞検体は、必要に応じて Day 13 まで採取した。
- n: 尿検体は、以下の各時点で採取した: 治験薬投与 2 時間前から投与前 (0 時間) まで、治験薬投与から 4 時間後まで、投与 4 時間後から 8 時間後まで、投与 8 時間後から 12 時間後まで、投与 12 時間後から 24 時間後まで、投与 24 時間後から 36 時間後まで、投与 36 時間後から 48 時間後まで、投与 48 時間後から 72 時間後まで、投与 72 時間後から 96 時間後まで、投与 96 時間後から 120 時間後まで、投与 120 時間後から 144 時間後まで、投与 144 時間後から 168 時間後まで、投与 168 時間後から 192 時間後まで。治験薬投与前の検体は、投与前の約 30 分以内に採取した。尿検体の採取は、以下が確認されるまで継続した: 投与した放射性物質の回収率が 90%超、又は回収された放射性物質が 2 日間連続で投与した放射性物質の 1%未満であった場合。
- o: 糞検体は、以下の各時点で採取した: 治験薬投与前 (0 時間)、治験薬投与から 24 時間後まで、投与 24 時間後から 48 時間後まで、投与 48 時間後から 72 時間後まで、投与 72 時間後から 96 時間後まで、投与 96 時間後から 120 時間後まで、投与 120 時間後から 144 時間後まで、投与 144 時間後から 168 時間後まで、投与 168 時間後から 192 時間後まで。治験薬投与前の検体は、投与前の約 30 分以内に採取した。糞検体の採取は、以下が確認されるまで継続した: 投与した放射性物質の回収率が 90%超、又は回収された放射性物質が 2 日間連続で投与した放射性物質の 1%未満であった場合。

Source: 5.3.3.1-3 Table 6.1

5.1.8 評価項目

5.1.8.1 薬物動態評価項目

5.1.8.1.1 薬物濃度

以下に示す項目を測定し、薬物動態の評価に用いた。

- 血漿、全血、尿、及び糞便中の総放射能
- CS-3150 及びその代謝物 (M4 [A200-4164]、M1 [R-413942]、及び M11 [A214-4206]) の血漿中濃度

5.1.8.1.2 マスバランス解析

^{14}C -CS-3150 投与後に採取した尿及び糞中の放射能から、被験者ごとに放射能の時点ごとの累積回収率を算出した。

5.1.8.1.3 薬物動態パラメータ

血漿、全血、尿、及び糞中の総放射能、並びに血漿中の CS-3150 及びその代謝物の濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 1) 血漿及び全血中の総放射能から算出する薬物動態パラメータ:
C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、AUC_{last}
算出可能な場合は AUC_{inf}、AUC_{extr}、K_{el}、T_{1/2}
- 2) 血漿中 CS-3150 及びその代謝物濃度から算出する薬物動態パラメータ:
C_{max}、T_{max}、C_{last}、T_{last}、AUC_{last}
算出可能な場合は AUC_{inf}、AUC_{extr}、T_{1/2}、K_{el}、CL/F、V_z/F、AUC_{inf} (m^{*})/AUC_{inf} (p^{*})
*: m = metabolite, p = parent
- 3) 尿中総放射能から算出する薬物動態パラメータ:
CS-3150 の尿中総排泄量 (mg)、CS-3150 の尿中排泄率 (%)、腎クリアランス (renal clearance: CL_r)
- 4) 糞中総放射能から算出する薬物動態パラメータ:
CS-3150 の糞中総回収量 (mg)、CS-3150 の糞中回収率 (%)

5.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

5.1.9 統計手法

5.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象として、CS-3150 及びその代謝物の血漿中濃度、並びに全血、尿、糞、及び血漿中の総放射能を解析した。

5.2 被験者の内訳

本試験では被験者 6 名を組み入れ、6 名全員が本試験を完了した。

5.3 解析対象

全 6 名を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

5.4 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.5.4-1 に示す。

すべての被験者が男性であり、平均年齢は 40.5 歳であった。

表 2.7.6.5.4-1 被験者背景（安全性解析対象集団）：マスバランス試験

		全体 N = 6
性別	男性	6 (100.0)
年齢（歳）（初回投与時）	平均値	40.5
	SD	9.91
年齢（歳）（初回投与時）	18～39	3 (50.0)
カテゴリ別	40～60	3 (50.0)
人種・民族	ヒスパニック系又はラテン系	3 (50.0)
	上記以外	3 (50.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.3.1-3 Table 7.2

5.5 薬物動態の結果

5.5.1 血漿及び全血中の放射能

血漿及び全血中での ^{14}C -CS-3150 濃度推移を図 2.7.6.5.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.5-1 に示す。

^{14}C -CS-3150 投与後の最大曝露及び総曝露量は全血中と比較して血漿中で高値を示し、血漿中放射能の C_{max} の平均値は 430 ng-eq/mL、全血中では 281 ng-eq/mL であった。AUClast の平均値は、血漿中で 12600 ng-eq·h/mL、全血中で 7880 ng-eq·h/mL であり、AUCinf の平均値は、血漿中で 12900 ng-eq·h/mL、全血中で 8180 ng-eq·h/mL であった。 $T_{1/2}$ の平均値は、血漿中で 30.8 h、全血中で 29.6 h と同程度であった。

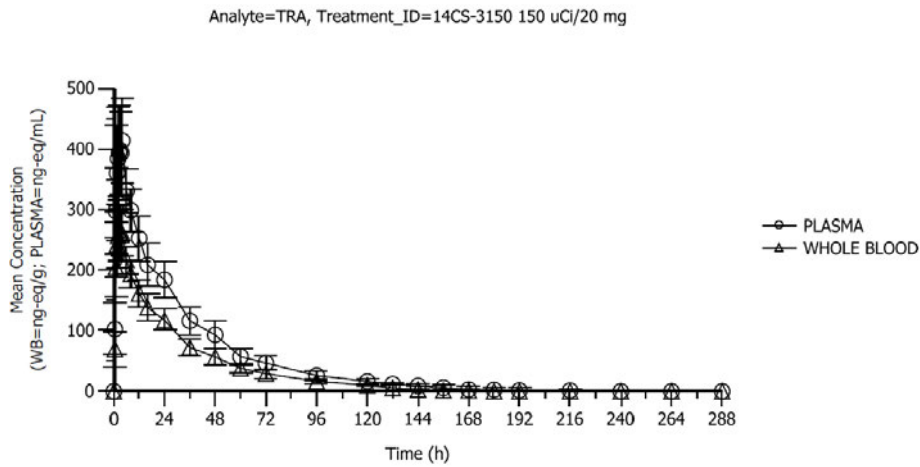
^{14}C -CS-3150 投与後の血漿中放射能に対する全血中放射能の AUClast の比は、0.628 であった。したがって、 ^{14}C -CS-3150 の投与から 288 時間までの血液検体採取期間中には、赤血球等の血液構成成分中への ^{14}C -CS-3150 の明確な蓄積がなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.5.5-1 血漿及び全血中での ¹⁴C-CS-3150 濃度推移 (Linear scale) :
マスバランス試験



算術平均値 ± SD、TRA = total radioactivity
Source: 5.3.3.1-3 Figure 9.2

表 2.7.6.5.5-1 ¹⁴C-CS-3150 の血漿及び全血中薬物動態パラメータ: マスバランス試験

薬物動態パラメータ		血漿 n = 6	全血 n = 6
Cmax (ng-eq/mL ^a)	算術平均値 (SD)	430 (65.3)	281 (39.2)
	幾何平均値	426	278
Tmax (h)	中央値 (最小値、最大値)	3.75 (2.00, 6.02)	3.25 (2.00, 6.02)
Clast (ng-eq/mL ^a)	算術平均値 (SD)	8.35 (1.90)	7.15 (0.459)
Tlast (h)	算術平均値 (SD)	164.00 (30.04)	136.01 (18.08)
AUClast (ng-eq-h/mL ^a)	算術平均値 (SD)	12600 (2100)	7880 (1210)
	幾何平均値	12400	7800
AUCinf (ng-eq-h/mL ^a)	算術平均値 (SD)	12900 (2080)	8180 (1240)
	幾何平均値	12800	8110
T _{1/2} (h)	算術平均値 (SD)	30.8 (3.95)	29.6 (4.92)
AUClast の比 (全血/血漿)	算術平均値 (SD)	0.628 (0.0137)	

a: 血漿は 1 mL あたり、全血は 1 g あたりで算出した。
Source: 5.3.3.1-3 Table 9.4

5.5.2 排泄

¹⁴C-CS-3150 投与後の放射能の尿及び糞中回収率の推移 (投与量に対する累積回収率) を図 2.7.6.5.5-2 に、¹⁴C-CS-3150 の回収率を表 2.7.6.5.5-2 に示す。

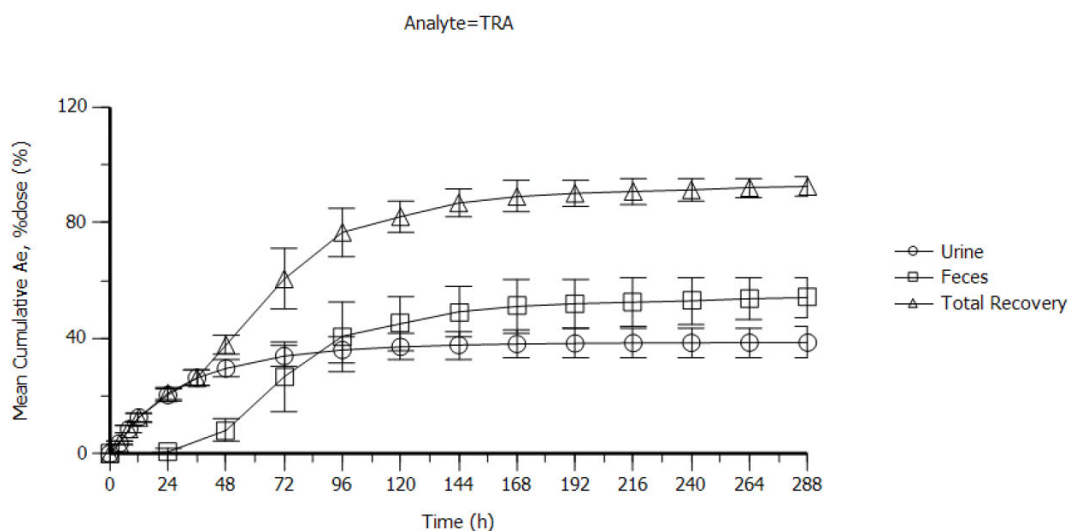
¹⁴C-CS-3150 投与後の尿及び糞中への総放射能の回収率は、投与 96 時間後までが 76.6%、投与 144 時間後までが 86.7%、投与 288 時間後までが 92.5%であった。残りの約 7.5%は、尿及び糞中に回収されなかった。尿中では、¹⁴C-CS-3150 投与後の放射性物質は、投与 72 時間後までに大半が排泄された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.5.5-2 ¹⁴C-CS-3150 投与後の放射能の尿及び糞中累積回収率（Linear scale）：
マスバランス試験



算術平均値 ± SD、TRA = total radioactivity
Source: 5.3.3.1-3 Figure 9.1

表 2.7.6.5.5-2 ¹⁴C-CS-3150 の尿中及び糞中回収率: マスバランス試験

尿 (%)		糞 (%)		合計 (%) (尿 + 糞)
時間 (h)	平均値 (SD)	時間 (h)	平均値 (SD)	平均値 (SD)
0~4	3.66 (0.655)	—	—	3.66 (0.655)
4~8	8.55 (1.09)	—	—	8.55 (1.09)
8~12	12.6 (1.33)	—	—	12.6 (1.33)
12~24	20.3 (2.07)	0~24	0.668 (1.00)	21.0 (2.01)
24~36	26.3 (2.73)	—	—	26.3 (2.73)
36~48	29.5 (3.19)	24~48	8.13 (4.00)	37.7 (3.53)
48~72	33.8 (3.81)	48~72	26.7 (11.8)	60.5 (10.4)
72~96	35.9 (4.27)	72~96	40.7 (12.0)	76.6 (8.19)
96~120	37.0 (4.58)	96~120	45.0 (9.24)	82.0 (5.58)
120~144	37.6 (4.79)	120~144	49.1 (8.69)	86.7 (4.80)
144~168	38.0 (4.94)	144~168	51.0 (9.35)	89.0 (5.45)
168~192	38.2 (5.05)	168~192	51.9 (8.38)	90.1 (4.37)
192~216	38.3 (5.12)	192~216	52.4 (8.46)	90.7 (4.47)
216~240	38.4 (5.19)	216~240	52.9 (8.01)	91.3 (3.96)
240~264	38.4 (5.27)	240~264	53.6 (7.14)	92.1 (3.37)
264~288	38.5 (5.31)	264~288	54.0 (6.68)	92.5 (3.26)

Source: 5.3.3.1-3 Table 9.1

¹⁴C-CS-3150 投与後の尿中累積回収率は 38.5%であり（表 2.7.6.5.5-3）、糞中累積回収率は 54.0%であった（表 2.7.6.5.5-4）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.5.5-3 ^{14}C -CS-3150 の尿中薬物動態パラメータ：マスバランス試験

	^{14}C -CS-3150 の 総量 (mg) n = 6	尿中に排泄された ^{14}C -CS-3150 (%) n = 6	CLr (L/h) n = 6
算術平均値 (SD)	7.69 (1.06)	38.5 (5.31)	0.600 (0.0713)

Source: 5.3.3.1-3 Table 9.2

表 2.7.6.5.5-4 ^{14}C -CS-3150 の糞中薬物動態パラメータ：マスバランス試験

	^{14}C -CS-3150 の総量 (mg) n = 6	糞中に排泄された ^{14}C -CS-3150 (%) n = 6
算術平均値 (SD)	10.8 (1.34)	54.0 (6.68)

Source: 5.3.3.1-3 Table 9.3

5.5.3 代謝物のプロファイル

^{14}C -CS-3150 投与後の CS-3150 及びその代謝物の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5.5-3 に、CS-3150 及びその代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.5-5 に示す。

^{14}C -CS-3150 投与後の血漿中 CS-3150 濃度の $T_{1/2}$ の平均値は 34.0 h であり、M4 の 27.8 h、M11 の 26.4 h と同程度であった。Tmax の中央値は、CS-3150 が 2.25 h、M4 が 4.00 h、M11 が 3.75 h、及び M1 が 48.03 h であった。Cmax の平均値は、CS-3150 が 237 ng/mL、M4 が 165 ng/mL、M11 が 39.0 ng/mL、及び M1 が 1.00 ng/mL であった。AUCinf の平均値は、CS-3150 が 5320 ng·h/mL、M4 が 3860 ng·h/mL、M11 が 1070 ng·h/mL、及び M1 が 198 ng·h/mL (M1 は AUClast の平均値に基づく) であった。

^{14}C -CS-3150 投与後の総放射能に対する AUCinf の比に基づく、M4 の 21.4%及び M11 の 7.97%と比較して、CS-3150 が 40.8%と血漿中の主要な成分であった。M1 は生成及び消失が緩徐であったため、 $T_{1/2}$ 及び AUCinf を算出することができなかった。AUClast に基づく、M1 は総放射能の 1.75%であった。

^{14}C -CS-3150 投与後の各代謝物の未変化体に対する AUCinf (M1 では AUClast) の比は、M4 が 53.6%、M11 が 19.9%、M1 が 4.45%であった。

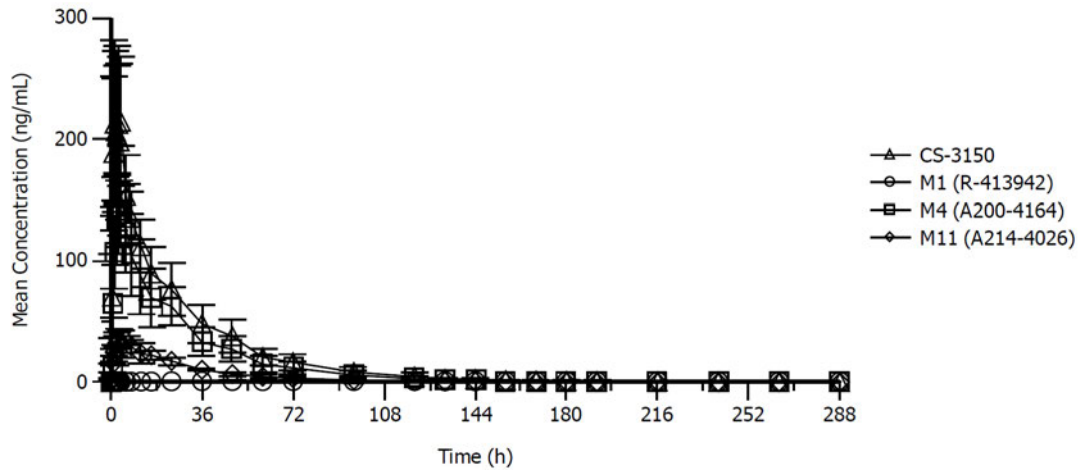
2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.5.5-3 ¹⁴C-CS-3150 投与後の CS-3150 及びその代謝物の血漿中濃度推移
(Linear scale) : マスバランス試験

Matrix=PLASMA, Treatment_ID=14CS-3150 150 uCi/20 mg



算術平均値 ± SD
Source: 5.3.3.1-3 Figure 9.3

表 2.7.6.5.5-5 ¹⁴C-CS-3150 投与後の CS-3150 及びその代謝物の薬物動態パラメータ:
マスバランス試験

		CS-3150 n = 6	M1 n = 6	M4 n = 6	M11 n = 6
C _{max} (ng/mL)	算術平均値 (SD)	237 (59.7)	1.00 (0.297)	165 (39.7)	39.0 (2.87)
	幾何平均値	230	0.953	160	38.9
T _{max} (h)	中央値	2.25	48.03	4.00	3.75
	(最小値、最大値)	(1.50, 4.00)	(48.00, 96.00)	(2.00, 6.02)	(3.00, 6.02)
AUC _{last} (ng·h/mL)	算術平均値 (SD)	5310 (1390)	198 (57.0)	3860 (1190)	1060 (72.2)
	幾何平均値	5170	188	3690	1060
AUC _{inf} (ng/mL)			n = 0		
	算術平均値 (SD)	5320 (1390)	— ^a	3860 (1190)	1070 (72.8)
T _{1/2} (h)			n = 0		
	算術平均値 (SD)	34.0 (9.82)	— ^a	27.8 (12.9)	26.4 (10.2)
CL/F (L/h)	算術平均値 (SD)	3.96 (0.944)	— ^a	— ^a	— ^a
V _z /F (L)	算術平均値 (SD)	187 (36.0)	— ^a	— ^a	— ^a
AUC _{inf} の比 (代謝物/CS-3150) (%) ^b	算術平均値 (SD)	— ^a	4.45 (1.72) ^c	53.6 (15.1)	19.9 (3.83)
総放射能に対する AUC _{inf} の比 (%) ^b	算術平均値 (SD)	40.8 (5.71)	1.75 (0.609)	21.4 (4.23)	7.97 (0.818)

a: 算出不可又は該当なし

b: AUC_{inf} の比は、分子量で標準化した。

c: M1 の AUC_{inf} は算出不可であったため、M1 の AUC_{inf} の比 (代謝物/CS-3150) は AUC_{last} で算出した。

Source: 5.3.3.1-3 Table 9.5

5.6 安全性の結果

5.6.1 有害事象の発現状況

5.6.1.1 有害事象

有害事象は認められなかった。

5.6.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。

5.6.2 臨床検査値の評価

すべての臨床検査値は基準値範囲内であり、臨床的に問題となるベースラインからの変動も認められなかった。

5.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

5.7 結論

健康被験者に CS-3150 を投与したときの忍容性は良好であった。また、いずれの被験者にも有害事象は認められなかった。150 μCi ^{14}C -CS-3150 投与後の尿及び糞中での放射能の累積回収率は 92.5%であった。糞中回収率は 54.0%であり、尿中回収率は 38.5%であった。

^{14}C -CS-3150 の尿中への排泄の大部分は、投与 72 時間後までに認められた。

6. CS-3150 臨床薬理試験—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—

資料番号 5.3.3.3-1

6.1 試験方法

6.1.1 試験の目的

日本人肝機能障害患者を対象として、肝機能障害が CS-3150 2.5 mg を単回投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する。

6.1.2 試験期間

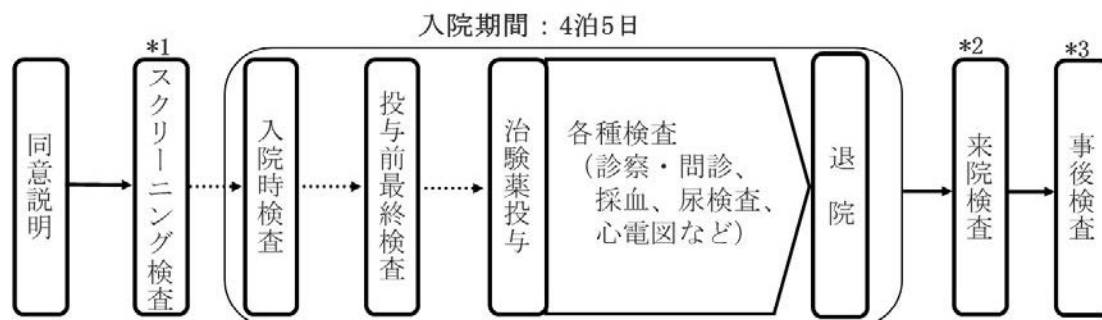
2016 年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

6.1.3 試験デザイン

多施設、非盲検、単回投与試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.6.1-1 に示す。

図 2.7.6.6.1-1 試験デザイン: 肝機能低下者 PK 試験



*1: 治験薬投与 30 日前から 2 日前までに実施した。

*2: 治験薬投与 5 日後に来院し、所定の観察及び検査を実施した。

*3: 治験薬投与 10～14 日後に来院し、事後検査を実施した。

Source: 5.3.3.3-1 図 9.1-1

6.1.4 対象

6.1.4.1 選択基準

6.1.4.1.1 スクリーニング検査時の選択基準

- 1) 日本人
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
- 3) スクリーニング検査時の体重が男性は 45 kg 以上、女性は 40 kg 以上であり、かつ BMI が 30 kg/m² 未満である者
- 4) スクリーニング検査で妊娠検査が陰性である者（女性のみ）

- 5) 入院期間中及び来院日で、禁煙が可能な者
- 6) スクリーニング検査時の AST、ALT、又は Child-Pugh 分類（表 2.7.6.6.1-1）が以下のいずれかに該当する者

正常肝機能群: AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍未満である者

軽度肝機能障害群: Child-Pugh Grade A (score 5~6)

中等度肝機能障害群: Child-Pugh Grade B (score 7~9)

表 2.7.6.6.1-1 Child-Pugh 分類: 肝機能低下者 PK 試験

	Points scored for Observed Findings		
	1	2	3
Encephalopathy grade ^a	none	1 or 2	3 or 4
Ascites	absent	slight	moderate
Serum bilirubin (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
Serum albumin (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
Prothrombin			
- Prothrombin time (sec prolonged)	<4	4~6	>6
- Prothrombin activity (%)	>70	40~70	<40

a: Grade 0: normal, consciousness, personality, neurological examination, electroencephalogram
 Grade 1: restless, sleep disturbed, irritable/agitated, tremor, impaired handwriting, 5 cps waves
 Grade 2: lethargic, time-disoriented, inappropriate, asterixis, ataxia, slow triphasic waves
 Grade 3: somnolent, stuporous, place-disoriented, hyperactive reflexes, rigidity, slower waves
 Grade 4: unrousable coma, no personality/behavior, decerebrate, slow 2-3 cps delta activity

Source: 5.3.3.3-1 表 9.3-1

6.1.4.1.2 入院時検査時の選択基準

- 1) 入院時検査で、妊娠検査が陰性である者（女性のみ）
- 2) 入院時検査の AST、ALT、又は Child-Pugh 分類が以下のいずれかに該当する者
 正常肝機能群: AST 及び ALT が基準値上限の 2 倍未満である者
 軽度肝機能障害群: Child-Pugh Grade A (score 5~6)
 中等度肝機能障害群: Child-Pugh Grade B (score 7~9)

6.1.4.2 除外基準

6.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

【全被験者共通】

- 1) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 2) アルコール又は薬物依存者
- 3) 癌の既往を有する者（ただし、スクリーニング検査までの過去 3 年間以上寛解の状態にあり、試験期間中に再発がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者を除く）
- 4) 以下の全血採血又は成分採血を行った者
 65 歳以上:
 スクリーニング検査前 1 年以内に合計 800 mL 以上の全血採血を行った者、又は 84 日

以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者

65 歳未満:

スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者

- 5) スクリーニング検査前 30 日以内に輸血を受けた者
- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬（プラセボを除く）の投与を受けた者
- 7) 過去に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) 妊娠中又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、スクリーニング検査から事後検査又は追跡調査／検査終了 12 週間後まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 9) スクリーニング検査時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の者
- 10) 「治験実施計画書 5.3.1 併用禁止薬」に規定された併用禁止薬を服用した者又は服用予定のある者
- 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

【正常肝機能群】

- 12) 肝・腎臓機能、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患を合併し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 13) スクリーニング検査で、実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者
- 14) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗原抗体）の結果、異常が認められた者

【軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群】

- 15) 腎臓機能、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患を合併し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 16) スクリーニング検査で、実施医療機関の臨床検査基準値（肝機能検査を除く）を逸脱し、治験責任医師又は治験分担医師が試験の参加が不相当と判断した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）、ある

- いは治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者
- 17) 侵襲的な処置が必要な腹水を有する者
 - 18) 胆汁うっ滞肝疾患を有する者
 - 19) 感染症検査（梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗原抗体）の結果、異常が認められた者

6.1.4.2.2 入院時検査時の除外基準

【全被験者共通】

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし再検査及び通院時の通常採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) 妊娠中又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、スクリーニング検査から事後検査又は追跡調査／検査終了 12 週間後まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 4) 入院時検査時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の者
- 5) 「治験実施計画書 5.3.1 併用禁止薬」に規定された併用禁止薬を服用した者又は服用予定のある者
- 6) 治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁又は果肉）を摂取した者
- 7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

【正常肝機能群】

- 8) 肝・腎臓機能、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患を合併し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 9) 入院時検査で、実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者

【軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群】

- 10) 腎臓機能、中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患を合併し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 11) 入院時検査で、実施医療機関の臨床検査基準値（肝機能検査を除く）を逸脱し、治験責任医師又は治験分担医師が試験の参加が不相当と判断した者（ただし、治験責任医

師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く)、あるいは治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者

- 12) 侵襲的な処置が必要な腹水を有する者
- 13) 胆汁うっ滞肝疾患を有する者
- 14) 入院時検査以降から事後検査又は追跡調査／検査終了までに新たに併用薬の追加又は変更が必要と判断される者

6.1.5 治験薬

- ・ 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 1.25 mg（C3150F2H13T04）

用法・用量

CS-3150 2.5 mg（CS-3150 1.25 mg × 2 錠）を普通食摂取終了 30 分後に単回経口投与した。

用法・用量の設定根拠

CS-3150 は、第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1）での 200 mg までの単回経口投与及び第 I 相反復投与試験（5.3.3.1-2）での 100 mg までの 10 日間反復経口投与の忍容性が確認されている。また、これらの試験では CS-3150 の曝露は概ね投与量に比例して増加したことを踏まえ、本態性高血圧症を対象とした用量設定試験（5.3.5.1-1）の結果から推定された臨床推奨用量 2.5 mg を、本試験の投与量に設定した。CS-3150 は主に代謝によって消失することから、肝機能が低下した被験者では体内曝露が増加する可能性がある。また、CS-3150 は、食事の影響（50 mg）試験（5.3.1.1-1）の結果、食後投与の生物学的利用率は空腹時投与より増加したことが確認されている（食後投与と空腹時投与の幾何平均値の比 [食後投与／空腹時投与] は、AUC_{last} 1.204、C_{max} 1.427）。しかし、本試験の投与量（2.5 mg）で、現在までに安全性が確認されている曝露（CS-3150 200 mg を単回投与した際及び 100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際）を上回る可能性は低く、日本人健康成人で安全性が確認された曝露の範囲内で本試験は実施可能と考えた。

6.1.6 計画された被験者数

18 名（正常肝機能群、軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群：各群 6 名）

被験者数の設定根拠

FDA のガイダンス及び欧州医薬品審査庁のガイダンスを参考に、実施可能性の観点から、各肝機能群 6 名、合計 18 名とした。

6.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.6.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.6.1-2 観察・検査スケジュール: 肝機能低下者 PK 試験

実施時期	スクリーニング	入院期間(4泊5日)																来院検査 投与5日後	退院期間	退院期間	事後検査 投与10~14日後	中止時検査								
		投与前日	投与日														投与1日後						投与2日後	投与3日後						
			~8.5	8.5	9	9.5	10	10.5	11	12	13	15	17	19	21	9	9						9							
時刻(時)	投与前 30日以内																				9									
経過時間(時間)																						120							治験中止時	
同意取得	●																													
被験者背景 (適格性の判定)	●	●	● ^a																											
治験薬投与					★																									
診察・問診	●	●	● ^a										●		●						●	●	●				●	●	●	
Child-Pugh分類 ^b	●	●																												
eGFR	●	●																												
バイタルサイン	身長・BMI	●																												
	体重	●	●																				●				●	●		
	体温	●	●	● ^a																			●	●	●		●	●	●	
	血圧・脈拍数	●	●	● ^a										●		●							●	●	●		●	●	●	
薬物動態	採血		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				△	
臨床検査	血液学・血液生化学	●	●	●																		●	●	●		●	●	●		
	感染症検査	● ^c																												
	妊娠検査	●	●																											
	尿検査	●	●	●																			●	●	●		●	●	●	
心電図検査	●	●	● ^a																			●	●	●		●	●	●		
胸部X線検査	● ^d																													
食事		○		□											○		○					○	○	○		○				

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

△ 採血可能な場合に実施した。

□ 普通食の摂取が完了した30分後に治験薬を投与した。

a: 診察・問診、バイタルサイン(体温及び血圧・脈拍数)、及び心電図検査の結果をもとに最終判定を行った。

b: 軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群のみ実施した。

c: 過去30日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

d: 過去1年以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

Source: 5.3.3.3-1 表 9.5-1

6.1.8 評価項目

6.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中 CS-3150 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 T_{max} 、 K_{el} 、 $T_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 MRT_{inf}

6.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

6.1.9 統計手法

6.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象に、血漿中 CS-3150 の薬物動態パラメータを算出した。 C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 K_{el} 、 $T_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、及び MRT_{inf} の自然対数変換値を反応変数、肝機能群を固定効果とし、すべての肝機能群を用いて線形モデルによって解析した。対数変換したパラメータは逆変換を行い、各肝機能障害群と正常肝機能群の幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。 T_{max} は各肝機能障害群と正常肝機能群の反応変数の差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出した。

6.2 被験者の内訳

本試験では 22 名から同意を取得し、スクリーニング検査で適格と判断された、正常肝機能群、軽度肝機能障害群、及び中等度肝機能障害群各 6 名の計 18 名に治験薬を投与した。試験を中止した被験者はなく、18 名全員が本試験を完了した。

6.3 解析対象

いずれの群も、解析から除外された被験者はなく、治験薬が投与された被験者全員（各群 6 名、計 18 名）を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

6.4 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.6.4-1 に示す。

肝機能群間で、明らかな差はみられなかった。

表 2.7.6.6.4-1 被験者背景（薬物動態解析対象集団）：肝機能低下者 PK 試験

	肝機能群		
	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
年齢（歳）	58.2 (7.81)	56.0 (9.57)	63.5 (7.45)
体重（kg）	69.23 (2.699)	69.45 (5.245)	72.08 (11.431)
BMI	25.63 (2.292)	24.40 (1.991)	27.35 (3.375)
収縮期血圧（座位）（mmHg）	122.8 (10.83)	130.8 (8.23)	115.8 (10.26)
拡張期血圧（座位）（mmHg）	71.0 (11.26)	79.2 (10.07)	73.0 (2.45)

算術平均値（SD）

Source: 5.3.3.3-1 表 11.2-1

6.5 薬物動態の結果

6.5.1 薬物動態

各肝機能群の、CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.6.5-1 に示す。CS-3150 の薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.6.5-2 及び表 2.7.6.6.5-3 に示す。

CS-3150 の血漿中濃度推移は、正常肝機能群と比べて、軽度肝機能障害群では消失がわずかに速い傾向がみられ、中等度肝機能障害群では C_{max} がわずかに低かったが、大きな差異は認められなかった。

薬物動態パラメータの算術平均値（SD）は、 C_{max} が正常肝機能群 26.0 (2.98) ng/mL、軽度肝機能障害群 25.5 (7.03) ng/mL、及び中等度肝機能障害群 21.2 (4.50) ng/mL であり、正常肝機能群と軽度肝機能障害群は同程度であったが、正常肝機能群に比べて中等度肝機能障害群ではやや低かった。AUClast は正常肝機能群 602 (127) ng·h/mL、軽度肝機能障害群 514 (153) ng·h/mL、及び中等度肝機能障害群 659 (178) ng·h/mL、AUCinf は正常肝機能群 620 (141) ng·h/mL、軽度肝機能障害群 521 (156) ng·h/mL、及び中等度肝機能障害群 692 (195) ng·h/mL であり、いずれも正常肝機能群に比べて軽度肝機能障害群はやや低く、中等度肝機能障害群はわずかに高かった。

T_{max} の中央値（最小値～最大値）は正常肝機能群 4.00 (2.00～6.00) h、軽度肝機能障害群 4.00 (1.50～6.00) h、及び中等度肝機能障害群 3.50 (2.00～8.00) h であり、正常肝機能群、軽度肝機能障害群、及び中等度肝機能障害群で同程度であった。 $T_{1/2}$ の算術平均値（SD）は正常肝機能群 22.0 (3.71) h、軽度肝機能障害群 18.2 (1.57) h、及び中等度肝機能障害群 24.7 (6.47) h であり、正常肝機能群に比べて軽度肝機能障害群ではやや短く、中等度肝機能障害群ではやや長かった。

軽度肝機能障害群の正常肝機能群に対する薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）は、 C_{max} が 0.959 (0.778～1.182)、AUClast が 0.837 (0.637～1.099)、及び AUCinf が 0.824 (0.622～1.092) であった。 C_{max} は両群で同程度であったが、AUClast 及び AUCinf は、軽度肝機能障害群では正常肝機能群と比べてやや低かった。中等度肝機能障害群の正常肝機能群に対する薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

頼区間) は、C_{max} が 0.804 (0.653~0.992)、AUC_{last} が 1.078 (0.820~1.415)、及び AUC_{inf} が 1.098 (0.829~1.454) であった。正常肝機能群と比べて、中等度肝機能障害群では C_{max} はやや低く、AUC_{last} 及び AUC_{inf} はわずかに高かった。

図 2.7.6.6.5-1 CS-3150 の血漿中濃度推移 (Linear scale) : 肝機能低下者 PK 試験

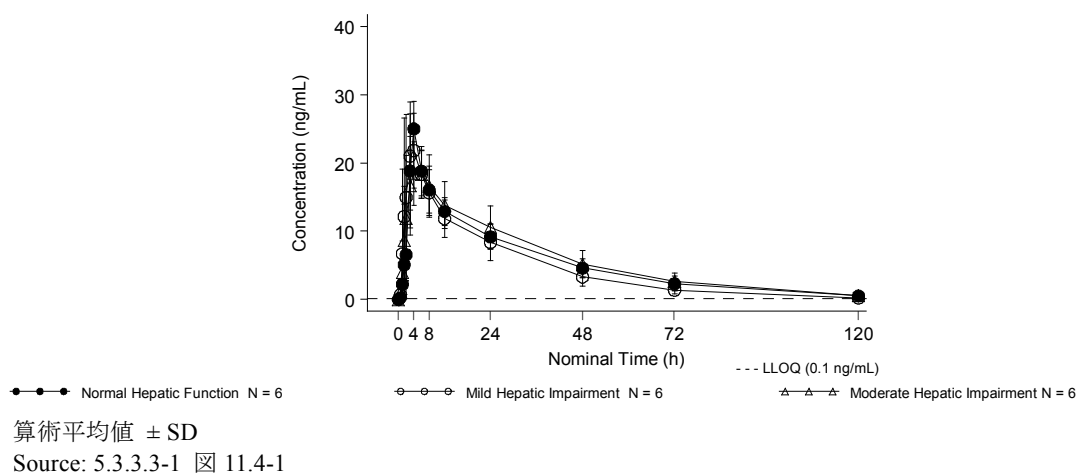


表 2.7.6.6.5-1 CS-3150 の薬物動態パラメータ: 肝機能低下者 PK 試験

薬物動態パラメータ ^a	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
C _{max} (ng/mL)	26.0 (2.98)	25.5 (7.03)	21.2 (4.50)
AUC _{last} (ng·h/mL)	602 (127)	514 (153)	659 (178)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	620 (141)	521 (156)	692 (195)
T _{max} (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)
CL/F (L/h)	4.19 (0.847)	5.19 (1.55)	3.90 (1.23)
V _z /F (L)	130 (12.7)	135 (38.3)	131 (18.9)

a: 算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.3-1 表 11.4-1

表 2.7.6.6.5-2 CS-3150 の薬物動態解析結果 (軽度肝機能障害群と正常肝機能群) :
肝機能低下者 PK 試験

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		比 (軽度肝機能障害群/ 正常肝機能群)	90% CI
	軽度肝機能障害群	正常肝機能群		
C _{max} (ng/mL)	24.785	25.842	0.959	0.778, 1.182
AUC _{last} (ng·h/mL)	495.071	591.809	0.837	0.637, 1.099
AUC _{inf} (ng·h/mL)	500.942	607.886	0.824	0.622, 1.092

Source: 5.3.3.3-1 表 11.4-2

表 2.7.6.6.5-3 CS-3150 の薬物動態解析結果（中等度肝機能障害群と正常肝機能群）：
肝機能低下者 PK 試験

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		比 (中等度肝機能障害群/ 正常肝機能群)	90% CI
	中等度肝機能障害群	正常肝機能群		
C _{max} (ng/mL)	20.790	25.842	0.804	0.653, 0.992
AUC _{last} (ng·h/mL)	637.698	591.809	1.078	0.820, 1.415
AUC _{inf} (ng·h/mL)	667.411	607.886	1.098	0.829, 1.454

Source: 5.3.3.3-1 表 11.4-3

6.5.2 薬物動態と肝機能パラメータの関連

評価した各肝機能パラメータ（アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、ALP、Prothrombin time、Prothrombin activity、及び Child-Pugh Score）のベースライン値と CS-3150 の CL/F の間に、顕著な関連性や傾向は認められなかった。

6.6 安全性の結果

6.6.1 有害事象の発現状況

6.6.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.6.6-1 に示す。

有害事象は、18 名中 2 名に 3 件認められた。肝機能群別では、正常肝機能群は、1 名 1 件の有害事象が認められ、中等度肝機能障害群では、1 名 2 件の有害事象が認められた。軽度肝機能障害群では有害事象は認められなかった。

正常肝機能群で発現した有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、重症度は軽度で、無処置で消失した。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。中等度肝機能障害群で発現した有害事象は、肝性脳症及び頭痛であり同一被験者に発現した。肝性脳症は、入院又は入院期間の延長のため重篤な有害事象と判断された。重症度は重度であり、処置（治療薬の投与、入院、その他）によって消失した。頭痛の重症度は軽度であり、処置（治療薬の投与）によって消失した。治験薬との因果関係は、いずれも関連ありと判定された。肝機能群間で、有害事象の発現率に差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.6-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：肝機能低下者 PK 試験

SOC PT	肝機能群			合計 N = 18
	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	
有害事象発現被験者数	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (11.1)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
肝性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (5.6)
臨床検査	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.3.3-1 表 12.2-1

6.6.1.2 死亡

死亡は認められなかった。

6.6.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、中等度肝機能障害群で肝性脳症が1名に発現し、重症度は重度、治験薬との因果関係は関連ありと判定され、その後、処置（治療薬の投与、入院、その他）によって消失した。本事象の詳細を6.6.1.5に示す。

6.6.1.4 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を重要な有害事象とした。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.6.1.5 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 ■■■ (中等度肝機能障害群、58歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 肝性脳症/肝性脳症の増悪

治験薬との因果関係: 関連あり、重症度: 重度、転帰: 回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

治験薬投与状況: CS-3150 2.5 mg を単回経口投与

処置: 治療薬の投与、入院、その他

合併症: 皮脂欠乏症、慢性胃炎、アルコール性肝硬変、湿疹、逆流性食道炎、痔核、肝性脳症、高アンモニア血症、不眠症、L4/5 椎間板ヘルニア、筋肉痛、神経痛、食道静脈瘤破裂、洞性頻脈、変形性脊椎症

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/L-システイン塩酸塩水和物、プロプラノロール塩酸塩、肝不全用成分

栄養剤、プレガバリン、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン配合剤、フルスルチアミン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、グルタチオン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム／肝臓エキス、ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ、レバミピド、オロパタジン塩酸塩、ランソプラゾール、ゾルピデム酒石酸塩、ヘパリン類似物質油性クリーム

2016年■月■日、CS-3150 2.5 mg (1.25 mg 錠 2 錠) を食後 30 分に単回経口投与した。■月■日 (治験薬投与 3 日後)、起床時 (7 時 15 分) に歩行時ふらつきの自覚があり、10 時に治験分担医師が動作緩慢の状態を確認し、肝性脳症増悪として近隣の他院へ搬送した。搬送先の近隣の他院で失見当識及び血中アンモニア高値 (224 µg/dL) を確認し、肝不全用アミノ酸製剤注射液、セフォチアム塩酸塩静注用、高アンモニア血症治療薬の投与及び洗腸を施行した。■月■日 (有害事象発現 2 日後)、肝性脳症の改善及び血中アンモニア低下 (98 µg/dL) を確認した。本被験者は実施医療機関を受診し、治験責任医師は肝性脳症の改善を確認した。■月■日 (有害事象発現 3 日後)、自宅復帰前の準備としてかかりつけの他院へ転院し、以後肝性脳症の再燃はなく■月■日 (有害事象発現 8 日後) に退院した。当該被験者は、合併症として肝性脳症があり、試験開始前の■月■日、かかりつけの他院で高アンモニア血症 (223 µg/dL) を認めていた。実施医療機関入院時には、軽度の精神活動の低下を認め、肝性脳症 I 度と判断した。試験実施中、実施医療機関入院中の排便は入所前と変わらず少量ずつ認められており、また洗腸施行時の便汁及び便カスは少量であった。なお本試験開始前に、肝性脳症に対する入院加療歴はなかった。治験責任医師は、便秘を誘因とした肝性脳症増悪の可能性が疑われるが、治験薬との因果関係は否定できないため、治験薬との因果関係は関連ありと判定した。

6.6.2 臨床検査値の評価

有害事象として報告された臨床検査値異常として、正常肝機能群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 名に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。それ以外に、臨床的に有意な変動は認められなかった。

6.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインにベースラインからの顕著な変化は認められなかった。また、心電図に臨床的に有意な異常所見は認められなかった。

6.7 結論

日本人肝機能障害患者 (軽度及び中等度肝機能障害患者) を対象に、肝機能障害が CS-3150 の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討した。薬物動態を正常肝機能群と比較したとき、軽度肝機能障害群では Cmax は同程度であったが、AUC は約 0.8 倍とやや低かった。中等度肝機能障害群では Cmax は 0.8 倍とやや低かったが、AUC は約 1.1 倍とわずかに高かった。

このことから、軽度及び中等度の肝機能障害が CS-3150 の薬物動態に及ぼす影響はないと考えられた。

軽度及び中等度肝機能障害患者に CS-3150 2.5 mg を単回投与したとき、安全性に大きな問題はなかったと考えられた。

7. A phase 1, open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of CS-3150 in healthy Caucasian and Japanese subjects

.....資料番号 5.3.3.3-2

7.1 試験方法

7.1.1 試験の目的

白人健康被験者及び日本人健康被験者を対象に CS-3150 20 mg 単回投与後の血漿中薬物動態を比較検討する。

7.1.2 試験期間

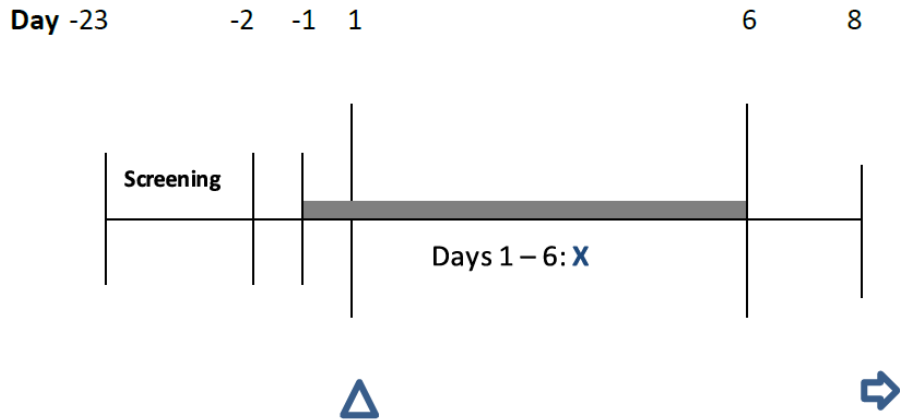
■■■年■■月■■日（最初の被験者の登録日）～■■■年■■月■■日（最終観察日）




7.1.3 試験デザイン

非盲検、単一施設、非無作為化試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.7.1-1 に示す。

図 2.7.6.7.1-1 試験デザインの概要: 人種間 PK 比較試験



治験薬投与 
 施設入院 
 薬物動態評価用採血 X
 退院 
 Source: 5.3.3.3-2 Section 6.1

7.1.4 対象

7.1.4.1 選択基準

- 1) スクリーニング検査時の年齢が 18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18 kg/m² 以上 30 kg/m² 以下、及び体重が 40 kg 以上 100 kg 以下の男女
- 2) 治験責任医師又は治験分担医師が本試験への参加を可能と判断した者

- 3) スクリーニング時の既往歴、身体的所見、バイタルサイン、12誘導心電図、血液生化学検査、血液学的検査、ウイルス学的検査、及び尿検査の結果から健康と判断された者
- 4) 日本人被験者の場合、試験参加前5年以内に海外居住経験がなく、両親及び祖父母がいずれも日本人の男女
- 5) 以下のいずれかに該当する妊娠する可能性がない女性又は以下に示す適切な避妊法の実施に同意した妊娠可能な女性
 - i) 妊娠する可能性がない女性とは、以下のいずれかに該当する者と定義する
 - 治験薬投与の6ヵ月以上前に、不妊手術（両側卵管結紮術、両側卵巣摘出術、又は子宮摘出術等）を受けた者
 - 治験薬投与の24ヵ月以上前から月経がない（自然閉経した）者。被験者が55歳未満の場合、スクリーニング時の卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone: FSH）値が40 mIU/mL以上である者
 - ii) 妊娠する可能性がある女性の場合、スクリーニング検査の3ヵ月以上前からホルモン避妊薬以外の適切な方法で避妊し、スクリーニング時から治験薬投与30日後まで、通常の避妊法に加えて殺精子剤入りコンドームを使用して避妊することに同意した者。ホルモン避妊薬以外の適切な避妊法には、子宮内避妊器具、バリア型避妊法（男性用コンドーム、女性用コンドーム、ダイアフラム、又は子宮頸管キャップ）、殺精子剤、又はそれらの併用が含まれる。通常、性行為を行わない女性の場合でも、スクリーニング時から治験薬投与30日後までに性行為を行う場合は、コンドーム及び殺精子剤を使用することに同意した者
- 6) 治験薬投与後90日間、殺精子剤入りコンドームを使用した避妊法を行うことに同意した男性
- 7) 試験期間中及び治験薬投与後90日間、精子提供を行わないことに同意した男性
- 8) 治験薬投与2日前から退院まで、アルコール、コーラ、茶類、コーヒー、チョコレート、及びその他のカフェイン含有飲料・食品を摂取しないことに同意した者
- 9) スクリーニング検査前に、試験参加への文書による同意が得られた者

7.1.4.2 除外基準

- 1) スクリーニング検査時の問診、身体的所見、臨床検査、又は12誘導心電図から、臨床的に問題となる心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、内分泌／代謝疾患、神経学的疾患、感染症、消化管疾患、血液学的疾患、あるいは腫瘍学的疾患の既往又はその徴候がみられる者
- 2) 治験薬投与前3ヵ月以内に、経口、注射、又は皮下埋没法によるホルモン避妊薬を使用したか、ホルモン補充療法を受けた女性
- 3) 薬剤の経口吸収に影響を及ぼす可能性のある外科的治療（胆嚢切除又は虫垂切除を除く消化管手術等）の既往を有する者

- 4) 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）の結果が基準値範囲外であり、治験担当医師によって臨床的に問題があると判断された者。また、肝機能検査結果及び血清カリウム値が基準値範囲外の者
- 5) MDRD 式で算出される eGFR が 90 mL/min 未満の者
- 6) スクリーニング時に、QTcF が 450 ms を超える者*
- 7) 治験薬投与前 6 ヶ月以内に、他の CS-3150 の臨床試験に参加した者
- 8) CS-3150 の成分に対して感受性を示す者
- 9) 他の臨床試験に現在参加している又は治験薬投与前 30 日以内に参加していた者
- 10) 1 週間あたりのアルコール摂取が、男性の場合は 28 単位以上、女性の場合は 14 単位以上の者（アルコール 1 単位を、ビール 1/2 パイント、ワイン 4 オンス、又は蒸留酒 1 オンスと定義する）。また、過去 2 年以内に、アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者
- 11) 治験薬投与前 6 ヶ月以内に、煙草又はニコチン含有品（禁煙補助薬、ニコチンガム、及びニコチンパッチを含む）を使用した者
- 12) スクリーニング時又は入院開始日の薬物乱用検査、コチニン検査、又はアルコール検査で陽性を示した者
- 13) 妊娠している（妊娠検査の結果）又は授乳中の女性
- 14) CYP を誘導又は阻害、あるいは P 糖蛋白（P-glycoprotein: P-gp）を阻害することが知られている医療用医薬品／製品を使用している者
- 15) HBs 抗原、HCV 抗体、又は HIV 抗体が陽性である者
- 16) 本試験の実施医療機関に勤務する者
- 17) 家族が本試験に参加している者

*: 背臥位で 10 分休息後に心電図を 3 回測定（1 分以上の間隔をあけて 3 回連続測定）し、その平均値をスクリーニング時の値とした。

7.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：CS-3150 10 mg 錠（C3150F1H11T03）

用法・用量

CS-3150 20 mg（10 mg × 2 錠）を単回経口投与した。

用法・用量の設定根拠

健康被験者を対象とした最大 200 mg までの単回投与及び最大 100 mg までの 10 日間反復投与で、CS-3150 の安全性及び良好な忍容性が示された。本試験で計画された 20 mg の用量は、臨床で薬物相互作用や特殊集団での曝露が増加した状況を想定した supra-therapeutic dose に該当する。

7.1.6 計画された被験者数

24名（白人健康被験者12名、日本人健康被験者12名）

被験者数の設定根拠

被験者数は統計学的な観点から決定したものではなく、人種差を示唆する薬物動態の大きな変化（薬物動態に2倍の差がある又は血漿中薬物濃度－時間のプロファイルに違いがある場合と定義）を評価するのに十分な被験者数として、24名に設定した。

7.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.7.1-1 及び表 2.7.6.7.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.7.1-1 観察・検査スケジュール（スクリーニングから Day 2 まで）：人種間 PK 比較試験（1/2）

Day	スクリー ニング	入院日	Day 1 及び Day 2																		
	-23 ~-2		-1	1															2		
時間 (h)			投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	16	24	28	32	36
項目																					
同意	X																				
選択・除外基準	X	X																			
既往歴 ^a	X	X																			
前治療薬/併用薬	X ^b	X																			
併用薬の服薬状況 確認 ^c					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生活指導	X ^d																				
HIV 抗体/HBs 抗原 /HCV 抗体	X																				
FSH (女性のみ)	X ^e																				
妊娠検査 (血清)	X ^f																				
妊娠検査 (尿)		X ^f																			
尿中薬物スクリー ニング検査 ^g	X	X																			
身長	X																				
体重	X	X																			
BMI	X																				
身体的所見	X	X																			
バイタルサイン: 座位 (血圧、脈拍、呼吸 数、口腔体温) ^h	X	X	X															X			
バイタルサイン: 座位 (血圧、脈拍) ⁱ								X				X		X		X					
12 誘導心電図	X ^j	X ^j	X ^j									X ^j						X ^j			
血液生化学検査	X ^k	X ^k																X ^k			
eGFR	X ^l																				
血液学的検査	X	X																X			
尿検査	X	X																X			
遺伝子型決定用の 検体採取			X ^m																		

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.7.1-1 観察・検査スケジュール（スクリーニングから Day 2 まで）：人種間 PK 比較試験（2/2）

Day	スクリー ニング	入院日	Day 1 及び Day 2																		
	-23 ~-2		-1	1															2		
時間 (h)			投与前	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	16	24	28	32	36
項目																					
有害事象調査		X	X			X		X				X				X		X			
CS-3150 投与				X ^a																	
血漿中薬物動態解 析用採血			X ^o		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
入院			<-----X----->																		

- a: スクリーニング時に全病歴を、Day -1 に簡潔な病歴を記録した。
 - b: スクリーニング時に、過去 30 日以内に使用した薬剤を記録した。
 - c: 併用薬の服薬状況を確認し、投与 156 時間後（Day 7）に記録した。
 - d: スクリーニング時、被験者が試験参加に同意した場合、投与 2 日前から退院するまでの期間は、アルコール、コーラ、茶類、コーヒー、チョコレート及びその他のカフェイン含有飲料・食品を摂取しないように、またスクリーニングから試験完了までの期間は、通常の日常生活活動以外に身体的な運動をしないように説明した。
 - e: 自然閉経した女性を対象に実施した。
 - f: すべての女性を対象に実施した。
 - g: 尿中薬物スクリーニング検査には、アルコール、コチニン、及び依存性薬物（オピエート、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、カンナビノイド、コカイン、バルビツール酸系薬剤、精神安定剤、及びフェンサイクリジン）の検出を含めた。
 - h: バイタルサイン（座位安静 10 分後の血圧、脈拍、口腔体温、及び呼吸数）をスクリーニング時、入院時（Day -1）、及び投与前（Day1 の投与前 2 時間以内）に記録した。
 - i: バイタルサイン（座位安静 10 分後の血圧及び脈拍）を、治験薬投与 2、4、8、及び 12 時間後に測定した。バイタルサイン測定と採血を同測定時点に実施する場合、採血前 20 分以内にバイタルサインを測定した。
 - j: 心電図は各時点で 3 回測定した。心電図測定と採血を同測定時点に実施する場合、採血前 20 分以内に心電図を測定した。心電図及びバイタルサインを同測定時点に測定する場合、心電図検査前 20 分以内にバイタルサインを測定した。
 - k: 血液生化学検査前 8 時間は絶食とした。
 - l: eGFR は、MDRD 式を用いて算出した。
 - m: 遺伝子型決定用の検体採取（1 × 10 mL）を Day 1 に 1 回行うこととし、Day 8 又は早期中止時まで随時、採取可能とした。
 - n: Day 1（前日から 10 時間以上絶食後）に、CS-3150 20 mg（10 mg × 2 錠）を水 240 mL とともに服用した。被験者は治験薬投与 4 時間後まで絶食とした。治験薬投与 1 時間前から投与 2 時間後まで飲水しないこととした。短時間の入浴及びトイレの時間、及び別の姿勢で評価用測定（心電図及びバイタルサイン測定等）を行う必要がある場合を除き、Day 1 の投与前から投与 4 時間後まで半臥位を保持した。
 - o: 薬物動態解析用採血を、投与前 30 分以内に実施した。
- 注: 時間 (h) は、Day 1 の投与前時点からの経過時間であり、投与前時点を 0 時間とした。
- Source: 5.3.3.3-2 Table 6.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.7.1-2 試験スケジュール (Day 3 から Day 8 及び早期中止時点まで) : 人種間 PK 比較試験

Day 時間 (h)	3			4			5			6			7			8	早期 中止 a
	48	54	60	72	78	84	96	102	108	120	126	132	144	150	156	168	
項目																	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 (尿) ^b																	X
身体的検査																	X
体重																	X
バイタルサイン: 座位 ^c	X			X			X			X			X		X		X
12 誘導心電図	X ^d																X ^e
血液生化学検査 ^f				X													X
血液学的検査				X													X
尿検査				X													X
有害事象調査	X			X			X			X			X		X		X
血漿中薬物動態解析用採血	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生活指導																	X ^g
入院	<-----X----->																

a: 早期中止した被験者を対象に実施した。

b: すべての女性を対象に実施した。

c: バイタルサイン (座位安静 10 分後の血圧、脈拍、口腔体温、及び呼吸数) を測定した。バイタルサイン測定と採血を同測定時点に実施する場合、採血前 20 分以内にバイタルサインを測定した。

d: 心電図を 1 回測定した。

e: 心電図を 3 回測定した。心電図及び採血を同測定時点に実施する場合、採血前 20 分以内に心電図を測定した。心電図及びバイタルサインを同測定時点に測定する場合、心電図検査前 20 分以内にバイタルサインを測定した。

f: 血液生化学検査前 8 時間は絶食とした。

g: 試験を中止した被験者では、治験薬投与 24 時間後まで、精神的敏しょう性、判断、及び協調運動を必要とする自動車運転や機械・電気機器の操作等を行う際に、注意が必要であることを伝えた。

注: 時間 (h) は、Day 1 の投与時点からの経過時間であり、投与時点を 0 時間とした。

Source: 5.3.3.3-2 Table 6.2

7.1.8 評価項目

7.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 並びにその代謝物 M4 (A200-4164) 及び M1 (R-413942) の薬物濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

C_{max} 、 T_{max} 、 Cl_{ast} 、 AUC_{clast}

可能な場合は、 AUC_{inf} 、 $T_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 $AUC_{inf}(m^*)/AUC_{inf}(p^*)$ を算出

*: m = metabolite, p = parent

7.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

7.1.9 統計手法

7.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象として、CS-3150、M4 (A200-4164) 及び M1 (R-413942) の血漿中濃度から、薬物動態パラメータを算出した。対数変換した薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{clast} 、 AUC_{inf}) について、人種を固定効果として混合モデルを用いた分散分析を実施し、日本人と白人の薬物動態パラメータの比及び 90%信頼区間を算出した。

7.2 被験者の内訳

本試験には 24 名 (白人 12 名、日本人 12 名) を組み入れた。白人被験者全 12 名及び日本人被験者 11 名が試験を完了した。日本人被験者 1 名は、Day 9 に試験参加の同意を撤回した。

7.3 解析対象

全 24 名を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に採用した。

7.4 被験者背景

登録被験者の被験者背景を表 2.7.6.7.4-1 に示す。

主な背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.7.4-1 被験者背景（登録被験者）：人種間 PK 比較試験

		白人 N = 12	日本人 N = 12	全体 N = 24
性別	男性	7 (58.3)	7 (58.3)	14 (58.3)
	女性	5 (41.7)	5 (41.7)	10 (41.7)
年齢（歳）（治験薬投与時）	平均値	34.5	37.2	35.8
	SD	8.31	6.73	7.52
年齢（歳）（治験薬投与時）	18～39	8 (66.7)	7 (58.3)	15 (62.5)
カテゴリ別	40～60	4 (33.3)	5 (41.7)	9 (37.5)
民族	ヒスパニック又は ラテン系以外	12 (100.0)	0 (0.0)	12 (50.0)
	未報告	0 (0.0)	12 (100.0)	12 (50.0)
体重（kg）（スクリーニング時）	平均値	68.97	64.84	66.90
	SD	9.957	11.308	10.631
BMI（スクリーニング時）	平均値	23.06	23.21	23.13
	SD	2.306	2.654	2.433

被験者数 (%)

Source: 5.3.3.3-2 Table 7.2

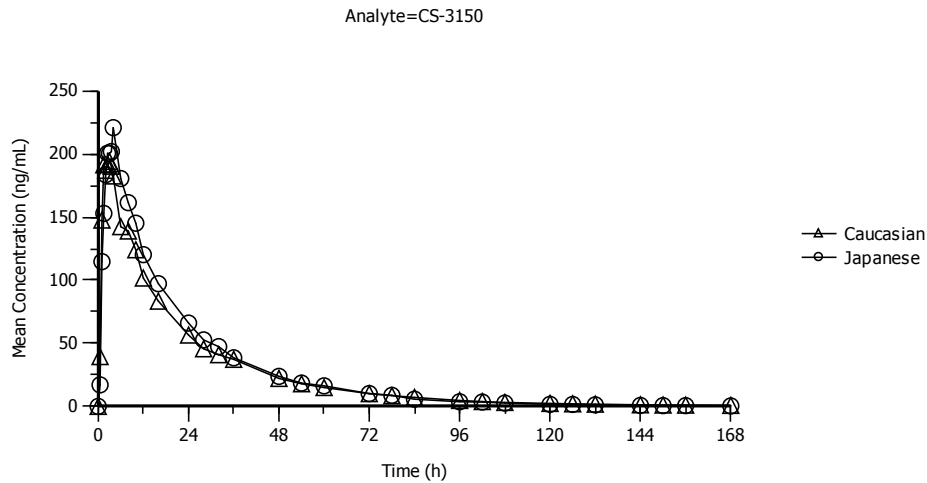
7.5 薬物動態の結果

7.5.1 CS-3150 の薬物動態

CS-3150 投与後の CS-3150 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.5-1 に示す。

CS-3150 の血漿中濃度は、白人と日本人で同様の推移を示した。また、C_{max}、T_{max}、及び AUC も、白人と日本人で同程度であった。T_{1/2} は日本人でわずかに短く、また V_z/F は、日本人で小さかったが、いずれも白人と日本人の差はわずかであり、白人と日本人で同程度と考えられた。CL/F は日本人と白人で同程度であった。

図 2.7.6.7.5-1 CS-3150 の血漿中濃度推移 (Linear scale) : 人種間 PK 比較試験



算術平均値

Source: 5.3.3.3-2 Figure 9.1

表 2.7.6.7.5-1 CS-3150 の血漿中薬物動態パラメータ: 人種間 PK 比較試験

薬物動態パラメータ	白人 N = 12	日本人 N = 12
T _{max} (h)	3.00 (1.00, 4.00)	3.50 (2.00, 6.00)
C _{max} (ng/mL)	219 (57.1)	238 (72.1)
AUC _{last} (ng·h/mL)	4190 (1150)	4600 (1480)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	4220 (1180)	4610 (1480)
T _{1/2} (h)	22.4 (5.87)	18.7 (3.38)
CL/F (L/h)	5.08 (1.41)	5.04 (2.63)
V _z /F (L)	158 (36.1)	129 (44.3)

算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.3-2 Table 9.1

7.5.2 CS-3150 の曝露量の比較

白人と日本人での CS-3150 曝露量の類似性を評価した解析結果を表 2.7.6.7.5-2 に示す。

白人と日本人の薬物動態パラメータの統計学的比較では、両人種で同様の傾向が示された。幾何最小二乗平均値の比の点推定値は、C_{max} が 92.85%、AUC_{last} が 93.79%、及び AUC_{inf} が 94.11%であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.7.5-2 白人と日本人での CS-3150 の曝露量の比較: 人種間 PK 比較試験

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		比 (%) ^a (白人/日本人)	90% CI 下限	90% CI 上限
	白人 N = 12	日本人 N = 12			
C _{max} (ng/mL)	211.24	227.51	92.85	75.36	114.40
AUC _{last} (ng·h/mL)	4051.70	4319.80	93.79	73.68	119.40
AUC _{inf} (ng·h/mL)	4076.12	4331.44	94.11	73.83	119.95

a: 幾何最小二乗平均値の比

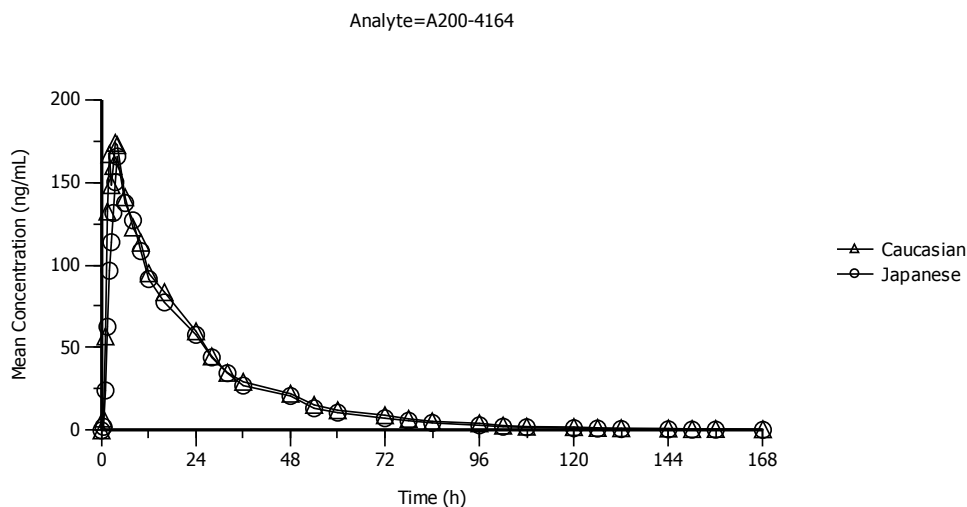
Source: 5.3.3.3-2 Table 9.2

7.5.3 M4 (A200-4164) の薬物動態

M4 (A200-4164) の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7.5-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.5-3 に示す。

M4 (A200-4164) の血漿中濃度は、白人と日本人で同様の推移を示した。C_{max}、T_{max}、AUC は、白人と日本人で同程度であった。T_{1/2} は白人よりも日本人で短かったが、その差はわずかであり、白人と日本人で同程度と考えられた。未変化体 (CS-3150) と代謝物 M4 (A200-4164) の AUC_{inf} の比 (M4 [A200-4164] / CS-3150) の算術平均値 (SD) は、白人 が 65.6 (12.6) %、日本人が 54.0 (14.0) %であった。

図 2.7.6.7.5-2 M4 (A200-4164) 血漿中濃度推移 (Linear scale) : 人種間 PK 比較試験



算術平均値

Source: 5.3.3.3-2 Figure 9.3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.7.5-3 M4 (A200-4164) の血漿中薬物動態パラメータ: 人種間 PK 比較試験

薬物動態パラメータ	白人	日本人
	N = 12	N = 12
T _{max} (h)	3.50 (2.05, 6.00)	4.00 (2.00, 6.00)
C _{max} (ng/mL)	208 (102)	168 (61.7)
AUC _{last} (ng·h/mL)	3780 (1190)	3440 (1330)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	3810 (1220)	3450 (1330)
T _{1/2} (h)	21.9 (7.27)	18.9 (1.92)
代謝物/未変化体 AUC _{inf} の比 (%)	65.6 (12.6)	54.0 (14.0)

算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.3-2 Table 9.3

7.5.4 M4 (A200-4164) の曝露量の比較

白人及び日本人での M4 (A200-4164) 曝露量の類似性を評価した解析結果を表 2.7.6.7.5-4 に示す。

M4 (A200-4164) の C_{max} (幾何最小二乗平均値) は、日本人と比較して白人で 21% 高く、同様に AUC_{last} では 15%、AUC_{inf} では 16% 高かった。

表 2.7.6.7.5-4 白人と日本人での M4 (A200-4164) の曝露量の比較: 人種間 PK 比較試験

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		比 (%) ^a (白人/日本人)	90% CI 下限	90% CI 上限
	白人 N = 12	日本人 N = 12			
C _{max} (ng/mL)	190.78	157.63	121.03	91.37	160.32
AUC _{last} (ng·h/mL)	3595.36	3118.47	115.29	85.01	156.37
AUC _{inf} (ng·h/mL)	3616.36	3127.57	115.63	85.14	157.03

a: 幾何最小二乗平均値の比

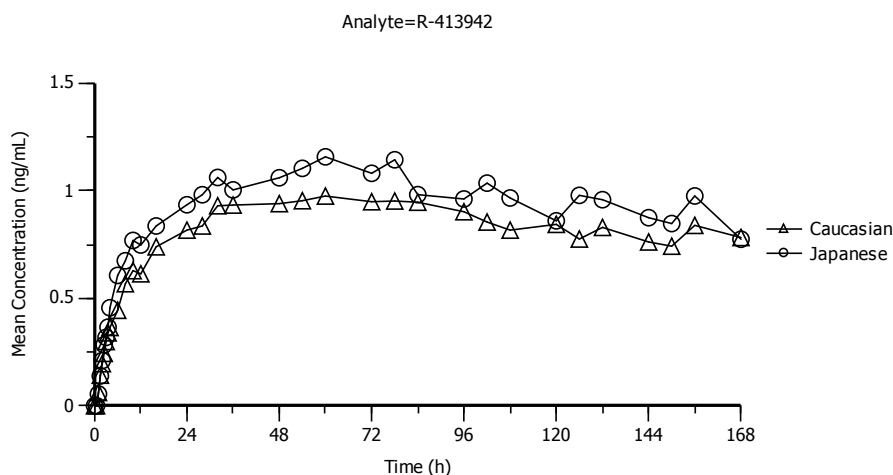
Source: 5.3.3.3-2 Table 9.4

7.5.5 M1 (R-413942) の薬物動態

CS-3150 投与後の M1 (R-413942) の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7.5-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7.5-5 に示す。

M1 (R-413942) の血漿中濃度は、白人と日本人で同様の推移を示した。C_{max}、T_{max}、AUC_{last}、C_{last}、及び T_{last} の値は、白人と日本人で同程度であった。血漿中 M1 (R-413942) の Kel を算出できなかったため、AUC_{inf} は算出しなかった。

図 2.7.6.7.5-3 CS-3150 投与後の M1 (R-413942) 血漿中濃度推移 (Linear scale) :
人種間 PK 比較試験



算術平均値

Source: 5.3.3.3-2 Figure 9.5

表 2.7.6.7.5-5 M1 (R-413942) の血漿中薬物動態パラメータ: 人種間 PK 比較試験

薬物動態パラメータ	白人 N = 12	日本人 N = 12
Tmax (h)	60.00 (32.00, 156.00)	60.00 (28.00, 78.00)
Cmax (ng/mL)	1.05 (0.278)	1.22 (0.390)
AUClast (ng·h/mL)	140 (38.2)	157 (53.2)
Tlast (h)	168.00 (168.00, 168.00)	168.00 (144.00, 168.00)
Clast (ng/mL)	0.782 (0.233)	0.762 (0.261)
代謝物/未変化体の AUCinf の比 (%)	3.79 (1.04)	4.40 (3.29)

算術平均値 (SD)、Tmax 及び Tlast は中央値 (最小値、最大値)

注: M1 の Kel 及び算出に Kel を用いる薬物動態パラメータ (AUCinf、AUCextr、T_{1/2} 等) は、すべての被験者で算出できなかった。M/P の比の算出には M1 の AUClast を用いた。

Source: 5.3.3.3-2 Table 9.5

7.5.6 M1 (R-413942) 曝露量の比較

白人及び日本人の M1 (R-413942) 曝露量の類似性を評価した解析結果を表 2.7.6.7.5-6 に示す。

M1 (R-413942) の Cmax (幾何最小二乗平均値) は、日本人と比較して白人で 14% 低く、同様に AUClast では 10% 低かった。

表 2.7.6.7.5-6 白人と日本人での M1 (R-413942) の曝露量の比較: 人種間 PK 比較試験

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		比 (%) ^a (白人/日本人)	90% CI 下限	90% CI 上限
	白人 N = 12	日本人 N = 12			
Cmax (ng/mL)	1.01	1.17	86.12	70.48	105.23
AUClast (ng·h/mL)	134.64	149.46	90.08	73.04	111.10

a: 幾何最小二乗平均値の比

注: M1 (R-413942) の AUCinf は、すべての被験者で算出できなかった。

Source: 5.3.3.3-2 Table 9.6

7.6 安全性の結果

7.6.1 有害事象の発現状況

7.6.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.7.6-1 に示す。

本試験では、日本人被験者の 25.0% (3/12) に有害事象が発現した。白人被験者には有害事象は認められなかった。有害事象が発現した 3 名のうち、2 名に発現した有害事象はいずれも軽度であり、1 名は中等度（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であった。事象別に 2 名以上に認められたのは頭痛 (3/24 [12.5%]) のみであった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、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であり、いずれも同一被験者に発現した。

表 2.7.6.7.6-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：人種間 PK 比較試験

SOC PT	白人 N = 12	日本人 N = 12	全体 N = 24
有害事象発現被験者数	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (12.5)
眼障害	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
複視	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
臨床検査	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
神経系障害	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (12.5)
頭痛	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (12.5)
傾眠	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
精神障害	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
不安	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)
月経困難症	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (4.2)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.3.3-2 Table 10.2

7.6.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.6.2 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の結果の平均値は、すべて基準範囲内であり、ベースラインからの変化量はわずかであった。基準値を超える値が数名にみられたが、治験責任医師によって臨床的に問題ではないと判断された。

尿検査結果の平均値は、すべて基準範囲内であり、ベースラインからの変化量はわずかであった。多くの被験者で、単独の異常値が複数の尿検査項目にみられたが、臨床的に問題ではないと判断された。

7.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサイン、心電図、及び身体的所見について、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

7.7 結論

CS-3150 20 mg 投与後の CS-3150、その代謝物である M4 (A200-4164)、及び M1 (R-413942) の平均血漿中濃度は、白人及び日本人で同様の推移を示した。CS-3150 の C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf} は、白人と日本人で同様であり、幾何最小二乗平均値の比 (白人/日本人) の範囲は、92.85% (C_{max}) から 94.11% (AUC_{inf}) であった。CS-3150、M4 (A200-4164)、及び M1 (R-413942) の T_{max} の中央値は、白人と日本人で同程度であった。M4 (A200-4164) /CS-3150 の AUC_{inf} の比の算術平均値は、白人で 65.6%及び日本人で 54.0%であった。M4 (A200-4164) の T_{1/2} の算術平均値は、白人で 21.9 h、日本人で 18.9 h であった。M4 (A200-4164) の最大曝露量及び総曝露量は、日本人と比較して、白人で約 15%から 21%高かった。M1 (R-413942) の最大曝露量及び総曝露量は、日本人と比較して、白人で約 10%から 14%低かった。

CS-3150 20 mg の単回経口投与は、白人及び日本人の健康被験者で安全かつ忍容性が良好であった。本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象、又は中止に至った有害事象のいずれも報告されなかった。本試験では、3名 (いずれも日本人) に有害事象が認められた。重症度は、2名が軽度、1名が中等度 (肝酵素上昇) であった。バイタルサイン、心電図、及び身体的所見に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

8. CS-3150 臨床薬理試験—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—

.....資料番号 5.3.3.4-1

8.1 試験方法

8.1.1 試験の目的

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 の 14 日間反復経口投与が、CYP3A4 基質であるミダゾラムを経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

8.1.2 試験期間

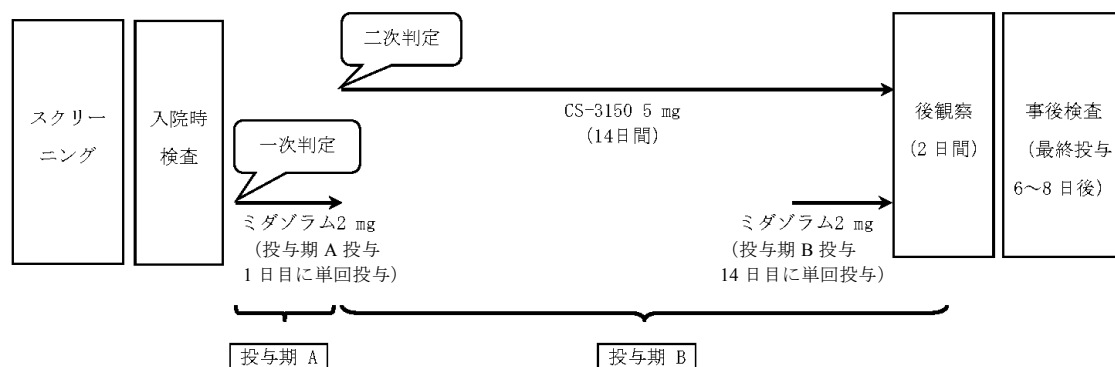
2015 年 3 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2015 年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

8.1.3 試験デザイン

単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.8.1-1 に示す。

図 2.7.6.8.1-1 試験デザイン: ミダゾラム DDI 試験



一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。

二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。

Source: 5.3.3.4-1 図 9.1-1

8.1.4 対象

8.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者
- 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 4) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 5) 血圧（座位）が収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者
- 6) 脈拍数が 99 回/分以下の者

8.1.4.2 除外基準

本試験では、スクリーニング検査時、入院時検査時、及び投与期 B 投与前最終検査時に、治験責任医師又は治験分担医師が以下の除外基準を確認した。

8.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患、又はミダゾラムで投与禁忌とされている疾患（急性狭隅角緑内障等）の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) ミダゾラムを含む薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗原抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者
- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 7) 過去に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 9) 投与期 A 投与前 30 日以内に薬物代謝酵素 CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤（サプリメント類、薬物代謝酵素 CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を含むいずれかの薬剤を服用・摂取した者又は服用・摂取予定のある者
- 10) スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

8.1.4.2.2 入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血、及び治験薬又は併用薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降に CS-3150 の臨床試験で CS-3150 の投与を受けた者

- 4) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 5) スクリーニング検査以降に、薬物代謝酵素 CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤（サプリメント類、薬物代謝酵素 CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を含むいずれかの薬剤を服用・摂取した者
- 6) 入院前 14 日以内に他の薬物を服用・摂取した者
- 7) 入院前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 8) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 9) 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

8.1.4.2.3 投与期 B 投与前最終検査時の除外基準

- 1) 投与期 A で有害事象が発現し、消失しなかった者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 2) 投与期 B 投与前最終検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 3) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

8.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 2.5 mg 錠（C3150F2H14T03）
- 併用薬（ロット番号）：
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE SYRUP 2 mg/mL（ミダゾラムシロップ 2 mg/mL）
(4196910)

用法・用量

ミダゾラムは、ミダゾラム 2 mg（1 mL）を投与期 A の投与 1 日目及び投与期 B の投与 14 日目に、1 日 1 回、単回経口投与した。CS-3150 は、CS-3150 5 mg（CS-3150 2.5 mg × 2 錠）を投与期 B に 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。

用法・用量の設定根拠

ミダゾラムシロップの投与量は、複数の薬物相互作用試験で用いられている投与量である 2 mg (1 mL) とした。ミダゾラムシロップの米国で承認された投与量は、小児でも最高 20 mg であり、本試験の投与量は安全性の観点からも問題ないと考えた。

CS-3150 の投与量は、用量設定試験 (5.3.5.1-1) での最高投与量を投与したときの CYP3A4 誘導能及び阻害能を検討するため、5 mg とした。なお、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2) では、CS-3150 100 mg を 10 日間反復投与時の安全性及び忍容性が確認されている。

8.1.6 計画された被験者数

28 名

被験者数の設定根拠

ミダゾラムに関する過去の文献^{1,2}から、C_{max} 及び AUC の個体内変動 (CV) をそれぞれ 21%及び 19%と見積もり、CS-3150 がミダゾラムの薬物動態への影響がないこと (幾何平均値の比が 1.05) を仮定したとき、検出力 80%以上で C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が同時に 0.80~1.25 に含まれるために必要な被験者数は 23 名となる。途中の脱落などの不測の事態を考慮し、被験者を 28 名と設定した。

8.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.8.1-1 に示す。

8.1.8 評価項目

8.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中のミダゾラム、1-水酸化ミダゾラム、及び CS-3150 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

1) 主要評価項目

ミダゾラム: AUClast、Cmax、AUCinf

2) 副次評価項目

ミダゾラム: Tmax、Kel、 $T_{1/2}$ 、MRTinf、CL/F、Vz/F

1-水酸化ミダゾラム: AUClast、Cmax、Tmax、1-水酸化ミダゾラム／ミダゾラムの AUClast 及び Cmax の比

CS-3150: 投与 1 日目 Cmax、AUCtau、Tmax

投与 14 日目 Cmax、AUCtau、Tmax、Cavg、Kel、 $T_{1/2}$ 、MRTinf、CLss/F、Vz/F、Robs

8.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

8.1.9 統計手法

8.1.9.1 薬物動態の解析

ミダゾラム薬物動態解析対象集団を対象に、ミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態パラメータを算出した。また、ミダゾラムの薬物動態パラメータ及び 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態パラメータ (CL/F 及び Vz/F を除く) に関して、自然対数変換値を反応変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルによる解析を行った。反応変数に関して、線形混合モデルによって算出される変化量の最小二乗平均値を逆対数変換して、投与期 B の投与期 A に対する幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。Tmax に関して、投与期 B の反応変数と投与期 A の反応変数との差の Hodges Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出した。

血漿中ミダゾラムの Cmax、AUClast、AUCinf を主要評価項目とし、薬物動態パラメータの投与期 A に対する投与期 B 投与 14 日目の幾何最小二乗平均の比の両側 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあるとき、CS-3150 の反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさないと判断することとした。

8.2 被験者の内訳

本試験では 47 名から同意を取得し、スクリーニング検査で適格と判断された 28 名に治験薬及び併用薬を投与した。

26 名が試験を完了し、2 名が試験を中止した。試験を中止した 2 名は、ともに投与期 B の投与 4 日目の治験薬投与後に試験を中止し、中止理由の内訳は、「有害事象が認められ、試験

継続が好ましくないと判断される場合」が1名（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び血中乳酸脱水素酵素増加）、他剤の使用による「治験実施計画書からの重大な逸脱が判明した場合」が1名であった。

8.3 解析対象

治験薬を投与された全28名を安全性解析対象集団に採用し、CS-3150薬物動態解析対象集団には27名、ミダゾラム薬物動態解析対象集団には26名を採用した。有害事象で試験を中止した1名がミダゾラム薬物動態解析対象集団から、他剤使用によって試験を中止した1名が、入院検査時の除外基準に該当するとしてミダゾラム薬物動態解析対象集団及びCS-3150薬物動態解析対象集団から除外された。

8.4 被験者背景

安全性解析対象集団の同意取得時の平均年齢（SD）は26.4（4.51）歳、入院時検査時の平均体重（SD）は60.52（5.739）kgであった。また、スクリーニング検査時の平均BMI（SD）は20.49（1.330）kg/m²、投与期A投与前最終検査（ベースライン値）の収縮期血圧の平均値（SD）は101.3（7.26）mmHg、拡張期血圧の平均値（SD）は62.8（7.38）mmHgであった。

8.5 薬物動態の結果

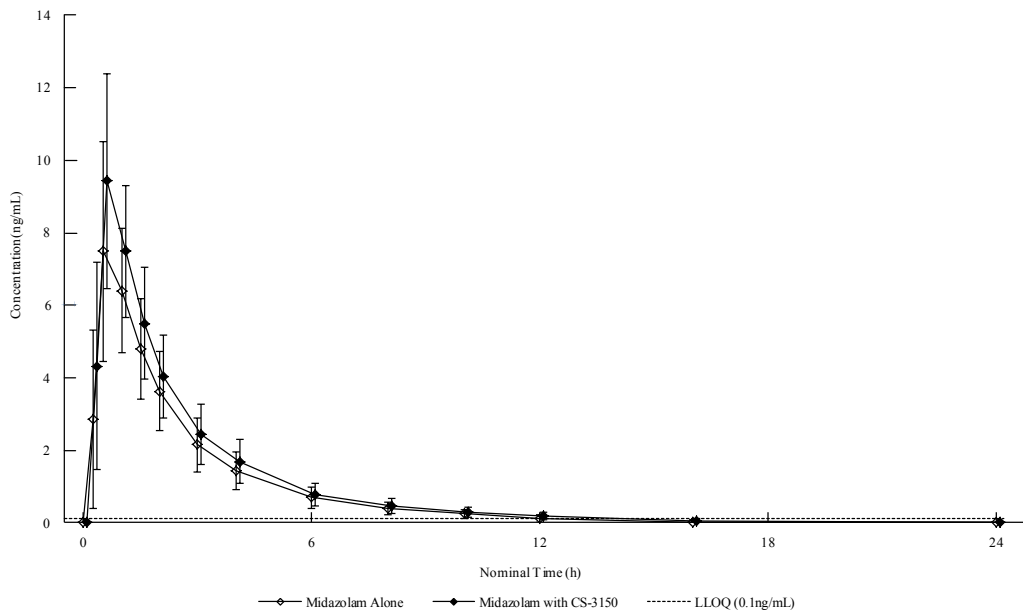
8.5.1 ミダゾラムの薬物動態

ミダゾラムの単回投与時（投与期A）及びミダゾラムとCS-3150の併用投与時（投与期B投与14日目）のミダゾラムの血漿中濃度推移を図2.7.6.8.5-1に、血漿中薬物動態パラメータを表2.7.6.8.5-1に示す。

血漿中ミダゾラム濃度は、CS-3150の併用の有無にかかわらずミダゾラムの単回投与後に速やかに上昇し、T_{max}（中央値）はともに0.500hであった。また、T_{1/2}（算術平均値）も投与期Aで2.630h、投与期Bで2.862hとほぼ同じで、血漿中ミダゾラム濃度はすべての被験者でミダゾラム投与24時間後までに定量下限未満まで低下した。

血漿中ミダゾラム濃度はCS-3150併用時に上昇し、投与期A及び投与期B投与14日目の薬物動態パラメータの算術平均値（SD）は、C_{max}が8.192（2.4131）及び9.873（2.3678）ng/mL、AUC_{last}が18.73（5.6245）及び22.21（6.2234）ng·h/mL、AUC_{inf}が19.27（5.6814）及び22.85（6.2790）ng·h/mLであった。

図 2.7.6.8.5-1 ミダゾラムの血漿中濃度推移（投与期 A 及び投与期 B 投与 14 日目）
 (Linear scale) : ミダゾラム DDI 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.4-1 図 11.4.1-1

表 2.7.6.8.5-1 ミダゾラムの薬物動態パラメータ: ミダゾラム DDI 試験

薬物動態パラメータ	ミダゾラム (投与期 A 投与 1 日目) N = 26	ミダゾラム + CS-3150 (投与期 B 投与 14 日目) N = 26	比 (ミダゾラム + CS-3150 / ミダゾラム)
Cmax (ng/mL)	8.192 (2.4131)	9.873 (2.3678)	1.269 (0.34841)
AUClast (ng·h/mL)	18.73 (5.6245)	22.21 (6.2234)	1.234 (0.29433)
AUCinf (ng·h/mL)	19.27 (5.6814)	22.85 (6.2790)	—
Tmax (h)	0.500 (0.50, 1.00)	0.500 (0.25, 1.00)	—
T _{1/2} (h)	2.630 (0.59569)	2.862 (0.85668)	—
CL/F (L/h)	113.9 (37.363)	93.03 (21.700)	—

算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.4-1 表 11.4.1-1

血漿中ミダゾラムの薬物動態解析結果を表 2.7.6.8.5-2 に示す。主要評価項目である血漿中ミダゾラムの Cmax 及び AUC は、CS-3150 併用によって統計的に有意に増加した。ミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの投与期 A に対する投与期 B 投与 14 日目の幾何最小二乗平均の比 (両側 90%信頼区間) は、Cmax が 1.224 (1.116~1.342)、AUClast が 1.201 (1.110~1.300)、AUCinf が 1.201 (1.112~1.297) で、90%信頼区間の上限はいずれも 1.25 を上回った。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.8.5-2 ミダゾラムの薬物動態解析結果: ミダゾラム DDI 試験

薬物動態パラメータ	ミダゾラム (投与期 A 投与 1 日目) N = 26	ミダゾラム + CS-3150 (投与期 B 投与 14 日目) N = 26	比 ^a	比の 90% CI	CV% (被験者内)
C _{max} (ng/mL)	7.851	9.607	1.224	1.116, 1.342	19.7
AUC _{last} (ng·h/mL)	17.882	21.485	1.201	1.110, 1.300	16.8
AUC _{inf} (ng·h/mL)	18.423	22.129	1.201	1.112, 1.297	16.4

幾何最小二乗平均値

a: (ミダゾラム + CS-3150) / ミダゾラム

Source: 5.3.3.4-1 表 11.4.1-2

8.5.2 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態

ミダゾラムの単回投与時 (投与期 A) 及びミダゾラムと CS-3150 の併用投与時 (投与期 B 投与 14 日目) の 1-水酸化ミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.8.5-2 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8.5-3 に示す。

血漿中 1-水酸化ミダゾラム濃度は、CS-3150 の併用の有無にかかわらずミダゾラムの単回投与後に速やかに上昇し、T_{max} (中央値) はともに 0.50 h で、すべての被験者でミダゾラム投与 24 時間後までに定量下限未満まで低下した。

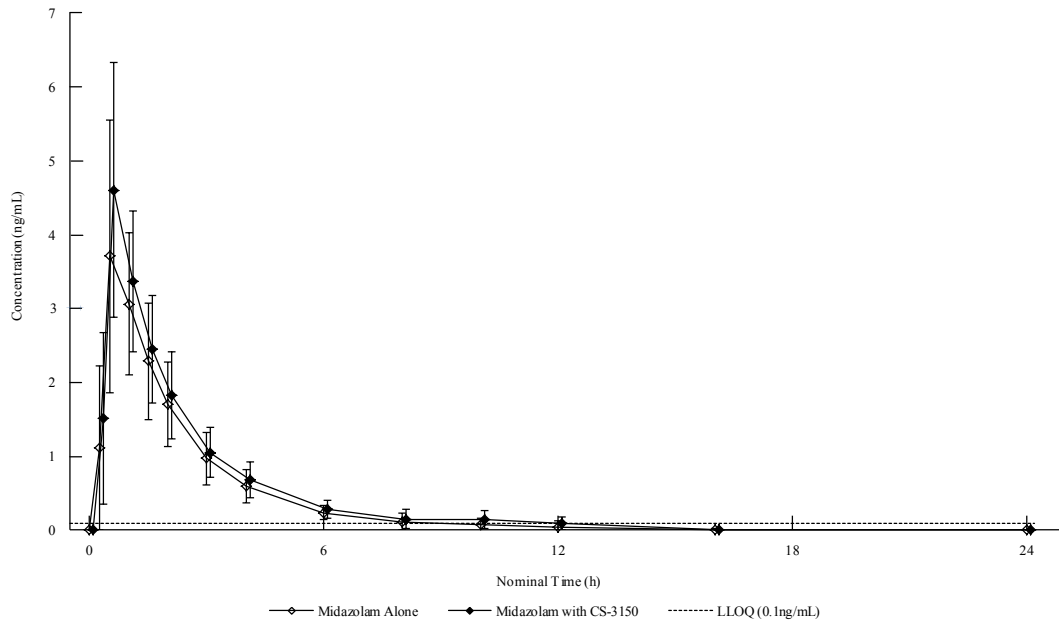
血漿中 1-水酸化ミダゾラム濃度は CS-3150 併用時に上昇し、投与期 A 及び投与期 B 投与 14 日目で薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は、C_{max} が 4.071 (1.6005) 及び 4.776 (1.4572) ng/mL、AUC_{last} が 8.157 (2.7538) 及び 9.448 (2.9827) ng·h/mL であった。また、分子量で換算した 1-水酸化ミダゾラム / ミダゾラムの比の算術平均値 (SD) は、投与期 A 及び投与期 B 投与 14 日目で、C_{max} が 0.4827 (0.13923) 及び 0.4669 (0.12968)、AUC_{last} が 0.4350 (0.14122) 及び 0.4136 (0.10565) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.8.5-2 1-水酸化ミダゾラムの血漿中濃度推移(投与期 A 及び投与期 B 投与 14 日目)
(Linear scale) : ミダゾラム DDI 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.4-1 図 11.4.1-3

表 2.7.6.8.5-3 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態パラメータ: ミダゾラム DDI 試験

薬物動態パラメータ	ミダゾラム (投与期 A 投与 1 日目) N = 26	ミダゾラム + CS-3150 (投与期 B 投与 14 日目) N = 26
	Cmax (ng/mL)	4.071 (1.6005)
AUclast (ng·h/mL)	8.157 (2.7538)	9.448 (2.9827)
Tmax (h)	0.500 (0.50, 1.50)	0.500 (0.50, 1.00)
Cmax の比 (1-水酸化ミダゾラム/ミダゾラム)	0.4827 (0.13923)	0.4669 (0.12968)
AUclast の比 (1-水酸化ミダゾラム/ミダゾラム)	0.4350 (0.14122)	0.4136 (0.10565)

算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.4-1 表 11.4.1-3

血漿中 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態解析結果を表 2.7.6.8.5-4 に示す。副次評価項目である血漿中 1-水酸化ミダゾラムの Cmax 及び AUC は、CS-3150 併用によって増加が認められた。1-水酸化ミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの投与期 A に対する投与期 B 投与 14 日目の幾何最小二乗平均の比 (両側 90%信頼区間) は、Cmax が 1.193 (1.078~1.319)、AUclast が 1.167 (1.096~1.242) で、90%信頼区間の下限値はいずれも 1 を上回った。

表 2.7.6.8.5-4 1-水酸化ミダゾラムの薬物動態解析結果: ミダゾラム DDI 試験

薬物動態パラメータ	ミダゾラム (投与期 A 投与 1 日目) N = 26	ミダゾラム + CS-3150 (投与期 B 投与 14 日目) N = 26	比 ^a	比の 90% CI	CV% (被験者内)
C _{max} (ng/mL)	3.808	4.541	1.193	1.078, 1.319	21.5
AUC _{last} (ng·h/mL)	7.745	9.038	1.167	1.096, 1.242	13.2

幾何最小二乗平均値

a: (ミダゾラム + CS-3150) / ミダゾラム

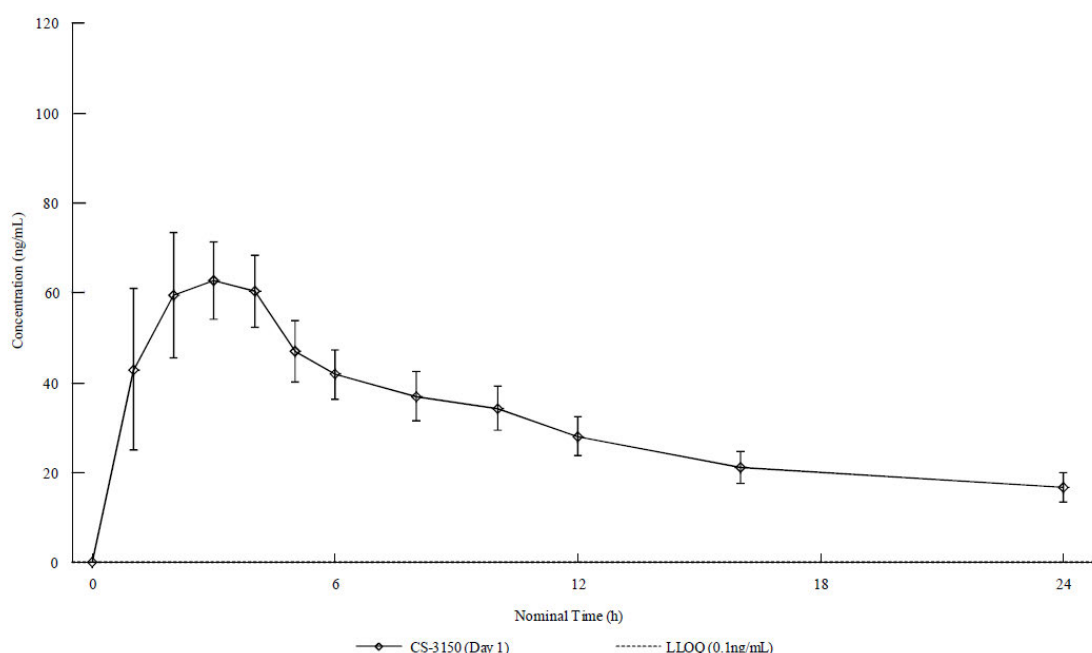
Source: 5.3.3.4-1 表 11.4.1-4

8.5.3 CS-3150 の薬物動態

投与期 B 投与 1 日目及び 14 日目の血漿中 CS-3150 濃度推移を図 2.7.6.8.5-3 及び図 2.7.6.8.5-4 に、主な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8.5-5 に示す。

血漿中 CS-3150 濃度は投与後に速やかに上昇し、T_{max} (中央値) は投与期 B 投与 1 日目が 3.000 h 及び 14 日目が 2.500 h、T_{1/2} (算術平均値 (SD)) は投与期 B 投与 14 日目が 18.10 (2.2509) h であった。また、C_{max} (算術平均値 (SD)) は投与期 B 投与 1 日目が 66.75 (9.9375) ng/mL 及び 14 日目が 98.57 (13.076) ng/mL、AUC_{tau} (算術平均値 (SD)) は投与 1 日目が 753.9 (102.89) ng·h/mL 及び 14 日目が 1322 (197.02) ng·h/mL であった。

図 2.7.6.8.5-3 CS-3150 の血漿中濃度推移 (投与期 B 投与 1 日目) (Linear scale) :
ミダゾラム DDI 試験



算術平均値 ± SD

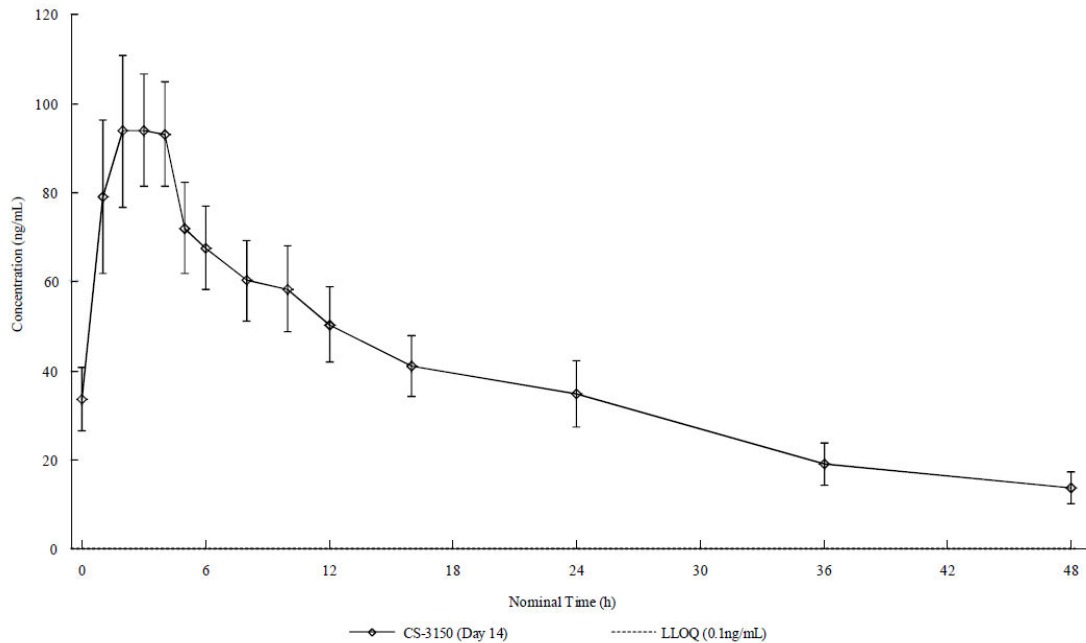
Source: 5.3.3.4-1 図 11.4.1-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.8.5-4 CS-3150 の血漿中濃度推移（投与期 B 投与 14 日目）（Linear scale）：
ミダゾラム DDI 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.4-1 図 11.4.1-6

表 2.7.6.8.5-5 CS-3150 の薬物動態パラメータ：ミダゾラム DDI 試験

薬物動態パラメータ	CS-3150 (投与期 B 投与 1 日目) N = 27	ミダゾラム + CS-3150 (投与期 B 投与 14 日目) N = 26
Cmax (ng/mL)	66.75 (9.9375)	98.57 (13.076)
AUCtau (ng·h/mL)	753.9 (102.89)	1322 (197.02)
Tmax (h)	3.000 (1.00, 4.00)	2.500 (1.00, 4.00)
Cavg (ng/mL)	—	55.09 (8.2092)
Kel (1/h)	—	0.03888 (0.0049241)
T _{1/2} (h)	—	18.10 (2.2509)
MRTinf (h)	—	25.71 (3.2007)
CLss/F (L/h)	—	3.870 (0.63860)
Vz/F (L)	—	100.1 (14.617)
Robs	—	1.765 (0.15293)

算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.4-1 表 11.4.1-5

8.6 安全性の結果

8.6.1 有害事象の発現状況

8.6.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.8.6-1 に示す。

有害事象発現率は CS-3150 単独投与時 10.7% (3/28) であり、ミダゾラム単独投与時及びミダゾラムと CS-3150 の併用投与時には認められなかった。

事象別では、C-反応性蛋白増加が 2 名 3 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中乳酸脱水素酵素増加が 1 名（同一被験者）に各 1 件発現した。重症度はすべて軽度で、無処置又は治験薬の投与中止で回復した。このうち、治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中乳酸脱水素酵素増加が各 1 件（同一被験者）であった。

表 2.7.6.8.6-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：ミダゾラム DDI 試験

SOC PT	ミダゾラム ^a		CS-3150 ^b		ミダゾラム + CS-3150 ^c	
	N = 28		N = 28		N = 26	
有害事象発現被験者数	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

a: 投与期 A (投与後) から投与期 B 投与 1 日目 (投与前) まで

b: 投与期 B 投与 1 日目 (投与後) から投与 14 日目 (投与前) まで

c: 投与期 B 投与 14 日目 (投与後) 以降

Source: 5.3.3.4-1 表 12.2.3-2

8.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

8.6.1.3 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加が 1 名（いずれも同一被験者）に発現した。重症度はすべて軽度で、治験薬の投与中止で回復し、治験薬及び併用薬との因果関係は関連ありと判定された。

8.6.2 臨床検査値の評価

CS-3150 5 mg 投与によって血清カリウム値が上昇し、平均変化量 (SD) は投与期 B の投

与7日目で最大の0.31 (0.256) mEq/Lを示し、事後検査時には投与前値まで低下した。血清カリウム値が基準値上限(5.0 mEq/L)を超えた被験者はいなかった。その他の臨床検査値で、平均値が特定方向に変動する傾向は認められなかった。

1名で臨床検査値(CRP増加及び肝機能検査値の上昇)の異常が、投与期BのCS-3150投与4日目、7日目、及び13日目に発現し、有害事象として報告された。

8.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

収縮期血圧及び拡張期血圧を含め、治験薬投与開始後に臨床的に有意な変動が認められた被験者は認められなかった。また、所見が異常に変化した被験者は認められなかった。

8.7 結論

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 5 mgを14日間反復経口投与時に、CS-3150 5 mgとCYP3A4基質であるミダゾラム2 mgを単回経口併用投与し、CS-3150がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

主要評価項目である血漿中ミダゾラムのC_{max}、AUC_{last}、及びAUC_{inf}は、CS-3150 5 mgの14日間反復経口投与時に統計的に有意な増加が認められた。一方、AUC_{last}及びAUC_{inf}はともに1.201倍の増加で、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」の「弱い阻害薬」にも該当しないことから、CS-3150はCYP3A4阻害作用に基づく薬物相互作用を有するものの、ミダゾラムの血漿中濃度に及ぼす影響は少なく、臨床的意義のある薬物相互作用はないと考えられた。

9. CS-3150 臨床薬理試験—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—

.....資料番号 5.3.3.4-2

9.1 試験方法

9.1.1 試験の目的

日本人健康成人男性を対象として、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を検討する。

9.1.2 試験期間

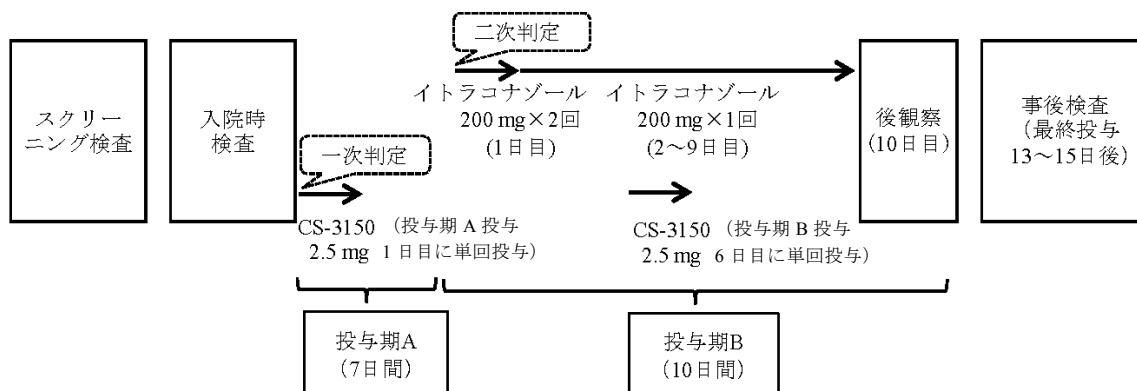
2016 年 6 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

9.1.3 試験デザイン

単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー法

試験デザインの概要を図 2.7.6.9.1-1 に示す。

図 2.7.6.9.1-1 試験デザイン: イトラコナゾール DDI 試験



一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。

二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。

Source: 5.3.3.4-2 図 9.1-1

9.1.4 対象

9.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 3) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 4) スクリーニング検査時の血圧値（座位）が収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者
- 5) スクリーニング検査時の脈拍数が 99 回/分以下の者

9.1.4.2 除外基準

9.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) イトラコナゾールを含む薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者
- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 7) 過去に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 9) 投与期 A 投与前 30 日以内に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、併用療法を実施した者、又はスクリーニング検査以降、事後検査又は追跡調査／検査までに治験薬及び併用薬（イトラコナゾール）を除く何らかの薬剤を使用予定のある者、併用療法を実施予定の者
- 10) スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

9.1.4.2.2 入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 4) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者

- 5) スクリーニング検査以降に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、併用療法を実施した者、又は事後検査もしくは追跡調査／検査までに治験薬及び併用薬（イトラコナゾール）を除く何らかの薬剤を使用予定のある者、併用療法を実施予定の者
- 6) 入院前7日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 7) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 8) 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

9.1.4.2.3 投与期 B 投与前最終検査時の除外基準

- 1) 投与期 A で有害事象が発現し、消失しなかった者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 2) 投与期 B 投与前最終検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 3) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

9.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 2.5 mg (C3150F2H14T03)
- 併用薬（ロット番号）：
イトリゾール®カプセル 50（実施医療機関で購入した市販品を使用したため、ロット番号の情報はない）

用法・用量

投与期 A は、CS-3150 2.5 mg を空腹時（投与前 10 時間以上絶食）に単回経口投与した。

投与期 B は、イトラコナゾール 200 mg を 1 日目には朝夕食後（1 日 2 回）、2～9 日目には朝食後に 1 日 1 回反復経口投与した。ただし、6 日目は、空腹時（投与前 10 時間以上絶食）に CS-3150 2.5 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を併用で経口投与した。

用法・用量の設定根拠

CS-3150 は、第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1) での 200 mg までの単回経口投与及び第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2) での 100 mg までの 10 日間反復経口投与の忍容性が確認されている。また、これらの試験では CS-3150 の曝露は概ね投与量に比例して増加したことを踏まえ、本態性高血圧症を対象とした用量設定試験 (5.3.5.1-1) の結果から推定された臨床推奨用量 2.5 mg を、本試験の投与量に設定した。

イトラコナゾールの投与量は、早期に定常状態に達するよう投与初日のみ 200 mg の 1 日 2 回投与とし、2 日目以降は 200 mg の 1 日 1 回投与とした。イトラコナゾールの日本での承認用法・用量は、50～200 mg を 1 日 1 回であるが、注射剤からの切り替え時やパルス療法の場合、1 回 200 mg の 1 日 2 回投与が認められており、日本で承認されている用法・用量の範囲内とした。

9.1.6 計画された被験者数

20 名

被験者数の設定根拠

食事の影響 (50 mg) 試験 (5.3.1.1-1) では、CS-3150 の C_{max} の個体内変動 (CV 値) が 14.8%、AUC の個体内変動 (CV 値) が 7.3%であった。そこで、本試験での C_{max} の個体内変動を 20%、AUC の個体内変動を 10%と見積もり、イトラコナゾールが CS-3150 の薬物動態へ影響しない (幾何平均値の比が 1.05 以内) と仮定したとき、検出力 80%以上で C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が同時に 0.80～1.25 に含まれるために必要な被験者数は 18 名となる。途中の脱落などの不測の事態を考慮し、被験者を 20 名と設定した。

9.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.9.1-1 に示す。

表 2.7.6.9.1-1 観察・検査スケジュール: イトラコナゾール DDI 試験 (1/2)

実施時期	スクリーニング	投与前日 (Day-1)	入院期間(17泊18日)																							
			投与期A																							
			1日目(Day1)												2日目 (Day2)		3日目 (Day3)		4日目 (Day4)		5日目 (Day5)					
時刻(時)	投与前	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	9	21	9	21	9	21	9	21	9	21	9	21			
経過時間(時間)	30日以内	(入院日)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	24	36	48	60	72	96					
同意取得	●																									
被験者背景 (適格性の判定)	●	●	● ^a																							
CS-3150投与			★																							
イトラコナゾール投与																										
臨床所見	●	●	● ^a																							
バイタルサイン	身長	●																								
	体重	●	●																							
	体温	●	●	● ^a																						
	血圧・脈拍数	●	●	● ^a																						
臨床検査	血液学・血液生化学 採血	●	● ^a	●																						
	感染症検査	●	● ^b																							
	尿検査	●	● ^a	●																						
心電図	●	●	● ^a																							
胸部X線検査	● ^c																									
有害事象			<																					>		
薬物動態	CS-3150 採血			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
	イトラコナゾール																									
食事		○														○		○		○		○		○		

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。

△ 採血可能な場合に実施することとした。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、心電図検査、臨床検査（一時判定: 入院時検査、二次判定: 投与期 B 投与前検査）の結果をもとに一次及び二次判定を行った。

b: 同意取得日から起算して過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

c: 同意取得日から起算して過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

Source: 5.3.3.4-2 表 9.5.1-1

9.1.8 評価項目

9.1.8.1 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 1) 主要評価項目
C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}
- 2) 副次評価項目
T_{max}、T_{1/2}、K_{el}、CL/F、V_z/F

9.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

9.1.9 統計手法

9.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象に、CS-3150 の薬物動態パラメータを算出した。また、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{1/2}、K_{el}、CL/F、V_z/F、及び MRT_{inf} に関して、自然対数変換値を反応変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルによる解析を行った。反応変数に関して、線形混合モデルによって算出される変化量の最小二乗平均値を逆対数変換して、投与期 B の投与期 A に対する幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。T_{max} に関して、投与期 B の反応変数と投与期 A の反応変数との差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出した。

主要評価項目である CS-3150 の C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf} に関して、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあるとき、イトラコナゾールの反復投与は CS-3150 の薬物動態に影響を及ぼさないと判断することとした。

9.2 被験者の内訳

被験者 20 名を本試験に組み入れた。全 20 名が治験薬及び併用薬の投与を受け、試験を完了した。

9.3 解析対象

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に全 20 名を採用した。

9.4 被験者背景

薬物動態解析対象集団の同意取得時の平均年齢 (SD) は 29.9 (6.91) 歳、入院時検査の平均体重 (SD) は 63.02 (5.880) kg であった。また、スクリーニング検査時の平均 BMI (SD) は 21.39 (1.689) kg/m²、投与期 A 投与前最終検査 (ベースライン値) の収縮期血圧の平均値 (SD) は 114.0 (10.02) mmHg、拡張期血圧の平均値 (SD) は 63.7 (7.04) mmHg であった。

安全性解析対象集団の被験者背景は、薬物動態解析対象集団と同一であった。

9.5 薬物動態の結果

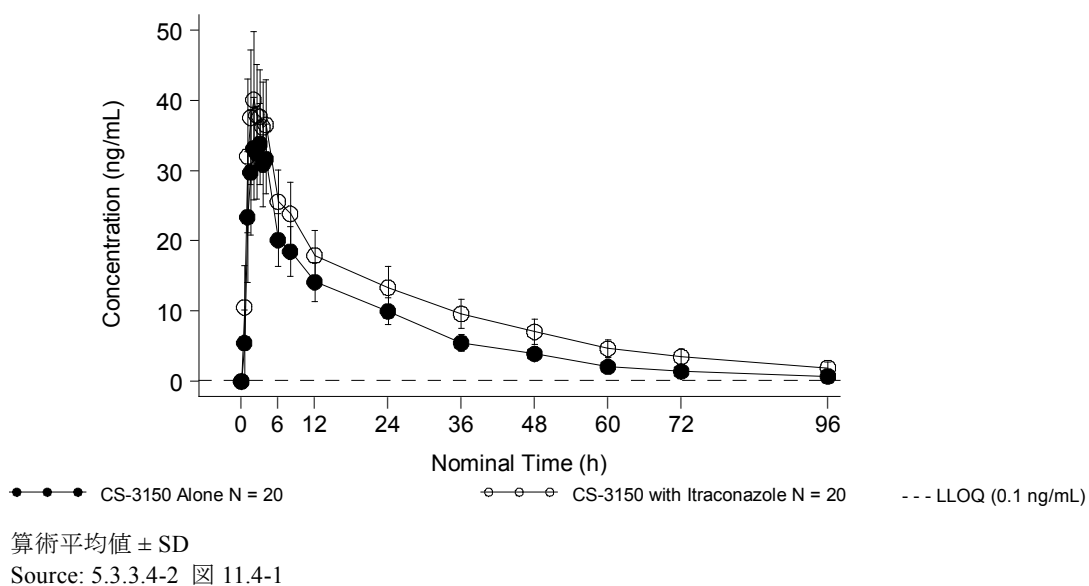
9.5.1 CS-3150 の薬物動態

CS-3150 単独投与時（投与期 A 投与 1 日目）及び CS-3150 とイトラコナゾールの併用投与時（投与期 B 投与 6 日目）の CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.9.5-1 に示す。CS-3150 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9.5-1 に示す。

CS-3150 の血漿中濃度は、単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時ともに投与後に速やかに上昇し、T_{max} の中央値（最小値～最大値）は、単独投与時 2.25（1.50～4.00）h 及びイトラコナゾール併用投与時 2.00（1.00～4.00）h であった。

CS-3150 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時での主要評価項目の薬物動態パラメータの算術平均値（SD）は、C_{max} が単独投与時 36.7（5.36）ng/mL 及びイトラコナゾール併用投与時 41.7（8.46）ng/mL であり、単独投与時に比べてイトラコナゾール併用投与時でわずかに上昇した。また、AUC_{last} は単独投与時 625（113）ng·h/mL 及びイトラコナゾール併用投与時 920（186）ng·h/mL、AUC_{inf} は単独投与時 648（121）ng·h/mL 及びイトラコナゾール併用投与時 996（219）ng·h/mL であり、単独投与時に比べてイトラコナゾール併用投与時で増加した。副次評価項目である T_{1/2} は単独投与時 20.7（3.96）h 及びイトラコナゾール併用投与時 25.9（4.21）h であり、単独投与時に比べてイトラコナゾール併用投与時でわずかに延長した。

図 2.7.6.9.5-1 CS-3150 の血漿中濃度推移（単独投与時 [投与期 A 投与 1 日目] 及び併用投与時 [投与期 B 投与 6 日目]）（Linear scale）：イトラコナゾール DDI 試験



2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.9.5-1 CS-3150 の薬物動態パラメータ: イトラコナゾール DDI 試験

薬物動態パラメータ ^a	CS-3150 単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 20	CS-3150 + イトラコナゾール併用投与 (投与期 B 投与 6 日目) N = 20
Cmax (ng/mL)	36.7 (5.36)	41.7 (8.46)
AUClast (ng·h/mL)	625 (113)	920 (186)
AUCinf (ng·h/mL)	648 (121)	996 (219)
Tmax (h)	2.25 (1.50, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)
T _{1/2} (h)	20.7 (3.96)	25.9 (4.21)
CL/F (L/h)	3.98 (0.696)	2.61 (0.477)

a: 算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.4-2 表 11.4-1

CS-3150 の薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.9.5-2 に示す。

イトラコナゾール併用投与時の CS-3150 単独投与時に対する CS-3150 の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、Cmax が 1.126 (1.054~1.202)、AUClast が 1.468 (1.399~1.541)、及び AUCinf が 1.531 (1.447~1.620) であった。

表 2.7.6.9.5-2 CS-3150 の薬物動態パラメータの分散分析結果:
イトラコナゾール DDI 試験

薬物動態 パラメータ ^a	CS-3150 単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 20	CS-3150 + イトラコナゾール 併用投与 (投与期 B 投与 6 日目) N = 20	比 (イトラコナゾール 併用投与/単独投与)	90% CI
Cmax (ng/mL)	36.398	40.977	1.126	1.054, 1.202
AUClast (ng·h/mL)	616.173	904.490	1.468	1.399, 1.541
AUCinf (ng·h/mL)	637.490	976.047	1.531	1.447, 1.620

a: 幾何最小二乗平均値

Source: 5.3.3.4-2 表 11.4-2

9.6 安全性の結果

9.6.1 有害事象の発現状況

9.6.1.1 有害事象

試験期間を通して認められた有害事象は、5.0% (1/20) に発現した軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった。本事象は、投与期 A の休薬期間中 (投与期 B の初回投与直前) に発現し、発現 3 日後に無処置で回復した。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

9.6.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象は認められなかった。

9.6.2 臨床検査値の評価

投与期 A の休薬期間中 (投与期 B の初回投与直前) に血中クレアチンホスホキナーゼ増加

が1名に発現し、有害事象として報告された。それ以外に、臨床検査値に臨床的に有意な変動は認められなかった。

9.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに臨床的に有意な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に有意な異常所見は認められなかった。

9.7 結論

日本人健康成人男性を対象として、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を検討した。CS-3150をCYP3A及びP-gpの強い阻害薬であるイトラコナゾールと併用することによって、単独投与時と比較して、CS-3150のC_{max}は1.13倍とわずかに上昇し、AUC_{last}は1.47倍、AUC_{inf}は1.53倍に増加した。

10. CS-3150 臨床薬理試験—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—

.....資料番号 5.3.3.4-3

10.1 試験方法

10.1.1 試験の目的

主目的:

【試験 1】

日本人健康成人男性を対象として、アムロジピン 10 mg の反復投与が CS-3150 2.5 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【試験 2】

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 5 mg の反復投与がアムロジピン 2.5 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的【試験 1、2 共通】:

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 を単独投与したとき及び CS-3150 とアムロジピンを併用投与したときの安全性を評価する。

10.1.2 試験期間

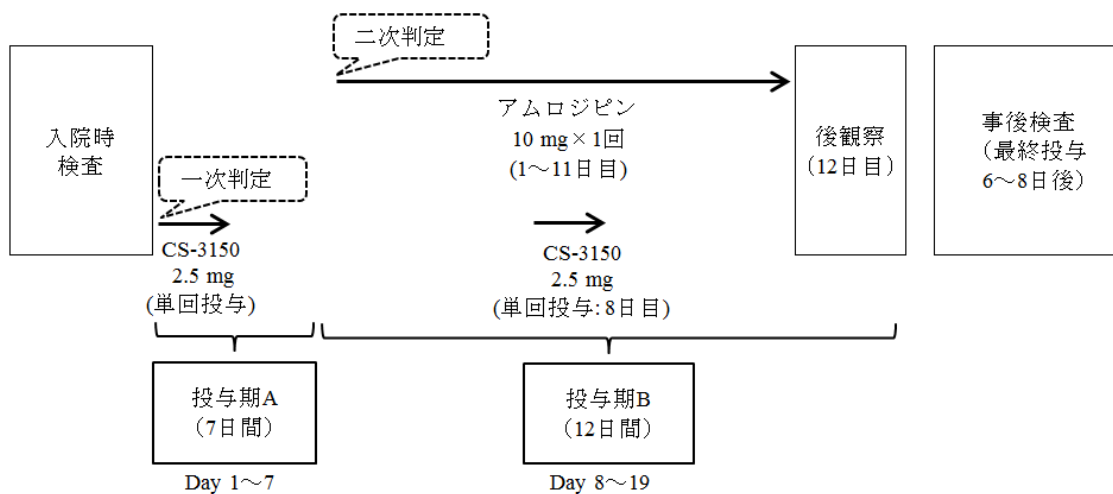
2016 年 10 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～ ■ 年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

10.1.3 試験デザイン

単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.10.1-1 及び図 2.7.6.10.1-2 に示す。

図 2.7.6.10.1-1 試験デザイン（試験 1）：アムロジピン DDI 試験

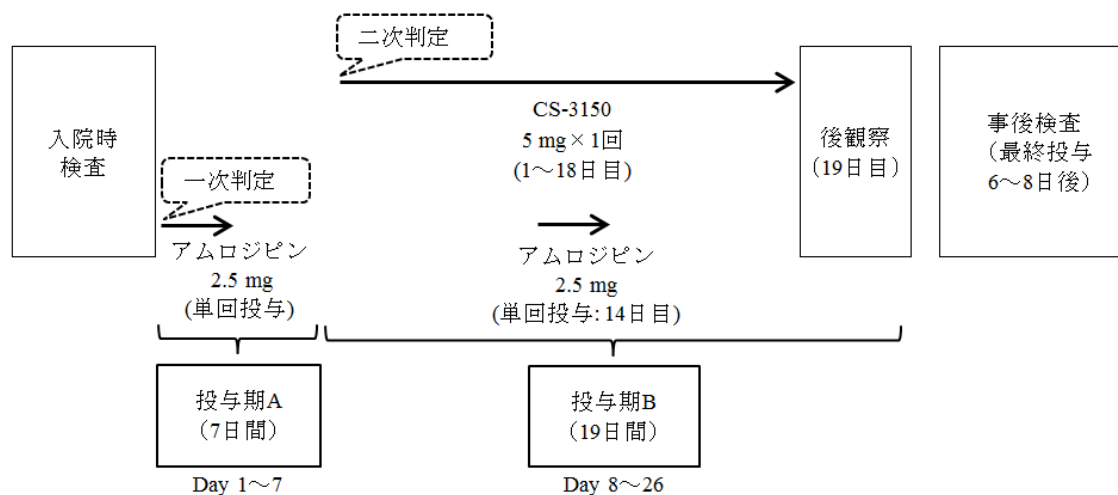


一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。

二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。

Source: 5.3.3.4-3 図 9.1-1

図 2.7.6.10.1-2 試験デザイン（試験 2）：アムロジピン DDI 試験



一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。

二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。

Source: 5.3.3.4-3 図 9.1-2

10.1.4 対象

10.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 3) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 4) スクリーニング検査時の血圧値（座位）が収縮期血圧 100 mmHg 以上 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者

- 5) スクリーニング検査時の脈拍数が 99 回/分以下の者

10.1.4.2 除外基準

10.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) アムロジピンを含む薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗原抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者
- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 7) 過去に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査/検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 9) 投与期 A 投与前 30 日以内に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又はスクリーニング検査以降、事後検査もしくは追跡調査/検査までに治験薬及び併用薬（アムロジピン）を除く何らかの薬剤を使用予定のある者
- 10) 投与期 A 投与前 30 日以内に、併用療法を実施した者又は実施予定のある者
- 11) スクリーニング検査で治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

10.1.4.2.2 入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者

- 4) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 5) スクリーニング検査以降に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は事後検査もしくは追跡調査／検査までに治験薬及び併用薬（アムロジピン）を除く何らかの薬剤を使用予定のある者
- 6) スクリーニング検査以降に、併用療法を実施した者、又は事後検査もしくは追跡調査／検査までに併用療法を実施予定のある者
- 7) 入院前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 8) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 9) 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

10.1.4.2.3 投与期 B 投与前最終検査時の除外基準

- 1) 投与期 A で有害事象が発現し、消失しなかった者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 2) 投与期 B 投与前最終検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 3) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

10.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 2.5 mg（C3150F2H14T03）
- 併用薬（ロット番号）：
アムロジン®錠 2.5 mg（実施医療機関で購入した市販品を使用したため、ロット番号の情報はない）

用法・用量**【試験 1】**

投与期 A: CS-3150 2.5 mg を、空腹時（投与前 10 時間以上絶食）に単回経口投与した（Day 1）。

投与期 B: アムロジピン 10 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し（Day 8～18）、投与期 B の 8 日目（Day 15）には、CS-3150 2.5 mg 及びアムロジピン 10 mg を、空腹時（投与前 10 時間以上絶食）に併用で経口投与した。

【試験 2】

投与期 A: アムロジピン 2.5 mg を、朝食後に単回経口投与した（Day 1）。

投与期 B: CS-3150 5 mg を 1 日 1 回 18 日間、朝食後に反復経口投与し（Day 8～25）、投与期 B の 14 日目（Day 21）には、CS-3150 5 mg 及びアムロジピン 2.5 mg を、朝食後に併用で経口投与した。

用法・用量の設定根拠**【試験 1】**

被相互作用薬である CS-3150 の投与量は、高血圧症を対象とした用量設定試験(5.3.5.1-1)の結果から推定された臨床用量である 2.5 mg とした。

相互作用薬であるアムロジピンの投与量は、薬物相互作用を示す可能性を最大化するため、日本での承認用法・用量範囲内で最高用量である 10 mg の 1 日 1 回投与とした。

【試験 2】

被相互作用薬であるアムロジピンの投与量は、日本での承認用量から薬物動態が線形の範囲内である 2.5 mg とした。

相互作用薬である CS-3150 の投与量は、薬物相互作用を示す可能性を最大化するため、予定されている最高臨床用量である 5 mg とした。

10.1.6 計画された被験者数

試験 1: 24 名、試験 2: 20 名

被験者数の設定根拠**【試験 1】**

食事の影響 (50 mg) 試験 (5.3.1.1-1) では、CS-3150 の Cmax 及び AUC の個体内変動 (CV) は、14.8%及び 7.3%であった。そこで、本試験での個体内変動を 20%及び 10%と見積もり、アムロジピンが CS-3150 の薬物動態へ影響しない（幾何平均値の比が 1.05 以内）と仮定したとき、検出力 80%以上で Cmax 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が同時に 0.80～1.25 に含まれるために必要な被験者数は 18 名となる。日本人健康成人男性でのアムロジピン 10 mg の投与実績と途中の脱落などの不測の事態を考慮し、被験者を 24 名と設定した。

【試験 2】

アイミクス®配合錠（イルベサルタンとアムロジピンの配合錠）の薬物相互作用試験³から、アムロジピンの C_{max} 及び AUC の個体内変動（CV）を、14.9%及び 6.5%と推定した。そこで、本試験での個体内変動を 20%及び 10%と見積もり、CS-3150 がアムロジピンの薬物動態へ影響しない（幾何平均値の比が 1.05 以内）と仮定したとき、検出力 80%以上で C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が同時に 0.80～1.25 に含まれるために必要な被験者数は 18 名となる。途中の脱落などの不測の事態を考慮し、被験者を 20 名と設定した。

10.1.7 評価スケジュール

試験 1 及び試験 2 の観察・検査スケジュールを表 2.7.6.10.1-1 及び表 2.7.6.10.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.10.1-1 観察・検査スケジュール（試験 1）：アムロジピン DDI 試験（1/3）

実施時期		スクリーニング	入院期間(19泊20日)																					
			投与前日 (Day-1)	投与期A															投与期B					
				1日目(Day1)										2日目 (Day2)		3日目 (Day3)		4日目 (Day4)	5日目 (Day5)	1日目(Day8)				
時刻(時)	投与前 30日以内	(入院日)	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	9	21	9	21	9	9	~9	9	13	19		
経過時間(時間)			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	24	36	48	60	72	96	0	4	10
同意取得		●																						
被験者背景 (適格性の判定)		●	●	● ^a																			● ^a	
CS-3150投与				★																				
アムロジピン投与																							★	
臨床所見		●	●	● ^a									●									● ^a		
バイタルサイン	身長	●																						
	体重	●	●																					
	体温	●	●	● ^a									●									● ^a		
	血圧・脈拍数	●	●	● ^a									●									● ^a		
臨床検査	血液学・血液生化学	●	● ^a	●																		● ^a		
	感染症検査	●	● ^b																					
	尿検査	●	● ^a	●																		● ^a		
心電図		●	●	● ^a																		● ^a		
胸部X線検査		●	● ^c																					
有害事象																								
薬物動態	CS-3150	採血		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
	アムロジピン																						●	
食事			○										○		○		○		○		○		○	

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、心電図検査、臨床検査（一次判定：入院時検査、二次判定：投与期 B 投与前最終検査）の結果をもとに一次及び二次判定を行った。

b: 同意取得日から起算して過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

c: 同意取得日から起算して過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

Source: 5.3.3.4-3 表 9.5-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.10.1-1 観察・検査スケジュール（試験 1）：アムロジピン DDI 試験（3/3）

実施時期	8日目 (Day15)																					9日目 (Day16)					10日目 (Day17)					11日目 (Day18)				12日目 (Day19)	事後検査 (Day25)	中止時検査
	時刻(時)	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	~9	9	13	19	21	~9	9	13	19	21	~9	9	13	19	9												
経過時間(時間)		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12		24	28	34	36		48	52	58	60		72	76	82	96									
同意取得																																						
被験者背景 (適格性の判定)																																						
CS-3150投与		★																																				
アムロジピン投与		★														★																						
臨床所見	●														●												●	●										
バイタルサイン	身長																																					
	体重																											●										
	体温	●													●												●	●										
	血圧・脈拍数	●													●												●	●										
臨床検査	血液学・血液生化学	●																									●	●										
	感染症検査																																					
	尿検査	●																									●	●										
	心電図	●																									●	●										
	胸部X線検査																																					
	有害事象	←																									●	●										
薬物動態	CS-3150	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ^a												●	△										
	アムロジピン	●																									●	△										
	食事															○	○	○																				

退院期間 (456日間)

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。

△ 採血可能な場合に実施した。

a: アムロジピンの服薬前に採血した。

Source: 5.3.3.4-3 表 9.5-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.10.1-2 観察・検査スケジュール（試験 2）：アムロジピン DDI 試験（1/3）

実施時期	スクリーニング	入院期間(26泊27日)																								
		投与前日 (Day-1)	投与期A																							
			1日目(Day1)												2日目 (Day2)		3日目 (Day3)		4日目 (Day4)		5日目 (Day5)					
時刻(時)	投与前 30日以内	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	9	21	9	21	9	9									
経過時間(時間)		(入院日)	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	9	10	12	24	36	48	60	72	96		
同意取得	●																									
被験者背景 (適格性の判定)	●	●	● ^a																							
CS-3150投与																										
アムロジピン投与			★																							
臨床所見	●	●	● ^a																							
バイタル サイン	身長	●																								
	体重	●	●																							
	体温	●	●	● ^a																						
	血圧・脈拍数	●	●	● ^a																						
臨床 検査	血液学・ 血液生化学	●	● ^a	●																						
	感染症検査	●	● ^b																							
	尿検査	●	● ^a	●																						
心電図	●	●	● ^a																							
胸部X線検査	● ^c																									
有害事象																										
薬物 動態	CS-3150	●																								
	アムロジピン	●																								
食事		○	○																							

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、心電図検査、臨床検査（一次判定：入院時検査、二次判定：投与期 B 投与前最終検査）の結果をもとに一次及び二次判定を行った。

b: 同意取得日から起算して過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

c: 同意取得日から起算して過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

Source: 5.3.3.4-3 表 9.5-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.10.1-2 観察・検査スケジュール（試験2）：アムロジピン DDI 試験（2/3）

実施時期	入院期間(26泊27日)																										
	投与期A		投与期B																								
	6日目 (Day6)	1日目(Day8)	2~13日目(Day9~20)				14日目(Day21)																				
時刻(時)	9	~9	9	13	19	~9	9	13	19	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21								
経過時間(時間)	120		0	4	10		0	4	10		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	9	10	12	
同意取得																											
被験者背景 (適格性の判定)		● ^a																									
CS-3150投与			★				★				★																
アムロジピン投与											★																
臨床所見		● ^a				●				●																	
バイタル サイン	身長																										
	体重																										
	体温		● ^a							●																	
	血圧・脈拍数		● ^a							●																	
臨床 検査	血液学・ 血液生化学	採血	● ^a							●																	
	感染症検査																										
	尿検査		● ^a							●																	
心電図		● ^a							●																		
胸部X線検査																											
有害事象		<																									>
薬物 動態	CS-3150	採血	●							●																	
	アムロジピン		●							●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
食事	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、心電図検査、臨床検査（一次判定：入院時検査、二次判定：投与期 B 投与前最終検査）の結果をもとに一次及び二次判定を行った。

Source: 5.3.3.4-3 表 9.5-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.10.1-2 観察・検査スケジュール（試験2）：アムロジピン DDI 試験（3/3）

実施時期	スクリーニング																事後検査 (Day32)	中止時 検査					
		15日目 (Day22)					16日目 (Day23)					17日目 (Day24)			18日目 (Day25)				19日目 (Day26)				
時刻(時)	投与前	~9	9	13	19	21	~9	9	13	19	21	~9	9	13	19	~9	9	13	19	21	9	最終投与 6日後~8 日後	治験 中止時
経過時間(時間)	30日以内		24	28	34	36		48	52	58	60		72	76	82		96	100	106	108	120		
同意取得	●																						
被験者背景 (適格性の判定)	●																						
CS-3150投与			★					★					★				★						
アムロジピン投与																							
臨床所見	●	●					●					●				●					●	●	
バイタル サイン	身長	●																			●	●	
	体重	●																			●	●	
	体温	●	●																		●	●	
	血圧・脈拍数	●	●																		●	●	
臨床 検査	血液学・ 血液生化学 感染症検査	採血	●																			●	●
			● ^b																				
	尿検査	●																			●	●	
心電図	●																			●	●		
胸部X線検査	● ^c																						
有害事象		←															●	●					
薬物 動態	CS-3150	採血									● ^a											●	△
	アムロジピン		● ^a								● ^a											●	△
食事		○		○	○		○		○	○		○		○	○		○		○	○		○	

退院期間 (4~6日間)

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。
 △ 採血可能な場合に実施した。
 a: CS-3150 の服薬前に採血した。
 Source: 5.3.3.4-3 表 9.5-2

10.1.8 評価項目

10.1.8.1 薬物動態評価項目

試験 1 では血漿中の CS-3150 濃度から、試験 2 では血漿中のアムロジピン濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 1) 主要評価項目
C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}
- 2) 副次評価項目
T_{max}、T_{1/2}、K_{el}、CL/F、V_z/F、MRT_{inf}

10.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

10.1.9 統計手法

10.1.9.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団を対象に、試験 1 では血漿中 CS-3150、試験 2 では血漿中アムロジピンの薬物動態パラメータを算出した。C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{1/2}、K_{el}、CL/F、V_z/F、及び MRT_{inf} に関して、自然対数変換値を反応変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルによる解析を試験ごとに行った。対数変換したパラメータは逆変換を行い、投与期 B の投与期 A に対する幾何最小二乗平均値の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。T_{max} に関して、投与期 B の反応変数と投与期 A の反応変数との差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出した。

試験 1 では、主要評価項目である CS-3150 の C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf} に関して、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあるとき、アムロジピンの反復経口投与が CS-3150 の薬物動態に影響を及ぼさないと判断することとした。

試験 2 では、主要評価項目であるアムロジピンの C_{max}、AUC_{last}、及び AUC_{inf} に関して、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあるとき、CS-3150 の反復経口投与がアムロジピンの薬物動態に影響を及ぼさないと判断することとした。

10.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.10.2-1 に示す。

試験 1 では 24 名を登録した。投与期 A では 1 名が同意撤回によって試験を中止した。また、投与期 B の併用薬投与開始前に 1 名が有害事象のため治験薬の投与を中止し、投与期 B に組み入れられなかった。22 名が試験を完了した。

試験 2 では 20 名を登録した。投与期 A では 1 名が有害事象、投与期 B では 1 名が同意撤回によって試験を中止し、18 名が試験を完了した。

表 2.7.6.10.2-1 被験者の内訳及び中止理由: アムロジピン DDI 試験

	試験 1 N = 24	試験 2 N = 20
登録被験者	24	20
投与被験者	24 (100.0)	20 (100.0)
完了被験者	22 (91.7)	18 (90.0)
中止被験者	2 (8.3)	2 (10.0)
投与期 A 中止被験者	1 (4.2)	1 (5.0)
有害事象	0 (0.0)	1 (5.0)
同意撤回	1 (4.2)	0 (0.0)
投与期 B に組み入れられなかった被験者	1 (4.2)	0 (0.0)
有害事象	1 (4.2)	0 (0.0)
投与期 B 中止被験者	0 (0.0)	1 (5.0)
同意撤回	0 (0.0)	1 (5.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.3.4-3 表 10.1-1、表 10.1-2、Table 15.1-1、Table 15.1-2

10.3 解析対象

試験 1 及び試験 2 のいずれも、治験薬又は併用薬が投与されたすべての被験者（試験 1: 24 名、試験 2: 20 名）を安全性解析対象集団とした。

試験 1 では、治験薬が投与された 24 名のうち、22 名を薬物動態解析対象集団とし、2 名が薬物動態解析対象集団から除外された。

試験 2 では、治験薬が投与された 20 名のうち、18 名を薬物動態解析対象集団とし、2 名が薬物動態解析対象集団から除外された。

10.4 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.10.4-1 に示す。

表 2.7.6.10.4-1 被験者背景（薬物動態解析対象集団）：アムロジピン DDI 試験

	試験 1 N = 22	試験 2 N = 18
年齢 (歳)	27.2 (6.22)	31.4 (7.40)
体重 (kg)	62.69 (6.909)	64.98 (7.563)
BMI	21.40 (2.078)	22.04 (1.635)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	111.8 (7.90)	116.2 (6.43)
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	67.0 (7.71)	68.5 (7.76)

算術平均値 (SD)

Source: 5.3.3.4-3 表 11.2-1、表 11.2-2

10.5 薬物動態の結果

10.5.1 試験 1: CS-3150 の薬物動態

CS-3150 単独投与時 (投与期 A 投与 1 日目) 及び CS-3150 とアムロジピンの併用投与時 (投与期 B 投与 8 日目) の、CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.10.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10.5-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

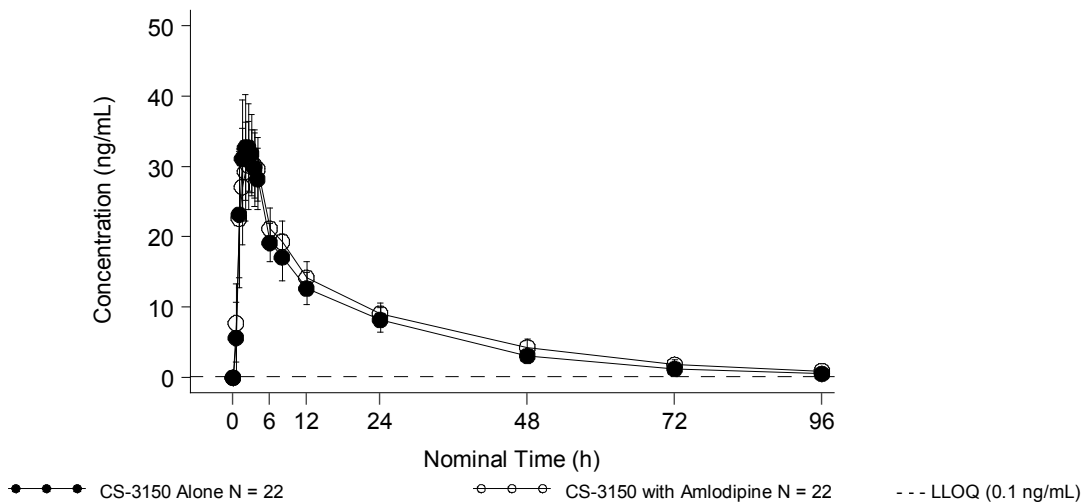
エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

CS-3150 の血漿中濃度推移は、CS-3150 単独投与時とアムロジピン併用投与時で同様であったが、消失はアムロジピン併用投与時でわずかに遅延した。

CS-3150 単独投与時及びアムロジピン併用投与時での薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は、Cmax では CS-3150 単独投与時 35.5 (6.34) ng/mL 及びアムロジピン併用投与時 33.9 (4.97) ng/mL であり、CS-3150 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 は CS-3150 単独投与時 560 (106) ng·h/mL 及びアムロジピン併用投与時 644 (111) ng·h/mL、AUCinf は CS-3150 単独投与時 575 (111) ng·h/mL 及びアムロジピン併用投与時 674 (127) ng·h/mL であり、いずれも CS-3150 単独投与時に比べてアムロジピン併用投与時でわずかに増加した。

図 2.7.6.10.5-1 CS-3150 の血漿中濃度推移 (単独投与時 [投与期 A 投与 1 日目] 及び併用投与時 [投与期 B 投与 8 日目]) (Linear scale) (試験 1) : アムロジピン DDI 試験



算術平均値 ± SD
Source: 5.3.3.4-3 図 11.4-1

表 2.7.6.10.5-1 CS-3150 の薬物動態パラメータ (試験 1) : アムロジピン DDI 試験

薬物動態パラメータ ^a	CS-3150 単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 22	CS-3150 + アムロジピン併用投与 (投与期 B 投与 8 日目) N = 22
Cmax (ng/mL)	35.5 (6.34)	33.9 (4.97)
AUClast (ng·h/mL)	560 (106)	644 (111)
AUCinf (ng·h/mL)	575 (111)	674 (127)
Tmax (h)	2.00 (1.00, 4.00)	2.50 (1.50, 4.00)
T _{1/2} (h)	18.5 (3.15)	20.9 (3.14)
CL/F (L/h)	4.49 (0.794)	3.83 (0.667)
Vz/F (L)	119 (31.6)	113 (17.1)

a: 算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)
Source: 5.3.3.4-3 表 11.4-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

CS-3150 の薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.10.5-2 に示す。

アムロジピン併用投与時の CS-3150 単独投与時に対する CS-3150 の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）は、C_{max} が 0.958（0.905～1.015）、AUC_{last} が 1.154（1.118～1.190）、及び AUC_{inf} が 1.173（1.136～1.212）であった。

表 2.7.6.10.5-2 CS-3150 の薬物動態解析結果（試験 1）：アムロジピン DDI 試験

薬物動態 パラメータ ^a	CS-3150 単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 22	CS-3150 + アムロジピン併用投与 (投与期 B 投与 8 日目) N = 22	比 (アムロジピン併用投与 /CS-3150 単独投与)	90% CI	個体内変動 (%CV)
C _{max} (ng/mL)	35.013	33.542	0.958	0.905, 1.015	11.1
AUC _{last} (ng·h/mL)	550.736	635.356	1.154	1.118, 1.190	6.0
AUC _{inf} (ng·h/mL)	565.482	663.467	1.173	1.136, 1.212	6.3

a: 幾何最小二乗平均値

Source: 5.3.3.4-3 表 11.4-2

10.5.2 試験 2: アムロジピンの薬物動態

アムロジピン単独投与時（投与期 A 投与 1 日目）及びアムロジピンと CS-3150 との併用投与時（投与期 B 投与 14 日目）の、アムロジピンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.10.5-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10.5-3 に示す。

アムロジピンの血漿中濃度は、アムロジピン単独投与時と比較して CS-3150 併用投与時でわずかに高く推移した。アムロジピンの消失は、いずれの投与時でも同様であった。

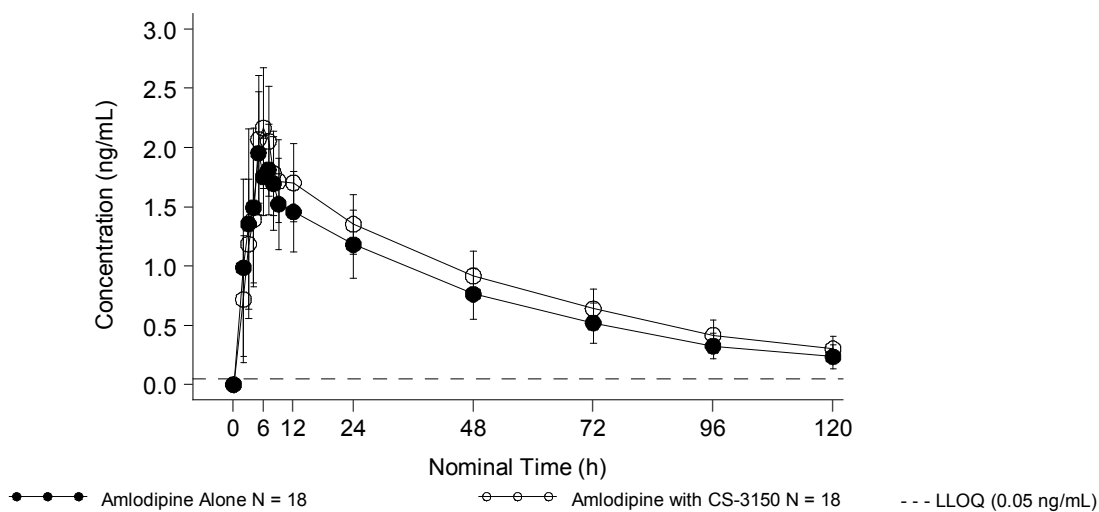
アムロジピン単独投与時及び CS-3150 併用投与時での薬物動態パラメータの算術平均値（SD）は、C_{max} ではアムロジピン単独投与時 2.09（0.474）ng/mL 及び CS-3150 併用投与時 2.28（0.457）ng/mL であり、アムロジピン単独投与時に比べて CS-3150 併用投与時でわずかに上昇した。AUC_{last} はアムロジピン単独投与時 87.2（22.3）ng·h/mL 及び CS-3150 併用投与時 102（20.4）ng·h/mL、AUC_{inf} はアムロジピン単独投与時 102（29.0）ng·h/mL 及び CS-3150 併用投与時 122（28.7）ng·h/mL であり、いずれもアムロジピン単独投与時に比べて CS-3150 併用投与時で増加した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.10.5-2 アムロジピンの血漿中濃度推移（単独投与時 [投与期 A 投与 1 日目]）及び併用投与時 [投与期 B 投与 14 日目]（Linear scale）（試験 2）：アムロジピン DDI 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.4-3 図 11.4-3

表 2.7.6.10.5-3 アムロジピンの薬物動態パラメータ（試験 2）：アムロジピン DDI 試験

薬物動態パラメータ ^a	アムロジピン単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 18	アムロジピン + CS-3150 併用投与 (投与期 B 投与 14 日目) N = 18
C _{max} (ng/mL)	2.09 (0.474)	2.28 (0.457)
AUC _{last} (ng·h/mL)	87.2 (22.3)	102 (20.4)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	102 (29.0)	122 (28.7)
T _{max} (h)	5.00 (3.00, 9.00)	6.00 (5.00, 7.00)
T _{1/2} (h)	40.5 (6.80)	43.5 (6.67)
CL/F (L/h)	26.8 (8.92)	21.8 (5.90)
V _z /F (L)	1530 (449)	1330 (254)

a: 算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.4-3 表 11.4-3

アムロジピンの薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.10.5-4 に示す。

CS-3150 併用投与時のアムロジピン単独投与時に対するアムロジピンの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、C_{max} が 1.099 (1.059~1.140)、AUC_{last} が 1.185 (1.132~1.240)、及び AUC_{inf} が 1.214 (1.157~1.273) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.10.5-4 アムロジピンの薬物動態解析結果（試験 2）：アムロジピン DDI 試験

薬物動態 パラメータ ^a	アムロジピン単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 18	アムロジピン + CS-3150 併用投与 (投与期 B 投与 14 日目) N = 18	比 (CS-3150 併用投与 /アムロジピン単独投与)	90% CI	個体内変動 (%CV)
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

a: 幾何最小二乗平均値

Source: 5.3.3.4-3 表 11.4-4

10.6 安全性の結果

10.6.1 有害事象の発現状況

10.6.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

試験 1 及び試験 2 の事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.10.6-1 及び表 2.7.6.10.6-2 に示す。

試験 1 での有害事象の発現率は、CS-3150 単独投与時に 4.2% (1/24)、CS-3150 とアムロジピンの併用投与時に 4.5% (1/22) であった。CS-3150 単独投与時に発現した有害事象は、胃腸炎及び食欲減退（同一被験者に発現）であり、CS-3150 とアムロジピンの併用投与時に発現した有害事象は、筋痙縮及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（同一被験者に発現）であった。いずれの有害事象も軽度であり、無処置で消失した。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

試験 2 での有害事象の発現率は、アムロジピン単独投与時に 5.0% (1/20) であった。発現した有害事象は扁桃炎で、中等度であり、治療薬の投与によって消失した。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.10.6-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）（試験 1）：アムロジピン DDI 試験

SOC	CS-3150 ^a	アムロジピン ^b	CS-3150 + アムロジピン ^c	アムロジピン/ CS-3150 + アムロジピン ^d	全体 ^e
PT	N = 24	N = 22	N = 22	N = 22	N = 24
有害事象発現被験者数	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
胃腸炎	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
代謝および栄養障害	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
食欲減退	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.2)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.2)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.2)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 19.0

a: 投与期 A の治験薬投与後から投与期 B 1 日目の併用薬投与前までに集計された有害事象

b: 投与期 B 1 日目の併用薬投与後から投与期 B 8 日目の治験薬投与前までに集計された有害事象

c: 投与期 B 8 日目の治験薬投与後から集計された有害事象

d: 投与期 B 1 日目の併用薬投与後から集計された有害事象

e: 試験 1 の試験期間を通して集計された有害事象

Source: 5.3.3.4-3 表 12.2-1

表 2.7.6.10.6-2 事象別有害事象発現被験者数（すべて）（試験 2）：アムロジピン DDI 試験

SOC	アムロジピン ^a	CS-3150 ^b	アムロジピン + CS-3150 ^c	CS-3150/ アムロジピン + CS-3150 ^d	全体 ^e
PT	N = 20	N = 19	N = 18	N = 19	N = 20
有害事象発現被験者数	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
扁桃炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 19.0

a: 投与期 A の併用薬投与後から投与期 B 1 日目の治験薬投与前までに集計された有害事象

b: 投与期 B 1 日目の治験薬投与後から投与期 B 14 日目の併用薬投与前までに集計された有害事象

c: 投与期 B 14 日目の併用薬投与後から集計された有害事象

d: 投与期 B 1 日目の治験薬投与後から集計された有害事象

e: 試験 2 の試験期間を通して集計された有害事象

Source: 5.3.3.4-3 表 12.2-2

10.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

10.6.1.3 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を重要な有害事象とした。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、試験 1 の CS-3150 単独投与時に 1 名（胃腸炎）に発現した。本事象は軽度であり、無処置で消失した。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

10.6.2 臨床検査値の評価

試験1のCS-3150とアムロジピンの併用投与時に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が1名に発現し、有害事象として報告された。それ以外に、臨床検査値に臨床的に有意な変動は認められなかった。

10.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

試験1、試験2のいずれも、バイタルサインに臨床的に有意な変動は認められなかった。また、心電図に臨床的に有意な異常所見は認められなかった。

10.7 結論

日本人健康成人を対象として、CS-3150とアムロジピンの薬物相互作用を検討した。試験1では、CS-3150をアムロジピンと併用投与したとき、アムロジピンがCS-3150の薬物動態に及ぼす影響はないと考えられた。試験2では、アムロジピンをCS-3150と併用投与したとき、アムロジピンのAUC_{last}及びAUC_{inf}はアムロジピン単独投与に比べていずれも約1.2倍に増加したが、臨床的に意義のある薬物相互作用の懸念はないものと考えられた。すなわち、試験1及び試験2の結果から、CS-3150とアムロジピンとを併用したとき、薬物動態学的薬物相互作用の懸念はないと考えられた。

CS-3150単回単独投与、CS-3150単回投与とアムロジピン反復投与の併用、及びアムロジピン単回投与とCS-3150反復投与の併用は、いずれも安全性に問題はなかった。

11. CS-3150 臨床薬理試験—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—

.....資料番号 5.3.3.4-4

11.1 試験方法

11.1.1 試験の目的

【試験 1】

主目的:

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 5 mg の反復経口投与がジゴキシンの反復経口投与後の定常状態の薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的:

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 とジゴキシンを併用投与したときの安全性を評価する。

【試験 2】

主目的:

日本人健康成人男性を対象として、リファンピシン 600 mg の反復経口投与が CS-3150 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的:

日本人健康成人男性を対象として、CS-3150 単独投与及び CS-3150 とリファンピシンを併用投与したときの安全性を評価する。

11.1.2 試験期間

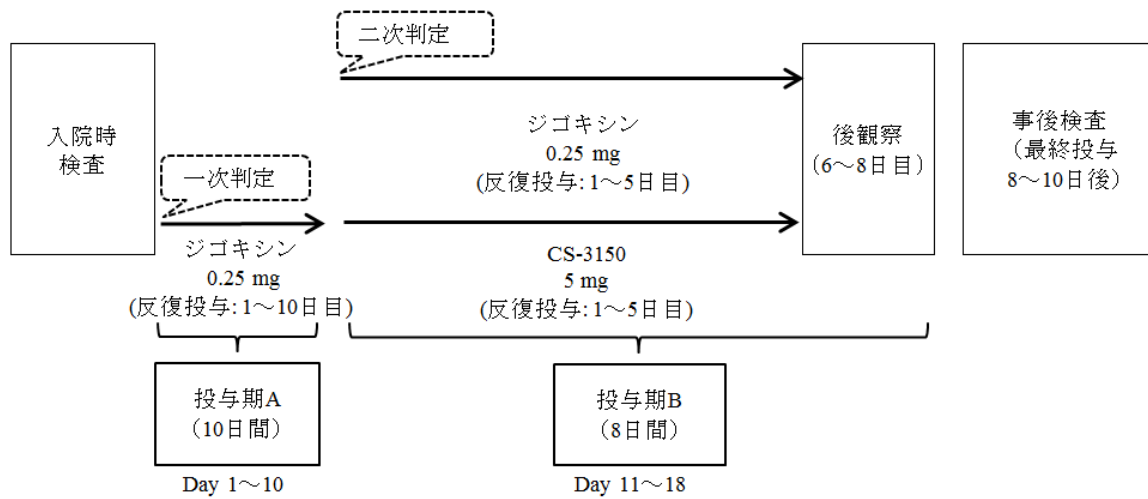
■■■年 ■月 ■日（最初の被験者の同意取得日）～2017年 ■月 ■日（最終観察日）

11.1.3 試験デザイン

単一施設、非盲検、1 シークエンスクロスオーバー試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.11.1-1 及び図 2.7.6.11.1-2 に示す。

図 2.7.6.11.1-1 試験デザイン（試験 1）：ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験

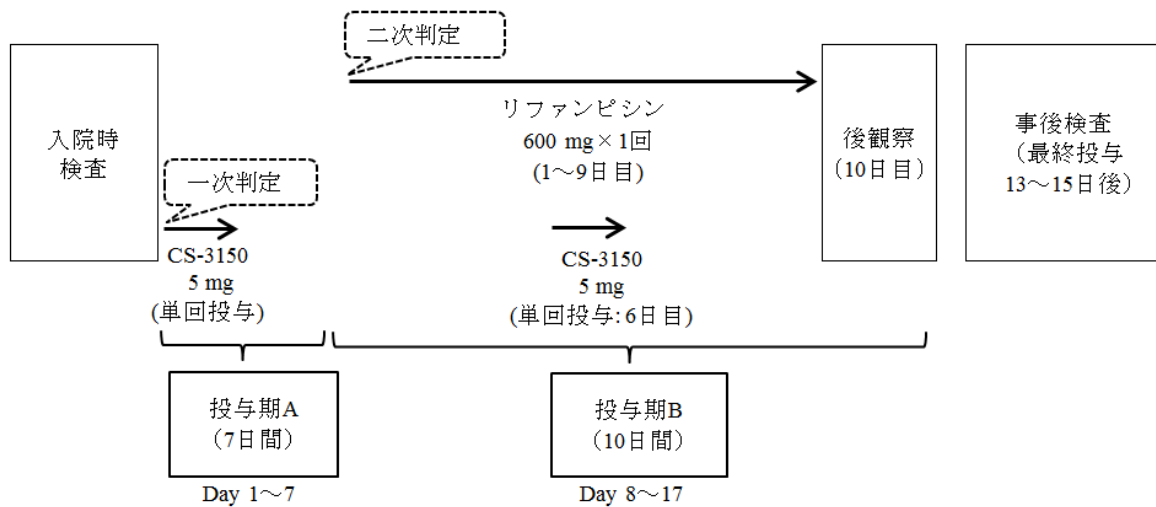


一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。

二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。

Source: 5.3.3.4-4 図 9.1-1

図 2.7.6.11.1-2 試験デザイン（試験 2）：ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験



一次判定: 投与期 A 投与前最終検査で投与期 A 投与の可否を判定した。

二次判定: 投与期 A で投与した被験者に対し、投与期 B 投与前最終検査で投与期 B 投与の可否を判定した。

Source: 5.3.3.4-4 図 9.1-2

11.1.4 対象

11.1.4.1 選択基準

- 1) 日本人男性
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
- 3) スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者
- 4) スクリーニング検査時の血圧値（座位）が収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者

- 5) スクリーニング検査時の脈拍数が 99 回/分以下の者

11.1.4.2 除外基準

11.1.4.2.1 スクリーニング検査時の除外基準

- 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
- 2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- 3) アルコール又は薬物依存者
- 4) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査 [STS、TP 抗体]、HIV 抗原抗体）の結果、異常が認められた者
- 5) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、又は 14 日以内に成分採血を行った者
- 6) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 7) 過去に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者
- 8) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査/検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 9) 投与期 A 投与前 30 日以内に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又はスクリーニング検査以降、事後検査もしくは追跡調査/検査までに治験薬及び併用薬を除く何らかの薬剤を使用予定のある者
- 10) 投与期 A 投与前 30 日以内に、併用療法を実施した者又はスクリーニング検査以降、事後検査もしくは追跡調査/検査までに実施予定のある者
- 11) スクリーニング検査で治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

11.1.4.2.2 入院時検査時の除外基準

- 1) スクリーニング検査以降に全血採血又は成分採血を行った者（ただし、再検査による採血は除く）
- 2) スクリーニング検査以降に他の試験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- 3) スクリーニング検査以降に CS-3150 の臨床試験に参加し、CS-3150 の投与を受けた者

- 4) 投与期 A 投与から事後検査実施日又は追跡調査／検査日まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
- 5) スクリーニング検査以降に、何らかの薬剤（サプリメント類、CYP3A4 の誘導作用のあるセントジョーンズワートを含有する食品・サプリメントを含む）を使用した者、又は事後検査もしくは追跡調査／検査までに治験薬及び併用薬を除く何らかの薬剤を使用予定のある者
- 6) スクリーニング検査以降に、併用療法を実施した者、又は事後検査もしくは追跡調査／検査までに併用療法を実施予定のある者
- 7) 入院前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者
- 8) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者
- 9) 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 10) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

11.1.4.2.3 投与期 B 投与前最終検査時の除外基準

- 1) 投与期 A で有害事象が発現し、消失しなかった者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 2) 投与期 B 投与前最終検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状（頭痛、めまい、眠気、脱力感等）・他覚所見（血圧低下等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が投与期 B への参加に問題ないと判断した場合は除く）
- 3) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

11.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 2.5 mg（C3150F2H14T03）
- 併用薬（ロット番号）：

【試験 1】

ジゴシン®錠 0.25 mg（実施医療機関で購入した市販品を使用したため、ロット番号の情報はない）

【試験 2】

リファジン®カプセル 150 mg（実施医療機関で購入した市販品を使用したため、ロ

ット番号の情報はない)

用法・用量

【試験 1】

投与期 A: ジゴキシシ 0.25 mg を、1 日 1 回 10 日間、朝食後に反復経口投与した。

投与期 B: ジゴキシシ 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。

【試験 2】

投与期 A: CS-3150 5 mg を、空腹時(投与前10時間以上絶食)に単回経口投与した (Day 1)。

投与期 B: リファンピシ 600 mg を 1 日 1 回 9 日間、朝食前に反復経口投与し、6 日目 (Day 13) は、リファンピシ 600 mg 投与 2 時間後 (空腹時 [投与前 10 時間以上絶食]) に CS-3150 5 mg を単回経口投与した。

用法・用量の設定根拠

【試験 1】

ジゴキシシの投与量は、日本での承認用量のうち低用量の 0.25 mg とした。この用量は、複数の薬物間相互作用試験で用いられている用量である。

CS-3150 の投与量は、薬物相互作用の影響を最大化するため、本試験実施以前に実施した CS-3150 の臨床試験の結果から推定された最高臨床用量である 5 mg とした。

【試験 2】

リファンピシの投与量は、複数の薬物間相互作用試験で用いられている用量を参考に、600 mg を 1 日 1 回投与とした。この用量は、リファンピシの日本での承認用法・用量である 1 日 450~600 mg の範囲内である。

CS-3150 の投与量は、リファンピシとの併用によって曝露が低下することを考慮し、本試験実施以前に実施した CS-3150 の臨床試験の結果から推定された最高臨床用量かつ薬物動態が線形の範囲内である 5 mg を設定した。

11.1.6 計画された被験者数

試験 1: 20 名、試験 2: 12 名

被験者数の設定根拠

【試験 1】

エドキサバンの薬物間相互作用試験⁴での、ジゴキシシの C_{max} 及び AUC の個体内変動 (CV) は、16%及び 7%と推定された。本試験での個体内変動を 20%及び 10%と仮定し、CS-3150 がジゴキシシの薬物動態へ影響しない(幾何平均値の比が 1.05 以内)としたとき、

検出力 80%以上で C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が同時に 0.80～1.25 に含まれるために必要な被験者数は 18 名となる。途中の脱落などの不測の事態を考慮し、本試験の被験者を 20 名と設定した。

【試験 2】

食事の影響 (50 mg) 試験 (5.3.1.1-1) では、CS-3150 の C_{max} 及び AUC の個体内変動は 14.8%及び 7.3%であったため、本試験での個体内変動を 20%及び 10%と見積もった。本試験で観測される CS-3150 単回経口投与時とリファンピシン併用投与時の幾何平均値の比の推定値を 1、0.67、0.5、0.2 と仮定した場合、12 名の被験者集積による幾何平均値の比の両側 90%信頼区間を算出した結果、推定精度はいずれの場合でも概ね±10%以内を確保しており、薬物相互作用を評価判定するために十分な精度を有していると考えられた。

11.1.7 評価スケジュール

試験 1 及び試験 2 の観察・検査スケジュールを表 2.7.6.11.1-1 及び表 2.7.6.11.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.11.1-1 観察・検査スケジュール (試験 1) : ジゴキシシ・リファンピシ DDI 試験 (1/3)

実施時期	スクリーニング	入院期間(18泊19日)																																
		投与前日 (Day-1)	投与期A																															
			1日目(Day1)				2日目(Day2)				3日目(Day3)				4日目(Day4)				5日目(Day5)				6日目(Day6)				7日目(Day7)				8日目(Day8)			
時刻(時)	投与前 30日以内	~9	9	13	19	~9	9	13	19	~9	9	13	19	~9	9	13	19	~9	9	13	19	~9	9	13	19	~9	9	13	19	~9	9	13	19	
経過時間(時間)	(入院日)		0	4	10		0	4	10		0	4	10		0	4	10		0	4	10		0	4	10		0	4	10		0	4	10	
同意取得	●																																	
被験者背景 (適格性の判定)	●	● ^a																																
CS-3150投与																																		
ジゴキシシ投与			★				★				★				★				★				★				★				★			
臨床所見	●	●	● ^a			●				●				●				●				●				●				●				
身長	●																																	
体重	●	●																																
バイタルサイン	体温	●	●	● ^a		●								●								●								●				
	血圧・脈拍数	●	●	● ^a		●				●				●				●				●				●				●				
臨床検査	血液学・血液生化学検査	採血	●	● ^a	●									●												●								
		感染症検査	● ^b																															
	尿検査	●	● ^a	●										●												●								
心電図	●	●	● ^a		●								●								●				●				●					
胸部X線検査	● ^c																																	
有害事象																																		
薬物動態	CS-3150	採血																																
	ジゴキシシ		●				●				●				●				●				●				●				●			
院内血漿中ジゴキシシ濃度測定																															●			
食事		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた(薬物動態用採血を除く)。

a: 臨床所見及びバイタルサイン(体温及び血圧・脈拍数)、心電図検査、臨床検査(一次判定:入院時検査、二次判定:投与期 B 投与前最終検査)の結果をもとに一次及び二次判定を行った。

b: 同意取得日から起算して過去30日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

c: 同意取得日から起算して過去1年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。

Source: 5.3.3.4-4 表 9.5-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.11.1-1 観察・検査スケジュール（試験1）：ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験（2/3）

実施時期		投与期B																																	
		9日目 (Day9)				10日目 (Day10)												1日目 (Day11)						2日目 (Day12)				3~4日目 (Day13~14)							
時刻(時)		~9	9	13	19	~9	9	10	11	12	13	15	17	19	21	25	~9	9	10	12	13	19	~9	9	13	19	~9	9	13	19					
経過時間(時間)			0	4	10		0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	8	10	12	16		24	1	3	4	10		0	4	10		0	4	10
同意取得																																			
被験者背景 (適格性の判定)																					● ^a														
CS-3150投与																																			
ジゴキシン投与			★				★															★													
臨床所見		●				●															● ^a														
身長																																			
体重																																			
バイタル サイン	体温					●															● ^a														
	血圧・脈拍数	●				●																● ^a													
臨床 検査	血液学・ 血液生化学検査					●															● ^a														
	感染症検査																																		
	尿検査					●															● ^a														
心電図						●															● ^a		●	●											
胸部X線検査																																			
有害事象		<																																	
薬物 動態	CS-3150																																		
	ジゴキシン					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ^b	● ^b												
院内血漿中ジゴキシン濃度測定																																			
食事		○		○	○	○															○														

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、心電図検査、臨床検査（一次判定: 入院時検査、二次判定: 投与期 B 投与前最終検査）の結果をもとに一次及び二次判定を行った。

b: ジゴキシンの投与前に採血した。

Source: 5.3.3.4-4 表 9.5-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.11.1-2 観察・検査スケジュール（試験2）：ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験（2/2）

実施時期	6日目 (Day13)																					7日目 (Day14)					8日目 (Day15)					9日目 (Day16)				10日目 (Day17)	事後検査 (Day30)	中止時検査
	時刻(時)	~7	7	9	10	11	12	13	15	17	19	21	~9	9	13	19	21	~9	9	13	19	21	~9	9	13	19	9											
経過時間(時間)			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	9	10	12		24	28	34	36		48	52	58	60		72	76	82	96					
同意取得																																						
被験者背景 (適格性の判定)																																						
CS-3150投与			★																																			
リファンピシン投与		★																		★ ^a																		
臨床所見	●																		●																●	●		
身長																																				●	●	
体重																																				●	●	
バイタルサイン	体温	●																	●																●	●		
	血圧・脈拍数	●																	●																	●	●	
臨床検査	血液学・血液生化学検査	●																																	●	●		
	感染症検査																																			●	●	
	尿検査	●																																		●	●	
	心電図	●																																		●	●	
胸部X線検査																																						
有害事象	←																																					
薬物動態	CS-3150	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ^b		●														●	△		
	リファンピシン	●																	● ^b		● ^b															●	△	
バイオマーカー研究用採血 ^c	●											●						● ^b																				
食事												○								○							○											

退院期間 (11~13日間)

○ 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた（薬物動態用採血を除く）。

△ 採血可能な場合に実施した。

a: 朝食前に投与した。

b: リファンピシンの投与前に採血した。

c: バイオマーカー研究の同意が得られた被験者のみ実施した。

Source: 5.3.3.4-4 表 9.5-2

11.1.8 評価項目

11.1.8.1 薬物動態評価項目

【試験 1】

血漿中ジゴキシン濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって定常状態時の、以下の薬物動態パラメータを、ジゴキシン単独投与時と CS-3150 併用投与時について算出した (Kel、 $T_{1/2}$ 、 V_z/F 、 MRT_{inf} は算出可能な場合のみ)。

- 1) 主要評価項目: C_{max} 、 C_{trough} 、 AUC_{tau}
- 2) 副次評価項目: C_{avg} 、 T_{max} 、Kel、 $T_{1/2}$ 、 CL_{ss}/F 、 V_z/F 、 MRT_{inf}

【試験 2】

血漿中 CS-3150 及びその代謝物濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって単回投与時の以下の薬物動態パラメータを、CS-3150 単独投与時とリファンピシン併用投与時について算出した (AUC_{inf} 、Kel、 $T_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 MRT_{inf} は算出可能な場合のみ)。

- 1) 主要評価項目: CS-3150 の C_{max} 、 AUC_{clast} 、 AUC_{inf}
- 2) 副次評価項目: CS-3150 の T_{max} 、Kel、 $T_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 MRT_{inf}
- 3) その他のパラメータ: 代謝物の C_{max} 、 AUC_{clast} 、 AUC_{inf} 、 T_{max} 、Kel、 $T_{1/2}$ 、 MRT_{inf}
さらに、血漿中 CS-3150 及びその代謝物の C_{max} 、 AUC_{clast} 、 AUC_{inf} を用いて、それぞれ代謝物/CS-3150 の比を算出した。

11.1.8.2 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

11.1.9 統計手法

11.1.9.1 薬物動態の解析

【試験 1】

薬物動態解析対象集団を対象に、血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータを算出した。ジゴキシンの各薬物動態パラメータ C_{max} 、 C_{trough} 、 AUC_{tau} 、 C_{avg} 、及び CL_{ss}/F に関して、自然対数変換値を反応変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。対数変換したパラメータは逆変換を行い、幾何最小二乗平均値の投与期 B/投与期 A の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。 T_{max} に関して、投与期 B と投与期 A の反応変数との差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出した。

主要評価項目であるジゴキシンの C_{max} 、 C_{trough} 、及び AUC_{tau} に関して、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあるとき、CS-3150 の反復経口投与がジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないと判断した。

【試験 2】

薬物動態解析対象集団を対象に、血漿中 CS-3150 及び代謝物の薬物動態パラメータを算出した。CS-3150 の薬物動態パラメータ (Tmax を除く評価項目) に関して、自然対数変換値を反応変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。対数変換したパラメータは逆変換を行い、幾何最小二乗平均値の投与期 B/投与期 A の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。Tmax に関して、投与期 B と投与期 A の反応変数との差の Hodges-Lehmann 推定量の点推定値及びその両側 90%信頼区間を算出した。

主要評価項目である CS-3150 の Cmax、AUClast、及び AUCinf に関して、幾何最小二乗平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあるとき、リファンピシンの反復経口投与が CS-3150 の単回経口投与後の薬物動態に影響を及ぼさないと判断した。

11.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.11.2-1 に示す。

試験 1 では 20 名を組み入れた。投与期 A に 1 名が有害事象のため試験を中止し、19 名が試験を完了した。

試験 2 では 12 名を組み入れた。投与期 B の投与開始前に 1 名が有害事象のため試験を中止し、投与期 B に組み入れられなかった。11 名が試験を完了した。

表 2.7.6.11.2-1 被験者の内訳及び中止理由: ジゴキシリン・リファンピシン DDI 試験

	試験 1 N = 20	試験 2 N = 12
登録被験者	20	12
投与被験者	20 (100.0)	12 (100.0)
完了被験者	19 (95.0)	11 (91.7)
中止被験者	1 (5.0)	0 (0.0)
投与期 A 中止被験者	1 (5.0)	0 (0.0)
有害事象	1 (5.0)	0 (0.0)
投与期 B に組み入れられなかった被験者	0 (0.0)	1 (8.3)
有害事象	0 (0.0)	1 (8.3)
投与期 B 中止被験者	0 (0.0)	0 (0.0)
被験者数 (%)		

Source: 5.3.3.4-4 表 10.1-1、表 10.1-2

11.3 解析対象

試験 1 及び試験 2 のいずれも、治験薬又は併用薬が投与されたすべての被験者 (試験 1: 20 名、試験 2: 12 名) を安全性解析対象集団とした。

試験 1 では、治験薬が投与された 20 名のうち、19 名を薬物動態解析対象集団とし、1 名が薬物動態解析対象集団から除外された。

試験 2 では、治験薬が投与された 12 名のうち、11 名を薬物動態解析対象集団とし、1 名が薬物動態解析対象集団から除外された。

11.4 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.11.4-1 に示す。

表 2.7.6.11.4-1 被験者背景（薬物動態解析対象集団）：

ジゴキシシ・リファンピシン DDI 試験

	試験 1 N = 19	試験 2 N = 11
年齢（歳）	28.5 (8.39)	31.9 (8.12)
体重（kg）	62.73 (6.299)	64.11 (6.868)
BMI	21.56 (1.778)	22.30 (1.312)
収縮期血圧（座位）（mmHg）	114.9 (9.14)	112.3 (7.82)
拡張期血圧（座位）（mmHg）	69.7 (8.50)	65.5 (5.48)
算術平均値（SD）		

Source: 5.3.3.4-4 表 11.2-1、表 11.2-2

11.5 薬物動態の結果

11.5.1 試験 1: ジゴキシシンの薬物動態

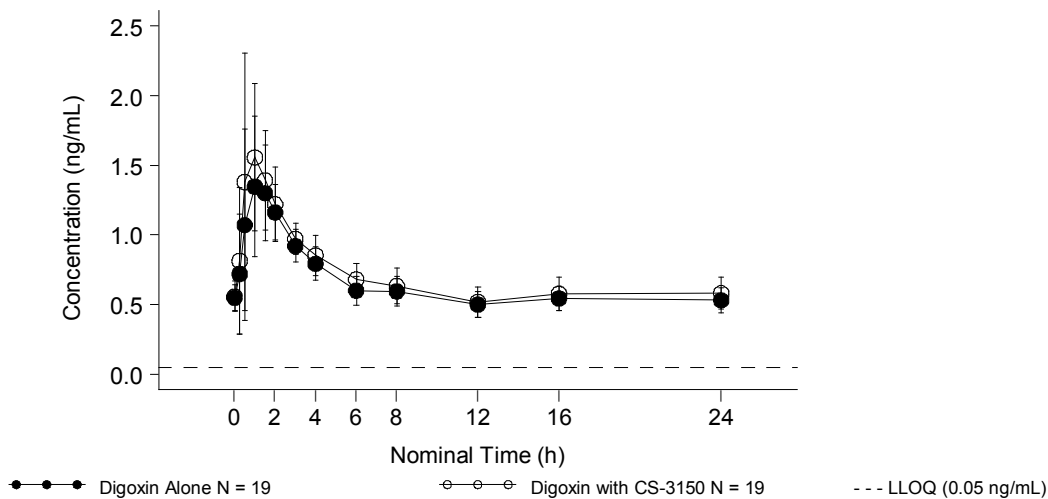
単独投与時（投与期 A 投与 10 日目）及び CS-3150 併用投与時（投与期 B 投与 5 日目）の平均血漿中ジゴキシシンの濃度推移を図 2.7.6.11.5-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.11.5-1 に示す。

平均血漿中ジゴキシシンの濃度は、単独投与時及び CS-3150 併用投与時で同様の推移を示した。このとき、ジゴキシシンの血漿中トラフ値から、血漿中ジゴキシシンの濃度は定常状態に達していた。

ジゴキシシンの薬物動態パラメータの算術平均値（SD）は、C_{max} が単独投与時 1.54 (0.528) ng/mL 及び CS-3150 併用投与時 1.77 (0.726) ng/mL であり、単独投与時に比べて CS-3150 併用投与時でやや上昇した。C_{trough} は単独投与時 0.533 (0.0893) ng/mL 及び CS-3150 併用投与時 0.583 (0.116) ng/mL であり、単独投与時に比べて CS-3150 併用投与時でわずかに上昇した。AUC_{tau} は単独投与時 15.3 (2.54) ng·h/mL 及び CS-3150 併用投与時 16.5 (3.30) ng·h/mL であり、単独投与時に比べて CS-3150 併用投与時でわずかに増加した。

図 2.7.6.11.5-1 血漿中ジゴキシン濃度推移（単独投与時 [投与期 A 投与 10 日目] 及び CS-3150 併用投与時 [投与期 B 投与 5 日目]）（Linear scale）（試験 1）：

ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.3.4-4 図 11.4-1

表 2.7.6.11.5-1 ジゴキシンの薬物動態パラメータ（試験 1）：

ジゴキシン・リファンピシン DDI 試験

薬物動態パラメータ ^a	ジゴキシン単独投与 (投与期 A 投与 10 日目) N = 19	ジゴキシン + CS-3150 併用投与 (投与期 B 投与 5 日目) N = 19
C _{max} (ng/mL)	1.54 (0.528)	1.77 (0.726)
C _{trough} (ng/mL)	0.533 (0.0893)	0.583 (0.116)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	15.3 (2.54)	16.5 (3.30)
T _{max} (h)	1.50 (0.50, 4.00)	1.00 (0.50, 3.00)
T _{1/2} (h)	—	—
CL _{ss} /F (L/h)	16.8 (3.22)	15.8 (3.53)

a: 算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

—: 算出不可

Source: 5.3.3.4-4 表 11.4-1

ジゴキシンの薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.11.5-2 に示す。

CS-3150 併用投与時のジゴキシン単独投与時に対するジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）は、C_{max} が 1.130 (0.998~1.280)、C_{trough} が 1.088 (1.033~1.145)、及び AUC_{tau} が 1.072 (1.015~1.133) であった。

表 2.7.6.11.5-2 ジゴキシンの薬物動態解析結果（試験 1）：

ジゴキシンのリファンピシン DDI 試験

薬物動態 パラメータ	幾何最小二乗平均値			90% CI	個体内 変動 (%CV)
	ジゴキシンの 単独投与 (投与期 A 投与 10 日目) N = 19	ジゴキシンの + CS-3150 併用投与 (投与期 B 投与 5 日目) N = 19	比 (CS-3150 併用投与/ ジゴキシンの 単独投与)		
C _{max} (ng/mL)	1.466	1.656	1.130	0.998, 1.280	22.4
C _{trough} (ng/mL)	0.526	0.572	1.088	1.033, 1.145	9.2
AUC _{tau} (ng·h/mL)	15.121	16.215	1.072	1.015, 1.133	9.8

Source: 5.3.3.4-4 表 11.4-2

11.5.2 試験 2: CS-3150 の薬物動態

単独投与時（投与期 A 投与 1 日目）及びリファンピシン併用投与時（投与期 B 投与 6 日目）の平均血漿中 CS-3150 濃度推移を図 2.7.6.11.5-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.11.5-3 に示す。

平均血漿中 CS-3150 濃度は、単独投与時及びリファンピシン併用投与時ともにほぼ同時期に最高濃度に達したが、単独投与時に比べてリファンピシン併用投与時で C_{max} は低く、その後の減衰は速かった。

CS-3150 の薬物動態パラメータの算術平均値 (SD) は、C_{max} が単独投与時 72.4 (10.1) ng/mL 及びリファンピシン併用投与時 47.6 (6.22) ng/mL であり、単独投与時に比べてリファンピシン併用投与時で低下した。AUC_{last} は単独投与時 1110 (149) ng·h/mL 及びリファンピシン併用投与時 347 (24.5) ng·h/mL、AUC_{inf} は単独投与時 1130 (150) ng·h/mL 及びリファンピシン併用投与時 351 (24.8) ng·h/mL であり、いずれも単独投与時に比べてリファンピシン併用投与時で減少した。

図 2.7.6.11.5-2 CS-3150 の血漿中濃度推移（単独投与時 [投与期 A 投与 1 日目] 及びリファンピシン併用投与時 [投与期 B 投与 6 日目]）（Linear scale）（試験 2）：
ジゴキシシ・リファンピシン DDI 試験

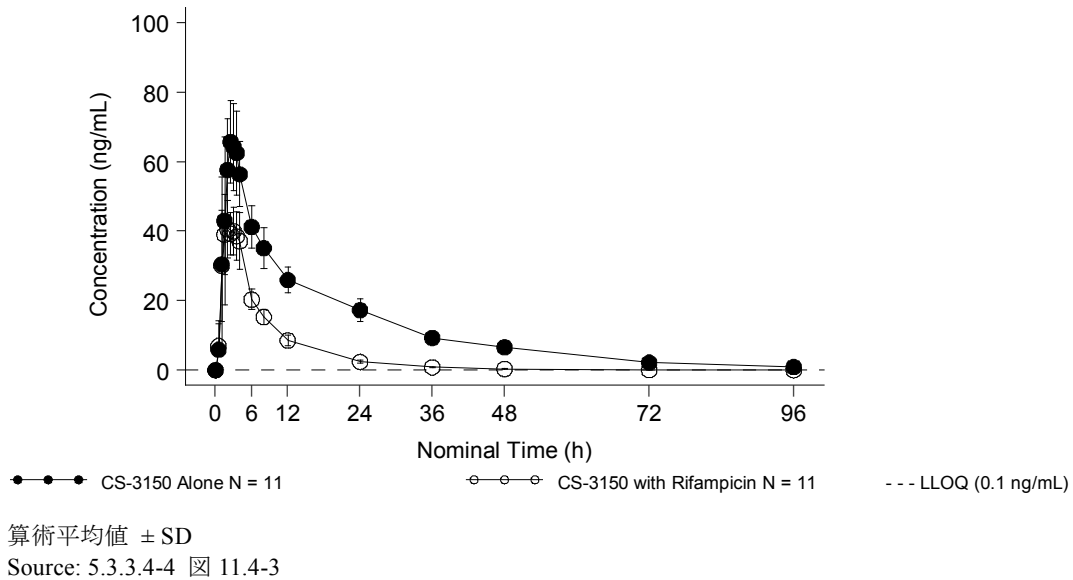


表 2.7.6.11.5-3 CS-3150 の薬物動態パラメータ（試験 2）：
ジゴキシシ・リファンピシン DDI 試験

薬物動態パラメータ ^a	CS-3150 単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 11	CS-3150 + リファンピシン併用投与 (投与期 B 投与 6 日目) N = 11
C _{max} (ng/mL)	72.4 (10.1)	47.6 (6.22)
AUC _{last} (ng·h/mL)	1110 (149)	347 (24.5)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1130 (150)	351 (24.8)
T _{max} (h)	2.50 (1.50, 3.50)	2.50 (1.00, 4.00)
T _{1/2} (h)	16.6 (2.38)	8.63 (1.67)
CL/F (L/h)	4.50 (0.634)	14.3 (1.01)

a: 算術平均値 (SD)、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.3.4-4 表 11.4-3

CS-3150 の薬物動態パラメータの分散分析結果を表 2.7.6.11.5-4 に示す。

リファンピシン併用投与時の CS-3150 単独投与時に対する CS-3150 の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（両側 90%信頼区間）は、C_{max} が 0.659 (0.599~0.724)、AUC_{last} が 0.315 (0.300~0.332)、及び AUC_{inf} が 0.312 (0.297~0.328) であった。

表 2.7.6.11.5-4 CS-3150 の薬物動態解析結果（試験 2）：
ジゴキシシン・リファンピシン DDI 試験

薬物動態 パラメータ	幾何最小二乗平均値		比 (リファンピシン併用投与 /CS-3150 単独投与)	90% CI	個体内 変動 (%CV)
	CS-3150 単独投与 (投与期 A 投与 1 日目) N = 11	CS-3150 + リファンピシン併用投与 (投与期 B 投与 6 日目) 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: 5.3.3.4-4 表 11.4-4

11.6 安全性の結果

11.6.1 有害事象の発現状況

11.6.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

試験 1 及び試験 2 の事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.11.6-1 及び表 2.7.6.11.6-2 に示す。

試験 1 での有害事象の発現率は、ジゴキシシン単独投与時に 10.0% (2/20) であり、ジゴキシシン及び CS-3150 の併用投与時には有害事象は認められなかった。ジゴキシシン単独投与時に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 1 名、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が 1 名（同一被験者に各 1 件）であった。鼻咽頭炎はジゴキシシンの投与中止後に消失した。鼻咽頭炎以外の有害事象は無処置で消失した。いずれの事象も軽度であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

試験 2 での有害事象の発現率は、CS-3150 単独投与時に 8.3% (1/12)、リファンピシン単独投与時に 9.1% (1/11) であり、CS-3150 及びリファンピシン併用投与時には有害事象は認められなかった。CS-3150 単独投与時に発現した有害事象は発疹であった。本事象の発現のため試験を中止し、治療薬の投与によって消失した。本事象は中等度で、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。リファンピシン単独投与時に発現した有害事象は好酸球数増加であり、無処置で消失した。本事象は軽度で、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.11.6-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）（試験 1）：

ジゴキシシ・リファンピシ DDI 試験

SOC PT	ジゴキシシ ^a	ジゴキシシ + CS-3150 ^b	全体 ^c
	N = 20	N = 19	N = 20
有害事象発現被験者数	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 19.1

a: 投与期 A の併用薬投与後から投与期 B 1 日目の治験薬及び併用薬投与前までに集計された治験治療開始後に発現した有害事象 (treatment emergent adverse event: TEAE)

b: 投与期 B 1 日目の治験薬及び併用薬投与後から集計された TEAE

c: 試験 1 の試験期間を通して集計された TEAE

Source: 5.3.3.4-4 表 12.2-1

表 2.7.6.11.6-2 事象別有害事象発現被験者数（すべて）（試験 2）：

ジゴキシシ・リファンピシ DDI 試験

SOC PT	CS-3150 ^a	リファンピシ ^b	CS-3150 + リファンピシ ^c	リファンピシ /CS-3150 + リファンピシ ^d	全体 ^e
	N = 12	N = 11	N = 11	N = 11	N = 12
有害事象発現被験者数	1 (8.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
発疹	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
臨床検査	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (8.3)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 19.1

a: 投与期 A の治験薬投与後から投与期 B 1 日目の併用薬投与前までに集計された TEAE

b: 投与期 B 1 日目の併用薬投与後から投与期 B 6 日目の治験薬及び併用薬投与前までに集計された TEAE

c: 投与期 B 6 日目の治験薬及び併用薬投与後から集計された TEAE

d: 投与期 B 1 日目の併用薬投与後から集計された TEAE

e: 試験 2 の試験期間を通して集計された TEAE

Source: 5.3.3.4-4 表 12.2-2

11.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

11.6.1.3 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法追加をせざるを得なかった事象を重要な有害事象とした。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、試験 2 の投与期 B の併用薬投与前（投与期 A 投与 6 日目）に 1 名に発現した発疹であった。本事象は中等度で、治療薬の投与によって消失し、

治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

11.6.2 臨床検査値の評価

試験1のジゴキシン単独投与時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(同一被験者)、試験2のリファンピシン単独投与時に好酸球数増加が、各1名に発現し、有害事象として報告された。それ以外に、臨床検査値に臨床的に有意な変動は認められなかった。

11.6.3 バイタルサイン及び心電図の評価

試験1、試験2のいずれも、バイタルサインに臨床的に有意な変化は認められなかった。また、心電図に臨床的に有意な異常所見は認められなかった。

11.7 結論

日本人健康成人を対象として、試験1ではCS-3150 5 mgの反復経口投与がジゴキシンの定常状態の薬物動態に及ぼす影響を、試験2ではリファンピシン 600 mgの反復経口投与がCS-3150の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

ジゴキシンとCS-3150を併用投与したとき、ジゴキシン単独投与に比べ、ジゴキシンのC_{max}は約13%上昇し、C_{trough}は約8.8%上昇、及びAUC_{tau}は約7.2%増加した。CS-3150 5 mgの反復経口投与はジゴキシンのC_{max}をやや上昇させるものの、ジゴキシン反復経口投与後の定常状態の薬物動態に及ぼす影響は小さく、CS-3150とジゴキシンを併用投与したときの安全性に問題は認められなかったことから、臨床的に意味のある薬物相互作用はないと考えられた。

CS-3150とリファンピシンを併用投与したとき、CS-3150単独投与に比べ、CS-3150のC_{max}は約0.66倍に低下、AUC_{last}及びAUC_{inf}は約0.31倍に減少し、リファンピシン 600 mgの反復経口投与は、CS-3150 5 mgを単回経口投与したときの曝露量を減少させることが示された。CS-3150単独投与及びCS-3150とリファンピシンを併用投与したときの安全性に問題は認められなかった。

12. 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

.....資料番号 5.3.4.1-1

12.1 試験方法

12.1.1 試験の目的

健康成人男女被験者を対象として、CS-3150 を 10 mg（治療用量）又は 40 mg（過量）単回経口投与時の補正 QT 間隔（corrected QT interval: QTc）に与える影響を検討する。

12.1.2 試験期間

■■■年 ■月 ■日（最初の被験者の登録日）～■■■年 ■月 ■日（最終観察日）

12.1.3 試験デザイン

無作為化、二重盲検、単回投与、プラセボ及び陽性対照クロスオーバー試験

各群の治験薬の投与順を表 2.7.6.12.1-1 に、試験デザインの概要を図 2.7.6.12.1-1 に示す。

表 2.7.6.12.1-1 投与順: TQT 試験

投与順	第 1 期	ウォッシュアウト	第 2 期	ウォッシュアウト	第 3 期	ウォッシュアウト	第 4 期
第 1 群 (ABCD)	投与 A	≥9 d	投与 B	≥9 d	投与 C	≥9 d	投与 D
第 2 群 (BDAC)	投与 B	≥9 d	投与 D	≥9 d	投与 A	≥9 d	投与 C
第 3 群 (CADB)	投与 C	≥9 d	投与 A	≥9 d	投与 D	≥9 d	投与 B
第 4 群 (DCBA)	投与 D	≥9 d	投与 C	≥9 d	投与 B	≥9 d	投与 A

d: day(s)

Source: 5.3.4.1-1 Section 6.1.1

図 2.7.6.12.1-1 試験デザインの概要: TQT 試験



投与 A = CS-3150 10 mg + モキシフロキサシンに対応するプラセボ

投与 B = CS-3150 40 mg + モキシフロキサシンに対応するプラセボ

投与 C = モキシフロキサシン 400 mg + CS-3150 に対応するプラセボ

投与 D = CS-3150 及びモキシフロキサシンに対応するプラセボ

d: day(s)

Source: 5.3.4.1-1 Figure 6.1

12.1.4 対象

12.1.4.1 選択基準

- 1) 年齢が 18 歳以上 45 歳以下、BMI が 19 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の健康な者。この範囲を超える場合は、スクリーニング時に依頼者及び治験担当医師によって臨床的に問題ないと判断された者
- 2) スクリーニング時の既往歴、身体的所見、バイタルサイン、及び心電図から、健康と判断された者
- 3) 臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）の結果が基準値範囲内の者。基準値を逸脱した場合は、治験担当医師によって臨床的に問題ないと判断された者。肝機能検査及び血清カリウム値検査の結果が、基準値範囲内の者。ALT、AST、及び総ビリルビンが基準値の上限を超えない者。第 2 期から第 4 期までの治験薬投与前の臨床検査値の結果に基づき、治験担当医師によって試験継続に適格であると判断された者
- 4) スクリーニング前に、文書による試験参加の同意が得られる者
- 5) 女性被験者は、外科的処置による不妊状態又は閉経後であるか、ホルモン避妊薬以外の適切な避妊法を講じることができる者
妊娠する可能性がない女性を以下に示す
 - 外科的な不妊処置（両卵管結紮術、両側卵巣摘出術、子宮摘出術など）を受けてから治験薬初回投与までに 6 ヶ月以上経過している
 - 自然閉経（自発生理の停止）から治験薬初回投与までに 24 ヶ月以上経過しており、スクリーニング時の FSH が 40 mIU/mL 以上である
 - 妊娠可能な女性は、スクリーニングの 3 ヶ月以上前からホルモン避妊薬以外の適切な避妊法を講じ、スクリーニングから治験薬最終投与後 30 日まで殺精子剤を含

むコンドームを使用することに同意できる者

- ホルモン避妊薬以外の適切な避妊法は、子宮内避妊器具、バリア式避妊法（男性用コンドーム、女性用コンドーム、ペッサリー又は子宮頸キャップ）、殺精子剤、又はこれらの組み合わせを含む。スクリーニングから治験薬最終投与後 30 日までに、普段は性行為を行わない女性が性行為を行う可能性が生じる場合は、コンドーム及び殺精子剤を使用することに同意できる者
- 6) 試験期間中及び治験薬最終投与後 4 週間、血液、血漿、血小板、又はその他の血液成分を提供しないことに同意できる者
- 7) 治験薬初回投与前 2 日から試験終了までに、アルコール、コーラ、茶、コーヒー、チョコレート、並びにカフェインを含むその他の食事及び飲料の摂取を控えることに同意できる者
- 8) スクリーニング時に血液検査による妊娠判定の結果が陰性、入院時に尿妊娠検査の結果が陰性である者

12.1.4.2 除外基準

- 1) 治験薬投与前 14 日から試験終了までに処方薬又は一般用医薬品（全身作用薬、局所作用薬）、並びに漢方薬を使用した者
- 2) 治験薬初回投与前 3 ヶ月以内、ホルモン付加子宮内避妊具を除去した場合は治験薬初回投与前 6 ヶ月以内に、経口避妊薬の投与、避妊注射、皮下埋没法によるホルモン避妊薬など、又はホルモン補充療法を受けた女性
- 3) 血液検査の結果に基づき妊娠中と判定された者又は授乳中である者
- 4) 過去に薬剤の経口吸収の妨げとなる外科的処置（胆嚢摘出及び虫垂切除を除く消化器手術など）を受けた者
- 5) スクリーニング時に、1 時間以上の間隔で繰り返して収縮期血圧及び拡張期血圧を 10 分間安静後に測定した結果、臥位の収縮期血圧が 140 mmHg 超又は 90 mmHg 未満、あるいは臥位の拡張期血圧が 90 mmHg 超又は 50 mmHg 未満であった者
- 6) スクリーニング時に、10 分間の安静後に測定した臥位の脈拍が 40 回/分から 100 回/分の範囲を外れた者
- 7) スクリーニング時に、臥位で 10 分間以上安静後に心電図を 3 回測定した結果、QTcF の平均値が 450 ms を超えた者
- 8) スクリーニング時の心電図で、QT 間隔の正確な測定を不可能にする異常な波形を示した者
- 9) 先天性 QT 延長症候群の家族歴、原因不明の溺水の経験がある者、失神や意識の喪失の既往のある者、又は症候性不整脈の既往がある者
- 10) モキシフロキサシンに対するアレルギー反応の既往がある者
- 11) MDRD 式によって算出される eGFR が 90 mL/min 未満の者
- 12) 本試験での CS-3150 の単回投与前 6 ヶ月以内に、CS-3150 の試験に参加した者

- 13) 治験責任医師が、治験薬の初回投与前 4 週間以内に臨床的に問題となる疾患の既往があると判断した者
- 14) HBs 抗原、抗 HCV 抗体、又は抗 HIV 抗体が陽性である者
- 15) 治験担当医師が本試験参加に不相当と判断した者
- 16) 本試験の実施医療機関に勤務する者
- 17) 家族が本試験に参加している者
- 18) スクリーニング時の既往歴、身体的所見、臨床検査、心電図に基づき、治験担当医師が臨床的に問題となる心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、内分泌疾患、神経疾患、感染症、消化器疾患、血液疾患、並びに腫瘍の既往歴及び現病歴があると判断した者

12.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 2.5 mg 錠（CS3150F1H11T02）及び 10 mg 錠（CS3150F1H11T03）
- 陽性対照薬：
モキシフロキサシン 400 mg 錠
- プラセボ（ロット番号）：
CS-3150 錠に対応するプラセボ錠（C3150F1H11T01）
モキシフロキサシン錠に対応するプラセボ錠

用法・用量

下記に示す治験薬を空腹時に約 240 mL の常温水とともに経口投与した。

投与 A: CS-3150 10 mg（治療用量）

投与 B: CS-3150 40 mg（過量）

投与 C: モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照薬）

投与 D: プラセボ

用法・用量の設定根拠

健康被験者を対象として、CS-3150 を 200 mg まで単回投与したとき、及び 100 mg まで 10 日間反復投与したときの忍容性が確認されている。また、用量設定試験（5.3.5.1-1）では 5 mg を最高用量としているため、CS-3150 10 mg（治療用量）及び CS-3150 40 mg（過量）を設定した。

12.1.6 計画された被験者数

55 名

被験者数の設定根拠

被験者内での QTc の標準偏差を 7 ms、CS-3150 とプラセボ間での QTc の差を 5 ms 以下（か

つ最大効果が認められるのは3時点以下)と見積もり、CS-3150の非劣性(非劣性マージン: QTcの差が10ms)を85%の検出力で検出できる被験者数を設定した。必要な被験者数は44名と算出され、少なくとも44名が試験を完了するための被験者数として55名に設定した。

12.1.7 投与群

第1群(投与順: ABCD)

第2群(投与順: BDAC)

第3群(投与順: CADB)

第4群(投与順: DCBA)

12.1.8 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.12.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.12.1-2 観察・検査スケジュール: TQT 試験 (1/2)

試験期間	スクリーニング	入院	第1、2、3、及び4期																		退院/中止				
			1															2	3	4		5	8		
Day	-21~-2	-1	-0.75	-0.5	-0.25	0	0.5	1	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	12	24	36	48	60	72	96	168	
選択・除外基準の確認	X																								
同意	X																								
無作為化		X																							
既往歴、薬歴	X	X																							
身体検査 (体重を含む) ^a	X	X ^b																							X ^c
身長及びBMI	X																								
薬物及びアルコールスクリーニング検査 ^d	X	X																							
ウイルス学的検査 (HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体)	X																								
妊娠検査	X ^e	X ^b																							X ^c
FSH 量 ^f	X																								
血液学的検査、血液生化学検査 ^g 、尿検査	X	X ^b																							X
心電図 (3回測定) ^h	X	X ^b				X	X		X			X													X ^c
バイタルサイン ^{ij}	X	X ^b				X ^j		X ^k		X ^k		X		X ^k											X
PGx			X ⁱ																						
ホルター心電図 ^m			← X →																						
心臓力学心電図 ⁿ			X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X							
治験薬投与 ^{op,q}						X																			
採血 (CS-3150 薬物動態) ^r			X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.12.1-2 観察・検査スケジュール: TQT 試験 (2/2)

試験期間	スクリーニング	入院	第1、2、3、及び4期																				退院/中止			
Day	-21~-2	-1	1															2	3	4	5	8				
時間 (h)			-0.75	-0.5	-0.25	0	0.5	1	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	12	24	36	48	60	72	96	168		
有害事象			←----- X ----->																							
併用薬			←----- X ----->																							
入院			←----- X ----->																							

- a: 身体検査及び体重は、第1期のDay-1並びに第2、3、及び4期の前日に検査・測定した。
 - b: 妊娠検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心電図、及びバイタルサインは、第2、3、及び4期の前日に検査・測定した。
 - c: 可能な場合は退院の前日に実施した。
 - d: 第1期のスクリーニング時及び入院時に実施した。
 - e: スクリーニング時に血液検査による妊娠判定を実施し、続いて尿検査による妊娠判定を実施した。
 - f: FSH量は自然閉経後の女性を対象に測定した。
 - g: 血液生化学検査の検体は10時間の絶食後に採取した。
 - h: 心電図検査及び採血を同測定時点に実施する場合、心電図は採血前20分以内に測定した。また、投与前の心電図は投与前2時間以内に測定した。
 - i: 脈拍、血圧、口腔温、及び呼吸数は、スクリーニング時、入院時(第1期のDay-1)、第2、3、及び4期の前日に、10分間以上の臥位安静後に測定した。スクリーニング時に、1時間以上の間隔で繰り返して収縮期血圧・拡張期血圧を10分間安静後に測定した結果、臥位の収縮期血圧が140 mmHg超又は90 mmHg未満、もしくは臥位の拡張期血圧が90 mmHg超又は50 mmHg未満であった者は、本試験から除外した。
 - j: バイタルサインと採血を同測定時点に実施する場合、バイタルサインは採血前20分以内に測定した。また、投与前のバイタルサイン(血圧及び脈拍)は投与前2時間以内に測定した。
 - k: 血圧及び脈拍のみ、投与の1、2.5、3.5、及び5時間後に測定した。
 - l: 第1期のみ(投与前)。
 - m: 最後のベースライン時の心電図測定に続いて、投与前60分以内に測定。
 - n: 心電図の測定前90分以内は絶食とした。心電図測定の前1時間前には目覚めた状態とし、投与12時間後まで眠らないこととした。10分間安静後に心電図を測定した。
 - o: 投与間のウォッシュアウト期間は、9日間以上とした。
 - p: 治験薬は、空腹時に約240 mLの常温水で経口投与した。投与1時間前から投与1時間後まで水分は摂取しないこととした。
 - q: 治験薬投与前8時間以上及び投与後4時間以上は絶食とした。投与前30分間及び投与後6時間は、半横臥位を取ることにした。
 - r: 薬物動態用の検体: 治験薬投与後の心電図測定を同時点に実施する場合は心電図の測定完了後5分以内に採取した。投与前の測定時点は投与前60分以内に採取した。
- Source: 5.3.4.1-1 Table 6.1

12.1.9 評価項目

12.1.9.1 心臓力学評価項目

QTc のベースラインからの変化量 (change from baseline in QTc: Δ QTc) について、CS-3150 とプラセボ間での最小二乗平均値の差に基づき、CS-3150 の各投与量が QTc に与える影響を検討した。QTc の算出には下記の各補正式を用い、主要評価には QTcF を用いた。

$$QTcF = QT/(RR^*)^{1/3}$$

$$QTcB^{**} = QT/(RR)^{1/2}$$

*: RR の単位は秒とする

** : QTcB: Bazett 式で補正された QT 間隔 (QT interval corrected by Bazett's formula)

12.1.9.2 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 薬物濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

C_{max} 、 T_{max} 、 C_{last} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、 $T_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F

12.1.9.3 安全性評価項目

有害事象、身体的所見、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

12.1.10 統計手法

12.1.10.1 心臓力学の解析

心臓力学解析対象集団*を対象として、時間 (カテゴリカルデータ)、投与薬剤 (CS-3150 10 mg、40 mg、モキシフロキサシン、プラセボ)、時間と投与薬剤の交互作用を固定効果、ベースライン時の QTcF を共変量、QTcF のベースラインからの変化量 (change from baseline in QTcF: Δ QTcF) を反応変数として線形混合効果モデルで解析した。クロスオーバー試験であるため、時期及び投与順序もモデルに含めた。被験者は切片に対する変量効果としてモデルに含めた。プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量 (placebo-corrected change from baseline in QTcF: $\Delta\Delta$ QTcF) の両側 90%信頼区間の上限がすべての測定時点で 10 ms 未満のとき、CS-3150 が QTc 延長に及ぼす影響はないと判断することとした。

QT 間隔、QTcF、及び QTcB の絶対値が 450 ms 超、480 ms 超、及び 500 ms 超、並びにベースラインからの変化量が 30 ms 超及び 60 ms 超の被験者の割合を算出し、投与薬剤ごとに要約した。

分析感度として、事前に規定したモキシフロキサシン投与後の測定時点 (投与後 2、3、及び 4 時間) のいずれかで、 $\Delta\Delta$ QTcF の両側 90%信頼区間の下限が 5 ms を超えたときに、本試験の感度は十分であるとした。

*: 心臓力学解析対象集団: 治験薬 (CS-3150、モキシフロキサシン、又はプラセボ) を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 投与期で十分な心臓力学データが得られたすべての被験者

12.1.10.2 薬物動態／心臓力学の解析

心臓力学解析対象集団を対象として、血漿中 CS-3150 濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の関係を線形回帰モデルで算出した。

12.2 被験者の内訳

本試験には 55 名の被験者を組み入れた。49 名が試験を完了し、6 名が試験を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回 3 名、有害事象による中止 1 名、その他の理由 2 名であった。

12.3 解析対象

全 55 名を心臓力学解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。CS-3150 を 1 回以上投与され、薬物動態解析用検体を 1 回以上採取された 54 名を薬物動態解析対象集団に採用した。

12.4 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.12.4-1 に示す。

表 2.7.6.12.4-1 被験者背景（安全性解析対象集団）：TQT 試験

		第 1 群 N = 14	第 2 群 N = 13	第 3 群 N = 14	第 4 群 N = 14	全体 N = 55
性別	男性	6 (42.9)	6 (46.2)	9 (64.3)	5 (35.7)	26 (47.3)
	女性	8 (57.1)	7 (53.8)	5 (35.7)	9 (64.3)	29 (52.7)
年齢（歳）（初回投与時）	平均値	33.5	34.4	28.6	31.9	32.1
	SD	7.56	6.71	6.76	7.41	7.27
年齢（歳）（初回投与時）	18～39	11 (78.6)	9 (69.2)	13 (92.9)	11 (78.6)	44 (80.0)
カテゴリ別	40～60	3 (21.4)	4 (30.8)	1 (7.1)	3 (21.4)	11 (20.0)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	9 (64.3)	4 (30.8)	3 (21.4)	4 (28.6)	20 (36.4)
	上記以外	5 (35.7)	9 (69.2)	11 (78.6)	10 (71.4)	35 (63.6)
人種	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (42.9)	8 (61.5)	10 (71.4)	11 (78.6)	35 (63.6)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白人	6 (42.9)	3 (23.1)	4 (28.6)	3 (21.4)	16 (29.1)
	その他	2 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.5)

被験者数 (%)

Source: 5.3.4.1-1 Table 7.2

12.5 心臓力学の結果

QTcF のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) を図 2.7.6.12.5-1 に、 ΔQTcF のプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の推移を図 2.7.6.12.5-2 に、測定時点ごとの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ を表 2.7.6.12.5-1 に示す。

CS-3150 10 mg 及び 40 mg 投与時の ΔQTcF の推移はプラセボと同様であり、CS-3150 投与 6

2.7.6 個々の試験のまとめ

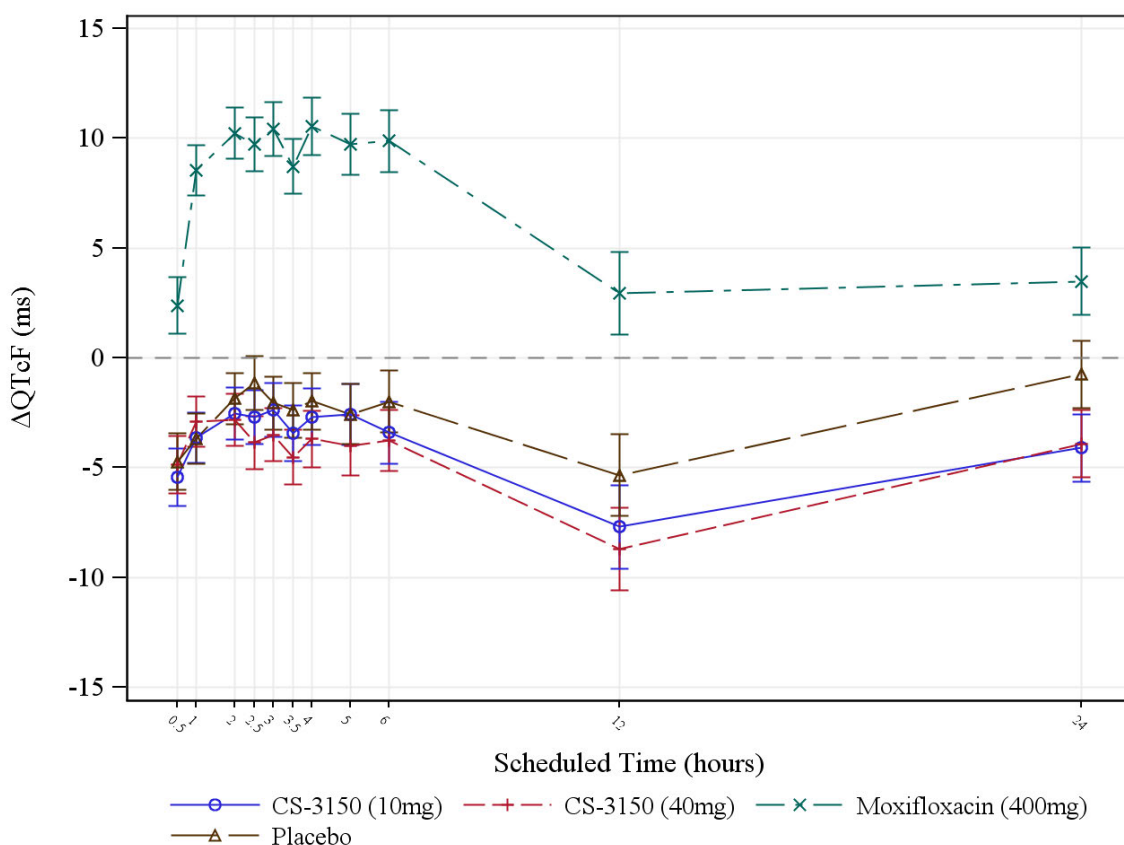
エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

時間後までの Δ QTcF 値（平均値）は $-5.0 \sim 0$ ms であった。 $\Delta\Delta$ QTcF は CS-3150 40 mg 投与 1 時間後に最も大きく変化したが、最小二乗平均値が 0.8 ms（90%信頼区間: $-0.8 \sim 2.3$ ）とその変化量は小さかった。CS-3150 40 mg 投与後の他の測定時点及び CS-3150 10 mg 投与後のすべての測定時点で $\Delta\Delta$ QTcF は 0 ms 以下であった。 $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の上限は、CS-3150 10 及び 40 mg のいずれの投与量でも、すべての測定時点で 10 ms を超えなかった。

陽性対照薬としたモキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta$ QTcF の 90%信頼区間の下限値は、事前に規定した 3 測定時点で 5 ms を超え（投与 2 時間後 10.5 ms、投与 3 時間後 10.8 ms、投与 4 時間後 10.8 ms）、本試験の分析感度が十分であり、CS-3150 の QTc に及ぼす影響を評価できることが確認された。

図 2.7.6.12.5-1 QTcF のベースラインからの変化量（ Δ QTcF）の推移: TQT 試験



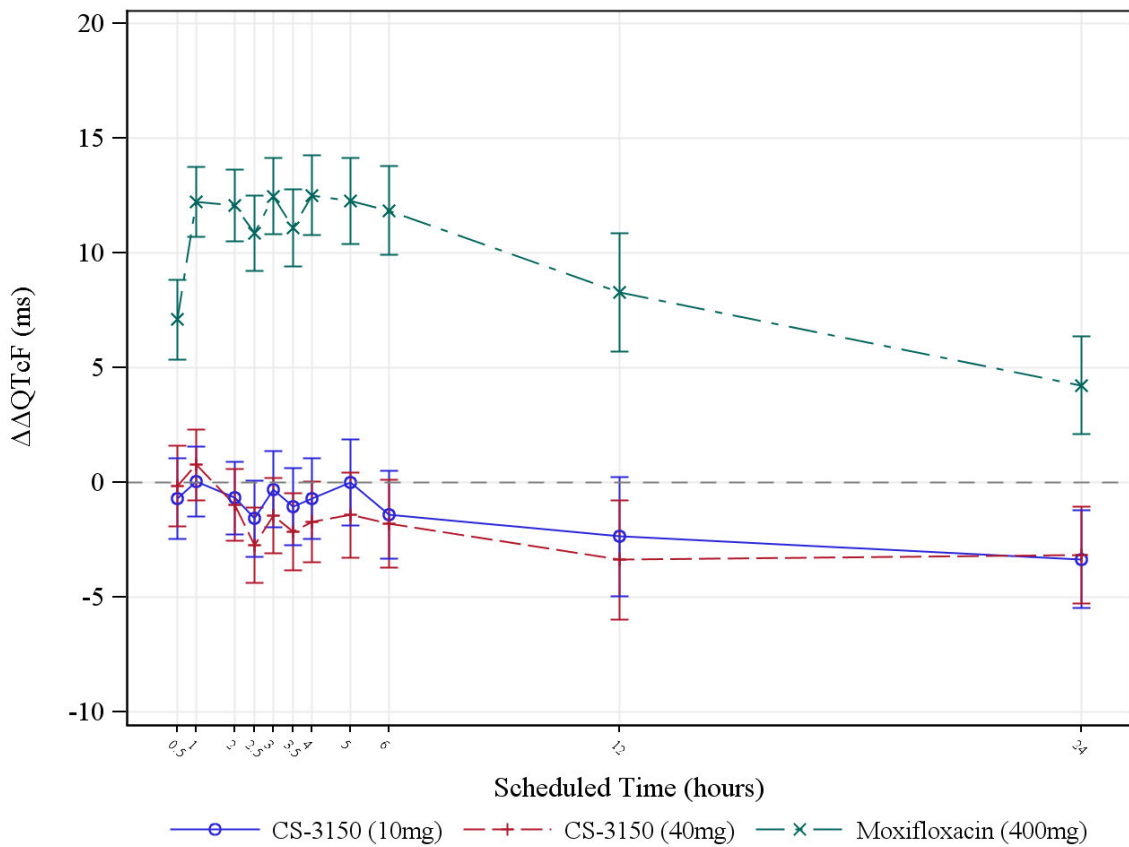
最小二乗平均値 ± 両側 90%信頼区間
Source: 5.3.4.1-1 Figure 9.3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.12.5-2 プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の推移:
TQT 試験



最小二乗平均値 ± 両側 90%信頼区間
Source: 5.3.4.1-1 Figure 9.4

表 2.7.6.12.5-1 プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) :
TQT 試験

	投与後 時間 (h)	CS-3150 10 mg		CS-3150 40 mg		モキシフロキサシン 400 mg	
		最小二乗平 均値 (ms)	90% CI	最小二乗平 均値 (ms)	90% CI	最小二乗平 均値 (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

Source: 5.3.4.1-1 Table 9.3

カテゴリカル解析の結果、CS-3150 投与後に QTcF が 450 ms を超えた被験者、あるいはベースラインからの変化量が 30 又は 60 ms を超えた被験者は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与後に QTcF が 450 ms を超えた被験者が 1.9% (1/53) に認められた。

CS-3150 は心電図の波形及び T 波の波形に変化を与えなかった。

12.6 薬物動態の結果

CS-3150 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.6-1 に示す。

血漿中 CS-3150 は、10 mg では投与 3.02 時間後、40 mg では投与 3.58 時間後に Tmax (中央値) に達し、いずれも約 26 時間 (平均値) の $T_{1/2}$ で消失した。CS-3150 の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、CS-3150 10 mg と比較して 40 mg で約 4 倍に増加した。 $T_{1/2}$ 、CL/F、及び Vz/F は投与量の違いによる差は認められなかった。

表 2.7.6.12.6-1 CS-3150 の血漿中薬物動態パラメータ: TQT 試験

薬物動態パラメータ	CS-3150 10 mg N = 52	CS-3150 40 mg N = 53
C_{max} (ng/mL)	108 (22.6)	382 (81.1)
Tmax (h)	3.02 (2.02, 6.02)	3.58 (1.05, 6.02)
AUClast (ng·h/mL)	2430 (553)	9480 (2150)
AUCinf (ng·h/mL) ^a	2500 (569)	9630 (2200)
$T_{1/2}$ (h) ^a	26.4 (7.0)	26.0 (6.5)
CL/F (L/h) ^a	4.21 (0.935)	4.37 (0.985)
Vz/F (L) ^a	157 (44.4)	164 (59.2)

算術平均値 (SD)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)

a: n = 50 (CS-3150 10 mg)、n = 52 (CS-3150 40 mg)

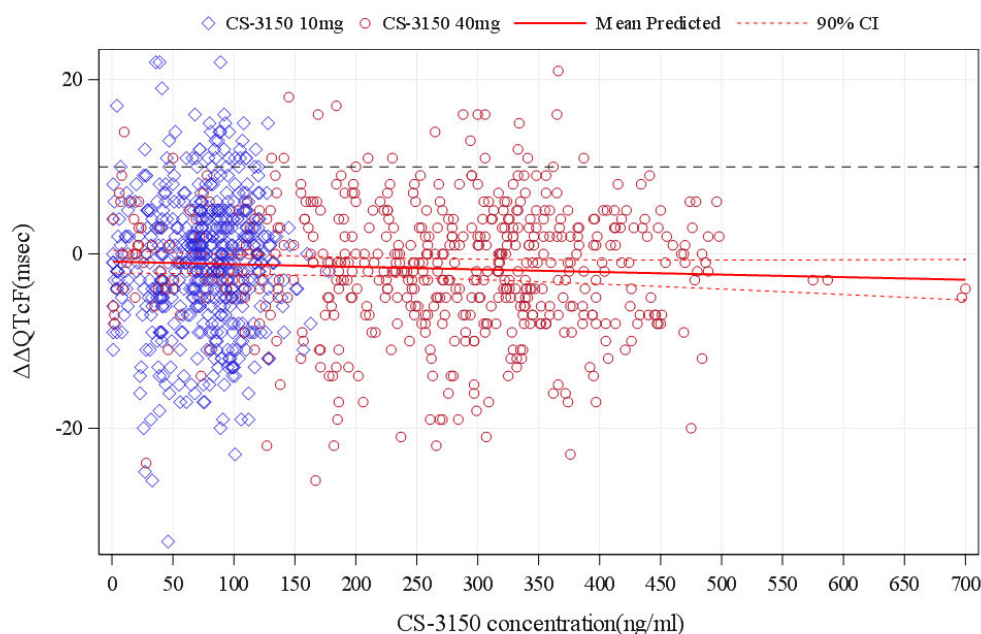
Source: 5.3.4.1-1 Table 9.1

12.7 血漿中 CS-3150 濃度と Fridericia 式で補正された QT 間隔 (QTcF) との相関

被験者ごとの血漿中 CS-3150 濃度と $\Delta\Delta QTcF$ との関係を図 2.7.6.12.7-1 に、血漿中 CS-3150 の C_{max} から推測した $\Delta\Delta QTcF$ を表 2.7.6.12.7-1 に示す。

血漿中 CS-3150 濃度と $\Delta\Delta QTcF$ の回帰直線はわずかに負の傾きを示した。血漿中 CS-3150 が C_{max} (幾何平均値) に達したときの $\Delta\Delta QTcF$ は、10 mg では -1.20 ms (90%信頼区間: -2.34 ~ -0.06)、40 mg では -2.00 ms (90%信頼区間: -3.34 ~ -0.65) と推測された。血漿中 CS-3150 濃度と QTcF の延長に関連性は認められなかった。

図 2.7.6.12.7-1 血漿中 CS-3150 濃度とプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) との関係: TQT 試験



Source: 5.3.4.1-1 Figure 14.3.5

表 2.7.6.12.7-1 CS-3150 の最高血漿中濃度の幾何平均値から算出したプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$): TQT 試験

投与薬剤	C _{max} の幾何平均値 (90% CI) (ng/mL)	$\Delta\Delta\text{QTcF}$ の予測値 (ms)	QTcF の 90% CI (ms)
CS-3150 10 mg	106.50 (101.56, 111.68)	-1.20	-2.34, -0.06
CS-3150 40 mg	374.66 (357.43, 392.73)	-2.00	-3.34, -0.65

Source: 5.3.4.1-1 Table 9.5

12.8 安全性の結果

12.8.1 有害事象の発現状況

12.8.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.12.8-1 に示す。

有害事象の発現率は CS-3150 10 mg 投与時 23.1% (12/52)、40 mg 投与時 26.4% (14/53)、モキシフロキサシン投与時 28.3% (15/53)、プラセボ投与時 20.8% (11/53) であった。

比較的良好にみられた有害事象は、好中球減少症 (CS-3150 10 mg 投与時 1.9%、40 mg 投与時 3.8%、モキシフロキサシン投与時 5.7%、プラセボ投与時 1.9%、以下同順)、鼻閉 (1.9%、7.5%、1.9%、1.9%)、便秘 (0.0%、3.8%、7.5%、3.8%)、腹痛 (3.8%、3.8%、1.9%、0.0%)、皮膚擦過傷 (3.8%、0.0%、0.0%、0.0%) であった。ほとんどの有害事象が軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.12.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：TQT 試験

SOC PT	CS-3150 10 mg N = 52	CS-3150 40 mg N = 53	モキシフロキサシン N = 53	プラセボ N = 53
有害事象発現被験者数	12 (23.1)	14 (26.4)	15 (28.3)	11 (20.8)
感染症および寄生虫症	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.7)	1 (1.9)
好中球減少症	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.7)	1 (1.9)
神経系障害	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (7.5)	3 (5.7)
頭痛	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.7)	2 (3.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳障害	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.8)	5 (9.4)	1 (1.9)	3 (5.7)
鼻閉	1 (1.9)	4 (7.5)	1 (1.9)	1 (1.9)
口腔咽頭痛	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)
咽喉乾燥	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (3.8)	6 (11.3)	7 (13.2)	3 (5.7)
便秘	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)
腹痛	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経前症候群	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第1度熱傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.4.1-1 Table 10.3

12.8.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.12.8-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-3150 10 mg 投与時 1.9%(1/52)、40 mg 投与時 3.8%(2/53)、モキシフロキサシン投与時 9.4%(5/53)、プラセボ投与時 5.7%(3/53)であった。このうち中等度の有害事象が、モキシフロキサシン投与時 1 名（頭痛）に認められた。

CS-3150 10 mg 又は 40 mg 投与時の治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、腹部膨満及び腹痛であった。

表 2.7.6.12.8-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：TQT 試験

SOC PT	CS-3150 10 mg N = 52	CS-3150 40 mg N = 53	モキシフロキサシン N = 53	プラセボ N = 53
有害事象（関連あり）発現被験者数	1 (1.9)	2 (3.8)	5 (9.4)	3 (5.7)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	3 (5.7)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.8)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃腸障害	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.7)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.4.1-1 Table 14.3.1.4

12.8.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

12.8.1.4 重要な有害事象

第 3 群の 1 名の被験者が、第 3 期にプラセボを投与された後、第 4 期の入院時に AST 及び CK の上昇が認められ、試験を中止した。本被験者はある程度の労作を報告していたことから、治験担当医師は治験薬との因果関係を関連なしと判定した。本被験者には、このほかに好中球数減少が認められ、有害事象（軽度、治験薬との因果関係は関連なし）として報告された。

12.8.2 臨床検査値の評価

上記の 1 名に認められた好中球数、AST、CK の異常値以外に、有害事象と判断された臨床検査値異常はなかった。血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の測定値の平均値はすべて基準値範囲内であり、各投与薬剤間で概ね同程度であった。また、臨床的に問題となるべ

ースラインからの変動も認められなかった。

12.8.3 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

12.9 結論

CS-3150 を 10 mg 又は 40 mg 投与時の曝露量は、用量依存的に増加した。T_{1/2}、CL/F、及び Vz/F (平均値) に、投与量による差は認められなかった。CS-3150 の薬物動態パラメータは、過去に実施した試験の成績と一致した。

モキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%信頼区間の下限値は、投与 2 時間後、3 時間後、及び 4 時間後のいずれの時点でも 5 ms 超であり、本試験のデザイン及び QTcF の差異を検出する分析感度の妥当性が示された。

CS-3150 投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%信頼区間の上限値はいずれの投与量でもすべての測定時点で 10 ms 未満であり、CS-3150 による心筋再分極に対する一定の大きさ以上の薬理作用は認められなかった。

心電図のカテゴリカル解析の結果は、中心傾向の解析結果である CS-3150 による心筋再分極に対する一定の大きさ以上の薬理作用は認められなかったことを支持するものであった。

血漿中 CS-3150 濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の関係の解析結果は、CS-3150 濃度の上昇と QTcF の延長の間に明確な関連性はなく、CS-3150 による心筋再分極に対する一定の大きさ以上の薬理作用は認められなかった。

CS-3150 の曝露 - 反応関係グラフの傾きの予測値は統計学的に有意ではなかったことから、QTcF に対する CS-3150 の濃度依存的な影響は認められなかった。

CS-3150 による注目すべき波形の変化は認められなかった。CS-3150 投与後に、T 波の波形が変化した被験者は認められなかった。

健康被験者を対象として、CS-3150 の治療用量 (10 mg) 又は過量 (40 mg) をモキシフロキサシンと併用投与したときの忍容性は良好であった。死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本試験で認められたすべての有害事象の重症度は軽度から中等度であり、後遺症を伴わずに回復した。

13. CS-3150 第 II 相試験—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—

資料番号 5.3.5.1-1

13.1 試験方法

13.1.1 試験の目的

本態性高血圧症を対象に、CS-3150 の至適用量の検討を目的として、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの降圧効果について、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する。また、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 の降圧効果及び安全性の位置付けを確認する。

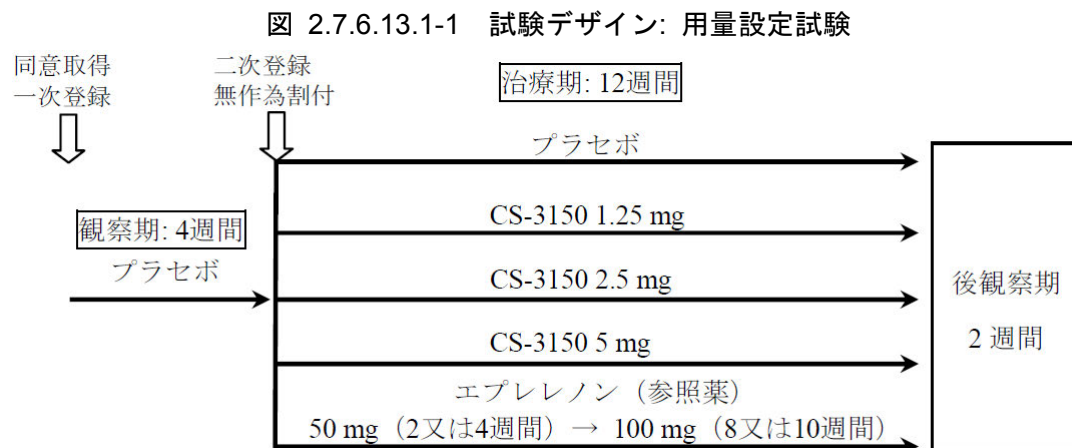
13.1.2 試験期間

2015 年 1 月 23 日（最初の被験者の同意取得日）～2015 年 9 月 ■ 日（最終観察日）

13.1.3 試験デザイン

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）

試験デザインの概要を図 2.7.6.13.1-1 に示す。



Source: 5.3.5.1-1 表 9.1-1

割付方法: 被験者をプラセボ群、CS-3150 群又はエプレレノン群のいずれかの群に、観察期基準血圧値（観察期最終 2 時点の平均値）を調整因子として無作為に割り付けた。

13.1.4 対象

本態性高血圧症患者

13.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上
- 2) 以下を満たす I 度・II 度の本態性高血圧症患者*

< 座位血圧 >

観察期中の異なる最終 2 時点来院日（原則として観察期 3 週時と観察期終了時）にした座位血圧が下記の i) 及び ii) を満たす

- i) 観察期の最終 2 時点の血圧の算術平均値（観察期基準血圧値）が「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」の基準を満たす
- ii) 観察期の最終 2 時点の血圧が安定している（血圧の安定とは、2 時点の血圧の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする）

< 24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring: ABPM）血圧 >

観察期 3 週時以降に実施した 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」の基準を満たす

*: 高血圧治療ガイドライン 2014 で定義された I 度・II 度の本態性高血圧症患者

I 度: 収縮期血圧 140 mmHg 以上 160 mmHg 未満又は拡張期血圧 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満

II 度: 収縮期血圧 160 mmHg 以上 180 mmHg 未満又は拡張期血圧 100 mmHg 以上 110 mmHg 未満

13.1.4.2 除外基準

- 1) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 2) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 3) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association: NYHA）心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
- 4) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 5) アルブミン尿を伴う糖尿病患者（糖尿病患者で観察期間中に測定した 2 回の早朝第一尿による尿中アルブミン・クレアチニン比 [urine albumin-to-creatinine ratio: UACR] が 2 回ともに 30 mg/g・Cr 以上を示す患者）
- 6) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者

- i) AST、ALT のいずれかが 100 IU/L 以上の患者
- ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上の患者
- iii) eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者
- iv) ヘモグロビン A1c (hemoglobin A1c: HbA1c) 全米グリコヘモグロビン標準化プログラム (national glycohemoglobin standardization program: NGSP) 値が 8.4%以上の患者
- 7) 重篤な肝疾患 (肝不全、肝硬変など) を有する患者
- 8) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 9) 併用禁止薬の規定に抵触する併用禁止薬を使用している患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 10) スピロノラクトン又はエプレレノンに対する重大な副作用 (電解質異常、急性腎不全など) の既往を有する患者
- 11) 過去に CS-3150 を投与された患者
- 12) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 13) 夜間就労等、昼夜の生活が逆転している患者
- 14) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
- 15) 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、試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
- 16) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

13.1.5 治験薬

- 被験薬 (ロット番号) :
 - CS-3150 1.25 mg 錠 (C3150F2H13T04)
 - CS-3150 2.5 mg 錠 (C3150F2H13T05)
- プラセボ (ロット番号) :
 - CS-3150 プラセボ錠 (観察期: C3150F1H13T03、治療期: C3150F1H13T01)
- 参照薬 (ロット番号) :
 - エプレレノン 50 mg 錠 (C3150F0H13T02)

用法・用量

- 1) 観察期
 - 観察期用プラセボを 4 週間、1 日 1 回 2 錠、朝食後に経口投与した。
- 2) 治療期
 - CS-3150 群:
 - CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を 12 週間、1 日 1 回 2 錠、朝食後に経口投与した。
 - プラセボ群:
 - 治療期用プラセボを 12 週間、1 日 1 回 2 錠、朝食後に経口投与した。

- エプレレノン群:
エプレレノン 50 mg を 2 週間又は 4 週間、1 日 1 回 1 錠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 50 mg を 8 週間又は 10 週間、1 日 1 回 2 錠朝食後に経口投与した。

用法・用量の設定根拠

本態性高血圧症患者を対象とした用量探索 P2 試験(5.3.5.1-3)では、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 群で十分な降圧効果が認められた。また、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 群で、投与前と投与終了時点の血清カリウム値の変動及び有害事象の発現頻度は、参照薬であるエプレレノン 100 mg と比較して同程度であり、かついずれの用量でも忍容性が認められた。以上の結果から、本試験では CS-3150 の投与量を 1.25 mg、2.5 mg、5 mg とした。エプレレノンの用量・用法は、セララ錠の用法・用量に従った。

13.1.6 計画された被験者数

400 名 (CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群、プラセボ群、エプレレノン群: 各群 80 名)

被験者数の設定根拠

目標被験者数は、主要評価項目である座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差 (blood pressure change: Δ BP) に基づき設定した。本試験に先立って実施された用量探索 P2 試験(5.3.5.1-3)の結果に基づき、本試験での収縮期血圧の Δ BP をプラセボ群で -6 mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で -14 mmHg、 Δ BP の SD を 12 mmHg、拡張期血圧の Δ BP をプラセボ群で -3 mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で -7 mmHg、 Δ BP の SD を 7 mmHg と見積もり、 Δ BP と CS-3150 の各用量間に用量反応関係がある程度期待できると仮定した。この仮定のもとで、第 1 種の過誤確率を両側 5% に設定し、プラセボ群と CS-3150 各用量群との対比較を収縮期血圧、拡張期血圧それぞれに対して行った際に、CS-3150 1.25 mg 以上の用量群での優越性を 90% 以上の検出力で検出するために必要な被験者数は 1 群 49 名 (収縮期血圧) もしくは 66 名 (拡張期血圧) となる。これに約 5% の脱落と固定順検定法を用いた多重性考慮による検出力低下を考慮し、目標被験者数を 1 群 80 名と設定した。

13.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.13.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.1-1 観察・検査スケジュール: 用量設定試験

実施時期	観察期 (4 週間)			治療期 (12 週間)									中止時	後観察期
	開始時	3 週時	終了時	1 日目	1 週時	2 週時	4 週時	6 週時	8 週時	10 週時	12 週時	投与終了 1 日後		投与終了・ 中止 14 日後
				治療期 開始日							最終 投与日			事後検査
同意	●													
被験者背景・身長 (選択・除外基準の確認)	←●→													
登録センター連絡	●		●											
前治療薬・併用薬・後観察期使用薬	←→													
当日朝の治験薬服薬なしの確認		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬投与	←→ ^a			←→										
服薬状況確認		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
診察・問診	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血圧・脈拍数	座位	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
	ABPM		← ^b →									← ^b →		△
体重			●									●	●	
有害事象	←→													
臨床検査	血液学・血液生化学 血清カリウム値	採血	● ^c			●		●		●		●		●
			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	尿検査	● ^d			●		●		●		●		●	
	心電図	●				●		●		●		●		
PGx									← ^e →					
薬物動態 薬力学	RAAS ホルモン	採血				● ^f					● ^f		△ ^f	
				●		●		●		●		●	△	
妊娠検査	←●→													

RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system (レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系)

●: 実施、←●→ 期間中に 1 回実施、←→: 期間中継続して調査、△: 可能な場合実施

a: 観察期開始時から観察期終了前日まで観察期用プラセボ錠を投与した。

b: ABPM による 24 時間血圧測定を実施した。

c: 空腹時血糖及び HbA1c を併せて測定した。

d: 糖尿病を合併した被験者: 観察期開始日から観察期 3 週時までに早朝第一尿を 2 回採取した。

観察期 3 週時が早朝第一尿の採取日と同日の場合は、早朝第一尿から随時尿の検体を採取してもよいこととした。

糖尿病を合併しない被験者: 観察期 3 週時に随時尿を 1 回採取した。

e: バンキングの同意が得られた被験者のみ、いずれかの採血と同時に 1 回採血した (エプレレノン群に割り付けられた被験者は対象としなかった)。

f: エプレレノン群に割り付けられた被験者は対象としないこととした。

Source: 5.3.5.1-1 表 9.5.1-1

13.1.8 評価項目

13.1.8.1 有効性評価項目

13.1.8.1.1 主要評価項目

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と治療期 10 週時・12 週時の 2 時点の血圧の算術平均値との差）

13.1.8.1.2 副次評価項目

ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期 3 週時と治療期 12 週時の差）

13.1.8.1.3 その他の有効性の評価項目

- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- ABPM による昼間血圧、夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量
- ABPM による 24 時間血圧（平均血圧）の変化量
- 座位血圧の降圧目標到達割合
- ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合

13.1.8.2 薬物動態評価項目

治療期 4 及び 12 週時の血漿中 CS-3150 濃度

13.1.8.3 薬力学評価項目

RAAS ホルモン（PAC、PRA）

13.1.8.4 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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

13.1.9 統計手法

13.1.9.1 有効性の解析

有効性の解析には最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）を用いた。また、治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性について検討した。仮説検定に用いる有意水準は両側 5%、信頼区間は両側 95%とした。主要評価項目である座位血圧の測定値に欠測がある場合は、last observation carried forward (LOCF) 法を適用し、治験薬投与開始後のデータを用いて補完した。

13.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

13.1.9.1.1.1 主解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の各々について、投与終了時の観察期からの変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変数とした共分散分析（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%信頼区間を算出した。また、同一の 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%信頼区間及び *P* 値を算出した。本試験では、主要評価項目である座位血圧変化量の群間比較（プラセボ群と CS-3150 群の比較）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 高用量群から順に両側 5%の有意水準で対比較を行い、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意となった場合のみ、引き続き用量群での対比較を両側 5%の有意水準で行った。

13.1.9.1.1.2 副解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の各々について、投与終了時の観察期からの変化量を目的変数、投与群のみを説明変数とした分散分析（analysis of variance: ANOVA）モデルを用い、主解析と同様の解析を行った。

13.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の観察期 3 週時と治療期 12 週時の測定値の差について、主要評価項目と同様の解析を行った。

13.1.9.1.3 その他の有効性評価項目に対する解析

主要評価項目（主解析、副解析）、副次評価項目について、同様の解析モデルを用いてプラセボ群及び CS-3150 各投与群の用量反応関係を最大対比法によって検討した。検討には表 2.7.6.13.1-2 に示す対比係数を用い、各々の係数を用いた場合の対比検定の *P* 値を算出した。

表 2.7.6.13.1-2 用量反応関係の検討に用いる対比係数: 用量設定試験

対比の定義	対比係数 ^a
対比係数 1: CS-3150 5 mg から効果あり	(1, 1, 1, -3)
対比係数 2: CS-3150 2.5 mg から効果あり	(1, 1, -1, -1)
対比係数 3: 直線的な用量反応関係	(3, 1, -1, -3)
対比係数 4: CS-3150 2.5 mg から効果が飽和	(3, 1, -2, -2)
対比係数 5: CS-3150 1.25 mg から効果が飽和	(3, -1, -1, -1)

a: 対比係数は、(プラセボ、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg) に対する係数を表す。
Source: 5.3.5.1-1 表 9.7.1-7

13.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象とした。血清カリウム値は、治療開始後の利用可能なすべての測定値を用いて評価を行った。投与群ごとに、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

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の割合を算出した。

13.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.13.2-1 に示す。

本試験では、426 名（プラセボ群 87 名、CS-3150 1.25 mg 群 83 名、2.5 mg 群 84 名、5 mg 群 88 名、エプレレノン群 84 名）が各投与群に無作為に割り付けられた。

治療期に移行後、試験を完了した被験者は 403 名であった。中止被験者は 23 名（プラセボ群 10 名、CS-3150 1.25 mg 群 6 名、2.5 mg 群 3 名、5 mg 群 2 名、エプレレノン群 2 名）であった。中止理由の内訳は、同意撤回 13 名、その他 5 名、有害事象の発現 4 名、追跡不能が 1 名であった。その他の理由で試験中止した被験者 5 名のうち 4 名（プラセボ群 2 名、CS-3150 1.25 mg 群 2 名）は、試験の中止基準「収縮期血圧（座位）が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧（座位）が 110 mmHg 以上が持続的に観察された場合」に該当したため試験を中止し、他の 1 名（CS-3150 1.25 mg 群）は血圧高値のため治験責任医師が安全性を考慮して試験を中止した。なお、観察期で被験者 1 名が有害事象の発現のため試験を中止した。

表 2.7.6.13.2-1 被験者の内訳: 用量設定試験

	プラセボ	CS-3150			合計	エプレレノン	全体
		1.25 mg	2.5 mg	5 mg		50~100 mg	
観察期登録被験者	—	—	—	—	—	—	687
無作為化被験者	87	83	84	88	255	84	426
投与被験者	87 (100.0)	83 (100.0)	84 (100.0)	88 (100.0)	255 (100.0)	84 (100.0)	426 (100.0)
未投与被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完了被験者	77 (88.5)	77 (92.8)	81 (96.4)	86 (97.7)	244 (95.7)	82 (97.6)	403 (94.6)
治療期中止被験者	10 (11.5)	6 (7.2)	3 (3.6)	2 (2.3)	11 (4.3)	2 (2.4)	23 (5.4)
同意撤回	5 (5.7)	2 (2.4)	3 (3.6)	2 (2.3)	7 (2.7)	1 (1.2)	13 (3.1)
有害事象 ^a	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.2)	4 (0.9)
追跡不能	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
その他	2 (2.3)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.2)

被験者数 (%)

a: 観察期に試験を中止した被験者 1 名を除く

Source: 5.3.5.1-1 表 10.1-1

13.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.13.3-1 に示す。

無作為化された被験者 426 名のうち、3 名が FAS から除外され、FAS 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。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.3-1 解析対象集団の内訳: 用量設定試験

解析対象集団 除外理由	プラセボ	CS-3150				合計	エプレレノン 50~100 mg	全体
		1.25 mg	2.5 mg	5 mg	合計			
安全性解析対象集団	87 (100.0)	83 (100.0)	84 (100.0)	88 (100.0)	255 (100.0)	84 (100.0)	426 (100.0)	
FAS	85 (97.7)	82 (98.8)	84 (100.0)	88 (100.0)	254 (99.6)	84 (100.0)	423 (99.3)	
有効性評価項目の結果が存在しない	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)	
PPS	77 (88.5)	76 (91.6)	80 (95.2)	84 (95.5)	240 (94.1)	82 (97.6)	399 (93.7)	
服薬コンプライアンス違反	9 (10.3)	4 (4.8)	1 (1.2)	2 (2.3)	7 (2.7)	2 (2.4)	18 (4.2)	
併用禁止薬又は併用禁止療法違反	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.7)	
FAS から除外	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)	
主要評価項目の結果が存在しない	10 (11.5)	7 (8.4)	3 (3.6)	3 (3.4)	13 (5.1)	2 (2.4)	25 (5.9)	
薬物動態解析対象集団	0 (0.0)	82 (98.8)	83 (98.8)	88 (100.0)	253 (99.2)	0 (0.0)	253 (59.4)	
CS-3150 未投与	87 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	84 (100.0)	171 (40.1)	
薬物動態データが存在しない	4 (4.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (1.4)	
薬力学解析対象集団	78 (89.7)	79 (95.2)	82 (97.6)	85 (96.6)	246 (96.5)	82 (97.6)	406 (95.3)	
服薬コンプライアンス違反	9 (10.3)	4 (4.8)	1 (1.2)	2 (2.3)	7 (2.7)	2 (2.4)	18 (4.2)	
併用禁止薬又は併用禁止療法違反	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.7)	

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-1 表 11.1-1

13.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.13.4-1 に示す。

主な背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。

同意取得時の平均年齢は 57.0 歳、本試験開始 4 週間前まで高血圧症治療を受けていた被験者は 52.2%、高血圧の重症度は I 度が 45.6%、糖尿病を合併した被験者は 13.7%であった。また、収縮期座位血圧の平均値は 157.0 mmHg、拡張期座位血圧の平均値は 97.6 mmHg、血清クレアチニンから算出した推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate creatinine: eGFRcreat) の平均値は 79.2 mL/min/1.73 m²、血清カリウム値の平均値は 4.11 mEq/L であった。

表 2.7.6.13.4-1 被験者背景 (FAS) : 用量設定試験 (1/2)

		プラセボ N = 85	CS-3150				合計 N = 254	エプレレノン 50~100 mg N = 84	全体 N = 423
			1.25 mg N = 82	2.5 mg N = 84	5 mg N = 88	合計 N = 254			
性別	男性	60 (70.6)	55 (67.1)	54 (64.3)	65 (73.9)	174 (68.5)	61 (72.6)	295 (69.7)	
	女性	25 (29.4)	27 (32.9)	30 (35.7)	23 (26.1)	80 (31.5)	23 (27.4)	128 (30.3)	
年齢 (歳)	平均値	57.3	57.2	56.8	57.1	57.0	56.5	57.0	
	SD	9.07	9.29	9.44	8.78	9.13	10.02	9.28	
年齢 (歳)	<65	62 (72.9)	62 (75.6)	63 (75.0)	64 (72.7)	189 (74.4)	62 (73.8)	313 (74.0)	
カテゴリー別	≥65	23 (27.1)	20 (24.4)	21 (25.0)	24 (27.3)	65 (25.6)	22 (26.2)	110 (26.0)	
	≥65 かつ <75	20 (23.5)	18 (22.0)	17 (20.2)	23 (26.1)	58 (22.8)	20 (23.8)	98 (23.2)	
	≥75	3 (3.5)	2 (2.4)	4 (4.8)	1 (1.1)	7 (2.8)	2 (2.4)	12 (2.8)	
体重 (kg)	平均値	69.02	68.78	67.87	69.80	68.83	70.73	69.25	
	SD	13.525	12.313	12.122	13.179	12.534	16.961	13.701	
BMI	平均値	25.54	25.28	24.89	25.72	25.30	25.84	25.46	
	SD	4.100	3.710	3.297	3.748	3.595	4.883	3.979	

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-1 表 11.2-1、Table 15.1-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.4-1 被験者背景 (FAS) : 用量設定試験 (2/2)

		プラセボ	CS-3150			エプレレノン	全体	
		N = 85	1.25 mg N = 82	2.5 mg N = 84	5 mg N = 88	合計 N = 254		50~100 mg N = 84
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	8.1	7.3	8.6	9.3	8.4	8.2	8.3
	SD	6.96	5.52	7.17	9.95	7.83	8.24	7.73
高血圧に対する前治 療薬 (観察期開始前 4週間以内)	なし	41 (48.2)	39 (47.6)	41 (48.8)	38 (43.2)	118 (46.5)	43 (51.2)	202 (47.8)
	あり	44 (51.8)	43 (52.4)	43 (51.2)	50 (56.8)	136 (53.5)	41 (48.8)	221 (52.2)
高血圧の重症度	I度	43 (50.6)	39 (47.6)	36 (42.9)	41 (46.6)	116 (45.7)	34 (40.5)	193 (45.6)
	II度	42 (49.4)	43 (52.4)	48 (57.1)	47 (53.4)	138 (54.3)	50 (59.5)	230 (54.4)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	156.7	156.4	156.4	157.4	156.8	157.9	157.0
	SD	9.04	9.05	8.43	9.04	8.83	8.40	8.78
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	96.8	97.2	98.6	97.2	97.6	98.4	97.6
	SD	4.95	5.48	5.62	5.43	5.53	5.30	5.38
収縮期血圧 (24時間 血圧) (mmHg)	平均値	167.0	166.2	165.0	167.1	166.1	165.9	166.2
	SD	12.06	14.74	15.49	15.32	15.16	13.99	14.33
拡張期血圧 (24時間 血圧) (mmHg)	平均値	97.9	98.9	98.9	98.5	98.7	98.3	98.5
	SD	7.55	8.97	9.98	7.16	8.72	7.95	8.34
PAC (pg/mL)	n	83	81	83	87	251	83	417
	平均値	116.5	112.8	110.0	107.5	110.1	113.7	112.1
	SD	50.15	35.68	37.32	42.51	38.61	39.85	41.37
PRA (ng/mL/h)	n	83	79	82	87	248	83	414
	平均値	1.05	1.10	1.11	0.96	1.05	1.09	1.06
	SD	0.913	1.052	0.998	1.085	1.045	0.968	1.002
合併症	なし	13 (15.3)	17 (20.7)	16 (19.0)	19 (21.6)	52 (20.5)	12 (14.3)	77 (18.2)
	あり	72 (84.7)	65 (79.3)	68 (81.0)	69 (78.4)	202 (79.5)	72 (85.7)	346 (81.8)
糖尿病の合併	なし	76 (89.4)	71 (86.6)	76 (90.5)	78 (88.6)	225 (88.6)	64 (76.2)	365 (86.3)
	あり	9 (10.6)	11 (13.4)	8 (9.5)	10 (11.4)	29 (11.4)	20 (23.8)	58 (13.7)
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²)	平均値	78.0	77.0	80.3	79.6	79.0	81.3	79.2
	SD	11.6	12.2	11.9	11.5	11.9	12.2	11.9
	幾何平均値	77.15	76.11	79.44	78.82	78.14	80.40	78.38
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.14	4.07	4.10	4.14	4.10	4.09	4.11
	SD	0.314	0.280	0.253	0.292	0.276	0.283	0.285
血清カリウム値 (mEq/L)	<4.5	73 (85.9)	74 (90.2)	76 (90.5)	77 (87.5)	227 (89.4)	74 (88.1)	374 (88.4)
	≥4.5	12 (14.1)	8 (9.8)	8 (9.5)	11 (12.5)	27 (10.6)	10 (11.9)	49 (11.6)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-1 表 11.2-1、Table 15.1-5

13.5 投与量と曝露状況

治験薬の平均投与期間 (SD) は、安全性解析対象集団全体で 81.7 (12.21) 日であった。投与群ごとの平均投与期間 (SD) は、プラセボ群 77.6 (19.33) 日、CS-3150 1.25 mg 群 81.3 (12.41) 日、2.5 mg 群 83.1 (7.17) 日、5 mg 群 83.5 (7.31) 日、及びエプレレノン群 82.9 (9.59) 日であり、投与群間で評価に影響を与えられとされる曝露期間の差はなかった。また、各投与群でほとんどの被験者が服薬良好 (服薬率 75%以上) であった。

エプレレノン群では、エプレレノン 50 mg/日から投与を開始し、治療期 2 週時までに 78.6% (66/84) の被験者が、治療期 4 週時までに 89.3% (75/84) の被験者が 100 mg/日に増量し、以後、投与終了時まで投与量を変更しなかった。

13.6 有効性の結果

13.6.1 主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

FAS での座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と治療期 10 及び 12 週時の 2 時点の測定値の算術平均値との差）の要約統計量、プラセボ群と CS-3150 各投与群の対比較結果を表 2.7.6.13.6-1 に、各投与群での座位血圧の変化量の比較を図 2.7.6.13.6-1 に示す。

FAS を対象とした観察期基準血圧値を共変量に用いた ANCOVA モデルによる主解析で、投与終了時の観察期からの収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、プラセボ群-7.0 (-9.5~-4.6) mmHg、CS-3150 1.25 mg 群-10.7 (-13.2~-8.2) mmHg、2.5 mg 群-14.3 (-16.8~-11.9) mmHg、5 mg 群-20.6 (-23.0~-18.2) mmHg であった。拡張期血圧の変化量は、プラセボ群-3.8 (-5.2~-2.4) mmHg、CS-3150 1.25 mg 群-5.0 (-6.4~-3.6) mmHg、2.5 mg 群-7.6 (-9.1~-6.2) mmHg、5 mg 群-10.4 (-11.8~-9.0) mmHg であった。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血圧が低下し、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（固定順検定法: $P < 0.0001$

[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、参照薬であるエプレレノン群の変化量は、収縮期血圧が-17.4 (-19.9~-15.0)、拡張期血圧が-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。

PPS を対象とした ANCOVA モデルによる解析結果は、FAS を対象とした解析結果と同様であった。

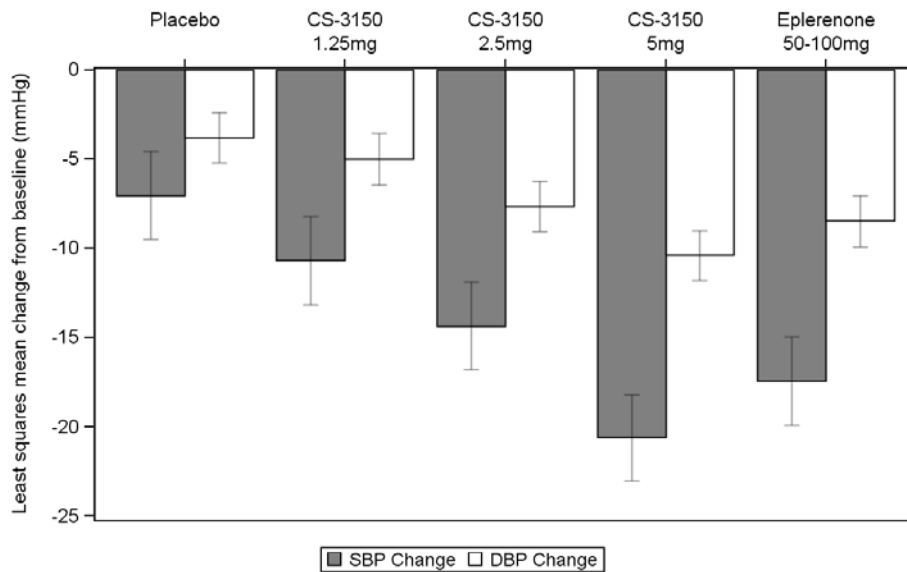
また、主要評価項目の副解析として実施した ANOVA モデルによる FAS を対象とした解析結果では、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群がプラセボ群に対して有意な座位血圧の変化量を示し、PPS を対象とした解析結果は主解析と同様であった。

表 2.7.6.13.6-1 座位血圧の観察期からの変化量（LOCF を適用した ANCOVA モデル）
（FAS）：用量設定試験

		全体	n	最小二乗		プラセボ群との差		
				平均値	95% CI	最小二乗 平均値	95% CI	P 値
収縮期血圧	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)	—	—	—
拡張期血圧	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)	—	—	—

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-1

図 2.7.6.13.6-1 座位血圧の観察期から投与終了時への変化量の比較（LOCF を適用した ANCOVA モデル）（FAS）：用量設定試験



最小二乗平均値 ± 95% CI
Source: 5.3.5.1-1 図 11.4.1-1

13.6.2 副次評価項目

FAS での ABPM による 24 時間血圧の変化量（観察期 3 週時と治療期 12 週時の差）の要約統計量、プラセボ群と CS-3150 各投与群の対比較結果を表 2.7.6.13.6-2 に、24 時間血圧（収縮期及び拡張期）の推移を図 2.7.6.13.6-2 及び図 2.7.6.13.6-3 に示す。

FAS を対象とした観察期基準血圧値を共変量に用いた ANCOVA モデルによる解析で、副次評価項目の ABPM による 24 時間血圧は、収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれも CS-3150 の投与量に依存して低下した。24 時間血圧の変化量は、CS-3150 群のいずれもプラセボ群に対して有意な低下を認めた。また、エプレレノン群の変化量は、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

ANCOVA モデルによる PPS に対する解析結果及び ANOVA モデルによる解析結果（FAS 及び PPS）も、上記と同様の結果であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

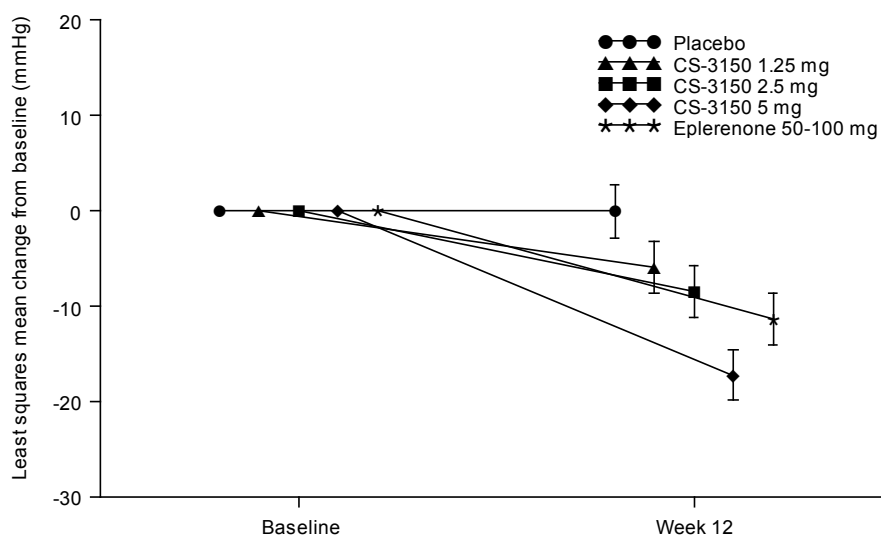
ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.6-2 ABPMによる24時間血圧の観察期からの変化量(ANCOVAモデル)(FAS):
用量設定試験

		全体	n	最小二乗		プラセボ群との差		
				平均値	95% CI	最小二乗 平均値	95% CI	P値
収縮期血圧	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)	—	—	—
拡張期血圧	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)	—	—	—

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-2

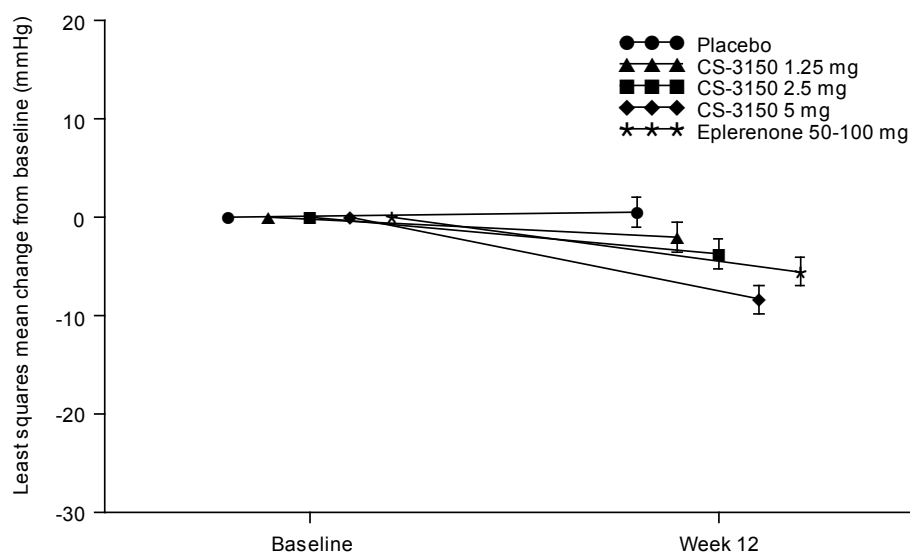
図 2.7.6.13.6-2 ABPMによる24時間血圧(収縮期)の観察期からの変化量
(ANCOVAモデル)(FAS): 用量設定試験



最小二乗平均値 ± 95% CI

Source: 5.3.5.1-1 図 11.4.1-2

図 2.7.6.13.6-3 ABPM による 24 時間血圧（拡張期）の観察期からの変化量（ANCOVA モデル）（FAS）：用量設定試験



最小二乗平均値 ± 95% CI
Source: 5.3.5.1-1 図 11.4.1-3

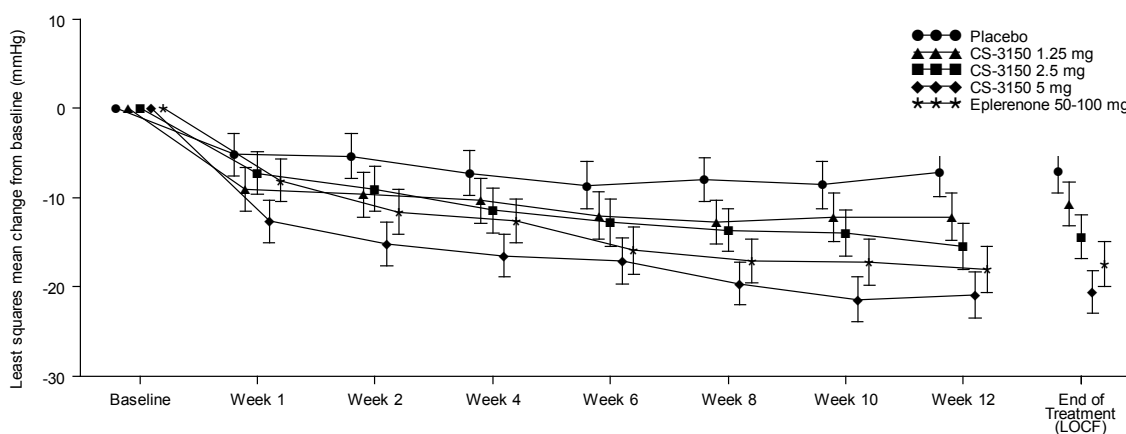
13.6.3 その他の評価項目

13.6.3.1 座位血圧の推移

FAS を対象とした、測定時点ごとの座位収縮期血圧の推移を表 2.7.6.13.6-3 及び図 2.7.6.13.6-4 に、座位拡張期血圧の推移を表 2.7.6.13.6-4 及び図 2.7.6.13.6-5 に示す。

座位血圧は治療期 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た。座位血圧は、概ね CS-3150 の投与量が増加するほど低値で推移した。また、エプレレノン群の座位血圧は、概ね CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値で推移した。

図 2.7.6.13.6-4 座位血圧（収縮期）の観察期からの変化量の推移（ANCOVA モデル）（FAS）：用量設定試験



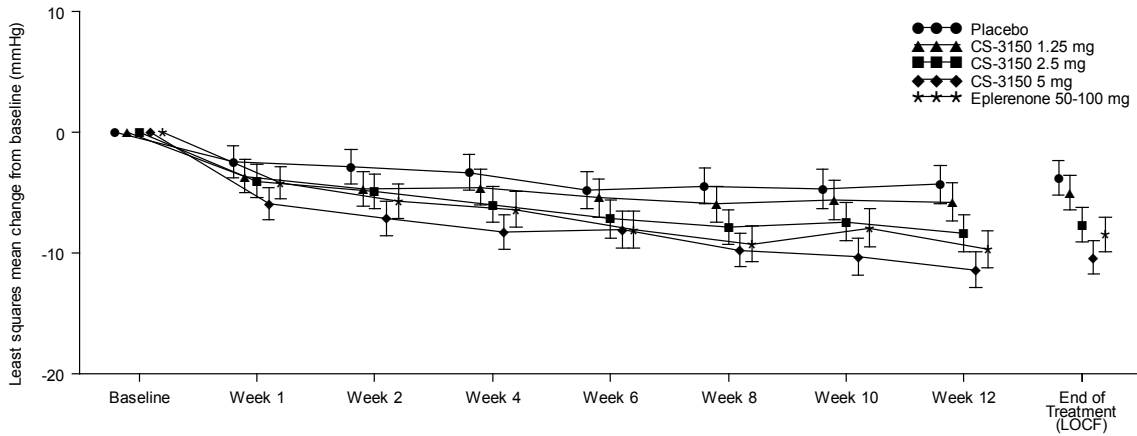
最小二乗平均値 ± 95% CI
Source: 5.3.5.1-1 図 11.4.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.13.6-5 座位血圧(拡張期)の観察期からの変化量の推移(ANCOVAモデル)(FAS):
用量設定試験



最小二乗平均値 ± 95% CI
Source: 5.3.5.1-1 図 11.4.1-5

表 2.7.6.13.6-3 測定時点ごとの座位収縮期血圧の推移(FAS): 用量設定試験(1/2)

		プラセボ	CS-3150			エプレレノン	
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	合計 50~100 mg	
観察期の測定値	n	85	82	84	88	254	84
	平均値	156.7	156.4	156.4	157.4	156.8	157.9
	SD	9.04	9.05	8.43	9.04	8.83	8.40
1 週時	n	85	82	84	87	253	83
	平均値	151.6	147.4	149.3	144.7	147.1	149.8
	SD	13.67	13.30	13.11	14.74	13.82	12.45
観察期からの変化量	平均値	-5.1	-9.0	-7.2	-12.7	-9.7	-8.2
	SD	12.13	10.24	11.72	11.71	11.45	10.09
	最小二乗平均値	-5.1	-9.1	-7.2	-12.6	—	-8.1
	95% CI	(-7.5, -2.7)	(-11.5, -6.7)	(-9.6, -4.8)	(-15.0, -10.3)	—	(-10.5, -5.7)
2 週時	n	83	82	83	88	253	83
	平均値	151.4	146.8	147.6	142.1	145.5	146.0
	SD	13.80	14.04	13.36	14.39	14.10	13.50
観察期からの変化量	平均値	-5.3	-9.5	-9.0	-15.3	-11.3	-11.8
	SD	12.33	11.70	12.34	11.67	12.20	10.91
	最小二乗平均値	-5.3	-9.6	-9.0	-15.2	—	-11.6
	95% CI	(-7.9, -2.8)	(-12.2, -7.1)	(-11.6, -6.5)	(-17.6, -12.7)	—	(-14.2, -9.1)
4 週時	n	83	81	82	88	251	83
	平均値	149.5	146.1	144.8	140.8	143.8	145.0
	SD	11.99	12.65	12.24	16.05	13.95	13.54
観察期からの変化量	平均値	-7.2	-10.2	-11.2	-16.6	-12.8	-12.8
	SD	10.55	10.93	11.70	13.19	12.30	11.65
	最小二乗平均値	-7.2	-10.3	-11.4	-16.5	—	-12.6
	95% CI	(-9.7, -4.8)	(-12.8, -7.8)	(-13.9, -8.9)	(-18.9, -14.1)	—	(-15.1, -10.1)
8 週時	n	79	80	83	86	249	83
	平均値	148.7	143.5	142.8	137.5	141.2	140.4
	SD	12.94	13.00	11.85	14.51	13.40	13.12
観察期からの変化量	平均値	-8.0	-12.7	-13.5	-19.8	-15.4	-17.3
	SD	11.11	11.44	11.17	11.55	11.78	11.32
	最小二乗平均値	-8.0	-12.8	-13.6	-19.7	—	-17.1
	95% CI	(-10.5, -5.5)	(-15.3, -10.3)	(-16.0, -11.2)	(-22.0, -17.3)	—	(-19.5, -14.7)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.6-3 測定時点ごとの座位収縮期血圧の推移 (FAS) : 用量設定試験 (2/2)

		プラセボ	CS-3150			合計	エプレレノン 50~100 mg
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg		
12 週時	n	77	77	81	85	243	82
	平均値	149.5	143.8	141.2	136.2	140.2	139.3
	SD	13.67	11.60	12.82	14.19	13.29	13.61
	観察期からの変化量	平均値	-7.2	-11.7	-15.4	-21.1	-16.2
	SD	12.35	10.72	12.24	12.88	12.57	12.83
	最小二乗平均値	-7.2	-12.1	-15.4	-20.9	—	-18.1
	95% CI	(-9.9, -4.5)	(-14.8, -9.5)	(-18.0, -12.8)	(-23.4, -18.4)	—	(-20.7, -15.5)
投与終了時 (LOCF)	n	85	82	84	88	254	84
	平均値	149.8	145.9	142.2	136.7	141.5	140.2
	SD	12.67	14.31	12.11	13.98	13.98	12.45
	観察期からの変化量	平均値	-7.0	-10.5	-14.2	-20.7	-15.3
	SD	11.71	11.45	11.45	12.38	12.48	11.52
	最小二乗平均値	-7.0	-10.7	-14.3	-20.6	—	-17.4
	95% CI	(-9.5, -4.6)	(-13.2, -8.2)	(-16.8, -11.9)	(-23.0, -18.2)	—	(-19.9, -15.0)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-3

表 2.7.6.13.6-4 測定時点ごとの座位拡張期血圧の推移 (FAS) : 用量設定試験 (1/2)

		プラセボ	CS-3150			合計	エプレレノン 50~100 mg
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg		
観察期の測定値	n	85	82	84	88	254	84
	平均値	96.8	97.2	98.6	97.2	97.6	98.4
	SD	4.95	5.48	5.62	5.43	5.53	5.30
1 週時	n	85	82	84	87	253	83
	平均値	94.1	93.5	94.7	91.1	93.1	94.3
	SD	8.66	8.50	9.39	9.91	9.38	8.56
観察期からの変化量	平均値	-2.7	-3.7	-3.8	-6.0	-4.6	-4.0
	SD	6.35	5.68	6.36	7.14	6.50	6.09
	最小二乗平均値	-2.5	-3.6	-4.1	-5.9	—	-4.2
	95% CI	(-3.8, -1.2)	(-5.0, -2.3)	(-5.4, -2.7)	(-7.2, -4.6)	—	(-5.5, -2.8)
2 週時	n	83	82	83	88	253	83
	平均値	93.9	92.5	93.9	89.9	92.1	92.7
	SD	8.72	8.25	9.82	9.01	9.16	8.94
観察期からの変化量	平均値	-2.9	-4.7	-4.7	-7.2	-5.6	-5.7
	SD	6.76	6.13	7.16	6.34	6.63	6.70
	最小二乗平均値	-2.8	-4.7	-4.9	-7.2	—	-5.8
	95% CI	(-4.3, -1.4)	(-6.1, -3.2)	(-6.3, -3.4)	(-8.5, -5.8)	—	(-7.2, -4.3)
4 週時	n	83	81	82	88	251	83
	平均値	93.4	92.6	92.6	88.9	91.3	92.0
	SD	9.46	8.70	9.27	9.34	9.25	8.86
観察期からの変化量	平均値	-3.4	-4.6	-5.9	-8.3	-6.3	-6.3
	SD	7.20	6.12	6.51	7.10	6.75	7.06
	最小二乗平均値	-3.3	-4.6	-6.0	-8.2	—	-6.4
	95% CI	(-4.8, -1.9)	(-6.1, -3.1)	(-7.5, -4.5)	(-9.7, -6.8)	—	(-7.9, -4.9)
8 週時	n	79	80	83	86	249	83
	平均値	91.9	91.0	90.9	87.4	89.7	89.3
	SD	8.55	8.95	10.03	10.60	10.00	8.58
観察期からの変化量	平均値	-4.7	-6.1	-7.6	-9.8	-7.9	-9.1
	SD	6.53	6.23	7.00	7.50	7.09	6.71
	最小二乗平均値	-4.5	-6.0	-7.9	-9.8	—	-9.3
	95% CI	(-5.9, -3.0)	(-7.4, -4.5)	(-9.3, -6.4)	(-11.2, -8.3)	—	(-10.7, -7.8)
12 週時	n	77	77	81	85	243	82
	平均値	92.2	91.0	90.4	85.8	89.0	88.8
	SD	8.68	8.51	9.96	9.65	9.67	9.00
観察期からの変化量	平均値	-4.4	-5.9	-8.3	-11.4	-8.6	-9.6
	SD	6.94	6.21	7.28	7.41	7.34	7.44
	最小二乗平均値	-4.3	-5.8	-8.4	-11.4	—	-9.7
	95% CI	(-5.9, -2.7)	(-7.4, -4.2)	(-9.9, -6.8)	(-12.9, -9.9)	—	(-11.2, -8.2)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.6-4 測定時点ごとの座位拡張期血圧の推移 (FAS) : 用量設定試験 (2/2)

		プラセボ	CS-3150			合計	エプレレノン 50~100 mg
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg		
投与終了時 (LOCF)	n	85	82	84	88	254	84
	平均値	92.8	92.2	91.1	86.7	89.9	90.0
	SD	8.62	9.15	9.21	9.46	9.55	8.81
観察期からの変化量	平均値	-3.9	-5.1	-7.5	-10.5	-7.7	-8.4
	SD	6.41	6.31	6.47	7.21	7.02	6.77
	最小二乗平均値	-3.8	-5.0	-7.6	-10.4	—	-8.5
	95% CI	(-5.2, -2.4)	(-6.4, -3.6)	(-9.1, -6.2)	(-11.8, -9.0)	—	(-9.9, -7.1)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-4

13.6.3.2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧 (平均血圧)、昼間血圧、夜間血圧

13.6.3.2.1 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧 (平均血圧)

FAS を対象とした ABPM による 24 時間血圧 (平均血圧) の測定値 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) 及び観察期からの変化量を表 2.7.6.13.6-5 に示す。

治療期 12 週時の観察期からの ABPM による 24 時間血圧 (平均血圧) は、CS-3150 の投与量が増加するほど低下した。また、エプレレノン群の変化量は CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

表 2.7.6.13.6-5 ABPM による 24 時間血圧の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) : 用量設定試験 (1/2)

項目	評価時点		プラセボ	CS-3150			エプレレノン 50~100 mg
				1.25 mg	2.5 mg	5 mg	
収縮期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	167.0	166.2	165.0	167.1	165.9
		SD	12.06	14.74	15.49	15.32	13.99
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	166.3	159.8	156.4	149.2	154.4
		SD	13.39	14.90	14.12	16.24	16.03
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	-0.4	-5.8	-7.9	-17.6	-11.4
		SD	11.67	13.18	13.64	14.70	14.11
拡張期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	97.9	98.9	98.9	98.5	98.3
		SD	7.55	8.97	9.98	7.16	7.95
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	98.5	96.5	94.7	89.9	92.7
		SD	7.72	9.34	9.48	8.81	8.59
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	0.7	-2.1	-3.8	-8.4	-5.5
		SD	6.06	5.92	7.49	7.62	7.23

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.2-15、Table 15.2-17、Table 15.2-19

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.6-5 ABPM による 24 時間血圧の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) :
用量設定試験 (2/2)

項目	評価時点		プラセボ	CS-3150			エプレレノン
				1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
平均血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	120.9	121.3	120.9	121.3	120.9
		SD	7.80	9.85	10.66	8.78	9.18
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	121.1	117.6	115.3	109.7	113.2
		SD	8.45	10.62	10.21	10.55	10.51
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	0.5	-3.4	-5.2	-11.4	-7.5
		SD	7.54	7.92	8.99	9.58	9.13

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.2-15、Table 15.2-17、Table 15.2-19

13.6.3.2.2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による昼間血圧

FAS を対象とした ABPM による昼間血圧の測定値 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) 及び観察期からの変化量を表 2.7.6.13.6-6 に示す。

治療期 12 週時の観察期からの ABPM による昼間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、CS-3150 の投与量が増加するほど低下した。また、エプレレノン群の変化量は CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

表 2.7.6.13.6-6 ABPM による昼間血圧の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) :
用量設定試験 (1/2)

項目	評価時点		プラセボ	CS-3150			エプレレノン
				1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
収縮期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	173.7	172.2	170.0	174.1	173.5
		SD	14.11	15.39	16.83	15.74	15.65
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	170.6	163.5	160.3	154.1	160.5
		SD	16.16	15.55	16.02	17.66	17.84
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	-2.6	-8.1	-8.9	-19.8	-13.1
		SD	14.70	15.73	17.75	15.83	17.73
拡張期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	101.9	102.7	102.1	102.6	102.6
		SD	8.21	9.50	10.80	8.67	8.88
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	100.8	99.1	97.0	92.3	95.9
		SD	9.06	9.64	11.14	10.28	10.13
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	-0.6	-3.4	-4.8	-10.0	-6.6
		SD	7.87	7.32	10.34	8.95	9.11

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.2-21、Table 15.2-23、Table 15.2-25

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.6-6 ABPM による昼間血圧の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) :
用量設定試験 (2/2)

項目	評価時点		プラセボ	CS-3150			エプレレノン
				1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
平均血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	125.7	125.9	124.7	126.4	126.2
		SD	8.85	10.14	11.58	9.92	10.20
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	124.1	120.6	118.1	112.9	117.4
		SD	10.45	10.86	11.84	11.92	12.07
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	-1.2	-4.9	-6.1	-13.3	-8.8
		SD	9.68	9.14	12.11	10.50	11.19

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.2-21、Table 15.2-23、Table 15.2-25

13.6.3.2.3 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による夜間血圧

FAS を対象とした ABPM による夜間血圧の測定値 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) 及び観察期からの変化量を表 2.7.6.13.6-7 に示す。

治療期 12 週時の観察期からの ABPM による夜間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、いずれも CS-3150 の投与量が増加するほど低下した。また、エプレレノン群の変化量は CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

表 2.7.6.13.6-7 ABPM による夜間血圧の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) :
用量設定試験 (1/2)

項目	評価時点		プラセボ	CS-3150			エプレレノン
				1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
収縮期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	155.7	156.4	156.9	156.4	154.7
		SD	15.41	17.82	17.75	18.53	17.51
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	158.1	153.2	148.1	141.8	145.7
		SD	15.02	17.18	16.75	18.31	18.75
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	2.9	-2.6	-8.4	-14.4	-8.7
		SD	15.21	16.15	15.87	17.07	17.93
拡張期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	91.0	92.1	93.8	91.6	91.6
		SD	9.69	10.80	11.06	8.47	10.13
	12 週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	93.3	91.7	89.2	85.1	87.1
		SD	8.81	10.78	10.18	9.22	9.52
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	2.5	-0.3	-4.3	-6.5	-4.3
		SD	7.74	7.64	8.89	9.14	9.68

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.2-27、Table 15.2-29、Table 15.2-31

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.6-7 ABPMによる夜間血圧の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：
用量設定試験（2/2）

項目	評価時点		プラセボ	CS-3150			エプレレノン
				1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
平均血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	85	82	84	88	84
		平均値	112.6	113.6	114.8	113.3	112.6
		SD	10.57	12.27	12.29	10.83	12.00
	12週時	n	75	77	77	83	82
		平均値	114.9	112.2	108.9	104.0	106.6
		SD	9.70	12.22	11.75	11.57	12.08
	観察期からの変化量	n	75	77	77	83	82
		平均値	2.6	-1.1	-5.6	-9.1	-5.7
		SD	9.79	9.97	10.68	11.36	12.02

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.2-27、Table 15.2-29、Table 15.2-31

13.6.3.3 降圧目標到達割合

13.6.3.3.1 座位血圧の降圧目標到達割合

FASを対象とした座位血圧の降圧目標到達割合の点推定値及び95%信頼区間を、測定時点ごとに表 2.7.6.13.6-8 に示す。

座位血圧の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合の降圧目標到達割合は、概ね CS-3150 の投与期間及び投与量に応じて向上した（基準 1）。

糖尿病を合併した被験者の目標血圧値を 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合の降圧目標到達割合も、概ね CS-3150 の投与期間及び投与量に応じて向上した（基準 2）。また、エプレレノン群では、CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値を示した。

基準 1 と基準 2 の降圧目標到達割合に、大きな差異は認められなかった。

表 2.7.6.13.6-8 座位血圧の降圧目標到達割合（FAS）：用量設定試験（1/2）

時期	降圧目標到達割合 (%)	プラセボ	CS-3150			エプレレノン
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
基準	95% CI ^c					
4週時	n	83	81	82	88	83
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	16.9	22.2	26.8	42.0	26.5
	95% CI	(9.5, 26.7)	(13.7, 32.8)	(17.6, 37.8)	(31.6, 53.0)	(17.4, 37.3)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	15.7	18.5	24.4	38.6	18.1
	95% CI	(8.6, 25.3)	(10.8, 28.7)	(15.6, 35.1)	(28.4, 49.6)	(10.5, 28.0)
8週時	n	79	80	83	86	83
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	19.0	23.8	37.3	46.5	36.1
	95% CI	(11.0, 29.4)	(14.9, 34.6)	(27.0, 48.7)	(35.7, 57.6)	(25.9, 47.4)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	19.0	22.5	32.5	44.2	27.7
	95% CI	(11.0, 29.4)	(13.9, 33.2)	(22.6, 43.7)	(33.5, 55.3)	(18.4, 38.6)

a: 基準 1: すべての被験者で 140/90 mmHg 未満

b: 基準 2: 糖尿病を合併した被験者の場合は 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者の場合は 140/90 mmHg 未満

c: 正確な信頼区間

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-6

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.6-8 座位血圧の降圧目標到達割合 (FAS) : 用量設定試験 (2/2)

時期	降圧目標到達割合 (%)	プラセボ	CS-3150			エプレレノン
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
基準	95% CI ^c					
12 週時	n	77	77	81	85	82
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	20.8	29.9	32.1	57.6	43.9
	95% CI	(12.4, 31.5)	(20.0, 41.4)	(22.2, 43.4)	(46.4, 68.3)	(33.0, 55.3)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	19.5	26.0	32.1	51.8	35.4
	95% CI	(11.3, 30.1)	(16.6, 37.2)	(22.2, 43.4)	(40.7, 62.7)	(25.1, 46.7)
投与終了時 (LOCF)	n	85	82	84	88	84
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	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 ^b	降圧目標到達割合 (%)	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)

a: 基準 1: すべての被験者で 140/90 mmHg 未満

b: 基準 2: 糖尿病を合併した被験者の場合は 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者の場合は 140/90 mmHg 未満

c: 正確な信頼区間

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-6

13.6.3.3.2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧の降圧目標到達割合

FAS を対象とした ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合の点推定値及び 95% 信頼区間を表 2.7.6.13.6-9 に示す。

ABPM による 24 時間血圧の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合 (治療期 12 週時) の降圧目標到達割合は、CS-3150 の投与量に応じて向上した (基準 1)。また、エプレレノン群では、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

糖尿病を合併した被験者の目標血圧値を 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合 (治療期 12 週時) の降圧目標到達割合は、CS-3150 の投与量に応じて向上した (基準 2)。また、エプレレノン群では、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

表 2.7.6.13.6-9 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

時期	基準	プラセボ	CS-3150			エプレレノン
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
12 週時	n	75	77	77	83	82
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	0.0	7.8	10.4	28.9	18.3
	95% CI ^c	(0.0, 4.8)	(2.9, 16.2)	(4.6, 19.4)	(19.5, 39.9)	(10.6, 28.4)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	0.0	7.8	9.1	24.1	15.9
	95% CI ^c	(0.0, 4.8)	(2.9, 16.2)	(3.7, 17.8)	(15.4, 34.7)	(8.7, 25.6)

a: 基準 1: すべての被験者で 140/90 mmHg 未満

b: 基準 2: 糖尿病を合併した被験者の場合は 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者の場合は 140/90 mmHg 未満

c: 正確な信頼区間

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-7

13.6.3.4 用量反応性の検討

13.6.3.4.1 座位血圧（主要評価項目）

主要評価項目である FAS を対象とした座位血圧の変化量について、最大対比法によるプラセボ群及び CS-3150 各投与群の用量反応関係の検討結果を表 2.7.6.13.6-10 に示す。

座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧ともに、プラセボ群及び CS-3150 各投与群間で統計学的に有意な直線的な用量反応関係が認められた ($P < 0.0001$)。

ANOVA モデルによる解析結果でも、上記と同様の結果であった。

表 2.7.6.13.6-10 座位血圧の変化量に対する CS-3150 の用量反応関係 (ANCOVA モデルでの最大対比法) (FAS) : 用量設定試験

	対比の定義	対比係数	カイ二乗値	P 値
座位血圧 (収縮期)	CS-3150 5 mg で効果あり	(1, 1, 1, -3)	48.555	< 0.0001
	CS-3150 2.5 mg から効果あり	(1, 1, -1, -1)	47.614	< 0.0001
	直線的な用量反応関係	(3, 1, -1, -3)	64.206	< 0.0001
	CS-3150 2.5 mg から効果が飽和	(3, 1, -2, -2)	52.089	< 0.0001
	CS-3150 1.25 mg から効果が飽和	(3, -1, -1, -1)	32.216	< 0.0001
座位血圧 (拡張期)	CS-3150 5 mg で効果あり	(1, 1, 1, -3)	36.291	< 0.0001
	CS-3150 2.5 mg から効果あり	(1, 1, -1, -1)	41.388	< 0.0001
	直線的な用量反応関係	(3, 1, -1, -3)	49.813	< 0.0001
	CS-3150 2.5 mg から効果が飽和	(3, 1, -2, -2)	41.977	< 0.0001
	CS-3150 1.25 mg から効果が飽和	(3, -1, -1, -1)	22.000	< 0.0001

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-9

13.6.3.4.2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) (副次評価項目)

ABPM による 24 時間血圧で収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、プラセボ群及び CS-3150 各投与群間で統計学的に有意な直線的な用量反応関係が認められた ($P < 0.0001$)。

ANOVA モデルによる解析結果でも、上記と同様の結果であった。

ABPM による 24 時間血圧の変化量に対する CS-3150 の用量反応関係は、座位血圧の結果と同様であった。

13.7 薬力学の結果

13.7.1 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC の測定値及び観察期からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.13.7-1 に示す。

PAC は CS-3150 の投与量が増加するほど高値を示し、治療期 12 週時の観察期からの変化量 (算術平均値 (SD)) は、プラセボ群 0.0 (37.37) pg/mL、CS-3150 1.25 mg 群 22.2 (45.10) pg/mL、2.5 mg 群 37.6 (51.66) pg/mL、5 mg 群 49.2 (70.54) pg/mL であった。また、エプレレノン群 (参照薬) の変化量は 26.4 (54.96) pg/mL で、CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.7-1 PAC の測定値及び観察期からの変化量: 用量設定試験

		プラセボ	CS-3150			エブレレノン
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
観察期の測定値	n	77	78	81	84	81
	平均値	114.4	112.8	109.1	108.6	113.7
	SD	46.8	35.6	36.7	42.7	40.1
12 週時	n	77	76	80	85	80
	平均値	111.9	133.7	151.8	157.5	139.3
	SD	43.5	49.2	75.4	81.0	61.0
観察期からの変化量	n	76	75	79	84	80
	平均値	0.0	22.2	37.6	49.2	26.4
	SD	37.37	45.10	51.66	70.54	54.96

単位: pg/mL

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-14

13.7.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA の測定値及び観察期からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.13.7-2 に示す。

PRA は CS-3150 の投与量が増加するほど高値を示し、治療期 12 週時の観察期からの変化量 (算術平均値 (SD)) は、プラセボ群 0.00 (0.53) ng/mL/h、CS-3150 1.25 mg 群 0.17 (0.90) ng/mL/h、2.5 mg 群 0.50 (1.15) ng/mL/h、5 mg 群 1.13 (2.45) ng/mL/h であった。また、エブレレノン群 (参照薬) の変化量は 0.63 (1.35) ng/mL/h で、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の間の値を示した。

表 2.7.6.13.7-2 PRA の測定値及び観察期からの変化量: 用量設定試験

		プラセボ	CS-3150			エブレレノン
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	50~100 mg
観察期の測定値	n	77	76	80	84	81
	平均値	1.05	1.11	1.13	0.98	1.11
	SD	0.93	1.07	1.00	1.10	0.97
12 週時	n	76	75	79	85	80
	平均値	0.99	1.28	1.61	2.10	1.76
	SD	0.94	1.09	1.30	2.91	1.73
観察期からの変化量	n	75	73	77	84	80
	平均値	0.00	0.17	0.50	1.13	0.63
	SD	0.53	0.90	1.15	2.45	1.35

単位: ng/mL/h

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-15

13.8 薬物動態の結果

治療期 4 及び 12 週時の血漿中 CS-3150 濃度の要約統計量を表 2.7.6.13.8-1 に示す。

CS-3150 の血漿中薬物濃度 (トラフ値) は概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇し、治療期 4 及び 12 週時でほぼ同値を示した。治療期 12 週時の血漿中 CS-3150 濃度の算術平均値 (SD) は、CS-3150 1.25 mg 群 8.673 (2.87) ng/mL、2.5 mg 群 15.72 (6.74) ng/mL、5 mg 群 32.74 (15.5) ng/mL であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.8-1 血漿中 CS-3150 濃度: 用量設定試験

	CS-3150 1.25 mg		CS-3150 2.5 mg		CS-3150 5 mg	
	4 週時 N = 81	12 週時 N = 77	4 週時 N = 83	12 週時 N = 80	4 週時 N = 87	12 週時 N = 83
平均値	8.613	8.673	16.39	15.72	32.77	32.74
SD	2.97	2.87	6.68	6.74	17.6	15.5
最小値	3.85	3.47	0.00 ^a	0.00 ^a	0.00 ^a	0.00 ^a
中央値	8.230	8.220	16.80	15.65	30.90	30.50
最大値	22.9	18.0	29.9	31.3	108	78.9

単位: ng/mL

a: 定量下限未満 (<0.1 ng/mL)

Source: 5.3.5.1-1 表 11.4.1-16

13.9 安全性の結果

13.9.1 有害事象の発現状況

13.9.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.13.9-1 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 46.0% (40/87)、CS-3150 1.25 mg 群 30.1% (25/83)、2.5 mg 群 40.5% (34/84)、5 mg 群 36.4% (32/88)、エプレレノン群 36.9% (31/84) であり、各投与群の有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった。

CS-3150 のいずれかの群で比較的好くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 (プラセボ群 8.0%、CS-3150 1.25 mg 群 4.8%、2.5 mg 群 7.1%、5 mg 群 6.8%、エプレレノン群 8.3%、以下同順)、上気道の炎症 (4.6%、3.6%、4.8%、5.7%、2.4%)、咽頭炎 (2.3%、3.6%、6.0%、1.1%、2.4%)、頭痛 (2.3%、1.2%、7.1%、0.0%、2.4%)、血中カリウム増加 (2.3%、0.0%、3.6%、3.4%、1.2%)、血中尿酸増加 (1.1%、2.4%、1.2%、3.4%、1.2%)、糸球体濾過率減少 (1.1%、3.6%、0.0%、3.4%、0.0%)、筋骨格硬直 (0.0%、0.0%、3.6%、0.0%、0.0%) であった。

本試験では、性ホルモンに関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度と判定された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：用量設定試験（1/3）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			エブレレン
	N = 87	1.25 mg N = 83	2.5 mg N = 84	5 mg N = 88	50~100 mg N = 84
有害事象発現被験者数	40 (46.0)	25 (30.1)	34 (40.5)	32 (36.4)	31 (36.9)
感染症および寄生虫症	13 (14.9)	8 (9.6)	17 (20.2)	10 (11.4)	14 (16.7)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (2.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
帯状疱疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	7 (8.0)	4 (4.8)	6 (7.1)	6 (6.8)	7 (8.3)
骨髄炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯冠周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
咽頭炎	2 (2.3)	3 (3.6)	5 (6.0)	1 (1.1)	2 (2.4)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
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)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)
痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (4.6)	2 (2.4)	8 (9.5)	3 (3.4)	2 (2.4)
頸腕症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.3)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.3)	1 (1.2)	6 (7.1)	0 (0.0)	2 (2.4)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後頭神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼瞼痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発性難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害	1 (1.1)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：用量設定試験（2/3）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			エブレレノン
	N = 87	1.25 mg N = 83	2.5 mg N = 84	5 mg N = 88	50~100 mg N = 84
血管障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
高血圧緊急症	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.9)	4 (4.8)	5 (6.0)	5 (5.7)	2 (2.4)
咳嗽	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	4 (4.6)	3 (3.6)	4 (4.8)	5 (5.7)	2 (2.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	5 (5.7)	1 (1.2)	5 (6.0)	0 (0.0)	4 (4.8)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
下痢	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.3)	2 (2.4)
湿疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
発疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (6.9)	4 (4.8)	5 (6.0)	4 (4.5)	1 (1.2)
関節痛	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
背部痛	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (5.7)	1 (1.2)
無力症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
異常感	1 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
医療機器不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：用量設定試験（3/3）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			エプレレノン
	N = 87	1.25 mg N = 83	2.5 mg N = 84	5 mg N = 88	50~100 mg N = 84
臨床検査	9 (10.3)	7 (8.4)	8 (9.5)	10 (11.4)	6 (7.1)
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)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (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)	1 (1.1)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (3.4)	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.6)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血中尿酸増加	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.4)	1 (1.2)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)	1 (1.1)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.4)	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)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.4)	0 (0.0)
関節脱臼	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.2)
眼瞼下垂修復	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.1-1 Table 15.3.1-4

13.9.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.13.9-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ群 9.2% (8/87)、CS-3150 1.25 mg 群 9.6% (8/83)、2.5 mg 群 8.3% (7/84)、5 mg 群 13.6% (12/88)、エプレレノン群 8.3% (7/84) であった。

CS-3150 のいずれかの群で比較的良好にみられた治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、血中カリウム増加(プラセボ群 2.3%、CS-3150 1.25 mg 群 0.0%、2.5 mg 群 3.6%、5 mg 群 3.4%、エプレレノン群 1.2%、以下同順)、血中尿酸増加 (1.1%、2.4%、1.2%、3.4%、1.2%)、及び糸球体濾過率減少 (1.1%、3.6%、0.0%、3.4%、0.0%) であった。

いずれの事象も CS-3150 の用量反応性は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.13.9-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：用量設定試験

SOC PT	プラセボ	CS-3150			エプレレノン
	N = 87	1.25 mg N = 83	2.5 mg N = 84	5 mg N = 88	50~100 mg N = 84
有害事象（関連あり）発現被験者数	8 (9.2)	8 (9.6)	7 (8.3)	12 (13.6)	7 (8.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	2 (2.3)	1 (1.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)
上腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	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)	2 (2.3)	1 (1.2)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
臨床検査	7 (8.0)	5 (6.0)	4 (4.8)	9 (10.2)	3 (3.6)
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)
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)	3 (3.6)	3 (3.4)	1 (1.2)
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)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
血中尿酸増加	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.4)	1 (1.2)
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)	1 (1.1)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (1.1)	3 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.4)	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)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.1-1 表 12.2.3-3

13.9.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

13.9.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群で2名（膀胱癌、化膿性骨髄炎 [腰椎]、各1名）、CS-3150

1.25 mg 群で 1 名（高血圧緊急症）に発現した。

これらの重篤な有害事象は治療期以降に発現し、いずれも重症度は中等度と判定され、本事象のため試験を中止し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。膀胱癌は未回復、化膿性骨髄炎（腰椎）は軽快、高血圧緊急症は回復した。CS-3150 群に発現した重篤な有害事象の叙述を 13.9.1.6 に示す。

なお、観察期に 1 名に重篤な有害事象（左被殻出血）が発現し、本事象のため治験を中止した。

13.9.1.5 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で有害事象発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。

中止に至った有害事象は、プラセボ群又は CS-3150 群の 3 名に発現した重篤な有害事象のほか、エプレレノン群の 1 名に発現した非重篤の下痢であった。エプレレノン群で報告された下痢の重症度は軽度で回復し、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

重篤な有害事象以外に、有害事象発現のために重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象は発現しなかった。

13.9.1.6 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 [REDACTED]（CS-3150 1.25 mg 群、60 歳、男性）

有害事象名: 高血圧緊急症／高血圧緊急症

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、重篤性: 重篤、転帰: 回復

併用薬: レボセチリジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩点眼液、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液

合併症: 花粉症、腎結石

被験者の同意取得時の座位血圧は 143/93 mmHg で、本試験参加のために高血圧症治療薬（アムロジピンベシル酸塩、投与量不明）を中止し、観察期用プラセボ錠の投与を開始した。治療期治験薬の投与開始時（2015 年 3 月 13 日）の被験者の座位血圧は 146/100 mmHg であったが、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（治験薬投与開始 43 日後）、脳梗塞の疑いのため他院に入院したため試験を中止し、ブドウ糖・電解質液（開始液）の投与を開始した（最終投与日: 2015 年 4 月 25 日）。

被験者の他院入院時の収縮期血圧は 220 mmHg であったが、入院翌日（投与中止 1 日後）からニフェジピン CR 錠の投与を開始後、座位血圧は 160/110 mmHg 及び 150/89 mmHg に低下し、投与中止 7 日後（2015 年 5 月 2 日）に退院したため、有害事象は回復したと判断された。また、磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging: MRI）及び CT で特筆すべき所見がなかったことから、有害事象名は高血圧緊急症と判定された。

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。

13.9.2 臨床検査値の評価

臨床検査値について、治療期 12 週時で CS-3150 の投与量が多いほど観察期からの増加量が大きい傾向が認められた項目は、BUN、クレアチニン、尿酸であった。また、治療期 12 週時で CS-3150 の投与量が多いほど観察期からの減少量が大きい傾向が認められた項目は、赤血球、ヘモグロビン、アルブミン、ALP、eGFR、血清ナトリウム値、CK であった。

有害事象として報告された臨床検査値の異常変動の発現率は、プラセボ群 10.3% (9/87)、CS-3150 1.25 mg 群 8.4% (7/83)、2.5 mg 群 9.5% (8/84)、5 mg 群 11.4% (10/88) で、特定の投与群で発現率が顕著に高くなる傾向は認められなかった。また、エプレレノン群の臨床検査値の異常変動の発現率は 7.1% (6/84) であった。

13.9.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値はすべての CS-3150 群で投与開始後に上昇した。血清カリウム値の変化量は治療期 1 又は 2 週時で最高値を示し、最大変化量 (算術平均値 (SD)) は、プラセボ群 0.04 (0.308) mEq/L、CS-3150 1.25 mg 群 0.21 (0.288) mEq/L、2.5 mg 群 0.27 (0.256) mEq/L、5 mg 群 0.33 (0.310) mEq/L で、血清カリウム値の変化量は概ね CS-3150 の投与量に応じて増加した。その後、治療期 4 週時以降は、血清カリウム値は低下を認め、治療期 12 週時まで安定して推移した。

各投与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、概ね CS-3150 の投与量に応じて増加し、プラセボ群 1.1% (1/87)、CS-3150 1.25 mg 群 0.0% (0/83)、2.5 mg 群 3.6% (3/84)、5 mg 群 2.3% (2/88) であった。このうち、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者は CS-3150 5 mg 群の 1 名であった。血清カリウム値が 5.5 及び 6.0 mEq/L 以上を示した被験者の再検査値は、無処置で基準値の範囲内に低下した。血清カリウム値の上昇のため試験を中止した被験者はいなかった。

13.9.4 バイタルサイン及び心電図の評価

血圧について、投与直後の過度の降圧は示されなかった。脈拍数の平均値は、治験薬投与期間を通じて概ね一定で推移した。体重の変化量及び心電図所見について、各投与群で臨床的に特筆すべき変動や事象は認められなかった。

13.10 結論

本態性高血圧症患者 426 名を対象に、CS-3150 の至適用量の検討を目的として、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、及び 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの降圧効果及び安全性を、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で検討した。

主要評価項目の座位血圧は、CS-3150 の投与量に依存して低下し、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群でプラセボ群に対する降圧効果の優越性が検証された。また、副次評価項目の ABPM による 24 時間血圧は、CS-3150 の投与量に依存して低下し、すべての CS-3150 群でプラセボ群に対する降圧効果の優越性が確認された。

有害事象の発現率は特定の投与群で高くなる傾向は認められず、すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度で、臨床的に特筆すべき有害事象は認められなかった。また、血清カリウム値はすべての CS-3150 群で投与開始後に上昇したが、投与終了時には観察期基準値と同程度まで低下し、CS-3150 の 12 週間投与の安全性が確認された。

以上から、CS-3150 は本態性高血圧症治療薬として有効であり、第 III 相試験での適切な検討用量は、2.5 mg 及び 5 mg と考えられた。

14. CS-3150 第 III 相試験—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—

資料番号 5.3.5.1-2

14.1 試験方法

14.1.1 試験の目的

主目的として、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を、無作為化二重盲検並行群間比較試験によって検証する。また、各投与群の安全性を検討する。

副次目的として、本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の CS-3150 2.5 mg 投与に対する有効性及び安全性を検討する。

有効性の主要評価項目は座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値〔治療期 10 週時と 12 週時の 2 時点の血圧値の算術平均値〕の差）とする。安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、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、及び治験薬の忍容性とする。

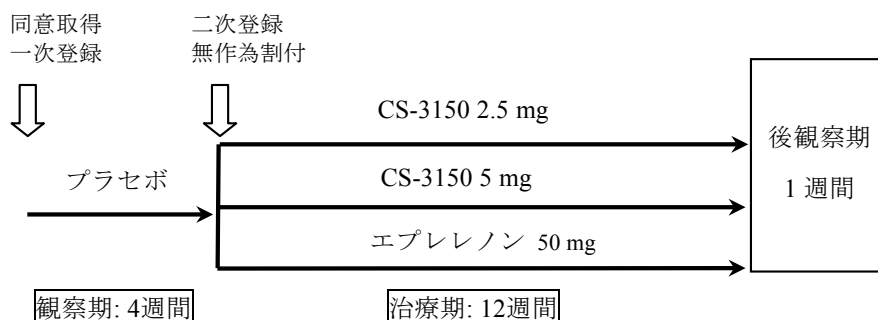
14.1.2 試験期間

2016 年 9 月 23 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 7 月 11 日（最終観察日）

14.1.3 試験デザイン

多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
試験デザインの概要を図 2.7.6.14.1-1 に示す。

図 2.7.6.14.1-1 試験デザイン: 比較 P3 試験



Source: 5.3.5.1-2 図 9.1-1

割付方法: 被験者を CS-3150 2.5 mg 群、5 mg 群、エプレレノン 50 mg 群のいずれかに、観察期基準血圧値（観察期最終 2 時点の平均値〔区分: 収縮期血圧 160 mmHg 未満/160 mmHg

以上]) を因子とした層別割付によって無作為に割り付けた。

14.1.4 対象

本態性高血圧症患者

14.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上
- 2) 以下を満たす I 度・II 度の本態性高血圧症患者*

<座位血圧値>

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以下の i) 及び ii) を満たすこと。

- i) 観察期の最終 2 時点の血圧値の算術平均値（観察期基準血圧値）が「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」の基準を満たすこと。
- ii) 観察期の最終 2 時点の血圧値が安定していること（血圧の安定とは、2 時点の血圧値の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする）。

<ABPM 血圧値>

観察期 3 週時以降に実施した 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」の基準を満たすこと。

*: 高血圧治療ガイドライン 2014 で定義された I 度・II 度の本態性高血圧症患者

I 度の本態性高血圧症: 収縮期血圧 140 mmHg 以上 160 mmHg 未満又は拡張期血圧 90 mmHg 以上 100 mmHg 未満

II 度の本態性高血圧症: 収縮期血圧 160 mmHg 以上 180 mmHg 未満又は拡張期血圧 100 mmHg 以上 110 mmHg 未満

14.1.4.2 除外基準

- 1) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 2) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 3) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III 度～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者

- vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
- viii) Sick Sinus Syndrome 等の R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
- ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者
- 4) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 5) 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（糖尿病患者で観察期間中に測定した早朝第一尿による UACR が 30 mg/g·Cr 以上を示す患者）
- 6) 1 型糖尿病患者
- 7) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 U/L 以上の患者
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上の患者
 - iii) eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者
 - iv) HbA1c (NGSP 値) が 8.4% 以上の患者
- 8) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 9) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 10) 併用禁止薬を使用している患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 11) スピロノラクトン又はエプレレノンに対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者
- 12) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬（観察期用プラセボを除く）が割り付けられた患者
- 13) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 14) 夜間就労等、昼夜の生活が逆転している患者
- 15) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
- 16) 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、試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
- 17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

14.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
 - CS-3150 錠 2.5 mg (CN15432S03)
 - CS-3150 錠 5 mg (CN15432S04)
- プラセボ（ロット番号）：
 - CS-3150 錠プラセボ (CN15432S01)
- 対照薬（ロット番号）：
 - エプレレノンカプセル 50 mg (259016、259018)
- 対照薬プラセボ（ロット番号）：
 - エプレレノンカプセルプラセボ (253131)

用法・用量

1) 観察期:

観察期用 CS-3150 プラセボを 1 日 1 回 1 錠 4 週間、朝食後に経口投与した。

2) 治療期:

以下に示す治験薬を 1 日 1 回 12 週間、朝食後経口投与した。

- CS-3150 2.5 mg 群: CS-3150 2.5 mg × 1、エプレレノンプラセボ × 1
- CS-3150 5 mg 群: CS-3150 5 mg × 1、エプレレノンプラセボ × 1
- エプレレノン 50 mg 群: CS-3150 プラセボ × 1、エプレレノン 50 mg × 1

用法・用量の設定根拠

用量設定試験 (5.3.5.1-1) の結果、CS-3150 2.5 及び 5 mg 群ではプラセボ群と比較し有意な降圧効果が認められ、血清カリウム値の変動を含め安全性に特に問題は認められなかったことから、本試験の投与量を 2.5 及び 5 mg とした。エプレレノンの投与量は、セララ錠添付文書 2011 年 2 月改訂 (第 4 版) に記載されている高血圧症に対する 50 mg、100 mg の 2 用量のうち、通常用量であり、より汎用されている 50 mg を選択した。

14.1.6 計画された被験者数

930 名 (CS-3150 2.5 mg 群、5 mg 群、エプレレノン 50 mg 群: 各 310 名)

被験者数の設定根拠

本試験では、有効性解析の主目的である、座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量 (観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差) を主要評価項目として、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を検証するために十分な検出力が担保できる被験者数を目標被験者数として設定した。本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験及びエプレレノンの第 III 相プラセボ対照比較試験⁵の成績から、CS-3150 2.5 mg 群のエプレレノン 50 mg 群に対する座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量の群間差 (CS-3150 2.5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群) を収縮期血圧 -0.5 mmHg、拡張期血圧 -0.5 mmHg、血圧変化量の標準偏差 (収縮期血圧、拡張期血圧) を各群共通で収縮期血圧 13 mmHg、拡張期血圧 8 mmHg と想定した。この想定の下で、血圧変化量の群間差に対する非劣性マージンを収縮期血圧 3.4 mmHg、拡張期血圧 1.5 mmHg、第 1 種の過誤確率を片側 2.5% と設定し、収縮期血圧の変化量と拡張期血圧の変化量の相関を保守的に 0 と仮定すると、80%以上の検出力で、収縮期血圧と拡張期血圧の両方について、CS-3150 2.5 mg 群のエプレレノン 50 mg 群に対する降圧効果の非劣性を検証するために必要な被験者数は 285 名となる。また、この被験者数の下では、有効性解析の副次目的である、CS-3150 2.5 mg 群と CS-3150 5 mg 群の降圧効果について十分な精度で統計的比較を行うことは可能と考えられる。

上記の被験者数に、収縮期血圧の変化量と拡張期血圧の変化量の正の相関による実質の検出力増加や、約 7%の解析対象集団からの脱落率を考慮し、目標被験者数を 1 群 310 名と設

定した。

14.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.14.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.1-1 観察・検査スケジュール: 比較 P3 試験

実施時期	観察期(4週間)			治療期(12週間)							中止時	後観察期	
	来院	来院	来院(同日)	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院		来院	来院
	開始時	3週時	終了時	1日目	2週時	4週時	6週時	8週時	10週時	12週時		最終投与日	事後検査
同意	●												
被験者背景・身長 (選択・除外基準の確認)		←●→											
登録センター連絡	●		●										
前治療薬・併用薬	←											→	
当日朝の試験薬 服薬無しの確認		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	
試験薬投与	←	→ ^a		←	→	→	→	→	→	→	→		
服薬状況確認		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	
診察・問診	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
血圧・ 脈拍数		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
座位		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
ABPM		←→ ^b									←→ ^b	△	
体重			●								●	●	
有害事象	←												→
臨床 検査	血液学的・ 血液生化学		● ^c			●	●	●	●	●	●	●	●
	血清カリウム		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査		● ^d			●	●	●	●	●	●	●	●	
心電図		●				●				●	●	●	
PGx	採血										←●→ ^e		
薬物動態	採血					●					●	△	
薬力学(PAC、PRA)	採血		●			●					●	△	
妊娠検査		←●→ ^f											

●: 実施、←●→: 期間中に1回実施、←→: 期間中継続して調査、△: 可能な場合実施

a: 観察期開始時から観察期終了時前日まで観察期用プラセボ錠を服薬した。

b: ABPMによる24時間血圧測定を実施した。

c: 空腹時血糖及びHbA1cを併せて測定した。

d: 随時尿を1回採尿した。

糖尿病を合併した被験者の場合: 上記に加え、観察期開始日から観察期3週時までにUACR測定用の早朝第一尿を採取した。

なお、観察期3週時がUACR測定用の早朝第一尿の採取日と同日の場合は、早朝第一尿から随時尿の検体を採取してもよいこととした。

e: バンキングの同意が得られた被験者のみ、いずれかの採血と同時に1回採血した。

f: 妊娠可能な女性のみ実施した。

Source: 5.3.5.1-2 表 9.5-1

14.1.8 評価項目

14.1.8.1 有効性評価項目

14.1.8.1.1 主要評価項目

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値〔治療期 10 週時と 12 週時の 2 時点の測定値の算術平均値〕の差）

14.1.8.1.2 副次評価項目

ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期 3 週時血圧値と治療期 12 週時血圧値の差）

14.1.8.1.3 その他の有効性の評価項目

- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- ABPM による 24 時間血圧（平均血圧）の変化量
- ABPM による早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量
- ABPM による血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の 24 時間推移
- 座位血圧の降圧目標到達割合
- ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合

14.1.8.1.4 探索的評価項目

- ABPM によるトラフ／ピーク比（trough/peak ratio: T/P 比）
- ABPM による smoothness index (SI)

14.1.8.2 薬力学評価項目

PAC、PRA

14.1.8.3 薬物動態評価項目

血漿中 CS-3150 濃度（未変化体）

14.1.8.4 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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、治験薬の忍容性

14.1.9 統計手法

14.1.9.1 有効性の解析

有効性解析の主目的である非劣性の検証では、PPS を主たる解析対象とした。また、FAS

を対象とした同様の解析も補助的に行い、結果の頑健性を検討した。その他の有効性解析では、FAS を主たる解析対象とし、PPS を対象とした同様の解析も補助的に行った。

有効性評価項目の座位血圧の変化量については、PPS を対象とした解析では、欠測値の補完は行わず、血圧変化量が観測されている被験者を対象に解析を行った。FAS を対象とした解析では、血圧測定値に欠測がある場合は、LOCF 法を適用し、治療期の治験薬投与開始以降のデータを用いて欠測値を補完した解析も実施した。

14.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

1) 主解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）のそれぞれについて、血圧変化量（観察期基準血圧値と投与終了時値の差）を目的変数、投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変数とした ANCOVA モデルを用い、各投与群の血圧変化量の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を算出した。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）、CS-3150 2.5 mg 群と CS-3150 5 mg 群の血圧変化量の群間差（CS-3150 5 mg 群 - CS-3150 2.5 mg 群）、及びエプレレノン 50 mg 群と CS-3150 5 mg 群の血圧変化量の群間差（CS-3150 5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群）の点推定値とその 95%信頼区間、及び対比較の P 値を算出した。

有効性解析の主目的は、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量を降圧効果の評価項目として、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を検証することであり、非劣性検証のための帰無仮説及び対立仮説は、以下のように設定した。

帰無仮説 $H_0: \mu_{EPL} \leq \mu_{CS3150} - \Delta$

対立仮説 $H_1: \mu_{EPL} > \mu_{CS3150} - \Delta$

μ_{CS3150} : CS-3150 2.5 mg 群での血圧変化量の真値

μ_{EPL} : エプレレノン 50 mg 群での血圧変化量の真値

Δ : 非劣性マージン (≥ 0)

非劣性マージン（収縮期血圧、拡張期血圧）は、臨床的に劣っていないと判断できる最小の差として収縮期血圧 3.4 mmHg、拡張期血圧 1.5 mmHg と設定した。

収縮期血圧と拡張期血圧のそれぞれについて、血圧変化量の群間差（CS-3150 2.5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群）の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージン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することとした。

CS-3150 2.5 mg 群に対する CS-3150 5 mg 群の降圧効果についても同様に検討を行った。

非劣性マージンの設定根拠

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験では、参照薬として投与されたエプレレノン 50 mg 群の投与期間は 2~4 週であり、本試験の非劣性マージンを設定するために十分なデータは得られていない。そこで、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、本試験で計画されている治験薬の投与期間と同じ12週間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⁵の成績を参考にした。当該試験では、エプレレノン50mg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）の観察期からの変化量の差（エプレレノン50mg群 - プラセボ群）は収縮期血圧-6.7 mmHg、拡張期血圧-2.9 mmHgであった。これを本試験のエプレレノン50mg群の効果と考え、その効果の1/2の絶対値に相当する収縮期血圧3.4 mmHg、拡張期血圧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考えて本試験の非劣性マージンと設定した。

2) 副解析

i) 分散分析（ANOVA）モデルによる解析

投与群のみを説明変数としたANOVAモデルを用いて、主解析と同様の解析を行い、各投与群の血圧変化量、血圧変化量の群間差（CS-3150 2.5 mg群 - エプレレノン50mg群、CS-3150 5 mg群 - CS-3150 2.5 mg群、及びCS-3150 5 mg群 - エプレレノン50mg群）の最小二乗平均値とその95%信頼区間、及び対比較のP値を算出した。

ii) 繰り返し測定データに対する線形混合モデル（MMRM）による解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）のそれぞれについて、各時点（治療期2、4、6、8週、投与終了時）の血圧変化量を目的変数、投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果（周辺モデルの誤差相関構造の一部としてモデル化）、観察期基準血圧値を共変量とした繰り返し測定データに対する線形混合モデル（mixed effect models for repeated measures: MMRM）によって、各時点の各投与群の血圧変化量、血圧変化量の群間差（CS-3150 2.5 mg群 - エプレレノン50mg群、CS-3150 5 mg群 - CS-3150 2.5 mg群、及びCS-3150 5 mg群 - エプレレノン50mg群）の点推定値とその95%信頼区間、並びに対比較のP値及び投与群と時点の交互作用に対するP値を算出した。なお、分散共分散構造は無構造（unstructured）、自由度計算にはKenward-Roger法を用いた。また、本解析ではLOCFを用いて補完された値及び補完値を用いて算出された値は用いず、観測された値を用いて解析を行った。

14.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

ABPMによる24時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期3週時血圧値と治療期12週時血圧値の差）について、主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。

14.1.9.1.3 その他の有効性評価項目に対する解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）について、主要評価項目の主解析と同様のANCOVAモデルを用いた血圧変化量の最小二乗平均値及びその95%信頼区間を投与群別に算出した。ABPMによる24時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧について、副次評

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

価項目と同様の ANCOVA モデルを用いた血圧変化量の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を投与群別に算出した。

座位血圧及び ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合について、各時点の到達割合を投与群別に算出した。

14.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象に実施した。血清カリウム値について、5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、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算出した。

14.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.14.2-1 に示す。

本試験では、1001 名が各投与群に無作為化された (CS-3150 2.5 mg 群 331 名、5 mg 群 338 名、エプレレノン 50 mg 群 332 名)。無作為化された 1001 名全員に治験薬を投与し、試験を完了した被験者は 952 名 (CS-3150 2.5 mg 群 310 名、5 mg 群 323 名、エプレレノン 50 mg 群 319 名) であった。

中止被験者は 49 名 (CS-3150 2.5 mg 群 21 名、5 mg 群 15 名、エプレレノン 50 mg 群 13 名) であった。中止理由の内訳は、同意撤回が 26 名 (CS-3150 2.5 mg 群 11 名、5 mg 群 8 名、エプレレノン 50 mg 群 7 名、以下同順)、有害事象の発現が 9 名 (5 名、1 名、3 名)、選択基準逸脱/除外基準抵触が 1 名 (0 名、0 名、1 名)、その他が 13 名 (5 名、6 名、2 名) であった。その他の理由の内訳は、中止基準に該当が 10 名 (5 名、3 名、2 名)、被験者の安全性を考慮した中止が 2 名 (CS-3150 5 mg 群)、及び血圧上昇が 1 名 (CS-3150 5 mg 群) であった。

表 2.7.6.14.2-1 被験者の内訳: 比較 P3 試験

	CS-3150 2.5 mg	CS-3150 5 mg	エプレレノン 50 mg	全体
同意取得被験者	—	—	—	1684
無作為化被験者	331	338	332	1001
投与被験者	331 (100.0)	338 (100.0)	332 (100.0)	1001 (100.0)
未投与被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完了被験者	310 (93.7)	323 (95.6)	319 (96.1)	952 (95.1)
中止被験者	21 (6.3)	15 (4.4)	13 (3.9)	49 (4.9)
同意撤回	11 (3.3)	8 (2.4)	7 (2.1)	26 (2.6)
有害事象	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	9 (0.9)
選択基準逸脱/除外基準抵触	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
その他	5 (1.5)	6 (1.8)	2 (0.6)	13 (1.3)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-2 表 10.1-1

14.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.14.3-1 に示す。

無作為化され、治験薬を投与された 1001 名全員を安全性解析対象集団の対象とし、1001 名から FAS では 3 名、PPS では 57 名、薬力学解析対象集団では 9 名、薬物動態解析対象集団では 340 名が除外された。

表 2.7.6.14.3-1 解析対象集団の内訳: 比較 P3 試験

	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332	全体 N = 1001
安全性解析対象集団	331 (100.0)	338 (100.0)	332 (100.0)	1001 (100.0)
除外被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS	330 (99.7)	337 (99.7)	331 (99.7)	998 (99.7)
除外被験者数	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
有効性評価項目の結果が存在しない	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
PPS	306 (92.4)	322 (95.3)	316 (95.2)	944 (94.3)
除外被験者数	25 (7.6)	16 (4.7)	16 (4.8)	57 (5.7)
選択基準逸脱/除外基準抵触	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
併用禁止薬違反	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (0.7)
治験薬の誤割付	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
FAS から除外	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
主要評価項目の結果が存在しない	24 (7.3)	15 (4.4)	14 (4.2)	53 (5.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
薬力学解析対象集団	326 (98.5)	336 (99.4)	330 (99.4)	992 (99.1)
除外被験者数	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	9 (0.9)
治験薬の誤割付	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
併用禁止薬違反	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (0.7)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
薬物動態解析対象集団	326 (98.5)	335 (99.1)	0 (0.0)	661 (66.0)
除外被験者数	5 (1.5)	3 (0.9)	332 (100.0)	340 (34.0)
CS-3150 未投与	0 (0.0)	0 (0.0)	332 (100.0)	332 (33.2)
薬物動態データが存在しない	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	10 (1.0)
治験薬の誤割付	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-2 表 11.1-1

14.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.14.4-1 に示す。

背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。

性別は男性が 72.2%、平均年齢は 55.5 歳、座位血圧の平均値は収縮期血圧が 155.3 mmHg、拡張期血圧が 98.1 mmHg であった。高血圧の重症度では、I 度が 45.5% であった。糖尿病を合併した被験者は 15.6%、血清カリウム値の平均値は 4.21 mEq/L、eGFR_{creat} の平均値は 78.65 mL/min/1.73 m² であった。

安全性解析対象集団の被験者背景は、FAS と同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.4-1 被験者背景 (FAS) : 比較 P3 試験 (1/2)

		CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331	全体 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)	平均値	55.9	54.8	55.8	55.5
	SD	9.15	9.66	9.91	9.58
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	269 (81.5)	282 (83.7)	265 (80.1)	816 (81.8)
	≥65	61 (18.5)	55 (16.3)	66 (19.9)	182 (18.2)
体重 (kg)	平均値	70.67	70.61	70.34	70.54
	SD	13.050	13.829	14.297	13.724
BMI	平均値	25.66	25.64	25.70	25.67
	SD	3.983	4.074	4.224	4.091
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	6.8	6.3	6.6	6.6
	SD	6.85	6.11	7.25	6.74
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	156 (47.3)	161 (47.8)	167 (50.5)	484 (48.5)
	あり	174 (52.7)	176 (52.2)	164 (49.5)	514 (51.5)
高血圧の重症度	I 度	156 (47.3)	155 (46.0)	143 (43.2)	454 (45.5)
	II 度	174 (52.7)	182 (54.0)	188 (56.8)	544 (54.5)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	155.1	155.6	155.1	155.3
	SD	9.60	9.58	9.60	9.59
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	98.1	97.8	98.3	98.1
	SD	5.75	5.40	5.62	5.59
平均血圧 (座位) (mmHg)	平均値	117.1	117.0	117.3	117.1
	SD	5.72	5.29	5.61	5.54
収縮期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	164.9	164.4	165.4	164.9
	SD	15.77	14.75	15.78	15.43
拡張期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	97.6	96.7	97.5	97.3
	SD	7.89	7.94	7.93	7.92
平均血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	120.0	119.3	120.1	119.8
	SD	9.65	9.24	9.69	9.53
PAC (pg/mL)	n	330	337	330	997
	平均値	122.1	121.3	118.7	120.7
	SD	49.54	46.24	43.30	46.40
PRA (ng/mL/h)	n	284	294	281	859
	平均値	0.96	0.95	0.86	0.92
	SD	0.868	0.901	0.721	0.835
合併症	なし	52 (15.8)	56 (16.6)	55 (16.6)	163 (16.3)
	あり	278 (84.2)	281 (83.4)	276 (83.4)	835 (83.7)
糖尿病の合併	なし	281 (85.2)	291 (86.4)	270 (81.6)	842 (84.4)
	あり	49 (14.8)	46 (13.6)	61 (18.4)	156 (15.6)
脂質異常症の合併	なし	201 (60.9)	176 (52.2)	178 (53.8)	555 (55.6)
	あり	129 (39.1)	161 (47.8)	153 (46.2)	443 (44.4)
高尿酸血症の合併	なし	258 (78.2)	254 (75.4)	269 (81.3)	781 (78.3)
	あり	72 (21.8)	83 (24.6)	62 (18.7)	217 (21.7)
併用薬 (血糖降下薬)	なし	299 (90.6)	308 (91.4)	297 (89.7)	904 (90.6)
	あり	31 (9.4)	29 (8.6)	34 (10.3)	94 (9.4)
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²)	平均値	78.32	79.26	78.34	78.65
	SD	12.391	12.389	12.228	12.332
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<90	277 (83.9)	280 (83.1)	275 (83.1)	832 (83.4)
	≥90	53 (16.1)	57 (16.9)	56 (16.9)	166 (16.6)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-2 表 11.2-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.4-1 被験者背景 (FAS) : 比較 P3 試験 (2/2)

		CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331	全体 N = 998
UACR (mg/g·Cr)	n	48	48	61	157
	平均値	8.35	8.54	8.45	8.45
	SD	6.041	6.802	6.717	6.504
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.19	4.22	4.21	4.21
	SD	0.284	0.302	0.284	0.290
血清カリウム値 (mEq/L)	<4.5	271 (81.1)	263 (78.0)	274 (82.8)	808 (81.0)
カテゴリ別	≥4.5	59 (17.9)	74 (22.0)	57 (17.2)	190 (19.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-2 表 11.2-1

14.5 投与量と曝露状況

治験薬が投与された期間 (安全性解析対象集団) の算術平均値は、CS-3150 2.5 mg 群が 81.7 日、5 mg 群が 82.0 日、エプレレノン 50 mg 群が 82.2 日であり、投与群間で差はなかった。投与期間が 78 日以上 of 被験者は、CS-3150 2.5 mg 群が 93.4% (309/331)、5 mg 群が 95.9% (324/338)、エプレレノン 50 mg 群が 96.1% (319/332) であった。

服薬率は安全性解析対象集団全体で 99.5% であった。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。

14.6 有効性の結果

14.6.1 主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量

14.6.1.1 主解析

PPS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量 (観察期基準血圧値と投与終了時血圧値 [治療期 10 週時と 12 週時の 2 時点の測定値の算術平均値] の差) を図 2.7.6.14.6-1 に示す。PPS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量の群間差の点推定値及びその 95% 信頼区間を表 2.7.6.14.6-1 に、FAS での結果を表 2.7.6.14.6-2 に示す。

PPS を対象に血圧変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変数とした ANCOVA モデルによる解析を行った結果、座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量の最小二乗平均値 (95% 信頼区間) は、収縮期血圧では CS-3150 2.5 mg 群が -13.7 (-14.9 ~ -12.5) mmHg、5 mg 群が -16.9 (-18.1 ~ -15.7) mmHg、エプレレノン 50 mg 群が -12.1 (-13.3 ~ -10.9) mmHg、拡張期血圧では CS-3150 2.5 mg 群が -6.8 (-7.6 ~ -6.1) mmHg、5 mg 群が -8.4 (-9.1 ~ -7.7) mmHg、エプレレノン 50 mg 群が -6.1 (-6.8 ~ -5.4) mmHg であり、いずれの投与群でも投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して収縮期血圧及び拡張期血圧ともに低下した。

座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量のエプレレノン 50 mg 群と CS-3150 2.5 mg 群の群間差の点推定値 (95% 信頼区間) 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% 信頼区間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

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

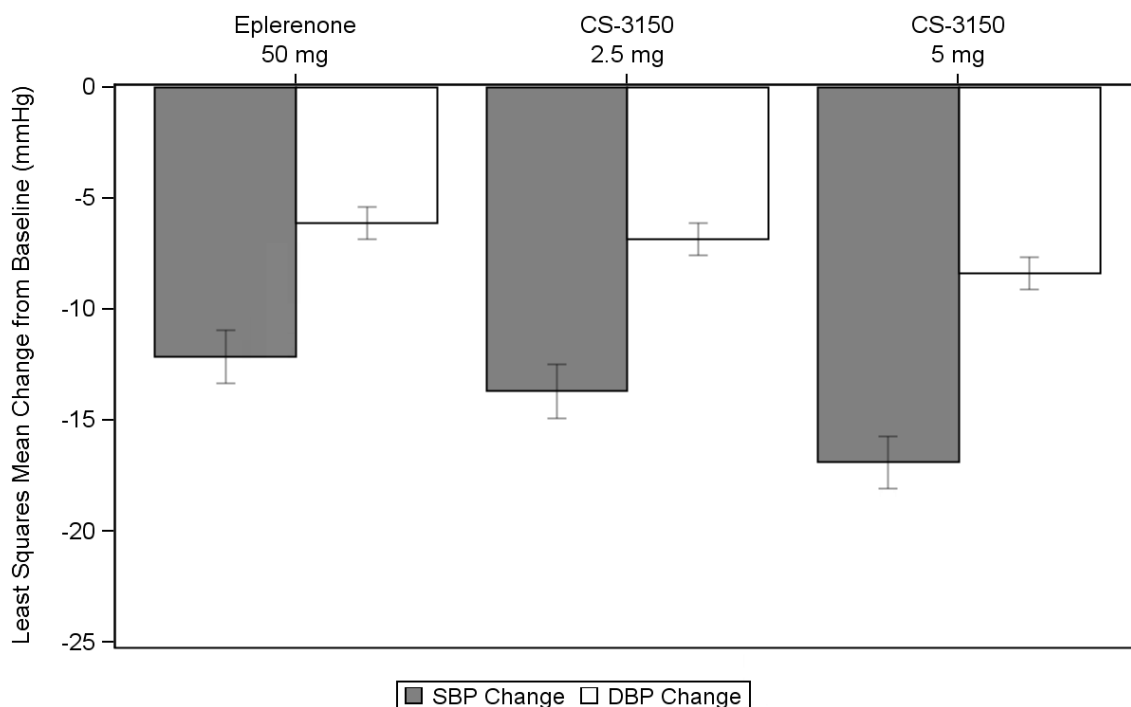
ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

ノン 50 mg 群に対する非劣性が検証された。

FAS を対象に、同様に ANCOVA モデルによる解析を行った結果、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量の CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の群間差の点推定値（95%信頼区間）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%信頼区間の上限が 0 を下回ったため、CS-3150 5 mg 群の降圧効果は 2.5 mg 群の降圧効果を統計学的に有意に上回った（ $P=0.0001$ 及び $P=0.0011$ ）。

FAS と PPS での結果は同様であった。

図 2.7.6.14.6-1 座位血圧の観察期からの変化量（ANCOVA）（PPS）：比較 P3 試験



最小二乗平均値及びその 95%信頼区間
 投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出
 Source: 5.3.5.1-2 図 11.4-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.6-1 座位血圧の観察期からの変化量 (ANCOVA) (PPS) : 比較 P3 試験

	CS-3150 2.5 mg N = 306	CS-3150 5 mg N = 322	エプレレノン 50 mg N = 316
収縮期血圧			
n	306	322	316
観察期の算術平均値 (SD)	154.7 (9.52)	155.3 (9.42)	155.0 (9.59)
最小二乗平均値 ^a	-13.7	-16.9	-12.1
95% CI	(-14.9, -12.5)	(-18.1, -15.7)	(-13.3, -10.9)
エプレレノン 50 mg 群との群間差 ^b			
最小二乗平均値	-1.6	-4.8	—
95% CI	(-3.3, 0.1)	(-6.4, -3.1)	—
P 値	0.0709	< 0.0001	—
CS-3150 群間の差 ^c			
最小二乗平均値	—	-3.2	—
95% CI	—	(-4.9, -1.5)	—
P 値	—	0.0002	—
拡張期血圧			
n	306	322	316
観察期の算術平均値 (SD)	97.9 (5.70)	97.7 (5.38)	98.3 (5.54)
最小二乗平均値 ^a	-6.8	-8.4	-6.1
95% CI	(-7.6, -6.1)	(-9.1, -7.7)	(-6.8, -5.4)
エプレレノン 50 mg 群との群間差 ^b			
最小二乗平均値	-0.7	-2.3	—
95% CI	(-1.8, 0.3)	(-3.3, -1.3)	—
P 値	0.1601	< 0.0001	—
CS-3150 群間の差 ^c			
最小二乗平均値	—	-1.5	—
95% CI	—	(-2.6, -0.5)	—
P 値	—	0.0033	—

単位: mmHg

a: 投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた、投与終了時の観察期からの血圧変化量の最小二乗平均値

b: 上記と同じ ANCOVA モデルを用いた、血圧変化量の群間差 (CS-3150 2.5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群、CS-3150 5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群)

c: 上記と同じ ANCOVA モデルを用いた、血圧変化量の群間差 (CS-3150 5 mg 群 - CS-3150 2.5 mg 群)

Source: 5.3.5.1-2 表 11.4-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.6-2 座位血圧の観察期からの変化量 (ANCOVA) (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
収縮期血圧			
n	330	337	331
観察期の算術平均値 (SD)	155.1 (9.60)	155.6 (9.58)	155.1 (9.60)
最小二乗平均値 ^a	-13.1	-16.5	-11.9
95% CI	(-14.3, -11.9)	(-17.7, -15.3)	(-13.1, -10.6)
エプレレノン 50 mg 群との群間差 ^b			
最小二乗平均値	-1.2	-4.6	—
95% CI	(-3.0, 0.5)	(-6.3, -2.9)	—
P 値	0.1557	< 0.0001	—
CS-3150 群間の差 ^c			
最小二乗平均値	—	-3.4	—
95% CI	—	(-5.1, -1.7)	—
P 値	—	0.0001	—
拡張期血圧			
n	330	337	331
観察期の算術平均値 (SD)	98.1 (5.75)	97.8 (5.40)	98.3 (5.62)
最小二乗平均値 ^a	-6.4	-8.1	-6.0
95% CI	(-7.2, -5.7)	(-8.9, -7.4)	(-6.7, -5.3)
エプレレノン 50 mg 群との群間差 ^b			
最小二乗平均値	-0.4	-2.1	—
95% CI	(-1.5, 0.6)	(-3.2, -1.1)	—
P 値	0.4196	< 0.0001	—
CS-3150 群間の差 ^c			
最小二乗平均値	—	-1.7	—
95% CI	—	(-2.7, -0.7)	—
P 値	—	0.0011	—

単位: mmHg

a: 投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた、投与終了時の観察期からの血圧変化量の最小二乗平均値

b: 上記と同じ ANCOVA モデルを用いた、血圧変化量の群間差 (CS-3150 2.5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群、CS-3150 5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群)

c: 上記と同じ ANCOVA モデルを用いた、血圧変化量の群間差 (CS-3150 5 mg 群 - CS-3150 2.5 mg 群)

Source: 5.3.5.1-2 表 11.4-2

14.6.1.2 副解析

ANOVA モデル及び MMRM による解析結果は、FAS、PPS のいずれも主解析の結果と同様であった。

14.6.2 副次評価項目

14.6.2.1 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量

FAS での ANCOVA モデルを用いた ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量 (観察期 3 週時血圧値と治療期 12 週時血圧値の差) を図 2.7.6.14.6-2 に、ANCOVA モデルを用いた ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量の群間差の点推定値及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.14.6-3 に示す。

ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量の最小二乗平均値 (95%信

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

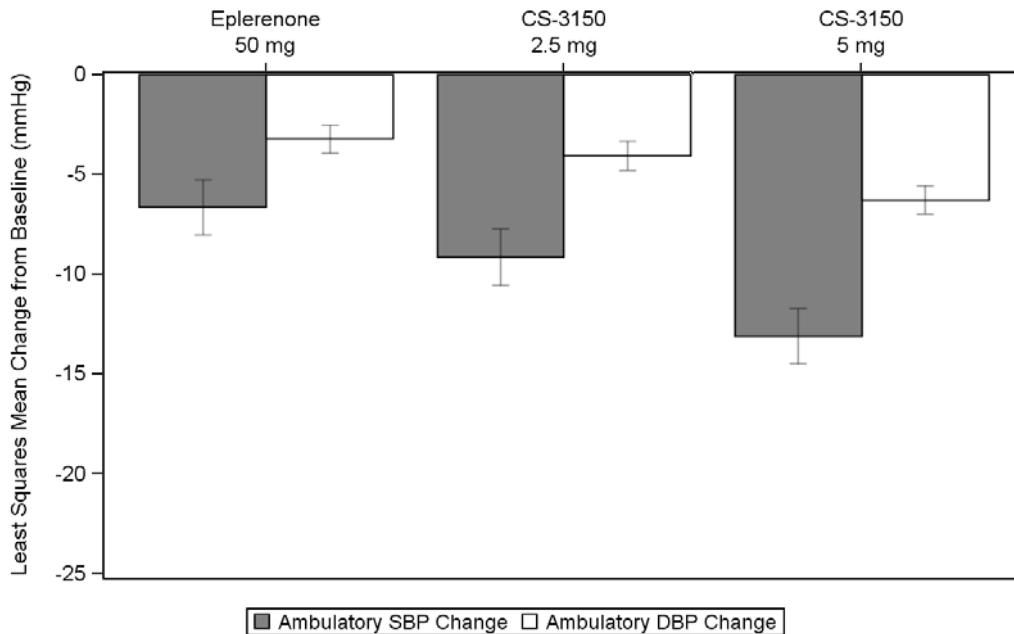
頼区間)は、収縮期血圧では CS-3150 2.5 mg 群が-9.1 (-10.6~-7.7) mmHg、5 mg 群が-13.1 (-14.5~-11.7) mmHg、エプレレノン 50 mg 群が-6.6 (-8.0~-5.3) mmHg、拡張期血圧では CS-3150 2.5 mg 群が-4.1 (-4.8~-3.4) mmHg、5 mg 群が-6.3 (-7.0~-5.6) mmHg、エプレレノン 50 mg 群が-3.2 (-3.9~-2.5) mmHg であり、いずれの投与群でも治療期 12 週時血圧値は観察期 3 週時血圧値に対して収縮期血圧及び拡張期血圧ともに低下した。

ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量のエプレレノン 50 mg 群と CS-3150 2.5 mg 群の群間差の点推定値 (95%信頼区間) 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、いずれも両側 95%信頼区間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認められた。また、収縮期血圧では両側 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったため、CS-3150 2.5 mg 群の収縮期血圧の降圧効果はエプレレノン 50 mg 群の降圧効果を統計学的に有意に上回った ($P = 0.0141$)。

ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量の CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群の群間差の点推定値 (95%信頼区間) 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%信頼区間の上限が 0 を下回ったため、CS-3150 5 mg 群の降圧効果は 2.5 mg 群の降圧効果を統計学的に有意に上回った (いずれも $P < 0.0001$)。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

図 2.7.6.14.6-2 ABPM による 24 時間血圧の観察期からの変化量 (ANCOVA) (FAS) :
比較 P3 試験



最小二乗平均値及びその 95%信頼区間

投与群を説明変数、観察期 3 週時血圧値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出

Source: 5.3.5.1-2 図 11.4-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.6-3 ABPM による 24 時間血圧の観察期からの変化量 (ANCOVA) (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
収縮期血圧			
n	302	315	314
最小二乗平均値 ^a	-9.1	-13.1	-6.6
95% CI	(-10.6, -7.7)	(-14.5, -11.7)	(-8.0, -5.3)
エプレレノン 50 mg 群との群間差 ^b			
最小二乗平均値	-2.5	-6.5	—
95% CI	(-4.5, -0.5)	(-8.4, -4.5)	—
P 値	0.0141	< 0.0001	—
CS-3150 群間の差 ^c			
最小二乗平均値	—	-4.0	—
95% CI	—	(-5.9, -2.0)	—
P 値	—	< 0.0001	—
拡張期血圧			
n	302	315	314
最小二乗平均値 ^a	-4.1	-6.3	-3.2
95% CI	(-4.8, -3.4)	(-7.0, -5.6)	(-3.9, -2.5)
エプレレノン 50 mg 群との群間差 ^b			
最小二乗平均値	-0.9	-3.1	—
95% CI	(-1.9, 0.1)	(-4.1, -2.1)	—
P 値	0.0925	< 0.0001	—
CS-3150 群間の差 ^c			
最小二乗平均値	—	-2.2	—
95% CI	—	(-3.2, -1.2)	—
P 値	—	< 0.0001	—

単位: mmHg

a: 投与群を説明変数、観察期 3 週時血圧値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた、治療期 12 週時の観察期からの血圧変化量の最小二乗平均値

b: 上記と同じ ANCOVA モデルを用いた、血圧変化量の群間差 (CS-3150 2.5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群、CS-3150 5 mg 群 - エプレレノン 50 mg 群)

c: 上記と同じ ANCOVA モデルを用いた、血圧変化量の群間差 (CS-3150 5 mg 群 - CS-3150 2.5 mg 群)

Source: 5.3.5.1-2 表 11.4-3

14.6.3 その他の評価項目

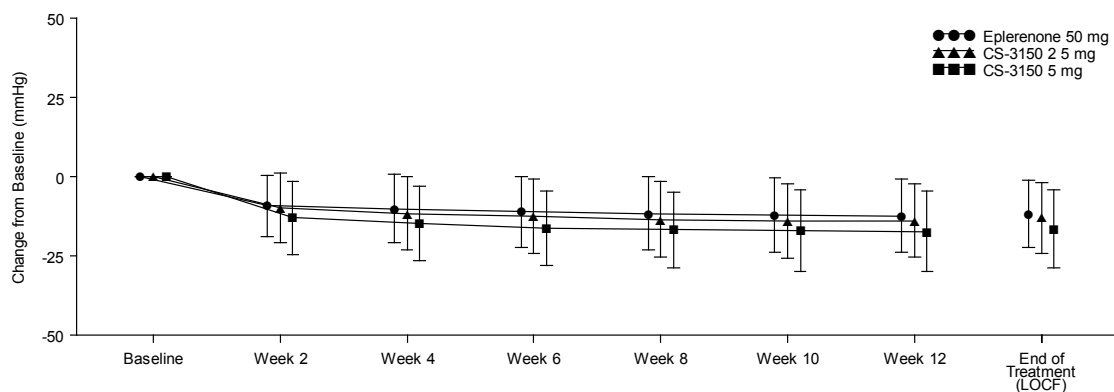
14.6.3.1 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移

FAS での座位の収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期基準血圧値からの変化量 (観察期基準血圧値と各時点の血圧値の差) の推移を図 2.7.6.14.6-3 及び図 2.7.6.14.6-4 に示す。FAS での座位の収縮期血圧及び拡張期血圧の各時点の測定値及び観察期基準血圧値からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.14.6-4 及び表 2.7.6.14.6-5 に示す。

座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、いずれの投与群でも治療期 2 週時以降 12 週時まで継続して低下する推移を示した。いずれの CS-3150 群でも、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、座位血圧は CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも低値で推移した。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

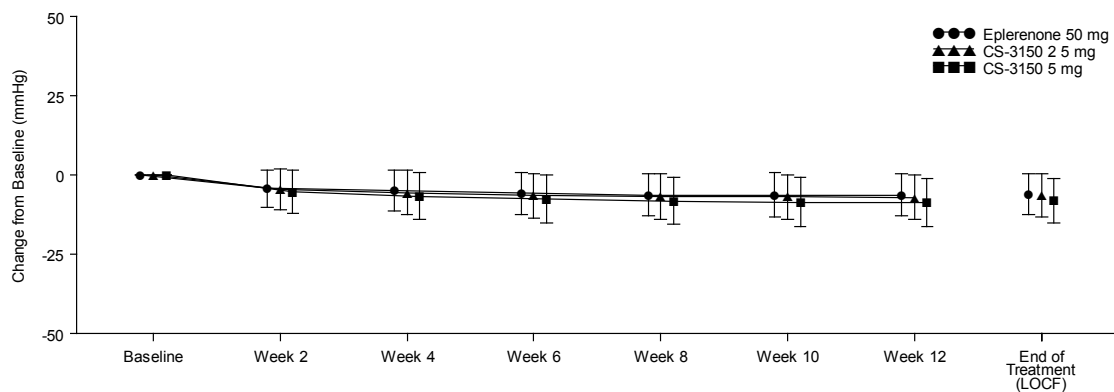
図 2.7.6.14.6-3 座位血圧（収縮期）の観察期からの変化量の推移（FAS）：比較 P3 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.1-2 図 11.4-6

図 2.7.6.14.6-4 座位血圧（拡張期）の観察期からの変化量の推移（FAS）：比較 P3 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.1-2 図 11.4-7

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.6-4 座位血圧（収縮期）の測定値及び観察期からの変化量（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
観察期			
n	330	337	331
平均値 (SD)	155.1 (9.60)	155.6 (9.58)	155.1 (9.60)
2 週時			
n	330	337	330
平均値 (SD)	145.3 (13.56)	142.5 (13.88)	146.0 (12.90)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-9.8 (11.12)	-13.1 (11.61)	-9.1 (9.70)
4 週時			
n	325	330	328
平均値 (SD)	143.5 (13.69)	140.8 (13.49)	144.9 (13.45)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-11.7 (11.48)	-14.7 (11.71)	-10.2 (10.87)
8 週時			
n	317	326	321
平均値 (SD)	141.5 (13.49)	138.5 (12.55)	143.3 (14.12)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-13.5 (11.82)	-16.8 (11.97)	-11.8 (11.57)
12 週時			
n	308	323	319
平均値 (SD)	140.8 (12.94)	137.9 (13.70)	142.5 (13.95)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-13.9 (11.57)	-17.4 (12.67)	-12.4 (11.55)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-2 表 11.4-4

表 2.7.6.14.6-5 座位血圧（拡張期）の測定値及び観察期からの変化量（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
観察期			
n	330	337	331
平均値 (SD)	98.1 (5.75)	97.8 (5.40)	98.3 (5.62)
2 週時			
n	330	337	330
平均値 (SD)	93.5 (8.85)	92.3 (8.70)	94.0 (8.22)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-4.6 (6.45)	-5.5 (6.81)	-4.3 (5.97)
4 週時			
n	325	330	328
平均値 (SD)	92.5 (9.12)	91.0 (8.86)	93.3 (8.41)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-5.6 (6.97)	-6.7 (7.41)	-4.9 (6.43)
8 週時			
n	317	326	321
平均値 (SD)	91.3 (9.04)	89.4 (8.80)	92.0 (8.94)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-6.7 (7.19)	-8.3 (7.39)	-6.3 (6.81)
12 週時			
n	308	323	319
平均値 (SD)	90.8 (8.76)	89.0 (8.91)	91.8 (8.80)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-7.1 (7.06)	-8.7 (7.56)	-6.4 (6.70)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-2 表 11.4-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

14.6.3.2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の変化量

FAS での ANCOVA モデルを用いた ABPM による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量を表 2.7.6.14.6-6 に示す。

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、いずれの CS-3150 群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して大きな低下が認められ、観察期から治療期 12 週時まで、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも低下した。ABPM による早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧でも、24 時間血圧の結果と同様の傾向が認められた。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.14.6-6 ABPM による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の観察期からの変化量 (FAS) : 比較 P3 試験 (1/2)

			CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331		
24 時間血圧	収縮期血圧	観察期	n	330	337	331	
			平均値	164.9	164.4	165.4	
			SD	15.77	14.75	15.78	
	12 週時		n	302	315	314	
			平均値	155.5	151.1	158.3	
			SD	15.97	15.97	16.17	
	12 週時の観察期 からの変化量		n	302	315	314	
			平均値	-9.2	-12.9	-6.8	
			SD	13.68	13.94	13.56	
	拡張期血圧	観察期	n	330	337	331	
			平均値	97.6	96.7	97.5	
			SD	7.89	7.94	7.93	
12 週時		n	302	315	314		
		平均値	93.2	90.4	94.1		
		SD	8.41	8.99	8.97		
12 週時の観察期 からの変化量		n	302	315	314		
		平均値	-4.1	-6.1	-3.3		
		SD	6.48	7.01	6.28		
早朝血圧		収縮期血圧	観察期	n	330	337	331
				平均値	163.4	163.6	164.3
				SD	20.22	19.23	20.19
	12 週時	n	302	315	314		
		平均値	154.4	149.7	158.2		
		SD	20.90	20.05	20.92		
	12 週時の観察期 からの変化量	n	302	315	314		
		平均値	-8.7	-13.4	-5.5		
		SD	20.10	20.05	19.43		

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.2.1-17、Table 15.2.1-19、Table 15.2.1-23、Table 15.2.1-25、Table 15.2.1-29、Table 15.2.1-31、Table 15.2.1-35、Table 15.2.1-37

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.6-6 ABPMによる24時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の観察期からの変化量 (FAS) : 比較 P3 試験 (2/2)

			CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331	
早朝血圧	拡張期血圧 観察期	n	330	337	331	
		平均値	98.2	97.8	98.1	
		SD	11.65	11.02	10.85	
	12週時	n	302	315	314	
		平均値	94.0	91.0	94.9	
		SD	11.75	11.54	11.90	
	12週時の観察期 からの変化量	n	302	315	314	
		平均値	-3.9	-6.5	-3.0	
		SD	11.74	11.03	11.25	
	昼間血圧	収縮期血圧 観察期	n	330	337	331
平均値			171.2	171.4	171.5	
SD			17.34	16.81	17.36	
12週時		n	302	315	314	
		平均値	162.8	158.1	164.8	
		SD	17.74	17.75	18.06	
12週時の観察期 からの変化量		n	302	315	314	
		平均値	-8.4	-12.6	-6.5	
		SD	15.92	15.90	16.21	
拡張期血圧		観察期	n	330	337	331
			平均値	101.0	100.6	100.8
			SD	9.15	9.19	9.32
		12週時	n	302	315	314
			平均値	97.0	94.1	98.1
			SD	9.48	10.44	10.62
		12週時の観察期 からの変化量	n	302	315	314
			平均値	-3.9	-6.3	-2.7
			SD	8.17	8.91	8.73
		夜間血圧	収縮期血圧 観察期	n	330	337
平均値				154.6	153.4	156.0
SD	18.80			17.55	18.61	
12週時	n		302	315	314	
	平均値		144.3	139.8	147.7	
	SD		18.67	17.83	18.24	
12週時の観察期 からの変化量	n		302	315	314	
	平均値		-9.9	-13.3	-7.9	
	SD		16.63	17.38	15.94	
拡張期血圧	観察期		n	330	337	331
			平均値	91.3	89.7	91.6
			SD	9.78	9.74	9.68
	12週時		n	302	315	314
			平均値	86.4	83.6	87.5
			SD	10.22	10.30	10.11
	12週時の観察期 からの変化量		n	302	315	314
			平均値	-4.5	-5.9	-4.0
			SD	8.52	9.23	8.06

単位: mmHg

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.2.1-17、Table 15.2.1-19、Table 15.2.1-23、Table 15.2.1-25、Table 15.2.1-29、Table 15.2.1-31、Table 15.2.1-35、Table 15.2.1-37

14.6.3.3 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による血圧の 24 時間推移

FAS では、ABPM による 1 時間ごとの血圧推移で、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg 群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。また、各測定時刻の降圧効果は、いずれの CS-3150 群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して概ね大きく、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも概ね大きかった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

14.6.3.4 降圧目標到達割合

FAS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の降圧目標到達割合の点推定値と 95%信頼区間を表 2.7.6.14.6-7 に示す。

座位血圧の目標血圧値を一律 140/90 mmHg 未満とした場合 (基準 1) の降圧目標到達割合は、いずれの投与群でも投与期間に応じて向上し、降圧目標到達割合の点推定値 (95%信頼区間) は、投与終了時で CS-3150 2.5 mg 群が 31.5 (26.5~36.8) %、5 mg 群が 41.2 (35.9~46.7) %、エプレレノン 50 mg 群が 27.5 (22.8~32.6) % であった。また、目標血圧値を糖尿病を合併した被験者のみ 130/80 mmHg 未満とした場合 (基準 2) の降圧目標到達割合も、いずれの投与群でも投与期間に応じて向上し、降圧目標到達割合 (95%信頼区間) は、投与終了時で CS-3150 2.5 mg 群が 27.0 (22.3~32.1) %、5 mg 群が 37.1 (31.9~42.5) %、エプレレノン 50 mg 群が 20.5 (16.3~25.3) % であった。座位血圧の降圧目標到達割合は、いずれの CS-3150 群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して高く、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも高かった。

表 2.7.6.14.6-7 座位血圧の降圧目標到達割合 (FAS) : 比較 P3 試験 (1/2)

時期	降圧目標到達割合 (%)	CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331
4 週時	n	325	330	328
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	24.0	31.5	20.4
	95% CI	(19.5, 29.0)	(26.5, 36.8)	(16.2, 25.2)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	20.9	27.6	15.2
	95% CI	(16.6, 25.8)	(22.8, 32.7)	(11.5, 19.6)
8 週時	n	317	326	321
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	31.5	40.2	25.9
	95% CI	(26.5, 37.0)	(34.8, 45.7)	(21.2, 31.0)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	28.1	35.6	19.6
	95% CI	(23.2, 33.4)	(30.4, 41.0)	(15.4, 24.4)
12 週時	n	308	323	319
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	33.8	42.7	31.3
	95% CI	(28.5, 39.3)	(37.3, 48.3)	(26.3, 36.8)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	29.9	38.1	24.8
	95% CI	(24.8, 35.3)	(32.8, 43.6)	(20.1, 29.9)

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満 (全被験者) とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満 (糖尿病を合併した被験者のみ)、140/90 mmHg 未満 (糖尿病を合併しない被験者) とした場合

Source: 5.3.5.1-2 表 11.4-7

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.6-7 座位血圧の降圧目標到達割合 (FAS) : 比較 P3 試験 (2/2)

時期	降圧目標到達割合 (%)	CS-3150 2.5 mg N = 330	CS-3150 5 mg N = 337	エプレレノン 50 mg N = 331
基準	95% CI			
投与終了時 (LOCF) n		330	337	331
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	31.5	41.2	27.5
	95% CI	(26.5, 36.8)	(35.9, 46.7)	(22.8, 32.6)
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	27.0	37.1	20.5
	95% CI	(22.3, 32.1)	(31.9, 42.5)	(16.3, 25.3)

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満 (全被験者) とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満 (糖尿病を合併した被験者のみ)、140/90 mmHg 未満 (糖尿病を合併しない被験者) とした場合

Source: 5.3.5.1-2 表 11.4-7

FAS での治療期 12 週時の ABPM による 24 時間血圧では、基準 1 の降圧目標到達割合の点推定値 (95%信頼区間) 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 の降圧目標到達割合の点推定値 (95%信頼区間) 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。ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合は、CS-3150 2.5 mg 群ではエプレレノン 50 mg 群と同程度であり、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも高かった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

14.6.4 探索的評価項目

14.6.4.1 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) によるトラフ/ピーク比 (T/P 比)

FAS での ABPM による T/P 比の中央値は、収縮期血圧では、CS-3150 2.5 mg 群が 0.405、5 mg 群が 0.470、エプレレノン 50 mg 群が 0.350 であり、拡張期血圧では、CS-3150 2.5 mg 群が 0.320、5 mg 群が 0.355、エプレレノン 50 mg 群が 0.250 であった。収縮期血圧と拡張期血圧ともに、T/P 比はいずれの CS-3150 群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して大きく、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも大きかった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

14.6.4.2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による smoothness index (SI)

FAS での ABPM による SI の中央値は、収縮期血圧では、CS-3150 2.5 mg 群が -0.490、5 mg 群が -0.600、エプレレノン 50 mg 群が -0.355 であり、拡張期血圧では、CS-3150 2.5 mg 群が -0.295、5 mg 群が -0.460、エプレレノン 50 mg 群が -0.235 であった。治療期 12 週時の SI の絶対値は、いずれの CS-3150 群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して大きく、また、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも大きく、CS-3150 群のより安定した降圧効果が示唆された。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

14.6.4.3 部分集団解析

性別（女性）、年齢（65歳以上）、体重（中央値未満）、BMI（25 kg/m²未満）、及び前治療降圧薬（なし）のサブグループでは、すべての投与群で降圧効果が増強する傾向が認められた。また、アルドステロン-レニン比（aldosterone-to-renin ratio: ARR）（中央値以上）は、CS-3150 2.5 mg 群の収縮期血圧、並びに 5 mg 群の収縮期及び拡張期血圧で降圧効果が増強する傾向が認められた。これらの降圧効果が増強する傾向が認められたサブグループでは、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）は低値で推移し、降圧目標到達割合も概ね高い傾向が認められた。また、一般的に降圧効果が弱いとされる、体重（第3四分位 78.5 kg 以上）、BMI（30 kg/m²以上）、及び合併症（糖尿病あり）のサブグループでも、すべての投与群で降圧効果が認められた。

14.7 薬力学の結果

14.7.1 血漿アルドステロン濃度（PAC）

PAC の算術平均値 (SD) は、CS-3150 2.5 mg 群では観察期の 122.2 (49.61) pg/mL から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 161.1 (68.21) pg/mL であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 40.1 (53.25) pg/mL、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 31.5 (26.3~37.0) % であった。同様に、CS-3150 5 mg 群では観察期の 121.0 (46.23) pg/mL から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 197.0 (103.11) pg/mL であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 75.9 (83.73) pg/mL、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 54.2 (48.2~60.4) % であった。PAC は、いずれの CS-3150 群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して大きな上昇が認められ、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも高値を示した。

14.7.2 血漿レニン活性（PRA）

PRA の算術平均値 (SD) は、CS-3150 2.5 mg 群では観察期の 0.97 (0.872) ng/mL/h から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 1.45 (1.270) ng/mL/h であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 0.57 (1.198) ng/mL/h、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 60.3 (48.0~73.7) % であった。同様に、CS-3150 5 mg 群では観察期の 0.95 (0.895) ng/mL/h から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 1.92 (1.684) ng/mL/h であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 1.11 (1.375) ng/mL/h、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 115.8 (99.9~133.1) % であった。PRA は、いずれの CS-3150 群でもエプレレノン 50 mg 群と比較して大きな上昇が認められ、CS-3150 5 mg 群の方が 2.5 mg 群よりも高値を示した。

14.8 薬物動態の結果

血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値は、概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇し、治療期 4 週時及び 12 週時には同程度の値を示した。

14.9 安全性の結果

14.9.1 有害事象の発現状況

14.9.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.14.9-1 に示す。

有害事象の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群 38.4% (127/331)、5 mg 群 44.1% (149/338)、エプレレノン 50 mg 群 37.0% (123/332) であり、投与群間で顕著な差は認められなかった。CS-3150 群で認められた主な有害事象は、ウイルス性上気道感染 (CS-3150 2.5 mg 群 13.0%、5 mg 群 12.1%、エプレレノン 50 mg 群 14.5%、以下同順)、インフルエンザ (3.9%、3.0%、2.4%)、上気道の炎症 (3.6%、3.3%、3.0%)、及び血中カリウム増加 (2.4%、2.1%、0.9%) であった。また、いずれかの CS-3150 群で報告された発現率 2%以上の有害事象のうち、エプレレノン 50 mg 群と比べて発現率が 2 倍以上高かった有害事象は、血中カリウム増加 (2.4%、2.1%、0.9%)、血中尿酸増加 (2.1%、2.1%、0.6%)、胃腸炎 (0.9%、2.1%、0.9%)、高尿酸血症 (0.9%、2.1%、0.3%)、及び咽頭炎 (0.3%、2.1%、0.0%) であった。

表 2.7.6.14.9-1 事象別有害事象発現被験者数 (すべて) : 比較 P3 試験 (1/5)

SOC PT	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332
有害事象発現被験者数	127 (38.4)	149 (44.1)	123 (37.0)
感染症および寄生虫症	62 (18.7)	67 (19.8)	66 (19.9)
アデノウイルス結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.2)
蜂巣炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	3 (0.9)	7 (2.1)	3 (0.9)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯肉炎	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
インフルエンザ	13 (3.9)	10 (3.0)	8 (2.4)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯冠周囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
咽頭炎	1 (0.3)	7 (2.1)	0 (0.0)
歯髄炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
上気道感染	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
ウイルス性上気道感染	43 (13.0)	41 (12.1)	48 (14.5)
細菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：比較 P3 試験（2/5）

SOC PT	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332
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）	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
平滑筋肉腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
貧血	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (1.2)	8 (2.4)	3 (0.9)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
痛風	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	3 (0.9)	7 (2.1)	1 (0.3)
低コレステロール血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	14 (4.2)	8 (2.4)	6 (1.8)
意識変容状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸腕症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)
頭痛	7 (2.1)	4 (1.2)	5 (1.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
傾眠	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.2)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼乾燥	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
硝子体浮遊物	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
耳部腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	2 (0.6)	4 (1.2)	3 (0.9)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性心不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心室性不整脈	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：比較 P3 試験（3/5）

SOC	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332
PT			
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (6.0)	13 (3.8)	13 (3.9)
喘息	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	12 (3.6)	11 (3.3)	10 (3.0)
咽頭の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道咳症候群	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	9 (2.7)	19 (5.6)	15 (4.5)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
アフタ性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
齲歯	0 (0.0)	4 (1.2)	3 (0.9)
下痢	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃ポリープ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
過敏性腸症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
食道潰瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
歯痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
食道ポリープ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.9)
肝機能異常	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.5)	11 (3.3)	3 (0.9)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚炎	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
湿疹	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：比較 P3 試験（4/5）

SOC PT	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332
皮膚および皮下組織障害（続き）			
乾皮症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
背部痛	4 (1.2)	7 (2.1)	4 (1.2)
側腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
腱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋膜疼痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
椎間板突出	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害			
着色尿	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血尿	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿閉	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	2 (0.6)	4 (1.2)	0 (0.0)
尿管結石症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害			
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	0 (0.0)	8 (2.4)	7 (2.1)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
疲労	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
異常感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
疼痛	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (7.9)	24 (7.1)	13 (3.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
血中カリウム増加	8 (2.4)	7 (2.1)	3 (0.9)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
血中尿酸増加	7 (2.1)	7 (2.1)	2 (0.6)
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	2 (0.6)	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)	4 (1.2)	1 (0.3)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：比較 P3 試験（5/5）

SOC PT	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332
臨床検査（続き）			
糸球体濾過率減少	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.1)	7 (2.1)	9 (2.7)
アルコール中毒	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳振盪	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顎炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭部損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
つち指	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
硬膜下血腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
挫傷	2 (0.6)	4 (1.2)	3 (0.9)
上肢骨折	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.3.1-4

14.9.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.14.9-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群 7.6% (25/331)、5 mg 群 9.2% (31/338)、エプレレノン 50 mg 群 4.8% (16/332) であり、エプレレノン 50 mg 群よりも CS-3150 群でやや高かったが、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群では顕著な差は認められなかった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象のうち、CS-3150 2.5 mg 群又は 5 mg 群で発現率が 1%以上であった有害事象は、血中カリウム増加（CS-3150 2.5 mg 群 1.8%、5 mg 群 2.1%、エプレレノン 50 mg 群 0.6%、以下同順）、血中尿酸増加（1.8%、1.8%、0.3%）、及び高尿酸血症（0.3%、1.2%、0.3%）であり、血中カリウム増加及び血中尿酸増加の発現率は、エプレレノン 50 mg 群よりも CS-3150 群で高く、高尿酸血症の発現率は CS-3150 5 mg 群で高かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.9-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：比較 P3 試験（1/2）

SOC PT	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332
有害事象（関連あり）発現被験者数	25 (7.6)	31 (9.2)	16 (4.8)
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.6)
痛風	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)
意識変容状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
頭痛	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性心不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性不整脈	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
食道潰瘍	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.9)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
冷汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿閉	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
異常感	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
臨床検査	14 (4.2)	15 (4.4)	6 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
血中カリウム増加	6 (1.8)	7 (2.1)	2 (0.6)
血中尿酸増加	6 (1.8)	6 (1.8)	1 (0.3)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 表 12.2-3

表 2.7.6.14.9-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：比較 P3 試験（2/2）

SOC PT	CS-3150 2.5 mg N = 331	CS-3150 5 mg N = 338	エプレレノン 50 mg N = 332
臨床検査（続き）			
糸球体濾過率減少	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数（%）

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 表 12.2-3

14.9.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

14.9.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、CS-3150 2.5 mg 群で 4 名（慢性心不全、椎間板突出、及び頭部損傷が各 1 名、硬膜下血腫及び脳出血が 1 名）、5 mg 群で 3 名（大腸ポリープ、乳癌、及び平滑筋肉腫が各 1 名）、エプレレノン 50 mg 群で 1 名（心筋梗塞）に発現した。このうち CS-3150 2.5 mg 群で発現した慢性心不全は、治験薬との因果関係を関連ありと判定された。いずれの事象も重症度は中等度又は軽度と判定され、乳癌及び平滑筋肉腫を除いて消失又は軽快した。本試験の CS-3150 群で発現した重篤な有害事象の叙述を 14.9.1.6 に示す。

14.9.1.5 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.14.9-3 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は、CS-3150 2.5 mg 群が 1.5% (5/331)、5 mg 群が 0.3% (1/338)、エプレレノン 50 mg 群が 0.9% (3/332) であった。投与中止に至った有害事象は、14.9.1.4 に記載した重篤な有害事象（CS-3150 2.5 mg 群: 慢性心不全、椎間板突出、脳出血が各 1 名、エプレレノン 50 mg 群: 心筋梗塞）に加え、CS-3150 2.5 mg 群で 3 名（心電図 T 波逆転、全身性皮疹、意識変容状態が各 1 名）、5 mg 群で 1 名（血中カリウム増加）、エプレレノン 50 mg 群で 2 名（肝機能検査異常、意識消失が各 1 名）に発現した。いずれも重症度は中等度又は軽度と判定され、治験薬の投与中止後に消失又は軽快した。このうち、CS-3150 2.5 mg 群の全身性皮疹及び意識変容状態、5 mg 群の血中カリウム増加、エプレレノン 50 mg 群の肝機能検査異常は、治験薬との因果関係が関連ありと判定された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.14.9-3 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧: 比較 P3 試験

投与群	被験者番号	性別/ 年齢 (歳)	有害事象名 (PT) ^a	重症度	転帰 因果関係
CS-3150 2.5 mg 群	€€FE	男性/56	慢性心不全	中等度	回復 関連あり
	██████	男性/62	心電図 T 波逆転	軽度	軽快 関連なし
	██████	男性/66	全身性皮疹	軽度	軽快 関連あり
	€€GE	男性/61	椎間板突出	中等度	軽快 関連なし
	€€E	男性/67	意識変容状態 脳出血	中等度 中等度	回復 回復 関連あり 関連なし
CS-3150 5 mg 群	██████	男性/54	血中カリウム増加	軽度	回復 関連あり
エプレレノン 50 mg 群	██████	男性/67	心筋梗塞	中等度	軽快 関連なし
	██████	男性/51	肝機能検査異常	軽度	回復 関連あり
	██████	男性/55	意識消失	軽度	回復 関連なし

a: MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.1-2 Table 15.3.2-4

14.9.1.6 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 €€FE (CS-3150 2.5 mg 群、56 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 慢性心不全/慢性心不全の悪化

治験薬との因果関係: 関連あり、重症度: 中等度、転帰: 回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : なし

合併症 (医師記載用語) : 糖尿病、肝機能障害、高脂血症、腎結石、胆のうポリープ、慢性心不全 (NYHA 分類 II 度以下)

2016 年 11 月初旬に軽度の息切れ、11 月 23 日 (投与開始 26 日後) に左アキレス腱膿瘍 (非重篤の有害事象「皮膚亀裂」として報告) を自覚し、11 月 25 日 (治療期 4 週時) の規定来院で軽度の腎機能悪化及び尿蛋白 3+ を認めた。12 月 6 日 (発現 13 日後) に下腿浮腫、陰囊・腹部の腫脹を認めたため泌尿器科を受診し、陰囊水腫と診断された。12 月 8 日 (発現 15 日後) の夜に腹部腫脹及び下腿浮腫の悪化を認め、翌日の 12 月 9 日 (発現 16 日後) の朝に顔面浮腫を認めた。同日、治療期 6 週の規定来院のため実施医療機関を受診した際、浮腫が著明であり、血液検査及び尿検査では中等度腎機能悪化、ALP 上昇、CK 上昇、及び尿蛋白 3+ を認めた。血圧 164/104 mmHg、脈拍数は 90 回/分で不整ではなく、酸素飽和度は 96% とやや低下傾向であった。胸部誘導心電図検査では、治療開始前と比較して T 波の平低化が認められた。心臓超音波検査では、明確な左室の壁運動低下は認めないが、左室駆出率は 43% に低下していた。胸部レントゲン検査では心臓胸郭比が 57% に拡張し、肺門陰影の増強が認め

られ、心不全と診断された。他院で入院治療を行うため治験薬投与を中止した（最終投与日は12月8日）。同日、利尿薬及び血液粘度低下剤の点滴投与による治療を開始した。12月11日（発現18日後）の午前1時30分頃、15発の不整脈を認めた。12月12日（発現19日後）、浮腫の低減が認められ、12月29日（発現36日後）に退院した。

本事象は、試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。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があり、治療期治験薬の投与開始後に腎機能が低下した時間的相関関係に鑑みると、本事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。被験者の血圧及び脈拍が薬剤治療で安定し、退院となったことから、本事象の転帰は回復とした。

被験者番号 €€€€ （CS-3150 2.5 mg 群、61 歳、男性）

有害事象名（PT/医師記載用語）：椎間板突出/腰椎椎間板ヘルニア

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度、転帰：軽快

重篤性：重篤、重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠、アムロジピンベシル酸塩

合併症（医師記載用語）：脂質異常症、便潜血陽性

2016年11月19日（投与開始22日後）、腰痛のために近医を受診し、腰椎椎間板ヘルニアと診断された。同日入院となり、ロキソプロフェンナトリウム錠及びレバミピドの投与を開始した。当該医療機関から入院措置の連絡を受け、治験責任医師は治験薬の中止を判断した（最終投与日は11月24日）。11月22日（発現3日後）に退院し、退院時処方薬はロキソプロフェンナトリウム錠、レバミピド及びジクロフェナクナトリウム坐剤（頓用）であった。11月25日（発現6日後）に実施医療機関を来院した際、既に腰痛が消失していたことから治験責任医師は本事象の転帰を軽快とした。

被験者が治療期治験薬の投与以前より腰痛を訴えていたこと、治験薬の作用機序と本事象の間に関連性がないことから、治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。なお、腰痛は疾患として治療されていなかったことから、合併症とは判断されていない。

被験者番号 ■■■■■ （CS-3150 2.5 mg 群、52 歳、男性）

有害事象名（PT/医師記載用語）：頭部損傷/頭部外傷

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：軽度、転帰：回復

重篤性：重篤、重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：アジルサルタン、アムロジピンベシル酸塩

合併症（医師記載用語）：なし

2017年2月11日（投与開始49日後）、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て頭部外傷を負った。脳神経外科に救急搬送され、緊急入院となった。

午前7時頃に酩酊状態から回復した。頭部検査では、左前頭部の血腫を認めた。血圧高値に対してバルサルタン 80 mg 2錠を朝夕食後に分けて投与開始し、治験薬は中止した（最終投与日は2月10日）。2月12日（発現1日後）、腰部痛のために腰部 X線検査を実施したが異常はなかった。2月14日（発現3日後）に退院し、被験者本人が実施医療機関に上記を報告した際、症状及び本人の希望で本試験は中止となった。2月18日（発現7日後）に中止時検査を実施し、頭部外傷及び腰部打撲の軽快を認めた。3月14日（発現31日後）に脳神経外科病院の頭部 MRI 検査で異常を認めず、終診となった。

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はないと判断した。

被験者番号 ~~66E~~ (CS-3150 2.5 mg 群、67 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 硬膜下血腫/外傷性慢性硬膜下血腫

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、転帰: 回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 脳出血/脳内出血

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、転帰: 回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : クエン酸カリウム/クエン酸ナトリウム配合製剤、トピロキソスタット、ベンズブロマロン、カルボシステイン、セフポドキシム プロキセチル、総合感冒薬 (漢方薬)

合併症 (医師記載用語) : 糖尿病、痛風

2017年1月12日 (投与開始31日後) の血圧は110/69 mmHgであった。1月19日 (投与開始38日後) の朝6時30分頃、2度の転倒で頭部を打撲し、他院 (A) に搬送された。血圧131/82 mmHg、eGFRは49.8 mL/min/1.73 m²で、一過性意識障害及び右下肢脱力があり、前日の飲酒による脱水が原因と判断して点滴を行った (一過性意識障害は点滴治療を受けているまでの間発現)。処置後に帰宅したが、その後嘔気が出たため治験薬は服薬しなかった (最終投与日は1月18日)。1月20日 (発現1日後)、嘔気持続のため他院 (B) を受診し、頭部 CT 検査で脳内出血が認められたため、他院 (B) の勧めで同日に他院 (C) の脳血管内科を受診した。他院 (C) で、ごく軽度の右下肢筋力低下、並びに頭部の CT 検査及び MRI 検査で左頭頂部皮質下の脳出血を認め、即入院となった。他院 (C) からの連絡で、治験責任医師は同日に本試験中止を判断した。高血圧をアムロジピン OD 5 mg で、打撲による背部痛をロキソプロフェン 60 mg 3錠で治療開始した。1月27日 (発現8日後) にアログリプチン安息香酸塩 25 mg を開始した。2月2日 (発現14日後)、脳出血の原因は判然としなかったが、入院経過中の出血は消退傾向であり、右下肢麻痺が軽快したことから退院した。2月8日 (発現20日後)、被験者は仕事に復帰済みで、日常生活に問題はないと報告された。2月13日 (発現25日後)、実施医療機関で中止時検査を実施した。転倒原因の精査のため同日からホルター心電図検査を行ったが、2月20日 (発現32日後) の診察では正常範囲内であり、不整脈

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

によって本事象が誘発された可能性はないと判断された。その後、本被験者は3月13日（発現53日後）から3月23日（発現63日後）まで外傷性慢性硬膜下血腫の手術のため他院に入院した。

治験責任医師は、硬膜下血腫及び脳出血の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否定した。

被験者番号 ████████ (CS-3150 5 mg 群、50 歳、女性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 大腸ポリープ/大腸ポリープ

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 軽度、転帰: 回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : カンデサルタンシレキセチル、アモキシシリン、トラネキサム酸、メキタジン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、センノシド A・B、ピコスルファートナトリウム水和物、経口腸管洗浄剤

合併症 (医師記載用語) : なし

2017年3月4日（投与開始19日後）、被験者の希望で大腸内視鏡検査を実施し、複数のポリープを認めたため、他院に紹介された。3月9日（発現5日後）、被験者は他院を受診し、ポリープ切除のために入院予定である旨を実施医療機関に連絡した。5月1日（発現58日後）、被験者からポリープを切除し退院したとの連絡を受け、治験責任医師は本事象の消失を確認した。なお、治験薬の投与は5月6日（発現63日後）まで継続した。

治験責任医師は、疾患の性質上、本事象の原因を被験者の体質と考え、治験薬との因果関係を否定した。

被験者番号 ㊦ E (CS-3150 5 mg 群、53 歳、女性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 乳癌/左乳がん

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、転帰: 未回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: その他

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : なし

合併症 (医師記載用語) : なし

2017年2月頃から左乳頭部の違和感を自覚した。2月6日（投与開始83日後）に近医を受診し、約1cmの腫瘍を確認したため生検を実施した。2月22日（発現16日後）、近医からの診療情報提供書を受領し、左乳がんであると判明した。なお、治験薬の投与は2月8日（発現2日後）まで継続した。

2016年5月の婦人科検診で指摘事項はなかったものの、1cm大の腫瘍になるためには年単位の期間を要するため、治験薬投与中の4ヵ月で発現したとは考えにくく、治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を否定した。被験者の希望によって、本事象に関して継続して情報収集することが困難と考えられたため、転帰を未回復とし追跡調査を終了した。

被験者番号 [REDACTED] (CS-3150 5 mg 群、46 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 平滑筋肉腫/横隔膜近傍の平滑筋肉腫

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、転帰: 未回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : テルミサルタン、クロルフェニラミンマレイン酸塩/ナファゾリン塩酸塩点鼻薬、リナグリプチン

合併症 (医師記載用語) : 糖尿病、花粉症

2017 年 4 月 26 日 (投与開始 77 日後) に治験薬の投与を終了した。同日の臨床検査で CRP 高値であり、5 月 10 日 (発現 14 日後) の再検査で CRP 値上昇を認めた。5 月 31 日 (発現 35 日後)、再度再検査を行ったが CRP 値は改善しなかった。6 月 19 日 (発現 54 日後) の夕方、職場で胸痛及び呼吸困難を発現し、救急搬送された。肺水腫が認められ、搬送先に入院となった。7 月 5 日 (発現 70 日後)、横隔膜に腫瘍が見つかったと被験者から報告があった。横隔膜腫瘍が悪性であったため、7 月 11 日 (発現 76 日後) に搬送先を退院し、翌日の 7 月 12 日 (発現 77 日後) に治療のため他院に転院した。7 月 24 日 (発現 89 日後)、被験者から情報を入手し、治験責任医師は本事象名を横隔膜近傍の平滑筋肉腫とした。

CRP 高値と横隔膜の腫瘍が関連している可能性は高いが、治験薬投与と CRP 値推移の時間的関連性、及び治験薬の作用機序から腫瘍が発現することは考えがたいため、治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を否定した。転院先で適切な治療を受けるため、追跡調査を終了した。

14.9.2 臨床検査値の評価

eGFR_{creat} の算術平均値 (SD) は、CS-3150 2.5 mg 群では、観察期の 78.31 (12.372) mL/min/1.73 m² から治療期 4 週時に 75.11 (12.381) mL/min/1.73 m² に低下し、12 週時で 74.45 (13.014) mL/min/1.73 m² であった。CS-3150 5 mg 群では、観察期の 79.27 (12.372) mL/min/1.73 m² から治療期 4 週時に 73.87 (12.712) mL/min/1.73 m² に低下し、12 週時で 73.73 (13.177) mL/min/1.73 m² であった。治療期 4 週時に CS-3150 群で用量依存的な eGFR_{creat} の低下が認められたが、12 週時でも同程度の値であった。エプレレノン 50 mg 群では投与後に変化は認められなかった。血清クレアチニン値は CS-3150 投与後に上昇し、CS-3150 2.5 mg 群よりも 5 mg 群で大きな上昇を示した。エプレレノン 50 mg 群では投与後に変化は認められなかった。

赤血球数、ヘマトクリット値、血小板数、及びアルブミンは、いずれの投与群でも治療期 12 週時の算術平均値が観察期より低い傾向を示した。また、BUN の算術平均値は、いずれの投与群でも治療期 12 週時で観察期より高い傾向を示した。尿酸値の算術平均値は、いずれの投与群でも治療期 4 週時にわずかな上昇が認められたが、12 週時でも同程度の値であった。その他の臨床検査項目では、投与前後に明らかな変化は認められなかった。

尿検査では、CS-3150 投与開始後 12 週時点で +1 以上変化した被験者が一部認められたが、全体として臨床的に問題となる変化は認められなかった。

有害事象として報告された臨床検査値の異常変動以外、個々の被験者について臨床的に問題となる変動は認められなかった。

14.9.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の算術平均値 (SD) は、CS-3150 2.5 mg 群では観察期の 4.19 (0.285) mEq/L から投与後に上昇し、治療期 2 週時に最大値 4.48 (0.338) mEq/L を示した。CS-3150 5 mg 群では観察期の 4.22 (0.302) mEq/L から投与後に上昇し、治療期 2 週時に最大値 4.56 (0.322) mEq/L を示した。エプレレノン 50 mg 群では観察期の 4.21 (0.283) mEq/L から投与後に上昇し、治療期 6 週時及び 8 週時に最大値 4.40 (0.336) 及び 4.40 (0.318) mEq/L を示した。いずれの CS-3150 群でも、エプレレノン 50 mg 群と比較して血清カリウム値の変化量の平均値が大きく、CS-3150 2.5 mg 群と 5 mg 群では同程度の変化量であった。いずれの CS-3150 群でも、治療期 2 週時に最大値を示した後はほぼ一定に推移し、12 週時にさらなる上昇は認められなかった。

投与終了時までには血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、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) であり、CS-3150 2.5 mg 及び 5 mg 群で高い傾向が認められた。このうち、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、CS-3150 2.5 mg 群で 0.3% (1/331)、5 mg 群で 0.6% (2/338) であり、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、CS-3150 2.5 mg 群で 0.6% (2/331)、5 mg 群では認められなかった。CS-3150 群では、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の割合に、用量依存的な増加は認められなかった。エプレレノン 50 mg 群では、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、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者は認められなかった。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、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者では、中止後再検査時に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満に低下し、それ以外の被験者では再検査時に血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満に低下して治験薬を継続投与したことから、血清カリウム値の上昇は一過性であった。

観察期の血清カリウム値別の解析の結果、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、観察期の血清カリウム値が 4.5 mEq/L 以上の被験者で高い傾向が認められた。

14.9.4 バイタルサイン及び心電図の評価

いずれの投与群でも、体重及び脈拍数の各平均値の推移に、投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。治験薬投与開始後に、心電図所見が「臨床的に有意な異常」に変化した被験者は、CS-3150 2.5 mg 群で 1 名、5 mg 群で 3 名、エプレレノン 50 mg 群で 1 名認められたが、いずれも再検査時に元の状態に回復した。

14.10 結論

本態性高血圧症患者を対象に CS-3150 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したとき、有効性の主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量の評価では、CS-3150 2.5 mg 投与のエプレレノン 50 mg 投与に対する非劣性が検証され、CS-3150 5 mg 投与の降圧効果は 2.5 mg 投与に対して統計学的に有意に上回ることが示された。有効性の副次評価項目である ABPM による 24 時間血圧の変化量の評価では、CS-3150 2.5 mg 投与のエプレレノン 50 mg 投与に対する非劣性が認められ、CS-3150 5 mg 投与の降圧効果は 2.5 mg 投与に対して統計学的に有意に上回ることが示された。CS-3150 2.5 mg の有効性はエプレレノン 50 mg 群と同程度であり、CS-3150 5 mg は 2.5 mg より優れた降圧作用を有することが示された。

有害事象の発現率は、CS-3150 2.5 mg 投与及び 5 mg 投与とエプレレノン 50 mg 投与で同程度であった。投与終了時までには血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、エプレレノン 50 mg 投与と比較して CS-3150 2.5 mg 投与及び 5 mg 投与で高い傾向が認められたが、血清カリウム値の上昇は一過性であり、用量依存的な発現頻度の増加もなく、血清カリウム値が上昇する頻度は臨床的に許容できる範囲内であると考えられた。CS-3150 2.5 mg はエプレレノン 50 mg と比較して臨床的に許容できる安全性プロファイルを有することが確認された。また、CS-3150 2.5 mg と 5 mg では安全性に大きな違いはなかった。

15. CS-3150 第II相試験—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—

資料番号 5.3.5.1-3

15.1 試験方法

15.1.1 試験の目的

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150を投与したときの降圧効果、薬力学、及び安全性を、エプレレノン参照薬として探索的に検討する。

15.1.2 試験期間

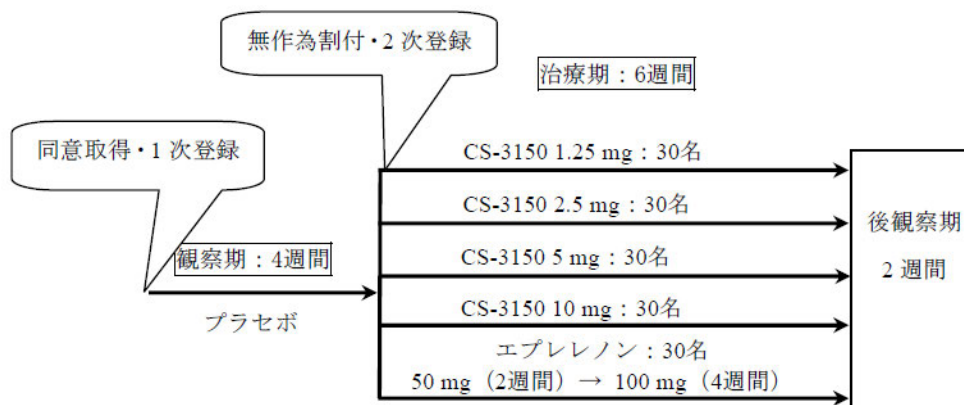
■■年 ■月 ■日（最初の被験者の同意取得日）～■■年 ■月 ■日（最終観察日）

15.1.3 試験デザイン

多施設共同、無作為化、非盲検、5群並行群間比較試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.15.1-1 に示す。

図 2.7.6.15.1-1 試験デザイン: 用量探索 P2 試験



Source: 5.3.5.1-3 Section 9.1

コホートの設定

治療期開始時に入院期間（治療期開始3日前～治療期3日目までの5泊6日）を設けて薬物動態、尿中薬力学を測定するグループ（コホートA及びコホートB）と、外来による降圧効果の検討を主としたグループ（コホートC）を設定した。安全性に配慮してCS-3150の最大投与量である10mgの投与群を含まないコホートAを先行させ、コホートAの全被験者（各群4名以上）が投与終了1日後の観察を終了し、安全性が確認された後、CS-3150 10mgの投与群を含むコホートB及びコホートCの割付を開始した。

- コホートA: CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 群及びエプレレノン群の各6名を対象に、治療期3日目まで入院、その後外来で計6週間投薬した。

- コホート B: コホート A の治療期終了後、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 群の各 6 名、10 mg 群の 12 名、及びエプレレノン群の 6 名を対象に、治療期 3 日目まで入院、その後外来で計 6 週間投薬した。
- コホート C: CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 群及びエプレレノン群の各 18 名を対象に外来で 6 週間投薬した。

割付方法: コホート C では、性別、観察期基準血圧値（観察期最終 2 時点の平均値）を因子とした層別割付によって、因子が各投与群で可能な限り均等になるように無作為に割り付けた。なお、コホート A 及びコホート B は、少数のため層別割付を行わなかった。

15.1.4 対象

本態性高血圧症患者

15.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 70 歳以下
- 2) I 度・II 度高血圧症患者
観察期中の異なる来院日（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が下記の i) 及び ii) を満たすこと。
 - i) 観察期の最終 2 時点の血圧の平均値（観察期基準血圧値）が「収縮期血圧で 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧で 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満」の基準を満たすこと。
 - ii) 観察期の最終 2 時点の血圧が安定していること（血圧の安定とは、2 時点の血圧の差が収縮期血圧で 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧で 15 mmHg 以内とした）。
- 3) ABPM による血圧
観察期 3 週時以降に実施した ABPM による 24 時間血圧が「収縮期血圧で 130 mmHg 以上かつ拡張期血圧で 80 mmHg 以上」の基準を満たすこと。

15.1.4.2 除外基準

- 1) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 2) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 3) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現があった患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術の施行があった患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術の施行があった患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者

- v) 心房細動を有する患者
 - vi) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - viii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
- 4) 悪性腫瘍を合併している患者
 - 5) 糖尿病患者もしくは糖尿病の治療を受けている患者
 - 6) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) 肝機能障害 (AST、ALT のいずれか、もしくは両方が 100 IU/L 以上の患者)
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上の患者
 - iii) eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者
 - 7) 重篤な肝疾患 (肝不全、肝硬変など) を有する患者
 - 8) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
 - 9) 規定された併用禁止薬を規定された禁止期間に使用している患者、又は使用が必要となる患者
 - 10) スピロラクトン及びエプレレノンに対する重大な副作用 (電解質異常、急性腎不全など) の既往を有する患者
 - 11) 過去に CS-3150 を投与された患者
 - 12) 夜間就労など昼夜の生活が逆転している患者
 - 13) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
 - 14) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
 - 15) 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、試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
 - 16) 感染症検査 (HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体) の結果、異常が認められた患者 (コホート A 及びコホート B での規定)
 - 17) 文書同意取得前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った患者、又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った患者、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った患者、又は 14 日以内に成分採血を行った患者 (コホート A 及びコホート B での規定)
 - 18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

15.1.5 治験薬

1) 観察期

- プラセボ (ロット番号) : CS-3150 観察期プラセボ錠 (C3150F1H11T01)

2) 治療期

- 被験薬 (ロット番号) : CS-3150 1.25 mg 錠 (C3150F1H11T06)
CS-3150 2.5 mg 錠 (C3150F1H11T02)
CS-3150 5 mg 錠 (C3150F1H11T02)
CS-3150 10 mg 錠 (C3150F1H11T03)
- 参照薬 (ロット番号) : エプレレノン 50 mg (C3150F0H12T01)
エプレレノン 100 mg (C3150F0H12T02)

用法・用量

1) 観察期

観察期用プラセボを 1 日 1 回 4 週間、朝食後に経口投与した。

2) 治療期

i) CS-3150 群:

CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、及び 10 mg を 1 回 1 錠、5 mg 群では 2.5 mg を 1 回 2 錠を、1 日 1 回 6 週間、朝食後に経口投与した。

ii) エプレレノン群:

エプレレノン 50 mg を 1 日 1 回 2 週間、朝食後に 1 錠経口投与し、2 週時点で効果不十分*であった被験者は引き続きエプレレノン 100 mg を 1 日 1 回 4 週間、朝食後に 1 錠経口投与した。2 週時点で十分な降圧を達成した被験者は試験を中止した。

*: 以下の基準を参考に治験責任医師又は治験分担医師が判断した。

65 歳未満: 収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上

65 歳以上: 収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上

コホート A 及びコホート B の治療期 1 日目では、前日から 10 時間以上絶食させた各被験者に、割り付けられた治験薬を 200 mL の水とともに空腹時経口投与した。

用法・用量の設定根拠

CS-3150 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1) の結果から 5~200 mg までの単回投与時の忍容性が確認され、さらに、第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2) の結果から 10~100 mg までの 10 日間反復投与時の忍容性が確認されている。最大投与量は、単回投与試験の薬力学的指標である尿中ナトリウム/カリウム比、反復投与試験の薬力学的指標である PAC、PRA に変動が認められた投与量であり、かつ 10 日間反復投与時の投与 4 日目に血清カリウム値が安定した投与量として 10 mg とした。また、最小投与量は、第 I 相単回投与試験データをもとに構築した母集団薬物動態/薬力学モデルを用いたシミュレーションの結果から、エプレレノン 100 mg

投与時と CS-3150 10 mg 投与時の尿中ナトリウム／カリウム比の上昇が概ね同程度と考えられたことを考慮し、定常状態での血漿中 CS-3150 濃度分布が母集団薬物動態／薬力学モデル解析による尿中ナトリウム排泄速度に対する最大効果（又は尿中カリウム排泄速度に対する最大抑制）の 1/2 の効果を示す血漿中 CS-3150 濃度の推定値（13.1 ng/mL）に概ね一致する 1.25 mg とした。

15.1.6 計画された被験者数

150 名（CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群、エプレレノン群: 各群 30 名）

被験者数の設定根拠

本試験での被験者数は、コホート A 及びコホート B で被験薬の安全性、薬力学、及び薬物動態の検討が可能で、通常実施される臨床薬理試験に必要な被験者数とし、脱落などの不測の事態を考慮して各投与量の被験者を 12 名とした。加えて、降圧効果の検討を可能とするため、コホート C としてすべての群に 18 名ずつ加え、各群 30 名とした。

15.1.7 評価スケジュール

コホート A 及びコホート B の観察・検査スケジュールを表 2.7.6.15.1-1、コホート C の観察・検査スケジュールを表 2.7.6.15.1-2 に示す。

15.1.8 評価項目

15.1.8.1 有効性評価項目

1) 主要評価項目

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の観察期基準血圧値と投与終了時血圧値*の差

*: ABPM 測定終了日を除く治療期の最終 2 時点の血圧の平均値。原則として治療期 5 週時と 6 週時の平均値

2) 副次評価項目

ABPM による 24 時間血圧の観察期と投与終了時の差

15.1.8.2 薬力学評価項目

以下の項目の観察期から後観察期終了時までの推移

- PAC
- ARC
- PRA
- アンジオテンシン II 濃度
- TTKG*
- 治療期 1 日目の尿量・尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量及び尿中ナトリウム／カリウム比、尿中アルドステロン濃度（コホート A 及びコホート B）
- 収縮期後方成分血圧、推定中心血圧（収縮期血圧）、座位での増大係数（augmentation index: AI）、座位での AI P75（脈拍数 75 回／分に換算した AI）（コホート C）

*: 観察期から投与終了時までの推移

15.1.8.3 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

治療期 1 日目の AUC_{0-24h}、C_{max}、T_{max}

15.1.8.4 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、血清カリウム値の観察期終了時から治療期終了時の変化量、及び事後検査終了時までの高カリウム血症（血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上）の発現率

15.1.9 統計手法

15.1.9.1 有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。結果の安定性を確認するため PPS での解析も同様に行った。有効性に関する本試験の主目的は、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg の各投与群の投与量と座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の観察期基準血圧値と投与終了

時血圧値の差を指標とした降圧効果の関係の検討であった。

15.1.9.1.1 有効性の主要評価項目の解析

FAS 又は PPS のうち CS-3150 各投与群を対象として、観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差を目的変数とし、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、観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルを用い、投与群ごとの最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。さらに、1.25 mg 群を対照とした比較検定を行い、最小二乗平均値の差、その 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

15.1.9.1.2 有効性の副次評価項目の解析

FAS 又は PPS のうち CS-3150 各投与群を対象として、ABPM による 24 時間血圧の投与前、投与終了時、及び投与前と投与終了時の差に関し、上記の有効性の主要評価項目と同じ方法で解析した。

15.1.9.2 薬力学の解析

薬力学解析対象集団を対象として、尿量、尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量及びナトリウム／カリウム比、尿中アルドステロン濃度について、採尿時点を反映した計測時点区分、12 時間区分、及び 24 時間区分を用いて集計した。TTKG に関しては、コホート A とコホート B を併合した集団、及びコホート C を対象とした集計も行った。

15.1.9.3 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象とした。血清カリウム値は、試験終了時までの高カリウム血症（血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上）及び血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上の発現割合を算出した。また、血清カリウム値の治療期 2 週目と 6 週目の投与前からの変化量を縦軸とし、同じ測定時期の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の投与前からの変化量を横軸とした散布図を作成した。

15.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.15.2-1 に示す。

本試験では、164 名（CS-3150 1.25 mg 群 34 名、2.5 mg 群 32 名、5 mg 群 34 名、10 mg 群 33 名、エプレレノン群 31 名）が無作為に割り付けられた。試験を完了した被験者は 160 名であった。

中止被験者は 4 名（CS-3150 2.5 mg 群 2 名、5 mg 群 1 名、エプレレノン群 1 名）であり、中止理由の内訳は、有害事象（プラセボ投与期間中に発現した血中カリウム増加）が 1 名（CS-3150 2.5 mg 群）、被験者からの中止の申し出が 2 名（CS-3150 2.5 mg 群、エプレレノン群、各 1 名）、及びその他が 1 名（CS-3150 5 mg 群）であった。その他の理由で試験を中止した被験者 1 名は、試験の中止基準「拡張期血圧（座位）が 110 mmHg 以上が持続的に観察

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

された場合」に該当したため試験を中止した。

表 2.7.6.15.2-1 被験者の内訳: 用量探索 P2 試験

	CS-3150				合計	エプレレノン N = 31	全体 N = 164
	1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg			
	N = 34	N = 32	N = 34	N = 33	N = 133		
同意取得被験者	—	—	—	—	—	—	196
観察期登録被験者	—	—	—	—	—	—	196
観察期脱落被験者	—	—	—	—	—	—	32
無作為化被験者	34 (100.0)	32 (100.0)	34 (100.0)	33 (100.0)	133 (100.0)	31 (100.0)	164 (100.0)
完了被験者	34 (100.0)	30 (93.8)	33 (97.1)	33 (100.0)	130 (97.7)	30 (96.8)	160 (97.6)
治療期中止被験者	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
被験者からの 中止の申し出	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (3.2)	2 (1.2)
有害事象	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.6)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-3 Table 10.1-1

15.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.15.3-1 に示す。

無作為化された 164 名のうち、4 名が除外され、FAS 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。

表 2.7.6.15.3-1 解析対象集団の内訳: 用量探索 P2 試験

解析対象集団	CS-3150				合計	エプレ レノン N = 31	全体 N = 164
	1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg			
除外理由	N = 34	N = 32	N = 34	N = 33	N = 133		
安全性解析対象集団	34 (100.0)	32 (100.0)	34 (100.0)	33 (100.0)	133 (100.0)	31 (100.0)	164 (100.0)
FAS	34 (100.0)	30 (93.8)	33 (97.1)	33 (100.0)	130 (97.7)	30 (96.8)	160 (97.6)
除外被験者数	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
主要評価項目の結果 が存在しない	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
PPS	34 (100.0)	30 (93.8)	33 (97.1)	33 (100.0)	130 (97.7)	30 (96.8)	160 (97.6)
除外被験者数	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
用法・用量違反	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
FAS 不採用	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
薬力学解析対象集団	34 (100.0)	30 (93.8)	33 (97.1)	33 (100.0)	130 (97.7)	30 (96.8)	160 (97.6)
除外被験者数	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
その他	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (3.2)	4 (2.4)
薬物動態解析対象集団	12 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	49 (100.0)	—	—

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-3 Table 11.1-1、Table 15.1-2、Table 15.1-4、Table 15.1-5、Table 15.1-6

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

15.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.15.4-1 に示す。

背景因子に投与群間で大きな差は認められなかった。

同意取得時の平均年齢は 55.7 歳であり、収縮期血圧の平均値は 154.1 mmHg、拡張期血圧の平均値は 97.0 mmHg、及び I 度高血圧症の割合は 55.0%であった。

表 2.7.6.15.4-1 被験者背景 (FAS) : 用量探索 P2 試験 (1/2)

		CS-3150				合計	エプレ レノン	全体
		1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg			
		N = 34	N = 30	N = 33	N = 33	N = 130	N = 30	N = 160
性別	男性	26 (76.5)	24 (80.0)	25 (75.8)	22 (66.7)	97 (74.6)	23 (76.7)	120 (75.0)
	女性	8 (23.5)	6 (20.0)	8 (24.2)	11 (33.3)	33 (25.4)	7 (23.3)	40 (25.0)
年齢 (歳)	平均値	54.9	57.3	54.6	55.7	55.6	56.3	55.7
	SD	7.85	7.99	8.58	7.86	8.05	6.64	7.79
年齢 (歳) カテゴリ別	≤64	30 (88.2)	24 (80.0)	28 (84.8)	28 (84.8)	110 (84.6)	27 (90.0)	137 (85.6)
	≥65	4 (11.8)	6 (20.0)	5 (15.2)	5 (15.2)	20 (15.4)	3 (10.0)	23 (14.4)
	≥65 かつ ≤74	4 (11.8)	6 (20.0)	5 (15.2)	5 (15.2)	20 (15.4)	3 (10.0)	23 (14.4)
	≥75	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 (kg)	平均値	72.30	67.18	70.35	70.43	70.15	67.72	69.70
	SD	11.533	10.013	11.610	13.991	11.911	12.341	11.991
BMI	平均値	25.92	24.32	25.21	25.56	25.28	24.07	25.05
	SD	3.513	2.898	3.458	4.237	3.579	3.028	3.506
高血圧に対する 前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	16 (47.1)	9 (30.0)	11 (33.3)	14 (42.4)	50 (38.5)	9 (30.0)	59 (36.9)
	1	8 (23.5)	11 (36.7)	12 (36.4)	4 (12.1)	35 (26.9)	8 (26.7)	43 (26.9)
	2	9 (26.5)	9 (30.0)	9 (27.3)	13 (39.4)	40 (30.8)	12 (40.0)	52 (32.5)
	≥3	1 (2.9)	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (6.1)	5 (3.8)	1 (3.3)	6 (3.8)
高血圧の重症度	I 度	19 (55.9)	17 (56.7)	19 (57.6)	18 (54.5)	73 (56.2)	15 (50.0)	88 (55.0)
	II 度	15 (44.1)	13 (43.3)	14 (42.4)	15 (45.5)	57 (43.8)	15 (50.0)	72 (45.0)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	153.8	154.5	153.6	153.4	153.8	155.2	154.1
	SD	7.43	8.48	9.00	8.71	8.33	8.15	8.29
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	98.1	96.2	95.7	97.7	97.0	97.1	97.0
	SD	5.27	4.29	4.88	4.65	4.85	4.68	4.80
収縮期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	159.1	156.7	157.6	158.0	—	156.8	—
	SD	9.58	12.32	12.72	11.25	—	9.00	—
拡張期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	100.4	98.1	97.9	99.9	—	99.2	—
	SD	6.84	7.01	6.60	9.18	—	5.70	—
PAC (pg/mL)	平均値	121.4	114.8	111.0	116.6	—	113.9	—
	SD	40.29	45.70	44.42	40.52	—	42.91	—
PRA (ng/mL/h)	平均値	1.17	1.23	0.81	1.26	—	1.14	—
	SD	1.340	1.079	0.822	1.042	—	1.222	—

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.1-3 Table 11.2-1、Table 15.1-8、Table 15.2-5、Table 15.2-57、Table 15.2-63、Table 15.3.1-12

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.15.4-1 被験者背景 (FAS) : 用量探索 P2 試験 (2/2)

		CS-3150					エプレ レノン	全体
		1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	合計		
		N = 34	N = 30	N = 33	N = 33	N = 130		
合併症	なし	4 (11.8)	3 (10.0)	5 (15.2)	6 (18.2)	18 (13.8)	6 (20.0)	24 (15.0)
	あり	30 (88.2)	27 (90.0)	28 (84.8)	27 (81.8)	112 (86.2)	24 (80.0)	136 (85.0)
高脂血症の合併	なし	15 (44.1)	13 (43.3)	11 (33.3)	16 (48.5)	55 (42.3)	17 (56.7)	72 (45.0)
	あり	19 (55.9)	17 (56.7)	22 (66.7)	17 (51.5)	75 (57.7)	13 (43.3)	88 (55.0)
高尿酸血症の合併	なし	28 (82.4)	19 (63.3)	29 (87.9)	25 (75.8)	101 (77.7)	21 (70.0)	122 (76.3)
	あり	6 (17.6)	11 (36.7)	4 (12.1)	8 (24.2)	29 (22.3)	9 (30.0)	38 (23.8)
eGFRcreat (mL/min/ 1.73 m ²) ^a	n	34	32	34	33	—	31	—
	平均値	79.20	79.67	81.17	82.41	—	77.75	—
	SD	11.783	10.703	10.975	13.471	—	9.637	—
血清カリウム値 (mEq/L) ^a	n	34	32	34	33	—	31	—
	平均値	4.06	4.12	4.08	4.08	—	4.14	—
	SD	0.338	0.335	0.318	0.370	—	0.285	—

被験者数 (%)

a: 安全性解析対象集団

Source: 5.3.5.1-3 Table 11.2-1、Table 15.1-8、Table 15.2-5、Table 15.2-57、Table 15.2-63、Table 15.3.1-12

15.5 投与量と曝露状況

投与群ごとの平均投与期間は 40.9~43.8 日であり、投与群間で大きな違いはなかった。投与期間が 1 週未満の被験者が 3 名 (CS-3150 2.5 mg 群 2 名、CS-3150 5 mg 群 1 名)、3 週以上 4 週未満の被験者が 1 名 (エプレレノン群) 認められ、いずれも治験を中止した被験者であった。すべての被験者の、すべての測定時点で、服薬良好 (服薬率: 75%以上) であり、試験期間中、良好な服薬状況が維持された。エプレレノンを投与された被験者は 31 名であり、そのうち 1 名は被験者からの申し出によって治験を中止した。

15.6 有効性の結果

15.6.1 主要評価項目: 観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差 (座位血圧)

FAS の座位での観察期基準血圧値、投与終了時血圧値、及び観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差 (観察期からの変化量) の要約統計量を表 2.7.6.15.6-1 に示す。

収縮期血圧の観察期からの変化量の平均値は、CS-3150 1.25 mg 群-10.1 mmHg、2.5 mg 群-15.6 mmHg、5 mg 群-17.2 mmHg、及び 10 mg 群-19.2 mmHg であった。拡張期血圧の変化量の平均値は、CS-3150 1.25 mg 群-5.1 mmHg、2.5 mg 群-8.1 mmHg、5 mg 群-8.2 mmHg、及び 10 mg 群-8.8 mmHg であった。

CS-3150 群では、収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値は、投与量が増加するほど大きな値を示した。エプレレノン群の収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値は、ともに CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値であった。

PPS の結果は、FAS の結果と同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.15.6-1 座位血圧の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) : 用量探索 P2 試験

項目	評価時点		CS-3150				エプレ
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	レノン
			N = 34	N = 30	N = 33	N = 33	N = 30
収縮期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	153.8	154.5	153.6	153.4	155.2
		SD	7.43	8.48	9.00	8.71	8.15
	投与終了時血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	143.7	138.9	136.4	134.2	142.3
		SD	9.01	8.33	12.30	10.76	9.11
	観察期からの変化量	n	34	30	33	33	30
		平均値	-10.1	-15.6	-17.2	-19.2	-12.9
		SD	8.42	9.93	12.10	11.96	7.63
拡張期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	98.1	96.2	95.7	97.7	97.1
		SD	5.27	4.29	4.88	4.65	4.68
	投与終了時血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	93.0	88.1	87.5	88.9	90.6
		SD	7.26	6.10	9.77	8.74	5.94
	観察期からの変化量	n	34	30	33	33	30
		平均値	-5.1	-8.1	-8.2	-8.8	-6.4
		SD	5.28	4.22	7.76	7.02	5.19

Source: 5.3.5.1-3 Table 11.4.1-1

座位血圧の観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差を目的変数とし、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 (なし、1 種類又は 2 種類以上)、性別、及び観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルによる解析結果を表 2.7.6.15.6-2 に示す。

表 2.7.6.15.6-2 座位血圧の観察期からの変化量 (ANCOVA モデル) (FAS) : 用量探索 P2 試験

項目	評価時点		CS-3150			
			1.25 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
			N = 34	N = 30	N = 33	N = 33
収縮期血圧 (mmHg)	n		34	30	33	33
		最小二乗平均値	-11.2	-16.5	-18.5	-20.2
		(95% CI)	(-14.7, -7.8)	(-20.2, -12.9)	(-21.9, -15.0)	(-23.6, -16.7)
拡張期血圧 (mmHg)	n		34	30	33	33
		最小二乗平均値	-5.7	-8.9	-8.8	-9.3
		(95% CI)	(-7.9, -3.5)	(-11.3, -6.5)	(-11.0, -6.5)	(-11.5, -7.1)

最小二乗平均値 (95% CI) は ANCOVA モデルを用いて算出した。

Source: 5.3.5.1-3 Table 11.4.1-2

15.6.2 副次評価項目: 観察期と投与終了時の差 (24 時間自由行動下血圧測定 [ABPM] による 24 時間血圧)

FAS の ABPM での観察期基準血圧値、投与終了時血圧値、及び観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差 (観察期からの変化量) を表 2.7.6.15.6-3 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

収縮期血圧の観察期からの変化量の平均値は、CS-3150 1.25 mg 群-3.9 mmHg、2.5 mg 群-8.1 mmHg、5 mg 群-10.0 mmHg、10 mg 群-11.3 mmHg、及びエプレレノン群で-6.9 mmHgであった。拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値は、CS-3150 1.25 mg 群-2.1 mmHg、2.5 mg 群-4.3 mmHg、5 mg 群-4.8 mmHg、10 mg 群-5.2 mmHg、及びエプレレノン群-3.2 mmHgであった。

CS-3150 群では、投与量が増加するほど収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値は大きかった。また、エプレレノン群の収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値はともに CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間の値であった。

PPS の結果は、FAS の結果と同様であった。

表 2.7.6.15.6-3 ABPM による 24 時間血圧の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：
用量探索 P2 試験

項目	評価時点		CS-3150				エプレ
			1.25 mg N = 34	2.5 mg N = 30	5 mg N = 33	10 mg N = 33	レノン N = 30
収縮期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	159.1	156.7	157.6	158.0	156.8
		SD	9.58	12.32	12.72	11.25	9.00
	投与終了時血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	155.2	148.6	147.6	146.7	149.9
		SD	13.31	12.82	15.04	14.41	10.54
	観察期からの変化量	n	34	30	33	33	30
		平均値	-3.9	-8.1	-10.0	-11.3	-6.9
		SD	11.47	9.59	12.60	10.90	9.29
拡張期血圧 (mmHg)	観察期基準血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	100.4	98.1	97.9	99.9	99.2
		SD	6.84	7.01	6.60	9.18	5.70
	投与終了時血圧値	n	34	30	33	33	30
		平均値	98.4	93.8	93.1	94.8	96.1
		SD	8.63	7.20	9.35	9.89	6.95
	観察期からの変化量	n	34	30	33	33	30
		平均値	-2.1	-4.3	-4.8	-5.2	-3.2
		SD	6.58	5.92	6.65	7.35	6.24

Source: 5.3.5.1-3 Table 11.4.1-3

ABPM の観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差を目的変数とし、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（なし、1 種類又は 2 種類以上）、性別、及び観察期基準血圧値を共変量とした ANCOVA モデルによる解析結果を表 2.7.6.15.6-4 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.15.6-4 ABPM による 24 時間血圧の観察期からの変化量(ANCOVA モデル)(FAS):
用量探索 P2 試験

項目		CS-3150			
		1.25 mg N = 34	2.5 mg N = 30	5 mg N = 33	10 mg N = 33
収縮期血圧 (mmHg)	n	34	30	33	33
	最小二乗平均値 (95% CI)	-4.9 (-8.8, -1.1)	-10.1 (-14.2, -6.0)	-11.6 (-15.5, -7.8)	-11.6 (-15.4, -7.7)
拡張期血圧 (mmHg)	n	34	30	33	33
	最小二乗平均値 (95% CI)	-2.2 (-4.5, 0.1)	-5.3 (-7.8, -2.8)	-5.7 (-8.1, -3.4)	-4.9 (-7.2, -2.6)

最小二乗平均値 (95% CI) は ANCOVA を用いて算出した。

Source: 5.3.5.1-3 Table 11.4.1-4

15.6.3 その他の有効性評価項目

15.6.3.1 座位血圧の推移

収縮期血圧は治療期 2 又は 3 週目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。CS-3150 群では、投与量が増加するほど低い値で推移した。

拡張期血圧は治療期 2 又は 3 週目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。CS-3150 群では、1.25 mg 群は他の投与群よりも高い値で推移した。

15.6.3.2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による血圧

1) 24 時間血圧

CS-3150 の投与量が増加するほど、収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与前からの変化量が大きくなった。エプレレノン群の投与前からの変化量の大きさは、収縮期血圧、拡張期血圧ともに CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間であった。

2) 昼間血圧

CS-3150 の投与量が増加するほど、収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与前からの変化量は大きくなった。エプレレノン群の投与前からの変化量の大きさは、収縮期血圧、拡張期血圧ともに CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間であった。

3) 夜間血圧

CS-3150 群では、収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与前からの変化量は、1.25 mg 群が最も小さかった。

4) 1 時間ごとの血圧推移

CS-3150 の降圧効果は、いずれの投与量でも 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、各測定時刻での変化量は大きくなった。

15.7 薬力学の結果

15.7.1 血漿レニン活性 (PRA)

CS-3150 群では、概ね投与量が増加するほど PRA は高い値で推移し、投与前からの変化量は大きかった。エプレレノン群では、概ね CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間で推移した。

15.7.2 アンジオテンシン II 濃度

CS-3150 群は、概ね投与量が増加するほど、アンジオテンシン II 濃度は高い値で推移し、投与前からの変化量は大きかった。また、エプレレノン群は、概ね CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間で推移した。

15.7.3 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

CS-3150 群は、概ね投与量が増加するほど、PAC は高い値で推移し、投与前からの変化量は大きかった。また、エプレレノン群は、概ね CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間で推移した。

15.7.4 活性レニン濃度 (ARC)

CS-3150 群は、概ね投与量が増加するほど、ARC は高い値で推移し、投与前からの変化量は大きかった。また、エプレレノン群は、概ね CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間で推移した。

15.7.5 transtubular potassium gradient (TTKG)

コホート A+ コホート B の集計では、治療期 2 日目及び 3 日目まで TTKG に一定の変化は認められず、その後治療期 2 週目及び投与終了 1 日後には投与前よりも高値を示した。コホート C では治療期 2 日目及び 3 日目に TTKG の低下を認め、その後治療期 2 週目及び投与終了 1 日後に投与前値と同程度に戻った。

全体の集計及びいずれのコホートの集計でも、CS-3150 の投与量と測定値及び変化量との間に明確な関連は認められなかった。

15.7.6 中心血圧 (収縮期後方成分血圧、推定中心血圧 [収縮期血圧]、増大係数 [AI]、増大係数 P75 [AI P75]) (コホート C)

収縮期後方成分血圧及び推定中心血圧の測定値は、いずれの投与群も治療期 2 週目から低下を認め、それ以降も投与前よりも低い値で推移した。収縮期後方成分血圧及び推定中心血圧の投与前からの変化量は、概ね CS-3150 の投与量が増加するほど大きかった。

AI 及び AI P75 の測定値及び変化量は、いずれの投与群も治療期 2 週目から低下を認めた。CS-3150 の投与量と測定値及び変化量との間に関連は認められなかった。

15.7.7 尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量、尿中ナトリウム／カリウム比、及び尿中アルドステロン濃度（コホート A 及びコホート B）

採尿時点ごとの集計では、尿中ナトリウム／カリウム比はいずれの投与群でも 0～4 時間目に比べて、4～8 及び 8～12 時間目で高い値を示した。尿中アルドステロン濃度は CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、及び 5 mg 群では 0～4 時間目に比べて、4～8 時間目で高い値を示したのに対し、エプレレノン群では 0～4 時間目で、4～8 時間目よりも高い値を示した。いずれの項目も CS-3150 の投与量と測定値及び変化量の間に関連は認められなかった。

24 時間区分の集計では、尿中ナトリウム／カリウム比はいずれの投与群でも -24～0 時間目よりも 0～24 時間目で高い値を示した。いずれの項目も CS-3150 の投与量と測定値及び変化量の間に関連は認められなかった。

15.7.8 尿量（コホート A 及びコホート B）

CS-3150 のいずれの投与群でも、尿量に一定の変動は認められなかった。

15.8 薬物動態の結果

投与 1 日目の血漿中 CS-3150 濃度はいずれの投与量でも投与後 3.00 時間（中央値）で最高値（Tmax）に達した。AUC_{0-24h} 及び C_{max} は、概ね 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、治療期 1 週目には概ね定常状態に到達した。定常状態での血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値は、概ね投与量に比例して上昇した。

血漿中 R-413942 濃度のトラフ値は、治療期 6 週目には概ね定常状態に到達した。

15.9 安全性の結果

15.9.1 有害事象の発現状況

15.9.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.15.9-1 に示す。

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

CS-3150 のいずれかの群で比較的好くみられた有害事象は、鼻咽頭炎（CS-3150 1.25 mg 群 5.9%、2.5 mg 群 0.0%、5 mg 群 5.9%、10 mg 群 12.1%、エプレレノン群 3.2%、以下同順）、血中カリウム増加（2.9%、0.0%、2.9%、12.1%、0.0%）、血中尿酸増加（0.0%、0.0%、5.9%、3.0%、3.2%）、尿中血陽性（0.0%、3.1%、8.8%、6.1%、0.0%）、及び尿中蛋白陽性（0.0%、3.1%、5.9%、0.0%、0.0%）であった。

重症度が重度と判定された有害事象はなく、中等度と判定された有害事象は、CS-3150 1.25 mg 群 2 名（背部痛及び頭痛、各 1 名）、2.5 mg 群 1 名（胃腸炎）、5 mg 群 1 名（食中毒）、10 mg 群 3 名（インフルエンザ、鼻咽頭炎、及び背部痛、各 1 名）、エプレレノン群 2 名（いずれもインフルエンザ）であった。いずれの事象も治療薬の投与や経過観察で、軽快又は回復した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.15.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：用量探索 P2 試験

SOC PT	CS-3150				エプレ レノン
	1.25 mg N = 34	2.5 mg N = 32	5 mg N = 34	10 mg N = 33	N = 31
有害事象発現被験者数	7 (20.6)	4 (12.5)	11 (32.4)	14 (42.4)	9 (29.0)
眼障害	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (6.1)	2 (6.5)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
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)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.9)	2 (6.3)	7 (20.6)	8 (24.2)	1 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.9)	4 (12.1)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.2)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (3.0)	1 (3.2)
臨床検査					
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)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.2)
頭痛	1 (2.9)	1 (3.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
湿疹	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 15.0

Source: 5.3.5.1-3 Table 12.2.3-2

15.9.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-3150 5 mg 群 5.9%、10 mg 群 12.1%、エプレレノン群 3.2%であり、CS-3150 1.25 mg 群及び 2.5 mg 群では認められなかった。事象の内訳は、血中カリウム増加が CS-3150 5 mg 群 1名 (2.9%) 及び 10 mg 群 4名 (12.1%)、血中尿酸増加が CS-3150 5 mg 群 1名 (2.9%) 及びエプレレノン群 1名 (3.2%)

であった。いずれの事象も軽度と判定され、無処置で回復又は軽快した。

15.9.1.3 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象（重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止せざるを得なかった事象）は認められなかった。

15.9.2 臨床検査値の評価

投与前に比べて治療期間中に高い値で推移した項目は、CS-3150 10 mg 群の血清クレアチニン、CS-3150 5 mg 群及び 10 mg 群の AST 及び ALT、並びにすべての投与群の BUN 及び尿酸であり、BUN 及び尿酸の上昇の程度は CS-3150 10 mg 群で大きかった。投与前に比べて治療期間中に低い値で推移した項目は、CS-3150 5 mg 群及び 10 mg 群の血清ナトリウム、CS-3150 10 mg 群の eGFR であった。

白血球数、赤血球数などの血球系の検査項目、総コレステロール、LDL コレステロールなどの脂質系の検査項目、LDH や ALP などの肝機能検査項目の他、いくつかの検査項目では、すべての投与群で投与前、治療期 2 週目、及び 4 週目の測定値が、3 日目及び投与終了 1 日後の測定値よりも低値を示す傾向が認められた。

有害事象として報告された臨床検査値の異常変動の発現率は、CS-3150 1.25 mg 群 2.9% (1/34)、2.5 mg 群 6.3% (2/32)、5 mg 群 20.6% (7/34)、10 mg 群 24.2% (8/33)、エプレレノン群 3.2% (1/3) であった。

15.9.3 血清カリウム値の評価

投与終了 1 日後の血清カリウム値の変化量は、CS-3150 1.25 mg 群 0.13 mEq/L、2.5 mg 群 0.21 mEq/L、5 mg 群 0.18 mEq/L、10 mg 群 0.30 mEq/L、エプレレノン群 0.12 mEq/L であり、血清カリウム値は、いずれの投与群でも観察期の測定値より上昇した。上昇の程度は CS-3150 10 mg 群が最も大きかった。

血清カリウム値と座位血圧の関連を検討するため、血清カリウム値の治療期 2 週目と 6 週目の投与前からの変化量と、同じ測定時期の座位血圧の変化量を比較した。その結果、明らかな関連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、集中測定では CS-3150 2.5 mg 群 3.1% (1/32)、院内測定では CS-3150 1.25 mg 群 2.9% (1/34)、2.5 mg 群 3.1% (1/32)、5 mg 群 2.9% (1/34)、10 mg 群 12.1% (4/33) であった。血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者は、院内測定で CS-3150 2.5 mg 群に 1 名 (3.1%) (集中測定及び院内測定で 5.5 mEq/L 以上を示した被験者と同一) であり、CS-3150 投与開始直前の検査で既に血清カリウム値の上昇が認められ (5.5 mEq/L [集中測定])、当該検査結果が判明した治療期 2 日目で試験を中止した。なお、当該被験者では、有害事象として血中カリウム増加が報告されたものの、発現日は CS-3150 の投与開始前であったため、有害事象の集計には含めなかった。エプレレノン群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。

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 6 名は、いずれも有害事象として、血中カリウム増加が報告された。いずれの事象も血清カリウム値の最高値は 6.0 mEq/L 未満であり、程度は軽度で、6 名中 5 名は無処置でいずれも回復した。

15.9.4 バイタルサイン及び心電図の評価

脈拍数の平均値は、治療期 1 週目以降、すべての投与群で概ね投与前よりも高い値で推移した。投与前からの変化量は、いずれの測定時点でも、CS-3150 10 mg 群が最も大きかった。

12 誘導心電図は、治験薬投与後に、「異常」に変化した被験者はいなかった。

15.10 結論

本態性高血圧症患者 164 名を対象に CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、及び参照薬としてエプレレノンを 6 週間投与したときの降圧効果、薬力学、薬物動態、及び安全性を探索的に検討した。

降圧効果について、座位及び 24 時間血圧での観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差の平均値は、投与量が増加するほど大きな値を示した。また、血中の薬力学評価項目（PRA、アンジオテンシン II、PAC、及び ARC）も、概ね投与量が増加するほど大きな値を示し、尿中ナトリウム／カリウム比は CS-3150 の投与後に増大したことから、本試験で認められた降圧効果は、CS-3150 の鉱質コルチコイド受容体（mineralocorticoid receptor: MR）の拮抗作用によるものであることが示唆された。エプレレノン群の観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差の平均値は座位血圧、24 時間血圧ともに CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間であった。また、血中の薬力学評価項目は、概ね CS-3150 1.25 mg 群と 2.5 mg 群の間で推移した。このことから、エプレレノン 100 mg に相当する CS-3150 の投与量は 1.25 mg と 2.5 mg の間であることが示唆された。

定常状態での血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値は、概ね投与量に比例して上昇した。本試験で認められた降圧効果及び薬力学評価項目の変動は、CS-3150 の曝露量の増加によるものであることが示唆された。

安全性について、重篤な有害事象、重症度が重度の有害事象、及び治験中止に至る有害事象は認められなかった。本剤の安全性を検討する上で重要な有害事象である、血中カリウム増加が CS-3150 群の 6 名（1.25 mg 群 1 名、5 mg 群 1 名、10 mg 群 4 名）に認められたが、いずれも軽度であり、無処置で投与継続し投与期間中又は投与終了翌日に回復した。また、検査値の上昇の程度を投与群間で比較すると、CS-3150 10 mg 群が他の投与群よりも大きかった。血清カリウム以外の臨床検査項目では、血清ナトリウム、血清クレアチニン、eGFR、BUN、尿酸、AST、及び ALT で変動が認められたが、これらのうち有害事象として報告されたのは、血中尿酸増加の 2 名（いずれも軽度、無処置で軽快又は回復）のみであった。各検査項目の変動の大きさは、CS-3150 10 mg が他の投与量よりも大きかった。

以上の結果から、CS-3150 1.25～10 mg の 6 週間投与の本態性高血圧患者での忍容性が確認された。血清カリウム他、いくつかの臨床検査項目で変動が認められたため、今後の治験で

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

も引き続き注意を払う必要がある。また、変動の程度が大きかった CS-3150 10 mg の投与に際しては、投与開始後早期での観察時点を設けるなど、安全性に配慮した対応が必要と考えられる。

16. CS-3150 第 III 相試験—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—

.....資料番号 5.3.5.2-1

16.1 試験方法

16.1.1 試験の目的

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 1 日 1 回 2.5 mg、5 mg 単独長期投与時、並びに Ca 拮抗薬又はレニン-アンジオテンシン (renin-angiotensin: RA) 系阻害薬 (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) いずれかの併用長期投与時の降圧効果、薬力学、及び安全性について、非盲検漸増法によって検討する。

有効性の主要評価項目は、座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量 (観察期基準血圧値と治療期 12、28、及び 52 週時の測定値との差) とする。

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、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、及び治験薬の忍容性とする。

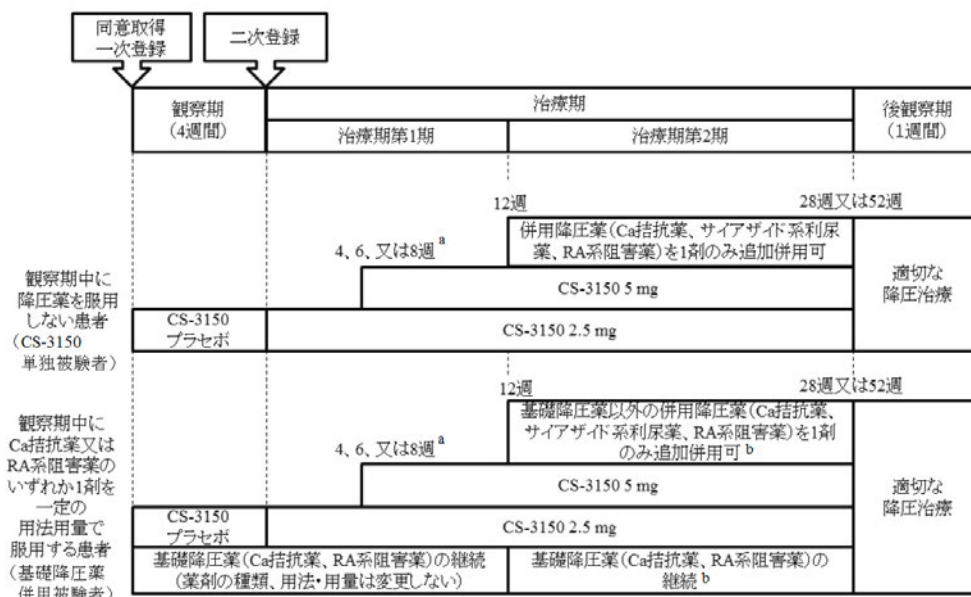
16.1.2 試験期間

2016 年 3 月 ■ 日 (最初の被験者の同意取得日) ~2017 年 7 月 8 日 (最終観察日)

16.1.3 試験デザイン

多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験
試験デザインの概要を図 2.7.6.16.1-1 に示す。

図 2.7.6.16.1-1 試験デザイン: 長期投与試験



- a: 治療期第1期 4、6 又は 8 週時に、被験者の反応に基づき CS-3150 2.5 mg から 5 mg に増量した。
なお、治療期第2期も同様に CS-3150 2.5 mg から 5 mg に増量可能とした。
- b: 基礎降圧薬併用被験者の治療期第2期では CS-3150 5 mg まで増量後、降圧効果不十分な場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断によって基礎降圧薬の増量 (薬剤の種類は変更しない)、又は基礎降圧薬以外の併用降圧薬の1剤追加併用を可能とした。

Source: 5.3.5.2-1 図 9.1-1

16.1.4 対象

本態性高血圧症患者

16.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上
- 2) 以下 a)、b)のいずれかに該当する患者で、下記の血圧値の条件をすべて満たす本態性高血圧症患者
 - a) 観察期中に降圧薬を服用しない患者
 - b) 観察期中に Ca 拮抗薬又は RA 系阻害薬のいずれか 1 剤を一定の用法用量で服用する患者 (ただし観察期開始 4 週間以上前から、降圧薬を服用している患者)

<座位血圧値>

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 i)及び ii)を満たすこと。

- i) 観察期の最終 2 時点の血圧値の算術平均値 (観察期基準血圧値) が「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」の基準を満たすこと。
- ii) 観察期の最終 2 時点の血圧値が安定していること (血圧の安定とは、2 時点の血圧値の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする)。

<ABPM 血圧値>

観察期 3 週時以降に実施した 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」の基準を満たすこと。

16.1.4.2 除外基準

- 1) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 2) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 3) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III 度～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
 - viii) Sick Sinus Syndrome 等の R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
 - ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者
- 4) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 5) 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（糖尿病患者で観察期間中に測定した早朝第一尿による UACR が 30 mg/g・Cr 以上を示す患者）
- 6) 1 型糖尿病患者
- 7) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 IU/L 以上の患者
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上の患者（観察期中、RA 系阻害薬を服用している患者は、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上）
 - iii) eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者
 - iv) HbA1c（NGSP 値）が 8.4%以上の患者
- 8) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 9) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 10) 併用禁止薬の規定に抵触する患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 11) スピロラクトン又はエプレレノンに対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者

- 12) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬（観察期用プラセボを除く）が割り付けられた患者
- 13) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 14) 夜間就労等、昼夜の生活が逆転している患者
- 15) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
- 16) 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、試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
- 17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

16.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 2.5 mg (C3150F2H14T03)
- プラセボ（ロット番号）：
CS-3150 錠プラセボ (C3150F1H13T01)

用法・用量

1) 観察期:

CS-3150 プラセボを 1 日 1 回 1 錠 4 週間、朝食後に経口投与した。なお、基礎降圧薬併用被験者は、服用する基礎降圧薬の種類及び用法用量を変更しなかった。

2) 治療期:

i) 治療期第 1 期（治療期開始～治療期 12 週時）

下記に示す被験薬を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。

- CS-3150 2.5 mg: CS-3150 2.5 mg 1 錠/日
- CS-3150 5 mg: CS-3150 2.5 mg 2 錠/日

初回投与量を 2.5 mg とし、治療期 4、6、又は 8 週時に被験者の反応に基づく任意漸増で 5 mg に増量した。用量の調節は増量又は維持のみとし、減量を行わなかった。

治験薬の増量基準は、治療期 4、6、又は 8 週時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上（糖尿病を合併した被験者は収縮期血圧が 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 系阻害薬を服用している場合は 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。

ii) 治療期第 2 期（治療期 12 週時～治療期 28 又は 52 週時）

治療期 12 週時の CS-3150 の用量を固定用量とし、固定用量を治療期 28 又は 52 週時まで投与した。

治療期中、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、以下の増量・減量方法に従い治験

薬、基礎降圧薬、又は併用降圧薬を調節した。治験薬の増量基準は、治療期第1期の増量基準と同様とした。

増量方法は、CS-3150 単独被験者では、2.5 mg 服用時には5 mg に、5 mg 服用時には併用降圧薬を1剤追加併用した。基礎降圧薬併用被験者では、2.5 mg 服用時には5 mg に、5 mg 服用時には基礎降圧薬の増量（薬剤の種類は変更しない）、又は基礎降圧薬以外の併用降圧薬を1剤追加併用した。

減量方法は、CS-3150 単独被験者では、併用降圧薬が追加されている場合は併用降圧薬を減量又は中止し、さらに減量が必要な場合は、CS-3150 5 mg 服用時は2.5 mg に減量した。CS-3150 2.5 mg 服用時の場合は、CS-3150 2.5 mg の服用を中止した。基礎降圧薬併用被験者では、最後に変更した降圧薬を変更前に戻して治療し、基礎降圧薬が増量されている場合は減量、併用降圧薬が追加されている場合は減量又は中止した。さらに減量が必要な場合は、CS-3150 5 mg を2.5 mg に減量した。CS-3150 2.5 mg と基礎降圧薬の2剤を服用中の場合は、CS-3150 2.5 mg の服用を中止した。

用法・用量の設定根拠

用量設定試験（5.3.5.1-1）の結果、CS-3150 2.5 及び5 mg 群はプラセボ群と比較し有意な降圧効果が認められ、プラセボ群とCS-3150 群の有害事象発現頻度が同程度で、血清カリウム値の変動を含めて安全性に特に問題は認められなかったことから、本試験の投与量は2.5 及び5 mg とした。また、長期投与時の有効性及び安全性を検討することを考慮し、被験者に適切な用量を設定するため、治療期第1期では2.5 mg を開始用量とし、被験者の反応に基づく増量基準を設けた。治療期第2期では、高血圧治療の医療現場では降圧効果を確認しながら用量の調節、又は併用薬の追加が通常行われていることから、CS-3150 固定用量で降圧薬の調節が必要と判断した場合は治験薬の増量・減量を可能とし、また、降圧薬の併用に際しては併用療法での治療実態を考慮し、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者別に増量方法・減量方法を設定した。

16.1.6 計画された被験者数

360 名

（Ca拮抗薬併用被験者: 60 名、RA系阻害薬併用被験者: 60 名を目安とした）

主要評価項目の評価可能被験者数

- 28 週間投与終了被験者: 300 名
- 52 週間投与終了被験者: 100 名

被験者数の設定根拠

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（薬審第592号 [平成7年5月24日]）」を参考に、CS-3150 投与被験者全体で28 週間投与終了被験者300 名、52 週間投与終了被験

者 100 名とした。治療期移行後の脱落等を考慮し、治療期移行被験者として CS-3150 投与被験者全体で 360 名と設定した。また、CS-3150 と Ca 拮抗薬又は RA 系阻害薬併用長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、治療期移行後の 360 名の内訳として、CS-3150 と Ca 拮抗薬併用投与被験者として 60 名、CS-3150 と RA 系阻害薬併用投与被験者として 60 名を目安と設定した。

16.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.16.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.1-1 観察・検査スケジュール: 長期投与試験

実施時期	観察期(4週間)			治療期(28週間又は52週間)																中止時 (治療期)	後観察期	
				治療期第1期(12週間)								治療期第2期 (28週間投与終了例:16週間)				実施しない ^a						
				治療期第1期(12週間)								治療期第2期(52週間投与終了例:40週間)										
	来院	来院	来院(同日)	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院	来院			来院
開始時	3週時	終了時	1日目	2週時	4週時	6週時	8週時	10週時	12週時	16週時	20週時	24週時	28週時	32週時	36週時	40週時	44週時	48週時	52週時	52週間投与終了例の最終投与日	来院	
同意	●																					
被験者背景・身長 (選択・除外基準の確認)		●→																				
登録センター連絡	●		●																			
前治療薬・併用薬	←																					→
当日朝の治療薬 服薬無しの確認		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
治療薬投与	←	→		←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	
服薬状況確認		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
診察・問診	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血圧・脈拍数		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
座位		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ABPM		↔ ^c							↔ ^c				↔ ^c						↔ ^c			△
体重			●																		●	●
有害事象	←																					→
臨床検査		● ^d							●				●							●	●	●
血液学・血液生化学		●							●				●							●	●	●
血清K		●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査		● ^e							●				●							●	●	●
心電図		●							●				●							●	●	●
PGx													● ^f							●		
薬力学			●						●				●							●		△
妊娠検査		●→																				

● : 実施、←●→ : 期間中に1回実施、↔ : 期間中継続して調査、△ : 可能な場合実施

a: 28週間投与終了被験者は治療期28週時来院後、後観察期を実施した。治療期32、36、40、44、48、及び52週時は実施しなかった。

b: 観察期開始時から観察期終了時前日まで観察期用プラセボ錠を投与した。

c: ABPMによる24時間血圧測定を実施した。

d: 空腹時血糖及びHbA1cを併せて測定した。

e: 随時尿を1回採尿した。

糖尿病を合併した被験者の場合: 上記に加え、観察期開始日から観察期3週時までにUACR測定用の早朝第一尿を採取した。なお、観察期3週時がUACR測定用の早朝第一尿の採取日と同日の場合は、早朝第一尿から随時尿の検体を採取してもよいこととした。

f: バンキングの同意が得られた被験者のみ、いずれかの採血と同時に1回採血した(28週間投与終了被験者は治療期28週時までに実施)。

Source: 5.3.5.2-1 表 9.5-1

16.1.8 評価項目**16.1.8.1 有効性評価項目****16.1.8.1.1 主要評価項目**

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と治療期 12、28、52 週時の測定値との差）

16.1.8.1.2 副次評価項目

ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期 3 週時と治療期 12、28、52 週時の差）

16.1.8.1.3 その他の有効性の評価項目

- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- 座位血圧の降圧目標到達割合
- ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- ABPM による早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合

16.1.8.1.4 探索的評価項目

- CS-3150 の増量による降圧効果への影響
- 投与パターンによる降圧効果への影響
- 併用降圧薬による降圧効果への影響
- ABPM による T/P 比
- ABPM による SI

16.1.8.2 薬力学評価項目

PAC、PRA、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（human atrial natriuretic peptide: hANP）、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）（治療期 12、28、52 週時）

16.1.8.3 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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、治験薬の忍容性

16.1.9 統計手法

16.1.9.1 有効性の解析

FAS を解析対象とした。また、PPS を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。FAS を対象とした解析では、主要評価項目である座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

16.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）について、観察期基準血圧値と治療期 12、28、52 週時の測定値の差の点推定値及びその 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

16.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）について、観察期 3 週時と治療期 12、28、52 週時の測定値の差の点推定値及びその 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

16.1.9.1.3 その他の有効性の評価項目に対する解析

各時点の座位血圧及び ABPM による 24 時間血圧の降圧目標到達割合について、点推定値と正確な 95%信頼区間を算出した。

16.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象に実施した。血清カリウム値について、以下の基準に該当する被験者の割合を算出した。

- 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
- 血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者
- 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

16.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.16.2-1 に示す。

本試験では、二次登録された 368 名（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、Ca 拮抗薬併用被験者 59 名）が CS-3150 2.5 mg の投与を開始し、18 名（いずれも CS-3150 単独被験者）が試験を中止し、350 名が試験を完了した。中止理由の内訳は、同意撤回が 9 名、有害事象の発現が 3 名、追跡不能が 1 名、及びその他 5 名（血清カリウム値が中止基準に抵触 3 名、被験者の都合 2 名）であった。なお、血清カリウム値上昇のために試験を中止した被験者は 4 名（有害事象 [血中カリウム増加] の発現が 1 名、中止基準に抵触が 3 名）であった。eGFR_{creat} 低下のために試験を中止した被

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

験者はいなかった。

表 2.7.6.16.2-1 被験者の内訳: 長期投与試験

	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg	単独被験者	併用被験者	RA 系阻害薬	Ca 拮抗薬
同意取得被験者	594	—	—	—	—
二次登録被験者	368	245	123	64	59
投与被験者	368 (100.0)	245 (100.0)	123 (100.0)	64 (100.0)	59 (100.0)
未投与被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
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)
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)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-1 表 10.1-1

16.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.16.3-1 に示す。

二次登録され、治験薬の投与を受けた 368 名全員を FAS 及び安全性解析対象集団の対象とし、PPS から 14 名、薬力学解析対象集団から 10 名が除外された。

表 2.7.6.16.3-1 解析対象集団の内訳: 長期投与試験

	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg	単独被験者	併用被験者	RA 系阻害薬	Ca 拮抗薬
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 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)
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)
除外被験者数	14 (3.8)	14 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用禁止薬又は併用禁止療法違反	10 (2.7)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
主要評価項目の結果が存在しない	6 (1.6)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬力学解析対象集団	358 (97.3)	235 (95.9)	123 (100.0)	64 (100.0)	59 (100.0)
除外被験者数	10 (2.7)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用禁止薬又は併用禁止療法違反	10 (2.7)	10 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-1 表 11.1-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

16.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.16.4-1 に示す。

全体では、性別は男性が 77.7%、平均年齢は 56.2 歳、座位血圧の平均値は収縮期血圧が 155.2 mmHg、拡張期血圧が 97.9 mmHg であった。高血圧の重症度は、I 度が 47.8% であった。糖尿病を合併した被験者は 18.2%、血清カリウム値の平均値は 4.17 mEq/L、eGFRcreat の平均値は 79.64 mL/min/1.73 m² であり、eGFRcreat が 60 mL/min/1.73 m² 未満の被験者はいなかった。

表 2.7.6.16.4-1 被験者背景 (FAS) : 長期投与試験 (1/2)

		CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
		2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245	併用被験者 N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 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)	平均値	56.2	55.9	56.6	57.2	56.1
	SD	9.23	9.40	8.89	8.92	8.91
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	290 (78.8)	194 (79.2)	96 (78.0)	50 (78.1)	46 (78.0)
	≥65	78 (21.2)	51 (20.8)	27 (22.0)	14 (21.9)	13 (22.0)
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
BMI	平均値	25.73	25.41	26.36	25.63	27.16
	SD	3.601	3.491	3.746	3.175	4.161
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	8.2	7.4	9.9	9.8	9.9
	SD	8.31	7.61	9.36	9.10	9.71
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	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)
高血圧の重症度	I 度	176 (47.8)	123 (50.2)	53 (43.1)	22 (34.4)	31 (52.5)
	II 度	192 (52.2)	122 (49.8)	70 (56.9)	42 (65.6)	28 (47.5)
収縮期血圧 (座位) (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
拡張期血圧 (座位) (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
平均血圧 (座位) (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
収縮期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	n	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
拡張期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	n	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
平均血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	n	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
PAC (pg/mL)	平均値	118.1	118.0	118.4	112.9	124.3
	SD	42.70	41.83	44.54	43.50	45.27
PRA (ng/mL/h)	n	327	210	117	60	57
	平均値	1.00	0.81	1.33	1.57	1.07
	SD	1.024	0.661	1.410	1.805	0.744

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-1 表 11.2-1、Table 15.1-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.4-1 被験者背景 (FAS) : 長期投与試験 (2/2)

		CS-3150 2.5~5 mg N = 368	CS-3150 単独被験者 N = 245	基礎降圧薬 併用被験者 N = 123	基礎降圧薬併用被験者 RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 併用被験者 N = 59
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)
糖尿病の合併	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 (9.4)	6 (10.2)
脂質異常症の合併	なし	192 (52.2)	133 (54.3)	59 (48.0)	33 (51.6)	26 (44.1)
	あり	176 (47.8)	112 (45.7)	64 (52.0)	31 (48.4)	33 (55.9)
高尿酸血症の合併	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)
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
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<90	303 (82.3)	198 (80.8)	105 (85.4)	59 (92.2)	46 (78.0)
	≥90	65 (17.7)	47 (19.2)	18 (14.6)	5 (7.8)	13 (22.0)
UACR (mg/g·Cr)	n	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
血清カリウム値 (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
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<4.5	310 (84.2)	208 (84.9)	102 (82.9)	52 (81.3)	50 (84.7)
	≥4.5	58 (15.8)	37 (15.1)	21 (17.1)	12 (18.8)	9 (15.3)
被験者数 (%)						

Source: 5.3.5.2-1 表 11.2-1、Table 15.1-5

FAS での治療期 12 週時以降に併用降圧薬が追加された被験者は、全体で 115 名 (31.3%)、CS-3150 単独被験者で 89 名 (36.3%)、RA 系阻害薬併用被験者で 16 名 (25.0%)、Ca 拮抗薬併用被験者で 10 名 (16.9%) であった。追加された併用降圧薬の内訳は、RA 系阻害薬が 18 名 (CS-3150 単独被験者 9 名、Ca 拮抗薬併用被験者 9 名)、Ca 拮抗薬が 93 名 (CS-3150 単独被験者 76 名、RA 系阻害薬併用被験者 16 名、Ca 拮抗薬併用被験者 1 名)、サイアザイド系利尿薬が 1 名 (CS-3150 単独被験者)、その他が 3 名 (CS-3150 単独被験者) であった。

FAS での投与期間ごとの被験者数は、28 週間投与被験者として登録されたのが全体で 221 名 (60.1%)、CS-3150 単独被験者で 143 名 (58.4%)、RA 系阻害薬併用被験者で 43 名 (67.2%)、Ca 拮抗薬併用被験者で 35 名 (59.3%) であり、52 週間投与被験者として登録されたのが全体で 147 名 (39.9%)、CS-3150 単独被験者で 102 名 (41.6%)、RA 系阻害薬併用被験者で 21 名 (32.8%)、Ca 拮抗薬併用被験者で 24 名 (40.7%) であった。

16.5 投与量と曝露状況

治験薬が投与された期間 (安全性解析対象集団) の算術平均値は、全体が 253.5 日、CS-3150 単独被験者が 252.0 日、基礎降圧薬併用被験者が 256.4 日、RA 系阻害薬併用被験者が 249.2 日、Ca 拮抗薬併用被験者が 264.2 日であり、各投与被験者で差はなかった。投与期間が 351 日以上 of 被験者は、全体が 37.0% (136/368)、CS-3150 単独被験者が 37.1% (91/245)、基礎降圧薬併用被験者が 36.6% (45/123)、RA 系阻害薬併用被験者が 32.8% (21/64)、Ca 拮抗薬併用被験者が 40.7% (24/59) であった。

368名全員がCS-3150 2.5 mg から投与を開始し、治療期4週時に180名(48.9%)、6週時に35名(9.5%)、8週時に22名(6.0%)が5 mg に増量した。全体での治療期12週時の投与量は、2.5 mg が129名(35.1%)、5 mg が233名(63.3%)であり、CS-3150の最終到達用量は、2.5 mg が104名(28.3%)、5 mg が264名(71.7%)であった。

服薬率は、368名中260名(CS-3150単独被験者175名、基礎降圧薬併用被験者85名、RA系阻害薬併用被験者41名、Ca拮抗薬併用被験者44名、以下同順)では100%であった。残りの108名(70名、38名、23名、15名)の服薬率も75%以上であり、良好な服薬状況が維持された。

16.6 有効性の結果

16.6.1 主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

FASでの座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と治療期12、28、52週時の測定値との差）の点推定値及びその95%信頼区間と対応のあるt検定の結果を表2.7.6.16.6-1に示す。

1) 治療期12週時の座位血圧の変化量

治療期12週時の座位血圧値は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、全体、CS-3150単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA系阻害薬併用被験者、及びCa拮抗薬併用被験者のいずれも、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、いずれも $P < 0.0001$ ）。

全体の座位血圧（収縮期血圧）の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が155.2（9.63）mmHg、治療期12週時が139.1（12.32）mmHgであり、治療期12週時の観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-16.1（-17.3~-14.9）mmHgであった。全体の座位血圧（拡張期血圧）の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が97.9（5.30）mmHg、治療期12週時が90.3（8.33）mmHgであり、治療期12週時の観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-7.7（-8.4~-6.9）mmHgであった。

2) 治療期28週時の座位血圧の変化量

治療期28週時の座位血圧値は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、全体、CS-3150単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA系阻害薬併用被験者、及びCa拮抗薬併用被験者のいずれも、12週時と同様に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、いずれも $P < 0.0001$ ）。

全体の座位血圧（収縮期血圧）の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が155.2（9.63）mmHg、治療期28週時が136.3（11.36）mmHgであり、治療期28週時の観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-18.9（-20.2~-17.7）mmHgであった。全体の座位血圧（拡張期血圧）の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が97.9（5.30）mmHg、治療期28週時が88.0（7.89）mmHgであり、観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-9.9（-10.7~-9.2）mmHgであった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

3) 治療期 52 週時の座位血圧の変化量

治療期 52 週時の座位血圧値は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、全体、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも、12 及び 28 週時と同様に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、いずれも $P < 0.0001$ ）。

全体の座位血圧（収縮期血圧）の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が 155.2（9.63）mmHg、治療期 52 週時が 132.1（10.39）mmHg であり、治療期 52 週時の観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は -23.1（-25.0～-21.1）mmHg であった。全体の座位血圧（拡張期血圧）の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が 97.9（5.30）mmHg、治療期 52 週時が 84.3（7.93）mmHg であり、治療期 52 週時の観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は -12.5（-13.6～-11.3）mmHg であった。

治療期 12、28、及び 52 週時のいずれも、PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.16.6-1 座位血圧の観察期からの変化量（LOCF）（FAS）：長期投与試験（1/2）

				n	平均差 ^a	95% CI	P 値 ^b
12 週時	収縮期血圧	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	-16.1	-17.3, -14.9	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 245	245	-16.3	-17.7, -14.8	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	123	-15.9	-17.9, -13.8	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	-16.8	-19.8, -13.9	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	59	-14.8	-17.8, -11.9	< 0.0001
拡張期血圧	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	-7.7	-8.4, -6.9	< 0.0001	
		CS-3150 単独被験者	N = 245	245	-7.0	-7.9, -6.1	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	123	-8.9	-10.3, -7.6	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	-9.6	-11.8, -7.5	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	59	-8.2	-9.8, -6.5	< 0.0001
28 週時	収縮期血圧	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	-18.9	-20.2, -17.7	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 245	245	-19.6	-21.2, -18.1	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	123	-17.5	-19.6, -15.5	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	-18.4	-21.2, -15.5	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	59	-16.6	-19.7, -13.6	< 0.0001
拡張期血圧	CS-3150 2.5～5 mg	N = 368	368	-9.9	-10.7, -9.2	< 0.0001	
		CS-3150 単独被験者	N = 245	245	-9.8	-10.7, -8.9	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	123	-10.3	-11.6, -9.0	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	-11.0	-13.0, -9.0	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	59	-9.4	-11.1, -7.8	< 0.0001

単位: mmHg

n: 観察期及び各時点（LOCF）の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から各時点（LOCF）への血圧の変化量の点推定値

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.6-1 座位血圧の観察期からの変化量 (LOCF) (FAS) : 長期投与試験 (2/2)

				n	平均差 ^a	95% CI	P 値 ^b
52 週時 収縮期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 147	147	-23.1	-25.0, -21.1	< 0.0001	
	CS-3150 単独被験者	N = 102	102	-23.7	-26.2, -21.2	< 0.0001	
	基礎降圧薬併用被験者	N = 45	45	-21.6	-24.8, -18.5	< 0.0001	
	RA 系阻害薬併用	N = 21	21	-23.0	-28.0, -17.9	< 0.0001	
	Ca 拮抗薬併用	N = 24	24	-20.5	-24.8, -16.2	< 0.0001	
拡張期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 147	147	-12.5	-13.6, -11.3	< 0.0001	
	CS-3150 単独被験者	N = 102	102	-12.3	-13.7, -10.8	< 0.0001	
	基礎降圧薬併用被験者	N = 45	45	-12.9	-14.8, -10.9	< 0.0001	
	RA 系阻害薬併用	N = 21	21	-12.6	-15.7, -9.5	< 0.0001	
	Ca 拮抗薬併用	N = 24	24	-13.1	-15.7, -10.5	< 0.0001	

単位: mmHg

n: 観察期及び各時点 (LOCF) の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から各時点 (LOCF) への血圧の変化量の点推定値

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-1

16.6.2 副次評価項目

16.6.2.1 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量

FAS での ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量 (観察期 3 週時と治療期 12、28、52 週時との差) の点推定値及びその 95%信頼区間と対応のある t 検定の結果を表 2.7.6.16.6-2 に示す。

1) 治療期 12 週時の 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧の変化量

治療期 12 週時の 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、全体、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも、観察期 3 週時血圧値に対して有意に低下した (対応のある t 検定、いずれも $P < 0.0001$)。

全体の ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧) の算術平均値 (SD) は、観察期 3 週時血圧値が 159.0 (14.13) mmHg、治療期 12 週時が 147.1 (13.32) mmHg であり、治療期 12 週時の観察期 3 週時からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -11.8 (-13.3~-10.3) mmHg であった。全体の ABPM による 24 時間血圧 (拡張期血圧) の算術平均値 (SD) は、観察期 3 週時血圧値が 95.5 (7.72) mmHg、治療期 12 週時が 89.6 (7.84) mmHg であり、治療期 12 週時の観察期 3 週時からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -5.9 (-6.7~-5.2) mmHg であった。

2) 治療期 28 週時の 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧の変化量

治療期 28 週時の 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、全体、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも、12 週時と同様に観察期 3 週時血圧値に対して有意に低下した (対応のあ

る t 検定、いずれも $P = 0.0003 \sim P < 0.0001$)。

全体の ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧) の算術平均値 (SD) は、観察期 3 週時血圧値が 159.0 (14.13) mmHg、治療期 28 週時が 145.6 (14.75) mmHg であり、治療期 28 週時の観察期 3 週時からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -13.2 (-14.9 ~ -11.5) mmHg であった。全体の ABPM による 24 時間血圧 (拡張期血圧) の算術平均値 (SD) は、観察期 3 週時血圧値が 95.5 (7.72) mmHg、治療期 28 週時が 88.2 (8.00) mmHg であり、治療期 28 週時の観察期 3 週時からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -7.3 (-8.1 ~ -6.5) mmHg であった。

3) 治療期 52 週時の 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧の変化量

治療期 52 週時の 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、全体、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも、12 及び 28 週時と同様に観察期 3 週時血圧値に対して有意に低下した (対応のある t 検定、 $P = 0.0002 \sim P < 0.0001$)。

全体の ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧) の算術平均値 (SD) は、観察期 3 週時血圧値が 159.0 (14.13) mmHg、治療期 52 週時が 140.7 (13.21) mmHg であり、治療期 52 週時の観察期 3 週時からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -17.9 (-20.6 ~ -15.2) mmHg であった。全体の ABPM による 24 時間血圧 (拡張期血圧) の算術平均値 (SD) は、観察期 3 週時血圧値が 95.5 (7.72) mmHg、治療期 52 週時が 86.9 (7.63) mmHg であり、治療期 52 週時の観察期 3 週時からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -9.2 (-10.5 ~ -8.0) mmHg であった。

治療期 12、28、及び 52 週時のいずれも、PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.6-2 ABPM による 24 時間血圧の観察期 3 週時からの変化量 (FAS) :

				n	平均差 ^a	95% CI	P 値 ^b
長期投与試験							
12 週時	収縮期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 368	354	-11.8	-13.3, -10.3	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 245	231	-11.7	-13.7, -9.8	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	123	-12.0	-14.5, -9.4	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	-13.8	-17.4, -10.1	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	59	-10.0	-13.6, -6.4	< 0.0001
	拡張期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 368	354	-5.9	-6.7, -5.2	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 245	231	-5.5	-6.4, -4.5	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	123	-6.8	-8.2, -5.5	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	64	-8.5	-10.6, -6.4	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	59	-5.0	-6.6, -3.4	< 0.0001
28 週時	収縮期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 368	347	-13.2	-14.9, -11.5	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 245	226	-13.0	-15.1, -11.0	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	121	-13.4	-16.4, -10.5	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	63	-17.8	-21.5, -14.2	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	58	-8.7	-13.2, -4.1	0.0003
	拡張期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 368	347	-7.3	-8.1, -6.5	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 245	226	-6.9	-7.9, -5.9	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 123	121	-8.1	-9.6, -6.5	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 64	63	-11.0	-13.0, -9.0	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 59	58	-4.9	-6.9, -2.8	< 0.0001
52 週時	収縮期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 147	133	-17.9	-20.6, -15.2	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 102	89	-19.5	-22.9, -16.1	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 45	44	-14.7	-18.9, -10.6	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 21	20	-14.4	-20.8, -8.0	0.0002
		Ca 拮抗薬併用	N = 24	24	-15.0	-20.9, -9.1	< 0.0001
	拡張期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 147	133	-9.2	-10.5, -8.0	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 102	89	-8.9	-10.6, -7.3	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 45	44	-9.8	-11.9, -7.8	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 21	20	-10.1	-12.7, -7.4	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 24	24	-9.6	-12.9, -6.4	< 0.0001

単位: mmHg

n: 観察期 3 週時及び各時点の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期 3 週時から各時点への血圧の変化量の点推定値

b: 観察期 3 週時からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-2

16.6.3 その他の評価項目

16.6.3.1 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移

FAS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の測定値の推移を図 2.7.6.16.6-1 及び図 2.7.6.16.6-2 に示す。FAS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の測定値及び観察期基準血圧値からの変化量 (観察期基準血圧値と各時点の血圧値の差) を表 2.7.6.16.6-3 及び表 2.7.6.16.6-4 に示す。

全体の座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の測定値は、治療期 2 週時で大きな低下を示し、治療期 12 週時まで持続的な低下を示した。治療期 12 週時以降の低下はゆるやかであり、治療期 52 週時まで持続的な降圧降下を示した。また、CS-3150 単独被験者、基

2.7.6 個々の試験のまとめ

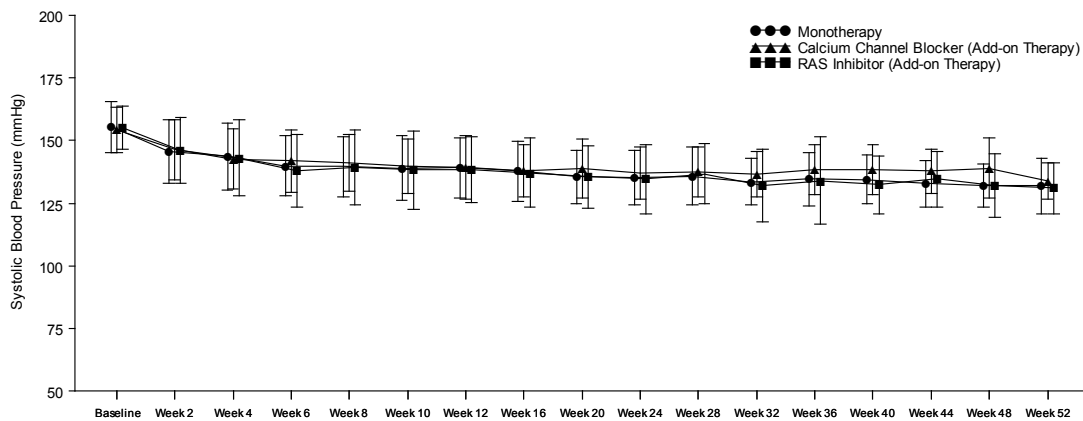
エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者での座位血圧の測定値は、いずれも全体と同様の推移を示した。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

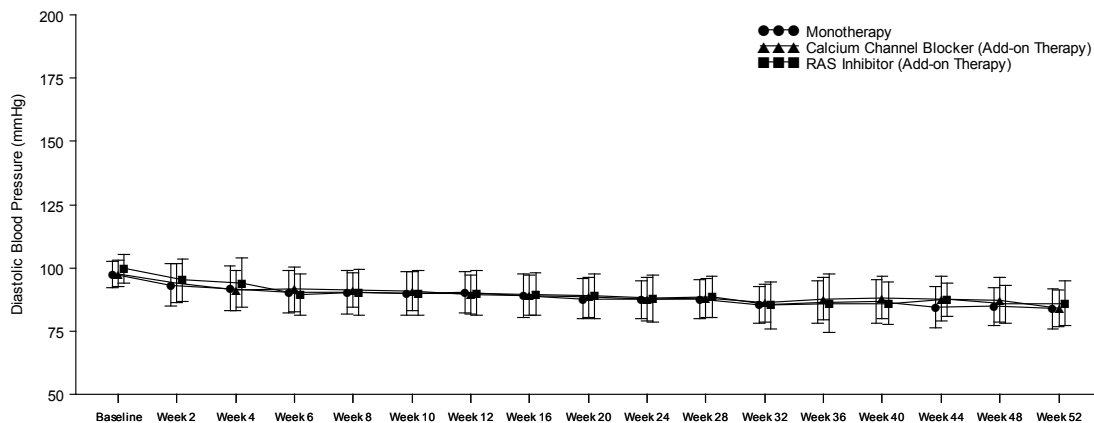
図 2.7.6.16.6-1 座位血圧（収縮期）の測定値の推移（FAS）：長期投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-1

図 2.7.6.16.6-2 座位血圧（拡張期）の測定値の推移（FAS）：長期投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.2-1 図 11.4-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.6-3 座位血圧（収縮期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：

長期投与試験

	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg	単独被験者	併用被験者	RA系阻害薬	Ca拮抗薬
	N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
観察期					
n	368	245	123	64	59
平均値 (SD)	155.2 (9.63)	155.4 (10.02)	154.7 (8.84)	155.2 (8.59)	154.2 (9.15)
2 週時					
n	367	244	123	64	59
平均値 (SD)	145.8 (12.60)	145.6 (12.66)	146.3 (12.51)	146.1 (13.15)	146.4 (11.88)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-9.4 (9.77)	-9.8 (9.87)	-8.5 (9.53)	-9.1 (10.38)	-7.8 (8.56)
4 週時					
n	364	241	123	64	59
平均値 (SD)	143.4 (13.53)	143.7 (13.47)	142.8 (13.68)	143.0 (15.17)	142.6 (11.98)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-11.8 (10.91)	-11.7 (10.58)	-11.9 (11.57)	-12.2 (13.01)	-11.6 (9.87)
8 週時					
n	362	239	123	64	59
平均値 (SD)	139.8 (12.50)	139.6 (12.07)	140.1 (13.33)	139.2 (14.89)	141.1 (11.45)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-15.4 (10.42)	-15.8 (10.28)	-14.6 (10.71)	-16.0 (11.36)	-13.1 (9.82)
12 週時					
n	368	245	123	64	59
平均値 (SD)	139.1 (12.32)	139.2 (12.13)	138.9 (12.74)	138.4 (13.04)	139.4 (12.50)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-16.1 (11.76)	-16.3 (11.88)	-15.9 (11.55)	-16.8 (11.78)	-14.8 (11.30)
28 週時					
n	368	245	123	64	59
平均値 (SD)	136.3 (11.36)	135.8 (11.48)	137.2 (11.11)	136.8 (12.05)	137.6 (10.09)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-18.9 (12.09)	-19.6 (12.33)	-17.5 (11.52)	-18.4 (11.31)	-16.6 (11.78)
	N = 147	N = 102	N = 45	N = 21	N = 24
52 週時					
n	147	102	45	21	24
平均値 (SD)	132.1 (10.39)	132.0 (11.11)	132.6 (8.64)	131.0 (10.13)	133.9 (7.05)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-23.1 (12.12)	-23.7 (12.74)	-21.6 (10.59)	-23.0 (11.08)	-20.5 (10.23)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.6-4 座位血圧（拡張期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：

長期投与試験

	CS-3150 2.5~5 mg	CS-3150 単独被験者	基礎降圧薬 併用被験者	基礎降圧薬併用被験者	
	N = 368	N = 245	N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
観察期					
n	368	245	123	64	59
平均値 (SD)	97.9 (5.30)	97.5 (5.14)	98.9 (5.51)	99.8 (5.72)	97.8 (5.11)
2 週時					
n	367	244	123	64	59
平均値 (SD)	93.8 (8.26)	93.4 (8.35)	94.6 (8.06)	95.2 (8.31)	94.0 (7.79)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-4.1 (6.05)	-4.1 (5.97)	-4.2 (6.24)	-4.6 (6.92)	-3.8 (5.42)
4 週時					
n	364	241	123	64	59
平均値 (SD)	92.2 (8.91)	92.0 (8.87)	92.8 (8.99)	94.2 (9.68)	91.2 (7.97)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-5.7 (6.75)	-5.5 (6.49)	-6.1 (7.25)	-5.7 (7.93)	-6.6 (6.47)
8 週時					
n	362	239	123	64	59
平均値 (SD)	90.6 (8.38)	90.4 (8.52)	91.0 (8.11)	90.6 (9.12)	91.4 (6.92)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-7.4 (6.92)	-7.1 (6.93)	-7.9 (6.89)	-9.3 (7.78)	-6.4 (5.46)
12 週時					
n	368	245	123	64	59
平均値 (SD)	90.3 (8.33)	90.4 (8.32)	89.9 (8.37)	90.2 (8.93)	89.7 (7.79)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-7.7 (7.35)	-7.0 (7.19)	-8.9 (7.55)	-9.6 (8.53)	-8.2 (6.32)
28 週時					
n	368	245	123	64	59
平均値 (SD)	88.0 (7.89)	87.7 (7.86)	88.6 (7.94)	88.8 (8.21)	88.4 (7.71)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-9.9 (7.21)	-9.8 (7.16)	-10.3 (7.33)	-11.0 (8.05)	-9.4 (6.42)
52 週時					
n	147	102	45	21	24
平均値 (SD)	84.3 (7.93)	84.0 (7.96)	85.0 (7.91)	86.1 (8.76)	84.1 (7.14)
観察期からの変化量の平均値 (SD)	-12.5 (7.13)	-12.3 (7.45)	-12.9 (6.39)	-12.6 (6.78)	-13.1 (6.17)

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-4

16.6.3.2 座位血圧の降圧目標到達割合

FAS での座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の各時点の降圧目標到達割合の点推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6.16.6-5 に示す。

座位血圧の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合（基準 1）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、全体では、治療期 12 週時が 34.0（29.1~39.1）%、28 週時が 45.7（40.5~50.9）%、及び 52 週時が 65.3（57.0~73.0）%であり、投与期間が長くなるほど高かった。また、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者では、降圧目標到達割合は同程度であり、いずれも全体と同様の傾向を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

目標血圧値を、糖尿病を合併した被験者は 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者は 140/90 mmHg 未満とした場合（基準 2）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、全体では、治療期 12 週時が 28.0（23.5～32.9）%、28 週時が 39.7（34.6～44.9）%、及び 52 週時が 56.5（48.0～64.6）%であり、投与期間が長くなるほど高かった。また、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者では、降圧目標到達割合は同程度であり、全体と同様の傾向を示した。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.16.6-5 座位血圧の降圧目標到達割合（FAS）：長期投与試験

時期 基準	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
		2.5～5 mg	単独被験者	併用被験者	RA 系阻害薬	Ca 拮抗薬
		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
12 週時	n	368	245	123	64	59
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	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 ^b	降圧目標到達割合 (%)	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
28 週時	n	368	245	123	64	59
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	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 ^b	降圧目標到達割合 (%)	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
		N = 147	N = 102	N = 45	N = 21	N = 24
52 週時	n	147	102	45	21	24
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	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 ^b	降圧目標到達割合 (%)	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

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満（全被験者）とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満（糖尿病を合併した被験者のみ）、140/90 mmHg 未満（糖尿病を合併しない被験者）とした場合

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-6

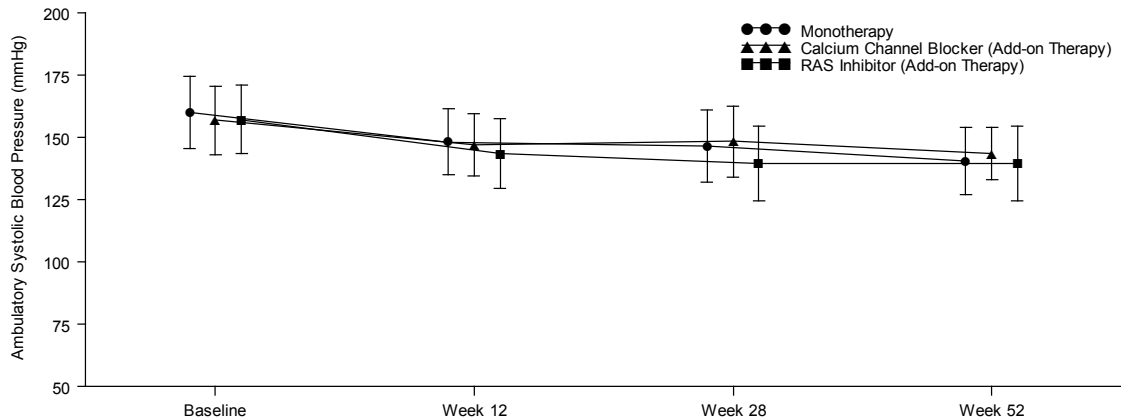
16.6.3.3 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移

FAS での ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の推移を図 2.7.6.16.6-3 及び図 2.7.6.16.6-4 に示す。

全体の ABPM による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の測定値は、いずれも治療期 12 週時から 52 週時まで持続的な低下を示した。また、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者での ABPM による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、夜間血圧の測定値は、いずれも全体と概ね同様の推移を示した。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

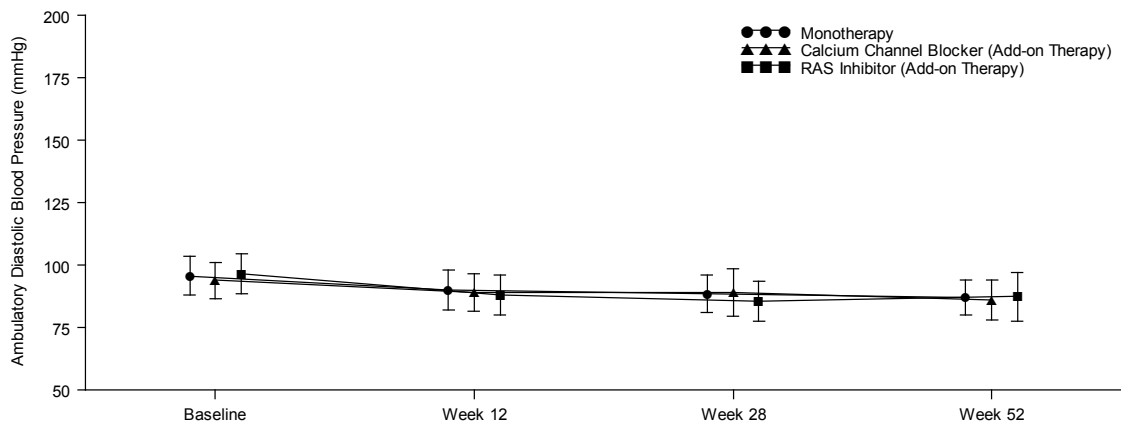
図 2.7.6.16.6-3 ABPM による 24 時間血圧（収縮期）の推移（FAS）：長期投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.2-1 Figure 15.2.1-19

図 2.7.6.16.6-4 ABPM による 24 時間血圧（拡張期）の推移（FAS）：長期投与試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.2-1 Figure 15.2.1-21

16.6.3.4 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）による 24 時間血圧の降圧目標到達割合

FAS での ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の各時点の降圧目標到達割合の点推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6.16.6-6 に示す。

ABPM による 24 時間血圧の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合（基準 1）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、全体では、治療期 12 週時が 25.6 (21.2～30.5) %、28 週時が 32.2 (27.3～37.4) %、及び 52 週時が 41.8 (33.3～50.6) %であり、投与期間が長くなるほど高かった。CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬併用被験者では、降圧目標到達割合は全体と同程度であり、いずれも全体と同様の傾向を示した。また、RA 系阻害薬併用被験者及び Ca 拮抗薬併用被験者では、Ca 拮抗薬併用被験者より RA 系阻害薬併用被験者で降圧目標到達割合がやや高い傾向を示し、いずれも全体と概ね同様の傾向を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

目標血圧値を、糖尿病を合併した被験者は 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者は 140/90 mmHg とした場合（基準 2）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、全体では、治療期 12 週時が 22.5（18.3～27.2）%、28 週時が 27.6（23.0～32.6）%、及び 52 週時が 33.6（25.7～42.2）%であり、投与期間が長くなるほど高かった。CS-3150 単独被験者及び基礎降圧薬併用被験者では、降圧目標到達割合は全体と同程度であり、いずれも全体と同様の傾向を示した。また、RA 系阻害薬併用被験者及び Ca 拮抗薬併用被験者では、Ca 拮抗薬併用被験者より RA 系阻害薬併用被験者で降圧目標到達割合がやや高い傾向を示し、いずれも全体と概ね同様の傾向を示した。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.16.6-6 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

時期 基準	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
		2.5～5 mg	単独被験者	併用被験者	RA 系阻害薬	Ca 拮抗薬
		N = 368	N = 245	N = 123	N = 64	N = 59
12 週時	n	355	232	123	64	59
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	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 ^b	降圧目標到達割合 (%)	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
28 週時	n	348	227	121	63	58
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	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 ^b	降圧目標到達割合 (%)	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
		N = 147	N = 102	N = 45	N = 21	N = 24
52 週時	n	134	90	44	20	24
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	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 ^b	降圧目標到達割合 (%)	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

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満（全被験者）とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満（糖尿病を合併した被験者のみ）、140/90 mmHg 未満（糖尿病を合併しない被験者）とした場合

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-8

16.6.4 探索的評価項目

16.6.4.1 CS-3150 の増量による降圧効果への影響

FAS での座位血圧について、CS-3150 を増量した時点をベースラインとした各時点の変化量の算術平均値（SD）は、全体の収縮期血圧では、ベースライン値 149.2（10.85）mmHg に対して、増量 2 週後で-5.3（9.38）mmHg、増量 4 週後で-6.6（9.66）mmHg、増量 6 週後で-6.9（11.63）mmHg、及び増量 8 週後で-7.6（10.92）mmHg であった。拡張期血圧では、ベースライン値 95.8（7.66）mmHg に対して、増量 2 週後で-2.3（6.25）mmHg、増量 4 週後で-3.0（6.00）mmHg、増量 6 週後で-3.9（7.05）mmHg、及び増量 8 週後で-3.6（6.94）mmHg であった。

CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも、増量後の収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、全体と概ね同程度であった。

16.6.4.2 投与パターンによる降圧効果への影響

投与パターンを表 2.7.6.16.6-7 に示す。

治療期 12 週時の全体での降圧効果について、投与パターン 1~3 のいずれの増量パターンでも、座位血圧及び ABPM による 24 時間血圧の変化量は同程度であり、いずれの増量パターンでも同程度の降圧効果が認められた。また、投与パターン 4 の CS-3150 2.5 mg で継続したパターンでも、増量したパターンと同程度の降圧効果が認められた。治療期 28 週時及び 52 週時の全体でも同様の傾向が認められた。

治療期 12 週時の到達用量別の降圧効果について、座位血圧及び ABPM による 24 時間血圧では、到達用量が CS-3150 2.5 mg の被験者及び 5 mg の被験者で観察期からの変化量に明らかな差は認められなかった。最終到達用量別の降圧効果では、座位血圧及び ABPM による 24 時間血圧は、最終到達用量が CS-3150 2.5 mg の被験者及び 5 mg の被験者では、治療期 12 及び 28 週時の観察期からの変化量は同程度であったが、52 週時では最終到達用量が CS-3150 2.5 mg の被験者と比較して、5 mg の被験者でより変化量大きい傾向を示した。

表 2.7.6.16.6-7 投与パターン: 長期投与試験

	投与量			
	開始時~4 週時	4~6 週時	6~8 週時	8~12 週時
投与パターン 1	2.5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
投与パターン 2	2.5 mg	2.5 mg	5 mg	5 mg
投与パターン 3	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	5 mg
投与パターン 4	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
投与パターン 5	パターン 1~4 以外 (途中中止の場合も含む)			

Source: 5.3.5.2-1 表 9.7-5

16.6.4.3 併用降圧薬による降圧効果への影響

FAS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) について、治療期 12 週時以降に追加した併用降圧薬ごとの変化量の点推定値及びその 95%信頼区間と対応のある t 検定の結果を表 2.7.6.16.6-8 に示す。

座位血圧について、併用降圧薬を追加しなかった CS-3150 単独被験者では、治療期 28 及び 52 週時でも降圧効果が減弱することはなかった。治療期 12 週時以降に併用降圧薬を 1 剤追加した被験者では、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも、28 及び 52 週時の座位血圧の変化量は、併用降圧薬を追加しなかった被験者より大きい傾向があり、28 及び 52 週時でも降圧効果が減弱することはなかった。また、座位血圧の変化量には、追加併用降圧薬の種類による明らかな差は認められなかった。

ABPM による 24 時間血圧でも同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.16.6-8 併用降圧薬別の座位血圧の観察期からの変化量 (LOCF) (FAS) :
長期投与試験 (1/2)

			n	測定値 ^a	平均差 ^b	95% CI	P 値 ^c	
併用降圧薬: なし								
28 週時	収縮期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 270	270	136.1 (11.38)	-17.3	-18.7, -15.9	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 172	172	135.1 (11.13)	-18.0	-19.8, -16.2	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 98	98	137.8 (11.65)	-16.0	-18.2, -13.9	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 49	49	137.3 (13.06)	-16.6	-19.8, -13.5	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 49	49	138.2 (10.15)	-15.4	-18.6, -12.3	< 0.0001
	拡張期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 270	270	88.0 (7.96)	-9.2	-10.0, -8.3	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 172	172	87.5 (8.00)	-9.0	-10.1, -8.0	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 98	98	88.9 (7.86)	-9.4	-10.9, -8.0	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 49	49	89.0 (8.51)	-10.3	-12.8, -7.9	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 49	49	88.9 (7.24)	-8.6	-10.2, -6.9	< 0.0001
52 週時	収縮期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 83	83	131.9 (11.44)	-20.0	-22.6, -17.3	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 55	55	132.2 (12.18)	-19.7	-23.2, -16.3	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 28	28	131.5 (10.02)	-20.4	-24.7, -16.2	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 12	12	128.4 (11.52)	-23.8	-31.1, -16.4	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 16	16	133.8 (8.37)	-17.9	-23.4, -12.5	< 0.0001
	拡張期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 83	83	84.6 (8.01)	-11.3	-12.9, -9.7	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 55	55	85.1 (8.28)	-10.5	-12.7, -8.4	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 28	28	83.5 (7.47)	-12.8	-15.4, -10.2	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 12	12	83.6 (8.07)	-13.3	-18.0, -8.5	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 16	16	83.4 (7.25)	-12.4	-15.7, -9.2	< 0.0001
併用降圧薬: RA 系阻害薬								
28 週時	収縮期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 16	16	133.7 (14.07)	-24.8	-33.2, -16.4	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 7	7	134.0 (19.17)	-24.6	-42.7, -6.5	0.0159
		基礎降圧薬併用被験者	N = 9	9	133.4 (9.77)	-25.0	-35.2, -14.8	0.0005
		RA 系阻害薬併用	N = 0	0	—	—	—, —	—
		Ca 拮抗薬併用	N = 9	9	133.4 (9.77)	-25.0	-35.2, -14.8	0.0005
	拡張期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 16	16	85.3 (9.28)	-13.1	-18.5, -7.7	0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 7	7	85.3 (8.86)	-11.4	-23.1, 0.3	0.0538
		基礎降圧薬併用被験者	N = 9	9	85.2 (10.12)	-14.3	-20.7, -8.0	0.0008
		RA 系阻害薬併用	N = 0	0	—	—	—, —	—
		Ca 拮抗薬併用	N = 9	9	85.2 (10.12)	-14.3	-20.7, -8.0	0.0008
52 週時	収縮期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 12	12	130.4 (8.07)	-30.5	-37.7, -23.3	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 4	4	123.3 (10.24)	-40.3	-56.5, -24.0	0.0043
		基礎降圧薬併用被験者	N = 8	8	134.0 (3.66)	-25.6	-32.8, -18.4	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 0	0	—	—	—, —	—
		Ca 拮抗薬併用	N = 8	8	134.0 (3.66)	-25.6	-32.8, -18.4	< 0.0001
	拡張期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 12	12	82.3 (8.71)	-15.9	-20.2, -11.6	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 4	4	76.3 (9.07)	-18.8	-30.1, -7.4	0.0134
		基礎降圧薬併用被験者	N = 8	8	85.4 (7.23)	-14.5	-20.0, -9.0	0.0004
		RA 系阻害薬併用	N = 0	0	—	—	—, —	—
		Ca 拮抗薬併用	N = 8	8	85.4 (7.23)	-14.5	-20.0, -9.0	0.0004

単位: mmHg

n: 観察期及び各時点 (LOCF) の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 平均値 (SD)

b: 観察期から各時点 (LOCF) への血圧の変化量の点推定値

c: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-9

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.6-8 併用降圧薬別の座位血圧の観察期からの変化量 (LOCF) (FAS) :
長期投与試験 (2/2)

			n	測定値 ^a	平均差 ^b	95% CI	P 値 ^c	
併用降圧薬: Ca 拮抗薬								
28 週時	収縮期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 81	81	137.5 (10.77)	-23.2	-25.9, -20.6	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 65	65	138.0 (11.37)	-23.4	-26.3, -20.4	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 16	16	135.6 (7.88)	-22.6	-29.1, -16.1	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 15	15	135.2 (8.02)	-24.1	-30.2, -17.9	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 1	1	141.0 (—)	-1.0	—, —	—
拡張期	血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 81	81	88.4 (7.36)	-11.9	-13.3, -10.5	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 65	65	88.4 (7.47)	-11.6	-13.2, -10.0	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 16	16	88.5 (7.14)	-13.0	-16.2, -9.8	< 0.0001
		RA 系阻害薬併用	N = 15	15	88.3 (7.35)	-13.3	-16.7, -10.0	< 0.0001
		Ca 拮抗薬併用	N = 1	1	91.0 (—)	-8.0	—, —	—
52 週時	収縮期 血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 52	52	132.9 (9.12)	-26.3	-29.3, -23.3	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 43	43	132.5 (9.54)	-27.2	-30.5, -24.0	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 9	9	134.6 (7.04)	-21.9	-30.4, -13.4	0.0003
		RA 系阻害薬併用	N = 9	9	134.6 (7.04)	-21.9	-30.4, -13.4	0.0003
		Ca 拮抗薬併用	N = 0	0	—	—	—, —	—
拡張期	血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 52	52	84.3 (7.73)	-13.5	-15.3, -11.8	< 0.0001
		CS-3150 単独被験者	N = 43	43	83.3 (7.10)	-13.9	-15.9, -12.0	< 0.0001
		基礎降圧薬併用被験者	N = 9	9	89.6 (8.90)	-11.7	-16.2, -7.1	0.0004
		RA 系阻害薬併用	N = 9	9	89.6 (8.90)	-11.7	-16.2, -7.1	0.0004
		Ca 拮抗薬併用	N = 0	0	—	—	—, —	—

単位: mmHg

n: 観察期及び各時点 (LOCF) の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 平均値 (SD)

b: 観察期から各時点 (LOCF) への血圧の変化量の点推定値

c: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-1 表 11.4-9

16.6.4.4 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) によるトラフ/ピーク比 (T/P 比) 及び smoothness index (SI)

FAS での全体の治療期 12 週時の ABPM による T/P 比の中央値は、収縮期血圧では 0.480、拡張期血圧では 0.355 であった。また、全体の治療期 12 週時の ABPM による SI の算術平均値 (SD) は、収縮期血圧では -0.641 (0.7871)、拡張期血圧では -0.465 (0.5877) であった。ABPM による SI について、CS-3150 単独被験者と基礎降圧薬併用被験者で明らかな差は認められなかった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

16.7 薬力学の結果

16.7.1 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC は、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも CS-3150 投与後に上昇し、観察期からの上昇は治療期 52 週時まで継続した。PAC の観察期からの変化量は、治療期 12 及び 28 週時では Ca 拮抗薬併用被験者で、次に CS-3150 単独被験者で大きく、52 週時では CS-3150 単独被験者で最も大きかった。

16.7.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA は、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも CS-3150 投与後に上昇し、観察期からの上昇は治療期 52 週時まで継続した。PRA の観察期からの変化量は、治療期 12 週時ではいずれの投与被験者でも同程度であり、28 及び 52 週時は RA 系阻害薬併用被験者が最も大きく、次に Ca 拮抗薬併用被験者が大きかった。

16.7.3 ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (hANP)

hANP は、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも CS-3150 投与後に低下し、観察期からの低下は治療期 52 週時まで継続した。hANP の観察期からの変化量は、治療期 12、28、及び 52 週時のいずれも CS-3150 単独被験者及び RA 系阻害薬併用被験者でやや大きかった。

16.7.4 N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)

NT-proBNP は、CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験者、及び Ca 拮抗薬併用被験者のいずれも CS-3150 投与後に低下し、観察期からの低下は治療期 52 週時まで継続した。NT-proBNP の観察期からの変化量は、治療期 12、28、及び 52 週時のいずれも RA 系阻害薬併用被験者が最も大きかった。

16.8 安全性の結果

16.8.1 有害事象の発現状況

16.8.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.16.8-1 に示す。

有害事象の発現率は、全体で 68.8% (253/368)、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)、及び Ca 拮抗薬併用被験者で 78.0% (46/59) であった。全体で最も多く認められた有害事象は、ウイルス性上気道感染 (全体 27.4%、CS-3150 単独被験者 22.0%、RA 系阻害薬併用被験者 40.6%、Ca 拮抗薬併用被験者 35.6%、以下同順) であり、次に血中カリウム増加 (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%)、及び接触皮膚炎 (3.0%、4.1%、1.6%、0.0%) であった。事象別の有害事象発現状況に、投与被験者間で明らかな傾向は認められなかった。有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。

CS-3150 の長期投与によって有害事象発現率が上昇する傾向はなかった。また、主な有害事象である血清カリウム増加の発現率は、全体では、治療期開始時から 12 週時までは 4.1% (15/368)、治療期 12 週時から 28 週時までは 3.3% (12/368)、及び治療期 28 週時から 52 週時までは 2.0% (3/147) であった。血清カリウム増加はほとんどが治療期 28 週時までに発現し、52 週時までの長期投与によって発現率が上昇する傾向は認められなかった。その他の有害事象発現率についても、発現時期別で特定の傾向は認められず、CS-3150 の長期投与によ

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

って発現率が上昇する有害事象はなかった。

CS-3150 の投与量別の有害事象発現率に明らかな傾向は認められず、CS-3150 を単独投与した被験者、RA 系阻害薬を併用投与した被験者、及び Ca 拮抗薬を併用投与した被験者での有害事象発現率にも明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.16.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：長期投与試験（1/5）

SOC PT	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬 併用被験者 N = 123	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245		RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
有害事象発現被験者数	253 (68.8)	160 (65.3)	93 (75.6)	47 (73.4)	46 (78.0)
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)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
気管支炎	8 (2.2)	8 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	3 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (0.3)	1 (0.4)	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)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
歯肉炎	4 (1.1)	1 (0.4)	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (5.1)
単純ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
带状疱疹	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
インフルエンザ	11 (3.0)	6 (2.4)	5 (4.1)	4 (6.3)	1 (1.7)
迷路炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
歯周炎	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部白癬	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
足部白癬	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
咽頭扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
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 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-1 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：長期投与試験（2/5）

SOC PT	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245	併用被験者 N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
免疫系障害	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	20 (5.4)	10 (4.1)	10 (8.1)	1 (1.6)	9 (15.3)
脱水	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
脂質異常症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	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)
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)
体位性めまい	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
頭痛	9 (2.4)	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
眼障害	10 (2.7)	9 (3.7)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
眼精疲労	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の炎症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	7 (1.9)	5 (2.0)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
耳漏	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
心臓障害	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
第一度房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
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)
喘息	3 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
鼻出血	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-1 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：長期投与試験（3/5）

SOC PT	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245	併用被験者 N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）					
上気道の炎症	15 (4.1)	8 (3.3)	7 (5.7)	4 (6.3)	3 (5.1)
痰貯留	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
胃腸障害					
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)
腹部膨満	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
腹痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
上腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
消化不良	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
腸炎	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
食中毒	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
悪心	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯の知覚過敏	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
口内炎	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害					
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)
胆嚢ポリープ	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害					
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)
皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
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)
汗疹	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
痒疹	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
発疹	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
蕁麻疹	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害					
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)
関節炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
背部痛	12 (3.3)	6 (2.4)	6 (4.9)	4 (6.3)	2 (3.4)
筋膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-1 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：長期投与試験（4/5）

SOC PT	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245	併用被験者 N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
筋骨格系および結合組織障害（続き）					
変形性関節症	3 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
関節周囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
足底筋膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害					
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)
生殖系および乳房障害					
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)
一般・全身障害および投与部位の状態					
胸部不快感	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
異常感	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
発熱	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査					
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	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	26 (7.1)	19 (7.8)	7 (5.7)	6 (9.4)	1 (1.7)
血中トリグリセリド増加	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
血中尿酸増加	3 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
心電図 T 波逆転	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	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-1 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：長期投与試験（5/5）

SOC PT	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245	併用被験者 N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
臨床検査（続き）					
糸球体濾過率減少	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
血小板数減少	3 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
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)
便潜血	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
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)
動物咬傷	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第2度熱傷	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顎炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
足骨折	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
靭帯捻挫	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	5 (1.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-1 Table 15.3.1-4

16.8.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.16.8-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、全体で 19.3% (71/368)、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)、及び Ca 拮抗薬併用被験者で 23.7% (14/59) であった。関連ありと判定された有害事象のうち、全体で発現率が 1%以上であった有害事象は、血中カリウム増加（全体 6.8%、CS-3150 単独被験者 7.3%、RA 系阻害薬併用被験者 9.4%、Ca 拮抗薬併用被験者 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。関連ありと判定された性ホルモン受容体関連の有害事象は認められなかった。

CS-3150 の長期投与によって、関連ありと判定された有害事象発現率が上昇する傾向はなかった。また、関連ありと判定された主な有害事象である血清カリウム増加の発現率は、全体では、治療期開始時から 12 週時までは 3.5% (13/368)、治療期 12 週時から 28 週時までは 2.7% (10/368)、及び治療期 28 週時から 52 週時までは 2.0% (3/147) であった。血清カリウム増加はほとんどが治療期 28 週時までに発現し、52 週時までの長期投与によって発現率が上昇する傾向は認められなかった。その他の関連ありと判定された有害事象発現率について

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

も、発現時期別で特定の傾向は認められず、CS-3150 の長期投与によって発現率が上昇する有害事象はなかった。

CS-3150 の投与量別の関連ありと判定された有害事象発現率に明らかな傾向は認められず、CS-3150 を単独投与した被験者、RA 系阻害薬を併用投与した被験者、及び Ca 拮抗薬を併用投与した被験者での関連ありと判定された有害事象発現率にも明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.16.8-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：長期投与試験（1/2）

SOC PT	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245	併用被験者 N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
有害事象（関連あり）発現被験者数	71 (19.3)	45 (18.4)	26 (21.1)	12 (18.8)	14 (23.7)
血液およびリンパ系障害					
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					
痛風	9 (2.4)	2 (0.8)	7 (5.7)	1 (1.6)	6 (10.2)
高尿酸血症	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	7 (1.9)	1 (0.4)	6 (4.9)	0 (0.0)	6 (10.2)
脂質異常症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
神経系障害					
浮動性めまい	7 (1.9)	4 (1.6)	3 (2.4)	2 (3.1)	1 (1.7)
体位性めまい	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
頭痛	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
傾眠	2 (0.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害					
不整脈	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
第一度房室ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
徐脈	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害					
軟便	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害					
肝機能異常	7 (1.9)	3 (1.2)	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.8)
肝障害	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)
腎および尿路障害					
腎機能障害	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)
一般・全身障害および投与部位の状態					
異常感	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	37 (10.1)	26 (10.6)	11 (8.9)	8 (12.5)	3 (5.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中カリウム増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	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)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-1 表 12.2-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.16.8-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：長期投与試験（2/2）

SOC PT	CS-3150	CS-3150	基礎降圧薬	基礎降圧薬併用被験者	
	2.5~5 mg N = 368	単独被験者 N = 245	併用被験者 N = 123	RA 系阻害薬 N = 64	Ca 拮抗薬 N = 59
臨床検査（続き）					
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)
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	1 (0.4)	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)
総蛋白減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
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)

被験者数（%）

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-1 表 12.2-3

16.8.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

16.8.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、結腸癌、腰部脊柱管狭窄症、大腸ポリープの各 1 件（いずれも CS-3150 単独被験者で各 1 名に発現）であり、治験薬との因果関係はいずれも関連なしと判定された。結腸癌の重症度は中等度であり、処置（手術）によって軽快した（本被験者は、結腸癌発現後に試験の中止を申し出たため、試験を中止した）。腰部脊柱管狭窄症の重症度は中等度であり、処置（手術、治療薬の投与など）によって消失した（本被験者は、治験薬投与前から合併していた腰部脊柱管狭窄症の治療を優先するために試験を中止した）。大腸ポリープの重症度は軽度であり、処置（ポリペクトミー施行）によって消失した。本試験で発現した重篤な有害事象の叙述を 16.8.1.6 に示す。

16.8.1.5 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を重要な有害事象とした。

投与中止に至った有害事象及び治験薬を減量せざるを得なかった有害事象の一覧を表 2.7.6.16.8-3 及び表 2.7.6.16.8-4 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中カリウム増加、浮動性めまい、及び狭心症の各 1 件（いずれも CS-3150 単独被験者で各 1 名に発現）であった。血中カリウム増加は、重症度が軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判定され、治験薬投与中止後に消失した。浮動性めまい及び狭心症は、いずれも重症度が中等度、治験薬との因果関係は関連なしと判定され、転帰は浮動性めまいが消失、狭心症が未消失であった。治験薬を減量せざるを得なかった有害事象は、腎機能障害の 2 件（CS-3150 単独被験者及び RA 系阻害薬併用被験者で各 1 名に発現）、浮動性めまいの 2 件（RA 系阻害薬併用被験者及び Ca 拮抗薬併用被験者で各 1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

名に発現)、軟便の1件 (CS-3150 単独被験者で発現、浮動性めまいのため試験を中止した被験者と同一) であった。いずれも重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判定され、浮動性めまいの1件は事象消失後に治験薬を減量し、その他はいずれも治験薬減量後に消失した。

表 2.7.6.16.8-3 投与中止に至った有害事象一覧: 長期投与試験

被験者番号	性別／ 年齢 (歳)	有害事象名 (PT) ^a	重症度	転帰 因果関係
CS-3150 単独被験者	男性／64	狭心症	中等度	未回復 関連なし
☞☞☞	男性／52	血中カリウム増加	軽度	回復 関連あり
☞☞☞	男性／63	浮動性めまい	中等度	回復 関連なし

a: MedDRA/J version 20.0
Source: 5.3.5.2-1 Table 15.3.2-4

表 2.7.6.16.8-4 治験薬を減量せざるを得なかった有害事象一覧: 長期投与試験

被験者番号	性別／ 年齢 (歳)	有害事象名 (PT) ^a	重症度	転帰 因果関係
CS-3150 単独被験者	男性／63	軟便	軽度	回復 関連あり
☞☞☞	女性／73	腎機能障害	軽度	回復 関連あり
RA 系阻害薬併用被験者	男性／64	浮動性めまい	軽度	回復 関連あり
☞☞☞	女性／61	腎機能障害	軽度	回復 関連あり
Ca 拮抗薬併用被験者	男性／70	浮動性めまい	軽度	回復 関連あり

a: MedDRA/J version 20.0
Source: 5.3.5.2-1 Table 15.3.2-3

16.8.1.6 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 [] (57 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語): 結腸癌/S 状結腸癌

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、転帰: 軽快

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長、その他

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤): フェブキシソスタット、ロラタジン、センノシド A・B、ピコスルファートナトリウム水和物

合併症 (医師記載用語): 花粉症、高尿酸血症、背部左アテローマ、頸肩腕症候群

2016 年 5 月 28 日に治療期での治験薬 (CS-3150) 2.5 mg を投与開始し、7 月 2 日 (治験薬投与 35 日後) に 5 mg に増量した。7 月 30 日 (治験薬投与 63 日後)、職場の健康診断で便潜血陽性となった。8 月 23 日 (本事象の発現日、治験薬投与 87 日後) に他院で大腸内視鏡検査を実施し、同日は検査のために治験薬を服用しなかった。9 月 3 日 (発現 11 日後)、S 状

結腸癌と診断された。9月17日（発現25日後）、16週の規定来院で被験者からの申し出によって本試験中止を判断し（治験薬最終投与日は9月16日）、同日に試験中止時検査を実施した。10月1日（発現39日後）に他院に入院し、10月4日（発現42日後）に腹腔鏡下低位前方切除術を実施、10月13日（発現51日後）に退院した。

治験責任医師は、S状結腸癌が短期間で急速に進行することは考えにくく、試験参加前から発現していたと推測されることや治験薬の服用期間（約3ヵ月間）も鑑み、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

被験者番号 ████████（71歳、男性）

有害事象名（PT／医師記載用語）：腰部脊柱管狭窄症／腰部脊柱管狭窄症の悪化（遷延）

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度、転帰：回復

重篤性：重篤、重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：リマプロストアルファデクス、プレガバリン、アムロジピンベシル酸塩、アルプロスタジル、ロキソプロフェンナトリウム水和物

合併症（医師記載用語）：腰部脊柱管狭窄症、脂質異常症

同意取得日である2016年3月13日、被験者は既に合併症の症状（間欠性跛行、左足のしびれ）があり、他院（A）で電気療法を受けていた。4月10日に治療期での治験薬（CS-3150）2.5 mgを投与開始した。4月20日（治験薬投与10日後）に他院（A）で電気療法を終了し、牽引を開始した。4月26日（治験薬投与16日後）、合併症の症状が持続するため、他院（A）で薬剤療法（リマプロストアルファデクス）を開始した。5月8日（治験薬投与28日後）、治験薬を5 mgに増量した。6月20日（治験薬投与71日後）、他院（A）での処方にプレガバリンが追加された。7月3日（治験薬投与84日後）に規定来院時の座位血圧が157/94 mmHgであったため、血圧コントロールのため翌日7月4日（治験薬投与85日後）からアムロジピンベシル酸塩錠2.5 mgを開始した。7月5日（治験薬投与86日後）、他院（A）での処方に変更（リマプロストアルファデクスを中止、ロキソプロフェンナトリウム水和物及びアルプロスタジルを追加）された。9月12日（治験薬投与155日後）、合併症の症状が改善せず、他院（A）での牽引及び薬剤療法を終了した。他院（A）から別の他院（B）を紹介され、同日に他院（B）を受診した。9月20日（治験薬投与163日後）、他院（B）で術前検査を受けた。9月25日（治験薬投与168日後）の規定来院で合併症の症状持続を認めた。他院（B）から術前の降圧薬服用を指示された旨を聴取し、治験責任医師は加療のために本試験の中止を判断した。同日、試験中止時検査を実施し、治験薬（最終投与日は9月24日）及びアムロジピンベシル酸塩錠を終了した。9月26日（本事象の発現日、治験薬投与169日後）、他院（B）に入院し、バルサルタン錠80 mg 2錠、ベニジピン塩酸塩錠4 mg 2錠、及びアテノロール錠50 mg 1錠を投与開始した。9月28日（発現2日後）に手術が施行され、10月15日（発現19日後）に退院した。11月9日（発現44日後）、他院（B）でのX線検査で経過に問題なしと判断された。11月20日（発現55日後）の規定来院で、合併症に起因する間欠性

跛行の消失及び左足のしびれの軽快を認めた。血圧管理はバルサルタン錠 80 mg 2 錠及びベニジピン塩酸塩錠 4 mg 2 錠で継続した。

治験責任医師は、本試験開始前から腰部脊柱管狭窄症を合併しており、本事象の主たる原因は加齢変化であると考え、また治験薬投与後も症状の著変がなかったことから、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

被験者番号 [REDACTED] (50 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 大腸ポリープ/S 状結腸ポリープ

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 軽度、転帰: 回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : ベポタスチンベシル酸塩、ボノプラザンフマル酸塩/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシン、クエン酸マグネシウム、経口腸管洗浄剤

合併症 (医師記載用語) : アルコール性肝障害、花粉症、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群

2016 年 4 月 27 日に治療期での治験薬 (CS-3150) 2.5 mg を投与開始し、5 月 28 日 (治験薬投与 31 日後) に 5 mg に増量した。6 月 25 日 (治験薬投与 59 日後)、被験者は、以前から下痢と便秘があり、定期検査の一環で大腸内視鏡検査を希望した。7 月 26 日 (本事象の発現日、治験薬投与 90 日後) に大腸内視鏡検査を施行し、4 mm 大の S 状結腸ポリープを認め、ポリペクトミーを施行した。処置に対する経過観察のため 1 泊入院とし、禁食の上、ブドウ糖加酢酸リンゲル液を投与した。翌日の 7 月 27 日 (発現 1 日後) 朝、腹部 X 線検査で異常を認めず、水様便が出た以外に出血などはなく、同日に退院した。8 月 1 日 (発現 6 日後)、病理検査結果では「低異型度管状腺癌の疑い (Suspicious of Tubular adenoma with low grade atypia)」と確認された。8 月 10 日 (発現 15 日後)、被験者の症状を確認したが血便等はなかった。なお、治験薬の最終投与日は 9 月 6 日 (発現 42 日後) であった。

治験責任医師は、過去の大腸内視鏡検査で S 状結腸ポリープを指摘されていないこと、被験者の希望による検査で偶発的に発見され、切除したことから、本事象は偶発的なものであると判断し、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。また、入院はポリペクトミーの経過観察が目的であり、本事象に起因するものではない。被験者によると、大腸内視鏡検査前の下痢及び便秘は頻度が高かったわけではなく、検査後も軟便程度であった。したがって、治験責任医師は下痢と便秘はポリープによるものではないと判断した。

16.8.2 臨床検査値の評価

eGFR_{creat} の算術平均値 (SD) は、全体では観察期の 79.64 (12.721) mL/min/1.73 m² から CS-3150 投与後に低下し、治療期 12 週時で 74.45 (13.826) mL/min/1.73 m² であった。また、治療期 12 週時以降はほぼ一定の値で推移し、28 週時で 75.03 (13.178) mL/min/1.73 m²、52 週時で 73.27 (12.255) mL/min/1.73 m² であった。CS-3150 単独被験者、RA 系阻害薬併用被験

者、及びCa拮抗薬併用被験者でも同様の傾向であった。

血清クレアチニン値の算術平均値は、全体では治療期12週時に増加したが、その後、治療期52週時までほぼ一定の値で推移した。CS-3150単独被験者、RA系阻害薬併用被験者、及びCa拮抗薬併用被験者でも同様の傾向であった。

腎機能パラメータの基準に該当した被験者は、eGFRが45 mL/min/1.73 m²未満まで低下した被験者が1名、eGFRが観察期の70%未満まで減少した被験者が2名であり、いずれもCS-3150単独被験者であった。また、血清クレアチニンが観察期から30%以上増加した被験者は13名（CS-3150単独被験者10名、RA系阻害薬併用被験者2名、Ca拮抗薬併用被験者1名）であった。

臨床検査項目のうち、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、アルブミン、及び総蛋白は、全体、CS-3150単独被験者、RA系阻害薬併用被験者、及びCa拮抗薬併用被験者のいずれも、CS-3150投与後の算術平均値が観察期より低下する傾向を示した。また、BUN及び単球は、いずれの投与被験者でもCS-3150投与後の算術平均値が観察期より上昇する傾向を示した。その他の臨床検査項目では、CS-3150投与前後に明らかな変化は認められなかった。CS-3150投与開始後に、総蛋白が基準値範囲内から基準値下限未満となった被験者が一部認められたが、全体として臨床的に問題となる変化は認められなかった。

有害事象として報告された臨床検査値の異常変動以外、個々の被験者について臨床的に問題となる変動は認められなかった。

16.8.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の算術平均値（SD）は、全体では、観察期の4.17（0.269）mEq/Lから投与後に上昇し、治療期2週時では4.40（0.315）mEq/L、32週時に最大値4.47（0.316）mEq/Lを示した。治療期32週時の観察期からの変化量の算術平均値（SD）は、0.27（0.311）mEq/Lであった。CS-3150単独被験者では、観察期の4.18（0.265）mEq/Lから投与後に上昇し、治療期2週時で4.42（0.325）mEq/L、44週時に最大値4.49（0.365）mEq/Lを示した。治療期44週時の観察期からの変化量の算術平均値（SD）は、0.27（0.368）mEq/Lであった。RA系阻害薬併用被験者では、観察期の4.16（0.289）mEq/Lから投与後に上昇し、治療期2週時で4.39（0.303）mEq/L、20週時に最大値4.49（0.288）mEq/Lを示した。治療期20週時の観察期からの変化量の算術平均値（SD）は、0.32（0.337）mEq/Lであった。Ca拮抗薬併用被験者では、観察期の4.15（0.262）mEq/Lから投与後に上昇し、治療期2週時で4.34（0.280）mEq/L、36週時に最大値4.49（0.287）mEq/Lを示した。治療期36週時の観察期からの変化量の算術平均値（SD）は、0.33（0.316）mEq/Lであった。CS-3150単独被験者、RA系阻害薬併用被験者、及びCa拮抗薬併用被験者の血清カリウム値の算術平均値は、いずれも全体と同様にCS-3150投与2週後に上昇し、その後、投与期間を通してほぼ一定に推移し、治療期52週時にさらなる上昇は認められなかった。

有害事象として血中カリウム増加を発現した被験者の割合は、全体で7.1%（26/368）、

CS-3150 単独被験者で 7.8% (19/245)、RA 系阻害薬併用被験者で 9.4% (6/64)、及び Ca 拮抗薬併用被験者で 1.7% (1/59) であった。重症度はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至った 1 名 (CS-3150 単独被験者) を除き、すべての被験者が無処置で回復した。治験薬との因果関係は、CS-3150 単独被験者の 2 名 (各 2 件) で関連なしと判定され、それ以外は関連ありと判定された。

投与終了時までには血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、全体で 5.4% (20/368)、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)、及び Ca 拮抗薬併用被験者で 3.4% (2/59) 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、全体で 1.1% (4/368) であり、いずれも CS-3150 単独被験者 (1.6% [4/245]) であった。そのうち、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者は 2 名であり、1 名は、CS-3150 2.5 mg 投与時に血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示したが、中止後の再検査では 5.5 mEq/L 未満に低下した。他の 1 名は、CS-3150 5 mg 投与時に 6.0 mEq/L 以上を示し、中止後の再検査でも 6.0 mEq/L 以上を示したが、中止後 2 回目の検査で 5.5 mEq/L 未満に低下した。本被験者では、有害事象として前立腺炎が報告されており、事象発現日の血清カリウム値が 7.4 mEq/L と高値を示し、本事象の消失日には 4.9 mEq/L と 5.5 mEq/L 未満に低下した。本事象は細菌感染による偶発的事象であると考えられた。また、本被験者を含め、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が 3 名 (いずれも CS-3150 5 mg 投与時) 認められたが、いずれも治験薬の投与中止後 5.5 mEq/L 未満に低下した。血清カリウム値上昇は、いずれも一過性の上昇であった。

16.8.4 バイタルサイン及び心電図の評価

いずれの投与被験者でも、脈拍数及び体重の推移に、投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。12 誘導心電図の所見が「正常」又は「正常ではないが臨床的に有意な異常なし」から「臨床的に有意な異常あり」に変動した被験者は、治療期 12 週時に 2 名 (CS-3150 単独被験者 1 名、Ca 拮抗薬併用被験者 1 名)、治療期 28 週時に 4 名 (いずれも CS-3150 単独被験者) に認められたが、いずれも再検査時には「正常」又は「正常ではないが臨床的に有意な異常なし」となった。

16.9 結論

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 を 1 日 2.5 mg を開始用量とし、5 mg まで 12 週間漸増投与し、治療期 12 週時の CS-3150 の投与量で治療期 28 又は 52 週時まで長期投与したときの、CS-3150 単独投与時及び基礎降圧薬 (RA 系阻害薬又は Ca 拮抗薬) 併用投与時の降圧効果、薬力学、及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目である座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量は、治療期 12、28、及び 52 週時で、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、全体、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者のいずれも、観察期基準血圧値に対して有意に低下し、28 及び 52 週の長期投与時でも CS-3150 の降圧効果が減弱するこ

とはなく、長期間にわたる降圧効果の持続が確認された。降圧効果は、CS-3150 単独投与時と基礎降圧薬併用投与時で違いはみられなかった。薬力学では、CS-3150 単独被験者、基礎降圧薬併用被験者のいずれも、PAC 及び PRA は CS-3150 投与後に上昇し、hANP 及び NT-proBNP は CS-3150 投与後に低下した。

安全性は、死亡、重度の有害事象、及び治験薬との因果関係が関連ありの重篤な有害事象は認められなかった。CS-3150 単独投与時、基礎降圧薬投与時の有害事象発現率に明らかな差はなく、長期投与によって有害事象発現率が高くなる傾向は認められなかった。血清カリウム値の上昇によって投与を中止した被験者が認められたが、血清カリウム値の上昇はいずれも一過性であった。また、CS-3150 投与後の平均血清カリウム値は、治療期 2 週時に上昇したが、その後、投与期間を通してほぼ一定に推移し、52 週時にさらなる上昇は認められなかった。したがって、血清カリウム値が上昇するリスクは臨床的に許容できる範囲内であると考えられた。

以上から、CS-3150 を長期投与したとき、基礎降圧薬の併用の有無に関わらず安全性に重大な問題は認められず、安定した降圧効果が認められた。

17. CS-3150 第 III 相試験—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 メドキシ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—

資料番号 5.3.5.2-2

17.1 試験方法

17.1.1 試験の目的

本態性高血圧症患者を対象に、PRA をはじめとした背景因子と CS-3150 の降圧効果との関連性について、オルメサルタン メドキシミルを対照に探索的に検討する。

有効性の主要評価項目は 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（治療期第 I 期及び治療期第 II 期の各々の投与前と投与終了時の差）と投与前（治療期第 I 期又は治療期第 II 期）の背景因子との関連とする。

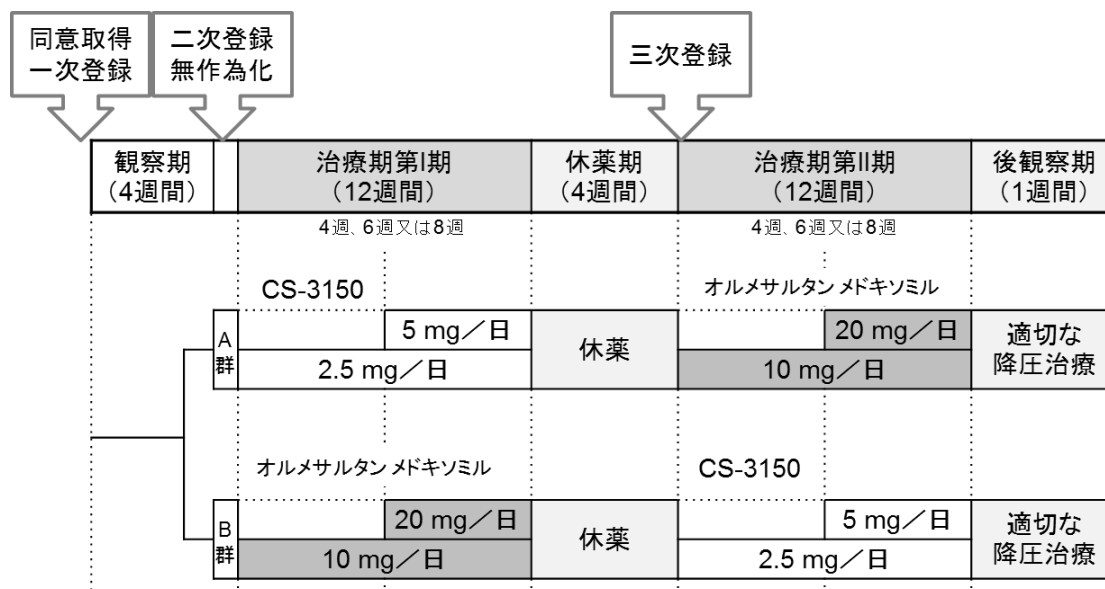
17.1.2 試験期間

2016 年 8 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 4 月 ■ 日（最終観察日）

17.1.3 試験デザイン

多施設共同、実薬対照、非盲検、無作為化、2-way クロスオーバー試験
試験デザインの概要を図 2.7.6.17.1-1 に示す。

図 2.7.6.17.1-1 試験デザイン: 探索的 P3 試験



Source: 5.3.5.2-2 図 9.1-1

17.1.4 対象

17.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上
- 2) 以下を満たす I 度・II 度の本態性高血圧症患者
 - ABPM による 24 時間血圧
観察期 3 週時以降に実施した 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」の基準を満たすこと
 - 座位血圧
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が下記の i) 及び ii) を満たすこと
 - i) 観察期の最終 2 時点の血圧の算術平均値（観察期基準血圧値）が「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」の基準を満たすこと
 - ii) 観察期の最終 2 時点の血圧が安定していること（血圧の安定とは、2 時点の血圧の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする）

17.1.4.2 除外基準

- 1) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 2) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 3) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
 - viii) Sick Sinus Syndrome 等の R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
 - ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者
- 4) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 5) 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（糖尿病患者で観察期間中に測定した早朝第一尿の UACR が 30 mg/g・Cr 以上を示す患者）
- 6) 1 型糖尿病患者
- 7) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 U/L 以上の患者

- ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上の患者
- iii) eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者
- iv) HbA1c (NGSP 値) が 8.4%以上の患者
- 8) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 9) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 10) ARB による重大な副作用や過敏症の既往を有する患者
- 11) スピロラクトン又はエプレレノンに対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者
- 12) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬（観察期用プラセボを除く）が割り付けられた患者
- 13) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 14) 夜間就労等、昼夜の生活が逆転している患者
- 15) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
- 16) 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、試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
- 17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

17.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 2.5 mg (C3150F2H14T03)
- 対照薬（ロット番号）：
オルメサルタン メドキシミル錠 10 mg (CN16060P02)

用法・用量

- 1) 観察期
治験薬は投与しなかった。
- 2) 治療期第 I 期、治療期第 II 期
表 2.7.6.17.1-1 の投与順序に従い、CS-3150 又はオルメサルタン メドキシミルを 1 日 1 回 12 週間、朝食後に経口投与した。

表 2.7.6.17.1-1 投与順序: 探索的 P3 試験

	治療期第 I 期	治療期第 II 期
A 群	CS-3150	オルメサルタン メドキシミル
B 群	オルメサルタン メドキシミル	CS-3150

Source: 5.3.5.2-2 表 9.4-1

CS-3150 は 2.5 mg から開始し、治験薬投与開始日から 4、6、又は 8 週時に被験者の反応に基づいて 5 mg に増量した。オルメサルタン メドキシミルは 10 mg から開始し、

治験薬投与開始日から4、6、又は8週時に被験者の反応に基づいて20 mgに増量した。

治験薬の増量基準は、治験薬投与開始日から4、6、又は8週時に直近の血清カリウム値が5.1 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。

3) 休薬期、後観察期

治験薬は投与しなかった。

用法・用量の設定根拠

用量設定試験(5.3.5.1-1)の結果、CS-3150 2.5及び5 mg群ではプラセボ群と比較して有意な降圧効果が認められ、血清カリウム値の変動を含め安全性に特に問題は認められなかったことから、CS-3150の投与量を2.5及び5 mgとした。また、オルメサルタン メドキシミルの投与量は、添付文書で通常、成人の推奨用量とされている10及び20 mgとした。

17.1.6 計画された被験者数

40名(A群20名、B群20名)

被験者数の設定根拠

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)の変化量のバラつきや治療期移行後の中止等を勘案し、本試験の目的である背景因子とCS-3150の降圧効果との関連性を探索的に検討できる被験者数として40名と設定した。なお、血圧変化量と中程度以上の相関(相関係数で ± 0.50 以上)がある因子を80%以上の検出力で検出するために必要な被験者数は約30名である。したがって、上記の目標被験者数であれば、背景因子とCS-3150の降圧効果との関連性を検討することは可能であると考えた。

17.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表2.7.6.17.1-2に示す。

表 2.7.6.17.1-2 観察・検査スケジュール: 探索的 P3 試験

実施時期 実施項目	観察期 (4週間)			治療期第1期 (12週間)								休薬期 (4週間)			治療期第2期 (12週間)								後観察期 (1週間)	治療期 (第1期・第2期)
	開始時	3週時	終了時	1日目	2週時	4週時	6週時	8週時	10週時	12週時	1週時	3週時	終了時	1日目	2週時	4週時	6週時	8週時	10週時	12週時	治療期第1期 最終投与日	事後検査	中止時	
同意取得	● ^a																							
被験者着床の調査 (選択・除外基準の確認)	●	●	●																					
被験者登録	一次登録		二次登録										三次登録											
併用薬の確認	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
治療薬投与	A群			CS-3150 (2.5 mg/日→5 mg/日)										オルメサルタンメドキシソミル (10 mg/日→20 mg/日)										
	B群			オルメサルタンメドキシソミル (10 mg/日→20 mg/日)										CS-3150 (2.5 mg/日→5 mg/日)									△	
服薬状況の確認				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
診察・問診	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血圧・脈拍数	ABPM	開始 ←→										開始 ←→	開始 ←→								開始 ←→		△(開始)	
	座位	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重測定		●										●											●	
有害事象の調査				←→										←→									●	
血液学的検査・血液生化学検査	探血	● ^b										●										●	●	
血清カリウム値		●			●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査 ^c		●										●										●	●	
UACR (早朝第一尿)		● ^d																					●	
尿中腎臓害マーカー (早朝第一尿)		●										●											△	
12誘導心電図		●										●											●	
薬力学	探血	●										●											●	
	蓄尿	開始 ←→										開始 ←→	開始 ←→									開始 ←→	△(開始)	
妊娠検査		● ^e																						

●: 実施、←●→: 妊娠可能な女性のみ実施 (観察期間中に1回)、←→: 期間中継続、△: 可能な場合実施

a: 観察期開始日と同日又はそれより前の日付に同意を取得した。

b: 空腹時血糖及び HbA1c を併せて測定した。

c: 早朝第一尿と採取日が同日である場合は、早朝第一尿から本検査用の検体を採取してもよいこととした。

d: 糖尿病を合併した被験者の場合、UACR 用の早朝第一尿を採取した。

Source: 5.3.5.2-2 表 9.5-1

17.1.8 評価項目

17.1.8.1 有効性評価項目

17.1.8.1.1 主要評価項目

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（治療期第I期及び治療期第II期の各々の投与前と投与終了時の差）と投与前（治療期第I期又は治療期第II期）の背景因子（PRA、PAC、尿中ナトリウム排泄量、尿中カリウム排泄量、中性脂肪、BMI）との関連

17.1.8.1.2 副次評価項目

1) 血圧変化量と背景因子の関連

- ABPMによる早朝血圧、昼間血圧、及び夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量（治療期第I期及び治療期第II期の各々の投与前と投与終了時の差）と投与前（治療期第I期又は治療期第II期）の背景因子との関連
- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量（治療期第I期及び治療期第II期の各々の投与前と投与終了時の差）と投与前（治療期第I期又は治療期第II期）の背景因子との関連

2) 降圧効果

- ABPMによる24時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、及び夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量（治療期第I期及び治療期第II期の各々の投与前と投与終了時の差）
- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量（治療期第I期及び治療期第II期の各々の投与前と投与終了時の差）
- ABPMによる24時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- ABPMによる24時間血圧の降圧目標到達割合
- 座位血圧による降圧目標到達割合

17.1.8.2 薬力学評価項目

PAC、PRA、血漿アンジオテンシンI濃度、血漿アンジオテンシンII濃度、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、血清ACE、尿中ナトリウム排泄量、尿中カリウム排泄量、尿中クロール排泄量、尿中アルブミン排泄量、尿中クレアチニン排泄量

17.1.8.3 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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

17.1.9 統計手法

17.1.9.1 有効性の解析

FAS を主たる解析対象とした。また、PPS を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。

FAS を対象とした解析では、座位血圧の測定値に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

17.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

ABPM による 24 時間血圧（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 期の各々の血圧変化量（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（PRA、PAC、尿中ナトリウム排泄量、尿中カリウム排泄量、中性脂肪、BMI）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* 値を算出した。

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、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、各治療期の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、血圧変化量に対する背景因子の効果の点推定値とその 95%信頼区間及び *P* 値、薬剤と背景因子の交互作用に対する *P* 値を算出した。自由度計算には Kenward-Roger 法を用いた。

17.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

ABPM による早朝血圧、昼間血圧、及び夜間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）並びに座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）について、主要評価項目と同様の解析を行った。

17.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象に実施した。血清カリウム値について、5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、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算出した。

17.2 被験者の内訳

本試験では、40 名（A 群: 20 名、B 群: 20 名）が無作為化され、治療期第 I 期の CS-3150 又はオルメサルタン メドキシミルの投与を開始した。無作為化された被験者 40 名全員が治療期第 II 期に移行（三次登録）した。三次登録された 40 名中 39 名（A 群: 20 名、B 群: 19 名）が試験を完了し、1 名（B 群）が試験を中止した。中止理由は同意撤回であった。

17.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.17.3-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

無作為化された被験者 40 名全員を FAS、安全性解析対象集団、及び薬力学解析対象集団の対象とした。40 名のうち PPS からは 2 名が除外された。

表 2.7.6.17.3-1 解析対象集団の内訳: 探索的 P3 試験

	A 群 N = 20	B 群 N = 20	全体 N = 40
安全性解析対象集団	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)
FAS	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)
PPS	20 (100.0)	18 (90.0)	38 (95.0)
除外被験者数	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (5.0)
主要評価項目の結果が存在しない	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (5.0)
薬力学解析対象集団	20 (100.0)	20 (100.0)	40 (100.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-2 表 11.1-1

17.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.17.4-1 に示す。

主な背景因子に、A 群と B 群間で明らかな不均衡はなかった。

性別は男性が 82.5%、平均年齢は 56.0 歳、座位血圧の平均値は収縮期血圧が 152.6 mmHg、拡張期血圧が 96.3 mmHg、ABPM による 24 時間血圧の平均値は収縮期血圧が 157.8 mmHg、拡張期血圧が 97.6 mmHg であった。高血圧の重症度は、I 度が 65.0% であった。血清カリウム値の平均値は 3.92 mEq/L、eGFRcreat の平均値は 80.85 mL/min/1.73 m² であった。

表 2.7.6.17.4-1 被験者背景 (FAS) : 探索的 P3 試験 (1/2)

		A 群 N = 20	B 群 N = 20	オルメサルタン		全体 N = 40
				CS-3150 2.5~5 mg N = 40	メドキシソミル 10~20 mg N = 40	
性別	男性	16 (80.0)	17 (85.0)	33 (82.5)	33 (82.5)	33 (82.5)
	女性	4 (20.0)	3 (15.0)	7 (17.5)	7 (17.5)	7 (17.5)
年齢 (歳)	平均値	55.9	56.2	56.0	56.0	56.0
	SD	8.15	8.18	8.06	8.06	8.06
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	15 (75.0)	17 (85.0)	32 (80.0)	32 (80.0)	32 (80.0)
	≥65	5 (25.0)	3 (15.0)	8 (20.0)	8 (20.0)	8 (20.0)
体重 (kg)	平均値	73.16	74.04	73.80	73.70	73.60
	SD	14.910	14.458	14.392	14.632	14.503
BMI	平均値	25.56	26.29	26.01	25.95	25.93
	SD	3.777	4.230	3.949	4.023	3.976
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	8.9	9.1	9.0	9.0	9.0
	SD	7.22	8.06	7.55	7.55	7.55
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	11 (55.0)	11 (55.0)	22 (55.0)	22 (55.0)	22 (55.0)
	あり	9 (45.0)	9 (45.0)	18 (45.0)	18 (45.0)	18 (45.0)
高血圧の重症度	I 度	11 (55.0)	15 (75.0)	21 (52.5)	28 (70.0)	26 (65.0)
	II 度	9 (45.0)	5 (25.0)	13 (32.5)	11 (27.5)	14 (35.0)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	152.5	152.8	149.2	150.2	152.6
	SD	9.48	8.36	12.32	8.80	8.83
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	96.2	96.4	94.1	94.6	96.3
	SD	4.66	4.91	5.73	6.30	4.73

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-2 表 11.2-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.17.4-1 被験者背景 (FAS) : 探索的 P3 試験 (2/2)

		A 群 N = 20	B 群 N = 20	オルメサルタン メドキシミル		全体 N = 40
				CS-3150 2.5~5 mg N = 40	10~20 mg N = 40	
平均血圧 (座位) (mmHg)	平均値	114.9	115.3	112.4	113.2	115.1
	SD	5.45	5.44	7.35	6.32	5.38
収縮期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	154.7	160.9	158.3	159.0	157.8
	SD	13.05	13.92	14.06	15.15	13.68
拡張期血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	96.0	99.2	97.5	97.7	97.6
	SD	7.16	7.82	8.02	8.62	7.58
平均血圧 (24 時間血圧) (mmHg)	平均値	115.6	119.8	117.8	118.1	117.7
	SD	8.37	9.65	9.53	10.46	9.16
中性脂肪 (mg/dL)	平均値	147.3	146.6	133.4	129.8	146.9
	SD	163.00	80.16	126.58	74.36	126.78
PAC (pg/mL)	平均値	115.7	118.2	113.5	119.3	117.0
	SD	32.21	44.95	32.01	46.21	38.62
PRA (ng/mL/h)	n	18	20	36	40	38
	平均値	0.76	0.83	0.79	0.78	0.79
	SD	0.540	0.885	0.716	0.755	0.733
尿中ナトリウム排泄量 (mEq/日)	平均値	170.99	166.73	180.25	169.37	168.86
	SD	66.380	65.937	70.430	63.231	65.341
尿中カリウム排泄量 (mEq/日)	平均値	39.97	36.35	42.01	39.59	38.16
	SD	18.444	12.497	17.115	14.352	15.658
尿中ナトリウム/カリウム比	平均値	5.3	4.9	5.0	4.7	5.1
	SD	3.18	1.80	2.66	1.89	2.56
血漿アンジオテンシン I 濃度 (pg/mL)	n	17	20	33	33	37
	平均値	46.78	34.51	35.65	28.30	40.15
	SD	43.339	29.274	36.453	24.416	36.407
血漿アンジオテンシン II 濃度 (pg/mL)	n	18	19	38	39	37
	平均値	5.907	5.208	7.030	6.388	5.548
	SD	2.9429	1.9224	3.3547	3.3314	2.4624
血清 ACE (IU/L)	平均値	15.32	14.00	14.25	14.20	14.66
	SD	4.818	3.992	4.452	4.346	4.418
合併症	なし	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (7.5)	3 (7.5)	3 (7.5)
	あり	18 (90.0)	19 (95.0)	37 (92.5)	37 (92.5)	37 (92.5)
糖尿病の合併	なし	16 (80.0)	17 (85.0)	33 (82.5)	33 (82.5)	33 (82.5)
	あり	4 (20.0)	3 (15.0)	7 (17.5)	7 (17.5)	7 (17.5)
脂質異常症の合併	なし	8 (40.0)	10 (50.0)	18 (45.0)	18 (45.0)	18 (45.0)
	あり	12 (60.0)	10 (50.0)	22 (55.0)	22 (55.0)	22 (55.0)
高尿酸血症の合併	なし	17 (85.0)	14 (70.0)	31 (77.5)	31 (77.5)	31 (77.5)
	あり	3 (15.0)	6 (30.0)	9 (22.5)	9 (22.5)	9 (22.5)
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²)	平均値	83.19	78.52	80.56	81.67	80.85
	SD	15.192	11.572	13.456	13.012	13.537
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<90	15 (75.0)	18 (90.0)	33 (82.5)	31 (77.5)	33 (82.5)
	≥90	5 (25.0)	2 (10.0)	7 (17.5)	9 (22.5)	7 (17.5)
UACR (mg/g·Cr)	n	4	3	7	7	7
	最小値	3.0	18.8	3.0	3.0	3.0
	中央値	6.25	20.80	16.10	16.10	16.10
	最大値	16.1	23.8	23.8	23.8	23.8
	幾何平均値 (95% CI)	6.59 (2.20, 19.72)	21.03 (15.68, 28.22)	10.84 (5.21, 22.54)	10.84 (5.21, 22.54)	10.84 (5.21, 22.54)
	血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	3.89	3.95	3.96	3.98
	SD	0.189	0.185	0.256	0.262	0.187
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<4.5	20 (100.0)	20 (100.0)	38 (95.0)	37 (92.5)	40 (100.0)
	≥4.5	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	3 (7.5)	0 (0.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-2 表 11.2-1

17.5 投与量と曝露状況

治験薬が投与された期間（安全性解析対象集団）の算術平均値は、CS-3150 投与で 82.4 日、オルメサルタン メドキシミル投与で 84.2 日であった。投与期間が 78 日以上の被験者は、CS-3150 投与 97.5% (39/40)、オルメサルタン メドキシミル投与 100.0% (40/40) であった。

40 名中 36 名の服薬率は 100%、残りの 4 名の服薬率も 75%以上であり、良好な服薬状況が維持された。

17.6 有効性の結果

17.6.1 主要評価項目: 24 時間自由行動下血圧測定（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

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（治療期第 I 期及び治療期第 II 期の各々の投与前と投与終了時の差）と投与前（治療期第 I 期又は治療期第 II 期）の背景因子（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）との関連について検討し、CS-3150 とオルメサルタン メドキシミルの降圧効果と背景因子の関連性を探索的に検討した。

17.6.1.1 背景因子と血圧変化量の相関

FAS での ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量と各背景因子の散布図を図 2.7.6.17.6-1（PAC）、図 2.7.6.17.6-2（PRA）、図 2.7.6.17.6-3（尿中ナトリウム排泄量）、図 2.7.6.17.6-4（尿中カリウム排泄量）、図 2.7.6.17.6-5（中性脂肪）、及び図 2.7.6.17.6-6（BMI）に示す。

CS-3150 投与時に、ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量と相関が認められた背景因子はなかった。

オルメサルタン メドキシミル投与時では、ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量とベースラインの尿中カリウム排泄量との間に有意な相関が認められた。

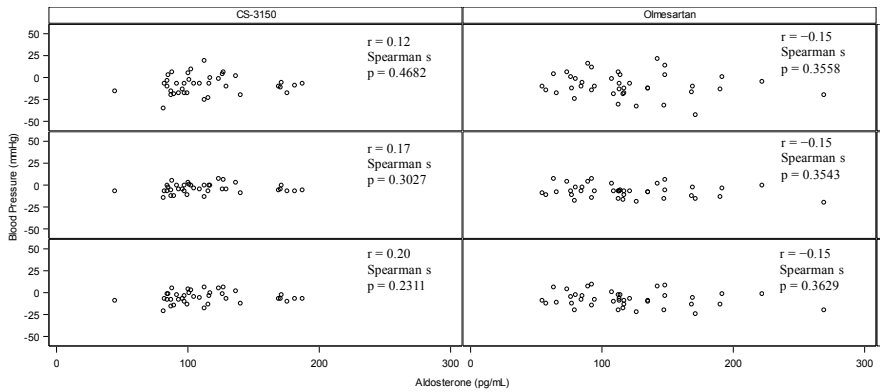
PPS では、FAS の結果と概ね同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

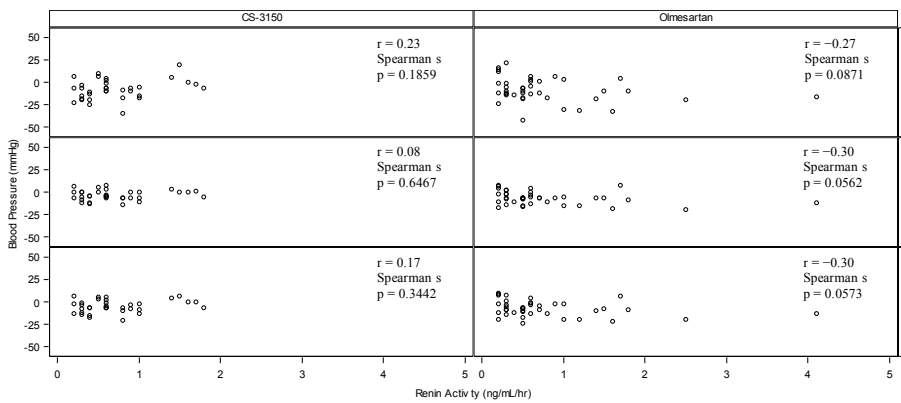
ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.17.6-1 ABPMによる24時間血圧の変化量とベースラインのPACとの関連(FAS):
探索的P3試験



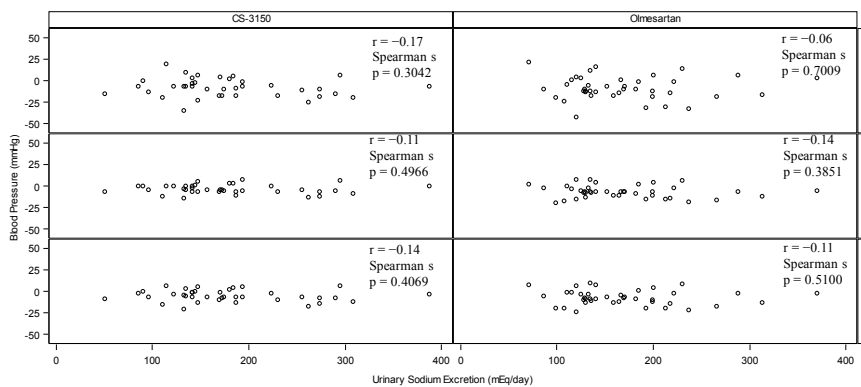
Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-1

図 2.7.6.17.6-2 ABPMによる24時間血圧の変化量とベースラインのPRAとの関連(FAS):
探索的P3試験



Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-2

図 2.7.6.17.6-3 ABPMによる24時間血圧の変化量とベースラインの尿中ナトリウム排泄量との関連(FAS): 探索的P3試験



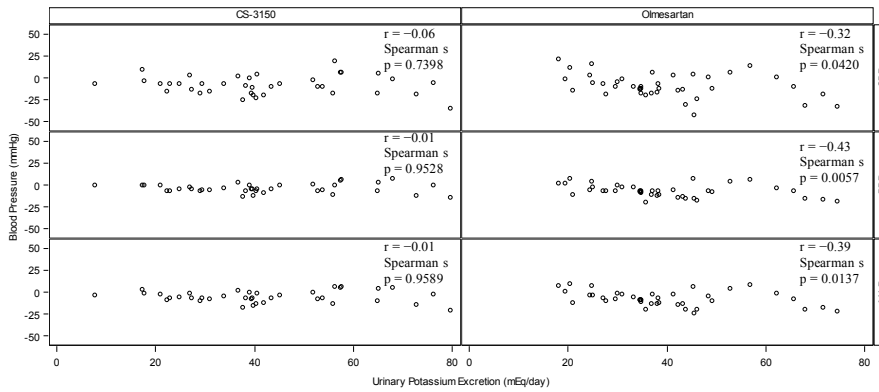
Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

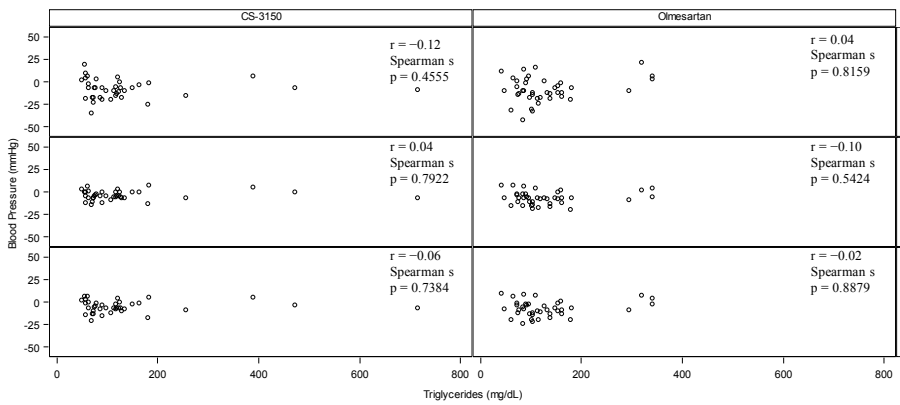
ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.17.6-4 ABPMによる24時間血圧の変化量とベースラインの尿中カリウム排泄量との関連 (FAS) : 探索的 P3 試験



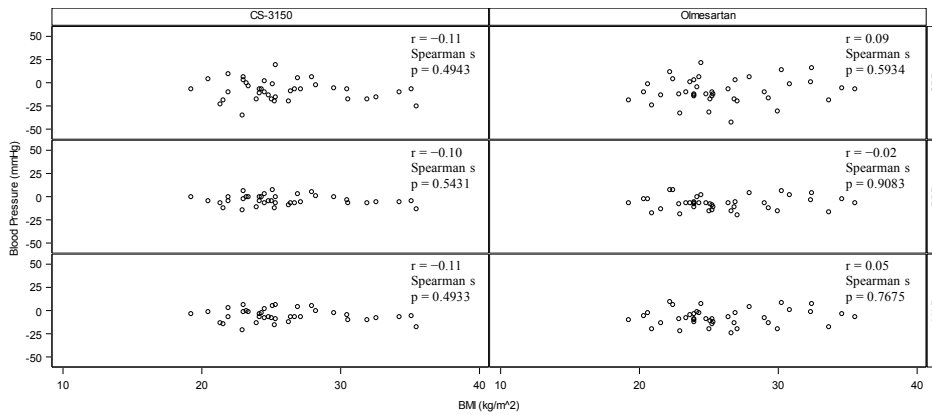
Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-4

図 2.7.6.17.6-5 ABPMによる24時間血圧の変化量とベースラインの中性脂肪との関連 (FAS) : 探索的 P3 試験



Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-5

図 2.7.6.17.6-6 ABPMによる24時間血圧の変化量とベースラインのBMIとの関連 (FAS): 探索的 P3 試験



Source: 5.3.5.2-2 図 11.4-6

17.6.1.2 背景因子が各薬剤の降圧効果に及ぼす影響の検討

ABPM による 24 時間血圧の変化量を目的変数として、線形混合効果モデルによる、薬剤と背景因子の交互作用を検討した。FAS での ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量と各背景因子との関連を表 2.7.6.17.6-1 に示す。

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 メドキシミル）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 メドキシミル投与時の傾向とは異なり、CS-3150 投与時にはベースラインの PRA が低いほど降圧効果が高くなる傾向が示された。その他の背景因子では、投与前の各背景因子の状況に関わらず、CS-3150 投与時、オルメサルタン メドキシミル投与時のいずれも、ABPM による 24 時間血圧の変化量と各背景因子との関係は変わらないことが示された。

なお、ベースラインの PRA 及び尿中カリウム排泄量については、ABPM による 24 時間血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の変化量に対する背景因子の有意な効果が認められたが、収縮期血圧の変化量に対するベースラインの PRA を除き、薬剤と背景因子の有意な交互作用は認められなかった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.17.6-1 ABPM による 24 時間血圧の変化量と各背景因子との関連（FAS）：
探索的 P3 試験（1/2）

		点推定値 ^a	95%信頼区間	P 値
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

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、背景因子（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）、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、各治療期の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した。オルメサルタン メドキシミル 10~20 mg 投与時に対する値を算出した。

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: 5.3.5.2-2 表 11.4-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.17.6-1 ABPM による 24 時間血圧の変化量と各背景因子との関連 (FAS) :

探索的 P3 試験 (2/2)

	点推定値 ^a	95%信頼区間	P 値
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、背景因子 (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)、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、各治療期の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した。オルメサルタン メドキシミル 10~20 mg 投与時に対する値を算出した。

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: 5.3.5.2-2 表 11.4-1

17.6.2 副次評価項目

17.6.2.1 降圧効果

- 1) 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、及び夜間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の変化量 (治療期第 I 期及び治療期第 II 期の各々の投与前と投与終了時の差)

- i) 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧

FAS では、CS-3150 投与時の ABPM による 24 時間血圧の、収縮期血圧の算術平均値 (SD) は、ベースラインで 158.3 (14.06) mmHg、治療期 12 週時で 149.9 (14.30) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -8.1 (-12.0~-4.2) mmHg であった。拡張期血圧は、ベースラインで 97.5 (8.02) mmHg、治療期 12 週時で 93.6 (9.45) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -3.6 (-5.6~-1.6) mmHg であった。平均血圧は、ベースラインで 117.8 (9.53) mmHg、治療期 12 週時で 112.3 (10.68) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -5.2 (-7.7~-2.6) mmHg であった。ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、CS-3150 投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した ($P < 0.0001 \sim P = 0.0007$)。

オルメサルタン メドキシミル投与時の ABPM による 24 時間血圧の、収縮期血圧の算術平

均値 (SD) は、ベースラインで 159.0 (15.15) mmHg、治療期 12 週時で 150.4 (19.65) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-8.5 (-12.3~-4.7) mmHg であった。拡張期血圧は、ベースラインで 97.7 (8.62) mmHg、治療期 12 週時で 91.1 (10.68) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-6.6 (-8.5~-4.6) mmHg であった。平均血圧は、ベースラインで 118.1 (10.46) mmHg、治療期 12 週時で 110.9 (13.25) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-7.2 (-9.7~-4.8) mmHg であった。ABPM による 24 時間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、オルメサルタン メドキシミル投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した (いずれも $P < 0.0001$)。

ii) 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による早朝血圧

FAS では、CS-3150 投与時の ABPM による早朝血圧のベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は、収縮期血圧では-8.0 (-13.2~-2.8) mmHg、拡張期血圧では-4.2 (-7.3~-1.2) mmHg、平均血圧では-5.5 (-9.1~-1.9) mmHg であった。ABPM による早朝血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、CS-3150 投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した ($P = 0.0031 \sim 0.0077$)。

オルメサルタン メドキシミル投与時の ABPM による早朝血圧のベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は、収縮期血圧では-8.1 (-13.2~-3.0) mmHg、拡張期血圧では-4.7 (-7.7~-1.7) mmHg、平均血圧では-5.8 (-9.2~-2.3) mmHg であった。ABPM による早朝血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、オルメサルタン メドキシミル投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した ($P = 0.0016 \sim 0.0026$)。

iii) 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による昼間血圧

FAS では、CS-3150 投与時の ABPM による昼間血圧のベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は、収縮期血圧では-5.8 (-10.1~-1.4) mmHg、拡張期血圧では-2.3 (-4.9~0.3) mmHg、平均血圧では-3.5 (-6.4~-0.5) mmHg であった。ABPM による昼間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、CS-3150 投与時では、拡張期血圧を除いて、ベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した ($P = 0.0104 \sim 0.0241$)。

オルメサルタン メドキシミル投与時の ABPM による昼間血圧のベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は、収縮期血圧では-7.3 (-11.6~-3.1) mmHg、拡張期血圧では-7.1 (-9.6~-4.6) mmHg、平均血圧では-7.2 (-10.1~-4.3) mmHg であった。ABPM による昼間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、オルメサルタン メドキシミル投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した ($P < 0.0001 \sim P = 0.0010$)。

iv) 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による夜間血圧

FAS では、CS-3150 投与時の ABPM による夜間血圧のベースラインからの変化量の点推定

値 (95%信頼区間) は、収縮期血圧では-10.3 (-14.6~-6.0) mmHg、拡張期血圧では-4.5 (-6.8~-2.1) mmHg、平均血圧では-6.6 (-9.5~-3.7) mmHgであった。ABPMによる夜間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、CS-3150 投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した ($P < 0.0001 \sim P = 0.0003$)。

オルメサルタン メドキシミル投与時の ABPMによる夜間血圧のベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は、収縮期血圧では-9.6 (-13.8~-5.4) mmHg、拡張期血圧では-6.6 (-8.9~-4.4) mmHg、平均血圧では-7.6 (-10.4~-4.8) mmHgであった。ABPMによる夜間血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、オルメサルタン メドキシミル投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した (いずれも $P < 0.0001$)。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

2) 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の変化量 (治療期第 I 期及び治療期第 II 期の各々の投与前と投与終了時の差)

FAS では、CS-3150 投与時の座位血圧について、収縮期血圧の算術平均値 (SD) は、ベースラインで 149.2 (12.32) mmHg、治療期 12 週時で 138.4 (14.98) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-10.7 (-15.1~-6.4) mmHg であった。拡張期血圧は、ベースラインで 94.1 (5.73) mmHg、治療期 12 週時で 90.6 (9.17) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-3.6 (-6.1~-1.1) mmHg であった。平均血圧は、ベースラインで 112.4 (7.35) mmHg、治療期 12 週時で 106.5 (10.61) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-6.0 (-9.0~-2.9) mmHg であった。座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、CS-3150 投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した ($P < 0.0001 \sim P = 0.0055$)。

FAS では、オルメサルタン メドキシミル投与時の座位血圧について、収縮期血圧の算術平均値 (SD) は、ベースラインで 150.2 (8.80) mmHg、治療期 12 週時で 135.6 (16.14) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-14.5 (-18.8~-10.2) mmHg であった。拡張期血圧は、ベースラインで 94.6 (6.30) mmHg、治療期 12 週時で 85.7 (8.24) mmHg であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-8.8 (-11.3~-6.3) mmHg であった。平均血圧は、ベースラインで 113.2 (6.32) mmHg、治療期 12 週時で 102.3 (10.30) であり、ベースラインからの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は-10.7 (-13.8~-7.7) mmHg であった。座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) は、オルメサルタン メドキシミル投与時では、いずれもベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した (いずれも $P < 0.0001$)。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

3) 降圧目標到達割合

i) 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) による 24 時間血圧

FAS では、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の点推定値 (95% 信頼区間) は、目標血圧値を全被験者で 140/90 mmHg 未満とした場合 (基準 1) と糖尿病を合併した被験者のみ 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者は 140/90 mmHg 未満とした場合 (基準 2) のいずれも、CS-3150 投与時 18.4 (7.7~34.3) %、オルメサルタン メドキシソミル投与時 30.0 (16.6~46.5) %であった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

ii) 座位血圧

FAS では、基準 1 の降圧目標到達割合の点推定値 (95%信頼区間) は、CS-3150 投与時 38.5 (23.4~55.4) %、オルメサルタン メドキシソミル投与時 50.0 (33.8~66.2) %であった。また、基準 2 の降圧目標到達割合の点推定値 (95%信頼区間) は、CS-3150 投与時 28.2 (15.0~44.9) %、オルメサルタン メドキシソミル投与時 47.5 (31.5~63.9) %であった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

17.7 薬力学の結果

17.7.1 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC の算術平均値 (SD) は、CS-3150 投与時ではベースライン時の 113.5 (32.01) pg/mL から上昇し、治療期 12 週時には 187.3 (79.96) pg/mL であった。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 (SD) は 73.8 (69.92) pg/mL であり、変化率の幾何平均値 (95% 信頼区間) は 58.1 (41.1~77.2) %であった。オルメサルタン メドキシソミル投与時ではベースライン時の 119.3 (46.21) pg/mL から低下し、治療期 12 週時には 103.0 (29.27) pg/mL であった。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 (SD) は -16.3 (49.46) pg/mL であり、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は -11.2 (-22.0~1.1) %であった。

17.7.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA の算術平均値 (SD) は、CS-3150 投与時ではベースライン時の 0.79 (0.716) ng/mL/h から上昇し、治療期 12 週時には 1.59 (1.248) ng/mL/h であった。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 (SD) は 0.80 (1.026) ng/mL/h であり、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 92.4 (57.7~134.9) %であった。オルメサルタン メドキシソミル投与時ではベースライン時の 0.78 (0.755) ng/mL/h から上昇し、治療期 12 週時には 2.18 (2.334) ng/mL/h であった。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 (SD) は 1.39 (2.083) ng/mL/h であり、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 131.5 (75.6~205.0) %であった。

17.8 安全性の結果

17.8.1 有害事象の発現状況

17.8.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.17.8-1 に示す。

有害事象の発現率は、CS-3150 投与時 20.0% (8/40)、オルメサルタン メドキシミル投与時 32.5% (13/40) であった。主な有害事象 (2 名以上に発現した有害事象) は、CS-3150 投与時では上気道感染 (10.0% [4/40])、オルメサルタン メドキシミル投与時ではウイルス性上気道感染 (10.0% [4/40])、上気道感染 (7.5% [3/40])、上気道の炎症 (5.0% [2/40])、及び接触皮膚炎 (5.0% [2/40]) であった。

重度の有害事象は発現せず、中等度の有害事象は CS-3150 投与時では 2 名 (憩室炎及び四肢外傷性切断が各 1 名)、オルメサルタン メドキシミル投与時では 1 名 (背部痛) に発現し、その他の有害事象はすべて軽度であった。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-3150 投与時では 2.5% (1/40) であり、血中カリウム増加が 1 名に発現した。本事象の重症度は軽度で、無処置で消失した。オルメサルタン メドキシミル投与時では治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.17.8-1 事象別有害事象発現被験者数 (すべて) : 探索的 P3 試験 (1/2)

SOC	CS-3150 2.5~5 mg N = 40	オルメサルタン メドキシミル 10~20 mg N = 40
PT		
有害事象発現被験者数	8 (20.0)	13 (32.5)
感染症および寄生虫症	4 (10.0)	7 (17.5)
憩室炎	1 (2.5)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.5)
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)
神経系障害	1 (2.5)	1 (2.5)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (2.5)
頭痛	1 (2.5)	0 (0.0)
眼障害	1 (2.5)	0 (0.0)
白内障	1 (2.5)	0 (0.0)
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)
湿疹	1 (2.5)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (5.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (2.5)
四肢痛	0 (0.0)	1 (2.5)
関節周囲炎	0 (0.0)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (2.5)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-2 表 12.2-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.17.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：探索的 P3 試験（2/2）

SOC PT	CS-3150	オルメサルタン メドキシミル
	2.5~5 mg N = 40	10~20 mg N = 40
臨床検査	1 (2.5)	2 (5.0)
血中カリウム増加	1 (2.5)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (2.5)
ヘリコバクター検査陽性	0 (0.0)	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.5)	1 (2.5)
挫傷	0 (0.0)	1 (2.5)
四肢外傷性切断	1 (2.5)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-2 表 12.2-2

17.8.1.2 死亡

死亡は認められなかった。

17.8.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、CS-3150 投与時では 5.0% (2/40) であり、憩室炎及び四肢外傷性切断が各 1 名に認められた。憩室炎は点滴治療によって消失し、四肢外傷性切断は縫合手術によって軽快した。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。オルメサルタン メドキシミル投与時では重篤な有害事象は認められなかった。本試験で発現した重篤な有害事象の叙述を 17.8.1.5 に示す。

17.8.1.4 重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

17.8.1.5 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 [REDACTED] (52 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語)：憩室炎/大腸憩室炎

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：中等度、転帰：回復

重篤性：重篤、重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤)：アロプリノール、ニフェジピン、非ピリン系総合感冒薬、デキストロメトルフエン臭化水素酸塩水和物

合併症 (医師記載用語)：高尿酸血症、脂質異常症

2016 年 9 月 3 日に、治療期第 I 期の CS-3150 2.5 mg の投与を開始し、10 月 1 日に CS-3150 5 mg に増量した。11 月 26 日に治療期第 I 期 12 週時の来院を完了し、休薬期に移行した。11 月 27 日 (12 週時翌日) に ABPM の取り外しのため来院し、帰宅後から断続的な腹痛が発現した。11 月 30 日に、徐々に症状が増強するため他院を受診し、血液検査及び CT 検査で大腸憩室炎と診断され、他院への紹介を受けて同日から入院した。絶食の上、点滴治療 (セフト

リアキソンナトリウム水和物 2 g/日、ファモチジン 40 mg/日)を開始し、絶食に伴って併用薬(アロプリノール 100 mg/日)を中止した。12月5日にファモチジン注射用 20 mgの投与を終了し、食事を再開して、12月6日にセフトリアキソンナトリウム水和物点滴静注用 1 g バッグの投与を終了した。12月9日に他院を退院し、併用薬投与(アロプリノール 100 mg/日)を再開した。12月10日、休薬期1週時の規定来院で来院し、フォローアップなどの通院予定はないことを確認した。

大腸憩室のほとんどは後天的なものであり、加齢とともに増加する。憩室炎の原因は便秘であることが多く、大腸憩室炎の既往があることから治験責任医師は、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

被験者番号 [REDACTED] (70歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 四肢外傷性切断/右示・中指不全切断

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、転帰: 軽快

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : アセトアミノフェン系総合感冒薬、非ピリン系総合感冒薬、ランソプラゾール/アモキシシリン水和物/クラリスロマイシン、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、アセトアミノフェン、セフジトレンピボキシル、レバミピド

合併症 (医師記載用語) : ヘリコバクターピロリ検査陽性 (第II期)

2016年9月26日に、治療期第I期のオルメサルタン メドキシミル 10 mg 投与を開始した。10月24日に、オルメサルタン メドキシミルを 20 mg に増量した。12月18日に、治療期第I期12週時の来院を完了し、休薬期に移行した。2017年1月16日に、治療期第II期のCS-3150 2.5 mg の投与を開始し、2月13日にCS-3150 5 mg に増量した。4月12日に、治療期第II期12週時の来院を完了し、後観察期に移行した。4月15日に、電動ノコギリで右手第2・3指に受傷した。直ちに他院形成外科を受診し、麻酔用鎮痛剤としてレミフェンタニル静注用 2 mg、フェンタニル注射液 0.25 mg を使用し、縫合手術を行った。入院中は感染予防のため持続点滴でセファゾリンナトリウム点滴静注用 1 g バッグを使用した。4月21日に持続点滴を終了した。翌日にセファレキシンカプセル 1000 mg/日の投与を開始し、4月25日にセファレキシンカプセル 1000 mg/日の投与を終了し、退院した。4月26日に、後観察期(事後検査)で来院した。その後は週に約3回来受診し、消毒を受ける予定となった。

治験責任医師は、明らかな偶発事象と判断し、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

17.8.2 臨床検査値の評価

eGFR_{creat} (体表面積によって補正) は、CS-3150 投与後に低下し (治療期12週時の測定値の算術平均値 (SD) : 74.38 (14.749) mL/min/1.73 m²、ベースラインからの変化量: -5.87 (8.437) mL/min/1.73 m²)、オルメサルタン メドキシミル投与後はベースライン時からほぼ一定の値で推移した。血清クレアチニン値は、CS-3150 投与後に上昇し (治療期12週時の測

定値の算術平均値 (SD) : 73.2133 (13.03929) $\mu\text{mol/L}$ 、ベースラインからの変化量: 5.2813 (6.86988) $\mu\text{mol/L}$ 、オルメサルタン メドキシミル投与後はベースライン時からほぼ一定の値で推移した。

その他の血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査に、投与前後で顕著な変化は認められなかった。

17.8.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の算術平均値 (SD) は、CS-3150 投与時ではベースライン時に 3.96 (0.256) mEq/L であり、治療期 6 週時に 4.46 (0.242) mEq/L で最大値を示し、その変化量は 0.49 (0.255) mEq/L であった。また、治療期 12 週時に 4.20 (0.287) mEq/L であり、その変化量は 0.23 (0.243) mEq/L であった。CS-3150 投与時では、投与期間を通して血清カリウム値の継続的な上昇傾向は認められなかった。

CS-3150 投与時では、投与終了時までに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 (2.5%) 認められた。また、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。

17.8.4 バイタルサイン及び心電図の評価

脈拍数及び体重の推移に、投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。治験薬投与開始後に、12 誘導心電図の異常所見が第 I 期 (オルメサルタン メドキシミル投与) 終了後の休薬期間に 1 名に認められたものの、一過性であり、臨床的に問題となる異常ではなかった。それ以外の被験者で、治験薬投与開始後に、心電図所見が「臨床的に有意な異常あり」に変動した被験者はいなかった。

17.9 結論

本態性高血圧症患者を対象に、CS-3150 2.5 mg を開始用量とし、5 mg まで 1 日 1 回 12 週間漸増投与したときの、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をオルメサルタン メドキシミルを対照に探索的に検討した結果、CS-3150 投与時では、主要評価項目の ABPM による 24 時間血圧の変化量との間に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 メドキシミル) 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 メドキシ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。その他の背景因子では、投与前の各背景因子の状況に関わらず、CS-3150 投与時、オルメサルタン メドキシミル投与時のいずれも、ABPM による 24 時間血圧の変化量と各背景因子との関係は変わらないことが示された。副次評価項目の座位血圧の変化量に及ぼす効果では、CS-3150 投与時にベースラインの中性脂肪 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) 及び尿中カリウム排泄量 (拡張期血圧) との間に有意な相関が認められたが、いずれも相関は弱かった。CS-3150 投

与時の ABPM による 24 時間血圧、早朝血圧、昼間血圧、及び夜間血圧、並びに座位血圧は、昼間血圧（拡張期血圧）を除いていずれも、ベースラインに対して治療期 12 週時に有意に低下した。以上から、CS-3150 を本態性高血圧症患者に投与したときの降圧効果では、明らかに影響を受ける背景因子は認められなかった。

安全性は、CS-3150 投与時では重度の有害事象、死亡、治験薬との因果関係が関連ありの重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、臨床的に特筆すべき有害事象も認められなかった。CS-3150 投与後の血清カリウム値に、投与期間を通して継続的な上昇傾向は認められなかった。

18. CS-3150 第 III 相試験—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—

資料番号 5.3.5.2-3

18.1 試験方法

18.1.1 試験の目的

III 度の高血圧症患者を対象に、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 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する。なお、CS-3150 の用量は 2.5 mg 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 に増量する。

有効性の主要評価項目は、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量とする。安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、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、又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、及び治験薬の忍容性とする。

18.1.2 試験期間

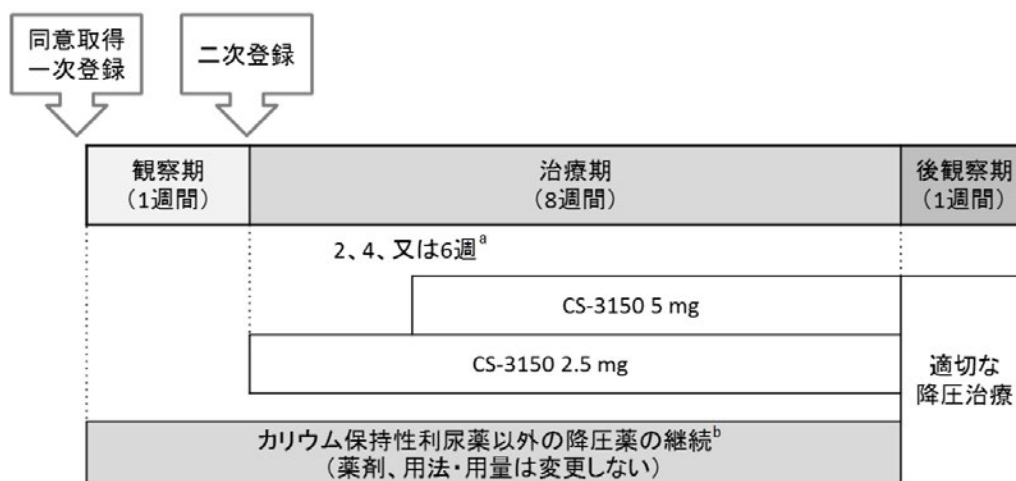
2016 年 6 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 2 月 ■ 日（最終観察日）

18.1.3 試験デザイン

多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.18.1-1 に示す。

図 2.7.6.18.1-1 試験デザイン: III 度高血圧 P3 試験



a: 治療期 2、4、又は 6 週時に被験者の反応に基づき、CS-3150 2.5 mg から 5 mg に増量した。

b: 同意取得前から既存降圧薬で治療している場合

Source: 5.3.5.2-3 図 9.1-1

18.1.4 対象

III 度の高血圧症患者

18.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上かつ 80 歳以下の患者
- 2) 観察期間中に降圧薬を服用していない、又はカリウム保持性利尿薬以外の降圧薬 1 剤以上を服用している高血圧症患者のうち、以下の基準を満たす患者
 - i) 観察期開始時と観察期終了時の座位血圧値がいずれも「収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上」
 - ii) i)の血圧値が安定していること（血圧値の安定とは、2 時点の血圧値の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする）

18.1.4.2 除外基準

- 1) 高血圧緊急症が疑われる患者
- 2) 腎実質性高血圧症を除く二次性高血圧症（腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 3) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 4) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
 - viii) Sick Sinus Syndrome 等の R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
 - ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者
- 5) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 6) 糖尿病性腎症と診断された患者
- 7) 1 型糖尿病患者
- 8) 観察期開始時の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 U/L 以上の患者
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上の患者（同意取得前から RA 系阻害薬を服用している患者は、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上）
 - iii) eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者

- iv) HbA1c (NGSP) 値が 8.4%以上の患者
- 9) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 10) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 11) RA 系阻害薬（ARB、ACE 阻害薬、又はレニン阻害薬）2 剤以上で治療している患者
- 12) スピロノラクトン又はエプレレノンに対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者
- 13) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 14) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬（観察期プラセボを除く）を割り付けられた患者
- 15) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
- 16) 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、試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
- 17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

18.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 2.5 mg (C3150F2H14T03)

用法・用量

- 1) 観察期
被験薬は投与しなかった。
- 2) 治療期
以下に示す被験薬を、1 日 1 回朝食後に経口投与した。
 - CS-3150 2.5 mg : CS-3150 2.5 mg 1 錠/日
 - CS-3150 5 mg : CS-3150 2.5 mg 2 錠/日

初回投与量は 2.5 mg とし、2、4、又は 6 週時に被験者の反応に基づいて用量調節を検討した。用量の調節は増量又は維持のみとし、減量は行わなかった。

治験薬の増量基準は、2、4、又は 6 週時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上（糖尿病を合併した被験者は収縮期血圧が 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 系阻害薬を服用している場合は 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。

用法・用量の設定根拠

用量設定試験 (5.3.5.1-1) の結果、CS-3150 2.5 及び 5 mg 群ではプラセボ群と比較し有意な降圧効果が認められ、血清カリウム値の変動を含めて安全性に大きな問題は認められなかったことから、本試験の投与量を 2.5 及び 5 mg とした。また、血清カリウム値の上昇等の安全

性リスクに配慮し、2.5 mg を開始用量とし、被験者の反応に基づき 5 mg に増量した。

18.1.6 計画された被験者数

20 名

被験者数の設定根拠

III 度高血圧症患者を対象に CS-3150 の有効性及び安全性を検討する被験者数として、実施可能性を考慮して 20 名と設定した。

18.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.18.1-1 に示す。

18.1.8 評価項目

18.1.8.1 有効性評価項目

18.1.8.1.1 主要評価項目

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値〔治療期 8 週時〕の差）

18.1.8.1.2 副次評価項目

- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- 座位血圧の降圧目標到達割合

18.1.8.2 薬力学評価項目

PAC、PRA

18.1.8.3 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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、治験薬の忍容性

18.1.9 統計手法

18.1.9.1 有効性の解析

FAS を主たる解析対象とした。また、PPS を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。FAS を対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

18.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）について、観察期基準血圧値と治療期 8 週時の測定値の差の点推定値及びその 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

18.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

各時点の座位血圧の降圧目標到達割合の点推定値と正確な 95%信頼区間を算出した。

18.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象に実施した。血清カリウム値について、5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、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算出した。

18.2 被験者の内訳

本試験では、二次登録された 20 名が CS-3150 2.5 mg の投与を開始し、そのうち 18 名が試験を完了し、2 名が試験を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回 2 名であった。

18.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.18.3-1 に示す。

20 名全員を FAS 及び安全性解析対象集団の対象とし、20 名から PPS では 2 名が除外された。

表 2.7.6.18.3-1 解析対象集団の内訳: III 度高血圧 P3 試験

	CS-3150 2.5~5 mg N = 20
安全性解析対象集団	20 (100.0)
除外被験者数	0 (0.0)
FAS	20 (100.0)
除外被験者数	0 (0.0)
PPS	18 (90.0)
除外被験者数	2 (10.0)
主要評価項目の結果が存在しない	2 (10.0)
薬力学解析対象集団	20 (100.0)
除外被験者数	0 (0.0)
被験者数 (%)	

Source: 5.3.5.2-3 表 11.1-1

18.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.18.4-1 に示す。

性別は男性が 85.0%、平均年齢は 52.7 歳、座位血圧の平均値は収縮期血圧が 174.4 mmHg、拡張期血圧が 114.9 mmHg であった。血圧分類では、収縮期血圧が 180 mmHg 未満又は拡張期血圧が 110 mmHg 未満が 70.0%であった。血清カリウム値の平均値は 4.17 mEq/L、eGFRcreat の平均値は 78.76 mL/min/1.73 m² であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.18.4-1 被験者背景 (FAS) : III 度高血圧 P3 試験

		CS-3150 2.5~5 mg N = 20
性別	男性	17 (85.0)
	女性	3 (15.0)
年齢 (歳)	平均値	52.7
	SD	9.99
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	17 (85.0)
	≥65	3 (15.0)
体重 (kg)	平均値	76.48
	SD	15.802
BMI	平均値	26.63
	SD	4.322
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	7.4
	SD	7.90
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	10 (50.0)
	あり	10 (50.0)
血圧分類	収縮期血圧が 180 mmHg 未満又は 拡張期血圧が 110 mmHg 未満	14 (70.0)
	収縮期血圧が 180 mmHg 以上かつ 拡張期血圧が 110 mmHg 以上	6 (30.0)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	174.4
	SD	15.66
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	114.9
	SD	12.07
PAC (pg/mL)	平均値	131.9
	SD	47.85
PRA (ng/mL/h)	平均値	1.12
	SD	0.777
合併症	なし	1 (5.0)
	あり	19 (95.0)
糖尿病の合併	なし	20 (100.0)
	あり	0 (0.0)
脂質異常症の合併	なし	9 (45.0)
	あり	11 (55.0)
高尿酸血症の合併	なし	9 (45.0)
	あり	11 (55.0)
併用降圧薬 ^a	なし	16 (80.0)
	あり	4 (20.0)
eGFR _{creat} (mL/min/1.73 m ²)	平均値	78.76
	SD	13.465
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.17
	SD	0.279
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<4.5	16 (80.0)
	≥4.5	4 (20.0)

被験者数 (%)

a: 観察期開始時から治療期終了日 (又は中止時) までに使用された治験薬以外の降圧剤

Source: 5.3.5.2-3 表 11.2-1

18.5 投与量と曝露状況

治験薬が投与された期間 (安全性解析対象集団) の算術平均値は 52.6 日であった。投与期間が 50 日以上 of 被験者は 85.0% (17/20) であった。

20 名全員が CS-3150 2.5 mg から投与を開始し、治療期 2 週時に 19 名が 5 mg に増量した。試験を完了した 18 名の最終到達用量は、CS-3150 2.5 mg が 1 名、5 mg が 17 名であった。試

験を中止した2名の最終到達用量は、いずれも5 mgであった。

20名中18名のCS-3150の服薬率は100%であった。残りの2名の服薬率も75%以上であり、良好な服薬状況が維持された。

18.6 有効性の結果

18.6.1 主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

FASでの座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値〔治療期8週時〕の差）の点推定値及びその95%信頼区間と対応のあるt検定の結果を表2.7.6.18.6-1に示す。

座位の収縮期血圧の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が174.4（15.66）mmHg、投与終了時血圧値が153.5（18.19）mmHgであり、観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-21.0（-27.3~-14.6）mmHgであった。また、座位の拡張期血圧の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が114.9（12.07）mmHg、投与終了時血圧値が101.7（15.47）mmHgであり、観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-13.2（-18.4~-7.9）mmHgであった。投与終了時血圧値は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに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、いずれも $P < 0.0001$ ）。

PPSの結果は、FASでの結果と同様であった。

表 2.7.6.18.6-1 座位血圧の観察期からの変化量（FAS）：III度高血圧P3試験

			n	平均差 ^a	95% CI	P値 ^b
収縮期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 20	20	-21.0	-27.3, -14.6	< 0.0001
拡張期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 20	20	-13.2	-18.4, -7.9	< 0.0001

単位: mmHg

n: 観察期及び投与終了時（LOCF）の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から投与終了時（LOCF）への血圧の変化量の平均値

b: 観察期からの変化量に対する対応のあるt検定

Source: 5.3.5.2-3 表 11.4-1

18.6.2 副次評価項目

18.6.2.1 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移

FASでの座位血圧の観察期の算術平均値（SD）は、収縮期血圧が174.4（15.66）mmHg、拡張期血圧が114.9（12.07）mmHg、平均血圧が134.7（10.46）mmHgであった。座位の収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧の測定値は、いずれも治療期1週時以降8週時まで継続して低下する推移を示し、治療期8週時の観察期基準血圧値からの変化量の算術平均値（SD）は、収縮期血圧が-21.7（13.98）mmHg、拡張期血圧が-13.2（11.85）mmHg、及び平均血圧が-16.1（11.83）mmHgであった。

PPSの結果は、FASでの結果と同様であった。

18.6.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合

FAS での座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の投与終了時の降圧目標到達割合の点推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6.18.6-2 に示す。

座位血圧の目標血圧値を一律 140/90 mmHg とした場合（基準 1）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、投与終了時で 10.0（1.2~31.7）%であった。また、糖尿病を合併した被験者は 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者は 140/90 mmHg 未満とした場合（基準 2）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）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。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.18.6-2 座位血圧の投与終了時の降圧目標到達割合（FAS）：III 度高血圧 P3 試験

時期	降圧目標到達割合 (%)	CS-3150 2.5~5 mg
基準	95% CI	N = 20
投与終了時 (LOCF)	n	20
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	10.0
	95% CI	1.2, 31.7
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	10.0
	95% CI	1.2, 31.7

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満（全被験者）とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満（糖尿病を合併した被験者のみ）、140/90 mmHg 未満（糖尿病を合併しない被験者）とした場合

Source: 5.3.5.2-3 表 11.4-2

18.7 薬力学の結果

18.7.1 血漿アルドステロン濃度（PAC）

PAC の算術平均値（SD）は、観察期の 131.9（47.85）pg/mL から CS-3150 の投与後に上昇し、治療期 8 週時には 166.7（53.37）pg/mL であった。観察期から治療期 8 週時までの変化量の算術平均値（SD）は 42.9（34.57）pg/mL であり、変化率の幾何平均値（95%信頼区間）は 34.3（19.4~51.1）%であった。

18.7.2 血漿レニン活性（PRA）

PRA の算術平均値（SD）は、観察期の 1.12（0.777）ng/mL/h から CS-3150 の投与後に上昇し、治療期 8 週時には 2.01（1.347）ng/mL/h であった。観察期から治療期 8 週時までの変化量の算術平均値（SD）は 0.87（1.142）ng/mL/h であり、変化率の幾何平均値（95%信頼区間）は 77.6（18.0~167.2）%であった。

18.8 安全性の結果

18.8.1 有害事象の発現状況

18.8.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.18.8-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

有害事象の発現率は 45.0% (9/20) であり、主な有害事象 (2 名以上に発現した有害事象) は、ウイルス性上気道感染及び血中カリウム増加 (各 15.0% [3/20]) であった。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は 10.0% (2/20) であり、その内訳は、血中カリウム増加 10.0% (2/20) であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度と判定され、処置又は無処置によって消失した。

表 2.7.6.18.8-1 事象別有害事象発現被験者数 (すべて) : III 度高血圧 P3 試験

SOC	CS-3150 2.5~5 mg
PT	N = 20
有害事象発現被験者数	9 (45.0)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)
インフルエンザ	1 (5.0)
ウイルス性上気道感染	3 (15.0)
精神障害	1 (5.0)
睡眠障害	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)
頭痛	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)
鼻漏	1 (5.0)
胃腸障害	1 (5.0)
上腹部痛	1 (5.0)
下痢	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)
汗疹	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0)
頸部痛	1 (5.0)
椎間板突出	1 (5.0)
臨床検査	5 (25.0)
血中カリウム増加	3 (15.0)
血中トリグリセリド増加	1 (5.0)
肝機能検査値上昇	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.0)
節足動物刺傷	1 (5.0)
足骨折	1 (5.0)
被験者数 (%)	
MedDRA/J version 20.0	
Source: 5.3.5.2-3 表 12.2-2	

18.8.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及び重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

18.8.2 臨床検査値の評価

eGFR_{creat} の算術平均値 (SD) は、観察期で 78.76 (13.465) mL/min/1.73 m²、治療期 4 週時で 73.49 (13.439) mL/min/1.73 m² とやや低下し、8 週時で 74.98 (12.561) mL/min/1.73 m² と、治療期 4 週時と同程度の値であった。治療期 8 週時の観察期からの変化量の算術平均値 (SD) は -3.66 (6.676) mL/min/1.73 m² であり、CS-3150 投与後に顕著な変化は認められなかつた。

った。

その他の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血清クレアチニン値に、投与前後で顕著な変化は認められなかった。

18.8.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の算術平均値 (SD) は、観察期では 4.17 (0.279) mEq/L であり、治療期 6 週時に最大値を示し、その変化量は 0.37 (0.416) mEq/L であった。また、8 週時では 4.36 (0.388) mEq/L であり、その変化量は 0.15 (0.411) mEq/L であった。血清カリウム値に、投与期間を通して継続的な上昇傾向は認められなかった。

投与終了時まで血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者、6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示した被験者はいなかった。

なお、有害事象として血清カリウム増加が 3 名に報告され、そのうち 2 名が治験薬との因果関係が関連ありと判定されたが、いずれも重症度は軽度であり、無処置で消失した。

18.8.4 バイタルサイン及び心電図の評価

脈拍数の推移に、投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、治験薬投与開始後に、心電図所見が「臨床的に有意な異常あり」に変動した被験者はいなかった。

18.9 結論

III 度の高血圧症患者を対象に、CS-3150 を 1 日 2.5 mg を開始用量とし、5 mg まで非盲検で 8 週間漸増投与したとき、有効性の主要評価項目である座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の観察期から投与終了時の変化量の評価では、投与終了時血圧値は、観察期基準血圧値に対して、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意に低下した。また、副次評価項目である座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移では、いずれも投与 1 週時以降 8 週時まで継続して低下した。

安全性は、発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であり、臨床的に特筆すべき有害事象は認められなかった。また、死亡、その他の重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象は認められず、CS-3150 2.5 mg から 5 mg まで 8 週間漸増投与時の忍容性が確認された。CS-3150 投与後の血清カリウム値に投与期間を通して継続的な上昇傾向は認められず、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上の被験者も認められなかった。

以上から、CS-3150 は III 度の高血圧症患者に対して明確な降圧効果を示すことが確認され、また、安全性に大きな問題はなかった。

19. CS-3150 第 III 相試験—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 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—

.....資料番号 5.3.5.2-4

19.1 試験方法

19.1.1 試験の目的

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、ARB 又は ACE 阻害薬との併用下において、CS-3150 を 1 日 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg まで非盲検で 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する。

有効性の主要評価項目は、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量とする。

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、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、及び治験薬の忍容性とする。

19.1.2 試験期間

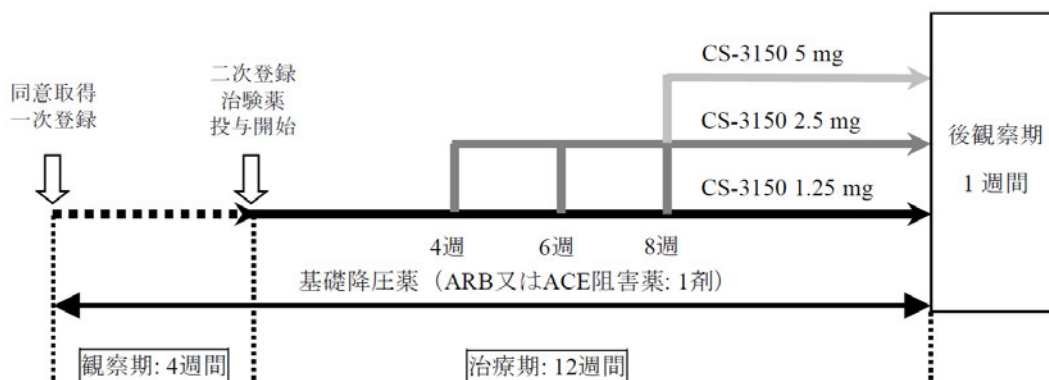
2016 年 6 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 5 月 15 日（最終観察日）

19.1.3 試験デザイン

多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.19.1-1 に示す。

図 2.7.6.19.1-1 試験デザイン: 中等度 RI 合併 P3 試験



Source: 5.3.5.2-4 図 9.1-1

19.1.4 対象

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者

19.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下
- 2) 以下を満たす高血圧症患者
 - i) 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（観察期基準血圧値）が「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」であること
 - ii) i) の血圧値が安定していること（血圧値の安定とは、2 時点の血圧値の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする）
- 3) 観察期の eGFR_{creat} が 30 mL/min/1.73 m² 以上かつ 60 mL/min/1.73 m² 未満
- 4) 治験薬投与開始前 4 週間以上前から基礎降圧薬（ARB 又は ACE 阻害薬 1 剤）を用法・用量を変更せずに服用しており、試験期間中も変更の予定のない患者。なお、用量は通常用量の範囲内とする。

19.1.4.2 除外基準

- 1) 腎実質性高血圧症を除く二次性高血圧症（腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧等）又は悪性高血圧症患者
- 2) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 3) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
 - viii) 心房細動、Sick Sinus Syndrome 等の R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
 - ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者
- 4) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 5) アルブミン尿を伴う糖尿病患者（糖尿病患者で観察期間中に測定した 2 回の早朝第一尿による UACR が 2 回ともに 30 mg/g・Cr 以上を示す患者）
- 6) 1 型糖尿病患者
- 7) 透析を行っている又は予定されている患者
- 8) ネフローゼ症候群、活動性腎炎を合併する、又は合併が疑われる患者

- 9) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 IU/L 以上の患者
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上の患者
 - iii) HbA1c (NGSP) が 8.4%以上のコントロール不良な糖尿病患者
 - iv) 血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下又は血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下の患者
- 10) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 11) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 12) 併用禁止薬を使用している患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 13) スピロノラクトン、エプレレノン、ARB、又は ACE 阻害薬に対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者
- 14) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬（観察期用プラセボを除く）を割り付けられた患者
- 15) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 16) 夜間就労等、昼夜の生活が逆転している患者
- 17) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の試験に参加し、治験薬を割り付けられた患者
- 18) 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、試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
- 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

19.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
 - CS-3150 錠 1.25 mg (C3150F2H13T04)
 - CS-3150 錠 2.5 mg (C3150F2H14T03)

用法・用量

- 1) 観察期

被験薬は投与しなかった。
- 2) 治療期

1.25 mg 又は 2.5 mg 投与時は、CS-3150 1.25 mg 又は 2.5 mg を 1 日 1 回 1 錠、5 mg 投与時は、2.5 mg を 1 日 1 回 2 錠、朝食後に経口投与した。

初回投与量を 1.25 mg とし、被験者の血清カリウム値及び eGFR_{creat} に関する増量基準及び減量基準に基づき用量を調節した。

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、5 mg への増量判定は、投与開始後 4 週時に 2.5 mg に増量した被験者に対してのみ投与開始後 8 週時に行った。

用法・用量の設定根拠

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験（5.3.5.1-1）では、CS-3150 2.5 及び 5 mg 群の座位血圧値の変化量は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともにプラセボと比較して有意な降圧効果が認められた。また、安全性に関して、プラセボ群と CS-3150 各群の有害事象発現頻度が同程度で、血清カリウム値も臨床的に問題となる変動は認められず、いずれの用量でも忍容性が認められた。また、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とした中等度 RI 合併 P2 試験（5.3.5.2-5）では、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg のいずれの投与時も、用量設定試験の同用量の投与群に対して同程度の座位血圧の変化量の低下を示し十分な降圧効果が認められ、忍容性も確認された。本試験では中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とすることから、CS-3150 による血清カリウム値の上昇及び eGFR の低下のリスクを最小にした上で、CS-3150 の有効性及び安全性を検討するため、低用量から治験薬投与を開始する必要があると判断した。以上から、本試験の投与量は、開始用量を 1.25 mg とし、その後 2.5 mg、5 mg へ被験者の反応に基づき任意漸増することとした。

19.1.6 計画された被験者数

50 名

被験者数の設定根拠

本試験の目的は、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に CS-3150 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg を漸増投与した場合の有効性及び安全性を評価することであり、主に実施可能性の観点から 2.5 mg 又は 5 mg 投与下での有効性・安全性が評価可能な被験者として 40 名を確保するために、2.5 mg 以上に漸増しない被験者数を考慮して、目標被験者数を 50 名と設定した。

19.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.19.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.19.1-1 観察・検査スケジュール: 中等度 RI 合併 P3 試験

実施時期 実施項目	観察期 (4週間)			治療期 (12週間)												中止時	血清カリウム値が5.5以上を示した場合の来院時	投与終了・中止1週後 事後検査
	開始時	3週時	終了時	1日目	1週時	2週時	4週時	5週時 ^a	6週時	7週時 ^a	8週時	9週時 ^a	10週時	12週時	最終投与1日後			
同意取得	●																	
被験者背景 (選択・除外基準の確認)	←→																	
被験者登録センター連絡	一次登録		二次登録															
前治療薬・併用薬の確認	←																	→
基礎降圧薬投与	←																	●
治療薬投与				←														●
服薬状況の確認		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
診察・問診	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
座位血圧・脈拍数 ^c	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重			●												●	●		
有害事象の調査	←																	→
血液学・血液生化学 ^d		●					●						●		●	●		
血清カリウム・クレアチニン・シスタチンC	採血 ^c	●			●	●	● ^f	●	● ^f	●	● ^f	●	●	●	●	●	● ^g	●
尿検査 ^h		●					●					●		●	●	●		
UACR (早朝第一尿)		● ⁱ												●	●	●		
尿中腎障害マーカー (早朝第一尿)		●												●	●	●		
12誘導心電図		●					●						●		●	●	●	
薬力学			● ^j											●	△			
薬物動態	採血 ^c						●						●	●	△			
妊娠検査	←→ ^k																	

●: 実施 △: 可能な場合実施

a: 直近の来院時に治療薬を増量した場合のみ実施した。

b: 6週時は1.25 mg 投与被験者のみ、8週時は1.25 mg 投与被験者及び4週時に2.5 mg に増量した2.5 mg 投与被験者のみを対象に増量判定した。

c: 観察期、中止時以外は、トラフ時（前日内服時刻の24±3時間後）に計測した。血圧測定方法は、5352-4「95126バイタルサイン」の手順に従った。採血が同時点にある場合、採血前に実施した。

d: 血液学的検査: 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）

血液生化学検査: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、CK、BUN、尿酸、ナトリウム、Cl、Ca、P、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖（食後4時間以降、観察期3週時のみ）、HbA1c（観察期3週時のみ）、CRP

e: 臨床検査と、薬力学もしくは薬物動態の採血が同時点にある場合、当該採血は合わせて行った。

f: 増量判定を実施する場合、集中測定に加え、院内で増量判定に用いる血清カリウム値を測定した。

g: 血清カリウムのみ、院内測定とした。

h: 尿検査: 糖定性、蛋白定性、潜血 なお、早朝第一尿と採取日が同日である場合は、早朝第一尿から本検査用の検体を採取してもよいこととした。

i: 糖尿病を合併した被験者は原則として観察期3週時を含む2回（原則として、観察期3週時の前日及び当日）早朝第一尿で測定した。糖尿病を合併しない被験者は観察期3週時に1回早朝第一尿で測定した。

j: 二次登録完了後、治療薬投与開始前までに採血を実施した。

k: 妊娠可能な女性のみ観察期中に1回実施した。

Source: 5352-4 表95-1

19.1.8 評価項目

19.1.8.1 有効性評価項目

19.1.8.1.1 主要評価項目

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値〔治療期 10 週時と 12 週時の算術平均値〕の差）

19.1.8.1.2 副次評価項目

- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- 座位血圧の降圧目標到達割合

19.1.8.1.3 探索的評価項目

- UACR の変化率（観察期から治療期 12 週時までの変化率）
- 尿中腎障害マーカー（肝臓型脂肪酸結合蛋白 [liver-type fatty acid binding protein: L-FABP]、*N*-アセチル-グルコサミニダーゼ [*N*-acetyl-glucosaminidase: NAG]、β2-マイクログロブリン [β2-microglobulin: β2-MG]、アンジオテンシノーゲン [angiotensinogen: AGT]、8-ヒドロキシデオキシグアノシン [8-hydroxydeoxyguanosine: 8-OHdG]）の変化量、変化率
（観察期から治療期 12 週時までの変化量、変化率）

19.1.8.2 薬物動態評価項目

血漿中 CS-3150 濃度及び血漿中代謝物（M11 [A214-4026]）濃度

19.1.8.3 薬力学評価項目

PAC、PRA

19.1.8.4 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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、治験薬の忍容性

19.1.9 統計手法

19.1.9.1 有効性の解析

有効性の解析は FAS を主たる解析対象とした。また、PPS を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。

FAS を対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

19.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）について、観察期と投与終了時の測定値の差（投与終了時値 - 観察期の測定値）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

19.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

19.1.9.1.2.1 座位血圧の推移

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）について、各時点の測定値及び観察期からの変化量の要約統計量を算出した。

19.1.9.1.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合

各時点の座位血圧の降圧目標到達割合の点推定値と正確な 95%信頼区間を算出した。

19.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象とした。血清カリウム値について、5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合と、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算出した。

19.2 被験者の内訳

本試験では、58 名が CS-3150 1.25 mg の投与を開始した。そのうち、54 名が 2.5 mg 又は 5 mg に漸増した。

58 名中 55 名が試験を完了し、3 名が試験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象の発現が 1 名、その他が 2 名であった。その他の理由の内訳は、治療期 12 週時に来院なしが 1 名、血圧コントロール不良が 1 名であった。

19.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.19.3-1 に示す。

58 名全員を FAS、安全性解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団とし、58 名のうち PPS からは 4 名、薬力学解析対象集団からは 2 名が除外された。

表 2.7.6.19.3-1 解析対象集団の内訳: 中等度 RI 合併 P3 試験

CS-3150 1.25~5 mg N = 58	
安全性解析対象集団	58 (100.0)
FAS	58 (100.0)
PPS	54 (93.1)
除外被験者数	4 (6.9)
主要評価項目の結果が存在しない	3 (5.2)
併用禁止薬違反	1 (1.7)
併用制限薬違反	1 (1.7)
薬物動態解析対象集団	58 (100.0)
薬力学解析対象集団	56 (96.6)
除外被験者数	2 (3.4)
併用禁止薬違反	1 (1.7)
併用制限薬違反	1 (1.7)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-4 表 11.1-1

19.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.19.4-1 に示す。

性別は男性が 77.6%、平均年齢は 68.0 歳、座位血圧の平均値は収縮期血圧が 159.4 mmHg、拡張期血圧が 91.8 mmHg であった。高血圧の重症度は、I 度が 46.6% であった。血清カリウム値の平均値は 4.29 mEq/L、eGFR_{creat} の平均値は 50.92 mL/min/1.73 m²、UACR の中央値（最小値～最大値）は 8.90（1.4～559.6）mg/g・Cr であった。

表 2.7.6.19.4-1 被験者背景 (FAS) : 中等度 RI 合併 P3 試験 (1/2)

CS-3150 1.25~5 mg N = 58		
性別	男性	45 (77.6)
	女性	13 (22.4)
年齢 (歳)	平均値	68.0
	SD	7.72
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	17 (29.3)
	≥65	41 (70.7)
体重 (kg)	平均値	68.32
	SD	13.527
BMI	平均値	25.21
	SD	3.915
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	11.0
	SD	6.64
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	7 (12.1)
	あり	51 (87.9)
高血圧の重症度	I 度	27 (46.6)
	II 度	31 (53.4)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-4 表 11.2-1

表 2.7.6.19.4-1 被験者背景 (FAS) : 中等度 RI 合併 P3 試験 (2/2)

		CS-3150 1.25~5 mg N = 58
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	159.4
	SD	10.85
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	91.8
	SD	7.31
PAC (pg/mL)	平均値	93.9
	SD	34.70
PRA (ng/mL/h)	n	55
	平均値	1.61
	SD	1.596
合併症	なし	1 (1.7)
	あり	57 (98.3)
糖尿病の合併	なし	45 (77.6)
	あり	13 (22.4)
脂質異常症の合併	なし	21 (36.2)
	あり	37 (63.8)
高尿酸血症の合併	なし	34 (58.6)
	あり	24 (41.4)
基礎降圧薬	ARB	56 (96.6)
	ACE 阻害薬	2 (3.4)
併用薬 (血糖降下薬)	なし	46 (79.3)
	あり	12 (20.7)
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²)	平均値	50.92
	SD	6.511
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<45	12 (20.7)
	≥45	46 (79.3)
UACR (mg/g·Cr)	n	57
	最小値	1.4
	中央値	8.90
	最大値	559.6
	幾何平均値 (95% CI)	12.06 (7.97, 18.27)
UACR (mg/g·Cr) カテゴリ別	<30	44 (75.9)
	≥30	13 (22.4)
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.29
	SD	0.268
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<4.5	41 (70.7)
	≥4.5	17 (29.3)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-4 表 11.2-1

19.5 投与量と曝露状況

治験薬が投与された期間（安全性解析対象集団）の算術平均値は 82.4 日であった。投与期間が 82 日以上の被験者は 93.1%（54/58）であった。

58 名全員が CS-3150 1.25 mg から投与を開始し、治療期 4 週時に 41 名（70.7%）が 2.5 mg に増量、6 週時に 7 名（12.1%）が 2.5 mg に増量、8 週時に 6 名（10.3%）が 2.5 mg に増量し、さらに 8 週時に 25 名（43.1%）が 2.5 mg から 5 mg に増量した。減量した被験者はいなかった。最終到達用量が 1.25 mg の被験者は 4 名（6.9%）、2.5 mg の被験者は 29 名（50.0%）、5 mg の被験者は 25 名（43.1%）であった。

服薬率は全体で 99.9%であった。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。

19.6 有効性の結果

有効性の結果は、FAS 全体（N = 58）及び漸増被験者（N = 54: 治療期 12 週時まで 2.5 mg 以上に 1 度でも漸増できた集団）について表示した。

19.6.1 主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量

FAS での座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値 [治療期 10 週時と 12 週時の算術平均値] との差）の点推定値及びその 95%信頼区間と対応のある t 検定の結果を表 2.7.6.19.6-1 に示す。

FAS 全体での収縮期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期基準血圧値が 159.4 (10.85) mmHg、投与終了時血圧値が 141.5 (14.11) mmHg であり、観察期からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -17.8 (-21.0~-14.7) mmHg であった。拡張期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期基準血圧値が 91.8 (7.31) mmHg、投与終了時血圧値が 83.7 (9.19) mmHg であり、観察期からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -8.1 (-9.7~-6.5) mmHg であった。CS-3150 投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して、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、いずれも $P < 0.0001$)。

漸増被験者では、収縮期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期基準血圧値が 159.6 (11.02) mmHg、投与終了時血圧値が 142.1 (14.38) mmHg であり、観察期からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -17.6 (-20.9~-14.2) mmHg であった。拡張期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期基準血圧値が 92.1 (7.30) mmHg、投与終了時血圧値が 84.2 (9.08) mmHg であり、観察期からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -7.9 (-9.5~-6.2) mmHg であった。漸増被験者でも、投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して、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、いずれも $P < 0.0001$)。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.19.6-1 座位血圧の観察期からの変化量 (FAS) : 中等度 RI 合併 P3 試験

		n	平均差 ^a	95% CI	P 値 ^b	
収縮期血圧	FAS 全体	N = 58	58	-17.8	-21.0, -14.7	< 0.0001
	漸増被験者	N = 54	54	-17.6	-20.9, -14.2	< 0.0001
拡張期血圧	FAS 全体	N = 58	58	-8.1	-9.7, -6.5	< 0.0001
	漸増被験者	N = 54	54	-7.9	-9.5, -6.2	< 0.0001

単位: mmHg

n: 観察期及び投与終了時 (LOCF) の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から投与終了時 (LOCF) への血圧の変化量の点推定値

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-4 表 11.4-1

19.6.2 副次評価項目

19.6.2.1 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移

FAS での座位の収縮期血圧及び拡張期血圧の測定値及び観察期基準血圧値からの変化量 (観察期基準血圧値と各時点の血圧値の差) の要約統計量を、表 2.7.6.19.6-2 (収縮期血圧) 及び表 2.7.6.19.6-3 (拡張期血圧) に示す。

FAS 全体での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) はいずれも、治療期 1 週時以降 12 週時まで継続して低下する推移を示した。漸増被験者でも、収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧の推移は、FAS 全体での推移と同様であった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.19.6-2 座位血圧 (収縮期) の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) :
中等度 RI 合併 P3 試験 (1/2)

		FAS 全体	漸増被験者
観察期	n	58	54
	平均値	159.4	159.6
	SD	10.85	11.02
1 週時	n	58	54
	平均値	150.4	151.1
	SD	16.57	15.11
観察期からの変化量	平均値	-9.0	-8.5
	SD	12.95	11.39
4 週時	n	58	54
	平均値	151.0	152.4
	SD	17.13	16.50
観察期からの変化量	平均値	-8.3	-7.2
	SD	12.97	12.45
8 週時	n	56	52
	平均値	145.4	146.7
	SD	15.16	14.88
観察期からの変化量	平均値	-14.0	-13.0
	SD	13.37	13.36

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-4 表 11.4-2

表 2.7.6.19.6-2 座位血圧（収縮期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：
中等度 RI 合併 P3 試験（2/2）

		FAS 全体	漸増被験者
12 週時	n	55	51
	平均値	140.8	141.2
	SD	13.86	14.23
観察期からの変化量	平均値	-19.0	-18.8
	SD	13.29	13.72
投与終了時（LOCF）	n	58	54
	平均値	141.5	142.1
	SD	14.11	14.38
観察期からの変化量	平均値	-17.8	-17.6
	SD	11.89	12.27

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-4 表 11.4-2

表 2.7.6.19.6-3 座位血圧（拡張期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：
中等度 RI 合併 P3 試験（1/2）

		FAS 全体	漸増被験者
観察期	n	58	54
	平均値	91.8	92.1
	SD	7.31	7.30
1 週時	n	58	54
	平均値	88.9	89.5
	SD	10.40	9.94
観察期からの変化量	平均値	-2.9	-2.6
	SD	6.35	5.72
4 週時	n	58	54
	平均値	87.0	87.9
	SD	10.59	10.29
観察期からの変化量	平均値	-4.8	-4.2
	SD	7.43	7.08
8 週時	n	56	52
	平均値	84.5	85.2
	SD	9.09	9.03
観察期からの変化量	平均値	-7.0	-6.7
	SD	6.39	6.37
12 週時	n	55	51
	平均値	82.5	82.9
	SD	9.21	9.29
観察期からの変化量	平均値	-9.0	-8.9
	SD	7.48	7.59

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-4 表 11.4-3

表 2.7.6.19.6-3 座位血圧（拡張期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：
中等度 RI 合併 P3 試験（2/2）

		FAS 全体	漸増被験者
投与終了時（LOCF）	n	58	54
	平均値	83.7	84.2
	SD	9.19	9.08
観察期からの変化量	平均値	-8.1	-7.9
	SD	6.25	6.13

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-4 表 11.4-3

19.6.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合

FAS での座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の投与終了時の降圧目標到達割合の点推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6.19.6-4 に示す。

FAS 全体では、座位血圧の目標血圧値を一律 140/90 mmHg 未満とした場合（基準 1）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、投与終了時で 48.3（35.0～61.8）%であった。また、糖尿病を合併した被験者で目標血圧値を 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者で 140/90 mmHg 未満とした場合（基準 2）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、投与終了時で 39.7（27.0～53.4）%であった。漸増被験者では、投与終了時の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、基準 1 で 46.3（32.6～60.4）%、基準 2 で 38.9（25.9～53.1）%であった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.19.6-4 座位血圧の降圧目標到達割合（FAS）：中等度 RI 合併 P3 試験（1/2）

時期 基準	降圧目標到達割合（%） 95% CI	FAS 全体	漸増被験者	
4 週時	n	58	54	
	基準 1 ^a	降圧目標到達割合（%）	27.6	24.1
		95% CI	16.7, 40.9	13.5, 37.6
基準 2 ^b	降圧目標到達割合（%）	25.9	22.2	
		95% CI	15.3, 39.0	12.0, 35.6
	8 週時	n	56	52
基準 1 ^a	降圧目標到達割合（%）	30.4	25.0	
		95% CI	18.8, 44.1	14.0, 38.9
	基準 2 ^b	降圧目標到達割合（%）	25.0	21.2
		95% CI	14.4, 38.4	11.1, 34.7

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満（全被験者）とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満（糖尿病を合併した被験者のみ）、140/90 mmHg 未満（糖尿病を合併しない被験者）とした場合

Source: 5.3.5.2-4 表 11.4-5、Table 15.2.1-9

表 2.7.6.19.6-4 座位血圧の降圧目標到達割合 (FAS) : 中等度 RI 合併 P3 試験 (2/2)

時期 基準	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	FAS 全体	漸増被験者
12 週時	n	55	51
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	47.3	45.1
	95% CI	33.7, 61.2	31.1, 59.7
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	41.8	39.2
	95% CI	28.7, 55.9	25.8, 53.9
投与終了時 (LOCF)	n	58	54
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	48.3	46.3
	95% CI	35.0, 61.8	32.6, 60.4
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	39.7	38.9
	95% CI	27.0, 53.4	25.9, 53.1

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満 (全被験者) とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満 (糖尿病を合併した被験者のみ)、140/90 mmHg 未満 (糖尿病を合併しない被験者) とした場合

Source: 5.3.5.2-4 表 11.4-5、Table 15.2.1-9

19.7 薬力学の結果

19.7.1 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC の算術平均値 (SD) は、観察期の 94.1 (35.31) pg/mL から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 117.5 (53.64) pg/mL であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 23.3 (41.74) pg/mL であり、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 21.2 (10.1~33.3) % であった。

19.7.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA の算術平均値 (SD) は、観察期の 1.63 (1.621) ng/mL/h から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 3.54 (5.379) ng/mL/h であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 2.14 (5.364) ng/mL/h であり、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 87.7 (44.9~143.2) % であった。

19.8 薬物動態の結果

血漿中 CS-3150 及び代謝物 (M11 [A214-4026]) 濃度のトラフ値は、概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇した。

19.9 安全性の結果

安全性の結果は、安全性解析対象集団全体 (N = 58) の結果のみを表示した。

19.9.1 有害事象の発現状況

19.9.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.19.9-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

有害事象の発現率は 60.3% (35/58) であり、最も多く認められた有害事象はウイルス性上気道感染 12.1% (7/58)、次いで血中カリウム増加 10.3% (6/58)、血中クレアチニン増加 5.2% (3/58)、血中尿酸増加 5.2% (3/58)、及び糸球体濾過率減少 5.2% (3/58) であった。重度と判定された有害事象は発現せず、中等度と判定された有害事象として頭部不快感、背部痛、肋骨骨折、及び手首関節骨折がそれぞれ 1 名に発現した。それ以外の有害事象はすべて軽度と判定された。

表 2.7.6.19.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：中等度 RI 合併 P3 試験（1/2）

SOC PT	CS-3150 1.25~5 mg N = 58
有害事象発現被験者数（すべて）	35 (60.3)
感染症および寄生虫症	12 (20.7)
胃腸炎	1 (1.7)
インフルエンザ	2 (3.4)
歯周炎	1 (1.7)
咽頭炎	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.7)
ウイルス性上気道感染	7 (12.1)
感染性腸炎	1 (1.7)
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 (1.7)
脂肪腫	1 (1.7)
神経系障害	5 (8.6)
浮動性めまい	2 (3.4)
頭部不快感	2 (3.4)
頭痛	1 (1.7)
眼障害	1 (1.7)
アレルギー性結膜炎	1 (1.7)
心臓障害	2 (3.4)
洞性徐脈	1 (1.7)
心室性期外収縮	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)
起立性低血圧	1 (1.7)
胃腸障害	6 (10.3)
齲歯	1 (1.7)
下痢	2 (3.4)
胃潰瘍	1 (1.7)
歯肉痛	1 (1.7)
痔核	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)
肝機能異常	1 (1.7)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-4 表 12.2-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.19.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：中等度 RI 合併 P3 試験（2/2）

SOC PT	CS-3150 1.25~5 mg N = 58
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)
全身性そう痒症	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.2)
背部痛	1 (1.7)
筋肉痛	1 (1.7)
筋骨格硬直	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (1.7)
前立腺炎	1 (1.7)
臨床検査	13 (22.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	3 (5.2)
血中カリウム増加	6 (10.3)
血中尿素増加	2 (3.4)
血中尿酸増加	3 (5.2)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)
糸球体濾過率減少	3 (5.2)
血小板数減少	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.2)
肋骨骨折	1 (1.7)
手首関節骨折	1 (1.7)
挫傷	1 (1.7)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-4 表 12.2-2

19.9.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.19.9-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は 29.3% (17/58) であり、複数の被験者に発現した有害事象は血中カリウム増加 8.6% (5/58)、血中クレアチニン増加 5.2% (3/58)、血中尿酸増加 5.2% (3/58)、血中尿素増加 3.4% (2/58)、及び糸球体濾過率減少 3.4% (2/58) であった。いずれの有害事象も重症度は軽度と判定され、無処置又は処置によって消失又は軽快した。

表 2.7.6.19.9-2 事象別有害事象発現状況（関連あり）：中等度 RI 合併 P3 試験

SOC PT	CS-3150 1.25~5 mg N = 58
有害事象発現被験者数（関連あり）	17 (29.3)
神経系障害	2 (3.4)
浮動性めまい	1 (1.7)
頭部不快感	1 (1.7)
心臓障害	2 (3.4)
洞性徐脈	1 (1.7)
心室性期外収縮	1 (1.7)
血管障害	1 (1.7)
起立性低血圧	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)
肝機能異常	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)
全身性そう痒症	1 (1.7)
臨床検査	12 (20.7)
血中クレアチニン増加	3 (5.2)
血中カリウム増加	5 (8.6)
血中尿素増加	2 (3.4)
血中尿酸増加	3 (5.2)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)
糸球体濾過率減少	2 (3.4)
血小板数減少	1 (1.7)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-4 表 12.2-3

19.9.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

19.9.1.4 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、肝機能異常が1名に発現した。本事象はCS-3150投与28日後の2.5 mg投与時に発現し、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は関連ありと判定され、治験薬投与中止後に消失した。

19.9.2 臨床検査値の評価

血清クレアチニン値はCS-3150投与後に上昇し、治療期10週時に最大の上昇を示したが（測定値の算術平均値（SD）：106.9324（17.41194） $\mu\text{mol/L}$ 、観察期からの変化量：12.2971（9.89316） $\mu\text{mol/L}$ ）、後観察期には観察期とほぼ同じ値まで低下した。eGFR_{creat}はCS-3150投与後に低下し、治療期10週時に最大の低下を示したが（測定値の算術平均値（SD）：44.84

(6.536) mL/min/1.73 m²、観察期からの変化量: -6.23 (3.915) mL/min/1.73 m²)、後観察期には観察期とほぼ同じ値まで上昇した。血清シスタチン濃度から算出した推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate cystatin C: eGFRcys) は、CS-3150 投与後にわずかに低下した。その他の臨床検査値では、CS-3150 投与後に明らかな変化は認められなかった。

19.9.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値 (算術平均値 (SD)) は、観察期で 4.29 (0.268) mEq/L、治療期 1 週時で 4.59 (0.340) mEq/L に上昇し、治療期 7 週時には最大値である 4.86 (0.251) mEq/L を示したが、この最大値は直近の来院時に治験薬を増量した被験者のみ測定対象としており (n = 7)、すべての被験者を測定対象とした時点での最大値は治療期 10 週時の 4.65 (0.300) mEq/L であった。CS-3150 の投与期間を通して平均血清カリウム値の継続的な上昇傾向は認められなかった。

投与終了時までには血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は、全体で 7 名 (12.1%) 認められた。いずれの被験者でも、血清カリウム値の上昇は一過性であり、再測定時には基準値内に低下していた。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。

19.9.4 バイタルサイン及び心電図の評価

体重及び脈拍数の推移には、CS-3150 投与後に顕著な変化は認められなかった。

CS-3150 投与開始後に、心電図所見が「臨床的に重要な異常」に変化した被験者は 2 名認められ、いずれも有害事象 (洞性徐脈及び心室性期外収縮、各 1 名) として報告された。いずれの事象も、治験薬との因果関係を関連ありと判定され、重症度は軽度で、無処置で消失した。

19.10 結論

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、ARB 又は ACE 阻害薬との併用下で、CS-3150 を 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg まで非盲検で 1 日 1 回 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討した。

CS-3150 を 2.5 mg 以上に増量した被験者は 93.1% (54/58) (最大投与量が 2.5 mg の被験者が 50.0% [29/58]、5 mg の被験者が 43.1% [25/58]) であった。

有効性の主要評価項目である、座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の観察期から投与終了時までの変化量の評価では、投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意に低下した。

安全性の評価では、死亡、その他の重篤な有害事象、及び重度の有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された投与中止に至った有害事象として、肝機能異常が 1 名に認められたが、投与中止後に消失した。CS-3150 投与後に平均血清カリウム値のわずかな上昇が認められたが、投与期間を通して継続的な上昇傾向は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

投与終了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は 7 名であったが、血清カリウム値の上昇は一過性であり、減量又は治験中止に至る血清カリウム値の上昇は認められなかった。

以上から、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に ARB 又は ACE 阻害薬との併用下で、CS-3150 を 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg まで 1 日 1 回 12 週間漸増投与したとき、臨床的に意義のある降圧効果が認められ、安全性に問題は認められなかった。

20. CS-3150 第II相試験—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 CS-3150 の有効性及び安全性の探索的検討試験—

資料番号 5.3.5.2-5

20.1 試験方法

20.1.1 試験の目的

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象に、CS-3150 の有効性及び安全性を、非盲検漸増法によって探索的に検討する。

20.1.2 試験期間

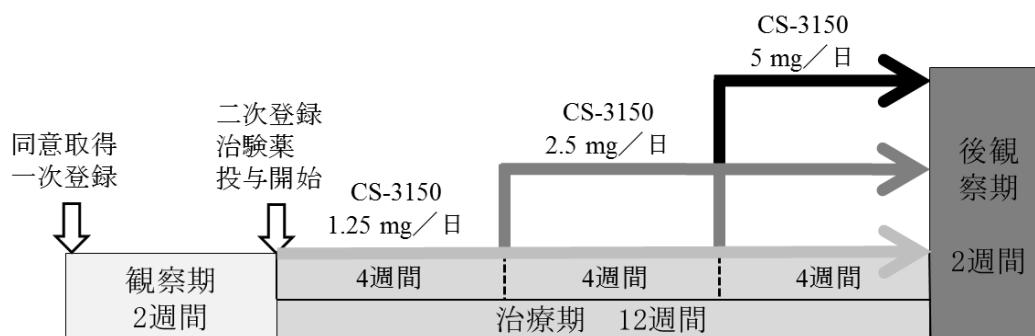
2015年5月■日（最初の被験者の同意取得日）～2015年■月■日（最終観察日）

20.1.3 試験デザイン

多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増（血清カリウム値、eGFR_{creat}、及び医師判断に基づく増量）

試験デザインの概要を図 2.7.6.20.1-1 に示す。

図 2.7.6.20.1-1 試験デザイン: 中等度 RI 合併 P2 試験



Source: 5.3.5.2-5 Section 9.1

20.1.4 対象

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者

20.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下の者
- 2) 以下を満たす高血圧症患者
 - i) 観察期 1 週時及び観察期終了時に測定した座位血圧が「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」であること
 - ii) i) の血圧が安定していること（血圧の安定とは、2 時点の血圧の差が収縮期血圧

30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする)

- 3) 観察期の eGFR_{creat} が 30 mL/min/1.73 m² 以上かつ 60 mL/min/1.73 m² 未満
- 4) 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

なお、一次登録前に併用禁止薬を使用している場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断によって、観察期間中にその使用を休止することによって二次登録することができることとした

20.1.4.2 除外基準

- 1) 腎実質性高血圧症を除く二次性高血圧症（腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 2) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 3) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
 - viii) 心房細動、Sick Sinus Syndrome などの R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
 - ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者（補正は Fridericia 補正法を用いた。QTc = QT/RR^{0.33}）
- 4) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 5) アルブミン尿を伴う糖尿病患者（糖尿病患者で観察期間中に測定した 2 回の早朝第一尿による UACR が 2 回ともに 30 mg/g・Cr 以上を示す患者）
- 6) インスリン治療中の患者
- 7) 透析を行っている又は予定されている患者
- 8) ネフローゼ症候群、活動性腎炎を合併する、又は合併が疑われる患者
- 9) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 IU/L 以上の患者
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上の患者
 - iii) eGFR_{creat} が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者
 - iv) HbA1c (NGSP) が 8.4%以上のコントロール不良な糖尿病患者
- 10) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者

- 11) 文書同意取得前1年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 12) 併用禁止薬の規定に抵触する併用禁止薬を使用している患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 13) スピロノラクトン又はエプレレノンに対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者
- 14) 過去にCS-3150を投与された患者
- 15) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 16) 文書同意取得前12週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
- 17) 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、試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
- 18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

20.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
 - CS-3150 1.25 mg 錠（C3150F2H13T04）
 - CS-3150 2.5 mg 錠（C3150F2H14T03）

用法・用量

CS-3150の初回投与量を1.25 mgとし、治療期4週及び8週時に被験者の状態に基づいてCS-3150の増量(2.5 mg又は5 mg)を検討した。1.25 mg又は2.5 mg投与時は、CS-3150 1.25 mg又は2.5 mgを1日1回1錠、5 mg投与時は、2.5 mgを1日1回2錠、朝食後に経口投与した。

用法・用量の設定根拠

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験(5.3.5.1-1)で、座位血圧の観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差は、収縮期血圧ではCS-3150の1.25 mg群で-10.1 mmHg、2.5 mg群で-15.6 mmHg、5 mg群で-17.2 mmHgであり、拡張期血圧ではCS-3150の1.25 mg群で-5.1 mmHg、2.5 mg群で-8.1 mmHg、5 mg群で-8.2 mmHgであり、いずれの用量でも十分な降圧効果が認められた。また、安全性に関して、MR拮抗薬に共通して認められる血清カリウム値の変動及び有害事象の発現頻度は、CS-3150の1.25 mg群、2.5 mg群、及び5 mg群のいずれの用量でも対照薬としたエプレレノン群と比較して同程度であり、CS-3150の忍容性が認められた。以上の結果から、本試験の投与量を1.25 mg、2.5 mg、及び5 mgと設定した。

また、本試験では中等度の腎機能障害を合併する患者を対象としたことから、CS-3150による血清カリウム値の上昇及びeGFRの低下へのリスクを最小にするとともに、CS-3150の有効性及び安全性を探索的に検討するため、被験者の反応に基づく低用量からの任意漸増とした。

20.1.6 計画された被験者数

30名

被験者の設定根拠

本試験の目的は、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に CS-3150 の 1.25～5 mg を漸増投与した場合の有効性及び安全性を探索的に評価することであり、事前に検証すべき仮説は設定しないことから、主に実施可能性の観点から評価可能被験者 30 名を目標被験者数として設定した。

なお、CS-3150 の降圧効果に関して、本試験の対象集団でも、中等度腎機能障害を合併しない高血圧症患者集団に対する効果と同程度の効果（収縮期血圧：座位血圧変化量 -14 mmHg 及び変化量の標準偏差 12 mmHg、拡張期血圧：座位血圧変化量 -7 mmHg 及び変化量の標準偏差 7 mmHg）が期待できると想定した場合、約 8～10 名の被験者数で統計的に有意な血圧変化を確認することができる（検出力：80%、両側有意水準：5%）。また、血清カリウム値上昇（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）に関して、ペイズ流の事後確率（事前分布にベータ分布、高カリウムの発現に二項分布を仮定）によって評価を行う場合、上記の被験者数であれば発現確率の事後確率が閾値（例えば、10%以上の発現確率）を超える確率が 95%以上になるような発現被験者数を評価することができる。したがって、被験者 30 名で有効性及び安全性を探索的に評価することは可能と考えた。

20.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.20.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.20.1-1 観察・検査スケジュール: 中等度 RI 合併 P2 試験

実施時期	観察期 (2週)				治療期 (12週)												中止時	後観察期 (2週)					
	来院	来院	来院	入院	入院					退院 ^a	来院	来院	来院	来院	来院	来院		来院	来院				
	観察期 開始時	1週時	終了時 (2週時)	治療期 Day-1	治療期 Day1					治療期 Day2	治療期 1,2,3週時	治療期 4週時	治療期 5,6,7週時	治療期 8週時	治療期 9,10,11週時	治療期 12週時		投与終了・中止 2週後					
	同日				0	1	3	5	10	24													
実施項目	治療薬投与開始後経過時間																許容範囲	投与開始	増量判定	増量判定	最終投与	±7日	事後検査
同意取得	●																						
被験者背景・身長 (選択・除外基準の確認)	←																						
登録センター連絡	●			●																			
併用薬の確認	←																				→		
治療薬投与					←																→		
服薬状況の確認					●					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
診察・問診	●	●	●		●					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
座位血圧・脈拍数 ^b	●	●	●		●					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
体重			●																	●			
有害事象					←																→		
臨床検査	血液学・血液生化学 ^c		●									●		●		●		●		●			
	血清K・eGFR		●	●						●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	血清K (院内)									● ^f			● ^g		● ^g								
	尿検査 ^d		●										●		●					●			
	UACR (早朝第一尿)		● ^e																	●			
	12誘導心電図		●							●		●								●			
PGx														● ⁱ									
薬物動態 ^h					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	△	
薬力学	PAC、PRA				●								●		●				●		●	△	
妊娠検査	尿		● ⁱ																				

●: 実施 △: 可能な場合実施

a: 退院日にはすべての検査を実施し、12誘導心電図及び有害事象の確認後、治験責任医師又は治験分担医師によって問題ないと判断されたのちに退院した。

b: 観察期及び中止時以外では、トラフ時（前日服薬時刻の24±3時間後）に計測した。血圧測定方法は、5352-5「95126バイタルサイン」に従った。

c: 血液学的検査: 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）

血液生化学検査: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、CK、BUN、尿酸、ナトリウム、Cl、Ca、P、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖（食後4時間以降、観察期1週時のみ）、HbA1c（観察期1週時のみ）、CRP

d: 尿検査: 糖定性、蛋白定性、潜血

e: 糖尿病を合併した被験者は、原則として観察期1週時及びその前日の早朝第一尿で観察期に2回測定した。糖尿病を合併しない被験者は、観察期1週時の早朝第一尿で1回測定した。

f: 院内測定の水素カリウム値は、安全性確認の目的で実施した。

g: 院内測定の水素カリウム値は、用量調節の判定に使用した。後日、集中測定の結果を入手後に判定のやり直しは行わなかった。

h: 治療期 Day 1・Day 2（治療薬投与前、投与1、3、5、10、及び24時間後）、並びに治療期2、4、6、8、10、及び12週時に測定した。同時刻に血圧測定を実施する場合は、血圧測定を先に実施した。

i: 妊娠可能な女性のみ観察期間中に実施した。

j: パンキングの同意が得られた被験者のみ、治療薬投与後のいずれかの採血と同時に1回採血した。

Source: 5352-5 表95-1

20.1.8 評価項目

20.1.8.1 有効性評価項目

- 1) 主要評価項目：座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値 [治療期 11 週時と 12 週時の算術平均値] の差）
- 2) 副次評価項目：
 - 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
 - 座位血圧の降圧目標到達割合
 - UACR の変化量

20.1.8.2 薬力学評価項目

RAAS ホルモン（PAC、PRA）

20.1.8.3 薬物動態評価項目

血漿中の CS-3150 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 治療期 Day 1 の AUC_{0-24h} 、 C_{max} 、 T_{max}
- 治療期 2 週時から 12 週時の血漿中 CS-3150 濃度（トラフ値）

20.1.8.4 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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、治験薬の忍容性

20.1.9 統計手法

20.1.9.1 有効性の解析

20.1.9.1.1 主要評価項目

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。また、PPS を対象とする解析も補完的に行った。座位血圧（収縮期、拡張期）の各々について、観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差（変化量）の平均値と 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

20.1.9.1.2 副次評価項目

座位血圧（収縮期、拡張期、平均血圧）の推移について、測定値及び変化量の要約統計量を算出した。各時点の座位血圧（収縮期、拡張期）による降圧目標到達割合の点推定値と正確な 95%信頼区間を算出した。UACR について、測定値及び変化量の要約統計量を算出した。また、対数変換後の測定値を用い、観察期 1 週時と治療期 12 週時の測定値について変化率の点推定値と 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

20.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象とした。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の割合を算出した。

20.2 被験者の内訳

本試験では、47 名から文書同意を取得し、2 週間の観察期を経た後の二次登録で 33 名が適格と判定され、CS-3150 が投与された。33 名のうち、30 名は試験を完了し、試験を中止した被験者は 3 名であった。中止理由の内訳は、有害事象が 2 名、その他（収縮期 [座位] が 180 mmHg 以上又は拡張期 [座位] が 110 mmHg 以上が持続的に観察された）が 1 名であった。

20.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.20.3-1 に示す。

FAS 及び安全性解析対象集団には、2 次登録された全 33 名を採用した。

表 2.7.6.20.3-1 解析対象集団の内訳: 中等度 RI 合併 P2 試験

	CS-3150 1.25~5 mg N = 33
安全性解析対象集団	33 (100.0)
FAS	33 (100.0)
PPS	30 (90.9)
除外被験者数	3 (9.1)
服薬コンプライアンス違反	3 (9.1)
併用禁止薬又は併用禁止療法違反	1 (3.0)
主要評価項目の結果が存在しない	3 (9.1)
薬物動態解析対象集団	30 (90.9)
除外被験者数	3 (9.1)
その他	3 (9.1)
薬力学解析対象集団	30 (90.9)
除外被験者数	3 (9.1)
服薬コンプライアンス違反	3 (9.1)
併用禁止薬又は併用禁止療法違反	1 (3.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-5 表 11.1-1

20.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.20.4-1 に示す。

平均年齢は 63.9 歳、eGFR_{creat} の平均値は 51.85 mL/min/1.73 m²、及び UACR の平均値は 16.69 mg/g·Cr であった。

表 2.7.6.20.4-1 被験者背景 (FAS) : 中等度 RI 合併 P2 試験 (1/2)

		CS-3150 1.25~5 mg N = 33
性別	男性	24 (72.7)
	女性	9 (27.3)
年齢 (歳)	平均値	63.9
	SD	7.87
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	16 (48.5)
	≥65	17 (51.5)
	≥65 かつ <75	14 (42.4)
	≥75	3 (9.1)
体重 (kg)	平均値	69.92
	SD	10.358
BMI	平均値	25.68
	SD	3.101
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	11.4
	SD	10.70
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	9 (27.3)
	あり	24 (72.7)
高血圧の重症度	I 度	22 (66.7)
	II 度	11 (33.3)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	153.6
	SD	7.33
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	93.4
	SD	6.71
PAC (pg/mL)	平均値	108.1
	SD	45.01
PRA (ng/mL/h)	平均値	0.82
	SD	0.679
合併症	なし	0 (0.0)
	あり	33 (100.0)
糖尿病の合併	なし	20 (60.6)
	あり	13 (39.4)
eGFR _{creat} (mL/min/1.73 m ²)	平均値	51.85
	SD	7.179
	幾何平均値	51.34
eGFR _{creat} (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<45	7 (21.2)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-5 表 11.2-1、Table 15.1-5

表 2.7.6.20.4-1 被験者背景 (FAS) : 中等度 RI 合併 P2 試験 (2/2)

		CS-3150 1.25~5 mg N = 33
HbA1c (%)	平均値	6.08
	SD	0.795
UACR (mg/g·Cr)	平均値	16.69
	SD	33.483
	幾何平均値	6.93
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.18
	SD	0.294
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<4.5	28 (84.8)
	≥4.5	5 (15.2)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-5 表 11.2-1、Table 15.1-5

20.5 投与量と曝露状況

投与期間及び投与日数はともに 37~86 日であり、算術平均値 (SD) は投与期間が 81.1 (12.03) 日、投与日数が 80.8 (11.97) 日であった。

治験薬の投与量は、治験中止の被験者も含めてすべての被験者で 4 週間ごとに 1.25 mg、2.5 mg、5 mg と増量された。したがって、治療期 4 週時には 33 名が増量、治療期 8 週時には 30 名が増量となり、最終到達用量は、5 mg が 30 名、2.5 mg が 3 名であった。

試験を完了した 30 名のうち、29 名の服薬率は 100% (残りの 1 名の服薬率も 75%以上) であり、試験期間中に良好な服薬状況が維持された。一方、試験を中止した 3 名の投与期間は、1 名が 29 日以上 42 日以下、2 名が 43 日以上 56 日以下であった。

20.6 有効性の結果

20.6.1 主要評価項目: 座位血圧 (収縮期、拡張期) の変化量

FAS での座位血圧 (収縮期、拡張期) について、投与終了時血圧値 (治療期 11 週時と 12 週時の算術平均値) の観察期基準血圧値からの変化量を表 2.7.6.20.6-1 に示す。

CS-3150 投与時の座位血圧変化量の算術平均値 (95%信頼区間) は、収縮期血圧が -18.5 (-23.7~-13.3) mmHg、拡張期血圧が -8.8 (-11.9~-5.7) mmHg であり、投与終了時血圧値は観察期基準血圧値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、 $P < 0.0001$)。

表 2.7.6.20.6-1 座位血圧 (収縮期、拡張期) の変化量 (FAS) : 中等度 RI 合併 P2 試験

			n	平均値の差 ^a	95% CI	P 値 ^b
収縮期	CS-3150 1.25~5 mg	N = 33	33	-18.5	(-23.7, -13.3)	< 0.0001
拡張期	CS-3150 1.25~5 mg	N = 33	33	-8.8	(-11.9, -5.7)	< 0.0001

n: 観察期及び最終投与時の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から最終投与時への血圧の変化量の平均値 (LOCF)

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-5 表 11.4-1

20.6.2 副次評価項目

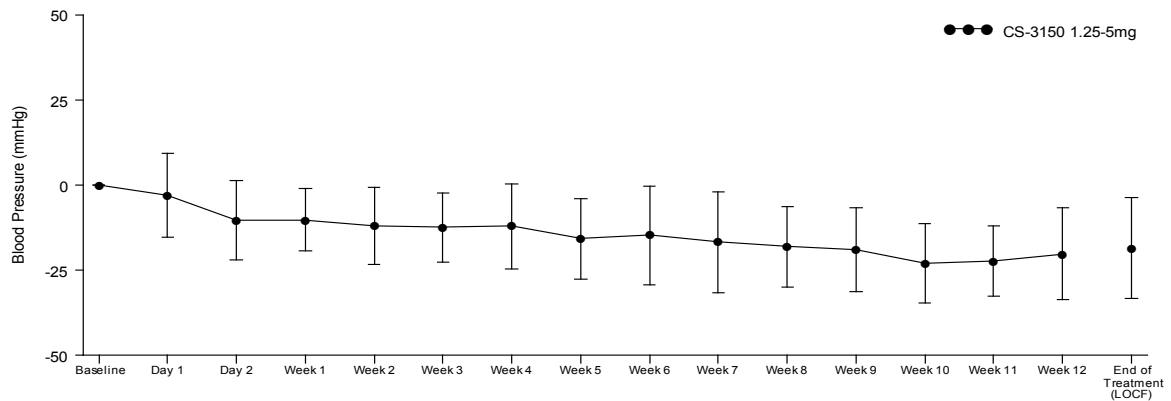
20.6.2.1 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移

FAS での収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の各時点の変化量の推移を図 2.7.6.20.6-1、図 2.7.6.20.6-2、及び図 2.7.6.20.6-3 に示す。

座位血圧の算術平均値 (SD) は、観察期では収縮期血圧が 153.6 (7.33) mmHg、拡張期血圧が 93.4 (6.71) mmHg であり、投与終了時では収縮期血圧が 135.1 (18.20) mmHg、拡張期血圧が 84.6 (9.68) mmHg であった。CS-3150 の投与によって収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められ、観察期基準血圧値からの変化量の算術平均値 (SD) は、Day 2 (治験薬投与開始翌日) では収縮期血圧が -10.3 (11.65) mmHg、拡張期血圧が -4.8 (6.26) mmHg であり、以後 12 週時まで低下する推移を示した。観察期基準血圧値からの変化量の算術平均値 (SD) は、12 週時では収縮期血圧が -20.2 (13.52) mmHg、拡張期血圧が -9.1 (9.17) mmHg、投与終了時では収縮期血圧が -18.5 (14.72) mmHg、拡張期血圧が -8.8 (8.72) mmHg であった。

座位の平均血圧の算術平均値 (SD) は、観察期では 113.5 (5.37) mmHg、投与終了時では 101.2 (12.07) mmHg であった。平均血圧も同様に、CS-3150 の投与によって降圧が認められ、観察期基準血圧値からの変化量の算術平均値 (SD) は Day 2 (治験薬投与開始翌日) で -6.7 (7.56) mmHg であり、以後 12 週時まで緩やかに低下する推移を示し、12 週時及び投与終了時の観察期基準血圧値からの変化量は、12 週時が -12.8 (9.93) mmHg、投与終了時が -12.3 (10.23) mmHg であった。

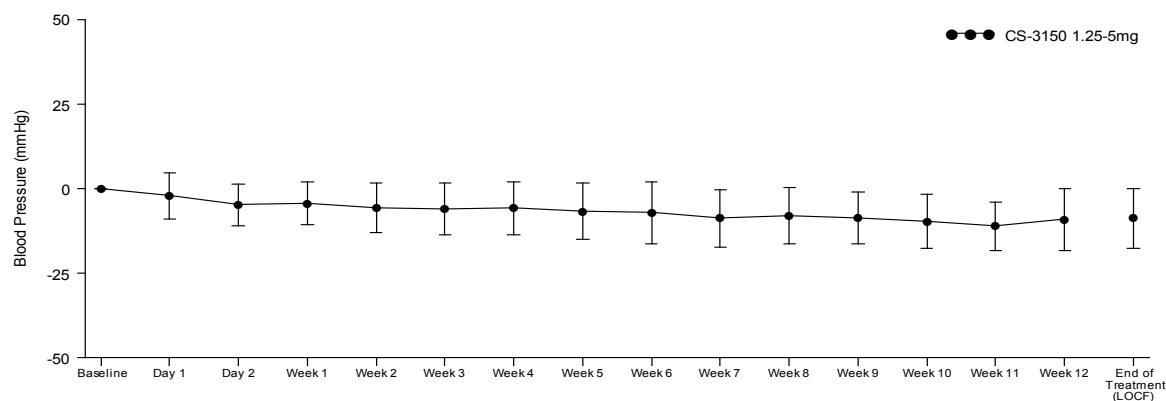
図 2.7.6.20.6-1 座位血圧（収縮期）の変化量の推移 (FAS) : 中等度 RI 合併 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.2-5 図 11.4-1

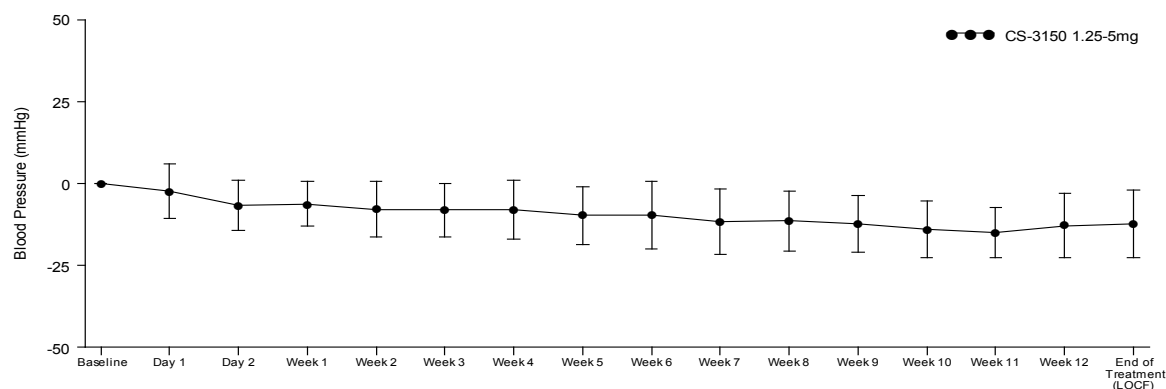
図 2.7.6.20.6-2 座位血圧（拡張期）の変化量の推移（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.2-5 図 11.4-2

図 2.7.6.20.6-3 座位血圧（平均血圧）の変化量の推移（FAS）：中等度 RI 合併 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.2-5 図 11.4-3

20.6.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合

FAS での投与終了時の降圧目標到達割合（95%信頼区間）は、基準 1（降圧目標として、座位の収縮期血圧／拡張期血圧が 140/90 mmHg 未満となった場合）で 63.6（45.1～79.6）%、基準 2（降圧目標として、座位の降圧目標到達が糖尿病を合併した被験者で 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者で 140/90 mmHg 未満となった場合）で 48.5（30.8～66.5）%であった。

20.6.2.3 尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）の変化量

FAS での UACR の観察期 1 週時及び治療期 12 週時（又は中止時）の測定値及び観察期からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.20.6-2 に、各時点の測定値（対数変換後）から算出した変化率の点推定値と 95%信頼区間、及び t 検定の結果を表 2.7.6.20.6-3 に示す。

治療期 12 週時の UACR は観察期と比べて低下し、その変化量の算術平均値（SD）は-1.99

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

(8.323) mg/g·Cr であった。観察期からの変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-25.5 (-37.8 ~ -10.8) %であり、UACR は有意に低下した (対応のある t 検定、 $P = 0.0024$)。

表 2.7.6.20.6-2 UACR の測定値及び観察期からの変化量 (FAS) : 中等度 RI 合併 P2 試験

	観察期の測定値	12 週時	観察期からの変化量
	CS-3150 1.25~5 mg N = 33	CS-3150 1.25~5 mg N = 33	CS-3150 1.25~5 mg N = 33
n	33	30	30
平均値 (SD)	16.69 (33.483)	10.20 (25.823)	-1.99 (8.323)
最小値	1.4	0.9	-25.9
中央値	5.35	3.60	-1.03
最大値	161.6	142.6	30.1
幾何平均値 ^a (95% CI)	6.93 (4.59, 10.45)	4.50 (3.10, 6.53)	-25.5 (-37.8, -10.8)

単位: mg/g·Cr

a: 12 週時の観察期からの変化量に関して、変化率の幾何平均値を、(観察期に対する 12 週時の比の幾何平均値 - 1) × 100 として算出した。

Source: 5.3.5.2-5 表 11.4-6

表 2.7.6.20.6-3 UACR の変化率 (FAS) : 中等度 RI 合併 P2 試験

	全体	n	変化率の幾何平均値 ^a	95% CI	P 値 ^b
CS-3150 1.25~5 mg	N = 33	30	-25.5	(-37.8, -10.8)	0.0024

単位: %

n: 観察期及び治療期 12 週時の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 変化率の幾何平均値は、(観察期に対する比の幾何平均値 - 1) × 100 として算出した。

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-5 表 11.4-7

20.7 薬力学の結果

20.7.1 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC の変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は治療期 4 週時で 26.6 (11.9~43.3) %、治療期 8 週時で 29.7 (11.8~50.6) %、及び治療期 12 週時で 52.2 (32.3~75.1) %であった。

20.7.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA の変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は治療期 4 週時で 42.8 (7.8~89.1) %、治療期 8 週時で 122.0 (59.2~209.6) %、及び治療期 12 週時で 155.6 (98.7~228.6) %であった。

20.8 薬物動態の結果

20.8.1 治療期 Day 1 及び Day 2 の血漿中 CS-3150 濃度と薬物動態パラメータ

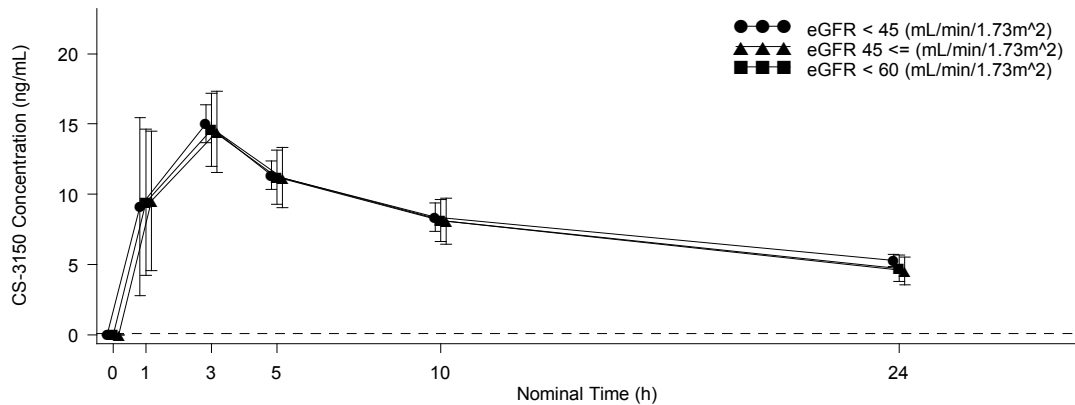
治療期の Day 1 (投与開始日) 及び Day 2 (投与開始翌日) の、CS-3150 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.20.8-1 に示す。

血漿中 CS-3150 濃度推移は、薬物動態解析対象集団の全被験者 (eGFRcreat の「60 未満」 [n = 30])、並びに eGFRcreat の「45 未満」 (n = 7) 及び「45 以上」 (n = 23) のサブグループのいずれでも同様であった。

血漿中 CS-3150 濃度の Tmax (中央値) は、eGFRcreat の「60 未満」で 3 時間であり、サブ

グループの「45未満」及び「45以上」でも同様に3時間であった。C_{max}及びAUC_{0-24h}の算術平均値(SD)は、「60未満」でC_{max}が14.74(2.7378)ng/mL及びAUC_{0-24h}が193.3(33.958)ng·h/mLであり、サブグループの「45未満」ではC_{max}が15.46(2.1931)ng/mL及びAUC_{0-24h}が199.7(23.564)ng·h/mL、「45以上」ではC_{max}が14.52(2.8902)ng/mL及びAUC_{0-24h}が191.2(36.885)ng·h/mLであった。これらのC_{max}及びAUC_{0-24h}は同様の値であった。

図 2.7.6.20.8-1 観察期 eGFR_{creat} の異なるサブグループごとの血漿中 CS-3150 濃度推移 (治療期 Day 1 及び Day 2) (Linear scale) : 中等度 RI 合併 P2 試験



算術平均値 ± SD

---: 定量下限 (0.1 ng/mL)

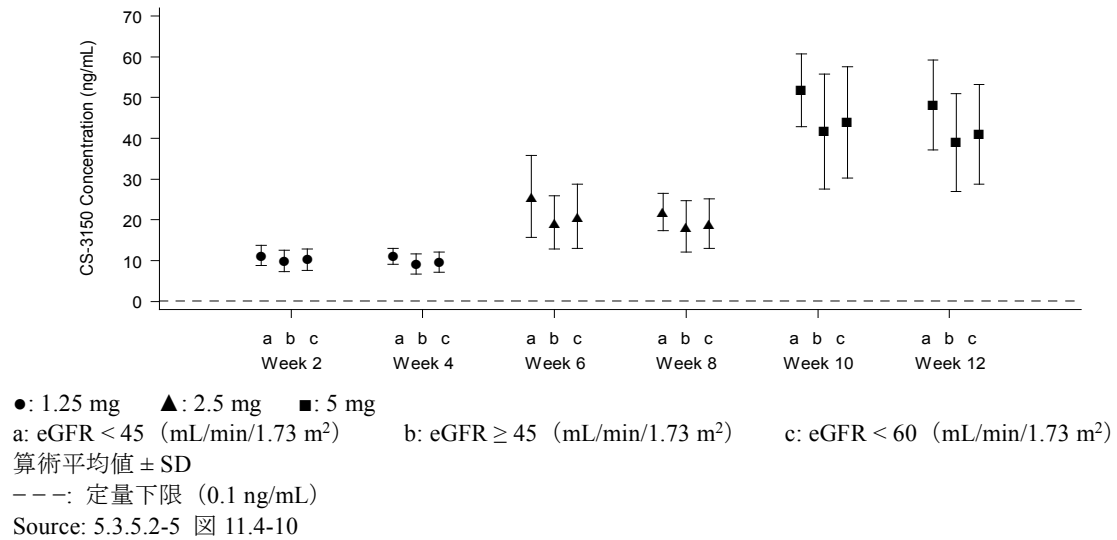
Source: 5.3.5.2-5 図 11.4-9

20.8.2 治療期 2 週時から 12 週時の血漿中 CS-3150 濃度

投与量及び観察期 eGFR_{creat} の異なるサブグループごとの平均血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.20.8-2 に示す。

血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値は、概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇し、算術平均値(SD)は、eGFR_{creat} の「60未満」(薬物動態解析対象集団の全被験者)では治療期 2 週時で 10.24(2.5932)ng/mL、治療期 6 週時で 20.88(7.8213)ng/mL、及び治療期 10 週時で 43.92(13.620)ng/mL であった。また、サブグループの「45未満」では治療期 2 週時で 11.27(2.4861)ng/mL、治療期 6 週時で 25.76(10.021)ng/mL、及び治療期 10 週時で 51.80(8.9503)ng/mL、「45以上」では治療期 2 週時で 9.933(2.5969)ng/mL、治療期 6 週時で 19.32(6.5122)ng/mL、及び治療期 10 週時で 41.67(14.042)ng/mL であった。いずれのサブグループでも、これらの時点のトラフ値は、それぞれ治療期 4、8、及び 12 週時のトラフ値と同様であり、血漿中 CS-3150 濃度は治療期 2、6、及び 10 週時には概ね定常状態に達していた。なお、「45未満」のサブグループのトラフ値がやや高い傾向を示した。

図 2.7.6.20.8-2 観察期 eGFRcreat の異なるサブグループごとの平均血漿中 CS-3150 濃度の散布図（治療期 2 週時から 12 週時のトラフ値）：中等度 RI 合併 P2 試験



20.9 安全性の結果

20.9.1 有害事象の発現状況

20.9.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.20.9-1 に示す。

有害事象の発現率は 63.6% (21/33) であり、投与量別の発現率は、1.25 mg 投与時 15.2% (5/33)、2.5 mg 投与時 36.4% (12/33)、及び 5 mg 投与時 26.7% (8/30) であった。

主な有害事象(2名以上に発現した有害事象)は、鼻咽頭炎及び節足動物刺傷、各3名(9.1%)、便秘、血中尿酸増加、及び尿中血陽性、各2名(6.1%)であった。重症度は、意識変容状態、熱中症、及び剥離骨折の各1名(いずれも同一被験者に発現)が中等度であったが、その他の事象はいずれも軽度と判定され、重度と判定された事象はなかった。中等度の意識変容状態などの有害事象が発現したときの投与量は、いずれも 2.5 mg であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセロン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.20.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：中等度 RI 合併 P2 試験

SOC PT	CS-3150 1.25~5 mg N = 33	CS-3150		
		1.25 mg N = 33	2.5 mg N = 33	5 mg N = 30
有害事象発現被験者数	21 (63.6)	5 (15.2)	12 (36.4)	8 (26.7)
感染症および寄生虫症	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
鉄欠乏性貧血	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
神経系障害	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
意識変容状態	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高眼圧症	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.1)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
口腔咽頭不快感	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
口腔咽頭痛	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (18.2)	1 (3.0)	3 (9.1)	1 (3.3)
慢性胃炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
便秘	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.3)
下痢	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性咬合	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
軟便	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.3)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
臨床検査	10 (30.3)	0 (0.0)	2 (6.1)	6 (20.0)
血中カリウム増加	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
血圧低下	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
C-反応性蛋白増加	1 (3.0)	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	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
糸球体濾過率減少	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
白血球数減少	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (15.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	0 (0.0)
節足動物咬傷	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	3 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.0)	0 (0.0)
脳振盪	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
剥離骨折	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
熱中症	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.2-5 表 12.2-2

20.9.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.20.9-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は 24.2% (8/33) であり、投与量別の

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

発現率は、1.25 mg 投与時 3.0% (1/33)、2.5 mg 投与時 6.1% (2/33)、5 mg 投与時 16.7% (5/33) であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の内訳は、血中尿酸増加 6.1% (2/33)、並びに鉄欠乏性貧血、意識変容状態、慢性胃炎、便秘、下痢、口の感覚鈍麻、血中カリウム増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び糸球体濾過率減少、各 3.0% (1/33) (便秘と血中カリウム増加、鉄欠乏性貧血と γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び下痢と血中尿酸増加のそれぞれが、同一被験者で発現) であった。重症度は、意識変容状態の 1 名が中等度であった以外はいずれも軽度で、重度と判定された事象はなかった。意識変容状態の 1 名は治験薬の投与中止で回復し、便秘の 1 名は治療薬を投与したが未回復、慢性胃炎の 1 名も未回復であった (本事象に対する処置はなし)。これら 3 名以外の有害事象は、いずれも無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.20.9-2 事象別有害事象発現被験者数 (関連あり) : 中等度 RI 合併 P2 試験

SOC PT	CS-3150			
	CS-3150 1.25~5 mg N = 33	1.25 mg N = 33	2.5 mg N = 33	5 mg N = 30
有害事象 (関連あり) 発現被験者数	8 (24.2)	1 (3.0)	2 (6.1)	5 (16.7)
血液およびリンパ系障害				
鉄欠乏性貧血	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
神経系障害				
意識変容状態	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
胃腸障害				
慢性胃炎	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
便秘	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
下痢	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
血中カリウム増加	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
血中尿酸増加	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
糸球体濾過率減少	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.2-5 表 12.2-3

20.9.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

20.9.1.4 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

20.9.1.5 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。

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。その内訳は、意識変容状態

及び胸痛の各1名であり、いずれも2.5 mg群で発現した。意識変容状態の重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連ありと判定され、治験薬の投与中止後に回復した。胸痛の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判定され、治験薬の投与中止及び治療薬投与後に回復した。

20.9.2 臨床検査値の評価

血液学的検査について、算術平均値が治療期間中に観察期と比べてやや低い値で推移する傾向の項目もみられたが、大きな変化は認められなかった。eGFR_{creat}の算術平均値は概ねCS-3150の投与量に応じて低下を示し、eGFR_{cys}の算術平均値は治療期間中にわずかに低下する傾向の推移を示したが、血清カリウム値、eGFR_{creat}、及びeGFR_{cys}のいずれも、後観察期の検査値は、観察期とほぼ同じ値に戻った。血清クレアチニンの算術平均値は、治療期4及び8週時には観察期と同様の値であったが、12週時にやや高い値を示した。その他の項目では、総蛋白やLDHなどで算術平均値がやや低い値で推移する傾向がみられたものの、顕著な変化は認められなかった。

尿検査（定性値）は、蛋白と潜血について、CS-3150の投与開始後に異常値が認められたが、そのほとんどが一過性のものであり、治療期12週時には正常に戻った。その他、特に変化は認められなかった。

有害事象として報告された臨床検査値の異常変動の発現率は30.3%（10/33）であり、そのうち治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、血中尿酸増加の2名、並びに血中カリウム増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び糸球体濾過率減少の各1名であった。これらの事象の発現時投与量は5 mg（治験薬の投与終了後に発現した糸球体濾過率減少を除く）で、重症度はいずれの事象も軽度と判定され、無処置で回復又は軽快した。

20.9.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の推移について、治療期12週時の観察期からの変化量の算術平均値（SD）は0.18（0.343）mEq/Lであった。血清カリウム値の算術平均値は、治験薬投与開始後及び増量後（治療期5週及び9週時）に上昇したが、その後低下したことから、治験薬投与期間を通じた持続的な血清カリウム値の上昇は認められなかった。また、後観察期には観察期とほぼ同じ値まで低下した。血清カリウム値が5.5 mEq/L以上を示した被験者は認められなかった。治療期11週時の血清カリウム増加が、有害事象として血中カリウム増加と判定された。

20.9.4 バイタルサイン及び心電図の評価

脈拍数の推移は、CS-3150の投与によって治療期Day 1（治験薬投与開始日）にやや低下したが（観察期からの変化量の算術平均値（SD）：-6.1（6.69）回/分）、治療期1週時には観察期と同様の値に戻り、以降、治療期12週時まで特筆すべき変化は認められなかった。体重については、特筆すべき変化は認められなかった。CS-3150投与開始後に、心電図所見が「臨床的に有意な異常あり」に変化した被験者は認められなかった。

20.10 結論

中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者 33 名を対象に、任意漸増で CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、及び 5 mg を 12 週間投与時の有効性及び安全性を探索的に検討した。

主要評価項目(座位血圧の変化量[観察期基準血圧値と投与終了時血圧値の差])について、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意に低下し、また座位血圧の推移は、治療期 12 週時まで低下し、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に対する CS-3150 の降圧効果が確認された。

安全性について、死亡、その他の重篤な有害事象、及び重症度が重度の有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象として意識変容状態及び胸痛が各 1 名に発現し、重症度は意識変容状態が中等度及び胸痛が軽度であり、治験薬の投与中止及び治療薬投与後に回復した。血清カリウム値は、CS-3150 の投与開始後及び増量後に上昇したが、その後低下を認め、本試験であらかじめ規定した異常変動の 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は認められなかった。以上から、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者に対する CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、及び 5 mg の単剤投与は、安全性上の特筆すべき問題は認められず、忍容であることが確認された。

21. CS-3150 第 III 相試験—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 CS-3150 の有効性及び安全性の検討試験—

.....資料番号 5.3.5.2-6

21.1 試験方法

21.1.1 試験の目的

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、ARB 又は ACE 阻害薬との併用下において、CS-3150 を 1 日 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg まで非盲検で 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する。

有効性の主要評価項目は、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量とする。安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、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、及び治験薬の忍容性とする。

21.1.2 試験期間

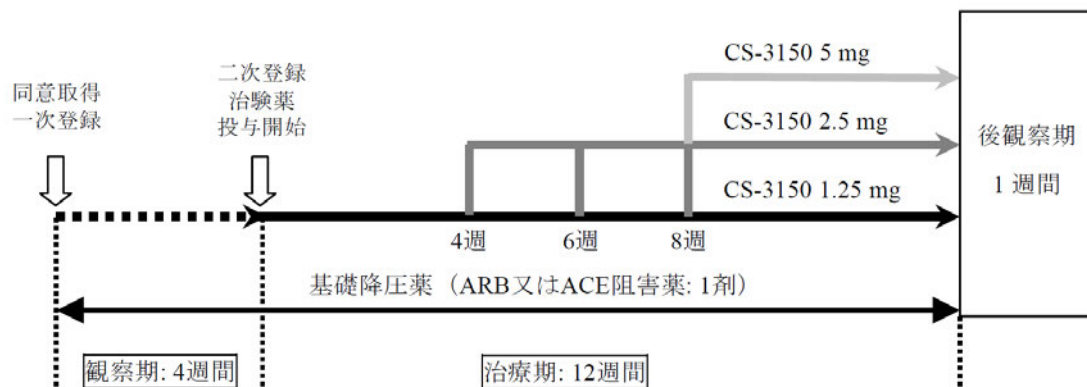
2016 年 7 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 3 月 ■ 日（最終観察日）

21.1.3 試験デザイン

多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.21.1-1 に示す。

図 2.7.6.21.1-1 試験デザイン: DN 合併 P3 試験



Source: 5.3.5.2-6 図 9.1-1

21.1.4 対象

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

21.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 80 歳以下
- 2) 以下のすべてを満たす糖尿病患者
 - i) 2 型糖尿病と診断されていること
 - ii) 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 未満であること
 - iii) 観察期に測定した eGFR_{creat} が 30 mL/min/1.73 m² 以上であること
- 3) 観察期 3 週時と観察期終了時に測定した座位血圧値が以下のすべてを満たす高血圧症患者
 - i) 2 時点の血圧値の算術平均値（観察期基準血圧値）が「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」を満たすこと
 - ii) 2 時点の血圧値が安定していること（血圧の安定とは、2 時点の血圧値の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする）
- 4) 治験薬投与開始 4 週間以上前から基礎降圧薬（ARB 又は ACE 阻害薬 1 剤）を用法・用量を変更せずに服用しており、試験期間中も変更の予定のない患者。なお、用量は通常用量の範囲内とする。

21.1.4.2 除外基準

- 1) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 2) 1 型糖尿病患者
- 3) 二次的な耐糖能障害を有する患者（膵外分泌疾患、内分泌疾患、重度の感染症など）
- 4) 非糖尿病性の腎症と診断された患者（糸球体腎炎、ループス腎炎など）
- 5) 文書同意取得前 12 週間以内に腎疾患の急速な増悪（血清クレアチニン値が 50% 以上上昇）が認められた患者
- 6) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 7) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者

- vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
- viii) Sick Sinus Syndrome 等の R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
- ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者
- 8) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 9) 透析を行っている又は予定されている患者
- 10) ネフローゼ症候群、活動性腎炎を合併する又は合併が疑われる患者
- 11) 観察期の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 IU/L 以上
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上
 - iii) 血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下又は血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下
 - iv) HbA1c (NGSP) 値が 8.4%以上
- 12) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 13) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 14) 併用禁止薬を使用している患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 15) スピロラクトン、エプレレノン、ARB、又は ACE 阻害薬に対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者
- 16) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬（観察期用プラセボを除く）を割り付けられた患者
- 17) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 18) 夜間就労等、昼夜の生活が逆転している患者
- 19) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
- 20) 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、試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
- 21) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

21.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
 - CS-3150 錠 1.25 mg (C3150F2H13T04)
 - CS-3150 錠 2.5 mg (C3150F2H14T03)

用法・用量

- 1) 観察期
被験薬は投与しなかった。
- 2) 治療期
1.25 mg 又は 2.5 mg 投与時は、CS-3150 1.25 mg 又は 2.5 mg を 1 日 1 回 1 錠、5 mg 投与時は、2.5 mg を 1 日 1 回 2 錠、朝食後に経口投与した。
初回投与量を 1.25 mg とし、被験者の血清カリウム値及び eGFR_{creat} に関する増量基

準及び減量基準に基づき用量を調節した。

2.5 mg への増量判定は、治療期 4、6、8 週時のいずれかに行い、5 mg への増量判定は、治療期 4 週時に 2.5 mg に増量した被験者に対してのみ治療期 8 週時に行った。

用法・用量の設定根拠

用量設定試験 (5.3.5.1-1) の結果、CS-3150 2.5 及び 5 mg 群はプラセボと比較し有意な降圧効果が認められ、血清カリウム値の変動を含め安全性に特に問題は認められなかった。また、本試験は糖尿病性腎症病期分類 (2014 年改訂) で第 2 期～第 3 期に該当する患者を対象とすることから、CS-3150 による血清カリウム値上昇のリスクを最小にした上で CS-3150 の有効性及び安全性を検討するため、低用量から治験薬投与を開始する必要があると判断した。以上の結果及び理由から、本試験の投与量は、開始用量を 1.25 mg とし、その後 2.5 mg、5 mg へ漸増することとした。

21.1.6 計画された被験者数

50 名

被験者数の設定根拠

本試験の目的は、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 CS-3150 の 1 日 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg まで漸増投与した場合の有効性及び安全性を評価することであり、主に実施可能性の観点から 2.5 mg 又は 5 mg 投与下での有効性・安全性が評価可能な被験者として 40 名を確保するために、2.5 mg 以上に漸増しない被験者数を考慮して、目標被験者数を 50 名と設定した。

21.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.21.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.21.1-1 観察・検査スケジュール: DN 合併 P3 試験 (2/2)

実施時期 実施項目		観察期 (4週間)			治療期 (12週間)												後観察期	
		開始時	3週時	終了時	1日目	1週時	2週時	4週時	5週時 ^a	6週時	7週時 ^a	8週時	9週時 ^a	10週時	12週時	中止時	血清K値が5.5 mEq/L以上を示し た場合の来院時	治療期終了・ 中止1週後 事後検査
薬力学 ^m	採血 ⁿ			● ^o														
薬物動態							●											
妊娠検査 ^p		←●→																

●: 実施、 ←●→: 期間中に1回実施、 ←→: 期間中継続して調査、 △: 可能な場合実施

a: 治療期5、7、9週時の来院は、直近の来院時に治験薬を増量した場合のみ、実施した。

b: 治療期6週時は1.25 mg投与例のみ、8週時は1.25 mg投与例及び4週時に増量した2.5 mg投与例のみを対象に増量判定した。

c: 観察期開始(一次登録)までに同意を取得した。なお、観察期開始日と同日でなくても可とした。

d: 治験薬は治療期12週時来院の前日まで投与した。

e: 観察期、中止時以外は、トラフ時(前日服薬時刻の24±3時間後)に計測した。血圧測定方法は、5.3.5.2-6「9.5.1.2.6 バイタルサイン」の手順に従った。採血が同時点にある場合、採血前に血圧を測定した。

f: 血清カリウム、クレアチニン、シスタチンの採血は、血液生化学検査と同時点の場合それに含めた。

g: 増量判定を実施する場合、集中測定に加え、増量判定に用いる血清カリウム値を院内で測定した。

h: 血清カリウム値のみを、院内で測定した。

i: UACR測定用の早朝第一尿と採取日が同日である場合は、早朝第一尿から本検査用の検体を採取してもよいこととした。

j: 規定来院日以外に採取した検体は、検体採取当日中に実施医療機関へ提出してもよいこととした。

k: 観察期3週時のUACR検体は、原則3日連続分の早朝第一尿を測定に用いた。

l: 治療期12週時のUACR検体は、原則2日連続分の早朝第一尿を測定に用いた。

m: 測定可能な実施医療機関・被験者のみ行った。

n: 臨床検査と、薬力学もしくは薬物動態の採血が同時点にある場合、これらの採血は同時に実施した。

o: 二次登録で「適格」と判定された後、治験薬投与開始前までに実施した。

p: 妊娠の可能性ありの女性の場合、実施した。

Source: 5.3.5.2-6 表 9.5-1

21.1.8 評価項目

21.1.8.1 有効性評価項目

21.1.8.1.1 主要評価項目

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値〔治療期 10 週時と 12 週時の算術平均値〕の差）

21.1.8.1.2 副次評価項目

- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- 座位血圧の降圧目標到達割合
- UACR の変化率（観察期〔観察期 3 週時 2 時点の平均値*〕から投与終了時〔治療期 12 週 2 時点の平均値〕までの変化率）
 - *: 観察期に測定した UACR のうち、選択基準を満たした最終 2 時点の平均値とする。
- UACR の推移

21.1.8.1.3 探索的評価項目

- 尿中腎障害マーカー（L-FABP、NAG、 β 2-MG、AGT、8-OHdG）の変化量、変化率

21.1.8.2 薬物動態評価項目

血漿中 CS-3150 濃度及び血漿中代謝物（M11 [A214-4026]）濃度

21.1.8.3 薬力学評価項目

PAC、PRA

21.1.8.4 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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、治験薬の忍容性

21.1.9 統計手法

21.1.9.1 有効性の解析

有効性の解析は FAS を主たる解析対象とした。また、PPS を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。

FAS を対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

21.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）について、観察期の測定値と投与終了時値の差（投

与終了時値 - 観察期の測定値) の点推定値及びその 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

21.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

21.1.9.1.2.1 座位血圧の推移

座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) について、各時点の測定値及び観察期からの変化量の要約統計量を算出した。

21.1.9.1.2.2 降圧目標到達割合

各時点の座位血圧の降圧目標到達割合の点推定値と正確な 95%信頼区間を算出した。降圧目標到達基準は、140/90 mmHg 未満を基準とする場合 (基準 1) と、130/80 mmHg を基準とする場合 (基準 2) の 2 通りを検討した。

21.1.9.1.2.3 UACR の推移、変化率

UACR について、各時点の測定値及び観察期からの変化量の要約統計量を算出した。対数変換後の測定値を用い、観察期からの変化率の点推定値と 95%信頼区間を算出し、観察期の測定値と投与終了時値について対応のある t 検定によって比較した。また、変化率の推移も評価した。

21.1.9.2 安全性の解析

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。血清カリウム値について、5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合、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算出した。

21.2 被験者の内訳

本試験では、51 名が CS-3150 1.25 mg の投与を開始した。そのうち、44 名が 2.5 mg 又は 5 mg に漸増した。

51 名中、4 名が試験を中止し、47 名が試験を完了した。中止理由の内訳は、同意撤回が 1 名、その他が 1 名、有害事象の発現が 2 名であった。その他の理由で試験を中止した被験者 1 名は、医師の判断による中止であった。

21.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.21.3-1 に示す。

51 名全員を FAS 及び安全性解析対象集団の対象とし、51 名から PPS では 7 名、薬物動態解析対象集団では 1 名、薬力学解析対象集団では 15 名が除外された。

表 2.7.6.21.3-1 解析対象集団の内訳: DN 合併 P3 試験

CS-3150 1.25~5 mg N = 51	
安全性解析対象集団	51 (100.0)
除外被験者数	0 (0.0)
FAS	51 (100.0)
除外被験者数	0 (0.0)
PPS	44 (86.3)
除外被験者数	7 (13.7)
主要評価項目の結果が存在しない	5 (9.8)
併用制限薬違反	2 (3.9)
薬物動態解析対象集団	50 (98.0)
除外被験者数	1 (2.0)
除外基準違反	1 (2.0)
薬力学解析対象集団	36 (70.6)
除外被験者数	15 (29.4)
薬力学データが存在しない	13 (25.5)
併用制限薬違反	2 (3.9)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-6 表 11.1-1

21.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.21.4-1 に示す。

性別は男性が 76.5%、平均年齢は 63.0 歳、座位血圧の平均値は収縮期血圧が 158.7 mmHg、拡張期血圧が 89.0 mmHg であった。高血圧分類では、I 度が 54.9% であった。糖尿病罹患期間の平均値は 12.5 年、HbA1c の平均値は 6.77%、糖尿病合併症は合併ありが 66.7%、合併症の内訳は糖尿病性網膜症が 52.9%、糖尿病性神経障害が 33.3% であった。血清カリウム値の平均値は 4.20 mEq/L、eGFR_{creat} の平均値は 73.12 mL/min/1.73 m²、UACR の中央値（最小値～最大値）は 97.10（32.3～967.1）mg/g·Cr であった。

表 2.7.6.21.4-1 被験者背景 (FAS) : DN 合併 P3 試験 (1/2)

		CS-3150 1.25~5 mg N = 51
性別	男性	39 (76.5)
	女性	12 (23.5)
年齢 (歳)	平均値	63.0
	SD	9.81
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	27 (52.9)
	≥65	24 (47.1)
体重 (kg)	平均値	69.87
	SD	13.081
BMI	平均値	26.26
	SD	3.820
高血圧の罹患期間 (年)	平均値	8.8
	SD	8.32
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	4 (7.8)
	あり	47 (92.2)
高血圧の重症度	I 度	28 (54.9)
	II 度	23 (45.1)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	158.7
	SD	10.94
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	89.0
	SD	5.88
PAC (pg/mL)	n	38
	平均値	87.7
	SD	40.58
PRA (ng/mL/h)	n	36
	平均値	3.25
	SD	10.859
合併症	なし	1 (2.0)
	あり	50 (98.0)
2 型糖尿病の罹患期間 (年)	平均値	12.5
	SD	7.36
HbA1c (%)	平均値	6.77
	SD	0.600
HbA1c (%) カテゴリ別	<6.9	29 (56.9)
	≥6.9	22 (43.1)
空腹時血糖 (mg/dL)	平均値	127.0
	SD	23.83
糖尿病合併症 (糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害)	あり	34 (66.7)
	糖尿病性網膜症	27 (52.9)
	糖尿病性神経障害	17 (33.3)
脂質異常症の合併	なし	12 (23.5)
	あり	39 (76.5)
高尿酸血症の合併	なし	38 (74.5)
	あり	13 (25.5)
基礎降圧薬	ARB	45 (88.2)
	ACE 阻害薬	6 (11.8)
併用薬 (血糖降下薬)	なし	3 (5.9)
	あり	48 (94.1)
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²)	平均値	73.12
	SD	19.499
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<60	15 (29.4)
	≥60	36 (70.6)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-6 表 11.2-1

表 2.7.6.21.4-1 被験者背景 (FAS) : DN 合併 P3 試験 (2/2)

		CS-3150 1.25~5 mg N = 51
UACR (mg/g·Cr)	最小値	32.3
	中央値	97.10
	最大値	967.1
	幾何平均値 (95% CI)	122.98 (92.42, 163.64)
UACR (mg/g·Cr)	<300	40 (78.4)
カテゴリ別	≥300	11 (21.6)
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.20
	SD	0.282
血清カリウム値 (mEq/L)	<4.5	40 (78.4)
カテゴリ別	≥4.5	11 (21.6)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-6 表 11.2-1

21.5 投与量と曝露状況

治験薬が投与された期間 (安全性解析対象集団) の算術平均値は 79.7 日であった。投与期間が 82 日以上 の被験者は 84.3% (43/51) であった。

二次登録された 51 名全員が CS-3150 1.25 mg から投与を開始し、治療期 4 週時に 36 名 (70.6%) が 2.5 mg に増量、6 週時に 5 名 (9.8%) が 2.5 mg に増量、8 週時には 3 名 (5.9%) が 2.5 mg に増量し、さらに、8 週時に 19 名 (37.3%) が 2.5 mg から 5 mg に増量した。1 名が 2.5 mg から 1.25 mg に減量した。最終到達用量が 1.25 mg の被験者は 8 名 (15.7%)、2.5 mg の被験者は 24 名 (47.1%)、5 mg の被験者は 19 名 (37.3%) であった。

服薬率は全体で 99.7% であった。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。

21.6 有効性の結果

有効性の結果は、FAS 全体 (N = 51) 及び漸増被験者 (N = 44: 治療期 12 週時までに 2.5 mg 以上に 1 度でも漸増できた集団) について表示した。

21.6.1 主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量

FAS 全体での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量 (観察期基準血圧値と投与終了時血圧値 [治療期 10 週時と 12 週時の算術平均値] の差) の点推定値及びその 95% 信頼区間と対応のある t 検定の結果を表 2.7.6.21.6-1 に示す。

CS-3150 を 2.5 mg 以上に増量した被験者は 86.3% (44/51) (最大投与量が 2.5 mg の被験者が 49.0% [25/51]、5 mg の被験者が 37.3% [19/51]) であった。

FAS 全体での収縮期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期基準血圧値が 158.7 (10.94) mmHg、投与終了時血圧値が 145.0 (17.52) mmHg であり、観察期からの変化量の点推定値 (95% 信頼区間) は -13.7 (-17.6 ~ -9.8) mmHg であった。拡張期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期基準血圧値が 89.0 (5.88) mmHg、投与終了時血圧値が 82.8 (7.76) mmHg であり、観察期

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-6.2（-7.8~-4.6）mmHgであった。CS-3150投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して収縮期血圧及び拡張期血圧とも有意に低下した（対応のあるt検定、いずれも $P < 0.0001$ ）。

漸増被験者では、収縮期血圧の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が157.7（10.85）mmHg、投与終了時血圧値が142.6（14.01）mmHgであり、観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-15.1（-18.4~-11.8）mmHgであった。拡張期血圧の算術平均値（SD）は、観察期基準血圧値が89.1（6.06）mmHg、投与終了時血圧値が82.9（7.36）mmHgであり、観察期からの変化量の点推定値（95%信頼区間）は-6.2（-7.9~-4.5）mmHgであった。漸増被験者でも、投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して収縮期血圧及び拡張期血圧とも有意に低下した（対応のあるt検定、いずれも $P < 0.0001$ ）。

PPSの結果は、FASの結果と同様であった。

表 2.7.6.21.6-1 座位血圧の観察期からの変化量（FAS）：DN 合併 P3 試験

		全体	n	平均差 ^a	95% CI	P値 ^b
収縮期血圧	FAS 全体	N = 51	51	-13.7	-17.6, -9.8	< 0.0001
	漸増被験者	N = 44	44	-15.1	-18.4, -11.8	< 0.0001
拡張期血圧	FAS 全体	N = 51	51	-6.2	-7.8, -4.6	< 0.0001
	漸増被験者	N = 44	44	-6.2	-7.9, -4.5	< 0.0001

単位: mmHg

n: 観察期及び投与終了時（LOCF）の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から投与終了時（LOCF）への血圧の変化量の点推定値

b: 観察期からの変化量に対する対応のあるt検定

Source: 5.3.5.2-6 表 11.4-1

21.6.2 副次評価項目

21.6.2.1 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移

FAS 全体での、座位の収縮期血圧及び拡張期血圧の測定値及び観察期基準血圧値からの変化量（観察期基準血圧値と各時点の血圧値の差）の要約統計量を、表 2.7.6.21.6-2（収縮期血圧）及び表 2.7.6.21.6-3（拡張期血圧）に示す。

FAS 全体での座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）のいずれも、治療期1週時以降12週時まで継続して低下する推移を示した。漸増被験者でも、収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧の推移は、FAS 全体での推移と同様であった。

PPSの結果は、FASの結果と同様であった。

表 2.7.6.21.6-2 座位血圧（収縮期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：

DN 合併 P3 試験

		FAS 全体	漸増被験者
観察期	n	51	44
	平均値	158.7	157.7
	SD	10.94	10.85
1 週時	n	51	44
	平均値	152.0	151.3
	SD	14.55	14.12
観察期からの変化量	平均値	-6.7	-6.4
	SD	11.73	11.34
4 週時	n	49	44
	平均値	148.3	148.7
	SD	13.28	13.03
観察期からの変化量	平均値	-9.8	-9.0
	SD	11.33	10.33
8 週時	n	48	43
	平均値	142.9	142.6
	SD	15.69	15.51
観察期からの変化量	平均値	-14.9	-14.9
	SD	13.52	12.16
12 週時	n	47	42
	平均値	141.6	140.9
	SD	15.30	15.48
観察期からの変化量	平均値	-16.1	-16.4
	SD	13.29	13.39
投与終了時 (LOCF)	n	51	44
	平均値	145.0	142.6
	SD	17.52	14.01
観察期からの変化量	平均値	-13.7	-15.1
	SD	13.92	10.93

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-6 表 11.4-2

表 2.7.6.21.6-3 座位血圧（拡張期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：

DN 合併 P3 試験 (1/2)

		FAS 全体	漸増被験者
観察期	n	51	44
	平均値	89.0	89.1
	SD	5.88	6.06
1 週時	n	51	44
	平均値	86.9	87.6
	SD	8.47	7.61
観察期からの変化量	平均値	-2.0	-1.5
	SD	6.23	5.26
4 週時	n	49	44
	平均値	86.0	86.7
	SD	8.15	7.87
観察期からの変化量	平均値	-3.0	-2.4
	SD	6.08	5.88

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-6 表 11.4-3

表 2.7.6.21.6-3 座位血圧（拡張期）の測定値及び観察期からの変化量（FAS）：

DN 合併 P3 試験（2/2）

		FAS 全体	漸増被験者
8 週時	n	48	43
	平均値	82.4	82.8
	SD	8.57	8.23
観察期からの変化量	平均値	-6.5	-6.1
	SD	6.14	5.99
12 週時	n	47	42
	平均値	81.9	82.0
	SD	8.06	7.74
観察期からの変化量	平均値	-7.1	-7.0
	SD	6.76	6.66
投与終了時 (LOCF)	n	51	44
	平均値	82.8	82.9
	SD	7.76	7.36
観察期からの変化量	平均値	-6.2	-6.2
	SD	5.68	5.58

単位: mmHg

Source: 5.3.5.2-6 表 11.4-3

21.6.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合

FAS 全体での座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の投与終了時の降圧目標到達割合の点推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6.21.6-4 に示す。

FAS 全体での座位血圧の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合（基準 1）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、投与終了時で 39.2（25.8～53.9）%であった。また、目標血圧値を 130/80 mmHg 未満とした場合（基準 2）の降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は 11.8（4.4～23.9）%であった。漸増被験者の投与終了時での降圧目標到達割合の点推定値（95%信頼区間）は、基準 1 で 43.2（28.3～59.0）%、基準 2 で 11.4（3.8～24.6）%であった。

PPS の結果は、FAS の結果と同様であった。

表 2.7.6.21.6-4 座位血圧の投与終了時の降圧目標到達割合（FAS）：DN 合併 P3 試験

時期	降圧目標到達割合 (%)	FAS 全体	漸増被験者
基準	95% CI		
投与終了時 (LOCF)	n	51	44
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%)	39.2	43.2
	95% CI	25.8, 53.9	28.3, 59.0
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%)	11.8	11.4
	95% CI	4.4, 23.9	3.8, 24.6

a: 基準 1: 座位血圧の目標血圧値を 140/90 mmHg 未満とした場合

b: 基準 2: 座位血圧の目標血圧値を 130/80 mmHg 未満とした場合

Source: 5.3.5.2-6 表 11.4-5

21.6.2.3 尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の変化率

FAS 全体での UACR の観察期及び投与終了時の測定値 (対数変換後) から算出した変化率の点推定値及びその 95%信頼区間と対応のある t 検定の結果を表 2.7.6.21.6-5 に示す。

FAS 全体での UACR の観察期の幾何平均値 (95%信頼区間) は、122.98 (92.42~163.64) mg/g·Cr であり、投与終了時には 78.73 (54.85~113.00) mg/g·Cr に低下した。UACR の観察期から投与終了時までの変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-32.4 (-43.4~-19.2) % であり、有意に低下した (対応のある t 検定、 $P < 0.0001$)。漸増被験者では、UACR の観察期の幾何平均値 (95%信頼区間) は、105.35 (79.68~139.28) mg/g·Cr であり、投与終了時には 72.84 (49.58~107.02) mg/g·Cr に低下した。UACR の観察期から投与終了時までの変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-30.7 (-42.6~-16.4) % であり、漸増被験者でも UACR は観察期と比べて有意に低下した (対応のある t 検定、 $P = 0.0003$)。

PPS の結果は、FAS の結果と同様であった。

表 2.7.6.21.6-5 UACR の観察期から投与終了時までの変化率 (FAS) : DN 合併 P3 試験

		n	変化率の幾何平均値 ^a	95% CI	P 値 ^b
FAS 全体	N = 51	47	-32.4	-43.4, -19.2	< 0.0001
漸増被験者	N = 44	42	-30.7	-42.6, -16.4	0.0003

単位: %

n: 観察期及び治療期 12 週時の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 変化率の幾何平均値は、(観察期との比の幾何平均値 - 1) × 100 として算出した。

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-6 表 11.4-6

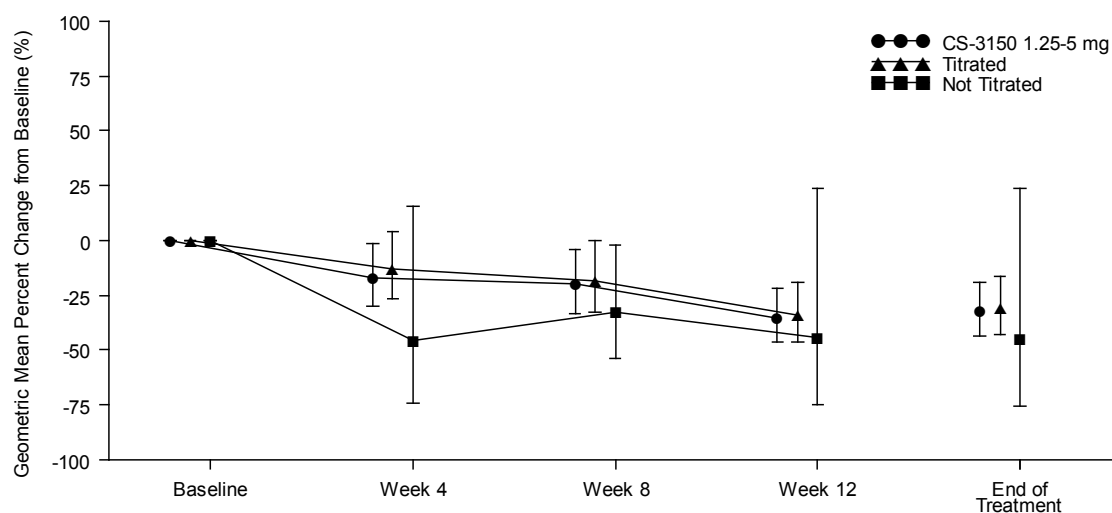
21.6.2.4 尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の推移

FAS 全体での UACR の観察期からの変化率の幾何平均値の推移を図 2.7.6.21.6-1 に示す。

FAS 全体での UACR の観察期の幾何平均値 (95%信頼区間) は、122.98 (92.42~163.64) mg/g·Cr であり、治療期 4 週時以降 12 週時まで継続して低下する推移を示し、12 週時の変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-35.3 (-46.6~-21.6) % であった。漸増被験者の UACR の観察期の幾何平均値 (95%信頼区間) は 105.35 (79.68~139.28) mg/g·Cr であり、治療期 4 週時以降 12 週時まで継続して低下する推移を示し、12 週時の変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-34.0 (-46.3~-19.0) % であった。

PPS の結果は、FAS の結果と同様であった。

図 2.7.6.21.6-1 UACR の観察期からの変化率の推移 (FAS) : DN 合併 P3 試験



CS-3150 1.25-5 mg: FAS 全体

幾何平均値 ± 95% CI

Source: 5.3.5.2-6 図 11.4-1

21.7 薬力学の結果

21.7.1 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC の算術平均値 (SD) は、観察期の 89.3 (41.07) pg/mL から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 121.5 (53.99) pg/mL であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 36.4 (44.04) pg/mL、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 40.2 (21.5 ~ 61.8) % であった。

21.7.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA の算術平均値 (SD) は、観察期の 3.39 (11.166) ng/mL/h から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 3.77 (3.944) ng/mL/h であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 0.33 (9.674) ng/mL/h、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 123.9 (57.9 ~ 217.5) % であった。

21.8 薬物動態の結果

血漿中 CS-3150 及び代謝物 (M11 [A214-4026]) 濃度のトラフ値は、概ね CS-3150 の投与量に比例して上昇した。

21.9 安全性の結果

安全性の結果は、安全性解析対象集団全体（N = 51）の結果のみを記載した。

21.9.1 有害事象の発現状況

21.9.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.21.9-1 に示す。

有害事象の発現率は 49.0% (25/51) であり、主な有害事象（2 名以上に発現した有害事象）は、ウイルス性上気道感染（19.6% [10/51]）、血中カリウム増加（11.8% [6/51]）、及び背部痛（3.9% [2/51]）であった。重度の有害事象は発現せず、中等度の有害事象が 2 名（血栓性脳梗塞、全身性皮疹）に発現した。その他の有害事象はすべて軽度であった。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は 7.8% (4/51) であり、その内訳は、血中カリウム増加 5.9% (3/51) 及び血栓性脳梗塞 2.0% (1/51) であった。

表 2.7.6.21.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：DN 合併 P3 試験（1/2）

SOC	CS-3150
PT	1.25～5 mg
	N = 51
有害事象発現被験者数	25 (49.0)
感染症および寄生虫症	11 (21.6)
咽頭炎	1 (2.0)
ウイルス性上気道感染	10 (19.6)
代謝および栄養障害	1 (2.0)
糖尿病	1 (2.0)
神経系障害	4 (7.8)
労作性めまい	1 (2.0)
神経痛	1 (2.0)
脳微小出血	1 (2.0)
血栓性脳梗塞	1 (2.0)
眼障害	2 (3.9)
糖尿病性網膜浮腫	1 (2.0)
眼乾燥	1 (2.0)
胃腸障害	3 (5.9)
腸炎	1 (2.0)
悪心	1 (2.0)
嘔吐	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.9)
発疹	1 (2.0)
全身性皮疹	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.9)
背部痛	2 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0)
腫瘍	1 (2.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-6 表 12.2-2

表 2.7.6.21.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：DN 合併 P3 試験（2/2）

		CS-3150
SOC		1.25～5 mg
PT		N = 51
臨床検査		6 (11.8)
血中カリウム増加		6 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症		1 (2.0)
筋挫傷		1 (2.0)
被験者数 (%)		
MedDRA/J version 20.0		
Source: 5.3.5.2-6 表 12.2-2		

21.9.1.2 死亡

死亡は認められなかった。

21.9.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、血栓性脳梗塞が1名に発現し、重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連ありと判定され、本事象のため試験を中止し、その後軽快した。本試験で発現した重篤な有害事象の叙述を21.9.1.5に示す。

21.9.1.4 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。

治験薬投与中止に至った有害事象の一覧を表2.7.6.21.9-2に、治験薬を減量せざるを得なかった有害事象の一覧を表2.7.6.21.9-3に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象として、重篤な有害事象（1名：血栓性脳梗塞）に加え、全身性皮疹が1名に発現した。本事象は、治験薬投与69日後のCS-3150 5 mg投与時に発現し、中等度で、治験薬との因果関係は関連なしと判定され、治験薬投与中止後に消失した。治験薬を減量せざるを得なかった有害事象として血中カリウム増加が1名に発現した。血中カリウム増加の詳細は、表2.7.6.21.9-3及び21.9.3に示す。

表 2.7.6.21.9-2 治験薬投与中止に至った有害事象一覧：DN 合併 P3 試験

発現時投与量	被験者番号	性別 年齢	有害事象名 (MedDRA PT ^a)	重症度	転帰 因果関係
CS-3150 1.25 mg	EGE	男性 79歳	血栓性脳梗塞	中等度	軽快 関連あり
CS-3150 5 mg	██████	男性 72歳	全身性皮疹	中等度	回復 関連なし

a: MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-6 Table 15.3.2-4、Listing 16.2.5

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.21.9-3 治験薬を減量せざるを得なかった有害事象一覧: DN 合併 P3 試験

発現時投与量	被験者 番号	性別 年齢	有害事象名 (MedDRA PT ^a)	重症度	転帰 因果関係
CS-3150 1.25 mg ^b	██████	女性 73 歳	血中カリウム増加	軽度	回復 関連あり

a: MedDRA/J version 20.0

b: 本有害事象の発現時投与量は 1.25 mg であったが、その後治験薬を増量し、減量を要した時の投与量は 2.5 mg であった。

Source: 5.3.5.2-6 Table 15.3.2-3、Listing 16.2.5

21.9.1.5 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 EGE (79 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語): 血栓性脳梗塞/アテローム脳梗塞

治験薬との因果関係: 関連あり、重症度: 中等度、転帰: 軽快

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤): アムロジピンベシル酸塩、エプレレノン、シタグリプチンリン酸塩水和物、ナフトピジル、メトホルミン塩酸塩、カンデサルタンシレキセチル/アムロジピンベシル酸塩配合錠、カンデサルタンシレキセチル

合併症 (医師記載用語): 胸膜プラーク、前立腺肥大症、便秘

2016 年 8 月 30 日に治験薬投与 (CS-3150 1.25 mg) を開始した (当日の収縮時血圧: 169 mmHg、拡張期血圧: 94 mmHg)。治療期 1 週時の来院日であった 9 月 6 日 (投与 7 日後) 朝の血圧が高値を示し、違和感を覚えた。車で来院し、駐車場で車を降りた時に右上肢に脱力があり転倒した。その後、症状が軽快したため徒歩で内科を受診した。脳神経外科での MRI で脳梗塞と診断され、入院となり、その時点で試験を中止した (治験薬の最終投与日は 9 月 5 日)。入院翌日の 9 月 7 日及び 9 月 16 日 (発現 10 日後) の MRI では新たな梗塞は検出されなかった。入院期間中に、血圧高値及び複視に対する薬物治療が行われ、9 月 22 日 (発現 16 日後) に梗塞による麻痺はほぼ消失し、血圧も安定したため退院した (収縮時血圧: 137 mmHg、拡張期血圧: 83 mmHg)。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た可能性があり、それが原因となった可能性は否定できないが、治験薬投与中であつたため治験薬との因果関係は否定できないと判定した。

21.9.2 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査に、投与前後で顕著な変動は認められなかった。また、個々の被験者の血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査で、いずれの投与条件、検査項目でも、臨床的に特記すべき観察期からの変化の傾向は認められなかった。

21.9.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値は観察期の平均値 (SD) 4.20 (0.282) mEq/L から治療期 1 週時に 0.25 (0.340) mEq/L の上昇を示し、10 週時に最大値を示し、その変化量は 0.45 (0.362) mEq/L であった

が、CS-3150 の投与期間を通して継続的な上昇傾向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は 2 名 (3.9%) であり、そのうち 1 名 (2.0%) は血清カリウム値が 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示した。同被験者の血清カリウム値の最高値は 6.0 mEq/L 未満であり、CS-3150 2.5mg 投与時に 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示したが、その後 2.5 mg から 1.25 mg に減量し、治療期 12 週時には基準値の範囲内まで低下した。血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上を示した被験者はいなかった。

有害事象として報告された血中カリウム増加は 6 名に 8 件発現し、いずれも軽度と判定された。1 名は減量によって、他の 5 名は無処置で、いずれの事象も消失した。また、血清カリウム値上昇に関連する試験の中止はなかった。

21.9.4 バイタルサイン及び心電図の評価

いずれの検査項目でも、投与前後の変化に一定の傾向は認められなかった。

21.10 結論

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、ARB 又は ACE 阻害薬との併用下において、CS-3150 を 1 日 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg まで非盲検で 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討した。

CS-3150 を 2.5 mg 以上に増量した被験者は 86.3% (44/51) (最大投与量が 2.5 mg の被験者が 49.0% [25/51]、5 mg の被験者が 37.3% [19/51]) であった。

有効性の主要評価項目である座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意に低下した。有効性の副次評価項目である治療期 12 週時の UACR は観察期と比べて有意に低下した。

安全性は、治験薬との因果関係が関連ありと判定された重篤な有害事象が 1 名に認められたが、投与中止後軽快した。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は血中カリウム増加が多かったが、CS-3150 の投与期間を通して血清カリウム値の推移に継続的な上昇傾向は認められず、投与中止に至る血清カリウム値の上昇も認められなかった。

以上から、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 ARB 又は ACE 阻害薬との併用下で、CS-3150 を 1 日 1.25 mg を開始用量とし、2.5 mg 又は 5 mg まで 12 週間漸増投与したとき、臨床的に意義のある降圧効果が認められ、安全性に大きな問題は認められなかった。

22. CS-3150 第 III 相試験—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—

.....資料番号 5.3.5.2-7

22.1 試験方法

22.1.1 試験の目的

原発性アルドステロン症患者を対象に、CS-3150 を 1 日 2.5 mg から投与開始し、5 mg まで非盲検で 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討する。

有効性の主要評価項目は、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧と投与終了時血圧の差）とする。安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、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、及び治験薬の忍容性とする。

22.1.2 試験期間

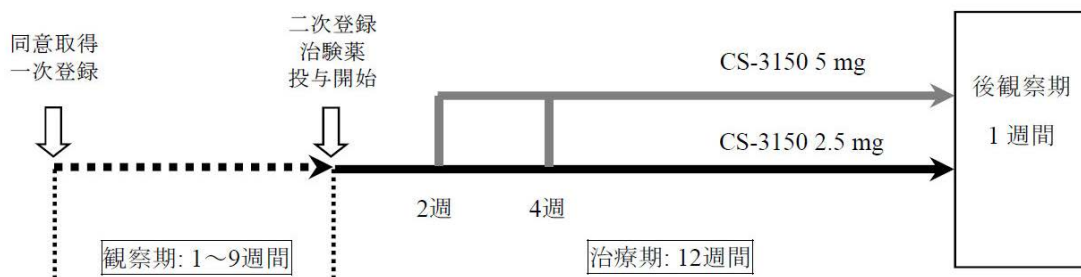
2016 年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 7 月 20 日（最終観察日）

22.1.3 試験デザイン

多施設共同、非盲検、反応に基づく任意漸増試験

試験デザインの概要を図 2.7.6.22.1-1 に示す。

図 2.7.6.22.1-1 試験デザイン: PA 対象 P3 試験



Source: 5.3.5.2-7 図 9.1-1

22.1.4 対象

原発性アルドステロン症患者

22.1.4.1 選択基準

- 1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上
- 2) 文書同意取得日前 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 i)、ii) の基準を満たした患者

- i) スクリーニング検査: PAC > 120 pg/mL かつ ARR > 200
- ii) 機能確認検査: 以下のいずれか一つ以上の検査で陽性判定の基準を満たす
 - カプトプリル試験 (陽性基準: ARR > 200 [負荷 60 又は 90 分後])
 - 生理食塩水負荷試験 (陽性基準: PAC > 60 pg/mL [負荷 4 時間後])
 - フロセミド立位試験 (陽性基準: PRA < 2.0 ng/mL/h [負荷 2 時間後])
 - 経口食塩水負荷試験 (陽性基準: 24 時間尿中アルドステロン濃度 > 8 µg/日 [ただし尿中ナトリウム > 170 mEq/日であること])

なお、機能確認検査は、「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」の手順に従って実施した。

- 3) 観察期の座位血圧値が以下の i)、ii) を満たす患者
 - i) 観察期最終 2 時点の座位血圧の算術平均値 (観察期基準血圧値) が、「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」であること
 - ii) i) の血圧値が安定していること (血圧値の安定とは、2 時点の血圧値の差が収縮期血圧 30 mmHg 以内かつ拡張期血圧 15 mmHg 以内とする)
- 4) 治験薬投与開始前 4 週間以上、降圧薬を服用していない患者又は基礎降圧薬 (Ca 拮抗薬 [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] 又は α 遮断薬) 1 剤を用法・用量を変更せず服用しており、治療期中もその変更の予定がない患者

22.1.4.2 除外基準

- 1) 原発性アルドステロン症を除く二次性高血圧症 (腎血管性高血圧症、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、褐色細胞腫、単腎による高血圧等) 又は高血圧緊急症の患者
- 2) 副腎に対する手術治療を施行された患者
- 3) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 4) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術を施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術を施行された患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III~IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
 - viii) 心房細動、Sick Sinus Syndrome 等の R-R 不整を伴う不整脈を有する患者
 - ix) 観察期の 12 誘導心電図で QTc が 450 ms を超える患者

- 5) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 6) 糖尿病性腎症（糖尿病性腎症病期分類で第2期以上）と診断された患者
- 7) 1型糖尿病患者
- 8) 観察期来院2で測定した臨床検査値が以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALTのいずれかが100 U/L以上の患者
 - ii) 血清カリウム値が3.0 mEq/L未満又は5.1 mEq/L以上の患者
 - iii) HbA1c (NGSP) が8.4%以上のコントロール不良な糖尿病患者
 - iv) eGFR_{creat} が30 mL/min/1.73 m²未満の患者
- 9) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 10) 文書同意取得前1年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 11) 併用禁止薬を使用している患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 12) スピロノラクトン、エプレレノンに対する重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者
- 13) 過去にCS-3150の試験に参加し、治験薬（観察期用プラセボを除く）を割り付けられた患者
- 14) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 15) 夜間就労等、昼夜の生活が逆転している患者
- 16) 文書同意取得前12週間以内に他の治験薬の試験に参加し、治験薬を割り付けられた患者
- 17) 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、試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
- 18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

22.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
CS-3150 錠 2.5 mg (C3150F2H14T03)

用法・用量

- 1) 観察期
被験薬は投与しなかった。
- 2) 治療期
2.5 mg 投与時は、CS-3150 2.5 mg を1日1回1錠、5 mg 投与時は、2.5 mg を1日1回2錠、朝食後に経口投与した。
初回投与量を2.5 mg とし、被験者の血清カリウム値及びeGFR_{creat}に関する増量基準に基づき5 mg へ増量した。増量は、投与開始後2又は4週時のいずれかに行った。

用法・用量の設定根拠

本態性高血圧症患者を対象とした用量設定試験（5.3.5.1-1）では、CS-3150 2.5 及び 5 mg 群の座位血圧値の変化量に、収縮期血圧及び拡張期血圧ともにプラセボ群と比較して有意な降圧効果が認められた。安全性に関して、血清カリウム値も臨床的に問題となる変動は認められず、特に問題は認められなかった。また、中等度腎機能障害を合併する高血圧症患者を対象とした中等度 RI 合併 P2 試験（5.3.5.2-5）で、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg のいずれの投与時も、用量設定試験の同用量の投与群に対して同程度の座位血圧の変化量の低下を示し十分な降圧効果が認められ、忍容性も確認された。以上から、本試験では、用量設定試験で十分な降圧効果が認められ、かつ血清カリウム値の変動を含め安全性に問題が認められなかった 2.5 mg と 5 mg を選択した。また、軽度～中等度区分の eGFR である被験者も対象に含まれることから、CS-3150 による血清カリウム値の上昇及び eGFR の低下のリスクに配慮し、2.5 mg から治験薬投与を開始し、被験者の反応に基づき 5 mg まで任意漸増することとし、増量基準を設定した。

22.1.6 計画された被験者数

40 名

被験者数の設定根拠

本試験は、原発性アルドステロン症患者を対象に、CS-3150 を 1 日 2.5 mg を開始用量とし、5 mg まで非盲検で 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした。統計的な検証を目的とした試験ではないことから、実施可能性の観点から目標被験者数を 40 名と設定した。CS-3150 の降圧効果に関して、本試験の対象集団でも本態性高血圧症患者集団の効果と同等の効果（血圧変化量 [収縮期血圧/拡張期血圧] : -15~-10/-10~-5 mmHg、変化量の標準偏差 [収縮期血圧/拡張期血圧] : 15/10 mmHg）が期待できると想定した場合、約 10~30 名の被験者数で統計的に有意な血圧変化を確認することができる（検出力 80%、両側有意水準 5%）。したがって、上記の被験者数によって有効性を評価することは可能と考えた。

22.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.22.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.22.1-1 観察・検査スケジュール: PA 対象 P3 試験

実施時期 実施項目	観察期 (1~9週間)			治療期 (12週間)							後観察期
	観察期来院1	観察期来院2	終了時	1日目 (治験薬投与 開始日)	2週時	4週時	(6週時) ^a	8週時	12週時	中止時	治療期終了・ 中止1週後 事後検査
同意取得	●										
被験者背景 (選択・除外基準の確認)	←→										
被験者登録センター連絡	一次登録		二次登録								
前治療薬・併用薬の確認	←→										
治験薬投与				←						→	
服薬状況の確認		●	●	●	●	●	●	●	●	●	
診察・問診	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●
座位血圧・脈拍数 ^c		●	●		●	●	●	●	●	●	
体重			●						●	●	
有害事象の調査	←→										
血液学・血液生化学 ^d		●				●		●	●	●	
血清カリウム・クレアチニン		●			●	●	●	●	●	●	
血清カリウム・クレアチニン (院内) ^f					●	●					
尿検査 ^g		●				●		●	●	●	
12誘導心電図		●				●			●	●	
薬力学 (PAC、PRA)			● ^h						●	△	
薬力学 ⁱ (尿中ナトリウム/カリウム比、TTKG)		●				●		●	●	△	
妊娠検査	←→ ^j										

●: 実施 △: 可能な場合に実施

a: 治療期 4 週時に治験薬を増量した場合のみ実施した。

b: 治療期 4 週時は治療期 2 週時に増量しなかった被験者を対象に増量判定を行った。

c: 観察期、中止時以外は、トラフ時 (前日の治験薬服薬時刻の 24 ± 3 時間後) に測定した。血圧測定方法は、5352-7「95124 バイタルサイン」の手順に従った。採血が同時点にある場合、採血前に実施した。

d: 血液学的検査: 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画 (好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)

血液生化学検査: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、CK、BUN、尿酸、ナトリウム、Cl、Ca、P、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖 (食後 4 時間以降、観察期来院 2 のみ)、HbA1c (観察期来院 2 のみ)、CRP

e: 臨床検査と、薬力学の採血・採尿が同時点にある場合、当該採血・採尿は併せて行った。

f: 増量判定を実施する場合にのみ実施した。

g: 尿検査: 糖定性、蛋白定性、潜血

h: 二次登録完了後、治験薬投与開始前までに採血を行った。

i: 血中薬力学測定: 血清浸透圧 (血清カリウム値は臨床検査で測定した値を使用した)

尿中薬力学測定: ナトリウム、カリウム、浸透圧

j: 妊娠可能な女性のみ観察期中に 1 回実施した。

Source: 5352-7 表 95-1

22.1.8 評価項目

22.1.8.1 有効性評価項目

22.1.8.1.1 主要評価項目

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量（観察期基準血圧値と投与終了時血圧値〔治療期 12 週時の血圧値〕の差）

22.1.8.1.2 副次評価項目

- 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）の推移
- 座位血圧の降圧目標到達割合

22.1.8.2 薬力学評価項目

PAC、PRA、ARR、尿中ナトリウム／カリウム比、TTKG

22.1.8.3 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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、治験薬の忍容性

22.1.9 統計手法

22.1.9.1 有効性の解析

有効性の解析は FAS を主たる解析対象とした。また、PPS を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。

FAS を対象とした解析では、主要評価項目である投与終了時の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量に欠測がある場合は、LOCF 法を適用して補完した値を解析に用いた。

22.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）について、観察期と投与終了時の測定値の差（投与終了時値 - 観察期の測定値）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定によって比較した。

22.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

22.1.9.1.2.1 座位血圧の推移

座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）について、各時点の測定値及び観察期からの変化量の要約統計量を算出した。

22.1.9.1.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合

各時点の座位血圧の降圧目標到達割合の点推定値と正確な 95%信頼区間を算出した。

22.1.9.2 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象とした。血清カリウム値について、5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合と、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算出した。

22.2 被験者の内訳

本試験では、44 名が CS-3150 2.5 mg の投与を開始し、そのうち 41 名が 5 mg に増量した。

44 名中 41 名が試験を完了し、3 名が試験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象の発現が 2 名、同意撤回が 1 名であった。

22.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.22.3-1 に示す。

44 名全員を FAS 及び安全性解析対象集団とし、44 名のうち PPS から 4 名、薬力学解析対象集団から 2 名が除外された。

表 2.7.6.22.3-1 解析対象集団の内訳: PA 対象 P3 試験

	CS-3150 2.5~5 mg N = 44
安全性解析対象集団	44 (100.0)
FAS	44 (100.0)
PPS	40 (90.9)
除外被験者数	4 (9.1)
併用禁止薬違反	2 (4.5)
主要評価項目の結果が存在しない	4 (9.1)
観察期の逸脱	1 (2.3)
薬力学解析対象集団	42 (95.5)
除外被験者数	2 (4.5)
併用禁止薬違反	2 (4.5)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-7 表 11.1-1

22.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.22.4-1 に示す。

性別は男性が 43.2%、平均年齢は 49.6 歳、座位血圧の平均値は収縮期血圧が 154.0 mmHg、拡張期血圧が 100.0 mmHg であった。高血圧の重症度は、I 度が 47.7% であった。局在診断は、片側副腎病変が 9.1%、両側副腎病変が 86.4%、その他が 2.3% であり、病型分類は、アルドステロン産生腺腫が 9.1%、特発性アルドステロン症が 79.5%、家族性高アルドステロン症が 2.3% であった。血清カリウム値の平均値は 4.01 mEq/L、eGFR_{creat} の平均値は 78.54 mL/min/1.73 m² であった。

表 2.7.6.22.4-1 被験者背景 (FAS) : PA 対象 P3 試験 (1/2)

		CS-3150 2.5~5 mg N = 44
性別	男性	19 (43.2)
	女性	25 (56.8)
年齢 (歳)	平均値	49.6
	SD	9.68
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	40 (90.9)
	≥65	4 (9.1)
体重 (kg)	平均値	65.25
	SD	13.238
BMI	平均値	24.53
	SD	3.336
高血圧に対する前治療薬 (観察期開始前 4 週間以内)	なし	6 (13.6)
	あり	38 (86.4)
高血圧の重症度	I 度	21 (47.7)
	II 度	23 (52.3)
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	154.0
	SD	9.81
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	100.0
	SD	5.88
局在診断 ^a /病型分類	片側副腎病変	4 (9.1)
	アルドステロン産生腺腫	4 (9.1)
	両側副腎病変	38 (86.4) ^b
	特発性アルドステロン症	35 (79.5)
	その他	1 (2.3)
PAC (pg/mL)	平均値	229.8
	SD	396.68
PAC (pg/mL) カテゴリ別	<120	9 (20.5)
	≥120	35 (79.5)
PRA (ng/mL/h)	平均値 ^c	0.49
	SD ^c	0.510
PRA (ng/mL/h) カテゴリ別	<0.2	14 (31.8)
	≥0.2 かつ <1.0	28 (63.6)
	≥1.0	2 (4.5)
ARR	最小値	86
	中央値	466.5
	最大値	13700
尿中ナトリウム/カリウム比	平均値	2.32
	SD	1.467
TTKG	n	38
	平均値	1.1
	SD	0.91

被験者数 (%)

a: 局在診断では 1 名が欠測。

b: 両側副腎病変のうち、3 名の病型分類は不明。

c: 測定値が検出限界 (0.2 ng/mL/h) 未満の場合は、0.2 ng/mL/h を補完して集計した。

Source: 5.3.5.2-7 表 11.2-1、Table 15.1-5

表 2.7.6.22.4-1 被験者背景 (FAS) : PA 対象 P3 試験 (2/2)

		CS-3150 2.5~5 mg N = 44
合併症	なし	8 (18.2)
	あり	36 (81.8)
糖尿病の合併	なし	39 (88.6)
	あり	5 (11.4)
基礎降圧薬	なし	14 (31.8)
	あり	30 (68.2)
併用薬 (血糖降下薬)	なし	41 (93.2)
	あり	3 (6.8)
併用薬 (カリウム製剤)	なし	38 (86.4)
	あり	6 (13.6)
eGFR _{creat} (mL/min/1.73 m ²)	平均値	78.54
	SD	13.845
eGFR _{creat} (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<60	2 (4.5)
	≥60	42 (95.5)
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.01
	SD	0.331
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<3.5	3 (6.8)
	≥3.5 かつ <4.5	38 (86.4)
	≥4.5	3 (6.8)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.2-7 表 11.2-1、Table 15.1-5

22.5 投与量と曝露状況

治験薬が投与された期間 (安全性解析対象集団) の算術平均値は 79.9 日であった。投与期間が 78 日以上の被験者は 75.0% (33/44) であった。

44 名全員が CS-3150 2.5 mg から投与を開始し、治療期 2 週時に 37 名が 5 mg に増量、4 週時に 4 名が 5 mg に増量した。最終到達用量が 2.5 mg の被験者は 3 名、5 mg の被験者は 41 名であった。

服薬率は安全性解析対象集団で 99.2% であった。すべての被験者で服薬率は 75% 以上であり、良好な服薬状況が維持された。

22.6 有効性の結果

22.6.1 主要評価項目: 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量

FAS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の変化量 (観察期基準血圧値と投与終了時血圧値 [治療期 12 週時の血圧値] の差) の点推定値及びその 95% 信頼区間と対応のある t 検定の結果を表 2.7.6.22.6-1 に示す。

収縮期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期で 154.0 (9.81) mmHg、投与終了時で 136.4 (13.56) mmHg であり、観察期からの変化量の点推定値 (95% 信頼区間) は -17.7 (-20.6 ~ -14.7) mmHg であった。また、拡張期血圧の算術平均値 (SD) は、観察期で 100.0 (5.88) mmHg、投与終

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

了時で 90.5 (8.55) mmHg であり、観察期からの変化量の点推定値 (95%信頼区間) は -9.5 (-11.7~-7.3) mmHg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧ともに、投与終了時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、いずれも $P < 0.0001$)。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.22.6-1 座位血圧の観察期からの変化量 (FAS) : PA 対象 P3 試験

			n	平均差 ^a	95% CI	P 値 ^b
収縮期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 44	44	-17.7	-20.6, -14.7	< 0.0001
拡張期血圧	CS-3150 2.5~5 mg	N = 44	44	-9.5	-11.7, -7.3	< 0.0001

単位: mmHg

n: 観察期及び投与終了時 (LOCF) の測定値がいずれも利用可能な被験者数

a: 観察期から投与終了時 (LOCF) への変化量の点推定値

b: 観察期からの変化量に対する対応のある t 検定

Source: 5.3.5.2-7 表 11.4-1

22.6.2 副次評価項目

22.6.2.1 座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) の推移

FAS での座位血圧の観察期の算術平均値 (SD) は、収縮期血圧が 154.0 (9.81) mmHg、拡張期血圧が 100.0 (5.88) mmHg、平均血圧が 118.0 (5.63) mmHg であった。座位の収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧の測定値は、いずれも治療期 2 週時に低下した以降継続して低下し、8 週時から 12 週時ではほぼ一定で推移した。12 週時の変化量の算術平均値 (SD) は、収縮期血圧が -17.9 (10.10) mmHg、拡張期血圧が -9.5 (7.57) mmHg、及び平均血圧が -12.3 (7.87) mmHg であった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

22.6.2.2 座位血圧の降圧目標到達割合

FAS での座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の投与終了時の降圧目標到達割合の点推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.6.22.6-2 に示す。

座位血圧の目標血圧値を一律 140/90 mmHg 未満とした場合 (基準 1) の降圧目標到達割合の点推定値 (95%信頼区間) は、投与終了時で 47.7 (32.5~63.3) % であった。また、糖尿病を合併した被験者で目標血圧値を 130/80 mmHg 未満、糖尿病を合併しない被験者で 140/90 mmHg 未満とした場合 (基準 2) の降圧目標到達割合の点推定値 (95%信頼区間) は、投与終了時で 40.9 (26.3~56.8) % であった。

PPS の結果は、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.22.6-2 座位血圧の降圧目標到達割合 (FAS) : PA 対象 P3 試験

時期 基準	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	CS-3150 2.5~5 mg N = 44
4 週時	n	42
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	31.0 17.6, 47.1
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	28.6 15.7, 44.6
8 週時	n	42
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	45.2 29.8, 61.3
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	40.5 25.6, 56.7
12 週時	n	40
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	50.0 33.8, 66.2
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	42.5 27.0, 59.1
投与終了時 (LOCF)	n	44
基準 1 ^a	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	47.7 32.5, 63.3
基準 2 ^b	降圧目標到達割合 (%) 95% CI	40.9 26.3, 56.8

a: 基準 1: 140/90 mmHg 未満 (全被験者) とした場合

b: 基準 2: 130/80 mmHg 未満 (糖尿病を合併した被験者のみ)、140/90 mmHg 未満 (糖尿病を合併しない被験者) とした場合

Source: 5.3.5.2-7 表 11.4-5、Table 15.2.1-9

22.7 薬力学の結果

22.7.1 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC の算術平均値 (SD) は、観察期の 236.0 (405.18) pg/mL から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 323.0 (348.48) pg/mL であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 83.9 (119.57) pg/mL、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 52.2 (35.5~70.8) % であった。

22.7.2 血漿レニン活性 (PRA)

PRA の算術平均値 (SD) は、観察期の 0.50 (0.521) ng/mL/h から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時には 1.09 (0.914) ng/mL/h であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は 0.60 (0.948) ng/mL/h、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は 115.2 (62.5~184.9) % であった。

22.7.3 アルドステロンーレニン比 (ARR)

ARR の算術平均値 (SD) は、観察期の 853.5 (2082.66) から CS-3150 投与後に低下し、治療期 12 週時には 739.5 (1858.66) であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は-144.2 (420.48)、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-29.3 (-45.3~-8.7) % であった。

22.7.4 尿中ナトリウム／カリウム比

尿中ナトリウム／カリウム比の算術平均値 (SD) は、観察期の 2.37 (1.477) から CS-3150 投与後に明らかな変化は認められず、治療期 12 週時には 2.20 (1.179) であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は-0.25 (1.386)、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-4.0 (-24.9~22.7) % であった。

22.7.5 transtubular potassium gradient (TTKG)

TTKG の算術平均値 (SD) は、観察期の 1.2 (0.91) から CS-3150 投与後に低下傾向を示し、治療期 12 週時には 1.0 (0.77) であった。観察期から治療期 12 週時までの変化量の算術平均値 (SD) は-0.3 (0.86)、変化率の幾何平均値 (95%信頼区間) は-22.0 (-35.9~-4.9) % であった。

22.8 安全性の結果

22.8.1 有害事象の発現状況

22.8.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.22.8-1 に示す。

有害事象の発現率は 61.4% (27/44) であり、最も多く認められた有害事象は浮動性めまい (9.1% [4/44])、次いでウイルス性上気道感染 (6.8% [3/44]) であった。血中カリウム増加及び糸球体濾過率減少の発現率は、いずれも 4.5% (2/44) であった。重度と判定された有害事象は発現せず、中等度と判定された有害事象として、気管支炎が 2 名、胃腸障害、関節炎、及び上肢骨折がそれぞれ 1 名に発現した。それ以外の有害事象はすべて軽度と判定された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.22.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：PA 対象 P3 試験（1/2）

SOC PT	CS-3150 2.5~5 mg N = 44
有害事象発現被験者数（すべて）	27 (61.4)
感染症および寄生虫症	11 (25.0)
気管支炎	2 (4.5)
結膜炎	1 (2.3)
膀胱炎	2 (4.5)
胃腸炎	1 (2.3)
インフルエンザ	1 (2.3)
咽頭炎	2 (4.5)
ウイルス性上気道感染	3 (6.8)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)
貧血	1 (2.3)
代謝および栄養障害	1 (2.3)
高尿酸血症	1 (2.3)
神経系障害	6 (13.6)
浮動性めまい	4 (9.1)
体位性めまい	1 (2.3)
頭部不快感	1 (2.3)
頭痛	1 (2.3)
傾眠	1 (2.3)
眼障害	1 (2.3)
閃輝暗点	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.5)
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)
上気道の炎症	1 (2.3)
胃腸障害	4 (9.1)
腹部不快感	2 (4.5)
便秘	1 (2.3)
胃腸障害	1 (2.3)
心窩部不快感	1 (2.3)
肝胆道系障害	2 (4.5)
肝機能異常	1 (2.3)
薬物性肝障害	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.8)
関節痛	1 (2.3)
関節炎	1 (2.3)
背部痛	1 (2.3)
腎および尿路障害	2 (4.5)
尿路結石	1 (2.3)
腎機能障害	1 (2.3)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-7 表 12.2-2

表 2.7.6.22.8-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：PA 対象 P3 試験（2/2）

SOC PT	CS-3150 2.5~5 mg N = 44
生殖系および乳房障害	2 (4.5)
月経過多	1 (2.3)
性器出血	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.8)
胸痛	1 (2.3)
末梢性浮腫	1 (2.3)
口渇	1 (2.3)
臨床検査	7 (15.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)
血中カリウム増加	2 (4.5)
血中トリグリセリド増加	1 (2.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.5)
糸球体濾過率減少	2 (4.5)
体重増加	1 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.3)
上肢骨折	1 (2.3)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-7 表 12.2-2

22.8.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.22.8-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は 25.0% (11/44) であり、複数の被験者に発現した有害事象は血中カリウム増加及び糸球体濾過率減少（いずれも 4.5% [2/44]）であった。また、月経過多が 1 名に発現した。本事象は CS-3150 の投与開始後に発現し、その後特に処置をせずに治験薬投与を継続したが、投与終了後に消失したことから、治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連ありと判定された。重症度は軽度と判定された。その他の有害事象はいずれも重症度は軽度と判定され、無処置又は処置によって消失又は軽快した。

表 2.7.6.22.8-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：PA 対象 P3 試験

SOC PT	CS-3150 2.5~5 mg N = 44
有害事象発現被験者数（関連あり）	11 (25.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)
貧血	1 (2.3)
代謝および栄養障害	1 (2.3)
高尿酸血症	1 (2.3)
神経系障害	1 (2.3)
傾眠	1 (2.3)
眼障害	1 (2.3)
閃輝暗点	1 (2.3)
胃腸障害	2 (4.5)
腹部不快感	1 (2.3)
心窩部不快感	1 (2.3)
腎および尿路障害	1 (2.3)
腎機能障害	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)
月経過多	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)
末梢性浮腫	1 (2.3)
臨床検査	5 (11.4)
血中カリウム増加	2 (4.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)
糸球体濾過率減少	2 (4.5)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 20.0

Source: 5.3.5.2-7 表 12.2-3

22.8.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

22.8.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として、気管支炎が1名に発現し、重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと判定され、本事象発現のために治験薬投与を中止し、その後軽快した。本試験で発現した重篤な有害事象の叙述を22.8.1.6に示す。

22.8.1.5 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、重篤な有害事象（1名：気管支炎）に加え、血中カリウム増加が1名に発現した。本事象は、試験開始14日後のCS-3150 2.5 mg投与時に発現し、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は関連ありと判定され、治験薬の投与中止

後に軽快した。

22.8.1.6 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 [] (48 歳、女性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 気管支炎/気管支炎

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 中等度、転帰: 軽快

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

併用薬 (有害事象発現までに使用されていた薬剤) : ロスバスタチンカルシウム、クロロフェニラミンマレイン酸塩/ナファゾリン塩酸塩点鼻薬、アンブロキシソール塩酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、ツロブテロール、デカリニウム塩化物、デキストロメトルファン臭化水素酸水和物

合併症 (医師記載用語) : アレルギー性鼻炎、ヘリコバクターピロリ菌感染症、脂質異常症

2016 年 [] 月 [] 日に治験薬投与 (CS-3150 2.5 mg) を開始し、[] 月 [] 日 (治療期 2 週時、投与 7 日後) に 5.0 mg に増量した。[] 年 [] 月 [] 日 (投与 56 日後)、治療期 8 週時の規定来院で感冒症状が認められ、アンブロキシソール塩酸塩処方経過観察となった。[] 月下旬から咳嗽があったが、[] 月 [] 日 (投与 62 日後) の来院では胸部 X 線検査で異常は認められず、肺音清であり、去痰剤、鎮咳薬、及びツロブテロールテープが処方された。[] 月 [] 日 (本事象の発現日、投与 63 日後)、咳嗽が強くなり、体温 38.6°C と発熱があり実施医療機関を受診した。インフルエンザ検査は陰性、血液検査では白血球数が $15.30 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、CRP が 1.89 mg/dL と上昇しており、肺炎疑いのため加療目的で入院となった。入院後、抗菌薬とコデインリン酸塩水和物の経口投与を開始した。軽度の呼吸困難があり、酸素を 1 L/分使用し、酸素飽和度は 97%であった。[] 月 [] 日 (発現 1 日後)、体温 36.4°C と解熱し、咳嗽症状は改善した。[] 月 [] 日 (発現 2 日後)、白血球数は $6.72 \times 10^3/\mu\text{L}$ に減少し、CT 検査では肺炎像は認められず、[] 月 [] 日 (発現 3 日後) に退院となった。[] 月 [] 日 (発現 6 日後)、呼吸困難を伴う咳嗽が出現することが多いため、実施医療機関の呼吸器内科を受診し、併用禁止薬に該当する吸入式配合剤を処方された。咳嗽が持続しており本事象に対する治療が優先と考えられ、試験中止となった (治験薬最終投与日: [] 月 [] 日)。[] 月 [] 日 (発現 7 日後) の中止時検査来院時には、咳嗽は軽減していた。[] 月 [] 日 (発現 35 日後)、炎症・咳嗽症状は軽減し、CRP も陰性化しており、本事象は感染によるものと考えられ因果関係も否定されることから追跡不要となった。なお、症状については引き続き外来でフォローされることとなった。

治験責任医師は、本事象は感染によるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

22.8.2 臨床検査値の評価

血清クレアチニン値の算術平均値(SD)は、観察期の 64.8936(15.28082) $\mu\text{mol/L}$ から CS-3150 投与後に上昇し、治療期 12 週時では 71.0515 (16.77354) $\mu\text{mol/L}$ であり、その変化量は 7.2267 (6.06168) $\mu\text{mol/L}$ であった。eGFR_{creat} の算術平均値 (SD) は、観察期の 78.54 (13.845) mL/min/1.73 m² から CS-3150 投与後に低下し、治療期 12 週時では 71.24 (14.044) mL/min/1.73 m² であり、その変化量は -8.58 (7.117) mL/min/1.73 m² であった。いずれも、試験期間を通しての継続的な上昇傾向又は低下傾向は認められなかった。

また、尿酸は CS-3150 投与後に上昇したが、試験期間を通しての継続的な上昇傾向は認められなかった。アルブミンは治療期 12 週時に観察期より低い傾向を示したが、臨床的に問題となる程度の変化ではなかった。

その他の臨床検査値では、CS-3150 投与後に明らかな変化は認められなかった。

22.8.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の算術平均値 (SD) は、観察期で 4.01 (0.331) mEq/L、治療期 2 週時で 4.34 (0.491) mEq/L に上昇し、6 週時には最大値である 4.45 (0.311) mEq/L を示したが、CS-3150 の投与期間を通して血清カリウム値の継続的な上昇傾向は認められなかった。

投与終了時までに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ともに 1 名 (2.3%、同一の被験者) 認められた。当該被験者の血清カリウム値の上昇は、治験薬の投与中止に至った有害事象 (血中カリウム増加) として報告された (22.8.1.5 参照)。

22.8.4 バイタルサイン及び心電図の評価

体重及び脈拍数の推移では、CS-3150 投与後に顕著な変化は認められなかった。また、CS-3150 投与開始後に、心電図所見が「臨床的に有意な異常」に変化した被験者はいなかった。

22.9 結論

原発性アルドステロン症患者を対象に、CS-3150 を 2.5 mg から投与開始し、5 mg まで非盲検で 1 日 1 回 12 週間漸増投与したときの有効性及び安全性を検討した。

有効性の主要評価項目である、座位血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧) の観察期から投与終了時までの変化量の評価では、投与終了時血圧値は観察期基準血圧値に対して、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意に低下した。

安全性の評価では、重篤な有害事象が 1 名に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象として、血中カリウム増加が 1 名に認められ、治験薬との因果関係は関連ありと判定されたが、非重篤で軽度であり、治験薬の投与中止後に軽快した。血清カリウム値は、CS-3150 の投与期間を通して継続的な上昇傾向は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

以上から、原発性アルドステロン症患者に対して CS-3150 を 2.5 mg から投与開始し、5 mg まで 1 日 1 回 12 週間漸増投与したとき、臨床的に意義のある降圧効果が認められ、安全性に大きな問題は認められなかった。

23. CS-3150 第 II 相試験—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—

資料番号 5.3.5.4-1

23.1 試験方法

23.1.1 試験の目的

アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象として、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、5 mg を投与したときの安全性をプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験で検討する。併せて CS-3150 を投与したときの薬力学を検討する。

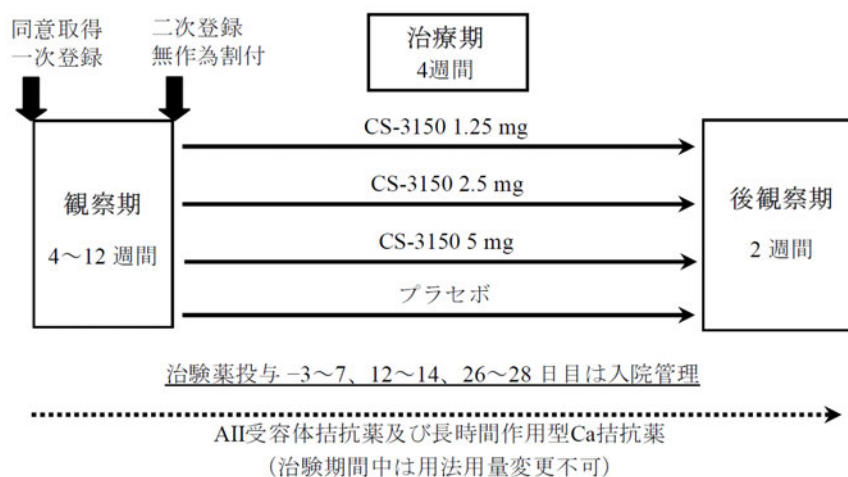
23.1.2 試験期間

■■■年■■月■■日（最初の被験者の同意取得日）～■■■年■■月■■日（最終観察日）

23.1.3 試験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
試験デザインの概要を図 2.7.6.23.1-1 に示す。

図 2.7.6.23.1-1 試験デザイン: DN 対象用量探索 P2 試験



AII: angiotensin II (アンジオテンシン II)

Source: 5.3.5.4-1 Figure 9.1-1

割付方法: 「eGFR_{creat} 値」、「血清カリウム値」を調整因子とする最小化法を用いて無作為化した。

23.1.4 対象

アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者

23.1.4.1 選択基準

23.1.4.1.1 一次登録時の選択基準

観察期開始時に以下 1) ~ 3)の基準をすべて満たす患者

- 1) 2型糖尿病と診断された患者
- 2) 同意取得時の満年齢が30歳以上70歳以下の患者
- 3) 高血圧症を合併している患者

23.1.4.1.2 二次登録時の選択基準

治験薬投与開始時に以下 1) ~ 3)の基準をすべて満たす患者

- 1) 治験薬投与開始4週間及び2週前の早朝第一尿によるUACRが30 mg/g·Cr以上1000 mg/g·Cr以下の患者
- 2) 治験薬投与開始4週間及び2週前に測定したeGFR_{creat}が45 mL/min/1.73 m²以上の患者
- 3) 治験薬投与開始12週間以上前から高血圧症に対しARB及び長時間作用型Ca拮抗薬各1剤を用法用量の変更なく併用して服用しており、試験期間中も変更の予定がない患者

23.1.4.2 除外基準

23.1.4.2.1 一次登録時の除外基準

観察期開始時に下記項目のいずれかに該当する患者は本試験の対象としなかった。

- 1) 1型糖尿病患者
- 2) 二次的な耐糖能障害を有する患者（膵外分泌疾患、内分泌疾患、重篤な肝疾患、重度の感染症など）
- 3) 非糖尿病性の腎症と診断された患者（糸球体腎炎、ループス腎炎など）
- 4) 両側性腎動脈狭窄、片腎で腎動脈狭窄を有する患者、又はその疑いがある患者
- 5) ネフローゼ候群の患者：尿蛋白3.50 g/日以上（もしくは随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5 g/g·Cr以上）が持続し、低蛋白血症（血清総蛋白量6.0 g/dL以下）又は低アルブミン血症（血清アルブミン値3.0 g/dL以下）を有する患者
- 6) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など）又は悪性高血圧症患者
- 7) 文書同意取得前12週間以内に腎疾患の急速な増悪（血清クレアチニン値が50%以上上昇）が認められた患者
- 8) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 9) 文書同意取得前1年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 10) 重篤な肝疾患（肝不全、肝硬変など）を有する患者
- 11) スピロノラクトン又はエプレレノンによる重大な副作用（電解質異常、急性腎不全など）の既往を有する患者

- 12) ARB もしくは Ca 拮抗薬による重大な副作用（高カリウム血症など）の既往を有する患者
- 13) ARB もしくは Ca 拮抗薬の治療開始後に血清クレアチニン値が急上昇（12 週間以内に血清クレアチニン値が 50%以上上昇）した既往を有する患者
- 14) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠動脈症候群の発現があった患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術が施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術の施行があった患者
 - iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
 - v) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
 - vi) 生命を脅かす難治性の弁狭窄を有する患者
 - vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
- 15) 悪性腫瘍を合併している患者
- 16) 「治験実施計画書 9.4.7.4 併用禁止薬」の規定に抵触する患者、又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 17) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 18) 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、試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
- 19) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬を割り付けられたことのある患者
- 20) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けたことのある患者
- 21) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

23.1.4.2.2 二次登録時の除外基準

治験薬投与開始時に下記項目のいずれかに該当する患者は本試験の対象としなかった。

- 1) 治験薬投与開始 2 週前、2 日前、及び 1 日前検査に測定した末梢収縮期血圧（座位）が 150 mmHg 以上又は末梢拡張期血圧（座位）が 95 mmHg 以上の値を示した患者
- 2) 血糖降下薬及びヒドロキシメチルグルタリル CoA（hydroxymethylglutaryl-CoA: HMG-CoA）還元酵素阻害薬を使用している場合、治験薬投与開始前 12 週間以内に用法用量を変更した患者、又は試験期間中に用法用量の変更が必要となる患者
- 3) 治験薬投与開始 4 週前検査以降の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれか、もしくは両方が 100 U/L 以上
 - ii) 血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上
 - iii) HbA1c（NGSP）が 8.4%以上

- 4) 一次登録日以降、腎疾患の急速な増悪（血清クレアチニン値が 50%以上上昇）を認めた患者
- 5) 一次登録日以降、高カリウム血症による入院を経験した患者
- 6) 一次登録日以降、ARB もしくは長時間作用型 Ca 拮抗薬による重大な副作用を発現した患者
- 7) 治験薬投与開始 4 週前検査に測定した血清ナトリウム値と血清クロール値の差（ナトリウム－クロール）が 32 mEq/L 未満の患者
- 8) 一次登録日以降、以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を認めた患者
 - i) 急性冠動脈症候群の発現があった患者
 - ii) 経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術の施行があった患者
 - iii) 頸動脈又は末梢血管の血行再建術の施行があった患者
 - iv) 脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
- 9) 一次登録日以降、「治験実施計画書 9.4.7.4 併用禁止薬」の規定に抵触した、又は治験薬投与開始後に使用が必要となる患者
- 10) 感染症検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体）の結果、異常が認められた患者
- 11) 一次登録日以降、妊娠が発覚した又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、試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
- 12) 治験薬投与開始 4 週前検査の 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った患者、又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った患者、又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った患者、又は 14 日以内に成分採血を行った患者
- 13) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

23.1.5 治験薬

- 被験薬（ロット番号）：
 - CS-3150 1.25 mg 錠（C3150F1H11T06）
 - CS-3150 2.5 mg 錠（C3150F1H11T02）
- 対照薬（ロット番号）：
 - CS-3150 プラセボ錠（C3150F1H11T01）

用法・用量

CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg、あるいはプラセボを 1 日 1 回 4 週間、朝食後に経口投与した。

用法・用量の設定根拠

CS-3150 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1) の結果から 5~200 mg までの単回投与時の忍容性、及び第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2) の結果から 10~100 mg までの 10 日間反復投与時の忍容性が確認されている。本試験では、臨床的に問題となる血清カリウム値の上昇がなくアルブミン尿減少効果が期待できる用量を検討するため、以下に記載する根拠によって最大投与量を 5 mg と設定した。有効性の観点からは、Dahl 食塩感受性高血圧ラットを用いた試験では有意な昇圧抑制作用を認めず、尿中蛋白排泄量の増加抑制傾向を認めた CS-3150 の用量は 0.25 mg/kg であり、ヒトでも同等の曝露量で効果が認められると仮定すると臨床用量は約 5 mg と推定された。また、第 I 相単回投与試験の成績に基づいて構築した母集団薬物動態/薬力学モデルを用いたシミュレーションの結果とエプレレノンの文献データを比較した結果、エプレレノン 100 mg 投与時の尿中ナトリウム/カリウム比の上昇は、CS-3150 10 mg 投与時と概ね同程度と考えられた。第 I 相反復投与試験では、CS-3150 10 mg を反復投与した際の投与後 24 時間までの血漿中アルドステロン濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24h}) の上昇率の結果から、CS-3150 10 mg での MR 拮抗作用は、エプレレノン 100 mg に相当すると考えられた。CS-3150 第 I 相単回投与試験及び第 I 相反復投与試験で投与量に応じて曝露量が増加したこと、エプレレノンの薬物動態は 100 mg 以下で線形であることから、CS-3150 5 mg の MR 拮抗作用は、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者で尿蛋白減少作用が確認されているエプレレノン 50 mg に相当するものと考えられた。安全性の観点からは、第 I 相反復投与試験の成績から構築した血清カリウム値に関する曝露量-反応モデルを用いたシミュレーションの結果、健康成人男性での CS-3150 5 mg 投与 10 日目 24 時間後の血清カリウム値の観察期からの変化量は、0.214 mEq/L と予測された。また、第 I 相反復投与試験の成績から、CS-3150 10 mg 投与 4 日目に血清カリウム値はほぼ定常状態に達すると考えられ、CS-3150 10 mg 以下の用量で同様の傾向がみられると予想された。

本試験では、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者の CS-3150 の最大投与量を検討するため、以下に記載する根拠によって最小投与量を 1.25 mg とした。前述のとおり CS-3150 5 mg の MR 拮抗作用はエプレレノン 50 mg に相当するものと考えられたこと、また、エプレレノン 50 mg をアルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者に投与した臨床試験の結果、プラセボと比較して持続的もしくは重度の高カリウム血症を有意に発現することなく、尿蛋白減少効果を有意に認めたために、CS-3150 5 mg 以下の用量に問題となる血清カリウム値上昇リスクがなく、尿蛋白減少効果が期待される最大用量の下限が存在すると考えられた。CS-3150 1.25 mg の定常状態での血漿中濃度分布は、母集団薬物動態/薬力学モデル解析による尿中ナトリウム排泄速度に対する最大効果 (又は尿中カリウム排泄速度に対する最大抑制) の 1/2 の効果を示す血漿中 CS-3150 濃度の推定値 (13.1 ng/mL) に概ね一致する用量と考えられた。

23.1.6 計画された被験者数

治療期移行被験者数として 120 名 (CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群、プラセボ群: 各群 30 名)

被験者数の設定根拠

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合に関して、以下のバイズ流事後分布に基づく判定が可能な被験者数として各群 30 名と設定した。

- エプレレノン 50 mg を ACE 阻害薬で降圧治療中の糖尿病性腎症患者に投与した臨床試験⁶の結果から、本試験の各用量での血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合を 1%と予測した。
- 目標とする血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合を 5%未満と設定した。
- プラセボ群での血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合のばらつきを考慮し、CS-3150 の各用量で血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合が 5%~10%を超えた場合に、その用量は容認できないと判断した。
- 各群 30 名とした場合、以下の計算によって血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合を評価可能と考えた。
 - i) CS-3150 各投与群の血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合の事前分布として、期待値 0.01 のベータ分布を仮定した。
 - ii) 血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示す被験者の割合の事後分布では、その発現割合が許容限界を超える確率が 0.8 以上となった場合、当該用量は許容できないと判断した。

23.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.23.1-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.23.1-1 観察・検査スケジュール: DN 対象用量探索 P2 試験

実施時期	観察期										治療期										中止時	後観察期 (事後検査)																	
	開始時	来院		投与開始		投与開始				入院期間(9泊10日)					来院	入院期間(2泊3日)			来院	入院期間(2泊3日)				投与28日															
	観察期開始日 (投与開始 12~4週間前)	投与開始 4週間前	投与開始 2週間前	投与開始 3日前	投与開始 2日前	投与開始 1日前	投与1日目					投与2日目	投与3日目	投与4~6 日目	投与7日目	投与10 日目	投与12 日目	投与13 日目	投与14 日目	投与21 日目			投与26 日目	投与27 日目	投与28 日目														
時刻	—	—	—	—	~9:9	~9:9	~9:13	~9:15	~9:19	~9:21	~9:9	~9:10	~9:12	~9:13	~9:14	~9:17	~9:19	~9:21	~9:9	~9:9	~9:9	~9:9	—	—	~9:9	~9:9	~9:9	~9:10	~9:12	~9:13	~9:14	~9:17	~9:19	~9:21	~9:9	—	—		
同意取得	●																																						
被験者背景、身長 (適格性の判定)					●																																		
登録センター連絡	●																																						
治療薬投与・服薬状況																																							
ARB、Ca拮抗薬投与 ^{a)}	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	
併用薬	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	
食事				□	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
飲料制限・飲料摂取量調査				←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	
加算・問診	●	● ^{b)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
血圧・ 脈拍数	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
中心血圧				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
体重					●																																		
有害事象																																							
血液生化学		● ^{c)}																																					
血清K(集中) ^{d)}		●	●																																				
血清K(院内)																																							
臨床検査		●																																					
尿検査		●	● ^{b)}																																				
心電図検査		●																																					
PGx																																							
薬物動態																																							
RAAS ホルモン																																							
TTKG ^{d)}																																							
血清Cys ^{d)}		●	●																																				
血清Cys ^{j)}																																							
TTKG ^{j)} (早朝第一尿)																																							
UACR(早朝第一尿)		●	●																																				
尿中H ⁺ 及K ⁺ 濃度																																							

□: 入院日の夕食のみ規定の食事を摂らせた。
 ◎: 9時、13時、19時を目安に同時刻のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。
 ○: 各時点のすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。
 △: 採血・採尿が可能な場合に実施した。
 Cys: cystatin C (シスタチンC)
 Source: 5.3.5.4-1 Table 9.5-1

a: 試験期間中の用法用量変更不可とした。
 b: 外来1と同日の場合は実施不要とした。
 c: 空腹時血糖及びHbA1cを併せて測定した。
 d: 血清カリウム及び血清クレアチニンは血液生化学検査と同時点の場合それに含めた。
 e: 入院1-day5のみ実施した。
 f: 妊娠の可能性ありの女性のみ実施した。

g: 早朝第一尿の採取日と同日の場合は、早朝第一尿から本検査用の検体を採取してもよいこととした。
 h: パンキングの同意が得られた被験者のみ、いずれかの採血と同時に1回採血した。
 i: 治験依頼者が指定した実施医療機関のみ行った。
 j: 臨床検査(血清カリウム、血清浸透圧、尿中カリウム、尿浸透圧)の結果から算出した。

23.1.8 評価項目

23.1.8.1 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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

23.1.8.2 薬力学評価項目

- 1) 早朝第一尿から得られる UACR
- 2) eGFR_{creat} 及び eGFR_{cys}
- 3) 末梢血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）（座位）
- 4) 収縮期後方成分血圧、推定中心血圧（収縮期血圧）、AI、AI P75（いずれも座位）
- 5) その他下記項目：
 - PAC
 - ARC
 - PRA
 - アンジオテンシン II
 - 尿量
 - 尿中電解質（ナトリウム、カリウム排泄量）
 - 尿中ナトリウム／カリウム比
 - TTKG

23.1.8.3 薬物動態評価項目

血漿中 CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度から、コンパートメントモデルに依存しない方法によって以下の薬物動態パラメータを算出した。

治験薬投与 1 日目（Day 1）及び治験薬投与 27 日目（Day 27）の AUC_{tau}、C_{max}、T_{max}

23.1.9 統計手法

23.1.9.1 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合を算出した。

23.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.23.2-1 に示す。

本試験では、98 名を無作為に割り付けた（プラセボ群 25 名、CS-3150 1.25 mg 群 25 名、2.5 mg 群 23 名、5 mg 群 25 名）。

治験を中止した被験者は 6 名であり、プラセボ群、CS-3150 2.5 mg 群、及び 5 mg 群で各 2 名であった。中止理由の内訳は、有害事象の発現が 5 名（肝障害 1 名 [2.5 mg 群]、胃腸炎 1 名 [プラセボ群]、並びに血中カリウム増加 3 名 [2.5 mg 群 1 名及び 5 mg 群 2 名])、及びそ

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

の他 1 名（血清カリウム値が 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を認め、中止基準に該当 [プラセボ群]）であった。

表 2.7.6.23.2-1 被験者の内訳: DN 対象用量探索 P2 試験

	プラセボ	CS-3150			CS-3150	全体
	N = 25	1.25 mg N = 25	2.5 mg N = 23	5 mg N = 25	合計 N = 73	N = 98
同意取得被験者	—	—	—	—	—	247
観察期登録被験者	—	—	—	—	—	227
観察期脱落被験者	—	—	—	—	—	129
無作為化被験者	25 (100.0)	25 (100.0)	23 (100.0)	25 (100.0)	73 (100.0)	98 (100.0)
完了被験者	23 (92.0)	25 (100.0)	21 (91.3)	23 (92.0)	69 (94.5)	92 (93.9)
治療期中止被験者	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (8.0)	4 (5.5)	6 (6.1)
有害事象	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (8.0)	4 (5.5)	5 (5.1)
その他	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.4-1 Table 10.1-1

23.3 解析対象

無作為化された 98 名（プラセボ群 25 名、CS-3150 1.25 mg 群 25 名、2.5 mg 群 23 名、5 mg 群 25 名）の全被験者を安全性解析対象集団、薬理学解析対象集団、及び薬物動態解析対象集団として採用した。

23.4 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.23.4-1 に示す。

主な背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。同意取得時の平均年齢は 61.7 歳、収縮期血圧の平均値は 125.7 mmHg、拡張期血圧の平均値は 70.9 mmHg であり、収縮期血圧は正常血圧の範囲内、拡張期血圧は至適血圧の範囲内であった。eGFR_{creat} が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者の割合は 80.6% であり、UACR の分布は 30 mg/g·Cr 以上 300 mg/g·Cr 未満が最も多く、その割合は 51.0% であった。血清カリウム値が 4.5 mEq/L 未満の被験者の割合は、72.4% であった。併用薬が「あり」の被験者の降圧併用薬の内訳は、ARB 及び Ca 拮抗薬であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.23.4-1 被験者背景（安全性解析対象集団）：DN 対象用量探索 P2 試験

		プラセボ	CS-3150			全体
		N = 25	1.25 mg N = 25	2.5 mg N = 23	5 mg N = 25	N = 98
性別	男性	17 (68.0)	18 (72.0)	19 (82.6)	18 (72.0)	72 (73.5)
	女性	8 (32.0)	7 (28.0)	4 (17.4)	7 (28.0)	26 (26.5)
年齢 (歳)	平均値	61.1	60.2	61.0	64.4	61.7
	SD	6.51	8.69	7.14	6.66	7.37
年齢 (歳) カテゴリ別	≥20 かつ <30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥30 かつ <40	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	≥40 かつ <50	2 (8.0)	3 (12.0)	2 (8.7)	2 (8.0)	9 (9.2)
	≥50 かつ <60	5 (20.0)	4 (16.0)	4 (17.4)	1 (4.0)	14 (14.3)
	≥60 かつ <70	17 (68.0)	15 (60.0)	17 (73.9)	17 (68.0)	66 (67.3)
	≥70	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	8 (8.2)
	<65	17 (68.0)	16 (64.0)	16 (69.6)	9 (36.0)	58 (59.2)
≥65	8 (32.0)	9 (36.0)	7 (30.4)	16 (4.0)	40 (40.8)	
体重 (kg)	平均値	71.73	73.92	67.68	68.12	70.42
	SD	14.681	15.564	9.691	11.155	13.119
BMI	平均値	26.61	27.67	25.38	25.71	26.36
	SD	5.160	4.043	2.872	3.799	4.107
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	124.9	125.2	126.6	126.3	125.7
	SD	13.82	13.00	12.80	11.08	12.53
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	平均値	70.9	72.5	71.7	68.6	70.9
	SD	7.24	12.31	8.57	9.93	9.68
PAC (pg/mL)	平均値	78.3	86.8	83.5	80.4	—
	SD	29.80	35.62	39.85	31.74	—
PRA (ng/mL/h)	平均値	8.52	6.62	6.30	4.62	—
	SD	13.987	16.797	12.125	6.083	—
eGFR _{creat} (mL/min/1.73 m ²)	平均値	77.27	72.53	75.17	71.82	74.18
	SD	18.180	13.845	18.502	15.112	16.376
eGFR _{creat} (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<60	6 (24.0)	5 (20.0)	4 (17.4)	4 (16.0)	19 (19.4)
	≥60	19 (76.0)	20 (80.0)	19 (82.6)	21 (84.0)	79 (80.6)
UACR (mg/g·Cr)	幾何平均値	53.05	75.04	70.28	78.06	68.32
	平均値	114.95	181.50	103.55	192.96	149.15
	SD	162.149	218.310	90.632	237.591	188.908
UACR (mg/g·Cr) カテゴリ別	<30	10 (40.0)	7 (28.0)	5 (21.7)	7 (28.0)	29 (29.6)
	≥30 かつ <300	11 (44.0)	11 (44.0)	17 (73.9)	11 (44.0)	50 (51.0)
	≥300 かつ <1000	4 (16.0)	7 (28.0)	1 (4.3)	7 (28.0)	19 (19.4)
	≥1000	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.25	4.19	4.31	4.30	4.26
	SD	0.360	0.286	0.371	0.342	0.339
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<4.5	19 (76.0)	20 (80.0)	15 (65.2)	17 (68.0)	71 (72.4)
	≥4.5	6 (24.0)	5 (20.0)	8 (34.8)	8 (32.0)	27 (27.6)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.4-1 Table 11.2-1、Table 15.1-6、Table 15.2-1、Table 15.2-7

23.5 投与量と曝露状況

投与期間が1週未満の被験者は0.0% (0/98)、1週以上4週未満の被験者は20.4% (20/98)、4週以上の被験者は79.6% (78/98)であった。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)、2.5 mg 群69.6% (16/23)、及び5 mg 群72.0% (18/25)であった。投与群間に、安全性の評価に影響を与える曝露の差はみられな

かった。すべての被験者がすべての時点で服薬良好（服薬率 75%以上）であり、治験期間中は良好な服薬状況が維持された。

23.6 薬力学の結果

23.6.1 早朝第一尿から得られる尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）

UACR の変化率の平均値(SD)は、Day 7 ではプラセボ群で-5.69(29.421) %、CS-3150 1.25 mg 群で-22.53 (14.930) %、2.5 mg 群で-19.42 (21.806) %、5 mg 群で-18.64 (51.422) %であり、Day 28 ではプラセボ群で 10.35 (38.218) %、CS-3150 1.25 mg 群で-18.95 (24.215) %、2.5 mg 群で-26.29 (33.495) %、5 mg 群で-16.35 (51.789) %であった。UACR は、すべてのCS-3150 群で Day 7 には低下を認め、その変化率（低下率）は Day 7 及び Day 28 ともにプラセボ群より大きかった。

23.6.2 血清クレアチニン及び血清シスタチン C による推定糸球体濾過量（eGFR）

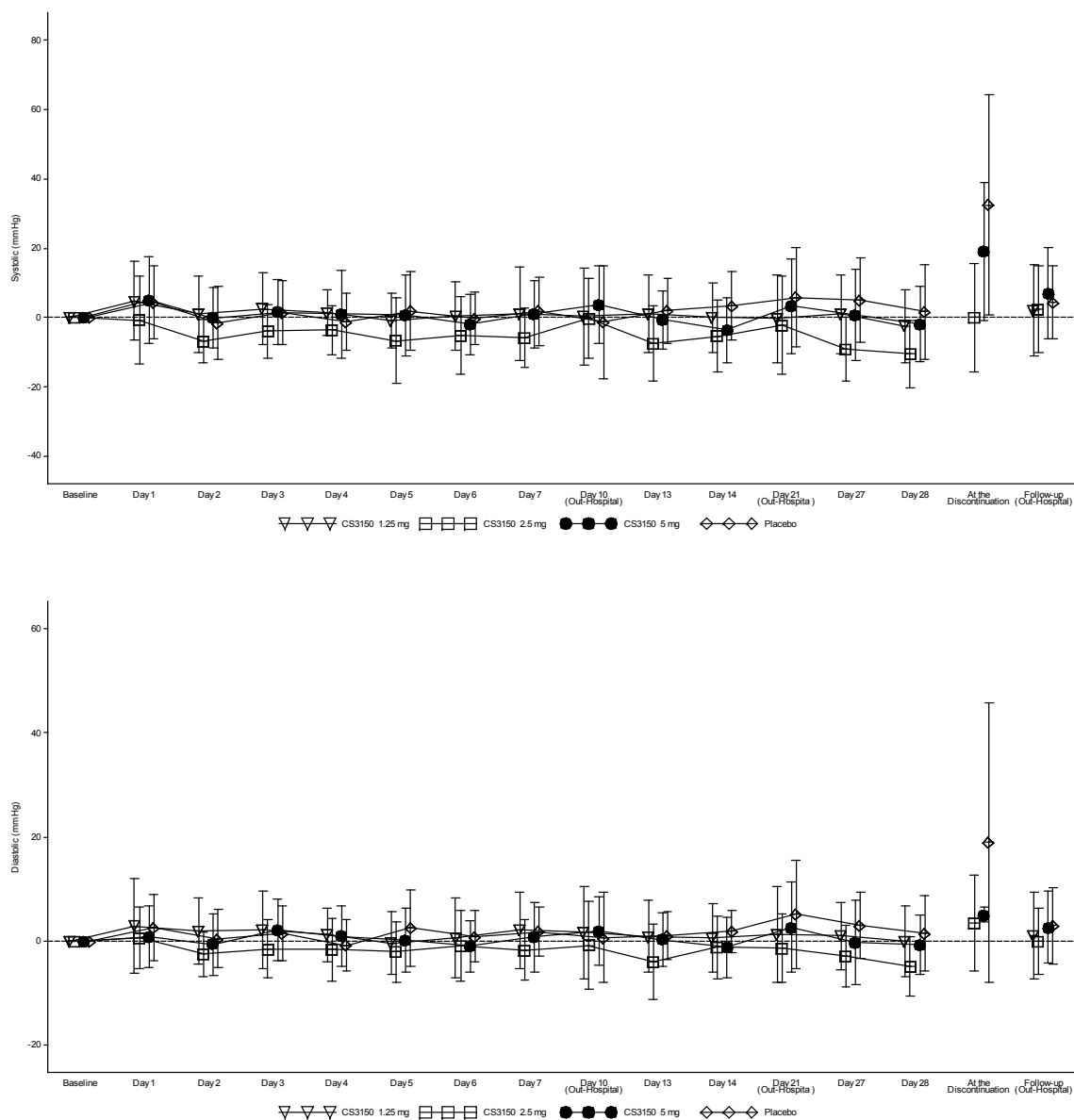
CS-3150 群で、eGFR_{creat} 及び eGFR_{cys} は投与開始後から低下し、その変化量は CS-3150 の投与量に概ね依存したが、変動幅は小さかった。

23.6.3 末梢血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）（座位）

座位での末梢血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)の観察期からの変化量の推移を図 2.7.6.23.6-1 に示す。

Week 4 の収縮期血圧の観察期からの変化量の平均値 (SD) は、プラセボ群で 2.0 (10.22) mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で-3.0 (8.70) mmHg、2.5 mg 群で-9.9 (7.96) mmHg、5 mg 群で-3.3 (10.72) mmHg であった。拡張期血圧の観察期からの変化量の平均値 (SD) は、プラセボ群で 0.7 (5.37) mmHg、CS-3150 1.25 mg 群で-0.7 (5.17) mmHg、2.5 mg 群で-4.7 (4.75) mmHg、5 mg 群で-2.4 (5.15) mmHg であった。

図 2.7.6.23.6-1 座位での末梢血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の観察期からの
変化量の推移: DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-6

23.6.4 中心血圧（収縮期後方成分血圧、推定中心血圧 [収縮期血圧]、増大係数 [AI]、増大係数 P75 [AI P75])

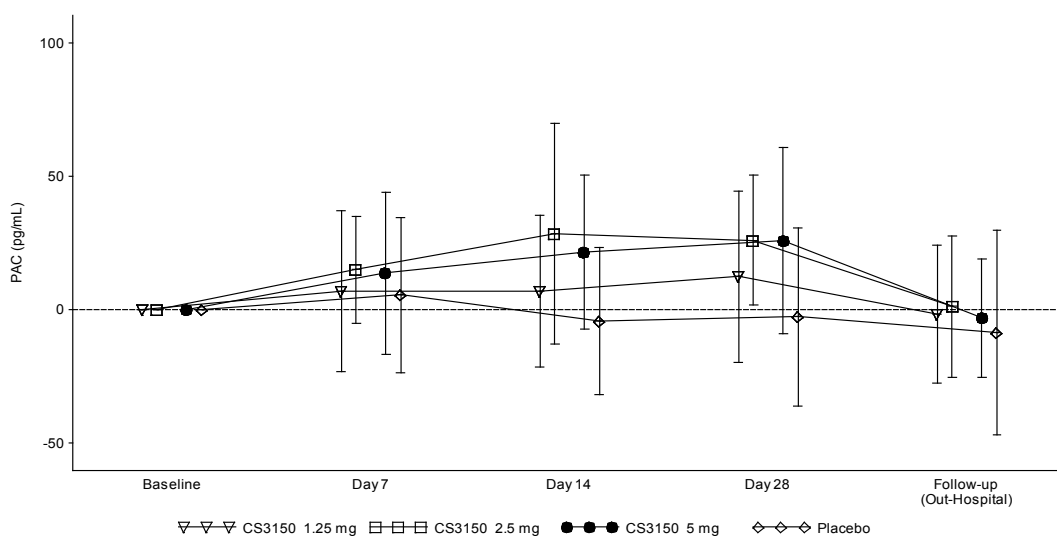
AI 及び AI P75 は、プラセボ群で投与開始後から観察期より高値で推移したのに対し、CS-3150 1.25 mg 群及び 2.5 mg 群は観察期と同程度の値で推移し、5 mg 群では Week 1 から低下する傾向を認めた。

23.6.5 血漿アルドステロン濃度 (PAC)、活性レニン濃度 (ARC)、血漿レニン活性 (PRA)、及びアンジオテンシン II 濃度

PAC、ARC、PRA、及びアンジオテンシン II の観察期からの変化量の推移を、図 2.7.6.23.6-2 ~ 図 2.7.6.23.6-5 に示す。

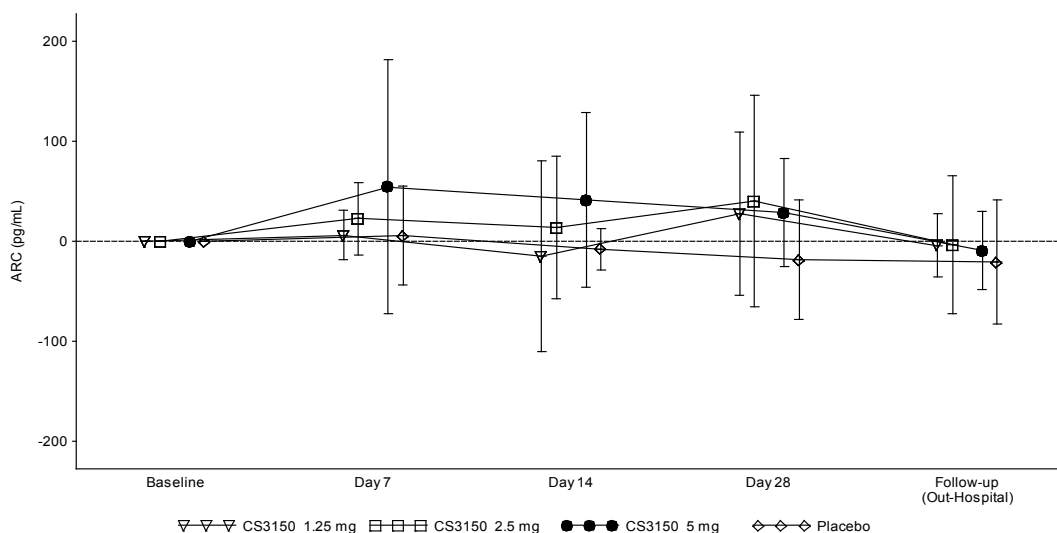
PAC、ARC、PRA、及びアンジオテンシン II は、すべての CS-3150 群で Day 7 には上昇を認め、Day 28 まで観察期より高値で推移した。事後検査では、プラセボ群と同程度の値に低下した。

図 2.7.6.23.6-2 PAC の観察期からの変化量の推移: DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD
Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-8

図 2.7.6.23.6-3 ARC の観察期からの変化量の推移: DN 対象用量探索 P2 試験



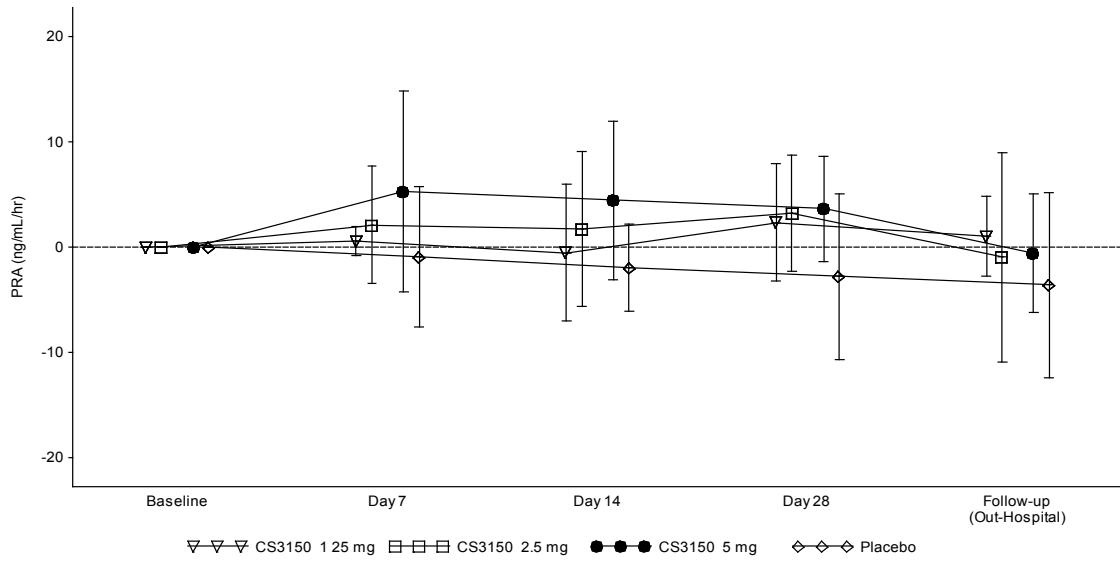
算術平均値 ± SD
Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-10

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

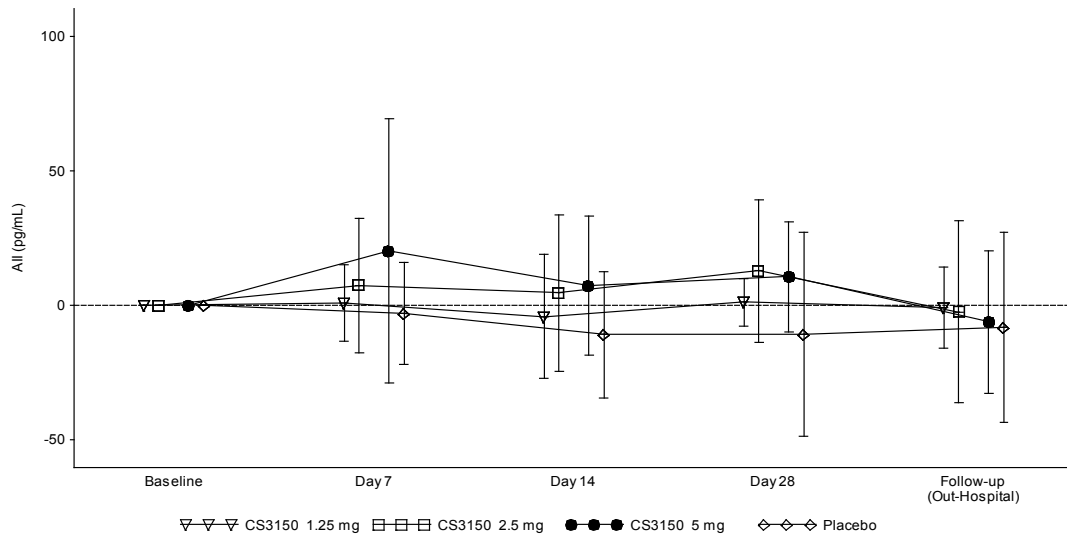
図 2.7.6.23.6-4 PRA の観察期からの変化量の推移: DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-12

図 2.7.6.23.6-5 アンジオテンシン II の観察期からの変化量の推移:
DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD、AII: アンジオテンシン II

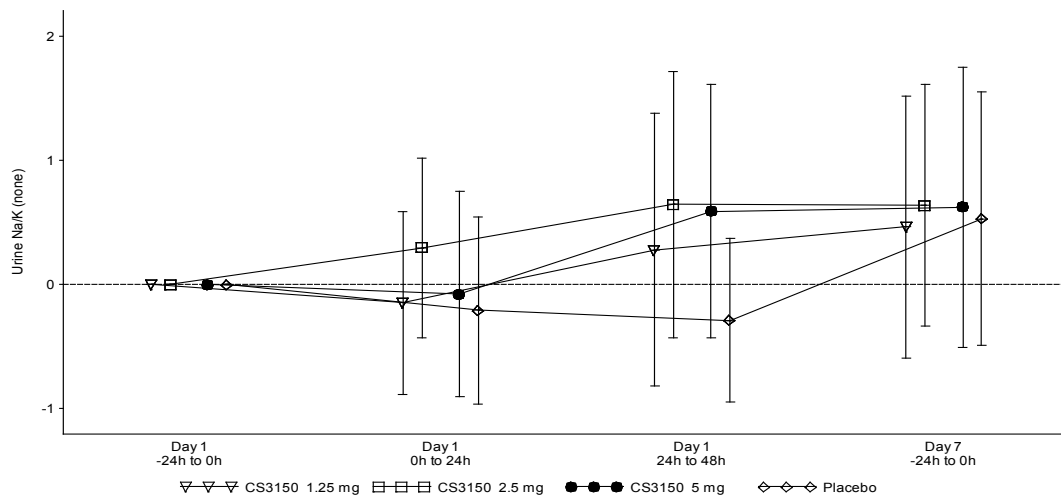
Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-14

23.6.6 尿中ナトリウム／カリウム比

24 時間区分での尿中ナトリウム／カリウム比の観察期からの変化量の推移を図 2.7.6.23.6-6 に示す。

尿中ナトリウム／カリウム比は、CS-3150 2.5 mg 群で投与開始後 24 時間から、1.25 mg 群及び 5 mg 群では投与開始後 48 時間から増大し、Day 7 まで観察期より高値で推移した。

図 2.7.6.23.6-6 尿中ナトリウム／カリウム比の観察期からの変化量の推移 (24 時間区分) :
DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

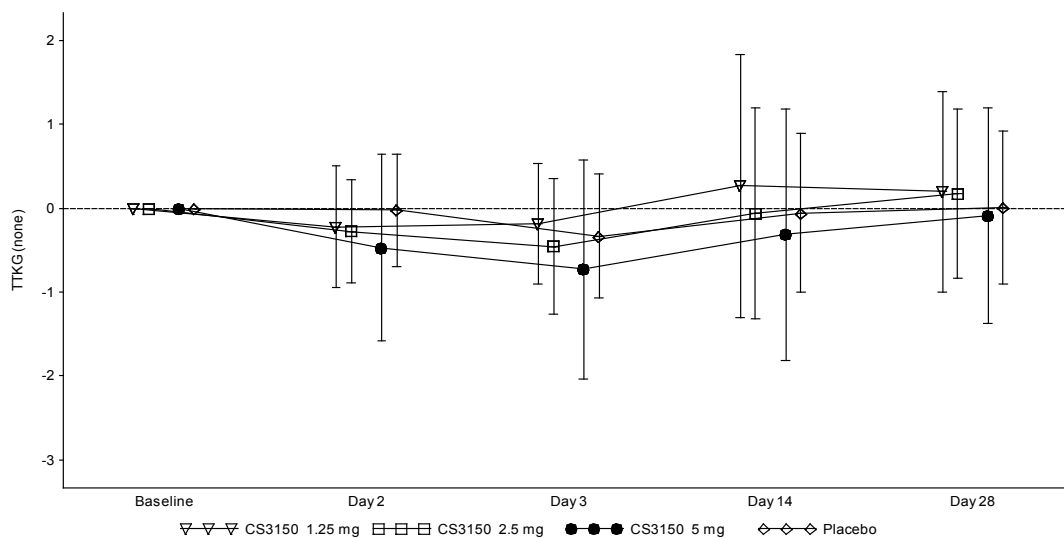
Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-20

23.6.7 transtubular potassium gradient (TTKG)

TTKG の観察期からの変化量の推移を図 2.7.6.23.6-7 に示す。

TTKG は Day 3 までは用量依存的に低下したが、以後は CS-3150 の投与量と TTKG の間に関連性は認められず、プラセボ群と同程度の値まで上昇した。

図 2.7.6.23.6-7 TTKG の観察期からの変化量の推移: DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

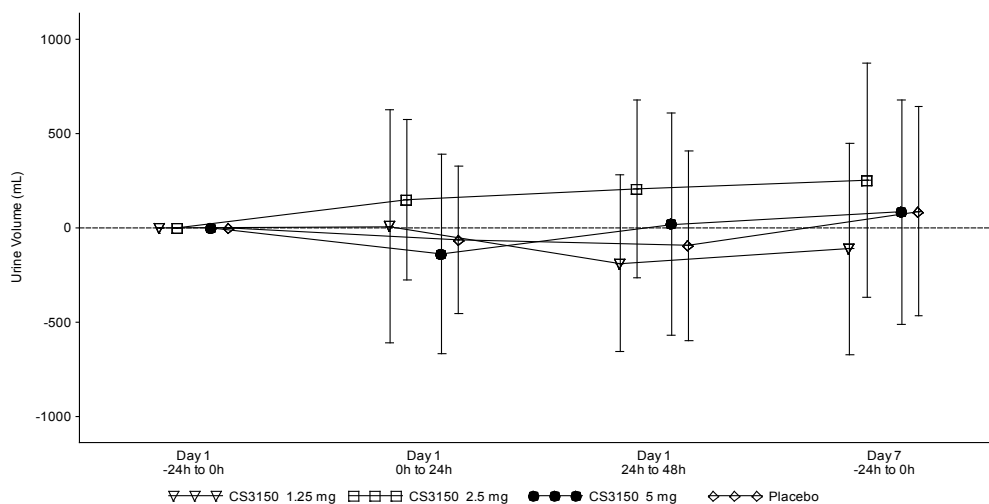
Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-22

23.6.8 尿量及び尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量

24 時間区分での尿量の観察期からの変化量の推移を図 2.7.6.23.6-8 に、尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量の観察期からの変化量の推移を図 2.7.6.23.6-9 に示す。

尿量及び尿中電解質（ナトリウム、カリウム）の排泄量と CS-3150 の投与量との間に、明確な関連性は認められなかった。

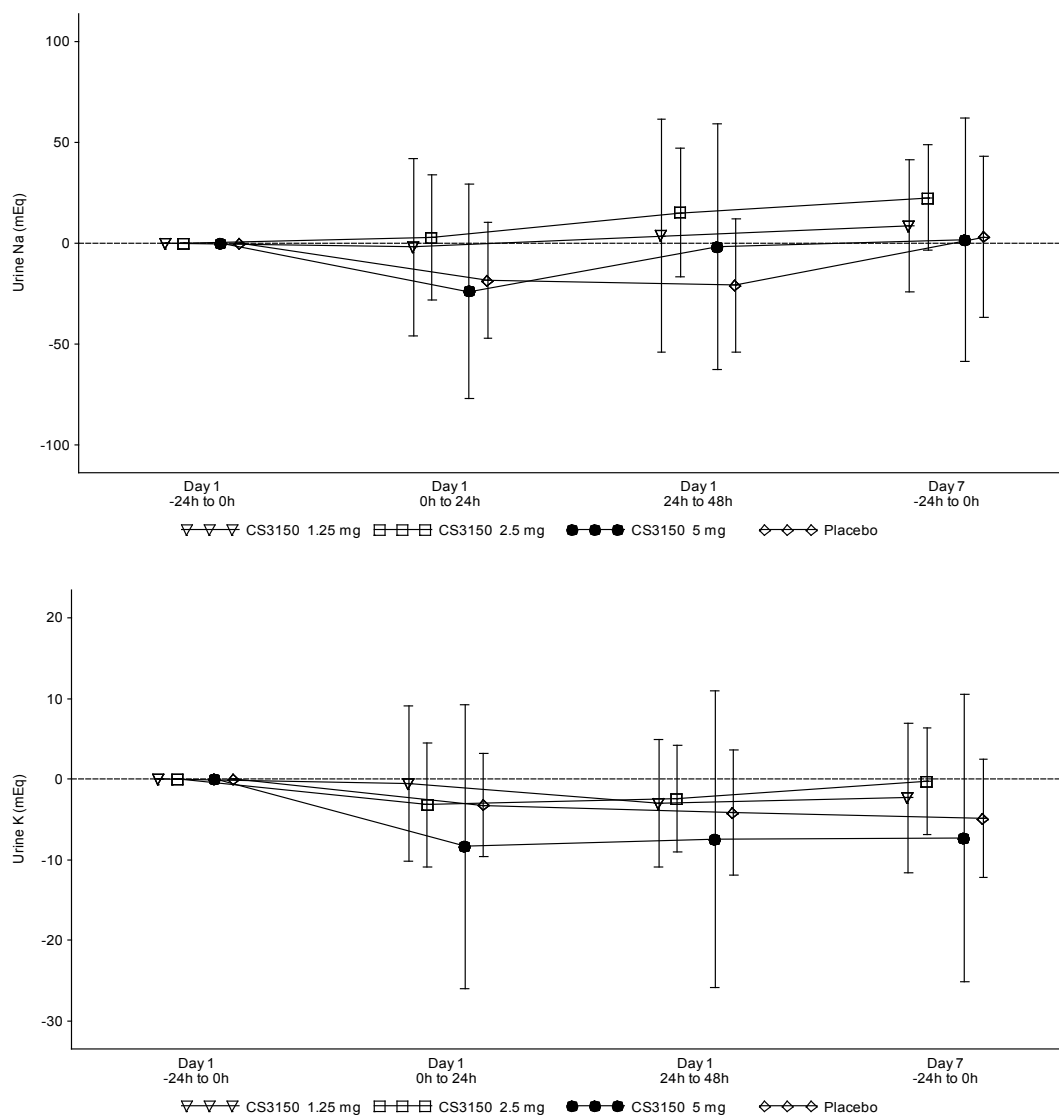
図 2.7.6.23.6-8 尿量の観察期からの変化量の推移（24 時間区分）：
DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-16

図 2.7.6.23.6-9 尿中電解質（ナトリウム、カリウム）排泄量の観察期からの変化量の推移
(24 時間区分) : DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-18

23.7 薬物動態の結果

23.7.1 CS-3150 の薬物動態

CS-3150 各投与群の、Day 1~28 の CS-3150 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.23.7-1 に示す。Day 1 及び Day 27 の CS-3150 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.23.7-1 に示す。

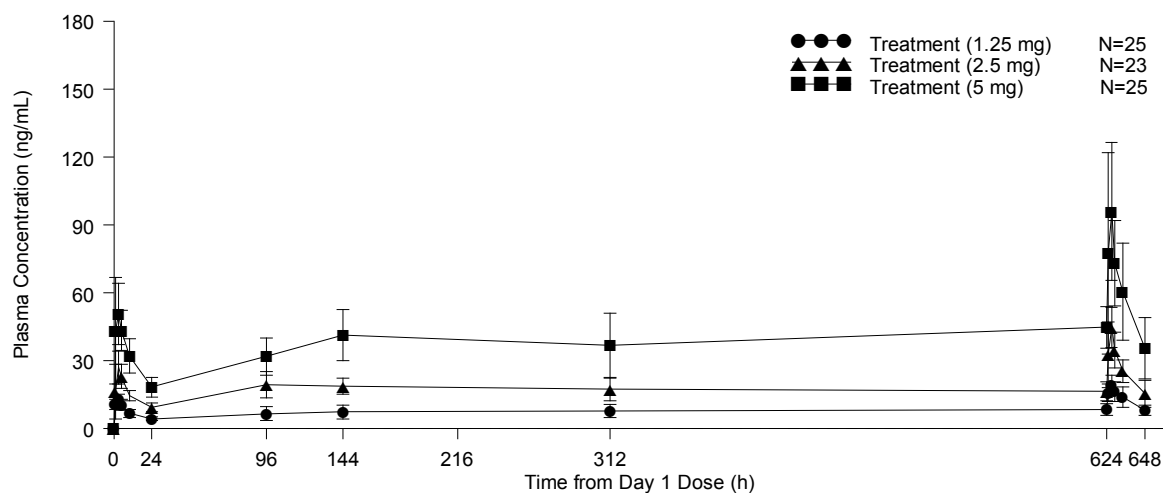
CS-3150 の Cmax 及び AUCtau は、CS-3150 の投与量の増加に伴って上昇した。また、Day 1 及び Day 27 の Tmax (中央値) は、いずれも 3.000 時間であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.23.7-1 CS-3150 の血漿中濃度推移 (Linear scale) : DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-23

表 2.7.6.23.7-1 CS-3150 の血漿中薬物動態パラメータ: DN 対象用量探索 P2 試験

	CS-3150					
	1.25 mg		2.5 mg		5 mg	
	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27
Cmax ^a (ng/mL)	12.83 (2.2393)	19.73 (4.3344)	28.55 (7.0882)	45.68 (7.2599)	54.80 (15.114)	95.98 (30.509)
Tmax ^b (h)	3.000 (2.92, 3.00)	3.000 (2.97, 5.02)	3.000 (1.00, 5.00)	3.000 (1.00, 3.00)	3.000 (1.00, 5.00)	3.000 (3.00, 3.00)
AUCtau ^a (ng·h/mL)	169.3 (38.446)	298.2 (87.697)	376.4 (74.256)	630.1 (138.10)	803.4 (101.30)	1409 (465.93)
Robs ^a	—	1.868 (0.28372)	—	1.721 (0.19132)	—	1.942 (0.36044)

a: 平均値 (SD)

b: 中央値 (最小値、最大値)

Source: 5.3.5.4-1 Table 11.4-8

23.7.2 R-413942 の薬物動態

CS-3150 各投与群の、Day 1～28 の R-413942 (CS-3150 の代謝物) の血漿中濃度推移を図 2.7.6.23.7-2 に示す。Day 1 及び Day 27 の R-413942 の血漿中薬物動態パラメータ及び Day 27 の CS-3150 に対する R-413942 の AUClast 比を表 2.7.6.23.7-2 に示す。

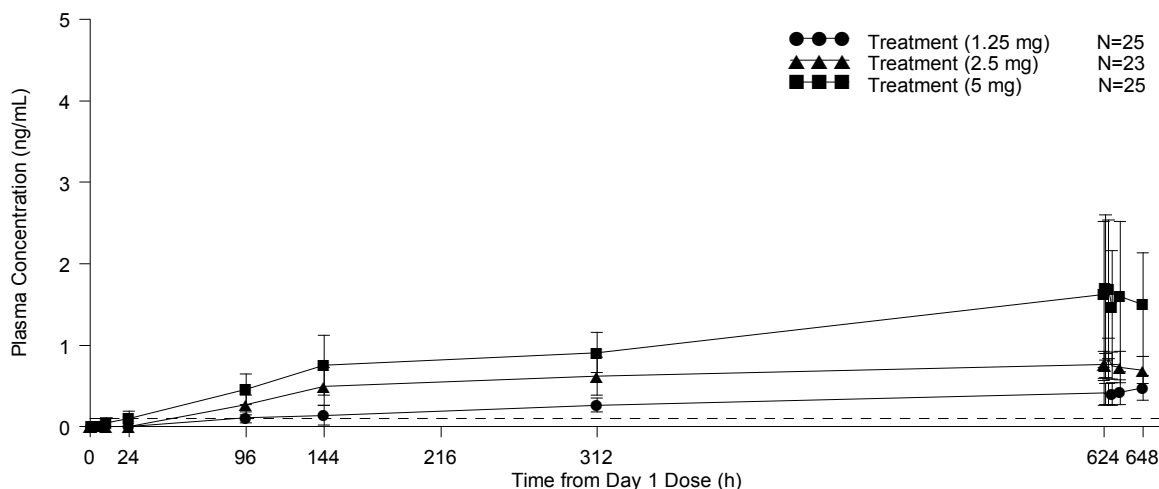
Day 27 の CS-3150 に対する R-413942 の AUClast 比は、0.0144～0.0500 であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

図 2.7.6.23.7-2 R-413942 の血漿中濃度推移 (Linear scale) : DN 対象用量探索 P2 試験



算術平均値 ± SD

Source: 5.3.5.4-1 Figure 11.4-24

表 2.7.6.23.7-2 R-413942 の血漿中薬物動態パラメータ: DN 対象用量探索 P2 試験

	CS-3150					
	1.25 mg		2.5 mg		5 mg	
	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27	Day 1	Day 27
Cmax ^a (ng/mL)	NC	0.4600 (0.16529)	NC	0.8837 (0.20066)	0.08580 (0.084683)	1.800 (0.84596)
Tmax ^b (h)	NC	16.875 (1.00, 23.93)	NC	3.000 (0.00, 23.92)	23.833 (23.75, 23.83)	1.000 (0.00, 10.00)
AUCtau ^a (ng·h/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	46.63 (34.377)
Robs	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Ratio ^c	—	0.03566 (0.0087864)	—	0.03335 (0.0099231)	—	0.03134 (0.015194)

NC: 算出せず

a: 平均値 (SD)

b: 中央値 (最小値、最大値)

c: CS-3150 に対する R-413942 のモル比 (平均値 (SD)) = (R-413942 の AUClast / CS-3150 の AUClast) × (CS-3150 の分子量 / R-413942 の分子量)

Source: 5.3.5.4-1 Table 11.4-9

23.8 安全性の結果

23.8.1 有害事象の発現状況

23.8.1.1 有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.23.8-1 に示す。

有害事象の発現率は、CS-3150 1.25 mg 群 36.0% (9/25)、2.5 mg 群 30.4% (7/23)、5 mg 群 52.0% (13/25)、及びプラセボ群 28.0% (7/25) であった。

CS-3150 の各群で比較的良好にみられた有害事象は、血中カリウム増加 (CS-3150 1.25 mg 群 4.0%、2.5 mg 群 13.0%、5 mg 群 12.0%、プラセボ群 4.0%、以下同順)、便秘 (8.0%、0.0%、16.0%、4.0%)、鼻咽頭炎 (4.0%、4.3%、8.0%、8.0%)、及び低血糖症 (4.0%、8.7%、4.0%、0.0%) であった。CS-3150 の降圧作用に基づく、低血圧症、めまいなどの有害事象は認めら

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

れなかった。

CS-3150 の各群で、重症度が重度と判定された有害事象はなかった。中等度と判定された有害事象は、2.5 mg 群 1 名に発現した肝障害であり、後観察期に AST 及び ALT が最大で 70 U/L（基準値上限の約 1.8 倍）及び 104 U/L（基準値上限の約 2.3 倍）に上昇したが、ALP 及び総ビリルビンの検査値は基準値の範囲内で推移し、治験薬の投与中止と治療薬の投与によって回復した。なお、いずれの CS-3150 群の集計でも、投与開始後に肝機能検査値が上昇する傾向は認められなかった。プラセボ群では、重度の有害事象として胃腸炎（1 名）、中等度の有害事象として結膜炎及び嘔吐（各 1 名）が発現した。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ群 12.0% (3/25)、CS-3150 1.25 mg 群 4.0% (1/25)、2.5 mg 群 8.7% (2/23)、5 mg 群 16.0% (4/25) であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の内訳は、血中カリウム増加（プラセボ群 1 名、CS-3150 2.5 mg 群 2 名、5 mg 群 2 名）、胃腸炎（プラセボ群 1 名）、上室性期外収縮（CS-3150 1.25 mg 群 1 名）、肝障害（CS-3150 2.5 mg 群 1 名）、及び頻尿（CS-3150 5 mg 群 1 名）であった。

表 2.7.6.23.8-1 事象別有害事象発現被験者数: DN 対象用量探索 P2 試験 (1/2)

SOC PT	プラセボ	CS-3150		
	N = 25	1.25 mg N = 25	2.5 mg N = 23	5 mg N = 25
有害事象発現被験者数	7 (28.0)	9 (36.0)	7 (30.4)	13 (52.0)
感染症および寄生虫症	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.3)	2 (8.0)
胃腸炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.3)	2 (8.0)
血液およびリンパ系障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
神経系障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
意識消失	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 15.1

Source: 5.3.5.4-1 Table 12.2-2

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.23.8-1 事象別有害事象発現被験者数: DN 対象用量探索 P2 試験 (2/2)

SOC	プラセボ	CS-3150		
		1.25 mg	2.5 mg	5 mg
PT	N = 25	N = 25	N = 23	N = 25
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)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口腔内不快感	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (13.0)	4 (16.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血中カリウム増加	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (13.0)	3 (12.0)
ヘモグロビン減少	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (4.3)	1 (4.0)
動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
眼の擦過傷	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 15.1

Source: 5.3.5.4-1 Table 12.2-2

23.8.1.2 死亡

死亡は認められなかった。

23.8.1.3 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 名に発現した胃腸炎であった。重症度は重度で、治験薬との因果関係はありと判定され、入院及び治療薬の投与によって回復した。

23.8.1.4 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止せざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。重要な有害事象は、血中カリウム増加が 3 名 (CS-3150 2.5 mg 群 1 名、5 mg 群 2 名) 及び肝障害が 1 名 (CS-3150 2.5 mg 群) であった。肝障害は中等度、治験薬との因果関係を関連ありと判定され、投薬によって軽快した。血中カリウム増加の詳細

細を 23.8.3 に示す。

23.8.2 臨床検査値の評価

血清ナトリウムの平均値は、すべての CS-3150 群でプラセボ群より低値で推移し、血清クレアチニン及び尿酸の平均値は、すべての CS-3150 群でプラセボ群より高値で推移した。それらの変化量は、CS-3150 の投与量に概ね依存した。

その他の検査項目では、検査値と CS-3150 の投与量との間に関連性は認められなかった。

23.8.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の平均値は、すべての CS-3150 群で観察期から上昇して Day 14 で最高値を示し、その変化量は CS-3150 の投与量に概ね依存した。Day 28 で血清カリウム値は低下し、事後検査ではいずれの CS-3150 群もプラセボ群と同程度の値に低下した。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者は 10.2% (10/98) で、投与群ごとの割合は、プラセボ群 8.0% (2/25)、CS-3150 1.25 mg 群 0% (0/25)、2.5 mg 群 13.0% (3/23)、及び 5 mg 群 20.0% (5/25) であり、CS-3150 の投与量に依存した。また、CS-3150 群では、発現時期に特定の傾向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 10 名のうち、7 名（プラセボ群 1 名、CS-3150 2.5 mg 群 3 名、5 mg 群 3 名）の血中カリウム値上昇が有害事象（血中カリウム増加）と判断された。また、血清カリウム値上昇の中止基準に該当したため、試験を中止した被験者は 4 名（有害事象と判断されなかったプラセボ群の 1 名を含む）であった。いずれも血清カリウム値上昇によると考えられる自覚症状は認められず、治験薬投与中止以外の処置はせず、投与中止 5～20 日後に回復した。

23.8.4 バイタルサイン及び心電図の評価

バイタルサインに関して、特筆すべき変化は認められなかった。治験薬投与開始後に 12 誘導心電図所見が「異常」となった被験者は認められなかった。

23.9 結論

本試験では CS-3150 の安全性及び薬力学の検討を目的として、アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者 98 名を対象に、CS-3150 1.25 mg、2.5 mg、又は 5 mg を、プラセボを対照薬として 1 日 1 回、4 週間経口投与した。その結果、すべての CS-3150 群で、忍容性及び安全性に大きな問題は認められなかった。

本薬の安全性を評価する上で重要な、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者数の割合は、CS-3150 の投与量に依存した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中カリウム増加が 3 名及び肝障害が 1 名に発現した。今後の試験でも、引き続き、血清カリウム値及び肝機能検査値の変動に注意を払う必要がある。

薬力学の検討では、CS-3150 の MR 阻害作用に基づくと考えられる薬力学評価項目の変動が、すべての CS-3150 群で認められた。また、糖尿病性腎症を目標適応症とした開発で有効

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

性の指標となり得る UACR は、すべての CS-3150 群で、投与開始後から投与終了時まで持続的に低下し、アルブミン尿減少効果を示すことが探索的に確認された。

24. CS-3150 第II相試験—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—

.....資料番号 5.3.5.4-2

24.1 試験方法

24.1.1 試験の目的

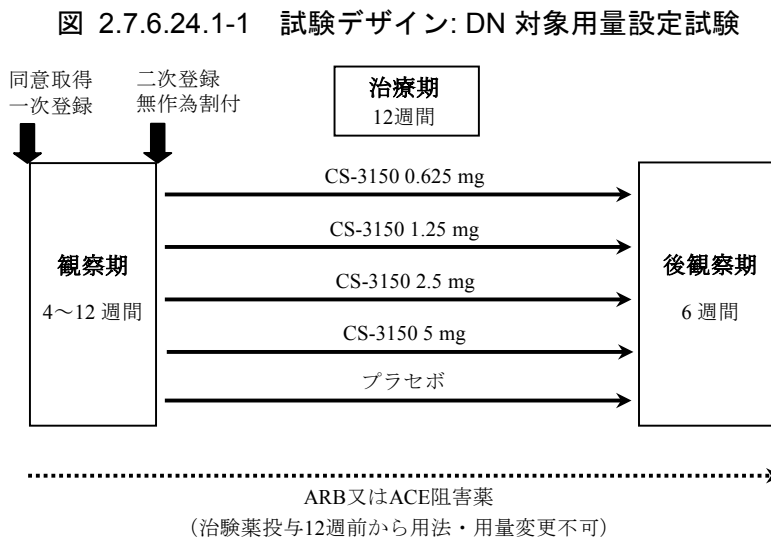
微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象に、CS-3150を1日1回12週間投与したときのUACRの変化率に関して、プラセボに対するCS-3150の優越性を確認し、至適用量を検討する。併せて、CS-3150を投与したときの安全性を検討する。

24.1.2 試験期間

2015年1月■日（最初の被験者の同意取得日）～2016年6月■日（最終観察日）

24.1.3 試験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、5群並行群間比較試験
試験デザインの概要を図 2.7.6.24.1-1 に示す。



Source: 5.3.5.4-2 図 9.1-1

割付方法: 「UACR 値」、「eGFRcreat 値」を調整因子とする最小化法を用いて無作為化した。

24.1.4 対象

微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者

24.1.4.1 選択基準

24.1.4.1.1 一次登録時の選択基準

観察期開始時に以下 1)、2)の基準をすべて満たす患者

- 1) 2型糖尿病と診断された患者
- 2) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の患者

24.1.4.1.2 二次登録時の選択基準

治験薬投与開始時に以下 1) ~ 3)の基準をすべて満たす患者

- 1) Visit 2 (治験薬投与開始 4 週前)、Visit 3 (治験薬投与開始 2 週前)、及び Visit 4 (治験薬投与開始 1 週前) に測定した早朝第一尿の UACR が、2 回以上 45 mg/g·Cr 以上 300 mg/g·Cr 未満であった患者
- 2) Visit 2 (治験薬投与開始 4 週前) 及び Visit 3 (治験薬投与開始 2 週前) の eGFR_{creat} がいずれも 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者
- 3) 治験薬投与開始 12 週間以上前から ARB 又は ACE 阻害薬 1 剤(いずれも通常用量の最大用量) を用法・用量の変更なく服用しており、試験期間中も変更の予定がない高血圧又は正常血圧の患者

24.1.4.2 除外基準

24.1.4.2.1 一次登録時の除外基準

観察期開始時に以下の項目のいずれかに該当する患者は本試験の対象としなかった。

- 1) 1型糖尿病患者
- 2) 二次的な耐糖能障害を有する患者(膵外分泌疾患、内分泌疾患、重度の感染症など)
- 3) 非糖尿病性の腎症と診断された患者(糸球体腎炎、ループス腎炎など)
- 4) ネフローゼ候群の患者: 尿蛋白 3.5 g/日以上(又は随時尿での尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/g·Cr 以上)が持続し、低蛋白血症(血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下)又は低アルブミン血症(血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下)を有する患者
- 5) 二次性高血圧症(腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、妊娠中毒症、単腎による高血圧など)又は悪性高血圧症患者
- 6) 文書同意取得前 12 週間以内に腎疾患の急速な増悪(血清クレアチニン値が 50%以上上昇)が認められた患者
- 7) 起立性低血圧の合併又は既往を有する患者
- 8) 文書同意取得前 1 年以内に高カリウム血症による入院の経験がある患者
- 9) 重篤な肝疾患(肝不全、肝硬変など)を有する患者
- 10) スピロラクトン又はエプレレノンによる重大な副作用(電解質異常、急性腎不全など)の既往を有する患者
- 11) ARB 又は ACE 阻害薬による重大な副作用(高カリウム血症など)の既往を有する患者

- 12) ARB 又は ACE 阻害薬の治療開始後にこれらの薬剤が原因と考えられる血清クレアチニン値急上昇（12 週間以内に血清クレアチニン値が 50%以上上昇）の既往を有する患者
- 13) 以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を有する患者
 - i) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術が施行された患者
 - iii) 文書同意取得前 6 ヶ月以内に頸動脈又は末梢血管の血行再建術が施行された患者
- iv) 文書同意取得前 1 年以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
- v) NYHA 心機能分類で III～IV 度の心不全患者
- vi) 生命を脅かす難治性の弁疾患を有する患者
- vii) 生命を脅かす難治性の心室性不整脈を有する患者
- 14) 悪性腫瘍で現在治療中の患者
- 15) 併用禁止薬の規定に抵触する患者又は試験期間中に使用が必要となる患者
- 16) 重大な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 17) 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、試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
- 18) 過去に CS-3150 の試験に参加し、治験薬を割り付けられた患者
- 19) 文書同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
- 20) その他、治験責任医師等が本試験の対象として不適当と判断した患者

24.1.4.2.2 二次登録時の除外基準

治験薬投与開始時に以下の項目のいずれかに該当する患者は本試験の対象としなかった。

- 1) Visit 2 及び Visit 3 に測定した収縮期血圧（座位）が 160 mmHg 以上又は 110 mmHg 未満の値を示した患者
- 2) Visit 2 及び Visit 3 に測定した拡張期血圧（座位）が 100 mmHg 以上又は 50 mmHg 未満の値を示した患者
- 3) Ca拮抗薬、利尿薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、その他の交感神経遮断薬、血管拡張薬、血糖降下薬、及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬を使用している場合、治験薬投与開始前 12 週間以内に用法・用量を変更した患者又は試験期間中に用法・用量の変更が必要と予想される患者
- 4) Visit 2 検査以降の臨床検査で以下のいずれかに該当した患者
 - i) AST、ALT のいずれかが 100 U/L 以上
 - ii) 血清カリウム値が以下に該当する患者
 - eGFR_{creat} が 45 mL/min/1.73 m² 以上の患者の場合、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 5.1 mEq/L 以上

- eGFR_{creat} が 30 mL/min/1.73 m² 以上 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者の場合、血清カリウム値が 3.5 mEq/L 未満又は 4.8 mEq/L 以上
- iii) HbA1c (NGSP) が 8.4%以上
- 5) 一次登録日以降、腎疾患の急速な増悪（血清クレアチニン値が 50%以上上昇）を認めた患者
- 6) 一次登録日以降、高カリウム血症による入院を経験した患者
- 7) 一次登録日以降、ARB 又は ACE 阻害薬による重大な副作用を発現した患者
- 8) Visit 3 検査で測定した血清ナトリウム値と血清クロール値の差（ナトリウム－クロール）が 32 mEq/L 未満の患者
- 9) 一次登録日以降、以下のいずれかに該当する脳心血管系疾患を認めた患者
 - i) 急性冠症候群の発現が認められた患者
 - ii) 経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術が施行された患者
 - iii) 頸動脈又は末梢血管の血行再建術が施行された患者
 - iv) 脳卒中又は一過性脳虚血発作の発現が認められた患者
- 10) 一次登録日以降、併用禁止薬の規定に抵触した又は治験薬投与開始後に使用が必要となる患者
- 11) 一次登録日以降、妊娠又は妊娠している可能性が判明した女性、授乳中の女性、試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
- 12) その他、治験責任医師等が本試験の対象として不相当と判断した患者

24.1.5 治験薬

- 被験薬:
CS-3150 0.625 mg 錠 (CS-3150-0.625、ロット番号 C3150F1H14T02)
CS-3150 2.5 mg 錠 (CS-3150-2.5、ロット番号 C3150F2H14T03)
- 対照薬:
CS-3150 プラセボ錠 (CS-3150-P、ロット番号 C3150F1H14T01)

用法・用量

表 2.7.6.24.1-1 に示すいずれかの投与群の治験薬を、1 日 1 回 12 週間、朝食後経口投与した。

表 2.7.6.24.1-1 投与群ごとの治験薬の組み合わせ: DN 対象用量設定試験

投与群	治験薬の組み合わせ
CS-3150 0.625 mg 群	CS-3150-0.625 × 1 錠及び CS-3150-P × 1 錠
CS-3150 1.25 mg 群	CS-3150-0.625 × 2 錠
CS-3150 2.5 mg 群	CS-3150-2.5 × 1 錠及び CS-3150-P × 1 錠
CS-3150 5 mg 群	CS-3150-2.5 × 2 錠
プラセボ群	CS-3150-P × 2 錠

Source: 5.3.5.4-2 表 9.4-1

用法・用量の設定根拠

臨床的に問題となる血清カリウム値の上昇がなくアルブミン尿減少効果が期待できる用量を検討するため、有効性及び安全性の観点から最大投与量を 5 mg と設定した。DN 対象用量探索 P2 試験 (5.3.5.4-1) で CS-3150 を 4 週間投与した結果、微量アルブミン尿を有する糖尿病患者の UACR 変化率は、用量依存的に大きくなる傾向が認められ、CS-3150 5 mg が最大効果を示す可能性が示唆された。また、DN 対象用量探索 P2 試験で、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上又は 2 回連続で 5.5 mEq/L 以上を示した被験者数には、CS-3150 5 mg 群とプラセボ群とで大きな違いは認められなかった。DN 対象用量探索 P2 試験では、最小用量の CS-3150 1.25 mg の UACR 変化率がプラセボと比較して大きかった。類薬のエプレレノンやスピロノラクトンを ACE 阻害薬に上乗せ投与した試験では、尿中アルブミン又は尿中蛋白質は、投与 4 週目以降もさらなる減少を続けていたとの報告があることから、12 週投与することでさらに UACR が低下すると考えられ、1.25 mg より低い用量である 0.625 mg での有効性を検討する必要がある可能性があり、最小投与量を 0.625 mg とした。

食事の影響 (50 mg) 試験 (5.3.1.1-1) の結果、CS-3150 50 mg を投与した際の食後投与時の生物学的利用率は空腹投与時より増加し、個体間変動も少なかったことから、朝食後経口投与を規定することとした。

24.1.6 計画された被験者数

治療期移行被験者数として 325 名 (CS-3150 0.625 mg 群、1.25 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群、プラセボ群: 各群 65 名)

被験者数の設定根拠

目標被験者数は、主要評価項目である UACR の変化率に基づき設定した。本試験に先立って実施された DN 対象用量探索 P2 試験の結果に基づき、本試験での投与前から投与開始後 12 週時までの UACR 変化率 (投与前比の幾何平均) をプラセボ群で -10% (対数変換後の UACR 変化量で -0.105 に相当)、CS-3150 1.25 mg 群で -33% (対数変換後の UACR 変化量で -0.400 に相当)、対数変換後の UACR 変化量の標準偏差を 0.55 と見積もり、UACR 変化率と CS-3150 の各用量間に用量反応関係がある程度期待できると仮定した。この仮定のもとで、第 1 種の過誤確率を両側 5% に設定し、プラセボ群と CS-3150 各用量群との対比較を行った際に、CS-3150 1.25 mg 以上の用量群での優越性を 80% 以上の検出力で検出するために必要な被験者数は 1 群 56 名となった。これに約 5% の脱落と固定順検定法を用いた多重性考慮による検出力低下を考慮し、目標被験者数を 1 群 65 名と設定した。

24.1.7 評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.24.1-2 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.1-2 観察・検査スケジュール: DN 対象用量設定試験

	観察期 (4~12 週間)					治療期 (12 週間)												後観察期 (事後検査)	
	開始日*	-4 週	-2 週	-1 週	終了日**	1 日目	4 日目	1 週	2 週	3 週	4 週	6 週	8 週	10 週	11 週	12 週	中止時	投与終了・中止 4 週後	投与終了・中止 6 週後
来院時点 (Visit)	1	2	3	4	—	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		16	17
同意取得	●																		
被験者背景、身長 (適格性の判定)	←●→																		
登録センター連絡	●				←●→														
治療薬投与・服薬状況					←●→														
ARB/ACE 阻害薬投与 ^a	←●→																		
併用薬	←●→																		
診察・問診	●	● ^b	●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血圧・脈拍数	●	● ^b	●			●			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重			●													●	●		
有害事象						←●→													
血液学的検査			●								●		●			●	●		
血液生化学検査			●								●		●			●	●		
尿定性検査 ^c			●								●		●			●	●		
血清カリウム測定 ^d		●	●				●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●
妊娠検査 ^e	●																		
12 誘導心電図検査			●								●		●			●	●		
バンキング						←●→											f		
薬物動態											●					●	● ^g		
RAAS ホルモン ^h						●					●					●	● ^g		●
血清クレアチニン測定 ^d		●	●				●		●		●	●	●	●		●	● ^g	●	●
血清シスタチン C 測定			●				●		●		●	●	●	●		●	● ^g	●	●
UACR (早朝第一尿)		●	●	● ⁱ							●		●		●	●	● ^g	●	●

●: 実施 ←●→: 期間中に少なくとも 1 回実施 ←→: 期間中継続して調査 *: 開始日 (-4~-12 週) **: 終了日 (投与開始 1 日前)

a: 試験期間中の用法用量変更不可

b: 開始日と Visit 2 が同日の場合は不要

c: 早朝第一尿の採取日と同日の場合は、早朝第一尿から本検査用の検体を採取してもよいこととした。

d: 血清カリウム及び血清クレアチニンは血液生化学検査と同時点の場合それに含めた。

e: 妊娠の可能性有りの女性のみ実施した。

f: バンキングの同意が得られた被験者のみ、いずれかの採血と同時に 1 回採血した。

g: 可能な場合に実施した。

h: 測定可能な実施医療機関・被験者のみ行った。

i: Visit 2, Visit 3 とともに選択基準に合致した場合、実施不要。

Source: 5.3.5.4-2 表 9.5-1

24.1.8 評価項目

24.1.8.1 有効性評価項目

1) 主要評価項目

UACR の観察期から投与終了時（11 週時点と 12 週時点の平均）までの変化率

2) 副次評価項目

- UACR の寛解*達成率
- UACR の推移
- eGFRcreat、eGFRcys の推移

*: 11 週時点と 12 週時点の UACR がいずれも 30 mg/g·Cr 未満で観察期 UACR より 30%以上低下していること

24.1.8.2 薬力学評価項目

1) 座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）

2) RAAS ホルモン（PAC、PRA*）

*: 測定可能な実施医療機関・被験者のみ行った

24.1.8.3 薬物動態評価項目

血漿中 CS-3150 濃度

24.1.8.4 安全性評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、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

24.1.9 統計手法

24.1.9.1 有効性の解析

有効性の解析には主に FAS を用いた。また、PPS を対象として同様の解析を行い、結果の頑健性を検討した。仮説検定に用いる有意水準は両側 5%、信頼区間は両側 95%とした。

主要評価項目である UACR 値に欠測がある場合は、LOCF 法を適用し、治験薬投与開始後のデータを用いて補完した。座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の変化量でも LOCF 補完を行った解析を実施した。

24.1.9.1.1 有効性の主要評価項目に対する解析

24.1.9.1.1.1 主解析

対数変換後の UACR 値に関して、観察期から投与終了時までの変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期の対数変換後の UACR 値、eGFRcreat、及び座位血圧（収縮期血圧）を共変量とした ANCOVA モデルを用い、各投与群の投与前値比を算出した。また、プラ

セボ群と CS-3150 各用量群の対比較を行い、投与前値比の比とその 95%信頼区間及び P 値を算出した。UACR 変化率の群間比較の際は、固定順検定法を用いた多重性調整を行った。すなわち、プラセボ群との対比較は、CS-3150 高用量群から順に両側 5%の有意水準で対比較を行い、有意となった場合のみ、引き続き用量群での対比較を両側 5%の有意水準で行った。

24.1.9.1.1.2 副解析

対数変換後の UACR 値に関して、観察期から投与終了時までの変化量を目的変数、投与群のみを説明変数とした ANOVA モデルを用い、主解析と同様の解析を行った。

24.1.9.1.2 有効性の副次評価項目に対する解析

- 1) UACR の寛解達成率に関して、各投与群の寛解達成率の点推定値と F 分布に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。また、寛解の有無を目的変数、投与群、観察期の UACR 値、eGFR_{creat}、及び座位血圧（収縮期血圧）を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用い、プラセボ群と CS-3150 各用量群間で寛解達成率の群間比較を行い、寛解達成に対する調整オッズ比とその 95%信頼区間及び P 値を算出した。感度分析として、投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた解析も行い、寛解達成に対するオッズ比とその 95%信頼区間及び P 値を算出した。
- 2) UACR に関して、時点ごとに主要評価項目と同様に変化率の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。対数変換後の eGFR 値（eGFR_{creat}、eGFR_{reys}）に関して、時点ごとに観察期から投与終了時までの変化量を目的変数、投与群、及び観察期の eGFR 値を説明変数とした ANCOVA モデルを用い、各投与群の変化率を算出した。

24.1.9.1.3 その他の有効性の評価項目に対する解析

主要評価項目に関して、主解析及び副解析と同様の解析モデルを用いてプラセボ群及び CS-3150 各投与の用量反応関係を最大対比法で検討した。検討には表 2.7.6.24.1-3 に示す対比係数を用い、各々の係数を用いた場合の対比検定のカイ二乗値及び P 値を算出した。

表 2.7.6.24.1-3 用量反応関係の検討に用いる対比係数: DN 対象用量設定試験

対比の定義	対比係数 ^a
対比係数 1: CS-3150 5 mg から効果あり	(1, 1, 1, 1, -4)
対比係数 2: CS-3150 2.5 mg から効果あり	(3, 3, 3, -2, -7)
対比係数 3: CS-3150 1.25 mg から効果あり	(6, 6, 1, -4, -9)
対比係数 4: 直線的な用量反応関係	(2, 1, 0, -1, -2)
対比係数 5: CS-3150 2.5 mg から効果が飽和	(9, 4, -1, -6, -6)
対比係数 6: CS-3150 1.25 mg から効果が飽和	(7, 2, -3, -3, -3)
対比係数 7: CS-3150 0.625 mg から効果が飽和	(4, -1, -1, -1, -1)

a: 対比係数は、(プラセボ, CS-3150 0.625 mg, CS-3150 1.25 mg, CS-3150 2.5 mg, CS-3150 5 mg) に対する係数を表し、対数変換後の UACR 値の変化量に適用した。

Source: 5.3.5.4-2 表 9.7-2

24.1.9.2 薬力学の解析

薬力学解析対象集団を対象に、座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）に関して、観察期から投与終了時までの変化量を目的変数、投与群を説明変数、観察期基準血圧値を共変量とした 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%信頼区間を算出し、プラセボ群と CS-3150 各用量群の変化量の最小二乗平均値の差、その 95%信頼区間、及び *P* 値も算出した。また、時点ごとに同様の解析を行った。さらに、対数変換後の RAAS ホルモン測定値に関して、各時点の投与開始時（Day 1）からの変化量を目的変数、投与群を説明変数、投与開始時（Day 1）の対数変換後の測定値を共変量とした ANCOVA モデルを用い、各投与群の変化率の調整済み最小二乗平均値とその 95%信頼区間を算出した。

24.1.9.3 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象とした。投与群ごとに、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の割合を算出した。

24.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.24.2-1 に示す。

本試験では、365 名が各投与群に無作為に割り付けられた（プラセボ群 73 名、CS-3150 0.625 mg 群 73 名、1.25 mg 群 73 名、2.5 mg 群 72 名、5 mg 群 74 名）。治療期移行後に、試験を中止した被験者は 35 名（プラセボ群 7 名、CS-3150 0.625 mg 群 3 名、1.25 mg 群 7 名、2.5 mg 群 4 名、5 mg 群 14 名）であった。主な中止理由は、有害事象による中止（22 名：プラセボ群 2 名、CS-3150 0.625 mg 群 2 名、1.25 mg 群 4 名、2.5 mg 群 3 名、5 mg 群 11 名）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.2-1 被験者の内訳: DN 対象用量設定試験

	プラセボ	CS-3150				合計	全体
		0.625 mg	1.25 mg	2.5 mg	5 mg		
同意取得被験者	—	—	—	—	—	—	892
無作為化被験者	73	73	73	72	74	292	365
投与被験者	73 (100.0)	73 (100.0)	73 (100.0)	72 (100.0)	74 (100.0)	292 (100.0)	365 (100.0)
未投与被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
完了被験者	66 (90.4)	70 (95.9)	66 (90.4)	68 (94.4)	60 (81.1)	264 (90.4)	330 (90.4)
治療期中止被験者	7 (9.6)	3 (4.1)	7 (9.6)	4 (5.6)	14 (18.9)	28 (9.6)	35 (9.6)
同意撤回	4 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (1.0)	7 (1.9)
有害事象	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (5.5)	3 (4.2)	11 (14.9)	20 (6.8)	22 (6.0)
選択基準逸脱 又は除外基準抵触	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
その他	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.1)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.4-2 表 10.1-1

24.3 解析対象

解析対象集団の内訳及び除外理由を表 2.7.6.24.3-1 に示す。

FAS には 358 名が含まれ、7 名が除外された。除外された 7 名はいずれも重大な GCP 違反の疑いがあった被験者であった (CS-3150 0.625 mg 群 2 名、1.25 mg 群 1 名、2.5 mg 群 2 名、5 mg 群 2 名)。これらの 7 名はいずれも同一の実施医療機関で登録された被験者であり、当該実施医療機関では他社の試験でデータ改ざんを行った治験コーディネーターが当該被験者の原資料作成に関与していることが判明し、データの信頼性の担保が困難と判断された。

表 2.7.6.24.3-1 解析対象集団の内訳: DN 対象用量設定試験 (1/2)

	プラセボ	CS-3150				合計	全体
		0.625 mg	1.25 mg	2.5 mg	5 mg		
	N = 73	N = 73	N = 73	N = 72	N = 74	N = 292	N = 365
安全性解析対象集団	73 (100.0)	71 (97.3)	72 (98.6)	70 (97.2)	72 (97.3)	285 (97.6)	358 (98.1)
重大な GCP 違反の疑い	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.7)	7 (2.4)	7 (1.9)
FAS	73 (100.0)	71 (97.3)	72 (98.6)	70 (97.2)	72 (97.3)	285 (97.6)	358 (98.1)
重大な GCP 違反の疑い	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.7)	7 (2.4)	7 (1.9)
PPS	61 (83.6)	64 (87.7)	61 (83.6)	64 (88.9)	55 (74.3)	244 (83.6)	305 (83.6)
除外被験者数	12 (16.4)	9 (12.3)	12 (16.4)	8 (11.1)	19 (25.7)	48 (16.4)	60 (16.4)
服薬コンプライアンス違反	3 (4.1)	2 (2.7)	7 (9.6)	4 (5.6)	11 (14.9)	24 (8.2)	27 (7.4)
併用禁止薬/併用禁止療法違反	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.1)	3 (4.2)	0 (0.0)	8 (2.7)	9 (2.5)
主要評価項目の結果が存在しない	7 (9.6)	4 (5.5)	8 (11.0)	4 (5.6)	15 (20.3)	31 (10.6)	38 (10.4)
併用制限薬違反	4 (5.5)	2 (2.7)	7 (9.6)	1 (1.4)	6 (8.1)	16 (5.5)	20 (5.5)
観察期間中の違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.5)
治験薬投与違反	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
重大な GCP 違反の疑い	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.7)	7 (2.4)	7 (1.9)
薬物動態解析対象集団	0 (0.0)	70 (95.9)	71 (97.3)	69 (95.8)	69 (93.2)	279 (95.5)	279 (76.4)
除外被験者数	73 (100.0)	3 (4.1)	2 (2.7)	3 (4.2)	5 (6.8)	13 (4.5)	86 (23.6)
CS-3150 未投与	73 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	73 (20.0)
薬物動態データなし	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.1)	7 (2.4)	9 (2.5)
治験薬投与違反	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
重大な GCP 違反の疑い	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.7)	7 (2.4)	7 (1.9)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.4-2 表 11.1-1

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.3-1 解析対象集団の内訳: DN 対象用量設定試験 (2/2)

	プラセボ N = 73	CS-3150				合計 N = 292	全体 N = 365
		0.625 mg N = 73	1.25 mg N = 73	2.5 mg N = 72	5 mg N = 74		
薬力学解析対象集団	65 (89.0)	66 (90.4)	62 (84.9)	65 (90.3)	58 (78.4)	251 (86.0)	316 (86.6)
除外被験者数	8 (11.0)	7 (9.6)	11 (15.1)	7 (9.7)	16 (21.6)	41 (14.0)	49 (13.4)
治験薬投与違反	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
服薬コンプライアンス違反	3 (4.1)	2 (2.7)	7 (9.6)	4 (5.6)	11 (14.9)	24 (8.2)	27 (7.4)
併用禁止薬/併用禁止療法違反	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.1)	3 (4.2)	0 (0.0)	8 (2.7)	9 (2.5)
併用制限薬違反	4 (5.5)	2 (2.7)	7 (9.6)	1 (1.4)	6 (8.1)	16 (5.5)	20 (5.5)
重大な GCP 違反の疑い	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.7)	7 (2.4)	7 (1.9)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.4-2 表 11.1-1

24.4 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.24.4-1 に示す。

背景因子に、投与群間で大きな差は認められなかった。同意取得時の平均年齢は 65.3 歳、性別は男性が 77.9%であった。収縮期血圧の平均値は 137.6 mmHg、拡張期血圧の平均値は 76.0 mmHg、UACR の平均値は 123.51 mg/g-Cr、eGFR_{creat} の平均値は 67.36 mL/min/1.73 m²、血清カリウム値の平均値は 4.25 mEq/L、血清カリウム値が 4.5 mEq/L 未満の被験者の割合は 76.3%であった。糖尿病合併症（糖尿病網膜症及び糖尿病性ニューロパチー）を併発していた被験者の割合は 48.3%、高血圧症を併発していた被験者の割合は 96.4%であった。種類ごとの降圧薬の使用割合は、ARB が 97.2%、ACE 阻害薬が 2.8%、その他が 69.3%であった。

表 2.7.6.24.4-1 被験者背景 (FAS) : DN 対象用量設定試験 (1/2)

		プラセボ N = 73	CS-3150				合計 N = 285	全体 N = 358
			0.625 mg N = 71	1.25 mg N = 72	2.5 mg N = 70	5 mg N = 72		
性別	男性	57 (78.1)	54 (76.1)	54 (75.0)	57 (81.4)	57 (79.2)	222 (77.9)	279 (77.9)
	女性	16 (21.9)	17 (23.9)	18 (25.0)	13 (18.6)	15 (20.8)	63 (22.1)	79 (22.1)
年齢 (歳)	平均値	65.7	65.5	66.0	64.1	65.3	65.2	65.3
	SD	10.31	9.03	7.51	11.25	8.61	9.16	9.40
年齢 (歳) カテゴリ別	<65	28 (38.4)	27 (38.0)	30 (41.7)	31 (44.3)	30 (41.7)	118 (41.4)	146 (40.8)
	≥65	45 (61.6)	44 (62.0)	42 (58.3)	39 (55.7)	42 (58.3)	167 (58.6)	212 (59.2)
	≥65 かつ <75	32 (43.8)	32 (45.1)	34 (47.2)	26 (37.1)	33 (45.8)	125 (43.9)	157 (43.9)
	≥75	13 (17.8)	12 (16.9)	8 (11.1)	13 (18.6)	9 (12.5)	42 (14.7)	55 (15.4)
体重 (kg)	n	73	71	71	70	72	284	357
	平均値	69.63	69.03	68.41	69.80	69.14	69.09	69.20
	SD	15.046	12.221	14.776	12.370	12.700	12.999	13.422
BMI	n	73	71	71	70	72	284	357
	平均値	25.94	25.80	25.72	26.00	25.58	25.77	25.81
	SD	4.211	3.648	3.881	4.111	3.807	3.847	3.918
高血圧の罹患期間 (年)	n	71	68	70	68	68	274	345
	平均値	10.5	11.1	11.8	11.6	10.9	11.4	11.2
	SD	7.65	7.16	9.82	10.42	9.88	9.36	9.03

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.4-2 表 11.2-1、Table 15.1-5

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.4-1 被験者背景 (FAS) : DN 対象用量設定試験 (2/2)

		CS-3150					合計	全体
		プラセボ	0.625 mg	1.25 mg	2.5 mg	5 mg		
		N = 73	N = 71	N = 72	N = 70	N = 72		
収縮期血圧 (座位) (mmHg)	n	73	71	71	70	72	284	357
	平均値	138.1	138.1	138.8	136.7	136.4	137.5	137.6
	SD	10.96	11.43	9.69	12.66	11.51	11.35	11.26
拡張期血圧 (座位) (mmHg)	n	73	71	71	70	72	284	357
	平均値	76.1	75.7	75.5	76.8	76.1	76.0	76.0
	SD	8.65	8.68	8.16	8.62	9.18	8.64	8.63
PAC (pg/mL)	n	58	53	53	55	57	218	276
	平均値	81.9	72.1	80.7	90.9	76.0	79.9	80.4
	SD	41.04	26.69	33.18	43.04	33.14	35.05	36.32
PRA (ng/mL/h)	n	58	53	53	55	57	218	276
	平均値	3.47	3.64	3.37	4.88	3.92	3.96	3.86
	SD	3.484	4.649	3.643	5.322	5.253	4.780	4.537
糖尿病合併症	なし	44 (60.3)	37 (52.1)	33 (45.8)	35 (50.0)	36 (50.0)	141 (49.5)	185 (51.7)
	あり	29 (39.7)	34 (47.9)	39 (54.2)	35 (50.0)	36 (50.0)	144 (50.5)	173 (48.3)
	糖尿病網膜症	24 (32.9)	32 (45.1)	37 (51.4)	29 (41.4)	29 (40.3)	127 (44.6)	151 (42.2)
	糖尿病性ニューロパチー	10 (13.7)	6 (8.5)	13 (18.1)	19 (27.1)	17 (23.6)	55 (19.3)	65 (18.2)
高血圧症の合併	なし	2 (2.7)	3 (4.2)	2 (2.8)	2 (2.9)	4 (5.6)	11 (3.9)	13 (3.6)
	あり	71 (97.3)	68 (95.8)	70 (97.2)	68 (97.1)	68 (94.4)	274 (96.1)	345 (96.4)
脂質異常症の合併	なし	17 (23.3)	15 (21.1)	19 (26.4)	18 (25.7)	19 (26.4)	71 (24.9)	88 (24.6)
	あり	56 (76.7)	56 (78.9)	53 (73.6)	52 (74.3)	53 (73.6)	214 (75.1)	270 (75.4)
併用降圧薬	ARB	71 (97.3)	69 (97.2)	70 (97.2)	67 (95.7)	71 (98.6)	277 (97.2)	348 (97.2)
	ACE 阻害薬	2 (2.7)	2 (2.8)	2 (2.8)	3 (4.3)	1 (1.4)	8 (2.8)	10 (2.8)
併用降圧薬の数	単剤	25 (34.2)	19 (26.8)	20 (27.8)	24 (34.3)	22 (30.6)	85 (29.8)	110 (30.7)
	二剤併用	30 (41.1)	36 (50.7)	32 (44.4)	34 (48.6)	32 (44.4)	134 (47.0)	164 (45.8)
	三剤以上	18 (24.7)	16 (22.5)	20 (27.8)	12 (17.1)	18 (25.0)	66 (23.2)	84 (23.5)
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²)	平均値	69.18	65.48	65.65	67.74	68.73	66.90	67.36
	SD	18.475	14.083	18.218	18.585	18.040	17.294	17.538
eGFRcreat (mL/min/1.73 m ²) カテゴリ別	<45	6 (8.2)	6 (8.5)	6 (8.3)	5 (7.1)	6 (8.3)	23 (8.1)	29 (8.1)
	≥45 かつ <60	19 (26.0)	18 (25.4)	20 (27.8)	20 (28.6)	20 (27.8)	78 (27.4)	97 (27.1)
	≥60 かつ <90	41 (56.2)	45 (63.4)	41 (56.9)	36 (51.4)	37 (51.4)	159 (55.8)	200 (55.9)
	≥90	7 (9.6)	2 (2.8)	5 (6.9)	9 (12.9)	9 (12.5)	25 (8.8)	32 (8.9)
UACR (mg/g Cr)	平均値	122.82	116.63	126.77	124.91	126.36	123.69	123.51
	SD	58.052	59.888	68.609	57.962	62.100	62.114	61.230
	<100	34 (46.6)	34 (47.9)	34 (47.2)	31 (44.3)	33 (45.8)	132 (46.3)	166 (46.4)
	≥100	39 (53.4)	37 (52.1)	38 (52.8)	39 (55.7)	39 (54.2)	153 (53.7)	192 (53.6)
	幾何平均値	109.84	103.51	110.54	112.03	112.60	109.61	109.66
血清カリウム値 (mEq/L)	平均値	4.27	4.19	4.28	4.26	4.23	4.24	4.25
	SD	0.285	0.258	0.322	0.330	0.319	0.309	0.304
血清カリウム値 (mEq/L) カテゴリ別	<4.5	58 (79.5)	59 (83.1)	52 (72.2)	50 (71.4)	54 (75.0)	215 (75.4)	273 (76.3)
	≥4.5	15 (20.5)	12 (16.9)	20 (27.8)	20 (28.6)	18 (25.0)	70 (24.6)	85 (23.7)

被験者数 (%)

Source: 5.3.5.4-2 表 11.2-1、Table 15.1-5

24.5 投与量と曝露状況

治験薬の投与期間の平均値 (SD) は、プラセボ群 82.0 (13.48) 日、CS-3150 0.625 mg 群 83.7 (10.42) 日、1.25 mg 群 81.7 (12.76) 日、2.5 mg 群 83.0 (10.48) 日、及び 5 mg 群 76.7 (19.96) 日であった。投与期間に、安全性の評価に影響を与えられようと思われるような群間差は認められなかった。いずれの群もほとんどの被験者が服薬良好 (服薬率 75%以上) であった。

24.6 有効性の結果

24.6.1 有効性の主要評価項目

FAS での UACR の観察期から投与終了時 (11 週時点と 12 週時点の平均) までの変化率及びプラセボ群との比較結果 (ANCOVA、LOCF) を表 2.7.6.24.6-1 及び図 2.7.6.24.6-1 に示す。

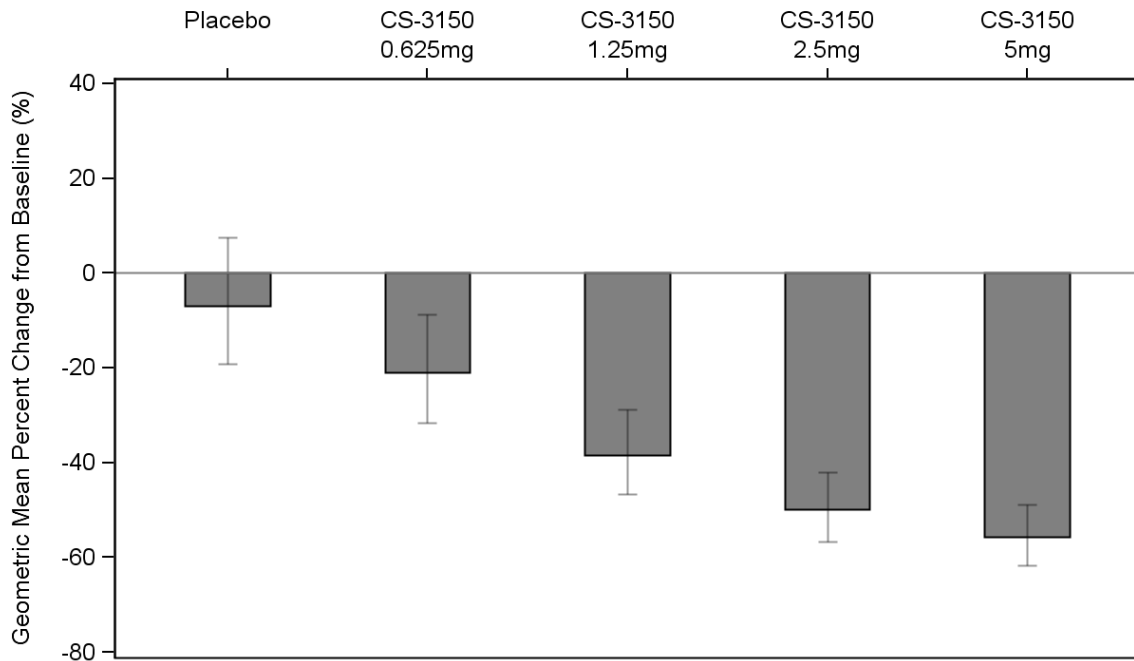
主解析として FAS を対象に観察期の対数変換後の UACR 値、eGFR_{creat}、及び座位血圧 (収縮期血圧) を共変量に用いた ANCOVA モデルによる解析を行った結果、UACR 値はいずれの群でも観察期から低下し、その低下率は CS-3150 の投与量に依存して大きかった。投与終了時 (LOCF) の投与前値比の幾何最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、プラセボ群で 0.931 (0.807~1.074)、CS-3150 0.625 mg 群で 0.790 (0.684~0.913)、1.25 mg 群で 0.616 (0.533~0.711)、2.5 mg 群で 0.501 (0.433~0.579)、5 mg 群で 0.443 (0.383~0.512) であり、UACR の低下率は、0.625 mg 群を除くすべての CS-3150 群でプラセボ群に比べて有意に大きかった (いずれも $P < 0.0001$ [固定順検定法])。

表 2.7.6.24.6-1 UACR の観察期から投与終了時までの変化率 (ANCOVA、LOCF) (FAS) :
DN 対象用量設定試験

	N	n	最小二乗平均値	95% CI	プラセボ群との差		
					最小二乗平均値	95% CI	P 値
プラセボ	73	71	0.931	(0.807, 1.074)	—	—	—
CS-3150 0.625 mg	71	70	0.790	(0.684, 0.913)	0.848	(0.692, 1.040)	0.1125
CS-3150 1.25 mg	72	71	0.616	(0.533, 0.711)	0.661	(0.539, 0.810)	<0.0001
CS-3150 2.5 mg	70	69	0.501	(0.433, 0.579)	0.537	(0.439, 0.659)	<0.0001
CS-3150 5 mg	72	69	0.443	(0.383, 0.512)	0.475	(0.388, 0.583)	<0.0001

Source: 5.3.5.4-2 表 11.4-1

図 2.7.6.24.6-1 UACR の観察期から投与終了時までの変化率（ANCOVA、LOCF）（FAS）：
DN 対象用量設定試験



幾何平均値（95%信頼区間）
Source: 5.3.5.4-2 図 11.4-1

24.6.2 有効性の副次評価項目

24.6.2.1 尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）の寛解達成率

FAS での投与終了時の UACR の寛解達成率を表 2.7.6.24.6-2 に示す。

FAS での投与終了時の UACR の寛解達成率は、いずれの CS-3150 群もプラセボ群に比べて高かった。寛解達成率の点推定値（95%信頼区間）は、プラセボ群で 3.0（0.4～10.5）%、CS-3150 0.625 mg 群で 7.5（2.5～16.6）%、1.25 mg 群で 12.3（5.5～22.8）%、2.5 mg 群で 21.2（12.1～33.0）%、5 mg 群で 21.1（11.4～33.9）%であり、CS-3150 2.5 mg 群及び 5 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に高かった（ $P = 0.0038$ 及び $P = 0.0042$ 、調整オッズ比 [95%信頼区間]：10.160 [2.112～48.887] 及び 10.220 [2.077～50.285]）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.6-2 UACR の寛解達成率 (FAS) : DN 対象用量設定試験

	N	寛解達成率		プラセボ群との差					
		n (%)	95% CI	未調整 オッズ比	95% CI	P 値	調整 オッズ比	95% CI	P 値
プラセボ	N = 66	2 (3.0)	(0.4, 10.5)	—	—	—	—	—	—
CS-3150 0.625 mg	N = 67	5 (7.5)	(2.5, 16.6)	2.580	(0.483, 13.798)	0.2678	2.245	(0.406, 12.425)	0.3543
CS-3150 1.25 mg	N = 65	8 (12.3)	(5.5, 22.8)	4.491	(0.916, 22.023)	0.0641	4.375	(0.860, 22.269)	0.0754
CS-3150 2.5 mg	N = 66	14 (21.2)	(12.1, 33.0)	8.615	(1.873, 39.628)	0.0057	10.160	(2.112, 48.887)	0.0038
CS-3150 5 mg	N = 57	12 (21.1)	(11.4, 33.9)	8.533	(1.821, 39.989)	0.0065	10.220	(2.077, 50.285)	0.0042

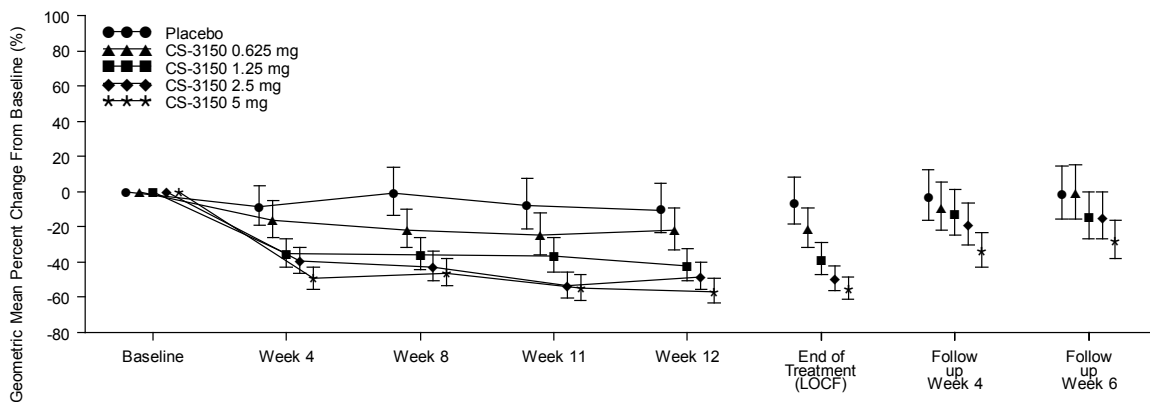
Source: 5.3.5.4-2 表 11.4-2

24.6.2.2 尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) の推移

FAS での UACR の観察期からの変化率の推移 (ANCOVA) を図 2.7.6.24.6-2 に示す。

FAS を対象に観察期の対数変換後の UACR 値、eGFR_{creat}、及び座位血圧 (収縮期血圧) を共変量に用いた ANCOVA モデルによる解析を行った結果、すべての CS-3150 群で治療期 4 週時には UACR の低下が認められた。その後 12 週時まで低下が持続し、その低下率は CS-3150 の投与量に依存して大きかった。後観察期では、CS-3150 群の UACR の低下率は徐々に小さくなった。

図 2.7.6.24.6-2 UACR の観察期からの変化率の推移 (ANCOVA) (FAS) :
DN 対象用量設定試験



幾何平均値 (95%信頼区間)

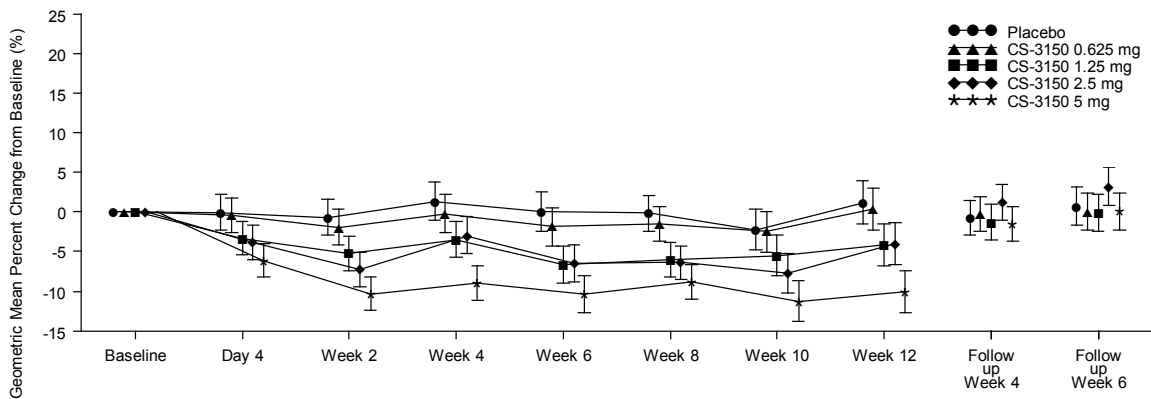
Source: 5.3.5.4-2 図 11.4-3

24.6.2.3 推定糸球体濾過量 (eGFR) の推移

FAS での eGFR の観察期からの変化率の推移 (ANCOVA) に関して、eGFR_{creat} を図 2.7.6.24.6-3、eGFR_{cys} を図 2.7.6.24.6-4 に示す。

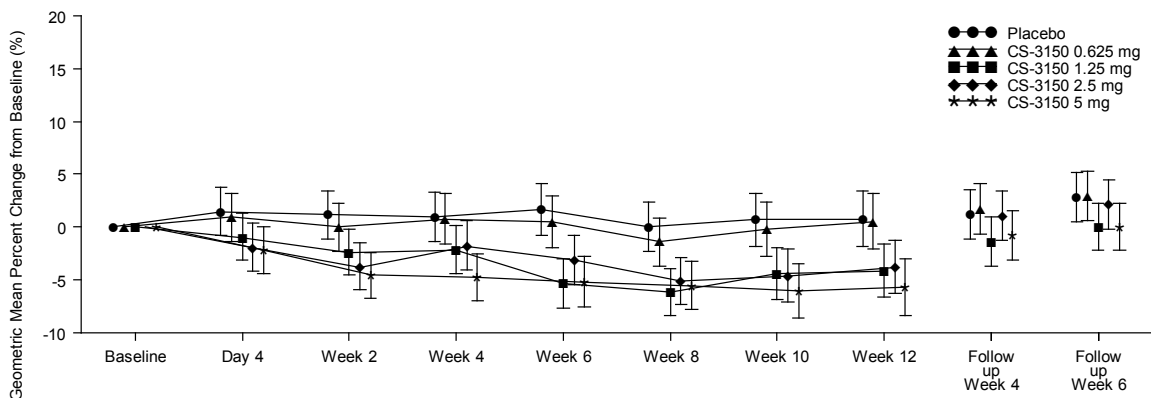
FAS を対象に観察期の対数変換後の eGFR (eGFR_{creat} 又は eGFR_{cys}) を共変量に用いた ANCOVA モデルによる解析を行った結果、eGFR_{creat} 及び eGFR_{cys} は、CS-3150 1.25 mg 以上の投与量では 4 日目から明らかな低下が認められ、12 週時まで低下が持続した。後観察期では、eGFR_{creat} 及び eGFR_{cys} の低下率は徐々に小さくなり、後観察期 6 週時の値は、観察期とほぼ同程度となった。

図 2.7.6.24.6-3 eGFR_{creat} の観察期からの変化率の推移 (ANCOVA) (FAS) :
DN 対象用量設定試験



幾何平均値 (95%信頼区間)
Source: 5.3.5.4-2 図 11.4-4

図 2.7.6.24.6-4 eGFR_{cys} の観察期からの変化率の推移 (ANCOVA) (FAS) :
DN 対象用量設定試験



幾何平均値 (95%信頼区間)
Source: 5.3.5.4-2 図 11.4-5

24.6.3 有効性のその他の評価項目

24.6.3.1 用量反応性の検討

FAS での UACR の観察期から投与終了時 (11 週時点と 12 週時点の平均) までの変化率に関して、用量反応関係を最大対比法によって解析した結果を表 2.7.6.24.6-3 に示す。

FAS を対象に、UACR の観察期から投与終了時の変化率に関して ANCOVA モデルによる解析 (主要評価項目と同様の解析) を用いて用量反応関係を 7 種のパターンで最大対比法によって検討した。その結果、すべてのパターンで有意であり (いずれも $P < 0.0001$)、直線的な用量反応関係でのカイ二乗値が最も高かった。

表 2.7.6.24.6-3 UACR の変化率の用量反応関係（最大対比法、ANCOVA）（FAS）：

DN 対象用量設定試験

対比の定義	対比係数	カイ二乗値	P 値
CS-3150 5 mg から効果あり	(1, 1, 1, 1, -4)	29.018	< 0.0001
CS-3150 2.5 mg から効果あり	(3, 3, 3, -2, -7)	51.115	< 0.0001
CS-3150 1.25 mg から効果あり	(6, 6, 1, -4, -9)	65.848	< 0.0001
直線的な用量反応関係	(2, 1, 0, -1, -2)	70.390	< 0.0001
CS-3150 2.5 mg から効果が飽和	(9, 4, -1, -6, -6)	69.376	< 0.0001
CS-3150 1.25 mg から効果が飽和	(7, 2, -3, -3, -3)	58.927	< 0.0001
CS-3150 0.625 mg から効果が飽和	(4, -1, -1, -1, -1)	35.570	< 0.0001

Source: 5.3.5.4-2 表 11.4-3

24.7 薬力学の結果

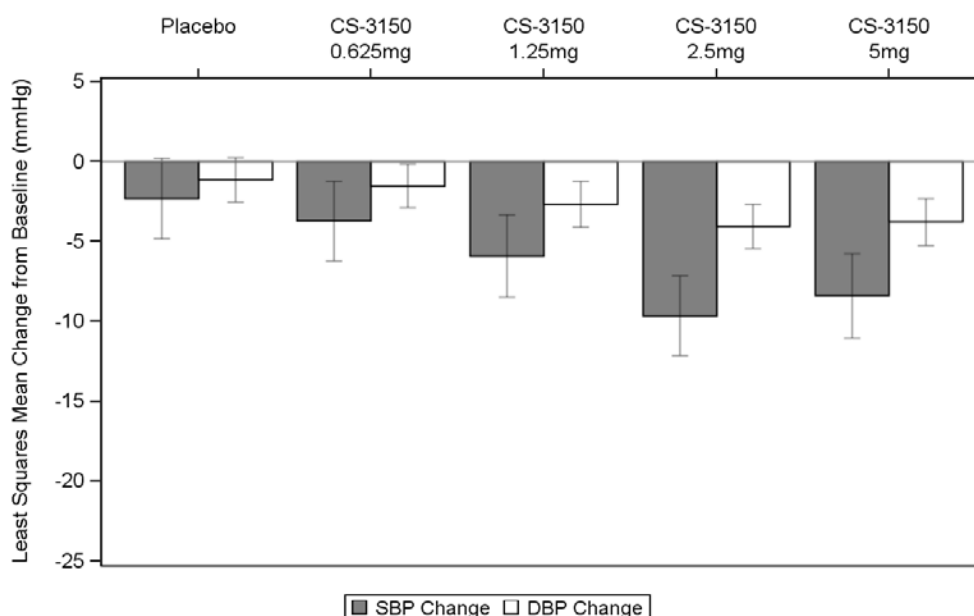
24.7.1 座位血圧の変化量

薬力学解析対象集団の座位血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）の観察期から投与終了時までの変化量及びプラセボ群と CS-3150 各投与群の対比較の結果（ANCOVA、LOCF）を図 2.7.6.24.7-1 に示す。

観察期基準血圧値を共変量に用いた ANCOVA モデルによる解析を行った結果、座位血圧（収縮期、拡張期）はいずれの群でも観察期から低下した。

図 2.7.6.24.7-1 座位血圧の観察期から投与終了時までの変化量（ANCOVA、LOCF）：

DN 対象用量設定試験



最小二乗平均値（95%信頼区間）

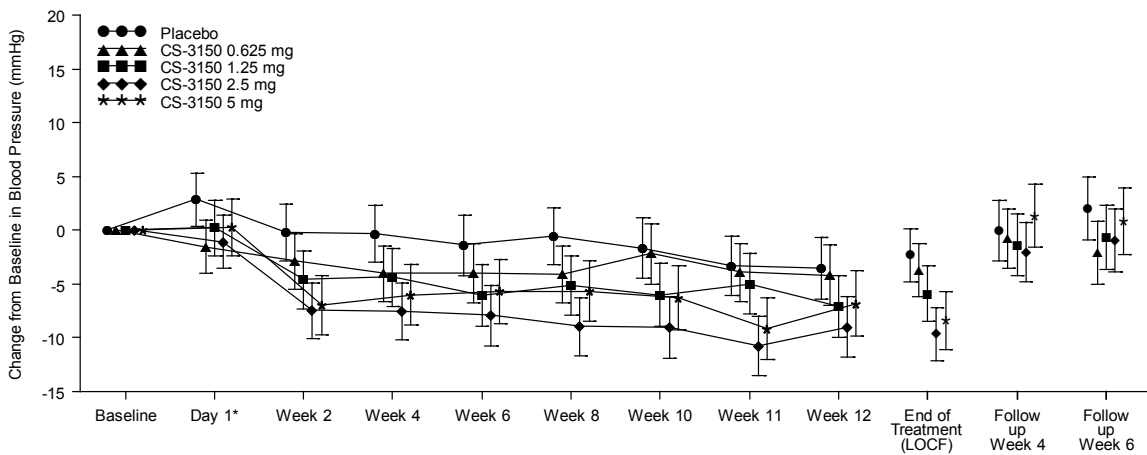
Source: 5.3.5.4-2 図 11.4-7

24.7.2 座位血圧の推移

薬力学解析対象集団の座位血圧の変化量の推移（ANCOVA）を図 2.7.6.24.7-2 及び図 2.7.6.24.7-3 に示す。

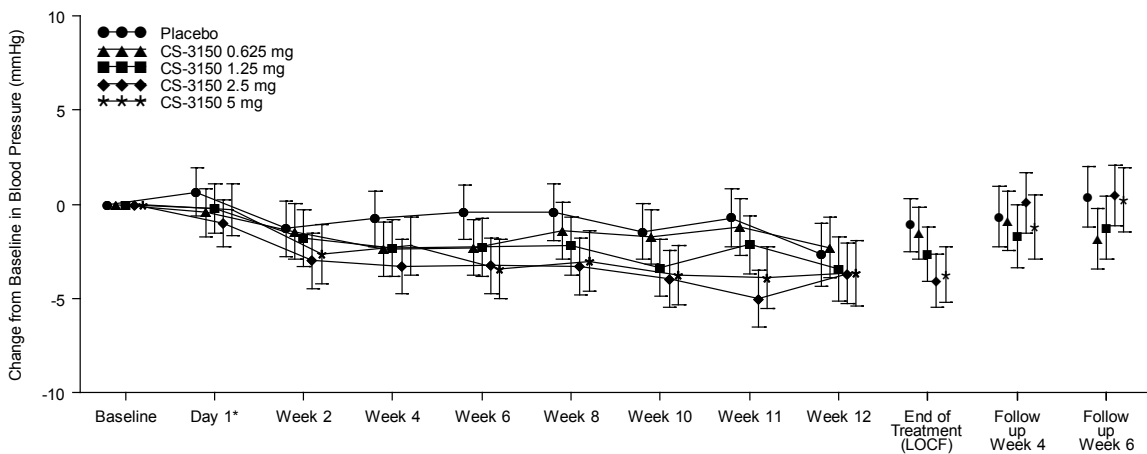
座位血圧（収縮期、拡張期）はすべての群で治療期 2 週時から低下し、いずれの CS-3150 群もプラセボ群に比べて概ね低値で推移した。

図 2.7.6.24.7-2 座位血圧の変化量（収縮期血圧）の推移（ANCOVA）：
DN 対象用量設定試験



最小二乗平均値（95%信頼区間）
Source: 5.3.5.4-2 図 11.4-8

図 2.7.6.24.7-3 座位血圧の変化量（拡張期血圧）の推移（ANCOVA）：
DN 対象用量設定試験



最小二乗平均値（95%信頼区間）
Source: 5.3.5.4-2 図 11.4-9

24.7.3 座位血圧と尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR)、推定糸球体濾過量 (eGFR)、又は血清カリウムの関連

座位血圧、eGFR、又は UACR と有意な相関を示した検査項目が散見されたが、いずれも相関係数は小さく、強い相関が認められた項目はなかった。

24.7.4 血漿アルドステロン濃度 (PAC)

PAC は、すべての CS-3150 群で治療期 4 週時に上昇が認められ、治療期 12 週時でも高値のままであった。増加量は概ね CS-3150 の投与量に依存して大きかった。後観察期 6 週時では、PAC はいずれの CS-3150 群でも投与前値とほぼ同値まで低下した。

24.7.5 血漿レニン活性 (PRA)

PRA は、すべての CS-3150 群で治療期 4 週時に上昇が認められ、治療期 12 週時でも概ね高値のままであった。増加量は概ね CS-3150 の投与量に依存して大きかった。後観察期 6 週時では、PRA はいずれの CS-3150 群でも投与前値とほぼ同値まで低下した。

24.7.6 血清クレアチニン及び血清シスタチン C

血清クレアチニン値は、CS-3150 群で観察期からの増加が認められた。血清シスタチン C 値は、いずれの群でも観察期からの明らかな変化は認められなかった。

24.8 薬物動態の結果

血漿中 CS-3150 濃度のトラフ値は、概ね CS-3150 の投与量に比例して増加し、治療期 4 週及び 12 週時ではほぼ同値であった。

24.9 安全性の結果

24.9.1 有害事象の発現状況

24.9.1.1 有害事象

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.24.9-1 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群 55.6% (40/72)、CS-3150 0.625 mg 群 53.5% (38/71)、1.25 mg 群 69.4% (50/72)、2.5 mg 群 67.1% (47/70)、5 mg 群 64.4% (47/73) であり、CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、及び 5 mg 群で高かった。

CS-3150 のいずれかの群で比較的好くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 (プラセボ群 12.5%、CS-3150 0.625 mg 群 15.5%、1.25 mg 群 20.8%、2.5 mg 群 21.4%、5 mg 群 15.1%、以下同順)、血中カリウム増加 (2.8%、2.8%、6.9%、14.3%、20.5%)、挫傷 (1.4%、0.0%、6.9%、2.9%、0.0%)、体位性めまい (0.0%、0.0%、0.0%、0.0%、5.5%)、腎機能障害 (0.0%、0.0%、0.0%、0.0%、5.5%)、背部痛 (0.0%、0.0%、4.2%、2.9%、0.0%) であった。このうち、血中カリウム増加の発現率は CS-3150 の投与量に依存して高値を示した。代表的な性ホルモン関連の有害事象である女性化乳房は発現しなかった。重度の有害事象は、腸閉塞が 1.25 mg 群の 1 名

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

(1.4%) で認められ、それ以外はすべて軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.24.9-1 事象別有害事象発現被験者数 (すべて) : DN 対象用量設定試験 (1/5)

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
	N = 72	0.625 mg N = 71	1.25 mg N = 72	2.5 mg N = 70	5 mg N = 73
有害事象発現被験者数	40 (55.6)	38 (53.5)	50 (69.4)	47 (67.1)	47 (64.4)
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)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支肺炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	9 (12.5)	11 (15.5)	15 (20.8)	15 (21.4)	11 (15.1)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (2.8)	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.4)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
足部白癬	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
尿道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
四肢膿瘍	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	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)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔新生物	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.8)	5 (7.0)	5 (6.9)	3 (4.3)	2 (2.7)
脱水	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
低血糖症	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
過小食	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.4-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：DN 対象用量設定試験（2/5）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
	N = 72	0.625 mg N = 71	1.25 mg N = 72	2.5 mg N = 70	5 mg N = 73
神経系障害	5 (6.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.3)	7 (9.6)
頸動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.5)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
頭痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
脊髄症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
第 6 脳神経麻痺	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (5.6)	2 (2.9)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性網膜浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
後囊部混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心臓障害	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
動悸	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
鼻漏	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血管運動性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
上気道の炎症	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (4.1)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.4-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：DN 対象用量設定試験（3/5）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
	N = 72	0.625 mg N = 71	1.25 mg N = 72	2.5 mg N = 70	5 mg N = 73
胃腸障害	9 (12.5)	3 (4.2)	11 (15.3)	3 (4.3)	3 (4.1)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
慢性胃炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
胃食道逆流性疾患	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (4.2)	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)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
湿疹	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)
紅斑	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.4)
脂漏性皮膚炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	2 (2.9)	0 (0.0)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
頸部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.4-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：DN 対象用量設定試験（4/5）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
	N = 72	0.625 mg N = 71	1.25 mg N = 72	2.5 mg N = 70	5 mg N = 73
腎および尿路障害	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	8 (11.0)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.2)	3 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
無力症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
異常感	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	12 (16.7)	8 (11.3)	17 (23.6)	21 (30.0)	19 (26.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
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)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
血中カリウム増加	2 (2.8)	2 (2.8)	5 (6.9)	10 (14.3)	15 (20.5)
血圧低下	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
血圧上昇	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
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)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)
血中尿酸増加	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.7)
C-反応性蛋白増加	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (2.9)	1 (1.4)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
白血球数増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	0 (0.0)
心電図 ST-T 部分下降	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
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)
足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
節足動物刺傷	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
上顎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
裂傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.4-2 Table 15.3.1-4

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキセレノン

ミネプロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.9-1 事象別有害事象発現被験者数（すべて）：DN 対象用量設定試験（5/5）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
		0.625 mg	1.25 mg	2.5 mg	5 mg
	N = 72	N = 71	N = 72	N = 70	N = 73
傷害、中毒および処置合併症（続き）					
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
橈骨骨折	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (6.9)	2 (2.9)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨格損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.4-2 Table 15.3.1-4

24.9.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現被験者数を表 2.7.6.24.9-2 に示す。

因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、プラセボ群 11.1% (8/72)、CS-3150 0.625 mg 群 8.5% (6/71)、1.25 mg 群 15.3% (11/72)、2.5 mg 群 12.9% (9/70)、5 mg 群 28.8% (21/73) と CS-3150 5 mg 群で高く、他の CS-3150 群ではプラセボ群と同様であった。

CS-3150 のいずれかの群で比較的良好にみられた治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、血中カリウム増加（プラセボ群 1.4%、CS-3150 0.625 mg 群 1.4%、1.25 mg 群 4.2%、2.5 mg 群 8.6%、5 mg 群 15.1%、以下同順）、腎機能障害（0.0%、0.0%、0.0%、0.0%、5.5%）、及び体位性めまい（0.0%、0.0%、0.0%、0.0%、4.1%）であった。

表 2.7.6.24.9-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：DN 対象用量設定試験（1/2）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
		0.625 mg	1.25 mg	2.5 mg	5 mg
	N = 72	N = 71	N = 72	N = 70	N = 73
有害事象（関連あり）発現被験者数					
血液およびリンパ系障害	8 (11.1)	6 (8.5)	11 (15.3)	9 (12.9)	21 (28.8)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (5.5)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.4-2 表 12.2-3

2.7.6 個々の試験のまとめ

エサキシレノン

ミネプロロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg

表 2.7.6.24.9-2 事象別有害事象発現被験者数（関連あり）：DN 対象用量設定試験（2/2）

SOC PT	プラセボ	CS-3150			
	N = 72	0.625 mg N = 71	1.25 mg N = 72	2.5 mg N = 70	5 mg N = 73
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
高血圧	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸障害	4 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.7)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.2)
頻尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.5)
臨床検査	1 (1.4)	4 (5.6)	6 (8.3)	6 (8.6)	13 (17.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血中カリウム増加	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.2)	6 (8.6)	11 (15.1)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (2.7)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
心電図 ST-T 部分下降	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数 (%)

MedDRA/J version 18.0

Source: 5.3.5.4-2 表 12.2-3

24.9.1.3 死亡

死亡は認められなかった。

24.9.1.4 その他の重篤な有害事象

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（頸動脈狭窄）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。重症度は腸閉塞のみ重度であり、その他の事象は軽度であった。いずれの事象も治験薬の投与中止及び治療によって消失、軽快した。CS-3150 群に発現した重篤な有害事象の叙

述を 24.9.1.6 に示す。

24.9.1.5 重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、重要な有害事象とした。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 2.8% (2/72)、CS-3150 0.625 mg 群で 2.8% (2/71)、1.25 mg 群で 4.2% (3/72)、2.5 mg 群で 4.3% (3/70)、5 mg 群で 15.1% (11/73) と CS-3150 5 mg 群が高く、他の CS-3150 群ではプラセボ群と同様であった。最も多く認められた事象は血中カリウム増加であった。中止に至った有害事象 22 件のうち 15 件は、治験薬との因果関係を関連ありと判定された。腸閉塞 (1.25 mg 群、関連なし) が重度であったのを除き、いずれの事象も軽度又は中等度であった。また、プラセボ群の 1 件 (血圧上昇) を除き、いずれの事象も回復又は軽快した。

24.9.1.6 重篤な有害事象の叙述

被験者番号 ██████████ (CS-3150 1.25 mg 群、63 歳、女性)

有害事象名 (PT/医師記載用語) : 腸閉塞/腸閉塞

治験薬との因果関係: 関連なし、重症度: 重度、転帰: 回復

重篤性: 重篤、重篤と判断した理由: 入院又は入院期間の延長

合併症 (PT/医師記載用語) : 結膜炎/結膜炎 (右)、糖尿病網膜症/糖尿病性黄斑浮腫 (両)、糖尿病網膜症/糖尿病性網膜症 (両)、本態性高血圧症/本態性高血圧症

2015 年 6 月 15 日に治験薬投与を開始した。2015 年 7 月 30 日 (投与 46 日目) の夕食に、コンビニエンスストアの弁当を食べた後、嘔吐及び下痢が出現した。2015 年 7 月 31 日 (発現の翌日) の朝になっても症状が改善しないため、他院を受診し、胃腸炎と診断された。治験参加カードを提示したが、乳酸リンゲル液点滴及びブチルスコポラミン臭化物 (注射液) による治療を受けた。心電図検査の結果、所見はなかった。内服薬などの処方はなかった。治験薬を服用したが、嘔吐したため服用できなかった。夕方に電話で体調を確認したが、体調は回復しておらず、下痢と嘔吐が継続している旨を聴取した。2015 年 8 月 1 日 (発現後 2 日)、症状の改善がみられないため、朝に他院を再度受診し、乳酸リンゲル液及び塩酸メトクロプラミド (注射液) を投与された。同日、別の病院を紹介され、検査の結果、腸閉塞と診断され、入院となった。被験者から試験中止の申し出を受け、同日付で中止と判断した。絶食下で輸液加療を開始した (2015 年 8 月 1 日~8 日)。鼻腔からイレウス管を挿入した。2015 年 8 月 3 日 (発現後 4 日)、他院の担当医師から、癒着性腸閉塞と診断し、現在絶食状態であるとのことを電話で聴取した。2015 年 8 月 4 日 (発現後 5 日)、飴は摂取可能となった旨、また CT 検査の結果、改善傾向にあるがもうしばらく入院が必要である旨を電話で聴取した。2015 年 8 月 9 日 (発現後 10 日) から経口摂取開始となった。2015 年 8 月 15 日 (発現後 16 日) に退院した。2015 年 8 月 26 日、実施医療機関に来院し、他院受診の詳細な情報を入手

した。

治験担当医師の判定理由：被験者から「中学生のときに盲腸、出産後に子宮筋腫で開腹手術を2回受けている」と聴取し、腸閉塞になりやすい背景があった。本事象は偶発的事象であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

被験者番号 ██████████ (CS-3150 2.5 mg 群、77 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語)：脳梗塞/脳梗塞

治験薬との因果関係：関連あり、重症度：軽度、転帰：軽快

重篤性：重篤、重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

合併症 (PT/医師記載用語)：本態性高血圧症/本態性高血圧症、肝炎ウイルスキャリア / B 型肝炎ウイルスキャリア、アレルギー性鼻炎/アレルギー性鼻炎、良性前立腺肥大症/前立腺肥大症、湿疹/体幹四肢掻破性湿疹、糖尿病網膜症/糖尿病性網膜症

2015 年 6 月 18 日に治験薬投与を開始した。2015 年 8 月 14 日 (投与 58 日目) の昼ごろから、左手の力の入りにくさ及び左上肢内側のしびれ感があった。2015 年 8 月 15 日 (発現の翌日)、症状が持続していたため、実施医療機関の救命救急室を受診した。MRI の画像所見によって脳梗塞と診断され、入院した。治験薬の投与を中止した。救命救急室でアセチルサリチル酸/アルミニウムグリシネート/炭酸マグネシウムを服用し、入院後にクロピドグレル硫酸塩錠、ピタバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠、ヘパリンナトリウム注、及びエダラボン注による治療を開始した。2015 年 8 月 24 日 (発現後 10 日)、症状が軽快し、退院した。

治験担当医師の判定理由：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。

被験者番号 ██████████ (CS-3150 5 mg 群、58 歳、男性)

有害事象名 (PT/医師記載用語)：頸動脈狭窄/右内頸動脈狭窄症の悪化

治験薬との因果関係：関連なし、重症度：軽度、転帰：回復

重篤性：重篤、重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

合併症 (PT/医師記載用語)：本態性高血圧症/本態性高血圧症、心筋虚血/無症候性心筋虚血、頸動脈狭窄/右内頸動脈狭窄症、脂質異常症/脂質異常症、脂肪肝/脂肪肝、うっ滞性皮膚炎/うっ滞性皮膚炎、胃炎/胃炎、黄斑浮腫/黄斑浮腫、胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎、接触性皮膚炎/接触性皮膚炎、糖尿病性ニューロパチー/糖尿病性神経障害、糖尿病網膜症/糖尿病性網膜症、瞳孔不同/瞳孔不同、白癬感染/白癬

2015 年 7 月 2 日に治験薬投与を開始した。2015 年 7 月 26 日 (投与 25 日目) にめまい感及びふらつきが出現したため、他院へ救急搬送された。頭部 CT 及び MRI では異常を認めず、同日帰宅した。2015 年 7 月 30 日 (投与 29 日目)、合併症の無症候性心筋虚血のフォローの

ため、他院を受診した。上述のエピソードもあり、頸部動脈エコー及び頭部 MRI を実施した。その結果、右内頸動脈の高度狭窄が認められた。2015 年 8 月 5 日（発現後 6 日）に他院の脳神経外科を紹介され、受診した。2015 年 8 月 17 日（発現後 18 日）に右内頸動脈狭窄症の手術のため、9 月に入院することを被験者から聴取した。治験薬の投与を中止した。2015 年 9 月 7 日（発現後 39 日）に入院したことを被験者から聴取し、重篤な事象であると判断した。2015 年 9 月 14 日（発現後 46 日）に右内頸動脈狭窄症に対し、手術を実施し、2015 年 9 月 26 日（発現後 58 日）に退院した。2015 年 9 月 29 日（発現後 61 日）に糖尿病治療のため実施医療機関を受診した。

治験担当医師の判定: 血管コントロールは安定していた。喫煙習慣によるもの。

24.9.2 臨床検査値の評価

血清カリウム値、クレアチニン、尿酸、及び BUN では、観察期からの増加が認められ、増加量は CS-3150 の投与量に依存して大きい傾向が認められた。また、eGFR_{creat} 及びナトリウムでは、観察期からの減少が認められ、減少量は CS-3150 の投与量に依存して大きい傾向が認められた。その他の検査項目及び尿検査で、一定の傾向は認められなかった。

有害事象として報告された血中カリウム増加の発現率は、プラセボ群で 2.8% (2/72)、CS-3150 0.625 mg 群で 2.8% (2/71)、1.25 mg 群で 6.9% (5/72)、2.5 mg 群で 14.3% (10/70)、5 mg 群で 20.5% (15/73) であり、CS-3150 群の投与量に依存して高値を示した。いずれの事象も軽度であり、治験薬の投与中止（無治療）又は無処置で回復した。

24.9.3 血清カリウム値の評価

血清カリウム値の変化量は、CS-3150 0.625 mg 群を除くすべての CS-3150 群で投与 4 日目から増加し、すべての CS-3150 群で 1~2 週時に概ね最大となり、12 週時までほぼ一定の値で推移した。いずれの CS-3150 群でも、後観察期 4 週時には投与前値とほぼ同値まで低下した。

血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上を示した被験者の割合は、プラセボ群で 4.2% (3/72)、CS-3150 0.625 mg 群で 7.0% (5/71)、1.25 mg 群で 11.1% (8/72)、2.5 mg 群で 12.9% (9/70)、5 mg 群で 20.5% (15/73) であり、CS-3150 の投与量に伴って高値を示した。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、プラセボ群で 1.4% (1/72)、CS-3150 0.625 mg 群で 2.8% (2/71)、1.25 mg 群で 2.8% (2/72)、2.5 mg 群で 2.9% (2/70)、5 mg 群で 9.6% (7/73) であり、CS-3150 0.625 mg 群、1.25 mg 群、及び 2.5 mg 群ではプラセボ群と大きな差は認められなかった。

24.9.4 バイタルサイン及び心電図の評価

脈拍の平均値は治験薬の投与期間を通じて概ね一定で推移し、体重の変化量に各投与群で特筆すべき変動は認められなかった。

治験薬投与開始後に心電図所見が「臨床的に重要な異常」となった被験者は、プラセボ群

で2名、CS-3150 0.625 mg 群で1名、1.25 mg 群で1名、2.5 mg 群で1名であった。

24.10 結論

CS-3150 の至適用量を検討する目的で、ARB 又は ACE 阻害薬を投与中の微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象に、CS-3150 0.625 mg、1.25 mg、2.5 mg、5 mg、及びプラセボを1日1回12週間投与した。

有効性の主要評価項目である UACR 値の低下率は、CS-3150 の投与量に依存して高く、CS-3150 1.25 mg 群、2.5 mg 群、及び5 mg 群でプラセボ群に比べて有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与終了時の UACR の寛解達成率は、いずれの CS-3150 群でもプラセボ群に比べて高く、CS-3150 2.5 mg 群及び5 mg 群でプラセボ群に比べて有意に高かった。

安全性では、CS-3150 の投与によって血清カリウム値が増加し、その増加量は投与量に依存して大きくなったが、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 以下の投与量ではプラセボ投与時と大きな差は認められなかった。血中カリウム増加以外に、CS-3150 の投与量に依存して発現率が上昇した有害事象は認められず、いずれかの CS-3150 群でプラセボ群に比べて著しく発現率が高かった有害事象も認められなかった。

第 III 相試験における適切な投与量は、1.25 mg 又は 2.5 mg と考えられた。